

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Filiz Özyılmaz

115 712

MİDE ADENOKARSİNOMLARINDA
NÖROENDOKRİN DİFERANSİYASYON

115 712

(Uzmanlık Tezi)

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

Dr. Fulya Öz Puyan

EDİRNE - 2002

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimindeki sonsuz destek ve katkılarından dolayı Sayın Hocam Prof. Dr. Kemal KUTLU'ya, tez çalışmamda derin bir özveri ile beni yönlendiren Sayın Hocam Prof. Dr. Filiz ÖZYILMAZ'a, immunohistokimyasal boyamalarda yardımcı olan Biyolog Muzaffer TUDAN'a, istatistiksel analizlerdeki katkılarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Galip EKUKLU'ya, Patoloji Anabilim Dalımızın öğretim üyeleri ve diğer tüm çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	36
BULGULAR.....	41
TARTIŞMA.....	70
SONUÇLAR.....	83
TÜRKÇE ÖZET.....	86
İNGİLİZCE ÖZET.....	88
KAYNAKLAR.....	90

- DNS : Diffüz nöroendokrin sistem
- EBV : Epstein-Barr virüsü
- EC : Enterokromaffin hücre
- ECL : Enterokromaffin benzeri hücre
- EHH : Endokrin hücre hiperplazisi
- GHH : G hücre hiperplazisi
- H. pilori : Helikobakter pilori
- HE : Hematoksilen Eozin
- ICD-O : Uluslararası Onkolojik Hastalıklar Sınıflaması
- JRSGC : Japon Mide Kanseri Araştırma Derneği
- KA : Klasik adenokarsinom (tez çalışma grubu)
- KAMEK : Klasik adenokarsinom minimal endokrin komponent (tez çalışma grubu)
- KAG : Kronik atrofik gastrit
- MEN-1 : Multipl Endokrin Neoplazi Tip 1
- NED : Nöroendokrin diferansiyasyon
- NET : Nöroendokrin tümör
- NSE : Nöronspesifik enolaz
- PCNA : Proliferative cell nuclear antigen
- SYN : Sinaptofizin
- WHO : Dünya Sağlık Örgütü
- ZES : Zollinger Ellison sendromu

GİRİŞ VE AMAÇ

Vücutta ekzokrin, endokrin ve nöroendokrin sistemlerin olduğu bilinmektedir. Nöroendokrin sistem yaygın hücresele kompleks yapı olup, bu sistemin hücreleri santral ve periferik sinir sistemi ile bir çok organda bulunmaktadır. Epitelyal ve nöral tip olmak üzere iki ana grubu oluşturan bu sistem hücrelerinin nöroblastom, feokromositom gibi özel isimli tümörleri ile karsinoid, nöroendokrin tümör (NET) olarak sözü edilen tümörleri de mevcuttur (1).

Karsinoid tümör hücrelerinin ışık mikroskopik olarak tanınmaları sergiledikleri spesifik morfolojik bulgular ile mümkündür. Bazı gastrointestinal sistem adenokarsinomları içinde yer alan NET hücrelerinin varlığı ise ışık mikroskopik olarak saptanamazken, immunohistokimyasal belirleyicilerle ya da özel gümüş boyama metotları ile gösterilebilmektedir (2-5).

Son yıllarda immunohistokimyasal belirleyicilerin çeşitliliğinin artması ve daha spesifik duruma getirilmeleri ile midenin klasik adenokarsinomlarında rastlanabilecek nöroendokrin hücreler üzerinde ayrıntılı incelemeler yapılmıştır. Bu çalışmalarda nöroendokrin hücreler ile adenokarsinomun tipi, prognozu ve nöroendokrin hücrenin embriyogenezi gibi parametrelere ağırlık verilmiştir (6-8).

Uzun yıllardan beri tanımlanan karsinoid tümörlerin, midenin epitelyal tümörleri arasında ayrı bir yeri bulunmaktadır. Çeşitli endokrin patolojilerin de eşlik edebileceği bu tümörlerin iyi prognozlu olduğu bilinmektedir. Gastrointestinal sistem adenokarsinomlarında çeşitli boyama yöntemleriyle saptanan nöroendokrin diferansiyasyonun (NED) tıpkı karsinoid tümörlerde olduğu gibi prognozu iyi yönde etkileyip etkilemeyeceği henüz tartışma konusudur. Bu nedenle literatürde tümör histolojik tipi, grade ve evre yönünden karşılaştırma

yapılan, nöroendokrin hücrelerin embriyogenezi üzerine yoğunlaşılana çok sayıda çalışma dikkati çekmektedir (2,5,7,9).

Yukarıda ifade ettiğimiz konunun henüz kesinlik kazanmamış olması, tartışmaya açık olması ve belirttiğimiz parametrelerin ilginçliği nedeniyle, Anabilim Dalımıza gönderilmiş bulunan 1994 – 2001 yıllarına ait tüm mide adenokarsinomlarını ve bölümümüze gönderilmiş olan tüm mide karsinoid tümörlerini çeşitli açılardan inceledik ve NED'i araştırdık.



GENEL BİLGİLER

NÖROENDOKRİN SİSTEM

Elli yılı aşkın zamandır yapılan çok sayıdaki çalışma sonucunda bazı endokrin hücreler ile nöronlar arasında benzerlikler olduğu görülmüştür. Özel bazı uyarılar sonucu endokrin hücreler ve nöronal hücreler, başka hücrelerdeki spesifik reseptörlerle reaksiyona giren kimyasal maddeler salgılayarak fonksiyonlarını yerine getirirler. Vücutta dağılmış halde bulunan endokrin hücreler, hem nöron hem de klasik endokrin sistem hücrelerine benzediklerinden “Nöroendokrin hücre” olarak isimlendirilirler (10).

Vücuttaki tüm endokrin hücreleri içeren organizasyonun üç bölümden oluştuğu kabul edilmektedir: Bunlar (11):

- a. Hipofiz, tiroid, paratiroid, sürrenal ve pineal bezden oluşan solid endokrin sistem
- b. Böbrek, pankreas ve gonadlardaki gibi endokrin ve ekzokrin komponentleri içeren bölüm
- c. Endokrin fonksiyona sahip fakat bir çok sistemde dağılmış olarak bulunan diffüz nöroendokrin sistem (Diffuse / Dispersed neuroendocrine system- DNS) dir.

Santral ve periferik sinir sistemi ile bir çok endokrin organda yer alan diffüz nöroendokrin sistem hücrelerinin salgıladıkları maddeler (Tablo I) biyolojik olarak aktif aminler, peptidler ve diğer kimyasal maddelerden oluşurlar (1). Bunlar, nörotransmitter, gerçek hormon ya da parakrin regülatörler olarak etki gösterirler (12).

Tablo I. Nöroendokrin sistemin hücreleri, neoplazmları ve sekresyon ürünleri: (1)

Hücre	Neoplazm	Hormon/aminler
Adrenal medulla	Feokromositom, nöroblastom, ganglionörom	Enkefalinler, katekolaminler, VIP, SRIF
Safra yolları ve karaciğer	Adenom ve karsinomlar	Serotonin, katekolamin ve bir çok peptid
Bronkopulmoner sistem	Nöroendokrin tümörler (karsinoidleri de içeren)	GRP, ACTH, endorfin, kalsitonin, katekolamin ve serotonin
Gastrointestinal sistem	Benign ve malign tümörler (karsinoidleri de içeren)	Gastrin, SRIF, GRP, VIP, sekretin, enteroglukagon, PP, serotonin, katekolamin, kolesistokinin, insülin, glukagon
Hipofiz	Adenom ve karsinomlar	ACTH, GH, FSH, LH, PRL, TSH, β -endorfin, kalsitonin, katekolamin, MSH
Melanositler	Melanom	Birçok peptid ve aminler
Derinin Merkel hücreleri	Nöroendokrin (Merkel hücreli) veya trabeküler karsinom	Kalsitonin, katekolamin, PP ve VIP
Pankreasın adacık hücreleri	Benign ve malign tümörler	İnsülin, PP, glukagon, SRIF, VIP, gastrin, katekolaminler ve serotonin
Paraganglion	Paraganglioma	Enkefalin, katekolamin ve VIP
Paratirod	Adenom ve karsinomlar	Paratirod hormon katekolaminleri
Tiroid C hücresi	Medüller tiroid karsinomu	Kalsitonin, somatostatin, ACTH, CGRP ve katekolamin
Diğer nöroendokrin hücreler: meme, serviks, böbrek, larinks, over, paranasal sinüs, prostat, testis ve diğer organlar	Benign, malign tümörler ve mikst tümörler	Birçok peptid, serotonin ve katekolamin

VIP; vazoaktif intestinal polipeptid, PP; pankreatik polipeptid, GRP; gastrin salgılatan peptid, SRIF; somatostatin, MSH; melanosit stimüle eden hormon, CGRP; kalsitonin gene bağımlı peptid, PRL; prolaktin, GH; büyüme hormonu, FSH; folikül stimüle eden hormon, LH; luteinize hormon, ACTH; adrenokortikotropin, TSH; tiroid stimüle eden hormon.

Fonksiyonel olarak heterojen özellik gösteren bu sistem hücreleri, aromatik aminleri ya da bunların ön maddelerini alarak, onları dekarboksile etmeleri açısından ortak özellik göstermeleri nedeniyle APUD (Amine precursor uptake and decarboxylation) hücreler olarak da isimlendirilmişlerdir (12).

GASTROİNTESTİNAL SİSTEMDEKİ NÖROENDOKRİN HÜCRELER, ÖZELLİKLERİ VE EMBRİYOLOJİSİ

İlk olarak 1870 yılında Heidenhain tarafından tanımlanan, daha sonra Kultschitzky hücreleri olarak bilinen sindirim sisteminin nöroendokrin hücreleri, sürrenal medullasının kromaffin hücrelerine benzerlikleri nedeniyle ve kromyum tuzlarını indirgemelerinden dolayı enterokromaffin (EC) hücreler olarak adlandırılmışlardır. Bu hücrelerin intrasitoplazmik granüllerinde gümüş tuzlarını indirgeme özelliği saptanmasıyla (1914 – Masson) “arjentaflin hücre” terimi kullanılmıştır. 1932 yılında Hamperl ikinci bir grup olan “arjirofil hücreleri” bulmuştur. Feyrter (1938) gastrointestinal sistem mukozasındaki endokrin ve parakrin fonksiyonlara sahip hücreler için “Helle Zellen” sistemini kullanırken, yaklaşık 20 yıl kadar sonra Pearse bu sisteme dayanarak APUD hücre konseptini geliştirmiştir. Araştırmalar sonrasında, pankreas ve gastrointestinal sistemdeki bu hücrelerin salgıladıkları hormonal peptidler ve benzerlerinin aynı zamanda santral sinir sisteminde de bulunduğu görülmüştür. Bu bulgularla, günümüzde bu hücreler hem endokrin, hem de nöronal eleman içermelerinden dolayı daha çok “nöroendokrin hücre” olarak isimlendirilirler (13).

Sindirim sistemindeki endokrin hücrelerin embriyogenezi konusunda uzun yıllardan beri çalışmalar sürdürülmektedir. İlk olarak Feyrter bu hücrelerin endoderm kökenli olduğunu savunurken, 1969’da Pearse ve arkadaşları APUD sistem hücrelerinin nöral krest kaynaklı olduklarını belirtmişlerdir. Ancak, daha sonraları yapılan bir çok deneysel çalışma gastrointestinal sistemin APUD hücrelerinin epitelyal hücre prekürsörleri ile aynı hücreden çıktıklarını göstermiştir (14). Bu çalışmalardan bir tanesi civciv embriyosuna uygulanmıştır. Civciv embriyosunda enterik ganglion hücrelerinin nöral krest kökenli olduğu kabul edilmektedir. Yapılan çalışmada, enterik ganglion göçünden önce civciv barsağında enterokromaffin hücrelerin varlığı bu teoriyi destekler niteliktedir (15).

Işık mikroskopik olarak diğer hücreler ile karışık halde olduklarında zorlukla seçilen nöroendokrin hücreler, ancak küme veya ada oluşturdukları zaman rahatlıkla tanımlanabilmektedirler. Yuvarlak, uniform nukleusa sahip, geniş ve granüllü, berrak sitoplazmalı sınırları belirsiz hücrelerdir. Bu hücreler artarak kitle oluşturduklarında, karakteristik görünümleri olan solid adalar ve kordonlar oluşturur, trabeküler yapılar yapar, bazen de tubül, gland, rozet formasyonu gösterirler.

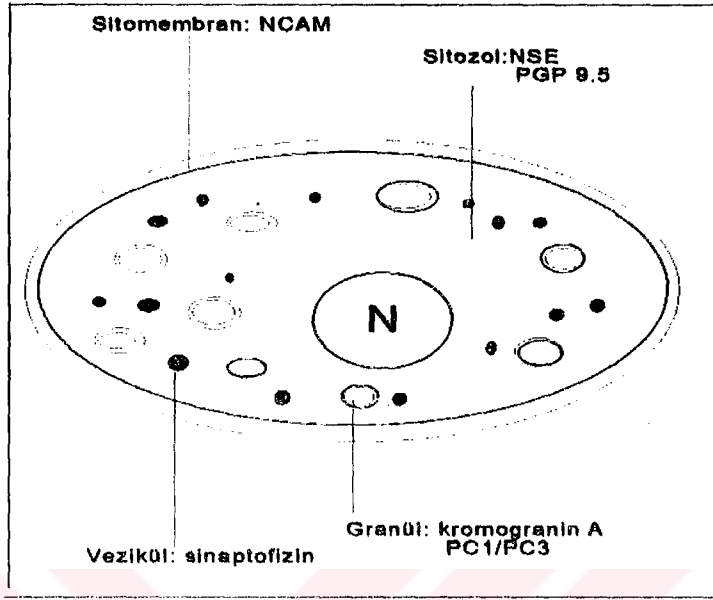
Ultrastrüktürel düzeyde, nöroendokrin hücrelerde çok sayıda 50-400nm arasında değişen büyüklüklerde santral veya ekzantrik kora sahip sitoplazmik sekretuar granül “dense core granül” görülür. Bu hücreler aynı zamanda nöronların sinaptik veziküllerine cevap veren, küçük berrak 40-80nm çaplarında sekretuar granüller içerirler (13).

Tanınması güç olan nöroendokrin hücreler için geliştirilmiş değişik histokimyasal yöntemler bulunmaktadır. Bu yöntemler gümüş tuzlarını indirgeme esasına dayanmaktadır. Masson-Fontana boyama yöntemiyle enterokromaffin (EC) hücrelerdeki serotonin, gümüşe olan afinitesi (arjentaaffinitesi) ile reaksiyon verir. Arjentaaffin hücrelerden bir süre sonra bulunmuş olan arjirofilik hücreler ise direkt olarak gümüş tuzlarını indirgeyemezler. Ortama ekzojen bir indirgeyici madde konulduğunda gümüş tuzlarını indirgeyebilen bu hücreler için Grimelius ve Sevier Munger boyama yöntemleri geliştirilmiştir. Ayrıca ürettikleri peptid hormonlardan elde edilen belirleyicilerle uygulanan floresan histokimya yönteminde, nöroendokrin hücreler frozen kesitlerde kuvvetli floresan reaksiyon vermektedirler (16).

Günümüzde histokimyasal yöntemlere göre spesifitesi daha belirgin olan immunohistokimyasal metotlarla nöroendokrin belirleyiciler kullanılmaktadırlar. Kromogranin/sekretogranin(Cg/Sg), sinaptofizin (SYN), nöronspesifik enolaza (NSE) karşı geliştirilmiş antikolar ile kuvvetli reaksiyonlar görülür. Bu hücrelerin immunreaktivitesi sahip oldukları granüllerin sayısına ve içeriklerine bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Özellikle Cg/Sg ailesinde bu değişkenlik adrenal medulladan elde edilen 6 farklı asidik tip protein ile tanımlanır: Bunlar kromogranin A (CGA), kromogranin B (CGB, sekretogranin I), sekretogranin II (kromogranin C), sekretogranin III, sekretogranin IV ve sekretogranindir. CGA en çok kullanılan nöroendokrin belirleyicidir ve nöroendokrin hücrelerdeki “dense core granülleri” seçer. SYN nöronların presinaptik veziküllerini seçen bir transmembran glikoproteindir. Uzun süre formalin fiksasyonuna bağlı olarak negatif sonuç verebilir. NSE, nöron ve nöroendokrin hücrelerde lokalize olan sitozolik eriyebilir bir proteindir. Ancak NSE nöronal ve nöroendokrin hücre olmayan düz kas, myoepitelyal hücrelerde ve lenfositlerde de reaksiyon gösterebilir.

Yukarıda sayılan ve günümüzde en sık kullanılan nöroendokrin belirleyiciler arasında, literatürde araştırma amaçlı kullanılan bir takım yeni belirleyicilerden de söz edilmektedir. Bunlar propeptidleri aktif peptid haline çeviren prokonvertazlar (PC1/PC3 ve PC2), Leu-7 (HNK-1) antikoru, Bombesin/Gastrin salgılatan peptid (GRP), hücreler arası adhezyonda rol oynayan nöral hücre adhezyon molekülü (NCAM) ile Protein gene ürünü 9.5 (PGP 9.5)'tur. Özellikle Leu 7 antikoru nöroendokrin neoplazmlarda pozitif reaksiyon vermesi yanısıra T hücreli lösemilerde, akciğerin küçük hücreli karsinomu, feokromositomada da immunreaktivite gösterebilmektedir (13,16).

Pannöroendokrin belirleyiciler ve etki oluşturdıkları yerler aşağıdaki şekilde gösterilmektedir (Şekil 1) (16).



Şekil 1: Pannöroendokrin belirleyicilerin hücre içi lokalizasyonları

Histokimyasal teknikler önceleri yaygın olarak kullanılmışlarsa da kullanılan kimyasal maddelerin Lipofussin, glikojen ve α -Laktalbumin gibi diğer bazı maddelerle reaksiyon verebilmeleri nedeniyle spesifiteleri tartışmalıdır. Spesifitesi daha yüksek olan immunohistokimyasal yöntemlerin rutine girmesi ile konvansiyonel yöntemlerden uzaklaşmıştır (10).

Elektron mikroskopik incelemelerle nöroendokrin hücrelerin ince yapısal özelliklerini tespit etmek mümkündür. Gastrointestinal sistemde tanımlanmış çok çeşitli endokrin hücre bulunmaktadır. Bu hücrelerdeki granüller çap, dansite, miktar ve dağılım açısından çeşitlilik göstermektedir. Normal nöroendokrin hücrelerdeki sekretuar hücrelerin granüllerinin morfolojik özellikleri spesifik tip hücreleri ayırt etmekte kullanılabilir. Ancak bu özellikler nöroendokrin neoplazmlarda pek gözlenmez. Ayrıca külfetli ve zahmetli bir yöntem olan elektron mikroskopik incelemeler, daha çok araştırma amaçlı nöroendokrin hücrelerin kaynağını belirlemede kullanılmaktadırlar (1,16,17).

MİDENİN HİSTOLOJİK YAPISI

Temel özellikler:

Mide proksimalden distale doğru toplam beş bölümden oluşmaktadır.

- 1) Kardias : Gastroösefagial bileşkenin hemen altında yer alan dar bir gölgeyi kapsamaktadır.
- 2) Fundus: Kardiannın sol tarafında lokalize kubbe şeklindeki mide kısmından oluşmaktadır.
- 3) Korpus: Tüm midenin 2/3'ünü oluşturur. Fundustan başlayarak organın sağ tarafa doğru döndüğü alana kadar devam eder.
- 4) Antrum: İnsisuradan başlayan midenin distal 1/3'lük kısmından oluşmakta ve korpustan pilorik sfinktere kadar devam etmektedir.
- 5) Pilorik sfinkter: Midenin en distal ucu olup kalın musküler bir tabaka ile sarılıdır.

Mide duvarı mukoza, submukoza, musküler tabaka ve serozadan oluşur. Çölyak, splenik ve hepatic arterlerin dalları midenin arteriyel beslenmesinden sorumludur. Venöz sistemi oluşturan gastrik ven ise, ya direkt portal sisteme açılır ya da indirekt olarak splenik ve superior mezenterik ven aracılığı ile direne olur. Vagal sinirler midenin parasempatik uyarımından sorumlu iken, çölyak plexus sempatik innervasyonu sağlar.

Gastrik mukozanın histolojik görünümü, anatomik lokalizasyonuna göre değişiklik göstermektedir. Yüzey epiteli mukus sekrete eden kolumnar epitel olup çok sayıda foveola veya piti döşemektedir. Pitler, dallanmış milyonlarca tübüler şekilli glandların ağzlarını oluşturmaktadır. Mide mukozasında; kardias bezleri, korpus ve fundusta yerleşimli oksintik (parietal) bezler ve pilor bezleri bulunmaktadır. Gastrik bezler; zimojen (esas) hücreler, parietal (oksintik) hücreler, müköz boyun hücreleri ve endokrin hücreler olmak üzere 4 tip hücre içermektedirler.

- Zimojen hücreler: Pepsinojen içeren zimojen granüller ile dolu, piramidal şekilli, bazofilik sitoplazmalı hücreler olup glandların alt yarısında yerleşimlidirler.
- Parietal hücreler: Oval, piramidal şekilli, eozinofilik hücreler olup hidroklorik asit salgılayan ve bezlerin üst yarısında yerleşimli hücrelerdir. Ayrıca bu hücreler B12 vitamininin intestinal absorpsiyonu için gerekli intrinsek faktörün kaynağını da oluşturmaktadırlar.
- Müköz boyun hücreleri: Parietal hücreler arasına serpilmiş, mukus granülleri içeren, ribozomlardan zengin bazofilik hücrelerdir.

- Endokrin hücreler: Zimojen hücreler ve bazal membran arasına dağılmış, küçük, yuvarlak, piramidal şekilli, gümüş tuzları ile boyanan granüllere sahip hücrelerdir. Bu hücreler gümüş ve kromiyum tuzlarını indirgeyen enterokromaffin (EC) hücrelerdir. Daha çok pilor glandları arasına dağılmış olan bu hücreler serotonin, gastrin, somatostatin gibi biyolojik aminleri sentezlerler (18).

Midede 7 tip endokrin hücrenin varlığından söz edilmektedir. Bunlardan bazılarının görevleri ve ürettikleri maddeler hakkında henüz kesin bir bilgi elde edilememiştir. Ürettikleri maddelere göre en çok rastlanan hücreler aşağıda belirtilmiştir:

G hücreler : Gastrin üretirler. Antral glandların orta 1/3 kısmında ve daha az sayıda duodenum kriptlerinde, Brunner bezlerinde yerleşimli olan, berrak sitoplazmalı, bazal lokalizasyonlu yuvarlak nukleusa sahip, armut şekilli hücrelerdir. Üç değişik formda bulunan gastrin polipeptidi (G-34,G-17,G-14) şu fonksiyonlara sahiptir:

- 1) Gastrik asit artışı ve mide mukozasına trofik stimülasyon ile oksintik mukozada (korpus mukozası), enterokromaffin benzeri (ECL) hücreler üzerine etki ederler.
- 2) Pepsin sekresyonunu uyarırlar.
- 3) ECL hücreleri tarafından histamin salınımını sağlarlar.

D hücreler : Somatostatin üretirler Sıklıkla antral glandlarda, daha az oranda ise oksintik glandlarda ve ince barsakta bulunurlar. Kolinerjik aktiviteye cevap olarak gastrik asit ve pepsini inhıbe eder, gastrin inhibisyonu ile sekretin ve kolesistokinin etkilerini artırırılar.

EC hücreleri : Serotonin üretirler. Daha çok ince ve kalın barsak mukozasında bulunmakla birlikte, antrumdan rektuma kadar her bölgede olabilirler. Pleomorfik sekretuar granül içerirler.

ECL hücreleri : Histamin üretirler. Daha çok oksintik mukoza glandlarında bulunan ECL hücreleri, asit sekresyonunun majör mediatörü olan histamin sekresyonundan sorumludurlar (18).

MİDE KARSİNOMLARI:

Epidemiyoloji:

Midenin epitelyal tümörleri adenomlar, adenokarsinomlar ve karsinoid tümörlerinden oluşmaktadır.

Adenokarsinomlar, midenin en sık görülen malign neoplazmlarıdır. 1990'lı yıllarda dünyada mide karsinomu en sık görülen ikinci kanserdi. Başta Japonya olmak üzere, Orta ve Güney Amerika ile Kuzey ve Doğu Avrupa'nın bazı kısımları mide karsinomunun sık

görüldüğü bölgelerdir (19). Yüksek riskli bölgelerde intestinal tip adenokarsinomlar daha sık izlenirken, diffüz tip mide karsinomları rölatif olarak düşük riskli bölgelerde görülmektedir (20). Amerika Birleşik Devletleri'nde çok eski yıllarda 30/100000 oranında görülen mide karsinomları, bugün çok azalmıştır (6/100000). Ancak, tanı konulduğunda mide karsinomlarının %90'nının ileri evrede olduğu görülmektedir (21). İnsidanslarının azalmasına karşın, mide karsinomları tüm dünyada malign hastalıklara bağlı ölümlerin başlıca sebeplerinden biridir. Amerika'da kansere bağlı ölüm oranlarının %3'ünü oluşturmaktadır (18,22).

Gastrik karsinomlar, 30 yaş altında son derece nadir iken, bu yaş grubundan itibaren insidansı hızla artmaktadır. Erkek/kadın oranı gençlerde 1 iken, 60 yaş ve üzerinde bu oran 2 ve üstüne çıkmaktadır (19). İntestinal tipin yaşla artış hızı, diffüz tipe göre daha fazladır. Kadınlara göre erkeklerde daha sık görülür. Diffüz tip karsinom ise daha çok gençlerde ve özellikle kadınlarda görülür. Bugün gastrik karsinomların %30'unu oluşturan diffüz tip karsinomlar, son 20 yıla göre belirgin bir artış göstermiştir (21-24).

Batı ülkelerinde, mide tümör lokalizasyonlarının dağılımlarında farklılıklar izlenmektedir. Bu bölgelerde distal tümörler azalırken, kardiyak tümörler artış göstermektedir. Bu da, kardiyak ve kardiyak dışı mide karsinomlarının dağılım farklılığının etyolojik faktörlere bağlı değişebileceğinin göstergesidir (25).

Türkiye'de, Sağlık Bakanlığı tarafından yürütülen Kanser Kayıt Merkezi'nin verilerine göre; 1994 yılında erkek ve kadınlarda görülen en sık on kanser türü arasında gastrik karsinomlar üçüncü sırayı almaktadırlar (erkekler için 2.6/100000, kadınlar için 1.6/100000) (26).

Etyoloji:

Çeşitli popülasyonlarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, diyetin mide kanser etyolojisinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Bu konuda yapılan ilginç bir çalışma ırksal özelliğin yanısıra çevre etkisinin de kanser gelişimindeki rolünü ortaya koymaktadır. Japonya gibi yüksek riskli bölgelerden Amerika gibi düşük riskli bölgelere taşınan kişilerin birinci jenerasyon aile üyelerinde kanser riski oranının Japonya'da yaşayan yerlilere göre azaldığı, Amerika'da yaşayan yerlilere göre henüz yüksek olduğu ortaya konmuştur. Ancak bu toplumun ikinci ve üçüncü jenerasyonlarında kanser riski oranının belirgin olarak azaldığı, yine de Amerika yerlileri ile aynı düzeye inmediği görülmüştür (27). Bu da mide kanserinde genetik etki ve çevresel faktörün önemini göstermektedir.

Taze sebze ve meyvelerin yeterli alımı antioksidan etkileri ile riski azaltmaktadır (28). Askorbik asit, β -karoten, folik asit, α -tokoferol antioksidan maddelerdir. Japonya'da olduğu gibi korunmuş, tütülenmiş veya tuzla muamele edilmiş yiyeceklerden zengin beslenmenin, aktif karsinojenlere çevrilen nitrit ve nitratlara kaynak olmaları nedeniyle mide kanser riskini yüksek oranda arttırdığı kabul edilmektedir (29,30). Alkol ve sigara kullanımının ilişkisi uzun zamandan beri araştırılmakla beraber, sonuçlar tutarsız bulunmuştur.

Helikobakter pilori (H. pilori) enfeksiyonu adenokarsinom gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Düşük sosyoekonomik düzeyli ülkelerde H. pilori enfeksiyonu sıklığının yanı sıra kanser gelişim riski de yüksektir. Kanser riski yüksek olan bölgelerde enfeksiyon erken çocukluk döneminde başlarken, düşük kanser sıklığı olan ülkelerde geç dönemde görülür (30). H. pilori enfeksiyonu sonucu oluşan tümörün kronik gastrit, multifokal atrofi, intestinal metaplazi ve intraepitelyal neoplazi basamaklarını takiben geliştiği öne sürülmektedir (31). Normal gastrik mukozaya afinitesi olan H. pilori öncelikle antrumda etki gösterir. Ancak son yıllardaki çalışmalarda, tüm mide mukozasında etkili olduğu gösterilmiştir. Yüzeysel gastrit ile başlayan kronik atrofik gastrite (KAG) dönüşen patogenetik süreç intestinal metaplazi ve displazi ile devam eder. Son olarak da intestinal tip karsinom ortaya çıkar (30).

Özellikle Correa tarafından önem kazandırılan multifokal atrofik gastrit (MAG) (Tip B, Tip AB, Pangastrit) ağır nötrofil infiltrasyonu ve yüzey epitelinde hasar oluşturur. Epitelde metaplazi ve displazik değişiklikler sonrasında karsinom gelişir. Ayrıca gastrit ve atrofi, gastrik pH'yı yükselterek florayı değiştirmekte ve anaerobik bakterilerin üremesini sağlamaktadır. Bu bakteriler de besinsel nitratı nitrite çevirerek karsinogenezi başlatmaktadırlar (29).

Çoğu gastrik karsinom sporadik olarak gelişse de, genetik faktörlerin az da olsa (%8-10) etkili olduğunu belirten ailevi vakalar literatürde bildirilmiştir. Hücre adhezyon molekülü E cadherin'in kodlanmasındaki kromozomal mutasyonlar (CDH1) gastrik karsinomlar için otozomal bir zemin hazırlar. Ortaya çıkan herediter diffüz gastrik karsinom (HDGC), sıklıkla diffüz veya taşlı yüzük hücre içeren az diferansiye infiltratif adenokarsinomlardan oluşur. Lynch sendromunda (hereditary nonpolyposis colorectal cancer, HNPCC) ve familial adenomatöz polipoziste (FAP) de mide karsinomları siktir. Lynch sendromunda daha çok intestinal tip karsinomlar görülmesine karşın, H. pilori enfeksiyonu ile ilişki görülmemektedir. A kan grubu taşıyan kişilerde mide kanseri riskinin artmış olması da bu teoriyi destekler niteliktedir (20-21).

Genç hastalarda, başka bir nedene yönelik tedavi için uygulanan radyasyon tedavisi ile kemoterapinin ve safra reflüsünün de karsinojenizde rol oynadığı bilinmektedir. Özellikle Billroth II ameliyatından sonra yıllar içerisinde gelişen safra reflü artışı karsinom gelişimine zemin hazırlayabilmektedir (21).

Bazı mide karsinomlarında ise %6-16 arasında değişen Epstein-Barr virüs (EBV) varlığı ile ilişki gösterilmiştir. Nazofarinksin indiferansiye karsinomu ile birlikteliği sık görülen EBV enfeksiyonu, midenin en çok lenfoepitelyoma benzeri karsinomlarında izlenir (32,33).

Tümör Belirleyicileri:

Mide karsinomlarında araştırma amaçlı çok sayıda değişik kategorilerde tümör belirleyicileri kullanılmaktadır. Bugüne kadar bu belirleyicilerden hiçbirinin mide karsinomlarında tanı, tarama, evreleme ve prognoz açısından önemi kesin olarak kanıtlanamamıştır. Literatürde tümör ilişkili antijenlerden CA19-9, CA125, "tumor associated glycoprotein" ile K-ras, c-erbB-2, c-myc onkogenleri, proliferasyon belirleyicilerinden "proliferative cell nuclear antigen" (PCNA) ile çok sayıda çalışma bulunmaktadır.

Mide karsinomunun etyolojisinde rol oynayan genetik bozuklukların belirlenmesi, yine immunohistokimyasal yöntemler yardımıyla mümkün olmaktadır. Bu sayede K-ras mutasyonları, c-erbB-2, c-met ve K-sam amplifikasyonları, bcl-2 heterozigosite kaybı, p53 ve APC gen mutasyonları gösterilebilmektedir (21).

Lokalizasyon:

Mide karsinomu en sık antrum ve küçük kurvatur, daha az olarak da korpusta görülür. Son yıllarda özellikle Barrett özefagus zemininde gelişen özefagus adenokarsinomlarına benzer şekilde, kardial yerleşimli proksimal mide karsinomlarının sıklığı da artmaktadır (19).

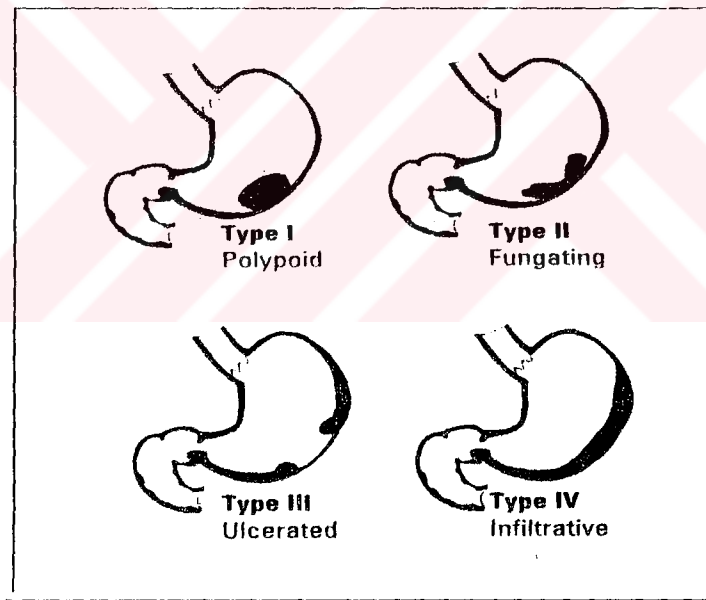
Makroskopik özellikler:

Gastrik karsinomlarda tedavi ve prognoz açısından en önemli konu erken ve ileri evre gastrik karsinom sınıflamasıdır.

Erken mide karsinomu: Mukoza ve submukozada lokalizedir. Bu tümörler 0.3 mm (minute gastrik kanser) ile 5 cm (yüzeysel yayılan kanser) arasında değişen boyutlarda olabilirler (21). Erken mide karsinomlarında kullanılan makroskopik terimler endoskopide kullanılan kriterlere benzemektedirler.

- Tip I (kabarık, protruded): Tümör lümene doğru büyür ve polipoid, nodüler veya villöz bir görünüm alır.
- Tip II : Belirsiz bir mukozal yüzey ile karakterizedir.
 - Tip IIa (yüzeyden hafif kabarık, elevated)
 - Tip IIb (yüzeyle aynı seviyede, flat)
 - Tip IIc (yüzeyden hafif çökük, depressed) olmak üzere üç ayrı formu vardır.
- Tip III (derin ülser, ekskaveted): Derin ülserli olan tiptir.

İlerlemiş gastrik kanserler: Polipoid, fungatif, ülseröz veya infiltratif olabilirler (Borrmann klasifikasyonu) (20) (Şekil 2). İnfiltratif tip aynı zamanda linitis plastica olarak da adlandırılmaktadır. Bu makroskopik tiplerin değişik kombinasyonları da mümkündür (ülseroinfiltratif, ülserovegetan v.b.).



Şekil 2: Borrmann klasifikasyonu

Ülserleşmiş tümörler daha çok antrum ve küçük kurvaturda sık gözlenmekte iken (bu noktada peptik ülserden ayırımı önem kazanmaktadır), polipoid ve fungatif karsinomlar sıklıkla korpusta ve büyük kurvaturda görülürler. İnfiltratif tip ise, düzensiz sınırlı, yüzeyel ülserli plak şeklinde olup mide duvar kalınlaşması ile karakterizedir (19).

Mikroskopik özellikler ve sınıflama:

Pek çok organ tümörlerinde olduğu gibi mide tümörlerinin de sınıflandırılması yıllar içerisinde yeterli görülmemiş, değişik araştırmacılar ve çalışma grupları tarafından bir çok sınıflama yapılmıştır. Mide adenokarsinomlarında yaygın olarak kullanılan sınıflama histolojik tip ve diferansiyasyonu öne çıkaran Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) klasifikasyonudur (34). Histolojik özelliklere dayanan Lauren sınıflaması (35) ile tümör yayılım paternine önem veren Ming sınıflamaları (36) ise epidemiyolojik ve prognostik açıdan önem taşırlar.

Bu sınıflamaların içerikleri ve prensipleri aşağıda belirtilmektedir:

WHO SINIFLAMASI (1990) (34) :

- 1) Adenokarsinom: a) Papiller tip
b) Tübüler tip
c) Müsinöz tip
d) Taşlı yüzük hücreli tip
- 2) Adenoskuamöz ve skuamöz tip
- 3) İndiferansiye tip
- 4) Sınıflandırılmayanlar

Bu sınıflamada karsinomların morfolojik ayrıntıları ve birbirinden farklı histolojik özelliklerine göre tiplendirme yapılmıştır.

- **Papiller adenokarsinom;** pleomorfik silindirik epitel hücrelerinin döşediği, fibrovasküler stromaya sahip papiller yapılardan ibaret düzensiz halkalardan oluşur. Bazen de tübüler diferansiyasyon (papillotübüler) gösterebilir. Nadiren mikropapiller yapı görülebilir.

- **Tübüler adenokarsinom;** pleomorfik silindirik epitelin yaptığı düzensiz şekilli tubul yapıları ile karakterizedir. Tubullerin bazılarında düzensiz dallanmalar ve bunlar arasında anastomozlar görülebilir. Sitolojik atipi hafiften ileri dereceye kadar değişebilir. Bu tipin az diferansiye formu, bazen solid karsinom olarak adlandırılabilir. Stroması lenfoid hücrelerden zengin ise medüller karsinom veya lenfoid stromalı karsinom terimi de kullanılmaktadır.

- **Müsinöz adenokarsinom;** lümeninde müsin bulunan düzensiz glandüler yapılarla kendini tanıtır. Bu tanı için, müsin içeren pleomorfik glandüler yapılar, tümör alanının yarısından fazlasını oluşturmmalıdır. Bu tip tümörler iki değişik büyüme paterni sergilerler. Birincisi müsinöz kolumnar epitelyal hücreler ile döşeli glandlardan oluşur. Gland lümeninde ve intrasitoplazmik olarak müsin içerir. Diğerisi ise müsin gölleri içinde yüzen

düzensiz epitelyal hücre küme ve dizilerinden oluşur. Mide karsinomlarında arada görülebilen tek tük dağılmış taşlı yüzük hücreler histolojik tipi değiştirmez.

• Taşlı yüzük hücreli adenokarsinom; sitoplazmalarında mukus vakuolleri olan, bu nedenle çekirdekleri kenara itilmiş, izole hücreler ya da bu hücrelerin yaptığı kümelerle karakterizedir. Ancak tümörün %50'den fazlası bu özelliği gösterdiğinde taşlı yüzük hücreli karsinomdan söz edilir. Tümör hücreleri 5 değişik morfolojide olabilir.

- 1) Klasik taşlı yüzük hücreler, Alcian mavisi ile pH 2.5 te boyanan asit müsin içerirler.
- 2) Histiosite benzeyen santral nukleus içeren, az veya hiç mitotik aktivite göstermeyen hücreler
- 3) Belirgin nötral müsin içeren, sitoplazmik granüllü, küçük eosinofilik hücreler
- 4) Az yada hiç müsin içermeyen küçük epitelyal hücreler
- 5) Az yada hiç müsin içermeyen anaplastik hücreler

LAUREN SINIFLAMASI (1965) (35):

1965 yılında Lauren histoloji ve etyolojileri farklı olan iki mide karsinomu tipi tanımlamıştır.

İntestinal tip karsinom: Erkek/kadın oranı 2:1dir. İleri yaşta sıklıkla görülür. Tümörün mikroskopik özelliği WHO sınıflamasındaki glandüler yapılara benzemektedir. Tümör dokusunda papiller gelişmeler, tubul görünümü ya da fokal olarak solid yapılar görülebilir. Müsin, sadece glandüler yapıların lümeninde bulunur. Tümöral halkaları döşeyen epitel, barsak epiteli görünümünde olup silendirik şekillidir. İyi diferansiye olanlarda epitelin lümen tarafında fırçamsı kenar ve Goblet hücreleri de görülebilir. Bu tip tümörler genellikle komşu dokuları iterek büyürler ve çevre dokudan belirgin bir sınırla ayrılırlar. Stroma ve çevrelerinde hücreden zengin iltihabi infiltrasyon vardır. Çevredeki mide mukozasında kronik gastrit, H. pilori infeksiyonu, intestinal metaplazi ve displazi saptanır.

Diffüz tip karsinom: Erkek/kadın oranı eşittir ve daha genç yaş grubunda görülür Mide duvarının tüm katlarını tutan infiltrasyon şeklindedir. Tümör hücreleri genellikle bağlantısız epitelyal elemanlardan oluşur. Çoğu taşlı yüzük hücresi şeklindedir. İntra ve ekstrasellüler müsin salgırlar. Bazı tümör hücreleri ise hiperkromatik nüveli ve eozinofilik dar sitoplazmalı, küçük çaplı hücrelerdir. Çevre mukozada intestinal metaplaziye pek rastlanılmaz (19).

İntestinal tip mide karsinomlarının epidemiyolojisinde bazı çevresel faktörlerin tümör oluşumuna katkıda buldukları kabul edilirken, diffüz tip karsinomların gelişiminde bu faktörlerin rolü olduğu gösterilememiştir.

İntestinal ve diffüz tip mide karsinomuna uymayan, her iki tipin de özelliğini bir arada gösteren mikst formlarına rastlanabilir. Bazı yayınlarda bu tip karışık morfolojiye sahip tümörler mikst karsinom olarak tanımlanmışlardır. Ayrıca farklılaşması yetersiz olan bu nedenle yukarıdaki tiplere sokulamayan karsinomlar için sınıflandırılmayan (indeterminate) terimi kullanılmaktadır (20).

İntestinal tip karsinomlar daha çok kan yoluyla yayılırken, diffüz tiptekiler periton yoluyla (implantasyon) yayılma gösterirler (19).

MİNG SINIFLAMASI (1977) (36):

Büyüme paternine dayalı sınıflama olup, ekspansif ve infiltratif tip olmak üzere iki grup içerir.

Ekspansif tip karsinomlar; komşu dokuları iterek büyüyen tümörlerdir, sınırları belirlidir. Bu gruptaki tümörler iyi diferansiye, silendirik, pleomorfik epitelle döşeli bez yapılarından oluşur. Minimal düzeyde indiferansiye karsinom odakları içerirler. Tümöral glandlarda intrasellüler büyük mukus vakuolü ve gland boşluklarında mukus gözlenir.

İnfiltratif tip karsinomlar; genellikle taşlı yüzük hücrelerinden oluşmakta ve mide duvar katlarını tek tek infiltre ederek diffüz yayılım göstermektedirler. Bazen de tümöral hücreler oldukça belirgin boyut ve şekil farklılığı gösterebilir.

Makroskopik özellikler bu sınıflandırmanın iki grubu ile sıkı ilişki gösterir. Lokalize olanlar (polipoid, fungatif ve ülseröz makroskopik özelliğe sahip olanlar) ekspansif tip tümörleri oluştururken, diffüz yayılım gösterenler infiltratif grupta yer alırlar. Ekspansif olanların %50'sinde komşu mukozada kronik gastrit, intestinal metaplazi ve displazi vardır. İnfiltratif tipte bu özellikler yoktur ya da çok azdır (36).

Lauren sınıflandırmasının intestinal tipi ile Ming sınıflandırmasının ekspansif tipi, Lauren'in diffüz tipi ile Ming'in infiltratif tipi her ne kadar farklı kriterler göz önüne alınarak tanımlanmışsa da, aslında temel morfolojik özellikleri açısından benzerlik gösterirler.

JAPON MİDE KANSERİ ARAŞTIRMA DERNEĞİ SINIFLAMASI (37) :

İlk olarak 1963 yılında Japon Mide Kanseri Araştırma Derneği (JRSGC), gastrik kanserler için genel kurallar adı altında bir sınıflama yapmıştır. Bu dernek, 1995 yılında ilk ingilizce Japon mide kanseri sınıflamasını yayınlamıştır. 1998'de bu sınıflama ikinci kez modifiye edilerek mide karsinomlarında hakim olan tümör paternine dayanan histolojik sınıflama yapılmıştır.

- 1) Papiller adenokarsinom
- 2) Tübüler adenokarsinom
 - İyi diferansiye tip
 - Orta diferansiye tip
- 3) Az diferansiye adenokarsinom
 - Solid tip
 - Solid olmayan tip
- 4) Taşlı yüzük hücreli adenokarsinom
- 5) Müsinöz adenokarsinom

Bu sınıflamada, fokal bir alanda adenokarsinom komponenti içeren, geniş alanda indiferansiye olan karsinomlar, az diferansiye adenokarsinom grubunda yer almaktadırlar. Klinikopatolojik ve epidemiyolojik çalışmalar için papiller ve tübüler adenokarsinomlar Lauren'in intestinal tipi olarak kabul edilirken, az diferansiye ve taşlı yüzük hücreli karsinomlar indiferansiye veya Lauren'in diffüz tipine sokulmaktadırlar. Müsinöz karsinomlar ise içerdikleri glandüler yapı veya infiltratif komponente göre intestinal veya diffüz tip olarak kabul edilebilirler (37).

GOSEKİ DERECELENDİRME SİSTEMİ (1992) (38):

Goseki ve arkadaşları (38) tarafından 1992 yılında geliştirilen bu sınıflama tübüler diferansiyasyon derecesine ve intrasellüler müsin üretimine dayanmaktadır. Son yıllarda, özellikle hasta sağkalımı ile ilişkili olarak kabul edilen bu derecelendirme sistemi intrasitoplazmik müsinin önemini vurgulamaktadır. Müsinden zengin tümörlerin, müsinden fakirlere göre daha kötü prognozlu olduğu belirtilmektedir.

Dört kategori bulunmaktadır:

- I: Müsinden fakir iyi diferansiye tubul yapıları
- II: Müsinden zengin iyi diferansiye tubul yapıları
- III: Müsinden fakir az diferansiye tubul yapıları
- IV: Müsinden zengin az diferansiye tubul yapıları

Bu sınıflama, WHO ve Lauren sınıflandırma sistemleri ile korele olurken, Ming klasifikasyonu ile arasında anlamlılık bulunamamıştır.

Müsin üretimine göre sağkalım oranı ve Goseki gradeleme sistemi arasındaki sıkı ilişki araştırılmış ve müsinden zengin karsinomlarda (Grade II ve IV) 5 yıllık sağkalım %45 iken, müsinden fakir karsinomlarda (Grade I ve III) % 71 gibi yüksek bir oran bulunmuştur. Daha sonraki yıllarda da yapılan çeşitli çalışmalarda müsin üretimi ve tipi ile prognoz arasındaki ilişki araştırılmaya devam etmektedir (39-41).

CARNEIRO SINIFLANDIRMA SİSTEMİ (1997) (42):

Glandüler yapı yapan ve izole hücreli gastrik karsinomların biyolojik davranışları arasındaki farklara işaret eden bu sınıflandırmada 4 tip bulunmaktadır (42).

- 1) Glandüler tip
- 2) İzole hücreli tip
- 3) Solid tip
- 4) Karışık tip

Bu sınıflama da tıpkı Goseki derecelendirme sistemi gibi, literatürde araştırma amacıyla kullanılan, prognoz ile ilişkili olduğu düşünülen, yeni değerlendirmeye açık sınıflama örneklerindedir (41,42).

Histolojik Gradeleme Sistemi:

1990 yılında WHO tarafından düzenlenen ICD-O'a (International Classification of Diseases for Oncology - Uluslararası onkolojik hastalıklar sınıflaması) göre 4 ayrı derecelendirme grubu oluşturulmuştur (43). Buna göre :

Grade X: Gradeleme yapılamayan grubu oluşturmaktadır.

Grade 1: İyi diferansiye (tümörün %95'ten fazlasında tubul yapısı vardır)

Grade 2: Orta diferansiye (tümörün %50-95'inde tubul yapısı vardır)

Grade 3: Az diferansiye (tümörün %5-49'unda tubul yapısı vardır)

Grade 4: İndiferansiye (Tümörün %5'inden azında tubul yapısı vardır)

Grade 4 olan indiferansiye tümörler bu kategoriden çıkarılıp, bugün 3 grup olarak sınıflama yapılmaktadır. WHO sınıflamasındaki tübüler tip adenokarsinomlar grade 1, taşlı yüzük hücreli karsinomlar ise grade 3 olarak kabul edilirler.

WHO'nun 2000 yılındaki yayınında (20) tübüler adenokarsinomlar için 3 grup olarak gradeleme sistemi belirtilmekte iken, diğer tip gastrik karsinomlar için derecelendirme yapılmamaktadır. Bu derecelendirmeye göre:

İyi diferansiye adenokarsinomlar daha çok metaplastik intestinal epitele benzeyen düzgün şekilli bezlerden oluşur.

Orta derecede diferansiye adenokarsinomlar; iyi diferansiye ve az differansiye grup arasında bulunmaktadır.

Az diferansiye adenokarsinomlar ise ileri derecede düzensiz bez yapıları gösterebileceği gibi, müsin salgılayan tek tek veya küçük gruplar halindeki epitelyal hücrelerden oluşur.

Aynı zamanda iyi ve orta derece diferansiye karsinomlar düşük gradeli ve az diferansiye karsinomlar da yüksek gradeli olarak da derecelendirilmektedir (20).

Klinikopatolojik evreleme:

1997 yılındaki en son TNM sistemine göre mide karsinomlarının evrelendirilmesi mide duvarı boyunca tümörün yayılma düzeyi (T), bölgesel lenf bezine yayılım (N) ve uzak metastaz varlığına (M) dayanan prensip ile yapılmıştır (19,44).

- Tx** Primer tümör saptanamadı.
- T0** Primer tümör bulgusu yok.
- Tis** Karsinoma in situ (Lamina propria invazyonu göstermeyen primer tümör)
- T1** Tümör lamina propria veya submukozayı invaze eder.
- T2** Tümör muskularis propria veya subserozayı invaze eder.
 - T2a Tümör muskularis mukozayı invaze eder.
 - T2b Tümör subserozayı invaze eder.
- T3** Tümör serozayı aşar (visseral peritonu geçer) ancak komşu yapılara invazyon göstermez.
- T4** Tümör komşu yapılara invazyon gösterir.

- Nx** Bölgesel lenf bezleri bulunamadı.
- No** Bölgesel lenf bezi metastazı yok.
- N1** 1-6 adet bölgesel lenf bezine metastaz var.
- N2** 7-15 adet bölgesel lenf bezine metastaz var.
- N3** 15'den fazla lenf bezine metastaz var.

- Mx** Uzak Metastaz saptanmadı.
- M0** Uzak metastaz yok.
- M1** Uzak metastaz var.

Yukarıdaki bulgulara göre değerlendirilen vakalar için şu evreleme grupları oluşturulmuştur.

Tablo II: Evreleme grupları:

Evre 0 :	Tis	N0	M0
Evre 1A :	T1	N0	M0
Evre 1B :	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Evre 2 :	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre 3A :	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
Evre 3B :	T3	N2	M0
Evre 4 :	T4	N1, N2, N3	M0
	T1, T2, T3	N3	M0
	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

Midenin diğer epitelyal neoplazmları (20,21):

- 1) Adenoskuamöz karsinom
- 2) Skuamöz hücreli karsinom
- 3) İndiferansiye karsinom: Hüresel farklılaşma veya epitelyal fenotip göstermeyen, sitokeratin negatif olan bu grup Lauren sınıflamasında "indeterminate" içine alınır.
- 4) Parietal hücreli karsinom
- 5) Hepatoid adenokarsinom
- 6) Panet hücreli karsinom
- 7) Rabdoid özellikler gösteren gastrik karsinom
- 8) Koryokarsinom
- 9) Yolk sak karsinomu ile birlikte olan adenokarsinom (Endodermal sinüs tümörü)
- 10) Lenfoepitelyoma benzeri karsinom (EBV ile ilişkili grup)
- 11) Sarkomatoid karsinom (Karsinosarkom)
- 12) Midenin endokrin tümörleri: Bu gruptaki tümörler ayrıntılı olarak açıklanacaktır.

MİDENİN ENDOKRİN HÜCRE PROLİFERASYONLARI VE TÜMÖRLERİ

Midenin endokrin hücrelerinden kaynaklanan tümörler karsinoid veya yeni adıyla NET olarak isimlendirilir. NET'ler midede nadir görülürler ve tüm mide tümörlerinin % 0.3'lük bir bölümünü oluştururlar (45). Uluslararası Kanser Enstitüsünün (NCI) açıklamasına göre gastrik karsinoidlerin oranı, tüm gastrointestinal karsinoidler içinde % 2.4 ile %5.6 arasında değişmektedir (46). Ancak bu oran son yıllarda yapılan çeşitli çalışmalarda % 11 – 41'e kadar yükselmiştir (47-49).

Daha çok orta yaştaki erişkinlerde asemptomatik, gastrik polip olarak ortaya çıkan bu tümörler, mide korpus mukozasında multipl lezyonlar şeklinde görülürler. Hipergastrinemiye bağlı endokrin hücre hiperplazisi (EHH) zemininde gelişirler (49,50).

NET'ler için 1907'de Oberdorfer'in (51) "karsinoid" terimini kullanmasından bu yana bir çok sınıflama yapılmıştır. 1963 yılında Williams ve Sandler (52) tarafından gastrointestinal endokrin tümörler "foregut" ön barsak, "midgut" orta barsak ve "hindgut" arka barsak tümörler olarak üç kategoride ele alınmışlardır. 1980 yılında WHO sınıflaması ile endokrin tümörler diffüz nöroendokrin sisteme katılmışlardır. Karsinoidler temel olarak köken aldıkları hücre tipine göre sınıflandırılabilirler.

- EC hücreli karsinoid (klasik karsinoid, argentaffinoma)
- G hücreli karsinod
- Diğer karsinoidler olarak üç gruba ayrılmaktadırlar (13).

1994 yılında Klöppel ve arkadaşları (13), NET'leri yerleşim yerlerine ve biyolojik davranışlarına göre, Münich klasifikasyonu adı altında sınıflamışlardır. Buna göre mide, duodenum, jejunum-ileum, apendiks, kolon-rektum tümörleri ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Rindi (53) ise, NET'leri iyi ve az diferansiye endokrin tümör olarak ikiye ayırmaktadır.

Bütün bu sınıflamalarda, NET'lere zemin hazırlayan durumlar, tümör benzeri lezyonları oluşturan nöroendokrin hücre proliferasyonları üzerinde önemle durulmuştur.

Nöroendokrin hücre proliferasyonları ve karsinoid tümörlerin prekürsör lezyonları:

İnsan mide mukozasında 7 değişik endokrin hücre türü bulunmakta olup, bu hücrelerin salgı ve lokalizasyonlarını gösteren bilgiler Tablo III de belirtilmektedir. Bu hücrelerden bazılarının salgıladıkları peptid hormonlar ve önemleri henüz bilinmemektedir (54).

Tablo III : Endokrin hücre tipleri ve midedeki lokalizasyonları (54)

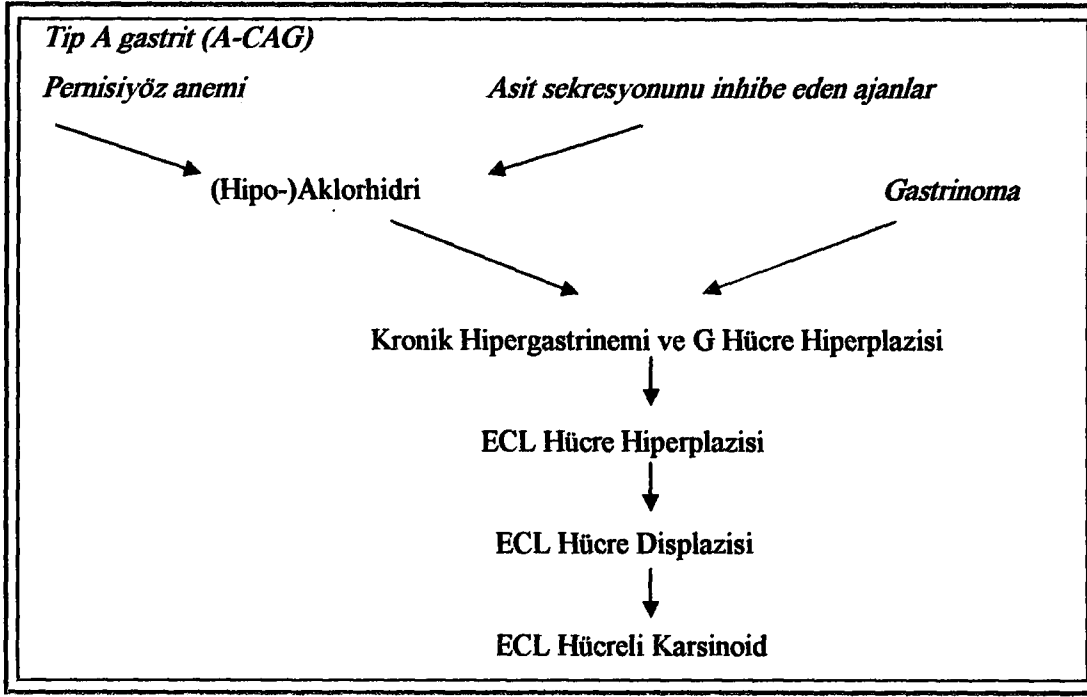
Hücre Tipi	Ürettiği Madde	Midedeki Lokalizasyonu
P	?	Korpus-fundus-antrum
EC	5HT (serotonin)	Korpus-fundus-antrum
D	Somatostatin	Korpus-fundus-antrum
A	Glukagon	Korpus-fundus*
X	?	Korpus-fundus
ECL	Histamin	Korpus-fundus
G	Gastrin	Antrum

* : Sadece fetüs ve yenidoğanda

Teorik olarak bu hücrelerin her birinin neoplastik transformasyonu mümkün olmasına rağmen, midede sadece ECL ve G hücreleri prolifer olmaktadır. Diğer tip hücre tümörleri de seyrek olarak midenin NET'leri arasında görülebilirler.

Gastrik karsinoid tümörler iki patogenetik mekanizma ile ortaya çıkarlar. Bunlardan birincisi; hipergastrinemiye cevap olarak artmış olan ECL hücre hiperplazisidir. Bu tip mekanizma, tümörlerin %75'inde gözlenmektedir. Diğer mekanizmada ise; gastrin düzeyi normaldir. Sporadik vakalardan oluşan ikinci grup tümörler %25 oranında gözlenirler.

Otoimmün kronik atrofik gastrit (A-CAG, Tip A kronik gastrit ve pernisiyöz anemi) ve Zollinger Ellison sendromu (ZES) gibi durumlarda fundustaki endokrin hücrelerde meydana gelen diffüz ve nodüler hiperplazi, gastrik karsinoid tümörlerin patogenetik mekanizmasını açıklamaktadır (55,56). Bu grupta, proliferasyona uğrayan G hücreleri ECL hücrelerini de hiperplaziye uğratmaktadır. Gastrik karsinoid tümörlerin çoğunluğunda etyolojide önemli bir rolü olan KAG, gastrik asit sekresyonunun azalmasına neden olur. Bunu takiben gelişen hipoklorhidri, antrumda G hücrelerinden gastrin salgılanmasını tetikler. Artan gastrin seviyesi ile korpus ve fundusta oluşan ECL hücre proliferasyonu ile karsinoid tümör oluşum basamakları başlamış olur. Gastrik asit sekresyonunun azalmasına ve hipergastrinemiye sebep olan çok sayıda faktör bulunmaktadır. Bu faktörler ve endokrin hücre proliferasyonunun sonucundaki tümör gelişimi aşamaları Şekil 3'de gösterilmektedir (57,58).



Şekil 3: ECL hücrelerinin hiperplazi- displazi-neoplazi aşamaları.

G –hücre hiperplazisi:

Gastrin üreten hücrelerin hiperplazisi, yukarıda kısaca ifade edildiği gibi bir çok nedenle meydana gelmektedir. Bunlardan sebebi bilinmeyenler primer hiperplazi olarak adlandırılırken, sebebi belli olanlar sekonder hiperplazi şeklinde belirtilmektedirler.

Primer G hücre hiperplazisi (GHH) çok nadir görülmekle birlikte, hipergastrineminin eşlik ettiği gastrik hiperasidite durumunda, zorunlu cerrahi tedavi gerektiren peptik ülser hastalığında görülür (59). Bu duruma Polak ve arkadaşları (60) tarafından ZES Tip 1 denilmiştir. Tip 2 ZES ise tipik gastrinomanın eşlik ettiği ve normal antral G hücre sayısının gözlemlendiği patolojik durumdur .

Sekonder G hücre hiperplazileri; pernisiyöz aneminin eşlik ettiği KAG, hipoklorhidri, antropiloric distansiyon, post-trunkal vagatomi sendromu, proton pompa inhibitörleri ve H2 reseptör blokerleri ile tedavi sonrasında görülürler.

Primer veya sekonder G hücre hiperplazileri bazı morfolojik kriterlere göre değerlendirilirler. Normalde gastrik antral mukozada çizgisel biçimde mm başına 41-93 G hücresi izlenir. Sayının 192-259'a çıkması (antral mukozada gastrin immunreaktif G hücre sayısının artışı), antral glandlar içinde G hücre kompartmanlarının genişlemesi veya antral mukozada G hücre kümelerinin oluşması hiperplazi bulgusudur (58,59).

ECL- hücre hiperplazisi:

G hücrelerinin hiperfonksiyonunun bir sonucu olarak ortaya çıkar. Antrumdaki G hücrelerinin fizyolojik olarak gastrin salgılamasıyla oksintik mukozadaki mide asit salgısı uyarılır ve karşılıklı bir feedback mekanizma ile asidite düzenlenir. A-CAG, H. pilori infeksiyonu ile ilişkili multifokal KAG, uzun süre proton pompa inhibitörü ile yatrojenik asit supresyonu, uygunsuz yapılmış Billroth II operasyonu ve diğer G hücrelerinin proliferasyonunu sağlayan faktörler sayesinde ECL hücre hiperplazisi meydana gelir (58). Pernisiyöz anemiye sekonder gelişen ECL hücre hiperplazilerine uygulanan antrektomi operasyonu ile gastrin seviyesinde belirgin bir düşüş izlenir. Bu da gastrinin ECL hücre hiperplazisindeki önemli rolünü açıklamaktadır (61).

Morfolojik paternlerine göre üç tip ECL hücre hiperplazisi tanımlanmıştır (21,58):

- Basit veya diffüz hiperplazi: Oksintik mukoza glandlarında ECL hücre sayısı gland başına ikiden fazla, beşten az olmak üzere artar. Bu hücreler tek tek veya hücre toplulukları şeklindedirler.
- Çizgisel (lineer) hiperplazi: Bez tabanında veya boyun bölgesinde, bazal membranın iç kısmında 4 hücreden fazla olan ECL hücre dizileri şeklindedir.
- Mikronodüler hiperplazi: Bazal membran içinde veya lamina propriada, çapları 150µm'yi geçmeyen, 4 hücreden fazla ECL hücresi içeren nodüler yapılardır.
- Displastik lezyon (ECL hücre mikronodülü): Gland bazal membranı dışında lamina propriada yer alan, mukozada sınırlı, 150-500µm arasında değişen boyutlara sahip, nodüler ECL hücre hiperplazileridir.
- NET, karsinoid tümör: Nodüllerin çapı 0.5mm (500 µm)'yi aşar veya submukozaya invaze olurlarsa iyi diferansiye neoplastik endokrin lezyondan bahsedilir (21,62,63).

MİDENİN NÖROENDOKRİN TÜMÖRLERİ VE SINIFLAMALARI:

Son yıllarda ilerlemiş endoskopik incelemelerle erken dönemde tanınabilen ve sıklığının giderek arttığı gözlenen NET'ler, midede kapsülsüz olarak, genelde polipoid şekilli tek veya multipl kitleler halinde gözlenirler.

Daha önce belirtildiği gibi Williams ve Sandler (52) tarafından karsinoid tümörler embriyogenezlerine göre sınıflandırılmışlardır. Yapılan bu sınıflamada, üç grup halinde toplanan tüm gastrointestinal sistemin karsinoid tümörleri fonksiyonel özelliklerine göre

ayrılmışlardır (Tablo IV) (17). Ancak günümüzde bu sınıflamanın yerini hücre tiplmesine dayanan sınıflamalar almıştır.

Tablo IV: Gastrointestinal karsinoid tümör sınıflaması: (17)

	FOREGUT	MİDGUT	HİNDGUT
Lokalizasyon	Özefagus, mide, Duodenum	Jejunum, ileum, apendiks, çıkan kolon	Transvers, inen, sigmoid kolon ve rektum
Gümüş afinitesi: Arjentafinite Arjirofil	- (+) + (-)	+ +	- (+) - (+)
Sekrete edilen ürünler	Gastrin, somatostatin, histamin, ve diğerleri	Serotonin, substans P, katekolamin	Glukagon, somatostatin, pankreatik polipeptid ve diğerleri
Fonksiyonel görev	Atipik karsinoid sendrom, Zollinger Ellison sendromu	Tipik karsinoid sendrom	Sıklıkla sessiz

Karsinoid tümörler sekrete ettikleri hormonlara göre fonksiyon gösteren ve göstermeyen olmak üzere ikiye ayrılırlar. Gastrointestinal sistem dışında pankreas, safra yolları, bronşiyal sistem, akciğer ve nadiren timusun da katıldığı “foregut” karsinoidler genellikle fonksiyon göstermezler ve fonksiyon gösterdiklerinde klasik karsinoid sendromdan farklı olarak atipik karsinoid sendrom denilen tabloyu oluştururlar (“flashing”, diarenin olmayışı, karaciğer metastazı ve histamin, serotonin üretimi).

Soga ve Tazawa (64) ise, karsinoid tümörleri histolojik görünümüne göre 5 grupta toplamıştır.

- **Tip A:** Solid, nodüler, insüler kordonlar oluştururlar. Tüm karsinoid tümörlerin %22,6’sını oluştururlar. Bu tip pattern daha çok “midgut” karsinoid tümörlerde mevcuttur.
- **Tip B:** Trabeküler, anastomoz yapan kordonlar mevcuttur. %21 oranında görülürler ve daha çok “foregut” karsinoid tümörlerde görülen paterni oluştururlar.
- **Tip C:** Tubul, gland, rozet benzeri yapılar seçilir. Sıklıkları %3.2’dir.

- Tip D: Az differansiye veya atipik pattern mevcuttur. Atipik karsinoid tümör kriterleri olan pleomorfizm, sitolojik atipi, mitotik aktivite artışı (2-9/10 BBA) gözlenmektedir. Tümörlerin %9'u bu grupta yer alır.
- Tip E: Mikst patern. En yoğun grubu oluşturur (%43.5). Sıklıkla "hindgut" karsinoid tümörlerde karşılaşılır.

Midenin NET'leri için günümüzde hücre tipine ve biyolojik davranışına dayanan WHO sınıflaması (65) kullanılmaktadır (Tablo V).

Tablo V: Mide endokrin tümörlerinin histolojik klasifikasyonu – ICD kodu

1) İYİ DİFERANSİYE ENDOKRİN TÜMÖR- KARSİNOİD	8240/1
A. ECL hücreli tümör	8242/1
B. Serotonin üreten tümör	8241/1
C. Gastrin üreten tümör	8153/1
D. Diğerleri	
2) İYİ DİFERANSİYE ENDOKRİN KARSİNOM-MALİGN KARSİNOİD	8240/3
A. ECL hücreli karsinoid (atipik karsinoid sendromlu /-suz)	8242/3
B. Serotonin üreten karsinoid (karsinoid sendromlu /-suz)	8241/3
C. Gastrin üreten karsinom (gastrinoma sendromlu /-suz)	8153/3
3) AZ DİFERANSİYE ENDOKRİN KARSİNOM - KÜÇÜK HÜCRELİ KARSİNOM	8041/3
4) MİKST EKZOKRİN - ENDOKRİN KARSİNOM	8244/3

1) İYİ DİFERANSİYE ENDOKRİN TÜMÖR (KARSİNOİD):

Hafif derecede veya atipisiz monomorfik endokrin hücrelerin solid, trabekül, psödoglandüler yapı oluşturması ve mukoza veya submukozada sınırlı olması ile karakterizedirler.

Damar invazyonu göstermeyen, ≤ 1 cm olan ve 10 BBA'da iki veya daha az mitozaya sahip bu tümörler, benign davranış gösterirler (65).

A. ECL HÜCRELİ TÜMÖR- KARSİNOİD:

“Foregut” karsinoid tümörler içinde yer alan gastrik karsinoid tümörler, sıklıkla histamin üreten ECL hücrelerinden kaynaklanmaktadır. Fonksiyon göstermeyen ve iyi diferansiye grup olarak kabul edilen ECL hücreli karsinoid için üç ayrı subtip bulunmaktadır (17, 47,66).

- Tip I ECL hücreli karsinoid: A-CAG’a bağlı olanlar
- Tip II ECL hücreli karsinoid: Multipl Endokrin Neoplazi Tip 1 (MEN-1) ve ZES ile ilişkili olanlar
- Tip III ECL hücreli karsinoid: Hipergastrinemi veya A-CAG ile olmayan sporadik vakalar

TIP I ECL HÜCRELİ KARSİNOİD:

Tip I ECL hücreli karsinoid gastrointestinal endokrin tümörlerin %74’ünü oluşturur ve kadınlarda sık görülür. Ortalama görülme yaşı 63’tür. Vakaların %57’si multipldir. Genellikle 1cm çapında veya daha küçük, pembe renkli, multipl nodül veya polip şeklindedirler. Muskularis propria vakaların %7’sinde tutulmuştur (47,66).

Aklorhidri ve pernisiyöz anemi semptomları ile birlikte olan KAG’da parietal hücre ve intrinsek faktöre karşı gelişmiş otoantikörlerle, gastrik asit sekresyonu azalmakta, antral G hücrelerinde proliferasyon, gastrin seviyesinde yükselme ve ECL hücreli karsinoidler için prekürsör lezyon olan ECL hücre hiperplazisi meydana gelmektedir.

Bu tümörler mukoza / submukozada sınırlıdır. Lenf nodu metastazı çok nadirdir ve en iyi prognozlu grubu oluştururlar (47).

TIP II ECL HÜCRELİ KARSİNOİD:

Tip II karsinoidler, tüm gastrik endokrin tümörlerin %6’sını oluşturur. Erkek/kadın oranı eşittir ve 50 yaş civarında pik yapar. Hipertrofik ve hipersekretuar gastropati ile gastrin seviyesinin yüksekliği en önemli tanı kriterleridir. ECL hücreli tümörlerin %6’sında MEN-1 veya ZES görülür. Tüm vakalarda aynı tip I’de olduğu gibi tümör çevresi mukozada ECL hücre hiperplazisi ve/veya displazisi mevcuttur. Bu grup tümörler sıklıkla multipl ve 1.5 cm’den büyüktürler. Tip I ECL hücreli karsinoidde olduğu gibi iyi diferansiye olarak kabul edilen bu grup tümörler, Tip I’den farklı olarak mide duvarının derin tabakalarına kadar inerler. Uzak metastaz nadirdir. Lenf nodu metastazı %30 civarındadır (47,66).

TIP III ECL HÜCRELİ KARSİNOİD:

Tip III karsinoidler %13 oranında izlenirken daha çok erkeklerde ve 55 yaş civarındadır. Çoğunlukla tek soliter bir lezyon oluşturur ve ECL hücre hiperplazisi ve/veya displazisinden bağımsız olarak mide mukozasında ortaya çıkan sporadik tümörlerdir. Vakaların %33'ünde çap 2 cm'den fazladır. %76 vakada infiltrasyon submukoza altında kas tabakası içindedir. Komşu mukozada belirgin gastrik patoloji yoktur (48,49). Klinik olarak bu tümörler genellikle fonksiyon göstermezler ve klasik adenokarsinom gibi semptom verirler. Bazıları ise atipik karsinoid sendromun semptomları ile ortaya çıkarlar. Hafif yükselmiş bir proliferasyon indeksi, hücre ve nukleus atipisi, fokal nekroz alanları izlenebilir. Metastaz oranı yüksektir. Ortalama yaşam süresi 28 ay ile sınırlıdır (47,57,66).

ECL hücreli karsinoid tümörlerin mikroskopik özellikleri:

Tip I ve tip II karsinoidler küçük lobül veya trabekül yapıları oluşturan, düzgün dağılımlı, yer yer mozaik benzeri patern gösteren, monomorfik nukleuslu, nukleolü seçilemeyen, eozinofilik sitoplazmalı epitelyal hücrelerden oluşurlar. Mitoz yok denecek kadar azdır. Tümör hücrelerinde Grimelius boyama tekniği ile kuvvetli arjirofil saptanır. İmmunohistokimyasal yöntemle CGA, serotonin, gastrin, somatostatin, pankreatik polipeptid, α hCG pozitifliği gösterebilirler.

Tip III (Sporadik) karsinoidler daha agresif tümörlerdir. Solid hücre kümeleri, geniş trabeküller oluştururlar ve karışık, düzensiz dağılımlı, yuvarlak, iğsi ve polihedral şekilli, geniş veziküler nukleuslu, belirgin nukleollü hücrelerden oluşurlar. Bunun yanısıra küçük, hiperkromatik nukleuslu, irregüler şekilli, kaba kromatinli, mitotik aktivitesi yüksek olan hücrelerden de meydana gelebilirler. Nadiren nekroz alanları içerebilirler. Lenf ve kan damarı invazyonu da görülebilir (66).

Midede en sık olarak izlenen ECL hücreli karsinoid tümörleri dışında, iyi diferansiye olan diğer gruplar da bulunmaktadır.

B. EC - HÜCRELİ (SEROTONİN ÜRETEN) TÜMÖR - KARSİNOİD:

Midede çok nadir olan bu tümör, birbiri ile sıkı bağlantı oluşturan küçük hücrelerden yapıldır. Sıklıkla ince barsakta görülen "midgut" karsinoid tümörler içinde yer alırlar. Tümör hücreleri periferik palizatlanma oluşturan solid yapılar oluştururlar (66).

C. G - HÜCRELİ (GASTRİN ÜRETEN) TÜMÖR:

Daha çok mukoza ve submukozada yer alan küçük nodül şeklindedirler. ECL hücreli karsinoid tümörler mide korpus ve fundus mukozasında lokalize iken, gastrin üreten tümörler ise antrum-pilor bölge yerleşimlidirler. Tümör elemanları dar trabeküler veya solid yapılar meydana getirirler. Uniform, berrak sitoplazmalı hücreler gastrin ile kuvvetli immunreaktif boyanma gösterirler ve gastrik karsinoid tümörlerin %1'den azını oluştururlar (66).

2) İYİ DİFERANSİYE ENDOKRİN KARSİNOM (MALİGN KARSİNOİD):

Yukarıda sözü edilen birinci gruptaki iyi diferansiye endokrin tümörlerin subtipleri bu grup için de geçerlidir. Hücresel ve histolojik özellikleri açısından benzerdirler. Bu tanı için en gerekli kriterler çap ve duvar invazyonudur.

Orta derece atipi gösteren endokrin hücreler solid yapı, trabekül, geniş düzensiz sınırlı kitleler oluşturarak mide duvarını (muskularis propria veya arkasını) invaze ederler. Bazen de bölgesel lenf bezlerine, karaciğere metastaz yaparlar.

Tümör kural olarak >1cm, orta derecede artmış bir mitotik indekse (>2/10 BBA) veya proliferasyon indeksine (>%2 Ki-67 pozitif hücre) sahiptir (65).

3) AZ DİFERANSİYE ENDOKRİN KARSİNOM (KÜÇÜK HÜCRELİ KARSİNOM):

Midenin küçük hücreli karsinomları akciğerin küçük hücreli karsinomunun bir eşi olan agresif gidişli tümörlerdir (58). 65 yaşlarında, erkeklerde daha sık görülürler. Tüm gastrik endokrin tümörlerin %6'sını oluştururlar. Korpus ve fundus öncelikli olup nadiren antrumda lokalizedirler. Genellikle tek ve 2 cm'den büyüktürler (47-49, 53).

Makroskopik olarak mukoza veya submukozada lokalize olan, lümene doğru büyüyen polipoid lezyonlardır.

Aşırı atipi gösteren küçük-orta büyüklükteki tümör hücrelerinin düzensiz geniş kitleler oluşturması, nekrozun varlığı ve belirgin damar ve/veya perinöral invazyonun bulunması tipik özelliklerindedir. Tümör hücreleri yüksek mitotik indekse ($\geq 10/10$ BBA) ve yüksek proliferasyon indeksine sahiptirler (>%15 Ki-67 pozitif hücre). p53 boyanması ile lokal ve uzak metastaz varlığı da önemli bulgulardır (65).

Bu vakalarda hipergastrinemi, tümöre komşu mukozada KAG yanısıra EHHsi gibi durumlar görülebilir.

Klinik olarak sessiz gidişli kısa sürede metastaz yapan bu tümörler çoklu kemoterapötik ilaçlar ile tedavi edilmektedirler. Ortalama yaşam süreleri 1- 4 ayla sınırlıdır (47,49, 58, 66).

WHO tarafından yayınlanan bu histopatolojik sınıflama çeşitli araştırmacılar tarafından klinik parametrelerle birleştirilerek yeni bir sınıflama geliştirilmiştir (Tablo VI) (47-49,53,65).

Tablo VI: Mide endokrin tümörlerinin klinikopatolojik klasifikasyonu (65):

1. İYİ DİFERANSİYE TÜRÖR - KARSİNOİD

- A. Benign davranış: Mukoza – submukozada sınırlı, damar invazyonu yok, <1cm^{*}, nonfonksiyonel
- Hipergastrinemi ve CAG veya MEN-1 sendromu ile ilişkili olan korpus-fundusun ECL hücreli tümörü
 - Serotonin üreten tümör
 - Gastrin üreten tümör
- B. Davranışı bilinmeyen: Mukoza – submukozada sınırlı, >1 cm veya damar invazyonu mevcut
- KAG veya MEN-1 sendromu veya sporadik olan ECL hücreli tümör
 - Serotonin üreten tümör
 - Gastrin üreten tümör

2. İYİ DİFERANSİYE ENDOKRİN KARSİNOM – MALİGN KARSİNOİD

Düşük grade malign davranış: Derin invazyon (muskularis propria veya arkası) veya metastaz varlığı

- Nonfonksiyonel:
 - Sıklıkla sporadik tip ECL hücreli tümör, nadiren KAG veya MEN-1 sendromu ile ilişkili
 - Serotonin üreten karsinoid
 - Gastrin üreten karsinoma
- Fonksiyonel:
 - Gastrin üreten karsinom (Malign gastrinoma)
 - Serotonin üreten karsinoid (karsinoid sendrom yapan)
 - ECL hücreli karsinoid (atipik karsinoid sendrom yapan)
 - ACTH üreten karsinom (Cushing sendrom yapan)

3. AZ DİFERANSİYE ENDOKRİN KARSİNOM – KÜÇÜK HÜCRELİ KARSİNOM

Yüksek gradeli malign davranış: Sıklıkla nonfonksiyonel, bazen Cushing sendromu ile beraber

*: < 1 cm olanlar %100 benign davranış gösterirler; < 2 cm olanlar %80 benign davranışlıdır.

Rindi bir yayınında NET'lerin prognozunu belirleyen parametreleri bu histopatolojik kriterlere dayandırarak sıralamaktadır. NET'lerin klasifikasyonunda dikkat edilmesi gereken önemli kriterler arasında şunlar bulunmaktadır (54):

- Tümör boyutu (çap arttıkça agresif davranış oranı artar)
- Submukoza altında duvar invazyonu
- Yapısal atipi ve solid patern
- Nekroz varlığı
- Nukleus-sitoplazma oranını bozan hücresel atipi, kromatin kabalaşması, nukleol varlığı
- İkiden fazla mitoz varlığı / 10BBA
- Ki-67 pozitif nukleus sayısında artış (> 100 / 10BBA veya tümör hücrelerinin %2'sinden fazlasında)
- Damar veya sinir invazyonu
- Hücresel dediferansiyasyon
- Nukleer p 53 protein ekspresyonu

4) MİKST EKZOKRİN – ENDOKRİN TÜMÖRLER:

Uzun yıllardan beri gastrointestinal sistemde ekzokrin ve endokrin hücre içeren neoplazmların varlığından söz edilmektedir. Bunlar, klasik adenokarsinomlar ve karsinoid tümörler ile çeşitli açılardan karşılaştırılmaktadır.

Tümörlerde nöroendokrin farklılaşmanın üç farklı yol izleyerek gelişebileceğine inanılmaktadır :

1. Bütünüyle nöroendokrin hücrelerden oluşmuş NET
2. Konvansiyonel adenokarsinom yanısıra, tipik karsinoid tümör odaklarını içiçe bulunduran mikst endokrin ve ekzokrin tümör
3. Konvansiyonel adenokarsinom içinde dağılmış halde bulunan nöroendokrin hücrelerden oluşan tümör

Yapılan çok sayıdaki çalışmaya rağmen, konvansiyonel adenokarsinomlardaki NED'in nasıl geliştiği konusunda spekülasyonlar devam etmektedir. Çoğunlukla hücrelerdeki çok yönlü diferansiyasyon hipotezi savunulmaktadır. NED'in kökeni ve sebebi ile beraber prognostik önemi konusunda da çalışmalar devam etmektedir. Bazı araştırmacılar kolon tümörlerindeki nöroendokrin hücrelerin prognozu etkilediğini savunurken, bazıları da bu tümörlerin prognozunun klasik adenokarsinomlar gibi olduğunu öne sürmektedirler(16).

Midenin konvansiyonel adenokarsinomları için çok sayıda sınıflama yapılmış olmasına rağmen, mikst endokrin ve ekzokrin tümörler için henüz kabul edilen bir sınıflama bulunmamaktadır. Bu nedenle NET'ler ve NED gösteren tümörler arasında isimlendirmede problemler yaşanmaktadır (67).

Rindi ve arkadaşları (54) gastrik NET'leri sınıflarken iyi diferansiye ve az diferansiye NET yanında mikst endokrin ve ekzokrin tümörler olarak ayrı bir grup tanımlamıştır. Bu grupta tümör hücre popülasyonunun %30 dan fazlasının endokrin özellik göstermesi söz konusudur. Bir tümörde %30 ile %50 arasında NED görülmesi durumunda mikst endokrin-ekzokrin tümör terimi kullanılırken, %50'den fazla nöroendokrin hücre varlığında bu tümör, nöroendokrin karsinom kategorisinde ele alınmaktadır (16,58,65).

Mikst endokrin ekzokrin tümörleri içeren yeni NET sınıflaması Tablo VII'da belirtilmiştir.

Tablo VII: Gastrik nöroendokrin tümörler (54):

<ol style="list-style-type: none">1. İyi diferansiye endokrin tümör:<ul style="list-style-type: none">• Tümör• Karsinom2. Az diferansiye endokrin tümör3. Mikst endokrin-ekzokrin tümör<ul style="list-style-type: none">• Gerçek mikst<ul style="list-style-type: none">- %50 %50- Amfikrin• Kombine<ul style="list-style-type: none">- İki ayrı kısımda (kollizyon tümör)• Ekzokrin tümör içinde bazı dağınık endokrin hücreler (%30'a kadar)

Bazı yayın ve kitaplarda ise mikst (kompozit) endokrin-ekzokrin tümörlerin iki kategoride değerlendirildiği görülmektedir. Birincisi; hem ekzokrin hem de endokrin komponentin fenotipik özelliklerinin ayrı ayrı görülebildiği kombine tümörlerdir. İkinci olarak; tek bir hücrede çift diferansiyasyon gösteren (hem ekzokrin hem de endokrin) amfikrin tümörler bulunmaktadır. Kombine tümörler, kısmen düzenli glandüler yapı, kısmen nöroendokrin eleman içeren yanyana yahut içiçe geçmiş olan tümörlerdir. Amfikrin tümörler

ise elektronmikroskopik olarak tek bir hücrede nörosekretuar granüllerin yanısıra mukus vakuolünün görüldüğü her iki fenotipe sahip hücrelerden oluşmaktadırlar (17,58).

Son olarak Capella ve arkadaşları (67), gastrointestinal sistemin mikst endokrin-ekzokrin tümörlerini klinikopatolojik özelliklerine ve biyolojik davranışlarına göre ayırmıştır. Benign, düşük, orta ve yüksek derece malignite gösteren mikst endokrin-ekzokrin tümörler olarak ayrı kategorilerde değerlendirmiştir. Ekzokrin komponentin diferansiyasyonuna önem veren bu sınıflamada (Tablo VIII), midede görülen mikst tümörler sıklıkla orta derecede malignite gösteren tümörler olarak kabul edilmişlerdir. Ancak yüksek dereceli malignite gösteren mikst az diferansiye endokrin karsinomlar da bulunmaktadır. Bu nedenle midede izlenen bu üç grup tümör üzerinde daha ayrıntılı bilgi verilecektir.

Tablo VIII: Gastrointestinal traktın malignite derecesine göre gruplandırılmış mikst endokrin-ekzokrin tümörleri (67):

<ul style="list-style-type: none">• Benign veya belirsiz davranış Adenoma-karsinoid• Düşük dereceli malign davranış Adenokarsinoid (kript hücreli karsinom)<ul style="list-style-type: none">-Goblet hücreli karsinoid-Tübüler tip adenokarsinoid• Orta dereceli malign davranış<ul style="list-style-type: none">Mikst adenokarsinom-karsinoidMikst diffüz karsinom-karsinoid• Yüksek dereceli malign davranış Mikst az diferansiye endokrin (küçük hücreli) karsinom

Mikst adenokarsinom - karsinoid: Tübüler, papiller veya müsinöz adenokarsinomun malign karsinoid alanları ile birlikte olduğu kompozit tümörlerdir. Bu tipe aynı zamanda müsin üreten karsinoid, arjentaffin hücreli adenokarsinom, kompozit karsinom, kompozit karsinoid-adenokarsinom, kompozit karsinoid tümör, müsin sekrete eden tümör, müsin sekrete eden karsinoid tümör ve mikst adenokarsinoid tümör diyen araştırmacılar da olmuştur. Ki 67 indeksi ve p53 ekspresyonları bu tümörlerde yüksektir.

Mikst diffüz karsinom – karsinoid: İntrasitoplazmik müsin içeren taşlı yüzük hücrelerin diffüz olarak endokrin hücrelerle karışık olduğu kompozit tümörlerdir. Bu grubun diğer isimlendirmeleri: Skiröz arjirofil hücreli karsinom, Goblet hücreli karsinoid, mikst karsinoid – adenokarsinomdur. Yoğun fibroblastik proliferasyonun görüldüğü bu tümörlerde endokrin komponentin ayırt edilebilmesi için immunohistokimyasal metot gereklidir. Sıklıkla bölgesel lenf bezlerine metastaz yaparlar (67).

Mikst az diferansiye endokrin karsinom: Yüksek dereceli malignite gösteren mikst endokrin-ekzokrin tümör grubudur. Bu grupta mikst az diferansiye (küçük hücreli) endokrin karsinom yer alır. Adenomatöz (villöz veya tubulovillöz) veya karsinomatöz (adenokarsinom veya skuamöz hücreli karsinom) komponentin yanında az diferansiye endokrin tümörün varlığı söz konusudur. Bunlar aynı zamanda kompozit küçük hücreli karsinom ekzokrin-nöroendokrin - skuamöz hücre içeren indiferansiye karsinom olarak da isimlendirilebilirler. Yüksek malignite kriterlerine sahip bu tümörler sık mitoz, damar ve sinir invazyonu, organ ve lenf bezi metastazı gösterirler (67).

Mikst endokrin-ekzokrin tümörlerin yukarıda belirtilen davranış özelliklerinin (67) henüz açıklık kazanmadığını, bu tümörlerin biyolojilerinin yeterli biçimde anlaşılammış olduğunu belirten çalışmalar da bulunmaktadır (17,58). Bu tümörlerden bazılarının klinik seyirlerinin klasik adenokarsinomlarınkinden daha iyi oldukları belirtilmekle birlikte (17), klasik adenokarsinomlarla aynı seyir gösterebileceklerini ileri süren çalışmalar da dikkati çekmektedir (67,58). Bu nedenlerle patologların bu tip yeni vakaları belirtmelerinin gerekli olduğu, böylece verilecek ek bilgilerle daha doğru prognostik değerlendirmeler yapılabileceği ileri sürülmektedir (58).

KLASİK ADENOKARSİNOM VE MİNİMAL ENDOKRİN KOMPONENT

(Gastrik adenokarsinomlarda nöroendokrin diferansiyasyon):

Gastrointestinal sistemdeki klasik tip adenokarsinomlarda dağılmış nöroendokrin hücrelerin görülmesi sanıldığı kadar nadir değildir. Nöroendokrin hücreler tümörün %30'dan az bir kısmını kaplarlar. Eğer hücreler bu oranı aşarsa mikst endokrin-ekzokrin karsinom terimi kullanılır (16). Kolorektal adenokarsinomlarda sıklığın % 20–32.5 arasında değiştiğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır (5,68,69). Mide adenokarsinomlarında görülen endokrin hücrelerin oranı ise uygulanan metotlara göre büyük farklılıklar göstermektedir. Histokimyasal metotlarla %2.5-26 arasında gözlenen NED, immunohistokimyasal metotlarda %75'lere kadar yükselmektedir (70,71)

Bu hücrelerin sadece hematoksilen-eozin (HE) boyamalarda görülebilmesi mümkün değildir. Histokimya veya immunohistokimyanın uygulanması ile varlıkları ortaya konulabilmektedir. Arjirofil ve arjentaffin boyalardan daha spesifik sonuç veren nöroendokrin markerlarla klasik adenokarsinomların içinde dağılmış nöroendokrin hücreler saptanabilmektedir. Bu tümörler sıklıkla klasik adenokarsinomların mikroskopik ve makroskopik özelliklerini gösterirler (54). NED'in tümör tipleri, histolojik grade, invazyon derinliği ile ilişkisi ve tümör prognozu üzerine etkisi bir çok çalışmada görüldüğü üzere henüz tartışma konusudur. Kolorektal tümörlerde sıklıkla NED'in prognoz üzerine etkisi araştırılmıştır (69,71,72). Ancak mide karsinomlarında görülen dağılmış nöroendokrin hücrelerin önemi konusunda çok fazla yayınlanmış makale yoktur ve kesin sonuçlar elde edilememiştir.



GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamızda Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalımızın son 8 yıl (1994-2001) içindeki mide adenokarsinomları ve karşılaştırma grubu olarak da NET'leri (1986-2001) geriye dönük olarak incelenmiştir. Mide karsinomu ön tanısı ile gönderilmiş olan 75 vakanın mide rezeksiyon materyali değerlendirilmeye alınmıştır. Çalışma grubuna alınan materyallerden 28'i total, 47'si subtotal gastrektomi piyesidir. Tüm vakalar yeniden WHO histolojik sınıflamasına göre değerlendirilip, immunohistokimyasal çalışmalarla NED belirlenmiştir. Böylece %50'den fazla NED gösteren tümörler NET (karsinoid tümör), %30-50 arasında NED gösteren vakalar mikst endokrin-ekzokrin tümör olarak kabul edilmişlerdir. Karsinoid tümörler ve mikst endokrin-ekzokrin tümörler tek grup olarak NET kategorisinde toplanmıştır. Yapılan değerlendirmeler sonucunda vakaların 68'i adenokarsinom, 7'si NET tanısı almıştır.

Vakaların makroskopik sınıflamaları raporlardaki klinik ve makroskopik bilgilerden yararlanılarak Borrmann sınıflamasına (20) göre düzenlenmiştir.

Vakalara ait HE ve histokimyasal işlem görmüş boyalı preparatlar yeniden incelenerek mikroskopik sınıflandırma yapılmıştır. Histolojik sınıflamada karsinomlar için WHO sınıflaması (34) esas alınmıştır. Bunun yanında prognostik açıdan daha değerli olan Lauren sınıflaması (35) da kullanılmıştır. Karşılaştırma grubu olarak kullanılan endokrin tümörler ise WHO klasifikasyonuna (65) göre sınıflandırılmıştır.

Mikroskopik ve makroskopik sınıflama dışında yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu, histolojik grade (20,43), tümörde ekstra ve/veya intrasellüler müsin varlığı, tümör çevresi ve uzak mukozada görülen nöroendokrin hücre proliferasyonları, KAG ve intestinal metaplazi değerlendirme parametrelerine dahil edilmiştir. Bunların yanısıra vasküler ve perinöral

invazyon varlığı, invazyon derinliği ile patolojik evrelendirme (19,44) de değerlendirmeye alınan kriterler arasındadır.

Tümör çevresinde ve uzak mukozada görülen endokrin hücre proliferasyonlarının değerlendirilmesinde nöroendokrin belirleyiciler ile reaksiyona giren EHH ve gastrin ile immunreaktivite gösteren GHH araştırılmıştır. Her iki hücre hiperplazisi de literatür bilgileri eşliğinde değerlendirilmiştir.

Çalışmada, her vakadan seçilen en az bir demonstratif örnekten immunohistokimyasal inceleme için yeni kesitler yapılmıştır. Seçilen örnek genel tümör paterni yanında mutlaka normal mide mukozasını da içermektedir. Böylece yapılacak immunohistokimyasal çalışmalarda nöroendokrin markerlar için pozitif kontrol sağlanmış olmaktadır.

Tümör dokusunda nöroendokrin aktivite olup olmadığını belirlemek üzere CGA, SYN, NSE, gastrin, serotonin, somatostatine karşı geliştirilmiş antikorlar kullanılmıştır. İncelenen tümörün karsinom olduğunu kesin olarak belirtebilmek ve karsinomda NED'i ispatlayabilmek için aynı seansta tüm vakalara sitokeratin ve sözü edilen immun belirleyiciler uygulanmıştır. İmmunohistokimyasal değerlendirmede ilgili antikorla reaksiyona giren hücrenin sitoplazmasında koyu kahverengi renk değişimi pozitif olarak kabul edilmiştir.

İMMUNOHİSTOKİMYASAL YÖNTEM:

İmmunohistokimya; immunolojik ilkelere dayanarak, varlığı araştırılan antijenlere karşı geliştirilmiş, poliklonal veya monoklonal antikorlar aracılığıyla dokudaki antijeniteyi gösteren bir yöntemdir (73). Çalışmamızda indirekt immunperoksidaz yöntemi uygulanmıştır.

Uygulama:

1. Tümör ve çevre mukozayı en iyi örnekleyen kesite ait parafin bloklardan 4µm kalınlığında kesitler yapıldı. Kesitler 1/10'luk Poly-L-Lysine solüsyonu ile muamele edilmiş lamlara alındı.
2. Bir gece 37° C etüvde veya 1 saat boyunca 60° C etüvde bekletilerek deparafinizasyon işlemi uygulandı.
3. Boyamanın yapılacağı gün deparafinizasyona ksilen ile devam edildi. Bu işlem toplam 45 dakika olacak şekilde 10'ar dakikadan 60° C etüvde 3 kez bekletme ve her 10'ar dakikanın ardından 5 dakika dışarıda soğumaya bırakma şeklinde uygulandı.

4. Ksilenin giderilmesi için %96 lık alkol muamelesine geçildi. Kesitler 60 ° C etüvde 10'ar dakikadan 4 kez tutuldu. Her arada 5 dakika dışarıda soğumaya bırakıldı.
5. Lamlar 3 kez distile sudan geçirildi.
6. Antijen kazanımı için "DAKO ChemMate™ Buffer for Antigen Retrieval" (kod No. S 2031 DAKO, Carpinteria, CA, ABD) solüsyonu kullanıldı. 180 ml distile suya 20 ml bu solüsyondan ilave edildi.
7. Lamlar, hazırlanan sitrat buffer solüsyonu içinde 600 wattlık mikrodalga fırında 10 dakika kaynatıldı.
8. 10 dakika mikrodalga içinde ve 10 dakika dışarıda oda sıcaklığına gelinceye kadar bekletildi.
9. Üç kez distile sudan geçirilen lamlar %1'lik tripsin solüsyonunda 37 derecelik etüvde 15 dakika bekletilerek tripsinizasyon işleminden geçirildi.
10. Tekrar 3 kez distile suda yıkanan lamlara, dokularda bulunan endojen peroksiti bloke etmek için 10 dakika 37° C etüvde Methanolde hazırlanmış %3'lük H₂O₂ uygulaması yapıldı.
11. Distile sudan geçirilen lamlar pH 7.4 olarak hazırlanmış PBS solüsyonunda 10 dakika bekletildi.
12. Reaktiflerin kesit dışına taşmasını engellemek için lamlardaki kesitlerin etrafı "DAKO-Pen" (kod No. S 2002) ile çizildi.
13. Nemli ortamda zemin boyanmasını önlemek amacıyla "Protein Block, Serum-Free" rejanı (kod No. X 0909 DAKO, Carpinteria, CA, ABD) damlatıldı, 10 dakika bekletildi.
14. Lamların üzerindeki solüsyon giderildi.
15. Her bir vaka için ayrı ayrı numaralandırılmış lamlara, oda sıcaklığında, nemli ortamda, somatostatin, gastrin, CGA, NSE, SYN, serotonin, sitokeratine karşı geliştirilmiş olan primer antikörler damlatıldı ve inkübasyon sürelerine göre bekletildi (Tablo VIII).
16. Lamlar üzerindeki primer antikörler distile su ile uzaklaştırılıp, PBS solüsyonuna alınarak 5 dakika bekletildiler.
17. Universal LSAB® 2 kitinin (kod No. K 0675 DAKO, Carpinteria, CA, ABD) 1 nolu "Biotin labeled link" (kod No. K 1017 DAKO, Carpinteria, CA, ABD) solüsyonu damlatıldı ve 20 dakika bekletildi.

18. PBS solüsyonu ile 5 dakika yıkanan lamlara, 2 nolu biotine bağlanacak olan işaretleyici “Streptavidin” (kod No. K 1018, DAKO, Carpinteria, CA, ABD) damlatıldı ve 20 dakika daha bekletildi.
19. Distile su ile yıkanan lamlar PBS solüsyonunda 5 dakika bekletildi.
20. DAKO’ya ait “DAB+Liquid” (kod No. K 3468) kitinden karıştırılarak hazırlanan renklendirici solüsyon lamlar üzerine damlatıldı, 10 dakika bekletildi.
21. Distile su ile yıkanan lamlar Mayer Hematoksilen solüsyonunda 40 saniye tutularak zıt boyama yapıldı.
22. Musluk suyunda yıkandı.
23. Lamlar %5’lik amonyak solüsyonuna bir kez batırılarak morartma işlemine tabii tutuldu.
24. DAKO’ya ait “Permanent Mounting Medium, Non Aqueous” (kod No. S 3026) kapatma vasatı ile kapatıldı.

Tablo IX: Kullanılan antikorlar ve özellikleri

Antikor	Cinsi	Kaynak / Kod	Uygulama süresi
Sitokeratin	MKL – fare	DAKO / N 1590	30 dakika
Kromogranin A (CGA)	PKL - tavşan	DAKO / N 1535	20 dakika
Sinaptofizin (SYN)	PKL – tavşan	DAKO / N 1566	20 dakika
Nöron-Spesifik Enolaz (NSE)	MKL – fare	DAKO / N 1557	20 dakika
Gastrin	PKL – tavşan	DAKO / N 1540	20 dakika
Serotonin	MKL – fare	DAKO / N 1530	30 dakika
Somatostatin	PKL – tavşan	DAKO / N 1551	10 dakika

MKL; monoklonal, PKL; poliklonal

İMMUNOHİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRİLME:

Nöroendokrin aktivitenin kontrolü olarak tümöral olmayan mide mukozasındaki bezlerde endokrin hücre pozitifliği dikkate alınmıştır. Bunun yanısıra tümörlerdeki NED'i, tümöral olmayan nöroendokrin hücre proliferasyonları ile karıştırmamak için özellikle submukozal alanlar değerlendirilmiştir. Teknik nedenlerle boyanmanın izlenmediği vakalarda immunohistokimyasal çalışma tekrarlanmıştır.

Çalışmamızda konvansiyonel adenokarsinomlardaki NED'lerin immunohistokimyasal olarak ölçülmesinde kriter olarak Walter Blumenfeld'in (70) yaptığı bir araştırma esas alınmıştır. Bu gradelendirme sistemi aşağıda belirtilmektedir:

- (0) : Nöroendokrin diferansiyasyona ait boyanma hiç görülmedi.
- (+) : %1'den az tümöral hücrede boyanma görüldü.
- (1+) : %1- %25 arası oranda tümöral hücrede boyanma mevcut.
- (2+) : %26- %50 arasında tümöral hücrede boyanma mevcut.
- (3+) : %51- %75 arasında tümöral hücrede boyanma mevcut.
- (4+) : %75'den fazla tümöral hücrede boyanma mevcut.

Bu sisteme göre derecelendirilen vakalarımızda CGA ve/veya SYN ile (+) olarak tespit edilen tüm vakalar NED gösteren tümör kategorisine alınmıştır.

Bazı antikorlarda ortaya çıkan zemin boyanmaları dikkate alınmamıştır. Gastrin ve Somatostatindeki zemin boyanmaları primer antikor ile inkübasyon süresi kısaltılarak ekarte edilmiştir. Ancak NSE'de görülen zemin boyanması sürede kısaltma yapılmasına rağmen giderilememiştir. Sadece normal mukozada görülen endokrin hücrelerdeki gibi sitoplazmik koyu kahverenkli boyanmalar pozitif kabul edilmiştir.

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Vakalara ait çeşitli parametreler ve tablolar kıyaslama yapılarak istatistiksel analize tabi tutulmuşlardır. Veriler bilgisayara girilmiş, istatistiksel analizler Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Bilgi İşlem Merkezinde bulunan 50064 Minitab Release 13 (Lisans No: wcp 1331.00197) programı ile yapılmıştır. Gruplar arası karşılaştırmalarda sürekli değişkenler için nonparametrik iki ortalama arasındaki farkın önemliliği testi (Mann Whitney U), kesikli değişkenler için Ki kare ve Fisher'in kesin testi kullanılmıştır. Elde edilen p değerinin 0.05 (.05) ve altında olduğu değerler anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Mide adenokarsinomlarında NED'i araştırmak amacıyla 1994-2001 yılları arasında Anabilim Dalımıza gönderilmiş 73 gastrektomi materyali retrospektif olarak incelemeye alınmıştır. Bunlardan 3'ü NET tanısı almıştır. Çalışmamızda kontrol grubunu oluşturan NET'lere, vaka sayısını artırmak amacıyla geriye yönelik tüm arşiv materyali taranarak 1986-1994 yılları arasında karsinoid tümör tanısı alan 2 vakaya ait gastrektomi materyali dahil edilmiştir. Böylece 5'i karsinoid tümör, 70'i adenokarsinom toplam 75 gastrektomi materyali çalışma grubunu oluşturmuştur.

Vakalarımızın 55'i (%73.3) erkek, 20'si (%26.7) kadındır. Yaş dağılımı 30-88 arasında değişmektedir. Dört vakanın yaşı bilinmemektedir.

1994-2001 yılları içinde bölümümüzde tanı almış olan midenin epitelyal tümörleri arasında %24.7 oranında az diferansiye adenokarsinom bulunurken, buna çok yakın bir oranda (%23.3) taşlı yüzük hücreli adenokarsinom tanılı vakalar bulunmaktadır. Üç vaka erken mide karsinomu tanısını almıştır. Müsinöz adenokarsinom tanısı alan vakaların oranı %12.3 iken, müsinöz adenokarsinom diffüz infiltratif patern tanılı vakaların oranı %6.8'dir. Tüm vakalar içinde NET tanısı almış 5 vaka bulunmaktadır. Bunlardan 3'ü karsinoid tümör, 1'i müsinöz karsinod, 1'i de kompozit karsinoid-adenokarsinom tanısı almıştır (Tablo X).

Tablo X: Vakalarımızın ilk tanıları ve WHO sınıflamasına göre yeniden değerlendirilmeleri:

	İLK TANI	n=73 (%)	DÜZELTİLMİŞ TANI	n=73 (%)
ADENOKARSİNOM	Tübüler tip adenokarsinom	35 (47,9)	Tübüler tip adenokarsinom	32 (43.8)
	- İyi diferansiye	9 (12.3)	- İyi diferansiye	6 (8.2)
	- Orta diferansiye	8 (10.9)	- Orta diferansiye	11 (15.1)
	- Az diferansiye	18 (24.7)	- Az diferansiye	15 (20.5)
	Papiller tip adenokarsinom	1 (1.4)	Papiller tip adenokarsinom	2 (2.7)
	Müsinöz adenokarsinom	9 (12.3)	Müsinöz adenokarsinom	7 (9.6)
	Müsinöz adenokarsinom diffüz infiltratif patern	5 (6.8)	Taşlı yüzük hücreli adenokarsinom	24 (32.9)
Taşlı yüzük hücreli adenokarsinom	17 (23.3)			
Erken mide karsinomu	3 (4.1)	Erken mide karsinomu	3 (4.1)	
NÖROENDOKRİN TÜMÖR	Karsinoid tümör	1 (1.4)	İyi diferansiye endokrin karsinom	1 (1.4)
	Müsinöz karsinoid	1 (1.4)	Mikst endokrin-ekzokrin tümör	4 (5.5)
	Kompozit karsinoid-adenokarsinom	1 (1.4)	a) Mikst adenokarsinoma-karsinoid	2
			-Müsinöz karsinoid	1
			-Kompozit karsinoid-adenokarsinom	1
		b) Mikst diffüz karsinom- karsinoid *	2	
	Karsinoid tümör ¶ (1986-1994)	2	İyi diferansiye endokrin karsinom ¶ (1986-1994)	2
	Vakaların toplamı	75	Vakaların toplamı	75

* Daha önce adenokarsinom grubunda olan 2 vaka immunohistokimyasal çalışma sonucunda mikst diffüz karsinom-karsinoid tümör tanısını almıştır.

¶ Çalışma grubuna dahil edilen 1994-2001 yılları öncesinde olan bu iki vaka oranlama dışı bırakılmıştır.

Tüm vakalar yeniden histolojik tanı açısından incelenmiş, WHO'nun güncel tümör sınıflamalarına göre (20,35,65) tiplendirilmiştir (Tablo X). Aynı zamanda adenokarsinomlarda NED'i belirlemek amacıyla tüm vakalara özel immun belirleyiciler (CGA, SYN, NSE, gastrin, serotonin, somatostatin) uygulanmıştır (Tablo XI).

Toplam 75 vakamızın 41'inde (%54.7) CGA (Resim 1), 41'inde (%54.7) SYN (Resim 2), 23'ünde (%30.7) NSE (Resim 3b) ile pozitiflik saptanmıştır. Spesifik hormon üreten hücreleri gösterdiklerinden dolayı gastrin (Resim 4), serotonin (Resim 5b) ve somatostatin (Resim 6) ile az oranda boyanma görülmüştür (Tablo XI). NSE'ye göre spesifiteleri daha güvenilir olan CGA veya SYN immün belirleyicilerinden herhangi biri ile görülen pozitif reaksiyon tümörde az ya da çok oranda NED'in varlığını göstermesi açısından kriter olarak alınmıştır. NET tanılı 5 vakanın tamamı ile 70 adenokarsinom vakamızın 44'ü (%58.7) CGA veya SYN'den herhangi biri ile pozitif reaksiyon göstermiştir. Adenokarsinom tanısı almış 70 vakamız içinden hiçbir nöroendokrin belirleyici ile boyanma göstermeyen vaka sayısı 26'dır. Reaksiyon veren 44 vaka içinde yer alan iki vaka (daha önce müsinöz adenokarsinom diffüz infiltratif patern ve az diferansiye adenokarsinom tanıları alan) her iki nöroendokrin belirleyici ile kuvvetli pozitif reaksiyon gösterdiğinden, fokal alanlarda endokrin tümör paterni sergilediğinden dolayı mikst endokrin-ekzokrin tümör olarak değerlendirilmiştir (Tablo X).

Bu ön çalışma sonuçları değerlendirildiğinde %43.8 oranında tübüler tip adenokarsinom birinci sıklıkta görülmüştür. Az diferansiye subtip yine raporlarda bildirilen ilk tanılarda olduğu gibi tübüler tip adenokarsinomlar içinde en sık görülen gruba oluşturmuştur. İkinci sıklıkta (%32.9) taşlı yüzük hücreli adenokarsinom izlenirken, müsinöz adenokarsinom oranının daha düşük olduğu (%9.6) saptanmıştır. Tablo X'da görüldüğü üzere iyi, orta ve az diferansiye adenokarsinom tanısı alan vakaların az bir kısmında tanı değişikliği olmuştur. İyi diferansiye adenokarsinom subtiplerinden biri papiller tip adenokarsinom olarak değerlendirilirken, 3 az diferansiye subtip taşlı yüzük hücreli adenokarsinom kategorisine alınmıştır. Müsinöz adenokarsinom diffüz infiltratif patern tanılı vakalardan biri ile, saf müsinöz adenokarsinom tanısı alan bir vaka tübüler tip adenokarsinom grubu içine sokulmuştur. NED'i belirlemek amacıyla yapılan immunohistokimyasal değerlendirmeler sonucunda daha önce az diferansiye adenokarsinom olarak değerlendirilen bir vaka da mikst endokrin-ekzokrin tümör olarak yorumlanmıştır. Böylece 35 tübüler tip adenokarsinom vakası 32'ye inmiştir. Müsinöz adenokarsinomlardan 3'ü taşlı yüzük hücreli adenokarsinom olarak değerlendirilmiş, müsinöz adenokarsinom diffüz infiltratif paternli vakalardan 2'si müsinöz adenokarsinom, biri taşlı yüzük hücreli adenokarsinom, biri de mikst endokrin-ekzokrin tümör tanısı almıştır. Kriterlerimize göre verilen tanıları sonucunda taşlı yüzük hücreli adenokarsinomların oranı artmış, müsinöz adenokarsinom vaka sayısı ise azalmıştır.

Çalışmamızda kontrol grubu olarak değerlendirilen 7 NET vakasından 3'ü iyi diferansiye endokrin karsinom tanısı almıştır. Bunlardan ikisi Tip III (sporadik) ECL hücreli , biri Tip II ECL hücreli karsinoid tümördür. Sporadik olan iki vaka erkek ve 7. dekat yaş grubundadır. Diğer multisentrik lezyonlar halinde KAG ve intestinal metaplazi ile seyreden 57 yaşındaki kadın vakada ZES bulguları mevcuttur.

Tanı değişikliğine gidilen iki NET vakası mikst diffüz karsinom-karsinod tanısını almıştır. Bunlardan biri taşlı yüzük hücreleri içeren diffüz karsinom görünümünde iken, yapılan özel boyama metotlarında tek tek duran, infiltratif patern gösteren bazıları taşlı yüzük hücresi şeklinde, bazıları uniform görünümde olan, dar eozinofilik sitoplazmalı bu hücrelerde ekzokrin ve endokrin diferansiyasyon birarada saptanmıştır (Resim 7a,b). İkinci vaka, bir tarafta solid hücre kümelerine sahip NET morfolojisi gösterirken, bir tarafta da diffüz tip karsinom alanları içermekteydi (Resim 5a,b). Mikst endokrin-ekzokrin tümör kategorisine dahil edilen bu iki tümör dışındaki diğer iki vakadan biri; ekstra- ve intrasellüler müsin gölleri içeren, kordonlar, trabeküler yapılar oluşturan NET morfolojisine sahip endokrin ve ekzokrin diferansiyasyonu iç içe gösteren müsinöz karsinoid tümördür (Resim8 a,b). Diğer; bir alanda iyi diferansiye tübüler tip adenokarsinom alanı içeren, diğer alanlarda karsinod tümör histolojik yapısını gösteren kompozit karsinod-adenokarsinomdur (Resim 9a,b) (Tablo X).

Tüm vakalara değişik nöroendokrin belirleyiciler immunohistokimyasal yöntemlerle uygulanmıştır. İmmünreaktivite gösteren hücre oranı tüm tümöral hücrelere göre kıyaslanarak boyanma oranları değerlendirilmiştir (Tablo XI). Buna göre NET'lerin hepsi her iki nöroendokrin belirleyici ile kuvvetli boyanma göstermiştir. CGA ile bu vakalar 4(+) ve 3(+) immunreaktivite gösterirken, SYN ile 5 vaka 4(+), 2 vaka 2(+) reaksiyon vermiştir (Resim 10a,b). Gastrik karsinomlarda görülen nöroendokrin hücrelerin tümör içindeki dağılımları farklılık göstermiştir. Buna göre; tübüler tip adenokarsinomlarda bez lümenine açılan piramidal şekilli hücreler "open cells", yanısıra lümenle bağlantı sağlayamayan kama şeklindeki hücreler "closed cells" dikkati çekmiştir (Resim 11a,b,c) (74). Az diferansiye tübüler tip karsinomlarda, taşlı yüzük hücreli karsinomlarda bu hücreler ya tek tek dağılmış halde, ya da küçük düzensiz gruplar halinde gözlenmiştir (Resim 2,12a,b). Müsinöz adenokarsinomlarda ise müsin gölü içinde yüzen bazı hücrelerde NED saptanmıştır.

Tablo XI: Vakaların nöroendokrin belirleyiciler ile reaksiyonları ve oranları

İmmunreaktivite dağılımı	CGA (%)	SYN (%)	CGA+SYN (%)	NSE (%)	GAS (%)	SRT (%)	SMT (%)
+	3/41 (7.3)	4/41 (9.8)	3/49 (6.1)	2/23 (8.7)	-	1/3 (33.3)	-
1+	19/41 (46.3)	21/41 (51.2)	23/49 (46.9)	11/23 (47.8)	5/6 (83.3)	1/3 (33.3)	4/6 (66.7)
2+	12/41 (29.3)	11/41 (26.8)	16/49 (32.7)	6/23 (26.1)	1/6 (16.7)	-	2/6 (33.3)
3+	1/41 (2.4)	-	1/49 (2.0)	-	-	1/3 (33.3)	-
4+	6/41 (14.6)	5/41 (12.2)	6/49 (12.2)	4/23 (17.4)	-	-	-
Toplam / n	41/75 (54.7)	41/75 (54.7)	49/75 (65.3)	23/75 (30.7)	6/75 (8)	3/75 (4)	6/75 (8)

CGA; Kromogranin A, SYN; Sinaptofizin, NSE; Nöron Spesifik Enolaz, GAS; Gastrin, SRT; Serotonin, SMT; Somatostatin

Yapılan yeni sınıflamalarla NED gösteren ve göstermeyen adenokarsinomları çeşitli açılardan inceleyebilmek amacıyla vakalarımız CGA ve/veya SYN pozitifliğine dayanarak 3 çalışma grubunda toplanmıştır (Tablo XII, Şekil 4).

Çalışma grupları:

Grup I: Klasik adenokarsinom (KA): Hiçbir nöroendokrin belirleyici ile reaksiyon göstermeyen grup

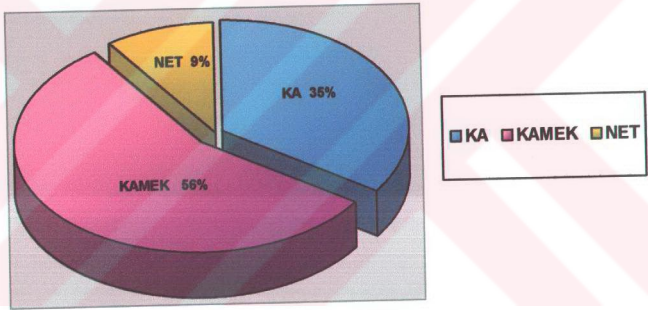
Grup II: Klasik adenokarsinom minimal endokrin komponent (KAMEK): Klasik adenokarsinom içinde %30'dan az oranda dağılmış nöroendokrin hücre içeren grup

Grup III: Nöroendokrin tümör (NET): İyi diferansiye endokrin karsinom (malign karsinoid) ve mikst tip endokrin-ekzokrin tümörden oluşan %50'den fazla kısmı nöroendokrin belirleyiciler ile reaksiyon veren grup

Tablo XII: Değerlendirme sonrası oluşan çalışma grupları

Çalışma grupları	Vaka sayısı	(n)
Grup I : KA		26
Grup II : KAMEK		42
Grup III : NET		7
- İyi diferansiye endokrin karsinom		3
- Mikst endokrin-ekzokrin tümör		4
Toplam		75

KA; Klasik adenokarsinom, KAMEK; Klasik adenokarsinom minimal nöroendokrin komponent,
NET; Nöroendokrin tümör



Şekil 4: Vakaların çalışma gruplarına göre dağılımları

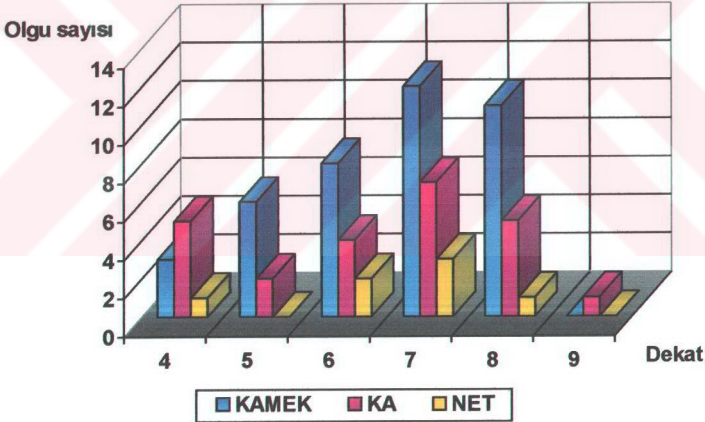
Yeni düzenleme sonrasında vakalarımızın Erkek/Kadın (E/K) oranı KA grubunda 1.36 (15/11), KAMEK grubunda 5 (35/7), NET grubunda 2.5 (5/2) olarak saptanmıştır. İstatistiksel incelemede uygulanan Ki kare testi ile NED gösteren adenokarsinomlar ve cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($p < .05$). KAMEK grubunda erkek cinsiyet sıklığı anlamlıdır (Tablo XIII).

Tablo XIII: Çalışma gruplarına göre cinsiyet dağılımı

Çalışma grupları	Erkek	Kadın	Toplam
KA	15	11	26
KAMEK	35	7	42
NET	5	2	7
Toplam	55	20	75

$$\chi^2=5,425; p= .020$$

Aynı zamanda tüm vakaların çalışma gruplarına göre yaş dağılımı dekatlar açısından incelenmiş Şekil 5'te gösterilmiştir.



Şekil 5: Çalışma gruplarının dekatlara göre yaş dağılımı

KAMEK grubunda ortalama yaş 58.0 ± 15.5 yıl (aralık 30-77), KA grubunda 59.4 ± 12.3 yıl (aralık 32-88) olarak bulunmuştur. Yapılan istatistiksel analizde gruplar arasında fark saptanmamıştır ($U= 458.5; p= .765$).

Tümör lokalizasyonu:

Vakalar yerleşim yerlerine göre kardial, fundus, korpus, antrum ve yaygın infiltrasyon (fundus-korpus-antrum) yapan gruplar şeklinde değerlendirilmiştir. Tüm vakalar içinde antrum lokalizasyonu en sıklıkla (%54,6) görülen bölge olmaktadır. Aynı şekilde KA'da %50 (13/26), KAMEK grubunda %61.9 (26/42) olduğu dikkati çekicidir. NET grubunda 7 vakadan 4'ü korpusta lokalizedir. KA ve KAMEK grupları ile tümör lokalizasyonu arasında vaka sayısının kısıtlı olması nedeniyle istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır (Tablo XIV).

Tablo XIV: Çalışma gruplarına göre tümör lokalizasyon dağılımı

Çalışma grupları	Kardia	Fundus	Korpus	Antrum	Fundus-Korpus-Antrum	Toplam
KA	3	0	7	13	3	26
KAMEK	3	1	11	26	1	42
NET	0	1	4	2	0	7
Toplam (%)	6 (8)	2 (2.7)	22 (29.3)	41 (54.6)	4 (5.3)	75

Tümör makroskopik görünümü:

Vakalarımız raporlardaki bilgilere dayanarak Borrmann (20) makroskopik sınıflandırma sistemine göre yeniden değerlendirilmiştir.

KA vakalarımızın çoğunluğu (%50'si) fungatif, KAMEK grubunun %46.2'si ülseröz karakterdedir. NET grubunda ise 7 vakadan 5'i polipoid görünümündedir. İlginç olarak KA grubunda polipoid tip, NET grubunda ise fungatif tip makroskopik görünüm hiç izlenmemiştir (Tablo XV).

Tablo XV: Çalışma gruplarına göre tümör makroskopik tip dağılımı:

Borrmann S.	KA (%)	KAMEK * (%)	NET	Toplam (%)
Tip I (polipoid)	0	4 (10.3)	5	9 (12.5)
Tip II (fungatif)	13 (50)	5 (12.8)	0	18 (25)
Tip III (ülseröz)	9 (34.6)	18 (46.2)	1	28 (38.9)
Tip IV (infiltratif)	4 (15.4)	12 (30.8)	1	17 (23.6)
Toplam	26	39	7	72

* KAMEK grubunda bulunan 3 erken mide karsinomu vakası Borrmann makroskopik sınıflamasında değerlendirilmediği için bu tabloda gösterilmemiştir.

$$\chi^2 = 12,454; p = .006$$

KA ve KAMEK grupları ile tümör makroskopik tipi arasında yapılan istatistiksel analizde KA'da fungatif tipin, KAMEK'te ülseröz tipin daha sık görüldüğü ortaya çıkmıştır (Ki kare= 12.454; p= .006)

Tümör mikroskopik görünümü:

Endokrin diferansiyasyona bakılarak oluşturulan tümör grupları, WHO histolojik sınıflaması ile karşılaştırıldığında, hem KA hem de KAMEK grubunda tübüler tip adenokarsinomların yüksek oranda olduğu görülmüştür (%57.7 - %40.5). Her iki grupta da genel dağılıma uygun olarak ikinci sıklıkta taşlı yüzük hücreli adenokarsinom vakaları gelmektedir (Tablo XVI).

Tüm adenokarsinomların %61.8'inde (42/68), tübüler tip adenokarsinomların %53.1'inde (17/32), taşlı yüzük hücreli adenokarsinomların %66.7'sinde (16/24) NED görülmüştür. Erken mide karsinomlarının tümünde nöroendokrin belirleyiciler ile 1(+) veya 2(+) reaksiyon saptanmıştır (Resim 13a,b) (Tablo XVI).

İnvaziv mide adenokarsinomlarında yapılan istatistiksel analiz için tübüler ve papiller tip adenokarsinom tek grup halinde değerlendirilmiştir. Ancak Tablo XVI'de görüldüğü üzere çalışma grupları ile tümör tipi arasında bir korelasyon saptanmamıştır (p> .05)

Tablo XVI: Çalışma gruplarının WHO sınıflaması ile karşılaştırılması

	WHO sınıflaması	KA (%)	KAMEK (%)	Toplam (%)
İnvaziv mide karsinomu *	Tübüler adenoca †	15 (57.7)	17 (40.5)	32 (47.1)
	İyi diferansiye	3	3	6
	Orta diferansiye	4	7	11
	Az diferansiye	8	7	15
	Papiller adenoca †	1 (3.8)	1 (2.48)	2 (2.9)
Müsinöz adenoca	2 (7.7)	5 (11.9)	7 (10.3)	
Taşlı yüzük hücreli adenoca	8 (30.8)	16 (38.1)	24 (35.3)	
Erken mide karsinomu	0 (0)	3 (7.1)	3 (4.4)	
	Toplam	26 (38.2)	42 (61.8)	68 (100)

† : İstatistiksel analizde bu iki tümör tipi tek grup olarak birleştirilmiştir.

* $\chi^2=1.531$; $p= .465$

NED gösteren adenokarsinomları belirlemede en önemli kriter olarak gösterilen CGA ve SYN immunreaktiviteyi tümör tiplerine göre detaylı olarak incelendiğinde şu sonuçlara varılmıştır (Tablo XVII):

CGA ve SYN ile toplam 41 vaka immunreaktivite göstermiştir. Bunlardan 14'ü (%34.1) taşlı yüzük hücreli adenokarsinomlardır. 32 tübüler tip adenokarsinom vakasından 13'ü (%31.8) CGA, 14'ü (%34.1) SYN ile pozitif reaksiyon vermiştir. NSE ile reaksiyon veren 23 vakanın 8'i (%34.8) tübüler tip adenokarsinom, 6'sı (%26.1) taşlı yüzük hücreli adenokarsinomdur.

İstatistiksel analizde denek sayılarını birbirine yakın tutmak amacıyla tübüler adenokarsinom grubu ile papiller adenokarsinom vakaları birleştirilmiştir. Oluşturulmuş olan yeni grup ile müsinöz ve taşlı yüzük hücreli adenokarsinomlar CGA, SYN ve NSE pozitifliği açısından tek tek değerlendirilmiş ancak anlamlı bir istatistiksel ilişki elde edilememiştir ($p> .05$).

Tablo XVII: WHO sınıflamasına göre tümör tiplerinin CGA, SYN ve NSE ile pozitiflik oranları

	Tümör tipi	CGA* (%)	SYN † (%)	NSE ‡ (%)	Toplam
İnvaziv mide karsinomu	Tübüler adenoca †	13 (31.8)	14 (34.1)	8 (34.8)	32
	İyi diferansiye	2	2	0	6
	Orta diferansiye	5	6	5	11
	Az diferansiye	6	6	3	15
	Papiller adenoca †	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)	2
	Müsinöz adenoca	3 (7.3)	4 (9.8)	1 (4.3)	7
	Taşlı yüzük hücreli adenoca	14 (34.1)	14 (34.1)	6 (26.1)	24
Erken mide karsinomu		3 (7.3)	2 (4.9)	1 (4.3)	3
Nöroendokrin tümör		7 (17.1)	7 (17.1)	7 (30.4)	7
Toplam		41 (54.7)	41 (54.7)	23 (30.7)	75

¶ : İstatistiksel analizde bu iki tümör tipi tek grup olarak birleştirilmiştir.

* $\chi^2= 1,734$; $p=.420$

† $\chi^2=1,853$; $p=.396$

‡ $\chi^2= 0,359$; $p=.836$

Bir çok çalışmada uygulandığı gibi prognostik açıdan önemli bir sınıflama olan Lauren sınıflamasına göre değerlendirilmede, vakalar 4 ayrı grupta toplanmıştır. İntestinal ve diffüz tip adenokarsinom dışında her iki paterni birlikte içeren mikst tip adenokarsinom grubu ile, herhangi bir gruba sokulamayan (sınıflandırılmayan) "indeterminate" grup oluşturulmuştur. Son iki grup istatistiksel açıdan anlamlı sonuç verebilmesi için tek grup olarak değerlendirilmiştir (Tablo XVII).

KA ve KAMEK gruplarında intestinal tip adenokarsinom daha çok izlenmiştir. NED göstermeyen tümörler içinde %50 oranında izlenen intestinal tip adenokarsinom, KAMEK grubunda %42.9 ile en sık izlenen tipi oluşturmuştur. İntestinal ve diffüz tip adenokarsinomlar içinde NED açısından değerlendirme yapıldığında intestinal tip adenokarsinomlarda izlenen %58'lik (18/31) oranın diffüz tipte %60 (15/25) gibi yakın bir oranda olduğu görülmüştür. Tablo XVIII'de görüldüğü üzere Lauren sınıflaması ile NED arasında yapılan istatistiksel çalışmada anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p> .05$).

Tablo XVIII: Çalışma gruplarının Lauren sınıflaması ile karşılaştırılması:

	Lauren sınıflaması	KA (%)	KAMEK (%)	Toplam
İnvaziv mide karsinomu *	İntestinal	13 (50)	18 (42,9)	31 (45,6)
	Diffüz	10 (38,5)	15 (35,7)	25 (36,8)
	Diğer	3 (11,5)	6 (14,3)	9 (13,2)
	İndeterminate	1	2	3
Mikst	2	4	6	
Erken mide karsinomu		0	3	3
	Toplam	26	42	68

* $\chi^2 = 0.215$; $p = .898$

Lauren sınıflamasına göre nöroendokrin belirleyiciler ayrı ayrı değerlendirildiğinde Tablo XIX'de belirtildiği gibi CGA ve SYN ile oluşan immunreaktivite açısından intestinal ve diffüz tip adenokarsinomlar arasında önemli bir fark görülmemiştir.

TABLO XIX: Lauren sınıflamasına göre tümör tiplerinin CGA, SYN ve NSE pozitiflik oranları:

	Tümör tipleri	CGA * (%)	SYN † (%)	NSE ‡ (%)	Toplam
İnvaziv mide karsinomu †	İntestinal	13 (31.7)	14 (34.1)	5 (21.7)	31
	Diffüz	12 (29.3)	13 (31.7)	7 (30.4)	25
	Diğer	6 (14.6)	5 (12.2)	3 (13.0)	9
	İndeterminate	2	2	2	3
Mikst	4	3	1	6	
Erken mide karsinomu		3 (7.3)	2 (4.9)	1 (4.3)	3
Nöroendokrin tümör		7 (17.1)	7 (17.1)	7 (30.4)	7
	Toplam	41	41	23	75

¶ : İstatistiksel analiz değerleri invaziv mide karsinom vakaları için uygulanmıştır.

* $\chi^2 = 1,712$; $p = 0,425$

† $\chi^2 = 0,426$; $p = 0,808$

‡ $\chi^2 = 1,718$; $p = 0,424$

Histolojik grade:

Tüm vakalarımızın 68'ini oluşturan adenokarsinomlar içindeki 7 müsinoz adenokarsinom vakası gradeleme dışı bırakılmıştır. Taşlı yüzük hücreli adenokarsinom tanısı alan 24 vaka da grade 3 olarak derecelendirilmiştir. Bu kriterlere dayanarak yapılan derecelendirme sistemi (20) sonucunda KA'ların %66.7'si KAMEK'lerin %62.2'si grade 3 olarak değerlendirilmiştir. NED gösteren grup içindeki 37 vakanın 23'ü grade 3, 9'u grade 2 tümördür. İstatistiksel analizde vaka sayısını dengelemek için grade 1 ve grade 2 vakalar birleştirilerek düşük grade adı altında toplanmıştır. Grade 3 vakalar ise yüksek grade olarak kabul edilmiştir (Tablo XX). Buna göre düşük ve yüksek grade tümörlerde NED açısından yapılan istatistiksel analizde Tablo XX'da görüldüğü gibi anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p > .05$).

Tablo XX: Histolojik grade sistemi ile çalışma gruplarının karşılaştırılması

Grade	KA (%)	KAMEK (%)	Toplam (%)
Düşük grade	8 (33,3)	14 (37,8)	22 (36,1)
Yüksek grade	16 (66,7)	23 (62,2)	39 (63,9)
Toplam	24	37	61

$$\chi^2 = 0,128; p = 0,720$$

Tümörde ekstra ve/veya intrasellüler müsün varlığı:

Vakalar müsün varlığı açısından değerlendirildiğinde KA'da 26 vakanın 13'ünde (%50) intra ve/veya ekstrasellüler müsün tespit edilmiştir. Bu oran KAMEK grubunda %61.9'a çıkmıştır. NET grubunda ise 7 vakanın 5'inde müsün varlığı izlenmiştir.

Atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve endokrin hücre hiperplazisi:

Vakaların WHO sınıflamasına göre subtiplerinden her biri tümör dışı mukozada görülebilen ve birbiri ile ilişkisi olduğu bilinen EHH ile atrofik gastrit ve intestinal metaplazi açısından değerlendirilmeye alınmıştır. Atrofik gastrit, intestinal metaplazi, EHH ve GHH için ayrı ayrı invaziv adenokarsinom subtipleri ile karşılaştırılarak istatistiksel analizler yapılmıştır. İnvaziv mide adenokarsinomlarından tübüler ve papiller tip adenokarsinomlar tek grup içinde toplanarak analizler uygulanmıştır.

Tüm vakalarımız içinde 57 (%76) vakada atrofik gastrit, 59 (%78.7) vakada intestinal metaplazi, 43 (%57.3) vakada EHH (Resim 14,15) ve 12 (%16) vakada GHH görülmüştür. Atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve EHH tüm vakalar içinde en sık tübüler tip adenokarsinom ve müsinöz adenokarsinom vakalarında görülmüştür. Taşlı yüzük hücreli adenokarsinomlarda atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve EHH görülme sıklığı düşüktür. EHH en sık %41.9 (18/43) oranında tübüler tip adenokarsinomda gözlenmiştir. Papiller adenokarsinomların her ikisinde, erken mide karsinomlarının hepsinde atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve EHH mevcuttur. GHH'ye bakıldığında 12 pozitif vakadan 5'i (%41.7) taşlı yüzük hücreli adenokarsinom, 4'ü (%33,3) tübüler tip adenokarsinomda yer almaktadır. NET'lere bakıldığında 7 vakanın 6'sında intestinal metaplazi, 5'inde atrofik gastrit ve EHH görülürken, sadece 1'inde GHH saptanmıştır.

İstatistiksel analiz sonuçlarına bakıldığında sadece atrofik gastritle tübüler adenokarsinom arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür (Ki kare=9.25; p= .010). Ancak diğer parametreler ve subtipler arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (Tablo XXI).

Tablo XXI: Tümör subtiplerine göre atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve endokrin hücre hiperplazisi görülme oranları

Tümör subtipleri	Atrofik gastrit * (%)	İntestinal metaplazi † (%)	EHH ‡ (%)	GHH § (%)
Tübüler adenoca ¶ n=32	28/32 (87.5)	27/32 (84.4)	18/32 (56.3)	4/32 (12.5)
Papiller adenoca ¶ n=2	2/2 (100)	2/2 (100)	2/2 (100)	0/2 (0)
Müsinöz adenoca n=7	6/7 (85.7)	6/7 (85.7)	4/7 (57.1)	1/7 (14.3)
Taşlı yüzük hücreli adenoca n=24	13/24 (54.2)	15/24 (62.5)	11/24 (45.8)	5/24 (20.8)
EMK n=3	3/3 (100)	3/3 (100)	3/3 (100)	1/3 (33.3)
Adenokarsinom Toplamı n=68	52/68 (76.5)	53/68 (77.9)	38/68 (55.9)	11/68 (16.2)
NET n=7	5/7 (71.4)	6/7 (85.7)	5/7 (71.4)	1/7 (14.3)
Vaka Toplamı n=75	57/75 (76)	59/75 (78.7)	43/75 (57.3)	12/75 (16)

EMK; erken mide karsinomu, NET; nöroendokrin tümör, EHH; endokrin hücre hiperplazisi, GHH; Gastrin hücre hiperplazisi

¶ : İstatistiksel analizde bu iki tümör tipi tek grup olarak birleştirilmiştir.

* $\chi^2 = 9,251$; p= .010

† $\chi^2 = 4,459$; p= .108

‡ $\chi^2 = 0,990$; p= .610

§ $\chi^2 = 0,896$; p= .639

NED'in varlığına ve yokluğuna göre oluşturulmuş olan çalışma gruplarını atrofik gastrit, intestinal metaplazi, EHH ve GHH varlığı ile kıyasladık (Tablo XXII).

Atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve EHH'ler ile çalışma grupları arasında yapılan istatistiksel analizde anlamlı sonuç elde edilememiştir. 43 EHH'nin 25'i (%58,1) KAMEK grubundadır. EHH az bir oran farkı ile KAMEK grubunda (%59.5) KA grubundan daha sık olarak gözlenmektedir. GHH, KAMEK grubunda KA grubuna göre daha sık (%19) olarak izlenmiştir. KA ve KAMEK grupları arasında atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve EHH görülme sıklığı açısından fark izlenmemiştir. EHH ile atrofik gastrit ve intestinal metaplazinin birlikte olduğu vaka sayısı KAMEK grubunda 20, KA grubunda 11'dir. NET'lerin de 4'ünde her üçü de birlikte görülmektedir.

Tablo XXII: Çalışma gruplarının atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve endokrin hücre hiperplazileri ile karşılaştırması

Çalışma grupları	KA		KAMEK		NET
	n=26	(%)	n=42	(%)	
Atrofik gastrit (AG) *	20	(76.9)	32	(76.2)	5
İntestinal metaplazi (IM)†	22	(84.6)	31	(73.8)	6
EHH ‡	13	(50)	25	(59.5)	5
GHH §	3	(11.5)	8	(19.0)	1
EHH+AG+IM	11	(42.3)	20	(47.6)	4
EHH+GHH	2	(7.7)	6	(14.3)	1

* $\chi^2 = 0,005$; p= .945

† $\chi^2 = 1,091$; p= .296

‡ p = .463

§ $\chi^2 = 0,668$; p= .414

Tablo XXIII'de görüldüğü üzere toplam 57 atrofik gastritli vakanın 35'inde, 59 intestinal metaplazi gösteren vakanın 36'sında EHH, 9'unda GHH ve 7'sinde EHH ile GHH birlikte görülmüştür. Tüm vakalar içinde izlenen 12 GHH'nin 7'sine EHH de eşlik etmektedir. Atrofik gastrit ve intestinal metaplazilerde EHH ve GHH görülme olasılıkları birbirine çok yakındır. EHH görülme sıklığı %61 civarında iken GHH görülme sıklığı çok daha düşük (%15) oranlardadır.

EHH'nin atrofik gastrit ve intestinal metaplazi ile görülme sıklığı yüksek olmasına rağmen istatistiksel analizlerde anlamlı korelasyon bulunamamıştır. İstatistiksel

değerlendirmeler NET karşılaştırma grubunu da içerecek şekilde tüm vakalar için yapılmıştır. Ancak anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p > .05$)

TABLO XXIII: Atrofik gastrit ve intestinal metaplazinin EHH ve GHH ile ilişkisi

Endokrin hücre hiperplazileri	Atrofik gastrit ^{p1} (%)	İntestinal Metaplazi ^{p2} (%)
EHH*	35/57 (61.4)	36/59 (61.0)
GHH†	9/57 (15.8)	9/59 (15.3)
EHH+GHH	7/57 (12.3)	7/59 (11.9)
Toplam	57	59

*p1 $\chi^2=0.990$; $p=.319$

*p2 $\chi^2=0.340$; $p=.909$

† p1 $\chi^2=0.079$; $p=.779$

† p2 $\chi^2=0.002$; $p=.963$

Histopatolojik parametreler:

Prognostik değeri olan histopatolojik parametrelere göre çalışma gruplarımız vasküler ve perinöral invazyon, invazyon derinliği, lenf nodu metastazı ve klinikopatolojik evreleme bakımından değerlendirilerek Tablo XXIV’de karşılaştırma yapılmıştır.

Yetmişbeş vakadan 55’inde (%73,3) vasküler, 50’sinde (%66,7) perinöral invazyon izlendi. KAMEK ve KA grupları arasında vasküler ve perinöral invazyon açısından belirgin bir fark görülmemiştir. Vasküler ve perinöral invazyon ile KA ve KAMEK grupları arasında yapılan istatistiksel analizde anlamlı ilişki elde edilememiştir ($p > .05$).

Vakalarımızın önemli bir kısmı (%62.7) pT3 invazyon derinliği göstermiştir. En düşük vaka yoğunluğu (%8) en erken evre olan pT1’de yer almaktadır. NET’lerden 4’ü pT2 invazyon derinliği göstermiş olup pT4 invazyon derinliği hiç izlenmemiştir. KA ve KAMEK gruplarının çoğunluğunda serozayı aşan tümör mevcuttur. Gruplara düşen vaka sayısının kısıtlı olması nedeniyle bu iki parametre arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirilememiştir.

Tüm vakaların 44’ünde (%58.7) lenf nodu metastazı bulunmuştur. Bunların önemli bir kısmı %61.4 (27/44) KAMEK grubundadır. NET’lerden 5’inde lenf nodu metastazı görülmüştür. NED gösteren ve göstermeyen gruplar arasında lenf nodu metastazı açısından bir korelasyon saptanmamıştır ($p > .05$).

Klinikopatolojik evreleme sonucunda vakaların çoğunluğunun (%26,7) evre 2 tümör olduğu görülmüştür. NED gösteren ve göstermeyen gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda evreleme açısından belirgin bir oran farkı görülmemiştir. İstatistiksel analiz için evre 1A ve 1B tümörler ile evre 3A ve 3B tümörler bir grupta toplanmıştır. Ancak klinikopatolojik parametreler ile çalışma grupları arasında bir korelasyon tespit edilememiştir ($p > .05$).

Tablo XXIV: Çalışma gruplarının histopatolojik parametrelerle karşılaştırılması

Histopatolojik parametreler	KA (%)	KAMEK (%)	NET	Toplam (%)
Vasküler invazyon *	19 (73,1)	31 (73,8)	5/7	55 (73,3)
Perinöral invazyon †	19 (73,1)	28 (66,7)	3/7	50 (66,7)
İnvazyon derinliği				
pT1	1 (3,8)	4 (9,5)	1/7	6 (8)
pT2	5 (19,2)	6 (14,3)	4/7	15 (20)
pT3	17 (65,4)	28 (66,7)	2/7	47 (62,7)
pT4	3 (11,5)	4 (9,5)	0	7 (9,3)
Lenf nodu metastazi ‡	17 (65,4)	27 (64,3)	5/7	44 (58,7)
Evreleme §				
1A	0	3 (7,1)	1/7	4 (5,3)
1B	4 (15,4)	4 (9,5)	0	8 (10,7)
2	8 (30,8)	9 (21,4)	3/7	20 (26,7)
3A	4 (15,4)	10 (23,8)	1/7	15 (20)
3B	6 (23,1)	6 (14,3)	0	12 (16)
4	4 (15,4)	10 (23,8)	2/7	16 (21,3)
Toplam	26	42	7	75

* $\chi^2 = 0,004$; $p = .947$

† $\chi^2 = 0,309$; $p = .578$

‡ $\chi^2 = 0,008$; $p = .927$

§ $\chi^2 = 1,131$; $p = .770$

Çalışma gruplarına göre düzenlenmiş vakalarımıza ait protokol no ve detaylı bilgiler Tablo XXV-XXVII'de gösterilmektedir.

Tablo XXV: Klasik adenokarsinom (KA) grubuna ait vaka listesi:

Vaka No	Prot No	Yıl No	Ad-Soyad	Yaş	Cinsiyet	Borrmann	WHO	Lauren	EHH / GHH	KAG	IM	Vİ	PI	Evre	LD Met	CGA	CYN	NS	GA	ST
1	2388	1994	H.K.	70	k	2	az dif tub adenoca	intestinal	- / -	+	+	+	-	pT3	11/12	0	0	0	0	0
2	2604	1994	F.K.	68	e	3	taşlı y h li adenoca	diffüz	- / -	-	+	+	+	pT3	12/12	0	0	0	0	0
3	481	1995	H.K.	60	k	2	az dif tub adenoca	indeterminine	+ / -	+	+	+	+	pT3	0/7	0	0	X	0	0
4	840	1995	S.Y.	50	e	3	taşlı y h li adenoca	diffüz	+ / -	-	+	+	+	pT3	11/11	0	0	0	0	0
5	1826	1995	K.E.	69	e	3	taşlı y h li adenoca	diffüz	+ / +	+	+	+	+	pT3	20/21	0	0	X	0	0
6	2928	1995	M.Y.	88	e	4	müsnöz adenoca	diffüz	+ / +	+	+	-	-	pT3	14/16	0	0	0	0	0
7	3729	1995	H.A.	65	k	3	az dif tub adenoca	mikst	+ / -	+	+	+	+	pT3	11/11	0	0	X	0	0
8	4172	1995	Z.U.	32	k	4	taşlı y h li adenoca	diffüz	+ / -	+	+	+	+	pT3	2/24	0	0	0	0	0
9	4468	1995	M.G.	?	e	2	iyi dif tub adenoca	intestinal	+ / -	+	+	+	+	pT3	2/4	0	0	0	0	0
10	4649	1996	C.K.	51	e	3	az dif tub adenoca	intestinal	- / -	-	-	-	+	pT2	1/20	0	0	0	0	0
11	5787	1996	E.A.	33	k	2	taşlı y h li adenoca	diffüz	+ / -	-	-	+	+	pT2	4/4	0	0	0	0	0
12	206	1997	R.S.	?	e	2	iyi dif tub adenoca	intestinal	+ / -	+	+	-	-	pT2	0/14	0	0	0	0	0
13	1156	1998	M.D.	45	k	2	iyi dif pap adenoca	intestinal	+ / -	+	+	-	-	pT2	0/6	0	0	0	0	0
14	1561	1998	A.Ö.	74	k	3	az dif tub adenoca	mikst	- / -	+	+	-	+	pT3	6/7	0	0	0	0	0
15	6206	1998	H.C.	38	e	3	az dif tub adenoca	intestinal	- / -	+	+	-	-	pT2	0/5	0	0	0	0	0
16	986	1999	F.K.	65	k	2	iyi dif. tub. adenoca	intestinal	+ / -	+	+	+	+	pT3	0/4	0	0	0	0	0
17	2855	1999	M.A.	57	e	2	orta dif tub adenoca	intestinal	- / -	+	+	+	+	pT3	0/0	0	0	0	0	0
18	3782	1999	B.F.	71	k	2	orta dif tub adenoca	intestinal	+ / -	+	+	-	+	pT3	8/13	0	0	0	0	0
19	4452	1999	R.N.	51	e	2	orta dif tub adenoca	intestinal	+ / -	+	+	+	+	pT3	0/3	0	0	X	0	0
20	6357	1999	A.A.	65	e	2	orta dif tub adenoca	intestinal	+ / -	+	+	+	-	pT3	0/0	0	0	X	0	0
21	3	2000	S.E.	46	e	4	az dif tub adenoca	intestinal	- / -	+	+	+	+	pT4	1/1	0	0	0	0	0
22	3088	2000	T.K.	37	k	3	taşlı y h li adenoca	diffüz	- / +	-	+	+	+	pT3	5/8	0	0	0	0	0
23	2918	2001	H.Ş.	72	e	2	müsnöz adenoca	diffüz	- / -	+	+	+	+	pT4	3/7	0	0	X	0	0
24	4560	2001	N.E.	78	e	3	az dif tub adenoca	intestinal	- / -	+	+	+	-	pT1	1/4	0	0	0	0	0
25	6394	2001	N.K.	39	k	4	taşlı y h li adenoca	diffüz	- / -	-	+	+	+	pT4	12/14	0	0	0	0	0
26	8076	2001	M.N.	68	e	2	taşlı y h li adenoca	diffüz	- / -	+	+	+	+	pT3	0/26	0	0	0	0	0

Tablo XXVI: Klasik adenokarsinom minimal endokrin komponent (KAMEK) grubuna ait vaka listesi (1):

Vaka No	Prot No	Yil No	Ad-Soyad	Yas	Cinsiyet	Bormann	WHO	Lauren	EHH/GHH	KAG	IM	V	P	Evre	LD Met	CGA	SYN	NS	GA	SRT	SM
1	563	1994	M.Ç	73	e	3	az dif tub adenoca	intestinal	-/-	+	-	+	-	pT3	1/9	1+	0	0	0	0	0
2	3311	1994	H.K	57	e	2	orta dif tub adenoca	intestinal	-/-	+	+	+	+	pT3	4/5	2+	1+	0	0	0	1+
3	4356	1994	K.Ş	67	e	1	iyi dif pap adenoca	intestinal	+/-	+	+	-	-	pT1	0/0	+	0	0	0	0	0
4	4710	1994	S.G	70	e	3	orta dif tub adenoca	intestinal	+/-	-	+	+	+	pT3	4/6	0	1+	0	0	0	0
5	166	1995	A.A	67	k	1	orta dif tub adenoca	intestinal	+/-	+	+	+	+	pT4	0/0	1+	0	0	0	0	0
6	4868	1995	K.Y	70	e	3	az dif tub adenoca	mikst	+/-	-	-	+	+	pT3	4/6	1+	+	0	0	0	0
7	2210	1996	Ş.Y.	62	e	3	az dif tub adenoca	intestinal	+/+	-	-	-	+	pT3	1/6	0	+	0	0	0	0
8	2889	1996	A.K.	58	e	3	iyi dif tub adenoca	intestinal	+/-	+	+	-	-	pT2	2/2	1+	0	0	0	0	0
9	3744	1996	H.D.	76	e	4	taşlı y h li adenoca	mikst	-/-	-	+	+	+	pT4	3/9	1+	0	0	0	0	0
10	3892	1996	M.C.	59	e	3	az dif tub adenoca	intestinal	-/-	+	+	+	+	pT3	20/20	2+	1+	0	0	0	0
11	3472	1997	S.B.	?	k	4	taşlı y h li adenoca	diffüz	+/+	-	+	+	-	pT2	15/26	0	2+	0	1+	0	1+
12	3516	1997	A.Ş	72	e	4	müsinöz adenoca	intestinal	-/-	-	+	+	+	pT3	29/30	1+	1+	0	1+	0	0
13	3627	1997	H.Y.	45	k	3	taşlı y h li adenoca	diffüz	+/-	-	+	+	+	pT3	16/30	+	1+	0	0	0	0
14	6029	1997	V.D.	69	k	3	orta dif tub adenoca	intestinal	-/-	+	+	+	-	pT3	0/0	0	1+	X	0	0	0
15	349	1998	İ.Ö.	63	e	3	taşlı y h li adenoca	diffüz	-/-	+	+	+	-	pT3	12/13	1+	1+	0	0	0	0
16	2699	1998	R.A.	64	e	2	müsinöz adenoca	intestinal	-/-	+	+	-	-	pT3	1/1	1+	1+	0	0	0	0
17	3362	1998	A.Ü.	44	e	3	az diffüz adenoca	indeterminine	+/-	+	+	+	+	pT3	5/7	2+	1+	0	0	0	0
18	3946	1998	H.M.	32	e	4	taşlı y h li adenoca	diffüz	-/-	+	+	-	+	pT3	0/1	2+	2+	0	0	0	0
19	4890	1998	İ.Ö.	60	e	2	müsinöz adenoca	intestinal	+/-	+	+	-	-	pT2	0/0	0	1+	0	0	0	0
20	4948	1998	F.T.	?	e		erken mide ca	intestinal	+/-	+	+	-	-	pT1	0/2	1+	1+	0	0	0	0
21	5335	1998	Ü.S.	54	e	3	taşlı y h li adenoca	diffüz	+/-	+	+	-	+	pT3	0/5	2+	2+	1+	0	0	0

Tablo XXVII: Klasik adenokarsinom minimal endoktrin komponent (KAMEK) grubuna ait vaka listesi (2):

Vaka No	Prot No	Yıl No	Ad-Soyad	Yaş	Cinsiyet	Bormann	WHO	Lauren	EHH/GHH	KAG	IM	VI	Pİ	Evre	LD Met	CGA	SYN	NS	GA	SRT	SM
22	5786	1998	H.D.	72	e	3	taşlı y h li adenoca	mikst	+/-	+	+	+	+	pT3	5/8	2+	2+	0	0	0	0
23	6818	1998	M.K.	61	e	4	taşlı y h li adenoca	diffüz	+/-	+	-	-	+	pT2	0/1	1+	1+	0	0	0	0
24	194	1999	R.S.	62	e	3	orta dif tub adenoca	intestinal	-/-	+	+	+	+	pT3	5/9	1+	1+	1+	0	0	0
25	2314	1999	Y.Ç.	45	e	1	taşlı y h li adenoca	mikst	-/-	+	+	+	+	pT3	16/16	2+	1+	0	0	0	0
26	2501	1999	M.U.	46	e	2	müsinöz adenoca	diffüz	+/-	+	+	+	+	pT3	3/9	1+	0	0	0	0	0
27	3949	1999	F.Ö.	51	e	3	az dif tub adenoca	intestinal	+/+	+	+	+	-	pT3	0/1	1+	1+	0	1+	0	0
28	4355	1999	N.S.	70	k	4	taşlı y h li adenoca	diffüz	-/-	-	+	+	+	pT3	10/12	2+	0	0	0	0	1+
29	4388	1999	İ.A.	58	e	4	taşlı y h li adenoca	diffüz	+/-	+	+	+	+	pT3	15/25	1+	1+	1+	0	0	0
30	6042	1999	M.B.	75	e	3	orta dif tub adenoca	intestinal	+/-	+	+	+	+	pT3	12/14	1+	2+	X	0	0	0
31	1160	2000	O.T.	39	e	2	iyi dif tub adenoca	intestinal	-/+	+	+	+	+	pT3	0/0	0	1+	0	0	0	0
32	4012	2000	H.D.	53	e	3	taşlı y h li adenoca	diffüz	-/+	+	+	+	+	pT2	1/7	1+	1+	0	0	0	0
33	6905	2000	M.S.	73	e	1	orta dif tub adenoca	intestinal	-/-	+	+	+	-	pT3	0/1	2+	1+	0	0	0	0
34	7792	2000	M.Ö.	77	e	4	az dif tub adenoca	indetermine	+/-	+	+	+	+	pT3	0/1	+	2+	2+	0	0	0
35	780	2001	G.Ö.	30	e	4	taşlı y h li adenoca	diffüz	-/-	-	-	-	+	pT3	0/15	2+	1+	1+	2+	0	0
36	2029	2001	M.K.	61	e		erken mide ca	intestinal	+/+	+	+	+	-	pT1	4/6	1+	0	0	0	0	0
37	2454	2001	C.Ş.	44	e	4	taşlı y h li adenoca	diffüz	-/-	-	+	+	+	pT3	8/8	1+	2+	1+	0	0	0
38	4014	2001	M.L.	67	e	4	müsinöz adenoca	diffüz	+/-	+	+	+	+	pT4	6/11	0	+	0	0	0	0
39	4268	2001	A.P.	70	k	3	taşlı y h li adenoca	diffüz	+/-	+	+	+	-	pT2	0/15	0	1+	1+	0	0	0
40	5208	2001	H.Y.	58	e	3	iyi dif tub adenoca	intestinal	+/+	+	+	+	+	pT3	2/3	1+	+	0	0	0	0
41	6032	2001	B.F.	41	k	4	taşlı y h li adenoca	diffüz	+/-	+	+	+	+	pT4	4/7	2+	2+	2+	0	0	1+
42	7510	2001	H.Ö.	60	e		erken mide ca	intestinal	+/-	+	-	-	-	pT1	0/4	2+	2+	1+	0	0	0

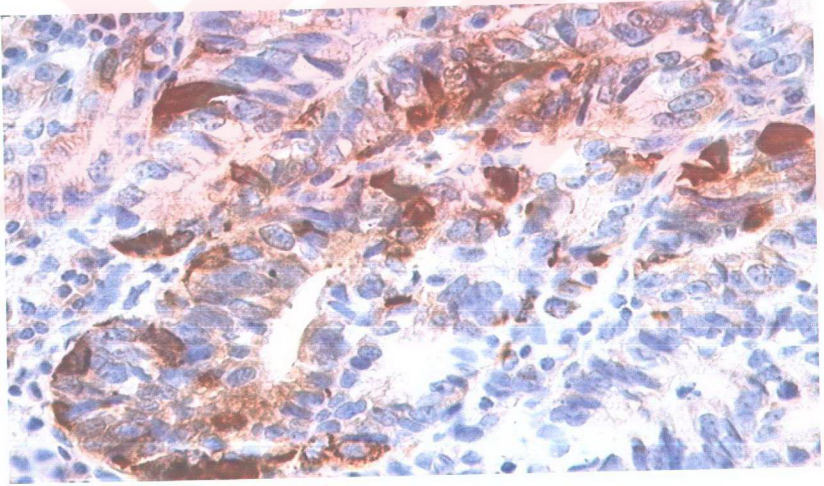
Tablo XXVII: Nöroendokrin tümör (NET) grubu vaka listesi:

Vaka No	Prot No	Yılı No	Ad-Soyad	Yaş	Cinsiyet	Boormann	WHO	EHH/GHH	K A A G	I M	V I I	P I I	Eve	LD Met	C G A	S Y N	N E S	G A S	S R T	S M T
1	2774	1986	H.B.	65	e	1	İyi dif endokrin karsinom: Tip III ECL h li karsinoid	-/-	+	+	+	+	pT3	0/4	4+	4+	4+	0	0	0
2	2861	1991	N.A.	64	e	1	İyi dif endokrin karsinom: Tip III ECL h li karsinoid	+/-	+	+	+	-	pT2	1/8	4+	4+	4+	0	0	0
3	441	1994	M.F.	77	e	4	Müket difüz karsinom- karsinoid	-/-	-	+	+	-	pT2	2/12	3+	2+	+	1+	0	2+
4	2810	1996	S.E.	60	e	3	Müket difüz karsinom- karsinoid	+/+	+	+	+	+	pT3	1/7	4+	2+	1+	1+	3+	2+
5	7576	2000	F.Ö.	51	k	1	Müsinöz karsinoid tümör	+/-	+	+	-	-	pT1	0/7	4+	4+	4+	0	0	0
6	2895	2001	S.K.	57	k	1	İyi dif endokrin karsinom: Tip II ECL h li karsinoid	+/-	+	+	+	+	pT2	3/11	4+	4+	2+	0	0	0
7	185*	2001	Ş.H.	33	e	1	Kompozit karsinoid-adenokarsinoma	+/-	-	-	-	-	pT2	1/9	4+	4+	4+	0	0	0

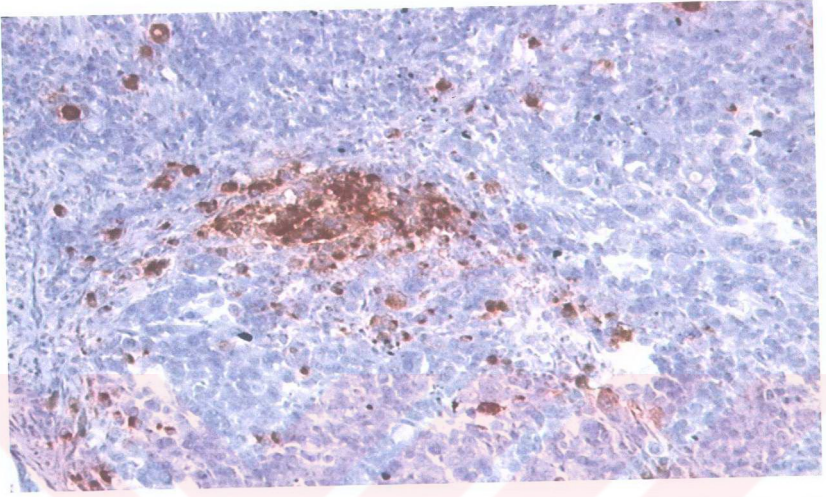
*: 185/2001 protokol no'lu vaka Edirne Sosyal Sigortalar Kurumuna ait olup, bölümümüzce konsilte edilmiştir.

Tablo XXV- XXVI'deki kısaltmalar: Prot No: Protokol No; EHH: Endokrin hücre hiperplazisi; GHH: G hücre hiperplazisi; KAG: kronik arofik gastrit; İM: intestinal metaplazi; Vj: vasküler invazyon; Pj: perinöral invazyon; LD Met: Lenf düğümü tutulumu; CGA: kromogünin A; SYN: sinaptofizin; NSE: nörosesifik enolaz; GAS: gastrin; SRT: serotonin; SMT: somotostatin; dif: diferansiyel; tub: tübüler; taşl y. h.li: taşlı yüzük hücreli; pap: papiller; ECL h li:ECL hücreli; (+): var, (-): yok; (0): negatif reaksiyon; (X): çapraz reaksiyon nedeniyle değerlendirme dışı bırakıldı; (?): Bilinmiyor, (+), (1+), 2(+), 3(+), 4 (+): pozitif reaksiyon oranları

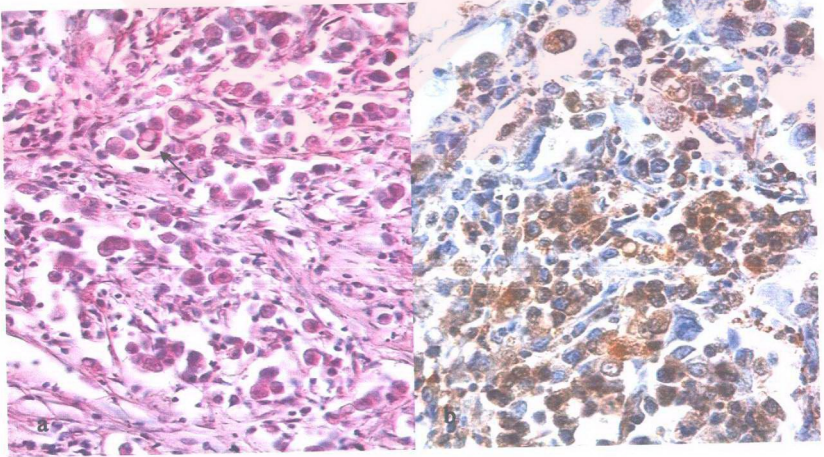
RESİMLER



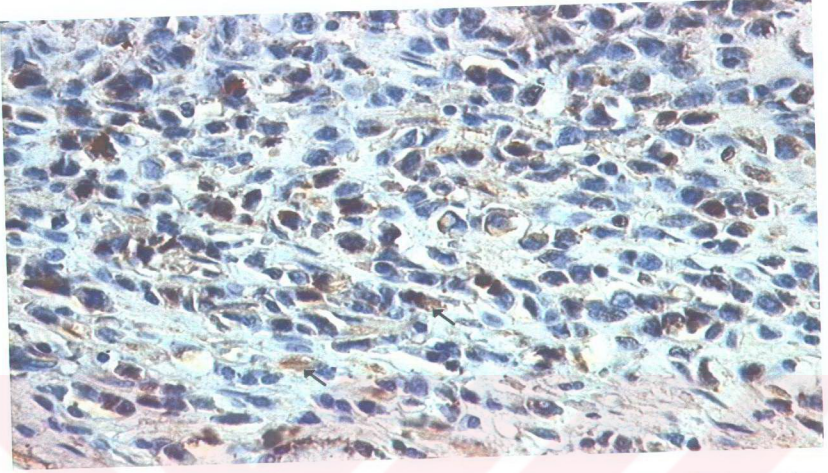
Resim 1: Tübüler tip adenokarsinomda CGA ile sitoplazmik kuvvetli boyanma (İmmunperoksidaz, X 400) (Prot No. 2889/95).



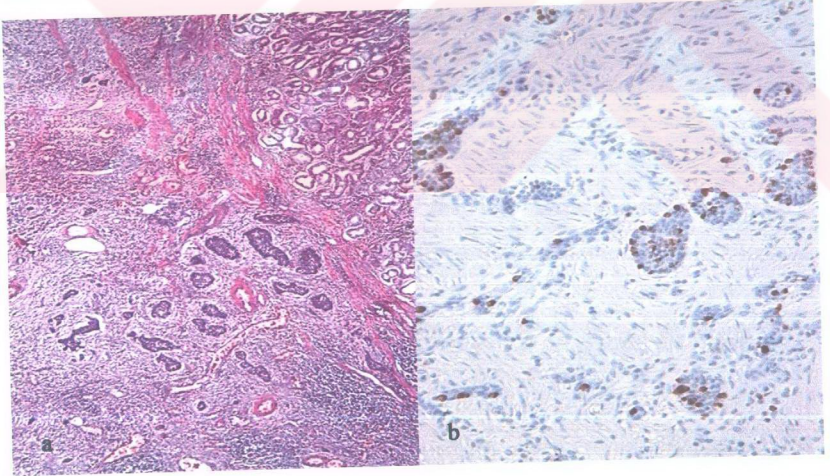
Resim 2: Az diferansiye tübüler adenokarsinomda SYN ile 2(+) boyanma (mmunperoksidaz, X 200) (Prot No.7792/00).



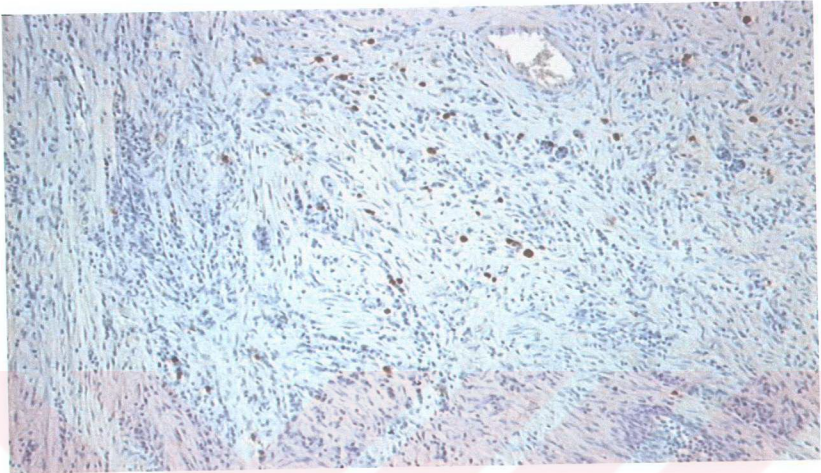
Resim 3: Az diferansiye tübüler adenokarsinom. a: Tali yüzük hcreci (→) de içeren az diferansiye alveoler patern gösteren tümör hücreleri (HE, X 400). b: NSE ile bu hücrelerde 2(+) boyanma (mmunperoksidaz, X 400) (Prot No. 7792/00).



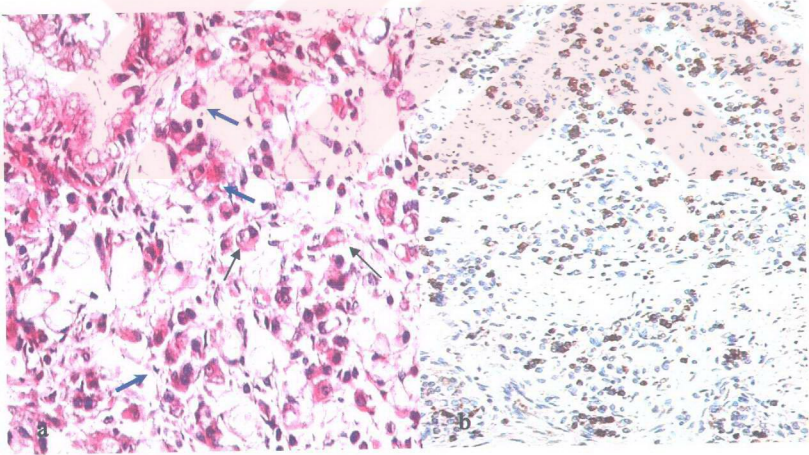
Resim 4: Taşlı yüzük hücreli adenokarsinomda gastrin ile izlenen 2(+) reaksiyon (İmmunperoksidad, X 400) (Prot No. 780/01).



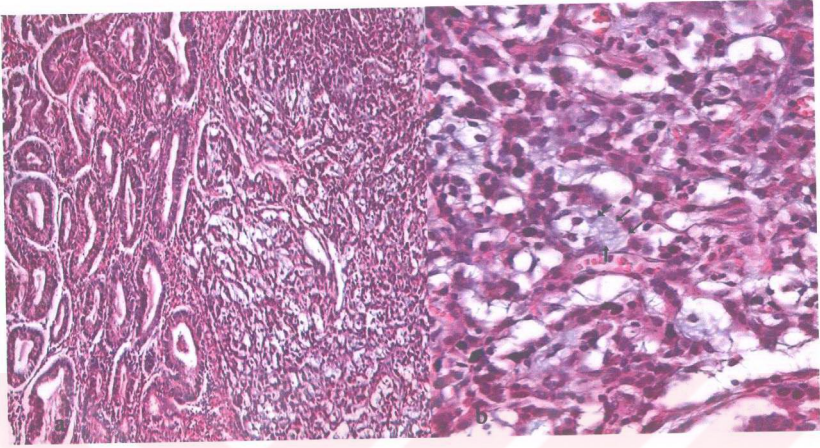
Resim 5: Mikst diffüz karsinom-karsinoid. a: Orta kısımda solid adacıklar, arada dezmozplastik stroma içinde sıkışmış taşlı yüzük hücre infiltrasyonu (HE, X 50). b: Taşlı yüzük hücrelerinde ve solid yapılarda serotonin immunreaktivitesi (İmmunperoksidad, X 200) (Prot No. 2810/96).



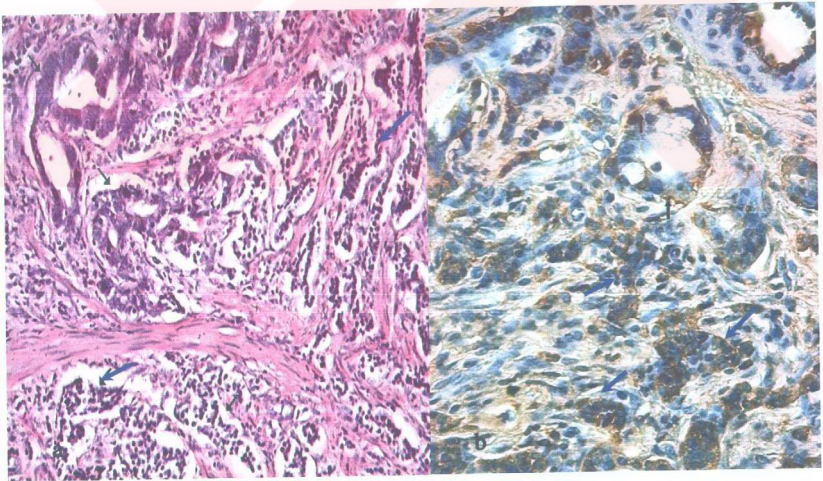
Resim 6: Resim 5'teki vakanın somatostatin ile izlenen 2(+) reaksiyonu (Immunperoksidaz, X 100) (Prot No. 2810/96).



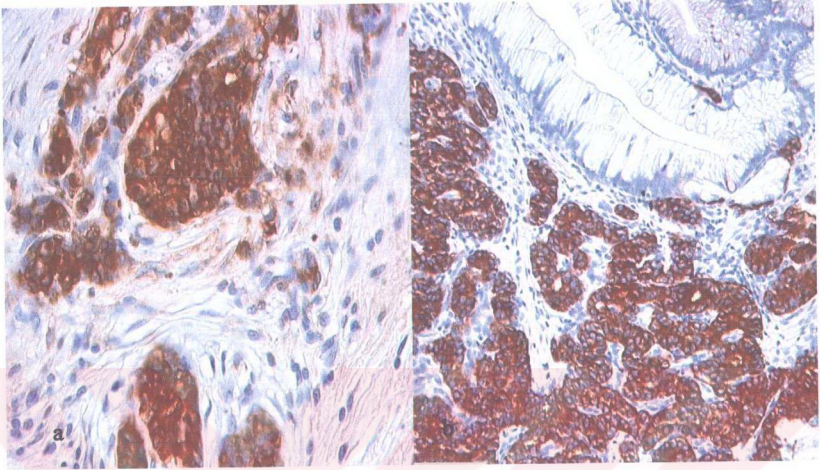
Resim 7 : Mikst diffüz karsinom-karsinoid. a: Taşlı yüzük hücreleri (→) ile eozinofil sitoplazmalı tümöral hücre(→) infiltrasyonu (HE, X 400). b: Aynı hücrelerde 4(+) CGA pozitifliği; amfikrin hücre bulgusu (Immunperoksidaz, X 200) (Prot No. 441/94).



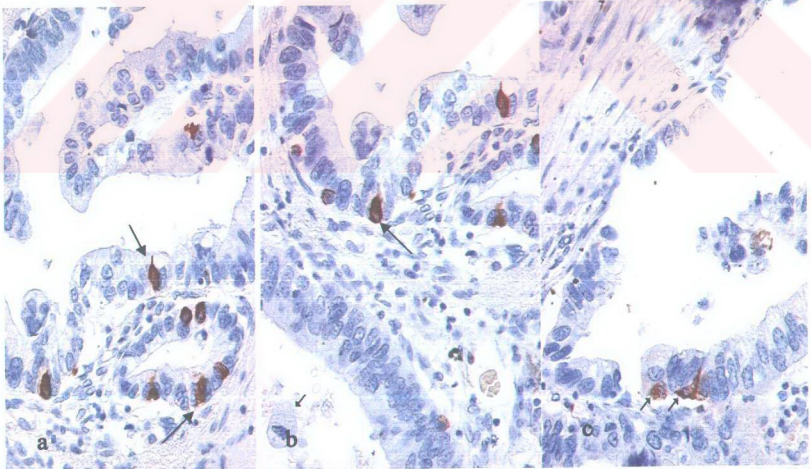
Resim 8: Müsinöz karsinoid tümör. a: Solta hiperplastik mide pitleri, sağda ekstrasellüler müsin içeren nöroendokrin tümör (HE, X 200). b: Trabekül oluşturan homojen görünümlü tümör hücreleri ve aralarında yer alan bazofilik müsin birikimi (→) (HE, X 400) (Prot No: 7576/00).



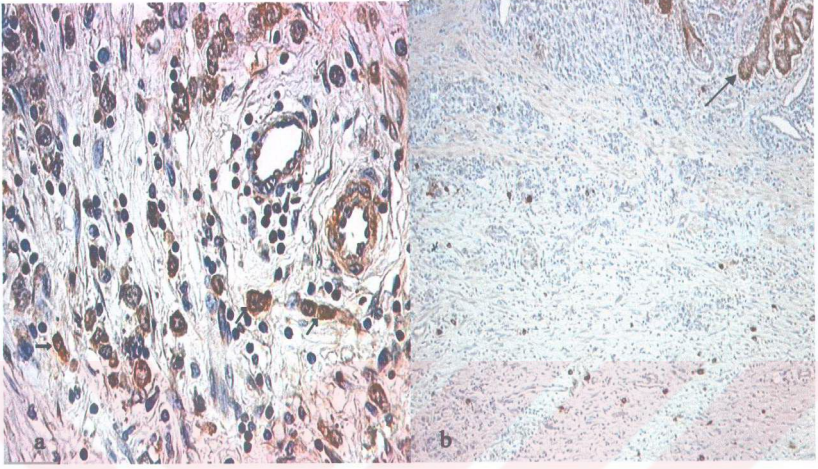
Resim 9 : Kompozit karsinoid-adenokarsinom. a: Trabeküler tümöral hücre alanları (→) ve düzensiz glandüler yapılar (→) (HE, X 200). b: Endokrin (→) ve ekzokrin (→) komponentte 4(+) CGA immunreaktivitesi (İmmunperoksidaz, X 400) (Prot No: 185/01).



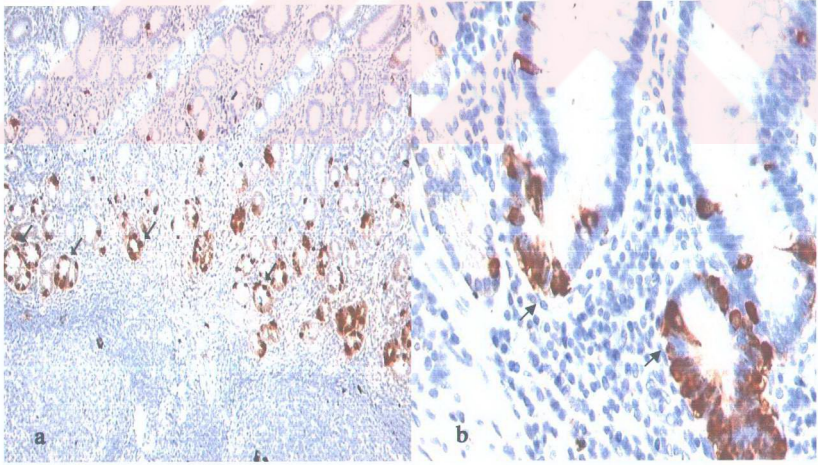
Resim 10 : İyi diferansiye nöroendokrin karsinom. a: 4 (+) CGA pozitifliği (İmmunperoksidaz, X 400) b: 4(+) SYN pozitifliği (İmmunperoksidaz, X 200) (Prot No. 2861/91).



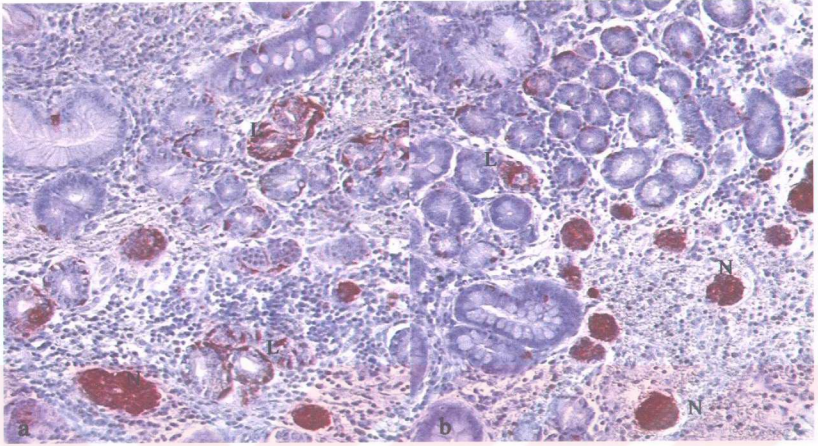
Resim 11a, b, c: İyi diferansiye tübüler adenokarsinom. Tübüler yapıları oluşturan silindirik tümör hücreleri arasında piramidal ve kama şeklinde CGA ile pozitif boyanan nöroendokrin hücre varlığı (→) (İmmunperoksidaz, X 400) (Prot No. 3516/97).



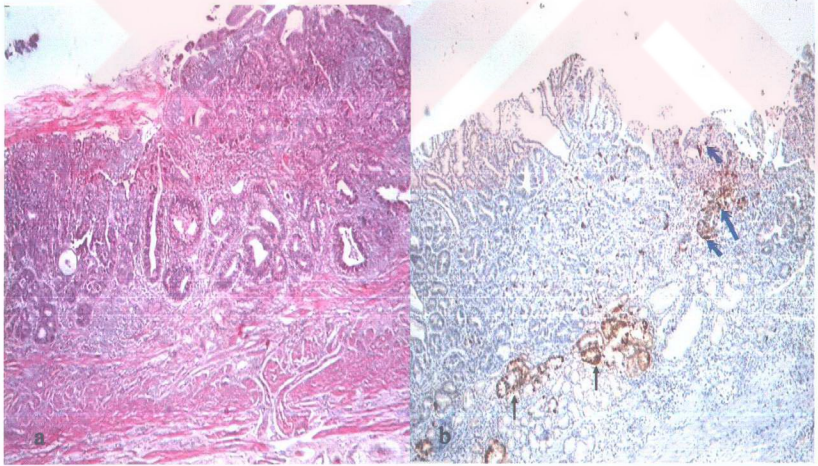
Resim 12: Taşlı yüzük hücreli adenokarsinom. a: Solda NSE ile 2 (+) boyanma (→) (İmmunperoksidaz, X 400). b: Sağda tümörde CGA ile 2(+) reaksiyon, tümör çevre mukozasında EHH(→) (İmmunperoksidaz, X 100) (Prot No. 6032/01).



Resim 13 a, b: Tümöre komşu mide mukozasında kronik gastrit ve bez epitelinde CGA ile izlenen lineer EHH (→) (İmmunperoksidaz, X 100 ve 400) (Prot No. 5335/98; 206/97).



Resim 14a, b: Tümör çevresi mide mukozasında kronik gastrit, intestinal metaplazi, CGA pozitif lineer (L) ve nodüler (N) EHH (İmmunperoksidad, X 200) (Prot No.7576/00).



Resim 15: a: Submukoza invazyonu gösteren erken mide karsinomu (İmmunperoksidad, X100). b: Sağda yukarıda tümöral bezlerde(→) CGA ile 2 (+) immunreaktivite ve solda altta çevre mukozada lineer EHH (→) (İmmunperoksidad, X 50) (Prot No. 7510/01).

TARTIŞMA

Adenokarsinomlar, midenin epitelyal tümörleri içinde en sık görülen malign tümörleridir. 1990'lı yıllarda dünyada görülen en sık ikinci kanser olan mide karsinom insidansı oldukça değişken coğrafi dağılım gösterir. Japonya, Kosta Rika, Maceristan gibi ülkelerde artış izlenirken, Amerika, Kanada, İsveç ve Avustralya gibi ülkelerde azalma görülmektedir. Bu düşüslere rağmen mide karsinomları ileri derecede kötü prognoza sahip olduklarından dolayı, kansere bağlı ölüm sebepleri arasında önemli yer tutarlar (20,22).

Midenin endokrin tümörleri, geçmişte oldukça nadir görülen tümörler arasında yer almaktaydı. Bu tümörler, gastrointestinal sisteme ait karsinoid tümörlerin %3'ü, tüm mide tümörlerinin de %0.3'ünü oluşturmaktaydı (45). Son yıllarda giderek artan ve gelişen endoskopik incelemeler sayesinde mide karsinoid tümörlerinin tüm gastrointestinal sistem karsinoid tümörleri içindeki oranı %41'lere kadar yükselmiştir (47-49). Prognozlarının mide karsinomlarına göre belirgin derecede farklılık göstermesi, yavaş büyümeleri ve uzun yaşam süresine sahip olmaları nedeniyle, karsinoid tümörler önemlilik arz etmektedirler.

İki tümör arasındaki bu farklılık nedeniyle karsinomlar içinde izlenen nöroendokrin hücrelerin, prognozu etkileyip etkilemediği konusu uzun yıllardan beri incelenmiş ve mide ile kolon karsinomlarında NED varlığı sıklıkla araştırma konusu olmuştur (2-6,9,70). Bu çalışmalarda, karsinomlar içindeki NED oranları büyük farklılıklar göstermektedir. İmmunohistokimyasal yöntemlerin uygulandığı çalışmalarda, mide karsinomları için NED varlık oranı %75'e çıkabilmektedir (70). Histokimyasal metotlarla arjentaffin ve arjirofil reaktivitesine bakıldığında, %2.5-26 arasında değişen düşük bir oran saptanır (9,75). Tıpkı mide karsinomlarında olduğu gibi kolon karsinomlarında NED konusunda az sayıda çalışma göze çarpmaktadır. Bu araştırmalara ait ilk yayınlar gümüş boyama metotları ile olup, %44'lük bir oran bulunmuştur (76). Ho ve arkadaşları (77) ile Hamada ve arkadaşlarının (72)

yaşınlarında, immunohistokimyasal metotlarla bu oran %33'lerde iken, başka bir çalışmada %50'lere kadar yükselmektedir (78).

Türkiye genelinde kanser istatistiklerine bakıldığında çeşitli kayıtlara göre erkek ve kadın cinsiyette mide karsinomları sıralamada ilk 3 arasında yer almaktadır (26,79-81). Trakya Bölgesini kapsayan patoloji kayıtlarına göre mide kanseri karsinomlar listesinde erkeklerde 6, kadınlarda 7. sırada görülmektedir (82).

1994-2001 yılları arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Anabilim Dalında mide karsinomu sebebiyle total ya da subtotal gastrektomi uygulanan vaka sayısı 73'tür. Bunlardan 68'i adenokarsinomdur. Geriye kalan 5 nöroendokrin tümörden biri iyi diferansiye endokrin karsinom, dördü mikst endokrin-ekzokrin tümördür. Buna göre Anabilim Dalımızda midenin epitelyal tümörleri içinde görülen nöroendokrin tümör insidansı %6.9'dur. Çalışmamızda mide karsinomlarına uygulanan immunohistokimyasal yöntemlerle saptanabilen NED gastrik karsinomların %61.8'inde (42/68) görülmüştür. Trakya Üniversitesi hastanesinde 1998-2001 yılları arasında gastrektomi operasyonu geçiren hasta sayısının önceki yıllara göre belirgin bir artış gösterdiği dikkatimizi çekmiştir. Adenokarsinom tanısı alan 68 vakadan 42'si son 3 yıla aittir.

Mide karsinomlarında E/K oranı gençlerde eşit iken, 60 yaş ve üzerinde mide kanseri erkeklerde daha sık görülmektedir (19). Nöroendokrin tümörlerin genellikle kadınlarda sık izlendiği bilinmektedir. Ancak çok değişik alt grupları içeren bu tümörler kendi içinde cinsiyet ve yaş bakımından farklılıklar göstermektedir. Tip I ECL hücreli karsinoid tümörler, sıklıkla kadın ve ileri yaşta görülürken, Tip II ve Tip III (sporadik) ECL hücreli karsinoid tümör, erkeklerde ve nispeten daha genç yaşta izlenir (20,47).

Yedi yıla ait mide adenokarsinom vakalarımızda E/K oranı 2.8 (50/18)'dir (Tablo XIII). Bu bulgu, ileri yaşta E/K oranının literatür verilerine uyacak şekilde artış gösterdiğini doğrulamaktadır. Anabilim Dalımızda tanı alan 7 NET'in 5'i erkek, 2'si kadındır. Bu oran kadınlarda sık görülen NET bulgularına ters düşmesine karşın, vaka sayımızın azlığı ve kadın üstünlüğü görülen Tip I ECL hücreli karsinoid tümörlerin NET serimizde bulunmaması, sağlıklı ve uyumlu bir oran verilmesini engellemektedir.

NED gösteren adenokarsinomlarda iki cins arasında belirgin bir farklılık bulunmamaktadır. Proks ve Feit'in (4) 248 gastrik karsinomdan oluşan serisinde histokimyasal metotlarla 20 vakada arjirofil saptanmıştır. Bu vakalarda E/K oranı 7/13 olarak bulunmuştur. Başka bir çalışmada E/K oranı eşittir (9). Çalışmamızda oluşturduğumuz KA ve KAMEK grupları arasında literatür verilerine zit olarak istatistiksel açıdan da anlamlı olan bir

cinsiyet farkı bulunmuştur. KAMEK grubunda 5 kat erkek cinsiyet üstünlüğü görülmüştür ($p < .05$) (Tablo XIII).

Mide kanseri ileri yaş hastalığıdır ve insidansı yaşla orantılı olarak artar. En sık 5 ve 6. dekatlarda görülür (20). Midenin endokrin tümörlerinde yaş dağılımı cinsiyette olduğu gibi farklılık gösterir. Tip I ECL hücreli karsinod tümör, ortalama 63 yaşta, diğer tipler ise daha genç yaş grubunda (50-55 yaş) görülür (47). Mikst endokrin-ekzokrin tümörler yaş bakımından değerlendirildiğinde benzer oranlara (53-65 yaş) sahiptir (67). Serimizde KA grubunda yaş ortalaması 59.4 ± 12.3 iken, KAMEK grubunda 58.0 ± 15.5 yıldır. NET'ler incelendiğinde KA ve KAMEK grupları gibi 7. dekatta en yüksek oran dikkati çekmektedir (Şekil 5).

1994-2001 yılları arasında bölümümüze gönderilmiş olan 73 gastrektomi materyali WHO sınıflamasına (20) göre yeniden değerlendirilmiştir. Güncel tümör paterni esas alınarak, tümörde yarıdan fazla hakimiyet gösteren patern histolojik tipi oluşturmuştur. Toplam 14 vakada tanı değişikliğine gidilmiştir. İlk tanısı müsinöz adenokarsinom olan 4 vakadan 3'ü, geniş alanda taşlı yüzük hücreleri içerdiği ve infiltratif patern sergilediği için taşlı yüzük hücreli adenokarsinom tanısı almıştır. Kalan bir vaka ise içerdiği müsin gölü oranının düşük olması nedeniyle az diferansiye tübüler tip adenokarsinom olarak değerlendirilmiştir. Müsinöz adenokarsinom diffüz infiltratif tip tanısı almış vakalar yukarıdaki tanı kriterlerine göre müsinöz, taşlı yüzük hücreli ve az diferansiye tübüler tip adenokarsinom olarak yeniden sınıflandırılmıştır. Vakaların ilk ve düzeltilmiş tanılarıyla olan değerlendirilmeleri Tablo XXVIII'de görülmektedir.

Tablo XXVIII: Vakaların ilk ve düzeltilmiş tanılarıyla kıyaslanması:

İLK TANI	DEĞİŞTİRİLEN VAKA SAYISI	DÜZELTİLMİŞ TANI
Tübüler adenokarsinom iyi diferansiye	1	Papiller adenokarsinom
Tübüler adenokarsinom az diferansiye	3	Taşlı yüzük hücreli adenokarsinom
	1	Mikst endokrin-ekzokrin tümör
Müsinöz adenokarsinom	3	Taşlı yüzük hücreli adenokarsinom
	1	Tübüler adenokarsinom orta diferansiye
Müsinöz adenokarsinom diffüz infiltratif patern	2	Müsinöz adenokarsinom
	1	Tübüler adenokarsinom az diferansiye
	1	Taşlı yüzük hücreli adenokarsinom
	1	Mikst endokrin-ekzokrin tümör

Kontrol grubundaki 3 iyi diferansiye endokrin karsinom vakası incelendiğinde; iki vakanın ileri yaşta, erkek cinsiyet olduğu, geniş solid hücre kümeleri ve düzensiz trabeküllerden oluşan, serozaya varan tümör içerdiği görülmüştür. Tümörde ayrıca vasküler ve perinöral invazyon mevcuttur. Bu bulgular düşük habaset dereceli karsinom olarak değerlendirilen sporadik Tip ECL hücreli karsinoid tümörlere uymaktadır (47). Diğer vaka hipertrofik gastropati ve ZES bulguları gösteren Tip II ECL hücreli karsinoid tümördür. Vaka, KAG, intestinal metaplazi varlığı, gastrin seviyesinin yüksek oluşu ve buna eşlik eden EHH'leri ile Tip II ECL hücreli karsinoid tümöre uymaktadır. Bunun yanı sıra Tip II ECL hücreli karsinoid tümörlüğünü destekleyen çok sayıda ve 1.5 cm'den büyük polipoid lezyonlardan oluşması, derin duvar tabaka invazyonu göstermesi tanıyı kuvvetlendirmektedir.

İmmunohistokimyasal değerlendirme sonucu tanısı değiştirilerek mikst diffüz karsinom-karsinoid tümör tanısı alan iki vakanın ortak özelliği, izlenen çeşitli tipteki taşlı yüzük hücrelerde her iki vakada da ekzokrin diferansiyasyonun yanı sıra aynı hücrede endokrin diferansiyasyonun da saptanmış olmasıdır. Taşlı yüzük veya az diferansiye hücreler ile granüllü ve eozinofil sitoplazmalı endokrin hücreler yoğun dezmoplastik stroma içinde yer aldıklarında, tanı güçlüğü oluşturmaktadırlar (67). Tahara ve arkadaşları (83) Grimelius boyama yöntemiyle saptanan midedeki bu tip tümörlere, "skirröz arjirofil hücreli karsinom" adını verirken, tek bir hücredeki çift yöndeki diferansiyasyonu "amfikrin" tümör kavramı ile eşleştiren yazarlar da bulunmaktadır (84,85). Son yıllarda daha çok kabul gören Capella ve arkadaşlarının (67) yaptığı sınıflamada, bu tip tümörler mikst diffüz karsinom-karsinoid grubuna dahil edilmişlerdir.

Mikst endokrin-ekzokrin tümörler içinde direkt tanı almış olan mikst adenokarsinom-karsinoid tanılı iki vakadan biri kompozit karsinoid-adenokarsinomdur. Hiçbir endokrin semptomu olmayan genç yaştaki erkek hastada, fokal bir alanda iyi diferansiye adenokarsinom alanı bulunan nöroendokrin tümör saptanmıştır. Çok sayıda değişik tanımlamaları olan bu tümörler tübüler, papiller veya müsinoz adenokarsinomun yanı sıra solid yapıda tümör alanlarından oluşurlar (67). Bu tip vakalarda endokrin komponent ile karsinomatöz komponentin iç içe olmasıyla "kompozit tümör" kavramı ileri sürülürken, her iki komponentin birbirinden bağımsız ya da ayrı ayrı bulunmaları "kollizyon tümör" kavramını da gündeme getirmiştir (86,87). Mikst adenokarsinom-karsinoid tümör yerine arjentaffin hücreli adenokarsinom (88), müsini üreten karsinoid (89) gibi değişik isimler de kullanılmıştır.

Mikst endokrin-ekzokrin tümör grubunda bulunan müsinoz karsinoid tümör tanısı almış ikinci vakamız, karsinoid paterninin yanı sıra yaygın ekstra ve intrasellüler müsinoz maddenin

bulunduğu tümördür. Mukoza ve submukozada lokalize olan KAG, intestinal metaplazi ve EHH'nin eşlik ettiği bu tümör, çok sayıda küçük polipoid lezyonlardan oluşması nedeniyle Tip I ECL hücreli karsinoid tümör özelliklerini de göstermektedir. Endokrin komponentin yanısıra aynı hücrede ekzokrin bir salgı göstergesi olan PAS-AB ve Musicarmin ile gösterilen müsin varlığı, Capella ve arkadaşları'nın (67) tarif ettiği çift yöndeki fonksiyonel diferansiyasyon tablosu ile eştir.

Adenokarsinomlarda izlenen NED'in saptanmasında, uzun yıllardan beri kullanılan histokimyasal boyama yöntemleri bulunmaktadır. Arjirofiliyi gösteren Grimelius gümüşleme metodu nöroendokrin hücrelerin belirlenmesinde kabul gören bir metot olmasına karşın, arjentaffin hücre olan EC hücrelerini, somatostatin üreten D hücrelerini ayırt edememektedir. Teknik olarak bu metotların kullanımının güç olması, laboratuvarlar arasında farklı sonuçlar elde edilmesi, lipofussin, glikojen, α laktalbumin gibi bazı maddeleri de ayrıca boyamalarından dolayı, günümüzde sensitivitesi ve spesifitesi daha yüksek olan immunohistokimyasal metotların tercih edilmesine yol açmıştır (16,53). Gümüşleme metotları ile mide ve kolon tümörlerinde görülen arjirofil ve arjentaffin hücreler %2.5-26 (4,9,75,83,90) oranları arasında izlenirken, immunohistokimyasal teknikler ile bu oran %12-75'lere kadar çıkabilmektedir (2,3,5-7,9,69-72,91). Ayrıca gümüşleme metotları kimyasal bileşimden çok fiziksel özellikleri göstermekte ve yanlış pozitif reaksiyonlara neden olabilmektedir (2). Biz de bu nedenlerden dolayı çalışmamızda immunohistokimyasal yöntemi tercih ettik.

Nörosekretuar granüllere bağlanan matris proteinlerinden olan kromograninler genelde "A" ve "B" polipeptidi olarak ayrılırlar. Antikromogranin-A antikorları rutin çalışmalarda kullanılıyor olsalar da, çoğu nöroendokrin hücre veya tümör öncelikle kromogranin-B'yi sentezlemektedir. Bazı az diferansiye tümörlerde, nörosekretuar granül sayısının azlığı sebebiyle antikromogranin-A veya antikromogranin-B ile reaksiyon görülemeyebilmektedir (92). Biz de bu nedenlerle çalışmamızda tek bir nöroendokrin marker yerine çoklu kombinasyonları tercih ettik. CGA ile immunreaktivite göstermeyen vakalar, sinaptik veziküllere bağlanan SYN antikorları ile reaksiyon verebilmektedir. Ayrıca CGA ve CGB'nin spesivitesinin SYN ile aynı doku dağılımı göstermediği de bilinmektedir (92). NSE ise dünyada ilk kullanılan nöroendokrin marker olmasına karşın, nöronal veya nöroendokrin olmayan (düz kas hücresi, myoepitelyal hücre ve lenfosit) çok sayıda hücre ile de reaksiyona girebildiğinden dolayı kullanımı kısıtlıdır (16). Buna göre değerlendirmelerimizde CGA veya SYN pozitifliği esas alınmış olup, sadece NSE ile görülen pozitif reaksiyonların, çapraz reaksiyondan kaynaklanabileceği de düşünülerek, NED yönünde değerlendirme yapılmamıştır. Çalışmamızda 68 adenokarsinom vakamızın 34'ü (%50) CGA, 34'ü (%50)

SYN, 42'si (%61.7) CGA ve/veya SYN ile, 16'sı (%25) NSE ile reaksiyon vermiştir (Tablo XVII).

Mide karsinomları sıklıkla antrum-pilor bölgesinde lokalize olurlar (20). Vakalarımızın %54.6'sı antrum lokalizasyonludur. NET'ler ise genellikle korpus-fundus yerleşimlidirler. Yedi vakadan oluşan NET grubumuzun 4 vakası korpusta yerleşim göstermiştir (Tablo XIV). Doğusoy ve arkadaşlarının (93) 35 NET vakasının 20'si antrumda, 14'ü korpus-fundusta ve biri geçiş bölgesinde yer almıştır. Kolon karsinomları için yapılan bu tür çalışmalarda, çıkan kolon, splenik fleksura ve inen kolon lokalizasyonu sık iken, istatistiksel açıdan lokalizasyonla NED arasında bir korelasyon saptanmamıştır (5). Çalışmamızda da KA ve KAMEK grupları arasında en sık lokalizasyon antrum olarak izlenmiş olup iki grup arasında bir fark görülmemiştir.

Vakaların makroskopik görünümüleri karşılaştırıldığında en sık ülseröz tip (%38.9) görülmüştür. Bilindiği gibi mide karsinomları sıklıkla fungatif ya da ülseröz karakterdedir (20). KA grubunda fungatif, KAMEK grubunda ülseröz tip ilk sırada yer almıştır. Bu oran istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p < .05$). NET grubunda ise literatür bilgileri ile uyusacak şekilde polipoid tipin üstünlüğü gözlenmiştir (Tablo XV).

1994-2001 yılları arasındaki 73 vaka arasında %43.8 ile en yüksek oranda tübüler adenokarsinom görülmüştür. Bunu ikinci sırada taşlı yüzük hücreli adenokarsinomlar izlemektedir. Erken mide karsinomunun görülme oranı %4.1 gibi düşük bir değerdedir (Tablo X). Bunun sebebi vakaların genellikle ileri dönemde hastaneye başvurmaları ve erken dönemde tanı konamamasıdır. Lauren sınıflamasına göre değerlendirme yapıldığında, intestinal tip karsinom sıklığının %45.6, diffüz tipin ise buna yakın olarak %36.8 oranında kaldığı dikkati çekmiştir. Literatürdeki 70/30'luk intestinal/diffüz tip oranının (21) serimizde farklılık gösterdiği dikkat çekicidir. İntestinal/diffüz tip tümör oranlarının birbirine bu kadar yakın olması, bizce, diffüz tip karsinomların daha çok sayıda görülmelerinden kaynaklanmaktadır. Aynı zamanda sinsiyoz gösteren, geç dönemde tanı konabilen diffüz tip tümörlerin sıklığının artmış olması erken mide kanseri insidansının düşüklüğünü de açıklayabilmektedir.

Adenokarsinomlarda izlenen NED konusunda yapılan çalışmalarda en çok tümör tipi ve prognoz ile olan ilişki üzerinde durulmuştur. Diffüz tip karsinomlarda NED'un daha fazla olduğunu söyleyen çalışmaların (3,4,70,83) yanısıra, tümör tipi ile NED arasında korelasyon bulamayan araştırmalar da bulunmaktadır (2,6,7,9,90,91).

Çalışmamızda WHO histolojik sınıflaması dikkate alındığında, tübüler tip adenokarsinomların %53.1'inde (17/32), taşlı yüzük hücreli adenokarsinomların %66.7'sinde

(16/24) NED saptanmıştır. Bunun sonucunda taşlı yüzük hücreli adenokarsinomlarda NED'in görülme oranının biraz daha yüksek olduğu dikkati çekmektedir. Çalışmalarda daha çok tercih edilen bir sınıflama olan Lauren sınıflamasına göre vakalarımızı NED açısından değerlendirdiğimizde, intestinal tip karsinomlarda %58 (18/31), diffüz tip karsinomlarda ise %60'lık (15/25) bir oran görülmüştür.

Literatürdeki verilere baktığımızda, diffüz tip karsinomlarda NED'in daha sık olduğunu savunan araştırmacıların, immunohistokimyasal yöntemlerin yanısıra gümüşleme metotlarını da kullandıklarını ve bu yüzden çeşitli oran farklılıklarını izlendiğini gördük. Waldum ve arkadaşları'nın (94) 29 vakadan oluşan bir çalışmasında, 19 diffüz tip karsinomun %40'ında Grimelius ve Sevier Munger metotları ile nöroendokrin granül saptanmış, bunların da yarısında CGA pozitif hücre görülmüştür. Waldum ve arkadaşları (95) intestinal tip karsinomların hiç birinde nöroendokrin hücre bulamadıkları için diffüz tip karsinomların malign ECL-oma olabileceği görüşünü ileri sürmüşlerdir. Histokimyasal metot ile immunohistokimyanın birlikte kullanıldığı bir başka çalışmada ise yine Waldum ve arkadaşları (3) 41 adenokarsinom vakasından 11'inde (%27) CGA pozitifliği, 11'inde (%27) Sevier Munger gümüşleme metodu ile arjirofil saptamış; CGA, NSE immunreaktivitesi ile gümüşleme metodunun birlikte değerlendirilmesi sonucunda intestinal tipte %48 (10/21), diffüz tipte %89 (8/9) gibi yüksek bir nöroendokrin marker pozitifliği görmüşlerdir. Ayrıca bu çalışmada, 11 CGA pozitif vakadan 5'inde (%12) yüksek oranda nöroendokrin hücre görülmüş olması nedeniyle, diffüz tip karsinomların kısmen nöroendokrin karsinom olabilecekleri sonucuna varılmıştır. Daha geniş bir seriye sahip Proks ve Feit'in (4) çalışmasında Grimelius ile %8, Masson Fontana boyama yöntemi ile %6 oranında endokrin hücre varlığı görülmüştür. 248 gastrik adenokarsinom vakasından oluşmuş bu seride, NED görülme oranı Waldum'un serisine göre daha düşüktür. Yine de vakaların çoğunluğunun diffüz tip karsinom grubunda olması ortak özelliktir. Blumenfeld ve arkadaşları'nın (70) immunohistokimyasal yöntemlere dayanarak yapılan 48 vakalık serisinde, literatürdeki en yüksek NED oranı bildirilmiştir. Vakaların %75'inde görülen CGA pozitifliğinin, en çok yine diffüz tip karsinomda olduğu dikkat çekicidir. Aynı çalışmada SYN, NSE, gastrin ve serotoninle gerçekleştirilen sonuçlar da eş değer niteliktedir.

Çalışmamız sonucunda oluşturulan KAMEK grubundaki 42 vakanın WHO histolojik tip dağılımı dikkate alındığında, %40.5 ile tübüler tip, ikinci sıklıkta ise %38.1 ile taşlı yüzük hücreli karsinom tipi öne çıkmaktadır (Tablo XVI). Taşlı yüzük hücreli adenokarsinomlarda NED'in daha sık görülmesine rağmen, KA ve KAMEK grupları içinde tübüler tip

adenokarsinomların daha fazla sayıda olmaları nedeniyle, histolojik tip ile NED varlığı arasında istatistiksel anlamlılık görülmemiştir.

Literatürde bizim bu görüşümüzü destekleyen çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Ooi ve arkadaşları (2) 150 gastrik adenokarsinomda anti-CGA antikoları ile yaptıkları çalışmada 28 vakada (%18.7) CGA pozitif hücre saptamışlardır. Bu hücrelerin dağılım paterni üzerinde de duran Ooi ve arkadaşları, JRSGC'nin hazırladığı histolojik sınıflamaya göre endokrin diferansiyasyon sıklığını araştırmış ve tümör tipleri ile bir korelasyon göstermediklerini saptamışlardır. JRSGC'nin sınıflamasını kullanan, ancak sınırlı vaka sayısına sahip başka bir makalede ise mide karsinomunda gastrin ve serotonin ekspresyonu %60 oranında izlenmiş, endokrin tümör hücreleri ve karsinom tipi arasında yine anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır (6).

Lauren sınıflaması dikkate alındığında, KAMEK grubunda intestinal tip oranı %42.9, diffüz tip karsinom oranı %35.7'dir (Tablo XVIII). Bu değerlere yakın değerlerin KA grubunda da görülmesi sebebiyle KA ve KAMEK grupları arasında tümör tipi açısından bir ilişki saptanmamıştır. Bu sınıflama sistemini kullanan ve anlamlı ilişki olmadığını destekleyen Bonar Sweeney'in (9) 100 vakalık serisinde, endokrin diferansiyasyon göstermeyen tümörler intestinal tipte sık olarak izlenmesine rağmen, endokrin hücre içeren tümörlerin yarısı intestinal, yarısı diffüz tip karsinomdur.

KA ve KAMEK grupları arasında, histolojik grade ile NED varlığı açılarından istatistiksel anlamlılık gözlenmemiştir (Tablo XX). Park ve arkadaşları (91) kolon ve mide kanserlerinde %17 ile %12 oranında CGA pozitif hücre saptarken, bu hücrelerin iyi ve az diferansiye adenokarsinomlarda farklılık göstermediklerini, histolojik diferansiyasyon derecesi ile korelasyon bulunmadığını ifade etmişlerdir.

Gastrointestinal sistem karsinomlarında NED'in belirlenmesinde kullanılan daha çok ECL hücrelerini gösteren CGA, SYN, NSE gibi nöroendokrin belirleyiciler dışında spesifik hücrelere etkili gastrin, serotonin, somatostatin, sekretin, pankreatik polipeptid gibi peptid hormonlarla da çalışmalar yapılmıştır (2,6,9,70). Bu çalışmalarda görülen ortak özellik serotonin immunoreaktivitesinin yüksek olduğu; gastrin, somatostatin ve diğer peptid hormonların daha az varlık gösterdiğidir (2,70). Çalışmamızda bu bulgularla uyuşmayacak şekilde KAMEK grubunda serotonin pozitifliği 2 (%4.8) vakada izlenirken, gastrin ve somatostatin ile 4 (%9.5) vakada immunreaktivite saptanmıştır. Gastrin ile reaksiyon veren 2 vakada KAG, intestinal metaplazinin yanısıra tümör çevresinde GHH'nin de olduğu dikkat çekicidir. NET grubunda ise mikst diffüz karsinom-karsinod tanısı alan iki vakada 2 ve 3 (+) reaksiyon veren gastrin, serotonin, somatostatin sekrete eden hücreler saptanmıştır.

Endokrin hücreler diferansiye adenokarsinomlarda piramidal ve kama şekilli hücreler (“open” ve “closed cells”) olurken, taşlı yüzük hücreli adenokarsinomlarda fibrovasküler doku içinde diffüz olarak dağılmakta, az diferansiye tümörlerde küçük küme ve gruplar oluşturabilmektedirler (9,70,74,91).

Tüm bu gözlemler ve incelemeler, nöroendokrin hücrelerin malign epitelyal hücreler arasına nasıl girdikleri sorusunu da akla getirmektedir. İlgili çalışmalara bakıldığında, araştırmacılar bu hücrelerin kökeni ve prognoza olan etkileri üzerinde durmuşlardır. Bir çok araştırmada bu hücrelerin klasik karsinomlar içinde onlara eşlik eden proliferatif hücre oldukları fikri savunulmuştur (2,9,11,17,20,21). Smith ve Haggitt (71) endokrin olmayan gastrointestinal tümörlerdeki nöroendokrin hücrelerin varlığını açıklayacak aşağıdaki hipotezleri öne sürmüşlerdir:

- 1) Normal arjirofil hücrelerin malign tümör hücreleri içinde hapsolmaları
- 2) İntestinal tip hücrelerin oluşturdukları malign tümör dokusu içinde arjirofil hücrelerin benign proliferasyonu
- 3) İki ayrı kök hücrenin endokrin hücre ve epitelyal hücre yönünde malign transformasyonu
- 4) Endodermal ve arjirofil yönde diferansiye olabilen tek bir kök hücrenin malign transformasyonu

İlk üç teori, Pearse’ın 1973’te “APUD” hücre kavramı ile belirttiği “diffüz endokrin sistem” hücrelerinin nöroektoderm kaynaklı olduğu hipotezini (12) desteklemektedir.

Günümüzde gastrointestinal traktın endokrin hücrelerinin endodermal kök hücre kökenli olduklarını destekleyen çok sayıda çalışma bulunmaktadır (9,14,15,96). Ultrastrüktürel incelemelerde nöral krest kökenli oldukları bilinen 1. grupta yer alan feokromositoma ile tiroidin medüller karsinom hücrelerinin, 2. gruptaki akciğerin küçük hücreli karsinomu, apendiks ve bronş karsinoid tümör hücrelerinden farklı oldukları görülmüştür. Sitoplazmik tonofibril, mikrofilament ve duktal lümen formasyonu izlenen ikinci grup olan APUD hücrelerin özellikleri, ilk grup hücreler de görülmemektedir. Bu bulgulara dayanılarak her iki grup hücrelerinin köken olarak farklı oldukları düşünülmüştür (14).

Endokrin hücrelerin endodermal orijinli olduklarını gösteren başka bir çalışmada, bu hücrelerin barsak duvarındaki ganglion hücrelerinin göçünden önce görülmeleri üzerinde durulmuştur. Cıvciv embriyosundan alınan barsak örneklerinin başka bir embriyonun koryoallantoik membranına gelişmek üzere bırakılması sonucunda, enterokromaffin hücre içeren barsak hücrelerinin, nöral krest kökenli enterik ganglion hücrelerinin göçünden önce üredikleri görülmüştür (15). Konuyla ilgili başka bir çalışmada, endodermal kaynaklı epitelyal

tümörlerde görülen nöroendokrin hücrelerin tümör içindeki reaktif bir hiperplazi veya tümöre eşlik eden bir proliferasyon sonucu ortaya çıkmadıkları, aksine bu hücrelerin neoplastik bir sürece ait oldukları fikri kabul görmektedir (91).

İnsan rektum adenokarsinomuna ait tek hücrenin, ksenograft olan atimik farelerde kolumnar, endokrin ve müköz hücrelere diferansiye olabilmesi, karsinomlarda görülebilen nöroendokrin hücrelerin, pluripotent kök hücre kaynaklı olduğunu gösteren inandırıcı ve önemli başka bir bulgudur (96).

Sonuçta bu çalışmaların hepsi Smith ve Haggitt'in sunduğu 4. hipotezi destekler niteliktedir. Tek bir kök hücrenin onkojenik mutasyonu sonucunda aynı tümör içinde endokrin ve epitelyal yönde diferansiyasyon görülebilmektedir. Çalışmamızda mide adenokarsinomlarında gördüğümüz nöroendokrin hücrelerin oranı, tümör tipini belirlemektedir. Tümörde %50'den fazla oranda izlenen endokrin hücreler NET tanısını koydururken, %30-50 oranında görülmeleri halinde ekzokrin bir tümör içindeki endokrin komponent sebebiyle mikst endokrin-ekzokrin tümörden bahsedilir. Aynı şekilde NET içinde de ekzokrin bir komponent, örneğin müsin varlığı görülebilmektedir (9,64,97). Ekzokrin komponent tümör içinde yüksek oranda görülürse mikst tümör olarak kabul edilir. Çalışmamızda NET morfolojik yapısına sahip, ancak yüksek oranda müsin varlığı izlenen ve müsinöz karsinoid tümör tanısı alan bir vakamız bu sebeple mikst endokrin-ekzokrin tümör kategorisine katılmıştır. KA ve KAMEK grupları arasında yapılan karşılaştırmalarda müsin içeriği bakımından bir fark görülmemiştir. Ancak NET grubunda 7 vakadan 5'inde müsin varlığı tesbit edilmiştir. Bu da aynı tümör içindeki çok yönlü diferansiyasyon varlığını göstermektedir.

KAG ve pernisiyöz aneminin gastrik karsinoid tümör etyolojisinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Asit sekresyonunun azalması sonucu artan gastrin seviyesi, korpus ve fundusta diffüz veya nodüler ECL hücre proliferasyonuna neden olup, karsinoid tümör gelişimine yol açabilir (46,50,55,63). Tip A ve B atrofik gastritin gastrik karsinomlar üzerine etkisi olduğu bilinmektedir. Ancak tip A atrofik gastritin (pernisiyöz anemi ile birlikte olan) adenokarsinomlarla olan ilişkisi tip B atrofik gastritler kadar önemli değildir (98). Uzun süreli gastrin sekresyonunu artıran tüm nedenlerin, gastrik karsinom gelişim riskini arttırdığı düşünülmektedir (94,99). Hipoasiditenin tek başına karsinojenik etkisi ve hipoasidite tablosunun gastrin yüksekliği oluşturması, hipergastrineminin de mide karsinomunun patogenezinde rol aldığı fikrini doğrulamaktadır (3).

Tüm bu bilgiler ışığında vakaları incelediğimizde özellikle atrofik gastrit ve intestinal metaplazili vakalarda gastrik adenokarsinoma eşlik edebilen endokrin hücre

proliferasyonlarının bulunabileceği görülmüştür. Vakalarımızın tamamında yüksek oranda atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve EHH saptanmıştır. Çoğunluğunu ECL hücrelerinin oluşturduğu EHH %57.3 oranında izlenirken, %16 oranında GHH görülmüştür. Bu parametrelerin atrofik gastrit dışında olanları tümör subtipleri ile istatistiksel olarak anlamlı değildir. Sadece atrofik gastrit ve tübüler adenokarsinom arasında anlamlı ilişki ($\chi= 9.25$; $p=.010$) görülmüştür. Az oranda izlenen papiller adenokarsinom ve erken mide karsinomu dikkate alınmadan, KAG, intestinal metaplazi ve EHH incelendiğinde, en sık tübüler ve müsinöz adenokarsinomda saptanmışlardır. Taşlı yüzük hücreli adenokarsinomlarda ise görülme oranları düşük kalmıştır (Tablo XXI).

EHH, %61 oranında KAG ve intestinal metaplazilere eşlik etmektedir. GHH'nin görülme olasılığı ise %15 civarındadır (Tablo XXIII). İstatistiksel analizlerde KA ve KAMEK grupları arasında yapılan karşılaştırmalarda anlamlı korelasyon bulunamamıştır. EHH ve GHH, KAMEK grubunda az bir oran farkı ile daha sık gözlenmiştir (Tablo XXII). Fakat bu değer istatistiksel açıdan anlamlı değildir. EHH ve GHH'nin NED gösteren adenokarsinomlarda biraz daha sık gözlenmiş olması, mide kanser etyolojisinde rol oynayabileceği düşünülen hipergastrinemiye tek başına desteklememektedir.

Fokal NED gösteren adenokarsinomların prognoz üzerine olan etkisine bakıldığında farklı görüşlerle karşılaşmaktadır. Karsinoid tümörlerin prognozlarının adenokarsinomlara göre daha iyi olması, NED gösteren tümörlerin prognozlarının klasik adenokarsinomlardan farklı olabileceği düşüncesini akla getirmiştir. Ancak yaşam süresini gösteren çalışmalarda, prognozun değişmediği hatta kolon karsinomlarında ileri evre tümörlerde kötüleştiği gösterilmiştir (5,71,100). Tablo XXIV'te görüldüğü üzere KAMEK grubunda %73.8 oranında vasküler, %66.7 oranında perinöral invazyon izlenmiştir. %66.7 oranında pT3 invazyon derinliği ve %64.3 oranında lenf nodu metastazı görülmüştür. Aynı parametreler KA grubundakiler ile karşılaştırıldığında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Literatürde gastrointestinal tümörler içinde izlenen NED'in prognoz üzerine olan etkisi hakkında değişik bulgular görülmektedir. Kolon tümörlerinde yaşam süresinin azaldığını belirten çalışmaların (5,72) yanısıra buna zıt olan hipotezler de mevcuttur (7,101). Buna ek olarak, nöroendokrin hücre varlığı ile kanser prognozu arasında korelasyon saptayamayan çalışmalar da dikkati çekmektedir (9,67). Hamada ve arkadaşları (72) endokrin hücre oranı yüksek olan kolon tümörlerinde prognozun kötüleştiğini, Bruine ve arkadaşları (5) ise özellikle yaygın CGA pozitif Dukes' evre C tümörlerde yaşam süresinin kısaldığını savunmuşlardır. Radi ve arkadaşları (7) 40'lı yaş grubundaki gastrik karsinomlarda NED'i araştırdığında, endokrin hücre içeren erken evre tümörlerde daha uzun yaşam süresi olduğunu

ileri sürmüştür. Ancak bu çalışmada vaka sayısının kısıtlı olması kesin bir yorumu engellemektedir. Daha önce 140 vaka üzerinde yapılan bir çalışmada atipik karsinoid tümör olarak değerlendirilmiş NED'li adenokarsinomların daha iyi prognoza sahip oldukları da aynı şekilde dikkat çekicidir (101). Smith ve Haggitt (67) kolon tümörlerinde izlenen arjirofil hücrelerin prognoza etkili olmadığını gösterirken, Bonar ve Sweeney (9) bu hücrelerin biyolojik davranışı değiştirmediklerini ve bu tümörlerin prognozlarının adenokarsinomlar ile aynı olduklarını öne sürmüşlerdir. Foley ve arkadaşları (102) da kolon tümörlerinde NED'i araştırmış, belli bir grup kolon kanserli vakada nöroendokrin hücrelerin prognozla korelasyon göstermediğini bulmuşlardır.

Gastrik adenokarsinomlarda NED'in araştırılmasında önemli bir rolü olan Ooi ve arkadaşlarının (2) bir çalışmasında, CGA pozitif hücrelerin sıklıkla ileri evre tümörlerde rastlanıldıkları belirtilmiştir. Aynı araştırmacının diğer bir çalışmasında bu hücrelerin proliferasyon markerı olan PCNA ile reaksiyon göstermedikleri, hücre siklusunda rol almadıkları, yani postmitotik hücre olduklarının gösterilmiş olması da ilginç ve düşündürücüdür (103).

Sonuç olarak ; klasik adenokarsinomlarda immunohistokimyasal yöntemlerle saptanan NED varlığı, tümörün histolojik tipi, grade ve klinikopatolojik parametreleriyle korelasyon göstermemekle birlikte, nöroendokrin hücrelerin embriyogenezine açıklık getirmektedir. Literatürde de vurgulandığı gibi, klasik adenokarsinomlarda görülen nöroendokrin hücreler, onkojenik mutasyona uğramış malign epitelyal hücrelerdeki çok yönlü diferansiyasyona işaret etmektedir. Bizce de, bu hücrelerin malign epitelyal tümörler gibi endodermal kökenli oldukları ve sözü edilen hipotetik proliferasyonlar sonucunda gelişmedikleri düşünülmektedir.

Her ne kadar çalışmamızda hastaların yaşam süreleri üzerinde araştırma yapmamış olsak da, prognoza etkisi olduğunu bildiğimiz histopatolojik parametrelerle nöroendokrin hücre varlığı arasında anlamlı ilişki olmadığını gösteren bulgularımız, NED gösteren tümörlerin klasik adenokarsinomlar ile benzer davranışa sahip olduklarını belirten literatür bilgilerini, destekler niteliktedir.

Bu sebeple klasik adenokarsinomlarda izlenen minimal endokrin komponent, tümör takip ve tedavisini değiştirmemektedir. Ancak NET grubunda da gördüğümüz gibi bazı az diferansiye veya taşlı yüzük hücreli adenokarsinomlarda ışık mikroskobu ile saptanamayan NED, immunohistokimyasal yöntemle belirgin olarak ortaya çıkarılabilmekte ve bu sayede mikst endokrin-ekzokrin tümör tanısı (%30'un üstünde NED varlığı) verilebilmektedir. Bu nedenle, taşlı yüzük hücreli ve az diferansiye adenokarsinomların içinden prognozlarının daha iyi olabileceği belirtilen (17,101) mikst endokrin-ekzokrin tümörleri ortaya çıkartmak üzere,

bu tip vakalara rutin olarak immunohistokimyasal yöntem uygulanmalı ve NED varlığına göre prognoza ilişkin bilgi verilmelidir.



SONUÇLAR

1. Çalışmamızda 1986- 2001 yılları arasından seçilmiş 75 gastrektomi materyali, geriye dönük olarak WHO ve Lauren histolojik sınıflamasına göre yeniden değerlendirildi. 14 vakanın tanıları değiştirildi. Buna göre 32 (%42.7) tübüler, 24 (%32) taşlı yüzük hücreli, 7 (%9.3) müsinöz, 2 (%2.7) papiller adenokarsinom, 3 (%4) erken mide karsinomu tanıli vaka çalışmaya alındı. Serimizde, 68 adenokarsinom vakası dışında immunohistokimyasal yöntemlerle de NED'i ispatlanan 3 (%4) iyi diferansiye nöroendokrin karsinom ve 4 (%5.5) mikst endokrin-ekzokrin tümör vakası mevcuttu.

2. Yapılan immunohistokimyasal değerlendirmeler sonucunda konvansiyonel mide adenokarsinomu olan 68 vakadan 42'sinde (%61.8) NED saptandı. 26 vakada CGA veya SYN'den herhangi biri ile immunreaktivite görülmedi. Nöroendokrin hücre varlığı izlenen adenokarsinomlar KAMEK grubunu oluştururken, NED saptanmayan vakalar KA grubu olarak değerlendirildi. İyi diferansiye nöroendokrin karsinom ve mikst endokrin-ekzokrin tümör tanıli 7 NET vakası ise karşılaştırma grubu olarak seçildi.

3. Vakalarımızın 55'i (%73.3) erkek, 20'si (%26.7) kadındı. Tüm adenokarsinomlarda ve NET grubunda erkek cinsiyet hakimiyeti izlendi. KAMEK grubunda E/K oranı 5 (35/7), KA grubunda 1.36 (15/11) bulundu. NED'in erkek cinsiyetteki mide adenokarsinomlarında daha sık olduğu istatistiksel açıdan da anlamlı bulundu ($p < .05$).

4. Tüm vakaların yaş dağılımı 30-88 arasında değişmekteydi. KAMEK grubunda ortalama yaş 58.0 ± 15.5 yıl, KA grubunda 59.4 ± 1.3 yıl olarak saptandı. KAMEK ve KA grupları arasında yaş açısından anlamlı fark görülmedi.

5. Tüm vakalar içinde en sık tümör lokalizasyonu antrum (%54.6) olarak belirlendi. KA'da %50, KAMEK'te %61.9 ile yine en sık antrum lokalizasyonu izlendi. NET grubunun çoğunluğu (4 vaka) ise korpusta lokalizasyon gösterdi.

6. KAMEK grubunun %46.2 ile daha çok ülseröz, KA grubunun %50 ile daha çok fungatif makroskopik görünümüne sahip olması istatistiksel açıdan da anlamlı bulundu ($p < .05$). NET grubunda daha çok polipoid makroskopik tip görüldü.

7. KAMEK ve KA grupları, tümörün mikroskopik görünümüne göre WHO ve Lauren sınıflamaları açılarından karşılaştırıldı. Ancak KAMEK ve KA grupları arasında anlamlı istatistiksel ilişki elde edilemedi. KAMEK grubundaki 42 vakadan 17'si (%40.5) tübüler, 16'sı (%38.1) taşlı yüzük hücreli adenokarsinomdu. Lauren sınıflamasına göre KAMEK grubunda 18 (%42.9) vaka intestinal, 15 (%35.7) vaka diffüz tip adenokarsinom olarak izlendi. WHO ve Lauren sınıflamaları NED açısından ortak özellik gösteriyordu. KAMEK grubunda en sık olarak, WHO'ya göre tübüler / Lauren'e göre intestinal tip adenokarsinom görüldü.

8. WHO histolojik sınıflamasına göre NED araştırıldığında, taşlı yüzük hücreli adenokarsinomlarda (%66.7) tübüler tipe (%53.1) göre daha sık NED saptandı. Lauren sınıflaması dikkate alındığında ise diffüz tip adenokarsinomlarda (%60), intestinal tipe göre (%58) biraz daha sık NED görüldü.

9. Serimizde izlenen 3 erken mide karsinomunun tamamı NED gösterdi.

10. Nöroendokrin markerlar açısından vakalar değerlendirildiğinde NET'lerin tamamında CGA, SYN, NSE ile 3(+) / 4(+) pozitif reaksiyon izlendi. Sadece iki vaka gastrin, serotonin, somatostatin beraber olarak pozitif reaksiyon verdi.

11. KAMEK grubunda gastrin (4/42), serotonin (2/42) ve somatostatin (4/42) ekspresyonu oldukça düşük olarak saptandı.

12. Mide adenokarsinomları içindeki 34 vakada CGA ve SYN ile pozitif reaksiyon izlenirken, NSE ile vakaların 16'sında reaksiyon görüldü. NSE'nin, NED'i gösterme sensitivitesi oldukça düşük bulundu.

13. Histolojik grade açısından KA ve KAMEK grupları arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Her iki grupta da yüksek gradeli vakaların üstün olduğu görüldü.

14. KAMEK grubunda %61.9, KA grubunda %50 oranında intra ve/veya ekstrasellüler müsin tesbit edildi.

15. Vakalarımızın tümünde atrofik gastrit %76, intestinal metaplazi %78.7, EHH %57.3, GHH %16 oranında görüldü.

16. WHO sınıflamasında daha yüksek sayıda olan subtiplerden tübüler ve müsinöz adenokarsinomlarda atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve EHH'nin daha sık, taşlı yüzük hücreli adenokarsinomlarda daha düşük olduğu izlendi. Tübüler tip adenokarsinomlarda

atrofik gastrit varlığı istatistiksel açıdan da anlamlılık gösterdi ($p < .05$). Ancak intestinal metaplazi, EHH ve GHH ile tümör tipi arasında korelasyon saptanmadı.

17. KA ve KAMEK grupları arasında atrofik gastrit, intestinal metaplazi, EHH ve GHH açısından anlamlı ilişki görülmedi.

18. EHH, %61 oranında atrofik gastrit ve intestinal metaplaziye eşlik ederken, GHH'nin birlikte görülme oranı %15 civarında bulundu.

19. Vakalarımız histopatolojik parametreler açısından incelendiğinde %73.3 vasküler, %66.7 perinöral invazyon, %62.7 pT3 invazyon derinliği ile %58.7 oranında lenf düğümü metastazı olduğu izlendi. KA ve KAMEK grupları bu parametreler açısından karşılaştırıldığında belirgin bir fark gözlenmedi. NET grubunu oluşturan vakaların 4 tanesinin mikst endokrin-ekzokrin tümör olması sebebiyle, bu grupta yüksek oranda vasküler, perinöral invazyonun yanısıra ileri evre tümör özellikleri saptandı.

20. Çalışmamızın sonucunda, mide adenokarsinomlarında, ana tümör elemanlarına göre minimal düzeydeki endokrin komponentin tümörün histolojik tipi, diferansiyasyon derecesi ve çeşitli klinikopatolojik parametreleri ile korelasyon göstermediği gözlenmiştir. NED gösteren ve göstermeyen mide karsinomları arasında prognoz açısından fark olmadığı ve bu bulguların literatür verileri ile uyumlu olduğu sonucuna varılmıştır.

21. Mide adenokarsinomlarının rutin incelemeleri sırasında uygulanabilecek immunohistokimyasal yöntemlerin NED'i göstermesinin akademik açıdan önem taşımasıyla birlikte, klasik adenokarsinomlardan farklı ve daha iyi prognoza sahip mikst endokrin-ekzokrin tümörleri belirlemede uygulama gerekliliği getirdiği kanısına da varılmıştır.

ÖZET

Adenokarsinomlar, midenin en sık görülen malign tümörleridir. Gelişen endoskopik incelemeler sayesinde sıklığında artış gözlenen nöroendokrin tümörlerin (NET) prognozları ise daha iyidir. Bu farklılık sebebiyle adenokarsinomlarda nöroendokrin diferansiyasyon (NED) araştırılmakta, prognozla ilişkisi incelenmektedir.

Çalışmamızda 1986-2001 yılları arasındaki 75 gastrektomi materyali seçilerek, WHO sınıflamasına göre yeniden değerlendirildi. İmmunohistokimyasal yöntemle kromogranin-A, sinaptofizin, nöron-spesifik-enolaz, gastrin, serotonin, somatostatin kullanılarak nöroendokrin hücre varlığı araştırıldı. 14 vakada tanı değişikliğine gidildi. Buna göre vakalarımız 32 tübüler, 24 taşlı yüzük hücreli, 7 müsinöz, 2 papiller adenokarsinom, 3 erken mide karsinomu ile 7 NET'ten oluştu. NET'lerin 3'ü iyi diferansiye nöroendokrin karsinom, 4'ü mikst endokrin-ekzokrin tümör idi.

Vakalar kromogranin-A ve/veya sinaptofizin pozitifliğine göre NED gösteren ve göstermeyen grup olarak ikiye ayrıldı. NED izlenen grup klasik adenokarsinom minimal endokrin komponent (KAMEK), NED göstermeyen grup klasik adenokarsinom (KA) olarak isimlendirildi. Kontrol grubu olarak 7 NET vakası seçildi. 68 adenokarsinom vakasından 42'si (%61.8) KAMEK grubunu oluşturdu. Gruplar histopatolojik olarak karşılaştırıldı.

KAMEK grubunun erkeklerde sık izlendiği, genellikle ülseröz görünüme sahip olduğu saptandı.

KA ve KAMEK grupları arasında tümör lokalizasyonu, histolojik grade, müsin varlığı ve evre açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı. WHO ve Lauren sınıflamalarına göre incelendiğinde tümör tipi ile NED varlığı arasında bir korelasyon saptanmadı. Atrofik gastrit, intestinal metaplazi, endokrin hücre hiperplazisi ve G hücre hiperplazisi ile yapılan karşılaştırmalarda gruplar arasında belirgin fark görülmedi.

Tümör tipi, diferansiyasyonu ve evresiyle ilişki saptayamadığımız NED, mide adenokarsinomlarında tümör komponentinin az bir kısmını oluşturduğu için prognoza etki etmemektedir. Bu nedenle KAMEK grubu vakalar klasik adenokarsinomlar gibi izlenmeli ve tedavi edilmelidir. Bununla beraber mikst endokrin-ekzokrin tümör varlığı kuşkusu doğduğunda, tümörün seyrinin konvansiyonel adenokarsinomlardan farklı olabileceği düşüncesiyle, vakaya immunohistokimyasal yöntemler uygulanarak NED'in araştırılması ve buna göre tanının verilmesi önem taşımaktadır.



NEUROENDOCRINE DIFFERENTIATION IN GASTRIC ADENOCARCINOMAS

SUMMARY

Adenocarcinomas are the most common malign tumors of stomach. Due to developing endoscopic techniques frequency of neuroendocrine tumors (NET) are increasing and they have better prognosis. For this reason, neuroendocrine differentiation (NED) in adenocarcinomas and their relationship with prognosis are being investigated.

In our study, 75 gastrectomy specimens which were examined between 1986 and 2001 in our department were selected and classified according to the WHO classification. The existence of neuroendocrine cells were investigated by using neuroendocrine markers (Chromogranin-A, synaptophysin, neuron-specific-enolase, gastrin, serotonin, somatostatin). Diagnosis of 14 cases were changed. They were reclassified as tubular adenocarcinoma (32 cases), signet ring cell adenocarcinoma (24 cases), mucinous adenocarcinoma (7 cases), papillary adenocarcinoma (2 cases), early gastric carcinoma (3 cases) and neuroendocrine tumors (7 cases). Three of NET were differentiated, while 4 of them were mixed endocrine and exocrine tumor.

Cases were divided into two groups according to the presence or absence of chromogranin-A and/or synaptophysin. First group with NED was named as classic adenocarcinoma with minimal endocrine component (KAMEK), the other group without NED was named as classic adenocarcinoma (KA). Seven cases of NET were chosen as control group.

Forty-two of 68 adenocarcinoma cases (61.8%) were classified as KAMEK. These groups were compared histopathologically.

KAMEK were more common in men and usually the pattern was ulcerated.

There were no statistical relationship among the groups, histological grade, persistence of mucin and stage of tumor. There was also no correlation between the type of tumor and neuroendocrine differentiation, according to the WHO and Lauren classification. Additionally, there was no significant relationship among KA, KAMEK, atrophic gastritis, intestinal metaplasia, endocrine cell hyperplasia and G cell hyperplasia.

We concluded that there was no relationship between NED and the type/stage of tumors. NED has no significant effect on prognosis, since it is only a small component of gastric adenocarcinomas. For these reasons KAMEK cases should be treated as classic adenocarcinomas. However; we should emphasize that the investigation of NED is very important especially if there is a possibility of mixed endocrine and exocrine tumor, hence prognosis might be different.

KAYNAKLAR

1. Lyod RV : The Neuroendocrine and Paracrine Systems. In: Sternberg SS, Antonioli DA, Carter D, Mills SE, Oberman HA (Eds.). Diagnostic Surgical Pathology vol 1. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999:483-486
2. Ooi A, Mai M, Ogino T, Ueda H, Kitamura T, Takahashi Y et al.: Endocrine Differentiation of Gastric Adenocarcinoma. The prevalence as evaluated by immunoreactive chromogranin A and its biologic significance. Cancer 1988;62:1096-1104
3. Waldum HL, Aase S, Kvetnoi I, Brenna E, Sandvik AK, Syversen U et al.: Neuroendocrine Differentiation in Human Gastric Carcinoma. Cancer 1998;83:435-444
4. Proks C, Feit V: Gastric Carcinomas with Argyrophil and Argentaffin Cells. Virchows Arch 1982;395:201-206
5. De Bruine AP, Wiggers Th, Beek C, Volovics A, Von Meyenfeldt M, Arends JW et al.: Endocrine cells in colorectal adenocarcinomas: Incidence, hormone profile and prognostic prevalence. Int J Cancer 1993;54:765-771
6. Lei D, Elias JM: The Detection of Serotonin and Gastrin in Gastric Carcinoma. Am J Clin pathol 1983;80:436-440
7. Radi MJ, Fenoglio-Preiser CM, Bartow SA, Key CR, Pathak DR: Gastric Carcinoma in the Young: A Clinicopathological and Immunohistochemical Study. Am J Gastroenterol 1986;81(9):747-756
8. Kim KM, Kim MJ, Cho BK, Choi SW, Rhyu MG: Genetic evidence for the multi-step progression of mixed glandular-neuroendocrine gastric carcinomas. Virchows Arch 2002;440:85-93
9. Bonar SF, Sweeney ECS: The prevalence, prognostic significance and hormonal content of endocrine cells in gastric cancer. Histopathology 1986;10:53-63
10. De Lellis RA, Dayal Y: Neuroendocrine system. In: Sternberg SS (Ed.). Histology for pathologists. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publ., 1997:1133-1151
11. Ross MH, Reith EJ, Romrell LJ: Histology. A text and atlas. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1989:563-600
12. Pearse AGE: The APUD cell concept and its implications in pathology. Pathol Annu 1974;9:27-41

13. Capella C, Heitz PU, Höfler H, Solcia E, Klöppel G: Revised Classification of Neuroendocrine Tumors of the Lung, Pancreas and Gut. *Digestion* 1994;55(suppl 3): 11-23
14. Sidhu GS: The endodermal Origin of Digestive and Respiratory Tract APUD Cells. Histopathologic Evidence and a Review of the Literature. *Am J of Pathol* 1979;96:5-17
15. Andrew A. Further Evidence that enterochromaffin cells are not derived from the neural crest. *J Embryol exp Morph*: 1974;31:589-598
16. Sano T: The dispersed neuroendocrine system. In: Stefaneanu L, Sasano H, Kovacs K (Eds.). *Molecular and cellular endocrine pathology*. 1st ed. London, NewYork: Arnold, 2000:ch 14;353-373
17. Lechago J: The endocrine cells of the gastrointestinal tract. In: Lechago J, Gould VE (Eds.). *Bloodworth's endocrine pathology*. 3rd ed. Pennsylvania: Williams & Wilkins, 1997:ch 12,463-493
18. Hamilton SR, Farber JL, Rubin E: The gastrointestinal tract. In: Rubin E, Farber JL (Eds.). *Pathology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publ, 1999:ch 13;669-755
19. Campbell F, Bogomoletz WV, Williams GT: Tumors of the esophagus and stomach. In: Fletcher CDM (Ed.). *Diagnostic Histopathology of tumors*. 2nd ed. Hong Kong: Harcourt Publ., 2000:313-367
20. Fenoglio- Preiser C, Carneiro F, Correa P, Guilford P, Lambert R, Megraud F et al.: Gastric carcinoma. In: Kleiheus P, Sobin LH (Eds.). *Pathology and Genetics of Tumors of the Gastrointestinal System*. World Health Organization Classification of tumors. 1st ed. Lyon: IARC Press, 2000:39-52
21. Der R, Chandrasoma P: Gastric neoplasms. In: Chandrasoma P (Ed.). *Gastrointestinal Patholgy*. 2 ed. Stanford: Lange, 1999:105-144
22. Dayal Y, De Lellis RA: The Gastrointestinal Tract. In: Cotran RS, Kumar V, Robbins SL (Eds.). *Robbins Pathologic Basis of Disease*. 4 th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Comp., 1989;ch 18,827-910
23. Rugge M, Busatto G, Cassaro M, Shiao YH, Russo V, Leandro G, et al.: Patients Younger than 40 Years with Gastric Carcinoma. *Helicobacter Pylori Genotype and Associated Gastritis Phenotype*. *Cancer* 1999;85:2506-2511
24. Shiao YH, Bovo D, Guido M, Capella C, Cassaro M, Busatto G et al.: Microsatellite instability and/or loss of heterozygosity in young gastric cancer patients in Italy. *Cancer* 1999;82:59-62
25. Powell J, McConkey CC: Increasing incidence of adenocarcinoma of the gastric cardia and adjacent sites. *Br J Cancer* 1990;62:440-443
26. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı: *Kanser Bildirimlerinin Değerlendirilmesi* 1993-1994. Ankara, 1997 Yayın No: 582
27. Neoplasia ch 7: In Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. *Robbins Pathologic Basis of Disease* 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Comp, 1994:ch 7:253-255
28. Palli D. Gastric carcinogenesis dietary factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994;6:1076-1082
29. Correa P: *Helicobacter Pylori* and gastric carcinogenesis. *Am J Surg Pathol* 1995;19(1):37-43
30. Parsonnet J: *Helicobacter Pylori* and gastric cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 1993;22(1):89-104
31. Correa P: Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process- First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res*. 1992;52:6735-6740

32. Yuen ST, Chung LP, Leung SY, Luk ISC, Chan SY, Ho J. In Situ Detection of Epstein-Barr Virus in Gastric and Colorectal Adenocarcinomas: *Am J Surg Pathol* (1994);18:1158-1163
33. Anagnostopoulos I, Hummel M: Epstein-Barr virus in tumors: *Histopathology* 1996;29:297-315
34. Watanabe H, Jass JR, Sobin LH: Histological typing of oesophageal and gastric tumors: World Health Organization International Histological Classification of Tumors, Berlin, Springer-Verlag; 1990
35. Lauren P: The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal type carcinoma: an attempt at histoclinical classification. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 1965;64:31
36. Ming SC: Gastric carcinoma: A pathobiological classification. *Cancer* 1977;39:2475-2485
37. Japanese Gastric Cancer Association: Japanese Classification of Gastric carcinoma. 2nd Eng Ed.. *Gastric cancer* 1998;1:10-24
38. Goseki N, Takizawa T, Koike M. Differences in the mode of extension of gastric cancer classified by histological type: new histological classification of gastric carcinoma. *Gut* 1992;33:606-612
39. Dixon MF, Martin IG, Sue-Ling HM, Wyatt JL, Quirke P, Johnston D: Goseki grading in gastric cancer: comparison with existing systems of grading and its reproducibility. *Histopathology* 1994;25:309-316
40. Roy P, Piard F, Duserre-Guion L, Martin L, Michiels-Marzais D, Faivre J: Prognostic comparison of the pathological classifications of gastric cancer: a population-based study: *Histopathology* 1998;33:304-310
41. Gürbüz Y, Kahlke Volker, Klöppel G: How do gastric carcinoma classification systems relate to mucin expression patterns? An immunohistochemical analysis in a series of advanced gastric carcinomas. *Virchows Arch* 2002;440:505-511
42. Carneiro F. Classification of gastric carcinomas. *Curr Diagn Pathol* 1997;4:51-59
43. International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O). 2nd ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1990
44. Compton C, Sobin L, Protocol for the Examination of Specimens Removed From Patients With Gastric Carcinoma: *Arch Pathol Lab Med* 1998;122:9-14
45. Godwin JD. Carcinoid tumors: An Analysis of 2837 Cases. *Cancer* 1975;36:560-569
46. Modlin IM, Sandor A, Tang LH, Kidd M, Zelterman DA. 40-year Analysis of 265 Gastric Carcinoids. *Am J Gastroenterol* 1997;92:633-638
47. Rindi G, Bordi C, Rappel S, La-Rosa S, Stolte M, Solcia E: Gastric Carcinoids and Neuroendocrine Carcinomas: Pathogenesis, Pathology and Behavior. *World J Surg* 1996;20:168-172
48. Klöppel G, Heitz PU, Capella C, Solcia E: Pathology and Nomenclature of Human Gastrointestinal Neuroendocrine (Carcinoid) Tumors and Related Lesions: *World J Surg* 1996;20:132-141
49. Rindi G, Luinetti O, Cornaggia M et al.: Three Subtypes of Gastric Argyrophil Carcinoid and the Gastric Neuroendocrine Carcinoma: A Clinicopathologic Study. *Gastroenterol* 1993;104:994-1006
50. Thomas RM, Baybick JH, Elsayed AM et al.: Gastric Carcinoids: An Immunohistochemical and Clinicopathologic Study of 104 Patients. *Cancer* 1994;73:2053-2058
51. Oberdorfer S: Karzinoide Tumoren des Dünndarms. *Frankf Z Path* 1907;1:426-432
52. Williams ED, Sandler M: The Classification of Carcinoid Tumors. *Lancet* 1963;1:238-239

53. Rindi G: Clinicopathologic Aspects of Gastric Neuroendocrine Tumors. *Am J Surg Pathol* 1995;19:S20-S29
54. Rindi G, Capella C, Solcia E. Introduction to a revised clinicopathological classification of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic tract. *Q J Nucl Med* 2000;44:13-21
55. Borch K, Renvall H, Liedberg G. Gastric Endocrine Cell Hyperplasia and Carcinoid Tumors in Pernicious Anemia. *Gastroenterol* 1985;88:638-648
56. Müller J, Kirchner T, Müller-Hermelink HK. Gastric Endocrine Cell Hyperplasia and Carcinoid Tumors in Atrophic Gastritis Type A. *Am J Surg Pathol* 1987;11:909-917
57. Bordi C, Azzoni C, Caruana P, Carlinfante G. Neuroendokrine Tumoren des Magens. *Pathologe* 1997;18:313-321
58. Lechago J: Gastrointestinal Neuroendocrine Cell Proliferations. *Hum Pathol* 1994;25:1114-1122
59. Lechago J, Genta RM: Stomach and Duodenum. In: Damjanov I, Linder J (Eds.). *Anderson's pathology*. 10th ed. New York USA: Mosby Year book Inc, 1996:1661-1707
60. Polak JM, Stagg B, Pearse AGE. Two types of Zollinger-Ellison syndrome: immunofluorescent, cytochemical and ultrastructural studies of the antral and pancreatic gastrin cells in different clinical states. *Gut* 1972;13:501-512
61. Kern SE, Yardley JH, Lazenby AJ, et al: Reversal by antrectomy of endocrine cell hyperplasia in the gastric body in pernicious anemia: A morphometric study. *Mod Pathol* 1990;3:561-566
62. Solcia E, Fiocca R, Villani L, Luinetti O, Capella C: Hyperplastic, dysplastic, and neoplastic enterochromaffin-like-cell proliferations gastric of the gastric mucosa: classification and histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1995;19:S1-S7
63. Bordi C, Yu JY, Baggi MT, Davoli C, Pilato F, Baruzzi G, et al. Gastric Carcinoids and Their Precursor Lesions: A histologic and immunohistochemical study of 23 cases. *Cancer* 1991;67:663-672
64. Soga T, Tazawa K. Pathologic analysis of carcinoids. Histologic re-evaluation of 62 cases. *Cancer* 1971;28:990-998
65. Solcia E, Klöppel G, Sobin LH: Histological Typing of Endocrine Tumors: In *World Health Organization International Histological Classification of Tumors*, 2nd ed. New York USA, 2000, Springer-Verlag
66. Capella C, Solcia E, Sobin LH, Arnold R: Endocrine Tumors of the Stomach. In: Kleiheus P, Sobin LH (Eds.). *Pathology and Genetics of Tumors of the Gastrointestinal System*. World Health Organization Classification of tumors. 1st ed. Lyon: IARC Press, 2000:39-52
67. Capella C, La Rosa S, Uccella S, Billo P, Cornaggia M: Mixed Endocrine-Exocrine Tumors of the Gastrointestinal Tract. *Semin Diagn Pathol* 2000;17:91-103
68. Staren E, Gould V, Warren W, Wool N, Bines S, Baker J et al.: Neuroendocrine carcinomas of the colon and rectum: : a clinicopathologic evaluation. *Surgery* 1988;104:1080-1089
69. Staren E, Lott S, Saavedra V, Jansson D, Deziel D, Daclarides T et al.: Neuroendocrine carcinomas of the stomach: a clinicopathologic evaluation. *Surgery* 1992;112:1039-1047
70. Blumenfeld W, Chandhoke DK, Sagerman P, Turi GK: Neuroendocrine Differentiation in Gastric Adenocarcinomas: An Immunohistochemical Study. *Arch Pathol Lab Med* 1996;120:478-481

71. Smith D, Haggitt R: The prevalence and prognostic significance of argyrophil cells in colorectal carcinomas. *Am J Surg Pathol* 1984;8:123-128
72. Hamada Y, Oishi A, Shoji T, Takada H, Yamamura M, Hioki K, Yamamoto M: Endocrine Cells and Prognosis in Patients With Colorectal Carcinoma. *Cancer* 1992; 69: 2641-2646
73. Hsu S, Raine L, Fanger H. The Use of Antiavidine Antybody and Avidin-Biotin-Peroxidase complex in immunoperoxidase tecnics. *Am J of Clin pathol* 1981;75:816-821
74. Lewin KJ: The Endocrine Cells of the Gastrointestinal Tract; The Normal Endocrine Cells and Their Hyperplasia. *Pathol Ann* 1986;1:1-27
75. Tahara E, Haizuka S, Kodama T, Yamada A: The relationship of gastrointestinal endocrine cells to gastric epithelial changes with special reference to gastric cancer. *Acta pathol Jpn.* 1975;25:161-177
76. Iwashita A: Argyrophil and argentaffin cells in carcinomas of the colon and rectum. *Fukuoka Acta med.* 1979;70:370-390
77. Ho Sb, Itzkowitz SH, Frieria AM, Jiang SH, Kim YS: Cell- lineage markers in pre-malignant colonic mucosa. *Gastroenterol* 1989;97:393-404
78. Jansson D, Gould VE, Gooch GT, Rittenhouse HG, Shin SS, Manderino GI et al.: Immunohistochemical analysis of colon carcinomas applying exocrine and neuroendocrine markers. *APMIS* 1988;96:1129-1139
79. Hayran M, Fırat D: Türkiye’de kanser istatistikleri: <http://www.turkcancer.org.tr/istatistikler.htm>
80. Hastane İstatistikleri Yıllığı 1993, Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, Ankara, 1994.
81. D. Fırat, M. Hayran, Cancer Statistics in Turkey and in the World (1990-1992). *Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu*, Ankara, 1995.
82. Şeker V, Özyılmaz F, Candan L, Kutlu K: Onüç yıllık kanser verilerimiz (Patoloji kayıtlarına göre). In: Arıcan A, Aydemir G (Editörler). *Kanser Epidemiyolojisi ve Kanser Kayıtlarının Standardizasyonu Sempozyumu: 1996 Mart 7-8; İzmir, Türkiye.* İzmir: Ege Üniversitesi 1996,65-73
83. Tahara E, Ito H, Nakagami K et al: Scirrhou argyrophil cell carcinoma of the stomach with multiple production of polypeptide hormones, amine, CEA, lysozyme and HCG. *Cancer* 1982;49:1904-1915
84. Chejfec G, Capella C, Solcia E, Jao W, Gould VE: Amphicrine cells, Dysplasias and Neoplasias. *Cancer* 1985;11:2683-2690
85. Reis-Filho J, Schmitt F: Amphicrine Gastric Carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2001;125:1513-1514
86. Fukui H, Takada M, Chiba T, Kashiwagi R, Sakane M, Tabata F, et al.: Concurrent occurrence of gastric adenocarcinoma and duodenal neuroendocrine cell carcinoma: A composite tumour or collision tumours ? *Gut* 2001;48:853-856
87. Yamashina M, Flinner RA: Concurrent Occurrence of Adenocarcinoma and Carcinoid Tumor in the Stomach: A Composite Tumor or Collision Tumors? *Am J Clin Pathol* 1985;83:233-236
88. Soga J, Tazawa K, Aizawa O, et al.: Argentaffin cell adenocarcinoma of the stomach: An atypical carcinoid ? *Cancer* 1971,33:991-1003
89. Chong FK, Graham JH, Madoff IM: Mucin producing carcinoid (“composite tumors”) of upper third of esophagus: A variant of carcinoid tumor. *Cancer* 1979;44:1853-1859
90. Azzopardi JG, Pollack DJ: Argentaffin and Argyrophil Cells in Gastric Carcinoma. *J pathol Bact* 1963;86:443-451

91. Park JG, Choe GY, Helman LJ, Gazdar AF, Yang HK, Kim JP et al.: Chromogranin-A expression in gastric and colon cancer tissues. *Int J Cancer* 1992;51:189-194
92. Mark R, Wick MD: Immunohistology of Neuroendocrine and Neuroectodermal Tumors. *Semin Diagn Pathol* 2000;17:194-203
93. Doğusoy G, Durak H, Pakiř I, Göksele S, Göçener S, Ersoy G ve ark.: Midenin Nöroendokrin Tümörlerinde Histopatolojik Bulgular. *Neoplazi* 1998;6(2):61-67
94. Waldum HL, Haugen OA, Isaksen C, Mecsei R, Sandvik AK: Enterochromaffin-Like Tumor Cells in the Diffuse but Not the Intestinal Type of Gastric Carcinomas. *Scandinavian J Gastroenterol* 1991;180:S165-S169
95. Waldum HL, Haugen OA, Isaksen C, Mecsei R, Sandvik AK: Are Diffuse Gastric Carcinomas Neuroendocrine Tumors (ECL-omas)? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1991;3:245-249
96. Kirkland SC: Clonal Origin of Columnar, Mucous and Endocrine Cell Lineages in Human Colorectal Epithelium. *Cancer* 1988;61:1359-1363
97. Mendelsohn G, De La Monte S, Dunn JL, Yardley JH. : Gastric Carcinoid Tumors, Endocrine Cell Hyperplasia, and Associated Intestinal Metaplasia. Histologic, Histochemical, and Immunohistochemical Findings. *Cancer* 1987;60:1022-1031
98. Sipponen P, Kekki M, Siurala M: Atrophic Chronic Gastritis and Intestinal Metaplasia in Gastric Carcinomas. *Cancer* 1983;52:1062-1068
99. Waldum HL, Rorvik H, Falkmer S, Kawase S: Neuroendocrine (ECL cell) Differentiation of Spontaneous Gastric Carcinomas of Cotton Rats (*sigmodon dhispidus*). *Lab Anim Sci* 1999;49:241-247
100. Arends JW, Wiggers T, Verstijnen K, Bosman FT: The Occurrence and Clinicopathological Significance of Serotonin Immunreactive Cells In Large Bowel Carcinoma. *J Pathol* 1986;149:97-102
101. Rogers LW, Murphy RC: Gastric Carcinoid and Gastric Carcinoma. Morphologic correlates of survival. *Am J Surg pathol* 1979;3:195-202
102. Foley EF, Gaffey MJ, Frierson HF: The Frequency and Clinical Significance of Neuroendocrine Cells Within Stage III Adenocarcinomas of the Colon. *Arch Pathol Lab Med* 1998;122:912-914
103. Ooi A, Hayashi H, Katsuda S, Nakanishi I: Gastric Carcinoma Cells With Endocrine Differentiation Show No Evidence of Proliferation. *Human Pathol* 1992;23(7):736-741

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**