



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ
TIBBİ PATOLOJİ KLİNİĞİ

GASTRİK YERLEŞİMLİ ADENOKARSİNOMLARDA EBV ve DNA YANLIŞ
EŞLEŞME ONARIM PROTEİNLERİ (MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2)
EKSPRESYON KAYBININ KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELERLE
KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Özge Eyeoğlu

TIPTA UZMANLIK TEZİ
ANKARA/2024



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ
TIBBİ PATOLOJİ KLİNİĞİ

GASTRİK YERLEŞİMLİ ADENOKARSİNOMLARDA EBV ve DNA YANLIŞ
EŞLEŞME ONARIM PROTEİNLERİ (MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2)
EKSPRESYON KAYBININ KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELERLE
KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Özge Eyeoğlu

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Serra Kayaçetin

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANKARA/2024

TEŞEKKÜR

Öncelikle, tezime her zaman güler yüzüyle ve deneyimleri ile danışmanlık yapan, kıymetli hocam Doç Dr. Serra Kayaçetin'e

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle eğitimime her türlü desteği veren başta Prof. Dr. Fazlı Erdoğan ve Doç Dr. Hayriye Tatlı Doğan olmak üzere tüm hocalarıma,

Birlikte yola çıktığımız patoloji yolculuğunda her zaman yanımda olan, ailem gibi gördüğüm dostlarıma,

Çalışma fırsatı bulduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Çalışmamın istatistik analizinin hazırlanmasındaki yardımlarından dolayı Mustafa Şahin'e,

Başta Gizem Sezginer olmak üzere tezimde emeği geçen tüm laboratuvar ekibimize,

Çalışmamın arşiv basamağında her daim özveri ile çalışan ve yardımcı olan İzzet Özmen'e,

Her zaman yanımda olan, en zor anımda beni neşelendiren canım ağabeyim Mert Eycioğlu ve biricik kedim Luna'ya

Son olarak uzakta da olsalar, her zaman koşulsuz sevgileri ve destekleriyle, huzur ve mutluluk kaynağım annem ve babama en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
KISALTMALAR.....	vii
TABLO LİSTESİ.....	viii
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix,x
ÖZET.....	xi,xii
ABSTRACT.....	xiii, xiv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. MİDE EMBRİYOLOJİSİ, ANATOMİSİ VE HİSTOLOJİSİ.....	2
2.1.1 Embriyoloji.....	2
2.1.2 Anatomi.....	2
2.1.3 Histoloji.....	4
2.2. MİDE ADENOKARSİNOMU.....	6
2.2.1 Morfolojik Özellikler ve Klasifikasyon.....	7
2.2.2 Epidemiyoloji.....	7
2.2.3 Patogenez.....	7
2.2.4 Makroskopi.....	8
2.2.5 Histopatoloji.....	10
2.2.6 Derecelendirme.....	14
2.2.7 Tümör Yayılımı	14
2.2.8 Tedaviye Yanıt.....	15
2.2.9 Sitolojisi	15
2.2.10 Tanısal Moleküler Patoloji.....	15

2.2.11 Evreleme	15
2.2.12 Moleküler Profil.....	17
2.2.13 Kanser İmmünoterapisi.....	17
2.2.14 Diğer Prognostik Biyobelirteçler	17
2.3 Çalışmada Kullanılan Moleküler Belirteçler.....	18
2.3.1 Mikrosatellit İnstabilitesi (MSI)	18
2.3.1.1 MSI Mide Tümörü Klinikopatolojik ve Biyolojik Durumu.....	19
2.3.1.2 MSI Mide Tümörü Moleküler Profili	21
2.3.1.3 MSI Mide Tümörlerinin Tespiti.....	22
2.3.1.4 MSI Mide Tümörlerinin Prognozu, Prediktivitesi ve Klinik Pratikteki Değişiklikler.....	22
2.3.2 EBV	23
2.3.2.1 EBV Enfeksiyonu ve Onkogenezi.....	24
2.3.2.2 EBV virüsünün Latent Membran Proteinleri (LMP1 ve LMP2).....	25
2.3.2.3 Tümörögenizde Heterojen LMP Ekspresyonunun Olası Rolü....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3.1 Olguların Seçimi ve Değerlendirilmesi.....	27
3.2 Çalışmaya Ait Diğer Parametrelerin Değerlendirilmesi.....	28
3.3 Doku Mikrodizi Hazırlama (TMA)	36
3.4. İmmünohistokimya.....	37
3.5 İmmünohistokimya Değerlendirme	38
3.5.1 MMR Protein Ekspresyonunun Değerlendirilmesi.....	38
3.5.2 EBV Ekspresyonunun Değerlendirilmesi	39
3.6 İstatistiksel yöntemler.....	40

4. BULGULAR.....	41
4.1 Çalışma Olgularının Demografik ve Klinik Özellikleri.....	41
4.2 EBV'nin Diğer Parametreler İle İlişkisi.....	43
4.3 MSI'nın Diğer Parametreler İle İlişkisi	48
4.4 Tümör Tomurcuklanmasının Diğer Parametreler İle İlişkisi	51
4.5 Tümör İnfiltrate Eden ve Peritümöral Lenfosit Varlığının Diğer Parametreler İle İlişkisi.....	59
4.6 Tümör Stroma Oranının Diğer Parametreler İle İlişkisi.....	61
4.7 Tanı Sonrası Yaşam Süresinin Diğer Parametreler İle İlişkisi.....	63
5. TARTIŞMA	69
6. SONUÇLAR.....	75
KAYNAKÇALAR.....	77
ÖZGEÇMİŞ.....	85

KISALTMALAR

AJCC: American Joint Committee on Cancer

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

RNA: Ribo Nükleik Asit

EBV: Epstein Barr Virüs

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

TCGA: Kanser Genom Atlası

ACRG: Asya Kanser Araştırma Grubu

EMT: Epitelyal mezenkimal transizyon

FAP: Familyal Adenomatöz Polipozis

FDA: Food and Drug Administration

H&E: Hematoksilen ve Eozin

İEL: İntraepitelyal lenfosit

KRAS: Kirsten rat sarcoma virus

MLH1: Mut L Homolog 1

MMR: Mismatch Repair

MSH2: Mut L Homolog 2

MSH6: Mut S Homolog 6

MSI: Mikrosatellit instabilite

MSS: Mikrosatellit stabil

PAS: Periodic Acid-Schiff

PCR: Polymerase Chain Reaction

PD-1: Programmed Cell Death Protein 1

PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1

PMS2: PMS 1 Homolog 2

TIL: Tümör infiltre eden lenfosit

TMA: Tissue microarray

TNM: Tümör, Nod, Metastaz

TSO: Tümör Stroma Oranı

PI3K: Fosfotidil inositol 3 Kinaz Yolu

ARID1A: AT zengin interaktif domain içeren protein 1A

TABLÖLAR

Tablo 2.1 Mide kanserinde Lauren, Nakamura, Japanese Gastric Cancer Association (JGCA) ve DSÖ sınıflamaları

Tablo 2.2 2019 Dünya Sağlık Örgütü Mide Tümörleri Sınıflaması

Tablo 2.3 Mide karsinomlarında TNM evrelemesi

Tablo 4.1 Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri

Tablo 4.2 Çalışmaya dahil edilen hastaların klinik ve patolojik özellikleri

Tablo 4.8 Hastaların patolojik özellikleri ile yaşı arasındaki ilişki

Tablo 4.9 Hastaların patolojik özelliklerinin tanı sonrası yaşam sürelerine etkileri

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1 Midenin bölümleri

Şekil 2.2 Mide bezinin başlıca hücreleri

Şekil 2.3 Midenin histolojisi

Şekil 2.4 Erken evre mide karsinomunun makroskopik sınıflaması

Şekil 2.5 İleri evre mide karsinomunun makroskopik sınıflaması

Şekil 2.6 DNA yanlış eşleşme onarım sisteminin mekanizması

Şekil 2.7 MMR/MSI mide kanserlerinde genetik değişikliklerin şematik gösterimi

Şekil 2.8 MMR/MSI tümörlerde immün aktivasyon mekanizması

Şekil 2.9 Epstein-Barr virüsü (EBV) latent genleri ve epitelyal kanser ilişkisi

Şekil 3.1. İyi diferansiye adenokarsinom

Şekil 3.2. Orta diferansiye adenokarsinom

Şekil 3.3. Kötü diferansiye adenokarsinom

Şekil 3.4. Perinöral invazyon

Şekil 3.5. Düşük tümör stroma oranı

Şekil 3.6. Yüksek tümör stroma oranı

Şekil 3.7. İntraepitelyal lenfositler

Şekil 3.8. Stromal tümör infiltrate eden lenfositler

Şekil 3.9. Derece 1 Tümör Tomurcuklanması

Şekil 3.10. Derece 2 Tümör tomurcuklanması

Şekil 3.11. Derece 3 Tümör tomurcuklanması

Şekil 3.12. TMA blok

Şekil 3.13. MSH-2 proteini nükleer ekspresyonu

Şekil 3.14. Tümör hücrelerinde MSH6, MLH-1 ve PMS2

Şekil 3.15. Tümör hücrelerinde EBV pozitifliği

Şekil 4.1 EBV-Cinsiyet kümelenmiş sütun grafiği

Şekil 4.2 EBV-Histolojik Tip yığılmış sütun grafiği

Şekil 4.3 EBV-PNİ kümelenmiş sütun grafiği

Şekil 4.4 Tümör Tomurcuklanması-Histolojik Tip yığılmış sütun grafiği

Şekil 4.5 Tümör Tomurcuklanması-Histolojik Derece kümelenmiş sütun grafiği

Şekil 4.6 Tümör Tomurcuklanması-LVİ kümelenmiş sütun grafiği

Şekil 4.7 Tümör Tomurcuklanması-PNİ kümelenmiş sütun grafiği

Şekil 4.8 Tümör Tomurcuklanması-Lenf Nodu Metastazı kümelenmiş sütun grafiği

Şekil 4.9 Tümör Tomurcuklanması- Evre yığılmış sütun grafiği

Şekil 4.10 Tümör_Stroma Oranı- Evre kümelenmiş sütun grafiği

Şekil 4.11 Yerleşim yerlerine göre Kaplan-Meier sağkalım eğrileri

Şekil 4.12 Histolojik derecelere göre Kaplan-Meier sağkalım eğrileri

Şekil 4.13 Tümör tomurcuklanmasına göre Kaplan-Meier sağkalım eğrileri

Şekil 4.14 PNI grubuna göre Kaplan-Meier sağkalım eğrileri

Şekil 4.15 Evre verisine göre Kaplan-Meier sağkalım eğrileri

Şekil 4.16 PNI verisine göre ölüm gerçekleşme dağılımı

ÖZET

GASTRİK YERLEŞİMLİ ADENOKARSİNOMLARDA EBV ve DNA YANLIŞ EŞLEŞME ONARIM PROTEİNLERİ (MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2) EKSPRESYON KAYBININ KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELERLE KARŞILAŞTIRILMASI

AMAÇ: Mide yerleşimli adenokarsinomlarda, DNA yanlış eşleşme onarım proteinleri (MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2) ekspresyon kaybının saptanması, EBV ilişkisi ve bu özellikleri gösteren ve göstermeyen olguların histolojik ve klinik parametreler (hastanın yaşı, cinsiyeti, TNM evresi, tümörü infiltre eden lenfositlerin varlığı, tümör/stroma oranı, tümör tomurcuklanması) açısından karşılaştırılması ve bu bağlamda kemoterapiye yanıt ve sağkalım açısından değerlendirilmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu çalışmada 2021-2022 yıllarında Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Tıbbi Patoloji Bölümü'nde total ve subtotal gastrektomi spesmenleri arasından adenokarsinom tanısı alan 77 olgu değerlendirilmiştir. Hastaların klinikopatolojik parametreleri, hastanemizin veri tabanından (HICAMP) alınmıştır. Olgulara ait %10 nötral tamponlu formalin solüsyonu ile tespit edilmiş materyallerden örneklenen parafin bloklara gömülü dokulardan 4 µ kalınlıkta hazırlanmış hematoksilin ve eosin (H&E) boyalı tümör içeren tüm preparatlar, lam arşivinden çıkartılarak histopatolojik parametreler (Histolojik tip, derece, TNM evresi, lenfovasküler invazyon (LVI) ve perinöral invazyon (PNI) varlığı/ yokluğu) yanı sıra TİL varlığı, TSO, tümör tomurcuklanması açısından değerlendirilmiştir. Ayrıca hastanemiz kanser kayıt biriminden hastalara ait yaşam süresi bilgileri alınmıştır. Bu olgulara ait parafin bloklardan TMA bloklar hazırlanmıştır. Seçilen tümör örneği, mümkün olduğu kadar nekroz içermeyen, canlı tümör alanları içeren, parafin takibi iyi olan olgulardan alınmıştır. TMA bloklardan hazırlanan kesitlerde MMR proteinleri (MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2) ile EBV pozitifliği immünohistokimyasal olarak değerlendirilmiştir. Elde edilen immünohistokimyasal sonuçlar ile histopatolojik parametreler arasındaki ilişki istatistiksel olarak incelenmiştir.

BULGULAR: Çalışmamızda EBV pozitifliği ile hastaların cinsiyeti, perinöral invazyon, ve histolojik tip arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. EBV pozitif hastalarda perinöral invazyonun daha az görüldüğü ve EBV pozitifliğinin lenfoid stromalı adenokarsinom histolojik alt tipi ile yüksek oranda ilişkili olduğu saptanmıştır.

Ayrıca tümör mikroçevresine ait parametre olan tümör tomurcuklanmasının; histolojik tip, histolojik derece, LVI, PNI, lenf nodu metastazı ve tanı sonrası yaşam süresi ile anlamlı ilişki gösterdiği bulunmuş olup, yine tümör stroma oranının patolojik tümör evresi ile ilişkili olduğu ve dolayısı ile tümör mikroçevresinin hastalık prognozu ile istatistiksel olarak da anlamlı sonuç gösterdiği saptanmıştır.

Çalışmamızda ayrıca tümör yerleşim yeri, tümör histolojik derecesi, tümör tomurcuklanması, perinöral invazyon ve tümörün patolojik evresi, tanı sonrası yaşam süresi ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca PNI saptanan hastalarda ölüm oranının PNI saptanmayan hastalara göre çok daha fazla olduğu dikkati çekmiştir.

SONUÇ: Bulgular mide kanserlerinde tümör mikroçevresinin özellikle de tümör tomurcuklanması ve tümör stroma oranının mide kanseri prognozu ile anlamlı derecede ilişkili olduğunu desteklemektedir. Ayrıca EBV pozitif mide kanserlerinin histolojik tip, PNI, tümör yerleşim yeri ve cinsiyet ile ilişkisi istatistiksel olarak desteklenmiştir. Ancak, MMR/MSI ve EBV pozitif mide kanserleri ile tümör mikroçevresi ve prognoz arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Anahtar Kelimeler: MSI, EBV, Gastrik adenokarsinom, Tümör mikroçevresi, Prognoz

ABSTRACT

COMPARISON OF LOSS OF EXPRESSION OF EBV and DNA MIS-MIXING REPAIR PROTEINS (MLH1, MSH2, MSH6 and PMS2) EXPRESSION WITH CLINICOPATHOLOGICAL PARAMETERS IN GASTRIC LOCATED ADENOCARCINOMAS

AIM: DNA mis-match repair proteins in gastric adenocarcinomas (MLH1, MSH2, MSH6 and PMS2) expression loss, EBV association and comparison of patients with and without these features in terms of histological and clinical parameters (patient's age, gender, TNM stage, presence of lymphocytes infiltrating the tumour, tumour/stroma ratio, tumour budding) and evaluation in terms of response to chemotherapy and survival in this context.

MATERIALS AND METHODS: In this study, 77 cases diagnosed as adenocarcinoma among total and subtotal gastrectomy specimens in the Medical Pathology Department of Ankara Bilkent City Hospital in 2021-2022 were evaluated. Clinicopathological parameters of the patients were obtained from our hospital database (HICAMP). All 4 µ thick haematoxylin and eosin (H&E) stained tumour-containing preparations prepared from tissues embedded in paraffin blocks sampled from materials fixed with 10% neutral buffered formalin solution, The histopathological parameters (histological type, grade, TNM stage, presence/absence of lymphovascular invasion (LVI) and perineural invasion (PNI)) as well as presence of TIL, TSO, tumour budding were evaluated. Survival data of the patients were also obtained from the cancer registry of our hospital.

TMA blocks were prepared from paraffin blocks of these cases. The selected tumour samples were taken from cases with good paraffin follow-up, containing viable tumour areas without necrosis as much as possible. MMR proteins (MLH1, MSH2, MSH6 and PMS2) and EBV positivity were evaluated immunohistochemically in sections prepared from TMA blocks. The relationship between the immunohistochemical results and histopathological parameters were statistically analysed.

FINDINGS: In our study, significant correlations were found between EBV positivity and gender, perineural invasion, and histological type. It was found that perineural invasion was less common in EBV positive patients and EBV positivity was highly correlated with lymphoid stromal adenoacarcinoma histological type.

In addition, tumour budding, which is a parameter of tumour microenvironment, was found to be significantly correlated with histological type, histological grade, LVI, PNI, lymph node metastasis and post-diagnosis survival time. It was also found that tumour stroma ratio was correlated with pathological tumour stage and therefore tumour microenvironment showed statistically significant results with disease prognosis.

In our study, tumour location, tumour histological grade, tumour budding, perineural invasion and pathological stage of the tumour were also found to be associated with survival after diagnosis. In addition, it was noteworthy that the mortality rate was much higher in patients with PNI compared to patients without PNI.

CONCLUSIONS: The findings support that tumour microenvironment, especially tumour budding and tumour stroma ratio are significantly associated with gastric cancer prognosis. In addition, the association of EBV positive gastric cancers with histological type, PNI, tumour location and gender was statistically supported. However, no significant correlation was found between MMR/MSI and EBV positive gastric cancers and tumour microenvironment and prognosis.

Keywords: MSI, EBV, Gastric adenocarcinoma, Tumour microenvironment, Prognosis

1.GİRİŞ

Mide kanseri dünyada en sık görülen kanserler arasında beşinci sıradadır ve kansere bağlı ölümler arasında dördüncüdür [1]. Türkiye’de ise Sağlık Bakanlığı 2018 kanser istatistik verilerine göre kadınlarda en sık 7., erkeklerde en sık 5. sırada görülür.

Mide kanserleri mortalitesi yüksek ve kötü prognozlu tümörlerdir . Tedavideki gelişmelere rağmen ileri evre hastalarda uzun süreli sağkalım düşüktür. Son çalışmalarda genetik yolların tanı ve tedavi sürecinde önemi giderek artmaktadır [2]

Mikrosatellitler birden altıya kadar nükleotid tekrarından oluşan, değişken uzunluğa sahip deoksiribonükleik asit (DNA) dizileridir. Tüm genomda dağılmış ve yüksek oranda mutasyonlara eğilimlidir.

Mismatch repair (MMR) sistemi enzimleri: MutL homolog 1 (MLH1), MutL homolog 3 (MLH3), MutS homolog 2 (MSH2), MutS homolog 3 (MSH3), MutS homolog 6 (MSH6), postmayotik segregasyon 1 (PMS1) ve postmayotik segregasyon 2 (PMS2) dir. Normal DNA replikasyonu sırasında, MSH2/MSH6 ve MSH2/MSH3 heterodimerik kompleksleri küçük DNA uyumsuzluk hatalarını tespit edip bağlarken, MLH1/PMS2 heterodimerleri uyumsuzluk bölgelerindeki DNA bazlarının eksizyonundan ve yeniden sentezinden sorumludur. Bir veya daha fazla MMR elemanındaki ifade kaybı veya kusurlar, kompleksin eksikliği ve bunun sonucunda DNA'nın başarısız onarımını belirler [3].

Son zamanlarda yapılan çalışmalara göre mutasyon yükleri, belirgin inflamatuvar yanıt ve bağışıklık kontrol noktasındaki reseptörlerin ekspresyonu nedeniyle mikrostabil instabil (MSI) mide kanseri, immünoterapiye duyarlı olduğundan mikrosatellit stabil (MSS) mide kanseri ile karşılaştırıldığında daha iyi bir sağkalım ile ilişkilidir [4].

Ebstein Barr Virüsü (EBV) enfeksiyonu dünya nüfusunun %90'ından fazlasında bulunur ve çoğu zaman vücutta latent kalır. Bazen aktif hale gelir ve hastalıklara neden olur. EBV dünya çapındaki tüm mide adenokarsinomlarının yaklaşık %9'unda mevcuttur [5]. Kanser genom atlası (TCGA) analizine göre EBV ilişkili mide kanserleri, tüm mide kanserlerinin %8,2'sini oluşturur[6]

Yapılan araştırmalara göre EBV pozitif mide kanserlerinin EBV negatif olanlara göre daha uzun sağkalım ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [7]

Çalışmamızda 2021 Ocak-2022 Aralık tarihleri arasında kliniğimize gönderilen total ve subtotal gastrektomi sonrası mide karsinomu tanısı alan farklı evre ve histolojilere sahip 77 olguda mide kanseri hastalarında, MMR/MSI ve Epstein Barr virüsü (EBV) durumunun, histolojik ve klinik parametreler (histolojik tip, histolojik derece, hastanın yaşı, cinsiyeti, TNM evresi, tanı sonrası yaşam süresi, lenfovasküler ve perinöral invazyon) ve tümör mikroçevresi (TİL varlığı, TSO, tümör tomurcuklanması) ile ilişkisini inceledik. Amacımız mortalitesi yüksek ve kötü prognozlu mide kanserlerinde mevcut parametrelerin, gelecekte kullanılacak hedef tedaviler açısından önemini belirlemek ve bu parametrelerin sağkalım ile ilişkisini ortaya çıkarmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 MİDENİN EMBRİYOLOJİSİ, ANATOMİSİ VE HİSTOLOJİSİ

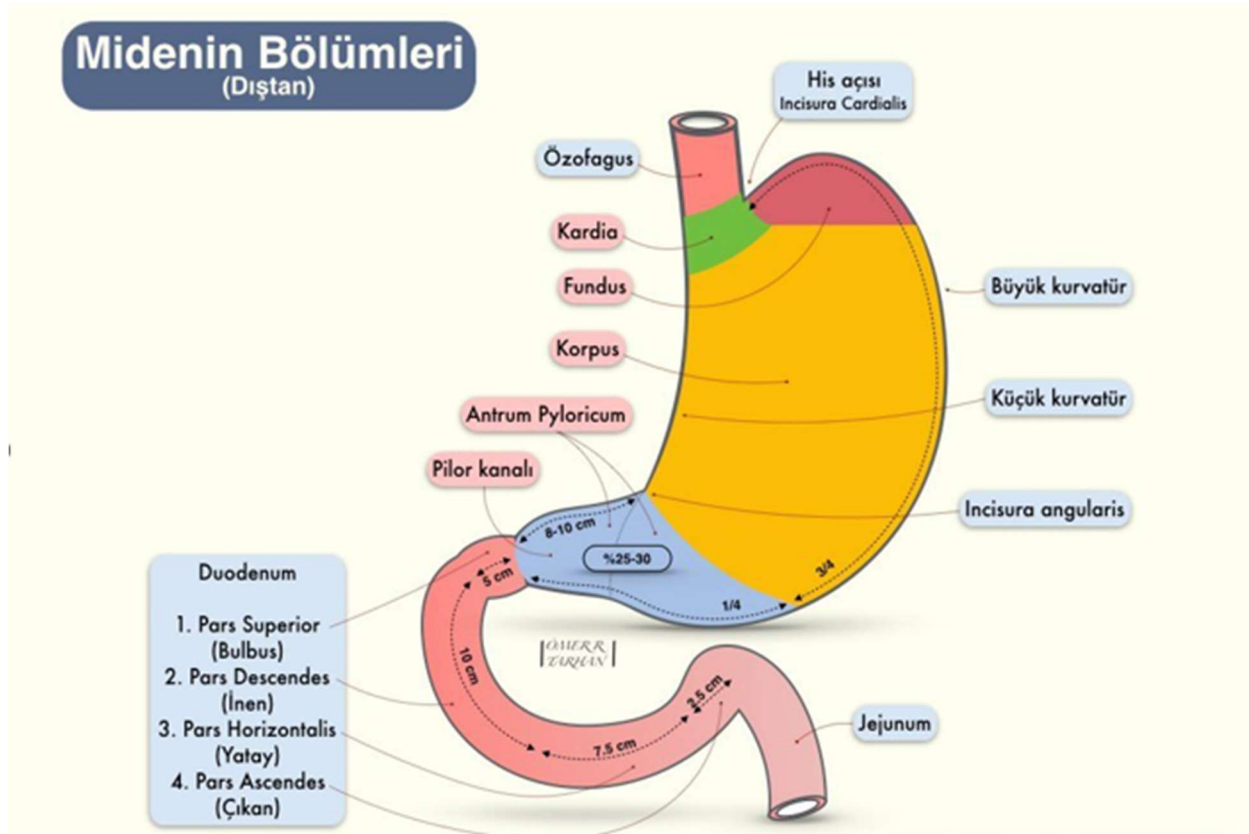
2.1.1 Midenin embriyolojisi

Mide endodermden gelişir. Özofagus, duodenumun ilk kısmı, karaciğer, safra kanalları ve pankreas ile birlikte foregut (ön barsak) oluşturur. Başlangıçta dorsal mesogastrium ile karın arka duvarına, ventral mesogastrium ile septum transversum (diyafragma) bağlanır. Gelişimin ilerleyen zamanlarında dorsal mesogastrium omentum majusu, ventral mesogastrium omentum minusu oluşturur. Fetal yaşamın 4. ayında midede enzim ve asit üretimi gerçekleşir. Yenidoğan midesi erişkin midesi ile eşit matürasyondadır [8]

2.1.2 Midenin anatomisi

Mide; epigastrik ve sol hipokondriyak bölgede bulunan J şeklinde bir organdır. Önünde diyafragma, karaciğer ve ön karın duvarının bir kısmı, arkasında pankreas, sol böbrek ve sol adrenal bez, posterolateralde dalak ve altında transvers kolon bulunur. Proksimalinde özofagusla, distalinde duodenum ile birleşir [9]

Mide anatomik olarak kardias, fundus, korpus, antrum ve pilor olmak üzere çeşitli bölgelere ayrılır. Süperomedial sınırda küçük kurvatur, inferolateral sınırda büyük kurvatur bulunur.[10]



Şekil 2.1 Midenin bölümleri [10]

Midenin kanlanması

Mide; trunkus çölyakus, splenik arter ve hepatic arterden kanlanır. Trunkus çölyakus abdominal aortadan kaynaklanan ilk major visseral daldır.

Küçük kurvatur bölgesi trunkus çölyakustan dallanan sağ ve sol gastrik arter ile, büyük kurvatur bölgesi splenik ve gastroduodenal arterden kaynaklanan sağ ve sol gastroepiploik (gastroomenta) arter ile, fundus ve midenin üst bölgesi splenik arterden ayrılan dallar ile, pilor bölgesi ise common hepatic arterden kaynaklanan gastroduodenal arterden beslenir [11]

Venöz drenaj da arterial yapıya paralel şekildedir. Sağ ve sol gastrik ven küçük kurvaturdan gelen venöz kanını portal vene, sağ gastroepiploik ven büyük kurvatur venöz kanını superior mezenterik vene, sol gastroepiploik ven büyük kurvatur venöz kanını splenik vene boşaltır [11]

Midenin lenfatik sistemi

Lenfatikler 4 ana bölgeye drene olur;

- Kardia ve küçük kurvatur bölgesi sol gastrik lenf nodlarına,
- Pilor bölgesi ve küçük kurvaturun distali sağ gastrik ve hepatik lenf nodlarına,
- Büyük kurvaturun proksimali splenik bölgedeki pankreatosplenik lenf nodlarına,
- Büyük kurvaturun distali sağ gastroepiploik lenf nodlarına dökülür [11]

2.1.3 Midenin histolojisi

Mide histolojik olarak mukoza, submukoza, muskularis propria ve seroza olmak üzere 4 bölümde incelenir [12]

a. Mukoza:

Tek katlı prizmatik epitel hücreleri ile döşelidir ve hücrelerin tümü alkali bir mukus salgılar [12].

Kardia: Özofagustan sonra midenin 1,5-3 cmlik alanını oluşturur. Mukozasında tübüler kardiak bezler bulunur. Salgı yapan hücrelerin çoğu mukus ve lizozim içerir. Arada HCL salgılayan birkaç paryetal hücresi bulunabilir.

Fundus ve Korpus: Mukozada kök hücreler, oksinrik (paryetal) hücreler, esas (zimojen) hücreler ve enteroendokrin hücreler bulunur.

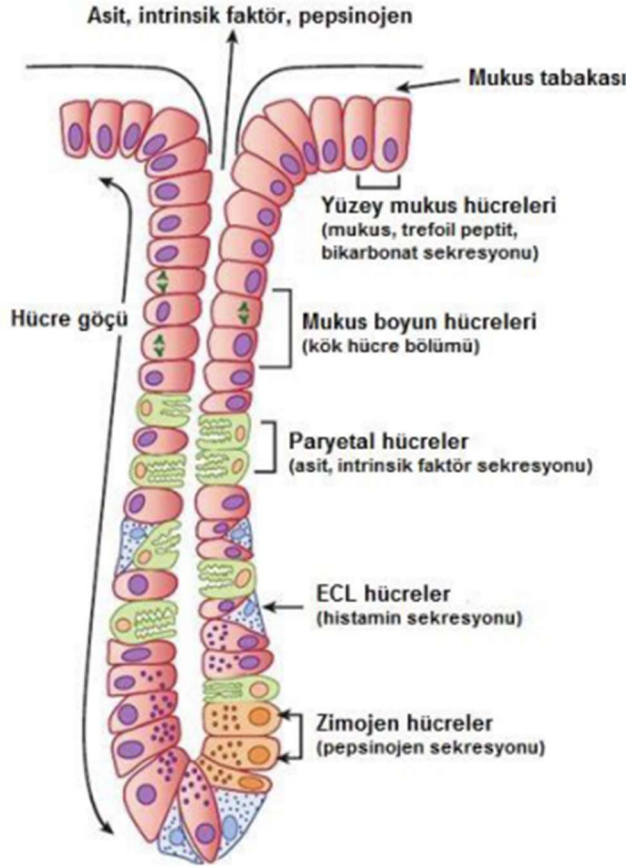
Kök hücreler: Yüksek mitotik aktiviteye sahiptir. Müköz, paryetal, esas ve enteroendokrin hücrelere farklılaşır [13]

Müköz boyun hücreleri: Paryetal hücreler arasında gruplar halinde veya tek tek bulunur ve müköz salgı yapar.

Oksinrik (paryetal) hücreler: Yuvarlak ya da piramidal hücrelerdir. Sitoplazmalarında çok sayıda mitokondri bulunduğundan oldukça eozinofilik görünümündedir. Paryetal hücreler parasempatik uyarı ve mide mukozasından salgılanan gastrin ile uyarılarak, hidroklorik asit, daha az oranda potasyum klorür, eser miktarda elektrolitler ve mide intrinsek faktör salgılar.

Esas(zimojen) hücreler: Sitoplazma endoplazmik retikulumdan zengin olduğu için bazofiliktir. Sitoplazmalarında inaktif pepsinojen enzimi bulunur. Pepsinojen ve lipaz salgılar.

Enteroendokrin hücreler: Mide fundusunda 5-hidroksitriptamin salgılar [12]



Şekil 2.2 Mide bezinin başlıca hücreleri[14]

Pilor: Pilor bezleri bol miktarda lizozim ve mukus salgılar. Gastrin salgılayan Gastrin (G) hücreleri müköz bezler arasında bulunur. Parasempatik uyarı gastrin salınımını uyarır. Gastrin de parietal hücrelerden asit salınımını indükler. Diğer enteroendokrin hücreler (D hücreleri) somatostatin salgılar. HCL tarafından tetiklenen somatostatin salgısı asit ph'ını dengeler [14]

b. Submukoza:

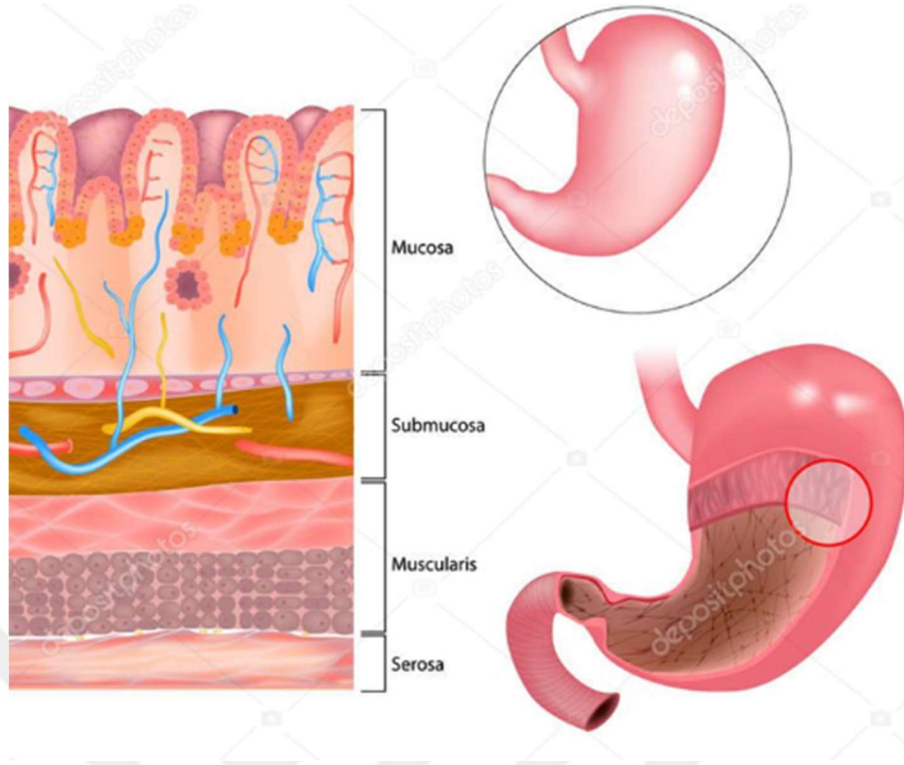
Kan ve lenf damarlarını içeren bağ dokudan oluşmuştur. Bol miktarda lenfoid hücre, mast hücresi ve makrofaj içerir [14]

c. Muskuler tabaka:

Dışta longiditunal, içte sirküler ve ortada oblik kas liflerinden meydana gelir. Pilorda orta kas tabakası kalınlaşarak pilor sfinkterini oluşturur [14]

d. Seroza:

Mide ince bir seroza tabakası ile örtülüdür [14]



Şekil 2.3 Midenin histolojisi [9]

2.2 MİDE ADENOKARSİNOMU

Patogenezinde çevresel faktörler ve genetik faktörler rol oynar. Çoğu hasta 50 yaş üzeridir. Genç hastalarda da kemoterapi ve irritasyon sonrası malignite gelişebilir [15]Pratikte çoğu mide kanseri zemininde intestinal metaplazi ve displazi ile seyreden kronik atrofik gastrit yer alır. Hipoklorik hastalarda pH yüksekliği bakteri üremesine neden olup, yıllar içinde mide karsinomu gelişimine neden olabilir. Yine pernisiyöz anemi hastalarında da mide karsinomu gelişebilir. Tanımlanmış en önemli etyolojik faktör ise *Helicobacter pylori*'dir. Lauren sınıflamasına göre en yaygın alt tip olan intestinal tip mide karsinomu gelişimine neden olur [16]

Mide kanseri patogenezinde yer alan diğer faktörler; mide polipleri, Menetrier hastalığı, gastrik peptik ülser ve mide güdükleridir. Son çalışmalara göre Japonyada mide kanserlerinin %6-7'si, İngiltere'de ise %16'sı EBV ile ilişkilendirilmiştir. Bu hastalarda sıklıkla lenfoepitelyoma benzeri görünüm izlenmiştir [17]

2.2.1 MORFOLOJİK ÖZELLİKLER VE KLASİFİKASYON

Lümen içerisinde polipoid, düz, ülser ya da derin invaziv gelişim gösterebilir. Tümörün müsin üretimine bağlı ve desmoplastik yanıtı olarak tümör fibröz, balık eti ya da jelatinöz görünümde olabilir. Yaklaşık %6 vakada multiple olarak görülür. Histolojik olarak Lauren sınıflamasına göre mide adenokarsinomları, intestinal tip ve diffüz tip olmak üzere 2 ana gruba ayrılır [18]

İntestinal tip adenokarsinomlar; daha iyi prognozludur, hastaların çoğu erkek ve ileri yaştır. Genellikle kolumnar müsin üreten hücrelerden oluşur ve daha iyi diferansiye tümörlerdir. Kötü diferansiye varyantlarda solid büyüme paterni yaygındır. Stroma genellikle nötrofil ve histiositlerle infiltridir [18]

Diffüz tip adenokarsinomlar; linitis plastica görünümüne neden olan, taşlı yüzük hücreli adenokarsinom olarak adlandırılan tümör tipidir. Kötü prognozludur. Daha genç ve genellikle kadın hastalarda ortaya çıkar. Prepylorik bölgede daha fazla görülür. İntrasitoplazmik müsin üretimine bağlı olarak taşlı yüzük hücresi görünümü oluşur [18]

2.2.2 EPİDEMİYOLOJİ

Dünyada en sık tanı koyulan tümörler arasında 5., GLOBOCAN 2020 verilerine göre dünyada kansere bağlı ölümler arasında ise 3. sırada yer alır. Mide kanserine yakalanma riski erkeklerde %1,87, kadınlarda ise %0,79'dur. Erkeklerde kadınlara göre gelişmiş ülkelerde 2,2 kat, gelişmekte olan ülkelere ise 1,83 kat fazla görülür. Uzak doğu, orta asya ve latin amerika ülkelerinde mide kanseri insidansı en yüksektir. Kuzey ülkeleri ve afrikanın kuzey ve doğu bölgelerinde ise insidansı en düşüktür [19].

Türkiye'de ise en son veri olarak Sağlık Bakanlığı 2018 kanser istatistik verilerine göre kadınlarda en sık 7., erkeklerde en sık 5. sırada görülür.

2.2.3 PATOGENEZ

H. pylori özellikle non kardiak mide kanserlerinin en önemli etyolojik nedenidir. Midede kronik gastrit, atrofik gastrit ve en sonunda intestinal metaplaziye yol açar. (Correa kaskadı) Ayrıca kronik H. pylori enfeksiyonu mide epitelinde epigenetik değişiklikler ve DNA mutasyonlarına neden olur

Ailesel genetik mutasyonlar (CDH1, herediter diffüz mide kanseri sendromuna neden olur), özellikle Asya toplumlarında IL-10 ve IL-17 polimorfizmi, Lynch sendromu, Ailesel

adenomatöz polipozis sendromu gibi genetik sebepler de artmış mide kanseri riski ile ilişkilidir [20]

Sigara, alkol kullanımı, gastrik ülser, gastroözofagial reflü hastalığı, kimyasal maruziyeti, diyet, pernisiyöz anemi, mide cerrahisi, radyasyon, obezite, EBV, sosyoekonomik durum, kan grubu (A grubu) mide kanserine ait diğer risk faktörleridir [21]

Kanser genom atlası (TCGA) mide kanserlerini EBV pozitif, mikrosatellit instabil, genomik olarak kararsız ve kromozomal olarak kararlı olmak üzere 4 moleküler alt gruba ayırmıştır [22].

EBV-pozitif mide kanserlerinin çoğu, histolojik olarak lenfoid stromadan zengin veya lenfoepitelyoma benzeri görünümündedir.

PIK3CA ve ARID1A mutasyonları, genom genelinde hipermetilasyon ve önemli bir bağışıklık kontrol noktası düzenleyicisi olan PD-L1 gen amplifikasyonu gösterirler [23]

Mikrosatellit instabil mide kanserlerinde, DNA onarım genlerinin mutasyonu, promotör bölge metilasyonu ya da DNA genelinde hipermetilasyon görülür [24]

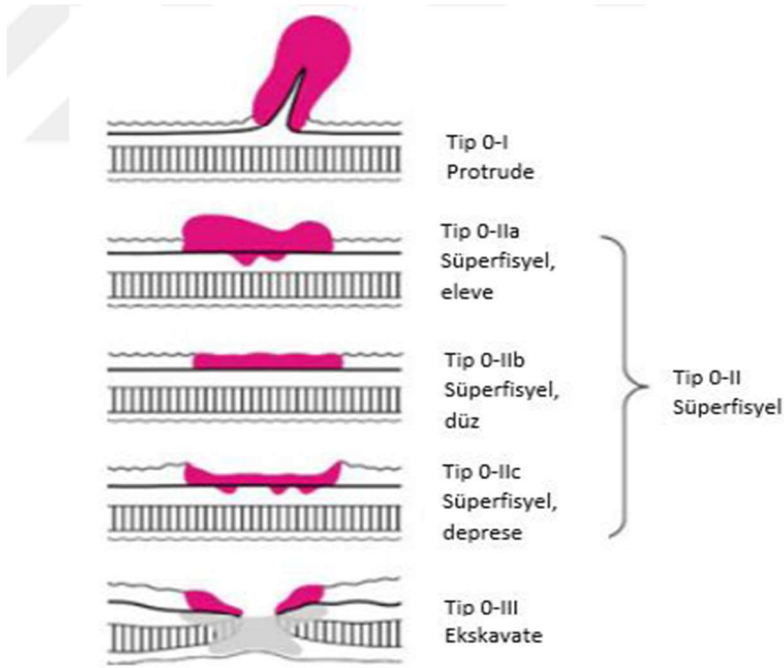
Genomik stabil mide kanserleri daha az sıklıkla görülür ve genellikle diffüz mide kanseri oluşumu ile ilişkilidir. RHOA mutasyonları veya RHO ailesi GTPaz aktive edici proteinleri içeren füzyonlar, genomik olarak stabil mide kanserlerinde görülür [22]

Kromozomal instabiliteye sahip mide kanserlerinde intestinal tip histoloji görülür ve ERBB2, EGFR, MET ve FGFR2 gibi reseptör tirozin kinaz genlerinin amplifikasyonu da dahil olmak üzere kapsamlı DNA kopya sayısı anormallikleri gösterir [25]

Asya kanser araştırma grubu (ACRG)'ye göre mide kanserleri moleküler olarak; Mikrosatellit instabil, Epitelyal-mezenkimal transizyon (EMT), p53 pozitif mikrosatellit stabil grup ve p53 negatif mikrosatellit stabil grup olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır [22]

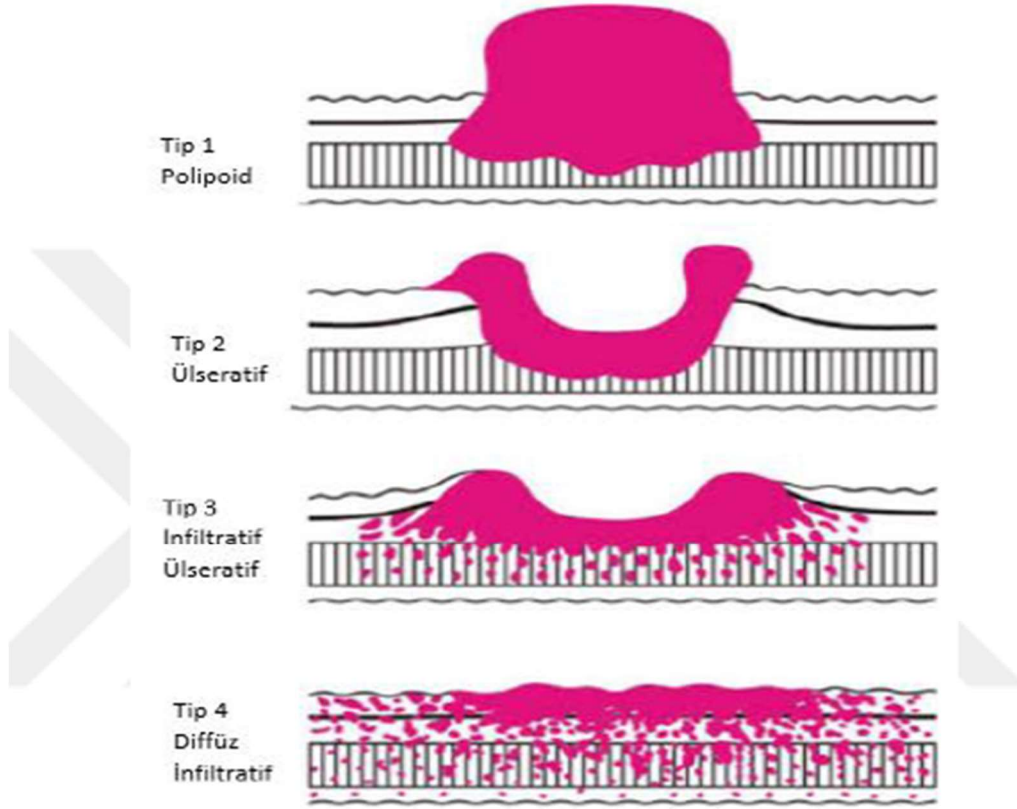
2.2.4 MAKROSKOPİ

Erken evre mide karsinomları makroskopik olarak protrude tip, süperfisyal tip (superior eleve, superior flat, superior deprese) ve ekstrasvaze tip olmak üzere 3 gruba ayrılır [26]



Şekil 2.4 Erken evre mide karsinomunun makroskopik sınıflaması[26]

İlerlemiş mide karsinomları ise Borrmann sınıflamasına göre polipoid, ülser, ülser infiltrative ve diffüz infiltratif olmak üzere 4 gruba ayrılır. Linitis plastica veya skiröz karsinom terimi, mide duvarının kalınlaşmasına ve sertliğine yol açan bol miktarda fibröz stromal reaksiyon olduğunda kullanılır [27]



Şekil 2.5 İleri evre mide karsinomunun makroskopik sınıflaması[27]

2.2.5 HİSTOPATOLOJİ

Histopatolojik olarak mide adenokarsinomları Lauren, Nakamura, JGCA ve WHO tarafından sınıflandırılmıştır [28]. En son olarak 2019 WHO'ya göre papiller, tübüler, zayıf koheziv (taşlı yüzük hücresi içeren ve diğer), müsinöz, mikst ve diğer (adenoskuamöz, skuamöz hücreli, undiferansiye, lenfoid stromalı, hepatoid, enteroblastik diferansiasyonlu adenokarsinom, fundik gland tipi adenokarsinom ve mikropapiller adenokarsinom) olmak üzere alt gruplara ayrılmıştır [29]

Tablo 2.1 Mide kanserinde Lauren, Nakamura, Japanese Gastric Cancer Association (JGCA) ve DSÖ sınıflamaları [29]

Lauren (1965)	Nakamura ve ark (1968)	JGCA (2017)	DSÖ (2019)
İntestinal	Diferansiye	-Papiller -Tübüler 1, iyi diferansiye -Tübüler 2, orta diferansiye	- Papiller -Tübüler, iyi diferansiye -Tübüler orta diferansiye
İndetermine	Andiferansiye	- Poorly (solid tip)	Tübüler (solid), az diferansiye
Diffüz	Andiferansiye	- Taşlı yüzük hücreli -Poorly 2, (solid olmayan tip)	-Zayıf koheziv, taşlı yüzük hücreli fenotip - Zayıf koheziv, diğer hücre tipleri
İntestinal/Diffüz /İndetermine	Diferansiye/ andiferansiye	Müsinöz	Müsinöz
Mikst		Oranına göre tanımlanama	Mikst
Tanımlanmamış	Tanımlanmamış	Özel tip: Adenoskuamöz karsinom -Skumöz hücreli karsinom -Andiferansiye karsinom -Lenfoid stromalı karsinom -Hepatoid karsinom -Enteroblastik diferansiyasyonlu karsinom -Fundik gland tipi karsinom	Diğer histolojik alt tipler: -Adenoskuamöz karsinom -Skumöz hücreli karsinom -Andiferansiye karsinom -Lenfoid stromalı karsinom -Hepatoid karsinom -Enteroblastik diferansiyasyonlu karsinom -Fundik gland tipi karsinom -Mikropapiller adenokarsinom

Tablo 2.2 2019 Dünya Sağlık Örgütü Mide Tümörleri Sınıflaması[29]

ICD-0 Benign epitelyal tümörler ve prekürsörleri	ICD-0 Malign epitelyal tümörler
Glandüler intraepitelyal neoplazi, düşük dereceli	Adenokarsinom, Nos -Tübüler adenokarsinom -Paryetal hücreli karsinom -Mikst adenokarsinom -Papiller adenokarsinom, Nos -Mikropapiller karsinom, Nos -Mukoepidermoid karsinom -Müsinöz adenokarsinom -Taşlı yüzük hücreli karsinom -Az koheziv karsinom -Lenfoid stromalı medüller karsinom -Hepatoid adenokarsinom -Paneth hücreli karsinom
Glandüler intraepitelyal neoplazi, yüksek dereceli	Skvamöz hücreli karsinom, Nos
Serrated displazi, düşük dereceli	Adenoskuamöz karsinom
Serrated displazi, yüksek dereceli - İntestinal tip displazi - Foveoler (gastrik) tip displazi - Gastrik pit/kript displazi	Andiferansiye karsinom, Nos -Rabdoid fenotipli büyük hücreli karsinom -Pleomorfik karsinom -Sarkomatoid karsinom -Osteoklast benzeri dev hücreli karsinom
İntestinal tip adenom, düşük dereceli	Gastroblastom
İntestinal tip adenom, yüksek dereceli -Sporadik intestinal tip gastrik adenom -Sendromik intestinal tip gastrik adenom	Nöroendokrin tümör, Nos -Nöroendokrin tümör, derece 1 -Nöroendokrin tümör, derece 2 -Nöroendokrin tümör, derece 3 -Gastrinoma, Nos -Somatostatinoma, Nos - Enterokromafin hücreli karsinoid - ECL hücre karsinoid, malign
Adenomatöz polip, düşük dereceli displazi	Nöroendokrin karsinom, Nos -Büyük hücreli nöroendokrin karsinom -Küçük hücreli nöroendokrin karsinom
Adenomatöz polip, yüksek dereceli displazi	Mikst nöroendokrin ve nöroendokrin dışı neoplazm (MİNEN)

Tübüler adenokarsinom: En yaygın alt tiptir [30] Değişken çaplı, dilate veya yarık benzeri dallanan tübüllerden oluşur. Asiner yapılar da mevcut olabilir. Neoplastik hücreler kolumnar, küboidal olabilir veya belirgin intralüminal müsin nedeniyle düzleşmiş olabilir. Kardia/özofagogastrik bölgede tübüler adenokarsinomun berrak hücre alt tipi tanımlanmıştır [31]

Papiller adenokarsinom: Nadir görülen bir alt tiptir. Ekzofitik bir büyüme paterni gösterir ve mikroskopik olarak fibrovasküler koru bulunan papiller yapılar gözlenir. İtici tarzda büyüyen iyi diferansiye bir tümör olmasına rağmen karaciğer metastazı sıktır ve kötü prognoz sergiler [32]

Zayıf koheziv karsinom (taşlı yüzük hücresi içeren ve diğer): Kötü formda, izole veya küçük gruplar oluşturan glandlardan meydana gelir. Taşlı yüzük hücresi içerenler eksantrik yerleşimli çekirdeğe sahip, berrak, küre şeklinde sitoplazmik müsin damlacığı ile karakterize edilen taşlı yüzük hücrelerinden oluşur. Diğer hücreli alt tipler (taşlı yüzük içermeyen hücre tipi), histiyositlere veya lenfositlere benzeyen ya da pleomorfik neoplastik hücrelerden oluşur. Özellikle submukozaya veya ötesine infiltre olduklarında belirgin desmoplazi eşlik edebilir [33] Bazı çalışmalarda taşlı yüzük hücreli karsinomların kemo(radyo)terapiye duyarlılığının daha düşük olduğu gösterilmiştir [34] RHOA mutasyonu zayıf koheziv alt tip oluşumuna neden olabilir [35]

Müsinöz adenokarsinom: Mide kanserlerinin %2-8'ini oluşturur. Malign epitelyal hücrelerin yüzdüğü, tümörün %50'den fazlasını oluşturan müsin havuzlarından meydana gelir. İntersitisyel müsin ve kolumnar hücrelerden oluşan glandüler/ tübüler yapı veya müsin ile çevrelenmiş tek hücre yuvaları şeklinde olabilir [36]

Mikst adenokarsinom: Bu alt tipte glandüler (tübüler/papiller) ve taşlı yüzük hücreli/zayıf koheziv gibi 2 veya daha fazla histolojik bileşen bulunur. Mevcut veriler, mikst adenokarsinomlu hastaların, tek bileşenli hastalara göre daha kötü prognoza sahip olduğunu göstermektedir [37]

Diğer nadir histolojik alt tipler;

Lenfoid stromalı mide adenokarsinomu: Belirgin lenfositik infiltrat arasında düzensiz şekilli, trabeküle tübüllerden oluşur. Erken evrelerde, bu alt tip anastomozlaşan-dallanan glandüler yapılar sebebiyle dantelimsi patternde görülür [38] Sıklıkla proksimal bölgede görülür ve hastaların çoğu erkektir. Bu alt tipte EBV enfeksiyon oranı %22,5'ten %100'e kadar değişmektedir [39] EBER in-situ hibridizasyon ile sıklıkla %80 üstünde pozitiflik görülür [40] Mikrosatellit instabil tümörlerle benzer histolojik fenotipe sahiptir fakat farklı transkriptomik profile sahiptir [41]

Hepatoid adenokarsinom: Geniş poligonal, hepatoid benzeri neoplastik hücrelerle karakterizedir. Tümör hücrelerinde ve serumda AFP pozitifliği görülebilir. PASD pozitif intrasitoplazmik eozinofilik globüller içerir. Diğer AFP üreten karsinomlar; iyi diferansiye şeffaf sitoplazmalı papiller veya tübüler tip adenokarsinoma, enteroblastik diferansiasyonlu adenokarsinom ve yolk sac tümör benzeri karsinomadır.[42] Genellikle birden fazla histolojik

tip bir arada bulunur. Enteroblastik diferansiasyonlu adenokarsinom; tübülopapiller yapıda şeffaf sitoplazmalı kolumnar hücrelerden oluşur ve erken fetal gut epiteline benzer görünümündedir. Bu alt tip fetal gut proteini olan SALL4, claudin-6 ve glipikan 3 ekspres ederler. SALL4 ve claudin-6 immünohistokimyası hepatoid karsinomu, hepatosellüler karsinomdan ayırmada kullanılır [43]

Mikropapiller adenokarsinom: Fibrovasküler kor olmadan, küçük tümör hücre gruplarından oluşur [44]Pür invaziv mikropapiller karsinom özofagus ve mide bileşiminde raporlanmıştır [45] Bu alt tip kötü prognoza sahiptir ve hastalarda sıklıkla lenf nodu metastazı görülür [46]

Fundik gland tipi mide adenokarsinomu: Oksinrik gland adenomundan geliştiği kabul edilir. Oksinrik gland diferansiasyonu şef hücre baskın (%99), parietal hücre baskın ve mikst fenotipte olmak üzere 3'e ayrılır. %60 vakada submukozal invazyon görülür [47]Pepsinojen 1 ve MUC 6 immünohistokimyasal markerları bu alttıpte pozitifdir [48] Yavaş büyüyen tümörlerdir ve lenf nodu metastazı nadirdir.

Nadir alt tipler: Mukoepidermoid karsinom, Paneth hücreli karsinom ve parietal hücreli karsinom [49]

2.2.6 DERECELENDİRME

Evreleme sadece primer tübüler ve papiller mide karsinomunda yapılır. İyi diferansiye adenokarsinomlar iyi formda glandüler iken, kötü diferansiye adenokarsinomlar ise kötü formda glandüler, solid adalar veya bireysel hücrelerden oluşur. Derecelendirme düşük dereceli (iyi ve orta diferansiye) ve yüksek dereceli (kötü diferansiye) olmak üzere 2 kategoride değerlendirilir [29]

2.2.7 TÜMÖR YAYILIMI

Mide kanserleri direkt invazyon, lenfatik veya hematojen yol ile veya serozal invazyon şeklinde yayılırlar. Lenfovasküler invazyon agresif tümör belirtisidir ve lenf nodu metastazı kötü prognostik faktör olarak değerlendirilebilir [50] Papiller/tübüler karsinomlarda daha sık olarak hematojen yolla karaciğere yayılım izlenir. Ayrıca serozal tutulum ve ekstansif büyüme sık görülür. Karsinom serozaya invaze olursa genellikle peritoneal implantlar gelişir. Transperitoneal veya hematojen yol ile bilateral masif over tutulumu (Krukenberg tümörü) görülebilir. Nadiren pulmoner lenfanjitik karsinomatozis ve pulmoner trombotik mikroanjiyopati gelişebilir [51]

2.2.8 TEDAVİYE YANIT

Neoadjuvan tedavi histopatolojik görüntüyü değiştirebilir. Tedaviye yanıt ‘Tümör Regresyon Derecesi’ ile değerlendirilir. Bunun için Becker and Mandard sistemleri gibi çeşitli sistemler kullanılabilir [52]

2.2.9 SİTOLOJİ

Peritoneal lavaj sitolojisi mide kanserinin evrenmesi ve adjuvant tedavinin değerlendirilmesi için kullanılabilir [53]

Malign sitoloji bulguları (tek taşlı yüzük hücresi, 5 ten fazla hücre kümesi, 50 den fazla izole tümör hücresi) görülse de makroskopik olarak metastaz görülmeyebilir [54]

2.2.10 TANISAL MOLEKÜLER PATOLOJİ

MSI, EBV ve PDL-1 ekspresyonu şu an rutin olarak tüm kliniklerde değerlendirilmemektedir ancak bazı yüksek merkezlerde onkologların talebi doğrultusunda, ileri evre hastalarda MSI ve PD-L1 durumu immunoterapiye yön vermesi açısından değerlendirilmeye başlanmıştır [29]

2.2.11 EVRELEME

pTNM evrelemesi prognoz için kullanılan tek ve en önemli faktördür. pT1 hastalarda ve pN0 hastalarda 5 yıllık sağkalım %90 ın üzerindedir. TNM evresi arttıkça hayatta kalma oranı azalır. 5 yıllık sağkalım pT4b hastalarında %30, pN3b hastalarında %20 dir [55].

Tablo 2.3 Mide karsinomlarında TNM evrelemesi [29]

T - Primer Tümör		M – Uzak Metastaz			
TX	Primer tümör değerlendirilemedi	M0	Uzak metastaz yok		
T0	Primer tümör yok	M1	Uzak metastaz var		
Tis	Karsinoma in situ: lamina propria invazyonu olmayan intraepitelyal tümör, yüksek dereceli displazi	-Uzak metastaz peritoneal yayılımı, pozitif peritoneal sitolojiyi ve tümör uzantısı olmayan omental tümörü kapsar.			
T1	Tümör lamina propria, muskularis mukoza ya da submukozaya invaze				
T1a Tümör lamina propria ya da muskularis mukoza ya invaze		Patolojik Evre			
	T1b Tümör submukozaya invaze	Evre 0	Tis	N0	M0
T2	Tümör muskularis propriaya invaze	Evre IA	T1	N0	M0
T3	Tümör subserozaya invaze	Evre IB	T1	N1	M0
T4	Tümör serozayı perfor etmiştir ya da komşu yapıları invaze		T2	N0	M0
	T4a Tümör serozayı perfor etmiş	Evre IIA	T1	N2	M0
	T4b Tümör komşu yapılara invaze		T2	N1	M0
			T3	N0	M0
		Evre IIB	T1	N3a	M0
			T2	N2	M0
	-Midenin komşu yapıları, dalak, transvers kolon, karaciğer, diyafragma, pankreas, abdominal duvar, adrenal gland, böbrek, ince barsak ve retroperitondur.		T3	N1	M0
	-Tümör, viseral periton perforasyonu yapmadan gastrokolik veya gastrohepatik ligamentlere ya da büyük veya küçük omentuma yayıldığında evre T3 olarak kabul edilmelidir.	Evre IIIA	T2	N3a	M0
	-Duodenum ya da özofagusa intramural yayılım olduğunda mide dahil edilerek en derin invazyon alanı evrelemede kullanılır.		T3	N2	M0
			T4a	N1,N2	M0
			T4b	N0	M0
N – Bölgesel Lenf Nodları					
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi	Evre IIIB	T1,T2	N3b	M0
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok		T3,T4a	N3a	M0
N1	1-2 bölgesel lenf nodunda metastaz var		T4b	N1,N2	M0
N2	3-6 bölgesel lenf nodunda metastaz var	Evre IIIC	T3,T4a	N3b	M0
N3	7 ya da daha bölgesel lenf nodunda metastaz var		T4b	N3a,N3b	M0
N3a	7-15 bölgesel lenf nodunda metastaz var	Evre IV	Herhangi T	Herhangi N	M1
N3b	16 ya da daha fazla bölgesel lenf nodunda metastaz var				

2.2.12 MOLEKÜLER PROFİL

Yakın zamanda tanımlanan moleküler değişimler, mide kanserlerinin moleküler gelişimini anlamamızın yanı sıra gelecekte klinik olarak potansiyel biyobelirteçlerin geliştirilmesine katkı sağlar.

Bu moleküler belirteçler;

ERBB2(HER2): Anti ERBB2 tedavisi rezeke edilemeyen veya metastatik mide kanserli hastaların tedavisinde fayda sağlar [56] Öncelikle immünohistokimya ile değerlendirilmesi, pozitif ise ERBB2 in-situ hibridizasyonu önerilir [57]. ERBB2 amplifikasyonunun prognostik değeri bazı çalışmalarca kanıtlanmıştır [58].

RESEPTÖR TİROZİN KİNAZLAR: EGFR amplifikasyonunun, evre II/III mide kanserlerinde bağımsız bir prognostik faktör olduğu ileri sürülmüştür [59] Rezeke edilemeyen veya tekrarlayan mide kanserli hastalarda bağımsız prognostik bir faktör olarak değerlendirilebileceği düşünülmektedir [60]

MSI ve EBV: EBV pozitif veya mikrosatellit instabil olan mide karsinomu hastalarının prognozu, EBV negatif veya mikrosatellit stabil hastalara göre daha iyidir [61]

2.2.13 KANSER İMMÜNÖTERAPİSİ

Tümör mutasyon yükü, tümör içi CD8+ T hücresi varlığı ve PD-L1 ekspresyonunun immün kontrol noktası blokaj tedavisine yanıt için önemli biyobelirteçler olduğu bildirilmiştir [62] TCGA tarafından önerilen dört moleküler alt tip arasında, mikrosatellit instabil mide kanserleri yüksek mutasyon sıklığı ile karakterize edilir. Mikrosatellit instabil tümörlerde PD-1 blokajına yanıt verme oranı mikrosatellit stabil tümörlerden daha yüksektir. EBV-pozitif mide kanserlerinde de PD-L1'in amplifikasyonunun %10-15 oranında gözlemlendiği bildirilmiştir. Bu nedenle, bu iki moleküler alt tip, şu anda klinik çalışmalarda araştırılmakta olan PD-1/PD-L1 eksenini hedef alan immünoterapi için iyi potansiyel adaylar olabilir [63]

2.2.14 DİĞER PROGNOSTİK BİYOBELİRTEÇLER

PI3K, ARID1, p53, KRAS mutasyonları ve EGF/TGF- α VEGF, CD44, E-kaderin, MMP1, MMP7, MMP10, SPC18 ve protokadherin B9 markerları da henüz çalışma aşamasındadır [64]

2.3 ÇALIŞMADA KULLANILAN MOLEKÜLER BELİRTEÇLER

2.3.1 MSI (MİKROSATELLİT İNSTABİLİTESİ)

Mide kanseri dünya çapında görülen en yaygın kanserlerden biridir. Kanser genom atlası (TCGA) ve Asya Kanser Araştırma Grubu'na (ACRG) sınıflandırmalarına göre mikrosatellit instabil (MSI) grup mikrosatellit stabil tümörlere göre daha iyi prognozlu olması nedeni ile mide kanserlerinin önemli bir alt kümesini temsil eder ve şu anda birçok araştırmanın ilgi odağıdır [22]

Mide kanseri dünyada en sık görülen kanserler arasında beşinci sıradadır ve kansere bağlı ölümler arasında üçüncüdür ve mortaliteye neden olabilir [1] Son zamanlarda genomik yaklaşımlar, mide kanserlerinin moleküler profilini anlamamıza ışık tutmuştur. TCGA mide kanserlerini 4 moleküler gruba ayırmıştır; [22]

- 1- DNA hipermetilasyonlu EBV pozitif mide kanseri,
- 2- Mikrosatellit instabil mide kanserleri,
- 3- Genomik stabil mide kanseri ve
- 4- Kromozomal instabil mide kanseri

Mikrosatellit instabil grup yüksek mutasyon yüküne ve hipermetilasyona sahiptir.

Kromozomal instabil grup belirgin anöploidi ve reseptör tirozin kinazların sıklıkla fokal amplifikasyonu ile ortaya çıkar.

Buna paralel olarak ACRG de 4 gruptan oluşan yeni bir moleküler sınıflama yaptı; [22]

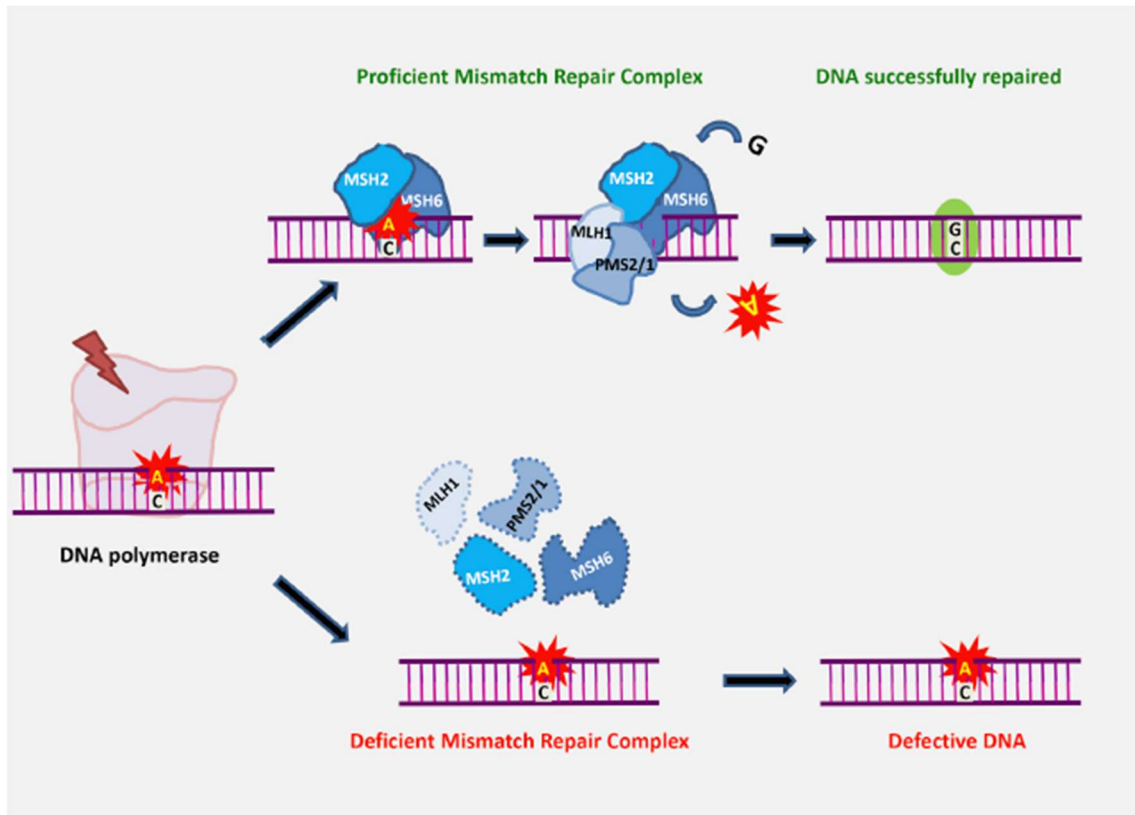
- 1- Mikrosatellit instabil,
- 2- Epitelyal-mezenkimal transizyon (EMT),
- 3- p53 pozitif mikrosatellit stabil grup ve
- 4- p53 negatif mikrosatellit stabil grup.

Her iki sınıflandırmada da mikrosatellit instabil grup daha iyi prognozlu kabul edilir [22]

Mikrosatellitler tüm genoma yayılmış, mutasyona eğilimli, 1 ila 6 nükleotidden oluşan tekrarlardır. DNA yanlış eşleşme onarım yetersizliği (dMMR) varlığında aşırı değişken bir fenotip karşımıza çıkar [3]

Yanlış eşleşme onarım MMR; DNA replikasyonu, kimyasal/fiziksel hasar sırasında ortaya çıkan hatalardan dolayı yanlış eşleşmiş bazların tanımlanması ve onarılmasında yer alan hücresel süreçtir. Bu sistem bir dizi DNA uyumsuzluğu onarım enzimi içerir; MutL

homolog 1 (MLH1), MutL homolog 3 (MLH3), MutS homolog 2 (MSH2), MutS homologu 3 (MSH3), MutS homologu 6 (MSH6), post mayotik segregasyon 1 (PMS1) ve post mayotik segregasyon 2 (PMS2)'dir. Normal DNA replikasyonu sırasında, heterodimerik kompleksler MSH2/MSH6 ve MSH2/MSH3 küçük DNA uyumsuzluk hatalarını tespit edip bağlarken, MLH1/PMS2 heterodimerleri uyumsuzluk bölgelerindeki düzeltilmiş DNA bazlarının eksizyonundan ve yeniden sentezinden sorumludur [3] Bir veya daha fazla DNA yanlış eşleşme onarım enzimindeki ekspresyon kaybı, kompleksin eksikliği ve bunun sonucunda DNA onarımının başarısız olmasına neden olur. Son zamanlardaki çalışmalar, MSI mide kanserlerinin, MSS mide kanserlerine göre daha iyi prognoz gösterdiğini ortaya koydu [65]



Şekil 2.6 DNA yanlış eşleşme onarım sisteminin mekanizması [65]

2.3.1.1 MİKROSATELLİT İNSTABİL MİDE TÜMÖRLERİNİN KLİNİKOPATOLOJİK VE BİYOLOJİK DURUMU

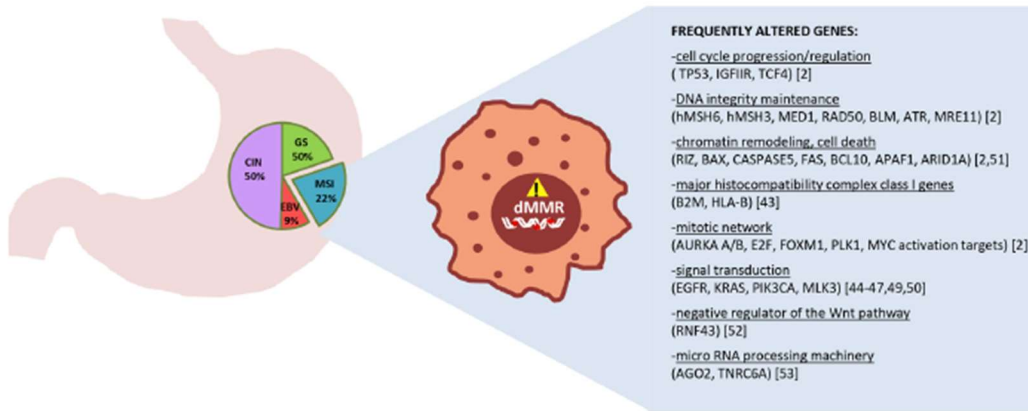
Tümör evresi ve MSI durumu karşılaştırıldığında lenf nodu metastazı olmayan mide kanserli hastalarda MSI daha yüksek olduğu bulundu. Lenf nodu metastazı olanlarda bu oran düşüktür (%5 ten az)[65].

MSI mide kanserli hastaların daha yaşlı (65 yaş üstü), kadın dominant olduğu, tümörün midenin orta-alt kısmında yer aldığı daha az sıklıkla lenf nodu metastazı gösterdiği, serozaya yayılımın daha az olduğu izlenmiştir [61] Ek olarak hastalar genellikle erken evrede (TNM1/2 veya Borrmann tip 1/2) tanı almaktadır [61] Histolojik olarak bu tümörlerde genellikle belirgin lenfoid hücre infiltrasyonu, müsin pozitifliği ve tümör hücrelerinin pleomorfik olduğu izlenmektedir [65] Son zamanlarda yapılan çalışmalara göre MSI durumunun Lauren histolojik klasifikasyonu ile de ilişkili olduğu görülmüştür.

İntestinal tip mide kanserli hastalarda MSI'nin diffüz tip ve mikst tipe göre yüksek olduğu izlenmiştir. Ayrıca Lynch Sendromu hastalarında da MSI fenotipi meydana gelir [3], [65].

Spesifik bir genetik ve epigenetik profil ve farklı klinik patolojik özellikler MSI tümörler ile ilişkili olduğundan bu genomik instabilitenin varlığı veya yokluğu muhtemelen tümör gelişiminin erken dönemlerinde ortaya çıkmaktadır [24] Bazı çalışmalar MSI varlığında prekanseröz lezyonlardan mide kanserine ilerlemede artış olduğunu göstermiştir. Ayrıca tümörün metastazında da MSI profilinin aynı olduğu bildirilmiştir [24]

Fare deneylerinde ise, MSI tümörler bağışıklık sisteminin yetersiz olduğu durumlarda MSS tümörlere göre daha agresif davranış gösterdiği görülmüştür [65] Daha önce birçok çalışma tümör immünitesinin tümör davranışını tahmin etmedeki rolünü göstermiştir. Tümörü infiltre eden lenfositlerin (TILS) prognostik ve prediktif bir değer olduğu ve MSI ve TILS yüksekliği arasında önemli bir korelasyon olduğu ve daha iyi prognoz gösterdiği izlenmiştir [2] Bazı çalışmalarda da MSI ve EBV ilişkili mide kanserlerinde TILS sayısının yükseldiği ve daha iyi prognoz gösterdiği, bu bağlamda tümör mikroçevresinin değerlendirilmesinin ileride terapatik stratejilerde kullanılabileceği düşünülmüştür [66]



Şekil 2.7 MMR/MSI mide kanserlerinde genetik değişikliklerin şematik gösterimi [65]

2.3.1.2 MİKROSATELLİT İNSTABİL MİDE TÜMÖRLERİNİN MOLEKÜLER PROFİLİ

TCGA tarafından yapılan genom analizinde MSI mide kanserlerinde mutasyona uğramış 37 genin varlığı rapor edilmiştir. Bu genler; hücre döngüsünün düzenlenmesi (Ör: p53, IGFIIR, TCF4), DNA bütünlüğünün korunması (Ör: MSH6, MSH3, ATR), kromatin yeniden modellenmesi, hücre ölümü (Ör: BAX, CASPASE5, FASBCL10), transkripsiyon düzenlenmesi ve sinyal iletimi genlerini içermektedir. Ayrıca B2M ve HLA-B gibi doku uyumluluk kompleksi sınıf-1 (HLA-1)'in ekspresyonunun kaybına neden olur ve bağışıklık sistemine antijen sunumu azalır, böylece bağışıklık sisteminden kaçış için uygun ortam sağlanmış olur [67]

MSI mide tümörlerde ayrıca mitozda görevli AURKA A/B, E2F, FOXM1, PLK1 ve myc moleküllerin aktivasyonu izlenir. Ayrıca MSI mide kanseri hastalarında %42 oranında PIK3CA gen mutasyonu izlenmiştir ve bu hastalarda sadece MSI mide kanserlilere göre 5 yıllık sağkalımın daha kötü olduğu görülmüştür [68] MSI mide kanserlerinde mutasyona uğrayan diğer genler, kromatin düzenlenmesinde rol oynayan ARID1A ve Wnt yolunun negatif düzenleyicilerinden RNF43'tür. MSI kolorektal kanserlerde yaygın görülen BRAF V600E mutasyonu ise MSI mide kanserlerinde genellikle görülmez [69].

ARID1A, SWI/SNF kromatin yeniden şekillenme kompleksinin bir bileşenidir ve mide kanserinde sıklıkla mutasyona uğrar [70] ARID1A'nın potansiyel olarak MMR/MSI'ı bozduğu ve PD-L1 ekspresyonunu yükselttiği ileri sürülmüştür. Yapılan çalışmalarda ayrıca ARID1A eksikliğinin, tümör mikroçevresini yeniden şekillendirdiğini ve özellikle iki spesifik ARID1A mutasyonun (p.D18550Tfs-33 ve p.F2141Sfs-59) lokalizasyonunun belirgin şekilde daha yüksek tümör mikroçevresi aktivasyonu ile ilişkili olduğu öne sürmüştür [71]

MSI tümörler üzerinde yapılan son genomik analizlerde bu moleküler fenotip için yeni hassasiyetler saptanmıştır. Son genomik analizlerde MSI tümörlerde RecQ DNA helikaz WRN inaktivasyonu görülürken, MSS tümörlerde görülmediği belirtilmiştir. WRN inaktivasyonu MSI'larda çift sarmallı DNA kırıklarına, apoptoz ve hücre döngüsünde duraksamaya neden olur. Bu bilgiler ışığında MSI kanserlerde WRN'yi hedef alacak ilaçların bu kanserlerin tedavisinde fayda sağlayabileceği düşünülmektedir [72]

2.3.1.3 MİKROSATELLİT İNSTABİL MİDE TÜMÖRLERİNİN TESPİTİ

MSI tespiti immünohistokimyasal ve PCR bazlı moleküler testler olmak üzere iki ana yöntemle belirlenmektedir. İmmünohistokimyasal yöntem daha kolay uygulanabilir olması ve PCR'a göre daha az dokuya ihtiyaç olması nedeni ile MMR değerlendirmede en çok tercih edilen yöntemdir [73] Tespiti için genellikle MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 olmak üzere dört antikor uygulanır. MMR genlerindeki mutasyonlar nedeni ile heterodimerler proteolitik olarak bozulur ve immünohistokimyasal olarak bu antikorla kayıp gözlenir. Genellikle MLH-1 de mutasyon olursa immünohistokimyasal olarak hem MLH-1'de hem de PMS-2 de, MSH-2'de mutasyon olursa immünohistokimyasal olarak hem MSH-2 hem de MSH-6'da kayıp izlenir [73]

PCR bazlı amplifikasyon, tümörden alınan amplifiye DNA fragmanlarının boyutunu ve aynı hastadan alınan numuneleri elektroforez yolu ile karşılaştırıp ölçerek MSI tespitine olanak sağlar. Moleküler test iki ana panel ile gerçekleştirilebilir. İlki, iki mononükleotid tekrarlarının (BAT-35 ve BAT-26) ve üç dinükleotid tekrarlarının değerlendirilmesinden oluşan 'Bethesda Paneli' dir. İkincisi ise, beş poli-A mononükleotid tekrarlarının (BAT-25, BAT-26, NR-21, NR-24 ve NR-27) tanımlanmasına dayanan başka bir paneldir. Bethesda paneline göre önerilen beş lokustan 2 veya daha fazlasında instabilite sergileyen tümörler MSI yüksek olarak yorumlanırken, yalnızca bir lokusu değerlendirilmiş tümörler MSI düşük olarak kabul edilir. Herhangi bir değişiklik izlenmez ise MSS olarak sınıflandırılır [73]

2.3.1.4 MİKROSATELLİT İNSTABİL MİDE TÜMÖRLERİNİN PROGNOZ VE PREDİKTİVİTESİ, KLİNİK PRATİKTEKİ DEĞİŞİKLİKLER

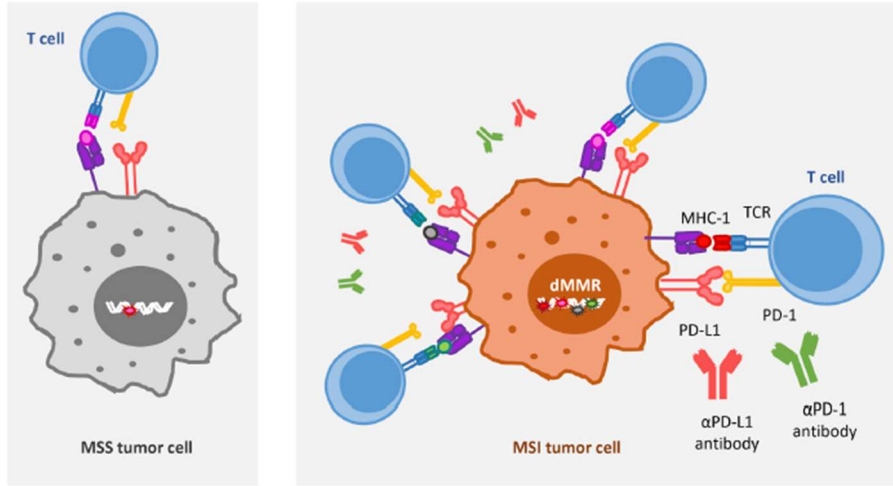
Son çalışmalar MMR/MSI mide kanserlerinin prognozunun MSS mide kanserlerine göre daha iyi olduğunu göstermiştir. MMR/MSI mide kanserlerinde immünoterapi; MMR/MSI barsak kanserlerinde ve diğer malignitelerde immün kontrol noktası inhibitörlerine verilen yanıtla ilişkili olduğu görülmüştür [74]

PD-1/PD-L1 yolu T lenfositlerin aktivasyonunu ve çoğalmasını önleyerek, sitokin üretimini ve CD8+ T lenfositleri azaltarak bağışıklık yanıtını negatif olarak düzenler.

Bazı çalışmalarda mide kanserlerinde PD-L1 pozitifliğinin yüksek TILS varlığı ile ilişkili olduğu ve daha iyi prognoz sergilediğini ileri sürmektedir [75] Bazı çalışmalarda da

EBV pozitif veya MMR/MSI mide kanserlerinde PD-L1 ekspresyonunun daha yüksek olduğu bildirilmiştir. PD-L1 pozitif ileri evre mide kanserli hastalarında PD-1 ajanı pembrolizumabın etkinliğini gösteren çalışmalar mevcuttur. FDA, PD-L1 pozitif metastatik veya rezeke edilemeyen mide kanserli hastalarda pembrolizumabı onaylamıştır [74]

Sonuç olarak; cerrahi tedaviler ve hedef tedavilere rağmen mide kanseri hala küresel bir sağlık problemidir. Bu malignitelerin karmaşıklığı ve heterojenliği yeni moleküler temelli tedavi yaklaşımlarına zemin hazırlamaktadır. Mide kanserlerinin sistematik olarak dört moleküler alt tipte sınıflandırılması, spesifik moleküler profili olan hastalarda spesifik tedavi stratejilerinin uygulanmasının yolunu açmıştır [22] MMR/MSI mide kanserleri kendine özgü klinik, patolojik ve biyolojik özellikler gösterir. Mevcut kemoteröpotiklerin MMR/MSI mide kanserli hastalarında daha düşük etki gösterdiği bilindiğinden gelecekte bu tümörlerin immün kontrol noktası inhibitörleri ile tedavisi umut vericidir [76]



Şekil 2.8 MMR/MSI tümörlerde immün aktivasyon mekanizması[65], [76]

2.3.2 EBV

EBV enfeksiyonu dünya nüfusunun %90'ında bulunur ve yaşam boyu latent kalır. EBV pozitifliği, tüm mide adenokarsinomlarının yaklaşık %9'unda mevcuttur. EBV pozitif mide kanseri hastaları daha genç yaş ve erkek dominantlardır. Genellikle midenin fundus veya korpus bölgesinde lokalize olurlar [77] EBV pozitif tümörler tekrarlayan PIK3CA, ARID1A, BCOR mutasyonları, aşırı CpG hipermetilasyonu ve JAK2 amplifikasyonu gösterirler. Bu tümörler aynı zamanda PD-L1 ve PD-L2 amplifikasyonuna da neden olur. Tüm bu moleküler özellikler tedavide, PI3K inhibitörlerinin, JAK2 inhibitörlerinin ve immün kontrol noktası inhibitörlerinin potansiyel rolünü düşündürmektedir [78] EBV pozitif mide kanserlerinde

genellikle Tp53 mutasyonu yoktur. Yapılan araştırmalar EBV pozitif mide kanserlerinin negatiflere göre daha iyi prognoz sergilediğini göstermektedir. Ayrıca bu hastalarda lenf nodu metastazı daha az sıklıkla görülür. EBV, patolojik olarak lenfoid stromadan zengin alt tip ile ilişkilidir [61].

PI3K sinyal yolu, kanser hücrelerinde hücre büyümesi, proliferasyonu, metabolizması ve aktivasyonu gibi birçok biyolojik fonksiyonunu etkiler. Kolorektal kanserler ve gliomlarda PI3K-AKT yolunun, onkogenik aktivasyonunun, PD-L1 ekspresyonunu arttırdığı gözlenmiştir [79], [80] PI3K yolundaki değişiklikler, mide kanseri hastalarında PD-L1 ekspresyonunun ve böylelikle immün kontrol noktası inhibitör tedavisinin etkinliğini etkileyen faktörlerden biri olabilir.

EBV onkogenezi ve moleküler özellikler açısından farklı profil sergilediğinden mide kanserlerin moleküler sınıflandırılmasında alt tip olarak tanımlanmıştır. Viral proteinler (BART, BARF1), konakçı gen ekspresyonunun düzenlenmesi nedeni ile EBV enfeksiyonundan daha sonra onkogenezi gelişebilir. Ayrıca EBV genomu ve konakçı genomu arasındaki etkileşimler de karsinogenezi hızlandırır [81] EBV etkisi ile, DNA hipermetilasyonu, PIK3CA mutasyonları ve programlanmış ölüm ligandı-1 olan JAK2 aşırı ekspresyonu meydana gelir [82]

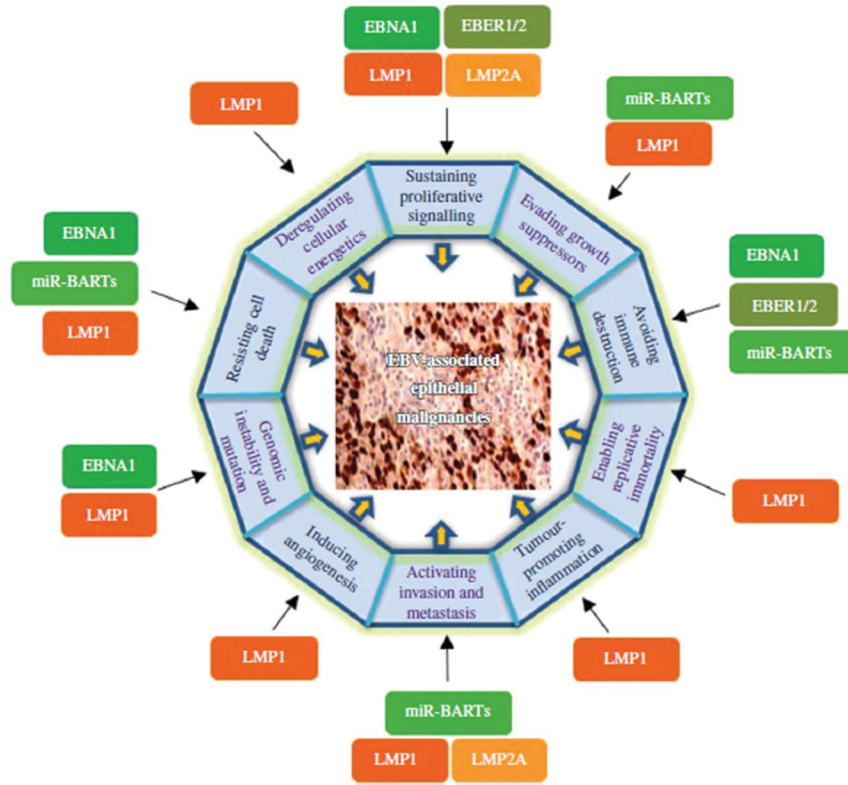
2.3.2.1 EBV İNFEKSİYONU VE ONKOGENEZ

EBV Burkitt lenfoma, Hodgkin lenfoma, NK/T hücreli lenfomalar, nazofaringeal karsinom, leiomyosarkom ve mide karsinomu olmak üzere çeşitli malignitelerle ilişkilendirilmiştir [83]Yapılan alışmalar, EBV-DNA yükünün nüks ve kemosenitivitenin iyi bir belirteci olduğunu göstermiştir. EBV pozitif mide kanserli hastalarda plazma EBV-DNA yükü, gastrektomi ve kemoterapiden sonra azalmaktadır. Hastalık progresyonunda ise artar. Bu bulgular EBV'nin mide onkogenezi etyolojik rolünü dşndrmştir [84]

EBV (insan herpes virus 4) oğunlukla yaşam boyu asemptomatiktir ve yetişkin popülasyonunun %90'dan fazlasını enfekte eder. B lenfositlerin aracılık ettiği doğrudan hücreden hücreye temas ile EBV'nin mide epitel hücrelerine girdiği düşünülmektedir [85]Latent dönemde viral genom konakçı hcreninkisi ile eř zamanlı olarak çoğalır. EBV genomu konakçı genomuna integre olur. Özellikle EBER-ISH tüm enfekte mide kanserlerde pozitifdir. EBV ile enfekte olmuş hücrelerin monoklonal çoğalması ile EBV nükleer antijen 1

(EBNA 1) oluşur. EBV kendi genlerinin ekspresyonu ve konakçı genomunu düzenlemesi nedeni ile onkojendir [86]

Gelişmelere rağmen EBV enfeksiyonunun mide kanserlerinde spesifik mekanizması ve kanser hücrelerinin genomik profilinin özellikleri daha fazla araştırmayı gerektirmektedir. EBV viral genomunun konakçı hücreler üzerindeki etkinliğinin anlaşılması, erken evre tanı ve hedefe yönelik tedavi stratejilerini kolaylaştıracaktır [87]



Şekil 2.9 Epstein-Barr virüsü (EBV) latent genleri ve epitelyal kanser ilişkisi [88]

2.3.2.2 EBV VİRÜSÜNÜN LATENT MEMBRAN PROTEİNLERİ (LMP1 ve LMP2)

LMP1 ve LMP2A, çoklu sinyal yollarını aktive ederek ve çeşitli onkogenlerin ve tümör baskılayıcı genlerin ekspresyonunu modüle ederek epitel hücrelerinde çoklu onkojenik özellikler gösterir ve transformasyon potansiyeline sahiptir.

LMP1, bir transmembran proteini olarak görev yapar [75] Yapısal olarak aktive olmuş tümör nekroz faktörü reseptörü; NF- κ B, JNK - p-38, PI3K - AKT, ERK - MAPK ve JAK-STAT dahil olmak üzere çoklu sinyal yollarını aktive eder. LMP1, büyüme faktörü reseptörlerini (örn. EGFR, c-Met) up regüle ederek ve hücre döngüsü düzenleyicilerini (örn. p16, p21) baskılayarak projenitör hücreleri uyarabilir [89] Hücre sağkalımını artırmak için LMP1 anti-apoptotik proteinlerin (örn. survivin ve Mcl-1) ekspresyonunu teşvik edebilir veya

pro-apoptotik proteinleri (örn. Bad ve Foxo3a) inaktive edebilir [90] Ayrıca hipoksi ile indüklenabilir faktör-1 α 'nın (HIF-1 α) degradasyonunu azaltarak ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ekspresyonunu indükleyerek anjiyogeneze katkıda bulunur [91] LMP1 muhtemelen Hedgehog sinyal yolunu aktive ederek projenitör hücreleri indüklediği bildirilmiştir. Ayrıca LMP1, NF- κ B yolaklarını aktive ederek tümör mikroçevresini de modüle edebilir. En önemlisi, LMP1 DNA'nın aktivasyonu yoluyla hücrel genlerin promotör hipermetilasyonunu ve epigenetik susturulmasını indükleyebilir ve EBV ilişkili onkogeneze katkıda bulunur [92]

LMP2A ve LMP2B, aynı ekzon 2-9'u paylaşan iki farklı mRNA formundan transkribe edilir. Yalnızca LMP2A, PI3K - AKT, RhoA ve MAPK - ERK dahil olmak üzere çeşitli sinyal yollarının modülasyonuna katkıda bulunur [93] PI3K - AKT yolunun aktivasyonu ve GSK3'ün fosforilasyonu yoluyla epitel hücrelerinde β -katenin sinyalini teşvik eder [94] LMP2A'nın diğer rolleri arasında epitelyal karsinogenez sırasında TGF- β 1'in büyüme inhibitör ve pro-apoptotik etkilerine karşı koyma ve mTOR yolunun aktivasyonu ile hücrelerden proliferasyon ve protein sentezinin teşvik edilmesi yer almaktadır [95]

LMP2A, epitelyal hücrelerde invazyon ve göç özelliklerini teşvik ederek metastaza yol açar. LMP1'e benzer şekilde, LMP2A da kanser kök benzeri özellikleri indükleyen Hedgehog sinyal yolunu aktive edebilir [96] İlginç bir şekilde, LMP2A'nın tümör invaziv cephesinde lokalize olduğu bildirilmiştir. Bu bulgular, EBV ile ilişkili epitelyal malignitelere kanser kök hücrelerinin indüksiyonunda LMP2A'nın rolünü desteklemektedir [96]

2.3.2.3. TÜMÖROGENEZDE HETEROJEN LMP EKSPRESYONUNUN OLASI ROLÜ

EBV ilişkili mide kanserlerinde projenitör hücrelerde LMP1 ve LMP2A ekspresyonu, tümörler içindeki yaygınlık ve dağılım açısından heterojendir. İmmünohistokimyasal boyama ile ilgili son çalışmalara göre projenitör hücrelerin neredeyse %100'ünde LMP1 ekspresyonu saptanmıştır [93] Onkogenezdaki kesin rolünü tanımlamak için, LMP1 ekspresyon modellerinin bu kanserlerde hassas yöntemler kullanılarak kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir. Bununla birlikte, en önemli kavram, LMP1 ekspresyonunun projenitör hücrelerde veya EBV ile ilişkili diğer epitelyal kanserlerdeki malign hücreler arasında oldukça heterojen olmasıdır. Özellikle, LMP1 premalign lezyonlarda da tespit edilir ve özellikle bazal tabakalarda yoğunlaşır [97] Yukarıda belirtildiği gibi, LMP1 kök hücre özelliklerinin korunmasında rol oynayabilir ve LMP eksprese eden epitel hücreleri

indüklenmiş apoptoza dirençli bir kanser kök/progenitör benzeri hücre fenotipi sergileyebilir. Kümülatif kanıtlara dayanarak, LMP1'in kanser gelişiminin erken ve geç aşamalarında farklı roller oynayabileceği düşünülmektedir [97]

Tümörögenез süreci, kök hücre benzeri özelliklere sahip epitel hücrelerinde, muhtemelen anti-apoptotik BCL2'yi aşırı eksprese eden bazal kök hücrelerde kalıcı bir latent EBV enfeksiyonunun oluşmasından sonra başlayabilir [88]EBV latent genlerinin ekspresyonu, enfekte hücreleri konak immün yanıtından koruyabilir ve klonal genişleme sırasında apoptozu inhibe edebilir.

Prekanseroz lezyonlarda, displastik hücrelerin çoğunluğu köklenme özelliklerini ifade edebilir ve yüksek düzeyde LMP1 ekspresyonunun onkojenik işlevlerini tetiklemesine izin vererek genetik instabilite ve epigenetik değişikliklere neden olabilir. LMP1 eksprese eden bu hücrelerde çok çeşitli genetik ve epigenetik değişiklikler indüklenebilir, birikebilir ve protoonkogenlerinde kalıcı olabilir. LMP1 işlevlerinin yerine geçebilecek edinilmiş genetik/epigenetik değişiklikler içeren hücreler kanser progresyonu sırasında baskın popülasyon haline gelebilir. LMP1, invaziv tümörlerde bulunan nadir kanser kök/progenitör hücreleri dışında, ilerlemiş malign hücrelerin çoğunda sitotoksik etkilerinden kaçınmak için down regüle edilir. EBV ile ilişkili epitelyal kanserlerin gelişiminde LMP proteinlerinin bu spekülatif rollerini tanımlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır [88]

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Olguların seçimi ve değerlendirilmesi

“GASTRİK YERLEŞİMLİ ADENOKARSİNOMLARDA EBV ve DNA YANLIŞ EŞLEŞME ONARIM PROTEİNLERİ (MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2) EKSPRESYON KAYBININ KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELERLE KARŞILAŞTIRILMASI” isimli tez çalışması için T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi Etik Kurulu’ndan 19/07/2023 tarih ve E2-23-4274 sayılı kurul onayı alınmıştır

Çalışmamıza başlamadan önce, 2021 ocak-2022 aralık tarihleri arasında Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalına, total ve subtotal gastrektomi operasyonu sonrasında gelen ve mide adenokarsinomu tanısı alan, 123 hasta hastanemiz veri tabanından (HICAMP) dökümente edildi. Hastanemiz arşivinde bu vakalardan 87 tanesine ait

blok ve lamlara ulaşılabildi. 87 hastaya ait lam ve bloklar arşivimizden çıkartıldı ve incelendi. 10 vaka mevcut tümör alanının çok küçük olması nedeni ile çalışmaya alınmadı.

Kalan 77 hasta çalışmamıza dahil edilmiştir. Seçilen tümör örneği, mümkün olduğu kadar nekroz içermeyen, canlı tümör alanları içeren, parafin takibi iyi olan dokulardan alınmış olup, hastaların tamamı neoadjuvant tedavi almamış hastalardır.

Hastalara ait klinik ve bazı patolojik veriler (yaş, cinsiyet, tümörün yerleşim yeri, tümörün histolojik tipi, tümörün histolojik derecesi, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, lenf nodu metastazı ve evre) hastanemiz veri tabanındaki (HICAMP) hastalara ait patoloji raporlarından elde edilmiştir.

Hastalara ait bölüm arşivinde bulunan hematoksilin ve eosin (H&E) ve varsa immünohistokimya boyalı lamlar blokları ile beraber hastanemiz patoloji arşivinden çıkartıldı.

Mikroskopta 2 gözlemci tarafından (Doç. Dr. Serra Kayaçetin ve Dr. Özge Eyeoğlu), histolojik alt tip, histolojik derece, perinöral invazyon, lenfovasküler invazyon, tümör tomurcuklanması, metastatik lenf nodu sayısı, toplam lenf nodu sayısı, patolojik tümör evresi açısından mevcut vakalar yeniden körlemesine değerlendirildi. Ayrıca daha önce raporda belirtilmemiş olan tümör mikroçevresi değerlendirilmesi; tümör tomurcuklanması derecelenmesi, tümör stroma oranı, tümörü infiltrate eden peritümöral lenfosit varlığı derecelenerek incelenmiştir.

3.2 Çalışmaya ait diğer parametrelerin değerlendirilmesi

Çalışmamızda vakalara ilişkin parametreler aşağıda belirtilmiştir;

Yaş: Hastanın ameliyat tarihlerindeki yaşı dikkate alınmıştır.

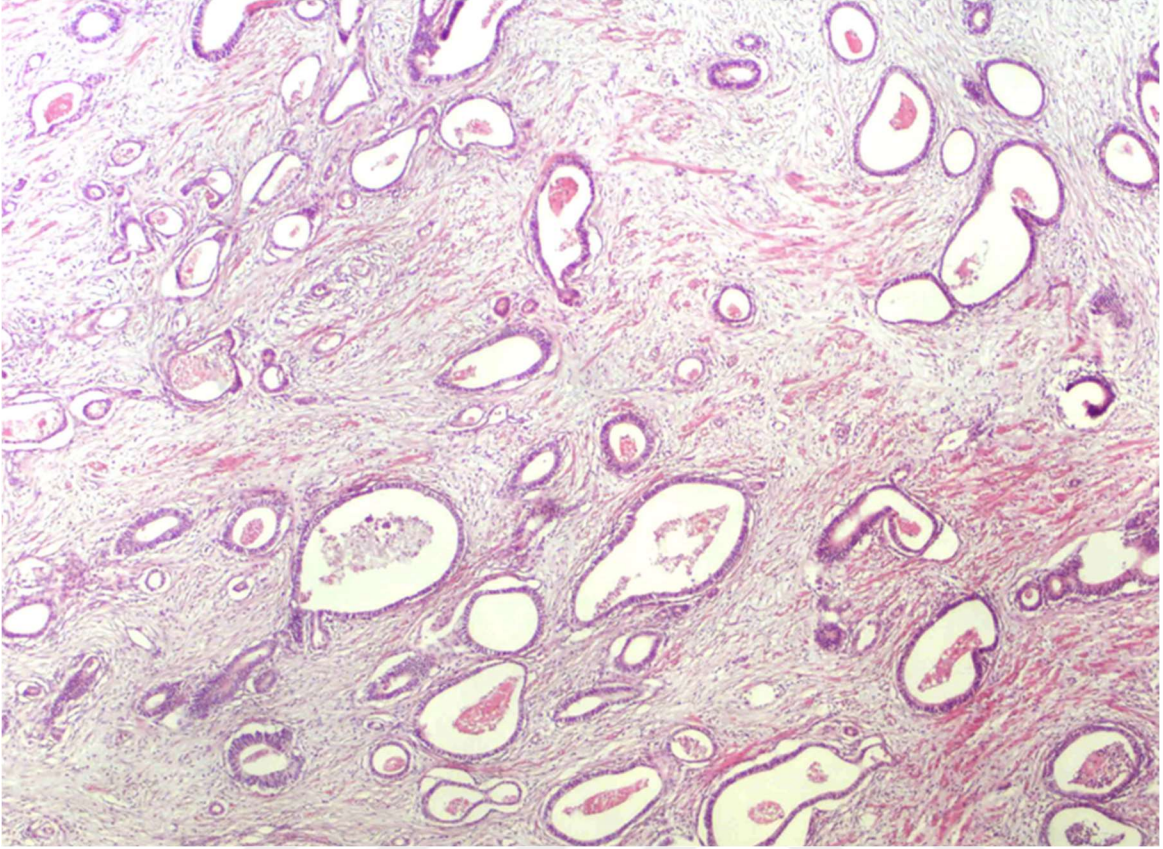
Cinsiyet: Kadın ve erkek olarak 2 grupta değerlendirilmiştir.

Tümörün yerleşim yeri: Kardiya, korpus, antrum, pilor ve multiple (birden fazla bölge içeren) olmak üzere 5 grupta incelenmiştir.

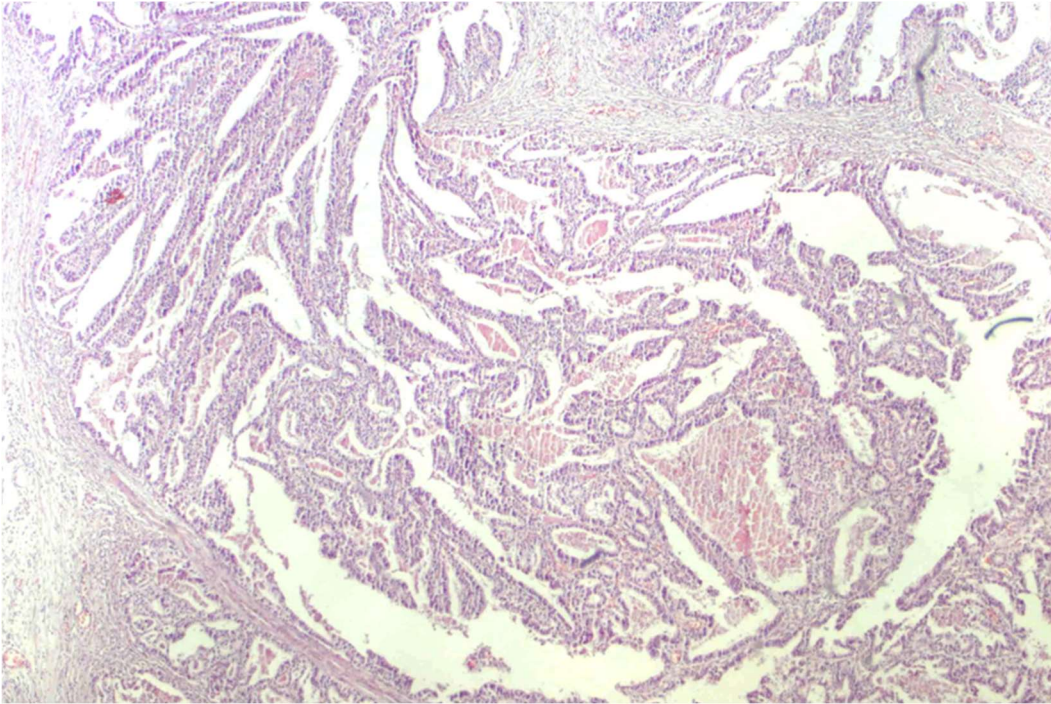
Tümörün patolojik evresi: TNM sistemine göre evre 1A, 1B, 2A, 2B, 3A, 3B, 3C ve 4 olarak değerlendirilmiştir.

Histolojik alt tip: DSÖ 2019 sınıflamasına göre, tübüler, papiller, müsinöz, mikst, zayıf koheziv ve lenfoid stromalı mide adenokarsinomu ve bu özel alt tip özelliklerini göstermeyen klasik mide karsinomu olmak üzere 7 grupta değerlendirilmiştir.

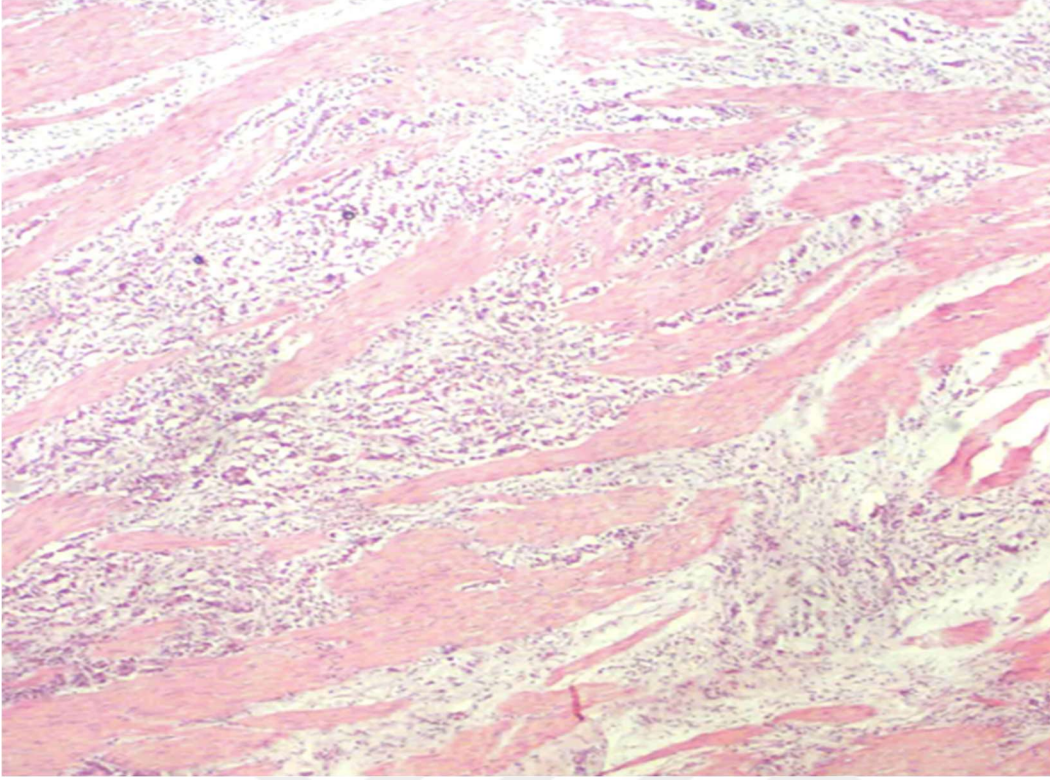
Histolojik derece: 2018 AJCC ve 2023 CAP kriterlerine göre iyi, orta ve kötü diferansiye olarak 3 grupta incelenmiştir.



Şekil 3.1. İyi diferansiye adenokarsinom (H&E x10).



Şekil 3.2. Orta diferansiye adenokarsinom (H&E x10).

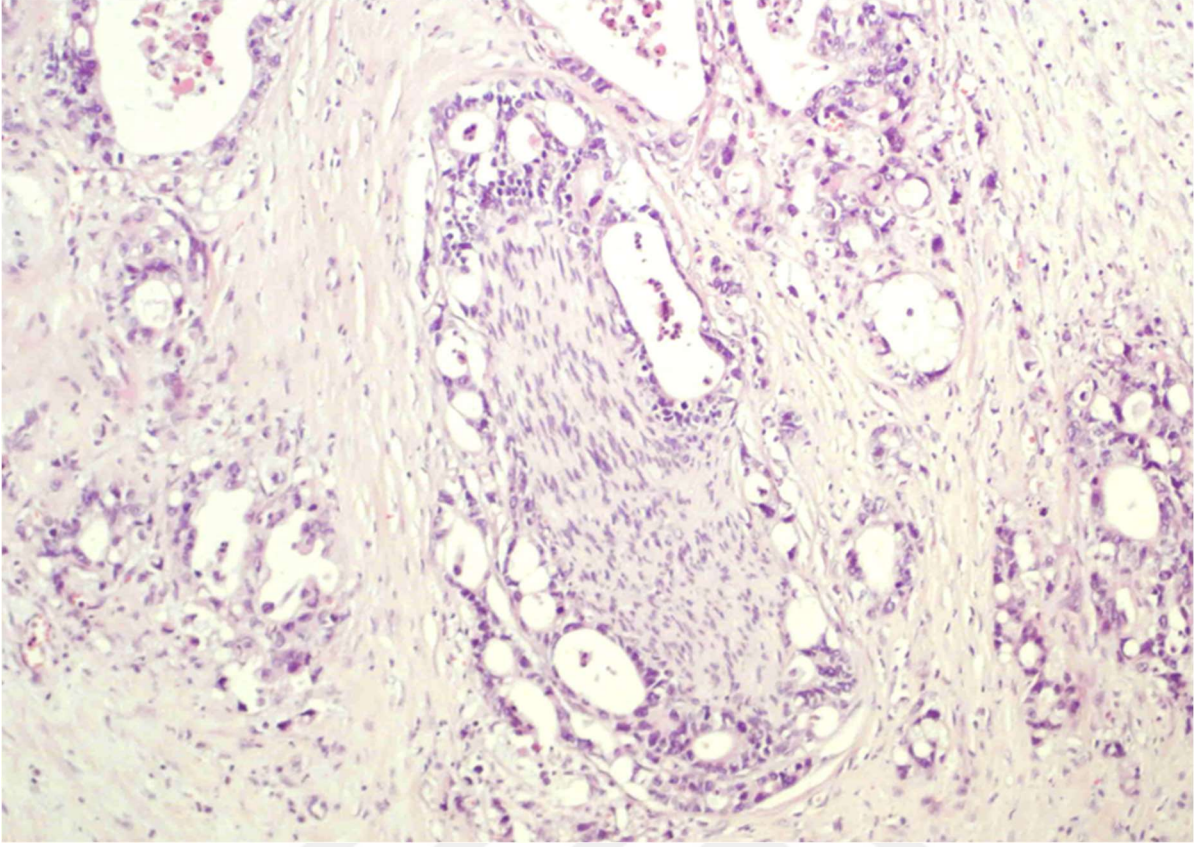


Şekil 3.3. Kötü diferansiye adenokarsinom (H&E x10).

Lenf nodu değerlendirilmesi: TNM evreleme sistemine göre N0, N1, N2 ve N3a ve N3b grupları dahil edilmiştir. Lenf nodu tutulumu var ve yok olarak istatistiksel çalışmada 2 grupta değerlendirilmiştir.

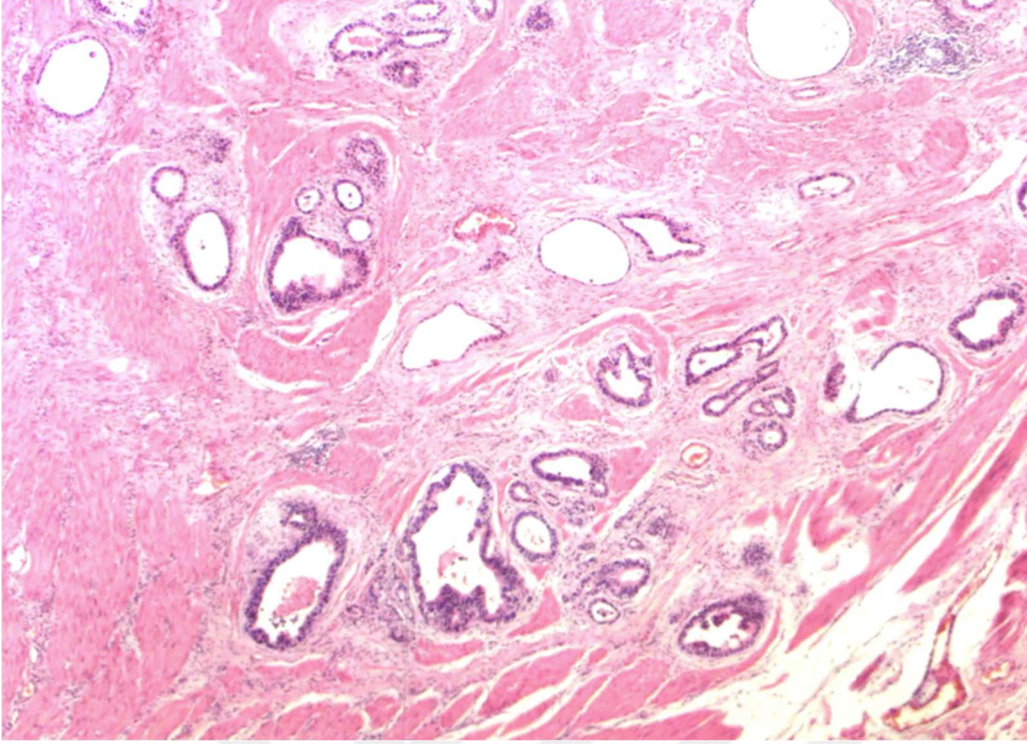
Lenfovasküler invazyon: Lenfovasküler invazyon içerip içermemesine göre 2 gruba ayrılmıştır.

Perinöral invazyon: Perinöral invazyon içerip içermemesine göre 2 gruba ayrılmıştır.

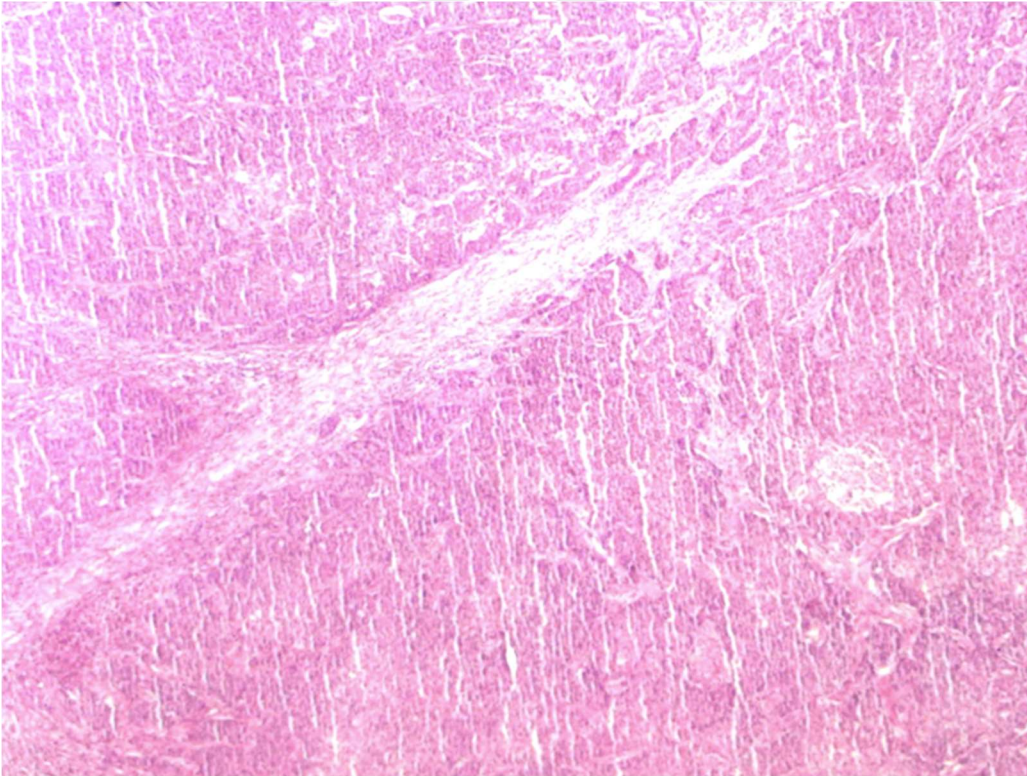


Şekil 3.4. Perinöral invazyon (H&E x10).

Tümör stroma oranının değerlendirilmesi (TSO): x10 büyütme alanında hotspot nokta belirlenmiş, stroma alanı ve tümör alanı hesaplanmış, bu 2 değer birbiri ile oranlanmıştır. TSO %50 ve altında olanlar düşük, üzerinde olanlar yüksek olarak istatistiksel çalışmada 2 grupta değerlendirilmiştir.



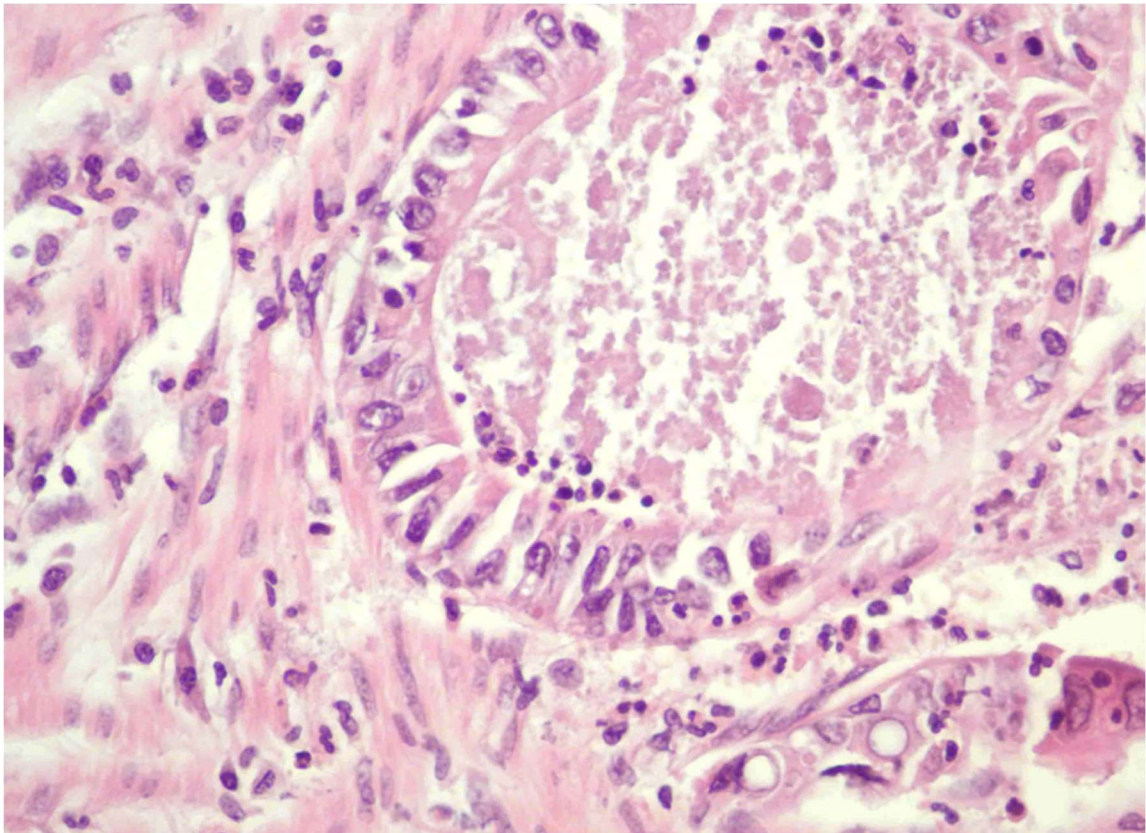
Şekil 3.5. Düşük tümör stroma oranı (H&E x10)



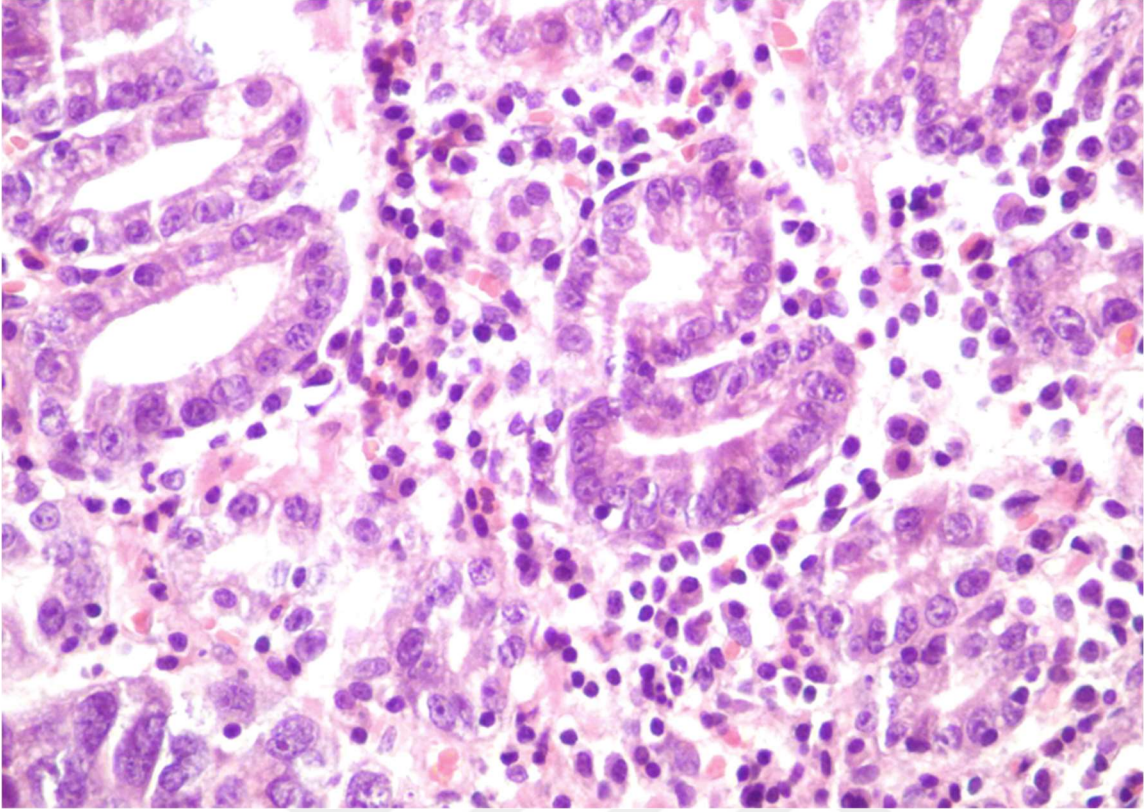
Şekil 3.6. Yüksek tümör stroma oranı (H&E x10)

Tümör infiltrate eden lenfositlerin değerlendirilmesi(TIL): Uluslararası TILs Çalışma Grubu tarafından 2014 yılında TILs değerlendirmesi için belirtilen kriterler göz önünde bulundurularak, x40 büyütmede hotspot nokta belirlenmiş, ardışık olarak x40 büyütme alanında 5 alanda değerlendirilmiş ve intraepitelyal lenfosit sayılmıştır [98]. Bu sayı beşe bölünerek, elde edilen değerler, ikiden küçük (<2) ve büyük-eşit (≥ 2) olmak üzere 2 grupta değerlendirilmiştir.

Bir diğer yöntem olarak stromal TILs oranı hesaplanmış ve Grup A (%0-10), Grup B (%11-40) ve Grup C (%40 üzeri) olmak üzere 3 grupta incelenmiştir.

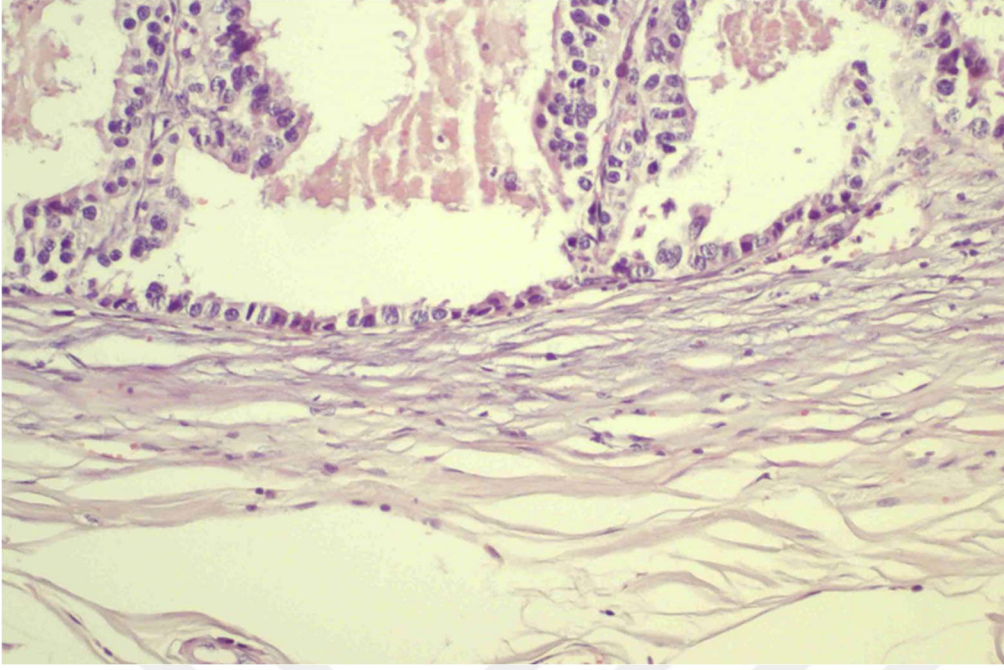


Şekil 3.7. İntraepitelyal lenfositler (H&E x40)

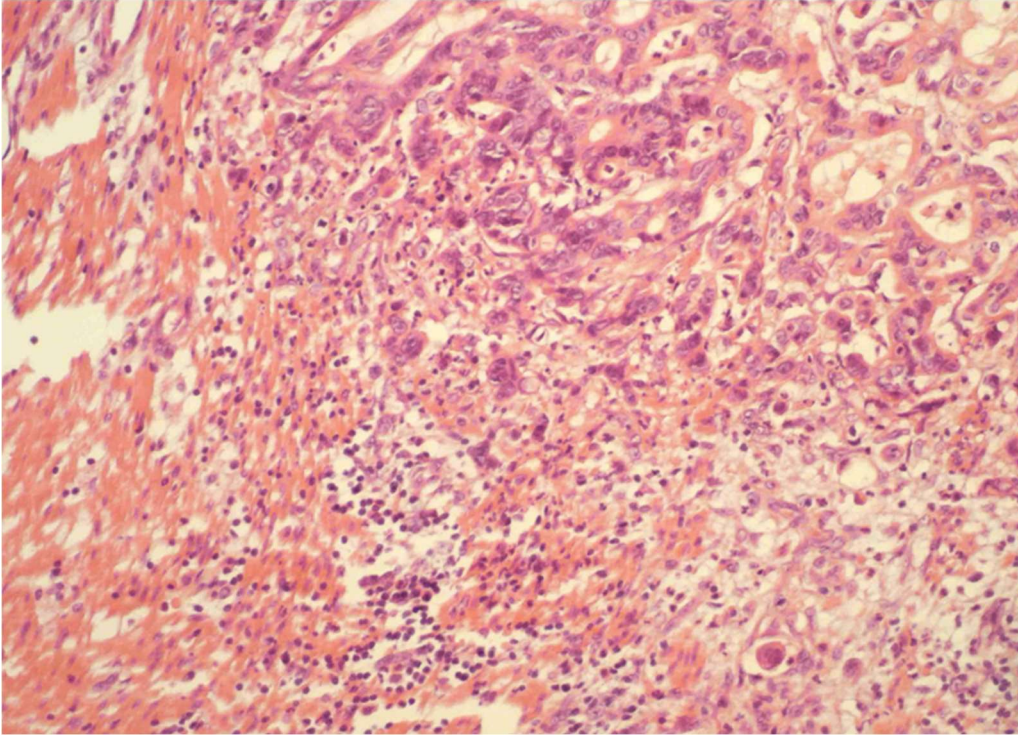


Şekil 3.8. Stromal tümör infiltrate eden lenfositler (H&E x40)

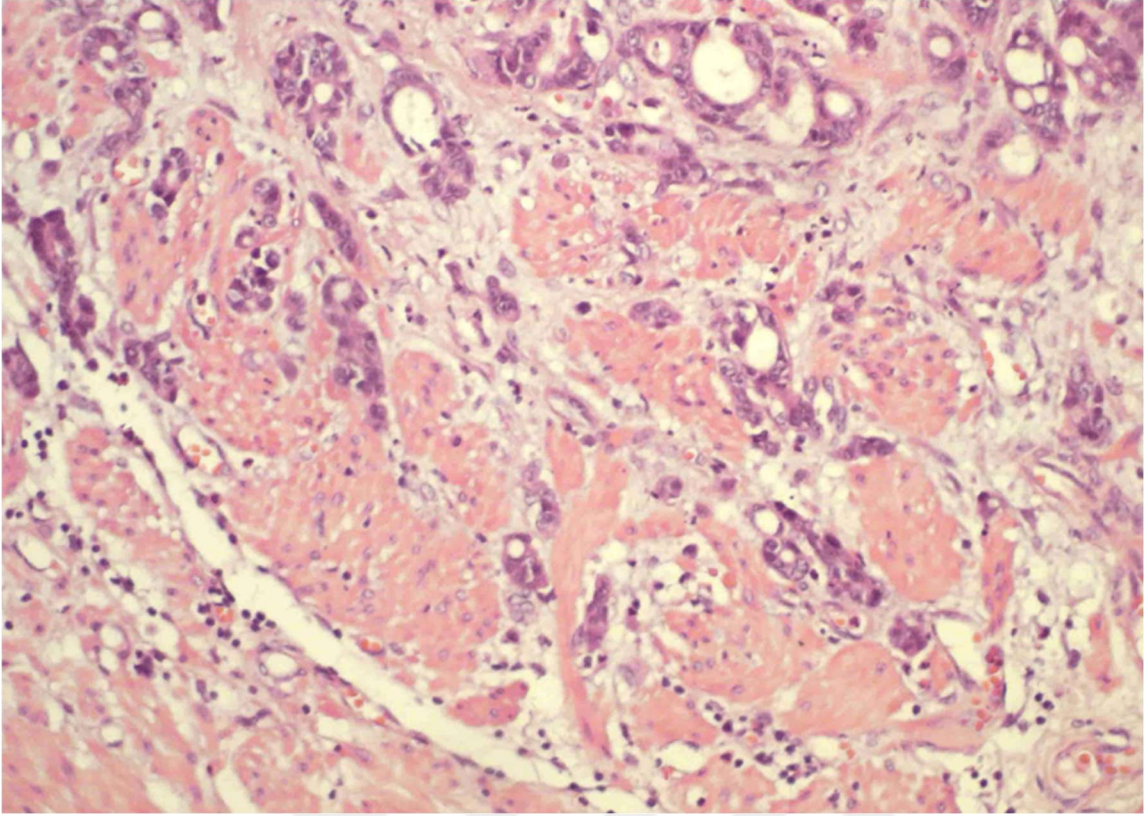
Tümör tomurcuklanmasının değerlendirilmesi: 2016 yılı Uluslararası Tümör Tomurcuklanması Konsensus Konferansı'nda önerilen kriterler göz önünde bulundurularak, invazyon alanı x20 büyütmede incelenmiş, hotspot alanda toplam tomurcuk sayısı hesaplanmıştır. Derece 1, derece 2 ve derece 3 olmak üzere 3 grupta incelenmiştir. (Derece 1: 0-4 arası, Derece 2: 5-9 arası, Derece 3: 10 ve üzeri)



Şekil 3.9. Derece 1 Tümör Tomurcuklanması (H&E x20)



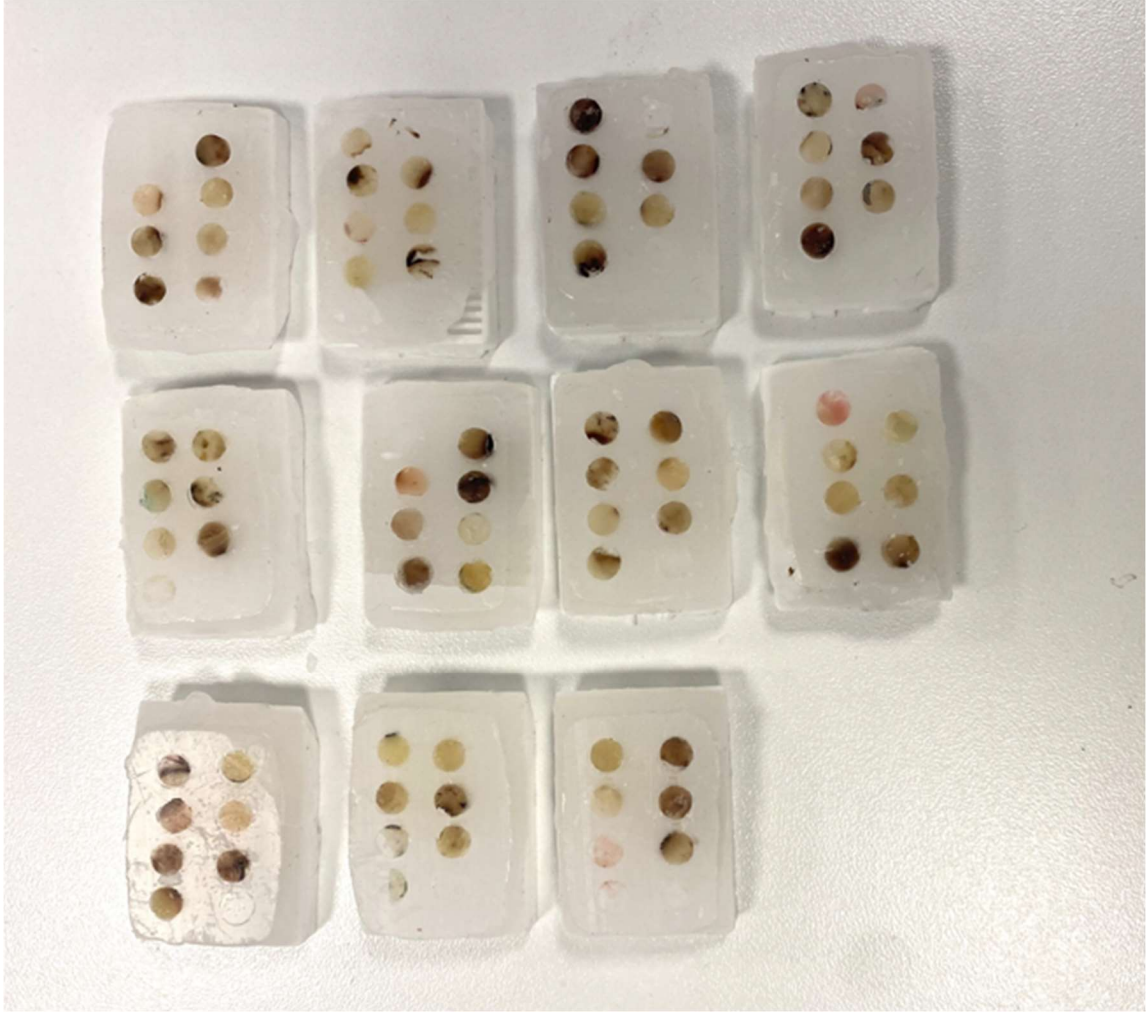
Şekil 3.10. Derece 2 Tümör tomurcuklanması (H&E x20)



Şekil 3.11. Derece 3 Tümör tomurcuklanması (H&E x20)

3.3 Doku mikrodizi hazırlama (TMA)

Her vaka için incelenen tümör içeren lamalar üzerinden fiksasyonun iyi olduğu, yeterli tümör dokusu barındıran, mümkün olduğunca nekroz içermeyen alanlar TMA (Tissue microarray) için lam ve blok üzerinde işaretlenmiştir. İşaretli alan 5 mm’lik punch biyopsi aleti ile bloktan kazanmış ve laboratuvarımızdaki önceden hazırlanan boş parafin bloklara haritalandırma yapılarak her blokta 7 vaka olacak şekilde gömülmüştür. Toplamda 11 tane parafin blok hazırlanarak doku mikrodizi (TMA) işlemi gerçekleştirilmiştir. Hazırlanan bloklar 40 derecelik etüvde 24 saat bekletilmiştir. Daha sonra bloklardan immünohistokimyasal çalışmalar için 4 mikron kalınlığında boyasız kesitler alınmıştır.



Şekil 3.12. TMA blok

3.4 İmmünohistokimyasal çalışma

%10luk formolde gelen dokular 24 saat bekletildikten sonra takip işlemine alındı (Leica ASP300). Parafine gömülen dokular Mikrotom cihazında (Leica 2125RT) 3 mikronluk kesitler alındı. Leica marka Bond Max cihazında etüv ve deparafinizasyonu yapıldı

Msh2: (Rbt-msh2 rmab rtu BioSb marka 5385 Hollister Avenue, Building 8, #108, Santa Barbara, CA 93111,U.S.A.

Msh6(44, mo monoclonal rtu) BioSb marka 5385 Hollister Avenue, Building 8, #108, Santa Barbara, CA 93111,U.S.A.

Mlh1 : (rbt mlh1 , rmab rtu) BioSb marka 5385 Hollister Avenue, Building 8, #108,Santa Barbara, CA 93111,U.S.A.,

Pms2 (Rbt-pms2 rmab rtu BioSb marka 5385 Hollister Avenue, Building 8, #108, Santa Barbara, CA 93111,U.S.A.

Ebv1 (Lmp1, 1:150 mouse monoklon) Agilent Technologies Singapore (International) Pte Ltd. No. 1 Yishun Avenue 7 Singapore, 768923) kullanıma hazır dilusyonda kullanıldı.

Retrievel solüsyonu edrada 20 dk kaynatıldı, primer antikorda 30 dk bekletildi
Tgfb Antikoru (İnvitrogen marka, katalog no:pa1-46018, rabbit polyclonal, Thermo Fisher

Sekonder elemanlar için Leica marka HRP conjuge polimer detection kit kullanıldı. (DS9800, New Castle, United Kingdom) Hidrojen peroksitte 10 dk, post polimerde 8 dk, polimerde 8 dk, dab 8 dk, hematoxylende 10 dk bekletilip her basamakta yıkama solusyonuyla yıkandıktan sonra dehidre edilip entellanla kapatıldı.

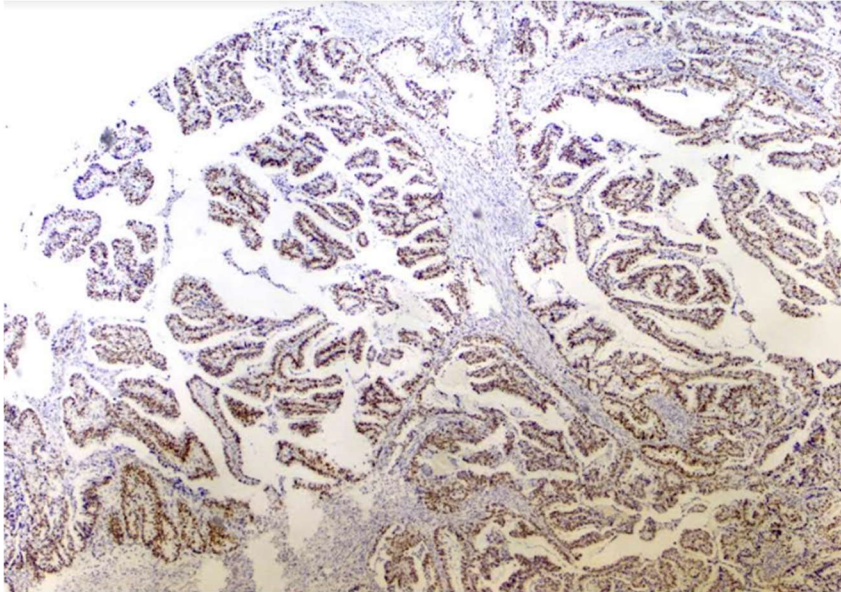
* Pozitif kontrol olarak kolon dokusu kullanıldı.

3.5 İmmünohistokimyanın değerlendirilmesi

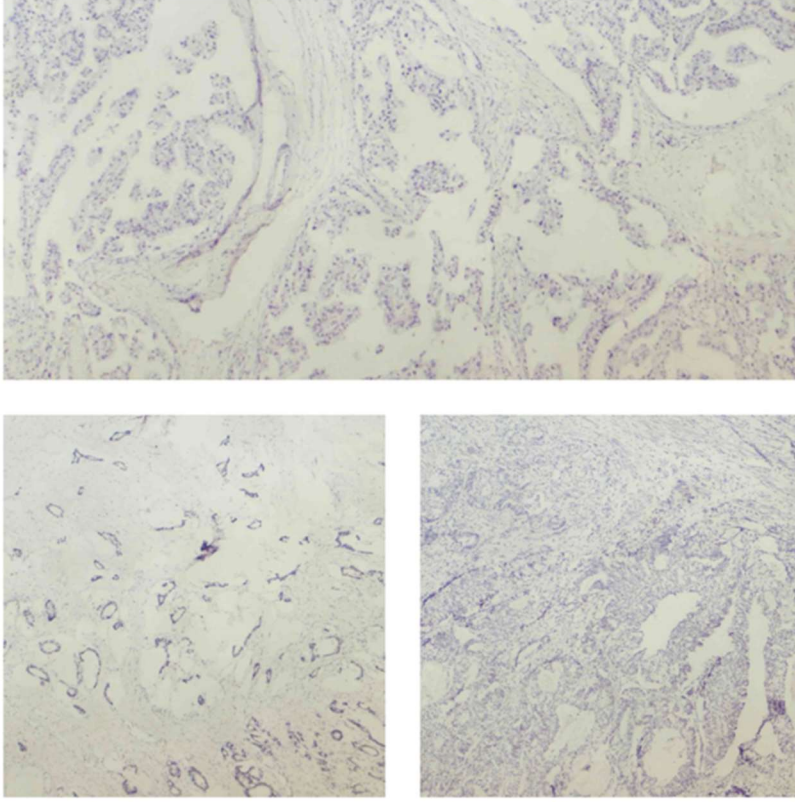
Değerlendirme, iki gözlemci (Doç. Dr. Serra Kayaçetin ve Dr. Özge Eyeoğlu) yapılmıştır.

3.5.1 MMR protein ekspresyonlarının değerlendirilmesi:

MSI (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) nükleer ekspresyonu değerlendirilmiştir. Mevcut kesitlerdeki lenfositler iç kontrol olarak değerlendirilmiş, dış kontrol kullanılmamıştır. MSI korunmuş ve korunmamış olmak üzere istatistiksel çalışmada 2 grupta değerlendirilmiştir.



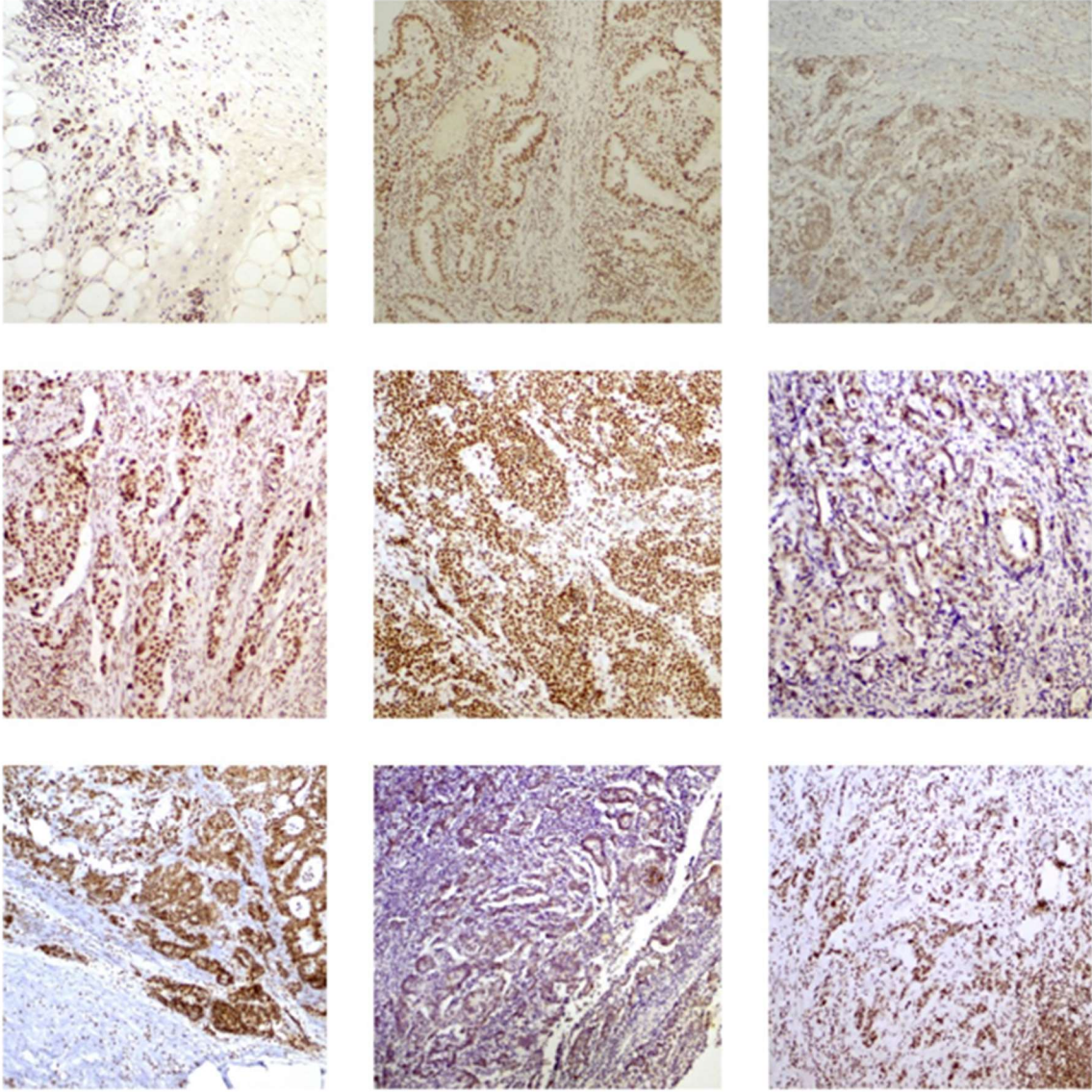
Şekil 3.13. MSH-2 proteini nükleer ekspresyonu (x10)



Şekil 3.14. Tümör hücrelerinde MSH6, MLH-1 ve PMS2 kaybı (x10)

3.5.2 EBV ekspresyon değerlendirilmesi:

Tümör hücrelerinde EBV (LMP-1) immünohistokimyası ile nükleer pozitiflik anlamlı kabul edilmiştir. İmmünohistokimyasal çalışmada dış kontrol kullanılmış olup, tümör hücrelerinde EBV immünohistokimyasal çalışması ile nükleer boyanma olması pozitif kabul edilmiş, EBV durumu pozitif ve negatif olmak üzere istatistiksel çalışmada 2 grupta incelenmiştir.



Şekil 3.15. Tümör hücrelerinde EBV pozitifliği

3.6 İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 17 programı ile incelenmiştir. Yapılan tüm istatistiksel analizlerde parametrelerin türü dikkate alınarak test yöntemi seçilmiştir. Parametrelerin türüne göre Spearman Sıra Korelasyon yöntemi, Kruskal-Wallis ile ilişki aranmıştır.

Eğer iki parametre de sıralı veri içeriyorsa Kendall sıra korelasyon metodu kullanılmıştır. Her iki parametrede bulunan veri iki ihtimalli ise Fisher transformasyon metodu kullanılmıştır. Sağkalım ilişkilendirmesi için ise Log-rank testi kullanılmıştır. Burada elde edilen sonucu test etmek için de Kaplan-Meier metodu ile eğriler oluşturulmuştur. Kalan tüm durumlar için ise Cramer's V istatistiği kullanılarak p-değeri hesaplanmıştır. İstatistiksel analizlerde testlerin anlam seviyesine 0.05 değeri ile karşılaştırılarak karar verilmiştir.

4.BULGULAR

4.1 ÇALIŞMA OLGULARININ DEMOGRAFİK ve KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya dahil edilen hastaların klinik ve patolojik özellikleri Tablo 4.1 ve Tablo 4.2’de verilmiştir. Özelliklerden yaş ve sağkalım süresi devamlı veri olarak incelenmiştir. Histolojik Derece, Tümör Tomurcuklanması, Patolojik Evre ve Tümör İnfiltrate Eden ve Peritümöral Lenfosit Varlığı ise gruplar arasında bir sıralama olacak şekilde analize katılmıştır. Cinsiyet, LVI, PNI, Lenf Nodu Metastazı, MSI, EBV ve Tümör Stroma Oranı parametreleri değer olarak sadece iki ihtimal bulunduran gruplar olarak kullanılmıştır. Yerleşim yeri ve Histolojik Tip parametreleri ise direkt olarak kategorik veri türünde analizlere dahil edilmiştir.

Tablo 4.1 Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri					
Değişkenler	Ortalama	Ortanca	Standard Sapma	min	max
Yaş(yıl)	62.4	63.0	11.5	19	88
Sağkalım Süresi (ay)	17.1	26.0	10.0	0	36

Tablo 4.2 Çalışmaya dahil edilen hastaların klinik ve patolojik özellikleri

Değişkenler		n	%
Cinsiyet	Erkek	49	63.64
	Kadın	28	36.36
Yerleşim Yeri	Korpus	43	55.84
	Kardia	14	18.18
	Antrum	9	11.69
	Multiple	6	7.79
	Pilor	5	6.49

Histolojik Tip	Klasik	22	28.57
	Az koheziv	21	27.27
	Mikst	20	25.97
	Papiller	6	7.79
	Lenfoid stromalı	4	5.19
	Tübüler	3	3.90
	Müsinöz	1	1.30
Histolojik Derece	Orta	38	49.35
	Kötü	33	42.86
	İyi	6	7.79
Tümör Tomurcuklanması	Derece 1	29	37.66
	Derece 2	17	22.08
	Derece 3	31	40.26
LVİ	Var	60	77.92
	Yok	17	22.08
PNİ	Var	48	62.34
	Yok	29	37.66
Lenf Nodu Metastazı	Var	52	67.53
	Yok	25	32.47
Evre	1A	7	9.09
	1B	2	2.60
	2A	13	16.88

	2B	7	9.09
	3A	23	29.87
	3B	8	10.39
	3C	13	16.88
	4A	4	5.19
MSI	Korunmuş	59	76.62
	Kayıp	18	23.38
EBV	Negatif	68	88.31
	Pozitif	9	11.69
Tümör Stroma Oranı	Düşük	17	22.08
	Yüksek	60	77.92
Tümör infiltrate eden ve peritümöral lenfosit varlığı	Grade 1	16	20.78
	Grade 2	17	22.08
	Grade 3	44	57.14

4.2. EBV’NİN DİĞER PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ

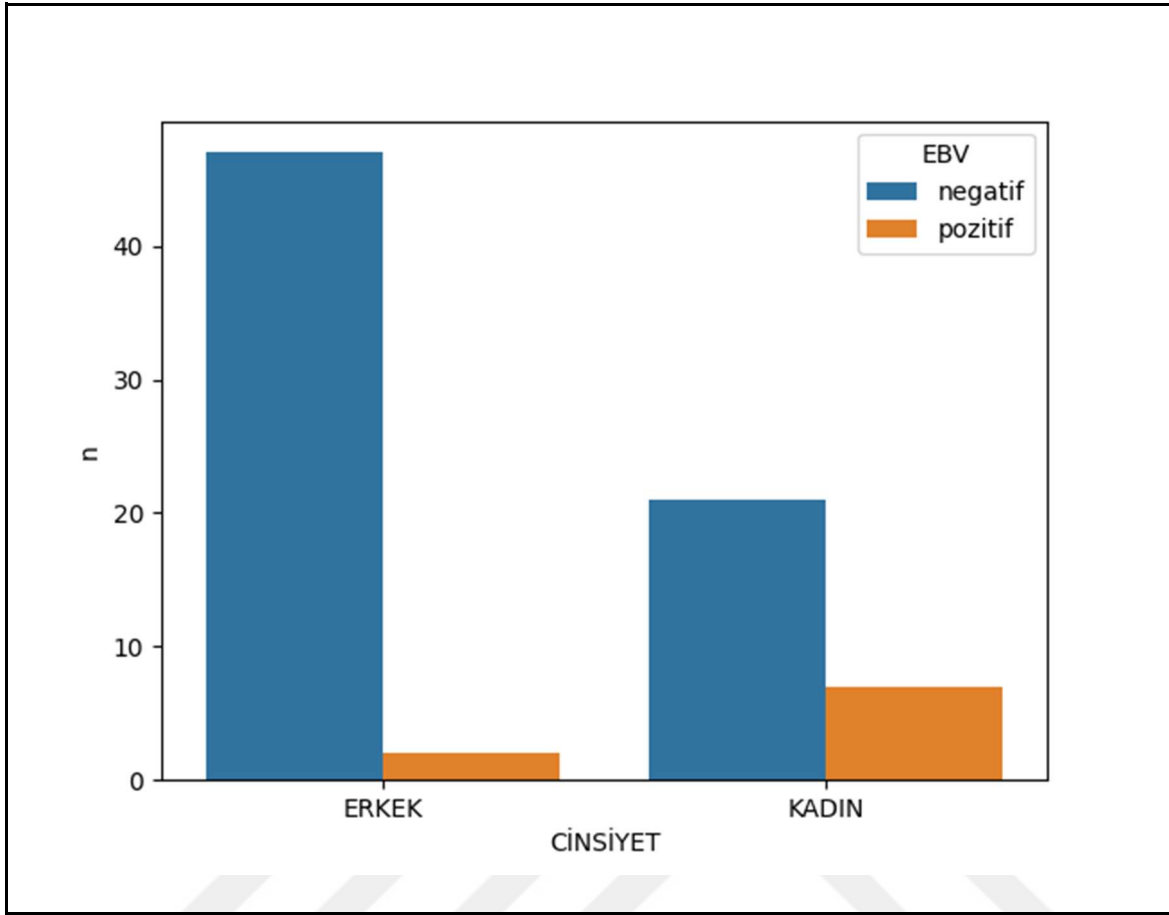
EBV parametresi negatif ve pozitif olmak üzere iki grupta incelenmiştir. 77 olgudan 68’i (%88.31) negatif iken 9’u (%11.69) pozitif olarak gözlemlenmiştir. EBV durumu ile Cinsiyet, Yerleşim Yeri, Histolojik Tip, Histolojik Derece, Tümör Tomurcuklanması, LVI, PNI, Lenf Nodu Metastazı, Tümör Stroma Oranı, Patolojik Evre ve Tümör İnfiltrate Eden Peritümöral Lenfosit Varlığı parametreleri arasında ilişki aranmıştır. Veri dağılımı ve p-değerleri Tablo 4.3’de verilmiştir.

Tablo 4.3

Değişkenler		EBV				p-değeri
		Negatif		Pozitif		
		n	%	n	%	
CİNSİYET	Erkek	47	95.92	2	4.08	0.017
	Kadın	21	75.0	7	25.00	
Yerleşim Yeri	Antrum	9	100.00	0.00	0.00	0.295
	Kardia	13	92.86	1	7.14	
	Korpus	35	81.4	8	18.60	
	Multiple	6	100.00	0	0.00	
	Pilor	5	100.00	0	0.00	
Histolojik Tip	Az koheziv	20	95.24	1	4.76	0.0052
	Klasik	20	90.91	2	9.09	
	Lenfoid stromalı	0	0.00	4	100.00	
	Mikst	19	95.00	1	5.00	
	Müsinöz	1	100.0	0	0.00	
	Papiller	6	100.0	0	0.00	
	Tübüler	2	66.67	1	33.33	
Histolojik Derece	İyi	5	83.33	1	16.67	0.802
	Kötü	30	90.91	3	9.09	
	Orta	33	86.84	5	13.16	
Tümör Tomurcuklanması	Derece_1	24	82.76	5	17.24	0.165
	Derece 2	14	82.35	3	17.65	
	Derece 3	30	96.77	1	3.23	

LVİ	Var	55	91.67	5	8.33	0.195
	Yok	13	76.47	4	23.53	
PNİ	Var	46	95.83	2	4.17	0.022
	Yok	22	75.86	7	24.14	
LN met	Var	48	92.31	4	7.69	0.231
	Yok	20	80.00	5	20.0	
Tümör stroma oranı	Düşük	16	94.12	1	5.88	0.677
	Yüksek	52	86.67	8	13.33	
Evre	1A	6	85.71	1	14.29	0.646
	1B	2	100.00	0	0.00	
	2A	10	76.92	3	23.08	
	2B	6	85.71	1	14.29	
	3A	22	95.65	1	4.35	
	3B	8	100.00	0	0.00	
	3C	11	84.62	2	15.38	
	4A	3	75.00	1	25.00	
Tümör infiltre eden ve peritümöral lenfositler	Grade_1	16	100.00	0	0.00	0.106
	Grade_2	16	94.12	1	5.88	
	Grade_3	36	81.82	8	18.18	

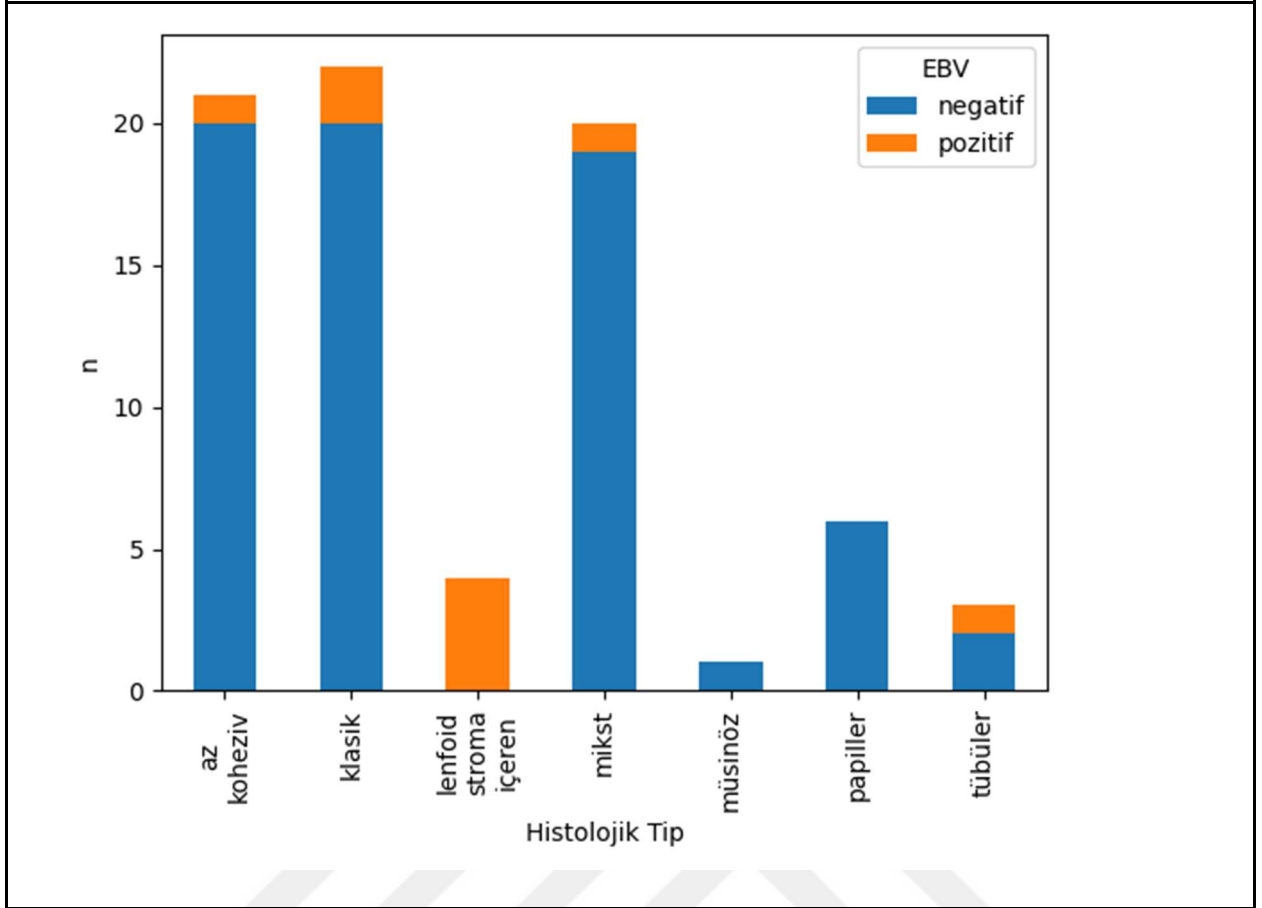
EBV ve Cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Erkek hastalarda sıklıkla EBV negatiftir. Fakat kadın olgularda daha dengeli bir dağılım saptanmıştır. EBV-Cinsiyet arasındaki dağılım Şekil 4.1’de verilmiştir. Bu iki parametre ilişkilendirilirken Cramer’s V yöntemi kullanılmıştır. Bu yöntemde değer olarak 0.27 bulunup, saptanan ilişkinin derecesinin orta seviyede olduğu bulunmuştur.



Şekil 4.1 EBV-Cinsiyet kümelenmiş sütun grafiği

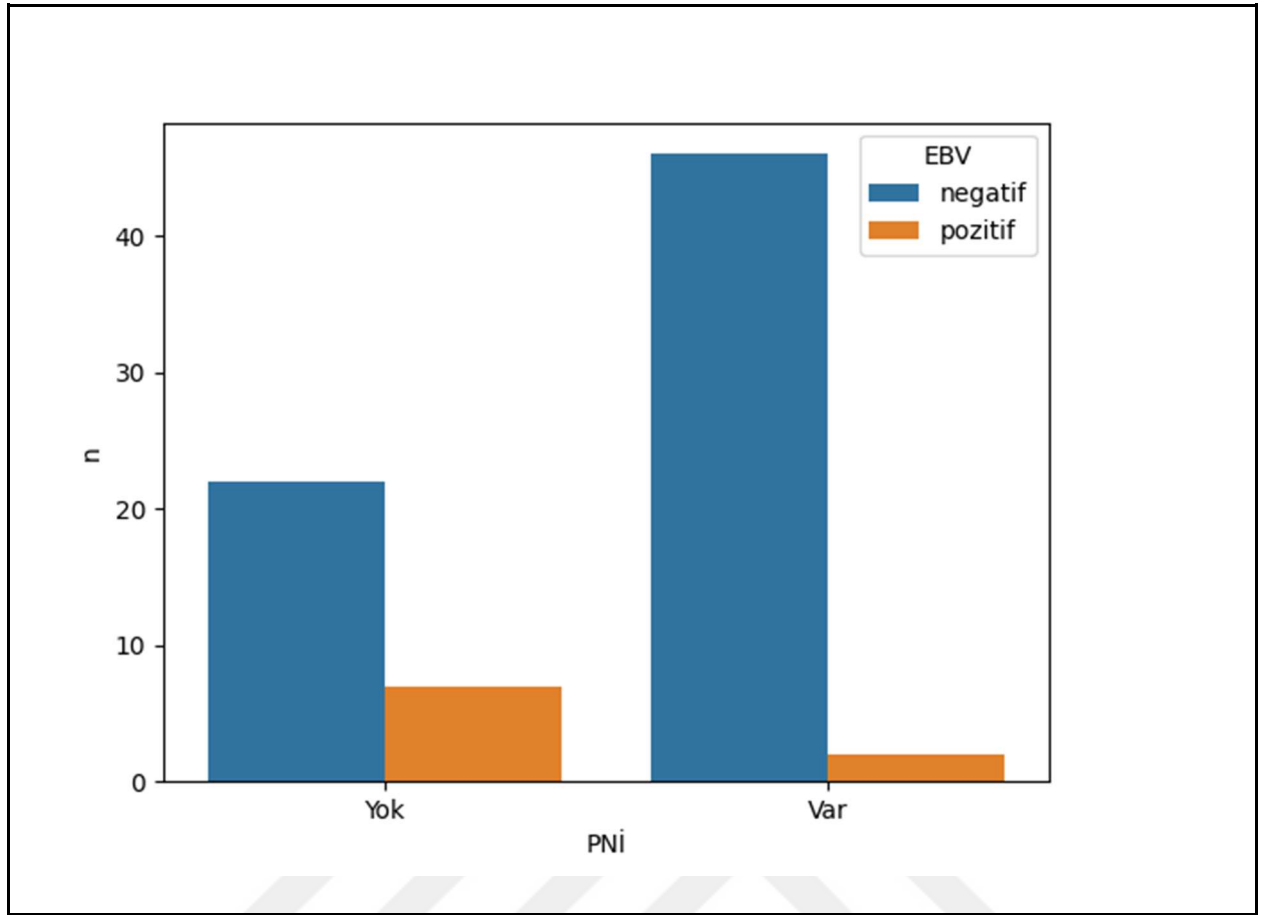
EBV ve Histolojik Tip parametreleri arasında güçlü bir anlam saptanmıştır. Histolojik tiplerden ‘az koheziv’, ‘klasik’, ‘mikst’ ve ‘tübüler’ benzer bir dağılım göstermiş olup çoğunlukla EBV negatif iken ‘Lenfoid stromalı’ histolojik tipte ise EBV tamamen pozitifdir.

‘Müsinöz’ ve ‘papiller’ tiplerin tamamında ise EBV negatiftir. EBV ile Histolojik Tip parametrelerinin dağılımı Şekil 4.2’de gösterilmiştir. Bu iki parametre için Cramer’s V değeri 0.67 olarak hesaplanmış olup aradaki ilişkinin güçlü bir derecede olduğu bulunmuştur.



Şekil 4.2 EBV-Histolojik Tip yığılmış sütun grafiği

EBV ve PNI parametreleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Perinöral invazyonu olan olgularda yüksek oranda EBV negatif saptanmıştır. EBV-PNI arasındaki dağılım Şekil 4.3 ile gösterilmektedir. Bu iki parametre için Cramer's V değeri 0.26 bulunmuştur. Bu değer iki parametre arasındaki ilişkinin orta derecede olduğunu belirtmektedir.



Şekil 4.3 EBV-PNİ kümelenmiş sütun grafiği

Yapılan analizler sonucu Yerleşim Yeri, Histolojik Derece, Tümör Tomurcuklanması, LVİ, Lenf Nodu Metastazı, Tümör Stroma Oranı, Patolojik Evre ve Tümör İnfiltrate Eden Peritümöral Lenfosit Varlığı ile EBV arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

4.3. MSI'NİN DİĞER PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ

MSI durumu kayıp ve korunmuş olmak üzere iki grupta incelenmiştir. MSI 59 olguda (%77) korunmuş ve 18 (%23) kayıp göstermektedir. MSI durumunun Cinsiyet, Yerleşim Yeri, Histolojik Tip, Histolojik Derece, Tümör Tomurcuklanması, LVİ, PNİ, Lenf Nodu Metastazı, Tümör Stroma Oranı, Patolojik Evre, EBV ve Tümör İnfiltrate Eden ve Peritümöral Lenfosit Varlığı ile ilişkisi analiz edilmiştir. Veri dağılımları ve p-değerleri Tablo 4.4'de verilmiştir. Yapılan analizler sonucu MSI ile herhangi bir diğer parametre arasında ilişki saptanmamıştır.

Tablo 4.4

Değişkenler		Msi				p-değeri
		kayıp		korunmuş		
		n	%	N	%	
Cinsiyet	Erkek	8	16.33	41	83.67	0.091
	Kadın	10	35.71	18	64.29	
Yerleşim Yeri	Antrum	2	22.22	7	77.78	0.856
	Kardia	2	14.29	12	85.71	
	Korpus	12	27.91	31	72.09	
	Multiple	1	16.67	5	83.33	
	Pilor	1	20.00	4	80.00	
Histolojik Tip	Az_koheziv	4	19.05	17	80.95	0.115
	Klasik	8	36.36	14	63.64	
	Lenfoid_stromalı	2	50.00	2	50.00	
	Mikst	2	10.00	18	90.0	
	Müsinöz	1	100.00	0	0.0	
	Papiller	1	16.67	5	83.33	
	Tübüler	0	0.00	3	100.00	
Histolojik derece	İyi	2	33.33	4	66.67	0.810
	Kötü	7	21.21	26	78.79	
	Orta	9	23.68	29	76.32	
Tümör tomurcuklanması	Derece 1	7	24.14	22	75.76	0.989
	Derece 2	4	23.53	13	76.47	
	Derece 3	7	22.58	24	77.42	

LVİ	Var	14	23.33	46	76.67	1
	Yok	4	23.53	13	76.47	
PNİ	Var	11	22.92	37	70.08	1
	Yok	7	22.14	22	75.86	
LN metastazı	Var	13	25.0	39	75.00	0.776
	Yok	5	20.00	20	80.00	
Evre	1A	2	28.57	5	71.43	0.528
	1B	0	0.00	2	100.00	
	2A	2	15.38	11	84.62	
	2B	3	42.86	4	57.14	
	3A	5	21.74	18	78.26	
	3B	1	12.5	7	87.50	
	3C	5	38.46	8	61.54	
	4A	0	0.00	4	100.00	
EBV	Negatif	15	22.06	53	77.94	0.739
	Pozitif	3	33.33	6	66.67	
Tümör stroma oranı	Düşük	2	11.76	15	88.24	0.338
	Yüksek	16	26.67	44	73.33	
Tümör infiltre eden ve peritümöral lenfosit varlığı	Grade 1	1	6.25	15	93.75	0.133
	Grade 2	6	35.29	11	64.71	
	Grade 3	11	25.00	33	75.00	

4.4. TÜMÖR TOMURCUKLANMASININ DİĞER PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ

Tümör Tomurcuklanma parametresi Derece 1, Derece 2 ve Derece 3 olmak üzere 3 farklı grupta incelenmiştir. Bu gruplar sıralı gruplar olarak kullanılmıştır. Gruplar arasında en fazla olanı 31 (%40) olgu ile Derece 3'tür. Daha sonra 29 (%38) ile Derece 1 ve 17 (%22) ile Derece 2 bulunmaktadır. Tümör tomurcuklanması ile Histolojik Tip, Histolojik Derece, Lenfovasküler İnvazyon, Perinöral invazyon, Lenf nodu metastazı, Patolojik Evre ve Yaşam süresi arasında ilişki aranmıştır. Tümör tomurcuklanması ile, bu parametrelerin hepsi arasında anlamlı iliŐkiler bulunmuştur. Veri dağılımı ve p-değerleri Tablo 4.5'de verilmiştir.

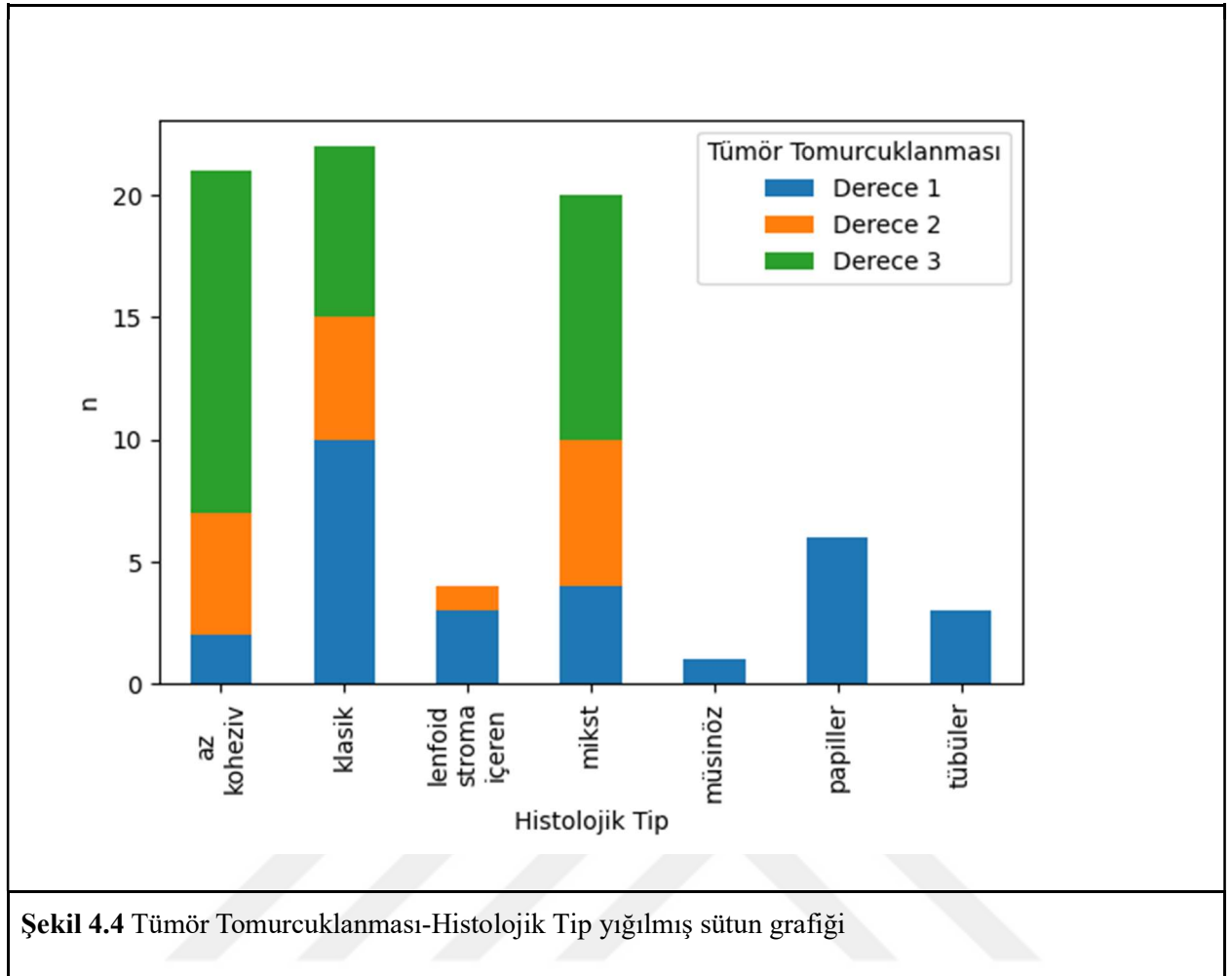


Tablo 4.5

Değişkenler		Tümör Tomurcuklanması						p-değeri
		Derece 1		Derece 2		Derece 3		
		n	%	n	%	n	%	
Histolojik Tip	Az koheziv	2	9.52	5	23.81	14	66.67	0.001
	Klasik	10	45.45	5	22.73	7	31.82	
	Lenfoid_stromalı	3	75.00	1	25.00	0	0.00	
	Mikst	4	20.00	6	30.00	10	50.00	
	Müsinöz	1	100.00	0	0.00	0	0.00	
	Papiller	6	100.00	0	0.00	0	0.00	
	Tübüler	3	100.00	0	0.00	0	0.00	
Histolojik Derece	İyi	5	83.33	1	16.67	0	0.00	0.00132
	Kötü	4	12.12	7	21.21	22	66.67	
	Orta	20	52.63	9	23.68	9	23.68	
LVİ	Var	16	26.67	15	25.00	29	48.33	0.0282
	Yok	13	76.47	2	11.76	2	11.76	
PNİ	Var	9	18.75	11	22.92	28	90,3	0.0032
	Yok	20	68.97	6	20.69	3	9,7	
LN Metastaz	Var	13	25.00	14	26.92	25	48.08	0.004
	Yok	16	64.00	3	12.00	6	24.00	
Evre	1A	7	100.00	0	0.00	0	0.00	0.01632
	1B	1	50.00	0	0.00	1	50.00	

	2A	8	61.54	2	15.38	3	23.08	
	2B	3	42.86	0	0.00	4	57.14	
	3A	6	26.09	8	34.78	9	39.13	
	3B	2	25.00	2	25.00	4	50.00	
	3C	1	7.69	4	30.77	8	61.54	
	4A	1	25.00	1	25.00	2	50.00	

Tümör tomurcuklanması ve histolojik tip parametreleri ilişkili bulunmuştur. Histolojik tipi ‘az koheziv’ olan tümörlerde çoğunlukla Derece 3 tümör tomurcuklanması görülmüştür. Benzer bir ilişki Derece 1 tomurcuklanma ile ‘klasik’ histolojik tip arasında bulunmaktadır. Diğer taraftan ‘müsinöz’, ‘papiller’ ve ‘tübüler’ histolojik tiplerde sadece Derece 1 tomurcuklanma gözlemlenmiştir. Tümör tomurcuklanması ve histolojik tip arasında dağılım Şekil 4.4’te gösterilmiştir. Bu iki parametre için Cramer’s V değeri 0.44 olarak hesaplanmış ve aradaki ilişkinin gücü orta derece olarak saptanmıştır.

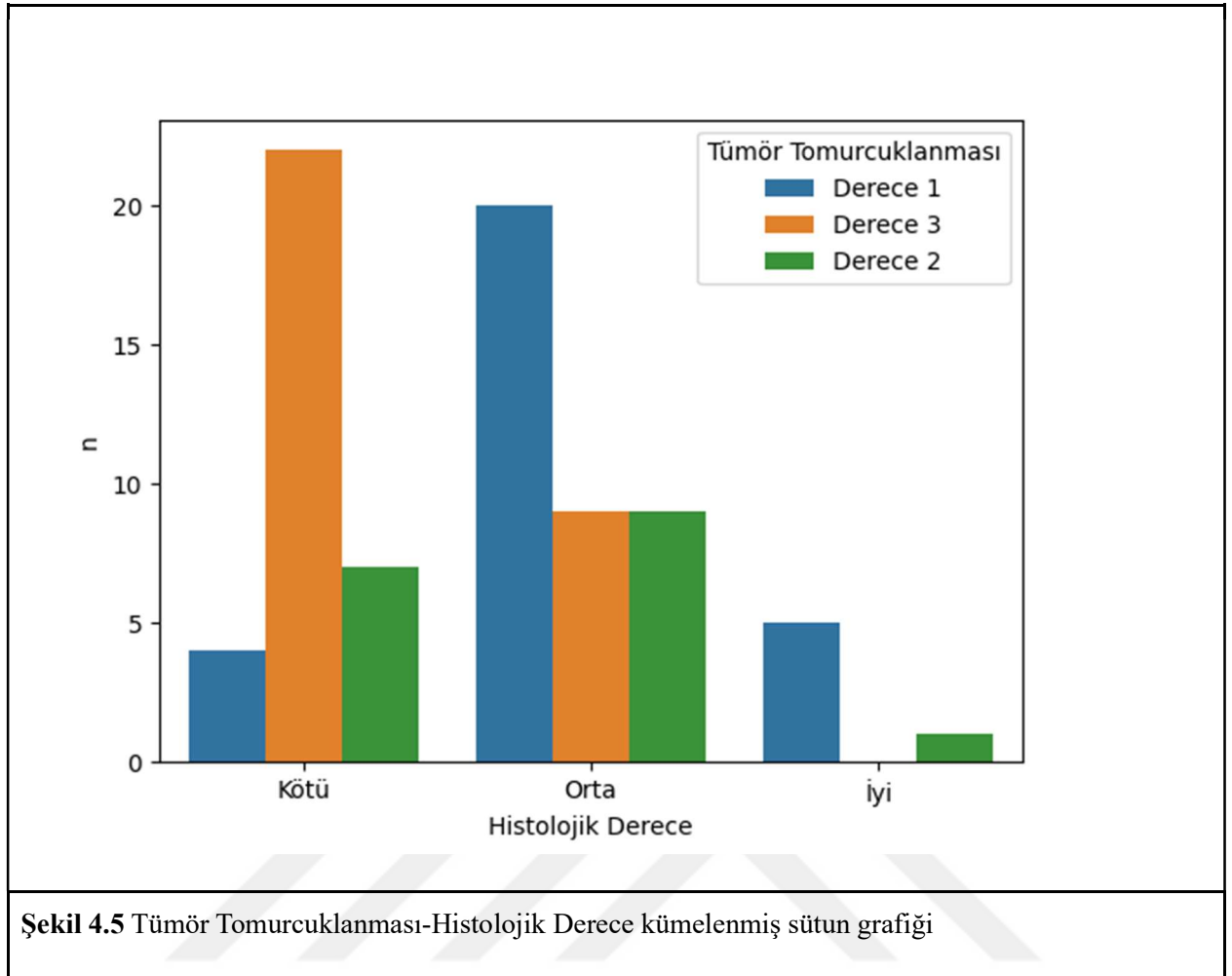


Tümör tomurcuklanması ve **Histolojik derece** parametreleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Tümör tomurcuklanması Derece 1 olan tümörlerin çoğu histolojik derece olarak ‘orta’ olan tümörlerdir.

Tomurcuklanması Derece 3 olan durumlarda ise çoğunlukla ‘kötü’ histolojik derece bulunmaktadır. Derece 3 için herhangi bir ‘iyi’ histolojik derece görülmemektedir.

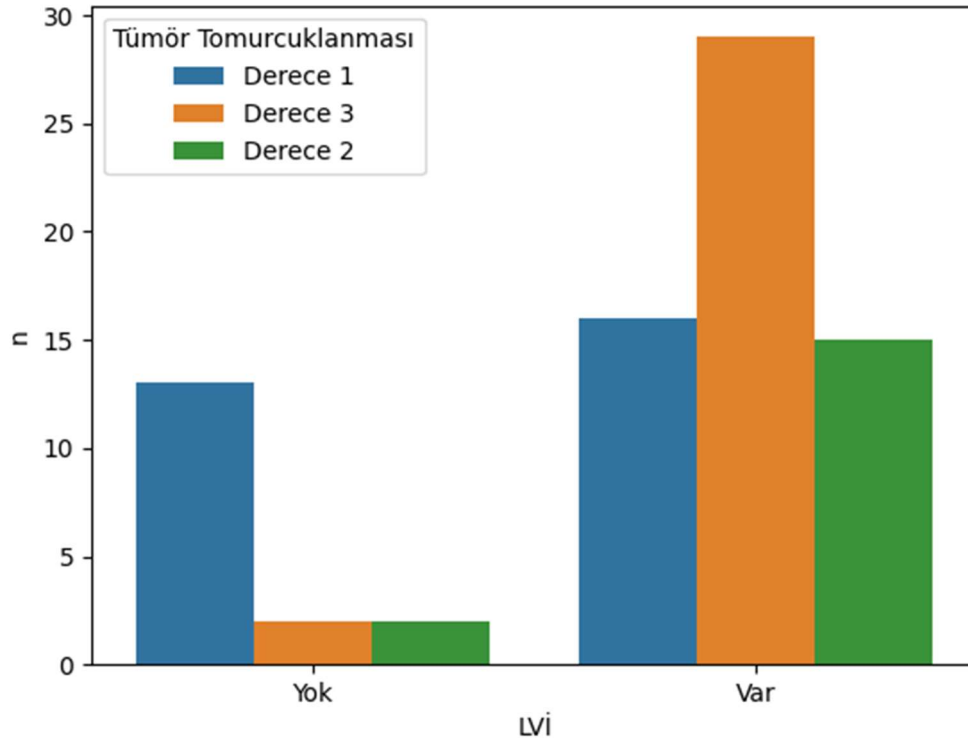
Tümör Tomurcuklanması-Histolojik Derece dağılımı Şekil 4.5’te gösterilmiştir. Tümör tomurcuklanması ve histolojik derece için anlamlı bulunan ilişkiye ek olarak Kendall’s Tau değeri - 0.49 bulunmuştur.

Tümör Tomurcuklanması Derece 1’de Derece 3’e doğru giderse Histolojik Derece de ‘iyi’den ‘kötü’ye doğru eğilimli olmaktadır.



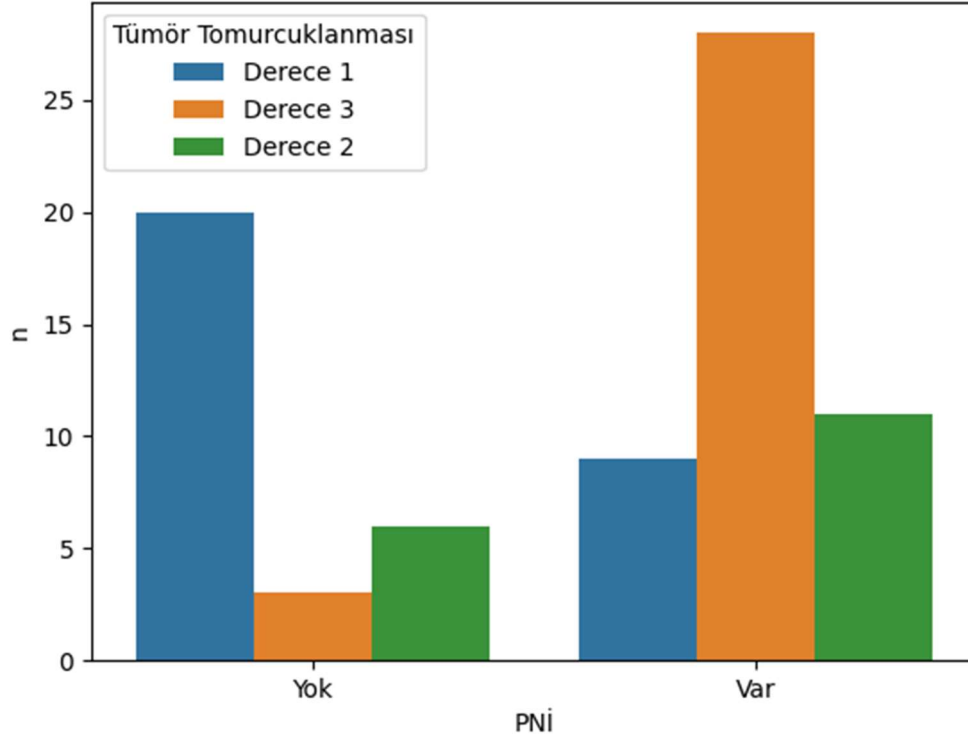
Tümör tomurcuklanması ve Lenfovasküler İnvazyon parametreleri ilişkili bulunmuştur. Tümör tomurcuklanma Derece 2 ve 3 olan tümörlerde, LVI varlığı Derece 1 tümörlere göre daha baskın olarak gözlenmiştir.

Tümör tomurcuklanması ve LVİ arasındaki dağılım Şekil 4.6'da gösterilmiştir. Bu iki parametre için Cramer's V değeri 0.42 olması nedeniyle aradaki ilişkinin gücü orta dereceli olarak yorumlanabilir.



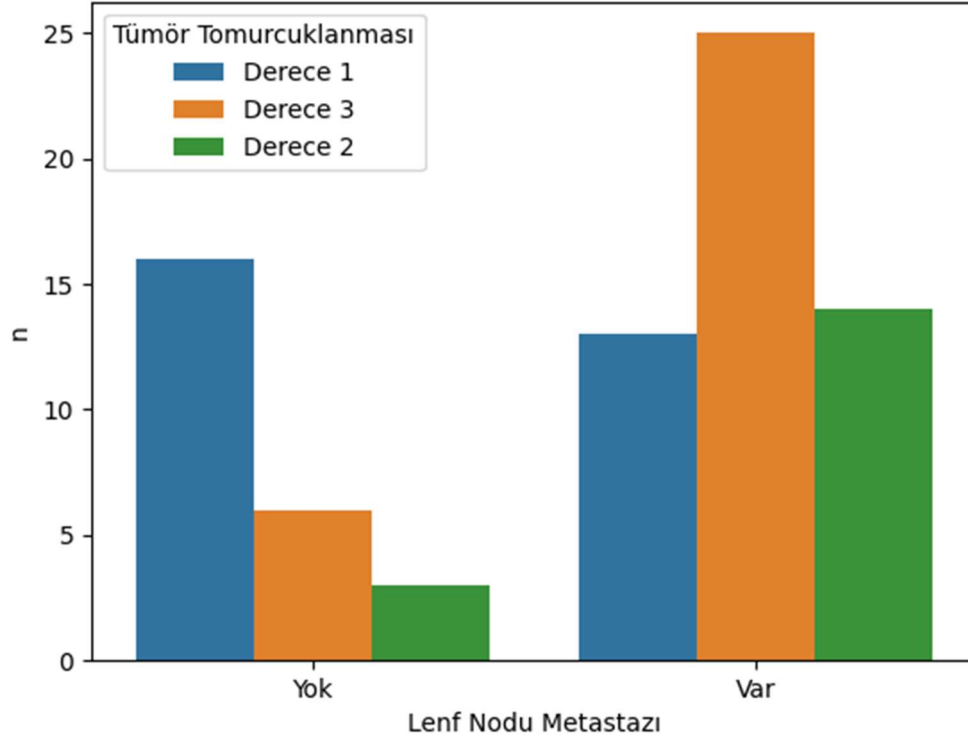
Şekil 4.6 Tümör Tomurcuklanması-LVİ kümelenmiş sütun grafiği

Tümör tomurcuklanması ve Perinöral invazyon parametreleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Tümör tomurcuklanması Derece 1 olan olguların çoğunda PNI gözlenmezken, Derece 3 olanların çoğunda PNI gözlenmiştir. Tümör tomurcuklanması ve PNI arasındaki dağılım Şekil 4.7’de gösterilmiştir. Cramer’s V değeri 0.54 bulunan bu iki parametre arasındaki ilişki nispeten güçlüdür.



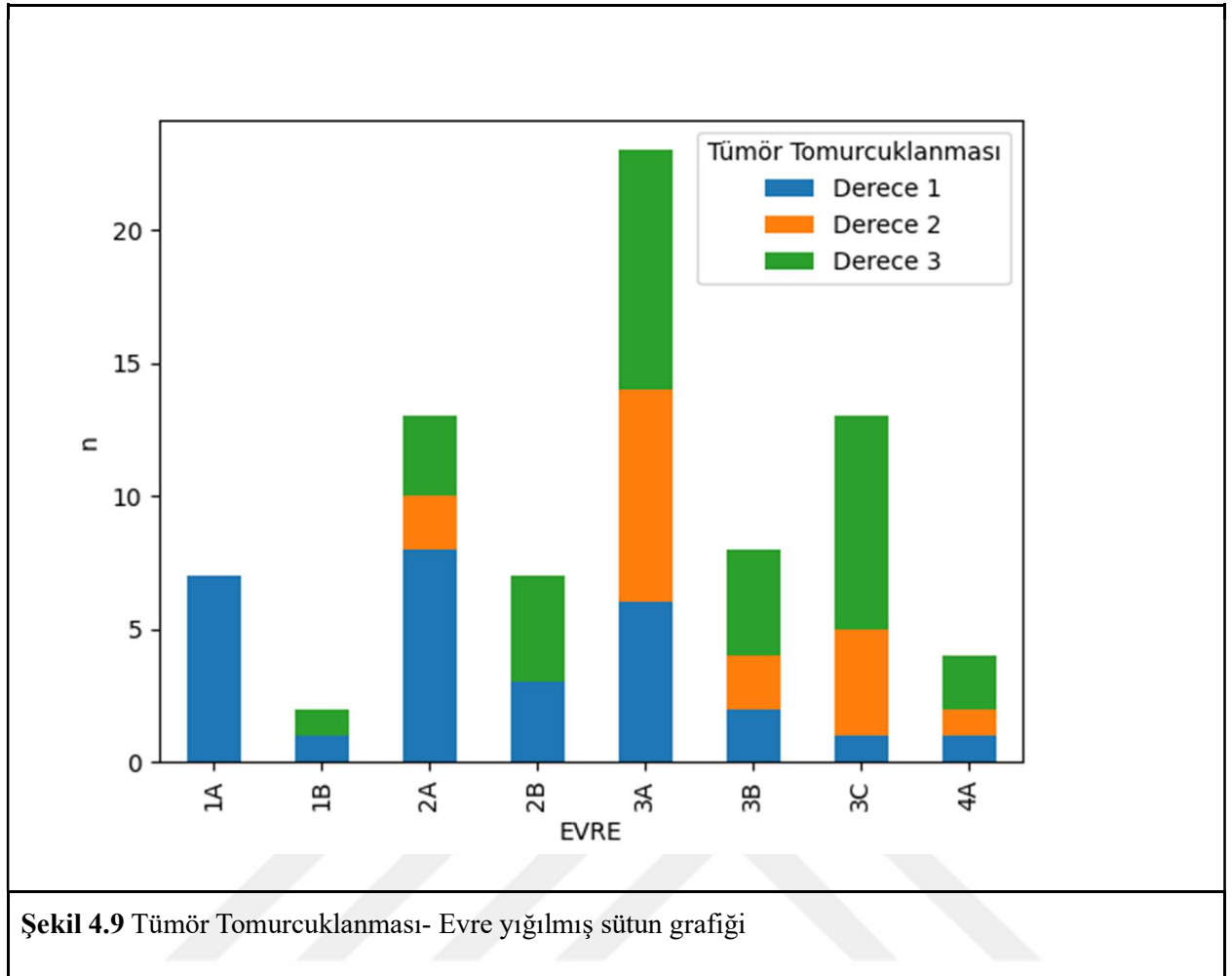
Şekil 4.7 Tümör Tomurcuklanması-PNİ kümelenmiş sütun grafiği

Tümör tomurcuklanması ve **Lenf Nodu Metastazı** parametreleri ilişkili bulunmuştur. Lenf nodu metastazı 'var' durumunda Derece 3 ve Derece 2 tümör tomurcuklanması, Lenf nodu metastazı 'yok' durumuna göre çoğunluk göstermektedir. Derece 1 tümör tomurcuklanmasında ise Lenf nodu metastazı değerleri eşit dağılım göstermektedir. Tümör tomurcuklanması ve Lenf nodu metastazı parametreleri arasındaki dağılım Şekil 4.8'de gösterilmiştir. Bu iki parametre için hesaplanan Cramer's V değeri 0.37'dir. Bu değer, aradaki ilişkinin zayıf bir güçte olduğunu ifade etmektedir.



Şekil 4.8 Tümör Tomurcuklanması-Lenf Nodu Metastazı kümelenmiş sütun grafiği

Tümör tomurcuklanması ve **Evre** parametreleri arasındaki ilişkili anlamlı bulunmuştur. Evre'si 1A ve 2A olan hastalarda çoğunlukla Derece 1 gözlemlenmiştir. Evresi 3C olan hastalarda ise Derece 3 ağırlıktadır. Tümör tomurcuklanması ve Evre parametreleri arasında dağılım Şekil 4.9'da gösterilmiştir. Bu iki parametre için Kendall's Tau değeri 0.34 olarak hesaplanmıştır. Bu değer, eğer Evre değerlerinde 1A'dan 3C'ye doğru gidilirse, tümör tomurcuklanmasındaki değer de Derece 1'den Derece 3'e gitme eğiliminde olduğunu göstermektedir.



4.5. TÜMÖR İNFİLTRE EDEN ve PERİTÜMÖRAL LENFOSİT VARLIĞININ DİĞER PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ

Tümör infiltre eden ve peritümöral lenfosit varlığı, Grade 1, Grade 2 ve Grade 3 olarak sıralı grup şeklinde incelenmiştir. 77 olgudan 16'sı (%21) Grade 1, 17'si (%22) Grade 2 ve 44'ü (%57) Grade 3 şeklinde sıralı değerler olarak gözlemlenmiştir. Tümör infiltre eden ve peritümöral lenfosit varlığı parametresi ilişkisi Histolojik Tip, Histolojik Derece, LVİ, PNİ ve Patolojik Evre ile kontrol edilmiştir. Veri dağılımları ve p-değerleri Tablo 4.6'da verilmiştir. Yapılan analizler sonucu Tümör infiltre eden ve peritümöral lenfosit varlığı ile herhangi bir diğer parametre arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Tablo 4.6

Değişkenler		Tümör infiltrate eden ve peritümöral lenfosit varlığı						p-değeri
		Grade 1		Grade 2		Grade 3		
		n	%	n	%	n	%	
Histolojik Tip	Az koheziv	6	28.57	4	19.05	11	52.38	0.069
	Klasik	5	22.73	4	18.18	13	59.09	
	Lenfoid stromalı	0	0.00	0	0.00	4	100.00	
	Mikst	2	10.00	4	20.00	14	70.00	
	Müsinöz	0	0.00	1	100.00	0	0.00	
	Papiller	2	33.33	2	33.33	2	33.33	
	Tübüler	1	33.33	2	66.67	0	0.00	
Histolojik Derece	İyi	0	0.00	2	33.33	4	66.67	0.824
	Kötü	7	21.21	7	21.21	19	57.58	
	Orta	9	23.68	8	21.05	21	55.26	
LVİ	Var	9	15.00	14	23.33	37	61.67	0.062
	Yok	7	41.18	3	17.65	7	41.18	
PNİ	Var	10	20.83	12	25.00	26	54.17	0.707
	Yok	6	20.69	5	17.24	18	62.07	
LN metastazı	Var	10	19.23	11	21.15	31	59.62	0.811
	Yok	6	24.00	6	24.00	13	52.00	
Evre	1A	3	42.86	1	14.29	3	42.86	0.625
	1B	0	0.00	1	50.00	1	50.00	

	2A	1	7.69	4	30.77	8	61.54	
	2B	0	0.00	2	28.57	5	71.43	
	3A	6	26.09	5	21.74	12	52.17	
	3B	5	62.5	1	12.50	2	25.00	
	3C	0	0.00	3	23.08	10	76.92	
	4A	1	25.00	0	0.00	3	75.00	

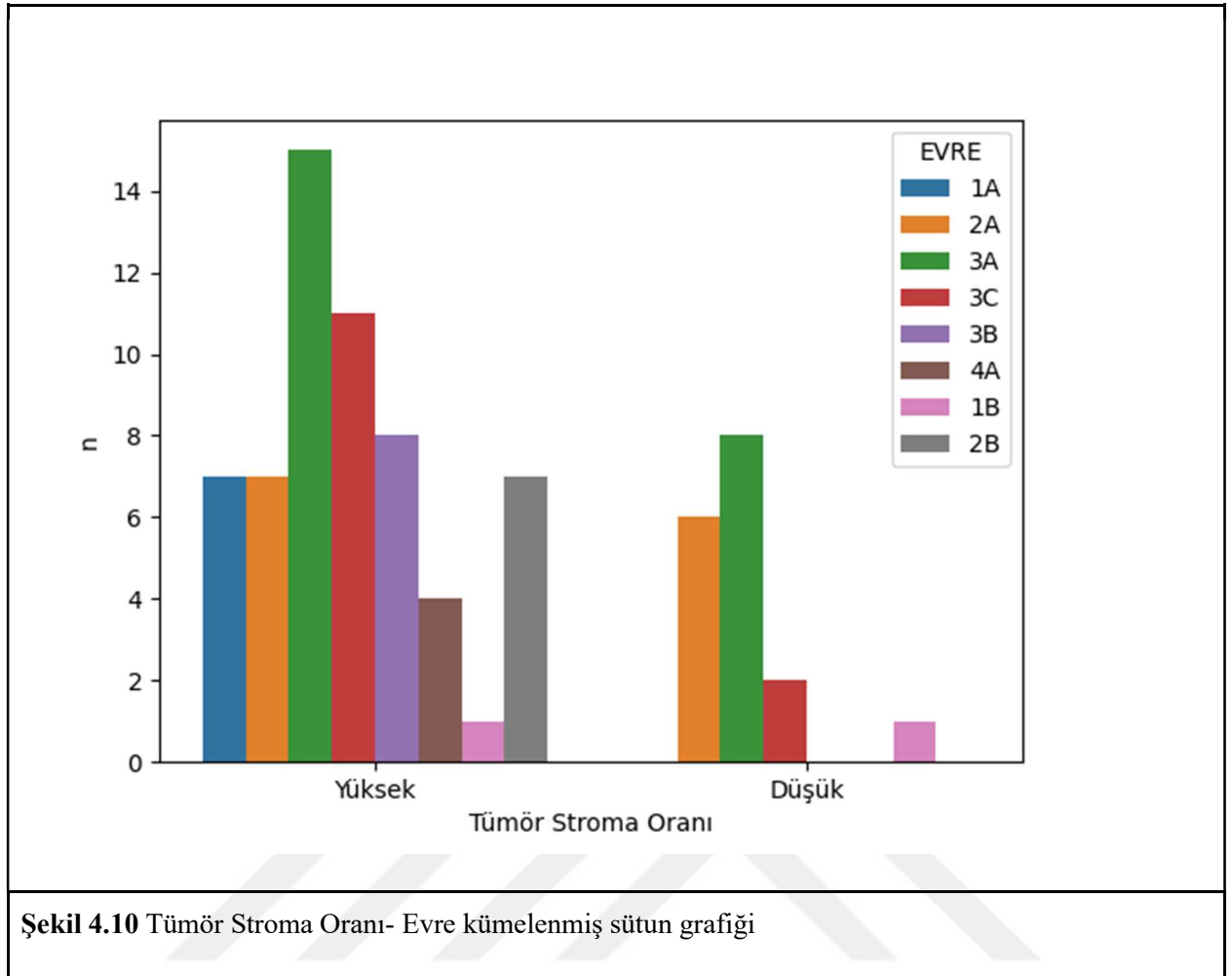
4.6. TÜMÖR-STROMA ORANI'NIN DİĞER PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ

Tümör Stroma Oranı ‘yüksek’ ve ‘düşük’ olmak üzere iki grupta incelenmiştir. Bu parametre 60 (%68) ‘yüksek’ ve 17 (%22) ‘düşük’ şeklinde dağılım göstermektedir. Tümör Stroma Oranı parametresi ile Histolojik Tip, Histolojik Derece, Tümör Tomurcuklanması, LVİ, PNI, Lenf Nodu Metastazı ve Patolojik Evre parametreleri arasında ilişki aranmıştır. Veri dağılımı ve p-değerleri Tablo 4.7’de verilmiştir.

Tablo 4.7						
Değişkenler		TSO				p-değeri
		Düşük		Yüksek		
		n	%	n	%	
Histolojik Tip	Az koheziv	3	14.29	18	85.71	0.704
	Klasik	7	31.82	15	68.18	
	Lenfoid stromalı	0	0.00	4	100.00	
	Mikst	5	25.00	15	75.00	
	Müsinöz	0	0.00	1	100.00	
	Papiller	1	16.67	5	83.33	

	Tübüler	1	33.33	2	66.67	
Histolojik Derece	İyi	1	16.67	5	83.33	0.135
	Kötü	4	12.12	29	87.88	
	Orta	12	31.58	26	68.42	
LVİ	Var	16	26.67	44	73.33	0.135
	Yok	1	5.88	16	94.12	
PNİ	Var	12	25.00	36	75.00	0.608
	Yok	5	17.24	24	82.76	
LN met	Var	10	19.23	42	80.77	0.565
	Yok	7	28.00	18	72.00	
EVRE	1A	0	0.00	7	100.00	0.034
	1B	1	50.00	1	50.00	
	2A	6	46.15	7	53.85	
	2B	0	0.00	7	100.00	
	3A	8	34.78	15	65.22	
	3B	0	0.00	8	100.00	
	3C	2	15.38	11	84.62	
	4A	0	0.00	4	100.00	

Tümör Stroma Oranı ve Evre arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Evre 3A ve 3C durumlarında tümör stroma oranı ‘Yüksek’ görülmüştür. Tümör Stroma Oranı ile Evre parametreleri arasındaki dağılım Şekil 4.10’da gösterilmiştir. 0.44 olarak hesaplanan Cramer’s V değeri, bu iki parametre arasındaki ilişkinin orta derecede olduğu ifade etmektedir.



Yapılan analizler sonucu Histolojik Tip, Histolojik Derece, Tümör Tomurcuklanması, LVI, PNI ve Lenf Nodu Metastazı ile Tümör stroma oranı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

4.7. TANI SONRASI YAŞAM SÜRESİ'nin DİĞER PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ

Hastaların patolojik özelliklerinin genel sağkalım sürelerine etkileri Tablo 4.9'da verilmiştir. Tanı sonrası yaşam süresi ile cinsiyet, yerleşim yeri, histolojik tip, histolojik derece, tümör tomurcuklanması, LVI, PNI, LN metastazı, patolojik evre, MSI, EBV, Tümör Stroma oranı ve Tümör infiltrate ve peritümöral lenfosit varlığı arasındaki ilişki kontrol edilmiştir. Yapılan analizler sonucunda tanı sonrası yaşam süresi üzerinde yerleşim yeri, histolojik derece, tümör tomurcuklanması ve evre parametrelerinin anlamlı ilişkileri saptanmıştır.

Tablo 4.9 Hastaların patolojik özelliklerinin tanı sonrası yaşam sürelerine etkileri

Değişkenler		Tanı sonrası yaşam süresi						
		n	ortalama	ortanca	Standard Sapma	min	max	p-değeri
Cinsiyet	Erkek	49	18.16	18.0	10.4	0	36	0.385
	Kadın	28	15.32	15.5	9.2	0	32	
Yerleşim Yeri	Antrum	9	20.22	22.0	11.69	3	33	0.047
	Kardia	14	15.50	15.5	8.38	1	31	
	Korpus	43	18.20	17.0	9.51	0	36	
	Multiple	6	10.16	6.5	10.88	2	32	
	Pilor	5	15.2	19.0	12.07	1	28	
Histolojik Tip	Az koheziv	21	13.95	15.0	8.49	1	33	0.862
	Klasik	22	19.04	19.0	12.29	0	36	
	Lenfoid stromalı	4	17.50	20.0	13.00	0	30	
	Mikst	20	16.95	16.0	9.35	1	34	
	Müsinöz	1	33.00	33.0	-	33	33	
	Papiller	6	20.50	20.5	10.36	7	32	
	Tübüler	3	14.00	15.0	10.53	3	24	
Histolojik Derece	İyi	6	20.16	21.5	11.73	0	32	0.016
	Kötü	33	12.8	14.0	8.25	0	33	
	Orta	38	20.39	22.5	10.07	1	36	
	Derece 1	29	21.13	25.0	11.04	0	36	0.022

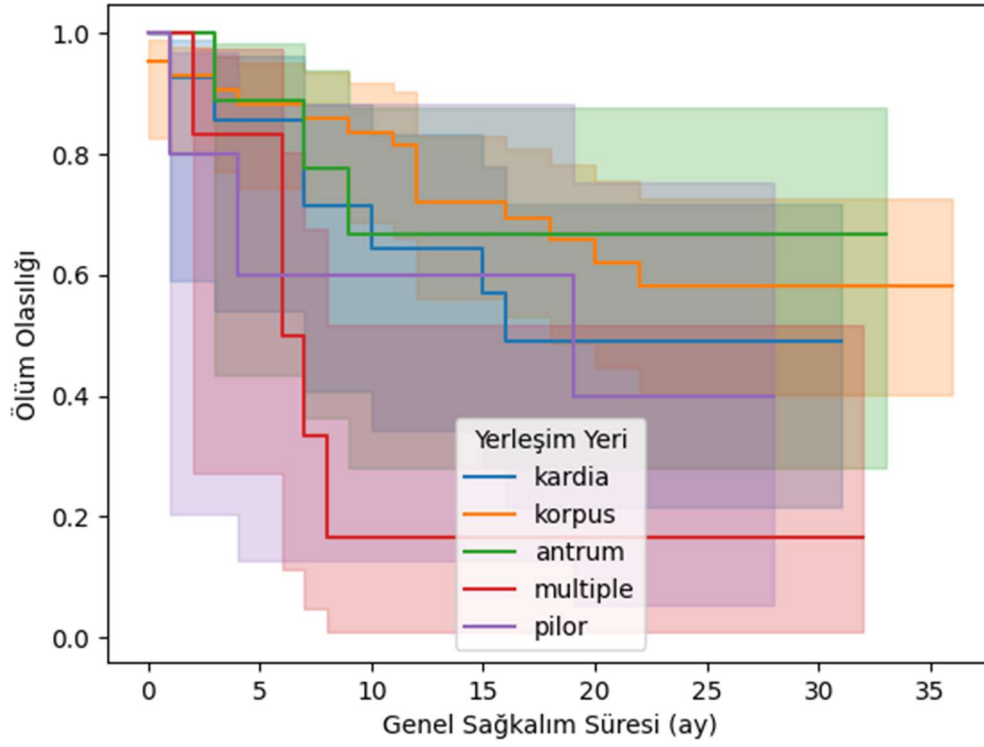
Tablo 4.9 Hastaların patolojik özelliklerinin tanı sonrası yaşam sürelerine etkileri

Değişkenler		Tanı sonrası yaşam süresi						
		n	ortalama	ortanca	Standard Sapma	min	max	p-değeri
Tümör Tomurcuklanm ası	Derece 2	17	16.23	16.0	8.88	4	34	
	Derece 3	31	23.87	15.0	8.58	1	32	
LVI	Var	60	16.70	16.0	9.52	1	34	0.503
	Yok	17	18.64	24.0	11.96	0	36	
PNI	Var	48	14.83	15.5	9.58	0	34	0.007
	Yok	29	20.93	24.5	9.84	0	36	
LN_MET	Var	52	17.65	16.5	10.25	1	34	0.299
	Yok	25	16.04	16.0	9.76	0	36	
EVRE	1A	7	19.71	16.0	11.60	1	36	0.005
	1B	2	25.50	25.5	2.21	24	27	
	2A	13	19.46	18.0	7.14	7	33	
	2B	7	15.28	14.0	12.53	0	32	
	3A	23	19.26	22.0	10.85	0	34	
	3B	8	12.37	9.5	10.25	2	33	
	3C	13	11.84	11.0	7.81	1	27	
	4A	4	18.50	17.5	10.47	8	31	
MSI	Kayıp	18	14.27	16.0	10.89	0	36	0.064
	Korunmuş	59	18.0	17.0	9.72	1	34	

Tablo 4.9 Hastaların patolojik özelliklerinin tanı sonrası yaşam sürelerine etkileri								
Değişkenler		Tanı sonrası yaşam süresi						
		n	ortalama	ortanca	Standard Sapma	min	max	p-değeri
EBV	Negatif	68	17.04	16.0	10.27	0	36	0.227
	Pozitif	9	17.77	16.0	8.84	0	30	
Tümör stroma oranı	Düşük	17	18.88	20.0	8.12	4	30	0.540
	Yüksek	60	16.63	16.0	10.55	0	36	
Tümör infiltrate ve peritümöral lenfosit varlığı	Grade 1	17	16.00	13.5	11.80	1	36	0.654
	Grade 2	17	15.58	16.0	10.12	0	33	
	Grade 3	44	18.13	17.0	9.47	0	34	

Yerleşim yeri ve sağkalım süresi arasında bulunan ilişki Şekil 4.11’de verilmiştir. Şekil incelendiğinde en yüksek sağkalım süresi yerleşim yeri antrum olan hastalarda iken, en az sağkalım süresi çoklu yerleşimli tümörü olan hastalarda gözlemlenmiştir. Yerleşim yeri **antrum** olan 9 hastada diğer yerleşim yerlerine göre oldukça yüksek olan 20.22 ay ortalama sağkalım süresi bulunmaktadır.

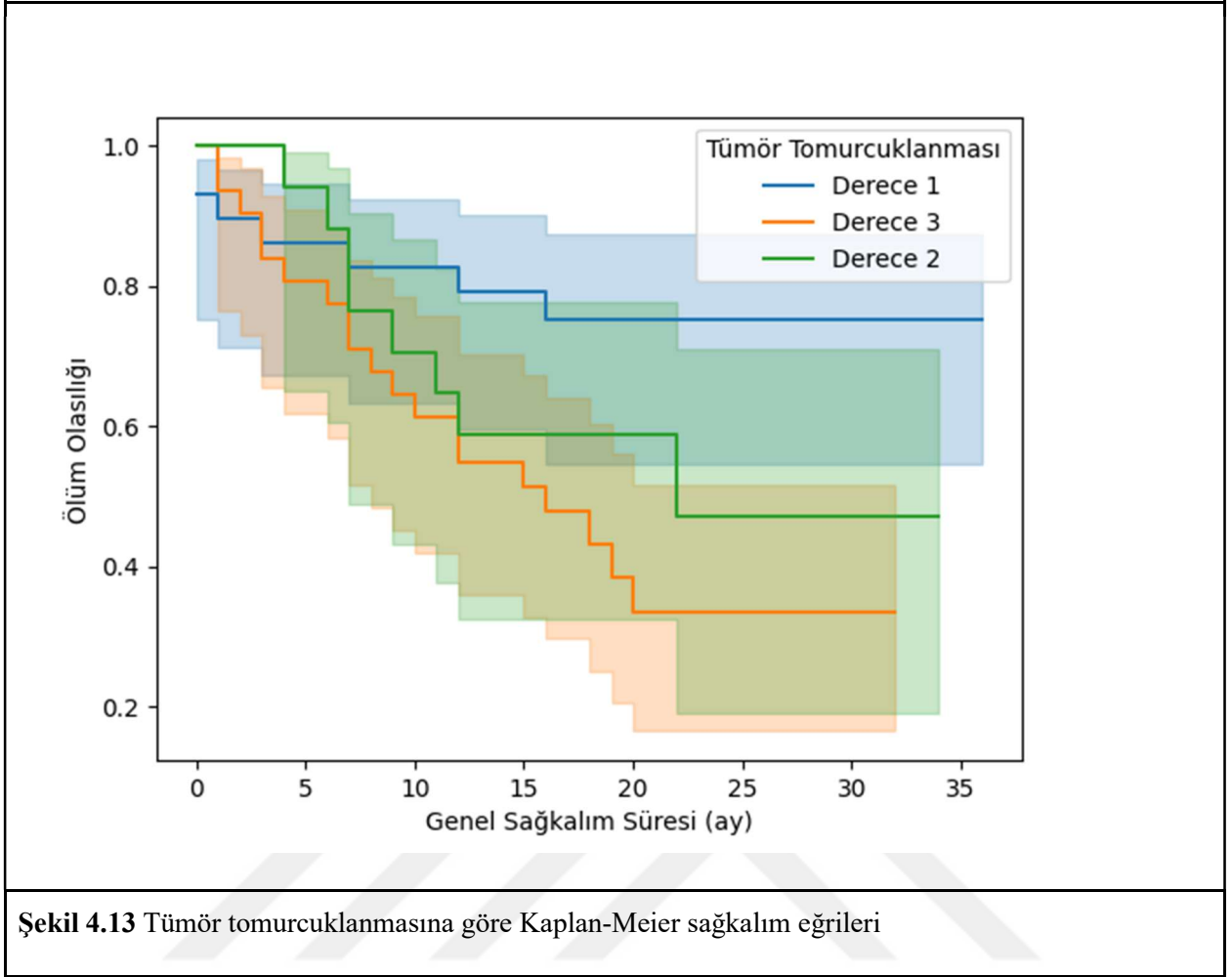
Antrum için ortanca 22 olarak gözlemlenmiştir. Yerleşim yeri **multiple** durumunda ortalama 10,17 ay sağkalım süresi ve ortanca 6.5 ay olarak hesaplanmıştır.



Şekil 4.11 Yerleşim yerlerine göre Kaplan-Meier sağkalım eğrileri

Tümör tomurcuklanması ve sağkalım süresi arasında bulunan ilişki Şekil 4.13'te verilmiştir. Şekil incelendiğinde en yüksek sağkalım süresi görülen tomurcuklanma şekli **Derece 1**'dir. Diğer derecelerde gözlemlenen veri birbirine yakın olsa da **Derece 2, Derece 3**'e göre daha yüksek sağkalım süresine sahiptir.

Tümör tomurcuklanması Derece 1 olan 29 hastada ortalama sağkalım süresi 21.14 ay iken bu grubun ortancası 25 aydır. Derece 2 için ortalama sağkalım süresi 16.24 ay iken ortanca değer 16 aydır. Derece 3 için ise ortalama 13.87 ay iken ortanca değer 15 aydır.



PNI ve sağkalım süresi : PNI **Yok** olan hasta grubunda, PNI **Var** olan hasta grubuna göre daha yüksek sağkalım süresi gözlemlenmiştir.

Patolojik evre ve sağkalım süresi : Sağkalım süresi en düşük gözlenen evreler ise 3B ve 3C'dir.

3B evresi için 8 hastanın ortalama sağkalım süresi 12.3 aydır ve ortanca değer 9.5 aydır. 13 hasta bulunan **3C** evresinde ortalama ve ortanca değerler 13 ay civarındadır.

5- TARTIŞMA

Mide kanserleri mortalitesi yüksek ve kötü prognozlu tümörlerdir [66]
Tedavideki moleküler yolların tanı ve tedavi sürecinde önemi giderek artmaktadır [2].

Literatürde mide karsinomu, erkek hastalarda kadınlara göre daha sık görülmektedir ve olguların yaş ortalaması 60'ın üzerindedir [99] Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak yaş ortalaması 62,4 olarak saptandı ve mide karsinomunun, erkek hastalarda (%63,64, n=49) kadın hastalara göre (%36,36, n=28) daha sık görüldüğü dikkati çekti.

İmmünoterapi birçok malignitede etkin bir şekilde kullanılıyor olup, mide kanserlerinde etkinliği henüz araştırma aşamasındadır. İmmün kontrol noktası blokajı tedavisi ile yapılan çalışmalar mide kanserli hastalarda %10-26 arasında değişken yanıt oranı ortaya koymuştur [74] Bu nedenle immün tedavilere potansiyel yanıt verebilecek hastaları ayırt etmek için kesin biyobelirteçleri saptamak acil bir öncelik olmaya devam etmektedir.

Son zamanlarda PD-L1 kombine skoru, MMR/MSI durumu, EBV enfeksiyonu, tümör yükü, tümör mikroçevresi yanısıra, PI3K yolu başta olmak üzere çeşitli genetik yolların da mide kanseri ile ilişkisi ve neticede immün kontrol noktası inhibitörleri ile tedavisi başta olmak üzere mide kanseri hastaları için çeşitli spesifik tedavilerin faydasına ilişkin pek çok araştırma mevcuttur [2] Ancak hangi hasta gruplarının spesifik tedavilere duyarlı olduğu henüz netlik kazanmamıştır. Örneğin Kang ve arkadaşlarının çalışmasında, PD-1 reseptörüne etki eden nivolumab ile sağkalım faydasının PD-L1 pozitifliğinden bağımsız olduğunu öne sürmüştür [100]

Ayrıca bazı çalışmalarda da ilginç bir şekilde, PD-L1 negatif olan hastalarda, immün kontrol noktası blokajı tedavilerine yanıt gözlenmiştir [101] Bu durum sadece PD-L1 pozitifliği değerlendirmenin, immün kontrol noktası blokajı tedavisine yanıt veren hastaların bir kısmının atlayabileceğini göstermektedir.

Mide kanserlerinin immün kontrol noktası inhibitörleri ile tedavisinde en etkili mekanizmalar olarak; genetik yollar, MMR/MSI durumu ve tümör mutasyon yüküne işaret edilmiştir [2] Tümör mutasyon yükü, yaygın olarak önerilen bir biyobelirteç olup, spesifik değişiklikler ile, genellikle karsinogenez ve neoantijen oluşumunu başlattığı düşünülmektedir [71] Ancak immün tedavi duyarlılığındaki rolleri henüz tam olarak kesinleşmemiş olup, belirsizliğini korumaktadır.

Kontrol noktası immünoterapisini kolaylaştıran en etkili genetik yolların ise, immün aktivite ilişkili ARID1A ve PIK3CA mutasyonlarının olduğu düşünülmektedir.[71]

PI3K yolağının aktivitesi, Liu ve arkadaşlarının çalışmasında, mide kanserli hastalarda, antitümör immünitesi ile ilişkilendirilmiştir [101]Yakın zamanda yapılan Wang ve arkadaşlarının çalışmasında ise, MMR/MSI mide kanseri hastalarında, PI3K yolunda, mutasyona uğramış genlerin yüksek sayıda bulunduğu ve immün kontrol noktası blokajı tedavilerine daha kötü objektif yanıt verdiği gösterilmiştir [102] Bu çelişkinin nedeni çalışmaların farklı hasta gruplarında yapılmış olması ve grupların heterojen olması olabilir. Ek olarak bazı çalışmalarda da bağışıklıkla ilgili sinyallemenin düzenlenmesinin, tümöre sıızan bağışıklık hücrelerinin yoğunluğunun artmasının ve tümör hücrelerinin bağışıklık tarafından tanınmasının desteklenmesinin, PI3K yolunun farmakolojik inhibisyonu ile korele olduğu gösterilmiştir [103]

Mide kanserlerinin, mortalitesi yüksek ve kötü prognozlu bir malignite olması göz önünde bulundurulduğunda, immünoterapiden fayda görebilecek hastaları diğerlerinden ayırmak tedavi yaklaşımı konusunda son derece önemlidir. İmmün kontrol noktası inhibitörlerine potansiyel yanıtı öngörmek için öngörülen biyobelirteçler arasında MMR (DNA uyumsuzluk onarımı) ve/veya Epstein Barr virüsü (EBV) durumu bulunmaktadır [73], [87].

Biz de çalışmamızda, bu bilgilerden yola çıkarak, kliniğimize 2021 Ocak-2022 Aralık ayı arasında başvuran 77 hastada, MMR/MSI ve Epstein Barr virüsü (EBV) durumunun, histolojik ve klinik parametreler (histolojik tip, histolojik derece, hastanın yaşı, cinsiyeti, TNM evresi, tanı sonrası yaşam süresi lenfovasküler ve perinöral invazyon) ve tümör mikroçevresi (TİL varlığı, TSO, tümör tomurcuklanması) ile ilişkisini inceledik.

Bu çalışmaya göre, mide kanserlerinde, MMR/MSI (%23,38, n=18) ve EBV (%11,69, n=9) sıklığı, MMR/MSI ve EBV yi araştıran son TCGA verileri ile uyumlu olup literatür ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir [22]Bu durum MMR/MSI ve EBV sıklığının, çalışmamızdaki güvenilirliğini desteklemektedir.

DNA yanlış eşleşme onarım sistemi; DNA replikasyonu, kimyasal/fiziksel hasar sırasında ortaya çıkan hatalardan dolayı yanlış eşleşmiş bazların tanımlanması ve onarılmasında yer alan hücresel süreçtir. MMR proteinleri bir veya daha fazla DNA yanlış eşleşme onarım enzimindeki ekspresyon kaybı, kompleksin eksikliği ve bunun sonucunda DNA onarımının başarısız olmasına neden olur. Tüm bunların sonucunda da kansere yol açan çeşitli moleküler mekanizmalar devreye girer [65]

MMR/MSI mide kanseri gelişiminde önemli bir rol oynayabilir. Çünkü MMR/MSI, sporadik mide kanserlerinin %15-%33'ünde bulunur. Buna ek olarak MMR/MSI mide kanserleri, çeşitli çalışmalarda ileri yaş, distal yerleşim, daha büyük tümör boyutu, daha az lenf nodu metastazı, daha düşük patolojik evre ve daha iyi sağkalım oranı gibi spesifik klinikopatolojik veriler ile ilişkilendirilmiştir [2]

Yüksek tümör mutasyon yüküne sahip hastaların, konakçı immün reaksiyonunu harekete geçirme ve dolayısı ile immün kontrol noktası blokajı tedavisine yanıt verme şansının daha yüksek olduğu kabul edilmektedir [104]. MMR/MSI somatik mutasyonların birikmesine ve hastalarda daha çok tümör yüküne neden olur. Dolayısı ile MMR/MSI mide kanserli hastaların, tümör mikroçevresinin immün hücrelerden zengin olması ve immün kontrol blokajı tedavilerine yüksek yanıt vermesi beklenir [105]

Bizim çalışmamızda, MMR/MSI durumunun bu parametrelerle belirgin anlamlı bir ilişkisini saptayamasak da, MMR/MSI saptanan hastaların yaş ortalaması 63,3 idi. Ayrıca MMR/MSI hastaların oranı TCGA verileri ile uyumlu idi [22] Ek olarak MMR/MSI hastaların çoğu korpus yerleşimli idi. Bu bulgular literatür ile uyumlu olarak değerlendirildi [22], [56], [76]Yine çalışmamızda, MMR/MSI hastaların %38 inde tümör tomurcuklanma derecesi yüksek iken, % 62 sinde tomurcuklanma derecesi düşük idi. Tümör infiltrate eden ve peritümöral lenfositler ise, MMR/MSI hastaların çoğunda yüksek bulundu.

Ancak yine de, istatistiksel olarak MMR/MSI durumu ile histolojik derece, patolojik evre, tümör tomurcuklanması, tümör infiltrate ve peritümöral lenfositler ve tanı sonrası yaşam süresi arasında belirgin ilişki saptayamadık. Bunun nedeni hasta dağılımımızın heterojen olması olabileceği gibi, MMR/MSI hastalarının farklı genetik yolları aktive ederek farklı tümör mikroçevresi görünümüne ve farklı prognozlara yol açması olabilir [6] MMR/MSI tümörler yapılan araştırmalara göre KRAS, ALK, ARID1A, PI3K gibi çeşitli yolaklardaki genlerin hipermetilasyonu ile ilişkilendirilmiştir [61]. Liu ve arkadaşlarının 2020 yılında yayınladığı makaleye göre, KRAS mutasyonlarının genellikle iyi bir konakçı immün tepkisine yol açtığı, ayrıca PD-L1 inhibitörlerine daha iyi tepki verdiği ve daha çok tümör infiltrate eden ve peritümöral lenfositlere neden olduğu bildirilmiştir [106]

EBV enfeksiyonunun ise, EBV ilişkili mide kanserine nasıl yol açtığına mekanizmaları hala belirsiz olmakla birlikte EBV pozitif mide kanserlerinin bazı gen

amplifikasyonlarına neden olarak, PIK3CA başta olmak üzere çeşitli moleküler yollar ile karsinogeneze yol açtığı düşünülmektedir [105]

Literatürde PD-1/PD-L1 sinyal yolu'nun tümör immünitesinde rol aldığı kanıtlanmış olup, pek çok malignite tedavisinde bu yolu hedef alan immün kontrol noktası inhibitörleri kullanılmaktadır. Yapılan araştırmalara göre, EBV pozitif mide kanseri hastalarının bu tedaviden fayda görebileceği düşünülmektedir [107]

Ayrıca literatürdeki bazı araştırmalar, genel olarak pozitif EBV durumu olan mide tümörlerinin, yüksek tümör yüküne yol açtığı ve bu sebep ile konakçı immün hücrelerini fazla miktarda uyardığı, peritümöral veya intratümöral dokudaki immün hücrelerin artışı ile ilişkili olduğunu ileri sürmektedir [108]

Bu bilgiler doğrultusunda mevcut literatürde, EBV pozitif mide kanseri hastalarının daha iyi prognozlu olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur [74]

Çalışmamızda, EBV analizi için altın standart olarak belirlenmiş EBER analizi kullanılamasa da, EBV tespiti için, virüsün ana onkoproteini olan LMP-1'in immünohistokimyasal yöntem ile mide kanserlerinde ekspresyonu gösterilmiştir. Bu çalışmada EBV pozitif mide kanserli hastalar (%11,69, n=9) son TCGA verileri ile uyumlu oranda bulundu. [22] EBV pozitif mide kanserlerinin, erkeklerde, proksimal midede sıklıkla görüldüğü bilinmektedir. [23], [87]Yapılan bazı çalışmalarda EBV pozitif mide kanserlerinde tümör mutasyon yükü düşük olmasına rağmen, şaşırtıcı bir şekilde tümör infiltre eden ve peritümöral lenfositlerin tümör mikroçevresinde yoğun olarak görüldüğü ve immün kontrol noktası inhibitör tedavilerinden fayda sağladığı gösterilmiştir [71]

Lenfoid stromalı mide kanseri, tüm mide kanserlerinin %1-4'ünü oluşturur ve çoğu vaka EBV pozitifdir.[109] Daha önceki çalışmalarda, ilk olarak Burke ve arkadaşları tarafından, 1990 yılında, mide kanserlerinde EBV pozitifliği ile lenfoid stromalı mide kanseri alt tipi arasında ilişki tanımlandı [110]Lenfoid stromalı mide adenokarsinomu, yüksek ihtimalle EBV latent enfeksiyonu ile ilişkili olabilir. Yine de konvansiyonel histolojiye sahip mide kanserlerinde de EBV pozitif olabilir. Bu nedenle EBV pozitif tüm mide kanserlerini saptamak için tüm mide kanseri vakalarına EBV çalışılmalıdır. Çünkü benzer histomorfolojiyi paylaşmasına rağmen, EBV pozitif lenfoid stromalı alt tip ve EBV negatif lenfoid stromalı alt tipin iki farklı antite olduğu çeşitli çalışmalarda desteklenmiştir [111]Hatta Kang ve arkadaşlarının çalışmasına göre, EBV negatif lenfoid stromalı alt tipin, geleneksel mide

kanserlerine göre daha agresif seyir gösterdiği ileri sürülmüştür [111] Hem EBV pozitif, hem EBV negatif lenfoid stromalı mide kanserlerinde, tümör infiltrate lenfoid hücreleri ve mikroçevresini karakterize etmek ve altta yatan mekanizmaları daha fazla araştırmak ilgi çekici olacaktır. Moleküler alt tiplere ve potansiyel teröpotik uygulamalara ilişkin mevcut anlayış göz önüne alındığında, EBV pozitif geleneksel mide kanseri ve lenfoid stromalı mide kanseri arasında yapılacak karşılaştırmalı çalışmalar ilgi çekici olabilir.

Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak, lenfoid stromalı alt tip EBV pozitifliği ile anlamlı ölçüde ilişkili bulunmuştur. ($p<0,005$, $n=4$, %100). Ayrıca EBV durumu ile tümör yerleşim yeri literatür ile uyumlu olarak değerlendirilmiş olup hastaların tamamı proksimal midede yerleşim göstermekte idi. ($p<0,005$, $n=9$, %18,6) Çalışmamızın ilginç bulgusu, EBV prevalansının kadın hastalarda, erkek hastalara göre 3,5 kat daha yüksek olmasıdır. ($p<0,017$) Bu bulgu mevcut literatür ile uyumlu olmasa da, hasta grubumuzdaki kadın erkek oranının eşit olmaması ve hasta heterojenitesi ile ilişkili olabileceğini düşündük. Ayrıca çalışmamızda şaşırtıcı olarak, EBV negatif mide kanserli hastalarda PNI'un belirgin olarak daha çok görüldüğünü tespit ettik. ($n=46$, %95,83, $p=0.022$) Perinöral invazyon varlığının prognostik bir veri olması göz önüne alındığında bu durum şaşırtıcı olmamakla birlikte, literatürde bu konuda aşikar bir çalışma bulunmamaktadır [87]

Daha önce yapılan bazı çalışmalarda lenfositik infiltrasyonun EBV pozitif mide kanserlerinin tipik özelliği olduğu, iddia edilse de, çok sayıda başka çalışmada da EBV pozitif mide tümörlerinin farklı gen mutasyonları ile farklı tümör mikroçevre görünümüne neden olabileceği ve farklı genetik mutasyonların, farklı yolakları aktive ederek, immün tedaviden farklı derecede etki görebileceğini göstermiştir [112] [70]

Biz de çalışmamızda, EBV pozitifliği ile tümör mikroçevresi, histolojik derece, lenf nodu metastazı, LVI, patolojik evre ve tanı sonrası yaşam süresi arasında istatistiksel olarak ilişki saptayamadık. Bu durum, tümör mikroçevresel özelliklerinin, mide kanseri hastalarında, farklı mutasyonlara bağlı heterojenite nedeni ile ilişkilendirildi.

EBV ve MMR/MSI biyobelirteçlerinin yanısıra, mide kanseri hastalarında tümör mikroçevresinin değerlendirilmesinin de immün kontrol noktası tedavisine yanıt açısından önemli bir belirteç olduğu çok sayıda çalışmada ortaya çıkmıştır [105], [108] Çeşitli immün hücreler, stromal hücreler ve hücre dışı bileşenlerden oluşan tümör mikroçevresi, tümör oluşumunu, ilerlemesini ve teröpatik direncini derinden etkiler [75]

Bu çalışmada tümör mikroçevresine ilişkin parametrelerden tümör tomurcuklanması; histolojik alt tip, tümörün histolojik derecesi, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, lenf nodu metastazı, patolojik evre ile ilişkili bulunmuş olup, mevcut literatür ile uyumlu olarak tümör tomurcuklanma derecesi yükseldikçe mide kanseri hastalarının daha kötü prognoz sergilediği dikkati çekmiştir [105]

Çalışmamızda tümör mikroçevresine ilişkin parametrelerden tümör stroma oranı; patolojik evre ile ilişkili bulunmuş olup, patolojik evresi yüksek olan hastalarda yüksek tümör stroma oranı saptanmıştır. Bu durum mevcut literatür ile uyumlu olup, çalışmamızda kullanılan istatistiksel yöntemleri ve verileri güvenilir kılmaktadır [105], [108]

Ayrıca çalışmamızdaki tüm bu parametrelerin tanı sonrası yaşam süresi ile de ilişkisini değerlendirdik. Çalışmamızda EBV ve MMR/MSI durumunun tanı sonrası yaşam süresi ile ilişkisini saptayamasak da tanı sonrası yaşam süresi; tümör yerleşim yeri, histolojik derecesi, tümör tomurcuklanması, perinöral invazyon varlığı ve patolojik evre ile ilişkili bulundu.

Çalışmamızın bazı kısıtlamaları bulunmaktadır. İlk olarak, çalışmamız tek merkezli olup, hastanemize başvuran mide kanseri hastalarının sayısının ve arşivden ulaşılabilen blok sayısının sınırlı olması ve bazı mide kanseri vakalarında tümör dokusunun yeterliliğinin az olması nedeni ile çalışmamıza 77 vaka dahil edebildik. Çalışmamıza ilişkin diğer bir kısıtlama ise, çalışmamızda çeşitli nedenler ile mide kanseri hastalarında EBV ve MMR/MSI durumunun PD-L1 ile ilişkisini değerlendiremedik. Sonraki çalışmalarda bu verinin de değerlendirilmesi daha ilgi çekici olabilir.

Bu çalışmanın en önemli noktalarından biri, MMR/MSI ve EBV durumunun, ayrı ayrı farklı istatistiksel yöntemler kullanarak, tümör mikroçevresi ve prognostik veriler ile hesaplanmış olmasıdır. Bu analize benzer şekilde farklı çalışmalar önceki birkaç çalışmada da mevcuttur [74] Ancak MMR/MSI ve EBV durumunun, prognostik faktörler ve tümör mikroçevresi ile ilişkisini açıklığa kavuşturmak için, daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır. Sonuçlar, MMR/MSI ve/veya EBV pozitif mide kanserlerinin, tümör oluşumunun genetik ve epigenetik süreçlerinin anlaşılmasına katkıda bulunabilir.

6.SONUÇLAR

Çalışmamızda, 2021 ocak-2022 aralık tarihleri arasında Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalına, total ve subtotal gastrektomi operasyonu sonrasında gelen ve mide adenokarsinomu tanısı alan, 77 olgu dahil edilmiştir. Tüm olgularda histolojik tip, histolojik tümör derecesi, tümör tomurcuklanması, TSO, TIL yoğunluğu, LVI, PNI, lenf nodu metastazı yanısıra MMR/MSI durumu, EBV pozitifliği ve tanı sonrası yaşam süresi değerlendirilmiş ve birbirleri ile karşılaştırılmıştır. Çalışmamız sonucunda şu bulgular elde edilmiştir:

- 1- Mide kanseri olguları vakaların dağılımına göre değerlendirildiğinde; MMR/MSI (%23,38, n=18) ve EBV (%11,69, n=9) sıklığı, MMR/MSI ve EBV yi araştıran son TCGA verileri ile uyumlu orandadır. MMR/MSI ve EBV pozitifliği açısından elde edilen sonuçlar, literatür ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.
- 2- EBV pozitifliği ile lenfoid stromalı histolojik alt tip ($p=0,005$), kadın cinsiyet ($p=0,017$) ve perinöral invazyon olmaması ($p=0,022$) arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Olguların tamamı proksimal mide yerleşimli idi. (n=9, %100) Tanı sonrası yaşam süresi, LVI, lenf nodu metastazı, TIL, TSO, tümör tomurcuklanması, yaş, histolojik derece ve patolojik tümör evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).
- 3- MMR/MSI durumu ile histolojik alt tip, cinsiyet, perinöral invazyon, tanı sonrası yaşam süresi, LVI, lenf nodu metastazı, TIL, TSO, tümör tomurcuklanması, yaş, histolojik derece ve patolojik tümör evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).
- 4- Tümör mikroçevresi değerlendirmemizde tümör tomurcuklanması; histolojik alt tip ($p=0,001$), histolojik derece ($p=0,0013$), lenfovasküler invazyon ($p=0,028$), perinöral invazyon ($p=0,003$), lenf nodu metastazı ($p=0,004$) ve tanı sonrası yaşam süresi ($p=0,022$) ile anlamlı ilişki göstermiştir. TSO ise patolojik tümör evresi ile anlamlı ilişki göstermiştir. ($p=0,034$) Bu da literatürde yer alan tümörün mikroçevresel özelliklerinin mide karsinomu prognozu ile ilişkilidir bilgisi ile uyumludur.
- 5- Olgulara ilişkin prognoz değerlendirmemizde tanı sonrası yaşam süresi; tümör yerleşim yeri ($p=0,047$), histolojik derece ($p=0,016$), tümör tomurcuklanması

($p=0,022$), perinöral invazyon ($p=0,007$), patolojik tümör evresi ($p=0,005$) ile ilişkili bulunmuştur. Bu da yine mevcut literatür ile uyumlu bir bulgudur.

Mide karsinomu olgularında prognoz ve tedavinin belirlenmesinde, moleküler belirteçler (MMR/MSI durumu, EBV, HER2, PD-L1) ve yanısıra tümör mikroçevresinin önemine dair literatürde çok sayıda çalışma mevcuttur. Bununla birlikte bu parametrelerin tedavi ve prognoz üzerine etkileri hala tartışmalıdır. Çalışmamızda MMR/MSI ve EBV ekspresyonunun anlamlı bir prognostik değerini tespit edemesek de tümör mikroçevresine dair parametrelerden tümör tomurcuklanması ve TSO ile prognoz arasında anlamlı ilişki saptadık. Daha kapsamlı çalışmalar ve ileride moleküler yolakları içerecek araştırmalar ile bu parametrelerin rollerinin daha net ortaya konulmasının, mide karsinomlarında hem prediktif hem de prognostik olarak katkı sağlayacağı açıktır.



KAYNAKÇALAR

- [1] M. J. López *et al.*, “Characteristics of gastric cancer around the world,” *Crit Rev Oncol Hematol*, vol. 181, p. 103841, Jan. 2023, doi: 10.1016/j.critrevonc.2022.103841.
- [2] W.-L. Guan, Y. He, and R.-H. Xu, “Gastric cancer treatment: recent progress and future perspectives,” *J Hematol Oncol*, vol. 16, no. 1, p. 57, May 2023, doi: 10.1186/s13045-023-01451-3.
- [3] E. Puliga, S. Corso, F. Pietrantonio, and S. Giordano, “Microsatellite instability in Gastric Cancer: Between lights and shadows,” *Cancer Treat Rev*, vol. 95, p. 102175, Apr. 2021, doi: 10.1016/j.ctrv.2021.102175.
- [4] E. L. Vos *et al.*, “Survival of Locally Advanced MSI-high Gastric Cancer Patients Treated With Perioperative Chemotherapy,” *Ann Surg*, vol. 277, no. 5, pp. 798–805, May 2023, doi: 10.1097/SLA.0000000000005501.
- [5] A. Tavakoli, S. H. Monavari, F. Solaymani Mohammadi, S. J. Kiani, S. Armat, and M. Farahmand, “Association between Epstein-Barr virus infection and gastric cancer: a systematic review and meta-analysis,” *BMC Cancer*, vol. 20, no. 1, p. 493, Dec. 2020, doi: 10.1186/s12885-020-07013-x.
- [6] Z. Wei *et al.*, “Deep Learning–Based Stratification of Gastric Cancer Patients from Hematoxylin and Eosin–Stained Whole Slide Images by Predicting Molecular Features for Immunotherapy Response,” *Am J Pathol*, vol. 193, no. 10, pp. 1517–1527, Oct. 2023, doi: 10.1016/j.ajpath.2023.06.004.
- [7] K. Sun *et al.*, “EBV-Positive Gastric Cancer: Current Knowledge and Future Perspectives,” *Front Oncol*, vol. 10, Dec. 2020, doi: 10.3389/fonc.2020.583463.
- [8] M. Thomson, “Embryology of the Stomach,” in *Esophageal and Gastric Disorders in Infancy and Childhood*, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2017, pp. 1253–1261. doi: 10.1007/978-3-642-11202-7_110.
- [9] *Anatomy, Physiology, and Pathology: A Practical, Illustrated Guide to the Human Body for Students and Practitioners*.
- [10] V. Mahadevan, “Anatomy of the stomach,” *Surgery (Oxford)*, vol. 32, no. 11, pp. 571–574, Nov. 2014, doi: 10.1016/j.mpsur.2014.09.009.
- [11] R. L. Wilson and C. E. Stevenson, “Anatomy and Physiology of the Stomach,” in *Shackelford’s Surgery of the Alimentary Tract, 2 Volume Set*, Elsevier, 2019, pp. 634–646. doi: 10.1016/B978-0-323-40232-3.00056-X.
- [12] D. I. Soybel, “Anatomy and Physiology of the Stomach,” *Surgical Clinics of North America*, vol. 85, no. 5, pp. 875–894, Oct. 2005, doi: 10.1016/j.suc.2005.05.009.
- [13] Q. Huang, “Controversies of cardiac glands in the proximal stomach: A critical review,” *J Gastroenterol Hepatol*, vol. 26, no. 3, pp. 450–455, Mar. 2011, doi: 10.1111/j.1440-1746.2010.06486.x.
- [14] S. A. Hoda and K. Viswanathan, “Media Review: Histology for Pathologists,” *Am J Clin Pathol*, Oct. 2019, doi: 10.1093/ajcp/aqz158.

- [15] P. Rawla and A. Barsouk, "Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention," *Gastroenterology Review*, vol. 14, no. 1, pp. 26–38, 2019, doi: 10.5114/pg.2018.80001.
- [16] D. E. Guggenheim and M. A. Shah, "Gastric cancer epidemiology and risk factors," *J Surg Oncol*, vol. 107, no. 3, pp. 230–236, Mar. 2013, doi: 10.1002/jso.23262.
- [17] L. Yang *et al.*, "Gastric cancer: Epidemiology, risk factors and prevention strategies," *Chinese Journal of Cancer Research*, vol. 32, no. 6, pp. 695–704, 2020, doi: 10.21147/j.issn.1000-9604.2020.06.03.
- [18] Fátima Carneiro, *Odze and Goldblum Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas*.
- [19] M. Ilic and I. Ilic, "Epidemiology of stomach cancer," *World J Gastroenterol*, vol. 28, no. 12, pp. 1187–1203, Mar. 2022, doi: 10.3748/wjg.v28.i12.1187.
- [20] Y. J. Choi and N. Kim, "Gastric cancer and family history," *Korean J Intern Med*, vol. 31, no. 6, pp. 1042–1053, Nov. 2016, doi: 10.3904/kjim.2016.147.
- [21] G. J. Krejs, "Gastric Cancer: Epidemiology and Risk Factors," *Digestive Diseases*, vol. 28, no. 4–5, pp. 600–603, 2010, doi: 10.1159/000320277.
- [22] J. P. Nshizirungu *et al.*, "Reproduction of the Cancer Genome Atlas (TCGA) and Asian Cancer Research Group (ACRG) Gastric Cancer Molecular Classifications and Their Association with Clinicopathological Characteristics and Overall Survival in Moroccan Patients," *Dis Markers*, vol. 2021, pp. 1–12, Jul. 2021, doi: 10.1155/2021/9980410.
- [23] C. He *et al.*, "Classification of gastric cancer by EBV status combined with molecular profiling predicts patient prognosis," *Clin Transl Med*, vol. 10, no. 1, pp. 353–362, Mar. 2020, doi: 10.1002/ctm2.32.
- [24] H. J. Park *et al.*, "Is microsatellite instability (MSI) associated with multiplicity in early stage gastric neoplasias?," *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, vol. 37, no. 4, pp. 400–405, Sep. 2013, doi: 10.1016/j.clinre.2012.10.010.
- [25] Y. Jia *et al.*, "Abstract 1991: Chromosomal instability of circulating tumor DNA predicts response to neoadjuvant chemotherapy in gastric cancer," *Cancer Res*, vol. 80, no. 16_Supplement, pp. 1991–1991, Aug. 2020, doi: 10.1158/1538-7445.AM2020-1991.
- [26] S. Uedo, *Endoscopic Diagnosis of Early Gastric Cancer*.
- [27] Bruno Frederico Medrado, *Diffuse Gastric Cancer 2018*.
- [28] S. Ban, "The Normal Stomach: Anatomy, Specimen Dissection and Histology Relevant to Pathological Practice," in *Morson and Dawson's Gastrointestinal Pathology*, Wiley, 2013, pp. 87–103. doi: 10.1002/9781118399668.ch9.
- [29] *Digestive System Tumours WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 1*.
- [30] H. Dawson *et al.*, "Macroscopy predicts tumor progression in gastric cancer: A retrospective patho-historical analysis based on Napoleon Bonaparte's autopsy report," *Digestive and Liver Disease*, vol. 48, no. 11, pp. 1378–1385, Nov. 2016, doi: 10.1016/j.dld.2016.07.013.

- [31] Z. Afshar Ghotli, S. Serra, and R. Chetty, "Clear cell (glycogen rich) gastric adenocarcinoma: a distinct tubulo- papillary variant with a predilection for the cardia/gastro-oesophageal region," *Pathology*, vol. 39, no. 5, pp. 466–469, Oct. 2007, doi: 10.1080/00313020701569972.
- [32] K. Yasuda, Y. Adachi, N. Shiraishi, S. Maeo, and S. Kitano, "Papillary adenocarcinoma of the stomach," *Gastric Cancer*, vol. 3, no. 1, pp. 33–38, Aug. 2000, doi: 10.1007/PL00011687.
- [33] C. Mariette, F. Carneiro, H. I. Grabsch, R. S. van der Post, W. Allum, and G. de Manzoni, "Consensus on the pathological definition and classification of poorly cohesive gastric carcinoma," *Gastric Cancer*, vol. 22, no. 1, pp. 1–9, Jan. 2019, doi: 10.1007/s10120-018-0868-0.
- [34] N. Charalampakis *et al.*, "The Proportion of Signet Ring Cell Component in Patients with Localized Gastric Adenocarcinoma Correlates with the Degree of Response to Pre-Operative Chemoradiation," *Oncology*, vol. 90, no. 5, pp. 239–247, 2016, doi: 10.1159/000443506.
- [35] T. Ushiku *et al.*, "RHOA mutation in diffuse-type gastric cancer: a comparative clinicopathology analysis of 87 cases," *Gastric Cancer*, vol. 19, no. 2, pp. 403–411, Apr. 2016, doi: 10.1007/s10120-015-0493-0.
- [36] H. Rokutan *et al.*, "Comprehensive mutation profiling of mucinous gastric carcinoma," *J Pathol*, vol. 240, no. 2, pp. 137–148, Oct. 2016, doi: 10.1002/path.4761.
- [37] B. Carvalho *et al.*, "Mixed Gastric Carcinomas Show Similar Chromosomal Aberrations in Both their Diffuse and Glandular Components," *Analytical Cellular Pathology*, vol. 28, no. 5–6, pp. 283–294, Jan. 2006, doi: 10.1155/2006/650620.
- [38] M. C. Camargo *et al.*, "Determinants of Epstein-Barr virus-positive gastric cancer: an international pooled analysis," *Br J Cancer*, vol. 105, no. 1, pp. 38–43, Jun. 2011, doi: 10.1038/bjc.2011.215.
- [39] E. Hissong *et al.*, "Gastric Carcinomas With Lymphoid Stroma," *American Journal of Surgical Pathology*, vol. 42, no. 4, pp. 453–462, Apr. 2018, doi: 10.1097/PAS.0000000000001018.
- [40] H. Lim *et al.*, "Features of Gastric Carcinoma With Lymphoid Stroma Associated With Epstein-Barr Virus," *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, vol. 13, no. 10, pp. 1738–1744.e2, Oct. 2015, doi: 10.1016/j.cgh.2015.04.015.
- [41] I. Gullo *et al.*, "The Transcriptomic Landscape of Gastric Cancer: Insights into Epstein-Barr Virus Infected and Microsatellite Unstable Tumors," *Int J Mol Sci*, vol. 19, no. 7, p. 2079, Jul. 2018, doi: 10.3390/ijms19072079.
- [42] S. Inagawa *et al.*, "Hepatoid adenocarcinoma of the stomach," *Gastric Cancer*, vol. 4, no. 1, pp. 43–52, Jun. 2001, doi: 10.1007/s101200100016.
- [43] T. Ushiku *et al.*, "SALL4 Represents Fetal Gut Differentiation of Gastric Cancer, and is Diagnostically Useful in Distinguishing Hepatoid Gastric Carcinoma From Hepatocellular Carcinoma," *American Journal of Surgical Pathology*, vol. 34, no. 4, pp. 533–540, Apr. 2010, doi: 10.1097/PAS.0b013e3181d1dcdd.
- [44] J. H. Roh *et al.*, "Micropapillary Carcinoma of Stomach," *American Journal of Surgical Pathology*, vol. 34, no. 8, pp. 1139–1146, Aug. 2010, doi: 10.1097/PAS.0b013e3181e7043b.

- [45] T. Hattori, K. Sentani, Y. Hattori, N. Oue, and W. Yasui, "Pure invasive micropapillary carcinoma of the esophagogastric junction with lymph nodes and liver metastasis," *Pathol Int*, vol. 66, no. 10, pp. 583–586, Oct. 2016, doi: 10.1111/pin.12450.
- [46] Q. Zhang, J. Ming, S. Zhang, B. Li, L. Yin, and X. Qiu, "Micropapillary component in gastric adenocarcinoma: an aggressive variant associated with poor prognosis," *Gastric Cancer*, vol. 18, no. 1, pp. 93–99, Jan. 2015, doi: 10.1007/s10120-014-0350-6.
- [47] M. Miyazawa, "Gastric adenocarcinoma of fundic gland type: Five cases treated with endoscopic resection," *World J Gastroenterol*, vol. 21, no. 26, p. 8208, 2015, doi: 10.3748/wjg.v21.i26.8208.
- [48] H. Ota *et al.*, "Principal cells in gastric neoplasia of fundic gland (chief cell predominant) type show characteristics of immature chief cells," *Pathol Int*, vol. 65, no. 4, pp. 202–204, Apr. 2015, doi: 10.1111/pin.12244.
- [49] I. Hayashi, Y. Muto, Y. Fujii, and M. Morimatsu, "Mucoepidermoid carcinoma of the stomach," *J Surg Oncol*, vol. 34, no. 2, pp. 94–99, Feb. 1987, doi: 10.1002/jso.2930340206.
- [50] J. Lee, M. G. Kim, M. Jung, and S. J. Kwon, "Prognostic Significance of Lymphovascular Invasion in Node-Negative Gastric Cancer," *World J Surg*, vol. 39, no. 3, pp. 732–739, Mar. 2015, doi: 10.1007/s00268-014-2846-y.
- [51] S. Minatsuki *et al.*, "Platelet-Derived Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitor, Imatinib, Is Effective for Treating Pulmonary Hypertension Induced by Pulmonary Tumor Thrombotic Microangiopathy," *Int Heart J*, vol. 56, no. 2, pp. 245–248, 2015, doi: 10.1536/ihj.14-220.
- [52] K. Becker *et al.*, "Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy," *Cancer*, vol. 98, no. 7, pp. 1521–1530, Oct. 2003, doi: 10.1002/cncr.11660.
- [53] S. Jamel, S. R. Markar, G. Malietzis, A. Acharya, T. Athanasiou, and G. B. Hanna, "Prognostic significance of peritoneal lavage cytology in staging gastric cancer: systematic review and meta-analysis," *Gastric Cancer*, vol. 21, no. 1, pp. 10–18, Jan. 2018, doi: 10.1007/s10120-017-0749-y.
- [54] E. Higaki *et al.*, "Intraoperative peritoneal lavage cytology offers prognostic significance for gastric cancer patients with curative resection," *Cancer Sci*, vol. 108, no. 5, pp. 978–986, May 2017, doi: 10.1111/cas.13219.
- [55] T. Sano *et al.*, "Proposal of a new stage grouping of gastric cancer for TNM classification: International Gastric Cancer Association staging project," *Gastric Cancer*, vol. 20, no. 2, pp. 217–225, Mar. 2017, doi: 10.1007/s10120-016-0601-9.
- [56] "Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4)," *Gastric Cancer*, vol. 20, no. 1, pp. 1–19, Jan. 2017, doi: 10.1007/s10120-016-0622-4.
- [57] A. N. Bartley *et al.*, "HER2 Testing and Clinical Decision Making in Gastroesophageal Adenocarcinoma: Guideline From the College of American Pathologists, American Society for Clinical Pathology, and the American Society of Clinical Oncology," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 35, no. 4, pp. 446–464, Feb. 2017, doi: 10.1200/JCO.2016.69.4836.

- [58] S. Motoshima, K. Yonemoto, H. Kamei, M. Morita, and R. Yamaguchi, "Prognostic implications of HER2 heterogeneity in gastric cancer," *Oncotarget*, vol. 9, no. 10, pp. 9262–9272, Feb. 2018, doi: 10.18632/oncotarget.24265.
- [59] M. Terashima *et al.*, "Impact of Expression of Human Epidermal Growth Factor Receptors EGFR and ERBB2 on Survival in Stage II/III Gastric Cancer," *Clinical Cancer Research*, vol. 18, no. 21, pp. 5992–6000, Nov. 2012, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1318.
- [60] N. Fuse *et al.*, "Prognostic impact of HER2, EGFR, and c-MET status on overall survival of advanced gastric cancer patients," *Gastric Cancer*, vol. 19, no. 1, pp. 183–191, Jan. 2016, doi: 10.1007/s10120-015-0471-6.
- [61] L. ZHU, Z. LI, Y. WANG, C. ZHANG, Y. LIU, and X. QU, "Microsatellite instability and survival in gastric cancer: A systematic review and meta-analysis," *Mol Clin Oncol*, vol. 3, no. 3, pp. 699–705, May 2015, doi: 10.3892/mco.2015.506.
- [62] S. L. Topalian, J. M. Taube, R. A. Anders, and D. M. Pardoll, "Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy," *Nat Rev Cancer*, vol. 16, no. 5, pp. 275–287, May 2016, doi: 10.1038/nrc.2016.36.
- [63] "Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma," *Nature*, vol. 513, no. 7517, pp. 202–209, Sep. 2014, doi: 10.1038/nature13480.
- [64] "Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma," *Nature*, vol. 513, no. 7517, pp. 202–209, Sep. 2014, doi: 10.1038/nature13480.
- [65] E. Puliga, S. Corso, F. Pietrantonio, and S. Giordano, "Microsatellite instability in Gastric Cancer: Between lights and shadows," *Cancer Treat Rev*, vol. 95, p. 102175, Apr. 2021, doi: 10.1016/j.ctrv.2021.102175.
- [66] C. D. Iwu and C. J. Iwu-Jaja, "Gastric Cancer Epidemiology: Current Trend and Future Direction," *Hygiene*, vol. 3, no. 3, pp. 256–268, Jul. 2023, doi: 10.3390/hygiene3030019.
- [67] M. Bernal, F. Ruiz-Cabello, A. Concha, A. Paschen, and F. Garrido, "Implication of the β 2-microglobulin gene in the generation of tumor escape phenotypes," *Cancer Immunology, Immunotherapy*, vol. 61, no. 9, pp. 1359–1371, Sep. 2012, doi: 10.1007/s00262-012-1321-6.
- [68] "Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma," *Nature*, vol. 513, no. 7517, pp. 202–209, Sep. 2014, doi: 10.1038/nature13480.
- [69] Cancer Genome Atlas Network, "Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer," *Nature*, vol. 487, no. 7407, pp. 330–7, Jul. 2012, doi: 10.1038/nature11252.
- [70] J. S. O'Donnell, D. Massi, M. W. L. Teng, and M. Mandala, "PI3K-AKT-mTOR inhibition in cancer immunotherapy, redux," *Semin Cancer Biol*, vol. 48, pp. 91–103, Feb. 2018, doi: 10.1016/j.semcancer.2017.04.015.
- [71] D. Zeng *et al.*, "Tumor microenvironment evaluation promotes precise checkpoint immunotherapy of advanced gastric cancer," *J Immunother Cancer*, vol. 9, no. 8, p. e002467, Aug. 2021, doi: 10.1136/jitc-2021-002467.
- [72] E. M. Chan *et al.*, "WRN helicase is a synthetic lethal target in microsatellite unstable cancers," *Nature*, vol. 568, no. 7753, pp. 551–556, Apr. 2019, doi: 10.1038/s41586-019-1102-x.

- [73] C. Luchini *et al.*, “ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach,” *Annals of Oncology*, vol. 30, no. 8, pp. 1232–1243, Aug. 2019, doi: 10.1093/annonc/mdz116.
- [74] Y. Kwak, A. N. Seo, H. E. Lee, and H. S. Lee, “Tumor immune response and immunotherapy in gastric cancer,” *J Pathol Transl Med*, vol. 54, no. 1, pp. 20–33, Jan. 2020, doi: 10.4132/jptm.2019.10.08.
- [75] M. J. Strong *et al.*, “Differences in Gastric Carcinoma Microenvironment Stratify According to EBV Infection Intensity: Implications for Possible Immune Adjuvant Therapy,” *PLoS Pathog*, vol. 9, no. 5, p. e1003341, May 2013, doi: 10.1371/journal.ppat.1003341.
- [76] E. Puliga, S. Corso, F. Pietrantonio, and S. Giordano, “Microsatellite instability in Gastric Cancer: Between lights and shadows,” *Cancer Treat Rev*, vol. 95, p. 102175, Apr. 2021, doi: 10.1016/j.ctrv.2021.102175.
- [77] S. E. Straus, “Epstein-Barr Virus Infections: Biology, Pathogenesis, and Management,” *Ann Intern Med*, vol. 118, no. 1, p. 45, Jan. 1993, doi: 10.7326/0003-4819-118-1-199301010-00009.
- [78] E. Ignatova *et al.*, “Epstein–Barr virus-associated gastric cancer: disease that requires special approach,” *Gastric Cancer*, vol. 23, no. 6, pp. 951–960, Nov. 2020, doi: 10.1007/s10120-020-01095-z.
- [79] A. T. Parsa *et al.*, “Loss of tumor suppressor PTEN function increases B7-H1 expression and immunoresistance in glioma,” *Nat Med*, vol. 13, no. 1, pp. 84–88, Jan. 2007, doi: 10.1038/nm1517.
- [80] M. Song *et al.*, “PTEN Loss Increases PD-L1 Protein Expression and Affects the Correlation between PD-L1 Expression and Clinical Parameters in Colorectal Cancer,” *PLoS One*, vol. 8, no. 6, p. e65821, Jun. 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0065821.
- [81] C. Chen, D. Li, and N. Guo, “Regulation of cellular and viral protein expression by the Epstein-Barr virus transcriptional regulator Zta: Implications for therapy of EBV associated tumors,” *Cancer Biol Ther*, vol. 8, no. 11, pp. 987–995, Jun. 2009, doi: 10.4161/cbt.8.11.8369.
- [82] Y. Samuels and T. Waldman, “Oncogenic Mutations of PIK3CA in Human Cancers,” 2010, pp. 21–41. doi: 10.1007/82_2010_68.
- [83] A. Cruchley, D. Williams, G. Niedobitek, and L. Young, “Epstein-Barr virus: Biology and disease,” *Oral Dis*, vol. 3, no. S1, May 1997, doi: 10.1111/j.1601-0825.1997.tb00351.x.
- [84] C. Chen, D. Li, and N. Guo, “Regulation of cellular and viral protein expression by the Epstein-Barr virus transcriptional regulator Zta: Implications for therapy of EBV associated tumors,” *Cancer Biol Ther*, vol. 8, no. 11, pp. 987–995, Jun. 2009, doi: 10.4161/cbt.8.11.8369.
- [85] M. A. Epstein, B. G. Achong, and Y. M. Barr, “VIRUS PARTICLES IN CULTURED LYMPHOBLASTS FROM BURKITT’S LYMPHOMA,” *The Lancet*, vol. 283, no. 7335, pp. 702–703, Mar. 1964, doi: 10.1016/S0140-6736(64)91524-7.
- [86] E. Ignatova *et al.*, “Epstein–Barr virus-associated gastric cancer: disease that requires special approach,” *Gastric Cancer*, vol. 23, no. 6, pp. 951–960, Nov. 2020, doi: 10.1007/s10120-020-01095-z.

- [87] K. Sun *et al.*, "EBV-Positive Gastric Cancer: Current Knowledge and Future Perspectives.," *Front Oncol*, vol. 10, p. 583463, 2020, doi: 10.3389/fonc.2020.583463.
- [88] S. Tsao, C. M. Tsang, K. To, and K. Lo, "The role of Epstein–Barr virus in epithelial malignancies," *J Pathol*, vol. 235, no. 2, pp. 323–333, Jan. 2015, doi: 10.1002/path.4448.
- [89] W. Tang *et al.*, "Epstein-barr virus infected gastric adenocarcinoma expresses latent and lytic viral transcripts and has a distinct human gene expression profile," *Infect Agent Cancer*, vol. 7, no. 1, p. 21, Dec. 2012, doi: 10.1186/1750-9378-7-21.
- [90] C. W. Dawson, R. J. Port, and L. S. Young, "The role of the EBV-encoded latent membrane proteins LMP1 and LMP2 in the pathogenesis of nasopharyngeal carcinoma (NPC)," *Semin Cancer Biol*, vol. 22, no. 2, pp. 144–153, Apr. 2012, doi: 10.1016/j.semcancer.2012.01.004.
- [91] N. Wakisaka, S. Kondo, T. Yoshizaki, S. Muro, M. Furukawa, and J. S. Pagano, "Epstein-Barr Virus Latent Membrane Protein 1 Induces Synthesis of Hypoxia-Inducible Factor 1 α ," *Mol Cell Biol*, vol. 24, no. 12, pp. 5223–5234, Jun. 2004, doi: 10.1128/MCB.24.12.5223-5234.2004.
- [92] R. J. Port *et al.*, "Epstein-Barr virus induction of the Hedgehog signalling pathway imposes a stem cell phenotype on human epithelial cells," *J Pathol*, vol. 231, no. 3, pp. 367–377, Nov. 2013, doi: 10.1002/path.4245.
- [93] C. W. Dawson, R. J. Port, and L. S. Young, "The role of the EBV-encoded latent membrane proteins LMP1 and LMP2 in the pathogenesis of nasopharyngeal carcinoma (NPC)," *Semin Cancer Biol*, vol. 22, no. 2, pp. 144–153, Apr. 2012, doi: 10.1016/j.semcancer.2012.01.004.
- [94] F. Scholle, K. M. Bendt, and N. Raab-Traub, "Epstein-Barr virus LMP2A transforms epithelial cells, inhibits cell differentiation, and activates Akt.," *J Virol*, vol. 74, no. 22, pp. 10681–9, Nov. 2000, doi: 10.1128/jvi.74.22.10681-10689.2000.
- [95] C. A. Moody *et al.*, "Modulation of the Cell Growth Regulator mTOR by Epstein-Barr Virus-Encoded LMP2A," *J Virol*, vol. 79, no. 9, pp. 5499–5506, May 2005, doi: 10.1128/JVI.79.9.5499-5506.2005.
- [96] S. You, A. Han, F. Zhang, Y. Song, Y. Liang, and Y. Dong, "[Effect of Epstein-Barr virus-encoded latent membrane protein 1 on β -catenin transcriptional activity and expression in nasopharyngeal carcinoma].," *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*, vol. 39, no. 8, pp. 537–41, Aug. 2010.
- [97] C. M. Tsang *et al.*, "Cyclin D1 overexpression supports stable EBV infection in nasopharyngeal epithelial cells," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 109, no. 50, Dec. 2012, doi: 10.1073/pnas.1202637109.
- [98] R. Salgado *et al.*, "The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014," *Annals of Oncology*, vol. 26, no. 2, pp. 259–271, Feb. 2015, doi: 10.1093/annonc/mdu450.
- [99] P. Rawla and A. Barsouk, "Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention," *Gastroenterology Review*, vol. 14, no. 1, pp. 26–38, 2019, doi: 10.5114/pg.2018.80001.
- [100] Y.-K. Kang *et al.*, "Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-

- 4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial," *The Lancet*, vol. 390, no. 10111, pp. 2461–2471, Dec. 2017, doi: 10.1016/S0140-6736(17)31827-5.
- [101] L. Liu *et al.*, "PD-L1 expression-related PI3K pathway correlates with immunotherapy efficacy in gastric cancer," *Ther Adv Med Oncol*, vol. 15, Jan. 2023, doi: 10.1177/17588359231205853.
 - [102] Z. Wang *et al.*, "Mutations of PI3K-AKT-mTOR pathway as predictors for immune cell infiltration and immunotherapy efficacy in dMMR/MSI-H gastric adenocarcinoma," *BMC Med*, vol. 20, no. 1, p. 133, Dec. 2022, doi: 10.1186/s12916-022-02327-y.
 - [103] K. A. Marijt *et al.*, "Metabolic stress in cancer cells induces immune escape through a PI3K-dependent blockade of IFN γ receptor signaling," *J Immunother Cancer*, vol. 7, no. 1, p. 152, Dec. 2019, doi: 10.1186/s40425-019-0627-8.
 - [104] J. S. Lee, H. S. Won, D. S. Sun, J. H. Hong, and Y. H. Ko, "Prognostic role of tumor-infiltrating lymphocytes in gastric cancer," *Medicine*, vol. 97, no. 32, p. e11769, Aug. 2018, doi: 10.1097/MD.00000000000011769.
 - [105] D. Zeng *et al.*, "Tumor microenvironment evaluation promotes precise checkpoint immunotherapy of advanced gastric cancer," *J Immunother Cancer*, vol. 9, no. 8, p. e002467, Aug. 2021, doi: 10.1136/jitc-2021-002467.
 - [106] C. Liu *et al.*, "The superior efficacy of anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy in KRAS-mutant non-small cell lung cancer that correlates with an inflammatory phenotype and increased immunogenicity," *Cancer Lett*, vol. 470, pp. 95–105, Feb. 2020, doi: 10.1016/j.canlet.2019.10.027.
 - [107] L. Liu *et al.*, "PD-L1 expression-related PI3K pathway correlates with immunotherapy efficacy in gastric cancer," *Ther Adv Med Oncol*, vol. 15, Jan. 2023, doi: 10.1177/17588359231205853.
 - [108] D. Zeng *et al.*, "Tumor Microenvironment Characterization in Gastric Cancer Identifies Prognostic and Immunotherapeutically Relevant Gene Signatures," *Cancer Immunol Res*, vol. 7, no. 5, pp. 737–750, May 2019, doi: 10.1158/2326-6066.CIR-18-0436.
 - [109] H. Watanabe, M. Enjoji, and T. Imai, "Gastric carcinoma with lymphoid stroma. Its morphologic characteristics and prognostic correlations," *Cancer*, vol. 38, no. 1, pp. 232–43, Jul. 1976, doi: 10.1002/1097-0142(197607)38:1<232::aid-cnrc2820380135>3.0.co;2-4.
 - [110] A. P. Burke, T. S. Yen, K. M. Shekitka, and L. H. Sobin, "Lymphoepithelial carcinoma of the stomach with Epstein-Barr virus demonstrated by polymerase chain reaction," *Mod Pathol*, vol. 3, no. 3, pp. 377–80, May 1990.
 - [111] W. Kang and K. F. To, "Are Epstein-Barr Virus-positive and -negative Gastric Carcinomas, With Lymphoid Stroma, Single Entity or Different Entities?," *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, vol. 13, no. 10, pp. 1745–1747, Oct. 2015, doi: 10.1016/j.cgh.2015.06.024.
 - [112] L. C. Hewitt *et al.*, "Epstein-Barr virus and mismatch repair deficiency status differ between oesophageal and gastric cancer: A large multi-centre study," *Eur J Cancer*, vol. 94, pp. 104–114, May 2018, doi: 10.1016/j.ejca.2018.02.014.

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı- Soyadı: Özge EYEOĞLU

Doğum yeri ve tarihi:

Uyruğu: T.C.

Medeni Durumu: Bekar

İletişim adresi:

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi

2020-2024: SBÜ Ankara Şehir Hastanesi Patoloji Bölümü

2019-2020: Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Bölümü

2019-2019: Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Patoloji Bölümü

2011-2017: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi

2007-2011: Zonguldak Fen Lisesi

2000-2007: Zonguldak Merkez Yayla İlköğretim Okulu

III- Ünvanları

Uzmanlık Öğrencisi (2019)

IV- Mesleki Deneyimi

2019-2019: Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Patoloji Bölümü

2019-2020: Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Bölümü

2020-2024: SBÜ Ankara Şehir Hastanesi Patoloji Bölümü

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Patoloji Dernekleri Federasyonu

Ankara Patoloji Derneği

VI- Bilimsel İlgi Alanları

Eyedoğlu Ö., Ünal T. D., Appendiks Nöroendokrin Tümör, 30. Ulusal Patoloji Kongresi, Çevrimiçi, 2021.

Eyedoğlu Ö., Kılıçaslan A., Tümör Kapsül Kalınlığı Enkapsüle Tiroid Neoplazmlarında

Tanıya Yardımcı Bir Bulgu Mudur?, 31. Ulusal Patoloji Kongresi, 2022

Eyedoğlu Ö., Kılıçaslan A., What is the contribution of tumor capsule thickness and tumor nucleus diameter to differential diagnosis in encapsulated variant thyroid papillary carcinomas?, Annals of Medical research, 2023

VII- Bilimsel Etkinlikleri

2021, 30. Ulusal Patoloji Kongresi, Çevrimiçi

2022, 31. Ulusal Patoloji Kongresi

2023, 32. Ulusal Patoloji Kongresi



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Şehir Hastanesi
2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul –E2-23-3121 No’lu çalışma

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Tıbbi Patoloji Kliniği’nde planlanan; Doç. Dr. Serra KAYAÇETİN’in sorumlu araştırmacısı olduğu “Gastrik Yerleşimli Adenokarsinomlarda EBV, DNA Yanlış Eşleşme Onarım Proteinleri (MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2) İle T Hücre Fonksiyonunu Düzenleyen İmmün Kontrol Noktası Proteinleri (PD-L1) Ekspresyonunun Klinikopatolojik Parametrelerle Karşılaştırılması” konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliği ile uygun görülmüştür.

04/01/2023

Prof. Dr. Fuat Emre Canpolat
2 Nolu Etik Kurul Başkanı

Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara İrtibat; 2nolu Etik Kurul: B.Özkan
K.Çetindağ
G.Uzun

Tel: 0 (312) 552 66 00 Dahili:721197–721198



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Şehir Hastanesi
2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul –E2-23-4594 No’lu çalışma

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Tıbbi Patoloji Kliniği’nde planlanan; Doç. Dr. Serra KAYAÇETİN’in sorumlu araştırmacısı olduğu “Gastrik Yerleşimli Adenokarsinomlarda EBV ve DNA Yanlış Eşleşme Onarım Proteinleri (MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2) Ekspresyon Kaybının Klinikopatolojik Parametrelerle Karşılaştırılması” konulu çalışma önemli değişiklik talebi ile incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliği ile uygun görülmüştür.

19/07/2023

Prof. Dr. Fuat Emre Canpolat
2 Nolu Etik Kurul Başkanı

Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara İrtibat; 2nolu Etik Kurul: B.Özkan
K.Çetindağ
G.Uzun

Tel: 0 (312) 552 66 00 Dahili:721197--721198

Evrak Tarih ve Sayısı: 17.10.2022-174782



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : E-86241737-100--174782
Konu : Tez İnceleme ve Değerlendirme
Akademik Kurulu Kararları

DAĞITIM YERLERİNE

Gülhane Tıp Fakültesi Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu 13.10.2022 tarihinde saat 14:00'da Gülhane Tıp Fakültesi Dekan Yardımcısı Doç.Dr.Özhan ÖZDEMİR başkanlığında üyelerin uzaktan dijital ortamda online katılımı ile toplanmıştır.

Toplantıda, Dekanlığımızla afiliye olan SUAM'larda görevli 85 (seksen beş) uzmanlık öğrencisine ait tez incelenerek değerlendirilmiş olup; tezlerle ilgili Ek'teki kararların alınmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim

Prof. Dr. Mehmet Ali GÜLÇELİK
Dekan

Ek:Kurul Kararı

Dağıtım:

Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanlığına
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı
Başkanlığına
Hava ve Uzay Hekimliği Anabilim Dalı
Başkanlığına
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Başkanlığına
Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanlığına
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanlığına
Ankara Atatürk Sanatoryum Sağlık Uygulama ve
Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık
Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji
Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : *BSE56PLTY0* Pin Kodu : 82082
Adres: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Yerleşkesi Emrah Mah. 0618
Etlik/Keçiören/ANKARA
Telefon: 0 312 304 61 73 Faks: 0 312 304 61 90
Web: http://sbu.edu.tr
Kep Adresi: sbu@hs01.kep.tr

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/sbu-ebys>

Bilgi için: Levent YILDIRIM
Unvanı: Uzman



				ölçümlerinin doğruluğunu ve doğum sonucunu öngörmedeki etkisi	
62	Dr.İşıl KARADAĞ	Ankara SUAM	Şehir	Uterin septum cerrahisi yapılan infertil kadınlarda cerrahi öncesi yapılan MRI incelemesindeki T2 kesitinde septum intensitesinin reproduktif sonuçlara etkisinin araştırılması	Kabul edildi.
63	Dr.İrem KARAKAŞLI KARAKAYA	Ankara SUAM	Şehir	Kolon poliplerinin Yerleşim yeri ve Histolojik Sınıflandırması ile Trigliserid -Glukoz İndeksi arasındaki ilişkinin Belirlenmesi	Kabul edildi.
64	Dr.Alper ŞAYIR	Ankara SUAM	Şehir	Gestasyonel Diyabet ve Pregestasyonel Diyabeti olan Gebelerin Bebeklerindeki Anomali Oranlarının Karşılaştırılması	Kabul edildi.
65	Dr.Tuba Şeyma YAVUZ BEKAR	Ankara SUAM	Şehir	UYTEM Kliniğine Başvuran Düşük Over Rezervli Hasta Grubunda IVF Başarısını Etkileyen Klinik ve Laboratuvar Parametrelerinin Değerlendirilmesi	Kabul edildi.
66	Dr.Onur ÇOŞKUN	Ankara SUAM	Şehir	Geç başlangıçlı IUGR olan gebeliklerde melatonin düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması	Kabul edildi.
67	Dr.Kadir ÖZMEN	Ankara SUAM	Şehir	Servikal eksizyonel işlem (konizasyon,LEEP) yapılan hastalarda eksize edilen patolojik spesimenin çapı ile bebek doğum ağırlığı,doğum haftası ve obstetrik komplikasyonlar arasındaki ilişkinin araştırılması	Kabul edildi.
68	Dr.Hazal ÇAVUŞOĞLU GÖKÇEN	Ankara SUAM	Şehir	Gelişimsel Pediatri Polikliniği'ne ilk üç yaşta konuşma gecikmesi yakınması ile başvuran çocukların okul öncesi dönemde gelişimlerinin değerlendirilmesi	Kabul edildi.
69	Dr.Özgür DENİZ KÖŞÜM	Ankara SUAM	Şehir	Primer infertil hastalarda klomifen sitrat + HCG +IUI tedavisinin başarısına etki eden faktörlerin araştırılması	Kabul edildi.
70	Dr.Denizcan HASTÜRK	Ankara SUAM	Şehir	Over Karsinomu Tanılı Hastalarda Kemoterapi Öncesi - Sonrası Thiol - Disülfid ve İskemi Modifiye Albumin Dengesi	Kabul edildi.
71	Dr.Aslı TOPAKKAYA	Ankara SUAM	Şehir	Ankara Şehir Hastanesi Evde Sağlık Hizmetleri Birimi Tarafından Takip Edilen Tıbbi Beslenme Tedavisi Başlanmış Olan Hastalarda Tıbbi Beslenme Tedavisine Uyumun Değerlendirilmesi	Kabul edildi.
72	Dr.Atahan DURĞAL	Ankara SUAM	Şehir	Distal femur parsiyel artküler medial kondil kırıklarında (AO B2.1) 4 farklı tespit yönteminin biyomekanik karşılaştırması	Kabul edildi.
73	Dr. Serra Nur GÜRBÜZ	Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları SUAM		Çocuklarda Akut Bronşiolitte Yüksek Akışlı Nazal Oksijen Tedavi Sürecinde PROXI Skorunun Prognoz ve İzlemdeki Yeri	Kabul edildi.
74	Dr.Ekin KADIOĞLU	GTF İç AD.Bşk.lığı	Hst	Metastatik ve nüks etmiş İleri evre RCC tanılı hastalarda sunitinib ve pazopanib tedavisinin karşılaştırılması	Kabul edildi.
75	Dr.Yasin GÜLALP	GTF Genel Cerr.AD.Bşk.lığı		Ditabetik ayak hastalarında uygulanan fraklı tedavi yöntemlerinin hücresel düzeyde yara iyileşmesi hipoksi ve vaskülarizasyon üzerine etkisi	Kabul edildi.
76	Dr.Burak BAHADIR	GTF Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD.Bşk.lığı		Ondansetron un spinal anesteziye bağlı gelişen hipotansiyon ve bradikardiye etkisinin non-invaziv tansiyon ölçümü ve USCOM ile değerlendirilmesi	Kabul edildi.
77	Dr.Evren ŞENOL	GTF Biyokimya AD.Bşk.lığı	Tıbbi	COVID-19 pandemisi öncesinde ve sürecinde Klinik Biyokimya Laboratuvar Yönetiminin Değerlendirilmesi	Kabul edildi.
78	Dr.Pınar GÜN	Ankara SUAM	Şehir	Klinik örneklerden izole edilen Cytomegalovirus(CMV) suşlarında antiviral ilaç direnci araştırılması	Kabul edildi.
79	Dr. Elif DOĞAN	Ankara SUAM	Şehir	Oligodendroglomlarda CIC VE P16 proteinlerinin İmmünohistokimyasal ifadesinin morfolojik tümör derecesi,rekürrens ve prognoz ile ilişkisi	Kabul edildi.
80	Dr.Özge EYEOĞLU	Ankara SUAM	Şehir	Gastrik yerleşimli adenokarsinomlarda EBV,DNA yanlış eşleşme onarım proteinleri (MLH1,MSH2,MSH6 ve PMS2) ile T hücre	Kabul edildi. Çalışmanın dizaynı (retrospektif/prospektif) ile

Evrak Tarih ve Sayısı: 28.11.2022-188295



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : E-86241737-100--188295
Konu : GTF Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu Kararları

28.11.2022

DAĞITIM YERLERİNE

Gülhane Tıp Fakültesi Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu 24.11.2022 tarihinde saat 14:00'da Gülhane Tıp Fakültesi Dekan Yardımcısı Doç.Dr.Özhan ÖZDEMİR başkanlığında üyelerin uzaktan dijital ortamda online katılımı ile toplanmıştır. Toplantıda, Dekanlığımızla afileye olan SUAM'larda görevli 85 (seksen beş) uzmanlık öğrencisine ait tez incelenerek değerlendirilmiş olup; tezlerle ilgili Ek'teki kararların alınmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim

Prof. Dr. Mehmet Ali GÜLÇELİK
Dekan

Ek:Kurul Kararı

Dağıtım:
Üroloji Anabilim Dalı Başkanlığına
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanlığına
Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanlığına
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına
Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanlığına
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına
Ankara Atatürk Sanatoryum Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Etik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Gülhane Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI ANKARA BİLKENT
ŞEHİR HASTANESİ - ANKARA BİLKENT ŞEHİR
HASTANESİ EVRAK BİRİMİ
28.11.2022 13:24 - E-72300660-000-00785



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : *BSF5ZJ3LSB* Pin Kodu :28182

Adres:Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Yerleşkesi Emrah Mah. 0618
Etlik/Keçiören/ANKARA
Telefon:0 312 304 61 73 Faks:0 312 304 61 90
Web:http://sbu.edu.tr
Kep Adresi:sbu@hs01.kep.tr

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/sbu-ebys>

Bilgi için: Levent YILDIRIM
Unvanı: Uzman



34	Dr. Mehmet GÜZEL	Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji SUAM	Solid organ maligniteli hastalarda senkron ve metakron troid kanser sıklığı ve sağkalım ile ilişkisi	Kabul edildi.
35	Dr. Ali ÖZBEK	GTF Acil Tıp AD.Bşk.lığı	Acil servise femur fraktürü sebebiyle başvuran hastalarda nötrofil lenfosit oranının delta nötrofil lenfosit oranının platelet lenfosit oranının ve delta platelet lenfosit oranının mortaliteyi thmin etmedeki etkisinin araştırılması	Kabul edilmedi: Program yöneticisi/tez danışmanlarının hâkem üye olması uygun değildir.
36	Dr. Çağla KOÇBERBER	Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji SUAM	Yaygın anksiyete bozukluğu tanısı alan kadınlarda şiddete karşı tutumun bilişsel çarpıtmalar ile ilişkisi	Kabul edildi.
37	Dr.Durmuş Ali ŞAHİN	Ankara SUAM Sağlık	18-65 yaş arası kişilerde internet bağımlılık düzeyi ve uyku kalitesi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	Kabul edildi.
38	Dr.Özge EYEOĞLU	Ankara SUAM Şehir	Gastrik yerleşimli adenokarsinomlarda EBV, DNA yanlış eşleşme onarım proteinleri (MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2) ile T hücre fonksiyonunu düzenleyen immün kontrol noktası proteinleri (PD-L1) ekspresyonun klinikopatolojik parametrelerle karşılaştırılması	Kabul edildi.
39	Dr.Seda KARATAŞ	Ankara SUAM Sağlık	Klebsiella pneumonia izolatlarının kolistin duyarlılığının belirlenmesinde referans sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile sıvı disk elüsyon hızlı polimiksin NP,kolistin agar spot tarama testlerinin performans özelliklerinin karşılaştırılması ve moleküler test yöntemiyle elde edilen sonuçlarla ilişkisinin değerlendirilmesi	Kabul edildi.
40	Dr.Seda HIZLI	Ankara SUAM Sağlık	Postmenopozal dönemdeki kadınlarda osteoporoz tarama sıklığının osteoporoza ilişkin sağlık inançları ile değerlendirilmesi	Kabul edildi.
41	Dr. Samet GÜNEŞ	Ankara Atatürk Sanatoryum SUAM	Kronik böbrek hastalığında düzenli poliklinik takibinin hastalık progresyonuna etkisi	Kabul edildi.
42	Dr. Sinem DOKUR	Ankara Atatürk Sanatoryum SUAM	Acil servis dispne ile başvuran hastalarda yaş ve laktat düzeyi ile kombine edilmiş NEWS2 skorunun prognoz ile ilişkisi	Kabul edildi.
43	Dr. Mahmut Hamdi ERDOĞDU	Ankara Atatürk Sanatoryum SUAM	Küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanılı hastalarda artan hızda mekik yürüme testinin öngörücüleri	Kabul edildi.
44	Dr. Burcu GÜLER	Ankara Atatürk Sanatoryum SUAM	Primer hipotiroidi hastalarında hemogloblin, demir, ferritin ve B12 değerlerinin incelenmesi	Kabul edildi.
45	Dr. Sümeyye Nur ÖZDERE	Ankara Atatürk Sanatoryum SUAM	Hekimlerde bilinçli farkındalık ve stresle başa çıkma tarzları ilişkisi	Kabul edildi.
46	Dr Betül GÖKMEN	Ankara Atatürk Sanatoryum SUAM	Tip 2 Diyabetli bireylerde vitamin D düzeyi ile Hba1c düzeyi arasındaki ilişki	Kabul edildi.
47	Dr. Beyza ALTIN ÖZTÜRK	Ankara SUAM Şehir	Intrauterin inseminasyon yapılan hastalarda servikal uzunluğunu intrauterin inseminasyon başarısına etkisi	Kabul edildi.
48	Dr. Ceren Yağmur DOĞRU	Ankara SUAM Şehir	Vetriküler Taşikardi (VT) ablasyon sonuçları üzerinde kırılganlığının etkisi	Kabul edildi.
49	Dr. Elifnur ÖZDEMİR	Ankara SUAM Şehir	Gonadotropin stimülasyon süresinin, in vitro fertilizasyon (IVF) sikluslarında tedavi parametrelerine ve gebelik sonuçları üzerine etkisi	Kabul edildi.
50	Dr. Meliha KAYA	Ankara SUAM Şehir	Covid pandemisinin antenatal hisronefrozu hastaların tanı, takip ve prognolarına etkisi	Kabul edildi.
51	Dr.Büşra DEMİRSOY	Ankara SUAM Sağlık	Yetişkin bireylerde sağlık profilinin algılanan yorgunluk üzerine etkisinin incelenmesi	Kabul edildi.
52	Dr.Esra Nur YILMAZ	GTF Aile Hek.AD.Bşk.lığı	0-12 aylık bebeği olan annelerin ek gıdaya geçiş zamanı ve ek gıdayla beslenmeye ilgili farkındalıklarının belirlenmesi	Kabul edildi.

—Evrak Tarih ve Sayısı: 18.07.2023-261594



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı :E-86241737-100--261594
Konu : Tez Konusu Değişirme Talebi Hk. (Dr.
Özge EYEOĞLU)

18.07.2023

ANKARA ŞEHİR SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
MÜDÜRLÜĞÜNE

- İlgi : a) 28.11.2022 tarihli GTF Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu Kararları
konulu ve 188295 sayılı yazı
b) 14.07.2023 tarihli Tez Konusu Değişirme Talebi Hk. (Dr. Özge EYEOĞLU) konulu
ve 260431 sayılı yazı,

Hastaneniz Tıbbi Patoloji uzmanlık öğrencisi Dr. Özge EYEOĞLU'nun da önce ilgi (a) yazımız
ile onaylanan tez konusunun "GASTRİK YERLEŞİMLİ ADENOKARSİNOMLARDA EBV ve DNA
YANLIŞ EŞLEŞME ONARIM PROTEİNLERİ (MLH1, MSH2, MSH6, ve PMS2) EKSPRESYON
KAYBININ KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELERLE KARŞILAŞTIRILMASI" olarak
değiştirilmesi talebi ilgi (b) yazınızı le alınmış olup Dekanlığımızca uygun bulunmuştur.
Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Mehmet Ali GÜLÇELİK
Dekan

Ek:İlgi (b) yazı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : *BSDKLC141E* Pin Kodu : 62832
Adres: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Yerleşkesi Emrah Mah. 0618
Etilik/Keçiören/ANKARA
Telefon: 0 312 304 61 73 Faks: 0 312 304 61 90
Web: http://sbu.edu.tr
Kep Adresi: sbu@hs01.kep.tr

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/sbu-cbys>

Bilgi için: Mehmet ÇINAR
Unvanı: Laborant
Tel No: 03123042051



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

TEZ KONUSU ONAY FORMU (V.3)

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı:	Özge Eycioğlu
Telefon:	
E-Posta:	
Uzmanlık Dalı:	
Eğitim Kurumu:	Ankara Şehir Hastanesi
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	08.02.2019
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	08.02.2024
Program Yöneticisinin Adı Soyadı:	Prof. Dr. Fazlı ERDOĞAN
Tez Danışmanının Adı Soyadı:	Doç. Dr. Serra Kavaceti
Telefon:	
E-Posta:	

*Araştırma/Tez Konusu (Study Title)

Gastrik yerleşimli adenokarsinomlarda EBV, DNA yanlış eşleşme onarım proteinleri (MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2) ile T hücre fonksiyonunu düzenleyen immün kontrol noktası proteinleri (PD-L1) ekspresyonunun klinikopatolojik parametrelerle karşılaştırılması

1-Araştırma Sorusu (Research problem)

1.Gastrik yerleşimli adenokarsinomlarda EBV, DNA yanlış eşleşme onarım proteinleri (MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2) ile T hücre fonksiyonunu düzenleyen immün kontrol noktası proteinleri (PD-L1) ekspresyonu prevalansları nedir? 2. Klinikopatolojik önemleri nedir? 3.Rezeksiyon şansı olmayan/klasik kemoterapi protokollerine yanıt vermeyen ileri evre olgularda yeni tedavi protokolleri geliştirilebilir mi?

2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale)

Gastrik adenokarsinom dünya çapında görülen malignitelerde beşinci sıradadır ve kansere bağlı ölümlerin en sık dördüncü nedenidir. Tedavideki gelişmelere rağmen ileri evre hastalarda uzun süreli sağkalım düşüktür. Genetik ve çevresel faktörlerin rol aldığı multifaktöriyel bir malignite olan mide kanserinde moleküler sınıflama ve hedef tedaviye dair çalışmalar ile prognoz tahmini ve iyileştirilmesi amaçlanmaktadır. Yapılan çalışmalarda etyolojide yer alan EBV, gastrik adenokarsinomların %10 unda saptanmıştır. TCGA'ya göre gastrik karsinomlar moleküler subtipine göre EBV pozitif, Mikrosatellit instabil, genomik stabil ve kromozomal instabil olmak üzere dörde ayrılırken ACRG'ye göre MSI pozitif, Epitelyal mezenkimal geçişli MSS, p53 – MSS ve p53+ MSS olmak üzere ayrılır. Bu moleküler alt tiplere göre lokalizasyon, yaş, mutasyon, histolojik tip ve hastanın prognozu değişiklik göstermektedir.

5 yıllık sağkalımın lokalize mide kanserlerinde %70, bölgesel mide kanserlerinde %32 olduğu bir

malignensidir. Erken evre mide kanserinde cerrahi ile tedavi edilirken lokal ileri evre ve metastatik mide kanserlerinde adjuvan ve neoadjuvan tedaviler uygulanabilmektedir. Çoğu hastada tam rezeksiyonun sağlanamaması nedeniyle bu hastalarda hedefe yönelik tedavi ajanlarına ihtiyaç vardır. Tümör hücrelerince eksprese edilen PD-L1'in, T lenfosit yüzey antijeni olan PD-1 ile bağlanarak tümör hücrelerinin immün yanıtı kaçınsını sağladığı bilinmektedir. İmmün kontrol noktası inhibitörleri, PD-1 ile PD-L1 bağlanmasını bloke ederek T hücrelerinin tümör hücrelerini yok etmesine olanak sağlamaktadır. Başta akciğerin küçük hücreli dışı karsinomu olmak üzere ürotelyal karsinom, triple negatif meme kanserleri, baş ve boynun skuamöz hücreli karsinomları, serviksin skuamöz hücreli karsinomu ile endoservikal adenokarsinomda PD-L1 inhibitörleri kullanılmaktadır. Son dönemlerde bu malignitelere ek olarak PD-L1 antikoru pankreatik duktal adenokarsinomda da ek tedavi seçeneği olarak gündeme gelmiştir. Kanser immünoterapisinde PD-1 yolak antagonistleriyle sağlanan başarı, B7/CD28 ailesi immünsüpresif yolağın diğer üyelerinin anti tümör immünitesi için hedef olarak tanımlanabilme ihtimalini doğurmuştur. Bu konuda daha çok çalışmaya gereksinim olduğu açıktır. DNA yanlış eşleşme onarım proteinlerinden bir veya daha fazlasında anormal fonksiyon sonucu MMR gen mutasyonu sporadik ve kalıtsal olabilir. Kalıtsal formu otozomal dominant geçişli germline mutasyon sonucu gelişen Lynch sendromunda (Hereditör Nonpolipozis Kolorektal Karsinom) başta kolon olmak üzere gastrointestinal, genitoüriner ve jinekolojik malignensi görülme riski artmıştır. Çalışmamıza dahil ettiğimiz gastrik adenokarsinomları da sporadik olabileceği gibi Lynch sendromu ile ilişkili olarak da ortaya çıkabilir. Riskin saptanması durumunda ailesel tarama ile erken teşhis sağlanabileceği gibi solid ve metastatik MMR defektif tümörlerde farklı immünoterapi olanakları mevcuttur. Çalışmamızın amacı; bölümümüzde rezeksiyonla gastrik adenokarsinom tanısı almış olgularda, DNA yanlış eşleşme onarım proteinleri ve T hücre fonksiyonunu düzenleyen proteinlerine yönelik uygulanan immünohistokimyasal belirteçlerin (MLH-1, MSH-2, MSH-6, PMS2 ve PD-L1) ve EBV ilişkisinin birbirleriyle ve histopatolojik parametrelerle ilişkisini değerlendirmek ve pozitif vakaların tespiti ile alternatif tedavi protokolleri geliştirilmesine katkıda bulunmaktır.

3-Araştırma amacı (Objectives)

Gastrik yerleşimli adenokarsinomlarda, DNA yanlış eşleşme onarım proteinleri (MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2), T hücre fonksiyonunu düzenleyen immün kontrol noktası proteinleri (PD-L1) ekspresyonu prevalanslarının saptanması, EBV ile ilişkisi ve bu özellikleri gösteren ve göstermeyen olguların histolojik ve klinik parametreler (hastanın yaşı, cinsiyeti, TNM evresi, tümörü infiltre eden lenfositlerin varlığı, tümör/stroma oranı, tümör tomurcuklanması) açısından karşılaştırılması, kemoterapiye yanıt ve sağkalım açısından değerlendirilmesi.

4-Hipotez (Hypothesis)

Araştırma hipotezi: Gastrik kanserlerde MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 ile T hücre fonksiyonunu düzenleyen immün kontrol noktası proteinleri (PD-L1) ekspresyonu olan ve olmayan olgularda ve EBV ilişkili gastrik kanserlerde, **toplam sağkalım, hastalıksız sağkalım ve tedaviye yanıt anlamlı derecede fark göstermektedir.**

5-Araştırma türü/tasarım (Study Design)

Çalışmamız tek merkezlidir. MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 ile T hücre fonksiyonunu düzenleyen immün kontrol noktası proteinleri (PD-L1) ekspresyonu ve EBV ilişkisi prevalanslarını göstereceği için KESİTSEL, yukarıdaki parametreleri pozitif ve negatif olguların pozitif, negatif, az veya çok olduğu hastalarda klinik, histolojik parametrelerle ilişkiyi ortaya koyma açısından VAKA-KONTROL ve tedaviye yanıt ile sağkalımla ilişkiyi ortaya koyma açısından KOHORT komponentleri vardır. İlgilenilen kriterler açısından dosya kayıtlarının tam olması nedeniyle RETROSPEKTİF KOHORT şeklinde başlayıp kriterler değişmeden devam edilecek, hastalar en az 1 yıl izlenecektir.

6- Araştırma yeri (Study Setting/ Location)
Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Patoloji Bölümü
7- Araştırmaya katılanlar/denekler (Study Population)
Bu çalışmada 2021-2023 yıllarında Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Patoloji Bölümü'nde total ve subtotal gastrektomi spesmenleri arasından adenokarsinom tanısı alan yaklaşık 100 olgu değerlendirilecektir. Seçilen tümör örneği, mümkün olduğu kadar nekroz içermeyen, canlı tümör alanları içeren, parafin takibi iyi olan olgular olacaktır.
8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome)
<u>Hastalık grubu için rutin kullanılan parametreler</u> - Hasta yaşı - Hasta cinsiyeti - Makroskopik yerleşim - Tümörün histolojik tipi - Tümörün histolojik derecesi - Tümör tomurcuklanması - Lenfovasküler invazyon - Perinöral invazyon - Lenf nodu metastazı - TNM evresi - DNA yanlış eşleşme onarım proteinleri (MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2) ekspresyonları <u>Araştırmaya özel parametreler:</u> - İmmün kontrol noktası proteinleri (PD-L1) ekspresyonları -EBV ekspresyonu - Tümör/stroma oranı - Tümörü infiltrate eden ve peritümöral lenfosit varlığı
9- Araştırma Süreçleri (Study procedures)
Bu çalışmada 2021-2023 yıllarında Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Patoloji Bölümü'nde total ve subtotal gastrektomi spesmenleri arasından adenokarsinom tanısı alan yaklaşık 100 olgu değerlendirilecektir. Bu olgulara ait parafin bloklardan hazırlanan kesitlerde DNA yanlış eşleşme onarım proteinleri (MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2) ile T hücre fonksiyonunu düzenleyen immün kontrol noktası proteinleri (PD-L1) ekspresyonu ve EBV pozitifliği immünhistokimyasal olarak değerlendirilecektir. Prognostik parametreler (hasta yaşı, cinsiyeti, tümörün histolojik tipi, histolojik derecesi, tümör tomurcuklanması, TNM evresi, tümör/stroma oranı, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, tümörü infiltrate eden ve peritümöral lenfosit varlığı, lenf nodu metastazı, tümörün makroskopik yerleşimi) immünhistokimyasal belirteçlerin ekspresyon varlığı/yokluğu ve yoğunluğu ile karşılaştırılacak, tedaviye yanıt ve sağkalım değerlendirilecektir.

10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power)
2021-2023 yılları arasında Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Patoloji Bölümü'nde gastrik yerleşimli adenokarsinom tanılı yaklaşık 100 olgunun araştırmaya dahil edilmesi hedeflenmiştir. Ardışık (Sequential) analiz ile çalışmanın gücü %80'i geçtiğinde çalışma sona erdirilecektir.
11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods)
Elde edilen veriler IBM®SPSS (Statistical Programme the social Sciences) Windows 16.0 paket programı kullanılarak yapılacaktır. Çalışma gruplarının immünohistokimyasal belirteçle boyanma, skor, yüzde ve yoğunlukları, çapraz tablolarda Ki-kare veya Fisher's exact test, sürekli değişkenler parametrik verilerde Student T veya nonparametrik verilerde ManWithney U test 3 ve daha çok alt grupların sürekli değişkenleri karşılaştırılırken parametrik verilerde One Way ANOVA, nonparametrik verilerde Kruskal Wallis testi kullanılacaktır. Sağkalım analizinde Kaplan Meier logrank testi kullanılacaktır. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilecektir. Gerekli olduğu takdirde farklı istatistiksel testlerden yararlanılacaktır.
12-Etik Öngörü (Ethical Considerations)
Araştırmamız Helsinki deklarasyonu ve İyi Klinik Uygulama (Good Clinical Practice) ilkelerine uygun olup denek araştırma etik kuralları ile çalışmayacak niteliktedir.
13- Anahtar kelimeler (Key words)
Adenokarsinom, total ve subtotal gastrektomi, MSI ekspresyonu, PD-L1 ekspresyonu, EBV pozitifliği

Tez Danışmanı
Adı SOYADI
İmza

Klinik Eğitim Sorumlusu
Adı SOYADI
İmza

TEZ KONUSU HAKEM DEĞERLENDİRME FORMU

Öğrenci Adı Soyadı	Özge Eyyeoğlu
Kurumu	Ankara Şehir Hastanesi
Uzmanlık Alanı	Tıbbi Patoloji
	DEĞERLENDİRME
*Araştırma/Tez Konusu (Study Title)	Gastrik yerleşimli adenokarsinomlarda EBV, DNA yanlış eşleşme onarım proteinleri (MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2) ile T hücre fonksiyonunu düzenleyen immün kontrol noktası proteinleri (PD-L1) ekspresyonunun klinikopatolojik parametrelerle karşılaştırılması
1-Araştırma Sorusu (Research problem)	UYGUNDUR
2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale)	UYGUNDUR
3-Araştırma amacı (Objectives)	UYGUNDUR
4-Hipotez (Hypothesis)	UYGUNDUR
5-Araştırma türü/tasarım (Study Design)	UYGUNDUR
6- Araştırma yeri (Study Setting/ Location)	UYGUNDUR
7- Araştırmaya katılanlar/denekler (Study Population)	UYGUNDUR
8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome)	UYGUNDUR
9- Araştırma Süreçleri (Study procedures)	UYGUNDUR
10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power)	UYGUNDUR
11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods)	UYGUNDUR
12-Etik Öngörü (Ethical Considerations)	UYGUNDUR
13- Anahtar kelimeler (Key words)	Adenokarsinom, total ve subtotal gastrektomi, MSI ekspresyonu, PD-L1 Ekspresyonu, EBV pozitifliği
Hakemin kararı	(✓) Tez konusu uygundur. (...) Tez konusu açıklanan eksiklikler giderilmesi şartı ile uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur. (...) Açıklanan eksiklikler giderildikten sonra tez konusu tekrar değerlendirilmelidir. (...) Tez konusu uygun değildir. Yeni tez konusu önerisi gönderilmelidir.
HAKEM ADI SOYADI:	Doç. Dr. Hayriye TATLI DOĞAN
KURUMU:	Ankara Şehir Hastanesi
TARİH:	30.09.2022

*Bilgisayar ortamında doldurulmalıdır. **Lütfen değerlendirmelerinizi açıklayınız.

TEZ KONUSU HAKEM DEĞERLENDİRME FORMU

Öğrenci Adı Soyadı	Özge Eycioğlu
Kurumu	Ankara Şehir Hastanesi
Uzmanlık Alanı	Tıbbi Patoloji
	DEĞERLENDİRME
*Araştırma/Tez Konusu (Study Title)	Gastrik yerleşimli adenokarsinomlarda EBV, DNA yanlış eşleşme onarım proteinleri (MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2) ile T hücre fonksiyonunu düzenleyen immün kontrol noktası proteinleri (PD-L1) ekspresyonunun klinikopatolojik parametrelerle karşılaştırılması
1-Araştırma Sorusu (Research problem)	UYGUNDUR
2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale)	UYGUNDUR
3-Araştırma amacı (Objectives)	UYGUNDUR
4-Hipotez (Hypothesis)	UYGUNDUR
5-Araştırma türü/tasarım (Study Design)	UYGUNDUR
6- Araştırma yeri (Study Setting/ Location)	UYGUNDUR
7- Araştırmaya katılanlar/denekler (Study Population)	UYGUNDUR
8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome)	UYGUNDUR
9- Araştırma Süreçleri (Study procedures)	UYGUNDUR
10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power)	UYGUNDUR
11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods)	UYGUNDUR
12-Etik Öngörü (Ethical Considerations)	UYGUNDUR
13- Anahtar kelimeler (Key words)	Adenokarsinom, total ve subtotal gastrektomi, MSI ekspresyonu, PD-L1 Ekspresyonu, EBV pozitifliği
Hakemin kararı	(✓) Tez konusu uygundur. (...) Tez konusu açıklanan eksiklikler giderilmesi şartı ile uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur. (...) Açıklanan eksiklikler giderildikten sonra tez konusu tekrar değerlendirilmelidir. (...) Tez konusu uygun değildir. Yeni tez konusu önerisi gönderilmelidir.
HAKEM ADI SOYADI:	Uzm.Dr. Esra UÇARYILMAZ ÖZHAMAM
KURUMU:	Ankara Şehir Hastanesi
TARİH:	30.09.2022

*Bilgisayar ortamında doldurulmalıdır. **Lütfen değerlendirmelerinizi açıklayınız.

