

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Patoloji Anabilim Dalı

**MİDE ADENOKARSİNOMLARINDA CDX2 , CD44
EKSPRESYONU VE DİĞER PROGNOSTİK FAKTÖRLER İLE
İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Hüseyin BÜYÜKBAYRAM

Dr.Gülbin SARUHAN

DİYARBAKIR-2006

İÇİNDEKİLER

	SAYFA NO
GİRİŞ AMAÇ.....	4
GENEL BİLGİLER.....	6
GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
BULGULAR.....	27
TARTIŞMA.....	39
SONUÇLAR.....	48
ÖZET.....	50
KAYNAKLAR.....	51

TEŞEKKÜR

2004 yılında üzücü bir trafik kazası sonucu kaybettiğimiz sayın hocam Prof. Dr. Adem ASLAN'ı saygıyla anıyorum. İhtisas sürem boyunca bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen tez hocam Sayın Doç. Dr. Hüseyin BÜYÜKBAYRAM olmak üzere, hocalarımız Sayın Prof. Dr. Mehmet ÖZAYDIN, Prof. Dr. Fahri YILMAZ, Doç. Dr. Ali Kemal UZUNLAR, Doç. Dr. Nihal KILIÇ'a, araştırma görevlisi arkadaşlarıma, Patoloji çalışanlarına teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Ayrıca bu tezin hazırlanmasında maddi destek sağlayan "Dicle Üniversitesi Araştırma Proje Komisyonu'na (DÜPAK) da teşekkürlerimi bir borç bilirim.

DIYARBAKIR 2006

Dr.GÜLBİN SARUHAN

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Mide adenokarsinomları insidansı son yirmi yıl içinde azalma göstermesine rağmen halen dünyada ikinci en sık görülen malign tümördür. Midede izlenen malign tümörlerin %90-95 adenokarsinomdur. İnsidansının azalmasına karşın mide adenokarsinomları tüm dünyada kansere bağlı ölümlerin başlıca sebeplerinden biridir ve 5 yıllık survey %20'den daha düşüktür. Tanı konulduğunda mide adenokarsinomlarının %90'nının ileri evrede olduğu izlenmektedir.

Dünyada erkeklerde 2. kadınlarda 4. en sık görülen kanserdir. Ülkemizde tüm kanserler içinde erkeklerde 2. kadınlarda 6. en sık görülen kanserdir. Ülkemizde saptanan kanserlerin erkeklerde %8, kadınlarda %6'sı mide kanseridir. Ülkemizde mide kanserden ölüm oranı erkeklerde 8-9/100.000, kadınlarda 4-5/100.000 dır.

Mide adenokarsinomları morfolojik olarak ayrı etyolojisi ve prognozu birbirinden farklı iki tipe ayrılır; intestinal ve diffüz. İntestinal tip kronik gastrit zemininde intestinal metaplaziye uğramış gastrik mukus hücrelerinden köken aldığı düşünülmektedir. Yüksek riskli popülasyonlarda daha sık rastlanan bu kanser tipi daha iyi diferansiye olmaya meyillidir. Diffüz tip adenokarsinom normal gastrik mukus hücrelerinden köken alır. Kronik gastrit ile ilişkisiz olan bu tip daha az diferansiye olmaya meyillidir. İntestinal tip adenokarsinom 50 yaşından sonra erkeklerde daha sık izlenirken, diffüz tip karsinom erken yaşlarda ve her iki cinsiyette eşit oranda izlenmektedir.

Mide adenokarsinomlar en sık olarak olarak distal (antrum/pylor) lokalizasyonunda izlenir. Distal ve proksimal(korpus) adenokarsinomlar arasında etyolojik ve prognostik farklılıklar bulunmaktadır.

Gastrik adenokarsinomlarda geç tanı, agresif klinik gidiş halen uygulanmakta olan medikal ve cerrahi tedavilerin başarısızlığı araştırmacıları tümör etyopatogenez ve progresyonu üzerinde daha etkin çalışmalara yönlendirmiştir. Adenokarsinom olgularında tümörün biyolojik potansiyelini yansıtan proliferasyon markırları, anjiogenez markırları , hücre adezyon molekülleri, tümör süpresör genler önemli araştırma konularıdır. Gastrik adenokarsinomlarda özellikle intestinal tipte prekürsör lezyonların endoskopik biyopsiler ile tespit edilip malignite potansiyellerinin belirlenmesi amacıyla çeşitli immünohistokimyasal markırlar kullanılmaktadır.

Çalışmamızda üzerinde çokça konuşulan ve patolojik durumlar dışında gastrik mukozadan eksprese edilmeyen ,intestinal metaplazi ile ilişkilendirilen CDX2 ve yaygın

olarak tüm dokularda bulunan, bazı araştırmacılar tarafından agresif tümör biyolojik davranışıyla ilişkilendirilen adezyon molekölü CD44 ekspresyonunu inceledik.

Dicle Üniversitesi Tıp Faköltesi Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı'na 2000-2005 yılları arasında gelen ve gastrik adenokarsinom tanısı konmuş 82 total ve subtotal gastrektomi meteryaline ait doku örneklerine CDX2 ve CD44 immünohistokimyasal markırları kullanılarak elde edilen sonuçlar patolojik evre, grade, lenf nodu, perinöral, vasküler tutulum, tümöre komşu mukozadaki atrofi, intestinal metaplazi, H pylori infeksiyonu ve tümör hücre paterni ile karşılaştırılarak aralarında ilişki olup olmadığı araştırıldı.

II. GENEL BİLGİLER

EMBRİYOLOJİ

Mide gestasyonun 4. haftasının sonunda önbarsağın fuziform dilatasyonu sonucu ortaya çıkmaktadı (1). Beşinci gestasyonel haftanın sonunda longitudinal ekseninde saat yönünde 90° dönerek sol yüzün öne, sağ yüzün arkaya bakmasına neden olmaktadır. Rotasyon sırasında arka duvar ön duvardan daha hızlı büyüyerek büyük ve küçük kulvatur oluşmaktadır. Gestasyonun 7. haftasında kaudal kısmı sağa ve yukarıya doğru sefalik kısmı sağa ve yukarıya doğru ,sefalik kısım ise sola ve hafif aşağıya doğru yer değiştirerek mide son konumunu almaktadır (1,2).

ANATOMİ

Mide anatomik olarak duodenum ve özefagus arasında yer alır (3). Mide sağda karaciğerin ön kenarıyla, ön yüzde diyafragma ,arka yüzde dalak, sol böbrek , transvers kolon ile komşuluğu vardır. Midenin sol kenarını daha uzun olan büyük kulvatur, sağ kenarını ise küçük kulvatur oluşturur (4). Küçük kulvaturun pilora yakın kısmında bulunan çentiğe insusura anularis denir. Gastroösefagial bileşkeden ve insusura anularisten çekilen horizontal iki çizgi ile mide bölümlere ayrılır. Gastroösefagial bileşkeden çekilen çizginin üzerindeki bölüme fundus, her iki çizgi arasında kalan kısma korpus, insusura anularisten çekilen çizginin altındaki alana antrum denir (5).

Mide proksimalden distale doğru beş bölgeye ayrılır.

- 1- Kardias : Gastroösefagial bileşkenin altında yer alan dar bir bölgedir.
- 2- Fundus : Diyafragmanın altında bulunur ve kubbe şeklinde olup daima hava bulundurur.
- 3- Korpus : Midenin en büyük kısmı olup en çok genişleyebilen kısmıdır.
- 4- Antrum: İnsusura anularisten başlayarak midenin 1/3 distal kısmını oluşturur.
- 5- Pilorik Sfinkter : Midenin en distal ucu olup kalın muskuler bir tabaka ile sarılıdır.

Mide duvarı mukoza, submukoza, müsküler tabaka ve serozadan oluşur. Mukoza midenin iç yüzünü döşer. Ön ve arka yüzün büyük kulvatur tarafında ona paralel 6-8 pilika yapar (7). Mukozanın kardiyak, fundik ve antral olmak üzere üç majör tipi vardır (6). Submukoza gevşek bağ dokusu kan ve lenf damarlarından oluşmaktadır. Muskuler tabaka üç yönde düzenlenmiş düz kas liflerinden oluşmuştur. Dış tabaka longitudinal orta tabaka sirküler, iç tabaka obliktir. Pilorda orta tabaka çok kalındır ve sifikteri oluşturur (6,7,8).

Seroza mideyi kardia, küçük ve büyük kulvatur dışında ön ve arka yüzde tamamen örter, buralarda mideden uzaklaşarak omentum minus ve majusu oluşturur (3).

Midenin bütün arterleri trunkus celiacustan gelir. Mide küçük kulvaturunu a.hepatika propianın dalı a.gastrika dekstra, trunkus celiacus dalı a.gastrika sinistra ile beslenir. Midenin büyük kulvaturu a.gastrodeudonalisin dalı a.gastroepiploika dekstra ve a.linealis dalı a.gastroepiploika sinistra ile beslenir. Bu büyük arterlerden çıkan küçük arter yapıları submukozada anastomoz yaparak submukozaal pleksusu oluştururlar.

Midenin venöz sistemi direk olarak vena portaya açılır. Mide lenfatik damarları lamina propiada glandlar arasında seyrederek glandların tabanında muskularis mukozanın hemen üstünde pleksus oluşturur (4). Muskularis mukozayı geçerek submukozada zengin bir ağ oluşturup efferent lenfatik damarlar şeklinde diğer damarlar ile beraber mideyi terk ederler (3,4).

Midenin küçük kulvatur ve pilor civarından gelen lenf damarları vena gastrikalari izleyerek turunkus celiacus etrafındaki lenf nodlarına geirler (3). Fundus ve corpusun üst kısmında başlayan lenfatikler ise dalak hillusundaki lenf nodlarına ulaşırlar. Korpus aşağı kısımları antrum ve pilor civarının lenf yolları vena gastroepiploika dekstra etrafındaki lenf nodlarına ve çoliyak lenf nodlarına dökülürler (3). Mide mukozasındaki lenfatiklerin malignitelerin erken devrede yayılımında önemi vardır. Pilor ve deudenum submukozaal lenfatikleri birbirleriyle anastomoz yapmazlar ancak subserozal lenfatikler birbirleri ile anastomoz yaparlar. Bu durum mide malignitelerinin kolayca deudenuma atlayamamasını açıklar (6,9).

Mide parasempatik inervasyonunu N vagustan alır. Ön vagus gastrik ve hepatic arka vagus çöliak ve gastrik olarak ikiye ayrılırlar. Dallanmadan sonra ön ve arka mide vagusları omentum minusun iki yaprağı arasında midenin küçük kulvaturuna gelirler ve mideye dağılırlar. Sempatik inervasyonu yapan lifler pleksus çöliakustan çıkar, arterler boyunca ilerler. Sempatik sinirler 7.ve 8. medulla segmentlerinden geldikleri için mide ile alakalı ağrılar bu segmentin dermatomları olan epigastrumda duyulur. Sempatik ve parasempatik lifler pleksus gastrika superior ve inferioru oluştururlar. Superior pleksus küçük kulvaturda inferior , büyük kuvaturda seyrederek longitudüal ve sirküler kas lifleri arasında myenterik submukozada maisner pleksusunu oluştururlar (3,4,5).

HİSTOLOJİ

Gastrik mukozanın histolojik görünümü anatomik lokalizasyonuna göre değişir. Mukoza değişik uzunluklarda lamina propia içine uzanarak gastrik pitleri (kript,foveola) oluşturan bir yüzey epiteli ile örtülüdür. Yüzey epiteli mukus sekrete eden kolumnar hücrelerden oluşmuştur. Mikroskopik olarak gastrik mukozada kardiak , fundik ve pylorik (antral) olmak üzere üç farklı tipte izlenir (6,10).

Özefagus alt uçtan distale doğru 1-2 cm kadar uzanan alanda daha gevşek yeryer kistik genişlemeler gösteren, mukus sekrete eden kardiak glandlar bulunur. Bu glandların hücre sınırı belirgin olmayıp stoplazmaları köpüksüdür. Kardiak ve pylorik glandlar benzerdir üst yarılarında foveola alt yarılarında mukus sekrete eden dallanmış gland yapıları bulunur. Pylorik glandların stoplazmaları vakollü, granüler, camsı olabilir (11). Gurup yapmış camsı stoplazmalı pylorik hücreler taşlı yüzük hücreli karsinom ile karıştırılabilir (12) .Pylorik alanda sillialı hücreler izlenebilir (13). Kardiak ve pylorik bölgelerde foveola mukozanın kalınlığının yaklaşık yarısını oluştururken fundus mukozasında bu oran dörte bir oranındadır. Fundik mukozada glandlar kıvrımlı olmaktan çok düzdürler.

Gastrik glandlar dört tip hücre içerir.

Esas (chief) hücreler : Glandların alt yarısında yerleşmişlerdir.Bazale yerleşim gösteren nukleusları, birkaç nükleolusları ve açık gri mavi boyanan stoplazmaları bulunur.Pepsinojen içeren zimogen granülleri bulunur.

Parietal hücreler : Glandların üst yarısında yerleşmişlerdir.Tabanı bazal membranda bulunan üçgene benzerler. Nukleus ortada yerleşim gösterip stoplazmaları koyu pembe boyanır. Hidroklorik asit ve B12 vitamininin intestinal absorsiyonunu için gerekli intiristik faktör salgılar.

Müköz boyun hücreleri : Gastrik glandların boyun kısmındaki parietal hücreler arasında tek tek yada kümeler halinde bulunur. Müsin içerikleri yüzeydeki musin sekrete eden kolumnar hücrelerden farklıdır. Nükleusları hücre bazalinde bulunur, apikal yüzeye yakın kuvetli PAS pozitif granülleri bulunur.

Endokrin hücreler : Esas hücreler ve bazal membran arasına dağılmış küçük yuvarlak piramidal şekilli , gümüş tuzları ile boyanan granüle sahip hücrelerdir (6,9).

Midede çok sayıda çeşitli hormon salgılayan endokrin hücreler bulunur. Pylorik mukozadaki endokrin hücrelerin %50 sini G hücreleri (gastrin) %30'unu enterokromafin (5HT serotonin) %15 ini ise D hücreleri (somatostatin) oluşturur (14). Fundik mukozadaki predominant endokrin hücre EC-like (enterokromofin-like) ve az miktarda ne sekrete ettikleri

bilinmeyen X hücreleri ile enterokromofin hücreler bulunur. Enterokromofin benzer hücreler (EC-like) gastrin tarafından gastrik asit sekresyonu kontrolünde rol oynarlar (15).

Müsin sekrete eden gastrik mukoza daima nötral müsin (PAS pozitif) içerir. Asien blue ve muskarmin negatif boyanır. İmmünohistokimyasal olarak foveolar epitelyum MUC1 ve MUC5AC gland epiteli MUC 6 salgılar (16). Regarding Lewis antijeni foveolar epitelyuminde Tip1 Le (a) ve Le (b) gland epitelinde ise Tip2 Le(x) ve Le(y) salgılar (17).

Mide diğer gastrointestinal organlar gibi mukoza altında submukoza muskularis propia ve seroza içerir. Submukoza elastik ve kollajen lifler arter, ven ve lenf damarları meisner sinir pleksusuna sahiptir. Muskularis propia longitudinal ,iç ve dış sirküler kaslardan oluşur. İç sirküler kaslar gastroduodenal bileşkede pilor sifinkterini oluştururlar.Sirküler ve longitudinal kas demetleri arasında Aurbach (Myenterik) pleksus bulunur (9).

MİDE KARSİNOMLARI

Mide karsinomları insidansı son yirmi yıl içinde azalma göstermesine rağmen halen dünyada ikinci en sık görülen malign tümördür. Midede izlenen malign tümörlerin %90-95'i adenokarsinomlardır. Mide karsinomları tüm dünyada yaygın olarak görülmesine rağmen belirli coğrafi bölgelerde insidansı daha yüksektir. Başta Japonya olmak üzere Çin, kuzey ve doğu Avrupa, güney Amerika'da yüksek oranda görülürken ABD, İngiltere ve İsveç'te düşük oranda izlenir. Özellikle Japonya, Şili, Kostarika da insidansı çok yüksek olup epidemik olarak rastlanmaktadır (18).

İnsidansının 100 000'de 100 olduğu bildirilen Japonya mide kanserinin en sık rastlandığı ülkedir. İnsidansının en düşük olduğu ülkelerden biri olan ABD de eski yıllarda 30/100 000 oranında izlenirken bugün 9/100 000 oranına inmiştir. İnsidansının azalmasına karşın mide karsinomları tüm dünyada kansere bağlı ölümlerin başlıca sebeplerinden biridir. Tanı konulduğunda mide karsinomlarının %90'nının ileri evrede olduğu görülmektedir (18,19,21,31).

Yüksek riskli bölgelerde intestinal tip adenokarsinom daha sık izlenirken diffüz tip adenokarsinom rölatif olarak düşük riskli bölgelerde daha fazla izlenmektedir (26).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından yürütülen Kanser kayıt merkezi verilerine göre 1994 yılında tüm kanserler içinde 4. sırada bulunmaktadır. Doğu Anadolu Bölgesinde erkekler arasında ilk kadınlar arasında üçüncü sırayı almaktadır (20).

Yaş ve Cinsiyet

Hastaların çoğu 50 yaşının üzerinde olmasına rağmen gençlerde hatta çocuklarda rapor edilmiştir. Erkek/kadın oranı gençlerde 1 iken 60 yaş civarında 2 olmakta daha illeri yaşlarda oran eşitlenmektedir. İntestinal tip genellikle 50 yaşın üzerinde ve erkeklerde izlenirken diffüz tip daha erken yaşlarda ve her iki cinsten eşit olarak izlenir. ABD de intestinal tip gastrik karsinomun insidansı giderek azalmasına rağmen diffüz tip karsinom sıklığı artmıştır (15,22,31).

Etyoloji

Mide karsinomlarının oluşumunda çok çeşitli faktörler rol oynar. Uzun yıllar majör etkenin diyet içeriği olduğu ileri sürülmesine rağmen günümüzde en önemli etkenin H.pylori olduğu ileri sürülmektedir (23,24,25,26).

H.pylori mide karsinomu oluşumunda önemli role sahip kronik gastrit gelişiminin en önemli etyolojik faktördür. Hastaların %80-%90'ında gastrik asit sekresyonunda azalma

bulunur. H.pylori infeksiyonu sonucu oluşan gastrik karsinomun kronik gastrit, multifokal atrofi, intestinal metaplazi ve intraepitelial neoplazi basamaklarından geliştiği öne sürülmektedir (23,24).

H.pylori gastrik karsinomlu hastaların %50 sinde bulunur.Daha önce sadece antral mukozada etkili olduğu düşünülen H.pylorinin tüm mukozada etkili olduğu gösterilmiştir. Panatrofi gelişmiş olgularda non atrofik mideye göre 80-90 kat artmış karsinom riski izlenmiştir. H.pylori direk kanserojen olmayıp indirek yolla etkili olduğu öne sürülmüştür. Gastrik PH yükselmesi anaerob bakteri üremesi buna bağlı olarak besinsel aminlerinden karsinojenik N-nitrozların ortaya çıkmasına neden olur (27). Correa ve Filipe gastrik kanserlerin intestinal tipinin yaygın kronik gastrit, mukozal atrofi, intestinal metaplazi , displazi ve son olarak invaziv karsinomu içeren histolojik değişimlerle geliştiğini öne sürmüşlerdir (23,24,25,26).

H.pylori nedenli neoplastik trasformasyonun mekanizması henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Kronik inflamasyonun DNA hasarına neden olan serbest radikalleri ortaya çıkarttığı ve sonuçta meydana gelen hiperproliferasyonun apoptozu dengeleyemediğide düşünülmektedir (20).

Vitamim C, karoten, folik asit ve tokoferol'den zengin taze meyva ve sebzelerin alınımı mide karsinom riskini azaltmaktadır. Tütsülenmiş yiyecekler, sebze turşuları ,aktif karsinojenlere çevrilen nitrit ve nitratlara kaynak olmaları nedeni ile mide karsinomu riskini artırdıkları kabul edilmektedir (24,27,28).

Epidemiyolojik araştırmalar genetik faktörlerin mide kanser etyolojisinde önemli bir rol oynadığını göstermiştir. A kan gurubuna sahip aile hikayesinde diffüz tip adenokarsinom izlenen bireylerde karsinom 50 yaşından önce izlenir. Familyal adenomatozis polipozis ve Herediter non polipozis kolon kanser (Lynch send) Sendromunda mide karsinom riski artmıştır (29). Hücre adezyon molekülü E kaderin kodlanmasındaki kromozal mutasyonlar (CDH1) özellikle difüz karsinomların gelişimine zemin sağlar (14).

Genetik özellikler yanı sıra çevre faktörleride karsinom gelişimde önemli rol oynar. Bu konudaki en ilginç örnek Japonya gibi yüksek riskli bölgelerden ABD gibi düşük riskli bölgeye taşınan ailelerin birinci jenerasyon üyelerinde kanser insidansının azaldığı fakat ABD deki insidansa göre hala yüksek olduğu, ikinci ve üçüncü jenerasyonda kanser riski oranının belirgin olarak azaldığı ancak ABD insidansını yakalayamadıkları izlenmiştir (19).

Genç hastalarda başka malignensiler niçin uygulanan medikal ve radyasyon tedavisinden sonra gastrik karsinom gelişimi rapor edilmiştir (32). Bazı mide karsinomlarında değişik ülkelerde %6 ile %16 oranında EBV erkek hastalarda belirgin derecede yüksek

oranda rapor edilmiştir. EBV infeksiyonu midede lenfoepitelioma benzeri karsinomda izlenir, ve bcl-2 ekspresyonu ve p53 aküminasyonu ile ilişkilendirilir (33,34).

Batı ülkelerinde mide tümör lokalizasyonu dağılımında farklılıklar izlenmektedir. Bu bölgelerde distal yerleşimli tümörler azalırken kardiyak yerleşimli tümörler artış göstermektedir. Bu kardiyak ve kardiyak dışı mide tümörlerinin dağılım farklılığının etyolojik faktörlere göre değişebileceğinin göstergesidir (31,35).

Makroskobik Özellikler

Mide karsinomu en çok prepylorik bölge ve küçük kulvaturda izlenir. Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda kardiyak tümörlerinin insidansının arttığı tüm epiteliyal gastrik karsinomların dörde biri oranına ulaştığını bildirmiştir (34). Gastrik karsinomlar ile ilgili ilk klasik bilgiler 1926 yılında Borrmann tarafından bildirilmiştir (31).

Borrmann gastrik karsinomları makroskobik büyüme paternine göre dörde ayırmıştır.

Tablo 1 :Borrmann klasifikasyonu

Tip I Polipoid

Tip II Fungatif

Tip III Ülseratif

Tip IV İnfiltratif/difüz

Bu makroskobik tipler tek başına veya birbirleri ile kombine olabilirler. Polipoid tip gastrik lümen içine uzanan kitle şeklindedir.Fungatif tip kenarları yüzeyden kabarık santrali ülser görümünündedir. Polipoid ve fungatif karsinomlar sıklıkla korpusta ve büyük kulvaturda izlenirler.Ülseratif tip gastrik karsinom irregüler nekroz içeren kenarları sert ve yüzeyden kabarık olup mukoza katlantıları silinmiştir.Antrum ve küçük kulvaturda izlendiğinden benign peptik ülser ile ayırımı yapılmalıdır. İnfiltratif (difüz) tip yüzeyel, ülser flat plak şeklinde mide duvar kalınlaşması gösterir. İnfiltrasyon tüm gastrik duvarı kapladığında limitis plastika adını alır.

Gastrik karsinomda klinik gidişte en önemli faktör invazyon derinliğidir. Erken ve ileri evre gastrik karsinom sınıflaması prognoz ve tedavi açısından çok önemlidir.

Erken gastrik karsinom perigastrik lenf nodu invazyonu olup olmadığına bakılmaksızın mukoza ve submukoza ile sınırlı lezyon olarak tanımlanır. İlerlemiş gastrik karsinom terimi ise submukoza altında kas tabakasına kadar yada daha fazla ilerlemiş neoplazm için kullanılır. Erken mide karsinomu 0.3 mm(minute gastrik kanser) ile 5 cm (yüzeyel yayılan kanser) arasında değişen boyutlarda olabilir (31)

Mikroskopik Özellikler

Mikroskopik olarak mide karsinomlarının çoğuna yakın bir kısmı adenokarsinom olup foveolar, mucopetik, intestinal kolumnar ve goblet hücreleri içerir (36). Hemen hemen bütün gastrik karsinomlar foveolar epitelin genaratif ve bazal hücrelerinden meydana gelirler (37).

Gastrik karsinom için birçok sınıflandırma sistemi kullanılmıştır. Yaygın olarak kullanılan sınıflandırmalar aşağıda belirtilmektedir.

Lauren Sınıflaması

Lauren tarafından mide karsinomları intestinal tip (%53), difüz tip (%33) olmak üzere iki majör tip miks ve differanssasyonu az (indeterminate) tip olarak dört guruba ayırmıştır. Lauren bu iki majör grup arasında yapısal , hücresel , büyüme paterni , komşu mukoza değişiklikleri, yaş ,cinsiyet ve prognoz yönünden önemli farklılıklar bulmuştur (38).

Intestinal Tip

İntestinal tip adenokarsinomların metaplastik epitelden kaynaklandığı elektronmikroskop ve immünohistokimyasal çalışmalarca desteklenmiştir (39). Genellikle değişik derecede differansiye silindirik epitel ile döşeli glandüler yapılar, papiller yapılar ve kötü differansiye alanlarda solid paterne sahiptir (40).

Tümöre komşu mukozada kronik atrofik gastrit ve intestinal metaplazi izlenir .Tümör içinde dağınık endokrin hücreler az miktarda kolaylıkla tanımlanabilinen Panet hücreleri izlenebilir. Nadiren panet hücreleri tümörün predominant elamanını oluşturur. Bazen tümör stroması yoğun nötrofil ve histiyosit tarafından infitre edilmiştir. Tümör komşu dokuları iterek büyür ve çevre dokudan belirgin bir sınırla ayrılır. Musin ekstraselülerdir. Ayrıca epidemiyolojik olarak daha ileri yaş gruplarında ve erkek hastalarda daha yüksek oranda izlenmiştir (31).

Diffüz Tip

Diffüz tip adenokarsinom gençlerde görülen gastrik karsinomların büyük oranını oluşturur (41). ABD de oranı rölatif olarak artış göstermektedir (22). Mikroskopik olarak intraselüler müsin içeren büyümüş tümör hücreleri yaygın fibrozis ve inflamatuvar hücreler içerir. Glandüler formasyonlar nadirdir, müsin intrastoplazmikdir. Ekstraselüler müsin belirgin olabilir taşlı yüzük hücreler belirgin olduğu sürece tümör müsinöz karsinomdan ziyade taşlı yüzük hücreli karsinom olarak sınıflandırır.

Mide dokusunda seroza dahil tüm tabaka tutulur. İntramukozal taşlı yüzük hücreli karsinom görülmesine rağmen çoğunlukla mukoza diğer tabakalara göre daha az tutulur, çevre mukozada intestinal metaplazi izlenmez. Mide duvarı kalınlaşıp pilor obstürüksiyonu oluşabilir (31).

Ming Sınıflaması

Ming mide kanserlerini ekspansif ve infiltratif olarak büyüme ve invazyon paternine göre iki guruba ayırmıştır. Sınırları belirgin komşu dokuları iterek büyüyen iyi differansiye gland yapıları veya diferiasyonu kötü fakat küme oluşturan tümörler ekspansif tip olarak sınıflandırılmıştır. Ekspansif tipte tümöre komşu mukozada intestinal metaplazi ve displazi sık izlenir. İnfiltratif tipte tümör hücreleri düfüz olarak dağılmış belirgin plemorfizm içerebilir.

Ming Lauren klasifikasyonundaki intestinal tipin ekspansif tip özelliklerine difüz tipin ise infiltratif tip özelliklerine uyduğunu belirtmiştir. Ming ifitratif tipi her ne kadar farklı özellikler göz önüne alarak tanımlamış olsa bile temel morfolojik özellikleri benzerlik gösterir(42).

Japon Mide Kanseri Araştırma Derneği Sınıflaması

Bu sınıflandırma gastrik karsinomda hakim olan morfolojik paterne dayanır (43).

Tablo 2 : JRSGC sınıflaması

1) Papiller adenokarsinom
2) Tübüler adenokarsinom
-iyi diferansiye tip
-orta diferansiye tip
3)Az diferansiye adenokarsinom
-Solid tip
-Solid olmayan tip
4)Taşlı yüzük hücreli karsinom
5)Müsinöz adenokarsinom

Who Sınıflaması

Gastrik karsinomlarda genellikle dominant patern içeren değişik histolojik tipler izlenir. Bu sınıflandırma dominant histolojik paterni temel alır (31).

Tablo 3 : WHO Gastrik karsinomların histolojik klasifikasyonu

Adenokarsinom
İntestinal tip
Diffüz tip
Papiller adenokarsinom
Tubuler adenokarsinom
Müsinöz adenokarsinom
Taşlı yük hücreli adenokarsinom
Adenosquamöz adenokarsinom
Squamöz hücreli karsinom
Küçük hücreli adenokarsinom
İndifferansiye karsinom
Diğerleri

Tubuler Adenokarsinom

Bir kısmı genişlemiş , dallanmış tubuler yapılardan oluşur . Tümör hücreleri kolumnar kübidal lümen içindeki müsin basısıyla düzleşmiş olabilir. Sitolojik atipi hafiften ileri dereceye kadar değişebilir. Kötü differansiye formu solid karsinom olarak adlandırılır. Stroması lenfoid hücrelerden zengin ise medüller karsinom veya lenfoid stromalı karsinom terimi de kullanılmaktadır (31).

Papiller Adenokarsinom

Silindirik veya küboidal hücreler ile döşeli fibrovasküler stromaya sahip papiller yapılardan oluşur.Mikropapiller alanlar izlenebilir (31).

Müsinöz Adenokarsinom

Çoğunluğa yakın kısmı ekstraselüler olan geniş müsin göçlükleri ve belirgin adenoid yapılardan oluşur. İki tip büyüme paterni gösterir. Birincisi müsinöz kolumnar epitelial hücreler ile döşeli gland yapıları ,diğeri müsin gölleri içinde yüzen epitelial hücre kümeleri ile karakterizedir. Mide karsinomlarında arada tek tük dağılmış taşlı yüzük hücreler tanıyı değiştirmez (31).

Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom

İntrastoplazmik musin içeren tek tek dağılmış veya küçük guruplar oluşturmuş malign hücreler tümörün %50 sinden fazlasını oluşturduğunda taşlı yüzük hücreli karsinomdan sözedilir (31). Tümör hücreleri beş tip morfoloji gösterir.

1- Alcian mavisi ile PH 2.5'te boyanan nükleusu kenara iten berrak intrastoplazmik müsin içerirler.

2- Histiyosit benzeri santral nukleus içeren , az veya hiç mitotik aktivite göstermeyen hücreler.

3- Küçük , koyu eozinofilik nötral müsin içeren tip.

4- Az yada hiç müsin içermeyen küçük epitelial tip.

5- Az yada hiç müsin içermeyen anaplastik hücreler.

İndiferensiye Karsinom

Hücrel farklılaşma ve epitelial fenotip göstermeyen, sitokeratin negatif olan bu gurup Lauren sınıflandırmasında intermediate gurubunda sınıflandırılmışlardır (31).

HİSTOLOJİK GRADELEME SİSTEMİ

WHO 2000 yılındaki yayınında tubuler adenokarsinomları üç gurup olarak gradeleme yapmıştır (31). Diğer tip gastrik karsinomlarda derecelendirme yapılmamıştır. Bu derecelendirmeye göre:

Tablo 4 :Tubuler Adenokarsinomda Derecelendirme

1. İyi differansiye adenokarsinom: Sıklıkla intestinal metaplazi gösteren epitele benzer düzgün şekilli gland yapılarından oluşur.
2. Orta derecede differansiye adenokarsinom: İyi ve kötü differansiye gurup arasında bulunur.
3. Kötü differansiye adenokarsinom: İleri dercede irregüler bez yapılarından oluşabileceği gibi tek tek veya gurup oluşturan epitelial hücrelerdn oluşur.

GOSEKİ DERECELENDİRME SİSTEMİ

Goseki ve arkadaşları tarafından 1992 yılında geliştirilen bu sınıflandırma intrastoplazmik müsünün önemini vurgulamaktadır. İntraselüler müsün ve tubüler differansiyasyon derecesine dayanan sınıflandırma hasta sağkalımı ile ilişkili olarak kabul edilmektedir (44). Dört kategori bulunmaktadır:

Tablo 5:Goseki derecelemesi

- 1- Müsinden fakir iyi differansiye tubul yapıları
- 2- Müsinden zengin iyi differansiye tubul yapıları
- 3- Müsinden fakir az differansiye tubul yapıları
- 4- Müsinden zengin az differansiye tubul yapıları

Müsün üretimi ve 5 yıllık sağkalım oranı müsinden zengin karsinomlarda (II veIV) %45 iken müsinden fakir karsinomlarda (I veIII) %71 gibi yüksek bulunmuştur.

KLİNİKO PATOLOJİK EVRELEME

2000 yılındaki en son TNM sistemine göre mide duvarı boyunca tümörün invazyon düzeyi (T), bölgesel lenf bezine yayılım (N) ve uzak metastaz varlığına (M) dayanan prensip ile yapılmıştır (31).

Tablo 6 : TNM Sınıflaması:

T	Primer tümör
Tx	Primer tümör saptanmadı
T0	Primer tümör bulgusu yok
Tis	Karsinoma insutu (lamina propia invazyonu göstermeyen intraepitelial tümör)
T1a	Tümör lamina propia invazyonu göstermektedir
T1b	Tümör submukozayı invaze etmektedir
T2a	Tümör muskularis propiye invazyonu göstermektedir
T2b	Tümör subserozayı invaze etmektedir
T3	Tümör viseral peritonu (seroza)penetre etmektedir
T4	Tümör çevre doku ve organlara invazedir
N	Bölgesel lenf nodları
Nx	Bölgesel lenf nodları bulunamadı
N0	Lenf nodu metastazı izlenmedi
N1	1-6 adet lenf nodunda metastaz izlendi
N2	7-15 adet lenf nodunda metastaz izlendi
N3	15 adetten fazla lenf nodunda metastaz izlendi
M	Uzak metastaz
Mx	Uzak metastaz durumu bilinmiyor
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz mevcut

Yukarıdaki bulgulara göre aşağıda gösterilen stage(evre) gurupları oluşturulmuştur.

Tablo 7 :Evreleme Gurupları

Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1	N0	M0
Stage IB	T1	N1	M0
Stage II	T1	N2	M0
	T2a/b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stage IIIA	T2a/b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
StageIIIB	T3	N2	M0
Stage IV	T4	N1/2/3	M0
	T1/2/3	N3	M0
	Herhangi T	Herhangi N	M1

Tablo 8 :Midenin daha az sıklıkla izlenen epitelial neoplazmları

- 1) Adenoskuamöz karsinom
- 2) Skuamöz karsinom
- 3) İndiferansiye karsinom
- 4) Parietal hücreli karsinom
- 5) Hepatoid adenokarsinom
- 6) Panet hücreli karsinom
- 7) Rabdoid özellikler gösteren gastrik karsinom
- 8) Koryokarsinom
- 9) Endodermal sinüs tümörü
- 10) Lenfoepitelioma benzeri karsinom
- 11) Sarkomatoid karsinom
- 12) Midenin endokrin karsinomları

PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Yaş : Genç yaşlarda görülen mide karsinomları daha kötü prognoza sahiplerdir. Bu sonuç hem gecikmiş tanı hem de difüz olguların genç yaşta daha fazla görülmesi ile ilişkilidir (45).

Tümör Stage : En önemli prognostik kriterdir. İnvazyon derinliği artıkça metaztaz oranı artmaktadır. Bazı çalışmalarda invazyon derinliğinin lenf nodu tutulumundan bağımsız olarak sağ kalımı etkilediği bildirilmektedir. Tümörün invazyon yeteneği direk olarak gross görünümü ile ilişkilidir. Polipoid tümörler lümeneye doğru expansiv büyüme paterni gösterir infiltratif tümörlere göre metaztaz oranları daha düşüktür, daha iyi prognoza sahiplerdir (46,47).

Lokalizasyon : Dupont ve arkadaşları tarafından rapor edilen 1497 vakalık seride midenin alt yarısında izlenen karsinomlarda 5 yıllık survey %80 olarak saptanmış, kardial, fundus, özefagogastrik bileşke tümörlerinde bu kadar uzun survey izlenmemiştir (48).

Tümör kenarları : Ekspansif kenar içeren tümörler difüz infiltrasyon gösteren tümörlere göre daha iyi prognoza sahiplerdir (49).

Tümör boyutu : Küçük tümörler invazyon derinliği ile ilişkili olarak daha iyi prognoza sahiplerdir (50).

Mikroskobik tip ve grade: Lauren klasifikasyonuna göre intestinal tip difüz tipe oranla daha iyi prognoza sahiptir. İntrastoplazmik müsin miktarı ve tubuler diferasyon derecesine göre gradeleme yapılan Goseki sınıflandırmasının yaşam süresi ile anlamlı ilişki bulunmuştur (51).

İnflamatuvar reaksiyon : Tümör ile normal doku arasında izlenen hücresel infiltrat sıklıkla tümördeki dejeneratif değişiklikler ile beraber iyi prognostik işarettir (52).

Perinöral invazyon : Tanaka ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada seroza invazyonu olmayan vakalarda perinöral invazyon negatif olguların pozitif olgulara göre anlamlı derecede daha iyi prognoz gösterdiklerini bildirmişlerdir (53).

Cerahi sınırlar : Rezeksion cerrahi sınırında izlenen tümör rezidüsü erken rekurens beklenmesine yol açar (50).

Bölgesel lenf nodu tutulumu : Lenf nodu tutulumu surveyi çok belirgin etkilemektedir. 5 yıllık sağ kalım LN (-) olgularda %50 iken LN (+) olgularda %10' a düşer, tümör invazyonunu gösteren lenf nodu sayısı nodal stageden daha önemlidir (49).

Operasyon tipi : Dupont ve arkadaşları tarafından rapor edilen serilerde vakaların büyük kısmında subtotal gastrektomi uygulanmasına rağmen en iyi survey sonuçları radikal subtotal gastrektomide alınmıştır. Ayrıca başka serilerde radikal lenfadenektomi surveyi standart lenfadenektomiye göre daha iyi bulunmuştur (48).

DNA ploidy ve hücre proliferasyonu : Çok çeşitli serilerde Flowsitometrik DNA analizi ve proliferasyon markırları (p105 ve PC10) ile saptanan proliferasyon hızı gastrik karsinomlarda güvenilir prognostik kriter olarak bulunmuştur (15).

C-erbB-2 protein : Gastrik karsinomda aşırı c-erbB-2 salınımı kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (15).

p53 protein : Çeşitli çalışmalarda çeşitli oranlarda izlenen p53 aşırı ekspresyonu kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (54).

Cathepsin : Cathepsin interselüler matriks ve bazal membran proteolizisinde görev alır. Allgayer ve arkadaşları tarafından yapılan 203 vakalık bir seride immünohistokimyasal çalışma ile tesbit edilen cathepsin D nin artmış ekspresyonu kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur. Dahchin ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada cathepsin B ve L artmış ekspresyonu tümör invazyon kapasitesini artırarak kötü prognoza yol açtığı belirtilmiştir (55,56).

p27Kip1 ekspresyonu : Alessandro ve arkadaşları tarafından 96 vakalık bir seride potensial tümör süpresör gen olan p27Kip1 delesyonu kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (57).

Fhit : Normal gastrik epitelde exprese edilen tümör süpresör gen proteini fhit kaybı Capuzzi ve arkadaşları tarafından yapılan 55 vakalık bir seride kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (58).

T antijen : Thomsen-Freidenreich (T) antijeni prekursor MN sistem hücrelerinde saptanmış olup Chung ve arkadaşları tarafından yapılan 157 vakalık bir seride gastrik

karsinomlarda ekspresyonu derin invazyon ve metataz yeteneğinde artış ile ilişkili bulunmuştur (59).

CDX2

CDX1 ve CDX2 *Drosophila melanogaster* türü meyve sineğinin kaudal homeobox genine benzer özelliklerine sahip memelilerdeki genlerdir, meyve sineğinde anterior-posterior polarite ,organogenez belirleyicisi ve hücre belirleyicisi olarak görev yapar (60,61).

CDX1 ve CDX2 fetal ve embriyonel dönemde yaygın olarak eksprese edilirken erken neonatal dönemden itibaren lokalize hale gelir ve adultlarda ince barsak kolon ve endokrin pankreasta ekspresyonuna devam eder (62).

CDX1'in proliferasyondan CDX2' nin proliferasyon ve intestinal tip epitele differasyondan sorumlu görünmektedir. CDX1 ve CDX2 intestinal epitelde izlenmesine rağmen CDX1'in proliferatif kript kompartmanlarındaki indifferansiye hücrelerde CDX2'nin ise daha yüzeyde villus ve kriptlerin differansiye hücrelerinde lokalizedir (63).

CDX2'nin ekspresyonu gastrointestinal sistemin değişik bölgelerinde değişik düzeyde izlenir.İnce barsak ve çekumda en yüksek düzeyde iken distal kolonda daha az eksprese edilir. CDX2 villuslardaki absorptif enterositler, goblet hücreleri, enteroendokrin hücrelerde izlenir.CDX1 bu hücrelerde eksprese olmazken Panet hücrelerinde izlenir (60,61,62).

CDX2 intestinal spesifik genlerin transkripsiyonunu düzenler ve bir tümör süprese edici gen olarak işlev görür. CDX2 homozigot delesyonu oluşturulan deney farelerinde gelişim sırasında ölüm heterozigot delesyon oluşturulan deney farelerinde intestinal sistemde hamartomatöz polipler ve tubuler adenomlar izlenmiştir (64).

Homeobox genlerin malign transformasyonu düzenlediği üzerine bazı kanıtlar bulunmaktadır.Yapılan bir çalışmada etkili bir tümör supresör gen olarak CDX2 mRNA kolorektal adenokarsinom hastalarında %85 oranında baskılanmış (down-regulated) olarak bulunmuştur (65). Daha sonraki bir çalışmada CDX2 ekspresyonu azalmış kanser hücrelerine CDX2 insertionu ile apoptoz duyarlılığının arttığı ve büyüme hızının yavaşladığı izlenmekle beraber gerçek formasyonu değişmemiştir. CDX2 down regülasyonu ile differansiasyon kaybı olmakta ve kolorektal tümörogenesiste proliferasyon artışı olmaktadır (66).

Mekanizması halen tam olarak açıklanmamış olsada CDX2 nin APC ve E-cadherin gibi diğer tümör süpresör genler ve anti-apoptotik protein Bcl-2 ile etkileşimi bu görüşü desteklemektedir. Allellerdeki bir mutasyonun CDX2 down-regülasyona yol açtığı konusu açık değildir..Küçük mutasyonlara bağlı replikasyon hataları kolorektal karsinomlarda

izlenmiştir.CDX2 haplotipleri ve polymorfizminin incelendiği iki çalışmada %10 oranında heterozigotiziti kaybı gösterilmiştir (67,68).

İntestinal epitelin diferansiasyonunda CDX2 nin rolünü değerlendirmek amacı ile yapılan çalışmalarda intestinal metaplazi ve malign transformasyonla ilgili ilginç bilgiler elde edilmiştir. CDX2 immünohistokimyasal çalışmalarında intestinal metaplazi gösteren özefagus (Baret özefagus) örneklerinde kuvetli nükleer boyanma yanı sıra inflamatuvar özefagial mukoza ve submukozada, baret özefagus sahalarında ince granüler stoplazmik boyanma izlenmiştir.Bu immünohistokimyasal boyanma intestinal gen ürünleri (alkalen fosfataz sukrozeizomataz , müsün markırı MUC2 olan müsün salgılayan goblet hücreleri) oluşmadan önce izlenir.Bu sonuçlar CDX2nin intestinal diferasyonun makırı olduğu,ekspresyonu ile diferasyonun indüklendiğini destekler(69,70). Bundan yola çıkarak inflamasyonun CDX2 ekspresyonunu indüklemeye rolü olduğu ve bunun sonucunda intestinal metaplaziyi indüklediği hipotezi kurulmuştur.İnce granüler stoplazmik boyanma Helikobacter pylorinin yol açtığı intestinal metaplazinin eşlik ettiği ve etmediği alanlar içeren kronik gastrit meteryallerinde izlenmiştir. İntestinal metaplazinin eşlik etmediği bu CDX2 ekspresyonu, CDX2 ekspresyonunun intestinal metaplazi gelişiminde etkili olduğunu desteklemektedir. CDX2 ekspresyonunun H.plori eradikasyonundan sonrada devam ettiği izlenmiştir (71).

Heterozigot CDX2 defisiti oluşturulan fareler üzerinde yapılan bir çalışmada kanıtlandığı üzere kolonda CDX2 tümör süpresör fonksiyon görür. CDX2 defisiti oluşturulan farelerde intestinal epitel hücrelerinin apoptoz programlarına girme kapasiteleri azalır. CDX2 intestinal epitelyum hücrelerinde özellikle p21WAF gen ekspresyonunun kontrolü ile intestinal epitel hücre proliferasyonunu ve hücre differasyonunun sitimülasyonunda tetikleyici bir role sahiptir (72,73).

CDX2'nin kolonda tümör süpresör rolüne karşın gastrik karsinomda hücrelerde pro-onkojenik aktivite gösterdiğine dair çalışmalar bulunmaktadır. CDX2 foreguttan gelişen mide ve hindguttan gelişen kolonda karsinogeneziste farklı rolleri olduğu neoplastik hücreler ve çevre normal dokunun ileri moleküler tekniklerle incelenmesi ile öne sürülmüştür. Yaygın olarak izlenen sporadik kolon karsinomları ve adenomlar histolojik olarak normal görünümlü mukozadan gelişir, gastrik adenokarsinomlar ve displazi genellikle belirgin derecede kronik gastrit ve intestinal metaplazi gibi anormal mukoza ile beraberdir (74).

Ektopik CXD2 ekspresyonu gösteren transgenik fareler üzerinde yapılan bir çalışmada deney fareleri büyüp yaşlandıkça gastrik tümör gelişimine eğilimin arttığı izlenmiştir. Fakat midedeki ektopik CDX2 ekspresyonunun kendiliğinden pro-onkojenik olduğu yoksa sonradan ortaya çıkan intestinal tip hücrelerin agresif gastrik çevrede yer alıp karsinojenik

transformasyona daha duyarlı hale gelerek karsinom gelişiminde rol oynadığı bilinmemektedir. CDX2 pozitif gastrik karsinomlu hastalarda CDX2 negatif hasta popülasyonundan daha iyi prognoz gösterdikleri bir çalışma CDX2'nin gastrik karsinomlardada kolona benzer şekilde tümör supresör rol oynadığını iddasında bulunmuştur (75,76).

CDX2 deudenumdan rektuma kadar intestinal epitel hücrelerin nükleusunda yanı sıra neuroendokrin hücrelerde ve pankreas adacık hücrelerinde eksprese olur.

Neuroendokrin tümörlerde CDX2 ekspresyonu ile ilgili bir çalışmada primer orjini bilinmeyen iyi differansiye neuroendokrin tümörlerde CDX2 intestinal orjini belirlemede duyarlı bir markır olduğu halde neuroendokrin karsinomda herhangi bir duyarlılık izlenmemiştir (77).

CD44

CD44 11.kromozomun kısa kolu üzerinde kodlanan bir hücre membran glikoproteinidir. CD44 yüksek derecede glikolize transmembran proteindir.Adezyon molekülü olarak sınıflandırılır.İnsan dokularında çok yaygın bir şekilde izlenir, ilk olarak lenfosit ve fibroblastlarda tanımlanmıştır.

CD44 genomik olarak 20 ekzondan oluşur, ilk beşi ve son beşi sabittir, diğer 10 ekzonun farklı yerleşimi ve değişik N-glikolizasyon ,O-glikolizasyon glikozaminoglikolizasyon ile izoformları oluşur. CD44 ün biri standart CD44 (CD44s) ve diğerleri varyant CD44 (CD44v) olmak üzere iki temel izoformu vardır.CD44s en küçük molekül olup varyant bölge içermez. CD44'ün yapısal farklılık gösteren 20 isoformu tanımlanmıştır.

Hyanürik asit ekstraselüler matriksin en önemli kompartımanını oluşturur. Hyanürik asit CD44'ün majör ligandıdır ama tek ligandı değildir. Diğer CD44 ligandları kollajen, fibronektin, laminin ve ve kondrin sülfattır. CD44'ün stoplazmik etkileri, ezrin, radixin, moesin ve merlin gibi proteinler ile etkileşimi sonucu oluşur.

CD44 hücre membranında bulunur, hücre yüzeyindeki NH₂ terminal fonksiyon alanı ekstraselüler matriks ve bazal membranda bulunan hyanürik asit ile birleşebilir. Böylece hücrenin hareket fonksiyonu sağlanır.

CD44 ün majör ligandı olan hyanürik asit normal olarak hücre gelişimi, farklılaşması, inflamasyon, hücre trafiği ve hücrelerin göç etmesi gibi biyolojik olaylarda rol oynar. CD44

kan hücreleri ve merkezi sinir sisteminin glial hücreleri yanısıra epitelyumial ve mezenşimal hücrelerde yaygın olarak bulunur (78,91).

Gunhert ve arkadaşlarının 1991 yılında ratlar üzerinde gerçekleştirdikleri metastatik olmayan tümör hücre klonundaki metaztaz potasiye ile ilgili çalışmaları bu adezyon molekülüne olan ilgiyi artırmıştır (79).

Her ne kadar malign hücre klonunun gelişimi genetik yapısal değişimlere bağlı isede tümör gelişimi ve metaztatik potansiyel sitokinlere büyüme faktörlerine ,vasküler proliferasyon faktörlerine ve adezyon moleülleri gibi çeşitli faktörlere bağlıdır (80).

CD44s ve varyantları hücre-hücre hücre-matriks adezyonunu sağlayan multifonksiyonel multistrüktürel adezyon moleülleri dir. CD44s ve izoformları normal hücre fonksiyonlarının sürdürülmesinde önemli olduğu kadar tümör hücrelerinin biyolojik davranışlarında önemli rol oynar (78,91).

Tümörlerin kritik büyüklük olan 1-2mm ulaşmasından sonra tümörlerin büyümesi invazyonu ve metaztazi için anjiogenez kesin bir ihtiyaçtır (81). Tümör hücreleri yeni kapiller damar oluşumu için çeşitli anjiogenez faktörlerini lokal olarak salgırlar. Bunlar vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), vasküler geçirgenlik faktörü (VPF) gibi hem geçirgenliği artıran hemde endotelyal büyümeyi sağlayan faktörlerdir (82).

Tümör invazyonu ve metaztazi kompleks ve çok basamaklı bir süreçtir. Birçok çalışmada CD44'ün bir varvanti olan CD44v-6'nın muhtemelen kanser hücrelerinin vasküler endotele ve bazal membrana yapışarak kanser hücrelerinin hareket etme yeteneklerini artırarak tümör metaztazından ve invazyonundan sorumlu tutulmuştur (83).

Ekstraselüler matriks içeriğinin hücre invazyonunu regüle ettiği ve hiyanürik asitin tümör hücrelerinin invazyon yetenegini artırdığına dair kanıtlar bulunmaktadır. Bir çalışmada spesifik antikorlarla CD44'ün bloke edilmesi ile tümör hücrelerinin invazyonunnda önemli azalma izlenmiştir (84). CD44'ün prognostik önemi bir çok malignitede araştırılmış ve bunların bir kısmında proğnostik faktör olduğu kabul edilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

2000-2005 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi (DÜTF) Patoloji Anabilim Dalı'na gastrik karsinom ön tanısıyla gelen 16'sı total toplam 82 mide ameliyat metetryali incelendi, dokular rutin takip işleminden sonra parafine gömüldü. Parafin bloklardan 4 mikron kalınlığında hazırlanan kesitler Hematoksilen-Eozin (H&E) ile boyandı. Çalışmamızda bu vakalara ait formalin ile fiske parafin bloklardan ikişer blok değerlendirme için seçildi. Her bloktan 4 mikron kalınlığında dört kesit elde edildi. Bunlardan biri H&E ile biri Gimza ile boyandı, diğer iki kesit immünohistokimyasal çalışma için kullanıldı. Olgularda patolojik evre, grade, lenf nodu, perinöral, vasküler tutulum, tümöre komşu mukozadaki atrofi, intestinal metaplazi, H pylori infeksiyonu ve tümör hücre paterni değerlendirildi. Çalışmamızda gastrik tümörlerin histolojik klasifikasyonu, TNM klasifikasyonu, stage gurupları ve tubuler karsinomda grade'leme için WHO'nun 2000 yılında önerdiği şekilde yapıldı (31). Olgulara ait klinik ve makroskopik bilgiler hastalara ait rapor bilgilerinden elde edildi.

İmmünohistokimyasal Yöntem

CD44 ve CDX2 immünohistokimyasal çalışması için olguların seçilmiş primer tümöre ait parafine gömülü bloklarından albuminli lamlara 4 mikronluk boyasız kesitler hazırlandı. Kesitler bir gece 60 C lik etüvde bekletildikten sonra ksilolde deparafinize edildi 96 derecelik etil alkolde dehidratasyon yapıldıktan sonra endojen peroksidaz aktivitesini bloke etmek amacı ile %0.3' lük hidrojen peroksit solüsyonunda 15 dakika tutuldu. Kesitlerin yıkanması için PBS (phosphate buffer saline, ph7.4) solüsyonu, histokimyasal çalışma yöntemi olarak da ABC (avidin-biotin kompleks) kullanıldı.

Deparafinize edilmiş ,endojen peroksidaz aktivitesi bloke edilmiş lamlar antijenlerinin açığa çıkması için 5 dakika sitratlı buffer banyosunda bekletildikten sonra Mouse anti-cd44 Clone DF148 5 ile Mouse monoclonal antibody CDX2 CloneAMT28 4-6 damla damlatılıp 37 C'de 20 dakika inkübe edildi. Lamlar yıkanıp buffer banyosunda 5 dakika bekletilip çevresindeki sular uzaklaştırıldıktan sonra sekonder antikordan 4-6 damla uygulanıp 20 dakika inkübe edildi. Lamlar tekrar yıkanıp 5 dakika buffer solüsyonunda bekletildikten sonra avidin-biotin kompleksinde 4-6 damla uygulayıp 20 dakika bekletildi. Lamlar yıkanıp 5 dakika buffer solüsyonunda bekletildikten sonra AEC (3-Amino-9-Etilkarbazol) substrat solüsyonundan (codeK3464;DAKO) 4-6 damla uygulayıp oda sıcaklığında 15 dakika bekletildi. Distile su ile yavaşça yıkandıktan sonra Mayer hematoksileni ile karşıt boyama yapıp kapatıldı. Negatif kontrol olarak kullanılan lamlara primer antikor uygulanmadı, diğer işlemler aynen uygulandı. pozitif kontrol olarak CD44 için lenf nodu CDX2 için kolon mukozası kullanıldı.

İmmunohistokimyasal olarak kesitlerin değerlendirilmesinde CDX2 boyama sonuçları Bai YQ ve arkadaşlarının CD44s boyama sonuçları Liu YJ ve arkadaşlarının çalışmalarında belirtikleri şekilde yorumlandı (73,102).

İstatistiksel değerlendirmeler elektronik ortamda ‘‘SPSS 13.0 for windows’’programını kullanarak yapıldı. $0.005 < p$ değerleri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

2000-2005 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında mide adenokarsinom tanısı alan 82 olgu tekrar incelenerek CDX-2, CD44 İmmünohistokimya ve Gimza histokimya yöntemleri uygulandı. Olguların 16 sı total 66 sı subtotal mide ameliyat meteryali idi. Olguların yaş ortalamalarına ve cinsiyete göre dağılımları tablo 9 da görülmektedir

Tablo 9 : Olguların yaş ortalamalarına ve cinsiyete göre dağılımları

Cinsiyet	Olgu Sayısı		Yaş Ortalaması	
	N	%		
Kadın	25	30.4	59,36	45-75
Erkek	57	69.5	55,63	22-77
Toplam	82	100	56,77	22-77

Olguların en genci 22 en yaşlısı 77 yaşında olup ortalama yaş 56.77 olarak tesbit edildi. Olguların 25 i kadın 57 si erkekti.Kadınlardaki yaş ortalaması 59.36 (45-75) erkeklerdeki yaş ortalaması 55.63 (22-77) olarak bulundu. Olgularımızda erkek hasta sayısının kadın hastalara göre daha fazla oluşu ve kadın hasatalarda yaş ortalamasının daha yüksek oluşu dikati çekti.

Tablo 10 : Olguların dekatlara ve cinsiyetlere göre dağılımları

Dekatlar	Erkek		Kadın		Toplam	
	n	%	N	%	n	%
20-29	2	3.51	0	0.00	2	2.44
30-39	4	7.02	1	4.00	5	6.10
40-49	11	19.30	2	8.00	13	15.85
50-59	13	22.81	9	36.00	22	26.83
60-69	19	33.33	9	36.00	28	34.15
70 +	8	14.04	4	16.00	12	14.63
Toplam	57	100.00	25	100.00	82	100.00

Tablo 10’da olguların dekatlara ve cinsiyete göre dağılımları verilmiştir. Buna göre erkeklerde % 33.33 oranla ve kadınlarda % 34.15 oranla mide adenokarsinomları en sık 6. dekatta görüldüğü tesbit edildi.

Tablo 11’de olguların midedeki anatomik lokalizasyonuna göre dağılımları verilmiştir. Tüm vakalar içinde Antrum/pylor %84.1 (69/82) oranla en yüksek izlendi. Kardia %7.3 (6/82) Korpus %6.0 (5/82) Pangastrik %2.4 (2/82) olarak izlendi.

Tablo 11 :Midedeki yerleşim yerine göre adenokarsinomların dağılımı

Lokalizasyon	Olgu sayısı	%
Kardia	6	7.3
Korpus	5	6.0
Antrum/pylor	69	84.1
Pangastrik	2	2.4

Tablo 12’de vakalarımıza ait rapor bilgilerine dayanarak tümör makroskopik olarak en fazla ülseratif 37 (45.1) oranında izlenirken en az polipoid 2(%2.4) tip izlenmiştir.

Tablo 12 :Olguların Borrmanna göre makroskopik tip dağılımı

Borrmann	Olgu sayısı	%
Tip 1 Polipoid	2	2.4
Tip 2 Fungatif	34	41.4
Tip 3 Ülseratif	37	45.1
Tip 4 İnfiltratif	9	10.9

Tablo 13’de olgularımızın aldığı tanıları ve oranları verilmiştir. Olgularımız en yüksek oranda %73.1 tubuler adenokarsinom tanısı almıştır. Olgularımızdan 17 si %20 taşlı yüzük hücreli karsinom tanısı almıştır. Bir olgumuz müsinöz karsinom tanısı almıştır. Kompozit karsinom tanısı alan vakamız adenokarsinom+karsinoid olarak tanımlan Gastrointestinal sistemin miks Endokrin-Ekzokrin tümörleri grubunda idi. Nöroendokrin karsinom olarak

rapor edilen vakamızda immünohistokimyasal markırlar ile desteklenen nöroendokrin salgı fonksiyonu saptanmış bulunmaktaydı.

Tablo 13 :Olgularımızın aldığı histopatolojik tanımlar ve dağılımları

	Olgu sayısı	
	n	%
Tubuler adenokarsinom	60	73.1
Taşlı yüzük hücreli	17	20.7
Nöroendokrin karsinom	3	3.6
Müsinöz karsinom	1	1.2
Kompozit karsinom	1	1.2

Tablo 14’de tümöre komşu mukozadaki atrofi, intestinal metaplazi ve H pylori mevcudiyeti ve tümörün histopatolojik tipi arasındaki ilişki olup olmadığı incelendi. Çalışma gurubu olgularının hematoksilen-eozin ile hazırlanmış kesitleri ve normal mukoza komşuluğunda içeren doku kesitlerine uygulanan gimza preparatları ışık mikroskobu ile yeniden gözden geçirildi.

Tablo 14 : Olguların histopatolojik tümör tipleri ile tümöre komşu mukozadaki değişiklikler arasındaki ilişki

	Atrofik gastrit		İntestinal metaplazi		H pylori	
	N	%	N	%	n	%
Tubuler adenokarsinom	36	60.00	44	73.33	36	60.00
Taşlı yüzük hücreli karsinom	5	29.41	5	29.41	4	23.53
Nöroendokrin karsinom	2	66.67	3	100.00	1	33.33
Müsinöz karsinom	1	100.00	0	0.00	1	100.00
Kompozit karsinom	1	100.00	1	100.00	1	100.00

Toplam 82 adet olgumuzdan 45 inde(% 54.87) tümöre komşu mukozada atrofi 53 vakada(%64.63) intestinal metaplazi 43 vakada H pylori (%52.43) izlendi

Tubuler adenokarsinom tanısı alan 60 olgudan 36 sında (% 60) Taşlı yüzük hücreli karsinom tanısı alan 17 olgudan 5 inde (%29.41) Nöroendokrin karsinom tanılı 3 vakanın 2 si (%66.6) oranında tümöre komşu mukozada atrofik gastrit izlendi. Kompozit karsinom olgusunda atrofik gastrit saptanırken müsinöz karsinom olgusunda komşu mukozada atrofik gastrit izlenmedi.

Lauren in intestinal tipine uyan tubuler adenokarsinom vakalarımızda atrofik gastrit Lauren in difüz tipine uyan taşlı yüzük hücreli karsinom vakalarından daha yüksek oranda atrofik gastrit izlendi.

Tubuler adenokarsinom tanısı alan 60 olgudan 44 ünde (%73.33) taşlı yüzük hücreli karsinom tanısı alan 17 olgunun 5 inde(%29.41) oranında tümöre komşu mukozada intestinal metaplazi izlendi. Nöroendokrin ve kompozit karsinom vakalarımızın tümünde intestinal metaplazi izlenirken müsinöz karsinom vakamızda tümöre komşu mukozada intestinal metaplazi izlenmedi. İntestinal metaplazi oranlarımız atrofik gastrit oranlarımıza çok benzemekte idi.

Gimza histokimyasal boyaması uygulayıp incelediğimiz olgularımızda 60 Tubuler adenokarsinom olgumuzdan 36 sında %60 oranında 17 taşlı yüzük hücreli adenokarsinom vakasının 4 ünde %23.53 oranında 1 nöroendokrin karsinom vakasında ve müsinöz karsinom ile kompozit karsinom vakasında tümöre komşu mukozada ve normal mukoza örneklemelerinde foveolar ve glandüler alanlarda değişik oranda H. pylori kümeleri izlendi. Bu alanlarda değişik derecede inflamasyon ve reaktif değişiklikler dikkati çekti.

Tablo 15: Olguların tümör lokalizasyonu makroskopik tip TNM stage lenf nodu perinöral ve vasküler invazyon bulgularının tümöre komşu mukozadaki intestinal metaplazi, atrofi, H pylori ile ilişkisi

		N	İntestinal Metaplazi		Atrofi		H pylori	
			n	%	n	%	n	%
LOKALİZASYON	Kardia	6	3	50,00	4	66,67	3	50,00
	Korpus	5	3	60,00	3	60,00	2	40,00
	Pilor-Antrum	69	46	66,67	37	53,62	38	55,07
	Tüm Mide	2	1	50,00	1	50,00	0	0,00
MAKROSKOBİK	Bormann I	2	2	100,00	1	50,00	2	100,00
	Bormann II	34	22	64,71	18	52,94	17	50,00
	Bormann III	37	22	59,46	21	56,76	22	59,46
	BormannIV	9	6	66,67	5	55,56	2	22,22
TNM STAGE	T I-TII	11	10	90,91	8	72,73	11	100,00
	T III	71	43	60,56	37	52,11	32	45,07
LENFNODU İNVAZYONU	Var	46	28	60,87	25	54,35	22	47,83
	Yok	36	25	69,44	20	55,56	21	58,33
VASKÜLER İNVAZYON	Var	49	26	53,06	23	46,94	19	38,78
	Yok	33	27	81,82	22	66,67	24	72,73
PERİNÖRAL İNVAZYON	Var	47	26	55,32	23	48,94	21	44,68
	Yok	35	27	77,14	22	62,86	22	62,86

Tablo 15’de tümör lokalizasyonu ile komşu mukozadaki intestinal metaplazi atrofi ve H pylori bulgularında vakalarımızın büyük kısmının (69 vaka %84) antrum-pylor yerleşimli olduğundan istatistiksel olarak çok anlamlı olmamakla beraber antrum-pylor (distal mide) yerleşimli tümörlerin komşuluğunda intestinal metaplazi ve H pylori daha yüksek oranda izlenmiştir.

Tümörün Borrmann a göre makroskopik tipi ve tümöre komşu mukozadaki intestinal metaplazi H pylori ve atrofi bulularında herhangi bir özellik dikkati çekmemekle beraber Borrmann Tip IV(infiltratif/difüz)de H pylori diğer tiplerden izlenen oranların çok altında (%22.22) izlendi.

Olgularımızın çoğu serozal invazyon gösteren T3 (%86)ve daha yüksek evrede izlenmektedir. Toplam TI ,TII vaka sayımız 11 olup T3 olgu sayısından ve çok daha az orana sahip olmakla beraber evre I ve II olgularımızda tümöre komşu mukozada intestinal metaplazi ,atrofi ve H pylori daha yüksek oranda izlendi.

Tablo16’da olgularımıza uygulanan CDX2 ve CD44 immünohistokimyasal markırları ile tümöre ait özellikler karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir.Toplam 82 olgumuzun 56 sında (% 68.30) CDX2 pozitif bulundu.Tubuler adenokarsinom tanısı alan toplam 60 olgudan 46 sı (%76.67) taşlı yüzük hücreli karsinom tanısı alan toplam 17 olgudan 5 i(%29.41)CDX2 ekspresyonu gösterdi.Nöroendokrin karsinom tanısı alan 3 olgu ,müsinöz ve kompozit karsinom olgularının CDX2 ekspresyonu gösterdikleri dikkati çekti.

Tümör lokalizasyonu ve CDX2 ekspresyonu oranı arasında herhangi bir özellik izlenmezken makroskobik olarak Borrmann tip IV te %22.22 CDX2 ekspresyon oranı diğer gross tiplerden istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.005).

Toplam 56 CDX2 ekspresyonu gösteren olgularımızda 29 unda vasküler invazyon (%59.18) 27 sinde (%57.45) perinöral invazyon 26 sında (%56.52)lenfatik invazyon izlendi.Evre I ve II (toplam 11 olgu)olgularımızın tümü CDX2 ekspresyonu izlenirken evre III olgularımızdan 45 inde (%63.38) inde CDX2 ekspresyonu izlendi.

Olgularımızdan 39 unda (%47.56) CD44 ekspresyonu izlendi.Tubuler adenokarsinom tanısı alan toplam 60 olgudan29 unda(%48.33) taşlı yüzük hücreli karsinom tanısı alan toplam 17 olgudan 9unda(%52.94) CD44ekspresyonu izlendi. Nöroendokrin ve kompozit karsinom vakalarımız ekspresyon göstermezken müsinöz karsinom olgumuzda CD44 ekspresyonu izlendi.

Toplam 39 CD44 ekspresyonu gösteren olgularımızda 24’ünde vasküler invazyon (%48.98) 25’inde (%53.19) perinöral invazyon 27’sinde (58.70) lenfatik invazyon izlendi. Evre I ve II olgularımızda toplam 5’inde (%45.45) CD44 ekspresyonu izlenirken evre III olularımızdan 34 ‘ünde (%47.89) CD44 ekspresyonu izlendi.

Tablo 16: Olguların cinsiyet, tümör lokalizasyonu, makroskobik tip, histolojik tip, vasküler, lenf nodu, perinöral invazyon bulgularının CDX2 ve CD44 ekspresyonu ile ilişkisi

	CDX-2 ekspresyonu			CD44 ekspresyonu		
	+	-	%	+	-	%
Cinsiyet						
Kadın	17	8	68.00	10	15	40.00
Erkek	39	18	68.42	29	28	50.88
Tümör lokalizasyon						
Kardia	3	3	50.00	2	4	33.33
Korpus	4	1	80.00	4	1	80.00
Antrum /pylor	49	20	71.01	32	37	46.38
Pangastrik	1	1	50.00	1	1	50.00
Gross type						
Borrmann Tip I	2	0	100.00	1	1	50.00
Borrmann Tip II	24	10	70.59	15	19	44.12
Borrmann Tip III	28	9	75.68	18	19	48.65
Borrmann TipIV	2	7	22.22	5	4	55.56
Histolojik Tip						
Tubuler adeno CA	46	14	76.67	29	31	48.33
Taşlı yüziük hücreli	5	12	29.41	9	8	52.94
Müsinöz karsinom	1	0	100.00	1	0	100.00
Nöroendokrin CA	3	0	100.00	0	3	0.00
Kompozit karsinom	1	0	100.00	0	1	0.00
Vaskülerinvazyon						
Var	29	20	59.18	24	25	48.98
Yok	27	6	81.82	15	18	45.45
Perinöralinvazyon						
Var	27	20	57.45	25	22	53.19
Yok	29	6	82.86	14	21	40.00
Lenfatik invazyon						
Var	26	20	56.52	27	19	58.70
Yok	6	30	16.67	12	24	33.33
Evre						
T1-T2	11	0	100.00	5	6	45.45
T3	45	26	63.38	34	37	47.89

Tablo 17’de CDX2 ve CD44 ekspresyonunun tümöre komşu mukozadaki atrofik gastrit intestinal metaplazi ve H pylori ile ilişkisi incelendi. İntestinal metaplazi gösteren 53 olgudan 44 ünde (% 83.02) oranında atrofi gösteren 45 vakanın 34 ünde(% 75.56) H pylori bulunduran 43 vakanın 37 sinde (%86.05)inde CDX2 ekspresyonu izlendi. CDX2 ekspresyonu istatistiksel olarak H pylori ve intestinal metaplazi ile anlamlı bulundu.(p<0.005)

Tablo 17: CDX2 ve CD44 ekspresyonunun tümöre komşu mukozadaki Atrofik gastrit H pylori ve İntestinal metaplazi ile ilişkisi

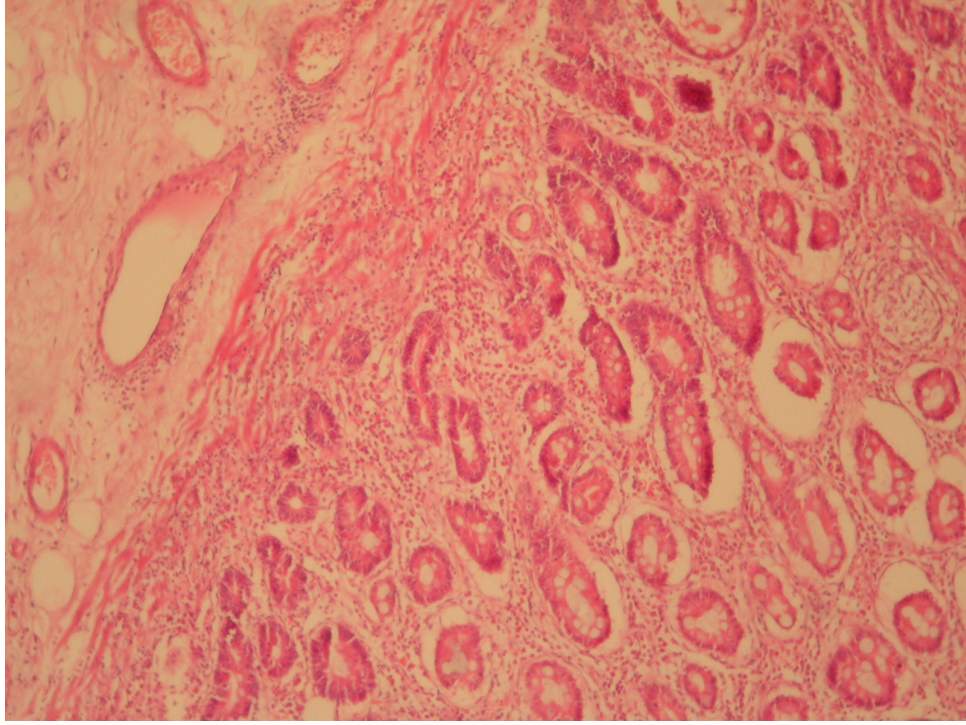
	CDX2		CD44	
	n	%	N	%
Atrofik gastrit	34	75.56	22	48.89
İntestinal metaplazi	44	83.02	29	54.72
H pylori	37	86.05	20	46.51

Olgularımızdan intestinal metaplazi gösteren 53 vakadan 29 unda(%54.72) atrofi gösteren 45 vakanın 22 sinde(%48.89) H pylori bulunduran 43 vakanın 20 sinde (%46.51) inde CD44 ekspresyonu izlendi.CD44 ekspresyonu istatistiksel olarak intestinal metaplazi ile anlamlı bulundu($p<0.005$)

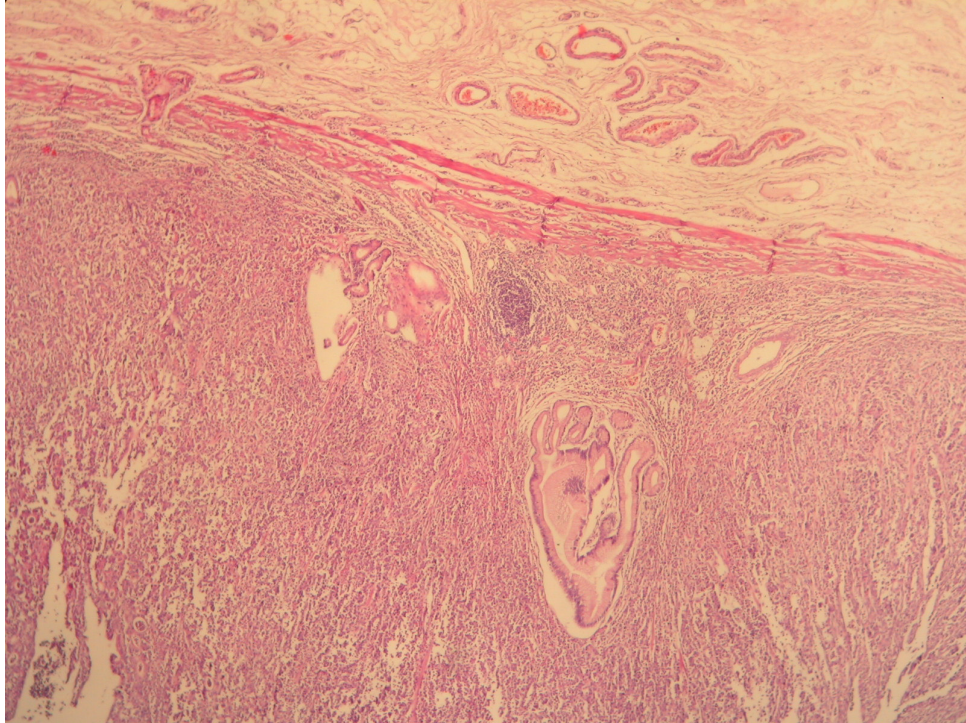
Tablo18’de tubuler adenokarsinom olgularımızda CDX2 ve CD44 ekspresyonunun grade ile ilişkisini inceledik . Grade I 15 olgunun 7 si(%46.67) grade II 33 olgunun 17 si (%51.52) grade III 12 olgunun 5 i (%41.67) CD44 ekspresyonu izlendi. Olgularımızda CD44 ile grade arasında istatistiksel olarak herhangi bir ilişki bulunmadı. Olgularımıza uyguladığımız CDX2 ile grade I 15 olgudan14 ü(%93.34) grade II 33 olgudan 29 u(%87.88) grade III 12 olgudan3 ü (%25.00) pozitif izlendi.CDX2 ile grade arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlendi.($p<0.005$)

Tablo 18 :Tubuler adenokarsinom olgularında grade ve CDX2,CD44 ekspresyonu

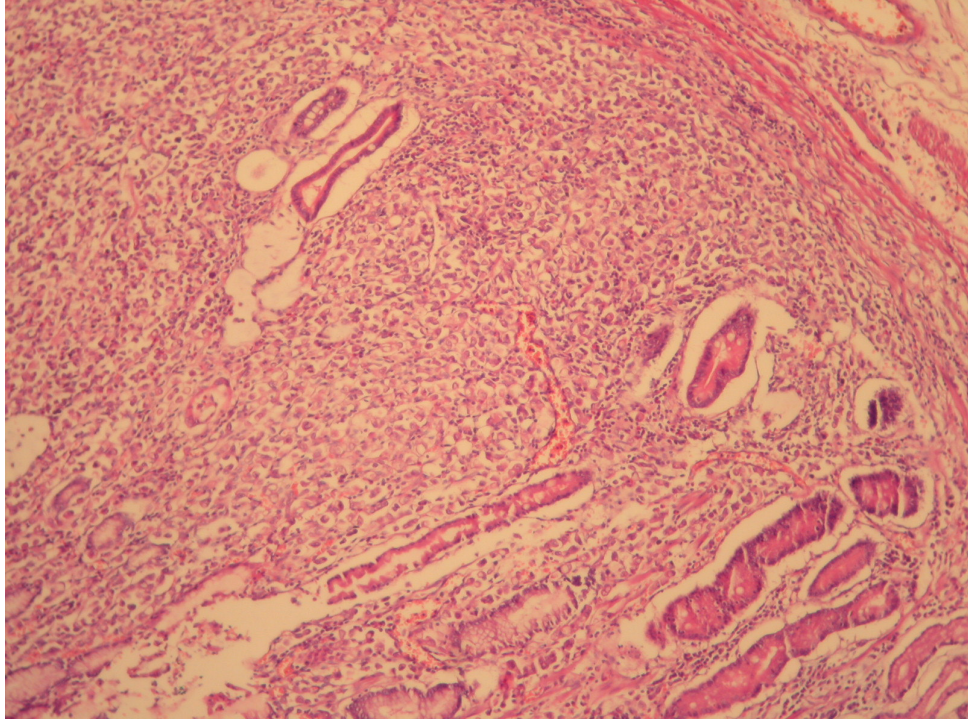
	N	CD44		CDX2	
		n	%	n	%
Grade 1	15	7	46.67	14	93.34
Grade 2	33	17	51.52	29	87.88
Grade3	12	5	41.67	3	25.00



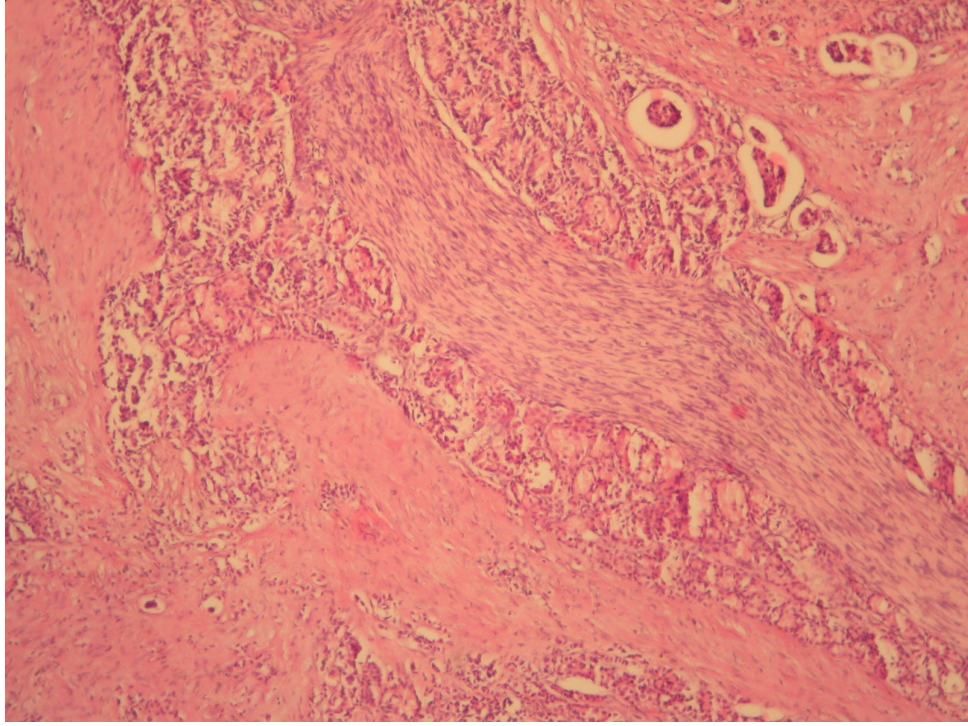
Resim 1 :Gastrik mukozada bazı glandlarda daha belirgin intestinal metaplazi(H&E,100)



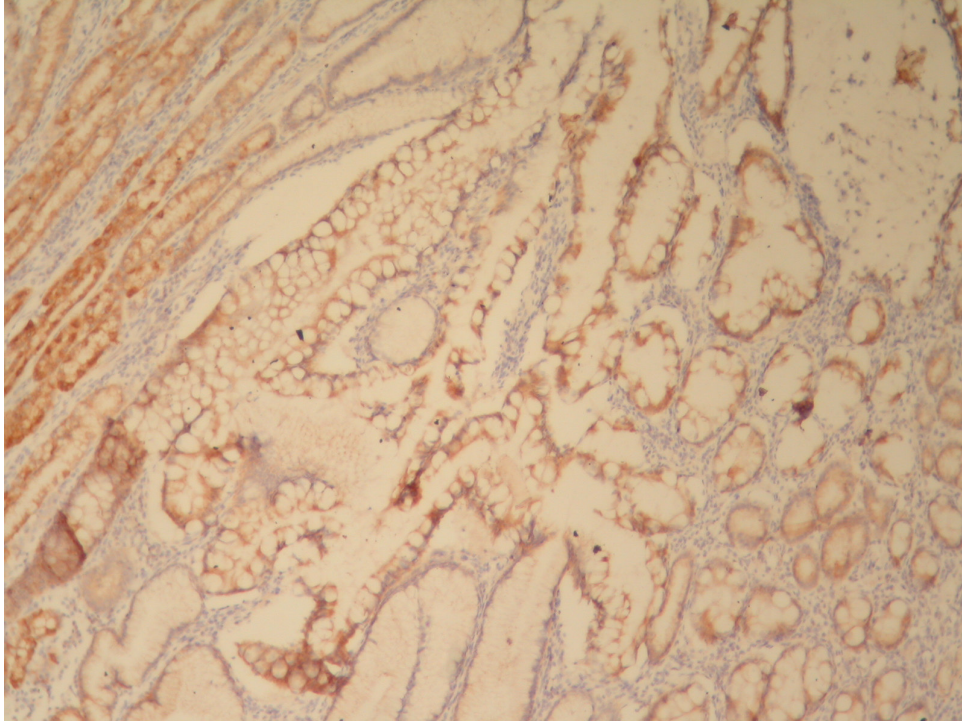
Resim 2 :Muskularis mukoza ile sınırlı arada normal gastrik gland bulunan intramukozal adenokarsinom olgumuz (H&E,40)



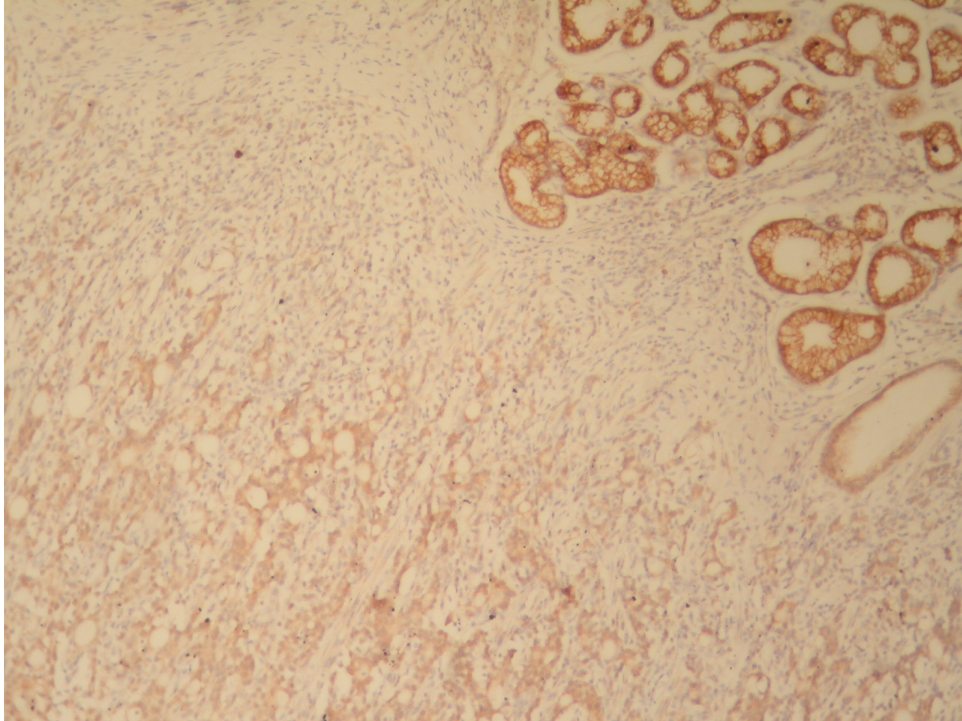
Resim 3 :Taşlı yüzük hücreli adenokarsinom olgusunda tümör hücreleri gastrik glandlar arasında difüz infiltrasyon göstermektedir.(H&E,100)



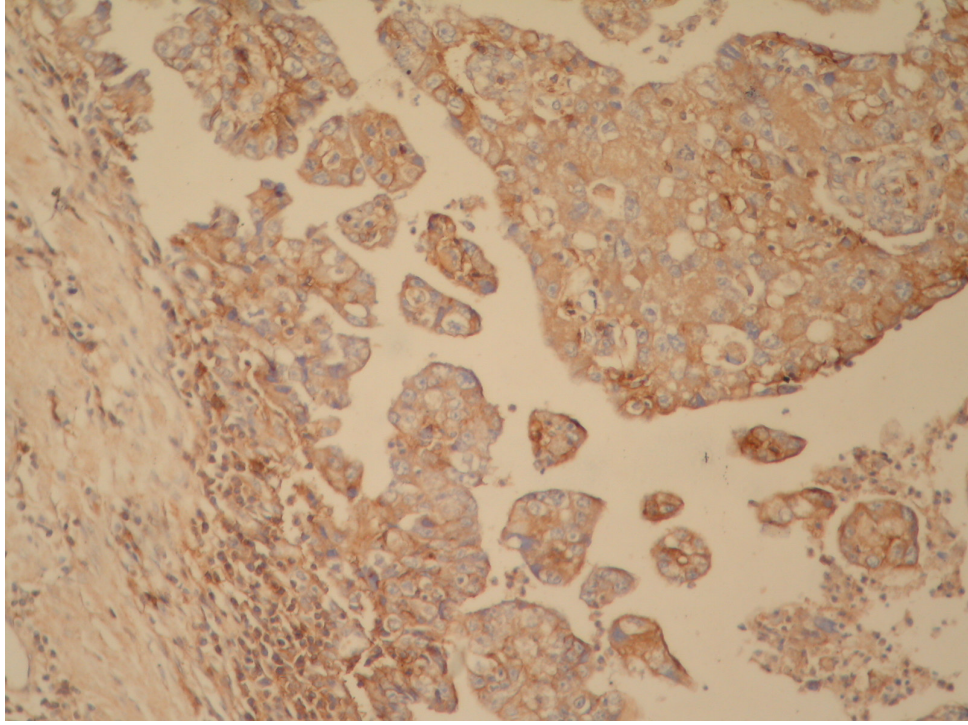
Resim 4 :Nöroendokrin karsinom olgumuzda perinöral invazyon (H&E,100)



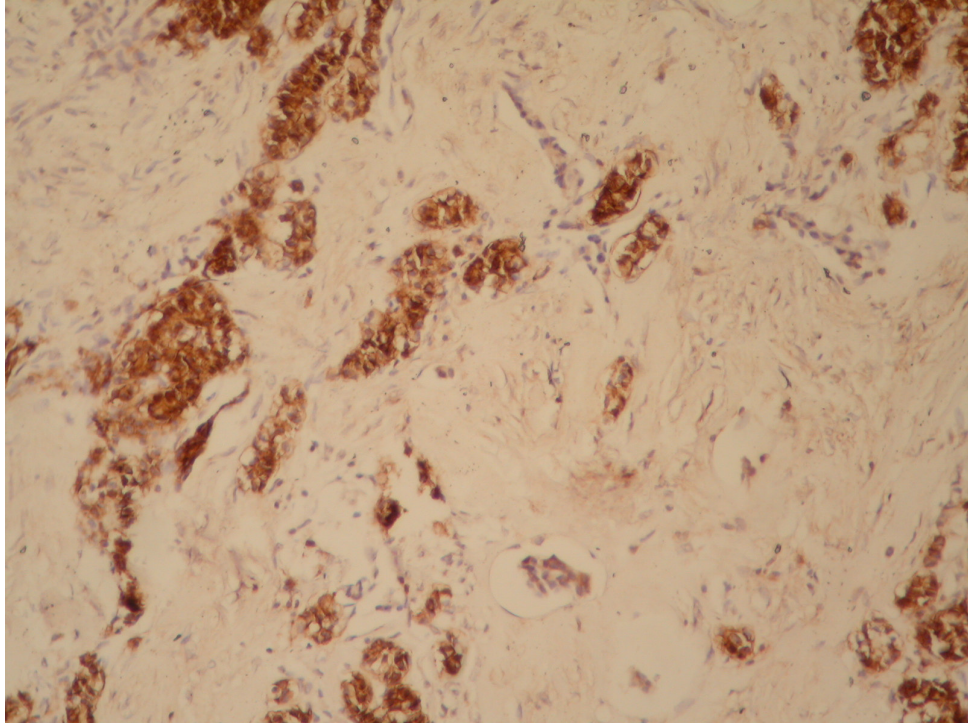
Resim 5 : İntestinal metaplazi gösteren gastrik mukozada CDX2 ekspresyonu izlenmektedir. (H&E,100)



Resim 6 :İntestinal metaplazik glandlarda daha belirgin tümör hücrelerinde zayıf CDX2 ekspresyonu(H&E,100)



Resim 7 :İyi differansiye gland yapılarında CD44 ekspresyonu (H&E,200)



Resim 8: Kötü differansiye tümör hücre guruplarında CD44 ekspresyonu(H&E,100)

TARTIŞMA

Mide adenokarsinom insidansı son yirmi yıl içinde azalma göstermesine rağmen halen ikinci sıklıkla görülen malign tümör olup tüm dünyada kansere bağlı ölümlerin başlıca sebeplerinden biridir. Tanı konulduğunda %90'ının ileri evrede olduğu görülmektedir (19,20).

Dünyada erkeklerde 2. kadınlarda 4. en sık görülen kanserdir. Ülkemizde tüm kanserler içinde erkeklerde 2. kadınlarda 6. en sık görülen kanserdir. Ülkemizde saptanan kanserlerin erkeklerde %8, kadınlarda %6'sı mide kanseridir. Ülkemizde mide kanserinden ölüm oranı erkeklerde 8-9/100.000, kadınlarda 4-5/100.000 dır.(19,20)

Gastrik adenokarsinomlarda geç tanı agresif klinik gidiş ve halen uygulanmakta olan medikal ve cerrahi tedavilerin başarısızlığı araştırmacıları tümör etyopatogenez ve progresyonu üzerinde daha etkin çalışmalara yönlendirmiştir.

Karsinogenezin temelinde öldürücü olmayan genetik hasarlar yatar.Genetik hasarlar kimyasal madde radyasyon gibi çevresel ajanların veya virüslerin etkisiyle ortaya çıkabilir yada kalıtsal olarak germ çizgisinde bulunabilirler.Genetik hasar hipotezi bir tümör kitlesinin genetik hasara uğrayan tek bir öncü hücrenin klonal büyümesi ile oluştuğunu ileri sürer. Bu beklenti incelenen tümörlerin çoğunda doğrulanmıştır.

Karsinogenezis fenotipik ve genetik düzeyde çok basamaklı bir olaydır. Malign neoplazm aşırı büyüme,lokal invazivlik ve uzak metastaz yapma yeteneği gibi çeşitli fenotipik özelliklere sahiptir.Bu özellikler aşamalı bir şekilde kazanılır ve olay tümör progresyonu olarak adlandırılır.Genetik değişiklikler sadece gelişimi düzenleyen genleri değil aynı zamanda anjiogenez,invazyon ve metastazı düzenleyen genleride etkiler. Tümör içinde barındırdığı tüm genetik anomalilere karşın 1-2 mm çaptan daha fazla büyüyemez (20,81).

Son yıllarda moleküler ve genetik çalışmalar ile hücre büyümesi, differansiyasyonu hücre membran trasportu gibi olaylarda görev alan binlerce molekül tanımlanmıştır .Üzerinde çokça tartışılan ve patolojik durumlar dışında gastrik mukozadan eksprese edilmeyen, intestinal metaplazi ile ilişkilendirilen CDX2 ve yaygın olarak tüm dokularda bulunan transmembran glikoprotein olan CD44 ekspresyonu incelediğimiz bu çalışmada 82 mide adenokarsinom olgusunda patolojik evre, grade, lenfnodu, perinöral, vasküler tutulum, tümöre komşu mukozada atrofi, intestinal metaplazi,H pylori infeksiyonu ve tümör hücre paterninden oluşan değişkenlerin olgulara uygulanan CD44 , CDX2 markırları ile elde edilen sonuçları ile birleştirilerek prognostik ilişki olup olmadığı incelendi.

Üniversitemiz Patoloji Anabilim dalı bünyesinde yapılan epidemiyolojik bir çalışmada 1991-2000 yılları arasındaki kanser sıklığı açısından mide tümörleri tüm organ kanserleri arasında kadınlarda dördüncü ,erkeklerde beşinci sırada yer aldığı gösterilmiştir (30).

Olgularımızın en genci 22 en yaşlısı 77 yaşında olup ortalama yaş 56.77 olarak tespit edildi.Olguların 25 i kadın 57 si erkekti.Kadınlardaki yaş ortalaması 59.36 erkeklerdeki yaş ortalaması 55.63 olarak bulundu.Olgularımızda erkek hasta sayısının kadın hastalara göre daha fazla oluşu ve kadın hastalarda yaş ortalamasının literatür verilerine uygun olarak daha yüksek oluşu dikkati çekti. Olgularımızda erkeklerde % 33.33 oranla ve kadınlarda % 34.15 oranla mide adenokarsinomları en sık 6. dekatta görüldüğü tespit edildi.

Mide adenokarsinomları sıklıkla antrum/pylor bölgesinde lokalize olurlar. Olgularımızda antrum/pylor %84.1 oranla en yüksek izlendi. Kardial %7.3, Korpus %6.0, pangastrik %2.4 olarak izlendi. Olgularımızda makroskopik olarak en fazla ülseratif % 45.1, fungatif %41.4, infiltratif %10.9 oranında izlenirken en az polipoid %2.4 tip izlenmiştir. Bilindiği gibi gastrik adenokarsinomlar sıklıkla fungatif yada ülseröz karakterdedir. Olgularımıza ait rapor bilgilerinden elde edilen bu sonuçlar literatür bulguları ile uyumlu bulunmuştur.

Olgularımızdan % 54.87'sinde tümöre komşu mukozada atrofi % 64.63'ünde intestinal metaplazi, H pylori %52.43 oranında izlendi.

Tubuler adenokarsinom tanısı alan olguların % 60'ında Taşlı yüzük hücreli karsinomların %29.41'de, Nöroendokrin karsinomda %66.6 oranında tümöre komşu mukozada atrofik gastrit izlendi. Kompozit karsinom olgusunda atrofik gastrit saptanırken müsinöz karsinom olgusunda komşu mukozada atrofik gastrit izlenmedi. Lauren'in intestinal tipine uyan tubuler adenokarsinom vakalarımızda atrofik gastrit Lauren'in difüz tipine uyan taşlı yüzük hücreli karsinom vakalarından daha yüksek oranda atrofik gastrit izlendi.

Tubuler adenokarsinom tanısı alan olgulardan %73.33, taşlı yüzük hücreli karsinomların %29.41 oranında tümöre komşu mukozada intestinal metaplazi izlendi. Nöroendokrin ve kompozit karsinom vakalarımızın tümünde intestinal metaplazi izlenirken müsinöz karsinom vakamızda tümöre komşu mukozada intestinal metaplazi izlenmedi. İntestinal metaplazi oranlarımız atrofik gastrit oranlarımıza çok benzemekte idi.

Gimza histokimyasal boyaması uygulayıp incelediğimiz olgularımızda Tubuler adenokarsinom olgularında %60 oranında taşlı yüzük hücreli adenokarsinomların %23.53 oranında bir nöroendokrin karsinom vakamızda ve müsinöz karsinom ile kompozit karsinom vakasında tümöre komşu mukozada ve normal mukoza örneklemelerinde foveolar ve

glandüler alanlarda değişik oranda helikobakter pylori kümeleri izlendi.Bu alanlarda değişik derecede inflamasyon ve reaktif değişiklikler dikkati çekti.

Tümör lokalizasyonu ile komşu mukozadaki intestinal metaplazi atrofi ve H pylori bulgularında vakalarımızın büyük kısmının (69 vaka %84) antrum-pylor yerleşimli olduğundan istatistiksel olarak çok anlamlı olmamakla beraber antrum-pylor (distal mide) yerleşimli tümörlerin komşuluğunda intestinal metaplazi ve H pylori daha yüksek oranda izlenmiştir.

Tümörün Borrmann'a göre makroskobik tipi ve tümöre komşu mukozadaki intestinal metaplazi, H pylori ve atrofi bulularında herhangi bir özellik dikkati çekmemekle beraber Borrmann Tip IV(infiltratif/difüz)de H pylori diğer tiplerden izlenen oranların çok altında (%22.22) izlendi.

Kronik atrofik gastrit, gastrik adenokarsinom birlikteliği sık izlenir fakat bu iki durum arasındaki etyopatolojik halka ve önceden oluşan durumların malignensi oluşturma riskleri tartışmalıdır. İntestinal metaplazi kanser ve displazide iyi saptanmış prekürsör bir lezyondur. Gastrik biyopsilerde intestinal metaplazi sıklıkla kanser veya displaziye ilerleyen küçük bir odakta izlenir(14,23,24,25,26).

Normal durumlarda mide mukozasında izlenmeyen CDX2 ince barsakta ve çekumda en yüksek olmak üzere tüm barsak mukozasında yaygın olarak eksprese olur.CDX2 adultlarda ve fetal gelişimde organogenezde intestinal sistem gelişiminde ve differasyonunda regülatör proteinlerin transkripsiyon faktörlerini kodlar (60,61,62).

CDX2 kolorektal adenokarsinomlarda çok spesifik ve sensitif bir markırdır.Bu özelliğinden dolayı primer orjini bilinmeyen adenokarsinom metaztazlarının ayırıcı tanısında kullanılır (77).

Chawengsaksaplak ve arkadaşlarının yaptıkları bir deneysel çalışmada CDX2 homozigot gen kaybı oluşturulan transgenik farelerde ağır intestinal gelişme problemleri ve ölüm heterozigot kayıp oluşturulan farelerde kolonik polipler ve tümör oluşumu dikkatleri bu gene çevirmiştir (64).

Barbareschi ve arkadaşlarının (86) yaptıkları bir çalışmada metaztatik adenokarsinomların CDX2 ekspresyonu incelenmiş primeri mide adenokarsinomu olan 20 vakadan 12 si (%60) kolorektal olan 60 vakanın 58 inde (%93) 5 pankreatik adenokarsinom vakasının 3 ünde (%60) 5 safra kesesi adekarsinom vakasının 3 ünde (%60) pozitif bulunmuştur.

Nongastrointestinal olanlardan 5 over müsinöz adenokarsinomunun tümünde pozitif izlenirken 5 seröz over karsinomu,5 mezoteyoma,117 primer karsinom vakasının hiçbirinde CDX2 pozifligi izlenmemiştir.

Werling ve arkadaşlarının (87) yaptıkları bir çalışmada 75 kolon adenokarsinom vakasının 74 ünde (%99),10 deudonal adenokarsinom vakasının tümünde,24 gastrik adenokarsinom vakasının 17 sinde (%70) inde 9 özefagial adenokarsinom vakasının 6 sında(% 66), 22 pankretik adenokarsinom vakasının 7 sinde (%31) 16 kolanjiokarsinom vakasının 4 ünde (%25) inde 12 hepatoselüler karsinomun hiçbirinde 12 karsinoid tümör vakasının 5 inde (%41) pozitif izlenmiştir.

Nongastrointestinal sistem tümörlerinden 14 over müsinöz adenokarsinom vakasından 9'unda (%64) 13 müsinöz kistadenokarsinom 1 inde (%7.6) 4 müsinöz borderlline tümörünl inde (%25) 36 nonmüsinöz over karsinom vakasının hiçbirinde CDX2 ekspresyonu izlenmiştir.Bu çalışmada berrak hücreli karsinom, prostat,meme mezotelyoma gibi tümörlerdeçok az veya hiç CDX2 ekspresyonu izlenmiştir.

Mazzozita ve arkadaşlarının (88) yaptıkları başka bir çalışmada 13 kolon adenokarsinom vakasının tümünde 10 pankretik adenokarsinom vakasının 2'sinde (%20) 12 mide adenokarsinom vakasının 9 unda (%75) 5 özefagial adenokarsinomun 4'ünde (%80) CDX2 pozitif izlenmiştir. 11 müsinöz over karsinomun 3'ünde (%27) pozitiflik izlenirken non müsinöz vakaların hiçbirinde pozitiflik izlenmemiştir. Ayrıca endometrial adenokarsinom primer akciğer adenokarsinomu ve meme adenokarsinom vakalarında çok az miktarda CDX2 ekspresyonu izlenmiştir.

Kaimmaktchiev ve arkadaşlarının (89) yaptıkları bir çalışmada kolon adenomatöz poliplerinde %97 adenokarsinomlarında %83 oranında CDX2 pozitifligi izlenirken pankreas adenokarsinomlarında ekspresyon izlenmemiştir.

CDX2 gastrointestinal sistemde enterositler goblet hücreleri,ve panet hücrelerinde eksprese oldukları gibi Nöroendokrin hücrelerde izlenir.CDX2 gastrointestinal trakt dışındaki (bronş ağacı gibi) nöroendokrin hücrelerde ekspresyonu izlenmemiştir.Barbareschi ve arkadaşlarının çeşitli organlardan alınmış toplam 299 iyidifferansiye nöroendokrin tümör (WDNET)ve nöroendokrin karsinom vakaları üzerinde yapılan bir çalışmada gastrointestinal sisteme ait WDNET gurubunda CDX2 ekspresyonu GİS dışı WDNET gurubundan anlamlı derecede yüksek bulunurken nöroendokrin karsinom vakalarında böyle bir fark bulunamamıştır (77).

CDX2 ekspresyonunun normal gastrik mukozada izlendiğine dair kesin bilgiler yoktur. Tüm bu çalışmalar CDX2 nin tümörün intestinal orjinini göstermede iyi bir markır olabileceğini desteklemektedir.

Gastrik karsinomlarda, prekürsör displazik lezyonlarda ve intestinal metaplazide CDX2 ekspresyonunu gösteren birçok çalışma bulunmaktadır.

Bai ve arkadaşlarının (90) yaptıkları 30 intestinal tip adenokarsinom 39 diffüz tip adenokarsinom toplam 69 vakalık adenokarsinom ve 48 intestinal metaplazi gösteren mide mukozasındaki CDX2 ekspresyonu incelenmiştir.

İntestinal metaplazi gurubunda 48 vakada 41 inde(%85) pozitiflik izlenmiştir, adenokarsinom gurubunda toplam 38 vakada (%55) pozitif izlenmiştir. CDX2 pozitifliği intestinal tip adenokarsinomda diffüz tip adenokarsinomda daha güçlü izlendi. 30 intestinal tip adenokarsinom vakasının 21 inde (%70) 39 diffüz adenokarsinom vakasının 17'sinde (%43.5) CDX2 pozitif bulundu. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu çalışmada ayrıca difüz tip adenokarsinomlarda CDX2 nin kötü biçimlenmiş gland yapılarında küme yapmış tümör hücrelerinde pozitif izlenirken dağınık tek hücre infiltrasyonu paternindeki tümörde pozitiflik izlenmemiştir.

Bu çalışmada gastrik adenokarsinomlardaki CDX2 ekspresyonunun intestinal metaplazik mukozadaki CDX2 ekspresyonundan daha düşük olduğu izlenmiştir. Bu sonuç CDX2'nin midede intestinal metaplaziden karsinoma geçiş sırasında kolon karsinomlardakine benzer bir şekilde ekspresyonunun dowregulasyona uğradığını göstermektedir.

Kım ve arkadaşlarının (74) 60 low grade non invaziv neoplazi 55 yüksek grade non invaziv neoplazi ve 45 invaziv intestinal tip adenokarsinom toplam 160 gastrik meteryal üzerinde yaptıkları çalışmada tümöre komşu mukozada veya displazik epitelde 146 (%91) vakada intestinal metaplazi saptanmıştır. CDX2 ekspresyonu incelendiğinde low grade displazilerin %73.3'de hıgd grade displazilerin %85.5'inde intestinal tip adenokarsinomların %91.1'inde intestinal metaplazi gösteren gastrik mukozanın %89.7'sinde pozitif izlenmiştir. Bu çalışmada intestinal metaplazide CDX2 ekspresyonunun dizplazik epitelde izlenen orandan yüksek olduğu ve displazinin grade artıkça CDX2 ekspresyonunun oranının arttığı izlenmiştir.

Çalışmamızda CDX2 ekspresyonu tümörün histopatolojik tipi, tümörün makroskobik tipi, tümöre komşu mukozadaki H pylori ve intestinal metaplazi ile ayrıca tubuler karsinomlara grade ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Çalışmamızda gastrik adenokarsinomlarda CDX2 ekspresyonu %68.30 oranında izlendi. Lauren'in intestinal tip

adenokarsinomuna karşılık gelen toplan 60 tubuler adenokarsinom olgumuzda %76.67, Lauren'in difüz tip adenokarsinomuna karşılık gelen 17 taşlı yüzük hücreli karsinom olgumuzda %29.41 oranında CDX2 ekspresyonu izlendi.(p<0.005)

İmmünohistokimyasal olarak CDX2 çalıştığımız makroskopik olarak Borrmann göre sınıfladığımız 82 olguda fungatif ve ülseratif gelişim gösteren tümörlerde (Borrmann Tip II ve III) CDX2 ekspresyonu diffüz/infiltratif tip tümörlere oranla daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı izlenmiştir.(p<0.005)

Olgularımızda Tubuler tip adenokarsinomda %73.33 taşlı yüzük hücreli karsinomda %29.41 oranında tümöre komşu mukozada intestinal metaplazi izlendi. İntestinal metaplazi gösteren olgularımızdan %83.02'sinde CDX2 intestinal metaplazi izlenmeyen olgulardan daha yüksek oranda izlendi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.005).

Histokimyasal olarak Gimza uyguladığımız 82 olgumuzda %52.43 oranında tubuler karsinom olgularında %60.00 taşlı yüzük karsinom olgularında %23.53 oranında tümöre komşu mukozada H pylori izlendi. CDX2 ekspresyonu H pylori izlenen olgularda %86.05 oranında izlenmeyen olgulardan anlamlı derecede yüksek bulundu (p<0.005).

Tubuler adenokarsinom olgularında CDX2 ile histolojik grade arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Grade I olgularda %93.34 oranındaki ekspresyon azalarak grade III olgularda %25.00 düşmüştür (p<0.005).

Malign hücre klonunun gelişimi genetik yapısal değişikliklere bağlı olduğu gibi tümör gelişimi ve metastatik potansiyel sitokinlere büyüme faktörlerine vasküler proliferasyon faktörlerine ve adezyon moleküllerine bağlıdır (80).

Tümörlerin kritik büyüklük olan 1-2 mm ulaşmasından sonra tümörlerin büyümesi invazyonu ve metastazı için anjiogenez kesin bir ihtiyaçtır. Tümör hücreleri yeni kapiller damar oluşumu için çeşitli anjiogenez faktörlerini lokal olarak salgırlar (81).

CD44 başlıca ligandı hiyanürik asit olan transmembran glikoprotein olup kollajen, fibronektin, laminin ve kondirin sülfat gibi ekstraselüler matriks komponentlerine bağlanmaktadır (78,91,92). CD44 ün prognostik önemi tümör hücrelerinin vasküler endotele ve bazal membrana yapışarak tümör hücrelerinin hareket yeteneklerini artırarak tümör metaztazından ve invazyonundan sorumlu tutulmasıdır (83).

CD44s ve varyantları farklı çalışmalarda farklı tümör tiplerinde iyi ve kötü klinik sonuçlar ile bağlantılı bulunmuştur.Örneğin CD44ün azalmış ekspresyonu squamöz hücreli karsinom, ampuller ve biliyer karsinomlar endometrium adenokarsinomunu ve malign melanomda kötü prognoz ile ilişkilendirilirken CD44 ve varyantlarının artmış ekspresyonu

osteosarkom yanı sıra gastrik, hepatoselüler ve vulvar adenokarsinomda kötü klinik gidiş ile ilişkilendirilmiştir (93).

Prostat adenokarsinomu üzerinde yapılan bir çalışmada belirtildiği gibi CD44 ün azalmış ekspresyonu ve metaztaz arasındaki ilişki primer tümör kitlesinden ayrılabilen metaztatik tümör hücrelerinin yüzeyinde daha az bulunan CD44 molekülünün hücre-hücre hücre-matriks adezyonunu sağlayamaması sonucu olabilir (94).

Kolon adenokarsinomları üzerinde yapılan bir çalışmada normal mukoza ile karşılaştırıldığında CD44 ün değişik varvariantlarının overekspresyonu izlenmiştir. Bu değişik varyantların ekstrasellüler matriksle hücre adezyonunu bozarak apoptoza direnç oluşturduğunu idda etmişlerdir (95).

Yumuşak doku tümörlerinde CD44s ve varyant formlarının ekspresyonu ile ilgili literatürlerde çok sayıda çalışma vardır. Sonuçlar her zaman tutarlı değildir, yumuşak doku sarkomlarının büyük heterojen gurup ile yapılan bir çalışmada CD44v6'nın yüksek grade tümörlerde daha sık izlenmesine rağmen CD44v6 ve CD44v9 un metazlardan bağımsız yaşam süreleri ile ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir (96). Gastrointestinal stromal tümörlerde yapılan bir çalışmada CD44v6 ekspresyonu prognoz ve metaztaz ile ilişkili bulunmazken CD44s prognoz, tümör metaztazı ve rekurrens ile ilişkili bulunarak CD44 izoformlarının tümörün biyolojik davranışında daha az role sahip olduğunu belirtmişlerdir (93).

Yamamichi ve arkadaşlarının (97) 73 vakalık gastrik adenokarsinomunda CD44s ve varyantlarının (CD44v6,CD44v9) ekspresyonunu inceledikleri bir çalışmada CD44s ekspresyonunun sadece tümörün peritonal yayılımı ile ilişkili CD44v9 formunun hiçbir klinikopatolojik faktörle ilişkili bulunmadığı CD44v6'nın artmış ekspresyonunun lenf nodu ve karaciger metastazları ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır.

Joo ve arkadaşlarının (98) gastrik adenokarsinomlarda lenf nodu metaztazları ile ilgili bir çalışmada CD44s ve CD44v6'nın tümör progresyonunda önemli rol oynadığı CD44s in özellikle CD44v6'nın lenfovasküler invazyon ile belirgin ilişki gösterdiği izlenmiştir.

Gulmann ve arkadaşlarının (99) normal gastrik doku, intestinal metaplazi içeren gastrik doku ve gastrik adenokarsinom olarak sınıflandırılan üç gurup vakaya uyguladıkları CD44v6 immünohistokimyasal makırı ile en yüksek oranda ekspresyon adenokarsinomlarda en düşük oranda normal mukozada izlenmiştir.

Wang ve arkadaşlarının (100) 46 gastrik adenokarsinomlu hastanın periferik kanında CD44v6mRNA düzeyinin RT-PCR ile ölçümüne dayanan araştırmalarında intestinal tipe oranla diffüz tip adenokarsinomda düzeyin daha yüksek olduğu ve radikal cerrahi tedaviyi takiben belirgin bir düşüş gösterdiğini rapor etmişlerdir. Lenf nodu metaztazı tümör stage ile

CD44v6mRNA kan düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Bu araştırma ile CDv6mRNA lenf nodu metastazlarının tahmininde yararlı bir markır olabileceğini rapor etmişlerdir.

Chen ve arkadaşlarının (101) ve arkadaşlarının 43 gastrik adenokarsinom vakasında CD44v6 ekspresyonunu inceledikleri çalışmalarında %76.6 oranında pozitiflik izlenmiş ve bu vakalarda CD44v6 lenf nodu metastazı TNM stage ve serozal infiltrasyon ile anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur.

Liu ve arkadaşlarının (102) 40 gastrik adenokarsinom ve 22 normal gastrik doku spesmeni üzerinde CD44s ve CD44v6 markerleri ile yaptıkları bir araştırmada CD44s normal gastrik mukozada %13.6 adenokarsinomda %48 oranında rapor etmişlerdir. Lenf nodu metastazı gösteren ve göstermeyen, iyi ve kötü differansiye olgular arasında CD44s ekspresyonu anlamlı bir farklılık göstermemiştir. CD44s tümör ve tümöre komşu mukozada belirgin olarak farklı izlenmiştir. Bu çalışmada CD44v6 normal gastrik mukozada %0 adenokarsinomda %63 oranında izlenmiştir. CD44v6 pozitif vakalarda negatifle göre anlamlı derecede yüksek lenf nodu metastazı kaydedilmiştir.

Hong ve arkadaşlarının (103) 103 primer gastrik adenokarsinom üzerinde yaptıkları bir araştırmada CD44s ve CD44v6 ekspresyonu incelenmiştir. CD44s ve CD44v6 intestinal tip adenokarsinomda diffüz tipe oranla daha yüksek oranda ekspresyon göstermiştir. Bu iki marker intestinal tip adenokarsinomda hiçbir histopatolojik prognostik faktör ile ilişkili bulunmazken diffüz tip adenokarsinomda CD44v6 derin invazyon, lenf nodu invazyonu ve uzak metastaz ile ilişkili bulunmuştur. CD44s diffüz tip adenokarsinomlarda sadece uzak metastaz ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada özet olarak CD44s kötü klinik gidiş ile ilişkisiz bulunurken CD44v6 diffüz karsinomlarda kötü klinik gidiş ile ilişkili bulunmuştur.

Yoo ve arkadaşlarının (104) 261 adet gastrik adenokarsinom olgusunda yaptıkları bir araştırmada olgularda %31.0 oranında CD44 ekspresyonu izlenmiştir. CD44 hiçbir klinik ve histopatolojik prognostik faktör ile ilişkili bulunmaz iken hastalarda 5 yıllık survey CD44 pozitif olgularda %43.2 negatif olgularda %63.4 oranında izlenmiştir. Bu çalışmada CD44 ekspresyonunu ileri evre gastrik karsinomlarda tümör hücrelerinin metastatik potansiyelini gösterdiğini iddia etmişlerdir.

Çalışmamızda CD44 standart formu kullanıldı. Olgularımızda %47.56 oranında CD44 ekspresyonu izlendi. Tubuler adenokarsinomda olgularında %48.33 taşlı yüzük hücreli karsinom olgularında %52.94 CD44 ekspresyonu izlendi. Nöroendokrin ve kompozit karsinom vakalarımız ekspresyon göstermezken müsinöz karsinom olgumuzda CD44 ekspresyonu izlendi. Tümöre komşu mukozada intestinal metaplazi gösteren olguların %54.72, atrofi

gösteren olguların %48.89'unda H pylori bulunduranların %46.51'inde CD44 ekspresyonu izlendi. CD44 ekspresyonu ile tümörün histopatolojik tipi, tümörün makroskopik tipi, midedeki yerleşim yeri, tümöre komşu mukozadaki H pylori ,atrofi ,tümör grade ile istatistiksel olarak anlamsız bulundu. CD44s istatistiksel olarak sadece intestinal metaplazi ile anlamlı bulundu($p<0.005$).

SONUÇLAR

1-Çalışmamızda gastrik adenokarsinomları en sık 6.dekadalarda görüldüğü izlenmiş olup literatür bulguları ile uyumludur. Erkeklerde daha sık ve nisbeten daha genç yaşlarda tesbit edilmiş olup literatür bulguları ile uyumludur.

2-Olgularımızda midedeki anatomik lokalizasyonuna göre en sık antrum/pylor izlenmiş olup literatür bulguları ile uyumludur.

3-Olgularımızda Borrmann'a göre tümörün makroskopik görünümü en sık ülseratif olup literatür bulguları ile uyumludur.

4-Olgularımızın çoğu serozal invazyon gösteren T3 (%86)ve daha yüksek evrede izlenmektedir. Toplam TI ,TII vaka sayımız 11 olup T3 olgu sayısından ve çok daha az orana sahip olmakla beraber evre I ve II olgularımızda tümöre komşu mukozada intestinal metaplazi, atrofi ve H pylori daha yüksek oranda izlendi

5-Olgularımızın büyük bir oranı Tubuler adenokarsinom oluşturmaktadır. Tubuler adenokarsinom olgularımız büyük oranda orta derecede differansiyedir.

6- Olgularımızdan % 54.87'sinde tümöre komşu mukozada atrofi % 64.63'ünde intestinal metaplazi, H pylori %52.43 oranında izlenmiş olup sonuçlar literatür bulguları ile uyumludur. Tubuler adenokarsinom tanısı alan olguların % 60'ında Taşlı yüzük hücreli karsinomların %29.41'de tümöre komşu mukozada atrofi izlendi. Tubuler adenokarsinom tanısı alan olgulardan %73.33, taşlı yüzük hücreli karsinomların %29.41 oranında tümöre komşu mukozada intestinal metaplazi izlendi Tubuler adenokarsinom olgularında %60 oranında taşlı yüzük hücreli adenokarsinomların %23.53 oranında tümöre komşu mukozada H pylori izlendi.

7- Olgularımızın % 68.30'unda CDX2 pozitif bulundu.Tubuler adenokarsinom tanısı alan olguların %76.67'sinde taşlı yüzük hücreli karsinom tanısı alan olguların %29.41'inde CDX2 ekspresyonu gösterildi. Nöroendokrin karsinom tanısı alan 3 olgu ,Müsinöz ve Kompozit karsinom olgularının CDX2 ekspresyonu gösterdikleri dikkati çekti. Tubuler adenokarsinom olgularında CDX2 ile histolojik grade arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Grade I olgularda %93.34 oranındaki ekspresyon azalarak grade III olgularda %25.00 düşmüştür.

8-CDX2 ekspresyonu H pylori izlenen olgularda %86.05 oranında izlenmeyen olgulardan anlamlı derecede yüksek bulundu. İntestinal metaplazi gösteren olgularımızdan %83.02'sinde CDX2 intestinal metaplazi izlenmeyen olgulardan daha yüksek oranda izlendi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

9-Olgularımızdan %47.56'sında CD44 ekspresyonu izlendi.Tubuler adenokarsinom tanısı alan olguların %48.33'ünde Taşlı yüzük hücreli karsinom tanısı alan olguların%52.94'ünde CD44ekspresyonu izlendi. Nöroendokrin ve Kompozit karsinom vakalarımız ekspresyon göstermezken Müsinöz karsinom olgumuzda CD44 ekspresyonu izlendi. CD44s istatistiksel olarak sadece intestinal metaplazi ile anlamlı bulundu.

ÖZET

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı'na 2000-2005 yılları arasında gelen ve gastrik adenokarsinom tanısı konmuş 82 total ve subtotal gastrektomi meteryaline ait doku örneklerine CDX2 ve CD44 immünohistokimyasal markırları kullanılarak elde edilen sonuçlar patolojik evre, grade, lenf nodu, perinöral, vasküler tutulum ,tümöre komşu mukozadaki atrofi, intestinal metaplazi ,H pylori infeksiyonu ve tümör hücre paterni ile karşılaştırılarak aralarında ilişki olup olmadığı araştırıldı.

Çalışmamızda gastrik adenokarsinomları en sık 6.dekatlarda ve erkeklerde daha fazla izlendiğini tespit ettik. Midedeki anatomik lokalizasyonuna göre en sık antrum/pylor(%84.1) izlenmiş olup en sık ülseratif (%45.1) görünümündedir.İntestinal tip adenokarsinomda diffüz tipe oranla daha yüksek oranla olgularımızda % 54.87'sinde tümöre komşu mukozada atrofi % 64.63'ünde intestinal metaplazi, H pylori %52.43 oranında izlenmiştir.

Tubuler adenokarsinom olgularında taşlı yüzük hücreli karsinom olgularına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olmak üzere %68.30 oranında CDX2 ekspresyonu izledik.CDX2 grade ile ilişkili bulunup düşük grade olgularda daha yüksek oranda izlendi. CDX2 ekspresyonu tümöre komşu mukozadaki intestinal metaplazi ve H pylori pozitif olgularda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek izlendi.

Olgularımızdan %47.56'sında CD44 ekspresyonu izlendi.CD44 ekspresyonu tümöre komşu mukozada izlen intestinal metaplazi dışında herhangi bir bulguyla ilişkili bulunmadı. Çalışmamızda hastalara ait rapor bilgileri ve tümöre ait meteryal kullanıldı.Tümöre ait makroskopik ve mikroskopik incelemede elde ettiğimiz sonuçlar literatür bulguları ile uyumludur.

Bizde çalışmamızda CDX2 ekspresyonunu Laurenin intestinal tip adenokarsinomuna karşılık gelen tubuler adenokarsinomda taşlı yüzük hücreli karsinomdan yüksek ve intestinal metaplazi ve H pylori ile ayrıca histopatolojik grade ile ilişkili bulduk. Bulgularımız CDX2'nin midede intestinal metaplazinin gelişiminde öncü olduğuna dair olduğu bilgileri desteklemektedir. CD44 standart formunu kullandığımız bu çalışmada CD44 ile gastrik adenokarsinomlardaki histopatolojik ve prognostik bulgular arasında anlamlı bir ilişki elde edilememesi CD44 molekülünün varyant formlarının literatürlerdeki çalışma sonuçları ile ele alındığında özellikle CD44v6 formunun gastrik adenokarsinomlarda daha önemli bir marker olduğu izlenmektedir. Bu konuda daha geniş araştırma yapılması uygundur.

KAYNAKLAR

1. Sadler TW. Digestive sistem in: Medical embryology, Williams and Wilkins 237-59, 1990
2. More KL, Persound TVN: The developing human: Clinically oriented embryology eds, Philadelphia, Saunders, 1993
3. Bumin O. Mide ve Deudenum. In: Akata O. Cerrahi. Ankara: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi yayınları: 683-759, 1988
4. Odar İV. Mide in: Anatomi ders kitabı: 73-83, 1986
5. Değerli Ü. Cerrahi Gastroenteroloji: 94-97, 2000
6. Owen Da. Normal histology of the stomach. Am J Sur Pathol 1: 48-61, 1986
7. Griffit CA, Anatomy. In Nyhus LM, Wastell C, editors: Surgery of the stomach and duodenum, Boston, Little, Brown, 1977
8. Antonioli DA, Madara JL: Functional anatomy of the gastrointestinal tract In Ming SC, Goldman H, editors: Pathology of the gastrointestinal tract Philadelphia: Saunders, 1992
9. Owen DA. Stomach In: Stenberg SS, ed. Histology for pathologists. New York: Raven Press, 45-53, 1992
10. Joske RA, Finckh ES, Wood IJ. Gastric biopsy. A study of 1,000 consecutive successful gastric biopsies. QJ Med , 95: 269-294, 1995
11. Rubio CA. Five types of pyloric cells in the antral mucosa of the stomach. Pathol Res Pract , 188: 157-161, 1992
12. Rubio C, Hirota T, Itabashi M, Hirohashi S, Kato Y. A possible error in the interpretation of the gastric carcinoma. Jpn J Cancer Res , 82: 1354-1355, 1991
13. Torikata C, Mukai M. Pathology of the ciliated metaplasia of the human stomach. Pathol Annu, 27(Pt2): 187-212, 1992
14. Rosai J. Akerman's Surgical Pathology, 9th ed. Stomach. The C.V. Mosby Company, New York, p. 648-711, 2004
15. Solcia E, Rindi G, Silini E, Villani L. Enterochromaffin-like (ECL) cells and their growths. Relationships to gastrin, reduced acid secretion and gastritis. Baillieres Clin Gastroenterol, 7: 149-165, 1993
16. Filipe MI. Mucins in the gastro-intestinal epithelium. A review. Invest Cell Pathol, 2: 195-216, 1979
17. Silva E, Teixeira A, David L, Carneiro F, Reis CA, Sobrinho-Simoes J, Serpa J, Veerman E, Bolscher J, Sobrinho-Simoes M. Mucins as key molecules for the classification of intestinal metaplasia of the stomach. Virchows Arch, 440: 311-317, 2002
18. Alexander HR, Kelsen DP, Teper JE. Cancer of the stomach In: Devid VT, Helman S, Rosenberg SA, Cancer Principles and practise of oncology Philadelphia. JB. Lippincott, 818-48, 1993
19. Cotron RS, Kumar V, Robbins SL, Robbins Pathologic Basis of Disease, 5th ed. Philadelphia: Saunders, 779-83, 1994

20. Tuncer İ, Burgut R,Bozdemir N,Coşar EF,Türkiyede Kanser sıklığı.Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,1994
21. Antonioli DA,Godman H,Changes in the location and type of gastric adenocarcinoma.Cancer ,50:775-781,1982
22. Correa P.A Human Model of Gastric Carcinogenesis.Cancer Res,48:3554-60,1998
23. Correa P.Helicobacter Pylori and gastric carcinogenesis.Am J Surg Pathol,19:37-43,1995
24. Uemura N,Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N,Yamaguchi S,Yamakido M,Taniyama K,Sasaki N,Schlemper RJ:Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer.N Engl J Med 345:784-839,2001
25. Correa P.Human gastric carcinogenesis.a multistep and multifactorial process.First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention.Cancer res,15.6735-6740,1992
26. Hall CN,Darkin D, Brimblecombe R, Cook AJ,Kirkham JS,Northfield TC.Evaluation of the nitrosamine hypothesis of gastric carcinogenesis in precancerous conditions.Gut 27:491-498,1986
27. Parsonnet J:Helicobacter Pylori and gastric cancer.Gastroenterol Clin North Am 22(1):89-104,1994
28. Bonney GE,Elston RC,Correa P,et al:Genetic etiology of gastric carcinoma:I.Chronic atrophic gastritis.Genet Epidemiol,3.213,1986
29. Lynch HT,Smyrk T:Hereditary non –polyposis colon cancer (Lynch syndrome):an updated review.Cancer,78:1149,1996
30. Özekinci S.Patoloji arşivindeki 10 yıllık kanser (1991-2000) olgularının genel değerlendirilmesi.D.Ü.Tıp fakültesi Patoloji ABD.Uzmanlık tezi.Diyarbakır:2003
31. World Health Organization.Classification of Tumors of the Digestive System.Hamilton S,Aaltouen r,(eds).Lyon,IARC Pres,p.38,2000
32. Brumback RA, Gerber JE, Hicks DG,Strauchen JA,Adenocarcinoma of the stomach following irradiation and chemotherapy for lymphoma in young patients. Cancer,54(6):994-8,1984
33. Shibata D,Weiss LM,Epstein-Barr virus-associated gastric adenocarcinoma. Am J Pathol,140(4):769-74,1992
34. Takano Y, Kato Y, Saegusa M, Mori S, Shiota M, Masuda M, Mikami T, I.The role of the Epstein-Barr virus in the oncogenesis of EBV(+) gastric carcinomas. Virchows Arch, 434 (1):17-22,1999
35. Powell J, McConkey CC.The rising trend in oesophageal adenocarcinoma and gastric cardia. Eur J Cancer Prev,1(3):265-9,1992
36. Fiocca R, Villani L, Tenti P, Solcia E, Cornaggia M, Frigerio B, Capella C. Characterization of four main cell types in gastric cancer: foveolar, mucopeptic, intestinal columnar and goblet

- cells. An histopathologic, histochemical and ultrastructural study of "early" and "advanced" tumours.
Pathol Res Pract,182(3):308-25,1987
37. Taki K, Kuwabara N.Studies on histogenesis of the gastric carcinoma using minute cancers.Pathol Res Pract,172(1-2):176-90,1981
 38. Lauren P. The two histological main type of gastric carcinoma.Diffuse and so-called intestinal type carcinoma.Acta Pathol Microbiol Scand ,64:31-49,1965
 39. Ming SC, Goldman H, Freiman DG.Intestinal metaplasia and histogenesis of carcinoma in human stomach. Light and electron microscopic study.Cancer,20(9):1418-29,1967
 40. Murayama H, Imai T, Kikuchi M. Solid carcinomas of the stomach. A combined histochemical, light and electron microscopic study.
Cancer,51(9):1673-81,1983
 41. Maehara Y, Sakaguchi Y, Moriguchi S, Orita H, Korenaga D, Kohnoe S, Sugimachi K.Signet ring cell carcinoma of the stomach.
Cancer,69(7):1645-50,1992
 42. Ming SC.Gastric carcinoma. A pathobiological classification.Cancer,39(6):2475-85,1977
 43. Japanese Gastric Cancer Association: Japanese Classification of Gastric Carcinoma.2nd Eng Ed.Gastric cancer ,1:10-24,1998
 44. Goseki NTakizawa T,Koike M. Differences in the mode of the extension of gastric cancer classified by histological type: new histological classification of gastric carcinoma.Gut,33(5):606-12,1992
 45. Grabiec J, Owen DA.Carcinoma of the stomach in young persons. Cancer, 56 (2):388-96,1985
 46. Katai H,Yoshimura KMaruyama KSasako MSano T Evaluation of the New International Union Against Cancer TNM staging for gastric carcinoma. Cancer,88(8):1796-800,2000
 47. Harrison JC,Dean PJVander Zwaag Rel-Zeky FWruble LD Adenocarcinoma of the stomach with invasion limited to the muscularis propria. Hum Pathol,22(2):111-7,1991
 48. Dupont JB Jr, Lee JRBurton GRCohn I Jr Adenocarcinoma of the stomach: review of 1,497 cases.Cancer,41(3):941-7,1978
 49. Hawley PR,Westerholm PMorson BCPathology and prognosis of carcinoma of the stomach.Br J Surg,57(12):877-83,1970
 50. Nakamura K,Ueyama TYao TXuan ZXAmbe KAdachi YYakeishi YMatsukuma AEnjoji M.Pathology and prognosis of gastric carcinoma. Findings in 10,000 patients who underwent primary gastrectomy.Cancer,70(5):1030-7,1992
 51. Adachi Y,Yasuda KInomata MSato KShiraishi NKitano SPathology and prognosis of gastric carcinoma: well versus poorly differentiated type.Cancer,89(7):1418-24,2000

52. Songun I, van de Velde CJ, Arends JW, Blok P, Grond AJ, Offerhaus GJ, Hermans J, van Krieken JH. Classification of gastric carcinoma using the Goseki system provides prognostic information additional to TNM staging. *Cancer*, 85(10):2114-8, 1999
53. Tanaka A, Watanabe T, Okuno K, Yasutomi M. Perineural invasion as a predictor of recurrence of gastric cancer. *Cancer*, 73(3):550-5, 1994
54. Martin HM, Filipe M, Morris RW, Lane DP, Silvestre Fp. p53 expression and prognosis in gastric carcinoma. *Int J Cancer*, 50(6):859-62, 1992
55. Allgayer H, Babic R, Grutzner K, Ueberall B, Tarabichi A, Wilhelm Schildberg F, Heiss MM. An immunohistochemical assessment of cathepsin D in gastric carcinoma: its impact on clinical prognosis. *Cancer*, 80(2):179-87, 1997
56. Dohchin A, Suzuki J, Iseki H, Masutani M, Shiroto H, Kawakami Y. Immunostained cathepsins B and L correlate with depth of invasion and different metastatic pathways in early stage gastric carcinoma. *Cancer*, 89(3):482-7, 2000
57. Sgambato A, Migaldi M, Leocata P, Ventura L, Criscuolo M, Di Giacomo C, Capelli G, Cittadini A, De Gaetani C. Loss of p27Kip1 expression is a strong independent prognostic factor of reduced survival in N0 gastric carcinomas. *Cancer*, 89(11):2247-57, 2000
58. Capuzzi D, Santoro E, Hauck W, Kovatich AJ, Rosato FE, Baffa RH, Huebner K, McCue PA. Fhit expression in gastric adenocarcinoma: correlation with disease stage and survival. *Cancer*, 88(1):24-34, 2000
59. Chung YS, Yamashita Y, Kato Y, Nakata B, Sawada T, Sowa M. Prognostic significance of T antigen expression in patients with gastric carcinoma. *Cancer*, 77(9):1768-73, 1996
60. McGinnis W, Krumlauf R. Homeobox genes and axial patterning. *Cell*, 68(2):283-302, 1992
61. Freund JN, Domon-Dell C, Kedinger M, Duluc I. The Cdx-1 and Cdx-2 homeobox genes in the intestine. *Biochem Cell Biol*, 76(6):957, 1998
62. James R, Erler T, Kazenwadel J. Structure of the murine homeobox gene cdx-2. Expression in embryonic and adult intestinal epithelium. *J Biol Chem*, 269(21):15229-37, 1994
63. Suh E, Traber PG. An intestine-specific homeobox gene regulates proliferation and differentiation. *Mol Cell Biol*. 16(2):619-25, 1996
64. Chawengsaksophak K, James R, Hammond VE, Kontgen F, Beck F. Homeosis and intestinal tumours in Cdx2 mutant mice. *Nature*. 386(6620):84-7, 1997
65. Mallo GV, Rechreche H, Frigerio JM, Rocha D, Zweibaum A, Lacasa M, Jordan BR, Dusetti NJ, Dagorn JC, Iovanna JL. Molecular cloning, sequencing and expression of the mRNA encoding human Cdx1 and Cdx2 homeobox. Down-regulation of Cdx1 and Cdx2 mRNA expression during colorectal carcinogenesis. *Int J Cancer*. 74(1):3544, 1997

66. Mallo GV, Soubeyran P, Lissitzky JC, Andre F, Farnarier C, Marvaldi J, Dagorn JC, Iovanna JL. Expression of the Cdx1 and Cdx2 homeotic genes leads to reduced malignancy in colon cancer-derived cells. *J Biol Chem.* 273(22):14030-6, 1998
67. Sivagnanasundaram S, Islam I, Talbot I, Drummond F, Walters JR, Edwards YH. The homeobox gene CDX2 in colorectal carcinoma: a genetic analysis. *Br J Cancer.* 84(2):218-25, 2001
68. Yagi OK, Akiyama Y, Yuasa Y. Genomic structure and alterations of homeobox gene CDX2 in colorectal carcinomas. *Br J Cancer.* 79(3-4):440-4, 1999
69. Eda A, Osawa H, Satoh K, Yanaka I, Kihira K, Ishino Y, Mutoh H, Sugano K. Aberrant expression of CDX2 in Barrett's epithelium and inflammatory esophageal mucosa. *J Gastroenterol.* 38(1):14-22, 2003
70. Yamamoto H, Bai YQ, Yuasa Y. Homeodomain protein CDX2 regulates goblet-specific MUC2 gene expression. *Biochem Biophys Res Commun.* 300(4):813-8, 2003
71. Satoh K, Mutoh H, Eda A, Yanaka I, Osawa H, Honda S, Kawata H, Kihira K, Sugano K. Aberrant expression of CDX2 in the gastric mucosa with and without intestinal metaplasia: effect of eradication of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter.* 7(3):192-8, 2002
72. Bonhomme C, Duluc I, Martin E, Chawengsaksophak K, Chenard MP, Kedinger M, Beck F, Freund JN, Domon-Dell C. The Cdx2 homeobox gene has a tumour suppressor function in the distal colon in addition to a homeotic role during gut development. *Gut.* 52(10):1465-71, 2003
73. Bai YQ, Yamamoto H, Akiyama Y, Tanaka H, Takizawa T, Koike M, Kenji Yagi O, Saitoh K, Takeshita K, Iwai T, Yuasa Y. Ectopic expression of homeodomain protein CDX2 in intestinal metaplasia and carcinomas of the stomach. *Cancer Lett.* 176 (1):47-55, 2002
74. Kim HS, Lee JS, Freund JN, Min KW, Lee JS, Kim W, Juhng SW, Park CS. CDX-2 homeobox gene expression in human gastric carcinoma and precursor lesions. *J Gastroenterol Hepatol.* 21(2):438-42, 2006
75. Mizoshita T, Tsukamoto T, Nakanishi H, Inada K, Ogasawara N, Joh T, Itoh M, Yamamura Y, Tatematsu M. Expression of Cdx2 and the phenotype of advanced gastric cancers: relationship with prognosis. *J Cancer Res Clin Oncol.* 129(12):727-34. Epub 2003 Oct 14, 2003
76. Seno H, Oshima M, Taniguchi MA, Usami K, Ishikawa TO, Chiba T, Taketo MM. CDX2 expression in the stomach with intestinal metaplasia and intestinal-type cancer: Prognostic implications. *Int J Oncol.* 21(4):769-74, 2002
77. Barbareschi M, Roldo C, Zamboni G, Capelli P, Cavazza A, Macri E, Cangi MG, Chilosi M, Doglioni C. CDX-2 homeobox gene product expression in neuroendocrine tumors: its role as a marker of intestinal neuroendocrine tumors. *Am J Surg Pathol.* 28(9):1169-76, 2004
78. Naor D, Nedvetzki S, Golan I, Melnik L, Faitelson Y. CD44 in cancer. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 39(6):527-79, 2002

79. Gunthert U, Hofmann M, Rudy W, Reber S, Zoller M, Haussmann I, Matzku S, Wenzel A, Ponta H, Herrlich P. A new variant of glycoprotein CD44 confers metastatic potential to rat carcinoma cells. *Cell*. 65(1):13-24,1991
80. Chambers AF, Groom AC, MacDonald IC. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. *Nat Rev Cancer*. 2(8):563-72,2002
81. Folkman J, Watson K, Ingber D, Hanahan D. Induction of angiogenesis during the transition from hyperplasia to neoplasia. *Nature*. 339(6219):58-61,1989
82. Masood R, Cai J, Zheng T, Smith DL, Hinton DR, Gill PS. Vascular endothelial growth factor (VEGF) is an autocrine growth factor for VEGF receptor-positive human tumors. *Blood*. 98(6):1904-13,2001
83. Harn HJ, Ho LI, Shyu RY, Yuan JS, Lin FG, Young TH, Liu CA, Tang HS, Lee WH. Soluble CD44 isoforms in serum as potential markers of metastatic gastric carcinoma. *J Clin Gastroenterol*. 22(2):107-10,1996
84. Guo Y, Ma J, Wang J, Che X, Narula J, Bigby M, Wu M, Sy MS. Inhibition of human melanoma growth and metastasis in vivo by anti-CD44 monoclonal antibody. *Cancer Res*. 1994 Mar 15;54(6):1561-5. Erratum in: *Cancer Res* 54(8):2284,1994
85. Li MK, Folpe AL. CDX-2, a new marker for adenocarcinoma of gastrointestinal origin. *Adv Anat Pathol*. 11(2):101-5,2004
86. Barbareschi M, Murer B, Colby TV, Chilosi M, Macri E, Loda M, Doglioni C. CDX-2 homeobox gene expression is a reliable marker of colorectal adenocarcinoma metastases to the lungs. *Am J Surg Pathol*. 27(2):141-9,2003
87. Werling RW, Yaziji H, Bacchi CE, Gown AM. CDX2, a highly sensitive and specific marker of adenocarcinomas of intestinal origin: an immunohistochemical survey of 476 primary and metastatic carcinomas. *Am J Surg Pathol*. 27(3):303-10,2003
88. Mazziotta RM, Borczuk AC, Alexis D, et al. Differential expression, by immunohistochemistry, of CDX2 transcription factor in various adenocarcinomas. *Mod Pathol*. 15:127a,2003
89. Kaimaktchiev V, Terracciano L, Tornillo L, Spichtin H, Stoios D, Bundi M, Korcheva V, Mirlacher M, Loda M, Sauter G, Corless CL. The homeobox intestinal differentiation factor CDX2 is selectively expressed in gastrointestinal adenocarcinomas. *Mod Pathol*. 17(11):1392-9,2004
90. Bai YQ, Yamamoto H, Akiyama Y, Tanaka H, Takizawa T, Koike M, Kenji Yagi O, Saitoh K, Takeshita K, Iwai T, Yuasa Y. Ectopic expression of homeodomain protein CDX2 in intestinal metaplasia and carcinomas of the stomach. *Cancer Lett*. 176(1):47-55,2002
91. Sneath RJ, Mangham DC. The normal structure and function of CD44 and its role in neoplasia. *Mol Pathol*. 51(4):191-200,1998

92. Wayer E, Carter W. Identification of multiple cell adhesion receptors for collagen and fibronectin in human fibrosarcoma cells possessing unique alpha and common beta subunits. *J Cell Biol* 105:1873-84, 1987
93. Montgomery E, Abraham SC, Fisher C, Deasel MR, Amr SS, Sheikh SS, House M, Lilliemoe K, Choti M, Brock M, Ephron DT, Zahuruk M, Chadburn A. CD44 loss in gastric stromal tumors as a prognostic marker. *Am J Surg Pathol.* 28(2):168-77, 2004
94. De Marzo AM, Bradshaw C, Sauvageot J, Epstein JI, Miller GJ. CD44 and CD44v6 downregulation in clinical prostatic carcinoma: relation to Gleason grade and cytoarchitecture. *Prostate.* 34(3):162-8, 1998
95. Lakshman M, Subramaniam V, Rubenthiran U, Jothy S. CD44 promotes resistance to apoptosis in human colon cancer cells. *Exp Mol Pathol.* 77(1):18-25, 2004
96. Kahara N, Ozaki T, Doi T, Nishida K, Kawai A, Shibahara M, Inoue H. CD44 expression in soft tissue sarcomas. *Virchows Arch.* 436(6):574-8, 2000
97. Yamamichi K, Uehara Y, Kitamura N, Nakane Y, Hioki K. Increased expression of CD44v6 mRNA significantly correlates with distant metastasis and poor prognosis in gastric cancer. *Int J Cancer.* 79(3):256-62, 1998
98. Joo M, Lee HK, Kang YK. Expression of E-cadherin, beta-catenin, CD44s and CD44v6 in gastric adenocarcinoma: relationship with lymph node metastasis. *Anticancer Res.* 23(2B):1581-8, 2003
99. Gulmann C, Grace A, Leader M, Butler D, Patchett S, Kay E. CD44v6: a potential marker of malignant transformation in intestinal metaplasia of the stomach? An immunohistochemical study using tissue microarrays. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 15(9):981-6, 2003
100. Wang DR, Chen GY, Liu XL, Miao Y, Xia JG, Zhu LH, Tang D. CD44v6 in peripheral blood and bone marrow of patients with gastric cancer as micro-metastasis. *World J Gastroenterol.* 12(1):36-42, 2006
101. Chen JQ, Zhan WH, He YL, Peng JS, Wang JP, Cai SR, Ma JP. Expression of heparanase gene, CD44v6, MMP-7 and nm23 protein and their relationship with the invasion and metastasis of gastric carcinomas. *World J Gastroenterol.* 10(6):776-82, 2004
102. Liu YJ, Yan PS, Li J, Jia JF. Expression and significance of CD44s, CD44v6, and nm23 mRNA in human cancer. *World J Gastroenterol.* 11(42):6601-6, 2005
103. Hong RL, Lee WJ, Shun CT, Chu JS, Chen YC. Expression of CD44 and its clinical implication in diffuse-type and intestinal-type gastric adenocarcinomas. *Oncology.* 52(4):334-9, 1995
104. Yoo CH, Noh SH, Kim H, Lee HY, Min JS. Prognostic significance of CD44 and nm23 expression in patients with stage II and stage IIIA gastric carcinoma. *J Surg Oncol.* 71(1):22-8, 1999