

**T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**MİDE KARSİNOMLARINDA NUCLEOSTEMİN'İN  
(Guanine nucleotide-binding protein-like 3) PROGNOZ İLE  
İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Güneş Deniz YILDIRIM**

**Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR  
2016**



**T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**MİDE KARSİNOMLARINDA NUCLEOSTEMİN'İN  
(Guanine nucleotide-binding protein-like 3) PROGNOZ İLE  
İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Güneş Deniz YILDIRIM**

**Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Yard. Doç. Dr. Deniz ARIK**

**ESKİŞEHİR**

**2016**

**TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI**

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr.Güneş Deniz YILDIRIM'a ait "Mide karsinomlarında nucleostemin'in (guanine nucleotide-binding protein-like 3) prognoz ile ilişkisinin değerlendirilmesi" adlı çalışma jürimiz tarafından Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı Prof.Dr. Özgül PAŞAOĞLU  
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

Üye Doç.Dr. Feriha Pınar UYAR GÖÇÜN  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

Üye Yard.Doç.Dr. Deniz ARIK  
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun  
tarih ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Alpaslan BİRDANE  
Rektör Yardımcısı  
Dekan Vekili

## TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren sayın hocalarım Prof. Dr. Özgül PAŞAOĞLU, Prof. Dr. Serap IŞIKSOY, Prof. Dr. Sare KABUKÇUOĞLU, Prof. Dr. Emine DÜNDAR, Prof. Dr. Mustafa Fuat AÇIKALIN, Yard. Doç. Dr. Evrim YILMAZ, Yard. Doç. Dr. Funda CANAZ ve tezimin hazırlanmasında büyük emeği olan Yard. Doç. Dr. Deniz ARIK'a içtenlikle teşekkür ederim.

## ÖZET

**Yıldırım, G. Mide Karsinomlarında Nucleostemin'in (Guanine nucleotide-binding protein-like 3) Prognoz ile İlişkisinin Değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir 2016.** Mide kanseri Dünya'da en sık görülen ve en sık ölüme neden olan kanserler arasında ilk 5'te yer almaktadır. Hastalığın erken dönemlerindeki nonspesifik semptomlar nedeniyle sıklıkla tanı alması gecikmektedir. Günümüzdeki gelişmiş tedavi seçeneklerine rağmen prognozu oldukça kötüdür. Nükleostemin, kök hücre özelliğinin devamının sağlanmasında rol aldığı belirtilen bir çekirdek proteindir. Nükleostemin hücre içi diğer proteinlerle etkileşimi sayesinde hücre siklus düzenleniminde görev almaktadır. Son yıllarda ribozomal biyogenez, telomer hasarını azaltma ve genom koruyucu rolü ortaya konmuştur. Bu çalışmada da mide kanserinde klasik prognostik parametrelerin yanısıra kolay uygulanabilir, güvenilir bir prognostik belirteç arayışı çerçevesinde, hücre proliferasyon belirteci olarak rol oynayan nükleostemin proteininin ekspresyon durumu ve prognoz ile olan ilişkisinin ortaya konması amaçlanmıştır. Bu çalışmaya ESOGÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2006-2015 yılları arasında total ya da subtotal mide rezeksiyonu geçirmiş ve mide karsinomu tanısı almış 103 olgu dahil edilmiştir. Üretici firmanın önerdiği prosedüre uygun olarak anti-nükleostemin antikoru ile immunohistokimyasal boyama işlemi gerçekleştirilmiş ve nükleer boyanma pozitif kabul edilmiştir. Çalışmamız sonucunda 70 olguda yüksek, 33 olguda düşük nükleostemin ekspresyonu saptanmıştır. Yüksek nükleostemin ekspresyonu ile lenfovasküler invazyon, metastatik lenf nodu sayısı, ekstrakapsüler yayılım ve T evresi arasında negatif korelasyon mevcuttur. Düşük nükleostemin ekspresyonu olan olgularda hastalısız ve genel sağkalım süreleri belirgin biçimde daha kısadır. Çok değişkenli analizde ise nükleostemin ekspresyonunun mide kanserlerinde sağkalım üzerinde bağımsız prognostik faktör olmadığı görülmüştür. Nükleostemin ekspresyonunun mide kanserlerinde prognozu ön görmede yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Ancak bu bulgunun yeni çalışmalarla desteklenmesi güvenilirliğinin artmasını sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Mide kanseri, Nükleostemin, Prognoz

## ABSTRACT

**Yıldırım, G. The evaluation of relationship between prognosis and nucleostemin expression in gastric carcinomas. Eskisehir Osmangazi University, School of Medicine, Department of Pathology, Thesis in Medicine, Eskisehir 2016.** Gastric carcinoma is one of the commonest cancer in worldwide. It is in the top 5 among the cancers that cause death. Because of the nonspecific symptoms, the diagnosis is commonly delayed. Despite the advanced therapeutic options, prognosis is still poor in present day. The aim of this study is evaluating the expression status of the nucleostemin and determining the association between this expression level and prognostic parameters and survival in gastric carcinoma. Nucleostemin is a nuclear protein, which provides maintenance of the stem cell features and plays role as a cell proliferation marker. It participates in the cell cycle regulation too by interfering with other intracellular proteins. Recently, it was reported that this protein plays role in the ribosomal biogenesis, reduction of telomere injury and genome protection. In this study we evaluated 103 gastric carcinomas that diagnosed in Eskisehir Osmangazi University School of Medicine, Department of Pathology in resection specimens between the period of 2006-2015. Immunohistochemical staining was performed in conformity with the manufacturers suggestions. Nuclear staining was accepted as positive. As a result of our study, 70 high and 33 low nucleostemin expression was detected. High nucleostemin expression is negatively correlated with lymphovascular invasion, the number of metastatic lymph nodes, extracapsular extension and T stage. The disease-free and overall survival is distinctly shorter in the patients with low nucleostemin expression. In multivariate analysis, the results suggested that nucleostemin expression is not an independent prognostic factor in gastric carcinomas. We thought that nucleostemin expression was useful for prediction of the prognosis of gastric carcinomas. However corroboration of these results is needed by new studies in order to enhance the reliability.

**Key Words:** Gastric carcinoma, Nucleostemin, Prognosis

**İÇİNDEKİLER**

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLOLAR DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Midenin Embriyolojisi	3
2.2. Midenin Anatomisi	3
2.3. Midenin Histolojisi	5
2.4. Mide Tümörleri	8
2.4.1. Mide Karsinomları	8
2.4.2. Mide Lenfomaları	31
2.4.3. Mide Mezenkimal Tümörleri	32
2.4.4. Mide Nöroendokrin Tümörleri	32
2.5. Nükleostemin	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM	38
3.1. Olguların Seçimi ve Histopatolojik Değerlendirme	38
3.2. İmmunohistokimyasal Çalışma	38
3.3. İmmunohistokimyasal Çalışma Sonuçlarının Değerlendirilmesi	39
3.4. İstatistiksel Analiz	39
4. BULGULAR	40
4.1. Olgulara Ait Demografik ve Klinikopatolojik Veriler	40
4.2. Tüm Olgulardaki Nükleostemin Ekspresyonlarının Histopatolojik Parametreler ile İlişkisi	43
4.3. Sağkalım Analizi Sonuçları	45
5. TARTIŞMA	54



	Sayfa
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	62
KAYNAKLAR	65

**SİMGELER VE KISALTMALAR**

AJCC	American Joint Committee on Cancer
AML	Akut myeloid lösemi
APC	Adenomatöz Polipozis Koli
ARF	Alternate reading frame
ARID1A	AT-rich interactive domain-containing protein 1A
Ark	Arkadaşları
BMRP1A	Kemik morfogenetik protein reseptör tip1A
CAP	Amerikan Patologlar Birliği
CCAT1	Colon cancer associated transcript 1
CD	Farklılaşma kümeleri
CDKN1A	Siklin-bağımlı kinaz inhibitör 1A
DFS	Hastaliksız sağkalım
DLBCL	Diffüz büyük B hücreli lenfoma
EBV	Epstein Barr virüs
ER	Östrojen reseptör
FAP	Ailevi Adenomatöz Polipozis
FDA	Gıda ve İlaç Dairesi
FHIT	Fragil histidin triad protein
GAPLINC	Gastric adenocarcinoma predictive long intergenic noncoding RNA
GIST	Gastrointestinal stromal tümör
GTP	Guanosine triphosphate

HIF1A-AS2	Hypoxia inducible factor 1 alpha antisense RNA-2
HP	<i>Helikobakter pylori</i>
HER-2	Human epidermal growth factor receptor 2
LncRNA	Long noncoding RNA
MAGE	Melanom antijen ailesi
MALT	Mukoza-ilişkili lenfoid doku
MDM2	Murine double minute-2
MMR	Mismatch repair
MSI	Mikrosatellit instabilitesi
OVS	Genel sağkalım
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
PML-IV	Promyelocytic leukemia protein isoform IV
RARB	Retinoik asit reseptör $\beta$
RSL1D1	Ribosomal L1 domain-containing 1
SERPINA	Serpin peptidaz inhibitör clade A member 1
SiRNA	Small interfering RNA
SNCG	Synuclein- $\alpha$
STK11	Serin/threonin kinaz 11
TMA	Tissue microarray
TRF-1	Telomeric repeat binding factor 1
UICC	International Union Against Cancer

**ŞEKİLLER**

	Sayfa
2.1. Midenin anatomik görünümü	4
2.2. Mide karsinomlarında Borrmann sınıflandırması	13
2.3. Erken mide karsinomu tipleri	16
2.4. Nükleostemin hücre içi hareketi	34
4.1. Nükleostemin ekspresyonu ile hastalısız sağkalım ilişkisi	46
4.2. Nükleostemin ekspresyonu ile genel sağkalım ilişkisi	47
4.3. İyi diferansiye adenokarsinom	50
4.4. Orta derecede diferansiye adenokarsinom	50
4.5. Az diferansiye adenokarsinom	51
4.6. Taşlı yüzük hücreli karsinom	51
4.7. Hafif şiddette nükleostemin ekspresyonu	52
4.8. Orta şiddette nükleostemin ekspresyonu	52
4.9. Şiddetli nükleostemin ekspresyonu	53
4.10. Nükleoler boyanma	53

**TABLULAR**

	Sayfa
2.1. Mide karsinomları sınıflandırma sistemleri	19
2.2. Mide karsinomu evreleri	23
2.3. Mide karsinomlarında görülen genetik değişikliklerin sıklıkları	25
4.1. Olguların yaş ve cinsiyet dağılımı	40
4.2. Olgulara ait klinikopatolojik özellikler ve nükleostemin ekspresyonu	44
4.3. Hastalısız sağkalım ve genel sağkalım analizleri	49

## 1. GİRİŞ

Mide kanseri dünyada erkeklerde en sık görülen dördüncü, kadınlarda ise beşinci kanserdir ve kansere bağlı ölümler arasında da ilk beş kanser türü içerisinde yer almaktadır. Tüm dünyada 2012 yılında 951600 yeni mide kanseri tanısı konmuş ve 723100 ölüm gerçekleşmiştir (1). Türkiye’de de, 2011 yılı istatistiklerine göre dünya verilerine benzer şekilde her iki cinsiyette en sık görülen kanserler sıralamasında mide kanseri beşinci sırada yer almaktadır (2). Erken evrelerde bulantı, kusma, halsizlik gibi nonspesifik semptomlar nedeniyle tanı konması genellikle gecikmektedir. İleri dönemde yakalanan olgularda cerrahi ve kemoterapinin faydaları kısıtlı olmaktadır (3). Erken evre hastalıklarda prognoz genellikle iyidir, ancak ileri evrede tanı konan ve 7-15 arası lenf nodu metastazı gözlenen olgularda 5 yıllık sağkalım yaklaşık %30’a düşmektedir (4). Son yıllarda mide kanserinin patogenezi aydınlatmaya yönelik çalışmalar yoğunlaşmakta ve hedefe yönelik moleküler düzeyde bir tedavi ajanı arayışları güncel çalışmaların odak noktasını oluşturmaktadır.

Kanser kök hücresi terimi tıpkı normal embriyonik kök hücreler gibi kendi kendilerini yenileme ve farklılaşma özelliği gösteren kanser hücreleri için kullanılmaktadır (5). Bu hücreler meme, beyin, baş-boyun, cilt, kolon gibi birçok kanser türünde tespit edilmişlerdir. Kanser tedavisine dirençten sorumlu tutulmaları nedeniyle hedefe yönelik moleküler düzeyde ilaç araştırmalarında hedef konumundadırlar. Kanser kök hücrelerinin kendi yaşamlarını devam ettirmek için ürettikleri ve dolayısıyla kanser progresyonuna da neden olan proteinlerin yapıları, hücre içi işlevleri ve hücre içi sinyal ileti yollarının anlaşılması bu alanda monoklonal antikor geliştirme çalışmaları için oldukça önemlidir. Non-Hodgkin lenfoma tedavisinde kullanılan rituksimab ve tositumomab, human epidermal growth factor receptor 2 (her2/neu) pozitif meme kanseri tedavisinde kullanılan trastuzumab moleküler tedavi ajanlarına örnek olarak gösterilebilir. Mide kanserinde de hedef moleküllerin saptanması ve bu moleküllere karşı geliştirilebilecek ilaçların kullanıma girmesi ile prognozda önemli gelişmeler sağlanması mümkündür.

Nükleostemin ilk olarak 2002 yılında Tsai ve McKay tarafından tanımlanmış kök hücre özelliğinin devamının sağlanmasında rol aldığı belirtilen bir çekirdek proteindir (6). Nükleostemin geni 3. kromozomun kısa kolunda yer almakta, protein

ürünü ise 549 aminoasitten oluşmaktadır. Embriyonik kök hücrelerde, santral sinir sistemi kök hücrelerinde, primitif kemik iliği hücrelerinde ve testislerde eksprese edilmektedir. Hücrel farklılaşmanın başlaması ile ekspresyon kaybı ortaya çıkmaktadır. Ekspresyon kaybı kök hücre çoğalmasının baskılanmasına yol açmaktadır. Nükleostemin'in ayrıca insan kök hücrelerinde ve bazı kanser hücrelerinde çoğalma için gerekli olduğu belirtilmektedir (7). Nükleostemin özellikle nükleolusta bulunur, guanosine triphosphate (GTP) ile bağlandıktan sonra nükleoplazmaya hareket eder. Tümör baskılayıcı protein p53 gibi birtakım moleküller ile olan etkileşimi sayesinde hücrenin kendini yenilemesinde, hücre siklus düzenleniminde, apoptozda ve hücre proliferasyonunda önemli rol oynadığı düşünülmektedir (8,9). Bugüne kadar yapılan araştırmalar sonucu nükleosteminin serviksiz skuamöz hücreli karsinomu, renal hücreli karsinom, özefagus karsinomu, prostatik karsinom ve meme karsinomunda eksprese olduğu ortaya konmuştur (10-14).

Bu çalışmada, mide kanserlerinde nükleostemin ekspresyonunun prognoza etkisinin belirlenmesi, hastanın yaşı, cinsiyeti ve evre, tümör boyutu, grade gibi bazı histopatolojik parametreler ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

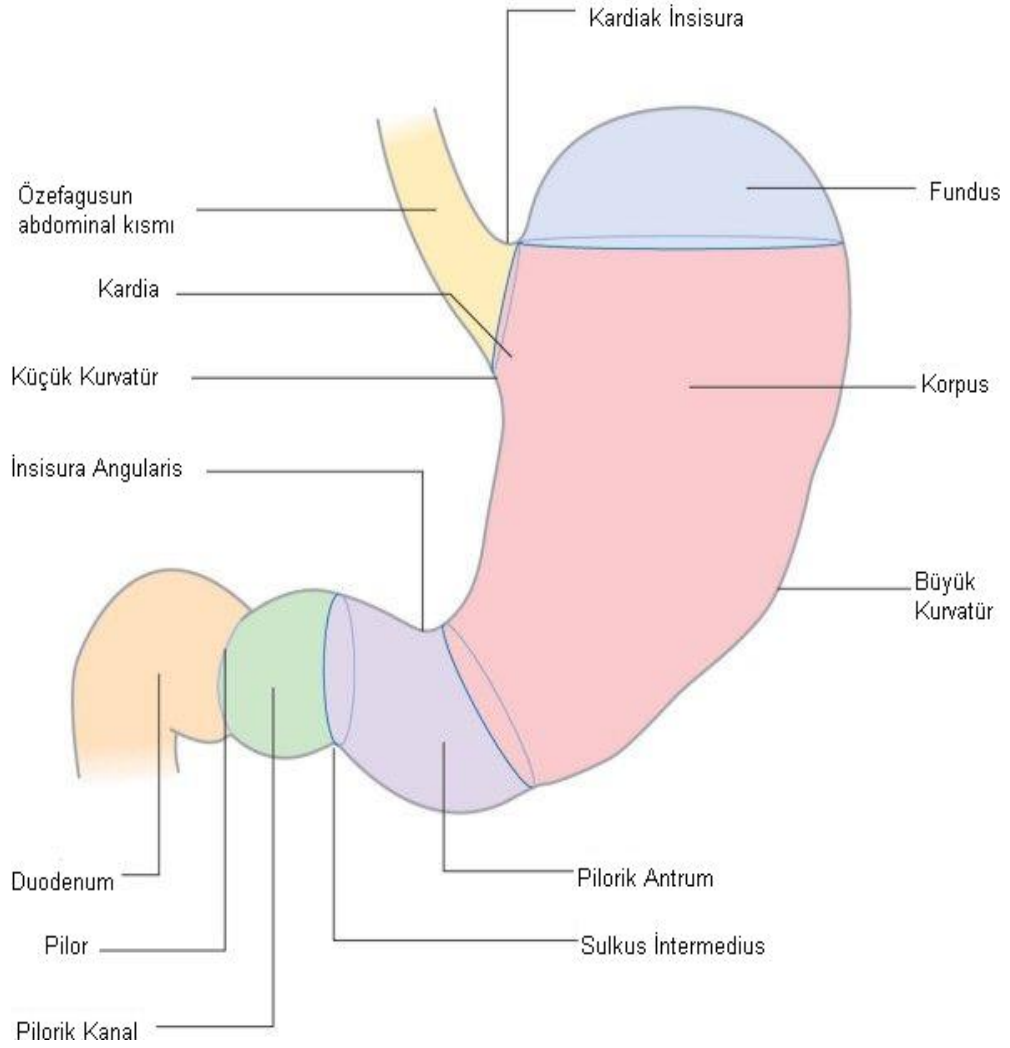
### 2.1. Midenin Embriyolojisi

Embriyonel hayatın başlarında primitif barsağı oluşturmak üzere endodermlle döşeli boşluğun bir kısmı sefalokaudal ve lateral yönde katlanma hareketleri ile embriyonun içine alınır. Embriyonun sefalik ve kaudal kısımlarında sırasıyla önbarsak ve son barsak adı verilen kör sonlanan bir tüp oluşur. Mide, gelişiminin 4. haftasında ön barsağın fuziform bir genişlemesi şeklinde belirginleşir. Daha sonra uzunlamasına ve ön-arka ekseninde dönme hareketi ile mide sol tarafı öne, sağ tarafı ise arkaya bakar hale gelir. Sol vagus sinirinin midenin ön yüzünü, sağ vagus sinirinin ise arka yüzünü innerve etmesi, bu hareket sayesinde midenin aldığı şekil ile açıklanabilir. Bu dönüş aynı zamanda küçük ve büyük kurvatur oluşmasını da sağlar (15).

### 2.2. Midenin Anatomisi

Mide sindirim sisteminin en çok genişlemiş bölümüdür. Özofagus ile duodenum arasında yer alır. Anatomik olarak kardial, fundus, korpus ve pilor olmak üzere dört bölgeye ayrılan midenin karın boşluğundaki yeri ve şekli açlık-tokluk hallerinde değişiklik göstermektedir. Mide hacmi doğumda 30 ml iken pubertede 1000 ml ve erişkinlikte 1500 ml' ye ulaşmaktadır. Boş iken transvers kolon ile örtülü olan mide dolu olduğunda karın ön duvarı ile Labbe üçgeni adı verilen bir alan oluşturacak şekilde komşuluk gösterir (16). Küçük ventrikül, midenin sağ tarafında yer alır ve hepatogastrik ligaman ile omentum minusun mideye tutunduğu yerdir. Büyük ventrikül ise sol taraftadır. Gastrosplenik ligaman ve omentum majus'un tutunma yeridir. Kan damarlarının giriş yerleri ve kardial açıklık arkasındaki küçük bir alan hariç tamamen intraperitoneal bir organ olan mide, ön yüzde karaciğerin sol lobu ve karın ön duvarı ile, arka yüzde ise omental bursa ve pankreas ile komşuluk göstermektedir. Kardial açıklık mideyi özofagusa, pilorik açıklık ise ince barsağa bağlar (Şekil 2.1) (17).





**Şekil 2.1.** Midenin anatomik görünümü

Kardia; midenin özofagus ile devam ettiği bölgedir, bu alandaki bezler sayesinde histolojik olarak diğer alanlardan ayrılabilir. Fundus ise genellikle gaz ile dolu olan kubbe şeklindeki midenin en üst seviyede kalan kısmıdır. Korpus; fundus ile antrum girişi arasındaki midenin en büyük bölümüdür. Fundus ve korpusta fundik tip glandlar gözlenir. Midenin son bölümü pilor olup pilorik glandlar sayesinde diğer bölümlerden histolojik olarak ayırdedilebilir (18). Mide dıştan içe doğru beş katmandan oluşur. En dışta seroza, onun altında subseroza bulunur. Müsküler tabaka subserozanın altında olup, longitudinal ve sirküler tabakalardan meydana gelir. Submukoza, mukozayı kas tabakasına bağlayan damar ve sinir ağları içeren gevşek bağ dokusudur. Mide lümenine bakan kısım ise mukozadır. Mukozada ortalama 8 mm yükseklikte plika adı verilen kıvrımlar vardır (16). Küçük kurvatur iç

yüzeyindeki mukozal koridora ise ‘Magenstrasse’ ya da ‘Waldeyer caddesi’ adı verilir (19).

Midenin kanlanması çölyak trunkus, hepatik arter ve splenik arterden köken alan damarlar sayesinde gerçekleşir. Kardiak bölgeyi kanlandıran sol gastrik arter çölyak trunkustan, küçük kurvaturu besleyen sağ gastrik arter ile büyük kurvaturu besleyen sağ gastroepiploik arter ise hepatik arterden ayrılırlar. Splenik arterden çıkan sol gastroepiploik arter ve küçük gastrik arterler de özellikle büyük kurvatur sol kısmını beslerler. Bu arterler küçük ve büyük kurvatur üzerinde birbirleriyle anastomoz yaparlar. Mide duvarından geçip submukozaya ilerleyen küçük dallar submukozal damar pleksusunu oluşturur (17).

Mide venöz damarları portal ven, splenik ven ve superior mezenterik vene dökülür. Gastrik venler ve splenik ven direkt olarak vena portaya, sağ gastroepiploik ven ise superior mezenterik ven aracılığıyla vena portaya drene olur (16,17). Lenfatik damarlar ise arterler ile aynı alanda yer alırlar. Kardia ve küçük kurvatur bölgesi sol gastrik lenf nodlarına, pilor ve küçük kurvatur distal kısmı sağ gastrik ve hepatik lenf nodlarına, büyük kurvatur proksimali dalak hilusundaki pankreatikosplenik nodlara, distali ise sağ gastroepiploik lenf nodlarına drene olur (17,20).

Midenin sempatik sinir lifleri medulla spinalis torakal 5-8. segmentlerden çıkan liflerdir. Mideden başlayan ağrı lifleri bu sinirler içerisinde taşınır. Parasempatik lifler ise her iki vagal sinirden köken alır. Vagal sinir aracılığı ile gelen uyarılar mide üzerinde sekretuar ve motor etkiye sahiptir. Pepsinden zengin salgı yapılmasını ve motor hareketlerde artışı sağlar. Sempatik ve parasempatik lifler küçük ve büyük kurvatur üzerinde pleksuslar oluşturur. Buradan çıkan sinir lifleri midenin sirküler ve longitudinal kas tabakaları arasında Auerbach pleksusunu (myenterik pleksus), submukozada ise Meissner pleksusunu (submukozal pleksus) meydana getirirler (16).

### **2.3. Midenin Histolojisi**

Mide, temel fonksiyonu ağızda başlayan karbonhidrat sindirimini devam ettirmek, besin içeriğine asidik sıvı eklemek ve pepsin enzimi ile protein sindirimini başlatmak olan, endokrin ve ekzokrin salgılayan yapan bir sindirim sistemi organıdır (21).

Mide mukozası ruga adı verilen katlantılara sahiptir. Rugalar korpus ve fundusta çok belirgindir. Mukozada ayrıca 'area gastricae' adı verilen distansiyon esnasında kaybolmayan ince oluklar gözlenir. Bu oluklar histolojik kesitler yanısıra çift- kontrastlı baryum grafisiyle de gösterilebilir (20).

Mukoza tüm mide boyunca benzer paterne sahiptir. Yüzey epitelinin invajinasyonları olan foveolaların izlendiği yüzeyel tabaka ve glandlardan oluşan derin tabaka olmak üzere iki kısma ayrılır. Gastrik glandlar foveolaların taban kısmına açılırlar (20,22). Glanduler tabaka mide bölümlerine göre farklı yapısal ve fonksiyonel özellikler gösterir. Gastroözofageal bileşke komşuluğundaki kardiak mukoza gevşek düzenlenim gösteren mukus sekrete eden glandlardan oluşmuştur. Pilorik mukozal zon mide distalindeki 3-4 cm'lik alanda bulunur ve düzensiz bir yapıya sahiptir. Küçük kurvatur boyunca büyük kurvatura nazaran daha proksimalde de pilorik mukoza izlenebilir. Glandlar kardiak glandlara benzerdir. Mukus üretimi ve gevşek düzenlenim görülmekle birlikte, kistik yapı sık rastlanan bir özellik değildir (22). Gastrin salgılayan hücreler (G hücreleri) pilorik glandların müköz hücreleri arasında yer alır. Gastrin, parietal hücrelerden asit salgılanımını uyarır. Diğer enteroendokrin hücreler (D hücreleri) ise somatostatin salgılayarak diğer hormonların salgılanımını baskırlar (21). Midenin büyük bölümünde ise asit ve pepsin sekresyonu için özelleşmiş fundik tip glandlar izlenir. Korpus ve fundusta izlenen fundik ya da okzintik tip glandlar mukozal kalınlığın %75'ini oluştururlar. Asit ve intrinsek faktör üreten eozinofilik sitoplazmalı parietal hücreler ile enzim üretimi yapan bazofilik sitoplazmalı şef hücreler fundik tip glandları meydana getirirler. Tüm mide mukozasında epitelyal hücre nükleusları oval-yuvarlak konturlu olup hücrelerin bazalinde yerleşim gösterirler. Midenin mukozal bölgeleri arasında keskin bir geçiş hattı yoktur. Müköz glandlar içinde izole parietal hücreler görülebilir. Yaşlanmaya bağlı olarak fundik mukozanın döşediği alan daralır. Bu alanların pilorik mukoza ile kaplanması sonucu korpus-pilor sınırı proksimale doğru yer değiştirmiş olur. Bu durum psödopilorik metaplazi olarak adlandırılır (20,22).

Fundik mukozal glandlarda hücrelerin yerleşimlerine baktığımızda genellikle düzgün bir yapılanma göremeyiz, ancak temel olarak boyun bölgesinde kök, müköz

boyun ve parietal hücreler, taban bölgesinde esas, parietal ve enteroendokrin hücreler bulunur (20).

Kök hücreler, boyun bölgesinde az sayıda bulunan yüksek mitotik aktiviteye sahip, alçak prizmatik hücrelerdir. Bazı kök hücreler döngü süresi 4-7 gün olan yüzeydeki müköz hücrelerin yerini almak üzere yüzeye doğru hareket ederler. Diğer hücreler ise bezlerin derinlerine göç ederek, parietal, esas (şef) ve endokrin hücrelere farklılaşırlar. Bu hücreler yüzeydeki hücrelerden çok daha yavaş yenilenirler.

Müköz boyun hücreleri, gland yapısının boyun kısmındaki parietal hücrelerin arasında tek tek ya da kümeler halinde yer alırlar. Bu hücrelerin müköz salgısı, yüzeydeki müköz epitel hücrelerinin salgısından oldukça farklıdır.

Parietal ya da okzintik hücreler mide bezlerinin daha çok üst yarısında bulunan yuvarlak ya da piramidal hücrelerdir. Eozinofilik sitoplazmaya ve merkezde yerleşmiş, tek, yuvarlak çekirdeğe sahiptir. Parietal hücreler hidroklorik asit, potasyum klorür, B12 vitamini emiliminde rol alan intrinsek faktör ve eser miktarda diğer elektrolitleri salgırlar. Parasempatik uyarı, histamin ve gastrin hidroklorik asit yapımını uyarırlar.

Esas (şef ya da zimojen) hücreler, bezlerin alt bölümünde daha fazla olan bazofilik sitoplazmalı, protein yapıda moleküller salgılayan hücrelerdir. Sitoplazmik granülleri inaktif pepsinojen enzimi içerirler. Midenin asit ortamında bu proenzim oldukça aktif bir proteolitik enzim olan pepsine dönüşür. Esas hücreler aynı zamanda lipaz enzimini de üretirler.

Enteroendokrin hücreler mide bezlerinin taban kısımlarında bulunurlar. Mide fundusunda bu hücreler tarafından salgılanan serotonin ve pilor kısmında salgılanan gastrin en önemli salgı ürünleridir (21).

Midenin submukozası, kan ve lenf damarları içeren bağ dokudan oluşmuştur. Bol miktarda lenfoid hücre, makrofaj ve mast hücresi içerir. Müsküler tabaka longitudinal, sirküler ve oblik olarak düzenlenmiş düz kas liflerinden meydana gelir. Sirküler kas tabakası pilorik bölgede kalınlaşarak pilor sfinkterini oluşturur. Mide en dışta ise ince bir seroza tabakası ile örtülüdür.

## 2.4. Mide Tümörleri

### 2.4.1. Mide Karsinomları

#### Mide Kanserinin Epidemiyolojisi

Mide kanseri insidansı coğrafi bölgelere göre farklılıklar göstermektedir. Birleşik Devletler ve İngiltere gibi ülkelerde sıklığı oldukça az olmakla birlikte, Japonya, Şili ve İtalya'da yaygın olarak görülmektedir. Hastaların çoğu 50 yaş ve üzerindedir ancak genç hastalarda da görüldüğü bilinmektedir (19). Yaygın görüldüğü ülkelerde intestinal tip, düşük insidanslı ülkelerde diffüz tip daha sıktır. Benzer biçimde antrum ve pilor bölgesini tutan tümörler yüksek insidanslı coğrafik bölgelerde, kardial tümörleri ise düşük insidanslı bölgelerde daha fazla görülmektedir (4).

Mide kanseri dünyada erkeklerde en sık görülen dördüncü kanser, kadınlarda ise en sık görülen beşinci kanserdir ve kansere bağlı ölümler arasında da ilk beş kanser türü içerisinde yer almaktadır (1). Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Kanser Daire Başkanlığı istatistiklerine göre mide kanseri Türkiye'de en sık görülen 5. kanserdir (2).

Dünya çapında mide kanseri insidans ve mortalitesi son 15 yıldır azalma eğilimindedir ancak nüfusun yaşlanması gerçek insidans oranını yükseltmektedir. Özellikle proksimal mide lokalizasyonundaki diffüz tip adenokarsinom görülme sıklığı artmaktadır (4). Mide kanseri görülme sıklığındaki azalma, taze meyve ve sebze tüketiminin artması ile yaşam koşullarının iyileşmesine bağlanmaktadır (23).

#### Mide Kanserinin Risk Faktörleri

Mide kanseri hastalarının %85-90 kadarında hipoklorhidri eşlik eder. Mide içi pH artışı, bakteri çoğalmasına ve diyetdeki nitratın karsinojenik N-nitroso bileşiklerine dönüşmesine sebep olur. Beslenme alışkanlıkları, *Helikobakter pylori* (HP) enfeksiyonu, gastrik polipler, Menetrier hastalığı ve peptik ülser mide kanserinde başlıca risk faktörleridir. Ayrıca, geçirilmiş mide cerrahisi, radyasyon, kemoterapi, aile öyküsü, Epstein Barr virüs (EBV) varlığının da mide kanserinde rol oynadığı bildirilmektedir (19).

### -Enfeksiyöz Etkenler

HP ilk olarak *Campylobakter pyloridis* olarak isimlendirilmiş spiral şekilli gram negatif bir bakteridir (24). İnsanlar için 1994 yılında tip 1 karsinojen ilan edilen HP, enfeksiyon ilişkili kanserlerin en sık etyolojik ajanı durumundadır. Genetik çalışmalar insanların en az 58000 yıldır HP ile enfekte olduğunu ortaya koymuştur (25,26). Eradikasyon tedavileri sayesinde insidansı giderek azalmakta olsa da halen dünya çapında en sık görülen bakteriyel enfeksiyondur ve dünya nüfusunun yarısının enfekte olduğu düşünülmektedir. İnsandan insana fekal-oral ya da oral-oral yollarla bulaştığı bilinmektedir (24). HP enfeksiyonu distal mide kanserinin en önemli sebebidir. Enfeksiyöz ajan genellikle çocukluk çağında kazanılır. HP ile uzun süre enfekte olan kişilerin bir kısmında mukozal atrofi, kronik gastrit, fokal intestinal metaplazi ve displazi gibi fenotipik değişiklikler görülmektedir. Mukozal atrofi sebebiyle oluşan asit yapımında azalma ve intraluminal pH artışı, karsinojenik nitrozaminlerin üretiminden sorumlu tutulan anaerobik bakterilerin midede kolonizasyonuna neden olur.

HP enfeksiyonu, nitrik oksit sentaz enziminin indüklenebilir izoformunun ekspresyonunun artmasına sebep olur ve reaktif nitrojen bileşikleri ile serbest radikallerin oluşumunda rol oynar. Bu bileşikler DNA üzerinde nokta mutasyonuna yol açarak hasar yaparlar (4).

H. Pylori aynı zamanda salgıladığı bazı toksinler yoluyla da kanser gelişimine neden olur. CagA, VacA, peptidoglikan, BabA gibi moleküllerin midede karsinogenez sürecinde yer aldıkları bilinmektedir. HP proteinleri arasında en yoğun biçimde araştırılan protein CagA'dır. Fare modellerinde transgenik CagA ekspresyonunun gastrik epitelyal hücre proliferasyonu ve karsinoma yol açtığı saptanmıştır (25).

Mide kanseri gelişiminde rol alan enfeksiyöz ajanlardan biri de EBV'dir. EBV, çift sarmal DNA içeren bir herpes virüsüdür. İnsanlar için grup 1 karsinojendir. EBV, nazofarenks kanseri, Burkitt lenfoma, sinonazal anjiosentrik T hücreli lenfoma ve Hodgkin lenfomaya sebep olmaktadır (27). Mide karsinomlarının yaklaşık %10 kadarında EBV genomu olduğu düşünülmektedir. EBV ilişkili mide kanserleri daha

proksimalde yerleşirler ve büyük çoğunluğu diffüz tiptir. Erkeklerde kadınlara göre daha sık görülürler (28). Özellikle lenfoepitelyoma-benzeri mide adenokarsinomlarında EBV'nin rolü olduğundan bahsedilmektedir (19).

### **-Diyet**

Bazı beslenme alışkanlıkları artmış mide kanseri riski ile ilişkilidir. Tuzlanarak saklanmış ya da tütsülenmiş gıdaların fazla tüketilmesi, taze sebze ve meyve tüketiminin azlığı, kırmızı et tüketimi mide kanseri riskini arttırmaktadır (4).

Bir çalışmada farelerde yüksek tuz içerikli diyetin korpus ve antrumda proliferasyona, parietal hücre sayısında azalmaya ve gastrik kriplerde uzamaya sebep olduğu ortaya konmuştur. Tuz aynı zamanda insanlarda da HP kolonizasyonunun artmasına neden olarak HP ilişkili gastriti şiddetlendirir (29). Salamura balık, soya sosu ve işlenmiş et ürünlerinin fazla miktarda tüketilmesi mide kanseri riskini yükseltir. Tuzun hipergastrinemiye sebep olduğu ve endojen mutasyonları indüklediği de bilinmektedir (3).

Sigara içimi, mide kanseri için bağımsız bir risk faktörüdür. Sigaranın etkisi doza bağımlıdır ve alkol kullanımı ile daha da artar. Afyon kullanımının da mide kanserini arttırdığı bilinmektedir. Son dönemde yapılan epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veriler alkolün mide kanserinde bağımsız bir risk faktörü olmadığını göstermektedir. Sadece yüksek miktarda ( $\geq 60$  gram/gün) alkol tüketiminin başka faktörlerin etkisi olmadan da mide kanserine yol açabildiği ileri sürülmektedir.

Özellikle *Allium* familyasına ait soğan, sarımsak ve pırasa gibi sebzelerin taze olarak tüketilmesi kardiya-dışı intestinal tip mide kanseri riskini azaltmaktadır. Selenyum, E vitamini, çinko ve karotenoidlerin de riski azaltabileceği bildirilmektedir. C vitamini N-nitroso bileşiklerinin oluşmasını engellemek yoluyla mide kanserinde koruyucu rol üstlenmektedir (30).

### **-Diğer Faktörler**

Distal mide rezeksiyonu sonrasında kalan midede kanser gelişme oranı 4-7 kat artış gösterir. Midenin asidik ortamının duodenal anastomoz sonrası değişmesi etken olarak görülmektedir (31).

Menetrier hastalığı, nadir görülen, dev rugalarla karakterize hipertrofik gastropati durumudur. Mide kanseri ile birlikteliğini ortaya koyan çalışmalar mevcuttur. Hastaların %10-15'inde mide kanseri geliştiği belirtilmiştir (32-34).

E-cadherin gen (CDH1) mutasyonları ile ilişkili olan herediter diffüz mide kanseri, tüm mide kanserlerinin %1-3 kadarını oluşturur. Çoğunlukla otozomal dominant kalıtım paterni gösteren herediter diffüz mide kanseri, birinci ya da ikinci derece yakınlarında iki veya daha fazla kişide, özellikle 50 yaş öncesi görülen mide kanseri varlığında mutlaka akla gelmelidir. Bu hastalığın aynı zamanda invaziv lobuler meme karsinomu ile birliktelik gösterebileceği de unutulmamalıdır (35).

Ailevi adenomatöz polipozis (FAP) sendromu, 5. kromozomda lokalize (5q21) adenomatöz polipozis koli (APC) genindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkan otozomal dominant kalıtmı bir durumdur. Kolonda çok sayıda adenomatöz polip izlenen bu sendromda midede fundik gland polipleri, desmoid tümörler ve tiroid kanserleri görülebilmektedir (36). Bu hastalarda midede görülen displazi ve kanserlerin fundik gland poliplerinden geliştiği bildirilmektedir (37).

BRCA1 ve BRCA2 genleri DNA hasarlarını tanıma ve düzeltme fonksiyonları olan tümör baskılayıcı genlerdendir. Germline mutasyonları kadınlarda meme ve over kanseri riskinde artış ile birliktelik gösterir. BRCA gen mutasyonu taşıyan kişilerde mide ve pankreas kanseri gelişme riskinde de artış görülmektedir (38).

DNA tamir genlerindeki mutasyonlarla karakterize Lynch sendromu, p53 germline mutasyonu görülen Li-Fraumeni sendromu, Serin/threonin kinaz 11 (STK11) mutasyonu görülen Peutz-Jeghers sendromu ve SMAD4 ile kemik morfogenetik protein reseptör tip1A (BMPRI1A) germline mutasyonları ilişkili juvenil polipozis sendromunda da mide kanseri riski artmıştır (39).



## **Mide Kanserinin Klinik Özellikleri**

### **-Belirti ve Bulgular**

Erken evre mide kanseri genellikle bulgu vermez. Hastaların bir kısmında dispepsi gibi nonspesifik gastrointestinal şikayetler görülür. Batı ülkelerinde dispepsi nedeniyle yapılan endoskopik incelemelerin sadece %1-2'sinde mide kanseri saptanmaktadır. İleri evre mide kanserlerinde ise sürekli bir karın ağrısı gözlenir. Ülsere tümörler kanamaya ve hematemeye sebep olabilir. Mide çıkışını tıkayan lezyonlar ise kusmaya sebep olur. Kilo kaybı ve iştahsızlık gibi belirtiler yaygın hastalık göstergesidir (4).

### **-Mide Kanserinde Tanı**

Mide kanseri tanısında en sensitif ve spesifik yöntem endoskopik incelemedir. Yüksek çözünürlüklü endoskopi cihazları sayesinde mukozadaki renk değişiklikleri ve hafif kabarıklıkları saptamak mümkündür. Kromoendoskopi yöntemi ile erken lezyonları yakalama ihtimali yükseltilebilir (4). Endoskopik yöntemle %90'dan fazla olguda tanı konulabilir. Biyopside alınan örnek sayısını arttırmak (6 ya da daha fazla), yanlış negatif sonuçları minimize etmek için gereklidir. Benign görünümlü mide ülserlerinde dahi medikal tedaviden 6 hafta sonra endoskopi tekrarlanmalıdır. Linitis plastica gibi durumlarda ise baryum incelemesi endoskopiden daha çok işe yarar. Tanı konduktan sonra hastalığı evrelemek ve metastaz varlığını araştırmak amacıyla bilgisayarlı tomografi kullanılır. Endoskopik ultrasonografi tümör derinliği ve komşu lenf nodları hakkında bilgi edinilmesini sağlar. Ayrıca beraberinde lenfadenopatilerden ince iğne aspirasyonu yapılabilir. Evrelemede altın standart yöntem laparotomi olsa da pozitron emisyon tomografisi (PET) görüntülemesi de kullanılabilir (40).

### **-Mide Kanserlerinin Yayılımı**

Mide kanserleri direkt uzanım, peritoneal yayılım ve uzak metastaz gösterebilirler. Submukoza ya da subseroza yoluyla duodenal yayılım ortaya çıkabilir. Mikroskopik incelemede makroskopik görünüme göre daha fazla duodenal invazyon saptandığından rezeksiyon cerrahi sınırının intraoperatif konsültasyon ile değerlendirilmesi önemlidir. İntestinal tip karsinomun hematogen yolla uzak

metastazı özellikle karaciğere olurken, diffüz tip karsinomlarda daha sık olarak peritoneal yayılım görülmektedir. Transperitoneal ya da hematojen yayılım sonucu bilateral overlerde tutulum (Krukenberg tümörü) görülebilir (4).

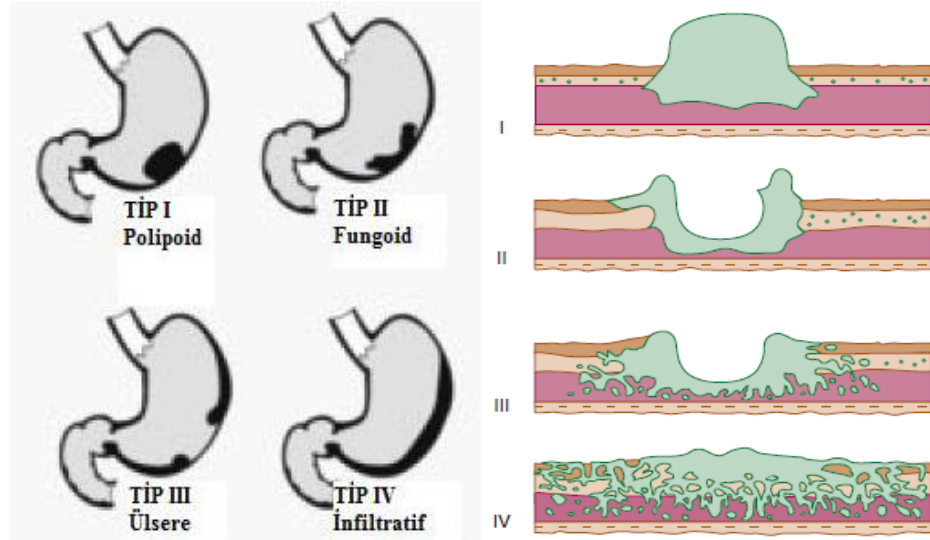
### Mide Kanserinin Patolojik Özellikleri

#### -Lokalizasyon

Mide kanseri en sık antropilorik bölgede yerleşim göstermektedir. Korpusta izlenen tümörler küçük kurvatur ya da büyük kurvatur boyunca yerleşirler (4). Son yıllarda kardial ve gastroözofageal bölgedeki mide kanserlerinin daha sık görüldüğü bildirilmektedir. %6 olguda ise midede birden çok lokalizasyonda tümör gelişebilir (19).

#### -Makroskopik Görünüm

Mide adenokarsinomları Borrmann tarafından makroskopik özelliklerine göre sınıflandırılmıştır. Bu sınıflandırma ekzofitik ve endofitik komponentlerin oranına bağlıdır ve 4 gruba ayrılır. Tip I polipoid, tip II fungoid, tip III ülseratif ve tip IV infiltratif olarak isimlendirilir (Şekil 2.2) (4,37). Borrmann tarafından 1926 yılında yapılan bu sınıflandırma günümüzde de dünya çapında cerrahlar, patoloğlar ve endoskopistler tarafından kullanılmaktadır (41).



Şekil 2.2. Mide karsinomlarında Borrmann sınıflandırması

Borrmann sınıflamasına göre tip II karsinom %36 oranında görülür ve sıklıkla antrumda küçük kurvatur üzerinde yerleşir. Tip I ve tip III kanserler, mide kanserlerinin %50'sini oluştururlar, çoğunlukla korpusta büyük kurvatur üzerinde yerleşirler. Tip IV kanserin midenin büyük kısmını kaplamasına linitis plastica adı verilir (37).

### **-Displazi**

Displazi; beraberinde eşlik eden mide karsinomu bulunabileceği ya da ileride mide karsinomu gelişimine yol açabileceği için biyopsi materyallerinde tanınması önemli olan bir lezyondur. Hücrelerde boyut, oryantasyon ve konfigürasyon anormallikleri gözlenir. Mukus sekresyonu azalmış veya kaybolmuştur. Nükleus/sitoplazma oranı artar, psödostratifikasyon görülür. Bazıları atipik olan çok sayıda mitoz mevcuttur. Hücresel değişimlerin yanısıra glandlarda dallanma, tomurcuklanma, intraluminal katlanma gibi arşitektürel değişiklikler de göze çarpar. Mide displazisi intestinal (glanduler), gastrik (foveolar) ve kombine olarak alt tiplere ayrılır. Displazi derecelendirme sistemlerinin çoğunda bu subtiplerden bağımsız hareket edilir. En sık kullanılan sisteme göre midede displazi düşük dereceli ve yüksek dereceli olarak ikiye ayrılmıştır. Yüksek dereceli displazi in situ karsinom olarak kabul edilir, ancak bazal membranı aşmış bir lezyon olan intramukozal karsinomdan ayırt edilmelidir (19). Düşük dereceli displazide invaziv kanser gelişme olasılığı çok azdır. Yüksek dereceli displazide ise invaziv kanser gelişme olasılığı %60-85 arasında değişmektedir. Bu progresyon için 4-5 aylık süre yeterli olmaktadır (4).

Japon ve diğer patologlar arasında ortak bir dil geliştirebilmek üzere 1998 yılında Viyana'da bir toplantı düzenlenmiştir. Burada varılan anlaşma sonucunda gastrointestinal epitelyal neoplaziler/displaziler 5 ana kategoride sınıflandırılmıştır;

-Kategori 1: Neoplazi/Displazi negatif

-Kategori 2: Neoplazi/Displazi belirsiz

-Kategori 3: Non-invaziv düşük dereceli neoplazi (düşük dereceli adenom/displazi)

-Kategori 4: Non-invaziv yüksek dereceli neoplazi

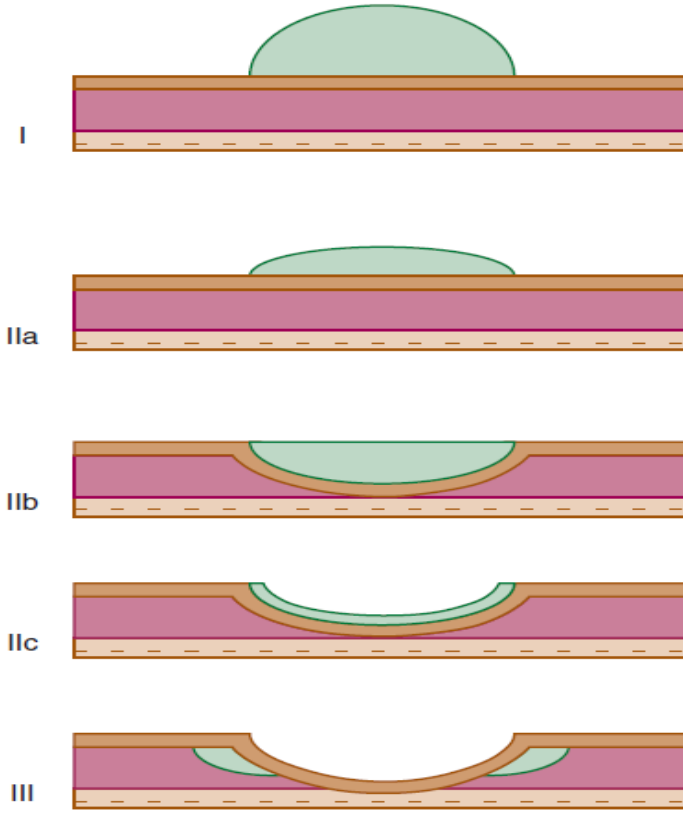
#### -Kategori 5: İnvaziv neoplazi

Klinisyenler bu sınıflandırma sayesinde hastaların takip ve tedavi protokollerini belirlemektedir (42).

#### **-Erken Mide Karsinomu**

İlk olarak Japon literatüründe kullanılmış erken mide karsinomu terimi lenf nodu metastazına bakılmaksızın mukoza veya mukoza ve submukozada sınırlı infiltratif mide karsinomunu ifade eder (4, 22). Bu isimlendirme çok doğru değildir çünkü; söz konusu olan lezyonun gelişimi sırasında geçen süre değil, penetrasyonun derinliğidir (19). Erken mide karsinomu karsinoma in situ ya da gastrik displazi ile eşdeğer değildir. Bu lezyonlarda tümör hücreleri bazal membranı aşmamıştır ve metastaz potansiyeli yoktur. Ancak erken mide karsinomu lenf nodu metastazı yapabilen infiltratif bir tümördür (22). Son yıllarda endoskopi işlemlerinin yaygınlaşması ile bu lezyonların saptanma oranı artmaktadır. Batı serilerinde yeni tanı almış mide karsinomlarının %15-21 kadarı erken mide karsinomu iken bu oran Japonya verilerinde %50 kadardır. Erken mide karsinomlarının çoğu 50 yaş üzerindeki erkeklerde görülmektedir. Hastaların çoğu asemptomatiktir, bazen peptik ülser hastalığı benzeri semptomlar izlenebilir. Epigastrik ağrı ve dispepsi en sık belirtilen semptomlardır (37).

Erken mide karsinomu Japon Gastroenterolojik Endoskopi Grubu'nun makroskopik görünümüne göre yaptığı sınıflandırma ile protrüde (tip I), superfisyel (tip II), ekskave (tip III) olmak üzere 3 ana gruba ayrıldı. Olguların %80'ini oluşturan tip II tümörler de, eleve (tip IIa), düz (tip IIb) ve deprese (tip IIc) olarak 3 alt gruba ayrılır (Şekil 2.3) (37). Bu terminoloji endoskopistler için önemli olsa da mikroskopik görünüm ve prognoz ile kuvvetli korelasyon göstermez. Erken mide karsinomu ilerlemiş mide karsinomu gibi intestinal, diffüz ve mikst tip histoloji gösterebilir. Bu tümörlerin çoğu 2 cm'den daha küçüktür (22).



**Şekil 2.3.** Erken mide karsinomu tipleri

Erken mide karsinomları sıklıkla midenin distal kısımlarında saptanır, multisentrisite ise %10 oranında görülür. İntramukozal tümörlerde ortalama %5, submukozaya invaze olan tümörlerde ise %10-20 oranında lenf nodu metastazı izlenir (19). Erken mide karsinomları tedavi edilmezlerse 6-88 aylık dönemde ilerlemiş mide karsinomuna progrese olurlar. Büyük bir kısmı endoskopik rezeksiyon ya da laparoskopik parsiyel rezeksiyon gibi minimal cerrahi yöntemler ile tedavi edilebilir. Endoskopik rezeksiyon için lenf nodu metastazı olmaması, eleve lezyonlarda 2 cm'den küçük olması, deprese lezyonlarda 1 cm'den küçük olması ve ülserasyon görülmemesi koşulları gerekmektedir. Erken mide karsinomlarında cerrahi tedavi sayesinde prognoz oldukça iyidir (37). Mukozaya sınırlı olan ve lenf nodu metastazı olmayan tümörlerde kür oranı %93 iken, metastaz varlığında %91'e düşmekte olup, submukozal tutulum gösteren tümörlerde bu oranlar sırasıyla %89 ve %80 olarak saptanmıştır (22).

### **-Histopatolojik Sınıflandırma**

Mide kanseri için günümüze kadar yapılmış çok sayıda sınıflandırma mevcuttur. Borrmann, Stout, Lauren, Ming, Goseki, Gastrik Kanser için Japon Topluluğu ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yapılmış farklı sınıflandırmalar örnek verilebilir (19). Ancak bunların içinde klinik önemi bulunan ve prognostik gösterge amaçlı da kullanılabilecek olanlar Lauren ve WHO sınıflandırmalarıdır. Günümüzde Lauren sınıflaması birbirinden klinik ve epidemiyolojik olarak farklı iki tümör tipi ayrımı sayesinde en başarılı sınıflandırma sistemidir (27).

-Lauren sınıflandırması: Epidemiyolojik etkenleri ve çevresel faktörlerin rolünü anlamamıza yardımcı olan ve patologlar tarafından en çok kullanılan bu sınıflandırma sistemi, mide karsinomlarını intestinal tip, diffüz tip, mikst ya da sınıflandırılmayan tip olarak üç ana grupta toplar (37, 19).

İntestinal tip mide karsinomları yüksek riskli coğrafi bölgelerde sık görülen ve dünya çapındaki insidans azalma eğilimden sorumlu tutulan mide kanseri tipidir. Sıklıkla 55-80 yaşları arasında ve erkeklerde kadınlara göre daha fazla oranda görülür (43). İntestinal tip adenokarsinomların elektron mikroskopik ve immunohistokimyasal çalışmalardan elde edilen veriler sebebiyle metaplastik epitelden kaynaklandığı düşünülmektedir (19). İntestinal tip adenokarsinomlar HP enfeksiyonu sebebiyle oluşan kronik gastrit, atrofi ve intestinal metaplazi ile ilişkilidir (44). Histolojik olarak koheziv özellikte ve glanduler diferansiyasyon gösteren tümörlerdir. Tümör hücreleri değişken derecede nükleer atipi içerebilirler ve tübüler, trabeküler, papiller yapılar oluşturabilirler. Hücresel ve yapısal kriterlere göre iyi, orta ve kötü diferansiye olarak gruplandırılırlar (43). İyi diferansiye tümörlerde hücrelerin çoğu kolumnardır ve müsin sekresyonu yaparlar, nadiren silyalı olabilirler. Kötü diferansiye tümörler ise çoğunlukla solid paterndedirler.

Diffüz tip mide karsinomları intestinal tipe göre daha genç yaşlarda görülür. Klinikte karşımıza sıklıkla linitis plastica veya taşlı yüzük hücreli karsinom şeklinde çıkar. Makroskopik değişiklikler öncelikle prepilorik alandan başlar. Kalınlaşan ve sertleşen mide duvarı sebebiyle pilorik obstrüksiyon gerçekleşir. Mukozal ülserasyon olmasa dahi belirgin submukozal fibrozis görülür. Gland formasyonu nadir izlenir,

genellikle tümör hücreleri tek tek dağılırlar. İntrasitoplazmik müsin üretimi hücrelere taşlı yüzük hücresi görünümü verir. Ekstrasellüler müsin birikimi de gözlenebilir. Diffüz tip mide karsinomu mikroskopik incelemede kolaylıkla gözden kaçırılabilir bir tümördür. Tümör hücrelerinin belirsiz olması yanısıra eşlik eden yaygın inflamatuvar ve desmoplastik reaksiyon görülmelerini zorlaştırır (19).

Mikst tip ise her iki tipin özelliklerini de taşıyabilen tümörlerden oluşur.

-WHO sınıflandırması: WHO 2010 yılında baskın histolojik paterni dikkate alarak mide karsinomlarını sınıflandırmıştır. En sık görülen tipleri tübüler, papiller, müsinöz ve taşlı yüzük hücreli adenokarsinomlardır. Bu 4 tip dışında ise adenoskuamöz karsinom, skuamöz karsinom, hepatoid adenokarsinom, lenfoid stromanın eşlik ettiği karsinom, koryokarsinom, karsinosarkom, paryetal hücreli karsinom, malign rabdoid tümör, mukoepidermoid karsinom, paneth hücreli karsinom, andiferansiye karsinom, mikst adeno-nöroendokrin karsinom, endodermal sinüs tümörü, embriyonel karsinom, pür gastrik yolk sak tümör ve onkositik adenokarsinom gibi daha nadir görülen histolojik varyantlar da mevcuttur (Tablo 2.1) (45).

**Tablo 2.1.** Mide karsinomları sınıflandırma sistemleri

WHO (2010)	Lauren (1965)
Papiller adenokarsinom	
Tübüler adenokarsinom	İntestinal tip
Müsinöz adenokarsinom	
Taşlı yüzük hücreli karsinom ve diğer diskoheziv karsinom	Diffüz tip
Mikst karsinom	İndetermine tip
Adenoskuamöz karsinom	
Skvamöz hücreli karsinom	
Hepatoid adenokarsinom	
Lenfoid stromanın eşlik ettiği karsinom	
Koryokarsinom	
Karsinosarkom	
Parietal hücreli karsinom	
Malign rabdoid tümör	
Mukoepidermoid karsinom	
Paneth hücreli karsinom	
Andiferansiye karsinom	
Mikst adeno-nöroendokrin karsinom	
Endodermal sinüs tümörü	
Embriyonel karsinom	
Pür gastrik yolk sak tümör	
Onkositik adenokarsinom	



Tübüler adenokarsinom, genişlemiş yarık benzeri ve farklı çaplardaki tübüllerden oluşur. Sıklıkla intraluminal mukus, nükleer ve inflamatuvar debris içerirler. Asiner yapılar da görülebilir. Tümör hücreleri kolumnar ve kuboidaldir. Sitolojik atipi derecesi düşük ya da yüksek dereceli tümörlerde değişkenlik gösterir (45,4).

Papiller adenokarsinom, fibrovasküler korlara sahip silindirik veya küboidal hücreler içeren parmak benzeri uzantılar gösteren iyi diferansiye ekzofitik bir tümördür. Tüm mide karsinomlarının %6-11 kadarını oluşturan bu varyant, sıklıkla proksimal midede yerleşir ve karaciğer metastazı ile ilişkilidir. Hücreler polaritelerini korumaya eğilimlidir. Bazı tümörler papiller ve tübüler yapıları beraber içerirler. Nadiren mikropapiller yapılar gözlenebilir. İnvaziv tümör sınırı çevre dokudan genellikle keskin sınırla ayrılır. Akut veya kronik inflamatuvar hücre infiltrasyonu izlenebilir (37,4).

Müsinöz adenokarsinom, tümör hacminin en az %50'sinin ekstrasellüler müsin gölcüğünden oluştuğu tümörlerdir. Tüm mide karsinomlarının %10 kadarını oluşturur (37). İnterstisyel müsin yanısıra mukus sekrete eden kolumnar epitelle döşeli glandlar gözlenebileceği gibi, müsin gölcükleri içerisinde serbestçe yüzer görünümde düzensiz hücre kümeleri de görülmektedir. Müsinöz karsinomlar saçılmış olarak taşlı yüzük hücreleri de içerebilirler (45).

Taşlı yüzük hücreli karsinom, intrasitoplazmik müsin içeren tümör hücrelerinin ya da küçük hücre gruplarının tümör hacminin %50 ve daha fazlasını oluşturduğu tümörlerdir. 5 farklı hücre morfolojisi gözlenmektedir;

- 1- Nükleusların hücre zarına doğru itildiği, genişlemiş ve optik olarak berrak bir sitoplazma sebebiyle tipik taşlı yüzük görünümündeki hücreler.
- 2- Mitotik aktivitenin olmadığı ya da az olduğu histiosit benzeri santral nükleuslara sahip hücreler.
- 3- Nötral müsin içeren sitoplazmik granülleri bulunan küçük, koyu eozinofilik hücreler.
- 4- Az müsin içeren ya da hiç müsin içermeyen küçük hücreler.
- 5- Az müsin içeren ya da hiç müsin içermeyen anaplastik hücreler.

Taşlı yüzük hücreli karsinomlar infiltratif tümörlerdir. Stroma içerisinde saçılmış haldeki tümör hücreleri özel müsin boyaları ve keratin immunohistokimyasal boyaması ile saptanabilir (4).

-Ming sınıflandırması: Ming 1977 yılında mide karsinomlarını büyüme paternine göre ekspansif ve infiltratif olarak ikiye ayırdı. Ekspansif karsinomların çoğu intestinal tiptedir, çevre mukozada intestinal metaplazi ve displazi sık izlenir. İnfiltratif tipten daha sık oranda görülür. İnfiltratif tip ise daha nadir görülür ve sıklıkla taşlı yüzük hücrelidir. Ekspansif tip karsinomun infiltratif tipe göre prognozu daha iyidir (46).

### **-Histolojik Grade**

Tübüler karsinomlar iyi, orta ve kötü diferansiye olmak üzere derecelendirilirler. İyi diferansiye tümörler metaplastik intestinal epitele benzeyen iyi forme olmuş glandlardan oluşur. Kötü diferansiye tümörler ise zorlukla tanınabilen gland benzeri yapılardan ya da tek hücreler ve küçük hücre kümelerinden oluşur. İyi ve orta derecede diferansiye tümörler düşük grade, kötü diferansiye tümörler yüksek grade olarak da gruplanabilir (4).

Amerikan Patologlar Birliği (CAP)'ne göre tümörün %95 ve fazlası glandlardan oluşuyorsa grade 1, %50-95 oranında gland içeriyorsa grade 2, %49 ve daha az gland içeriyorsa grade 3 olarak gruplanır. Taşlı yüzük hücreli karsinomlar grade 3 kategorisindedirler. Küçük hücreli nöroendokrin karsinomlar ve undiferansiye karsinomlar ise grade 4 olarak belirtilmektedir. Nadir görülen skuamöz hücreli karsinomlar için önerilen derecelendirme sistemi ise iyi (grade 1), orta (grade 2) ve kötü (grade 3) diferansiye olarak üç grupta toplanmıştır. Histolojik grade eğer hiç belirlenememişse grade "x" olarak belirtilir (47).

### **-Evreleme**

Mide karsinomunu evrelemek tedavi stratejileri belirlemede ve prognoz tahmininde oldukça önemlidir. Günümüzde 2 temel evreleme sistemi mevcuttur. En sık kullanılan sistem "American Joint Committee on Cancer" (AJCC) ve "International Union Against Cancer" (UICC) birlikteliği ile hazırlanan TNM sistemidir (48). Japon Gastrik Kanser Topluluğu tarafından hazırlanan sistemde lenf

nodları anatomik yerleşimlerine göre oldukça detaylı olarak belirlenmiştir. Metastaz izlenen lenf nodu sayısı ve bölgesi evrelemede önem kazanmaktadır (49).

AJCC-IUCC evreleme sisteminde tümör derinliği, metastatik lenf nodu sayısı ve uzak metastaz durumu göz önüne alınır. CAP tarafından 2012 yılında yayımlanan protokol AJCC-IUCC 7. edisyona bağlı kalınarak oluşturulmuştur. Bu sisteme göre T evresi aşağıdaki gibi sınıflandırılır;

pTx: Primer tümör değerlendirilemedi

pT0: Primer tümör yoktur

pTis: Karsinoma in situ / yüksek dereceli glanduler displazi

pT1a: Tümör lamina propria ya da muskularis mukozaya invazedir

pT1b: Tümör submukozaya invazedir

pT2: Tümör muskularis propriaya invazedir

pT3: Tümör komşu organlar ya da serozal tutulum olmadan subserozal bağ dokuya invazedir

pT4a: Tümör serozaya (visseral periton) invazedir

pT4b: Tümör komşu yapılara (dalak, pankreas, transvers kolon, diafragma, karaciğer, karın duvarı, adrenal bez, böbrek, ince barsak ve retroperiton) invazedir.

T sınıflamasında ayrıca ‘m’ son eki ile ‘y’, ‘r’ ve ‘a’ ön ekleri özel durumlarda kullanılmaktadır. ‘m’ eki tek bir bölgede multipl primer tümör varlığını gösterir. ‘y’ eki evrelendirmenin radyoterapi ya da kemoterapi gibi başlangıç tedavileri sırasında ya da sonrasında yapıldığını belirtir. ‘r’ eki rekürren tümörleri belirtmede kullanılırken, ‘a’ eki ise evrenin otopsi sırasında belirlendiğini göstermektedir.

N sınıflaması perigastrik bölge lenf nodlarındaki metastaz sayısı ile düzenlenmiştir. 0,2 mm ve daha küçük boyuttaki tümör hücre kümeleri ya da tek hücreler içeren lenf nodları N0 grubuna dahil edilmişlerdir. Retropankreatik, paraaortik, mezenterik ve retroperitoneal lenf nodlarının tutulumu uzak metastaz olarak kabul edilmiştir.

- Nx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi  
 N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok  
 N1: 1-2 perigastrik lenf nodunda metastaz var  
 N2: 3-6 perigastrik lenf nodunda metastaz var  
 N3: 6'dan daha fazla perigastrik lenf nodunda metastaz var

Metastaz varlığını bildiren M sınıflaması ise M0 (uzak metastaz yok) ve M1 (uzak metastaz var) olarak gruplanmıştır. Peritoneal yüzeydeki nodüller M1 kategorisinde yer alır (47). Pozitif peritoneal sitoloji de metastatik hastalık olarak kabul edilmektedir (48). Bu T, N ve M kategorilerine göre düzenlenen evre grupları tabloda gösterilmiştir (Tablo 2.2) (47).

**Tablo 2.2.** Mide karsinomu evreleri

Evre 0	Tis N0 M0		
Evre IA	T1 N0 M0		
Evre 1B	T2 N0 M0	T1 N1 M0	
Evre IIA	T3 N0 M0	T2 N1 M0	T1 N2 M0
Evre IIB	T4a N0 M0	T3 N1 M0	T2 N2 M0
Evre IIIA	T4a N1 M0	T3 N2 M0	T2 N3 M0
Evre IIIB	T4b N0 veya N1 M0	T4a N2 M0	T3 N3 M0
Evre IIIC	T4b N2 veya N3 M0	T4a N3 M0	
Evre IV	Herhangi T	Herhangi N	M1

### **-Moleküler Patogenez**

Mide karsinomu onkogenler, tümör baskılayıcı genler ve DNA tamir genlerinde değişikliklere yol açan genetik ve epigenetik anomaliler yanısıra çevresel faktörlerin de etkisiyle meydana gelmektedir. Genetik değişiklikler sonucu hücre proliferasyonu, adezyon, diferansiyasyon, sinyal iletimi, telomeraz aktivitesi ve DNA

tamirinde bozulmalar oluşur. Hücre genetiğindeki bu bozukluklar mide kanseri gelişimi ve progresyonunda önemli rol oynamaktadır. Genetik değişikliklerin çoğu hem intestinal hem de diffüz tipte görülmekle birlikte bu iki tümör tipinin farklı genetik yollardan geliştiği bilinmektedir (37).

Heterozigosite kaybı çalışmaları ve karşılaştırmalı genomik hibridizasyon analizleri mide karsinomunda önemli olan tümör baskılayıcı genlerde önemli allel kayıplarını ortaya koymuştur. 3p, 4, 5q, 6q, 9p, 17p, 18q ve 20q kromozomal bölgeleri en çok mutasyon izlenen alanlardır (54). Genetik değişiklikler ve sıklıkları aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 2.3) (37).

**Tablo 2.3.** Mide karsinomlarında görülen genetik değişikliklerin sıklıkları

<b>Genler ve değişiklikler</b>	<b>İntestinal tip-iyi diferansiye adenokarsinomlar</b>	<b>Diffüz tip-az diferansiye adenokarsinomlar</b>
<b>Telomeraz aktivitesi</b>	+++	+++
<b>CD44 (anormal transkripsiyon)</b>	+++	+++
<b>TGFA (overekspresyon)</b>	++	++
<b>DNA tamir hatası</b>	++	++
<b>TP53 (p53;heterozigosite kaybı, mutasyon)</b>	++	++
<b>CTNNB1 (<math>\beta</math>-catenin, mutasyon)</b>	+	++
<b>CDKNA2 (p16; azalmış ekspresyon)</b>	++	+
<b>MET (c-met; amplifikasyon)</b>	+	++
<b>VEGF (overekspresyon)</b>	++	+
<b>EGF (overekspresyon)</b>	++	+
<b>EGFR (overekspresyon)</b>	++	+
<b>APC (heterozigosite kaybı, mutasyon)</b>	++	+
<b>DCC (heterozigosite kaybı)</b>	++	-
<b>BCL2 (heterozigosite kaybı)</b>	-	-
<b>FGFR2 (K-sam; amplifikasyon)</b>	++	++
<b>E-cadherin (mutasyon)</b>	-	++
<b>KRAS (K-ras; mutasyon)</b>	+	+
<b>Siklin E (amplifikasyon)</b>	+	+
<b>ERBB2 (c-erbB-2; amplifikasyon)</b>	+	-

Mikrosatellit instabilitesi (MSI) DNA replikasyonu sırasında oluşan yanlış eşleşmeleri düzeltmekten sorumlu sistemdeki (mismatch repair-MMR) defektler nedeniyle oluşur. MMR genlerindeki somatik mutasyonlar sporadik mide karsinomlarında oldukça nadirdir. Diffüz karsinomlarda %5-10 oranında, intestinal karsinomlarda %15-40 arasında MSI görülür. Yüksek seviyede MSI gözlenen tümörler antral lokalizasyon ve intestinal fenotiple karakterizedir (4).

Mutasyon tarama metodu ve örnek büyüklüğüne bağlı olarak olguların %30-50 kadarında p53 gen mutasyonları belirlenebilmektedir. İmmunohistokimyasal olarak p53 overekspresyonunun olması indirekt olarak p53 gen mutasyonunu gösterir ancak mide karsinomu hastalarında prognostik değeri yoktur (50).

Sporadik mide karsinomları, özellikle de diffüz karsinom azalmış ya da anormal E-cadherin ekspresyonu gösterirler. E-cadherin ekspresyonunun azalması kötü prognoz ile ilişkilidir (4).

Fragil histidin triad protein (FHIT) ekspresyon kaybı (3p) ve ekson 6'daki mutasyonlar mide karsinomunda bildirilmiştir. Mide karsinomlarında hepatosit büyüme faktörü için tirozin kinaz reseptörünü kodlayan c-met geninde amplifikasyon ve overekspresyon görülebilmektedir (4).

*C-erbB-2* transmembran tirozin kinaz reseptörü geninde amplifikasyon yaklaşık %20 olguda izlenir ve overekspresyonu kötü prognoz ile ilişkilidir (4). Tirozin kinaz reseptör ailesine bağlı olan reseptörler, mitojen-aktif protein kinaz (MAPK) yolu aracılığı ile sinyal iletimi sağlarlar, bu reseptörlerde oluşan aktivasyon mutasyonları hücrelerin kanser hücrelerine dönüşmesine zemin hazırlar. HER-2 karşıtı monoklonal antikor olan trastuzumab, Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır ve uzun zamandır metastatik mide karsinomlarında kullanılmaktadır (51).

RUNX3 geni gastrik karsinogenezde de önemli olduğu düşünülen bir tümör baskılayıcı gendir. RUNX3 promoter hipermetilasyonu mide karsinomlarının %60'ından fazlasında görülmekte olup intestinal tipte daha sık olduğu bildirilmektedir (19).

Mide adenomları, displazileri ve karsinomlarında genetik mutasyonları araştıran bir çalışmada, APC genindeki somatik mutasyonlar mide adenomlarında

%76 oranında görülürken mide karsinomlarında bu oran %4-21 olarak saptanmıştır. Bu veriler APC mutasyonunun mide adenom patogenezinde önemli rol oynadığını ancak adenomdan karsinoma progresyonda sınırlı role sahip olduğunu düşündürmektedir (52).

IL17 gen ailesindeki polimorfizmlerin mide karsinomu riski ile ilişkili olduğunu gösteren çok sayıda çalışma yayınlanmıştır. IL17A genindeki 187G>A polimorfizminin konağın HP cevabında değişikliğe yol açarak mide kanseri riskini arttırdığı düşünülmektedir (51).

Serpin peptidaz inhibitör clade A member 1 (SERPINA1) mide, akciğer ve kolon kanseri hücrelerince sentezlenir. Anjiogenez, yara iyileşmesi, intravasküler fibrinoliz, tümör invazyonu ve metastaz süreçlerinde rol alır (53). Kwon ve ark. immunohistokimyasal yöntem ile 400 mide kanseri olgusunda SERPINA1 ekspresyonunu araştırmışlar; ileri T evresi, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, lenf nodu metastazı ve daha kısa sağ kalım arasında anlamlı ilişki olduğunu ortaya koymuşlardır (54).

IL1 gen kümesinde görülen tek nükleotid polimorfizmleri HP enfeksiyonuna cevap olarak hipoklorhidri ve gastrik atrofi oluşmasına neden olur, özellikle de kardia-dışı mide karsinomları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (51).

Retinoik asit reseptör  $\beta$  (RAR $\beta$ ) geninde azalmış ekspresyon ve hipermetilasyon intestinal karsinomların %60-65'inde görülür, diffüz karsinomlarda görülmez. H3 ve H4 histon genlerinde hem promoter hem de kodlama bölgelerinde aberran asetilasyon sıklıkla saptanır ve azalmış siklin-bağımlı kinaz inhibitor 1A (CDKN1A) ekspresyonu ile ilişkilidir. Melanom antijen ailesi (MAGE) ve synuclein- $\gamma$  (SNCG) genlerinde demetilasyon mide karsinomlarında saptanmıştır. MAGEA1 ve MAGEA3 promoter demetilasyonları ileri evre adenokarsinomlarda sık görülür ve kötü prognozla ilişkilidir. SNCG metilasyonları ise lenf nodu metastazı olan tümörlerde sık görülmektedir (55).

Birçok tümör baskılayıcı gen ve onkogen tanımlanmasına rağmen, mide karsinogenezinde inflamasyondan kansere geçiş sürecinde rol oynayan yeni genlerin saptanabilmesi için çalışmalar sürmektedir (27).



Son dönemlerde kanser genetiğinde mikroRNA (miRNA) araştırmaları sıklıkla yapılmaya başlanmıştır. 20-23 nükleotid uzunluğunda olan matür miRNA'lar translasyonel inhibisyon yolu ile gen ekspresyonunu negatif yönde düzenler. Vücut sıvılarına kanser hücreleri tarafından sekrete edilen miRNA'lar enzimatik yıkıma karşı dirençli olması sayesinde birçok kanserde saptanmış, belirteç olarak araştırılmışlardır. Mide kanseri belirteci olarak öne çıkan miRNA'lar şunlardır; miR-25, miRNA-129, miRNA-199a-3p ve miRNA-630 (53).

Chu ve ark. (56) neoadjuvan kemoterapi almamış 236 hastadan elde ettikleri mide kanseri dokusunda ve komşu normal mide dokusunda polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile miR-630 ekspresyonunu araştırmışlardır. Kanser dokusunda normal dokuya göre daha fazla miR-630 ekspresyonu saptamışlar ayrıca yüksek ekspresyonun invazyon, lenf nodu metastazı, uzak metastaz ve TNM evresi ile ilişkili olduğunu kanıtlamışlardır. Sağ kalım süresini azalttığını ve mide karsinomlarında bağımsız bir prognostik belirteç olduğunu ortaya koymuşlardır.

İnsan genom projesinde, genomumuzun %2'den küçük bir kısmının protein kodlayan genlerden oluştuğu ortaya konmuştur. LncRNA (long noncoding RNA)'lar ise 200 nükleotidden daha uzun, protein kodlama fonksiyonu olmayan RNA tipidir. LncRNA'ların değişik malignitelerde tümöröenez ve tümör progresyonunda rol alabileceği düşünölmektedir. Colon cancer associated transcript 1 (CCAT1), gastric adenocarcinoma predictive long intergenic noncoding RNA (GAPLINC), Hypoxia inducible factor 1 alpha antisense RNA-2 (HIF1A-AS2) son dönemlerde mide kanseri dokularında reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RTPCR) kullanılarak araştırılan lncRNA'lara örnek olarak verilebilir (53).

### **Mide Kanserinin Prognostik Özellikleri**

Mide kanserinde genel prognoz kötüdür. Küratif cerrahi uygulanan hastalarda dahi 5 yıllık sağkalım ortalama %10-15 dolayındadır (22). Mide kanserinde prognozu etkileyen klinik ve patolojik birçok faktör mevcuttur.

### **-Hasta Yaşı**

Genç yaşlarda görülen mide karsinomları genellikle kötü prognozludur. Bu durumdan hem tanıda gecikme yaşanması hem de bu yaş grubunda diffüz tip karsinomun daha sık görülmesi sorumlu tutulmaktadır (19).

### **-Tümör Çapı**

Küratif gastrektomi olmuş hastalarda tümör boyutunun ileri evre mide kanserlerinde önemli bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Erken mide karsinomunda bu ilişki saptanmamıştır (57). Bir başka çalışmada gastrektomi olmuş mide karsinomlarında 5 yıllık sağkalım oranları, 2 cm ve daha küçük tümörlerde %94.3, 2-7 cm arası tümörlerde %75.1, 7 cm'den daha büyük tümörlerde ise %26.3 olarak saptanmıştır. Ancak çok değişkenli analizde prognoza en çok etkisi olan parametrenin invazyon derinliği, daha sonra sırasıyla lenf nodu metastazı ve tümör lokalizasyonu olduğu ortaya konmuş, tümör boyutunun bağımsız bir prognostik faktör olmadığı belirtilmiştir (58).

### **-Tümör Lokalizasyonu**

Mide proksimal kısımlarında yerleşen tümörlerde prognoz distalde görülen tümörlere göre daha kötüdür (22). Selçukbiricik ve ark. (59), yaklaşık 800 mide adenokarsinomu olgusunu içeren çalışmalarında da proksimal yerleşimli tümörlerin distalde yerleşenlere göre daha kısa sağkalım süreleri olduğunu ortaya koymuştur.

### **-İnvazyon Derinliği**

Tümörün mide duvarındaki invazyon derinliği önemli bir prognostik belirteçdir. Lenf nodu durumundan bağımsız olarak, invazyon derinliği ile prognoz arasında anlamlı ilişki bulunmaktadır (19). Beş yıllık sağkalım mukoza ve submukozada sınırlı tümörlerde %95, müsküler tabaka invazyonu olanlarda %60-80 ve subserozaya invazyon gözlenen olgularda ise %50 dolayındadır (4).

### **-Bölgesel Lenf Nodu Tutulumu**

Mide karsinomunda tutulum gözlenen bölgesel lenf nodu sayısı arttıkça prognoz kötüleşir (4). Beş yıllık sağkalım pN1 olgularda %40, pN2 olgularda %31 ve pN3 olgularda %11'dir (37). Metastatik lenf nodunun genel disseke edilen lenf

noduna oranının Batı popülasyonundaki mide kanseri olgularında sağkalımı tahmin etmeye yaradığı belirtilmektedir (60).

#### **-Histolojik Tip ve Grade**

Histolojik tipin prognoza etkisi tartışmalıdır. İntestinal tip karsinomlar genel olarak diffüz tipe göre daha iyi prognozludur. İntrasellüler müsin içeriği ve tübüler diferansiyasyon oranını içeren Goseki derecelendirme sistemi sağkalım ile ilişkilidir. Diffüz tip karsinom son zamanlarda farklı prognoza sahip iki alt tipe ayrılmıştır. Bunlar düşük dereceli dezmoplastik tip ve yüksek dereceli anaplastik tiptir (19).

#### **-Cerrahi Sınır**

Mide kanseri cerrahisinde, tümör ile en yakın cerrahi sınır arasında genellikle erken mide karsinomunda 2-3 cm, ileri evre mide karsinomunda 5-6 cm tümörsüz mukoza bırakmak önerilir. Ancak cerrahi sınırda tümör olmadığı saptandığında mesafenin sağkalım üzerine bir etkisi yoktur. Her olgu için standart bir mesafe bırakmak yerine intraoperatif konsültasyon ile cerrahi sınırların değerlendirilmesi önerilmektedir. Bu yaklaşım cerrahinin genişliğini minimize ederek hastanın yaşam kalitesini de yükseltmektedir (61). Bir çalışmada 1025 mide kanseri olgusunda cerrahi sınır pozitifliğinin lokal rekürrens ve sağkalım üzerindeki etkisi araştırılmış, mikroskopik incelemede cerrahi sınırda tümör bulunan hastaların 5 yıllık sağkalım oranı %13.3 olarak belirlenmiştir. Histoloji, tümör yerleşimi, TNM evresi gibi, cerrahi sınır pozitifliği de mide kanserinde bağımsız prognostik parametrelerden birisidir (62).

#### **-Tümör Evresi**

TNM sistemi yaygın olarak kullanılan bir evreleme sistemidir. Tüm cerrahi patoloji raporlarında bu evrenin belirtilmesi önerilmektedir (22). Tümör evresi, invazyon derinliği, lenf nodu durumu ve metastaz varlığını birlikte değerlendirdiği için en önemli prognostik parametredir (19).

#### **-Tümörü İnfiltre Eden İmmün Hücreler**

Son zamanlarda yayınlanan bir çalışmada 166 mide kanseri olgusunda intratümoral, stromal ve komşu normal doku içerisindeki immün hücrelerin prognostik önemi araştırılmıştır. Tümör içindeki CD68 pozitif hücrelerin stromadaki

CD68 pozitif hücelere oranının iyi prognozu gösterdiği, tümöral doku içindeki Foxp3 pozitif hücelerin yüksek oranda bulunmasının ise kötü prognozu gösterdiği iddia edilmektedir (63).

#### **2.4.2. Mide Lenfomaları**

Midenin primer malign lenfoması, mide tümörlerinin yaklaşık %10'unu oluşturur, ancak sıklığı artmaktadır. Mideyi tutan lenfomalarda çevre lenf nodlarının durumuna bakılmaksızın eğer ana kitle midede ise tümör primer mide kaynaklı kabul edilir. Hemen hemen tüm olgular Hodgkin-dışı tiptedir ve büyük çoğunluğu B hücre kökenlidir. En sık görülenler mukoza-ilişkili lenfoid dokunun (MALT) ektranodal marjinal-zon lenfoması (MALT lenfoma) ve diffüz büyük B hücreli lenfoma (DLBCL)'dir. Daha nadir olarak mantle hücreli lenfoma, foliküler lenfoma ve Burkitt lenfoma görülebilir (19,22). Midede özellikle peptik ülserler ile ilişkili olarak lenfoid hiperplazi gözlenebilir. Sadece ışık mikroskobu incelemesi yapılarak lenfoid hiperplazi ile düşük dereceli bir lenfomayı birbirinden ayırmak her zaman mümkün olmayabilir. Bu gibi durumlarda immunohistokimyasal boyama yöntemleri ve genetik çalışmalar ayırıcı tanıda gerekli olabilmektedir (22).

#### **-Mukoza-ilişkili Lenfoid Dokunun Ektranodal Marjinal Zon Lenfoması (MALT Lenfoma)**

MALT lenfoma mukoza ilişkili lenfoid dokudan köken alan düşük dereceli bir lenfomadır. Gastrointestinal trakt olguların yaklaşık %50'sinin görüldüğü yerdir. Burada da mide %85 oranla en sık tutulum görülen bölgedir (64). MALT lenfoma, HP enfeksiyonuna bağlı kronik gastrit zemininde gelişir. Olguların %75 kadarı anti-HP antibiyotikler ile tedaviye yanıt verirler. MALT lenfomanın beş temel histolojik özelliği vardır; a) küçük lenfositlerden oluşan infiltrasyon b) lenfoid folliküller c) neoplastik plazma hücreleri d) lenfoepitelyal lezyon (glanduler epitelin neoplastik lenfositler tarafından infiltrasyonu) e) Dutcher cisimleri (gerçek intranükleer eozinofilik inklüzyonlar) (22). MALT lenfoma hücreleri CD20, CD79a gibi B hücre belirteçleri eksprese ederler. CD5, CD10 ve bcl-6 genellikle negatif, CD21 ve CD35 genellikle pozitiftir. Klinik evre, HP varlığı ve t(11;18)(q21;q21) durumu tedavi yaklaşımı ve remisyon olasılığını belirler (64).

### **-Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma**

Midedeki yüksek dereceli lenfomaların çoğunluğu diffüz büyük B hücreli lenfomadır (22). Makroskopik olarak ülserle kitle halinde görülen tümör mide karsinomunu taklit edebilir. Radyografik olarak da mide karsinomundan ayırmak zordur (19). Yüksek dereceli lenfomaları az diferansiye karsinomlardan ayırt etmede ise yapısal ve nükleer özellikler yanısıra histokimyasal ve immunohistokimyasal boyama yöntemleri kullanılır (22). Tedavide cerrahi ve kemoterapi tek olarak ya da kombinasyonlar şeklinde kullanılabilir. Cerrahi sınır pozitifliği ve ileri evre kötü prognostik göstergelerdir (4).

### **2.4.3. Mide Mezenkimal Tümörleri**

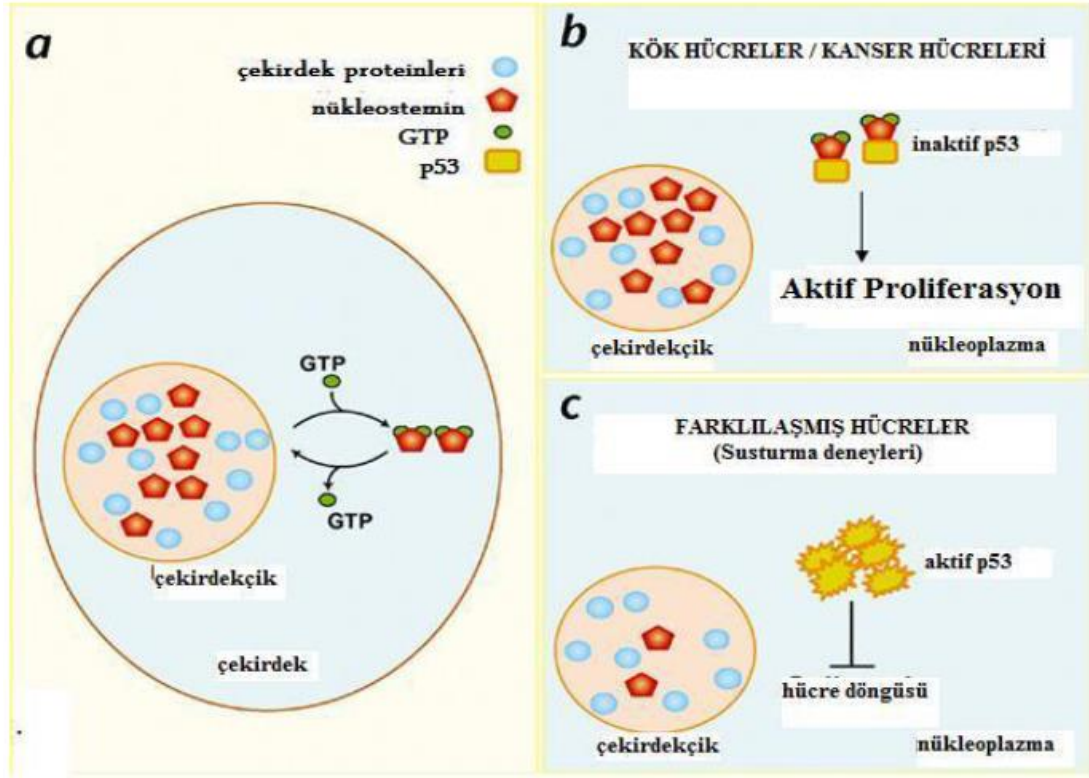
Midenin mezenkimal tümörleri içerisinde gastrointestinal stromal tümörler (GIST), leiomyomlar, schwannomlar, leiomyosarkomlar, lipomlar, malign fibröz histiositomlar, lipomlar, liposarkomlar ve glomus tümörü yer almaktadır. Bu tümörler içerisinde özellikle GIST'ler kit genindeki kazanç mutasyonu, CD117 pozitifliği ve imatinib tedavisine verdiği yanıt ile diğerlerinden farklıdır. Tümör hücreleri epiteloid veya içsi olabilir. Yaklaşık %95 oranında CD117 pozitifliği gösteren GIST' ler bazen sendromlara da eşlik edebilir (22).

### **2.4.4. Mide Nöroendokrin Tümörleri**

Önceleri nadir olduğu düşünülen mide endokrin tümörleri tüm gastrointestinal endokrin tümörlerin %11-41 kadarını oluşturmaktadır. Tip 1 tümörler %74 oranında görülürler, atrofik gastrit zemininde meydana gelirler. Tip 2 tümörler Zollinger-Ellison sendromu ya da Multipl Endokrin Neoplazi-1 (MEN-1) sendromu ile ilişkilidir. Tip 2 endokrin tümör %6 oranında görülür ve tıpkı tip 1 tümörde olduğu gibi gelişiminde gastrin salgısının yüksekliği önemli rol oynar. Tip 3 endokrin tümörlerin görülme sıklığı %13 olup, hipergastrinemi, atrofik gastrit veya pernisiyöz anemiye eşlik etmezler. Bu tümörler malign davranış gösterirler, lenf nodu metastazı sık gözlenir. Tip 4 endokrin tümör ise tipik olarak küçük hücreli karsinoma benzeyen az diferansiye bir tümördür. Mide endokrin tümörlerinin %6 kadarını oluştururlar ve prognozları kötüdür (22).

## 2.5. Nükleostemin

Nükleostemin, ilk olarak 2002 yılında Tsai ve Mckay tarafından tanımlanmış kök hücre özelliğinin devamının sağlanmasında rol alan bir çekirdek proteinidir (6). Nükleostemin geni, 3. kromozomun kısa kolunda yer almakta, protein ürünü ise 549 aminoasitten oluşmaktadır. Nükleostemin geni, 8578 baz büyüklüğündedir (65). Yapısında bir amino ucu, bir çift kıvrımlı bükülme bölgesi, 5 adet GTP bağlanma motifleri (G1-5) ve asidik karboksil ucu bulunmaktadır. Nükleostemin, nükleoplazmada düşük oranda bulunan, yapısındaki GTP-bağlayıcı motifler sayesinde çekirdekçik ve nükleoplazma arasında çift yönlü geçiş yapabilen bir proteindir. Çekirdekçik ve nükleoplazma arasındaki geçişin kontrolünün GTP bağlanması aracılığıyla sağlandığı düşünülmektedir. GTP bağlı olmadığında nükleostemin çekirdekçikte yerleşmektedir. GTP ile bağlanarak nükleoplazmaya çıkan nükleostemin amino ucu ile p53 proteinine bağlanır ve hücre içinde p53 birikiminin artmasını engelleyerek aktif hücre bölünmesine neden olur. Nükleostemin p53, murine double minute-2 (MDM2), ribosomal L1 domain-containing 1 (RSL1D1) ve telomeric repeat binding factor 1 (TRF-1) gibi bir takım çekirdek proteinleri ile etkileşim göstermektedir (Şekil 2.4.) (65).



**Şekil 2.4.** Nükleostemin hücre içi hareketi. (a) Çekirdekçik içindeki serbest nükleostemin molekülüne 2 adet GTP bağlandığı zaman nükleoplazmaya hareket gerçekleşiyor. (b) Kanser hücrelerinde ekspresyonu artmış olan nükleostemin, nükleoplazmada p53 ile bağlanarak p53'ün hücrede birikmesini engeller ve böylece aktif hücre bölünmesine neden olur. (c) Nükleostemin delesyonu durumunda hücre döngüsü bozulur ve hücre apoptoz ile ortadan kaldırılır.

Tümör baskılayıcı protein p53 gibi moleküller ile olan etkileşimi sayesinde hücrenin kendini yenilemesinde, hücre siklus düzenleniminde, apoptozda ve hücre proliferasyonunda önemli rol oynadığı düşünülmektedir (8). Tümör baskılayıcı protein olan p53, DNA tamiri, hücre yaşlanma, apoptoz ve hücre döngüsünün durdurulmasına yol açan proteinleri üreten hedef genleri düzenlemektedir. p53 proteini stres altında olmayan hücrelerde MDM2 tarafından düşük seviyede tutulur (65).

Bir çalışmada nükleosteminin azalmasının, p53 seviyesini artırarak G1 kontrol noktasında hücre siklusunda duraksamaya yol açtığı, p53'ün genetik olarak eksik olduğu hücrelerde ise bu etkinin gözlenmediği ortaya konmuştur (9). Bu çalışmada ayrıca ARF (alternate reading frame) isimli tümör baskılayıcı genin tıpkı

nükleostemin gibi nükleolusta ribozomdan fakir bölgelerde lokalize olduğu ve nükleosteminin etkisini göstermesinde p53 aracılığı yoluyla düzenleyici etkisi olduğu belirtiliyor.

Dai ve ark. (66) nükleosteminin MDM2'nin santral asidik bölgesine bağlanarak, MDM2 ile düzenlenen p53 ubiquitilasyon ve degradasyonunu inhibe ettiğini saptamış. DNA hasarı, nükleoler ve onkojenik stres gibi durumlarda büyük oranda MDM2 inhibe edilerek p53 aktive edilmektedir. P53 normal stressiz hücrelerde inhibitörü olan MDM2 sayesinde düşük seviyelerde tutuluyor. Ektopik nükleostemin overekspresyonunun MDM2'nin p53 üzerindeki baskısını ortadan kaldırmak suretiyle p53'ü aktive ederek G1 hücre siklus arrestini indüklediğini ve hücre çoğalmasını baskıladığını ortaya koymuşlar. Aynı zamanda siRNA ile nükleostemin deplesyonunun p53'ü aktive ederek, G1 hücre siklus arrestini indüklediğini de bildirmişler. Sonuçta bu çalışmada MDM2 üzerinde yoğunlaşıyor. Overekspresyon durumunda nükleosteminin MDM2'ye direkt bağlanarak deplesyon durumunda ise MDM2'ye L5 ve L11'in bağlanmasını arttırmak yoluyla hücre çoğalmasını baskıladığı belirtiliyor.

Hsu ve ark. (67) 2012 yılında nükleosteminin TRF-1 modifikasyonu aracılığıyla ve telomeraz negatif insan kanser hücrelerinde de promyelocytic leukemia protein isoform IV (PML-IV)' ü güçlendirmesi sayesinde telomer hasarını azaltabilme yeteneği olduğunu göstermişler.

Uema ve ark. (68) nükleosteminin ribozomal biyogenezde ve telomerlerin korunmasında görev alan nükleolar bir protein olduğunu belirtmektedir.

Nükleostemin embriyonik kök hücreler, santral sinir sistemi kök hücreleri, kemik iliğindeki primitif hücreler ve testisteki germ hücrelerinde eksprese edilir (14). Kök hücrelerin çoğalmasının kontrolünde önemli rol oynayan nükleostemin, hücrel farklılaşmanın başlamasıyla birlikte belirgin biçimde ekspresyon kaybına uğrar (8). İnsanlarda serviksin skuamöz hücreli karsinomları, özefagus kanserleri, renal hücreli kanserler ve prostat kanserlerinde eksprese edildiği bildirilmiştir (10-13).

Servikal skuamöz hücreli karsinomlarda, servikal intraepitelyal neoplazilere göre daha fazla oranda nükleostemin ekspresyonu olduğu saptanmıştır. Yine benzer şekilde servikal intraepitelyal neoplazilerde de normal servikal epitel ile



karşılaştırıldığında daha fazla miktarda nükleostemin ekspresyonu olduğu bildirilmektedir (10).

Berrak hücreli renal hücreli karsinomun gelişiminde nükleosteminin potansiyel katkılarını araştıran bir çalışmada kanserli dokularda %87 oranında ekspresyon saptanmıştır. Ancak tümoral dokuda saptanan nükleostemin ekspresyonu yanısıra normal böbrek parankiminde de nükleostemin ekspresyonu izlenmiştir. Bu durum nükleosteminin kök hücreler ve kanser hücrelerinde canlılığın sürdürülmesi görevi yanısıra proliferasyon belirteci olarak işlev görüyor olabileceğini düşündürmektedir (11).

Liu ve ark. (12) nükleosteminin prostat kanseri hücre serilerinde yüksek oranda ekspresyon gösterdiğini saptamıştır. Nükleostemin geninin silinmesi sonucu ise bu hücrelerde proliferasyon kapasitesi belirgin bir biçimde azalmaktadır.

Neoadjuvan kemoterapi sonrasında cerrahi rezeksiyon yapılmış özofageal skuamöz hücreli karsinomlarda, kanser kök hücre belirteçlerinin yüksek ekspresyon düzeyleri ile postoperatif rekürrens ilişkisini araştıran bir çalışmada yüksek nükleostemin düzeyi ile rekürrens arasında korelasyon görülmüştür (13).

Kobayashi ve ark. (14) invaziv meme kanserlerinde nükleosteminin klinikopatolojik ve prognostik etkisinin araştırıldığı bir çalışma düzenlemişlerdir. 220 invaziv meme kanseri hastasının dahil edildiği çalışmada nükleostemin pozitifliği %64.5 oranında bulunmuş ve östrojen reseptör (ER), HER-2 ve p53 pozitifliği ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca nükleostemin pozitif olgularda, nükleostemin negatif olanlara göre belirgin biçimde daha kısa hastalısız sağkalım gözlemlendiği saptanmıştır. Ek olarak p53 pozitif, nükleostemin negatif hastaların diğer hasta gruplarına göre daha kötü prognoza sahip olduklarını ortaya koymuşlar. Sonuç olarak luminal ve HER-2 tip meme kanserlerinde nükleostemin durumunun kullanışlı bir prognostik belirteç olabileceği öne sürülmüştür.

Akut myeloid lösemilerde (AML) nükleostemin transkripsiyon düzeylerinin araştırıldığı bir çalışmada en yüksek nükleostemin düzeyi AML M1 alt tipinde, en düşük düzey ise AML M3 alt tipinde saptanmıştır. Ayrıca nükleostemin transkripsiyon düzeylerinin blast oranı, CD34 ve CD117 ekspresyonu ile korelasyon gösterdiği belirtilmiştir. Bu sonuçlara dayanarak nükleostemin ekspresyonunun AML

hastalarında minimal rezidüel hastalık takibinde kullanışlı olabileceği ileri sürülmüştür (69).

Nükleostemin'in Wnt/ $\beta$ -Catenin yolağı aracılığı ile gliomlarda çoğalmayı hızlandırabileceğine dair kanıtlar elde edildiği belirtilmiştir (70).

Li ve ark. (71) küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde nükleostemin ekspresyonunu araştırmışlar ve kötü diferansiye tümörlerde iyi diferansiye olanlara göre daha yüksek ekspresyon oranı saptamışlardır. Aynı çalışmada adenokarsinomlarda skuamöz hücreli karsinomlara göre daha sık ekspresyon saptanırken, tümör dışı normal akciğer dokusunda ise nükleostemin ekspresyonu gözlenmemiştir.

Kolorektal karsinomlarda lenf nodu metastazı, uzak metastaz ve TNM evresi ile nükleostemin ekspresyonu arasında korelasyon mevcuttur. Ayrıca düşük nükleostemin ekspresyon düzeyleri olan olguların yüksek ekspresyon gösterenlere oranla daha uzun sağkalım sürelerine sahip olduğu ortaya konmuştur (72).

Nükleostemin'in oral skuamöz hücreli karsinomlarda invaziv potansiyeli ve proliferasyonu arttırdığı, yüksek ekspresyon düzeylerinin ileri T ve N evresi ile ilişkili olduğu belirtilmekte ve nükleostemini hedef alan tedavilerin oldukça malign davranabilen bu tümörlerde umut verici olabileceği dile getirilmektedir (73).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Olguların Seçimi ve Histopatolojik Değerlendirme

Çalışmamız, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurul'u tarafından onaylanmıştır (Tarihi:15/01/2015, No:80558721 / 44). Çalışma, ESOGÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2006-2015 yılları arasında mide karsinomu tanısı almış 103 olguyu içermektedir. Olguların tümü total ya da subtotal mide rezeksiyonu olan hastalardan seçilmiştir, endoskopik biyopsi materyalleri çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastalara ait demografik veriler, uygulanan tedavilere ait bilgiler ve patolojik parametreler hasta raporları incelenerek elde edilmiştir. Hastalara ait patoloji preparatları arşivden çıkartılarak vasküler ve perinöral invazyon varlığı, tümöral invazyon derinliği (pT), metastatik lenf nodu sayısı (pN), patolojik evre gibi histopatolojik parametreler açısından yeniden değerlendirilmiştir. Tümörü en iyi yansıtan parafin bloklar seçilerek immunohistokimyasal çalışma yapılmıştır.

#### 3.2. İmmunohistokimyasal Çalışma

Hastalara ait Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivinde bulunan parafin bloklardan elde edilen 4 mikron kalınlığındaki kesitlere immunohistokimyasal boyama yöntemi uygulandı. Öncelikle parafin kesitler 60 °C'deki etüvde 1 saat inkübe edildi. Ksilende üç kez 5 dk süreyle bekletilen kesitler daha sonra %99'luk alkolden 1 kez (5 dk), %96'luk alkolden 2 kez (5 dk) geçirilerek deparafinizasyon işlemi gerçekleştirildi. Preparatlar distile su ile yıkandı. CC1 (EDTA) tampon (pH=8) kullanılarak 96-98 °C sıcaklıkta 60 dakikalık antijen retrieval işlemi uygulandı. Boyama işlemi Ventana Benchmark XT otomatik immunohistokimyasal boyama cihazı ile yapıldı. Kesitler Anti-Nucleostemin antikoru (Anti-Nucleostemin antibody ab70346-Abcam) ile 32 dakika boyunca 1/250 konsantrasyonda inkübe edildi. Sonrasında Ventana Ultraview DAB kit ile boyama tamamlandı. Arka plan boyaması için 8 dakika hematoksilin ve 4 dakika bluing reagent kullanıldı. Daha sonra kesitler deterjanlı suyla yıkandı. Distile sudan geçirildikten sonra %96'luk alkolden 2 kez, %99'luk alkolden 1 kez ve ksilenen 3 kez geçirildi. Ksilin bazlı lam kapatıcı ile kapatılarak boyanmış preparatlar değerlendirmeye hazır hale getirildi.

### 3.3. İmmunohistokimyasal Çalışma Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Pozitif kontrol olarak testiküler seminom preparatı kullanıldı. Boya değerlendirmesinde nükleer boyanma pozitif kabul edildi. Bazı olgularda nükleer boyanma hem nükleoplazma hem de nükleolus düzeyinde gözlenirken, az sayıda olguda sadece nükleolusda boyanma görüldü.

Boyanma yoğunluğu hafif (1), orta (2) ve şiddetli (3) olarak 3 kategoride değerlendirildi. Boyanan hücre oranlarına göre yapılan değerlendirmede ise olgular %25 (skor:1), %25-75 (skor:2) ve  $\geq$ %75 (skor:3) olarak gruplandırıldı. Boyanma skoru ise yoğunluk ve boyanan hücre oranı verileri çarpılarak elde edildi. İstatistiksel olarak ROC eğrisinde boyanma skoru için kritik değer 4.5 olarak belirlendi (%95 güvenlik sınırı 0.521-739, eğri altında kalan alan 0.630). Bu değer altındaki skorlar (1,2,3 ve 4) düşük ekspresyon, üstündeki skorlar ise (6 ve 9) yüksek ekspresyon olarak değerlendirildi.

### 3.4. İstatistiksel Analiz

Tüm veri analizleri analizleri “Statistical Package for Social Sciences”, versiyon 21 (SPSS, Chicago, Ill) programı ile yapıldı. İmmunohistokimyasal boyama, demografik veriler ve histopatolojik parametreler arasındaki ilişki Ki-kare testi kullanılarak değerlendirildi. Hastalısız sağkalım (DFS) ve genel sağkalım (OVS) süreleri ile bunlara etki edebilecek değişkenler arasında ilişki olup olmadığı ise Kaplan-Meier yöntemine göre log-rank testi kullanılarak araştırıldı.  $P < 0.05$  olasılık değerleri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Olgulara Ait Demografik ve Klinikopatolojik Veriler

Çalışmamızda 26 ve 87 yaşları arasında, 68'i (%66) erkek ve 35'i (%34) kadın olmak üzere toplam 103 hasta mevcuttu. Erkeklerde yaş ortalaması 61.26, kadınlarda ise 60.31'ydi (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1.** Olguların yaş ve cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	Sayı (%)	Min.yaş	Maks. yaş	Ort. Yaş
<b>Erkek</b>	68 (66)	33	87	61.26
<b>Kadın</b>	35 (34)	26	81	60.31
<b>Toplam</b>	103 (100)	26	87	60.94

Olguların 4'ü proksimal, 32'si distal, 67'si total gastrektomi ameliyatı geçirmiştir. Olguların histopatolojik tümör tipi dağılımı; 11 taşlı yüzük hücreli karsinom, 91 adenokarsinom, 1 adenoskuamöz karsinom şeklindedir. Tümör lokalizasyonları incelendiğinde 3 olgu (%2.9) gastroözofageal bileşke, 28 olgu (%27.2) kardial, 38 olgu (%36.9) korpus, 23 olgu (%22.3) antrum, 2 olgu (%1.9) pilor yerleşimli olarak saptanmıştır. Dokuz olguda (%8.7) ise matara mide mevcuttur. Olguları proksimal ve distal mide karsinomları olarak sınıflandırdığımızda ise 31 olguda (%30.1) proksimal ve 72 olguda (%69.9) distal yerleşimli tümör olduğu belirlenmiştir. Proksimal yerleşimli 31 tümörün 20'si erkeklerde 11'i kadınlarda gözlenmiştir. Distal mide yerleşimli tümörü bulunan 72 olgunun cinsiyete göre dağılımı ise 48 erkek, 24 kadın şeklindedir. Proksimal yerleşimli tümörlerde ortalama tanı yaşı 59.10, distal yerleşimli tümörlerde ise 61.74 olarak saptanmıştır. Tümörün yerleşimi ile T evresi, klinik evre, ekstrakapsüler yayılım, lenfovasküler invazyon, nöral invazyon ve ölüm arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Olguların 12'si iyi diferansiye (grade 1), 35'i orta derecede diferansiye (grade 2), 56'sı ise az diferansiye (grade 3)'dir. Erkeklerde iyi-orta-az diferansiye tümörlerin görülme oranları sırasıyla %10.3, %33.8 ve %55.9 iken, kadınlarda bu oranlar %14.3, %34.3 ve %51.4'dür. Her iki cinsiyette de tümörlerin büyük kısmı orta ve az diferansiyedir. Tümör grade'i ile lenfovasküler ve perinöral invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ( $p=0.00$ ). Buna göre yüksek dereceli tümörlerde daha sık lenfovasküler ve perinöral invazyon izlenmektedir. Tümörün grade'i arttıkça metastatik lenf nodu sayısı da artmaktadır ( $p=0.018$ ). Grade 3 tümörlerin büyük kısmı (%80.4) distal mide yerleşimlidir ( $p=0.04$ ). Olgularda iki yıllık yaşama şansı Grade 1,2 ve 3 tümörlerde sırasıyla %83, %66 ve %56'dır.

Tümörün invazyon derinliğine bakılarak belirlenen T evresi dağılımları ise şöyledir; pT1; 11 olgu (%10.7), pT2; 10 olgu (%9.7), pT3; 43 olgu (%41.7), pT4a; 36 olgu (%35), pT4b; 3 olgu (%2.9). Olguların büyük bir kısmı (82 olgu) m. lenfovasküler tabakayı aşmış, daha derine invaze olmuştur. pT3 ve daha ileri evre olan tümörlerde metastatik lenf nodu sayısı belirgin biçimde fazladır ( $p=0.00$ ). Ayrıca pT evresi ile ekstrakapsüler yayılım, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, klinik evre, tümör grade'i ve ölüm arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ( $p=0.00$ ).

Diğer histopatolojik parametrelere baktığımızda 78 olguda lenfovasküler invazyon, 80 olguda perinöral invazyon mevcuttur. Lenfovasküler invazyonu olan olguların %89.7'sinde (70 olgu) perinöral invazyon da eşlik etmektedir ( $p=0.000$ ). Takipleri sırasında ölen 55 olgunun 49'unda lenfovasküler invazyon ( $p=0.001$ ), 52'inde nöral invazyon bulunmaktadır ( $p=0.00$ ). Olguların 24'ünde (13 erkek, 11 kadın) metastatik lenf nodu saptanmamıştır. 79 olguda sayısı 1 ve 55 arasında değişen sayılarda ortalama 9.4 adet metastatik lenf nodu saptanmıştır. Kadınlarda ortalama metastatik lenf nodu sayısı 9.1, erkeklerde ise 9.6'dır. 19 olguda (12 erkek, 7 kadın) 1-2 arası, 23 olguda (16 erkek, 7 kadın) 2-6 arası, 37 olguda (27 erkek, 10 kadın) ise 6'dan fazla metastatik lenf nodu bulunmuştur. pN3 (6 ve daha fazla metastatik perigastrik lenf nodu) grubundaki 37 olgunun tamamının klinik evresi 3 iken, klinik evre 3 olan 54 olgudan yalnızca 1'inde hiç metastatik lenf nodu saptanmamıştır ( $p=0.000$ ). Sayısından bağımsız olarak metastatik lenf nodu olan olguların büyük bir kısmında tümör, kardial ve korpus yerleşimlidir. Ayrıca

metastatik lenf nodu sayısı ile lenfovasküler invazyon varlığı ve ölüm arasında korelasyon görülmektedir ( $p=0.000$ ). Takipleri sırasında ölen 55 hastanın 52'sinde ortalama 11.8 metastatik lenf nodu bulunurken, hayatta kalan 48 hastanın 27'sinde bu sayı ortalama 4.8'dir.

Değişken sayılarda metastatik lenf nodu bulunan olguların 46'sında ekstrakapsüler yayılım varken 33 olguda saptanmamıştır. Ekstrakapsüler yayılımı olan 46 olgunun tümörün diferansiyasyon grade'ine göre dağılımı şöyledir; 24 olgu (%52.2) grade 3, 19 olgu (%41.3) grade 2, 3 olgu (%3) grade 1. Bu 46 olgunun 41'inde (%89.1) ek olarak perinöral invazyon görülmekte iken ( $p=0.012$ ), 40'ında (%87) lenfovasküler invazyon da eşlik etmektedir ( $p=0.017$ ). Ekstrakapsüler yayılım ile ölüm arasında korelasyon söz konusudur ( $p=0.000$ ).

Değerlendirilen 103 olguda ortalama tümör çapı 6.24 cm (minimum; 0,4 cm-maksimum; 20 cm)'dir. Kardial ve korpus yerleşimli tümörlerin çoğu 5 cm'den daha büyüktür. 5 cm ve daha büyük çaptaki tümörlerde metastatik lenf nodu sayısı, 5 cm'den daha küçük çaptaki tümörlere göre oldukça fazladır ( $p=0.041$ ). Tümör çapı 5 cm'nin altındaki olgularda 2 yıllık yaşama şansı %72 iken, 5 cm ve üzeri olan olgularda %53'dür. Takiplerinde ölen hastalardan 37'sinde (%67.3) tümör çapı 5 cm'nin üzerinde iken hayatta kalan 48 hastanın 23'ünde tümör 5 cm'nin üzerindedir ( $p=0.047$ ).

Çalışmaya dahil olan 103 olgunun klinik evrelerinin dağılımı şu şekildedir; evre 1a; 9 olgu (%8.7), evre 1b; 4 olgu (%3.9), evre 2a; 14 olgu (%13.6), evre 2b; 12 olgu (%11.7), evre 3a; 19 olgu (%18.4), evre 3b; 23 olgu (%22.3), evre 3c; 22 olgu (%21.4). Klinik evre ile korelasyon saptanan parametreler; ekstrakapsüler yayılım varlığı, tümör grade'i, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon ve ölümdür ( $p=0.000$ ).

Olgulardan 69'u kemoterapi ya da radyoterapiden en az birisini cerrahiye ek tedavi olarak almıştır. Otuz dört olgu ise sadece cerrahi tedavi olmuş, ek tedavi almamıştır. Ek tedavi almış olmak ile hastaliksız ya da genel sağkalım arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $p=0.215-0.494$ ).

#### 4.2. Tüm Olgulardaki Nükleostemin Ekspresyonlarının Histopatolojik Parametreler ile İlişkisi

Nükleostemin boyanma yoğunluğuna baktığımızda 40 olguda hafif, 52 olguda orta ve 11 olguda şiddetli boyanma saptanmıştır. Boyanan hücre açısından değerlendirildiğinde ise 22 olguda %25'in altında, 50 olguda %25-75 arasında, 31 olguda %75'in üzerinde boyanma mevcuttur. Boyanma yoğunluğu ve boyanan hücre oranlarını birlikte değerlendirdiğimizde (boyanma skoru) 70 olguda düşük, 33 olguda ise yüksek nükleostemin ekspresyonu saptanmıştır.

Düşük nükleostemin ekspresyonu olan 70 olgunun 46'sında (%65.7) 2 ve daha fazla metastatik lenf nodu saptanmıştır. Yüksek ekspresyon saptanan 33 olgunun 15'inde ise hiç metastatik lenf nodu saptanmamıştır ( $p=0.004$ ). Yüksek ekspresyon saptanan olgularda ortalama metastatik lenf nodu sayısı 6.3 iken, düşük ekspresyon gözlenen olgularda bu sayı 10.3'dür. Yüksek ekspresyon gözlenen olgulardan 10'unda metastatik lenf nodlarında ekstrakapsüler yayılım gözlenirken, düşük ekspresyon gözlenenlerin ise 36'sında saptanmıştır ( $p=0.044$ ). Tümör çapı açısından değerlendirdiğimizde, düşük ekspresyon gözlenen olgularda ortalama tümör çapı yüksek ekspresyon gözlenen olgulara göre biraz daha fazladır (6.3 vs 5.9). Takipleri sırasında ölen 55 olgunun 44'ü düşük, 11'i yüksek ekspresyon gösterirken, hayatta kalan 48 olgunun 26'sı düşük, 22'si yüksek ekspresyon göstermiştir ( $p=0.005$ ).

pT3 ve daha ileri T evresine sahip tümörlerde daha düşük nükleostemin ekspresyonu saptanmıştır ( $p=0.032$ ).

Klinik evre açısından incelediğimizde ise ileri klinik evreli olgular sıklıkla düşük nükleostemin ekspresyonu gösterirken, erken klinik evredeki olgularda daha yüksek ekspresyon gözlenmiştir ( $p=0.014$ ). Olgulara ait histopatolojik parametreler ile nükleostemin ekspresyonu ilişkisi Tablo 4.2'de verilmiştir.



**Tablo 4.2.** Olgulara ait klinikopatolojik özellikler ve nükleostemin ekspresyonu

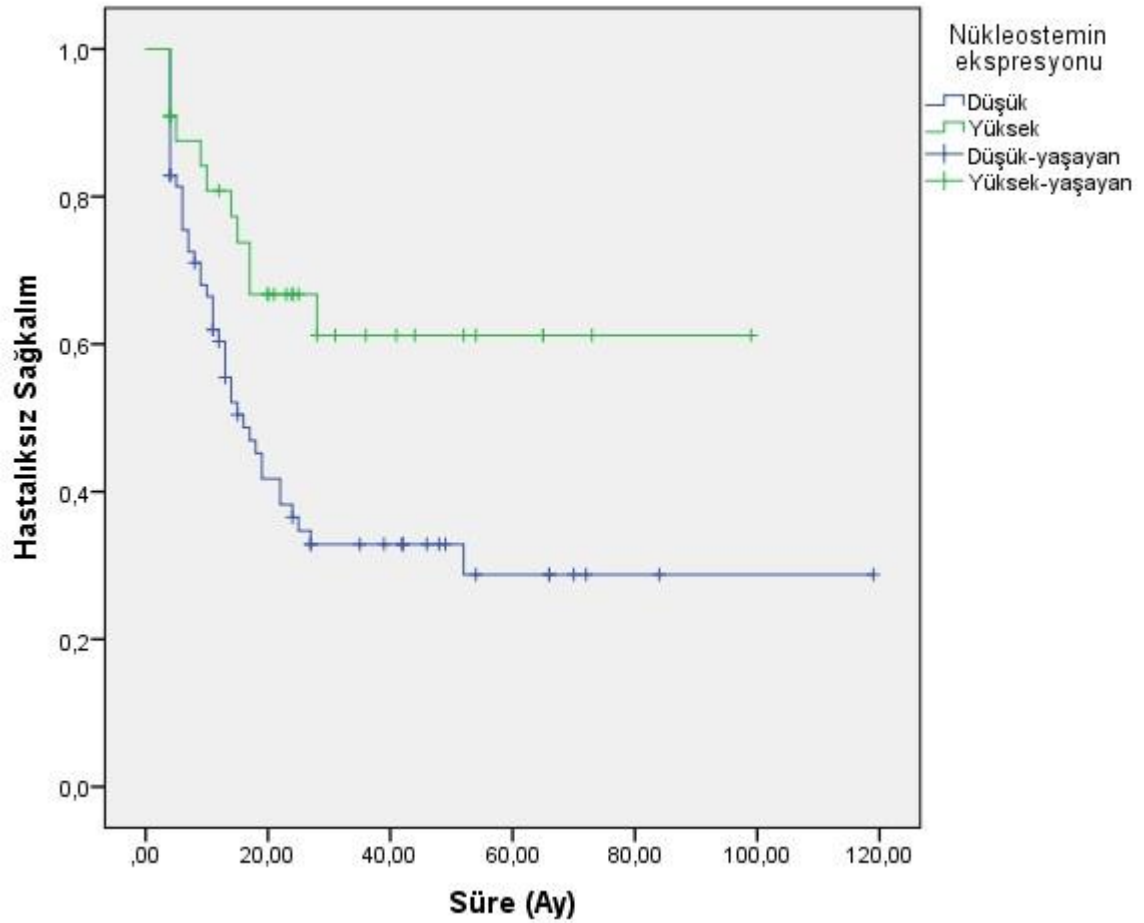
		Sayı (%)	NS düşük ekspresyon	NS yüksek ekspresyon	P değeri
Yaş	<60	48 (46.6)	33	15	0.873
	≥60	55 (53.4)	37	18	
Lokalizasyon	Proksimal	31 (30.1)	22	9	0.668
	Distal	72 (69.9)	48	24	
Tümör çapı	<5 cm	43 (41.8)	27	16	0.341
	≥5 cm	60 (58.2)	43	17	
Grade	1	12 (11.7)	5	7	0.104
	2	35 (34)	24	11	
	3	56 (54.3)	41	15	
Perinöral invazyon	Yok	23 (22.3)	12	11	0.066
	Var	80 (77.7)	58	22	
Lenfovasküler invazyon	Yok	25 (24.3)	12	13	<b>0.014</b>
	Var	78 (75.7)	58	20	
Metastatik lenf nodu sayısı (CAP)	Yok	24 (23.3)	9	15	<b>0.004</b>
	1-2	19 (18.4)	15	4	
	3-6	23 (22.3)	17	6	
Ekstrakapsüler yayılım	Yok	37 (35.9)	29	8	<b>0.044</b>
	Var	57 (55.3)	34	23	
Tümör 'T' evresi	1	46 (44.7)	36	10	<b>0.032</b>
	2	11 (10.7)	7	4	
	3	10 (9.7)	4	6	
	4a	43 (41.7)	26	17	
	4b	36 (35)	30	6	
	4b	3 (2.9)	3	0	
Klinik evre	1a	3 (2.9)	3	0	<b>0.014</b>
	1b	9 (8.7)	5	4	
	1b	4 (3.9)	1	3	
	2a	14 (13.6)	5	9	
	2b	12 (11.7)	8	4	
	3a	19 (18.4)	14	5	
	3b	24 (22.3)	20	3	
3c	22 (21.4)	17	5		

### 4.3. Sağkalım Analizi Sonuçları

Olguların takip süresi en az 4 ay, en fazla 119 ay olmak üzere ortalama 28 aydır. Tümörün T evresi ile hastalısız sağkalım arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0.001$ ). T1 olgularda hastalısız sağkalım süresi ortalama 49.3 ay iken, T4 evresinde bu süre 13.8 aydır. Metastatik lenf nodu olmayan olgularda hastalısız sağkalım süresi belirgin biçimde daha fazladır. Beklendiği şekilde metastatik lenf nodu sayısı arttıkça da hastalısız sağkalım süreleri kısalmaktadır ( $p=0.00$ ). T evresine benzer biçimde klinik evre ilerledikçe hastalısız sağkalım süreleri kısalmaktadır ( $p=0.00$ ).

Hastalısız sağkalım ile anlamlı korelasyon saptanan diğer histopatolojik parametreler; ekstrakapsüler yayılım ( $p=0.00$ ), 5 cm'den büyük tümör çapı olması ( $p=0.013$ ), perinöral invazyon ( $p=0.00$ ) ve lenfovasküler invazyondur ( $p=0.00$ ).

Düşük nükleostemin ekspresyonu olan olgularda hastalısız sağkalım süresi belirgin biçimde daha kısa saptanmıştır (Şekil 4.1.) ( $p=0.009$ ).

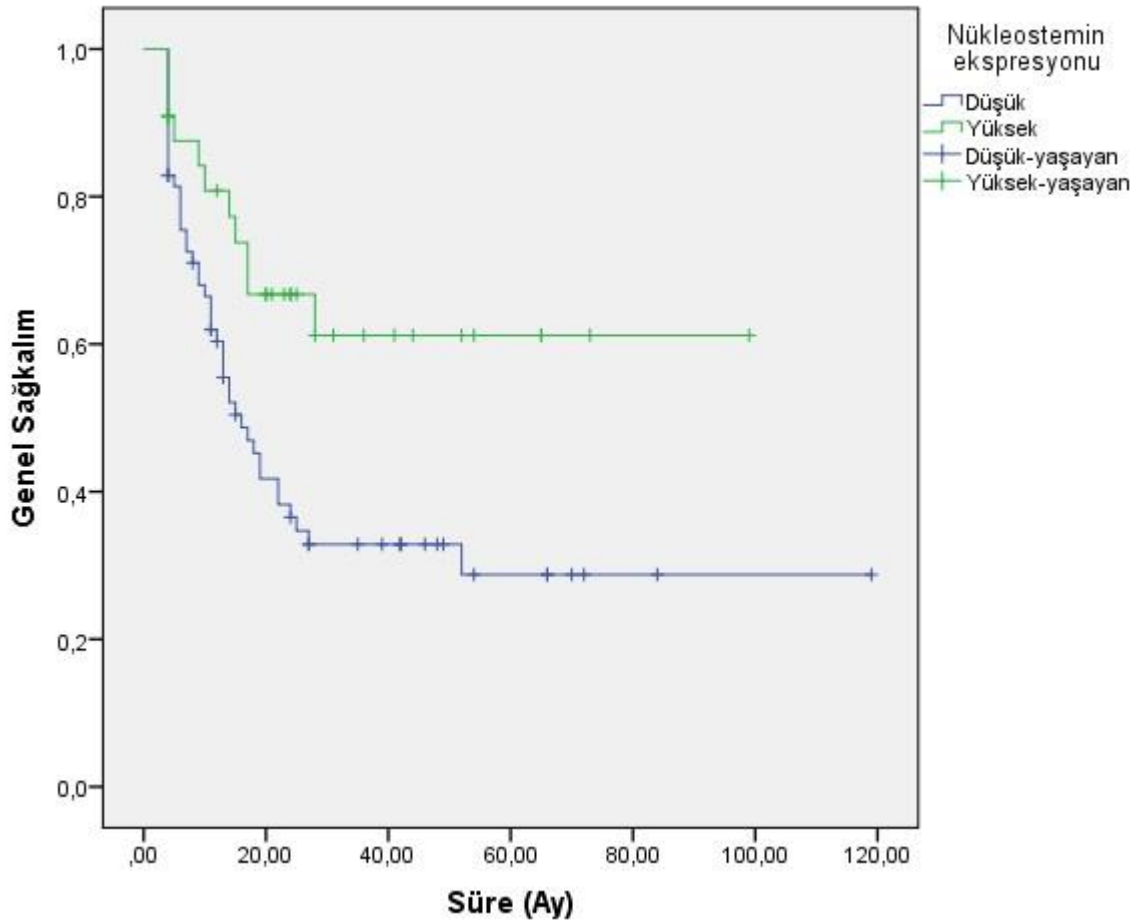


**Şekil 4.1.** Nükleostemin ekspresyonu ile hastaliksız sağkalım ilişkisi

Genel sağkalıma bakıldığında tümörün T evresi arttıkça, metastatik lenf nodu sayısı arttıkça, ileri klinik evreli olgularda, ekstrakapsüler yayılım saptanan olgularda, tümör çapının 5 cm'den büyük olduğu olgularda, perinöral ve lenfovasküler invazyon gözlenen olgularda genel sağkalım süresi kısalmaktadır.

Tümör grade 1'den grade 3'e doğru gittikçe sağkalım süreleri kısalmaktadır (p=0.043).

Düşük nükleostemin ekspresyonu olan olgularda genel sağkalım süresi belirgin biçimde daha kısa saptanmıştır (Şekil 4.2.) (p=0.024).



**Şekil 4.2.** Nükleostemin ekspresyonu ile genel sağkalım ilişkisi

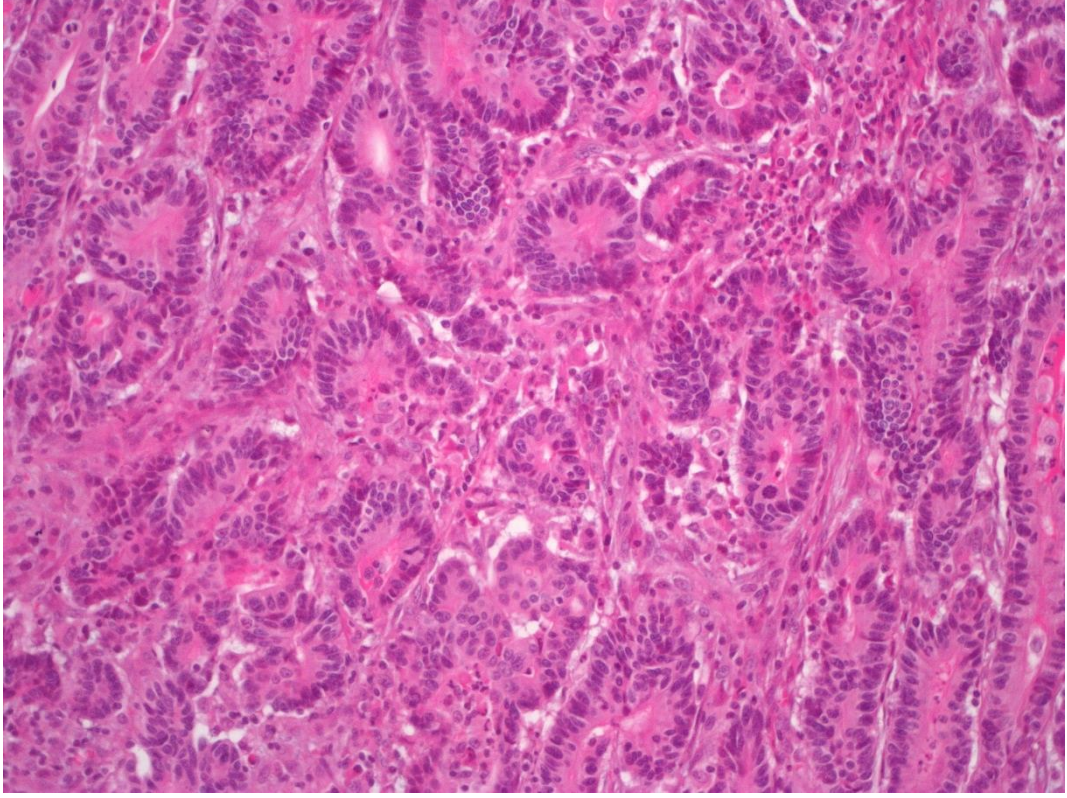
Çok değişkenli analizde hastalısız sağkalım üzerinde etkisi olan parametrelerden bağımsız prognostik faktör olarak metastatik lenf nodu sayısı ve perinöral invazyon saptanmıştır. Altı ve daha fazla metastatik lenf nodu varlığı ( $p=0.001$ ) ve perinöral invazyon varlığı ( $p=0.021$ ) hastalısız sağkalımı etkileyen bağımsız prognostik faktörlerdir. Nükleostemin ekspresyonu hastalısız sağkalım üzerinde bağımsız etkiye sahip bir prognostik parametre değildir ( $p=0.639$ ).

Genel sağkalım üzerinde etkisi olan parametrelerden çok değişkenli analiz ile metastatik lenf nodu sayısı, perinöral invazyon ve kemoterapi ya da radyoterapiden en az birini cerrahi tedaviye ek olarak almış olmak bağımsız prognostik faktör olarak belirlenmiştir. Altı ve daha fazla metastatik lenf nodu varlığı ( $p=0.00$ ), perinöral invazyon varlığı ( $p=0.008$ ) ve ek tedavi almış olmak ( $p=0.025$ ) genel sağkalımı etkileyen bağımsız prognostik faktörlerdir. Nükleostemin ekspresyonu genel sağkalım üzerinde bağımsız etkiye sahip bir prognostik parametre değildir ( $p=0.811$ ).

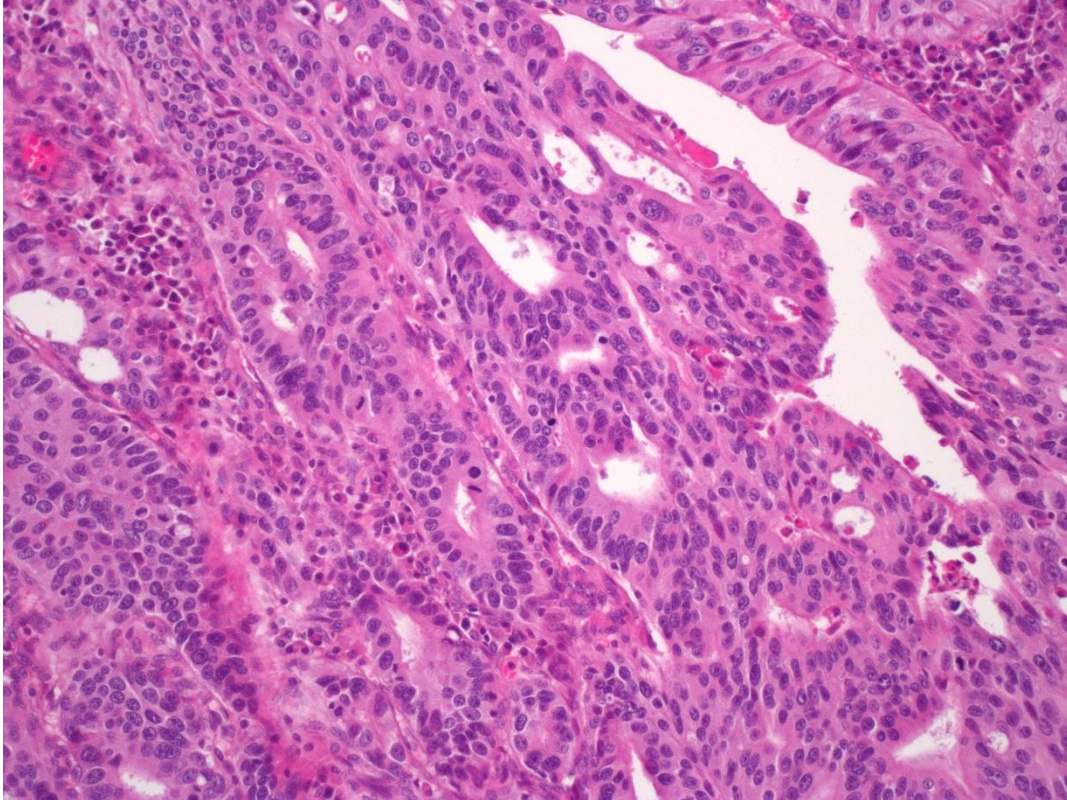
Hastaliksız ve genel sağkalım analizleri Tablo 4.3.'de verilmiştir. Olgulara ait H&E kesitlerden ve immunohistokimyasal boyama işleminden örnekler Şekil 4.5-4.10'da gösterilmiştir.

**Tablo 4.3.** Hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım analizleri

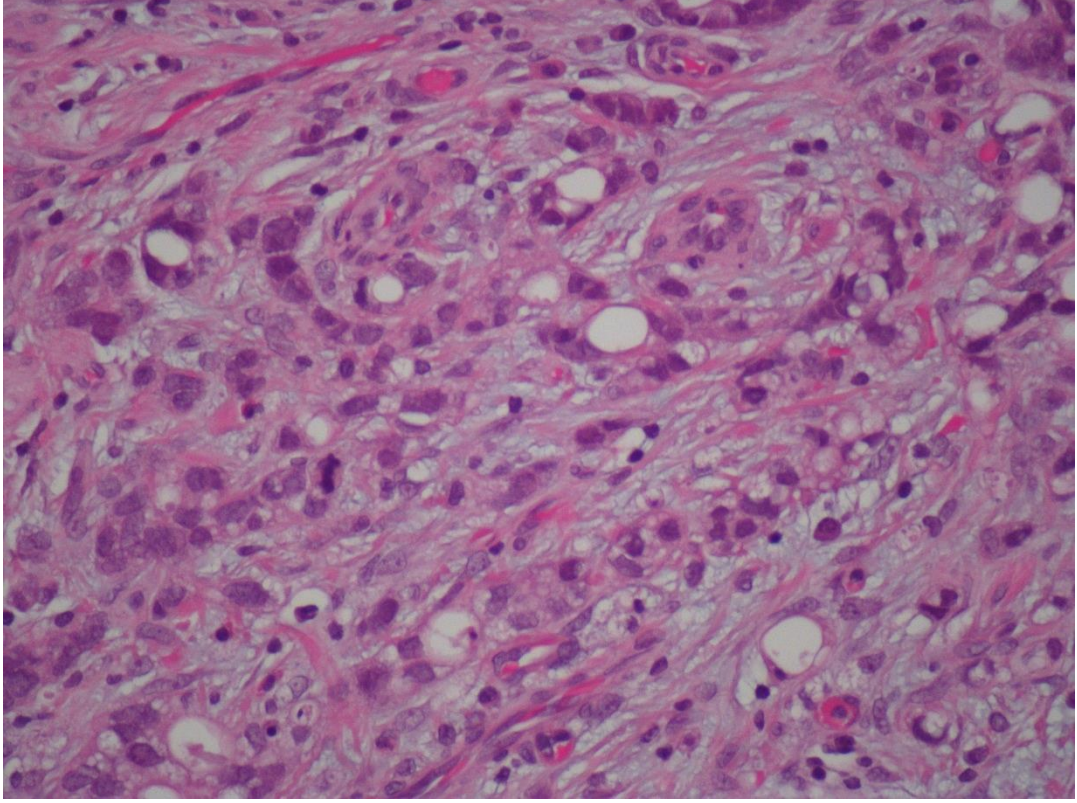
	Hastaliksız Sağkalım		Genel Sağkalım	
<b>Tek Değişkenli Analiz</b>	P değeri		P değeri	
Tümör çapı	<b>0.013</b>		<b>0.013</b>	
Ekstrakapsüler yayılım	<b>0.000</b>		<b>0.000</b>	
Grade	0.091		<b>0.043</b>	
Metastatik lenf nodu varlığı	<b>0.000</b>		<b>0.000</b>	
Metastatik lenf nodu sayısı				
≤2	<b>0.000</b>		<b>0.000</b>	
3-6	<b>0.000</b>		<b>0.000</b>	
>6	<b>0.000</b>		<b>0.000</b>	
Lenfovasküler invazyon	<b>0.000</b>		<b>0.000</b>	
Perinöral invazyon	<b>0.000</b>		<b>0.000</b>	
Ek tedavi varlığı	0.215		0.494	
T evresi	<b>0.001</b>		<b>0.000</b>	
NS ekspresyonu	<b>0.009</b>		<b>0.024</b>	
<b>Çok değişkenli analiz</b>	P değeri	%95 güvenlik aralığı	P değeri	%95 güvenlik aralığı
Tümör çapı	0.620	0.628-2.184	0.283	0.764-2.505
Ekstrakapsüler yayılım	0.108	0.895-3.098	0.150	0.844-3.013
Grade	0.465	-	0.475	-
Metastatik lenf nodu varlığı	<b>0.005</b>	-	<b>0.001</b>	-
Metastatik lenf nodu sayısı				
≤2	<b>0.041</b>	1.062-15.956	<b>0.015</b>	1.397-21.417
3-6	<b>0.002</b>	2.181-28.340	<b>0.000</b>	3.362-50.477
>6	<b>0.001</b>	2.428-30.004	<b>0.000</b>	3.813-53.113
Lenfovasküler invazyon	0.163	0.766-4.890	0.263	0.670-4.316
Perinöral invazyon	<b>0.021</b>	1.240-14.055	<b>0.008</b>	1.530-17.202
Ek tedavi varlığı	0.137	0.268-1.164	<b>0.025</b>	1.110-4.650
T evresi	0.459	-	0.534	-
Nükleostemin Ekspresyonu	0.398	0.379-1.814	0.811	0.421-1.967



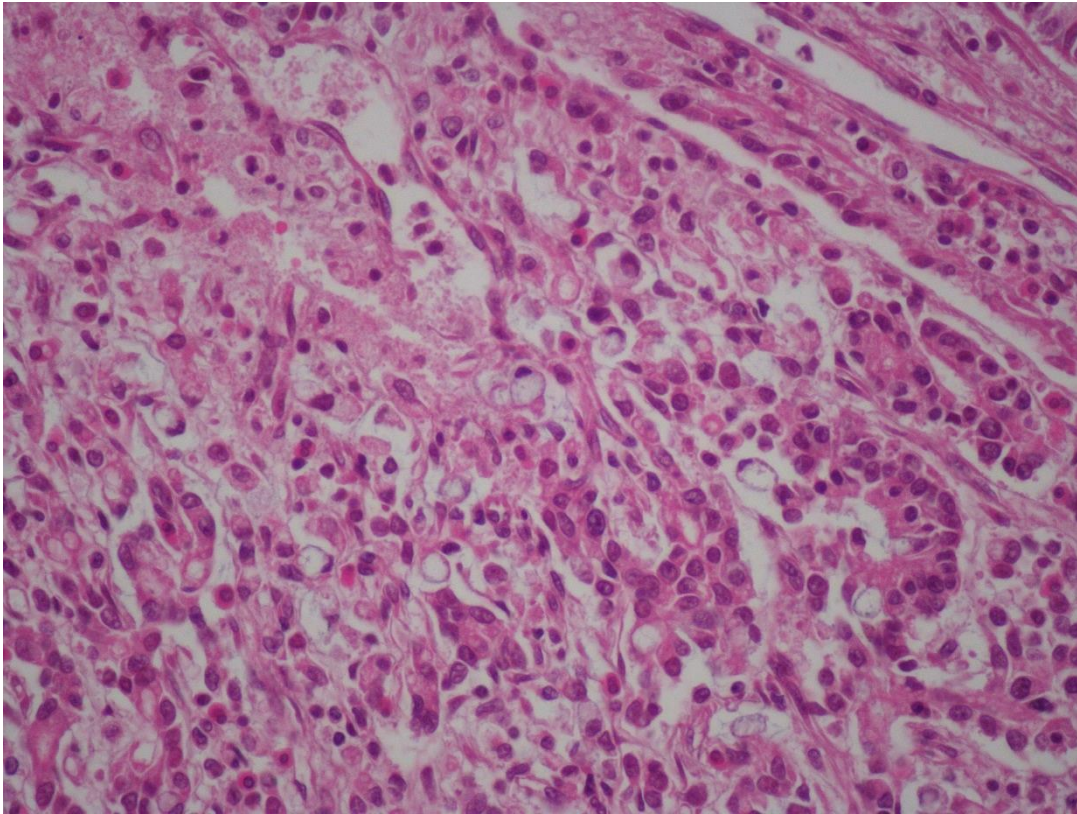
**Şekil 4.3. İyi diferansiye adenokarsinom (200x)**



**Şekil 4.4. Orta derecede diferansiye adenokarsinom (200x)**

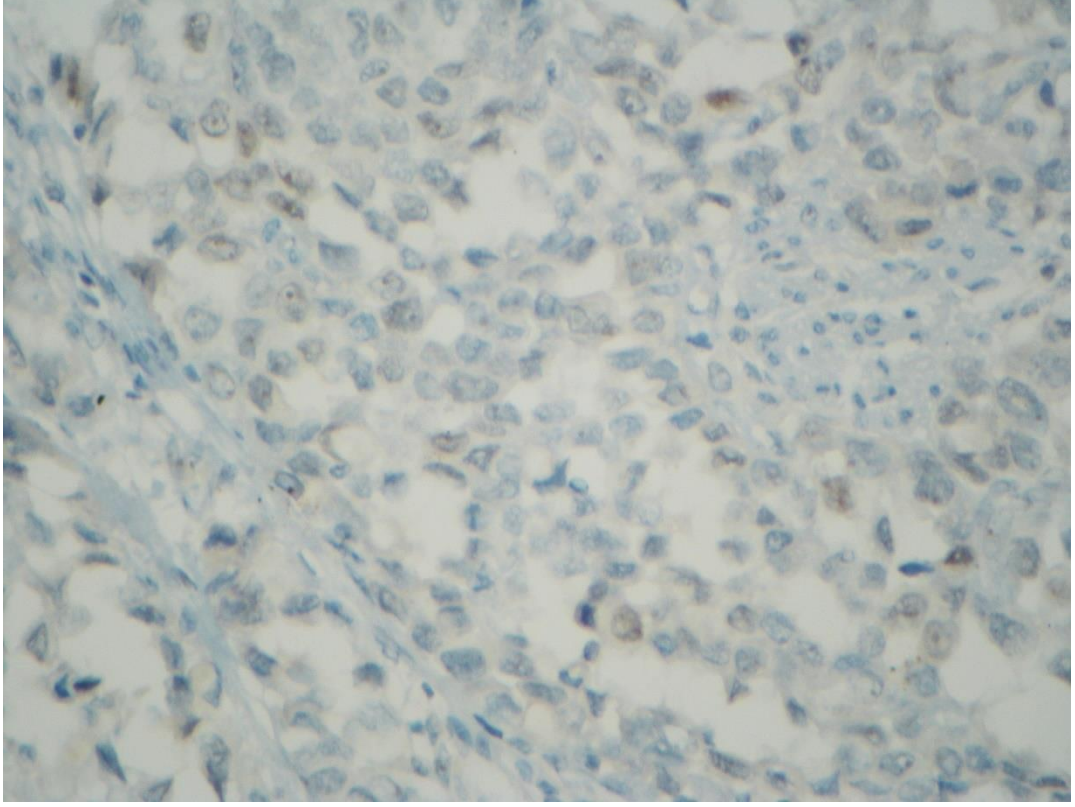


**Şekil 4.5. Az diferansiye adenokarsinom (400x)**

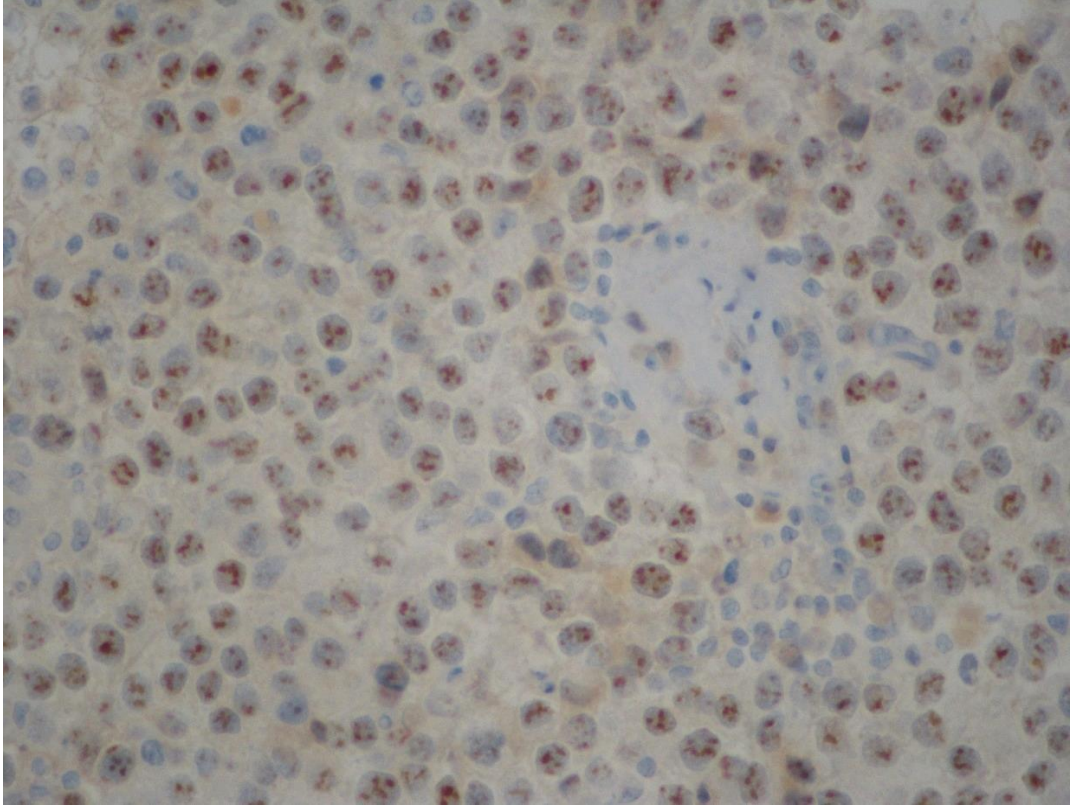


**Şekil 4.6. Taşı yüzük hücreli karsinom (400x)**

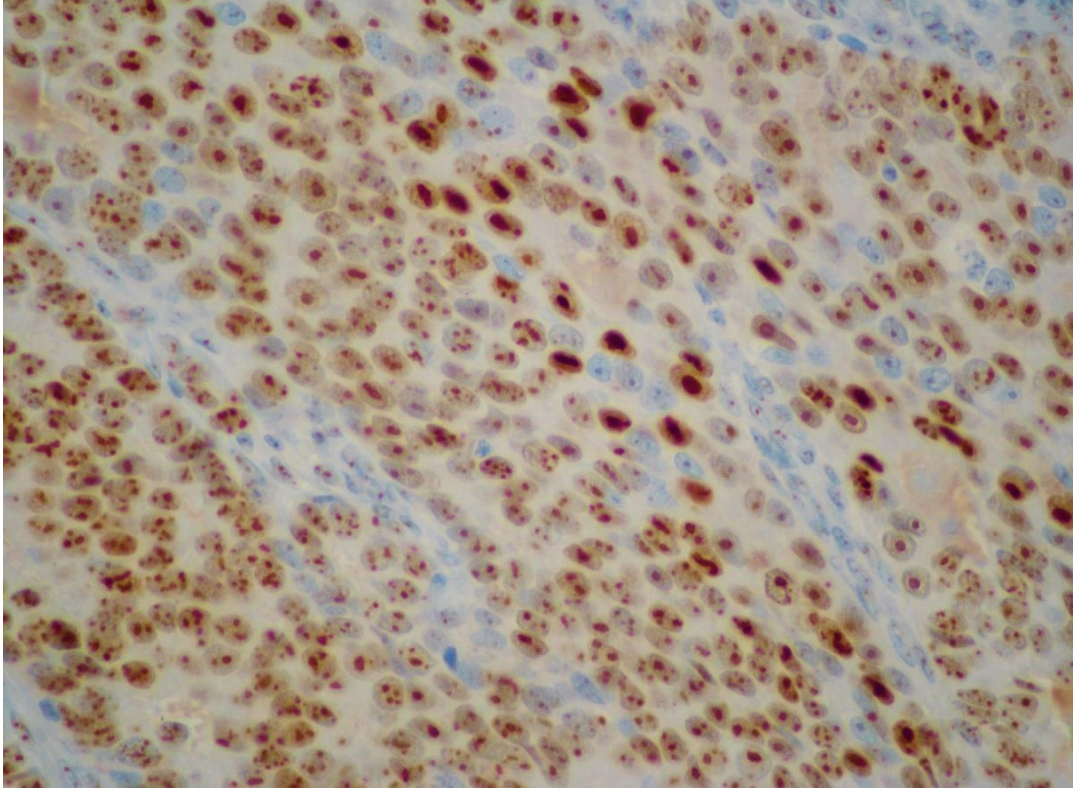




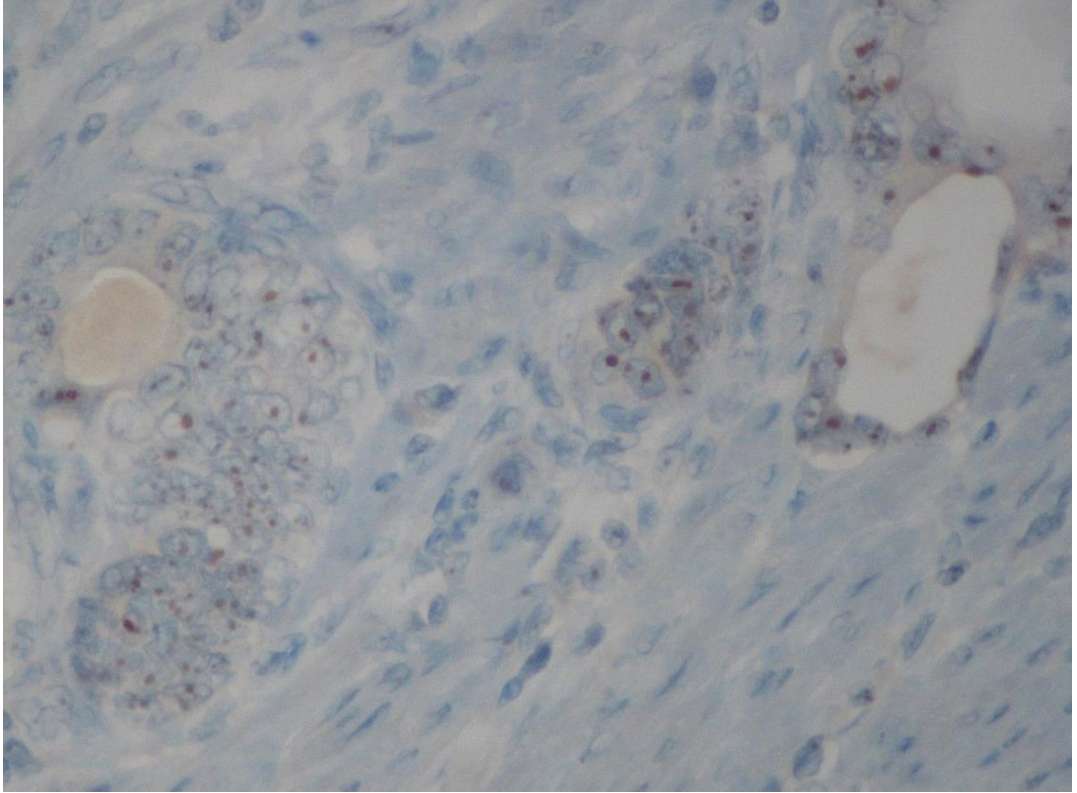
**Şekil 4.7. Hafif şiddette nükleostemin ekspresyonu (400x)**



**Şekil 4.8. Orta şiddette nükleostemin ekspresyonu (400x)**



**Şekil 4.9. Şiddetli nükleostemin ekspresyonu (400x)**



**Şekil 4.10. Nükleoler boyanma**

## 5. TARTIŞMA

Mide kanseri dünyada erkeklerde görülen en sık dördüncü, kadınlarda ise beşinci kanserdir. Kansere bağlı ölümler arasında da ilk beş kanser türü içerisinde yer almaktadır (1). Mide kanseri Türkiye’de de en sık görülen 5. kanserdir (2).

Mide kanseri insidansı coğrafi bölgelere göre farklılıklar göstermektedir. Birleşik Devletler ve İngiltere gibi ülkelerde sıklığı oldukça az olmakla birlikte, Japonya, Şili ve İtalya’da yaygındır. Hastaların çoğu 50 yaş ve üzerindedir ancak genç hastalarda da görüldüğü bilinmektedir (19). Bizim çalışmamızda da Türkiye ve Dünya örneklerine benzer biçimde değerlendirmeye alınan olguların yarısından fazlası 60 yaşın üzerindedir.

Dünya çapında mide kanseri insidans ve mortalitesi son 15 yıldır azalma eğilimindedir ancak nüfusun yaşlanması gerçek insidans oranını yükseltmektedir (4). Gelişmekte olan ülkelerde düşük sosyoekonomik düzeydeki insanlarda distal mide kanseri daha sık görülmektedir. Diyet alışkanlıkları ve H.Pylori enfeksiyonu bu durumu açıklamaktadır. Gelişmiş ülkelerde ise gastroözofageal reflü hastalığı ve obezitenin etken olarak rol oynadığı proksimal mide kanseri daha yaygındır (3). Türkiye’de de 2000’li yıllarda yapılan analizlerde tümör yerleşiminde distalden proksimale doğru bir kayma eğilimi olduğu belirtilmektedir (59). Bizim çalışmamızda da olguların %70’i distal mide yerleşimli, %30’u proksimal mide yerleşimlidir.

Talamonti ve ark. (74) proksimal yerleşimli tümörlerin daha kısa sağkalım ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu durumu özellikle geç tanı alması, daha derin invazyon göstermesi ve daha fazla lenf nodu metastazı yapmasıyla açıklamışlardır.

Selçukbiricik ve ark.’nın (59) Türkiye’de 796 mide kanseri olgusunu dahil ettikleri çalışmada da benzer biçimde proksimal yerleşimli tümörlerin daha kötü prognoza sahip olduğu sonucu ortaya konmuştur. Bizim çalışmamızda ise tümör yerleşiminin hastaliksız ve genel sağkalım üzerine anlamlı etkisi saptanmamıştır.

Literatürde diferansiyasyon derecesinin prognoz üzerine etkisinin olduğu ve olmadığı yönünde yayınlar mevcuttur (74,75). Bizim çalışmamızda da tümörün diferansiyasyon derecesi hastaliksız sağkalım ile ilişkili değil iken genel sağkalıma

etki etmektedir. Tümör derecesi yükseldikçe sağkalım süreleri kısalmaktadır (p=0.043).

Harrison ve Fielding (76), çalışmalarında tümörün invazyon derinliğinin kötü prognoz ile ilişkili olduğu göstermişler. Fatih Selçukbiricik ve ark.'nın (59) Türk hasta popülasyonundaki araştırmasında da pT evresi ileri olan hastalarda daha kısa sağkalım süreleri olduğu ortaya konmuştur. Bizim çalışmamızda da ileri pT evresine sahip tümörlerde yaşam süresinin kısa olduğu belirlenmiştir. pT evresi hem hastaliksız hem de genel sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkiye sahiptir (p=0.00).

Literatürde, metastatik lenf nodu varlığının mide kanserinde sağkalımı ön görmenin en güvenilir yolu olduğu belirtilmektedir (77). Günümüzde genel kabul gören görüş, lenf nodu metastazlarının yaygınlığından ziyade metastatik lenf nodu sayısının prognozu tahmin etmedeki gücünün daha fazla olduğudur. Ayrıca reaksiyoner lenf nodu sayısının da mide kanserinde prognoz ile ilişkili olduğu gittikçe yaygın kanı haline gelmektedir (77). Kutlu ve ark.'nın (60) Batı popülasyonda mide kanserli hastalardaki çalışmalarında metastatik lenf nodu sayısının disseke edilen lenf nodu sayısına oranının önemli prognostik parametre olduğu belirtilmiştir. Benzer bir çalışmada da metastatik lenf nodu sayısının disseke edilen lenf nodu sayısına oranının çok değişkenli analizde, tek başına metastatik lenf nodu sayısından daha kuvvetli bir prognostik parametre olduğu ortaya konmuştur (78). Bizim çalışmamızda olguların 24'ünde (13 erkek, 11 kadın) metastatik lenf nodu saptanmamıştır. Olguların 79'unda sayıları 1 ve 55 arasında değişen ortalama 9.4 adet metastatik lenf nodu saptanmıştır. 19 olguda (12 erkek, 7 kadın) 1-2 arası, 23 olguda (16 erkek, 7 kadın) 2-6 arası, 37 olguda (27 erkek, 10 kadın) ise 6'dan fazla metastatik lenf nodu bulunmuştur. Literatürdeki çalışmalar ile uyumlu olarak metastatik lenf nodu olmayan olgularda hastaliksız sağkalım süresi belirgin biçimde daha fazladır. Ayrıca metastatik lenf nodu sayısı arttıkça da hastaliksız ve genel sağkalım süreleri kısalmaktadır. Çok değişkenli analizde metastatik lenf nodu sayısının, hem hastaliksız hem genel sağkalım üzerinde etkisi olan bağımsız prognostik parametre olduğu gösterilmiştir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda ARID1A (AT-rich interactive domain-containing protein 1A) ekspresyon kaybının mide kanserlerinde genel sağkalımı azalttığı raporlanmıştır (79). HIF1 $\alpha$  (hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$ ) nükleer pozitifliğinin kötü prognoz göstergesi olduğu (80) ve PTK7 (protein tyrosine kinase 7) ekspresyonunun hem hastalısız hem de genel sağkalım üzerinde PTK7 ekspresyonunun bağımsız prognostik etkisi olduğu ortaya konmuştur (81). Klasik histopatolojik ve moleküler prognostik parametrelerin yanı sıra daha objektif ve kolay uygulanabilir prognostik faktör arayışları üzerinde yoğun olarak çalışmalar yapılmaktadır. Son yıllarda, proliferasyon belirteci rolü ile öne çıkan nükleosteminin bazı tümörlerdeki ekspresyon durumu, tümör gelişimindeki muhtemel katkısı ve prognostik parametre olarak kullanılabilirliği araştırmacıların dikkatlerini bu proteine yönlendirmesine neden olmuştur. Li ve ark. (71) küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde nükleostemin ekspresyonunu araştırmışlar ve az diferansiye tümörlerde iyi diferansiye olanlara göre daha yüksek ekspresyon saptamışlardır. Bizim çalışmamızda ise tersi olarak iyi diferansiye tümörlerde daha yüksek ekspresyon saptanmıştır. Uema ve ark. (68) 13 insan germ hücreli testis tümöründe immunohistokimyasal yolla nükleostemin ekspresyonunu incelemiştir. Yüksek ekspresyon özellikle embriyonel karsinom komponentinde saptanırken iyi diferansiye teratom dokularında görülmemiştir. Embriyonik kök hücrelerde andiferansiye özelliğın düzenlenmesinde kritik olan OCT3/4 ile nükleosteminin çift boyanmasında her iki proteinin aynı hücrelerde olduğu açıkça gösterilmiştir. Nükleostemin ile OCT3/4 koekspresyonu esas olarak andiferansiye germ hücreli tümörlerde gözlenmiştir. Nükleosteminin ekspresyonun GTP'nin etkileyebileceği olması sebebiyle hücre içi GTP düzeylerinin araştırıldığı bu çalışmada nükleostemin'in eksprese olduğu hücrelerde GTP'nin stabilizasyona katkı (post-translasyonel etki) olduğu, yüksek ekspresyon gözlenen hücrelerde ise GTP etkisinden çok transkripsiyonel aktivite ve protein stabilitesinin (transkripsiyonel etki) nükleosteminin yüksek düzeyde kalmasına katkı sağladığı bildirilmiştir. Tetrasiklin tedavisi ile nükleostemin geninin silindiği teratom hücrelerinde büyümenin azaldığı ve nükleostemin kaybının teratom hücrelerinde diferansiyonu indüklediği gözlenmiştir. Elde edilen bulgulara göre nükleostemin proliferasyonu arttırmakta, germ hücreli tümörlerde andiferansiye özelliğın devamlılığında önemli

rol oynamaktadır. Bu sonuçlar ile çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar uyumsuz görünmektedir.

Son yıllarda yayınlanan bir çalışmada in vivo ve in vitro ortamda fare kornea epitel hücrelerinde nükleostemin ekspresyonu araştırılmıştır. Immunohistokimyasal yöntem kullanılan bu çalışmada boyanma özellikle epitelin bazal ve suprabazal bölgesinde sınırlı olarak izlenmiştir. Ki-67 pozitif olan tüm hücrelerde nükleostemin ile de kuvvetli pozitif boyanma görüldüğü belirtilmiştir. Sonuç olarak nükleosteminin p63 gibi progenitor bir belirteç olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür (82).

Feng ve ark. (10) nükleosteminin serviks kanserli hastalarda servikal intraepitelyal neoplazilere göre daha fazla oranda nükleostemin ekspresyonu olduğunu saptamışlardır. Yine benzer şekilde servikal intraepitelyal neoplazilerde de normal servikal epitel ile karşılaştırıldığında daha fazla miktarda nükleostemin ekspresyonu olduğunu bildirilmektedirler. Serviks kanseri karsinogenez ve progresyonunda nükleosteminin rolü olduğunu belirttikleri çalışmada nükleosteminin kök hücre ve kanser hücre sağkalımı ile hücre proliferasyonunda eşsiz bir regülatörden ziyade bir proliferasyon belirteci olduğunu öne sürmektedirler. Yamashita ve ark. (83) hematopoetik kök hücrelerde nükleosteminin rolünü araştırdıkları çalışmalarında nükleostemin deplesyonunun hücre siklusunu durdurmadan ziyade apoptozu desteklediğini belirtmişlerdir. Hem PCR hem immunohistokimya yönteminin kullanıldığı bu çalışmada sonuç olarak nükleosteminin hematopoetik kök hücre devamlılığının sağlanmasında gerekli olduğu ve ayrıca DNA hasar birikimine karşı koruyucu fonksiyonu bulunduğu vurgulanmaktadır.

Fan ve ark. (11), 2006 yılında normal ve malign böbrek dokularında nükleostemin ekspresyonunu araştırdıkları çalışmalarında, berrak hücreli renal hücreli karsinoma tanılı 31 hastanın hem tümör hem de normal böbrek dokularından alınan örneklerde nükleostemin mRNA düzeyini ve immunohistokimyasal ekspresyonunu değerlendirilmiştir. Tümörlü dokularda %90 oranında pozitiflik izlenen çalışmada immunohistokimyasal boyanma birçok çalışmadan farklı olarak hem sitoplazma hem nükleusta görülmüştür. Normal böbrek dokusunda %51 olguda

nükleostemin mRNA'sı saptanmıştır. Bu olguların da yaklaşık yarısında normal böbrekteki nükleostemin düzeyinin, tümördeki düzeyden daha düşük olduğu izlenmiştir. Sonuç olarak bu çalışmada, normal böbrek dokusunda nükleostemin ekspresyonu görülmesi ve ayrıca T lenfositlerde ve dermal fibroblastlarda da ekspresyon saptanması nedeniyle, nükleosteminin kök hücrelerde ve kanser hücrelerinde spesifik proliferasyon düzenleyicisi rolünden ziyade klasik proliferasyon belirteci olarak görev yaptığı fikrini doğurmuştur.

Liu ve ark. (84) çok sayıda benign ve malign tümörü içeren çalışmalarında özofagus, mide, pankreas, over, mesane ve karaciğer tümörlerinde RT-PCR ile nükleostemin ekspresyonu varlığını göstermişlerdir. Normal erişkin böbrek dokusunda ekspresyon saptanmazken, plasental dokuda yüksek düzeyde nükleostemin varlığı ortaya konmuştur. Bu durum plasentada kök hücre varlığı ile ilişkilendirilmiştir. Asadi ve ark. (85) ise RT-PCR yöntemi kullanarak mide karsinomlarında nükleostemin düzeyini araştırmışlardır. Bu çalışmada özellikle yüksek grade'li mide karsinomlarında kuvvetli ekspresyon saptanmış olup, nükleostemin overekspresyonunu hücre kültürlerinde baskılama yöntemi sonucunda hücrelerde gözlemledikleri değişiklikler sebebiyle mide karsinomu tümörögenез ve/veya progresyonunda nedensel rolü olabileceğini öne sürmüşlerdir. Ayrıca tanıda, moleküler sınıflamada ve moleküler tedavide potansiyel bir belirteç olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

Kobayashi ve ark. (14) invaziv meme kanserlerinde nükleosteminin klinikopatolojik ve prognostik etkisinin araştırıldığı bir çalışma düzenlemiştir. 220 invaziv meme kanseri hastasının dahil edildiği çalışmada TMA (tissue microarray) yöntemi kullanılmıştır. Özofagus kanserinin pozitif kontrol olarak kullanıldığı immunohistokimyasal boyamada %10'un altında nükleer boyanma negatif, %10'un üstündeki nükleer boyanmalar pozitif kabul edilmiştir. Hastalar ortalama 74 ay takip edilmiş ve sonuçta pozitif olgularda daha kısa sağkalım süreleri olduğu ortaya konmuştur. Ancak sağkalım üzerindeki etkisinin luminal ve HER2 tip meme kanserlerinde olduğu da belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada hastalısız sağkalım süreleri ile ilişki incelenirken nükleostemin yanısıra p53 durumu da değerlendirilmiş, nükleostemin ve p53'ün her ikisinin de negatif olduğu grupta 5 yıllık hastalısız sağkalım oranı %86 iken, her ikisinin de pozitif olduğu grupta bu oran %55 olarak

belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda bu sonuçların aksine düşük nükleostemin ekspresyonu olan olgularda daha kısa hastaliksız ve genel sağkalım süreleri saptanmıştır ( $p=0.009, 0.024$ ).

Roshida ve ark. (73) oral skuamöz hücreli karsinomlarda nükleostemin overekspresyonunun ileri T evresi, ileri N evresi ve kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermiştir. Tümörlerin malign progresyonunda rol alan en bilindik sinyal yollarından biri olan STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3) hücre proliferasyonu, anjiogenez ve invazyonda önemli rol sahibidir. Bu çalışmada STAT3 sinyal yolağı ile nükleostemin arası ilişki üzerinde durulmuş ve nükleostemin overekspresyonunun, hücre proliferasyonu ve invazyon üzerindeki etkisini STAT3 aracılığıyla yaptığı saptanmıştır. Ayrıca oral skuamöz hücreli karsinomda proliferasyon kapasitesi ve invazyon seviyesi nükleostemin ekspresyonu yüksek olan olgularda daha fazla bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise bu çalışmanın aksine ileri T evresine sahip tümörlerde düşük nükleostemin ekspresyonu gözlenmiş ( $p=0.032$ ) ve yüksek ekspresyon yerine düşük ekspresyonun kötü prognoz ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

Literatürde kolorektal karsinomlarda nükleostemin ekspresyonu ile lenf nodu metastazı, uzak metastaz ve TNM evresi arasında korelasyon olduğunu bildiren bir çalışma mevcuttur (72). Kolorektal kanserli 372 hastadan ve 367 sağlıklı insandan alınan örneklerde immunohistokimya yöntemi ile nükleostemin ekspresyonu araştırılmış ve kanserli kolon örneklerinde normal kolon dokusuna göre belirgin biçimde daha fazla ekspresyon gözlenmiştir. Bu çalışmada ayrıca düşük nükleostemin ekspresyon düzeyleri olan olguların yüksek ekspresyon gösterenlere göre daha uzun sağkalım sürelerine sahip olduğu ortaya konmuştur. Çok değişkenli analizde de yüksek nükleostemin ekspresyonunun kolorektal kanserli hastalarda bağımsız prognostik parametre olduğu saptanmıştır (72). Bizim çalışmamızda ise bu bulguların tam tersi sonuçlar elde edilmiştir. Düşük nükleostemin ekspresyon gösteren olguların yüksek ekspresyon gösterenlere oranla daha kısa sağkalım sürelerine sahip olduğu görülmüştür.

Wu ve ark. (86) 421 mide kanserinde nükleostemin ekspresyonunu araştırdıkları güncel bir çalışmada bizim çalışmamızdaki ile aynı antikor



kullanmışlar ve benzer biçimde immunohistokimyasal boyanma sonucunu değerlendirirken hem boyanma yoğunluğu hem de boyanan hücre oranını birlikte değerlendirerek olguları düşük ve yüksek ekspresyon olarak kategorize etmişlerdir. Hasta profiline baktığımızda yaş ve T evresi bizim çalışmamızdakine benzerlik göstermekte ancak cinsiyet ve grade'in farklı oranlarda olduğu görülmektedir. İmmunohistokimyasal boyama sonucunda bizim çalışmamızın aksine %70'e yakın oranda yüksek nükleostemin ekspresyonu saptamışlardır. Lenf nodu metastazı ve T evresi ile yüksek ekspresyon arasında anlamlı ilişki saptamışlar, ayrıca düşük ekspresyon gözlenen olgularda daha uzun süre sağkalım gözlemlemişlerdir. Çok değişkenli analiz sonucunda da yüksek nükleostemin ekspresyonunun mide kanserinde bağımsız prognostik bir parametre olduğunu ortaya koymuşlardır.

Çalışmamızda, hedefe ve kişiye yönelik tedavi çağında dahi, prognozu kötü olarak kabul edilen kanserlerin başında gelen mide kanserinde yeni, güvenilir, yaygın kabul görebilecek bir prognostik belirteç bulma arayışlarına katkısı olabileceği düşünülerek, diğer organ tümörlerinde araştırılmış olan nükleostemin protein ekspresyonunun mide kanserindeki durumunu immunohistokimya yöntemi ile belirlemek ve prognoz ile ilişkisini ortaya koymak amaçlanmıştır. Çalışmamızda literatürdeki bulguların aksine yüksek nükleostemin ekspresyonunun kötü prognostik parametreler ve daha kısa sağkalım süreleri ile negatif korelasyon gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır. Literatürdeki çalışmalar ile bizim çalışmamız arasında farklı sonuçlar oluşmasına neden olabilecek birden çok faktör söz konusu olabilir. Öncelikle çalışmalara dahil edilen hasta sayıları, seçilen hasta popülasyonlarındaki farklılıklar (yaş, cinsiyet, ırk vb.), kullanılan antikör klonu, boyama değerlendirilmesindeki sübjektif kriterler (boyanma şiddetini belirleme, boyanan hücre oranının görsel yöntem ile saptanması vb.), düşük ve yüksek ekspresyon düzeylerini belirlemede kullanılan "cut-off" değerler, çalışmaya dahil edilen olguların prognozlarına da önemli derecede etki eden patolojik parametrelerindeki farklılıklar (T evresi, metastatik lenf nodu sayıları vb.) ve ortalama takip süreleri literatür ile uyumsuzluğun başlıca sebepleri olabilir. Ancak dikkate alınması gereken bir diğer nokta, yaklaşık 15 yıllık geçmişi olan nükleostemin proteinin tam olarak açıklığa kavuşmamış fonksiyonları ya da bir başka deyişle multifonksiyonel özelliğidir. İlk saptandığı günden bugüne hücre siklus düzenleyicisi, muhtemel kök

hücre belirleyicisi, telomer koruyucu rolü, proliferasyon belirteci gibi birçok fonksiyonu ortaya konmuş, yakın dönemde DNA üzerindeki koruyucu etkileri ve hücre siklus düzenleniminde hangi moleküller ve yolaklar aracılığı ile etki ettiği gibi konularda detaylı çalışmalar düzenlenmiştir. Bu bağlamda Dai ve ark. (66) MDM2 proteini aracılığı ile nükleosteminin hücre içinde nasıl etkileri olduğunu araştırmışlar, hem overekspresyonun hem de depleksyonun hücre çoğalmasını baskıladığını ortaya koymuşlardır. Bu fonksiyonun mide kanseri hücrelerinde de olabileceği göz önüne alınırsa çalışmamızın sonuçlarının literatür ile uyumsuz olmasına rağmen daha anlamlı olabileceği açıkça görülmektedir. Buna ek olarak daha önce belirtilen fonksiyonlarından biri veya daha fazlasının insanlarda görülen farklı tümörlerde gözlenip gözlenmediği ya da farklı tümörlerde farklı fonksiyonlarının olabileceği hatta tek bir genel kabul görmüş fonksiyonunun dahi her tümörde saptanıp saptanmayacağı konusu net değildir. Ayrıca insan vücudunda nonneoplastik ve neoplastik hücrelerde saptanan birbirleriyle etkileşim halinde olan çok sayıda molekül mevcuttur. Nükleosteminin fonksiyonunu farklı yönlerde etkileyebilecek henüz bilmediğimiz bir takım moleküller değişik tümörlerin araştırıldığı çalışmalarda farklı sonuçlar oluşmasına sebep olabilir. Çalışmamızın sonucunda nükleosteminin mide kanserli hastalarda prognostik bir belirteç olabileceği sonucuna ulaşılmıştır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Bu çalışmaya 2006 – 2015 yılları arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda gastrektomi materyallerinde mide adenokarsinomu tanısı almış 103 olgu dahil edilmiştir.
- Olguların yaşları 26 ile 87 arasında değişmekte olup ortalama yaş erkeklerde 61.26, kadınlarda 60.31 olarak belirlenmiştir.
- Olguların 68'i (% 66) erkek, 23'ü (% 34) ise kadındır.
- Tümör lokalizasyonları incelendiğinde 3 olgu (%2.9) gastroözofageal bileşke, 28 olgu (%27.2) kardial, 38 olgu (%36.9) korpus, 23 olgu (%22.3) antrum, 2 olgu (%1.9) pilor yerleşimli olarak saptanmıştır. 9 olguda (%8.7) ise matara mide mevcuttur.
- Proksimal yerleşimli 31 tümörün 20'si erkeklerde 11'i kadınlarda gözlenmiştir. Distal mide yerleşimli tümörü bulunan 72 olgunun cinsiyete göre dağılımı ise 48 erkek, 24 kadın şeklindedir. Proksimal yerleşimli tümörlerde ortalama tanı yaşı 59.10, distal yerleşimli tümörlerde ise 61.74 olarak saptanmıştır. Tümörün yerleşimi ile T evresi, klinik evre, ekstrakapsüler yayılım, lenfovasküler invazyon ve nöral invazyon arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.
- Olguların 12'si iyi diferansiye (grade 1), 35'i orta derecede diferansiye (grade 2), 56'sı ise kötü diferansiye (grade 3)'dir. Tümör grade'i ile lenfovasküler ve perinöral invazyon arasında ilişki saptanmıştır. Diferansiyasyon grade 1-2-3 tümörü bulunan olgularda ölüm oranı sırasıyla %25, %57.1 ve %57.1'tür; grade ile ölüm arasındaki ilişki anlamlı değildir.
- Çalışmamıza dahil edilen 103 olgunun T evresi dağılımları ise şöyledir; pT1; 11 olgu (%10.7), pT2; 10 olgu (%9.7), pT3; 43 olgu (%41.7), pT4a; 36 olgu (%35), pT4b; 3 olgu (%2.9). T evresi ile ekstrakapsüler yayılım, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, klinik evre, tümör grade'i ve ölüm arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.
- Olguların 24'ünde (13 erkek, 11 kadın) metastatik lenf nodu saptanmamıştır. 79 olguda sayısı 1 ve 55 arasında değişen ortalama 9.4 adet metastatik lenf

nodu saptanmıştır. Olguların 19'unda (12 erkek, 7 kadın) 1-2 arası, 23 olguda (16 erkek, 7 kadın) 2-6 arası, 37 olguda (27 erkek, 10 kadın) ise 6'dan fazla metastatik lenf nodu bulunmuştur. Metastatik lenf nodu sayısı ile lenfovasküler invazyon varlığı, tümörün diferansiyasyon derecesi, T evresi ve ölüm arasında korelasyon görülmektedir.

- Olguların takip süresi en az 4 ay, en fazla 119 ay olmak üzere ortalama 28 aydır. Takiplerinde ölen hastalardan 37'sinde (%67.3) tümör çapı 5 cm'nin üzerinde iken, hayatta kalan 48 hastanın 23'ünde tümörün 5 cm'nin üzerinde olduğu saptanmıştır. Tümör çapı ile ölüm arasında anlamlı ilişki mevcuttur.
- Çalışmaya dahil olan 103 olgunun klinik evrelerinin dağılımı şu şekildedir; evre 1a; 9 olgu (%8.7), evre 1b; 4 olgu (%3.9), evre 2a; 14 olgu (%13.6), evre 2b; 12 olgu (%11.7), evre 3a; 19 olgu (%18.4), evre 3b; 23 olgu (%22.3), evre 3c; 22 olgu (%21.4). Klinik evre ile ekstrakapsüler yayılım varlığı, tümör diferansiyasyon derecesi, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon ve ölüm arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.
- Olguların 70'inde düşük, 33 olguda ise yüksek nükleostemin ekspresyonu saptanmıştır. Nükleostemin ekspresyonu ile anlamlı ilişki gösteren parametreler; lenfovasküler invazyon, metastatik lenf nodu sayısı, ekstrakapsüler yayılım, T evresi, klinik evredir.
- Hastalısız sağkalım ile anlamlı korelasyon saptanan histopatolojik parametreler; ekstrakapsüler yayılım, tümör çapı, perinöral invazyon, lenfovasküler yayılım, klinik evre, metastatik lenf nodu sayısı, T evresidir.
- Nükleostemin ekspresyonu hastalısız sağkalım ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki göstermektedir. Düşük nükleostemin ekspresyonu olan olgularda hastalısız sağkalım süresi belirgin biçimde daha kısa saptanmıştır.
- Genel sağkalım ile korelasyon gözlenen parametreler: T evresi, metastatik lenf nodu sayısı, klinik evre, ekstrakapsüler yayılım varlığı, tümör çapı , tümör diferansiyasyon derecesi, perinöral invazyon ve lenfovasküler invazyondur.

- Nükleostemin ekspresyonu genel sağkalım ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki göstermektedir. Düşük nükleostemin ekspresyonu olan olgularda genel sağkalım süresi belirgin biçimde daha kısadır.
- Çok değişkenli analizde metastatik lenf nodu sayısı hastalıksız ve genel sağkalıma etki eden bağımsız prognostik parametredir. Perinöral invazyon ise sadece genel sağkalıma etkili bağımsız prognostik bir parametredir.

Sonuç olarak mide kanseri günümüzde ülkemizde ve tüm dünyada önemli morbidite ve mortalite sebeplerinden biri olmaya devam etmektedir. Küratif cerrahi tedavi ve kemoterapiye rağmen prognozu oldukça kötüdür. En önemli prognostik parametrelerin başında TNM evreleme sistemi olmakla birlikte yeni prognostik belirteç arayışları hızla devam etmektedir.

Bu tez çalışmasında, hücre proliferasyon belirteci olarak kabul edilen nükleostemin ekspresyon durumunun, mide karsinomlarında, klasik histopatolojik prognostik parametreler ve yaşam süreleri ile olan ilişkisi araştırılmıştır. Literatürde nükleosteminin ilk tanımlandığı yıllardaki gibi kök hücrelerde proliferasyonun ve kök hücre devamlılığının sağlanmasından sorumlu nükleoler bir protein yerine sıradan bir proliferasyon belirteci olduğu ileri sürülmektedir. Yapılan çalışmalarda genellikle yüksek nükleostemin ekspresyonunun ileri evre, metastaz varlığı gibi klasik histopatolojik parametrelerden bir kısmı ile pozitif korelasyon gösterdiği ortaya konmuştur. Nükleostemin ekspresyonun prognoza olan etkisini ortaya koymayı amaçlayan az sayıda çalışma söz konusudur. Yapılan çalışmalarda meme kanseri, mide kanseri ve kolorektal kanserlerde nükleostemin ekspresyonunun sağkalım üzerindeki olumsuz etkisi belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda ise bu çalışmalardan farklı olarak mide kanserlerinde düşük nükleostemin ekspresyonunun kötü prognoz ile anlamlı ilişki gösterdiğini ortaya koyduk. Ancak nükleosteminin mide kanserinde kesin ve yaygın kabul gören prognostik bir belirteç olabilmesi için daha çok sayıda olgu içeren, adjuvan tedavileri daha homojen dağılımlı, demografik ve patolojik verileri değişken olgu serilerinde yapılacak araştırmalarla, bizim ulaştığımız sonuçların desteklenmesi ve tekrarlanabilir olması önemlidir.

## KAYNAKLAR

1. Torre A, Bray F, Siegel L, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global Cancer Statistics 2012. *CA Cancer J Clin.*2015;65:87-108.
2. Türkiye Kanser İstatistikleri, Ankara, 2015, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı (www. kanser.gov.tr) (04.03.2015).
3. Nagini S. Carcinoma of the stomach: A review of epidemiology, pathogenesis, molecular genetics and chemoprevention. *World J of Gastrointes Oncol.*2012;4(7):156-169.
4. WHO Classification of Tumors of the Digestive System. Lyon: IARC; 2000.p.37-67.
5. Lobo NA, Shimono Y, Qian D, Clarke MF. The biology of cancer stem cells. *Annu Rev Cell Dev Biol.*2007;23:675-699.
6. Tsai RYL, Mckay RGD. Nucleolar mechanism controlling cell proliferation in stem cells and cancer cells. *Genes and Development.*2002;16(23):2991-3003.
7. Beekman C, Nichane M, De Clercq S, Maetens M, Floss T, Wurst W, Bellefroid E, Marine JC. Evolutionary conserved role of nucleostemin: controlling proliferation of stem/progenitor cells during early vertebrate development. *Mol Cel Biol.*2006;26(24):9291-9301.
8. Tsai RYL, Mckay RD. A Multistep, GTP-driven mechanism controlling the dynamic cycling of nucleostemin. *J Cell Biol.*2005 Jan 17;168(2):179-184.
9. Ma H, Pederson T. Depletion of the Nucleolar Protein Nucleostemin Causes G1 Cell Cycle Arrest via the p53 Pathway. *Molecular Biology of the Cell.*2007;18:2630-2635.
10. Ye F, Zhou C, Cheng Q, Shen J, Chen H. Stem-cell- abundant proteins Nanog, Nucleostemin and Musashi 1 are highly expressed in malignant cervical epithelial cells. *BMC Cancer.*2008;8:108.

11. Fan Y, Liu Z, Zhao S, Lou F, Nilsson S, Ekman P, Xu D, Fang X. Nucleostemin mRNA is expressed in both normal and malignant renal tissues. *Br J Cancer*.2006; Jun 5.94(11):1658-1662.
12. Liu RL, Zhang Zh, Zhao WM, Wang M , Qi SY , Li J , Zhang Y , Li SZ , Xu Y. Expression of nucleostemin in prostate cancer and its effect on the proliferation of PC-3 cells. *Chin Med J*.2008;121(4):299-304.
13. Nakajima TE, Yoshida H, Okamoto N, Nagashima K, Taniguchi H, Yamada Y, Shimoda T, Masutomi K. Nucleostemin and TWIST as predictive markers for recurrence after neoadjuvant chemotherapy for esophageal carcinoma. *Cancer Sci* February 2012;103(2):233–238.
14. Kobayashi T, Masutomi K, Tamura K, Moriya T, Yamasaki T, Fujiwara Y, Takahashi S, Yamamoto J, Tsuda H. Nucleostemin expression in invasive breast cancer. *BMC Cancer*.2014;14:215.
15. Thomas WS. Langman’s Medical Embryology. Çeviri: A Can Başaklar, Langman Medikal Embriyoloji, Palme Yayıncılık;1996.s.231-239.
16. Çimen A. Anatomi 6. Baskı, Bursa;1996.s.392-397.
17. Borley N. Gray’s Anatomy, The Anatomical Basis of Clinical Practice. Spain: Elsevier;2008.p.502-536.
18. Keith L. Moore, Anne M. R. Agur. Temel Klinik Anatomi 2. baskı. Çeviri: Alaittin Elhan. İstanbul;2006.s.147-150.
19. Juan Rosai. Rosai and Ackerman’s Surgical Pathology, 10th edition, Vol:1;2011.p.615-672.
20. Stacey E. Mills. Histology for Pathologists, 3 th ed;2006. p.589-602.
21. L Carlos J, Lose C. Basic Histology. Çeviri: Yener A, Seyhun S. Temel Histoloji. Nobel Tıp Kitabevleri;2006.p.299-307.
22. Stacey E. Mills. Sternberg’s Diagnostic Surgical Pathology; Joel K. Greenson, Victor E. Reuter, Mark H. Stoler, editors.5th ed;2010.p.1279-1313.
23. Mehmet A. Mide Kanseri, Mide Kanseri Taramaları ve Mide Kanserinden Korunma, *Ankara Medical Journal*.2012;12(4):195-198.

24. Laura W. Lamps. *Surgical Pathology of the Gastrointestinal System: Bacterial, Fungal, Viral and Parasitic Infections*; Springer. 2009. p.17-26.
25. Wroblewski LE, Peek RM, Wilson KT. *Helicobacter pylori and Gastric Cancer: Factors That Modulate Disease Risk. Clinical Microbiology Reviews.* 2010;23(4):713–739.
26. Linz B, Balloux F, Moodley Y, Manica A, Liu H, Roumagnac P, Falush D, Stamer C, Prugnolle F, W. van der Merwe S, Yamaoka Y, Graham DY, Perez-Trallero E, Wadstrom T, Suerbaum S, Achtman M. An African origin for the intimate association between humans and *Helicobacter pylori*. *Nature.* 2007;445:915–918.
27. Stacy C.M, Matthias E, Christoph R. Gastric adenocarcinoma: epidemiology, pathology and pathogenesis. *Cancer Therapy.* 2007;5:877-894.
28. Chen JN, He D, Tang F, Shao CK. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma: a newly defined entity. *J Clin Gastroenterol.* 2012;46(4):262-271.
29. Fox J, Dangler C, Taylor N, King A, Koh TJ, Wang TC. High Salt diet induces gastric epithelial hyperplasia and parietal cell loss, and enhances *Helicobacter pylori* colonisation in C578L/6 mice. *Cancer Research.* 1999;59(19):4823-4828.
30. Lee YY, Derakhshan MH. Environmental and Lifestyle Risk Factors of Gastric Cancer. *Arch Iran Med.* 2013;16(6):358–365.
31. Sinning C, Schaefer N, Standop J, Hirner A, Wolff M. Gastric stump carcinoma-epidemiology and current concepts in pathogenesis and treatment. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33(2):133-139.
32. Prczynicz A, Bandurski R, Guzińska-Ustymowicz K, Niewiarowska K, Kemon A, Kedra B. Ménétrier's disease, a premalignant condition, with coexisting advanced gastric cancer: A case report and review of the literature. *Oncol Lett.* 2014;8(1):441–445.
33. Hsu CT, Ito M, Kawase Y, Sekine I, Ohmagari T, Hashimoto S. Early gastric cancer arising from localized Ménétrier's disease. *Gastroenterol Jpn.* 1991;26(2):213-217.



34. Ramia JM, Sancho E, Lozano O, Santos JM, Domínguez F. Ménétrier's disease and gastric cancer. *Cir Esp*.2007;81(3):153-154.
35. Tan RY, Ngeow J. Hereditary diffuse gastric cancer: What the clinician should know. *World J Gastrointest Oncol*.2015;7(9):153-160.
36. Dalavi SB, Vedpalsingh TH, Bankar SS, Ahmed MH, Bhosale DN. Familial Adenomatous Polyposis (FAP)-A Case Study and Review of Literature. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(3):5-6.
37. Odze Robert D, Goldblum John R. *Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract, and Pancreas*. Saunders Elsevier.2 th ed;2009.p.564-580.
38. Friedenson B. BRCA1 and BRCA2 pathways and the risk of cancers other than breast or ovarian. *Med Gen Med*.2005;7:60.
39. Chun N, Ford JM. Genetic testing by cancer site: stomach. *Cancer J*. 2012;18:355-363.
40. James M. Mcloughlin. Adenocarcinoma of the stomach: a review. *Bumc Proceedings*.2004;17:391–399.
41. Pan M, Huang P, Li S, Chen J, Wei S, Zhang Y. Double contrast-enhanced ultrasonography in preoperative Borrmann classification of advanced gastric carcinoma: comparison with histopathology. *Sci Rep*.2013;3:3338.
42. Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, Borchard F, Cooper HS, Dawsey SM, Dixon MF, Fenoglio-Preiser CM, Fléjou JF, Geboes K, Hattori T, Hirota T, Itabashi M, Iwafuchi M, Iwashita A, Kim YI, Kirchner T, Klimpfinger M, Koike M, Lauwers GY, Lewin KJ, Oberhuber G, Offner F, Price AB, Rubio CA, Shimizu M, Shimoda T, Sipponen P, Solcia E, Stolte M, Watanabe H, Yamabe H. The Vienna Classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut*.2000;47(2):251-255.
43. Piazuelo MB, Correa P. Gastric cancer: Overview. *Colomb Med (Cali)*.2013;44:192–201.
44. Van der Woude CJ, Kleibeuker JH, Tiebosch AT, Homan M, Beuving A, Jansen PL, Moshage H. Diffuse and intestinal type gastric carcinomas

- differ in their expression of apoptosis related proteins. *J Clin Pathol.*2003;56(9):699–702.
45. Hu B, El Hajj N, Sittler S, Lammert N, Barnes R, Meloni-Ehrig A. Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. *J Gastrointest Oncol.*2012;3(3):251-261.
46. Korkut B. Mide karsinomlarında COX-2 ekspresyonunun immünohistokimyasal yöntemle araştırılması. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Isparta, 2008.
47. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma of the Stomach ([www.cap.org/cancer\\_protocols](http://www.cap.org/cancer_protocols)) (14.04.2016).
48. Güneş G. Primer Mide Karsinomlarının Histopatolojik Özelliklerine Göre Sınıflandırılması. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara, 2014.
49. Japanese classification of gastric carcinoma: 3 th ed. *Japanese Gastric Cancer A.*2011;14:101-112.
50. Tolbert DM, Noffsinger AE, Miller MA, DeVoe GW, Stemmermann GN, Macdonald JS, Fenoglio-Preiser CM. P53 immunoreactivity and single-strand conformational polymorphism analysis often fail to predict p53 mutational status. *Mod Pathol.*1999;12(1):54-60.
51. McLean MH, El-Omar EM. Genetics of Gastric Cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.*2014;11:664–674.
52. Lee JH, Abraham SC, Kim HS, Nam JH, Choi C, Lee MC, Park CS, Juhng SW, Rashid A, Hamilton SR, Wu TT. Inverse relationship between APC gene mutation in gastric adenomas and development of adenocarcinoma. *Am J Pathol.*2002;161(2):611-618.
53. Kanda M, Kodera Y. Recent advances in the molecular diagnostics of gastric cancer. *World J Gastroenterol.*2015;21(34):9838-9852.

54. Kwon CH, Park HJ, Lee JR, Kim HK, Jeon TY, Jo HJ, Kim HD, Kim GH, Park DY. Serpin peptidase inhibitor clade A member 1 is a biomarker of poor prognosis in gastric cancer. *Br J Cancer*.2014;111(10):1993-2002.
55. WHO Classification of Tumors of the Digestive System. Lyon: IARC; 2010.p.45-80.
56. Chu D, Zhao Z, Li Y, Li J, Zheng J, Wang W, Zhao Q, Ji G. Increased microRNA-630 expression in gastric cancer is associated with poor overall survival. *PLoS One*.2014;9(3):e90526.
57. Im WJ, Kim MG, Ha TK, Kwon SJ. Tumor Size as a Prognostic Factor in Gastric Cancer Patient. *J Gastric Cancer*.2012;12(3):164–172.
58. Yokota T, Ishiyama S, Saito T, Teshima S, Yamada Y, Iwamoto K, Takahashi M, Murata K, Yamauchi H. Is tumor size a prognostic indicator for gastric carcinoma? *Anticancer Res*.2002;22(6B):3673-3677.
59. Selcukbiricik F, Tural D, Bilici A, Uzel EK, Ozguroglu M, Demirelli F, Buyukunal E, Serdengecti S. Clinicopathological Features and Localization of Gastric Cancers and their Effects on Survival in Turkey. *Asian Pacific J Cancer Prev*.2013;14(1):553-556.
60. Kutlu OC, Watchell M, Dissanaik S. Metastatic lymph node ratio successfully predicts prognosis in western gastric cancer patients. *Surgical Oncology*.2015;24:84-88.
61. Shin D, Park SS. Clinical importance and surgical decision-making regarding proximal resection margin for gastric cancer. *World J Gastrointest Oncol*.2013;5(1):4-11.
62. Liang Y, Ding X, Wang X, Wang B, Deng J, Zhang L, Liang H. Prognostic value of surgical margin status in gastric cancer patients. *ANZ J Surg*.2015;85(9):678-684.
63. Liu K, Yang K, Wu B, Chen H, Chen X, Chen X, Jiang L, Ye F, He D, Lu Z, Xue L, Zhang W, Li Q, Zhou Z, Mo X, Hu J. Tumor-infiltrating immune cells are associated with prognosis of gastric cancer. *Medicine (Baltimore)*.2015;94(39):e1631.

64. Pathology and Genetics of Tumours of Haemopoetic and Lymphoid Tissue, IARC, Lyon, 2001.p.157-160.
65. Ezgi Ç. Glioblastoma Multiforme Tümör Hücrelerinde Nucleostemin Ekspresyonunun Tanı ve Prognozda Etkinliği. Ankara Üniversitesi Biyoteknoloji Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2011.
66. Dai MS, Sun XX, Lu H. Aberrant Expression of Nucleostemin Activates p53 and Induces Cell Cycle Arrest via Inhibition of MDM2. *Molecular and Cellular Biology*.2008;28(13):4365–4376.
67. Hsu JK, Lin T, Tsai RY. Nucleostemin prevents telomere damage by promoting PML-IV recruitment to SUMOylated TRF1. *J Cell Biol*.2012;197(5):613–624.
68. Uema N, Ooshio T, Harada K, Naito M, Naka K, Hoshii T, Tadokoro Y, Ohta K, Ali MA, Katano M, Soga T, Nakanuma Y, Okuda A, Hirao A. Abundant Nucleostemin Expression Supports the Undifferentiated Properties of Germ Cell Tumors. *Am J Pathol*.2013;183(2):592-603.
69. You Y, Li X, Zheng J, Wu Y, He Y, Du W, Zou P, Zhang M. Transcript level of nucleostemin in newly diagnosed acute myeloid leukemia patients. *Leukemia Research*.2013;37(12):1636-1641.
70. Bao Z, Wang Y, Yang L, Wang L, Zhu L, Ban N, Fan S, Chen W, Sun J, Shen C, Cui G. Nucleostemin promotes the proliferation of human glioma via Wnt/ $\beta$ -Catenin pathway. *Neuropathology*.2016;36(3):237-249.
71. Li X, Liu X, Cui D, Wu X, Qian R. Clinical significance of nucleostemin and proliferating cell nuclear antigen protein expression in non-small cell lung cancer. *J BUON*.2015;20(4):1088-93.
72. Wei B, Huang Q, Zhong X. Upregulation of nucleostemin in colorectal cancer and its effects on cell malignancy. *Onco Targets Ther*.2015;8:1805-14.
73. Yoshida R, Nakayama H, Nagata M, Hirosue A, Tanaka T, Kawahara K, Nakagawa Y, Matsuoka Y, Sakata J, Arita H, Hiraki A, Shinohara M, Ito T. Overexpression of nucleostemin contributes to an advanced malignant

- phenotype and a poor prognosis in oral squamous cell carcinoma. *Br J Cancer*.2014;111(12):2308-2315.
74. Talamonti MS, Kim SP, Yao KA, Wayne JD, Feinglass J, Bennett CL, Rao S. Surgical outcomes of patients with gastric carcinoma: The importance of primary tumor location and microvessel invasion. *Surgery*.2003;134(4):720-727.
75. Adachi Y, Oshiro T, Mori M, Maehara Y, Sugimachi K. Tumor size as a simple prognostic indicator for gastric carcinoma. *Annals of Surgical Oncology*.1997;4(2):137-140.
76. Harrison JP, Fielding JW. Prognostic factors for gastric cancer, influencing clinical practice. *World Journal of Surgery*.1995;19:496-500.
77. Deng JY, Liang H. Clinical significance of lymph node metastasis in gastric cancer. *World Journal of Gastroenterology*.2014;20(14):3967-3975.
78. Lee SY, Hwang I, Park YS, Gardner J, Ro JY. Metastatic lymph node ratio in advanced gastric carcinoma: a better prognostic factor than number of metastatic lymph nodes? *International journal of oncology*.2010;36(6):1461-1467.
79. Yang L, Wei S, Zhao R, Wu Y, Qiu H, Xiong H. Loss of ARID1A expression predicts poor survival prognosis in gastric cancer: a systematic meta-analysis from 14 studies. *Scientific Reports*.2016;29(6):28919.
80. Wu YL, Hu LN, Zheng CD, Sun RC, Zhang SX, Yan Q, Li YX. Expression of hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  in gastric cancer and its clinical significance. *Zhonghua yi xue za zhi*.2016;96(18):1418-1423.
81. Lin Y, Zhang LH, Wang XH, Xing XF, Cheng XJ, Dong B, Hu Y, Du H, Li YA, Zhu YB, Ding N, Du YX, Li JY, Ji JF. PTK7 as a novel marker for favorable gastric cancer patient survival. *J Surg Oncol*.2012;106(7):880-886.
82. Kawashima M, Kawakita T, Yoshida S, Shimmura S, Tsubota K. Nucleostemin as a possible progenitor marker of corneal epithelial Cells. *Molecular Vision*.2009;15:1162-1168.

83. Yamashita M, Nitta E, Nagamatsu G, Ikushima YM, Hosokawa K, Arai F, Suda T. Nucleostemin is indispensable for the maintenance and genetic stability of hematopoietic stem cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*.2013;441(1):196–201.
84. Liu SJ, Cai ZW, Liu YJ, Dong MY, Sun LQ, Hu GF, Wei YY, Lao WD. Role of nucleostemin in growth regulation of gastric cancer, liver cancer and other malignancies. *World J Gastroenterol*.2004;10(9):1246-1249.
85. Asadi MH, Derakhshani A, Mowla SJ. Concomitant upregulation of nucleostemin and downregulation of Sox2 and Klf4 in gastric adenocarcinoma. *Tumour Biol*.2014;35(7):7177-7185.
86. Wu H, Wang W, Tong S, Wu C. Nucleostemin regulates proliferation and migration of gastric cancer and correlates with its malignancy. *Int J Clin Exp Med*.2015;8(10):17634-17643.

