



T.C.

ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MİDE KANSERİNDE MSI-H İLE PD-L1 EKSPRESYONU
SIKLIĞI VE KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELER
VE SAĞ KALIMLA İLİŞKİSİ**

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Dr. ŞEYMA BAŞI

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. İbrahim Yıldız

İSTANBUL 2019



T.C.

ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MİDE KANSERİNDE MSI-H İLE PD-L1 EKSPRESYONU
SIKLIĞI VE KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELER
VE SAĞ KALIMLA İLİŞKİSİ**

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Dr. ŞEYMA BAHŞI

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. İbrahim Yıldız

İSTANBUL 2019

TEZ ONAYI

Kurum: Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi

Program: Tıpta Uzmanlık Tezi

Anabilim Dalı: İç Hastalıkları

Tez Sahibi: Dr. Şeyma Bahşi

Tez Başlığı: Mide Kanseri'nde MSI-H ile PD-L1 Ekspresyonu Sıklığı ve Klinikopatolojik Parametreler ve Sağ kalımla İlişkisi

Savunma Sınavı Tarihi: 10/01/2019

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden tıpta uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı:

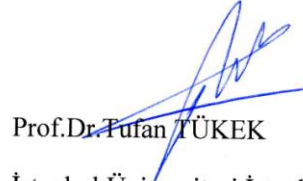
Doç. Dr. İbrahim Yıldız

Sınav Jüri üyeleri



Prof. Dr. Nurdan TÖZÜN

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı



Prof. Dr. Tufan TÜKEK

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Doç. Dr. İbrahim YILDIZ

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi



Yukarıdaki jüri kararı Üniversite Yönetim Kurulu'nun/...../..... tarih ve sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. A. Nurdan Tözün

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi ve gerekli etik kurul izinlerinin alındığını, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

07/01/2019

Dr. Şeyma Bahşı

TEŞEKKÜR

Bilgi ve deneyimlerini esirgmeden benimle paylaşarak tez çalışmamın her aşamasında yaptığı katkılardan dolayı tez danışmanım Doç. Dr. İbrahim Yıldız'a, çalışmamın patoloji ile ilgili kısmındaki tüm verilerin elde edilmesini sağlayan ve değerlendirilmesini bizzat yaparak çalışmaya verdiği tüm emeklerinden dolayı Prof. Dr. Sibel Erdamar Çetin'e, desteklerinden ve yardımlarından dolayı başta Prof. Dr. Ümit İnce, İrem Göksel ve Ece Güneyi olmak üzere Patoloji Anabilim Dalı'nın değerli çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Bu tezin tüm araştırma giderleri Nişantaşı Patoloji Grubu Anonim Şirketi tarafından karşılanmıştır.

Uzmanlık eğitimin süresince yetişmemde katkısı bulunan başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. A. Nurdan Tözün olmak üzere tüm hocalarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Asistanlık sürecinin her adımında yanımda olan sevgili dostum Dr. Nigar Rüstemova'ya, Dr. Hatun Gür'e ve diğer tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tez dönemi boyunca yardımlarından dolayı Nevzat Koca'ya teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olup her zorluğu aşmamı sağlayan sevgili Hüseyin Arslan'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim hayatım boyunca bana inanan ve desteklerini esirgemeyen biricik aileme en içten sevgi, saygı ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Şeyma Bahşi

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR.....	v
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
RESİMLER LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	1
SUMMARY.....	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. Mide Embriyolojisi, Histolojisi, Fizyolojisi, Anatomisi.....	6
2.1.1. Mide Embriyolojisi	6
2.1.2. Mide Histolojisi	6
2.1.3. Mide Fizyolojisi	7
2.1.4. Mide anatomisi	8
2.2. Mide Kanseri.....	9
2.2.1. Epidemiyoloji.....	9
2.2.2. Etyoloji.....	10
2.2.3. Mide Kanserinde Patogenez	15
2.2.4. Mide Kanserinde Moleküler Patogenez.....	20
2.2.5. Mide Kanserinde Klinik	27
2.2.6. Mide Kanserinde Tanı	28
2.2.7. Tarama Programları	28
2.2.8. Mide Kanserinde Evreleme	29
2.2.9. Mide Kanserinde Tedavi	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	36
3.1. Olgı Seçimi	36
3.2. İmmünohistokimyasal İnceleme	36
3.3. İstatiksel Analiz.....	38
4. BULGULAR	39
5. TARTIŞMA.....	58
6. SONUÇ.....	62
7. KAYNAKLAR.....	63
8. EKLER.....	70
EK 1. ETİK KURUL KARARI.....	70
EK 2. ÖZGEÇMİŞ	71

KISALTMALAR

APC : Adenomatöz polipozis koli

CDH1 : E-cadherin

CIN: Kromozomal instabilite

CTL: Sitotoksik T lenfositler

EC : Enterokromafin

FAP : Familyal adenomatöz polipozis

FFPE: Formalin-fixed, Paraffin-embedded

GEJ : Gastroözofageal bileşke

GS : Genomik stabil

HDGC : Hereditör diffüz mide kanseri

HGFR : Hepatosit büyüme faktörü reseptörü

HIGC : Hereditör intestinal mide kanseri

HNPCC : Hereditör non-polipozis kolorektal kanser

IARC : Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı

İHK : İmmunohistokimya

KPS: Kombine Pozitiflik Skoru

LELC : Lenfoepitelyoma benzeri karsinom

LOH : Heterozigosite kaybı

MMR: Yanlış eşleşme tamir

MSI: Mikrosatellit instabilite (Microsatellite instability)

MSI-H: Yüksek düzeyli MSI

MSI-L : Düşük düzeyli MSI

MSS: Mikrosatellit stabil

NCCN : Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı

NCI : Ulusal Kanser Enstitüsü

PD-1 : Programlı hücre ölüm-1 (Programmed death cell-1)

PD-L1 : Programlı hücre ölüm ligandı-1 (Programmed death cell ligand-1)

RTK : Reseptör tirozin kinaz

SCNA : Somatik kopya sayısı değişiklikleri

TCGA : The Cancer Genome Atlas

TFF3 : Serum trefoil faktör 3

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Mide Kanseri Risk Faktörleri.....	15
Tablo 2. Mide Kanseri Sınıflaması.....	17
Tablo 3. Kanser Genom Atlas Sınıflaması'na Göre Mide Kanser Alt Grup Özellikleri	19
Tablo 4. Kanser Genom Atlas Sınıflaması Alt Gruplarına Göre Geliştirilen İlaçlar..	20
Tablo 5. Mide Kanserinde TNM Sınıflaması	30
Tablo 6. Mide Kanserinde Evreleme.....	31
Tablo 7. KPS Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri.....	38
Tablo 8.1. Çalışmaya Alınan Hastaların Klinikopatolojik Özellikleri-1.....	41
Tablo 8.2. Çalışmaya Alınan Hastaların Klinikopatolojik Özellikleri-2.....	42
Tablo 9.1. Neoadjuvan KT Alan Hasta Grubunun Özellikleri-1.....	43
Tablo 9.2. Neoadjuvan KT Alan Hasta Grubunun Özellikleri-2.....	44
Tablo 10. Kemoterapiye Patolojik Yanıt Değerlendirilmesi	45
Tablo 11.1. Klinikopatolojik Değişkenlere Göre TH/IH/KPS PD-L1 İlişkisi-1	46
Tablo 11.2. Klinikopatolojik Değişkenlere Göre TH/IH/KPS PD-L1 İlişkisi -2	47
Tablo 12. Spesimen Türüne Göre Kritik Cut-off PD-L1 Olgu Sayıları.....	48
Tablo 13. Belirli Cut-off Değerleri için KPS ile Klinikopatolojik Değişken İlişkisi.	49
Tablo 14. Klinik ve Patolojik Değişkenler ile MSI Durumu	51
Tablo 15. Tedavi Grubuna Göre PD-L1 Pozitifliği ve MSI Durumu İlişkisi.....	52
Tablo 16. Spesimen Türüne Göre PD-L1 Pozitifliği İlişkisi.....	52
Tablo 17. Belirli PD-L1 Cut-off Değerlerine Göre Genel Sağ kalım Durumu	53
Tablo 18. Tek Değişkenli Analizde Klinikopatoloji İle Sağ kalım İlişkisi	54
Tablo 19. Çok Değişkenli Analizde Genel Sağ kalım.....	55

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Her İki Cinsiyet için En Yaygın 10 Kansere Türü ve Ölüm Dağılımı, 2018....	3
Şekil 2. Türkiye’de Görülen İnsidans Ve Mortalite Oranları	10
Şekil 3. Mide Kanseri Patogenezi	16
Şekil 4. Kansere Genom Atlas Sınıflaması’na Göre Mide Kansere Alt Grupları.....	18
Şekil 5. Mikrosatellit İstabilite (MSI) Yolağı.....	23
Şekil 6. PD-L1 Aracılı İmmün Sistem İnhibisyonu	25
Şekil 7. Mide Kanserinde Güncel Tedavi.....	32
Şekil 8. İmmün Kontrol Noktası İnhibitörleri.....	34
Şekil 9. Olguların PD-L1 ve MSI Durumuna Göre Dağılımı	39
Şekil 10. Tümör Ve İmmün Hücre PD-L1 Ekspresyon Özellikleri Dağılımı	39
Şekil 11. Rezeksiyon Ve Endoskopi PD-L1 Ekspresyon Özellikleri Dağılımı.....	40
Şekil 12. TH/İH/KPS Pozitifliği ile Genel Sağ kalım İlişkisi	53
Şekil 13. KPS Pozitifliği ile Progresyonsuz Sağ kalım İlişkisi.....	54

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1. PD-L1 ile tümör hücrelerinde membranöz boyanma.....	56
Resim 2. MLH1 ve PMS2 ile nükleer boyanma kaybı, MSH2 ve MSH6 ile korunmuş nükleer boyanma.....	56
Resim 3. PD-L1 ile immün hücrelerde membranöz boyanma.....	57
Resim 4. MLH1 ve PMS2 ile nükleer boyanma kaybı, MSH2 ve MSH6 ile korunmuş nükleer boyanma.....	57



ÖZET

Mide kanseri mortalitesi en yüksek kanserlerden biridir. Hastaların önemli bir kısmı ileri evrede tanı almakta ve prognoz kötü olmaktadır. Tüm evrelerde mide kanserli olgularda 5 yıllık sağ kalım oranı %30'un altında gözlenmektedir. Mide kanseri gelişimi genetik ve epigenetik değişiklikleri içeren çok basamaklı ve kompleks bir süreçtir. Hastalığın oluşmasında ve ilerlemesinde rol oynayan moleküler ve immün mekanizmaların anlaşılması yeni tedavi seçenekleri geliştirilmesine imkan vermektedir. Bu çalışmada, mide kanseri vakalarındaki MSI durumu ve PD-L1 ekspresyon sıklığı, bu sıklığın klinikopatolojik özellikler ve sağ kalımla olan ilişkisini incelemek amaçlanmıştır. Üniversitemiz Atakent ve Maslak Hastaneleri'nde 2010-2017 yılları arasında mide kanseri tanısı almış hastaların verileri retrospektif olarak incelendi, 86 hasta çalışmaya alındı. Hastalar yaş, cinsiyet, tümör yerleşimi, tümör boyutu, tümör histolojik alt tipi, klinik ve patolojik tümör evresi, HER-2 boyanma durumu, preoperatif tedavi durumu, lenfovasküler ve perinöral invazyon varlığı, rezeksiyon durumu, kemoterapiye patolojik yanıt sınıflaması ve sağ kalım açısından değerlendirildi. Tümör örnekleri MSI ve PD-L1 antikorlarıyla immünohistokimyasal yöntemlerle değerlendirildi. Elde edilen veriler tanımlayıcı ve analitik istatistiksel yöntemlerle analiz edildi. Sağ kalım analizi Kaplan-Meier ile yapıldı. Sağ kalıma etki eden faktörler tek değişkenli ve çok değişkenli analizle belirlendi. Mikrosatellit instabilite sıklığı %11.6 (n:10), tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyon varlığı %34.9 (n:30) ve immün hücreler ile KPS (\geq %1) PD-L1 ekspresyon varlığı %57 (n:49) oranında bulundu. Mikrosatellit instabilite durumu; yaş, tümör boyutu, PD-L1 ekspresyon varlığı, histolojik alt tip durumundan anlamlı olarak etkilenmekte idi. PD-L1 ekspresyonu ise nod pozitif olan olgularda, adenokanser alt tipinde, mikrosatellit instabil olanlarda, preoperatif tedavi almış olanlarda, kemoterapiye yanıt veren olgularda istatistiksel olarak daha yüksek oranda saptandı. Çalışmamızda MSI durumunun sağ kalım üzerine etkisi gösterilemedi; ancak PD-L1 ekspresyon pozitifliği hem tümör hücrelerinde ($p:0.008$) hem de immün hücrelerde ($p:0.027$) kısa sağ kalım ile ilişkili bulundu.

Anahtar kelimeler: Hedefe yönelik tedavi, İmmünohistokimya, Mide kanseri, MSI, PD-L1

SUMMARY

The MSI-H and the PD-L1 Expression Frequency in Gastric Cancer and Association of Clinicopathologic Features and Survival

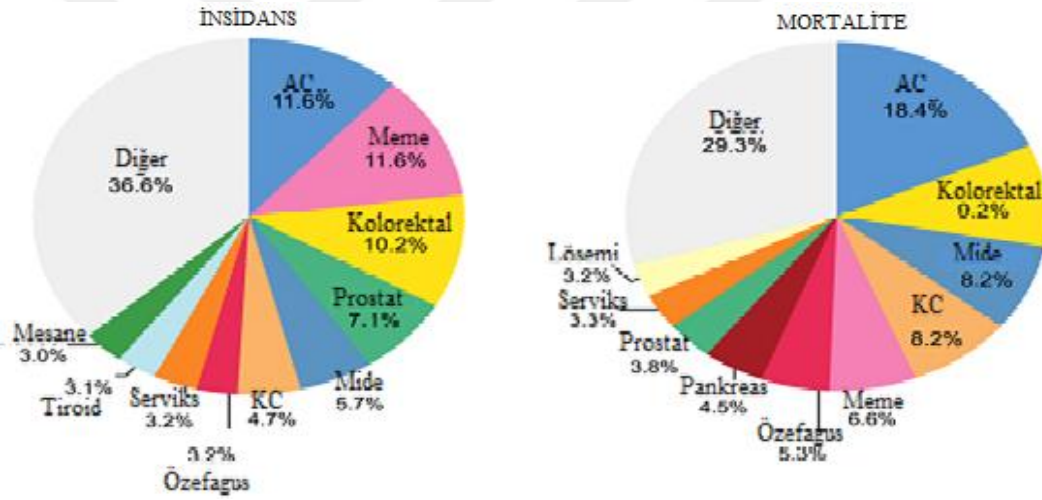
Gastric cancer is one of the leading cause of mortality among cancer patients. Most of the patients are diagnosed at advanced stage. Prognosis is usually poor, five-year survival rate is less than %30 for all stages. The development of gastric cancer is a complex multistep process involving genetic and epigenetic alterations. Understanding the molecular and immune mechanisms involved in the development and progression of the disease, allows the development of new treatment options. In this study, we aimed to investigate the microsatellite instability (MSI) status and the frequency of PD-L1 expression in gastric cancer patients and the relationship of these parameters with clinicopathological features and overall survival. The data of the patients with gastric cancer who were admitted to two hospitals; Acibadem Atakent and Maslak Hospital between 2010-2017 retrospectively analyzed and 86 patients were included. Data about the patient's age, sex, tumor location, tumor size, tumor histological subtype, clinical and pathological tumor stage, HER-2 staining status, perioperative treatment status, presence or absence of lymphovascular and perineural invasion, resection status, classification of pathological response to chemotherapy and survival were retrieved. Tumor samples were evaluated with MSI and PD-L1 antibodies by immunohistochemical methods. The data were analyzed with descriptive and analytical statistical methods. Survival analysis was accomplished using the Kaplan-Meier method. Factors affecting survival were determined by univariate and multivariate analysis. The of MSI-H phenotype was detected as 11.6% (n:10). The rate of PD-L1 expression in tumor cells was 34.9% (n:30) and the frequency of PD-L1 expression in immune cells was 57% (n:49). MSI-H status was significantly correlated with older age, increased tumor size, presence of PD-L1 expression, and adenocarcinoma subtype. PD-L1 expression was associated with lymph node metastasis, adenocarcinoma subtype, microsatellite instability, presence of preoperative treatment and improved response to preoperative chemotherapy. In our study, the impact of MSI status on survival was not demonstrated, but PD-L1 expression positivity ($\geq 1\%$) in both tumor cells ($p:0.008$) and in immun cells ($p:0.027$) was associated with poor survival.

Keywords: Gastric cancer, Immunohistochemistry, MSI, PD-L1, Targeted therapy

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser, dünya genelinde giderek artan bir sağlık problemidir ve toplumlarda önemli oranda sosyoekonomik yüke, bireylerde de maddi-manevi kayıp ve zorluklara yol açmaktadır. 2018 yılında dünya çapında 18.1 milyon yeni kanser vakası ve 9.6 milyon kanser nedeni ölümün olacağı tahmin edilmektedir (1). Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı'nın verilerine göre ise ülkemizde bir günde yaklaşık 450 kişi kanser teşhisi almaktadır (2).

Mide kanseri dünya genelinde akciğer, meme, kolorektal ve prostat kanserlerinden sonra en sık beşinci ve mortalite sıralamasında ise akciğer ve kolorektal kanserler sonrası en yüksek üçüncü kanserdir (3) (Şekil 1). Ülkemizde ise erkeklerde en sık beşinci, kadınlarda altıncı kanser türüdür (2).



Şekil 1. Her İki Cinsiyet için En Yaygın 10 Kanser Türü ve Ölüm Dağılımı, 2018 (3)

Mide kanseri insidansı yaşla birlikte artmakta, 60 yaş civarında pik yapmaktadır. Erkeklerde daha sık görülmekte olup, E/K oranı yaklaşık olarak 2'dir. En yaygın histolojik alt tip adenokarsinomdur. Her kanserde olduğu gibi erken evrede teşhis çok önemlidir. Bununla beraber hastaların önemli bir kısmı ileri evrede tanı almakta ve prognoz kötü olmaktadır. Mide kanserli olgularda 5 yıllık sağ kalım oranı %30'un altında gözlenmektedir. Eğer mide kanseri olgularında 5 yıllık sağkalım hastalık sadece midede sınırlı ise; tedavi edildiğinde %65, kanser mideyi aştığında veya bölgesel lenf nodlarına yayıldığında %31, uzak organ metastazı varlığında ise %5'in altındadır (4).

Mide kanserlerinde, tümör invazyon derinliği, metastatik lenf nodu sayısı ve uzak metastaz varlığına göre belirlenerek klinikopatolojik evrelemede kullanılan TNM sistemi hastaların prognozunu da öngörür. Ancak, aynı evredeki hastaların değişken klinik sonuçlar sergilemesi, uzun vadeli sonuçları etkileyen ek faktörler olduğunu gösterir (5).

Mide kanseri, çeşitli genetik ve epigenetik faktörler sonucu gelişen, biyolojik olarak heterojen özellikte bir kanser grubunu oluşturur. Uygun tanı ve tedavi yaklaşımlarının geliştirilebilmesi için moleküler değişikliklerin bilinmesi gerekmesine rağmen karsinogenez mekanizmaları henüz tam anlamıyla aydınlatılmamıştır. İlave olarak, tümör mikroçevresi, hipoksi, oksidatif stres, inflamasyon gibi hücresele düzeyde belirleyici etmenler, moleküler değişikliklere paralel şekilde etki ederek, mide kanseri gelişimi, progresyonu ve metastazında rol oynayabilmektedir (6).

Mide kanser tedavisinde kemoterapiler, HER-2 ve VEGF reseptörlerini hedefleyen hedefe yönelik tedaviler ve son yıllarda özellikle mikrosatellit instabilitesi yüksek (MSI-H) olgularda immün kontrol noktası inhibitörleri olarak bilinen yeni nesil immunoterapiler kullanılmaktadır.

2014 Kanser Genom Atlas Sınıflama'sına göre mide kanserlerinin %22'si mikrosatellit instabilite (MSI) yolağı sonucunda gelişir. Bu yol, MLH1, PMS2 ve MSH6, MSH2 gibi DNA hatalı eşleşme tamir genlerinin üretimini kapsar. MSI'nın belirlenmesi moleküler analize dayalıdır. Buna göre, üç fenotip tanımlanmıştır: Mikrosatellit stabil (MSS), düşük düzeyde MSI (MSI-L), yüksek düzeyde MSI (MSI-H). Moleküler analiz; pahalı, zaman alıcı ve özel ekipman gerektiren bir yöntemdir. Bu nedenle laboratuvarlarda rutin olarak uygulanması zordur. MLH1, PMS2, MSH2 ve MSH6'nın immunhistokimyasal analizi ise hızlı sonuçlanır ve daha kolaydır; rutin bir test olarak kullanılması daha mümkündür (7).

MSI ilişkili mide karsinomlarında izlenmesi beklenen bazı klinik ve histopatolojik özellikler vardır. Bunlar; kadın cinsiyet, ileri yaş, distal yerleşim, daha az lenf nodu tutulumu ve damar invazyonu, daha büyük boyut, intestinal tip, daha düşük TNM evresi ve iyi prognoz göstermesidir (8). Bu yüzden MSI yolağıyla

gelişen mide karsinomlarının belirlenmesi klinik olarak önemlidir.

Tümörlerde immün mikroçevrenin tanımlanması için yapılan çalışmalar sonucu, hastalarda tümöre karşı daha iyi bir immün yanıtın oluşturulabilmesine yönelik immün tedavilerin etkinliğini ve bu tedavilerden en yüksek yararı görecektir hasta gruplarının belirlenmesini sağlayacak biyobelirteçler ortaya konmuştur. PD-1 gibi moleküllerin tanımlanması, bu molekülleri hedef alan yeni tedavilerin kullanıma girmesiyle sonuçlanmıştır (9).

İmmün kontrol noktası inhibitörleri mide kanseri tanılı hastaların yaklaşık %20'sinde etkilidir. Mikrosatellit instabil tümörler yüksek sayıda mutasyon içerdiklerinden, oluşturdukları neoantijenite nedeniyle yeni nesil immunoterapilerden daha fazla yarar görürler. Mide kanserinde MSI durumu ve PD-L1 ekspresyon sıklığı, bunların prognozla, klinikopatolojik parametrelerle ve tedaviyle ilişkisi hakkında yeterli bilgi yoktur.

Çalışmamızda amaç, lokal ileri mide kanseri tanısı nedeniyle neoadjuvan kemoterapi almış ve erken evre hastalık nedeniyle primer cerrahi yapılmış hastalarda mikrosatellit instabilite ile PD-L1 ekspresyon sıklığı, bu sıklığın klinikopatolojik özellikler ve sağ kalımla olan ilişkisini incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mide Embriyolojisi, Histolojisi, Fizyolojisi, Anatomisi

2.1.1. Mide Embriyolojisi

Mide, endodermden köken alan ve ön barsağın distal kısmından gelişen bir gastrointestinal sistem organıdır. Basit tübüler bir yapı şeklinde görülen ön barsakta 4. haftada bir dilatasyon oluşur ve gelişim sırasında dorsal kısım ventral kısımdan daha hızlı gelişir. 7.-8. haftalarda, dorsal mezogastriumun çekme hareketine bağlı olarak kraniokaudal eksen boyunca dönme hareketi görülür ve ventral kısım sağa, dorsal kısım sola doğru yer değiştirir. Rotasyon sonrasında midenin eksenini vücudun uzun eksenine transvers olacak şekilde yerleşir. Diğer gastrointestinal sistem organlarının aksine villus oluşumu yoktur. Mukozal ve submukozal gelişim 8. ve 9. haftalar civarında görülür. 10. haftada pariyetal hücreler pilor ve kardia'da ortaya çıkar. İntrensek faktörün 11. haftadan sonra görüldüğü ve pariyetal hücre sayısına paralel olarak arttığı bilinmektedir. Esas hücreler ise 12-13. haftalar civarında ortaya çıkar ama pepsinojen içermeye başladığı doğuma dek görüntülenemez. Asit salgısı ise 32. hafta civarında başlar (10). Yenidoğan midesi tam olarak gelişmiş olup, erişkin midesiyle benzer özelliklerdedir (11).

2.1.2. Mide Histolojisi

Mide duvarı dört tabakadan oluşmaktadır: mukoza, submukoza, muskularis propria ve seroza. Mukoza dışı tabakalar tüm gastrointestinal traktusla benzer özelliktedir.

Mide mukozası tüm bölümlerde benzer şekilde iki komponentten oluşur: yüzey epitelinin invajinasyonu ile oluşan foveola ve derinde foveola tabanına açılan bezlerden oluşur. Midenin bölümlerine göre bez tabakası yapı ve işlev bakımından farklılıklar gösterir. Mukoza, mukus salgılayan kolumnar hücrelerden oluşan epitel ile örtülüdür. Epitel hücreleri bazalde yerleşen nükleus ve mukus içeren apikal sitoplazmalara sahiptir. Kardial ve pilor mukozasında foveoler kısmı daha geniş olup mukozal kalınlığın yarısını oluşturur ve bez yapıları arasında geniş lamina propria alanları bulunur. Oksintik mukozada ise foveoler bölümü mukozal kalınlığın 1/4'ünü oluşturur. Bez yapıları sıkı şekilde bir araya gelmiştir ve arada çok az lamina propria

bulunur. Glandüler alan üç bölümde incelenir. Tabanda pepsinojen salgılayan bazofilik sitoplazmalı, nükleusları bazal yerleşimli zimojenik hücreler bulunur. İstmus bölgesinde hidroklorik asit (HCl) ve intrinsik faktör salgılayan pariyetal hücreler baskın hücre grubunu oluşturur. Boyun bölgesinde ise müköz boyun hücreleri bulunur. Müköz boyun hücreleri, kök hücre işlevi göstererek mukozanın üst kısımlarında foveolar ve yüzey epitelinin, bazal kısımlarda zimojenik, pariyetal ve nöroendokrin hücrelerin yenilenmesini sağlamaktadır. Pilor boyun bölgesinde bulunan endokrin hücrelerin yaklaşık yarısını gastrin üreten G hücreleri, %30'unu serotonin üreten enterokromafin (EC) hücreler ve %15'ini somatostatin üreten D hücreleri oluşturur. Oksintik mukozada ise bazalde yerleşen endokrin hücrelerin çoğunluğunu histamin salgılayan enterokromafin benzeri hücreler meydana getirir. Endokrin hücrelerin ayırt edilmesi özel boyalar kullanılmaksızın zordur (11).

Foveola ve bezler arasındaki bağ doku; retikülün, kollajen ve elastik liflerin oluşturduğu lamina propriadır. Lamina propria, lenfositler, fibroblastlar, histiyositler, plazma hücrelerinden oluşan çok sayıda hücre ve arteriyoller, kapiller damarlar ve myelinsiz sinir lifleri bulundurulur. Az sayıda primer lenfoid foliküller bulunabilirken, sekonder lenfoid foliküller sadece gastritlerde gözlenmektedir.

Submukoza, muskularis mukoza ve muskularis propria arasında kalan bölgedir. Elastik lif içeren gevşek bağ dokusu özelliğindedir ve Meissner'in otonomik sinir pleksusu ile arteriyel, venöz ve lenfatik pleksusları içerir (11).

Muskularis propria, dışta longitudinal, ortada sirküler, en iç kısımda ise oblik kaslardan oluşan üç tabaka halindedir. Dış tabaka, özofagusun longitudinal kas tabakası ile devamlılık gösterir. Sirküler tabaka, pilor çevresinde yoğunlaşarak sfinkteri oluşturur. Sirküler ve longitudinal kas lifleri arasında Auerbach'ın miyenterik sinir ağı bulunur. Oblik kaslar, kardial bölgesinde belirgin hale gelir (11).

Muskularis mukoza, dışta longitudinal ve içte sirküler olmak üzere iki kas tabakasından oluşur. Antral mukozada daha belirgin olarak gözlenen, ince düz kas demetleri lamina propriayı penetre ederek epitel bazal membranına tutunur.

Seroza, peritonun visseral yaprağı tarafından oluşturulur (11).

2.1.3. Mide Fizyolojisi

Mide, mekanik hareket ve salgı fonksiyonlarıyla gıdaların sindirimini

kolaylaştırır. Hareket işlevleri gıdaların depolanması, öğütülmesi ve sindirilmiş gıdaların kontrollü olarak ince barsaklara iletilmesidir. Açlıkta, distal hareketleri migratuvar motor kompleksi kontrol eder. Bu kompleks ile sindirilemeyen artıklar, ölü hücreler ve mukus duodenuma iletilir. Mide boşalmasını düzenleyen pilor, duodenogastrik reflüyü engeller. Migratuvar motor kompleks aktivasyonu ile pilor açılır ve mide içeriği duodenuma geçer. Müköz hücrelerden mukus, pariyetal hücrelerden HCl ve intrinsik faktör, esas hücrelerden pepsinojen, endokrin hücrelerden gastrin, somatostatin, gastrin salıverici peptid (bombesin) ve ghrelin gibi çeşitli enteroenterik hormonlar salgılanmaktadır (12).

2.1.4. Mide anatomisi

Mide karın sol üst kadranda; proksimalde, diafragma altında özofagusun alt ucuyla birleşir; distalde ise sağa doğru uzanarak duodenumla devam eder. Peritonla kaplı olup ön yüzü diyafragma, karaciğer sol lobu ve karın ön duvarı ile; arka yüzü ise, sol diyafragma krusu, dalak, sol böbrek-böbreküstü bezi, pankreas ve transvers kolon ile komşudur (11).

Makroskopik olarak mide; kardial, fundus, korpus ve antrum olmak üzere dört bölümde incelenir. Üst-iç kenar küçük kurvatur, alt-dış kenar ise büyük kurvatur olarak adlandırılır. Gastroözofageal bileşke (GEJ) anatomik olarak, özofagus ile mide arasındaki sınırdır ve özofagus yassı epitelinin mide rugaları ile birleştiği yer ile aynı seviye ya da biraz üzerindedir. Kardial, özofagus alt ucu distalinde yer alan, 1-3 cm uzunluğa sahip mide bölümüdür. Fundus, gastroözofageal bileşkeden daha yukarıda, sol hemidiaframanın altındaki bölgedir. Antrum, pilorik sfinterin proksimalinde, distal 1/3'lük kısmı oluşturur (11).

Çölyak trunkustan ayrılan sol gastrik arter kardial bölgesini besler. Küçük kurvaturu besleyen sağ gastrik arter ve büyük kurvaturu besleyen sağ gastroepiploik arter ise hepatik arterden ayrılan dallardır. Ayrıca splenik arterden ayrılan sol gastroepiploik ve kısa gastrik arterler de yine büyük kurvaturu besler. Bu arterler subserozada, muskularis propriada serbest şekillerde anastomozlaşır ve submukozada gerçek bir pleksus oluşturur. Mide venleri, arterlere eşlik ederek benzer dağılım gösterirler (11).

Mide lenfatikleri genel olarak ana arter ve venleri takip eder. Mukozal lenfatikler, lamina propria alanında sınırlıdır. Buradaki efferent lenfatikler muskularis mukozayı penetre ederek submukozadaki büyük lenfatik kanallara bağlanır. Bu nedenle, lamina proprianın erken evre mide kanserlerinde bile lenf nodu metastazı görülebilir. Özofagus alt ucu ve küçük kurvaturun büyük kısmı sol gastrik arter boyunca sol gastrik lenf nodlarına, pilor ve komşuluğundaki küçük kurvatur bölgesi sağ gastrik ve hepatik lenf nodlarına, büyük kurvatur proksimali pankreatosplenik nodlarına, büyük kurvatur distali ise sağ gastroepiploik ve pilorik nodlarına drene olur. Tüm bu grupların efferent lenfatikleri çölyak aksa bağlanır (11).

Midenin sempatik inervasyonu, çölyak pleksustan köken alarak gastrik ve gastroepiploik arterlere eşlik eden sinirler tarafından sağlanır. Bunlara sağ ve sol frenik sinirlerden gelen dallar da eşlik eder. Parasempatik inervasyon ise vagus'un ana anterior ve posterior trunkuslarından sağlanır (11).

2.2. Mide Kanseri

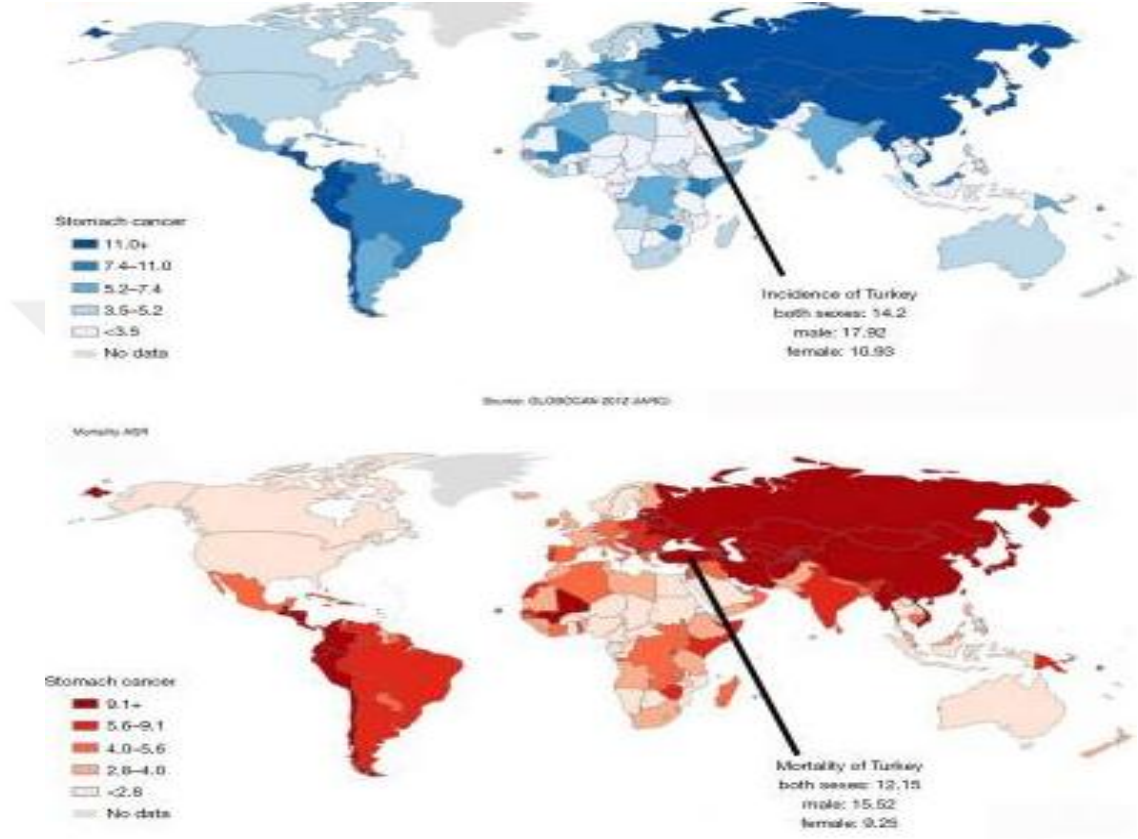
2.2.1. Epidemiyoloji

Mide kanseri akciğer, meme, kolorektal ve prostat kanserinden sonra en sık beşinci kanser tipi olup; kanser mortalitesinde ise üçüncü sıradadır. Her yıl yaklaşık 1 milyon kişiye mide kanseri tanısı konmakta olup bunların %70-85'i tanıdan itibaren ilk 5 yıl içinde kaybedilmektedirler. Yeni tanı olguların yaklaşık yarısının Asya kökenli ve erkek hastalar olduğu görülmüştür (1).

Mide kanseri insidansı coğrafi farklılıklar gösterir ve dağılım homojen değildir. Kore, Japonya ve Doğu Avrupa'dan bildirilen en yüksek oranlarla mide kanseri insidansında önemli uluslararası varyasyon mevcut olup, distal yerleşim ve intestinal histolojik tip yaygınlığı göstermektedir. Batı Avrupa, Afrika ve ABD genellikle düşük insidans oranlarına sahiptir ve proksimal midede görülmekle birlikte diffüz tip hakimdir. Küresel mide kanseri yükü, gelişmiş dünyadan gelişmekte olan dünyaya hızla kaymaktadır (13).

Türkiye'de ise mide kanseri beşinci en yaygın kanser türüdür ve kanser sebepli ölümlerin dördüncüsüdür. 80 milyonu aşkın nüfusuyla ülkemiz, tüm Avrupa ülkeleri

arasında en fazla sayıda mide kanseri vakasıyla ilişkili ülkelerden biri olup, 100.000 insidans ve mortalite hızında 14.2 ve 12.1 olmak üzere Avrupa'daki en yüksek oranlardandır. Ek olarak, bölgeler arasındaki görülme oranlarına bakıldığında, Doğu, Batı'ya kıyasla daha fazla sayıda mide kanseri vakası sergilemektedir (14) (Şekil 2).



Şekil 2. Türkiye’de Görülen İnsidans Ve Mortalite Oranları (14)

Görülme sıklığı dördüncü dekattan sonra giderek artar ve altıncı dekatta en üst düzeye ulaşır. Kadınlarda bu pik daha ileri yaşlarda oluşmakla birlikte, E/K oranı yaklaşık 2’dir. Son zamanlarda tarama programlarının kullanılması ile mide kanseri daha erken yaşlarda tanı almaya başlamıştır (15).

2.2.2. Etiyoloji

Mide kanseri hem çevresel faktörler hem de genetik nedenlerden kaynaklanabileceği için multifaktöryel ve kompleks bir hastalıktır (16) (Tablo 1).

2.2.2.1. Çevresel Faktörler

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) tarafından *Helicobacter pylori*, grup 1 veya kesin karsinojen olarak sınıflandırılmıştır (17). Gram negatif, spiral şekilli, flajellaya sahip bir basil olup; üreaz, oksidaz, katalaz, üretebilir ve seçici olarak midede kolonize olur (18).

Dünya popülasyonunun büyük oranı *H.pylori* ile enfektedir. *H.pylori*'nin kişiden kişiye oral-fekal yollarla geçtiği düşünülmektedir (19). Prevalans yaş ile artar ve gelişmekte olan ülkelerde daha fazladır. Hijyenik olmayan ortam, kalabalık aile, düşük sosyoekonomik düzey yüksek *H.pylori* enfeksiyon prevalansı ile ilişkili bulunmuştur (20).

Büyük çaptaki prospektif çalışmalar ile *H.pylori* nedenli kronik enfeksiyon ve mide kanseri gelişimi arasındaki nedensel bağlantının açığa kavuşması sağlanmıştır (21, 22). *H.pylori*'ye ait CagA, CagE, VacA ve protein modifikasyonları gastrik karsinogenez ile ilişkilendirilmiştir, ancak bu faktörler ve mide kanser prognozu arasındaki ilişki net değildir. Bununla birlikte, hastaların sağkalımını öngörmeye *H.pylori* enfeksiyonunun rolü daha az anlaşılmıştır (23). *H.pylori* eradikasyonu ile mide kanseri arasındaki ilişki bu iki klinik durumun arasındaki bağlantıyı açıklamaktadır. Eradikasyon sonrası mide kanseri öncülü olan intestinal metaplazi görülme sıklığının azalması güçlü bir kanıt olarak karşımıza çıkmaktadır (24).

Yapılan prospektif bir çalışma, pozitif *H.pylori* enfeksiyonu olan mide kanser hastalarının küratif rezeksiyon sonrası daha iyi relapssız sağkalım ve daha iyi genel sağkalım gösterdiğini raporlamıştır (25).

Bazı çalışmalarda ise, *H.pylori* enfeksiyonu, mide kanser progresyonu için bağımsız bir koruyucu faktördür. Farklı etnik gruplar arasında çeşitli *H.pylori* değerlendirme yöntemleri ve kalite değerlendirme ölçütleri kullanılmıştır (26). *H.pylori*'nin mide kanser progresyonu üzerindeki baskılayıcı etkisinin, bazı antitümör immünitelerin indüksiyonuna bağlı olabileceği düşünülmektedir (23).

Mide kanser vakalarının yaklaşık %10'u EBV ile enfekte iken EBV'nin prognostik değeri yeterince anlaşılmamıştır. EBV ilişkili mide karsinomu erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür (27). Lenfoepitelyoma benzeri karsinom (LELC), mide kanserinin özel bir alt tipidir ve LELC'nin %90'ından fazlası EBV pozitifdir.

LELC, daha düşük lenf nodu metastaz sıklığına ve diğer gastrik kanser alt tiplerine göre daha iyi bir sağkalım oranına sahip olma eğilimindedir. Koruyucu etkisi hastalar veya tümör tipleri arasında oldukça stabildir. EBV enfeksiyonunun kendisinin mi yoksa EBV ile ilişkili inflamatuvar yanıtların mı ve/veya bunların etkileşimlerinin mi koruyucu etkiyle sonuçlanıp sonuçlanmadığı açıklanamamıştır. EBV+ mide kanserinin konakçı inflamatuvar yanıt ile tabakalaşmasından sonra, Crohn hastalığı benzeri lenfosit reaksiyonu olan EBV+ hastaların, diğer EBV- hastalara göre daha uzun sağkalım ve hastalısız sağkalım düzeylerine sahip olduklarını ve EBV+ gastrik kanserin neden olduğu enflamasyonun mide kanserinin prognozunu etkileyebileceğini göstermektedir. EBV+ mide kanseri ile indüklenen inflamatuvar yanıtların heterojenite mekanizmalarının daha fazla araştırılması gerekmektedir (23).

Geleneksel olarak diyet ve beslenmenin gastrik karsinogenezde kritik bir rol oynadığı kabul edilmekle birlikte, gözlenen coğrafi ve zamansal insidans modellerini açıklayan mekanizmalar henüz oluşturulmamıştır (13).

Yüksek tuzlu diyet, konserve yiyecekler ve işlenmiş et mide kanseri riskini arttırmalar (28).

Diyet ve sigara ile vücuda alınabileceği gibi, endojen de sentez edilebilen genotoksik özellik gösteren Nitrozo grubu içeren bileşiklerin, prekanseröz mide lezyonlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (29).

Meyve ve sebzeden zengin beslenme şekli ile ilişkili olarak lifli gıda ağırlıklı diyetin %30-40 oranında mide kanserine karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (30).

Tütün kullanımı, doz bağımlı olarak metaplazi ve displazi riskini yüksek oranda arttırmakta ve diğer faktörlerle birlikte kanser gelişimine katkıda bulunmaktadır. Sigaranın mide kanseri riskini arttırdığı ise yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (31).

Yapılan bir metaanalizde alkol tüketimi ve mide kanseri gelişim riski arasında tutarlı bir ilişki gösterilememiştir (32). Fakat sigara ile alkolün beraber kullanımının riski artırdığı ortaya koymuştur (33).

Yüksek kalorili diyet ile ilişkili olarak vücut kitle indeksindeki (VKİ) artış, reflü sıklığını arttırdığı için kardiya ve gastroözofageal bölge tümörleri ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (34).

Mide ameliyatından sonra mide kanseri riski postoperatif 15-20. yıllarda en fazladır. Alkalen safra reflüsü ve pankreatik sıvı regürjitasyonunun sonucu olarak

Billroth II prosedürü (gastrojejunostomi), Billroth I prosedürüne (gastroduodenostomi) göre daha yüksek risk taşımaktadır (35).

2.2.2.2. Genetik faktörler

Mide kanserinde genetik yatkınlık defalarca kez gösterilmiştir (36). Birinci derece akrabalarında mide kanseri bulunan kişilerde risk 3 kat artmaktadır (37). Ayrıca siyah ırkta beyaz ırka göre mide kanseri daha sık görülmektedir (38).

Hereditör mide kanseri, Lynch sendromu (hereditör nonpolipozis kolon kanseri), Familial adenomatöz polipozis (FAP), Li-Fraumeni sendromu, Peutz-Jeghers sendromu ve juvenil polipozis gibi sendromlar, hereditör mide kanseri predispozisyon sendromları içerisinde yer alır.

Hereditör mide kanseri, hereditör diffüz tip (HDGC) ve hereditör intestinal tip mide kanseri (HIGC) olmak üzere iki tiptedir: HDGC, otozomal dominant geçiş gösteren, daha erken yaşta görülen, taşlı yüzük hücreli patolojide diffüz mide kanseri gelişimi olankalıtıl bir bozukluktur. Kadınlarda artmış lobüler meme karsinomu riski bulunmaktadır. CDH1 germline mutasyonu taşıyan bu bireylerde hayatları boyunca mide kanseri gelişme riski %70 civarındadır (39).

Transmembran glikoproteini görevi görerek CDH1 tarafından kodlanan E-kaderin, kanserden korunmada epitelyal mide hücrelerinin kalsiyum aracılı adezyonu ve farklılaşmasında önemli bir rol oynar. CDH1, mide kanserinde en önemli baskılayıcı genlerden biridir; inaktivasyonu tümör hücrelerinin proliferasyon, invazyon ve metastazını artırır. CDH1 gen mutasyonları, heterozigosite kaybı (LOH), CDH1 promotörünü bağlayan supresörler yoluyla susturma veya E-kaderin ekspresyonunu kontrol eden hipermetilasyon ve mikroRNA'lar gibi çeşitli mekanizmalar E-kaderin fonksiyon kaybına yol açabilir. Günümüzde bu mutasyonu, gen terapisi yoluyla E-kaderin ekspresyonunu tamir etmeyi gerektireceği için terapötik bir biyobelirteç olarak kabul edilemez. Çalışmaların çoğunda E-kaderin anormallikleri ile daha kötü klinik seyir, daha kötü prognoz ve CDH1 mutasyonları negatif olanlara göre daha düşük sağkalım oranı arasında bir korelasyon vardır. E-kaderin, spesifik tedaviye duyarlılığın, hem geleneksel hem de hedefe yönelik tedaviye verilen yanıtı azalttığı için, duyarlı bir biyobelirteç olarak da düşünülebilir.

Tanı anında CDH1 mutasyonlarının tanımlanması, kanserin bir tedaviye yanıt verip vermeyeceğini tahmin edebilir (40).

HIGC ise, proksimal fundik gland polipozis zemininde gelişen otozomal dominant bir sendromdur (39).

Lynch sendromu, MLH1, MSH2, MSH6, PMS1, PMS2 gibi mismatch tamir genlerinde görülen germline mutasyonlar sonucu mikrosatellit instabilitesi (MSI) gösteren tümör gelişimiyle karakterizedir. İntestinal histolojik tipin ağırlıklı bu tümörlerde mide kanseri insidansı %11'dir (39).

Familyal adenomatöz polipozis (FAP), bir tümör süpresör gen olan 5'inci kromozomun uzun kolundaki APC'deki germline mutasyonlar sonucu gelişir. Mide kanseri nadiren görülen bu ailelerin midesinde en sık görülen lezyon fundik gland polipleridir (39).

TP53 mutasyonu tanımlanmış olan Li-Fraumeni sendromlu hastalarda primer kanser gelişme riski yüksek oranda bulunmaktadır ve mide kanseri bunlardan biridir (39).

Peutz-Jeghers sendromu, STK11 gen mutasyonlarının sorumlu olduğu otozomal dominant geçişli, hiperpigmentasyon, hamartomatöz polipler ve artmış malignite riski ile karakterizedir. Mide kanseri başta olmak üzere çeşitli kanser türleri için artmış risk mevcuttur (39).

Juvenil polipozis aslında büyük çaptaki kolon polipleri ile ilişkili olup, SMAD4 anomalisi olan vakalarda gastrik polip gelişimi ve artmış mide kanseri insidansı vardır (39).

A kan grubuna sahip bireylerde daha yüksek oranda mide kanseri görülme riski olduğu bilinmektedir (41).

Menetrier hastalığını içeren hipertrofik gastropati grubunun mide kanseri ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (42).

Düşük ferritin seviyeleri, pernisiyöz anemi, benign peptik ülser için distal gastrektomi, Barrett's özofagusu ve primer immün yetmezlik sendromları konakçı ile ilişkili olabilecek faktörlerdendir (43).

Tablo 1. Mide Kanseri Risk Faktörleri

Kesin: Gözetim önerilen Ailesel adenomatöz polipozis Gastrik adenomlar Yüksek dereceli displazi gösteren gastrik biyopsi	Mümkün Fazla alkol alımı Hamartomlar Tuzlanmış veya tütsülenmiş gıdaların yüksek alımı Meyve ve sebzelerin düşük alımı Menetrier hastalığı Peutz-Jeghers sendromu
Kesin Kronik atrofik gastrit Mide metaplazisi H.pylori enfeksiyonu Kalıtsal nonpolipozis kolorektal kanser (Lynch sendromu)	Şüpheli Benign mide ülserleri Fonik bez polipleri Hiperplastik polipler
Muhtemel Subtotal gastrektomi (> 20 yıl) Pernisiyöz anemi Tütün (kardiya adenokarsinomu)	

2.2.3. Mide Kanserinde Patogenez

2.2.3.1. Preneoplastik Süreç

Kronik aktif gastrit, multifokal atrofik gastrit, komplet intestinal metaplazi, inkomplet intestinal metaplazi, displazi, invazif karsinom basamakları ile "Correa yolu" olarak bilinen bu uzun süreç, H.pylori enfeksiyonu ile tetiklenerek mukozanın kronik inflamasyonuna neden olur ve bu da kanser gelişiminden sorumlu genotipik olaylar dizisini teşvik eder (44) (Şekil 3).

Kronik aktif nonatrofik gastrit, lamina propriada hücre infiltrasyonu ile antrumdadır. Duodenal H.pylori enfeksiyonu ve peptik ülserin olduğu hastalarda görülmekle birlikte kanser gelişimi yoktur (45).

Atrofik gastrit, multifokal gland kaybıyla karakterizedir ve sürecin ilk histopatolojik lezyonu olarak kabul edilir (45).

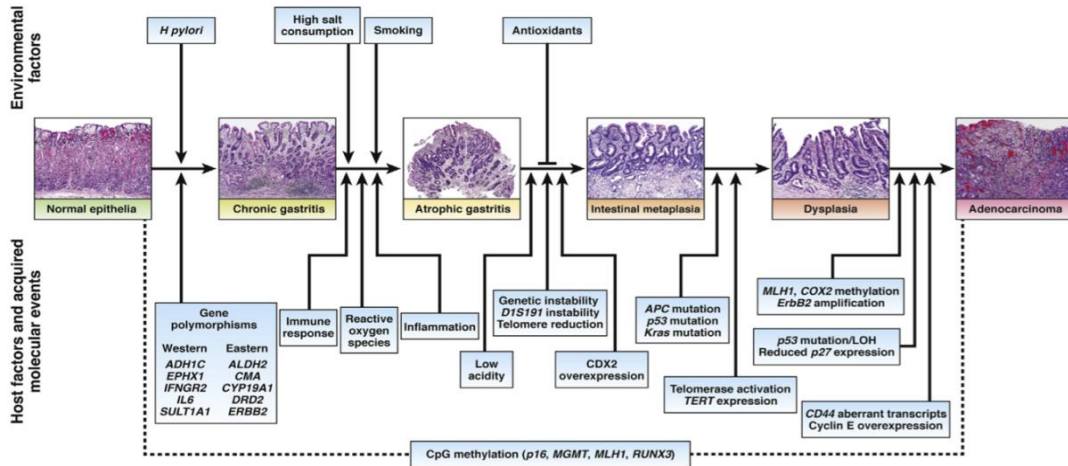
Mide epitelindeki yeni gelişen bez yapıları, bağırsaktaki bezlere benzer yapıdadırlar, bu durum intestinal metaplazi olarak adlandırılır. Metaplazik alanın büyümesine paralel olarak kanser gelişme riski artar. Komplet metaplazi, mikrovilluslar tarafından oluşturulan lüminal yüzeye sahip eozinofilik enterositler ve aralarda bulunan goblet hücrelerinden oluşur (45).

Süreç ilerledikçe, bezlerin fenotipi, düzensiz goblet hücreleri içeren kolonik tip

inkomplet metaplaziye döner ve erken evre gastrik karsinom lezyon etrafında görülürler (45).

Displazi, “intraepitelyal neoplazi” olarak da adlandırılabilen, bazal membranı aşmayan lezyondur. Displazi tanısında kullanılan sitolojik değişikliklerde, yüzey matürasyon kaybı şartı aranır. Mikromimari düzensizliğinin derecesi ve nükleer atipiyeye göre, düşük ve yüksek dereceli displazi olarak sınıflandırılır. Düşük dereceli displaziden karsinoma ilerleme olasılığı %0-23 iken, yüksek dereceli displazi için bu oran %60-85’tir (45).

İntramukozal adenokarsinomda, nükleus/sitoplazma oranı artmış, polarizasyon kaybı belirginleşmiştir. Mitoz oranı artmıştır. İntramukozal adenokarsinom tanısında daha güvenilir olan morfolojik bulgu, lamina propriayı invaze eden, tek tek ya da gruplar halinde bulunan neoplastik hücrelerin görülmesidir (45).



Şekil 3. Mide Kanserinin Patogenezi (46)

2.2.3.2. Sınıflandırma

Epidemiyolojik, etyolojik, genetik ve morfolojik özellikler bakımından farklı özelliklerin gösterildiği Lauren sınıflaması, diffüz ve intestinal olmak üzere iki histolojik alt gruba ayrılabilir. Yüksek risk altındaki popülasyonlarda daha sık görülen intestinal tip, prekanseröz lezyonlardan gelişir. Düşük risk altındaki popülasyonlarda daha yaygın olan diffüz tip ise, glandüler yapıdan yoksundur ve tanımlanabilir prekürsör lezyon olmaksızın kronik bir inflamasyon sonucu ortaya çıkar. Diffüz tipteki ana karsinojenik mekanizma E-kaderin kaybıdır. H.pylori enfeksiyonu, diyet, sigara kullanımı intestinal tip mide kanserinin doğal seyrini

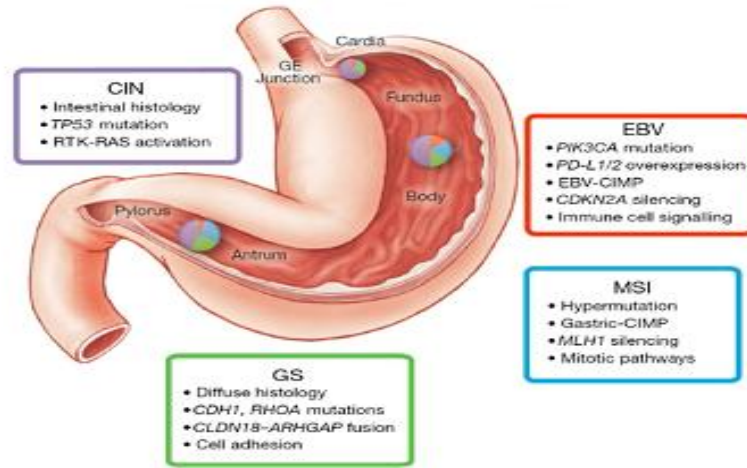
kuvvetli bir şekilde etkilerken, çevresel faktörlerin rolü, diffüz tip hastalıktaki genetik etkilerden daha az önemli görünmektedir. İntestinal tip, kronik gastrit zemininde ortaya çıkar ve atrofik gastrit, intestinal metaplazi, displazi ve son olarak kanser sıralamasıyla gelişir. Diffüz tip mide kanseri intestinal tipe göre hızlı progresyon gösteren, daha metastatik ve kötü prognozludur (47).

Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması, tanımlayıcı bir sınıflama olup; adenokarsinom, adenoskuamöz karsinom, lenfoid stroma içeren karsinom (medüller), hepatoid adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom, andiferansiye karsinom alt gruplarını içermektedir (48) (Tablo 2).

Tablo 2. Mide Kanseri Sınıflaması

Dünya Sağlık Örgütü (2010)	Lauren (1965)
Papiller adenokarsinom Tübüler adenokarsinom Müsinöz adenokarsinom	İntestinal tip
Signet-ring cell karsinom Zayıf kohezif karsinom	Diffüz tip
Mikst adenokarsinom	İndetermine tip
Adenoskuamöz karsinom Skvamöz hücreli karsinom Hepatoid adenokarsinom Lenfoepitelyal karsinom Medüller karsinom Undifferansiye karsinom Nöroendokrin karsinom	

Mide kanserleri, Kanser Genom Atlas (TCGA) konsorsiyumu, mide kanserinde son zamanlarda kapsamlı somatik değişiklikler bildirmiş ve dört kategoriye ayrılmasını önermiştir: 1-EBV+ vakalar 2-MSI-H vakalar 3-Genomik stabil (GS) tip 4-Kromozomal instabil vakalar (CIN) (Şekil 4).



Şekil 4. Kanser Genom Atlas Sınıflamasına Göre Mide Kanser Alt Grupları (7)

23 Temmuz 2014'te Nature dergisinde yayınlanan çalışmada, bu sınıflamanın histopatolojiye değerli katkı sağlayabileceği, araştırmacıların mide kanserine yönelik tedavileri geliştirme konusunda nasıl düşünceleri gerektiği bildirilmiştir. Geçmişte yapıldığı gibi, mide kanserini tek tip bir hastalık olarak düşünmek yerine, farklı populasyonlar için klinik çalışmalarda değerlendirilmesi gereken hedeflenmiş ajanlara rehberlik sağlayan belirgin genomik özellikler göstermiştir (7).

Tümörlerin %9'unu temsil eden ilk gruptaki tümörler, Epstein-Barr virüsü (EBV) için pozitif ve diğer birçok moleküler ortaklığa sahiptir. İkinci alt gruptaki tümörler (tümörlerin %22'si), tekrarlanan DNA dizilerinde mutasyonların birikme eğilimi olan yüksek MSI'ya sahiptir. Kalan alt gruplar, genomun bölümlerinin çoğaltılması veya silinmesinden kaynaklanan somatik kopya sayısı değişiklikleri (SCNA) düzeyinde farklıdır. Tümörlerin %20' sini oluşturan üçüncü alt gruptaki tümörlerin, düşük düzeyde bir SCNA' ya sahip oldukları ve genomik olarak stabil oldukları düşünülmüştür. Tümörlerin geriye kalan %50' si yüksek düzeyde SCNA' lar ile kromozomal olarak kararsız olarak sınıflandırılmıştır (7) (Tablo 3-4).

İlk olarak, araştırmacılar EBV+ tümörlerin, hücre büyümesi ve bölünmesi için gerekli olan bir protein, PIK3-kinaz bileşenini ve önemli diğer birçok hücrel aktiviteyi kodlayan PIK3CA geninde yüksek bir mutasyon sıklığı sergilediğini gözlemlemişlerdir. Aynı şekilde JAK2 genini içeren bir kromozomal bölgede daha fazla gen kopyası üretilmiştir. JAK2 proteini hücre büyümesini ve bölünmesini kolaylaştırır ve JAK2' nin artan ekspresyonu hücre büyümesini uygunsuz bir şekilde aktive edebilir. Amplifiye edilmiş bölge ayrıca, bağışıklık yanıtını baskılayan iki

protein, PD-L1 ve PD-L2 için genleri içerir; artmış ekspresyonları, tümörlerin bağışıklık sistemi tarafından yıkımdan kaçmasına yardımcı olabilir. Araştırmacılar bu bulguların EBV+ mide kanserinin tedavisi için JAK2 inhibitörlerinin ve PD-L1/2 antagonistlerinin değerlendirilmesini desteklediğini öne sürmüşlerdir (7).

Mikrosatellit instabil tümörler ise, karakteristik hipermutasyon fenotipi ve MLH1 gen downregülasyonu gösterir (7).

Genomik stabil (GS) tümörler, diffüz ve neredeyse diploid tipler olup, RHOA ve CDH1 mutasyonu ile GTPaz aktive edici proteinlerde füzyon gösterir (7).

Kromozomal instabil (CIN) tümörler, P53 mutasyonu yanısıra reseptör tirozin kinazlarda fokal ampfikasyon ve belirgin anöploidi gösterir (7).

Tablo 3. Kanser Genom Atlas Sınıflaması'na Göre Mide Kanser Alt Grup Özellikleri

Moleküler Alt Grup	Anatomik Dağılım	Histolojik Özellikler	Görülme Sıklığı	Moleküler Özellikler
CIN		%26.1 Diffüz		
	%43 Antrum	%60.2 İntestinal	%53.3 Erkek	P53 mut
	%49.1 Fundus	%52.6 Mikst	%44.2 Kadın	RTK-Ras akt
	%64.9 Kardiya	%9.1 Belirlenemeyen		
EBV		%7.2 Diffüz		PIK3CA mut
	%53 Antrum	%7.7 İntestinal	%11.5 Erkek	PD-L1/PD-L2 ekspresyonu
	%13.8 Fundus	%15.8 Mikst	4.4 Kadın	EBV-CIMP
	%7 Kardiya	%27.3 Belirlenemeyen		CDKN2A kaybı
MSI		%8.7 Diffüz		
	%27.2 Antrum	%24.5 İntestinal	%15.4 Erkek	Hipermutasyon
	%21.6 Fundus	%15.8 Mikst	%31.9 Kadın	MLH-1 kaybı
	%8.8 Kardiya	%63.6 Belirlenemeyen		Gastrik CIMP
GS				CDH1 mut
	%24.6 Antrum	%58.0 Diffüz	%19.8 Erkek	RHOA mut
	%15.5 Fundus	%7.7 İntestinal	%19.5 Kadın	CLDN18 -
	%19.3 Kardiya	%15.8 Mikst		ARHGAP füzyonu

Tablo 4. Kanser Genom Atlas Sınıflaması Alt Gruplarına Göre Geliştirilen İlaçlar

Yerleşim yeri	TCGA Sınıflaması	Moleküler Özellikler	Sıklık	İlaç
Non-Kardiya	EBV	PI3K/AKT	%24	MK-2206 BYL719 Diğer ilaçlarla kombine Everolimus
		PD-1/PD-L1		Pembrolizumab Nivolumab
		JAK2	%6	AZD480
	MSI	MLH-1 ERBB3	%15	Pertuzumab Trastuzumab
Diffüz	GS	CDH1 RHOA CLDN18- ARHGAP26		
Proksimal	CIN	FGFR-2	%9	Dovitinib
		C-MET	%6	Rilotumumab Onartuzumab

2.2.4. Mide Kanserinde Moleküler Patogenez

Heterojenite gösteren mide kanserlerinin moleküler özelliklerine göre sınıflandırılması, tümör seyrinin daha iyi anlaşılması ve hedefe yönelik tedavilerden elde edilecek faydanın en üst seviyeye çıkarılabilmesini sağlayacak biyobelirteçlerin geliştirilmesi için son derece önemlidir.

Mide kanserinin patogenez ve biyolojik özelliklerinin daha derin anlaşılabilmesi için daha fazla bilgi ile erken teşhis ve tedavi yöntemlerini geliştirmek gereklidir. Yeni biyobelirteçlerin ve uygulamaların keşfi, geleneksel kanser tanı, evreleme, prognoz metodlarıyla birlikte erken tanı ve hasta bakımına yardımcı olacaktır. Biyobelirteçlerin araştırılması, tümör hücrelerini erken evrelerde tanımlamak ve tedavi cevabını öngörmek için yapılır, sonuçta uygun bir terapötik sonlanım elde edilir (49).

Malign tümör için geçerli bir biyobelirteç, spesifik özelliklere sahip olmalıdır: kanserden etkilenen hastada yüksek düzeyde tespit edilebilir ve etkilenmeyen kişilerde düşük düzeyde bulunabilir veya saptanamaz; klinik örnekte kolayca

ölçülebilir olmalıdır; hastalığın ilerlemesi ile ilgili fonksiyonları göstermek zorundadır ve kanser hakkında prognostik veya tanısal bilgi sağlamalıdır (50).

Biyomarkerlar; diyagnostik, prediktif, prognostik, ve terapötik olmak üzere dört çeşittir. Diyagnostik biyomarker, kanserin invaziv olmayan bir şekilde erken teşhis edilmesine ve böylece kanserin ikincil korunmasına izin verir. Prognostik biyomarker, hastalığın olası seyri hakkında bilgi sağlayarak tedavi sonuçları ve hasta sağkalımı ile ilgili önemli bilgiler verir ve ileri tedavi için öneriler sunar.

Bunun aksine, prediktif olansa, hastanın hedefe yönelik bir tedaviye yanıtını tahmin etmeyi ve böylece belirli bir alandan faydalanacak hastaların alt popülasyonlarını tanımlamayı sağlar. İdeal prediktif belirteç, güvenilir, kolay ulaşılabilir ve laboratuvar teknikleriyle tespit edilebilir olmalıdır (51, 52).

Terapötik bir biyobelirteç ise kanser tedavisi için potansiyel bir hedef proteindir. Bunlar genellikle potansiyel biyobelirteçler olarak tanımlanan hedef proteinlerdir, ancak kanser progresyonu içindeki pozisyonlarını değerlendirmek için doğru klinik kanıtlar veya denemelerden yoksundurlar (51).

Mikrosatellit İnstabilite (MSI): Mikrosatellitler, hem prokaryotik hem de ökaryotik genomlarda rastgele dağılmayan, 1 ila 6 nükleotidin tekrarlı tekrarlarıdır ve esas olarak DNA polimerazların sentezi sırasında etkili bir şekilde bağlanamaması nedeniyle, DNA çoğaltma hatalarına eğilimlidirler. Bir bireyin mikrosatellit dizileri yaşam için sabittir ve her dokuda aynıdır (53).

Mikrosatellit instabilite'nin (MSI) kansere dönüşüm mekanizmasında, DNA tamir genlerinin (MMR) aşırı metilasyon ya da somatik mutasyon ile inaktivasyonu rol oynamaktadır. Tamir mekanizması bozulduğunda, replikasyon devam eder ve değişen uzunluklarda birçok sayıda allelin varlığı ile karakterli MSI gelişir (53).

MSI, moleküler testler ve immünohistokimya teknikleri ile güvenilir bir şekilde tespit edilebilir; fakat tümör DNA MMR aktivitesini değerlendirmek için mevcut altın standart, moleküler MSI testidir (53).

Mikrosatellitlerde frameshift mutasyonları, formalinle sabitlenip parafine gömülmüş sağlıklı ve tümörlü dokudan DNA ekstraksiyonu, polimeraz zincir reaksiyonuyla (PCR) ile tanımlanabilir. MSI'nin moleküler sınıflandırmasını standardize etmek için Bethesda Konsensüsü ve Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından 5

mononükleotid içeren: 2 mononükleotid tekrarı (BAT26 ve BAT25) ve 3 dinükleotid tekrarı (D5S346, D2S123 ve D17S250) kullanılan panel geliştirilmiştir. Bu referans panel kullanılarak, test edilen lokusların >30%'unda (insersiyon-delesyon gibi) 5 markerın 2 veya daha fazlası instabilite gösterirse, MSI-High olarak; 5 markerden sadece biri test edilen lokusların %10-30'unda kararsızlık gösteriyorsa MSI-Low olarak ve hiçbir lokasyonda kararsızlık göstermiyorsa MSI-Stabil olarak karakterize edilebilirler (53).

İmmunohistokimyal analiz, moleküler teste göre daha ucuz olup, ulaşımı daha kolaydır. Analiz, çalışılan proteinin tümör hücreleri tarafından ekspresyon kaybını araştırmaktan oluşur; bu, MSI tümörlerinde inaktive edilen genin iki kopyasıdır. Fokal ve zayıf olsa bile tümör hücrelerinde nükleer boyanmanın varlığı, sağlam MMR proteininin iyi bir kanıtıdır. Tümör hücrelerinde tam bir nükleer boyanma kaybı varsa her protein kaybı olarak kabul edilir. Yeterli değerlendirme için dahili bir pozitif kontrol (enflamatuar hücreler ve/veya endotelial hücreler gibi stromal elemanların sağlam nükleer boyanması) gereklidir. Her iki tümör hücresinde ve stromal elemanlarda nükleer boyama paterninin tam olmadığını gösteren durumlar yorumlanamaz olarak kabul edilir. Bu durumda, pozitif nonneoplastik stromal veya inflammatuar hücrelerin araştırılmasında boyamanın tekrarlanması gerekir. Bazı durumlarda, kontrol boyaması pozitif tümör hücrelerinden daha güçlü olabilir; hatalı bir DNA MMR sisteminin varlığını doğrulamak için moleküler MSI analizi takip edilmelidir (54).

Formalinle sabitlenmiş, parafin ile ayrılmış doku üzerinde IHK ile tümör testi için, MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2'yi içeren dört antikor kullanılmaktadır. DNA MMR aktivasyonu sırasında MLH1 mutasyona uğrar ve DNA-MMR kompleksinden kaybolursa, o zaman PMS2 de onarım-protein kompleksinden yok olacaktır. Bu nedenle, IHK tarafından MLH1 protein ekspresyon kaybına her zaman PMS2 ifadesinin kaybının eşlik ettiği gösterilmiştir. Aynı durum MSH2 ve onun bağlayıcı partneri MSH6 için de geçerlidir. Aksine, PMS2 ve MSH6'nın germline mutasyonları genellikle tek başına protein ile ilişkilidir. Bunun nedeni, PMS2 ve MSH6 işlevinin, MSH3, MLH3 ve PMS1.30 gibi sekonder proteinler tarafından telafi edilebilir olmasıdır (53).

MLH1 hipermetilasyonu yoluyla epigenetik susturmaya bağlı olarak gelişen

MSI, mide kanserlerinin % 15 ila 30'unda bildirilmiştir (55).

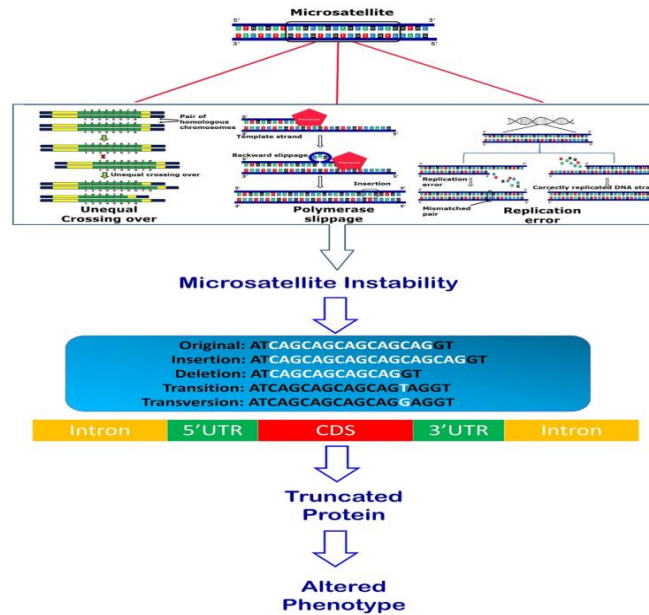
MSI, kalıtsal nonpolipozis kolorektal kanserinde (HNPCC) ilk kez tanımlanmış olup, kolorektal, mide, endometriyum, over, sebace karsinom, glioblastomalar ve lenfomalar gibi farklı tümörlerde rastlanmaktadır (56).

Mikrosatellit instabil kanserler, kalıtsal veya sporadik kökenleri ne olursa olsun, mikrosatellit stabil kanserlerden farklı klinik, patolojik ve moleküler karakteristiklere sahiptir, çünkü karsinogenez süreci farklıdır. Mikrosatellit instabil mide kanserleri spesifik özellikler gösterir; kadın popülasyonunda ve ileri yaşlarda görülürler, distal midede yer alırlar, intestinal histolojik alt tipe sahiptirler, N0 ve TNM I-II evre grubunda görülürler (40).

Mikrosatellit instabil tümörler, daha düşük lenf nodu metastazı ve seroza invazyonu yapma prevalansı ile ilişkili olarak, ileri evre hastalarda bile uzun süreli prognoza sahiptirler (57, 58).

İleri evre mikrosatellit instabil hastalar, diğer mide kanser tipleri olan hastalarla karşılaştırıldığında, hastalık aynı aşamada olmasına rağmen, sağ kalım oranları daha yüksektir (59).

MSI durumu, bağımsız olumlu bir prognostik faktör olarak belirleyici olup, mide kanserindeki diğer moleküler değişiklikler ile ilişkisini saptamak adına yeni çalışmalar gerekmektedir (6).



Şekil 5. Mikrosatellit İnstabilite (MSI) Yolağı (60)

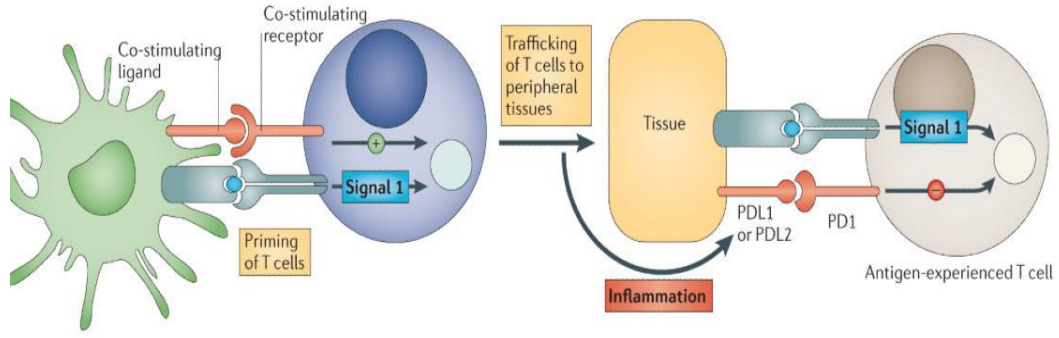
Programlı Hücre Ölüm Proteini ve Ligandı (PD/PDL): Bağışıklık sistemi, tümör hücrelerini, tümör spesifik antijen veya moleküllerin ifadelerine dayanarak belirleyebilir ve ortadan kaldırabilir. Tümör immün sürveyansı veya immüno-regülasyon olarak bilinen bu süreçte, bağışıklık sistemi kanseröz ve/veya prekanseröz hücreleri tanımlar ve zarar vermeden önce bunları ortadan kaldırır. Ancak, eleme tamamlanmamışsa, immün sistem ile gelişmekte olan tümör arasında geçici bir denge durumu gelişebilir. Bu süre zarfında, tümör hücrelerinin, uykuda kalarak ya da gelişmeye devam ederek, ifade ettikleri tümöre özgü antijenleri ve stresle uyarılan antijenleri modüle edebilecek başka değişiklikleri (DNA mutasyonları veya gen ifadesindeki değişiklikler gibi) biriktirmeleri öngörülür. İmmün yanıt hala tümörü elimine etmeyi başaramazsa, anti-tümör immün yanıtta karşı direnç gösterebilen, önlenemeyen veya bastırabilen, immün kaçışa yol açan tümör hücresi varyantları seçilir (61).

T hücreleri, özellikle sitotoksik T lenfositler (CTL) tarafından tümör infiltrasyonu, adaptif antitümör immün yanıtın bir parçasıdır ve immünoediting'in eliminasyon veya denge fazını temsil ettiğine inanılmaktadır. Programlanmış hücre ölüm protein-1 (PD-1) yolu, T hücre tükenmesini düzenleyen önemli bir inhibitör mekanizma olarak kabul edilir (61).

PD-L1 ve PD-L2 ise, T hücresinin bağışıklık ve tolerans mekanizmasının düzenlenmesinde rol oynayan önemli bir kontrol noktası reseptörü olan PD-1 protein ligandlarıdır. Bunların yüksek düzeyde ekspresyonu tümör hücreleri üzerinde tespit edilmiştir. T hücre fonksiyonları, PD-1 ve onun ligandı PD-L1 ve/veya PD-L2 arasındaki etkileşime bağlı olarak inhibe edilir, bu da T hücre tükenmesine yol açar ve bir tümörün bağışıklık gözetiminden kaçma yeteneğinin altında yatan bir mekanizma olarak gösterilmektedir (61) (Şekil 6).

PD-L1 tümör hücre ekspresyonu; erkeklerde, EBV+, mikrosatellit instabil, proksimal yerleşimli, HER2+ veya PIK3CA mutasyonu gösteren mide kanserlerinde daha sık olarak saptanmıştır (62).

PD-L1'in aşırı ekspresyonu, hedefe yönelik terapiye verilen yanıtın tahmini bir biyolojik belirleyicisidir. PD1/PD-L1 yolunu hedeflemek, gastrik kanser tedavisi için umut vericidir (40).



Şekil 6. PD-L1 Aracılı İmmün Sistem İnhibisyonu (63)

TP53: P53, görevi genomik istikrarı korumak olan, transkripsiyon faktörü olarak çalışan bir nükleer proteindir. DNA hasarı oluştuğunda, p53 DNA'yı bağlar ve hücresel döngüyü durdurur, apoptozise neden olan genlerin transkripsiyonunu aktive eder. p53, kromozom 17p13.1 üzerinde bulunan TP53 geni tarafından kodlanır. Bu genin fonksiyon hasarına yol açan mekanizmalar genellikle mutasyonlar ve daha az sıklıkla metilasyonlardır. Aynı tümördeki TP53 mutasyonlarının heterojenliği de, genin çoklu mutasyonlarının bir sonucu olarak rapor edilir. Mide kanserinde mutasyona uğrayan bu gen, CIN alt tipiyle birlikte bildirilir (64). Çalışmalar, intestinal tipte diffüz tipe oranla daha yüksek TP53 mutasyonu prevalansı bildirmiştir; başka bir çalışmada iki tipte benzer TP53 mutasyonu prevalansı bildirilmiştir. Erken ve ileri intestinal tip ile yaygın diffüz tipte, erken diffüz mide kanserinde sık görülmeyen TP53 mutasyonlarının yaygınlığı benzerdir (65). P53 aşırı ekspresyonu ile mide kanserinin büyüklüğü arasındaki ilişki rapor edilmiştir (40). Yapılan çalışmalarda lenf nodu metastazı ile p53 aşırı ekspresyonu arasındaki ilişki ile kısa sağkalım hala tartışmalıdır; bu nedenle, p53 bu anlamda güvenilir bir prognostik belirteç olarak kabul edilemez (6).

HER-2: HER-2, EGFR familyasına ait dört tirozin reseptör kinazından (RTK) biridir; kromozom 17q21 üzerinde bulunan bir protoonkogen olan ERBB2 tarafından kodlanır ve hücrenin hayatta kalma ve proliferasyonunda önemli bir rol oynar. Sinyal iletimi için HER-2, EGFR ile heterodimerizasyona ihtiyaç duyar. ERBB2 geninin amplifikasyonu, PI3K-AKT ve MAPK yolları ile kanser hücrelerinin hayatta kalmasına, büyümesine ve proliferasyonuna yol açan aşırı HER-2 proteini üretmektedir. Daha önce meme kanserinde prognostik ve prediktif biyobelirteç olarak tanımlanan HER-2 reseptörünün aşırı ekspresyonu, gastrik kanserde de görülmektedir (6). HER-2 aşırı ekspresyonu, kanserin lokasyonuna ve histolojisine

bağlı olarak çalışmaların çoğunda %9-38 arasında değişen bir insidansa sahiptir (66, 67). Kardiya tümörlerinde distal gastrik yerleşimli olanlara göre daha sık görülür ve genellikle intestinal tip adenokarsinomlarla ilişkilidir. HER-2'nin prognostik biyobelirteç rolü hala şüphelidir; bazı çalışmalar daha kötü prognoz ve agresif hastalık ile HER-2'nin ilişkisini göstermiş; bazıları ise, HER2+ ve HER2- kanserler arasında prognoz açısından anlamlı bir fark bulamamıştır (40, 68, 69).

EGFR: EGFR, tirozin kinaz reseptörleri ailesine aittir. Mide kanserinin yaklaşık %27'sinde aşırı eksprese olduğu ve kullanılan büyütme yöntemine bağlı olarak genin amplifikasyonu insidansının %3'ten %8'e çıktığı bulunmuştur (70). Aşırı ekspresyonu, hafif diferansiye kanser histolojisi, düşük sağkalım ve yüksek evre ile ilişkilidir (71). Kemoterapiye dirençli, ilerlemiş mide kanserinden etkilenen hastalarda tirozin kinaz inhibitörleri tedavi rejimi olarak kabul edilmiştir. Açıkçası, hiçbir çalışma, geleneksel tedaviye kıyasla sonuçların anlamlı bir iyileşme göstermediğini göstermiştir (67). Önceden yapılmış çalışmaları dikkate alarak, EGFR antiterapilerinden yararlanabilecek hasta alt gruplarını tanımlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (40).

RHOA: Diffüz tip mide kanseri progresyonunda onkojenik sürücüler olabileceğini ortaya koymuştur (72).

Mtor: Birçok RTK'nin aktivasyonu, PIK3/mTOR yolağının aktivasyonunu indükler (40). PIK3CA mutasyonu azalmış sağkalım ve artmış lenf nodu metastazı ile daha kötü bir prognoz ile ilişkilendirilmiştir (49, 73). PIK3CA mutasyonları sıklıkla EBV+ mide kanserlerinde görülür (74).

MET: MET, hepatosit büyüme faktörü reseptörü (HGFR) ailesine ait bir RKT'dir. MET'in otofosforilasyonu kanser hücresi sağ kalımı, proliferasyonu, invazyonu ve metastazından sorumlu bir dizi akış yolunun (PIK3, Akt ve RAS-MAPK) aktivasyonuna yol açar (40). İleri evre mide kanserlerinin yaklaşık %50'sinde aşırı eksprese edilir (75, 76). MET geninin aşırı ekspresyonu kötü prognozla ilgilidir. Aynı zamanda önemli bir prediktif biyobelirteçtir (77). Hastalar hala hedefe yönelik tedavi ile tedavi edilemez durumda ve günümüzde hala ikincil koruma için kullanılabilir tanımlayıcı işaretler yoktur. Tanısal, prognostik, prediktif ve terapötik biyobelirteçleri tanımlayacak ve geçerli kılacak ek çalışmalar; hastaların sonuçları üzerinde büyük bir etkiye sahip olacak, kanserin erken tespitine izin verecek ve tümörün spesifik

moleküler özelliklerine dayanan hedeflenmiş bir tedavi seçimini yönlendirecek şekilde dizayn edilmelidir (40).

2.2.5. Mide Kanserinde Klinik

Mide kanseri tamamen asemptomatik seyredebileceği gibi bazı semptom veya klinik bulgularla da kendini belli edebilir. Semptomlar midedeki pozisyon, morfolojik tip ve önceden var olan gastrik hastalık ile ilgili olarak değişkenlik göstermektedir. Gastrik kanserlerin yaklaşık yarısı antral-pilorik bölgede ortaya çıkarak mide çıkış obstrüksiyonu semptomlarına; proksimal lezyonlar genellikle disfajiye neden olur. Korpus ve fundusun tümörleri ise genişleme veya ülserasyon belirgin olana kadar asemptomatiktir (78).

Klinik bulgular, hastalık evresi ile yakından ilişkilidir. Erken mide kanseri hastalarının çoğunda dispepsi gibi nonspesifik gastrointestinal şikayetler mevcuttur. Batılı ülkelerde dispepsi için yapılan endoskopik değerlendirmeler arasında, mide karsinomu vakaların sadece %1-2'sinde (50 yaş üstündeki erkeklerde) bulunmaktadır (79).

İleri evre semptomları arasında genellikle kalıcı ve yiyeceklerle ilişkisiz karın ağrısı ve çabuk doyma yer alır. Ülsere olan tümörler kanama ve perforasyona, mide çıkışını tıkayan tümörler kusmaya neden olabilir. Anoreksiya, kilo kaybı, asit gibi sistemik belirtiler yaygın hastalık olduğunu düşündürmektedir. Hastalar ayrıca uzak metastaza bağlı yakınmalarla başvurabilirler (79).

Fizik muayenede epigastrik hassasiyet, kitle, hepatomegali, asit saptanabilir. Hematojen yolla en sık karaciğere metastaz olur. Mide kanserleri direk yayılımla omentum, karaciğer, kolon invazyonu yapabilir. Lenfojen yayılımla perigastrik, splenik, pankreatik, iliak lenf nodları ve sol supraklavikular lenf nodu metastazı (Virchow) ile sol anterior aksiler lenf nodu metastazına (Irish) neden olur. İmplantasyonla over metastazlarına (Krukenberg) ve rektovezikal fossaya yayılarak perirektal kitleye (Blummer rafi) neden olabilir. Umbilikal lenf nodları (Sister Mary Joseph) tespit edilebilir (80).

2.2.6. Mide Kanserinde Tanı

Mide kanseri tanısında sıklıkla kullanılan tümör belirteçleri; CEA, CA 19-9, CA 72-4'ün tek başına duyarlılık ve özgüllükleri düşüktür. Fakat yüksek düzeyde saptandıklarında, tümör evresi de genelde yüksek olarak saptanır. Bu belirteçler tedavi takibi ve nüksün erken tespiti amacıyla kullanılmaktadır (81, 82).

Üst GİS endoskopi, alınacak biyopsi örneğinin histopatolojik incelemesine olanak vermesi ile en duyarlı ve özel teşhis metodu olarak kabul edilir. Yüksek çözünürlüklü endoskopi ile, erken mide kanserine yol açan mukozal yüzeyin renginde ve mimarisinde hafif değişikliklerin saptanması mümkündür. Bu erken lezyonların endoskopik tespiti kromoendoskopi ile geliştirilebilir (%0.4 oranında indigo karmin solüsyonu kullanılarak). Bu prosedürlerle bile önemli sayıda erken mide kanserleri gözden kaçırılabilir. Endoskopik ultrason (EUS) preoperatif neoadjuvan tedavi için evrelemede kullanılan bir araçtır (79).

Radyoloji ise genellikle gerekli değildir, bazı durumlarda endoskopik bulguları tamamlayabilir (79).

Mide kanserlerinin büyük kısmı FDG negatif olmakla birlikte PET, gastrointestinal trakt kanserlerinin değerlendirmesinde giderek uygulanan bir modalitedir (83).

2.2.7. Tarama Programları

Gastroskopinin kullanılmasına rağmen batı ülkelerinde, kitlesel tarama programlarının 5 yıllık sağ kalım oranı %90 olan Japonya'dan farklı olarak, tanı gecikmeleri hala yaygındır ve tanı anında gastrik kanser evresini aşamalı olarak etkilemektedir. Aslında, tarama programının uygun olmadığı batılı ülkelerde, mide kanserinin teşhisi kaçınılmaz olarak hastalar tarafından bildirilen semptomlara dayanır. Bu nedenle, semptomların hastalar tarafından artan farkındalığı yanı sıra doğru yorumlanması, semptomlar ve soruşturma için hızlı başvuru tanı gecikmesini azaltabilir ve teorik olarak sağkalımı iyileştirebilir. Bugüne kadar, semptomların algılanması ve nedenleri araştırılması fonksiyonel gastrointestinal rahatsızlıklarda organik hastalıklardan daha fazladır (80).

Çeşitli çalışmalarda, mide-bağırsak malignitesinin saptanmasını iyileştirmek

yerine, dispeptik semptomların yorumlanması ve analizinin, endoskopik iş yükünü azaltmaya daha fazla odaklanmış gibi görünmektedir. Tanı gecikmesinin, mide kanserinde sağ kalım üzerindeki etkisini analiz eden az sayıda çalışma, hayal kırıklığı yaratan sonuçlar vermiştir (84).

Mide kanserinin prognozu son yıllarda, 5 yıllık sağkalım oranının %50-60 olduğu Doğu ülkelerinde düzelmektedir; tam tersine, batı serilerindeki sağkalım oranları hala %8-26 arasında değişmektedir (85, 86). Bu uyumsuzluğun temel nedenlerinden biri, bu durumun yüksek oranda görülüp ve farkındalığın olduğu Japonya'daki tarama programlarının etkinliği olup, endoskopiye erişim genellikle asemptomatik hastalarda veya küçük dispeptik semptomları olan hastalarda tanı konulmasına yol açmıştır. Bir tarama programının mümkün olmadığı Avrupa ve Batı ülkelerinde mide kanserinin teşhisinde belirtiler, her zaman dikkate değerdir (80).

İnflamasyon varlığında değişen serum pepsinojen düzeyi kitlesel taramalarda kullanılabilir bir yardımcı yöntem olabilir. Serum trefoil faktör 3 (TFF3); barsak goblet hücrelerinden, intestinal metaplaziden salgılanan bir moleküldür ve pepsinojenden daha duyarlı bir gastrik kanser belirteci olabileceği düşünülmüştür (87).

İleri yaşta atrofik gastriti veya pernisiyöz anemisi olanlar, parsiyel gastrektomi öyküsü olanlar, sporadik gastrik adenomu olanlar, ailesel adenomatöz polipozis (FAP) veya herediter nonpolipozis kolorektal kanser (HNPCC) öyküsü olan özel hasta grupları hakkında tarama ile ilgili öneriler standardize edilmemekle birlikte artmış gastrik kanser riski bilinmektedir.

2.2.8. Mide Kanserinde Evreleme

TNM Evreleme Sistemi: Tümörün mide duvarındaki yaygınlık derecesine (T), bölgesel tutulan lenf nodu sayısı (N) ve uzak metastaz (M) bulunup bulunmamasına göre evrelendirme yapılır. Klinikopatolojik evreleme için kullanılan TNM sistemi mide kanseri hastalarının prognozunu da öngörür (88) (Tablo5).

Özofagogastrik bileşke karsinomlarında ise bileşkeden uzaklık 5 cm aralığında ve özofagus uzanımı mevcutsa özofagus tümörü olarak evrelenmeli; tümör merkezi mide içerisinde, bileşkenin 5 cm distaline düşüyor veya özofagus uzanımı yoksa

mide kanseri gibi kabul edilmelidir (89).

Mide karsinomları; direkt olarak, metastazla veya peritoneal disseminasyon ile yayılabilir. Direkt tümör uzaması komşu organları içerir. Duodenumu invaze eden tümörler diffüz tipte yaygındır ve bu lezyonlarda serozal, lenfatik ve vasküler invazyon ile lenf nodu metastazlarının sıklığı yüksektir. Submukoza, subserosa veya submukozal lenfatikler yoluyla da duodenal invazyon oluşabilir. İntestinal tip karsinomlar, karaciğere hematolojik metastaz yaparken, diffüz tip ise peritoneal yüzeylere metastaz yapar. Serozaya nüfuz edilince, peritoneal implantlar gelişir. Nodal diseksiyonun temel değeri metastatik hastalığın saptanması ve uygun tümör evrelemesinin belirlenmesidir (79).

Erken Mide Kanseri: Erken mide kanseri terimi, lenf nodu tutulumuna bakılmaksızın, mukoza ve/veya submukozaya sınırlı invazif karsinomları tanımlamak için kullanılmakla beraber, tübüler ve papiller morfoloji hakimdir. Displastik lezyonların klinik takibi erken ile prevalans artmaktadır (48).

Tablo 5. Mide Kanserinde TNM Sınıflaması

Primer Tümör (T)
Tx = Primer tümör değerlendirilemiyor T0 = Primer tümör için delil yok Tis = Karsinoma in situ: Lamina propria invazyonu göstermeyen intraepitelyal tümör, yüksek dereceli displazi T1 = Tümör lamina propria, muskularis mukoza veya submukozaya infiltre T1a = Tümör lamina propria veya muskularis mukozaya infiltre T1b = Tümör submukozaya infiltre T2 = Tümör muskularis propriaya infiltre T3 = Tümör subserozaya infiltre T4 = Tümör serozayı perforate etmekte veya komşu yapılara infiltre T4a = Tümör serozayı (visseral periton) perforate etmekte T4b = Tümör komşu yapılara infiltre
Bölgesel Tutulan Lenf Nodu (N)
Nx = Bölgesel lenf nodu değerlendirilemiyor N0 = Bölgesel lenf nodu metastazı yok N1 = Bölgesel lenf nodunun 1-2'sinde metastaz varlığı N2 = Bölgesel lenf nodunun 3-6'sında metastaz varlığı N3 = Bölgesel lenf nodunun 7 veya daha fazlasında metastaz varlığı N3a = Bölgesel lenf nodunun 7-15'inde metastaz varlığı N3b = Bölgesel lenf nodunun 16 veya daha fazlasında metastaz varlığı
Uzak metastaz (M)
M0 = Uzak metastaz yok M1 = Uzak metastaz var

Tablo 6. Mide Kanserinde Evreleme

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre IA	T1	N0	M0
Evre IB	T2	N0	M0
Evre IIA	T1	N1	M0
	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
Evre IIB	T1	N2	M0
	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
Evre IIIA	T1	N3	M0
	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
Evre IIIB	T2	N3	M0
	T4b	N0-N1	M0
	T4a	N2	M0
Evre IIIC	T3	N3	M0
	T4b	N2-N3	M0
Evre IVC	T4a	N3	M0
	Herhangi T	Herhangi N	M1

2.2.9. Mide Kanserinde Tedavi

Türkiye'deki yüksek insidansa rağmen, mide kanseri tedavisi tartışmalı ve ulusal bir kılavuz belirlenmiş değildir. Batıda eğitim görmüş doktorlar, Avrupa veya Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) yönergelerini takip ederken, Japonya veya Güney Kore'deki deneyimleri olan doktorlar doğu yönergelerini takip etmektedirler.

Tanının doğrulanmasının ardından, evrelemeyi belirlemek için tümörün klinik durumu, hastanın kliniği ve semptomları değerlendirilmektedir (14).

Avrupa ülkelerine paralel eğilim gösteren Türkiye'deki erken mide kanseri oranı, %10'dan daha düşüktür. Endoskopik rezeksiyonlar başarılı bir şekilde uygulanmakla birlikte tarama programının bulunmaması nedeniyle vaka sayısı yeterli değildir (14).

Erken evre mide kanseri için cerrahi rezeksiyon küratif tedavidir. Ancak, ileri yaş, gecikmiş tanı, ileri evre, kaşeksi ve küratif tedaviye rağmen nüks olasılığı gibi morbiditeler nedeniyle, cerrahi strateji teknik bir olay olarak görülmemelidir (14).

Gastrektominin genişliği tümör yerleşimi ile belirlenir ve vakaların çoğuna total veya subtotal gastrektomi yapılarak D2 lenf nodu diseksiyonu ile tamamlanır. Minimal invazif cerrahi prosedürü olan laparoskopik ve robotik gastrektomi mide kanserinin tedavisinde kullanılmaktadır (14).

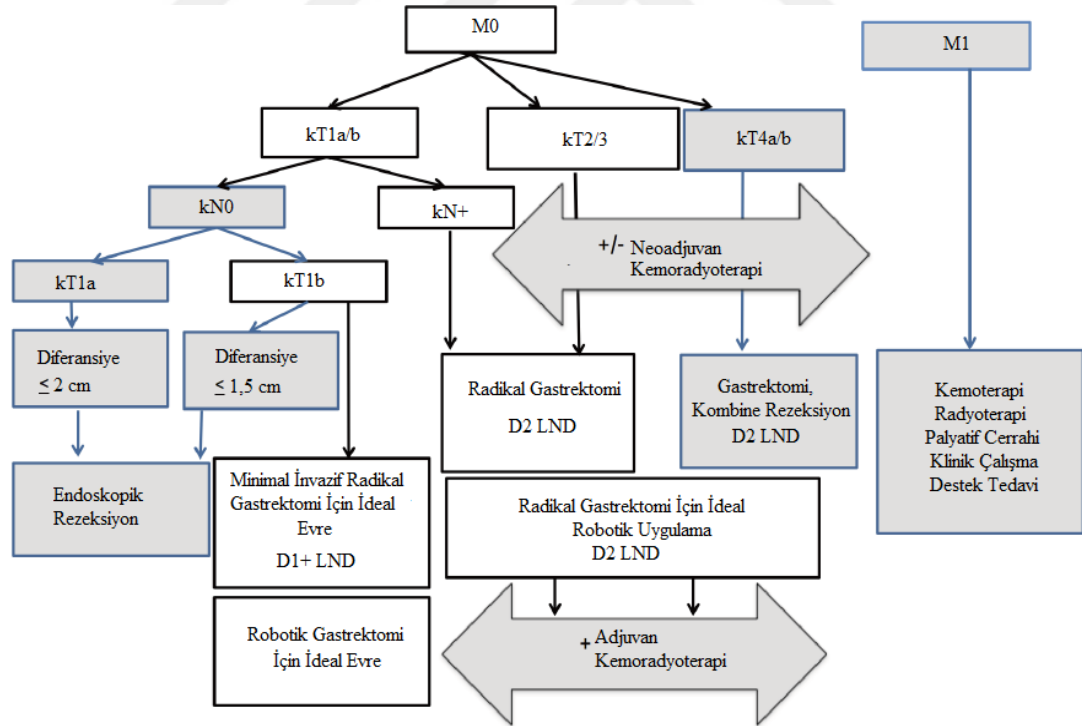
Türkiye'de postoperatif adjuvan tedavi kararı NCCN yönergelerine dayanmaktadır. Buna göre, adjuvan kemoradyoterapi >T1 veya N+ olan hastalar için

standart tedavidir (14).

Neoadjuvan kemoterapi ile evrede küçültme, mikrometastazları yok etme ve kemoterapi duyarlılığı belirlenebilmektedir. Mevcut endikasyonlar; T4b, büyük lenf düğümleri, linitis plastica ve endoskopik olarak büyük tümörlerin (midenin en az üçte ikisini çevreleyen) olmasını içerir (14).

Metastaz aşamasında ise, tedavi seçenekleri palyatif kemoterapi ve destek tedaviden oluşur; cerrahi tedavi tümör komplikasyonları ile sınırlıdır (14).

Jenerik tedavilerin çoğu hala etkileyici başarı oranlarına rağmen ciddi yan etkilere sahip olan platin ve taksan grubu ilaçları içerir. Genel sağkalım oranı ve yaşam kalitesi bu kemoterapötik ajanlarla tedaviyi uyguladıktan sonra düşüktür. Bu durum, araştırmacıların hasta ve hastaya özgü ilaçları daha fazla araştırmasına neden olmuştur. Bunun başlıca nedeni, hastanın kendi bağışıklık sistemini, tümör hücrelerine karşı harekete geçirme veya mutant ve aşırı eksprese edilmiş protein spesifik antikoları kullanmadır (60).



Şekil 7. Mide Kanserinde Güncel Tedavi (90)

İmmünoterapi: Antikanser bağışıklık cevabı, ilk olarak antijen sunan hücreler tarafından tümör antijenlerinin alınması, işlenmesi ve sunulması ile tetiklenen hem doğuştan gelen hem de uyarlanabilir bağışıklık sistemini içeren karmaşık bir olay

ağından oluşur. Akabinde T hücre priming ve aktivasyonu ile efektör T hücrelerinin, sitotoksik aktivitesini uyguladıkları tümör bölgesine infiltrasyonu ile sonuçlanır. Bu, kendiliğinden ve doğal olarak ortaya çıkan bir süreç olmasına rağmen, genellikle tümörler bu tepkiden kurtulmak için immünodüzenleme olarak adlandırılan çeşitli mekanizmalar geliştirir (antijen kaybı, tümör mikroçevresinde immünoinhibitör sinyallerin salınması) (91).

Genel bir kural olarak, T hücresi aktivasyonunu düzenleyen ko-stimülatör ve inhibitör reseptörler ile ligandlar, normal dokularla ilgili olarak kanserlerde fazla sentezlenirken, dokularda T hücresi efektör fonksiyonlarını düzenleyen inhibitör ligandlar ve reseptörler, tümör hücrelerinde veya tümör mikroçevresindeki transforme edilmemiş hücrelerde yaygın olarak fazla eksprese edilir. Agonist antikolar (ko-stimülatuar yollar için) veya antagonist antikolar (inhibitör yollar için) kullanılarak en uysal olan çözünebilir ve membrana bağlı reseptör-ligand immün kontrol noktalarıdır. Bu nedenle, kanser tedavisi için onaylanmış birçok antikoran aksine, immün kontrol noktalarını bloke eden antikolar, doğrudan tümör hücrelerini hedeflemek yerine endojen anti-tümör aktivitesini arttırmak için lenfosit reseptörlerini veya ligandlarını hedefler (63).

Sitokinler gibi immünomodülatör moleküllerin in vivo olarak hücre sel immün yanıtı olan hastalara verildiği immunoterapiler veya immün hücrelerin üretildiği, uyarıldığı ve ex vivo olarak genişletildikten sonra hastalara enjekte edildiği immünoterapiler olmak üzere iki grupturlar (91).

İmmün kontrol noktası proteini olan PD-1 yolunun başlıca rolü dokularda ve tümörlerde immün efektör tepkileri sınırlandırmak, aynı zamanda ikincil lenfoid dokulardaki antijenlere T hücre tepkilerinin erken aşamalarında dengeyi T hücresi aktivasyonundan toleransa çevirmektir (63).

İmmünohistokimya teknikleri ve yüzey ekspresyonunun flow sitometri analizleri, çeşitli insan tümörlerinde PD-1 ligandının seçici upregülasyonunun bir dizi seviyede heterojen olduğunu göstermiştir. PD-1 ligandlarının ekspresyon paternleri, bu yolun terapötik blokajının uygunluğunun belirlenmesi için çok önemli olabilir; çünkü kanserin birincil rolünün, tümör mikroçevresinde immün inhibisyon olduğu düşünülmektedir (63).

Başlangıçta melanom, over ve akciğer kanserinin, PD-L1'in yüksek ekspresyon

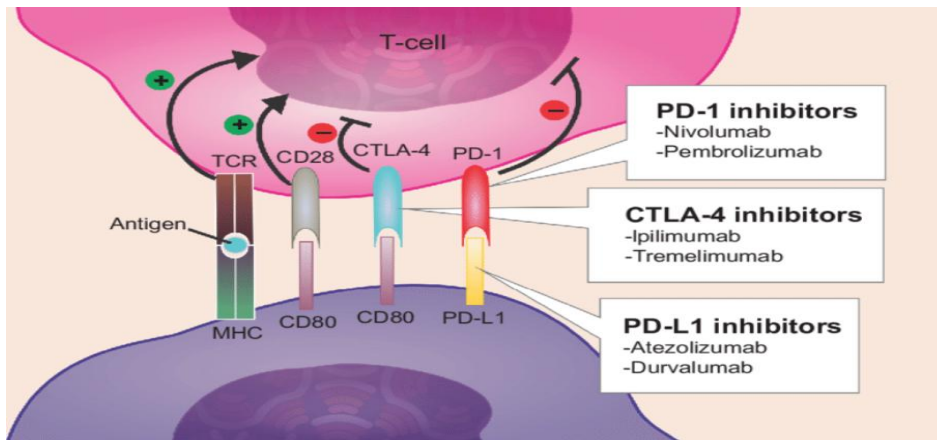
seviyelerine sahip olduğu gösterilmiş, daha sonra birçok insan kanserinin PD-L1 eksprese ettiği bildirilmiştir (63).

İlk rapor renal kanserle ilgili yayınlanmış ve PD-L1'in tümör hücrelerinde veya TIL'lerde ekspresyonunun, PD-L1 negatif tümörlere göre daha kötü bir prognozu öngördüğünü göstermiştir (92).

PD-1 ligandlarının ekspresyon düzeylerinin heterojenliği ve PD-1 yolunun blokajı için biyobelirteç olma potansiyeli göz önüne alındığında, tümör hücreleri üzerindeki PD-L1 ve mikroçevredeki hematopoetik hücrelerin ekspresyonunu indükleyen sinyallerin anlaşılması önemlidir (63).

İmmünoterapötik ajanlar arasında nivolumab ve pembrolizumab da mide kanserinde umut verici sonuçlar vermiştir. Bu moleküller, PD-L1 ile etkileşime girerek, immün sistemin baskılanmasına neden olan PD-1'i hedefler. KEYNOTE-012 çalışması ile mide kanserinde PD-1 yolağının önemi vurgulanmaktadır ve bu çalışma ile ileri evre mide kanserinde Pembrolizumab'ın hastalara güvenle uygulanabileceği bildirilmiştir (93). Diğer yeni nesil immunoterapi ilaçları tek başına veya kombine olarak, erken veya metastatik hastalıkta denenmektedir (Şekil 8). PD-1/PD-L1 ile ilgili immün baskılama ve ekspresyon seviyesi de mikrosatellit instabil mide kanseri ile ilişkili bulunmuştur (94, 95).

İstanbul Grubu Konsensus Bildirimi'nde, "İleri evre hastalıklar için immünoterapi kullanılabilir" ifadesi yer almaktadır (96). Ancak; immünoterapinin standart bir tedavi olabilmesi için konfirme edici geniş çaplı çalışmalar gerekmektedir.



Şekil 8. İmmun Kontrol Noktası İnhibitörleri (94)

Hedefe Yönelik Tedaviler: Genetik ve genomik çalışmalardan elde edilen içgörüler, mide kanserinin moleküler patogenezi üzerinde, hastalığın erken teşhisine ve prognozuna izin veren farklı genetik biyobelirteçleri tanımlamayı amaçlayan çeşitli çalışmalar başlatmıştır. MSI, CDH1, PI3K, KRAS, ALDH, SHH Sox9, HER-2, EGFR, VEGF, MET hedeflerine dayalı prognostik mide kanser belirteçleri, %4-40 arasında değişen bir saptama oranı gösterirken, bazıları da PD-1/PD-L1 gibi gelecek vaat eden belirteçler olarak görülmektedir (97, 98). Bu biyobelirteçlerin geliştirilmesi sadece hastalığın erken teşhisini kolaylaştırmakla kalmamış, aynı zamanda hastaya özgü ve hedefe yönelik tedavi alanındaki son gelişmelerin elde edilmesinde de önemli bir rol oynamıştır (60).

Trastuzumab, HER-2'ye özgü monoklonal antikor, kemoterapi ile kombinasyon halinde birincil tedavi olarak kullanılmaktadır. HER-2 ile kombine ilacın HER-2+ mide kanserinde hem yaşam kalitesini hem de genel sağ kalım oranını iyileştirdiği gösterilmiştir (99).

Spesifik antikorlar yaklaşımının aşırı ekspresyonunun başarısı, 5-florourasil veya kapesitabin ile kombinasyon halinde spesifik olarak HER-2 aşırı eksprese eden mide kanser hastaları için onaylanmış bir HER-2'ye özgü monoklonal antikor olan trastuzumab'ın geliştirilmesi ve kullanımı ile görülebilir. Trastuzumabın kemoterapi rejimine eklenmesi, bu hastaların 2.5 aylık ortalama sağkalımını geliştirmiş; kombinasyon terapisi, progresyonsuz sağkalımda ve genel yanıt hızının 5.5 ay ile karşılaştırıldığında 6.7 ay ve sadece kemoterapiye göre %47.3 ve %34.5 oranında bir artış göstermiştir. Bu olumlu sonuç, standart bakım tedavisi için Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) kılavuzlarına dahil edilmesine de yol açmıştır (100).

Benzer şekilde, VEGFR2 inhibitörü olan ramucirumab, plaseboya kıyasla bir artış göstererek metastatik mide kanseri için FDA'dan onay almıştır (101).

Sonuç olarak, hedefe yönelik tedaviler; vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)-VEGF reseptörü (VEGFR) inhibitörleri ve RAF inhibitörleri tümörlerde aşırı eksprese edilen reseptör tirozin kinazları hedef alan antikorlar ve epigenetik terapilerdir (63).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olgu Seçimi

2010-2017 tarihleri arasında Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Atakent ve Maslak Hastaneleri'nde takip ve tedavisi yapılmış olan erken evre nedeniyle primer cerrahi yapılmış ya da lokal ileri hastalık nedeniyle neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi yapılmış hastalar çalışmaya dahil edildi. Erken evre nedeniyle primer cerrahi yapılmış ya da lokal ileri hastalık nedeniyle neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi yapılmış hastaların klinikopatolojik özellikleri ve sağ kalımlarına ait bilgiler retrospektif olarak hasta dosyalarının incelenmesi ile elde edildi.

Çalışmaya alınma kriterleri; mide kanseri tanısı olması, 18-85 yaş aralığında olması, neoadjuvan kemoterapi alan grupta, hastaların ECOG performans skorunun 0-2 olması ve yeterli organ fonksiyonuna sahip olması olarak belirlendi.

Dışlanma kriterleri ise; komorbid hastalıklara sahip olması, daha önce başka bir malignite tanısı almış veya immunsupresif tedavi kullanmış olması olarak belirlendi.

3.2. İmmünohistokimyasal İnceleme

İmmünohistokimyasal Boyama: FFPE doku örneği 20 dk önce -15°C ye ayarlanmış Medite soğuk plaka üzerinde bekletildi. Ventana Benchmark XT IHC/ISH otomatik boyama cihazına uygun barkod basımı yapılarak çalışmada kullanılacak olan pozitif şarjlı lamalar barkodlandı. Doku örneği içeren parafin bloklardan 3 mikron kalınlığında kesitler alınarak 44°C de sabitlenmiş olan su banyosu aracılığıyla pozitif şarjlı lamlara alındı. Yapılacak olan her farklı çalışma için doku kesitlerinin altına pozitif kontrol dokusu alındı. Hazırlanan kesitler daha önceden ayarlanmış 80°C etüvde 15 dakika fiziksel deparafinize edildi. Ventana Benchmark XT IHC/ISH otomatik boyama cihazında Optiview DAB IHC Detection Kit, Optiview Amplification Kit, Hematoksilen II ve Bluing Reagent kullanılarak aşağıda belirtilen protokol ile çalışmalar tamamlandı. Çalışması biten preparatlar yıkanarak etüvde kurutuldu. Lamel kapaması yapıldı.

PD-L1 [DAKO (22C3)] antikoru için önerilen uygulama protokolü;

Teknik: Ventana Benchmark XT IHC/ISH

Kontroller: Pozitif Kontrol (Plasenta-Tonsil)

Kit: Optiview DAB IHC Detection Kit Optiview Amplification Kit Hematoksilen II,

Bluing Reagent

Protokol: Deparafinizasyon, 40dk hücre iyileştirme (antijen retrieval), Antikor (Primer) 36dk. Karşıt Boyama Hematoksilen II 8dk. Boyama Sonrası Mavileştirme Bluing Reagent 4 dk.

MLH-1 [Ventana (M1)], MSH-2 [Cell Marque (G219-1129)], MSH-6 [Ventana (44)], PMS-2 [Cell Marque (EPR3947)] antikorları için önerilen uygulama protokolü;

Teknik: Ventana Benchmark XT IHC/ISH

Kontroller: Pozitif Kontrol (Kolon Karsinomu ve normal kolon mukozası)

Kit: Optiview DAB IHC Detection Kit Optiview Amplification Kit Hematoksilen II, Bluing Reagent

Protokol: Deparafinizasyon, 64dk hücre iyileştirme (antijen retrieval), Antikor (Primer) 1saat 20dk. Optiview HQ Linker 8dk. Optiview HRP Multimer 8dk. Karşıt Boyama Hematoksilen II 8dk. Boyama Sonrası Mavileştirme Bluing Reagent 4 dk.

İmmünohistokimyasal Değerlendirme: Eş zamanlı boyanmış olan preparatların immünohistokimyasal değerlendirmesi, tek bir patolog tarafından klinik veriler bilinmeksizin, eş zamanlı olarak yapıldı.

Çalışmamızda, MSI değerlendirilmesinde; MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 antikorları için nükleer boyanma esas alındı. Nükleer boyanmanın olması, ilgili MMR proteinin korunduğunu; nükleer boyanmanın olmaması ise ilgili proteinin kaybı olarak değerlendirildi. Yamasal boyanmalar da korunmuş nükleer boyanma olarak değerlendirmeye alındı.

Gastrik karsinomların PD-L1 ekspresyonu değerlendirilmesinde, PD-L1 boyanan hücrelerin, canlı tümör hücrelerine bölünüp 100 ile çarpılmasıyla elde edilen Kombine Pozitif Skor (KPS) kullanılmaktadır. Skorlamaya; parsiyel ya da tam membranöz boyanma (≥ 1) gösteren canlı tümör hücreleri ile tümör ilişkili inflamatuvar hücrelerde membranöz boyanma (≥ 1) dahil edilmektedir (93) (Tablo 7).

$$KPS = \frac{\text{PD-L1 ekspresyonu gösteren tüm hücreler} \quad \text{tümör, lenfosit, makrofaj}}{\text{Canlı tümör hücreleri}} \times 100$$

Tablo 7. KPS Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

Doku Elemanları	Dahil Edilme Kriterleri	Dışlanma Kriterleri
Tümör Hücreleri	-Parsiyel/Tam lineer membranöz boyanma	-Boyanma göstermeyen tümör hücreleri -Membranöz boyanma olmaksızın sadece sitoplazmik boyanma -Adenom, displazi, insitu ca alanları -Boyanma göstermeyen inflamatuvar hücreler
İmmün Hücreleri	-Tümör dokusu ve çevre stroma ile ilişkili olan Lenfosit/Makrofajlar	-Adenom, displazi, insitu ca ilişkili inflamatuvar hücreler -Ülser, kronik gastrit ilişkili inflamatuvar hücreler -Nötrofil, plazma hücreleri, eozinofiller -Normal hücreler
Diğer Hücreler	-Alınmaz	-Stromal hücreler -Nekrotik hücreler

Çalışmamızda, PD-L1 ile membranöz boyanma hem tümör hücrelerinde hem de tümörle ilişkili immün hücrelerde ayrı ayrı değerlendirildi, yüzde olarak kaydedildi. KPS belirlenerek, ≥ 1 boyanma oranları pozitiflik olarak kabul edildi.

3.3. İstatiksel Analiz

İstatistiksel analiz ve hesaplamalar için SPSS versiyon 16 (SPSS 2008) veri tabanı kullanıldı. Gruplar arasındaki karşılaştırmalar için Ki-Kare, sağ kalımla ilgili tek değişkenli analizlerin yapılması amacıyla Kaplan-Meier ve çoklu değişkenlerin analizi için Cox Regresyon analiz testleri kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak belirlendi.

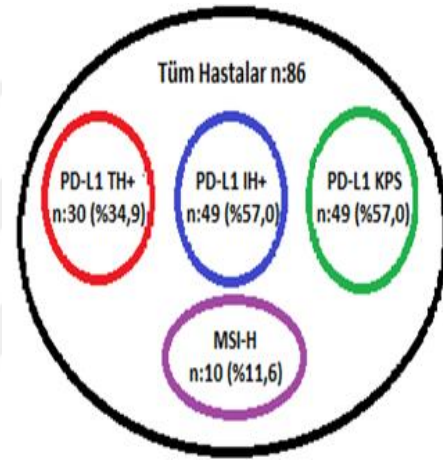
4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen mide kanseri tanısı almış 86 olgunun %64'ü (n:55) erkek, %36'sı (n:31) kadındı. Olguların yaş dağılımı 30-85 yaşlar arasında olup, ortanca yaş 60 idi (Tablo 8.1).

Olguların yarısı sigara kullanmakta ve %10'u (n:9) alkol tüketmekte idi.

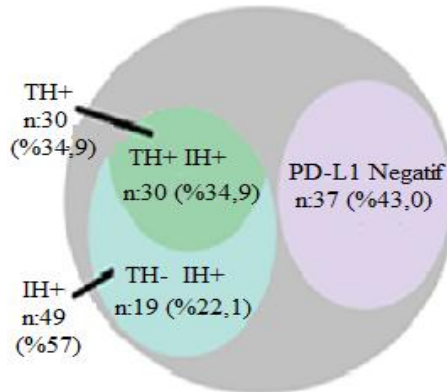
Tanı anında; olguların ortanca CA 19-9 düzeyi 11.8 (1.1-521) iken, %9'unda (n:8) normalden yüksek olduğu görüldü. CEA düzeyi ortancası ise 2 (0.2-28) iken, olguların %7'sinde (n:6) normal limitlerin üstünde bulundu (Tablo 8.1).

Olguların yarıya yakınına (n:41) HER-2 ekspresyonu değerlendirildi; %15'inde (n:6) HER-2 ekspresyonunun kuvvetli pozitif olduğu görüldü. Olguların %11'i (n:10) mikrosatellit instabil olarak değerlendirildi (Tablo 8.1). Mikrosatellit instabil olan olguların tümünün MLH1/PMS2 nükleer kaybı ile ilişkili olduğu görüldü.

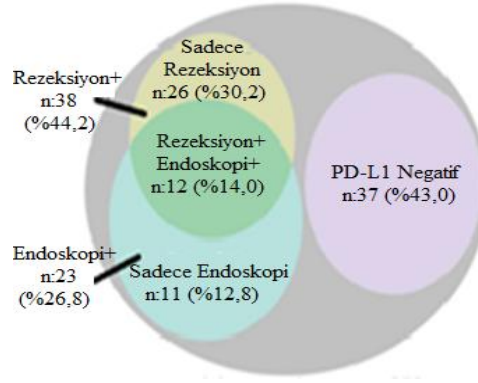


Şekil 9. Olguların PD-L1 ve MSI Durumuna Göre Dağılımı

PD-L1 ekspresyonu varlığı için cut-off değer \geq %1 kabul edildiğinde; tümör hücrelerinin %35'inde (n:30), immün hücrelerin %57'sinde (n:49) ve kombine pozitif skorun (KPS) %57'sinde (n:49) PD-L1 ekspresyonunda pozitiflik görüldü (Şekil 10) (Resim 1-4).



Şekil 10. Tümör Ve İmmün Hücre PD-L1 Ekspresyon Özellikleri Dağılımı



Şekil 11. Rezeksiyon Ve Endoskopi PD-L1 Ekspresyon Özellikleri Dağılımı

Olgular tümör yerleşim yerine göre değerlendirildiğinde %40'ı (n:34) korpus, %32'si (n:28) antrum yerleşimliydi. Tümör uzun çapı 0.8 cm ile 20 cm arasında değişmekte olup, ortanca çap 5.9 cm olarak belirlendi.

Olgular klinik/radyolojik olarak evrelendiğinde tümörlerin %54'ünün (n:47) erken evre, %46'sının (n:39) lokal ileri evrede olduğu görüldü. Olguların %60'unda (n:52) nod tutulumu pozitif, %40'ında (n:34) nod tutulumu negatif idi. %22 (n:19) olguda uzak organ metastazı olduğu görüldü (Tablo 8.1).

Olguların çoğunu adenokarsinom (%45, n:39) ve zayıf kohezif karsinom (%34, n:30) oluşturmaktaydı. Adenokarsinom grubunda %6 (n:5) olgunun müsinöz adenokarsinom olduğu görüldü. 1 olgu ise medüller karsinom histolojik alt tipinde idi (Tablo 8.2).

Olguların % 90'a yakını (n:76) perioperatif tedavi almıştı. Tedavi alanların çoğunluğunu preoperatif ve postoperatif kemoterapi (n:36) alan grup oluşturmaktaydı.

Olgular patolojik olarak TNM evrelemesi ile değerlendirildiğinde; tümör invazyon derinliğine (T) göre olguların %16'sı (n:14) T1, %8'i (n:7) T2, %13'ü (n:11) T3, %40'ı (n:34) T4a, %10'u (n:9) T4b; nodal tutulumuna (N) göre olguların %23'ünde (n:20) nod tutulumu olmadığı, %20'sinin (n:17) N1, %10'unun (n:9) N2, %15'inin (n:13) N3a, %19'unun (n:16) N3b olduğu görüldü (Tablo 8.2).

Tablo 8.1. Çalışmaya Alınan Hastaların Klinikopatolojik Özellikleri-1

Hastaların Özellikleri		n (86)	% (100)
Yaş	Ortanca	60	
	Aralık	30-85	
Cinsiyet	Erkek	55	64.0
	Kadın	31	36.0
Sigara	Var	38	44.2
	Yok	41	47.7
Alkol	Var	9	10.5
	Yok	69	80.2
Tanı anı CA19-9 değeri	Ortanca (aralık)	11.8 (1.1-521.1)	
	Normal	35	40.7
	Yüksek	8	9.3
Tanı anı CEA değeri	Ortanca (aralık)	2 (0.2-28.0)	
	Normal	36	41.9
	Yüksek	6	7.0
HER-2 Durumu	Negatif	35	85.4
	Pozitif	6	14.6
MSI Durumu	MSS	76	88.4
	MSI-H	10	11.6
PD-L1 Ekspresyon Varlığı	Tümör hücreleri	30	34.9
	İmmün hücreler	49	57.0
	Kombine skor	49	57.0
Tümör Çapı	≤6 cm	49	57.0
	>6 cm	28	32.6
Tümör Yerleşimi	Kardia	16	18.6
	Korpus	34	39.5
	Antrum	28	32.6
Klinik T Evresi	Diffüz	8	9.3
	T1-2	47	54.7
Klinik N Evresi	T3-4	39	45.3
	Nod negatif	34	39.5
Uzak Metastaz	Nod pozitif	52	60.5
	Var	19	22.1
Perioperatif Tedavi	Yok	67	77.9
	Var	76	88.4
Perioperatif Tedavi Rejimi	Yok	5	5.8
	Preoperatif KT	1	1.2
	Pre-Postop KT	36	41.9
	Adjuvan KT	16	18.6
	Adjuvan KRT	23	26.7

Tablo 8.2. Çalışmaya Alınan Hastaların Klinikopatolojik Özellikleri-2

Hastaların Özellikleri		n (86)	% (100)
	Adenokanser	39	45.3
Histolojik Alt tip	Zayıf kohezif	30	34.9
	Mikst	16	18.6
	Diğer	1	1.2
	pT0	1	1.3
Patolojik T Evresi	pT1	14	16.3
	pT2	7	8.1
	pT3	11	12.8
	pT4	43	50.0
	pN0	20	23.3
Patolojik N Evresi	pN1	17	19.8
	pN2	9	10.5
	pN3	29	33.7
Lenfovasküler İnvazyon	Var	55	64.0
	Yok	21	24.4
Perinoral İnvazyon	Var	45	52.3
	Yok	31	36.0
Lenfadenektomi	D0-1	0	0.0
	D2	76	88.4
Çıkarılan LN Sayısı	Ortalama	35	
	Ortanca (aralık)	32 (12-66)	
Metastatik LN Sayısı	Ortalama	8	
	Ortanca (aralık)	7 (0-46)	
Rezeksiyon Oranı	Küratif (R0)	76	88.4
	Palyatif (R1-R2)	7	8.1

MSI: Mikrosatellit İnstabilite, LN: Lenf Nodu

Opere edilen tüm olgulara D2 lenf nodu diseksiyon yapıldı; çıkarılan lenf nodu sayı ortancası 32 (12-66), metastatik lenf nodu sayısı ortancası ise 7 (0-46) olarak bulundu. Olguların çoğunluğuna (%88, n:76) küratif (R0) rezeksiyon yapıldı; %64'ünde (n:55) lenfovasküler invazyon, %52'sinde (n:45) perinöral invazyon mevcut idi (Tablo 8.2).

Neoadjuvan Tedavi Grubunun Özellikleri: Neoadjuvan tedavi alan olguların, %65'i (n:24) erkek, %35'i (n:13) kadındı. Yaş dağılımı 30-85 yaşlar arasında olup, ortanca yaş 57 idi (Tablo 9.1).

MSI durumuna göre %8 (n:3) olgunun mikrosatellit instabil olduğu bulundu. Tümör hücrelerinde %48 (n:18), immün hücrelerde %73 (n:27) ve KPS (\geq %1) %73 (n:27) olguda PD-L1 ekspresyon (\geq %1) varlığı tespit edildi (Tablo 9.1).

Tablo 9.1. Neoadjuvan KT Alan Hasta Grubunun Özellikleri-1

Hastaların Özellikleri		n (37)	% (100)
Yaş	Ortanca	57	
	Aralık	30-85	
Cinsiyet	Erkek	24	64.9
	Kadın	13	35.1
PD-L1 Ekspresyon Varlığı	Tümör hücreleri	18	48.6
	İmmün hücreler	27	73.0
	Kombine skor	27	73.0
MSI Durumu	MSS	34	91.9
	MSI-H	3	8.1
Klinik T Evresi	T1-2	2	5.4
	T3-4	35	94.6
Klinik LN Evresi	Nod negatif	2	5.4
	Nod pozitif	35	94.6
Uzak Metastaz	Var	21	56.8
	Yok	16	43.2
Tümör Yerleşimi	GEJ	5	13.5
	Gastrik kanserler	32	86.5
Tümör Çapı	\leq 6 cm	17	60.7
	$>$ 6 cm	11	39.3
KT Rejimi	1-ECX/ECF	5	14.7
	2-FLOT	9	26.5
	3-DCF	15	44.1
	4-Diğer	5	14.7

Klinik/radyolojik olarak evreleme yapıldığında; tümörlerin %95'i (n:35) ileri evrede ve büyük çoğunluğu (n:35) nod pozitif olarak değerlendirildi. %43 olguda (n:16) uzak organ metastazı olduğu görüldü (Tablo 9.1).

Olguların %90'a yakınında (n:32) gastrik yerleşimli tümör bulundu. 6 cm ve altı %60 (n:17); 6 cm'den büyük %40 (n:11) olgu olduğu görüldü.

Neoadjuvan kemoterapi rejimi için olguların yarıya yakını (n:15) DCF, %26'sı (n:9) FLOT rejimi almış idi (Tablo 9.1).

Tablo 9.2. Neoadjuvan KT Alan Hasta Grubunun Özellikleri-2

Hastaların Özellikleri		n (37)	% (100)
Cerrahi tipi	Total gastrektomi	23	82.1
	Parsiyel gastrektomi	5	17.9
Çıkarılan LN Sayısı	Ortalama	34	
	Ortanca (Aralık)	32 (12-66)	
Metastatik LN Sayısı	Ortalama	9	
	Ortanca (Aralık)	3 (0-46)	
Patolojik T Evresi	pT0	1	3.6
	pT1	3	10.7
	pT2	2	7.1
	pT3	3	10.7
	pT4	19	67.9
Patolojik LN Evresi	pN0	6	21.4
	pN1	5	17.9
	pN2	5	17.9
Lenfovasküler İnvazyon	pN3	12	42.8
	Var	20	71.4
Perinöral İnvazyon	Yok	8	28.6
	Var	16	57.1
Rezeksiyon Oran	Yok	12	42.9
	Küratif (R0)	28	82.4
Mandard-TRG (Patolojik Yanıt)	Palyatif (R1-R2)	6	17.6
	TRG 1-3	8	30.7
	TRG 4-5	18	69.3
CAP-TRG (Patolojik Yanıt)	0-Tam yanıt	1	3.8
	1-Minimal rezidüel hastalık	5	19.2
	2-Rezidüel kanser dominant	9	34.6
	3-Yanıt yok	11	42.3

MSI: Mikrosatellit İnsitabilite; GEJ: Gastroözefageal Junction; TRG: Tümör Regresyon Gradı

Opere edilen olguların %80'ine (n:23) total gastrektomi, tümüne D2 lenf nodu diseksiyonu uygulandı. Çıkarılan lenf nodu ortancası 32 (12-66), metastatik lenf nodu ortancası ise 3 (0-46) olarak bulundu (Tablo 9.2).

Patolojik olarak TNM evrelemesi ile değerlendirildiğinde; tümör invazyon derinliğine (T) göre olguların %10'unun (n:3) T1, %7'sinin (n:2) T2, %10'unun (n:3) T3, %46'sının (n:13) T4a, %21'sinin (n:6) T4b; nodal tutulumuna göre (N) %21 (n:6) olguda nod tutulumu olmadığı, %18'inin (n:5) N1, %18'inin (n:5) N2, %25'inin (n:7) N3a, %18'inin (n:5) N3b olduğu görüldü (Tablo 9.2).

Olguların %82'sine (n:28) küratif (R0) rezeksiyon yapıldı; %71'inde (n:20) lenfovasküler invazyon, %57'sinde (n:16) perinöral invazyon mevcuttu.

Neoadjuvan kemoterapiye patolojik yanıt değerlendirilmesinde (Tablo 10); MANDARD sınıflamasına göre olguların %70'inin (n:18); CAP sınıflamasına göre %80'e yakın (n:20) olgunun kemoterapiye yetersiz yanıt verdiği saptandı (Tablo 9.2).

Tablo 10. Kemoterapiye Patolojik Yanıt Değerlendirilmesi

MANDARD Tümör Regresyon Gradı	CAP Tümör Regresyon Gradı
Gr-1: Tam yanıt	Gr-0: Tam yanıt
Gr-2: Minimal rezidüel kanser	Gr-1: Belirgin yanıt
Gr-3: Rezidüel kanser, fibrozis predominant	Gr-2: İlimli yanıt
Gr-4: Belirgin rezidüel kanser	Gr-3: Yanıt yok / Zayıf yanıt
Gr-5: Yanıt yok	

PD-L1 Ekspresyon Varlığı ile Klinikopatolojik Değişkenlerin İlişkisi: PD-L1 ekspresyon durumu tümör hücrelerinde, immün hücrelerde ve kombine pozitif skor (KPS) olarak ayrı ayrı değerlendirilerek, (≥ 1 'lik sınır değer pozitif kabul edilerek) herbirinin klinikopatolojik değişkenlerle ilişkisi analiz edildi (Tablo 11).

PD-L1 ekspresyon varlığı ile yaş, cinsiyet, tümör yerleşim yeri, tümör çapı, HER-2'nin pozitif ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcut değildi.

PD-L1 ekspresyon varlığı ve klinik T evresi arasında ilişki bulunmazken; nod pozitif olan olgularda, nod negatif olanlara göre immün hücrelerde ve KPS (≥ 1) PD-L1 ekspresyon varlığı anlamlı olarak yüksek saptandı ($p:0.015$) (Tablo 11.1).

Mikrosatellit instabil olan olgularda, mikrosatellit stabil olan olgulara göre hem tümör hücreleri ($p:0.003$), hem de immün hücreler ile KPS (≥ 1) ($p:0.024$) PD-L1 ekspresyon varlığı istatistiksel olarak daha fazla oranda bulundu (Tablo 11.1).

Tablo 11.1. Klinikopatolojik Değişkenlere Göre TH/IH/KPS PD-L1 İlişkisi-1

Hastaların Özellikleri		Tümör Hücreleri			<i>p</i> <i>değeri</i>	İmmün Hücreleri/KPS (≥1)		
		Toplam	Pozitif	Negatif		Pozitif	Negatif	<i>p</i> <i>değeri</i>
		n (%)	30 (34.9)	56 (65.1)		49 (57.0)	37 (43.0)	
Yaş	<60	41 (47.7)	12 (29.3)	29 (70.7)	0.207	21 (51.2)	20 (48.8)	0.209
	≥60	45 (52.3)	18 (40.0)	27 (60.0)		28 (62.2)	17 (37.8)	
Cinsiyet	Erkek	55 (64.0)	20 (36.4)	35 (63.6)	0.444	33 (60.0)	22 (40.0)	0.298
	Kadın	31 (36.0)	10 (32.3)	21 (67.7)		16 (51.6)	15 (48.4)	
Tümör Yerleşimi	Kardiya	16 (18.6)	7 (43.8)	9 (56.2)	0.461	9 (56.2)	7 (43.8)	0.531
	Korpus	34 (39.5)	13 (38.2)	21 (61.8)		22 (64.7)	12 (35.3)	
	Antrum	28 (32.6)	9 (32.1)	19 (67.9)		13 (46.4)	15 (54.6)	
Tümör Çapı	Diffüz	8 (9.3)	1 (12.5)	7 (87.5)	0.299	5 (62.5)	3 (37.5)	0.341
	≤6 cm	49 (63.6)	15 (30.6)	34 (69.4)		26 (53.1)	23 (46.9)	
Klinik T Evresi	>6 cm	28 (36.4)	11 (39.3)	17 (60.7)	0.194	17 (60.7)	11 (39.3)	0.075
	T1-2	47 (54.7)	14 (29.8)	33 (70.2)		23 (48.9)	24 (51.1)	
Klinik N Evresi	T3-4	39 (45.3)	16 (41.0)	23 (59.0)	0.137	26 (66.7)	13 (33.3)	<u>0.015</u>
	Nod negatif	34 (39.5)	9 (26.5)	25 (73.5)		14 (41.2)	20 (58.8)	
	Nod pozitif	52 (60.5)	21 (40.4)	31 (59.6)		35 (67.3)	17 (32.7)	
HER-2 Durumu	Negatif	35 (85.4)	13 (37.1)	22 (62.9)	0.434	24 (68.6)	11 (31.4)	0.423
	Pozitif	6 (14.6)	3 (50.0)	3 (50.0)		5 (83.3)	1 (16.7)	
MSI Durumu	MSS	76 (88.4)	22 (28.9)	54 (71.1)	<u>0.003</u>	40 (52.6)	36 (47.4)	<u>0.024</u>
	MSI-H	10 (11.6)	8 (80.0)	2 (20.0)		9 (90.0)	1 (10.0)	
Preoperatif tedavi	Var	37 (43.0)	18 (48.6)	19 (51.4)	<u>0.018</u>	27 (73.0)	10 (27.0)	<u>0.008</u>
	Yok	49 (57.0)	12 (24.5)	37 (75.5)		22 (44.9)	27 (55.1)	

Preoperatif tedavi alan olgularda, tedavi almayan gruba göre PD-L1 ekspresyon varlığı daha yüksek oranda olup, istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p:0.008$).

Adenokarsinom histolojik alt tip olan grupta, diğer gruplara göre tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyon varlığı daha fazlaydı, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p:0.038$) (Tablo 11.2).

Medüller histolojik alt tip olan 1 olguda hem tümör hem de immün hücrelerde PD-L1 ekspresyonu pozitif idi.

Zayıf kohezif karsinom histolojik alt tip olan grupta, diğer gruplara göre tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyon varlığı anlamlı olarak daha düşük orandaydı ($p:0.008$) (Tablo 11.2).

Patolojik T ve N evresi, lenfovasküler ve perinöral invazyon durumu ile PD-L1 ekspresyon varlığı arasında istatistiksel olarak ilişki mevcut değildi.

Tablo 11.2. Klinikopatolojik Değişkenlere Göre TH/IH/KPS PD-L1 İlişkisi -2

Hastaların Özellikleri		Tümör Hücreleri (≥1)				İmmün Hücreleri/KPS		
		Toplam	Pozitif	Negatif	<i>p</i> <i>değeri</i>	Pozitif	Negatif	<i>p</i> <i>değeri</i>
		n (%)	30 (34.9)	56 (65.1)		49 (57.0)	37 (43.0)	
Histolojik alt tip	Adenokanser	39 (45.3)	18 (46.2)	21 (53.8)	<u>0.038</u>	25 (64.1)	14 (35.9)	0.159
	Diğer	47 (54.7)	12 (25.5)	35 (74.5)		23 (51.1)	24 (48.9)	
Zayıf Kohezif	Evet	30 (34.9)	5 (16.7)	25 (83.3)	<u>0.008</u>	14 (46.7)	16 (53.3)	0.118
Karsinom	Hayır	56 (65.1)	25 (44.6)	31 (55.4)		35 (62.5)	21 (37.5)	
	pT0	1 (1.3)	1 (100.0)	0 (0.0)	0.684	1 (100.0)	0 (0.0)	0.796
Patolojik T Evresi	pT1	14 (18.4)	5 (35.7)	9 (64.3)		7 (50.0)	7 (50.0)	
	pT2	7 (9.2)	2 (28.6)	5 (71.4)		5 (71.4)	2 (28.6)	
	pT3	11 (14.5)	3 (27.3)	8 (72.7)		6 (54.5)	5 (45.5)	
	pT4	43 (56.6)	15 (34.9)	28 (65.1)		24 (55.8)	19 (44.2)	
Patolojik N Evresi	pN0	20 (26.7)	9 (12.0)	11 (14.7)	0.472	12 (16.0)	8 (10.7)	0.462
	pN1	17 (22.6)	9 (45.0)	11 (55.0)		12 (60.0)	8 (40.0)	
	pN2	9 (12.0)	7 (41.2)	10 (58.8)		11 (64.7)	6 (35.3)	
	pN3	29 (38.7)	2 (22.2)	7 (77.8)		3 (33.3)	6 (66.7)	
LVİ	Var	55 (72.4)	8 (27.6)	21 (72.4)		17 (58.7)	12 (41.4)	
	Yok	21 (27.6)	19 (34.5)	36 (65.5)	0.573	33 (60.0)	22 (40.0)	0.237
PNİ	Var	45 (59.2)	7 (33.3)	14 (66.7)		10 (47.6)	11 (52.4)	
	Yok	31 (40.8)	16 (35.6)	29 (64.4)	0.481	26 (57.8)	19 (42.2)	0.492
Mandard-TRG	TRG 1-3	8 (30.7)	7 (87.5)	1 (12.5)	<u>0.003</u>	7 (87.5)	1 (12.5)	<u>0.012</u>
	TRG 4-5	18 (69.3)	7 (38.9)	11 (61.1)		14 (77.8)	4 (22.2)	
CAP-TRG	TRG 0-1	6 (23.1)	6 (100.0)	0 (0.0)	<u>0.013</u>	6 (100.0)	0 (0.0)	0.236
	TRG 2-3	20 (76.9)	8 (40.0)	12 (60.0)		15 (75.0)	5 (25.0)	

KPS: Kombine Pozitif Skor, MSI: Mikrosatellit İnsitabilite Durumu, TRG: Tümör Regresyon Gradi

Neoadjuvan kemoterapiye yanıtı kategorize eden MANDARD sınıflamasına göre; tedaviye yanıt ile PD-L1 ekspresyon varlığı arasında anlamlı ilişki bulundu, yanıtı olgularda daha fazla orandaydı ($p:0.012$). Benzer şekilde, diğer bir patolojik yanıt derecelendirme sistemi olan CAP sınıflamasına göre kemoterapi yanıtı olan olgularda, yanıtı olmayan olgularda göre tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyon varlığı anlamlı olarak daha yüksek oranda bulundu ($p:0.013$) (Tablo 11.2).

Tablo 12. Spesimen Türüne Göre Kritik Cut-off PD-L1 Olgu Sayıları

	Rezeksiyon (n)	Endoskopi (n)	Rezeksiyon+Biyopsi (n)
TH PD-L1			
Negatif	35	7	14
Pozitif	18	8	4
≥ 50%	4		
≥ 10%	11	4	1
≥ 5%	17	7	2
≥ 1%	17	8	4
IH PD-L1			
Negatif	27	4	6
Pozitif	26	11	12
≥ 50%	3		2
≥ 10%	15	4	7
≥ 5%	26	11	11
≥ 1%	26	11	12
KPS			
Negatif	27	4	6
Pozitif	26	11	12
≥ 50%	8		2
≥ 10%	18	7	7
≥ 5%	26	11	11
≥ 1%	26	11	12

PD-L1 ekspresyon varlığı için belirli kritik değerler sınır değer olarak belirlendi ve her biri ile ayrı ayrı klinikopatolojik değişkenler analiz edildi (Tablo 13).

Cutt-off değer $\geq 5\%$ üzeri pozitiflik olarak kabul edildiğinde KPS PD-L1 ekspresyon varlığı ile; nod pozitif olan olgularda, nod negatif olanlara göre ($p:0.015$); mikrosatellit instabil olan olgularda, mikrosatellit stabil olanlara göre ($p:0.024$); preoperatif tedavi alanlarda, almayanlara göre ($p:0.008$); MANDARD sınıflamasına göre kemoterapiye yanıtı olan olgularda, yetersiz yanıtı olgulara göre ($p:0.012$) anlamlı fark saptandı, PD-L1 ekspresyonunun daha yüksek oranda olduğu görüldü (Tablo 13).

Cutt-off değer $\geq 10\%$ KPS alındığında PD-L1 ekspresyon varlığı mikrosatellit instabil olan olgularda, mikrosatellit stabil olanlara göre ($p:0.006$); adenokarsinom olan grupta, diğer gruplara göre ($p:0.022$); zayıf kohezif karsinom olmayan grupta, zayıf kohezif karsinom grubuna göre ($p:0.029$); MANDARD ve CAP sınıflamasına göre kemoterapi yanıtı olan olgularda, yetersiz yanıtı olgulara göre (sırasıyla, $p:0.010$; $p:0.013$) istatistiksel olarak daha fazla oranda olduğu bulundu (Tablo 13).

Tablo 13. Belirli Cut-off Değerleri için KPS ile Klinikopatolojik Değişken İlişkisi

Hastaların Özellikleri		Toplam n (%)	%5 cut-off 49 (57.0)	p değeri	%10 cut-off 33 (38.3)	p değeri	%50 cut-off 10 (11.6)	p değeri
Yaş	<60	41 (47.7)	21 (51.2)	0.209	12 (29.3)	0.075	1 (2.4)	<u>0.011</u>
	≥60	45 (52.3)	28 (62.2)		21 (46.7)		9 (20.0)	
Cinsiyet	Erkek	55 (64.0)	33 (60.0)	0.298	22 (40.0)	0.430	8 (14.5)	0.224
	Kadın	31 (36.0)	16 (51.6)		11 (35.5)		2 (6.5)	
	Kardiya	16 (18.6)	9 (56.2)	0.531	7 (43.8)	0.261	2 (12.5)	0.705
Tümör Yerleşimi	Korpus	34 (39.5)	22 (64.7)		16 (47.1)		5 (14.7)	
	Antrum	28 (32.6)	13 (46.4)		9 (32.1)		3 (10.7)	
	Diffüz	8 (9.3)	5 (62.5)		1 (12.5)		0 (0.0)	
Klinik T Evresi	T1-2	47 (54.7)	23 (48.9)	0.075	17 (36.2)	0.405	4 (8.5)	0.257
	T3-4	39 (45.3)	26 (66.7)		16 (41.0)		6 (15.4)	
Klinik N Evresi	Nod negatif	34 (39.5)	14 (41.2)	<u>0.015</u>	11 (32.4)	0.242	2 (5.9)	0.159
	Nod pozitif	52 (60.5)	35 (67.3)		22 (42.3)		8 (15.4)	
HER-2 Durumu	Negatif	35 (85.4)	24 (82.8)	0.423	15 (83.3)	0.542	5 (100.0)	0.433
	Pozitif	6 (14.6)	5 (17.2)		3 (16.7)		0 (0.0)	
MSI Durumu	MSS	76 (88.4)	40 (81.6)	<u>0.024</u>	25 (75.8)	<u>0.006</u>	6 (60.0)	<u>0.014</u>
	MSI-H	10 (11.6)	9 (18.4)		8 (24.2)		4 (40.0)	
Preoperatif tedavi	Var	37 (43.0)	27 (55.1)	<u>0.008</u>	18 (54.5)	0.070	7 (70.0)	0.068
	Yok	49 (57.0)	22 (44.9)		15 (45.5)		3 (30.0)	
Histolojik alt tip	Adenokanser	39 (45.3)	25 (64.4)	0.159	20 (51.3)	<u>0.022</u>	7 (17.9)	0.092
	Diğer	47 (54.7)	24 (51.1)		13 (27.7)		3 (6.4)	
Zayıf Kohezif	Evet	30 (34.9)	14 (46.7)	0.118	7 (23.3)	<u>0.029</u>	0 (0.0)	<u>0.010</u>
	Hayır	56 (65.1)	35 (62.5)		26 (46.4)		10 (17.9)	
Patolojik T Evresi	pT0	1 (1.3)	1 (100.0)	0.796	1 (100.0)	0.679	1 (100.0)	0.097
	pT1	14 (18.4)	7 (50.0)		5 (35.7)		1 (7.1)	
	pT2	7 (9.2)	5 (71.4)		3 (42.9)		1 (14.3)	
	pT3	11 (14.5)	6 (54.5)		3 (27.3)		1 (9.1)	
	pT4	43 (56.6)	24 (55.8)		17 (39.5)		5 (11.6)	
Patolojik N Evresi	pN0	20 (26.7)	12 (60.0)	0.462	10 (50.0)	0.362	4 (20.0)	0.291
	pN1	17 (22.6)	11 (64.7)		8 (47.1)		3 (17.6)	
	pN2	9 (12.0)	3 (33.3)		3 (33.3)		1 (11.1)	
	pN3	29 (38.7)	17 (58.6)		8 (27.6)		1 (3.4)	
LVİ	Var	55 (72.4)	33 (60.0)	0.237	22 (40.0)	0.397	6 (10.9)	0.477
	Yok	21 (27.6)	10 (47.6)		7 (33.3)		3 (14.3)	
PNİ	Var	45 (59.2)	26 (57.8)	0.492	18 (40.0)	0.439	6 (13.3)	0.458
	Yok	31 (40.8)	17 (54.8)		11 (35.5)		3 (9.7)	
Mandard-TRG	TRG 1-3	8 (30.7)	7 (33.3)	<u>0.012</u>	7 (50.0)	<u>0.010</u>	2 (33.3)	0.091
	TRG 4-5	18 (69.3)	14 (66.7)		7 (50.0)		4 (66.7)	
CAP-TRG	TRG 0-1	6 (23.1)	6 (28.6)	0.236	6 (42.9)	<u>0.013</u>	1 (16.7)	0.572
	TRG 2-3	20 (76.9)	15 (71.4)		8 (57.1)		5 (83.3)	

KPS: Kombine Pozitiflik Skoru, MSI: Mikrosatellit İnstabilite Durumu, TRG: Tümör Regresyon Gradı

Cutt-off değeri ≥ 50 alındığında ise KPS PD-L1 ekspresyon varlığı ileri yaş olgularda ($p:0.011$); mikrosatellit instabil olan olgularda ($p:0.014$); zayıf kohezif olmayan karsinomlarda ($p:0.010$) anlamlı olarak daha yüksek oranda olduğu saptandı (Tablo 13).

Mikrosatellit İnstabilite Durumu ile Klinikopatolojik Değişkenlerin İlişkisi: Mikrosatellit instabilite durumu ile klinikopatolojik değişkenler arasındaki ilişki analiz edildi (Tablo 14).

İleri yaşta olan grup, diğer gruba göre daha yüksek oranda mikrosatellit instabilite ile ilişkili idi ($p:0.011$); cinsiyet ile MSI durumu arasında ise istatistiksel olarak ilişki saptanmadı (Tablo 14).

Tümör boyutu > 6 cm olan grup, diğer gruba göre daha yüksek oranda mikrosatellit instabilite göstermekteydi ($p:0.020$) (Tablo 14). MSI durumu ile tümör yerleşimi arasında istatistiksel olarak ilişki görülmedi.

Klinik ve patolojik T-N evresi ile MSI durumu arasında anlamlı fark görülmedi.

HER-2 durumu ile MSI durumu arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

Hem tümör hücrelerinde ($p:0.003$) hem de immün hücrelerde ($p:0.021$) PD-L1 ekspresyon varlığı gösteren grupta, PD-L1 ekspresyonu göstermeyen gruba göre mikrosatellit instabilite istatistiksel olarak anlamlı olup, daha fazla orandaydı (Tablo 14).

Preoperatif tedavi alımı ile MSI durumu arasında anlamlı bir ilişki mevcut değildi.

Adenokarsinom histolojik alt tipe sahip olan grup, diğer gruba göre daha yüksek oranda mikrosatellit instabilite göstermekteydi ($p:0.003$) (Tablo 14).

Medüller histolojik alt tip olan 1 olgu mikrosatellit instabil idi.

Zayıf kohezif karsinom olmayan grupta, zayıf kohezif karsinom olan gruba göre mikrosatellit instabilite istatistiksel olarak anlamlı olup, daha fazla orandaydı ($p:0.010$) (Tablo 14).

Lenfovasküler ve perinöral invazyon durumu ile MSI durumu arasında ilişki görülmedi.

MANDARD ve CAP sınıflamalarıyla yapılan kemoterapiye yanıt değerlendirilmesi ile MSI durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 14. Klinik ve Patolojik Değişkenler ile MSI Durumu

Hastaların Özellikleri		Toplam n (%)	MSS 76 (88,4)	MSI-H 10 (11,6)	<i>p</i> değeri
Yaş	<60	41 (47,7)	40 (97,6)	1 (2,4)	<u>0,011</u>
	≥60	45 (52,3)	36 (80,0)	9 (20,0)	
Cinsiyet	Erkek	55 (64,0)	48 (87,3)	7 (12,7)	0,481
	Kadın	31 (36,0)	28 (90,3)	3 (9,7)	
Tümör Yerleşimi	Kardiya	16 (18,6)	16 (100,0)	0 (0,0)	0,173
	Korpus	34 (39,5)	31 (91,2)	3 (8,8)	
	Antrum	28 (32,6)	22 (78,6)	6 (21,4)	
Tümör Çapı	Diffüz	8 (9,3)	7 (87,5)	1 (12,5)	
	≤6 cm	49 (63,6)	46 (93,8)	3 (6,2)	<u>0,020</u>
Klinik Evresi	>6 cm	28 (36,4)	21 (75,0)	7 (25,0)	
	T1-2	47 (54,7)	42 (89,4)	5 (10,6)	0,506
Klinik N Evresi	T3-4	39 (45,3)	34 (87,2)	5 (12,8)	
	Nod negatif	34 (39,5)	31 (91,2)	3 (8,8)	0,385
HER-2 Durumu	Nod pozitif	52 (60,5)	45 (86,5)	7 (13,5)	
	Negatif	35 (85,4)	34 (97,1)	1 (2,9)	0,051
PD-L1 Ekspresyon Varlığı	Pozitif	6 (14,6)	4 (66,7)	2 (33,3)	
	Tümör hücreleri	30 (34,9)	22 (73,3)	8 (26,7)	<u>0,003</u>
	İmmun hücreler	49 (57,0)	40 (81,6)	9 (18,4)	<u>0,021</u>
Preoperatif tedavi	Kombine skor	49 (57,0)	40 (81,6)	9 (18,4)	<u>0,021</u>
	Var	37 (43,0)	34 (91,9)	3 (8,1)	0,297
Histolojik alttip	Yok	49 (57,0)	42 (85,7)	7 (14,3)	
	Adenokanser	39 (45,3)	30 (76,9)	9 (23,1)	<u>0,003</u>
Zayıf Kohezif Karsinom	Diğer	47 (54,7)	46 (97,9)	1 (2,1)	
	Evet	30 (34,9)	30 (100,0)	0 (0,0)	<u>0,010</u>
	Hayır	56 (65,1)	46 (82,1)	10 (17,9)	
Patolojik T Evresi	pT0	1 (1,3)	1 (100,0)	0 (0,0)	0,986
	pT1	14 (18,4)	12 (85,7)	2 (14,3)	
	pT2	7 (9,2)	6 (85,7)	1 (14,3)	
	pT3	11 (14,5)	10 (90,9)	1 (10,1)	
	pT4	43 (56,6)	37 (86,0)	6 (14,0)	
Patolojik N Evresi	pN0	20 (26,7)	17 (85,0)	3 (15,0)	0,900
	pN1	17 (22,6)	14 (82,4)	3 (17,6)	
	pN2	9 (12,0)	8 (88,9)	1 (11,1)	
	pN3	29 (38,7)	26 (89,7)	3 (10,3)	
LVİ	Var	55 (72,4)	46 (83,6)	9 (16,4)	0,171
	Yok	21 (27,6)	20 (95,2)	1 (4,8)	
PNİ	Var	45 (59,2)	38 (84,4)	7 (15,6)	0,351
	Yok	31 (40,8)	28 (90,3)	3 (9,7)	
Mandard-TRG	TRG 1-3	8 (30,7)	8 (100,0)	0 (0,0)	0,473
	TRG 4-5	18 (69,3)	15 (83,3)	3 (16,7)	
CAP-TRG	TRG 0-1	6 (23,1)	6 (100,0)	0 (0,0)	0,438
	TRG 2-3	20 (76,9)	17 (85,0)	3 (15,0)	

MSI: Mikrosatellit İnsitabilite Durumu, TRG: Tümör Regresyon Gradı

Neoadjuvan tedavi alan olgularda, almayan gruba göre hem tümör hücrelerinde ($p:0.018$); hem de immün hücreler ile KPS ($\geq\%1$) ($p:0.008$) PD-L1 ekspresyon varlığı daha yüksek oranda olup, istatistiksel olarak anlamlı iken; MSI durumu arasında anlamlı ilişki bulunmadı (Tablo 15).

Tablo 15. Tedavi Grubuna Göre PD-L1 Pozitifliği ve MSI Durumu İlişkisi

Hastaların Özellikleri		Toplam n (%)	Neoadjuvan KT	Primer Cerrahi	p değeri
			37 (43.0)	49 (57.0)	
PD-L1 Ekspresyon Varlığı	Tümör hücreleri	30 (34.9)	18 (60.0)	12 (40.0)	<u>0.018</u>
	İmmün hücreler	49 (57.0)	27 (55.1)	22 (45.9)	<u>0.008</u>
	KPS	49 (57.0)	27 (55.1)	22 (45.9)	<u>0.008</u>
MSI Durumu	MSS	76 (88.4)	34 (44.7)	42 (55.3)	0.297
	MSI-H	10 (11.6)	3 (30.0)	7 (70.0)	

MSI: Mikrosatellit İnsitabilite

PD-L1 ekspresyon varlığı ile spesimen türü (rezeksiyon materyali/endskopik biyopsi) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcut değildi (Tablo 16).

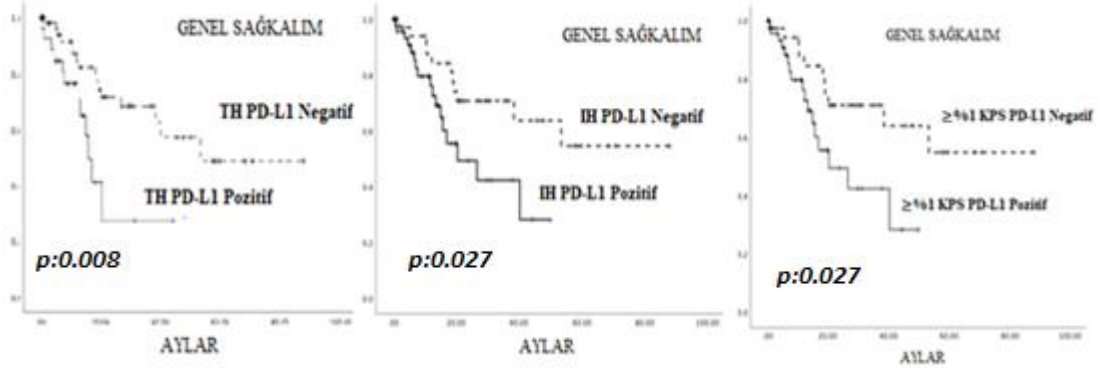
Tablo 16. Spesimen Türüne Göre PD-L1 Pozitifliği İlişkisi

Hastaların Özellikleri		Toplam n (%)	Rezeksiyon	Endoskopik Biyopsi	Rezeksiyon+Biyopsi	p değeri
			53 (61.6)	15 (17.4)	18 (21.0)	
PD-L1 Ekspresyon Varlığı	Tümör hücreleri	30 (34.9)	18 (60.0)	8 (26.7)	4 (13.3)	0.171
	İmmün hücreler	49 (57.0)	26 (53.1)	11 (22.4)	12 (24.5)	0.159
	KPS	49 (57.0)	26 (53.1)	11 (22.4)	12 (24.5)	0.159

Sağ kalım Analizleri: Tümör hücrelerinde $\geq\%1$ PD-L1 ekspresyon varlığı (n:30), PD-L1 negatif olgulara göre belirgin kısa sağ kalımla ilişkiliydi (15.7 ay; 53.4 ay, $p:0.008$) (Şekil 12).

İmmün hücrelerde $\geq\%1$ PD-L1 ekspresyon varlığı olan olgularda (n:49) ortalama genel sağ kalım 20.4 ay iken, PD-L1 negatif olanlarda ortalama sağ kalım süresine ulaşamadı ($p:0.027$) (Şekil 12).

Kombine pozitif skor ($\geq\%1$) PD-L1 ekspresyon varlığı olanlarda (n:49) ortalama genel sağ kalım 20.4 ay olup; KPS ($\geq\%1$) PD-L1 negatif olanlara göre daha kötü olduğu görüldü ($p:0.027$) (Şekil 12).



Şekil 12. TH/IH/KPS Pozitifliği ile Genel Sağ kalım İlişkisi

KPS PD-L1 ekspresyonu için cutt-off değer $\geq\%1$ ve $\geq\%5$ kabul edildiğinde; KPS pozitifliği olanlarda sağ kalım anlamlı olarak daha kötüydü (Tablo 17).

KPS $\geq\%10$ PD-L1 ekspresyon varlığı (n:33) ile genel sağ kalım 16.9 ay olup; daha kısa olduğu saptandı ($p:0.021$) (Tablo 17).

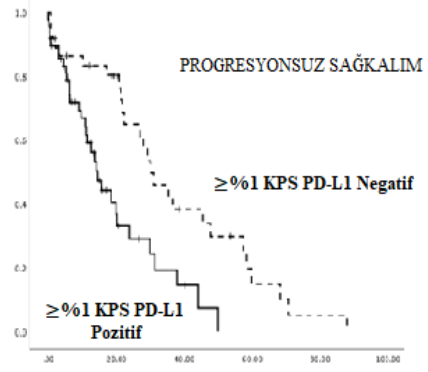
KPS $\geq\%50$ PD-L1 ekspresyon varlığı sadece 10 hastada olup, gerçekleşen ölüm sayısı sağ kalım değerlendirilmesi için yeterli olmadığı için analize dahil edilmedi (Tablo 17).

Tablo 17. Belirli PD-L1 Cut-off Değerlerine Göre Genel Sağ kalım Durumu

Cutt-off	PD-L1 Ekspresyon Varlığı (n)	PD-L1 Pozitif	PD-L1 Negatif	p değeri
TH $\geq\%1$ PD-L1 Ekspresyonu	30	15.7 ay	53.4 ay	<u>0.008</u>
IH $\geq\%1$ PD-L1 Ekspresyonu				
$\geq\%1$ KPS	49	20.4 ay	NR	<u>0.027</u>
$\geq\%5$ KPS	49	20.4 ay	NR	<u>0.027</u>
$\geq\%10$ KPS	33	16.9 ay	53.4 ay	<u>0.021</u>

NR: Not reached

KPS \geq %1 iken PD-L1 ekspresyon varlığı (n:49) ile progresyonsuz sağ kalımın anlamlı olarak daha kısa olduğu görüldü (Şekil 13).



Şekil 13. KPS Pozitifliği ile Progresyonsuz Sağ kalım İlişkisi

Tek değişkenli analizde klinik/radyolojik nod pozitif ve yüksek T evresine sahip olan olgular ile hem immün hem de tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonu pozitif olan olgularda ortalama genel sağ kalım daha kısa bulundu (Tablo 18).

Tablo 18. Tek Değişkenli Analizde Klinikopatoloji İle Sağ kalım İlişkisi

Hastaların Özellikleri		Toplam (n)	Genel Sağ kalım (%95 GA)	p değeri
Yaş	<60	41	22 (10.1-34.9)	0.550
	\geq 60	45	21 (13.0-30.5)	
Tümör Lokasyonu	Gastrik	78	40.2 (13.5-66.8)	0.660
	Gastroözefageal bileşke	8	26.6 (0.3-63.6)	
Klinik T Evresi	T1-2	47	NR	0.030
	T3-4	39	19.2 (14.7-23.5)	
Klinik N Evresi	Nod negatif	34	NR	0.001
	Nod pozitif	52	20.2 (11.6-28.8)	
Lenfovasküler İnvazyon	Var	55	38.3 (16.02-60.7)	0.340
	Yok	21	NR	
Perinodal İnvazyon	Var	45	38.3 (7.1-69.7)	0.550
	Yok	31	NR	
MSI Durumu	MSS	76	53.4 (30.5-76.2)	0.350
	MSI-H	10	20.4 (11.2-29.6)	
HER-2 Durumu	Negatif	35	38.4 (22.3-54.4)	0.430
	Pozitif	6	15.7 (0.4-33.5)	
TH PD-L1 Ekspresyon Varlığı	Pozitif	30	15.7 (12.8-18.6)	0.008
	Negatif	56	53.4 (NA)	
IH PD-L1 Ekspresyon Varlığı	Pozitif	49	20.4 (5.7-35.1)	0.027
	Negatif	37	NR	
KPS PD-L1 Ekspresyon Varlığı	Pozitif	49	20.4(5.7-35.1)	0.027
	Negatif	37	NR	

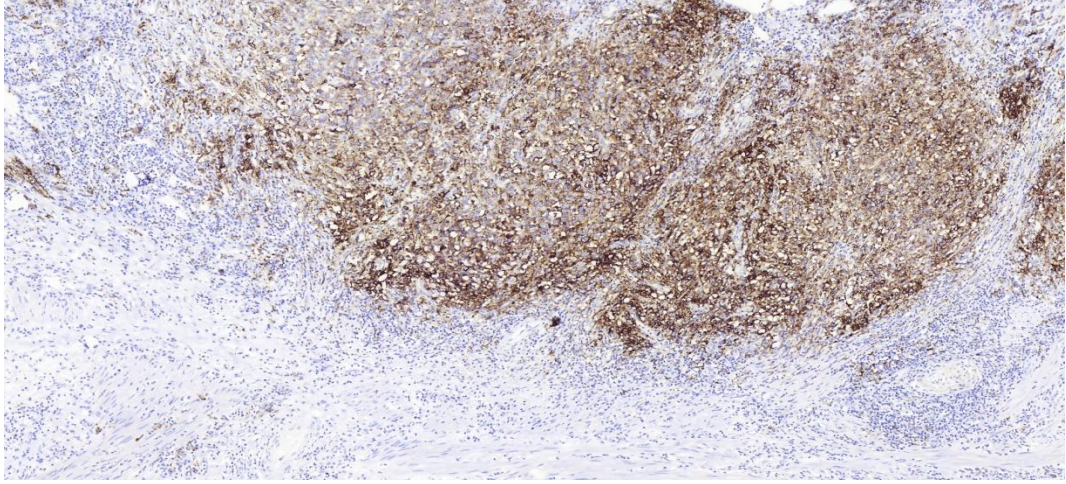
NR: Not Reached; MSI: Mikrosatellit İnstabilite

Genel sağ kalım ile yaş, MSI durumu, HER-2 pozitifliği, tımör lokasyonu, lenfovasküler ve perinodal invazyon arasında istatıksel olarak anlamlı ilişki mevcut değildi (Tablo 18).

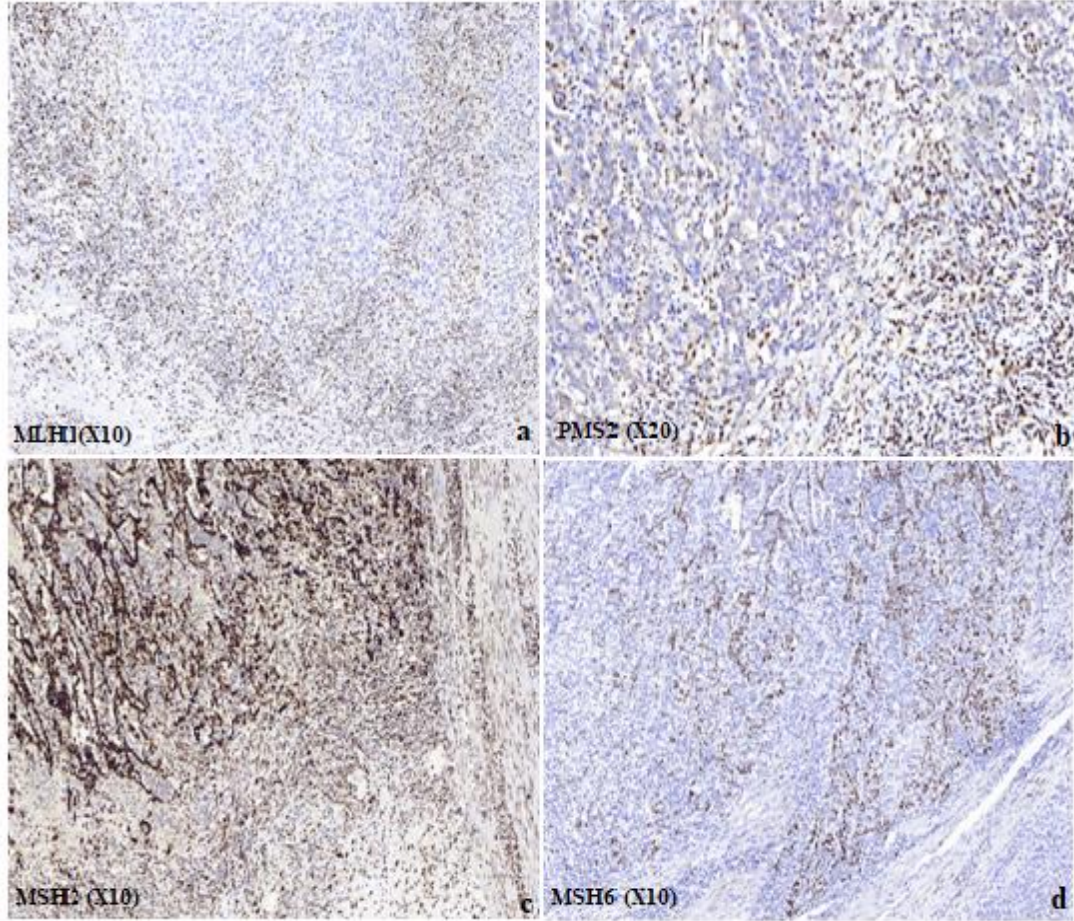
COX Regresyon Modeli ile yapılan çok değişkenli analizde genel sağ kalımın en önemli prediktörleri; klinik nodal evre (HR:5.13; $p:0.003$) ve tımör hücrelerinde PD-L1 ekspresyon varlığı (HR:2.28; $p:0.047$) olarak bulundu (Tablo 19).

Tablo 19. Çok Değişkenli Analizde Genel Sağ kalım

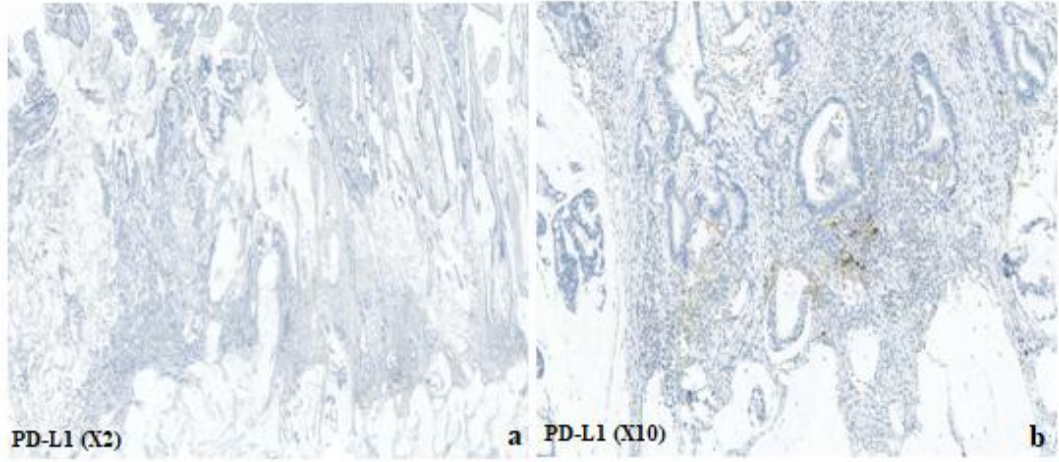
	<i>p değeri</i>	HR	95% GA
Klinik N Evresi	<u>0.003</u>	5.13	(1.7-15.2)
TH PD-L1 Ekspresyonu	<u>0.047</u>	2.28	(1.1-5.1)



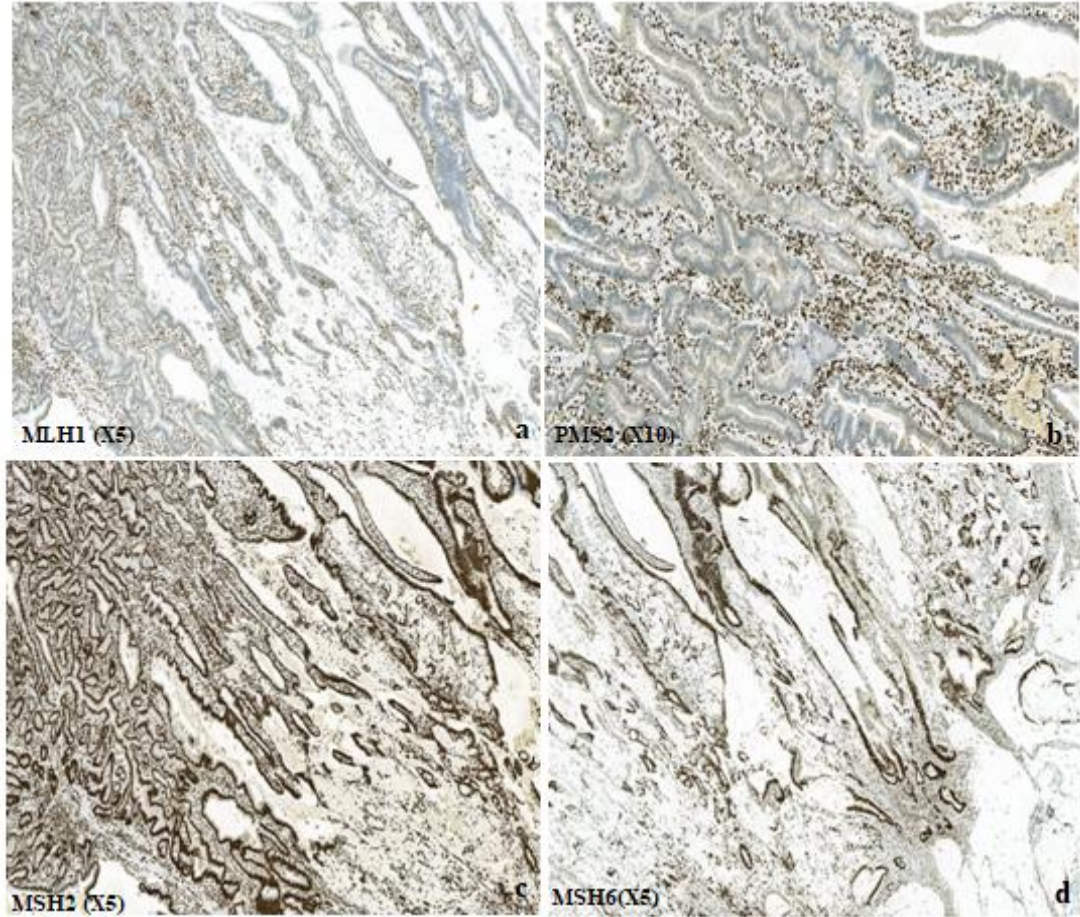
Resim 1. PD-L1 Boyası: Olgularımızın birinde tümör hücrelerinin yaklaşık %80'inde immünohistokimyasal olarak PD-L1 ile membranöz boyanma izlenmektedir (PD-L1X10).



Resim 2. MLH1/PMS2/MSH2/MSH6 Boyaları: Aynı olguda tümör hücrelerinin tamamında immünohistokimyasal olarak MLH1 ve PMS2 ile nükleer boyanma kaybı izlenmektedir (Resim 2 a-b) (MLH1X10, PMS2X20). Tümör hücrelerinin tamamında immünohistokimyasal olarak MSH2 ve MSH6 ile nükleer boyanma korunmuştur (Resim 2 c-d) (MSH2X10, MSH6X10). İnternal kontrol olarak tümörü infiltre eden lenfositlerde nükleer boyanma korunmuştur.



Resim 3. PD-L1 Boyası: Olgularımızın birinde immün hücrelerin %1-5'inde immünohistokimyasal olarak PD-L1 ile membranöz boyanma izlenmektedir (Resim 3 a-b) (a:PD-L1X2, b:PD-L1X10).



Resim 4. MLH1/PMS2/MSH2/MSH6 Boyaları: Aynı olguda tümör hücrelerinin tamamında immünohistokimyasal olarak MLH1 ve PMS2 ile nükleer boyanma kaybı izlenmektedir (Resim 4 a-b) (MLH1X5, PMS2X10). Tümör hücrelerinin tamamında immünohistokimyasal olarak MSH2 ve MSH6 ile nükleer boyanma korunmuştur (Resim 4 c-d) (MSH2X5, MSH6X5). İnternal kontrol olarak tümörü infiltre eden lenfositlerde nükleer boyanma korunmuştur.

5. TARTIŞMA

Mide kanseri dünya genelinde akciğer, meme, prostat ve kolorektal kanserlerden sonra en sık beşinci ve mortalite sıralamasında ise akciğer ve kolorektal kanserler sonrası en yüksek üçüncü kanserdir (3). Mide kanseri gelişimi birçok moleküldeki genetik ve epigenetik değişiklikleri içeren çok basamaklı ve kompleks bir süreçtir (102). Bu çalışmada IHK yöntemi ile mide kanserinde klinikopatolojik değişkenler ile MSI ve PD-L1 ekspresyon durumu değerlendirildi.

Bu çalışmada çoğu lokal hastalık olan mide kanserinde PD-L1 ekspresyonu tümör hücrelerinin üçte birinde, immün hücrelerin ise yarısından çoğunda pozitif bulundu. MSI sıklığı ise %11.6 hastada saptandı. Mikrosatellit instabilite durumu; yaş, tümör çapı, PD-L1 ekspresyon varlığı, histolojik alt tip durumundan anlamlı olarak etkilenmekte idi. PD-L1 ekspresyonu ise nod pozitifliğinde, adenokanser alt tipinde, mikrosatellit instabil olma, neoadjuvan tedavi alma durumu, kemoterapi yanıtı olma durumunda istatistiksel olarak daha yüksek oranda saptandı. Hem tümör hem de immün hücrelerde PD-L1 ekspresyon varlığı belirgin olarak kısa sağ kalımla ilişkili idi.

Sporadik mide kanserleri'ndeki mikrosatellit instabil olgular, en çok MLH1/PMS2 kaybı ile ilişkilendirilmiştir. Bizim çalışmamızda da mikrosatellit instabil bulunan olguların tümünde MLH1/PMS2 nükleer kaybı mevcuttu. MSH2'nin genetik mutasyonları ise sıklıkla Lynch sendromunda bulunmuştur. Bizim olgularımızın hiçbirinde ailesel kanser sendrom öyküsü yoktu.

PD-L1 ekspresyonu ve MSI durumu ile ilgili çalışmaların çoğu Asya kaynaklıdır, Avrupa verisi limitlidir, Türkiye verisi ise yoktur. Çalışmamızda, mide karsinomunda mikrosatellit instabilite insidansı % 11.6 iken; literatürde Asya popülasyonunda %11.7'den %33.8'e (103, 104); Avrupalılarda ise %16.3'den %25.2'ye değişken sonuçlar bildirilmiştir (105, 106).

Bununla birlikte mide karsinomunda MSI durumunun prognostik önemi tartışmalıdır (58, 107, 108). Choi ve ark tarafından yapılan çalışmada (109), MSI durumunun, hasta sağ kalımı üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı bulunmuştur. Aynı şekilde, 240 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, mikrosatellit instabil olan olgular ve mikrosatellit stabil olanlar arasında genel sağ kalımda bir fark gözlenmemiştir (110). Bizim çalışmamızda da MSI durumunun genel sağ kalım üzerine etkisi

gösterilemedi.

Literatürde, mide kanserlerinin MSI durumuna göre lenf nodu tutulum durumu farklılık göstermektedir. Corso ve ark. tarafından yapılan çalışma ile benzer şekilde bazı çalışmalarda (105, 111, 112), mikrosatellit instabil fenotipi, daha az lenf nodu tutulumu ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur. Ancak, diğer araştırmacılar mikrosatellit instabil olanların lenf nodu metastazı ile ilişkili olmadığını bildirmişlerdir (110, 113, 114). Bizim çalışmamızda da MSI durumu ile lenf nodu tutulumu arasında ilişki saptanmadı.

Histolojik alt tipler ile MSI durumu değerlendirildiğinde; Mathiak ve ark. tarafından yapılan çalışmada (115), mikrosatellit instabilite ile medüller histolojik alt tip ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızda ise, medüller histolojik alt tipe sahip olan 1 vakamız, mikrosatellit instabil olup, hem tümör hem immün hücrelerde PD-L1 ekspresyon pozitifliği gösterdi. Arai ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise (116), mikrosatellit instabil olma durumunun kötü diferansiye adenokarsinomlar ve papiller adenokarsinomlarda diğer alt tiplere göre daha fazla anlamlı olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda adenokarsinom olan grup ve zayıf kohezif karsinom olmayan grup mikrosatellit instabilite ile ilişkili bulundu.

Mikrosatellit instabil olma durumunun intestinal metaplaziden gastrik kansere ilerlemede rol oynadığını gösteren kanıtlar vardır. Bazı literatürlerde, intestinal metaplazi dokularında MSI görülme sıklığı % 30 -% 44.1'dir (117, 118).

Literatürde mikrosatellit instabil olgular ile distal mide kanserleri arasında anlamlı ilişki olduğu görülmüştür (95, 115, 119). Bizim çalışmamızda ise tümör yerleşimi ile MSI durumu arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Daha önce yapılan bazı çalışmalar, mikrosatellit instabil kolorektal tümörlerin 5-fluourasil (5-FU) içeren kemoterapiye daha iyi yanıt vermiş olmasına rağmen (56, 120), daha sonraki çalışmalar, adjuvan tedavide lokal ileri tümörlerin 5-FU bazlı rejimlere direnç gösterdiğini göstermiştir (121, 122). MSI durumu ve kemoterapiye yanıt arasındaki ilişki, klinik ve moleküler kanser araştırmalarında hala tartışmalı bir alan olarak görünmektedir (56).

İmmünohistokimya (IHK) kullanarak mide karsinomu üzerine yapılan birçok çalışma %5.1'den %65'e kadar değişen oranlarda PD-L1 ekspresyonu göstermişken; bizim çalışmamıza dahil edilen olgularda PD-L1 ekspresyon oranı %57'dir (123-

128). Pozitiflik oranlarındaki çeşitliliğin, mide karsinomlarındaki heterojenite, kişiye özel değişen tümör mikroçevresi, kullanılan farklı immünohistokimyasal antikorlar ve bunların değerlendirilmesinde uygulanan farklı sınır değerler gibi faktörlerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Çalışmalarda daha yüksek bir PD-L1 ekspresyonunun; metastatik melanoma (129), Merkel hücre karsinoması (130), küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (131) ve meme kanserinde daha uzun bir sağ kalım ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (132). Mide karsinomunda, PD-L1 ekspresyonu ile prognozu değerlendiren Gu ve ark. tarafından yapılan metaanalizde ise sonuçlar değişkenlik göstermektedir (127, 133, 134). Bizim çalışmamızda hem tümör hem immün hücrelerde PD-L1 ekspresyonu kötü bir prognostik gösterge olarak bulundu.

Doğu Asya kaynaklı bir meta-analizde, PD-L1 ekspresyonu pozitif olan hastaların PD-L1 negatif gruba kıyasla anlamlı olarak daha kısa sağ kalım süreleri ile ilişkili olduğu; ekspresyon ile cinsiyet, yaş, tümör boyutu, farklılaşması, lokasyonu, invazyon derinliği, evresi ve lenf nodu durumu arasında ilişki bulunmadığı gösterilmiştir (135). Fakat çalışmaya sadece Asya kökenli hastaların alındığı, etnik ve çevresel faktörlerin sonuçlar üzerinde etkili olabileceği hususuna dikkat edilmelidir.

PD-L1 ekspresyonu ile klinikopatolojik özellikler arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir metaanalizde; derin tümör infiltrasyonu (T), pozitif lenf nodu metastazı (N), lenfovasküler invazyon varlığı olan hastaların, PD-L1 ekspresyonunu gösteren olguların daha yüksek oranda olduğu; cinsiyet, yaş, tümör bölgesi, tümör boyutu, tümör farklılaşması, TNM evresi, lenfatik ve perinöral invazyon ile ise net bir ilişki kurulamadığı bildirilmiştir (136). Bizim çalışmamızda; nod pozitifliği, mikrosatellit instabil olma, preoperatif tedavi alma, MANDARD ve CAP sınıflamasına göre kemoterapi yanıt değerlendirilmesinde tedavi yanıtı olgular, yeterli yanıt göstermeyen gruba göre daha yüksek oranda PD-L1 ekspresyonu gösterdi, istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

İmmün hücrelerde PD-L1 boyanması gösteren olgularda, diğer olgulara göre nod pozitifliği, mikrosatellit instabil olma, MANDARD sınıflamasına göre kemoterapi yanıt değerlendirilmesinde tedavi yanıtı olgular, yeterli yanıt göstermeyen gruba göre daha sık olarak rastlandı. Diğer klinikopatolojik özellikler ile immün

hücrelerdeki PD-L1 boyanması arasında bir ilişki saptanmadı.

Mikrosatellit instabil mide karsinomu ve PD-L1 ekspresyon durumu arasındaki ilişki tam olarak araştırılmamıştır, ancak PD-1/PD-L1 etkileşimlerini hedefleyen tedaviler, mikrosatellit instabil mide karsinomu olan hastalarda mikrosatellit stabil mide karsinomu olanlara göre daha etkili olabilir (137). Cho ve ark. tarafından yapılan çalışmada (137) mikrosatellit instabil mide karsinoması olan hastalarda PD-L1'in, tümörlerin %61.5'inde eksprese olduğu ve sağ kalım için bağımsız bir prognostik faktör olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da mikrosatellit instabil olan hastalarda PD-L1 ekspresyonu daha fazla oranda bulundu. Hangi mide karsinom alt sınıfının anti-PD-1/PD-L1 immünoterapisine en iyi yanıt verebileceğini öngörmek ve altta yatan immünolojik yolları aydınlatmak için ileri çalışmalar gereklidir.

Biyomarker-odaklı immünoterapi seçimi, terapötik etkinliği artırır, gereksiz maruz kalmayı en aza indirir ve sağlık sistemleri üzerindeki mali yükü azaltır. PD-1/PD-L1 pozitifliği de, anti-PD-1/PD-L1 immünoterapisi için prediktif ve prognostik bir biyobelirteç olarak düşünülmektedir. Fakat, PD-L1 ekspresyonu ile hastaların anti-PD-1/PD-L1 immünoterapisine yanıt oranı arasındaki ilişki net değildir. 39 hastalık KEYNOTE çalışmasında, bir anti-PD-1 olan Pembrolizumab, PD-L1 pozitif, rekürren veya metastatik gastrik adenokarsinomlu hastalar üzerinde 11.4 aylık bir sağkalım ile umut verici bulunmuştur (93).

Bizim çalışmamızın retrospektif olması, hasta sayısının az olması gibi sınırlılıkları bulunmaktadır.

6. SONUÇ

Mide kanserli hastalarda MSI durumu ve PD-L1 ekspresyonunun klinikopatolojik değişkenler ile ilişkisini araştırdığımız bu çalışmada IHK yöntemiyle mikrosatellit instabilite sıklığını %11.6 ve PD-L1 ekspresyonu varlığını (KPS>%1) %57 olarak bulduk. PD-L1 ekspresyonunun pozitiflik oranlarındaki çeşitliliğın, mide karsinomundaki heterojenite, kişiye özel değişen tümör mikroçevresi, kullanılan farklı immünohistokimyasal antikorlar ve bunların değerlendirilmesinde uygulanan farklı sınır değerler gibi faktörlerden kaynaklanabileceğini düşündük.

Mikrosatellit instabilite durumu; yaş, tümör boyutu, PD-L1 ekspresyon varlığı, histolojik alt tip durumundan anlamlı olarak etkilenmekte idi. Ancak; MSI durumu ile genel sağ kalım, cinsiyet, tümör yerleşimi, klinik ve patolojik T ve N evresi, HER-2 durumu, lenfovasküler ve perinöral invazyon, kemoterapiye yanıt değerlendirilmesi arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

PD-L1 ekspresyonu; nod pozitif olan olgularda, adenokanser alt tipinde, mikrosatellit instabil olma, neoadjuvan tedavi alma durumu, kemoterapi yanıtı olma durumunda istatistiksel olarak daha yüksek oranda saptandı. Ancak; PD-L1 ekspresyon varlığı ile yaş, cinsiyet, tümör yerleşimi, tümör boyutu, klinik ve patolojik T evresi ile patolojik N evresi, HER-2 durumu, lenfovasküler ve perinöral invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcut değildi. Hem tümör hem de immün hücrelerde PD-L1 ekspresyon varlığı belirgin olarak kısa sağ kalımla ilişkili idi.

PD-1/PD-L1'i hedefleyen tedaviler, mikrosatellit instabil hastalarda daha etkilidirler. Hastaların MSI ve PD-L1 ekspresyon durumunu bilmek, diğer klinikopatolojik değişkenlerle ilişkisini belirlemek, hem prognozun öngörülmesinde hem de yeni nesil immunoterapilerden kimlerin fayda göreceğini öngörmeye oldukça önemlidir.

7. KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Pineros M, Znaor A, Bray F. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2018.
2. Gültekin M, Boztaş G. Türkiye kanser istatistikleri. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. 2014;43.
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018;68(6):394-424.
4. Ohtsu A. Chemotherapy for metastatic gastric cancer: Past, present, and future. *J Gastroenterol*. 2008;43(4):256-64.
5. Ahn JR, Jung M, Kim C, Hong MH, Chon HJ, Kim HR, Jeung H-C, Hyung WJ, Lee SS, Chung HC. Prognosis of pN3 stage gastric cancer. *Cancer research and treatment: Official journal of Korean Cancer Association*. 2009;41(2):73.
6. Baniak N, Senger J-L, Ahmed S, Kanthan S, Kanthan R. Gastric biomarkers: A global review. *World journal of surgical oncology*. 2016;14(1):212.
7. Network CGAR. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014;513(7517):202.
8. Seo HM, Chang YS, Joo SH, Kim YW, Park YK, Hong SW, Lee SH. Clinicopathologic characteristics and outcomes of gastric cancers with the MSI- H phenotype. *Journal of surgical oncology*. 2009;99(3):143-7.
9. D'Errico G, Machado HL, Sainz B. A current perspective on cancer immune therapy: Step-by-step approach to constructing the magic bullet. *Clinical and translational medicine*. 2017;6(1):3.
10. Tosun M, Tuncer I, Kalkan S, Soylu R. Mide'nin Gelişiminin 17 ile 32 Haftalar Arasındaki İnsan Fetüslerinde Histolojik Olarak Değerlendirilmesi. *Kocatepe Tıp Dergisi*. 2004;5(3).
11. Gartner LP, Hiatt JL. *Color atlas and text of histology: Lippincott Williams & Wilkins*; 2012.
12. Brunickardi F, Andersen D, Billiar T, Dunn D, Hunter J, Matthews J, Pollock R. *Schwartz's principles of surgery*, 10e: McGraw-hill; 2014.
13. Smith MG, Hold GL, Tahara E, El-Omar EM. Cellular and molecular aspects of gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2006;12(19):2979-90.
14. Guner A. Recent trends of gastric cancer treatment in Turkey. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2017;2:31.
15. Göçmen E, Kocaoğlu H. Mide kanseri epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri Journ. of Surgery*. 2000;5(4):161-2.
16. Correa P. Diet modification and gastric cancer prevention. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1992(12):75-8.
17. Humans IWGotEoCRt. *Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori: International Agency for Research on Cancer*; 1994.
18. Wroblewski LE, Peek RM, Jr., Wilson KT. Helicobacter pylori and gastric cancer: factors that modulate disease risk. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23(4):713-39.
19. Brenner H, Rothenbacher D, Arndt V. Epidemiology of stomach cancer. *Cancer Epidemiology: Springer*; 2009. p. 467-77.
20. Brown LM. Helicobacter pylori: Epidemiology and routes of transmission. *Epidemiologic reviews*. 2000;22(2):283-97.
21. Forman D, Newell DG, Fullerton F, Yarnell JW, Stacey AR, Wald N, Sitas F. Association between infection with Helicobacter pylori and risk of gastric cancer: Evidence from a prospective investigation. *Bmj*. 1991;302(6788):1302-5.
22. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, Chang Y, Vogelstein JH, Orentreich N, Sibley RK. Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med*. 1991;325(16):1127-31.
23. Chang WJ, Du Y, Zhao X, Ma LY, Cao GW. Inflammation-related factors predicting prognosis of gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2014;20(16):4586-96.
24. Kim N, Park RY, Cho SI, Lim SH, Lee KH, Lee W, Kang HM, Lee HS, Jung HC, Song IS. Helicobacter pylori infection and development of gastric cancer in Korea: Long-term follow-up. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42(5):448-54.
25. Meimarakis G, Winter H, Assmann I, Kopp R, Lehn N, Kist M, Stolte M, Jauch KW, Hatz RA.

- Helicobacter pylori* as a prognostic indicator after curative resection of gastric carcinoma: A prospective study. *Lancet Oncol.* 2006;7(3):211-22.
26. Wang F, Sun G, Zou Y, Zhong F, Ma T, Li X. Protective role of *Helicobacter pylori* infection in prognosis of gastric cancer: Evidence from 2,454 patients with gastric cancer. 2013;8(5):e62440.
 27. Chen J-N, He D, Tang F, Shao C-k. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma: A newly defined entity. *Journal of clinical gastroenterology.* 2012;46(4):262-71.
 28. Peleteiro B, Lopes C, Figueiredo C, Lunet N. Salt intake and gastric cancer risk according to *Helicobacter pylori* infection, smoking, tumour site and histological type. *Br J Cancer.* 2011;104(1):198-207.
 29. You WC, Zhang L, Yang CS, Chang YS, Issaq H, Fox SD, Utermahlen WE, Zhao L, Keefer L, Liu WD, Chow WH, Ma JL, Kneller R, Ho MY, Fraumeni JF, Jr., Xu GW, Blot WJ. Nitrite, N-nitroso compounds, and other analytes in physiological fluids in relation to precancerous gastric lesions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1996;5(1):47-52.
 30. Liu C, Russell RM. Nutrition and gastric cancer risk: an update. *Nutr Rev.* 2008;66(5):237-49.
 31. Gonzalez CA, Pera G, Agudo A, Palli D, Krogh V, Vineis P, Tumino R, Panico S, Berglund G, Siman H, Nyren O, Agren A, Martinez C, Dorronsoro M, Barricarte A, Tormo MJ, Quiros JR, Allen N, Bingham S, Day N, Miller A, Nagel G, Boeing H, Overvad K, Tjonneland A, Bueno-De-Mesquita HB, Boshuizen HC, Peeters P, Numans M, Clavel-Chapelon F, Helen I, Agapitos E, Lund E, Fahey M, Saracci R, Kaaks R, Riboli E. Smoking and the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer.* 2003;107(4):629-34.
 32. Tramacere I, Negri E, Pelucchi C, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, Corrao G, La Vecchia C, Boffetta P. A meta-analysis on alcohol drinking and gastric cancer risk. *Ann Oncol.* 2012;23(1):28-36.
 33. Steevens J, Schouten LJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Alcohol consumption, cigarette smoking and risk of subtypes of oesophageal and gastric cancer: A prospective cohort study. *Gut.* 2010;59(1):39-48.
 34. Ye W, Chow W-H, Lagergren J, Yin L, Nyrén O. Risk of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia in patients with gastroesophageal reflux diseases and after antireflux surgery. *Gastroenterology.* 2001;121(6):1286-93.
 35. Neugut AI, Hayek M, Howe G. Epidemiology of gastric cancer. *Semin Oncol.* 1996;23(3):281-91.
 36. Chan AOO, Wong BC. Risk factors for gastric cancer. Waltham (MA): Uptodate. 2005.
 37. Yaghoobi M, Rakhshani N, Sadr F, Bijarchi R, Joshaghani Y, Mohammadkhani A, Attari A, Akbari MR, Hormazdi M, Malekzadeh R. Hereditary risk factors for the development of gastric cancer in younger patients. *BMC Gastroenterol.* 2004;4:28.
 38. Al-Refaie WB, Tseng JF, Gay G, Patel-Parekh L, Mansfield PF, Pisters PW, Yao JC, Feig BW. The impact of ethnicity on the presentation and prognosis of patients with gastric adenocarcinoma. Results from the National Cancer Data Base. *Cancer.* 2008;113(3):461-9.
 39. Riddell R, Jain D. Lewin, Weinstein and Riddell's Gastrointestinal Pathology and its Clinical Implications: Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
 40. Carlomagno N, Incollingo P, Tammaro V, Peluso G, Rupealta N, Chiacchio G, Sandoval Sotelo ML, Minieri G, Pisani A, Riccio E. Diagnostic, predictive, prognostic, and therapeutic molecular biomarkers in third millennium: A breakthrough in gastric cancer. *BioMed research international.* 2017;2017.
 41. 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):633-7.
 42. Kinlen LJ, Webster AD, Bird AG, Haile R, Peto J, Soothill JF, Thompson RA. Prospective study of cancer in patients with hypogammaglobulinaemia. *Lancet.* 1985;1(8423):263-6.
 43. Saikawa Y, Fukuda K, Takahashi T, Nakamura R, Takeuchi H, Kitagawa Y. Gastric carcinogenesis and the cancer stem cell hypothesis. *Gastric Cancer.* 2010;13(1):11-24.
 44. Rocco A, Compare D, Nardone G. Cancer stem cell hypothesis and gastric carcinogenesis: Experimental evidence and unsolved questions. *World journal of gastrointestinal oncology.* 2012;4(3):54.
 45. Odze RD, Goldblum JR. Surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract, and pancreas: Elsevier Health Sciences; 2009.
 46. Tan P, Yeoh K-G. Genetics and molecular pathogenesis of gastric adenocarcinoma. *Gastroenterology.* 2015;149(5):1153-62. e3.

47. Hu B, El Hajj N, Sittler S, Lammert N, Barnes R, Meloni-Ehrig A. Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. *J Gastrointest Oncol.* 2012;3(3):251-61.
48. Bosman F. Organization WH, Cancer IAfRo. WHO classification of tumours of the digestive system 4th ed Lyon: International Agency for Research on Cancer. 2010.
49. Durães C, Almeida GM, Seruca R, Oliveira C, Carneiro F. Biomarkers for gastric cancer: prognostic, predictive or targets of therapy? *Virchows Archiv.* 2014;464(3):367-78.
50. Etheridge A, Lee I, Hood L, Galas D, Wang K. Extracellular microRNA: A new source of biomarkers. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis.* 2011;717(1-2):85-90.
51. Lin L-L, Huang H-C, Juan H-F. Discovery of biomarkers for gastric cancer: A proteomics approach. *Journal of Proteomics.* 2012;75(11):3081-97.
52. Italiano A. Prognostic or predictive? It's time to get back to definitions. *J Clin Oncol.* 2011;29(35):4718.
53. Marginean EC, Melosky B. Is There a Role for Programmed Death Ligand-1 Testing and Immunotherapy in Colorectal Cancer With Microsatellite Instability? Part II—The Challenge of Programmed Death Ligand-1 Testing and Its Role in Microsatellite Instability-High Colorectal Cancer. *Archives of pathology & laboratory medicine.* 2017;142(1):26-34.
54. Colle R, Cohen R, Cochereau D, Duval A, Lascols O, Lopez-Trabada D, Afchain P, Trouilloud I, Parc Y, Lefevre JH. Immunotherapy and patients treated for cancer with microsatellite instability. *Bulletin du cancer.* 2017;104(1):42-51.
55. Velho S, Fernandes MS, Leite M, Figueiredo C, Seruca R. Causes and consequences of microsatellite instability in gastric carcinogenesis. *World Journ. of Gastroenterology.* 2014;20(44):16433.
56. Zeinalian M, Hashemzadeh-Chaleshtori M, Salehi R, Emami MH. Clinical Aspects of Microsatellite Instability Testing in Colorectal Cancer. *Adv Biomed Res.* 2018;7:28.
57. Pedrazzani C, Corso G, Velho S, Leite M, Pascale V, Bettarini F, Marrelli D, Seruca R, Roviello F. Evidence of tumor microsatellite instability in gastric cancer with familial aggregation. *Familial cancer.* 2009;8(3):215-20.
58. Dos Santos NR, Seruca R, Constancia M, Seixas M, Sobrinho-Simoes M. Microsatellite instability at multiple loci in gastric carcinoma: Clinicopathologic implications and prognosis. *Gastroenterology.* 1996;110(1):38-44.
59. Beghelli S, de Manzoni G, Barbi S, Tomezzoli A, Roviello F, Di Gregorio C, Vindigni C, Bortesi L, Parisi A, Saragoni L. Microsatellite instability in gastric cancer is associated with better prognosis in only stage II cancers. *Surgery.* 2006;139(3):347-56.
60. Verma R, Sharma PC. Next generation sequencing-based emerging trends in molecular biology of gastric cancer. *Am J Cancer Res.* 2018;8(2):207-25.
61. Jin Z, Yoon HH. The promise of PD-1 inhibitors in gastro-esophageal cancers: Microsatellite instability vs. PD-L1. *Journal of gastrointestinal oncology.* 2016;7(5):771.
62. Böger C, Behrens H-M, Mathiak M, Krüger S, Kalthoff H, Röcken C. PD-L1 is an independent prognostic predictor in gastric cancer of Western patients. *Oncotarget.* 2016;7(17):24269.
63. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2012;12(4):252-64.
64. Bellini MF, Cadamuro ACT, Succi M, Proença MA, Silva AE. Alterations of the TP53 gene in gastric and esophageal carcinogenesis. *BioMed Research International.* 2012;2012.
65. Liu Xp, Tsushimi K, Tsushimi M, Oga A, Kawachi S, Furuya T, Sasaki K. Expression of p53 protein as a prognostic indicator of reduced survival time in diffuse-type gastric carcinoma. *Pathology international.* 2001;51(6):440-4.
66. Gravalos C, Jimeno A. HER2 in gastric cancer: A new prognostic factor and a novel therapeutic target. *Annals of oncology.* 2008;19(9):1523-9.
67. Dragovich T, McCoy S, Fenoglio-Preiser CM, Wang J, Benedetti JK, Baker AF, Hackett CB, Urba SG, Zaner KS, Blanke CD. Phase II trial of erlotinib in gastroesophageal junction and gastric adenocarcinomas: SWOG 0127. *Journal of clinical oncology.* 2006;24(30):4922-7.
68. Fisher SB, Fisher KE, Squires III MH, Patel SH, Kooby DA, El-Rayes BF, Cardona K, Russell MC, Staley III CA, Farris III AB. HER2 in resected gastric cancer: is there prognostic value? *Journal of surgical oncology.* 2014;109(2):61-6.
69. Kataoka Y, Okabe H, Yoshizawa A, Minamiguchi S, Yoshimura K, Haga H, Sakai Y. HER2 expression and its clinicopathological features in resectable gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2013;16(1):84-93.

70. Deng N, Goh LK, Wang H, Das K, Tao J, Tan IB, Zhang S, Lee M, Wu J, Lim KH. A comprehensive survey of genomic alterations in gastric cancer reveals systematic patterns of molecular exclusivity and co-occurrence among distinct therapeutic targets. *Gut*. 2012;gutjnl-2011-301839.
71. Kim M, Lee H, Lee H, Jeon Y, Yang H, Kim W. EGFR in gastric carcinomas: Prognostic significance of protein overexpression and high gene copy number. *Histopathology*. 2008;52(6):738-46.
72. Kakiuchi M, Nishizawa T, Ueda H, Gotoh K, Tanaka A, Hayashi A, Yamamoto S, Tatsuno K, Katoh H, Watanabe Y, Ichimura T, Ushiku T, Funahashi S, Tateishi K, Wada I, Shimizu N, Nomura S, Koike K, Seto Y, Fukayama M, Aburatani H, Ishikawa S. Recurrent gain-of-function mutations of RHOA in diffuse-type gastric carcinoma. *Nat Genet*. 2014;46(6):583-7.
73. Yu G, Wang J, Chen Y, Wang X, Pan J, Li G, Jia Z, Li Q, Yao JC, Xie K. Overexpression of phosphorylated mammalian target of rapamycin predicts lymph node metastasis and prognosis of chinese patients with gastric cancer. *Clinical Cancer Research*. 2009;15(5):1821-9.
74. Lee J, Van Hummelen P, Go C, Palescandolo E, Jang J, Park HY, Kang SY, Park JO, Kang WK, MacConaill L. High-throughput mutation profiling identifies frequent somatic mutations in advanced gastric adenocarcinoma. 2012;7(6):e38892.
75. Panarese I, De Vita F, Ronchi A, Romano M, Alfano R, Di Martino N, Zito Marino F, Ferraraccio F, Franco R. Predictive biomarkers along gastric cancer pathogenetic pathways. Expert review of anticancer therapy. 2017;17(5):417-25.
76. Lennerz JK, Kwak EL, Ackerman A, Michael M, Fox SB, Bergethon K, Lauwers GY, Christensen JG, Wilner KD, Haber DA. MET amplification identifies a small and aggressive subgroup of esophagogastric adenocarcinoma with evidence of responsiveness to crizotinib. *Journal of clinical oncology*. 2011;29(36):4803.
77. Erichsen R, Oliner KS, Kelsh MA, Nielsen KB, Frøslev T, Lænkholm A-V, Vyberg M, Acquavella JF, Sørensen HT. Prognostic impact of tumor MET expression among patients with stage IV gastric cancer: A Danish cohort study. *American Society of Clinical Oncology*; 2014.
78. Weed TE, Nuessle W, Ochsner A. Carcinoma of the stomach. Why are we falling to improve survival? *Annals of surgery*. 1981;193(4):407.
79. Hamilton SR, Aaltonen LA. Pathology and genetics of tumours of the digestive system: IARC press Lyon: 2000.
80. Maconi G, Manes G, Porro GB. Role of symptoms in diagnosis and outcome of gastric cancer. *World journal of gastroenterology*. 2008;14(8):1149.
81. Marrelli D, Roviello F, De Stefano A, Farnetani M, Garosi L, Messano A, Pinto E. Prognostic significance of CEA, CA 19-9 and CA 72-4 preoperative serum levels in gastric carcinoma. *Oncology*. 1999;57(1):55-62.
82. Lai IR, Lee WJ, Huang MT, Lin HH. Comparison of serum CA72-4, CEA, TPA, CA19-9 and CA125 levels in gastric cancer patients and correlation with recurrence. *Hepatogastroenterology*. 2002;49(46):1157-60.
83. Kawamura T, Kusakabe T, Sugino T, Watanabe K, Fukuda T, Nashimoto A, Honma K, Suzuki T. Expression of glucose transporter-1 in human gastric carcinoma: Association with tumor aggressiveness, metastasis, and patient survival. *Cancer*. 2001;92(3):634-41.
84. Quartero A, Post M, Numans M, De Melker R, De Wit N. What makes the dyspeptic patient feel ill? A cross sectional survey of functional health status, *Helicobacter pylori* infection, and psychological distress in dyspeptic patients in general practice. *Gut*. 1999;45(1):15-9.
85. Akoh J, Macintyre I. Improving survival in gastric cancer: review of 5- year survival rates in English language publications from 1970. *British journal of surgery*. 1992;79(4):293-9.
86. Salvon-Harman JC, Cady B, Nikulasson S, Khettry U, Stone MD, Lavin P. Shifting proportions of gastric adenocarcinomas. *Archives of surgery*. 1994;129(4):381-9.
87. Miki K. Gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. *Gastric cancer*. 2006;9(4):245-53.
88. Ahn JR, Jung M, Kim C, Hong MH, Chon HJ, Kim HR, Jeung H-C, Hyung WJ, Lee SS, Chung HC, Noh SH, Rha SY. Prognosis of pN3 Stage Gastric Cancer. *Cancer Res Treat*. 2009;41(2):73-9.
89. Chetty R. Morson and Dawson's Gastrointestinal Pathology: Day DW, Jass JR, Price AB. *J Clin Pathol*. 2003 May;56(5):399.
90. Goldner B, Woo Y. Robotic gastrectomy for gastric cancer: An American perspective. *Translational Gastrointestinal Cancer*. 2015;4(6):453-60.

91. Graciotti M, Berti C, Klok H-A, Kandalaft L. The era of bioengineering: How will this affect the next generation of cancer immunotherapy? *Journal of Translational Medicine*. 2017;15(1):142.
92. Thompson RH, Gillett MD, Cheville JC, Lohse CM, Dong H, Webster WS, Krejci KG, Lobo JR, Sengupta S, Chen L, Zincke H, Blute ML, Strome SE, Leibovich BC, Kwon ED. Costimulatory B7-H1 in renal cell carcinoma patients: Indicator of tumor aggressiveness and potential therapeutic target. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(49):17174-9.
93. Muro K, Chung HC, Shankaran V, Geva R, Catenacci D, Gupta S, Eder JP, Golan T, Le DT, Burtness B, McRee AJ, Lin CC, Pathiraja K, Lunceford J, Emancipator K, Juco J, Koshiji M, Bang YJ. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): A multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):717-26.
94. Ma C, Patel K, Singhi AD, Ren B, Zhu B, Shaikh F, Sun W. Programmed Death-Ligand 1 Expression Is Common in Gastric Cancer Associated With Epstein-Barr Virus or Microsatellite Instability. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(11):1496-506.
95. Jin Z, Yoon HH. The promise of PD-1 inhibitors in gastro-esophageal cancers: Microsatellite instability vs. PD-L1. *J Gastrointest Oncol*. 2016;7(5):771-88.
96. Aytaç E, Aslan F, Çicek B, Erdamar S, Gürses B, Güven K, Falay O, Karahasanoğlu T, Biricik FS, Selek U. Dealing with the gray zones in the management of gastric cancer: The consensus statement of the İstanbul Group. *The Turkish journal of gastroenterology: the official journal of Turkish Society of Gastroenterology*. 2018.
97. Elimova E, Wadhwa R, Shiozaki H, Sudo K, Estrella JS, Badgwell BD, Das P, Matamoros A, Jr., Song S, Ajani JA. Molecular biomarkers in gastric cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015;13(4):e19-29.
98. Duraes C, Almeida GM, Seruca R, Oliveira C, Carneiro F. Biomarkers for gastric cancer: prognostic, predictive or targets of therapy? *Virchows Arch*. 2014;464(3):367-78.
99. Sanford M. Trastuzumab: a review of its use in HER2-positive advanced gastric cancer. *Drugs*. 2013;73(14):1605-15.
100. Gunturu KS, Woo Y, Beaubier N, Remotti HE, Saif MW. Gastric cancer and trastuzumab: First biologic therapy in gastric cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2013;5(2):143-51.
101. Casak SJ, Fashoyin-Aje I, Lemery SJ, Zhang L, Jin R, Li H, Zhao L, Zhao H, Zhang H, Chen H. FDA approval summary: Ramucirumab for gastric cancer. *Clinical Cancer Research*. 2015:clincanres.0600.2015.
102. Sotoudeh K, Hashemi F, Madjd Z, Sadeghipour A, Molanaei S, Kalantary E. The clinicopathologic association of c-MET overexpression in Iranian gastric carcinomas; An immunohistochemical study of tissue microarrays. *Diagn Pathol*. 2012;7:57.
103. Kim H, An JY, Noh SH, Shin SK, Lee YC, Kim H. High microsatellite instability predicts good prognosis in intestinal-type gastric cancers. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26(3):585-92.
104. Fang WL, Chang SC, Lan YT, Huang KH, Chen JH, Lo SS, Hsieh MC, Li AF, Wu CW, Chiou SH. Microsatellite instability is associated with a better prognosis for gastric cancer patients after curative surgery. *World J Surg*. 2012;36(9):2131-8.
105. Corso G, Pedrazzani C, Marrelli D, Pascale V, Pinto E, Roviello F. Correlation of microsatellite instability at multiple loci with long-term survival in advanced gastric carcinoma. *Arch Surg*. 2009;144(8):722-7.
106. An C, Choi IS, Yao JC, Worah S, Xie K, Mansfield PF, Ajani JA, Rashid A, Hamilton SR, Wu TT. Prognostic significance of CpG island methylator phenotype and microsatellite instability in gastric carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2005;11(2 Pt 1):656-63.
107. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014;513(7517):202-9.
108. Llosa NJ, Cruise M, Tam A, Wicks EC, Hechenbleikner EM, Taube JM, Blosser RL, Fan H, Wang H, Luber BS, Zhang M, Papadopoulos N, Kinzler KW, Vogelstein B, Sears CL, Anders RA, Pardoll DM, Housseau F. The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints. *Cancer Discov*. 2015;5(1):43-51.
109. Choi J, Nam SK, Park DJ, Kim HW, Kim HH, Kim WH, Lee HS. Correlation between microsatellite instability-high phenotype and occult lymph node metastasis in gastric carcinoma. *Apmis*. 2015;123(3):215-22.
110. Oki E, Kakeji Y, Zhao Y, Yoshida R, Ando K, Masuda T, Ohgaki K, Morita M, Maehara Y. Chemosensitivity and survival in gastric cancer patients with microsatellite instability. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(9):2510-5.

111. Beghelli S, de Manzoni G, Barbi S, Tomezzoli A, Roviello F, Di Gregorio C, Vindigni C, Bortesi L, Parisi A, Saragoni L, Scarpa A, Moore PS. Microsatellite instability in gastric cancer is associated with better prognosis in only stage II cancers. *Surgery*. 2006;139(3):347-56.
112. Oliveira C, Seruca R, Seixas M, Sobrinho-Simões M. The clinicopathological features of gastric carcinomas with microsatellite instability may be mediated by mutations of different "target genes": A study of the TGFbeta RII, IGFII R, and BAX genes. *Am J Pathol*. 1998;153(4):1211-9.
113. Seo HM, Chang YS, Joo SH, Kim YW, Park YK, Hong SW, Lee SH. Clinicopathologic characteristics and outcomes of gastric cancers with the MSI-H phenotype. *J Surg Oncol*. 2009;99(3):143-7.
114. An JY, Kim H, Cheong JH, Hyung WJ, Kim H, Noh SH. Microsatellite instability in sporadic gastric cancer: its prognostic role and guidance for 5-FU based chemotherapy after R0 resection. *Int J Cancer*. 2012;131(2):505-11.
115. Mathiak M, Warneke VS, Behrens HM, Haag J, Boger C, Kruger S, Rocken C. Clinicopathologic Characteristics of Microsatellite Instable Gastric Carcinomas Revisited: Urgent Need for Standardization. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2017;25(1):12-24.
116. Arai T, Sakurai U, Sawabe M, Honma N, Aida J, Ushio Y, Kanazawa N, Kuroiwa K, Takubo K. Frequent microsatellite instability in papillary and solid-type, poorly differentiated adenocarcinomas of the stomach. *Gastric Cancer*. 2013;16(4):505-12.
117. Kuang RG, Kuang Y, Luo QF, Zhou CJ, Ji R, Wang JW. Expression and significance of Musashi-1 in gastric cancer and precancerous lesions. *World J Gastroenterol*. 2013;19(39):6637-44.
118. Sheng JQ, Chan TL, Chan YW, Huang JS, Chen JG, Zhang MZ, Guo XL, Mu H, Chan AS, Li SR, Yuen ST, Leung SY. Microsatellite instability and novel mismatch repair gene mutations in northern Chinese population with hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Chin J Dig Dis*. 2006;7(4):197-205.
119. Leung SY, Yuen ST, Chung LP, Chu KM, Chan AS, Ho JC. hMLH1 promoter methylation and lack of hMLH1 expression in sporadic gastric carcinomas with high-frequency microsatellite instability. *Cancer Res*. 1999;59(1):159-64.
120. Liang JT, Huang KC, Lai HS, Lee PH, Cheng YM, Hsu HC, Cheng AL, Hsu CH, Yeh KH, Wang SM, Tang C, Chang KJ. High-frequency microsatellite instability predicts better chemosensitivity to high-dose 5-fluorouracil plus leucovorin chemotherapy for stage IV sporadic colorectal cancer after palliative bowel resection. *Int J Cancer*. 2002;101(6):519-25.
121. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, Thibodeau SN, Labianca R, Hamilton SR, French AJ, Kabat B, Foster NR, Torri V, Ribic C, Grothey A, Moore M, Zaniboni A, Seitz JF, Sinicrope F, Gallinger S. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(20):3219-26.
122. Bertagnolli MM, Niedzwiecki D, Compton CC, Hahn HP, Hall M, Damas B, Jewell SD, Mayer RJ, Goldberg RM, Saltz LB, Warren RS, Redston M. Microsatellite instability predicts improved response to adjuvant therapy with irinotecan, fluorouracil, and leucovorin in stage III colon cancer: Cancer and Leukemia Group B Protocol 89803. *J Clin Oncol*. 2009;27(11):1814-21.
123. Wu C, Zhu Y, Jiang J, Zhao J, Zhang XG, Xu N. Immunohistochemical localization of programmed death-1 ligand-1 (PD-L1) in gastric carcinoma and its clinical significance. *Acta Histochem*. 2006;108(1):19-24.
124. Sun J, Xu K, Wu C, Wang Y, Hu Y, Zhu Y, Chen Y, Shi Q, Yu G, Zhang X. PD-L1 expression analysis in gastric carcinoma tissue and blocking of tumor-associated PD-L1 signaling by two functional monoclonal antibodies. *Tissue Antigens*. 2007;69(1):19-27.
125. Geng Y, Wang H, Lu C, Li Q, Xu B, Jiang J, Wu C. Expression of costimulatory molecules B7-H1, B7-H4 and Foxp3+ Tregs in gastric cancer and its clinical significance. *Int J Clin Oncol*. 2015;20(2):273-81.
126. Kim JW, Nam KH, Ahn SH, Park DJ, Kim HH, Kim SH, Chang H, Lee JO, Kim YJ, Lee HS, Kim JH, Bang SM, Lee JS, Lee KW. Prognostic implications of immunosuppressive protein expression in tumors as well as immune cell infiltration within the tumor microenvironment in gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2016;19(1):42-52.
127. Boger C, Behrens HM, Mathiak M, Kruger S, Kalthoff H, Rocken C. PD-L1 is an independent prognostic predictor in gastric cancer of Western patients. *Oncotarget*. 2016;7(17):24269-83.
128. Li Z, Lai Y, Sun L, Zhang X, Liu R, Feng G, Zhou L, Jia L, Huang X, Kang Q, Lin D, Gao J, Shen L. PD-L1 expression is associated with massive lymphocyte infiltration and histology in gastric cancer. *Hum Pathol*. 2016;55:182-9.
129. Rodić N, Anders RA, Eshleman JR, Lin MT, Xu H, Kim JH, Beierl K, Chen S, Lubber BS, Wang

- H, Topalian SL, Pardoll DM, Taube JM. PD-L1 expression in melanocytic lesions does not correlate with the BRAF V600E mutation. *Cancer Immunol Res.* 2015;3(2):110-5.
130. Lipson EJ, Vincent JG, Loyo M, Kagohara LT, Lubner BS, Wang H, Xu H, Nayar SK, Wang TS, Sidransky D, Anders RA, Topalian SL, Taube JM. PD-L1 expression in the Merkel cell carcinoma microenvironment: association with inflammation, Merkel cell polyomavirus and overall survival. *Cancer Immunol Res.* 2013;1(1):54-63.
131. Velcheti V, Schalper KA, Carvajal DE, Anagnostou VK, Syrigos KN, Sznol M, Herbst RS, Gettinger SN, Chen L, Rimm DL. Programmed death ligand-1 expression in non-small cell lung cancer. *Lab Invest.* 2014;94(1):107-16.
132. Schalper KA, Velcheti V, Carvajal D, Wimberly H, Brown J, Pusztai L, Rimm DL. In situ tumor PD-L1 mRNA expression is associated with increased TILs and better outcome in breast carcinomas. *Clin Cancer Res.* 2014;20(10):2773-82.
133. Chang H, Jung WY, Kang Y, Lee H, Kim A, Kim HK, Shin BK, Kim BH. Programmed death-ligand 1 expression in gastric adenocarcinoma is a poor prognostic factor in a high CD8+ tumor infiltrating lymphocytes group. *Oncotarget.* 2016;7(49):80426-34.
134. Kawazoe A, Kuwata T, Kuboki Y, Shitara K, Nagatsuma AK, Aizawa M, Yoshino T, Doi T, Ohtsu A, Ochiai A. Clinicopathological features of programmed death ligand 1 expression with tumor-infiltrating lymphocyte, mismatch repair, and Epstein-Barr virus status in a large cohort of gastric cancer patients. *Gastric Cancer.* 2017;20(3):407-15.
135. Liu YX, Wang XS, Wang YF, Hu XC, Yan JQ, Zhang YL, Wang W, Yang RJ, Feng YY, Gao SG, Feng XS. Prognostic significance of PD-L1 expression in patients with gastric cancer in East Asia: A meta-analysis. *Onco Targets Ther.* 2016;9:2649-54.
136. Gu L, Chen M, Guo D, Zhu H, Zhang W, Pan J, Zhong X, Li X, Qian H, Wang X. PD-L1 and gastric cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis. 2017;12(8).
137. Cho J, Lee J, Bang H, Kim ST, Park SH, An JY, Choi MG, Lee JH, Sohn TS, Bae JM, Kang WK, Kim S, Kim KM. Programmed cell death-ligand 1 expression predicts survival in patients with gastric carcinoma with microsatellite instability. *Oncotarget.* 2017;8(8):13320-8.

8. EKLER

EK 1. ETİK KURUL KARARI



SAYI: ATADEK-2018/2
KONU: Etik Kurul Kararı

Sayın Doç.Dr.İbrahim Yıldız, Dr.Şeyma Bahşi,

Sorumluluğunu yürüttüğünüz **“MİDE KANSERİNDE MSI-H İLE PDL-1 EKSPRESYONU SIKLIĞI VE KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELER VE SAĞKALIMLA İLİŞKİSİ”** başlıklı proje 15.02.2018 tarih 2018/2 Sayılı Atadek Toplantısında görüşülmüş olup 2018-2/40 karar numarası ile tıbbi etik yönden uygun bulunmuştur.

Prof.Dr. İsmail Hakkı ULUS
ATADEK Başkanı

EK 2. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Şeyma	Soyadı	Bahşi
Doğum Yeri	Ağrı	Doğum Tarihi	01.01.1989
Uyruğu	T.C.	TC Kimlik No	15155981296
E-mail	sheymask@hotmail.com	Tel	5536287588

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurum Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Yüksek Lisans	Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi	2015-2019
Lisans	Abant İzzet Baysal Üniversitesi	2006-2012
Lise	Kalaba Anadolu Lisesi	2006

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1-İç Hastalıkları Anabilim dalı	Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi	2015-2019
2- Halk Sağlığı Anabilim dalı	Gazi Üniversitesi	2013-2014
3-Erzincan Devlet Hastanesi	Sağlık Bakanlığı	2012-2013, 2014-2015

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	İyi	Orta	İyi

* Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin