



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ

GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN

ŞEHİR HASTANESİ

TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**MİDE ADENOKARSİNOMLARINDA MİSMATCH
REPAIR (MMR) PROTEİN EKSPRESYONUNUN
KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELERLE
İLİŞKİSİ**

Dr. Hümeysra GÜNEL

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL

Eylül, 2022

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN
ŞEHİR HASTANESİ

TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

MİDE ADENOKARSİNOMLARINDA MİSMATCH
REPAIR (MMR) PROTEİN EKSPRESYONUNUN
KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELERLE
İLİŞKİSİ

Dr. Hümeysra GÜNEL
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Bengü ÇOBANOĞLU ŞİMŞEK

İSTANBUL
Eylül, 2022

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Hümeysra GÜNEL'in hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "MİDE ADENOKARSİNOMLARINDA MİSMATCH REPAIR (MMR) PROTEİN EKSPRESYONUNUN KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Bengü ÇOBANOĞLU ŞİMŞEK

.....

Üyeler:

.....

.....

Tez Savunma Tarihi: __/09/2022

Yazar Bildirimi

“MİDE ADENOKARSİNOMLARINDA MİSMATCH REPAIR (MMR) PROTEİN EKSPRESYONUNUN KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Hümeysra GÜNEL;

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Eylül, 2022

İmza:

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Dr. Hümeysra GÜNEL



Uzmanlık eğitimimde beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan, desteklerini esirgemeyen, birlikte çalışmaktan mutluluk ve onur duyduğum tez danışmanım değerli hocam Sn. Prof. Dr. Bengü ÇOBANOĞLU ŞİMŞEK'e,

Uzmanlık eğitimimim boyunca tüm bilgi ve tecrübelerini sabırla ve anlayışla bana aktaran, akademik hayata hazırlanmak için güncel olan bilgiye ulaşabilme becerilerini öğreten, iyi bir patolog olmam için beni hep destekleyen Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam Sn. Prof. Dr. Gözde KIR'a,

Eğitimimde her zaman özveriyle yanımda duran, mesleki gelişimime katkısı bulunan, sakinliği ve sağduyusu ile mesleki hayatımda da yoluma ışık tutacağına inandığım değerli hocam Sn. Prof. Dr. Abdullah AYDIN'a,

Patolojiye adım attığım ilk zamanlardan bu yana, sadece bilgisinden ve deneyimlerinden değil, insanlığından da çok şey öğrendiğim, her zaman desteğini yanımda hissedeceğim değerli hocam Sn. Doc. Dr. S. Şeyma ÖZKANLI'ya,

Tez çalışmam boyunca bilgi ve deneyimlerini tüm samimiyetiyle bana aktaran, akademik desteğinin yanında asistanlık yıllarım boyunca manevi desteğini her zaman hissettiğim, disiplinli ve özverili oluşuyla asistanlarına yol gösteren değerli hocam Sn. Dr. Öğr. Üyesi Hatice ŞENELDİR'e,

Asistanlığım boyunca değerli hocalarımla yanında benden desteklerini esirgemeyen, yoğun iş tempoları arasında bilgi ve deneyimlerini bana aktaran değerli uzmanlarım,

Her zaman naifliği ve çalışkanlığı ile kendine hayran bırakan, tüm sorularımızı özveriyle cevaplayan Sn. Uzm. Dr. Pınar ENGİN ZERK,

Vakalara yaklaşımı ve pratik çözümleri ile patoloji hayatımda bana çok katkısı olacağına inandığım Sn. Uzm. Dr. Ayşe Nur TOKSÖZ YILDIRIM,

Bana yoğun iş temposu içerisinde patoloji haricinde bir hayatım olduğunu hatırlatan, kendi değerimi farketmem için beni destekleyen Sn. Uzm. Dr. Nurver ÖZBAY, ve

Sn. Uzm. Dr. Rabia Burçin GİRĞİN, Sn. Uzm. Dr. Berrin GÜÇLÜER, Sn. Uzm. Dr. Meliha Özge KAPAR, Sn. Uzm. Dr. Evşen APAYDIN, Sn. Uzm. Dr. Tülay ZENGİNKİNET, Sn. Uzm. Dr. Gülnihal AY ve Sn. Uzm. Dr. Deniz ANLAR'a,

Asistanlık eğitimim boyunca günlerimi keyifle geçirmemi sağlayan, yardım ve desteklerini her zaman hissettiğim, hayatım boyunca bir arkadaş ve dost olarak yanımda bulunmasını isteyeceğim çok sevgili asistan arkadaşlarım,

Bilgi ve becerilerini sıkılmadan bana aktaran değerli kıdemlim Uzm. Dr. Tuçe SÖYLEMEZ AKKURT'a,

İhtiyacım olduğu her anda yanımda bulunan ve tüm sevecenliği ile bana yardımcı olan değerli arkadaşım Dr. Zeynep Çağla TARCAN'a,

Disiplinli çalışmasıyla bana örnek olan, dertlerimi paylaşabildiğim, manevi desteğini her zaman hissettiğim değerli arkadaşım Dr. Gözde Ecem CECİKOĞLU'na,

Eğitim süremiz boyunca pek çok anıyı paylaştığım hem anneliği hem asistanlığı aynı zamanda yürütmeye çalışırken beni de desteklerinden mahrum etmeyen değerli arkadaşım Dr. Leman SAMADOVA'ya,

Her konuda bilgisi ve deneyimiyle beni şaşırtan, ev arkadaşlığı ile bana her türlü desteği veren değerli arkadaşım Dr. Tuba ÇİÇEK'e,

Olgun ve ağırbaşlı olup aynı zamanda eğlenceli olmayı başarabilen değerli arkadaşım Dr. Ayşe Nur DALLI TUNCE'ye,

Kısa bir sürede askere uğurladığımız ama o kısa sürede bile çalışkanlığını ve özverisini bize hissettiren değerli arkadaşım Dr. Ahmet ERBAĞCI'ya,

Sevimli, ince düşünceli ve merhametli olan, mükemmeliyetçi tavrıyla patolojide iyi yerlere geleceğinden emin olduğum, kardeşim gibi hissettiğim değerli arkadaşım Dr. Fatma YILMAZER'e,

Kısa sürede birlikte çalışmaktan çok mutlu olduğum değerli arkadaşım Dr. Ömer Sertaç ILASLAN'a,

Başta tezimde emeği geçen Ali AKSU ve Ezgi ÇAKIR olmak üzere tüm laboratuvar ekibine, sekreter ve personel arkadaşlarıma,

Evlatları olmaktan her zaman gurur duyduğum, bana erdemli ve ahlaklı olmayı öğreten değerli ailem; annem, babam, abim, kardeşim ve bu dünyada yaşanılacak en güzel duygulardan birini bana yaşatan sevgili yeğenim Hüsna'ya,

Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Hümeysra GÜNEL

Özet

MİDE ADENOKARSİNOMLARINDA MİSMATCH REPAIR (MMR) PROTEİN EKSPRESYONUNUN KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ

Amaç: Mide kanseri dünyada en sık görülen beşinci kanser olup kansere bağlı ölümler arasında dördüncü sıradadır. Türkiye’de kansere bağlı ölümlerde ikinci sırada yer almaktadır. Mide kanserleri mortalitesi yüksek ve kötü prognozla seyreden tümörlerdir. Son yıllarda birçok kanser çeşidi için olduğu gibi mide karsinomlarında da moleküler dizileme yöntemleri kullanılmaktadır. Tanımlanan bu moleküler sınıflandırmalarda Mismatch Repair (MMR) protein ekspresyon varlığı ve yokluğu önemli bir yer edinmektedir. Amacımız tüm bu bilgiler ışığında laboratuvarımızda uygulanabilir nitelikte olan MMR protein ekspresyonunu immunohistokimyasal olarak değerlendirip mevcut histomorfolojik ve klinik parametrelerle ilişkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde 2015-2021 yılları arasında mide adenokarsinom tanısı alan 200 olgu değerlendirmeye alındı. Hastaların klinikopatolojik parametreleri, takip ve sağkalım verileri kurumumuzun veri tabanından elde edildi.

Bulgular: Univariante analizde, mikrosatellit instabil (MSI) olan hastaların sıklıkla daha yaşlı hasta popülasyonunu içerdiği görüldü ($p = 0.003$). Tümör yerleşim yeri değerlendirildiğinde MSI hastaların daha sıklıkla antrum-prepilorik yerleşimli ve non-kardiak mide tümörleri olduğu gözlemlendi ($p = 0.032$). Çoğu vakada lenfatik ve perinöral invazyon görülürken (sırasıyla %66,6, 16/24; %54,1, 13/24) vasküler invazyon %29,1 (7/24) vakada görüldü. MSI vakalarda vasküler alan invazyonu daha az sıklıkla görüldüğü dikkati çekti ($p = 0.023$). Lenf nodu pozitifliği varlığında MSI hastalarda mikrosatellit stabil (MSS) hastalara oranla daha az sayıda lenf nodu pozitifliği görüldüğü ortaya konmuştur ($p = 0.008$). Taşlı yüzük hücreli diferansiasyon varlığının MSI vakalarda daha az sıklıkta görüldüğü dikkati çekti ($p = 0.016$).

Multivariate analizde, MSI hastalarda hasta yaşı ve non-kardiak tümör yerleşimi bağımsız prognostik parametre olarak bulunmuştur (sırasıyla; $p = 0.013$, OR = 3.832, %95CI = 1.327-11.070 ve $p = 0.047$, OR = 8.049, %95CI = 1.025-63.221). Taşlı yüzük hücreli diferansiasyon varlığı marjinal olarak anlamlı bulunmuş olup MSI vakalarda daha az sıklıkla görülmektedir ($p = 0.057$, OR = 2.688, %95CI = 0.972-7.432).

Hastalıksız sağkalım için uygulanan multivariate analizde, Crohn benzeri lenfositik infiltrasyon, tümör tomurcuklanması, lenf nodu metastazı ve patolojik evre hastalıksız sağkalım için bağımsız prognostik parametre olarak bulundu (sırasıyla; $p = 0.001$, OR = 1.994, %95CI = 1.350-2.945; $p = 0.004$, OR = 2.233, %95CI = 1.315-3.792; $p = 0.005$, OR = 2.324, %95CI = 1.288-4.193 ve $p = 0.008$, OR = 2.541, %95CI = 1.277-5.057).

Genel sağkalım için uygulanan multivariate analizde ise, hasta yaşı, tümör boyutu, Crohn benzeri lenfositik infiltrasyon, tümör tomurcuklanması ve lenf nodu metastazı genel sağkalım için bağımsız prognostik parametre olarak bulundu (sırasıyla; $p = 0.002$, OR = 1.930, %95CI = 1.271-2.929; $p = 0.017$, OR = 1.831, %95CI = 1.114-3.010; $p = 0.013$, OR = 2.129, %95CI = 2.237-3.662 ve $p = 0.013$, OR = 2.207, %95CI = 1.180-4.129).

Sonuç: Literatürde iyi bilindiği gibi, ileri hasta yaşı ve antrum/ prepilorik tümör yerleşimi MSI hastalarda bağımsız prognostik parametre olarak bulunmuştur. Lenf nodu pozitifliği varlığında MSI hastalarda MSS hastalarına oranla daha az sayıda lenf nodu pozitifliği görülmektedir. Crohn benzeri lenfositik infiltrasyon varlığı hastalıksız sağkalım için iyi prognostik parametre iken; tümör tomurcuklanması, lenf nodu metastazı varlığı ve ileri patolojik evre kötü prognostik parametre olarak bulunmuştur. Benzer şekilde Crohn benzeri lenfositik infiltrasyon varlığı genel sağkalım için iyi prognostik parametre iken; ileri hasta yaşı, tümör boyutu, tümör tomurcuklanması, lenf nodu metastazı varlığı ve lenf nodu evresi kötü prognostik parametre olarak bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Mide Adenokarsinomu, Mikrosatellit instabilite, Crohn benzeri lenfositik infiltrasyon, tümör tomurcuklanması, tümör boyutu, genel sağkalım.

Abstract

THE RELATIONSHIP OF MISMATCH REPAIR (MMR) PROTEIN EXPRESSION WITH CLINICOPATHOLOGICAL PARAMETERS IN GASTRIC ADENOCARCINOMAS

Aim: Gastric cancer is the fifth most common cancer for incidence and the fourth for mortality globally. In Türkiye, it comes in second for cancer-related mortality. Gastric cancers have a high mortality rate and a poor prognosis. Molecular sequencing methods have been used in gastric carcinomas as well as in many types of cancer in recent years. The presence or absence of Mismatch Repair (MMR) protein expression plays an important role in the molecular classifications. Based on this data, our aims are to immunohistochemically evaluate MMR protein expression in our laboratory and investigate its relationship to existing histomorphological and clinical parameters.

Materials and Methods: We retrospectively identified a consecutive cohort of 200 patients who had histologically proven gastric adenocarcinoma at our hospital, between 2015 and 2021. The patients' clinicopathological parameters, follow-up, and survival data were obtained from our institution's database.

Results: Microsatellite instable (MSI) were frequently found in the older patient population in univariate analysis ($p = 0.003$). We observed that MSI tumors were more commonly localized in the antrum-prepyloric region and they were non-cardiac ($p = 0.032$). While lymphatic and perineural invasion was seen in most cases (66.6%, 16/24; 54.1%, 13/24; respectively), vascular invasion was seen only in 29.1% (7/24) cases. It was discovered that vascular invasion was less common in MSI cases ($p = 0.023$). In the presence of lymph node positivity, it was noticed that MSI patients had fewer lymph node positivities than microsatellite stable (MSS) patients ($p = 0.008$). Signet ring cell differentiation was less common in MSI cases ($p = 0.016$).

Patient age and non-cardiac tumor location were independent predictors associated with MSI in multivariate analysis ($p = 0.013$, OR = 3.832, 95%CI = 1.327-11.070, and $p = 0.047$, OR = 8.049, 95%CI = 1.025-63.221, respectively). Signet ring cell differentiation was more often in MSS tumors than in MSI tumors, but the difference was only marginally significant ($p = 0.057$, OR = 2.688, 95%CI = 0.972-7.432).

Crohn's-like lymphocytic infiltration, tumor budding, lymph node metastasis, and pathological stage were found to be independent prognostic parameters for disease-free survival in the multivariate analysis ($p = 0.001$, OR = 1.994, 95%CI = 1.350-2.945; $p = 0.004$, OR = 2.233, 95%CI = 1.315-3.792; $p = 0.005$, OR = 2.324, 95%CI = 1.288-4.193, and $p = 0.008$, OR = 2.541, 95%CI = 1.277-5.057; respectively).

Patient age, tumor size, Crohn's-like lymphocytic infiltration, tumor budding, and lymph node metastasis were found to be independent prognostic parameters for overall survival in the multivariate analysis ($p = 0.002$, OR = 1.930, 95%CI = 1.271-2.929; $p = 0.017$, OR = 1.831, 95%CI = 1.114-3.010; $p = 0.013$, OR = 2.129, 95%CI = 2.237-3.662, and $p = 0.013$, OR = 2.207, 95%CI = 1.180-4.129; respectively).

Conclusion: As is well known in the literature, advanced patient age and antrum/prepyloric tumor location were found to be independent prognostic parameters in MSI patients. In the presence of lymph node positivity, MSI patients tend to have fewer positive lymph nodes than MSS patients. While Crohn's-like lymphocytic infiltration is an independent predictive factor for good prognosis in terms of disease-free survival; tumor budding, lymph node metastasis, and advanced pathological stage are all independent predictive factors for poor prognosis. Similarly, Crohn's-like lymphocytic infiltration is an independent predictive factor for good prognosis in terms of overall survival, whereas advanced patient age, tumor size, tumor budding, the presence of lymph node metastases, and lymph node stage were found to be independent predictors for poor prognosis in terms of overall survival.

Keywords: Gastric adenocarcinoma, Microsatellite instability, Crohn's-like lymphocytic infiltration, tumor budding, tumor size, overall survival.

İçindekiler

Şekil Listesi	xiii
Tablo Listesi	xiv
Resim Listesi	xv
Kısaltmalar	xvi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 EMBRİYOLOJİ	4
2.2 ANATOMİ	4
2.2.1 Midenin Kanlanması.....	7
2.2.2 Lenfatik Drenajı.....	8
2.2.3 Midenin İnnervasyonu	10
2.3 HİSTOLOJİ	11
2.3.1 Mukoza	11
2.3.1.1 Yüzey Epiteli.....	12
2.3.1.2 Kardiak ve Pilorik (Antral) Mukoza	13
2.3.1.3 Oksintik Mukoza	14
2.3.1.4 Endokrin Hücreler.....	16
2.3.2 Lamina Propria.....	16
2.3.3 Muskularis Mukoza	17
2.3.4 Submukoza	17
2.3.5 Muskularis Propria.....	17
2.3.6 Seroza (Adventisya).....	18
2.4 FİZYOLOJİ	18
2.4.1 Madde ve Enzim Sekresyonları	18
2.4.2 Midede Madde Emilimi	21
2.5 MİDE KARSİNOMLARI	21
2.5.1 Epidemiyoloji ve İnsidans	21
2.5.2 Etyolojik Risk Faktörleri	23
2.5.2.1 Genetik.....	23
2.5.2.2 Helikobakter Pylori	24
2.5.2.3 Epstein-Barr virüsü.....	25
2.5.2.4 Gastroözofageal Reflü Hastalığı	26
2.5.2.5 Tütün ve Alkol Tüketimi	26
2.5.2.6 Kimyasal Maruziyeti	26
2.5.2.7 Diyet.....	27
2.5.2.8 Obezite	28
2.5.2.9 Pernisiyöz Anemi	28
2.5.2.10 Kan grubu	28
2.5.2.11 Cinsiyet	29

2.5.2.12	Geçirilmiş Mide Ameliyatı	29
2.5.2.13	Radyasyon.....	29
2.5.3	Öncül Lezyonlar	30
2.5.3.1	Kronik Gastrit	30
2.5.3.1.1	H. pylori ilişkili gastrit	30
2.5.3.1.2	Otoimmün gastrit	32
2.5.3.2	Atrofi (Gland kaybı)	32
2.5.3.3	Metaplazi.....	33
2.5.3.3.1	Spazmolitik polipeptit eksprese eden metaplazi(SPEM)	33
2.5.3.3.2	İntestinal Metaplazi (IM)	34
2.5.3.4	Displazi	35
2.5.3.5	Gastrik Polipler ve Polipozis Sendromları.....	37
2.6	GASTRİK KARSİNOMLAR.....	39
2.6.1	Tanımlama	39
2.6.2	Klinik Özellikler	39
2.6.3	Makroskopik Özellikler	40
2.6.3	Tümör Lokalizasyonu	41
2.6.3	Mikroskopik bulgular ve Histopatolojik Sınıflama	41
2.6.3.1	Lauren Sınıflaması	43
2.6.3.2	DSÖ Sınıflaması	44
2.6.4	Gastrik Adenokarsinomun Moleküler Özellikleri	53
2.6.4.1	İntrinsik subtip	53
2.6.4.2	Lei subtip	54
2.6.4.3	Kanser Genom Atlası (TCGA) Subtipleri.....	54
2.6.4.3.1	EBV Pozitif Subtip	55
2.6.4.3.2	Mikrosatellit İnstabil Subtip	55
2.6.4.3.3	Genomik Stabil Subtip.....	56
2.6.4.3.4	Kromozomal İnstabil Subtip.....	56
2.6.4.4	Asya Kanser Araştırma Grubu(ACRG) Subtipleri ...	57
2.6.4.4.1	MSI-H.....	57
2.6.4.4.2	MSS/EMT	57
2.6.4.4.3	MSS/TP53+	58
2.6.4.4.4	MSS/TP53-	58
2.7	MİSMATCH REPAIR GENLERİ VE MİKROSATELLİT İNSTABİLİTE.....	58
3.	GEREÇ ve YÖNTEM	61
4.	BULGULAR	75
4.1	KLİNİKOPATOLOJİK KARAKTERİSTİKLER.....	75
4.2	MMR EKSPRESYON KAYBINA İLİŞKİN BULGULAR.....	79
4.3	GENEL SAĞKALIM VE HASTALIKSIZ SAĞKALIM İÇİN MİDE ADENOKARSİNOMLARINDA KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELERİN UNİVARIATE VE MULTİVARIATE COX REGRESYON ANALİZLERİ	85

5. TARTIŞMA ve SONUÇ	89
5.1 TARTIŞMA.....	89
5.2 SONUÇLAR.....	95
Kaynaklar	97
Ek A. Etik Kurul Onay Formu	117



Şekil Listesi

2.1:	Midenin Bölümleri	6
2.2:	Midenin Kanlanması.....	8
2.3:	Midenin İnnervasyonu	11
2.4:	Gastrik Prekanseröz Kaskad Şematik Gösterim.	31



Tablo Listesi

3.1:	Mide Rezeksiyonu Patolojik Evreleme	71
4.1:	Tanımlayıcı Özellikler	78
4.2:	Mismatch Repair Protein Ekspresyonu ile Klinikopatolojik Parametrelerin İlişkisinin Univariate Analiz Değerlendirme Sonuçları	81
4.3:	Mismatch Repair Protein Ekspresyonu ile Klinikopatolojik Parametrelerin İlişkisinin Multivariate Analiz Değerlendirme Sonuçları	84
4.4:	Mide Adenokarsinomlarında Klinikopatolojik Parametrelerin Univariate ve Multivariate Analizi	86

Resim Listesi

2.1:	Tübüler Adenokarsinom, H&E, x100	45
2.2:	Papiller Adenokarsinom, H&E, x100	46
2.3:	Taşlı Yüzük Hücreli Az Diferansiye Karsinom, H&E, x400	47
2.4:	Az Diferansiye Karsinom, Diğer, H&E, x200	47
2.5:	Müsinöz Adenokarsinom, İntestinal Tip, H&E, x100	48
2.6:	Müsinöz Adenokarsinom, Diffüz Tip, H&E, x100	49
2.7:	Mikst Tip Adenokarsinom, H&E, x100	50
2.8:	Lenfoepitelyoma Benzeri Karsinom Ekspansif Büyüme Paterni, H&E, x40	51
2.9:	Lenfoepitelyoma Benzeri Karsinom Yoğun Lenfoplazmositer İltihabi Hücre İnfiltrasyonu İçerisinde Sinsityum Yapan Tümör Hücreleri, H&E, x200	51
2.10:	Enteroblastik Diferansiasyon Gösteren Adenokarsinom, H&E, x100	52
3.1:	Vasküler Alan İnvazyonu, H&E, x100	63
3.2:	Perinöral İnvazyon, H&E, x200	64
3.3:	İntestinal Metaplazi, H&E, x100	65
3.4:	Foveolar Epitelde Normal Mukoza (sol) ve Displazi Alanları (sağ), H&E, x100	65
3.5:	Yok-Hafif Stromal Lenfosittik İnfiltrasyon, H&E, x100	66
3.6:	Orta Şiddette Stromal Lenfositik İnfiltrasyon, H&E, x200	67
3.7:	Şiddetli Stromal Lenfositik İnfiltrasyon, H&E, x200	67
3.8:	Crohn Benzeri Lenfositik İnfiltrasyon, H&E, x40	68
3.9:	Yüksek Dereceli Sitolojik Atipi. Pleomorfik ve İri, Göze Çarpan Nükleollü Hücreler, Belirgin Mitoz, H&E, x200	69
3.10:	Tümör Tomurcuklanması Düşük (<10 tomurcuk) Derecede, H&E, x200	70
3.11:	Tümör Tomurcuklanması Yüksek (≥ 10 tomurcuk) Derecede, H&E, x200	70
3.12:	MSH6 İmmunhistokimyasal Boyama ile Nükleer Ekspresyon Varlığı, x200.	73
3.13:	MLH1 İmmunhistokimyasal Boyama ile Stromadaki Hücrelerde Ekspresyon Görülürken Tümörde Ekspresyon Kaybı Mevcut, x200	73

ACRG.....	Asya Kanser Araştırma Grubu
AFP.....	Alfa Fetoprotein
APC	Adenomatosis Poliposis Koli
APUD.....	Amine Precursor Uptake Decarboxylase
CDH1.....	Cadherin 1 gen
DSÖ.....	Dünya Sağlık Örgütü
EBV	Epstein-Barr Virüsü
EC	Enterokromafin
ECL	Enterokromaffin benzeri
FAP.....	Ailesel Adenomatöz Poliposis
FGP	Fundik Gland Polibi
GAPPS	Mide Adenokarsinom ve Midenin Proksimal Polipozisi
G-DIF.....	Genomik Diffüz
GH.....	Büyüme hormonu
G-INT.....	Genomik İntestinal
GÖRH	Gastroözofageal reflü hastalığı
GSTM1	Glutasyon S-transferaz M1
GSTT1	Glutasyon S-transferaz teta-1
H. Pylori.....	Helicobacter pylori
HDGC.....	Hereditör Diffüz Gastrik Kanser
HNPCC	Hereditör Nonpoliposis Kolon Kanseri
HR	Hazard Ratio
IARC	Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı
IL.....	İnterlökin
IM.....	İntestinal Metaplazi
JGCA.....	Japon Gastrik Kanser Derneği
MAG	Multifokal Atrofik Gastrit
MCP-1	Monosit Kemoatraktan Protein-1
MLH1.....	MutL homolog 1
MMR.....	Mismatch Repair
MSH2	MutS Homologue 2
MSI.....	Mikrosatellit instabilite
MSI-H.....	Yüksek MSI
MSS.....	Mikrosatellit Stabil
NNNG	N-metil-N-nitro-N-nitrosoguanidin

NSAID.....	Non-Steroid Antiinflatuar İlaçlar
OGA.....	Oksintik Gland Adenomu
PAS.....	Periyodik Asit-Schiff
PGA	Pilorik Gland Adenomu
PGI	Pepsinojen I
PGII	Pepsinojen II
PPI.....	Proton Pompa İnhibitörleri
RhoA.....	Ras homolog aile üyesi A
RNA	Ribonükleik Asit
SPEM.....	Spazmolitik Polipeptit Eksprese eden Metaplazi
TFF	Trefoil Faktör
TGCA.....	Kanser Genom Atlası
TNF- α	Tümör Nekroz Faktörü- α
VIP.....	Vazoaktif İntestinal Peptit
WCRF/AICR.....	Dünya Kanser Araştırma Fonu/Amerikan Kanser Araştırmaları Enstitüsü

GİRİŞ ve AMAÇ

Mide kanseri dünyada en sık görülen beşinci kanser olup kansere bağlı ölümler arasında dördüncü sıradadır. Erkeklerde en sık dördüncü, kadınlarda en sık yedinci kanserdir (1). Özellikle Orta ve Doğu Asya, Doğu Avrupa ve Güney Amerika'da insidansı daha yüksektir (2). Dünya sağlık örgütü (DSÖ) 2020 verilerine göre Türkiye'de her yıl 13.075 yeni vaka tanımlanmaktadır. Türkiye'de kansere bağlı ölümlerde ikinci sırada yer almaktadır (1). Mide kanserleri mortalitesi yüksek ve kötü prognozla seyreden tümörlerdir. Lokalize hastalıkta 5 yıllık sağkalım %70 civarı iken ileri evre hastalıkta %32, uzak metastaz varlığında %6 civarındadır (3).

Mide karsinomları morfolojik ve moleküler olarak heterojen bir gruptur. Karsinomların prognozunun değerlendirilmesi, hastalığın takibi ve tedavinin belirlenmesi için morfolojik ve moleküler olarak pek çok sınıflama sistemi kullanılmıştır. En yaygın olarak kullanılanı, mide karsinomlarını diffüz ve intestinal tip olarak başlıca iki gruba ayıran Lauren Sınıflamasıdır ve 1965'te tanımlanmıştır (4). Bunun üzerine Nakamura ve arkadaşlarının (ark.) 1968'te yaptığı ve 2017'de Japon Gastrik Kanser Derneği (JGCA)'nin ortaya koydukları alternatif sınıflamalar da mevcuttur. 2019 yılında DSÖ, Gastrointestinal sistem tümörleri içinde mide karsinomları için yeni bir sınıflamayı tanımlamıştır (2). Bu sınıflamaların hepsi esas olarak histomorfoloji tabanlı sınıflandırma sistemleri olup moleküler özelliklere sınırlı oranda değinmektedir. Bu nedenle klinik tedaviye rehberlik etmede sınırlı faydaları olmaktadır.

Son yıllarda birçok kanser çeşidi için olduğu gibi mide karsinomlarında da moleküler dizileme yöntemleri kullanılmaktadır. Bu yöntemlerle birlikte Lei, Kanser Genom Atlası (TGCA) ve Asya Kanser Araştırma Grubu (ACRG) gibi

moleküler sınıflandırma sistemleri ortaya çıkmıştır (5-7). Ancak moleküler alt tiplerin belirlenmesi için kullanılan moleküler dizileme yöntemleri yüksek maliyetli olmakla beraber rutin pratikte kullanılamayacak kompleks metodların uygulanmasını gerektirmektedir.

Tanımlanan bu moleküler sınıflandırmalarda Mismatch Repair (MMR) protein ekspresyon varlığı ve yokluğu önemli bir yer edinmektedir (8). Mikrosatellit instabilite (MSI)'nin tümör oluşumu ile yakından ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, MSI ile gastrik kanserlerin oluşumu, prognozu ve kemosensitivitesi arasındaki korelasyonlar birçok araştırmacı tarafından incelenmiştir. Gastrik kanserlerde MSI oluşumunun birincil mekanizması, kolorektal kanserlerde olduğundan daha farklıdır. Kolorektal kanserlerde MSI'nin ana nedeni DNA MMR geni MutL homolog 1 (MLH1) veya MutS Homologue 2 (MSH2) mutasyonudur. Ancak, yüksek MSI'ye sahip (MSI-H) gastrik kanserlerde MLH1 veya MSH2 mutasyonu nispeten nadir iken, MLH1 promotör metilasyonu daha sıklıkla gözlenir (9).

Bazı çalışmalar kanser öncesi lezyonlarda MSI'nin bulunduğunu ve prekanseröz lezyonlardan gastrik kansere ilerleme sırasında MSI saptama oranının artan bir eğilimi olduğunu bildirmiştir. Bu nedenle MSI, gastrik kanserin erken teşhisi ve profilaksisi için potansiyel bir moleküler göstergeyi temsil edebilir ve kanser öncesi lezyonlarda büyük önem taşır (10-11).

Şu anda, MSI ve gastrik kanserin prognozu arasındaki ilişki hakkında çok fazla tartışma vardır. Choi ve ark., MSI-H gastrik kanserin Mikrosatellit Stabil (MSS) gastrik kansere kıyasla farklı biyolojik özelliklere sahip olduğunu bildirmiştir (12). Ayrıntılı olarak, MSI-H olmayanlara karşı MSI-H'nin genel sağkalımı için tehlike oranı (*Hazard Ratio* (HR)) 0,72'dir (0,59-0,88, $p = 0,001$), bu da MSI-H'lı gastrik kanser hastalarının genellikle MSS hastalara göre daha iyi prognoza sahip olduğunu göstermektedir (12). Ayrıca, Zhu ve ark., MSI ve gastrik kanser arasındaki korelasyon üzerine bir meta-analiz yürütmüş ve yukarıdaki çalışma ile benzer sonuçlar elde etmiştir (13). Ayrıca Marrelli ve ark., intestinal non-kardiak tip gastrik kanser ve MSI arasında benzer bir analiz gerçekleştirmiş ve MSI-H ile intestinal non-kardiak tip gastrik kanserin 5 yıllık sağkalım oranının MSS gastrik kanserden önemli ölçüde daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (%67,6'ya karşılık %35, $p < 0,001$) (14). Bu nedenle, MSI'nin intestinal non-kardiak tip gastrik kanser

hastalarında uzun vadeli prognozun potansiyel bir öngörücüsü olduğu düşünülmektedir (15).

Mide karsinomları %90 sporadik gelişimli olmakla birlikte %10 oranında ailesel geçişli sendromlarla ilişkili olabilmektedir (16). Bu sendromlardan birçok sistem ve kanser ile ilişkisi bulunan Lynch Sendromu mide karsinomlarında da önemli rol oynamaktadır. Lynch sendromunun moleküler olarak en bilinen göstergesi MMR protein ekspresyon kaybının gösterilmesidir.

Gastrik kanser hastalarının prognozu, MSI paternleri, evre, derece, yaş ve kemoterapi tedavisi dahil olmak üzere birçok faktörden etkilenir. MSI alt tipleri, gastrik kanser hastalarının prognozunu değerlendirmek için diğer faktörlerle birlikte yardımcı referans indeksi olarak kullanılabilir. MMR protein ekspresyonu immunohistokimyasal olarak da gösterilebilmektedir. Yapılan çalışmalarda immünohistokimyasal çalışma ve genetik inceleme arasındaki uyum %95'in üzerinde bulunmuştur (17).

Amacımız tüm bu bilgiler ışığında laboratuvarımızda uygulanabilir nitelikte olan MMR protein ekspresyonunu immunohistokimyasal olarak değerlendirip mevcut histomorfolojik ve klinik parametrelerle ilişkisini araştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

2.1 EMBRİYOLOJİ

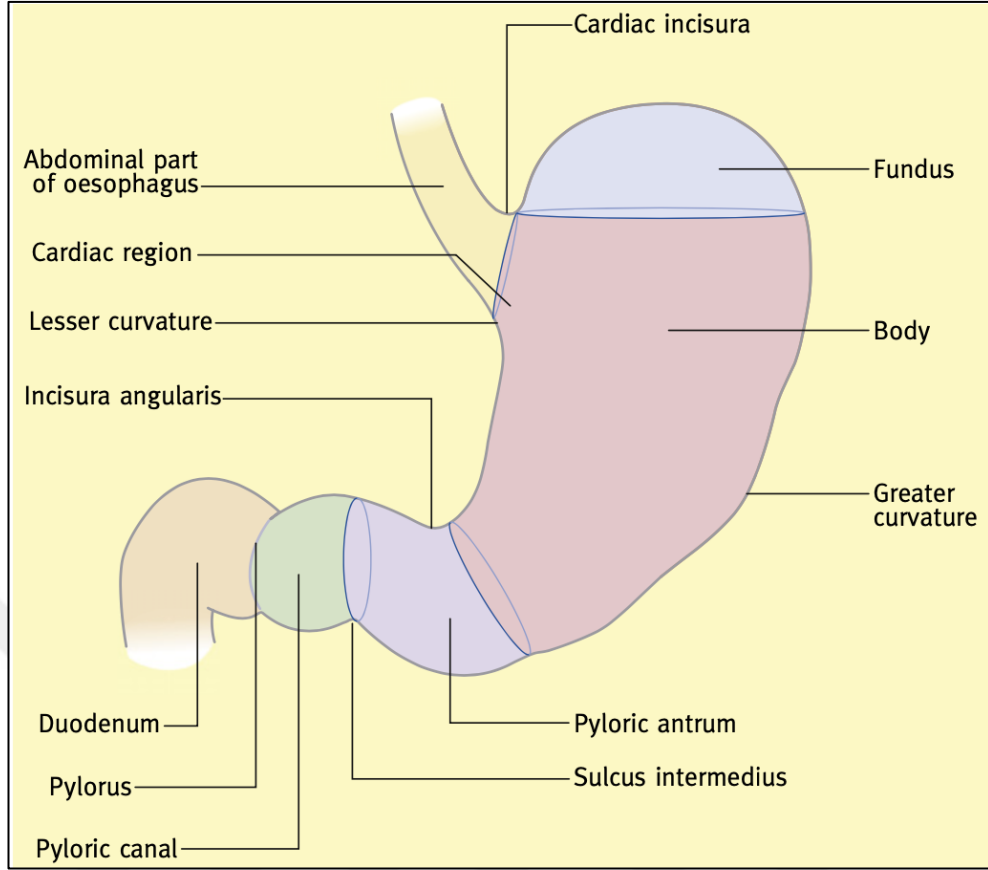
Mide, embriyo 7 mm uzunluğunda olduğunda ön bağırsak (foregut) kaudalinin özofagusa füziiform bir dilatasyonu olarak gelişmeye başlar. Başlangıçta dorsal mesogastrium ile karın arka duvarına, ventral mesogastrium ile septum transversum (diyafragma) bağlanır. Mide büyüdükçe, dorsal mesogastrium omentum majusu, ventral mesogastrium omentum minusu oluşturur (18). İlerleyen haftalarda diğer organların boyut artışı ve pozisyon değişiklikleri midenin şekil ve pozisyonunda değişikliklere yol açar. Mide longitudinal eksen etrafında saat yönünde 90 derece döner ve dönüş sırasında midenin arka duvarı ön duvarına göre daha hızlı büyür. Bu değişim büyük ve küçük kurvatur oluşumuna ve midenin şimdiki halini almasına neden olur (19).

Mide, endodermden türetilir ve mukozal tabakanın erken glandüler farklılaşması ilk olarak embriyo 80 mm ye ulaştığında gerçekleşir. Enzim ve asit üretimi ise ilk olarak fetal yaşamın dördüncü ayında gerçekleşir. Yeni doğan döneminde mide tamamen gelişmiştir ve yetişkin midesine benzer seviyededir (18).

2.2 ANATOMİ

Mide intraperitoneal olarak karının sol üst kadranında yerleşmiş J şeklinde bir organdır. Özofagusun alt ucundaki Z çizgisinden başlar duodenumda sonlanır. Mide boş olduğunda ön ve arka yüzeyler olarak tanımlanabilir iken doluluk halinde bu yüzeyler antero-superior ve postero-inferior yüzey haline gelirler. Antero-superior yüzey peritonla kaplıdır ve mideyi sol akciğerin tabanı, perikard, yedinci-dokuzuncu kaburgalar ve sol taraftaki interkostal

boşluklardan ayıran diyafragma ile temas halindedir. Bu yüzey sağ tarafta ön karın duvarı ile birlikte karaciğerin sol ve kuadrat loblarıyla ilişkilidir. Postero-inferior yüzey kardiyak orifise yakın küçük bir alan hariç periton ile kaplıdır. Bu alan gastrofrenik ligamanın tutunma bölgesidir, diafragma ve sol böbrek üstü bezi temas halindedir. Bu yüzey ayrıca sol böbreğin üst ön kısmı, pankreas ön yüzeyi, sol kolik fleksura ve transvers mezokolon ile ilişkilidir. Midenin üst-iç yüzü küçük kurvatur, alt-dış yüzü büyük kurvatur olarak adlandırılır. Omentum majus büyük kurvaturdan bir önlük gibi aşağı sarkarken, küçük kurvatur boyunca omentum minus eklenir. Bu peritoneal kıvrımlar, midenin kan damarlarını, lenfatiklerini ve sinirlerini içerir. Gastroözofageal bileşke, anatomik olarak özofagusun sakküler mideye dönüştüğü nokta olarak tanımlanır. Bu mesafe kişinin boyuna göre değişmekle birlikte kesici dişlerin yaklaşık 40 cm distalinde bulunur. Histolojik olarak bu bölge, çok katlı skuamöz epitelle döşeli özofagus mukozasının foveolar epitel ile döşeli gastrik mukoza ile değiştiği seviyeyle aynıdır. Mide anatomik olarak dört bölüme ayrılır: **1) Kardiya, 2) Fundus, 3) Korpus ve 4) Antrum** (18). Pilor, midenin distal ucu olup ayrıca bir bölge olarak değerlendirilebilir. Özofagusu mideye bağlayan açıklığa kardiyak orifis; mideden bağırsağa olan açıklığa pilorik orifis adı verilir. Kardiya özofagusun alt ucunun hemen distalinde bulunur ve gastroözofageal bileşkeden itibaren 1-3 cm distale doğru uzanan küçük ve sınırları belirsiz alandır. Fundus, midenin gastroözofageal bileşkesinin üzerinde, sol hemidiyaframın hemen altında yer alan kubbe şeklindeki kısımdır. Midenin büyük bir kısmını korpus oluşturur ve antrumdan incisura angularis ile ayrılır. Antrum, midenin pilor sfinkterinin proksimalindeki distal üçte birlik kısmını oluşturur ve midenin geri kalanı korpus olarak adlandırılır. Aynı tip mukozaya sahip oldukları için bazı yazarlar korpus ve fundus arasında ayırım yapmakta zorlanmaktadır. Korpustan antruma geçişin anatomik olarak küçük kurvaturun katlantı noktası olan incisura angularisten başladığı kabul edilir (18-20).



Şekil 2.1: Midenin Bölümleri (21)

Mide mukozası ve submukozası ruga adı verilen longitudinal katlantılara sahiptir. Ruga, korpus ve fundusta en belirgindir, çünkü besini yerleştirmek için esas olarak dilatasyonun meydana geldiği yer burasıdır. Antrum, daha düz ve alttaki submukozaya daha sıkı bir şekilde bağlanan mukoza ile karakterizedir. Mukozada ayrıca mide distansiyonu ile kaybolmayan oluklar “area gastricae” denen küçük mukoza kabartılarını oluştururlar. “Area gastricae” mide mukozasının normal elemanıdır ve ince oluklar atrofi bulgusu olarak yorumlanmamalıdır. Mide duvarı dört tabakadan oluşur: **1)** Mukoza, **2)** Submukoza, **3)** Muscularis propria ve **4)** Subseroza. Muskularis propria, gastrointestinal sistemin diğer kısımlarından farklıdır, çünkü üç farklı yönde düzenlenmiş kas liflerinden oluşur: Dışta longitudinal, ortada dairesel ve içte oblik tabaka. Orta dairesel katman üç kas tabakasının en güçlüsüdür ve alt özofageal ve pilorik sfinkteri bölgelerinde hipertrofik hale gelmektedir. Mide, yukarıda alt özofageal sfinkter, aşağıda ise pilor sfinkteri olmak üzere iki sfinkter ile kontrol altına alınmıştır. Alt özofageal sfinkter, kardiyanın hemen üzerindeki yüksek basınç bölgesinden oluşan gerçek bir

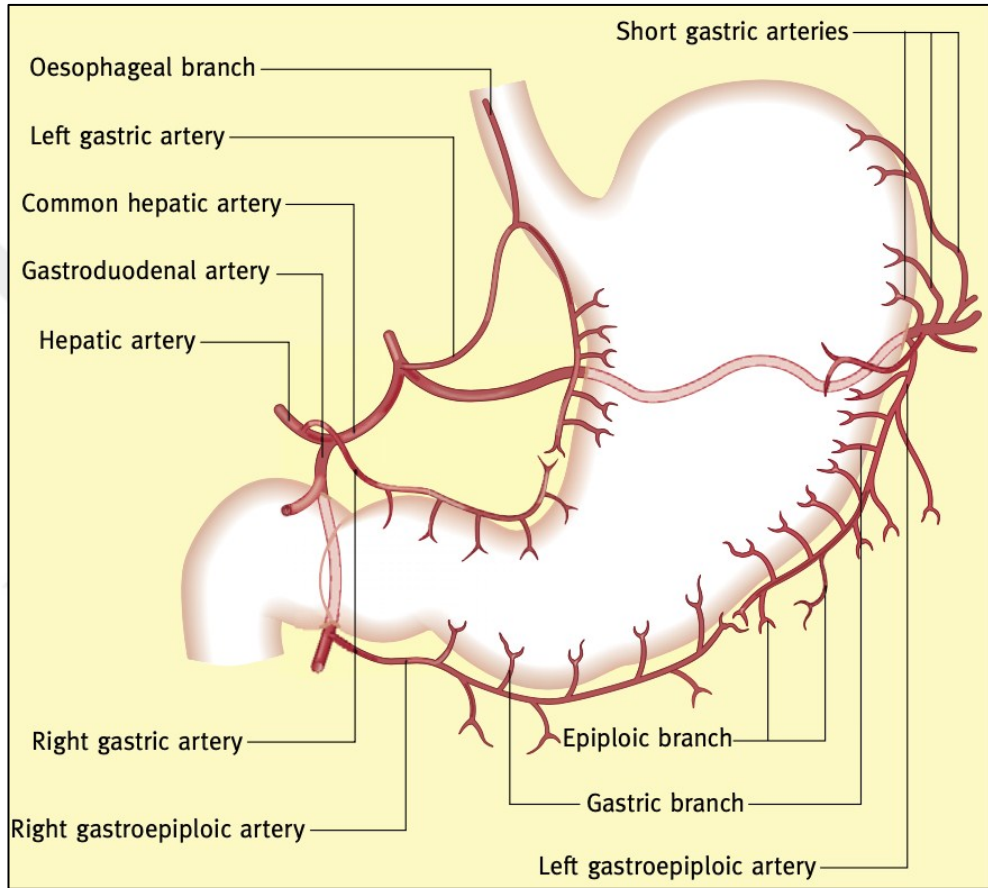
sfinkter mekanizmasına sahiptir. Dinlenme halinde iken kapalı olup yukarıdan peristaltik dalga geldiği zaman açılarak, yutulan gıda veya salgının mideye girmesine izin verir. Yüksek basınç bölgesi hem yutma hem dinlenme esnasında mide içeriğinin özofagusa kaçışını engeller. Pilorik sfinkter ise düz kas yoğunlaşması ile oluşmuş olup gerçek bir sfinkter olmadığı halde tam bir sfinkter gibi görev yapar. Pilor hem midenin boşalmasını düzenler hem de duodenumdaki içeriğin mideye kaçışını engeller (19).

2.2.1 Midenin Kanlanması

Mide, çölyak, hepatik ve splenik arterlerden türeyen zengin bir kan kaynağına sahiptir. Hem büyük hem küçük kurvaturdan olmak üzere iki taraftan da beslenen tek organdır. Mideyi besleyen beş arter vardır ve gastrik arterler çölyak trunkusun üç dalından da kaynaklanır: En büyük damar olan sol gastrik arter, çölyak trunkusun doğrudan üç dalından biridir. Sağ gastrik arter, hepatik arterin ilk dalıdır. Bu iki arter omentum minus üzerinde yer alır ve Sol gastrik arter kardiyayı, sağ gastrik arter küçük kurvaturu besler. Sağ gastroepiploik arter, hepatik arterin gastro-duodenal dalının çatallanma noktasında ortaya çıkar. Sol gastroepiploik arter ve kısa gastrik arterler splenik arterden çıkar. Sağ ve sol gastroepiploik arterler omentum majus üzerinde yer alır. Sağ ve sol gastroepiploik arter ile kısa gastrik arterler büyük kurvaturu besler. Tüm bu arterler birbirleriyle subserozal tabakada, submukozada ve muskularis propriada serbest şekilde anastomozlaşır. Mukozal arterler submukozal damar pleksusundan köken alır ve her bir mukozal arter uç arter özelliği göstererek mukozanın kendine ait olan kısımlarını besler. Kapiller ağlar submukozal damarlara yaklaşan subepitelyal venüllere akar (21).

Gastrik venler büyük ve küçük kurvatur boyunca arterlerle benzer konumdadır. Sol gastrik ven anterior ve posterior gastrik yüzeylerde ortaya çıkar. Antrum ve pilorun venöz drenajını, direkt olarak portal ven içine boşaltır. Sağ gastrik ven pilora doğru küçük kurvatur boyunca ilerler ve duodenumun birinci kıtasının arkasında portal vene katılır. Sol gastroepiploik ven büyük kurvatur boyunca sola geçer ve kısa gastrik venlerle birlikte splenik ven veya kollarına akar. Splenik ven, pankreastan gelen dallarla birlikte inferior mezenterik vene katılır ve bunlar nihayetinde

superior mezenterik ven ile portal veni oluşturur. Sağ gastroepiploik ven pankreas başına kadar sağa doğru uzanır. Genellikle superior mezenterik vene katılır ve böylece portal vene drene olur. Ancak önemli varyasyonlar olabilir ve sağ gastroepiploik portal vene doğrudan girebilir veya splenik vene katılabilir. Gastroduodenal ven yoktur. Venöz drenaj, portal sistemden karaciğere geçer (20-21).



Şekil 2.2: Midenin Kanlanması (21)

2.2.2 Lenfatik Drenajı

Gastrik lenfatikler, mukozanın subepitelyal interglandüler dokusunda ortaya çıkarlar. Periglandüler pleksusta birbirlerine açılmak için bezler arasından dışa doğru geçerler ve buradan kanallar, bezler ve muskularis mukoza arasındaki subglandüler pleksusa ilerlerler. Muskularis mukozadan geçen kısa damarlar submukozal pleksusu oluşturur. Bu pleksusa boşalan büyük damarlar daha sonra kas lifleri arasındaki ağlarla bağlantı kurmadan ve subserozal pleksusa açılmadan önce kas katlarından geçer. Subserozal

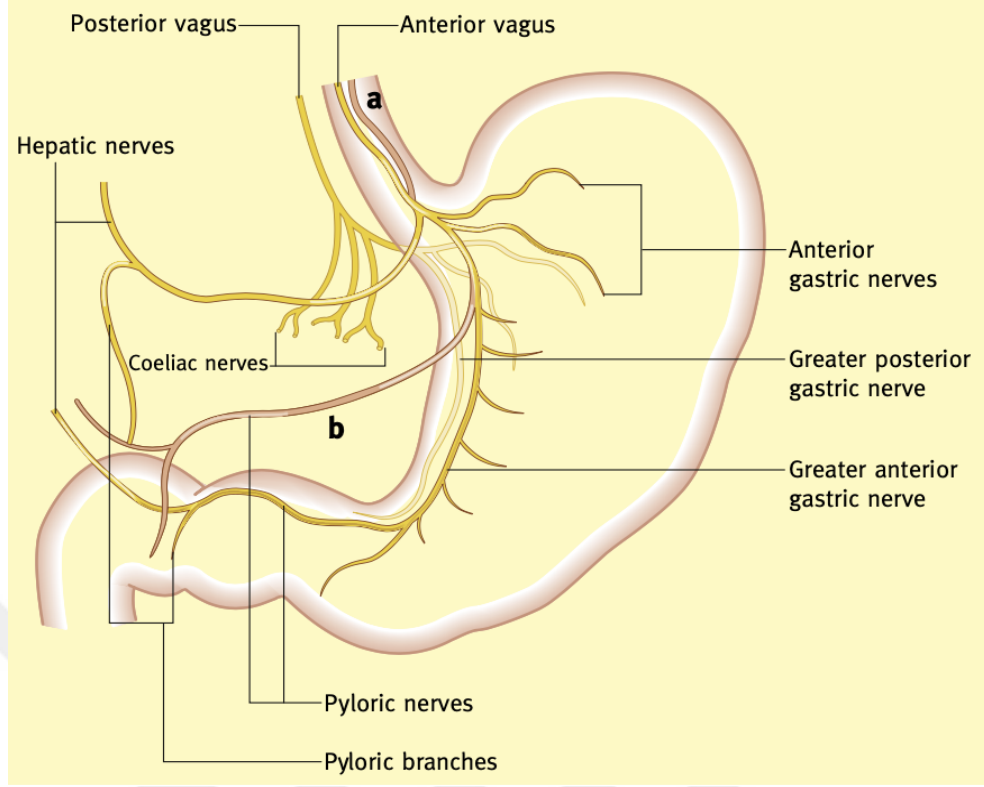
pleksustan kapaklı toplayıcı damarlarla omentuma girmek için midenin büyük ve küçük kurvaturlarına doğru yayılır.

Midenin lenfatikleri üç sisteme ayrılabilir: İntramural, intermedier ve ektramural. İntramural sistem üç ağıdan oluşur; submukozal, intermusküler ve subserozal. Submukozal lenfatik kanallar midenin submukozası boyunca serbestçe ve daha az derecede duodenumun submukozal lenfatikleriyle iletişim kurar; ayrıca intermusküler ve subserozal ağlarla serbestçe iletişim kurarlar. İntermedier sistem, subserozal ağ ve ektramural toplayıcı sistemler arasında çok sayıda küçük kanaldan oluşur. Ektramural sistem ise midenin arteriyel beslenmesine karşılık gelen dört ana lenfatik drenaj bölgesinden oluşur. Sonunda tüm bu bölgeler çölyak çevresindeki çölyak düğümlerine boşalır. 1. bölge küçük eğriliğin üst üçte ikisini ve mide gövdesinin büyük bir bölümünü kapsar. Bunlar, sol gastrik arter boyunca uzanan sol gastrik düğümlere akar. Bu düğümlere özofagusun alt kısmından inen lenfatikler de bağlanır ve çölyak düğümlerine ilerler. 2. bölge pilorik bölgenin küçük eğriliği dahil olmak üzere küçük eğriliğin distal kısmından sağ gastrik arter boyunca suprapilorik düğümlere kadardır. Suprapilorik düğümlerden gelen efferent kanallar önce hepatik düğüme ve nihayetinde çölyak ve aortik düğümlere drene olur. 3. bölge, midenin pilorik kısmını ve büyük kurvaturun sağ yarısını içerir. Bu bölgelerden gelen lenfatikler, sağ gastroepiploik damarlar boyunca uzanan gastrokolik ligamandaki sağ gastroepiploik düğümlere ve pankreas başının ön yüzeyindeki pilor düğümlerine drene olur. Lenf akışının yönü yukarıdan aşağıya, pilor ve pankreas başı ile duodenumun ikinci kısmı arasındaki düğümlere doğrudur. Toplu olarak subpilorik glandlar olarak adlandırılan bu gruplardan efferent damarlar, gastroduodenal arterden hepatik arter boyunca hepatik düğümlere ve oradan da çölyak düğümlerine geçer. 4. bölge büyük kurvaturun sol yarısını ve mide forniksini içerir. Buradan lenf damarları sol gastroepiploik arter boyunca uzanan sol gastroepiploik düğümlere geçer. Bunlar, çölyak düğümlerinde sonlanmadan önce splenik arter boyunca pankreatiko-lienal düğümlere drene olur (20-21).

2.2.3 Midenin İnnervasyonu

Otonom sinir sistemi, çoğunlukla parasempatik sinirlerden oluşan kolinerjik sistem ve çoğunlukla sempatik sinirlerden oluşan adrenerjik sistem olmak üzere iki bileşenden oluşur. Bununla birlikte, peptiderjik sistem adı altında otonom sisteminin ne kolinerjik ne de adrenerjik olmayan üçüncü bir bileşeni gastrointestinal sistem içinde tanımlanmıştır. Giderek artan sayıda peptidler tanındı ve bu da kolinerjik, adrenerjik ve peptiderjik sinirlerden oluşan üç parçalı otonom kontrol sistemi kavramına yol açtı. Peptiderjik hücreler, nöroektodermden embriyolojik olarak türetilir ve bir amin öncüsü alımı ve dekarboksilasyon (APUD) işlemi yoluyla monoaminleri sentezledikleri için APUD hücreleri olarak adlandırılır. Bunlara nöroendokrin hücreler de denir. Çok sayıda biyolojik olarak aktif peptit, bağırsaktaki bu APUD hücrelerinde tespit edilmiştir. Bu peptitler, gastrin, vazoaktif intestinal peptidi (VIP), somatostatin, enkefalin, nörotensin ve P maddesini içerir. Bu peptidlerden bazıları dolaşıma salınarak biyolojik etkilerini uzaktaki hedef organlarda (endokrin) üretirken, diğerleri üretim bölgelerinin yakınında lokal olarak hareket eder (parakrin) ve bazıları nörotransmitter (nörokrin) olarak işlev görür (20-21).

Midenin sempatik innervasyonu çölyak plexustan çıkan sinirler ile sağlanırken; parasempatik innervasyonu gastroözofageal bileşkede vagustan ayrılan ön ve arka dallarla sağlanır. Sempatik sinirler kan damarlarına eşlik eder ve çölyak ganglionlarına ve oradan da T5-T12 arası spinal segmentlere iletilir. Parasempatik gastrik motor ve sekretomotor lifler, karın boşluğuna özofagus boşluğundan giren vagustan ayrılan ön ve arka dallarla iletilir. Sempatik ve parasempatik sinirler mide duvarına girdikten sonra, muskularis propriada sirküler ve longitudinal kas lifleri arasında Auerbach sinir plexusunu, submukozada ise Meissner sinir plexusunu oluştururlar (20-21).



Şekil 2.3: Midenin İnnervasyonu (21)

2.3 HİSTOLOJİ

Mide duvarı içten dışa doğru mukoza, submukoza, muskularis propriya ve seroza olmak üzere dört tabakadan oluşur. Mide mukozası, epitel, lamina propria ve muskularis mukoza olarak üç tabakadan oluşur (18).

2.3.1 Mukoza

Histolojik olarak, mide mukozası tüm mide boyunca benzer bir yapıya sahiptir ve iki kısımdan oluşmaktadır: Yüzey epitelinin invaginasyonlarını temsil eden foveolaları içeren yüzeysel foveolar tabaka ve foveolaların tabanına boşalan sarmal bezlerden oluşan derin glandüler tabaka. Mide mukozasının yüzey epiteli, kardiadan pilor bölgesine kadar aynı hücrelerden oluşmuştur. Basit, tek tabakalı prizmatik epitel ile döşelidir. Hücreler bazal yerleşimli nükleuslara sahip olup apikal kısımlarında nötral musin içerirler. Ancak mide bezlerini döşeyen glandüler hücrelerde belirgin bölgesel farklılıklar vardır. Glandüler tabaka, anatomik bölgelere kabaca karşılık gelir. Midenin farklı bölgelerinde yapı ve işlev bakımından farklılık gösterir. Lamina propria, yüzey epitelinin altında, mide bezlerinin doldurduğu, gevşek bağ doku

tabakasından oluşmuştur. Muskularis mukoza ise iç dairesel ve dış uzunlamasına yapılanmış ince bir düz kas tabakasıdır. Bu kaslar yüzey epiteline doğru dik olarak uzanım gösterirler (18, 20).

Mide mukozası glandüler komponente göre kardiyak, oksintik ve antral (pilorik) mukoza olarak 3 gruba ayrılabilir. Oksintik mukoza midenin yaklaşık %80'ini kaplamakta olup fundus ve korpusu içermektedir. Antral mukoza midenin yaklaşık %20'sini kaplamakta olup mukus sekrete eden glandlar ve endokrin hücreler bulundurur. Kardiyak mukoza ise midenin çok küçük bir bölümünü oluşturmaktadır. Gastroözofageal bileşkenin komşuluğunda mukus salgılayan bezlerin bulunduğu kardiyak mukoza bulunur. Midenin distalinde, pilordan proksimale doğru uzanan antral mukoza vardır. Kardiyak ve antral mukozadaki bezler benzer özelliklere sahiptir ve mukus sekrete ederler. Korpus ve fundusta, asit ve enzim sekrete eden bezler içeren oksintik mukoza bulunur. Oksintik mukozadan antral mukozaya geçiş aşamalıdır, arada 1-2 cm genişlikte mikst histolojik görünüme sahip olan geçiş bölgesi bulunur. Gastrik ve duodenal mukozanın iç içe geçtiği pilorik alanda da benzer olarak mukozal geçiş zonu yer alır. Bu iki geçiş bölgesinden farklı olarak, mikroskopik ve makroskopik açıdan, özofagusun non-keratinize skuamöz epitelinden kardiyak kolumnar mukozaya geçişi keskindir. Histolojik olarak bu geçişin görüldüğü yer olan skuamokolumnar bileşkenin pozisyonu değişkendir ve bu pozisyon anatomik gastroözofageal bileşke ile her zaman örtüşmeyebilir. Bazı kişilerde skuamokolumnar bileşke, gastroözofageal bileşkenin 0,5-2,5 cm proksimalinde yer alır ve testere dişi (serrated) görünümündedir (Z çizgisi) (20, 22).

2.3.1.1 Yüzey Epiteli

Histolojik olarak, mide mukozası, benzer bir epitel ile kaplanmış, araya giren foveolalara sahip uzun, kolumnar, mukus salgılayan hücrelerle kaplıdır. Hücreler bazalde yerleşen nükleuslara sahiptir ve nükleuslar göze çarpmayan tek nükleole ve eşit bir kromatin dağılımına sahiptir. Sitoplazmaları mukus ile doludur. Mide bezleri foveolanın tabanına boşalır. Foveola ve bezleri ayıran lamina propria tabakasıdır. Foveolalar kardiyak ve pilorik bölgelerde, oksintik mukozaya göre daha derindir ve muskularis

mukozanın yarısına kadar uzanır. Bu durum bazen mukozaya hafif villöz bir görünüm verir. Foveolalar V şeklindedirler, kendilerine açılan bezlere doğru bazal kısımları incilir. Hücrelerin supranükleer kısımları, lümene salındığında mukozanın luminal yüzeyini kaplayan mukus tabakasına yol açan bir tür müsijenden oluşan yoğun, homojen, küresel veya oval granüller içerir. Hücrelerdeki granüller daha derin seviyelerde giderek daha az bulunur ve hücre yüzeyinin hemen altında sadece ince bir tabaka oluştururlar. Bu hücreler mide bezlerinin boyunlarına kadar devam eder. Fizyolojik koşullar altında, yüzey mukus hücreleri sürekli olarak lümene dökülmektedir ve her 3 günde bir tamamen değiştirilir. Foveolaların tabanında kök hücreler bulunur. Yeni oluşan hücreler yavaşça yukarı doğru yer değiştirir ve sürekli olarak yüzeyde kaybolanların yerini alır. Bu nedenle bu bölgede mitoz ileri derecede sıktır. Epitel hücrelerindeki mukus, histokimyasal olarak nötral özelliktedir ve periyodik asit-Schiff (PAS) pozitif olup pH 2.5 ve altında olan müsinleri gösteren Alcian blue ile negatiftir (20, 22).

2.3.1.2 Kardiak ve Pilorik (Antral) Mukoza

Kardiak ve pilorik bölgelerde, foveolalar mukoza kalınlığının yaklaşık yarısını kaplar. Her iki bölge bezleri de mukus salgılar ve araya giren bol miktarda lamina propria ile gevşek bir şekilde paketlenir.

Kardia teriminin gevşek bir şekilde tanımlanmış kaba anatomik bölgeyi ifade etmektedir. Yapılan otopsi çalışmalarında kardial bölgede mukus salgılayan hücreler ve parietal hücrelerin karışımını içeren bezler bulunduğunu bulunmuştur.

Kardia bölgesi bu nedenle saf kardial mukoza bölgesinden daha büyüktür ve kardiofundik ve saf oksintik mukoza içerebilir. Gastroözofageal reflü olduğunda veya mideye *Helicobacter pylori* bulaştığında kardiyak mukozal anormallikler ortaya çıkabilir. Değişiklikler inflamatuvar nükleer atipi, intestinal metaplazi ve hibrit mukozanın varlığını içerebilir. Hibrit mukoza, mukozanın tabanında yassı hücreler ve yüzeyde kolumnar epitel ile çok katmanlı bir mukozadır. Bu inflamatuvar değişikliklerin gelişmesiyle birlikte, hasarlı kardial mukozası ile özofagus skuamöz epitelinin glandüler metaplazisini (Barrett özofagusu) ayırt etmek zor hatta imkansız olabilir. Bu ayırım pratik bir öneme sahiptir çünkü şu anda Barrett özofagusunun

metaplastik kardiyak mukozadan daha yüksek malign değişim potansiyeli taşıdığı görölmektedir.

Pilorik mukoza, midenin distal üçte birini içerir. Üç farklı hücre tipini içerir: Müköz, parietal ve nöroendokrin. Müköz hücreler oksintik bezlerin boyun müköz hücrelerine benzerler ve pilorik bezlerdeki hücrelerin çoğunluğunu oluştururlar. Belirsiz granüller içeren soluk bir sitoplazmaya sahiptirler, çekirdek genellikle hücrenin tabanına yaslı şekildedir ve hücrelerin luminal yüzlerinde mukus tabakası ile kaplı kısa mikrovillus yapıları bulunur. Müköz hücreler arasında birkaç adet izole parietal hücre bulunabilir. Parietal hücrelere pilorik ve oksintik bölgeler arasındaki geçiş bölgesinde de rastlanabilir. Nöroendokrin hücreler ise pilorik(antral) bölgede kardiyak ve oksintik bölgelerden çok daha fazla sayıda bulunur ancak müköz hücreler ile karşılaştırıldığında nispeten daha az sayıdadır. Işık mikroskobu ile bu hücreler enterokromaffin hücreleri olarak adlandırıldılar. Elektron mikroskobu ile sitoplazmik granülleri, krom veya gümüş tuzları ile boyandıktan sonra açıkça görülebilir. Boyanma reaksiyonlarına göre hücreler iki tipe ayrılmıştır: Granüllerin ön işlem yapmadan gümüşü indirgediği argentaffin hücreleri ve granüllerin gümüşle reaksiyona girmesinden önce indirgeyici bir maddenin gerekli olduğu argirofilik hücreler. Antral mukozada gastrin üreten G hücreleri ve somatostatin üreten D hücreleri de bulunmaktadır (18, 20, 22).

2.3.1.3 Oksintik Mukoza

Oksintik mukoza midenin yaklaşık olarak üçte ikisini veya daha fazlasını içermektedir. En önemli özelliklerinden biri mide asidi salgılamasıdır. Bu özelliği nedeniyle yunanca “asit oluşturan” anlamına gelen oksintik terimi kullanılır. Buradaki mukoza, kardiyak mukozadan çok daha derindir ve daha fazla sayıda gland içerir. Mukoza kalınlığının dörtte birinden daha azını kaplayan foveolalara sahiptir. Foveolaların diplerinden uzanan glandlar foveola derinliklerinden daha uzundur. Kardiyak ve pilorik mukozanın aksine glandlar sıkıca paketlenmiştir.

Oksintik mukoza hücreleri dört ana hücreden oluşmaktadır: Zimogenik hücre, parietal (oksintik) hücre, müköz boyun hücresi ve nöroendokrin hücre.

Pepsinojen salgılayan zimojenik (şef veya peptik hücre olarak da bilinir) hücreler küboidaldir ve bazalde yerleşen nükleuslara sahiptir. Bir veya daha fazla küçük nükleol içerebilir ve kullanılan hematoksilen tipine göre genellikle uçuk mavi-gri (bazofilik) boyayan sitoplazmaya sahiptir. Sitoplazmanın mavimsi rengi, ribozomal ribonükleik asit (RNA) içeren granüllü endoplazmik retikulumun varlığından kaynaklanır. Bu hücreler pepsin öncüllerini salgılayan granüller içerir.

Parietal hücrelerde nükleuslar, eşit olarak dağıtılmış kromatin ile santral olarak yerleşir ve sitoplazma koyu pembe (asidofilik) boyanır. Parietal hücreler sitoplazmasında tamamen proteinden oluşan bol miktarda mikrokanalikül içerdiği için bu boyanma özelliğini sergilemektedir. Parietal hücreler en çok glandların boyun kısımlarında bulunur, ancak zimojenik hücrelerin lümene doğru yerleşimi nedeniyle doğrudan lümene açılmazlar. Üçgen şeklindedirler ve hücrenin apeksi iki zimojenik hücrenin kenarları arasında lümene doğru çıkıntı yapar. Bu hücreler yoğun olarak asidofiliktir ve hidroklorik asit üreten mide proton pompa mekanizmasını içerir. Ayrıca intrinsik faktör de içerebilirler.

Müköz boyun hücreleri, kardiak ve pilorik glandların mukus salgılayan hücrelerine benzer. Hematoksilen eozin boyasında tanınması zordur ancak PAS boyası kullanılarak kolayca tanımlanabilirler. Yapılan araştırmalarda, midenin tüm bölgelerindeki glandlarda bulunan müköz boyun hücrelerinin başlıca işlevlerinin proliferasyon ve mukozal rejenerasyon olduğunu göstermektedir. Bu farklılaşmamış hücreler kök hücre görevi görür. Parietal hücreler, foveolar ve yüzey epiteli hücrelerini yenilemek için yukarıya veya zimojenik ve nöroendokrin hücreleri yenilemek için ise aşağıya doğru göç edebilir. İnsanlarda gastrik yüzey epitelinin normal olarak her 4 ila 8 günde bir değiştirildiği tahmin edilmektedir. Parietal ve zimojenik hücreler muhtemelen her 1 ila 3 yılda bir olmak üzere çok daha yavaş bir değişim sergilerler.

Nöroendokrin hücreler, mide mukozasında sporadik olarak oluşan küçük, granül hücrelerdir. Serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT) sentezler ve depolarlar. Pilor bölgesinde sayıları çok daha fazladır.

Oksintik glandlar yapısal olarak üç bölüme ayrılabilirler: Bazal kısım, boyun ve istmus. Bazal kısım esas olarak zimojenik hücrelerden oluşur ve parietal hücrelere nadiren rastlanır. Nöroendokrin hücreler de bazalde yerleşimlidir. Boyun kısmı zimojenik, parietal ve müköz boyun hücrelerinin bir karışımını içerir. Parietal hücreler en yoğun olarak boyunda yerleşmiştir. İstmik bölge ise yüzeyledir ve ağırlıklı olarak parietal hücreleri içerir. Müköz boyun hücreleri glandların istmik kısmında daha az sayıda bulunur (18, 20, 22).

2.3.1.4 Endokrin Hücreler

Mide çok çeşitli hormon üreten hücreler içerir. Pilorik mukozada, tüm endokrin hücre popülasyonunun yaklaşık %50'si gastrin üreten G hücreleridir, %30'u serotonin üreten enterokromafin (EC) hücreleridir ve %15'i somatostatin üreten D hücreleridir. Oksintik mukozada ise endokrin hücrelerin büyük bir kısmı enterokromaffin benzeridir (ECL) ve histamin salgılar. Az sayıda X hücresi (salgı ürünü bilinmiyor) ve EC hücreleri de mevcuttur. Oksintik mukozada bu hormonları salgılayan hücreler glandlarda daha çok bazale doğru yerleşmişlerdir. Göze çarpmazlar ve özel boyalar kullanılmadan tespit edilmesi zordur. Pilorik mukozada endokrin hücreler en çok boyun bölgesinde bulunur. Endokrin hücrelerden gelen hormonlar ya kana girer ya da diğer hücreleri modüle eder (parakrin etki).

Epitel hücrelerinde hormonların varlığına ek olarak, mide duvarında ve mukozada bulunan nöronlarda ve sinir uçlarında bazı hormonlar da bulunur. Genel olarak vazoaktif intestinal peptidin nöral dokuda baskın olduğuna ve katekolaminlerin, bombesin, P maddesi, enkefalinler ve muhtemelen gastrinin de bu bölgelerde bulunduğu inanılmaktadır (20, 22).

2.3.2 Lamina Propria

Yüzey epiteli, foveola ve glandlar, tüm intestinal trakt boyunca olduğu gibi bir bazal membran üzerine yerleşmiştir. Bazal membranın altında, yoğunlaşan elastik lifler ile ince bir retikülin ağından oluşan yapısal destek sağlayan iyi gelişmiş bir lamina propria bulunur. Fibroblastlar, histiyositler, plazma hücreleri ve lenfositler dahil olmak üzere çok sayıda hücre tipi içerir. Polimorflar ve mast hücreleri bulmak da normaldir.

Muskularis mukoza ile yüzey epitel hücreleri ve glandlar arasında yer alır ve glandların bazal membranları arasındaki alanlara kadar uzanır. Mide bezlerinin çok sayıda ve sıkı bir şekilde paketlenildiği fundus ve korpusta incedir ancak kardiak ve pilorik bölgelerde daha belirgindir. Lamina propriada kılcal damarlar, arteriyoller ve miyelinsiz sinir lifleri bulunur. Birkaç düz kas lifi, muskularis mukozadan yukarı lamina propriaya doğru uzanabilir, bazen özellikle distal antrumda mukozanın yüzeysel kısmına ulaşabilir.

Mide dokusunda normal olarak primer lenfoid foliküllerin bulunabilmektedir. Ancak germinal merkezlerin görüldüğü sekonder lenfoid foliküllerin varlığı, genellikle *Helicobacter pylori* (*H. Pylori*) enfeksiyonuna bağlı gelişen gastriti düşündürmektedir (18, 20, 22).

2.3.3 Muskularis Mukoza

Mukoza ve submukoza arasındaki sınırı oluşturan ince bir düz kas tabakasıdır. Dışta uzunlamasına ve içte dairesel liflere sahiptir ve lifler, iç tabakadan mide glandları etrafındaki lamina propria boyunca mide lümenine doğru uzanır. Bunlar bezleri sıkıştırabilir ve boşalmalarına yardımcı olabilir (22).

2.3.4 Submukoza

Submukoza, muskularis mukoza ve muskularis propria arasında yer alır. Birçok elastik lifin bulunduğu gevşek bağ dokusundan oluşur. Mast hücreleri, makrofajlar, lenfositler, eozinofilik lökositler ve plazma hücreleri açısından zengindir. Arterler, venler, lenfatikler ve Meissner sinir pleksuslarını içerir.

Bu pleksuslar otonom sinir sisteminin bir parçasını oluşturur ve postganglionik sempatik lifler, pre ve postganglionik parasempatik lifler içerir. Duodenumun aksine mide submukozasında Brunner glandları benzeri herhangi bir gland yapısı içermez (22).

2.3.5 Muskularis Propria

Muskularis propria düz kas liflerinden oluşmakta olup dışta longitudinal, ortada sirküler ve en içte oblik olmak üzere üç tabakadan oluşmaktadır. Dış

lifler, özofagusun uzunlamasına kasıyla devamlılık halindedir. İç sirküler tabaka, pilorda belirli bir sfinkter kütlesi halinde toplanır ve burada bir bağ dokusu septumu ile duodenumun dairesel liflerinden keskin bir şekilde ayrılır. Oblik kas lifleri, sirküler liflerin içinde bulunan inkomplet bir katmandır ve en çok kardias bölgesinde belirgindir. Bu iç oblik lifler, ön ve arka mide duvarları üzerinde ters U şeklinde demetler halinde bulunur. Forniksin üzerinden geçerler ve incisura angularise kadar uzanırlar. Dolayısıyla bu liflerin distal mide üzerinde hiçbir etkisi yoktur. Pilon bölgesi de dahil olmak üzere bu alanda, muskularis propria dışta longitudinal ve içte sirküler tabakalardan oluşur (18, 20, 22).

2.3.6 Seroza (Adventisya)

Seroza mide duvarının en dışında bulunur. Seroza, mezotelle kaplı ince gevşek bağ dokusu tabakası olan periton tarafından oluşturulur. Omentum majus ve minus ile devamlılık halinde olduğu büyük ve küçük kurvaturlar dışında kas tabakasına bağlıdır (18, 20, 22).

2.4 FİZYOLOJİ

Midenin görevi besinleri depolamak, karıştırmak ve sindirmektir. Gastrik glandlar günde yaklaşık 2500 ml mide suyu salgılar. Mide suyu, yutulan bakterileri öldürmek, protein sindirimine yardımcı olmak, safra ve pankreas sıvılarının akışını uyarmak ve protein bozulmasını başlatmak için gerekli pH'ı sağlamak olan çeşitli maddeler ve enzimleri içerir (20).

2.4.1 Madde ve Enzim Sekresyonları

Mukus sekresyonu en bol bulunan epitel hücreleri, tüm luminal yüzeyi kaplayan ve aşağıya doğru uzanan mukus salgılayan “müköz boyun hücreleri” olarak tanımlanan hücrelerdir. Bu hücreler, mide yüzeyini kaplar ve bikarbonattan zengin mukus salgılar. Bu sayede gastrik epiteli asit ve diğer kimyasal hasarlardan korumada önemli bir rol oynar. Mukus, yapı itibarıyla disülfid bağlarıyla bağlı glikoprotein alt birimlerinden oluşur ve suda çözünmeyen bir jel oluşturur. Mukus üretimi, luminal asit ve vagal aktivite ile uyandırılır ve prostaglandinler tarafından artırılır. Bu nedenle non-

steroid antiinflatuar ilaçlar (NSAID) prostaglandin oluşumunu inhibe ederek midedeki hasarı artırır (20).

Pepsinojen sekresyonu şef hücreler tarafından salgılanır. Bunlar mide suyundaki pepsinlerin öncüleridir. Salgılandıktan sonra pepsinojen, gastrik asit ile aktive edilerek aktif pepsine dönüşür. Aktif pepsin, protein sindiriminin daha küçük peptitler ve polipeptitler halinde başlatılmasından büyük ölçüde sorumlu olan bir endopeptidazdır. Pepsin, 1.5–2.5 pH'te aktive olur ve 5.4 pH'nin üzerinde inaktive edilir. Esas olarak vagal stimülasyonla değil, aynı zamanda histamin gastrin sekresyonu, alkol, kortizol, kafein ve asetazolamid ile de salınır. Pepsinojen salınımı, hipoglisemi ve uzun süreli kafa içi basınç artışı dönemlerinde de meydana gelebilir.

Mide epitelinden hormon sekresyonları da mevcuttur. Salgılanan başlıca hormon, asit salgılanmasının ve mide hareketliliğinin kontrolünde önemli olan bir peptit olan gastrindir.

Mide epitel hücreleri, aside dirençli lipaz ve jelatinaz dahil olmak üzere bir dizi başka enzim salgılar. Parietal hücreler tarafından salgılanan bir glikoprotein olan intrinsik faktör, B12 vitamininin bağırsaktan emilimi için gereklidir. B12 vitamini ile birleşerek etki eder ve terminal ileumdaki reseptörlere bağlanması için gereklidir (20).

Yirminci yüzyılın başlarında, pilorik mukozanın mide asidi ve pepsinojenin salgılanmasını uyardığı ortaya çıkarıldı. Bu eylemin kökeninin hormonal olduğu düşünüldü ve aktif maddeye gastrin adı verildi. Gastrin üreten hücrelere G hücresi adı verildi ve G hücrelerinin midenin 3 cm'lik distal kısmında en yüksek yoğunlukta olduğu görüldü. Duodenumun ilk kısmı da önemli düzeyde G hücreleri içerir. Bu hücreler, APUD serisinin diğer hücreleri ile birlikte nöroektodermden kaynaklanır. Mikroskopik pilorik mukoza bezlerinin orta ve derin bölgelerinde bulunurlar. Açlık gastrin seviyeleri, pernisiyöz anemi, herhangi bir cerrahi vagotomi, Zollinger-Ellison sendromu, kronik böbrek yetmezliği ve masif ince barsak rezeksiyonu ile ilişkili aklorhidri ile artar (20).

Somatostatin, başlangıçta hipofiz bezinden büyüme hormonu (GH) salınımını engellediği bulunan bir tetradekapeptiddir. Bununla birlikte, daha sonra

merkezi sinir sistemi, gastrointestinal sistem ve diğer organlarda yaygın olarak tanımlanmıştır.

Midede pilorik ve oksintik mukozal bölgelerde bulunur ancak kardiyak bölgede bulunmaz. Pankreas içinde adacık D hücrelerinden izole edilir. Somatostatin, kardiyak ve oksintik mukozal bölgelerin parietal hücreleri üzerinde doğrudan etki yaparak gastrik asit sekresyonunu baskılar. Böylece pH'ı düşürerek, aynı zamanda hem mide asidini hem de gastrin salgısını baskılayan düşük pH'lı bir geri besleme döngüsü yoluyla gastrin salgılanmasını da engeller.

VIP, ince bağırsaktan izole edilen güçlü vasküler etkilere sahip bir polipeptiddir. Daha sonra merkezi ve periferik nöronlarda gösterilmiş ve bir nörotransmitter işlevi olduğunu düşündürmüştür. Periferik otonomik sistemde VIP sinirleri, üst ve alt mezenterik ganglionlar ve barsak duvarının submukozal Meissner ve myenterik Auerbach pleksusları dahil olmak üzere çeşitli bölgelerde ortaya çıkar. Bir sfinkterik işlev uyguladığına inanılan yapılar, bitişik bölgelerin düz kasından daha zengin bir VIP sinir ağına sahiptir. Bunlar arasında özofagogastrik bileşke, pilorik sfinkter de yer alır. Midede bu sinirler oksintik ve pilorik mukoza bezlerinin çevresinde bulunur. Eylemleri arasında vazodilatasyon, dolayısıyla kan basıncını düşürme, kalp debisini arttırma, glikojenoliz ve düz kas gevşemesi bulunur. Midede, VIP salınımı ile ilişkili olarak mide salgısı önemli ölçüde engellenmektedir. Muhtemelen endokrin yerine parakrin olarak bir nörotransmitter olarak hareket eder. VIP nöronlarının, otonom sistemin ikili (hem vagal hem de splanknik) kontrolü altında olduğu gösterilmiştir (20).

Tüm gastrointestinal sistem boyunca, P maddesini içeren sinir lifleri ve nöronlar mevcuttur. Bununla birlikte, özofagusta ve midenin üst kısmında en az belirgin olmakla birlikte en yüksek konsantrasyonu duodenumda bulunur. Bu nöronlar esas olarak myenterik pleksuslarda yer alır. Burada sinir lifleri sirküler kas sistemini zengin bir şekilde innerve eder. Bununla birlikte, longitudinal kas yalnızca seyrek bir lif ağı içerir. Sinir lifleri kan damarlarıyla yakın temas halinde bulunduğu için, P maddesi de vazodilatatif olabilir. Midede P maddesi oksintik bölgede sadece birkaç ince lif halinde ve pilorik antrumda birbirine bağlanan lifler olarak bulunur. Muskularis mukozanın kasılmasına neden olduğu da bulunmuştur (20).

2.4.2 Midede Madde Emilimi

Mide çok az maddeyi emer. Yağlar emilmezken polipeptidler sadece hafifçe emilir. Şekerler bir dereceye kadar emilir ve bu şekere ve konsantrasyonuna göre değişir. Galaktoz en kolay emilir, bunu glikoz, laktoz, fruktoz ve son olarak sakaroz izler. Düşük konsantrasyonlarda şekerler çok yavaş emilir. Etil alkol, aspirin ve diğer NSAID'ler dahil olmak üzere diğer lipid çözünür bileşikler gibi oldukça hızlı bir şekilde emilir. Bu maddeler aynı zamanda mide tahrişinin iyi bilinen nedenleridir ve kullanımları genellikle gastrit ve mide ülseri gelişimi ile ilişkilidir (20).

2.5 MİDE KARSİNOMLARI

2.5.1 Epidemiyoloji ve İnsidans

Mide kanseri çevresel ve genetik birçok faktörün gelişiminde rol oynadığı multifaktöriyel bir hastalıktır. Agresifliği yüksek bir malignite olan mide karsinomu, Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC) GLOBOCAN projesinden elde edilen verilere göre 2020'de bir milyondan fazla yeni vakadan ve tahmini 769.000 ölümden sorumlu olup, insidans açısından beşincidir. Bu verilerine göre kansere bağlı ölümlerin %7,7 sinden sorumlu olup kansere bağlı ölümlerin en yaygın dördüncü nedenidir (1). İran, Afganistan, Türkmenistan ve Kırgızistan dahil olmak üzere birçok Güney Orta Asya ülkesinde en sık teşhis edilen kanser ve kanser ölümlerinin önde gelen nedenidir. İnsidans oranları Doğu Asya'da ve Doğu Avrupa'da en yüksek iken, Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupadaki oranlar genellikle düşük ve Afrika bölgelerinde görülenlere eşdeğerdir. Türkiye'de yılda 13.075 yeni vaka tanımlanmaktadır ve kansere bağlı ölümlerde ikinci sırada yer almaktadır (1).

Ortalama olarak, mide kanseri insidans oranları erkeklerde kadınlara göre iki kat daha yüksektir. Erkeklerde en sık dördüncü, kadınlarda en sık yedinci kanserdir (1).

Tüm popülasyonlarda ve ülkelerde, mide kanseri <50 yaş yetişkinlerde eşit derecede nadirdir. Mide kanseri insidans oranları yaşla birlikte artmakta ve 55-80 yaşları arasında bir platoya ulaşmaktadır. Son yıllarda önemli bulgulardan birisi de Amerika Birleşik Devletleri, Kanada ve Birleşik Krallık,

Şili ve Beyaz Rusya dahil olmak üzere hem düşük hem de yüksek riskli ülkelerde genç yetişkinler (<50 yaş) arasında mide kanseri insidansındaki artıştır (2).

Mide kanseri sıklıkla tek bir antite olarak bildirilse de genellikle kardial ve non-kardial olarak iki topografik alt bölgeye ayrılabilir. Bu antiteler risk faktörleri, karsinogenez ve epidemiyolojik faktörler açısından farklılık gösterebilir. Mide kanseri insidansı son 50 yılda dünya çapında istikrarlı bir şekilde azalma eğilimindedir. Bu eğilim, H. pylori enfeksiyonunun başarılı bir şekilde eradike edilmesinden daha önce meydana gelmeye başladı. Bu durum muhtemelen daha az sigara içimi ve etin işlenmesi gibi gıdaların korunmasındaki değişikliklere atfedilebilir. Düşüşün ayrıca taze meyve ve sebzelerin daha fazla tüketilmesi ile ortaya çıktığı da düşünülmektedir. Dünya Kanser Araştırma Fonu/Amerikan Kanser Araştırmaları Enstitüsü (WCRF/AICR) meyve ve sebzelerin gastrik kanser gelişimine karşı koruyucular olduğunu, buna karşın kavurulmuş ve kömürde pişirilmiş hayvan etlerinin, tuzla korunmuş ve tutsülenmiş gıdaların gastrik kanser gelişme riskini muhtemelen artırdığını belirtmektedir (23, 24). Mide kanserinin azalmasındaki ikinci önemli faktör ise gelişmekte olan ülkelerin çoğunda H. pylori enfeksiyonlarını önleme ve tedavi etme başarısı olmuştur. Non-kardial mide kanseri vakalarının %90 kadarı H. pylori'ye atfedilebilir, bu da mide kanserinin bu alt tipinin insidansının, azalan enfeksiyon oranlarıyla adım adım neden düştüğünü açıklamaktadır. Aynı dönemde, özellikle gelişmiş ülkelerde, kardial tipi mide kanserleri 7 kat artmıştır (25).

Mide karsinomları mortalitesi yüksek ve kötü prognozla seyreden tümörlerdendir. Amerika Birleşik Devletleri'nde mide kanseri için 5 yıllık sağkalım oranı %31'dir. Ortalama hayatta kalma oranları, teşhis edilen çoğu vakanın zaten metastatik olduğu gerçeğini yansıtmaktadır. Premetastatik tanı için 5 yıllık sağkalım oranı %67'dir. Sağkalım, cerrahi müdahale sırasında evreye bağlı olarak oldukça değişkendir. Cerrahi ile tedavi edilen evre IA ve IB tümörler için 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %94 ve %88'dir. Öte yandan cerrahi ile tedavi edilen evre IIIC tümörlerin 5 yıllık sağ kalım oranı %18'dir (26).

2.5.2 Etyolojik Risk Faktörleri

Mide karsinomları morfolojik ve moleküler olarak heterojen bir gruptur ve etyolojik olarak birçok faktörden etkilenmektedir. Aile öyküsü, diyet, alkol tüketimi, sigara, H. pylori ve Epstein-Barr virüsü (EBV) enfeksiyonu gibi pek çok faktörün gastrik kanser geliştirme riski açısından önemli bir etkiye sahip olduğu kaydedilmiştir (27). Ailede gastrik kanser öyküsü de en önemli risk faktörlerinden biridir. Bununla birlikte, gastrik kanserler çoğunlukla sporadiktir, yaklaşık %10'u ailesel bir kümelenme gösterir (22). Mendel kalıtım paternine sahip kalıtsal gastrik kanserler, tüm mide karsinomlarının %3'ünden azını kapsar (28). Herediter Diffüz Gastrik Kanser (HDGC), Cadherin 1 gen (CDH1) değişikliklerinin neden olduğu en çok tanınan ailesel gastrik kanserdir. Literatürde aile öyküsü olan hastalarda mide kanseri riskinin, öyküsü olmayan bireylere göre yaklaşık üç kat daha fazla olduğu belirtilmektedir (29).

Mide adenokarsinomları etyolojik faktörler açısından da kardiyak ve non-kardiyak tümörlerde farklı özellikler göstermektedir. H. pylori nedenli kronik enfeksiyon dünya çapındaki non-kardiyak mide kanseri vakalarının yaklaşık %89'unu oluşturmaktadır (29). Non-kardiyak mide kanseri, ön planda H. pylori gibi çeşitli çevresel faktörlerin neden olabileceği mide yüzeyinin iltihaplanması olan kronik gastrit tarafından ortaya çıkar. Kardiyak kanserinin patogenezi hala tam olarak açıklanamamıştır, ancak iki farklı etiyoloji önerilmiştir. Bir teoride gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) ile ilişkili olduğu ve özofagus adenokarsinomuna benzer bir patogeneze sahip olduğu düşünülmüştür. Diğerinde ise H. pyloriye bağlı atrofik gastrit ile ilişkilendirilmiş ve non-kardiyak kansere benzetilmiştir (29).

2.5.2.1 Genetik

Son yapılan çalışmalarla birlikte mide karsinomlarının multifaktöriyel bir hastalık olduğu, genetik ve çevresel birçok faktörün kanser gelişiminde rol aldığı bilinmektedir.

GSTT1(Glutatyon S-transferaz teta-1) ve GSTM1-null fenotipi (Glutatyon S-transferaz M1), CDH1 geni gibi belirli genlerin kalıtsal mutasyonlarının mide kanseri riskini arttırdığı bulunmuştur. CDH1 geninde kopya kaybı olması otozomal dominant olarak görülen HDGC ile sonuçlanır (30). Özellikle Asya

popölasyonlarında yaygın olan interlökin (IL) genleri olan IL-17 ve IL-10 polimorfizmleri de yüksek neoplazm riski ile ilişkilidir (25). Lynch sendromu, mide kanseri riskini artıran başka bir yaygın kalıtsal bozukluktur (28). Mide adenokarsinom ve midenin proksimal polipozisi (GAPPS), otozomal dominant bir paternle kalıtılan kansere yatkınlık yaratan bir sendromdur (28, 31). Adenomatöz Polipozis Koli (APC) promotöründeki nokta mutasyonları, bozukluğun itici güçleri gibi görünmektedir. Ailesel adenomatöz polipozis (FAP), ailesel intestinal mide kanserlerinin en yaygın şeklidir ve APC genindeki germline mutasyonlarının neden olduğu adenomatöz poliplere kalıtsal yatkınlık oluşturmaktadır. Bununla birlikte, FAP hastaları arasında yaşam boyu mide kanseri geliştirme riski %1'den azdır, bu da poliplerin adenokarsinoma dönüşmesi için çevresel bir bileşen gerektirdiğini gösterir (28). Aslında tüm bu genetik değişikliklerin vakaların %1-3'ünü etkilediği bulunmuştur (30). Bu durum güçlü bir çevresel bileşenin, mide kanseri insidansının en büyük faktör olduğunu düşündürmektedir (32).

2.5.2.2 Helikobakter Pylori

Kronik H. pylori enfeksiyonu, gram negatif bir bakteridir ve non-kardiak mide kanserinin başlıca nedeni olarak kabul edilir ve neredeyse tüm vakalar bu bakteriye atfedilir. Avustralyalı araştırmacılar Barry Marshall ve Robin Warren, H. pylori bakterisini keşfederek mide ülserlerinin %80'e kadarının H. pylori'den kaynaklandığını göstermişlerdir. Bu bulgulardan önce, peptik ülser hastalığında yaşam tarzı ve stresin başlıca risk faktörleri olduğu varsayılmıştır (33). Non-kardiak tip vakaların yaklaşık %90'ının bakteri ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (29). H. pylori'nin mide kanseri olasılığını on yıl içinde 5,9 kat arttırdığı bulunmuştur. Mide kanseri ile ilişkili IL gen polimorfizmleri olan IL-10 ve IL-17'nin H. pylori enfeksiyonu ile etkileşime girdiği gösterilmiştir (25).

Çoğu H. pylori enfeksiyonlarının çocukluk döneminde edinildiği ve bir kez enfekte olduktan sonra tedavi edilmedikçe genellikle yaşam boyu vücutta kaldığı belirtilmiştir. Erişkinlerde H. pylori enfeksiyonunun prevalansı birçok sanayileşmiş ülkede %50'yi aşmaktadır; bununla birlikte, yaygınlıkta önemli bölgesel farklılıklar vardır. H. pylori enfeksiyonunun prevalansı Orta ve

Güney Amerika ile Asya ve Doğu Avrupa'nın bazı bölgelerinde Kuzey Amerika, Avustralya ve Batı Avrupa'ya kıyasla daha yüksektir (34).

İlginç olarak mide kanseriyle yakın ilişkilendirilmesine rağmen *H. pylori* enfeksiyonu yüksek olan Hindistan gibi birçok ülkede mide kanseri insidansı fazla değildir. Bu durumu genetik ve diyet ile ilişkilendirerek açıklayan yayınlar mevcuttur (33). *H. pylori* enfeksiyonu mide kanseri riskini artırırken, gastroözofageal reflü ve özofagus adenokarsinomuna karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. *H. pylori* non-kardia gastritine yol açarken, kardialardaki asit salgısını azalttığı ve böylece özofagus ve kardialardaki gastriti azalttığı bilinmektedir (35). Bu nedenle gelişmiş ülkelerde non-kardial mide kanseri insidansını azaltan *H. pylori*'nin eradikasyonu, aslında kardial alt tipi insidansını artırmış olabileceği düşünülmektedir. Hong Kong'da yapılan bir çalışma, proton pompa inhibitörlerinin (PPI) uzun süreli kullanımının, *H. pylori* ile enfekte olmuş ve eradikasyon tedavisi almış kişilerde mide kanseri riskinde 2,4 kat artış ile ilişkili olduğunu göstermiştir (36).

Mide ülseri ve mide kanseri arasındaki ilişkide ana risk faktörü *H. pylori* olarak bilinmektedir. Bu bulgularla, mide ülseri hastalarında *H. pylori* eradikasyonu mide kanseri gelişme riskini azaltabileceği bilinmektedir (37). Yapılan bir çalışmada ise duodenal ülserle sahip hastalarda mide kanseri gelişme riskinde %40'a varan azalma olduğu da dikkati çekmektedir (38).

2.5.2.3 Epstein-Barr virüsü

Mide karsinomlarının yaklaşık %5-10'unun EBV ile ilişkili olduğu bulunmuştur (39). Mide kanserinin moleküler sınıflandırması, EBV ilişkili mide karsinomlarının onkogeneze ve moleküler özellikler açısından ayrı bir alt tip olduğunu göstermektedir. Viral proteinlerin metilasyonun indüklenmesi, konak gen ekspresyonunun düzenlenmesi ve malign transformasyon yoluyla EBV enfeksiyonundan sonra onkogenezi desteklediği bilinmektedir (39).

Bir meta-analiz çalışmasında, EBV ile ilişkili mide kanserinin erkeklerde kadınlara göre iki kat daha yaygın olduğu ve EBV ile ilişkili mide kanserinin mide kardiyasında veya ameliyat sonrası mide güdüğü bölgesinde daha yaygın olduğu bulunmuştur (40). Son çalışmalar EBV ve *H. pylori* koenfeksiyonun gastrik karsinom oluşumunu arttırdığını ileri sürmüştür (41).

2.5.2.4 Gastroözofageal Reflü Hastalığı

Literatürde, GÖRH ile kardial tip mide kanseri arasında anlamlı ilişkiler olduğunu bildirmiştir (42, 43). Kardial tip mide kanseri hem şiddetli mide atrofikasyonu ile hem de GÖRH semptomları ile yakın olarak ilişkilendirilmiştir (44). Özofagogastrik bileşkede tümörlerin ön planda intestinal metaplaziden kaynaklandığı düşünülmektedir ancak son yıllarda kardial tip mukoza displazilerinin de bu bölge tümörlerinin gelişiminde rol aldığı ortaya çıkmıştır (45). H. pylori ile ilişkili kardial kanseri ile karşılaştırıldığında, reflü ile ilişkili kardial kanseri insidansı muhtemelen H. pylori eradikasyonu nedeniyle istikrarlı bir şekilde artmaktadır. Reflü ile ilişkili kardial kanseri ve özofagus adenokarsinomlarının benzer insidans oranlarına sahip olmaları, bu iki kanserin benzer bir etiyoloji ve patofizyolojik süreci paylaştığını düşündürmektedir (46).

2.5.2.5 Tütün ve Alkol Tüketimi

Tütün kullanımının kardial mide kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir. Gelişmiş ülkelerde kardial mide kanserinin son zamanlardaki artışında tütünün rolünün de etkisi olduğu bilinmektedir. Küresel mide kanserlerinin %11'inin, Avrupa'daki mide kanserlerinin ise %17'sinin sigaraya bağlı olduğu tahmin edilmektedir (30). 42 çalışmalı bir meta-analizde, sigara içenlerde mide kanseri riskinin yaklaşık 1,53 kat arttığını ve erkeklerde kadınlara göre daha yüksek olduğunu tespit edilmiştir (47).

Alkol kullanımının mide kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir ancak tüketilen alkol miktarının kanser riskine etkisi tartışmalıdır. 10 çalışmalı bir meta analize dayanarak, orta düzeyde alkol tüketiminin mide kanseri riskini %39 artırdığı, ağır tüketimin ise olasılığı daha da kötüleştirdiği gösterildi (30, 48). Alkolün mide yüzeyini tahriş ettiği ve aşındırdığı ve mide kanserinin öncüsü olan gastrite neden olduğu bilinmektedir (49).

2.5.2.6 Kimyasal Maruziyeti

Toz, yüksek sıcaklıktaki partiküller ve krom gibi metallere mesleki maruziyet non-kardial mide kanseri ile ilişkilendirilmiştir. Ahşap işleme, kauçuk üretimi, kömür madenciliği ve metal işleme gibi çeşitli mesleklerin neoplazm

için risk taşıdığı bulunmuştur (25). Literatürde, asbest ve silika maruziyetinin mide kanseri riskini arttırdığı gösterilmiştir (50, 51).

2.5.2.7 Diyet

Sıçanlarda yapılan deneysel çalışmalarda, tuzun yutulmasının gastrite neden olduğu ve birlikte alındığında N-metil-N-nitro-N-nitrosoguanidin (NNG) gibi bilinen mide kanserojenlerinin etkilerini arttırdığı bilinmektedir (52). Midede yüksek tuz konsantrasyonu, mide mukozal bariyerini yok eder, yaygın erozyon ve dejenerasyon nedeniyle iltihaplanma ve hasara yol açar. Ayrıca, bu proliferatif değişiklikler, gıda kaynaklı kanserojenlerin etkisini artırabilir. Bu nedenle yüksek tuz alımının insanlarda mide kanseri riskini artırması biyolojik olarak mantıklıdır.

Diyetleri tuz ve salamura gıdalar açısından zengin olan Japonya gibi ülkelerde, daha yüksek mide kanseri oranları görülmektedir. Batılı yiyecekleri özümseyen ve benimseyen Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Japon göçmenler, diyetlerini özümsemeyenlere göre önemli ölçüde daha düşük mide kanseri oranı sergiledikleri dikkati çekmektedir (49). Tuzlu gıda tüketiminin *H. pylori* enfeksiyonu riskini artırdığı da görülmektedir. Tuz ve tuzlu yiyeceklerin neden olduğu mukozal hasar *H. pylori* ile kalıcı enfeksiyon olasılığını arttırır (53).

İşlenmiş etlerin de vücutta tuz benzeri bir etki yaratabilen N-nitroso bileşikler açısından zengin olduğu bilinmektedir.

Siyah çay ve kahve tüketiminin mide kanseri gelişimine etkisi üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Bazı çalışmalarda istatistiksel anlamlı olmayan artışlar belirtilse de kapsamlı prospektif ve kohort çalışmalarının değerlendirilmesine dayanarak WCRF/AICR, yüksek kahve ve siyah çay tüketiminin muhtemelen mide kanseri riski ile net bir ilişkisi olmadığı sonucuna varmıştır (25).

Meyve ve sebzeler, karsinogenez sürecinde koruyucu rolü olabilecek karotenoidler, C vitamini, folat ve fitokimyasallar açısından zengin kaynaklardır. Ayrıca metabolik hasarı önleyen çok sayıda antioksidan içerir. Askorbik asit olarak da bilinen C vitamini, turuncgillerde yüksek konsantrasyonlarda bulunan güçlü bir antioksidandır. Vaka-kontrol

çalışmaları, daha yüksek meyve ve sebze alımının, %37 daha düşük mide kanseri riski ile ilişkili olduğunu bulmuştur (49).

Yapılan son araştırmalarda yeşil çayın bir antioksidan olduğu ve kanser önleyici etkileri bulunduğu belirtilmektedir (54). WCRF/AICR raporu, yeşil çay alımı ile mide kanseri riski arasındaki ilişkiyi araştıran beş vaka kontrol çalışmasını içeriyordu. Bu çalışmalara göre yüksek yeşil çay tüketiminin muhtemelen mide kanseri riskini azaltabileceği sonucuna vardı (55).

2.5.2.8 Obezite

Tüketilen gıdalarla birlikte obezite de kanser gelişimine yol açabilecek nedenler arasındadır. İstatistiksel bir meta-analizde, aşırı vücut kitle indeksi (25 kg/m²'nin üzerinde) olanların kansere yakalanma olasılığının 1.13 olduğunu bulundu. Obezite, tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), IL-6 ve monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) yoluyla mide yüzeyinin iltihaplanmasına neden olabilmektedir. Bu durum diğer faktörlerle birlikte obezitenin mide kanseri gelişimine katkıda bulunabileceğini göstermektedir (30).

2.5.2.9 Pernisiyöz Anemi

Çalışmalar, pernisiyöz anemisi olanların özellikle non-kardiak tip mide kanseri olmak üzere, mide kanserine yakalanma riskinin %6,9 olduğu ve bu durumun genel popülasyon riskinin beş katından fazla olduğunu bulmuştur. Net olarak sebebi bilinmemekle birlikte H. pylori enfeksiyonunun neden olduğu kronik gastritin tedavisinde kullanılan proton pompa inhibitörlerinin (PPI) B12 emilimini azalttığı ve dolayısıyla pernisiyöz anemiye neden olduğu belirtilmektedir (56).

2.5.2.10 Kan grubu

Mide kanseri ile A kan grubu arasındaki ilişki ilk olarak 1953 yılında Aird ve ark. tarafından raporlandı (57). Çok sayıda çalışma, kan grubu A'nın daha yüksek mide kanseri riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu grupta pernisiyöz anemide artışın görülmesi de bir faktör olarak ortaya atıldı. İskandinav'da geniş bir prospektif popülasyona dayalı çalışma, kan grubu

A'nın daha yüksek mide kanseri riski ile ilişkili olduğunu ve kan grubu O'nun daha yüksek peptik ülser riski ile ilişkili olduğunu doğruladı (58).

2.5.2.11 Cinsiyet

Mide kanseri oranları kadınlarda erkeklere göre önemli ölçüde daha düşük olduğu görülmüştür (1). Olası nedenler arasında östrojenin koruyucu etkisinin kadınlarda mide kanseri riskini azaltabileceği olabilir. Ayrıca diyetteki farklılıklar ve mesleki maruziyet gibi diğer nedenler de erkeklerde mide kanseri insidansının artmasına katkıda bulunabilir (59). Gecikmiş menopoza ve artan doğurganlık ile mide kanseri riski azalabilmektedir. Tamoksifen gibi anti-östrojen ilaçların kullanımı ile artan karsinom riski görülebilir (60). Menopozdan sonra gastrik kanser insidansı kadınlarda erkeklerdekine benzer bir örüntüye sahip olur, ancak 10 ila 15 yıllık bir gecikme süresi vardır (30).

2.5.2.12 Geçirilmiş Mide Ameliyatı

Mide ameliyatlarından sonra ameliyat nedeni ve türüne bağlı olarak mide kanseri riskinde değişen oranlarda artış olduğu literatürde bildirilmiştir. Dikkat çekici olarak Billroth II prosedürünün (gastrojejunostomi), Billroth I prosedürü (gastroduodenostomi) ile karşılaştırıldığında daha yüksek bir risk taşıdığı belirtilmiştir (61, 62).

2.5.2.13 Radyasyon

Hiroşima ve Nagazaki atom bombalarından kurtulanların takibi, radyasyonun mide kanseri için bir risk faktörü olduğunu ortaya koydu (63). Çocukluk çağı kanseri öyküsü olanlar, genel popülasyona kıyasla gastrointestinal kanserler için 4,6 kat daha fazla risk altındadır. Risk abdominal radyasyona sahip kanserden kurtulanlarda en yüksek oranda olarak bulunmuştur. Bir çalışmada subdiyafragmatik radyoterapi alan Hodgkin lenfoma hastalarında doza bağlı olarak mide kanseri riskinde artış görüldü. Hem radyasyon hem de yüksek doz prokarbazin alan hastalarda risk 77 kat daha yüksekti (64).

2.5.3 Öncül Lezyonlar

Gastrik karsinogenez, çoğu durumda, normal mukozadan kronik gastrit, mukozal atrofi ve intestinal metaplazi yoluyla displazi ve karsinoma ilerlemeyi içeren çok aşamalı bir süreçtir. Gastrik intestinal metaplazi ve kanser arasındaki bağlantı ilk olarak 1938'de Java ve Sumatra'daki patologlar tarafından ileri sürüldü (65). Daha sonra 1955'te yapılan bir çalışmada Morson, mide karsinomlarının intestinal metaplazi alanlarında ortaya çıktığını bildirdi (66). Bu deneyimlere dayanarak, 1975'te bir gastrik karsinogenez modeli Correa tarafından önerildi (67). Bu model intestinal tip mide kanserinin, kronik gastrit ile başlayan, ardından multifokal atrofik gastrit (MAG) ve intestinal metaplazi ile devam eden mide mukozasındaki ilerleyici değişikliklerin bir sonucu olduğunu gösteriyordu. Model 1988'de ve 1992'de güncellendi ve aşağıdaki ardışık adımlar kabul edildi: Normal mide mukozası → Yüzeyel gastrit → İntestinal metaplazisi olmayan atrofik gastrit → Komplet (İnce barsak) tipte intestinal metaplazi → inkomplet (kolonik) tipte intestinal metaplazi → düşük dereceli displazi → yüksek dereceli displazi → invaziv adenokarsinom (68). Bu olaylar dizisine Correa'nın çok basamaklı mide karsinogenezi kaskadı adı verilmektedir.

2.5.3.1 Kronik Gastrit

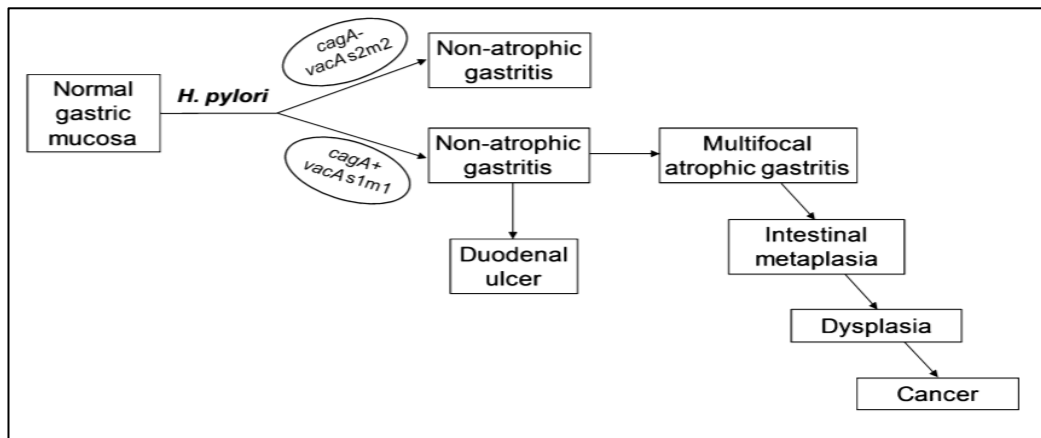
Normal mide mukozası sadece az sayıda dağınık mononükleer inflamatuvar hücre içerebilir. Gastrit, lamina propria'nın mononükleer lökositler (kronik inflamasyon) ve polimorfonükleer nötrofiller (akut inflamasyon) ile artan infiltrasyonu ile karakterizedir.

2.5.3.1.1 H. pylori ilişkili gastrit

H. pylori insanlarda en yaygın kronik bakteriyel enfeksiyon etkenidir ve DSÖ tarafından sınıf I kanserojen olarak sınıflandırılan tek bakteridir (69). Polimorfonükleer nötrofil infiltrasyonu genellikle insanlarda H. pylori enfeksiyonu ile ilişkilidir. Hem mononükleer lökositler hem de nötrofillerin epiteli infiltre ettiği görülebilir ve belirgin akut inflamasyona sıklıkla mikroabseler (glandüler veya foveolar lümende nötrofil koleksiyonları) eşlik edebilir. H. pylori ile ilişkili kronik gastritin diğer bir özelliği, germinal merkezlere sahip lenfoid agregatların varlığıdır (70). H. pylori

enfeksiyonunun, adaptif immün yanıt ile yukarı regüle edilebilen düşük bir inflamasyon düzeyine doğrudan neden olabileceği görülmektedir (71). Mide distalindeki baskın anatomik yerleşim nedeniyle *H. pylori* gastriti, yaygın antral gastrit ve kronik yüzeysel gastrit olarak da adlandırılmıştır. Bu tipik histolojik özelliklerin varlığı, *H. pylori* enfeksiyonu ve çoğu durumda rutin hematoxilen-eozin boyaması kavisli, martı şeklindeki mikroorganizmaları saptamak için yeterlidir, ancak bazı durumlarda *H. pylori* organizmaları için histokimyasal ve immünohistokimyasal boyalar yardımcı olabilir (72).

Correa kaskadına göre, uzun süreli inflamasyon, mide kanseri gelişimine yol açan birincil patojenik faktördür. Enflamasyon aracılı mide kanserine yol açan çevresel faktörler arasında, *H. pylori* enfeksiyonu, non-kardiak mide kanseri vakalarının neredeyse %90'ı ile ilişkilidir (29). Dünya nüfusunun yaklaşık yarısının *H. pylori* ile enfekte olduğu, yalnızca küçük bir kısmı mide karsinomu geliştirdiği bilinmektedir. Bu durum kanserojen sürece *H. pylori* virülans faktörleri, genetik duyarlılık, diyet, sigara içme ve muhtemelen diğer bakteri türleri dahil olmak üzere ek faktörlerin katıldığını düşündürmektedir (73). Bakterinin patojenitesini ve ayrıca mide kanseri gelişme riskini etkilediği görülen *H. pylori* virülans faktörleri arasında CagA ve VacA bulunurken, IL-1 β 'yi kodlayan genler gibi inflamatuvar yanıtın başlatılması ve modülasyonunda yer alan genlerin polimorfizmleri bulunur. IL-1 reseptör antagonisti, IL-10 ve TNF α , *H. pylori* enfeksiyonunun aracılık ettiği karsinogeneze karşı bireysel ve ailesel duyarlılıkla ilişkili konakçı genetik duyarlılık faktörleridir (74, 75).



Şekil 2.4: Gastrik Prekanseröz Kaskad Şematik Gösterim (70).

2.5.3.1.2 Otoimmün gastrit

Otoimmün gastrit, tüm kronik gastrit vakalarının %5'inden azını temsil eder (76). Paryetal hücrelerin immün aracılı yıkımının bir sonucudur. Korpus ve fundus ile sınırlıdır ve karakteristik nöroendokrin hücre hiperplazisi ile ilişkilidir. Gastrik intrinsik faktör salgılayan parietal hücrelerin eksikliği, otoimmün gastritin geç bir belirtisi olan kobalamin eksikliği ve pernisiyöz anemi ile sonuçlanır. Gastrik tip 1 nöroendokrin tümörler de otoimmün atrofik gastrit ile ilişkilidir; bununla birlikte, bunlar genellikle indolen davranış sergilerler (77).

2.5.3.2 Atrofi (Gland kaybı)

Atrofi, normal glandüler epitelin kaybı olarak tanımlanır. Prekanseröz kaskadın tanınabilir ilk spesifik adımıdır. Genellikle uzun süreli bir inflamatuvar sürecin sonucudur ve multifokal olma eğilimindedir. Gastrik atrofinin iki primer histolojik varyantı vardır: Glandüler yıkımın olması ve yerini lamina propria fibrozisinin alması sonucu oluşan atrofi ve metaplastik epitel ile doğal bezlerin değişmesinden kaynaklanan glandüler kayıp (78).

Atrofinin derecesinin iyi bir göstergesi, kandaki pepsinojen I (PGI) seviyesidir. En belirgin olarak oksintik mukoza tarafından salgılanır ve bu nedenle oksintik bezlerin kaybı ilerledikçe kan seviyeleri giderek düşer. Pepsinojen II (PGII) mide antrum ve korpus mukozasında foveolar bezler tarafından salgılanır. Salgısı hem hiperplastik hem de neoplastik hücrel çoğalma ile uyarılır. PGI/PGII, atrofinin ve bir dereceye kadar prekanseröz lezyonların bir göstergesi olabilir (79).

Atrofik gastrit H. pylori gastritte ağırlıklı olarak gastrik antrum ve incisurada oluşur. Otoimmün gastritte ise korpus/fundustaki oksintik mukoza ile sınırlıdır. Atrofi, MAG veya daha ileri atrofik pangastritte antral ve korpus mukozasını içerebilir (78).

Oksintik mukoza ile sınırlı olan farklı bir mide atrofisi tipi, yüksek mide kanseri riski ile ilişkili pernisiyöz anemi sendromunun bir parçasıdır. Bu sendrom daha çok İskandinav ve Kuzey Avrupa gruplarında görülmektedir ve sıklığı giderek azalmaktadır. Pernisiyöz anemi ile ilişkili mide lezyonu genellikle otoimmün gastrit veya tip A gastriti olarak adlandırılır. Oksintik

bezlerin şiddetli, yaygın atrofisi ve antral mukoza ile karakterizedir. Bu atrofi tipi, prekanseröz kaskadın bir parçası olarak kabul edilmez (70).

2.5.3.3 Metaplazi

Metaplazi, matür bir hücre tipinin başka bir matür hücre tipi ile değiştiği potansiyel olarak geri dönüştürülebilir bir değişiklik olarak tanımlanır (80). Fenotipteki bu değişikliğin mukozanın daha olumsuz bir ortama dayanmasına yardımcı olduğuna inanılmaktadır.

Midede üç tip metaplazi tanınır: SPEM (Spazmolitik polipeptit eksprese eden metaplazi), intestinal ve pankreatik.

2.5.3.3.1 Spazmolitik polipeptit eksprese eden metaplazi(SPEM)

SPEM, gastrin üreten G hücrelerinden yoksun, trefoil faktör (TFF) 2 ve MUC6 ile güçlü ekspresyon gösteren derin antral bez fenotipine sahip morfolojik özellikli metaplastik bir mukus hücre dizisidir (81). SPEM aynı zamanda psödopilorik metaplazi, müköz metaplazi ve antralize oksintik mukoza olarak da adlandırılmıştır. Özellikle son terimler patologlar tarafından tercih edilmekte ve SPEM'in aksine patoloji raporlarında yaygın olarak yer almaktadır (82). SPEM ilk olarak *Helicobacter felis* ile enfekte olmuş farelerde, TFF2'yi eksprese eden bir gastrik mukus hücre dizisi olarak bulundu (83). TFF2, spazmolitik polipeptit olarak bilinir ve antrum ve korpusun müköz boyun hücrelerinde bulunduğu rapor edilmiştir (84). SPEM bezleri daha sonra 1999'da Schmidt ve arkadaşları tarafından mide korpusunda ve mide kanseri sınırlarında tanımlandı (85). Bu bezlerin, yalnızca antrumda bulunan TFF2'yi eksprese ettiği bulundu. TFF2'ye ek olarak, o zamandan beri SPEM bezlerinin, CD44v9, klusterin Muc6, GSII-lektin ve HE4 dahil olmak üzere midenin antral bezlerinde özel olarak bulunan diğer belirteçleri eksprese ettiği rapor edilmiştir (86). Bu mukus salgılayan SPEM bezleri, hücresel belirteçler ve hücresel bileşim açısından antral bezlere çarpıcı biçimde benzerken, gastrin hücrelerinin SPEM bezlerinde eksprese edilmediği de dikkati çekmiştir (81).

SPEM, *H pylori* enfeksiyonu olan hastalar ve ayrıca korpustaki parietal hücreleri hedef alan otoimmün atrofik gastrit ortamında da görülmüştür (85). Son çalışmalar, SPEM'in mide kanserlerinin çoğu ile ilişkili olduğunu ve

SPEM'in preneoplastik süreçte bir rol oynayabileceğini öne sürmüştür (87). SPEM'in intestinal metaplazi gelişiminden önceki ilk metaplastik değişiklik olduğu düşünülmektedir (81, 88).

2.5.3.3.2 İntestinal Metaplazi (IM)

İntestinal metaplazi, mide mukozasının normal epitel hücresinden intestinal bir fenotipe dönüştüğü fenotipik bir değişikliği temsil eder. IM, atrofinin ileri bir aşaması olarak kabul edilir. Çünkü metaplastik bezler orijinal bezlerin yerini alır ve kronolojik olarak mide bezlerinin kaybolmasından sonra ortaya çıkar (70). SPEM zemininde veya doğal mukus salgılayan antral veya kardial epitelinde ortaya çıkabileceği bilinmektedir. Üç tür IM tanınmıştır:

Tip 1 IM, komplet veya ince bağırsak tipi olarak da adlandırılır, fırçamsı kenarlı matür enterositler, paneth hücreleri ve sialomüsin salgılayan goblet hücrelerinden oluşur (89). Komplet IM, intestinal müsin olan MUC2 ekspresyonu ile karakterizedir ve "gastrik" müsinlerden MUC1, MUC5AC ve MUC6 seviyeleri belirgin olarak azalmıştır (90). Komplet tip, IM'li biyopsilerde görülen baskın alt tiptir (%73) ve gastrik ülserlerin %70'inde, kronik gastritlerin %76'sında olmak üzere yaygın olarak benign durumlarda görülür (91).

Metaplastik değişiklikler ilerledikçe ve mukozanın daha geniş alanlarını kapladıkça, bazı alanlarda yeni bir fenotip görülür. Normalde yüksek demirli kalın bağırsakta görülen, diamin-Alcian blue boyası ile kahverengi boyanan sülfatlı asit müsinler bu metaplazi tipinde eksprese edilir. Bu metaplazi tipi, tip II IM olarak adlandırılır, morfoloji ve müsin ekspresyonu açısından kalın bağırsak fenotipine benzediği için 'kolonik' ve ayrıca sindirim enzimleri kısmen veya tamamen ortadan kalktığı için 'inkomplet' terimleri kullanılmaktadır (90). İnkomplet metaplazi hücrelerinin normal kolon epitel hücreleri gibi, fırçamsı kenarı bulunmaz ve değişen boyut ve şekillerde müsin damlacıkları içerir. Az sayıda absorbtif hücreler, farklılaşmanın çeşitli aşamalarında, nötral ve asit sialomüsin salgılayan kolumnar "intermediate" hücreler ve sialomüsin veya bazen sülfomüsin salgılayan goblet hücrelerinin varlığı ile karakterize edilir (89, 91).

"Intermediate" hücreler tarafından salgılanan baskın müsinin, tip II IM'deki sialomüsinin aksine asit sülfomüsin olduğu Tip III IM bir diğer metaplazi

fenotipidir (89, 91). Hem tip II hem de III inkomplet IM tipleri, “gastrik” müsinler olan MUC1, MUC5AC ve MUC6 salgılamaya devam eder (90). Moleküler düzeyde tüm IM tipleri, normal bağırsakta eksprese edilen bağırsak transkripsiyon faktörü CDX2'nin ekspresyonunu sergiler (92).

Tip III IM, IM'li tüm biyopsilerin sadece %9,8'inde tanımlanmıştır ve karsinomda (%35) benign durumlara (%7) göre daha yüksek bir insidansa sahip olarak bulunmuştur (91). Bazı çalışmalar kanser riskinin tip I'den tip III'e yükseldiğini göstermiş olsa da IM'nin alt tiplendirilmesi rutin uygulamada önerilmemektedir çünkü alt tipler ve mide kanseri riski arasındaki ilişkiye dair kesin bir kanıt bulunamamıştır (91, 93).

2.5.3.4 Displazi

Tümör patolojisinde displazi, kelimenin tam anlamıyla anormal büyüme anlamına gelen bir terimdir. DSÖ, gastrointestinal sistemdeki displaziyi, doku invazyonu olmayan histolojik olarak anlaşılır neoplastik epitelin varlığı olarak tanımlar (2). Displastik epitelde genişlemiş, hiperkromatik ve kalabalık çekirdekler vardır ve hücreler bazal membran sınırları içinde kalır. Mitozlar sıktır. Displastik dokunun mimarisi artık iyi organize olmuş bez yapısını koruyamaz; şekil olarak düzensiz hale gelirler, bazen çatallanır, dallanır veya psödopapilla yapıları oluşturur.

Histomorfolojik olarak, mide displazisi intestinal veya foveolar (gastrik) tip olarak sınıflandırılabilir. Ancak bazı vakalarda her ikisi birlikte yer alabilir. Gastrik displazi de novo olarak gelişebileceği gibi daha önceden var olan hiperplastik veya fundik gland polipi gibi benign lezyonlar üzerinde de gelişebilir.

İntestinal tip displazi, hiperkromatik, pleomorfik, stratifikasyon gösteren ve penisilat nükleuslu, kolumnar hücrelerle döşeli tübüler bezlerle, kolon adenomlarına benzeyen özellikler gösterir. Goblet hücrelerine, absorptif hücrelere ve Paneth hücrelerine doğru farklılaşma gözlemlenebilir. İntestinal displazi, MUC2, CD10 ve CDX2 ile pozitif immünreaktivite gösterir (94).

Foveolar (gastrik) displazi, yuvarlak- oval çekirdekli ve şeffaf veya eozinofilik sitoplazmalı, gastrik foveolar hücrelere benzeyen küboidal ila düşük kolumnar hücrelerle karakterizedir. Gastrik farklılaşma, MUC5AC ve MUC6

ekspresyonu ile doğrulanabilir. İmmünohistokimya kullanılarak hem intestinal hem de gastrik marker ekspresyonu ile hibrit veya mikst vakalar ve hiçbir marker ile boyanmayan 'null' vakalar tespit edilebilir. Foveolar tip displazinin yüksek dereceli olma olasılığı daha yüksektir ve mide adenokarsinomu ile daha sık ilişkilendirilmiştir (94).

Displazi, mimari bozulma, nükleer ve sitoplazmik hücre özellikleri ve mitotik aktivite temelinde düşük dereceli veya yüksek dereceli olarak değerlendirilir. Düşük dereceli displazide glandüler yapı nispeten korunur, hücresel pleomorfizm hafiftir veya yoktur, çekirdekler bazal polariteyi korur ve mitotik aktivite belirgin şekilde artmaz. Yüksek dereceli displazi ise karmaşık glandüler yapı, büyük çekirdekler ve belirgin nükleoller ve sitolojik atipi, hücre polaritesinin kaybı ve sık mitotik figürleri içerir (2). Yüksek dereceli displazi ve intramukozal intestinal adenokarsinom arasındaki ayrım, özellikle küçük biyopsi örneklerinde zor olabilir ve özellikle Asyalı ve Batılı patologlar arasında tanı kriterleri konusunda çok sınırlı bir fikir birliği vardır. İntramukozal adenokarsinom teşhisi için faydalı özellikler arasında belirgin glandüler kalabalıklık, kribriform patern, tomurcuklanma, tek hücrelerin infiltrasyonu ve intraglandüler nekrotik debriler bulunur. Stromal invazyon tanımı için desmoplazinin varlığı gerekli değildir. Reaktif/rejeneratif değişiklikler ile gerçek displazi arasındaki ayrım, özellikle küçük biyopsilerde ve teknik artefaktlı örneklerde zor olabilir. Bu durumlar için "displazi için belirsiz" terimi kullanılabilir (95). Yüzeyel epitel tutulumu olmaksızın pit bölgesine sınırlı gastrik displazi kript displazisi olarak tanımlanır (96). Glandüler yapılan yüzey epiteline doğru matürasyon gösterir. %49-72 vakada traditional neoplazilerin periferlerinde görülmüş ve gastrik kanserlerin bağımsız bir belirleyicisi olabileceğine inanılmaktadır (97).

Tanı kriterleri arasında fikir birliğini sağlamak amacıyla birçok displazi sınıflandırma sistemi ortaya atılmıştır. Padova, Viyana ve DSÖ dahil olmak üzere çeşitli displazi sınıflandırma sistemleri, Kuzey Amerika ve Avrupa ve Japonya'daki patologlar arasında kabul görmüştür (2, 98, 99). Bu standardizasyon, Batılı patologlar tarafından yüksek dereceli displazi olarak teşhis edilen gastrik lezyonlar Japon meslektaşları tarafından hemen her zaman karsinom olarak teşhis edildiği için gerekli görülmüştür (100). Viyana Sınıflandırması, tüm gastrointestinal sistemin kanser öncesi lezyonlarına

aynı terminolojiyi uygular ve mideye özgü değildir (99). Padova sınıflandırması, gastrik displaziye odaklanmıştır ve uluslararası bir grup deneyimli gastrointestinal patolog tarafından, Avrupa, Kanada, ABD ve Japonya'daki gastrik biyopsilerin kapsamlı bir incelemesi ve tartışılmasından sonra geliştirilmiştir (98).

Noninvaziv karsinom (karsinoma in situ), 2019 DSÖ sınıflamasında yüksek dereceli intraepitelyal neoplaziye (displazi) karşılık gelen Viyana ve Padova sınıflandırmalarında yüksek dereceli noninvaziv neoplazi (displazi) kategorisine dahil edilmiştir (2). “Adenom” terimi, kabarık polipoid lezyonlar için kullanılırken, non-adenomatöz displazi düz veya deprese lezyonlar için kullanılmaktadır.

Displazinin prevalansı Batı dünyasında %4'ün altındayken, Kolombiya ve Çin gibi gastrik adenokarsinom için yüksek riskli bölgelerde %20'ye kadar değişmektedir (101). Endoskopik biyopsilerde teşhis edilen düşük dereceli displazi vakaların %38 ile %75'inde gerileme olduğu, %19 ile %50'sinde displazinin kalıcı olduğu ve vakaların %0 ile %9'unda yüksek dereceli displaziye ilerlediği gösterilmiştir (102). Tam olarak konsensus oluşmasa da değişen histolojik farklılıklar nedeniyle bazı yazarlar düşük dereceli displazi lezyonlarının çıkarılması önermiş (103). Bazı yazarlar ise düşük dereceli displazi lezyonlarının yüksek dereceli displazi veya karsinoma hızla ilerlemediğini göstermiştir, bu nedenle planlı endoskopik sürveyans ve yeniden biyopsi yaklaşımını savunmuşlardır (104).

Yapılan bir çalışmada yüksek dereceli displazi vakalarının sadece %0 ile %16'sında gerileme olduğu, %14 ile %58'inde devam ettiği ve vakaların %10 ile %100'ünde invaziv karsinomaya ilerlediği tespit edilmiştir (102). Premalign gastrik lezyonları olan bir hasta kohortunda, Takipten sonraki 1 yıl içinde yüksek dereceli displazi vakalarının %25'inin karsinoma ilerlediği gözlemlendi (105). Bu nedenlerle endoskopik biyopsi materyali ile yüksek dereceli displazi tanısı konan bir lezyon endoskopik mukozal rezeksiyon için düşünülmelidir (106).

2.5.3.5 Gastrik Polipler ve Polipozis Sendromları

Mide polipleri, mukozal yüzeyin üzerinde kabartı yapan lezyonlar olarak tanımlanır. Hackeng WM ve arkadaşları tarafından önerilen bir

sınıflandırma, mide poliplerini ortaya çıktığı mide mukozası na göre ayırt eder (95). Gastrik adenomlar, tanımı gereği düşük veya yüksek dereceli epitel displazisi sergileyen ve Batı yarım kürede tüm mide poliplerinin %0,5 ila %3,75'ini oluşturan, yüksek riskli mide kanseri alanlarında %9 ila %20'yi oluşturan yükseltilmiş polipoid lezyonlardır (107). Foveolar kısımdan kaynaklanan gastrik adenomlar arasında foveolar tip adenomlar ve intestinal metaplazili foveolar epitelden kaynaklanan intestinal tip adenomlar bulunur. Glandüler kısımdan kaynaklanan gastrik adenomlar arasında ise pilorik gland adenomu (PGA) ve oksintik gland adenomu (OGA) bulunur. PGA'lar, soluk, berrak veya hafif eozinofilik sitoplazmalı küboidal/düşük kolumnar hücrelerle döşeli, sıkı paketlenmiş tübüller veya pilorik tip epitelin dilate bezlerinden oluşur. PGA'lar, FAP ve Lynch sendromu gibi sendromik bağlamlarda ortaya çıkabilir (108).

OGA'lar, şef ve parietal hücrelere değişken farklılaşma gösteren displastik bezlerden oluşur. OGA ile fundik gland tipi mide adenokarsinomu arasında morfolojik bir süreklilik vardır. Farklı lezyonlar olup olmadığı, birincisinin ikincisinin öncül lezyonunu temsil edip etmediği veya aynı lezyonun morfolojik bir spektrumunu temsil edip etmediği hala tartışılmaktadır (109).

Fundik gland polibi (FGP) gastrik polipler arasında en yaygın görülenidir ve tüm mide poliplerinin %77'sini oluşturur, bunu hiperplastik polipler ve adenomlar takip eder (107). FGP'ler iki farklı klinik ortamda ortaya çıkar: sporadik ve sendromik. Sporadik FGP'lerde displazi oldukça nadirdir (<%1) ve sporadikler ile mide karsinomu arasında bir ilişki yoktur (110).

Gastrik polipler arasında displazi ile en az ilişkili bulunan hiperplastik polipler, kronik gastrit ve H pylori enfeksiyonu ile ilişkilidir. Displazi, hiperplastik poliplerin %1 ila %3'ünde bulunabilir ve genellikle 2 cm'den büyük boyut ve daha büyük yaşla ilişkilidir. Büyük hiperplastik poliplerin tüm histolojik incelemesi ile tam eksizyonun, displazi veya intramukozal karsinom mevcut olsa bile küratif olduğuna inanılmaktadır (111).

FGP'leri FAP sendromunun bir belirtisi olarak da görülebilir. Bu ortamda hastalar daha genç yaşta başvururlar ve çok sayıda polibi olabilir. Displazi %48'e varan oranlarda görülse de bu poliplerin karsinoma ilerlemesi nadirdir (112). Yakın zamanda, önemli bir mide kanseri riski ile ilişkili yeni bir kalıtsal

mide kanseri sendromu tanımlanmıştır: GAPPS. Bu otozomal dominant sendrom displazi veya intestinal tip mide kanseri alanları içerebilen çok sayıda FGP'nin gelişmesiyle karakterizedir (113).

2.6 GASTRİK KARSİNOMLAR

2.6.1 Tanımlama

Gastrik adenokarsinom, mide mukozasından kaynaklanan glandüler farklılaşma gösteren malign bir epitelyal neoplazmdır ve etiyoloji, histogenez, morfoloji ve moleküler özellikler açısından biyolojik olarak heterojen bir tümör grubunu temsil eder. Genel olarak, gastrik adenokarsinom, mide malignitelerinin %90-95'ini oluşturur (95).

2.6.2 Klinik Özellikler

Mide kanserinin klinik görünümü esas olarak hastalığın topografisi ve evresi ile ilgilidir. Mide duvarındaki invazyon derinliğine göre mide kanseri erken veya ileri evre olarak sınıflandırılır. Erken mide kanseri, tümör boyutundan veya lenf nodu metastazlarının varlığından bağımsız olarak mukoza (pT1a) veya mukoza ve submukoza (pT1b) ile sınırlı bir karsinom olarak tanımlanır. Muskularis propria ve ötesini (> pT2) invaze eden gastrik adenokarsinomlar ileri evre olarak tanımlanır. Erken mide kanserlerinin çoğu, tanı anında asemptomatiktir. Japonya ve Kore gibi yüksek riskli popülasyonlarda tarama programları, asemptomatik hastalarda erken tanı ve daha iyi genel sağkalım ile sonuçlanmıştır (114). İleri hastalık evresinde, yaygın belirti ve semptomlar arasında dispepsi, epigastrik ağrı, abdominal kitle ve alarm semptomları olan disfaji, önemli kilo kaybı, gastrointestinal kanama ve kusma bulunur.

Mide kanseri tanısında altın standart yöntem biyopsi ile endoskopik incelemedir (115).

Doğru TNM evrelemesi, mide kanseri prognozunu ve tedavi yaklaşımlarını doğru bir şekilde tanımlamanın temel taşıdır. İlerlemiş mide kanserleriyle karşılaştırıldığında, erken mide kanserleri, cerrahi rezeksiyondan sonra 5 yıllık sağkalım oranı >%90 ile çok daha iyi bir prognoza sahiptir. Tedavi edilmezse, erken mide karsinomlarının %63'ü 5 yıl içinde ilerlemiş tümörlere ilerler (116). Buna karşılık, ilerlemiş ve inoperable mide kanserleri kötü

prognoza sahiptir ve beklenen hayatta kalma süresi birkaç ay kadar kısadır. Endoskopik ultrasonografi mide duvarına invazyon derinliğini (pT evresi) belirlemek için tercih edilen tekniktir (95).

Lenf nodlarına metastaz yapma olasılığı düşük olan erken mide kanserlerinde endoskopik rezeksiyon önerilir. Lenf nodu diseksiyonu ile cerrahinin düşünülmesi gereken nodal metastazların gelişimi ile ilişkili risk faktörleri arasında submukozal invazyon, 20-30 mm'den büyük tümör çapı, vasküler invazyon, deprese veya ülser makroskopik alt tipler ve undiferansiye tümör histolojisi bulunur (117). İlerlemiş mide kanseri tedavisi cerrahi ve kemo-radyasyon tedavisine dayanır. İnoperable mide kanserli hastalar için sistemik tedavi, konvansiyonel kemoterapi ve hedefe yönelik tedavileri kapsayan tek yaklaşımdır. Hedefe yönelik tedavi, HER2, VEGFR2'ye yönelik monoklonal antikorları ve immün checkpoint inhibitörlerini içerir (118). En son Avrupa tavsiyelerine göre, mide kanseri tedavisi için yerleşik tek öngörücü biyobelirteç, HER2 durumudur ve anti-HER2 bazlı tedaviler için inoperable veya metastatik mide kanserli hastaları seçmek için HER2 immünohistokimyası ve ERBB2 in situ hibridizasyonu ile değerlendirilir (119).

İmmün checkpoint inhibitörü bazlı immünoterapilerden fayda görebilecek mide kanseri hastalarının seçilmesi için ortaya çıkan öngörücü biyobelirteçler arasında Mikrosatellit instabilite (MSI), EBV enfeksiyonu, PD-L1 ekspresyonu (kombine pozitif skor $\geq$ %1), tümör içi CD8+ T hücrelerinin yükü ve yoğunluğu yer alır (95).

2.6.3 Makroskopik Özellikler

Mide kanseri için makroskopik olarak en sık kullanılan sınıflandırma yöntemi, esas olarak tümörün görünümüne ve büyüme durumuna dayanan Borrmann sınıflamasıdır. Klinik istatistiklere göre tatmin edici sonuçlar veren Borrmann kriterlerine göre gastrik karsinomlar dört gruba ayrılmaktadır. İlerlemiş mide kanserleri için yapılan Borrmann sınıflaması 4 kategori içermektedir (120):

Tip 1 – Genellikle çıkıntılı geniş tabanlı polipoid karsinomlar

Tip 2 – Merkezde çanak şeklinde bir ülser ve yüksek kenarlara sahip keskin sınırlı tümörler

Tip 3 – Kenarları eleve, duvara infiltrasyon gösteren, sınırları keskin olmayan ülser tümörler

Tip 4 – Mide duvarına yaygın infiltrasyon gösteren tümörler

2.6.3 Tümör Lokalizasyonu

Anatomik lokalizasyona göre tümör sınıflaması, gastrik ve özofagogastrik bileşke tümörleri için insidans, coğrafik dağılım, etiyoloji, klinik ve tedavi açısından farklı özellikler taşıdığından, önem arz etmektedir.

Siewert sınıflamasına göre, özofagogastrik bileşkeyi tutan tüm tümörler “Özofagogastrik bileşke tümörleri” başlığı altında ele alınarak 3 tipe ayrılmıştır: **1)** Tümör merkezi özofagogastrik bileşkenin 1 ile 5 cm üzerinde olan tümörler Tip 1, **2)** Tümör merkezi özofagogastrik bileşkenin 1 cm yukarısından ve 2 cm altına kadar olan tümörler Tip 2, **3)** Tümör merkezi özofagogastrik bileşkenin 2 ile 5 cm altında olan tümörler Tip 3 (121).

Özofagogastrik bileşke kanserleri, özofagus veya mide kanserleri olarak tanımlanmaktan ziyade farklı tanımlara sahipti. TNM 7. baskı hepsini özofagus kanserleri olarak sınıflandırmıştı (122). Ancak tanım sorununu çözmesi beklenen bu sınıflandırma, tam tersine konu hakkında büyük bir tartışma yarattı. Siewert I ve çoğu Siewert II özofagus kanseri olarak kabul edildiyse de Siewert III'ün bu şekilde tanımlanması kabul edilmedi. Siewert III'ün konsensüs konferansları ve kılavuzlar tarafından özofagusu işgal eden bir mide kanseri olarak kabul edilmesi gerektiği önerildi (123). Bu tartışmalar üzerine yeni TNM 8. baskıda Siewert tip III kanserler özofagogastrik bileşkeyi işgal eden proksimal mide kanserleri olarak kabul edildi (124).

2.6.3 Mikroskopik bulgular ve Histopatolojik Sınıflama

Mide kanseri için zaman içinde önerilen çok sayıda histopatolojik sınıflama mevcuttur. En yaygın olarak kullanılan histopatolojik sınıflamalar, Lauren ve DSÖ tarafından önerilenleri içerir (2, 4).

Lauren sınıflaması, intestinal ve diffüz olmak üzere iki ana tipe ayrılır. İntestinal tip, glandlar veya papillalardan oluşurken, diffüz tip infiltratif bir

büyüme paterni gösterir ve diskoheziv tümör hücrelerinden oluşur. Hem intestinal hem de diffüz tip içeren tümörler, mikst karsinomlar olarak adlandırılır. Bu alt tiplerden birine uymayan solid, az diferansiye veya undiferansiye karsinomlar belirsiz kategoriye yerleştirilir. 1965 yılına dayanmasına rağmen, Lauren sınıflandırması, farklı epidemiyolojik ortamlar, klinikopatolojik profiller ve biyolojik davranışlar ile alt tipleri ayırt ettiğinden hala geçerliliğini korumaktadır. Örnek olarak, koheziv yapıları göz önüne alındığında, intestinal tip mide kanserleri venöz damarlara daha kolay tutunma kabiliyetine sahip ve hematojen olarak metastaz yapma eğilimindeyken, diffüz tip mide kanserleri zayıf koheziv fenotipi nedeniyle peritoneal yüzeyler boyunca yayılma eğilimi gösterir (95). Mikst tip mide kanseri, muhtemelen tek bir tümör içindeki iki bileşenin kümülatif olumsuz etkisi nedeniyle, intestinal veya diffüz tip ile karşılaştırıldığında daha kötü bir prognoz ve ikili bir metastatik model (hematojen metastazlar ve lenf nodu metastazları ile peritoneal yayılım) gösterir (125).

DSÖ sınıflaması mide karsinomlarını beş ana histopatolojik alt tipe ayırır : Değişken çapta ve çeşitli farklılaşma derecelerinde tübüler, glandüler veya asiner yapılardan oluşan tübüler adenokarsinom (bazı solid karsinomlar yüksek dereceli tübüler adenokarsinomlar olarak sınıflandırılabilir); parmak benzeri papiller mimari gösteren papiller karsinom (tübulo-papiller fenotip); izole halde veya küçük kümeler halinde diskoheziv tümör hücrelerinden oluşan zayıf koheziv karsinom; tümörün > %50'sini oluşturan müsin gölcüklerinin varlığı ile tanımlanan müsinöz adenokarsinom; ve tübulo-papiller ve zayıf koheziv karsinomu birlikte bulunduran mikst karsinomlar. Mikst karsinomlarda, iki bileşen birbirine karışmış, bitişik veya tamamen ayrılmış olabilir. İki bileşenin tümör içinde açıkça tanımlanması koşuluyla, bu antiteyi tanımlayan minimum hücre yüzdesi yoktur (2).

Derecelendirme sistemi (düşük dereceli veya yüksek dereceli mide adenokarsinom) öncelikle tübüler, papiller ve tübulo-papiller alt tipler için geçerlidir. Lauren sınıflamasına göre tübüler ve papiller karsinomlar kabaca intestinal tip mide karsinomuna karşılık gelirken, zayıf koheziv karsinomlar diffüz alt tipe karşılık gelir (2).

2019 DSÖ gastrointestinal sistem tümörleri sınıflaması, taşlı yüzük hücrelerinin varlığına ve miktarına dayalı olarak zayıf koheziv karsinom

kategorisinde farklı alt tipleri ayırt etmenin önemini vurgulamaktadır. Tanım olarak, bir taşlı yüzük hücresi, sitoplazmayı dolduran ve çekirdeği hücre periferine iten bol miktarda mün vakuolüne sahiptir. Taşlı yüzük hücreli zayıf koheziv karsinomlar büyük çoğunlukla veya tamamen (>%90) taşlı yüzük hücrelerinden oluşurken, taşlı yüzük hücreli olmayan zayıf koheziv karsinomlar klasik taşlı yüzük hücre morfolojisi göstermeyen zayıf koheziv ve infiltratif hücrelerden oluşur. Saf taşlı yüzük hücreli karsinoma kıyasla daha kötü prognoza sahip olduğundan, zayıf kohezif mide kanserinin bu ikinci alt tipini tanımak önemlidir (126).

JGCA tarafından önerilen mide kanseri histopatolojik sınıflaması esas olarak Asyalı patologlar tarafından kullanılmaktadır (127). JGCA ve DSÖ sınıflamalarının son versiyonlarında, alanında uzmanı patologlar, iki sınıflandırma sisteminin benzerliklerini ve birbirine eş sayılabilecek antiteleri gösteren bir tablo oluşturmuşlardır.

2.6.3.1 Lauren Sınıflaması

1965 yılında tanımlandığından bu yana Lauren sınıflaması, tüm sınıflandırma sistemleri arasında mide adenokarsinomu için en yaygın kullanılan ve üzerinde en çok çalışılan sınıflandırma olmuştur. Lauren mide kanseri histolojisini intestinal ve diffüz tip olmak üzere iki gruba ayırmıştır; daha sonra, arada kalan durumlar için belirsiz tip sınıflandırmaya dahil edildi (4, 128). Taşlı yüzük hücreli karsinom, diffüz tipe dahildir. Çoğu çalışma, intestinal tipin en yaygın olduğunu, ardından diffüz ve belirsiz tipin geldiğini göstermiştir (129). İntestinal tipin mide mukozasının intestinal metaplazi ve H. pylori varlığı ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar vardır.

Diffüz tip mide kanserleri, klasik olarak "linitis plastica" olarak bilinen, yaygın olarak kalınlaşmış bir mide duvarı ile ortaya çıkar. Histolojik olarak, bu kanser türü en iyi diskohesiv yaygın büyüme paterni ve taşlı yüzük hücrelerinin varlığı ile tanınır, ancak plazmasitoid, histiositik, anaplastik ve desmoplastik varyantlar da ayrıca tanımlanmıştır (130). Diffüz mide kanserlerinin çoğu sporadiktir; bununla birlikte, ailesel kümelenme %10'unda mevcuttur ve mide kanserlerinin %1 ila %3'ü kalıtsal bir sendrom olarak ortaya çıkar (131). Kalıtsal mide karsinomları daha sık diffüz tiptedir ve genellikle HDGC olarak adlandırılır. E-cadherin geni CDH1'deki germline

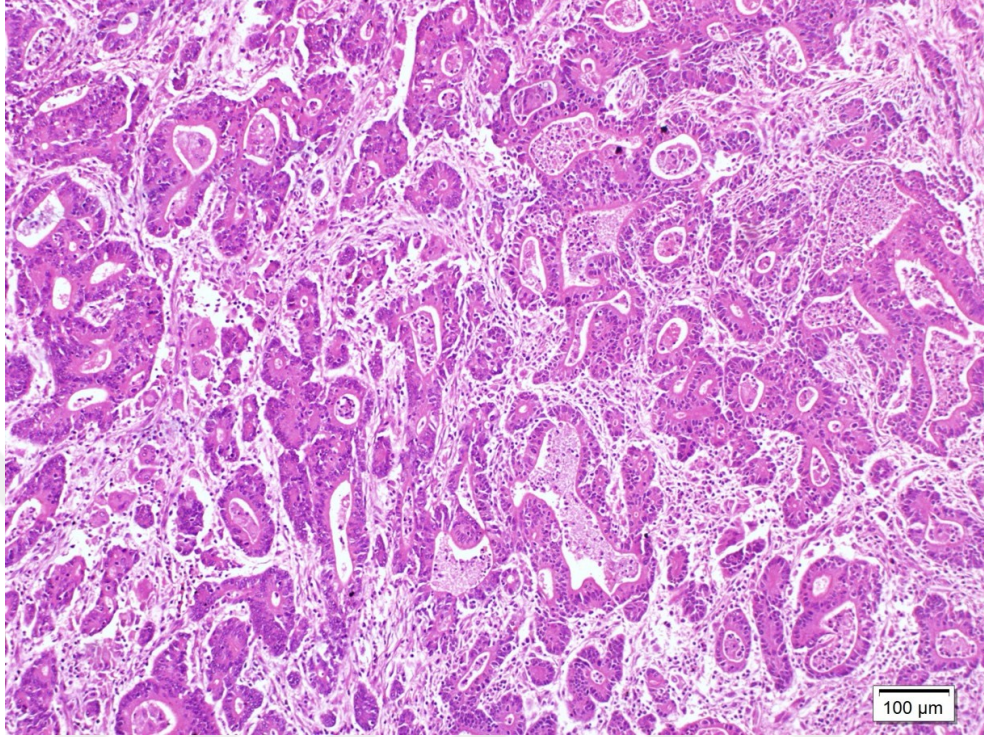
mutasyonları, diffüz gelişimi ile ilişkili HDGC otozomal dominant sendromunun genetik temelidir (132). E-cadherin tümör baskılayıcı gen CDH1'deki germ hattı mutasyonları, vakaların %30 ila %40'ında HDGC'den sorumludur. Yeni nesil dizileme teknolojileri, kalıtsal ve sporadik mide kanserlerinde ek genetik değişikliklerin tanımlanmasında çok değerli olacak tüm genom ve ekzom dizileme verilerini sağlamalıdır. HDGC'nin düşük sıklığına rağmen, CDH1 mutasyon taşıyıcılarından alınan gastrektomiler, yaygın mide kanserinin patogenezi anlamada son derece yararlı olacaktır (82). HDGC, H pylori ile ilişkili olmamasına rağmen, sporadik diffüz mide kanseri ile H pylori enfeksiyonu arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur (133). H. pylori enfeksiyonunun, neoplastik olmayan mide mukozasında ve mide kanserinde promotör metilasyonunu ve E-cadherin geninin baskılanmasını indüklediği gösterilmiştir (134). E-cadherin'deki somatik mutasyonlar, sporadik hastaların %50 ila %70'inde tanımlandı. Sporadik erken başlangıçlı mide kanserinin 35 yaşından küçük hastalarında CDH1 germline mutasyonları da %4 ila %7 oranında tanımlanmıştır (135).

2.6.3.2 DSÖ Sınıflaması

DSÖ 2019 sınıflamasında gastrik adenokarsinomlar daha önce de belirtildiği gibi beş ana alt tipe ayrılmıştır: Tubuler, Papiller, Zayıf Koheziv, Müsinöz ve Mikst tip. Lenfoid stroma içeren mide adenokarsinomu, hepatoid adenokarsinom, mikropapiller adenokarsinom, fundik gland tipi mide adenokarsinomu, mukoepidermoid karsinom, paneth hücreli karsinom ve parietal hücreli karsinom; diğer ve nadir görülen histolojik alt tipler olarak ayrı bir başlık altında değerlendirilmiştir (2).

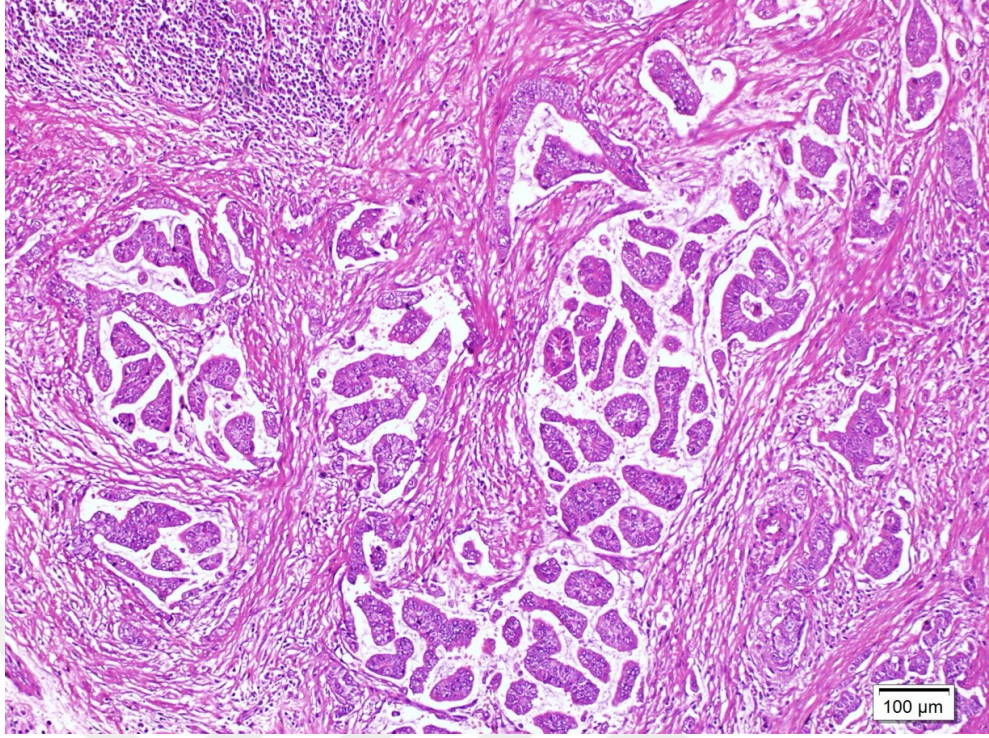
Tübüler adenokarsinom: En yaygın alt tip olarak görülmektedir. Tüm mide kanserlerinin Japonya'da %64'ünü; Avrupa'da %45'ini oluşturmaktadır. Özellikle Japonya'da yaşlı hastalarda çok daha yüksek sıklık (%72,4) bildirilmiştir. Farklı çaplarda dilate görünümde veya yarıklanma benzeri tübüler yapıda glandlar içerir (Resim 2.1). Neoplastik hücreler kolumnar, küboidal veya yassı özelliktedir. Bu kategori farklılaşma derecesine göre üç gruba ayrılmıştır: İyi diferansiye, Orta derecede diferansiye ve kötü diferansiye (solid tip). Atipi ve desmoplazi değişken oranda görülebilir. Solid

tip JGCA sınıflamasına göre 'poorly 1(solid tip): por 1' kategorisine eş değerdir (2).



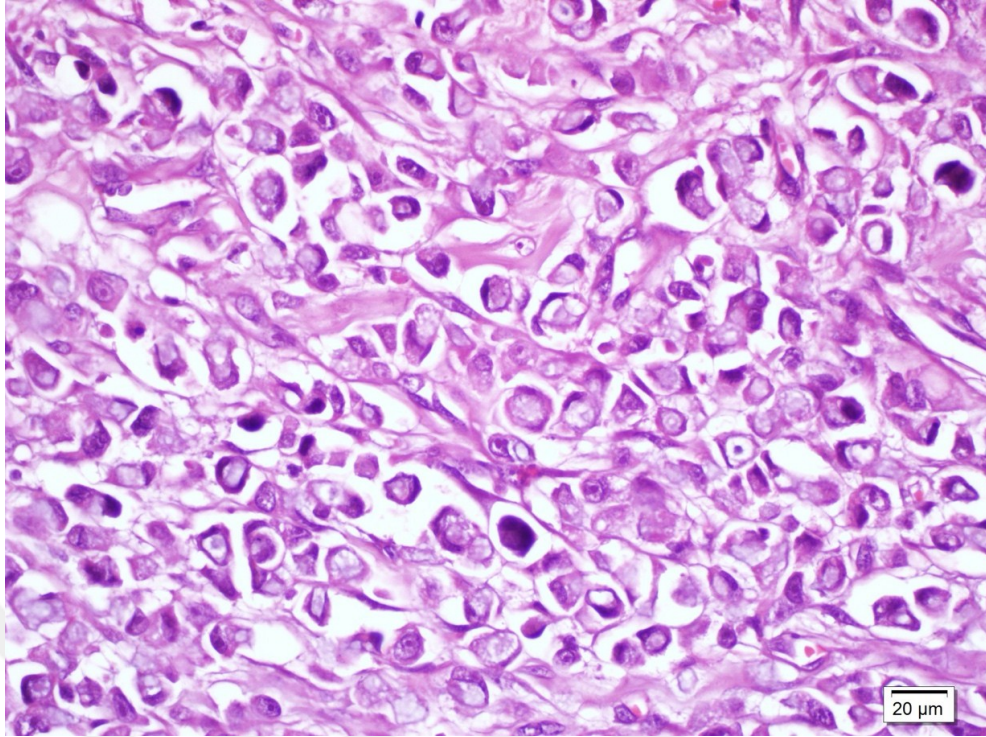
Resim 2.1: Tübüler Adenokarsinom, H&E, x100

Papiller Adenokarsinom: Mide karsinomların %2,7-9,9'unu oluştururlar. Egzofitik büyüme paterni gösteren, fibrovasküler korlar içeren kolumnar veya küboidal hücrelerle döşeli uzun parmaksı yapılara sahip, iyi diferansiye tümör tipidir (Resim 2.2). Bazı tümörlerde tubuler yapılar görülebilir (tubulopapiller). Mikropapiller patern de görülebilir. İtici sınırlara sahip iyi farklılaşma gösteren bir tümör olmasına karşın, karaciğer metastaz oranı yüksektir ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu saptanmıştır (2).

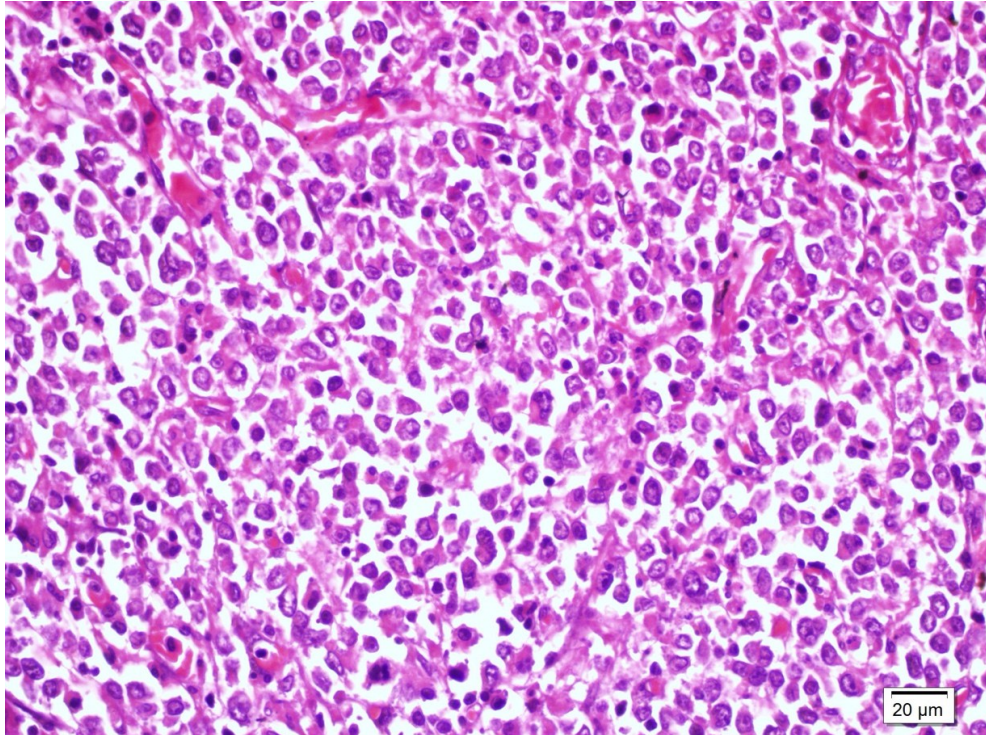


Resim 2.2: Papiller Adenokarsinom, H&E, x100

Zayıf Koheziv Karsinom, taşlı yüzük hücreli ve diğer subtipler: Gastrik karsinomların yaklaşık %20-54'ünü oluşturmaktadır. Zayıf koheziv karsinomlarda neoplastik hücreler iyi forme gland yapıları oluşturmaksızın izole olarak veya küçük gruplar halinde bulunur. En klasik formu taşlı yüzük hücreli karsinom olarak bilinir (Resim 2.3). Diğer subtiplerde belirgin eozinofilik sitoplazma içeren, pleomorfik bizar nükleuslu, lenfosit veya histiyosit benzeri neoplastik hücreler görülebilir (Resim 2.4). Zayıf koheziv karsinoma, özellikle submukozayı aşan derin invazyon olduğu zaman belirgin desmoplazi eşlik edebilir. Taşlı yüzük hücreli zayıf koheziv karsinomların kemoradyoterapiye dirençli olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. RhoA (Ras homolog aile üyesi A) mutasyonu gösteren gastrik kanserler yüzeyde taşlı yüzük hücreli ya da tubuler komponent, derinde desmoplazinin eşlik ettiği zayıf koheziv sınıflandırılmayan komponent ile farklı bir morfoloji gösterir. Bu subtip daha derin invazyon, lenf nodu metastazı ve daha kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (2).



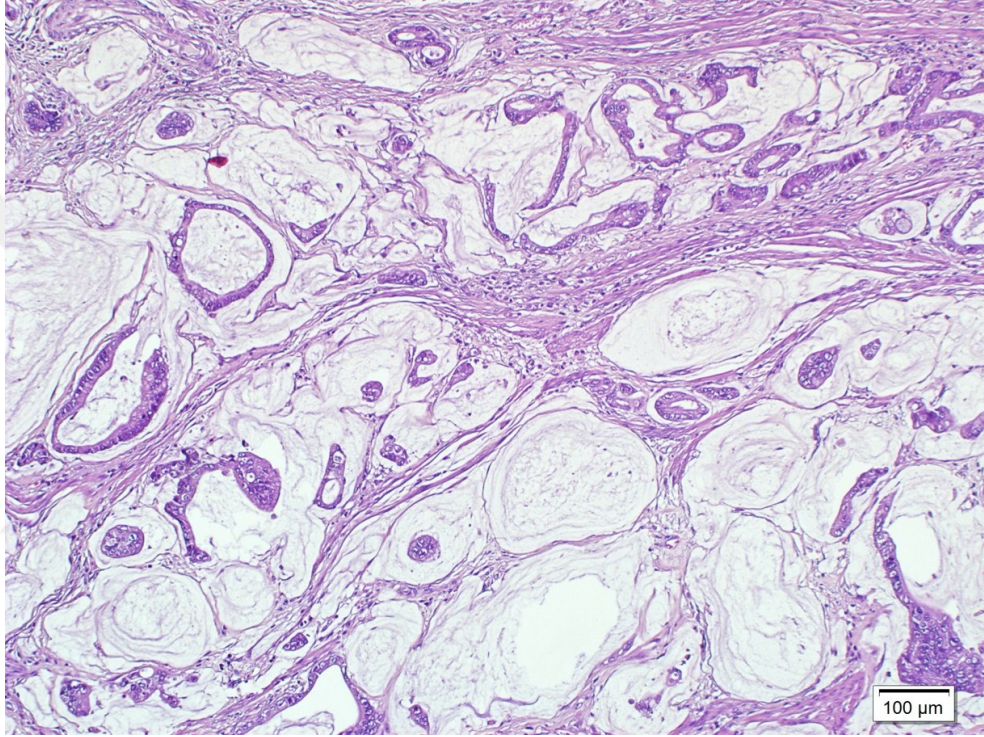
Resim 2.3: Taşlı Yüzük Hücreli Az Diferansiye Karsinom, H&E, x400



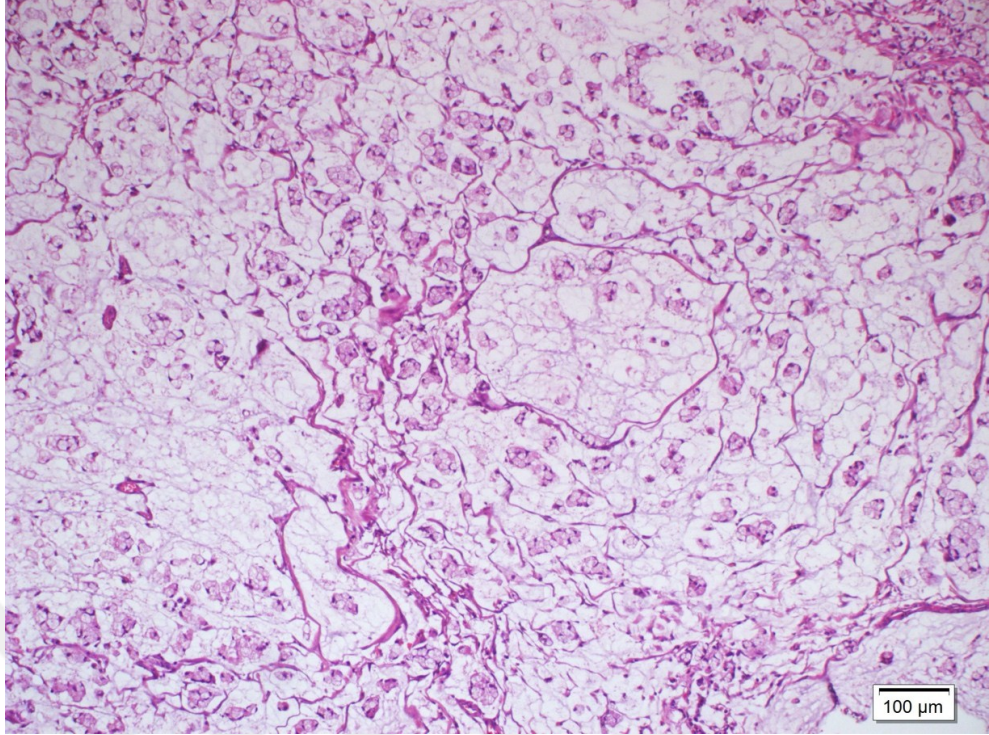
Resim 2.4: Az Diferansiye Karsinom, Diğer, H&E, x200

Müsinöz Adenokarsinom: Bu alt tip gastrik karsinomların %2,1-8,1'ini oluşturmaktadır. Tümör yüzey alanının %50'sinden fazlasını kaplayan

ekstraselüler müsin gölcükleri bulunması tümör tanımı için gereklidir. Interstisyel müsin içeren, kolumnar epitelle döşeli glandüler veya tübül yapıları şeklinde (Resim 2.5) ve müsinle çevrili olan yuvalar halinde veya izole tümör hücreleri şeklinde (Taşlı yüzük hücreleri içerebilir) (Resim 2.6) iki ana büyüme paterni gösterir. Genetik incelemelere göre ikinci tip müsinöz adenokarsinomların mutasyon profilinin intestinal veya diffüz tip gastrik adenokarsinomlardan farklı olduğu gösterilmiştir (2).

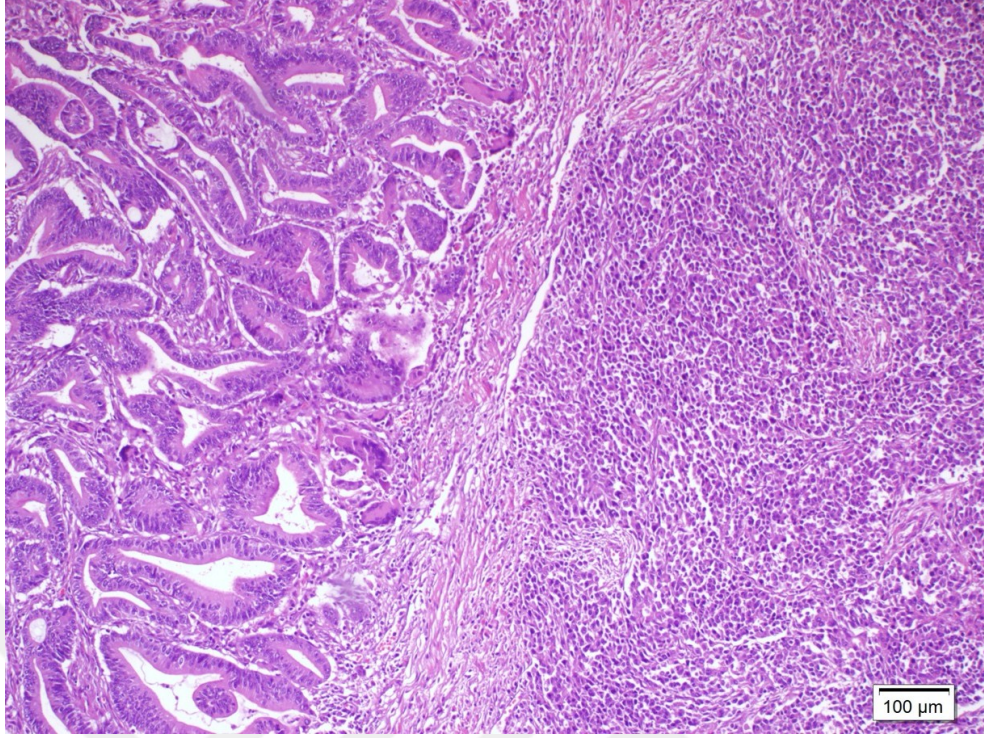


Resim 2.5: Müsinöz Adenokarsinom, İntestinal Tip, H&E, x100



Resim 2.6: Müsinöz Adenokarsinom, Diffüz Tip, H&E, x100

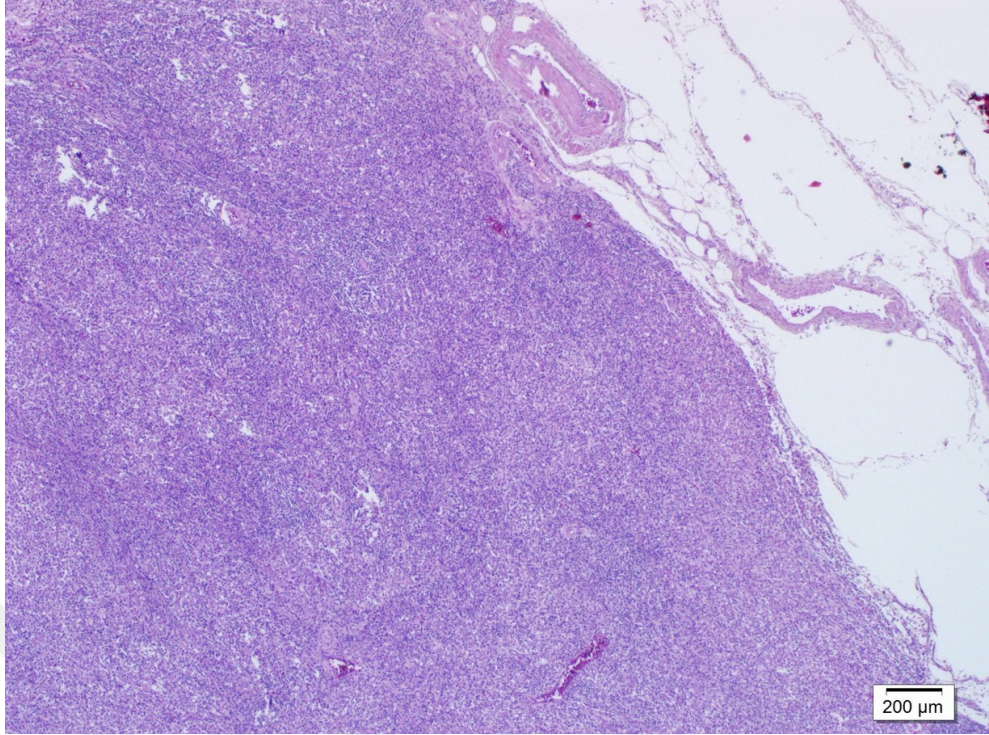
Mikst Karsinom: Mide karsinomlarının yaklaşık %6-22'sinde bildirilmiştir. İki veya daha fazla farklı histolojik komponenti içeren tümörlerdir. Bu grup tümörlerde belirgin glanduler (tübüler/papiller) ve zayıf koheziv elemanlar görülür (Resim 2.7). Belirlenen her komponent oranı ile birlikte raporlanmalıdır. Özellikle taşlı yüzük hücreli komponent görülmesinin prognoza olan olumsuz etkisi iyi bilinmektedir. Genetik çalışmalara göre, mikst adenokarsinomların klonal olduğu ve fenotipik farklılıklarının CDH1 genindeki somatik mutasyonla geliştiği saptanmış olup tek komponent içeren adenokarsinoma göre daha kötü prognoza sahip oldukları bildirilmiştir (2, 126).



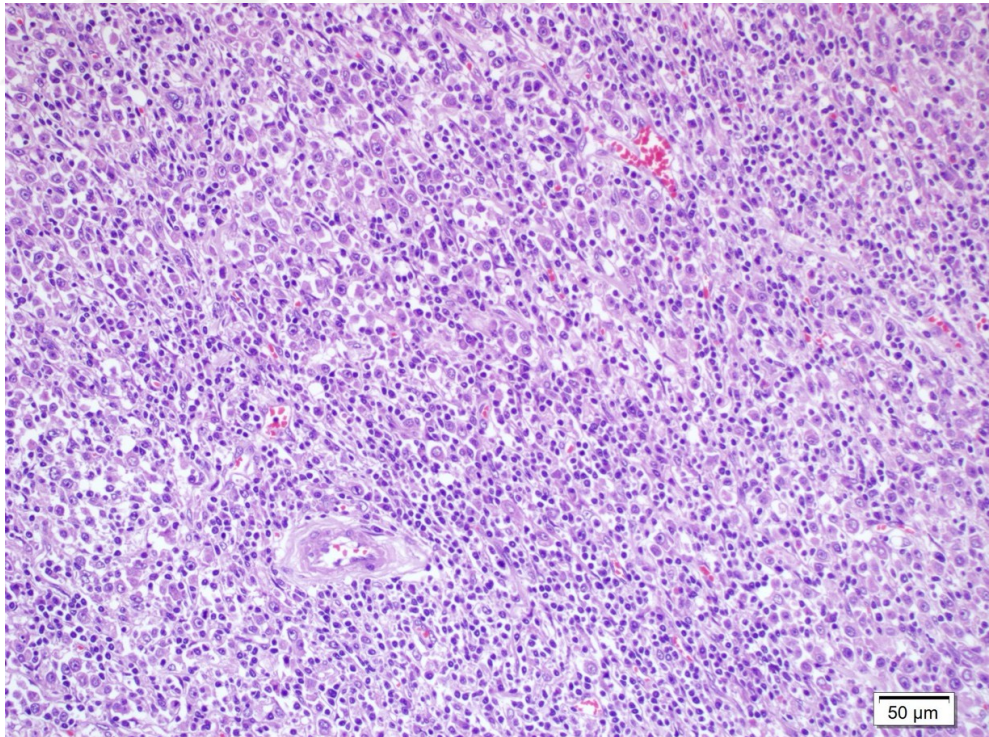
Resim 2.7: Mikst Tip Adenokarsinom, H&E, x100

Diğer Histolojik Varyantlar

Lenfoid Stroma İçeren Gastrik Adenokarsinom: Tüm gastrik kansinomların %1-7'sini oluşturun. Lenfoepitelyoma benzeri kansinom ve medüller kansinom olarak da adlandırılır. Belirgin lenfositik infiltrasyon içeren stromada, düzensiz tabakalanmalar, trabeküller, tubuller halinde büyüme paterni gösteren veya birbirleri ile birleşme eğiliminde tabakalar (sinsisyum) oluşturan neoplastik hücreler ile karakterizedir (Resim 2.8-2.9). Sıklıkla proksimal mide ve subtotal gastrektomi sonrası geri kalan mide yerleşimlidir ve erkeklerde daha sık görülür. Bu alt tipte EBV enfeksiyonu oranı %22,5 – 100 arasında değişkenlik göstermektedir. MSI-H gastrik adenokarsinomların bir kısmı ile benzer morfolojiye sahip olmasına rağmen, genetik profillerinin EBV ilişkili tiplere göre farklılık gösterdiği bulunmuştur (2).

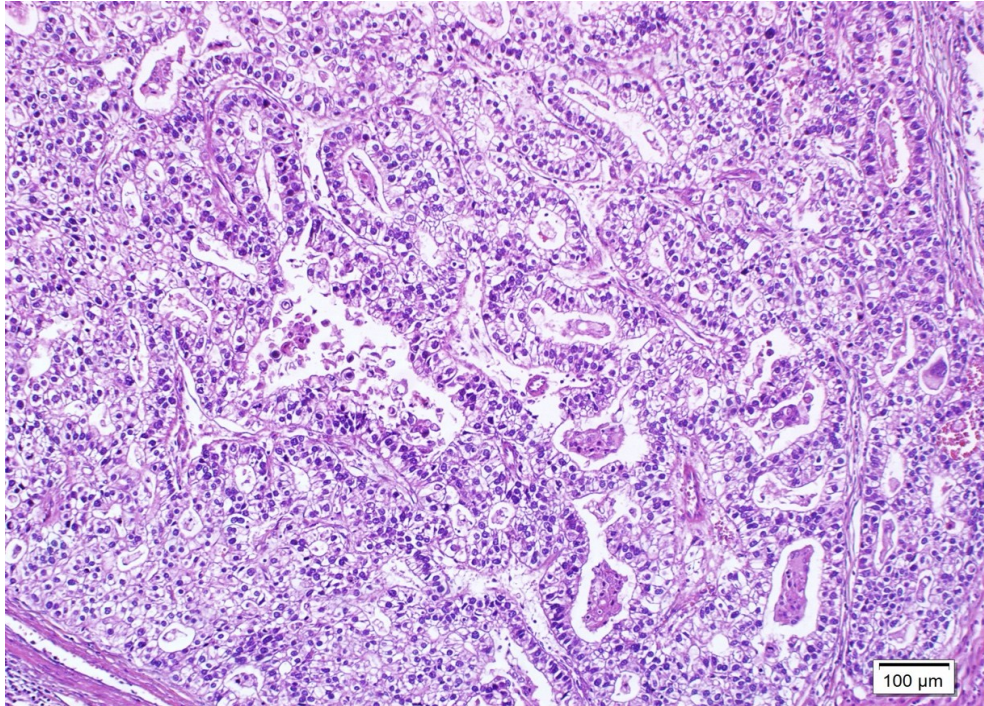


Resim 2.8: Lenfoepitelyoma Benzeri Karsinom Ekspansif Büyüme Paterni, H&E, x40



Resim 2.9: Lenfoepitelyoma Benzeri Karsinom Yoğun Lenfoplazmositer İltihabi Hücre İnfiltrasyonu İçerisinde Sinsityum Yapan Tümör Hücreleri, H&E, x200

Hepatoid Adenokarsinom ve ilişkili antiteler: Hepatoid adenokarsinom, hepatosit benzeri eozinofilik sitoplazmalı, büyük poligonal neoplastik hücrelerden oluşur. Nadir görülen bir varyant olup tüm gastrik kanserlerin %1,3 ile %15'ini oluşturmaktadır. Bu hücrelerde immünohistokimyasal olarak AFP (alfa fetoprotein) pozitifliği saptanabilir. Tümör hücrelerinde, safra ve PAS pozitif intrasitoplazmik eozinofilik globüller bulunabilir. AFP üreten tümörlerin iki morfolojik formu mevcuttur, hepatoid adenokarsinom büyük, geniş, poligonal şekilli, belirgin eozinofilik sitoplazmalı tümörler olup bu alanlar klasik adenokarsinom alanlarının arasında dağınık yerleşir. Primer tümör değerlendirmesi oldukça kolayken, karaciğer metastazı söz konusu olduğunda ayırıcı tanıya hepatosellüler karsinom girmektedir. Sıklıkla bir arada bulunan AFP üreten diğer karsinomlar; iyi farklılaşma gösteren berrak sitoplazmalı papiller veya tubuler adenokarsinom, enteroblastik farklılaşma gösteren adenokarsinom ve yolk sak tümör benzeri karsinomdur (Resim 2.10). Bu tümör tipleri, SALL4, claudin-6 ve glipikan-3 gibi fetal barsak proteinlerini eksprese edebilir. SALL4 ve claudin-6 immünohistokimyası, hepatoid adenokarsinomun hepatosellüler karsinomdan ayırt edilmesinde tanısal olarak yararlıdır. Bu tümör tipi özellikle agresif gidişli olup, 5 yıllık sağkalım sadece %12'dir (2).



Resim 2.10: Enteroblastik Diferansiasyon Gösteren Adenokarsinom, H&E, x100

Mikropapiller Karsinom: Tümör fibrovasküler kor içermeyen, lakünler içinde küçük gruplar halinde neoplastik hücrelerle karakterizedir. Bu komponent, tubuler veya papiller adenokarsinomlara, tüm tümörün %10-90'ını oluşturacak şekilde eşlik edebilir. Saf mikropapiller adenokarsinom, özofagogastrik bileşkede bildirilmiştir. Bu subtipde lenf nodu metastazı sıktır ve prognoz kötüdür (2).

Fundik Gland Tipi Gastrik Karsinom: Bu alt tipin oksintik gland adenomlarından geliştiği düşünülmektedir. Endoskopik submukozal rezeksiyon ile tedavi edilen erken gastrik kanserlerin %1'ini oluşturduğu bildirilmiştir. Yüzeyi normal görünümlü foveolar epitelle döşeli, anastomozlaşan kordonlardan oluşur. Karakteristik olarak oksintik gland farklılaşması görülür. 3 alt kategoriye ayrılır: Esas (chief) hücre baskın (%99), pariyetal hücre baskın ve mikst fenotip. Submukozal invazyon %60 oranında görülür. İmmünohistokimyasal olarak MUC6 ve Pepsinojen 1 pozitifdir. Lenf nodu metastazı nadirdir ve iyi prognozludur (2).

2.6.4. Gastrik Adenokarsinomun Moleküler Özellikleri

Mide kanserlerinin çoğu, hastalar arasında önemli ölçüde heterojenliğe sahip olan adenokarsinomlardır (8). Geleneksel morfolojiye dayalı sınıflandırma, mide kanserlerinin moleküler heterojenliğini aktaramaz ve prognozu belirlemek, onkolojik tedaviyi planlamak ve tedaviye yanıtı tahmin etmek için klinik uygulamaya rehberlik edemez (136). Son on yılda, mikroarray teknolojilerine dayalı gen ekspresyon profillemesi yoluyla gastrik kanser alt tiplerinin moleküler olarak tanımlanmasında çok ilerleme kaydedilmiştir (137). Moleküler testlerle birlikte alt sınıflandırma, sınıflandırmanın karmaşıklığını arttırmış olsa da hedeflenen tedaviyi seçmek için moleküler ve genetik özelliklere dayalı olarak gastrik kanserin alt tiplerinin belirlenmesi gereklidir (138). Yapılan moleküler araştırmalar üzerine birçok subtip sınıflandırma sistemi belirlendi.

2.6.4.1 İntrinsik subtip

2011'de Tan ve ark., geniş bir gastrik kanser hücre dizisi panelinin gen ekspresyon analizi ile gastrik kanserin iki ana alt tipini tanımladılar. Bu alt tipler arasında genomik intestinal (G-INT) ve genomik diffüz (G-DIF) yer

almaktadır (139). Bu intrinsik alt tipler kısmen Lauren'in sınıflandırmasıyla ilişkilendirilmiştir. G-INT alt tipi, intestinal histoloji ile G-DIF alt tipi ise diffüz histoloji ile ilişkilendirildi. Bununla birlikte, intrinsik genomik alt tipler ile Lauren'in sınıflandırması arasındaki genel uyumun %64 olduğu görüldü. İki sınıflandırma, oldukça belirgin gen ekspresyon kalıpları ve biyolojik yollar ile ilişkilidir. Aynı olarak kabul edilmelidirler. In vitro çalışmada, G-INT hücre dizileri 5-florourasil ve oksaliplatine duyarlıyken, G-DIF hücre dizilerinin sisplatine daha duyarlı olduğu görüldü. G-DIF hastaları, tümör evresi kontrol edildikten sonra bile, çoklu hasta kohortlarında G-INT hastalarıyla karşılaştırıldığında kötü prognoza sahip olduğu gözlemlendi. Sonuç olarak, intrinsik alt tipler, prognozu belirlemek ve tedaviyi özelleştirmek için kullanılabilir bir sınıflandırma sistemidir (139).

2.6.4.2 Lei subtip

2013'te Lei ve ark., tarafından tanımlanan bu subtipler, tekrarlanabilir ve biyolojik ve terapötik olarak anlamlı olan farklı bir moleküler sınıflandırması sistemidir (6). Lei ve arkadaşları gastrik kanserleri proliferatif, metabolik ve mezenkimal olmak üzere üç bağımsız alt tipte sınıflandırmıştır. Bu alt gruplar farklı moleküler ve genetik özelliklere ve tedaviye farklı yanıtlara sahiptir. Mezenkimal alt tip mide adenokarsinomları, kanser kök hücre benzeri özellikler göstermektedir. Bu alt tipin hücre dizileri, in vitro çalışmada fosfatidilinositol 3-kinaz-AKT-mTOR (PI3K/Akt/mTOR) inhibitörlerini hedef alan bileşiklere özellikle duyarlı olduğu görülmüştür (140). Metabolik alt tip, diğer alt tiplere göre 5-florourasil tedavisine daha duyarlı olarak bulunmuştur. Multivariate analizde proliferatif alt tip hastalarının hastalıksız sağkalımlarının diğer alt tiplere göre daha kısa olduğu sonucu ortaya çıkmıştır (6). Bu sınıflandırma da moleküler alt tiplere göre uyarlanmış tedavilerin geliştirilmesine rehberlik edebilir.

2.6.4.3 Kanser Genom Atlası (TCGA) Subtipleri

Mide adenokarsinomunun en kapsamlı moleküler karakterizasyonu TCGA Araştırma Ağı tarafından 2014 yılında rapor edilmiştir (5). Bu çalışma, hasta sınıflandırması ve hedefe yönelik tedavilerin denenmesi için bir yol haritası olmuştur. TCGA projesinin bir parçası olarak, dizi tabanlı somatik kopya numarası analizi, tam ekzom dizilimi, dizi tabanlı DNA metilasyon profili,

mesajcı ribonükleik asit (mRNA) dizilimi, mikroRNA (miRNA) dizilimi ve ters faz protein dizisi (RPPA) dahil olmak üzere altı moleküler platform kullanılarak 295 primer mide adenokarsinomu değerlendirildi. Tüm tümörlere MSI testi uygulandı. Bu çalışma, gastrik kansinomları dört alt tipe ayıran bir moleküler sınıflandırma önerdi: EBV için pozitif tümörler (%8,8), MSI tümörler (%21,7), genomik stabil tümörler (%19,7) ve kromozomal instabil tümörler (%49,8) (5).

2.6.4.3.1 EBV Pozitif Subtip

Gastrik adenokarsinomun bu alt tipi çoğunlukla intestinal metaplazi yokluğunda gastrik fundus veya gövdede (%62) yerleşmiş ve erkek hastalarda (%81) daha sık olarak bulundu (5). Bu alt tip, yüksek EBV yükü, aşırı DNA hipermetilasyonu, PIK3CA tekrarlayan mutasyonları, ARID1A ve BCOR mutasyonları, PD-L1/2 aşırı ekspresyonu, JAK2 ve ERBB2 amplifikasyonu ile karakterize edildi.

Bu moleküler alt tip, EBV'nin neden olduğu enfeksiyondan kaynaklanmaktadır. Virüsün tek bir konak hücreye erken girmesi klonal genişlemeye ve kanser gelişimine yol açabilmektedir (141). Latent enfeksiyon durumunda, virüs her zaman klonal epizomal formdadır (142).

İyi tanınan dokuz viral gen (BARF0, BARF1, BcLF1, BHRF1, BLLF1, BRLF1, BZLF1, EBNA1 ve latent membran proteini 2A (LMP2A)) EBV pozitif gastrik kanserde yüksek oranda eksprese edilir (143). Bu genlerin bazıları onkojenik potansiyele sahiptir. Tipik genetik ve epigenetik değişiklikler, EBV-pozitif gastrik kansinomu, gastrik kanserlerin spesifik bir alt tipi olarak tanımlamaktadır (8).

2.6.4.3.2 Mikrosatellit İnstabil Subtip

Bu alt tip, kadın hastalarda daha yüksek bir prevalansa (%56) sahip ve daha ileri yaşlarda (median yaş 72) teşhis edildi. Bu alt tip çoğunlukla, DNA mismatch repair geni MLH1'in transkripsiyonel susturulmasına yol açabilen ve MSI olarak bilinen bir genomik kararsızlık formuyla sonuçlanan promotör metilasyonundan kaynaklanmaktadır (144). Hedeflenebilir onkojenik sinyal proteinlerini kodlayan genlerin mutasyonları dahil olmak üzere yüksek mutasyon oranları göstermiştir. PIK3CA, EGFR, ERBB2 ve ERBB3'te

mutasyonlar gözlemlendi. MSI mide kanserleri ayrıca yüksek oranda PD-L1 ekspresyonuna sahiptir (8).

MSI subtip, çoğunlukla antrum yerleşimli olma eğilimindedir. Ayrıca *H. pylori* enfeksiyonu ve IM ile de ilişkilendirilirler (144). Hem EBV alt tipte hem de MSI alt tipte tümöre eşlik eden yoğun reaktif lenfoid infiltrasyon mevcuttur. EBV pozitif tip bazen lenfoepitelyoma benzeri karsinom fenotipini gösterir. Ayrıca, her iki moleküler alt tip daha yaygın olarak intestinal histoloji ile ilişkilidir (144).

2.6.4.3.3 Genomik Stabil Subtip

Bu alt tip, düşük somatik kopya sayısı sapmaları olan daha genç hastalarda (median yaş 59) daha sık teşhis edilir. Morfolojik olarak sıklıkla diffüz histoloji göstermektedir. Genomik stabil tümörler, E-cadherin (CDH1) tekrarlayan mutasyonları ve RhoA gibi hücre adezyon ve anjiyogenez ile ilişkili yollarda yüksek molekül ekspresyonu sergilemektedir. CDH1 mutasyonları, HDGC sendromu ile ilişkilendirilmiştir. RhoA mutasyonları veya CLDN18-ARHGAP yeniden düzenlemeleri, hücreler arası uyumu bozar ve bu alt tipin %73'ünde bulunan diffüz histolojiyi açıklar (8).

2.6.4.3.4 Kromozomal İnstabil Subtip

Kromozomal instabil gastrik kanserler gastroözofageal bileşke/kardiada (%65) daha sık bulunur ve intestinal histoloji sergilerler. Reseptör tirozin kinaz-Ras (RTK/RAS) yolunun belirgin anöploidi ve fokal aktivasyonunu gösterir. ERBB2 (%24), KRAS/NRAS (%18), EGFR (%10), ERBB3 (%8), FGFR2 (%8) ve MET (%8) amplifikasyonu gösterir. Bu alt tip ayrıca yüksek frekansta TP53 mutasyonları (%73), siklinler E1, D1 (CCNE1, CCND1) ve hücre bölünmesi protein kinaz 6 (CDK6) gibi hücre döngüsü araçlarını kodlayan genlerin amplifikasyonunu da gösterir. Bu bulgular, iyi terapötik hedefler olabileceğinden klinik olarak önemlidir (145).

TCGA grubu, moleküler olarak farklı dört gastrik kanser alt tipini tanımlanmasına rağmen, kohortunda hayatta kalmaya ilişkin belirgin bir fark gözlenmedi (5). Daha sonra, retrospektif çalışmalar, Kromozomal instabil alt tipine sahip hastaların adjuvan kemoterapi ile en büyük sağkalım

yararına sahip olduğunu, genomik stabil alt tip hastalarının ise adjuvan kemoterapi ile en az faydaya sahip olduğunu ortaya koydu (146).

2.6.4.4 Asya Kanser Araştırma Grubu(ACRG) Subtipleri

ACRG, 2015 yılında gen ekspresyonu, genom kopya numarası mikrodizisi ve hedeflenmiş dizilemeyi kullanarak, gastrik kanserlerin heterojenliğini kapsayabilecek ve faydalı klinik bilgiler sağlayabilecek moleküler alt tipler oluşturdu (7). 300 tümörün mRNA ekspresyon seviyesi analiz edildi ve bunlar MSI-H (%22,7), MSS/epitelyal-mezenkimal geçiş (MSS/EMT, %15,3), MSS/epitelyal/TP53 intakt (MSS/TP53+, p53 aktif, %26,3) ve MSS/epitelyal/TP53 kayıp (MSS/TP53-, p53 inaktif, %35,7) olarak sınıflandırıldı (7, 147). Her moleküler alt tip, farklı prognoz ile ilişkilendirildi.

2.6.4.4.1 MSI-H

Bu alt tipe sahip gastrik kanserler antrumda (%75) daha sık bulundu ve intestinal histoloji sergiledi (> %60 Lauren intestinal tip). Vakaların yarısından fazlası erken evrelerde teşhis edildi. Bu alt tip, ARID1A (%44,2), PI3K-PTEN-mTOR yolu (%42), KRAS (%23,3) ve ALK (%16,3) gibi genlerdeki hipermutasyonla ilişkilendirildi. Bu alt tip, dört alt tip arasında en iyi prognoza ve en düşük nüks sıklığına (%22) sahip olan tip olarak raporlandı. MSI-H alt tipinin %23'ünde (6/26) ve MSS/TP53- alt tipinin %21'inde (18/85) karaciğer sınırlı metastaz baskın iken, MSS/EMT alt tipi ve MSS/TP53+ alt tipindeki yüzdeler %4,6 (3/64) ve %8 (5/61) idi. Bu durum, bu sınıflandırmanın klinik uygunluğunu daha da güçlendirdi (7).

2.6.4.4.2 MSS/EMT

Bu alt tipteki gastrik kanserler çoğunlukla daha genç yaşta ve ileri evrelerde (III/IV) teşhis edilmiş ve diffüz tip histoloji sergilemiştir (> %80). Bu alt tip tümörler daha az sayıda mutasyon olayına sahiptir. MSS/EMT alt tipi, diğer alt gruplara kıyasla en kötü prognoza ve en yüksek nüks sıklığına (%63) sahiptir. Diğerlerine göre bu alt tipte (%64,1) peritoneal implantlar daha sıklıkla gözlenmiştir. Bu alt tip aynı zamanda geniş oranda taşlı yüzük hücreli karsinom vakalarını içermekte ve CDH1 ekspresyon kaybı göstermektedir (7).

2.6.4.4.3 MSS/TP53+

Bu alt tip, MSS/TP53- alt tipine kıyasla APC, ARID1A, KRAS, PIK3CA ve SMAD4'te daha yüksek mutasyon prevalansına sahiptir. EBV enfeksiyonu bu alt grupta diğer gruplara göre daha sık gözlenmiştir. Bu alt tip, MSI alt tipinden sonra en iyi ikinci prognoza sahip olan alt tiptir (7).

2.6.4.4.4 MSS/TP53-

Bu alt grup, diğer mutasyonların düşük sıklığı ile birlikte en yüksek TP53 mutasyon oranına (%60) sahiptir. ERBB2, EGFR, CCNE1, CCND1, MDM2, ROBO2, GATA6 ve MYC'de tekrarlayan fokal amplifikasyonlar bu alt tipteki tümörlerde yaygın olarak gözlemlendi (7).

TCGA'daki EBV, MSI, Kromozomal instabil ve genomik stabil alt tipler, sırasıyla ACRG'deki MSS/TP53+, MSI-H, MSS/TP53- ve MSS/EMT alt tiplerine karşılık gelmektedir. Ancak, iki sınıflandırma arasında farklılıklar mevcuttur (8).

2.7 MİSMATCH REPAIR GENLERİ VE MİKROSATELLİT İNSTABİLİTE

MMR sistemi, DNA'daki bazların eklenmesini, silinmesini ve yanlış eşleşmesini düzeltmek için hareket eden bir protein ailesini içerir. Bu küçük genetik varyasyonlar, DNA replikasyonunun hataya meyilli süreci sırasında ortaya çıkabilir. MLH1, PMS2, MSH6 ve MSH2, geniş MMR ailesinden seçilen dört geni temsil eder. Bu genlerdeki mutasyonlar veya epigenetik değişiklikler, küçük genetik varyasyonların düzeltilememesine neden olur. Bu durum MMR eksikliği olarak adlandırılır.

Mikrosatellitler, genellikle 1 ila 6 baz çifti uzunluğunda, insan genomunun %3 ila %5'ini oluşturan küçük tekrarlanan gen bölgeleridir. MMR eksikliğinde, özellikle replikasyondaki hataların daha sık olduğu bu çok tekrarlı bölgelerde, küçük eklemeler ve silinmeler birikmektedir. Onarılmamış eklemeler ve silinmeler, bu bölgelerin toplam uzunluğunu değiştirerek, bitişik kodlama bölgelerinde aşağı yönde çerçeve kayması mutasyonlarına neden olur. Bu fenomen MSI olarak bilinir. Mikrosatellitler, anahtar hücre döngüsü kontrol genlerine veya promotörlerine bitişik

yerleşebildiğinden, herhangi bir çerçeve kayması durumu onkogeneze üzerinde belirgin bir etkiye sahip olabilir (17).

MLH1 gen promotörünün somatik hipermetilasyonu veya MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2'deki germline mutasyonları nedeniyle MMR sisteminin inaktivasyonundan kaynaklanan MSI-H fenotipi, MSI-H kanserlerinin belirgin immünojenisitesi ve immün kontrol noktası blokajına karşı tepkileri nedeniyle son zamanlarda artan ilgi görmüştür (148).

Lynch sendromunda, MSI'li bir tümörün gelişiminin altında yatan ana mekanizma, bir MMR geninin bir allelindeki bir germline mutasyonunun varlığı ve buna karşılık gelen mutant olmayan allelin fonksiyon kaybına yol açan somatik bir mutasyondur. Sporadik kolorektal vakalarda ise, diğer taraftan, immünohistokimiyadaki bir anormallik, çoğunlukla MLH1 geninin promotör bölgesinin anormal metilasyonundan kaynaklanır, bu da transkripsiyonel gen susturulması ile sonuçlanır ve saptanabilir protein üretimi olmaz (149).

Hereditör Nonpolipozis kolon kanseri (HNPCC) sendromunun kanserlerinin çoğu ve sporadik kolorektal kanserlerin yaklaşık %15'i MSI-H fenotipine sahiptir (150). Mide, HNPCC'li hastalarda kolon dışı kanser gelişiminin sık görüldüğü bir bölgedir ve primer sporadik tümörlerin MSI-H fenotipi gösterdiği organlardan biridir (151). MSI, mide karsinogenezinin erken evresinde önemli bir rol oynar. Midenin adenom-karsinom sekansında, mide adenomunun yüksek MSI sıklığı vardır ve malign transformasyondan sonra da devam etmektedir (152).

MSI sıklığı, farklı organlardaki kanserler arasında büyük farklılıklar gösterir. Kolon kanserinde belirgin klinikopatolojik özellikler gösterirler (153). Mide kanseri ile ilgili olarak, sınırlı sayıda hasta üzerinde yapılan çalışmalar, MSI fenotipi ve sağkalım ilişkisine ilişkin çelişkili sonuçlar bildirmiştir (154).

MSI olan bir mide adenokarsinomunu saptamak için kullanılan iki ana yöntem vardır. Genetik incelemelerle veya immünohistokimyasal olarak kaybın gösterilmesidir. MSI fenotipi, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) bazlı moleküler testler ile tespit edilebilir, ancak birçok çalışma, MMR genlerinin mutasyon analizinden önce tercih edilen tarama yöntemi olarak immünohistokimyanın kullanımını, basitliğini, hazır bulunabilirliğini ve eşit

olarak yeniden üretilebilirliğini öne sürerek desteklemiştir (155, 156). İmmunhistokimyasal incelemede MMR proteinlerine bağlanan dört antikör (MLH1, PMS2, MSH2 ve MSH6) kullanır. Proteinler, heterodimerik çiftler (PMS2 ile MLH1 ve MSH6 ile MSH2) oluşturur, bu genellikle bir proteinin kaybıyla sonuçlanır ve bu da çiftinin ekspresyonunun kaybına neden olur. Herhangi bir MMR proteininde ekspresyon kaybı, MMR eksikliğine neden olur. Bir tümörde dört proteinin tümünün tutulan ekspresyonu genellikle MMR yeterliliğini gösterir. Gözlemciler arası değişkenlik, tümör heterojenliği, antijen stabilitesi, tümör fiksasyonu gibi faktörlere rağmen, MMR immunohistokimyasal incelemesinin gerçekten bir mutasyonu temsil ettiği gösterilmiştir.

MMR gen mutasyonuna sahip olduğundan şüphelenilen hastaların incelenmesinde, mutasyon analizi için hastaların tanımlanması, prognostik ve terapötik amaçlar için immünohistokimyasal çalışmanın kullanılması artık birinci basamak tarama yöntemi olarak önerilmiştir (157).

GEREÇ ve YÖNTEM

Olguların Seçimi ve Hazırlanması

İstanbul Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim dalı'nda 2015-2021 yılları arasında mide adenokarsinom tanısı alan olgular değerlendirmeye alındı.

Olguların çalışmaya dahil edilme kriterleri şunlardır: (1) Total ya da subtotal gastrektomi (palyatif rezeksiyon dahil) uygulanan hastalar; (2) metastaz olup olmadığına bakılmaksızın tüm TNM evrelerindeki hastalar; (3) gastrik veya gastroözofageal bileşke adenokarsinomu olan hastalar ve (4) sistemik tedavi görmeyen veya gördüyse kötü tedavi yanıtı izlenen hastalar.

Olguları çalışmadan dışlama kriterleri ise aşağıdaki gibidir: (1) Cerrahi tedavi almayan veya başka hastanelerde cerrahi tedavi uygulanan hastalar; (2) Adenokarsinom dışında mide veya gastroözofageal bileşke kanserinin diğer formları olan hastalar ve (3) MMR protein ekspresyonu immunohistokimyasal olarak değerlendirilmemiş olan hastalar.

Bu kriterlere göre belirlenmiş olan 200 olgunun Hematoksilen & Eozin boyalı preparatları ve MMR immün boyaları arşivden çıkarıldı. Lauren ve DSÖ sınıflamasına göre histolojik tümör tipi, histolojik derecesi, lenfatik, vasküler ve perinöral invazyonu, mikroskobik tümör yayılımı, tümör çevresi mukoza, stromal lenfositik infiltrasyon derecesi, Crohn benzeri lenfositik infiltrasyon varlığı, müsinöz ve taşlı yüzük hücreli diferansiasyon varlığı, yüksek dereceli sitolojik atipi, kirli nekroz varlığı, tümör tomurcuklanma varlığı ve derecesi ve MMR proteinlerinin kayıp durumu retrospektif olarak yeniden değerlendirildi.

Olgulara ait demografik özellikler, tümör boyutu, yerleşim yeri, makroskopik görünümü, tümör evresi, toplam lenf nodu ve metastatik lenf nodu sayısı, cerrahi sınır durumu patoloji raporlarından alınmış olup sağ kalım süreleri,

nüks ve metastaz varlığı ve tarihleri hastane nukleus bilgi sisteminden elde edilmiştir.

Etik Kurul Onayı

Çalışmamız retrospektif bir çalışma olup Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Çalışmamız hastanemizde mevcut olan hematoksilen eozin kesitler ve immunohistokimyasal boyalar değerlendirilerek yapıldığı için finansal desteğe ihtiyaç duyulmamış ve çalışmamız için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Makroskopik Sınıflama

Olgular, Borrmann sınıflamasına göre değerlendirilerek; polipoid, fungatif, ülser ve diffüz infiltratif olarak dört gruba ayrılmıştır.

Tümör Yerleşim Yeri

Olgular, tümör merkezinin bulunduğu lokalizasyona göre, kardial, fundus, korpus ve antrum/preplorik olarak gruplandırılmıştır. Ayrıca kardial ve non-kardial yerleşim olarak da sınıflandırmaya alınmıştır.

Tümör Boyutu

Olgularda tümör boyutu herhangi bir düzlemde ölçülen en büyük boyut esas alınarak santimetre (cm) cinsinden verilmiştir.

Histolojik Sınıflama

Olgular, Lauren sınıflamasına göre (4), intestinal, diffüz, mikst tip ve tanımsız (*not defined*) olarak; DSÖ 2019 kriterlerine (2) göre ise tubuler/papiller, zayıf koheziv taşlı yüzük hücreli ve diğer varyantlar, müsinöz, mikst tip ve diğer nadir histolojik alt tipler göz önüne alınarak sınıflandırılmıştır.

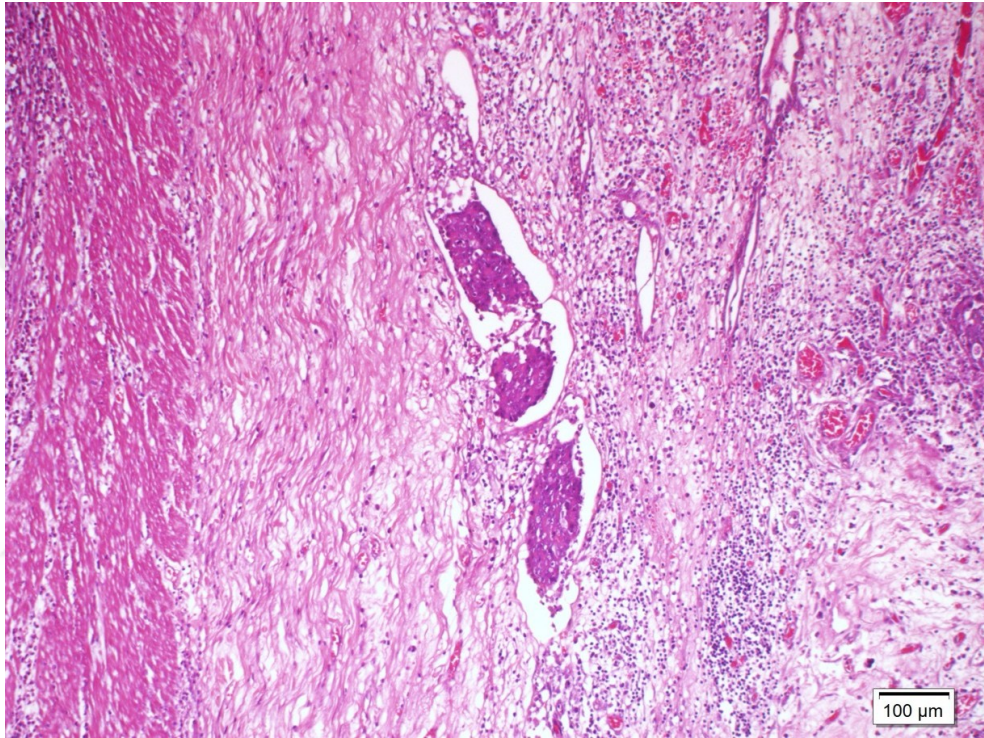
Histolojik Derece

Olgular, CAP (*College of American Pathologists*) protokolü kriterlerine göre glandüler farklılaşma oranlarına göre derecelendirilmiştir. Tümörler, %95'inden fazlasını glandüler yapılar oluşturmuş ise iyi derecede farklılaşmış, %50 ile %95'i arasında glandüler yapılar mevcut ise orta derecede farklılaşmış, %50'den azını glandüler yapılar oluşturuyor ise az

farklılaşmış olarak gruplandırılmıştır. Lauren sınıflamasına göre difüz tip olgular az farklılaşmış olarak değerlendirilmiştir.

Lenfatik ve Vasküler İnvazyon

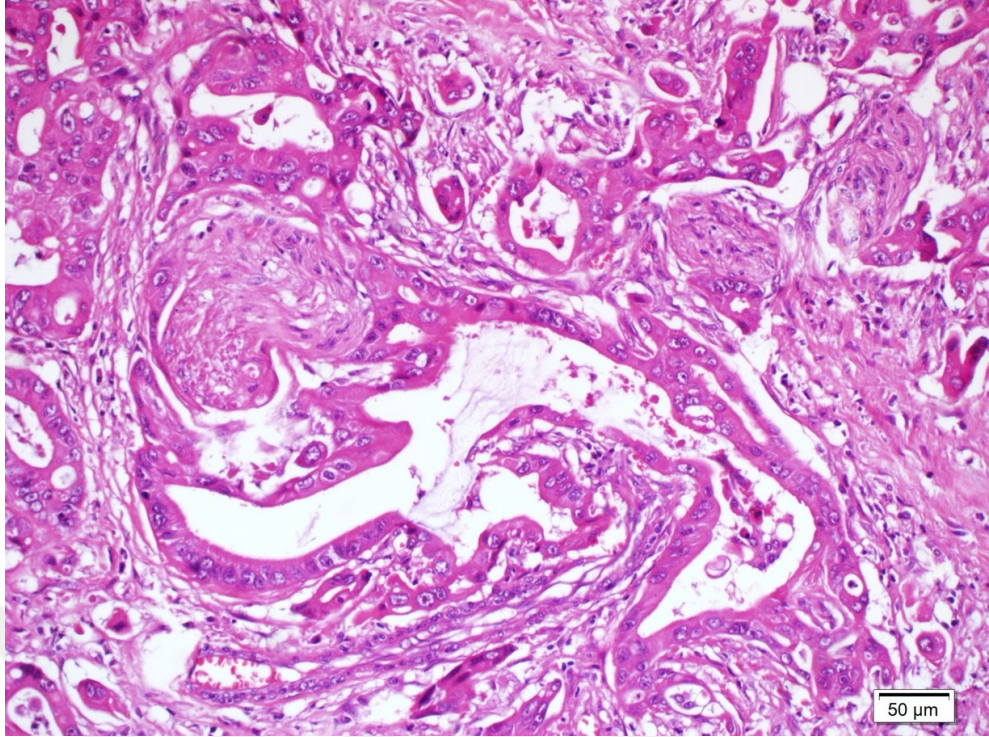
Lenfatikler, kapillerler ve postkapiller venler dahil olmak üzere endotel ile döşeli ince duvarlı yapılarda tümör varlığı invazyon olarak kabul edildi (158) (Resim 3.1).



Resim 3.1: Vasküler Alan İnvazyonu, H&E, x100

Perinöral İnvazyon

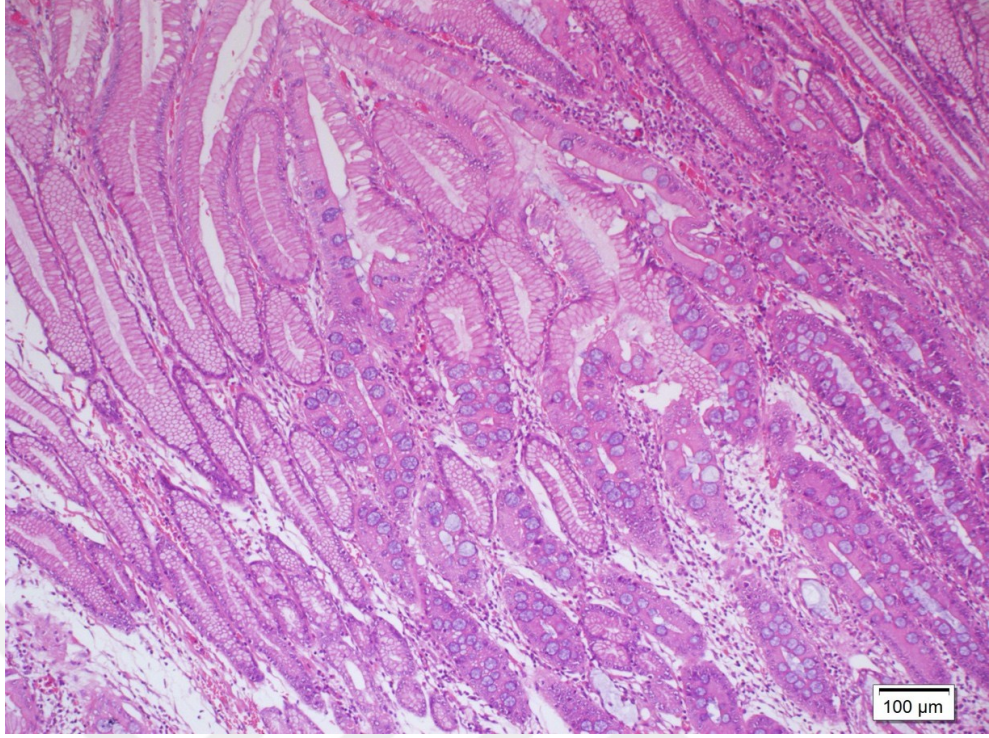
Perineriumda veya nöral fasiküllerde tümör hücreleri varlığı perinöral invazyon olarak kabul edildi (159) (Resim 3.2).



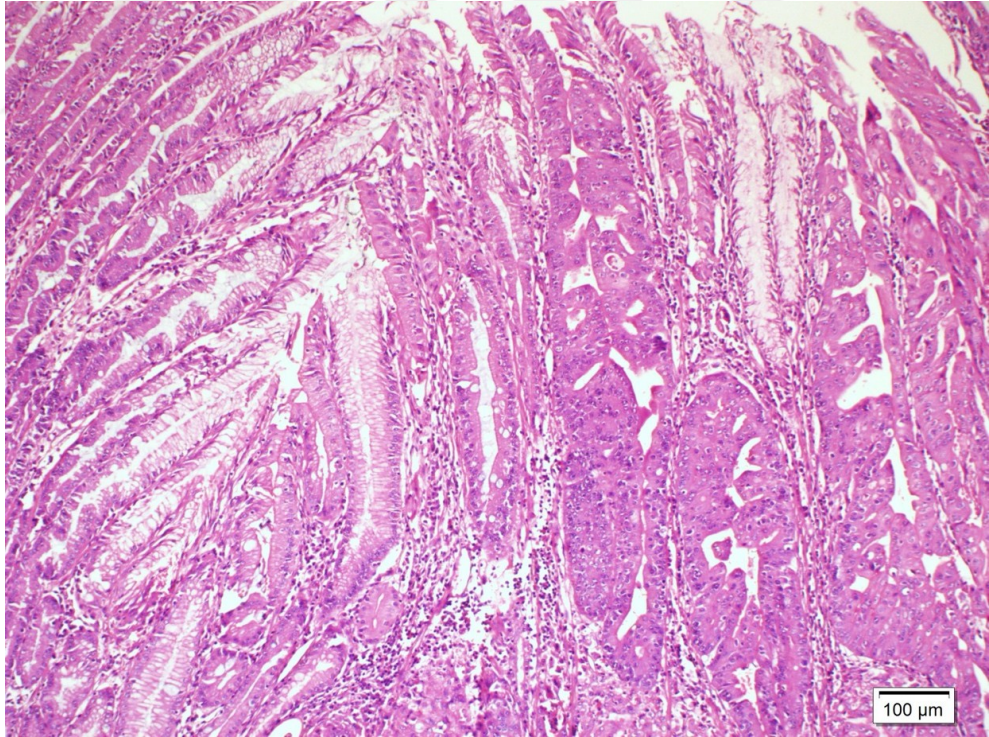
Resim 3.2: Perinöral İnvazyon, H&E, x200

Tümör Çevresi Mukoza Değişiklikleri

Tümör etrafı mukozada yer alan değişiklikler Correa kaskadında belirtilen yüksek ve düşük dereceli displaziler, atrofik gastrit zeminini oluşturan intestinal metaplazi varlığı ve kronik inflamasyona bağlı oluşan kronik gastrit olarak üç grupta değerlendirilmiştir (70) (Resim 3.3-3.4).



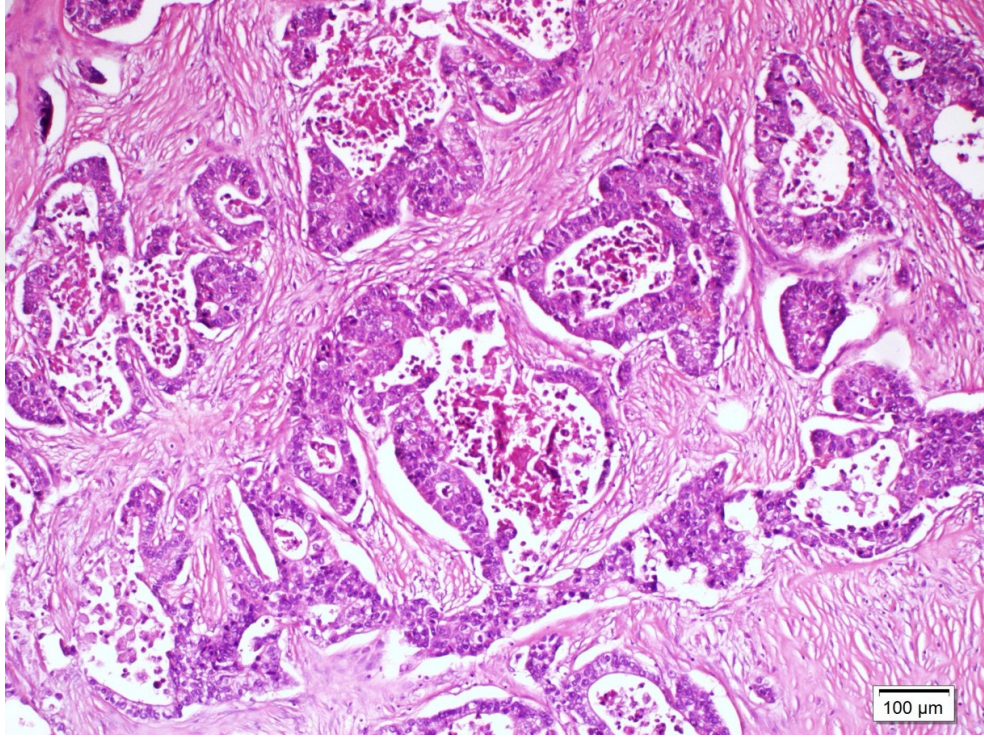
Resim 3.3: İntestinal Metaplazi, H&E, x100



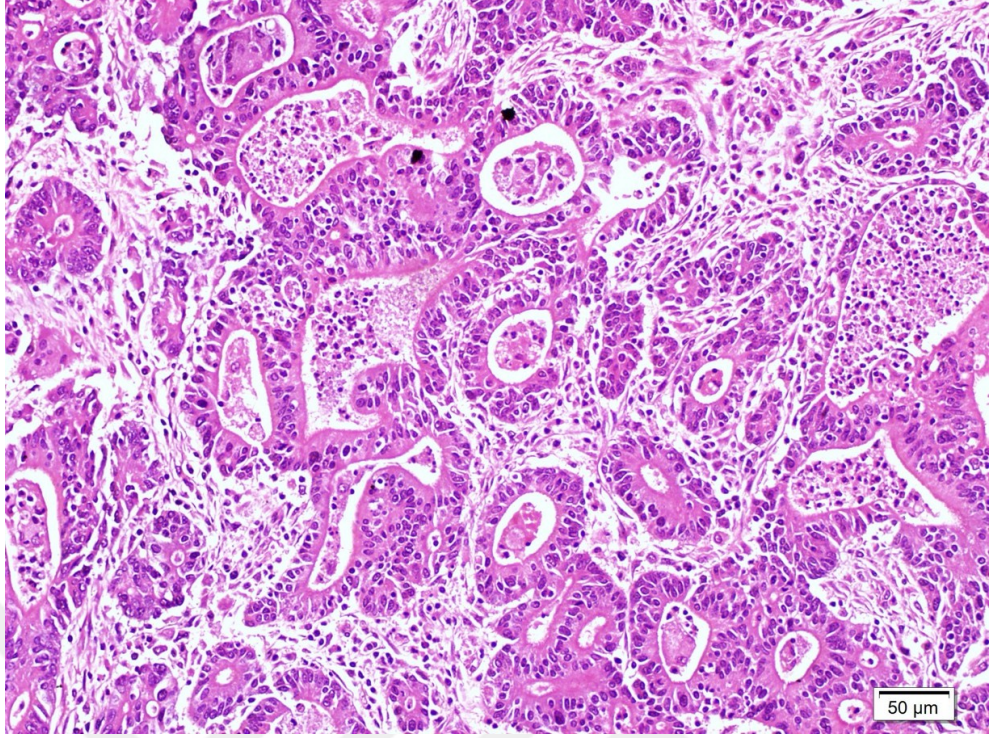
Resim 3.4: Foveolar Epitelde Normal Mukoza (sol) ve Displazi Alanları (sağ), H&E, x100

Stromal ve Crohn Benzeri Lenfositik İnfiltrasyon

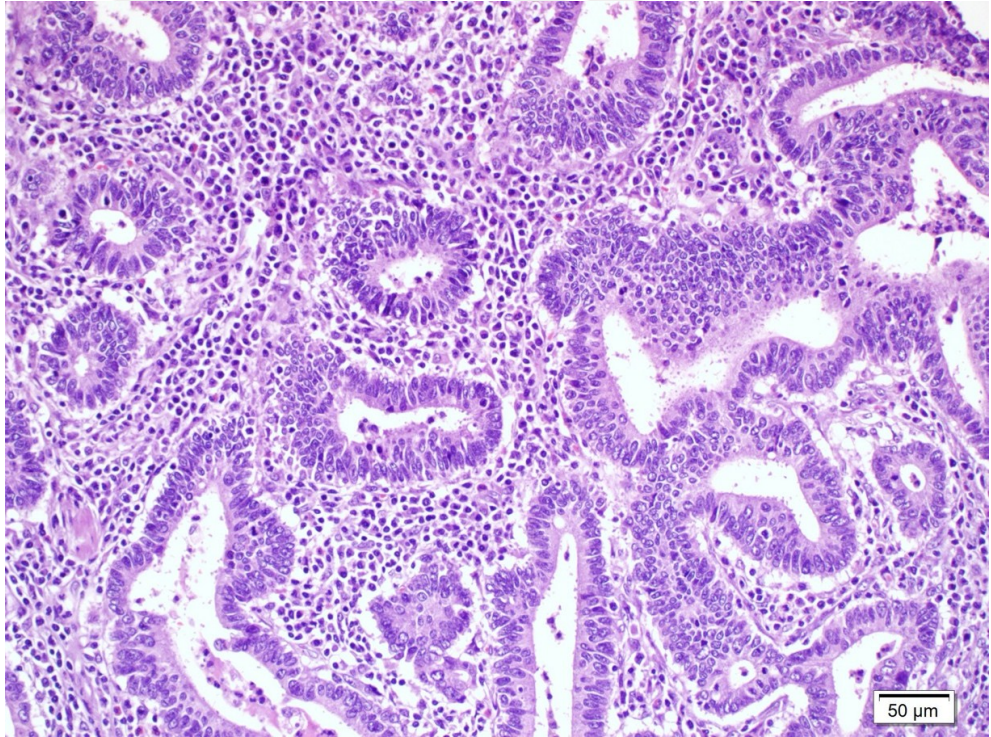
Stromal lenfositik infiltrasyon derecelendirmesi ve Crohn benzeri lenfoid reaksiyon varlığı literatüre göre değerlendirildi. Stromal lenfositik infiltrasyon hafif (%0-%10) (Resim 3.5), orta (%15-%50) (Resim 3.6) ve şiddetli (%55-%100) (Resim 3. 7) olmak üzere üç kategoriye ayrıldı. Crohn benzeri lenfoid reaksiyonun varlığı ve yokluğu değerlendirildi (160, 161) (Resim 3.8).



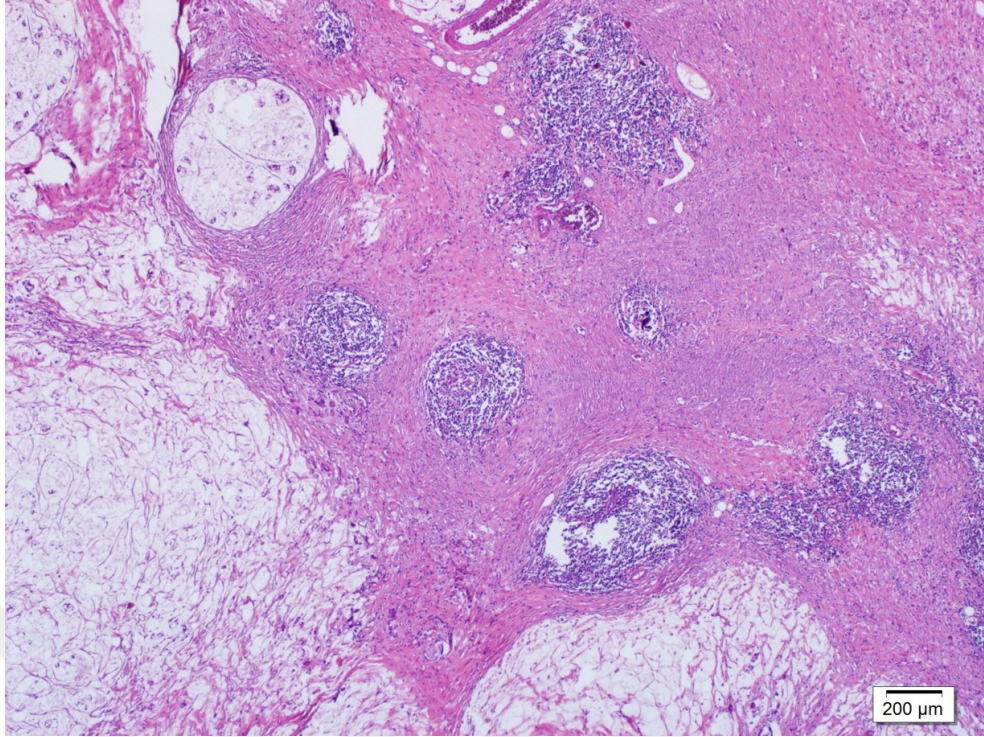
Resim 3.5: Yok-Hafif Stromal Lenfositik İnfiltrasyon, H&E, x100



Resim 3.6: Orta Şiddette Stromal Lenfositik İnfiltrasyon, H&E, x200



Resim 3.7: Şiddetli Stromal Lenfositik İnfiltrasyon, H&E, x200



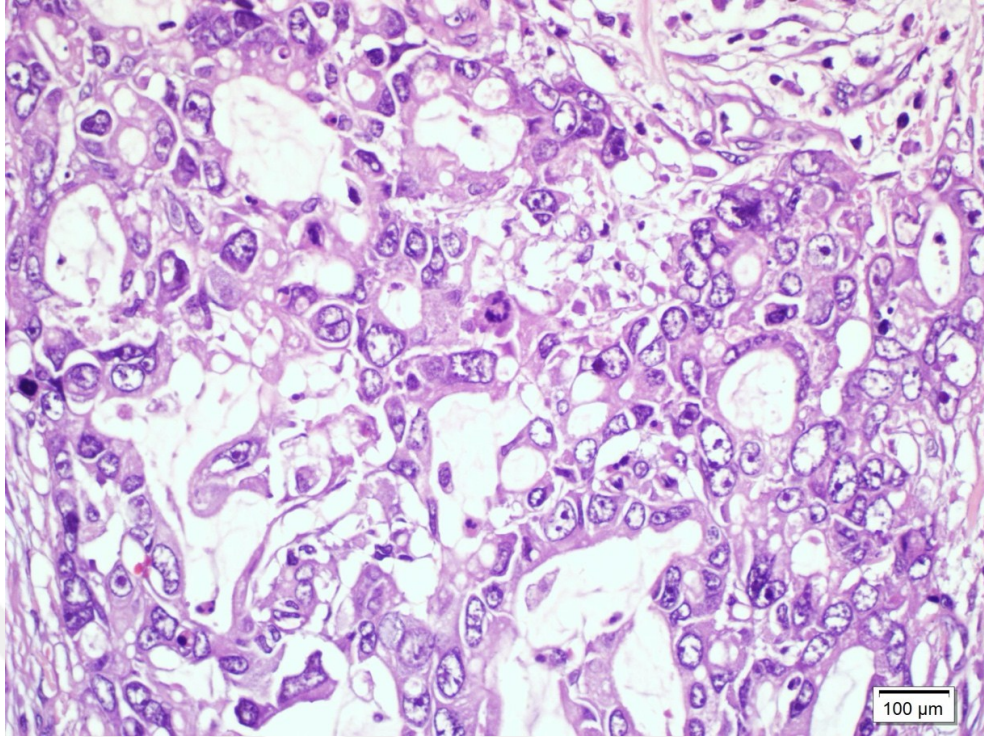
Resim 3.8: Crohn Benzeri Lenfositik İnfiltrasyon, H&E, x40

Müsinöz Farklılaşma ve Taşlı Yüzük Hücre Varlığı

Herhangi bir oran belirtilmeksizin tümörde müsinöz farklılaşmanın görülmesi veya taşlı yüzük hücrelerinin varlığı Bethesda kriterleri kaynak alınarak belirtildi (162).

Yüksek Dereceli Sitolojik Atipi

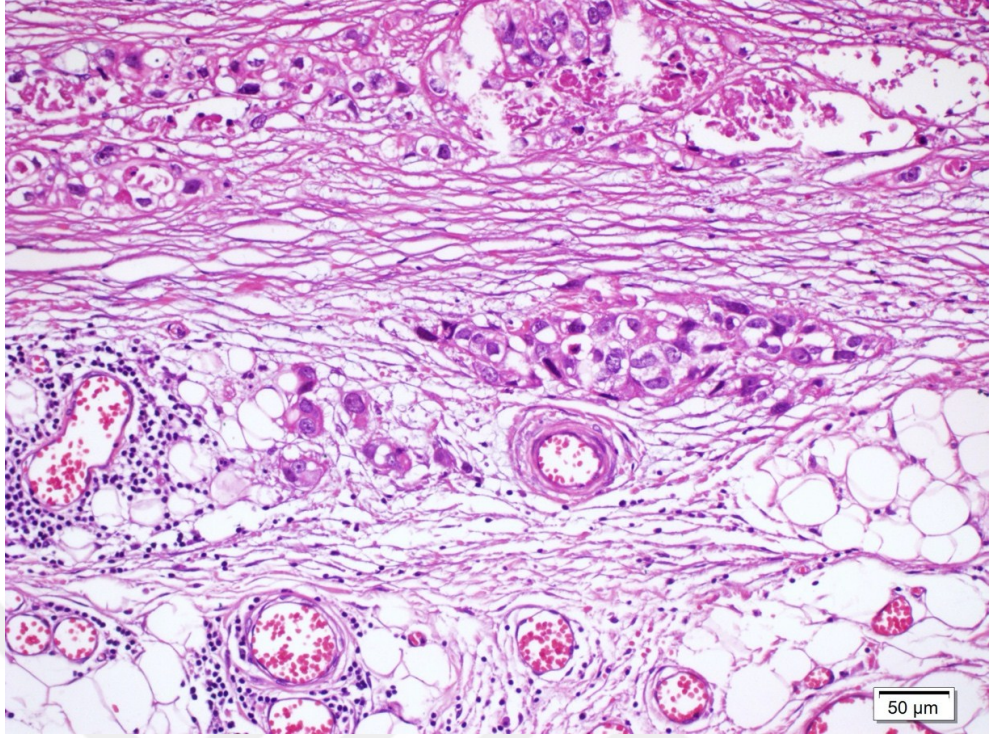
Yüksek dereceli sitolojik atipi, pleomorfik ve iri, göze çarpan nükleollü hücreler için kullanılmış olup tümörlerde varlığı ve yokluğu değerlendirilmiştir (Resim 3.9).



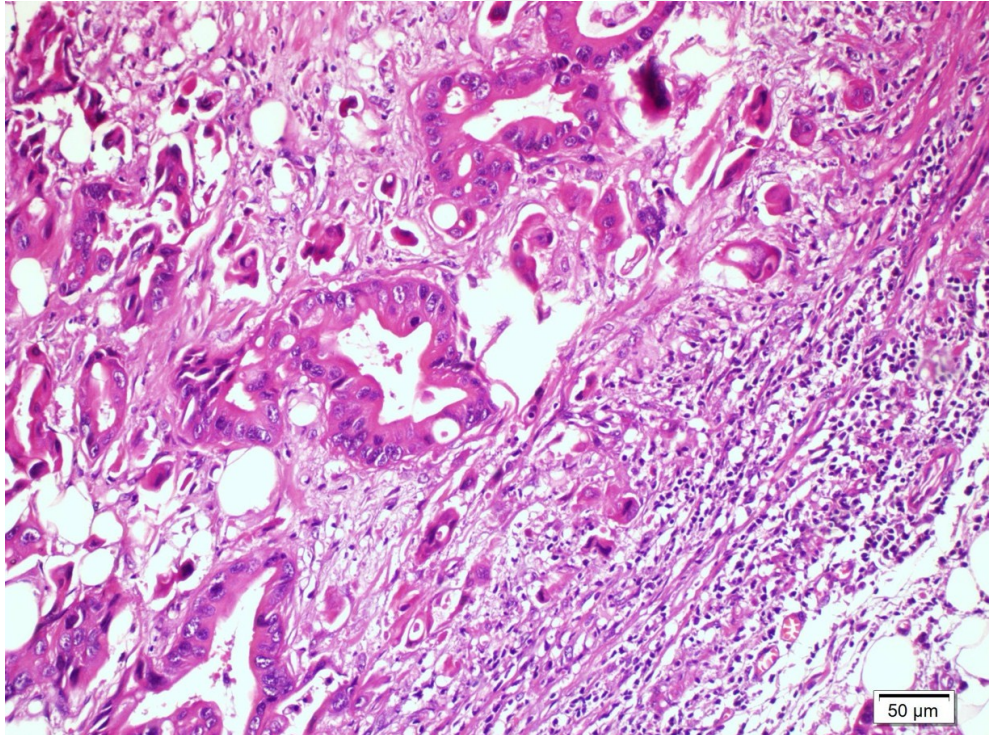
Resim 3.9: Yüksek Dereceli Sitolojik Atipi. Pleomorfik ve İri, Göze Çarpan Nükleollü Hücreler, Belirgin Mitoz, H&E, x200

Tümör Tomurcuklanması (Budding)

Tümör tomurcuklanması, ana tümörden ayrılmış gibi görünen tek hücre veya 2 ile en fazla 4 tümör hücresinden oluşan küme olarak tanımlanır. İlk olarak kolorektal karsinomlarda tanımlanmış olup tomurcukların sayısı 0.398 mm²'lik tek bir görüş alanı olan x200 büyütme kullanılarak sayılır ve tomurcuk sayısı 1.97 ile çarpılarak 0.785 mm² alan başına tümör tomurcuklanması olarak elde edilir. Gastrik kanserler için literatürde tümör tomurcuklanması, düşük (<10 tomurcuk) ve yüksek (≥10 tomurcuk) olarak iki gruba ayrılmıştır (Resim 3.10-3.11). Bu literatür örnek alınarak çalışmamızda tomurcuklanma iki gruba ayrılmıştır (163).



Resim 3.10: Tümör Tomurcuklanması Düşük (<10 tomurcuk) Derecede, H&E, x200



Resim 3.11: Tümör Tomurcuklanması Yüksek (≥ 10 tomurcuk) Derecede, H&E, x200

Evreleme

Tümör evresi, AJCC 2018 kılavuzu ve CAP protokolleri dikkate alınarak yapılmıştır. Tüm olgularda evreleme tümör invazyonu (T), lenf nodu metastazı (N) ve uzak metastaz (M) değerlendirilerek yapılmıştır. T kategorisinde olgular, istatistiksel anlamlılık için, (T1+T2) ve (T3+T4) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. N kategorisinde N0, N1, N2, N3a ve N3b olarak ayrılmıştır. 2017 yılından önceki vakalar tekrar değerlendirilip son AJCC kılavuzuna göre tekrar evrelendirilmiştir (124) (Tablo 3.1).

Tablo 3.1: Mide Rezeksiyonu Patolojik Evreleme

pT0: Primer tümör kanıtı bulunamadı
pTis: Karsinoma in situ: lamina propria invazyonu olmayan intraepitelyal tümör, yüksek dereceli displazi
pT1: Submukozaya kadar invazyon
pT1a: Lamina propria veya muskularis mukoza invazyonu
pT1b: Submukoza invazyonu
pT2: Muskularis propria invazyonu
pT3: Visseral periton veya komşu organ invazyonu olmaksızın subserozal bağ dokusu invazyonu
pT4: Visseral periton (seroza) veya komşu organ invazyonu
pT4a: Seroza invazyonu
pT4b: Komşu organ invazyonu
Nx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi
N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1: 1 veya 2 bölgesel lenf nodu metastazı
N2: 3-6 bölgesel lenf nodu metastazı
N3: 7 ve üzeri bölgesel lenf nodu metastazı
N3a: 7-15 bölgesel lenf nodu metastazı
N3b: 16 ve üzeri bölgesel lenf nodu metastazı
M0: Uzak metastaz yok
M1: Uzak metastaz var

Lenf Nodu Oranı (LNR)

Metastatik lenf nodlarının toplam lenf nodlarına oranı lenf nod oranı (lymph node ratio(LNR)) olarak adlandırılır. Marchet ve ark. tarafından önerilen cut-off değerleri kullanılarak kategorik bir değişken olarak kabul edilen LNR, önceki çalışmalarla karşılaştırıldıktan ve duyarlılık analizlerinden sonra LNR $\leq 0,25$ ve LNR $>0,25$ olarak sınıflandırılmıştır (164).

Cerrahi Sınır

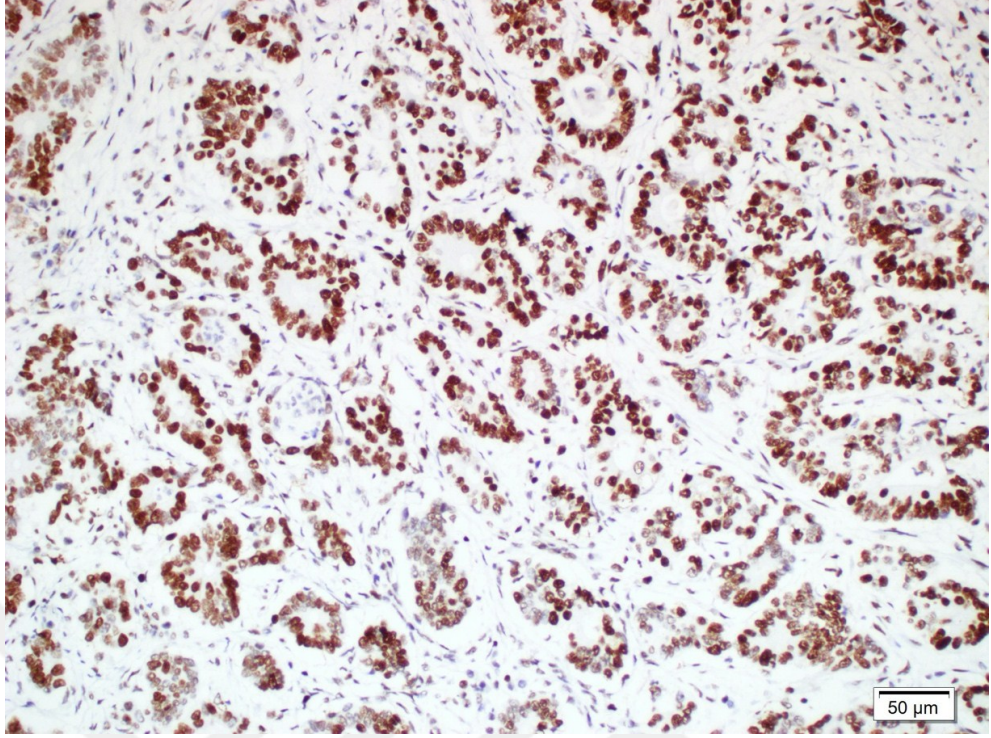
Olgularda CAP protokolüne göre belirlenmiş olan proksimal, distal ve radial cerrahi sınırlarda, doku işaretleme boyasında invaziv karsinom varlığı cerrahi sınır pozitifliği olarak kabul edilmiştir.

Klinik Takip Verileri

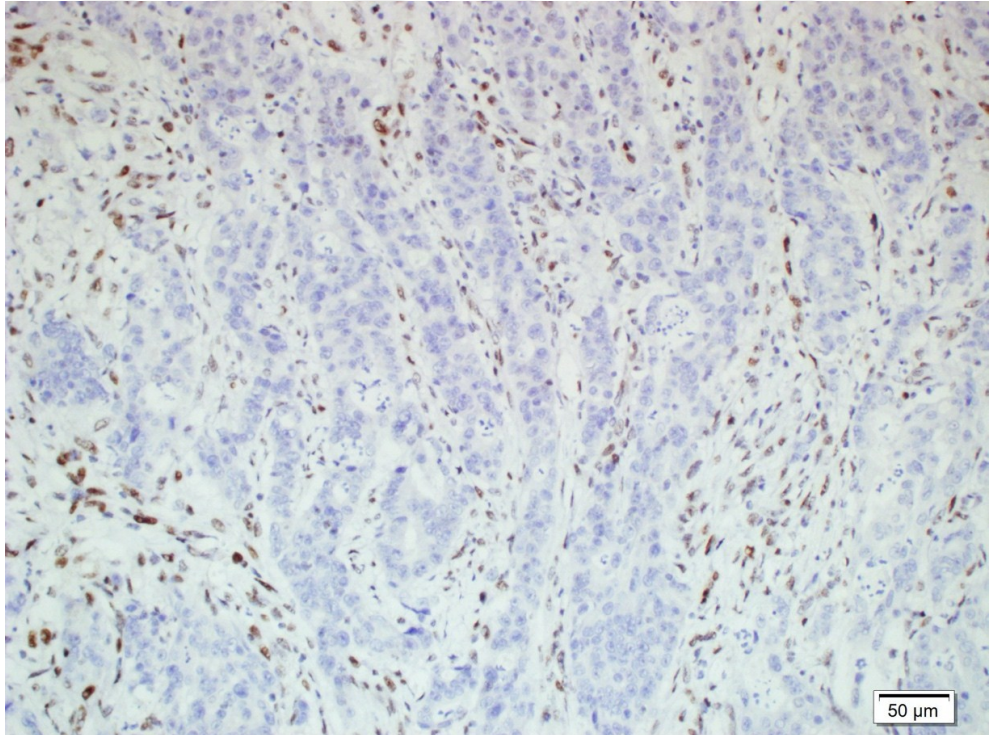
Bu çalışmaya dahil edilen hastaların takip verileri, Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi nucleus bilgi sisteminden ve onkoloji kliniği arşivinden sağlanmıştır. Takip verileri, hayatta kalma durumu, ölüm zamanı, nüks ve metastaz zamanını içermektedir. Takip süresi 17.08.2022 'de sona ermiştir.

MMR İmmunhistokimyasal Yorumlama Standartı

MMR protein kaybının yorumlanması, rezeke edilmiş gastrik kanser örneklerinde MMR proteinleri MLH1, PMS2, MSH2 ve MSH6'nın ekspresyonunu saptamak için Leica BOND-MAX saptama sistemi (Leica Biosystems, Melbourne, Avustralya) ve Novocastra Laboratories Ltd.'den (Newcastle upon Tyne, Birleşik Krallık (UK)) aşağıdaki antikorlar kullanılarak immünohistokimyasal olarak saptandı: MLH1 (ES505), 1:50), PMS2 (MOR4G, 1:100), MSH2 (25D12, seyreltilmemiş) ve MSH6 (PU29, 1:100). Başarılı boyamayı belirleme kriterleri, tümör hücre çekirdeklerinin boyanması ve her kesitte kontrol hücre çekirdeklerinin pozitif boyanmasıdır (Resim 3.12). İç kontrol, normal mide mukozasını, tümör stromal hücrelerini ve inflamatuvar hücreleri içermektedir (Resim 3.13). İç kontrol pozitifse ve kanser hücreleri tamamen negatifse (yani nükleer boyanma yoksa), protein ekspresyonunun olmadığı kabul edildi. İç kontrol ve tümör hücreleri tamamen negatifse, bulgu yanlış negatif olarak kabul edildi. Bunun üzerine komplet nükleer immünekspresyon kaybı gösteren tümörler, MSI olarak gruplandırılırken, kısmi nükleer ekspresyon kaybı gösteren veya nükleer ekspresyon kaybı göstermeyen tümörler, MSS olarak değerlendirilmiştir (165).



Resim 3.12: MSH6 İmmunhistokimyasal Boyama ile Nükleer Ekspresyon Varlığı, x200.



Resim 3.13: MLH1 İmmunhistokimyasal Boyama ile Stromadaki Hücrelerde Ekspresyon Görülürken Tümörde Ekspresyon Kaybı Mevcut, x200

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) programı v26 sürümü kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, oran, minimum, maksimum) çalışma verileri için kullanılmıştır. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk testi ve grafiksel değerlendirmeler ile sınanmıştır. Normal dağılım göstermeyen üç ve üzeri sayıdaki grubun karşılaştırmalarında Kruskal Wallis test Bonferroni Dunn test kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında, Pearson Ki- Kare testi ve Fisher-Freeman-Halton Exact testi; sağ kalım değerlendirmesinde, Kaplan Meier sağ kalım analizi, Log Rank testi ve Cox Regresyon analizi kullanıldı. İstatistiksel analizlerde anlamlılık en az $p < 0,05$ düzeyidir. Hastalıksız sağkalım (disease-free survival) analizi için, operasyon tarihi ile ilk nüksün gerçekleştiği tarih; nüks yoksa operasyon tarihi ile son takip tarihi arasındaki süre hesaplanmıştır. Genel sağkalım (overall survival) analizi için, operasyon tarihi ile ölüm tarihi arasındaki süre hesaplanmıştır.

BULGULAR

2015-2021 yılları arasında Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Patoloji Kliniği'nde rezeksiyon materyali incelenmiş olan 200 olgu çalışma kapsamına alınmıştır.

4.1 KLİNİKOPATOLOJİK KARAKTERİSTİKLER

Olgulara ait spesmenlerin klinik, histopatolojik değerlendirmeleri ve immunhistokimyasal analiz bulguları Tablo 2'de özetlenmiştir.

Klinik Özellikler

Yaş: Olguların tanı anındaki yaş ortalaması 63.96 (yaş aralığı: 28-87) olup ortalanca değer 66'dır.

Cinsiyet: Çalışmamızda bulunan hastaların %67'si (134/200) erkek, %33'ü (66/200) kadındır. **Yerleşim yeri:** Tümörlerin çoğu antrum/prepilorik (%43,5, 87/200) yerleşimli olup onu sırasıyla korpus (%31, 62/200), kardia (%22, 44/200) ve fundus (%3,5, 7/200) takip etmektedir.

Makroskopik görünüm: Makroskopik olarak olguların %69'u (138/200) ülseröz, %14'ü (28/200) diffüz, %10'u (20/200) fungatif, %7'si (14/200) polipoid görünümündedir.

Tümör boyutu: Ortalama tümör boyutu 5,9 cm'dir (boyut aralığı: 0,5-20 cm). Guo P. ve ark. yaptığı geniş kapsamlı bir çalışmada tümör boyutu için optimal cut-off değeri belirlenmeye çalışılmış ve hayatta kalmadaki en önemli farkın 4 cm'lik bir cut-off değerde olduğu gözlemlenmiş ($p<0.001$) (166) ve bu cut-off değere göre, tüm hastalar ≤ 4 cm ve >4 cm olarak iki alt gruba ayrılmıştır. Hastaların %33,0'ü (66/200) 4 cm ve altında olup %67,0'si (134/200) 4 cm'nin üzerindedir.

Patolojik evre: Vakaların %81'i (162/200) pT3 ve pT4 evre olup %19'u (38/200) pT1 ve pT2 evre tümörlerdir.

Lenf nodu evresi: Lenf nodları değerlendirildiğinde, vakaların %26,5'i (53/200) N0, %15,5'i (31/200) N1, %21,5'i (43/200) N2 ve %36,5'i (73/200) N3'tür.

Cerrahi sınır: %2 (4/200) vakada cerrahi sınır pozitifliği mevcuttur.

Tanı anında uzak metastaz: Tanı anında vakaların %10'unda (20/200) uzak metastaz görülmüştür.

İzlem süreleri: Olguların izlem süre ortalaması 27,16 aydır (süre dağılımı: 1-83,1 ay; ortanca değer: 20,6 ay). İzlem süresi, 32 (%16,0) olguda 6 aydan; 7 (%3,5) olguda 1 aydan azdır. İzlem süresi 1 aydan az olan olguların ölüm nedenlerinin cerrahi komplikasyonlara ve hastaların dahili ek hastalıklarına bağlı olduğu görüldü. İzlem sürecinde, 107 (%53,5) olguda nüks (lokal ve/veya uzak organ), 99 (%49,5) olguda ölüm gelişmiştir. Nüks, cerrahi sonrası ortalama 22,9 ayda (süre dağılımı: 0,36-66,23 ay; ortanca değer: 13,73 ay) ortaya çıkmıştır. Nüks gelişen 96 (%48,0) olguda ilerleyen dönemde ölüm gerçekleşmiştir. İzlenen 99 olguda yapılan cerrahiden ortalama 25,95 ay (süre dağılımı: 0,36-66,23 ay; ortanca değer: 20,06 ay) sonra ölüm gerçekleştiği kaydedilmiştir.

Olgularda; ortalama genel sağkalım süresi 44,5 ay (süre dağılımı: 1-83,1 ay; ortanca değer: 36 ay), ortalama nüksüz sağkalım süresi 40,7 aydır (süre dağılımı: 1-83,1 ay; ortanca değer: 24,8 ay).

Histopatolojik Özellikler

Lauren sınıflaması: Lauren sınıflamasına göre değerlendirildiğinde vakaların %53'ü (106/200) intestinal tip, %38'i (76/200) diffüz tip, %4'ü (8/200) mikst tip ve %5'i (10/200) tanımlanmamış (*not defined*) kategoride yer almaktadır.

DSÖ sınıflaması: DSÖ sınıflamasına göre ise vakaların %32'si (64/200) tübüler/papiller, %30'u (60/200) mikst tip, %24'ü (48/200) az diferansiye taşlı yüzük hücreli ve diğer morfolojik tipler, %7'si (14/200) müsinöz tip, %4'ü (8/200) tübüler-az diferansiye grup ve %3'ü (6/200) diğer nadir tipler içerisinde yer almaktadır.

Histolojik derece: Vakaların %60,5'i (121/200) az ve az-orta derece diferansiye, %36,5'i (73/200) orta derece diferansiye ve %3'ü (6/200) iyi ve iyi-orta derece diferansiyedir.

Lenfatik, vasküler ve perinöral invazyon: Vakaların %71,5'inde (143/200) lenfatik invazyon, %51,0'inde (102/200) vasküler invazyon ve %69,5'inde (139/200) perinöral invazyon saptanmıştır.

Çevre mide mukozası: Tümör etrafı çevre mukoza değerlendirildiğinde olguların, %54'ünde (108/200) intestinal metaplazi, %29'unda (58/200) yüksek ve düşük dereceli displazi görülürken %17'sinde (34/200) neoplastik veya metaplastik bir değişim görülmedi.

Lenf nodları: Vakalarda disseke edilen ortalama lenf nodu sayısı 41.6 (aralık = 3-108) olarak hesaplandı. Lenf nodu pozitifliği saptanan olgular, vakaların %74,0'ünü (148/200) oluşturmaktadır. Pozitif lenf nodu sayısının toplam lenf noduna oranı hesaplandı ve ortalama LNR değeri 0,21 olarak bulundu. Örnek literatür baz alınarak LNR $\leq 0,25$ ve LNR $> 0,25$ olarak sınıflandırıldı (164). Lenf nodu pozitifliği saptanan olguların %43,9'unun (65/148) LNR'si $> 0,25$ olarak hesaplandı.

Stromal lenfositik infiltrasyon: Stromal lenfositik yanıt vakaların çoğunda hafifti veya yoktu (%70,5, 141/200), %20,5 (41/200) vakada orta şiddette ve %9 (18/200) vakada ise şiddetli olduğu görüldü.

Crohn benzeri lenfositik infiltrasyon: Crohn's benzeri lenfositik yanıt vakaların %55'inde (110/200) mevcuttu.

Müsinöz ve taşlı yüzük hücreli diferansiasyon: Müsinöz ve taşlı yüzük hücreli farklılaşma vakaların çoğunda görülmedi (sırasıyla %22,5 (55/200), %48,0 (96/200)).

Yüksek dereceli sitolojik atipi: Yüksek dereceli sitolojik atipi vakaların %48,5'inde (97/200) mevcuttu. Kirli nekroz %30,5 (61/200) vakada saptanmıştır.

Tümör tomurcuklanması: Tümör tomurcuklanması için örnek literatür baz alınarak düşük (< 10 tomurcuk) ve yüksek (≥ 10 tomurcuk) olarak iki gruba ayrılmıştır (163). Vakaların %42,5'i (85/200) yüksek tomurcuklanmaya

sahipti ve bu vakaların çoğu Lauren sınıflamasında diffüz tipe dahildi (%81,1, 69/85).

İmmunhistokimyasal analiz bulguları: Yapılan immunhistokimyasal çalışmada MMR ekspresyon kaybı görülen vaka sayısı 24'tü (%12, 24/200). Bu vakaların %95,8'inde (23/24) PMS2-MLH1 kaybı görülürken sadece 1 vakada MSH6 kaybı görüldü.

Tablo 4.1: Tanımlayıcı Özellikler

		n	%
Yaş	≤65	99	49,5
	>65	101	50,5
Cinsiyet	Erkek	134	67,0
	Kadın	66	33,0
Lauren Sınıflaması	İntestinal tip	106	53,0
	Diffüz tip	76	38,0
	Mikst tip	8	4,0
	Tanımlanmamış	10	5,0
DSÖ 2019 sınıflaması	Az diferansiye, diğer	20	10,0
	Az diferansiye, taşlı yüzük	28	14,0
	Tübüler-Papiller	65	32,5
	Tübüler, az diferansiye	8	4,0
	Müsinöz	14	7,0
	Mikst tip	59	29,5
	Medüller Karsinom	2	1,0
	Hepatoid ve enteroblastik diferansiasyon	4	2,0
Histolojik Derece	Az diferansiye	121	60,5
	Orta derecede diferansiye	74	37,0
	İyi derecede diferansiye	5	2,5
Tümör lokalizasyon	Kardiak	43	21,5
	Non-kardiak	157	78,5
Tümör lokalizasyon*	Kardia	44	22,0
	Fundus	7	3,5
	Korpus	62	31,0
	Antrum/prepilorik	87	43,5
Makroskopik görünüm	Diffüz	28	14,0
	Fungatif	20	10,0
	Polipoid	14	7,0
	Ülseröz	138	69,0
Tümör boyutu	≤4 cm	66	33,0
	>4 cm	134	67,0
Stromal lenfositik infiltrasyon	Yok- Hafif	141	70,5
	Orta	41	20,5
	Şiddetli	18	9,0
Crohn benzeri lenfositik infiltrasyon	Yok	90	45,0
	Var	110	55,0

devam ediyor.

Tablo 4-1 önceki sayfadan devam ediyor.

		n	%
Müsinöz Diferansiasyon	Yok	145	77,5
	Var	55	22,5
Taşlı yüzük hücreli diferansiasyon	Yok	104	52,0
	Var	96	48,0
Yüksek dereceli sitolojik atipi	Yok	103	51,5
	Var	97	48,5
Kirli Nekroz	Yok	139	69,5
	Var	61	30,5
Lenfatik invazyon	Yok	57	28,5
	Var	143	71,5
Vasküler invazyon	Yok	98	49,0
	Var	102	51,0
Perinöral invazyon	Yok	61	30,5
	Var	139	69,5
Tümör tomurcuklanması	Düşük	115	57,5
	Yüksek	85	42,5
Lenf nodu metastazı	Yok	52	26,0
	Var	148	74,0
LNR	≤ 0.25	135	67,5
	> 0.25	65	32,5
Çevre mide mukozası	Kronik gastrit	34	17,0
	İntestinal metaplazi	108	54,0
	Displazi	58	29,0
Patolojik evre	pT1-2	38	19,0
	pT3-4	162	81,0
	N0	53	26,5
Lenf nodu evresi	N1	31	15,5
	N2	43	21,5
	N3	73	36,5
Cerrahi sınır	Negatif	196	98,0
	Pozitif	4	2,0
Tanı anında uzak metastaz	Yok	180	90,0
	Var	20	10,0
MMR Protein ekspresyonu	MSS	176	88,0
	MSI	24	12,0

LNR, lenf nodu oranı; MMR, Mismatch repair; MSS, Mikrosatellit Stabil; MSI, Mikrosatellit İnstabil

4.2 MMR EKSPRESYON KAYBINA İLİŞKİN BULGULAR

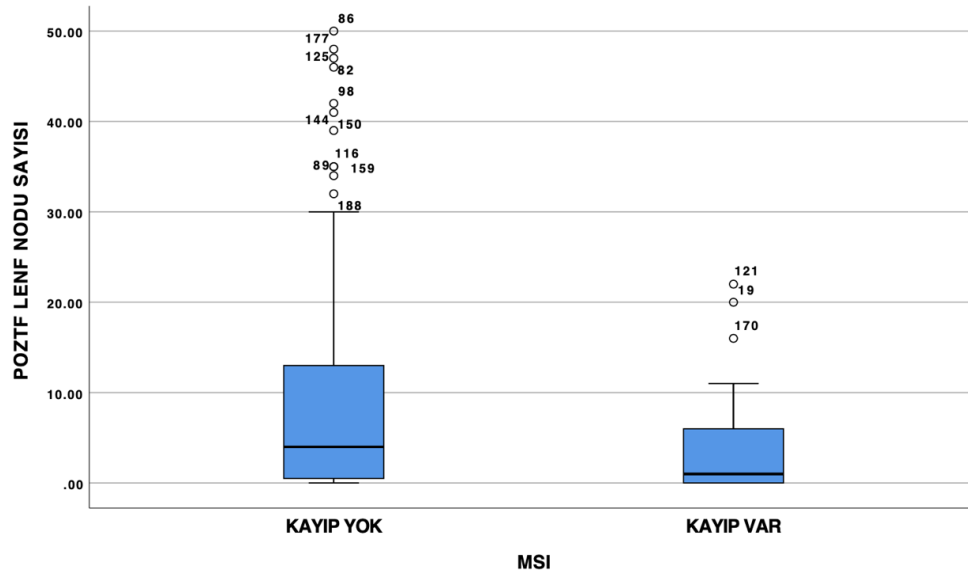
MMR protein ekspresyon kaybı ile klinikopatolojik parametreler karşılaştırıldı (Tablo 3).

Klinik verilere göre MSI olan %79,2 (19/24) vakanın 65 yaş üstü olduğu görülürken %58,3 (14/24) vaka erkek cinsiyetliydi. Univariante analizde, MSI olan hastaların sıklıkla daha yaşlı hasta popülasyonunu içerdiği görüldü (**p**

= **0.003**). Hasta cinsiyeti ile MSI açısından istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$). %70,8 (17/24) vakanın antrum/prepilorik yerleşimli olduğu dikkati çekti. Tümör yerleşim yeri değerlendirildiğinde MSI hastaların daha sıklıkla antrum-prepilorik yerleşimli ve non-kardiak mide tümörleri olduğu gözlemlendi (**$p= 0.032$**). Makroskopik olarak %66,6 (16/24) vaka ülseröz karakterdeydi. Ancak tümör makroskopik görünümü ve MSI arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$). Vakaların çoğunun tümör boyutu 4 cm'nin üzerindeydi (%83,3, 20/24). Vakaların neredeyse tamamı (%95,8, 23/24) ileri evre tümörlerdi. Vakaların tümünde cerrahi sınırlar negatifti ve hiçbir vakada tanı anında uzak metastaz yoktu. Tümör boyutu, patolojik evre, cerrahi sınır ve uzak metastaz varlığı ile MSI arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$).

Lauren sınıflamasına göre %62,5 (15/24) vaka intestinal tip iken DSÖ sınıflamasına göre vakaların yarısı (%50, 12/24) tübüler tipti. Tümör sınıflamaları ile MSI arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$). Vakaların yarısı (%50, 12/24) orta derece diferansiye grupta yer alıyordu. Histolojik grade ile MSI arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$). Çoğu vakada lenfatik ve perinöral invazyon görülürken (sırasıyla %66,6, 16/24; %54,1, 13/24) vasküler invazyon %29,1 (7/24) vakada görüldü. MSI vakalarda vasküler alan invazyonu daha az sıklıkla görüldüğü dikkati çekti (**$p= 0.023$**). Ancak lenfatik ve perinöral invazyon ile MSI arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$). Tümör çevresi mukoza değerlendirildiğinde vakaların çoğunda (%54,1, 13/24) intestinal metaplazi varlığı görüldü. Çevre mukoza ile MSI arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$). Vakaların %62,5'inde lenf nodu pozitifliği saptanmış olup %75 (18/24) vakada LNR $\leq 0,25$ olarak bulundu. Lenf nodu metastazı, LNR ve lenf nodu evresi ile MSI arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$). Ancak pozitif lenf nodu sayısı için uygulanan istatistiksel analizde (T-test) lenf nodu pozitifliği varlığında MSI hastalarda MSS hastalara oranla daha az sayıda lenf nodu pozitifliği görüldüğü ortaya konmuştur (**$p= 0.008$**). (Şekil 5). Lenfositik yanıt değerlendirmesinde, vakaların çoğunda (%54,1, 13/24) hafif stromal yanıt görülürken vakaların %62,5'inde (15/24) Crohn's benzeri lenfositik yanıt mevcuttur. Müsinöz farklılaşma, taşlı yüzük hücreli farklılaşma, yüksek dereceli sitolojik atipi ve kirli nekroz vakaların çoğunda görülmedi

(sırasıyla %33,3, 8/24; %25, 6/24; %41,6, 10/24; 29,1, 7/24). Taşlı yüzük hücreli diferansiasyon varlığının MSI vakalarda daha az sıklıkta görüldüğü dikkati çekti (**$p= 0.016$**). MMR protein ekspresyonu açısından diğer parametrelerle istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$). Yüksek tümör tomurcuklanması vakaların %29,1'inde (7/24) görüldü. Tümör tomurcuklanması ile MSI arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$).



Şekil 4.1: MSS ve MSI hastalarda pozitif lenf nodu sayısı değerlendirmeleri

Tablo 4.2: Mismatch Repair Protein Ekspresyonu ile Klinikopatolojik Parametrelerin İlişkisinin Univariate Analiz Değerlendirme Sonuçları

		Mismatch Repair Protein Ekspresyonu		<i>p</i>
		MSS(n=176) n(%)	MSI (n=24) n(%)	
Yaş	≤65	94 (%53,4)	5 (%20,8)	10.003 *
	>65	82 (%46,6)	19 (%79,2)	
Cinsiyet	Erkek	120 (%68,2)	14 (%58,3)	10.336
	Kadın	56 (%31,8)	10 (%41,7)	
Lauren Sınıflaması	İntestinal tip	91 (%51,7)	15 (%62,5)	20.786
	Diffüz tip	69 (%39,2)	7 (%29,1)	
	Mikst tip	7 (%4,0)	1 (%4,2)	
	Tanımlanmamış	9 (%5,1)	1 (%4,2)	

devam ediyor.

Tablo 4-2 önceki sayfadan devam ediyor.

		Mismatch Repair Protein Ekspresyonu		p
		MSS(n=176) n(%)	MSI (n=24) n(%)	
DSÖ 2019 Sınıflaması	Az diferansiye, diğer	19 (%10,8)	1 (%4,2)	² 0.102
	Az diferansiye, taşlı yüzük	28 (%15,9)	0 (%0,0)	
	Tübüler- papiller	53 (%30,1)	12 (%50,0)	
	Tübüler, az diferansiye	7 (%4,0)	1 (%4,2)	
	Müsinöz	11 (%6,3)	3 (%12,5)	
	Mikst tip	53 (%30,1)	6 (%25,0)	
	Medüller karsinom	1 (%0,5)	1 (%4,2)	
	Hepatoid ve enteroblastik	4 (%2,3)	0 (%0,0)	
Histolojik derece	Az diferansiye	110 (%62,5)	11 (%45,8)	² 0.284
	Orta derecede diferansiye	62 (%35,2)	12 (%50,0)	
	İyi derecede diferansiye	4 (%2,3)	1 (%4,2)	
Tümör lokalizasyonu	Kardiak	42 (%23,9)	1 (%4,2)	² 0.032 *
	Non-kardiak	134 (%76,1)	23 (%95,8)	
Tümör makroskopik görünüm	Diffüz	18 (%10,2)	0 (%0,0)	² 0.181
	Fungatif	16 (%9,1)	4 (%16,7)	
	Polipoid	11 (%6,3)	3 (%12,5)	
	Ülseröz	131 (%74,4)	17 (%70,8)	
Tümör boyutu	≤ 4	61 (%34,6)	5 (%20,8)	¹ 0.247
	> 4	115 (%65,4)	19 (%79,2)	
Stromal lenfositik infiltrasyon	Yok- Hafif	128 (%72,7)	13 (%54,2)	² 0.087
	Orta	32 (%18,2)	9 (%37,5)	
	Şiddetli	16 (%9,1)	2 (%8,3)	
Crohn benzeri lenfositik infiltrasyon	Yok	81 (%46,0)	9 (%37,5)	¹ 0.431
	Var	95 (%54,0)	15 (%62,5)	
Müsinöz Diferansiasyon	Yok	129 (%73,3)	16 (% 66,7)	¹ 0.495
	Var	47 (%26,7)	8 (%33,3)	
Taşlı Yüzük hücreli diferansiasyon	Yok	86 (%48,9)	18 (%75,0)	¹ 0.016 *
	Var	90 (%51,1)	6 (%25,0)	

devam ediyor.

Tablo 4-2 önceki sayfadan devam ediyor.

		Mismatch Repair Protein Ekspresyonu		p
		MSS(n=176) n(%)	MSI (n=24) n(%)	
Yüksek dereceli sitolojik atipi	Yok	89 (%50,6)	14 (%58,3)	¹ 0.475
	Var	87 (%49,4)	10 (%41,7)	
Kirli Nekroz	Yok	122 (%69,3)	17 (%70,8)	¹ 0.880
	Var	54 (%30,7)	7 (%29,2)	
Lenfatik alan invazyonu	Yok	49 (%27,8)	8 (%33,3)	¹ 0.576
	Var	127 (%72,2)	16 (%66,7)	
Vasküler alan invazyonu	Yok	81 (%46,0)	17 (%70,8)	¹ 0.023 *
	Var	95 (%54,0)	7 (% 29,2)	
Perinöral invazyon	Yok	50 (%28,4)	11 (%45,8)	¹ 0.082
	Var	126 (%71,6)	13 (%54,2)	
Tümör tomurcuklanması	Düşük	98 (%55,7)	17 (%70,8)	¹ 0.508
	Yüksek	78 (%44,3)	7 (%29,2)	
Lenf nodu metastazı	Yok	43 (%24,4)	9 (%37,5)	¹ 0.171
	Var	133 (%75,6)	15 (%62,5)	
LNR	≤0.25	115 (%65,3)	20 (%83,3)	² 0.103
	>0.25	61 (%34,7)	4 (%16,7)	
Çevre mide mukozası	Kronik gastrit	32 (%18,2)	2 (%8,3)	² 0.5 43
	İntestinal Metaplazi	95 (%54,0)	13 (%54,2)	
	Displazi	49 (%27,8)	9 (%37,5)	
Patolojik evre	pT1-2	34 (%19,3)	4 (%16,7)	² 0.756
	pT3-4	142 (%80,7)	20 (%83,3)	
Lenf nodu evresi	pN0	44 (%25,0)	9 (%37,5)	² 0.096
	pN1	26 (%14,8)	5 (%20,8)	
	pN2	39 (%22,2)	4 (%16,7)	
	pN3	67 (%38,0)	6 (%25,0)	
Cerrahi sınır	Negatif	172 (%97,7)	24 (%100,0)	² 0.30 9
	Pozitif	4 (%2,3)	0 (%0,0)	
Tanı anında uzak metastaz	Yok	156 (%88,6)	24 (%100,0)	² 0.13 9
	Var	20 (%11,4)	0 (%0,0)	
Genel sağkalım	Ölü	87 (%49,4)	12 (%50,0)	¹ 0.95 8
	Yaşayan	89 (%50,6)	12 (%50,0)	
Hastalıksız sağkalım	Yok	81 (%46,0)	12 (%50,0)	¹ 0.714
	Var	95 (%54,0)	12 (%50,0)	

MSS, Mikrosatellit Stabil; MSI, Mikrosatellit İnstabil; LNR, lenf nodu oranı ¹Ki kare Test ²Fisher's Exact Test *p<0.05

Univariate analizde istatistiksel anlamlı bulunan parametrelerin multivariate Cox regresyon analizi yapıldı (Tablo 4). Multivariate analizde, MSI hastalarda hasta yaşı ve non-kardiyak tümör yerleşimi bağımsız prognostik parametre olarak bulunmuştur (sırasıyla; $p = 0.013$, OR = 3.832, %95CI = 1.327-11.070 ve $p = 0.047$, OR = 8.049, %95CI = 1.025-63.221). Taşlı yüzük hücreli diferansiasyon varlığı marjinal olarak anlamlı bulunmuş olup MSI vakalarda daha az sıklıkla görülmektedir ($p = 0.057$, OR = 2.688, %95CI = 0.972-7.432). Vasküler alan invazyonu ile MSI arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). Genel sağkalım ve hastalıksız sağkalımla MMR protein ekspresyon varlığı açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Tablo 4.3: Mismatch Repair Protein Ekspresyonu ile Klinikopatolojik Parametrelerin İlişisinin Multivariate Analiz Değerlendirme Sonuçları

Değişkenler	MMR protein ekspresyonu		Univariate	Multivariate		
	MSS n(%)	MSI n(%)	p değeri	OR	%95CI	p değeri
Yaş(Yıl)			0.003	3.83 2	1.327- 11.070	0.013*
≤65	94 (%53,4)	5 (%20,8)				
>65	82 (%46,6)	19 (%79,2)				
Tümör lokalizasyonu			0.032	8.04 9	1.025- 63.221	0.047*
Kardiyak	42 (%23,9)	1 (%4,2)				
Non-kardiyak	134 (%76,1)	23 (%95,8)				
Taşlı yüzük hücreli diferansiasyon			0.016	2.68 8	0.972- 7.432	0.057
Yok	186 (%48,9)	18 (%75,0)				
Var	90 (%51,1)	6 (%25,0)				

OR, Odds Ratio; CI, Confidence Interval; MMR, mismatch repair * p value <0.05

4.3 GENEL SAĞKALIM VE HASTALIKSIZ SAĞKALIM İÇİN MİDE ADENOKARSİNOMLARINDA KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELERİN UNİVARIATE VE MULTİVARIATE COX REGRESYON ANALİZLERİ

Klinikopatolojik parametreler hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım için değerlendirildi (Tablo 4). Olgularda; ortalama genel sağkalım süresi 44,5 ay (süre dağılımı: 1-83,1 ay; ortanca değer: 36 ay), ortalama nüksüz sağkalım süresi 40,7 aydır (süre dağılımı: 1-83,1 ay; ortanca değer: 24,8 ay).

Univariate analizde, DSÖ 2019 sınıflaması, histolojik derece ve tümör boyutu ile hastalıksız sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu (sırasıyla $p = 0.003$, $p = 0.015$ ve $p = 0.001$). Benzer şekilde lenfatik, vasküler ve perinöral invazyon ile hastalıksız sağkalım arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulundu (sırasıyla $p = 0.001$, $p = 0.001$ ve $p = 0.001$). MMR ilişkili faktörler olan stromal lenfositik infiltrasyon, Crohn benzeri lenfositik infiltrasyon, taşlı yüzük hücreli diferansiasyon, yüksek dereceli sitolojik atipi ve kirli nekroz ile hastalıksız sağkalım arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulundu (sırasıyla $p = 0.033$, $p = 0.007$, $p = 0.019$, $p = 0.003$ ve $p = 0.005$). Tümör tomurcuklanması ile hastalıksız sağkalım arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulundu ($p = 0.001$). Lenf nodu metastaz varlığı ve LNR ile hastalıksız sağkalım arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulundu (sırasıyla $p = 0.001$ ve $p = 0.001$). Ayrıca patolojik evre, lenf nodu evresi ve tanı anında uzak metastaz varlığı ile hastalıksız sağkalım arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulundu (sırasıyla $p = 0.001$, $p = 0.001$ ve $p = 0.010$).

Genel sağkalım için yapılan univariate analizde, hasta yaşı ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu ($p = 0.025$). Hastalıksız sağkalımla benzer şekilde, DSÖ 2019 sınıflaması, histolojik derece ve tümör boyutu ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu (sırasıyla $p = 0.030$, $p = 0.017$ ve $p = 0.002$). MMR ilişkili faktörler olan Crohn benzeri lenfositik infiltrasyon, yüksek dereceli sitolojik atipi ve kirli nekroz ile genel sağkalım arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulundu (sırasıyla $p = 0.009$, $p = 0.003$ ve $p = 0.017$). Lenfatik, vasküler ve perinöral invazyon ile genel sağkalım arasında istatistiksel

anlamli bir ilişki bulundu (sirasıyla $p = 0.001$, $p = 0.002$ ve $p = 0.001$). T    r tomurcuklanması ile genel sağkalım arasında istatistiksel anlamli bir ilişki bulundu ($p = 0.001$). Lenf nodu metastaz varlığı ve LNR ile genel sağkalım arasında istatistiksel anlamli bir ilişki bulundu (sirasıyla $p = 0.001$ ve $p = 0.001$). Ayrıca patolojik evre ve lenf nodu evresi ile hastalıksız sağkalım arasında istatistiksel anlamli bir ilişki bulundu (sirasıyla $p = 0.001$ ve $p = 0.001$).

Hastalıksız sağkalım için uygulanan multivariate analizde, Crohn benzeri lenfositik infiltrasyon, t    r tomurcuklanması, lenf nodu metastazı ve patolojik evre hastalıksız sağkalım için bağımsız prognostik parametre olarak bulundu (sirasıyla; $p = 0.001$, OR = 1.994, %95CI = 1.350-2.945; $p = 0.004$, OR = 2.233, %95CI = 1.315-3.792; $p = 0.005$, OR = 2.324, %95CI = 1.288-4.193 ve $p = 0.008$, OR = 2.541, %95CI = 1.277-5.057).

Genel sağkalım için uygulanan multivariate analizde ise, hasta yaşı, t    r boyutu, Crohn benzeri lenfositik infiltrasyon, t    r tomurcuklanması ve lenf nodu metastazı genel sağkalım için bağımsız prognostik parametre olarak bulundu (sirasıyla; $p = 0.002$, OR = 1.930, %95CI = 1.271-2.929; $p = 0.017$, OR = 1.831, %95CI = 1.114-3.010; $p = 0.013$, OR = 2.129, %95CI = 2.237-3.662 ve $p = 0.013$, OR = 2.207, %95CI = 1.180-4.129).

Tablo 4.4: Mide Adenokarsinomlarında Klinikopatolojik Parametrelerin Univariate ve Multivariate Analizi

Değişkenler	Hasta sayıları	Hastalıksız Sağkalım				Genel Sağkalım			
		Univariate		Multivariate		Univariate		Multivariate	
		<i>p</i> değeri	OR	95%CI	<i>p</i> değeri	<i>p</i> değeri	OR	95%CI	<i>p</i> değeri
Yaş(Yıl)		0.096	-	-	-	0.025*	1.930	1.271-2.929	0.002*
�65	99								
>65	101								
Cinsiyet		0.361	-	-	-	0.091	-	-	-
Erkek	134								
Kadın	66								
Lauren Sınıflaması		0.269	-	-	-	0.258	-	-	-
�ntestinal tip	106								
Diffüz tip	76								
Mikst tip	8								
Tanımlanmamış	10								
WHO 2019 Sınıflaması		0.003*	-	-	0.382	0.030*	-	-	0.591

devam ediyor.

Tablo 4-4 önceki sayfadan devam ediyor.

Değişkenler	Hasta sayıları	Hastalıklsız Sağkalım				Genel Sağkalım			
		Univariate		Multivariate		Univariate		Multivariate	
		<i>p değeri</i>	OR	95%CI	<i>p değeri</i>	<i>p değeri</i>	OR	95%CI	<i>p değeri</i>
Az diferansiye, diğer	20								
Az diferansiye, taşlı yüzük	28								
Tübüler-Papiller	65								
Tübüler, az diferansiye	8								
Müsinöz	14								
Mikst tip	59								
Medüller	2								
Karsinom									
Hepatoid ve enteroblastik diferansiasyon	4								
Histolojik Derece		0.015*	-	-	0.224	0.017*	-	-	0.186
Az diferansiye	121								
Orta derecede diferansiye	74								
İyi derecede diferansiye	5								
Tümör lokalizasyon		0.692	-	-	-	0.468	-	-	-
Kardiak	43								
Non-kardiak	157								
Makroskopik görünüm		0.483	-	-	-	0.585	-	-	-
Diffüz	18								
Fungatif	20								
Polipoid	14								
Ülseröz	148								
Tümör boyutu		0.001*	-	-	0.242	0.002*	1.831	1.114-3.010	0.017*
≤4 cm	66								
>4 cm	134								
Stromal lenfositik infiltrasyon		0.033*	-	-	0.320	0.142	-	-	-
Yok-Hafif	141								
Orta	41								
Şiddetli	18								
Crohn benzeri lenfositik infiltrasyon		0.007*	1.994	1.350-2.945	0.001*	0.009*	1.909	1.299-2.804	0.001*
Yok	90								
Var	110								
Müsinöz Diferansiasyon		0.357	-	-	-	0.104	-	-	-
Yok	145								
Var	55								
Taşlı yüzük hücreli diferansiasyon		0.019*	-	-	0.734	0.084	-	-	-
Yok	104								
Var	96								
Yüksek dereceli sitolojik atipi		0.003*	-	-	0.798	0.003*	-	-	0.538
Yok	103								
Var	97								

devam ediyor.

Tablo 4-4 önceki sayfadan devam ediyor.

Değişkenler	Hasta sayıları	Hastalıksız Sağkalım			Genel Sağkalım				
		Univariate	Multivariate		Univariate	Multivariate			
		<i>p</i> değeri	OR	95%CI	<i>p</i> değeri	<i>p</i> değeri	OR	95%CI	<i>p</i> değeri
Kirli Nekroz		0.005*	-	-	0.802	0.017*	-	-	0.394
Yok	139								
Var	61								
Lenfatik alan invazyonu		0.001*	-	-	0.958	0.001*	-	-	0.515
Yok	57								
Var	143								
Vasküler alan invazyonu		0.001*	-	-	0.520	0.002*	-	-	0.204
Yok	98								
Var	102								
Perinöral invazyon		0.001*	-	-	0.906	0.001*	-	-	0.835
Yok	61								
Var	139								
MMR Protein ekspresyonu		0.749	-	-	-	0.886	-	-	-
MSS	176								
MSI	24								
Tümör tomurcuklanması		0.001*	2.233	1.315-3.792	0.004*	0.001*	2.129	1.237-3.662	0.013*
Düşük	115								
Yüksek	85								
Lenf nodu metastazı		0.001*	2.324	1.288-4.193	0.005*	0.001*	2.207	1.180-4.129	0.013*
Yok	52								
Var	148								
LNR		0.001*	-	-	0.996	0.001*	-	-	0.743
≤ 0.25	135								
> 0.25	65								
Çevre mide mukozası		0.093	-	-	-	0.184	-	-	-
Kronik gastrit	34								
İntestinal metaplazi	108								
Displazi	58								
Patolojik evre		0.001*	2.541	1.277-5.057	0.008*	0.001*	-	-	0.199
pT1-2	38								
pT3-4	162								
Lenf nodu evresi		0.001*	-	-	0.128	0.001*	2.324	1.288-4.193	0.005*
N0	53								
N1	31								
N2	43								
N3	73								
Cerrahi sınır		0.092	-	-	-	0.258	-	-	-
Negatif	196								
Pozitif	4								
Tanı anında uzak metastaz		0.010*	-	-	0.963	0.103	-	-	-
Yok	180								
Var	20								

MMR, mismatch repair; MSS, Mikrosatellit Stabil; MSI, Mikrosatellit İnstabil; LNR, lenf nodu oranı; OR, Odds Ratio; CI, Confidence Interval * *p* value <0.05

TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1 TARTIŞMA

Yapılan çalışmada 176 adet MSS ve 24 adet MSI mide adenokarsinomu analiz edilmiştir. MSS ve MSI vakalar arasında klinikopatolojik parametreler karşılaştırılıp tüm mide adenokarsinomu vakaları sağkalım analizinde değerlendirildi. Ayrıca yapılan literatür taramasında benzer araştırma yapmış olan diğer çalışmalarla mevcut çalışmadaki bulgular karşılaştırıldı. Literatürde yer alan 26 farklı makale ve meta analiz çalışması değerlendirmeye alındı (5, 8, 14, 154, 159, 163, 165-184).

Literatürde pek çok çalışma ile benzer şekilde, çalışmamız da univariate analizde ileri hasta yaşı MSI ile ilişkili bulundu. (5, 8, 14, 154, 159, 165, 167, 168, 170-173, 175, 177-181, 184). Ayrıca çalışmamızdaki multivariate analiz sonucunda hasta yaşı MSI için bağımsız prognostik parametre olarak bulunmuştur.

Cinsiyet ile ilgili yapılan bazı çalışmalarda kadın cinsiyetin MSI ile istatistiksel olarak ilişkili olduğu bildirilmektedir (5, 8, 14, 171-173, 175, 177, 180, 181, 184). Aksine Wang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada erkek cinsiyetin MSI ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (165). Mevcut çalışmamızda ise MSI hastalar arasında kadın cinsiyet oran olarak daha fazla yer almasına karşın cinsiyet ile MSI arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Literatüre baktığımızda birçok çalışmada Lauren sınıflaması ile MSI arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. MSI olan hastaların özellikle intestinal tip tümör morfolojisine sahip olduğu belirtilmiştir (8, 154, 167, 168, 171, 172, 175, 177-179, 180, 181, 184). Çalışmamızda MSI hastalarda intestinal tip tümör morfolojisi oran olarak daha fazla olmakla birlikte istatistiksel olarak

anlamli ilişki bulunamamıştır. Ayrıca yakın zamanda tanımlanmış olan DSÖ 2019 sınıflaması da çalışmamıza dahil edildi. Literatür taramasında DSÖ sınıflamasını değerlendirmeye almış olan sınırlı sayıda çalışma mevcut olup DSÖ sınıflamasını ve MSI ile anlamli bir ilişki bulunamamıştır (154, 168). Yapılan çalışmalarda olduğu gibi mevcut çalışmamızda da MSI ile DSÖ 2019 sınıflaması arasında istatistiksel anlamli ilişki bulunamadı.

Birçok çalışmada MSI tümörlerin kötü diferansiasyon ve diffüz tip histoloji ile nadiren ilişkili olduğu belirtilmiştir (184). İncelenen literatürde çalışmaların bir kısmı MSI ile iyi-orta derece diferansiasyon arasında istatistiksel anlamlilik olduğunu göstermişken (173, 175, 178, 179); diğer çalışmalarda anlamli ilişki bulunamamıştır (154, 159, 165, 172, 179, 183). Çalışmamızda da MSI ile histolojik derece arasında istatistiksel anlamli bir ilişki bulunamadı.

MSI tümörlerin önemli ölçüde alt mide yerleşimli olup özellikle antral yerleşimli olduğu bilinmektedir (8, 14, 165, 170, 172, 173, 175, 177, 179-181, 184). Literatürde vurgulandığı gibi çalışmamızda da univariate analizde MSI ile non-kardiak lokalizasyonlu antral/prepilorik yerleşimli tümörler arasında istatistiksel anlamli bir ilişki bulunmuştur. Ayrıca çalışmamızdaki multivariate analiz sonucunda non-kardiak lokalizasyon, MSI için bağımsız prognostik parametre olarak bulunmuştur.

Tümör makroskopik görünümü literatürde sadece Lee ve ark. yaptığı çalışmada değerlendirmeye alınmış olup MSI tümörler ile Borrmann sınıflaması tip II tümörler arasında anlamli bir ilişki bulunmuştur (179). Çalışmamızda ise makroskopik görünüm ile MSI arasında istatistiksel anlamli ilişki bulunmamıştır.

Tümör çapı neredeyse tüm çalışmalarda MSI ile ilişkisi araştırılan bir parametre olup farklı cut-off değerlerle analiz edilmiştir. Guo P. ve ark. yaptığı 2379 hastalık geniş kapsamlı bir çalışmada tümör boyutu için optimal cut-off değeri belirlenmeye çalışılmış ve hayatta kalmadaki en önemli farkın 4 cm'lik bir cut-off değerde olduğu gözlemlenmiş (166). Yapılan birkaç araştırmada MSI ile tümör çapı arasında anlamli bir ilişki olduğu görülmüştür (171, 173). Her iki araştırmada da daha büyük tümör çapı

varlığı MSI ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda ise MSI ile tümör boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Stromal ve Crohn benzeri lenfositik infiltrasyon, müsinöz ve taşlı yüzük hücreli diferansiasyon, yüksek dereceli sitolojik atipi ve kirli nekroz özellikle kolorektal kanserlerde MSI ile ilişkilendirilmiş olan klinikopatolojik parametrelerdir (185). Parametreler içinde sadece stromal lenfositik infiltrasyon literatürde az sayıda çalışmada değerlendirilmiş olup MSI, şiddetli stromal lenfositik infiltrasyon ile ilişkilendirilmiştir (8, 184). Mevcut çalışmamızda ise stromal ve Crohn benzeri lenfositik infiltrasyon, müsinöz diferansiasyon, yüksek dereceli sitolojik atipi ve kirli nekroz değerlendirilmiş olup bu parametreler ile MSI arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Ancak taşlı yüzük hücreli diferansiasyon ile MSI arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. MSI olan vakalarda taşlı yüzük hücreli diferansiasyonun daha az görüldüğü gözlemlenmiştir.

Literatürde MSI ile lenfatik, vasküler ve perinöral invazyon arasındaki ilişki araştırıldığında, Cai ve ark.'nın yaptığı çalışmada lenfatik ve vasküler invazyon ile MSI arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (173). MSI vakalarda daha fazla lenfovasküler invazyon görüldüğü belirtilmiştir. Ayrıca aynı çalışmada MSI vakalarda daha az perinöral invazyon görüldüğü ve MSI ile perinöral invazyon arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunduğu belirtilmiştir (173). Zhang ve ark.'nın yaptığı çalışmada da perinöral invazyon yokluğu MSI ile ilişkili bulunmuştur (177). Jang ve ark. yaptığı çalışmada ise perinöral invazyon oran olarak MSI hastalarda daha az bulunmuş olup MSI ile arasında marjinal anlamlılık görülmüştür (154). Buna karşın diğer çalışmalarda MSI ile lenfatik, vasküler ve perinöral invazyon arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (154, 169, 179). Çalışmamızda ise lenfatik ve perinöral invazyon ile anlamlı bir ilişki saptanmamış ancak vasküler invazyon ile MSI arasında istatistiksel anlamlılık görülmüştür. Literatürdeki çalışmanın aksine çalışmamızda, MSI vakalarda vasküler invazyon daha az sıklıkla görülmüştür.

Tümör tomurcuklanması özellikle kolorektal tümörlerde tanımlanmış bir prognostik parametre olup mide tümörlerinde değerlendirme literatürde kısıtlıdır (163). Literatür taramamızda sadece iki çalışmada tümör tomurcuklanması değerlendirilmiş olup MSI ile ilişkisi araştırılmamıştır (163,

183). Mevcut çalışmamızda değerlendirilmiş olup tümör tomurcuklanması ve MSI arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Lenf nodu metastazı varlığı ve lenf nodu evresi ile MSI arasındaki ilişki değerlendirildiğinde çoğu çalışmada MSI, lenf nodu metastazı yokluğu veya daha az sayıda lenf nodu metastazı ile ilişkilendirilmiştir (14, 154, 167, 170, 171, 173, 177, 179, 181). Çalışmamızda lenf nodu metastazı ve lenf nodu evresi ile MSI arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Ancak lenf nodu pozitifliği varlığında, MSI hastalarda MSS hastalara oranla daha az sayıda lenf nodunda pozitiflik görüldüğü ortaya konmuştur.

LNR, yapılan bazı çalışmalarda gastrik kanserlerde özellikle genel sağkalım için bağımsız prognostik parametre olarak bulunmuştur (164). Araştırmaya aldığımız literatürde sadece Cai ve ark.'nın yaptığı çalışmada LNR ve MSI arasındaki ilişki sorgulanmış olup anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (173). Benzer şekilde çalışmamızda da MSI ile LNR arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Wang ve ark.'nın yaptığı çalışmada MSI ile intestinal metaplazi arasında anlamlı bir ilişki olduğu vurgulanmıştır (8). Çalışmamızda ise çevre mide mukoza özellikleri ile MSI arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki görülememiştir.

Birçok çalışmada düşük patolojik evre ile MSI arasında anlamlı bir ilişki olduğu vurgulanmıştır (168, 171, 175, 178, 179, 181). Buna karşın diğer bazı çalışmalarda patolojik evre ile MSI arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (154, 169, 173, 177) Çalışmamızda ise düşük patolojik evre ile MSI arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Marrelli ve ark.'nın yaptığı çalışmada uzak metastaz varlığının MSI hastalarda daha az sıklıkla görüldüğü vurgulanmıştır. Ayrıca cerrahi sınır pozitifliği değerlendirildiğinde MSI hastalarda daha az sıklıkta cerrahi sınır pozitifliği görülmüş olmasına rağmen sadece marjinal olarak anlamlılık saptanmıştır (14). Çalışmamızda ise cerrahi sınır pozitifliği ve uzak metastaz varlığı ile MSI arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Literatür gözden geçirildiğinde, gastrik adenokarsinomların sağkalım analizlerinin birçok çalışmada değerlendirildiği görüldü (165, 168-175, 177, 178-182, 184).

Hasta yaşı değerlendirildiğinde yapılan multivariate analize, Birkman ve ark. ve Zhang ve ark.'nın yaptığı çalışmalarda yaş, hastalıksız sağkalım için bağımsız prognostik parametre olarak bulunmuştur (172, 177). Ayrıca yapılan pek çok çalışmada yaş, genel sağkalım için de bağımsız prognostik parametre olarak bulunmuştur (14, 159, 166, 172, 176, 177). Çalışmamızda da benzer şekilde hasta yaşı, genel sağkalım için bağımsız prognostik parametre olarak bulunmuştur. Ancak yaş ile hastalıksız sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Franco ve ark. (159) ve Polom ve ark.'nın (182) yaptığı çalışmalarda cinsiyet genel sağkalım için bağımsız prognostik parametre olarak bulunmuştur. Özellikle kadın cinsiyet her iki çalışmada da iyi prognostik parametre olarak tanımlanmıştır. Çalışmamızda ise cinsiyet ile sağkalımlar arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir.

İlginç bir şekilde, Beghelli ve ark.'nın yaptığı çalışmada fundus lokalizasyonlu tümörlerin genel sağkalım için kötü bağımsız prognostik parametre olduğu bulunmuştur (171). Ancak çalışmamızda tümör yerleşim yeri ile sağkalımlar arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir.

İntestinal tip morfoloji, Li ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastalıksız ve genel sağkalım için iyi bağımsız prognostik parametre olarak değerlendirilmiştir (178). Ancak mevcut çalışmamızda Lauren sınıflaması ile sağkalımlar arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir.

Literatürdeki birkaç çalışmada tümör boyutu genel sağkalım için bağımsız prognostik parametre olarak bulunmuştur (166, 173). Daha büyük tümör boyutu kötü prognostik parametre olarak değerlendirilmiştir. Benzer şekilde çalışmamızda da tümör boyutu genel sağkalım için bağımsız prognostik parametre olarak bulunmuştur. Ancak hastalıksız sağkalım ile tümör boyutu arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir.

Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak değerlendirmeye alınan Crohn benzeri lenfositik infiltrasyon varlığı hastalıksız ve genel sağkalım için iyi bağımsız prognostik parametre olarak bulunmuştur.

Franco ve ark. ve Wang ve ark.'nın yaptığı çalışmalarda vasküler invazyon genel sağkalım için bağımsız prognostik parametre olarak bulunmuşken (159, 165); Guo ve ark.'nın yaptığı çalışmada lenfatik invazyon genel sağkalım

için bağımsız prognostik parametre olarak değerlendirilmiştir (166). Buna karşın mevcut çalışmamızda lenfatik ve vasküler invazyon ile hastalıksız ve genel sağkalım arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir.

Kemi ve ark. ve Qi ve ark.'nın yaptığı çalışmalarda yüksek tümör tomurcuklanması, genel sağkalım için kötü bağımsız prognostik parametre olarak bulunmuştur (163, 183). Çalışmamızda da benzer şekilde tümör tomurcuklanması hem hastalıksız sağkalım hem de genel sağkalım için bağımsız prognostik parametre olarak bulunmuştur. Yüksek tümör tomurcuklanmasının kötü prognostik parametre olduğu sonucuna varılmıştır.

Lenf nodu metastazı varlığı birçok çalışmada genel sağkalım için bağımsız prognostik parametre olarak bulunmuştur (14, 159, 165, 166, 171, 183). Çalışmamızda da lenf nodu metastazı, hastalıksız ve genel sağkalım için bağımsız prognostik parametre olarak bulunmuştur. Lenf nodu evresi değerlendirildiğinde ise Beghelli ve ark.'nın yaptığı çalışmada genel sağkalım için bağımsız prognostik parametre olup (171); mevcut çalışmamızda da genel sağkalım için bağımsız prognostik parametre olarak bulunmuştur. Ancak çalışmamızda lenf nodu evresi ile hastalıksız sağkalım arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir.

Patolojik evre literatür taraması yaptığımız çoğu çalışmada hastalıksız ve genel sağkalım için bağımsız prognostik parametre olarak gösterilmiştir (159, 169, 171, 172, 175-179, 182). Çalışmamızda ise genel sağkalım ile patolojik evre arasında anlamlı bir ilişki görülmemiş olup hastalıksız sağkalım için patolojik evre bağımsız prognostik parametre olarak bulunmuştur.

Çalışmaların bir kısmında MSI, hastalıksız sağkalım için bağımsız prognostik parametre olarak bulunmuştur (168, 170, 174, 177). Çalışmaların çoğu ve özellikle bir meta analiz çalışması olan Choi ve ark.'nın yaptığı çalışmada MSI genel sağkalım için bağımsız prognostik parametre olarak bulunmuştur (14, 169-175, 177, 180-182, 184). Birkaç çalışmada ise MSI ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (165, 178, 179). Mevcut çalışmamızda da MSI ile genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Amerikan Kanser Birliğinin SEER veritabanı verilerine göre 5 yıllık genel sağkalım oranı %32 olarak belirtilmiştir. Ancak özellikle metastatik hastalık durumunda %6'ya kadar düşüş göstermektedir (3). İncelediğimiz literatürde ise sağkalım ve MSI ilişkisini değerlendirme açısından Wang ve ark.'nın çalışması dikkat çekmiştir. İlginç bir biçimde, çalışmada MSI hastalarda hem 3 yıllık hem de 5 yıllık sağkalım oranı %78 olarak bulunmuştur. Çalışmalarında bu yüksek sağkalım oranlarını, erken teşhis, az sayıda lenf nodu metastazı ve tanı anında uzak metastaz olmaması ile açıklamışlardır (165). Marrelli ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise özellikle intestinal tümör morfolojisinde MSI tümörlerin 5 yıllık sağkalım oranı %75 iken, MSS tümörlerde bu oran %35 olarak bulunmuştur (14). Çalışmamızda 3 ve 5 yıllık sağkalım oranları değerlendirildiğinde, MSS hastalarda 3 yıllık sağkalım oranı %41,3 iken 5 yıllık sağkalım oranı %17,3 olarak bulunmuştur. MSI hastalarda ise 3 yıllık sağkalım MSS ile benzer oranda %41,2 olarak bulunmuş olup 5 yıllık sağkalımda ciddi bir farkla %31,3 olduğu görülmüştür.

5.2 SONUÇLAR

- 2015-2021 yılları arasında Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Patoloji Kliniği'nde rezeksiyon materyali incelenmiş olan 200 olgu çalışma kapsamına alınmıştır.
- Olguların tanı anındaki yaş ortalaması 63.96 (yaş aralığı: 28-87) olup hastaların %67'si (134/200) erkek, %33'ü (66/200) kadındır.
- Tümörlerin çoğu antrum/prepilorik (%43,5, 87/200) yerleşimlidir.
- Ortalama tümör boyutu 5,9 cm'dir (boyut aralığı: 0,5-20 cm). Hastaların %33,0'ü (66/200) 4 cm ve altında olup %67,0'si (134/200) 4 cm'nin üzerindedir.
- Vakaların %81'i (162/200) pT3 ve pT4 evre tümörler olup %19'u (38/200) pT1 ve pT2 evre tümörlerdir.
- Olguların izlem süre ortalaması 27,16 aydır (süre dağılımı: 1-83,1 ay; ortanca değer: 20,6 ay).

- Olgularda; ortalama genel sağkalım süresi 44,5 ay (süre dağılımı: 1-83,1 ay; ortanca değer: 36 ay), ortalama nüksüz sağkalım süresi 40,7 aydır (süre dağılımı: 1-83,1 ay; ortanca değer: 24,8 ay).
- Univariate analizde Cai ve ark.'nın yaptığı çalışmada lenfatik ve vasküler invazyon ile MSI arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. MSI vakalarda daha fazla lenfovasküler invazyon görüldüğü belirtilmiştir (173). Çalışmamızda ise lenfatik ve perinöral invazyon ile anlamlı bir ilişki saptanmamış ancak vasküler invazyon ile MSI arasında istatistiksel anlamlılık görülmüştür. Literatürdeki çalışmanın aksine çalışmamızda, MSI vakalarda vasküler invazyon daha az sıklıkla görülmüştür.
- Multivariate analizde MSI için ileri hasta yaşı, antrum lokalizasyonu ve taşlı yüzük hücreli diferansiasyon yokluğu bağımsız prognostik parametre olarak bulunmuştur.
- Lenf nodu pozitifliği varlığında, MSI hastalarda MSS hastalara oranla daha az sayıda lenf nodunda pozitiflik görüldüğü ortaya konmuştur.
- Crohn benzeri lenfositik infiltrasyon varlığı hastalıksız sağkalım için iyi prognostik parametre iken; tümör tomurcuklanması, lenf nodu metastazı varlığı ve ileri patolojik evre kötü prognostik parametre olarak bulunmuştur.
- Benzer şekilde Crohn benzeri lenfositik infiltrasyon varlığı genel sağkalım için iyi prognostik parametre iken; ileri hasta yaşı, tümör boyutu, tümör tomurcuklanması, lenf nodu metastazı varlığı ve lenf nodu evresi kötü prognostik parametre olarak bulunmuştur.
- 3 ve 5 yıllık sağkalım oranları değerlendirildiğinde, çalışmamızda MSS hastalarda 3 yıllık sağkalım oranı %41,3 iken 5 yıllık sağkalım oranı %17,3 olarak bulunmuştur. MSI hastalarda ise 3 yıllık sağkalım MSS ile benzer oranda %41,2 olarak bulunmuş olup 5 yıllık sağkalımda ciddi bir farkla %31,3 olduğu görülmüştür.

Kaynaklar

1. 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.* 2021 May;71(3):209-249.
2. By the WHO classification of tumours Editorial Board, WHO classification of tumours of the Digestive system, 5th ed. Lyon: WHO Press; 2019
3. American Cancer Society. “Stomach Cancer Survival Rates”. Erişim: 1 Mart 2022, <https://www.cancer.org/cancer/stomach-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>
4. Lauren P. The Two Histological Main Types Of Gastric Carcinoma: Diffuse And So-Called Intestinal-Type Carcinoma. An Attempt At A Histo-Clinical Classification. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1965;64:31-49.
5. Cancer Genome Atlas Research N. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature.* 2014;513(7517):202–209.
6. Lei Z, Tan IB, Das K, Deng N, Zouridis H, Pattison S, et al. Identification of molecular subtypes of gastric cancer with different responses to PI3-kinase inhibitors and 5-fluorouracil. *Gastroenterology.* 2013;145(3):554–565.
7. Cristescu R, Lee J, Nebozhyn M, Kim KM, Ting JC, Wong SS, et al. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. *Nat Med.* 2015;21(5):449–456.

8. Wang Q, Liu G, Hu C. Molecular Classification of Gastric Adenocarcinoma. *Gastroenterology Res.* 2019 Dec;12(6):275-282.
9. Ottini L, Falchetti M, Lupi R, Rizzolo P, Agnese V, Colucci G, et al. Patterns of genomic instability in gastric cancer: clinical implications and perspectives. *Ann Oncol.* 2006; 17(7):97-102.
10. Li B, Liu HY, Guo SH, Sun P, Gong FM, Jia BQ. Microsatellite instability of gastric cancer and precancerous lesions. *Int J Clin Exp Med.* 2015; 8:21138–21144.
11. Sugimoto R, Sugai T, Habano W, Endoh M, Eizuka M, Yamamoto E, et al. Clinicopathological and molecular alterations in early gastric cancers with the microsatellite instability-high phenotype. *Int J Cancer.* 2016; 138:1689–1697.
12. Choi YY, Bae JM, An JY, Kwon IG, Cho I, Shin HB, et al. Is microsatellite instability a prognostic marker in gastric cancer? A systematic review with meta-analysis. *J Surg Oncol.* 2014; 110:129–135.
13. Zhu L, Li Z, Wang Y, Zhang C, Liu Y, Qu X. Microsatellite instability and survival in gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Mol Clin Oncol.* 2015; 3:699–705.
14. Marrelli D, Polom K, Pascale V, Vindigni C, Piagnerelli R, De Franco L, et al. Strong prognostic value of microsatellite instability in intestinal type non-cardia gastric cancer. *Ann Surg Oncol.* 2016; 23:943–950.
15. Yang G, Zheng RY, Jin ZS. Correlations between microsatellite instability and the biological behaviour of tumours. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2019 Dec;145(12):2891-2899.
16. Goldblum, John R. et al. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Elsever, Eleventh Edition, 2018.
17. Farmkiss L, Hopkins I, Jones M. Idylla microsatellite instability assay versus mismatch repair immunohistochemistry: a retrospective comparison in gastric adenocarcinoma. *J Clin Pathol.* 2021 Sep;74(9):604-607.

18. Mills, S., Histology for pathologists. 2019: Lippincott Williams & Wilkins.
19. Sadler, T.W., Langman's medical embryology. 2011: Lippincott Williams & Wilkins.
20. Daniels, I.R., Allum, W.H. The Anatomy and Physiology of the Stomach. In: Upper Gastrointestinal Surgery. Springer Specialist Surgery Series. 2005: Springer, London.
21. Ellis H, Anatomy of the stomach, Surgery (Oxford) 29(11):541-543.
22. John R. Goldblum, Laura W. Lamps, Jesse M. Mckenney et al. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, 11th ed. Elsevier; 2017.
23. Mu LN, Cao W, Zhang ZF, Yu SZ, Jiang QW, You NC, et al. Polymorphisms of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR), fruit and vegetable intake, and the risk of stomach cancer. *Biomarkers*. 2007 Jan-Feb;12(1):61-75
24. Kim, J.; Cho, Y.A.; Choi, W.J.; Jeong, S.H. Gene-diet interactions in gastric cancer risk: A systematic review. *World J. Gastroenterol*. 2014, 20, 9600–9610.
25. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR). Continuous Update Project Report: Diet, Nutrition, Physical Activity and Stomach Cancer 2016. Revised 2018. London: World Cancer Research Fund International; 2018.
26. Howlader NA, Krapcho M, Miller D, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/, based on November 2016 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2017.
27. Machlowska J, Baj J, Sitarz M, Maciejewski R, Sitarz R. Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies. *Int J Mol Sci*. 2020 Jun 4;21(11):4012.
28. Boland, C.R.; Yurgelun, M.B. Historical Perspective on Familial Gastric Cancer. *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol*. 2017, 3, 192–200.

29. Pinheiro H, Oliveira C, Seruca R, Carneiro F. Hereditary diffuse gastric cancer–Pathophysiology and clinical management. *Best Pr. Res. Clin. Gastroenterol.* 2014, 28, 1055–1068.
29. Plummer M, Franceschi S, Vignat J, Forman D, de Martel C. Global burden of gastric cancer attributable to *Helicobacter pylori*. *Int J Cancer* 2015;136: 487-490.
30. Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. *Prz Gastroenterol.* 2019;14(1):26-38.
31. Li J, Woods SL, Healey S, Beesley J, Chen X, Lee JS, et al. Point mutations in exon 1B of APC reveal gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach as a familial adenomatous polyposis variant. *Am J Hum Genet* 2016; 98: 830-42.
32. Balakrishnan M, George R, Sharma A, Graham DY. Changing trends in stomach cancer throughout the world. *Curr Gastroenterol Rep* 2017; 19: 36.
33. Ahmed N. 23 years of the discovery of *Helicobacter pylori*: is the debate over? *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2005; 4: 17.
34. Thrift AP, El-Serag HB. Burden of Gastric Cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020 Mar;18(3):534-542.
35. Mukaisho K, Nakayama T, Hagiwara T, Hattori T, Sugihara H. Two distinct etiologies of gastric cardia adenocarcinoma: interactions among pH, *Helicobacter pylori*, and bile acids. *Front Microbiol* 2015; 6: 412.
36. Peng YC, Huang LR, Lin CL, Hsu WY, Chang CS, Yeh HZ, et al. Association between proton pump inhibitors use and risk of gastric cancer in patients with GERD. *Gut* 2019 Feb;68(2):374-376.
37. Take S, Mizuno M, Ishiki K, Nagahara Y, Yoshida T, Yokota K, et al. The effect of eradicating *Helicobacter pylori* on the development of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1037-42.

38. Hansson LE, Nyrén O, Hsing AW, Bergström R, Josefsson S, Chow WH, et al. The risk of stomach cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 242-9.
39. 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: 191-199.
40. Murphy G, Pfeiffer R, Camargo MC, Rabkin CS. Meta-analysis shows that prevalence of Epstein-Barr virus-positive gastric cancer differs based on sex and anatomic location. *Gastroenterology* 2009; 137: 824-33.
41. Singh S, Jha HC. Status of Epstein-Barr virus coinfection with *Helicobacter pylori* in gastric cancer. *J Oncol* 2017; 2017: 3456264.
42. Wu AH, Tseng CC, Bernstein L. Hiatal hernia, reflux symptoms, body size, and risk of esophageal and gastric adenocarcinoma. *Cancer* 2003; 98: 940-8.
43. Ye W, Chow WH, Lagergren J, Yin L, Nyrén O. Risk of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia in patients with gastroesophageal reflux diseases and after antireflux surgery. *Gastroenterology* 2001; 121: 1286-93.
44. Derakhshan MH, Malekzadeh R, Watabe H, Yazdanbod A, Fyfe V, Kazemi A, et al. Combination of gastric atrophy, reflux symptoms and histological subtype indicates two distinct aetiologies of gastric cardia cancer. *Gut* 2008; 57: 298-305.
45. Demicco EG, Farris AB 3rd, Baba Y, et al. The dichotomy in carcinogenesis of the distal esophagus and esophagogastric junction: intestinal-type vs. cardiac-type mucosa-associated adenocarcinoma. *Mod Pathol* 2011; Sep; 24(9): 1177-90.
46. Abrams JA, Gonsalves L, Neugut AI. Diverging trends in the incidence of reflux-related and *Helicobacter pylori*-related gastric cardia cancer. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: 322-7.

47. Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A, Pinheiro-Torres T, Pinto I, Santos-Pereira R, et al. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes Control* 2008; 19: 689-701.
48. Tramacere I, Negri E, Pelucchi C, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, et al. A meta-analysis on alcohol drinking and gastric cancer risk. *Ann Oncol* 2012; 23: 28-36.
49. Tsugane S, Sasazuki S. Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. *Gastric Cancer* 2007; 10: 75-83.
50. Fortunato L, Rushton L. Stomach cancer and occupational exposure to asbestos: a meta-analysis of occupational cohort studies. *Br J Cancer* 2015; 112: 1805-15.
51. Lee W, Ahn YS, Lee S, Song BM, Hong S, Yoon JH. Occupational exposure to crystalline silica and gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Occup Environ Med* 2016; 73: 794-801.
52. Tatematsu M, Takahashi M, Fukushima S, Hananouchi M, Shirai T. Effects in rats of salt on experimental gastric cancers induced by N-methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine or 4-nitroquinoline-1- oxide. *J Natl Cancer Inst* 1975; 55:101-6.
53. Fox JG, Dangler CA, Taylor NS, King A, Koh TJ, Wang TC. High-salt diet induces gastric epithelial hyperplasia and parietal cell loss, and enhances *Helicobacter pylori* colonization in C57BL/6 mice. *Cancer Res* 1999; 59: 4823-8.
54. Moyers SB, Kumar NB. Green tea polyphenols and cancer chemoprevention: multiple mechanisms and endpoints for phase II trials. *Nutr Rev* 2004; 62: 204-11.
55. World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective. Washington, DC: *American Institute for Cancer Research*; 1997.
56. Kuipers EJ. Pernicious anemia, atrophic gastritis, and the risk of cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 2290-2.

57. Aird I, Bentall HH, Roberts JA. A relationship between cancer of stomach and the ABO blood groups. *Br Med J* 1953; 1: 799-801.
58. Edgren G, Hjalgrim H, Rostgaard K, Norda R, Wikman A, Melbye M, et al. Risk of gastric cancer and peptic ulcers in relation to ABO blood type: a cohort study. *Am J Epidemiol* 2010; 172: 1280-5.
59. Camargo MC, Goto Y, Zabaleta J, Morgan DR, Correa P, Rabkin CS. Sex hormones, hormonal interventions, and gastric cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012; 21: 20-38.
60. Wang Z, Butler LM, Wu AH, Koh WP, Jin A, Wang R, et al. Reproductive factors, hormone use and gastric cancer risk: the Singapore Chinese Health Study. *Int J Cancer* 2016; 138: 2837-45.
61. Takeno S, Hashimoto T, Maki K, Shibata R, Shiwaoku H, Yamana I, et al. Gastric cancer arising from the remnant stomach after distal gastrectomy: a review. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 13734-40.
62. Tersmette AC, Offerhaus GJ, Tersmette KW, Giardiello FM, Moore GW, Tytgat GN, et al. Meta-analysis of the risk of gastric stump cancer: detection of high risk patient subsets for stomach cancer after remote partial gastrectomy for benign conditions. *Cancer Res* 1990; 50: 6486-9.
63. Preston DL, Ron E, Tokuoka S, Funamoto S, Nishi N, Soda M, et al. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998. *Radiat Res* 2007; 168: 1-64.
64. Henderson TO, Oeffinger KC, Whitton J, Leisenring W, Neglia J, Meadows A, et al. Secondary gastrointestinal cancer in childhood cancer survivors: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012; 156: 757-66.
65. Bonne C, Hartz PH, Klerks JV, Posthuma JH, Radsma W, Tjokronegoro S. Morphology of the stomach and gastric secretion in Malays and Chinese and the different incidence of gastric ulcer and gastric cancer in these races. *Am J Cancer* 1938; 33: 265-9.
66. Morson BC. Carcinoma arising from areas of intestinal metaplasia in the gastric mucosa. *Br J Cancer* 1955; 9: 377-85.

67. Correa P, Haenszel W, Cuello C, Tannenbaum S, Archer M. A model for gastric cancer epidemiology. *Lancet* 1975; 2: 58–60.
68. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process – First American Cancer Society Award lecture on cancer epidemiology and prevention. *Cancer Res* 1992; 52: 6735–40.
69. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7–14 June 1994. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1994; 61:1–241.
70. Correa P, Piazuelo MB. The gastric precancerous cascade. *J Dig Dis*. 2012 Jan;13(1):2-9.
71. Blanchard TG, Czinn SJ, Nedrud JG, Redline RW. *Helicobacter*-associated gastritis in SCID mice. *Infect Immun* 1995; 63: 1113–5.
72. Smith SB, Snow AN, Perry RL, Qasem SA. *Helicobacter pylori*: to stain or not to stain? *Am J Clin Pathol* 2012; 137:733–8.
73. Polk DB, Peek RM, Jr. *Helicobacter pylori*: gastric cancer and beyond. *Nat Rev Cancer* 2010;10;403-14.
74. Ferreira RM, Machado JC, Figueiredo C. Clinical relevance of *helicobacter pylori* vaca and caga genotypes in gastric carcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014;28;1003-15.
75. Persson C, Canedo P, Machado JC, El-Omar EM, Forman D. Polymorphisms in inflammatory response genes and their association with gastric cancer: a huge systematic review and meta-analyses. *Am J Epidemiol* 2011;173;259-70.
76. Strickland RG. The Sydney System: auto-immune gastritis. *J Gastroenterol Hepatol* 1991; 6:238–43.
77. Solcia E, Rindi G, Fiocca R, Villani L, Buffa R, Ambrosiani L, et al. Distinct patterns of chronic gastritis associated with carcinoid and cancer and their role in tumorigenesis. *Yale J Biol Med* 1992; 65:793–804.

78. Rugge M, Meggio A, Pennelli G, Pisciole F, Giacomelli L, De Pretis G, et al. Gastritis staging in clinical practice: the OLGA staging system. *Gut* 2007; 56:631–6.
79. Miki K. Gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. *Gastric Cancer* 2006; 9: 245–53.
80. Kumar V, editor. Robbins and Cotran Pathologic basis of disease. 8th edition. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2010. p. 10.
81. Goldenring JR, Nam KT, Wang TC, Mills JC, Wright NA. Spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia and intestinal metaplasia: time for reevaluation of metaplasias and the origins of gastric cancer. *Gastroenterology* 2010; 138:2207–10.
82. Yakirevich E, Resnick MB. Pathology of gastric cancer and its precursor lesions. *Gastroenterol Clin North Am.* 2013 Jun;42(2):261-84.
83. Wang TC, Goldenring JR, Dangler C, Ito S, Mueller A, Jeon WK, et al. Mice lacking secretory phospholipase A2 show altered apoptosis and differentiation with *Helicobacter felis* infection. *Gastroenterology* 114: 675-689, 1998.
84. Weis VG, Sousa JF, LaFleur BJ, Nam KT, Weis JA, Finke PE, et al. Heterogeneity in mouse spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia lineages identifies markers of metaplastic progression. *Gut* 62: 1270-1279, 2013.
85. Schmidt PH, Lee JR, Joshi V, Playford RJ, Poulsom R, Wright NA, et al. Identification of a metaplastic cell lineage associated with human gastric adenocarcinoma. *Lab Invest* 79: 639-646., 1999.
86. Meyer AR and Goldenring JR. Injury, repair, inflammation and metaplasia in the stomach. *J Physiol* 596: 3861-3867, 2018.
87. Yamaguchi H, Goldenring JR, Kaminishi M, Lee JR. Identification of spasmolytic polypeptide expressing metaplasia (SPEM) in remnant gastric cancer and surveillance postgastrectomy biopsies. *Dig Dis Sci* 2002; 47:573–8.

88. Goldenring JR, Nam KT. Oxyntic atrophy, metaplasia, and gastric cancer. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2010; 96:117–31.
89. Jass JR, Filipe MI. The mucin profiles of normal gastric mucosa, intestinal metaplasia and its variants and gastric carcinoma. *Histochem J* 1981;13: 931–9.
90. Reis CA, David L, Correa P, Carneiro F, de Bolós C, Garcia E, et al. Intestinal metaplasia of human stomach displays distinct patterns of mucin (MUC1, MUC2, MUC5AC, and MUC6) expression. *Cancer Res* 1999; 59:1003–7.
91. Filipe MI, Potet F, Bogomoletz WV, Dawson PA, Fabiani B, Chauveinc P, et al. Incomplete sulphomucin-secreting intestinal metaplasia for gastric cancer. Preliminary data from a prospective study from three centres. *Gut* 1985; 26:1319–26.
92. Barros R, Freund JN, David L, Almeida R. Gastric intestinal metaplasia revisited: function and regulation of CDX2. *Trends Mol Med* 2012;18:555–63.
93. Pagnini CA, Bozzola L. Precancerous significance of colonic type intestinal metaplasia. *Tumori* 1981; 67:113–6.
94. Valente P, Garrido M, Gullo I, Baldaia H, Marques M, Baldaque-Silva F, et al. Epithelial dysplasia of the stomach with gastric immunophenotype shows features of biological aggressiveness. *Gastric Cancer* 2015;18:720-8.
95. Gullo I, Grillo F, Mastracci L, Vanoli A, Carneiro F, Saragoni L, et al. Precancerous lesions of the stomach, gastric cancer and hereditary gastric cancer syndromes. *Pathologica*. 2020;112(3):166-185.
96. Kim A, Ahn SJ, Park DY, Lee BE, Song GA, Kim GH, et al. Gastric crypt dysplasia: a distinct subtype of gastric dysplasia with characteristic endoscopic features and immunophenotypic and biological anomalies. *Histopathology* 2016;68:843-9.
97. Shin N, Jo HJ, Kim WK, Park WY, Lee JH, Shin DH, et al. Gastric pit dysplasia in adjacent gastric mucosa in 414 gastric cancers: prevalence and characteristics. *Am J Surg Pathol*. 2011 Jul;35(7):1021-9.

98. Rugge M, Correa P, Dixon MF, Hattori T, Leandro G, Lewin K, et al. Gastric dysplasia: the Padova international classification. *Am J Surg Pathol* 2000; 24:167–76.
99. Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, Borchard F, Cooper HS, Dawsey SM, et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut* 2000; 47:251–5.
100. Lauwers GY, Shimizu M, Correa P, Riddell RH, Kato Y, Lewin KJ, et al. Evaluation of gastric biopsies for neoplasia: differences between Japanese and Western pathologists. *Am J Surg Pathol* 1999; 23:511–8.
101. Lauwers GY, Riddell RH. Gastric epithelial dysplasia. *Gut* 1999; 45:784–90.
102. Srivastava A, Lauwers GY. Gastric epithelial dysplasia: the Western perspective. *Dig Liver Dis* 2008; 40(8):641–9.
103. Kasuga A, Yamamoto Y, Fujisaki J, Okada K, Omae M, Ishiyama A, et al. Clinical characterization of gastric lesions initially diagnosed as low-grade adenomas on forceps biopsy. *Dig Endosc* 2012; 24:331–8.
104. Yamada H, Ikegami M, Shimoda T, Takagi N, Maruyama M. Long term follow-up study of gastric adenoma/dysplasia. *Endoscopy* 2004; 36:390–6.
105. de Vries AC, van Grieken NC, Looman CW, Casparie MK, de Vries E, Meijer GA, et al. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. *Gastroenterology* 2008; 134:945–52.
106. Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC, Marcos-Pinto R, Monteiro-Soares M, O'Connor A, et al, European Society of Gastrointestinal Endoscopy, European Helicobacter Study Group, European Society of Pathology, Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSg), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy* 2012; 44:74–94.

107. Park do Y, Lauwers GY. Gastric polyps: classification and management. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132:633–40.
108. Brosens LA, Wood LD, Offerhaus GJ, Arnold CA, Lam-Himlin D, Giardiello FM, et al. Pathology and genetics of syndromic gastric polyps. *Int J Surg Pathol* 2016;24;185-99.
109. Benedict MA, Lauwers GY, Jain D. Gastric adenocarcinoma of the fundic gland type: Update and literature review. *Am J Clin Pathol* 2018;149;461-73.
110. Genta RM, Schuler CM, Robiou CI, Lash RH. No association between gastric fundic gland polyps and gastrointestinal neoplasia in a study of over 100,000 patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7:849–54.
111. Carmack SW, Genta RM, Graham DY, Lauwers GY. Management of gastric polyps: a pathology-based guide for gastroenterologists. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6:331–41.
112. Zwick A, Munir M, Ryan CK, Gian J, Burt RW, Leppert M, et al. Gastric adenocarcinoma and dysplasia in fundic gland polyps of a patient with attenuated adenomatous polyposis coli. *Gastroenterology* 1997; 113:659–63.
113. Worthley DL, Phillips KD, Wayte N, Schrader KA, Healey S, Kaurah P, et al. Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS): a new autosomal dominant syndrome. *Gut* 2012; 61:774–9.
114. Hamashima C. Cancer screening guidelines and policy making: 15 years of experience in cancer screening guideline development in japan. *Jpn J Clin Oncol* 2018;48;278-86.
115. Teh JL, Shabbir A, Yuen S, So JB. Recent advances in diagnostic upper endoscopy. *World J Gastroenterol* 2020;26;433-47.
116. Tsukuma H, Mishima T, Oshima A. Prospective study of “early” gastric cancer. *Int J Cancer* 1983;31;421-26.

117. Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, Repici A, Vieth M, De Ceglie A, et al. Endoscopic submucosal dissection: European society of gastrointestinal endoscopy (esge) guideline. *Endoscopy* 2015;47;829-54.
118. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of her2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (toga): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376;687-97.
119. Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D. Gastric cancer: esmo clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27; v38-v49.
120. Borchard FJH. Classification of gastric carcinoma. *Hepato-Gastroenterology*. 1990; 37(2):223–232.
121. Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg*. 1998; 85(11):1457–1459.
122. Rice TW, Blackstone EH, Rusch VW. 7th edition of the AJCC Cancer Staging Manual: esophagus and esophagogastric junction. *Ann Surg Oncol*. 2010 Jul;17(7):1721-4.
123. Lutz MP, Zalcborg JR, Ducreux M, Ajani JA, Allum W, Aust D, et al. Highlights of the EORTC st. Gallen international expert consensus on the primary therapy of gastric, gastroesophageal and oesophageal cancer—differential treatment strategies for subtypes of early gastroesophageal cancer. *Eur J Cancer*. 2012; 48(16):2941–2953.
124. Brierley JD, Gospodarowicz MKWC. TNM classification of malignant tumours, 8th ed. Wiley-Blackwell, 2017, Oxford.
125. Zheng HC, Li XH, Hara T, Masuda S, Yang XH, Guan YF. Mixed-type gastric carcinomas exhibit more aggressive features and indicate the histogenesis of carcinomas. *Virchows Arch* 2008;452;525-34.

126. Kwon CH, Kim YK, Lee S, Kim A, Park HJ, Choi Y. Gastric poorly cohesive carcinoma: a correlative study of mutational signatures and prognostic significance based on histopathological subtypes. *Histopathology* 2018;72:556-68.
127. Japanese gastric cancer association. *Japanese classification of gastric carcinoma*. The 15th edition. 2017.
128. Leocata P, Ventura L, Giunta M, Guadagni S, Fortunato C, Discepoli S, et al. [Gastric carcinoma: a histopathological study of 705 cases]. *Ann Ital Chir* 1998; 69: 331-337.
129. Berlth F, Bollschweiler E, Drebber U, Hoelscher AH, Moenig S. Pathohistological classification systems in gastric cancer: diagnostic relevance and prognostic value. *World J Gastroenterol*. 2014 May 21;20(19):5679-84.
130. Chiaravalli AM, Klersy C, Tava F, Manca R, Fiocca R, Capella C, et al. Lower- and higher-grade subtypes of diffuse gastric cancer. *Hum Pathol* 2009; 40:1591-9.
131. Carneiro F. Hereditary gastric cancer. *Pathologie* 2012; 33(Suppl 2):231-4.
132. Fitzgerald RC, Hardwick R, Huntsman D, Carneiro F, Guilford P, Blair V, et al, International Gastric Cancer Linkage Consortium. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. *J Med Genet* 2010; 47:436-44.
133. Huang JQ, Sridhar S, Chen Y, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between *Helicobacter pylori* seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 1998; 114:1169-79.
134. Chan AO, Lam SK, Wong BC, Wong WM, Yuen MF, Yeung YH, et al. Promoter methylation of E-cadherin gene in gastric mucosa associated with *Helicobacter pylori* infection and in gastric cancer. *Gut* 2003; 52:502-6.

135. Corso G, Pedrazzani C, Pinheiro H, Fernandes E, Marrelli D, Rinnovati A, et al. E-cadherin genetic screening and clinico-pathologic characteristics of early onset gastric cancer. *Eur J Cancer* 2011; 47:631–9.
136. Warneke VS, Behrens HM, Hartmann JT, Held H, Becker T, Schwarz NT, et al. Cohort study based on the seventh edition of the TNM classification for gastric cancer: proposal of a new staging system. *J Clin Oncol* 2011; 29:2364–71.
137. Lin X, Zhao Y, Song WM, Zhang B. Molecular classification and prediction in gastric cancer. *Comput Struct Biotechnol J*. 2015 Aug 13; 13:448-58.
138. Bijlsma MF, Sadanandam A, Tan P, Vermeulen L. Molecular subtypes in cancers of the gastrointestinal tract. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(6):333–342.
139. Tan IB, Ivanova T, Lim KH, Ong CW, Deng N, Lee J, et al. Intrinsic subtypes of gastric cancer, based on gene expression pattern, predict survival and respond differently to chemotherapy. *Gastroenterology*. 2011 Aug;141(2):476-85, 485.e1-11.
140. Visvader JE, Lindeman GJ. Cancer stem cells in solid tumours: accumulating evidence and unresolved questions. *Nat Rev Cancer*. 2008; 8(10):755–768.
141. Yuen ST, Chung LP, Leung SY, Luk IS, Chan SY, Ho J. In situ detection of Epstein-Barr virus in gastric and colorectal adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol*. 1994;18(11):1158–1163.
142. Imai S, Koizumi S, Sugiura M, Tokunaga M, Uemura Y, Yamamoto N, et al. Gastric carcinoma: monoclonal epithelial malignant cells expressing Epstein-Barr virus latent infection protein. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91(19):9131–9135.
143. Zhao J, Liang Q, Cheung KF, Kang W, Lung RW, Tong JH, et al. Genome-wide identification of Epstein-Barr virus-driven promoter methylation profiles of human genes in gastric cancer cells. *Cancer*. 2013;119(2):304–312.

144. Leung SY, Yuen ST, Chung LP, Chu KM, Chan AS, Ho JC. hMLH1 promoter methylation and lack of hMLH1 expression in sporadic gastric carcinomas with high-frequency microsatellite instability. *Cancer Res.* 1999;59(1):159–164.
145. Strand MS, Lockhart AC, Fields RC. Genetics of gastric cancer. *Surg Clin North Am.* 2017;97(2):345–370.
146. Camargo MC, Kim WH, Chiaravalli AM, Kim KM, Corvalan AH, Matsuo K, et al. Improved survival of gastric cancer with tumour Epstein-Barr virus positivity: an international pooled analysis. *Gut.* 2014;63(2):236–243.
147. Wong SS, Kim KM, Ting JC, Yu K, Fu J, Liu S, et al. Genomic landscape and genetic heterogeneity in gastric adenocarcinoma revealed by whole-genome sequencing. *Nat Commun.* 2014; 5:5477.
148. Lee V, Murphy A, Le DT, Diaz LA Jr. Mismatch Repair Deficiency and Response to Immune Checkpoint Blockade. *Oncologist.* 2016 Oct;21(10):1200-1211.
149. Kim HC, Kim CN, Yu CS, Roh SA, Kim JC. Methylation of the hMLH1 and hMSH2 promoter in early- onset sporadic colorectal carcinomas with microsatellite instability. *Int J Colorectal Dis* 2003; 18:196-202.
150. Gryfe R, Kim H, Hsieh ETK, Aronson MD, Holowaty EJ, Bull SB, et al. Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 342:69 –77.
151. Wu MS, Lee CW, Shun CT, Wang HP, Lee WJ, Sheu JC, et al. Clinicopathological significance of altered loci of replication error and microsatellite instability-associated mutations in gastric cancer. *Cancer Res* 1998; 58:1494 –7.
152. Kim HS, Woo DK, Bae SI, Kim YI, Kim WH. Microsatellite instability in the adenoma-carcinoma sequence of the stomach. *Lab Invest* 2000; 80:57– 64.

153. Parc Y, Gueroult S, Mourra N, Serfaty L, Flejou JF, Tiret E, *et al.* Prognostic significance of microsatellite instability determined by immunohistochemical staining of MSH2 and MLH1 in sporadic T3N0M0 colon cancer. *Gut* 2004; 53:371-5.
154. Lee HJ, Jang YJ, Lee EJ, Kim JH, Park SS, Park SH, *et al.* The significance of mismatch repair genes in gastric cancer. *J Cancer Res Ther.* 2013 Jan-Mar;9(1):80-3.
155. Beamer LC, Grant ML, Espenschied CR, Blazer KR, Hampel HL, Weitzel JN, *et al.* Reflex immunohistochemistry and microsatellite instability testing of colorectal tumors for Lynch syndrome among US cancer programs and follow-up of abnormal results. *J Clin Oncol* 2012; 30:1058-63.
156. Shia J, Ellis NA, Klimstra DS. The utility of immunohistochemical detection of DNA mismatch repair gene proteins. *Virchows Arch* 2004; 445:431-41.
157. McCarthy AJ, Capo-Chichi JM, Spence T, Grenier S, Stockley T, Kamel-Reid S, *et al.* Heterogenous loss of mismatch repair (MMR) protein expression: a challenge for immunohistochemical interpretation and microsatellite instability (MSI) evaluation. *J Pathol Clin Res.* 2019 Apr;5(2):115-129.
158. Mei D, Zhao B, Zhang J, Luo R, Lu H, Xu H, *et al.* Impact of Lymphovascular Invasion on Survival Outcome in Patients With Gastric Cancer. *Am J Clin Pathol.* 2020 May 5;153(6):833-841.
159. De Franco L, Marrelli D, Voglino C, Vindigni C, Ferrara F, Di Mare G, *et al.* Prognostic Value of Perineural Invasion in Resected Gastric Cancer Patients According to Lauren Histotype. *Pathol Oncol Res.* 2018 Apr;24(2):393-400.
160. Fuchs TL, Sioson L, Sheen A, Jafari-Nejad K, Renaud CJ, Andrici J, *et al.* Assessment of Tumor-infiltrating Lymphocytes Using International TILs Working Group (ITWG) System Is a Strong Predictor of Overall Survival in Colorectal Carcinoma: A Study of 1034 Patients. *Am J Surg Pathol.* 2020 Apr;44(4):536-544.

161. Graham DM, Appelman HD. Crohn's like lymphoid reaction and colorectal carcinoma: a potential prognosticator. *Mod Pathol.* 1990; 3:332-335.
162. Rodriguez-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR, Henson DE, Jass JR, Khan PM, et al. A National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines. *J Natl Cancer Inst.* 1997 Dec 3;89(23):1758-62.
163. Kemi N, Eskuri M, Ikäläinen J, Karttunen TJ, Kauppila JH. Tumor Budding and Prognosis in Gastric Adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2019 Feb;43(2):229-234.
164. Sakin A, Atci MM, Aldemir MN, Akagündüz B, Şahin S, Arıcı S, et al. The Prognostic Value of Postoperative Lymph Node Ratio in Gastric Adenocarcinoma Patients Treated With Neoadjuvant Chemotherapy. *Cureus.* 2021 Apr 22;13(4): e14639.
165. Wang J, Xi Y, Zhao J, Rong X, Lu W, Wang Y. The Clinicopathological Characteristics and Prognoses of dMMR Gastric Adenocarcinoma Patients. *Gastroenterol Res Pract.* 2021 Dec 9; 2021:4269781.
166. Guo P, Li Y, Zhu Z, Sun Z, Lu C, Wang Z, et al. Prognostic value of tumor size in gastric cancer: an analysis of 2,379 patients. *Tumour Biol.* 2013 Apr;34(2):1027-35.
167. Missaoui N, Mhamdi N, Saad H, Bdioui A, Abdessayed N, Ben Abdelkader A, et al. Clinicopathological and prognostic significance of DNA mismatch-repair protein expression in gastric adenocarcinoma. *Ann Biol Clin (Paris).* 2022 Jun 30;80(3):233-243.
168. Cho J, Kang SY, Kim KM. MMR protein immunohistochemistry and microsatellite instability in gastric cancers. *Pathology.* 2019 Jan;51(1):110-113.
169. Ramos MFKP, Pereira MA, Amorim LC, de Mello ES, Faraj SF, Ribeiro U, et al. Gastric cancer molecular classification and adjuvant therapy: Is there a different benefit according to the subtype? *J Surg Oncol.* 2020 Apr;121(5):804-813.

170. Röcken C. Molecular classification of gastric cancer. *Expert Rev Mol Diagn.* 2017 Mar;17(3): 293-301.
171. Beghelli S, de Manzoni G, Barbi S, Tomezzoli A, Roviello F, Di Gregorio C, et al. Microsatellite instability in gastric cancer is associated with better prognosis in only stage II cancers. *Surgery.* 2006 Mar;139(3):347-56.
172. Birkman EM, Mansuri N, Kurki S, Ålgars A, Lintunen M, Ristamäki R, et al. Gastric cancer: immunohistochemical classification of molecular subtypes and their association with clinicopathological characteristics. *Virchows Arch.* 2018 Mar;472(3):369-382.
173. Cai Z, Song H, Fingerhut A, Sun J, Ma J, Zhang L, et al. A greater lymph node yield is required during pathological examination in microsatellite instability-high gastric cancer. *BMC Cancer.* 2021 Mar 25;21(1):319.
174. Choi YY, Bae JM, An JY, Kwon IG, Cho I, Shin HB, et al. Is microsatellite instability a prognostic marker in gastric cancer? A systematic review with meta-analysis. *J Surg Oncol.* 2014 Aug;110(2):129-35.
175. Guan WL, Ma Y, Cui YH, Liu TS, Zhang YQ, Zhou ZW, et al. The Impact of Mismatch Repair Status on Prognosis of Patients With Gastric Cancer: A Multicenter Analysis. *Front Oncol.* 2021 Nov 25; 11:712760.
176. Guner G, Isik A, Karabulut E, Gedikoglu G, Sokmensuer C, Akyol A. Morphologic and Immunohistochemical Appraisal of Primary Gastric Carcinomas. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2018 Nov/Dec;26(10): e107-e115.
177. Zhang Q, Wang L, Ni S, Tan C, Cai X, Huang D, et al. Clinicopathological features and prognostic value of mismatch repair protein deficiency in gastric cancer. *Int J Clin Exp Pathol.* 2018 May 1;11(5):2579-2587.
178. Li Z, Wang Y, Ying X, Zhang L, Gao X, Jia Y, et al. Prognostic and predictive value of mismatch repair deficiency in gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma patients receiving neoadjuvant or adjuvant chemotherapy. *J Surg Oncol.* 2021 Dec;124(8):1356-1364.

179. Lee HS, Choi SI, Lee HK, Kim HS, Yang HK, Kang GH, et al. Distinct clinical features and outcomes of gastric cancers with microsatellite instability. *Mod Pathol.* 2002 Jun;15(6):632-40.
180. Quaas A, Biesma HD, Wagner AD, Verheij M, van Berge Henegouwen MI, Schoemig-Markiefka B, et al. Microsatellite instability and sex differences in resectable gastric cancer -A pooled analysis of three European cohorts. *Eur J Cancer.* 2022 Sep; 173:95-104.
181. Polom K, Marano L, Marrelli D, De Luca R, Roviello G, Savelli V, et al. Meta-analysis of microsatellite instability in relation to clinicopathological characteristics and overall survival in gastric cancer. *Br J Surg.* 2018 Feb;105(3):159-167.
182. Polom K, Marrelli D, Smyth EC, Voglino C, Roviello G, Pascale V, et al. The Role of Microsatellite Instability in Positive Margin Gastric Cancer Patients. *Surg Innov.* 2018 Apr;25(2):99-104.
183. Qi B, Liu L, Pan Y, Xu S, Li J. Prognostic significance of peritumoural and intratumoural budding in intestinal-type gastric adenocarcinoma. *Arab J Gastroenterol.* 2020 Jun;21(2):111-116.
184. Ratti M, Lampis A, Hahne JC, Passalacqua R, Valeri N. Microsatellite instability in gastric cancer: molecular bases, clinical perspectives, and new treatment approaches. *Cell Mol Life Sci.* 2018 Nov;75(22):4151-4162.
185. Gologan A, Sepulveda AR. Microsatellite instability and DNA mismatch repair deficiency testing in hereditary and sporadic gastrointestinal cancers. *Clin Lab Med.* 2005 Mar;25(1):179-96.

**S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU**

SAYI:

Tarih: 16.03.2022

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Mide Adenokarsinomlarında Mistmach Repair (MMR) Protein Ekspresyonunun Klinikopatolojik Parametrelerle İlişkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	
	FAKS	
	E-POSTA	

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof Dr Bengü Çobanoğlu Şimşek- Dr Hümeysra Günel- Dr Öğretim Üyesi Hatice Şeneldir
	KOORDİNÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Patoloji
	KOORDİNÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	
	DESTEKLEYİCİ	
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TUBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1 ☐
		FAZ 2 ☐
		FAZ 3 ☐
		FAZ 4 ☐
		Gözlemsel ilaç çalışması ☐
		Tıbbi cihaz klinik araştırması ☐
		In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları ☐
		İlaç dışı klinik araştırma ☐
		Retrospektif ☒
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐ ULUSAL ☐ ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama
	SİGORTA	☐
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐
	İLAN	☐
	YILLIK BİLDİRİM	☐
	SONUÇ RAPORU	☐
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐
	DİĞER:	☐

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2022/0148	Tarih: 16.03.2022
	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. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerek ıktır.	

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 16.03.2022

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Mide Adenokarsinomlarında Mistmach Repair (MMR) Protein Ekspresyonunun Klinikopatolojik Parametrelerle İlişkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişkili		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	☒	☐	☐	☒	☒	☐	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	☒	☐	☐	☐	☒	☐	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	☐	☒	☐	☒	☐	☒	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Öroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	☒	☐	☐	☒	☒	☐	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	☒	☐	☐	☒	☐	☒	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	☐	☒	☐	☒	☒	☐	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	☐	☒	☐	☒	☐	☒	
Doç. Dr. Sıdıka Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	☐	☒	☐	☒	☒	☐	
Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	☐	☒	☐	☒	☐	☒	
Uzm. Dr. Ergül Demirçivi	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	☐	☒	☐	☒	☒	☐	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	☒	☐	☐	☒	☒	☐	
Saliha Şahin	İşçi		☐	☒	☐	☒	☒	☐	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi