

**T.C. GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**MİDE KANSERLİ HASTALARIN TÜMÖR DOKUSUNDA
OCT-4 EKSPRESYON DURUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**YAN DAL UZAMANLIK TEZİ
Uzm.Dr. SELÇUK CEMİL ÖZTÜRK**

**TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. AHMET ÖZET**

**ANKARA
ŞUBAT 2012**

T.C. GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MİDE KANSERLİ HASTALARIN TÜMÖR DOKUSUNDA
OCT-4 EKSPRESYON DURUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

YAN DAL UZAMANLIK TEZİ
Uzm.Dr. SELÇUK CEMİL ÖZTÜRK

TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. AHMET ÖZET

ANKARA
ŞUBAT 2012

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Selçuk Cemil Öztürk
Baba Adı	Abbas
Doğum Yeri/Tarihi	Yerköy / 08.09.1967
Diploma Tarihi / Diploma No	1993 - 10215
Mezun Olduğu Fakülte	Ankara Ü. Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	İç Hastalıkları / Medikal Onkoloji
İhtisas Süresi	Yıl: 3 yıl Ay: -
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Mide Kanserli Hastaların
Tümör Dokusunda OCT-4 Ekspresyon Durumunun
Değerlendirilmesi

JÜRİ KARARI:

Tez sınavından Başarı ile geçmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

BAŞKAN

Prof Dr. Süleyman Büyükberber

ÜYE

Prof Dr. Ahmet Özet

ÜYE

Prof Dr. Aytağ Ünür

ÖNSÖZ

Gazi Üniversitesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı yan dal eğitimim süresince emek, katkı ve ilgilerini esirgemeyen bilim dalı öğretim üyelerine, başta tez danışmanım Prof Dr Ahmet Özet'e, Prof Dr Ayтуğ Üner'e, Prof Dr Süleyman Büyükberber'e, Prof Dr Mustafa Benekli'ye, Prof Dr Uğur Coşkun'a teşekkürlerimi sunuyorum. Yan dal asistanı, dahiliye asistanı ve intern arkadaşlarıma, servis ve kemoterapi bölümü hemşirelerine, servis ve kemoterapi hasta hizmetleri görevlilerine şükran ve minnettarlığımı ifade ediyorum.

*Dr. Selçuk Cemil Öztürk
Şubat 2012*

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ.....	7
2. GEREÇ VE YÖNTEM.....	8
3. GENEL BİLGİLER.....	9
3.1. Mide kanseri.....	9
3.2. OKT-4.....	16
4. SONUÇLAR.....	19
5. TARTIŞMA.....	29
6. SONUÇ.....	32
7.KAYNAKLAR.....	33
8. ÖZET.....	39
9. SUMMARY.....	40
10. ÖZGEÇMİŞ.....	41

TABLO VE ŞEKİLLER

Tablo-1. Hastaların demografik, patolojik ve OCT-4 boyanma verileri.....	19
Tablo-2 Tablo-3: Oct-4 ekspresyonu pozitifliği gösteren hastaların, ekspresyon yüzdesi dağılımı.....	25
Tablo-3. Hasta verilerinin korelasyon analizi.....	27
Şekil -1. Hastaların cinsiyet dağılım tablosu.....	20
Şekil -2. Patolojik tümör tipi.....	20
Şekil -3. Tümör diferansiasyon durumu.....	21
Şekil -4. Tümör lokalizasyonu.....	21
Şekil -5. Tümör T evrelemesi dağılımı.....	22
Şekil -6. Tümör Nod evrelemesi dağılımı.....	22
Şekil -7. Patolojik tümöre evresi dağılımı.....	23
Şekil -8. OCT-4 ekspresyon durumu.....	24
Şekil -9. OCT-4 ekspresyon derecesi.....	24
Şekil -10. Tümör <i>H. Pylori</i> durumu.....	25
Resim-1 ve 2: Oct-4 ekspresyonu gösteren mide tümör dokusu Örnekleri.....	24

GİRİŞ

Dünyada, mide kanseri, erkeklerde akciğer kanserinden sonra ikinci sıradadır. Kadınlarda meme, serviks ve kolon kanserinden sonra dördüncü en sık rastlanan kanser türüdür. Kanser ilişkili ölümlerde ise erkeklerde akciğer kanserinden sonra ikinci; kadınlarda meme ve akciğerden sonra üçüncü en sık ölüm nedenidir (1,2). Dünyada yılda 870.000 yeni mide kanseri oluşmakta ve bunların 650 000'i ölmektedir. Erkek ve kadın birlikte değerlendirildiğinde en sık rastlanan üç kanser oranları sıra ile akciğer (% 12.3), meme (%10.4), kolon (%9.4) olurken, gastrik kanser akciğer kanserinden sonra ikinci en sık ölüm nedenini oluşturmaktadır (3). Mide kanserine yönelik cerrahi, kemoterapi, hedeflenmiş tedavi, radyoterapi gibi çoklu disiplinler yaklaşımlara rağmen hastalık ilişkili mortaliteyi anlamlı oranda azaltmak mümkün olmamıştır. Genel olarak kanser ve özel olarak da mide kanseri oluşum mekanizmalarına ilişkin bilgi ve kavrayışımızın artışı, yeni tedavi seçeneklerine ışık tutabilecektir.

Kanser gelişimi ile ilgili teorilerden biri de kök hücre teorisidir (4-6). Kök hücreler üç temel ayırtedici özelliklerle karakterizedir. Bunlar; kendi kendini yenileyebilme, farklı dokuları oluşturacak hücre popülasyonlarına farklılaşabilme ve çoğalabilme potansiyelidir (7). Kanser dokularında kök hücre kökenli hücrelerin ayırt edilmesi ve bu hücrelere özgül belirteçlerin tanımlanması, bu mekanizmayı hedefleyen yeni tedavi yaklaşımlarına ışık tutabilir. İnsan somatik kök hücrelerinin varlığı, farklı dokularda bildirilmiştir. Bunlar umbilikal kordon kanı (8), kemik iliği (9) ve saç follikülüdür (10). Solid tümörlerden beyin, meme, kolon, germ hücreli tümörler ve mide kanserlerinde embriyonel kök hücre benzeri özellikler taşıyan ve kök hücre işaretleyicileri ile tanımlanan hücrelerin varlığı gösterilmiştir (4,11-14). OCT-4, embriyonik kök hücrelerde bulunan, aynı adlı gen tarafından kodlanan ve hücreye kendi kendine çoğalabilme yeteneği kazandıran bir proteindir (14).

Diğer taraftan inflamasyonla kanser arasındaki ilişki iyi bilinmektedir(15). Kronik hepatit-hepatoselüler kanser, kolitis ulserosa-kolon kanseri ilişkisinde olduğu gibi mide kanseri-kronik *H. pylori* enfeksiyonu arasında da bu türden bir

ilişki kanıtlanmıştır (16). *H. pylori* kronik enfeksiyonunun yolaçtığı enflamasyonun, kemik iliği kökenli stem hücrelerinin enflamasyonla karakterli mide dokusuna engraftmanı, mide kanseri gelişiminde muhtemel mekanizmalardan biri olabilir. Nitekim mide dokuları helikobakter ile enfekte edilmiş farelerde kemik iliği kökenli kök hücrelerin engraftmanı, enfeksiyonun edinilmesinden sonraki dönemlerde gösterilmiştir (17). Belirtilen düşüncelerin ışığında bu tez çalışmasında başlıca iki hipotezin sınanması hedeflenmiştir. Öncelikle mide adenokanseri gelişiminde embriyonal kökenli kök hücrelerin, örneğin OCT-4 gibi bu dönem hücrelerine ait belirteçlerin varlığı ile, rolü gösterilebilir mi? Keza mide kanseri gelişiminde, kök hücre teorisinden hareketle bu türden hücrelerin mide tümör dokusunda varlığını araştıran çalışmalar çok değildir. İkinci olarak eğer OCT-4 ekspresyonunu mide kanserli doku hücrelerinde gösterebilirsek, bu ekspresyonun kanıtlanmış *H. pylori* varlığında daha abartılı ifadesini görebilmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Gastrik kanser ilişkili OKT-4 ekspresyonu değerlendirilmesi ve bu ekspresyonun *H. Pylori* varlığında farklılaşp farklılaşmadığının sınanması amacı ile yapılan çalışmamızda 2005-2011 yılları arasında Ankara Gazi Üniversitesi Medikal Onkoloji Kliniği'nde mide kanseri tanısı ile izlenen ve helikobakter pozitiflik-negatiflik durumu test edilmiş 54 hastanın tümör parafin bloklarında OKT-4 boyamasının immun histokimyasal olarak yapılması planlanmıştır. Belirtilen yıllar arasında gastrektomi veya endoskopik biyopsi materyalinde *H.pylori* varlığı değerlendirilmiş, negatif veya pozitif olarak kesin rapor edilmiş mide kanserli hastaların dosyaları geriye dönük dosya taraması ile saptanmıştır. İlgili hastaların formalin ile fikse edilmiş parafine gömülmüş tümör dokuları Patoloji Anabilim Dalın'da standart OCT-4 antikor boyasına tabi tutulduktan sonra OCT-4 varlığı değerlendirilmiştir. İmmun histokimyasal boyamada Abcam laboratuvarlarında üretilen predilüe OCT-4 antikor (ab74536. Cambridge, UK) kullanılmıştır. İmmunhistokimya değerlendirmeleri boyanma oranları yüzde

olarak değerlendirilmiş; ekspresyon oranları %5-30 arası skor 1, %31-60 arası skor 2, %61-100 arası değerler skor 3 olarak kategorize edilmiştir. Hastaların yaş, cins, tumor büyüklüğü, lenf nodu durumu, patolojik evreleri, gastrik kanser tipi (diffüz/intestinal), tümör lokalizasyonu, tümör gradı ve bu parametrelerin OCT 4 ekspresyonu ile ilişkisi ayrı ayrı değerlendirilmiş ve istatistiki anlam taşıyıp taşımadıkları araştırılmıştır.

İstatistik: Demografik verilerin değerlendirilmesi için tanımlayıcı istatistik, sayısal değişkenler için T-testi, korelasyon ilişkisinin değerlendirilmesi için Bivariyate Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır.

GENEL BİLGİLER

Mide Kanseri:

İnsidans: Dünyada mide kanseri, her iki cins birlikte düşünüldüğünde, akciğer ve meme kanserinden sonra 3. sırada; kanser ilişkili ölümlerde, akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır ve sıklığı %7,8 oranında bildirilmektedir (18). Ülkemizde ise 2006 yılı baz alındığında, erkeklerde, akciğer, prostat, kolorektal ve mesane kanserinden sonra beşinci sırada ve % 5,8 sıklığındadır. Kadınlarda ise meme, kolorektal, tiroid ve uterin kanserlerden sonra beşinci sırada ve %5,1 oranındadır (19).

Risk Faktörleri: Atrofik gastrit, displazi, intestinal metaplazi intestinal tip mide kanseri için prekursor lezyonlardır (20-22). Gıda saklama yöntemi olarak tuzlama, yüksek nitrit bileşimi, sebze, meyveden yoksun beslenme, diyet ilişkili risk arttırıcı etkenlerdir (23,24). Obezite, sigara tüketimi, geçirilmiş gastrektomi öyküsü ve H. pylori varlığı diğer risk faktörleri olarak görünmektedir (16,25,26). Distal gastrik kanserler düşük sosyoekonomik durumla, proksimal kanserler yüksek sosyoekonomik durumla ilişkilidir (27). A kan grubu varlığında risk %20 artmaktadır (28).

Patoloji ve Moleküler Patogenez: Mide kanseri enfeksiyöz bir ajanın (*H. pylori*), kanser sonucunu doğurduğu tümörlerden biridir. Başlıca iki tip morfoloji ile presente olmaktadır: İntestinal ve diffüz tip. *H. pylori*-kanseri ilişkisi intestinal tip kanserin bir özelliği iken, diffüz tipte *H. pylori* varlığı yalnızca sporadik özellik gösterir ve bu tipte ilişkili kanserler genetik nitelikler taşır (29). Bununla birlikte her helikobakter enfekte kişide kanser gelişmemesi, yılda enfekte her 10 000 kişiden yalnız üç tanesinde kanser gelişiminin izlenmesi, kronik enfeksiyon zemininde preneoplastik aşamalardan neoplaziye dönüşüm zincirinde enfeksiyona duyarlılıkla ilişkili bir genetik yatkınlığın varlığını düşündürmektedir. İntestinal tip patolojik olarak iyi farklılaşma özellikleri gösterirken, diffüz tip az farklılaşmış olarak görünür. İntestinal tipte hücreler arası adezyon molekülleri varlığını büyük oranda korumakta ve bunun sonucu biraraya gelme özellikleri idame ettirilen hücrelerde granüler ve tubuler yapı oluşturma eğilimi izlenmektedir. Bu yapılar intestinal yolun herhangi bir yerinden kaynaklı adenokarsinom yapısını andırmakta ve zaten 'intestinal tip' ifadesi de buradan gelmektedir

(30). İntestinal ve diffüz tip arasındaki fark moleküler temelde daha da belirginleşmektedir. Diffüz tipteki tümörde temel karsinojenik durum, epitelyal doku organizasyonunun sürdürülmesinde ve hücreler arası bağın sürdürülmesinde rol alan, anahtar yüzey proteini olarak işlev gören E-cadherin ekspresyonunun kaybıdır. Bu proteini kodlayan gendeki (CDH1) bialelik inaktivasyondur ve germline veya somatik mutasyondan kaynaklanır. İntestinal tipteki kanserde ise daha az tanımlanmış olmakla birlikte, *H. pylorinin* başlattığı çok basamaklı progresyon süreçleri sözkonusudur (31). İntestinal tip kanser kalıtsal olmaktan çok sporadik özellikler taşır ve diyet, alkol, sigara gibi yüksek risk faktörleri ile daha yakından ilişkilidir. Tersine düşük risk gruplu hastada diffüz tip sıklığı daha fazladır. İlginç olarak son birkaç dekaddır intestinal tip sıklığı azalmaktadır (32). Helikobakter enfeksiyonu, erken çocukluk ya da infantil çağda edinilir ve kırk-elli yıllık bir süreçte karsinoma dönüşür. İntestinal tip sıklıkla *H. pylori* ilişkili olan invaziv tümöre giden sıralı kimi aşamaları izler: Bunlar kronik aktif nonatrofik gastrit, çok odaklı aktif gastrit, intestinal metaplazi, displazi ve invaziv karsinomdur (33). Non-atrofik gastrit bu sürecin ilk aşamasıdır, esas olarak

antrumda izlenir ve lenfosit, makrofaj, plazma hücresi infiltrasyonları ile karakterizedir. Polimorfonükleer lenfositler, bilinmeyen nedenle gland boynunda yoğunlaşırlar. Polimorfonükleer lökosit varlığı, lümendeki helikobakter kolonizasyonu ile yakından ilişkilidir. Atrofik gastrit, antrumdaki mukus salgılayan ve corpus pariyetal hücrelerin dahil olduğu tipik gastrik glandların kaybı ile karakterlidir. Non-atrofik antral gastritis, *H. pylori* ilişkili benign duodenal ülserin bir bulgusudur ve bu kişilerde, normal popülasyona göre artmış mide kanseri riski yoktur. Bu bulgu da, kansere giden aşamaların atrofi/gland kaybı ile başladığını düşündürmektedir. Atrofik gastriti intestinal tip yeni gland oluşumu özellikleri gösteren ve öncelikle antrum-korpus bileşkesinde, özellikle de insisura angularis bölgesinde gözlenen intestinal metaplazi dönemi izler. Bileşkeden doğan metaplazi antrum ve sonrasında korpusa doğru ilerleyerek büyür. Bu yayılmanın derecesi ile kanser gelişimi riski arasında doğrudan ilişki vardır. Normal glandların yerini atrofik, metaplastik glandlar aldıkça, gastrik sekresyonlarda azalma, hipoklorhidri, düşük pepsinojen ve gastrin düzeyleri kaçınılmazdır. Belirtilen maddelerin düzey tayinleri gastrik atrofi derecesi ve mide kanseri riskini değerlendirmede bir gösterge olarak kullanılabilir (34). Mide mukozasında ilk metaplastik alan, eozinofilik absorptif hücreleri ve çoklu mikrovillusları ile ince barsak enterocitlerini andırır. Bu durum tip I ya da komple/ince barsak metaplazisi olarak adlandırılır. Süreç ilerledikçe bu fenotipik değişim kolonun goblet hücrelerinin düzensiz tarzda görüldüğü tip III ya da inkomple/kolonik metaplazi dönemi belirginleşir. Kolonik metaplazi genellikle küçük/erken gastrik kanser alanlarını çevreler (34, 35). Displazi kansere ilerleyen süreçteki sonraki basamaktır. Displazi büyük, hiperkromatik, disorganize nükleuslarıyla, fenotipik olarak normal hücrelerden çok neoplaziyi andırsa da, olay glanduler yapıya sınırlıdır ve bazal membranı aşmaz. Displazi hafif ve derin olabilir. Derin displazinin malign dönüşüm olasılığının daha yüksek olduğunda aşıkardır (34,36). İnvaziv kanser: Çoğu intestinal tip mide kanseri ülsere kitle şeklinde ve insisura angularis veya bu bölgeye komşu antrum-korpus civarına lokalize olur. Proksimal mide kanserleri distal tip intestinal kanserlerden daha farklı özellikler gösterirler. Kardia kanserleri daha agresif gidiş gösterirler. İlginç

olarak perikardiada lokalize bu kanserler rölatif artış göstermektedir ve histolojik olarak mide kanserinden çok özefagus kanserlerini andırırlar. Bu anlamda da *H. pylori* ilişkili distal kanserlerin katettiği prekanseröz aşamaları gösterip göstermedikleri, halen tartışma konusudur (34,37).

H. pylori ve Mide Kanseri: Mide kanserine giden sürecin başlatılması ve sürdürülmesinde, atrofik gastritten adenokarsinoma uzanan sürecin tamamlanmasında pek çok epidemiyolojik, metaanalize dayanan kanıt *H. pylori*nin rolüne işaret etmektedir. *H. pylori* serokonversiyonunun mide kanserli hastalarda yaygın olarak gösterilmesi yanında, hem kanserli mide dokularında hemde prekanseröz lezyonlarda histolojik olarak da gösterilmesi; ilgili mikroorganizmanın antimikrobiyal tedavilerle eradikasyonu sonrasında prekanseröz lezyonların gerilemesi de bu ilişkinin varlığını kuvvetlendirmektedir (34,38). Prekanseröz lezyonların yanısıra adenokarsinoma giden sürecin baskılanabildiği gösterilmiştir(39). Helikobakterin mide kanserine giden süreci hangi mekanizmalar aracılığı ile indüklediği kesin olarak bilinmemekle birlikte, inflamatuvar hücrelerce salınan nitrik oksid sentetaz tarafından katalizlenerek meydana getirilen, DNA'da ve epitelyal hücrelerde oksidatif stresin aracılık ettiği zararlar oluşturduğu bilinen nitrik oksidin patogeneizde en olası neden olduğu düşünülmektedir(40). Nitekim konuya ilişkin çalışmalarda yüksek kanser gelişme riski taşıyan hastalardan izole edilen helicobakter örneklerinde DNA hasarı yaptığı bilinen indusible nitrik oksit sentetaz, spermin oksidazın belirgin ekspresyonu gösterilmiştir (34,41).

Mide kanseri gelişiminde pekçok onkogen sorumlu tutulmuştur. Bunlar: K-ras mutasyonu, c-met onkogen örnek olarak verilebilir. K-ras mutasyonu hem prekanseröz lezyonlarda, hemde invaziv kanserde rolü kanıtlanmış onkogendir (42). C-met onkogen varlığının intestinal tiplerin %19'nda, diffüz tiplerin %39'nda rol oynadığı bildirilmiştir (43). Tümör supresör gen inaktivasyonu bir diğer patogenetik mekanizma olarak düşünüldüğünde: Özellikle intestinal tiplerde en azından vakaların yarısında etkileşim olduğu rapor edilmektedir. Bunlar: TP73, TP53, TFF, APC, DCC, FHIT ve Cyclin E olarak söylenebilir (42). Bu inaktivasyonun Helikobakter aracılıklı gerçekleştiğine dair araştırmalar

yapılmıştır (44). *H. pylori*nin oluşturduğu lokal inflamasyonun P53 supresyonu yolu ile apoptoza giden süreçlerin engellenmesi mide kanseri gelişiminde olası bir mekanizma olabilir. Epigenetik Mekanizmalar: Bazı gen promotorlerinde metilasyon, kimi başka genlerin çekinik kalmasına neden olabilir. Örneğin E-cadherin geninde olduğu gibi, kimi veriler *H. pylori* ilişkili kanserlerde metilasyon düzeyi ile invaziv kanser gelişimi arasındaki korelasyonu destekleyici niteliktedir. Yanısıra DNA metilasyon düzeyinin yaşla arttığı da bilinmektedir. Metilasyon artışı tekli kanserlerden ziyade çoklu kanserlerde daha sık rastlanan bir bulgudur ve mide kanserinde 'alan etkisi' yaklaşımını desteklemektedir (34,46).

Beta-catenin/Wnt sinyal yolağının rolü: İnsan normal epitelyal hücrelerinde hücre zarı yüzeyinde hücrelerarası adezyon bölgelerinin sürdürülmesinde işlev gören e-cadherinle birlikte, hücre iskeletini oluşturan e-cadherin, beta-catenin gibi proteinler yer alır. Tersine, tümör hücrelerinde beta catenin sitoplazmada, T-cell faktör (TCF) ailesi proteinleri ile kompleks oluşturmuş olarak yer alır ve c-Myc ve cyclinD1 gibi pro-mitotik proteinlerin aktivasyonunu sağlar. Tıpkı tümör hücrelerinde olduğu gibi, beta catenin bu türden translokasyonu, epitelyal-mezenşimal geçişte rol almak üzere, embriyonal hücrelerde de gözlenir ve organogenezisin temel öğelerinden biri olarak yorumlanır. Beta catenin Src ile fosforilasyonu membranda E-cadherinle oluşturduğu kompleksden ayrışmasında rol alır ve glikojen sentaz 3-beta (GSK) ve adenomatoz polipozis coli (APC) ile intrasitoplazmik olarak bağlanarak proteozomal degradasyona giden bir sürece girer. Membranal Wnt sinyalinin artışı azalmış fosforilasyonla birlikte azalmış beta catenin degradasyonu ve hücre içi artmış birikimi ile artmış promitotik protein yapımı ile sonuçlanır (46,47). Beta catenin mutasyonu, APC mutasyonu artmış Wnt sinyal yolağı ya da beta catenin inaktivasyonu aracılığı ile, belirtilen mekanizmalarla, mide kanserine giden yollardan birini oluşturur. Farklı *H. pylori* suşlarının farklı oranda mide kanseri riski taşıdığı bilinmektedir (47,48). Gastrik kanser gelişim riski ile özellikle ilgili olduğu düşünülen bu suşların taşıdığı başlıca virulans faktörleri: Cag A, vac A s1, m1'dir. Deneyler Cag A ekspresyonu varlığında mide epiteli apikal birleşme bölgelerinde kırılma; hücre adezyon kaybı, polarite kaybı, migrasyon inhibisyonu gibi farklılaşma özelliklerinin kaybı gibi

olaylar izlenmektedir. Yine CagA, hücreler arası kontakt-iletişim için gerekli E-cadherinin membranal ayrılmasını tetikleyebilmekte ve E-cadherinle kompleks yapan beta katenin hücreiçi birikimine neden olabilmektedir (49). Nitekim CagA üreten insan *H. pylori* suşları ile infekte edilen rodentlerde 4. haftanın sonunda %88 oranında displazi, 8. haftanın sonunda %75 oranında gastrik kanser gelişimi gözlemlendiği raporlanmıştır (50). Gastrik kanserin gelişim aşamalarında tanımlandığı şekli ile, gastrik epitelyal hücreler bu süreçte intestinal epitel hücrelerine benzeşen hücrelere dönüşmektedir. Bu anormal hücrelerin, gastrik glandların istmus bölgesinde konumlanan ve normal gastrik gelişimde tek çoğalma odağı olarak konumlanan kök hücrelerden geliştiği öngörülmektedir. Diğer bir önemli gözlem Houghton ve arkadaşları tarafından belirtilen, bu anormal hücrelerin gastrik epitelin kendisinden çok, kemik iliğinden, *H. pylorinin* tetiklediği süreçlerle, göç ederek mide mukozasına yerleştiği (engraftman) yönündedir. Nitekim letal olarak radyasyona maruz bırakılmış farelerde helikobakterle oluşturulan kronik enfeksiyonun, kemik iliği kökenli hücrelerin midede repopopule olduğu bir deney modelinde gösterilmiştir (17,34,51,52). Her ne kadar bu deneysel çalışmanın konfirmasyonu gerekse de, bizzat bu gözlem Wnt sinyal yolağı ile gastrik mukozadaki kemik iliği kökenli hücreler arası köprüyü kurması açısından oldukça önemlidir.

Diffüz Tip Mide kanseri: İntestinal tip mide kanserinde olduğu gibi diffüz tip kanser de *H. pylori* tarafından indüklenebilir. Ancak intestinal tipden farklı olarak, diffüz tip kanserde, preneoplastikaşamalar gözlenmez. Her iki kanser tipinde, pekçok ülkede, azalma görülmekte, ancak bu azalma intestinal tipte daha aşikâr olarak belirmektedir. İntestinal tip, diffüz tipe göre, nisbeten biraz daha iyi bir prognoz göstermektedir ve erkeklerde daha sıktır. Diffüz tip kanser daha agresif davranışlıdır, metastaza daha eğilimlidir ve kötü prognozludur. Benzer şekilde, mide duvarının tüm katlarını infiltre etme, çevre dokulara yayılma eğilimindedir, proksimal ve distale büyüme özellikleri gösterir, linitis plastica sıktır. Tümör dokusunda hücreiçi musin varlığı belirginse, hücre çekirdeği, bu musinin itmesi ile hücre ortasından hücre kenarana gelir ve görünümü itibarı ile 'taşlı yüzük' adını alır. Taşlı yüzük varlığı mide adenokarsinomunda bağımsız bir risk faktörü olarak

bilinmektedir (53).

İntestinal tip kanserin, karmaşık ve tam anlaşılamayan doğasına karşın, diffüz tip mide kanseri, önemli moleküler anormalliklerle birlikte. Temel anormallik bozulmuş hücreler arası adezyondur. Bir hücreler arası adezyon molekülü olarak görev yapan E-cadherin'in eksprese edilememesi, bu anormalliğin temel nedenidir. İntestinal tip kanserin patogenezinde de belirtildiği gibi, E cadherin'i kodlayan gen, CDH1, membranda yeralan, homodimerik bu adezyon molekülünü kodlar. CDH1 geni 6. kromozomun kısa kolunda yer alır ve bu lokusu etkileyen, örneğin 16q22.1 gibi mutasyonlar, defektif E-cadherin üretimi ile sonlanır (34,54,55). Kalıtsal diffüz gastrik kanser Mendelian kalıtımla geçer ve otosomal dominant özellik gösterir. Etkilenen bireylerde erken yaş mide kanseri sıklığı ve yaşam boyu mide kanseri sıklığı kadınlarda %60-83, erkeklerde %40-67 arasında bildirilmektedir (55). Kadınlarda ayrıca lobuler meme kanseri insidansı da artmıştır. Kalıtsal diffüz tip kanserde multifokal gelişim sıklığı ve tümör sıklığıyla, korunmuş mukozanın altında yerleşir ve erken tanı olanaklarını sınırlar. Hem erken tanıdaki bu güçlük hem de kanser gelişim olasılığının yüksekliğinden ötürü, CDH1 germline mutasyonu olan ailelerden geldiği bilinen kişilere önleyici gastrektomi önerilmektedir (56). CDH1 anormal ekspresyonunun herediter biçimleri yanında sporadik vakalara da rastlanmaktadır. CDH1 geni tumor supressor gen olarak görev yaptığından, genin bialelik inaktivasyonu kanserogenesise neden olmaktadır. Diffüz mide kanserine bir diğer eğilim Prostat Stem Cell Antijen polimorfizmi varlığında görülür ve muhtemelen mide kanser proliferasyonunun düzenlenmesi ile ilgilidir (57). İntestinal tip mide kanserinin aksine, diffüz tipde prekanseröz lezyona ait kanıt, helicobakter varlığında bile, yoktur. Tümör dokusunda yapılan patolojik değerlendirmeler, gland bazalinde yerleşimli ve insutu karsinom olarak nitelenebilecek yüzük hücreler dışında prekanseröz lezyona işaret etmemektedir. Malign hücreler gland bazalinden 'pagetoid' diye tanımlanan ve yukarı-aşağı yayılımı stromayı çoklu odaklar şeklinde infiltre etmektedir. H.pylori varlığı diffüz tip kansere eşlik etse de ve heriki kanser tipini artırıyor görünse de, deneysel modellerde diffüz kanser tipini oluşturmak mümkün olmamıştır (34,58).

Giriş bölümünde de belirtildiği gibi mide kanseri patogenezi ve moleküler mekanizmalarına ilişkin kavrayışımızın artması, yeni tedavi olanaklarına umut verici olabilir; tedavi edici ve önleyici yaklaşımları sağlayabilir. Örneğin CDH1 germline mutasyonu saptanabilen, kalıtsal özellik gösteren ailevi diffüz tip vakalarda total gastrektomi önleyici bir yaklaşım olabilir. Benzer şekilde intestinal tip kanserlerde subtotal gastrektomi uygun iken, çok odaklı olduğu bilinen, duodenum ve ösefagusa yayılma eğilimi gösteren, lokal olarak yayılıcı, genç hastalarda rastlanma eğilimi sık olan, kötü gidiş gösteren diffüz tip kanserlerde, total gastrektomi daha uygun bir seçenek olarak görünmektedir. *H. pylori* ilişkili olarak da, mikroorganizmanın temel etyolojik faktör olduğu bilindiğinden, özellikle virulan ve kanser oluşturma potansiyeli yüksek suşların ayırdedilebilmesi (Cag A gibi), bu suşların hızlı tanılandırılması için ticari kitlerin geliştirilebilmesi ve hızlı-zamanında tanı seçenekleri sunabilecektir. Bu çalışmada irdelenen yönü ile mide kanseri gelişiminde *H. pylorinin* tetikleyip sürdürdüğü kronik inflamasyon varlığında, embriyonal döneme özgü kök hücrelerin varlığı daha geniş bir popülasyonda da gösterilebilir ise, OCT 4 genini modifiye/manüple eden tedavi yaklaşımlarının önü açılabilir. Benzer yaklaşımla prekanseröz lezyonlarda bu türden kök hücrelerin varlığı uygun immunhistokimyasal yöntemlerle taranabilirse, önleyici gastrektomi gibi çözümler üretilebilecektir. Wnt sinyal yolağının hedeflendiği tedaviler, yine, alternatif bir çözüm olarak değerlendirilebilecektir.

OCT 4:

Octamer Binding Transcription Faktor 4 (OCT-4), ya da diğer adlandırma ile POU5F1 (POU domain, class 5, transcription factor 1), aynı adlı (POU5F1) gen tarafından kodlanan bir proteindir ve POU ailesinden bir homeodomain transkripsiyon faktörüdür. Bu protein, kendi kendini yenileyebilen andiferansiye embriyonik stem-hücreler tarafından üretilir ve çoğu kez andiferansiasyon belirteci olarak değerlendirilir. Ekspresyonu sıkı denetlenir, az ya da çok ekspresyonu hücrenin diferansiasyonu hakkında da bilgi verir (59).

OCT-4 transkripsiyon faktörü, başlangıçta oositteki maternal faktör olarak aktiftir ve bu aktiflik preimplantasyon boyunca sürer. Ekspresyonu andiferansiye

fenotiple ilgilidir. İlgili genin baskılanması hücreyi diferansiasyona yönlendirir. OCT-4 varlığı embriyonik stem hücrelere kendi kendini yenileyebilme (self renewal) özelliği kazandırır. Mous embriyolarında, düşük ekspresyon düzeyinde, 'inner cell' kütlelerinde kayıp, pluripotens yitimi ve trofektoderme farklılaşma izlenir. Bu yüzden ekspresyon düzeyi, deneklerde, pluripotens regülasyonu, erken hücre farklılaşması gibi, embriyoyu, özellikle de erken evrelerde, diferansiasyondan korumak anlamına gelecek temel bir fonksiyon görür (59). OCT-4 geninin kromosomal lokasyonu 6, 6p21.31'dir. Bu gene ait translokasyonlar, Ewing sarkomunda olduğu gibi (t(6;22) (p21;q12)), tümör formasyonuna neden olur.

Deney hayvanlarında, OCT-4'ün ektopik ekspresyonu, deri ve barsaklarda displastik değişikliklere neden olur. Bu displastik değişiklikler progenitör hücre popülasyonunun artışından ve hücrelerel farklılaşmanın inhibisyonunun tetiklediği beta cadherinin upregulasyonundan kaynaklanır (60). Niwa ve arkadaşları, fare embriyonik stem hücrelerindeki OCT-4 ekspresyon-represyon gereksinimini, embriyonel gelişim potansiyeli bağlamında değerlendirmişlerdir. Transkripsiyonel yönlendirme, her ne kadar, ikili (on-off) bir sistem olarak (var-yok; eksprese ya da değil gibi) düşünülse de, OCT-4'ün farklı nicel düzeyleri ile yönetilen üç farklı belirlenim göstermişlerdir: Ekspresyonun iki katından daha az artışlar primitif endoderm ve mesodermde diferansiasyona yolaçmaktadır. Tersine OCT-4'de represyon, pluripotens kaybına ve trofektoderme yeniden farklılaşmaya neden olmaktadır. OCT-4'ün kritik miktardaki düzeylerine , stem hücrelerin kendini yenileyebilme, farklı gelişim programlarına yönlenebilmesi için gerekli üst ve alt düzenlemelerin (up/down regülasyon) devamı için, gerek duyulmaktadır. Anlaşılmaktadır ki OCT-4 türün devamını kontrol eden pluripotensin düzenlenmesinde ana düzenleyicidir (59). OCT-4 gibi diğer embriyonel stem transkripsiyon markırları 'Sox2' ve 'Nanog'dur. Bu transkripsiyon faktörlerinden herbiri diğerinin ekspresyonunu uyarabilme özelliği taşır ve blastikistteki 'inner cell' de hem de embriyonel hücrelerde andiferansiye durumun, kendi kendine çoğalabilme özelliğinin sürdürülmesinde temel rol oynarlar (61).

OCT-4; Sox2, Kf4 ve c-myc ile birlikte, embriyonik stem cell benzeri durumda

gözlenen, indüklenmiş pluripotent stem cell oluşturabilme yeteneğine sahip bir transkripsiyon faktörü olarak tanımlanmıştır. Ancak sonradan yapılan çalışmalar tek bir faktörün, OCT-4'ün, bu transformasyonu gerçekleştirmek için yeterliliğini göstermiştir (62).

Hematopoetik stem hücrelerden farklı olan OCT-4 pozitif hücrelerin varlığı embriyonel dönem hücreleri dışında; insan epidermis/kıl folliküllerinde, insan amniotik sıvısında, bronş epitelinde; farelerde retina, pankreas ve kalp dokusunda tesbit edilmiştir. Bu stem hücrelerin organ hasarlanması uyarısı ile kemik iliğinden mobilize olarak hasarlı dokuların 'niş' olarak tanımlanan uygun alanlarına yerleştiklerine ve doku tamiri sürecinde rol aldıklarına inanılmaktadır (63). Nitekim myokard infarktüsü, inme, iskelet kası yaralanmaları, akciğer hasarlanmaları ve kemik kırıklarından sonra hematopoezis dışı, erken gelişim evre göstergeleri taşıyan stem hücrelerin (örneğin OCT-4+) periferik kanda gösterildiği rapor edilmiştir (63). Belirtilen tüm bu gözlemlerin ışığında şu soruyu sormamız gerekir: Embriyonal stem cell benzeri özellikler taşıyan OCT-4 eksprese eden hücreler tümör gelişiminde temel bir rol oynuyor olabilir mi? Bu tez çalışmasının asıl konusunu oluşturan temel sav da, aslında bu soruya verilecek 'evet' yanıtının gerçekliğinin araştırılması/sınanması kapsamında oluşturulmuştur. Bu savın yeni olduğu söylenemez. İlk defa Virchow tarafından 1855 yılında dillendirilen 'embriyonel rest' hipotezi embriyonik dokularla tümör dokuları arasındaki benzerlik gözleminden hareketle öne sürülmüştür. OCT-4'ün kimi erişkin dokularda gösterilmesi Virchow'un önermesini destekler gözükmektedir.

Ratajczak ve arkadaşları farklı tümör tiplerinde, OCT-4 gibi embriyonik markırların aracılığının bir mekanizma olarak tanımlanabildiği farklı senaryolar geliştirmişlerdir. İlk olarak genomik damganın (imprint), embriyonel gelişim sonrası dönemde silinemediği ve pluripotensin sürdüğü teratomlar ve teratokarsinomlar; ikinci olarak embriyonik genital çıkıntıya (ridge) ulaşan ve burada pluripotent germ hücreler olarak, ilave mutasyonların da katkısı ile devamlılığını sürdürerek gelişen germinom ve seminomlar; üçüncü olarak eğer bu stem hücreler kritik mutasyonlar edinmişse, oluşan pediatrik sarkomlar; son

olarak yanlış zamanda periferik kana çıkan bu hücrelerin kronik enflamasyon alanlarına göçü ve yerleşmesi ile regenerasyonda görev alacağına malignite gelişimine neden olması (midede kronik *H.pylori* enfeksiyonunda olduğu gibi) (63).

SONUÇLAR:

Çalışmamıza, tarama sonucunda 54 hastanın katılması öngörülmüş, 3 hastanın tümör preparatlarına ulaşılamamış, 1 hastanın dosya verileri değerlendirilememiştir. Bu durumda çalışmaya nihai olarak 50 hasta dahil edilmiş ve istatistiki sonuçlar bu 50 hasta üzerinden yapılmıştır (Tablo-1)

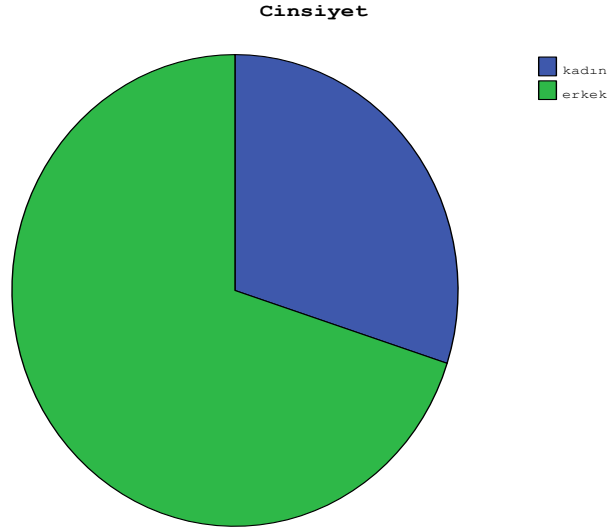
	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
YAŞ		
Min	28	-
Maks	83	-
Mean	56.5	-
CİNSİYET		
Erkek	35	70
Kadın	15	30
TÜMÖR LOKALİZASYONU		
Kardiya	10	20
Fundus	2	4
Korpus	18	36
Antrum	20	40
PATOLOJİK TİP		
İntestinal	27	54
Diffüz	12	24
Bilinmeyen	11	22
GRADE		
İyi diferransiye	19	38

Orta diferansiye	11	22
Kötü diferansiye	17	34
Bilinmeyen	3	6
T EVRESİ		
T1	7	14
T2	8	16
T3	31	62
T4	4	8
LENF NODU		
N0	18	36
N1	18	36
N2	6	12
N3	8	16
EVRE		
I	11	22
II	11	22
III	20	40
IV	8	16
H. PYLORİ DURUMU		
Pozitif	25	50
Negatif	25	50
OCT-4 EKSPRESYONU		
Pozitif	26	52
Negatif	24	48
OCT-4 SKORU		
0	24	48
1+	16	32
2+	7	14
3+	8	8

Tablo-1. Hastaların demografik, patolojik ve OCT-4 boyanma verileri

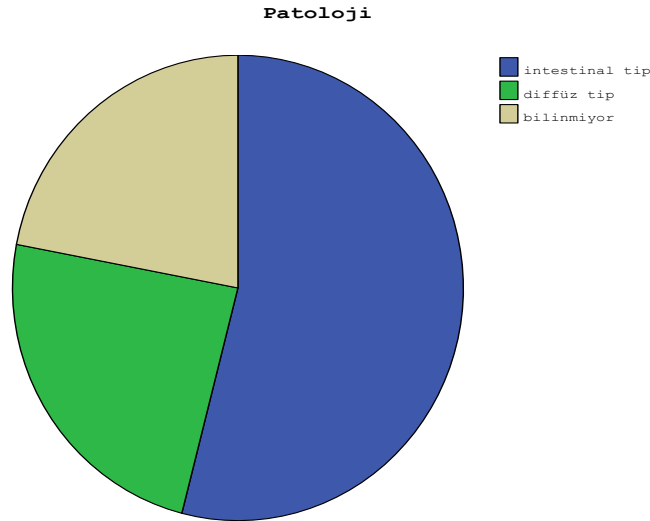
Hastaların 35'i erkek (%70), 15'i kadın (%30) olarak değerlendirilmiştir.

Hasta yaşları 28 ile 83 yaş arasında ve ortalama yaş 56,5 bulunmuştur (Şekil-1).



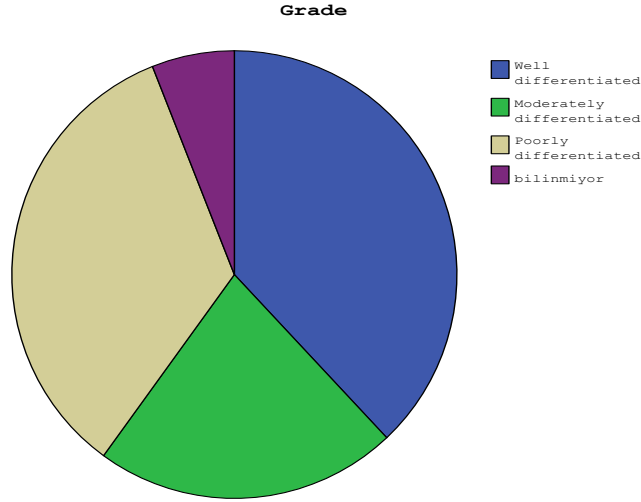
Şekil -1. Hastaların cinsiyet dağılım tablosu

Tümörün patolojik tip olarak dağılımı ise şöyle gerçekleşmiştir: İntestinal tip 27 hasta (%54), diffüz tip 12 hasta (%24), patolojik tipi bilinmeyen grup 11 hasta (%22) (Şekil-2).



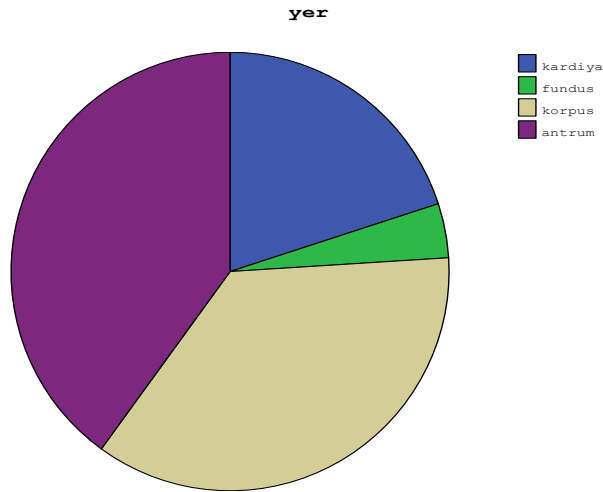
Şekil -2. Patolojik tümör tipi

Tümör diferansiasyonu iyi diferansiye olan grup %38, orta derece diferansiye olanlar %22, kötü diferansiye %34, diferansiasyonu bilinmeyen %6 (Şekil-3).



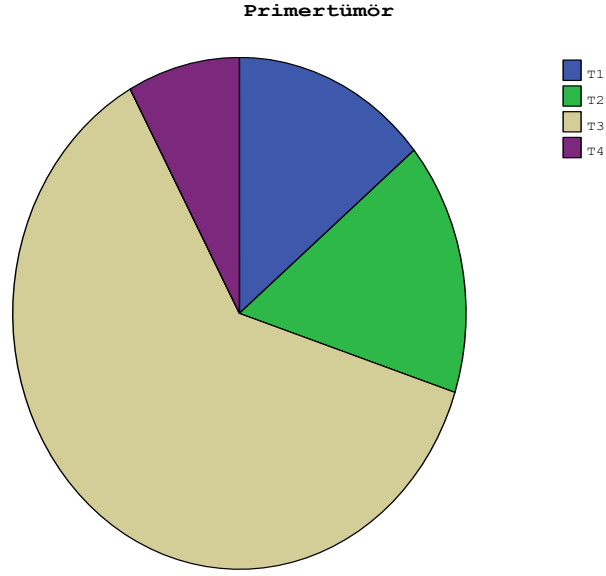
Şekil -3. Tümör diferansiasyon durumu

Tümör lokalizasyonu: % 20 kardiya, %4 fundus, %36 korpus, %40 antrum yerleşimi belirlenmiştir (Şekil-4).

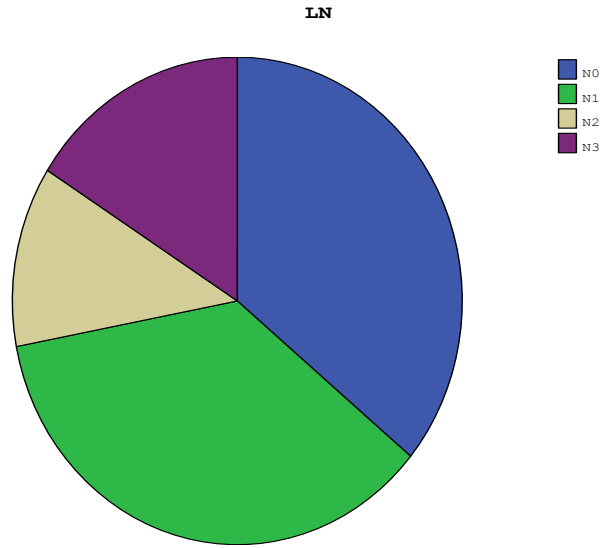


Şekil -4. Tümör lokalizasyonu

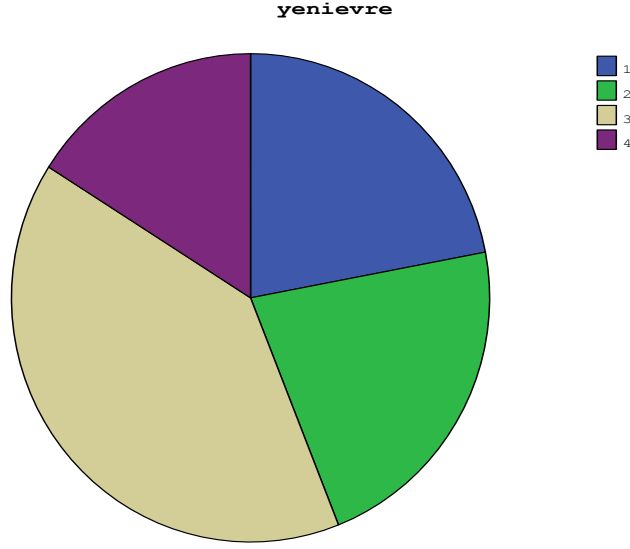
Tümör T evresi T1 %14, T2 %16, T3 %62, T4 %8 olarak bulunurken, lenf nodu evrelemesi N0 %36, N1 %36, N2 %12, N3 %16 oranlarında gerçekleşmiş ve bu durumda nihai patolojik evreleme evre I %22, evre II %22, evre III %40 ve evre IV %16 olarak dağılım göstermiştir (Şekil-5-6-7).



Şekil -5. Tümör T evrelemesi dağılımı

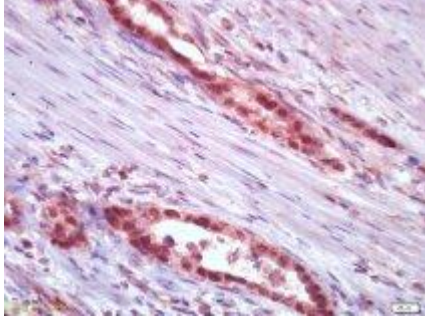


Şekil -6. Tümör Nod evrelemesi dağılımı

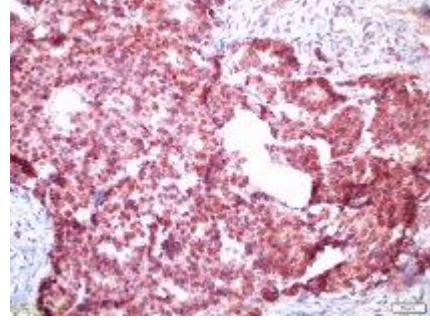


Şekil -7. Patolojik tümör evresi dağılımı

OCT4 ekspresyon durumu tümörlerin %48'de negatif bulunurken, %52'inde değişen derecelerde ekspresyona rastlanmıştır (Resim-1,2). 1+ skor hastaların %32'inde, 2+ skor %14'ünde ve 3+ skor %6'ında belirlenmiştir (Şekil-8-9).

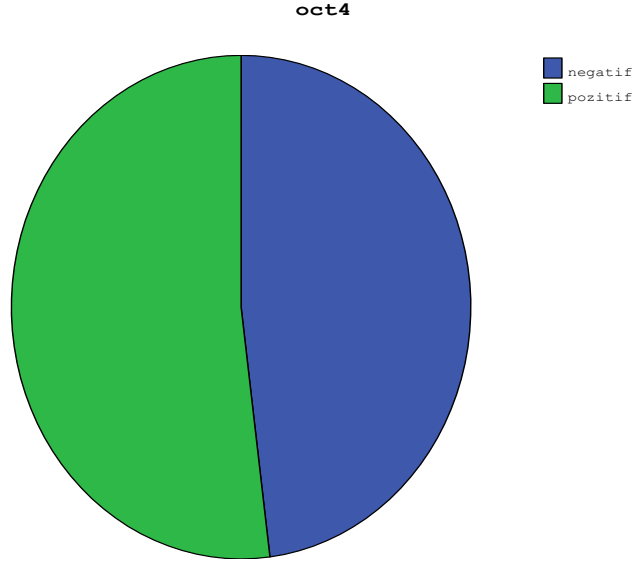


1

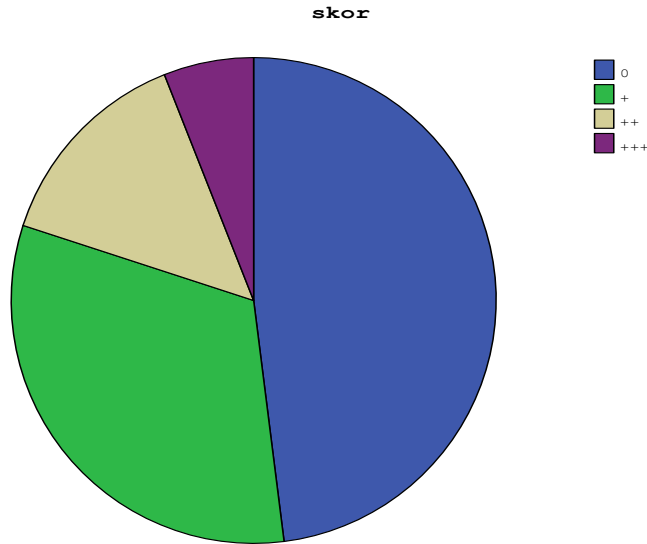


2

Resim-1 ve 2: OCT-4 ekspresyonu gösteren mide tümör dokusu örnekleri.



Şekil -8. OCT-4 ekspresyon durumu



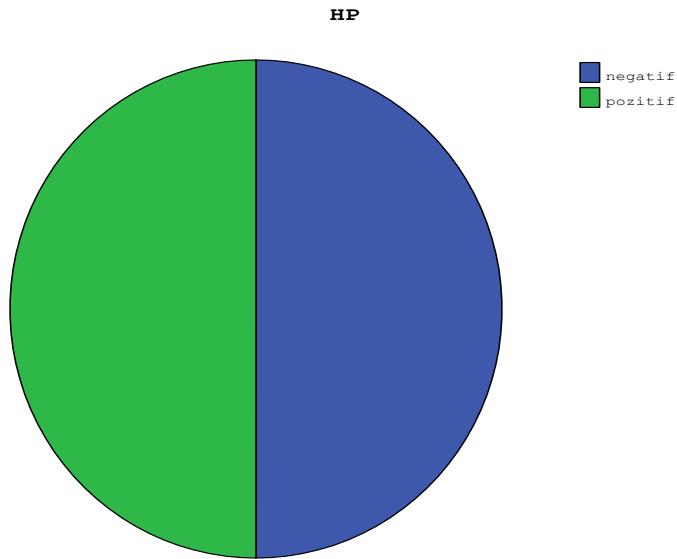
Şekil -9. OCT-4 ekspresyon derecesi

Oct-4 ekspresyon pozitifliği gösteren hastaların, ekspresyon yüzdelere göre dağılımı ise Tablo-2’de verilmiştir.

Oct-4 ekspresyon oranı (%)	Hasta Sayısı (n=26)
5	8
10	4
20	4
30	1
40	2
50	2
60	2
70	3

Tablo-2: Oct-4 ekspresyonu pozitifliği gösteren hastaların, ekspresyon yüzdesi dağılımı.

Mide *H.pylori* hastaların yarısında negatif yarısında pozitifdir. Şekil-10



Şekil -10. Tümör *H. Pylori* durumu

Hastaların OCT4 pozitiflik/negatiflik durumunun yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu, patolojik tip, diferansiasyon derecesi, evre, Helicobacter durumu ile ilişkisini belirlemek amacı ile yapılan korelasyon analizinde ise şu bulgulara ulaşılmıştır (Tablo 3): OCT 4 ekspresyonu kadın ve erkek cinsiyette farklı dağılım özelliği göstermemektedir (cinsiyet için Pearson korelasyon katsayısı 0.157 ve p değeri 0.275). Yaş grupları bazında yapılan değerlendirmede OCT 4 boyanması gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemekte, belli bir yaş grubunda kümelenme izlenmemektedir (korelasyon katsayısı 0.028 ve p değeri 0.848). Benzer şekilde tümörün midedeki lokalizasyonu/konumlanması ile OCT-4 ekspresyonu ilişkili görünmemektedir (korelasyon katsayısı -0.071 ve p değeri 0.627). Tümör patolojik alt tipi başka bir ifade ile intestinal veya diffüz tip mide kanseri ile OCT-4 ifadesi arasında da anlamlı ilişki gösterilememiştir (katsayı 0.065, p değeri 0.653). Tümör T ve N evresi ile de bu türden anlamlı bir ilişki yoktur (korelasyon katsayıları sıra ile 0.165, 0.073 ve p değerleri 0.251, 0.615). Patolojik tümör diferansiasyonu derecesi, bu çalışmada, OCT-4 ile korelasyonu bulunan tek parametre olmuştur ve kötü diferansiasyon ile OCT-4 ifadesi arasında pozitif korelasyon mevcuttur (Pearson değeri 0.336 ve p değeri 0.017). Helikobakter pilori için bakıldığında, mikroorganizma varlığı oct-4 ifadesi için pozitif korelatif bir faktör olarak görünmemektedir (korelasyon katsayısı 0.0 ve p değeri 1.0).

		Cinsiyet	Yas	yer	Patoloji	Grade	Primertümör	LN	HP	çapi	oct4	skor
Cinsiyet	Pearson	1	,130	-,063	,011	-,153	-,218	,050	-,044	-,218	,157	,034
	Correlation											
	Sig. (2-tailed)		,369	,665	,941	,289	,129	,732	,763	,128	,275	,815
	N	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
Yas	Pearson	,130	1	,053	-,291(*)	,075	,102	,035	-,086	,086	,028	-,025
	Correlation											
	Sig. (2-tailed)	,369		,712	,040	,604	,481	,808	,554	,554	,848	,862
	N	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
yer	Pearson	-,063	,053	1	-,081	,021	-,170	,088	,000	,216	-,071	,071
	Correlation											
	Sig. (2-tailed)	,665	,712		,578	,887	,238	,544	1,000	,133	,627	,624
	N	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
Patoloji	Pearson	,011	-,291(*)	-,081	1	-,083	,185	,053	,000	-,099	,065	,123
	Correlation											
	Sig. (2-tailed)	,941	,040	,578		,565	,198	,713	1,000	,495	,653	,396
	N	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
Grade	Pearson	-,153	,075	,021	-,083	1	,306(*)	,280(*)	-,162	,413(**)	,336(*)	,429(**)
	Correlation											
	Sig. (2-tailed)	,289	,604	,887	,565		,031	,049	,262	,003	,017	,002
	N	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
Primertümör	Pearson	-,218	,102	-,170	,185	,306(*)	1	,561(**)	-,190	,570(**)	,165	,138
	Correlation											
	Sig. (2-tailed)	,129	,481	,238	,198	,031		,000	,186	,000	,251	,341
	N	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
LN	Pearson	,050	,035	,088	,053	,280(*)	,561(**)	1	-,303(*)	,493(**)	,073	,040
	Correlation											
	Sig. (2-tailed)	,732	,808	,544	,713	,049	,000		,032	,000	,615	,785
	N	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
HP	Pearson	-,044	-,086	,000	,000	-,162	-,190	-,303(*)	1	-,120	,000	-,067
	Correlation											
	Sig. (2-tailed)	,763	,554	1,000	1,000	,262	,186	,032		,406	1,000	,646
	N	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
çapi	Pearson	-,218	,086	,216	-,099	,413(**)	,570(**)	,493(**)	-,120	1	,160	,155
	Correlation											
	Sig. (2-tailed)	,128	,554	,133	,495	,003	,000	,000	,406		,267	,281
	N	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
Oct4	Pearson	,157	,028	-,071	,065	,336(*)	,165	,073	,000	,160	1	,832(**)
	Correlation											
	Sig. (2-tailed)	,275	,848	,627	,653	,017	,251	,615	1,000	,267		,000
	N	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
skor	Pearson	,034	-,025	,071	,123	,429(**)	,138	,040	-,067	,155	,832(**)	1
	Correlation											
	Sig. (2-tailed)	,815	,862	,624	,396	,002	,341	,785	,646	,281	,000	
	N	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50

* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Tablo 3. Hasta verilerinin korelasyon analizi

TARTIŞMA:

Kanser ve OCT-4 ilişkisine değinen çalışmalar nispeten yenidir. Solid tümörlerden beyin, germ hücreli tümörler, kolon, meme gibi kanserlerde kök hücre varlığı değerlendirilmiştir.

Beyin tümörü gelişiminde olası kök hücrelerin varlığına dair bildirimler mevcuttur. Singh ve arkadaşları beyin tümörlerinde kök hücre varlığını, bir kök hücre işaretleyicisi olan CD133 ekspresyonu ile değerlendirmişlerdir (4). Benzer şekilde meme kanserindeki çalışmalarında Al-Hajj ve arkadaşları tümör pozitif ve tümör negatif meme hücrelerini, prospektif olarak, bir hücre yüzey işaretleyici olan CD44 pozitifliği ya da negatifliği ile öngörebileceklerini ileri sürmüşlerdir(11). Chang ve arkadaşları ise kolorektal kanserle ilgili laboratuvar çalışmalarında OCT-4 overekspresyonu ile birlikte IL-8 ve IL-32'in aracılık ettiği mekanizmalarla, kolorektal kanserin patogeneğinde kök hücre etkisine dikkat çekmişlerdir (12). Bu tez çalışmasının temel hedefi mide kanserinin, gelişim patogeneğinde, bir somatik kök hücre hastalığı olabileceğini, bu teoriye ait kanıtların ışığında, erken embriyonel gelişim dönemine ait bir transkripsiyon proteini olan OCT-4 aracılığı ile savlamak, geçerliliğini sınamaktır. İkinci olarak immunhistokimyasal olarak OCT-4 varlığı anlamlı olarak gösterilebilirse, bu yoldan gelişmiş olabilecek kanserin *H. pylori* aracılığını kronik enflamasyon kapsamında açıklayabilecek verilere ulaşabilmektir. Çalışmamızda farklı evre, patolojik alt tip ve *H.pylori* ekspresyon kalıpları gösteren mide tümör dokularında tüm örneklem grubunun yarısından fazlasında (%52) OCT-4 ekspresyonuna rastlanmıştır.

OCT-4 ve germ hücreli tümör ilişkisi literatürde nispeten iyi tanımlanmış olmasına karşın non-germ hücreli tümörlerde ve insan mide kanseri dokularında OCT-4 ekspresyonunu değerlendiren çalışma sayısı azdır (64). 'Gastrik kanser' ve

'OCT-4 expression' kelimeleri ile yapılan literatür taramasında oniki adet makaleye rastlanmaktadır ve bunların çoğu invitro ya da hayvan deneyi çalışmalarından oluşmaktadır. Jones ve arkadaşları testiküler tümörlerde %90 üzerinde OCT-4 ekspresyonundan bahsetmektedirler (64). Non-germ hücreli kanserlerden beyin, meme, akciğer, over, renal ve mesane kanserlerine ilişkin az sayıda çalışma bildirilmiştir. Mide kanserinde OCT-4 ilişkisini sorgulayan ilk çalışmalardan biri, Chen ve arkadaşları tarafından yapılan, mide kanser dokusunda kontrol grubu ile de konfirme edilerek OCT-4 ekspresyon durumunu değerlendiren bir makaledir (65). Bizim çalışmamıza benzer tasarımda bir çalışma Çin'den rapor edilmiştir (66). Belirtilen çalışmada 58 hastanın gastrik kanser dokusu, 36 hastanın metastatik lenf nodu, 20 tümör çevresi doku ve 80 adet normal gastrik doku, OCT-4 ekspresyonu için immun histokimyasal yöntemle araştırılmış, bu dört ayrı doku tipindeki ekspresyon oranları birbiri ile karşılaştırılmış ve tümör davranışı ile ekspresyon durumları arasındaki ilişki tartışılmıştır. Primer tümör dokusu ve lenf nodu metastazı olan grupta OCT-4 ekspresyonunun, tümör çevresi doku ve normal mide dokusuna göre anlamlı oranda artmış olduğu rapor edilmiştir. Aynı çalışmada yalnız mukoza ve kas invazyonu gösteren tümörü olan, lenf nodu ve uzak metastazı olmayan grubun ekspresyon sıklığının; daha ileri evre tümör derinliği olan, lenf nodu ve/veya uzak metastazı olan gruba göre daha düşük olduğu belirtilerek OCT-4 ekspresyonu varlığının tümör agresivitesini öngören immunhistokimyasal bir belirteç olduğu sonucuna varılmıştır. Bizim çalışmamızda ise, farklı olarak, yalnız tümör dokusunda çalışma yapılmış, önemli oranda ekspresyona rastlanmıştır ancak ekspresyon durumu ile tümör derinliği (T evresi), lenf nodu evresi, TNM evrelemesi, metastaz durumu arasında korelasyona rastlanmamıştır. Tek anlamlı ilişki tümör diferansiasyon derecesinde gerçekleşmiştir. Aslında tümör gradı ile OCT-4 ekspresyonu arasındaki bu ilişki, tümörün genetik kimliğinin farklı ifadeleri olabilir. Somatik kök hücre varlığı tam da farklılaşmış olmamanın özelliğidir ve beklenen bir sonuçtur. Ancak anılan çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamız, kronik *H. pylori*/inflamasyon varlığı/yokluğu üzerinden OCT-4 ekspresyon durumunu araştırmayı da amaçlıyordu. Literatürde *H.pylori* ve OCT-4

ekspresyonunu birarada, korelasyon ilişkisi içinde sınavan bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bununla birlikte bu tez çalışmasına ışık tutan ve 2004 yılında Science'de yayınlanan bir hayvan araştırmasında, Houghton ve arkadaşları, helikobakter ile infekte ettikleri fare mide dokularında, enfeksiyonu izleyen haftalarda , kemik iliği kökenli kök hücrelerinin varlığını göstermişlerdir (17). Bizim çalışmamızda savlanan *H.pylori*-OCT-4 ilişkisinin kanıtlanamamasının olası nedeni mide kanserinin nispeten sık rastlandığı toplumumuzda çalışmayı gerçekleştirdiğimiz 50 hastalık örneklemin oransal küçüklüğü olabilir. Nitekim özellikle *H.pylori* ilişkili intestinal tip kanserin atipiden kansere uzanan gelişim evreleri düşünüldüğünde ve bu evrelerden herbirine ait somatik kök hücre varlığına ait kanıtlar hatırlandığında, bu çalışmada korelasyon saptanmaması ilginçtir ve daha geniş popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç vardır (51). Yine bu kapsamda intestinal ve diffüz patolojik alt tip ayrılarak OCT-4 ekspresyon durumu incelendiğinde gruplar arasında farklılık gözlenmemiştir. Ancak, ekspresyon gösteren grup kendi içinde değerlendirildiğinde, intestinal tipin oranı %54, diffüz tipin oranı %29 ve bilinmeyen grubun oranı %17 dir ve ekspresyon sıklığı intestinal tipte daha belirgin görünmektedir. Chen ve arkadaşlarının gastrik tümör dokusunda (60 tümörlü ve 60 kontrol hastası), atrofik gastritli dokuda (20 hasta) ve benign gastrik ülserli dokuda PCR yöntemi ile yaptıkları bir çalışmada tümör dokusunda OCT-4 ekspresyon oranı %67.7 bulunurken kontrol grubunda bu oran %6.5 olarak bulunmuştur. Ekspresyon oranı atrofik gastritde %10 olarak saptanırken ülserli dokuda %10 olmuştur. Bizim çalışmamızdaki %52 pozitiflik, belirtilen çalışmadaki %67.7 oranına yakın bir orandır ve 'bir kök hücre hastalığı olarak gastrik kanser' hipotezini destekler niteliktedir (65). Aradaki oransal fark yine aynı çalışmada işaret edilen ve benzer olarak Gibbs ve arkadaşlarının aktardığı bir gözlemle ilişkili olabilir (67). Hem Chen ve arkadaşlarının hem de Gibbs ve arkadaşlarının belirttiği gibi OCT-4 ekspresyonu tümör dokusunda heterojen dağılmaktadır. %1-25 arasında değişen oranlar verilmektedir. Bu heterojeniteden doğan tanı hatalarını gidermenin etkin yolu daha geniş tümör sahasında çalışmaktır ki bu yöntemin oldukça maliyet arttırıcı olacağı açıktır. OCT-4 ekspresyonundaki artış, beraberinde artmış proliferasyon, azalmış

diferansiasyon ile birlikte. Nitekim Chen ve arkadaşlarının bahsedilen makalesinde OCT-4 transkripsiyon proteinini kodlayan aynı adlı genin daha kapsamlı çalışmaların sonrasında bir onkogen, bir tümör işaretleyicisi olarak değer kazanabileceği iddia edilmektedir (66).

SONUÇ:

- Mide kanseri halen Dünya'da ve Türkiye'de en sık kanser ilişkili ölüm nedenlerinden biri olmayı sürdürmektedir.
- Mide kanseri moleküler patolojisine ilişkin bilinenler bilinmeyenlerden azdır.
- Mide kanseri patogeneğinde emriyonel dönem özellikleri gösteren somatik stem hücreler anahtar rollerden birini oynamaktadır.
- Bir transkripsiyon faktörü olarak OCT-4, hücrenin kendini yenilemesi, çoğalması ve çoklu doku yönelim potansiyeli işaretleyicisi olarak genel anlamda kanser gelişiminde özel anlamda da mide kanseri gelişiminde rol almaktadır.
- Bu çalışmada mide kanser dokularının %52'inde OCT-4 nükleer boyanma pozitifliği gösterilerek mide kanseri gelişiminde kök hücre teorisi için önemli bir destek sağlanmıştır. Ekspresyonun homojen dağılım göstermemesi nedeni ile muhtemel rakam bu oranın üzerindedir.
- *H.Pylori* pozitifliği ile OCT-4 arasındaki korelasyon gösterilememiş olmakla birlikte, örneklem grubu daha geniş çalışmalara ihtiyaç duyulacağı açıktır.
- OCT-4 ekspresyonu, öngörülebileceği gibi, tümör diferansiasyonu ile korelasyon göstermektedir ve diferansiasyon azaldıkça ekspresyon artmaktadır. Bu da tümörün saldırgan doğasını kestirmede farklılaşma indeksleri gibi bir gösterge olabilir.
- OCT-4 ve ilişkili genin bir onkogen ya da tümör işaretleyici olarak tanımlanabilmesi olasıdır.

KAYNAKLAR:

- 1.Ferlay J, Bray F, Parkin DM, Pisani P, eds (2001) Gobocan 2000: Cancer Incidence and Mortality Worldwide (IARC Cancer Bases No. 5), Lyon, IARCPress.
- 2.Lau M, Le A, El-Serag HB. Noncardia gastric adenocarcinoma remains an important and deadly cancer in the United States: secular trends in incidence and survival. Am J Gastroenterol. 2006;101(11):2485.
- 3.Stewart BW, Kleihues P (Eds): World Cancer Report. IARCPress. Lyon 2003.
- 4.Singh SK, Clarke ID, Hide T, Dirks PB. Cancer stem cells in nervous system tumors. Oncogene 2004;23:7267-73.
- 5.Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weiss- man IL. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. Nature 2001;414:105-11.
- 6.[Soltysova A](#) , [Altaner C](#), Altanerova V. Cancer stem cells. Neoplasma 2005; 52(6):435-40
- 7.Jordan CT, Guzman M, Noble M. Cancer stem cells.N Engl J Med 2006;355:1253-61.
- 8.McGuckin CP, Baradez MO, Navran S, Zhao J, Urban R, et all, Production of stem cells with embriyonics from umbilical cord blood.Cell Prolif 2005; 38:245-55
- 9.Bonnet D, Dick JE. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hemato- poietic cell. Nat Med 1997;3:730-7.
10. Yu H, Fang D, Kumar SM, Li L, Nguyen TK, Acs G, et al. Isolation of nowel population of multipotent adult stem cells from human hair follicles. Am J Pathol 2006; 168:1879-88.
- 11.Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernan- dez A, Morrison SJ, Clarke MF. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. Proc Natl Acad Sci U S A 2003;100:3983-8. [Erratum, Proc Natl Acad Sci U S A 2003;100:6890.]
- 12.Chang CJ, Chien Y, Lu KH, Chang SC,et al.[Oct4-related cytokine effects regulate tumorigenic properties of colorectal cancer cells](#).Biochem Biophys Res Commun. 2011; 415(2):245-51
13. [Cheng L](#), [Sung MT](#), [MacLennan GT](#), [De Jong J](#), _et al. OCT4: Biological functions and clinical applications as a marker of germ cell neoplasia. J Pathol

2007; 211(1):1-9

14.[Chen Z](#), [Xu WR](#), [Qian H](#), [Zhu W](#), et al. Oct4, a novel marker for human gastric cancer. *J Surg Oncol*. 2009; 99(7):414-9.

15.Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow?.*Lancet* 2001; 357(9255) :539-45

16.Polk DB, Peek RM. *Helicobacter pylori*: gastric cancer and beyond. *Nature Rev Cancer* 2010; 10: 403-14.

17.Houghton JM, Stolcov C, Nomura S, Rogers AB, Carlson J, et al. Gastric cancer originating from bone marrow-derived cells. *Science* 2004; 306:1568-71

18.<http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp>. 20.01.2012

19.<http://www.kanser.gov.tr/folders/file/8iL-2006-SON.pdf>. 20.01.2012

20.Tatsuta M, Iishi H, Nakaizumi A, Okuda S, Taniguchi H, Hiyama T, Tsukuma H, Oshima A Fundal atrophic gastritis as a risk factor for gastric cancer. *Int J Cancer*. 1993;53(1):70.

21.Correa P, Cuello C, Duque E. Carcinoma and intestinal metaplasia of the stomach in Colombian migrants. *J Natl Cancer Inst* 1970; 44:297.

22.Rugge M, Farinati F, Baffa R, Sonogo F, Di Mario F, Leandro G, Valiante F. Gastric epithelial dysplasia in the natural history of gastric cancer: a multicenter prospective follow-up study. *Gastroenterology* 1994;107(5):1288-94.

23.Joossens JV, Hill MJ, Elliott P, Stamler R, Lesaffre E, Dyer A, Nichols R, Kesteloot H. Dietary salt, nitrate and stomach cancer mortality in 24 countries. *Int J Epidemiol*. 1996;25(3):494-99.

24.Tsugane S, Sasazuki S Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. *Gastric Cancer*. 2007;10(2):75.

25.Yang P, Zhou Y, Chen B, Wan HW, Jia GQ, Bai HL, Wu XT. Overweight, obesity and gastric cancer risk: results from a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer*. 2009;45(16):2867-75

26.Ždaniel J, Boffetta P, Buiatti E, Saracci R, Hirsch A. Tobacco smoking and gastric cancer: review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 1997;72(4):565-75.

27. Berndt H, Wildner GP, Klein K. Regional and social differences in cancer incidence of the digestive tract in the German Democratic Republic. *Neoplasma*.

1968;15(5):501-9

28. Hoskins LC, Loux HA, Britten A, Zamcheck N. Distribution of ABO blood groups in patients with pernicious anemia, gastric carcinoma and gastric carcinoma associated with pernicious anemia. *N Engl J Med.* 1965;273(12):633-41.

29. Carneiro F, Huntsman DG, Smyrk TC, Owen DA, Seruca R, Pharoah P, Caldas C, Sobrinho-Simões M. Model of the early development of diffuse gastric cancer in E-cadherin mutation carriers and its implications for patient screening. *J Pathol.* 2004;203(2):681

30. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma: An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965; 64:31

31. Machado JC, Soares P, Carneiro F, Rocha A, Beck S, Blin N, Bex G, Sobrinho-Simões M. E-cadherin gene mutations provide a genetic basis for the phenotypic divergence of mixed gastric carcinomas. *Lab Invest.* 1999;79(4):459

32. Henson DE, Dittus C, Younes M, Nguyen H, Albores-Saavedra J. Differential trends in the intestinal and diffuse types of gastric carcinoma in the United States, 1973-2000: increase in the signet ring cell type. *Arch Pathol Lab Med.* 2004;128(7):765

33. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res.* 1992; 52(24):6735

34. Pelayo Correa, Richard M Goldberg, Diane MF Savarese. UpToDate version 19.1. Desktop Version on CD. In The Section of 'Pathology and molecular pathogenesis of gastric cancer'.

35. Filipe MI, Potet F, Bogomoletz WV, Dawson PA, Fabiani B, Chauveinc P, Fenzy A, Gazzard B, Goldfain D, Zeegen R. Incomplete sulphomucin-secreting intestinal metaplasia for gastric cancer. Preliminary data from a prospective study from three centres. *Gut.* 1985;26(12):1319

36. Hamilton, SR, Aaltonen, LA (Eds): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics. Tumours of the Digestive System. IARC

Press: Lyon 2000

- 37.El-Rifai W, Frierson HF Jr, Moskaluk CA, Harper JC, Petroni GR, Bissonette EA, Jones DR, Knuutila S, Powell SM. Genetic differences between adenocarcinomas arising in Barrett's esophagus and gastric mucosa. *Gastroenterology*. 2001;121(3):592.
- 38.Guarner J, Mohar A, Parsonnet J, Halperin D. The association of *Helicobacter pylori* with gastric cancer and preneoplastic gastric lesions in Chiapas, Mexico. *Cancer*. 1993;71(2):297.
- 39.Wong BC, Lam SK, Wong WM, Chen JS, Zheng TT, et al. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291(2):187-99
40. Mannick EE, Bravo LE, Zarama G, Realpe JL, Zhang XJ, et al. Inducible nitric oxide synthase, nitrotyrosine, and apoptosis in *Helicobacter pylori* gastritis: effect of antibiotics and antioxidants. *Cancer Res*. 1996;56(14):3238-49.
- 41.Asim, A, Chaturvedi, R, Piazuelo, MB, et al. *Helicobacter pylori* strains from regions at high gastric cancer risk exhibit increased ability to activate iNOS and SMO. *Gastroenterology* 2008; 134(suppl 1):A78
- 42.Yasui W, Oue N, Kuniyasu H, Ito R, Tahara E, Yokozaki H. Molecular diagnosis of gastric cancer: present and future. *Gastric Cancer*. 2001;4(3):113-119
- 43.Smith MG, Hold GL, Tahara E, El-Omar EM. Cellular and molecular aspects of gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2006;12(19):2979-88
- 44.Li JH, Shi XZ, Lv S, Liu M, Xu GW. Effect of *Helicobacter pylori* infection on p53 expression of gastric mucosa and adenocarcinoma with microsatellite instability. *World J Gastroenterol*. 2005;11(28):4363-72
- 45.Perri F, Cotugno R, Piepoli A, Merla A, Quitadamo, et al. M Aberrant DNA methylation in non-neoplastic gastric mucosa of H. Pylori infected patients and effect of eradication. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(7):1361-72.
- 46.Hlubek F, Spaderna S, Schmalhofer O, Jung A, Kirchner T, Brabletz T. Wnt/FZD signaling and colorectal cancer morphogenesis. *Front Biosci*. 2007;12:458-72.
- 47.Murata-Kamiya N, Kurashima Y, Teishikata Y, Yamahashi Y, Saito Y, et al.

Helicobacter pylori CagA interacts with E-cadherin and deregulates the beta-catenin signal that promotes intestinal transdifferentiation in gastric epithelial cells. *Oncogene*. 2007;26(32):4617-29.

48. Miehlik S, Kirsch C, Agha-Amiri K, G  nther T, Lehn N, et al. The Helicobacter pylori vacA s1, m1 genotype and cagA is associated with gastric carcinoma in Germany. *Int J Cancer*. 2000;87(3):322-33

49. Weydig C, Starzinski-Powitz A, Carra G, L  wer J, Wessler S. CagA-independent disruption of adherence junction complexes involves E-cadherin shedding and implies multiple steps in Helicobacter pylori pathogenicity. *Exp Cell Res*. 2007;313(16):3459-71

50. Franco AT, Israel DA, Washington MK, Krishna U, Fox JG, et al. Activation of beta-catenin by carcinogenic Helicobacter pylori. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(30):10646.

51. Li HC, Stoicov C, Rogers AB, Houghton J. Stem cells and cancer: evidence for bone marrow stem cells in epithelial cancers. *World J Gastroenterol*. 2006;12(3):363-71.

52. Takaishi S, Okumura T, Wang TC. Gastric cancer stem cells. *J Clin Oncol*. 2008;26(17):2876-82

53. Piessen G, Messager M, Leteurtre E, Jean-Pierre T, Mariette C. Signet ring cell histology is an independent predictor of poor prognosis in gastric adenocarcinoma regardless of tumoral clinical presentation. *Ann Surg*. 2009;250(6):878-84.

54. Graziano F, Humar B, Guilford P. The role of the E-cadherin gene (CDH1) in diffuse gastric cancer susceptibility: from the laboratory to clinical practice. *Ann Oncol*. 2003;14(12):170-7.

55. Guilford P, Hopkins J, Harraway J, McLeod M, McLeod N, et al. E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. *Nature*. 1998;392(6674):402-9

56. FCaldas C, Carneiro F, Lynch HT, Yokota J, Wiesner GL, et al. Familial gastric cancer: overview and guidelines for management. *J Med Genet*. 1999;36(12):873

57. Sakamoto H, Yoshimura K, Saeki N, Katai H, Shimoda T, et al. Genetic variation in PSCA is associated with susceptibility to diffuse-type gastric cancer. *Nat Genet*. 2008;40(6):730-8

58. Oliveira C, Seruca R, Carneiro F. Genetics, pathology, and clinics of familial gastric cancer. *Int J Surg Pathol*. 2006;14(1):21-7
59. Niwa H, Miyazaki J, Smith AG . Quantitative expression of Oct-3/4 defines differentiation, dedifferentiation or self-renewal of ES cells. *Nat. Genet.*2000; 24 (4): 372-6
60. Hochedlinger K, Yamada Y, Beard C, Jaenisch R. Ectopic expression of Oct-4 blocks progenitor-cell differentiation and causes dysplasia in epithelial tissues. *Cell* 2005;121 (3): 465-77.
61. Rodda DJ, Chew JL, Lim LH, et al. [Transcriptional regulation of nanog by OCT4 and SOX2](#). *J. Biol. Chem.*2005; 280 (26): 24731-7.
62. Kim JB, Sebastiano V, Wu G, Araúzo-Bravo MJ, Sasse P, et al. Oct4-Induced Pluripotency in Adult Neural Stem Cells 2009; *Cell* 136 (3): 411-9.
63. Ratajczak MZ, Machalinski B, Wojakowski W, Ratajczak J, Kucia M. *Leukemia* 2007;21:860-7.
64. Looijenga LH, Stoop H, de Leeuw HP, et al. POU5F1(OCT3/4) identifies cells with pluripotent potential in human germ cell tumors. *Cancer Res* 2003;63:2244-2250.
65. Jones TD, Ulbright TM, Eble JN, et al. OCT 4staining in testicular tumors: A sensitive and spesific marker for seminoma and emrional carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2004;28:935-40.
66. Yang ZL, Li YG, Yao HL. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. Expression and significance of prostate stem cell antigen and Oct-4 in benign and malignant lesions of the stomach.. 2008 Jul;33(7):623-7.
67. Gibbs CP, Kukekov VG, Reith SD, et al. Stem-like cells in bone sarcomas: implications for tumorigenesis. *Neoplasia* 2005; 7:967-76.

ÖZET:

Amaç: Mide kanseri halen akciğer kanserinden sonra ikinci en sık ölüm nedenini oluşturmaktadır.

mide kanseri oluşum mekanizmalarına ilişkin bilgi ve kavrayışımızın artışı yeni tedaviseçeneklerine ışık tutabilecektir. Bilindiği gibi kanser gelişimi ile ilgili teorilerden biri de stem cell teorisidir. İnsan somatik kök hücrelerin farklı dokularda varlığı bildirilmiştir. Bunlar umbilical kord kanı, kemik iliği, saç follikülüdür. Solid tümörlerden beyin, meme, kolon, germ cell ve mide kanserlerinde embriyonel kök hücre benzeri özellikler taşıyan ve kök hücre işaretleyicileri ile tanımlanan hücrelerin varlığı gösterilmiştir. OCT-4 embriyonik kök hücrelerde bulunan ve aynı adlı gen tarafından kodlanan ve hücreye kendi kendine çoğalabilme yeteneği kazandıran bir transkripsiyon proteini. Diğer taraftan enfeksiyon- inflamasyonla kanser arasındaki ilişki iyi bilinmektedir. Mide kanseri-kronik *Helikobakter pylori* enfeksiyonu arasında da bu türden bir ilişki kanıtlanmıştır. *H. pylori* kronik enfeksiyonunun yolaçtığı enflamasyonun kemik iliği kökenli stem hücrelerinin enflamasyonla karakterli mide dokusuna engraftmanı mide kanseri gelişiminde muhtemel mekanizmalardan biri olabilir. Belirtilen düşüncelerin ışığında bu tez çalışmasında başlıca iki hipotezin sınanması hedeflenmiştir. Öncelikle mide adenokanseri gelişiminde embriyonal kökenli stem hücrelerin, örneğin OCT-4 gibi bu dönem hücrelerine ait belirteçlerin varlığı ile, rolü gösterilebilir mi? İkinci olarak eğer OCT-4 ekspresyonunu mide kanserli doku hücrelerinde gösterebilirsek, bu ekspresyonun kanıtlanmış *Helikobakter pylori* varlığında daha abartılı ifadesini görebilmek.

Yöntem: Mide kanseri varlığı bilinen, *H. pylori* durumu araştırılmış hastaların parafin bloklarında OCT-4 ile immun histokimya boyaması amacı ile 50 hastanın preparatları nükleer boyanma açısından değerlendirilmiş, pozitif boyamalar skorlanarak, eşlik eden *H.pylori* yönünden de korelasyon araştırılmıştır.

Veriler: Toplam 50 hastanın OCT-4 için yapılan immun histokimya değerlendirmesinde %52 oranında pozitiflik belirlenmiştir. OCT-4 boyanması ile yaş, cins, tümör evresi, tümör lokalizasyonu, tümör tipi, *H.pylori* arasında pozitif

yada negatif bir korelasyon saptanmazken, tümör diferansiasyon derecesi ile anlamlı ilişki saptanmıştır. Diferansiasyon azaldıkça ekspresyon sıklığı artmaktadır.

Sonuç: Mide kanseri moleküler patogenezinde emriyonel kök hücreler muhtemel mekanizmalardan biridir. Hernekadar kronik *H.pylori* enfeksiyonun embriyonel somatik kök hücrelerin mideye göçünde rol alabileceği gösterilememişse de bu konuda henüz son söz söylenmiş değildir.

Anahtar Kelimeler: mide kanseri, OCT-4, patogenezi

SUMMARY

İntroduction: Gastric cancer –after lung cancer- is still the second common cause of death. The increasing knowledge and understanding about the mechanisms of development of gastric cancer will light the way for new treatment options. As is known, one of the theories about cancer development is the stem cell theory. Human somatic stem cells are known to be in different tissues as in umbilical cord blood, in bone marrow, and in hair follicle. Cells like embryonal stem cell and stem cell markers have been defined in solid tumours like brain, breast, colon, germ cell, and gastric cancer. OCT-4 is a transcription protein that exists in embryonic stem cells. It is coded by the namesake gene and gives the cells the ability of proliferation by themselves. On the other hand the relationship between infection-inflammation and cancer is well known. A relation like that has been proved between gastric cancer and chronic *H. pylori* infection. The inflammation caused by the chronic infection with *H. pylori*, and the engraftment of the stem cells- originated from the bone marrow- to the gastric tissue which is characterised by inflammation may be one of the possible mechanisms of gastric cancer development. In the light of the considerations mentioned above the aim of the study was to research mainly two theories. First, is there a relationship between the existence of embryonal stem cells, for example markers like the OCT-4 which belongs to cells for this period of time and the development of gastric adenocancer? Do these cells play a role of gastric adenocancer

development? Second, if we show the OCT-4 expression in the tissues with gastric cancer cells, could we see this expression in an exaggerated way in proved *H.pylori* existence?

Method: Patients with known gastric cancer and who were searched for *H.pylori* were enrolled to the study. To stain for immune histochemistry with OCT-4 on the paraffin blocks of the patients, the preparations of a total of fifty patients were assessed for nuclear staining. Positive stainings were scored. The correlation about accompanied *H.pylori* was studied, too.

Results: For a total of fifty patients, in 52% of them positivity was found on immune histochemical evaluation for OCT-4 existence. There was nor positive neither negative correlation with OCT-4 staining and age, gender, tumoural staging, tumour localisation, tumour type, and *H.pylori*. But there was a significant relation with the tumoural differantiation degree. As the differantiation decreases, the frequency of expression increases.

Conclusion: Embryonal stem cells are one of the possible mechanisms in the molecular pathogenesis of gastric cancer. Although it could not be shown that *H.pylori* infection plays a role in migration of the embryonal somatic stem cells to stomach, the final word has not been said yet.

Key Words: gastric cancer, OCT-4, pathogenesis

ÖZGEÇMİŞ

Adı-Soyadı: Selçuk Cemil Öztürk

D.Tarihi: 1967

D.Yeri: Yerköy/Yozgat

Eğitim: Ankara Gazi Lisesi 1984. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi 1993.
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği 1998. Gazi
Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Kliniği 2009-2012

Yabancı Dil: İngilizce

Üye Olunan Kuruluşlar: Ankara Tabip Odası, Anadolu Tıbbi Onkoloji Derneği,

Tıbbi Onkoloji Derneği, İç Hastalıkları Uzmanlık Derneği