



## MİDE ADENOKARSİNOMLARINDA p53 EKSPRESYONU VE DİĞER KONVANSİYONEL PROGNOSTİK FAKTÖRLERLE İLİŞKİSİ

### EXPRESSION OF p53 PROTEIN IN ADENOCARCINOMAS OF STOMACH AND ITS RELATIONSHIP WITH OTHER CONVENTIONAL PROGNOSTIC FACTORS

Aylin Örgen ÇALLI Neşe EKİNCİ Ayşegül AKDER SARI Filiz DAĞ

izmir Atatürk Eğitim Hastanesi Patoloji Bölümü, izmir

Anahtar Sözcükler: p53 proteini, mide karsinomu, immunohistokimya, prognoz

Key Words: p53 protein, gastric carcinoma, immunohistochemistry, prognosis

#### ÖZET

*İnsan kanserlerinde tümör gelişimi ve tümör progresyonunun oluşumundan sorumlu tutulan çoğu genetik değişikliklerin temelinde p53 gen mutasyonları rol oynar. Meme kanseri başta olmak üzere çoğu kanser tiplerinde p53 ekspresyonu ile prognoz arasında ilişki olmasına rağmen; mide karsinomlarında p53 geninin prognostik önemi hala kesinlik kazanmamıştır. Mide karsinomu 70 hastanın formalinle fikse parafin kesitlerinde p53 ekspresyonu araştırıldı. Tüm olguların %31'inde p53 pozitifliği tespit edildi. İstatistiksel olarak p53 overekspresyonu ile tümör invazyon derinliği, lenf nodu tutulumu, tümör diferansiyasyon derecesi, damar ve lenfatik invazyon, yaş, cinsiyet ve tümör boyutu karşılaştırıldı. Histolojik diferansiyasyon dışında diğer prognostik faktörlerle p53 pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Sadece intestinal tip gastrik karsinomlarda p53 ekspresyonunun prognostik önemi tespit edilmiş olmasına rağmen, p53 ekspresyonunun mide karsinomlarında prognostik değerinin olmadığı düşünüldü.*

#### SUMMARY

*Mutations of the p53 gene belong to the most common genetic alterations in human cancer that have been implicated in tumorigenesis and tumor progression. Although p53 expression appears to be correlated with prognosis of breast cancer and some other types of cancer, its prognostic role in gastric cancer is still uncertain. p53 gene expression was examined in formalin-fixed, paraffin-embedded tissue sections from 70 patients with gastric cancer. p53 expression was detected in 31% of all tumors. The correlation of p53 over-expression and depth of invasion, lymph node involvement, degree of tumor differentiation, blood vessel invasion, lymphatic vessel invasion, age, sex and tumor size was evaluated statistically. Significant relation was not noted between p53 expression and prognostic factors except histologic grade. These results indicate p53 expression seems to be important in the prognosis of only intestinal type of gastric carcinomas; however, p53 protein accumulation was found to have no prognostic value in gastric tumors.*

#### GİRİŞ

Karsinogenezis, tümör supresör genlerin inaktivasyonu veya protoonkogenlerin aktivasyonu sonucu, klonal ekspansiyona uğrayan ve selektif olarak proliferasyon yeteneği kazanan hücrelerde, karsinogenlerin indüklediği genetik

Yazışma adresi: Aylin Örgen Çallı, İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Patoloji Bölümü, İzmir

Makalenin geliş tarihi: 25. 10. 2001 ; kabul tarihi: 11. 02. 2002

ve epigenetik hasar ile sürdürülen çok basamaklı ve multifaktoriyel bir süreçtir (1,2).

Son yıllarda tümör supresör gen ve onkogenlerin fonksiyonlarındaki değişiklikler ve genetik instabilite mide karsinogenezisinden sorumlu tutulmaktadır (3,4). Genellikle; genetik instabilite, tümör supresör genlerin inaktivasyonu

yonu ve telomerazın reaktivasyonu mide karsinogenezinin başlıca erken safhasından sorumlu tutulurken, onkogenlerin aktivasyonu, büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin fazla ekspresyonu ise esasen mide kanserlerinin progresyonundan sorumlu tutulmaktadır (3,5). Mide karsinogenezinde etkili olduğu düşünülen ve en çok üzerinde durulan tümör supresör gen p53'tür (3-5). p53 geninde allel kayıpları ve mutasyonlar mide karsinomlarının % 60'ından fazlasında izlenmektedir (3-5). Mide karsinomlarındaki p53 anormallikleri; nokta (missense) mutasyonlar, yapısal değişiklikler, hetero-zigote kaybıdır (3,5). p53 mutasyonlarının kolon karsinomlarına benzer şekilde mide karsinom gelişiminin geç safhasında ortaya çıktığı ve p53 mutasyonlarının invazyon derinliği, evre ve kötü klinik gidiş ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (1-3,5).

Moleküler biyolojide yeni stratejiler ile mide karsinomlarının erken tanısında ve tam bir prognoz değerlendirilmesinde yeni fırsatlar sağlanmaktadır (3,5).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmanın amacı; artık çoğu araştırmacı tarafından mide karsinomlarında prognostik faktör kabul edilen p53 tümör supresör geninin mide adenokarsinomlarındaki özelliğini, prognostik önemini ve diğer prognostik parametreler arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

Ocak 1995 ile Mart 2000 tarihleri arasında SB izmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde mide karsinomu nedeniyle total veya subtotal mide rezeksiyonu uygulanmış ve patoloji bölümünde "adenokarsinom" tanısı almış, yeterli klinik bilgisi ve uygun parafin blokları bulunan 70 olgu çalışmanın esasını oluşturdu.

Klinik ve makroskopik bulgular bölüm arşivi kayıtlarından ve rapor örneklerinden elde edildi. Olgularımızın %10 luk formalinde tesbit edilmiş ve rutin yöntemlerle takip edilmiş parafine gömülü doku örneklerinden 5 |im kalınlığında hematoksilen-eosin ile boyalı kesitleri; karsinom tipi, derece (diferansiyasyon), serozal invazyon, inflamatuvar reaksiyon, lenfatik ve vasküler invazyon, perinöral invazyon ve lenf nodu metastazı yönünden tekrar değerlendirildi. Çalışmamızda istatistiksel olarak daha sağlıklı sonuçlar almak için histolojik derece gruplarında birleştirme yapılmıştır. Buna göre iyi ve orta derece diferansiyasyonlu olgular düşük dereceli, az ve indifferansiyasyonlu olgular yüksek dereceli olarak sınıflandırıldı.

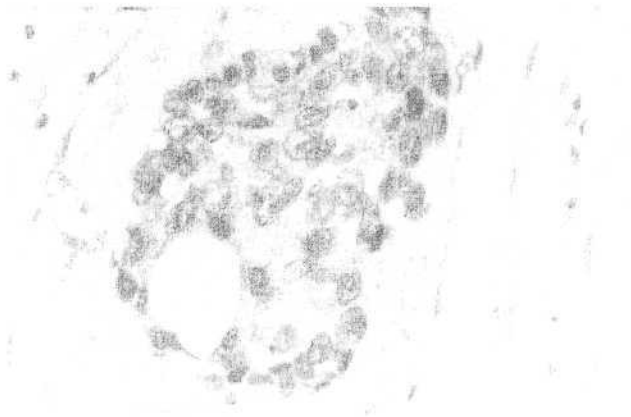
Seçilen tümör bloklarından lizin kaplı lamlara 4-5µm kalınlığında yeni boyasız kesitler alındı ve 60 °C deki etüvde 1 gece bekletildi. Immunohistokimyasal boyama streptavidin- biotin peroksidaz yöntemi (Dako kiti) ile yapıldı. Anti-p53 monoklonal antikor (N-1581 Dako) dilüe formda kullanıldı. PBS ile yıkanan ve kromojen solüsyon damlatı-

lan lamlar distile suya alınarak 2 dakika bekletildi. Mayer hematoksilen solüsyonu ile 1 dakika zıt boyama yapıldı. Boyalı kesitlerde; tümör hücrelerindeki heterojen boyanma nedeniyle, pozitifliğin değişik şiddetlerde olabildiği gözönüne alınarak küçük büyütme (x100) ile boyanmanın en yoğun olduğu alan seçildi ve büyük büyütme ile (x400) 100 hücre sayıldı. p53 immünreaktivite indeksi 100 hücre başına p53 pozitif boyanan hücre sayısı olarak belirlendi ve indeksi %10 ve üzerinde olan dokularda p53 pozitif olarak kabul edildi. Birkaç olguda görülen sitoplazmik boyanma dikkate alınmadan yalnızca nükleer boyanma dikkate alındı.

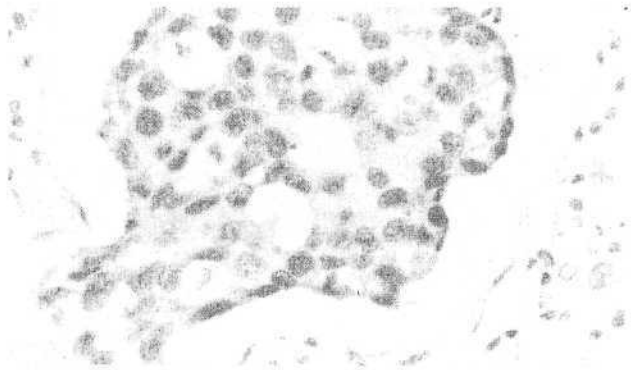
Olguların p53 değerlendirmelerinden elde edilen sonuçlar, diğer prognostik parametreler ile ki-kare ve Fisher-exact testi kullanılarak analiz edildi.

## BULGULAR

Olgularımızın 44'ü (%63) erkek, 26'sı (%37) kadındı. Çalışmaya alınan hastaların en genci 30 yaşında, en yaşlısı 85 yaşında olup, ortalama yaş 59 idi. 50 olgu intestinal tip, 20 olgu diffüz tipte adenokarsinom olarak değerlendirildi. Tümör büyüme paterni açısından incelendiğinde 30 olgu (%40) ekspansif, 40 olgu (%60) infiltratif kenarlı idi.



Şekil 1. Orta derece diferansiyasyonlu adenokarsinomda p53 pozitifliği (DO7x440)



Şekil 2. Yaygın vasküler invazyon gösteren adenokarsinomda p53 pozitifliği (DO7x440)

Olguların tümör boyutları 1 cm ile 14 cm arasında değişmekte olup, ortalama çap 6.78 cm idi. Olguların %94'ünde serozal invazyon (T3 ve üzeri evreler), % 76'sında lenf nodu metastazi, % 83'ünde vasküler invazyon, % 73'ünde perinöral invazyon saptandı.

immunohistokimyasal boyama sonuçlarına göre 22 olguda (%31) p53 tümör supresör geni pozitifliği izlendi (Tablo 1) (Şekil 1 ve 2). p53 ekspresyonu ile diğer konvansiyonel prognostik parametreler arasındaki ilişki araştırıldığında; invazyon derinliği, derece (diferansiyasyon), tümör büyüklüğü, perinöral invazyon, vasküler invazyon, cerrahi sınırlarda tümör olup olmaması, lenf nodu negatif ve pozitif gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmedi (Tablo 2).

Çalışmamızda sadece karsinom tipi ile p53 negatif ve pozitif gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p = 0.049).

Pozitif boyanma izlenen 22 olgunun 19'u (% 86) intestinal tip, sadece 3'ü (%14) diffüz tipte izlendi (Şekil 3).

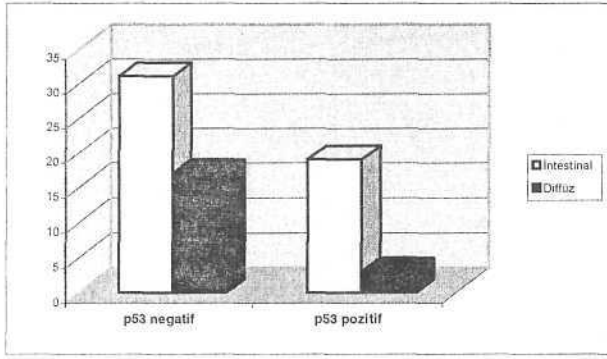
Tablo 1. Konvansiyonel prognostik faktörler ve immunohistokimyasal sonuçlar açısından olguların dağılımı

| PARAMETRE                | OLGU SAYISI | %  |
|--------------------------|-------------|----|
| YAŞ (Yılı)               |             |    |
| <50                      | 14          | 20 |
| ≥50                      | 56          | 80 |
| CİNSİYET                 |             |    |
| Kadın                    | 26          | 37 |
| Erkek                    | 44          | 63 |
| BOYUT (cm)               |             |    |
| <5                       | 17          | 24 |
| ≥5                       | 53          | 76 |
| KARSİNOM TİPİ            |             |    |
| intestinal               | 50          | 71 |
| Diffüz                   | 20          | 29 |
| DERECE (Diferansiyasyon) |             |    |
| iyi- orta                | 25          | 36 |
| Kötü                     | 2           | 3  |
| indiferansiye            |             |    |
| Taşlı yüzük              | 12          | 17 |
| Mukoid                   | 4           | 6  |
| TÜMÖR BÜYÜME PATERNİ     |             |    |
| Ekspansif                | 30          | 40 |
| infiltratif              | 40          | 60 |
| İNVAZYON DERİNLİĞİ       |             |    |
| Muskularis propia        | 4           | 6  |
| Seroza                   | 66          | 94 |
| LENF NODU METASTAZI      |             |    |
| Var                      | 53          | 76 |
| Yok                      | 17          | 24 |

|                          |    |    |
|--------------------------|----|----|
| VASKÜLER İNVAZYON        |    |    |
| Var                      | 58 | 83 |
| Yok                      | 12 | 17 |
| PERİNÖRAL İNVAZYON       |    |    |
| Var                      | 51 | 73 |
| Yok                      | 19 | 27 |
| YANGISAL YANIT           |    |    |
| Yok                      | 18 | 26 |
| Az                       | 36 | 51 |
| Çok Yoğun                | 16 | 23 |
| CERRAHİ SINIRLARDA TÜMÖR |    |    |
| Var                      | 11 | 16 |
| Yok                      | 59 | 84 |
| P53 EKSPRESYONU          |    |    |
| Pozitif                  | 22 | 31 |
| Negatif                  | 48 | 69 |

Tablo 2. İncelenen parametrelerle p53 ekspresyonunun karşılaştırılması

| PARAMETRE                | p53 NEGATİF SAYI (%) | p53 POZİTİF SAYI (%) | P DEĞERİ     |
|--------------------------|----------------------|----------------------|--------------|
| YAŞ                      |                      |                      |              |
| < 50 Y                   | 10 (71,4)            | 4 (28,6)             | 0,535 > 0,05 |
| ≥ 50 Y                   | 38 (67,9)            | 18 (32,1)            |              |
| CİNSİYET :               |                      |                      |              |
| KADIN                    | 19 (73,1)            | 7 (26,9)             | 0,533 > 0,05 |
| ERKEK                    | 29 (65,9)            | 15 (34,1)            |              |
| BOYUT (cm)               |                      |                      |              |
| < 5                      | 9 (52,9)             | 8 (47,1)             | 0,111 > 0,05 |
| ≥ 5                      | 39 (73,6)            | 14 (26,4)            |              |
| KARSİNOM TİPİ            |                      |                      |              |
| intestinal               | 31 (62)              | 19 (38)              | 0,049 < 0,05 |
| Diffüz                   | 17 (85)              | 3 (15)               |              |
| DERECE (Diferansiyasyon) |                      |                      |              |
| Düşük dereceli           | 18 (72)              | 7 (28)               | 0,305 > 0,05 |
| Yüksek dereceli          | 17 (58,6)            | 12 (41,4)            |              |
| TAM BÜYÜME PATERNİ       |                      |                      |              |
| Ekspansif                | 19 (63,3)            | 11 (36,7)            | 0,414 > 0,05 |
| İnfiltratif              | 29 (72,5)            | 11 (27,5)            |              |
| İNVAZYON DERİNLİĞİ       |                      |                      |              |
| Muskularis propria       | 3 (75)               | 1 (25)               | 0,627 > 0,05 |
| Seroza                   | 45 (68,2)            | 21 (31,8)            |              |
| LENF NODU METASTAZI      |                      |                      |              |
| Var                      | 37 (69,8)            | 16 (30,2)            | 0,693 > 0,05 |
| Yok                      | 11 (64,7)            | 6 (35,3)             |              |
| VASKÜLER İNVAZYON        |                      |                      |              |
| Var                      | 38 (65,5)            | 20 (34,5)            | 0,295 > 0,05 |
| Yok                      | 10 (83,3)            | 2 (16,7)             |              |
| PERİNÖRAL İNVAZYON       |                      |                      |              |
| Var                      | 35 (68,6)            | 16 (31,4)            | 0,987 > 0,05 |
| Yok                      | 13 (68,4)            | 6 (31,6)             |              |
| YANGISAL YANIT           |                      |                      |              |
| YoH                      | 14 (77,8)            | 4 (22,2)             | 0,594 > 0,05 |
| Az                       | 24 (66,7)            | 12 (33,3)            |              |
| Yoğun                    | 10 (62,5)            | 6 (37,5)             |              |
| CERRAHİ SINIRLARDA TM    |                      |                      |              |
| Var                      | 6 (54,5)             | 5 (45,5)             | 0,275 > 0,05 |
| Yok                      | 42 (71,2)            | 17 (28,8)            |              |



Şekil 3. Karsinom tipi ile p53 pozitifliği arasındaki ilişki

## TARTIŞMA

Mide kanseri oldukça sık rastlanılan, ülkelerin çoğunda prognozu çok kötü olan ve tanı konmuş hastaların ancak % 5,5 - % 17'sinin beş sene yaşayabildikleri, on senelik sağ kalım süresinin % 3,8 gibi çok düşük oranda olduğu ciddi bir hastalıktır. Olguların çoğunda (%72,9'unda) kesin tedavi uygulanamaz, çünkü tanı konduğunda hastalık zaten oldukça ileri evrededir ( 6,7).

Mide karsinomlarında tedavinin standardizasyonu ve alınan sonuçların değerlendirilebilmesi için bazı sınıflandırmalara başvurulması ve prognozu etkileyen faktörlerin araştırılması, öteden beri araştırmacıları uğraştırmıştır (3,5,8-13).

Günümüzde yaş, tümör boyutu, tümör' lokalizasyonu, invazyon derinliği, karsinom tipi ve grade (differansiyasyon), lenfatik ve vasküler invazyon, perinöral invazyon, inflamatuvar reaksiyon, lenf nodu metastazı, operasyon tipi, cerrahi sınırlarda tümör olup olmaması, DNA ploidi ve hüresel proliferasyon gibi bilinen konvansiyonel prognostik faktörlerin yanısıra, onkogen ve tümör supresör genlerin de mide karsinomu davranışını belirlemede yardımcı faktörler olabileceği bildirilmektedir (3-5,14,15). Moleküler biyolojideki hızlı gelişime paralel olarak sellüler onkogenlerin aktivasyonu ve tümör supresör genlerin inaktivasyonunun karsinogenez ve prognoza etkilerini araştıran çalışmalar hızla artmaktadır (1-5,9,10).

Mide adenokarsinomu prognoz belirleme çalışmalarında son yıllarda oldukça ilgi çeken p53 tümör supresör geni, 17. kromozomun 13. kısa kolunda lokalize olup 375 aminoasitli 53 kd ağırlığında nükleer bir fosfoproteini kodlar. p53 proteininde meydana gelen nokta mutasyonların çoğu, protein yapısında değişikliğe neden olarak, proteinin yanılma ömrünü önemli ölçüde arttırır. Böylece tümör hücrelerinin nükleuslarında pozitif immun reaktifliğe yol açar (10).

Kolon, özofagus, akciğer, beyin gibi pek çok organ kanserinde yaygın olarak gösterilen p53 tümör supresör gen ekspresyonu, mide adenokarsinomlarında immunohistokimyasal olarak tümöral hücre nükleuslarında % 38,8 - 57,5 oranında izlenmektedir (1-6,9).

Çalışmamızda olgularımızın % 31'inde p53 ekspresyonu izlendi. Bu düşük pozitivite oranı tespit süresi değişikliklerinden en çok etkilenen antikordardan birinin p53 olduğu göz önüne alındığında; uzun formalin fiksasyonun yaratabileceği immunreaktivite kaybı ile ilgili olabilir (16). Nitelikli çalışmalarda kullanılan formalin fiksasyonunun, özellikle uzun süreli temaslarda, hücre membranında ve mitokondriumda bozulma ve doku antijenitesinde kayba neden olduğu; buna karşın alkol, B5, formalin - civa klorid gibi fiksatiflerin ve mikrodalga tespitinin antijen kaybını en aza indirdiği bildirilmektedir (16).

Mide adenokarsinomlarında Lauren kalsifikasyonuna göre intestinal tipte, diffüz tipe oranla daha iyi prognoz izlendiği belirtilmektedir (17,18). Son yıllarda mide adenokarsinomlarında p53 ekspresyonu ile histolojik tip arasındaki ilişki araştırılmış ve farklı sonuçlar elde edilmiştir. Hurlimann ve arkadaşlarının 72 olguluk çalışmasında 34 intestinal tip mide adenokarsinomunun 24 ünde (%70,6) p53 pozitifliği izlenirken, diffüz tipteki 38 olgunun sadece 4'ünde (%10,5) pozitiflik izlenmektedir ve bu iki grup arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,0001$ ) (9). Martin ve arkadaşları gibi birçok araştırmacı ise tümörün histolojik tipi ile p53 akümüasyonu arasında korelasyonun olmadığını belirtmişlerdir (10,11,19-22). Gabbert ve arkadaşlarının 418 olguluk çalışmasında %57,5 olan p53 pozitifliği intestinal tip karsinomlarda % 62,6, diffüz tip karsinomlarda % 39,7 olarak tespit edilmiş ve bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,0001$ ) (23). Bizim çalışmamızda da p53 pozitifliği 50 intestinal tip adenokarsinomun 19'ünde izlenirken 20 diffüz tip adenokarsinomun sadece 3'ünde tespit edilmiştir. Bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,05$ ).

Mide kanserlerinde invazyon derinliği, lenf nodu metastazı ile birlikte en güvenilir histolojik kriterdir (24-30). Joypaul ve arkadaşları gibi birçok araştırmacı ise prognostik olarak önemli buldukları p53 ekspresyonu ile invazyon derinliği arasında anlamlı bir ilişki olduğunu belirtmişlerdir (10,12,20). Bizim çalışmamızda da diğer birçok çalışmada olduğu gibi invazyon derinliği ile p53 pozitifliği arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır (19,21-23,31).

Mide karsinomu olgularında lenf nodu tutulumu çok önemlidir (4-6,32,33). Yonemura ve arkadaşları gibi daha birçok araştırmacı da lenf nodu metastazı ile p53 ekspresyonunun korele olduklarını bildirmektedir (10-13,22,30,31). Fakat Roviella ve arkadaşları gibi birçok

araştırmacının sonuçlarına benzer şekilde çalışmamızda lenf nodu metastazi ile p53 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (19-21,23).

p53 overekspresyonunun tümörlerin histolojik diferansiyasyonu ile korele olup olmadığı tartışmalı bir konudur (19,23). Meme, akciğer ve kolon kanserlerinde p53 ekspresyonu differansiyasyon ile korelasyon gösterirken, mide kanserlerinde p53 pozitifliği differansiyasyondan bağımsız bir kriter olarak izlenmektedir (9,10,19,23). Birçok çalışmada diferansiyasyon ile p53 akümüasyonu arasında korelasyon izlenmemiştir (20,22). Bizim çalışmamızda da derece (diferansiyasyon) ile p53 pozitifliği arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ).

Maehara ve arkadaşlarının 427 mide kanserli olguda yaptığı çalışmada p53 pozitifliğini %38,6 oranında bulunmuş ve p53 pozitifliğinin büyük tümörlerle ilişkili olduğunu belirtmiştir (30). Ioachim ve arkadaşları gibi birçok araştırmacının çalışmasında ise tümör büyüklüğü ile p53 overekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (9,21-23,31). Çalışmamızda 5 cm den büyük 39 olgunun 14'ünde (%35,9) p53 pozitifliği izlenmiş olup bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur.

Ekspansif kenar içeren tümörler diffüz infiltrasyon gösteren tümörlere oranla daha iyi prognoza sahiptir (9,17,35). Lee ve arkadaşlarının 168 olgulu çalışmasında ise tümör büyüme paterni ile p53 overekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (31). Bizim çalışmamızda infiltratif büyüme paternli 29 olgunun 11'inde (% 37,9) p53 pozitifliği izlenirken bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Tümörlerin invazyon derinliği arttıkça, vasküler ve lenfatik invazyon oranı buna paralel olarak artar (11,22,23). Çalışmamızda vasküler invazyonu olan 58 olgumuzun 20'sinde (%34,5) p53 pozitifliği mevcuttur. Ancak p53 pozitifliği ile vasküler invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemiştir ( $p > 0.05$ ).

Perinöral invazyon, serozal tutulumu bulunmayan gastrik kanserlerin prognozunu değerlendirilmesinde faydalı

histolojik kriter olarak kabul edilmektedir (34). Bizim çalışmamızda perinöral invazyonu olan 51 olgumuzun 16'sında p53 ekspresyonu mevcuttur. p53 pozitifliği ile perinöral invazyon bulunan ve bulunmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemiştir ( $p > 0.05$ ).

Mide tümörlerinde, tümör çevresindeki inflamatuvar yanıt, tümördeki dejeneratif değişiklikler ile birlikte iyi prognostik kriter olarak gösterilmektedir (17,18,35). Bizim çalışmamızda inflamatuvar yanıt ile p53 overekspresyonu arasında anlamlı ilişki izlenmemiştir.

Genç hastalardaki karsinomların daha çok diffüz tipte olması ve tanının hastalığın ileri evrelerinde konulabilmesi nedeniyle prognozun daha kötü olduğu bildirilmiştir (35). Sundblad ve arkadaşlarının çalışması gibi diğer bazı çalışmalarda da yaş ile p53 pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (9,21,22). Bizim çalışmamızda yaş ile p53 ekspresyonu arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Mide kanserleri erkeklerde daha sık görülmektedir (8). Ioachim ve arkadaşları gibi birçok araştırmacı cinsiyet ve p53 overekspresyonu arasında istatistiksel anlamlı ilişkinin olmadığını vurgulamaktadır (9,21,22). Bizim çalışmamızda da p53 pozitifliği ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemiştir ( $p > 0.05$ ).

Sonuç olarak; p53 ekspresyonunun mide kanserlerindeki önemi halen tartışmalıdır. Yonemura gibi araştırmacı p53 ekspresyonunun mide kanserlerinde önemli bir belirleyici olduğunu belirtmektedir (10,12,19,20,30). Oysaki Hurlimann ve arkadaşları gibi birçok araştırmacı ise p53 overekspresyonunun mide kanserlerinde prognostik önemi olmadığını vurgulamaktadır (9,11,23). Bizim çalışmamızda ise olgularımızın prognoz takibinin tamamlanamamış olması ve olgu sayımızın azlığı p53 tümör supresör geninin prognostik anlamını net olarak ortaya koymamızı engellemektedir. Bu nedenle daha geniş serilerde, prospektif, çok değişkenli analizlerle ve standardize edilmiş çalışmalarla kesin sonuçlara ulaşılabilirliğine inanıyor ve sonuçlarımızı bu aşamalardan birinin ilk verileri olarak değerlendiriyoruz.

#### KAYNAKLAR

1. Cho JH, Kim WH. Altered Topographic expression of p21/WAF1/CIP1/SDI1, bcl2 and p53 during gastric carcinogenesis. *Pathol Res Pract* 1998; 194: 305-17
2. Morita M, Kuvano H, Baba Hideo, Taketomi A, Kohnoe S, Tomoda H, et al. Multifocal occurrence of gastric carcinoma in patients with a family history of gastric carcinoma. *Cancer* 1998; 83:1307-11
3. Tahara E. Molecular Mechanism of Stomach Carcinogenesis. *J Cancer Res Clin Oncol* 1993; 119: 265-272
4. Tahara E. Genetic alterations in human gastrointestinal cancers: The application to molecular diagnosis. *Cancer* 1995; 75: 1410-1417
5. Tahara E. Molecular Biology of Gastric Cancer. *World J Surg* 1995; 19: 484-490
6. Fielding IML, Roginski C, Ellis DJ et al: Clinicopathological staging of gastric cancer. *Br J Surg* 1984; 71: 677-680

7. Onaran, M.S ve ark. Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Gastroenteroloji Cerrahisi Servisi Çalışmaları, kişisel görüşme ve yayınlamaya hazır veriler, Ankara, 1988
8. Goldman H, eds. Pathology of the Gastrointestinal Tract. Philadelphia: WB Saunders. 1992; 584-617
9. Hurlimann J, Saraga EP. Expression of p53 protein in gastric carcinomas. Association with histologic type and prognosis. Am J Surg Pathol 1994; 18(12): 1247-53
10. Starzynska T, Bromley M, Ghosh A, Stern PL. Prognostic significance of p53 overexpression in gastric and colorectal cancer Br J Cancer. 1992;66 (3):558-62.
11. Kakeji Y, Korenaga D, Tsujitani S, Baba H, Anai H, Machara Y, et al. Gastric cancer with p53 overexpression has high potential for metastasing to lymph nodes. Brit J Cancer 1993; 67: 589-93
12. Yonemura Y, Fushida S, Tsuqawa K, Ninomiya I, Foncesa L, Yan A, Miyazaki I, Urano T, Shiku H. Correlation of p53 Expression and proliferative activity in gastric cancer. Anal Celi Pathol 1993; 5(5): 227-88
13. Sanz-Ortega J, Steinberg SM, Mora E, et al. Comparative study of tumor angiogenesis and immunohistochemistry for p53, c-erbB-2, c-myc and EGFRs prognostic factors in gastric cancer. Histol histopathol. 2000; 15(2): 455-62
14. Stemmermann G, Heffelfinger SC, Noffsinger A, et al. The molecular biology of eosophageal and gastric cancer and their precursors: Oncogenes and supressor genes and growth factors. Hum Pathol 1994; 25: 968-981
15. Yonemura Y, Takamura H, Ninomiya I, et al: Interrelationship between transforming growth factor alpha epidermal growth factor receptor in advanced gastic cancer. Oncology 1992; 49: 157-161
16. Zeren H, Kayaselçuk F, Coşar E, Tuncer i. Doku tespit solüsyonu ve süresinin Immunohistokimyaya yansması. Ankara Patoloji Bülteni 1996; 13(1) : 87-91
17. Mountinho RM, Sarmiento JA, Sabrinho SMA, Bastos J: Prognostic Significance of Lauren and Ming Classifications and other Pathologic Parameters in Gastric Carcinoma. Cancer 1981; 47: 780-4
18. Davessar K, Pezzullo JC, Kessimian N, Hale JH, Jau regvi HO. Gastric Adenocarcinoma: Prognostic Significance of Several Pathologic Parameters and Histologic Classifications. Human Pathology 1990; 21(3): 325-32
19. Martin HM, Filipe M, Morris RW, İane DP, Silvertre F. p53 expression in gastric and colorectal carcinoma. Brit J Cancer 1992; 66: 558-62
20. Joypaul BY, HopwoodD, Newman EL, Oureshi S, Granı A, Ogston SA, et al. The prognostic significance of the accumulation of p53 tumor supressor gene protein in gastric adenocarcinoma Brit J Cancer 1994; 69: 943-6
21. Roviello F, Marrelli D, Vindigni C, et al. p53 accumulation is a prognostic factor in intestinal-type gastric carcinoma but not in the diffuse type. Ann Surg Oncol 1999 ; 6(8): 739-451
22. lochim E, Goussia A, Stefanou D, Agnantis NJ. Expression of p53 protein in gastric cancer : an imrnunohistochemical study with correlation to proliferative activity. Anticancer Res. 1997;17(1A):513-7.
23. Gabbert HE, Müller W, Schneiders A, Hommel G. The Relationship of p53 Expression to the Prognosis of 418 Patients with Gastric Carcinoma. Cancer 1995; 76: 720-6
24. Wang LS, Wu CW, Hsieh MJ, Fahn HJ, Huang MH, Chien KY. Lymph node metastasis in patients with adenocarcinoma of gastric cardia. Cancer 1993; 71: 1948-53
25. Şerlin O, Keehn RJ, Higgins GA, Harrower HW, Mendeloff GL. Factors related to survival following resection for gastric carcinoma. Analysis of 903 cases. Cancer 1977; 40: 1318-29
26. Hiroto T, Ming SC. Early Gastric Cancer. İn: Ming SC, Goldman H, eds. Pathology of the Gastrointestinal Tract. Philadelphia: WB. Saunders, 1992; 570-583
27. Harrison JC, Dean PJ, Wander Zwaag R, el Zeky F, Wruble LD. Adenocarcinoma of the stomach with invasion limited to the muscularis propria. Hum Pathol 1991; 22: 111-7
29. Antonioli DA, Madara JL: Functional anatomy of the gastrointestinal tract. İn Ming SC, Goldman H, editors: Pathology of th gastrointestinal tract, Philadelphia: Saunders, 1992
29. Ichiyoshi Y, Oiwa H, Tomisaki S, Sakaquchi Y, Ohno S, Maehara Y, Suqimachi K. Overexpression of p53 is associated with growth pattern and prognosis in advenced gastric cancer. Hepatogastroenterology 1997; 44(14): 546-553
30. Maehara Y, Tomoda M, Hasuda S, Kabahhima A, Takunaga E, Kakji Y, Suqimacki K, Prognostic value of p53 protein expression for patients with gastric cancer-a multivariate analysis. Br J Cancer 1999; 79(7-8): 1255-61
31. Lee WJ. Shun CT, Hong RL, Wu MS, Chang KJ, Chen KM. Overexpression of p53 predicts shorter survival in diffuse type gastic cancer. Br J Surg 1998: 85(8): 1138-42
32. Kennedy BJ: Staging of Gastric Cancer. Semin Oncol 1985; 1: 19-20
33. Jürgen D.R, Knut B, Rüdiger S, et al: Prognostic factors in Gastric Carcinoma. Cancer 1993; 72: 2089-97
34. Tanaka, Watanabe T, Okuna K, Tasutom M: Perineural invasion or a predictor of recurrence of gastric cancer. Cancer 1994; 73: 550-553
35. Nakamura K, Ueyama T, Yao T, et al. Pathology and prognosis of gastric carcinoma. Cancer 1992; 70: 1030-1037