

İÇİNDEKİLER

Sayfa

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
MATERYAL VE METOD.....	21
BULGULAR.....	25
TARTIŞMA.....	59
SONUÇLAR.....	77
ÖZET.....	79
SUMMARY.....	81
KAYNAKLAR.....	83

T 91127

EC FÖRSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON BİRİMİ

TABLO VE RESİMLER

A. Tablolar

Tablo I.	Gastritlerin Basitleştirilmiş Sınıflandırılması	9
Tablo II.	Mide Karsinomlarının Histolojik Tipleri	25
Tablo III.	Her İki Cinsten Hastaların Yaş Grupları	25
Tablo IV.	Mide Karsinomlarının Cinslere Göre Dağılımı	26
Tablo V.	Mide Karsinomlarının Yerleşim Yeri	26
Tablo VI.	Mide Karsinomlarında Metastatik Lenf Bezi Sayıları	27
Tablo VII.	Histolojik Tiplere Göre Lenf Bezi Metastazı	28
Tablo VIII.	Mide Karsinomlarında Tümör İçerisinde İltihabi Yanıt	28
Tablo IX.	Mide Karsinomlarında Tümör Çevresinde İltihabi Yanıt	29
Tablo X.	Mide Karsinomlarında Müsin Üretimi	30
Tablo XI.	Mide Karsinomları ve Komşu Mukozadaki İM'lerin Tipleri	33
Tablo XII.	Mide Karsinomlarında H. Piloni varlığı	36
Tablo XIII.	Mide Karsinomlarında Komşu Mukozada Displazi Dağılımı	37
Tablo XIV.	İM Tiplerine göre HSP70 İmmünoaktivitesi	39
Tablo XV.	Mide Karsinomlarında HSP70 İmmünoaktivitesi	41
Tablo XVI.	Mide Karsinomlarında HSP70 İmmünoaktivitesi ile Yaş Ortalamasının İlişkisi	43
Tablo XVII.	Mide Karsinomlarında HSP70 İmmünoaktivitesi ile Cinsiyet İlişkisi	43
Tablo XVIII.	Tümör Büyüklüğü ile HSP70 İmmünoaktivitesinin İlişkisi	44
Tablo XIX.	Tümör İnvazyon Derinliğine Göre HSP70 İmmünoaktivitesi	44
Tablo XX.	Damar İnvazyonu ile HSP70 İmmünoaktivitesinin İlişkisi	45
Tablo XXI.	Lenf Bezi Tutulumu ile HSP70 İmmünoaktivitesinin İlişkisi	45
Tablo XXII.	H. Piloni Varlığına Göre HSP70 İmmünoaktivitesi	46
Tablo XXIII.	HSP70 İmmünoaktivitesine Göre Tümör İçindeki NK Hücre Sayısı	49
Tablo XXIV.	HSP70 İmmünoaktivitesine Göre Tümör Çevresindeki NK Hücre Sayısı	49
Tablo XXV.	Mide Karsinomlarında Tümör İçindeki NK Hücre Sayısı	50
Tablo XXVI.	Mide Karsinomlarında Tümör Çevresindeki NK Hücre Sayısı	50
Tablo XXVII.	Tümör İçindeki NK Hücre Sayısı ile Yaş ortalamasının İlişkisi	51
Tablo XXVIII.	Tümör Çevresindeki NK Hücre Sayısı ile Yaş ortalamasının İlişkisi	51
Tablo XXIX.	Tümör İçindeki NK Hücre Sayısı ile Cinsiyet İlişkisi	52
Tablo XXX.	Tümör Çevresindeki NK Hücre Sayısı ile Cinsiyet İlişkisi	52
Tablo XXXI.	Tümör Büyüklüğüne Göre Tümör İçindeki NK Hücre Sayısı	52
Tablo XXXII.	Tümör Büyüklüğüne Göre Tümör Çevresindeki NK Hücre Sayısı	53
Tablo XXXIII.	İnvazyon Derinliğine Göre Tümör İçindeki NK Hücre Sayısı	53
Tablo XXXIV.	İnvazyon Derinliğine Göre Tümör Çevresindeki NK Hücre Sayısı	54
Tablo XXXV.	Tümör İçindeki NK Hücre Sayısı ve Damar İnvazyonu İlişkisi	54
Tablo XXXVI.	Tümör Çevresindeki NK Hücre Sayısı ve Damar İnvazyonu İlişkisi	55
Tablo XXXVII.	Tümör İçindeki NK Hücre Sayısı ile Lenf Bezi Metastazı Arasındaki İlişki	55
Tablo XXXVIII.	Tümör Çevresindeki NK Hücre Sayısı ile Lenf Bezi Metastazı Arasındaki İlişki	55
Tablo XXXIX.	Tümör İçindeki NK Hücre Sayısı ile H. Piloni İlişkisi	56
Tablo XL.	Tümör Çevresindeki NK Hücre Sayısı ile H. Piloni İlişkisi	56
Tablo XLI.	Tümör İçindeki NK Hücre Sayısı ile İM arasındaki İlişki	56
Tablo XLII.	Tümör Çevresindeki NK Hücre Sayısı ile İM arasındaki İlişki	57
Tablo XLIII.	Tümör İçindeki İltihabi infiltrasyona Göre NK Hücre Sayısı	57
Tablo XLIV.	Tümör İçindeki İltihabi infiltrasyona Göre NK Hücre Sayısı	58

B. Resimler

Resim 1.	Normal mide mukozasının müsin içeriği	6
Resim 2.	İntestinal tip adenokarsinomlarda nötral müsin üretimi	30
Resim 3.	Diffüz tip karsinomda mikst tipe müsin üretimi	31
Resim 4.	Tip 2 inkomplet intestinal metaplazi	32
Resim 5.	Tip 2 inkomplet intestinal metaplazi	32
Resim 6.	Tip 3 inkomplet intestinal metaplazi	33
Resim 7.	Tip 3 inkomplet intestinal metaplazi	34
Resim 8.	Tip 3 inkomplet intestinal metaplazi	34
Resim 9.	Tip 3 inkomplet intestinal metaplazi	35
Resim 10.	Helikobakter Piloni mikroorganizması	36
Resim 11.	Şiddetli displazi	38
Resim 12.	Şiddetli displazi	38
Resim 13.	İM alanında HSP70 immünoaktivitesi	40
Resim 14.	İntestinal tip adenokarsinomda HSP70 immünoaktivitesi	41
Resim 15.	Taşlı yüzük hücreli karsinomda HSP70 immünoaktivitesi	42
Resim 16.	Mikst tip karsinomda HSP70 immünoaktivitesi	42
Resim 17.	İntestinal tip karsinomda NK cell-like antikoruna pozitif boyanan hücreler	47
Resim 18.	Damar invazyonu çevresinde NK cell-like antikoruna pozitif boyanan hücreler	48
Resim 19.	Mide mukozasında bazal kısımdaki bezlerde NK cell-like immünoaktivitesi	48

GİRİŞ VE AMAÇ

Mide karsinomu, 1980'lerde tüm dünyada, malign hastalıklara bağlı ölümlerin ilk sırasında yer alıyordu. Son beş dekatta Amerika Birleşik Devletleri ve bazı Avrupa ülkelerinde sıklığında azalma olmasına rağmen halâ tüm dünyada kansere bağlı ölümlerde ikinci sıradadır (1-5).

Mide karsinomlarının prognozu oldukça kötüdür. Bütün vakalar için kabul edilen sağkalım oranı %4-13'tür (1, 6). En önemli prognostik faktörler, lenf bezi tutulumu ve invazyon derinliğidir (7). Eğer lenf bezi metastazı yoksa, beş yıllık sağkalım oranı %50 kadardır. Ancak lenf bezi tutulumu varsa bu oran %10'lara düşer (6). Erken mide karsinomlarında bu oran, histolojik tip ve lenf bezi metastazı olup olmadığına göre değişmekle birlikte %84-100'dür (8).

Mide karsinomlarını intestinal ve diffüz olarak ikiye ayıran Lauren sınıflaması, epidemiyolojik çalışmalar için oldukça önemlidir (9). İntestinal tip, mide karsinomu gelişimi yönünden yüksek riskli bölgelerde sık görülürken, diffüz tip düşük riskli bölgelerde daha sıktır. Pek çok araştırma, mide karsinomu sıklığındaki azalmanın, esas olarak, intestinal tip karsinomun sıklığındaki azalmaya bağlı olduğunu ortaya koymuştur. İntestinal tip daha çok çevresel faktörlere bağlı iken, diffüz tipin kişiyle ilgili faktörlere bağlı olduğu savunulmaktadır (5, 10). Helikobakter pilori (H. pilori), kronik atrofik gastrit ve intestinal metaplazi (İM) sıklığının her iki tip karsinomda da farklı olmadığını gösteren çalışmalar (9, 11) olmasına rağmen, intestinal tip karsinomların gelişiminde kronik atrofik gastrit-intestinal metaplazi (İM)-displazi-karsinom basamakları geçerlidir. Oysa, daha genç yaşlarda görülen diffüz tip

karsinomların metaplastik olmayan epitelden kaynaklandığı ve gelişiminde genetik faktörlerin etkisinin daha fazla olduğunu destekleyen bulgular vardır (8, 9, 12).

Heat-shock proteinler, tüm canlı türlerinde, artan ısı, iskemi, ağır metaller, etanol, toksinler, oksidanlar ve bazı bakteriyel ve viral enfeksiyonlar gibi çeşitli çevresel değişiklikler nedeniyle hasara uğrayan hücrelerde canlılığının sürdürülmesi için uyarılan, vücudu streslere karşı korumakla görevli moleküllerdir (13, 14). Heat-shock protein artımı, ateroskleroz, iskelet kası, kalp ve karaciğerdeki oksidatif stres, beyinde kortikal iskemi, nörodejeneratif hastalık, alkolik karaciğer hastalığı, viral enfeksiyon, iskemik barsak hastalıkları ve otoimmün hastalık gibi pek çok hastalıktaki patolojik lezyonlarda gösterilmiştir (13). Heat-shock proteinler tümörlerde fazla araştırılmış olmamakla birlikte son yıllarda antitümör immün cevapta da önemli rol oynadığına dair yayınlar vardır (15).

Natural killer (NK) hücrelerin, doğal immün sistemin bir parçası olduğu neoplastik ve virüsle enfekte hücelere karşı ilk bariyer olarak görev yaptığı düşünülmektedir (14). Çeşitli yayınlarda, tümör hücrelerine karşı spontan sitotoksik kapasiteye sahip olan NK hücrelerinin, intestinal tümörlerin prognozunda önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir (16,17).

Bu bilgilerin ışığı altında, çalışmamıza alınan gastrektomi materyallerinde, retrospektif olarak, mide karsinomlarının genel özellikleri ile heat-shock protein ve NK hücrelerin prognostik faktörlerle olan ilişkilerini araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

EMBRİYOLOJİ:

Mide, yaklaşık dördüncü gestasyonel haftada ön barsağın füziform olarak dilatasyonu ile oluşmaya başlar. Bu sırada önde ventral, arkada dorsal mezenter ile karın duvarına tutunur. Daha sonra birbirini izleyen iki ayrı hareketle yer değiştirir. İlk hareketini beşinci gestasyonel hafta sonunda uzunlamasına geçen eksenini etrafında soldan sağa 90 derecelik bir dönme ile tamamlar. Bu durumda sol yüz ön, sağ yüz arkaya yerleşirken, sol vagus siniri öne, sağ vagus siniri arkaya geçer. Bu dönüş anında midenin arka kenarı öne göre daha hızlı gelişir, böylece önde küçük kurvatur arkada da büyük kurvatur oluşur. Bu sırada üst ve alt ucu orta hatta olan midenin ikinci dönme hareketine başlamasıyla alt ucu sağa ve yukarı, üst ucu da sola ve aşağı doğru yer değiştirir. Böylece erişkindeki pozisyonuna gelir (18, 19).

HİSTOLOJİ:

Yutulan gıdalar midenin kontraksiyonları ile homojenize hale gelir ve saldığı asit ve enzimlerle sindirim işlemi sürdürülür. Mide duvarı, mukoza, submukoza, kas tabakası ve seroza olarak dört tabakadan oluşur. Anatomik olarak kardial, fundus, korpus, antrum ve pilorik antrum olmak üzere beş bölümü vardır. Mikroskopik olarak üç gastrik mukoza tipi söz konusudur;

kardiak, fundik, pilorik (antral). Mide mukozasında, histolojik zonlar arasında keskin olmayan geçişler vardır (20).

Bütün mide bezleri foveola ve sekretuar kısım olarak iki esas komponente sahiptir. Tüm mide mukoza yüzeyi ve foveolalar mukuslu yüksek kolumnar epitel hücreleri ile örtülüdür. Mide mukoza tipleri arasındaki farklılıklar foveola ve sekretuar kısımlar arasındaki oran ile, sekretuar komponentin mikroskopik içeriğine bağlıdır (21).

Kardiak ve pilorik bezler benzer yapıdadır. Üst yarıda foveolalar, alt yarıda dallanmış, mukus salgılayan bezler bulunur. Bez sayısı kardiada, pilor bölgesine göre daha azdır ve bu bölgenin en belirleyici özelliği mukuslu epitelle örtülü kistik bezlerin olmasıdır. Kardiada endokrin ve bazen parietal hücreler görülebilir. Esas hücreler nadirdir. Pilor mukozasında parietal hücreler ve endokrin hücreler (özellikle gastrin üreten G hücreleri) sıklıkla bulunur. Esas hücreler burada da seyrekdir. Fundus mukozasında foveolalar mukoza kalınlığının yaklaşık dörtte biri kadardır. Geri kalan kısmını sıkıca biraraya gelmiş ve muskularis mukozaya kadar uzanan bezler oluşturur. Bu bölgede dört tip hücre vardır. Bunlar, parietal hücreler, esas hücreler, müköz boyun hücreleri ve endokrin hücrelerdir. Fundus bezleri tanımlayıcı olması açısından taban, boyun ve gövde olarak üç bölgeye ayrılabilir. Taban kısmında esas olarak pepsin üreten esas hücreler, gövde kısmında ise asit ve intrinsek faktör üreten parietal hücreler bulunur. Bezlerin boyun bölgesinde esas ve parietal hücreler müköz boyun hücreleri ile birarada bulunur. Daha az sayıda olan müköz boyun hücreleri bezlerin gövde kısmında, parietal hücreler de bezlerin

taban kısmında bulunur. Endokrin hücreler mide bezlerinin taban kısmında, esas hücreler arasında dağılmış olarak bulunur. Pilorik mukozadaki endokrin hücrelerin % 50'si G hücreleri, % 30'u serotonin salgılayan enterokromafin hücreler ve % 15'i de somatostatin üreten D hücreleridir. Fundus mukozasında ise hakim endokrin hücreler histamin depolayan enterokromafin benzeri hücrelerdir. Ayrıca bir miktar ne salgıladığı bilinmeyen X hücreleri ve enterokromafin hücreler de vardır. Boyun ve gövde kısmında yer alan müköz boyun hücreleri, salgı rolünden ayrı olarak proliferasyon ve mukozal rejenerasyon yeteneğine de sahiptir. Bunlar kök hücreler olup, yukarı doğru göç ederek mukus üreten yüzey epitelini yenileyebilir veya aşağıya doğru esas, parietal ya da endokrin hücrelere farklılaşabilir. Yüzey epiteli dört-sekiz günde bir yenilenirken, parietal ve esas hücrelerde bu süre bir-üç yıldır (20,21).

Mide mukozasından salgılanan mukusun hemen tamamı nötral tiptedir. Yani Periodic acid-Schiff (PAS) boyası ile pozitif, Mayer'in müsikarmeni ve Alcian blue (AB) ile negatif boyanır (Resim 1). Bununla beraber normal müköz boyun hücreleri az miktarda sialomüsin ve sülfomüsin üretebilir (21).

Mide mukozasının diğer iki komponenti lamina propria ve muskularis mukozadır. Lamina propria mukozanın destek doku komponentidir. Retikülün lifleri ile bir miktar kollajen ve elastik liflerden oluşur. Ayrıca fibroblastlar, histiyositler, plazma hücreleri ve lenfositler ile arada arterioller, kapillerler, lenfatikler ve sinir lifleri içerir. Özellikle antrumda lenfoid folliküller normalde de olabilir. Muskularis mukoza ince bir düz kas tabakasıdır ve yüzey epitelinin altına kadar uzanan ince kas fasikülleri ile devam eder (20,21).

Resim 1. Normal mide mukozasının msin içeriği. Yüzey epitelinde PAS (+) boyanan nötral msin izleniyor (PAS-AB pH 2,5, x40).

Midenin diğer tabakaları gastrointestinal sistemin geri kalan bölümleri ile aynıdır. Submukoza gevşek bağ dokusu, elastik fibriller, damar yapıları ve Meisner'in otonomik sinir pleksusunu içerir. Kas tabakası dışta longitudinal, ite sirküler ve oblik olmak üzere üç tabakadan oluşur. İ sirküler tabaka gastrodedonal bileşkede pilor sfinkterini oluşturur. Sirküler ve longitudinal kas lifleri arasında myenterik sinir pleksusu bulunur. En dışta ince gevşek bağ dokusundan oluşan seroza yer alır (6).

Mide kan desteğini, liak aks, hepatik ve splenik arterden alır.

Lenfatik drenajı dört ana bölgeye olur:

1. Kardial ve küçük kurvaturan büyük kısmı sol gastrik nodlar
2. Pilon ve distal küçük kurvatur sağ gastrik ve hepatik nodlar

3. Büyük kurvaturun proksimal kısmı pankreatikosplenik nodlar
4. Büyük kurvaturun distal kısmı sağ gastroepiploik nodlar ve pankreas başındaki pilorik nodlar (6).

MİDE KARSİNOMLARI

EPİDEMİYOLOJİ

Mide karsinomu tüm dünyada yaygın bir hastalıktır ve malign hastalıklara bağlı ölümlerin önemli bir nedenidir (22, 23). Görülme oranı bölgesel farklılıklar göstermekle birlikte, Japonya, Şili, Kostarika, Kolombiya, Çin, Portekiz, İrlanda, Finlandiya ve İskoçya'da daha sıktır. Amerika Birleşik Devletleri, İngiltere, Kanada, Avustralya, Yeni Zelanda, Yunanistan ve İsviçre'de daha az görülür. Son beş dekatta pek çok ülkede sıklığı düzenli bir azalma göstermiştir. Ancak halâ tüm kansere bağlı ölümlerin %3'ünden sorumludur ve dünyada en sık görülen kanserdir (2, 14, 24). Türkiye'de çeşitli kaynaklarda sıralama değişse de her iki cinste de ilk beş sırada yer almaktadır (25).

Mide karsinomu çoğunlukla 50 yaş üzerinde görülür. Genç erişkinlerde ve hatta çocuklarda da bildirilmiştir (5, 6, 8, 14).

ETYOPATOGENEZ

Mide kanseri etyolojisinde çevresel faktörler genetik faktörlerden daha önemli bir role sahiptir (14). Yüksek risk taşıyan bölgelerden düşük risk taşıyan bölgelere göç eden aileler incelendiğinde sonraki kuşaklarda mide kanseri

sıklığının azalması, kültürel özelliklere bağlı çevresel etkenlerin önemini göstermiştir (1, 3, 8, 14, 26).

Çevresel faktörler arasında en önemli faktör beslenme alışkanlıklarıdır. Koruyucu maddelerdeki ve içme sularındaki nitritler vücutta nitrozaminlere dönüşerek kanserojen etki göstermektedir. Tütsülenmiş ve tuzlu gıdalar, salamura yapılmış sebzeler, bozuk veya küflü yiyecekler ve taze meyve ve sebzeden yoksun beslenme mide kanseri gelişiminde etkili olan beslenme alışkanlıklarıdır (26, 27).

Genetik ve ırksal özelliklerin rolü hala tam açık değildir. Amerika Birleşik Devletleri'nde zencilerde, yerlilerde ve Hawai'lilerde risk yüksektir. Mide kanserli hastaların ancak %4'ünde aile hikayesi vardır. Ayrıca A kan grubu olanlarda hafifçe artmış bir risk olduğu ileri sürülmektedir (14).

Mide kanseri etyolojisinde kişiye bağlı predispozan faktörler, **kronik atrofik gastrit** ve şiddetli **intestinal metaplazi**, **H. pilori enfeksiyonu**, kısmi gastrektomi, polipler, mide ülseri, Ménétrier hastalığı ve **gastrik epitelial displazidir** (2-4, 6, 8, 14, 23, 24).

Kronik Atrofik Gastrit

Gastritler için yapılmış pek çok sınıflama vardır. Bu sınıflamaların basitleştirilmiş özeti olan ve 1994'te yapılmış sınıflama Tablo l'de verilmiştir (28).

Tablo I. Gastritlerin Basitleştirilmiş Sınıflandırılması (28)

I- Akut Gastritler

1. Eroziv gastrit
2. Hemorajik gastrit

II- Kronik Gastritler

1. H. pilori tipi (kronik aktif, kronik nonspesifik, diffüz antral) gastrit

2. Atrofik Gastritler

- a-Tip A, otoimmün, diffüz korporal gastrit
- b-Tip B, otoimmün olmayan, multifokal, çevresel gastrit

3. Lenfositik Gastritler

- a-Sprue benzeri gastrit
- b-Ménétrier benzeri gastrit

4. Fokal Gastritler

- a-Midenin Crohn hastalığı
- b-Crohn dışı granülomatöz gastrit
- c-Allerjik gastrit
- d-Etkeni bilinmeyen enfeksiyöz gastritler
- e-Diğerleri

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

H. pilori dünyada en sık görülen patojenlerden biridir. Tüm dünya nüfusunun %60'ında bulunur. Gelişmekte olan ülkelerde bu oran %100'e yakındır ve genellikle çocuklukta kazanılır. Oysa gelişmiş ülkelerde enfeksiyon oranı yaşla birlikte artar (28-32). İlk kez 1983'te Warren ve Marshall tarafından kültürleri yapıldığından bu yana gastrointestinal sistemin patojeni olarak kabul edilmiştir (33). H. pilori enfeksiyonu olan herkeste kronik gastrit gelişir ancak çoğunluğu asemptomatiktir (34). Ayrıca H. pilorinin mide ve duodenum ülseri ile mide karsinomu etyolojisinde rolü olduğu belirlenmiştir (3, 4, 28, 34-36).

H. pilori gastritinin üç komponenti vardır:

1. Yüzeysel mukozanın diffüz plazmasitozisi
2. Derin mukozada lenfoid nodüller
3. Mukozanın boyun bölgesindeki proliferasyon zonunun nötrofillerle infiltrasyonu (28).

Otoimmün kronik atrofik gastrit, tip A kronik atrofik gastrit veya diffüz korpus gastriti olarak da isimlendirilir. İskandinav ülkeleri ve Kuzey Avrupa'da siktir. Olguların çoğunda parietal hücreler ve intrensek faktöre karşı otoantikolar vardır. Korpus mukozası tutulurken antrum mukozası korunur. Korpus mukozası tama yakın ortadan kalkarken, foveolalarda derinleşme ve İM dikkat çekicidir. Displazi ve kanser riski artmıştır. Hastalığın başlangıcından yaklaşık 20 yıl sonra hastaların %10'unda kanser gelişmesi beklenir (28).

Çevresel gastrit, multifokal atrofik gastrit veya tip B kronik atrofik gastrit olarak da isimlendirilir. Bez atrofisi ve intestinal metaplazi vardır. Antrumdan başlar ve proksimale doğru ilerler. Sadece antruma sınırlı olabilir. Bu durumda hiperklorhidri ve sıklıkla duedonal ülserasyonla birlikte (ki bu tip bazı sınıflama sistemlerinde hipersekretuar tip olarak isimlendirilir). Antrum ve fundusu birlikte tutabilir. Bu durumda başlangıçta yama tarzında daha sonra diffüz hasar oluşur. Tip B kronik atrofik gastritlerin patogenezi karışık ve muhtemelen multifaktöriyeldir. İstatistiksel olarak bu hastalıkla ilişkili durumlar; alkol, sigara, duedonal reflü, besin alerjileri ve çeşitli ilaçlardır. Son 10 yıl içinde yapılan çalışmalar kronik atrofik gastrit gelişiminde H. pilorinin direkt etkisi hakkında kesin deliller sunmuştur (6, 28).

İntestinal Metaplazi

Hücre diferansiyasyonu ve müsin sekresyonu gözönüne alındığında üç tip İM tanımlanabilir. Tip 1 (komplet) İM'de düz kriptler ve düzenli bir yapı vardır. Epitel matür absorbtif ve goblet hücrelerinden oluşur. Goblet hücreleri çoğunlukla sialomüsin, bazen nötral ve/veya sülfomüsin salgılar. Absorbtif hücreler salgı yapmaz. Paneth hücreleri sıklıkla vardır. Tip 2 (inkomplet) İM'de kriptler uzamıştır ve hafifçe kıvrıntılıdır. Hafif yapısal kayıp vardır. Absorbtif hücre bulunmaz ya da çok azdır. Epitel goblet hücreleri ve değişik farklılaşma döneminde olan, nötral veya sialomüsin salgılayan kolumnar müköz hücrelerden oluşur. Goblet hücreleri sialo ve bazen sülfomüsin üretir. Paneth hücreleri nadiren görülür. Tip 3 (inkomplet) İM glandüler yapıda değişen derecelerde bozukluk gösterir. Hücresel atipi tip 2'ye göre daha belirgindir. Kolumnar hücreler başlıca sülfomüsin salgılar. Goblet hücreleri sialo ve/veya sülfomüsin içerir. Paneth hücreleri genellikle yoktur (21).

Müsin tiplerinin histokimyasal yöntemlerle belirlenebilmesi için çeşitli teknikler vardır. PAS boyası ile nötral müsin kırmızı renkte boyanır. AB boyası ile asit müsinler mavi renkte boyanır. High iron diamine (HID) boyası ile asit müsinin sialomüsin mi, sülfomüsin mi olduğu anlaşılır. Sülfomüsin siyah-kahverengi olarak boyanırken sialomüsin boya almaz. Tip 1 İM'de PAS-AB boyası ile mavi boyanan, goblet hücreleri arasında, salgı yapmayan, bu nedenle de boyanmanın negatif olduğu, absorbtif hücreler vardır. HID boyası yaptığımızda, goblet hücreleri yine mavi veya nadiren sülfomüsin olabileceği için siyah renkte boyanır. Tip 2 İM'de, goblet hücrelerinin arasında, PAS-AB ile

kırmızı ya da mavi boyanan, kolumnar müköz hücreler bulunur. Bu hücreler, mavi renkte boyanmışlar, asit müsinin hangi tip olduğunu anlamak için HID boyası yapılır. Tip 2 İM'de müsin tipi sialomüsin olduğu için HID ile de mavi renkte boyanır. Goblet hücreleri, sülfö ya da sialomüsin olabileceği için HID ile, mavi ya da siyah boyanabilir. Tip 3 İM'de kolumnar müköz hücrelerin çoğunluğu sülfomüsin karakterinde olduğu için, PAS-AB ile mavi, HID ile siyah renkte boyanırlar. Goblet hücreleri, HID ile mavi ya da siyah boyanabilir (21, 37).

İM'lerin mide karsinomu gelişimindeki rolü halâ tartışmalıdır (8, 38, 39). Ancak yapılan çeşitli çalışmalarda özellikle tip 3 inkomplet intestinal metaplazinin mide karsinomları ile sık birlikteliği nedeniyle, bu tip metaplazinin mide karsinomu öncüsü olduğu kabul edilmektedir (39-42). Son zamanlarda tüm özellikleri tip 3 İM'ye benzeyen, ancak hem kolumnar hem de goblet hücrelerinde sülfomüsin içeren tip 4 İM tanımlanmıştır. Bu tipin daha da fazla kanser riski taşıdığı bildirilmektedir (40).

Displazi

Displazi mide karsinogenezisinde en ileri ve preneoplastik basamaktır (43). Genellikle tek başına değildir, bir veya daha fazla prekanseröz lezyonla birlikte. Midede karsinom gelişmesinde öncü bir lezyon mu yoksa karsinomla aynı anda ortaya çıkan bir lezyon mu olduğu hala tartışmalıdır. İntestinal metaplaziden gelişen displazi sıklıkla intestinal tip adenokarsinomun prekürsörü olarak kabul edilir. Metaplastik olmayan epitelden gelişen displazinin diffüz tip mide karsinomu ile ilgili olduğu bildirilmiştir (8, 9, 12).

Mikroskopik olarak displazi teşhisinin üç kriteri vardır (8):

1. Hücre proliferasyonunda artış. Normalde boyun bölgesine, metaplastik bezlerde ise bazal kısma sınırlı olan proliferasyon bölgesi genişler. Bez epitelinin tüm seviyelerinde mitoz görülür. Atipik mitozlar displazi şiddetine göre artar (8).

2. Anormal morfoloji. Epitel hücrelerinin nükleusları değişik büyüklük ve şekillerdedir. Nükleus/sitoplazma oranı artmıştır. Nükleuslar değişik seviyelerde lokalizedir. Mukus sekresyonu azalmış ya da hiç yoktur (8).

3. Yapısal bozulma. Bezlerde dallanmalar ve tomucuklanmalar sıklıkla izlenir. Papiller gelişimlerle bezler genişleyebilir ya da dallanmalar şiddetli ise sırt sırta verebilir (8).

Midedeki displazileri derecelendirmek için çeşitli sınıflamalar yapılmıştır. "International Study Group on Gastric Cancer" panelinde midedeki epitelyal değişiklikler, hiperplazi ve displazi olarak iki gruba ayrılmıştır (44). Hiperplazi normal tamir mekanizması sonucudur ve normal proliferasyon gösteren hücrelerden oluşur. Hiperplazi kendi arasında basit ve atipik olarak ikiye ayrılır. Basit hiperplazi gastrit ve peptik ülser gibi aktif mukozal zedelenmenin olduğu durumlarda ortaya çıkan, yenilenme gösteren epitelin değişiklikleridir. Genelde psödostratifikasyon göstermez. Luminal yüzeye doğru matürasyon devam ettiği için yüzey epiteli normal görünümündedir. Atipik hiperplazide ise hücrelerde pleomorfizm ve sıralanma artışı displazideki kadar şiddetli olmasa da görülür. Displaziler de yine kendi arasında düşük ve yüksek dereceli olarak iki gruba ayrılmıştır (44-46). Bu sınıflama displazileri hafif, orta ve şiddetli olarak üçe

ayırarak sınıflamaya göre daha kolay uygulanır. Nitekim hafif derece displazi olarak kabul edilen değişikliklerin rejenerasyona bağlı olan değişikliklerden ayrılması kolay değildir. Aynı şekilde orta derece ve şiddetli displazi de birbiriyle benzerlik gösterir (24, 43, 45, 46).

Displazi dinamik bir olaydır. Gerileyebilir aynı kalabilir ya da karsinoma ilerleyebilir (47). Yapılan çalışmalar özellikle yüksek dereceli displazili vakaların büyük çoğunluğunun karsinoma ilerlediğini, bu nedenle displazi teşhisi konusunda hastaların çok dikkatli izlenmesi gerektiğini ve yüksek dereceli displazide gastrektominin endike olduğunu vurgulamaktadır (24, 43, 45, 48, 49).

ERKEN MİDE KARSİNOMU

Erken mide karsinomu, mukoza veya submukozaya sınırlı karsinomlara denir. Sıklığı erken tanı için sarfedilen çabalara bağlı olarak değişmektedir. Japonya'da 1961'de %5,7 iken 1969'da %34'e yükselmiştir (6). Japon Gastrointestinal Endoskopi Derneği sınıflamasına göre makroskopik olarak 3 tipi vardır (50):

1. Kabaran tip (polipoid, nodüler, villöz)
2. Yüzeyel tip (yüksek, aynı seviyede, düşük)
3. Oyulmuş tip.

Bu üç tip arasında kombinasyonlar olabilir (51). Erken mide karsinomlarının çoğu midenin distal üçte birinde yerleşir. %10 vakada multisentriktir. İntramukozal tümörlerde %5, submukozaya ilerlemiş olanlarda %10-20 lenf bezi metastazı görülebilir (6).

MİDE KARSİNOMLARININ SINIFLANDIRILMASI

Mide karsinomları makroskopik görünümüne, yayılımına, infiltrasyon şekline ve histolojik tipine göre sınıflandırılabilir (8).

Borrmann 1926'da mide karsinomlarını makroskopik görünümüne göre polipoid, ülser, infiltratif-ülser ve diffüz infiltratif ya da skirö olarak dörde ayırmıştır (52). Prognozla ilgisi olmayan bu sınıflamanın pratik önemi sınırlıdır (21).

Lauren tarafından 1965'te mide karsinomları intestinal, diffüz ve mikst tiplere ayrılmıştır (53). İntestinal tip mide karsinomunda tümör hücreleri bez yapıları oluştururken, diffüz tip karsinomda tek tek duran veya küçük gruplar oluşturan tümör hücreleri görülür. Histogenetik olarak bu tümörler birbirinden farklıdır. İntestinal tip adenokarsinomun İM gösteren epitelden kaynaklandığı ve etyolojisinde çevresel faktörlerin önemli olduğu düşünülür. İleri yaşta ve erkeklerde siktir. Prognozu daha iyidir. Diffüz tip mide karsinomları ise metaplazi göstermeyen mukozada, boyun bölgesindeki hücrelerden kaynaklanır. Genç yaşlarda ve kadınlarda intestinal tipe göre daha sık görülür (1, 8, 21). Ancak histokimyasal, immünohistokimyasal ve elektron mikroskopik çalışmalar, her iki tipin benzer birçok özelliği olduğunu ve ayrıca diffüz tip karsinomun da metaplastik epitelle ilişkili olabileceğini göstermiştir (21, 38, 54). Mikst tip, intestinal veya diffüz sınıfına sokulamayan, her iki tipin de özelliklerini taşıyan karsinomlardır (10, 55, 56). Diğer histolojik tiplere göre, mide duvarında daha derin infiltrasyon yaptığı ve lenf bezi metastazı oranının da daha yüksek olduğu ileri sürülmektedir. Mikst tip karsinomlar da histolojik olarak kendi içinde

dört tipe ayrılabilir: intestinal ve diffüz özellikleri beraberce gösterenler, nodüler gelişim yapısıyla birlikte, daha çok diffüz özellikler taşıyanlar, glandüler bir yapı ile birlikte, taşlı yüzük hücresi içerenler ve dördüncü olarak, aşırı müsin üretimi gösteren tümörler. Bu ayırımın, mikst tip karsinomları anlamak ve yorumlamakta faydalı olabileceği vurgulanmaktadır (56).

Ming 1977'de mide karsinomlarını gelişme modeline göre ekspansif ve infiltratif olarak ikiye ayırmıştır. Ekspansif tip karsinomda tümör hücreleri ayrı bir nodül oluşturacak şekilde birbirlerine yanaşarak gruplar oluştururken, infiltratif tip karsinomda tek tek duran tümör hücreleri mideyi diffüz olarak tutar (57).

Lauren ve Ming sınıflamalarının birbirine üstün ve eksik olduğu yönler vardır (1, 21). En yaygın olan Lauren sınıflaması olmakla birlikte her ikisinin de prognostik önemleri vardır (58).

"Japanese Society for Gastric Cancer" 1981 yılında mide karsinomlarını, papiller, tübüler, kötü diferansiye, müsinöz ve taşlı yüzük hücreli olarak beş tipe ayırmıştır (59).

World Health Organization (WHO) sınıflaması 1990'da yapılmıştır. Bu sınıflamaya göre mide karsinomları papiller, tübüler, müsinöz ve taşlı yüzük hücreli olarak dört histolojik tipe ayrılmıştır (60).

Bütün bunların dışında mide karsinomlarının, nöroendokrin diferansiyasyon gösteren adenokarsinom, adenoskuamöz ve skuamöz hücreli karsinom, müsinöz karsinom, hepatoid adenokarsinom, parietal bez karsinomu,

lenfoepitelioma-benzeri karsinom ve sarkomatoid karsinom gibi özel tipleri de vardır (6).

MİDE KARSİNOMLARINDA PROGNOZ

Mide karsinomlarının prognozu kötüdür (21, 22). Beş yıllık yaşam süresi çeşitli serilerde %4-13 olarak bildirilmiştir. Mide karsinomlarında prognozu etkileyen çeşitli faktörler vardır (6):

1. Hastanın yaşı. Genç yaştaki hastalarda, hem tanıdaki gecikmeye, hem de diffüz tip karsinomun daha yüksek oranda görülmesine bağlı olarak prognoz daha kötüdür (6).

2. Tümörün lokalizasyonu. Mide distalinde yerleşen tümörlerin proksimalde yerleşenlere göre prognozu daha iyidir. Kardia karsinomları en kötü prognoza sahiptir (22).

3. İnvazyon derinliği. Tümör prognozunda oldukça önemli bir özelliktir. İnvazyon derinliği arttıkça tümörün metastaz yapma olasılığı artar (1, 6, 7, 22).

4. Tümör sınırları. Ming sınıflamasında belirlenen ekspansif tip karsinomların prognozu, infiltratif olanlara göre daha iyidir (1,58).

5. Tümör büyüklüğü. Küçük olan tümörler daha iyi prognoza sahiptir. Bu daha çok invazyon derinliği ile ilgilidir (22).

6. Mikroskopik tip ve derece. Lauren sınıflamasına göre intestinal tip mide karsinomları, diffüz tip mide karsinomlarına göre daha iyi prognoza sahiptir (1, 58). Her iki kategoride de mikroskopik derece ile prognoz arasında dikkate değer bir ilişki bulunamamıştır (6).

7. İltihabi cevap. Tümör hücreleri arasında ve normal dokudaki iltihabi hücre infiltrasyonu iyi prognostik işarettir (1, 22)

8. Perinöral invazyon. Diffüz tip mide karsinomlarında, serozal invazyon olmadığı durumlarda, perinöral invazyon varlığı prognozu olumsuz yönde etkiler (61, 62).

9. Cerrahi sınırlar. Tümör cerrahi sınırlara yakınsa erken rekürrens beklenen bir durumdur (22).

10. Bölgesel lenf bezi tutulumu. Patolojik inceleme sonucu lenf bezi tutulumu saptanmazsa %50'nin üzerinde beş yıllık yaşam süresi beklenebilir. Eğer lenf bezi tutulumu varsa bu oran %10'a kadar düşer. Tutulan lenf bezinin bölgesinden çok, tutulan lenf bezi sayısı önemlidir (6, 7, 21). Metastatik lenf bezi sayısı beş veya daha fazla ise beş yıllık sağ kalım oranı belirgin olarak azalmaktadır (7).

HEAT- SHOCK PROTEİNLER

Heat-shock proteinler, ilk kez, ortam ısısının hafifçe artırıldığı meyve sineklerinin larvasından elde edildikleri için bu ismi almışlardır. Stres proteinleri olarak da bilinirler. Hasara maruz kalan tüm canlı türlerinde hücre canlılığının sürdürülmesi için gerekli olan moleküllerdir. Memeli hücrelerinde çeşitli fiziksel ve kimyasal ajanlar ile iskemi tarafından uyarılırlar. Vücut metabolizmasında önemli görevler üstlenen normal hücrelerde de bulunurlar (18).

Heat-shock proteinlerin, yeni sentezlenmiş proteinlerin en uygun şekilde naklini sağlayarak ve stres sonucu biriken denatüre hücresel proteinlerin proteolitik sindirimine katkıda bulunarak, strese maruz kalmış hücrelerin bu

durumun üstesinden gelmelerine yardım ettiği düşünülmektedir. Moleküler kitlesi yaklaşık 70 kDa olan HSP70 ailesinin üyeleri stres sonrası hücre içinde yapımı en yoğun olarak uyarılan tiptir. Artan HSP70, ateroskleroz, iskelet kası, kalp ve karaciğerdeki oksidatif stres, beyinde kortikal iskemi, nörodejeneratif hastalık, alkolik karaciğer hastalığı, viral enfeksiyon, iskemik barsak hastalıkları ve otoimmün hastalık gibi pek çok hastalıklardaki patolojik lezyonda gösterilmiştir (13). Ayrıca HSP70 ailesi hücre proliferasyon ve transformasyonunda önemli rol oynar gibi görünmektedir. HSP70 varlığı, onkogenik virüslerle düzenlenebilir ve tersi olarak, tümör baskılayıcı molekül P53 ile baskılanabilir. Sonuç olarak, tümör hücrelerinde HSP70'in artmasının, normal hücrelerdekine benzer yolla olduğu tanımlanmıştır (63).

NATURAL KILLER HÜCRELER

Periferik kan lenfositlerinin %10-15'i T hücre reseptörü veya hücre yüzey immünglobulinleri içermezler. Eskiden bu non-T, non-B hücrelerine "null cell" denirdi. Günümüzde bu lenfositlerin önceden sensitize olmadan, çeşitli tümör hücrelerini, virüsler tarafından etkilenmiş hücreleri ve bazı normal hücreleri öldürebildiği bilinmektedir. Bu nedenle NK hücreler denilmektedir. Morfolojik olarak NK hücreler, T ve B hücrelerinden biraz daha büyüktürler. Bu iki hücre tipinin aksine azurofilik sitoplazmik granüller içerirler. Bu nedenle bazan büyük granüler lenfositler olarak isimlendirilirler. NK hücrelerinin doğal immün sistemin bir parçası olduğu ve neoplastik ve virüsle enfekte hücrelere karşı ilk bariyer olarak görev yaptığı düşünülmektedir (14).

CD16 ve CD56 yüzey molekülleri, NK hücrelerini belirlemede oldukça fazla kullanılırlar. Ayrıca CD57, CD25, CD71 ve HLA-DR de aktif ve proliferen NK hücrelerinde gösterilmiştir (64).

Hayvan deneyleri ile doğal sitotoksitenin kansere karşı savunma mekanizmasında önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Kanserli hastalarda NK hücrelerinin sayısı ve aktivitesi, periferik kanda, tümör içi ve lenf noduna göre daha fazla bulunmuştur. Bu da birtakım baskılayıcı faktörlerin varlığına bağlı gibi görünmektedir. Tümör büyüklüğü ve yayılımına bağlı olarak tümör içindeki NK hücre aktivitesinde azalma eğiliminin olduğu bildirilmiştir (64). NK hücre sayısı ve aktivitesinin, prognoza olan etkileri konusunda yapılan bazı çalışmalarda, NK hücrelerinin intestinal tümörlerin prognozunda önemli bir role sahip olduğu vurgulanmıştır (16, 17).

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada 1996-1998 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na gelen 94 mide karsinomlu gastrektomi materyalleri incelendi.

Gastrektomi materyalleri büyük kurvatur boyunca tümörün bütünlüğü bozulmayacak şekilde açıldı. Mukoza ve tüm duvar makroskopik olarak incelendi. Tümörün makroskopik görünümü Borrmann sınıflamasına (52) göre, mantar gibi, ülser-vejetan veya diffüz gelişim modellerinden birine uyacak şekilde tanımlandı. Tümörün boyutu ve yerleşim yeri belirlendi. Tümörden tümör-mukoza ilişkisini de gösterecek şekilde tüm duvar kalınlığı boyunca parçalar alındı. Ayrıca sağlam mukozadan da iki parça alındı. Erken mide karsinomu olgularında tümörün tamamı ve bunun çevresindeki alanlar topografik harita çıkarılarak, lezyonun tamamına yakını alındı. Kurvaturalardan, pilor bölgesinden, kardial bölgeden ve omentum bölgesinden bulunabilen lenf bezleri çıkarıldı ve gruplara ayrıldı. Geçmiş yıllara ait olgularda bu bilgiler raporlardan elde edilip, gerekli olan doku blokları arşivden seçilip çıkarıldı.

Tüm olgularda hematoxilen-eozin (H-E) ile boyanan preparatlarda tümörün histopatolojik özellikleri, mide duvarına yayılımı ve lenf bezi metastazları belirlendi.

Mide karsinomları mikroskopik olarak Lauren sınıflamasına göre tiplere ayrıldı. Adenoid yapılar oluşturan tümörler intestinal tip, belli bir organizasyon göstermeden, tek tek veya küçük gruplar halinde duran ve bazıları taşlı yüzük

hücreleri görünümünde hücrelerden oluşan tümörler diffüz tip, intestinal ve diffüz tiplerin her ikisinin de özelliklerini birlikte taşıyanlar mikst tip olarak kabul edildi.

Tümör çevresi mukozaya ait doku örnekleri, H. pilori, gastrit, İM ve displazi yönünden araştırıldı.

Bütün olgularda normal mukozaya ait kesitler H. pilori yönünden Genta ile, İM tiplendirilmesi yönünden PAS-AB pH 2,5 ve HID-AB pH 2,5 boyaları ile boyandı.

H.pilori hem H-E, hem de Genta boyası ile pozitif ve negatif olarak değerlendirilerek, sonuçlar karşılaştırıldı.

İM'ler yukarıda belirtilen özel boyalar yardımı ile üç gruba ayrıldı. İnce barsak mukozasının fırçamsı kenarlı absorbtif hücreleri ve Paneth hücreleri yanında arada goblet hücrelerinin yer aldığı İM'ler tip 1 komplet İM olarak kabul edildi. Buna karşılık az sayıda absorbtif hücre yanında nötral veya sialomüsin yönünde boyanma gösteren kolumnar hücreler ve arada goblet hücrelerinin yer aldığı İM'ler tip 2 inkomplet İM, sülfomüsin yönünde boyanma gösteren kolumnar hücreler ve arada goblet hücrelerinin yer aldığı İM'ler ise tip 3 inkomplet İM olarak kabul edildi. İM'lerin aşağıda belirtilen özellikleri gözönüne alınarak skorları belirlendi.

Skor 0: İM yok

Skor 1: Fokal olarak tek bezde İM

Skor 2: Normal bezler arasında yama tarzında İM gösteren bezler

Skor 3: Bütün bezlerde İM (39).

Mukoza epitelinde görülen değişiklikler displazi yönünden incelendi. Değişikliklerin şiddetine göre displaziler düşük ve yüksek dereceli olarak ikiye ayrıldı (44).

İmmünohistokimyasal olarak, tümörün ve tümör çevresi mukozanın heat-shock protein immünoreaktivitesi ile, tümör içindeki ve tümör çevresindeki iltihabi infiltrasyon içindeki NK hücre sayısını araştırdık. İmmünohistokimyasal boyama için, tümör-mukoza ilişkisinin örneklendiği parafin bloklardan 6 mikron kalınlığında kesitler alındı. Kesitlerin lamdan dökülmemesi için yapıştırıcı olarak distile suda hazırlanmış %10'luk poly-L-lizin solüsyonu kullanıldı. Bir gece önceden kesitleri hazırlanmış preparatlar 60 derecelik etüvde 20 dakika bekletildikten sonra ksilol ve derecesi gittikçe azalan alkollerden geçirilerek distile suda yıkandı. Poliklonal tavşan antikoru olan anti-HSP70 (DAKO Corporation, CA USA) 1/700 dilüsyonda, anti-human natural killer cell-like (subclass:IgM, kappa, DAKO Corporation, CA USA) 1/150 dilüsyonda hazırlandı. İmmünohistokimyasal boyama için avidin-biotin yöntemi uygulandı.

Bu yöntemle göre şu basamaklar takip edildi:

1. Doku kesitleri 15 dakika H₂O₂ ile muamele edildi.
2. Beş dakika distile suda yıkandı.
3. On dakika fosfatla tamponlanmış salin (PBS) solüsyonunda yıkandı.
4. Primer antikor, anti-HSP70 için gece boyunca, anti-human natural killer cell-like için yedi saat süreyle (+4) derecede buzdolabında bekletilerek uygulandı.
5. On dakika PBS ile yıkandı.

6. On dakika biotinlenmiş sekonder antikor uygulandı.
7. On dakika PBS ile yıkandı.
8. On dakika streptavidin peroksidaz konjugatı uygulandı.
9. On dakika PBS ile yıkandı.
10. Onbeş dakika DAB kromojeni uygulandı.
11. Kesitler deiyonize su ile yıkandıktan sonra 10 saniye Mayer'in hematoksileni ile zıt boya yapılarak çeşme suyunda yıkandı.
12. Artan derecelerde alkollerden ve daha sonra ksilollerden geçirilerek kapatıldı.

Kesitlerin kurumaması için işlemlerin tümü oda ısısında ve nemli bir ortamda gerçekleştirildi.

Preperatlar, ışık mikroskobunda değerlendirildi. Tümör ve komşu mukozanın birlikte olduğu tüm preperatlarda, tümör hücrelerinde, komşu mukozada, İM gösteren mukozada, düz kaslarda ve fibroblastlarda HSP70 ile boyanma derecesi hafif ve şiddetli olarak belirlendi.

Yine, tümör ve komşu mukozanın birlikte olduğu preperatlarda, tümör içerisinde ve çevresindeki iltihabi hücre infiltrasyonunda, NK cell-like antikoruna ile pozitif boyanan hücreler sayıldı. Sayım işlemi, boyanmanın en belirgin olduğu, beş-yedi büyük büyütme sahasında yapıldı, daha sonra ortalama değer belirlendi.

Bulguların istatistiksel olarak değerlendirilmesine, ki-kare testi, eşlenmemiş t testi ve tek yönlü varyans analizi kullanıldı (65).

BULGULAR

Bu çalışmada incelenen 94 mide karsinomunun Lauren sınıflamasına göre histolojik tipleri, 56 (%59,6) intestinal tip, 21 (%29,3) diffüz tip, 17 (%18,1) mikst tip karsinomdur (Tablo II). Bunlar arasında beş tanesi (% 5,3) erken mide karsinomudur. Erken mide karsinomlarının biri intestinal tip (%20), dördü (%80) diffüz tiptir.

Tablo II. Mide Karsinomlarının Histolojik Tipleri

Histolojik tip	n (%)
İntestinal	56 (59,6)
Diffüz	21 (29,3)
Mikst	17 (18,1)
Toplam	94 (100)

En genç hasta 36, en yaşlı hasta 83 yaşındadır. Tüm vakaların genel yaş ortalaması 59,6'dır. Hastaların 57'si (%60,6) erkek, 37'si (%39,4) kadındır. Hastaların yaş ve cinsiyet özellikleri Tablo III ve IV'te gösterilmiştir.

Tablo III. Her İki Cinste Hastaların Yaş Grupları

Yaş	Hasta sayısı		Toplam
	Kadın (%)	Erkek (%)	
30-49	3 (33,3)	6 (66,7)	9 (100)
50-69	29 (40,3)	43 (59,7)	72 (100)
70-89	5 (38,5)	8 (61,5)	13 (100)
Toplam	37 (39,4)	57 (60,6)	94 (100)

$$\chi^2=0,17 \quad p>0,05$$

Yukarıdaki tabloya göre 50 yaşından küçük dokuz hasta olduğu görülmektedir. Hastaların çoğunluğu 50-69 yaşları arasındadır. Mide karsinomu sıklığının erkeklerde daha fazla olduğu görülmektedir.

Tablo IV. Mide Karsinomlarının Cinslere Göre Dağılımı

Histolojik Tip	Kadın (%)	Erkek (%)
İntestinal	20 (35,7)	36 (64,3)
Diffüz	11 (52,4)	10 (47,6)
Mikst	6 (35,2)	11 (64,2)
Toplam	37 (39,4)	57 (60,6)

$$\chi^2=1,92 \quad p>0,05$$

İntestinal ve mikst tip karsinomlar erkeklerde fazla görülmesine rağmen, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamasa da, diffüz tip karsinom kadınlarda daha sık bulundu.

Karsinomların mide içinde yerleşimleri incelendiğinde en çok antropiloric bölgede yerleştikleri görüldü. Farklı tipler arasında yerleşim yerleri açısından önemli derecede bir fark bulunamadı (Tablo V).

Tablo V. Mide Karsinomlarının Yerleşim Yerleri

Histolojik tip	Kardia (%)	Korpus (%)	Antropiloric bölge (%)	Yaygın (%)
İntestinal	5 (8,9)	13 (23,3)	37 (66,1)	1 (1,7)
Diffüz	1 (4,8)	6 (28,6)	12 (57,1)	2 (9,5)
Mikst	1 (5,8)	6 (35,3)	8 (47,1)	2 (11,8)
Toplam	7 (7,4)	25 (26,6)	57 (60,6)	5 (5,4)

$$\chi^2=5,35 \quad p>0,05$$

Karsinomların mide duvarındaki yayılımları incelendiği zaman, iki (%2,1) olguda mukozada, üç (%3,2) olguda submukozada, yedi (%7,4) olguda muskuler tabakada sınırlı olduğu halde, üç (%3,2) olguda subseroza, 79 (%84,04) olguda ise seroza tutulumu olduğu görüldü. Seroza tutulumu olan olguların 42'sinde (%44,7) periton karsinomatozu vardı.

Makroskopik incelemede beş olguda çeşitli nedenlerden dolayı diseksiyonda lenf bezi bulunamamıştır. Diğerlerinde vaka başına ortalama 16 lenf bezi ayıklanmıştır. 73 olguda lenf bezi metastazı vardı. Farklı tipler arasında metastatik lenf bezi sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. (Tablo VI).

Tablo VI. Mide Karsinomlarında Metastatik Lenf Bezi Sayıları

Histolojik tip	(+) Lenf bezi sayısı	
	1-3	4 ve daha fazla
İntestinal	15 (26,8)	27 (48,2)
Diffüz	3 (14,2)	14 (66,6)
Mikst	2 (11,7)	12 (70,5)
Toplam	20 (27,0)	53 (71,6)

$$\chi^2=3,48 \quad p>0,05$$

İlerlemiş mide karsinomlarında, histolojik tiplere göre lenf bezi tutulumu Tablo VII'de gösterilmiştir. Histolojik tiplere göre lenf bezi metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Ancak, intestinal tip

karsinomlarda diffüz ve mikst tip karsinomlara göre, lenf bezi tutulum oranı daha düşüktü.

Tablo VII. Histolojik Tiplere Göre Lenf Bezi Metastazı

Histolojik tip	Lenf bezi metastazı	
	Var (%)	Yok (%)
İntestinal	43 (81,1)	10 (18,9)
Diffüz	14 (93,3)	1 (6,7)
Mikst	14 (93,3)	1 (6,7)
Toplam	71 (100)	12 (100)

$$\chi^2=2,31 \quad p>0,05$$

Mide karsinomlarında tümör içerisinde ve tümör çevresinde iltihabi yanıt, tüm olgularda değişen şiddette görüldü (Tablo VIII ve IX). İltihabı oluşturan hücrelerin çoğunluğu lenfositler ve arada daha az oranda nötrofiller olup, bazı vakalarda plazma hücreleri yoğun olarak bulunuyordu. Ülsere ve nekrotik alanlarda polimorf nüveli lökositler hakimdi. Farklı histolojik tipler arasında, tümör içinde ve çevresindeki iltihabi yanıtta istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Tablo VIII. Mide Karsinomlarında Tümör İçerisinde İltihabi Yanıt

Histolojik tip	Hafif (%)	Orta (%)	Şiddetli (%)
İntestinal	26 (46,4)	15 (26,8)	15 (26,8)
Diffüz	11 (52,4)	7 (33,3)	3 (14,3)
Mikst	6 (35,2)	8 (47,1)	3 (17,7)
Toplam	43 (45,7)	30 (32,0)	21 (22,3)

$$\chi^2=3,58 \quad p>0,05$$

İntestinal tip karsinomlarda, tümör içindeki iltihabi hücre infiltrasyonu, diffüz ve mikst tip karsinomlardan daha fazla bulundu. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı ($p>0,05$).

Tablo IX. Mide Karsinomlarında Tümör Çevresinde İltihabi Yanıt

Histolojik tip	Hafif (%)	Orta (%)	Şiddetli (%)
İntestinal	10 (17,8)	25 (44,7)	21 (37,5)
Diffüz	4 (19,1)	10 (47,6)	7 (33,3)
Mikst	2 (11,8)	5 (29,4)	10 (58,8)
Toplam	16 (17,1)	40 (42,5)	38 (40,4)

$$\chi^2=3,03 \quad p>0,05$$

Mide karsinom tiplerinde, tümör çevresindeki iltihabi infiltrasyon yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$).

Mide karsinomlarında 66 olguda intra- ya da ekstrasellüler müsin üretimi saptandı. Sekiz olgudaki müsin üretimi nötral müsin karakterinde olup, diğer olgularda tek başına ya da nötral müsinle kombine halde asit müsin bulunmaktaydı (Tablo X). Farklı tipler arasında müsin üretimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmasa da, intestinal tip karsinomlarda müsin üretiminin daha az olması dikkat çekiciydi (Resim 2 ve 3).

Tablo X. Mide Karsinomlarında Müsin Üretimi

Histolojik tip	Nötral Müsin(%)	Sialo-Müsin(%)	Sülfo-Müsin(%)	Mikst Müsin(%)	Müsin yok(%)
İntestinal	6 (10,7)	18 (32,2)	4 (7,1)	9 (16,1)	19 (33,9)
Diffüz	1 (4,7)	4 (19,1)	4 (19,1)	7 (33,3)	5 (23,8)
Mikst	1 (5,9)	3 (17,6)	2 (11,8)	7 (41,2)	4 (23,5)
Toplam	8 (8,5)	25 (26,6)	10 (10,6)	23 (24,5)	28 (29,8)

$\chi^2=9,50$ $p>0,05$

Resim 2. İntestinal tip adenokarsinomda nötral müsin üretimi izleniyor (PAS-AB pH 2,5, x200).

Resim 3. Diffüz tip karsinomda sülfö- ve sialomüsin karakterinde mikst tipte müsin üretimi izleniyor (HID pH 2,5, x200).

Karsinoma komşu mukozada dokuz (%9,6) olguda kronik yüzeysel gastrit, 85 (%90,4) olguda değişen derecelerde kronik atrofik gastrit vardı. Olguların 86'sında (%91,5) İM izlendi. İM gösteren tüm olgularda, İM gösteren bezler, yama tarzında normal bezler arasında yer almakta olup skoru iki olarak belirlendi. Olguların 20'sinde tip 2 (Resim 4 ve 5), 24'ünde tip 3 İM (Resim 6-9) izlenirken, diğer olgularda çeşitli kombinasyonlar bulunmaktaydı. Tip 1 İM, 12 olguda tip 2 yada tip 3 İM ile beraber görüldü. Tek başına tip 1 İM görülmediği için komplet İM gözardı edildi. İnkomplet metaplazilerin birarada olduğu durumlarda, malignite potansiyeli yüksek olduğu için tip 3 İM değerlendirmeye alındı (Tablo XI).

Resim 4. Tip 2 inkomplet intestinal metaplazi. Normal mide bezleri arasında, asit mûsin içeren kolumnar hücreler ve goblet hücreleri izleniyor (PAS-AB pH 2,5, x40).

Resim 5. Tip 2 inkomplet intestinal metaplazi. Kolumnar hücrelerde ve goblet hücrelerinde sialomûsin karakterinde asit mûsin izleniyor (HID pH 2,5, x40).

Tablo XI. Mide Karsinomları ve Komşu Mukozadaki İM'lerin Tipleri

Histolojik tip	İM yok (%)	Tip 2 İM (%)	Tip 3 İM (%)
İntestinal	2 (3,6)	12 (21,4)	42 (75,0)
Diffüz	6 (28,6)	3 (14,3)	12 (57,1)
Mikst	0	5 (29,4)	12 (70,6)
Toplam	8 (8,5)	20 (21,3)	66 (70,2)

$$\chi^2=14,69 \quad p<0,05$$

Olguların %91,5'inde İM vardı. Mide karsinomlarının tüm histolojik tiplerinde tip 3 İM en fazla görülen İM tipi ve sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ayrıca diffüz tip mide karsinomlarının %28,6'sında İM olmaması dikkat çekiciydi.

Resim 6. Tip 3 inkomplet intestinal metaplazi. Müsin içeriği asit müsin yönünde değişmiş kolumnar hücreler ve arada goblet hücreleri izleniyor (PAS-AB pH 2,5, x40).

Resim 7. Tip 3 inkomplet intestinal metaplazi. Bir önceki resimdeki alanda, kolumnar ve goblet hücrelerindeki müsinin çoğunluğunun sülfomüsin karakterinde olduğu izleniyor (HID pH 2,5, x40).

Resim 8. Tip 3 inkomplet intestinal metaplazi. Yapısal kaybın belirgin olduğu bezlerde, nötral ve asit müsin içeren kolumnar hücreler arasında asit müsin içeren goblet hücreleri izleniyor (PAS-AB pH 2,5, x100).

Resim 9. Tip 3 inkomplet intestinal metaplazi. Kolumnar hücrelerde ve goblet hücrelerinde sülfomüsin hakimiyeti izleniyor (HID pH 2,5, x100).

Mide karsinomu olgularında H. pilori varlığı, hem Genta hem H-E ile boyanan kesitlerde, birbirinden bağımsız olarak araştırıldı. H-E ile boyanmış kesitlerin incelenmesinde olguların %44,5'inde, yüzeeye yakın alanlarda ya da kriptlerin içinde hafif bazofilik boyanan spiraller şeklinde H. pilori mikroorganizması izlendi. Genta boyaması ile hazırlanan kesitlerin incelenmesinde ise olguların %65,9'unda H. pilorinin bulunduğu tespit edildi (Resim 10). Mide karsinom tiplerine göre H. pilori varlığı Tablo XII'de gösterildi.

Resim 10. Kriptlerin içerisinde, siyah renkte boyanan Helikobakter pilori mikroorganizması izleniyor (Genta, x400).

Tablo XII. Mide Karsinomlarında H. Piloni Varlığı

Histolojik tip	H. pilori var (%)	H. pilori yok (%)
İntestinal	36 (64,3)	20 (35,7)
Diffüz	14 (66,7)	7 (33,3)
Mikst	12 (70,6)	5 (29,4)
Toplam	62 (65,9)	32 (34,1)

$$\chi^2=0,24 \quad p>0,05$$

Mide karsinomlarının her üç tipinde de H. pilori varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

Olgularımızın 36'sında komşu mukozada değişen derecelerde displazi saptandı. Düşük ve yüksek dereceli olarak ikiye ayrılan displastik değişikliklerin mide karsinomlarında dağılımı incelendiğinde en çok yüksek dereceli displaziye rastlandı (Tablo XIII).

Tablo XIII. Mide Karsinomlarında Komşu Mukozada Displazi Dağılımı

Histolojik tip	Displazi yok (%)	Düşük dereceli displazi (%)	Yüksek dereceli displazi (%)
İntestinal	31 (55,3)	9 (16,1)	16 (28,6)
Diffüz	18 (85,7)	1 (4,8)	2 (9,5)
Mikst	9 (52,9)	3 (17,7)	5 (29,4)
Toplam	58 (61,7)	13 (13,8)	23 (24,5)

$$\chi^2=6,64 \quad p>0,05$$

Derecesine bakılmaksızın displastik değişiklikler, intestinal tip karsinomların %44,7'sinde görülürken, bu oran mikst tip karsinomlarda % 47,1, diffüz tip karsinomlarda ise %14,3 olarak saptandı (Resim 11, 12). Ayrıca, dördü mikst tip, ikisi intestinal tip olmak üzere, altı olguda invaziv karsinoma ek olarak, erken mide karsinomu odakları vardı.

Resim 11. Şiddetli displazi. İntestinal metaplazi gösteren mukozada bir alanda, bezlerde yapı kaybı, epitelde sıralanma artışı ve pseudostratifikasyon gösteren displazi odağı izleniyor (PAS-AB pH 2,5, x40).

Resim 12. Şiddetli displazi. Displazi gösteren bezlerde müsin kaybı (PAS-AB pH 2,5, x40).

HSP70 immünoreaktivitesi, tümör hücrelerinde, komşu mukozada, intestinal metaplazi gösteren mukozada, düz kasta ve fibroblastlarda ayrı ayrı, hafif ve şiddetli olarak değerlendirildi. Düz kasta 84 (%89,3) olguda hafif, beş (%5,3) olguda şiddetli derecede boyanma varken, beş (%5,3) olguda boyanma olmadı. Olguların 42'sinde (%44,7) fibroblastlarda hafif derecede boyanma oldu. 76 olguda tümörle birlikte komşu mukoza da değerlendirildi. Bunlardan 51'inde (%67,1) hafif, 16'sında (%21,1) şiddetli derecede boyanma varken, 9'unda (11,8) boyanma olmadı. Boyanan kesitlerin 48'inde komşu mukozada İM vardı. Bunlarda HSP70 boyanması değerlendirildiğinde, altı (%12,5) olguda negatif, 42 (%87,5) olguda ise değişen derecelerde pozitif olduğu görüldü. İM tiplerine göre HSP70 boyanma şiddeti Tablo XIV'de gösterildi.

Tablo XIV. İM Tiplerine Göre HSP70 İmmünoreaktivitesi

İM tipi	Yok (%)	Hafif (%)	Şiddetli (%)	Toplam (%)
Tip 2	2(22,2)	7(77,8)	0	9 (100)
Tip 3	4 (10,2)	17 (43,6)	18 (46,2)	39 (100)

$$x^2=6,70 \quad p<0,05$$

Tip 3 İM gösteren olgularda, tip2 İM gösteren olgulara göre, HSP70 ile daha şiddetli boyanma elde edildi (Resim 13).

Resim 13. İntestinal metaplazi alanında HSP70 immünoreaktivitesi (İHK, x200).

Yedi tümör olgusunda HSP70 ile boyanma olmadı. Diğerlerinde değişen derecelerde immünoreaktivite söz konusu olup, sonuçların, tümör tipi (Tablo XV), yaşı (tablo XVI), cinsiyet (Tablo XVII), tümör büyüklüğü (Tablo XVIII), tümör invazyon derinliği (Tablo XIX), damar invazyonu (Tablo XX), lenf bezi tutulumu (Tablo XXI), H. pilori varlığı (Tablo XXII) ile ilişkisi belirlendi (Resim 14-16).

Tablo XV. Mide Karsinomlarında HSP70 İmmünoreaktivitesi

Histolojik tip	Yok (%)	Hafif (%)	Şiddetli (%)	Toplam (%)
İntestinal	0	21 (37,5)	35 (62,5)	56 (100)
Diffüz	6 (28,6)	12 (57,1)	3 (14,3)	21 (100)
Mikst	1 (5,9)	9 (52,9)	7 (41,2)	17 (100)
Toplam	7 (7,4)	42 (44,7)	45 (47,9)	94 (100)

$$\chi^2=26,06 \quad p<0,05$$

İntestinal tip karsinomların % 62,5'inde HSP70 ile şiddetli boyanma elde edildi. Bu oran diğer tip karsinomlarda daha düşüktü ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Resim 14. İntestinal tip adenokarsinomda HSP70 ile şiddetli immünoreaktivite izleniyor (İHK, x100).

Resim 15. Taşlı vüzük hücreli mide karsinomunda HSP70 immünoreaktivitesi (İHK, x200).

Resim 16. Mikst tip mide karsinomunda HSP70 ile şiddetli immünoreaktivite görülüyor (İHK, x100).

Tablo XVI. Mide Karsinomlarında HSP70 İmmünoreaktivitesi ile Yaş Ortalamasının İlişkisi

HSP70	n	$\bar{x}\pm SD$
Yok	7	55,4 \pm 7,5
Hafif	43	59,8 \pm 10,6
Şiddetli	44	59,3 \pm 10,3

$$F=0,54 \quad p>0,05$$

İstatistiksel olarak önemli bulunamasa da HSP70 immünoreaktivitesinin olmadığı olguların daha genç oldukları görüldü.

Tablo XVII. Mide Karsinomlarında HSP70 İmmünoreaktivitesi ile Cinsiyet İlişkisi

Cinsiyet	Yok (%)	Hafif (%)	Şiddetli (%)	Toplam (%)
Kadın	4 (10,8)	13 (35,1)	20 (54,1)	37 (100)
Erkek	3 (5,3)	29 (50,9)	25 (43,8)	57 (100)
Toplam	7 (7,4)	42 (44,7)	45 (47,9)	94 (100)

$$\chi^2=2,66 \quad p>0,05$$

Cinsiyete göre HSP70 immünoreaktivitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Tablo XVIII. Tümör Büyüklüğü ile HSP70 İmmünoreaktivitesinin İlişkisi

Tümör büyüklüğü	Yok (%)	Hafif (%)	Şiddetli (%)	Toplam (%)
< 5 cm	4 (20)	7 (55)	9 (45)	20 (100)
5-10 cm	1 (1,6)	31 (50)	30 (48,4)	62 (100)
> 10 cm	2 (16,7)	4 (33,3)	6 (50)	12 (100)
Toplam	7 (7,4)	42 (44,7)	45 (47,9)	94(100)

$$\chi^2=9,64 \quad p<0,05$$

Tümör büyüklüğü arttıkça HSP70 boyanma derecesinin de arttığı görüldü. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Tablo XIX. Tümör İnvazyon Derinliğine Göre HSP70 İmmünoreaktivitesi

Tümör invazyonu	Yok (%)	Hafif (%)	Şiddetli (%)	Toplam (%)
Mukoza ve submukoza	3 (60)	1 (20)	1 (20)	5 (100)
Muskuler tabaka	2 (28,6)	4 (57,1)	1 (14,3)	7 (100)
Subseroza ve seroza	2 (2,5)	37 (45,1)	43 (52,4)	82 (100)
Toplam	7 (7,4)	42 (44,7)	45 (47,9)	94(100)

$$\chi^2= 29,25 \quad p<0,05$$

İnvazyon derinliği arttıkça HSP70 immünoreaktivitesi de, istatistiksel olarak fazla bulundu.

Tablo XX. Damar İnvazyonu ile HSP70 İmmunoreaktivitesinin İlişkisi

Damar İnvazyonu	Yok (%)	Hafif (%)	Şiddetli (%)	Toplam (%)
Var	1 (1,5)	32 (48,5)	33 (50)	66 (100)
Yok	6 (21,4)	10 (35,7)	12 (42,9)	28 (100)
Toplam	7 (7,4)	42 (44,7)	45 (47,9)	94(100)

$$\chi^2= 11,40 \quad p<0,05$$

Damar invazyonu olan vakalarda, HSP70 ile, istatistiksel olarak daha fazla boyanma olduğu belirlendi.

Tablo XXI. Lenf Bezi Tutulumu ile HSP70 İmmunoreaktivitesinin İlişkisi

Lenf bezi tutulumu	Yok (%)	Hafif (%)	Şiddetli (%)	Toplam (%)
Var	2 (2,7)	36 (49,4)	35 (47,9)	73 (100)
Yok	4 (23,5)	5 (29,4)	8 (47,1)	17 (100)
Toplam	6 (6,7)	41 (45,5)	43 (47,8)	90 (100)

$$\chi^2= 10,14 \quad p<0,05$$

Lenf bezi metastazı olan vakalarda, HSP70 ile, istatistiksel olarak daha fazla boyanma olduğu belirlendi.

Tablo XXII. H. pilori varlığına göre HSP70 İmmünoreaktivitesi

H.pilori	Yok (%)	Hafif (%)	Şiddetli (%)	Toplam (%)
Var	5 (8,1)	29 (46,8)	28 (45,1)	62 (100)
Yok	2 (6,3)	13 (40,6)	17 (53,1)	32 (100)
Toplam	7 (7,4)	42 (44,7)	45 (47,9)	94(100)

$$\chi^2= 0,55 \quad p>0,05$$

H. pilori varlığı ile HSP70 immünoreaktivitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı.

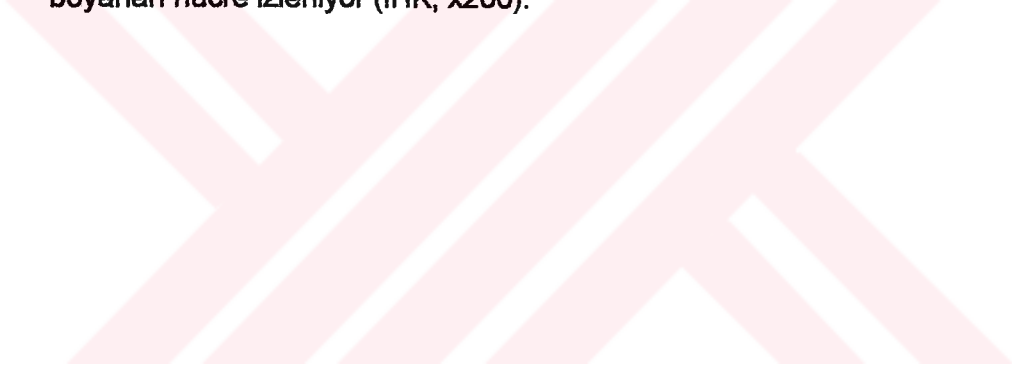
NK hücre oranı tümör içinde ve çevresindeki iltihabi infiltrasyonda ayrı ayrı değerlendirildi. Bu değerlendirme, beş büyük büyütme sahasında, NK cell-like antikoru ile pozitif boyanan iltihabi hücrelerin sayılıp, ortalamasının alınmasıyla yapıldı (Resim 17, 18). NK cell-like antikoru ile normal mukozadaki bazal kısımda bulunan bezler ile periferik sınırlar da değişen yoğunluklarda pozitif boyandı. Ancak İM gösteren alanlarda hiç bir vakada boyanma olmadı (Resim 19). Tümörden uzak mukozada, epitel hücrelerinde, tek tek ve seçici bir boyanma olurken, komşu mukozada diffüz boyanma olması dikkat çekiciydi. Beş vakada tümör hücrelerinde de yer yer boyanma olması dikkati çekti . Sekiz vakada damar endotelleri de NK cell-like antikoru ile immünoreaktivite vermişti. Tümör içindeki ve çevresindeki NK hücre sayısı, HSP70 immunoreaktivitesi (Tablo XXIII ve XXIV), tümör tipi (Tablo XXV ve XXVI), yaş (Tablo XXVII ve XXVIII),

cinsiyet (Tablo XXIX ve XXX), tümör büyüklüğü (Tablo XXXI ve XXXII), invazyon derinliği (Tablo XXXIII ve XXXIV), damar invazyonu (Tablo XXXV ve XXXVI), lenf bezi metastazı (Tablo XXXVII ve XXXVIII) ve H. pilori varlığı (Tablo XXXIX ve XL) ile karşılaştırıldı. Ayrıca İM tiplerine göre tümör içindeki ve çevresindeki NK hücre oranı Tablo XLI ve XLII'de gösterildi.



Resim 17. İntestinal tip adenokarsinomda tümör içindeki iltihabi infiltrasyon arasında çok sayıda NK cell-like antikoru ile (+) boyanan hücre izleniyor (İHK, x200).

Resim 18. Damar invazyonu çevresinde çok sayıda NK cell-like antikorlu (+) boyanan hücre izleniyor (İHK, x200).



Resim 19. Bazal kısımdaki bezlerde NK cell-like immunoreaktivitesi izlenirken bunları hemen yanındaki intestinal metaplazi gösteren bezlerde boyanma olmadığı görülüyor (İHK, x100).

Tablo XXIII. HSP70 İmmünoreaktivitesine Göre Tümör İçindeki NK Hücre

Sayısı		
HSP70	n	NK hücre sayısı x±SD
Yok	7	3,7±2,5
Hafif	43	7,2±6,8
Şiddetli	44	6,7±6,7

$$F=0,84 \quad p>0,05$$

HSP70 immunoreaktivitesinin olmadığı olgularda tümör içindeki NK hücre sayısının da belirgin olarak az olması dikkati çekti. Ancak, boyanma olmayan olgu sayısı az olduğu için aradaki fark istatistiksel olarak önemli bulunamadı.

Tablo XXIV. HSP70 İmmünoreaktivitesine Göre Tümör Çevresindeki NK

Hücre Sayısı		
HSP70	n	NK hücre sayısı x±SD
Yok	7	8,3±3,7
Hafif	43	8,9±8,1
Şiddetli	44	8,1±6,3

$$F=0,14 \quad p>0,05$$

HSP70 immünoreaktivitesi ile tümör çevresindeki NK hücre sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Tablo XXV. Mide Karsinomlarında Tümör İçindeki NK Hücre Sayısı

Tümör tipi	n	NK hücre sayısı $\bar{x}\pm SD$
İntestinal	56	7,4 \pm 7,8
Diffüz	21	5,2 \pm 4,1
Mikst	17	6,2 \pm 4,4

F=0,94 p>0,05

İstatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamasa da, intestinal tip karsinomlarda, tümör içindeki NK hücre sayısı diğer tiplere göre fazla bulundu.

Tablo XXVI. Mide Karsinomlarında Tümör Çevresindeki NK Hücre Sayısı

Tümör tipi	n	NK hücre sayısı $\bar{x}\pm SD$
İntestinal	56	8,2 \pm 6,3
Diffüz	21	9,3 \pm 7,2
Mikst	17	8,4 \pm 9,4

F=0,20 p>0,05

Diffüz tip karsinomlarda, intestinal ve mikst tipe göre, tümör çevresindeki NK hücre sayısı daha fazlaydı. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı.

Tablo XXVII. Tümör İçindeki NK Hücre Sayısı ile Yaş Ortalamasının İlişkisi

Yaş	n	NK hücre sayısı $\bar{x}\pm SD$
<50	9	6,8±6,5
50-59	33	5,9±6,1
60-69	39	7,6±7,3
>70	13	5,8±5,9

$$F=0,49 \quad p>0,05$$

Tümör içindeki NK hücre sayısı ile olguların yaş ortalaması arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunamadı.

Tablo XXVIII. Tümör Çevresindeki NK Hücre Sayısı ile Yaş Ortalamasının İlişkisi

Yaş	n	NK hücre sayısı $\bar{x}\pm SD$
<50	9	7,6±3,7
50-59	33	8,8±9,8
60-69	39	8,5±5,4
>70	13	8,5±4,3

$$F=0,07 \quad p>0,05$$

Tümör çevresindeki NK hücre sayısı ile olguların yaş ortalaması arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunamadı.

Tablo XXIX. Tümör İçindeki NK Hücre Sayısı ile Cinsiyet İlişkisi

Cinsiyet	n	NK hücre sayısı $\bar{x}\pm SD$
Kadın	37	7,1 \pm 6,5
Erkek	57	6,4 \pm 6,6

$$t=0,44 \quad p>0,05$$

İstatistiksel olarak önemli bulunamasa da, kadınlarda tümör içindeki NK hücre sayısının daha fazla olması dikkat çekiciydi.

Tablo XXX. Tümör Çevresindeki NK Hücre Sayısı ile Cinsiyet İlişkisi

Cinsiyet	n	NK hücre sayısı $\bar{x}\pm SD$
Kadın	37	9,3 \pm 6,2
Erkek	57	8,0 \pm 7,5

$$t=0,90 \quad p>0,05$$

İstatistiksel olarak önemli bulunamasa da, kadınlarda tümör çevresinde de NK hücre sayısı daha fazlaydı.

Tablo XXXI. Tümör Büyüklüğüne Göre Tümör İçindeki NK Hücre Sayısı

Tümör büyüklüğü	n	NK hücre sayısı $\bar{x}\pm SD$
<5 cm	20	5,7 \pm 4,2
5-10 cm	62	7,1 \pm 7,2
>10 cm	12	6,0 \pm 6,4

$$F=0,46 \quad p>0,05$$

Tümör büyüklüğü ile tümör içindeki NK hücre sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Tablo XXXII. Tümör Büyüklüğüne Göre Tümör Çevresindeki NK Hücre Sayısı

Tümör büyüklüğü	n	NK hücre sayısı $\bar{x}\pm SD$
<5 cm	20	8,8±5,1
5-10 cm	62	8,9±7,9
>10 cm	12	6,1±3,8

$$F=0,81 \quad p>0,05$$

İstatistiksel olarak anlamlı bulunamasa da, tümör büyüklüğünün 10 cm'in üstünde olduğu olgularda tümör çevresindeki NK hücre sayısının diğer iki gruba göre az olduğu dikkati çekti.

Tablo XXXIII. İnvazyon Derinliğine Göre Tümör İçindeki NK Hücre Sayısı

Tümör invazyonu	n	NK hücre sayısı $\bar{x}\pm SD$
Mukoza-submukoza	5	2,8±1,8
Muskuler tabaka	11	8,4±10,4
Seroza	78	6,7±6,0

$$F=1,24 \quad p>0,05$$

İnvazyon derinliği ile tümör içindeki NK hücre sayısı arasındaki ilişki istatistiksel olarak önemli bulunamadı. Ancak, erken mide karsinomlarında, tümör içindeki NK hücre sayısının belirgin olarak az olması dikkat çekiciydi.

Tablo XXXIV. İnvazyon Derinliğine Göre Tümör Çevresindeki NK Hücre Sayısı

Tümör invazyonu	n	NK hücre sayısı $\bar{x}\pm SD$
Mukoza-submukoza	5	10,8±4,7
Musküler tabaka	11	10,9±12,4
Seroza	78	8,0±6,0

F=1,12 p>0,05

İnvazyon derinliği ile tümör çevresindeki NK hücre sayısı arasındaki ilişki istatistiksel olarak önemli bulunamadı. Ancak, invazyon derinliği arttıkça NK hücre sayısının azalması dikkat çekicidir.

Tablo XXXV. Tümör İçindeki NK Hücre Sayısı ve Damar İnvazyonu İlişkisi

Damar invazyonu	n	NK hücre sayısı $\bar{x}\pm SD$
Var	65	7,2±7,0
Yok	29	5,6±5,4

t=1,12 p>0,05

Damar invazyonu ile tümör içindeki NK hücre sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Tablo XXXVI. Tümör Çevresindeki NK Hücre Sayısı ve Damar İnvazyonu İlişkisi

Damar invazyonu	n	NK hücre sayısı $\bar{x}\pm SD$
Var	65	7,6 \pm 6,1
Yok	29	10,5 \pm 8,5

$$t=1,87 \quad p>0,05$$

Tümör çevresindeki NK hücre sayısı damar invazyonu olan olgularda, olmayanlara göre daha azdı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı.

Tablo XXXVII. Tümör İçindeki NK Hücre Sayısı ile Lenf Bezi Metastazı Arasındaki İlişki

Lenf bezi metastazı	n	NK hücre sayısı $\bar{x}\pm SD$
Var	72	7,2 \pm 6,4
Yok	17	5,4 \pm 7,9

$$t=1,0 \quad p>0,05$$

Tümör içindeki NK hücre sayısı ile lenf bezi metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Tablo XXXVIII. Tümör Çevresindeki NK Hücre Sayısı ile Lenf Bezi Metastazı Arasındaki İlişki

Lenf bezi metastazı	n	NK hücre sayısı $\bar{x}\pm SD$
Var	72	8,7 \pm 6,8
Yok	17	8,5 \pm 8,6

$$t=0,07 \quad p>0,05$$

Lenf bezi metastazı ile tümör çevresindeki NK hücre sayısı arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Tablo XXXIX. Tümör İçindeki NK Hücre Sayısı ile H. Piloni İlişkisi

H. Piloni	n	NK hücre sayısı $\bar{x}\pm SD$
Var	62	6,7 \pm 5,7
Yok	32	6,7 \pm 8,0

$$t=0,00 \quad p>0,05$$

H. pilori ile tümör içindeki NK hücre sayısı arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Tablo XL. Tümör Çevresindeki NK Hücre Sayısı ile H. Piloni İlişkisi

H. Piloni	n	NK hücre sayısı $\bar{x}\pm SD$
Var	62	8,8 \pm 7,3
Yok	32	7,9 \pm 6,4

$$t=0,55 \quad p>0,05$$

H. pilori olan vakalarda, tümör çevresindeki NK hücre sayısı, olmayanlara göre daha fazlaydı. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak önemli bulunamadı.

Tablo XLI. Tümör İçindeki NK Hücre Sayısı ile İM Arasındaki İlişki

İM	n	NK hücre sayısı $\bar{x}\pm SD$
Tip 2	20	7,1 \pm 7,1
Tip 3	66	6,8 \pm 6,7
İM yok	8	5,1 \pm 3,4

$$F=0,26 \quad p>0,05$$

Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, İM olmayan vakalarda, tümör içindeki NK hücre sayısının, İM olan vakalara göre daha az olması dikkat çekiciydi.

Tablo XLII. Tümör Çevresindeki NK Hücre Sayısı ile İM Arasındaki İlişki

İM	n	NK hücre sayısı $\bar{x}\pm SD$
Tip 2	20	7,9 \pm 4,7
Tip 3	66	8,7 \pm 7,4
İM yok	8	7,9 \pm 9,2

$$F=0,14 \quad p>0,05$$

Tümör çevresindeki NK hücre sayısı ile İM arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Tümör içindeki iltihabi infiltrasyon ile tümör içindeki NK hücre sayısı Tablo XLIII'de, tümör çevresindeki iltihabi infiltrasyon ile tümör çevresindeki NK hücre sayısı ise Tablo XLIV'de gösterildi.

Tablo XLIII. Tümör İçindeki İltihabi İnfiltrasyona Göre NK Hücre Sayısı

İltihabi infiltrasyon	n	NK hücre sayısı $\bar{x}\pm SD$
Hafif	42	3,8 \pm 2,1
Orta	31	5,6 \pm 5,3
Şiddetli	21	14,0 \pm 8,6

$$F=27,42 \quad p<0,05$$

Tablo XLIV. Tümör Çevresindeki İltihabi İnfiltrasyona Göre NK Hücre

Sayısı

İltihabi infiltrasyon	n	NK hücre sayısı x±SD
Hafif	19	4,5±2,3
Orta	36	6,3±3,6
Şiddetli	39	12,5±8,7

$F=14,59$ $p<0,05$

Bu sonuçlara göre tümör içinde ve çevresinde, iltihabi infiltrasyon arttıkça, NK hücre sayısının da arttığı görülmektedir.

TARTIŞMA

Mide karsinomu, tüm dünyada malign hastalıklara bağlı ölümlerde ikinci sırada yer alır (1-5, 22). Son yıllarda özellikle Amerika Birleşik Devletleri'nde olmak üzere bazı ülkelerde sıklığında azalma olmuşsa da prognozu hala kötüdür (1, 27).

Lauren sınıflaması, mide karsinomlarını, intestinal, diffüz ve mikst olarak üçe ayırmaktadır. İntestinal ve diffüz tip morfolojik olarak farklı olduğu gibi epidemiyolojik ve prognostik olarak da farklıdır (53). Çeşitli epidemiyolojik ve morfolojik çalışmalarda Lauren sınıflaması kullanılmış olup, oranlar farklı olsa da en sık görülen tipin intestinal tip olduğu vurgulanmıştır (1, 10, 58). Bizim çalışmamızda da incelenen 94 mide karsinomu olgusu Lauren sınıflamasına göre gruplandırıldığında, en sık intestinal tip ve bunu izleyen sıklıkta diffüz ve mikst tip karsinom olduğu görüldü.

Çeşitli yayınlarda, diffüz tip mide karsinomlarının kadınlarda görülme oranının, intestinal ve mikst tipe göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (1, 8, 10, 21, 22, 58). Bizim çalışmamızda erkek/kadın oranı, intestinal ve mikst tip karsinomlarda 1,8/1, diffüz tip karsinomlarda 1,1/1 bulundu.

Mide karsinomları genel olarak 50 yaş üzerinde görülmektedir (6). Çeşitli çalışmalarda en fazla 60-69 yaşları arasında görüldüğü bildirilmiştir (1, 10, 22). Bizim çalışmamızda olguların yaş ortalaması 59,6 olup, %76,6'sı 50-69 yaşları arasındaydı.

İntestinal tip karsinomlar, ileri yaşlarda görülürken, diffüz tip karsinomlar daha genç yaşlarda görülme eğilimindedir (22, 58). Bizim çalışmamızda intestinal tip karsinomlarda yaş ortalaması $60,4 \pm 10,5$ iken, diffüz tip karsinomlarda $56,8 \pm 11,2$, mikst tip karsinomlarda $57,6 \pm 9,6$ olarak literatürle uyumlu bulunmuştur.

Mide karsinomlarının çoğu küçük kurvatur boyunca, sıklıkla antrumda (%52), daha az sıklıkta korpusta (%28) yerleşir. %20 vakada midenin her iki bölgesinde yaygın olarak bulunur (6, 8). Kardia karsinomları, diğer mide karsinomlarından, belirgin erkek hakimiyeti, taşlı yüzük hücreli karsinom tipinin daha az oranda olması, kronik gastritle birlikteliğin az olması ve hiatus hernisi ve Barret özefagus ile birlikteliğinin daha fazla olması ile ayrılır. Bazı serilerde sıklığının, son 30 yılda iki katına çıktığı ve tüm mide karsinomlarının %39'unu oluşturduğu bildirilmiştir (8, 11). Bizim olgularımızda, tümörlerin %60,6'sının antropilorik bölgede, %26,6'sının korpusta, %7,5'inin kardiada yerleştiği, %5,4'ünün ise yaygın olduğu görüldü. Tümörler, literatürle uyumlu olarak daha çok antropilorik yerleşimli olup, bu yerleşim yeri karsinom tiplerinde farklılık göstermemekteydi. Kardiada yerleşim gösteren yedi olgudan beş tanesi intestinal, bir tanesi diffüz ve bir tanesi de mikst tipti. Bu yerleşimde daha çok intestinal tipin görülmesi literatürle uyumlu idi. Ayrıca kardial karsinomlarının hepsi de, literatürle uyumlu olarak erkekti. Mideyi yaygın tutan tümörler, infiltratif gelişim şekli gösteren, diffüz ve mikst tip karsinomlardı.

Mide tümörleri, mide duvarındaki yayılımlarına göre erken ve ilerlemiş mide karsinomları olarak ikiye ayrılır. Erken mide karsinomu ifadesi, mukoza ve

submukozaya sınırlı tümörler için kullanılır. Kan damarı invazyonu, lenf bezi metastazı veya çok odaklı olması erken mide karsinomu tanısı ile çelişmez (8). Sıklığı semptomsuz hastalığın tanısıyla ilgili çalışmaların yoğunluğuna bağlı olarak değişir. Bu oran Japonya'da %35 iken ABD'de %10 kadardır. Çoğu midenin distal üçte birinde yerleşir, %10 vakada multisentriktir. İntramukozal tümörlerde %5, submukozaya ilerleyenlerde ise %10-20 lenf bezi metastazı vardır (6, 66). Bizim olgularımızdan beşi (%5,1) erken mide karsinomu tanısı almıştı. Bunlardan iki olgu mukozada yerleşim gösterirken, üç olgu submukozayı da tutmuştu. İki olguda lenf bezi metastazı vardı. Kan damarı invazyonu hiç bir olguda saptanmadı. Bir olgu korpus, dört olgu antropilorik yerleşimliydi. Tüm olgular beş cm'den küçüktü. Bu bulguları incelediğimizde, erken mide karsinomu oranının çalışmamızda diğer tüm ülkelere göre düşük olduğunu görüyoruz. Uygun cerrahi işlem sonrası beş yıllık yaşam süresinin %80-90 gibi yüksek oranda olduğu (21) erken mide karsinomu oranının mümkün olduğunca yükseltilmesi önem taşımaktadır. Bu da, özellikle yüksek risk gruplarında yakın takip yapılması ve tarama yöntemlerinin geliştirilmesi ile mümkün olabilir. İlerlemiş mide karsinomlarından 10'u muskuler tabakada sınırlı iken 79'unda seroza tutulumu vardı. Kırkiki olguda periton karsinomatozu saptandı. Bu sonuçlara göre, serimizdeki olguların çoğunluğunun, ileri evrede olduğu dikkati çekmektedir.

Mide karsinomlarında yeterli rezeksiyon sonrası en önemli prognostik faktörlerden biri tutulan lenf bezlerinin, anatomik lokalizasyonlarından ziyade, sayısıdır (6, 7, 21, 67). Mide lenfatik ağı, lamina propriada oldukça azdır ve

sadece derin kısımlarda bulunur. Submukozadan itibaren daha derin tabakalarda sayısı ve büyüklüğü artar. Bu nedenle invazyon derinliği arttıkça lenf bezi tutulma oranı da artar (6, 7, 68). Ancak sadece mukoza tutulumunun olduğu erken mide karsinomlarında da lenf bezi metastazı görülebilir. Atrofik gastritlerde lenfatikler daha üst kısımlara uzanır, yüzeye yakın kısımlarda bile bulunabilir (8). Mide karsinomlarının çoğunda eşlik eden kronik atrofik gastrit olduğundan, submukoza invazyonu olmadığı durumlarda da lenfatik yayılım kolayca olabilir. Ayrıca ilave immünohistokimyasal yöntemlerle mikrometastazların saptanmasının da mide karsinomlu hastaların prognozunu belirlemede gerekli bir faktör olduğu vurgulanmaktadır (69). Bizim çalışmamızda seroza tutulumu olan olguların %87,3'ünde lenf bezi tutulumu vardı. Bu oran tümörün muskuler tabakaya sınırlı olduğu olgularda %40 olarak bulundu. Submukoza invazyonu olan üç erken mide karsinomunun birinde ve mukozada sınırlı olan iki erken mide karsinomunun yine birinde lenf bezi tutulumu vardı.

Tümöre immün cevap konusunda çok fazla çalışma yapılmıştır. Tümörü infiltre eden inflamatuvar hücreler, periferik kan lenfositlerine göre tümöre konakçı cevabını daha doğru yansıtır (70). Mide karsinomlarında da tümöre karşı iltihabi yanıt önemli bir prognostik faktördür. Histolojik tip gözönüne alınmaksızın, lenfoid stromaya sahip olan tümörlerde sağ kalım oranı daha yüksek olarak bildirilmektedir (1, 22, 71). İnflamasyon intestinal tip karsinomlarda daha sık görülmektedir (1). Erken mide karsinomlarında lenfoid infiltrasyonun prognozu etkilemediği bildirilmektedir (22). Bizim incelediğimiz

olgularda da değişen Şiddetlerde tümöre karşı iltihabi yanıt görüldü. Bu, hem tümör içerisinde hem de tümör çevresinde ayrı ayrı değerlendirildi. Tümör içinde, intestinal tip karsinomlarda diffüz tipe göre daha Şiddetli iltihabi hücre infiltrasyonu vardı.

Kronik atrofik gastrit, mide karsinomu ile aynı coğrafik ve herediter dağılım gösteren, en önemli prekanseröz lezyondur. Mide karsinomlarının yaklaşık %80'inde nc lezyon olarak bulunur. Kronik atrofik gastritli hastaların %9'unda, 20 yıllık takipte mide karsinomu geliŐtięi bildirilmiştir (8, 28). İM ile birlikte kronik atrofik gastritin, çevresel faktörlerle daha fazla ilişkisi olan intestinal tip karsinomların etyopatogenezinde yeri vardır (1, 10, 39, 41, 72, 73). Kronik gastrit ve İM'nin, mide karsinomları ile arasında sıklıkla etyopatogenetik ve morfojenetik olarak bir ilişki kurulması eğiliminin başlıca sebeplerinden biri, mide karsinomlarında gastrit ve İM'nin yüksek sıklıkta olması ve aralarında, morfolojik, epidemiolojik ve histokimyasal benzerliklerin bulunmasıdır (39). Bizim incelediğimiz olguların %90,4'nde histolojik tiplere göre değişiklik göstermeden, değişen derecelerde kronik atrofik gastrit görüldü. İntestinal tip karsinomlar yanında, diffüz ve mikst tip karsinomlarda da komşu mukozada kronik atrofik gastrit bulunması dikkat çekiciydi.

İM, mide kanseri, mide ülseri, duodonal ülser ve atrofik gastritle sıklıkla birlikte bulunan bir durumdur (42). Histogenetik olarak İM'nin her bir tubulde multifokal olarak gelişen, bir diferansiyasyon anormalliği olduğu gösterilmiştir (74). Bazı yazarlar İM'nin doku hasarına karşı reaktif bir değişiklik olduğu fikrini savunmaktadırlar. İM'de üretilen müsinin koruyucu bir rolü olabilir. Nitekim,

sülfomüsünün antipeptik, dolayısıyla hasara karşı bariyer etkisi gösterilmiştir. Yapılan çeşitli çalışmalarda, İM'nin, ülser ya da erozyonların iyileşmesi sırasında, rejeneratif epitelden kaynaklandığı gösterilmiştir (75). Rejenerasyon süreci boyunca, İM gösteren rejenerasyon epiteli, daha sonra ya normal mide mukozasına diferansiye olur, ya da İM olarak kalır (76). Diğer taraftan, bazı İM tiplerinin, mide mukozasındaki diferansiyasyon kontrolündeki kayıp ile karsinoma dönüşmesi mümkündür (42). Çalışmamızda İM'leri Filipe sınıflamasına göre üçe ayırdık (77). Tip 1 komplet İM daha çok benign olaylara eşlik ederken, kolumnar hücrelerde sülfomüsün üretiminin olduğu tip 3 inkomplet İM, malign lezyonlarla, özellikle de intestinal tip mide karsinomları ile birarada bulunmaktadır (55, 73, 78, 79). Morfolojik olarak tip 3 İM displazi ile uyumlu olabilecek değişiklikler göstermektedir. Hücresel ve yapısal diferansiyasyon kaybı belirgindir. Biyolojik özellikleri karsinomlarla benzerlik göstermektedir. Artmış sülfomüsün üretimi buna örnektir. Ayrıca tip 3 İM onkofetal özellikler taşımaktadır (38, 39, 55, 80). Bizim çalışmamızda en sık tip 3 İM görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. İntestinal tip mide karsinomlarının %75'ine tip 3 İM eşlik ederken, bu oran mikst tip mide karsinomlarında %70,6, diffüz tip mide karsinomlarında %57,1'di. İntestinal tip karsinomların %75'inin tip 3 İM ile birlikte olması literatürle uyumlu bulundu (79, 81). Diffüz tip karsinomlarda da küçümsenemeyecek oranda birlikte tip 3 İM'nin olması, her iki histolojik tip karsinomun da öncesinde İM olabileceğini göstermektedir (38). Ancak, bölgemiz mide karsinomu açısından yüksek risk bölgesidir. Yüksek risk bölgelerinde, karsinom olmayan normal popülasyonda

da İM riski yüksektir (82). Bu nedenle, diffüz tip karsinomlardaki İM oranına "yüksektir" demeden önce, normal populasyonla aradaki farkı belirlemek önemlidir.

Son zamanlarda mide karsinomları için ileri sürülmüş Goseki sınıflaması, karsinomların müsin içeriği ile prognoz arasındaki ilişkiyi vurgulamaktadır (83). Karsinomların morfolojik özellikleri ve ürettikleri müsin miktarına göre mide karsinomlarını dört tipe ayıran bu sınıflamaya göre, tübüler diferansiyasyonun azaldığı ve müsin içeriğinin arttığı karsinomlarda prognozun kötü olduğu belirtilmiştir (54, 84). Bizim incelediğimiz olguların %70,2'sinde müsin üretimi saptandı. Farklı histolojik tipler arasında müsin üretimi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu, ancak, literatürle uyumlu olarak (5) en çok intestinal tip karsinomlarda nötral müsin üretimi ve en çok diffüz tip karsinomlarda sülfomüsin üretimi görüldü. Ayrıca müsin üretiminin olmadığı karsinom vakaları da %33,9 gibi bir oranla, en fazla intestinal tipti. Burada Lauren sınıflamasının prognostik önemi konusunda çelişkiler akla gelmektedir. Diffüz tip karsinomlarda, intestinal tipe göre daha yüksek oranda müsin üretimi olmasına ramen, intestinal tip mide karsinomlarının da çoğunda değişen oranlarda müsin üretiminin olması, intestinal tip karsinomların daha iyi prognoz gösterdiği genellemesi ile çelişiyor görünmektedir. Ultrastrüktürel ve immünohistokimyasal olarak yapılan bir çalışma, mide karsinomlarının karakteristik diferansiyasyonlarındaki heterojenite vurgulanmıştır. Bu çalışmada çoğu diffüz karsinomun intestinal özellik gösterdiği belirtilmiştir (54).

Midede epitel displazisi, en önemli prekanseröz değişikliktir. Endoskopik biyopsi materyallerinde az rastlanan bir bulgudur (85). Bunun nedeni, yapılan araştırmaların ortaya koyduğu gibi, pek çok adenokarsinomun displaziden kaynaklanmaması olabilir. Displazi olsun veya olmasın, malign bir değişim olabilmektedir (74). Displazi dinamik bir olaydır; gerileyebilir, aynı kalabilir ya da karsinoma ilerleyebilir. Takip edilerek yapılan araştırmalarda preneoplastik önemi doğrulanmıştır. Özellikle yüksek dereceli displazide karsinoma ilerleme oranı oldukça fazladır. Bu nedenle midede displazi, özellikle de yüksek dereceli displazi tespit edildiğinde, bunun kesin bir kanser öncüsü olarak kabul edilip, hastanın yakından takip edilmesi gerekmektedir (24, 43-45, 47, 85). Bazı yayınlarda yüksek dereceli displazide, ameliyat endikasyonunun olduğu vurgulanmaktadır (48, 49). Bizim incelediğimiz olguların 36'sında (%38,3) komşu mukozada displazi ile uyumlu değişiklikler saptandı. Bunlardan 13'ü (%13,8) düşük dereceli, 23'ü (%24,5) yüksek dereceli displaziydi. Yüksek dereceli displazi, intestinal tip karsinomların %28,6'sında, mikst tip karsinomların %29,4'ünde, diffüz tip karsinomların ise %9,5'inde görüldü. Gastrik epitelial displazi özellikle intestinal tip karsinomların öncüsü olarak bilinir (24, 86). Diffüz tip karsinomda muhtemelen farklı prekanseröz lezyonlar rol oynamaktadır. Diffüz tip karsinom için henüz çok iyi tanımlanmış bir prekanseröz lezyon yoktur, ancak metaplastik olmayan bezlerden çıkan displazi ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (24). Bizim çalışmamızda, intestinal ve mikst tip karsinomlarda, diffüz tip karsinoma göre belirgin olarak daha fazla sayıda displazi görülmesi literatürle uyumludur. Ancak displazinin mide

karsinogenezisinde direkt bir basamak mı yoksa karsinomla aynı anda gelişen bir lezyon mu olduğu halâ tartışmalıdır (8). Bu nedenle, mide karsinomu nedeniyle uygulanmış gastrektomi spesmenlerinde, karsinoma komşu mukozada saptanan displastik değişikliklerin önemi de sorgulanabilir. Önemli olan, özellikle yüksek risk taşıyan kişileri endoskopik biyopsilerle tarayarak, lezyonları displazi aşamasında yakalayabilmek ve bu hastaları yakın takibe alarak mide karsinomlarında prognozu iyileştirebilmektir.

Tüm dünyada yaygın bir patojen olan H. pilori'nin kronik gastrit, duodenum ve mide ülseri, mide karsinomu ve mide lenfoması ile yüksek oranda birlikteliği vardır (30, 79, 87-90). Dünya nüfusunun yarısından fazlası H. pilori ile enfekte olduğu halde, bunların ancak bir kısmında klinik olarak belirgin hastalık oluşur. Bu hastalıklar, bakterinin virülansı, çevresel ve muhtemelen diyetle ilgili faktörler ile kişinin immün cevabı arasındaki karmaşık ilişkiler sonucu ortaya çıkar (29, 34, 36, 87, 89). H. pilorinin neden farklı kişilerde farklı hastalıklar yaptığı konusunda çok çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Antrum enfeksiyonunda, salınan tümör nekrotizan faktör- α gibi sitokinler ve bakterinin ürettiği amonyak gibi ürünler G hücrelerinden gastrin salımını uyarır. Ayrıca enfeksiyon sonucu somatostatin salımı da azalır. Gastrin ve somatostatindeki bu değişimler midede asit salımını artırarak, duodenal ülser oluşumuna neden olur. Fakat asit cevabı korpus mukozasının durumuna bağlıdır. Korpus gastriti tek başına asit salımını azaltacaktır. H. pilorinin spesifik ürünleri parietal hücreleri inhibe eder, ve parietal hücre kaybı ile gastrik atrofiyi başlatır. Ayrıca, H. pilori gastritinde aşırı üretilen interleukin 1- β , parietal hücreleri ve

enterokromaffin hücrelerden histamin salınımını inhibe eder. Diyetteki tuz fazlalığı ve antioksidan azlığı gibi faktörler de olaya eklenince asit üretimi çok azalır. Sonuçta mide içi pH artar, diğer bakteriler çoğalır ve bunların karsinojen olan ürünlerinin üretimi ile mide karsinomu için zemin hazırlanmış olur (35). H. pilorinin dokuda kalması ve kronik bir enfeksiyon oluşturması için çeşitli virulans faktörleri tespit edilmiştir. Mukozada kolonize olması için, üreaz aktivitesi, adhezyon molekülleri, heat-shock proteinler ve flajella, konakçı defansını ortadan kaldırmak için, katalaz ve süperoksitdismutaz, doku hasarı için, sitotoksin, proteaz ve çeşitli sitokinler ileri sürülen bu virulans faktörlerinden bazılarıdır (91). H. pilori enfeksiyonu, mide sıvısının C vitamini içeriği, reaktif oksijen metabolitleri, epitelyal hücre proliferasyonu gibi mide karsinomu patogenezinde önemli bazı faktörlerin değişmesine neden olur. Bütün bunların yanısıra H. pilori tek başına mide kanserinden sorumlu değildir. Ancak, neoplastik değişiklik için, kronik gastrit ve İM gibi uygun bir çevre hazırlayarak etkili olmaktadır (2, 92).

Yapılan pek çok çalışmada, mide karsinomları ile oldukça yüksek sıklıkta birlikte bulunan H. pilori enfeksiyonunun, hasta yaşı, tümörün tipi ve lokalizasyonuna göre, sıklığında bir farklılık olmadığı gösterilmiştir (3, 30, 88, 89, 93). Ancak intestinal ve diffüz tip karsinomlarda, H. pilori muhtemelen farklı yollardan etki yapmaktadır. İntestinal tip karsinomda kronik atrofik gastrit-İM-displazi-karsinom zincirinde tetik görevi yaparak, diffüz tip karsinomda ise enfeksiyon sonucu oluşan, oksijen radikallerinin DNA hasarı yapması sonucu etki ettiği ileri sürülmektedir (2).

H. pilori, özel boyalarla, H-E'e göre daha kolay görülebilmektedir. Ayrıca, sensitiviteyi pek farklı olmasa da, H-E'in spesifitesi, Genta ve giemsa gibi özel boyalara göre oldukça düşük bulunmuştur (94). Genta boyasının bir diğer özelliği de, H. pilori ile birlikte mide mukozasının histolojik özelliklerini de göstermesidir. Genta boyası ile yapılmış pek çok çalışmada H. pilorinin İM, displazi ve karsinom alanlarında bulunmadığı belirtilmiştir (3, 40, 89). Bu çalışmalardan birinde İM'nin H. piloriyi elimine etme mekanizması olabileceği ileri sürülmüştür (40). Bizim çalışmamızda, Genta boyaması ile hazırlanan kesitlerin incelenmesinde, olguların % 65,9'unda tümöre komşu mukozada H. pilori bulunduğu tespit edildi. Bu oran H-E ile boyanan kesitlerin incelenmesinde %44,5'tir. Görüldüğü gibi özel boyalarla H. pilorinin görülme oranı oldukça artmaktadır. Literatürle uyumlu olarak, İM, displazi ve şiddetli atrofik gastrit gösteren alanlarda H. pilori mikroorganizması izlenmedi. Ayrıca karsinom tipleri ve H. pilori pozitifliği arasında fark olmadığı görüldü. Bu da H. pilorinin mide karsinomlarında tüm histolojik tiplerle ilgisi olduğu şeklindeki literatür bilgisiyle uyumlu idi.

Heat-shock proteinler, artan ısı, iskemi, ağır metaller, etanol, toksinler, oksidanlar ve bazı bakteriyel ve viral enfeksiyonlar gibi çeşitli çevresel değişikliklere cevap olarak üretilen, vücudu streslere karşı korumakla görevli moleküllerdir (13). Son yıllarda heat-shock proteinlerin antitümör immün yanıtta da önemli rol oynadığı bildirilmektedir. HSP70 grubu üyelerinin bazı tümörlerde, hem fizyolojik şartlarda hem de ısı stresinden sonra, tümör hücrelerinin yüzeyinde bulunduğu ve bazı etkin hücre tipleri için immünojenik

belirleyici olarak görevler yaptığı bulunmuştur. Yüzeylerinde HSP72 bulduran tümör hücrelerinin, Interleukin-2 ile stimule edilmiş NK hücrelerinin lizis etkisine daha duyarlı hale geldiği ileri sürülmektedir (15, 95). Biz de mide karsinomu olgularında, standart immünohistokimyasal yöntem uygulayarak HSP70 monoklonal antikoru ile boyama yaptık. Tümör hücrelerinin HSP70 ile boyanma şiddetini hem mide karsinomlarının genel özellikleri, hem prognostik faktörleri ve hem de tümör içinde ve çevresindeki NK hücre sayısı ile karşılaştırdık. Literatürde, artmış HSP70, ateroskleroz, iskemik hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar, alkolik karaciğer hastalığı, viral enfeksiyonlar ve bazı otoimmün hastalıklarda gösterilmişti (13), ancak tümörlerde HSP70 ile immünohistokimyasal çalışma az sayıda vardı. HSP70 immünoreaktivitesi, tümör hücrelerinde, komşu mukozada, İM gösteren mukozada, düz kaslarda ve fibroblastlarda ayrı ayrı, hafif ve şiddetli olarak değerlendirildi. Tümörlerin %92,5'inde değişen derecelerde boyanma elde edildi. İntestinal tip karsinomların %62,5'inde şiddetli derecede immünoreaktivite sözkonusu olup, bu oran diffüz ve mikst tip karsinoma göre oldukça yüksekti. İstatistiksel olarak anlamlı bulunan bu fark, etyolojisinde daha çok çevresel faktörlerin sorumlu tutulduğu intestinal karsinomların, strese daha iyi cevap verdiğini gösterebilir. Atrofik gastrit-İM-displazi-karsinom'un intestinal tip karsinomun gelişmesinde birbirini izleyen basamaklar olduğu hipotezini (9, 12, 96) kabul edersek, diffüz tip karsinoma göre intestinal tip karsinomun gelişmesi için daha uzun süre gerekecektir. Zaten intestinal tip karsinomların daha ileri yaşlarda görülmesi de bunu desteklemektedir. Konuyu buradan ele alırsak, gerek

tümöral hücrelerin gerekse normal hücrelerin, intestinal tip karsinomlarda, HSP70 cevabı için daha uzun ve yeterli zaman bulunması da bu farkı açıklayabilir. İntestinal tip karsinomların daha iyi prognoz gösterdiği bilinmektedir (1, 22). HSP70'in intestinal tip karsinomlarda daha yoğun bulunması, prognoza çeşitli mekanizmalarla etkide bulunabileceğini gösterebilir.

İM gösteren alanlar da HSP70 ile değişen şiddetlerde pozitif boyandı. Tip 3 İM gösteren olgular tip 2 İM'ye göre daha şiddetli immünoreaktivite gösterdi. Aradaki fark, istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu sonuç tip 3 İM'nin intestinal tip karsinomlarla etyopatogenetik ilişkisinin daha fazla olmasıyla korele olabilir.

Diğer parametrelere bakıldığında, tümör invazyon derinliği ve tümör büyüklüğü arttıkça HSP70 boyanma şiddeti de fazla bulundu. Aynı şekilde damar invazyonu ve lenf bezi metastazının olduğu olgularda da, diğer gruba göre boyanma şiddeti istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde fazlaydı. Bu sonuçlar bir önceki paragrafta tartışılan, HSP70 immünoreaktivitesi ile prognoz arasındaki sonuçlarla çelişiyor gibi görünmektedir. Ancak unutulmaması gereken bir durum, bizim vakalarımızın büyük çoğunluğunun, oldukça ileri evrede olmasıdır. Vücut ne kadar uzun süre tümörle mücadele etmişse, stres proteini olan ve tümöre karşı immünitede rolü olduğu savunulan HSP70'in daha fazla uyarılmış olması muhtemeldir. HSP70'in tek başına prognozu belirleyemeyeceği açıktır.

HSP70 boyanma şiddeti ile, tümör içindeki NK hücre sayısı karşılaştırıldığında, HSP70 immünoaktivitesinin olmadığı olgularda, tümör içindeki NK hücre sayısının, diğer iki gruba göre oldukça az olduğu dikkati çekti. Bu bulgu, literatürde (15), yüzeyinde HSP72 bulunduran tümör hücrelerinin interleukin-2 ile aktive olmuş NK hücre lizisine duyarlı hale geldiği şeklindeki araştırma sonucu ile uyumlu gibi görünmektedir. Bizim çalışmamız, fonksiyondan ziyade sayıya yönelik olduğu için bu konuda açıklayıcılığı sınırlı olsa da HSP70 immünoaktivitesi arttıkça NK hücre sayısının da artması düşündürücüdür.

Çalışmamızda düz kaslarda, HSP70 ile 84 olguda hafif, beş olguda şiddetli, fibroblastlarda ise 42 olguda hafif derecede boyanma oldu. Bu bulgular, hücrel HSP70 cevabının üniversal özelliği ile açıklanabilir (13).

Tümör hücre yüzeyinde tümöre karşı immün cevapta çok önemli rolü olduğunu gösteren indirekt immünofloresan ve ultrastrüktürel araştırmalar (95) olsa da heat-shock proteinlerin fonksiyonları tam olarak açıklık kazanmamıştır (13). Bu nedenle, bu konuyla ilgili prospektif ve özellikle de moleküler çalışmalara ihtiyaç var gibi görünmektedir.

Bugüne kadar, tümöre karşı immün yanıt pek çok araştırmaya konu olmuştur (70). Tümörü infiltre etmiş lenfositlerin, neoplastik gelişime karşı, kişinin immün yanıtını yansıtan önemli bir belirleyici olduğuna inanılmaktadır (97). Bunlar arasında NK hücreleri, büyük granüler lenfositlerin yapısal özelliklerini taşırlar ve bazı neoplastik ve nonneoplastik hedef hücreleri yok etme yeteneğine sahiptirler. Bu özellikleri, kanser immünoterapisinde

klinisyenler açısından umut vermektedir. Özellikle, interferonlar başta olmak üzere bazı sitokinlerin aktivasyonundan sonra, NK hücrelerinin hem miktarının hem de fonksiyonlarının belirgin şekilde arttığına dair pek çok çalışma vardır (64, 98, 99). Çeşitli yayınlarda, tümör hücrelerine karşı spontan sitotoksik kapasiteye sahip olan NK hücrelerinin, intestinal tümörlerin prognozunda önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir (16, 17). Biz de çalışmamızda, tümör içinde ve çevresinde bulunan iltihabi hücreler arasında NK cell-like antikoru ile boyanan hücrelerin, ortalama bir büyük büyütme sahasındaki sayısını belirledik. Tümör içinde ve çevresinde bulunan iltihabi hücre ne kadar fazlaysa, NK hücre sayısının da, istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde fazla olduğunu belirledik. Tümör içindeki ve çevresindeki NK hücre sayısını, tümörün histolojik tipi, tümörün büyüklüğü, invazyon derinliği, lenf bezi metastazi, damar invazyonu, yaş, cinsiyet, İM tipi ve H. pilori varlığı ile karşılaştırdık. Bu sonuçların hiçbiri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. İntestinal tip karsinomlarda tümör içindeki NK hücre sayısının diğer tiplere göre daha fazla olduğu görüldü. İntestinal tip karsinomların, diğer histolojik tiplere göre daha iyi prognoz gösterdiği bilinmektedir (1, 22). Pek çok tümörde olduğu gibi gastrointestinal tümörlerde de prognozda önemli rol oynadığı vurgulanan NK hücrelerin (17), intestinal tip karsinomlarda daha fazla olması, NK hücrelerin prognoza olumlu etki ettiğine dair bilgilerle uyumlu olabilir. Ancak, intestinal tip karsinomlarda diffüz tipe göre tümör içindeki iltihabi hücre infiltrasyonu fazladır (1). Bu nedenle NK hücre sayısının rölatif olarak fazla olması muhtemeldir.

Prognozla direkt ilişkisini belirleyebilmek için prospektif olarak olguların takibi ve diğer kriterlerle olan ilişkisi daha önemli gibi gözükmektedir.

Tümör çevresindeki NK hücre sayısı, 10 cm'den büyük tümörlerde, belirgin olarak az bulundu. Tümör büyüklüğü arttıkça sağ kalım oranı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmaktadır (22). NK hücre sayısının tümör çevresinde büyük tümörlerde daha az olması prognostik önemi açısından destek sağlayabilir. Ancak bu alanlarda NK hücrelerinin az olması, tümörün büyük olmasının nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu ayrı bir tartışma ve araştırma konusu olabilir.

Erken mide karsinomlarında tümör içindeki NK hücre sayısı ilerlemiş kanserlere göre daha az bulundu. Oysa tümör çevresindeki NK hücre sayısı seroza tutulumu olanlarda daha azdı. Bu sonuçlara göre, invazyon derinliği ile tümör çevresindeki NK hücre sayısı arasında bir uyum vardır. Ancak, erken mide karsinomlarında, hem H-E kesitlerde incelenen tümör içindeki iltihabi hücre infiltrasyonu, hem de NK hücre sayısı ilerlemiş karsinomlara göre daha az bulundu. Bunun nedeni, erken dönemde tümöre karşı vücut savunma hücrelerinin henüz tümör içerisine gelmesi için yeterli zaman bulamamış olması olabilir. Literatürde erken mide karsinomlarında, tümör içindeki iltihabi hücre infiltrasyonunun prognoza etkisi olmadığı bildirilmiştir (1). Tümör çevresinde muhtemelen, daha erken dönemde, iltihabi yanıt oluşmakta ve tümörü çevreleyerek, yayılımı önlemek üzere bariyer oluşturmaktadır.

Damar invazyonu mide karsinomlarında kötü prognostik faktör olarak bilinir (1, 6). Bizim çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da damar

invazyonu olmayan vakalarda, tümör çevresindeki NK hücre sayısının daha fazla olması dikkat çekiciydi. Damar invazyonu ve lenf bezi metastazı olan vakalarda, tümör içindeki NK hücre sayısı, olmayanlara göre daha fazla bulundu.

Yapılan prospektif bir araştırmada, kolorektal karsinomlarda, tümördeki NK hücre sayısı ne kadar fazlaysa, sağ kalım oranının da o kadar fazla olduğu bildirilmiştir (17). Bizim çalışmamızda, histopatolojik tip gözardı edildiğinde, tümör çevresindeki NK hücre sayısının, prognostik faktörlerle ilgisinin daha fazla olduğu sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızda, tümöre komşu mukozada, bazal tabakada bulunan bezlerin epitelleri de NK cell-like antikoru ile pozitif boyandı. Tümörden uzak mukozada, epitel hücrelerinde, tek tek ve seçici bir boyanma olurken, komşu mukozada diffüz boyanma olması dikkat çekiciydi. CD57 pozitif hücrelerin çoğunluğu, NK cell-like antikoru ile pozitif reaksiyon vermektedir. Bazı yayınlarda, CD57 antikorunun nöroendokrin hücrelerle immünoreaktivite verdiği bildirilmiştir (17). Bizim çalışmamızda tek tek boyanan epitel hücrelerinin nöroendokrin hücre olması muhtemeldir. Ancak diffüz boyanma olan komşu mukoza bezlerinin NK hücre immünoreaktivitesi göstermesi, epitel hücrelerinin de NK hücre görevi üstlenebileceğini akla getirmektedir.

Tüm dünyada en fazla ölüme neden olan kanserler arasında ilk sıralarda yer alan mide karsinomlarında prognostik faktörlerin belirlenmesi, klinisyenler açısından son derece fazla önem taşımaktadır. İnvazyon derinliği, lenf bezi metastazı, damar invazyonu, tümör büyüklüğü ve tümöre karşı iltihabi yanıt gibi

prognostik faktörlerin yanısıra, HSP70 immünoreaktivitesinin ve tümör çevresindeki NK hücre sayısının da prognozda önemli olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızın, konuyla ilgili gelecekte yapılacak, prospektif ve moleküler çalışmalar için başlangıç olacağına inanıyoruz.



SONUÇLAR

1. Çalışmamızdaki 94 mide karsinomu olgusundan 56'sı intestinal, 21'i diffüz, 17'si mikst tipti.
2. Olgularımızda yaş ortalaması 59,6 olup, erkek/kadın oranı 1,54'tür.
3. Tümörlerin %60,6'sı antropiloric yerleşimliydi. Tümör tiplerine göre, yerleşim yeri açısından istatistiksel olarak önemli bir fark bulunamadı.
4. Olgularımızın beşi erken mide karsinomuydu. Erken mide karsinomu olgularının hepsi de beş cm'den küçüktü. İlerlemiş mide karsinomlarının %87,3'ünde lenf bezi metastazı varken, erken mide karsinomlarının sadece ikisinde (%2,1) lenf bezi tutulumu vardı.
5. Tümör içinde ve çevresindeki iltihabi yanıt, intestinal tip karsinomlarda diffüz ve mikst tipe göre daha fazlaydı.
6. Olguların %90,4'ünde değişen derecelerde kronik atrofik gastrit vardı. İntestinal tip karsinomlar yanında, diffüz ve mikst tip karsinomlarda da komşu mukozada kronik atrofik gastrit bulunması dikkat çekiciydi.
7. Mide karsinomu olgularında, İM tiplerinden en sık tip 3 İM görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. İntestinal tip karsinomların %75'ine tip 3 İM eşlik ederken, bu oran diffüz tip karsinomlarda %57,1'di.
8. Olgularımızın 36'sında (%38,3) komşu mukozada displazi ile uyumlu değişiklikler saptandı. Bunların 23'ü (24,5) yüksek dereceli displaziydi.
9. İncelediğimiz mide karsinomu olgularının %65,9'unda birlikte H. pilori bulunduğu tespit edildi. Karsinom tipleri ve H. pilori pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Gastroenteroloji uzmanlık öğrenimim boyunca eğitimimde büyük emeklerini gördüğüm sayın hocalarım Prof. Dr. Ergun Oktay, Prof. Dr. Murat Tuncer, Prof. Dr. İbrahim Yurdakul, Prof. Dr. Kadir Bal, Doç. Dr. Ahmet Dobrucalı, eğitimim yanı sıra tezimin hazırlanmasında da ilgi ve yardımlarını büyük fedakarlıkla esirgemeyen Prof. Dr. Hülya Uzunismail, birlikte büyük bir zevkle çalıştığım Uz. Dr. Aykut F. Çelik'e ve verilerimin toplanmasında yardımcı olan Doç. Dr. Gökhan Demir'e en derin saygı ve teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim. Yitirdiğimiz Gastroenteroloji Bilim Dalı emekli öğretim üyesi sayın Prof. Dr. İsmail Dinç'i rahmetle ve saygıyla anarım. Ayrıca çalışmalarım boyunca sabırla büyük destek veren sevgili eşim Prof. Dr. Hasan İlkova'ya da sonsuz teşekkür ederim.

Dr.Feryal İlkova

ÖZET

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na 1996-1998 yılları arasında gönderilen 94 mide karsinomlu gastrektomi materyali, mide karsinomlarının genel özellikleri ve prognoza etkili olan faktörleri araştırmak amacı ile, histopatolojik, histokimyasal ve immünohistokimyasal olarak incelendi. Lauren sınıflamasına göre 94 mide karsinomu olgusunun 56'sı intestinal tip, 21'i diffüz tip, 17'si mikst tip karsinom olarak değerlendirildi. Olgularımızın beşi erken mide karsinomuydu.

Mide karsinomları ile, Helikobakter pilori, kronik atrofik gastrit ve tip 3 intestinal metaplazi birlikteliği oldukça fazlaydı.

HSP70 ile intestinal tip karsinomların %62,5'inde şiddetli boyanma oldu. Bu oran diffüz ve mikst tip karsinomlarda daha düşüktü ($p<0,05$). Tümör büyüklüğü ve invazyon derinliği arttıkça HSP70 boyanma şiddeti de fazla bulundu ($p<0,05$). Lenf bezi metastazı ve damar invazyonu olan olgularda da HSP70 immünoreaktivitesi fazlaydı ($p<0,05$).

Erken mide karsinomlarında, invaziv karsinoma göre, tümör içindeki NK hücre sayısı az, tümör çevresindeki NK hücre sayısı fazla bulundu. Büyüklüğü 10 cm'den fazla olan tümörlerde ve damar invazyonu saptanan olgularda, tümör çevresindeki NK hücre sayısı daha azdı.

Mide karsinomlarında prognostik faktörlerin belirlenmesi, klinisyenler açısından son derece fazla önem taşımaktadır. İnvazyon derinliği, lenf bezi metastazı, damar invazyonu, tümör büyüklüğü ve tümöre karşı iltihabi yanıt gibi prognostik faktörlerin yanısıra, HSP70 immünoreaktivitesinin ve tümör çevresindeki NK hücre sayısının da prognozda önemli olduğu düşünüldü.



SUMMARY

Ninety-four gastrectomy specimens with gastric carcinoma referred to Erciyes University, Medical Faculty, Pathology Department, during the period of 1996-1998 were examined histopathologically, histochemically and immunohistochemically to study the general characteristics of gastric carcinomas and the factors which effect the prognosis. According to Lauren classification, of the 94 cases of gastric carcinomas, 56, 21 and 17 were evaluated as intestinal type, diffuse type and mixed type carcinoma, respectively. Five of the cases were early gastric carcinoma.

The association rate of *Helicobacter pylori*, chronic atrophic gastritis and intestinal metaplasia with gastric carcinomas was considerably high.

In %62,5 of intestinal type carcinomas, there were strong immunoreactivity with HSP70. This ratio was lower in diffuse and mixed type carcinomas ($p<0,05$). The more tumor size and invasion depth increased, the more HSP70 immunoreactivity was obtained ($p<0,05$). HSP70 immunoreactivity was considerably high in the patients having lymph node metastasis and vascular invasion ($p<0,05$).

It was found that in early gastric carcinomas, compared with advanced carcinomas, NK cell number was low in tumor but high around the tumor. In the gastric carcinomas, which were larger than 10 cm and which had vascular invasion, NK cell number was lower around the tumor.

Defining the prognostic factors of gastric carcinomas is very important for clinicians. It is thought that HSP70 immunoreactivity and NK cell number around the tumor, besides invasion depth, lymph node metastasis, vascular invasion, tumor size and inflammatory reaction against the tumor, are important in prognosis.



KAYNAKLAR

1. Davessar K, Pezzullo JC, Kessimian N, et al. Gastric adenocarcinoma: prognostic significance of several pathologic parameters and histologic classifications. *Hum Pathol* 1990; 21:325-332.
2. Asaka M, Takeda H, Sugiyama T, Kato M. What role does *Helicobacter pylori* play in gastric cancer? *Gastroenterology* 1997; 113:56-60.
3. Wee A, Kang JY, Teh M. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: correlation with gastritis, intestinal metaplasia, and tumour histology. *Gut* 1992; 33:1029-1032.
4. Miehlke S, Hackelsberger A, Meining A, et al. Histological diagnosis of *Helicobacter pylori* gastritis is predictive of a high risk of gastric carcinoma. *Int J Cancer* 1997; 73:837-839.
5. Grabiec J, Owen DA. Carcinoma of the stomach in young persons. *Cancer* 1985; 56:388-390.
6. Rosai J. *Ackerman's Surgical Pathology* (8th ed). The C.V. Mosby Company, St Louis 1996, pp 616-643.
7. Ichikura T, Tomimatsu S, Okusa Y, et al. Comparison of the prognostic significance between the number of metastatic lymph nodes and nodal stage based on their location in patients with gastric cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11:1894-1900.
8. Rotterdam H. Stomach. In: Silverberg SG (ed), *Biopsy Diagnosis of the Digestive Tract* (2nd ed). Raven Press, New York 1993, pp 188-214.
9. Lauren PA, Nevalainen TJ. Epidemiology of intestinal and diffuse types of gastric carcinoma. *Cancer* 1993; 71:2926-2933.
10. Lundergardh G, Lindgren A, Rohul A, et al. Intestinal and diffuse types of gastric cancer: secular trends in Sweden since 1951. *Br J Cancer* 1991; 64:1182-1186.
11. Antonioli DA, Goldman H. Changes in the location and type of gastric adenocarcinoma. *Cancer* 1982; 50:775-781.
12. Zanghieri G, Di Gregorio C, Sacchetti C, et al. Familial occurrence of gastric cancer in the 2-year experience of a population-based registry. *Cancer* 1990; 66:2047-2051.
13. Lu XP, Omar RA, Chang WWL. Immunocytochemical expression of the 70 kD heat-shock protein in ischaemic bowel disease. *J Pathol* 1996; 179:409-413.
14. Crawford JM. The Gastrointestinal Tract. In: Cotran R, Kumar V, Robbins S (eds), *Pathologic Basis of Disease* (5th ed). W.B. Saunders Company, Philadelphia 1994, pp 21, 779-783.

15. Botzler C, Issels R, Multhoff G. Heat-shock protein 72 cell-surface expression on human lung carcinoma cells is associated with an increased sensitivity to lysis mediated by adherent natural killer cells. *Cancer Immunol Immunother* 1996; 43:226-230.
16. Monson JRT, Ramsden CW, Giles GR, Brennan TG. Lymphokin activated killer (LAK) cells in patients with gastrointestinal cancer. *Gut* 1987; 28:1420-1425.
17. Coca S, Perez-Piqueras J, Martinez D, et al. The prognostic significance of intratumoral natural killer cells in patients with colorectal carcinoma. *Cancer* 1997; 79:2320-2328.
18. Snell RS. *Clinical Embryology for Medical Students* (2nd ed). Little Brown and Company, Boston 1975, pp 143-144.
19. Carlson BM. *Patten's Foundations of Embryology* (6th ed). Mc Graw-Hill Companies, New York 1996, pp 548-550.
20. Fawcett DW. *A Textbook of Histology* (12th ed). Chapman&Hall, NewYork 1994, pp 599-615.
21. Whitehead R. *Gastrointestinal and Oesophageal Pathology*. Churchill Livingstone, Edinburg 1989, pp 714-725.
22. Nakamura K, Ueyama T, Yao T, et al. Pathology and prognosis of gastric carcinoma. *Cancer* 1992; 70:1030-1037.
23. Guamer J, Mohar A, Parsonnet J, et al. The association of *Helicobacter pylori* with gastric cancer and preneoplastic gastric lesions in Chipas, Mexico. *Cancer* 1993; 71:297-301.
24. Ruge M, Farinati F, Baffa R, et al. Gastric epithelial dysplasia in the natural history of gastric cancer: a multicenter prospective follow-up study. *Gastroenterology* 1994; 107:1288-1296.
25. Yücesoy M, Dönmez HA, Patıroğlu TE, Gönen Ö. Kayseri ve çevresinde gastrointestinal sistem kanserlerinin değerlendirilmesi ve Türkiye'nin diğer bölgeleri ile karşılaştırılması. *The Turkish Journal of Gastroenterohepatoloji* 1990; 2:93-98.
26. Chandrasoma P, Taylor CR. *Concise Pathology* (3rd ed). Appleton&Lange, Connecticut 1998, pp 573-584.
27. You WC, Blot WJ, Chang YS, et al. Diet and high risk of stomach cancer in Shandong, China. *Cancer Res* 1988; 48:3518-3523.
28. Appelman HD. Gastritis: terminology, etiology and clinicopathological correlations. *Hum Pathol* 1994; 25:1006-1019.

15. Botzler C, Issels R, Multhoff G. Heat-shock protein 72 cell-surface expression on human lung carcinoma cells is associated with an increased sensitivity to lysis mediated by adherent natural killer cells. *Cancer Immunol Immunother* 1996; 43:226-230.
16. Monson JRT, Ramsden CW, Giles GR, Brennan TG. Lymphokine activated killer (LAK) cells in patients with gastrointestinal cancer. *Gut* 1987; 28:1420-1425.
17. Coca S, Perez-Piqueras J, Martinez D, et al. The prognostic significance of intratumoral natural killer cells in patients with colorectal carcinoma. *Cancer* 1997; 79:2320-2328.
18. Snell RS. *Clinical Embryology for Medical Students* (2nd ed). Little Brown and Company, Boston 1975, pp 143-144.
19. Carlson BM. *Patten's Foundations of Embryology* (6th ed). Mc Graw-Hill Companies, New York 1996, pp 548-550.
20. Fawcett DW. *A Textbook of Histology* (12th ed). Chapman&Hall, New York 1994, pp 599-615.
21. Whitehead R. *Gastrointestinal and Oesophageal Pathology*. Churchill Livingstone, Edinburgh 1989, pp 714-725.
22. Nakamura K, Ueyama T, Yao T, et al. Pathology and prognosis of gastric carcinoma. *Cancer* 1992; 70:1030-1037.
23. Guarner J, Mohar A, Parsonnet J, et al. The association of *Helicobacter pylori* with gastric cancer and preneoplastic gastric lesions in Chipas, Mexico. *Cancer* 1993; 71:297-301.
24. Rugge M, Farinati F, Baffa R, et al. Gastric epithelial dysplasia in the natural history of gastric cancer: a multicenter prospective follow-up study. *Gastroenterology* 1994; 107:1288-1296.
25. Yücesoy M, Dönmez HA, Patıroğlu TE, Gönen Ö. Kayseri ve çevresinde gastrointestinal sistem kanserlerinin değerlendirilmesi ve Türkiye'nin diğer bölgeleri ile karşılaştırılması. *The Turkish Journal of Gastroenterohepatoloji* 1990; 2:93-98.
26. Chandrasoma P, Taylor CR. *Concise Pathology* (3rd ed). Appleton&Lange, Connecticut 1998, pp 573-584.
27. You WC, Blot WJ, Chang YS, et al. Diet and high risk of stomach cancer in Shandong, China. *Cancer Res* 1988; 48:3518-3523.
28. Appelman HD. Gastritis: terminology, etiology and clinicopathological correlations. *Hum Pathol* 1994; 25:1006-1019.

29. Cave DR. Section I: Epidemiology and transmission of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 1997; 113:9-14.
30. Karnes WE, Samloff IM, Sivrala M, Kekki M. Positive antibody and negative tissue staining for *Helicobacter pylori* in subjects with atrophic body gastritis. *Gastroenterology* 1991; 101:167-174.
31. Parsonnet J, Blaser MJ, Perez GI, et al. Symptoms and risk factors of *Helicobacter pylori* infection in a cohort of epidemiologists. *Gastroenterology* 1992; 102:41-46.
32. Lechago J, Genta RM. Stomach and duodenum. In: Damjanov I, Linder J (eds), *Anderson's Pathology* (10th ed). Mosby-Year Book, St Louis 1996, p 1685.
33. Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 1:1273-1275.
34. Go MF. What are the host factors that place an individual at risk for *Helicobacter pylori*-associated disease? *Gastroenterology* 1997; 113: 15-20.
35. Calam J, Gibbons A, Healey ZV, Bliss P. How does *Helicobacter pylori* cause mucosal damage? Its effect on acid and gastrin physiology. *Gastroenterology* 1997; 113:43-49.
36. Craanen ME, Dekker W, Blok P, Ferverda J. Intestinal metaplasia and *Helicobacter pylori*: an endoscopic bioptic study of the gastric antrum. *Gut* 1992; 33:16-20.
37. Bancroft JD, Stevens AD. *Theory and Practise of Histological Techniques* (3rd ed). Churchill Livingstone, Edinburg 1990, pp 193-196.
38. Dian-Chun F, Wei-Wen L. Subtypes of intestinal metaplasia and gastric carcinoma. *Chinese Medical Journal* 1991; 104:467-471.
39. Sipponen P, Kekki M, Siurala M. Atrophic chronic gastritis and intestinal metaplasia in gastric carcinoma. *Cancer* 1983; 52:1062-1068.
40. Genta RM, Gürer IE, Graham DY, et al. Adherence of *Helicobacter pylori* to areas of incomplete intestinal metaplasia in the gastric mucosa. *Gastroenterology* 1996; 111:1206-1211.
41. Bedossa P, Lemaigre G, Martin ED. Histochemical study of mucosubstances in carcinoma of the gastric remnant. *Cancer* 1987; 60:2224-2227.
42. Huang CB, Xu J, Huang JF, Meng XY. Sulphomucin colonic type intestinal metaplasia and carcinoma in the stomach. *Cancer* 1986; 57:1370-1375.
43. Rugge M, Leandro G, Farinati F, et al. Gastric epithelial dysplasia. *Cancer* 1995; 76:376-382.
44. Ming SC, Bajtai A, Correa P, et al. Gastric dysplasia. *Cancer* 1984; 54:1794-1801.
45. Bearzi I, Brancorsini D, Santinelli A, et al. Gastric dysplasia: a ten year follow-up study. *Path Res Pract* 1994; 190:61-68.

46. Tosi P, Baak JPA, Luzi P, et al. Morphometric distinction of low- and high-grade dysplasias in gastric biopsies. *Hum Pathol* 1989; 20:839-844.
47. Saraga EP, Gardiol D, Costa J. Gastric dysplasia. *Am J Surg Pathol* 1987; 11:788-796.
48. Farinati F, Cardin F, Di Mario F, et al. Early and advanced gastric cancer during follow-up apparently benign gastric ulcer: significance of the presence of epithelial dysplasia. *J Surg Oncol* 1987; 36:263-267.
49. Lansdown M, Quirke P, Dixon MF, et al. High grade dysplasia of the gastric mucosa: a marker for gastric carcinoma. *Gut* 1990; 31:977-983.
50. Ohta H, Noguchi Y, Takagi K, et al. Early gastric carcinoma with special reference to macroscopic classification. *Cancer* 1987; 60:1099-1106.
51. Mori M, Adachi Y, Kakeji Y et al. Superficial flat type early carcinoma of the stomach. *Cancer* 1992; 69:306-313.
52. Bormann R. Geschwülste des magens and duodenums in: Henke F, Lubarsch O (eds), *Handbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie*. Julius Springer, Berlin 1926, p 812 (8 no'lu kaynaktan alınmıştır).
53. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma : diffuse and so called intestinal-type carcinoma. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand [B]* 1965; 64:31-49.
54. Dixon MF, Martin JG, Ling HMS, et al. Goseki grading in gastric cancer: comparison with existing systems of grading and its reproducibility. *Histopathology* 1994; 25:304-316.
55. Tanaka F, Yamaguchi K, Urano Y. Statistical analysis of the surgical materials of stomach. *Cancer* 1987; 59:1978-1982.
56. Stelzner S, Emmrich P. The mixed type in Lauren's classification of gastric carcinoma. *General&Diagnostic Pathology* 1997; 143:39-48.
57. Ming S. Gastric carcinoma. *Cancer* 1977; 39:2475-2485.
58. Riberio MM, Sarmento JA, Simoes MAS, Bastos J. Prognostic significance of Lauren and Ming classifications and other pathologic parameters in gastric adenocarcinoma. *Cancer* 1981; 47:780-784.
59. Kaibara N, Kimura O, Nishidoi H, et al. High incidence of liver metastasis in gastric cancer with medullary growth pattern. *J Surg Oncol* 1985; 28:195-198.
60. Watanabe H, Jass JR, Sobin LH. Histological typing of oesophageal and gastric tumours. *World Health Organization International Classification of Tumours*. Springer-Verlag, Heidelberg 1990.

61. Tanaka A, Watanabe T, Okuno K, Yasutomi M. Perineural invasion as a predictor of recurrence gastric cancer. *Cancer* 1994; 73:550-555.
62. Tanaka A, Yoshikawa H, Okuno K, et al. The importance of neural invasion (NI) as a prognostic factor in diffuse invasive gastric cancer. *Jpn J Surg* 1997; 27:692-695.
63. Stulik J, Bures J, Jandik P, et al. The different expression of proteins recognised by monoclonal anti-heat shock protein 70 antibody in human colonic disease. *Electrophoresis* 1997; 18:625-628.
64. Brittenden J, Heys SD, Ross J, Eremin O. Natural killer cells and cancer. *Cancer* 1996; 77:1226-1243.
65. Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V. *Biyoistatistik (4. Baskı)*. Özdemir Yayıncılık, Ankara 1993.
66. Patiroğlu TE. *Sindirim Kanalı Patolojisi*. Erciyes Üniversitesi Yayınları No: 78, Kayseri 1994, ss 75-84.
67. Roder JD, Bottcher K, Busch R, et al. Classification of regional lymph node metastasis from gastric carcinoma. German Gastric Cancer Study Group. *Cancer* 1998; 82:621-631.
68. Kurihara N, Kubota T, Otani Y, et al. Lymph node metastasis of early gastric cancer with submucosal invasion. *Br J Surg* 1998; 85 (6):835-839.
69. Ishida K, Katsuyama T, Sugiyama A, Kawasaki S. Immunohistochemical evaluation of lymph node micro metastases from gastric carcinomas. *Cancer* 1997; 79:1069-1076.
70. Holmes EC. Immunology of tumor infiltrating lymphocytes. *Ann Surg* 1985; 201:158-163.
71. Setala LP, Kosma VM, Marin S, et al. Prognostic factors in gastric cancer: the value of vascular invasion, mitotic rate and lymphoplasmocytic infiltration. *Br J Cancer* 1996; 74:766-772.
72. Iida F, Kusama J. Gastric carcinoma and intestinal metaplasia. *Cancer* 1982; 50:2854-2858.
73. Ikeda Y, Mori M, Kamakura T, et al. Increased incidence of undifferentiated type of gastric cancer with tumor progression in 912 patients with early gastric cancer and 1245 with advanced gastric cancer. *Cancer* 1994; 73:2459-2463.
74. Hattori T. Development of adenocarcinomas in the stomachs. *Cancer* 1986; 57:1528-1534.
75. Mukawa K, Nakamura T, Nakano G, Nagamachi Y. Histopathogenesis of intestinal metaplasia: minute lesions of intestinal metaplasia in ulcerated stomachs. *J Clin Pathol* 1987; 40:13-18.

76. Oohara T, Tohma H, Aono G, et al. Intestinal metaplasia of the regenerative epithelia in 549 gastric ulcers. *Hum Pathol* 1983; 14:1066-1071.
77. Filipe MI, Potet F, Bogomoletz WV, et al. Incomplete sulphomucin secreting intestinal metaplasia for gastric cancer. *Gut* 1985; 6:1319-1326.
78. Patıroğlu TE, Soyuer I, Kondaş O, ve ark. Endoskopik mide biyopsilerinde kronik gastrit, intestinal metaplazi ve displazinin sıklığı ve önemi. *T Klin Gastroenterohepatoloji* 1995; 6:250-254.
79. Wu MS, Shun CT, Lee WC, et al. Gastric cancer risk in relation to *Helicobacter pylori* infection and subtypes of intestinal metaplasia. *Br J Cancer* 1998; 78:125-128.
80. Murayama H, Kikuchi M, Enjoji M, et al. Changes in gastric mucosa that antedate gastric carcinoma. *Cancer* 1990; 66:2017-2026.
81. Segura DI, Montero C. Histochemical characterization of different types of intestinal metaplasia in gastric mucosa. *Cancer* 1983; 52:498-503.
82. Correa P. Precursors of gastric and esophageal cancer. *Cancer* 1982; 50:2554- 2565.
83. Goseki N, Takizawa T, Koike M. Differences in the mode of the extension of gastric cancer classified by histological type: new histological classification of gastric carcinoma. *Gut* 1992; 33:606-612.
84. Sakamoto H, Yonezawa S, Utsunomiya T, et al. Mucin antigen expression in gastric carcinomas of young and old adults. *Hum Pathol* 1997; 28:1056-1065.
85. Rugge M, Farinati F, Di Mario F, et al. Gastric epithelial dysplasia. *Hum Pathol* 1991; 22:1002-1008.
86. Goldstein NS, Lewin KJ. Gastric epithelial dysplasia and adenoma. *Hum Pathol* 1997; 28:127-133.
87. Rugge M, Di Mario F, Cassaro M, et al. Pathology of the gastric antrum and body associated with *Helicobacter pylori* infection in non ulcer patients. *Histopathology* 1993; 22:9-15.
88. Crabtree JE, Wyatt JI, Sobda GM, et al. Systemic and mucosal humoral responses to *Helicobacter pylori* in gastric cancer. *Gut* 1993; 34:1339-1343.
89. Shibata T, Imoto I, Ohuchi Y, et al. *Helicobacter pylori* infection in patients with gastric carcinoma in biopsy and surgical resection specimens. *Cancer* 1996; 77:1044-1049.
90. Lee PM, Jang JJ, Kim JS, et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with gastric adenocarcinoma. *Jpn J Cancer Res* 1998; 89:597-603.
91. Mobley HLT. *Helicobacter pylori* factors associated with disease development. *Gastroenterology* 1997; 113:21-28.

92. Crespi M, Citarda F. Helicobacter pylori and gastric cancer. Gastroenterologist 1998; 6:16-20.
93. Meining A, Bayerdorffer E, Muller P, et al. Gastric carcinoma risk index in patients infected with Helicobacter pylori. Virchows Arch 1998; 432:311-314.
94. Laine L, Lewin DN, Naritoku W, Cohen H. Prospective comparison of H-E, Giemsa and Genta stains for the diagnosis of Helicobacter pylori. Gastrointest Endosc 1997; 45:463-467.
95. Multhoff G, Botzler C, Jennen L, et al. Heat-shock protein 72 on tumor cells. J Immunol 1997; 158:4341-4350.
96. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process. Cancer Res 1992; 52:6735-6740.
97. Chin Y, Janseens J, Vandepitte J, et al. Phenotypic analysis of tumor-infiltrating lymphocytes from human breast cancer. Anticancer Res 1992; 12:1463-1466.
98. Toliohu Th, Stravoravdi P, Polyzonis M, Vakalikos J. Natural killer cell activation after interferon administration in patients with metastatic renal cell carcinoma. Eur Urol 1996; 29:252-256.
99. Karimine N, Arinaga S, Inove H, et al. Lymphokine-activated killer cell function of peripheral blood mononuclear cells, spleen cells and regional lymph node cells in gastric cancer patients. Clin Exp Immunol 1994; 96:484-490.