



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**MİDE KANSERLERİNDE PD-L1 POZİTİF
HASTALARDA KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİN
VE SAĞKALIM VERİLERİNİN KARŞILAŞTIRMALI
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Yıldırım Emre Yılmaz

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2024



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**MİDE KANSERLERİNDE PD-L1 POZİTİF
HASTALARDA KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİN
VE SAĞKALIM VERİLERİNİN KARŞILAŞTIRMALI
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Yıldırım Emre Yılmaz

Tez Danışmanı: :Doç. Dr. Burak Bilgin

Doç. Dr. Betül Erişmiş

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2024

TEŞEKKÜR

Tez sürecimde bilgi ve deneyimleriyle yol gösteren, beni her aŐamada destekleyen ve yönlendiren çok değerli danıŐman hocalarım Doç. Dr. Burak BİLGİN ve Doç. Dr. Betül ERİŞMİŞ'e,

Asistanlık sürecimde bilgi ve birikimlerini paylaşarak bana destek olan, beni her zaman cesaretlendiren, fikir ve deneyimlerini esirgemeyen baŐta klinik Őefimiz Doç. Dr. Enes Seyda ŐAHİNER olmak üzere tüm kıymetli klinik hocalarıma,

Birlikte çalıŐtıęım, asistanlığımın baŐından itibaren dostluklarını hissettiğim, destekleriyle bana güç veren baŐta eŐkıdemlerim olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Hayatımın her aŐamasında bana sonsuz destek olan ve sevgilerini her zaman hissettiren, bugünlere gelmemdeki en büyük pay sahipleri, hayatım boyunca örnek aldığım sevgili annem, babam ve kardeŐime,

Yoğunluğuma rağmen her zaman destekleyici olan, beni anlayan ve motivasyonumu asla kaybetmememi sağlayan, yalnızca bu sürecin değil hayatımın en güzel armağanı biricik eŐim Sıla'ya teŐekkürü borç bilirim.

Dr. Yıldırım Emre YILMAZ

ANKARA/2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
TABLO LİSTESİ.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. MİDE EMBRİYOLOJİSİ, ANATOMİSİ VE HİSTOLOJİSİ.....	3
2.1.1 Embriyoloji	3
2.1.2. Genel Anatomi	3
2.1.3. Katmanlar.....	3
2.1.4. Komşuluklar.....	4
2.1.5. Lenfatikler	4
2.1.6. Histoloji.....	4
2.2. MİDE KANSERİ	5
2.2.1. Epidemiyoloji.....	5
2.2.2. Etyoloji, Risk Faktörleri ve Predispozan Faktörler.....	6
2.2.2.1. Genetik	6
2.2.2.2. Helicobacter pylori.....	8
2.2.2.3. Gastroözofageal reflü hastalığı	9
2.2.2.4. Diyet ve obezite	9
2.2.2.5. Sigara ve alkol.....	10
2.2.2.6. Kan grubu.....	11
2.2.2.7 Yaş, cinsiyet ve ırk.....	11
2.2.2.8. Ebstein-Barr virüsü.	11
2.2.2.9. Pernisiyöz anemi	12
2.2.3. Histopatoloji.....	12
2.2.3.1. Premalign lezyonlar	12
2.2.3.1.1. Kronik atrofik gastrit.....	12

2.2.3.1.2. İntestinal metaplazi.....	13
2.2.3.1.3. Gastrik intraepitelyal neoplazi.....	13
2.2.3.1.4. Mide polipleri.....	14
2.2.3.1.5. Menetrier hastalığı.....	16
2.2.4. Sınıflama ve Evreleme.....	16
2.2.4.1 Erken ve ileri evre mide kanseri.....	17
2.2.4.2. Lauren sınıflaması.....	17
2.2.4.3. Borrmann sınıflaması.....	18
2.2.4.4. Kanser Genom Atlası gastrik kanser moleküler sınıflaması.....	18
2.2.4.5. Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması.....	19
2.2.4.6. Tümör-Nod-Metastaz evrelemesi.....	19
2.2.4. Tanı ve Bulgular.....	21
2.2.5. Tedavi.....	22
2.2.5.1. Cerrahi tedavi.....	22
2.2.5.2. Kemoterapi.....	23
2.2.5.3. Radyoterapi.....	24
2.2.5.4. İmmünoterapi.....	24
2.2.6. PD-L1 İmmün Kontrol Noktası.....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3.1. ÇALIŞMA DİZAYNI.....	27
3.1.1. Dahil Edilme Kriterleri.....	27
3.1.2. Dışlama Kriterleri.....	27
3.2. DEĞERLENDİLEN PARAMETRELER.....	28
3.3. İSTATİKSEL ANALİZ.....	28
4. BULGULAR.....	30
4.1. PD-L1 POZİTİFLİK VE NEGATİFLİK DURUMUNA GÖRE KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ KİYASLANMASI.....	30
4.2. PD-L1 POZİTİFLİK VE NEGATİFLİK DURUMU İLE SAĞKALIM VE TEDAVİ YANITLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ.....	34
4.3. PD-L1 DÜZEYİNE GÖRE KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİN KİYASLANMASI.....	37

4.4. PD-L1 DÜZEYİ İLE SAĞKALIM VE TEDAVİ YANITLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ.....	41
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇ	50
7. KAYNAKÇA.....	52
8. ÖZGEÇMİŞ	65
9. EKLER.....	66
EK-1. ETİK KURUL ONAY FORMU	66
EK-2. AKADEMİK KURUL KARARI	69



SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

5-FU	: 5-Florourasil
APC	: Adenomatöz polipozis coli
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CA 19-9	: Karbonhidrat antijeni 19-9
CAG	: Kronik atrofik gastrit
CEA	: Karsinoembriyonik antijen
CPS	: Kombine pozitif skor
CR	: Tam yanıt
CTLA-4	: Sitotoksik T Lenfosit Hücreli Protein
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EBV	: Epstein-Barr Virüsü
ESD	: Endoskopik submukozal diseksiyon
FAP	: Familial adenomatöz polipozis
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Derneği
GIN	: Gastrik intraepitelyal neoplazi
GÖRH	: Gastroözofageal reflü hastalığı
H. Pylori	: Helicobacter pylori
HDGC	: Herediter diffüz mide kanseri
HER2	: İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü 2
HGIN	: Yüksek dereceli intraepitelyal neoplazi
IM	: İntestinal metaplazi
LGIN	: Düşük dereceli intraepitelyal neoplazi
MSI	: Mikrosatellit instabilitesi
MSI-H	: Mikrosatellit instabilitesi yüksek
MSS	: Mikrosatellit stabil
OS	: Genel sağkalım
PAS	: Periyodik asit-Schiff
PD	: Progresif hastalık
PD-1	: Programmed death cell 1
PD-L1	: Programmed death cell ligand 1
PD-L2	: Programmed death cell ligand 2

PET	: Pozitron emisyon tomografisi
PFS	: Progresyonsuz sağkalım
PJS	: Peutz-Jeghers sendromu
PPI	: Proton pompa inhibitörü
PR	: Kısmi yanıt
SD	: Stabil hastalık
TCGA	: Kanser Genom Atlası
TNM	: Tümör-Nod-Metastaz
TPS	: Tümör hücre proporsiyon skorlaması



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. 2019-Dünya Sağlık Örgütü Mide Kanseri Sınıflaması Malign Epitelyal Tümlörler	19
Tablo 2. American Joint Committee on Cancer / The Union for International Cancer Control Tümlör-Nod-Metastaz Evrelemesi.....	20
Tablo 3. PD-L1 Ekspresyonu ile Klinikopatolojik Parametreler Arasındaki İlişki.....	33
Tablo 4. PD-L1 Ekspresyonu ile Yaş, CEA ve CA19-9 Arasındaki İlişki.....	34
Tablo 5. Kombine Pozitif Skor 10 Eşik Değerine Göre PD-L1 Düzeyi ile Klinikopatolojik Parametreler Arasındaki İlişki.....	40

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1.** PD-L1 Pozitif ve Negatif Hastalarda Progresyonsuz Sağkalım Eğrisi..... 36
- Şekil 2.** PD-L1 Pozitif ve Negatif Hastalarda Genel Sağkalım Eğrisi..... 36
- Şekil 3.** Kombine Pozitif Skor %10 Eşik Düzeyine Göre Progresyonsuz Sağkalım Eğrisi..... 42
- Şekil 4.** Kombine Pozitif Skor %10 Eşik Düzeyine Göre Genel Sağkalım Eğrisi..... 42



ÖZET

MİDE KANSERLERİNDE PD-L1 POZİTİF HASTALARDA KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİN VE SAĞKALIM VERİLERİNİN KARŞILAŞTIRMALI DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Son yıllarda görülme oranı ve ölüm hızında düşüşler yaşansa da mide kanseri dünya genelinde önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. PD-L1, tümör hücreleri tarafından üretilen bir protein olup, bağışıklık sisteminin T hücrelerini baskılayarak tümör hücrelerinin immün yanıtlarından kaçmasına imkân tanır. Mide kanserlerinde PD-L1 ekspresyonu ile prognoz arasındaki ilişki ise hala tartışmalı bir konudur. Biz de çalışmamızla, PD-L1 pozitif ve negatif lokal ileri evre veya metastatik mide kanseri tanısı alan hastaların klinikopatolojik özelliklerini, aldıkları tedavi ve yanıtları ile sağkalım verilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2021 - Ağustos 2024 yılları arasında Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji kliniklerinde metastatik veya lokal ileri evre mide kanseri tanısı ile takip edilmiş, 18 yaş üzerinde, sistemden ayrıntılı verilerine ve bilgilerine ulaşabildiğimiz, PD-L1 ekspresyonu taranmış (54 PD-L1 pozitif, 36 PD-L1 negatif) hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. PD-L1 mutasyonu olan ve olmayan hastaların klinikopatolojik özellikleri, aldıkları tedaviler ve tedavi yanıtları ile sağkalım durumları retrospektif olarak incelenerek kaydedilmiş ve elde edilen veriler uygun istatistiksel yöntemlerle analiz edilmiştir.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen 66 erkek, 24 kadın toplam 90 hastanın PD-L1 pozitiflik oranı %60 olarak saptandı. PD-L1 pozitif grupta medyan yaş 66 (min-max:31-86) iken, PD-L1 negatif grupta medyan yaş 60,5 (min-max:24-81) idi ($p=0,03$). PD-L1 pozitif hastaların, PD-L1 negatif hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yaşlı olduğu gözlemlendi. PD-L1 pozitifliği ile uzak metastaz arasındaki ilişki incelendiğinde, PD-L1 pozitif hastalarda karaciğer metastazı oranı %68,5, PD-L1 negatif hastalarda ise %44,4 olarak saptandı ($p=0,023$). PD-L1 pozitif hastaların %25,9'unda, PD-L1 negatif olanların %44,4'ünde periton metastazı olduğu görüldü ($p=0,068$). PD-L1 ekspresyonu ile diğer uzak metastazlar arasında ise anlamlı

bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Çalışmamızda ayrıca PD-L1 pozitifliğinin cinsiyet, sağkalım sũreleri, tedavi yanıtları, bazı biyobelirteçler ve histolojik tipler ũzerindeki etkisi incelendi ancak istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Belirtilen veriler kombine pozitif skor (CPS) eşik değer 10 ũzerinden de sınıflandırılarak değerlendirildi ve yine anlamlı bir istatistiksel ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$).

Sonuç: Bu çalışmada, metastatik ve lokal ileri evre mide kanserli hastalardaki PD-L1 ekspresyonunun biyolojik ve klinik sonuçlara etkisi incelenmiştir. PD-L1 pozitifliği ile yaş ve metastaz paternleri arasında bazı ilişkiler gũzlemlense de sağkalım sũreleri ve diğer parametreler açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Bulgularımız, PD-L1'in tek başına mide kanserinde sağkalımı ngũrmede yeterli bir belirteç olmayabileceğini, daha geniş çalışmalarda diğer biyobelirteçlerle birlikte değerlendirilmesi gerektiğini gũstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Metastatik mide kanseri, PD-L1, İmmũnoterapi, Kombine pozitif skor, Prognoz

COMPARATIVE EVALUATION OF CLINICOPATHOLOGICAL FEATURES AND SURVIVAL OUTCOMES IN PD-L1 POSITIVE PATIENTS WITH GASTRIC CANCER

ABSTRACT

Objective: Despite recent declines in incidence and mortality rates, gastric cancer remains a significant global health issue. PD-L1, a protein produced by tumor cells, suppresses T-cell activity, allowing tumor cells to evade immune responses. The relationship between PD-L1 expression and prognosis in gastric cancer is still a matter of debate. This study aims to compare the clinicopathological features, treatments, treatment responses, and survival outcomes of patients diagnosed with PD-L1-positive and PD-L1-negative locally advanced or metastatic gastric cancer.

Materials and Methods: This retrospective study included patients over the age of 18 who were followed between January 2021 and August 2024 in the Medical Oncology clinics of Ankara Bilkent City Hospital with a diagnosis of metastatic or locally advanced gastric cancer. Patients with detailed clinical data available and PD-L1 expression evaluated (54 PD-L1-positive and 36 PD-L1-negative) were enrolled. The clinicopathological characteristics, treatments, and treatment responses, as well as survival outcomes of patients with and without PD-L1 expression, were analyzed using appropriate statistical methods.

Results: The study included 90 patients (66 males and 24 females), with a PD-L1 positivity rate of 60%. The median age was 66 years (range: 31-86) in the PD-L1-positive group and 60.5 years (range: 24-81) in the PD-L1-negative group ($p=0.03$), indicating that PD-L1-positive patients were significantly older. Regarding distant metastasis, liver metastasis was observed in 68.5% of PD-L1-positive patients and 44.4% of PD-L1-negative patients ($p=0.023$). Peritoneal metastasis was present in 25.9% of PD-L1-positive and 44.4% of PD-L1-negative patients ($p=0.068$). No significant association was found between PD-L1 expression and other distant metastases ($p>0.05$). Additionally, no statistically significant relationship was observed between PD-L1 positivity and factors such as gender, survival rates,

treatment responses, certain biomarkers, and histological types ($p>0.05$). Data were also classified using a combined positive score (CPS) threshold of 10, but no significant statistical association was detected ($p>0.05$).

Conclusion: This study investigated the impact of PD-L1 expression on the biological and clinical outcomes of patients with metastatic and locally advanced gastric cancer. Although some associations were observed between PD-L1 positivity and age as well as metastasis patterns, no significant differences were found in survival rates or other parameters. These findings suggest that PD-L1 alone may not be a sufficient prognostic marker in gastric cancer and should be evaluated alongside other biomarkers in larger studies.

Keywords: Metastatic gastric cancer, PD-L1, Immunotherapy, Combined positive score, Prognosis

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Son yıllarda görülme oranı ve ölüm hızında düşüşler yaşansa da mide kanseri dünya genelinde önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. GLOBOCAN 2020 tahminlerine göre mide kanseri, yaklaşık 800.000 kişinin hayatını kaybetmesine yol açmış olup, tüm kanser kaynaklı ölümlerin %7,7'sini oluşturmaktadır ve her iki cinsiyette de kanser nedeniyle gerçekleşen ölümler arasında dördüncü sırada yer almaktadır (1).

Erken evre mide kanseri hastalarının çoğunda hafif semptomlar görülür veya hiçbir semptoma rastlanmaz. Geç teşhis konulmasının temel sebebi, hastaların genellikle dispepsi, şişkinlik, yemek sonrası erken doyma hissi, aşırı geğirme ve nadiren mide bulantısı/kusma ile ağrı gibi belirsiz ve spesifik olmayan şikayetlerle başvurmasıdır (2).

Mide kanseri için risk faktörleri arasında *Helicobacter pylori* (H. pylori) enfeksiyonu, ileri yaş, yüksek tuz tüketimi ve meyve ve sebze bakımından fakir beslenme bulunmaktadır. Mide kanseri, endoskopik biyopsi sonrasında histopatolojik olarak teşhis edilmekte olup, evreleme amacıyla bilgisayarlı tomografi (BT), endoskopik ultrason, pozitron emisyon tomografisi (PET) ve laparoskopi yöntemleri kullanılmaktadır (3).

Tümör hücreleri, tümör mikroçevresinde konak bağışıklık sisteminden kaçmak için çeşitli mekanizmalar geliştirmiştir. Bu duruma, kanser immün düzenleme süreci aracılığıyla gerçekleşen kanser bağışıklık kaçıışı denir. Son yirmi yılda, kanser bağışıklık kaçıışına yönelik araştırmalar, bu sürecin en önemli bileşenlerinden birinin, programlanmış hücre ölümü-1 (PD-1) aracılığıyla gerçekleşen bir bağışıklık baskılayıcı ko-sinyal (bağışıklık kontrol noktası) olduğunu ortaya koymuştur (4).

Tümöre yönelik immünoterapilerin geliştirilmesi, bu tedavilerden en fazla yararı sağlayabilecek hasta gruplarını belirleyebilecek biyobelirteçlerin tanımlanmasını gerekli kılmıştır. Bu amaçla sıkça araştırılan PD-1, immün yanıt ve tolerans süreçlerinde T hücre fonksiyonlarının düzenlenmesinde kritik rol oynayan bir

koreseptör proteindir ve tümör hücrelerinde de bulunabilen iki liganda sahiptir: Programlanmış Hücre Ölümü Ligandı 1 (PD-L1) ve Programlanmış Hücre Ölümü Ligandı 2 (PD-L2). Tam bir görüş birliği olmamakla birlikte, bazı çalışmalar PD-L1 ekspresyonunun mide kanserlerinde hedefe yönelik tedaviye yanıtı öngörebilecek prediktif bir biyobelirteç olabileceğini öne sürmüştür (5).

PD-L1, tümör hücreleri tarafından üretilen bir protein olup, bağışıklık sisteminin T hücrelerini baskılayarak tümör hücrelerinin immün yanıtlarından kaçmasına imkân tanır. Birçok malign tümörde PD-L1 ekspresyonu gözlenir ve mide kanseri de dahil olmak üzere kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Ancak, mide kanserlerinde PD-L1 ekspresyonu ile prognoz arasındaki ilişki hala tartışmalı bir konudur (6).

Tümör hücrelerinin yüzeyinde ifade edilen PD-L1, T hücreleri üzerindeki PD-1 reseptörüne bağlanabilir. PD-1 ve PD-L1'in bu etkileşimi, T hücrelerinin aktivitesini azaltıp apoptozlarını hızlandırarak T hücre yanıtlarını baskılayabilir. Çeşitli kanser türleri yüksek seviyelerde PD-L1 eksprese eder ve T hücresi bağışıklığından kaçmak için PD-L1/PD-1 sinyalleşmesinden faydalanır. PD-1/PD-L1 eksenini hedefleyen immünoterapilerin ise dikkate değer anti-tümör etkileri olduğu gösterilmiştir (7).

PD-1/PD-L1 blokajı, umut vadeden ve çığır açan bir kanser tedavi stratejisi olarak öne çıkmaktadır. Son on yılda, PD-1/PD-L1 inhibitörleri birçok malignitede önemli başarılar elde etmiş ve etkili bir şekilde test edilmiştir. Ayrıca, çeşitli tümörlerde sürdürülebilir sağkalım avantajları sağladığı gösterilmiş olup, kanser immünoterapisi alanında öncelikli tedavi seçeneklerinden biri haline gelmiştir (8).

Biz de çalışmamızla, immünoterapi alan veya almayan, PD-L1 pozitif ve negatif, lokal ileri veya metastatik mide kanseri tanısı alan hastaların klinikopatolojik özelliklerini ve sağkalım verilerini karşılaştırılmasını amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MİDE EMBRİYOLOJİSİ, ANATOMİSİ VE HİSTOLOJİSİ

2.1.1 Embriyoloji

Gastrointestinal sistemin büyük kısmı, epiteli oluşturan endodermden köken alır. Gebeliğin dördüncü veya beşinci haftasında, embriyo yaklaşık 4 mm uzunluğa ulaştığında, ileride mideyi oluşturacak fusiform bir genişleme meydana gelir (9). Embriyonik mide, posterior ön bağırsaktan türeyerek yemek borusu, bağırsak, karaciğer, safra kesesi ve pankreas gibi komşu dokular arasında gelişir. Gebelik haftaları boyunca mide duvarının farklı bölgelerinde meydana gelen farklı büyüme hızları ve çevredeki organların pozisyonlarındaki değişiklikler, midenin şekli ve konumunda belirgin değişikliklere yol açar. Midenin pozisyonundaki bu değişimler, uzunlamasına ve ön-arka eksenler etrafında dönmesiyle açıklanmaktadır (10).

2.1.2. Genel Anatomi

Mide, orta hattın solunda ve üst karın bölgesinin merkezinde konumlanmıştır. Bu organ dört ana bölümden oluşur: kardiya, fundus, korpus ve pilor. Kardiya, yemek borusuna bağlı olup yiyeceğin mideye ilk ulaştığı bölgedir. Kardiyanın ardından, soğan biçiminde ve kubbe şeklinde olan gastrik bölge fundus gelir. Fundusun distalinde ise midenin en büyük kısmını oluşturan korpus bulunur. Pilor ise gövdenin devamında yer alır ve yiyecekleri ince bağırsağın ilk bölümü olan duodenuma iletir (11).

2.1.3. Katmanlar

Mide duvarı dört katmandan oluşur: mukoza, submukoza, muskularis eksterna ve seroza. En içte bulunan mukoza katmanı, epitel dokusuyla kaplıdır ve temel olarak mide sıvılarını salgılayan mide bezlerinden oluşur. Fundus, mide sıvılarını salgılayan kardiya, mukus (foveolar) hücreleri aracılığıyla iç mide mukozasını koruyucu bir mukus tabakasıyla kaplar. Bu mukus, mide duvarını baş hücrelerin ürettiği pepsin ve parietal hücrelerin salgıladığı HCl'den koruyarak sindirilmesini önler. Submukoza ise

yoğun bağ dokusundan oluşur ve içinde kan damarları, lenf damarları ve sinirler bulunur; bu katman mukozayı destekler. "Rugae" olarak adlandırılan birçok kıvrıma sahip olan submukoza, mideye giren yiyecekler için intraluminal gerilmeyi sağlar (11).

2.1.4. Komşuluklar

Mide, intraperitoneal bir organ olarak konumlanır. Küçük omentumun iki tabakası, karaciğerin alt yüzeyinden midenin küçük kurvaturuna doğru uzanır ve bu iki tabaka mideyi sararak büyük kurvaturdan büyük omentum şeklinde devam eder. Diafram, sol karaciğer lobu ve ön karın duvarı, midenin ön kısmında yer alırken; midenin arkasındaki yapılar ise küçük kese (omental bursa) derinlerinde bulunmaktadır. Küçük kesenin arka duvarının arkasındaki bu yapılar, mideyle arka taraftan ilişkili olup pankreas, sol diyafram kubbesi, dalak, sol böbrek ve böbrek üstü bezi, splenik arter ve transvers mezokolon gibi yapıları içerir (11).

2.1.5. Lenfatikler

Midenin anatomik bölünmesine göre lenfatik akış ele alındığında, midenin üst üçte birlik kısmı, sol gastrik arter, posterior gastrik arter, splenik arter ve sol inferior frenik arter yolunu izleyen lenfatiklere sahiptir. Ancak, bu bölge pankreasın arka yüzeyi boyunca uzanan retropankreatik nodlarla ve üst mezenterik damarların etrafındaki nodlarla lenfatik bir bağlantı oluşturmaz. Midenin alt üçte birindeki lenfatikler ise ortak hepatik ve üst mezenterik arterler boyunca ilerler ve en sonunda 12 ve 13 numaralı nodal istasyonlara ulaşır. Son olarak, gastrik lenfatikler dört farklı yolu izleyerek lenfatik pedikül adı verilen 16 nodal istasyona boşalır (12).

2.1.6. Histoloji

Mide, lümeninden dışarı doğru sıralanan beş histolojik katmana sahiptir: mukoza, muskularis mukoza, submukoza, muskularis propria ve seroza.

Mide mukozası, epitel, bazal membran ve lamina propriyadan oluşur. Emilim yüzeyini artırmak amacıyla oldukça katlanmış tek bir epitel tabakasına sahip olan

mukoza, mukus, elektrolitler, su ve sindirim enzimleri salgılayan túbüler ekzokrin bezleri içeren invajinasyonlara sahiptir. Ayrıca, kolesistokinin gibi gastrointestinal hormonları salgılayan endokrin bezlerini de barındırır. Epitel dokuyu destekleyen bağ dokusu tabakası ise lamina propria olarak adlandırılır (13).

Mide mukozasında salgı işlevinden sorumlu çeşitli hücreler bulunur. Yüzeyel ve boyun mukus hücreleri, mukozanın yüzeyinde ve boynunda yer alır; karbonik anhidraz içerir ve bikarbonat ile mukus salgılar. Parietal hücreler, korpus ve fundus bölgelerinde yoğundur ve asit (HCl) ile B12 emilimi için gerekli intrinsik faktör üretir. Chief hücreler ise pepsinojen ve gastrik lipaz salgılar; pepsinojen pH 2,5'in altında aktif hale gelir. Ayrıca, Enterokromafin hücreleri serotonin, enterochromaffin-like hücreler histamin, G hücreleri gastrin ve D hücreleri somatostatin salgılar (14).

Bağ dokusu katmanı olan submukoza, gastrointestinal sistemi destekleyen kan ve lenf damarlarını içerir. Bu tabakada submukozal (Meissner) pleksus yer alır. Muskularis propria ise iç sirküler ve dış longitudinal olmak üzere iki büyük düz kas tabakasından oluşur ve bu iki tabaka arasında miyenterik (Auerbach) pleksus bulunur. Miyenterik pleksus, kas tabakalarının koordineli kasılmasını sağlayarak peristaltizmi kontrol eder. Dikkat çekici bir fark olarak, mide, mide içeriğini karıştırmaya yardımcı olan üçüncü bir iç oblik kas tabakasına sahiptir. Midenin en dış katmanı olan seroza, ince bir bağ dokusu tabakası ile iç yapıları yağlayarak hareket sırasında sürtünmeyi azaltan seröz sıvı salgılayan hücrelerden oluşur. Mide kanserlerinde, serozayı aşan kanser hücreleri karın içine yayılarak peritoneal yayılım oluşturabilir (13).

2.2. MİDE KANSERİ

2.2.1. Epidemiyoloji

Mide kanseri, dünya genelinde önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. GLOBOCAN 2020 verilerine göre, mide kanseri yaklaşık 800.000 ölüme neden olmuş ve tüm kanser ölümlerinin %7,7'sini oluşturarak, her iki cinsiyette de kanser kaynaklı ölümler arasında dördüncü sırada yer almıştır (1). Siegel verilerine göre ise Amerika Birleşik Devletleri'nde 2024 yılı için 26890 kişinin yeni mide kanseri

tanısı alması beklenmekte ve 10880 mide kanseri sebepli ölüm olacağı tahmin edilmektedir (15).

Mide kanseri genellikle ileri evrede semptomatik hale gelir. Beş yıllık sağkalım oranı yalnızca Japonya'da nispeten yüksek olup %90'a ulaşmaktadır. Avrupa ülkelerinde bu oran %10 ile %30 arasında değişmektedir. Japonya'da sağkalım oranının yüksek olmasının, erken tanı amaçlı endoskopik incelemeler ve ardından erken tümör rezeksiyonu ile sağlandığı düşünülmektedir. Hastalığın görülme sıklığı coğrafi olarak büyük farklılıklar göstermektedir. Yeni vakaların %50'sinden fazlası gelişmekte olan ülkelerde görülür ve yüksek ve düşük riskli bölgeler arasında 15-20 katlık bir risk farkı bulunmaktadır. Yüksek riskli bölgeler Doğu Asya (özellikle Çin ve Japonya), Doğu Avrupa, Orta ve Güney Amerika iken, düşük riskli bölgeler Güney Asya, Kuzey ve Doğu Afrika, Kuzey Amerika, Avustralya ve Yeni Zelanda'dır (16). Mide kanseri insidansı cinsiyet ve coğrafi farklılıklara göre değişiklik göstermektedir; erkeklerde, kadınlara kıyasla iki ila üç kat daha fazla görülmektedir (17).

2.2.2. Etiyoloji, Risk Faktörleri ve Predispozan Faktörler

2.2.2.1. Genetik: GSTM1-null fenotipi veya CDH1 geni gibi bazı kalıtsal gen mutasyonlarının mide kanseri riskini artırdığı tespit edilmiştir. CDH1 geninin bir kopyasının kaybı, malign hücrelerin mide zarının altında büyüyerek metastaza yol açtığı, otozomal dominant geçişli kalıtsal diffüz mide kanserine (HDGC) neden olur. HDGC ve CDH1 kaybı, ayrıca lobüler meme kanseri, prostat kanseri ve kolorektal kanserle de ilişkilidir. Asya popülasyonlarında sık görülen IL-17 ve IL-10 gibi interlökin gen polimorfizmleri de neoplazm riskini artırmaktadır. Lynch sendromu ise mide kanseri riskini yükselten diğer yaygın kalıtsal bozukluklardan biridir (18).

Mide kanseri vakalarının yalnızca %1 ila %3'ü kalıtsal sendromlar sonucunda gelişirken, geri kalan vakalar, yüksek penetrasyonlu majör genlerin bilinmediği sporadik mide kanseri türleridir. Bu kalıtsal sendromlar arasında kalıtsal diffüz mide kanseri (HDGC), ailesel adenomatöz polipozis (FAP), Peutz-Jeghers sendromu (PJS) ve Lynch sendromu bulunmaktadır (19).

HDGC, genellikle oldukça invaziv diffüz tip tümörle karakterize olup, geç evrede tanı konulan ve kötü prognozla seyreden nadir bir otozomal dominant kalıtsal mide kanseri türüdür (19). Diffüz mide kanseri ve lobüler meme kanseri prevalansının yüksekliği ile karakterize edilen HDGC, ilk kez 1998'de Yeni Zelandalı geniş bir Māori ailesinde tanımlanmış olup, günümüzde yaklaşık 5-10/100.000 doğumda görüldüğü tahmin edilmektedir. Doğrulanmış HDGC vakalarının büyük çoğunluğu, CDH1 tümör baskılayıcı genindeki inaktif germ hattı mutasyonlarından kaynaklanmaktadır. CDH1, epitel dokuların yapışıklık bağlantılarında bulunan, hücre-hücre yapışması, gerginlik algılama ve sinyal iletimine işlev gören bir transmembran protein olan E-kadherini kodlar. Ayrıca, bir diğer yapışıklık bağlantı proteini olan α -katenin (CTNNA1) mutasyonları da HDGC vakalarının küçük bir kısmında saptanmıştır (20).

FAP, erken teşhis edilmez ve tedavi edilmezse kaçınılmaz olarak kolorektal karsinomaya ilerleyen çok sayıda adenomatöz polip ile karakterize edilen, otozomal dominant kalıtsal nadir bir genetik bozukluktur. Bu sendromu taşıyan hastaların %70'inden fazlasında bağırsak dışı bulgular, örneğin çoklu osteomlar, diş anomalileri ve vücudun çeşitli bölgelerinde farklı lezyonlar da gelişir. Tarihsel olarak bu bulgular Gardner sendromu, Turcot sendromu veya gastrik adenokarsinom ve mide proksimal polipozisi gibi alt kategorilere ayrılmıştır. Ancak, son araştırmalar adenomatöz polipozis koli (APC) genindeki belirli mutasyonların gastrointestinal hastalığın şiddeti ve bağırsak dışı bulguların belirginliği ile ilişkili olduğunu göstererek, bu durumu alt kategorilere ayırmak yerine geniş bir hastalık spektrumu olarak ele alınmasını desteklemektedir (21).

PJS, gastrointestinal polipozis, mukokutanöz pigmentli lekeler ve artmış kanser yatkınlığı ile karakterize edilen kalıtsal bir kanser sendromudur. PJS hastalarında, kolorektal, pankreas ve mide gibi gastrointestinal kanserlerin yanı sıra meme, rahim, serviks, akciğer, yumurtalık ve testis tümörleri gibi gastrointestinal sistem dışı epitelyal maligniteler geliştirme riski artmıştır. Bu çeşitli maligniteler arasında kolorektal kanser, %39'luk yaşam boyu riskle en sık görülen kanser türüdür (22). PJS, otozomal dominant kalıtılan ve STK11 geninin germ hattı patojenik varyantlarından kaynaklanan bir durumdur. PJS'li bazı hastalarda çocukluk döneminde gastrointestinal lezyonlar gelişir ve bu hastalar, yetişkinliğe kadar sürekli tıbbi bakıma

ihtiyaç duyar; bazen yaşam kalitelerini önemli ölçüde düşüren ciddi komplikasyonlar yaşayabilirler. İnce bağırsakta oluşan hamartomatöz polipler, kanama, bağırsak tıkanıklığı ve intususepsiyon gibi sorunlara yol açabilir (23).

Lynch sendromu, en yaygın görülen gastrointestinal kanser sendromu olup, DNA uyumsuzluk onarımı (MMR) genlerinde (MLH1, MSH2, MSH6, PMS1, PMS2) mutasyonlar veya EPCAM delesyonları sonucu gelişen otozomal dominant kalıtılan bir durumdur (24). Lynch sendromunda en büyük risk, kolorektal ve endometriyal kanserlere yöneliktir; ancak diğer organlarda da beklenenden daha erken yaşlarda artmış kanser riski gözlenmektedir. Lynch sendromunda mide kanseri insidansının %6 ila %13 arasında değiştiği bildirilmiştir (25).

2.2.2.2. Helicobacter pylori: H. Pylori enfeksiyonu, bakteriyel bir karsinojen olup mide kanseri için en önemli risk faktörüdür. Küresel mide kanseri vakalarının yaklaşık %75'i ve tüm dünya çapındaki malignitelerin %5,5'i, H. pylori kaynaklı inflamasyon ve doku hasarıyla ilişkilendirilmiştir (26). Gelişmekte olan ülkelerde, bireylerin %70 ila %90'ı 10 yaşına gelmeden H. pylori taşır; buna karşın, gelişmiş ülkelerde enfeksiyonun yaygınlığı %25 ila %50 arasında değişiklik göstermektedir (27). H. pylori enfeksiyonu taşıyan hastaların çoğu asemptomatik olsa da zamanla tüm hastalarda gastrit gelişecektir. Bu durum, uzun vadede gastroduodenal ülserlerin yanı sıra, mukoza ile ilişkili lenfoid dokudan kaynaklanan mide karsinomu ve lenfoma oluşumuna yol açabilir (28).

H. pylori, insan gastrointestinal sistemini kolonize etmesine olanak tanıyan bir kamçıya sahip, Gram-negatif, mikroaerofilik ve spiral şekilli bir bakteridir. Midenin asidik ortamında hayatta kalmasını sağlamak ve enfeksiyon oluşturma yeteneğini artırmak amacıyla çeşitli adaptasyon mekanizmaları geliştirmiştir. Bu adaptasyonlardan biri, üreyi hidrolize ederek amonyak açığa çıkaran üreaz enzimidir; bu enzim, gastrik asidi nötralize ederek H. pylori'nin hayatta kalmasını ve gastrik mukozayı kolonize etmesini sağlar. H. pylori'nin bir diğer temel özelliği ise, bir dizi dış zar proteini aracılığıyla gastrik epitele reseptör aracılı yapışma yeteneğidir. Bu proteinler arasında yapışma lipoproteini A ve B (AlpA/B), kan grubu antijeni bağlama yapışması (BabA), dış inflamatuvar protein A (OipA) ve siyalik asit bağlama yapışması

(SabA) bulunur. Hücre yapışması ve enfeksiyonunda rol oynayabilen diğer proteinler de mevcut olsa da ana işlev bu proteinler tarafından gerçekleştirilir. Ek olarak, hücre hasar büyük ölçüde iki genin etkisiyle ortaya çıkar bunlar vakuolleştirici sitotoksin A (VacA) ve sitotoksinle ilişkili gen A (CagA)'dır (29).

H. pylori nispeten basit bir mide enfeksiyonuna yol açar ve birçok antibiyotiğe duyarlı bir organizmadır. Enfeksiyonların her birinin sonucu, mide mukozasında meydana gelen hasarın ilerleme hızı gibi faktörler nedeniyle öngörülemez. Ancak, enfeksiyonun daha fazla ilerlemesi eradikasyonla durdurulabilir. Atrofik değişikliklerin gelişmesinden önce H. pylori'nin eradike edilmesi, kanser riskini büyük ölçüde ortadan kaldırabilir (30).

2.2.2.3. Gastroözofageal reflü hastalığı: Montreal tanımına göre, gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH), mide içeriğinin yemek borusuna geri akışı sonucu ortaya çıkan rahatsız edici semptomlar ve komplikasyonlar ile karakterize bir durumdur. Uzun zamandır birçok araştırmacı tarafından bazı üst gastrointestinal kanserler için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (31). Üst gastrointestinal kanser hastalarıyla ilgili vaka kontrol çalışmalarında, gastrik non-kardiya kanserin gastrik atrofiyle ilişkili olduğu, ancak GÖRH semptomlarıyla ilişkili olmadığı bildirilmiştir. Buna karşın, gastrik kardiya kanserleri hem gastrik atrofi hem de GÖRH semptomları ile ilişkili olarak saptanmıştır (32).

2.2.2.4. Diyet ve obezite: Dünya Kanser Araştırma Fonu ve Amerikan Kanser Araştırma Enstitüsü'nün (WCRF/AICR) diyet faktörleri ve kanserin önlenmesi üzerine hazırladığı rapora göre, nişastalı olmayan sebze ve meyvelerin tüketimi muhtemelen mide kanserine karşı koruyucu etki sağlamaktadır. Yüksek tuzlu diyetlerin ise mide kanseri riskini artırdığı belirlenmiştir. Tuz, özellikle H. pylori enfeksiyonu ile birlikte sinerjik bir etki göstererek mide kanseri riskini yükseltebilir. Nitrozo bileşikleri açısından zengin beslenme de mide kanseri riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Buna karşılık, aspirin, diğer nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ve statinlerin kullanımının mide kanseri riskini azaltabileceği gösterilmiştir (33). C vitamini, büyük olasılıkla antioksidan etkileri aracılığıyla mide kanserinin gelişimine karşı potansiyel

bir koruyucu faktör olarak kabul edilmektedir (34). Kırmızı ve işlenmiş et tüketiminin artması ise mide kanseri riskiyle pozitif bir ilişki göstermektedir (35).

Obezite, dünya genelinde önemli bir halk sağlığı sorunudur ve diyabet ile kardiyovasküler hastalıklar gibi pek çok kronik hastalığın riskini artırır (36). Artan vücut yağının, 13 farklı kanser türüyle ilişkilendirildiği ve bunun hem sistemik hem de dokuya özgü, kanseri teşvik edici etkiler gösterdiği belirtilmiştir. Obezite, kronik düşük dereceli inflamasyon, hiperinsülinemi, hiperleptinemi ve tümör büyümesini destekleyebilecek yüksek düzeyde endojen seks steroid hormonlarının üretimine yol açar. Ayrıca, periaabdominal yağ birikimi karın içi basıncı artırarak gastroözofageal reflüye ve midede prekanseröz lezyonların oluşumuna neden olabilir (37).

2.2.2.5. Sigara ve alkol: Sigara kullanımı, günümüzde birçok batı ülkesinde tüm kanser kaynaklı ölümlerin üçte birinden sorumludur. Tahminlere göre, sigara içen her iki kişiden biri tütün nedeniyle yaşamını yitirecektir (38). Sigara içmenin çeşitli kanserlerin gelişiminde rol oynadığı ve mide kanseri için önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar, sigara içen bireylerde mide kanseri riskinin, hiç sigara içmeyenlere kıyasla 1,5 ila 2,5 kat arttığını tutarlı bir şekilde ortaya koymuştur (39). Sigara içmenin mide kanseri, özellikle de gastrik kardiya kanseri için bağımsız bir risk faktörü olduğu doğrulanmıştır. Mide kanseri riski, günde 20 sigaraya kadar sigara sayısı ile artmakta olup, sigara içme süresiyle birlikte doz bağımlı bir şekilde yükseldiği gösterilmiştir (40).

Dünya Kanser Araştırma Fonu'nun 2018 Sürekli Güncelleme Projesi, günlük yaklaşık 45 gram veya daha fazla saf alkol tüketiminin (yaklaşık 3 bardak içki) mide kanserinin olası bir nedeni olarak kabul edilebileceğini bildirmiştir (41). Alkolün çeşitli malignitelerin gelişimine katkıda bulunduğu düşünülse de alkol tüketimi ile mide kanseri arasındaki ilişkiyi destekleyen kanıtlar tutarsızdır. Dünya genelindeki çalışmaları birleştiren birçok meta-analiz, özellikle yüksek tüketim seviyelerinde alkol tüketimi ile mide kanseri arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermiştir (42). Alkole bağlı mide kanserinin ana mekanizmasının muhtemelen mide kanseri riskini artıran lokal toksik etkiye sahip birincil metabolit olan asetaldehitlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir (43).

2.2.2.6. Kan grubu: Daha önceki birçok çalışmada A kan grubu ile mide kanseri arasında bir ilişki gözlemlenmiş olup, yalnızca birkaç çalışmada AB kan grubu ile mide kanseri riski arasında anlamlı bir bağlantı bulunmuştur (44). 0 kan grubuna sahip bireylerin, 0 olmayan kan gruplarına kıyasla mide kanserine yakalanma riskinin önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir. A kan grubuna sahip kişilerin mide kanserine yatkınlığının ise kısmen H. pylori enfeksiyonu riskinin artmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (45).

2.2.2.7. Yaş, cinsiyet ve ırk: Yaş, cinsiyet ve ırk, mide kanserinin gelişiminde değiştirilemeyen demografik risk faktörleri arasında yer almaktadır. Amerikan Kanser Derneği, 2023 yılı için Amerika Birleşik Devletleri'nde 15.930 erkeğe ve 10.570 kadına mide kanseri tanısı konulacağını, 6.690 erkeğin ve 4.440 kadının mide kanseri nedeniyle hayatını kaybedeceğini öngörmektedir (46). Küresel olarak, mide kanseri erkeklerde çok daha yaygındır.

Önceki yıllarda, mide kanseri insidansının yaşla birlikte arttığı ve ortalama yaşı 75 olan gruplarda daha yüksek oranlar görüldüğü bildirilmekteydi. Ancak, son dönemlerde tanı anında ortalama yaşı 40 olan genç yetişkinlerde daha yüksek bir insidans oranı kaydedilmiştir. Bu eğilimin altında yatan neden tam olarak belirlenmemiş olmakla birlikte, genç yaşlarda yaşam tarzı değişiklikleri, özellikle yüksek tuzlu diyetler ve Amerika'da obezite yaygınlığı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (47).

Beyaz bireylerde, diğer ırk gruplarıyla karşılaştırıldığında, gastrik kardiya kanseri yaklaşık iki kat daha yaygınken, gastrik non-kardiya kanseri yarı yarıya daha düşük oranlarda görülmektedir. İrkin mide kanseri insidansıyla olan ilişkisi, çoğunlukla genetik çeşitliliklerden ziyade çevresel faktörler aracılığıyla etkileniyor gibi görünmektedir (48).

2.2.2.8. Epstein-Barr virüsü: Epstein-Barr virüsü (EBV), B lenfositlerini dönüştüren ve ömür boyu süren latent bir enfeksiyona yol açan yaygın bir insan herpes virüsüdür. Enfeksiyon genellikle asemptomatik olmasına rağmen, bazı bireylerde EBV, Burkitt lenfoması, nazofarenks karsinomu ve mide kanseri dahil olmak üzere B

hücresi ve epitel hücre malignitelerine neden olan bir ajan olarak rol oynar (49). Coğrafi dağılıma bağlı olarak EBV ilişkili mide kanserleri, tüm mide kanserlerinin yaklaşık %1,3-%30,9'unu oluşturmaktadır. EBV ilişkili mide kanseri olan hastalarda, gastrektomi ve kemoterapi sonrasında plazmadaki EBV-DNA yükü azalmakta, hastalığın ilerlemesi sırasında ise artış göstermektedir. Bu bulgular, EBV'nin gastrik onkogeneizde etiyolojik bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (50).

2.2.2.9. Pernisiyöz anemi: Pernisiyöz anemi, intrinsik faktör eksikliği nedeniyle B12 vitamini (kobalamin) malabsorbsiyonundan kaynaklanan makrositer bir anemi türüdür. Pernisiyöz aneminin temel patogenetik mekanizması, gastrik proton pompası yoluyla intrinsik faktör ve hidroklorik asit salgılayan gastrik parietal hücrelerin hasar gördüğü, organa özgü immün aracılı bir bozukluk olan otoimmün gastrittir (51). Pernisiyöz anemisi olan bireylerin, mide kanseri ve özellikle mide karsinoid tümörleri açısından yüksek risk taşıdığı uzun zamandır birçok çalışmada öne sürülmüştür (52).

2.2.3. Histopatoloji

2.2.3.1. Premalign lezyonlar: Mide kanserinin gelişim süreci şu adımlardan geçerek ilerler: Kronik atrofik olmayan gastrit → Kronik atrofik gastrit (CAG) → İntestinal metaplazi (IM) → Gastrik intraepitelyal neoplazi (GIN) → Mide kanseri. CAG ve IM prekanseröz durumlar olarak kabul edilirken, GIN premalign bir lezyondur ve bu aşamaların tümü mide kanseri riski ile ilişkilidir. Bu nedenle, mide kanserinin premalign lezyonlarının erken teşhisi ve tedavisi, kanserin önlenmesinde kritik öneme sahiptir (53). Hücre tiplerindeki değişiklikler, premalign lezyonlardan malign lezyona geçişte kritik bir rol oynar. Örneğin, CAG parietal hücrelerin ve pepsinojen üreten esas hücrelerin kaybı olarak tanımlanırken, IM goblet hücreleri ve enterositler dahil olmak üzere intestinal spesifik hücre tiplerinin ortaya çıkması olarak tanımlanır (54).

2.2.3.1.1. Kronik atrofik gastrit: Kronik atrofik gastrit (CAG), nihayetinde uygun mukozal bezlerin kaybına yol açan bir inflamatuvar sürecin sonucudur. Bu histolojik değişiklik, parietal hücrelere veya bileşenlerine yönelik otoimmün aracılı bir

reaksiyondan kaynaklanabilir veya H. pylori enfeksiyonuyla ilişkili olabilir. (55) CAG, gastrik intestinal metaplazi (IM), displazi ve nihayetinde gastrik adenokarsinom gibi daha ileri aşamaları olan çok adımlı bir prekanseröz kaskadın ilki olarak kabul edilir (56). Premalign mide lezyonları olan hastaların 10 yıllık takipte mide kanseri açısından önemli bir risk taşıdığı ve tanıdan sonraki 5 yıl içinde atrofik gastritli hastalarda mide kanseri yıllık insidansının %0,1 olduğu tahmin edilmektedir (57).

2.2.3.1.2. İntestinal metaplazi: Gastrik mukozal atrofi spektrumunun bir parçası olan intestinal metaplazi (IM), mide kanserinin bir öncüsü olarak değerlendirilmektedir ve XIX. yüzyıldan beri erken gastrik premalign lezyonlar arasında kabul edilmektedir (58). IM hastalarında mide kanseri riski 6 kat artmıştır. Ancak, IM hücrelerinin malignitenin doğrudan öncüllerini mi temsil ettiği yoksa IM'nin H. pylori enfeksiyonu ve kronik inflamasyonun yol açtığı doku hasarını mı yansıttığı hala belirsizdir. Bazı araştırma grupları, IM hücrelerinin post-mitotik ve farklılaşmış hücreler olmaları nedeniyle kanserleşme olasılıklarının düşük olduğunu ve mide kanserinin diğer gastrik kök hücre popülasyonlarından kaynaklanabileceğini ileri sürmüştür (59).

2.2.3.1.3. Gastrik intraepitelyal neoplazi: İleri evre hastaların aksine, erken evre mide kanseri ve premalign lezyonları olan hastalarda genellikle semptom görülmez. Premalign lezyonlar, kanserle birlikte ortaya çıkma olasılığı daha yüksek olan histolojik anormalliklerdir (60). Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) sindirim sistemi tümörleri sınıflandırmasına göre, gastrik intraepitelyal neoplazi (GIN), hücre atipisi ve yapısal bozukluk derecesine göre düşük dereceli intraepitelyal neoplazi (LGIN) ve yüksek dereceli intraepitelyal neoplazi (HGIN) olarak sınıflandırılmaktadır. LGIN, hafif ve orta dereceli displaziyi kapsarken; HGIN, şiddetli displazi ve karsinoma in situ'yu içermektedir (61).

LGIN, hafif ve orta dereceli displaziyi içerir ve mide kanserine dönüşme oranı %0,53 ile %29,6 arasında değişir. LGIN izlemenin klinik önemi, mide kanseri gelişiminde sondan bir önceki aşama olarak kabul edilmesinden kaynaklanmaktadır. Bu nedenle, gastrik atrofi ve intestinal metaplazi üzerinde daha fazla durulması

gereklidir. Bu durumun tanımlanması, yönetimi ve izlenmesi, mide kanserinin erken tespiti ve önlenmesi açısından kritik öneme sahiptir (62).

HGIN, biyolojik davranışı ve müdahale gereklilikleri erken evre mide kanseri ile benzerlik gösterdiği için genellikle erken evre mide kanseri kapsamında sınıflandırılır. Uzman görüşüne göre, gastrik mukozada HGIN tespit edilen hastalarda endoskopik submukozal diseksiyon (ESD) tedavisi önerilmektedir (63).

2.2.3.1.4. Mide polipleri: Retrospektif çalışmalarda mide poliplerinin görülme sıklığı %2-10 arasında değişirken, prospektif çalışmalarda bu oran %10-30 olarak bildirilmektedir. Poliplerin çoğunluğunu fundus bezi polipleri, hiperplastik polipler ve adenomlar oluşturmaktadır. Ayrıca, daha nadir görülen çok sayıda mukozal polip ve submüköz tümör de bulunmaktadır (64). Mide polipleri nadiren semptom gösterir ve genellikle endoskopi sırasında tesadüfen tespit edilir. Ancak, daha büyük mide polipleri kanama, anemi, obstrüktif semptomlar ve ağrıya neden olabilir. Mide poliplerinin çoğu yalnızca endoskopik görünümle karakterize edilmesi zor olduğundan, malign potansiyellerinin değerlendirilmesi için histolojik karakterizasyona ihtiyaç duyulmaktadır (65). Lezyon karakterizasyonu, örnekleme, tedavi gerekliliği, tedavi türü ve uzun vadeli izleme ile ilgili belirsizlikler nedeniyle, gastrik polipleri sınıflandırmak ve yönetmek klinisyenler için karmaşık bir görev olabilir. Malign potansiyeli olan lezyonların göz ardı edilmemesi ve uygun şekilde tedavi edilmesi büyük önem taşımaktadır (66).

Fundus bezi polipleri, batı toplumlarında yapılan son çalışmalarda en sık görülen mide polipi türü olarak tanımlanmış olup, üst endoskopi yapılan hastaların %5'inde tespit edilmiştir (67). Fundus bezi poliplerinin endoskopi ile tespit oranı %0,06 ile %17,7 arasında değişmekte olup, bu oran farklı bölgelere ve popülasyonlara göre farklılık gösterebilmektedir (68). Endoskopik olarak, fundus bezi polipleri genellikle çok sayıda, küçük (<1 cm), pürüzsüz, camsı ve hareketsiz bir yapıda görünür. Dar bant görüntüleme kullanıldığında, yoğun damar yapısı ile bal peteği benzeri bir görüntü sergilerler. İlk tanımlandıklarında, fundus bezi poliplerinin hamartomatöz olduğu düşünülmekteydi. Ancak, PPI kullanımıyla olan ilişkilerinin bir dizi çalışmada doğrulanması, proton pompası inhibisyonu sonucu asit salgısının

baskılanması ile ilgili mekanizmaların patogenezerinde etkili olabileceğini göstermektedir (69).

Gastrik hiperplastik polipler, tek (%68-75) veya çoklu olarak görülebilir; sporadik (izole polipler) olarak ya da nadir bir hiperplastik polipozis sendromunun parçası olarak (50 veya daha fazla polipin varlığı) ortaya çıkabilirler. Belirgin kenarlı, kırmızı renkli ve çıkıntılı soliter hiperplastik polipler, iyi farklılaşmış adenokarsinomdan ayırt edilmekte zorlanabilir. Batı ülkelerinde hiperplastik poliplerin görülme sıklığı azalırken, H. pylori yaygınlığının yüksek olduğu bölgelerde daha sık rapor edilmiştir (70). Hiperplastik polipler, foveolar hücrelerin aşırı çoğalması sonucu oluşur. Histolojik olarak, hiperplastik foveolalar kistik bez genişlemesi ve stromada değişen miktarda inflamasyonla karakterizedir. Genellikle antrumda yerleşir ve diğer gastrik poliplere göre daha büyük olma eğilimindedir. Daha büyük hiperplastik polipler, ülserli yüzeylerinden kanamaya veya aralıklı gastrik çıkış obstrüksiyonuna yol açabilir (71).

Hiperplastik polipler genellikle H. pylori enfeksiyonu olan hastalarda gelişir ve karsinomaya ilerleme potansiyeli taşıyabilirler. H. pylori enfeksiyonu olan hastalarda hiperplastik polip gelişiminin uzun süreli PPI kullanımı ile ilişkili olduğu bilinmektedir. H. pylori eradikasyonunun yanı sıra PPI kullanımının kesilmesi sonrasında hiperplastik poliplerin kaybolabileceği gözlemlenmiştir (72).

Gastrik adenom, önemli bir premalign lezyondur. Hafif ila orta dereceli displazisi olan hastalarda yıllık gastrik kanser insidansı %0,6 iken, şiddetli displazisi olan hastalarda bu oran %6'ya yükselir. Bu karsinojenik yol, difüz tipten ziyade farklılaşmış veya intestinal tip karsinomla esas olarak ilişkilidir (73). Gastrik adenomların yönetimi, mide kanserinin gelişimini önlemek ve kanserlerin daha erken evrelerde tespitini sağlamak açısından önemlidir. Vienna sınıflandırması gastrik adenomları iki kategoriye ayırmaktadır: yüksek dereceli displazi ve düşük dereceli displazi. Genellikle, karsinomla birlikte bulunma ve karsinoma ilerleme potansiyeli nedeniyle yüksek dereceli displazili adenomlarda endoskopik rezeksiyon uygulanır. Ancak, düşük dereceli displazili adenomların tedavisi konusunda tartışmalar

sürmektedir. Şu anda, düşük dereceli displazi için iki tedavi stratejisi önerilmektedir: birincisi 'bekle ve gör' yaklaşımı, ikincisi ise endoskopik tedavidir (74).

2.2.3.1.5. Menetrier hastalığı: Menetrier hastalığı, midenin proksimal kısmında dev mukozal kıvrımlar, azalmış asit salgısı ve hipoalbuminemiye bağlı protein kaybı ile karakterize nadir bir hastalıktır. Bu hastalık, hipoproteinemik hipertrofik gastropati ve dev hipertrofik gastrit olarak da bilinir. Erkeklerde kadınlara kıyasla daha sık görülür ve genellikle 30 ile 60 yaşları arasında tanı konur (75). Menetrier hastalığı, mide bulantısı, kusma, ishal, karın ağrısı, kilo kaybı, yetersiz beslenme ve hipoalbuminemiye bağlı periferik ödem ile kendini gösterir. Hastalık genellikle ilerleyici özelliklerle sinsi bir başlangıç yapar ve mide kanseri riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (76). Tanı konulduktan 10 yıl sonra, Menetrier hastalığında %9'a kadar neoplastik dönüşüm riski bulunmaktadır (77).

2.2.4. Sınıflama ve Evreleme

Mide kanserleri, epidemiyoloji, genetik, histopatoloji ve biyolojik davranış açısından oldukça heterojen bir tümör grubunu temsil eder. Morfolojik çeşitliliği tutarlı bir şekilde tanımlamak ve prognoz ile ilişkilendirmek amacıyla birçok histopatolojik sınıflandırma önerilmiştir (78).

- İnvazyon derinliğine göre erken evre ve ilerlemiş evre olarak
- Tümör, lenf nodları ve metastazlarına göre TNM evrelemesi
- Makroskopik görünümüne göre Borrmann sınıflaması (Polipoid, fungiform, ülser, infiltratif)
- Histolojik özelliklerine göre Lauren sınıflaması (İntestinal tip, diffüz tip)
- Büyüme paternine göre Ming sınıflaması (Ekspansif tip, infiltratif tip)
- Tümör lokalizasyonuna göre proksimal tip ve distal tip olarak

-Hücre farklılaşma derecesine göre Nakamura, Kato, Hirota sınıflaması (Diferansiye tip, indiferansiye tip)

-DSÖ mide kanseri sınıflaması (Papiller adenokarsinom, tübüler adenokarsinom, müsinöz adenokarsinom, taşlı yüzük hücreli ve diğerleri)

-Moleküler karakterizasyonuna göre Kanser Genom Atlası (TCGA) gastrik kanser moleküler sınıflaması

Bu sınıflamalar dışında Mulligan, Goseki, Broders, Ewing, Carneiro gibi birçok tarihsel sınıflandırma da kullanılmaktadır (79).

2.2.4.1. Erken ve ileri evre mide kanseri: Mide kanseri, invazyon derinliğine göre erken veya ileri evre olarak sınıflandırılır. Erken evre kanserler, lenf nodu metastazı durumundan bağımsız olarak mukoza ve submukoza ile sınırlıdır. Bu katmanların ötesine yayılım gösteren tümörler ise ileri evre mide kanseri olarak kabul edilir. Beş yıllık sağkalım oranı, erken evre kanserlerde %85 ila %100 arasında değişirken, ileri evre kanserlerde %5 ila %20'ye düşmektedir (80). Erken evre mide kanseri hastalarında neoadjuvan tedaviler daha çok tercih edilmekte olup, ameliyat sonrası beş yıllık sağkalım oranı bu nedenle yüksektir. Ancak, erken mide kanserine özgü belirgin semptomların olmaması tespit oranını düşürmekte ve bu yüzden hastaların çoğunda (> %70) ileri evre hastalık gelişmektedir. Bazı hastalar cerrahi rezeksiyon şansını bile kaybeder. İleri evre mide kanserinde metastaz olasılığı da bulunduğundan, genel prognoz kötüdür (81).

2.2.4.2. Lauren sınıflaması: 1960'larda Lauren, mide karsinomlarını glandüler büyüme modelinin varlığına göre (intestinal tip) ve bu büyümenin yokluğuna göre (diffüz tip) sınıflandırmıştır. Her iki tipin histokimyasal olarak PAS pozitif olması nedeniyle, ekzokrin hücre soyundan geliştiği düşünülmüştür. Sonrasında her iki tip de adenokarsinom olarak sınıflandırılmıştır (82). Mide kanserinin en yaygın kullanılan histolojik sınıflandırması, farklı klinikopatolojik özellikler gösteren üç alt tipi tanımlar: intestinal, diffüz ve mikst tip. İntestinal tip, glandüler yapılar halinde düzenlenmiş kohezif hücrelerle karakterizedir ve genellikle intestinal metaplazi, kronik inflamasyon ve H. pylori enfeksiyonu ile ilişkilidir. Diffüz tipte tümör hücreleri

birbirine yapışmaz, stromaya tek tek veya küçük gruplar halinde sızar ve genellikle belirgin işaretli halka hücreleri içerir. Bu tip, genellikle daha genç kadın hastalar ve daha kötü bir prognoz ile ilişkilendirilir. Mikst tip ise intestinal ve diffüz tiplerin heterojen bir karışımı olarak tanımlanır (83). Lauren sınıflandırması, mide kanseri olan hastalarda prognozu belirleyen önemli bir göstergedir. Yapılan araştırmalar, postoperatif nüks oranının diffüz mide kanserinde intestinal tipe göre daha yüksek olduğunu ve beş yıllık genel sağkalım oranının ise intestinal tipe diffüz tipe kıyasla daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Ancak, diffüz tipin kemoterapiye daha iyi yanıt verdiği gözlemlenmiştir (84).

2.2.4.3. Borrmann sınıflaması: 1926'da ilk kez önerilen Borrmann sınıflandırma sistemi, rezeksiyon sonrası makroskopik patolojik değerlendirme veya endoskopiye dayalı olarak makroskopik veya endoskopik bulguların kolayca tanımlanması amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu sınıflamaya göre, ileri evre mide kanseri makroskopik bulgulara göre dört türe ayrılır: tip 1 (bitişik mukozal dokudan keskin bir sınırla ayrılan polipoid tümörler), tip 2 (keskin sınırla belirgin ve kabarık ülserli karsinomlar), tip 3 (belirsiz sınırla çevre duvara infiltrasyon gösteren ülserli karsinomlar) ve tip 4 (ülserasyonun genellikle belirgin olmadığı yaygın infiltrasyonlu karsinomlar) (85). Borrmann tip IV mide kanseri, diğer tiplere göre bağımsız olarak daha kötü bir prognoza sahiptir (86).

2.2.4.4. Kanser Genom Atlası gastrik kanser moleküler sınıflaması: Gastrik adenokarsinomun en kapsamlı moleküler karakterizasyonu, 2014 yılında Kanser Genom Atlası (TCGA) Araştırma Ağı tarafından rapor edilmiştir. Bu çalışma, hasta sınıflandırması ve hedefe yönelik tedavi denemeleri için bir yol haritası sunmuştur (87). 295 primer gastrik adenokarsinomun moleküler değerlendirmesi sonucu gastrik kanserler Epstein-Barr virüsü pozitiflik durumu, mikrosatelit instabilitesi (MSI), kromozomal instabilite veya genomik stabilite olarak dört alt tipe ayrılarak sınıflandırılmıştır. Mide kanserinin histolojik ve etiyolojik heterojenliği göz önüne alındığında, bu alt tiplerin tanımlanması, hasta örneklerine kolayca uygulanabilen bir şemanın kullanılmasına, hasta sınıflamasına ve hedefli tedavilerin denenmesine yardımcı olmaktadır (88).

2.2.4.5. Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması: Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2010'da yayınladığı ve en son 2019'da güncellediği sınıflandırma, tüm sınıflandırma sistemleri arasında en ayrıntılı olanı olarak kabul edilmektedir. DSÖ sınıflandırması, mide adenokarsinomlarının yanı sıra daha az yaygın olan diğer gastrik tümör tiplerini de tanımlar. Bu sınıflamaya göre, en yaygın mide alt tipi tübüler adenokarsinom olup, onu papiller ve müsinöz tipler izler. Taşlı yüzük hücreli karsinom, mide kanserlerinin yaklaşık %10'unu oluşturur ve tümörün %50'sinden fazlasında taşlı yüzük hücrelerinin bulunmasıyla tanımlanır (17). DSÖ sınıflaması daha çok morfolojik özellikleri incelemektedir ve mide kanserlerini Tablo 1'de olduğu gibi sınıflandırmaktadır (89).

Tablo 1. 2019-Dünya Sağlık Örgütü Mide Kanseri Sınıflaması Malign Epitelyal Tümörler

Adenokarsinom Tübüler adenokarsinom Parietal hücreli karsinom Karma alt tipler içeren adenokarsinom Papiller adenokarsinom Mikropapiller karsinom Mukoepidermoid karsinom Müsinöz adenokarsinom Taşlı yüzük hücreli karsinom Lenfoid stromalı medüller karsinom Hepatoid adenokarsinom
Skvamöz hücreli karsinom
Adenoskvamöz karsinom
Andiferansiye karsinom Rabdoid fenotipli büyük hücreli karsinom Pleomorfik karsinom Sarkomatoid karsinom Osteoklast-benzeri dev hücreler içeren karsinom
Gastroblastom
Nöroendokrin tümör Nöroendokrin tümör, derece 1 Nöroendokrin tümör, derece 2 Nöroendokrin tümör, derece 3 Gastrinoma BBT Somatostatinoma BBT Enterokromaffin hücreli karsinoid ECL-hücreli karsinoid, malign
Nöroendokrin karsinom Büyük hücreli Nöroendokrin Karsinom Küçük hücreli Nöroendokrin Karsinom
Mikst nöroendokrin nonnöroendokrin neoplazm

2.2.4.6. Tümör-Nod-Metastaz evrelemesi: Günümüzde Tümör-Nod-Metastaz (TNM) evreleme sistemi, mide kanserinde prognoz tahmini ve tedavi kararlarının alınmasında temel evreleme sistemi olarak kabul edilmektedir (90). Perigastrik ligamanlar, mezenter, omentum ve paryetal ile visseral periton arasındaki potansiyel

boşluklar, mide kanserinin evrelemede önemli yapılar olarak değerlendirilir. Hastalığın yayılımı, tümörün mide içindeki konumu ve bağların ile lenfatiklerin anatomik yapısına bağlı olarak değişiklik gösterir. BT, mide kanserinde ameliyat öncesi klinik evreleme ve tedavi planlaması için tercih edilen görüntüleme yöntemidir (91). TNM evrelemede 2017'den bu yana Tablo 2'de gösterildiği üzere 8. baskısı kullanılmaktadır (92) (93).

Tablo 2. American Joint Committee on Cancer / The Union for International Cancer Control Tümör-Nod-Metastaz Evrelemesi

Primer Tümör (T) T evre tümör invazyonunu gösterir. Tx: Primer tümör saptanamadı veya değerlendirilemiyor. T0: Primer tümöre ait bulgu yok Tis: Karsinoma in situ: Lamina propria invazyonu göstermeyen intraepitelyal tümör, yüksek dereceli displazi T1: Tümör lamina propria, muskularis mukoza ya da submukozada invaze T1a: Tümör lamina propria ya da muskularis mukozaya invaze T1b: Tümör submukozaya invaze T2: Tümör muskularis propriaya invaze T3: Tümör subserozaya invaze T4: Tümör serozayı perforasyonla ya da komşu yapılara invaze T4a: Tümör serozayı (visseral periton) perforasyonla T4b: Tümör çevre yapılara invaze			
Bölgesel Lenf Nodları (N) Nx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok N1: 1–2 adet bölgesel lenf nodu metastazı N2: 3–6 arası lenf nodunda bölgesel lenf nodu metastazı N3: 7 veya daha fazla bölgesel lenf nodu metastazı N3a: 7–15 arası bölgesel lenf nodu metastazı N3b: 16 ya da daha fazla bölgesel lenf nodu metastazı			
Uzak Metastaz (M) M0: Uzak metastaz yok M1: Uzak metastaz var			
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre IA	T1	N0	M0
Evre IB	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
Evre IIA	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
Evre IIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
Evre IIIA	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
Evre IIIB	T4b	N0, N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
Evre IIIC	T4a	N3	M0
	T4b	N2, N3	M0
Evre IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

2.2.4. Tanı ve Bulgular

Mide kanserinin ilk tanısı genellikle geç konur, çünkü hastaların çoğu hastalığın erken evrelerinde asemptomatiktir. Tanı anında en sık görülen semptomlar kilo kaybı ve inatçı karın ağrısıdır. Gizli gastrointestinal kanama, demir eksikliği anemisi ile birlikte veya anemisi olmadan yaygın bir semptom olarak görülür. Melena veya hematemez şeklinde belirgin kanama ise vakaların %20'sinden azında meydana gelir (94). Belirtiler arasında, elle hissedilebilen genişlemiş mide ve karaciğer, Virchow nodülü (sol supraklaviküler lenf nodu), Sister Mary Joseph nodülü (periumbilikal bölgedeki nodül) ve Blumer rafi (rektal muayenede rektouterin veya rektovezikal boşlukta hissedilen metastatik tümör büyümesi) bulunabilir (95).

Mide kanserinin en önemli tanı yöntemi, endoskopi ve bu endoskopi sırasında alınan biyopsidir. Ancak, bu işlem operatörün becerisine bağlı olup invaziv, maliyetli ve hastalar için rahatsızlık ve kaygı yaratıcıdır. Son yıllarda mide kanserinin erken teşhisi için moleküler biyobelirteçlerin geliştirilmesinde bazı ilerlemeler kaydedilmiş olmasına rağmen, tanıda etkili biyobelirteçler halen sınırlıdır. Karsinoembriyonik antijen (CEA), karbonhidrat antijeni 19-9 (CA19-9), karbonhidrat antijeni 72-4 (CA72-4) ve karbonhidrat antijeni 125 (CA125) gibi geleneksel serum tümör biyobelirteçlerinin mide kanserlerinde erken tanı, prognoz belirleme ve nüks takibinde yararlı olduğu bildirilmiştir. Ancak, bu serum bazlı biyobelirteçlerin çoğu, erken evre mide kanseri tespiti için özgüllük ve duyarlılık kısıtlamaları nedeniyle önerilmemektedir (96).

Öte yandan, mide kanserinin teşhis, tanı ve araştırmasında büyütme endoskopisi, dar bant görüntüleme ve optik koherens tomografi gibi gelişmiş görüntüleme teknikleri kullanılabilir. Ayrıca, karsinom invazyonunun derinliğini değerlendirmek amacıyla endoskopik ultrasonografi kullanılır ve bu yöntem tedavi stratejilerinin belirlenmesine yardımcı olur (97).

2.2.5. Tedavi

Günümüzde, risk sınıflandırması ve tedavi kararlarında en önemli faktör TNM evreleme sistemidir. Mide kanserinde şu ana kadar kabul görmüş bir altın standart tedavi bulunmamaktadır; bu nedenle, tedavi tercihleri hastalığın evresine ve hekimin yaklaşımına göre değişkenlik göstermektedir (98).

2.2.5.1. Cerrahi tedavi: Erken evre mide kanserinde, sistemik kemoterapiden ziyade tümör rezeksiyonu daha sık tercih edilen bir yaklaşımdır. Erken evre hastalığı (Evre II veya daha düşük) olan hastalar, maligniteyi ortadan kaldırmak amacıyla rezeksiyon prosedürlerine tabi tutulur. Ameliyatın türü, tümörün konumu ve invazyon derinliğine bağlı olarak değişir ve kurumlar arasında farklılık gösterebilir; ancak genellikle endoskopik mukozal rezeksiyon, distal özofagektomi, subtotal veya total gastrektomi gibi seçenekleri içerir (99). Cerrahi sınır, genişleyen büyüme paternine sahip T2 veya daha yüksek dereceli tümörler için en az 3 cm, infiltratif büyüme gösteren tümörler için ise en az 5 cm olmalıdır. Cerrahi rezeksiyonun yeterliliği, büyük tümörlerde ve genel olarak rezeksiyon sınırlarının korunmasının mümkün olmadığı durumlarda total gastrektomi olarak kabul edilmektedir (100).

Mide kanserinde doğru preoperatif evreleme ve rezektabilite değerlendirmesi, başarılı bir cerrahinin temel unsurlarıdır. Geleneksel gastrointestinal görüntüleme, abdominal BT ve genel gastroskopi lezyonların yapısını, yerini ve uzak metastaz varlığını belirleyebilir; ancak, primer lezyonun infiltrasyon derinliğini (T evresi) ve bölgesel lenf nodu metastazının derecesini (N evresi) değerlendirmekte yetersiz kalabilir (101).

Mide kanseri cerrahisinde yapılan lenf nodu diseksiyonu, evreleme amacıyla kullanılır ancak hasta prognozu üzerinde de önemli bir etkiye sahiptir. Mide kanserinde, D1, D2 ve D3 gastrektomi sırasıyla perigastrik Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 lenf nodlarını içerir. Günümüzde küratif amaçla uygulanan mide kanseri cerrahisinde standart bakım yöntemi D2 gastrektomidir. Lenf nodu diseksiyonu, metastatik lenf nodu tutulumunun kapsamını belirlemek ve cerrahi sonuçları iyileştirmek amacıyla yapılmaktadır (102).

2.2.5.2. Kemoterapi: Kemoterapi, ileri evre mide kanseri olan ve iyi performans durumuna sahip hastalar için standart birinci basamak tedavi yöntemidir. Randomize klinik çalışmalardan elde edilen mevcut veriler, palyatif kemoterapinin semptomların hafifletilmesi ve sağkalımın iyileştirilmesi açısından en iyi destekleyici bakıma kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir avantaj sağladığını açıkça ortaya koymaktadır (103).

Floropirimidinler ve platin bazlı kombinasyon kemoterapisi, ileri evre mide kanseri hastalarında standart birinci basamak tedavi olarak kabul edilmesine rağmen, bu hastaların genel prognozu hala zayıftır. İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) pozitif tümörlere sahip hastalarda, bu tedaviye ek olarak trastuzumab kullanılması önerilmektedir (104). Kemoterapi, tek başına en iyi destekleyici bakıma göre sağkalımı (yaklaşık 6,7 ay) ve yaşam kalitesini iyileştirirken, birinci basamak kombinasyon kemoterapisi de tek başına 5-FU'ya (5-Fluorourasil) kıyasla sağkalımı artırmaktadır. Platin-floropirimidin bazlı kemoterapi rejimlerine docetaxel eklenmesinin, artan toksisite pahasına sağkalımı uzattığı gözlemlenmiştir. Ancak, iki ilaçlı platin-floropirimidin kombinasyonuna üçüncü bir ilacın (docetaxel veya epirubisin) eklenmesinin sağladığı faydanın, toksisite artışına karşı ağır basıp basmadığı halen belirsizdir. Ayrıca, irinotekan içeren rejimlerin irinotekan içermeyenlere göre genel sağkalımı artırdığı saptanmıştır (105).

İleri evre mide kanseri olan hastalarda ikinci basamak veya daha sonraki tedavi seçenekleri, önceki tedaviye ve hastanın performans durumuna bağlı olarak belirlenir. Önerilen kemoterapi bazlı rejimler arasında docetaxel, paklitaksel veya irinotekan monoterapisi; fluorourasil ile irinotekan kombinasyonu ve üçüncü basamak veya daha sonraki tedavi için trifluridin ve tipiracil bulunur (106).

Meta-analizler, adjuvan kemoterapinin mide kanserinin tedavisinde etkili olduğunu göstermiştir (107). Adjuvan kemoterapi veya perioperatif kemoterapi ile birlikte cerrahi rezeksiyon, lokalize mide kanserinin standart tedavisi haline gelmiştir. Ancak bu tedaviye rağmen, rezektabl mide kanserli hastalarda bölgesel nüks ve uzak metastaz insidansı yüksek seviyelerde kalmaya devam etmektedir (108).

Hipertermik intraperitoneal kemoterapi (HIPEC), ameliyat sonrası ısıtılmış kemoterapiyi doğrudan batin boşluğuna uygulamayı amaçlayan cerrahi bir prosedürdür. Bu işlem, 20 yılı aşkın bir süre önce geliştirilmiş ve ilk kez uygulanmıştır. Günümüzde HIPEC, mide kanserinin peritoneal metastazını tedavi etmek için kullanılan yenilikçi bir yöntemdir; ancak, lokal olarak ilerlemiş mide kanserinde HIPEC'in etkilerine dair veriler halen yetersizdir (109).

2.2.5.3. Radyoterapi: Radyoterapi, adjuvan olarak lokal kontrolü ve sağkalımı iyileştirmektedir (110). Mide kanseri hastalarının genellikle gastrointestinal kanama ve uzak metastazlara bağlı ağrı gibi semptomlar gösterdiği düşünüldüğünde, radyoterapi, semptom kontrolünde de mide kanserli hastalar için yararlı bir tedavi seçeneği sunmaktadır (111).

2.2.5.4. İmmünoterapi: Tümör immünoterapisi, mide kanseri hastaları dahil olmak üzere birçok hastaya yeni bir umut sağlamış ve hem araştırma alanında hem de klinik uygulamada önemli bir gelişme yaratmıştır. Kanser immünoterapilerindeki ilerlemelerle birlikte, mide kanseri için de çeşitli immünoterapi seçenekleri geliştirilmiştir (112). On yılı aşkın süredir, anti-HER2 antikoru olan trastuzumab, HER2 pozitif hastalar için kemoterapi ile kombinasyon halinde standart birinci basamak tedavi olarak kullanılmaktadır (113). PD-1 inhibitörleri olan nivolumab ve pembrolizumab, Avrupa, ABD ve Tayvan'da ileri evre mide kanseri için birinci veya üçüncü basamak tedavi seçenekleri olarak monoterapi veya kombinasyon tedavisinde onaylanmış ve kullanılmaktadır.

Faz 1b KEYNOTE-012 çalışması, ileri evre mide kanseri olan hastaların immünoterapiye yanıtını değerlendirdi. Bu çalışma, pembrolizumabın PD-L1 pozitif, tekrarlayan veya metastatik mide kanseri hastalarındaki güvenlik ve etkinliğini incelemiştir. Sonuçlar, pembrolizumabın PD-L1 pozitif mide kanseri hastaları için umut verici anti-tümör aktivitesi ve güvenliğini ortaya koymuş ve mononükleer inflamatuvar hücrelerde PD-L1 ekspresyonunu ölçmenin önemini vurgulamıştır (114).

FDA (Amerikan Gıda ve İlaç Derneği), PD-L1 ekspresyonuna bakılmaksızın, ileri evre veya metastatik mide kanseri hastaları için nivolumabu birinci basamak

tedavi olarak onaylamıştır. Bu karar, CPS (kombine pozitif skor) ≥ 1 olan hastalar ve PD-L1 ekspresyonu olan tüm randomize hastalar için OS (genel sağkalım) ve PFS'de (progresyonsuz sağkalım) önemli iyileştirmeler gösteren CheckMate 649 bulgularına dayanıyordu (115).

Bunların dışında şu anda mide kanseri immünoterapisi için klinik çalışmalar devam etmektedir. Bunlar arasında anti-PD-1 antikoları nivolumab, pembrolizumab, sintilimab, tislelizumab, retifanlimab anti-PD-L1 antikoları atezolizumab, avelumab, durvalumab, retifanlimab ve anti-CTLA-4 antikoru ipilimumab bulunmaktadır (116). Bu çalışmaların birçoğunda sağkalım avantajı için CPS eşik değerleri 1, 5 ve 10 kabul edilerek çalışmalar sürdürülmektedir (117).

2.2.6. PD-L1 İmmün Kontrol Noktası

PD-1/PD-L1 yolunu hedef alan immün kontrol noktası inhibitörleri, mide kanseri de dahil olmak üzere çeşitli ileri evre ve metastatik kanserli hastalar için günümüzde standart tedavi olarak kabul edilmektedir. Birçok çalışma, daha yüksek PD-L1 ekspresyonu seviyelerine sahip mide kanseri hastalarının, anti-PD-1 blokaj tedavisinden daha fazla fayda sağlama eğiliminde olduğunu ortaya koymuştur (118).

İleri evre mide kanseri hastalarının %55 ila %66'sında PD-L1 ekspresyonu olduğu tahmin edilmektedir. Randomize klinik çalışmalar, PD-L1 pozitif hastaların, negatif hastalara kıyasla PD-1/PD-L1 inhibitörlerine yanıt verme olasılığının daha yüksek olduğunu tutarlı bir şekilde göstermiştir. PD-1, PD-L1 ve PD-L2 birlikte, antijenik uyarıya yanıt olarak T hücresi aktivasyonu ve toleransı arasındaki dengeyi düzenler (119).

PD-1'in ana rolü hücre aracılı veya inflamatuvar bağışıklık tepkisi sırasında periferik dokulardaki T hücresi aktivitesini sınırlamaktır (120). Nivolumab ve pembrolizumab gibi anti-PD-1 antikoları ve atezolizumab, avelumab ve durvalumab gibi anti-PD-L1 antikoları, sırasıyla PD-1 ve PD-L1'in blokajı üzerinde etki eden monoklonal antikolardır. PD-1 ve PD-L1/L2 arasındaki etkileşimin engellenmesi, T hücresi aracılı antitümör yanıtını aktive eder (121).

PD-L1 ekspresyonunun kapsamının değerlendirilmesi iki ana yöntemle yapılabilir. Bunlar tümör hücre proporsiyon skorlaması (TPS) ve CPS olarak karşımıza çıkmaktadır. TPS, pozitif tümör hücrelerinin sayısının toplam canlı tümör hücrelerinin sayısına bölünüp elde edilen değerin 100 ile çarpılmasıyla hesaplanır. CPS ise, pozitif tümör hücrelerinin, lenfositlerin ve makrofajların sayısının toplam canlı tümör hücrelerinin sayısına bölünüp elde edilen değerin 100 ile çarpılmasıyla hesaplanır (122). Yapılan çalışmalarda, gastroözofageal kanserlerde CPS'in TPS'e göre duyarlılığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, CPS, mide kanserinde PD-L1 ekspresyonunu tanımlamak için en uygun yöntem olarak kabul edilmektedir (123).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız; Hasta Hakları Yönetmeliğine, Helsinki Deklarasyon kararlarına ve İyi Klinik Uygulamalar Kurallarına uygun olarak planlanmış ve Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 1 Numaralı Tıbbi Araştırmalar Bilimsel ve Etik Değerlendirme Kurulu (TABED) tarafından 17.07.2024 tarihinde TABED1-24-412 numaralı çalışma olarak onaylanmıştır. Çalışmamız retrospektif ve kesitsel bir çalışmadır.

3.1. ÇALIŞMA DİZAYNI

Ocak 2021-Ağustos 2024 yılları arasında Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji kliniklerinde metastatik veya lokal ileri evre mide kanseri tanısı ile takip edilmiş, 18 yaş üzerinde, sistemden ayrıntılı verilerine ve bilgilerine ulaşabildiğimiz, PD-L1 ekspresyonu taranmış, 54 PD-L1 pozitif, 36 PD-L1 negatif hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmamızda, merkezimizde metastatik veya lokal ileri evre mide kanseri tanısı ile takip edilen hastaların PD-L1 mutasyon oranlarının tespiti, PD-L1 mutasyonu olan ve olmayan hastaların klinikopatolojik özellikleri, aldıkları tedaviler ve tedavi yanıtları ile sağkalım durumları retrospektif olarak incelenmiştir.

3.1.1. Dahil Edilme Kriterleri

Kadın veya erkek, 18 yaş üstü, metastatik ve lokal ileri evre mide kanseri tanısı almış ve bilgilerine ulaşılabilen tüm hastalar.

3.1.2. Dışlama Kriterleri

- 18 yaş altı hastalar
- Mide kanseri dışındaki kanser tanısı olan hastalar
- PD-L1 düzeyi bilinmeyen hastalar

3.2. DEĞERLENDİLEN PARAMETRELER

Çalışmamızda 18 yaş ve üzeri mide kanseri tanısı almış hastaların PD-L1 pozitifliklerini, CPS'lerini, uzak organ metastazlarını (karaciğer, akciğer, kemik, periton, lenf nodu, beyin), HER2 ve MSI verilerini, kanserin histolojik tipini (taşlı yüzük hücreli, müsinöz, indiferansiye, diğer) , biyopsi yerini (primer kitle, metastaz, lenf nodu), kemoterapi rejimlerini, kemoterapiye verdikleri yanıtları, progresyon durumlarını, ikinci ve üçüncü basamak tedavi alıp almadıklarını, yaşam sürelerini, CEA ve CA19-9 biyobelirteçlerini, immünoterapi alıp almadıklarını inceledik. Bütün bu parametrelere hastane bilgisayar sistemi HICAMP ve hasta dosyaları üzerinden retrospektif olarak tarama yaparak eriştik. Bunları veri haline getirip çalışmamızda değerlendirdik.

PD-L1 pozitifliği Ventana otomatik boyama cihazı ve DAKO, Clone 22C3 kullanılarak CPS ≥ 1 olarak tanımlanmıştır. CPS, PD-L1 pozitif tümör hücrelerinin, lenfositlerin ve makrofajların sayısının toplam canlı tümör hücresi sayısına bölünmesi ve 100 ile çarpılmasıyla elde edildi. Verilerimizi CPS eşik değeri 10 olacak şekilde iki gruba ayırarak karşılaştırdık. İmmünoterapi çalışmalarında CPS \geq %10 grubun immünoterapiden daha fazla fayda gördüğü tespit edildiği için çalışmamızda %10 eşik değerini kullandık.

3.3. İSTATİKSEL ANALİZ

Çalışmaya mide kanserli PD-L1 pozitif ve PD-L1 negatif olan hastalar dahil edilmiştir. Daha sonrasında PD-L1 pozitif grup, CPS'e göre %1-%5 arası, %5-%10 arası ve %10 üzeri olmak üzere alt gruplarına ayrılarak demografik ve sağkalım farkı araştırılmıştır. Her iki değişken de normal dağılım göstermesi durumunda Pearson testi, normal dağılım göstermez ise Spearman testi kullanılmıştır. Bu iki grup arasında bazal demografik özelliklerin incelenmesi için kategorik gruplar arasında sıklık bakımından fark bulunup bulunmadığı yerine göre Ki-kare ya da Fisher testleri kullanılmıştır. Her iki alt grup arasında sıralı değişkenleri incelemek için ise normal dağılım gösteren değişkenlerde Student T testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Alt gruplar arasında sağ

kalım hızları Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır. P değerinin 0,05'in altında olduğu ve Tip 1 hata düzeyinin %5'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken istatistiksel analizler için SPSS 22.0 bilgisayar programı kullanılmıştır.



4. BULGULAR

Ocak 2021-Ağustos 2024 yılları arasında Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji kliniklerinde ileri evre ve metastatik mide kanseri tanısı ile takip edilmiş 250 hasta verisi tarandı. Bu hastalar arasında ayrıntılı verilerine ulaşabildiğimiz ve çalışmamıza uygun 54 PD-L1 pozitif, 36 PD-L1 negatif hasta çalışmaya alındı. Çalışmamıza dahil edilen lokal ileri evre ve metastatik kanserli hastaların PD-L1 pozitiflik oranını %60 olarak saptadık.

4.1. PD-L1 POZİTİFLİK VE NEGATİFLİK DURUMUNA GÖRE KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ KIYASLANMASI

Çalışmaya dahil edilen hastalardan PD-L1 pozitif grupta medyan yaş 66 (min-max:31-86) iken, PD-L1 negatif grupta medyan yaş 60,5 (min-max:24-81) saptanmıştır. Bu verilere göre PD-L1 pozitif hastalar PD-L1 negatif hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yaşlı bulunmuştur ($p=0,03$).

PD-L1 pozitif ve PD-L1 negatif grubun her ikisinde de erkek cinsiyetin daha fazla olduğu bulunmuştur. PD-L1 pozitif grupta erkek cinsiyet %75,9 ($n=41$), kadın cinsiyet %24,1 ($n=13$) iken PD-L1 negatif grupta erkek cinsiyet %69,4 ($n=25$), kadın cinsiyet %30,6 ($n=11$) olarak saptanmıştır. PD-L1 pozitifliği ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,661$).

Çalışmamızda PD-L1 pozitifliği ile uzak metastazlar arasındaki ilişkiyi inceledik. PD-L1 pozitif hastalarda karaciğer metastazı %68,5, PD-L1 negatif hastalarda %44,4 olarak saptanmıştır. Sonuçlar PD-L1 pozitifliği ile karaciğer metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir ($p=0,023$).

PD-L1 pozitifliği ile akciğer metastazı arasındaki ilişkiye baktığımızda PD-L1 pozitif hastaların %14,8'inde akciğer metastazı saptanmışken, %85,2'sinde akciğer metastazı saptanmamıştır. Buna karşılık, PD-L1 negatif hastaların %16,7'sinde akciğer metastazı saptanmışken, %83,3'ünde akciğer metastazı saptanmamıştır ($p=0,812$).

PD-L1 pozitifliği ile periton metastazı arasındaki ilişkiyi de değerlendirdik. Sonuçlara göre, PD-L1 pozitif olan hastaların %25,9'unda periton metastazı bulunurken, %74,1'inde periton metastazı bulunmamıştır. PD-L1 negatif olan hastalarda ise periton metastazı %44,4 oranında gözlemlenmiştir ($p=0,068$). PD-L1 ve periton metastazı arasında sınırda anlamlı bir ilişki saptanmıştır. PD-L1 negatif grupta daha sık periton metastazı olduğu tespit edilmiştir.

PD-L1 pozitifliği ve kemik metastazı arasındaki ilişkiye baktığımızda PD-L1 pozitif hastaların sadece %3,7'sinde kemik metastazı saptanmışken, %96,3'ünde kemik metastazı saptanmamıştır. PD-L1 negatif olan hastalarda ise kemik metastazı %11,1 oranında gözlemlenmiştir. Kemik metastazı ile PD-L1 pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,168$). PD-L1 pozitif olan hastalarda kemik metastazı nadir görülmüş (%3,7) olup, PD-L1 negatif hastalarda istatistiksel anlamlı olmasa da sayısal olarak daha fazla gözlemlenmiştir (%11,1). Kemik metastazı varlığının, PD-L1 pozitifliği açısından belirleyici bir faktör olmadığı görülmüştür.

PD-L1 pozitifliği ile lenf nodu metastazı ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,348$). PD-L1 pozitif hastaların %92,6'sında lenf nodu metastazı görülmüş olup, %7,4'ünde metastaz görülmemiştir. PD-L1 negatif olan hastalarda ise lenf nodu metastazı %97,2 oranında gözlemlenmiştir. Lenf nodu metastazı her iki grupta da oldukça yaygın gözlemlenmiş olup (%92,6 PD-L1 pozitif, %97,2 PD-L1 negatif), PD-L1 pozitifliği ile lenf nodu metastazı arasında belirgin bir farklılık bulunmamıştır.

PD-L1 pozitifliği ile beyin metastazı arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimizde PD-L1 pozitif hastaların %3,7'sinde beyin metastazı bulunmuşken, %96,3'ünde beyin metastazı bulunmamıştır. PD-L1 negatif hastalarda ise beyin metastazı %2,8 oranında gözlemlenmiştir. Bu bulgular göre PD-L1 pozitifliği ile beyin metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,811$).

PD-L1 pozitifliği ile histolojik tipler arasındaki ilişkiyi incelediğimizde ise PD-L1 pozitif olan hastalarda taşlı yüzük hücreli karsinom %16,7, müsinöz tip karsinom %5,6, indiferansiye karsinom %1,9 oranında gözlemlenmiştir. Geriye kalan PD-L1 pozitif hastaların %75,9'unun ise diğer histolojik tiplere sahip hastalardan oluştuğu görülmüştür.

PD-L1 negatif hastalarda ise taşlı yüzük hücreli karsinom %13,9, müsinöz tip karsinom %2,8 oranında gözlenmiştir. İndiferansiye karsinom PD-L1 negatif grupta saptanmamış olup, PD-L1 negatif hastaların %83,3'ünün diğer histolojik tiplere sahip olarak tespit edilmiştir. Bu verilere göre PD-L1 pozitifliği ile histolojik tipler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0,729$).

Bu çalışmada PD-L1 pozitifliği ile biyopsi alınan yer arasındaki ilişki de incelenmiştir. PD-L1 pozitif olan hastalarda biyopsisi primer tümörden alınan PD-L1 pozitif hastalar %92,6 oranında olduğu gözlemlenmiştir. Metastatik bölgelerden biyopsi alınan hastalar %5,6 oranında, lenf nodundan biyopsi alınan hastalar ise %1,9 oranında tespit edilmiştir. PD-L1 negatif hastalarda primer tümörden biyopsi alınan hastalar %91,7 oranında saptanmıştır. Metastatik bölgelerden biyopsi alınan PD-L1 negatif hastalar ise %8,3 oranında tespit edilmiştir. Lenf nodundan biyopsi alınan PD-L1 negatif hasta saptanmamıştır. Bulgulara göre, PD-L1 pozitifliği ile biyopsi alınan yer arasında belirgin bir dağılım gözlemlenmemiştir ($p=0,632$) ve her iki grupta da biyopsilerin çoğu primer tümörden alınmıştır.

PD-L1 pozitifliği ile MSI durumu arasındaki ilişkiye baktığımızda PD-L1 pozitif hastaların %5,6'sında MSI yüksek (MSI-H) tespit edilirken, %90,7'sinde mikrosatellit stabil (MSS) tespit edilmiştir. Ayrıca, 2 hastada (%3,7) MSI durumu eksik veri olarak kaydedilmiştir. PD-L1 negatif hastaların %2,8'i MSI-H ve %97,2'si MSS olarak tespit edilmiştir. Bu bulgulara göre, PD-L1 pozitif ve negatif hastalar arasında MSI durumu açısından istatistiksel olarak belirgin bir fark görülmemiştir ($p=0,508$). Her iki grupta da hastaların çoğunda MSS tespit edilmiştir.

Çalışmamızda PD-L1 pozitifliği ile HER2 mutasyonu arasındaki ilişki incelendiğinde, PD-L1 pozitif hastaların %16,7'sinde, PD-L1 negatif hastaların ise %13,9'unda HER2 mutasyonu tespit edilmiştir. Her iki grupta da HER2 mutasyonu olmayan hastaların oranı yüksek saptanmış olup, PD-L1 pozitifliği ve HER2 mutasyonu arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p=0,722$).

PD-L1 pozitif ve negatif hastalarda tanı anındaki CEA ve CA 19-9 düzeyleri karşılaştırılmıştır. PD-L1 pozitif hastalar arasında CEA düzeyleri medyan 3,50 ng/mL

(min: 1, maks: 12595) iken, CA19-9 düzeyleri medyan 90,49 U/mL (min: 6, maks: 68502) olarak saptanmıştır. PD-L1 pozitif grupta CEA ölçümü yapılabilen hasta sayısı 43 iken, CA 19-9 ölçümü yapılabilen hasta sayısı 42 olarak görülmüştür. PD-L1 negatif hastalarda ise CEA düzeyleri medyan 2,90 ng/mL (min: 1, maks: 98), CA19-9 düzeyleri ise medyan 146,78 U/mL (min: 2, maks: 13569) olarak bulunmuştur. PD-L1 negatif grupta CEA ölçümü yapılabilen hasta sayısı 30, CA 19-9 ölçümü yapılabilen hasta sayısı ise 29 olarak görülmüştür. CEA ve CA19-9 değerleri açısından PD-L1 pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır (p=0,501), (p=0,953).

PD-L1 ekspresyonu ile çalışmamızda değerlendirdiğimiz klinikopatolojik parametreler arasındaki ilişki Tablo 3 ve Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 3. PD-L1 Ekspresyonu ile Klinikopatolojik Parametreler Arasındaki İlişki

Parametreler	PD-L1 pozitif		PD-L1 negatif		p
	n	%	n	%	
Cinsiyet (Toplam)	54	100	36	100	0,661
Erkek	41	75,9	25	69,4	
Kadın	13	14,1	11	30,6	
Karaciğer metastazı (Toplam)	54	100	36	100	0,023
Var	37	68,5	16	44,4	
Yok	17	31,5	20	55,6	
Akciğer metastazı (Toplam)	54	100	36	100	0,812
Var	8	14,8	6	16,7	
Yok	46	85,2	30	83,3	
Periton metastazı (Toplam)	54	100	36	100	0,068
Var	14	25,9	16	44,4	
Yok	40	74,1	20	55,6	
Kemik metastazı (Toplam)	54	100	36	100	0,168
Var	2	3,7	4	11,4	
Yok	52	96,3	32	88,9	
Lenf nodu metastazı (Toplam)	54	100	36	100	0,348
Var	50	92,6	35	97,2	
Yok	4	7,4	1	2,8	
Beyin metastazı (Toplam)	54	100	36	100	0,811
Var	2	3,7	1	2,8	
Yok	52	96,3	35	97,2	
Histolojik Tip (Toplam)	54	100	36	100	0,729
Taşlı yüzük hücreli	9	16,7	5	13,9	
Müsinöz	3	5,6	1	2,8	
İndiferansiye	1	1,9	0	0	
Diğer	41	75,9	30	83,3	
Biyopsi yeri (Toplam)	54	100	36	100	0,632
Primer kitle	50	92,6	33	91,7	
Metastaz	3	5,6	3	8,3	
Lenf Nodu	1	1,9	0	0	

HER2 Mutasyonu (Toplam)	54	100	36	100	0,722
Var	9	16,7	5	13,9	
Yok	45	83,3	31	86,1	
MSI İlişkisi (Toplam)	52	100	36	100	0,508
MSI-H	3	5,6	1	2,8	
MSS	49	90,7	35	97,2	

PD-L1: Programmed death cell ligand 1, HER2: İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü 2, MSI: Mikrosatellit İnstabilitesi

Tablo 4. PD-L1 Ekspresyonu ile Yaş, CEA ve CA19-9 Arasındaki İlişki

Parametreler	PD-L1 pozitif	PD-L1 negatif	p
Yaş			
Median	66	60,5	0,036
Minimum	31	24	
Maksimum	86	81	
CEA (ng/mL)			
Median	3,5	2,90	0,501
Minimum	1	1	
Maksimum	12595	98	
CA 19-9 (U/mL)			
Median	90,49	146,78	0,953
Minimum	6	2	
Maksimum	68502	13569	

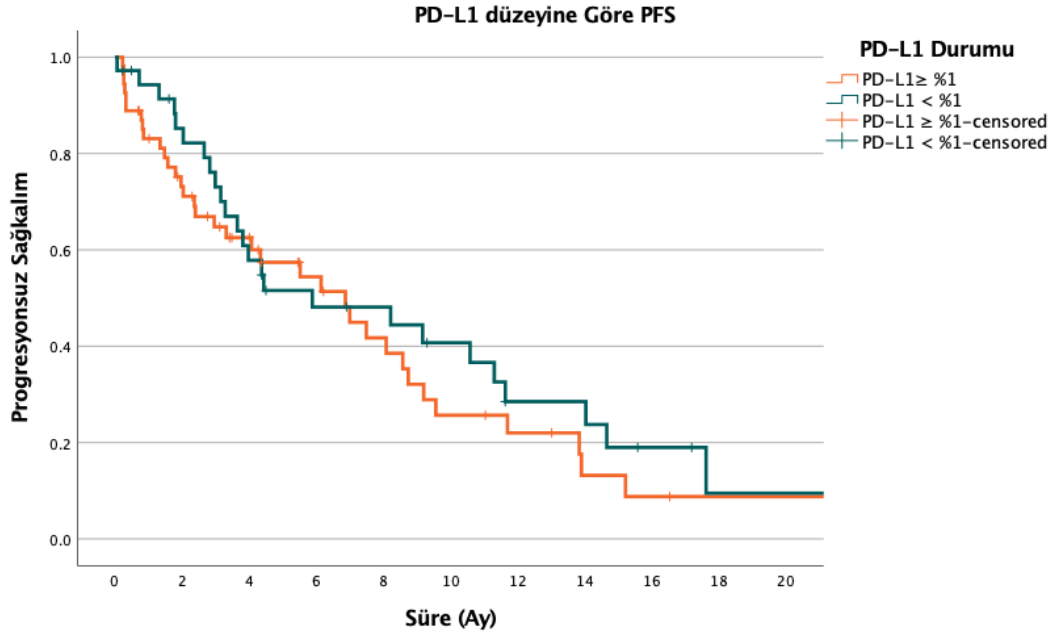
PD-L1: Programmed death cell ligand 1, CEA: Karsinoembriyonik antijen, CA 19-9: Karbonhidrat Antijeni 19-9

4.2. PD-L1 POZİTİFLİK VE NEGATİFLİK DURUMU İLE SAĞKALIM VE TEDAVİ YANITLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ

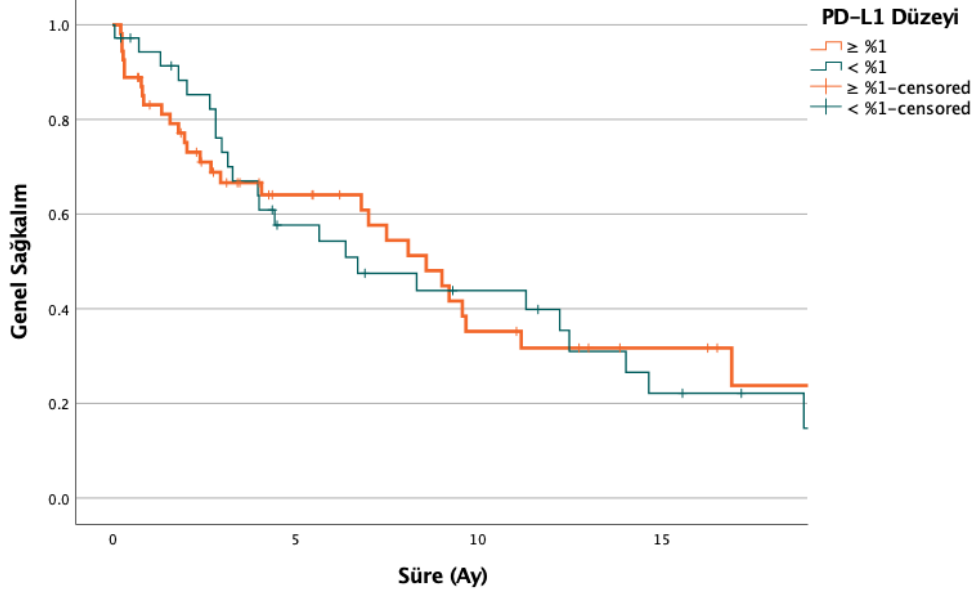
PD-L1 pozitifliği ile hastaların tedaviye en iyi yanıtlarını incelediğimizde, PD-L1 pozitif hastalar arasında en yaygın görülen yanıt türü kısmi yanıt (PR) görülmüş olup, %41,9'unun kısmi yanıt verdiği saptanmıştır. PD-L1 pozitif hastalarda stabil durum (SD) gösterenlerin oranı %35,5, progresyon (PD) gösterenlerin oranı ise %22,6 olarak saptanmıştır. Bu grupta tam yanıt (CR) gösteren hasta bulunamamıştır. PD-L1 negatif hastalarda ise en yaygın yanıt türü yine PR olarak belirlenmiştir. 23 PD-L1 negatif hastanın %47,8'inde PR saptanmıştır. Ayrıca, PD-L1 negatif grupta SD saptanan hastalar %26,1, PD saptanan hastalar %21,7 olarak tespit edilmiştir. Bu grupta CR saptanan tek bir hasta bulunmuş olup, bu oran %4,3'e karşılık gelmektedir. PD-L1 pozitif ve negatif gruplarda SD ve PD oranlarının birbirine yakın seyrettiği saptanmış olup, her iki grupta da progresyon gösteren hastalar oran olarak yaklaşık %20 ile %25 arasında olduğu değerlendirilmiştir. Bu sonuçlar, PD-L1 pozitifliği veya negatifliği ile tedaviye en iyi yanıt arasında istatistiksel anlamlı belirgin farklılıklar olmadığını ortaya koymaktadır (p=0,609).

Çalışmamızda 2. ve 3. basamak tedavi alım oranları PD-L1 pozitif ve negatif hastalar arasında karşılaştırılmıştır. PD-L1 pozitif hastaların %24,1'inin 2. basamak tedaviyi aldığı gözlenirken, %75,9'unun bu tedaviyi almadığı gözlemlenmiştir. PD-L1 negatif hastalarda ise %33,3'ünün 2. basamak tedaviyi aldığı saptanmış, %66,7'sinin almadığı saptanmıştır. 3. basamak tedavi açısından yapılan analizde, PD-L1 pozitif hastaların yalnızca %5,6'sının tedaviyi aldığı görülürken, %94,4'ünün almadığı görülmüştür. Benzer şekilde, PD-L1 negatif hastalarda da %5,6 oranında tedavi aldığı ve %94,4 oranında almadığı saptanmıştır. Gruplar arasında tedavi alım oranlarında bazı farklar gözlemlense de bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Bu çalışmayla PD-L1 pozitif ve negatif hastalarda progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (OS) incelenmiştir. PD-L1 pozitif hastalarda medyan PFS 6,8 ay (%95 GA 3,6 – 10,1), PD-L1 negatif hastalarda medyan PFS 5,8 ay (%95 GA 0,43 – 11,3) olarak saptanmıştır. 12. ay PFS oranı PD-L1 pozitif olan grupta %22, negatif olan grupta %28 bulunmuş olup istatistiksel anlamlı değildir ($p=0,418$). PD-L1 pozitif hastalarda medyan OS 8,5 ay (%95 GA 6,01 -11), PD-L1 negatif hastalarda medyan OS 6,7 ay (%95GA 1,8 – 11,7) olarak saptanmıştır. 12. ay OS oranı PD-L1 pozitif olan grupta %31, negatif olan grupta %39 bulunmuş olup istatistiksel anlamlı değildir ($p=0,770$). Şekil 1 ve Şekil 2'de bu bulgularımıza dair progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım eğrilerimiz gösterilmiştir.



Şekil 1. PD-L1 Pozitif ve Negatif Hastalarda Progressyonsuz Sağkalım Eğrisi



Şekil 2. PD-L1 Pozitif ve Negatif Hastalarda Genel Sağkalım Eğrisi

4.3. PD-L1 DÜZEYİNE GÖRE KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİN KIYASLANMASI

Çalışmaya dahil edilen hastaların PD-L1 düzeylerini belirlemek için CPS'yi kullandık. Verilerimizi CPS eşik değeri 10 olacak şekilde iki gruba ayırarak karşılaştırdık. İmmünoterapi çalışmalarında $CPS \geq 10$ grubun immünoterapiden daha fazla fayda gördüğü tespit edildiği için çalışmamızda %10 eşik değerini kullandık.

PD-L1 düzeyine göre hastaların yaş dağılımı incelendiğinde, $CPS < 10$ olan hasta grubunda yaş aralığı 24 ile 86 arasında değişmekte olup, medyan yaş 63 olarak saptanmıştır. $CPS \geq 10$ olan hasta grubunda ise yaş aralığı 31 ile 84 arasında saptanmış olup, medyan yaş 67 olarak bulunmuştur. Her iki grupta da yaş dağılımı geniş bir yelpazeye yayılmakla birlikte, $CPS \geq 10$ olan hastalarda medyan yaşın daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. $CPS < 10$ grubundaki hastalar arasında yaş dağılımının biraz daha genç yaşları içerdiği gözlenmiş olup $CPS \geq 10$ grubunda daha yaşlı hastalar saptanmıştır. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,192$).

Cinsiyet dağılımı, PD-L1 düzeyine göre incelendiğinde, $CPS < 10$ olan grupta erkek hastaların (%76,1) kadın hastalara (%23,9) göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir. $CPS \geq 10$ olan grupta ise erkek hastaların oranı %65,2, kadın hastaların oranı %34,8 olarak bulunmuştur. Bu şekilde PD-L1 düzeyi ile cinsiyet arasındaki ilişki, CPS kullanılarak değerlendirildiğinde anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p=0,308$).

Çalışmamızda PD-L1 düzeyi ile uzak organ metastazlarını da inceledik. PD-L1 düzeyi ile karaciğer metastazı arasındaki ilişkiye baktığımızda, $CPS < 10$ olan grupta karaciğer metastazı olan hastaların oranı %56,7 metastazı olmayan hastaların oranı %43,3 olarak saptanmıştır. $CPS \geq 10$ olan grupta ise karaciğer metastazı saptananların oranı %65,2, metastazı olmayanların oranı %34,8 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar bize karaciğer metastazı $CPS \geq 10$ olan grupta sayısal olarak fazla saptansa da PD-L1 düzeyi ile karaciğer metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir ($p=0,475$).

PD-L1 düzeyi ile akciğer metastazı durumu arasındaki ilişkiye baktığımızda, CPS <10 olan hasta grubunda akciğer metastazı bulunmayan hastalar %85,1, metastazı olan hastalar ise %14,9 oranında gözlenmiştir. CPS ≥10 olan hastalarda ise akciğer metastazı olmayanların oranı %82,6, metastazı olanların oranı ise %17,4 olarak gözlemlenmiştir. Buna göre PD-L1 düzeyi ile akciğer metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=0,778).

PD-L1 düzeyi periton metastazı durumu incelendiğinde, CPS <10 olan hasta grubunda periton metastazı olan hastaların oranı %29,9, metastazı olmayanların oranı ise %70,1 olarak bulunmuştur. CPS ≥10 olan hasta grubunda ise periton metastazı olan hastaların oranı %43,5, metastazı olmayanların oranı %56,5 olarak saptanmıştır. CPS ≥10 olan hasta grubunda sayısal olarak daha çok periton metastazı saptanmış olsa da PD-L1 düzeyi ile periton metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür (p=0,232).

PD-L1 düzeyi ile kemik metastazını karşılaştırdığımızda, CPS <10 olan hasta grubunda kemik metastazı olan hastaların oranı %7,5, metastazı olmayanların oranı ise %92,5 olarak bulunmuştur. CPS ≥10 olan hasta grubunda ise kemik metastazı olanların oranı %4,3, metastazı olmayanların oranı %95,7 olarak saptanmıştır. PD-L1 düzeyi ile kemik metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p=0,605).

PD-L1 düzeyi ile lenf nodu metastazı durumu incelendiğinde, CPS <10 olan hasta grubunda lenf nodu metastazı olan hastaların oranı %95,5, metastazı olmayanların oranı ise %4,5 olarak saptanmıştır. CPS ≥10 olan hasta grubunda lenf nodu metastazı olanların oranı %91,3, metastazı olmayanların oranı %8,7 olarak bulunmuştur. PD-L1 düzeyi ile lenf nodu metastazı arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=0,446).

PD-L1 düzeyini beyin metastazı ile karşılaştırdığımızda, CPS <10 olan hasta grubunda beyin metastazı olan hastaların oranı %3, metastazı olmayanların oranı %97 olarak bulunmuştur. CPS ≥10 olan hasta grubunda ise beyin metastazı olanların oranı

%4,3, metastazı olmayanların oranı %95,7 olarak saptanmıştır. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,753$).

PD-L1 düzeyi ile histolojik tip arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimizde, CPS <10 olan hasta grubunda taşlı yüzük hücreli kanser oranı %19,4, müsinöz kanser oranı %6, diğer histolojik tiplerin oranı ise %74,6 olarak saptanmıştır. CPS \geq 10 olan hasta grubunda ise taşlı yüzük hücreli kanser oranı %4,3, müsinöz kanser oranı %4,3, indifferansiye kanser oranı %4,3 ve diğer histolojik tiplerin oranı %91,3 olarak bulunmuştur. CPS <10 olan grupta sayısal olarak taşlı yüzük hücreli karsinom daha sık görülmüş olup istatistiksel olarak sınırda anlamlı olduğu bulunmuştur ($p=0,061$).

Çalışmamızda PD-L1 düzeyi ile biyopsi yerleri arasındaki ilişkiyi de inceledik. CPS <10 olan hasta grubunda primer kitleden biyopsi oranı %92,5, metastazdan biyopsisi oranı %6, ve lenf nodundan biyopsisi oranı %1,5 olarak saptanmıştır. CPS \geq 10 olan hasta grubunda ise primer kitleden biyopsi oranı %91,3, metastazdan biyopsisi oranı %8,7 saptanmıştır ve hiç lenf nodu biyopsisi saptanmamıştır. PD-L1 düzeyi ile biyopsi yerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p=0,765$).

HER2 mutasyonu ve MSI durumu ile PD-L1 düzeyi arasındaki ilişki incelendiğinde, CPS <10 olan hasta grubunda HER2 mutasyonu pozitif olan hastaların oranı %14,9, mutasyon negatif olan hastaların oranı ise %85,1 olarak bulunmuştur. CPS \geq 10 olan hasta grubunda ise HER2 mutasyonu pozitif olan hastaların oranı %17,4, mutasyon negatif olan hastaların oranı %82,6 olarak saptanmıştır ($p=0,778$). CPS <10 olan hasta grubunda MSI-H olan hastaların oranı %3,1, MSS olan hastaların oranı %96,9 olarak saptanmıştır. CPS \geq 10 olan hasta grubunda ise MSI-H olan hastaların oranı %8,7, MSS olan hastaların oranı %91,3 olarak bulunmuştur ($p=0,266$). Her iki gen defekti ile PD-L1 düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

CPS 10 eşik değerine göre PD-L1 düzeyi ile çalışmamızda değerlendirdiğimiz klinikopatolojik parametreler arasındaki ilişki Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Kombine Pozitif Skor 10 Eşik Değerine Göre PD-L1 Düzeyi ile Klinikopatolojik Parametreler Arasındaki İlişki

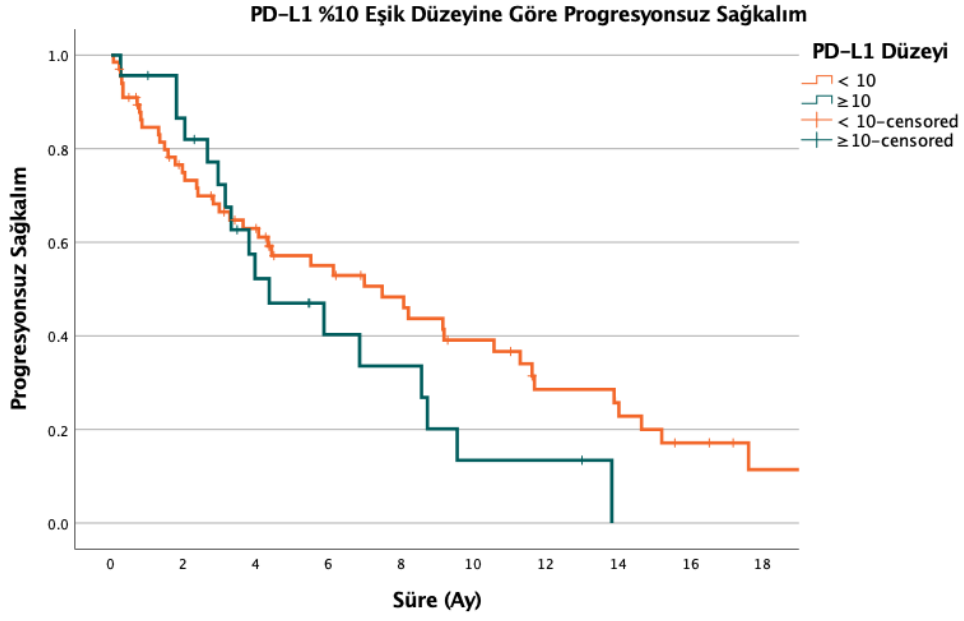
Parametreler	CPS \geq 10		CPS <10		p
	n	%	n	%	
Cinsiyet (Toplam)	23	100	67	100	0,308
Erkek	15	65,2	51	76,1	
Kadın	8	34,8	16	23,9	
Karaciğer metastazı (Toplam)	23	100	67	100	0,475
Var	15	65,2	38	56,7	
Yok	8	34,8	29	43,3	
Akciğer metastazı (Toplam)	23	100	67	100	0,778
Var	4	17,4	10	14,9	
Yok	19	82,6	57	85,1	
Periton metastazı (Toplam)	23	100	67	100	0,232
Var	10	43,5	20	29,9	
Yok	13	56,5	47	70,1	
Kemik metastazı (Toplam)	23	100	67	100	0,605
Var	1	4,3	5	7,5	
Yok	22	95,7	62	92,5	
Lenf nodu metastazı (Toplam)	23	100	67	100	0,446
Var	21	91,3	64	95,5	
Yok	2	8,7	3	4,5	
Beyin metastazı (Toplam)	23	100	67	100	0,753
Var	1	4,3	2	3,0	
Yok	22	95,7	65	97,0	
Histolojik Tip (Toplam)	23	100	67	100	0,061
Taşlı yüzük hücreli	1	4,3	13	19,4	
Müsinöz	0	0	4	6,0	
İndiferansiye	1	4,3	0	0	
Diğer	21	91,3	50	74,6	
Biyopsi yeri (Toplam)	23	100	67	100	0,765
Primer kitle	21	91,3	62	92,5	
Metastaz	2	8,7	4	6,0	
Lenf Nodu	0	0	1	1,5	
HER2 Mutasyonu (Toplam)	23	100	67	100	0,778
Var	4	17,4	10	14,9	
Yok	19	82,6	57	85,1	
MSI İlişkisi (Toplam)	23	100	65	100	0,266
MSI-H	2	8,7	2	3,1	
MSS	21	91,3	63	96,9	

CPS: Kombine Pozitif Skor, HER2: İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü 2, MSI: Mikrosatellit İnstabilitesi

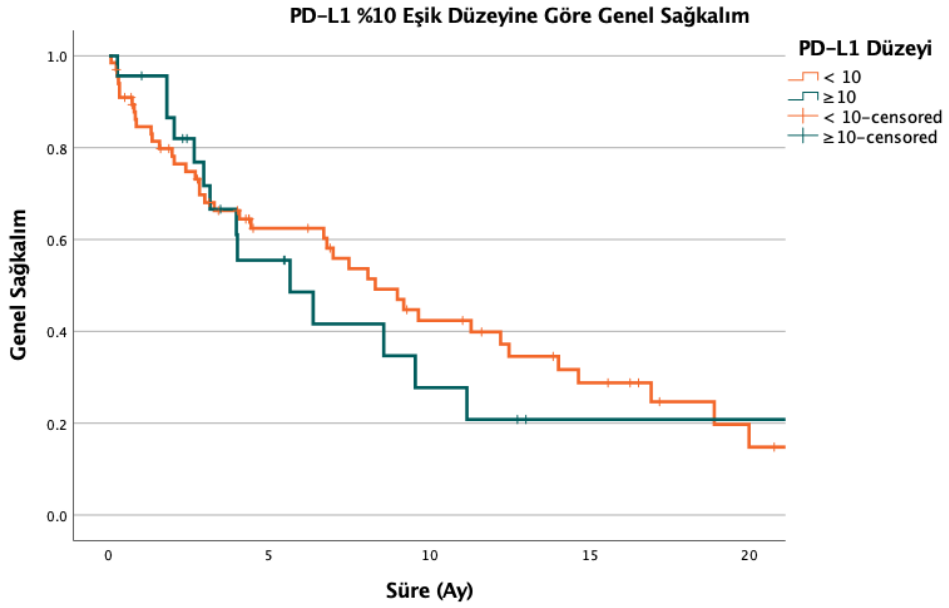
4.4. PD-L1 DÜZEYİ İLE SAĞKALIM VE TEDAVİ YANITLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ

Çalışmamızda 2. ve 3. basamak tedavi alım oranları ile PD-L1 düzeyi arasındaki ilişki de incelenmiştir. CPS <10 olan hastaların %29,9'unun 2. basamak tedaviyi aldığı görülmüşken, %70,1'inin almadığı görülmüştür. CPS \geq 10 olan hastalarda ise %21,7'sinin 2. basamak tedaviyi aldığı, %78,3'ünün almadığı görülmüştür. Aynı şekilde CPS <10 olan hastaların %4,5'inin 3. basamak tedaviyi aldığı, %95,5'inin bu tedaviyi almadığı görülmüştür. CPS \geq 10 olan hastalarda ise %8,7'sinin 3. basamak tedavi aldığı, %91,3'ünün almadığı görülmüştür. Bu veriler bizlere PD-L1 düzeyi ile 2. ve 3. basamak tedaviler arasında anlamlı bir ilişki olmadığını göstermiştir ($p>0,05$).

PD-L1 düzeyi ile progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (OS) arasındaki ilişkiye baktığımızda ise CPS <10 olan grupta medyan PFS 7,4 ay (%95 GA 4,3– 10,6), CPS \geq 10 olan grupta ise medyan PFS 4,3 ay (%95 GA 1,7 – 6,99) olarak saptanmıştır. CPS <10 grubunda PFS istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen sayısal olarak daha iyi saptanmıştır ($p=0,221$). CPS <10 olan grupta medyan OS 8,3 ay (%95 GA 5,6 – 10,4), CPS \geq 10 olan grupta ise medyan OS 5,65 ay (%95GA 1,7– 9,5) olarak saptanmıştır. OS istatistiksel anlamlı olmasa da PD-L1 düzeyi yüksek olan hastalarda daha kötü olarak bulunmuştur ($p=0,60$). Şekil 3 ve Şekil 4'te bu bulgularımıza dair progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım eğrilerimiz gösterilmiştir.



Şekil 3. Kombine Pozitif Skor %10 Eşik Düzeyine Göre Progresyonsuz Sağkalım Eğrisi



Şekil 4. Kombine Pozitif Skor %10 Eşik Düzeyine Göre Genel Sağkalım Eğrisi

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, mide kanserli 250 hasta arasından ayrıntılı verilerine ulaşılabilen ve çalışmamıza uygun özelliklere sahip 54 PD-L1 pozitif ve 36 PD-L1 negatif hasta değerlendirdik. PD-L1 düzeylerini belirlemek için CPS kullanılmıştı. Literatüre bakıldığında CPS düzeyi %10 eşik değeri olarak kabul edildiğinde özellikle immunoterapi yanıtı üzerine prediktif özellik göstermesi nedeniyle verilerimizi CPS eşik değeri 10 olacak şekilde iki gruba ayırarak karşılaştırdık. CPS \geq 10 olan grupta 23 hasta, CPS $<$ 10 olan grupta 67 hasta mevcuttu. Bu seçimler, bu gruplar arasındaki klinikopatolojik özellikleri, biyobelirteç seviyelerini ve tedavi yanıtlarını karşılaştırmamıza olanak sağlamıştır. Bu hasta grupları, PD-L1 ekspresyonunun mide kanserindeki rolünü anlamak için önemli bir veri kümesi sunmaktadır.

Çalışmamıza dahil edilen lokal ileri evre ve metastatik kanserli hastaların PD-L1 pozitiflik oranını %60 olarak saptadık. 2015 Amerikan Klinik Onkoloji Derneği Gastrointestinal Kanserler Sempozyumu'nda, anti-PD-1 monoklonal antikoru Pembrolizumab ile tedavi edilen ileri mide kanseri hastalarında PD-L1 ekspresyonu ile klinik sonuçlar arasındaki ilişki hakkındaki çalışmada, ileri mide kanserli hastalarının %40'ının PD-L1 pozitif tümörlere sahip olduğu belirtilmiş (124). Böger ve arkadaşlarının (2016) mide kanserli hastalarda yaptığı çalışmada ise PD-L1 pozitif hasta oranı %30,1 oranında saptanmıştır (125). Yine Schoemig-Markiefka ve arkadaşlarının (2021) 56 mide kanserli hasta üzerinde yaptığı çalışmada PD-L1 pozitif hasta oranı %72,7 olarak saptanmıştır (126). Çalışmamızdaki %60 PD-L1 pozitiflik oranı, literatürdeki diğer çalışmalardaki PD-L1 pozitiflik oranlarıyla kıyaslandığında, bazı çalışmalara göre yüksek, bazılarına göre ise benzer bir dağılım göstermektedir. PD-L1 pozitiflik oranlarındaki farklılıkların tanı anında hastalığın evresi, hasta popülasyonları, biyopsi alınan bölgeler, PD-L1 ekspresyonunu değerlendirme yöntemleri ve farklı tanı kriterlerinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızın retrospektif ve tek merkezli bir çalışma olması da PD-L1 düzeyi ile ilgili uyumsuzluğun nedeni olabilir. Bunun yanında Türkiye'de mide kanserinde PD-L1 düzeyini araştıran çalışma olmaması nedeniyle bizim çalışmamız önem arz etmektedir.

Çalışmamızda PD-L1 pozitif mide kanserli hastaların yaş ortalamasının PD-L1 negatif hastalara göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır (p=0,03). PD-L1 düzeyine göre CPS eşik değeri 10 olarak aldığımızda ise CPS \geq 10 grupta CPS <10 gruba göre medyan yaş istatistiksel anlamlı olmasa da daha yüksekti. Bu bulgular, PD-L1 ekspresyonunun yaşla artabileceğini öne süren çalışmaları desteklemektedir (127). PD-L1 ekspresyonunun yaşla ve hücrel yaşlanma ile artış gösterdiğini ve bunun immün yanıtın yaşa bağlı değişiklikleri ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (128). Yaşla birlikte bağışıklık sistemindeki değişiklikler, immün yanıtın etkinliğinde düşüşe ve tümör mikroçevresinde immün baskılayıcı mekanizmaların daha aktif hale gelmesine neden olabilir. Bu durum, yaşlı hasta grubunda PD-L1 pozitif kanserlerin daha sık görülmesine yol açabilir. Çalışmamızda yaş ortalamasının PD-L1 pozitif hastalarda daha yüksek bulunması ve PD-L1 pozitif hastalar arasında da CPS \geq 10 grupta CPS <10 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yüksek bulunması bu teoriyi destekleyen bir bulgu olarak değerlendirilebilir. CPS \geq 10 ve CPS <10 grupları arasında medyan sağkalımda çelişkili sonuçlar elde edilmesinin başlıca nedeni CPS 10 eşik değerine göre gruplarına ayrıldığında özellikle CPS \geq 10 olan hasta grubunda daha az hasta olması nedeniyle istatistiksel analiz için yeterli güce ulaşamaması olabilir.

Çalışmamızda cinsiyet ile PD-L1 pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=0,661). Literatürdeki benzer çalışmalar da bu bulguyu desteklemektedir (129). Ali ve arkadaşları (2023), mide kanserli kadın cinsiyetin PD-L1 pozitifliğini daha yüksek saptamış olmalarına karşın istatistiksel anlamlı bir etkisinin bulunmadığını ve cinsiyetle PD-L1 ekspresyonu arasındaki ilişkinin genel olarak sınırlı kaldığını vurgulamıştır (130). Bununla birlikte, bazı çalışmalarda cinsiyet hormonlarının tümör mikroçevresi üzerindeki etkisi nedeniyle kadınlarda bağışıklık yanıtlarının farklılaşabileceği ve bu durumun PD-L1 ekspresyonunu etkileyebileceği öne sürülmüştür (131). Ancak immünoterapi ve diğer tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde cinsiyetin PD-L1 ekspresyonu üzerindeki etkisinin sınırlı olması, tedavi planlamasında cinsiyet farkı gözetmeden PD-L1'in prognostik bir gösterge olarak kullanılabilmesini düşündürmektedir.

Çalışmamızda PD-L1 pozitifliği ile uzak metastazlar arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve Sun ve arkadaşlarının (2024) çalışmasına (132) benzer şekilde mide kanserinde PD-L1 pozitifliği ile karaciğer metastazı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=0,023$). Periton metastazı ile ise negatif hastalar lehine sınırdan anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0,068$). Diğer uzak metastazlarla arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Literatürde PD-L1 pozitifliğinin özellikle mide kanserinde karaciğer ve periton metastazları ile ilişkili olabileceğine dair bulgular rapor edilmiştir. Sun ve arkadaşlarının (2024) çalışması da PD-L1 pozitifliği ile uzak metastaz gelişimi arasındaki bağlantıya dikkat çekmekte olup, karaciğer gibi immünojenik bölgelerde PD-L1 pozitifliğinin hastalık ilerleyişine katkı sağlayabileceğini belirtmiştir. PD-L1'in tümör mikroçevresinde bağışıklık yanıtını düzenleyerek metastaz potansiyelini artırdığı düşünülmektedir. Bu durum, mide kanserinde karaciğer ve periton metastazının PD-L1 pozitif hastalarda daha yaygın olmasının olası nedenlerinden biri olarak değerlendirilebilir. Uzak metastazları CPS 10 eşik değerine göre değerlendirdiğimizde ise karaciğer ve periton gibi kötü prognostik olabilecek metastazlar CPS ≥ 10 olan grupta CPS < 10 olan gruba göre daha fazla saptanmasına rağmen istatistiksel anlamlı değildi. Yine bunun başlıca sebebi CPS ≥ 10 olan hasta grubunda daha az hasta olması nedeniyle istatistiksel analiz için yeterli güce ulaşamaması olabilir.

Çalışmamızda PD-L1 pozitifliği ile biyopsi alınan yer arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Literatürde buna yönelik yapılan çalışmalar da kısıtlıdır. Massa ve arkadaşlarının (2024) yaptığı çalışmada PD-L1 pozitif primer mide tümörü saptanan hastaların hiçbirinin periton metastazı örneğinde PD-L1 ekspresyonunu korumadığı gözlenmiştir (133). PD-L1 ekspresyonunun primer veya metastatik tümör dokularında benzer veya farklı oranlarda saptanabileceğini ve bu nedenle PD-L1'in prognostik veya prediktif biyobelirteç olarak değerlendirilmesinde biyopsi alınan yerin sınırlı bir etkisinin olabileceğini düşündürmektedir.

Literatürde, mide kanserinde PD-L1 ekspresyonunun MSI durumu ile ilişkilendirildiğine dair çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. MSI-H mide kanserleri, yüksek mutasyon yüküne sahip olmaları nedeniyle PD-L1 pozitifliği ile daha sık ilişkilendirilmektedir. Ancak bu bağlamda kesin bir konsensus sağlanamamıştır.

Örneğin, Kim ve arkadaşları (2018) MSI-H tümörlerin bağışıklık sistemini daha fazla tetiklediğini ve PD-L1 ekspresyonunun daha yüksek oranlarda gözleendiğini rapor etmiştir (134). Ma ve arkadaşları (2016) da aynı şekilde mide kanserli MSI-H hastaların pozitif PD-L1 ekspresyonu gösterme eğiliminde olduğunu göstermiştir (135). Ancak bu çalışmaların aksine Wang ve arkadaşlarının (2021) yaptığı çalışmada MSS hastalarda daha çok PD-L1 ekspresyonu saptanmıştır (136). Bizim çalışmamızda ise her ne kadar istatistiksel anlamlı olmasa da PD-L1 pozitif hastalarda PD-L1 negatif hastalara göre oransal olarak daha çok MSI-H saptanmıştır. Farklı popülasyonlarda veya kohortlarda elde edilen bu çelişkili bulgular, MSI durumunun PD-L1 ekspresyonunu tahmin etmede her zaman güvenilir bir belirteç olmayabileceğini öne sürmektedir. CPS 10 eşik değerine göre hastaları değerlendirdiğimizde ise CPS ≥ 10 olan hasta grubunda MSI-H olan hastaların, CPS < 10 olan hasta grubunda MSI-H olan hastalara göre aralarında istatistiksel anlamlı bir fark saptayamadık. Ancak Wang ve arkadaşlarının (2022) yaptığı çalışmada CPS ≥ 10 olan hasta grubunda diğer gruba göre MSI-H hasta oranı daha yüksekti (137). MSI-H tümörlerde yüksek mutasyon yükü nedeniyle immün yanıtın tetiklenmesi, PD-L1 ekspresyonunun da yüksek olmasına katkıda bulunabilir. Çalışmamızda bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamasının sebebi, hasta örneklem büyüklüğü, farklı popülasyon özellikleri veya biyomarker değerlendirme yöntemleri gibi faktörlerden kaynaklanabilir.

Çalışmamızda PD-L1 pozitifliği ve HER2 mutasyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Ancak literatürde, PD-L1 ve HER2 ekspresyonu arasında pozitif bir korelasyon olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Örneğin, Lian ve arkadaşlarının (2022) yaptığı çalışmada gastrik adenokanserli hastalarda PD-L1 ekspresyonunun HER2 ekspresyonuyla pozitif korelasyon gösterdiği ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir (138). Bu bulguyla, PD-L1 ve HER2'nin mide kanseri biyolojisinde birlikte rol oynayabileceğini belirtmişlerdir. HER2 pozitif mide kanseri hastalarının immünoterapilere daha duyarlı olabileceğini öne süren çalışmalar, HER2 ve PD-L1'in kombine tedavi stratejileri geliştirilmesinde önemli rol oynayabileceğini ortaya koymaktadır. Ancak çalışmamızda PD-L1 pozitifliği ve HER2 mutasyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunamamış olması, bu iki biyobelirtecin her zaman birlikte ekspresyon göstermediğini ve tümör biyolojisi

üzerinde bağımsız faktörler olabileceğini düşündürmektedir. HER2 ve PD-L1 arasındaki korelasyon, hasta popülasyonları, örneklem büyüklüğü, tümör heterojenitesi veya biyobelirteç ölçüm yöntemlerinden kaynaklanan farklılıklar nedeniyle çeşitli çalışmalarda tutarlılık göstermeyebilir.

Birçok çalışmada PD-L1 pozitifliğinin histolojik alt tiplerden bağımsız olarak dağıldığı ve histolojik farklılıklar üzerinde belirleyici bir etki göstermediği bildirilmiştir (124) (139)(140). Çalışmamızda da literatürdeki diğer çalışmalara paralel şekilde PD-L1 pozitifliği ile histolojik tipler arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Özellikle, taşlı yüzük hücreli karsinom, müsinöz karsinom veya indiferansiye karsinom gibi spesifik histolojik alt tiplerde PD-L1 pozitifliği oranları arasında anlamlı bir farklılık saptanamamıştır. Bu durum, PD-L1'in tümör biyolojisinden bağımsız bir immün yanıt belirteci olarak işlev görebileceğini düşündürülebilir. Ayrıca, PD-L1'in tümörün histolojik özelliklerinden ziyade, tümör mikroçevresiyle olan etkileşimlere göre değişiklik gösterebileceği öne sürülmektedir

Literatürde, tanı anındaki CEA ve CA 19-9 düzeylerinin mide kanserinde tümör yükü ve hastalık progresyonu ile ilişkilendirildiği bildirilmiştir. CEA ve CA 19-9, özellikle mide kanseri ve gastrointestinal sistem tümörlerinde hastalık takibinde sıkça kullanılan biyobelirteçlerdir ve yüksek düzeyleri daha ileri evre hastalık ile ilişkilendirilmektedir (141). Ancak, PD-L1 ekspresyonu ile bu tümör belirteçleri arasındaki ilişkiye dair sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızda PD-L1 pozitifliği ve bu biyobelirteçler arasında anlamlı bir fark bulunmaması, PD-L1'in tümör biyolojisi üzerinde bağımsız bir faktör olabileceğini düşündürülebilir.

Literatürde PD-L1 ekspresyonu ve kemoterapiye en iyi tedavi yanıtı arasındaki ilişki üzerine yapılan çalışmalar, özellikle immünoterapi yanıtında PD-L1 pozitifliğinin rolünü değerlendirmektedir. Genel olarak, PD-L1 pozitifliğinin immün kontrol noktası inhibitörlerine (örneğin, pembrolizumab veya nivolumab) daha iyi yanıtla ilişkili olabileceği öne sürülmektedir (142). Çalışmamızda immünoterapi alan hasta yok, bu sebeple PD-L1 düzeyinin tedaviyi predikte ettiği asıl hasta grubu çalışmamızda mevcut değil. Bizim çalışmamızda ise PD-L1 ekspresyonu ile tedaviye

en iyi yanıt arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Bu da PD-L1 düzeyinin kemoterapi yanıtını predikte etmediğini bize düşündürülebilir.

Mide kanseri gibi heterojen tümörlerde PD-L1 ekspresyonunun sağkalım üzerindeki etkisi hakkında net bir konsensus bulunmamaktadır. Çalışmamızda da PD-L1 pozitif ve negatif hastalarda PFS ve OS süreleri incelenmiştir. PD-L1 pozitif hastalarda medyan PFS 6,8 ay (%95 GA 3,6 – 10,1) olarak saptanırken, PD-L1 negatif hastalarda medyan PFS 5,8 ay (%95 GA 0,43 – 11,3) olarak bulunmuştur. PD-L1 negatif hastalarda PFS ve OS istatistiksel anlamlı olmasa da özellikle uzun dönemde daha iyi olma trendinde saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızda, CPS \geq 10 olan hastaların PFS ve OS sürelerinin daha kısa saptanmıştır. Bu da PD-L1 yüksekliğinin sağkalım üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olabileceği hipotezini destekler nitelikte olsa da istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır. Bu bulgular başlıca PD-L1 pozitif olan grupta ve CPS \geq 10 olan grupta karşıt gruplarına göre kötü prognostik olabilecek metastaz bölgelerinin daha sık olmasıyla açıklanabilir. Literatürde PD-L1 ekspresyonunun sağkalım üzerindeki etkisi hakkında çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bazı çalışmalarda, PD-L1 yüksekliği ile immünoterapiden elde edilen olumlu yanıtların korelasyon gösterdiği öne sürülmüşse de diğer çalışmalarda PD-L1 pozitifliğinin sağkalımı kısaltabileceği bildirilmiştir Wu ve arkadaşlarının (2016) gerçekleştirdiği bir meta-analizde, PD-L1 ekspresyonunun solid tümörlerde genellikle daha kötü sağkalımla ilişkili olduğu bildirilmiştir (143). Bu bulgu, PD-L1 pozitifliğinin immün yanıtı baskılayarak tümör progresyonunu hızlandırabileceğini düşündürmektedir. Ancak, PD-L1 ekspresyonunun sağkalım sonuçları üzerindeki etkisinin her zaman olumsuz olmadığına dair çalışmalar da bulunmaktadır. Örneğin, Kim ve arkadaşlarının (2016) yaptığı çalışmada, tümörlerdeki PD-L1 pozitif ifadesi, diğer klinik faktörlerden bağımsız olarak daha olumlu sağkalım sonuçlarıyla ilişkilendirilmiştir (144). Bu çelişkili bulgular, PD-L1'in etkisinin tümörün immün mikroçevresi, hastanın genel sağlığı ve uygulanan tedavi rejimi (özellikle immünoterapiler) gibi birçok faktörden etkilenebileceğini göstermektedir.

PD-L1'in sağkalım üzerindeki etkisinin sınırlı olması, mide kanserinin biyolojik çeşitliliği ve farklı tümör alt gruplarının varlığı ile açıklanabilir. Mide kanseri, genetik heterojenitesi yüksek bir tümör tipi olup, PD-L1 dışında pek çok

moleküler ve genetik faktör sağkalımı etkileyebilir. Bu bağlamda, PD-L1 ekspresyonunun sağkalımı öngörmeye tek başına yeterli bir biyobelirteç olmayabileceği, bunun yerine tümörün genel immün profili ve diğer moleküler özelliklerle birlikte değerlendirilmesi gerektiği düşünülmektedir.

Çalışmanın tek merkezli ve retrospektif tasarımı, elde edilen bulguların genel popülasyona genellenebilirliğini kısıtlamaktadır. Daha geniş ve çok merkezli çalışmalar, bu kısıtlamayı aşmak için gereklidir. İkinci olarak, çalışmamızda 250 hasta taranmasına rağmen, yalnızca 90 hastada yeterli klinik ve patolojik verilere ulaşılabilmektedir. Bu durumun, örneklem büyüklüğümüzün nispeten sınırlı kalmasına yol açarak sonuçlarımızın istatistiksel gücünü azaltmış olabileceği düşünülmüştür. Son olarak, immünoterapi alan hastaların çalışmamızda yer almaması, bu tedavi yaklaşımının sağkalım üzerindeki etkilerini değerlendirmemize olanak tanımamıştır. Bu da çalışmanın sağkalım analizleri açısından kapsamını daraltmaktadır. Çok merkezli ve daha geniş kapsamlı hasta sayıları ile farklı tedavi gruplarını da kapsayan prospektif çalışmaların, bu eksiklikleri gidermeye yardımcı olabileceği ve bulguların daha güçlü ve genellenebilir olmasını sağlayabileceği düşünülmektedir.

6. SONUÇ

Bu çalışmada, mide kanserli hastalarda PD-L1 ekspresyonunun biyolojik ve klinik sonuçlar üzerindeki potansiyel etkileri kapsamlı bir şekilde değerlendirilmiştir. Çalışmamız, tek merkezli retrospektif bir çalışma olup 250 lokal ileri evre ve metastatik mide kanseri hastası taranmıştır. 56 hastada PD-L1 pozitif, 36 hastada PD-L1 negatif bulunmuştur. 160 hastanın ise PD-L1 ekspresyonu verilerine ulaşamamıştır. Verilerine ulaşabildiğimiz hastalarda PD-L1 pozitiflik oranını %60 olarak saptanmıştır. Bu hasta grubunun klinikopatolojik özellikleri detaylı şekilde incelenmiştir. Çalışmamızda PD-L1 ekspresyon düzeyini belirlemede CPS kullanılmış, ayrıca hastalar CPS eşik değeri 10 üzerinden iki gruba ayrılarak karşılaştırılmıştır. Bu yaklaşım, PD-L1'in mide kanserindeki prognostik değerini daha ayrıntılı şekilde analiz etmemize olanak sağlamıştır.

PD-L1 pozitifliği ile yaş, metastaz paternleri, sağkalım süreleri gibi birçok klinik parametre arasındaki ilişkileri değerlendirmiş bulunmaktayız. PD-L1 pozitifliğinin cinsiyet, sağkalım süreleri, tedavi yanıtları, bazı biyobelirteçler ve histolojik tipler üzerindeki etkisi konusunda literatürde net bir konsensus bulunmadığı gibi, çalışmamızda da benzer şekilde PD-L1 düzeyi ile bu parametreler arasında anlamlı ilişkiler saptanamamıştır. Ancak, PD-L1 pozitif grupta yaş ortalamasının daha yüksek olması, karaciğer ve periton metastazlarının daha sık görülmesi gibi bulgular, PD-L1'in tümör biyolojisine etkilerini anlamak açısından önemli ipuçları sunmaktadır.

PD-L1 ekspresyonunun sağkalım ve progresyon gibi önemli klinik sonuçlarla ilişkisini de inceleyen çalışmamızda, PD-L1 pozitif hastaların medyan PFS ve OS sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. PD-L1 pozitif hastaların medyan PFS'si 6,8 ay iken, PD-L1 negatif hastalarda 5,8 ay olarak saptanmıştır. OS açısından da PD-L1 negatif hastalarda daha uzun sağkalım süresi gözlenmişse de bu fark istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır. CPS 10 eşik değerine göre ayrılan gruplarda ise CPS <10 grubunda sağkalım süresi biraz daha uzun olmakla birlikte, özellikle CPS \geq 10 olan grupta hasta sayısının azlığı nedeniyle istatistiksel anlamlılık saptanamamıştır. Bu bulgular, PD-L1 pozitifliğinin mide

kanserinde sağkalım 6ng6r6s6 için tek başına yeterli bir belirteç olmayabileceğini d6ř6nd6rmektedir.

PD-L1'in mide kanserinde prognostik ve prediktif bir biyomarker olarak potansiyel değeri, sağkalımı 6ng6rmede diğer biyobelirteçler ve klinik fakt6rlerle birlikte değerlendirilmelidir. Çalışmamızın sonuçları, PD-L1'in t6m6r mikroçevresi, biyolojik çeşitlilik ve imm6n yanıt gibi birçok fakt6rle etkileşim içinde olduğunu ve bu fakt6rlerin birlikte değerlendirilmesinin daha kapsamlı sonuçlara ulaşmamızı sağlayabileceğini g6stermektedir. Bu bağlamda, PD-L1'in tedavi stratejilerinin belirlenmesinde rol6n6 daha iyi anlamak için geniş çaplı ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKÇA

1. Ilic M, Ilic I. Epidemiology of stomach cancer. *World J Gastroenterol*. 2022 Mar 28;28(12):1187–203.
2. Catalano V, Labianca R, Beretta GD, Gatta G, de Braud F, Van Cutsem E. Gastric cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009 Aug 1;71(2):127–64.
3. Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, van Grieken NC, Lordick F. Gastric cancer. *The Lancet* [Internet]. 2020 Aug 29 [cited 2024 Oct 7];396(10251):635–48. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673620312885/fulltext>
4. Hamanishi J, Mandai M, Matsumura N, Abiko K, Baba T, Konishi I. PD-1/PD-L1 blockade in cancer treatment: perspectives and issues. *Int J Clin Oncol* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2024 Oct 7];21(3):462–73. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10147-016-0959-z>
5. Arman AF, Savaş B, Akbulut H, Ensari A, Hastanesi OD, Üniversitesi A, et al. Mide karsinomlarında PD-1 ve PD-L1 ekspresyonunun prognostik parametreler ve sağkalımla ilişkisi. *Güncel Patoloji Dergisi* [Internet]. [cited 2024 Oct 7];2(2). Available from: <http://guncelpatoloji.org/abstract.php?lang=tr&id=1354>
6. Gu L, Chen M, Guo D, Zhu H, Zhang W, Pan J, et al. PD-L1 and gastric cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2024 Oct 7];12(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28796808/>
7. Zhou YJ, Li G, Wang J, Liu M, Wang Z, Song Y, et al. PD-L1: expression regulation. *Blood Science* [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2024 Oct 7];5(2):77. Available from: </pmc/articles/PMC10205351/>
8. Sun JY, Zhang D, Wu S, Xu M, Zhou X, Lu XJ, et al. Resistance to PD-1/PD-L1 blockade cancer immunotherapy: Mechanisms, predictive factors, and future perspectives. *Biomark Res* [Internet]. 2020 Aug 26 [cited 2024 Oct 7];8(1):1–10. Available from: <https://biomarkerres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40364-020-00212-5>
9. Shimizu M, Park DY. The stomach: normal embryology, foetal development and developmental abnormalities. *Morson and Dawson's Gastrointestinal Pathology* [Internet]. 2024 Sep 16 [cited 2024 Oct 7];129–34. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/9781119423195.ch10>
10. McCracken KW, Wells JM. Mechanisms of embryonic stomach development. *Semin Cell Dev Biol*. 2017 Jun 1;66:36–42.
11. Chaudhry SR, Liman MNP, Omole AE, Peterson DC. Anatomy, Abdomen and Pelvis: Stomach. *StatPearls* [Internet]. 2024 Jul 17 [cited 2024 Oct 8]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482334/>
12. Chrysikos D, Kanavaros P, Barbouti A, Shehade A, Liatsos D, Samolis A, et al. Anatomy of the lymphatics in normal stomach and gastric carcinomas. *Folia Morphol (Warsz)* [Internet]. 2024 Sep 16 [cited 2024 Oct 8]; Available from: https://journals.viamedica.pl/fovia_morphologica/article/view/101667

13. Ogobuiro I, Gonzales J, Shumway KR, Tuma F. Physiology, Gastrointestinal. StatPearls [Internet]. 2023 Apr 8 [cited 2024 Oct 8]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537103/>
14. Mills S. Histology for pathologists. 2012 [cited 2024 Oct 8]; Available from: https://www.google.com/books?hl=tr&lr=&id=47j2HI_uJDsC&oi=fnd&pg=PT84&dq=Mills,+S.E.,+Histology+for+Pathologists.+2012:+Wolters+Kluwer+Health&ots=JAtkoHJP3R&sig=Mh12UGtU28SWDqRt3_FSaY0t2ak
15. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2024 Nov 8];74(1):12–49. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21820>
16. Sitarz R, Skierucha M, Mielko J, Offerhaus GJA, Maciejewski R, Polkowski WP. Gastric cancer: Epidemiology, prevention, classification, and treatment. *Cancer Manag Res* [Internet]. 2018 Feb 7 [cited 2024 Oct 8];10:239–48. Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=dcmr20>
17. Machlowska J, Baj J, Sitarz M, Maciejewski R, Sitarz R. Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies. *International Journal of Molecular Sciences* 2020, Vol 21, Page 4012 [Internet]. 2020 Jun 4 [cited 2024 Oct 8];21(11):4012. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/11/4012/htm>
18. Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. *Gastroenterology Review/Przegląd Gastroenterologiczny* [Internet]. 2018 [cited 2024 Oct 9];14(1):26–38. Available from: <https://doi.org/10.5114/pg.2018.80001>
19. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric cancer: Descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* [Internet]. 2014 May 1 [cited 2024 Oct 9];23(5):700–13. Available from: [/cebp/article/23/5/700/70292/Gastric-Cancer-Descriptive-Epidemiology-Risk](http://cebp.aacrjournals.org/article/23/5/700/70292/Gastric-Cancer-Descriptive-Epidemiology-Risk)
20. Blair VR, McLeod M, Carneiro F, Coit DG, D'Addario JL, van Dieren JM, et al. Hereditary Diffuse Gastric Cancer: Updated Clinical Practice Guidelines. *Lancet Oncol* [Internet]. 2020 Aug 8 [cited 2024 Oct 9];21(8):e386. Available from: [/pmc/articles/PMC7116190/](http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33116190/)
21. Dinarvand P, Davaro EP, Doan J V., Ising ME, Evans NR, Phillips NJ, et al. Familial Adenomatous Polyposis Syndrome: An Update and Review of Extraintestinal Manifestations. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2019 [cited 2024 Oct 9];143(11):1382–98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31070935/>
22. Park SJ, Kim JM. Peutz-Jeghers Syndrome. *Small Intestine Disease: A Comprehensive Guide to Diagnosis and Management* [Internet]. 2023 Jul 17 [cited 2024 Oct 9];231–3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535357/>
23. Yamamoto H, Sakamoto H, Kumagai H, Abe T, Ishiguro S, Uchida K, et al. Clinical Guidelines for Diagnosis and Management of Peutz-Jeghers Syndrome in Children and Adults. *Digestion* [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2024 Oct 9];104(5):335–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37054692/>

24. Lott PC, Carvajal-Carmona LG. Resolving of gastric cancer aetiology: an update in genetic predisposition. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2024 Oct 11];3(12):874. Available from: [/pmc/articles/PMC6500447/](#)
25. Boland CR, Yurgelun MB, Mraz KA, Boland PM. Managing gastric cancer risk in lynch syndrome: controversies and recommendations. *Fam Cancer* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2024 Oct 11];21(1):75. Available from: [/pmc/articles/PMC8799584/](#)
26. Amieva M, Peek RM. Pathobiology of *Helicobacter pylori*-induced Gastric Cancer. *Gastroenterology* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2024 Oct 9];150(1):64. Available from: [/pmc/articles/PMC4691563/](#)
27. Alipour M. Molecular Mechanism of *Helicobacter pylori*-Induced Gastric Cancer. *J Gastrointest Cancer* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2024 Oct 9];52(1):23. Available from: [/pmc/articles/PMC7487264/](#)
28. Salvatori S, Marafini I, Laudisi F, Monteleone G, Stolfi C. *Helicobacter pylori* and Gastric Cancer: Pathogenetic Mechanisms. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2024 Oct 9];24(3). Available from: [/pmc/articles/PMC9917787/](#)
29. Watari J, Chen N, Amenta PS, Fukui H, Oshima T, Tomita T, et al. *Helicobacter pylori* associated chronic gastritis, clinical syndromes, precancerous lesions, and pathogenesis of gastric cancer development. *World Journal of Gastroenterology : WJG* [Internet]. 2014 May 5 [cited 2024 Oct 9];20(18):5461. Available from: [/pmc/articles/PMC4017061/](#)
30. Graham DY. *Helicobacter pylori* Update: Gastric Cancer, Reliable Therapy, and Possible Benefits. *Gastroenterology*. 2015 Apr 1;148(4):719-731.e3.
31. Clarrett DM, Hachem C. Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). *Mo Med* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2024 Oct 11];115(3):214. Available from: [/pmc/articles/PMC6140167/](#)
32. Kim JJ. Upper Gastrointestinal Cancer and Reflux Disease. *J Gastric Cancer* [Internet]. 2013 Jun 25 [cited 2024 Oct 11];13(2):79–85. Available from: <https://synapse.koreamed.org/articles/1076916>
33. Thrift AP, El-Serag HB. Burden of Gastric Cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2024 Oct 10];18(3):534. Available from: [/pmc/articles/PMC8859863/](#)
34. Cover TL, Peek RM. Diet, microbial virulence, and *Helicobacter pylori*-induced gastric cancer. *Gut Microbes* [Internet]. 2013 Nov 11 [cited 2024 Oct 10];4(6):482. Available from: [/pmc/articles/PMC3928160/](#)
35. Kim SR, Kim K, Lee SA, Kwon SO, Lee JK, Keum N, et al. Effect of Red, Processed, and White Meat Consumption on the Risk of Gastric Cancer: An Overall and Dose–Response Meta-Analysis. *Nutrients* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2024 Oct 10];11(4). Available from: [/pmc/articles/PMC6520977/](#)
36. Li Q, Zhang J, Zhou Y, Qiao L. Obesity and gastric cancer. *Frontiers in Bioscience* [Internet]. 2011 Jun 1 [cited 2024 Oct 10];17(7):2383–90. Available from: <https://www.imrpress.com/journal/FBL/17/7/10.2741/4059>

37. Bouras E, Tsilidis KK, Triggs M, Siargkas A, Chourdakis M, Haidich AB. Diet and Risk of Gastric Cancer: An Umbrella Review. *Nutrients* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2024 Oct 10];14(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35565732/>
38. Sasco AJ, Secretan MB, Straif K. Tobacco smoking and cancer: a brief review of recent epidemiological evidence. *Lung Cancer* [Internet]. 2004 Aug [cited 2024 Oct 10];45 Suppl 2(SUPPL. 2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15552776/>
39. Park SK, Kim MH, Oh CM, Ha E, Yang EH, Hwang WY, et al. The risk of gastric cancer according to changes in smoking status among Korean men. *Epidemiol Health* [Internet]. 2022 [cited 2024 Oct 10];44. Available from: </pmc/articles/PMC10089702/>
40. Rota M, Possenti I, Valsassina V, Santucci C, Bagnardi V, Corrao G, et al. Dose–response association between cigarette smoking and gastric cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer* [Internet]. 2024 Mar 1 [cited 2024 Oct 10];27(2):197–209. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10120-023-01459-1>
41. Lee HW, Huang D, Shin WK, de la Torre K, Song M, Shin A, et al. Frequent low dose alcohol intake increases gastric cancer risk: the Health Examinees–Gem (HEXA-G) study. *Cancer Biol Med* [Internet]. 2022 Aug 8 [cited 2024 Oct 10];19(8):1224. Available from: </pmc/articles/PMC9425184/>
42. Laszkowska M, Rodriguez S, Kim J, Hur C. Heavy Alcohol Use Is Associated With Gastric Cancer: Analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey From 1999 to 2010. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2024 Oct 10];116(5):1083. Available from: </pmc/articles/PMC9354725/>
43. Ma K, Baloch Z, He TT, Xia X. Alcohol Consumption and Gastric Cancer Risk: A Meta-Analysis. *Med Sci Monit* [Internet]. 2017 Jan 14 [cited 2024 Oct 10];23:238. Available from: </pmc/articles/PMC5256369/>
44. Mao Y, Yang W, Qi Q, Yu F, Wang T, Zhang H, et al. Blood groups A and AB are associated with increased gastric cancer risk: evidence from a large genetic study and systematic review. *BMC Cancer* [Internet]. 2019 Feb 21 [cited 2024 Oct 10];19(1). Available from: </pmc/articles/PMC6385454/>
45. Wang Z, Liu L, Ji J, Zhang J, Yan M, Zhang J, et al. ABO Blood Group System and Gastric Cancer: A Case-Control Study and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2012 [cited 2024 Oct 10];13(10):13308. Available from: </pmc/articles/PMC3497328/>
46. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2024 Oct 10];71(3):209–49. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21660>
47. Grantham T, Ramachandran R, Parvataneni S, Budh D, Gollapalli S, Gaduputi V. Epidemiology of Gastric Cancer: Global Trends, Risk Factors and Premalignant Conditions. *J Community Hosp Intern Med Perspect* [Internet]. 2023 Nov 4 [cited 2024 Oct 10];13(6):100. Available from: </pmc/articles/PMC11000854/>

48. Brown LM, Devesa SS. Epidemiologic trends in esophageal and gastric cancer in the United States. *Surg Oncol Clin N Am* [Internet]. 2002 Apr [cited 2024 Oct 10];11(2):235–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12424848/>
49. Stanland LJ, Luftig MA. The Role of EBV-Induced Hypermethylation in Gastric Cancer Tumorigenesis. *Viruses* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2024 Oct 11];12(11). Available from: </pmc/articles/PMC7693998/>
50. Yang J, Liu Z, Zeng B, Hu G, Gan R. Epstein–Barr virus-associated gastric cancer: A distinct subtype. *Cancer Lett*. 2020 Dec 28;495:191–9.
51. Esposito G, Dottori L, Pivetta G, Ligato I, Dilaghi E, Lahner E. Pernicious Anemia: The Hematological Presentation of a Multifaceted Disorder Caused by Cobalamin Deficiency. *Nutrients* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2024 Oct 11];14(8). Available from: </pmc/articles/PMC9030741/>
52. Murphy G, Dawsey SM, Engels EA, Ricker W, Parsons R, Etemadi A, et al. Cancer Risk Following Pernicious Anemia in the US Elderly Population. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2024 Oct 11];13(13):2282. Available from: </pmc/articles/PMC4655146/>
53. Xu W, Li B, Xu M, Yang T, Hao X. Traditional Chinese medicine for precancerous lesions of gastric cancer: A review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2022 Feb 1;146:112542.
54. Zhang P, Yang M, Zhang Y, Xiao S, Lai X, Tan A, et al. Dissecting the Single-Cell Transcriptome Network Underlying Gastric Premalignant Lesions and Early Gastric Cancer. *Cell Rep* [Internet]. 2019 May 7 [cited 2024 Oct 12];27(6):1934-1947.e5. Available from: <http://www.cell.com/article/S221112471930525X/fulltext>
55. Rodriguez-Castro KI, Franceschi M, Noto A, Miraglia C, Nouvenne A, Leandro G, et al. Clinical manifestations of chronic atrophic gastritis. *Acta Bio Medica : Atenei Parmensis* [Internet]. 2018 [cited 2024 Oct 12];89(Suppl 8):88. Available from: </pmc/articles/PMC6502219/>
56. Shah SC, Piazuelo MB, Kuipers EJ, Li D. AGA Clinical Practice Update on the Diagnosis and Management of Atrophic Gastritis: Expert Review. *Gastroenterology* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2024 Oct 12];161(4):1325. Available from: </pmc/articles/PMC8740554/>
57. Du Y, Bai Y, Xie P, Fang J, Wang X, Hou X, et al. Chronic gastritis in China: a national multi-center survey. *BMC Gastroenterol* [Internet]. 2014 Feb 7 [cited 2024 Oct 12];14(1):21. Available from: </pmc/articles/PMC3922313/>
58. Genta RM, Turner KO, Robiou C, Singhal A, Ruge M. Incomplete Intestinal Metaplasia Is Rare in Autoimmune Gastritis. *Digestive Diseases* [Internet]. 2023 May 30 [cited 2024 Oct 12];41(3):369–76. Available from: <https://dx.doi.org/10.1159/000527479>
59. Huang KK, Ma H, Chong RHH, Uchihara T, Lian BSX, Zhu F, et al. Spatiotemporal genomic profiling of intestinal metaplasia reveals clonal dynamics of gastric cancer progression. *Cancer Cell* [Internet]. 2023 Dec 12 [cited 2024 Oct 12];41(12):2019. Available from: </pmc/articles/PMC10729843/>
60. Xu X, Feng L, Liu Y, Zhou WX, Ma YC, Fei GJ, et al. Differential gene expression profiling of gastric intraepithelial neoplasia and early-stage adenocarcinoma. *World Journal of*

- Gastroenterology : WJG [Internet]. 2014 Dec 12 [cited 2024 Oct 12];20(47):17883. Available from: /pmc/articles/PMC4273138/
61. Chen Y, Dang Y, Sang H, Wang X, Chen M, Lu D, et al. Establishment and validation of a model to determine the progression risk of low grade intraepithelial neoplasia. Surg Endosc [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2024 Oct 12];35(4):1551. Available from: /pmc/articles/PMC7940304/
 62. Sun T, Ke XQ, Wang M, Wang QZ. Establishment and validation of a clinical diagnostic model for gastric low-grade intraepithelial neoplasia. Medicine [Internet]. 2023 Nov 11 [cited 2024 Oct 12];102(46):E35515. Available from: /pmc/articles/PMC10659608/
 63. Liu X, Wang X, Mao T, Yin X, Wei Z, Fu J, et al. Characteristic analysis of early gastric cancer after Helicobacter pylori eradication: a multicenter retrospective propensity score-matched study. Ann Med [Internet]. 2023 [cited 2024 Oct 12];55(1):2231852. Available from: /pmc/articles/PMC10351464/
 64. Andersen JW, Jensen TM, Kjær DW, Oppfeldt AM. [The management of gastric polyps]. Ugeskr Laeger [Internet]. 2022 May 2 [cited 2024 Oct 12];184(18). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35506619/>
 65. Vyas M, Yang X, Zhang X. Gastric hamartomatous polyps—review and update. Clin Med Insights Gastroenterol [Internet]. 2016 Apr 7 [cited 2024 Oct 12];9:3–10. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/full/10.4137/CGast.S38452?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org
 66. Costa D, Ramai D, Tringali A. Novel classification of gastric polyps: The good, the bad and the ugly. World J Gastroenterol [Internet]. 2024 Aug 8 [cited 2024 Oct 12];30(31):3640. Available from: /pmc/articles/PMC11346164/
 67. Waldum H, Fossmark R. Gastritis, Gastric Polyps and Gastric Cancer. Int J Mol Sci [Internet]. 2021 Jun 2 [cited 2024 Oct 12];22(12). Available from: /pmc/articles/PMC8234857/
 68. Gao H, Chang L, Wang L, Zhou X, Wang N. Changes of Gastric Juice Microenvironment in Patients with Fundic Gland Polyp and Hyperplastic Polyp. Pathobiology [Internet]. 2021 Nov 23 [cited 2024 Oct 12];88(6):383–91. Available from: <https://dx.doi.org/10.1159/000516855>
 69. Shaib YH, Rugge M, Graham DY, Genta RM. PERSPECTIVES IN CLINICAL GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY: Management of Gastric Polyps: An Endoscopy-Based Approach. Clin Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2013 Nov [cited 2024 Oct 12];11(11):1374. Available from: /pmc/articles/PMC3962745/
 70. Markowski AR, Markowska A, Guzinska-Ustymowicz K. Pathophysiological and clinical aspects of gastric hyperplastic polyps. World J Gastroenterol [Internet]. 2016 Oct 10 [cited 2024 Oct 12];22(40):8883. Available from: /pmc/articles/PMC5083793/
 71. Yu X, Wang Z, Wang L, Meng X, Zhou C, Xin Y, et al. Gastric hyperplastic polyps inversely associated with current Helicobacter pylori infection. Exp Ther Med [Internet]. 2020 Feb 27 [cited 2024 Oct 12];19(4):3143. Available from: /pmc/articles/PMC7086145/
 72. Okazaki Y, Kotani K, Higashi Y. Vanishing gastric hyperplastic polyps. BMJ Case Rep [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2024 Oct 12];12(9):231341. Available from: /pmc/articles/PMC6738671/

73. Shin SY, Kim JH. Endoscopic Resection of Gastric Cancer Caused by Adenoma. *Gut Liver* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2024 Oct 12];12(3):219. Available from: [/pmc/articles/PMC5945249/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28934826/)
74. Huh CW, Kim BW. [Endoscopic Treatment of Gastric Adenoma]. *Korean J Gastroenterol* [Internet]. 2017 Sep 25 [cited 2024 Oct 12];70(3):115–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28934826/>
75. Gore M, Bansal K, Jadhav N. Menetrier Disease. 2023 Jun 25 [cited 2024 Oct 13]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563154/>
76. Huh WJ, Coffey RJ, Washington MK. Ménétrier’s Disease: Its Mimickers and Pathogenesis. *J Pathol Transl Med* [Internet]. 2016 [cited 2024 Oct 13];50(1):10. Available from: [/pmc/articles/PMC4734964/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28934826/)
77. Hirsch BS, Cardoso SR, Baba ER, Moura DTH de, Gonçalves MEP, Rocha RS de P, et al. Chronic Ménétrier disease leading to gastric cancer in youth. *Clin Endosc* [Internet]. 2023 Jan 30 [cited 2024 Oct 13];56(1):125. Available from: [/pmc/articles/PMC9902682/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28934826/)
78. Leteurte E, Zerimech F, Piessen G, Wacrenier A, Leroy X, Copin MC, et al. Relationships between mucinous gastric carcinoma, MUC2 expression and survival. *World Journal of Gastroenterology : WJG* [Internet]. 2006 Jun 6 [cited 2024 Oct 14];12(21):3324. Available from: [/pmc/articles/PMC4087862/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28934826/)
79. Espejo Romero H, Navarrete Siancas J. [Classification of stomach adenocarcinomas]. *Rev Gastroenterol Peru* [Internet]. 2003 [cited 2024 Oct 14];23(3):199–212. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14532921/>
80. Correa P. Gastric Cancer: Overview. *Gastroenterol Clin North Am* [Internet]. 2013 Jun [cited 2024 Oct 14];42(2):211. Available from: [/pmc/articles/PMC3995345/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28934826/)
81. Song Z, Wu Y, Yang J, Yang D, Fang X. Progress in the treatment of advanced gastric cancer. *Tumor Biology* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2024 Oct 14];39(7). Available from: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1010428317714626?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori%3Arid%3Acrsref.org&rft_dat=cr_pub++0pubmed
82. Waldum HL, Fossmark R. Types of Gastric Carcinomas. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2018 [cited 2024 Oct 14];19(12). Available from: [/pmc/articles/PMC6321162/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28934826/)
83. Moore JL, Davies AR, Santaolalla A, Van Hemelrijck M, Maisey N, Lagergren J, et al. Clinical Relevance of the Tumor Location-Modified Lauren Classification System for Gastric Cancer in a Western Population. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2024 Oct 14];29(6):3911. Available from: [/pmc/articles/PMC9072452/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28934826/)
84. Li M, Qin H, Yu X, Sun J, Xu X, You Y, et al. Preoperative prediction of Lauren classification in gastric cancer: a radiomics model based on dual-energy CT iodine map. *Insights Imaging* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Oct 14];14(1). Available from: [/pmc/articles/PMC10350444/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28934826/)
85. Song XH, Zhang WH, Kai-Liu, Chen XL, Zhao LY, Chen XZ, et al. Prognostic impact of Borrmann classification on advanced gastric cancer: a retrospective cohort from a single institution

- in western China. *World J Surg Oncol* [Internet]. 2020 Aug 13 [cited 2024 Oct 14];18(1). Available from: [/pmc/articles/PMC7427284/](#)
86. Gao S, Cao GH, Ding P, Zhao YY, Deng P, Hou B, et al. Retrospective evaluation of lymphatic and blood vessel invasion and Borrmann types in advanced proximal gastric cancer. *World J Gastrointest Oncol* [Internet]. 2019 Aug 8 [cited 2024 Oct 14];11(8):642. Available from: [/pmc/articles/PMC6700032/](#)
 87. Wang Q, Liu G, Hu C. Molecular Classification of Gastric Adenocarcinoma. *Gastroenterology Res* [Internet]. 2019 [cited 2024 Nov 11];12(6):275. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6879029/>
 88. Bass AJ, Thorsson V, Shmulevich I, Reynolds SM, Miller M, Bernard B, et al. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* [Internet]. 2014 Sep 11 [cited 2024 Nov 11];513(7517):202. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4170219/>
 89. Carneiro F FMGHYW. Gastric adenocarcinoma. In: WHO Classification of Tumours: Digestive System Tumours, 5th ed, WHO Classification of Tumours Editorial Board (Ed), International Agency for Research on Cancer, Lyon. 2019. 85–110 p.
 90. Chen D, Fu M, Chi L, Lin L, Cheng J, Xue W, et al. Prognostic and predictive value of a pathomics signature in gastric cancer. *Nat Commun* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 Oct 15];13(1). Available from: [/pmc/articles/PMC9653436/](#)
 91. López Sala P, Leturia Etxeberria M, Inchausti Iguñiz E, Astiazaran Rodríguez A, Aguirre Oteiza MI, Zubizarreta Etxaniz M. Adenocarcinoma gástrico: revisión del TNM y de las vías de diseminación. *Radiología* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2024 Oct 15];65(1):66–80. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-radiologia-119-articulo-adenocarcinoma-gastrico-revision-del-tnm-S0033833822002326>
 92. Marano L, D'Ignazio A, Cammillini F, Angotti R, Messina M, Marrelli D, et al. Comparison between 7th and 8th edition of AJCC TNM staging system for gastric cancer: old problems and new perspectives. *Transl Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2024 Oct 15];4(April). Available from: [/pmc/articles/PMC6509428/](#)
 93. Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours [Internet]. 2011 [cited 2024 Oct 15]. Available from: https://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=72sC1Zk6OgQC&oi=fnd&pg=PT13&ots=1XS0R_lcdZ&sig=Wvny0aQ5mZAh6G25PISKfd04qo8
 94. Xia JY, Aadam AA. Advances in screening and detection of gastric cancer. *J Surg Oncol* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2024 Oct 15];125(7):1104. Available from: [/pmc/articles/PMC9322671/](#)
 95. LAYKE JC, LOPEZ PP. Gastric Cancer: Diagnosis and Treatment Options. *Am Fam Physician* [Internet]. 2004 Mar 1 [cited 2024 Oct 15];69(5):1133–41. Available from: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2004/0301/p1133.html>
 96. Wu D, Zhang P, Ma J, Xu J, Yang L, Xu W, et al. Serum biomarker panels for the diagnosis of gastric cancer. *Cancer Med* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2024 Oct 15];8(4):1576. Available from: [/pmc/articles/PMC6488129/](#)

97. Yasuda K. Early gastric cancer: diagnosis, treatment techniques and outcomes. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2006 Aug [cited 2024 Oct 15];18(8):839–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16825899/>
98. Jiang Y, Zhou K, Sun Z, Wang H, Xie J, Zhang T, et al. Non-invasive tumor microenvironment evaluation and treatment response prediction in gastric cancer using deep learning radiomics. *Cell Rep Med* [Internet]. 2023 Aug 8 [cited 2024 Oct 16];4(8):101146. Available from: </pmc/articles/PMC10439253/>
99. Sexton RE, Al Hallak MN, Diab M, Azmi AS. Gastric Cancer: A Comprehensive Review of Current and Future Treatment Strategies. *Cancer Metastasis Rev* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2024 Oct 16];39(4):1179. Available from: </pmc/articles/PMC7680370/>
100. Fugazzola P, Ansaloni L, Sartelli M, Catena F, Cicuttin E, Leandro G, et al. Advanced gastric cancer: the value of surgery. *Acta Bio Medica : Atenei Parmensis* [Internet]. 2018 [cited 2024 Oct 16];89(Suppl 8):110. Available from: </pmc/articles/PMC6502221/>
101. Wang Y, Zhang L, Yang Y, Lu S, Chen H. Progress of Gastric Cancer Surgery in the era of Precision Medicine. *Int J Biol Sci* [Internet]. 2021 [cited 2024 Oct 16];17(4):1041. Available from: </pmc/articles/PMC8040314/>
102. Tan Z. Recent Advances in the Surgical Treatment of Advanced Gastric Cancer: A Review. *Med Sci Monit* [Internet]. 2019 [cited 2024 Oct 16];25:3537. Available from: </pmc/articles/PMC6528544/>
103. DiGkila A, Wagner AD. Advanced gastric cancer: Current treatment landscape and future perspectives. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2016 Feb 2 [cited 2024 Oct 16];22(8):2403. Available from: </pmc/articles/PMC4768187/>
104. Kim SM, Park SH. Chemotherapy beyond second-line in advanced gastric cancer. *World Journal of Gastroenterology : WJG* [Internet]. 2015 Aug 8 [cited 2024 Oct 16];21(29):8811. Available from: </pmc/articles/PMC4528023/>
105. Wagner AD, Syn NLX, Moehler M, Grothe W, Yong WP, Tai BC, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017 Aug 29 [cited 2024 Oct 16];2017(8). Available from: </pmc/articles/PMC6483552/>
106. Chung HC, Bang YJ, S Fuchs C, Qin SK, Satoh T, Shitara K, et al. First-line pembrolizumab/placebo plus trastuzumab and chemotherapy in HER2-positive advanced gastric cancer: KEYNOTE-811. *Future Oncology* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2024 Oct 16];17(5):491. Available from: </pmc/articles/PMC8411394/>
107. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, et al. Adjuvant Chemotherapy for Gastric Cancer with S-1, an Oral Fluoropyrimidine. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2007 Nov 1 [cited 2024 Oct 16];357(18):1810–20. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa072252>
108. Yuan SQ, Nie RC, Huang YS, Chen YB, Wang SY, Sun XW, et al. Residual circulating tumor DNA after adjuvant chemotherapy effectively predicts recurrence of stage II–III gastric cancer. *Cancer*

- Commun [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Oct 16];43(12):1312. Available from: [/pmc/articles/PMC10693304/](#)
109. Mazurek M, Szlendak M, Forma A, Baj J, Maciejewski R, Roviello G, et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in the Management of Gastric Cancer: A Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2024 Oct 16];19(2):681. Available from: [/pmc/articles/PMC8776178/](#)
110. Valentini V, Cellini F. Radiotherapy in gastric cancer: a systematic review of literature and new perspectives. *Expert Rev Anticancer Ther* [Internet]. 2007 Oct [cited 2024 Oct 16];7(10):1379–93. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1586/14737140.7.10.1379>
111. Chong IY, Chau I. Is there still a place for radiotherapy in gastric cancer? *Curr Opin Pharmacol*. 2023 Feb 1;68:102325.
112. Li K, Zhang A, Li X, Zhang H, Zhao L. Advances in clinical immunotherapy for gastric cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*. 2021 Dec 1;1876(2):188615.
113. Janjigian YY, Kawazoe A, Yañez P, Li N, Lonardi S, Kolesnik O, et al. Combined PD-1 and HER2 blockade for HER2-positive gastric cancer. *Nature* [Internet]. 2021 Dec 23 [cited 2024 Oct 16];600(7890):727. Available from: [/pmc/articles/PMC8959470/](#)
114. Muro K, Chung HC, Shankaran V, Geva R, Catenacci D, Gupta S, et al. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2024 Nov 11];17(6):717–26. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S1470204516001753/fulltext>
115. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, et al. Nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* [Internet]. 2021 Jul 3 [cited 2024 Nov 11];398(10294):27. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8436782/>
116. Högnér A, Moehler M. Immunotherapy in Gastric Cancer. *Current Oncology* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2024 Oct 16];29(3):1559. Available from: [/pmc/articles/PMC8946975/](#)
117. Hou W, Zhao Y, Zhu H. Predictive Biomarkers for Immunotherapy in Gastric Cancer: Current Status and Emerging Prospects. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2024 Nov 11];24(20):15321. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10607383/>
118. Yeong J, Lum HYJ, Teo CB, Tan BKJ, Chan YH, Tay RYK, et al. Choice of PD-L1 immunohistochemistry assay influences clinical eligibility for gastric cancer immunotherapy. *Gastric Cancer* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2024 Oct 16];25(4):741. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9226082/>
119. Fuchs CS, Doi T, Jang RW, Muro K, Satoh T, Machado M, et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. *JAMA Oncol* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2024 Oct 16];4(5):e180013. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5885175/>

120. Disis ML. Mechanism of Action of Immunotherapy. *Semin Oncol*. 2014 Oct 1;41(S5):S3–13.
121. Yoon HH, Jin Z, Kour O, Kankeu Fonkoua LA, Shitara K, Gibson MK, et al. Association of PD-L1 Expression and Other Variables With Benefit From Immune Checkpoint Inhibition in Advanced Gastroesophageal Cancer: Systematic Review and Meta-analysis of 17 Phase 3 Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol* [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2024 Oct 16];8(10):1456. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9412834/>
122. de Ruiter EJ, Mulder FJ, Koomen BM, Speel EJ, van den Hout MFCM, de Roest RH, et al. Comparison of three PD-L1 immunohistochemical assays in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *Modern Pathology* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2024 Oct 16];34(6):1125–32. Available from: <http://www.modernpathology.org/article/S0893395222006020/fulltext>
123. Peixoto RD, Mathias-Machado MC, Jácome A, Gil M, Fogacci J, Sodr e B, et al. PD-L1 testing in advanced gastric cancer—what physicians who treat this disease must know—a literature review. *J Gastrointest Oncol* [Internet]. 2023 Jun [cited 2024 Oct 16];14(3):1560. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10331768/>
124. Zhang L, Qiu M, Jin Y, Ji J, Li B, Wang X, et al. Programmed cell death ligand 1 (PD-L1) expression on gastric cancer and its relationship with clinicopathologic factors. *Int J Clin Exp Pathol* [Internet]. 2015 [cited 2024 Nov 6];8(9):11084. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4637642/>
125. B oger C, Behrens HM, Mathiak M, Kr uger S, Kalthoff H, R ocken C. PD-L1 is an independent prognostic predictor in gastric cancer of Western patients. *Oncotarget* [Internet]. 2016 Apr 26 [cited 2024 Nov 6];7(17):24269. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5029700/>
126. Schoemig-Markiefka B, Eschbach J, Scheel AH, Pamuk A, Rueschoff J, Zander T, et al. Optimized PD-L1 scoring of gastric cancer. *Gastric Cancer* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2024 Nov 6];24(5):1115–22. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10120-021-01195-4>
127. Hsu LW, Huang KH, Chen MH, Fang WL, Chao Y, Lo SS, et al. Genetic alterations in gastric cancer patients according to sex. *Aging (Albany NY)* [Internet]. 2020 Jan 15 [cited 2024 Nov 2];13(1):376. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7835020/>
128. Salminen A. The role of the immunosuppressive PD-1/PD-L1 checkpoint pathway in the aging process and age-related diseases. *J Mol Med (Berl)* [Internet]. 2024 Jun 1 [cited 2024 Oct 31];102(6):733. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11106179/>
129. Chen XJ, Wei CZ, Lin J, Zhang RP, Chen GM, Li YF, et al. Prognostic Significance of PD-L1 Expression in Gastric Cancer Patients with Peritoneal Metastasis. *Biomedicines* [Internet]. 2023 Jul 1 [cited 2024 Oct 31];11(7):2003. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10377298/>
130. Ali SM, Helmy DO, Abdelhamid HS, Mahmoud MSEA. Expression of Programmed Death Ligand1 (PD-L1) in Gastric Carcinoma (Histopathological and Immunohistochemical Study). *Asian Pac J Cancer Prev* [Internet]. 2023 [cited 2024 Oct 31];24(7):2295. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10676478/>

131. Rodriguez-Lara V, Giovanni SC, Avila-Costa MR, Whaley JJJV, Rodriguez-Cid JR, Ordoñez-Librado JL, et al. Role of sex and sex hormones in PD-L1 expression in NSCLC: clinical and therapeutic implications. *Front Oncol* [Internet]. 2023 [cited 2024 Nov 7];13:1210297. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10628781/>
132. Sun YT, Lu SX, Lai MY, Yang X, Guan WL, Yang LQ, et al. Clinical outcomes and biomarker exploration of first-line PD-1 inhibitors plus chemotherapy in patients with low PD-L1-expressing of gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *Cancer Immunol Immunother* [Internet]. 2024 Aug 1 [cited 2024 Nov 2];73(8):144. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11150231/>
133. Massa V, Salani F, Grelli G, Genovesi V, Vivaldi C, Signorini F, et al. Concordance of PD-L1 combined positive score (CPS) analysis between primary gastric cancer and matched peritoneal metastasis. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2024 Jun 1 [cited 2024 Nov 6];42(16_suppl):e16068–e16068. Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.e16068
134. Kim ST, Cristescu R, Bass AJ, Kim KM, Odegaard JI, Kim K, et al. Comprehensive molecular characterization of clinical responses to PD-1 inhibition in metastatic gastric cancer. *Nature Medicine* 2018 24:9 [Internet]. 2018 Jul 16 [cited 2024 Nov 5];24(9):1449–58. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41591-018-0101-z>
135. Ma C, Patel K, Singhi AD, Ren B, Zhu B, Shaikh F, et al. Programmed death-ligand 1 expression is common in gastric cancer associated with Epstein-Barr virus or microsatellite instability. *American Journal of Surgical Pathology* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2024 Nov 5];40(11):1496–506. Available from: https://journals.lww.com/ajsp/fulltext/2016/11000/programmed_death_ligand_1_expression_is_common_in.5.aspx
136. Wang YL, Gong Y, Lv Z, Li L, Yuan Y. Expression of PD1/PDL1 in gastric cancer at different microsatellite status and its correlation with infiltrating immune cells in the tumor microenvironment. *J Cancer* [Internet]. 2021 Jan 18 [cited 2024 Nov 5];12(6):1698. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7890312/>
137. Wang Z, Wang Y, Li X, Li Y, Bu Z, Li Z, et al. Correlation between imaging features on computed tomography and combined positive score of PD-L1 expression in patients with gastric cancer. *Chinese Journal of Cancer Research* [Internet]. 2022 [cited 2024 Nov 6];34(5):510. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9646453/>
138. Lian J, Zhang G, Zhang Y, Liu H, Zhang J, Nan P, et al. PD-L1 and HER2 expression in gastric adenocarcinoma and their prognostic significance. *Digestive and Liver Disease* [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2024 Nov 6];54(10):1419–27. Available from: <http://www.dldjournalonline.com/article/S1590865822001402/fulltext>
139. Jin S, Xu B, Yu L, Fu Y, Wu H, Fan X, et al. The PD-1, PD-L1 expression and CD3+ T cell infiltration in relation to outcome in advanced gastric signet-ring cell carcinoma, representing a

- potential biomarker for immunotherapy. *Oncotarget* [Internet]. 2017 [cited 2024 Nov 6];8(24):38850. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5503577/>
140. Zheng Z, Bu Z, Liu X, Zhang L, Li Z, Wu A, et al. Level of circulating PD-L1 expression in patients with advanced gastric cancer and its clinical implications. *Chinese Journal of Cancer Research* [Internet]. 2014 [cited 2024 Nov 6];26(1):104. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3937742/>
141. Marrelli D, Roviello F, De Stefano A, Farnetani M, Garosi L, Messano A, et al. Prognostic Significance of CEA, CA 19-9 and CA 72-4 Preoperative Serum Levels in Gastric Carcinoma. *Oncology* [Internet]. 1999 Jul 1 [cited 2024 Nov 6];57(1):55–62. Available from: <https://dx.doi.org/10.1159/000012001>
142. Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ, Di Bartolomeo M, Mandalà M, Ryu MH, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *The Lancet* [Internet]. 2018 Jul 14 [cited 2024 Nov 6];392(10142):123–33. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673618312571/fulltext>
143. Wu P, Wu D, Li L, Chai Y, Huang J. PD-L1 and Survival in Solid Tumors: A Meta-Analysis. *PLoS One* [Internet]. 2015 Jun 26 [cited 2024 Nov 8];10(6):e0131403. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0131403>
144. Kim JW, Nam KH, Ahn SH, Park DJ, Kim HH, Kim SH, et al. Prognostic implications of immunosuppressive protein expression in tumors as well as immune cell infiltration within the tumor microenvironment in gastric cancer. *Gastric Cancer* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2024 Nov 8];19(1):42–52. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10120-014-0440-5>

8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Yıldırım Emre YILMAZ

Doğum yeri ve tarihi :

Uyruğu

Medeni durumu

İletişim adresi ve telefonu

Yabancı dili

II- Eğitimi

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (2013-2019)

III- Ünvanları

2019- Asistan Hekim

IV- Mesleki Deneyimi

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (2021-Halen)

9. EKLER

EK-1. ETİK KURUL ONAY FORMU



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

1 NOLU
TIBBİ ARAŞTIRMALAR BİLİMSEL VE ETİK DEĞERLENDİRME KURULU
(TABED) BAŞKANLIĞI'NA

Sayı : TABED 1-24- 412

412 -no'lu çalışma

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'nde yapılması planlanan "Mide Kanserlerinde PD-L1 Pozitif Hastalarda Klinikopatolojik Özelliklerin ve Sağkalım Verilerinin Karşılaştırmalı Değerlendirilmesi" konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle uygun görülmüştür.

17/07/2024/

Prof. Dr. Hürrem BODUR
Etik Kurul Başkanı

Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara

Tel: 0 (312) 552 66 00 Dahili : 772 998 / 772 999

1 NOLU
TIBBİ ARAŞTIRMALAR BİLİMSEL VE ETİK DEĞERLENDİRME KURULU (TABED) KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Mide Kanserlerinde PD-L1 Pozitif Hastalarda Klinikopatolojik Özelliklerin ve Sağkalım Verilerinin Karşılaştırmalı Değerlendirilmesi
------------------------------	---

ETİK KURULUN ADI	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 1 Nolu Tıbbi Araştırmalar Bilimsel Ve Etik Değerlendirme Kurulu (TABED)			
AÇIK ADRESİ:	Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara			
TELEFON	0312 552 66 00			
FAKS	0312 552 99 82			
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Burak BİLGİN			
SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Onkoloji			
SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi			
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	RETROSPEKTİF <input checked="" type="checkbox"/>	PROSPEKTİF <input type="checkbox"/>	ANKET <input type="checkbox"/>	DIĞER <input type="checkbox"/>
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>
DIĞER DEĞİŞİKLİKLER:	Dr. Yıldırım Emre YILMAZ'a ait Tez çalışması			
Karar No: TABED 1/ 412 /2024	Tarih: 17.07.2024			
KARAR				
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.				

I NÖLÜ
TIBBİ ARAŞTIRMALAR BİLİMSEL VE ETİK DEĞERLENDİRME KURULU (TABED) KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Mide Kanserlerinde PD-L1 Pozitif Hastalarda Klinikopatolojik Özelliklerin ve Sağkalım Verilerinin Karşılaştırmalı Değerlendirilmesi
------------------------------	---

TIBBİ ARAŞTIRMALAR BİLİMSEL VE ETİK DEĞERLENDİRME KURULU (TABED)						
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. Hürrem BODUR				
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlişki	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Hürrem BODUR	Enf. Hast.ve Kl.Mikrobiyoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Seyhan YAĞAR	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Fahriye Tuğba KÖŞ	Tıbbi Onkoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Defne KALAYCI	Göz Hastalıkları	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Hesna BEKTAŞ	Nöroloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Nuran SÜNGÜ	Patoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Hayrettin Levent MAVIOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>		
Doç. Dr. Servet KOCAÖZ	Genel Cerrahi	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>		
Doç. Dr. Ali YAVUZCAN	Kadın Doğum	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>		
Doç. Dr. Ali Ulaş TUĞCU	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları (Neonatoloji)	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>		
Uzm. Dr. Dilek KANYILMAZ	Halk Sağlığı	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>		

EK-2. AKADEMİK KURUL KARARI

Evrak Tarih ve Sayısı: 03.10.2024-401490



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı



Sayı : E-86241737-100-401490
Konu : GTF Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik
Kurulu Kararları

03.10.2024

DAĞITIM YERLERİNE

Gülhane Tıp Fakültesi Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu, 01.10.2024 tarihinde saat 14:00'da Gülhane Tıp Fakültesi Dekan Yardımcısı Prof.Dr.Özhan ÖZDEMİR başkanlığında üyelerin uzaktan dijital ortamda online katılımı ile toplanmıştır.

Toplantıda, Dekanlığımızla afileye olan SUAM'larda görevli 60 (altmış) uzmanlık öğrencisine ait tez incelenerek değerlendirilmiş olup; tezlerle ilgili olarak oybirliği ile alınan kararlar Ek'tedir. Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Mehmet Ali GÜLÇELİK
Dekan

Ek:Kurul Kararı

Dağıtım:

Kulak,Burun ve Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı
Başkanlığına
Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanlığına
Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanlığına
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına
Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Başkanlığına
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Başkanlığına
Tıbbi Mikrobiyoloji 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 Müdürlüğüne
Ankara Gülhane Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Müdürlüğüne
Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Müdürlüğüne
Ankara Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Müdürlüğüne
Gaziler Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Sağlık Uygulama ve
Araştırma Merkezi Müdürlüğüne



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : *BSULJIRNŞK* Pin Kodu : 44572

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

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

Bilgi için: Levent YILDIRIM

Unvanı: Uzman



18	Dr. Emre KUL	Ankara Şehir SUAM	Kristalin lens kalınlığına yönelik oftalmolojik ölçütlerin adli tıbbi yönden yaş tayininde kullanılması	Kabul Edildi.
19	Dr. Behaeddin RAŞİD HAN	Ankara Şehir SUAM	Post entübasyon trakeal stenoz sebebiyle trakea rezeksiyonu ve rekonstrüksiyonu uygulanan aynı dönemdeki covid-19 ve non-covid19 vakaların klinik ,Radyolojik ve Patolojik Değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
20	Dr. Mevlüt KÜRŞAD GÜRDAL	Ankara Şehir SUAM	Patolojik N2 tespit edilen,rezeksiyon yapılmış Küçük Hücreli Dışı Akciğer Karsinomu Olgularında ,Tümör Boyutu ,PET-BT deki SUV-max değeri ve Histopatolojik Tipin N2 ile ilişkisi	Kabul Edildi.
21	Dr. Sabri CAN MUTLU	Ankara Şehir SUAM	'Kliniğimizde opere edilen,gastrointestinal sistem kaynaklı malignitelerin,akciğer metastazlarının, metastazetomilerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
22	Dr. Yasin HATİPOĞLU	GTF Genel Cerr. AD.Bşk.lığı	Travmatik olmayan abdominal cerrahi acillerde non-vasküler girişimsel radyolojik uygulamalarda etkinliği 5 yıllık tek merkezli klinik sonuçlarımız	Kabul Edildi.
23	Dr. Kübra ÖZEN	GTF Tıbbi Genetik BD	WES Tüm ekzom dizileme analizi yapılan hastalarda rastlantısal olarak tespit edilen ACMG ve ACMG dışı	Kabul Edildi.
24	Dr. Beste AKILLI	Ankara Şehir SUAM	CRP ve Prokalsitonin Seyri ile Akut Pankreatit Prognozunun İlişkisi	Kabul Edildi.
25	Dr. Ali KUŞŞAN	Ankara Şehir SUAM	Acil Servise Travma ile Başvuran Hastalarda Tomografi Anjio ile Tanı Konulmuş Ekstremitte Arteryal Yaralanmaların Tanı,Tedavi ve Yönetimi	Kabul Edildi.
26	Dr. Emre UYSAL	Ankara Şehir SUAM	Serum kalprotektin düzeyinin tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılan, benign-malign nodülü olan hastalarda tiroid nodülü olmayan normal popülasyon ile karşılaştırılması	Kabul Edildi.
27	Dr. Taner YUMAK	Ankara Sağlık SUAM	'Kontrastsız bilgisayarlı tomografi (BT) ve bilgisayarlı tomografi anjiyografide (BTA) oklüde orta serebral arter dansitesinin kantitatif değerlerinin inme zamanını belirlemede ve girişimsel işlem başarısını tahmin etmede rolü '	Kabul Edildi.
28	Dr. Büşra Gülnihal SOYLU	Ankara Sağlık SUAM	Meme malign kitle lezyonlarında Strain Elastografi ile elde edilen Strain Ratio (SR) değerleri ile Ki-67 indeksi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
29	Dr. Ömürhan ULUDOĞAN	Ankara Şehir SUAM	Parotidektomi yapılan hastalarda fasiyal sinir çap ve dağılımını etkileyen prospektif incelenmesi	Kabul Edildi.
30	Dr. Ekin ÖZSOY	Ankara Şehir SUAM	Acil Servise Minör Kafa Travması ile Başvuran Hastalarda Optik Sinir Kılıf Çapı Ölçümünün Kanada BT Kuralları ile Karşılaştırılması	Kabul Edildi.
31	Dr. Yıldırım Emre YILMAZ	Ankara Şehir SUAM	Mide Kanserlerinde PD-L1 Pozitif Hastalarda Klinikopatolojik Özellilerin ve Sağlıkım Verilerin Karşılaştırılması Değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
32	Dr. Muammer Oğuz KANDABAŞ	Ankara Şehir SUAM	Acil Servise Apendisit Şüphesi ile Başvuran Yetişkin Hastalarda MASS, RIPASA, AJR ve AAS Skorlarının Tanısal Değerliliklerinin Karşılaştırılması"	Kabul Edildi.
33	Dr. Zeynep AFŞAR YAKIN	Ankara Şehir SUAM	Kardiyopulmoner Resüsitasyon Etkinliğinin Değerlendirilmesi: Metronom ve Otomatik Gerçek Zamanlı Geri Bildirim Cihazının Karşılaştırılması'	Kabul Edildi.
34	Dr. Gamze Demirel BUCAK	Ankara Şehir SUAM	Ciddi Hiponatremişi olan Karaciğer Sirozu Hastalarında Prognosa ve Klinik Seyre Etki Eden Faktörlerin Belirlenmesi'	Kabul Edildi.
35	Dr. Baturalp AVCI	Ankara Şehir SUAM	Yenidoğan Yoğun Bakımında izlenen hastalarda analjezi stratejileri	Kabul Edildi.