

**T. C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**PRİMER MİDE KARSİNOMLARININ HİSTOMORFOLOJİK ÖZELLİKLERİNE
GÖRE SINIFLANDIRILMASI**

Dr. Güneş GÜNER

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2014

T. C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

PRİMER MİDE KARSİNOMLARININ HİSTOMORFOLOJİK ÖZELLİKLERİNE
GÖRE SINIFLANDIRILMASI

Dr. Güneş GÜNER

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Aytekin AKYOL

ANKARA

2014

TEŐEKKÖR

Bu araştırmanın bir kısmı Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 013 D05 101 003 numaralı bilimsel araştırma projesi olarak desteklenmiştir.

Tez danışmanım olmayı kabul ettiği, çalışmamı planladığı, sadece tez sürecinde değil, asistanlık dönemim boyunca danıştığım her sorunu soğukkanlılıkla çözdüğü için Doç. Dr. Aytekin Akyol'a,

Arşivden preparatların teminini sağlayan İntern Dr. Muzaffer Reha Ümütlü'ye, İmmünohistokimyasal alışmaları gerçekleştiren teknisyenler Özlem Aksakallı ve Aynur Işık'a,

Çalışmanın istatistiksel analizlerini yapan Sevilay Karahan'a,

Tez formatını titizlikle düzenleyen Dr. Sadık Taşkın Taş'a,

Asistanlık dönemim boyunca beni eğiten, büyüten ve olgunlaştıran Hacettepe Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Birlikte çok güzel hatıralar biriktirdiğimiz asistan arkadaşlarıma,

içtenlikle teşekkür ederim.

ÖZET

Güner G, Prime Mide Karsinomlarının Histomorfolojik Özelliklerine Göre Sınıflandırılması, Hacettepe Üniversitesi, Patoloji Tezi, Ankara, 2014. Mide karsinomları, mortalitesi yüksek, prognozları genel olarak kötü tümörlerdir ve morfolojileri değişkendir. Çeşitli histomorfolojik sınıflandırmaları bulunmakla birlikte ideal bir sınıflandırma mevcut değildir. Hastaların prognozları ile ilişkilendirilebilecek, basit morfolojik parametreler ve algoritma içeren bir sınıflandırma yapılması amacıyla 10.11.2005-22.03.2012 tarihleri arasında opere olmuş ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda raporlanmış, mide karsinomu içeren 335 adet gastrektomi materyaline ait kesitler tekrar değerlendirilmiştir. Çalışma kapsamında tanımlanan kriterlere göre primer mide karsinomları; erken mide karsinomu (33, %10), adenokarsinom (142, %42), taşlı yüzük hücreli karsinom (76, %23), müsinöz karsinom (13, %4), mikst karsinom (20, %6) ve diğer/nadir karsinomlar (51, %15) olarak gruplandırılmıştır. Diğer/nadir karsinomlar grubuna özel histomorfolojik tipteki karsinomlar (adenoskuamöz, medüller benzeri, lenfoepitelyoma benzeri gibi) dahil edilmiştir. Ayrıca olgulara ait histomorfolojik ve demografik veriler değerlendirilerek sağ kalımı etkileyen en önemli faktör tümör evresi olarak saptanmıştır. Önerilen tanı grupları ve kriterleri, mide karsinomu nedeniyle rezeksiyon yapılan olguların sınıflandırılmasında basit ve uygulanabilir bir algoritma getirmektedir.

Anahtar kelimeler: Gastrik, karsinom, morfoloji, patoloji.

ABSTRACT

Güner G, Histomorphological Classification of Primary Gastric Carcinomas, Hacettepe University, Thesis of Pathology, Ankara, 2014. Gastric carcinomas are tumors with high mortality rates, generally unfavorable prognosis and variable morphology. Despite the presence of several histomorphological classifications, no ideal classification exists. With the aim of designating a classification which has simple morphological parameters and algorithm, can be linked to patient prognosis and used in all gastric carcinomas, sections belonging to 335 patients that were operated between 10.11.2005-22.03.2012, whose gastric resection specimens were reported by the pathology department of Hacettepe University Medical Faculty were reviewed. According to the criteria formed during the study, primary gastric carcinomas were classified into early gastric carcinomas (33, 10%), signet ring cell carcinomas (76, 23%), mucinous carcinoma (13, 4%), mixed carcinomas (20, 6%), and other/rare carcinomas (51, 15%). Other/rare tumors consisted of special histomorphological types of carcinoma such as adenosquamous, medullary-like, lymphoepithelioma-like, etc. Histomorphological and demographic data of the cases were obtained. The most important factor affecting survival is tumor stage. The proposed diagnostic grouping of gastric carcinoma brings a simple and readily applicable algorithm for classifying the lesions of gastric materials resected for gastric carcinoma.

Keywords: Gastric, carcinoma, morphology, pathology.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER	viii
TABLolar	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Mide Embryolojisi ve Histolojisi	2
2.2. Mide tümörleri	8
2.2.1. Lenfomalar	8
2.2.2. Mezenkimal tümörler.....	10
2.2.3. Nöroendokrin tümörler.....	10
2.2.4. Karsinomlar	11
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
3.1. Olguların Seçimi.....	28
3.2. İstatistiksel analiz	30
4. BULGULAR	32
4.1. Morfolojik Bulgular.....	34
4.2. Klinik ve İstatistiksel Bulgular	45
5. TARTIŞMA.....	70
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	76
KAYNAKLAR	77
EK (İncelenen Hastaların Biyopsi Numaraları)	89

SİMGELER ve KISALTMALAR

- 5-FU: 5-florourasil
- APC: Adenomatosis poliposis geni
- Bcl-6: B hücreli lenfoma 6 proteini
- BRCA1: meme kanseri geni 1
- CD: Cluster of differentiation
- CDH: Kadherin
- DNA: deoksiribonükleik asit
- EBV: Epstein-Barr virüs
- EMA: Epitelyal Membran Antijeni
- EPCAM: epitelyal hücre adhezyon molekülü
- HP: Helikobakter pilori
- HR: Hazard ratio
- LGALS4: lectin, galactoside-binding, soluble, 4.
- MIST1: muscle, intestine and stomach expression 1
- MLH1: MutL homolog 1
- mm: milimetre
- MSH2: MutS protein homolog 2
- MUC: Müsin geni
- OMIM: Online Mendelian Inheritance of Man
- PAS: Periyodik Asit-Schiff
- PAX5: Paired-box gen 5
- PDGFRA: Trombosit-derive büyüme faktörü reseptörü alfa
- PMS2: Mismatch tamir endonükleaz
- TFF1/pS2: Trefoil faktör 1
- TFF2/SP: Trefoil faktör 2
- TNM: tümör-nod-metastaz evreleme sistemi
- TP53, p53: tümör proteini 53
- TROY: Tümör nekroz faktör reseptörü süperailisi, üye 19
- Wnt: wingless-integrated

ŞEKİLLER

Şekil 2.1 Korpustaki epitel hücrelerinin orijinleri hakkında ortaya atılmış öneri ²¹	7
Şekil 2.2 Midede prekanseröz süreç ⁴⁸	14
Şekil 2.3 Goseki sınıflaması ¹⁰²	22
Şekil 4.1: Mide tümörlerinin tipleri ve olgu sayıları.	32
Şekil 4.2 A) Submukozaya invaze (T1b) erken evre mide karsinomu. (x4) B) Lamina propria içinde bulunan, submukozaya ulaşmamış (T1a) erken evre mide karsinomu, çevre mukozaya göre daha bazofilik mikroskopik bir alan görünümündedir. (x4) ...	34
Şekil 4.3 Mide karsinomlarının morfolojik dağılımı.	35
Şekil 4.4 Papiller, tübüler, kribriform yapıda olabilen, infiltratif nitelikte adenokarsinom örnekleri.....	36
Şekil 4.5 Taşlı yüzük hücreli karsinom, yaygın dezmoplazi, dezmoplazi içinde seçilmesi zor dağınık neoplastik hücreler ve lamina propria içinde tipik taşlı yüzük hücreleri ile karakterizedir.	37
Şekil 4.6 A,B) Memenin lobüler karsinomunun mide metastazında, ER pozitif neoplastik hücrelerin lamina propriaya tek tek dağıldığı immünohistokimyasal çalışma ile seçilebilmektedir (x20). C) Lamina propria içinde görece monomorfik, tipik taşlı yüzük hücrelerinin nadiren görüldüğü neoplastik hücre popülasyonu (x40).	38
Şekil 4.7 Müsin içinde dağılmış neoplastik hücrelerden oluşan müsinöz karsinom. A) x4. B) x40	38
Şekil 4.8 A) Hiperselüler, bez yapısı içermeyen, tabakalar oluşturan neoplastik hücreler ve az miktarda müsinöz komponent. (x4) B,C) Neoplastik hücreler değişik sitomorfolojik özelliklerde olabilirler ancak bez yapısı oluşturmazlar. (x40).....	40
Şekil 4.9 A) Çevresinde ince bir bant halinde küçük matür görünümde lenfositlerin bulunduğu iyi sınırlı, dezmoplazisi bulunmayan tümör. (x4) B) Aynı tümörde daha büyük büyütmede bez oluşturmayan, tabakalar-trabeküller oluşturan neoplastik hücreler ve kenarda küçük lenfositler. (x40)	41

Şekil 4.10 A) Keskin sınırlı, lenfositlerle çevrili ve lenfositlerce infiltre edilmiş görünümde tümör. (x4) B) Adalar-trabeküller halinde, bez yapısı veya tipik taşlı yüzük hücresi oluşturmeyen neoplastik hücrelerden oluşuyor. (x40).....	42
Şekil 4.11 Adenoskuamöz karsinomlar, dezmozplastik stromaya dağılmış çeşitli büyüklüklerde nodüller halinde görünürler. Yakından bakıldığında yoğun eozinofilik geniş sitoplazmalı ve pleomorfik, yer yer «bizarre» nükleuslu neoplastik hücrelerin aralarında diskeratotik hücreler görülebilir. Çevrede konvansiyonel adenokarsinom komponenti de bulunur.	43
Şekil 4.12 A) Adenokarsinom alanları yanısıra B,C,D) solid alanlar (B) ve nöroendokrin komponent (C) içeren, nadir görülen mide tümöründe nöroendokrin komponent kromogranin pozitifdir (D).	44
Şekil 4.13. Diğer/nadir tümörler grubunda değerlendirilen olguların morfolojik dağılımları.....	45
Şekil 4.14 Sağkalım bilgisine ulaşılan 314 olgunun Kaplan-Meier eğrisi (x; ay. y; sağkalım olasılığı. censored: takipten çıkma sebebi ölüm olmayan olgular).....	62
Şekil 4.15 Tanı gruplarının Kaplan-Meier eğrileri (x; aylar, y; sağkalım olasılığı).....	63
Şekil 4.16 Evre gruplarının (A) ve evrelerin ayrı ayrı (B) Kaplan-Meier eğrileri (x; aylar, y; sağkalım olasılığı).....	65
Şekil 4.17 Tümör yerlerinin sağkalım olasılıkları (x; ay. y; sağkalım olasılığı). (censored: takipten çıkma sebebi ölüm olmayan olgular).....	66
Şekil 4.18 Tümör sınırlarının sağkalım eğrileri (x; ay. y; sağkalım olasılığı). (censored: takipten çıkma sebebi ölüm olmayan olgular).....	67
Şekil 4.19 Mukozal atrofi durumunun sağkalım eğrileri (x; ay. y; sağkalım olasılığı). (censored: takipten çıkma sebebi ölüm olmayan olgular).....	68

TABLOLAR

Tablo 3.1 Mide rezeksiyon spesimenlerinde önerilen primer mide karsinomu sınıflandırma kriterleri.....	29
Tablo 4.1 Olguların yaşları, tümör boyutları (cm) ve invazyon derinlikleri (cm).....	46
Tablo 4.2 Olguların yerleşim yerlerine göre dağılımı.	46
Tablo 4.3 Olguların pT dağılımları.	47
Tablo 4.4 Olguların pN dağılımları.....	48
Tablo 4.5 Olguların toplam, metastatik, non-metastatik lenf nodu sayıları ve lenf nodu oranları.....	48
Tablo 4.6 Olguların pTNM evrelerine göre dağılımı.....	49
Tablo 4.7 Olguların sağkalım – ölüm durumları.....	50
Tablo 4.8 Tanı gruplarının cinsiyetlere göre dağılımı.....	51
Tablo 4.9 Tanı gruplarının lenfovasküler invazyon durumlarına göre dağılımı.	52
Tablo 4.10 Tanı gruplarının perinöral invazyon durumlarına göre dağılımı.	53
Tablo 4.11 Tanı gruplarının diğer özellikleri.....	54
Tablo 4.12 Proksimal, distal ve tüm mideye dağılan tümörlerin özellikleri – 1.....	58
Tablo 4.13 Proksimal, distal ve tüm mideye dağılan tümörlerin özellikleri – 2.....	60
Tablo 4.14 Evre gruplarının (erken/ara/ileri) tanı gruplarına göre dağılımı.	61
Tablo 4.15 Tanı gruplarında vefat eden hastaların sağkalımlarının (ay) dökümü.	62
Tablo 4.16 Tanı gruplarının çiftli sağkalım karşılaştırmalarında p değerleri.....	64
Tablo 4.17 Tümör yerleşim yerlerinin çiftli sağkalım karşılaştırmalarında p değerleri.....	67

1. GİRİŞ

Gastrik kanser, dünyada en sık görülen 4. kanserdir ve kanser-ilişkili ölümler arasında ikinci sıradadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2013 yılında 21600 yeni gastrik kanser tanısının konduğu ve 10990 kişinin gastrik kanser nedeniyle öldüğü tahmin edilmektedir¹. Türkiye'ye ait 1998 istatistiklerinde gastrik kanser mortalitesi erkeklerde 6,65/100000, kadınlarda 3,7/100000 olarak bildirilmiştir ve erkeklerde en sık ikinci, kadınlarda en sık beşinci kanserdir². Erken yakalandığında prognoz iyidir (hastaların %90'ı 10 yıl yaşar); ancak tümörün muskularis propria ve ötesine yayıldığı ileri evre hastalıkta sağkalım düşüktür (5 yıllık sağkalım yaklaşık %50)³.

Gastrik kanserlerin büyük çoğunluğu adenokarsinomlardır; bazen adenoskuamöz veya skuamöz hücreli karsinomlar da görülür⁴. Son birkaç yıl içinde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından gastrik karsinomların sınıflaması kısmen değiştirilmiş olmakla birlikte³, gastrik karsinomun tam olarak tatmin edici bir sınıflaması yoktur⁴. Şu anki klinik yaklaşımlar ve tedavi stratejileri gastrik karsinomun histolojik tipiyle değişiklik göstermemektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mide Embryolojisi ve Histolojisi

İnsan fetüsünde gastrointestinal traktın anatomik farklılaşması gestasyonun 20. haftasında olur; sekresyon ve emilim fonksiyonları sonradan gelişir⁵. Mide, endodermden gelişir; embryo 7 mm uzunlukta iken, özefagus kaudalindeki "foregut"ın füziform bir genişlemesi olarak gelişmeye başlar. En başta, karın arka duvarına yapışıktır. Erken glandüler farklılaşma, fetüsün 80 mm uzunlukta olduğu dönemde başlar. Enzim ve asit üretimi fetal hayatın dördüncü ayında başlar. Yenidoğanın midesi erişkin midesine benzer şekilde, tam olarak gelişmiştir⁶; ancak mide salgısı minimaldir⁵.

Gros betimlemede, midede birkaç bölgeden söz edilebilir: kardial, fundus, korpus ve antrum⁷. Pilor, midenin distal ucu, ayrıca bir bölge olarak değerlendirilebilir⁶. Mide, diğer gastrointestinal kanal organlarının temel yapısal elemanlarını içerir; mukoza, submukoza, muskularis propria, ve subseroza.

Mide mukozası, "rugae" adı verilen katlantılara sahiptir⁸. Rugalar korpus ve fundusta daha belirgindir; antrum ve kardial görece pürüzsüzdür⁷. Mukozada ayrıca mide distansiyonuyla kaybolmayan ince oluklanmalar da mevcuttur, bu oluklar "area gastricae" denen⁷ küçük mukoza kabartılarını oluştururlar. "Area gastricae" mide mukozasının normal elemanıdır ve ince oluklar atrofi bulgusu olarak yorumlanmamalıdır. Çift-kontrastlı baryum tetkikiyle "area gastricae" radyolojik olarak gösterilebilir⁷. Küçük kurvatur boyunca ilerleyen mukozal koridora "Magenstrasse" adı verilmiştir⁶.

Mukoza derindeki glandüler tabaka ve yüzeysel foveoler tabaka olarak iki kompartmana ayrılabilir. Glandlar foveolaların tabanına açılır⁴. Yüzeysel epitel ve foveolalar yüzeysel sitoplazmasında müsin bulunan, çekirdekleri bazale yerleşik, tek katlı kolumnar epitelle kaplıdır⁴. Kök hücreler foveolaların tabanında bulunur⁶. Alkolik eozinle foveoler tabaka epitelindeki müsin ya tamamen şeffaf görünür ya da çok soluk pembe boyanır. Buna karşılık, su bazlı ("aqueous") eozin bu mukusu koyu pembe - kırmızımsı boyar⁴. Su bazlı eozin ile mukus birbirine bitişik duran çok sayıda küçük vakuol halinde görülür⁷. Foveoler mukus nötraldir ve PAS pozitifdir, pH 2.5

veya altında iken Alsian Mavisi negatiftir⁷, ayrıca Mayer müsikarmini ile boyanmaz⁶. MUC5AC, salgılanan ve jel-oluşturan bir ağır molekül-ağırlıklı müsün çeşidi⁹, foveoler epitelin ürettiği müsine yönelik bilindik bir belirteçtir¹⁰. Foveoler epitel hücreleri MUC1 pozitifliği ile de ayırdedilebilirler⁶. Bu foveoler ve yüzey epitel hücre tipi midenin tümü boyunca aynıdır, glandüler tabaka ise değişkendir. Mide yüzey epiteli her 4 ila 8 günde bir tamamen yenilenir⁷.

Gastroözefageal bileşkeye hemen komşu olarak kardiak mukoza bulunur; burada glandüler tabaka mukus salgılar⁷. Bu mukozal zon bileşkedeki mukozal zondan itibaren aşağı doğru 1-15 mm boyunca (ortalama 5 mm) devam eder ve irregülerdir⁴. Midenin en distal kısmı (3-4 cm) da benzer mukus salgılayan bezler içerir. Bu distal mukozal zon, anatomik olarak belirlenen antral zonla tam olarak çakışmaz. Bahsedilen proksimaldeki ve distaldeki iki mukus salgılayan zona sırasıyla kardiak ve antral (pilorik) mukozal zonlar denir. Bu iki mukozal zonda da mukus salgılayan bezler bulunsa da, bazı kişilerde (olguların yaklaşık %3'ünde) kardiak mukozal zon müköz ve oksintik tip hücrelerin bir karışımını içerir (oksinto-kardiak mukoza)⁴. Kardiak ve antral/pilorik bezler mukoza kalınlığının yaklaşık üçte birini kaplar⁷. Bezlerin daha gevşek yerleşmesi ve bazen kistik görünmeleri, kardiak bezleri pilorik bezlerden ayıran minör mikroskopik özelliklerdir⁶. Müköz bez hücre sınırları belirgin değildir⁷. Müsün MUC6 pozitifdir⁶ ve nötraldir⁷. Kardiak zonun mukus salgılayan bezleri az miktarda sialomüsün de salgılayabilir⁷. Gastroözefageal bileşkeyi normalde oksintik mukozanın takip etmesi gerektiği ve "kardiak" tip müsinoz epitelin burada bulunmasının bir çeşit metaplaziyi temsil ettiği düşüncesi çok destek bulmamıştır. Saf kardiak tip ve oksinto-kardiak tip mukozaların varlığı normal bulgulardır; ancak bileşkedeki mukus salgılayan mukozanın eskiden sanılandan daha az yer kapladığı düşünülmektedir⁷.

Midenin diğer bölgelerinde (korpus ve fundus), mukoza fundik (oksintik) tiptir; burada bezler asit ve pepsin salgılayacak şekilde özelleşmiştir⁷. Fundik/oksintik mukozanın glandüler tabakası mukoza kalınlığının yaklaşık %75'ini kapsar, sıkışık şekilde dururlar⁴ ve sarmal oluşturmazlar⁷. Fundik/oksintik bezler açık eozinofilik sitoplazmalı, hidroklorik asit ve intrinsik faktör salgılayan parietal

hücreler ile amfofilik boyanan, pepsinojen salgılayan “chief” hücrelerden oluşur. “Chief” hücreler bezin tabanına doğru artar, parietal hücreler görece daha yüzeysel yerleşimlidir⁷. Parietal hücreler ve parietal hücre farklılaşması gösteren karsinomların fosfotungstik asit hematoksilen (PTAH) ve Luxol Fast Blue histokimyasal boyamalarında pozitif oldukları bilinir; immunohistokimyasal olarak antiparietal hücre antikoları yararlı olabilir¹¹. Parietal hücreler EMA ve sitokeratin negatif olabilirler¹¹. Nadiren PAS ile zayıf, kanaliküler tarzda pozitif olabilirler ama sitoplazmaları PAS negatiftir¹². Parietal hücrenin, gastrik epitelde hücre farklılaşmasının düzenleyicilerinden birisi olabileceği ortaya atılmıştır¹³. Parietal hücreler çok sayıda mitokondriye, tübülveziküler yapılar, hücre içi kanaliküllere ve mikrovillüslere sahiptir¹⁴. MIST1’in “chief” hücre belirteci olduğu bildirilmiştir¹⁵. Fundik/oksintik tip glandüler tabakanın diğer elemanları endokrin hücreler ve müköz boyun hücreleridir⁶. Parietal ve “chief” hücreler görece stabildirler; bir ila üç yıl kadar ömürleri vardır⁷.

Karbonik anhidraz aktivitesiyle CO₂'den karbonik asit üretilir. Karbonik asit bir bikarbonat iyonu ve bir protona (H⁺) ayrılır, proton, potasyum iyonu (K⁺) karşılığında mide lümenine salınır. Bikarbonat iyonu (HCO₃⁻) bir antiport yardımıyla Cl⁻ ile yer değiştirir. Bikarbonat iyonunun büyük kısmı kana döner, bir kısmı ise yüzeydeki müköz hücrelerce alınıp mukusun pH'ının arttırılması için kullanılır¹⁶.

Müköz boyun hücreleri, az miktarda sialomüsin (PAS pozitif, pH 2.5 iken Alsiyan Mavisi pozitif, pH 0,5 iken Alsiyan Mavisi negatif olan bir asidik müsin⁷), sulfomüsin (PAS ile zayıf pozitif, pH 2,5 ve 0,5 iken Alsiyan Mavisi pozitif, ayrıca “high iron diamine” pozitif olan kuvvetli asidik bir müsin⁷) yanısıra nötral müsin içerir⁶. Fundik/oksintik bezlerin ve pilorokardiak bezlerin istmik kısmında yer alırlar ve pilorokardiak müköz bezler gibi PAS-pozitiftir⁷. Ayrıca diyastaz-rezistandırılar¹². Müköz boyun hücreleri insan süt-yağ globulini (human milk-fat globulin - HMFG2), MUC1 gen ürünü¹² içerirler. Müköz boyun hücreleri ayrıca asidik müsin, özellikle de pH 2,5 iken Alsiyan Mavisi ile boyanan sialomüsin üretirler⁷. EGF'e (epidermal büyüme faktörü) karşı üretilmiş antikolarla boyanırlar ancak EGFR (epidermal büyüme faktörü reseptörü)-antikoru negatiftirler¹². Kök hücre olarak davranıyor

olabilirler⁷; bunun yanısıra, mide kök hücresi ile tam farklılaşmış fonksiyonel hücreler (parietal veya “chief” hücreler gibi) arasındaki bir geçiş fenotipi oldukları da düşünülür¹⁷. Müköz boyun hücresi, TFF2/SP, TFF1/pS2 ve EGF pozitiflikleri ile mide mukozası için tamirci bir hücre olabilir; çünkü mukozal ülserasyon alanlarının üstünü kapatan hücrelerin de bu proteinleri eksprese ettiği belirtilmiştir¹².

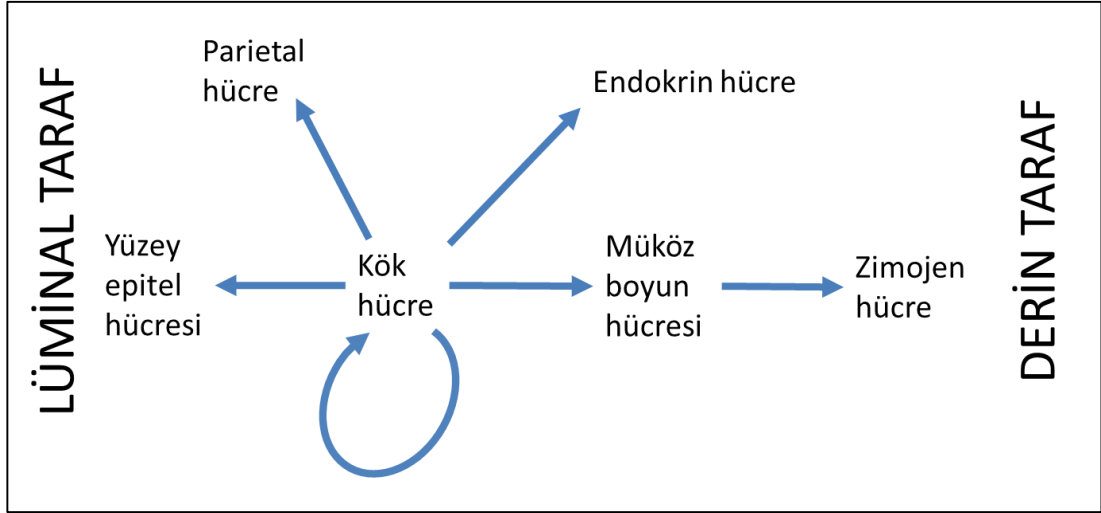
Sekretuar tabaka içine dağılmış olarak endokrin hücreler bulunur. Pilorik tip mukozada endokrin hücreler bezlerin boyun kısmına yerleşmiş olmakla birlikte fundik tip mukozada daha bazal/derin yerleşimlidirler⁷. Gastrointestinal trakt mukozasında en az 16 çeşit endokrin-parakrin hücre tanımlanmıştır, bunların birçoğu midede bulunur⁶. Antrumdaki endokrin hücre popülasyonunun yaklaşık %50’si G hücreleridir (gastrin üretirler), %30’u (serotonin üreten) enterokromaffin (EC) hücreleridir, %15’i de (somatostatin üreten) D hücreleridir⁷. Fundik mukozada ise endokrin hücrelerin büyük kısmı enterokromaffin-benzeridir (ECL) ve histamin salgılar⁷; az sayıda (ne ürettiği bilinmeyen) X hücresi ve EC hücresi de bulunur⁴. Endokrin hücreler çeşitli histo ve immünohistokimyasal çalışmalarla belirlenebilirler. Mide duvarı veya mukozası içindeki sinir uçlarında bazı hormonlar bulunabilir⁷.

Endokrin hücreler rutin H-E boyalı kesitlerde saptanamazlar ancak artmış sayıda endokrin hücresi bulunduğu yine de şüphelenilebilir. Endokrin hücrelerin yuvarlak, koyu renkli, merkezi yerleşimli çekirdekleri ve görece şeffaf sitoplazmaları bulunur.

Mide örneklerinde tipik tanımlamalardan sapan görünümle karşılaşılabilir. Yaş arttıkça fundik tip mukozada küçülme ve antral tip distal mide mukozasında görece genişleme ile asit üretiminde azalma görülebilir^{4, 7}. Buna pilorik (veya psödopilorik) metaplazi adı verilir⁷. Antral bezlerin silli metaplazisinin önemi bilinmemektedir⁴. Olası duodenogastrik reflüsü veya kronik gastriti bulunan hastalarda antral foveoler, antral glandüler veya Brunner bez hücrelerinde subnükleer vakuolizasyon gösterebilirler; bu vakuollerde glikozillenmemiş kor mukus proteinlerinin bulunduğu düşünülmektedir⁴. Ülserasyon; nötral müsün üreten,

farklı bir immünofenotipe sahip, yüksek miktarda EGF salgılayan ve bez yapıları oluşturan ayrı bir epitel çeşidinin ortaya çıkmasına neden olur¹⁸.

Her mide mukoza bezi, foveoler ve sekretuar kısımlarıyla, embriyonik hayattaki tek bir hücreden köken alır¹⁹. Fare deneylerinde erişkin yaşa ulaşan yaklaşık %5-10 oranında karışık - poliklonal bezlerin de bulunduğu görülmüştür¹⁸. İnsanlarda pilorik bezler monoklonaldır ancak fundik tip bezlerin yaklaşık %50'si poliklonaldır²⁰. Bu nedenle korpus ve antrumdaki kök hücre özellikleri birbirinden farklıdır²¹. Antrumda, korpustan farklı olarak Wnt'e ("Wingless/Integrated") cevap veren kök hücreler bulunur²¹. İstmustaki kök hücreler, iki yönde (bez bazali ve yüzeyi) hareket eden ve bu hareket sırasında farklılaşan hücreler üretirler²¹ (Şekil 2.1). Multipotent kök hücre ve ondan türeyen diferansiye olmamış, granülsüz progenitör hücre ("committed" prekürsör hücre), foveologlandüler ünitenin istmusunda yer alırlar¹⁸. Kök hücrelerin, ekstraselüler maddeler ve komşu hücrelerin (subepitelyal myofibroblastlar) oluşturduğu, farklılaşma için uygun ortam sağlayan bir niş içinde yaşadığı düşünülür¹⁸. Gastrik mukozal hücreler, gastrik epitelyal progenitör dışındaki hücrelerden de farklılaşabilir; farede gastrointestinal traktta kemik iliği kökenli epitelyal hücrelerin varlığı gösterilmiştir²². Gastrik bezlerin bazal kısmında yer alan bir grup "chief" hücrenin, bir kök hücre belirteci olan TROY genini eksprese ettiği ve bu hücre grubunun da hem foveoler, hem glandüler hücre üretiminden sorumlu olabileceği ortaya atılmıştır²³. Gastrik epitelyal kök hücrelerinin izolasyonunu veya görüntülenmelerini sağlayacak moleküler belirteçler iyi bilinmemektedir²¹. Farklılaşmış hücre ihtiyacındaki asimetri (hızla yenilenen foveoler hücreler ve görece yavaş yenilenen "chief" hücreler) ile kök hücrelerin nasıl başa çıktığı da bilinmemektedir²¹.



Şekil 2.1 Korpustaki epitel hücrelerinin orijinleri hakkında ortaya atılmış öneri²¹.

Epitelyal hücreler; kan damarları, lenfatikler, myelinsiz sinir lifleri ve alttaki muskularis mukozaya uzanan düz kas hücrelerini içeren gevşek bir bağ dokusu olan lamina propria ile desteklenir. Lamina propriada az miktarda kollajen ve elastik lif de içeren bir retikülün ağı mevcuttur⁷. Lamina propriadaki lenf damarları muskularis mukozanın hemen üzerinde yer alırlar^{4,7}; mide karsinomu böylece mukozaya sınırlı iken bile lenfatik yayılım yapabilir⁷. Histiositler, plazma hücreleri ve lenfositler lamina proprianın normal elemanlarıdır; küçük lenfoid agregatlar normal kabul edilir⁷.

Sub-epitelyal myofibroblastlar (SEMFb) epitelyal hücreleri saran fenestre bir tabaka oluştururlar. Sinsityal şekilde, tek bir organmış gibi davranır ve lamina propria içindeki damarların perisitlerine karışırlar. Hepatosit büyüme faktörü (HGF), “transforming” büyüme faktörü - alfa (TGF- α), ve keratinosit büyüme faktörü (KGF) üretirler; bu büyüme faktörlerine ait reseptörler epitelyal hücreler üzerinde bulunur. SEMFB tarafından bu büyüme faktörlerinin salınımının epitelyal hücre farklılaşmasının düzenlenmesi açısından önemli olduğu düşünülmektedir¹⁸. Cajal hücreleri, ayrı bir myofibroblast popülasyonudur. Bunlar mural nöronlara yakın bulunurlar ve gastrointestinal sistem için “pacemaker” görevi yapar, elektriksel aktiviteyi iletir ve sinir iletimini düzenlerler²⁴.

Lamina propria ve submukoza, ince bir düz kas tabakası olan muskularis mukoza ile birbirinden ayrılır. Muskularis mukozanın iç tarafı sirküler, dış tarafı

longitudinal yönelimlidir. Submukoza çok sayıda elastik lif içeren gevşek bağ dokudan oluşur; arter, ven, lenfatik ve Meissner sinir ağlarını içerir⁶.

Submukoza altında dışı longitudinal, içi sirküler, en içi oblik yönelimli düz kas liflerinden oluşan muskularis propria yer alır. İç sirküler tabaka, gastroduodenal bileşkede pilorik sfinkteri oluşturur^{6,7}. Dıştaki kas lifleri, özefagusun longitudinal kas lifleri ile devamlılık gösterir⁷. Oblik lifler kardiada belirgindir⁷. Auerbach (myenterik) pleksus sirküler ve longitudinal lifler arasında yer alır⁶.

2.2. Mide tümörleri

2.2.1. Lenfomalar

Midenin primer malign lenfoması, midenin malign tümörlerinin küçük bir kısmını (yaklaşık %10) oluşturur⁶, ancak görünürde sıklığı artmaktadır⁴. Mideyi tutan bir lenfoma, eğer hastalığın ana kitlesi midede ise, mide primerli kabul edilir³, durum çevre lenf nodlarının tutulum durumundan bağımsız olarak değerlendirilir⁶. Hemen hemen tüm olgular Hodgkin-dışı tiptir ve büyük kısmı B hücre kökenlidir⁶. T hücreli lenfoma veya Hodgkin lenfoma nadiren görülür⁴. Ana histolojik tipler (olguların %90'dan fazlası) mukoza-ilişkili lenfoid dokunun (MALT) ektranodal marjinal-zon lenfoması (MALT lenfoma) ile diffüz büyük B hücreli lenfoma (DLBCL)'dir; DLBCL mide lenfomalarının yaklaşık yarısını temsil eder³. Diğer primer mide lenfomaları arasında "mantle" hücreli lenfoma, folliküler lenfoma ve Burkitt lenfoma sayılabilir; son ikisi oldukça nadirdir⁴.

Peptik ülserler veya diğer inflamatuvar durumlarda çevrede lenfoid hiperplazi bulunabilir. Işık mikroskopisi ile düşük dereceli lenfomayı lenfoid hiperplaziden ayırmak mümkün olmayabilir, immünohistokimyasal çalışmalar ile gen rearanjmanlarına yönelik çalışmalar gerekebilir⁴.

Mukoza-ilişkili lenfoid dokunun ektranodal marjinal-zon lenfoması (MALT lenfoma)

MALT lenfoma, mukoza ilişkili lenfoid dokudan köken alan düşük dereceli ektranodal bir marjinal zon B hücreli lenfomadır²⁵. Primer mide lenfomalarının yaklaşık %30-60'ını oluşturur³. MALT lenfomalar enfeksiyöz veya otoimmün

süreçlere cevap olarak ortaya çıkan inflamasyon alanlarında gelişir²⁵. MALT lenfomalarının yaklaşık %85'i midede görülür²⁵. Helikobakter pilori (HP) pozitif hastalardaki MALT lenfoma hücrelerinin proliferasyonu, HP antijenleriyle spesifik olarak aktive edilen T hücrelerinin varlığına bağlıdır ve MALT lenfomalarının HP tedavisi için verilen antibiyotiklerle regrese olduğu bilinir³. Lenfoma midenin daha derin tabakalarını tuttukça HP pozitifliği sıklığı azalır³. MALT lenfoma, morfolojik olarak heterojen (sentrosit-benzeri, monositoid-benzeri, immünoblast, sentroblast) görünümde küçük B hücrelerinden oluşur; bu popülasyon reaktif B folliküllerini çevreleyip ezer ve epitelyal tabakayı infiltre ederek lenfoepitelyal lezyonlar oluşturur³. Olguların yaklaşık üçte birinde plazmasitik diferansiasyon görülür³. Neoplastik hücreler muskularis mukozayı infiltre eder; benign lenfoid agregatlar ve folliküller etmez²⁶. Ekstranodal marjinal zon B hücreli lenfoma, pan-B belirteçlerini (CD19, CD20, CD22, CD79a, CD79b, PAX-5) eksprese eder ve kappa veya lambda hafif zincir restriksiyonu sergiler. Lenfoma içerisinde plazma hücreleri dağılmış ise bunlar da neoplastik küçük lenfositlerle aynı immünglobulin hafif zincirini eksprese eder. MALT lenfoma hücreleri genelde CD21 ve CD35 pozitif, CD5, CD10 ve bcl6 negatiftir. Bazen CD5 veya CD10 eksprese edebilirler²⁷. Midenin MALT lenfomalarında klinik evre, HP varlığı ve t(11;18)(q21;q21) durumu tedavi yaklaşımını ve tam remisyon olasılığını belirler²⁷. Lenfomanın Ann Arbor evresi arttıkça antibiyotik cevabı azalır²⁷. Diğer tedavi yöntemleri lokalize hastalıkta radyoterapi ile kemoterapidir²⁷.

Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DLBCL)

Midenin primer diffüz büyük B hücreli lenfoması (DLBCL) tanı anında midede lokalizedir; de novo gelişmiş veya, daha nadiren, MALT lenfomadan transforme olmuş olabilir³. Bazen MALT lenfoma ve DLBCL elemanları birlikte görülür⁴. Makroskopide ülser kitle halinde görülen tümör mide karsinomunu taklit edebilir³. Tümör, normal lenfositlerin iki ila dört katı büyüklüğünde blastik lenfoid hücrelerden oluşan tabakalar halindedir³. Lenfoepitelyal lezyonlar nadirdir^{3, 4}. İmmünohistokimyasal olarak neoplastik hücreler bazı veya tüm pan-B belirteçlerini (CD20, CD19, CD22, CD79a) taşır; CD10, bcl6, MUM1 ekspresyonu ise değişkendir³.

Andiferansiye karsinom ayırıcı tanıda önemlidir. Cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi tek başlarına veya kombinasyonlar halinde mide DLBCL için kullanılabilir. Tedavi yönteminden bağımsız olarak hastaların 5 yıllık sağkalım oranları %60'tan %90'a kadar değişmektedir³.

2.2.2. Mezenkimal tümörler

Glomus tümörleri, gastrointestinal stromal tümörler, granüler hücreli tümörler, leiomyomlar, pleksiform fibromikzomalar, Schwannomlar, inflammatuar myofibroblastik tümörler, Kaposi sarkomları, leiomyosarkomlar ve sinoviyal sarkomlar DSÖ Gastrointestinal Sistem Tümörleri Sınıflamasında midenin mezenkimal tümörleri olarak yer alan antitelere³. Lipomlar da listeye eklenebilir²⁶. Belirtilmesi gereken en güncel antite gastrointestinal stromal tümörlerdir (GIST); bu tümörler çok sık (%95) CD117 (c-kit) immunohistokimyasal pozitifliği ve imatinib cevabı ile karakterizedir. Bu tümörlerde kit geninde "gain-of-function" mutasyonları görülür⁴. Neoplastik hücreler epitelioid, iğsi olabilir veya iki çeşit hücre aynı tümör içinde görülebilir. Mide GISTlerinin bir kısmında, özellikle de epitelioid olanlarda PDGFRA mutasyonları görülür³; bunlar immünohistokimyasal olarak CD117 negatiftir. Mitotik aktivitesi, boyutu ve yerleşimine göre her GIST bir "prognostik" gruba dahil edilir³. Midenin mezenkimal lezyonlarının birçoğu CD117 negatif olduğundan ayırıcı tanı görece kolaydır ancak bir metastatik melanomun da CD117 pozitif olabileceği unutulmamalıdır.

2.2.3. Nöroendokrin tümörler

Midenin nöroendokrin neoplazmlarının çoğu iyi diferansiye, non-fonksiyonel enterokromafin-benzeri (ECL) hücre karsinoidleridir³. Korpus-fundusta yerleşen bu iyi diferansiye nöroendokrin tümörler üç ana gruba ayrılır; bazen pernisyöz anemi ile de ilişkili olan, atrofik gastrit zemininde gelişen tip I tümörler; Multipl Endokrin Neoplazi -1 (MEN1) sendromu veya Zollinger-Ellison sendromuyla ilişkili olan tip II tümörler ve sporadik gelişen tip III tümörler^{3,4,26}. Hipergastrinemi-ilişkili (tip I ve II) tümörler görece benigndir ancak sporadik tümörler (tip III) için agresif cerrahi tedavi gerekir²⁶. Hipergastrinemi ilişkili tip I ve II tümörler için tümör boyutu ve boyuta

göre hiperplazi veya tümör isimlendirmesine karar vermek klinik olarak önemli değildir çünkü bu hastalarda metastaz olmaz²⁶. Tip III lezyonlar, çapları 2 cm'den büyükse veya anjioinvazyon veya derin kas invazyonu gösteriyorsa malign davranabilirler⁴. Gastrin-hücresi, EC hücresi ve ghrelin hücresi kökenli nöroendokrin tümörler nadirdir³. Sitolojik atipinin tanısasal önemi yoktur²⁶.

Nöroendokrin karsinomlar ve mikst adeno-nöroendokrin karsinomlar (MANEC) çoğunlukla uzak metastazlarla ileri evrede tanınırlar³. MANEC içinde, tanımı gereği, her bir komponentin en az %30 oranında bulunması gerekir³.

2.2.4. Karsinomlar

Epidemiyoloji

Mide kanseri dünyada en sık görülen 4. kanserdir ve kanser ilişkili ölümlerin en sık ikinci sebebidir²⁸. 2008 yılında mide kanseri tüm kanser olgularının %8'ini ve kanser ölümlerinin %10'unu oluşturdu¹. 2013'te Amerika Birleşik Devletleri'nde 21600 yeni mide kanseri olgusu tanındığı ve 10990 kişinin mide kanserinden öldüğü tahmini yapılmıştır¹. 1998 yılı için Türkiye'de mide kanseri mortalitesi erkeklerde 6,65/100000, kadınlarda 3,7/100000 olarak bildirilmiştir². 1965'te, Lauren mide kanserlerindeki "intestinal" ve "diffüz" morfolojik görünümler üzerine ünlü gözlemini yaptığında mide kanseri Finlandiya'daki en sık kanserdi²⁹.

Mide kanseri insidans hızları son 15 yılda belirgin olarak azalma göstermiştir^{1, 3, 30}. Amerika Birleşik Devletleri'ne ait verilere göre 1980'lerin başı ile 2000'li yılların başı arasında mide karsinomu görülme sıklığı %34 azalmıştır³¹. 1980'lerin başı – 2000 yılı arasında, anatomik bölgelerinden bağımsız olarak, intestinal tip mide karsinomlarında %44 oranında azalma, diffüz tip mide karsinomlarında %62 oranında artma saptanmıştır; diffüz tip sonraki 5 yıllık dönemde düşüş göstermiştir³¹.

İnsidanstaki azalma eğilimi, taze meyve ve sebze erişimi kolaylaştıran buzdolabı kullanımının artmasına ve tuzlanmış-prezerve yiyeceklere bağımlılığın azalmasına bağlanabilir¹. Ek olarak sıkışık/kalabalık gruplar halinde yaşanan alanların azalması ve artmış hijyen, HP prevalansında değişikliğe yolaçmış olabilir³². HP, insan için sınıf 1 karsinojen kabul edilmektedir³³. İnsidanstaki düşüşü kısmen

açıklayabilecek başka bir gelişme de esnek fiberoptik endoskopinin gelişimi ve tıpta kullanımının yaygınlaşması³⁰ ile mide kanseri için predispozan durumların erken yakalanması ve tedavi edilebilmesidir.

Mide kanseri insidansı büyük coğrafi değişkenlik gösterir, Birleşik Krallık ile Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'ni de içine alan birçok batı ülkesinde görece düşük hızlar ve Japonya, Kore, Çin ile Güney Amerika'da (özellikle Şili) görece yüksek hızlar kaydedilmiştir³⁴. Yüksek riskli ülkelerdeki mide kanseri riski, düşük riskli ülkelere oranla 10 kattan fazladır³⁰. Coğrafi değişkenliğin sebebi belirsiz olmakla birlikte, çevresel etkenlerin önemli rol oynadığı düşünülmektedir²⁶. Yüksek riskli bir ülkeden (Japonya) düşük riskli bir ülkeye (ABD) göçen insanların nesillerinde zamanla mide kanseri riskinin göçtükleri ülkeninkine yaklaştığı bildirilmiştir³⁰.

Distal mide kanserleri düşük sosyoekonomik sınıfta, proksimal mide kanserleri yüksek sosyoekonomik sınıfta daha sık görülür³⁵. Yeni olguların ve ölümlerin %70'ten fazlası gelişmekte olan ülkelerde görülür¹.

Mide karsinomlarının büyük çoğunluğu adenokarsinomlardır⁴. Daha nadir olarak adenoskuamöz, skuamöz hücreli karsinomlar³⁰ yanısıra primer gastrik "yolk sac" tümörü de bildirilmiştir^{26, 36}. Koryokarsinom, embryonel karsinom, malign rabdoid tümör, mukoepidermoid karsinom ve karsinosarkom³, mikropapiller morfoloji gösteren karsinomlar^{26, 37} yanısıra parietal hücreli (onkositik) karsinom, fundik bez adenokarsinomu, osteoklast-benzeri dev hücreler içeren karsinom, şeffaf hücreli (glikojenden zengin) adenokarsinom⁶ diğer nadir malign mide tümörleri arasında sayılabilir. Epidemiyoloji ve etyolojiye yönelik bilginin büyük kısmı, karsinomları ilgilendirir.

Yüksek insidanslı bölgelerde "intestinal" tip adenokarsinom görece daha sıktır, "diffüz" tip düşük insidanslı alanlarda görece daha sıktır³. Yüksek insidanslı bölgelerde antrum ve pilor kanserleri sık görülür; insidansın düşük olduğu yerlerde ise proksimal mide (kardia) tümörleri daha sıktır³.

Gastrik kardia adenokarsinomlarının insidansında artış, kardia dışı mide bölgelerinin adenokarsinomlarının insidansında ise azalma saptanmıştır³⁸.

“İntestinal” tip adenokarsinomlardaki azalma, mide kanseri insidansındaki genel azalmadan sorumludur³⁹.

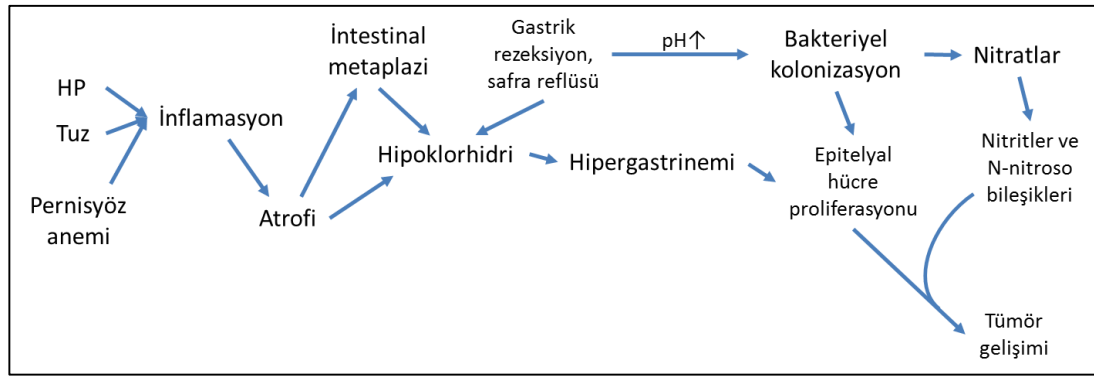
Mide duvarında submukozadan öte infiltrasyon göstermeyen “erken” mide karsinomunun tüm mide kanserlerine oranları, sıkı klinik takipleri olan Japonya gibi yerlerde 30-50% iken, Kuzey Amerika ve Avrupa’da düşüktür (16-24%)³.

Mide kanseri, erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür, bu fark mide distalinde yerleşen kanserde daha belirgindir³⁰. Bu erkek baskınlığının nedeni, erişkin grupta erkeklerde kadınlara göre daha sık HP enfeksiyonu gelişmesi ile kısmen açıklanabilir⁴⁰.

Etyoloji

HP enfeksiyonu, distal mide karsinomunun en önemli sebebidir³. HP’nin tek başına insanlardaki tüm kanserlerin %5.5’inden sorumlu olduğu düşünülmektedir⁴¹. 1994’te insan için “kesin karsinojen” ilan edilen³³ bu mikroorganizma, Gram negatif, spiral şekilli, flajellalı bir basildir, üreaz, katalaz, oksidaz üretebilir ve selektif olarak midede kolonize olur⁴². İnsanlar yaklaşık 58000 yıldır HP ile enfektedir⁴³. Midede spiral şekilli bakterilerin görüldüğü, yüz yıldan uzun zamandır bilinmekle birlikte⁴², bunlar kontaminan sayılmışlardır⁴⁴. Aktif kronik gastrit, mide ve duodenum ülserleriyle bu bakterinin ilişkili olduğu fikri 1984’te ortaya atılmış⁴⁵ ve kısa süre sonra bakteri izole edilip, insanda enfeksiyon oluşturduğu kanıtlanmıştır⁴⁶. Dünya popülasyonunun yaklaşık yarısı HP ile enfektedir³⁰. HP enfeksiyonu prevalansı yaş ile artar ve gelişmekte olan ülkelerde daha fazladır⁴⁷. Temiz olmayan ortamda kalabalık şekilde yaşama, düşük sosyal tabakada bulunma yüksek HP enfeksiyonu prevalansı ile ilişkilidir⁴⁷. HP’nin kişiden kişiye oral-oral veya fekal-oral yollarla geçtiği düşünülmektedir³⁰.

HP uzun yıllar belirti vermeyebilir. HP ile uzun süre (birkaç dekad) enfekte olan kişilerin bir kısmında aktif kronik gastrit, mukozal atrofi, intestinal metaplazi ve displazi basamaklarından oluşan bir dizi fenotipik değişiklik görülür³. Mukozal atrofi asitte azalma ve intralüminal pH’ta artmaya neden olarak mide mukozasını diğer bakterilerle enfeksiyona açık hale getirir (Şekil 2.2).



Şekil 2.2 Midede prekanseröz süreç⁴⁸.

HP'ye ait genlerin özellikleri, oluşturacağı inflamasyonun şiddetini ve kanser gelişim riskini etkiler³⁰. CagA (epitel hücresi içine enjekte edilen ve epitelyal hücre polarizasyonunu bozan bir protein⁴²) taşıyan HP, taşımayanlara göre daha şiddetli inflamasyona ve "intestinal" tip kanser riskinde artışa yolaçar³⁰. CagA proteininin β -katenin sinyal yolunu aberran olarak harekete geçirip Wnt-hedefi olan genleri indüklediği fikri ortaya atılmıştır⁴⁹. HP'ye ait diğer bazı moleküller de (vacA, babA) kanser gelişimiyle ilişkili bulunmuştur³⁰. HP eradikasyonu midede prekanseröz lezyon gelişimini engelliyor olabilir⁵⁰. Mide kanseri için endoskopik rezeksiyon geçiren HP-pozitif kişilere rezeksiyon sonrası HP eradikasyonu tedavisi verilmesinin kanser rekürrensini azalttığı gösterilmiştir⁵¹.

HP enfeksiyonu, kardial kanser riskinde artış ile ilişkili değildir⁵². HP enfeksiyonu, mide asiditesini azaltarak gastroözofageal reflü hastalığı bulgularını hafifletiyor ve bu şekilde hem proksimal mide, hem özefagus alt uç adenokarsinomunu engelliyor olabilir; HP enfeksiyonu tedavisinin yaygın olarak verildiği ve HP enfeksiyonu riskinin azaldığı batı ülkelerinde daha belirgin olan proksimal mide adenokarsinomu sıklığının artışı bununla uyumlu olabilir³⁰.

Tuz, buzdolabı kullanımının yaygınlaştığı dönemden önce özellikle et ürünlerinin saklanması için kullanılmıştır. 24 saatlik idrardaki sodyum miktarı üzerinden tuz tüketimi hesaplanan kişilerde mide kanseri mortalitesinin tuz tüketimi ile ilişkili olduğu izlenmiştir⁵³. Günde 10 gramdan fazla tuz tüketiminin, yüksek mide kanseri insidansı ile ilişkili olduğu, bu ilişkinin özellikle HP enfeksiyonu ve atrofik gastrit ile birlikte belirginleştiği rapor edilmiştir⁵⁴. Tuzun mukozal hasara ve bunun

sonucunda da rejeneratif inflamatuvar yanıtı (DNA yapımında ve hücre proliferasyonunda artışa) neden olduğu düşünülmektedir⁵⁵.

Alkol tüketimi ile mide kanseri arasındaki ilişki net olarak ortaya konmuş değildir. Bir meta-analiz çalışması, fazla içki tüketiminin (günde 4 double ve fazlası) mide kanseri riski ile ilişkili olduğunu belirtmektedir⁵⁶. İçkinin tipi, kanser riskini değiştiriyor olabilir; bir kohortta, bira tüketimi ile gastrik kanser gelişim riski ilişkisiz bulunmuş iken şarap tüketimi ile mide kanseri gelişim riski ters ilişkilidir⁵⁷. Sert içkilerde (örn. votka) bulunan N-nitrosodimetilaminin mide kanseri gelişiminden sorumlu olabileceği ortaya atılmıştır⁵⁸.

Meyve ve sebze tüketimiyle mide kanseri riski arasındaki ilişkiyi irdeleyen çeşitli epidemiyolojik çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalar genelde ikisi arasında ters bir ilişkinin bulunduğunu belirtirler^{30, 59}. Avrupa popülasyonu üzerinde yapılan bir epidemiyolojik çalışmada, kırmızı et ve işlenmiş et tüketiminin, özellikle HP antikor pozitif kişilerde kardia-dışı mide kanseri gelişimi riski ile ilişkili olduğu görülmüştür⁶⁰. Artmış vücut kitle indeksi (vücut kitle indeksi 30 kg/m² veya üstü) ile alt özefagus ve kardia adenokarsinomlarının ilişkili, kardia-dışı mide adenokarsinomlarının ise ilişkisiz olduğu belirtilmiştir⁶¹. Obezite ve mide kardia kanseri prevalanslarındaki paralel artış, obezitenin kardia kanserlerindeki artışta rolünün bulunabileceğini düşündürmektedir⁶².

N-nitroso bileşikler, deney hayvanlarında mide karsinomları geliştirmek için kullanılmaktadır⁶³. Diyetten gelen ve az miktarda endojen olarak da üretilen nitratların tükrük bezlerinden salgılandığı, bu nitratın mide asitleri ile gastroözefageal bileşkede karşılaşmasının sonucunda ortaya çıkan nitrik oksit (NO) ve potansiyel olarak karsinojenik N-nitroso bileşiklerinin intestinal metaplazi ve proksimal mide tümörleri oluşturabileceğine dair görüşler ortaya atılmıştır^{64, 65}.

Sigara kullanımı ile mide kanseri gelişimi arasında ilişki bulunduğu, sigara kullanımının CagA-pozitif HP enfeksiyonunun karsinojenik etkisini arttırdığı öne sürülmüştür³.

Distal gastrik rezeksiyon sonrası mide karsinomu gelişme riski artar; artış gastroduodenal reflüye bağlanır⁶⁶. Gastrik “güçük” karsinomları ve cerrahi

zemininden gelişmemiş primer proksimal gastrik karsinomlar arasında hastalık-ilişkili sağkalım açısından fark olmadığı⁶⁷ da, prognozun güdük karsinomlarında daha kötü olduğunu⁶⁸ da belirten yayınlar mevcuttur. Pernisyöz anemi mide kanseri riskinde artışa yolaçar⁶⁹; ancak klinikte belirlenen pernisyöz aneminin altında yatan sebep (HP enfeksiyonu, otoimmün gastrit) belki de daha önemlidir⁷⁰.

Mide kanseri olan herhangi bir bireyde bahsedilen kolaylaştırıcı/koruyucu faktörlerin en az birkaç tanesi birlikte bulunacağından, mide kanseri etyolojisine yönelik yapılan çalışmalar aynı anda birçok parametreyi kontrol altında tutmalıdır; mide kanseri etyolojisini açıklamak adına popülasyon çalışması yapmak bu nedenle zordur. Örneğin, mide kanseri riski üzerinde meyve ve sebze tüketiminin etkisini değerlendiren randomize çalışma bulunmamaktadır³⁰. Buna, meta-analizlerde kullanılan çalışmaların bazılarının HP enfeksiyonunun keşfedildiği zamanın öncesinde yapılmış olması da eklenince⁷⁰ kesin sonuçlara ulaşmak zorlaşmaktadır.

Mide karsinomlarında EBV genomunun bulunabildiği ilk olarak 1990 yılında ortaya çıkarılmıştır⁷¹. Sonrasındaki bir çalışmada, 8 adet lenfoepitelyoma-benzeri mide karsinomunun 6'sında ve 138 adet konvansiyonel mide adenokarsinomunun 22'sinde ISH (in situ hibridizasyon) yöntemi ile EBV genomu varlığı gösterilmiştir⁷². Mide karsinomlarının yaklaşık %10'unda EBV genomunun bulunduğu düşünülmektedir⁷³; EBV ilişkili mide karsinomları EBV ilişkili malignansiler arasında en sık görülenidir⁷⁴. Tümör hücrelerindeki EBV genomu monoklonaldır⁷⁵, hemen tüm tümör hücrelerinde bulunur ve çevre displastik veya normal epitelde bulunmaz⁷³. Bu bulgular nedeniyle EBV enfeksiyonunun gastrik karsinogenezde rolünün bulunduğu düşünülür⁷³. EBV ilişkili mide karsinomu erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür⁷³. EBV ilişkili mide karsinomları proksimal yerleşimli, daha düşük TNM evreli olmaya meyillidir ve hastalık-ilişkili sağkalımları diğer mide karsinomlarına göre daha uzundur⁷⁶. EBV ilişkili olan ve olmayan mide karsinomları farklı moleküler mekanizmalar ile gerçekleşiyor olabilir⁷⁷. Lenfoid stromadan zengin olan mide karsinomlarının önemli kısmında EBV genomu saptanmıştır⁷⁸. Lenfoid stromadan zengin ileri mide karsinomlarında prognozun diğer ileri mide karsinomlarına göre daha iyi olduğu rapor edilmiştir⁷⁹.

Mide karsinomlarının yaklaşık %3-%5'i herediter tümör eğilimleri ile ilişkilidir. Moleküler genetik yöntemlerindeki ilerlemeler ailevi kanser sendromlarına yönelik kişisel genetik testler, ailelere genetik rehberlik ve koruyucu yaklaşım olanakları sağlamaktadır. Kanser genetiği değerlendirmesi için 3 neslin tam dökümünün yapılması ve tümörün histolojik özelliklerinin belirlenmesi önem taşır⁸⁰. Genetik rehberlik, sadece genetik değerlendirmeyi değil, konuda deneyimli mide cerrahisi, gastroenteroloji, patoloji ve beslenme uzmanlarından gelen girdiyi de içermelidir⁸¹.

Diffüz mide karsinomu gelişim riskinin artışıyla karakterize "Herediter Diffüz Gastrik Kanser Sendromu" tarif edilmiştir; intestinal tip mide karsinomların sık olduğu aileler klinikte tarif edilmiş olmakla birlikte bunlarla ilişkili genetik değişiklikler net olarak belirlenmemiştir⁸⁰.

DNA tamir genlerinin (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM) birinde germline mutasyon olması ile karakterize Lynch sendromunda mikrosatellit instabilitesi sergileyen çeşitli tümörler görülür⁸⁰. Lynch sendromlu kişilerde mide kanseri riski %6-%13 arasında değişir. Mide tümörlerinin %15'inde mikrosatellit instabilitesi görülür; bu grubun içinden Lynch sendromlu olan olguları, sporadik mutasyonları olan olgulardan ayıklamak için ayrıca genetik testler gerekir⁸⁰.

BRCA1 geni, DNA çift sarmal kırıklarının tamiri yoluyla genomik stabiliteye katkıda bulunan bir tümör baskılayıcı gendir⁸². Germline BRCA1 mutasyonu taşıyan kişilerde erken başlangıçlı meme kanseri riski normal popülasyona göre 5-6 kat yüksektir; ayrıca over, tuba uterina, primer peritoneal malignansilerin görülme riski de normal popülasyona göre 10-20 kat yükselmiştir⁸⁰. Bazı çalışmalar, germline BRCA mutasyonları taşıyanlarda mide kanseri riskinin de arttığını söylemektedir^{83, 84}.

Erken yaşta beliren kolon adenomları ve kolon karsinomları ile karakterize Ailevi Adenomatöz Polipozis (FAP) sendromu, germline APC geni mutasyonlarına bağlı gelişir; bu hastalarda osteom, desmoid tümör, epidermoid kist yanısıra duodenum ve midede adenomlar ile midede fundik bez polipleri de görülür⁴. Hastaların yaklaşık yarısında fundik bez polipleri, %10'unda ise gastrik adenomlar bulunur⁸⁰; bu adenomlar ve fundik bez poliplerinden mide karsinomu gelişebileceği bildirilmiştir^{85, 86}.

Germline TP53 mutasyonları ile karakterize Li-Fraumeni sendromuna sahip ailelerde mide karsinomu %4.9 oranında saptanmıştır⁸⁷. STK11/LKB1 mutasyonları ile giden bir herediter kanser sendromu olan Peutz-Jeghers Sendromunda gastrointestinal trakt boyunca hamartomatöz ve adenomatöz polipler izlenir; en sık görülen malign tümörler ise ince barsak, kolon ve mide karsinomlarıdır⁸⁰. Oldukça nadir görülen bir hastalık olan Jüvenil Polipozis sendromunda kolon ve gastrik karsinomu gelişimi riski artar⁸⁰.

“Herediter Diffüz Gastrik Karsinom” (OMIM: 137215⁸⁸) (HDGC), etkilenen kişilerin yaklaşık %25’inde germline E-cadherin (CDH1) mutasyonları ile saptanan bir ailevi tümör sendromudur⁸¹. CDH1 mutasyonu taşıyan kişilerde 80 yaşına kadar mide kanseri gelişim riski erkeklerde %67, kadınlarda %83 olarak hesaplanmıştır; kadınlarda ayrıca 80 yaşına kadar meme kanseri gelişim riski %39’dur⁸⁹. Etkilenen kişilerin tümünde CDH1 mutasyonu izlenmediğinden, sendromik kişilerde CDH1’den başka genlerde germline mutasyon bulunması muhtemeldir⁸¹; α -E-catenin (CTTNA1) geni bunlardan biri olabilir⁹⁰. CDH1 mutasyonu taraması önerilen klinik durumlar şunlardır⁸¹:

- Birinci veya ikinci derece akrabaların iki tanesinde mide kanseri olması, bunlardan birinin 50 yaşından önce tanı almış bir diffüz karsinom olması;
- Tanı yaşından bağımsız olarak birinci veya ikinci derece akrabaların 3 tanesinde diffüz gastrik kanser tanısının bulunması;
- Diffüz gastrik kanserli kişinin tanı anında 40 yaşından genç olması,
- Ailede veya kişide hem diffüz gastrik kanser hem lobüler meme karsinomu hikayelerinin bulunup bunlardan birinin 50 yaşından önce tanınmış olması.
- Patoloğun diffüz gastrik karsinom komşuluğunda pagetoid yayılım gösteren taşlı yüzük hücreleri veya in situ taşlı yüzük hücreli karsinom saptadığı olgular.

CDH1 germline mutasyonu taşıyan kişilerde yakın endoskopik takip, her endoskopi seansında çok sayıda (en az 30 adet) endoskopik biyopsi alma ve profilaktik gastrektomi gibi yaklaşımlar mevcuttur; ancak klinik kriterleri sağlayıp CDH1 mutasyonuna sahip olmayan kişilerde nasıl bir yöntem izleneceği henüz açıklık

kazanmamıştır⁸¹. CDH1 mutasyonu taşıyıcısı 42 hastaya yapılan profilaktik gastrektomilerin 39'unda invaziv taşlı yüzük hücreli karsinom saptanmıştır⁸¹.

Midede inflamasyon şiddetini etkileyen gen polimorfizmleri, mide kanseri gelişim riskinde değişikliğe yol açmaktadır. HP enfeksiyonunda mide mukozasındaki IL1 β miktarı artış gösterir⁴². HP enfeksiyonu bulunan kişilerde IL1 β yapımında artışa yol açan gen polimorfizmleri hipoklorhidri, mukozal atrofi ve distal yerleşimli mide adenokarsinomu gelişimi risklerinde artışla ilişkilidir⁹¹. TNF α ekspresyonunu arttıran polimorfizmlerin mide kanseri ve prekanseröz lezyon gelişimi riskinde artışla ilişkili olduğu bildirilmiştir⁴². Anti-inflamatuar etkileri bulunan IL10'un az eksprese edilmesine yolaçan polimorfizmler distal mide kanseri gelişimi ile ilişkilidir⁴².

İntestinal tip mide karsinomlarının gelişiminde yüzeysel gastrit, kronik atrofik gastrit, ince bağırsak tipi metaplazi, kolonik tip metaplazi ve displazi adımları ile ilerleyen preneoplastik süreç tanımlanmıştır⁹². İnce barsak tipi metaplazide sialomüsin (PAS pozitif, pH 2,5 iken Alsiyan Mavisi pozitif; pH 0,5 iken Alsiyan Mavisi negatif), kolonik tip metaplazide sulfomüsin (PAS pozitif, pH 2,5 veya 0,5 iken Alsiyan Mavisi pozitif; "high iron diamine" pozitif) üretimi izlenir⁴. Goblet hücrelerinin varlığı "komplet", yokluğu "inkomplet" intestinal metaplazi belirtir⁴. İnce barsak tipi müsin olan sialomüsin içeren metaplastik mide epiteline "tip I", sialomüsinle nötral müsin ve sulfomüsini karışık olarak içeren metaplastik epitele "tip II", ağırlıklı olarak sulfomüsin içeren metaplastik epitele "tip III" metaplazi isimleri verilmiştir⁴⁸. Sulfomüsin içeren inkomplet tip intestinal metaplazi ve multifokal atrofik gastrit varlığı ile intestinal tip mide karsinomu gelişimi arasında ilişki olduğu belirtilmekle birlikte, bu ilişkinin görece zayıf olduğu da iddia edilmiştir⁴. Özefagogastrik bileşkede intestinal metaplazi bulunması olarak tanımlanan Barrett özefagusunda malignite riski, metaplastik kardiak tip mukoza bulunmasına göre daha yüksektir⁷.

Sınıflandırma

Mide kanserleri, klinik olarak öncelikle erken ve geç olarak ikiye ayrılabilir. Erken mide kanseri, lenf nodu tutulumu durumundan bağımsız olarak, submukozadan daha derine ilerlememiş invaziv tümörleri kapsar³. Erken mide kanserinin ayrı bir klinik antite olarak ele alınmasının nedeni prognozunun iyi

olmasıdır; submukozaya sınırlı kanseri olan hastalarda 5 yıllık sağkalımın %90'dan fazla olduğu 1938'de bilinmektedir⁹³. Doğru rezeksiyon sonrasında erken mide kanserinin hastalık-spesifik 5 yıllık sağkalımının %99'a çıkabildiği bildirilmiştir⁹⁴. Erken mide kanserleri, makroskopik olarak lümene protrüde olan (tip 0-I), yüzeysel (tip 0-II) ve "excavated" (tip 0-III) olarak sınıflandırılabilirler⁹⁵. Japonya'da erken mide kanserinin standart tedavisi endoskopik rezeksiyondur⁹⁶. Erken mide kanserinde endoskopik mukozal rezeksiyon, endoskopik submukozal diseksiyon gibi endoskopik rezeksiyon teknikleri yanısıra kısmi veya total gastrektomi ile HP eradikasyonu ve lenf nodu pozitifliği olan hastalarda adjuvan tedavi kullanılır.

İleri evre mide kanserlerinin makroskopik sınıflamasında en çok öne çıkan, Borrmann'a ait olanıdır. Bu sınıflamaya göre tümörler keskin sınırlı polipoid olanlar (tip I), kabarık, keskin sınırlı ve ülser olanlar (tip II), sınırları belirgin olmayan ülser lezyonlar (tip III) ve polipoid komponenti bulunmayıp tamamen infiltratif olanlar (tip IV) şeklinde kategorize edilir. Borrmann tip IV tümörlerin tanı anında diğer Borrmann tiplerine göre daha ileri evrede olduğu, bu hastaların 5 yıllık sağkalımlarının her TNM evresinde, diğerlerine göre daha düşük olduğu rapor edilmiş ve bu sebeplerle Borrmann tip IV tümörün mide karsinomu için kötü prognostik belirteç olduğu ortaya atılmıştır⁹⁷.

Özefagogastrik bileşke tümörlerinin makroskopik sınıflamasında Siewert yöntemi, tümörleri özefagus alt uç-Barret özefagusu kaynaklı (tip I), kardial (tip II) ve subkardial-fundik (tip III) olarak üçe ayırır; her grubun farklı lenf nodu yayılım alanları olduğunu ve farklı cerrahi seçeneklerle tedavi edilmeleri gerektiğini savunur. "Özefagogastrik bileşke tümörü" kavramı, Siewert tanımlamasına göre, mide mukozal katlantılarının süperiordaki bitiş noktasının 5 cm proksimali veya distali arasındaki bölgede merkezi bulunan tümörleri kapsar⁹⁸.

Kardial tümörlerinde, distal mide tümörlerine kıyasla daha sık lenfovasküler invazyon görüldüğü, distal mide tümörlerinde kardial tümörlerine göre daha fazla APC geni mutasyonu izlendiği saptanmıştır⁹⁹. Epidemiyolojik farklar da gözönüne alındığında, mide kanserlerinin makroskopik incelemede proksimal ve distal tümörler olarak değerlendirilmesi de bir çeşit sınıflama olarak kabul edilebilir.

Gastrik karsinom, mikroskopik olarak ileri derecede heterojendir¹⁰⁰. Bu heterojenite, çok sayıda mikroskopik sınıflandırma yönteminin ortaya atılmasına sebep olmuştur; literatürde birçok mide karsinomu tipi/alttipi ismi bulunması mide karsinogenezini anlamakta zorluk yaratmaktadır¹⁰¹.

DSÖ tarafından 2010 yılında yapılan sınıflandırmada tübüler, papiller, müsinöz, zayıf kohezif (“poorly cohesive”) karsinomlardan, mikst karsinomlardan ve nadir tümör tiplerinden bahsedilir³. Tübüler ve papiller tipler, erken mide karsinomlarında sık görülür; papiller tipin ileri yaş hastalarda, proksimal midede yerleştiği ve karaciğer metastazlarıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir¹⁰⁰. Tanımı gereği, müsinöz adenokarsinomlarda tümör hacminin en az %50’sinin ekstraselüler müsininden oluşması beklenir³. Zayıf kohezif (“poorly cohesive”) karsinomlar, tek tek dağılan veya ufak agregatlar oluşturan neoplastik hücrelerden oluşurlar³. Adenokarsinomlar, bez oluşturma becerilerine göre derecelendirilebilirler; %95’ten fazlası glandüler yapılardan oluşan tümör “iyi”, %50-95 arasında glandüler yapılar içeren tümör “orta”, %49’dan az oranda glandüler yapı içeren tümör “az” diferansiye kabul edilir⁴.

Lauren sınıflaması, çoğunlukla nodüler veya polipoid görünümlü, kolon adenokarsinomunu andıran, baskın olarak bez yapılarından oluşan, solid veya papiller alanlar da içerebilen “intestinal” tip tümörler ile plak-benzeri, kötü sınırlı tarzda büyüyen, tek tek veya ufak kordonlar halinde infiltrasyon gösteren neoplastik hücrelerden oluşan “diffüz” tümörleri tanımlar⁴. “İntestinal” tip tümörler karaciğere, “diffüz” tip tümörler peritona yayılmaya meyillidir³. Lauren sınıflamasında olguların yaklaşık %16’sı sınıflandırılmaz veya mikst kabul edilir⁴. En yaygın olarak kabul görmüş mikroskopik sınıflandırma sistemi hala Lauren’inkidir.

Otopsi olguları üzerindeki çalışmalar sonrası ortaya atılan Goseki sınıflaması ise iki parametre üzerine kuruludur: sitoplazmik müsin varlığı ve tübüler diferansiasyon durumu (Şekil 2.3). Bu sınıflamaya göre;

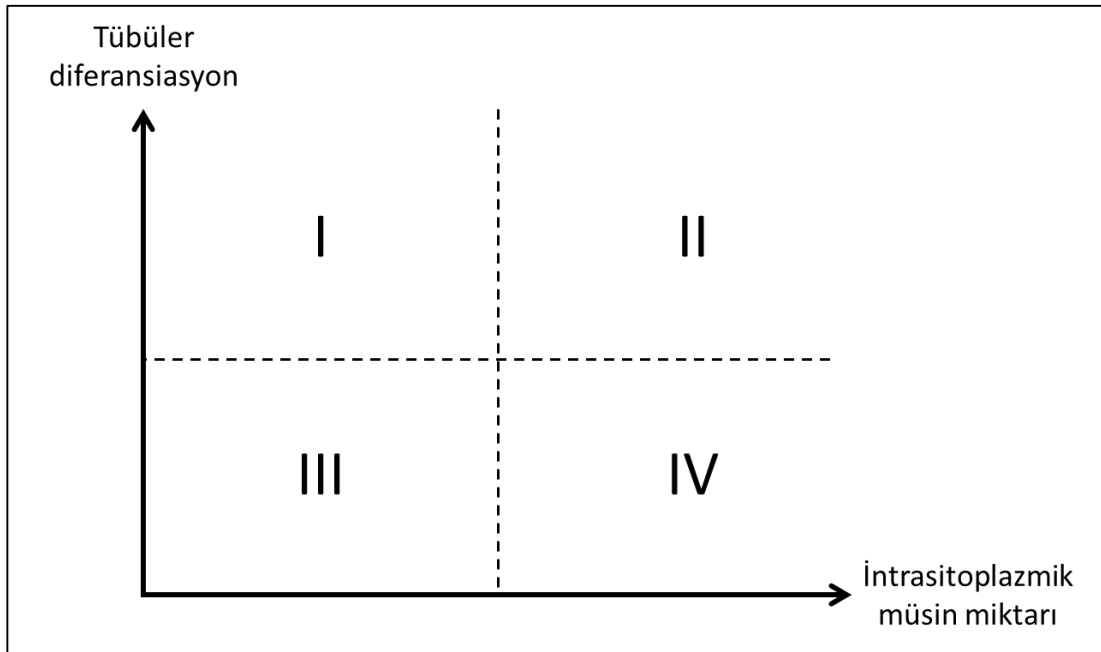
Grup I: Tübüler diferansiasyonu iyi, sitoplazmik müsinen fakir,

Grup II: Tübüler diferansiasyonu iyi, sitoplazmik müsinen zengin,

Grup III: Tübüler diferansiasyonu az, sitoplazmik müsinen fakir,

Grup IV: Tübüler diferansiyasyonu az, sitoplazmik müsin zengin tümörler mevcuttur.

Goseki sınıflamasında Grup I'in karaciğer metastazı yapmaya, Grup IV'ün lenf nodu metastazı, peritoneal yayılım ve çevre organlara direkt invazyon yapmaya; Grup III'ün ise kemik metastazı yapmaya diğer gruplara göre daha meyilli olduğu saptanmıştır¹⁰². Sonradan yapılan araştırmalar çapraşık sonuçlara sahiptir; bazı çalışmalarda Goseki sınıflamasının prognostik önemi saptanmamakla¹⁰³ birlikte, prognostik önemi bulunduğunu savunan çalışmalar da mevcuttur^{104, 105}.



Şekil 2.3 Goseki sınıflaması¹⁰².

Carneiro sınıflamasında izole-hücre karsinomu, glandüler karsinom, solid karsinom ve mikst karsinom olmak üzere 4 grup bulunmaktadır. İzole-hücre karsinomu, Lauren sınıflamasındaki diffüz karsinom kavramına denk gelir. Herhangi bir komponent tümörün %5'ten fazlasını oluşturuyorsa mikst karsinom adını alır; mikst karsinomların prognozu diğer alt tiplere göre daha kötüdür¹⁰¹.

Namikawa tarafından özetlenen mide karsinomu sınıflandırması, hücre kökenine özgü belirteçler ile mide karsinomlarını gastrik, intestinal, kombine gastrik-intestinal ve sınıflandırılmayan olarak 4 gruba böler. Bu sınıflandırmada kullanılan CD10 ve MUC2 intestinal; MUC5AC, HGM (Human Gastric Mucin), MUC6 gastrik tip

belirteçlerdir¹⁰. Erken mide karsinomları değerlendirildiğinde gastrik fenotipli karsinomların intestinal fenotiplilerle karşılaştırıldığında makroskopide daha kötü ve belirsiz sınırlı olduğu, skirröz tarzda geliştiği, daha büyük çaplı olup submukozal invazyon risklerinin daha yüksek olduğu öne sürülmüştür¹⁰. Mikrosatellit instabilitesi ile gastrik fenotipin ilişkili olduğu bildirilmiştir¹⁰⁶. Erken olmayan mide karsinomlarında periton rekürrensının HGM pozitifliği ile, hematojen yayılımın MUC2 negatifliği ve CD10 pozitifliği ile ilişkili olduğu ortaya atılmıştır¹⁰⁷. Gastrik fenotipin peritoneal yayılımla ilişkili olduğu; MUC2 pozitif (intestinal fenotipli) mide karsinomlarının, negatif olanlara göre daha az invaziv olup daha az lenf nodu metastazı yaptığı da rapor edilmiştir¹⁰⁷.

Doku mikrodizinlerinde immünohistokimyasal transkripsiyon faktörü ekspresyonlarını (HNF4aP1, SOX2) değerlendiren bir çalışmada ise mide karsinomları “null”, “gastrik”, “mikst gastrik-intestinal” ve “intestinal” olarak 4 gruba bölünmüş; bu grupların MUC2, MUC5AC gibi müsin belirteçleri ile belirlenen tümör grupları ile örtüşmediği belirtilmiştir¹⁰⁸.

Ming sınıflandırmasında, tümörler ekspansil ve infiltratif olarak gruplandırılır. Ekspansil tümörler nodüller halinde gelişir ve çevre dokuları iterek büyür, infiltratif tümörlerde ise neoplastik hücreler tek tek infiltrasyon yapar. Büyüme paternleri, kısmen, makroskopik olarak da farkedilebilir¹⁰⁹. Ming’in bu sınıflamayı ilk tarifinde incelediği 171 tümörün %67’si ekspansil, %33’ü infiltratif tip idi¹⁰⁹. Ming sınıflamasında infiltratif olan tümörlerin prognozu, ekspansil olanlara göre daha kötüdür^{110, 111}. Ming sınıflaması ile prognoz arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı da rapor edilmiştir¹¹². Ming sınıflamasına göre ekspansil olan tümörlerde tanı anındaki hasta yaşı, infiltratif olan tümörlere göre daha yüksek bulunmuştur¹¹². Ming sınıflaması Lauren’inki ile kısmen örtüşmekle birlikte, glandüler yapı oluşturmeyen keskin sınırlı bir tümör, Lauren’e göre “diffüz”, Ming’e göre “ekspansil” olarak değerlendirilir¹⁰⁹.

Glandüler diferansiasyon, hücresel atipi, 10 büyük büyütme alanındaki mitoz sayısı, lenfovasküler ve perinöral invazyon durumu, ekspansil/infiltratif büyüme paternleri, intra- ve peritümöral lenfositik infiltrasyon varlığını kayda alarak ve

ekspansil büyüyen müsinöz kanser (“mukonodüler” kanser), düşük dereceli diffüz dezmoplastik kanser gibi iyi gidişatlı olduğu iddia edilen antiteleri de gözönünde bulundurarak mide karsinomlarını artan malignite risklerine göre gruplayan bir çalışmada; düşük dereceli histotipler (yüksek intra-peritümöral lenfosit cevabı içeren tümörler, iyi diferansiye tübüler tümörler, düşük dereceli diffüz dezmoplastik tümörler), orta dereceli histotipler (kohezif kanserler ve diffüz kanserler), yüksek dereceli histotipler (infiltratif müsinöz kanserler ve anaplastik kanserler) ortaya konmuştur. Buna ek olarak, belirtilen histotiplere benzer şekilde gruplama sağlayan bir derecelendirme sistemi de ortaya atılmıştır: Yüksek lenfositik cevap içeren tümörler ile yüksek lenfositik cevap, lenfovasküler veya perinöral invazyon içermeyip anaplazisi düşük görünen tümörler derece 1; yüksek anaplazili tümörler, invaziv müsinöz kanserler ile orta derecede anaplazi, p53 geni egzon 7 veya 8’de mutasyon, lenfovasküler veya nöral invazyonu birlikte sergileyen tümör grubu derece 3; diğer tümörler derece 2 sayılmıştır. Bu çalışmaya göre tümör evresi ve çapı yanısıra anaplazi durumu, vasküler invazyon, ekspansil büyüme, Ki-67 proliferasyon indeksi, p53 egzon 7 veya 8 mutasyonları bağımsız sağkalım belirteçidir. İntra-peritümöral lenfosit cevabı yüksek olan tümörlerde TNM evresi diğer tümörlere göre daha düşük, lenfovasküler, perinöral invazyon ile p53 ekspresyonu daha az, ekspansil büyüme ve mikrosatellit instabilitesi ise daha sık bulunmuştur. Mikrosatellit instabilitesi olan tümörlerde iyi prognoz, sadece intra-peritümöral lenfosit reaksiyonu da mevcut ise izlenmiştir. Mikrosatellit instabil ve yüksek lenfosit reaksiyonu gösteren tümörler distal, EBV pozitif tümörler ise proksimal yerleşimlidir¹¹³.

37 gastrik kanser hücre hattının gen ekspresyon profillerinin incelenmesi sonucunda, “genomik intestinal” ve “genomik diffüz” adı verilen iki intrinsik alt tip saptanmış; bu iki alt tipi ayırt etmek için kullanılan LGSAL4 ve CDH17’yi eksprese eden “genomik intestinal” grubundaki lezyonların prognozunun daha iyi olduğu öne sürülmüştür. “Genomik intestinal” grubun 5-FU (5-florourasil) ve okzaloplatine “genomik diffüz” gruba göre daha hassas olduğu belirtilmiştir. Bu iki grubun Lauren

sınıflamasındaki intestinal ve diffüz gruplar ile tam olarak örtüşmediği saptanmıştır¹¹⁴.

Gen ekspresyon analizleri kullanılarak mide kanserlerinin “tümörijenik”, “reaktif”, “mide-benzeri” olarak üçe ayrılabilceği rapor edilmiştir¹¹⁵. Non-metastatik ileri evre mide karsinomları ile yapılan bir çalışmada ise karsinomlar, gen ekspresyon profillerine göre “proksimal non-diffüz”, “diffüz” ve “distal non-diffüz” olmak üzere üç grupta toplanmıştır. Her üç grubu birbirinden ayıran birer gen ekspresyon profili mevcuttur¹¹⁶.

Evreleme

Mide karsinomunun evrenmesinde şu anda kullanılan iki sistem vardır; “American Joint Committee on Cancer” (AJCC) ve “International Union Against Cancer” (UICC) birlikteliği ile hazırlanmış sistem ile Japon Gastrik Kanser Topluluğu (“Japanese Gastric Cancer Association”) tarafından hazırlanan sistem.

1998 Japon evreleme sistemi, lenf nodlarını yerleştikleri yerlere göre ayrıntılı şekilde sınıflandırdıktan sonra bu alanları 3 kümede (grup 1, 2 ve 3 olarak) gruplar. Bu gruplandırma, (üst, orta ve alt mide olarak kategorize edilen) tümörün yerleşimine göre farklılıklar gösterir. Sadece grup 1 lenf nodlarında tutulum varsa N1, grup 2 lenf nodlarında tutulum var ve grup 3 lenf nodları negatif ise N2, grup 3 lenf nodları tutulmuş ise N3 isimlendirmeleri yapılır. Muskularis propria veya subserozaya invaze tümörler T2, serozaya invaze tümörler T3, çevre organ invazyonu T4 kabul edilir¹¹⁷. 2011’de bu evreleme sistemi değiştirilerek batıda kullanılan AJCC-UICC evreleme sistemine yakın hale getirilmiştir⁹⁵. Japon evreleme sistemini açıklayan bildirimler içinde, endoskopik mukozal rezeksiyon/submukozal diseksiyon materyallerinin değerlendirilmesine yönelik prensipler de bulunur^{95, 117}. Japon evreleme sistemi, AJCC-UICC evreleme sistemine göre daha detaylıdır.

AJCC-UICC evreleme sisteminde tümör derinliği, metastatik lenf nodu sayısı ve uzak metastaz durumu gözönüne alınır. Retropankreatik, para-aortik, portal, retroperitoneal, mezenterik lenf nodlarının tutulumu uzak metastaz kabul edilir. 2002’den sonra 2010’da revize edilen bu evreleme sisteminde özefagogastrik bileşke tümörlerinin tanımı yapılmış, T, N ve evreleme grupları değiştirilmiş ve

pozitif peritoneal sitoloji metastatik hastalık (M1) kabul edilmiştir¹¹⁸. Çin popülasyonu ile yapılmış bir retrospektif çalışma, bu popülasyonda gastroözefageal bileşkede yerleşmiş tümörlerin gastrik karsinom olarak sınıflandırılıp evrelendirilmesinin, özefageal olarak sınıflandırılıp evrelendirilmelerine göre daha uygun olduğunu göstermiştir¹¹⁹. Yapılan değişikliklerin prognostik stratifikasyonda ne kadar başarı sağladığı zamanla ortaya çıkacaktır.

Tedavi ve Prognoz

Mide kanseri tedavisinde hala en etkili yol, cerrahi olarak tümörü tamamen çıkarmaktır. Uzak metastazların bulunması veya ana vasküler yapılardan birinin (aort, hepatik arter, çölyak trunkus, splenik arter proksimali) tutulumu en önemli anrezektabilite kriterleridir. Tümörün pankreas başını tutması, pankreas inferiorundaki, aortokaval bölgedeki, mediastendeki, porta hepatisteki lenf nodlarının tutulumları, linitis plastica da anrezektabilite kriteri olarak kabul edilebilir. Uzak metastazı olmayan herhangi T ve herhangi N grubundaki tümör, rezektabl olarak değerlendirilebilir²⁸.

Erken mide kanserleri, belli klinikopatolojik kriterlerin varlığı halinde, deneyimli kuruluşlarda endoskopik mukozal rezeksiyon veya endoskopik submukozal diseksiyon ile tedavi edilebilirler⁹⁶. Daha ileri T değerlerine sahip tümörler gastrektomi ve lenf nodu diseksiyonuna gider. Mide yakın çevresindeki lenf nodları (D1) yanısıra sol gastrik arter, “common” hepatik arter, çölyak arter, splenik arter ve dalak hilusunda yeralan lenf nodlarının da çıkarılması (modifiye D2 diseksiyon) önerilir²⁸. D2 diseksiyonları deneyimli cerrahlarca yapılmalıdır²⁸.

T3 ve T4 tümörler ile lenf nodu pozitifliği olan T1 ve T2 tümörlerde cerrahi ve modifiye D2 diseksiyon sonrasında kemoterapi önerilir²⁸. Daha sınırlı lenf nodu diseksiyonu yapılmışsa postoperatif kemoradyoterapi denenebilir²⁸.

Uzak metastazı veya pozitif periton sitolojisi olan (evre 4) hastalarda, lokal invazyonu rezeksiyona izin vermeyen tümörlerde veya operasyon sonrası lokal rekürrens gösteren tümörlerde hastanın performans durumuna göre kemoterapi veya destek tedavisi önerilir²⁸.

Dünya genelinde tanı anında mide kanserlerinin %30'unda lenf nodu tutulumu mevcuttur, diğer bir %30'u ise metastatiktir. İleri evre mide karsinomu mideye sınırlı olduğunda 5 yıllık sağkalım yaklaşık %55'tir, bölgesel lenf nodları tutulduğunda 5 yıllık sağkalım yaklaşık %20'ye düşer¹¹⁸.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olguların Seçimi

Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan çalışma için etik izni alındıktan sonra (karar no: GO 13/90-02), 2000-2012 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde mide rezeksiyonu geçirmiş ve patoloji raporları Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nca hazırlanmış olgular hastane veritabanından elde edilmiştir. Cerrahi yaklaşımın bir parçası olarak mide rezeksiyonu yapılmış, primer mide tümörü buldurmeyen olgular (örn. Whipple prosedürü) ile non-neoplastik hastalık nedeniyle yapılan mide rezeksiyonları (örn. "sleeve" gastrektomiler ve peptik ülserler nedeniyle yapılan rezeksiyonlar) dışlanmıştır. Bu şekilde, neoplastik veya preneoplastik lezyonlar içeren 648 olguya ulaşılmıştır. Bunların, 10.11.2005-22.03.2012 tarihleri arasında opere olmuş 434 tanesi mikroskopik olarak değerlendirilmiştir. Epitelyal kökenli olmayan mide tümörleri, mideye olan metastazlar, başka organlardan gelen invaziv tümörler, operasyon öncesi tedavi almış tümörler dışlanmıştır. Geri kalan olguların tümör, tümör-tümörsüz mukoza geçişi ve tümörsüz mukoza örneklerine ait hematoksilen-eozin boyalı kesitleri, 2 patolog (GG, AAK) birlikte iki kez incelemiştir. Primer mide karsinomları (335 olgu), tanımlanan kriterlere (Tablo 3.1) göre, erken mide karsinomu, adenokarsinom, taşlı yüzük hücreli karsinom, müsinöz karsinom, mikst karsinom ve diğer/nadir karsinomlar olmak üzere tekrar sınıflandırılmıştır. Lenf nodlarına ait kesitler, lenf nodu metastazında izlenen tümörün morfolojik olarak ana tümöre benzemeyebileceği düşünülerek, morfolojik değerlendirmeye alınmamıştır. Kesitlerin incelenmesi sırasında hastaların operasyon tarihleri, ölüm tarihleri, patoloji raporu tanıları ile TNM evreleri gözönünde bulundurulmamıştır.

Tanı grupları ile aşağıda ayrıntıları verilen hasta özellikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunup bulunmadığı araştırılmıştır. Patoloji raporlarında yazılı olan (orijinal) tanılar, yeni tanı grupları ile karşılaştırılmamıştır, çünkü patoloji raporlarındaki (orijinal) tanıların ortak bir dil ile yazılmış olmadıkları ve yer yer uzun morfolojik açıklamalar içerdikleri görülmüştür. Her biri ayrı bir

patologdan gelen birçok tanının gruplanarak karşılaştırmalarda kullanılmasının doğru olmayacağı düşünülmüştür.

Tablo 3.1 Mide rezeksiyon spesimenlerinde önerilen primer mide karsinomu sınıflandırma kriterleri.

Erken Mide Karsinomu		Lenf nodu ve histomorfolojiden bağımsız, en derinde submukozadan ileri invazyon içermeyen karsinomlar (< pT2).
Erken Olmayan Mide Karsinomları (pT ≥ 2)	Adenokarsinom	Baskın komponenti (≥ %60) neoplastik bez yapıları (tübüler veya papiller gibi) oluşturan karsinomlar.
	Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom	Baskın komponent (≥ %60) taşlı yüzük hücreli karsinomdur, karakteristik özellikleri: - Genellikle lamina propriada tipik taşlı yüzük hücreleri mevcuttur. - İleri derecede dezmoplazi içerir, bu stroma içerisinde neoplastik hücreleri ayırt etmek mümkün olmayabilir. - İnfiltratif büyüme paterni gösterirler.
	Müsinöz Karsinom	Baskın komponentini (≥ %60) ekstraselüler müsin gölcüklerinin oluşturduğu karsinomlar.
	Mikst Karsinom	Birden fazla komponent içeren ve herhangi bir morfolojik tipin (adenokarsinom, taşlı yüzük hücreli karsinom ve müsinöz karsinom) baskın olmadığı (< %60) karsinomlar.
	Diğer / Nadir Karsinomlar	Adenokarsinom, taşlı yüzük hücreli karsinom, müsinöz ve mikst karsinom olarak sınıflandırılmayan karsinomlar.

Olguların her birinin dosya numarası, mide rezeksiyonu spesimeninin biyopsi numarası, operasyon tarihi, hasta yaşı, cinsiyeti, yapılan cerrahi işlemin adı, tümörün midede yerleştiği bölge (özefagogastrik bileşke, proksimal mide –kardia-, korpus, distal mide –antrum ve pilor-, tüm mide), tümörün en büyük çapı (santimetre), tümörün invazyon derinliği (santimetre), patoloji raporu tanısı, lenfovasküler invazyon varlığı, perinöral invazyon varlığı, TNM evresi, pozitif ve

negatif lenf nodu sayıları, ailede tümör hikayesi, hastanın kendisinde başka tümör hikayesi, tümörün diffüz/ekspansil sınırlara sahip olması, çevre mukozada intestinal metaplazi ve mukozal atrofi varlığı kaydedilmiştir. Hastaların ölüm tarihleri, Ölüm Bildirim Sistemi (obs.gov.tr) üzerinden elde edilmiştir. Hastane sisteminden elde edilen operasyon tarihi ile Ölüm Bildirim Sistemi'nden elde edilen ölüm tarihleri arasındaki süre, hastanın operasyon sonrası total sağkalımını verir. Hastaların ölüm tarihlerine ulaşılabilmeyle birlikte, ölüm sebeplerine ve mide kanserinin rekürrens tarihlerine ulaşamamıştır; çünkü hastaların hepsi tüm takip ve tetkiklerini Hacettepe Ü. Tıp Fakültesi Hastaneleri'nde devam ettirmemiştir. Bu nedenle sadece total sağkalım hesaplanabilmiş, hastalık-spesifik sağkalım ve rekürrenssiz sağkalım hesaplamaları yapılamamıştır. Kimlik numaraları bilinmeyen hastaların Ölüm Bildirim Sistemi'ndeki kayıtlarına ulaşamamıştır.

3.2. İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz SPSS (v.21.0) kullanılarak yapılmıştır. Nominal değişkenlerin birbiriyle karşılaştırılması için ki-kare testleri, "continuous" (devamlı) değişkenlerin birbiriyle karşılaştırılması için Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Sağkalım durumunun gösterimi için Kaplan-Meier eğrileri çizilmiş, Log-Rank testi ile sağkalımlar ile çeşitli diğer değişkenler arasındaki ilişkiler aranmıştır. "Continuous" (devamlı) değişkenlerin aritmetik ortalamaları, standart sapmaları, median, minimum ve maksimum değerleri kaydedilmiştir. Nominal değişkenlerin araştırma grubu içindeki sıklıkları yüzdeler halinde verilmiştir. $p < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Morfolojik değerlendirme sonucunda elde edilen tanı grupları ile cinsiyet, yaş, tümör boyutu (cm), invazyon derinliği (cm), lenfovasküler invazyon durumu, perinöral invazyon durumu, uzak metastaz varlığı, çevre mide mukozasında intestinal metaplazi ve atrofi, ailede tümör hikayesi varlığı, olguda başka primer tümör varlığı, metastatik lenf nodu sayısı, diseke edilen toplam lenf nodu sayısı, lenf nodu oranı karşılaştırılmıştır.

Tümörler yerleşim yerlerine göre, proksimal, distal ve tüm mideyi tutan tümörler olarak gruplandırıldıktan sonra bu yerleşim yerleri ile yaş, cinsiyet, invazyon derinliği (cm), lenfovasküler invazyon durumu, perinöral invazyon durumu,

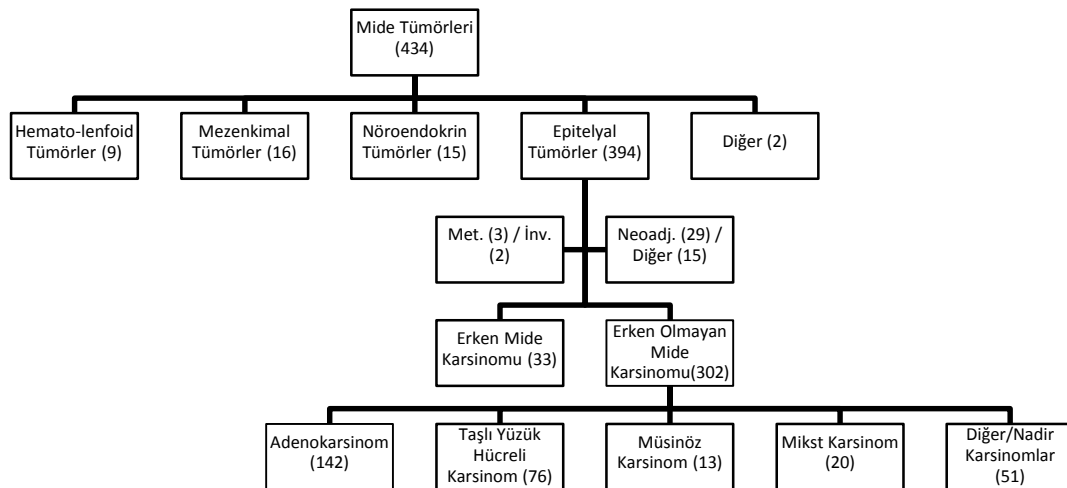
tümör evresi, pT, pN, uzak metastaz varlığı, çevre mide mukozasında intestinal metaplazi ve atrofi, tanı grupları, ailede tümör hikayesi varlığı, olguda başka primer tümör varlığı, 40 yaşında veya daha genç yaşta olma durumu, metastatik lenf nodu sayısı, lenf nodu oranı karşılaştırılmıştır.

Tümörler pTNM evrelerine göre erken (evre 1a ve 1b), ara (2, 3), ileri (4) olarak gruplandırıldıktan sonra bu gruplar, cinsiyet, tümör boyutu (cm), invazyon derinliği (cm), çevre mide mukozasında intestinal metaplazi ve atrofi, lenfovasküler invazyon durumu, perinöral invazyon durumu, ekspansil/infiltratif olmaları (Ming), tanı grupları, diseke edilen toplam lenf nodu sayısı, lenf nodu oranı karşılaştırılmıştır.

Sağkalım süreleri ile yaş, cinsiyet, tümör boyutu (cm), invazyon derinliği (cm), lenfovasküler invazyon durumu, perinöral invazyon durumu, yerleşim yeri, ekspansil/infiltratif olmaları (Ming), çevre mide mukozasında intestinal metaplazi ve atrofi, olguda başka primer tümör varlığı, evre grupları (erken/ara/ileri), pTNM evreleri, tanı grupları, metastatik lenf nodu sayısı, lenf nodu oranı karşılaştırılmıştır.

4. BULGULAR

434 adet olgunun tümörü, tümör-mukoza geçişini ve non-neoplastik mukozasını temsil eden örneklere ait H-E preparatlar incelendiğinde bunların 391'i epitelyal, 9 tanesi lenfoid, 15 tanesi nöroendokrin, 16 tanesi mezenkimal kökenlidir. Ayrıca "Mikst ekzokrin-endokrin tümör (kompozit tip)" tanılı 1 adet, senkron olarak adenokarsinom ve gastrointestinal stromal tümör içeren 2 adet olgu mevcuttur, bu olgular tabloda "diğer" adı altında belirtilmiştir. Olguların tanı dağılımları şekilde verilmiştir (Şekil 4.1).



Şekil 4.1: Mide tümörlerinin tipleri ve olgu sayıları.

Mideye ait primer mezenkimal tümörlerin 13 tanesi gastrointestinal stromal tümördür. Primer nöroendokrin lezyonlar 15 adettir. Primer hemato-lenfoid sistem lezyonları 9 adet olup tümü B hücre kökenlidir.

"Mikst ekzokrin-endokrin tümör (kompozit tip)" tanılı bir, hem adenokarsinom hem gastrointestinal stromal tümörü aynı anda içeren iki adet olgu mevcuttur. Bu olgularla birlikte, toplam 394 epitelyal mide lezyonu bulunmaktadır. Bu 394 olgunun 29 tanesi, operasyon öncesi kemoterapi almış hastalara aittir ve kemoterapi, lezyon morfolojisini değiştireceğinden bu olgular çalışma dışı bırakılmıştır. Yanısıra, 30 lezyon daha, çeşitli nedenlerden çalışma dışı bırakılmıştır;

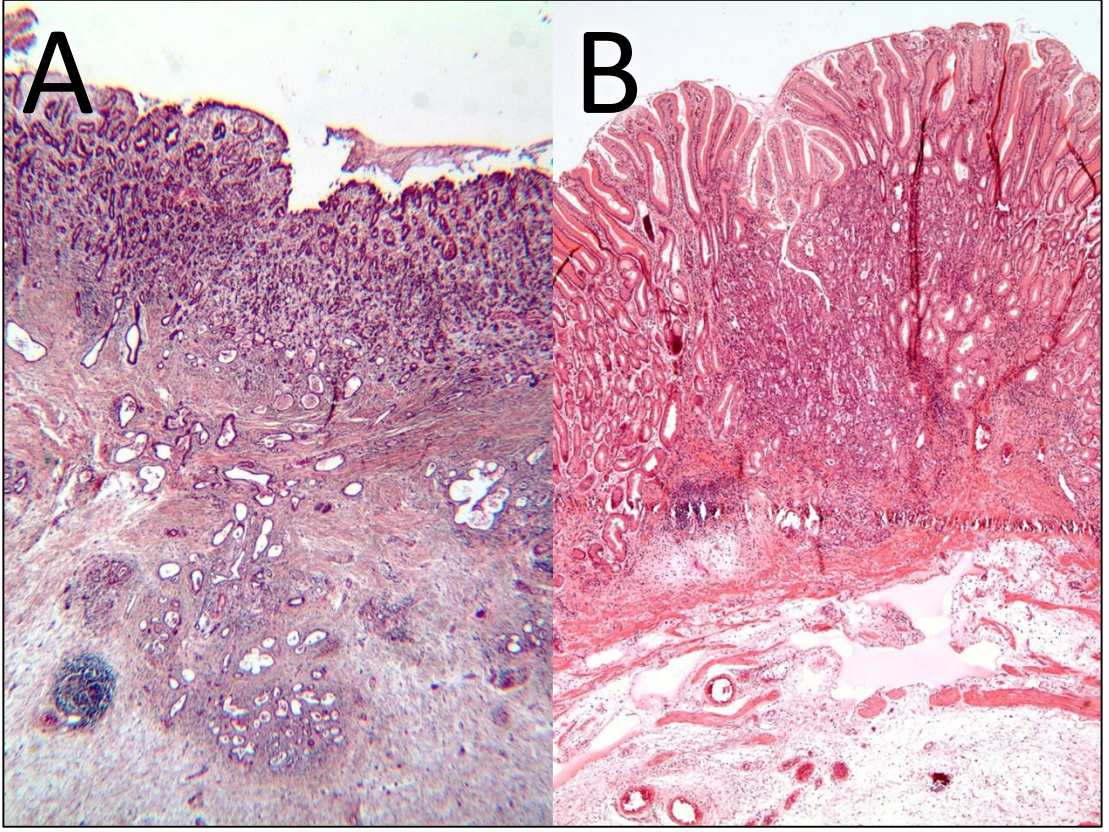
2 olguda kolon adenokarsinomunun mideye invazyon yaptığı,
2 olguda memenin lobüler karsinomunun mideye metastaz yaptığı,
6 olguda lezyonun nöroendokrin karakterde olduğu,
2 olguda özefagus kökenli adenokarsinomun mideye invazyon yaptığı,
8 olguda özefagus kökenli skuamöz hücreli karsinomun mideye invazyon yaptığı,

1 olguda, önceden tanısı bulunan, kolon ve meme dışı bir organdan köken alan bir karsinomun mideye metastaz yaptığı,

7 olguda, tümör içeren kesitlerin patoloji arşivinde bulunmadığı,

2 olguda, tümör kayıtlı kesitlerde invaziv tümöral oluşuma rastlanmadığı saptandığından bu olgular çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışmaya alınan 335 karsinomun 33 tanesi, lamina propria veya submukozaya sınırlı karsinomlardır (Şekil 4.2). Bunlar, iyi prognozlu olmaları ve tedavilerinde endoskopik eksizyon seçenekleri bulunması nedeniyle klinikte ayrıca ele alınan lezyonlardır. Her türlü morfolojide iyi prognozlu olan erken evre mide karsinomları, morfolojik değerlendirme dışında tutulmuştur.

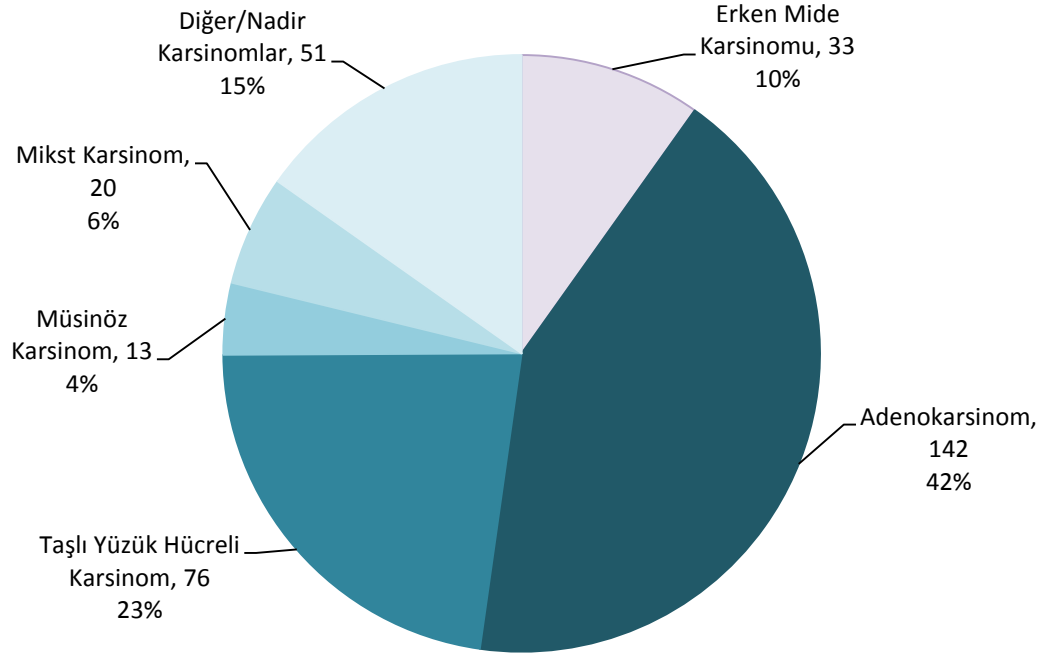


Şekil 4.2 A) Submukozaya invaze (T1b) erken evre mide karsinomu. (x4) B) Lamina propria içinde bulunan, submukozaya ulaşmamış (T1a) erken evre mide karsinomu, çevre mukozaya göre daha bazofilik mikroskopik bir alan görünümündedir. (x4)

302 mide karsinomunda, tümör muskularis propriaya veya daha derine ilerlemiştir. Bu olgular, ayrıntılı morfolojik değerlendirmeye alınmıştır.

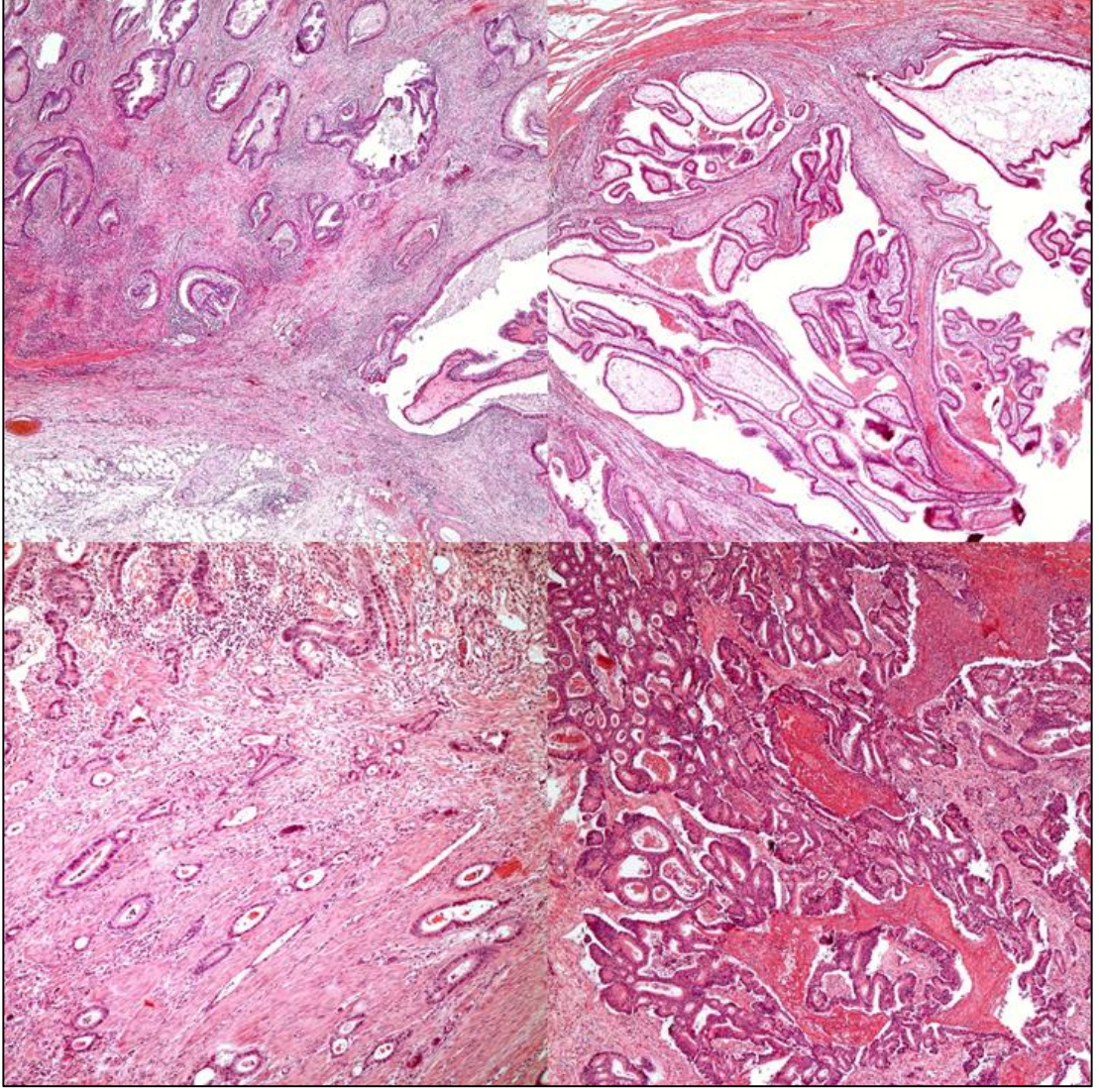
4.1. Morfolojik Bulgular

Malign epitelyal tümörler, erken ve erken olmayan olarak ikiye ayrıldıktan sonra mikroskopik inceleme sonucunda, morfolojik görünümüne göre, bahsedilen alt tiplere bölünmüştür. Her alt tipin mide karsinomları içindeki dağılımı Şekil 4.3'te verilmiştir.



Şekil 4.3 Mide karsinomlarının morfolojik dağılımı.

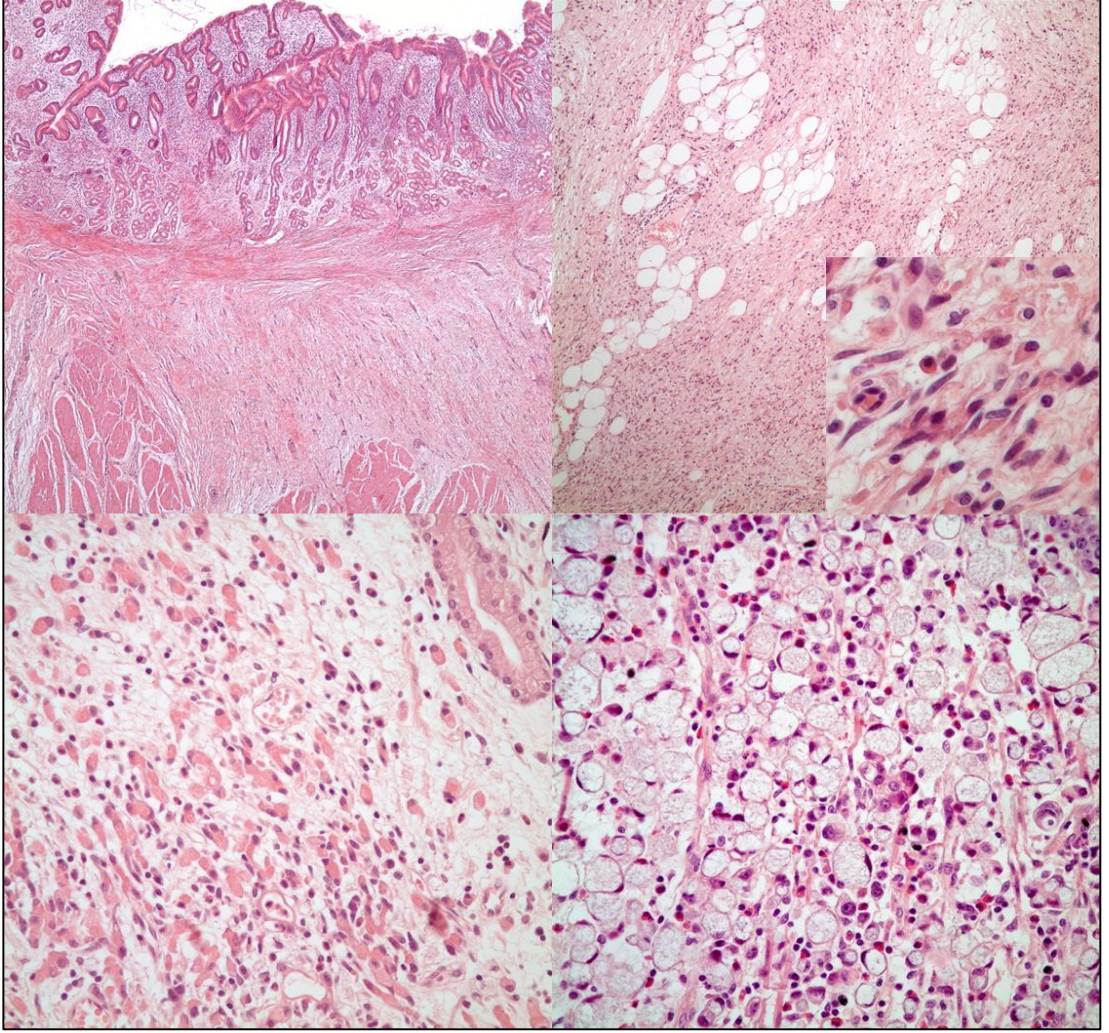
Adenokarsinomlar, tümör hacminin baskın kısmı (%60 veya daha fazlası) adenoid veya tübüler yapılardan oluşan lezyonları içerir. Dezmozplazi dereceleri değişkendir. İnfiltratif ilerlerler. Kribriform, papiller ve mikropapiller özellikler de adenokarsinom morfolojisine dahildir (Şekil 4.4).



Şekil 4.4 Papiller, tübüler, kribriform yapıda olabilen, infiltratif nitelikte adenokarsinom örnekleri.

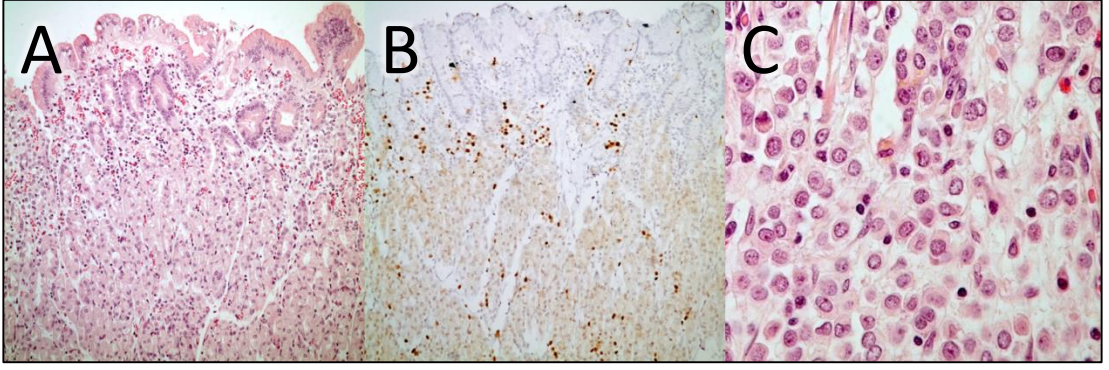
Taşlı yüzük hücreli karsinomların küçük büyütmede en önemli özellikleri yaygın ve şiddetli dezmoplazileridir. Kötü – spiküler sınırlı görünen bu dezmoplastik reaksiyon içinde dağınık kronik inflamatuvar hücreler ile, birçok durumda büyük büyütmelerde bile iyi seçilemeyen, tek tek yerleşmiş, dar sitoplazmalı neoplastik hücreler saptanır. Lamina propriada temel yapıyı bozmadan bağ dokuyu dolduran, çeşitli boyutlarda ve görünümünde tipik taşlı yüzük hücreleri bulunur. Tipik taşlı yüzük hücreleri, kenara itilmiş bir çekirdeği bulunan, görece geniş sitoplazmalı hücrelerdir. Bu hücreler lamina propriaya dağılmış olurlar; her kesitte saptanamayabilirler. Küçük büyütmede yaygın spiküler dezmoplazisi saptanan ve

bez yapısı içermediği görülen bir tümörde, tipik taşlı yüzük hücreleri aranmalıdır. Taşlı yüzük hücreli karsinom tanısı için, bu araştırmanın kriterleri, lezyonun %60'tan fazlasında bahsedilen özelliklerin birlikte bulunmasını gerekli kılmaktadır (Şekil 4.5).



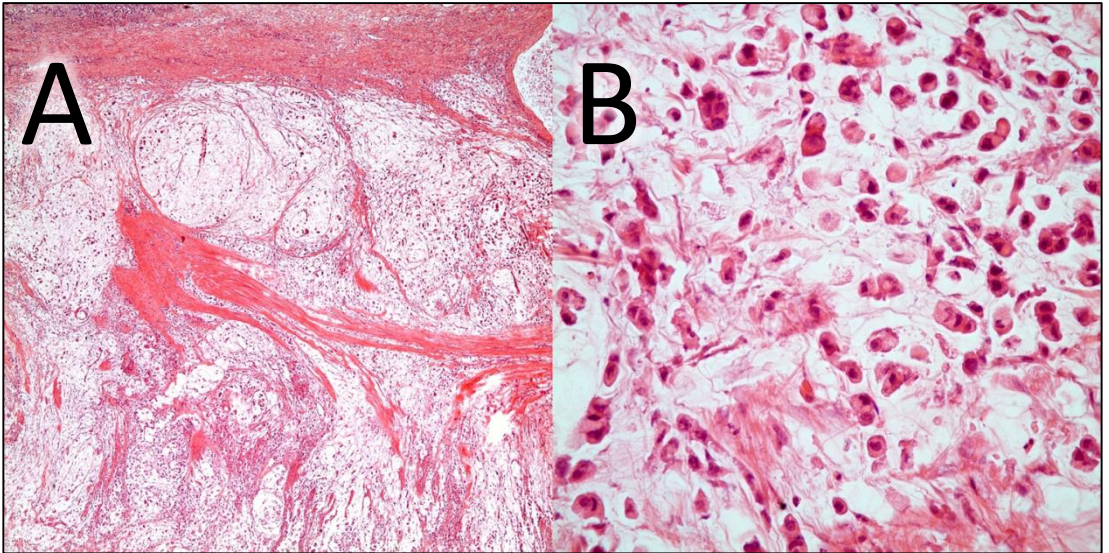
Şekil 4.5 Taşlı yüzük hücreli karsinom, yaygın dezmoplazi, dezmoplazi içinde seçilmesi zor dağınık neoplastik hücreler ve lamina propria içinde tipik taşlı yüzük hücreleri ile karakterizedir.

Olguların iki tanesi, lobüler meme karsinomunun mideye metastazını temsil etmekteydi. Bu tanı, taşlı yüzük hücreli karsinom ile karışabilecek en önemli antitedir. Taşlı yüzük hücreli karsinoma benzer şekilde dezmoplastik stroma içine tek tek yayılan neoplastik hücreler, immünohistokimyasal çalışmalarla belirginleşmektedir (Şekil 4.6).



Şekil 4.6 A,B) Memenin lobüler karsinomunun mide metastazında, ER pozitif neoplastik hücrelerin lamina propriaya tek tek dağıldığı immünohistokimyasal çalışma ile seçilebilmektedir (x20). C) Lamina propria içinde görece monomorfik, tipik taşlı yüzük hücresinin nadiren görüldüğü neoplastik hücre popülasyonu (x40).

Bu çalışmada, müsinöz adenokarsinom tanı grubuna dahil edilen tümörlerde, %50'sinden fazlasının müsinden oluşan göller, tümörün toplam hacminin %60'tan fazlasını oluşturmaktadır (Şekil 4.7). Müsin içinde yüzen neoplastik hücrelerin sitolojik ve arkitektürel özellikleri değişken olabilir.



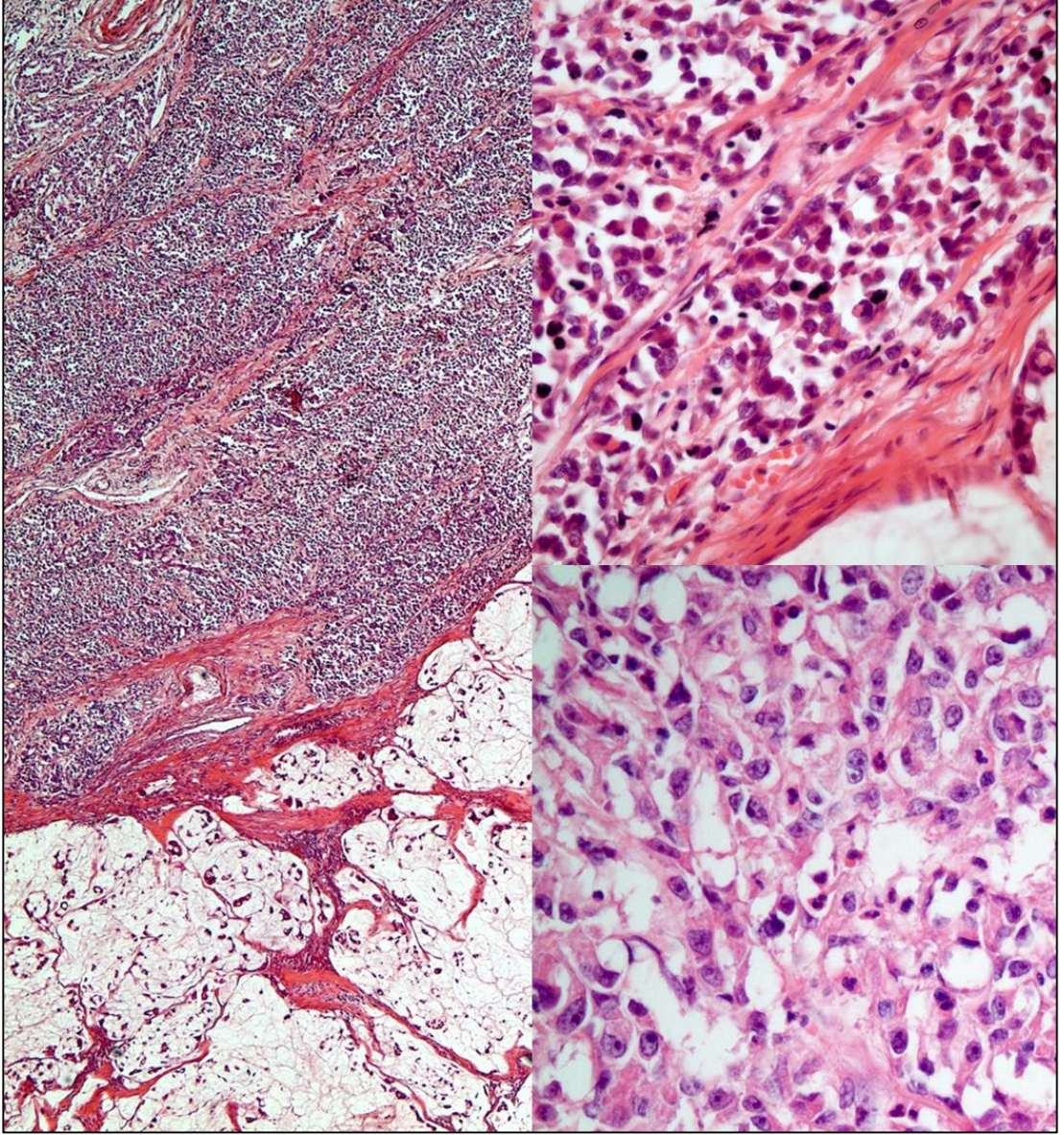
Şekil 4.7 Müsin içinde dağılmış neoplastik hücrelerden oluşan müsinöz karsinom. A) x4. B) x40

Mide karsinomlarının heterojenitesi, her tümörü tek bir morfolojik özellik grubuyla sınıflandırmaya olanak tanımamaktadır. Bu durum, tümörlerin morfolojik

sınıflandırmasında sorun yaratabilir. Morfolojik değerlendirme sırasında, heterojenitenin belirgin olduğu olguların ayrı bir grup halinde sınıflandırılması uygun görülmüştür. Bu grup için araştırmacılar tarafından ortaya atılmış tanı kriteri şudur: Eğer bir tümörde yukarıda bahsedilmiş olan komponentlerin hiçbiri %60'ı aşmıyor (baskın morfolojik özellik olamıyor) ise bu tümör "mikst karsinom" olarak değerlendirilir. Mikst karsinomu oluşturan komponentler tek tek isimlendirilebilir (örn. Taşlı yüzük hücreli karsinom ve adenokarsinom, müsinöz karsinom ve taşlı yüzük hücreli karsinom...). Belirlenen 20 mikst karsinom olgusunun 4'ü adenokarsinom+müsinöz karsinom, 5'i adenokarsinom+taşlı yüzük hücreli karsinom, 8'i müsinöz karsinom+taşlı yüzük hücreli karsinom karışımlarından oluşmuştur. 3 olguda her üç komponent (taşlı yüzük hücreli karsinom, müsinöz karsinom ve adenokarsinom) izlenmiştir.

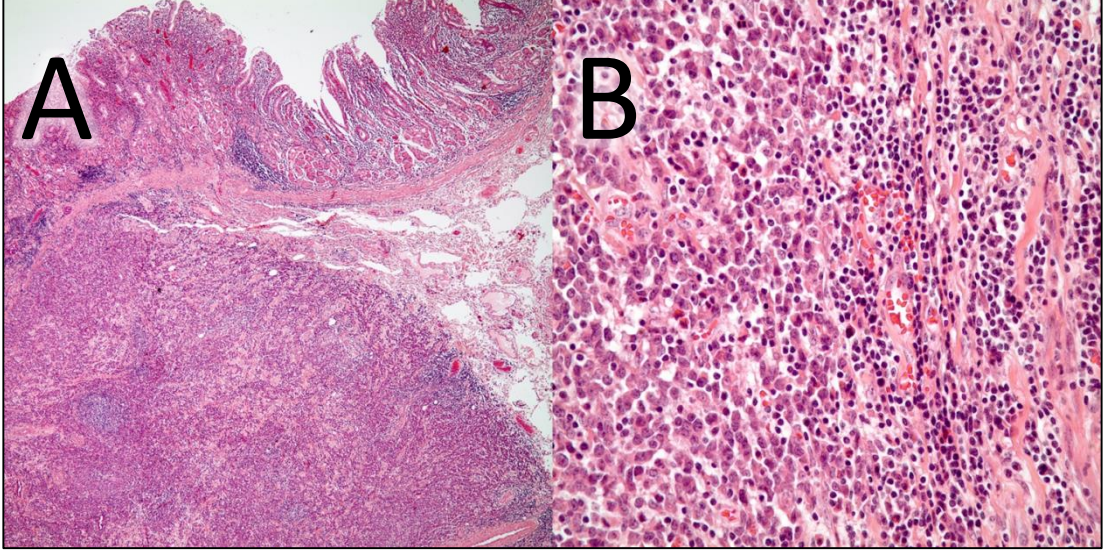
Yukarıda bahsedilen gruplara (adenokarsinom, taşlı yüzük hücreli karsinom, müsinöz adenokarsinom, mikst karsinom) morfolojik olarak uymayan 51 tümörün kendi içlerinde bazı paternleri tekrarlama eğiliminde oldukları farkedilmiştir.

51 tümörün 10'unda, bez yapısı oluşturmayan sıkışık tabakalar halinde gelişmiş hiperselüler neoplastik oluşum komşuluğunda ufak müsinöz alanlar dikkati çekmiştir. Tümörde dezmoplazinin minimum olduğu saptanmıştır. Neoplastik hücreler çeşitli boylarda ve yapılarda olmakla birlikte, tipik taşlı yüzük hücrelerini andırmamakta ve bez yapısı oluşturmamaktadır (Şekil 4.8).



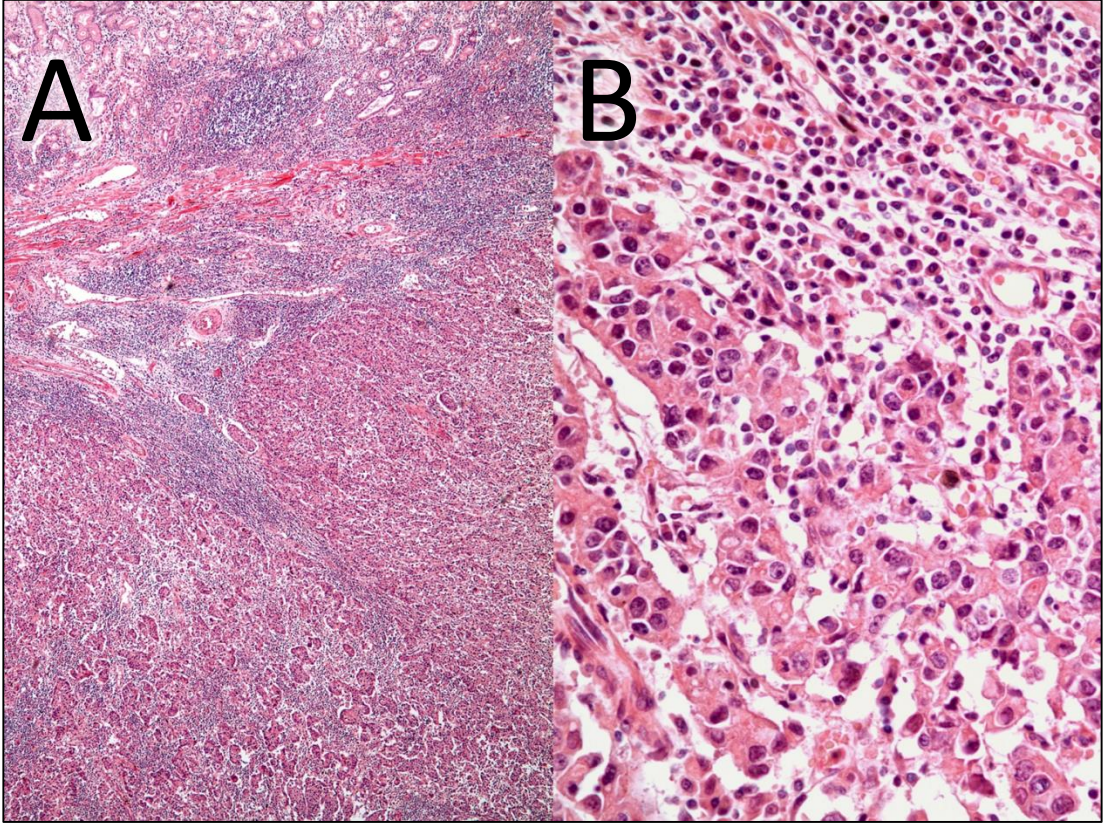
Şekil 4.8 A) Hiperselüler, bez yapısı içermeyen, tabakalar oluşturan neoplastik hücreler ve az miktarda müsinöz komponent. (x4) B,C) Neoplastik hücreler değişik sitomorfolojik özelliklerde olabilirler ancak bez yapısı oluşturmazlar. (x40)

14 olguda tümörün dezmoplazisiz, keskin sınırlı olup ince bir tabaka halinde matür görümlü küçük lenfositlerle çevrelendiği dikkati çekmiştir. Bu tümörleri oluşturan hücreler tipik taşlı yüzük hücre morfolojisinde değildirler ve bez yapısı oluşturmazlar; kaba kordonlar ve tabakalar halinde bulunurlar (Şekil 4.9). Bu tümörler, “medüller benzeri” adıyla tanımlanmıştır ve bu morfoloji, kolon tümörlerinde mikrosatellit instabilitesi ile ilişkilidir.



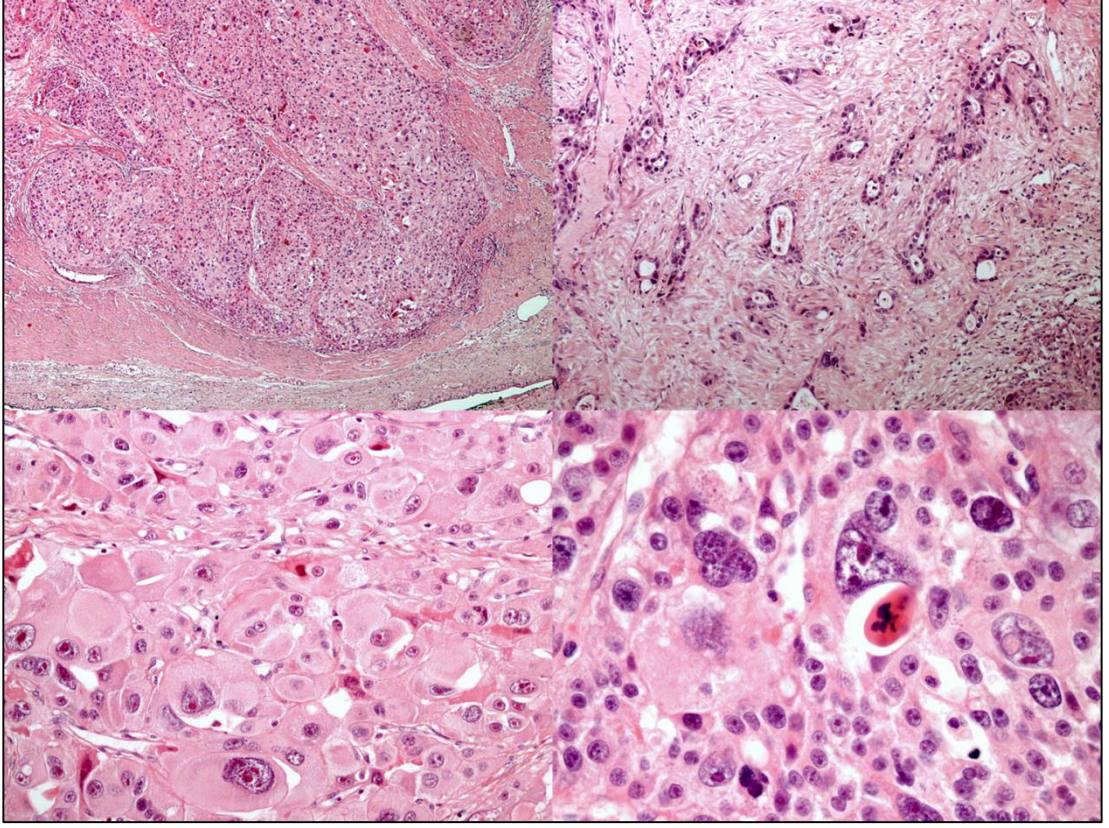
Şekil 4.9 A) Çevresinde ince bir bant halinde küçük matür görünümde lenfositlerin bulunduğu iyi sınırlı, dezmozplazisi bulunmayan tümör. (x4) B) Aynı tümörde daha büyük büyütmede bez oluşturmayan, tabakalar-trabeküller oluşturan neoplastik hücreler ve kenarda küçük lenfositler. (x40)

Bir önceki grupta tarif edilenlere benzer şekilde iyi sınırlı, dezmozplazi içermeyen tümörlerin bazılarında tümör hücrelerinin küçük adalar/nodüller oluşturduğu ve bunların matür görünümde küçük lenfositler tarafından birbirinden ayrıldığı görülmüştür. Neoplastik hücreler bez yapısı oluşturmamakta ve tipik taşlı yüzük hücresi görünümü sergilememektedir (Şekil 4.10). Bu tümörler, “lenfoepitelyoma benzeri” adını almıştır ve midedeki benzer tümörlerde EBV genomu saptanma oranınının yüksek olduğu belirtilmiştir. Bu morfolojide 3 adet tümör saptanmıştır.



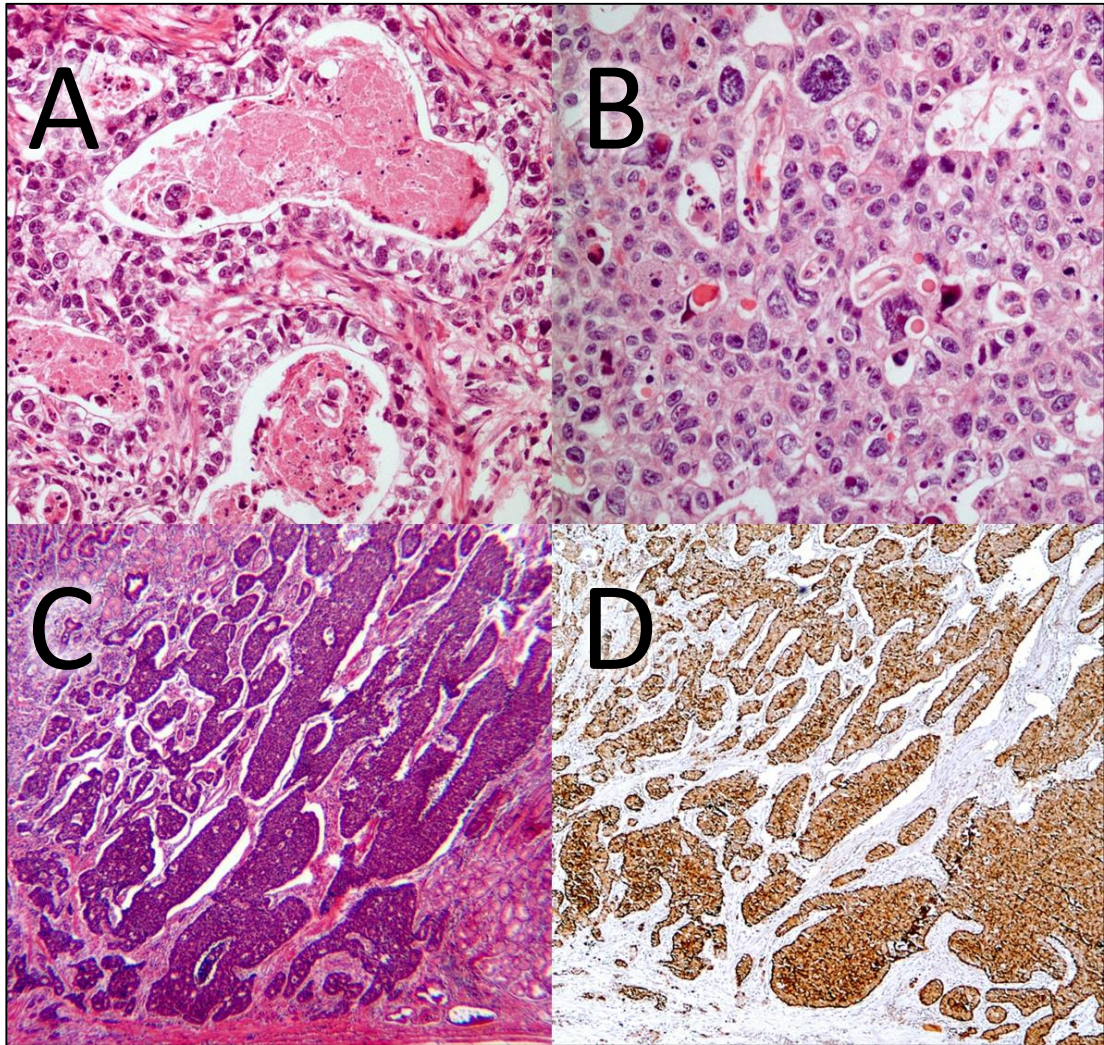
Şekil 4.10 A) Keskin sınırlı, lenfositlerle çevrili ve lenfositlerce infiltre edilmiş görünümde tümör. (x4) B) Adalar-trabeküller halinde, bez yapısı veya tipik taşlı yüzük hücresi oluşturmayan neoplastik hücrelerden oluşuyor. (x40)

Adenoskuamöz karsinomlar, oldukça nadir tümörler olup dezmoplastik stroma içinde tipik adenokarsinom alanları yanısıra solid nodüller halinde skuamoid hücre gruplarından oluşurlar. Nadiren diskeratinizasyon izlenebilir (Şekil 4.11). 51 tümörün 11'i adenoskuamöz karsinom olarak değerlendirilmiştir.



Şekil 4.11 Adenoskuamöz karsinomlar, dezoplastik stromaya dağılmış çeşitli büyüklüklerde nodüller halinde görünürler. Yakından bakıldığında yoğun eozinofilik geniş sitoplazmalı ve pleomorfik, yer yer «bizarre» nükleuslu neoplastik hücrelerin aralarında diskeratotik hücreler görülebilir. Çevrede konvansiyonel adenokarsinom komponenti de bulunur.

3 olguda adenokarsinom alanları ile nöroendokrin karsinom alanlarının birlikte izlendiği ve hastanın serum AFP (alfafetoprotein) düzeylerinin normalin üzerinde olduğu saptanmıştır. Bu tümörler, kompozit bir tümör olan “alfafetoprotein üreten/hepatoid adenokarsinom ve endokrin karsinom” olarak adlandırılmaktadır¹²⁰. 51 tümörün 3’ünde, operasyon öncesi hastalarda serum alfafetoprotein değerleri yüksek, diğer serum biyokimyasal belirteçlerinin normal sınırlarda olduğu görülmüş ve morfolojik görünüşleri bu antite ile uyumlu bulunmuştur (Şekil 4.12).

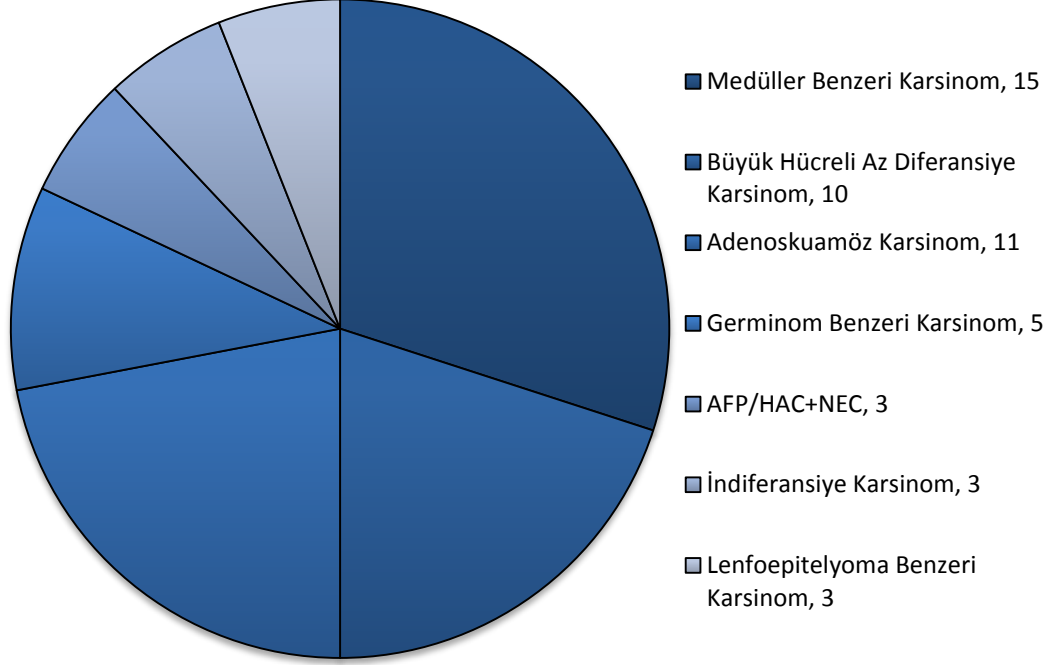


Şekil 4.12 A) Adenokarsinom alanları yanısıra B,C,D) solid alanlar (B) ve nöroendokrin komponent (C) içeren, nadir görülen mide tümöründe nöroendokrin komponent kromogranin pozitifdir (D).

Genelde büyük ekspansil nodüller halinde büyüyen, nötrofillerden ve lenfositlerden zengin stromaları ile dikkati çeken, bez veya dezmozoplazi oluşturmayan 5 tümörde, neoplastik hücrelerin büyük çekirdekli ve belirgin nükleollü olduğu izlenmiştir. Bu tümörler “germinom-benzeri” adıyla kayda alınmıştır.

Yukarıda morfolojik özellikleri anlatılan grupların hiçbirine uymayan üç tümör “indiferansiye karsinom”, 2 tümör “lenfoma-benzeri karsinom” isimleriyle

kayda alınmıştır. Ana tümör gruplarına uymayan 51 tümörün toplandığı “nadir tümörler” kategorisinin kendi içindeki morfolojik dağılımı Şekil 4.13’de verilmiştir.



Şekil 4.13. Diğer/nadir tümörler grubunda değerlendirilen olguların morfolojik dağılımları.

4.2. Klinik ve İstatistiksel Bulgular

Çalışmaya alınan 335 olgunun 226’sı (%67,5) erkek, 109’u (%32,5) kadındır. Olguların yaşları, tümörlerinin boyutu, tümörlerinin invazyon derinliğine ait değerler Tablo 4.1’de verilmiştir.

Tablo 4.1 Olguların yaşları, tümör boyutları (cm) ve invazyon derinlikleri (cm).

	Yaş	Tümör boyutu (cm)	İnvazyon derinliği (cm)
Değerlendirilen olgu sayısı	335	308	243
Değerlendirilemeyen olgu sayısı	0	27	92
Ortalama	60,6	5,7	1,7
Median	61	5	1,5
Standart deviasyon	12,3	2,98	1,1
Minimum	27	0,5	0
Maksimum	91	18	9

Olguların 5'inin yerleşim yeri saptanamamıştır. Olguların yerleşim yerlerine göre dağılımı aşağıda verilmiştir (Tablo 4.2). Distal yerleşimli tümörler en sık görülen tümörlerdir.

Tablo 4.2 Olguların yerleşim yerlerine göre dağılımı.

		Olgu Sayısı	Yüzdesi
Bölge	Proksimal	41	12,4
	Korpus	83	25,2
	Distal	132	40,0
	Bileşke	22	6,7
	Tüm mide	36	10,9
	Korpus ve distal mide	16	4,8
	Lokalizasyonu bilinen olguların toplamı	330	100,0
	Lokalizasyonu bilinmeyen olgular	5	
Toplam		335	

Lauren sınıflamasına göre tiplendirilmiş olan 333 olgunun 102'si (%30,6) diffüz, 171'i (%51,4) intestinal tip olup 60 olgunun (%18) her iki tipi de içerdiği kaydedilmiştir; 2 olgunun Lauren tipine karar verilememiştir.

Lenfovasküler invazyon durumu değerlendirilmiş olan 333 olgunun 236'sında (%70,9) lenfovasküler invazyon mevcuttur, 97'sinde (%29,1) lenfovasküler invazyon izlenmemiştir. İki olguda lenfovasküler invazyon varlığına/yokluğuna karar verilememiştir.

Perinöral invazyon durumu değerlendirilmiş olan 334 olgunun 188'inde (%56,3) perinöral invazyon mevcuttur, 146'sında (%43,7) perinöral invazyon izlenmemiştir. Bir olguda perinöral invazyon varlığına/yokluğuna karar verilememiştir.

AJCC'ye ait 2010 TNM evrelemesine göre tümörlerin pT durumları aşağıda verilmiştir (Tablo 4.3). Serozaya ulaşmış ancak çevre organ invazyonu göstermeyen pT4a tümörler siktir. Karsinomların pN durumları Tablo 4.4'te verilmiştir.

Tablo 4.3 Olguların pT dağılımları.

		Olgu sayısı	%
pT	1a	9	2,7
	1b	24	7,2
	2	29	8,7
	3	97	29,0
	4a	157	46,9
	4b	19	5,7
	Toplam	335	100,0

Tablo 4.4 Olguların pN dağılımları.

		Olgu sayısı	%
pN	0	79	23,7
	1 (0-1 lenf nodu)	57	17,1
	2 (2-6 lenf nodu)	67	20,1
	3a (7-15 lenf nodu)	87	26,0
	3b (>15 lenf nodu)	44	13,2
	Toplam	334	100,0
	Bilinmeyen	1	
Toplam		335	

Olguların metastatik, metastatik olmayan lenf nodu sayıları, diseke edilmiş toplam lenf nodu sayıları, metastatik lenf nodu sayısının toplam lenf nodu sayısına bölünmesi ile elde edilen "lenf nodu oranı" Tablo 4.5'te verilmiştir.

Tablo 4.5 Olguların toplam, metastatik, non-metastatik lenf nodu sayıları ve lenf nodu oranları.

		Pozitif lenf nodu sayısı	Negatif lenf nodu sayısı	Toplam lenf nodu sayısı	Lenf nodu oranı
Olgu sayıları	Değerlendirilen	334	333	333	332
	Değerlendirilemeyen	1	2	2	3
Ortalama		6,89	16,22	23,13	,3074
Median		4,00	13,00	22,00	,2236
Standart deviasyon		8,488	12,036	13,218	,30286
Minimum		0	0	0	0,00
Maksimum		50	59	91	1,00

Takipleri süresince herhangi bir zamanda uzak metastazı olduğu radyolojik veya patolojik olarak kanıtlanan 107 adet olgu (%31,9) mevcuttur. 206 olgunun

(%61,5) en az bir postoperatif görüntülemesi mevcut olup bunlarda metastaz izlenmemiştir. 22 olguda (%6,6), metastaz varlığı/yokluğuna karar verilememiştir.

pTNM evreleri belirlenebilen 313 olgu mevcuttur. 335 olgunun pTNM evre dağılımları tabloda verilmiştir (Tablo 4.6).

Tablo 4.6 Olguların pTNM evrelerine göre dağılımı.

		Olgu sayısı	%, Tüm olgularda	%, Evreleri bilinen olgularda
pTNM	1a	25	7,5	8,0
	1b	12	3,6	3,8
	2a	20	6,0	6,4
	2b	40	11,9	12,8
	3a	29	8,7	9,3
	3b	26	7,8	8,3
	3c	54	16,1	17,3
	4	107	31,9	34,2
	Evreleri bilinen	313	93,4	100,0
	Evreleri bilinmeyen	22	6,6	
Toplam		335	100,0	

335 olgunun operasyon amaçlı hospitalize olduğu dönemde yazılan epikrizleri incelenmiş ve 26'sında (%7,8) hastalarda mide dışında primer bir tümör hikayesinin bulunduğu saptanmıştır. 306 olguda (%92,3) başka bir tümör hikayesi bulunmamaktadır. Üç olguda mide dışı primer varlığı/yokluğuna karar verilememiştir.

Tümörler Ming sınıflamasına göre değerlendirildiğinde, karar verilemeyen 4 olgu dışındaki 331 olgunun 26'sı (%7,8) ekspansil, 305'i (%91) infiltratiftir.

Değerlendirmenin yapılamadığı 24 tümör ayrı tutulduğunda, 311 olgunun 217'sinde (%69,8) tümörsüz mukozada intestinal metaplazi vardır, 94'ünde (%30,2) ise yoktur. Değerlendirilebilen 314 olgunun 200'ünde (%63,7) mukozal atrofi mevcuttur, 114'ünde (%36,3) atrofi izlenmemiştir.

335 olgunun 18'ine (%5,4) ait sağkalım bilgisine ulaşılammıştır. Sağkalım bilgisine ulaşılabilen olguların 133'u (tüm olguların %39,7'si) 1 Ağustos 2013 itibariyle sağ olup, 184'ünün (%54,9) operasyon tarihi ile 1 Ağustos 2013 arasında bir tarihte vefat ettiği saptanmıştır (Tablo 4.7).

Tablo 4.7 Olguların sağkalım – ölüm durumları.

	Olgu sayısı	% (Tüm olgular)	% (Sağkalımı bilinen olgular)
Sağ	133	39,7	42,0
Vefat	184	54,9	58,0
Sağkalımı bilinen olgular	317	94,6	100,0
Sağkalımı bilinmeyen olgular	18	5,4	
Toplam	335	100,0	

Olguların tekrar değerlendirilmesi sonucu elde edilen tanıların hastaların cinsiyetlerine dağılımı aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 4.8). Olguların tanıları ile cinsiyetleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır (Pearson ki-kare, $p=0,022$). Tüm tanı gruplarında erkek hasta sayısı kadınlardan fazla olmakla birlikte, bu fark adenokarsinomlarda ve müsinöz karsinomlarda daha belirgindir. Taşlı yüzük hücreli karsinomlar ve nadir tümörler grubunda erkek baskınlığı daha azdır.

Tablo 4.8 Tanı gruplarının cinsiyetlere göre dağılımı.

			Cinsiyet		Toplam	
			E	K		
Tanı	Adenokarsinom	Olgu sayısı	108	34	142	
		%	76,1%	23,9%	100,0%	
	Erken	Olgu sayısı	23	10	33	
		%	69,7%	30,3%	100,0%	
	Mikst	Olgu sayısı	14	6	20	
		%	70,0%	30,0%	100,0%	
	Müsinöz	Olgu sayısı	10	3	13	
		%	76,9%	23,1%	100,0%	
	Diğer / Nadir	Olgu sayısı	29	22	51	
		%	56,9%	43,1%	100,0%	
	Taşlı yüzük	Olgu sayısı	42	34	76	
		%	55,3%	44,7%	100,0%	
	Toplam		Olgu sayısı	226	109	335
			%	67,5%	32,5%	100,0%

Tanı grupları ve lenfovasküler invazyon durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcuttur; erken karsinomlar ve müsinöz karsinomlarda lenfovasküler invazyon görülme sıklığı diğer gruplara göre daha azdır (ki-kare, $p=0,000031$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9 Tanı gruplarının lenfovasküler invazyon durumlarına göre dağılımı.

		Lenfovasküler invazyon		Toplam	
		Yok	Var		
Tanı	Adenokarsinom	Olgu sayısı	33	108	141
		%	23,4%	76,6%	100,0%
	Erken	Olgu sayısı	22	11	33
		%	66,7%	33,3%	100,0%
	Mikst	Olgu sayısı	5	15	20
		%	25,0%	75,0%	100,0%
	Müsinöz	Olgu sayısı	6	7	13
		%	46,2%	53,8%	100,0%
	Diğer / Nadir	Olgu sayısı	11	40	51
		%	21,6%	78,4%	100,0%
	Taşlı yüzük	Olgu sayısı	20	55	75
		%	26,7%	73,3%	100,0%
	Toplam	Olgu sayısı	97	236	333
		%	29,1%	70,9%	100,0%

Tanı grupları ve perinöral invazyon durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur; erken karsinomlar ve diğer/nadir tümör grubunda perinöral invazyon görülme sıklığı, diğer gruplara göre daha azdır (ki-kare, $p=0,000000$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10 Tanı gruplarının perinöral invazyon durumlarına göre dağılımı.

			Perinöral invazyon		Toplam	
			Yok	Var		
Tanı	Adenokarsinom	Olgu sayısı	55	87	142	
		%	38,7%	61,3%	100,0%	
	Erken	Olgu sayısı	32	1	33	
		%	97,0%	3,0%	100,0%	
	Mikst	Olgu sayısı	6	14	20	
		%	30,0%	70,0%	100,0%	
	Müsinöz	Olgu sayısı	4	9	13	
		%	30,8%	69,2%	100,0%	
	Diğer / Nadir	Olgu sayısı	33	18	51	
		%	64,7%	35,3%	100,0%	
	Taşlı yüzük	Olgu sayısı	16	59	75	
		%	21,3%	78,7%	100,0%	
	Toplam		Olgu sayısı	146	188	334
			%	43,7%	56,3%	100,0%

Tümörlerin yerleştiği bölgeler “bileşke, proksimal mide, korpus, distal mide, tüm mide” olarak gruplandırıldığında, tümörlerin TNM evreleri, pT ve pN durumları, hastaların başka primer tümörlerinin olup olmaması ile tanı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Erken evre karsinomların hiçbirinde uzak metastaz (pM) saptanmamıştır, diğer gruplar arasında uzak metastaz bulunma sıklığı (pM) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Çevre mukozada intestinal metaplazi görülme sıklığı, mikst karsinomlarda ve taşlı yüzük hücreli karsinomlarda diğer tanı gruplarına kıyasla daha düşüktür (ki-kare, $p=0,01$). Ailede (mide veya herhangi başka bir organda) tümör bulunma hikayesi ile tanı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcut değildir. Çevre mukozada atrofi bulunma sıklığı, mikst tümörlerde, müsinöz karsinomlarda ve taşlı yüzük hücreli karsinomlarda diğer tanı gruplarına göre daha düşüktür (ki-kare, $p=0,01$).

Tanı gruplarının yaşları, tümör boyutları, invazyon derinlikleri, metastatik lenf nodu sayıları, metastatik olmayan lenf nodu sayıları, diseke edilmiş toplam lenf nodu sayıları, lenf nodu oranlarının dağılımları aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 4.11).

Tablo 4.11 Tanı gruplarının diğer özellikleri.

Tanı		Yaş	Boyut (cm)	İnvazyon (cm)	Pozitif lenf nodu sayısı	Negatif lenf nodu sayısı	Toplam lenf nodu sayısı	Lenf nodu oranı
Adenokarsinom	Ortalama	62,092	5,760	1,893	6,51	17,66	24,21	,2957
	Olgu sayısı	142	139	115	141	140	140	140
	Standart sapma	11,5107	2,5426	1,2124	8,143	12,763	13,333	,28334
	Median	62,000	5,500	1,700	4,00	13,50	22,00	,2236
	Minimum	29,0	1,5	,2	0	0	1	0,00
	Maksimum	85,0	15,0	9,0	47	59	67	1,00
Erken	Ortalama	59,727	3,256	,644	,70	13,24	13,94	,0485
	Olgu sayısı	33	32	25	33	33	33	32
	Standart sapma	13,7506	2,0267	,8756	1,667	8,128	8,336	,12564
	Median	59,000	2,250	,400	0,00	11,00	11,00	0,0000
	Minimum	33,0	,5	0,0	0	0	0	0,00
	Maksimum	83,0	7,0	4,0	7	30	30	,64
Mikst	Ortalama	61,000	5,406	1,864	10,80	12,90	23,70	,3983
	Olgu sayısı	20	16	11	20	20	20	20
	Standart sapma	13,0505	3,2722	1,0838	12,618	10,726	16,806	,30970
	Median	63,000	4,750	1,700	7,50	12,00	17,50	,3550
	Minimum	38,0	1,5	,7	0	2	2	0,00
	Maksimum	91,0	12,0	4,0	50	44	67	,92
Müsinöz	Ortalama	61,462	8,250	2,214	11,23	17,00	28,23	,4259
	Olgu sayısı	13	12	7	13	13	13	13
	Standart sapma	12,4272	3,1945	,9512	4,986	10,352	10,529	,15348
	Median	60,000	8,500	2,000	12,00	15,00	25,00	,4615
	Minimum	36,0	3,0	1,0	5	6	13	,10
	Maksimum	83,0	14,0	3,5	20	43	48	,58
Diğer / Nadir	Ortalama	63,333	6,726	2,054	5,00	19,12	24,12	,2465
	Olgu sayısı	51	50	35	51	51	51	51
	Standart sapma	11,7604	2,7724	1,1793	6,951	12,908	13,219	,29298
	Median	65,000	6,000	1,900	2,00	18,00	23,00	,1364
	Minimum	33,0	2,0	,7	0	0	2	0,00
	Maksimum	82,0	14,0	5,5	35	49	52	1,00
Taşlı yüzük	Ortalama	56,289	5,700	1,606	9,79	13,66	23,42	,4345
	Olgu sayısı	76	59	50	76	76	76	76
	Standart sapma	12,5749	3,5633	,7885	9,107	11,433	12,798	,33441
	Median	54,000	4,500	1,400	6,50	11,00	22,00	,4143
	Minimum	27,0	1,0	,1	0	0	4	0,00
	Maksimum	80,0	18,0	4,0	39	58	91	1,00
Total	Ortalama	60,642	5,724	1,737	6,89	16,22	23,13	,3074
	Olgu sayısı	335	308	243	334	333	333	332
	Standart sapma	12,3258	2,9814	1,1494	8,488	12,036	13,218	,30286
	Median	61,000	5,000	1,500	4,00	13,00	22,00	,2236
	Minimum	27,0	,5	0,0	0	0	0	0,00
	Maksimum	91,0	18,0	9,0	50	59	91	1,00

Yukarda dağılımları verilen “continuous” (devamlı) değişkenler yönünden tanı grupları arasında fark olup olmadığını belirlemek için yapılan Kruskal-Wallis testinde görülmüştür ki;

- Taşlı yüzük hücreli karsinomlar, adenokarsinoma göre daha genç yaşlarda görülmektedir ($p=0,015$).

- Taşlı yüzük hücreli karsinomlar, diğer/nadir tümör grubuna kıyasla daha genç yaşlarda görülmektedir ($p=0,019$).

- Diğer grupların tanı yaşları arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark mevcut değildir ($p=1$).

- Erken mide karsinomları, diğer tüm tümör gruplarına kıyasla daha küçük boyutludur ($p<0,006$).

- İnvazyon derinliğinin az olması beklenen erken mide kanserleri ayrı tutulduğunda, diğer tanı grupları arasında invazyon derinliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=1$).

- Erken mide karsinomlarının pozitif lenf nodu sayısı, diğer tüm tanı gruplarına kıyasla daha düşüktür ($p<0,002$).

- Taşlı yüzük hücreli karsinomlar, diğer/nadir tümör grubuna kıyasla daha yüksek pozitif lenf nodu sayısına sahiptir ($p=0,011$).

- Müsinöz karsinomlar, diğer/nadir tümör grubuna kıyasla daha yüksek pozitif lenf nodu sayısına sahiptir ($p=0,006$). Ayrıca, müsinöz karsinomlar, adenokarsinoma kıyasla da daha yüksek pozitif lenf nodu sayısına sahiptir ($p=0,043$).

- Diseke edilen toplam lenf nodu sayısı, erken mide kanserlerinde diğer tüm gruplara kıyasla daha düşük olmakla birlikte ($p<0,002$), diğer tanı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut değildir ($p=1$).

- Metastatik lenf nodu sayısının diseke edilen tüm lenf nodlarının sayısına bölünmesiyle elde edilen “lenf nodu oranı”, erken mide karsinomlarında diğer tüm tanı gruplarına göre daha düşüktür ($p=0,000$). Diğer/nadir tümörlerde lenf nodu oranı, taşlı yüzük hücreli karsinoma göre daha düşüktür ($p=0,015$). Diğer tanı

gruplarının lenf nodu oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç saptanmamıştır.

Tümörler, proksimal yerleşimli (kardia, bileşke), distal yerleşimli (korpus, pilor, antrum) ve tüm mideyi kaplayan lezyonlar olarak yerleşim yerlerine göre tekrar gruplandığında, cinsiyet ile tümörün yerleşimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (ki-kare, $p=0,001$). Proksimal yerleşimli tümörler, erkeklerde kadınlara göre daha siktir (%85,7 vs %14,3). Lenfovasküler invazyon ile tümörün yerleşim yeri (proksimal/distal/tüm mide) arasında ilişki saptanmazken ($p=0,183$), proksimal tümörlerde perinöral invazyon sıklığı distal tümörlere göre daha sık bulunmuştur (ki-kare, $p=0,001$). pT değerleri ile tümörlerin yerleşim yerleri (proksimal/distal/tüm mide) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcuttur; proksimal tümörler pT3 olmaya meyillidir, distal tümörler ve tüm mideyi tutan büyük tümörlerin çoğu pT4a'dır ($p=0,000006$). pN durumları ile tümör yerleşim yerleri (proksimal/distal/tüm mide) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcuttur ($p=0,000132$); lenf nodu metastazı yapmamış (pN0) tümörler distalde ağırlıktadır, tüm mideyi tutan büyük tümörler ağırlıklı olarak pN3b'dir. Distal tümörlerde uzak metastaz sıklığı diğer bölgelere göre daha düşüktür, tüm mideye yayılan tümörlerin uzak metastaz yapma sıklığı diğer tümörlere göre daha yüksektir ($p=0,032$). Tümörlerin büyük kısmı evre 3c (%17,5) veya evre 4'tür (%33,8). Evre 3a tümörler ağırlıklı olarak distal, evre 3b tümörler ağırlıklı olarak proksimal yerleşimlidir ($p=0,003$). İntestinal metaplazi ve atrofi distal tümörlerde siktir ($p=0,000402$). Atrofi, distal tümörlerde ve tüm mideye yayılan tümörlerde daha siktir ($p=0,005$). Tanı grupları ile tümör yerleşim yeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcuttur ($p=0,000115$). Proksimal tümörler içinde adenokarsinomlar ağırlıktadır; distal tümörler arasında erken karsinomların belirginliği dikkati çekmektedir, tüm mideyi tutan tümörler içinde müsinöz karsinomlar ve taşlı yüzük hücreli karsinomlar ağırlıktadır. Hastaların başka primer tümörü olması durumu ile mide tümörünün yerleşim yeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur ($p=0,031$). Ailede tümör varlığının, hastanın 40 yaşından genç olmasının ($p=0,266$), hasta yaşının ($p=0,125$), diseke edilen toplam lenf nodu sayısının ($p=0,107$) tümörün

yerleşimi ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi yoktur. Tüm mideyi tutan tümörlerin invazyon derinliği, distal tümörlerin invazyon derinliğine göre daha fazladır ($p=0,006$). Tüm mideyi tutan tümörlerde pozitif lenf nodu sayısı, proksimal ve distal yerleşimli tümörlere göre daha fazladır ($p=0,027$). Lenf nodu oranı, tüm mideyi tutan tümörlerde distal tümörlere oranla daha yüksektir ($p=0,001$), proksimal ve distal tümörler arasında fark izlenmemiştir ($p=0,275$). Kategorik değişkenlerin tümörlerin yerleşim yerlerine göre dağılımı Tablo 4.12’de; kategorik olmayan değişkenlerin tümörlerin yerleşim yerlerine göre dağılımları Tablo 4.13’te verilmiştir.

Tablo 4.12 Proksimal, distal ve tüm mideye dağılan tümörlerin özellikleri – 1.

			Cinsiyet			Lenfovasküler invazyon			Perinoral invazyon		
			E	K	Toplam	Yok	Var	Toplam	Yok	Var	Toplam
Bölgeler	Proksimal	Sayı	54	9	63	14	49	63	20	43	63
		%	85,7%	14,3%	100,0%	22,2%	77,8%	100,0%	31,7%	68,3%	100,0%
	Distal	Sayı	142	89	231	74	155	229	117	113	230
		%	61,5%	38,5%	100,0%	32,3%	67,7%	100,0%	50,9%	49,1%	100,0%
	Tüm mide	Sayı	27	9	36	8	28	36	8	28	36
		%	75,0%	25,0%	100,0%	22,2%	77,8%	100,0%	22,2%	77,8%	100,0%
Toplam		Sayı	223	107	330	96	232	328	145	184	329
		%	67,6%	32,4%	100,0%	29,3%	70,7%	100,0%	44,1%	55,9%	100,0%

			pT							pN					
			1a	1b	2	3	4a	4b	Toplam	0	1	2	3a	3b	Toplam
Bölgeler	Proksimal	Sayı	0	3	3	31	19	7	63	10	14	10	21	8	63
		%	0,0%	4,8%	4,8%	49,2%	30,2%	11,1%	100,0%	15,9%	22,2%	15,9%	33,3%	12,7%	100,0%
	Distal	Sayı	8	21	26	62	106	8	231	65	38	49	56	22	230
		%	3,5%	9,1%	11,3%	26,8%	45,9%	3,5%	100,0%	28,3%	16,5%	21,3%	24,3%	9,6%	100,0%
	Tüm mide	Sayı	1	0	0	4	28	3	36	3	5	6	8	14	36
		%	2,8%	0,0%	0,0%	11,1%	77,8%	8,3%	100,0%	8,3%	13,9%	16,7%	22,2%	38,9%	100,0%
Toplam		Sayı	9	24	29	97	153	18	330	78	57	65	85	44	329
		%	2,7%	7,3%	8,8%	29,4%	46,4%	5,5%	100,0%	23,7%	17,3%	19,8%	25,8%	13,4%	100,0%

Tablo 4.12 — Devam Proksimal, distal ve tüm mideye dağılan tümörlerin özellikleri – 1.

			pM			Evre								
			0	1	Toplam	1a	1b	2a	2b	3a	3b	3c	4	Toplam
Bölgeler	Proksimal	Sayı	36	22	58	2	2	3	7	2	7	13	22	58
		%	62,1%	37,9%	100,0%	3,4%	3,4%	5,2%	12,1%	3,4%	12,1%	22,4%	37,9%	100,0%
	Distal	Sayı	151	64	215	22	10	17	29	26	17	30	64	215
		%	70,2%	29,8%	100,0%	10,2%	4,7%	7,9%	13,5%	12,1%	7,9%	14,0%	29,8%	100,0%
	Tüm mide	Sayı	17	18	35	1	0	0	3	1	1	11	18	35
		%	48,6%	51,4%	100,0%	2,9%	0,0%	0,0%	8,6%	2,9%	2,9%	31,4%	51,4%	100,0%

			Başka primer tümör			Erken mide kanseri			Tanı						
			Yok	Var	Toplam	Değil	Erken	Toplam	Adenokarsinom	Erken	Mikst	Müsinöz	Nadir	Taşlı yüzük	Toplam
Bölgeler	Proksimal	Sayı	58	4	62	60	3	63	41	3	4	0	8	7	63
		%	93,5%	6,5%	100,0%	95,2%	4,8%	100,0%	65,1%	4,8%	6,3%	0,0%	12,7%	11,1%	100,0%
	Distal	Sayı	207	22	229	202	29	231	88	29	13	8	40	53	231
		%	90,4%	9,6%	100,0%	87,4%	12,6%	100,0%	38,1%	12,6%	5,6%	3,5%	17,3%	22,9%	100,0%
	Tüm mide	Sayı	36	0	36	35	1	36	11	1	3	5	3	13	36
		%	100,0%	0,0%	100,0%	97,2%	2,8%	100,0%	30,6%	2,8%	8,3%	13,9%	8,3%	36,1%	100,0%
Toplam		Sayı	301	26	327	297	33	330	140	33	20	13	51	73	330
		%	92,0%	8,0%	100,0%	90,0%	10,0%	100,0%	42,4%	10,0%	6,1%	3,9%	15,5%	22,1%	100,0%

Tablo 4.13 Proksimal, distal ve tüm mideye dağılan tümörlerin özellikleri – 2.

		Yaş	Boyut (cm)	İnvazyon derinliği (cm)	Pozitif lenf nodu sayısı	Negatif lenf nodu sayısı	Toplam lenf nodu sayısı	Lenf nodu oranı
Proksimal	Mean	63,397	6,342	1,779	7,06	16,17	23,24	,3282
	N	63	62	47	63	63	63	63
	Std. Deviation	10,5457	3,1644	1,0076	8,306	12,289	13,069	,28102
	Median	64,000	6,000	1,500	5,00	12,00	21,00	,2857
	Minimum	33,0	1,2	,4	0	0	1	0,00
	Maximum	85,0	18,0	5,5	47	59	67	1,00
Distal	Mean	59,983	5,339	1,615	5,80	16,40	22,21	,2751
	N	231	225	177	230	229	229	228
	Std. Deviation	12,8368	2,7129	,9918	7,315	11,788	12,265	,29842
	Median	60,000	5,000	1,500	3,00	14,00	21,00	,1587
	Minimum	27,0	,5	0,0	0	0	0	0,00
	Maximum	85,0	15,0	5,0	50	56	67	1,00
Tüm mide	Mean	60,528	9,294	2,918	13,61	15,25	28,86	,4688
	N	36	17	17	36	36	36	36
	Std. Deviation	11,7071	3,1178	2,1337	12,481	13,599	18,155	,32376
	Median	60,500	10,000	2,000	10,00	12,50	29,50	,5000
	Minimum	31,0	4,0	1,0	0	0	5	0,00
	Maximum	91,0	16,0	9,0	47	58	91	1,00
Toplam	Mean	60,694	5,764	1,739	6,90	16,23	23,14	,3067
	N	330	304	241	329	328	328	327
	Std. Deviation	12,3488	2,9786	1,1531	8,533	12,060	13,295	,30327
	Median	61,000	5,000	1,500	4,00	13,00	22,00	,2222
	Minimum	27,0	,5	0,0	0	0	0	0,00
	Maximum	91,0	18,0	9,0	50	59	91	1,00

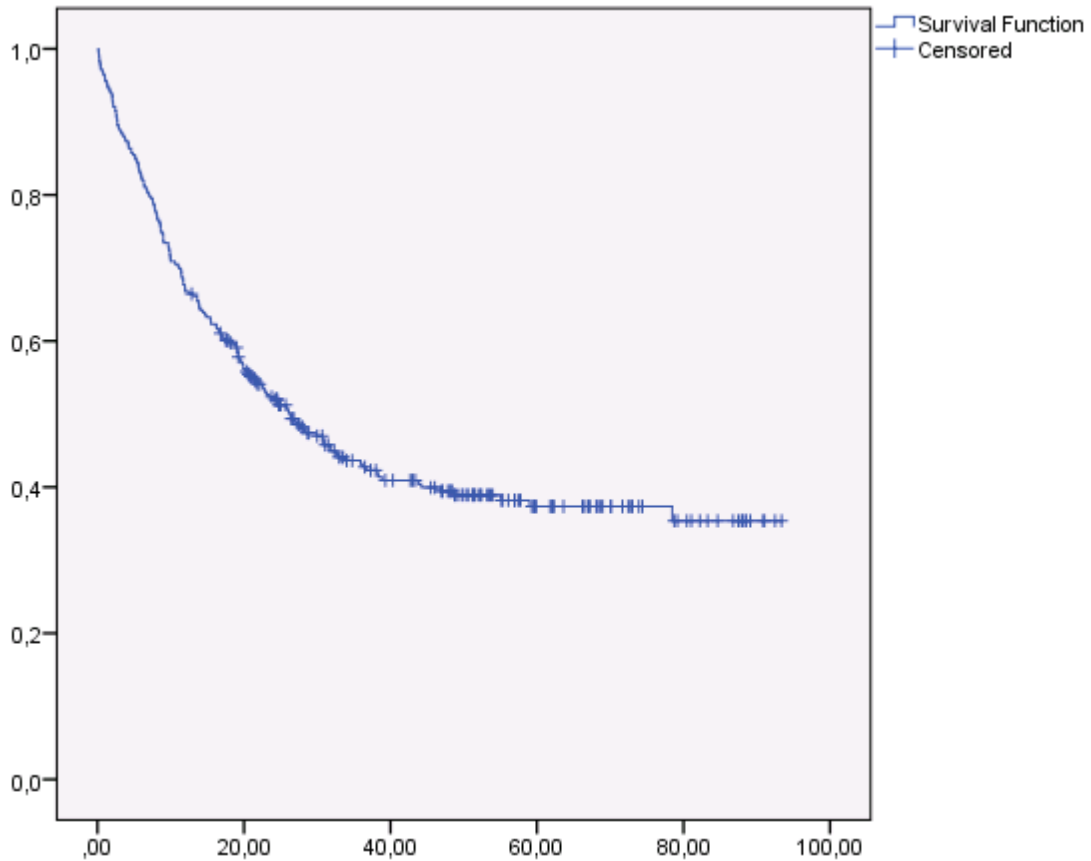
Tümörlerin evreleri “erken” (1a, 1b), “ileri” (4) ve “ara” (2, 3) olarak tekrar gruplandırıldığında metastatik lenf nodu oranı, evre ilerledikçe artmaktadır ($p < 0,005$). Tümör boyutu ($p=1$), invazyon derinliği ($p=0,155$), evre 2, 3 ve 4 tümörlerde anlamlı bir fark göstermemektedir. Diseke edilen toplam lenf nodu sayısı evre 2 ve 3’te, evre 4’e göre daha fazladır ($p=0,005$), erken evrelerde diğer her iki evre grubuna göre daha azdır ($p=0,047$). Erken, ileri ve ara evreler ile hastaların cinsiyetleri arasında ilişki mevcut değildir ($p=0,530$). Erken evrelerde daha nadir lenfovasküler ve perinöral invazyon görülür ($p=0,000001$). Tümörlerin diffüz/ekspansil olma

durumları ile evre gruplarının istatistiksel ilişkisi yoktur ($p=0,408$). Erken evre (1a, 1b) tümörlerde ara evreler ve ileri evre tümörlere göre daha sık intestinal metaplazi ve atrofi görülür ($p=0,004$). İleri evrelerde taşlı yüzük hücreli karsinomlar daha sık görülmektedir (%10,8, %21,9, %29) ($p=0,000000$). Evre gruplarının tanılara dağılımları Tablo 4.14'te verilmiştir.

Tablo 4.14 Evre gruplarının (erken/ara/ileri) tanı gruplarına göre dağılımı.

		Tanı						Toplam	
		Adeno ca	Erken	Mikst	Müsinöz	Diğer/Nadir	Taşlı yüzük		
Evre grupları	Evre 1a- 1b	Sayı	5	27	1	0	0	4	37
		%	13,5%	73,0%	2,7%	0,0%	0,0%	10,8%	100,0%
	Evre 2 ve 3	Sayı	75	4	9	9	35	37	169
		%	44,4%	2,4%	5,3%	5,3%	20,7%	21,9%	100,0%
	Evre 4	Sayı	51	0	8	4	13	31	107
		%	47,7%	0,0%	7,5%	3,7%	12,1%	29,0%	100,0%
Toplam		Sayı	131	31	18	13	48	72	313
		%	41,9%	9,9%	5,8%	4,2%	15,3%	23,0%	100,0%

Sağkalım bilgisine ulaşılan 316 olgunun 1 yıllık sağkalım oranı %66,8, 5 yıllık sağkalım oranı %37,4'dür. 314 olgunun median sağkalım süresi 26.300 aydır (Şekil 4.14).



Şekil 4.14 Sağkalım bilgisine ulaşılan 314 olgunun Kaplan-Meier eğrisi (x; ay. y; sağkalım olasılığı. censored: takipten çıkma sebebi ölüm olmayan olgular)

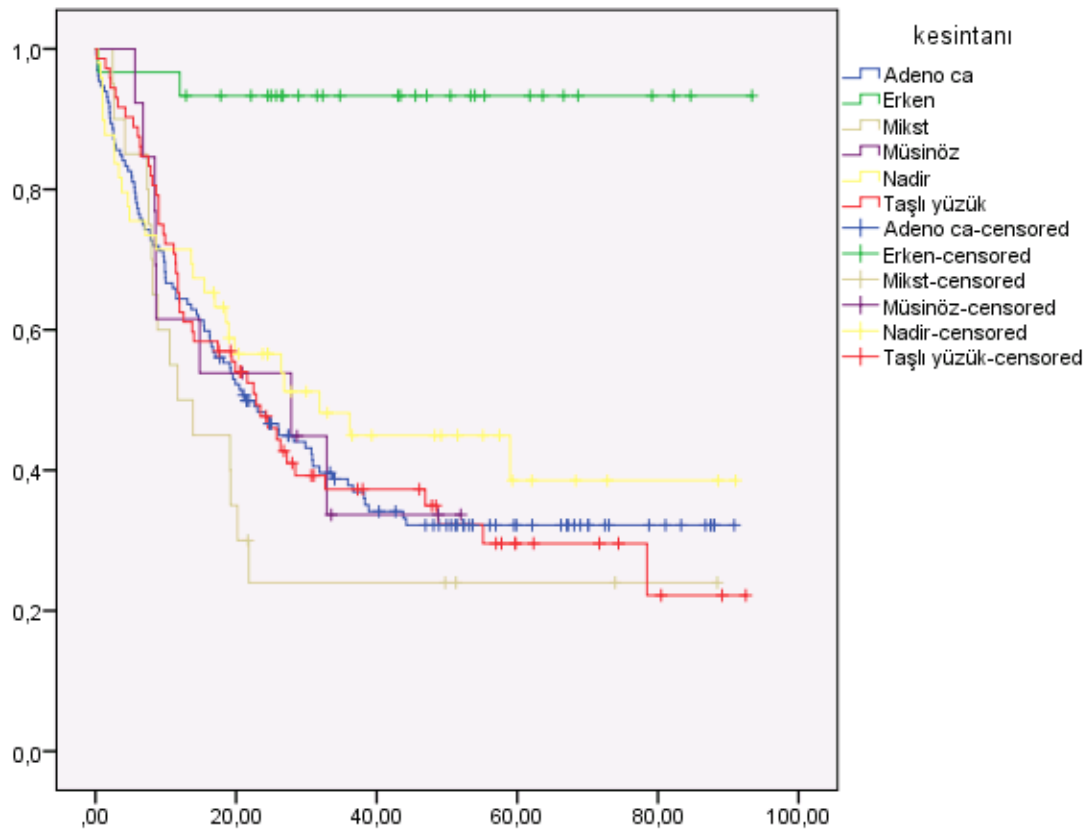
Tanı grupları ayrı ayrı ele alındığında, her grupta vefat etmiş olan ve sağkalım bilgisi (ay) bulunan olguların dökümü Tablo 4.15'te verilmiştir.

Tablo 4.15 Tanı gruplarında vefat eden hastaların sağkalımlarının (ay) dökümü.

Tanı	Ortalama (ay)	Standart sapma	95% CI		Median (ay)	Standart sapma	95% CI	
			Alt sınır	Üst sınır			Alt sınır	Üst sınır
Adenoca	39,252	3,299	32,786	45,719	21,267	3,326	14,748	27,785
Erken	87,556	3,979	79,756	95,355				
Mikst	29,725	7,620	14,790	44,660	11,700	3,690	4,469	18,931
Müsinöz	27,744	5,467	17,030	38,458	27,833	16,287	0,000	59,755
Diğer/Nadir	45,825	5,960	34,144	57,506	31,867	10,672	10,949	52,785
Taşlı yüzük	38,668	4,442	29,961	47,374	22,867	3,428	16,147	29,586
Genel	44,412	2,304	39,897	48,927	26,300	3,079	20,264	32,336

Lenfovasküler invazyon ve perinöral invazyon durumu, sağkalım açısından anlamlı olmakla birlikte, cinsiyet ve hastada başka primer tümör hikayesi sağkalım ile ilişkili değildir.

Log-Rank (Mantel-Cox) testi ile tanı gruplarının sağkalımları karşılaştırıldığında erken mide karsinomlarının belirgin olarak uzun sağkalıma sahip olduğu izlenmiştir ($p=0,000$). Tanı gruplarının Kaplan-Meier eğrileri aşağıda verilmiştir (Şekil 4.15).



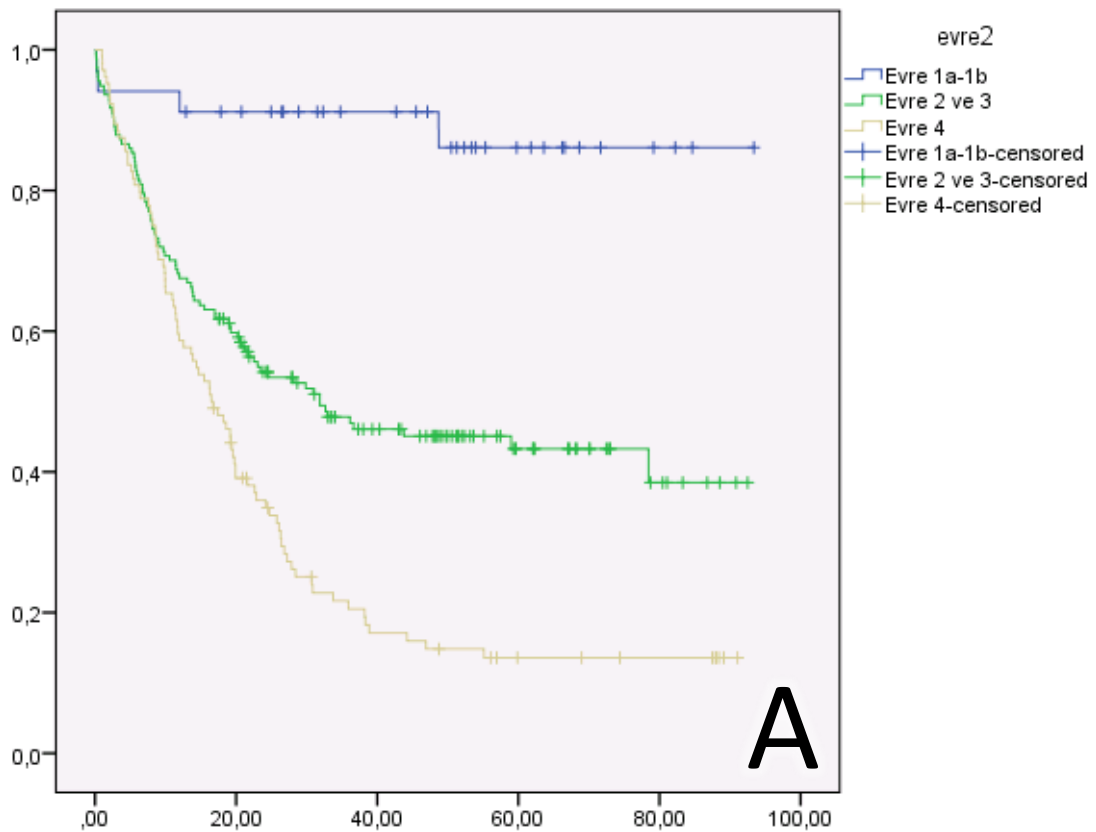
Şekil 4.15 Tanı gruplarının Kaplan-Meier eğrileri (x; aylar, y; sağkalım olasılığı).

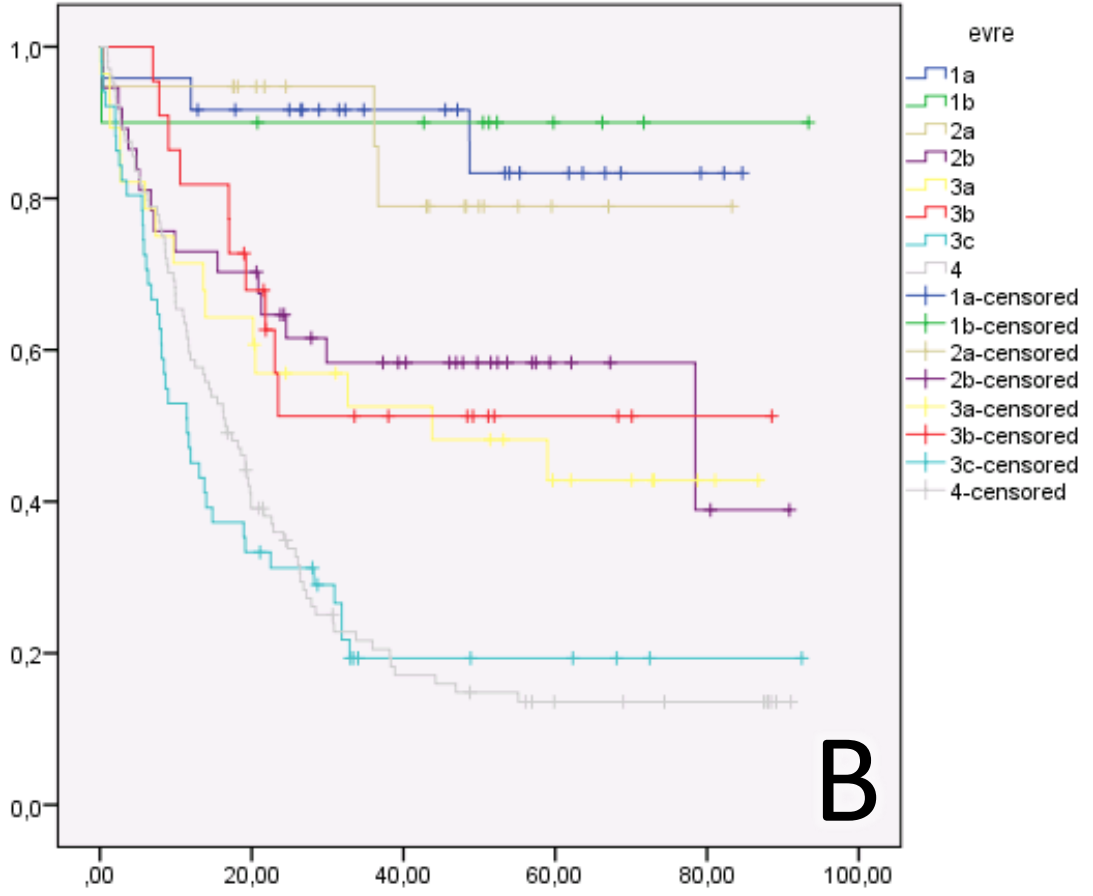
Log-rank testi, tanı grubu çiftlerinin sağkalım oranlarını karşılaştırmak için kullanıldığında, erken mide karsinomu tüm gruplardan farklı ve daha yüksek sağkalım olasılığına sahiptir (Tablo 4.16).

Tablo 4.16 Tanı gruplarının çiftli sağkalım karşılaştırmalarında p değerleri.

Tanı		Adeno ca.	Erken	Mikst	Müsinöz	Nadir	Taşlı yüzük
		p	p	p	p	p	p
Log Rank (Mantel-Cox)	Adeno ca.		,000	,277	,893	,354	,987
	Erken	,000		,000	,000	,000	,000
	Mikst	,277	,000		,353	,128	,212
	Müsinöz	,893	,000	,353		,702	,962
	Diğer/Nadir	,354	,000	,128	,702		,391
	Taşlı yüzük	,987	,000	,212	,962	,391	

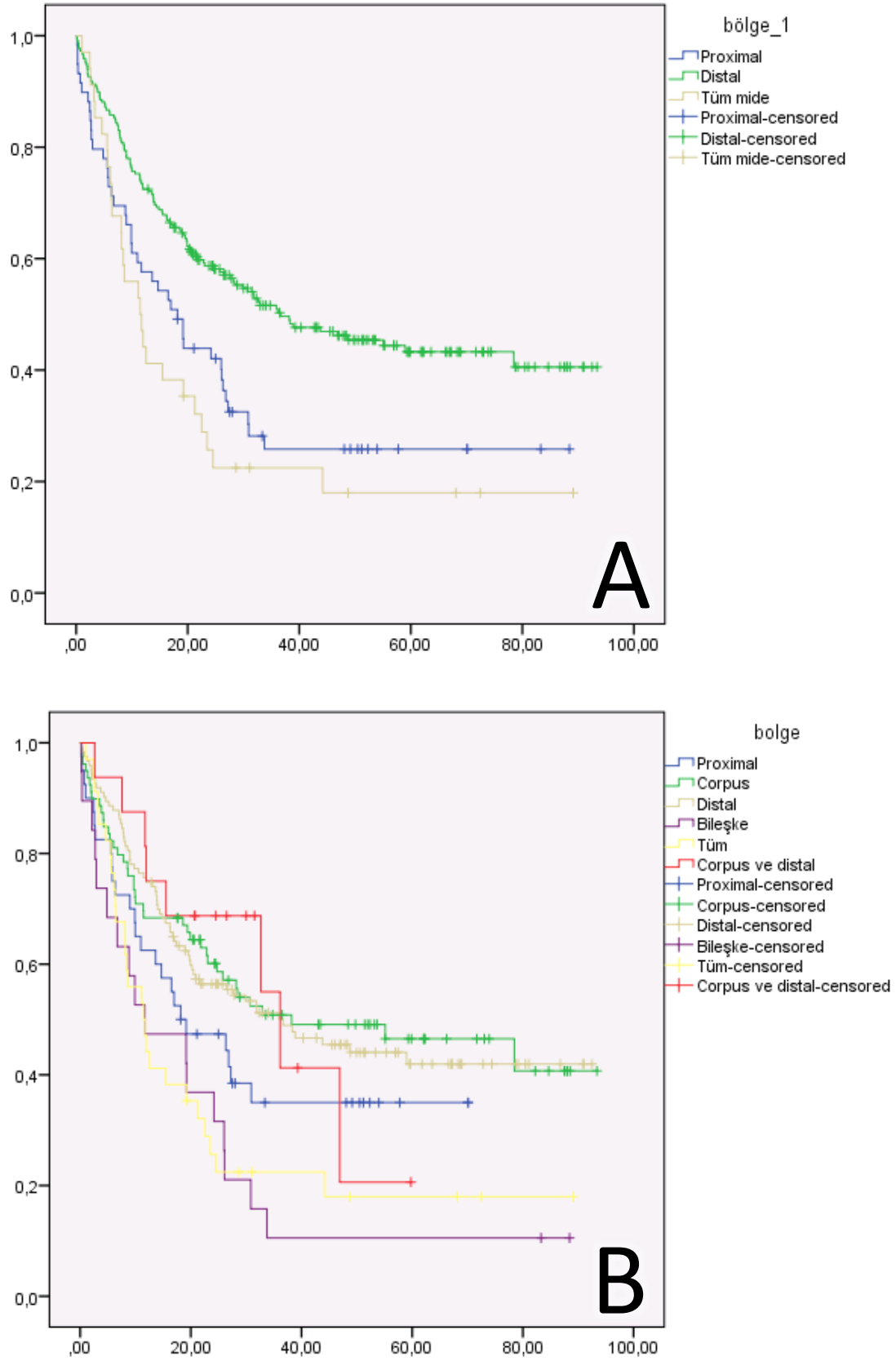
Evre grupları (Şekil 4.16A) ve evreler (Şekil 4.16B), sağkalım ile ilişkilidir.





Şekil 4.16 Evre gruplarının (A) ve evrelerin ayrı ayrı (B) Kaplan-Meier eğrileri (x; aylar, y; sağkalım olasılığı).

Distal tümörlerin sağkalımı, proksimal tümörlerin sağkalımlarından daha iyidir (Şekil 4.17A). Tüm tümör lokalizasyonları ayrı birer grup olarak değerlendirildiğinde, bileşke tümörleri ve tüm mideye yayılmış olan tümörlerin sağkalımı, diğer gruplarinkine göre belirgin olarak düşüktür (Şekil 4.17B, Tablo 4.17).

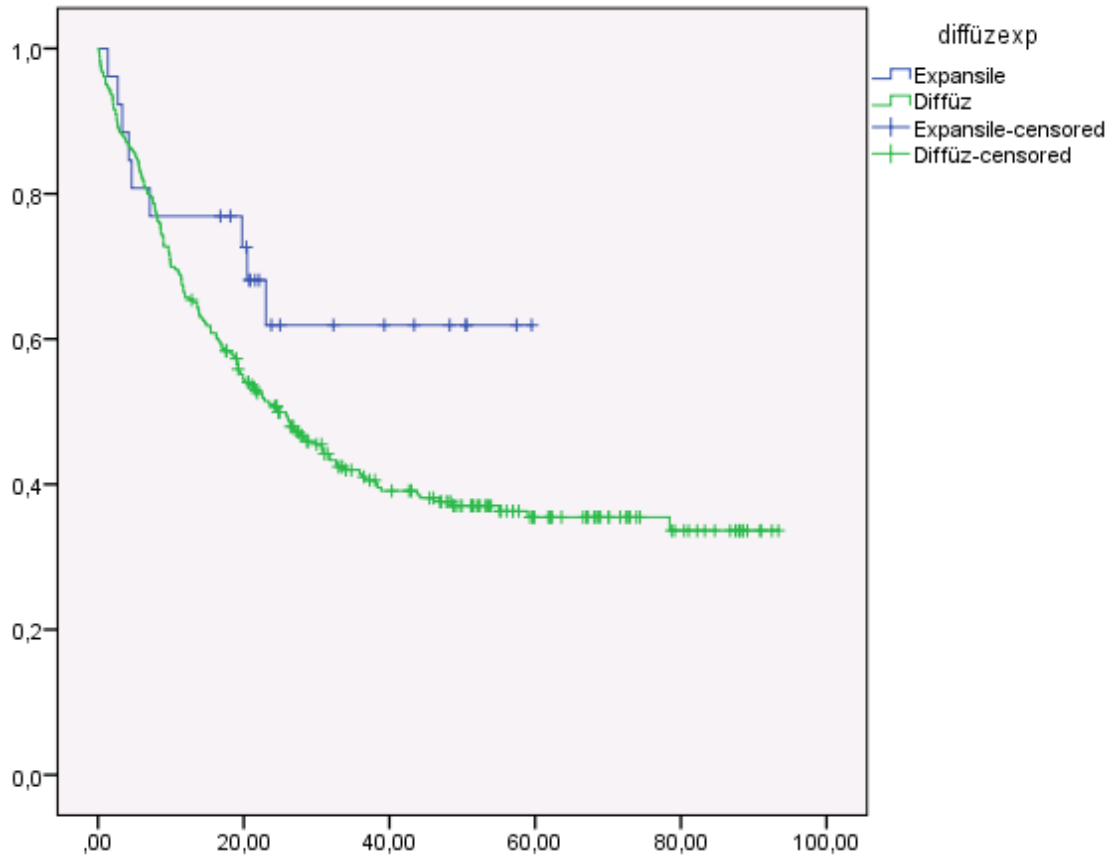


Şekil 4.17 Tümör yerlerinin sağkalım olasılıkları (x; ay. y; sağkalım olasılığı).
(censored: taktiden çıkma sebebi ölüm olmayan olgular).

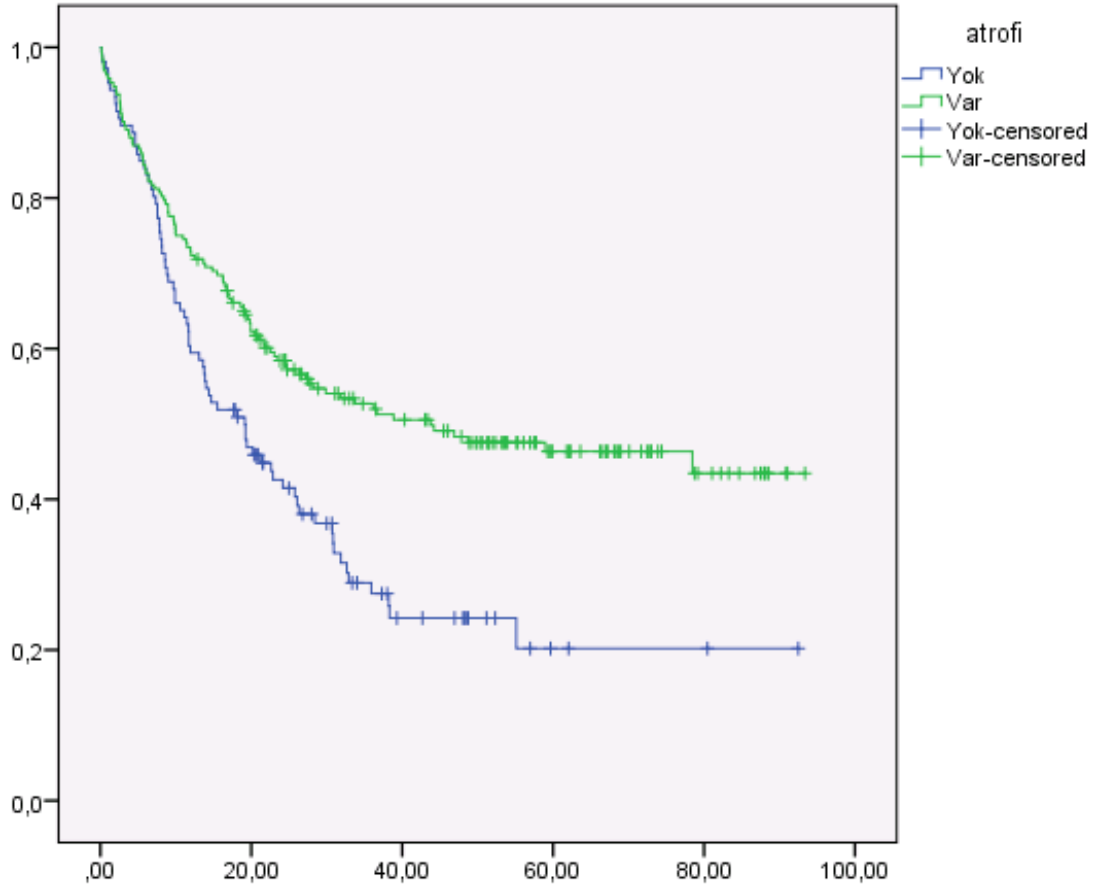
Tablo 4.17 Tümör yerleşim yerlerinin çiftli sağkalım karşılaştırmalarında p değerleri.

Bölge		Proksimal	Korpus	Distal	Bileşke	Tüm mide	Korpus ve distal
		p	p	p	p	p	p
Log Rank (Mantel-Cox)	Proksimal		,125	,139	,093	,140	,325
	Korpus	,125		,821	,002	,002	,988
	Distal	,139	,821		,001	,001	,918
	Bileşke	,093	,002	,001		,753	,019
	Tüm mide	,140	,002	,001	,753		,034
	Korpus ve distal	,325	,988	,918	,019	,034	

Ekspansil tümörler, diffüz tümörlere göre daha uzun sağkalım gösteriyor görünümünde olmakla birlikte, ekspansil tümör sayısının düşük olması nedeniyle bu görünüm istatistiksel anlam taşımamaktadır ($p=0,090$) (Şekil 4.18).

**Şekil 4.18** Tümör sınırlarının sağkalım eğrileri (x; ay. y; sağkalım olasılığı). (censored: takipten çıkma sebebi ölüm olmayan olgular).

Tümörler etrafında intestinal metaplazi varlığı, sağkalımla ilişkili bulunmamıştır ($p=0,091$). Ancak atrofi bulunan olgularda sağkalım daha uzundur ($p=0,000224$) (Şekil 4.19).



Şekil 4.19 Mukozal atrofi durumunun sağkalım eğrileri (x; ay. y; sağkalım olasılığı). (censored: takipten çıkma sebebi ölüm olmayan olgular).

Cox regresyon analizinde, hastaların (operasyon tarihindeki) yaşı 1 yıl arttıkça, ölüm riskinin 1,013 kat arttığı saptanmıştır ($p=0,037$). Ayrıca, tümör boyutu 1 cm arttığında ölüm riski 1,103 kat ($p=0,000023$), invazyon derinliği 1 cm arttığında ise 1,363 kat ($p=0,000003$) artmaktadır. Toplam lenf nodu sayısındaki değişiklikler sağkalım ile anlamlı bulunmamıştır ($p=0,453$), pozitif lenf nodu sayısında 1 artış, ölüm riskini 1,057 kat, lenf nodu oranında 0,01'lik bir artış, ölüm riskini 1.022 kat artırmaktadır ($p=0,000000$).

Nadir tümör grubu içerisinde izlenen farklı paternler (medüller benzeri, lenfoepitelyoma benzeri gibi), bunları temsil eden olgu sayıları çok az olduğundan analizlere alınmamıştır.

5. TARTIŞMA

Mide karsinomu, erken evredeki olgular ayrı tutulduğunda, kötü prognozludur. Son yıllarda görülme sıklığı azalma eğilimindedir, mortalite özellikle gelişmekte olan ülkelerde yüksektir. Tedavisinde ön planda cerrahi ve 5-FU içeren kemoterapi protokolleri kullanılmaktadır²⁸. Histopatolojisi heterojen olan mide karsinomlarının çeşitli sınıflandırma şekilleri yukarıda belirtilmiş olup histopatolojik sınıflandırmada en sık Lauren sınıflaması kullanılmaktadır.

Lauren'e ait olan mide karsinomu sınıflandırmasının en iyi değerlendirmesi, Ming tarafından 1977'de yapılmıştır¹⁰⁹. Ming'e göre, Lauren sınıflamasında "intestinal" kategori bez yapımını, yani morfolojik yapıyı, "diffüz" kategori ise tümörün davranışını temsil ettiğinden aslında tümörün iki farklı yönünü belirtmektedir. Ayrıca Ming, tüm mide karsinomlarının değişken derecelerde farklılaşma gösterdiğini ve büyüme paternlerinin hücre matürasyonu ile ilişkili olmadığını savunur. Yani tümör hücrelerinin glandüler yapılar yapmıyor olması farklılaşmadığı anlamına gelmez; Goseki, tümör hücrelerinin bez oluşturma becerisi ile intrasitoplazmik müsin içeriklerini ayrı birer parametre olarak kullanıp 4 grup tümör elde ederek bunu sonradan göstermiştir¹⁰². Nodüler-keskin sınırlı gruplar halinde yerleşip bez oluşturmeyan mide karsinomlarının varlığı ve görece iyi prognozlu oldukları Ming tarafından ve Ming öncesinde bilinmektedir¹⁰⁹. Glandüler yapı oluşturmeyan tümörlere "az diferansiye" demek fikri, tam olarak doğru olmayabilir.

Bu araştırmada, tümör kesitleri incelenir ve tanı grupları oluşturulurken tüm patoloğlar tarafından rahatça kullanılacak az sayıda parametre gözönünde bulunduruldu. Öncelikle tümörün en derin invazyon yaptığı nokta, "erken mide karsinomu" grubunun ayrılması için kullanıldı. Sonra küçük büyütmede dezmoplazi durumu değerlendirildi ve büyük büyütmede lamina propriada tipik taşlı yüzük hücreleri saptanırsa "taşlı yüzük hücreli karsinom" tanısı verildi; bu son iki parametrenin birlikte kullanımı, Lauren'in "diffüz", Ming'in "infiltratif" tümörlerinin kesişim kümesini elde etmek olarak değerlendirilebilir. "Adenokarsinom" tabiri, sadece baskın olarak bez yapısı oluşturan tümörler için kullanıldı. Müsinöz

karsinomlar için, Dünya Sağlık Örgütü'ne ait parametrelerden yardım alındı. "Diğer/nadir" tümörler, belirtilen parametrelere uymadığı için bu adı aldılar.

Kelime olarak ele alındığında, bez yapıları oluşturan mide karsinomuna "intestinal" tip adını vermek, hem histokimyasal¹²¹ hem de ultrastüktürel¹⁰¹ çalışmalarla mide karsinomlarının intestinal tip veya gastrik tip epitele ait belirteçleri taşıyabildiğinin gösterildiği düşünüldüğünde doğru değildir, bu nedenle, "intestinal tip" yerine "glandüler tip" tabirini kullanmanın daha doğru olacağı iddia edilmiştir¹⁰¹. Bu araştırmada, adenokarsinom kelimesi önüne "intestinal" veya "glandüler" gibi tanımlayıcı bir öge getirilmeyerek ve tümörlerde intestinal veya gastrik diferansiasyonu destekleyecek belirteçler aranmayarak bu tartışmanın dışında kalınmıştır.

"Erken" mide karsinomları, lamina propria veya submukozaya invaze olan, daha derine ilerlememiş karsinomlar olup lenf nodu metastazı yapabilirler. Bu tümörlerin total rezeksiyon sonrası 5 yıllık sağkalımları %90 ve üzerindedir¹²². Bu araştırmada yer alan 9 pT1a olgusunun 1 yıllık sağkalımı %88,9, 21 T1b olgusunun 1 yıllık sağkalımı %95,2 bulunmuştur. pT1a olguları içinde 12. aydan, pT1b olguları içinde operasyon sonrası 2. haftadan sonra ölüm saptanmamıştır. Tüm olgular ele alındığında mide karsinomlarının 1 yıllık sağkalımı %66,8, 5 yıllık sağkalımı %37,4'tür; erken mide karsinomlarının tüm mide karsinomları içinde özel bir yeri olduğu belirgindir. Çeşitli müsin fenotipleri ve morfolojik görünüm sergilemeler de iyi prognozlu olmaları, bu tümörlerin ayrı bir klinikopatolojik antite olarak ele alınmasına neden olmuştur. Patoloji raporlarında bu tümörlerin morfolojik ayrıntı belirten "adenokarsinom", "taşlı yüzük hücreli karsinom" gibi tabirlerle tanımlanmaları yerine "erken mide karsinomu" adını almaları, klinik anlamı belirgin olduğu için, daha doğru olacaktır. Bu fikre uygun olarak, çalışma boyunca, erken mide karsinomları, morfolojik değerlendirme dışında tutulmuştur ve ayrı bir tanı grubu olarak değerlendirilmiştir.

Mide karsinomlarında tümörlerin kendi aralarında ve kendi içlerinde ileri derecede heterojen olması, tiplendirmenin zorlaşmasına sebep olmaktadır. İzlenen her komponentin tanıda gözönüne alınması, çok sayıda mikst karsinomun

bulunmasına ve bu grubun kendi içinde de heterojenleşmeye başlamasına sebep olacaktır. Bu nedenle, bir komponentin tümörün “baskın” karakterdeki komponenti olup tümör hacminin %60’ını geçmesi, bu komponentin tümöre adını vermesini sağladı.

Mide karsinomlarının tümör içi heterojenitesinin çok belirgin olması, tümörlerin histomorfolojik olarak gruplandırılması sırasında tümöre adını verecek bileşenin tümörün kaçta kaçını oluşturması gerektiği konusunda bir sınır değeri belirlenmesi gerekliliğini ortaya çıkarmıştır. Bu araştırma sırasında ana yöntem tümörde “baskın” karakterde olan bileşenin tümöre adını vermesidir. Bu amaçla tümöre bakıldığında, göze en çok çarpan, uzun yüzde hesaplarına ihtiyaç duyurmayarak “baskın bileşen” kararı verilebilecek bileşen, genelde tümörün yarısından fazlasını tutmaktadır. “Yarıdan fazla” konsepti, “%60 sınırı” getirilerek niceselleştirilmiştir. Başka bir sınır değeri ile başka dağılımlar elde etmek mümkündür. Bu, ayrı bir çalışmanın konusu olabilir. Kullanılacak her farklı sınır değeri ile “mikst karsinom” grubunun özellikleri değişecek, tüm tanı gruplarının dağılımları etkilenecektir.

Sıkı tarama programları uygulayan doğu Asya ülkeleri ayrı tutulduğunda, dünya genelinde erken mide karsinomlarının tüm mide karsinomlarının %18-24’ünü oluşturduğu bilinmektedir³. Bu araştırmadaki olgular içinde ise erken mide karsinomları tüm primer mide karsinomlarının %10’unu oluşturmaktadır. Türkiye’de mide karsinomunun erken dönemde yakalanması olasılığının, (doğu Asya dışı) dünya geneline kıyasla daha düşük olduğu söylenebilir. Erken mide karsinomunun yakalanamaması, mide karsinomlarının sağkalımının ileri derecede düşmesi anlamına gelmektedir. Özellikle mide karsinomu riski taşıyan (HP pozitif, aile hikayesi bulunan, vs) hastaların sıkı kontrol altında tutulmalarının ve ailevi kanser sendromları, özellikle HDGC klinik kriterlerini bulunduran hastalara genetik rehberlik hizmetinin verilmesinin erken mide karsinomlarının yakalanması açısından sağlıklı olacağı görüşündeyiz.

Bu araştırmada, 40 yaş ve altında olup mide karsinomu bulunan 23 olgu mevcuttur. Bu olguların 7’si adenokarsinom, 3’ü erken mide karsinomu, 1’i mikst

karsinom, 1'i müsinöz karsinom, 8'i taşlı yüzük hücreli karsinom tanısı almış olup 3 olguda nadir tümörler saptanmıştır. HDGC sendromu için ortaya atılan en son rehberde, 40 yaşında veya daha genç kişide taşlı yüzük hücreli karsinom bulunması halinde kişiye genetik rehberlik hizmeti verilmesi önerilmektedir⁸¹. Bu çalışmada 8 kişi, genetik rehberlik için adaydır. 45 yaşından genç diffüz mide kanserli kişilerin %10,5'unda CDH1 germline mutasyonunun saptandığı bir çalışmada, aile hikayesi olmayan/bilinmeyen diffüz mide kanserli hastada yaş 45'ten düşük ise genetik rehberlik verilebileceği sonucu çıkarılmıştır¹²³. Yaklaşık 5 yıllık Hacettepe olgularını ele aldığımız hasta grubunda, 45 yaş ve altında mide kanserli olgu sayısı 34'tür, bunların 11'i taşlı yüzük hücreli karsinom tanısı almıştır. Bu da, olasılıkla, yaklaşık 5 yılda 1 kişinin ailevi CDH1 mutasyon taşıyıcısı olup Hacettepe Üniversitesi'nde taşlı yüzük hücreli karsinom için gastrektomi operasyonu geçirdiği anlamına gelecektir. Ayrıntılı hasta hikayesi alınması ile, genetik rehberlik yapılma gerekliliği farkedilecek hasta sayısı artacaktır.

Çalışmada sağkalım ile en belirgin ve kuvvetli ilişkisi bulunan parametreler, pTNM evresi ve metastatik/pozitif lenf nodu sayısıdır. Mide karsinomunun TNM sınıflandırması, en önemli bağımsız prognostik faktör olarak bilinir¹²⁴. Sağkalım eğrisinde, özellikle evre 1a, 1b ve 2a'nın bir grup, 2a, 3a ve 3b'nin ayrı, 3c ve 4'ün ayrı birer grup oluşturduğu dikkati çekmiştir. Erken mide karsinomları, pTNM sisteminde evre 1a, 1b veya 2 olabilmektedir. Erken mide karsinomlarının bulunduğu evreler, en iyi prognozlu olanlardır.

Çalışmada incelenen olguların üçte ikisi erkektir. Erkeklerde proksimal tümörler, kadınlara göre daha sık görülmektedir ($p=0,000392$), erkeklerde adenokarsinom ve müsinöz karsinom oranları kadınlara göre daha fazla, taşlı yüzük hücreli karsinomlar ve müsinöz karsinomların oranları daha azdır ($p=0,022$). Tüm olgular değerlendirildiğinde, erkekler ve kadınlar arasında sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Log-Rank, $p=0,888$). Avrupa'da ise mide karsinomunun sağkalımının kadınlarda erkeklere göre daha uzun olduğunu belirten iki adet çalışma mevcuttur^{125, 126}.

Taşlı yüzük hücreli karsinomların adenokarsinomlar ($p=0,015$) ve diğer/nadir tümör grubundan ($p=0,019$) daha erken yaşlarda görülüyor olması, literatür ile uyumludur⁶. Müsinöz ve mikst karsinomlar ile taşlı yüzük hücreli karsinom arasında benzer bir ilişkinin saptanmaması, müsinöz ve mikst karsinom gruplarında olgu sayısının az olmasıyla açıklanabilir. Yaş ile tümör yerleşim yeri ($p=0,125$) veya evre ($p=0,170$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (Kruskal-Wallis). İleri yaş ile sağkalım ters ilişkilidir (Cox, HR: 1,013). İleri yaşın advers prognostik parametre olduğu bilinmektedir⁴. Tümör boyutu ile tanı grupları arasında, erken mide karsinomlarının boyutunun diğer tümörlere göre daha küçük olması dışında anlamlı ilişki mevcut değildir. Artan tümör boyutu, azalan sağkalım ile ilişkilidir (HR: 1,103). Benzer şekilde, tümör invazyon derinliği ile tümör tanısı ilişkili değildir ancak sağkalım ilişkilidir (HR:1,363).

Diseke edilen toplam lenf nodu sayısının ortalama değerinin 23,13, medianının 22 olması, sağlıklı evreleme için AJCC tarafından önerilen 16 lenf nodu sınırının geçildiği izlenimini vermekle birlikte, standart deviasyonun fazla (13,218) olması, yayılımın genişliğine de işaret etmektedir. 108 olguda (tüm olguların %32,2'si) 15 veya daha az sayıda lenf nodu diseke edilmiştir. Toplam lenf nodu sayısı, sağkalım ile ilişkili bulunmamıştır. Az lenf nodunun diseke edildiği olgularda cerrahinin yeterince iyi yapılmamış olması olasılığı bulunabileceği ve bu durumun sağkalımı etkileyebileceği fikrini test etmek için yapılan yeni gruplamada, 16'dan az lenf nodu diseke edilmiş olan olgu grubu ile 16 veya daha fazla lenf nodunun diseke edildiği olgu grubu arasında, Cox regresyon analizinde istatistiksel fark bulunmamıştır ($p=0,893$).

Metastatik lenf nodu sayısının toplam lenf nodu sayısına bölünmesi ile bulunan lenf nodu oranının, mide kanserinde prognostik faktör olduğu iddia edilmiştir¹²⁷, lenf nodu oranının evreleme sistemine entegre edilmesi gerektiği de savunulmuştur¹²⁸. Bu bilgileri destekler şekilde, Cox regresyon analizinde, lenf nodu oranında 0,01'lik artışın ölüm riskinde 1.022 kat artışa sebep olduğu görülmüştür. Taşlı yüzük hücreli karsinomların, diğer/nadir tümör grubuna kıyasla daha yüksek

lenf nodu oranına sahip olduğu da saptanmıştır. Taşlı yüzük hücreli karsinomların, diğer/nadir tümör grubuna göre daha agresif tümörler olduğu düşünülebilir.

Epidemiyolojik olarak ve sağkalım açısından, proksimal ve distal yerleşimli tümörlerin farklı davrandığı bilinmektedir. Literatüre uygun şekilde, proksimal yerleşim gösteren tümörler erkeklerde ağırlıklıdır, proksimal tümörlerde perinöral invazyon sıklığı diğer tümörlere göre daha sıktır, adenokarsinomlar proksimal tümörler arasında daha baskındır, distalde ise erken evre karsinomlar belirgindir. Sağkalım eğrisinde, orijini belli olmayan, tüm mideyi tutmuş karsinomların sağkalımının proksimal tümörlere kıyasla düşük, distal tümörlerin sağkalımının proksimallere göre daha yüksek olduğu görülmüştür.

Erken mide karsinomu dışındaki tanı grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında, sağkalım farkı sergilememektedir. Adenokarsinomlardaki erkek hasta ve proksimal yerleşim belirginliği, müsinöz tümörlerde pozitif lenf nodu sayısının yüksekliği, atrofinin az oluşu ve erkek hastalarda belirginlik, taşlı yüzük hücreli karsinomlardaki görece kadın belirginliği, atrofinin az oluşu, adenokarsinoma göre daha genç kişilerde görülmesi, pozitif lenf nodu sayısının yüksek olması ve nadir tümörlere göre lenf nodu oranının daha yüksek olması, en belirgin sonuçlardır.

Medüller benzeri karsinomlar, mikrosatellit instabilitesi ile ilişkilidir. Lenfoepitelyoma benzeri karsinomların ise EBV ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu iki antite, diğer mide karsinomlarına göre daha iyi prognozludur; bu nedenle ayırt edilmeleri değerlidir. Diğer/Nadir tümörlerin alt grupları, olgu sayılarının azlığı nedeniyle kendi içlerinde birbirleriyle veya diğer tümör gruplarıyla demografik özellikler, tümör yayılım özellikleri ve sağkalım açısından karşılaştırılmamıştır. Daha büyük bir popülasyon ile çalışılır ise bu tümörlerin sayısı artacak ve bu alt-gruplar istatistiksel analiz için uygun büyüklüğe gelecektir.

Mide karsinomları, ek histokimyasal, immünohistokimyasal veya moleküler çalışmalar kullanılmadığında dahi içerdiği çeşitli parametreler ile çok-yönlü, karmaşık tümörlerdir. Ayrıntılı morfolojik değerlendirmenin, moleküler çalışmalara ve hasta bakımına yön vereceğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Primer mide karsinomları kötü prognozludur (1 yıllık sağ kalım %66,8, 5 yıllık sağ kalım %37,4), morfolojik olarak ileri derecede heterojendir.
2. Primer mide karsinomları; erken mide karsinomu, adenokarsinom, taşlı yüzük hücreli karsinom, müsinöz karsinom, mikst karsinom ve diğer/nadir karsinomlar olarak sınıflandırılabilir.
3. Önerilen mide karsinom sınıflandırılmasının tekrar edilebilirliği, mide karsinogenezi (moleküler belirteçler, mikrosatellit instabilitesi, DNA hatalı eşleşme tamir genleri gibi) ve klinik uygulamalarda faydaları (kansere taraması, tedavisi gibi) ayrıca çalışılmalıdır.
4. Primer mide karsinomlarında prognozu belirleyen en önemli parametre tümör evresidir. Erken mide karsinomları, sağkalımları belirgin olarak iyi olan tümörlerdir ve patoloji raporlarında tanı hanesinde belirtilmelidirler.
5. Erken mide karsinomu oranı çalışma grubumuzda (%10), batı ülkelerine (%16-24) göre düşük bulunmuştur.
6. Mide kanseri tarama ve erken tanı programlarına ihtiyaç vardır. Bu kapsamda Herediter Diffüz Gastrik Kansere Sendromlu olgular tanımlanarak risk grubundaki hastalara genetik rehberlik şansı verilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin.* 2013;63:11-30.
2. Türkiye'de Kanser İstatistikleri. Available at: http://turkkanser.org.tr/newsfiles/60turkiye_kanser_istatistikleri-2.pdf. Accessed 08.10.2013.
3. WHO Classification of Tumors of the Digestive System. Lyon: IARC; 2010.
4. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
5. Physiology of the Gastrointestinal Tract. Elsevier Health Sciences; 2012.
6. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Elsevier Health Sciences; 2011.
7. Histology for Pathologists. Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
8. Elizabeth A. Montgomery LV. Biopsy Interpretation of the Gastrointestinal Tract Mucosa: Volume 1: Non-Neoplastic. Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
9. Corfield AP, Myerscough N, Longman R, et al. Mucins and mucosal protection in the gastrointestinal tract: new prospects for mucins in the pathology of gastrointestinal disease. *Gut.* 2000;47:589-594.
10. Namikawa T, Hanazaki K. Mucin phenotype of gastric cancer and clinicopathology of gastric-type differentiated adenocarcinoma. *World J Gastroenterol.* 2010;16:4634-4639.
11. Mardi K. Oncocytic adenocarcinoma of the stomach: parietal cell carcinoma. *J Cancer Res Ther.* 2013;9:162-163.
12. Hanby AM, Poulsom R, Playford RJ, et al. The mucous neck cell in the human gastric corpus: a distinctive, functional cell lineage. *J Pathol.* 1999;187:331-337.
13. Mills JC, Syder AJ, Hong CV, et al. A molecular profile of the mouse gastric parietal cell with and without exposure to *Helicobacter pylori*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98:13687-13692.

14. Capella C, Frigerio B, Cornaggia M, et al. Gastric parietal cell carcinoma--a newly recognized entity: light microscopic and ultrastructural features. *Histopathology*. 1984;8:813-824.
15. Lennerz JK, Kim SH, Oates EL, et al. The transcription factor MIST1 is a novel human gastric chief cell marker whose expression is lost in metaplasia, dysplasia, and carcinoma. *Am J Pathol*. 2010;177:1514-1533.
16. Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas. McGraw Hill Medical; 2009.
17. Karam SM, Leblond CP. Dynamics of epithelial cells in the corpus of the mouse stomach. III. Inward migration of neck cells followed by progressive transformation into zymogenic cells. *Anat Rec*. 1993;236:297-313.
18. Modlin IM, Kidd M, Lye KD, et al. Gastric stem cells: an update. *Keio J Med*. 2003;52:134-137.
19. Thompson M, Fleming KA, Evans DJ, et al. Gastric endocrine cells share a clonal origin with other gut cell lineages. *Development*. 1990;110:477-481.
20. Nomura S, Kaminishi M, Sugiyama K, et al. Clonal analysis of isolated single fundic and pyloric gland of stomach using X-linked polymorphism. *Biochem Biophys Res Commun*. 1996;226:385-390.
21. Mills JC, Shivdasani RA. Gastric epithelial stem cells. *Gastroenterology*. 2011;140:412-424.
22. Krause DS, Theise ND, Collector MI, et al. Multi-organ, multi-lineage engraftment by a single bone marrow-derived stem cell. *Cell*. 2001;105:369-377.
23. Stange DE, Koo BK, Huch M, et al. Differentiated trophoblast-like cells act as reserve stem cells to generate all lineages of the stomach epithelium. *Cell*. 2013;155:357-368.
24. Sanders KM. A case for interstitial cells of Cajal as pacemakers and mediators of neurotransmission in the gastrointestinal tract. *Gastroenterology*. 1996;111:492-515.
25. Christine Iacobuzio-Donahue EM. *Gastrointestinal and Liver Pathology*. Saunders; 2011.

26. Elizabeth A. Montgomery LV. Biopsy Interpretation of the Gastrointestinal Tract Mucosa: Volume 2: Neoplastic. Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
27. Hematopathology. Elsevier; 2012.
28. Ajani JA, Bentrem DJ, Besh S, et al. Gastric cancer, version 2.2013: featured updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013;11:531-546.
29. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: Diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1965;64:31-49.
30. The Biology of Gastric Cancers. Springer; 2009.
31. Wu H, Rusiecki JA, Zhu K, et al. Stomach carcinoma incidence patterns in the United States by histologic type and anatomic site. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18:1945-1952.
32. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005;55:74-108.
33. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. Lyon, 7-14 June 1994. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 1994;61:1-241.
34. Lynch HT, Grady W, Suriano G, et al. Gastric cancer: new genetic developments. *J Surg Oncol*. 2005;90:114-133; discussion 133.
35. Powell J, McConkey CC. Increasing incidence of adenocarcinoma of the gastric cardia and adjacent sites. *Br J Cancer*. 1990;62:440-443.
36. Magni E, Sonzogni A, Zampino MG. Primary pure gastric yolk sac tumor. *Rare Tumors*. 2010;2:e10.
37. Roh JH, Srivastava A, Lauwers GY, et al. Micropapillary carcinoma of stomach: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 11 cases. *Am J Surg Pathol*. 2010;34:1139-1146.
38. Ahn HS, Lee HJ, Yoo MW, et al. Changes in clinicopathological features and survival after gastrectomy for gastric cancer over a 20-year period. *Br J Surg*. 2011;98:255-260.
39. Correa P, Chen VW. Gastric cancer. *Cancer Surv*. 1994;19-20:55-76.

40. de Martel C, Parsonnet J. Helicobacter pylori infection and gender: a meta-analysis of population-based prevalence surveys. *Dig Dis Sci*. 2006;51:2292-2301.
41. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer*. 2006;118:3030-3044.
42. Wroblewski LE, Peek RM, Jr., Wilson KT. Helicobacter pylori and gastric cancer: factors that modulate disease risk. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23:713-739.
43. Linz B, Balloux F, Moodley Y, et al. An African origin for the intimate association between humans and Helicobacter pylori. *Nature*. 2007;445:915-918.
44. Palmer ED. Investigation of the gastric mucosa spirochetes of the human. *Gastroenterology*. 1954;27:218-220.
45. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*. 1984;1:1311-1315.
46. Marshall BJ, Armstrong JA, McGeachie DB, et al. Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric Campylobacter. *Med J Aust*. 1985;142:436-439.
47. Brown LM. Helicobacter pylori: epidemiology and routes of transmission. *Epidemiol Rev*. 2000;22:283-297.
48. Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res*. 1988;48:3554-3560.
49. Fujii Y, Yoshihashi K, Suzuki H, et al. CDX1 confers intestinal phenotype on gastric epithelial cells via induction of stemness-associated reprogramming factors SALL4 and KLF5. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109:20584-20589.
50. Mera R, Fontham ET, Bravo LE, et al. Long term follow up of patients treated for Helicobacter pylori infection. *Gut*. 2005;54:1536-1540.
51. Fukase K, Kato M, Kikuchi S, et al. Effect of eradication of Helicobacter pylori on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;372:392-397.

52. Helicobacter and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and Helicobacter pylori: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut*. 2001;49:347-353.
53. Joossens JV, Hill MJ, Elliott P, et al. Dietary salt, nitrate and stomach cancer mortality in 24 countries. European Cancer Prevention (ECP) and the INTERSALT Cooperative Research Group. *Int J Epidemiol*. 1996;25:494-504.
54. Shikata K, Kiyohara Y, Kubo M, et al. A prospective study of dietary salt intake and gastric cancer incidence in a defined Japanese population: the Hisayama study. *Int J Cancer*. 2006;119:196-201.
55. Bergin IL, Sheppard BJ, Fox JG. Helicobacter pylori infection and high dietary salt independently induce atrophic gastritis and intestinal metaplasia in commercially available outbred Mongolian gerbils. *Dig Dis Sci*. 2003;48:475-485.
56. Tramacere I, Negri E, Pelucchi C, et al. A meta-analysis on alcohol drinking and gastric cancer risk. *Ann Oncol*. 2012;23:28-36.
57. Barstad B, Sorensen TI, Tjonneland A, et al. Intake of wine, beer and spirits and risk of gastric cancer. *Eur J Cancer Prev*. 2005;14:239-243.
58. Larsson SC, Giovannucci E, Wolk A. Alcoholic beverage consumption and gastric cancer risk: a prospective population-based study in women. *Int J Cancer*. 2007;120:373-377.
59. Guggenheim DE, Shah MA. Gastric cancer epidemiology and risk factors. *J Surg Oncol*. 2013;107:230-236.
60. Gonzalez CA, Jakszyn P, Pera G, et al. Meat intake and risk of stomach and esophageal adenocarcinoma within the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:345-354.
61. MacInnis RJ, English DR, Hopper JL, et al. Body size and composition and the risk of gastric and oesophageal adenocarcinoma. *Int J Cancer*. 2006;118:2628-2631.

62. Mayne ST, Navarro SA. Diet, obesity and reflux in the etiology of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia in humans. *J Nutr.* 2002;132:3467S-3470S.
63. Sasajima K, Kawachi T, Matsukura N, et al. Intestinal metaplasia and adenocarcinoma induced in the stomach of rats by N-propyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1979;94:201-206.
64. Mirvish SS. Role of N-nitroso compounds (NOC) and N-nitrosation in etiology of gastric, esophageal, nasopharyngeal and bladder cancer and contribution to cancer of known exposures to NOC. *Cancer Lett.* 1995;93:17-48.
65. McColl KE. When saliva meets acid: chemical warfare at the oesophagogastric junction. *Gut.* 2005;54:1-3.
66. Sinning C, Schaefer N, Standop J, et al. Gastric stump carcinoma - epidemiology and current concepts in pathogenesis and treatment. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33:133-139.
67. Schaefer N, Sinning C, Standop J, et al. Treatment and prognosis of gastric stump carcinoma in comparison with primary proximal gastric cancer. *Am J Surg.* 2007;194:63-67.
68. Tokunaga M, Sano T, Ohyama S, et al. Clinicopathological characteristics and survival difference between gastric stump carcinoma and primary upper third gastric cancer. *J Gastrointest Surg.* 2013;17:313-318.
69. Vannella L, Lahner E, Osborn J, et al. Systematic review: gastric cancer incidence in pernicious anaemia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37:375-382.
70. Lahner E, Annibale B. Letter: gastric cancer and pernicious anaemia--often *Helicobacter pylori* in disguise--authors' reply. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37:765-766.
71. Burke AP, Yen TS, Shekitka KM, et al. Lymphoepithelial carcinoma of the stomach with Epstein-Barr virus demonstrated by polymerase chain reaction. *Mod Pathol.* 1990;3:377-380.

72. Shibata D, Tokunaga M, Uemura Y, et al. Association of Epstein-Barr virus with undifferentiated gastric carcinomas with intense lymphoid infiltration. Lymphoepithelioma-like carcinoma. *Am J Pathol.* 1991;139:469-474.
73. Chen JN, He D, Tang F, et al. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma: a newly defined entity. *J Clin Gastroenterol.* 2012;46:262-271.
74. Wakiguchi H. Overview of Epstein-Barr virus-associated diseases in Japan. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2002;44:193-202.
75. Imai S, Koizumi S, Sugiura M, et al. Gastric carcinoma: monoclonal epithelial malignant cells expressing Epstein-Barr virus latent infection protein. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994;91:9131-9135.
76. van Beek J, zur Hausen A, Klein Kranenbarg E, et al. EBV-positive gastric adenocarcinomas: a distinct clinicopathologic entity with a low frequency of lymph node involvement. *J Clin Oncol.* 2004;22:664-670.
77. Okada T, Nakamura M, Nishikawa J, et al. Identification of genes specifically methylated in Epstein-Barr virus-associated gastric carcinomas. *Cancer Sci.* 2013;104:1309-1314.
78. Matsunou H, Konishi F, Hori H, et al. Characteristics of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma with lymphoid stroma in Japan. *Cancer.* 1996;77:1998-2004.
79. Huang KH, Wang RF, Yang MH, et al. Advanced gastric cancer patients with lymphoid stroma have better survival than those without. *J Surg Oncol.* 2013;107:523-528.
80. Chun N, Ford JM. Genetic testing by cancer site: stomach. *Cancer J.* 2012;18:355-363.
81. Fitzgerald RC, Hardwick R, Huntsman D, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. *J Med Genet.* 2010;47:436-444.
82. BRCA1 breast cancer 1, early onset [*Homo sapiens (human)*]. Available at: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?term=\(brca1\[gene\]\)%20AND%20\(Homo](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?term=(brca1[gene])%20AND%20(Homo)

- %20sapiens[orgn]]%20AND%20alive[prop]%20NOT%20newentry[gene]&sort=weightBRCA1. Accessed 24.11.2013.
83. Friedenson B. BRCA1 and BRCA2 pathways and the risk of cancers other than breast or ovarian. *MedGenMed*. 2005;7:60.
 84. Brose MS, Rebbeck TR, Calzone KA, et al. Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94:1365-1372.
 85. Zwick A, Munir M, Ryan CK, et al. Gastric adenocarcinoma and dysplasia in fundic gland polyps of a patient with attenuated adenomatous polyposis coli. *Gastroenterology*. 1997;113:659-663.
 86. Hofgartner WT, Thorp M, Ramus MW, et al. Gastric adenocarcinoma associated with fundic gland polyps in a patient with attenuated familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:2275-2281.
 87. Masciari S, Dewanwala A, Stoffel EM, et al. Gastric cancer in individuals with Li-Fraumeni syndrome. *Genet Med*. 2011;13:651-657.
 88. Gastric Cancer, Hereditary Diffuse, HDGC. Available at: <http://omim.org/entry/137215>. Accessed 25.11.2013.
 89. Pharoah PD, Guilford P, Caldas C, et al. Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. *Gastroenterology*. 2001;121:1348-1353.
 90. Majewski IJ, Kluijdt I, Cats A, et al. An alpha-E-catenin (CTNNA1) mutation in hereditary diffuse gastric cancer. *J Pathol*. 2013;229:621-629.
 91. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature*. 2000;404:398-402.
 92. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res*. 1992;52:6735-6740.
 93. J. S. Uber die histologische prognostic des magenkazinomas. *Mitteil Med Gessellsch Tokyo*. 1938:191.

94. Uedo N, Iishi H, Tatsuta M, et al. Longterm outcomes after endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2006;9:88-92.
95. Japanese Gastric Cancer A. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer*. 2011;14:101-112.
96. Gotoda T. Endoscopic resection of early gastric cancer: the Japanese perspective. *Curr Opin Gastroenterol*. 2006;22:561-569.
97. An JY, Kang TH, Choi MG, et al. Borrmann type IV: an independent prognostic factor for survival in gastric cancer. *J Gastrointest Surg*. 2008;12:1364-1369.
98. Siewert JR, Stein HJ, Feith M. Adenocarcinoma of the esophago-gastric junction. *Scand J Surg*. 2006;95:260-269.
99. Tajima Y, Yamazaki K, Makino R, et al. Differences in the histological findings, phenotypic marker expressions and genetic alterations between adenocarcinoma of the gastric cardia and distal stomach. *Br J Cancer*. 2007;96:631-638.
100. Hu B, El Hajj N, Sittler S, et al. Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. *J Gastrointest Oncol*. 2012;3:251-261.
101. Carneiro F, Seixas M, Sobrinho-Simoes M. New elements for an updated classification of the carcinomas of the stomach. *Pathol Res Pract*. 1995;191:571-584.
102. Goseki N, Takizawa T, Koike M. Differences in the mode of the extension of gastric cancer classified by histological type: new histological classification of gastric carcinoma. *Gut*. 1992;33:606-612.
103. Fontana MG, La Pinta M, Moneghini D, et al. Prognostic value of Goseki histological classification in adenocarcinoma of the cardia. *Br J Cancer*. 2003;88:401-405.
104. Martin IG, Dixon MF, Sue-Ling H, et al. Goseki histological grading of gastric cancer is an important predictor of outcome. *Gut*. 1994;35:758-763.

105. Songun I, van de Velde CJ, Arends JW, et al. Classification of gastric carcinoma using the Goseki system provides prognostic information additional to TNM staging. *Cancer*. 1999;85:2114-2118.
106. Yamazaki K, Tajima Y, Makino R, et al. Tumor differentiation phenotype in gastric differentiated-type tumors and its relation to tumor invasion and genetic alterations. *World J Gastroenterol*. 2006;12:3803-3809.
107. Tajima Y, Yamazaki K, Nishino N, et al. Gastric and intestinal phenotypic marker expression in gastric carcinomas and recurrence pattern after surgery-immunohistochemical analysis of 213 lesions. *Br J Cancer*. 2004;91:1342-1348.
108. Uozaki H, Barua RR, Minhua S, et al. Transcriptional factor typing with SOX2, HNF4aP1, and CDX2 closely relates to tumor invasion and Epstein-Barr virus status in gastric cancer. *Int J Clin Exp Pathol*. 2011;4:230-240.
109. Ming SC. Gastric carcinoma. A pathobiological classification. *Cancer*. 1977;39:2475-2485.
110. Cimerman M, Repse S, Jelenc F, et al. Comparison of Lauren's, Ming's and WHO histological classifications of gastric cancer as a prognostic factor for operated patients. *Int Surg*. 1994;79:27-32.
111. Pagnini CA, Rugge M. Advanced gastric cancer and prognosis. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1985;406:213-221.
112. Piard F, Hillon P, Levillain P, et al. Does Ming's classification of gastric carcinomas have epidemiologic or prognostic value?. *Ann Pathol*. 1986;6:329-334.
113. Solcia E, Klersy C, Mastracci L, et al. A combined histologic and molecular approach identifies three groups of gastric cancer with different prognosis. *Virchows Arch*. 2009;455:197-211.
114. Tan IB, Ivanova T, Lim KH, et al. Intrinsic subtypes of gastric cancer, based on gene expression pattern, predict survival and respond differently to chemotherapy. *Gastroenterology*. 2011;141:476-485, 485 e471-411.

115. Tay ST, Leong SH, Yu K, et al. A combined comparative genomic hybridization and expression microarray analysis of gastric cancer reveals novel molecular subtypes. *Cancer Res.* 2003;63:3309-3316.
116. Shah MA, Khanin R, Tang L, et al. Molecular classification of gastric cancer: a new paradigm. *Clin Cancer Res.* 2011;17:2693-2701.
117. Japanese Gastric Cancer A. Japanese Classification of Gastric Carcinoma - 2nd English Edition. *Gastric Cancer.* 1998;1:10-24.
118. Edge SB, American Joint Committee on Cancer. *AJCC cancer staging manual.* New York: Springer; 2010.
119. Huang Q, Shi J, Feng A, et al. Gastric cardiac carcinomas involving the esophagus are more adequately staged as gastric cancers by the 7th edition of the American Joint Commission on Cancer Staging System. *Mod Pathol.* 2011;24:138-146.
120. Suzuki A, Koide N, Kitazawa M, et al. Gastric composite tumor of alpha fetoprotein-producing carcinoma/hepatoid adenocarcinoma and endocrine carcinoma with reference to cellular phenotypes. *Patholog Res Int.* 2012;2012:201375.
121. Kushima R, Hattori T. Histogenesis and characteristics of gastric-type adenocarcinomas in the stomach. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1993;120:103-111.
122. Morgan D. Early gastric cancer: Treatment, natural history and prognosis. Available at: <http://www.uptodate.com/contents/early-gastric-cancer-treatment-natural-history-and-prognosis> source= search_result&search=early+gastric+cancer&selectedTitle=1~18#H757936040. Accessed 06.01.2014.
123. Seevaratnam R, Coburn N, Cardoso R, et al. A systematic review of the indications for genetic testing and prophylactic gastrectomy among patients with hereditary diffuse gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2012;15 Suppl 1:S153-163.

124. Jung H, Lee HH, Song KY, et al. Validation of the seventh edition of the American Joint Committee on Cancer TNM staging system for gastric cancer. *Cancer*. 2011;117:2371-2378.
125. Coleman MP, Gatta G, Verdecchia A, et al. EURO CARE-3 summary: cancer survival in Europe at the end of the 20th century. *Ann Oncol*. 2003;14 Suppl 5:v128-149.
126. Oberaigner W, Siebert U. Do women with cancer have better survival as compared to men after adjusting for staging distribution? *Eur J Public Health*. 2011;21:387-391.
127. Zhang BY, Yuan J, Cui ZS, et al. Evaluation of the prognostic value of the metastatic lymph node ratio for gastric cancer. *Am J Surg*. 2013.
128. Zeng WJ, Hu WQ, Wang LW, et al. Lymph node ratio is a better prognosticator than lymph node status for gastric cancer: A retrospective study of 138 cases. *Oncol Lett*. 2013;6:1693-1700.

EK (İNCELENEN HASTALARIN BİYOPSİ NUMARALARI)

200517104	200610999	200708718	200721074
200517295	200612918	200709865	200721188
200517486	200613987	200710692	200721395
200518751	200614573	200710758	200800005
200519305	200614661	200711173	200800859
200519638	200615087	200711750	200801744
200520086	200615640	200712113	200801789
200520246	200616034	200712746	200801897
200602064	200616042	200713061	200802149
200602388	200616603	200713372	200803136
200602735	200616814	200713546	200803350
200604333	200617390	200713698	200803433
200604413	200619123	200714268	200803636
200605971	200619546	200714271	200803825
200605976	200619557	200714273	200805209
200607112	200620797	200714664	200805217
200607372	200620801	200714733	200805477
200607776	200621111	200715021	200805974
200608126	200700896	200715718	200806327
200608275	200701027	200716328	200806403
200608462	200701145	200717633	200806430
200608469	200701687	200718065	200807175
200608847	200702531	200718067	200808045
200609153	200702803	200718785	200808058
200609260	200703073	200719024	200808229
200610303	200703273	200719098	200808550
200610459	200706147	200719674	200808687
200610551	200708356	200720274	200808785

200808934	200818581	200906828	200913407
200809260	200819001	200906912	200913893
200809683	200819022	200907295	200913932
200811118	200819097	200907532	200914221
200811206	200819353	200907683	200914392
200811424	200819866	200907857	200914542
200811435	200820518	200907992	200914557
200811436	200821172	200908089	200914957
200811669	200821386	200908436	200915989
200812114	200900178	200908489	200915999
200812367	200900392	200908720	200916196
200812526	200900407	200908828	200916676
200813248	200900878	200908871	200917249
200813516	200900963	200908999	200917691
200814159	200901067	200909153	200917842
200814275	200901176	200909824	200918699
200814288	200901334	200910032	200919636
200814295	200901362	200910127	200919719
200814595	200902022	200910212	200919811
200814727	200902314	200910950	200920071
200815091	200902964	200911120	201000800
200815346	200903212	200911408	201000802
200815420	200903214	200911744	201001248
200815422	200903655	200912429	201001420
200815746	200904094	200912630	201002254
200815821	200904182	200912777	201002335
200815840	200904762	200913195	201002717
200816171	200905105	200913215	201003070
200817333	200905218	200913404	201004069
200818325	200905887	200913405	201004401

201004527	201018826	201107447	201116559
201004998	201018962	201108046	201116657
201006439	201019414	201108522	201116863
201006442	201020463	201108631	201117711
201006752	201100276	201109018	201117928
201007956	201100480	201109020	201118022
201008618	201100969	201109392	201118162
201009449	201101021	201109405	201118475
201010243	201101348	201111586	201118562
201011102	201101739	201111593	201118889
201011282	201102060	201111834	201200032
201011846	201102871	201112087	201200444
201011877	201103026	201112371	201200446
201012497	201103198	201112455	201201127
201012852	201103577	201112457	201201488
201013413	201103939	201112459	201201911
201015837	201104144	201112822	201202097
201017070	201104176	201112845	201202402
201017313	201104980	201113369	201202405
201017633	201105278	201113532	201202694
201017663	201105355	201114194	201202967
201017750	201105387	201114276	201203338
201017886	201106379	201114786	201203340
201018084	201106646	201115822	201203388
201018221	201106876	201115909	201205024
201018236	201107294	201116370	

