

Mide Kanserinde Etyopatogenez

Vedat GÖRAL

İzmir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bölümü, İzmir

Mide kanseri, dünyada yaygın olarak görülen multifaktöriyel ve kompleks bir malign hastalıktır (1). Etiyolojisinde enfeksiyöz ajanların (*Helicobacter pylori*- *H. pylori*) rol oynadığı birkaç malign hastalıktan biridir. Mide kanserinde bir çok risk faktörü mevcut olup, bunlar Tablo 1’de belirtilmiştir. Patogene-
nezde; genelde, çevresel faktör (*H. pylori*), genetik yatkınlık ve diğer faktörler rol oynar (1,2). Genetik değişimlerin çoğu sonradan olur. Son zamanlarda, mide kanseri gelişiminde stem hücrelerin merkezi bir rol oynadığı ve tümörün, midedeki ve/veya kemik iliğinden çıkan stem hücrelerden türemiş olduğu şeklinde düşünülmektedir.

Son yıllarda tüm dünyada mide kanserinin insidans ve mortalite oranları azalmaktadır. Düşük sosyoekonomik toplumda risk fazla iken, yüksek riskli bölgeden düşük riskli bölgelere göç edenlerde mide kanserine yatkınlık devam eder. Göç edenlerin çocuklarında risk, göç edilen yerde yaşayan çocuklar kadardır. Yaşamın ilk dönemlerinde çevresel maruziyet, diyetteki karsinojenler mide kanseri gelişmesinde etkili olmaktadır. Proksimal mide kanserlerinde son yıllarda artış olurken, distal kanserlerde azalma olmaktadır. Kardia kanserleri, distal kanserlere göre daha kötü prognozlu, biyolojik olarak daha agresif olmaktadır. Kardia kanserleri, derin duvar penetrasyonuna, lenf nodu metastazına, lenfatik damar invazyonuna meyillidir. Proksimal kanserlerde, *H. pylori* ve preneoplastik atrofik gastrit/intestinal metaplazi ilişkisi sorusu net değildir.

Gen ekspresyon çalışmalarına göre, 2 farklı moleküler tip mide kanseri söz konusudur (3). 1) Diffüz tip (undifferansiye) mide kanseri 2) İntestinal tip (iyi differansiye) mide kanseri. Diffüz karsinomada ana sebep, genetik olaylar olup, bunlardan en önemlisi E-cadherin ekspresyonunun kaybıdır. E-cadherin, intersellüler bağlantıları sağlamada ve epitelyal dokuların organizasyonunda, anahtar hücre protein rolünü oynar. İntestinal tip mide kanseri, genelde *H. pylori* ile ilişkilidir ve prognozu, diffüz tip mide kanserine göre daha iyidir.

Diffüz mide kanseri; daha fazla metastatik özelliğe sahip kanserler olup, hızlı progresyon ve kötü prognoza sahiptir. Mide duvarını daha fazla invaze eder, bazen de distal özofagus ve duodenuma da invaze olur, bazen de linitis plastikaya neden olur. İntestinal kanserler gibi, *H. pylori* ile indüklenebilir. Ancak intestinal tip mide kanserinde görülen preneoplastik değişiklikler, diffüz tip mide kanserinde görülmez (Şekil 1). CDH1 gen mutasyonu, 16q22.1 kromozomunda lokalizedir. CDH1 gendeki somatik mutasyonlar, sporadik diffüz mide kanserinde %40-83 arasında bulunmaktadır. Bir çalışmada, CDH1 değişikliği (yapısal değişiklikler: örneğin; mutasyonlar veya heterozigosit kaybı ve epigenetik değişiklikler), diffüz kanserlerde %34, intestinal tip kanserde %26 oranında bulunmuştur (2). CDH1 gen, mide kanseri oluşumunda tümör süpresör gen ve onun inaktivasyonu şeklinde etki yapar.

İntestinal tip mide kanseri; yüksek riskli mide kanseri bulunan toplumlarda daha sık, düşük riskli toplumlarda daha az

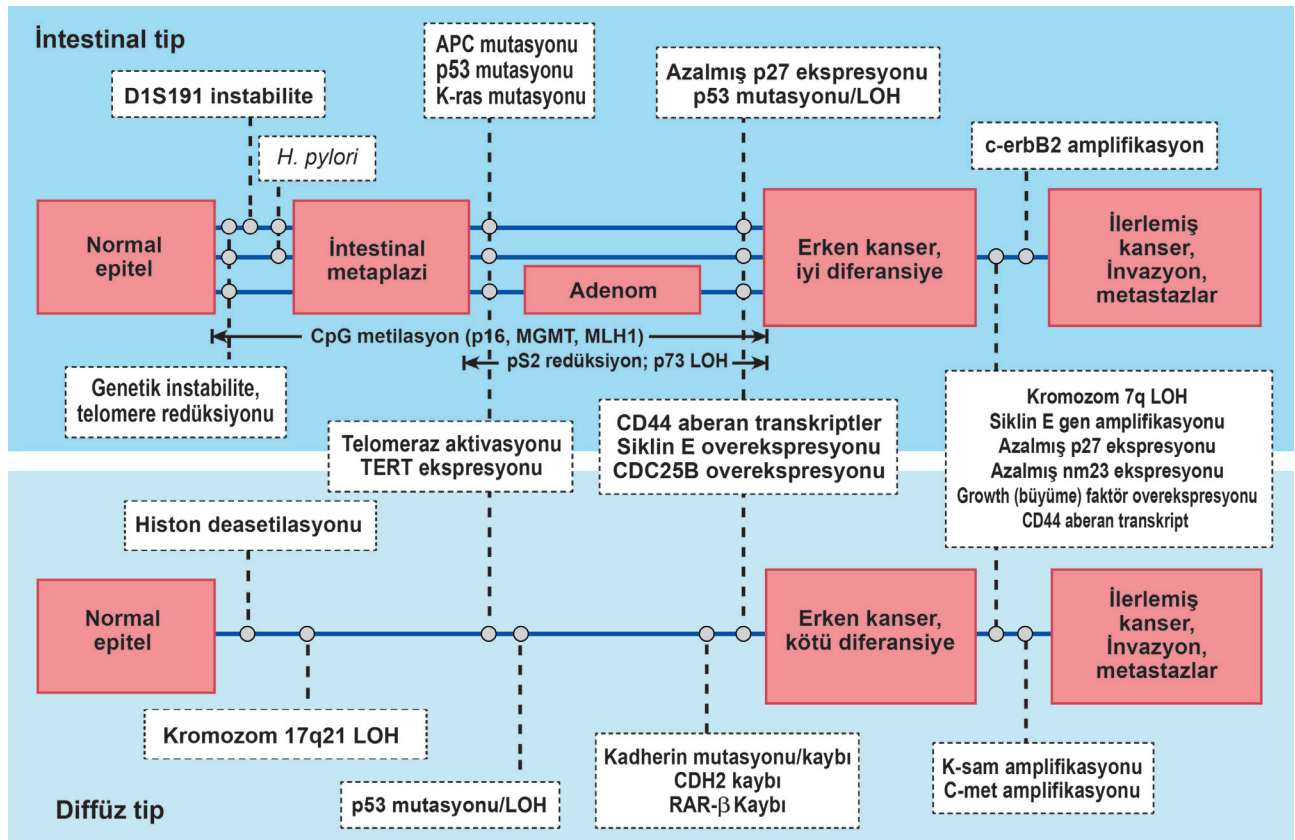
oranda görülür. Genelde, sporadik olup, heredite, diyet, sigara alışkanlığı, alkol kullanımı gibi çevresel faktörler ile ilgilidir. Son birkaç dekatta sıklığı giderek azalmaktadır. *H. pylori*, infant veya erken çocukluk döneminde alınmasına rağmen, kanser 4. ve daha sonraki dekatta oluşuncaya kadar bir kas-

kad mevcut olup, kronik aktif non-atrofik gastrit → multifokal atrofik gastrit → intestinal metaplazi (genelde komplet) → displazi ve invaziv kansere gidiş olur (Şekil 2). İntestinal tip kanserler genelde, ülseratif kitle halinde, incisura angularis'te veya buraya komşu antrum veya korpusta lokalizedir.

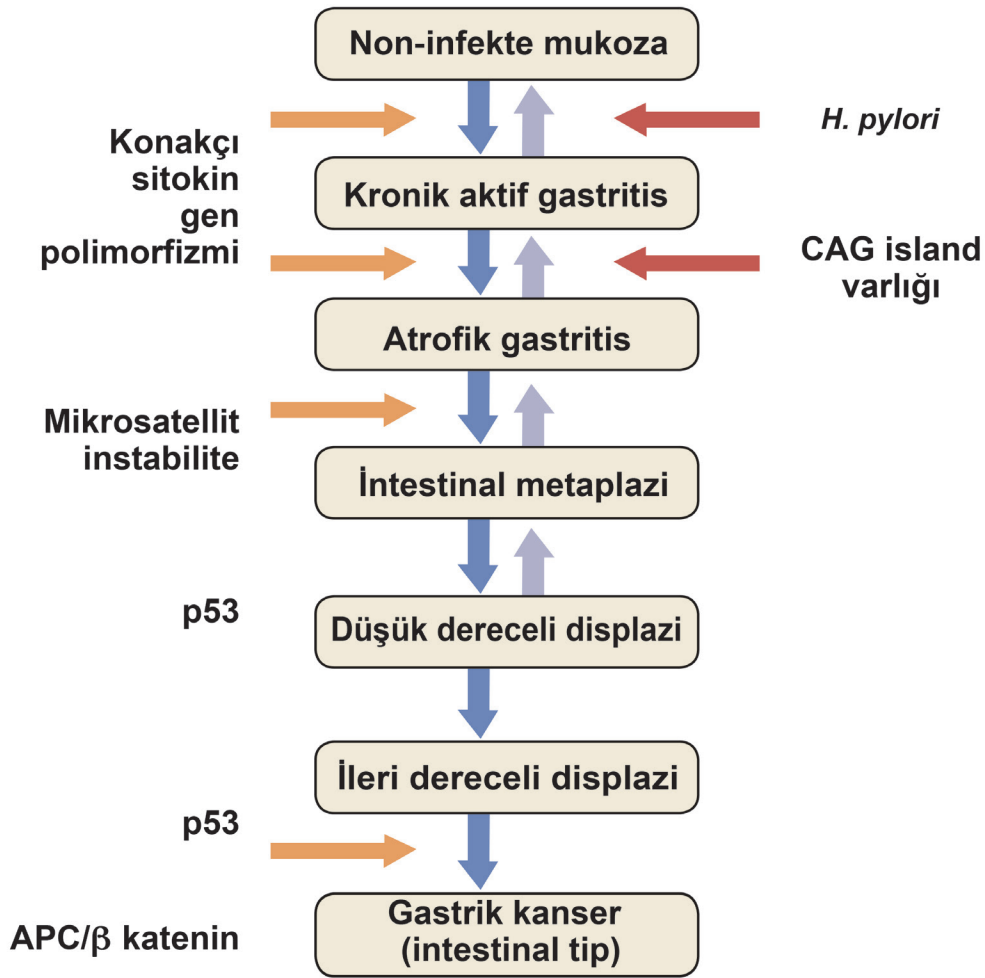
Tablo 1. Mide kanserinde risk faktörler

Genetik Faktörler	Çevresel Faktörler	Diğer
Cinsiyet	<i>H. pylori</i>	Gastrik adenomalar
FAP	EBV	Barrett's özofagus
Lynch II	Nitritler	Hamartomalar
Genetik	Aşırı alkol tüketimi	Menetrier hastalığı
(E-cadherin-CDH1 mutasyonu)	Diyet	Kronik atrofik gastrit
Genetik polimorfizm	Düşük fiber alımı, sebze ve meyve	Pernisiyöz anemi
IL1β polimorfizm	Antioksidan tüketimi (askorbik asit, karoten, folat ve tokoferol)	Gastrik metaplazi
Stem hücreler	Sigara (kardia adenokanseri)	High grade displazi
Peutz-Jegher Sendromu		Benign gastrik ülser
		Fundalgland polipler
		Hiperplastik polipler
		Subtotal gastrektomi (>20 yıl)

FAP: Familial adenomatöz polipozis koli, EBV: Epstein-Barr virüs



Şekil 1. İntestinal ve diffüz tip mide kanserine gidişte gelişen olaylar



Şekil 2. İntestinal tip mide kanserinde multistep patogenezi

ÇEVRESEL FAKTÖRLER

Helikobakter pylori (Hp)

Hp, intestinal tip ve diffüz tip mide kanserine neden olmaktadır. *Hp* ile ilişkili preneoplastik durumlar, genelde intestinal tip mide kanserine neden olmaktadır. *Hp*'nin kanser yapma etkisi, yaklaşık %1 oranındadır (4). *Hp*'nin mide kanseri yapma olasılığı, yılda 10.000 kişide 3'dür. *Hp*'nin 4 majör virulans faktörü vardır. a) CagA, b) cagPAI (cag-pathogenicity island), c) VacA ve d) diğer membran proteinleridir (OMPs). CagA, onkoproteindir. CagA'nın, vacAs1m1 ve CagA genindeki EPIYA Eastern motifi, virulans faktörleridir.

Farklı *Hp* suşları arasında mide kanseri açısından, farklılıklar mevcuttur. CagPAI (pathogenicity island) çok virulandır. CagA ve vacA s1 ve vacA m1 virulans faktörünü taşıyan suşlarda, şiddetli gastrit, prekanseröz lezyonlar ve kanser riski daha

fazladır. CagA, E-cadherin'in proteolitik kırılmasına neden olur. İntestinal farklılaşmayı olumsuz etkiler. *Hp* varlığında, midede kemik iliğinden dönüşen hücreler, mide mukozasına yerleşmekte ve gastrik epitel hücrelere dönüşmektedir. *Hp*, CagA yoluyla growth faktör reseptörlerini aktive eder, proliferasyonu artırır, apoptozisi inhibe eder, anjiogenez ve invazyonu artırır (4,5).

H. pylori, üreaz aracılı myozin II aktivasyonu yolu ile, üreaz, proteaz, fosfolipaz, amonyum, ve asetaldehid salgılayarak gastrik mukozal bariyeri bozar. *Hp*, reaktif oksijen yapımını ve nitrojen suşlarını indükler. Konakçının antioksidan savunma mekanizmalarını süprese eder ve oksidatif DNA hasarına neden olur. Endojen DNA hasarını artırarak, DNA'da nükleer ve mitokondrial mutasyon ve onarım aktivitesinde azalma yaparak, aberran DNA metilasyonu gelişerek, gastrik karsinogenezin gelişmesine yardımcı olur (Şekil 3-4).

Nitrik oksit (NO), mutajenik olup, epitelyal hücrelerin DNA'sında anormalliklere neden olur. *Hp* enfeksiyonunda, indüklenabilir nitrik oksit sentaz (iNOS) oluşumu, kansere gidişte önemli rol oynamaktadır. iNOS, mide kanserinde ve displastik hücrelerin sitoplazmasında bulunmuştur. Böylece, oksidatif nitrozatif stress, kansere gidişte rol oynar. MLST (multilocus sequence typing) ile *Hp*'de 7 fenotip (Avrupa, Kuzey Amerika, Batı Afrika, Güney Afrika, Asya-Hindistan, Bangladeş, Thailand, Malezya, Avustralya ve Doğu Asya) saptanmıştır. Bu fenotiplerin, farklı davranış özellikleri mevcuttur.

Diyet

- a. **Tuz ve tuzlanmış ürünler:** Yüksek tuz alınımlı, aşırı tuzlanmış balık, tütsülenmiş et ve tuzlanmış sebzeler, mide kanser riskini artırır. *Hp* ve tuzun beraber sinerjistik etkisi vardır. Tuzdan zengin gıdalar, *Hp* enfeksiyon olasılığını da arttırmaktadır (1).
- b. **NO:** Diyet, sigara, diğer çevresel faktörlerdeki NO-nitrozo bileşikler, midede prekanseröz gastrik lezyonların artmasına neden olur. EPIC çalışmasında, nitrat ve nitrit bileşiklerinin alınımlı ile mide kanseri arasında ilişki görülmekle birlikte, endojen N-nitrozo bileşikler yapımı ile non-kardia kanser arasında ilişki bulunmuştur. Non-kardia gastrik kanserlerde, kırmızı ve işlenmiş et alan *Hp* pozitif bireylerde artmış risk saptanmıştır.
- c. Sebze ve meyve tüketilmesi, mide kanseri oluşumuna karşı koruyucudur. Diyette narenciye meyvelerinin düşük olması, yüksek mide kanseri insidansı ile birlikte. Diyetle C vitamini bulunması, karsinojenik N-nitrozo bileşiklerinin azalmasına neden olur. Pişirilmiş sebzeler, pişirilmemiş sebzeler kadar koruyucu etki göstermez. Diyetle fiber, diffüz mide kanserini önlerken, intestinal tipte önleyememektedir. Folat ile ilgili literatürde çelişkili bilgiler vardır.

Obezite

Vücut kitle indeksi (BMI) ≥ 25 kg/m² olanlarda artmış mide kanseri riski vardır. BMI artışı ile mide kanseri riski doğru orantılıdır (1). Sigara 1.53 kat ve özellikle erkeklerde daha fazla risk oluşturur. Meslek maruziyeti: kömür, kalay, metal (çelik, bakır) ve lastik sanayinde çalışanlar, mide kanseri aç-

sından risk altındadır. Ancak, farklı sonuçlar da bildirilmektedir.

Sosyoekonomik Durum

Distal gastrik karsinomalar, düşük sosyoekonomik bölgede yaşayanlarda, proksimal gastrik kanserler ise yüksek sosyoekonomik bölgede yaşayanlarda daha sık görülmektedir.

Gastrik Cerrahi

Cerrahiden 15-20 yıl sonra mide kanseri gelişme riski artmaktadır. Geçmişte kişiye uygulanmış Billroth II ameliyatında, Billroth I'e göre mide kanseri riski daha fazladır. Alkali safra ve pankreas sıvısının midede regürjitasyonu sorumlu tutulmaktadır. Radyoterapi alanlarda (testis Ca, Hodgkin lenfoma, çocukluk çağı kanserleri) mide kanseri daha sık görülmektedir.

Üreme Hormonları

Bayanlarda koruyucu olabilir.

Epstein-Barr Virüs

Dünyada %5-10 oranında mide kanseri, Epstein-Barr virüs (EBV) enfeksiyonu ile birlikte. Ancak EBV, nasıl kanser yapıyor, bilinmemektedir. Genelde, EBV'na bağlı mide kanseri, erkeklerde, midede kardial'da veya postop dokuda, lenfostik infiltrasyon, düşük lenf nod metastazı, daha iyi prognoz gibi özelliklere sahiptir (6). EBV ile ilişkili birkaç gen (EBER-1, EBER2, EBNA1, LMP2A, BARF0 ve BARF1), mide kanserinde eksprese edilmektedir. EBV'nun rolü net olarak belli değildir.

KONAKÇIYA AİT FAKTÖRLER

- a. Mide kanserinin A kan grubunda sık olduğu bilinmektedir, ancak bunun kan grubu antijenleri ile ilgili olmadığı, genlerle ilgili olabileceği düşünülmektedir.
- b. Ailevi yapı, *Hp* pozitifliği, kronik atrofik gastrit, herediter nonpolipozis kolorektal karsinoma (HNPCC), familyal adenomatöz polipozis (FAP), Li-Fraumeni sendromu, herediter diffüz mide kanseri, Peutz-Jeghers sendromu vakalarında, az oranda da olsa, mide kanseri ihtimali vardır.
- c. Herediter diffüz mide kanseri, diffüz mide kanserinin herediter bir formudur. Kötü prognoza, geç prezentasyona, yüksek invaziv tümör özelliğine sahiptir. Genelde *Hp* ile ilişkili değildir, %30-50 oranında bu hastalarda CDH1 mutasyonları bulunmaktadır.

GENETİK

Mide kanserinde genetik olaylar çok önemli olup, multistep süreçlerle gelişir (7-16). Mide kanseri patogeneğinde gelişen önemli genetik değişimler; onkogenlerde, tümör süpresör genlerinde, DNA tamir genlerinde, hücre siklus regülatörlerinde ve sinyal moleküllerde multipl genetik ve epigenetik değişiklikler şeklinde olmaktadır (Tablo 2).

Tablo 2. Mide kanserinde saptanan genetik anormallikler

Anormallik	Gen	Sıklık
DNA anöploidi		%70
Tümör süpresör gen (Allelik kayıp)	p53	%60
	APC	%30
	MCC	%30
	DCC	%25
Mikrosatellit instabilite		%25
Onkogen amplifikasyonu	K-sam	%15
	C-met	%7
	Erb B-2	%7
Onkogen mutasyonlar	ras	%5

1. Onkogenler: Mide kanserinin değişik evrelerinde birçok onkogen tanımlanmıştır (7-10).

A. Erken K-ras mutasyonları, invaziv mide kanserlerinde, displazi ve İM'de görülür. c-met onkogenler (hepatosit growth faktör reseptörünü kodlar), diffüz tipte %39, intestinal tipte %19 oranında bulunmaktadır. CagA (onkoprotein), c-met reseptör sinyal transdüksiyonunu modüle eder, bu da mide kanserinin başlamasına ve tümör progresyonuna neden olur. K-ras onkogen, intestinal mide kanserlerinde ve onun prekürsör lezyonlarında, intestinal metaplazide ve adenomada mutasyona (codon-12) uğramıştır. Diffüz mide kanserinde saptanmamıştır. İntestinal tip kanserde c-erbB2 (tyrozin kinaz ailesinin hücre yüzey reseptörü) overekspresyonu mevcutken, diffüz kanserlerde c-met amplifikasyonu (transmembran tyrosine kinaz reseptörü) ve FGFR/ErbB3/PI3 kinaz yolu aberasyonları sık olarak saptanmaktadır. EZH2 (Enhancer of Zeste), intestinal kanserde sıkı ve uzak metastaza neden olur.

B. Tümör süpresör genler (TSG): İntestinal tip mide kanserinin yaklaşık %50'sinde, TP53 (The p53 gene),

TP73, adenomatöz polipozis koli (APC), trefoil faktör ailesi (TFF), DCC, kırılğan histidin triadı (FHIT) gibi tümör süpresör genlerde değişiklikler saptanmıştır. TP53, hücre siklusunda önemli bir regülatör faktör olup, TP53 ekspresyonunun kaybı veya mutasyonel inaktivasyon, mide kanserinde en sık görülen genetik değişikliklerdir. İnvaziv tümörlerde %60 oranında saptanır. Aynı şekilde, Hp ile ilişkili kronik gastrit, İM ve displazide de anormallikler bulunur. p53'ün nasıl Hp ile etkileştiği bilinmemektedir. p53, mikroçevresel kronik inflamatuvar strese cevapta, düzenleyici anahtar bir moleküldür (9). Bazı araştırmacılara göre, gastrik epitelyal hücrelerde p53'ün inaktivasyonu, Hp'ye bağlı hasara cevapta apoptozise gidişi azaltır. Özellikle intestinal tip mide kanserinde, %50 vakada, TSG'de değişiklikler saptanmıştır (13-16). p53 gen, mide kanserinde inaktiftir. Heterozigotluk kaybı (LOH), missense mutasyonlar, frameshift delesyonlar, p53 gendeki GC-AT transizyonu, diffüz tip kanserde sık olup, karsinogenik N-nitrozaminler (diyetteki nitrit ve aminler) ile indüklenmektedir. Kromozom 10q23.31'de RUNX3 mutasyonu ve LOH, midenin prekanseröz lezyonlarında ve mide kanserinde saptanmıştır. Nükleer retinoik asit reseptör B'deki hipermetilasyon, intestinal tip mide kanserinde saptanmıştır.

C. LOH (Heterozigotluk kaybı): Bir transkripsiyon faktörü olup, tümör süpresör gen gibi fonksiyonu vardır, gastrik karsinomalarda saptanabilir. LOH; 1p, 2q, 3p, 4p, 5q, 6p, 7p, 7q, 8p, 9p, 11q, 12q, 13q, 14q, 17p, 18q, 21q ve 22q, gastrik karsinogenezde önemli rol oynar. Epigenetik mekanizmalarla (promotor metilasyon) ekspresyon kaybı, EBV-ilişkili gastrik karsinomalarda gösterilmiştir. p73'ün aşırı ekspresyonu ve onkogenik izoformu DeltaNp73, gastroepitelyal kanserlerde p73'ün transkripsiyonel ve apoptotik aktivitesini suprese eder. Böylece, intrasellüler beta-catenin seviyeleri artar.

D. APC mutasyonları: İntestinal tip kanserlerde daha fazla bulunur (%33, %13). Bu mutasyonlar, Hp ile ilişkili İM ve displazide de bulunur. Yüksek LOH sıklığı, APC, p53, nm23 ve Rb lokusunda bulunmaktadır. APC mutasyonları, Wnt/catenin sinyal yolunu modüle eder.

E. Hücre siklus düzenleyici moleküller: Siklin E ve siklin bağımlı kinaz inhibitör 1B (CDKN1B, p27),

önemli 2 hücre siklus regülatörleridir. Siklin E overekspresyonu gastrik karsinomalarda siktir. Displazinin, malign transformasyonu için ve invaziv kanserde tümör agresifliği için bir indikatör olabilir. CDKN1B ekspresyonunun kaybının artışı, *Hp* enfekte farelerde gastrik kanserde artışa neden olur. Siklin E ve CDK overekspresyonu, p53 aberan ekspresyon ve p27 downregülasyonu, mide kanserinde siktir. TGFB1/2, TGFB1, MYC ve TP53'te artma, SMAD4, CDKN1A, SMAD1/2/3, SMAD2/3 VE CDKN1B'de azalma, TGFB2, SMAD7, RELA ve CDC25A ekspresyonunda artma vardır. IL-1B-511 T alel ve IL-1 RN*2 VNTR polimorfizmi, intestinal kanserde siktir

F. İnvazyon ve anjiogenezis: E-cadherin; hücre motilitesi, büyümesi ve kanser invazyonunda önemli rol oynar. VEGF-A, mide kanserinin kemik metastazında, VEGF-D ise lenfatik metastazda rol oynar. Dolayısıyla metastazlar VEGF ile olmaktadır.

G. micRNA (micro RNA): Son yıllarda micRNA'ların, birçok kanserin gelişiminde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. micRNA'lar; proliferasyon, apoptozis, diferansiasyon, anjiogenezis, metataz ve immün cevapta rol oynar (12,13). Onkojen ve tümör süpresör gen gibi, fonksiyonlara sahiptir. miR-21, miR-106a ve miR-17 upregüledir (onkojenik etki), miR-101, miR-181, miR-449, miR-486, let-7a ise, mide kanserinde downregüledir (tümör süpresör etki).

2. Epigenetik mekanizmalar: DNA metilasyonu, histon metilasyonu ve histon asetilasyonu şeklinde olmaktadır. Hipometilasyon, onkogenlerin aktivasyonuna ve genomik instabiliteye neden olurken, promotor hipermetilasyon, tümör süpresör genler ve transkripsiyonel DNA mismatch repair genlerin bastırılmasına neden olur. Promotor genlerde hipermetilasyon, özellikle *Hp*'de olmaktadır.

Gen promotorlarının DNA metilasyonu gibi epigenetik değişiklikler, intestinal tip kanserde, *Hp* ile ilişkili kanserde siktir (13-15). Reprimo genin hipermetilasyonu, erken mide kanserinde görülmektedir. Ürokinaz plazminojen aktivatörü (uPAR), mide kanserinde invaziv durumlarda bulunan, kanser invazyonunu gösteren bir biyomarkerdir. Beta catenin mutasyonu, mide kanserinde Wnt yolu aktivasyonun en sık sebebidir.

3. Genetik polimorfizm: Mide kanserinde belli polimorfizmler mevcuttur. IL-1 beta (IL-1B) gen ve IL-1 reseptör antagonist gen (IL-1RN*2/*2) polimorfizmi, IFNGR1 gen, MTHF redüktaz polimorfizmi, artmış mide kanseri ile birlikte.

4. Kromozomal instabilite (CIN): Replikasyon, rekombinasyon, DNA tamiri, kromozom ayrılması sırasında veya hücre döngüsü kontrol noktalarında meydana gelen hatalara bağlı olarak, kromozomlarda anomali gelişme ihtimalinin artmasıdır. Özellikle, sporadik mide kanserlerinde kromozomal instabilite saptanır.

5. Mikrosatelit instabilite: Mikrosatellit instabilite (MSI), tümör süpresör genlerin (TSG) inaktivasyon mekanizmalarından birisi olmayıp caretaker (bakıcı) genler içerisinde bulunan ve mutasyonların oluşmasını engelleyerek genomun stabil kalmasını sağlayan MLH1, MSH2 gibi DNA tamir genlerindeki mutasyonların bir neticesi olarak ortaya çıkar. DNA replikasyonu sırasında yanlış baz eşleşmesi, insersiyon ve delesyon gibi replikasyon hatalarına neden olan durumlar gözlenebilir. Bu da MSI gelişimi ile sonuçlanır. Dolayısıyla MSI, DNA replikasyonundaki hasarlar sonrası oluşur, mide kanserinde %15-20 oranında, familiyal mide kanseri vakalarında ise, daha fazla oranda bulunur. İlerlemiş, invaziv intestinal tip mide kanserlerinde mismatch repair (MMR) genlerindeki (hMLH1) epigenetik inaktivasyon, yüksek oranda mevcuttur.

Dolayısıyla, mide kanseri patogenezinde gelişen genetik mekanizmalar; onkogenlerin aktivasyonu, growth faktörler/reseptörlerin overekspresyonu, tümör süpresör genlerde, DNA tamir genlerinde ve hücre adezyon moleküllerinde inaktivasyon, LOH ve tümör süpresör genlerde nokta mutasyonlar, CpG ada (island) metilasyon yolu ile tümör süpresör genlerin bastırılması şeklinde olmaktadır.

STEM HÜCRELER

Normal stem hücreler (NSH), birçok dokuda, özellikle kemik iliği, beyin ve muhtemelen gastrointestinal sistemde bulunmaktadır (Resim 1). NSH'ler, gastrik mukozada boyun/isthmus bölgesinin proliferatör bölgesinde bulunur. Buradan normal epitelyal hücelere farklılaşmak için, yukarı veya aşağıya doğru kompleks bipolar migrasyon gösterirler. Bu hücreler, immatüre, az organize, multipotent stem hücrelerdir. 4 majör hücreye dönüşümden sorumludur (Tablo

Tablo 3. Mide kanseri ile ilişkili stem hücreler

İsim	Lokalizasyon	Fonksiyon
Lgr5	Antrum, gland tabanı	4 tip hücre oluşumu
Villin-promoter	Antrum, gland tabanı	4 tip hücre oluşumu
TFF2 mRNA	Korpus, gland tabanı	Parietal, boyun ve esas hücreler
Mist1 (BHLHA15)	Korpus, gland tabanı	SPEM jenerasyonu için esas hücreler

Tablo 4. Varsayılan gastrik stem hücre ve kanser stem hücre markerları

İsim	Lokalizasyon	Kendini yenileme	Xenograft
CD44	Gland tabanı	Sfer formasyonu	Tümörojenik
CD90	n/t	Sfer formasyonu	Tümörojenik
CD133	Gland tabanı	Evet	Tümörojenik
Musashi-I	Antral, istmus/boyun	n/t	n/t
pSmad2/3L-Thr	İstmus bölgesi	n/t	n/t

CD: Cluster of differentiation. pSmad2/3L: Phosphorylated at specific linker thereonine. n/t: Bilinmiyor

3,4). Onkogenezinin, NSH'lerin kanser stem hücresi (KSH) ne dönüşümüne neden olduğu varsayılmaktadır. Malign stem hücrelerde hızlı proliferasyon ve yüksek metastaz potansiyeli mevcut olup, normal stem hücreler daha yavaş büyüme ve kendini yenileme kapasitesine sahiptir. Lokal mikroçevre, tümörün gelişmesine de katkıda bulunur. Son yıllarda yapılan in vivo ve in vitro çalışmalarda, mide kanserinin normal stem hücreler veya kemik iliğinden gelişen stem hücrelerden ge-

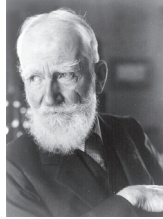
lişebileceği ve mide kanserinin kanser stem hücreleri ihtiva ettiği gösterilmiştir (15). Bu olay, mide kanseri tedavisinin gelecekte farklı şekilde planlanmasına ışık tutacaktır.

Sonuç olarak, mide kanseri, multistep bir olay olup; multipl genetik ve moleküler değişiklikler, kanser stem hücrelerde değişimler söz konusudur. Preneoplastik lezyonlardan kansere gidiş, KSH (cancer stem cell) indüksiyonu, hücre proliferasyonun artması ve apoptozisin inhibe olması ile birliktedir.

KAYNAKLAR

- Annie On On Chan, et al. Risk factors for gastric cancer. UpToDate 17 April 2014.
- Correa P, et al. Pathology and molecular pathogenesis of gastric cancer. UpToDate. 10 July 2014.
- Hu B, El Hajj N, Sittler S, Lammert N, Barnes R, Meloni-Ehrig A. Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. J Gastrointest Oncol 2012 Sep;3(3):251-61. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2012.021. PMID: 22943016
- Ding SZ, Zheng PY. Helicobacter pylori infection induced gastric cancer; advance in gastric stem cell research and the remaining challenges. Gut Pathog 2012 Dec 8;4(1):18. doi: 10.1186/1757-4749-4-18.
- Zabaleta J. MicroRNA: A Bridge from H. pylori Infection to Gastritis and Gastric Cancer Development. Front Genet 2012 Dec 14;3:294. doi: 10.3389/fgene.2012.00294. eCollection 2012.
- Iizasa H, Nanbo A, Nishikawa J, Jinushi M, Yoshiyama H. Epstein-Barr Virus (EBV)-associated gastric carcinoma. Viruses 2012 Dec;4(12):3420-39. Review. PMID:23342366
- Jiang HB, Yang TJ, Lu P, Ma YJ. Gene expression profiling of gastric cancer. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2014;18(15):2109-15.
- Nadalud LD, Ford JM. Molecular profiling of gastric cancer: toward personalized cancer medicine. J Clin Oncol 2013 Mar 1;31(7):838-9. doi: 10.1200/JCO.2012.47.1714. Epub 2013 Jan 22.
- Chung HW, Lim JB. Role of the tumor microenvironment in the pathogenesis of gastric carcinoma. World J Gastroenterol 2014 Feb 21;20(7):1667-80. doi: 10.3748/wjg.v20.i7.1667. Review. PMID: 24587646
- Grabsch HI, Tan P. Gastric cancer pathology and underlying molecular mechanisms. Dig Surg 2013;30(2):150-8. doi: 10.1159/000350876. Epub 2013 Jul 18. Review. PMID: 23867592.
- Han TS, Hur K, Xu G, Choi B, Okugawa Y, Toiyama Y, Oshima H, Oshima M, Lee HJ, Kim VN, Chang AN, Goel A, Yang HK. MicroRNA-29c mediates initiation of gastric carcinogenesis by directly targeting ITGB1. Gut 2014 May 28. pii: gutjnl-2013-306640. doi: 10.1136/gutjnl-2013-306640.

12. Wang F, Sun GP, Zou YF, Hao JQ, Zhong F, Ren WJ. MicroRNAs as promising biomarkers for gastric cancer. *Cancer Biomark* 2012;11(6):259-67. doi: 10.3233/CBM-2012-00284. Review. PMID: 23248184
13. McLean MH, El-Omar EM. Genetic of gastric cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014 Aug 19. doi: 10.1038/nrgastro.2014.143. [Epub ahead of print] Review. PMID: 25134511
14. Jiang HB, Yang TJ, Lu P, Ma YJ Gene expression profiling of gastric cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014;18(15):2109-15. PMID: 25070814
15. Nagini S. Carcinoma of the stomach: A review of epidemiology, pathogenesis, molecular genetics and chemoprevention. *World J Gastrointest Oncol* 2012 Jul 15;4(7):156-69. doi: 10.4251/wjgo.v4.i7.156. PMID: 22844547
16. Gomceli I, Demiriz B, Tez M. Gastric carcinogenesis. *World J Gastroenterol* 2012 Oct 7;18(37):5164-70. doi: 10.3748/wjg.v18.i37.5164. PMID: 23066309



GEORGE BERNARD SHAW
(1856-1950)

Tecrübelerimizle biliyoruz ki; kimse tecrübelerden ders almıyor.