

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**TÜRK TOPLUMUNDA MİDE KANSERİ OLGULARINDA KLF-5
GEN EKSPRESYON DÜZEYİNİN ARAŞTIRILMASI**

Op. Dr. Bülent AKSEL

**CERRAHİ ONKOLOJİ BİLİM DALI
TIPTA YANDAL UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Ali Ekrem ÜNAL**

**ANKARA
2012**

KABUL VE ONAY

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Cerrahi Onkoloji Bilim Dalı
Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan

Türk Toplumunda Mide Kanseri Olgularında KLF-5 Gen Ekspresyon Düzeyinin
Araştırılması başlıklı, Dr. Bülent AKSEL' e ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Tıpta
Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 04.09.2012

Prof. Dr. Hikmet AKGÜL
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Cerrahi Onkoloji Bilim Dalı
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Ekrem ÜNAL
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Cerrahi Onkoloji Bilim Dalı
Tez Danışmanı

Prof. Dr. Sancar BAYAR
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Cerrahi Onkoloji Bilim Dalı
Üye

ÖNSÖZ

Yan dal uzmanlık eğitimim süresince hastaya yaklaşım, deneyim, bilgi ve cerrahi tekniğinden yararlandığım, bir hekimin mesleki sürecindeki önemli basamaklardan olan bu çalışmamın gerçekleşmesindeki emeği ve gerek bilimsel gerekse diğer konulardaki engin nosyonu ile her zaman hatırlayacağım değerli hocam ve Cerrahi Onkoloji Bilimdalı başkanı Prof. Dr. Hilmet Akgül'e,

Yan dal uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum cerrahi deneyim ve bilgilerini heran paylaşmaya hazır olan kliniğimiz öğretim üyeleri Prof. Dr. Salim demirci, Prof. Dr. Hilmi Kocaoğlu ve Prof. Dr. Sancar Bayar'a

Tezimin düşünce aşamasından sonlandırılmasına kadar her basamağında yardımlarını esirgemeyen, Prof. Dr. Ali Ekrem Ünal ve Doç. Dr. Güvem Gümüş Akay'a

Yan dal uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım Op. Dr. Bahri Çakabay ve asistan arkadaşlarım ile kliniğimiz hemşire ve personeline teşekkürlerimi sunarım.

Op. Dr. Bülent AKSEL

Ankara 2012

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
KABUL VE ONAY	i
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER VE TABLOLAR	vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. MİDENİN ANATOMİSİ	4
2.1.1. Midenin Embriyolojisi	4
2.1.2. Midenin Anatomisi	5
2.1.3. Midenin Sinirleri	12
2.1.4. Midenin Histolojisi	13
2.2. MİDE KANSERİNİN TARİHÇESİ	16
2.3. MİDE KANSERİNİN ETYOLOJİSİ VE PATOGENEZİ	18
2.3.1. Cinsiyet	20
2.3.2. Genetik Yapı ve Değişiklikler.....	20
2.3.3. Sosyoekonomik Durum.....	23
2.3.4. Diyet.....	23
2.3.5. Sigara	23
2.3.6. Meslek.....	24
2.3.7. Radyasyon Maruziyeti	24
2.3.8. Helicobacter Pylori Gastriti	24
2.3.9. Multifokal Atrofik Gastrit.....	25
2.3.10. Epstein-Barr Virüs Enfeksiyonu	25
2.4. MİDE TÜMÖRLERİNİN SINIFLANDIRILMASI	25
2.5. KLF-5 GENİNİN OLASI FONKSİYONLARI.....	33
3. MATERYAL ve METOD.....	37
4. BULGULAR.....	42

5. TARTIŞMA	45
ÖZET.....	48
SUMMARY	49
7. KAYNAKLAR	50

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

APC	Adenomatöz Polipozis Koli
Bcl-2	B-hücre KLL/Lenfoma-2 (B-cell CLL/Lymphoma-2)
CDK	Siklin Bağımlı Kinaz (Cyclin Dependent Kinase)
cDNA	Komplamenter DNA (Complementary DNA)
CGH	Karşılaştırmalı Genomik Hibridizasyon c-Met
c-myc	V-MYC Myelositomatozis Viral Onkogen Homoloğu COX
dH ₂ O	Distile Su
DHH	Desert hedgehog
DNA	Deoksiribonükleik Asit
dNTP	Deoksiribonükleotid Trifosfat
DTT	Ditiyotreitöl (Dithiothreitol)
EBV	Epstein-Barr virüsü
EGFR	Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
FGF	Fibroblast Büyüme Faktörü (Fibroblast Growth Factor)
GAPDH	Gliseraldehit 3-Fosfat Dehidrojenaz
HR-CGH	Yüksek Çözünürlüklü Karşılaştırmalı Genomik Hibridizasyon
IL8	İnterlökin 8
KLF-4	Kruppel like faktör 4
KLF-5	Kruppel like faktör 5
K-ras	V-Ki-Ras2 Kirsten Rat Sarkoma Viral Onkogen Homoloğu (KS
K-sam	Fibroblast Büyüme Faktörü Reseptörü
LOH	Heterozigosite Kaybı (Loss of Heterozygosity)
LPS	Lipopoli sakkarit

MFNG	MFNG O-Fukosilpeptid 3-Beta-N-Asetilglukozaminiltransferaz
MMP3	Matriks Metalloproteinaz 3
MMP9	Matriks Metalloproteinaz 9
PGA5	Pepsinojen 5
PGC	Progastriksin
PTEN	Fosfataz ve Tensin Homoloğu REG4
RARβ	Retinoik Asit Reseptör beta
RNA	Ribonükleik Asit
RNASE1	Ribonükleaz 1
RUNX3	Runt- Bağımlı Transkripsiyon Faktör 3
S100A7	S100 Kalsium Bağlanma Proteini A7 sdc
SIX3	SIX homeobox 3
SST	Somatostatin
TNF alfa	Tümön nekrozis faktör alfa
WHO	Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation)

ŞEKİLLER VE TABLOLAR

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1. Midenin şematik görünümü.....	5
Şekil 2. KLF -5 Geninin tümörögenezisteki olası fonksiyonu	34
Şekil 3. KLF-5 geninin hücre silkusu üzerine etkisi.	35
Şekil 4. cDNA sentez basamakları.	38
Şekil 5. 9 nolu örnekte Tümör ve normal dokuda KLF-5 ve GAPDH genleri için elde edilen amplifikasyon eğrileri.	41
Tablo 1. Mide kanseri ile ilişkili gen mutasyonları	22
Tablo 2. KLF-5 Geninin hedef yolakları.	34
Tablo 3. Farklı kanser tiplerinde KLF-5 geninin fonksiyonu.....	36
Tablo 4. Master karışım hazırlama prosedürü	39
Tablo 5. Reaksiyon karışımı hazırlama prosedürü	40
Tablo 6. Kantitatif gerçek zamanlı PCR reaksiyon koşulları	40
Tablo 7. Çalışmaya alınan 35 hastaya ait demografik veriler, klinik bilgiler ve deney sonuçları	42
Tablo 8. Patolojik T evresi.....	43
Tablo 9. Patolojik lenf nodu tutulumu	43
Tablo 10. Histolojik grade	43
Tablo 11. H. Pylori Enfeksiyonu	43
Tablo 12. İstatistiksel sonuçlar	44
Tablo 13. İstatistiksel sonuçlar	44

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Mide kanseri tüm dünyada en sık görülen 4. kanserdir (1). Düşük 5 yıllık survi göz önüne alındığında, tespiti ve risk faktörlerinin kontrolü en etkin korunma yöntemi olmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre; dünyada en sık olarak %12.3 oranında Akciğer Kanseri %10.4 oranında Meme Kanseri ve %9.4 oranında Kolorektal Kanser görülmekte iken kansere bağlı ölüm sebepleri arasında Akciğer Kanseri %17.8, Mide Kanseri %10.4 ve Karaciğer Kanseri %8.8 ile ilk üç sırayı oluşturmaktadır (2). Epidemiyolojik çalışmalar göstermektedir ki; sigara içimi, H. pylori enfeksiyonu ve diyet, mide kanseri riskini arttıran önemli etyolojik faktörlerdir. Ancak mide kanserinin çevresel faktörlerle, genetik faktörlerin kompleks etkileşimi sonucu ortaya çıktığı kabul görmektedir (1). Değişik genlerin spesifik varyant alellerine bağlı genetik yatkınlık, çevresel maruziyetin etkisini modifiye edebilmektedir. Özellikle mide kanserine yatkınlığın bir kısmının prokarsinogenlerin biyoaktivasyonları ve karsinogenlerin detoksifikasyonunda kullanılan düşük penetranslı metabolik genlerdeki kalıtsal polimorfizimlerden kaynaklanması olasıdır.

Karşılaştırmalı genomik hibridizasyon (CGH), tümör hücrelerinin tüm genomunun artış, kayıp ve amplifikasyonlar gibi düzensizlikler açısından detaylıca incelenmesine izin veren moleküler sitogenetik bir yöntemdir. Konvansiyonel CGH'in aksine yüksek çözünürlüklü CGH (HR-CGH) analizi küçük değişiklikleri yakalayabilmekte, nadiren yanlış pozitif sonuç vermekte ve herhangi bir bölgenin (telomerler ve sentromerler gibi) değerlendirme harici tutulmasını gerektirmemektedir. Bununla beraber her iki teknik de genomik dengesizlikleri hücrelerin en az %50'sinde bulunması durumunda tespit edebilmekte ve 3-20Mb bir çözünürlüğe sahip bulunmaktadır. Ancak pek çok durumda HR-CGH'in çözünürlüğü (3-5 Mb), kanserde işlevi olan yeni genlerin araştırılmasında önemli bir başlangıç noktası sağlamakta ve moleküler genetik yöntemler ile daha detaylı incelenmesi gereken kromozomal bölgeleri tespit eden ilk aşama teknik olarak kullanılmaktadır.

Gümüş-Akay ve ark. Tarafından 2009 yılında yayınlanan ve mide adenokarsinomlu 43 hasta ile gerçekleştirilen çalışmada genomik dengesizlikler yüksek çözünürlüklü-karşılaştırmalı genomik hibridizasyon (HR-CGH) yöntemi ile analiz edilmiştir. Bu amaçla tümör dokularından ve sağlıklı bireylerden elde edilmiş olan DNA örnekleri “nick translation” yöntemi ile sırasıyla yeşil ve kırmızı florokoromlarla işaretlenerek prob karışımı elde edilmiştir. Hazırlanan bu prob karışımının sağlıklı erkek bireye ait metafaz plağı ile hibridizasyonu sağlandıktan sonra yeşil/kırmızı florokorom oranı her bir kromozom boyunca Cytovision 3.1 (Applied Imaging) yazılım programı kullanılarak değerlendirilmiş ve kromozomal artış ve kayıp bölgeleri tespit edilmiştir. Söz konusu çalışmanın sonuçlarına göre 43 mide adenokarsinomlu olgunun 36’sında (%84) tüm kromozomları farklı kombinasyonlarda etkileyen genomik düzensizlikler tespit edilmiştir (3). Ortalama artış sayısı 3.98 +/- 4.24 olarak hesaplanmış ve en sık artış görülen kromozomal bölgeler 7q(%35), 8q(%35), 7p(%28), 1q(%26), 13q(%26) ve 20q(%21) olarak tespit edilmiştir. Ortalama kayıp sayısı 3.60 +/- 3.57 olarak bulunmuş ve en sık kayıp gözlenen kromozom bölgeleri 18q(%26), 5q(%21), ve 14q(%21) olarak gözlenmiştir. 1, 7, 8, 9, 13 ve 16. kromozomlarda yüksek düzeyde amplifikasyon saptanmıştır. Tespit edilen genomik dengesizlikler ve hastaların klinopatolojik özellikleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde tümör invazyonu, histolojik evre ve H. pylori infeksiyonu ile genomik dengesizlikler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ancak, 13q artışı artmış lenf nodu tutulumu ile ilişkili bulunmuştur (P=0.046). İlave olarak, istatistiksel olarak sınırlı seviyede anlamlı olmakla birlikte T3/T4 tümörlerinin daha fazla sayıda kromozomal kayıp gösterdikleri belirlenmiştir. Özet olarak adı geçen çalışmada mide adenokarsinomu ile ilişkili genomik artışlar, kayıplar ve amplifikasyonlar detayları ile gösterilmiş ve 13q artışı (minimal çakışma bölgesi 13q21-q32), artmış lenf nodu metastazı ile ilişkili bulunması nedeniyle önem kazanmıştır (3).

Bu bölgede lokalize ve karsinogenez sürecinde rol oynadığı gösterilmiş veya oynayabileceği düşünülen genler değerlendirildiğinde KLF-5 geni mide kanserinde mRNA seviyesinde ekspresyon seviyesi hiç çalışılmamış olması nedeniyle ilgi çekmiştir.

Çalışmanın amacı Mide Adenokarsinomlu hastaların tümöral ve tümöral olmayan mide dokularında KLF-5 genin mRNA seviyesinde ekspresyon seviyesini tespit etmektir. Mide kanserli olgularda KLF-5 geni ekspresyonu ile ilgili şu ana dek yapılan nadir çalışmaların çoğunda patoloji preparatlarında imünohistokimyasal boyama yöntemi kullanılmıştır. Biz direkt mide dokusundan analiz yapılarak, benzer çalışmalarla olan sonuç farklılıklarınıda ortaya koymayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

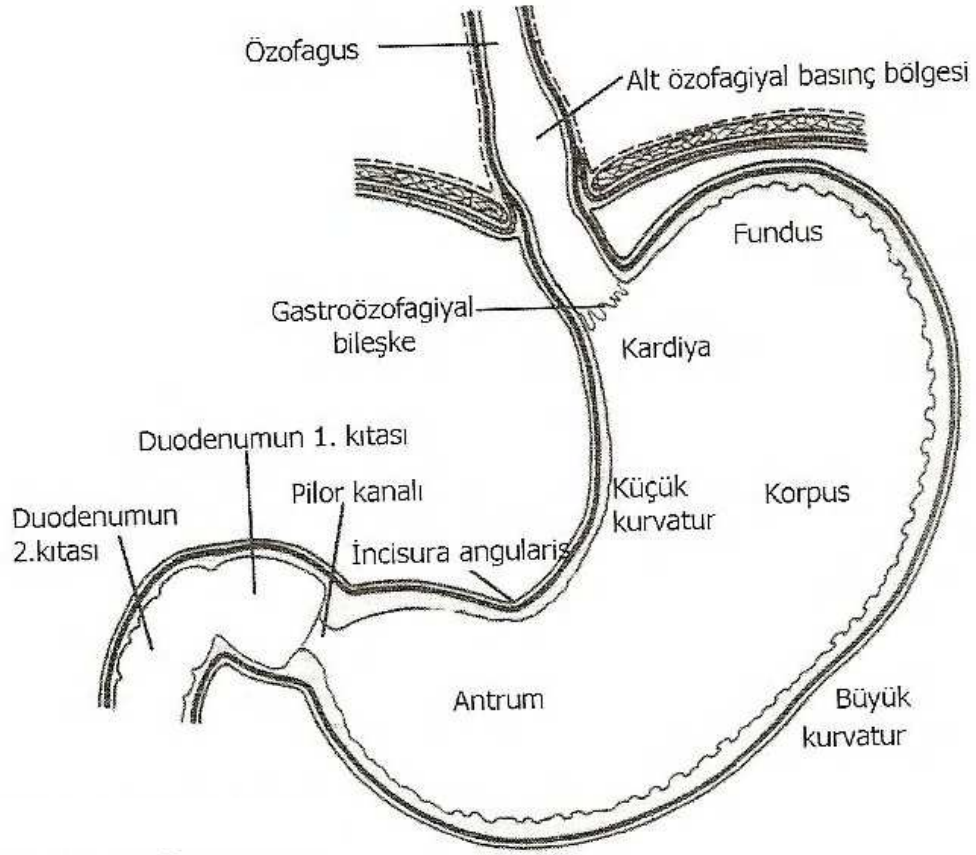
2.1. MİDENİN ANATOMİSİ

2.1.1. Midenin Embriyolojisi

Mide embriyonik hayatta ön bağırsağın distal kısmından gelişim gösteren bir gastrointestinal sistem organıdır. Önceleri basit tübüler bir yapı şeklinde görülen ön bağırsakta 4. hafta sonlarında orta kesimde bir dilatasyon göze çarpar. Bu bölge midenin gelişeceği bölgedir. Bu dilatasyon alanı giderek büyüyüp genişlemeye başlar; ancak bu gelişim sırasında dorsal kısmın ventral kısımdan daha hızlı geliştiği dikkati çekmektedir. 7-8. haftalar civarında, mide ekseninde kraniokaudal eksenini boyunca dönme hareketi görülür ve midenin ventral kısmı sağa doğru yer değiştirirken, dorsal kısmı sol tarafa doğru yer değiştirir. Bu rotasyonun dorsal mezogastriumun çekme hareketine bağlı olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, bu dönmenin heterojen yapıda olduğu ve birçok faktörün etkisi sonucunda ortaya çıktığı yönünde teoriler de mevcuttur. Bu rotasyon süresince önceleri median ekseninde yerleşik olan midenin kranial ve kaudal uçları da yer değiştirir ve kranial kısım sola ve hafifçe aşağıya doğru hareket ederken kaudal kısmı sağa ve yukarı doğru yön değiştirir. Rotasyon sonrasında midenin eksenini vücudun uzun eksenine hemen hemen transvers olacak şekilde bir yerleşim gösterir. Bu rotasyon sonunda aynı zamanda sol nervus vagus midenin ön duvarını innerve ederken sağ nervus vagus midenin arka duvarını innerve etmeye başlar. Mukozal ve submukozal gelişim ise 8. ve 9. haftalar civarında görülür. Diğer gastrointestinal sistem organlarının aksine herhangi bir villus oluşumu görülmez ancak gastrik girinti adı verilen yapılar göze çarpar. 10. hafta civarında pariyetal hücreler pilor ve kardiyada ortaya çıkar. Asit salgısı 32. hafta civarında başlar. Bununla birlikte, intrinsek faktörün 11. haftadan sonra ortaya çıktığı ve giderek pariyetal hücrelerin sayısına paralel olarak arttığı bilinmektedir. Esas hücreler ise 12-13. haftalar civarında ortaya çıkar ama pepsinojen içermeye başladığı dönem olan doğum anına kadar görüntülenemez.

2.1.2. Midenin Anatomisi

Özofagus ile duodenum arasında yer alan mide; kardiya, fundus, korpus, antrum ve pilor olmak üzere beş bölgeye ayrılır. Kardiya; özofagus ile midenin birleşme yeridir. Fundus; kardiyanın solu ve üst kısmında kalan midenin en üst kısmıdır. Korpus; fundus ile incisura angularisten (midenin 1/3 alt ve orta kısmının birleştiği çentik) geçen yatay hat arasında kalan bölgedir. Bu yatay hat ile pilor arasında kalan bölüm antrumdur. Mideden duodenuma geçiş bölgesi ise pilordur.



Şekil 1. Midenin şematik görünümü

Mide, yukarıda alt özofagiyaal sfinkter, aşağıda ise pilor sfinkteri olmak üzere iki sfinkter ile kontrol altına alınmıştır. Alt özofagiyaal sfinkter, kardiyanın hemen üzerindeki yüksek basınç bölgesinden oluşur.

Dinlenme halinde iken kapalıdır. Yukarıdan peristaltik dalga geldiği zaman açılarak, yutulan gıda veya salgının mideye girmesine izin verir. Yüksek basınç bölgesi, hem yutma hem dinlenme esnasında mide içeriğinin özofagusa kaçışını önler. Pilorik sfinkter, gerçek bir sfinkter olmadığı halde tam bir sfinkter gibi çalışır. Pilor bölgesindeki düz kas adalesinin yoğunlaşması ile oluşmuştur. Mide içeriği kimus haline gelmeden duodenuma geçemez. Pilor hem midenin boşalmasını düzenler hem de duodenumdaki içeriğin mideye kaçışını engeller.

Midenin etrafındaki organlarla komşuluğu klinik açıdan önemlidir. Diyafragma midenin fundusu ile yakın komşudur. Karaciğer midenin sağında olup karaciğerin sol lobu midenin üst-ön yüzü ile temas halinde olacak kadar yakın komşudur. Dalak midenin solunda ve yukarisındadır. Bursa omentalis vasıtasıyla mide arka yüzü pankreasla yakın komşuluk halindedir. Transvers kolon midenin büyük kurvaturu ile komşuluk halindedir. Midenin ön yüzü özellikle alt kısmı, mide dolu iken pariyetal periton ve batin ön duvarı ile komşudur. Mideyi yerinde asılı tutan en önemli yapı özofagustur. Bunun dışında mideyi yerinde tutan gastrohepatik, hepatoduodenal, gastrofrenik, gastrosplenik ve gastrokolik bağlar periton tarafından oluşturulur. Visseral periton karaciğeri ön ve arka yüzden örttükten sonra karaciğerin alt kenarı hizasında birleşerek mideye (hepatogastrik ligament, küçük omentum) ve duodenum birinci kıtasına (hepatoduodenal ligament) kadar uzanır.. Mideye ulaşan periton iki yaprağa ayrılır. Ön yaprak mide ön yüzünü, kardiyayı ve abdominal özofagusu, arka yaprak ise midenin sadece arka yüzünü örter. Kardiyanın ve abdominal özofagusun arka kısmı ise peritonsuzdur. Kardiya bölgesini ve abdominal özofagusu ön yüzden örten periton buradan diyafragmaya atlar (gastrofrenik ligament). Mide ön ve arka yüzünü örten periton yaprakları büyük kurvaturda birbirine yaklaşır. Büyük kurvaturun üst kısmındaki yapraklar dalağa giderek dalağı sarar (gastrosplenik ligament). Büyük kurvaturun aşağı kısmındaki periton yaprakları ise transvers kolona uzanır (gastrokolik ligament). Transvers kolonu saran periton yaprakları aşağı doğru serbestçe uzanarak büyük omentumu oluşturur.

Küçük ve büyük kurvaturdaki periton yaprakları arasında yağlı gözeli doku ile midenin damar, sinir ve lenf bezleri bulunur.

Mide, kan damarları açısından zengin bir organdır. Midenin arterleri esas itibariyle sol gastrik arter (a.gastrica sinistra), sağ gastrik arter (a.gastrica dekstra), sol gastroepiploik arter (a.gastroepiploica sinistra), sağ gastroepiploik arter (a.gastroepiploica dekstra) ve kısa gastrik arterlerdir (a.gastrica breves). Çölyak trunkusun yaklaşık uzunluğu 1 cm ve çapı ortalama 1-2 cm'dir. Çölyak trunkus; sol gastrik arter, splenik arter ve ana hepatik arter olmak üzere üç dala ayrılır.

Sol gastrik arter, olguların %90'ında çölyak turunkustan çıkar. Çapı ortalama 5- 8 mm olup midenin en kalın arteridir. Sol gastrik arter çıkışından sonra öne, yukarı ve sola doğru giderek kardiya hizasında mideye ulaşır. Burada kardiyoözofagiyal dalını verir ve küçük kurvatura paralel giderek sağ gastrik arterle anastomoz yapar. Seyri boyunca midenin ön ve arka yüzüne dağılan dallar verir. Sol gastrik arter; alt özofagus, kardiya, midenin ön ve arka yüzünü besler. Sol gastrik arterin anatomik değişkenliği sıktır. Doğrudan aortadan (%2.5) çıkabileceği gibi, splenik arterden (%4.5) veya hepatik arterden (%1.5) de çıkabilir. Nadiren aksesuar bir sol gastrik arter bulunabilir. Önemli bir değişkenlik de sol hepatik arterin olguların %25'inde sol gastrik arterden doğma olasılığıdır ki, bu hastalarda sol gastrik arter dikkatsizce kökünden bağlanırsa, karaciğer sol lob perfüzyonu bozulur ve nekroza uğrar. Çünkü bu vakalarda karaciğer sol lobunu bu arter tek başına beslemektedir.

Sağ gastrik arter, A. hepatica propriyadan bazen de gastroduodenal arterden çıkar. Ortalama 2-4 mm çapındadır. Başlangıçta pilora doğru seyrederek. Daha sonra küçük kurvatur boyunca sola ve yukarı doğru devam ederek sol gastrik arterle anastomoz yapar. Seyri boyunca ön ve arka dallara ayrılarak duodenum birinci bölümünü, midenin alt kısmının ön ve arka tarafını besler.

Sağ gastroepiploik arter, gastroduodenal arterin dalıdır. Çıkış yerinden hemen sonra yukarı çıkan pilorik dalını verir ve büyük kurvatur boyunca sağdan sola doğru ilerler. Seyri boyunca midenin ön ve arka yüzüne giden dallar verir. Genellikle sol gastroepiploik arterle anastomoz yapar. Olguların %10 'unda bu anastomoz görülmez. Duodenumun birinci bölümü ile büyük kurvaturun ön ve arka yüzünü besler.

Sol gastroepiploik arter, splenik arterden çıkar. Büyük kurvaturda soldan sağa doğru seyreder ve sağ gastroepiploik arter ile anastomoz yapar. Mide korpusunun ön ve arka yüzünü besler.

Kısa gastrik arterler, splenik arterin son kısmından çıkan dallardır. Gastrosplenik ligament içinden mideye girerler. Sol gastrik arter, inferiyor frenik arter ve sol gastroepiploik arterin dalları ile anastomoz yapar. Fundusun büyük kurvatur tarafını ve midenin kardiya bölgesini besler.

Posterior gastrik arter, olguların %10'unda görülebilir. Splenik arterden ayrılan ve midenin arka tarafından fundusa giden bir daldır. Midenin arterleri submukozada çok yaygın anastomozlar yaparlar. Bu nedenle midenin üç veya dört ana arteri bağlansa bile beslenmesi bozulmaz ve nekroz gelişmez. Venler genellikle arterlere eşlik eder ve midede arterlere benzer dağılım gösterirler.

Midenin venleri; sağ gastrik ven(v.gastrica dekstra), sol gastrik ven (v.gastrica sinistra), sağ gastroepiploik ven (v.gastroepiploica dekstra), sol gastroepiploik ven(v.gastroepiploica sinistra) ve kısa gastrik venler (v.gastrica breves) dir.

Sol gastrik ven, sol gastrik artere eşlik eder. Kardiyoözofagiyal bölgenin dallarını aldıktan sonra küçük kurvatur boyunca sağa doğru seyreder, ana hepatik arterin önünden genellikle portal vene, bazen de superiyor mezenterik vene dökülür. Sol gastrik venin diğer adı koroner vendir.

Sağ gastrik ven, sağ gastrik artere eşlik eder. Midenin ön ve arka yüzünden gelen dalları aldıktan sonra küçük kurvatur boyunca soldan sağa doğru ilerler. Genellikle vena portaya, bazen de superiyor mezenterik vene dökülür. Bazı vakalarda koroner ven ile ortaklaşarak portal vene dökülür.

Sağ gastroepiploik ven, büyük kurvatur boyunca seyrederken midenin ön ve arka yüzünden ve büyük omentumdan dallar alır. Genellikle superiyor mezenterik vene (%85) dökülür. Nadiren splenik venin proksimal bölümüne dökülebilir.

Sol gastroepiployik ven, midenin ön ve arka yüzünden, büyük omentum ve pankreastan dallar aldıktan sonra genellikle splenik venin distaline dökülür.

Kısa gastrik venler, fundus ve midenin kardiyoözofagiya bölgesinden çıkar ve splenik ven veya sol gastroepiployik venin splenik dalları ile birleşirler. Bazen de doğrudan doğruya dalağa girerler.

Midenin Lenfatik Sistemi

Midenin lenfatik akımının bölgesel dağılımını anlamak amacıyla mide 4 bölgeye ayrılmaktadır. Kardiya ve korpusun mediya yarısının lenfatikleri sol gastrik arter çevresindeki lenf bezlerine, antrum ve pilorun küçük kurvatura tarafının lenfatikleri sağ gastrik arter çevresindeki lenf bezlerine, korpusun alt dış yarısının lenfatikleri sağ gastroepiployik lenf bezlerine, korpusun üst kısmı ve fundusun lenf bezleri sol gastroepiployik lenf bezlerine akar. Bu dört grup lenf bezlerinin akımı çölyak lenf bezlerinde toplanır. Ancak midenin yaygın submukozal lenf ağı nedeniyle midenin herhangi bir yerindeki kanser, hem mide duvarında tümörün daha uzağına direkt yayılabilir hem de midenin herhangi bir bölgesindeki lenf bezine metastaz yapabilir. Keza submukozaya boya verilerek yapılan çalışmalar boyanın midenin her iki kurvaturuna doğru düzensiz dağıldığını göstermiştir. Bu nedenle; mide kanserinin kütatif lenf bezi disseksiyonunu anlamak için, lenf bezlerinin yeri bölgelerine göre tek tek tarif edilmiştir.

Perigastrik Lenf Bezleri;

Perigastrik lenf bezleri N1 grubu olarak adlandırılmaktadır. Bunlar Japon literatürüne göre 1 'den 6'ya kadar olan lenf bezleridir.

Sağ parakardiyal lenf bezleri (1):

Kardiyanın sağ tarafındaki lenf bezleridir. Sol gastrik arterin kardiyoözofagiya dalının çıkış yerinden özofagiya hiyatusa kadar olan bölgede bulunurlar.

Sol parakardiyal lenf bezleri (2):

Kardiyanın sol tarafında bulunan ve inferiyor frenik arterin kardiyoözofagiyal dalı etrafında yerleşen lenf bezleridir.

Küçük kurvatur lenf bezleri (3):

Küçük kurvaturda bulunan, sol gastrik arterin mideye giden dalları ile sağ gastrik arterin mideye giden dalları çevresindeki lenf bezleridir.

Büyük kurvatur lenf bezleri (4):

Kısa gastrik damarlar, sol gastroepiployik arter ve sağ gastroepiployik arterin pilorik dalının distalinde kalan bölgede yerleşik lenf bezleridir. Büyük kurvatur lenf bezleri Japon literatürüne göre kısa gastrik damarlar çevresindekiler 4sa, sol gastroepiployik arter çevresindekiler 4sb ve sağ gastroepiployik arter çevresindekiler 4d olarak adlandırılmaktadır.

Suprapilorik lenf bezleri (5):

Sağ gastrik arterin kökündeki ve mideye giden birinci dalı çevresindeki lenf bezleridir.

İnfrapilorik lenf bezleri (6):

Pilorum büyük kurvatur tarafında sağ gastroepiployik arterin kökündeki ve pilorik dalı çevresindeki lenf bezleridir.

Perivasküler lenf bezleri

Perivasküler lenf bezleri N2 grubu lenf bezleri olarak adlandırılmaktadır. Bunlar 7'den 11'e kadar olan lenf bezleridir.

Sol gastrik arter lenf bezleri (7):

Sol gastrik arterin kökü ile kardiyoözofagiyal ve distal dallarını verdiği çatallanma yeri arasında olan lenf bezleridir.

Hepatik arter lenf bezleri (8):

Ana hepatik arterin çıkış yeri ile gastroduodenal dalını verdiği yer arasında kalan lenf bezleridir. Ana hepatik arterin ön yüzündekiler 8a, arka yüzündekiler ise 8p olarak adlandırılırlar.

Çölyak lenf bezleri (9):

Çölyak trunkusun üzerindeki tüm lenf bezleridir.

Splenik hilus lenf bezleri (10):

Dalak hilusundaki lenf bezleridir. Alt polde sol gastroepiploik arterin ilk gastrik dalı, 10 no'lu lenf bezleri ile 4sb lenf bezlerinin sınırını oluşturur.

Splenik arter lenf bezleri (11):

Splenik arter çevresindeki lenf bezleridir. Pankreas kuyruğunun sonuna kadar olan lenf bezleri bu gruba dahildir. Çölyak artere yakın olan splenik arterin proksimalindeki lenf bezleri 11 p, daha distalde olanlar ise 11d olarak adlandırılmaktadır.

Midenin Diğer Lenf Bezleri;

Perivasküler lenf bezlerinden daha ilerdeki lenf bezleridir. 12, 13, 14, 15 ve 16 no'lu lenf bezlerini kapsar

Hepatoduodenal ligament lenf bezleri (12):

Hepatoduodenal ligament içinde bulunan lenf bezleridir. Hepatoduodenal ligament; a. hepatica propria, koledok ve vena porta olmak üzere üç önemli oluşum

içerir. Bu ligamentteki lenf bezleri üç bölgeye ayrılmaktadır. Ligamentin solunda ve hepatik arterin sağ gastrik arteri verdiği kısmın yukarısında kalan lenf bezleri 12a, ligamentin sağ tarafı ve koledokun arkasında kalan lenf bezleri 12b ve portal venin arkasında kalan lenf bezleri 12p olarak adlandırılmaktadır.

Retropankreatik lenf bezleri (13):

Pankreas başının arka yüzünde, üst ve alt pankreatikoduodenal arterler çevresindeki lenf bezleridir.

Mezenterik kök lenf bezleri (14):

Mezenterik ven çevresindeki (14v) ve superiyor mezenterik arter kökü çevresindeki (14a) lenf bezleridir.

Middle kolik arter lenf bezleri (15):

Transvers mezokolon içindeki lenf bezleridir. Bu lenf bezlerini çıkarmak için transvers kolon rezeksiyonu gerekir.

Paraaortik lenf bezleri (16):

Paraaortik lenf bezleri abdominal aortun çevresinde ve yukarıda aortik hiyatus, sağ tarafta vena kava, sol tarafta spermatik (ovariyen) ven ve en altta aortik bifürkasyon arasında kalan bölgede yerleşik lenf bezleridir. Hiyatus çevresindeki paraaortik lenf bezleri (16a1), çölyak arter ile sol renal ven arasındaki paraaortik lenf bezleri (16a2), sol renal ven ile inferior mezenterik arter arasındaki paraaortik lenf bezleri (16b1) ve inferiyor mezenterik arter ile aortik bifürkasyon arasındaki paraaortik lenf bezleri (16b2) olarak adlandırılmaktadır.

2.1.3. Midenin Sinirleri

Ön vagus kardiyaya birkaç dal verdikten sonra hepatik dalını verir ve küçük kurvaturu takip ederek incisura angularise ulaşır. Seyri boyunca mideye dallar verir.

Bazen ön vagustan tek bir dal ayrılarak fundusa gider (Grassi'nin kriminal siniri). Ön vagusun hepatik dalı, küçük omentum içinde seyrederek porta hepatis'e gider ve orada dallara ayrılarak karaciğere, safra kesesine ve duodenumun birinci bölümüne giden dallar verir.

Arka vagus, midenin arka yüzünde seyrederek mide arka yüzüne dağılan gastrik dallar ve daha kalın olan çölyak dalı verir. Çölyak dalı çölyak plexusun dalları arasında seyrederek pankreas, duodenum, ince bağırsaklar ve kolonun sağ tarafına giden lifler verir. Sempatik sinirler mideye esas itibarıyla çölyak plexustan, daha az oranda da hepatik plexus ve frenik plexustan gelir. Çölyak plexus otonom sinir sisteminin en büyük plexusudur. Bu nedenle Karnın Güneşi (plexus solaris) adını alır. Çölyak plexus mide ve bursa omentalisin arkasında, diyafragma kruslarının ve abdominal aortun başladığı yerin önünde ve adrenal bezlerin arasında bulunur. Çölyak plexustan mideye gidecek olan lifler; sol gastrik arter, hepatik arter ve splenik arter etrafında ikincil plexuslar oluşturarak mide arterlerini takip eder ve mideye ulaşırlar. Mideye ulaşan sinir lifleri serozayı arterlerle birlikte delerek önce midenin adalesi içinde miyenterik (Auerbach) sinir ağını ve bu plexustan çıkan sinir lifleri ise midenin submukoza tabakasında submukoz (Meissner) sinir ağını yaparlar. Bu plexuslar arasında ufak sinir ganglionları veya ganglion hücreleri bulunur. Vaguslar midenin hareketlerini ve mide bezlerinin çalışmasını arttırırlar. Sempatik sinirler ise mide hareketlerini inhibe eder fakat pilor sfinkterini aktive ederler.

2.1.4. Midenin Histolojisi

Mide duvarı tüm sindirim kanalının karakteristiği olan 4 genel katman sergiler:

Mukoza, submukoza, muskularis propria ve seroza.

Mukoza

Mide mukozası üç tabaka içerir: Yüzey epiteli, lamina propria, muskularis mukoza.

Yüzey Epiteli: Tüm mide mukozası mukus ve bikarbonat sekrete eden yüksek kolumnar bir epitel ile döşelidir. Salgılanan bu mukus kalın bir jel tabakası oluşturarak hücreleri mide tarafından salgılanan kuvvetli asidin etkisinden korur. Yüzey ve foveolar hücrelerin etrafındaki sıkı bağlantılar da aside karşı engelin bir parçasını oluşturur. Bu mukus PAS boyası ile pozitif boyanma gösteren nötral müsindir, alcian –blue negatiftir (4). Yüzey epiteli lamina propria içine uzanarak foveolaları oluşturur. Histolojik olarak mide mukozası kardiak, fundik ve pilorik olmak üzere 3 tiptir:

Kardiak ve Pilorik Mukoza: Kardiak ve pilorik zonda foveolalar mukozal kalınlığın yaklaşık olarak yarısını tutar (4). Kardiak ve pilorik glandlar mukus sekrete eden kolumnar hücrelerdir. Az sayıda endokrin hücre de içermektedirler. Nadiren özellikle geçiş bölgelerinde oksintik ve esas hücreler bulunabilir. Kardiak ve pilorik glandlar genellikle kıvrımlıdır, kardiak glandlar tek tük mukus sekrete eden kistik yapılar oluşturabilir. Pilorik glandlar sadece nötral müsün salgılar. Kardiak glandlar nötral müesine ek olarak küçük bir miktar sialomüsün de salgılar (4).

Fundus ve Korpus Mukozası: Mukozal kalınlığın dörtte birinden daha azını kaplayan foveolalara sahiptir (4). Fundus ve korpusta glandlar kardiak ve pilorik bölgeden farklı olarak kıvrımlı değil, düzdür. Oksintik mukoza 6 farklı hücre tipi içerir: yüzey foveolar hücreler, istmik muköz hücreler, paryetal hücreler, müköz boyun hücreleri, esas hücreler, endokrin hücreler.

Esas hücreler (zimojen hücreler): Glandların bazal bölgesinde bulunur. Bir veya daha fazla küçük nükleol içeren, bazale uzanmış bir nükleusa sahip, soluk mavi-gri sitoplazmalı küboidal hücrelerdir. Pepsinojen içeren zimojen granülleri bulunur.

Paryetal hücreler: İstmik bölgede bulunur. Bu hücreler düzgünce dağılmış kromatinli, santrale lokalize nükleusa sahip, H&E kesitlerde koyu pembe sitoplazmalı, bazal membran boyunca aralıklı olarak dizilen üçgen şekilli hücrelerdir. B12 vitamininin intestinal absorpsiyonu için gerekli intrinsik faktör salgılar.

Müköz boyun hücreleri: İstmik bölgede paryetal hücrelerin arasında tek tek ya da küçük gruplar halinde bulunur. Bunların H&E ile ayırd edilmesi zordur. Bu hücreler nötral ve asidik müsin, özellikle sialomüsin üretir. Müköz boyun hücreleri istmik bölgede de bulunur (4). Müköz boyun hücreleri boyun bölgesindeki mitotik aktif kök hücrelerden gelişirler, mukozal proliferasyon ve rejenerasyon gibi major fonksiyonlara sahiptirler (5).

Endokrin hücreler: Mide, hormon üreten hücrelerin geniş bir çeşidini içerir. Antrum bölgesinde bütün endokrin hücre popülasyonunun %50'si G (Gastrin üreten) hücreleridir. %30'u, serotonin üreten enterokromaffin hücreler ve %15'i, somatostatin üreten D hücreleridir. Bununla birlikte, fundik mukozada endokrin hücrelerin büyük bir kısmı enterokromaffin benzeri (ECL) hücrelerdir. Bunlar histamin sekrete eder. Fundik mukozada bu hormonları sekrete eden hücreler glandlarda özellikle tabana doğru lokalize olmuştur. Pilorik mukozada hemen foveolaların altında boyun bölgesinde en yaygındırlar.

Lamina Propria: Mukoza içerisinde bazal membran altına kondanse olmuş olan kollajen ve elastik lifler ile iyi organize olmuş bir retikülin şebekesi ile yapısal destek sağlayan alandır. Fibroblastlar, histiositler, plazma hücreleri ve lenfositleri içeren çok sayıda hücre tipleri içerir. Lenfositler baskın olarak IgA üreten B hücreleridir. Ayrıca lamina propria kapillerler, arterioller ve nonmyelinize sinir lifleri de içerir. Lenfatikler muskularis mukozaya bitişik derin lamina propriada bulunur. Üst ve orta lamina propriada lenfatik yoktur (5).

Muskularis Mukoza: Mukozanın alt sınırını sirküler bir iç tabaka ve longitudinal bir dış tabaka içeren düz kasların ince bandlarının oluşturduğu muskularis mukoza oluşturur (4).

Submukoza

Muskularis mukoza ve muskularis propria arasında lokalize olmuş, gastrik rugaların merkezleri formundadır. Çoğu elastik lifler bulunduran gevşek konnektif doku içerir. Venler, arterler, lenfatikler ve Meissner'in otonomik sinir pleksusu burada bulunur (4).

Muskularis Eksterna

Her biri farklı planlarda yerleşmiş, düz kasın 3 tabakasını içerir. En iç oblik tabaka kesintili bir tabakadır ve her kesitte görülmeyebilir. Ortada sirküler ve en dışta da longitudinal düz kas tabakası vardır. Sirküler ve longitudinal tabaka arasında myenterik (Auerbach's) sinir plexusu mevcuttur (4).

Seroza

Mide duvarının en dışında bulunan bağ dokusunun ince bir tabakasıdır. Peritonla eden devam bir mezotel ile döşelidir (6).

2.2. MİDE KANSERİNİN TARİHÇESİ

Mide kanseri muhtemelen insanoğlunun eski çağlardan bu yana yakalandığı bir hastalıktır. Ancak midenin geniş lümenli bir organ olması ve bu nedenle bulgularının çok ileri evrelere kadar baskılanabilmesi, mide kanserinin tanısını, tedavisini ve hakkındaki bilimsel gelişmeleri geciktirmiştir. İlk olası mide kanseri olgusuna M.Ö. 1660 yıllarında yazılan George Ebers davranışını yengece benzeterek, yengeç anlamına gelen 'karkinos' kelimesini ilk kez kullanan yazıtlarında rastlanmaktadır (7).

M.Ö. dördüncü yüzyılda Yunanistan'da yaşamış olan Hipokrat, kanser hastalığının bilgidir. Mide kanserinin tanımına benzer ilk bulgulara ise onbirinci asırda yazılmış olan İbn-i Sina Tıp Ansiklopedisinde rastlanmaktadır (7).

1774 yılında Lyon Üniversitesi doktorlarından Pyril'e'nin "Dissertatio Academica De Cancro" başlıklı makalesi modern onkolojinin habercisi oldu. Ancak 1835 yılında Dr. Cruveilhier, midenin selim ve habis ülserlerinin tanımını yapınca kadar, mide kanserleri hakkında ciddi bir bilgi yoktu (7).

Cruveilhier'in mide kanserinin anatomik tanımı ve 1839 yılında Bayle'nin mide kanserinin klinik tablosunu tarif etmesi bu konuda yeni bir dönemi başlatmış olmakla

birlikte, mide kanserinin resmi hikâyesi bundan tam 40 yıl sonra, 9 Nisan 1879'da Fransız cerrah Jules Emile Pean'ın mide kanseri nedeniyle ilk mide rezeksiyonunu yapmasıyla başladı. Hasta postoperatif beşinci gün öldü. 6 Kasım 1880'de Ludwig R.Von Rydgier mide kanseri nedeniyle ikinci kez mide rezeksiyonu yaptı. Bu hasta ise ameliyat gecesi öldü. Nihayet 22 Ocak 1881 günü Viyanalı cerrah Theodor Billroth mide kanserli hastasına subtotal rezeksiyon ve gastroduodenostomi ameliyatını ilk kez başarıyla yaptı. Billroth, anastomozu daha sonraları gastrojejunostomi şeklinde de yaptı ve 14 yıl içinde vaka sayısını 257'ye çıkardı (7,8).

Literatüre subtotal gastrektomi sonrası gastroduodenostomi Billrot I, subtotal gastrektomi ve gastrojejunostomi ise Billroth II ameliyatı olarak yerleşti.

Mide kanseri için ilk total gastrektomi 1884'de Connor tarafından gerçekleştirilmiş ancak hasta ameliyat masasında ölmüştür 1896 yılında 32 yaşındaki Zürihli cerrah Kari Schlatter ilk başarılı total gastrektomiyi gerçekleştirdi (10). Schalatter'in başarısının dünyada duyulması ile total gastrektomi üç değişik tekniklerle yapılmaya başlandı. San Francisco'dan Dr.Brigham ve Boston'dan Dr.Richardson total gastrektomiyi başarı ile gerçekleştirdiler. Türk Cerrahlardan M.Kemal Öke 1925 yılında pilor tümörü için gastrektomi olgusunu yayınladı. Dr.Burhanettin Toker 1930 yılında, Dr.Cafer Kankat 1937 yılında, Dr Kazım İsmail Gürkan 1941 yılında ve Dr.Bedii Gorbon 1951 yılında mide kanserinde gastrektomi ile ilgili sonuçlarını yayınlayarak mide cerrahisinin ülkemizde gelişmesine katkıda bulunmuşlardı (7).

Son yüzyılda özellikle Japonlar mide kanseri konusunda çok uğraş vermiş olup bu hastalığın tedavisinde ve erken teşhisinde dünyayı şaşırtacak kadar ilerlemeler sağlamışlar ve liderliği ele geçirmişlerdir. İlk mide kanseri araştırma grubunu Japonlar oluşturmuştur. Japon Mide Kanseri Araştırma Grubu 2001 yılında mide kanseri hastalarında uygulanacak rehberler yayınladılar ve bu rehberler, batılı cerrahlar tarafından da kabul edildi. Böylece mide kanserinde uygulanacak tedavi konusunda dünyada ortak bir dil oluştu.

1967 yılında Uluslararası Kansere Karşı Birlik (UIAC) tarafından TNM evreleme sistemi kabul edildi. En son 2010 yılında revizyona tabi tutulan TNM evreleme sistemi yaygın olarak kullanılmaktadır.

2.3. MİDE KANSERİNİN ETYOLOJİSİ VE PATOGENEZİ

Lauren'in yaptığı sınıflamada mide kanseri histopatolojik özelliklerine göre, farklı epidemiyolojik ve prognostik özellikler gösteren intestinal ve diffüz tip mide kanseri olmak üzere ikiye ayırmaktadır (11). İntestinal tip, primer olarak midenin distal bölümünü tutan ve intestinal bezlere benzeyen tübüler yapılardan oluşan tümörlerdir. Epidemiyolojik olarak intestinal tip kanser, çevresel ve diyetel faktörlerle belirgin şekilde ilişkilidir. Mide kanseri yönünden yüksek riskli bölgelerde görülen başlıca mide kanseri türü olup, progresif multifokal atrofik gastrit ve intestinal metaplazi süreçlerinden geçerek ortaya çıkmaktadır. Yaşlı bireylerde ve sosyoekonomik düzeyi düşük popülasyonlarda daha sık görülür. Erkek/kadın oranı 2/1 olup, görülme sıklığı 7. dekada doruğa ulaşmaktadır (12,13).

İntestinal tip Mide kanseri'nin Correa sekansı olarak da bilinen çok basamaklı bir süreçte geliştiğine inanılmaktadır. Burada invaziv kanser gelişimi öncesinde atrofik gastrit, metaplastik ve displastik lezyonlar mevcuttur. Genellikle olayların sekansını tetikleyen ve götüren persistan H. pylori enfeksiyonudur. Ancak enfekte insanların çok az bir kısmında kanser gelişir. Mide de kanser riskine neden olan premalign lezyonların varlığı bu hastaların taranması ve izleminde önemli bir bilgidir. Rapor edilen Mide kanserine ilerleme oranları çok değişkendir ve displazi için bile yıllık Mide kanseri oranları %0 dan %70 e kadar değişen oranlarda rapor edilmektedir. Anlaşılacağı üzere bu tip lezyonları olan hastaların izlem stratejileri çok tartışmalıdır.

De Vries ve ark. Hollanda Milli Histopatoloji kaynaklarını kullanarak Mide kanseri riski ve izlem pratiğini 1991 ve 2004 arasında, premalign mide lezyonu tanısı koyulan Flemenk hastalar arasında (n:92,250) araştırmışlardır (14). İzlem datası Aralık 2005'e kadar toplanmış ve değerlendirilmiştir. Histolojik bulguların

%67'sinin intestinal metaplazi, %24'ünün atrofik gastrit, %8'inin hafif ve orta derecede displazi ve %0,6'sının ise ağır displazi gösterdiği rapor edilmiştir. İlk tanıdan 5 yıl sonra yıllık Mide kanseri riski atrofik gastrit için %0,1, intestinal metaplazi için %0.25, hafif ve orta derecede displazi için %0,6 ve ağır displazi için %6 bulunmuş. Bu sayılar nispi Mide kanseri riskinin bu çalışmada ağır displazide atrofik gastrit hastalarına göre yaklaşık 40 kat fazla olduğu görülmüştür.

Mide duvarını infiltre eden ve kalınlaştıran diffüz tip kanser ise glanduler ya da duktüler yapı oluşturmaksızın birbirlerinden ayrı duran, çoğunluğu müsinöz tipte (taşlı yüzük hücreleri) malign hücre tabakalarından oluşmuştur. Diffüz tip kanser, intestinal tipin tersine midenin proksimalinde yerleşme eğilimi göstermektedir (12). Dünyanın her yerinde aynı sıklıkta bulunup, çevresel faktörlerden belirgin bir etkilenme göstermeyen bu kanser sıklıkla aile içi bir dağılım göstermektedir. İntestinal tipe göre daha genç yaşta ortaya çıkan diffüz tip kanserde yaş ortalaması 48 olarak tanımlanmıştır (15). Kadınlarla erkekler arasında bu tip kansere yakalanma oranı birbirine yakın olup kadınlarda daha fazladır. Diferansiyasyon derecesi düşük olduğu için, intestinal forma kıyasla daha kötü bir prognoza sahiptir. Non-metaplazik mide mukozasında gelişen displazinin diffüz tip kanser için öncü lezyon olabileceği ileri sürülmüş olmakla birlikte, bu tip kanserde tanımlanmış bir öncü lezyonun bulunmadığı düşünülmektedir(16). Yüksek riskli popülasyonlarda intestinal tipin insidansı diffüz tipten daha fazla olmakla birlikte, düşük riskli bölgelerde her iki tip kanserin insidansları birbirine yakındır (17).

İntestinal tip mide kanseri yüksek riskli coğrafik alanlarda baskındır ve H. pylori enfeksiyonu ile korelasyon gösterir. Diffüz tip mide kanseri bunun tersine daha uniform dağılmıştır ve H. pylori prevalansı ile ilişkisizdir. Mide mukozal yüzeyinin altında gelişmesine bağlı olarak diffüz tip genellikle ilerlemiş bir evrede tanı alır ve buna bağlı olarak kötü bir sonucu vardır. Daha fazla olarak kötü diferansiye karsinom ve taşlı yüzük hücreli karsinom (SRCC) gruplarına ayrılabilir. SRCC kötü diferansiye karsinoma ilerleyebilir (18). Mide kanserinin tüm dünyada azalan insidansına rağmen SRCC formundaki diffüz mide kanseri insidansı artmaktadır.

Distal mide kanserlerinin tersine, kardiya ve gastroözofageal bileşke kanserleri, sosyoekonomik düzeyi yüksek popülasyonda daha yaygın görülmektedir. Günümüzde gelişmiş ülkelerde distal tip mide kanserlerinin insidansında gözlenen belirgin azalmanın tersine, proksimal mide ve gastroözofageal bileşke kanserlerinin insidansında artış saptanmaktadır (19). Epidemiyolojik veriler, yalnızca kardia dışı kanserlerin *H. pylori* ile bağlantılı olduğunu, kardia kanserlerinin ise bu infeksiyonla ne pozitif ne de negatif bir ilişki sergilediğini göstermiştir (20.21.22). Histolojik olarak görünüşleri benzer olabilmesine rağmen, bu iki farklı anatomik bölgenin kanserlerinin etyolojik faktörleri ve olasılıkla da patogenezlerinin farklı olduğu düşünülmektedir (23).

2.3.1. Cinsiyet

Mide kanseri hemen hemen tüm ülkelerde erkeklerde kadınlara oranla 1,2-2,5 kat daha fazla görülmektedir. İntestinal tipte bu oran 2/1 iken, diffüz tipte ise erkek kadın oranı eşittir. Bu erkek baskınlığı mide kanser insidansının yüksek veya düşük olduğu tüm ülkeler için geçerlidir (24.25).

2.3.2. Genetik Yapı ve Değişiklikler

Kan grubu A olan kişilerde diğer kan gruplarına sahip kişilere göre mide kanser riski daha yüksektir. Bu özellikle diffüz tip için geçerlidir. Bunun aile hikâyesi ve taşınan onkogenlerle ilgili olduğu sanılmaktadır. Buna karşın tek yumurta ikizlerinde mide adenokarsinomu gelişme riski aynı değildir (24).

Polizomiler, kromozomal translokasyonlar, inversiyonlar veya geniş delesyonlar gibi kromozomal değişiklikler mide kanserlerinin büyük bir çoğunluğunda görülmekte ve bu değişiklikler gen ekspresyonlarının artmasına/azalmasına veya kimerik gen ürünlerinin oluşmasına neden olabilmektedir. Ancak bu değişikliklerin malign fenotipin nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu tam olarak netlik kazanmamıştır (26).

İki ve 20 numaralı kromozomların polizomileri mide kanserlerinde en sık rastlanan sayısal anomalilerdir. Rapor edilen mide kanseri örneklerinin %50'sinden fazlasında 1, 3, 7 ve 13 numaralı kromozomları içeren kromozom yeniden düzenlenmeleri bildirilmektedir. 6q'nun parsiyel delesyonları yine sıklıkla gözlenen sitogenetik bulgular arasında yer almaktadır. Mide kanserinde inversiyonlar çoğunlukla 8q ve 17q için bildirilmektedir (26). Yapılan istatistiksel değerlendirmeler sonucu 17q24-qter (%53), 20q13-qter (%48), 1p32-p36 (%42), 22q12-qter (%27), 17p13-pter (%24), 16p13-pter (%21), 6p21-pter (%19), 20p12-pter (%19), 7q21.3-q22.1 (%57), 13q21-q32 (%26), 3q28-qter (%8), 7p11-p22/7q21-q36 (%80) 13q13-q14 (%8) ve 20q13.12-q13.33 (%41-70) bölgelerindeki artışların; 18q12-qter (%11), 3p12 (%8), 3p25-pter (%8), 5q14-q23 (%8) ve 9p21-p23 (%5) bölgelerindeki kayıpların mide kanseri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (27). Mide kanserlerinde LOH gözlenen lokuslar çoğunlukla 1p, 3p, 4p, 5q, 7p, 7q, 8p, 9p, 12q, 13q, 17p, 18q, 22q ve Y kromozomlarında yer almaktadır (28,29,30,31).

Kromozomal değişimler dışında gen ekspresyonlarının değişimine yol açan gen mutasyonları da mide kanseri ile ilişkilendirilmiştir (Tablo1). Mide tümörlerinde gen amplifikasyonu ve bunun sonucu olarak aşırı gen ekspresyonu *c-erb B2*, *c-Met*, *K-sam*, *K-ras* ve *c-myc* gibi çeşitli onkogenlerde de gözlenmiştir (32,33). Bu onkogenlerin bazılarındaki ekspresyon artışı kötü prognosisla ilişkilendirilmiştir. *CDH1*, *APC*, *p53*, *PTEN* ve *RUNX3* gibi tümör baskılayıcı genlerde görülen ve işlev kaybına yol açan mutasyonlar da mide kanseri ile sıklıkla ilişkilendirilmiştir (34,35). Bunların dışında CDK (sikline bağımlı protein kinaz) hücre siklusu düzenleyicilerinin baskılanan ekspresyonlarının saptandığı çalışmalar da mevcuttur (36). Ayrıca, Rajkumar vd'nin yaptıkları çalışmada mide kanserinde *IL8*, *SIX3*, *MMP3*, *REG4*, *CCL3*, *CTSB* genlerinin de içinde bulunduğu 32 genin ekspresyonunda artış saptanırken, *PGA5*, *SST*, *RNASE1*, *PGC*, *MFNG* dahil olduğu 18 genin ekspresyonunda azalma saptanmıştır (37).

Tablo 1. Mide kanseri ile ilişkili gen mutasyonları

Genler	Fonksiyon	Mutasyon Tipi	Tümörögenез ile İlişkisi
<i>c-met</i>	Onkogen	Aşırı ekspresyon	Tümör invazyonu, lenf nodu tutulumu, kötü prognosis
<i>K-sam</i>	Onkogen	Aşırı ekspresyon	Kötü prognosis
<i>C-erb B2</i>	Onkogen	Aşırı ekspresyon	Tümör invazyonu, lenf nodu tutulumu
<i>K-ras</i>	Onkogen	Nokta Mutasyonu	Tümör ilerlemesi ve metastaz
<i>c-myc</i>	Onkogen	Amplifikasyon	Kötü prognosis
<i>P53</i>	Tümör baskılayıcı	Nokta Mutasyonu	Çoğalma, lenf nodu tutulumu
<i>APC</i>	Tümör baskılayıcı	Nokta Mutasyonu	β -katenin ekspresyonunu artırır
<i>RARβ</i>	Tümör baskılayıcı	Hipermetilasyon sonucu baskılanmış ekspresyon	?
<i>Bcl-2</i>	Onkogen	Aşırı ekspresyon	İnvazyon, lenf nodu tutulumu ile ters ilişki
<i>RUNX3</i>	Tümör baskılayıcı	Delesyon, hipermetilasyon sonucu baskılanmış ekspresyon	?
<i>PTEN</i>	Tümör baskılayıcı	LOH, Nokta Mutasyonu	Metastaz
<i>E-kaderin</i>	Tümör baskılayıcı	LOH, mutasyon, hipermetilasyon sonucu baskılanmış ekspresyon	Metastaz, kötü prognosis
<i>Siklin E</i>	Onkogen	Aşırı ekspresyon	Lenf nodu tutulumu, kötü prognosis
<i>P27</i>	Tümör baskılayıcı	Baskılanmış ekspresyon	Tümör invazyonu, metastaz
<i>P16</i>	Tümör baskılayıcı	Baskılanmış ekspresyon	Lenf nodu tutulumu

2.3.3. Sosyoekonomik Durum

Midede kanser gelişme riski, düşük sosyo ekonomik düzeyli ülkelerde gelişmiş ülkelere göre iki kat daha fazladır. Bu daha çok intestinal tip için geçerlidir. ABD'de siyahlarda Mide kanseri riskinin beyazlara göre iki kat yüksek olmasının düşük sosyoekonomik duruma bağlı olduğu ileri sürülmektedir (38).

2.3.4. Diyet

Beslenme ile mide kanseri arasında direkt ve önemli bir ilişki vardır. Mide kanserlerinin aşırı tuzlu beslenme ile ilişkili olduğu ve taze sebze - meyve ile beslenmenin de koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (39). Gıdalarla alınan nitrat ve nitritlerin midede intestinal metaplaziye yol açarak mide kanseri oluşturdıkları deneysel olarak gösterilmiştir. Gıdalarla bu zararlı maddelerin alınımının önlenmesi, özellikle yüksek riskli bölgelerde önleyici bir tedbir olabilir. Sebze ve meyve ağırlıklı beslenenlerde kanserin gelişme oranı düşmektedir. Az tüketenlerde ise mide kanser oranının yüksek olduğu bildirilmektedir (39.40). Yine diyet bazında yüksek oranda karbonhidrat alımının da mide kanseri gelişimine katkı sağladığı vurgulanmaktadır.

2.3.5. Sigara

Sigara içimi ile ilgili veriler çelişkilidir. Bir kısım araştırmacı sigaranın mide kanserini arttırdığını ve bunun doza bağlı olduğunu, bir kısım araştırmacı dozla ilgisi olmadığını belirtirken yine bazı araştırmacılar da sigara ile mide kanseri arasında ilişki olmadığını belirtmektedirler (41).

2.3.6. Meslek

Bazı meslek ve iş kollarında mide kanseri insidansı yüksektir. Maden, kömür, tekstil, seramik, metal endüstrisi, boya sanayisi, kimyasal, lastik ve petrol sanayisi gibi iş kollarında çalışan işçilerin mideleri, asbest, poliaromatik hidrokarbon ve nitroz komponentleri gibi karsinogenlere maruz kalmakta ve karsinogenlerin etkisi ile bu kişilerin midelerinde kanser gelişmektedir (42).

2.3.7. Radyasyon Maruziyeti

Radyasyonun kanserojen etkisi olduğu bilinmektedir. Hodgkin hastalığı nedeniyle radyoterapi alan çocuklarda 12-14 yıl sonra mide kanseri geliştiği bildirilmiştir (43).

2.3.8. Helicobacter Pylori Gastriti

Dünya Sağlık Örgütü 1994 yılında, Helicobacter pylorinin özellikle intestinal tip mide kanseri gelişiminde karsinojen bir bakteri olduğunu kabul etmiştir (44). H. pylori pozitif olanlarda mide kanseri 3-6 kat daha fazladır. Atrofik gastritlilerin %15'inde 15 yıl içinde mide kanseri gelişebilmektedir. Bu nedenle atrofik gastrit prevelansının yüksek olduğu bölgelerde mide kanser prevelansı da yüksektir. H. pylori mide asit sekresyonunu artırarak gastrite ve ülser neden olan bir bakteridir. Hastaların %1'inde ise, ciddi süperfisyel atrofik gastrit gelişerek asit azlığı olur. Bu yüzeysel gastrit, lökositlerin lamina propria üzerinde birikmesine ve özellikle glandların boyun epitelinin lökositik invazyonuna yol açar. Sonuç olarak hücrelerin DNA'sında genomik hasar oluşmakta ve zamanla mide kanseri gelişmektedir (44).

2.3.9. Multifokal Atrofik Gastrit

Epidemiyolojik olarak önemli bir faktör de multifokal atrofik gastrittir. Multifokal atrofik gastrit genellikle H. pylori, aşırı tuz alımı, nitrat alımı, sigara, taze meyve ve sebzeden fakir beslenme ile birlikte (39,46). Yüksek riskli grupta H. pylori insidansı %75'e vardığı halde kanser görülme riski %5'den azdır. Bu sonuç kanser gelişiminde H. pylorinin tek başına rol oynamadığını göstermektedir (47). Multifokal gastrit zemininde gelişen kanser tipi intestinal tiptir ve gelişmekte olan ülkeler de sayılan risk faktörlerinin azalmasına paralel olarak insidansı hızla düşmektedir (48-48).

2.3.10. Epstein-Barr Virüs Enfeksiyonu

Mide kanseri saptanan kişilerde Epstein-Barr virüsü (EBV) antikorları saptanması dikkati çekmiştir. Yapılan bir çalışmada; EBV antikorları pozitif olan sağlıklı kişilerin, EBV negatif olanlara göre mide kanserine yakalanma riski yaklaşık 4 kat fazla bulunmuştur (49). EBV virüsü ile enfekte mide kanserlerindeki lenfosit ve özellikle aktif T-hücre infiltrasyonu bu kanserlerin lenfomadan ayrımını güçleştirmektedir (50).

2.4. MİDE TÜMÖRLERİNİN SINIFLANDIRILMASI

Gastrik karsinomlar, klinik ve patolojik özellikleri dikkate alınarak, yıllar içerisinde değişik biçimlerde sınıflandırılmışlardır. Geçmişten günümüze gelen bu sınıflamalar;

Borrmann sınıflaması 1926, (makroskopik görünümüne göre):

Tip I (polipoid),

Tip II (fungiform-ülserovejetan),

Tip III (ülser),

Tip IV (İnfiltratif).

Stout (Tümör Patolojisi Atlası) sınıflaması 1953,

Makroskopik görünümüne göre:

Ülsero-vejetan,

Penetran yayılan,

Yüzeyel yayılan,

Linitis plastika,

Özgü olmayan tip.

Lauren sınıflaması 1965, (histolojik özelliklerine göre):

İntestinal ve Diffüz tip.

Ming sınıflaması 1977, (büyüme patternine göre):

Ekspansif ve infiltratif.

Gastrik Kanser için Japon topluluğu 1981:

Papiller, Tubuler, Az Differansiye, Müsinöz, Taşlı Yüzük Hücreli.

Lauren Sınıflaması

1965 yılında ortaya atılan ve kabul gören bu sınıflamaya göre temel olarak tümörler intestinal ve diffüz olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Mide tümörlerinin %70'i intestinal tiptir. Lauren sınıflamasına göre tümörlerin yaklaşık %25'i hem intestinal hem diffüz tümör özellikleri içermekte olup bu tümörler diffüz gruba alınmaktadır. Geniş alanda intestinal tip, fokal alanda diffüz tip morfoloji içeren tümörlerde bu sınıflamanın tam anlamıyla uygulanması problem oluşturmaktadır. Üçüncü tip ise morfolojik olarak bu iki gruba alınamayan ve sınıflandırılmayan (indeterminate) tümörlerdir.

İntestinal tipte E/K oranı 2/1 olup, ortalama görülme yaşı 55'tir. Genellikle lümen içine doğru gelişen ve duvarı infiltre eden kitle oluştururlar. Tipik olarak

intestinal metaplazi ve *H. Pylori* gastriti zemininde gelişirler. Diyet ve çevresel faktörler intestinal tip kanserin etiyolojisinde önemli rol alır. Tümör hücreleri tübüler, papiller ve solid yapılar oluşturur. Döşeyici hücreler kolumnar nitelikte olup goblet hücresi ve absorbtif hücre benzeri hücreler görülebilir. Müsin fenotipi gastrik, intestinal ve mikst tipte olabilir. Bez benzeri yapıların lümenlerinde ve stromada müsin birikimleri görülebilir. Diffüz tipte cinsiyet dağılımı eşit olmakta veya hafif kadın üstünlüğü görülmektedir. Hastalar intestinal tipe göre daha genç yaşta olup tanı aldıklarında ortalama yaş 48'dir. İntestinal tipe oranla *H. Pylori* gastriti ve intestinal metaplazi ile birliktelik düşüktür. Muhtemelen çevresel faktörlerle desteklenmiş genetik etiyolojik faktörler tümör oluşumundan sorumludur. Yaşam süresi intestinal tipe göre düşüktür. Lauren sınıflaması mide kanserlerinin çevresel risk faktörleri, öncü lezyonlar, yaşam süresi, cinsiyet ve yaş dağılımı açısından değerlendirilmesinde tatmin edici bir sınıflamadır.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflaması 2000:

Adenokarsinom (İntestinal, Difüz),
Papiller,
Tübüler,
Müsinöz,
Taşlı Yüzük Hücreli,
Adenoskuamöz karsinom,
Skuamöz Hücreli Karsinom,
İndifferansiye karsinom,

İnvazyon derinliğine göre:

Erken Gastrik Karsinom, İlerlemiş (Geç) Gastrik Karsinom.

Differansiyasyon derecesine göre:

İyi Differansiye, Orta Derecede Differansiye, Az Differansiye.

Tümör lokalizasyonuna göre:

Proksimal ve Distal

WHO Sınıflaması

Bu sınıflamaya göre mide kanserleri dört temel gruba ayrılırlar:

Tübüler adenokarsinom; Tümör dilate, dallanan tübüler, asiniler ve solid yapılar şeklindedir. Papiller yapılar eşlik edebilir. Tümör hücreleri kolumnar, küboidal veya lümen içindeki müsinine bağlı yassılaştırmış olabilir. Berrak hücreler görülebilir. Tümör stromasında belirgin lenfositik infiltrasyon olan az diferansiye ve poligonal tümör hücrelerinin bulunduğu durumlarda medüller karsinom (Lenfoepitelyoma benzeri karsinom) olarak adlandırılırlar. Bazen lenfoid stroma oldukça belirgin olur ve lenfoma ile ayırıcı tanı yapılması gerekir. Bu durumda immünohistokimyasal incelemede sitokeratin (CK) immünreaktivitesi önem kazanır.

Papiller adenokarsinom; Tümör fibrovasküler bağ doku çevresinde dizilim gösteren silendirik küboidal hücrelerden oluşan parmaklı çıkıntılar şeklindedir. Bazı tümörlerde tübüler yapılar eşlik eder ve bunlar papillotübüler tümör olarak adlandırılır. Nadiren mikropapiller yapı bulunur.

Müsinöz adenokarsinom; Tümör içeren alanın yarısından fazlasında ekstrasellüler müsin gölleri bulunur. Tümör hücreleri müsin üreten kolumnar hücrelerle döşeli bez yapıları oluşturabilir ya da müsin gölleri içinde yüzer tarzda birkaç hücreli gruplar şeklinde karşımıza çıkar. Dağınık taşlı yüzük hücreleri bulunabilir, fakat bunlar hiçbir zaman baskın olmazlar.

Taşlı yüzük hücreli karsinom; Tümör dokusunun yarısından fazlası intrasitoplazmik müsin içeren, izole ya da gruplar oluşturan tümör hücrelerinden meydana gelir. Taşlı yüzük hücreli karsinom terminolojisine karşın intrasitoplazmik müsin içermeyen tümör hücreleri de görülebilmektedir. Stromada desmoplazi genellikle belirgindir. Tümör hücreleri lamina propriayı genişleterek yayılım gösterir. Bazı olgularda tümör hücreleri oldukça seyrek ve tek tek dağılım gösterirler. Rutin hematoksilin eozin (H&E) boyalı kesitlerde hücreler rahatlıkla gözden kaçabilir. Bu durum, endoskopik biyopsilerin ve radikal materyallerde

cerrahi sınırların sağlıklı değerlendirilmesini güçleştirir. Bu tip olgularda Periyodik Asit Schiff (PAS), Alsian Blue (AB), müsikarmen gibi konvansiyonel histokimyasal yöntemler yanı sıra CK antikoru ile immünhistokimyasal boyama gerektirebilir. Beş farklı tip tümör hücresi karşımıza çıkabilir. Bunlar arasında en tipik olanı sitoplazma içindeki müsini nedeniyle nükleusları bir kenara itilmiş olan, yuvarlak şekilli taşlı yüzük hücreleridir. Sitoplazmalarında AB ile boyanan asit müsini bulunur. Bu hücrelerin dışında nükleusları ortada, mitoz içermeyen ya da seyrek mitotik aktivite gösteren histiosit benzeri hücreler, koyu eozinofilik sitoplazmalı, bir miktar sitoplazmik granül içeren, sitoplazmalarında PAS pozitif nötral müsini bulunan ufak hücreler, çok az miktarda müsini içeren ya da müsini içermeyen ufak hücreler ya da müsini içermeyen, iri anaplastik hücreler görülebilmektedir. Taşlı yüzük hücreli lenfoma, lamina propriada müsifaj varlığı, ksantom, dökülmüş ve ölü yüzey epitel hücrelerinin eşlik ettiği gastritler taşlı yüzük hücreli karsinomun ayırıcı tanısında akılda tutulması gereken lezyonlardır.

Nadir Görülen Tipler:

Bu tümörler %1 sıklıkta görülürler. Lauren ve WHO sınıflamalarının temel parçalarını oluşturmazlar.

Adenoskuamöz karsinom; Hem adenokarsinom hem de skuamöz hücreli karsinom alanları içeren tümörler olup iki komponent arasında geçiş olabilir. Benign görünümde skuamöz epitel adaları içeren tümörler ise adenoakantam (skuamöz metaplazi gösteren adenokarsinom) olarak adlandırılır. Biyolojik davranış adenokarsinom komponentinin diferansiyasyonuna bağlıdır.

Skuamöz Hücreli Karsinom; Bu tanı için tümörün tamamının mide mukazasında yer alması ve özofagus yayılımı olmaması gerekmektedir. Aksi takdirde tümör primer özofagus kaynaklı skuamöz hücreli karsinom olarak değerlendirilir. Adenokarsinom komponentinin fokal alanda izlendiği adenoskuamöz karsinomlardan ayırımı için bol örnek alınmalı ve çok sayıda kesitler değerlendirilmelidir. Skuamöz hücreli karsinom tersiyer sifiliz, koroziv asit alımı ve uzun süreli siklofosamid tedavisine bağlı gelişebilir. Bu tümörlerin skuamöz

metaplazi ve ektopik skuamöz epitel zemininde veya İndifferansiye mukozal kök hücrelerinden kaynaklandığı bildirilmektedir.

Pariyetal Hücreli Karsinom; Derin mukozal yerleşimli veya intramural nodül şeklindedir. Müsin ve nöroendokrin granül içermeyen eozinofilik granüler sitoplazmalı hücrelerin solid adalar ve bazen bez yapısı oluşturduğu tümörlerdir. Sitoplazmaları fosfotungstik asitlen (PTAH) ve Luxol fast blue ile pozitif boyanır. Işık mikroskopik özelliklerin yanında elektron mikroskopik düzeyde çok sayıda mitokondri, mikrovillus içeren genişlemiş hücre içi kanalikül yapısı ve tubuloveziküllerin varlığı nedeniyle tümör hücreleri pariyetal hücrelere benzerler. İmmunhistokimyasal incelemede ise CK ile boyanma gözlenmezken vimentin ile pozitif boyanırlar. Son yayınlarda bu tümörlerde pariyetal hücrelerine özgü antikorlarla immünreaktivite gözlenmemesi nedeniyle bu tip tümörlerin pariyetal hücreli karsinomdan ziyade onkositik diferansiyasyon gösteren adenokarsinom oldukları vurgulanmaktadır (51). Prognozları klasik adenokarsinomdan daha iyidir (52).

Medüller Karsinom; Lenfoepitelyoma benzeri karsinom veya yoğun lenfoid stromalı az diferansiye karsinom olarak da adlandırılabilir. Olguların büyük bir kısmında Epsstein Barr Virüs (EBV) tanımlanmıştır. EBV eşlik etsin etmesin tüm medüller karsinomlar erkeklerde daha sık görülmektedir, her iki grup için anöploidi ve anormal ploidisi sıklığı benzerdir. EBV eşlik eden olgularda eşlik etmeyenlere göre p53 mutasyonunun daha az oranda saptanması nedeniyle bu olgularda prognozun daha iyi olduğu vurgulanmaktadır. Bu tümörler genellikle ekspansif tarzda gelişirler. Histopatolojik incelemede stromada tümör hücrelerini infiltre eden yoğun lenfositik infiltrasyonu, dantel ve kordon benzeri yapılar oluşturan oldukça atipik tümör hücreleri izlenir. Bazen yoğun infiltrasyon nedeniyle tümör hücreleri değerlendirilemeyebilir. Bu durumda lenfoma ile ayırımı için immünhistokimyasal incelemede CK pozitifliğinin gösterilmesi gerekebilir.

İndifferansiye karsinom; Herhangi bir yöne farklılaşmanın izlenmediği tümörlerdir. Lauren sınıflamasına göre sınıflandırılmayan grupta yer alır. Mide karsinomları içinde %6 sıklıkta görülmektedirler. Nöroendokrin tümörler ve mikst

tümörlerden ayrımı için immünohistokimyasal ve elektron mikroskopik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hepatoid karsinom; Hem bez epiteli hem de hepatosit yönünde farklılaşma gösteren mide tümörleridir. Hepatosit yönünde farklılaşma gösteren hücreler trabeküler, medüller veya psödoglandüler yapılar oluşturabilir. Belirgin safra sekresyonu olabilir. Hücrelerin sitoplazmalarında bol miktarda glikojen mevcuttur. Hyalen globüller bulunabilir. İmmünohistokimyasal incelemede alfa-fetoprotein (AFP), alfa1-antitripsin, alfa1-antikemotripsin, albümin, prealbumin, transferin yanı sıra kanaliküler poliklonal karsino embriyogenik antijen (CEA) immünreaktivitesi bulunur. Hepatoid karsinom tanısı için tek başına AFP pozitifliği yeterli değildir. Bu tümörler oldukça agresif seyirli olup yaygın venöz invazyon gösterirler.

Koryokarsinom; Nadir de olsa adenokarsinom ve koryokarsinomun bir arada olduğu mide tümörleri gözlenebilmektedir. Olguların 1/3'ü pür koryokarsinomlardır. Koryokarsinomatöz komponent diğer organlarda görülen koryokarsinoma benzer şekilde mono nükleer trofoblast ve sinsityotrofoblastlardan oluşur. Trofoblastik alanlardan adenokarsinom alanlarına geçiş gözlenebilir. İmmünohistokimyasal olarak β -hCG pozitifdir.

Karsinosarkom; Sarkomatoid diferansiyasyon gösteren karsinom olarak da adlandırılır. Oldukça nadir olan bu tümör genellikle yaşlı erkeklerde görülür. Bu tümörlerde klasik adenokarsinom komponenti yanı sıra iğsi hücreli sarkomatöz komponent eşlik eder. Nöroendokrin tümör özellikleri de görülebilmektedir. İğsi hücreli alanlar immünohistokimyasal incelemede genellikle vimentin ile pozitif boyanmaktadır. Nadiren bu alanlarda CK pozitifliği bildirilmektedir. Bazı tümörlerde düz kas tipi hücreler ve kondrosarkomatöz alanlar bulunabilir.

Diğer nadir görülen karsinomlar; Midenin nadir görülen karsinomları arasında endodermal sinüs tümörü, embriyonel karsinom, berrak hücreli karsinom, küçük hücreli İndifferansiye karsinom, rabdoid özellikler içeren adenokarsinom, osteoklast benzeri dev hücre içeren karsinom bulunmaktadır. Oldukça nadir olarak midede matür ve immatür teratomlar da görülebilmekte ve hatta bunlardan adenokarsinom geliştiği bildirilmektedir. Midede adenokarsinom ve nöroendokrin

tümörlerin yanı sıra adenokarsinom ve lenfomanın birlikte bulunduğu mikst (kompozit) tümörler de bildirilmektedir. Literatürde bir olgu sunumunda gastrointestinal stromal tümör ve adenokarsinom birlikteliğinden söz edilmektedir (53).

Midenin Nöroendokrin Tümörleri:

Selim mukoza ve submukoza içinde sınırlı, damar invazyonu yapmayan, fonksiyon yapmayan küçük tümörlerdir (1 cm'den küçük). Genellikle fundus mukozasında kronik atrofik gastrit zemininde ve hipergastrinemi ile birlikte enterokromafin benzeri (ECL) hücreli tümörler. Midenin nöroendokrin tümörleri 4 grupta incelenir.

Mide Lenfoması

Mide lenfomaları Mide Kanseri'nin sadece %5'ini oluştururlar. Ancak adenokarsinomadan sonra midenin en çok görülen kanser türüdür. Mideyi diffüz olarak infiltre eder. Bazen üzeri ülserleşmiş polipoid lezyonları da andırır görünümde olabilir.

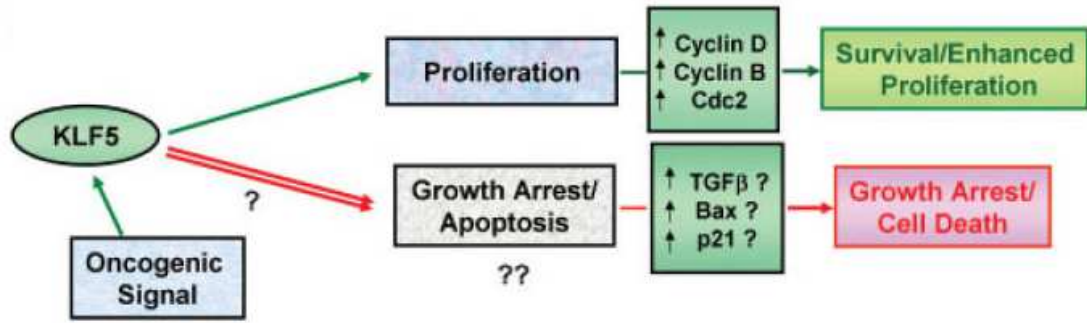
Gastrointestinal traktüs, lenfomaların en sık tuttuğu ektranodüler bölgedir. Primer Gastrointestinal Lenfoma'ların %41-46'sı mideyi tutar, geri kalan da ince bağırsaklara yerleşir. Primer Gastrik (non Hodgkin) Lenfomalar B hücre tümörleri olup Mucosa Associated Lymphoid Tissue'den (MALT) kaynaklanır, adenokarsinoma göre prognozu daha iyidir. Adenokarsinomda olduğu gibi atrofik gastrit ve intestinal metaplazi üzerinde gelişir. *H. Pylori* ile ilişkilidir. Eradikasyon tedavisi ile tümörün gerilemesi bu ilişkiyi göstermektedir. Semptomları spesifik değildir ve adenokarsinomun kliniğine benzer. Bulantı halsizlik, kilo kaybı, epigastrik ağrı, kusma olabilir. Fizik muayenede karında hassasiyet veya kitle palpe edilir. Kesin tanısı endoskopik olarak yapılır. Endoskopide mide mukozası kalın ve hipertrofik kıvrımlar şeklinde görülür. Bilgisayarlı Tomografi ile perigastrik adenopati tespit edilir.

Tedavisinde hastalığın yaygınlık derecesine göre subtotal veya total rezeksiyon yapılır. MALT lenfomalarının çoğu evre I'dir (mide ile sınırlı) ve hastalar sadece *H. Pylori* eradikasyonu ile iyileşebilirler. Başka tedavilere başlamadan eradikasyon tedavisinin yapılması tavsiye edilmektedir. Fakat bunun yanında karın içi ve diyafragma üstü lenf nodüllerinin tutulduğu evre II, III ve yaygın hastalık (evre IV) taşıyan büyük rezeksiyonlara ve post operatif kemoterapiye gerek gösteren vakalar da vardır. Prognoz genellikle iyidir. Mide ile sınırlı evre I tümörlerde %80 şifa oranı vardır (53).

2.5. KLF-5 GENİNİN OLASI FONKSİYONLARI

Epitelial hemostazın ve karsinogenezin kontrolünde etkili Kruppel-like faktör ailesinin ürünlerindeki içeren bir çok protein tanımlanmıştır (54). Kruppel like faktörler hücrenin proliferasyon differansiasyon ve gelişim aşamalarında DNA ya bağlı transkripsiyonel düzenleyiciler olarak farklı bir rol oynamaktadır. KLF ailesinin tüm üyeleri benzer 'CACCC' nükleotid dizinlerini içeren ve çinko parmak motifi gösteren transkripsiyonel düzenleyicilerdir (55,56). Özefagusuda içeren gastrointestinal epitelyal dokularda KLF-4 ve KLF-5 genleri yüksek oranda eksprese edilmektedir (57). Erişkinlerde özellikle aktif hücre proliferasyonun yoğun olduğu bölgelerde, intestinal kriptlerin tabanında ekspresyonu gözlenmektedir. Embriyolojik gelişim esnasında KLF-5'in ilk olarak primitif bağırsakta 10 uncu günde eksprese olduğu ve sonrasında ise intestinal kriptlerin baseline doğru çekildiği gözlenmiştir (57,58).

KLF-5 in hücre proliferasyonundaki aktive edici rolü in vitro deneylerde gösterilmiştir. NIH 3T3 hücrelerinin KLF-5 ile transfeksiyonu hücre proliferasyonunu uyarmakta, kontakt inhibisyonun kaybına yol açmakta ve onkogenik H-Ras ekspresyonunu cyclin D1, cyclin B1 ve Cdc2 yolları üzerinden uyarmaktadır (59,60). UV radyasyona maruz bırakılan insan özefagus skuamoz kanser hücrelerinde pro-apoptotik bir protein olan BAX miktarının KLF-5 eksprese eden hücrelerde daha yoğun olduğu ve KLF -5 in hücreyi DNA onarımı veya apoptozise yönelttiği bildirilmiştir (61).



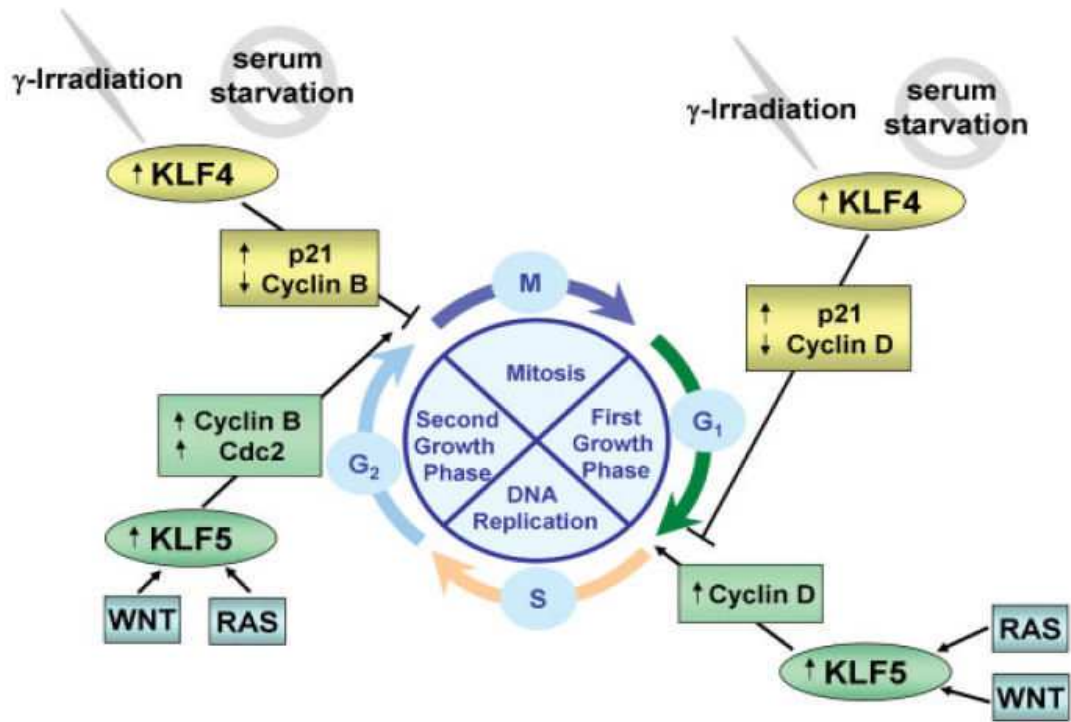
Şekil 2. KLF -5 Geninin tümörögenezisteki olası fonksiyonu (62)

KLF-5'in skuamoz hücreli özefagus kanserlerinde invazyonu inhibe edici etkisi in vitro koşullarda gösterilmiştir(63). Bir ihtimalde KLF -5 in integrinler gibi hücreyi extraselüler matriks'e bağlayan yüzey reseptörlerinin ekspresyonunu regüle ederek karsinogenezde anahtar rol oynamasıdır (64). Farklı integrinler çeşitli fonksiyonlara sahiptirler, kanser hücreleri bu özellikleri aktive veya inhibe ederek apoptoza karşı direnç, hücre büyümesinin durması, yada aktif hücre döngüsüne giriş gibi özellikleri kazanırlar. KLF-5 geninin hücre migrasyonunu ve invazyonunu üzerindeki etkilerini göstermesi için extraselüler matriks'i kullanan integrin yolağı ideal hedef gibi görünmekle birlikte bu konudaki bilimsel bilgi birikimi sınırlıdır (65). Ayrıca KLF-5 genin fonksiyonel olarak kullandığı bildirilmiş yollar tablo 2 de özetlenmiştir.

Tablo 2. KLF-5 Geninin hedef yolları(66).

Hücresel Fonksiyon	Hedef Yolak
Hücre silkusu	Cyclin D1, Cyclin B1, Cdc2, p15, p27
Anjiyogenez	PDGFa, VEGFa, FGF-BP
İnflamasyon	MCP-1, NF-jB
Apoptozis	Survivin, Pim1
Hücre Migrasyonu	ILK, MMP9
Diferansiasyon	SMemb/NMHC-B, SM22a, PAI-1, Egr-1, PPARc, iNOS
Köklülük(Stemness)	Nanog, Tcl1, Oct3/4, Esrrb, Fbxo15
Yağ asidi metabolizması	Cpt1b, Ucp2, Ucp3, FASN
Diğer	Lactoferrin, TCR Db1, c-globin, MAO-A/B, KLF4, Lama1, DAF, EGFR

Birçok kanser tipinde KLF-5 geninin normal dışı ekspresyonu bildirilmiş, fonksiyonel çalışmalar ise KLF-5 in kanserle ilişkili önemli genler sınıfında olduğunu desteklemektedir (66). KLF -5 geni prostat, meme, tükürük bezi kanserlerinin de içeren birçok kanser tipinde sıklıkla genetik değişikliklere uğramaktadır. Geniş sayıdaki meme ve prostat kanseri serilerinde sık olarak mutasyonu bildirilmiştir(67,68). Chaib prostat kanserinde normal dokuya oranla KLF-5 gen ekspresyonunun artığını bildirmiştir(69).



Şekil 3. KLF-5 geninin hücre silkusuna etkisi(62).

KLF-5 geninin de içinde bulunduğu 13q21'in çeşitli kanser tiplerinde en sık delesyona uğrayan ikinci loküs olduğu birçok, karşılaştırmalı genomik hibridizasyon (CGH) çalışmasında gösterilmiştir (70). Bugüne kadar yapılmış KLF-5 geni ile kanser arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar tablo 3 de özetlenmiştir. Bunun dışında KLF-5 geni inflamatuvar olayların patofizyolojisinde de rol oynamaktadır. İnsan umbilikal veninden alınan endotel hücrelerinde ve intestinal epitel hücrelerinde proinflamatuvar faktörler olan TNF alfa ve LPS'nin KLF-5 ekspresyonunu artırdığı bildirilmiştir (71). Kuvvetle muhtemeldir ki KLF-5 obezite, yağ ve enerji metabolizmasında da rol oynamaktadır. Tek KLF-5 gen alelli farelerin obesiteye

dirençli oldukları bildirilmiştir(72). Literatürde KLF-5 geni'nin tümörögenezis dışında kardiyovasküler hastalıklar, inflamatuvar olaylar, yağ ve enerji metabolizması gibi birçok karmaşık süreçte rol aldığından bahsedilmektedir.

Tablo 3. Farklı kanser tiplerinde KLF-5 geninin fonksiyonu(66)

Kanser Tipi	Genetik yapı ve Ekspresyon	Fonksiyon
Kolon kanseri	mRNA düzeyinde ekspresyon azalması	Hücre proliferasyonunun uyarılması
Meme kanseri	Gene kopya sayısının azalması Hücre serilerinde ER(+) tümör hücrelerinde Düşük ekspresyon ER(-) tümör hücrelerinde over ekspresyon	
Prostat kanseri	Bazı hücre serilerinde ekspresyon kaybı	DU145 ve 22Rv1 ve koloni formasyonu inhibisyonu
Mesane kanseri	mRNA düzeyinde bazı hücre serilerinde artmış bazılarında azalmış ekspresyon	TSU-1 ksenograft büyümesinin uyarılması
Lösemi	mRNA düzeyinde bazı hücre serilerinde artmış bazılarında azalmış ekspresyon	EU-4 de doksorubisine rezistans
Özefagus kanseri	Kök hücre benzeri kanser hücrelerinde artmış mRNA ekspresyonu	Hücre proliferasyonu ve invazyon inhibisyonu
Tükürük bezi Kanseri	CHG de gen kopya sayısında artış	
Mide Kanseri	Erken evre mide kanserlerinde ve negatif lenf nodu tutulumu olanlarda azalmış protein ekspresyonu	
Nasofarenks kanseri	nRNA seviyesinde azalmış ekspresyon	
Malign melanom	RAS mutant hücre serilerinde azalmış mRNA ekspresyonu	

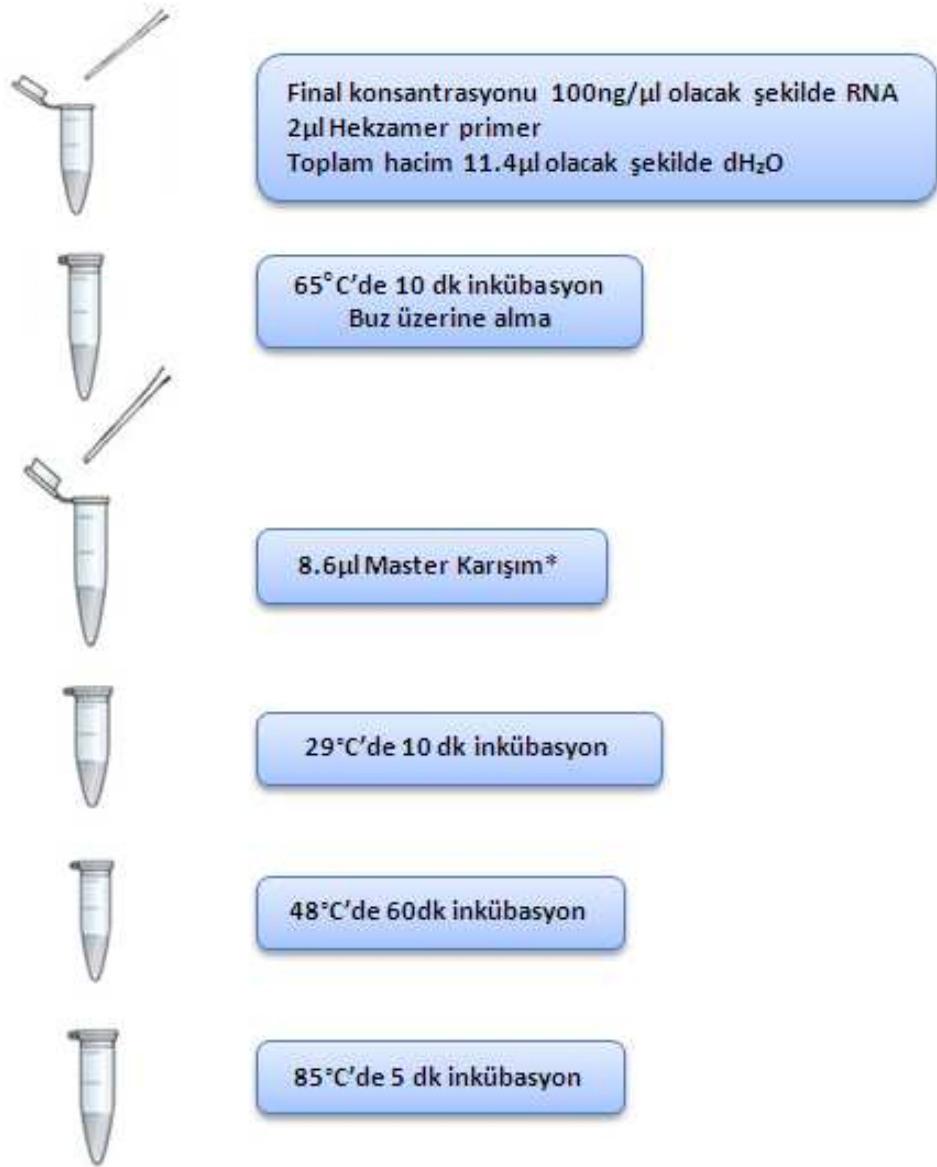
3. MATERİYAL ve METOD

Çalışma Grubu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Onkoloji bilim dalında ekim 2004 ile ocak 2006 tarihleri arasında intestinal tip mide kanseri nedeniyle cerrahi tedavi uygulanan 35 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 23 ü erkek ve 12 si kadın olup ortalama yaş $60 \pm 11,8$ idi. Bu çalışmada kullanılan genetik materyal, daha önce Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Onkoloji bilim dalında mide kanseri tanısıyla cerrahi rezeksiyon uygulanan ve gelecekteki çalışmalarda doku ve genetik materyal örneklerinin anonim kullanım için bilgilendirilmiş onamı olan hastalardan elde edilmiş RNA örnekleridir. RNA izolasyonu için kullanılan normal mide mukozası makroskopik olarak tümörden en uzak olan cerrahi sınıra yakın bölgeden alındı. Rutin patolojik incelemeler Ankara üniversitesi tıp fakültesi patoloji anabilim dalında gerçekleştirildi. Çalışma Helsinki bildirgesine uygun olarak Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul’undan onay alınarak yapıldı. İstatistiksel çalışmalar Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi biyoistatistik Bilim dalında gerçekleştirildi. Non parametrik verilerin değerlendirilmesinde Wilcoxon İlişkili İki Örneklem Testi ve Mann-Whitney U Testi kullanıldı.

cDNA Sentezi

cDNA sentezi için, 100 ng/μl olacak şekilde dilüe edilen RNA örnekleri kullanıldı. cDNA sentezi, High Fidelity Transcriptor cDNA sentez kiti (Roche Almanya; Kat. No: 0508995001) kullanılarak üretici firmanın önerdiği ve aşağıda özetlenen protokol doğrultusunda gerçekleştirildi.



Şekil 4. cDNA sentez basamakları.

Master Karışım* çalışılan örnek sayısına göre hesaplanarak Tablo 4'de verildiği gibi hazırlandı (72).

Tablo 4. Master karışım hazırlama prosedürü

Master Karışım*	1X
Transcriptase Reaction Buffer	4 µL
Protector RNase Inhibitor	0.5 µL
dNTP	2 µL
DTT	1 µL
Reverse Transcriptase	1.1 µL
TOPLAM HACİM	8.6 µL

Elde edilen cDNA'lar kantitatif gerçek zamanlı PCR yapılana kadar -20°C'de saklandı.

Kantitatif Gerçek Zamanlı PCR (Real-Time PCR)

Kantitatif gerçek zamanlı PCR, Roche LightCycler 2.0 cihazında TaqMan prob yöntemi ile gerçekleştirildi. Bu amaçla Roche LightCycler TaqMan Master (Roche, Almanya; Kat No: 04735536001) kullanıldı.

KLF-5 (Krueppel-like factor 5) geninin ekspresyon analizi için kullanılan primerler (Primer Forward: 5'- CTGCCTCCAGAGGACCTG -3', Primer Reverse: 5'- TCGTCTATACTTTTATGCTCTGGAAT-3') ve prob (UPL prob #65) www.roche-applied-science.com/sis/rtpcr/ezhome.html web adresindeki "Universal Probe Library" den tasarlandı.

GAPDH (Gliseraldehit 3-Fosfat Dehidrojenaz) geninin ekspresyon analizi için kullanılan primerler ve prob dizisi şu şekilde idi. Primer Forward: 5'- ATCATCCCTGCCTCTACTGG -3', Primer Reverse: 5'- GTCAGGTCCACCACTGACAC -3' ve Prob: 5'- ACCTTGCCCACAGCCTTGGC-3'. Kullanılan problemler 5' ucunda FAM, 3' ucunda TAMRA ile işaretli idi.

Araştırılacak her bölgenin reaksiyon karışımı için Roche Taqman Master Miks aşağıda belirtildiği şekilde hazırlandı (Tablo5).

Tablo 5. Reaksiyon karışımı hazırlama prosedürü

REAKSİYON KARIŞIMI	Hacim	Final Konsantrasyon
TaqMan Master (5X)	4 µL	1 X
Primer F (4 µM)	2 µL	400 nM
Primer R (4 µM)	2 µL	400 nM
Prob (2 µM)	2 µL	200 nM
dH ₂ O	5 µL	
TOPLAM HACİM	15 µL	

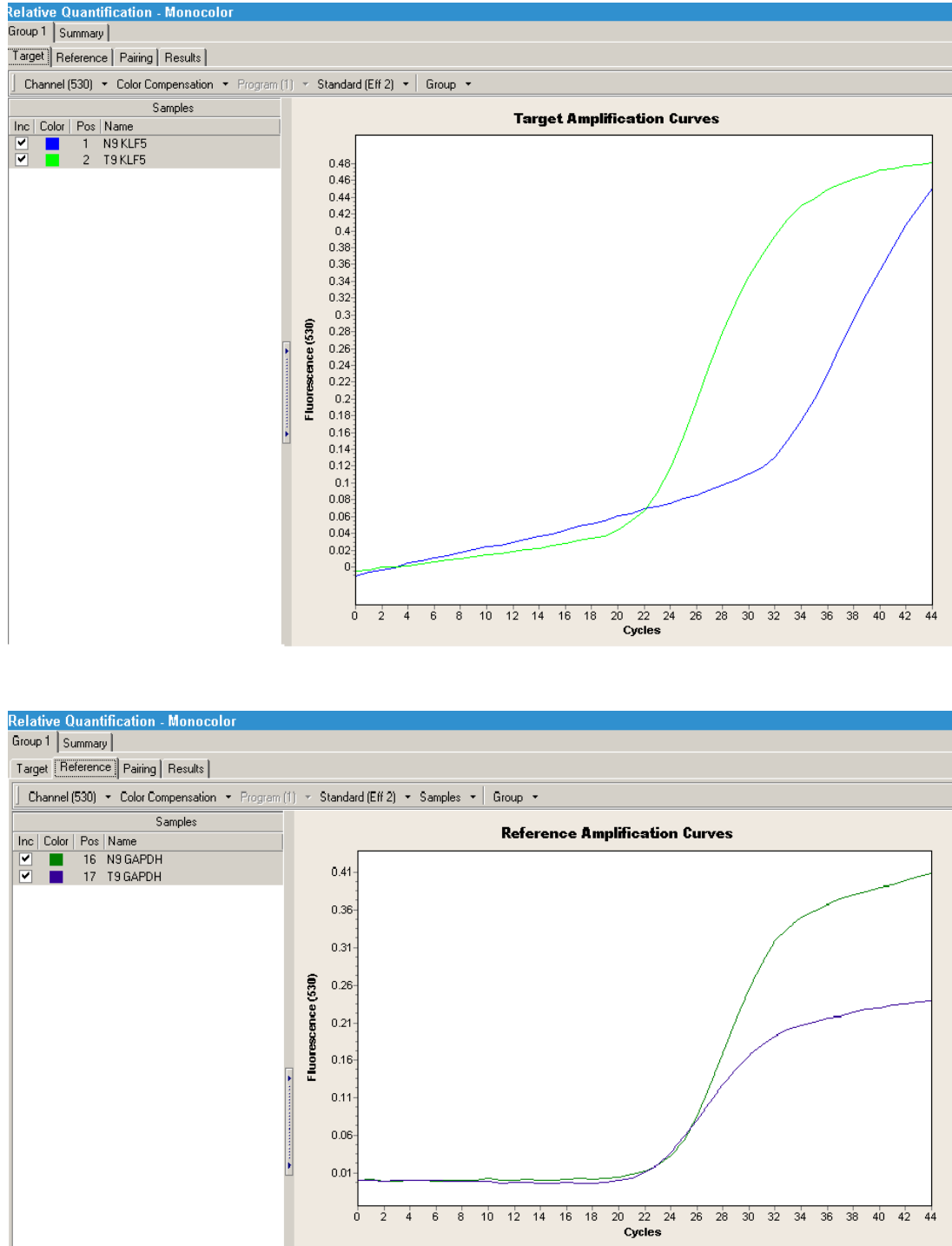
Araştırılacak her bir gen için ayrı ayrı reaksiyon karışımı hazırlandı. Her bir örnek için kapillere 15µl reaksiyon karışımı ve 5µl cDNA örneği ilave edildi. Reaksiyon koşulları aşağıdaki çizelgedeki gibi oluşturuldu (tablo 6).

Tablo 6. Kantitatif gerçek zamanlı PCR reaksiyon koşulları

		Sıcaklık	Süre	Döngü sayısı
Pre-Inkübasyon		95 °C	10 dk	1
Amplifikasyon	Denatürasyon	95 °C	10 sn	55
	“Annealing”	60 °C	30 sn	
	Uzama/Sentez	72 °C	3 sn	
Soğutma		40 °C	30 sn	1

KLF-5 geninin ekspresyon seviyesi için rölatif gen ekspresyon analizi yapıldı. Bu amaçla KLF-5 geninin ekspresyon seviyesi, GAPDH housekeeping geninin ekspresyon seviyesi kullanılarak normalize edildi. KLF5 ekspresyonu araştırılan her

bir örnek için GAPDH geninin ekspresyon seviyesi de aynı deneyde belirlendi. Tüm analizlerde Light Cycler Software 4.05 kullanıldı.



Şekil 5. 9 nolu örnekte Tümör ve normal dokuda KLF-5 ve GAPDH genleri için elde edilen amplifikasyon eğrileri.

4. BULGULAR

Çalışmaya 35 (23E, 12K) intestinal tip mide adenokarsinom hastasına ait tümör ve normal mide mukoza dokusundan elde edilen 70 RNA örneği dahil edildi. Yaş ortalaması $60 \pm 11,8$ olarak hesaplandı. Hastalara ait demografik, klinik ve patolojik bilgiler tablo 7, tablo 8, tablo 9, tablo 10 ve tablo 11’de özetlenmiştir. Hasta sayısının düşük olması nedeniyle istatistiksel anlamlılık elde edebilmek amacı ile gruplar birleştirilerek istatistiksel analizler yapıldı. Bu bağlamda T1, T2 ile T3, T4 tek grup N1,N2,N3 tek grup ve G2 ile G3 birleştirilerek tek grup olarak değerlendirildi. İstatistiksel analizler SPSS 15.0 programı kullanılarak yapıldı. Non parametrik verilerin değerlendirilmesinde Wilcoxon İlişkili İki Örneklem Testi ve Mann-Whitney U Testi kullanıldı. $P < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

Tablo 7. Çalışmaya alınan 35 hastaya ait demografik veriler, klinik bilgiler ve deney sonuçları

Örnek No	Cinsiyet	Yaş	TNM Sınıflaması	Histolojik Grade	<i>H. pylori</i> enfeksiyonu	Normal	Tümör	Tümör/Normal
1	E	54	T3N2M0	G1	-	0,0300	0,0600	2,0000
2	E	48	T3N2M0	G1	+	0,0400	0,1000	2,5000
3	K	78	T3N2M1	G3	+	0,0070	0,1500	21,4286
4	E	53	T3N2M0	G1	+	0,0200	0,2800	14,0000
5	E	73	T3N2M0	G3	-	0,0036	0,0800	22,2222
6	E	45	T3N2M0	G2	-	0,0300	0,0200	0,6667
7	E	72	T3N1M0	G3	+	0,1600	0,1000	0,6250
8	K	72	T3N0M0	G3	+	0,0035	1,1000	314,285
9	E	68	T2N0M0	G1	-	0,1200	0,0700	0,5833
10	E	60	T3N1M0	G1	-	0,0020	0,0900	45,0000
11	E	79	T3N2M0	G1	-	0,0003	0,0006	1,7273
12	K	67	T3N1M0	G1	+	0,0500	0,0400	0,8000
13	K	66	T3N1M0	G1	-	0,0200	0,1400	7,0000
14	E	38	T3N3M0	G3	+	0,0055	0,0500	9,0909
15	E	65	T3N2M0	G1	+	0,0200	0,0100	0,5000
16	K	72	T1N0M0	G1	-	0,0097	0,0600	6,1856
17	K	49	T1N0M0	G2	+	0,0600	0,7200	12,0000
18	E	49	T2N0M0	G1	-	0,0036	0,0300	8,3333
19	E	52	T1N0M0	G1	-	0,0400	0,1800	4,5000
20	E	73	T3N2M0	G3	-	0,0400	0,0100	0,2500
21	E	60	T3N3M0	G3	+	0,0400	0,1100	2,7500
22	E	55	T3N2M0	G3	+	0,1600	0,0800	0,5000
23	E	79	T3N1M0	G2	-	0,0012	0,0022	1,8333
24	K	81	T3N1M0	G1	+	0,0400	0,0500	1,2500
25	E	60	T3N0M0	G1	-	0,0300	0,0400	1,3333
26	K	61	T2N0M0	G1	-	0,0700	0,1200	1,7143
27	E	53	T3N1M0	G1	-	0,0200	0,0300	1,5000
28	K	43	T3N1M0	G3	+	0,0200	0,0300	1,5000
29	K	48	T3N3M0	G3	-	0,0500	0,4900	9,8000
30	E	53	T3N1M0	G3	-	0,1100	0,0600	0,5455
31	K	49	T1N0M0	G1	-	0,0300	0,0800	2,6667
32	E	61	T3N0M0	G3	-	0,0023	0,0400	17,3913
33	E	62	T3N3M0	G2	-	0,0012	0,0350	29,1667
34	E	64	T3N0M0	G3	+	0,0200	0,0200	1,0000
35	K	41	T4N0M0	G2	+	0,0200	0,2000	10,0000

Tablo 8. Patolojik T evresi

T Evresi	Sayı(n)	Yüzde
T1	4	11,4
T2	3	8,6
T3	27	77,1
T4	1	2,9
Toplam	35	100

Tablo 9. Patolojik lenf nodu tutulumu

Lenf nodu tutulumu	Sayı (n)	Yüzde
N0	12	34,3
N1	9	25,7
N2	10	28,6
N3	4	11,4
Toplam	35	100

Tablo 10. Histolojik grade

Histolojik grade	Sayı (n)	Yüzde
G1	17	48,6
G2	5	14,3
G3	13	37,1
Toplam	35	100

Tablo 11. H. Pylori Enfeksiyonu

H.pylori enfeksiyonu	Sayı (n)	Yüzde
H.pylori (-)	19	54,3
H.pylori (+)	16	45,7
Toplam	35	100

Tablo 12. İstatistiksel sonuçlar (1)

	Genel	T1+T2	T3+T4	N0	N1+N2+N3	G1	G2+G3
Tümör< Normal	8	1	7	1	7	3	5
Tümör> Normal	26	6	20	10	16	14	12
Tümör= Normal	1	0	1	1	0	0	1
Toplam	35	7	28	12	23	17	18
P Değeri	0.001	0.061	0.009	0.013	0.043	0.005	0.052

Bu çalışmada, KLF- 5 geninin normal ve tümör doku örneklerinde eksprese olduğu saptanmıştır. Tümörlü dokularda tespit edilen KLF-5 gen ekspresyon seviyesi normal dokuya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.001$). Hastalığın patolojik evresi ile KLF -5 gen ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamakla birlikte lenf nodu tutulumu olmayan (N0) ve düşük T(T1-T2 grubu) evresindeki hastalarda normale oranla tümöral dokuda daha fazla eksprese olduğu izlendi. Tüm grupların kendi içinde yapılan analizlerde de T1+T2 dışındaki her bir grupta tümörlü dokuda normal dokuya göre artmış ekspresyonu izlendi ve istatistiksel olarak anlamlı idi. Yine istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte H pylori(-) olan tümörlü dokuda daha fazla eksprese olmaktadır ($p=0,068$).

Tablo 13. İstatistiksel sonuçlar (2)

	Normal doku	Tümör dokusu	Tümör/Normal
Klinikopatolojik Özellikler	Median(Min-max)	Median(Min-max)	Median(Min-max)
T1/T2(n=6)	0,040(0,0-0,12)	0,080(0,03-0,72)	4,50(0,58-12,00)
T3/T4(n=28)	0,020(0,0-0,16)	0,055(0,00-1,10)	1,91(0,25-314,0)
P Değeri	0,184	0,215	0,773
N0(n=12)	0,025 (0,0-0,12)	0,075(0,02-1,10)	5,34(0,58-314,5)
N1/N2/N3(n=23)	0,020 (0,0-0,16)	0,060(0,00-0,49)	1,83(0,25-45,0)
P Değeri	0,903	0,217	0,313
G1(n=17)	0,030(0,0-0,12)	0,060(0,00-0,28)	2,00(0,50-45,00)
G2/G3(n=18)	0,020(0,0-0,16)	0,070(0,00-1,10)	5,92(0,25-314,5)
P Değeri	0,829	0,723	0,814
H.pylori Pozitif (n=16)	0,030(0,0-0,12)	0,060(0,0-0,49)	2,00(0,25-45,00)
H.pylori Negatif (n=19)	0,020(0,0-0,16)	0,10(0,01-1,10)	2,62(0,50-314,2)
P Değeri	0,326	0,068	0,960

5. TARTIŞMA

Mide kanseri tüm dünya genelinde kanser nedenli ölümler arasında ön sıralardaki yerini korumaktadır. Mide kanserini de içeren solid kanserlerin en önemli belirteçlerinden biri, tüm kromozomlarda veya kromozom parçalarında artışların veya kayıpların olduğu kromozomal düzensizliklerdir (74). Mide kanserlerinde bu düzensiz fenotipe neden olan mekanizma hala anlaşılamamıştır. 3q, 5p, 7p, 7q, 8q, 13q, 17q ve 20q „daki artışlar ve 4q, 5q, 6q, 9p, 17p, 18q, 21p ve 21q“daki kayıplar mide kanseri çalışmalarında sıklıkla gösterilmiştir (34, 36, 75, 76, 77, 78). Buna ek olarak, 7q, 8q, 9q, 11q, 13q ve 20q“daki artışlar ve 4p, 5q, 6q, 9p, 17p ve 18q“daki kayıplar mide kanserinin doğrudan malign potansiyel taşıyan öncül lezyonlarında bile tespit edilebilmektedir. Bu durum, bu düzensizliklerin mide kanserinin erken dönem patogenezinde yeri olduğunu göstermektedir (79, 80, 81).

Gümüş-Akay ve ark. Tarafından 2009 yılında yayınlanan ve mide adenokarsinomlu 43 hasta ile gerçekleştirilen çalışmada genomik dengesizlikler yüksek çözünürlüklü-karşılaştırmalı genomik hibridizasyon (HR-CGH) yöntemi ile analiz edilmiştir. 1, 7, 8, 9, 13 ve 16. kromozomlarda yüksek düzeyde amplifikasyon saptanmıştır. Tespit edilen genomik dengesizlikler ve hastaların klinopatolojik özellikleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde tümör invazyonu, histolojik evre ve H. pylori infeksiyonu ile genomik dengesizlikler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ancak, 13q artışı artmış lenf nodu tutulumu ile ilişkili bulunmuştur (P=0.046). İlave olarak, istatistiksel olarak sınırlı seviyede anlamlı olmakla birlikte T3/T4 tümörlerinin daha fazla sayıda kromozomal kayıp gösterdikleri belirlenmiştir. Özet olarak adı geçen çalışmada mide adenokarsinomu ile ilişkili genomik artışlar, kayıplar ve amplifikasyonlar detayları ile gösterilmiş ve 13q artışı (minimal çakışma bölgesi 13q21-q32), artmış lenf nodu metastazı ile ilişkili bulunması nedeniyle önem kazanmıştır (3).

Bu bölgede lokalize ve karsinogenez sürecinde rol oynadığı gösterilmiş veya oynayabileceği düşünülen genler değerlendirildiğinde KLF-5 geni mide kanserinde

mRNA seviyesinde ekspresyon seviyesi hiç çalışılmamış olması nedeniyle ilgi çekmiştir.

KLF gen ailesinin hücrel fonksiyonlar üzerinde geniş etkileri olduğu bilinmekle birlikte karsinogenez sürecindeki rolü halen tartışmalıdır (82). Bu çalışmada KLF-5 gen ekspresyon düzeyi ile mide kanserinin klinik ve patolojik parametreleri arasındaki ilişkiyi inceledik.

Çalışmamız da KLF- 5 geninin normal ve tümör doku örneklerinde eksprese olduğu saptanmıştır. Tümörlü dokularda tespit edilen KLF-5 gen ekspresyon seviyesi normal dokuya oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Bu bulgu mide kanseri gelişiminde KLF-5 geninin aktif rol oynuyor olabileceğini göstermektedir. Literatürde mide kanserinde KLF-5 gen ekspresyon düzeyini imünohistokimyasal microarray assay yöntemi ile protein ekspresyonu üzerinden indirekt olarak araştıran bir çalışmada benzer şekilde mide kanseri olgularında KLF-5 geninin eksprese olduğu ancak yüksek KLF -5 düzeyinin düşük tümör grade'i ile ilişkili olduğu ve tespit edilmiştir. Aynı çalışmada iminohistokimyasal olarak KLF-5 ile yoğun nükleer boyanma gösteren olguların ileri klinik evre ileri lenfatik tutulum ve kötü prognozla seyrettiği izlenmiştir (83). Biz çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte düşük T, N evreli ve yüksek grade'li olgularda KLF-5 in tümörlü dokuda normale oranla daha fazla eksprese olduğunu gözlemledik. Kantitatif olarak imünohistokimyasal çalışmaya oranla daha doğru bir değerlendirme yaptığımız düşüncesindeyiz, ancak çalışmamızın translasyonun son ürünü olan proteinleri değil mRNA üzerinden ekspresyonu göstermesi ve her zaman eksprese olan mRNA miktarı ile translasyon sonrası oluşan son ürün miktarının(protein) korelasyon göstermemesi bu konuda daha fazla bilgi sahibi olabilmemizi engellemekle birlikte imünohistokimyasal boyamanında subjektif bir yöntem olduğu gözden kaçmamalıdır.

KLF-5 geninin hücrel proliferasyonun uyarılmasında pozitif rol oynadığı bilinmektedir (84). İnsan mesane epteli hücrelerinde onkogenik RAS aracılı transformasyonu kullanarak proliferasyonu ve tümör gelişimini tetiklediği bildirilmiştir (85). Benzer şekilde hücre serilerinde KLF-5 geninin proliferasyon ve

karsinogenezi uyardığını gösteren bir çok yayın literatürde mevcuttur. Chen prostat ve meme kanseri hücre serilerinde sıklıkla mRNA düzeyinde düşük KLF-5 gen ekspresyonu gözlendiğini bildirmiştir (67,68). Benzer şekil de intestinal tümör hücreleri ve adenomatöz poliplerde'de düşük KLF-5 mRNA düzeyi izlenmiştir. Tong meme kanserinde KLF-5 mRNA düzeyi ile hastalıksız yaşam süresi arasında ilişki olduğunu tespit etmiş ve yüksek KLF-5 ekspersyonu izlenen olgularda hastalıksız yaşam süresi ve toplam yaşam süresinin azaldığını bildirmiş, KLF-5 genini meme kanserinde prognostik bir faktör olarak tanımlamıştır (86).

Kwak çalışmasında imünohistokimyasal boyama yöntemi ile 247 mide kanserli hastanın dokularında KLF-5 mRNA düzeyi araştırmış; normal dokulara göre tümörlü dokularda anlamlı derecede yüksek KLF-5 ekspresyonu izlemiş, düşük T evresinde ve lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda ekspresyonun daha fazla olduğu bildirilmiştir (87). Çalışmamızda'da benzer sonuçlar elde edilmiş ancak vaka sayısının yetersiz oluşu nedeniyle istatistiksel anlamlılık tespit edilememiştir. Çalışmamız Kwank'ın çalışması ile farklı yöntemler uygulanarak benzer sonuçlar alınmış olması açısından dikkat çekicidir.

Bu güne kadar yayınlanan iki imunohistokimyasal çalışmada mide kanserinin ortaya çıkışında KLF-5 geninin rolü olduğunu göstermektedir. Biz çalışmamızda Real-Time PCR yöntemini kullanarak mRNA düzeyinde KLF-5 geninin mide kanserinin gelişiminde rolü olabileceğini gösterdik ancak, mide kanseri prognozu ile KLF-5 gen ekspresyon seviyesi arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki tespit edemedik. Meme kanseri olgularında olduğu gibi mide kanserinde'de KLF-5 geninin gelecekte prognostik bir kriter olarak tanımlanabileceği düşünülebilir ancak bu konuda daha geniş hasta gruplarında yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

ÖZET

Mide kanseri dünya çapında en sık görülen malignansilerden biridir ve kanser nedenli ölümler arasında ikinci sırada yer almaktadır. Yapılan çeşitli çalışmalarda mide kanserine özgü kromozomal amplifikasyonlar gösterilmiş ve bu amplifikasyon bölgelerinin bazılarında mide kanseri ile ilişkilendirilmiş genler bildirilmiştir. Gümüş-Akay ve arkadaşlarının 2009 yılında yayınladıkları çalışmada mide adenokarsinomunda, yüksek çözünürlüklü-karşılaştırmalı genomik hibridizasyon (HR-CGH) yöntemi ile saptanan DNA kopya sayısı değişimleri arasında 13q artışı lenf nodu tutulumu ile ilişkili olması bakımından dikkat çekmiştir. Minimal çakışma bölgesinde lokalize genler incelendiğinde KLF-5'in mide karsinogenezinde rol oynayabilecek aday genlerden olabileceği düşünülmüştür. Bu çalışmada mide kanserinde KLF-5 geni ekspresyon seviyelerinin tanısal ve prognostik öneminin araştırılması hedeflenmiştir. Bu amaçla intestinal tip mide adenokarsinomlu 35 hastaya (23E, 12K) ait normal ve tümörlü doku olmak üzere toplam 70 mide dokusu örneğinde kantitatif PCR (Real-Time PCR) yöntemi ile ilgili genlerin ekspresyonları kantitatif olarak belirlenmiştir. KLF-5 gen ekspresyon seviyeleri normal ve tümörlü dokularda karşılaştırılmıştır. Ayrıca tümörlü dokularda tespit edilen gen ekspresyon seviyeleri tümör invazyonu, lenf nodu tutulumu, histolojik sınıflandırma ve *Helicobacter pylori* enfeksiyonu gibi klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi açısından değerlendirilmiştir.

Her iki grupta da ekspresyonu saptanan KLF-5 geni'nin mRNA düzeyinin tümör dokularında normale göre istatistiksel olarak anlamlı dercede arttığı ($p=0.001$) tespit edilmiştir. Ancak KLF-5 gen ekspresyonu ve klinikopatolojik parametreler arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$). Bu bulgular KLF-5 geni ekspresyonu artışının mide kanseri gelişiminde onkogenetik bir rol oynayabileceğini, ancak istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte tümör progresyonunu yavaşlatabileceğini düşündürmektedir.

SUMMARY

Gastric carcinoma is one of the most common malignancies throughout the world, and takes the second place among the cancer related deaths. Studies have revealed several chromosomal amplifications specific for gastric cancers, and some of these amplification regions were reported to include several gastric cancer related genes. In the study by Gümüş - Akay et al. published in 2009, it was noteworthy that among the DNA copy number changes, which were detected by using high resolution – comparative genomic hybridization (HR-CGH) method, 13q amplification was associated with lymph node involvement of gastric adenocarcinoma. When the genes at the minimal overlapping regions were examined, KLF-5 genes were thought to be candidate genes that may play a role in gastric carcinogenesis. In this study it was aimed to investigate the diagnostic, and prognostic importance of the expression levels of KLF-5 gene in gastric cancer. For this purpose KLF-5 gene expressions were quantitatively determined by real-time PCR method in total of 70 tumor and normal gastric mucosa samples belonging to 35 patient (23M, 12F) with intestinal type gastric adenocarcinoma. Expression levels KLF-5 genes were compared between normal and tumor tissues. Additionally, the association of expression levels in tumoral tissues with several clinicopathological parameters, such as tumoral invasion, lymph node involvement, histopathological classification, and *Helicobacter pylori* infection.

It was found that KLF-5 gene had no expression in both normal, and tumoral samples. The mRNA level of KLF-5, which was detected in both groups, was found to be significantly ($p=0,001$) higher in tumor tissues than that in normal group. However, there was no statistically significant association between KLF-5 gene expression and any of the clinicopathological parameters that were studied ($p>0.05$). Our findings suggest that an increase in KLF- 5 expression levels may play a possible role in gastric cancer development, in the other hand it may cause a deceleration in progression of the cancer.

7. KAYNAKLAR

1. Stefania Boccia, Giuseppe La Torre, Francesco Gianfagna, Âlice Mannocci and Gualtiero Ricciardi. Glutathione S-transferase T1 status and gastric cancer risk: a meta-analysis of the literature *Mutagenesis* vol. 21 no. 2 pp. 115–123, 2006
2. Stewart B. W. and Kleihues P. (Eds): *World Cancer Report*. IARCPress. Lyon 2003, p.12.
3. DNA copy number changes in gastric adenocarcinomas: high resolution-comparative genomic hybridization study in Turkey. Gümüs-Akay G, Unal AE, Elhan AH, Bayar S, Karadayt K, Sunguroglu A, Kadikiran A, Tükün A. *Arch Med Res*. 2009 Oct;40(7):551-60.
4. David A. Owen, *Histology for Pathologist*, Second Edition, edited by Stephen S. Sternberg, 1997, 481–493.
5. Cecilia M. Fenoglio- Preiser, *Gastrointestinal Pathology An Atlas and Text*, Third Edition, 2008, 135–269.
6. Larsen WL. Human Embryology. In: *Development of the Gastrointestinal Tract*. New York: Churcill Livingstone Inc, 1993: 235-280.
7. Mihmanlı M. Mide Kanseri ve Cerrahi Tedavisi. Mihmanlı M (ed). *Mide Kanseri Tarihçe*. İstanbul Avrupa Tıp Kitapçılık, 2004:1-4
8. Billroth T. Offenes schreiben an Herrn Dr. L Wittelshöfer. *Wien Med Wochenschr* 1881; 31:161-5
9. Wölfler A. Resection of the cancerous pylorus performed by Professor Billroth. *Rev Surg*. 1968, 25: 381-408.
10. Haberkant H. Ueber die bis jetzt erzielten unmittelbaren und weiteren Erfolge der verschiedenen operationen am Magen. *Arch Klin Chir* 1896; 51:546.

11. Lauren R. The two histological main types of gastric carcinoma: Diffuse and so-called intestinal type carcinoma: An attempt at a histoclinical classification. *Açta Pathol Microbiol Scand* 1965;64:31-49.
12. Crawford JM. Gastric carcinoma. In: Cotran RS, Kumar V, Collins T, eds. *Cotran: Robbins pathologic basis of disease*. 6. th ed. WB Saunders: Philadelphia, 1999:798-802.
13. Fuchs CS, Mayer RJ. Gastric carcinoma. *N Eng J Med* 1995;333:32-41.
14. Vries AC, van Grieken NC, Looman CW, Casparie MK, de Vries E, Meijer GA, Kuipers EJ. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. *Gastroenterology*. 2008 Apr;134(4):945-52. Epub 2008 Jan 30.
15. Correa P. Clinical implications of recent development in gastric cancer pathology and epidemiology. *Semin Oncol* 1985;12:2-10.
16. Ghandur-Mnaymeh L, Paz J, Roldan E, et al. Dysplasia of non- metaplastic gastric mucosa. A proposal for its classification and its possible relationship to diffuse type gastric carcinoma. *Am J Pathol* 1988;12:96-114.
17. Lauren P, Nevalainen TJ. Epidemiology of intestinal and diffuse types of gastric carcinoma. *Cancer* 1993;71; 2926-2933.
18. Humar B, Fukuzawa R, Blair V, Dunbier A, More H, Charlton A, Yang HK, Kim WH, Reeve AE, Martin I, Guilford P. Destabilized adhesion in the gastric proliferative zone and c-Src kinase activation mark the development of early diffuse gastric cancer. Cancer Res. 2007 Mar 15;67(6):2480-9.
19. Devesa SS, Bot W J, Fraumeni Jr. J F. Changing patterns in the incidence oesophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer* 1998;83:2049-2053.
20. Chen JY, Liu WW. Analysis of years follow up Information of malignant tumör in industrial system of Guangzhou. *AI Zheng* 2002 Nov;21(11):1254-8.

21. Bagatur NY: H.Pylori eradikasyonunun MALT üzerine etkisinin değerlendirilmesi İ.Ü.C.T.F İç Hastalıkları AD Gastroenteroloji Bilim Dalı Yan Dal Uzmanlık Tezi 1997 (Basılmamış).
22. Kuipers EJ, Gracia-Casanova M, Pena AS, Pals G, van Kamp G, Kurz-Pohlman E, et al: Helicobacter pylori serology in patients with gastric carcinoma. Scand J Gastroentrol 2S: 433-37, 1993.
23. Kuipers EJ, Uytterlinde AM, Pera AJ et al Long term sequelae of H.Pylori gastritis. Lancet 345:1525-1528, 1995.
24. Landis SH. Murray T.Bolden S,Wingo PA: Cancer statistics,1999.Cancer J Clin 1999.49:78-80
25. Munoz N, Coirea P, Cuello C, Duque E. Histologic types gastric cancer in high and low risk areas. Int J Cancer 3: 809-818, 1968.
26. Stock, M., Otto, F. 2005. Gene Deregulation in Gastric Cancer. Gene, 30; 1-19.
27. Uchida, M., Tsukamoto, Y., Uchida, T., Ishikawa, Y., Nagai, T., Hijiya, N., Nguyen, L.T., Nakada, C., Kuroda, A., Okimoto, T., Kodama, M., Murakami, K., Noguchi, T., Matsuura, K., Tanigawa, M., Seto, M., Ito, H., Fujioka, T., Takeuchi, I., Moriyama, M. 2010. Genomic profiling of gastric carcinoma in situ and adenomas by array-based comparative genomic hybridization. J Pathol, 221(1); 96-105.
28. Schneider, B.G., Pulitzer, D.R., Brown, R.D., Prihoda, T.J., Bostwick, D.G., Saldivar, V., Roriquiez-Martinez, H.A., Gutierrez-Diaz, M.E., O"Connel, P. 1995. Allelic imbalance in gastriccancer: an affected site on chromosome arm 3p. Genes Chromosomes Cancer 13; 263-271.
29. Tamura, G., Sakata, K., Nishizuka, S., Maesawa, C., Suzuki, Y., Terashima, M., Eda, Y., Satodate, R. 1996. Allelotype ofadenoma and differentiated adenocarcinoma of the stomach. J Pathol, 180; 371–377.

30. Baffa, R., Santoro, R., Bullrich, F., Mandes, B., Ishii, H., Croce, C.M. 2000. Definition and refinement of chromosome 8p regions of loss of heterozygosity in gastric cancer. *Clin Cancer Res*, 6; 1372-1377.
31. Xia, J.C., Weng, D.S., Li, J.T., Qin, H.D., Mai, S.J., Feng, B.J., Fan, Q., Feng, Q.S., Huang, L.X., Yu, X.J., Pan, Z.Z., Li, Y.Q., Wang, Q.J., Zhan, Y.Q., Chen, S.P., He, J., Huang, W.L., Wu, P.H., Zeng, Y.X. 2006. Loss of heterozygosity analysis of a candidate gastric carcinoma tumor suppressor locus at 7q31. *Cancer Genet Cytogenet*, 166(2); 166-172.
32. Smith, M.G., Hold, G.L., Tahara, E., El-Omar, E.M. 2006. Cellular and molecular aspects of gastric cancer. *World J.Gastroenterol*, 12; 2979-2990.
33. Smolen, G.A., Sordella, R., Muir, B., Mohapatra, G., Barmettler, A., Archibald, H., Kim, W.J., Okimoto, R.A., Bell, D.W., Sgroi, D.C., Christensen, J.G., Settleman, J., Haber, D.A. 2006. Amplification of MET may identify a subset of cancers with extreme sensitivity to the selective tyrosine kinase inhibitor PHA-665752. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103(7); 2316-2321.
34. Sakakura, C., Hagiwara, A., Soga, K., Miyagawa, K., Nakashima, S., Yoshikawa, T., Kin, S., Nakase, Y., Yamaoka, N., Sagara, Y., Yamagishi, H. 2006. Long-term survival of a case with multiple liver metastases from duodenal gastrointestinal stromal tumor drastically reduced by the treatment with imatinib and hepatectomy. *World J Gastroenterol*, 12(17); 2793-2797
35. Wang, L.H., Choi, Y.L., Hua, X.Y., Shin, Y.K., Song, Y.J., Youn, S.J., Yun, H.Y., Park, S.M., Kim, W.J., Kim, H.J., Choi, J.S., Kim, S.H. 2006. Increased expression of sonic hedgehog and altered methylation of its promoter region in gastric cancer and its related lesions. *Mod Pathol*. 19; 675-683.
36. Panani, A.D. 2008. Cytogenetic and molecular aspects of gastric cancer: Clinical implications. *Cancer Letters*, 266; 99-115.
37. Rajkumar, T., Vijayalakshmi, N., Gopal, G., Sabitha, K., Shirley, S., Raja, U.M., Ramakrishnan, S.A. 2010. Identification and validation of genes involved in gastric tumorigenesis. *Cancer Cell Int*, 10; 45.

38. Leonarda LGundersonJohn H.Donohue, Patrick A.Burch. Clinical Oncology, 2nd ed. 2000;1(6):367-73
39. Demirer TJ. F.Uzunalimoğlu O, Küçük O. Diet and Stomach cancer incidence. A case-control study in Turkey. Cancer Inst.1990;65:2344-48.
40. Kono S, Hiroto T: Nutrition and stomach cancer. Cancer Causes Control 1996,7: 41-55
41. Tredaniel J, Boffetta P. Buiatti E et âli: Tobacco smoking and gastic cance: review and meta-analysis. Int J cancer 1997,72:565-573
42. Allum WH. Powell DJ, Mc Conkey CC. et al. Gastric Cancer: a 25 year-review. Br J Surg 1989,76: 535-540.
43. Tarbll NJ, Gelber RD, Weinstein HJ: sex differences in second cancer after Hodgkin's disease in childhood. Lancet 1993, 341: 1428-1430
44. Neubauer AThiede C,Morgner A.et al. Cure of Helicobacter pylori infection and duration of remission of low grade gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma. J Natl Cancer Inst.1997;89,1350-55
45. Wagner S, Beil W, Westermann J et al. Regulation of gastric epithelial celi growth by helicobacter pylori. Gastroenterology 1997.113: 1836 - 1847
46. Parsonnett, J. Friedman, G.D. Vandessteen, D.P. Chang, Y. Vogelmann, J.H. Orentreich, N. and Sibley, R.K. Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma. N. Engl. J. Med. 325: 1127, 1991.
47. Peek R, Miller GG, Tham KT et al. Heightened inflammatory response and cytokine expression in vivo to CağA +Helicobacter pylori strains. Lab Invest 1995.71:1237-1241
48. Haenszel W, Kurihara M. Segi M t al. Stomach cancer among Japanese in Hawaii. J Natl Cancer Inst.1972;49:969-988

49. Levine PH, Stemmermann GN, Lennette ET et al. Elevated antibody titers to Epstein-Barr virus prior to the diagnosis of Epstein-Barr associated gastric adenocarcinoma. *Int J Cancer* 1995;60:642-644
50. Nakamura S, Deki T, Yao T, et al. Epstein -Barr virus in gastric carcinoma with lymphoid stroma. *Cancer* 1994;73:2239-2249.
51. Takubo K, Honma N, Sawabe M, et al. Oncocytic adenocarcinoma of the stomach: parietal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2002; 26: 458-65.
52. Rychterova V, Hagerstrand I. Parietal cell carcinoma of the stomach. *APMIS*.1991; 99: 1008-12.91.
53. Liu SW, Chen GH, Hsieh PP. Collision tumor of the stomach: a case report of mixed gastrointestinal stromal tumor and adenocarcinoma. *J Clin Gastroenterol.*2002; 35:332-4.
54. Ghaleb AM, Nandan MO, Chanchevalap S, Dalton WB, Hisamuddin IM, Yang VW. *Kru"ppel*-like factors 4 and 5: the yin and yang regulators of cellular proliferation. *Cell Res* 15: 92–96, 2005.
55. Shields JM, Christy RJ, Yang VW. Identification and characterization of a gene encoding a gut-enriched *Kru"ppel*-like factor expressed during growth arrest. *J Biol Chem* 271: 20009–20017, 1996.
56. Yang Y, Goldstein BG, Nakagawa H, Katz JP. *Kru"ppel*-like factor 5 activates MEK/ERK signaling via EGFR in primary squamous epithelial cells. *FASEB J* 21: 543–550, 2007
57. Conkright MD, Wani MA, Anderson KP, Lingrel JB. A gene encoding an intestinal-enriched member of the *Kru"ppel*-like factor family expressed in intestinal epithelial cells. *Nucleic Acids Res* 27: 1263–1270, 1999.
58. Ohnishi S, Laub F, Matsumoto N, Asaka M, Ramirez F, Yoshida T, Terada M. Developmental expression of the mouse gene coding for the *Kru"ppel*-like transcription factor KLF5. *Dev Dyn* 217: 421–429, 2000.

59. Nandan MO, Chanchevalap S, Dalton WB, Yang VW. *Krüppel*-like factor 5 promotes mitosis by activating the cyclin B1/Cdc2 complex during oncogenic Ras-mediated transformation. *FEBS Lett* 579: 4757–4762, 2005.
60. Nandan MO, Yoon HS, Zhao W, Ouko LA, Chanchevalap S, Yang VW. Kruppel-like factor 5 mediates the transforming activity of oncogenic H-Ras. *Oncogene* 23: 3404–3413, 2004.
61. KLF4 and KLF5 regulate proliferation, apoptosis and invasion in esophageal cancer cells. Yang Y, Goldstein BG, Chao HH, Katz JP. *Cancer Biol Ther*. 2005 Nov;4(11):1216-21. Epub 2005 Nov 11.
62. The diverse functions of Krüppel-like factors 4 and 5 in epithelial biology and pathobiology. McConnell BB, Ghaleb AM, Nandan MO, Yang VW. *Bioessays*. 2007 Jun;29(6):549-57. Review. Erratum in: *Bioessays*. 2007 Sep;29(9):946.
63. Chambers AF, Groom AC, MacDonald IC. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. *Nat Rev Cancer* 2002; 2:563-72.
64. Guo W, Giancotti FG. Integrin signalling during tumour progression. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2004; 5:816-26.
65. Dang DT, Chen X, Feng J, Torbenson M, Dang LH, Yang VW. Overexpression of Kruppel-like factor 4 in the human colon cancer cell line RKO leads to reduced tumorigenicity. *Oncogene* 2003; 22:3424-30.
66. Essential role of KLF5 transcription factor in cell proliferation and differentiation and its implications for human diseases. Dong JT, Chen C. *Cell Mol Life Sci*. 2009 Aug;66(16):2691-706. Epub 2009 May 16. Review
67. Chen C, Bhalala HV, Vessella RL, Dong JT (2003) KLF5 is frequently deleted and down-regulated but rarely mutated in prostate cancer. *Prostate* 55:81–88
68. Chen C, Bhalala HV, Qiao H, Dong JT (2002) A possible tumor suppressor role of the KLF5 transcription factor in human breast cancer. *Oncogene*

21:6567–6572. Leonarda LGundersonJohn H.Donohue, Patrick A.Burch. Clinical Oncology, 2nd ed. 2000;1(6):367-73

69. Chaib H, Cockrell EK, Rubin MA, Macoska JA (2001) Profiling and verification of gene expression patterns in normal and malignant human prostate tissues by cDNA microarray analysis. Neoplasia (New York)
70. Knuutila S, Aalto Y, Autio K, Bjorkqvist AM, El-Rifai W, Hemmer S, Huhta T, Kettunen E, Kiuru-Kuhlefelt S, Larramendy ML, Lushnikova T, Monni O, Pere H, Tapper J, Tarkkanen M, Varis A, Wasenius VM, Wolf M, Zhu Y (1999) DNA copy number losses in human neoplasms. Am J Pathol 155:683–694
71. Kumekawa M, Fukuda G, Shimizu S, Konno K, Odawara M (2008) Inhibition of monocyte chemoattractant protein-1 by Kruppel-like factor 5 small interfering RNA in the tumor necrosis factor- α -activated human umbilical vein endothelial cells. Biol Pharm Bull 31:1609–1613
72. Oishi Y, Manabe I, Tobe K, Ohsugi M, Kubota T, Fujiu K, Maemura K, Kubota N, Kadowaki T, Nagai R (2008) SUMOylation of Kruppel-like transcription factor 5 acts as a molecular switch in transcriptional programs of lipid metabolism involving PPAR- δ . Nat Med 14:656–66
73. Melike dinççelik. Mide kanserinde *glipikan 5* ve *glipikan 6*'nın ekspresyon seviyelerinin tanısal ve prognostik önemi Ankara üniversitesi biyoteknoloji enstitüsü yüksek lisans tezi 2011.
74. Lengauer, C., Kinzler, K.W., Vogelstein, B. 1998. Genetic instabilities in human cancers. Nature, 396; 643-649.
75. Van Grieken, N.C., Weiss, M.M., Meijer, G.A., Hermesen, M.A., Scholte, G.H., Lindeman, J., Craanen, M.E., Bloermea, E., Meuwissen, S.G., Baak, J.P., Kupers, E.J. 2000. Helicobacter pylori-related and non-related gastric cancers do not differ with respect to chromosomal aberrations. J Pathol 192(3); 301-306.

76. Takada, H., Imoto, I., Tsuda, H., Sonoda, I., Ichikura, T., Mochizuki, H., Okanoue, T., Inazawa, J. 2005. Screening of DNA copynumber aberrations in gastric cancer cell lines by array-based comparative genomic hybridization. *Cancer Sci*, 96; 100-110.
77. Isinger-Ekstrand, A., Johansson, J., Ohlsson, M., Francis, P., Staaf, J., Jönsson, M., Borg, A., Nilbert, M. 2010. Genetic profiles of gastroesophageal cancer: combined analysis using expression array and tiling array--comparative genomic hybridization. *Cancer Genet Cytogenet*, 200(2); 120-126
78. Kawauchi, S., Furuay, T., Uchiyama, T., Adachi, A., Okada, T., Nakao, M., Oga, A., Uchida, K., Sasaki, K. 2010. Genomic instability and DNA ploidy are linked to DNA copy number aberrations of 8p23 and 22q11.23 in gastric cancers. *Int J Mol Med* 26(3); 333-339.
79. Kokkola, A., Monni, O., Puolakkainen, P., Nordling, S., Haapiainen, R., Kivilaakso, E., Knuutila, S. 1998. Presence of high-level DNA copy-number gains in gastric carcinoma and severely dysplastic adenomas but not in moderately dysplastic adenomas. *Cancer Genet Cytogenet*, 107; 32-36.
80. Van Dekken, H., Alers, J.C., Riegman, P.H., Rosenberg, C., Tilanus, H.W., Vissers, K. 2001. Molecular cytogenetic evaluation of gastric cardia adenocarcinoma and precursor lesions. *Am J Pathol*, 158; 1961-1967
81. Buffart, T.E., Carvalho, B., Mons, T., Reis, R.M., Moutinho, C., Silva, P., Van Grieken, N.C., Vieth, M., Stolte, M., Van de Velde, C.J., Schrock, E., Matthaei, A., Ylstra, B., Carneiro, F., Meijer, G.A. 2007a. DNA copy-number profiles of gastric cancer precursor lesions. *BMC Genomics*, 8; 345.
82. Pearson R, Fleetwood J, Eaton S, Crossley M, Bao S (2008) Kruppel-like transcription factors: a functional family. *Int J Biochem Cell Biol* 40:1996–2001
83. Expression of Krüppel-like factor 5 in gastric cancer and its clinical correlation in Taiwan. Soon MS, Hsu LS, Chen CJ, Chu PY, Liou JH, Lin SH, Hsu JD, Yeh KT. *Virchows Arch*. 2011 Aug;459(2):161-6. Epub 2011 Jul 6.

84. Nandan MO, McConnell BB, Ghaleb AM, Bialkowska AB, Sheng H, Shao J, Babbitt BA, Robine S, Yang VW (2008) Kruppel-like factor 5 mediates cellular transformation during oncogenic KRAS-induced intestinal tumorigenesis. *Gastroenterology* 134:120–130
85. Chen C, Benjamin MS, Sun X, Otto KB, Guo P, Dong XY, Bao Y, Zhou Z, Cheng X, Simons JW, Dong JT (2006) KLF5 promotes cell proliferation and tumorigenesis through gene regulation and the TSUPr1 human bladder cancer cell line. *Int J Cancer* 118:1346–1355
86. Tong D, Czerwenka K, Heinze G, Ryffel M, Schuster E, Witt A, Leodolter S, Zeillinger R (2006) Expression of KLF5 is a prognostic factor for disease-free survival and overall survival in patients with breast cancer. *Clin Cancer Res* 12:2442–2448
87. Kwak MK, Lee HJ, Hur K, Park do J, Lee HS, Kim WH, Lee KU, Choe KJ, Guilford P, Yang HK (2008) Expression of Kruppel-like factor 5 in human gastric carcinomas. *J Cancer Res Clin Oncol* 134:163–167