



T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANA BİLİM DALI

PRİMER GASTRİK KARSİNOMDA VE LENF NODU
METASTAZINDA IGG4 / IGG ORANI, IGG4 VE CCL18'İN
ÖNEMİ

Dr. Seda KESKİN GÖKMEN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Emine KILINÇ GÜNAY

KAHRAMANMARAŞ-2023



T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANA BİLİM DALI

**PRİMER GASTRİK KARSİNOMDA VE LENF NODU
METASTAZINDA IGG4 / IGG ORANI, IGG4 VE CCL18'İN
ÖNEMİ**

Dr. Seda KESKİN GÖKMEN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Emine KILINÇ GÜNAY

**Bu tez Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Bilimsel Araştırma
Projeleri Birimi tarafından 2022/2-9 D Proje numarası ile
desteklenmiştir.**

KAHRAMANMARAŞ-2023

TEŞEKKÜR

Tüm uzmanlık eğitimim süresince bana yardımcı olan, tez sürecinde benimle birlikte özveriyle çalışan, bilgi ve becerilerimin artmasında katkıları olan değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Dr. Öğr. Üyesi Emine KILINÇ GÜNAY'a,

Tezimi hazırlamamda yardımcı olan, büyük sabırla yardımlarını esirgemeyen, asistanlığım boyunca bugünlere gelmemde emeği geçen, her konudaki destekleri için saygıdeğer hocam Doç. Dr. Abdulkadir Yasir BAHAR'a,

Bilgi ve deneyimlerini tüm samimiyetiyle bana aktaran, asistanlık yıllarım boyunca manevi desteğini her zaman hissettiğim, disiplinli ve özverili oluşuyla bana yol gösteren hocam Dr. Öğr. Üyesi Rabia HURŞİTOĞLU'na,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini benimle içtenlikle paylaşan varlığı ve destekleriyle bana hep güven veren Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalında görev yapan değerli hocalarıma,

Tezimin immünohistokimya çalışmasında özverili çalışmalarıyla bana destek veren değerli teknisyen arkadaşlarım Gülşah ÇAMCI'ya ve Tenzih AVŞAR KÖSE'ye,

Asistanlık sürecimde beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, desteklerini esirgemeyen onlarla çalışmaktan keyif aldığım sekreterlerimize ve patoloji laboratuvarının tüm çalışanlarına,

Bugünümün baş kahramanları, her zaman kararlarıma saygı duyup beni destekleyen, tüm eğitim ve öğrenim hayatım boyunca hiçbir fedakarlıktan kaçınmayarak bana destek veren, her zaman yanımda olan çok sevgili annem, babam, ablam ve kardeşime,

Son olarak desteğini ve sevgisini her zaman yanımda hissettiğim, her konuda sonsuz sabır gösterip beni cesaretlendiren ve hayattaki en büyük şansım eşim Dr. Rasim GÖKMEN'e ve varlığıyla, gülüşüyle bana mutluluk veren, hayatımı anlamlandıran, en büyük neşe kaynağım canım oğlum Görkem Mete'ye,

Tüm içtenliğimle sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Seda Keskin Gökmen

Kahramanmaraş-2023

**PRİMER GASTRİK KARSİNOMDA VE LENF NODU METASTAZINDA IGG4 /
IGG ORANI, IGG4 VE CCL18'İN ÖNEMİ**

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. Seda Keskin Gökmen

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ARALIK- 2023

ÖZET

Giriş ve Amaç: Mide kanseri genellikle ileri evrede tanı almakta, prognozu çoğu kansere göre daha kötü izlenmekte olup gelişmiş imkanlara rağmen 5 yıllık sağ kalım %33'lerde seyretmektedir. Tedaviye cevabı, prognozu etkileme potansiyeline sahip tümör mikro çevresinin bir parçası olan inflamasyon, tümörle bağışıklık sistemi arasındaki ilişkiyi değiştirebilir. IgG4 pozitif plazma hücreleri de bu mikro çevreye ait hücrelerdendir. Çeşitli malignitelere IgG4-pozitif plazma hücrelerinin artışları, agresif davranış ve prognozla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca IgG4 pozitif plazma hücrelerinin izlendiği IgG4 ilişkili hastalıkta fibrozis gelişimine, hastalık aktivasyonuna, neoplastik hastalıkların bir belirtisi olan CCL18 yardım etmektedir. Literatürde bu ekspresyonlar birlikte ve metastatik dokuda çalışılmamıştır. IgG4 ve CCL18'in beraber çalışılması, birbirine olan etkisini açığa çıkarabilir ve metastatik dokudaki ekspresyon metastaz biyolojisini anlamada yardım edebilir. Biz bu çalışmamızda; primer tümör ve metastatik lenf nodu dokularında IgG4/IgG pozitif plazma hücre oranı, IgG4 pozitif plazma hücre artışı ve CCL18 ekspresyonlarını ortaya koymayı, bu ekspresyonların klinikopatolojik parametrelerle ilişkisini araştırmayı hedefledik.

Gereç ve Yöntem: Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı arşivinden patoloji arşiv materyalleri ve hastane kayıtlarından klinik takiplerine ulaşılabilen Ocak 2008-Eylül 2021 tarihleri arasında mide adenokarsinomu nedeni ile gastrektomi uygulanmış, en az 1 adet metastatik lenf nodu olan 76 olgu çalışmaya dahil edildi. Bu olgulara immünohistokimyasal olarak Çalışmada kullanılan antikorlar IgG4 IgG ve CCL18 uygulandı.

Çalışmamızda analizler SPSS (Statistical Package for Social Science) programında değerlendirildi. Gruplar birbirleriyle uygun istatistiksel testlerle karşılaştırıldı. Genel sağkalımda tek değişkenli analizler için Kaplan Meier analizi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasında sağkalım süresinin karşılaştırılması için Log Rank (Mantel-Cox) analizi yapıldı. Yapılan analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular: Tümörde IgG4 düşük ekspresyonu ile ileri yaş, pT3 -T4 arasında anlamlı ilişki bulduk. Ayrıca IgG4 açısından yüksek ekspresyon olan olgularda pN1-N2; düşük ekspresyon olan olgularda pN3 öne çıkmaktadır. IgG4/IgG oranı ileri yaşta düşük izlendi. CCL18'in tümör stromasında yüksek ekspresyonu, kötü histolojik grade ile koreledir. Metastatik lenf nodunda IgG4 düşük ekspresyonu ile kötü histolojik grade, yüksek ekspresyonu ile intestinal tip arasında anlamlı ilişki bulduk. Yüksek IgG4/IgG oranı ile lenf nodu metastazındaki desmoplazi arasında pozitif korelasyon mevcuttu. Metastatik lenf nodu stromasında CCL18 yüksek ekspresyonu ile erkek cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulduk. IgG4 açısından ikili karşılaştırmalarda normal doku ile tümör dokusu ekspresyonları arasında anlamlı fark bulduk. IgG4/IgG oranı açısından ikili karşılaştırmalarda normal doku ile tümör ve negatif lenf nodu ile pozitif lenf nodu arasında pozitif korelasyon mevcuttu. Tümör stromasında CCL18'in yüksekliğini ve metastatik lenf nodu epitelinde ise CCL18'in düşüklüğünü kötü prognoz ile ilişkili bulduk. Cox regresyon testi multivarite analizinde yaş, stage, tümör stromasında CCL18 ekspresyonu ve metastatik lenf nodunda epitelyal CCL18 ekspresyonunu bağımsız prognostik faktörler olarak saptadık. Primer ve metastaz ekspresyonunun konkordansı yüksek olmakla beraber $p > 0.05$ izlendi. CCL18, IgG4 ve IgG4/IgG oranı ile ilişkili değildi.

Sonuç: IgG4, IgG4/IgG oranı, CCL18 ekspresyonları tumor davranışını etkileme potansiyeline sahiptir. Çalışmamızda literatürden bir kısım farklı sonuçlar bulmamız lenf nodu metastazı olan olguların çalışılması ve örneklemin 65 yaş üstü baskın olmasından kaynaklanmış olabilir. Ayrıca bulgularımız metastaz sonrası ve ileri yaşta ayrı bir yolak mı devreye giriyor sorusunu düşündürebilir, bu durumu aydınlatacak geniş ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Gastrik karsinom, IgG, IgG4, CCL18, metastaz, agresif davranış

Sayfa Adedi: 131

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Emine KILINÇ GÜNAY

THE IMPORTANCE OF IGG4/IGG RATIO, IGG4 AND CCL18 IN PRIMARY GASTRIC CARCINOMA AND LYMPH NODE METASTASIS

(Medical Specialty Thesis)

Dr. Seda Keskin Gökmen, MD

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM UNIVERSITY
FACULTY OF MEDICINE

DECEMBER, 2023

ABSTRACT

Introduction And Objectives: Stomach cancer is usually diagnosed at an advanced stage, with a prognosis that is generally worse compared to most cancers, despite advanced medical capabilities, resulting in a 5-year survival rate of around 33%. The response to treatment, inflammation, a part of the tumor microenvironment with the potential to impact prognosis, can alter the relationship between the tumor and the immune system. IgG4-positive plasma cells are also cells belonging to this microenvironment. Increases in IgG4-positive plasma cells in various malignancies have been associated with aggressive behavior and prognosis. Furthermore, in IgG4-associated disease, in which IgG4-positive plasma cells are observed, CCL18, a marker of neoplastic diseases, assists in the development of fibrosis and disease activation. In the literature, these expressions have not been studied together and in metastatic tissue. The combined study of IgG4 and CCL18 can reveal their mutual effects and may assist in understanding the expression of metastasis biology in metastatic tissue. In our study, we aimed to reveal the ratio of IgG4/IgG-positive plasma cells, the increase in IgG4-positive plasma cells, and CCL18 expressions in both primary tumor and metastatic lymph node tissues, and investigate the relationship of these expressions with clinicopathological parameters.

Materials and Methods: Between January 2008 and September 2021, 76 cases who underwent gastrectomy due to gastric adenocarcinoma, with at least one metastatic lymph node, were included in the study using pathology archive materials from the Department of Pathology at Kahramanmaraş Sütçü İmam University Research and Application Hospital, as well as hospital records and clinical follow-ups accessible from the archives. In this

study, the cases were subjected to immunohistochemical analysis using antibodies including IgG4, IgG, and CCL18. The analyses in our study were evaluated using the SPSS (Statistical Package for Social Science) program. Groups were compared with appropriate statistical tests. Kaplan-Meier analysis was used for univariate analysis of overall survival. Log Rank (Mantel-Cox) analysis was conducted to compare the survival times among categorical variables. The statistical significance level in the conducted analyses was accepted as $p < 0.05$.

Results: We found a significant association between low expression of IgG4 in the tumor and advanced age, as well as between low expression of IgG4 and stages pT3-T4. In addition, pN1-N2 is prominent in cases with high expression in terms of IgG4 and pN3 is prominent in cases with low expression. The IgG4/IgG ratio was observed to be low in advanced age. High expression of CCL18 in tumor stroma correlated with poor histological grade. We found a significant correlation between IgG4 low expression and poor histologic grade and high expression and intestinal type in metastatic lymph nodes. There was a positive correlation between a high IgG4/IgG ratio and desmoplasia in lymph node metastasis. We found a significant association between high expression of CCL18 in the stroma of metastatic lymph nodes and male gender. In pairwise comparisons regarding IgG4, we found a significant difference between the expressions in normal tissue and tumor tissue. In pairwise comparisons related to the IgG4/IgG ratio, we observed a positive correlation between normal tissue and tumor, as well as between negative lymph node and positive lymph node. We found an association between elevated levels of CCL18 in the tumor stroma and low levels of CCL18 in the epithelium of metastatic lymph nodes with poor prognosis. In the Cox regression test, we identified age, stage, CCL18 expression in the tumor stroma, and epithelial CCL18 expression in metastatic lymph nodes as independent prognostic factors in multivariate analysis. The concordance between primary and metastatic expression was high, however, $p > 0.05$ was observed. CCL18 was not associated with IgG4 and the IgG4/IgG ratio.

Conclusion: IgG4, IgG4/IgG ratio, CCL18 expressions have the potential to influence tumour behaviour. Our study may have yielded some different results compared to the literature, possibly due to the focus on cases with lymph node metastasis and the dominance of the sample population being over 65 years old. Additionally, our findings may raise the question of whether a separate pathway is activated after metastasis and in advanced age, necessitating further extensive studies to clarify this situation.

Keywords: Gastric carcinoma, IgG, IgG4, CCL18, metastasis, aggressive behavior

Page Number: 131

Advisor: Assist. Prof. Dr. Emine KILINÇ GÜNAY



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR	xi
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. Mide	6
2.1.1. Mide embriyolojisi	6
2.2. Mide Anatomisi	6
2.3. Midenin Kanlanması	7
2.4. Midenin İnervasyonu	7
2.5. Midenin Lenfatik Drenajı	8
2.6. Mide Histolojisi	8
2.7. Mide Kanserinin Genel Özellikleri	10
2.7.1. Epidemiyoloji	10
2.7.2. Etiyoloji	11
2.7.3. Patogenez	14
2.7.4. Mide karsinomların sınıflandırılması	16
2.7.5. Moleküler sınıflama	22
2.7.6. Histolojik derece	26
2.7.7. Evreleme	26
2.7.8. Tedavi	28
2.7.9. Prognostik ve prediktif faktörler	29

2.7.9.1. Evre	29
2.7.9.2. Histoloji.....	30
2.7.9.3. Tümör yerleşimi	30
2.7.9.4. Lenf nodu tutulumu.....	30
2.7.9.5. Moleküler profil	30
2.7.9.6. Lenfovasküler ve perinöral invazyon.....	31
2.8. Çalışmada Kullanılan İmmünohistokimyasal Markerlar ve Mekanizmaları	31
2.8.1. IgG	31
2.8.2. IgG4	33
2.8.3. CCL18.....	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	42
3.1. Çalışmaya Dahil Edilen Örneklerin Toplanması	42
3.2. İmmünohistokimyasal Çalışma.....	43
3.2.1. İmmünohistokimya prosedürü	43
3.2.2. İmmünohistokimyasal değerlendirme	43
3.3. İstatistiksel Değerlendirme.....	44
4. BULGULAR	45
4.1. Tanımlayıcı Bilgiler	45
4.2. Genel Sağkalım ve Klinikopatolojik Parametrelere Göre Karşılaştırılması	49
4.2.1. Yaş ile sağkalım ilişkisi	49
4.2.2. Cinsiyet ve sağkalım ilişkisi	50
4.2.3. Tümör grade ve sağkalım ilişkisi	51
4.2.4. Tümörün lokalizasyonu ve sağkalım ilişkisi.....	51
4.2.5. Histolojik Tip ve sağkalım ilişkisi	51
4.2.6. Lenfovasküler invazyon ve sağkalım ilişkisi	51
4.2.7. Perinöral invazyon ve sağkalım ilişkisi.....	51

4.2.8. Tumor evresi ve sagkalim iliski	51
4.2.9. pT ve sagkalim iliskisi	52
4.2.10. Uzak metastaz ve sagkalim iliskisi	53
4.2.11. Tumorde desmoplazi ve sagkalim iliskisi	54
4.2.12. Pozitif lenf nodunda desmoplazi	54
4.3. Immunohistokimyasal Bulgular	56
4.3.1. Tumor stromasi ve epitelinde IgG4, IgG/IgG oranı ve CCL18	56
4.3.1.1. IgG4	56
4.3.1.2. IgG4/IgG oranı	60
4.3.1.3. CCL18	60
4.3.2. Metastatik lenf nodu epiteli ve stromasında IgG4, IgG4/IgG oranı ve CCL18	63
4.3.2.1. IgG4	63
4.3.2.2. IgG4/IgG oranı	66
4.3.2.3. CCL18	66
4.3.3. Primer tumörler ve buna karşılık gelen metastazları arasında IgG4, IgG4/IgG oranı ve CCL18 ekspresyonu	70
4.4. Dokulardaki Immunohistokimyasal Ekspresyonların Karşılaştırılması	71
4.4.1. Dokulardaki IgG4 ekspresyonlarının karşılaştırılması	71
4.4.2. Dokulardaki IgG ekspresyonlarının karşılaştırılması	73
4.4.3. Dokulardaki IgG4/IgG oranının karşılaştırılması	75
4.4.4. Dokulardaki CCL18 ekspresyonlarının karşılaştırılması	76
4.5. Dokulardaki IgG4 ve IgG4/IgG oranının CCL18 ile iliskisi	78
4.6. Immunohistokimyasal Verilerin Sagkalim Analizi	78
5. TARTIŞMA	81
6. SONUÇLAR	93
7. KAYNAKLAR	96

8. ŞEKİLLER DİZİNİ.....	114
9. TABLOLAR DİZİNİ.....	115
10. RESİMLER DİZİNİ	117



KISALTMALAR

ACRG	: Asian Cancer Research Group-Asya Kanser Araştırma Grubu
AFP	: Alfa fetoprotein
CagA	: Cytotoxin-associated gene A- Sitotoksinle İlişkili Gen
CAP	: Amerikan Patoloji Derneği
CDH1	: Kadherin 1 gen
CIN	: Kromozomal İnstabil
EBV	: Epstein-Barr virüsü
EMT	: Epitelyal-mezenkimal geçiş
FIGC	: Ailesel intestinal mide kanseri
GAPPS	: Mide adenokarsinomu ve midenin proksimal polipozisi
GÖRH	: Gastro özefageal reflü hastalığı
GS	: Genomik stabil
HDGC	: Herediter diffüz mide kanseri
HER2	: Epidermal büyüme faktörü reseptörü-2
IARC	: Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı
IgG4-RD	: IgG4 ile ilişkilendirilmiş hastalık
JGCA	: Japon Mide Kanseri Birliği
LVI	: Lenfovasküler invazyon
MS	: Mikrosatellit
MSS	: Mikrosatellit stabil
MSI	: Mikrosatellit instabil
MLH1	: MutL homolog 1
PAS	: Periyodik Asit-Schiff
PNI	: Perinöral invazyon

RHOA	: Ras homolog gen ailesi A üyesi
TAM	: Tümörle ilişkili makrofajlar
TCGA	: The Cancer Genome Atlas-Kanser Genom Atlası
Th2	: T helper 2
UICC	: Uluslararası Kanser Kontrol Birliği
VacA	: Vacuolating Cytotoxin A- Vakuolleri Aktive Edici Sitotoksin
WHO	: The World Health Organization- Dünya Sağlık Örgütü



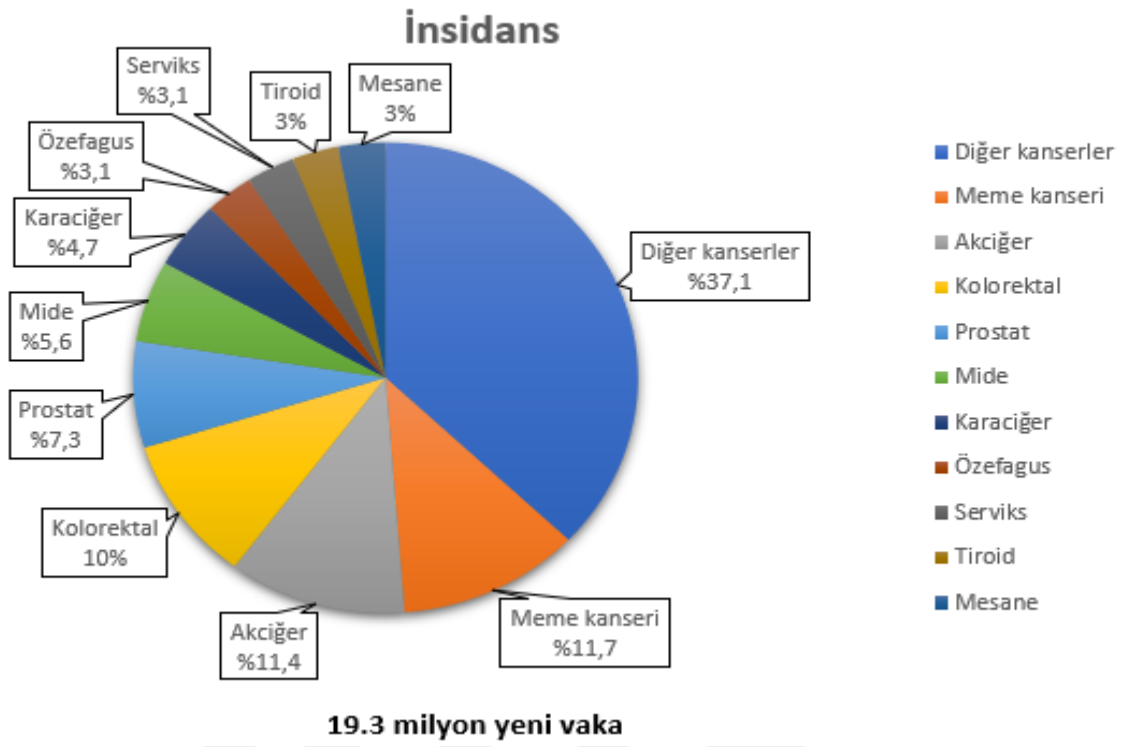
1.GİRİŞ

Mide kanseri, kanserin neden olduğu ölümler açısından insidans olarak beşinci ve dünya çapında ölüm oranı açısından dördüncü sıradadır (1) (2). 2020'de bir milyondan fazla yeni vakadan ve tahmini 769.000 ölümden (dünya genelinde, her 13 ölümden birini temsil eder) sorumludur. Bu ölümlerin %7,7 'sini mide kanseri oluşturmaktadır (Şekil 1 ve 2). Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Kanser Daire Başkanlığı 2017 verilerine göre ülkemizde mide kanseri en sık görülen kanserler arasında erkeklerde beşinci, kadınlarda altıncı sırada yer almaktadır (3).

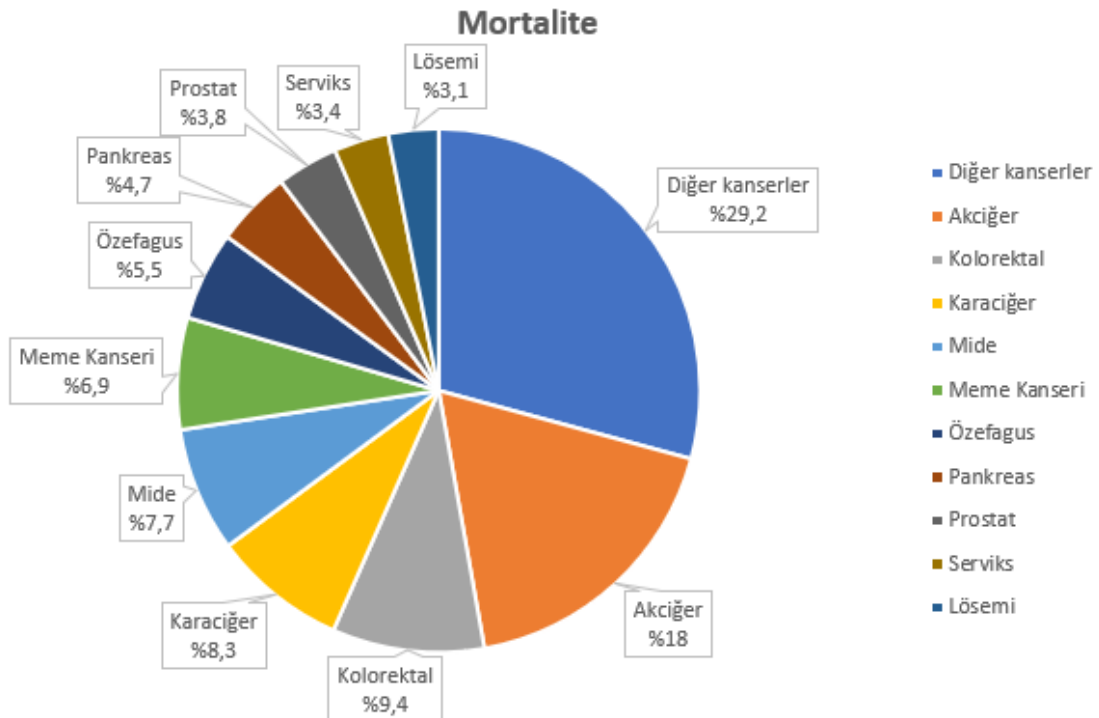
Mide kanserleri, bir dizi faktörün etkileşimine dayalı olarak gelişen multifaktöriyel bir hastalıktır. Vakaların büyük çoğunluğu (%90) sporadik, yani rastgele oluşan nedenlere dayanırken, geri kalan %10'luk bir kısmı ailesel veya kalıtsal faktörlere bağlı olarak ortaya çıkar. *Helicobacter pylori* ile Epstein-Barr virüsü (EBV) enfeksiyonları, aile geçmişi, beslenme alışkanlıkları, alkol, sigara ve atrofik gastrit, mide kanserleri için önde gelen risk faktörleri arasında bulunmaktadır (4). Mide kanseri risk faktörlerindeki bölgesel farklılıklar, hastalığın en yaygın anatomik alt bölgelerini etkiler. Alkol alımı, tuzlu diyet, işlenmiş et ve az miktarda meyve ve sebze alımı, *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ile ilişkili distal veya antral mide kanserleri Doğu Asya'da daha yaygındır. Proksimal mide (kardia) tümörleri obezite ile ilişkili olmakla beraber; gastroözofageal bileşke tümörleri reflü ve Barrett özefagus ile ilişkilidir ve Asya dışındaki ülkelerde daha sık görülür (5).

Diğer kanser tiplerine kıyasla mide kanseri nadiren erken semptom vermediği için, ölüm oranı bir hayli yüksek ve prognozları kötüdür (5). Erken evre mide kanseri genellikle semptomsuz ilerlediğinden, bu durumun erken teşhisi nadirdir. Bu nedenle, çoğu ülkede, erken evre mide kanserli hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı genellikle %20 ila %40 arasında değişmektedir (3).

Yıllar içerisinde mide kanserinden kaynaklanan insidans ve ölüm oranlarında gözlenen düşüşler kadın ve erkeklerde mide kanserine yönelik olumlu mortalite ve insidans eğilimleri, *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun tedavi olasılığının artması, sağlıklı beslenme, gıdaların iyi korunması, daha iyi gıda işleme gibi risk faktörlerindeki iyileşme belirtilerine bağlanabilir (1)(5).



Şekil 1: Dünyada 2020 yılında çeşitli kanser türlerinin görülme sıklığı (2)



Şekil 2: Dünyada 2020 yılında çeşitli kanser türlerinin ölüm oranları (2)

Gastrik karsinom histolojik sınıflandırılmasında kullanılan çeşitli sistemler bulunmaktadır. Ancak, en yaygın olarak benimsenen ve kullanılan iki sınıflandırma sistemi Lauren sınıflandırması ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırmasıdır (6). 1965'te tanımlanan Lauren sınıflandırması, mide tümörlerini intestinal, diffüz veya mikst tip olarak kategorilendirmektedir (7) 2019 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından kabul gören diğer sınıflama sistemi ise mide adenokarsinomlarını, tübüler, papiller, müsinöz, “poorly” koheziv karsinom ve diğer nadir alt tiplere ayırmıştır (1)(4).

Mide kanserleri erken dönemde semptom vermediğinden genellikle ileri evrede tanı almakta ve bu sebeple prognozu çoğu kanser türüne göre daha kötüdür. Kanser 2023 istatistiğine göre mide kanseri sağkalımı %33'tür (8). Çeşitli belirteçlerin tanı, prognoz ve tedaviye yönelik kullanımı üzerine araştırmalar devam etmektedir.

Tümör mikroçevresi tümörün davranışını etkileyebilen bir parametredir ve IgG4 pozitif plazma hücreleri de bu mikroçevreye katkıda bulunan hücrelerdendir. Tümör lezyonları, kronik enflamasyona benzer özellikler sergileyebilir (9). İnflamatuvar hücrelerin tümör stromasına infiltrasyonu, tümörle bağışıklık sistemi arasındaki etkileşimi yansıtabilir (10). Bu bağlamda, tümörlerin enflamasyona neden olduğu bilinmekte ve bağışıklık sistemi uzun bir süre boyunca tümörle ilişkili antijenlere maruz kalmaktadır. Bu durumu düşünüldüğünde, IgG4'ün belirli tümör tipleriyle ilişkili olması şaşırtıcı değildir (9).

Yoğun lenfoplazmasiter IgG4+ plazma hücrelerinin, fibrozis ve obliteratif flebitin dahil olduğu IgG4 ile ilişkilendirilmiş hastalık (IgG4-RD), vücutta çeşitli sistemleri etkileyen kronik bir otoimmün inflamatuvar durumu ifade eder (11).

2020 yılında yapılan prospektif kohort çalışmasında, IgG4-RD hastalarının ortalama 61,4 aylık takip süresi boyunca malignite riskinin 2,78 kat arttığını göstermiş olup; en yaygın malignite bölgesinin gastrointestinal sistem olduğu tespit edilmiştir (12). IgG4 ilişkili hastalıklar için henüz malignensi riski net olarak belirlenememiş ve IgG4 'ün kanserdeki, ayrıca bağışıklık sistemindeki olası işlevleri tam olarak aydınlatılamamıştır. Yapılan çalışmalarda gastrik karsinom, ekstrahepatik kolanjiokarsinom, intrahepatik kolanjiyokarsinom, pankreas kanseri, lenfoma ve melanomda IgG4-pozitif plazma hücrelerinin artışları rapor edilmiştir (13–17). IgG4 artışın kapsamının orantılı olarak kanser malignitesi ve hasta prognozu ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir (18,19). Geç evre kanserlere daha belirgin IgG4 artışı eşlik ettiği bildirilmiştir (14).

IgG4 ilişkili hastalıkta yer alan bir diğer önemli makrofaj, CCL-18 üreten M2 makrofajlarıdır. Aktive M2 makrofajlarından üretilen CCL-18, kolajen oluşumunda kritik bir rol oynar (20). Bu da CCL-18 salgılayan M2 makrofajlarının IgG4 ilişkili hastalıkta fibrozis gelişiminde rol oynayabileceğini gösterir. Otoimmün IgG4 ilişkili hastalıkta, IgG4 pozitif hücrenin ve IgG4/IgG oranının artmasına ek olarak artan CCL18 sitokininin fibrozis oluşumuna ve hastalık aktivasyonuna katkıda bulunmaktadır. CCL-18, IgG4 ilişkili hastalık şiddetini takip etmek için yararlı bir biyomarker olabilir. Bu durum CCL18'in IgG4-RD'nin hastalıkta aktivite, tedaviye yanıt ve IgG4-RD için yeni bir terapötik hedef olabileceği yararlı bir biyobelirteç olduğunu göstermektedir(21) Ayrıca, CCL18 karsinomlarda agresif davranışla ilişkilendirilmiştir (22). CCL18 neoplastik hastalıkların bir belirteci olmakla beraber; hasta örnekleri kullanılarak yapılan araştırma, gliomalar, meme kanseri dahil olmak üzere çeşitli tümör tiplerinde tümör dokularında CCL18 ekspresyonunun sağlıklı olanlara göre daha fazla olduğunu ortaya çıkarmıştır (23) (24). Literatürde kısıtlı sayıda çalışma olmasına rağmen mide kanseri ve kolorektal kanserde stromada artmış CCL 18 seviyesi iyi prognozla ilişkilidir (25,26). CCL18'in kanser hastalarındaki bipolar işlevleri, bizi daha önce kısıtlı şekilde çalışılmış gastrik karsinom hastalarındaki prognostik değerini araştırmaya teşvik etti.

Evre gastrik karsinomda en önemli prognostik faktördür. Lenf nodu metastazı ise gastrik karsinomun prognozunu kötüleştiren önemli nedenlerden biridir (1). Bu nedenle, metastazın altında yatan mekanizmaların açıklığa kavuşturulması gerekmektedir; bu, gastrik karsinom hastaları için gelecekteki gözlem, tedavi takibi ve hedef tedaviye fayda sağlayacaktır. IgG4, IgG4/IgG ve CCL18'in malignitelere birlikte değerlendirildiği, primer ve metastatik ekspresyon farkını ortaya koyan çalışma mevcut değildir. Hem primer hem de metastatik tümörlerde IgG4 ve CCL18 ekspresyonlarının ortaya koyulması sağkalımın düşük olduğu mide kanserlerinde yeni tedaviler geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

Bir biyobelirtecın klinik olarak uygulamaya konması için hem primer tümör hem de metastatik bölgelerdeki öneminin bilinmesi lazımdır. Şu günlerde normal dokular, parakanseröz dokular ve kanserli lezyonların mukayeseli incelenmesi kanserin kapsamlı olarak anlaşılmasını açıklayabilir (27).

Biz bu çalışmamızda; mide kanserinde primer tümör ve metastatik lenf nodu dokularında IgG ve IgG4 pozitif plazma hücre oranı, IgG4 pozitif plazma hücre artışı ve CCL18 ekspresyonlarını ortaya koymayı, bu ekspresyonların klinikopatolojik parametrelerle ilişkisini araştırmayı hedefledik.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mide

2.1.1. Mide embriyolojisi

Mide embriyonik gelişimin 4. haftasında ön bağırsağın özefagusa doğru fusiform dilatasyonu olarak gelişir (28)(29). Mide başlangıçta dorsal mezogastrium tarafından abdomen arkasına, ventral mezogastrium tarafından septum transversuma bağlanır. Mide büyüdükçe, dorsal kısım ventralden daha hızlı gelişir ve dorsal mezogastrium omentum majus olur, ventral mezogastrium omentum minus olur (28).

Fetüs, 80 mm uzunluğa eriştiği aşamada, glandüler farklılaşma süreci başlamaktadır. Enzim ve asit üretimi, fetal hayatın dördüncü ayında aktif hale gelir. Yenidoğanın midesi ise tamamen gelişmiş bir şekilde, erişkin midesine benzer özelliklere sahiptir (28).

2.2. Mide Anatomisi

Mide abdomen sol üst kadranda yer alan basık J şeklinde, ön ve arka yüzeyleri düz bir organdır. Mide tipik olarak vertebranın T7 ve L3 seviyeleri arasında yer alır (30). Proksimalinde diyafram seviyesinin birkaç santimetre altında özofagusa, distalde orta hattın hemen sağında duodenum birleşir. Mide, hacmini genişletebilme yeteneğine sahip bir organdır. Anatomik olarak mide; kardial, fundus, korpus ve antrum olmak üzere dört bölümden oluşur (28). Süperomedial marjinal boşluğu küçük kurvatur, inferolateral marjinal boşluğu ise büyük kurvatur olarak adlandırılır. Gastroözofageal bileşke, anatomik olarak tübüler özofagusun sakküler mideye dönüştüğü noktayı tanımlamaktadır. Bu anatomik nokta kesici dişlerin yaklaşık 40 cm distalinde bulunur ancak bu mesafe kişinin boyuna göre değişir. Genellikle skuamöz özofagus mukozasının yerini gastrikmukozal kıvrımların (rugae) aldığı seviyeyle aynıdır. Kardiya yemek borusunun alt ucunun hemen distalinde bulunan ve gastroözofageal bileşkeden 1 ila 3 cm arasında uzanan küçük ve düzensiz sınırlı bir bölgedir. Fundus, midenin gastroözofageal bileşkenin üzerinde, sol hemidiyaframın hemen altında uzanan kısımdır. Antrum, midenin pilor sfinkterinin proksimalindeki distal üçte birini içeren mide bölümüdür ve midenin geri kalanına korpus

adı verilir. Aynı tip mukozaya sahip oldukları için bazı yazarlar korpus ile fundus arasında ayırım yapmakta zorlanabilir ve midenin bu her iki bölümünü de fundus olarak adlandırırlar. Bu, mukozal hastalıklar tartışılırken kabul edilebilir, ancak brüt anatomiyi tanımlarken kafa karışıklığına neden olur. Antrum ve korpus arasındaki bağlantı iyi sınırlı değildir. İncisura angularis olarak adlandırılan, anatomik olarak küçük kurvaturun katlantı noktasından başladığı kabul edilir (28).

Midenin iç yüzeyinde belirgin uzunlamasına kıvrımlar bulunur, bu yapılar mide hacmi değiştiğinde ve yüzey genişlediğinde düzleşme eğilimindedir. Bu kıvrımlara gastrik rugae denir. Fundus ve korpusta rugalar belirgindir. Mide duvarı dört tabakadan oluşur: 1) Mukoza, 2) Submukoza, 3) Muscularis propria ve 4) Subseroza (30).

2.3. Midenin Kanlanması

Midenin kanlanmasını sağlayan 5 arter bulunmaktadır. Sol gastrik arter çölyak ekseninden çıkar ve kardial bölgeyi besler. Sağ gastrik arter küçük kurvaturu ve sağ ve sol gastroepiploik arterler ile kısa gastrik arterler büyük kurvaturu besler. Bu damarlar, hem midenin subserosal tabakasında hem de muskularis propriada, submukozada geniş bir plexus oluşumu ile serbestçe anastomoz yapar. Submukozal plexustan çıkan mukozal arterler ise “end-arterler”dir ve bu arterler mukozanın belirli alanını besler ve komşu mukozal alanın kanlanmasına katılmazlar. Kan akışının bu kadar zengin olması, mide infarktı görmenin neden bu kadar sıra dışı olduğunu açıklar (28).

2.4. Midenin İnervasyonu

Midenin sempatik inervasyonu, gastrik ve gastroepiploik arterleri takip eden ve çölyak trunkustan köken alan sinirlerle sağlanır. Sağ ve sol frenik sinirlerden gelen dallar da inervasyona katkıda bulunur. Parasempatik inervasyonu ise, gastroözofageal bileşkenin bitişiğinde uzanan ve vagus sinirinden köken alan anterior ve posterior ana trunkuslardan sağlanır. Anterior vagal sinir abdomene girdikten sonra hepatik dalını, posterior vagal sinir ise çölyak dalını verir. Sempatik ve parasempatik sinirler, muskularis propriada sirküler ve longitudinal kas lifleri arasında Auerbach sinir plexusunu, submukozada ise Meissner sinir plexusunu oluştururlar. Subserozal tabakada sinir plexusu bulunmaz (28).

2.5. Midenin Lenfatik Drenajı

Yapılan son çalışmalar, lamina proprianın tüm seviyelerinde lenfatik kanalların mevcut olduğuna dair eski görüşü çürütmüş ve ultrastrüktürel teknikler kullanılarak, lenfatiklerin, muskularis mukoza sınırında yüzeysel olan lamina propria kısmıyla sınırlı olduğu gösterilmiştir. Bu lenfatik kanallar, muskularis mukozayı aşarak, submukozadaki daha büyük lenfatik kanallara açılır ve lenfatiklerin bu yerleşiminden dolayı henüz muskularis mukozaya ulaşmamış erken evre mide kanserlerinde lenfatik metastazların görülmesini açıklamaktadır (28).

Midenin lenfatik drenajı ana arterleri, damarları takip eder ve her biri kendi lenf nodu grubuna sahip dört drenaj alanı vardır. Özofagusun alt ucundan başlayarak küçük kurvaturun çoğunluğunu oluşturan en büyük alanı, sol gastrik lenf nodları; küçük kurvaturun distalinden pilora doğru uzanan alanı ise sağ gastrik ve hepatik lenf nodları, büyük kurvaturun proksimal kısmının lenfatik drenajı pankreatikosplenik lenf nodlarına, distal kısmının lenfatik drenajı ise sağ gastroepiploik lenf nodları ile pilorik lenf nodlarına doğru oluşmaktadır. Bu lenf nodunu tamamının drenajı çölyak lenf noduna açılır (28).

2.6. Mide Histolojisi

Histolojik olarak mide mukozası midenin tüm anatomik bölgelerinde benzer özelliklere sahiptir ve derin ve süperfisyal olmak üzere 2 kısımdan oluşur:

1. Yüzey epitelinin içe doğru katlanması ile oluşan foveolalar (çukurlar, pit)
2. Foveola bazal kısmına açılan kıvrımlı glandlardan oluşan derin tabaka (28).

Midenin korpus ve fundusunda mukoza fundik (oksintik) tiptir; burada bezler asit ve pepsin salgılamak üzere özelleşmiştir. Oksintik mukoza ve antral mukoza arasında aşamalı bir geçiş vardır; bu geçiş alanı, arada 1-2 cm genişliğinde her iki hücre tipini de içermektedir. Küçük kurvatur (5-7 cm) ve büyük kurvatur boyunca (3-4 cm) uzanan üçgen şeklindeki pilorik zonda da gastrik ve duodenal mukoza iç içe geçmektedir. Pilorik mukozal zon ve antral bölge terimleri aynı bölgeyi ifade etmemektedir. Farklı olarak, özofagus distalindeki non-keratinize skuamöz epitelinin, makroskopik ve mikroskopik olarak kardiyanın kolumnar epiteline geçişi keskindir. Skuamokolumnar bileşkenin yeri histolojik olarak değişkenlik gösterir ve bazı bireylerde gastroözofageal bileşke,

skuamokolumnar bileşkenin 0,5-2,5 cm distalinde yer alır ve testere dişi (serrated) görünümündedir (Z çizgisi) (28).

Histolojik olarak mide mukozası yüzey epiteli foveolalarda dahil olmak üzere mukus sekrete eden kolumnar hücreler ile döşelidir. Nükleuslar bazale yerleşiktir ve tek nükleolus içerir. Epitel hücrelerindeki mukus nötral müsün özelliğinde olup Periyodik Asit-Schiff (PAS) pozitifdir, ancak Alcian blue negatiftir (28).

Kardiak ve antral mukozada, mukozal kalınlığın yaklaşık yarısını foveola oluşturur. Her iki mukozada glandlar bol miktarda lamina propria içerisinde gevşek paketlenmiş halde bulunurlar ve mukus salgılayan hücrelerden oluşur. Ancak zimojenik (esas) hücreleri, oksintik mukoza ve geçiş bölgeleri dışında görmek oldukça zordur. Pilorik bezler yalnızca nötral müsün salgılayarak, kardiak bezler nötral müsün ve az miktarda siyalomüsün de salgılayabilir (28).

Fundus mukozasında foveola mukozal kalınlığın dörtte birinden daha azını oluşturmaktadır. Kardiak ve pilorik mukoza glandlarına kıyasla oksintik mukoza glandları daha düz ve daha sıkı paketlenmiştir. Glandlar bazal, boyun ve isthmus olmak üzere üç kısma ayrılabilir. Bazal kısım pepsinojen salgılayan, esas hücre (chief cell) olarak adlandırılan bazofilik sitoplazmalı, nükleusları bazal yerleşimli zimojenik hücreler bulunur. İsthmusta hidroklorik asit ile intrensek faktör üreten paryetal hücreleri içerirler. Paryetal hücreler bazal membrana oturmuş olan üçgen şekilli, nükleusu santral yerleşimli koyu pembe (asidofilik) sitoplazmaya sahiptir. Boyun bölgesinde ise, esas hücreler ve pariyetal hücrelerle beraber müköz boyun hücreleri bulunur. Müköz boyun hücrelerini hematoksilin-eosin kesitlerde tanımak oldukça zordur. Bu hücreler PAS boyası ile kolay ayırt edilir ve hem nötral hem de asidik müsün (sialomüsün) üretirler (28).

Yapılan çalışmalarda midenin tüm bölgelerinde yer alan müköz boyun hücrelerinin, mukozal proliferasyon ve rejenerasyon özelliklerine sahip farklılaşmamış kök hücreler olduğunu göstermektedir. Bu hücreler, foveola ve yüzey epitelinin yenilemek için lümene doğru veya zimojenik, pariyetal veya nöroendokrin hücreleri yenilemek için tabana doğru hareket edebilirler (31).

Mide mukozasında farklı hormon tiplerini üreten çeşitli hücreleri içerir. Pilorik mukozada endokrin hücrelerin yarısını G hücreleri (gastrin sentezleyen), %30'u enterokromaffin benzeri hücreler (serotonin sentezleyen) ve %15'i D hücreleri (somatostatin sentezleyen) oluşturmaktadır. Oksintik mukozada ise endokrin hücreler

çoğunlukla glandüler alanda yer alırlar. Pilorik mukozada endokrin hücreler daha çok foveolanın hemen altında yer alan boyun bölgesinde görülür (28).

Yüzey epitel, foveola ve glandlar, tüm gastrointestinal sistemin diğer kısımlarında olduğu gibi bazal membran üzerinde yer alır. Bazal membranın altında ise, kollajen, retikülin ve elastik liflerden oluşan destek niteliğinde lamina propria yer alır. Özellikle pilorik mukozada, lamina propria pitler arasındaki mukozanın yüzeyel kısmında daha fazla bulunmaktadır. Lamina propriada fibroblastlar, histiyositler, plazma hücreleri ve lenfositler gibi çeşitli hücre grupları görülebilmekle birlikte, nadiren de olsa nötrofiller ve mast hücreleri görülebilmektedir. Ayrıca lamina propria, arterioller, kapillerler ve myelinsiz sinir lifleri de içerir (28).

Yapılan çalışmalarda, midede normal olarak primer lenfoid foliküllerin bulunabildiğini göstermiştir (32). Ancak sekonder lenfoid foliküllerin varlığı, genellikle *Helicobacter pylori* enfeksiyonuna bağlı gelişen gastriti düşündürür (28).

Muskularis mukoza ve muskularis propria arasında kalan submukoza, çok sayıda elastik liften oluşan gevşek bir bağ dokusudur. Meissner pleksusu, arter, ven ve lenfatikler submukozada yer alır (28).

Midenin en dış kısmında bulunan muskularis propria, muskularis eksterna olarak da isimlendirilmekte olup üç kısımdan oluşmaktadır. En dıştan içe doğru longitudinal, sirküler ve oblik lifler bulunur. Longitudinal lifler özofagusun longitudinal kas tabakası ile devamlılık gösterimekte olup sirküler lifler pilorik sfinkteri oluşturmaktadır. Oblik lifler ise sirküler liflerin iç kısmında daha çok kardiak bölgede bulunan tabakadır. Muskularis proprianın sirküler ve longitudinal katmanları arasında auerbach (miyenterik) pleksusu yer alır (28).

Muskularis mukoza dışta longitudinal ve içte sirküler olmak üzere iki tabakadan oluşur. Özellikle antral kısımda daha belirgin muskularis mukozadan lamina propriaya penetre olan düz kas lifleri, yüzey epitelinin bazal membranına kadar uzanım gösterir (28).

2.7. Mide Kanserinin Genel Özellikleri

2.7.1. Epidemiyoloji

Mide kanseri kanserin neden olduğu ölümler açısından insidans olarak beşinci ve dünya çapında ölüm oranı açısından dördüncü sıradadır. Doğu Asya, Doğu Avrupa ve Latin

Amerika gibi ülkelerde mide kanseri insidansı yüksek iken; Kuzey Amerika, Kuzey Avrupa, Afrika ve GüneydoĖu Asya'da ise insidans düşüktür (2). Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Kanser Daire Başkanlığı 2017 verilerine göre ülkemizde mide kanseri en sık görülen kanserler arasında erkeklerde beşinci, kadınlarda altıncı sırada yer almaktadır (3).

Mide kanseri risk faktörlerindeki bölgesel farklılıklar, hastalığın en yaygın anatomik alt bölgelerini etkiler. H. pylori enfeksiyonu, alkol kullanımı, fazla tuzlu diyet, işlenmiş et ve az miktarda meyve ve sebze alımı ile ilişkili distal veya antral mide kanserleri Doğu Asya'da daha yaygındır. Proksimal mide (kardia) tümörleri obezite ile ilişkilidir ve gastroözofageal bileşke tümörleri reflü ve Barrett  zefagus ile ilişkilidir ve Asya dışındaki ülkelerde daha sık görülür (1).

Dünya nüfusunun ya lanmasına paralel olarak her yıl yeni vaka sayısı gittikçe artma eğilimi göstermekte ve ayrıca genç hastalarda da bu artma eğilimi devam etmektedir (33).

2.7.2. Etiyoloji

Mide kanserine neden olabilecek çeşitli risk faktörleri mevcuttur ve bunların başlıca  u şekildedir: Helicobacter pylori enfeksiyonu, beslenme alışkanlıkları (aşırı tuz-salamura tüketimi), ailede mide kanseri öyküsü, sigara içimi, sosyoekonomik durum, geçirilmiş cerrahi operasyonlar, radyasyon maruziyeti olarak sayılabilir (34–36).

Tablo 1: Mide kanseri etiolojisinde kanıt düzeyi yeterli ve sınırlı olan ajanlar

Gastrik Karsinojenite Kanıtı Olan Ajanlar	Gastrik Karsinojenite Kanıtı Sınırlı Olan Ajanlar
Helicobacter Pylori enfeksiyonu	Asbest maruziyeti
Lastik imalatçılığı endüstrisinde çalışmak	EBV enfeksiyonu
Sigara kullanımı	İnorganik kurşun bileşikleri
Radyasyon maruziyeti	Nitrat veya nitrit içeren besinler
	Salamura sebzeler
	İşlenmiş et tüketimi
	Tuzlu balık tüketimi

Non-kardia mide kanseri erkeklerde kadınlara göre 2 kat daha sık ve yaşlılarda, sosyoekonomik seviyesi düşük gruplarda, gelişmekte olan ülkelerde daha yaygındır (37,38) Kardia ve noncardia bölgelerinden kaynaklanan kanserler için risk faktörleri farklı olabilir.

Tablo 2: Mide kardia ve non-kardia kanserleri için öne çıkan bazı risk faktörleri (39)

Kardia	Non-kardia
Yaş	Yaş
Erkek cinsiyeti	Erkek cinsiyeti
Tütün kullanımı	Tütün kullanımı
İrk	İrk
Aile öyküsü	Aile öyküsü
Fiziksel aktivite	Fiziksel aktivite
Lif alımı	Lif alımı
Radyasyon	Radyasyon
Obezite	Helicobacter pylori
Gastro özefageal reflü hastalığı (GÖRH)	Düşük sosyoekonomik durum
	Aşırı tuzlu ve tütülenmiş yiyecek alımı
	Düşük meyve ve sebze tüketimi

Helicobacter pylori enfeksiyonu, Dünya Sağlık Örgütü'nün Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC) tarafından kesin kanserojen olarak sınıflandırmıştır (40). *Helicobacter pylori* inflamasyonuna uzun süre maruziyet kronik atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve displazi zemininden kanser gelişimine neden olur. *Helicobacter pylori* başta CagA (Cytotoxin-associated gene A) ve VacA (Vacuolating Cytotoxin A) başta olmak üzere çeşitli virülans faktörleri ile hücre siklusunda genlerde mutasyonlara, hücrelerin adezyon kaybına ve çeşitli epigenetik değişiklikleri başlatarak malign transformasyonla sonuçlanan toksik etkilere sebep olur (41,42). Batı ülkelerinde, *Helicobacter pylori*'nin non-kardiya gastrik karsinom için majör bir risk olduğu, buna karşı kardia gastrik karsinom için majör risk oluşturmadığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (43).

Hereditör mide kanserlerinin sadece %1 ila %3'ünde ailesel sendromlar yer almaktadır(44). Bunlardan 3 ana sendromu: kalıtsal yaygın mide kanseri (HDGC), mide adenokarsinomu ve midenin proksimal polipozisi (GAPPS) ve ailesel intestinal mide kanseri (FIGC) oluşturmaktadır. Ayrıca Lynch Sendromu (LS), Li-Fraumeni Sendromu (LFS), Juvenil Polipozis Sendromu (JPS), Peutz-Jeghers Sendromu (PJS) ve Kalıtsal Meme ve Over Kanseri Sendromu (HBOCS) gibi kanser sendromlarında da mide kanseri riski artmıştır (45).

HDGC'den etkilenen ailelerin sadece yaklaşık olarak %40'ında genetik bir temel bulunmuştur(46). HDGC, ortalama 38 yaşında ortaya çıkan (14-69 yaş arası değişen) mide duvarının kalınlaşmasına yol açan, genellikle belirgin bir kitle oluşturmayan, az diferansiye bir adenokarsinom olan diffüz gastrik karsinom için otozomal dominant bir duyarlılıktır (47)(48). Bu kanser tipinde E-kaderin gen değişikliği ve ailelerin yaklaşık %25'i inaktif edici CDH1 germline mutasyonlarına sahiptir (49). HDGC'li ailelerin CDH1 mutasyonu negatif hastalar arasında, yüksek ve orta düzeyde penetrasyona sahip genlerde, örneğin: BRCA2, STK11, ATM, SDHB, PRSS1, MSR1, CTNNA1 ve PALB2 gibi aday mutasyonlar belirtilmiştir(50) Bunun için, CDH1 geninde herhangi bir değişiklik olmayan HDGC ailelerinde, CTNNA1 *gibi* diğer tümör baskılayıcı genlerin önemi göz ardı edilmemelidir. CTNNA1 hücreler arası adezyon ile ilgili olup HDGC için şüpheli bir tümör baskılayıcı gendir (48). Verilere göre, mutasyon taşıyıcılarında yaygın mide kanseri penetransı, 80 yaşına kadar hem erkeklerde hem de kadınlarda %80'den fazladır ve kadınların lobüler meme kanseri geliştirme olasılığı %60'tır (51).

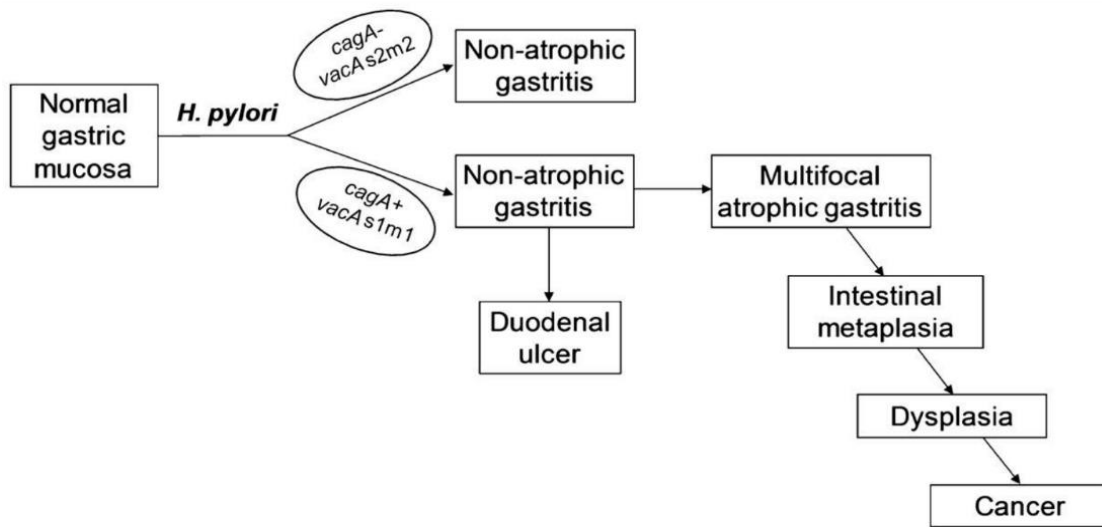
GAPPS 2012'de tanımlanan, proksimal mideyle sınırlı, kolorektal veya duodenal polipozis veya diğer kalıtsal gastrointestinal kanser sendromlarının eşlik etmediği fundik

gland polipozisinin (displastik lezyonlar veya intestinal tip gastrik adenokarsinom veya her ikisi dahil) otozomal dominant geçişi ile karakterize olup genetik nedenini henüz tanımlanmamıştır (52). Bununla beraber, son çalışmalar yedi ailede APC mutasyonlarını tanımlamış ve bu da GAPPS'nin tek başına bir mide kanseri sendromu değil, Familial Adenomatosis Polipozisin bir alt grubu olduğunu düşündürmüştür (53,54).

FIGC, intestinal tip mide kanseri ile karakterizedir ve otozomal dominant kalıtlıdır(55) Portekiz ve Japonya gibi yüksek insidanslı ülkelerde FIGC, üç kritere göre teşhis edilir: 1) intestinal mide kanserli en az üç akraba ve bunlardan biri diğer ikisinin birinci derece akrabası, 2) mide kanseri hastalarının en az iki kuşakta ortaya çıkması ve 3) en az bir hastaya 50 yaşından önce mide kanseri teşhisi konmasıdır (56).

2.7.3. Patogenez

Mide kanserinin patogenezini, hem çevresel hem de konakla ilgili faktörlerin önemli bir rol oynadığı multifaktöriyel bir süreçtir (1)(57). Gastrik adenokarsinomun intestinal ve diffüz alt tiplerinin iki farklı patogenetik yoldan kaynaklandığı düşünülmektedir: intestinal tip için Correa yolu ve adenokarsinomun kalıtsal diffüz tipi için Carneiro modeli (58,59). Mide kanserinin intestinal tipinin (Correa yolu), kronik gastrit ile başlayıp multifokal atrofik gastrit ile devam eden ve intestinal metaplaziye ilerleyen mide mukozasındaki değişikliklerin sonucu olduğu varsayılmıştır. Model 1988 ve 1992 yıllarında güncellenmiştir (58,60). H pylori enfeksiyonu süreci başlatır ve sürdürür. Bakteri kolonileri mide lümeninde hala mevcut olmasına rağmen, mide mukozasının inflamasyonuna neden olarak gland kaybına neden olabilir. Bu inflamasyon genellikle onlarca yıl sürer(atrofi). Bunu takiben mide epitelinin (intestinal metaplazi) yerini intestinal karakterli hücreler alır. Displazi low grade olarak başlar ve artan derecelerde nükleer polimorfizm ve kanser riskini artıran irregüler arşitektür içinde yüksek grade odaklara ilerler (61).



Şekil 3: Mide adenokarsinomlarında Correa tarafından tanımlanan prekanseröz basamaklar (41)

Carneiro yolağı, kalıtsal diffüz mide kanseri durumlarını açıklamaya yönelik bir çabadır. (62). Bu yolağa göre, germline CDH1 mutasyonu taşıyan bireylerde, genellikle promoter hipermetilasyonu yoluyla işlevsel CDH1 allelinin kaybı, fenotipik olarak normal görünen gastrik epitel hücrelerinde hücre polaritesi ve adezyon bozukluğuna yol açabilir. Bu durum, in situ taşlı yüzük hücreli karsinomun gelişimine zemin hazırlayabilir. Otozomal dominant HDGC sendromuna neden olan ise CDH1 geninin kodladığı hücre adezyon molekülü olan E-cadherin proteininin germline mutasyonudur (63).

Helicobacter pylori'nin eradikasyonu gastrik karsinom riskini azaltır ve risk azalmasının derecesi eradikasyon sırasındaki atrofik hasarın varlığına, şiddetine ve kapsamına bağlıdır (64–67). İleri evrelerinde *Helicobacter pylori*'nin eradikasyonu artık neoplastik ilerleme riskini azaltmayabilir (64). Mide epitel hücrelerinde DNA mutasyonuna ve epigenetik değişikliklere kronik *Helicobacter pylori* enfeksiyonun sebep olduğu varsayılmıştır (68–70). CagA pozitif *Helicobacter pylori* suşlarına maruz kalma, mide kanseri gelişimi açısından en etkili risk faktörlerinden biridir (71,72). İnflamasyonla ilgili genler (IL1B, TNF) genetik yatkınlıktan sorumlu tutulmuştur ve gelişmiş ülkelerde otoimmün gastrit mide kanseri için risk faktörüdür (73).

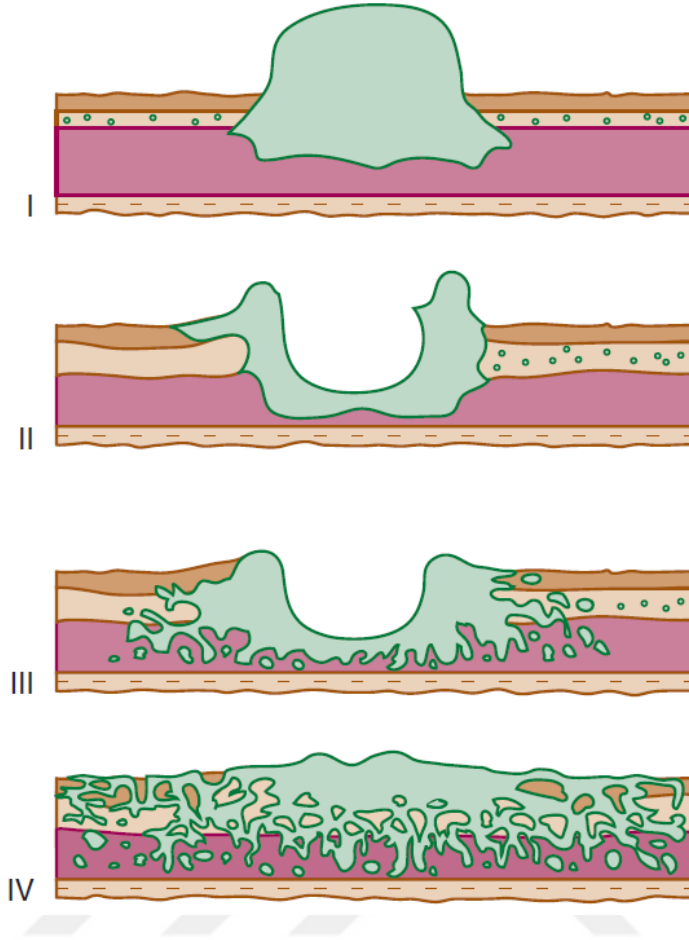
Midenin antral veya fundik bezlerinin boyun bölgesi bağırsak metaplazisinin ve daha sonra displazinin ve erken adenokarsinomun geliştiği yerdir. Bu bulgu öncül hücrelerin bu bölgede yer aldığı fikrini desteklemektedir (74).

Tüm kanserlerde olduğu gibi mide kanserini oluşturmak için etkileşime giren çok sayıda risk faktörü ve koruyucu faktör mevcuttur. Çevresel faktörlerin mide karsinogenezinde önemli bir rol oynadığını gösteren epidemiyolojik kanıtlara rağmen, mide karsinomunun patogenezinin immünolojik, genetik ve immünogenetik faktörlerden etkilendiği düşünülmektedir (75).

2.7.4. Mide karsinomların sınıflandırılması

Klinik olarak mide kanserleri erken ve geç olmak üzere 2 gruba ayrılır. Lokal lenf düğümlerinin durumu ne olursa olsun, Japon otörler erken mide karsinomunu mukoza veya mukoza ve submukoza ile sınırlı (muskularis eksternaya uzanmayan) bir kanser olarak tanımlarlar (76). Lauren'in intestinal tipi erken karsinom formları oluştursada, erken diffüz karsinom (neredeyse tamamen taşlı yüzük hücrelerinden oluşan) ve müsinöz karsinom formları da vardır (77). 1920'lerin başındaki % 5,7'den 1990'ların sonunda % 45'e yükselen erken karsinom vakaları Japonya'da arttı (78). Erken karsinomlar, endoskopi sırasında çıkıntılı veya tip I (polipoid, nodüler veya villöz), yüzeysel veya tip II (yükseltilmiş, düz veya çökük) veya tip III (ekstravaze, çıkıntılı) olarak sınıflandırılabilir (79). Şu anda, "erken " karsinomların çoğunu tedavi etmek için laparoskopik kısmi rezeksiyon veya endoskopik mukozal veya submukozal rezeksiyon gibi minimal cerrahi teknikler kullanılmaktadır (80,81). Nodal metastazların olduğu durumlarda bile rezeksiyon sonrası 5 yıllık sağkalım oranı % 80 ile % 95 arasında değişmektedir (82).

Submukozayı geçerek mide duvarını işgal eden tümörler, ileri evre adenokarsinomlar olarak kabul edilir. İleri evre mide kanserleri makroskopik olarak Borrmann ve histopatolojik Lauren sınıflandırma sistemlerine göre gruplandırılmaktadır (36). Borrmann sınıflandırması mide karsinomlarını dört farklı gruba ayırır: polipoid karsinom (tip I), mantarlaşan karsinom (tip II), ülserleşen karsinom (tip III) ve diffüz infiltratif karsinom (tip IV) (83). Midenin büyük bir kısmını etkilediğinde Tip 4 karsinom aynı zamanda linitis plastica olarak da bilinir. Tüm vakaların %36'sını oluşturan tip II mide kanseri, sıklıkla antrumda küçük kurvaturda bulunur. Tip I ve III, tüm ilerlemiş mide karsinomlarının % 25'ini oluşturur ve korpusta, tipik olarak büyük kurvaturda daha yaygındır (36).



Şekil 4: Borrmann ileri mide kansinomunun dört aşamalı makroskopik sınıflandırması (36)

Patologlar tarafından en sık kullanılan üç aşamalı Laurén sınıflandırması, çevresel faktörlerin ve epidemiyolojik eğilimlerin rolünü anlamak için çok önemlidir (7). Bu sınıflandırma şeması intestinal, diffüz ve mikst veya sınıflandırılmamış tipleri tanımlamaktadır. Bunların göreceli sıklıkları sırasıyla %50 ila %67, %29 ila %35 ve %3 ila %21'dir (84).

Mide kanserinin patofizyolojik özelliklerini dünya çapında sistematik bir şekilde sınıflandıran ve evrensel olarak kabul edilmiş tek bir sınıflama sistemi bulunmamaktadır. En sık kullanılanlar Lauren ve WHO sınıflamalarıdır. Bunlara ek olarak Ming, Nakamura, Mulligan, Goseki ve Carnerio gibi birçok farklı sınıflamalar da bulunmaktadır (1). Lezyonun büyüme paternine göre lezyonu 2 ana gruba ayıran Ming sınıflandırma sisteminde 1) genişleyen büyüme paterni ve daha az yaygın tip olduğu kabul edilen 2) infiltratif büyüme paternini tanımlar (85). Nakamura sınıflandırmasında da mide kanserinin iki tipe ayrılacağı sonucuna varılmıştır; diferansiye karsinom (UCA veya gastrik tip) ve

undiferansiye olan (DCA veya intestinal tip). Birincisi normal mukozadan gelişir ve normal mukozanıninkine benzer bir kanser fenotipine sahipken, ikincisi bağırsak metaplastik epitelinden gelişir ve bağırsak metaplastik epitelininkine benzer bir kanser fenotipine sahiptir (86). Mulligan'a göre, üç farklı mide adenokarsinomu türü vardır: intestinal karsinom, pilor-kardiyak gland karsinomu, mukus hücreli karsinom (87). Carneiro sınıflandırmasına göre, mide karsinomları morfolojik ve immün fenotiplerine dayanarak dört farklı tipe ayrılır. Bu tipler şunlardır: izole hücreli karsinom, glandüler karsinom, solid karsinom ve mikst karsinom (88).

1992 yılında Goseki tarafından tanımlanan sınıflandırma mide karsinomlarını intraselüler mûsin miktarı ile tubüllerin diferansiyasyon derecelerine göre 4 gruba ayırır: Grup I tümörler iyi tubüler diferansiyasyon gösterirler ve mûsinden fakirdirler, grup II tümörler iyi tubüler diferansiyasyon gösterip mûsinden zengindirler, grup III tümörler tubüler diferansiyasyon kötüdür ve mûsinden fakirdirler, grup IV tümörler ise tubüler diferansiyasyon kötüdür ve mûsinden zengindirler. Goseki sınıflandırması ile Laurén ve WHO sınıflandırmaları arasında bir korelasyon olduğunu göstermiştir, ancak gözlemciler arası uyum yalnızca orta düzeyde olmuştur (89).

Lauren tarafından 1965 yılında tanımlanan sınıflamaya göre, mide adenokarsinomları iki temel yapısal tipe ayrılır: intestinal tip ve diffüz tip (7). Lauren sınıflamasında olguların yaklaşık %16'sı sınıflandırılmaz veya mikst kabul edilir. En yaygın olarak kabul görmüş mikroskopik sınıflandırma sistemi hala Lauren'inkidir (90). İntestinal tip tümörler kronik gastrit ve intestinal metaplazi ile yakın ilişkilidir ve epidemiyolojik olarak "çevresel" faktörlerle daha yakından bağlantılıdır. Mide kanseri insidansındaki coğrafi farklılıklar büyük ölçüde intestinal tip kanserlerdeki varyasyonlardan kaynaklanmaktadır. Diffüz tip kanserlerle ilgili olarak böyle bir faktör tanımlanmamıştır. İki türün yayılma şekli de farklıdır. İntestinal tip karsinomlarda kan yoluyla yayılma olağandır ve diffüz tip tümörler için ise periton yoluyla yayılım tipiktir (91).

WHO 2019 mide tümörleri sınıflamasına göre midenin malign epitelyal tümörlerinin histolojik alt tipleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3: Midenin malign epitelyal tümörlerinin Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2019 mide tümörleri sınıflamasına göre histolojik alt tipleri (1)

Adenokarsinom, NOS
• Tübüler Adenokarsinom • Pariyetal hücreli karsinom • Mikst Subtip İçeren Adenokarsinom • Papiller Adenokarsinom NOS • Mikropapiller Karsinom NOS • Mukoepidermoid Karsinom • Müsinöz Adenokarsinom • Taşlı Yüzük Hücreli Adenokarsinom • Zayıf Koheziv Karsinom • Lenfoid Stroma İçeren Meduller Karsinom • Hepatoid Adenokarsinom • Paneth Hücreli Karsinom
Skvamöz Hücreli Karsinom, NOS
Adenoskvamöz Karsinom
Andiferansiye Karsinom, NOS
• Büyük Hücreli Karsinom, Rabdoid Fenotip • Pleomorfik Karsinom • Sarkomatoid Karsinom • Osteoklast Benzeri Dev Hücreli Karsinom
Gastroblastom
Nöroendokrin Tümör NOS
• Nöroendokrin Tümör Grade 1 • Nöroendokrin Tümör Grade 2 • Nöroendokrin Tümör Grade 3 • Gastrinoma NOS • Somatostatinoma NOS • Enterokromaffin Hücreli Karsinoid • ECL- Hücreli karsinoid, Malign
Nöroendokrin Karsinom, NOS
• Büyük Hücreli Nöroendokrin Karsinom • Küçük Hücreli Nöroendokrin Karsinom • Mikst Nöroendokrin- Non- Nöroendokrin Neoplazi (MINEN)

WHO sınıflamasında beş histolojik tip tanımlanmıştır: papiller, tübüler, “poorly” koheziv, müsinöz ve mikst tip (1).

Papiller adenokarsinom: Bu gastrik karsinomların %2,7-9,9'unu oluşturan nispeten nadir bir tiptir. Çoğu zaman, bu alt tip ekzofitik bir gelişim paternine sahiptir ve histolojik olarak iyi diferansiyedir, kolumnar veya küboidal hücrelerle döşeli ve fibrovasküler korlar tarafından desteklenen uzun parmak benzeri yapılara sahiptir (1).

Tübüler adenokarsinom: Bu alt tip göreceli sıklığı Avrupa'da % 45'ten Japonya'da yapılan bir çalışmada ise % 64'e kadar değişmektedir ve bu da onu en yaygın tip hale getirmektedir. Japonya'da yaşlı hastaların çok daha yüksek bir sıklığa (%72,4) sahip olduğu bulundu. Bu alt tip farklı çaplarda dilate ve yarık benzeri dallanan tübüllerden oluşmaktadır. Asiner yapılarda eşlik edebilir. Neoplastik hücreler kolumnar, küboidal veya belirgin intraluminal müsin veya hücre debrisisi ile düzleşmiş olabilir. Solid yapıda ve zorlukla tanımlanabilen tübüllere sahip tümörler bu kategoriye dahildir; Japon Mide Kanseri Birliği (JGCA) sınıflandırmasında “poorly 1 (solid tip): por1” tanımlamasına karşılık gelen kötü diferansiye tübüler (solid) karsinom olarak sınıflandırılırlar (1).

Poorly koheziv karsinom, taşlı yüzük hücreli ve diğer subtipler: Japon hastalarda daha yüksek sıklıkta bildirilen poorly koheziv karsinomlar gastrik karsinomların %20-54'ünü oluşturur. Histolojik olarak tek başına veya küçük gruplar halinde düzenlenmiş ve iyi gelişmiş glandları olmadan dağılan neoplastik hücreler poorly koheziv karsinomu oluşturur. Poorly koheziv karsinomların ya taşlı yüzük hücreli ya da taşlı yüzük hücresi olmayan tipi olabilir. Taşlı yüzük hücreli tümörler, eksantrik yerleşimli nükleusa sahip, berrak, globoid bir sitoplazmik müsin damlacığı ile karakterize edilir. Diğer selüler alt tipleri (taşlı yüzük hücreli tipi olmayan) lenfosit ve histiyositlere benzeyen pleomorfik, bizar nükleuslu, zayıf koheziv neoplastik hücrelerden oluşur. Özellikle submukozayı veya ötesini işgal ettiklerinde, PCC'lere belirgin desmoplazi eşlik edebilir. Araştırmalara göre, taşlı yüzük hücreli karsinomlar kemoterapi ve radyasyon tedavisine daha az yanıt verebilir (1).

Müsinöz Adenokarsinom: Gastrik karsinomların % 2,1-8,1'inin bu alt tipe ait olduğu bildirilmiş olup, malign epitel ve ekstrasellüler müsin gölcüklerinden oluşmaktadır. Müsin gölcükleri tümör alanının>%50'sini oluşturmaktadır. İki farklı büyüme paterni görülebilir: birincisi interstisyel müsin içeren kolumnar epitel ile döşeli glandüler yapılar veya tübüller; ikincisi müsin ile çevrili yuvalar veya tek tek tümör hücreleri şeklindedir (1).

Mikst Adenokarsinom: Bu alt tip için bildirilen göreceli sıklık % 6-22 olup glandüler (tübüler/papiller) ve taşlı yüzük hücreli/zayıf kohezif olmak üzere 2 veya daha fazla

histolojik bileşen içerirler. Belirlenen her komponent oranı ile bu tümörler raporlanmalıdır. Bu tümörün klonal olduğu ve fenotipik farklılıkların e-kaderini (CDH1) kodlayan gende somatik mutasyon sonucu ortaya çıktığı genetik çalışmalara göre saptanmıştır. Mikst adenokarsinomlu hastaların sadece bir bileşeni olanlara göre daha kötü bir prognoza sahip olduğu yapılan çalışmalarda belirtilmiştir (1).

Lenfoid stroma içeren mide (adeno)karsinomu: Medüller karsinom ve lenfoepitelyoma benzeri karsinom olarak da isimlendirilen bu tip gastrik karsinomların %1-7'sini oluşturmaktadır. Bu gastrik karsinom tipi intraepitelyal lenfositler ve belirgin lenfosit infiltrasyonu içine yerleşmiş poligonal hücrelerin sinsitya, trabeküller ya da düzensiz tabakaları ile karakterize edilmiştir. Anastomoz yapan ya da dallanan glandüler yapılarla karakterize dantel (lace patern) paterni erken evre hastalıkta görülür. Proksimal mide veya gastrik güdükte lokalize bu tümörler erkeklerde daha yaygındır. Bu alt tipte bildirilen EBV enfeksiyonu oranları %22,5 ile %100 arasında değişmekte olup en yüksek frekanslar (>%80) EBER in situ hibridizasyon yapılarak tespit edilmiştir (1).

Hepatoid adenokarsinom ve ilişkili antiteler: Bu tip büyük, poligonal, eozinofilik sitoplazmalı, hepatosit benzeri neoplastik hücrelerden meydana gelir. Safra ve PASD-pozitif intrasitoplazmik eozinofilik globüller gözlenebilir. Berrak sitoplazmalı iyi diferansiye papiller veya tübüler tip adenokarsinom, enteroblastik diferansiyasyon gösteren adenokarsinom ve yolk-sac tümörü benzeri karsinom alfa fetoprotein (AFP) üreten diğer karsinomlar arasında yer alır. Genellikle bu histolojik tiplerin birden fazlası bir arada bulunur. Hepatoid adenokarsinom ve AFP üreten karsinomların sıklığı sırasıyla %0,3-2 ve %2,6-5,4'tür (1).

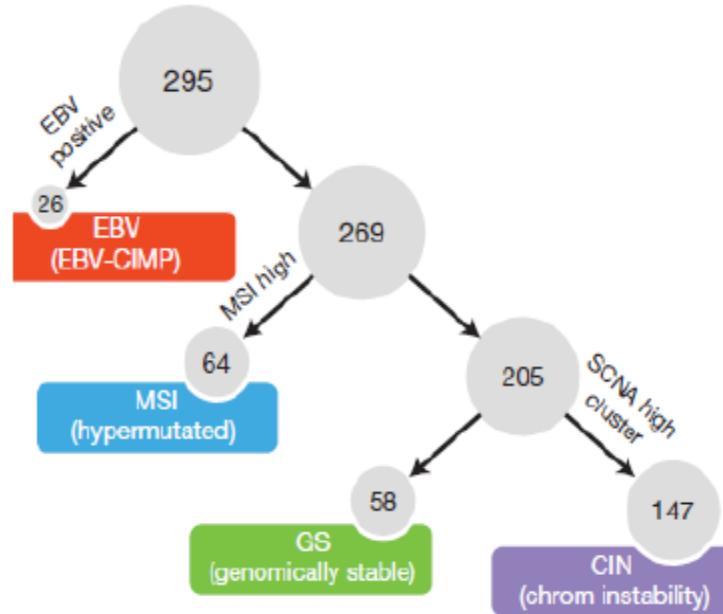
Mikropapiller adenokarsinom: Boşluklar içinde yer alan, fibrovasküler kor içermeyen, küçük gruplar halinde neoplastik hücreler bu alt tipin ayırt edici özelliğidir. Tübüler veya papiller adenokarsinoma bu komponent tüm tümörün %10-90'ını oluşturacak biçimde eşlik edebilir. Özofagogastrik bileşkenin pür invaziv mikropapiller karsinomu rapor edilmiştir (1).

Fundik gland tipi mide adenokarsinomu: Bu alt tipin oksintik gland adenomlarından geliştiği düşünülmekte ve endoskopik submukozal rezeksiyon ile tedavi edilen erken gastrik kanserlerin %1'ini oluşturmaktadır. Şef hücre baskın (olguların %99'u), paryetal hücre baskın ve mikst fenotip olmak üzere üç alt kategoriye ayrılabilir (1).

Nadir alt tipler: Mukoepidermoid karsinom, paneth hücreli karsinom ve paryetal hücreli karsinomu kapsar (1).

2.7.5. Moleküler sınıflama

Genetik ve epigenetik değişikliklerin her ikisi de karsinogeneizde yer alır ve bunların normal dokularda düşük düzeyde birikmesi kanser riskini oluşturur (69). Büyük veri setlerinin detaylı analizleri sayesinde yeni tedavi hedefleri, hastalık mekanizmalarının daha iyi anlaşılması ve hastalık alt tiplerin belirlenmesi mümkün kılınmıştır (63). Mide karsinomları moleküler yöntemlerle detaylı olarak incelenmiş ve sonucunda Kanser Genom Atlası Projesi (The Cancer Genome Atlas, TCGA) kapsamında 2014 yılında “moleküler sınıflandırma önerisi” olarak yayımlanmıştır. Kanser Genom Atlası Projesi (The Cancer Genome Atlas, TCGA) kapsamında yapılan genomik analizler sonucunda daha önce kemoterapi veya radyoterapi ile tedavi edilmemiş 295 hastanın mide adenokarsinomu dokusunu değerlendirmiş olup mide kanserleri 4 farklı moleküler alt tipte sınıflandırılmıştır; EBV pozitif, mikrosatellit instabil (MSI), genomik stabil (GS) ve kromozal anstabil (CIN)(92). Ayrıca 2015’te ACRG (Asian Cancer Research Group) tarafından da sınıflama yayınlanmıştır (93).



Şekil 5: TCGA çalışmasında 295 vakanın dört alt tipte dağılımı (92)

EBV Pozitif Mide Kanseri

Vakaların yaklaşık %9'unda EBV pozitif olup erkeklerde (%81) daha yaygındır ve özellikle mide fundusu, korpusunda (%62) lokalizedir. EBV-pozitif gastrik kansinomların çoğu histolojik olarak lenfoid stroma veya lenfoepitelyomal benzeri özelliğe sahip olup+, PIK3CA ve ARID1A mutasyonları, genom çapında hipermetilasyon ve önemli bir immün kontrol noktası düzenleyicisi olan CD274 (PD-L1) geninin amplifikasyonunu gösterir (93). EBV-pozitif ve MSI-yüksek mide kanserlerinin her ikisi de yüksek metilasyonlu bir epigenotip ile karakterize edilir (94). EBV pozitif tümörler yüksek oranda CpG adaları metilatör fenotipi (CpG Island Methylator Phenotype, CIMP) sergilemekte olup hücre siklusunun G1 kontrol noktasında görev alan CDKN2A (p16, siklin bağımlı kinaz inhibitörü 2A) geninin tüm EBV pozitif tümörlerde promotor hipermetilasyonuna uğrayarak sustuğu fark edilmiştir (92).

Mikrosatellit İnstabil (MSI) Mide kanseri

Tüm mide maligniteleri arasında, MSI mide kanserleri vakaların %22'sini oluşturur. Bu grup yüksek oranda CIMP kümelenmesi göstermekte olup MLH1 (MutL homolog 1) geni promotor hipermetilasyonu bu grup için karakteristiktir. Aynı zamanda PIK3CA, ERBB2, ERBB3 ve EGFR gibi genlerin sıklıkla mutasyona uğradığı bildirilmiştir(92) MSI gastrik kansinomlar ileri yaş (≥ 65 yaş), kadın cinsiyet, orta/alt gastrik gövdede yerleşim, lenf nodu tutulumunun daha az sıklıkta olması ve serozal tabakaları invazyon eğiliminin daha az olması ile ilişkilendirilmiştir (95,96). MSI-H gastrik kansinomların histolojik verileri, EBV pozitif gastrik kansinomlara benzer şekilde, genellikle yoğun lenfositik infiltrasyonun eşlik ettiği çeşitli paternler ortaya çıkardı (97).

Genomik Stabil (GS) Mide Kanseri

GS mide kanserleri tüm mide kanserlerinin %20'sini oluşturmaktadır. Histolojik ve klinik olarak değerlendirildiğinde diffüz mide kanserlerinin genellikle bu grupta toplandığı saptanmıştır (92).

Daha genç hastalarda daha sık tespit edilen minimal somatik kopya sayısı sapmalarına sahip tümörler bu alt grubun göstergesidir (medyan yaş 59) (98). Bu grubun moleküler altyapısında %37 oranında CDH1 mutasyonu, 16 tümörde (%5) Ras homolog gen ailesi A üyesi (RHOA) mutasyonu ve dokuz tümörde (%3) claudin 18 (CLDN18) ve Rho GTPaz aktive edici protein 26 (ARHGAP26) genleri arasında gen füzyonu izlenmiştir (92).

Kromozomal instabil (CIN) Mide Kanseri

CIN mide kanserleri tüm mide kanserlerinin yarısını oluşturmaktadır. Bu alt grupta sıklıkla TP53 geninin mutasyona uğradığı ve hücre proliferasyonunu uyaran RTK-RAS (Reseptör Tirozin Kinaz -RAS) yolağının aktive olduğu saptanmıştır (92). Gastroözofageal bileşke/kardia, CIN gastrik karsinomların en sık bulunduğu yerdir (% 65) ve bunlar intestina histolojiye sahiptir. Bu grupta ERBB2 (%24), KRAS/NRAS (%18), EGFR (%10), ERBB3(%8), FGFR2 (%8) ve MET (%8) amplifikasyonu gözlenmiştir ve ayrıca yüksek oranda TP53 mutasyonu (%73), siklin E1, D1 (CCNE1, CCND1) ve hücre bölünmesi protein kinaz 6 (CDK6) gibi hücre döngüsü araçlarını kodlayan genlerin amplifikasyonunu göstermektedir. Bu bulgular, iyi terapötik hedefler olabilecekleri için klinik açıdan önemlidir (98).

TCGA grubu gastrik karsinomun dört moleküler olarak farklı alt tipini tanımlayabilmiş olsa da, kohortu içinde ilişkili bir sağkalım farkı gözlemlenmemiştir. Daha sonra yapılan retrospektif çalışmalar, CIN alt tipine sahip hastaların adjuvan kemoterapi ile en yüksek sağkalım faydasına sahip olduğunu, GS alt tipindeki hastaların ise adjuvan kemoterapi ile en az ilişkili faydaya sahip olduğunu göstermiştir (99).

Rutin patolojide, MSH2, MSH6, MLH1, PMS2, p53 ve E-Kadherin immünohistokimyası ile EBER insitu hibridizasyon çalışmaları, mide kanserlerini TCGA önerilerine göre subtiplere ayırmak için kullanılabilir (1).

Asya Kanseri Araştırma Grubu (ACRG) Subtipleri

Asya Kanseri Araştırma Grubu (Asian Cancer Research Group, ACRG) mide karsinomları için 2015 yılında dört farklı moleküler alt grup önermiştir. Temelde mide karsinomlarını MSI, MSS (mikrosatellit stabil) olarak ikiye ayrılmakta olup, MSS grup kendi içinde P53 intakt veya mutant olma durumu ve epitelyal-mezenkimal geçiş (epithelial mesenchymal transition, EMT) durumlarına göre MSS/EMT, MSS/P53+ ve MSS/P53- gruplara ayrılmıştır (93).

MSI-H

Gastrik karsinomların bu alt tipi intestinal histolojiye sahiptir (>%60 Lauren intestinal tipi) ve antrumda daha sık tespit edilmiştir (%75). Vakaların yüzde ellisinden fazlası erken tanı almıştır. Bu alt tip KRAS (%23,3), ALK (%16,3), PI3KPTEN-mTOR yolağı (%42) ve ARID1A (%44,2) gibi genlerdeki hipermutasyonla ilişkilendirilmiş olup; dört alt tip arasında en iyi prognoza ve en az nükse (%22) sahip olan tiptir (98).

MSS/EMT

Bu alt tipteki gastrik karsinomların çoğunluğu diffüz tip histolojiye sahiptir (>%80) ve çok daha genç yaşlarda ileri evrelerde (III/IV) keşfedilmiştir. Bu tümör alt tipinde mutasyonel olaylar daha azdır. Diğer alt gruplarla karşılaştırıldığında, MSS/EMT alt tipi en kötü prognoza ve en yüksek nüks sıklığına sahiptir (%63). Diğer alt tiplerle karşılaştırıldığında, bu alt tipte peritoneal implantlar sıklıkla tespit edildi (%64,1). Bu alt tip ayrıca CDH1 ekspresyon kaybı göstermiş olup; önemli sayıda taşlı yüzük hücreli karsinom vakaları içermektedir (98). MSS/EMT alt tipi ve MSS/TP53+ alt tipi için yüzdeler sırasıyla %4,6 (3/64) ve %8 (5/61) iken, MSI alt tipinin %23'ünde (6/26) ve MSS/TP53- alt tipinin %21'inde (18/85) karaciğer sınırlı metastaz baskındı. Bu durum, bu kategorizasyonun klinik uygulanabilirliğini artırmıştır (98).

MSS/TP53+

MSS/TP53- alt tipiyle karşılaştırıldığında, bu alt tip APC, ARID1A, KRAS, PIK3CA ve SMAD4 genlerinde daha yüksek oranda mutasyona sahiptir. Diğer gruplarla karşılaştırıldığında, bu alt grup EBV enfeksiyonu daha sık gözlenmiştir. MSI alt tipinden sonra, bu alt tip ikinci en iyi prognoza sahiptir (98).

MSS/TP53-

Bu grupta düşük sıklıkta diğer mutasyonlara ve tüm alt gruplar arasında en yüksek oranda TP53 mutasyonuna (%60) sahipti. Bu tümör alt tipi sıklıkla ERBB2, EGFR, CCNE1, CCND1, MDM2, ROBO2, GATA6 ve MYC genlerinde tekrarlayan fokal amplifikasyonlar sergilemiştir (98).

TCGA'daki EBV, MSI, CIN ve GS alt tipleri, ACRG'deki MSS/TP53+, MSI, MSS/TP53- ve MSS/EMT alt tiplerine karşılık gelir. Ancak, iki sınıflandırma arasında farklılıklar vardı. TCGA CIN ve GS alt tipleri, tüm ACRG alt tiplerinde gözlemlendi. *CDH1* mutasyonları, ACRG'nin MSS/EMT alt tipine (%2,8) kıyasla TCGA'nın GS alt tipinde (%37) daha sık gözlemlendi. TCGA GS alt tipinin ana özelliklerinden biri olarak, *RHOA* mutasyonları ACRG MSS/EMT alt tipinde nadiren saptandı, ancak ACRG MSS/TP53- ve MSS/TP53+ alt tiplerinde saptandı (100).

2.7.6. Histolojik derece

Sadece tübüler ve papiller karsinomlar derecelendirilir; diğer gastrik karsinom alt tipleri derecelendirilmez. Sonuç olarak, iyi diferansiye adenokarsinomlar iyi şekillenmiş bezlerden oluşurken, kötü diferansiye karsinomlar iyi durumda olmayan bezler içerir ve solid kısımlara veya tek tek hücrelere sahip olabilir. İki kademeli bir derecelendirme sistemi tercih edilir: düşük dereceli (eskiden iyi veya orta derecede diferansiye) ve yüksek dereceli (eskiden kötü diferansiye) (1).

Mide adenokarsinomları için, Amerikan Patoloji Derneği (CAP) tarafından glandüler diferansiasyonun derecelendirilmesine dayanan histolojik bir sınıflama sistemi önerilmektedir (101).

Grade X: Değerlendirilemez

Grade 1: iyi diferansiye, gland yapıları tümörün %95'den fazlasını oluşturur.

Grade 2: Orta derecede diferansiye, gland yapıları tümörün %50-95'ini oluşturur.

Grade 3: Az diferansiye, gland yapıları tümörün %50'den azını oluşturur.

Taşlı yüzük hücreli karsinomlar yüksek derecelidir ve derece 3 olarak sınıflandırılmalıdır. Küçük hücreli nöroendokrin karsinomlar ve andiferansiye karsinomlarda derece 3 olarak kabul edilmelidir. Derece değerlendirilemediğinde derece 'X' olarak belirtilmelidir (102).

2.7.7. Evreleme

GAK'larda günümüzde AJCC (8. baskı) tarafından önerilen TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır. TNM evrelemesi en önemli prognostik faktördür. pT1 ve N0 olan mide kanserlerinde 5 yıllık sağ kalım oranı %90'ın üzerindedir. pT ve pN kategorisi arttıkça, sağkalım ters orantılı şekilde aşamalı olarak azalma gösterir (4).

Tablo 4: AJCC 8. Edisyona göre mide kanserlerinde TNM sınıflaması (103)

T Kategori	T Kriteri
pTX	Primer tümör değerlendirilemiyor
pT0	Primer tümör izlenmedi
pTis	Karsinoma in situ, lamina propria invazyonu olmayan intraepitelyal karsinom, yüksek dereceli displazi
pT1 pT1a pT1b	Tümör lamina propria, muskularis mukoza veya submukozaya invaze Tümör lamina propria ya da muskularis mukozaya invaze Tümör submukozaya invaze
pT2	Tümör muskularis propriaya invaze
pT3	Tümör çevre organ ya da visseral periton tutulumu olmaksızın subserozal yağ dokuya invaze
pT4 pT4a pT4b	Tümör seroza (viseral periton) veya komşu yapılara invaze Tümör serozaya (viseral periton) invaze Tümör komşu yapı veya organlara invaze
N Kategori	N Kriteri
pNX	Lenf nodu değerlendirmesi yapılmadı
pN0	Lenf nodu metastazı saptanmadı
pN1	1-2 adet bölgesel lenf nodu metastazı
pN2	3-6 adet bölgesel lenf nodu metastazı
pN3 pN3a pN3b	3-6 adet bölgesel lenf nodu metastazı 7-15 adet bölgesel lenf nodu metastazı 16 ve daha fazla bölgesel lenf nodu metastazı
M Kategori	M Kriteri
pM0	Uzak metastaz yok
pM1	Uzak metastaz var

Uluslararası Kanser Kontrol Birliği'nin (UICC) TNM sınıflandırmasının ve Amerikan Kanser Ortak Komitesi'nin (AJCC) kanser evreleme kılavuzunun sekizinci baskılarına göre, özofagogastrik bileşkeyi tutan ve merkez üssü midenin proksimalinde <2 cm olan tümörler özofagus kanseri olarak evrelendirilir; merkez üssü midenin proksimalinde >2 cm olan tümörler, özofagogastrik bileşkeyi tutsa bile GK olarak evrelendirilir. Midede bulunan ve özofagogastrik bileşkeyi geçmeyen tüm tümörler GK olarak evrelendirilir (1).

İncelenen tüm lenf nodları negatifse, çıkarılan ve incelenen toplam sayıya bakılmaksızın N0 tanımı kullanılmalıdır (103). Tek tümör hücreleri veya çapı 0,2 mm'den fazla olmayan küçük hücre kümeleri olarak tanımlanan izole tümör hücreleri içeren lenf nodları pN0 olarak sınıflandırılır, ancak tedavi edilmiş mide kanserlerinde pozitif lenf nodları, boyutuna bakılmaksızın lenf nodlarında en az bir rezidüel tümör hücresi odağı olması olarak tanımlanır (101).

Bir mide karsinomuna komşu subserozal dokuda, rezidü lenf nodu dokusu kanıtı olmayan metastatik tümör depozitleri, mide kanseri evrelemesi amacıyla bölgesel lenf nodu metastazı olarak kabul edilir. Tümör depozitleri, tanımlanabilir lenf nodu dokusu veya tanımlanabilir vasküler veya nöral yapı olmaksızın primer karsinomun lenf drenaj alanı içindeki ayrı tümör nodülleri olarak tanımlanır. Peritoneal yüzeye implante olan nodüller uzak metastaz (M1) olarak kabul edilir (101).

2.7.8. Tedavi

Çok erken mide kanserleri (T1a) için (i) açıkça mukozaya sınırlı, (ii) iyi diferansiye G1-2, (iii) ≤ 2 cm ve (iv) ülserle değilse endoskopik rezeksiyon önerilir. Avrupa Gastrointestinal Endoskopi Derneği (ESGE), çoğu gastrik yüzeyel neoplastik lezyon için tercih edilen tedavi olarak ESD'yi önermektedir (104). Erken mide kanserinin endoskopik rezeksiyonu en blok yapılmalı ve lateral ve bazal rezeksiyon sınırlarının tam bir histolojik değerlendirmesine izin vermelidir (105). Tümörün yerleşimine, TNM sınıflandırmasına ve histolojik alt tipine göre cerrahi rezeksiyonun kapsamı değişir. Endoskopik rezeksiyon kriterlerini karşılamayan T1 tümörler, diğer mide kanserlerine göre daha az kapsamlı cerrahi olmasına rağmen cerrahi gerektirir (105). Radikal gastrektomiye eşlik eden nodal diseksiyonun kapsamı kapsamlı bir şekilde tartışılmıştır. D1 rezeksiyonu, perigastrik lenf düğümlerinin yanı sıra sol gastrik arter boyunca olanların çıkarılması anlamına gelir. D1+ ve D2, uygun veya ortak hepatik arter, splenik arter veya çölyak ekseni boyunca ek lenf düğümlerinin çıkarılması anlamına gelir (106). Güncel AJCC/UICC TNM (8. baskı)

sınıflandırması, güvenilir evreleme için en az 15 lenf düğümünün eksizyonunu önermektedir (103).

İlerlemiş mide kanseri tedavisi cerrahi ve kemoradyasyon tedavisine dayanır. İnoperable mide kanserli hastalar için sistemik tedavi, konvansiyonel kemoterapi ve hedefe yönelik tedavileri kapsayan tek yaklaşımdır (105). İleri evre mide karsinomu tedavisinde pek çok hedefe yönelik tedavi yöntemi denenmiş olmakla birlikte onaylananlar epidermal büyüme faktörü reseptörü-2 (HER2) ve endotelyal büyüme faktörü reseptörü-2'yi bloklayan monoklonal antikor temelli biyolojik ajanlardır (sırasıyla trastuzumab ve ramucirumab). Özellikle HER2 pozitif veya negatif mide karsinomlarının biyobelirteç odaklı tanısı, tedavi için önemli olup HER2 durumu immünohistokimyasal veya in situ hibridizasyon yöntemleri ile değerlendirilebilmektedir (107). Bağışıklık sistemini tümöre karşı aktive eden immünoterapi bazlı tedavilerin de etkin olarak kullanılmaya başlanması ve moleküler sınıflama sonrası alt tiplerin oluşturulması ve ile birlikte ileri evre mide karsinomlarının tedavisinde yakın zamanda yeni güncellemeler olması kaçınılmaz olacaktır (108,109).

Mikrosatellit instabilitesi (MSI) yüksek durumu, EBV enfeksiyonu, PD-L1 ekspresyonu (kombine pozitif skor %1), tümör mutasyon yükü ve tümör içi CD8+ T-hücrelerinin yoğunluğu, immün-kontrol noktası inhibitörü tabanlı immünoterapilerden fayda sağlayabilecek mide kanseri hastalarını tanımlamak için ortaya çıkan öngörücü biyobelirteçlerdir (110).

2.7.9. Prognostik ve prediktif faktörler

2.7.9.1. Evre

Mide adenokarsinomunda şu anda prognoz tahmini için en önemli unsur, pTNM evreleme yöntemidir. pT1 (tümör lamina propriya, muskularis mukoza veya submukozaya invaze) ve pNO (bölgesel lenf nodu metastazı yok) gastrik karsinom hastalarında 5 yıllık sağkalım oranı >%90'dır. Sağkalım, pT ve pN kategorisi arttıkça kademeli olarak azalmaktadır. pT4b olgularda 5 yıllık sağkalım oranı %30, pN3b olgularda %20'dir (1).

2.7.9.2. Histoloji

Histolojik fenotipin prognozu etkilediği öne sürülmüştür.

Lezyonun boyutu ve histolojik özellikleri, gastrik karsinomun endoskopik tedavisi için Japon tavsiyelerinde dikkate alınır. Küçük submukozal invazyon odaklarını veya daha ileri tedavi ihtiyacını gösteren diğer belirtileri bulmak için bile, rezeke edilen materyalin kapsamlı bir histolojik değerlendirmesi esastır. Bol fibröz stroma içeren “poorly” koheziv karsinomlu (linitis plastika veya skiröz karsinom) hastalarda 5 yıllık sağkalım %15’in altındadır (1).

2.7.9.3. Tümör yerleşimi

Günümüzde primer tümörün midede proksimal bölge yerleşim eğilimi göstersede; proksimal ve distal tümör arasındaki farkların gözden geçirilmesi gerekmektedir. Mortalite ile tümörün midedeki konumu arasındaki bağlantı konusunda net bir fikir birliği yoktur (111). 1997'den 2017'ye kadar yürütülen bir araştırmada, tipik DGC / PGC morbidite oranının 1,49:1 olduğunu buldu (112). Çin kanser enstitüsünde yapılan birkaç çalışmada da, proksimal mide kanserinde (PGC) distal mide kanserine (DGC) göre daha iyi sağkalım sonucunu gösterdi (112) (113) (114). 5 yıllık sağ kalımı, mide distal 1/3'ünde lokalize tümörler için %82,6, kardiyada lokalize tümörler için %61,6 olarak bildiren çalışmalarda mevcuttur (115).

2.7.9.4. Lenf nodu tutulumu

Lenf nodu tutulumu güçlü bir prognostik öneme sahiptir. Doğru N evresinin verilebilmesi için mümkün olduğunca çok sayıda lenf nodu incelenmeli ve kesinlikle 16'dan az olmamalıdır (1). pN1, pN2 ve pN3 tümörler için 5 yıllık sağkalım sırasıyla; %40, %31 ve %11 olarak bildirilmiştir (116).

2.7.9.5. Moleküler profil

Yakın zamanda tanımlanan moleküler profiller, sadece karsinogenezi aydınlatmakla kalmaz ve aynı zamanda gelecekte klinik olarak ilgili biyobelirteçleri ve yeni potansiyel terapötik hedefleri belirlemeye yardımcı olabilir (1).

MSİ ve EBV: EBV pozitifliği veya mikrosatellit instabilitesi olan mide karsinomlarının prognozu, EBV negatif veya mikrosatellit stabil olan vakalardan daha iyidir. Bu nedenle histolojik olarak lenfoid stroma içeren gastrik karsinomun tanınması,

EBER testi ile EBV'nin tespiti ve MSI tümörlerde MLH-1 hipermetilasyonunun tespiti iyi prognostik parametrelerdir. MSI gastrik karsinomlar yüksek mutasyon sıklığı ile karakterize edilir ve EBV-pozitif gastrik karsinomlar arasında PDL1'in amplifikasyonu ve ekspresyonu sırasıyla %10-15 ve %30-50 oranında görülür (1).

2.7.9.6. Lenfovasküler ve perinöral invazyon

Perinöral invazyon (PNI) ve lenfovasküler invazyon (LVI), mide kanserinde daha invaziv tümörlerin belirtiridir. LVI ve PNI sürekli daha fazla sayıda pozitif lenf nodu (LN) ve daha ileri patolojik tümör kategorisi ile ilişkilendirilmiştir (117–121). Ayrıca, LVI ve PNI, özellikle nod negatif hastalığı olan hastalarda daha kısa genel sağkalım (OS) ve daha kısa hastalısız sağkalım (DFS) ile ilişkilendirilmiştir (119,122).

2.8. Çalışmada Kullanılan İmmünohistokimyasal Markerlar ve Mekanizmaları

2.8.1. IgG

Tüm antikorlar, immüoglobulin protein sınıfının üyeleridir ve B lenfositlerinden türetilen plazma hücreleri tarafından oluşturulur (123). Antikorlar, immüoglobulin adı verilen glikoprotein ailesinden oluşur ve 5 ana sınıfa ayrılır: IgG, IgA, IgM, IgD ve IgE (124).

Bazı immüoglobulin sınıfları alt sınıfları içerir; IgG'nin ağır zincirlerdeki antijenik varyasyonlardan kaynaklanan dört alt sınıfı 1960'larda keşfedilmiş ve keşfedildikleri zamana ve insan serumundaki göreceli bolluk sırasına göre adlandırılmıştır (yaklaşık olarak IgG1, %61; IgG2, %32; IgG3, %4; ve IgG4, %3) (125,126).

İmmüoglobülin sınıfları ve alt sınıfları arasındaki nicel farklılıkların ötesinde, ağır zincirlerin ve hafif zincirlerin amino-terminal bölgelerinde bulunan değişken bölgeler, antijenik ve amino asit dizisi farklılıkları sergiler. Bu yapısal çeşitlilik, çeşitli antikor moleküllerinin belirli antijenlere özgü bir şekilde tepki vermesini mümkün kılar. Buna karşılık, ağır (Fc bölgesi) ve hafif zincirlerin karboksil-terminal kısımlarının amino asit dizileri aynı immüoglobulin sınıfı veya alt sınıfının molekülleri arasında farklılık göstermez; bunlara sabit bölgeler denir. İmmüoglobulin moleküllerinin değişken bölgeleri antijen bağlama özelliğini verir ve sabit bölgeler çeşitli immüoglobulin sınıfları arasında farklılık gösterir; bu bölgelerin biyolojik özellikleri ve işlevleri de değişir (124).

IgG immüoglobulin molekülü, iki adet özdeş 50 kDa γ ağır zincirin, zincirler arası disülfid bağlarıyla birleştiği, ayrıca iki adet özdeş 25 kDa κ veya λ hafif zincirden oluşan dört polipeptit zincirden meydana gelir. Her bir ağır zincir, bir N-terminal değişken alan (VH) ve üç sabit alandan (CH1, CH2, CH3) ve CH1 ile CH2 arasında ek bir "menteşe bölgesinden"(hinge region) oluşur. Benzer şekilde, hafif zincirler bir N-terminal değişken alan (VL) ve bir sabit alandan (CL) oluşur. Hafif zincir, bir Fab kolu ("Fab" = fragman antijen bağlama) oluşturmak için VH ve CH1 alanlarıyla birleşir ve işlevsel olarak V bölgeleri, antijen bağlama bölgesini oluşturmak için etkileşime girer (yalnızca VH) ve birleştirme gen segmentlerinin farklı montajı ve somatik mutasyonların dahil edilmesi yoluyla elde edilir. İki ağır zincir hafif zincir heterodimeri (HL), menteşe bölgesindeki disülfid bağları ve CH3 alanları arasındaki kovalent olmayan etkileşimler yoluyla tek bir antikor molekülünde (H2L2) birleşir. Antikorum alt menteşe bölgesi ve CH2/CH3 alanları tarafından oluşturulan kısmı "Fc" ("fragment crystalline") olarak adlandırılır (126).

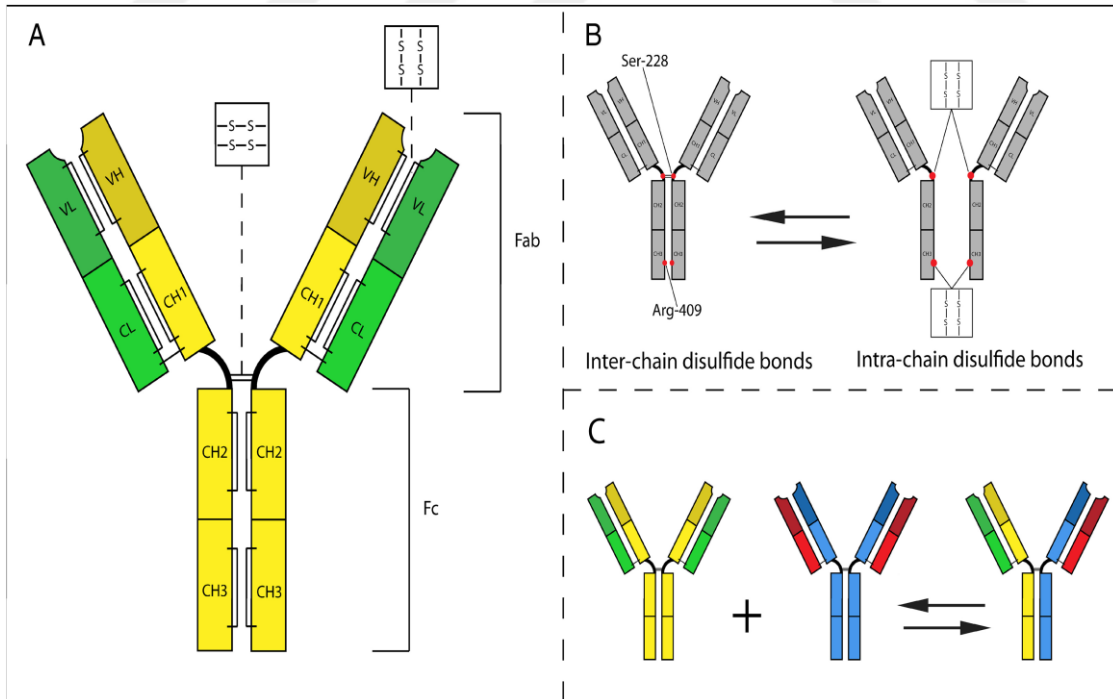
Serum ve interstisyel sıvıdaki başlıca immüoglobulin olan IgG ortalama 21 günlük uzun bir yarılanma ömrüne sahiptir. IgG, özellikle gram pozitif bakterilere, bakteriyel toksinlere ve viral ajanlara karşı bağışıklıktan sorumludur. Ayrıca, virüsleri ve toksinleri nötralize edebilir; bağlı oldukları bakterilerin ve diğer partiküllerin fagositozunu kolaylaştırabilir. IgG, kompleman yolunu aktive ederek, lökosit kemotaksisini ve kompleman aracılı opsonizasyonu artırarak enflamatuvar yanıtı güçlendirebilir (124).

Hümmoral bağışıklık tepkisi için çok önemli olan iyi bilinen bir molekül olan immüoglobulinlerin tümörlerin gelişimindeki işlevleri tam olarak anlaşılamamıştır. Ig'nin tümör mikroçevresindeki B hücresi infiltrasyonu üzerindeki etkileri bazı çalışmalarda aydınlatmış olsa da B hücresi kaynaklı Ig perspektifinden birçok fenomeni anlamak hala zordur (127). Bugüne kadar, IgG'nin yalnızca B hücreleri tarafından üretildiği ve kesinlikle bir antikor işlevi gördüğü düşünülüyordu ancak Qiu ve diğerleri, IgG'nin B hücresinden türetilmemiş kanser hücrelerinde eksprese edildiğini ilk kez bildirdiğinden beri, B hücresi olmayan hücrelerde Ig ekspresyonunu destekleyen kanıtlar birikmiştir (128). Akciğer kanseri, meme kanseri ve özofagus skuamöz hücreli karsinom, mide kanserinde tümör kaynaklı IgG sadece kanser hücrelerinin büyümesini arttırmakla kalmaz, aynı zamanda metastatik süreçleri de kolaylaştırır. Ayrıca IgG'nin bağışıklık sistemindeki rolü nedeniyle pro-tümör etkisinin olduğu ve IgG ekspresyonunun in vivo metastaz ilişkili gen 1 (MTA1) ekspresyonu ve lenf nodu metastazları ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (129,130).

Ayrıca IgG'nin kanserde overeksprese olduğunu ve kanser hücrelerinin proliferasyonu, migrasyonu ve invazyonunda rol oynadığı, IgG ekspresyonunun yüksek histolojik derece ile ilişkili olduğu bulunmuştur (128,131).

2.8.2. IgG4

IgG subtipleri arasında en düşük konsantrasyona sahip olan benzersiz bir antikor olan IgG4'ün işlevi tam olarak anlaşılamamış olup efektör immün reaksiyonları tetikleme yeteneğinin azalması nedeniyle bir "bloke edici antikor" olarak tanımlanmıştır (132,133). IgG4'ü benzeriz kılan 2 özelliği bulunmaktadır: 1) farklı özgüllüklere sahip iki farklı antikorun iki ağır ve hafif zincirinin yer değiştirdiği, antijene bağlanma, immün kompleks oluşturma yeteneği azaltılmış asimetrik bispesifik antikorla sonuçlanan benzersiz bir Fab kolu değişimi (FAE) yapısına sahiptir (126). 2) Fc fragmanı aracılığıyla diğer IgG'lere tepki verebilmesidir. IgG4 antikorları diğer IgG'lere Fc-Fc etkileşimleri yoluyla bağlanır. Bu bağlanma, IgG4'ün zincir içi izomerinde menteşe disülfid bağlarının bulunmamasından kaynaklanır (134) (Tablo 6). Özetle IgG4, C1q reseptörlerine düşük afinitede bağlanma özelliği gösterir ve klasik kompleman yolağını aktive etme yeteneği yok denecek kadar düşüktür (135).



Şekil 6: IgG4 antikorunun yapısı ve Fab-kol değişimi.

Zincirler arası ve zincir içi disülfid bağları IgG4'e yapı kazandırır. Ser-228 ve Arg-409 aminoasitlerinde zincirler arası disülfid bağlarının zincir içi disülfid bağlarına dönüşmesi IgG4'ün Fab-kollarının ayrılmasına neden olur (136).

IgG4 üretimi, T helper 2 (Th2) T hücrelerinin düzenleyici etkisi altında gerçekleşir. İmmün disregülasyonla beraber tetikleyici faktörlerin devam etmesi, sonunda kitlesel hücre infiltrasyonu (IFN- γ , IL1- β , IL-2 ve TNF- α sitokinlerinin aracılık ettiği) ile Th1 odaklı bir inflamatuvar süreci başlatır ve sürekli inflamasyon Th2 baskın bir yanıt ve IL-10 ve TGF- β üreten Treg hücrelerinin aktivasyonuna yol açar. Bu daha sonra IgG4 üreten plazma hücrelerinin (IL-4, IL-5, IL10 ve IL-13 gibi Th2 aracılı sitokinler yoluyla eozinofillerin yanı sıra) farklılaşmasıyla sonuçlanır ve sonuçta organ disfonksiyonu ve fibrozis ile sonuçlanır. Bu mekanizmalar yoluyla IgG4, çeşitli roller oynayabilir (137).

IgG4-RD, patolojik, serolojik ve klinik özellikleri paylaşan karmaşık immün aracılı fibro-inflamatuvar hastalıkları kapsar (137).

"IgG4 ile ilişkili hastalık" terimi, yakın zamanda 2010 yılında bir Japon konsensus konferansında ortaya atılmış ve yüksek serum IgG4 seviyeleri ve etkilenen organların IgG4-pozitif plazma hücreleri tarafından infiltrasyonu ile karakterize edildiği belirtilmiştir (14). IgG4 ile ilişkili hastalığın teşhisi, dokuda hem uygun bir histolojik görünüm hem de artan sayıda IgG4⁺ plazma hücresi (veya yüksek bir IgG4: IgG oranı) gerektirir (138). IgG4-RD'li hastaların yüzde 60-70'inde olağanüstü serum IgG4 seviyeleri görüldüğünden, hastalığın immünoglobulin IgG'nin IgG4 alt sınıfının plazma hücresi aracılı aşırı üretiminin bir sonucu olduğu düşünülmektedir (11).

IgG4-RD, pankreas, orbita, tükürük bezi ve lenf nodu dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere birçok organı etkileyebilir ve klinik semptomlar daha sonra etkilenen organa bağlı olarak değişir (139). Belirleyici serolojik ve histolojik özellikler arasında lenfoplazmasitik proliferasyon, fibrozis, obliteratif flebit ve yüksek serum IgG4 sayılabilir (137).

Tablo 5: IgG4-ilişkili hastalık kapsamlı tanı kriterleri

1. Klinik olarak bir veya birden çok organı tutan karakteristik diffüz veya lokalize şişlik veya kitlenin varlığı
2. Kanda serum IgG4 düzeyinin artmış olarak gösterilmesi (≥ 135 mg/dl)
3. Histopatolojik çalışmalarda alttaki iki kriterin de sağlanması (i) Belirgin plazmosit ve lenfosit infiltrasyonu ile storiform fibrozis (ii) IgG4 pozitif plazma hücresi infiltrasyonu ○ IgG4 pozitif plazma hücrelerinin IgG pozitif plazma hücrelerine oranının %40'dan fazla olması ○ -Büyük büyütme alanında (BBA) 10'dan fazla IgG4 pozitif plazma hücresi bulunması
• 1, 2 ve 3 birlikte sağlanırsa “kesin” • 1 ve 3 birlikte sağlanırsa” muhtemel” • 1 ve 2 birlikte sağlanırsa “olası”
❖ Tanı konabilmesi için her organ için malign tümörler (kanser, lenfoma) ve benzer otoimmün hastalıklar (Sjögren sendromu, sarkoidoz vb.) kesin olarak dışlanmalıdır.
❖ Bu kriterler ile tanı verilemeyen hastalarda organ spesifik kriterlere bakılarak tanı almaları sağlanabilir.

IgG4-RD için birinci basamak tedavi olan glukokortikoidleri kullanırken, IgG4-RD ile maligniteyi ayırt etmek esastır. IgG4-RD hastalarında kanser olasılığına ilişkin belirsizlik mevcuttur. Yapılan ileri araştırmalarla beraber, immünomodülatör tedavi ve biyolojik ajanların kullanılmasının, IgG4-RD hastalarında etkili bir tedavi olarak görülmesinin yanı sıra, immünosürveyansın normal işlevini değiştirerek malignite insidansını artırma gibi potansiyel bir terapötik riske sahip olduğu unutulmamalıdır (19).

Çeşitli kanserlerde artmış risk bulunmasına rağmen bu risk artışının IgG4-RD'ye mi bağlı olduğu yoksa IgG4-RD'nin kendisinin kanserin paraneoplastik bir belirtisi mi olduğu henüz tam olarak belirlenmemiştir (13,14,137).

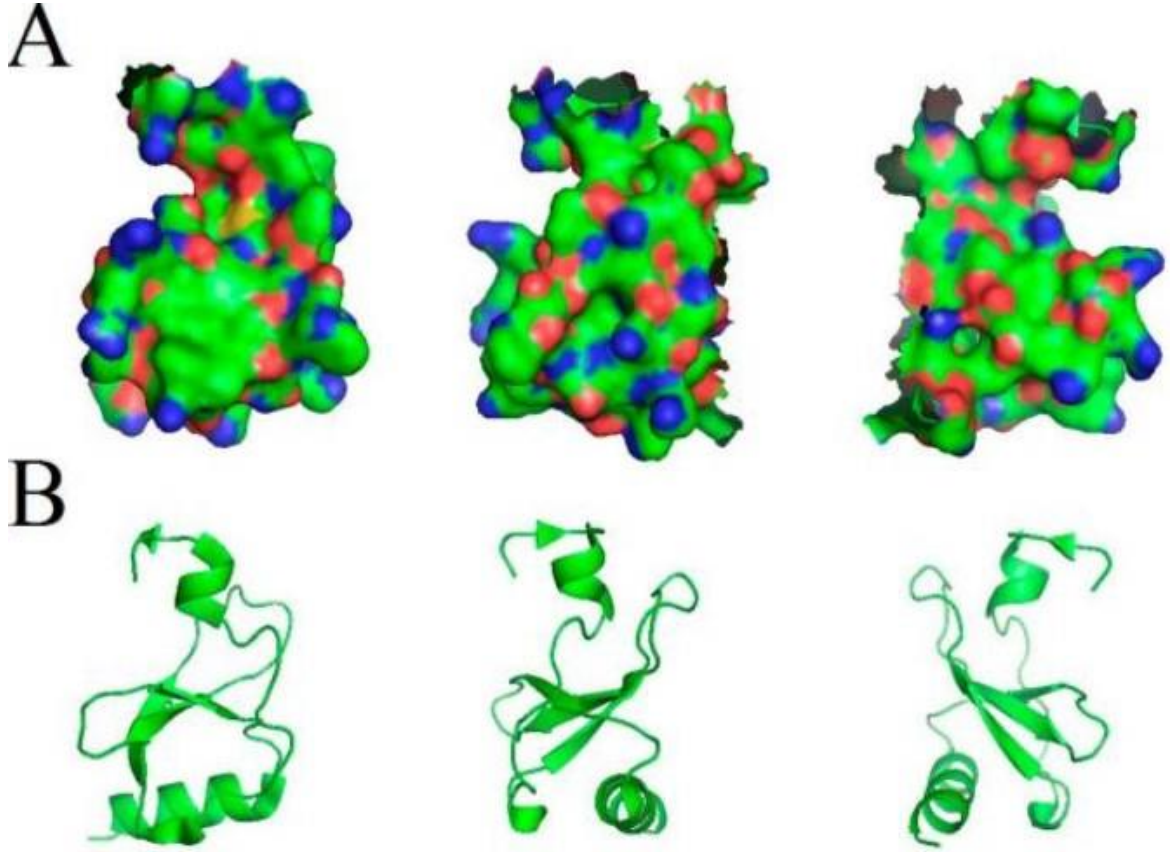
Tümör lezyonları, kronik enflamasyona benzeyen özellikler gösteren patolojik durumlardır. Tümörlerin inflamasyona neden olduğu bilindiği ve bağışıklık sisteminin uzun bir süre boyunca tümörle ilişkili antijenlere maruz kaldığı göz önüne alındığında, IgG4'ün spesifik tümör tipleriyle bağlantılı olması şaşırtıcı değildir (9). IgG4+ plazma hücreleri, kanser dokusunu değişen derecelerde infiltre edebilir ve bu infiltrasyon genellikle düzensizdir. Bu durum IgG4 ile ilişkili hastalığın diğer tipik histolojik özellikleriyle (örn., storiform fibrozis veya obliteratif flebit) ilişkili değildir. Tümör içinde yüksek sayıda IgG4 pozitif plazma hücrelerinin varlığı, tümörün IgG4 ile ilişkili hastalık ortamında ortaya çıktığına dair yeterli kanıt oluşturmaz. Bazen IgG4 pozitif plazma hücreleri bakımından zengin peritümöral doku, IgG4 ile ilişkili hastalığı taklit edebilir. IgG4+ plazma hücreleri kanserde bölgesel lenf nodlarında da saptanabilir, ancak bu fenomenin kesin sıklığı ve doğası hala belirsizdir (138).

IgG4-RD ile malignite arasındaki somut mekanizma günümüzde henüz net değildir. Muhtemel çalışmalar, kronik enflamatuvar uyarımı ve bağışıklık sisteminin işlev bozukluğunu içerir. IgG4-RD hastalarında T yardımcı tip 2 (Th2) hücreleri ve regülatör hücreler (Treg) artmakta ve aktive Th2 hücreleri tarafından salgılanan IL-4 ve IL-13, aktivasyonla indüklenen sitidin deaminazın anormal ekspresyonunu indükler. Bu durum potansiyel kanser gelişimi ile DNA mutasyonlarına neden olabilir. Treg'ler tarafından üretilen bir sitokin olan dönüştürücü büyüme faktörü- β 'nın (TGF- β) farklı sinyal yollarında kanser progresyonunu düzenlediği doğrulanmıştır (140,141). IgG4-pozitif hücrelerin sayısı ile kötü hasta prognozu arasındaki yakın ilişki, IgG4-pozitif hücrelerin mide kanseri tedavisi için bir hedef olabileceğini ve IgG4'ün, tümör kaynaklı immün kaçışın daha önce keşfedilmemiş bir yönü ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (14).

2.8.3. CCL18

İlk olarak 20 yılı aşkın bir süre önce tanımlanan CCL18, akciğerde yapısal olarak eksprese edilen ve T hücrelerine karşı kemotaktik aktiviteye sahip bir molekül olarak tanımlanmıştır (142,143). Yine 1997 de CCL18'in bağışıklık tepkisinin indüklenmesinde önemli bir rol oynadığı, sekonder lenfoid organların germinal merkezlerinde ve T-hücre alanlarında bulunan insan dendritik hücreleri (DC) tarafından yüksek oranda eksprese edildiğini ileri sürmüş olup esas olarak tümörde tümörle ilişkili makrofajlar (TAM'ler) tarafından üretilir ve seviyesi tümörde sağlıklı dokudan daha yüksektir (142)(144). Organa özgü ekspresyon nedeniyle CCL18 için aynı anda dört alternatif isim ortaya çıkmıştır:

- makrofaj enflamatuvar protein 4 (MIP-4),
- pulmoner ve aktivasyonla düzenlenen kemokin (PARC),
- alternatif makrofaj aktivasyonu ile ilişkili C-C kemokin-1 (AMAC-1),
- dendritik hücre türevli C-C kemokin 1 (DCCCK1) (145,146)

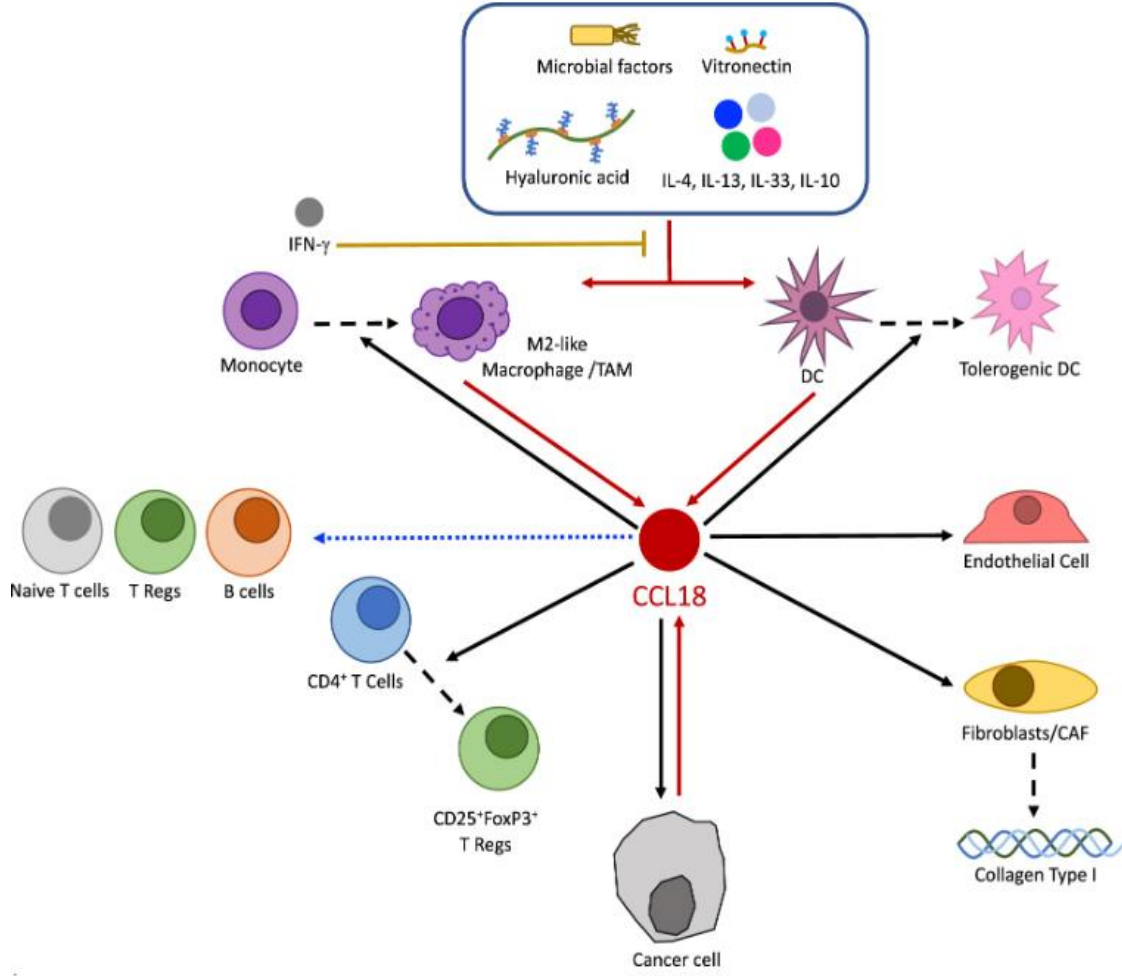


Şekil 7. Farklı Açılardan CCL-18'in Modellenmiş Yapısı (144)

N-terminalinde bir -Cys-Cys- motifine sahip olması nedeniyle β -kemokin alt ailesinden bir kemokin olan CCL18; 17q11.2 kromozomu üzerinde bulunmakta olup; 7.1kb'ye yayılmış üç ekzona sahiptir, 750 nükleotid uzunluğunda bir transkript kodlar (143,145).

Antiinflamatuvar makrofajlar (M2 benzeri) ve immatür dendritik hücreler (DC) tarafından, mikrobiyal ürünler, belirli interlökinler ve vitronektin ve hyaluronik asit gibi hücre dışı matris bileşenlerinin uyarısı üzerine CCL18 üretilir. Kanser hücreleri de ayrıca CCL18 üretilir ve bu üretim İnterferon-gama (IFN- γ) tarafından inhibe edilir. M2 benzeri makrofajlar, tolerojenik DC ve CD25 +FoxP3+Treg hücrelerinin, pleiotropik bir kemokin olan CCL18'e yanıt olarak farklılaştığı gösterilmiştir. Dahası, kollajen ve fibroblast üretimini artırır, endotel hücre migrasyonunu ve anjiyogenezi teşvik eder, kanser

hücrelerinin invazyonunu artırır ve B hücreleri, regülatör T hücreleri ve naiv T hücreleri için kemoatraktan bir madde olarak işlev görür (144) (Şekil 8).



Şekil 8: CCL18'in fizyolojik ve patolojik koşullar altında ekspresyonu ve rolü (147)

Şu anda bilinen sadece birkaç CCL18 reseptörü bulunmaktadır. Fosfatidilinositol transfer proteini 3 (PITPNM3) /PYK2 Nterminal alanıyla etkileşime giren reseptör 1 (Nir1), neoplastik bozukluklarda bunlardan en önemlisidir. Çok sayıda kanser türünün migrasyon ve hücre metastazına bu reseptör aracılık eder (148–151). PITPNM dışındaki reseptörlerle alakalı yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu konuda mekanizmanın anlaşılması açısından ek araştırmalar gerekmektedir (144).

Yapılan çalışmalarda tümör dokusunda TAM'lar tarafından CCL18'in azımsanamayacak kadar çok büyük miktarlarda üretildiğini bilinmektedir (25,152). Bununla beraber kanserle ilişkili fibroblastlar ve kanser hücrelerinin kendileri tarafından da

az miktarlarda üretilmektedir (153). CCL18'in tümör çevresi etkisinin, tümöral ortama TAM alımından sonra meydana geldiği düşünülmektedir (144).

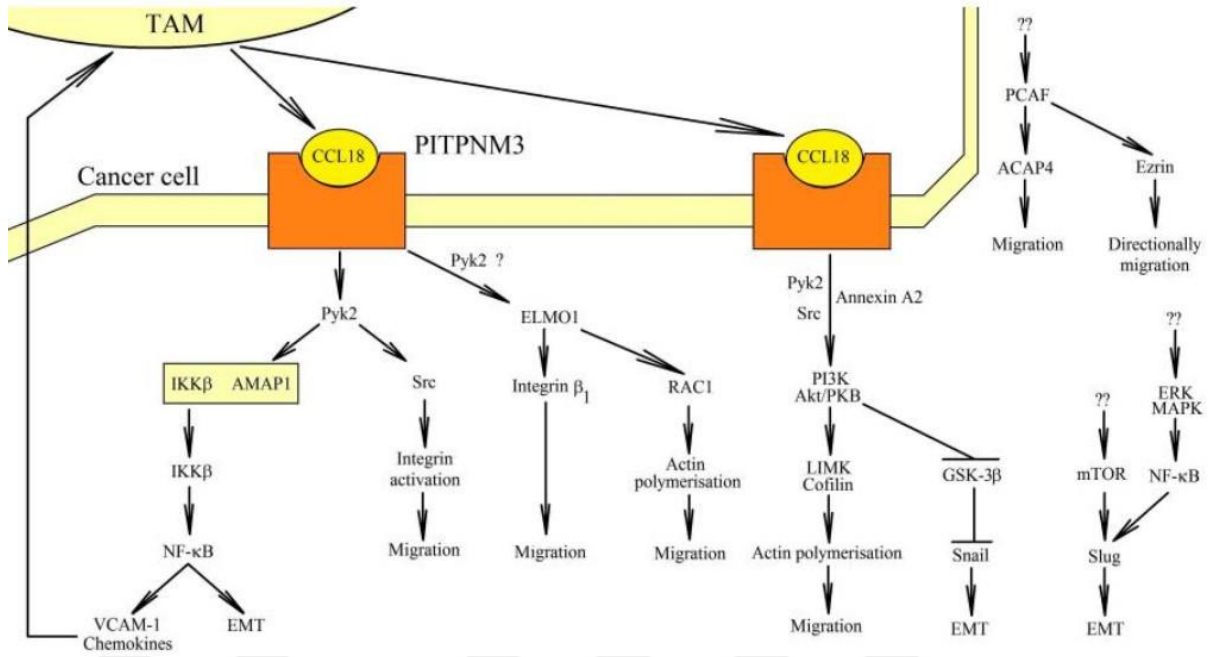
CCL18'in pro-tümör etkisinin mekanizması iki bölümde ele alınmaktadır. Öncelikle özellikle PITPNM3 reseptörü aracılığıyla doğrudan kanser hücrelerine etki ediyor. Bu da neoplastik hücrede migrasyonun başlamasına neden olur (148). Tümörün neoplastik hücreleriyle iş birliği yapan kanserli olmayan hücreler alınması gereken ikinci faktördür. Sonuç olarak CCL18, TAM'ler ve CAF'ler arasındaki etkileşimin yanı sıra bu hücrelerin düzenleyici T hücrelerini (Treg) ve tümörle ilişkili dendritik hücreleri (TADC'ler) etkileme biçiminde de önemli bir role sahiptir (154,155).

CCL18'in kanser hücrelerinin proliferasyonu üzerinde etkisi tümörün tipine bağlıdır (144).

Literatürde CCL 18'in küçük hücreli olmayan akciğer kanseri ve pre-B akut lenfositik lösemide proliferasyonu azalttığı; meme kanseri, diffüz büyük B hücreli lenfoma, over kanseri, osteosarkom ve ürotelyal karsinomda proliferasyonu arttırdığı bildirilmiştir (156–162). Mide kanseri, pankreas duktal adenokarsinomlarında ise proliferasyonu etkilemediği gösterilmiştir (163,164). Proliferasyon hakkında ayrı ayrı mekanizmalar literatürde tariflenmiştir.

PITPNM3, CCL 18'in en önemli reseptörüdür. Bu reseptör üzerinde yapılan çalışmaların çoğu epitelyalden mezenkimal geçişe (EMT) maruz kalan ve invazyon ve migrasyon indüksiyonu için CCL18'e bağımlı olan tümör hücreleri üzerine araştırılmıştır (144). PITPNM 3 küçük hücre dışı akciğer karsinomu, meme kanseri, oral skuamöz hücreli karsinom gibi tümör hücrelerinin migrasyon ve metastazında etkilidir (148–150).

PITPNM3 etkinleştirildiğinde bir dizi yol ortaya çıkar. Hücre içi kalsiyum sinyalini aktive eden inositol 1,4,5 -trisfosfat 3-kinaz izoform B'nin (IP3KB) ekspresyonundaki artışının yanı sıra fosfolipaz C γ 1 (PLC γ 1) ve protein kinaz C- ζ 'nin (PKC ζ) fosforilasyonu meydana gelir (165). PITPNM3, JAK2 $\rightarrow$ STAT3 yolu aracılığıyla, oral skuamöz hücreli karsinom hücrelerinin proliferasyonuna, migrasyonuna ve epitelyal-mezenkimal geçişe (EMT) maruz kalmasına neden olan sinyal iletimini tetikler (150).



Şekil 9. PITPNM 3'ün Kanser Hücresinin Göçündeki Rolü (144)

IgG4 ile ilişkilendirilmiş hastalıkta yer alan bir diğer önemli makrofaj türü, CCL-18 üreten M2 makrofajlardır ve bu makrofajlar, aktive olduklarında CCL-18 salgırlarlar, ki bu da kolajen oluşumunda hayati bir rol oynar (20). CCL-18 üreten M2 makrofajların IgG4 ilişkili hastalıkta fibrozis gelişiminde potansiyel bir rol oynayabileceğini gösteren bir durum ortaya çıkmaktadır. Bu, IgG4 pozitif hücrelerin ve IgG4/IgG oranının artmasıyla ilişkilendirilmiş olup, aynı zamanda artan CCL-18 sitokin seviyelerinin fibrozis oluşumuna ve hastalık aktivasyonuna katkıda bulunduğunu göstermektedir (166).

CCL18, M2 makrofaj alt kümesinin bir göstergesidir; bu nedenle, CCL18'in artan üretimi, tümör mikro ortamının immünosüpresif özellikleri ile bağlantılıdır ve kanserden kaynaklanan immün kaçışın önemli bir unsuru olarak değerlendirilebilir (144).

CCL18 ayrıca neoplastik hastalıkların bir belirteci olmakla beraber; hasta örnekleri kullanılarak yapılan araştırma, gliomalar, meme kanseri dahil olmak üzere çeşitli tümör tiplerinde tümör dokularında CCL18 ekspresyonunun sağlıklı olanlara göre daha fazla olduğunu ortaya çıkarmıştır (23)(24). Meme kanseri ve kutanöz T hücreli lenfoma gibi kanserlerde serumda veya tümör dokusunda artmış CCL 18 seviyeleri kötü prognozla ilişkilidir (165,167). Kolorektal kanserde ve mide adenokarsinomunda CCL18 seviyesindeki artış daha iyi prognoz ile ilişkilidir (25,26).

Çok sayıda inflamatuvar ve oto-immün bozuklukta rol oynadığını gösteren birçok çalışma mevcut olmakla birlikte daha da önemlisi, CCL18 son zamanlarda malignitelerle ilişkilendirilmiş olup kanserde potansiyel bir biyobelirteç, hatta terapötik müdahale için moleküler bir hedef olarak kabul edilmektedir (147).

CCL18'in kanser hastalarındaki bipolar işlevleri, bizi daha önce kısıtlı şekilde çalışılmış gastrik karsinom hastalarındaki prognostik değerini araştırmaya teşvik etti.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmaya Dahil Edilen Örneklerin Toplanması

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı'nın kayıtlarından elde edilen patoloji materyalleri ve hastane kayıtları kullanılarak, Ocak 2008 ile Eylül 2021 tarihleri arasında mide adenokarsinomu teşhisi konulan ve bu sebeple total ve distal/subtotal gastrektomi yapılan en az bir adet metastatik lenf nodu içeren 76 olgu, araştırma kapsamında incelenmiştir. Olguların yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri ve klinikopatolojik prognostik veriler hastane sistem kayıtları ve patoloji raporlarından elde ettik.

Çalışmaya Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındıktan sonra başlandı.

Olgulara ait Hematoksilen Eozin boyalı tüm lamalar gözden geçirildi ve aşağıdaki parametreleri tekrar değerlendirdik.

Yaş- Cinsiyet: Patoloji raporları incelenen olgular 65 yaş altı ile 65 yaş ve üzeri olarak ikiye ayırdık.

Tümörün yerleşim yeri: Midenin bölgeleri olan kardiya, korpus proksimal yerleşimli, antrum ve pilor distal yerleşimli, birden fazla bölgede tümörü olan olgular ise diffüz olmak üzere yerleşim yeri 3'e ayırdık.

Perinöral invazyon ve lenfo-vasküler invazyon: İnvazyon bulunan tümörler (+), bulunmayanlar (-) olarak gruplandırdık.

Histolojik grade Olgular, CAP (College of American Pathologists) protokolü kriterlerine göre glandüler farklılaşma oranlarına göre derecelendirilmiştir. Tümörler, %95'inden fazlasını glandüler yapılar oluşturmuş ise iyi diferansiye, %50 ile %95'i arasında glandüler yapılar mevcut ise orta diferansiye, %50'den azını glandüler yapılar oluşturuyor ise az diferansiye olarak gruplandırdık. Lauren sınıflamasına göre difüz tip olgular az farklılaşmış olarak değerlendirdik.

Histolojik tip: Seçilen olguların tümörleri histolojik olarak intestinal, diffüz ve mikst olarak 3 grupta sınıflandırdık.

T, N, M Evreleme: AJCC TNM sınıflamasının 8. baskısına göre tüm olgularda evreleme için tümör invazyon derinliği(T), lenf nodu metastazı(N) değerlendirdik. İstatistiksel analiz amaçlı, T kategorisinde olgular, pT1, pT2, pT3 ve pT4 olarak, N kategorisinde pN0, pN1, pN2 ve pN3 olarak gruplandırdık. Ayrıca metastatik lenf nodu sayısı ve toplam lenf nodu sayısı değerlendirdik. Lenfatik ve perinöral invazyon olup olmadığını her olgu için belirttik.

İntestinal metaplazi-Desmoplazi: Tümör çevresinde ve lenf nodunda desmoplazi varlığı, intestinal metaplazi varlığı belirttik.

3.2. İmmünohistokimyasal Çalışma

Mide adenokarsinom olgularında tümör temsilinin en iyi olduğu parafin bloklar seçildikten sonra IgG4, IgG, CCL18 antikorları ile Ventana yarı otomatik boyama cihazı Benchmark XT (Ventana Medical Systems, Roche, ABD) ile immünohistokimyasal boyama protokolü uyguladık.

3.2.1. İmmünohistokimya prosedürü

Mide adenokarsinom vakalarından seçilmiş parafin bloklardan mikrotom cihazı ile pozitif şarjlı polilizinli camlara alınan 3,5 µm kalınlığındaki kesitler hazırlandı. Camlar 60° 'lik etüvde 1 saat bekletilerek deparafinize edildi. İmmünohistokimyasal boyama immünperoksidaz yöntemiyle, renklendirme DAB yöntemiyle Ventana benchmark XT otomatik boyama cihazıyla yapıldı. Çalışmada kullanılan antikorlar IgG4 (MRQ-44, dilüsyon 1:100), IgG (SN 68306, Rabbit Polyclonal Antibody, dilüsyon 1:100) ve CCL18 (SC-374438, dilüsyon 1:100)'dir.

3.2.2. İmmünohistokimyasal değerlendirme

İmmünohistkimyasal değerlendirme tümör ve tümör çevresindeki immun hücrelerdeki boyanma yoğunluğu ve yüzdesi dikkate alınarak yapıldı. Nekroz içermeyen, canlı tümör dokusundan oluşan ve özellikle daha fazla lenfoplazmositer infiltrat içeren bloklar immünohistokimyasal boyama için seçildi. Her bir vaka için normal mide epiteli (non-kanseröz alan), tümörlü mide dokusu, metastatik lenf nodu (pozitif lenf nodu) ve negatif lenf nodu seçildi ve değerlendirmeye alındı.

IgG4 ve IgG antikorları ile plazma hücrelerinin sitoplazmik boyanması dikkate alınarak değerlendirildi. IgG4 ve IgG pozitif plazma hücrelerinin özellikle tümör invazyon cephesinde en yoğun boyandığı alanlar seçilerek 400'lük BBA'ndan sayıldı ve her vaka için ayrıca değerlendirildi.

IgG4 $\geq$ 10 yüksek ekspresyon kabul ettik. IgG4/IgG $\geq$ %40 yüksek ekspresyon kabul ettik. CCL18, epitel ve stromadaki herhangi bir boyanma kendi içinde yüzde verilerek değerlendirildi. Ayrıca median'a göre düşük ve yüksek ekspresyon gösteren gruplara ayırdık.

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Tanımlayıcı veriler kategorik verilerde n, yüzde değerleri ve sürekli verilerde ise ortalama $\pm$ standart sapma (Ort $\pm$ SS) ve median ile persentil değerleri ifade edilmiştir. Gruplar arası kategorik değişkenleri karşılaştırırken Ki-kare analizi (Pearson Chi-kare) kullanılmıştır. Bağımlı gruplarda kategorik değişkenler için McNemar testi kullanılmıştır. İki'den çok grupta sayısal değişkenlerin farkını test etmek için değişkenlerimiz normal dağılmadığı için Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Kruskal-Wallis sonrası Post-Hoc Bonferroni düzeltmesi ve farkın hangi ikili gruplardan kaynaklandığını belirlemek için Mann-Whitney U testi yapılmıştır. Genel sağkalımda tek değişkenli analizler için Kaplan Meier kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasında sağkalım süresinin karşılaştırılması için Log Rank (Mantel-Cox) analizi yapılmıştır. Genel sağkalımın çok değişkenli analizdeki tüm faktörleri içeren Cox regresyonu gerçekleştirilmiştir. Yapılan analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi p<0,05 olarak kabul edilmiştir. Çalışmamızda analizler SPSS (Statistical Package for Social Science) programında değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. Tanımlayıcı Bilgiler

Mide adenokarsinom tanılı ve bu nedenle opere olan 76 vakanın 24 (%32) tanesi kadın, 52 (%68) tanesi erkek hastadır. Olguların yaş aralığı 30-96 olup, ortalama yaş 69,9(± 14)'dur. < 65 yaş grubunda bulunan 28 (%36,8) hastanın, 7 tanesi kadın, 21 tanesi erkektir. 65 yaş ve üzeri grupta bulunan 48 (%63,2) hastanın, 31 tanesi erkek, 17 tanesi kadındır (tablo 6).

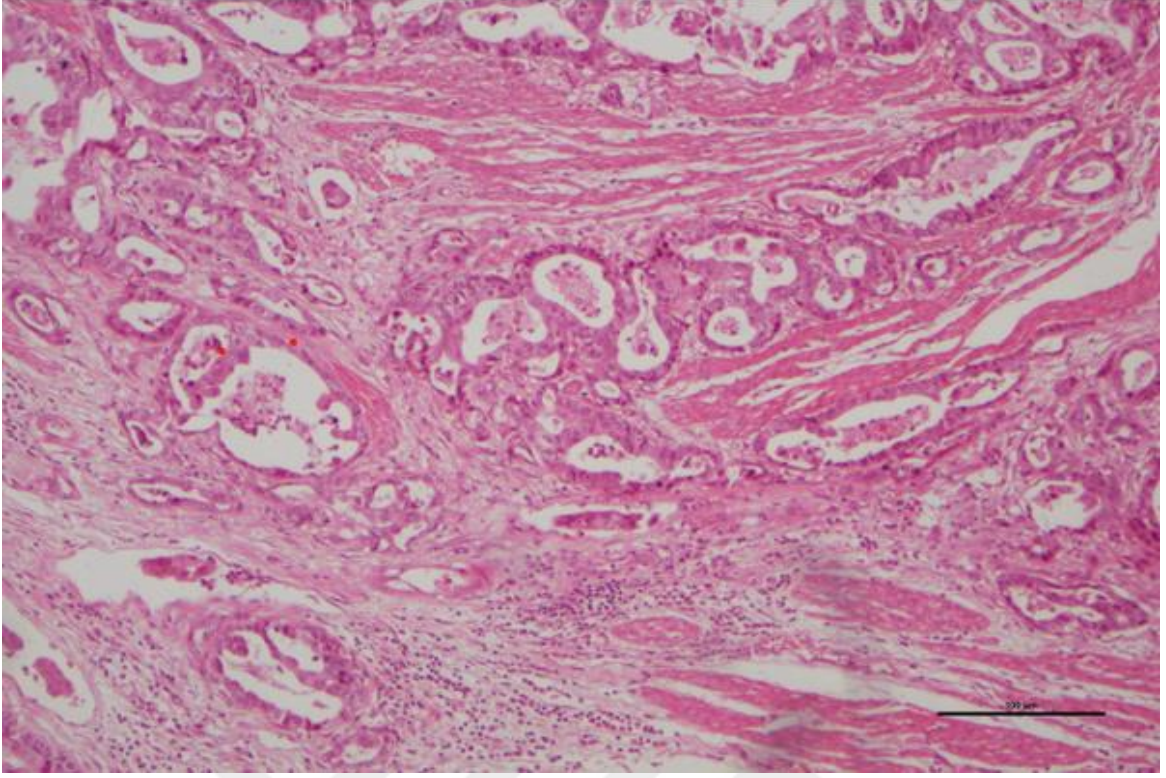
Tablo 6: Olguların yaş gruplarına göre cinsiyet dağılımı

		Yaş		Total
		<65	≥ 65	
Cinsiyet	Kadın	7	17	24
	Erkek	21	31	52
Total		28	48	76

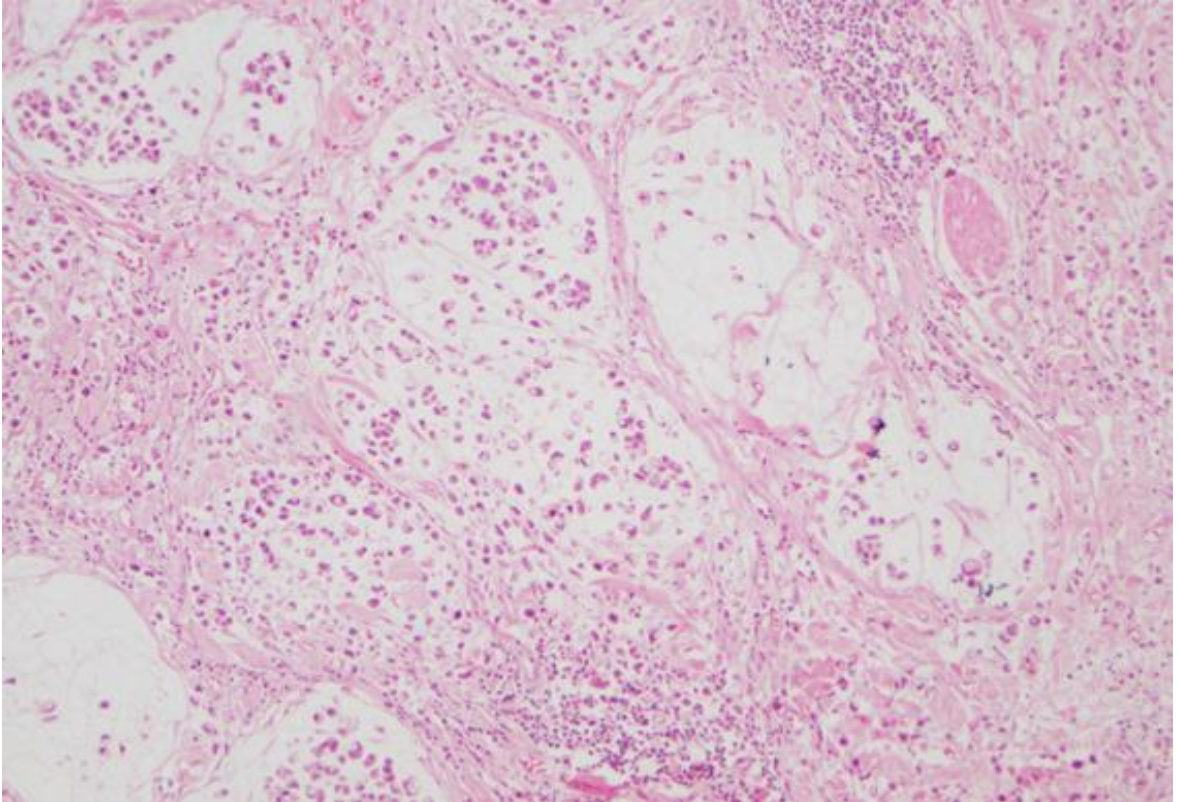
Olgular lokalizasyona göre gruplandırıldığında; 38 olgu (%50) antrum-pilor, 33 olgu (%43,4) kardial-fundus-korpus ve 5 olgu (%6,6) diffüz yerleşimlidir.

WHO 2019 sindirim sistemi tümörleri histolojik gradelemesine göre histolojik olarak 39 vaka (%51,3) az diferansiye, 25 vaka (%32,9) orta derece diferansiye olarak değerlendirilirken, 12 vakayı (%15,8) iyi diferansiye olarak değerlendirdik.

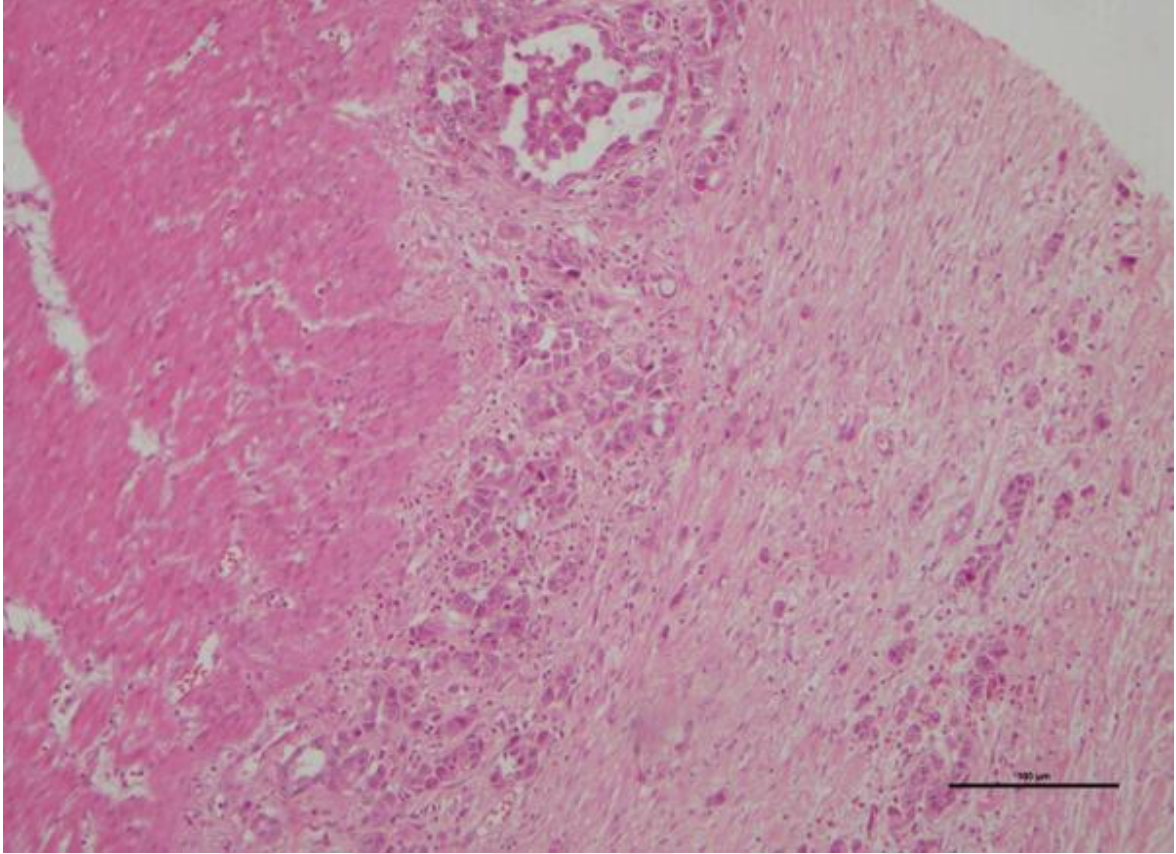
Olgular Lauren histolojik tip sınıflamasına göre 39'u (%51,3) intestinal tip, 24'ü (%30,3) diffüz tip ve 13'ü (%13,2) mikst tip olarak değerlendirdik.



Resim 1: İntestinal tip adenokarsinom (100x)



Resim 2: Diffüz tip adenokarsinom (100x)



Resim 3: Mikst tip adenokarsinom (100x)

Tablo 7: Olguların TNM'ye göre gruplandırılması

		N	N %
<u>pT</u>	1	2	2,6%
	2	3	3,9%
	3	40	52,6%
	4	31	40,8%
<u>pN</u>	1	21	27,6%
	2	24	31,6%
	3	31	40,8%
<u>pM</u>	0	60	78,9%
	1	16	21,1%

Tümörlerin 2'sini (%2,6) pT1, 3'ünü (%3,9) pT2, 40'ını (%52,6) pT3 ve 31'ini (%40,8) pT4 olarak sınıflandırdık.

Olguların 21'i (%27,6) N1, 24'ü (%31,6) N2, 31'i (%40,8) N3 olarak değerlendirildi.

Vakaların 59'u (%77,6) M0, 17'si (%22,4) M'dir.

Tüm olgulardan elde edilen verilere dayanarak; 1 olgu (%1,3) evre 1, 12 olgu (%15,8) evre 2, 47 olgu (%61,8) evre 3, 16 olgu (%21,1) evre 4 olarak gruplandırdık.

Olguların 54'ünde (%71,1) lenfovasküler invazyon izlenmekte olup 22'sinde (%28,9) lenfovasküler invazyon izlemedik.

Olguların 53'ünde (%69,7) perinöral invazyon saptanmış, 23'ünde (%30,3) ise perinöral invazyon saptamadık.

Tümörlerin 72'sinde (%94,7) desmoplazi izlenirken, 4 'ünde (%5,3) desmoplazi izlemedik.

Olguların 28'inde (%36,8) intestinal metaplazi saptanırken, 48'inde (%63,2) intestinal metaplazi saptamadık.

Olguların 45'inde (%59,2) lenf nodunda desmoplazi mevcut iken, 31'inde (%40,8) desmoplazi izlenmedi. (Tablo 8)

Tablo 8: Olguların klinikopatolojik verilere göre gruplandırılması

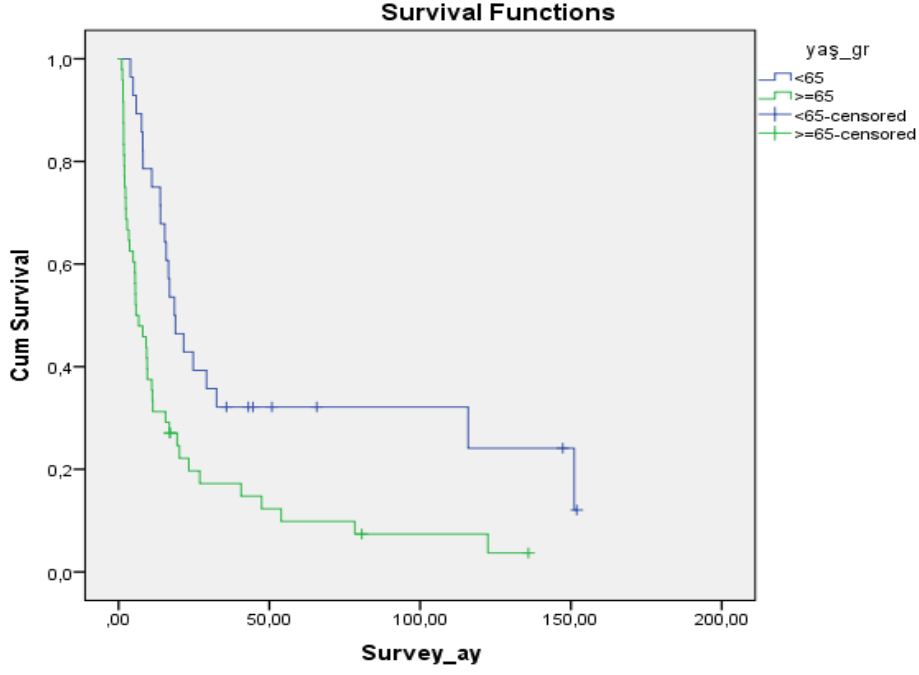
Tanımlayıcı ve Hastalığa İlişkin Özellikler		N	%
Yaş	<65	28	36,8%
	≥65	48	63,2%
Cinsiyet	Kadın	24	31,6%
	Erkek	52	68,4%
Tümör Yerleşim yeri	Kardia, Fundus, Korpus	33	43,4%
	Antrum, Pilor	38	50,0%
	Diffüz	5	6,6%
Lenfovasküler İnvazyon	Var	54	71,1%
	Yok	22	28,9%
Perinöral İnvazyon	Var	53	69,7%
	Yok	23	30,3%
Histolojik Grade	1	12	15,8%
	2	25	32,9%
	3	39	51,3%
Tümör Tipi	İntestinal	39	51,3%
	Diffüz	24	31,6%
	Miks	13	17,1%
Stage	Stage 1	1	1,3%
	Stage 2	12	15,8%
	Stage 3	47	61,8%
	Stage 4	16	21,1%
Tümörde Desmoplazi	Pozitif	72	94,7%
	Negatif	4	5,3%
Metastatik Lenf Nodunda Desmoplazi	Pozitif	45	59,2%
	Negatif	31	40,8%
İntestinal Metaplazi	Pozitif	28	36,8%
	Negatif	48	63,2%

4.2. Genel Sağkalım ve Klinikopatolojik Parametrelere Göre Karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen 76 hastanın 65'i exitus oldu, median sağkalım tüm hastalar genelinde 11 ay ve genel sağkalım oranını %14,5 olarak bulduk.

4.2.1. Yaş ile sağkalım ilişkisi

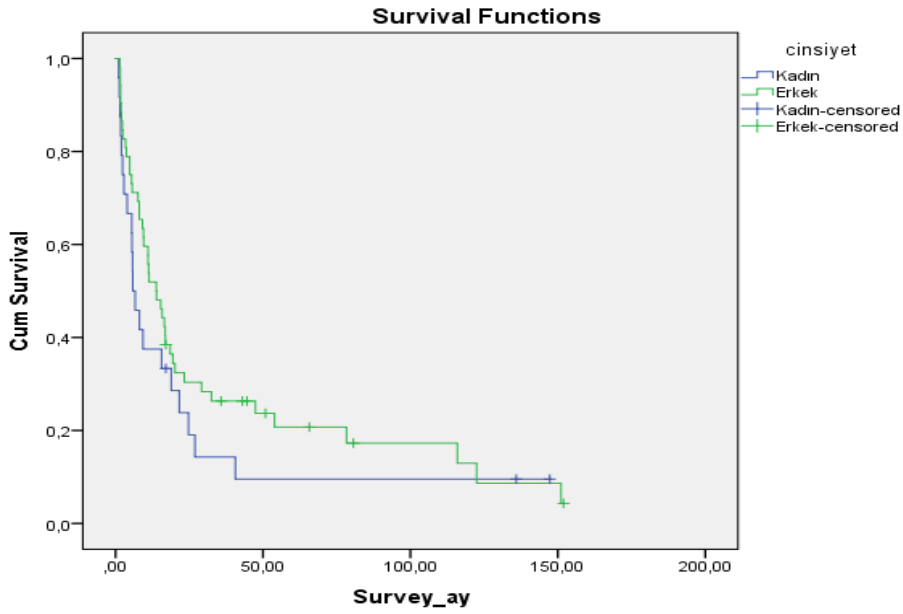
Olgularımız 65 yaş altı, 65 yaş ve üzeri olarak gruplandırdık. 65 yaş ve üzeri olgulardan 44 tanesi, 65 yaş altı olgulardan 21 tanesi hasta izlemi esnasında ex oldu. Yaş ile sağkalım arasında yapılan istatistiksel analizde anlamlı ilişki bulduk. (p:0,002)



Şekil 10: Yaş ile sağkalım ilişkisi

4.2.2. Cinsiyet ve sağkalım ilişkisi

Olguların takibi sırasında 23 kadın hastanın 21 tanesi, 52 erkek hastanın 44 tanesi ex olmuş olup yapılan istatistiksel analizde cinsiyet ile sağkalım arasında anlamlı fark bulunmadı. (p:0,246)



Şekil 11: Cinsiyet ile sağkalım ilişkisi

4.2.3. Tumor grade ve sagkalim iliskisi

Olguların izlemi esnasında grade 1 olan 12 hastanın 10'u, grade 2 olan 25 hastanın 19'u, grade 3 olan 39 hastanın 36'sı ex oldu. Grade ile sagkalim arasında anlamlı iliski bulduk (p:0,016).

4.2.4. Tumorün lokalizasyonu ve sagkalim iliskisi

Olguların izlemi sırasında ex olan 65 olgunun tumor yerlesim yerleri; 27 tanesi kardial, fundus ve korpusu. 33 tanesi antrum ve pilor yerlesimliydi, 5 tanesi ise diffuz olup, yapılan istatistiksel analize gore tumorün lokalizasyonu ile sagkalim arasında anlamlı iliski bulunmadı (p:0,635).

4.2.5. Histolojik Tip ve sagkalim iliskisi

39 intestinal tip adenokarsinom vakasından 34 tanesi, 24 diffuz adenokarsinom vakasından 22 tanesi, 13 mikst tip adenokarsinom vakasından 9 tanesi olguların izlemi esnasında ex olmustur. Histopatolojik tip ve sagkalim Kaplan Meier testine gore degerlendirildiginde anlamlı iliski bulunmadı (p:0,166).

4.2.6. Lenfovaskuler invazyon ve sagkalim iliskisi

Olguların izlemi esnasında 54 lenfovaskuler invazyonu olan hastanın 48 tanesi, lenfovaskuler invazyonu olmayan 22 hastanın ise 17 tanesi ex oldu. Sagkalim ve LVİ arasında istatistiksel olarak anlamlı iliski bulunmadı (p:0,198).

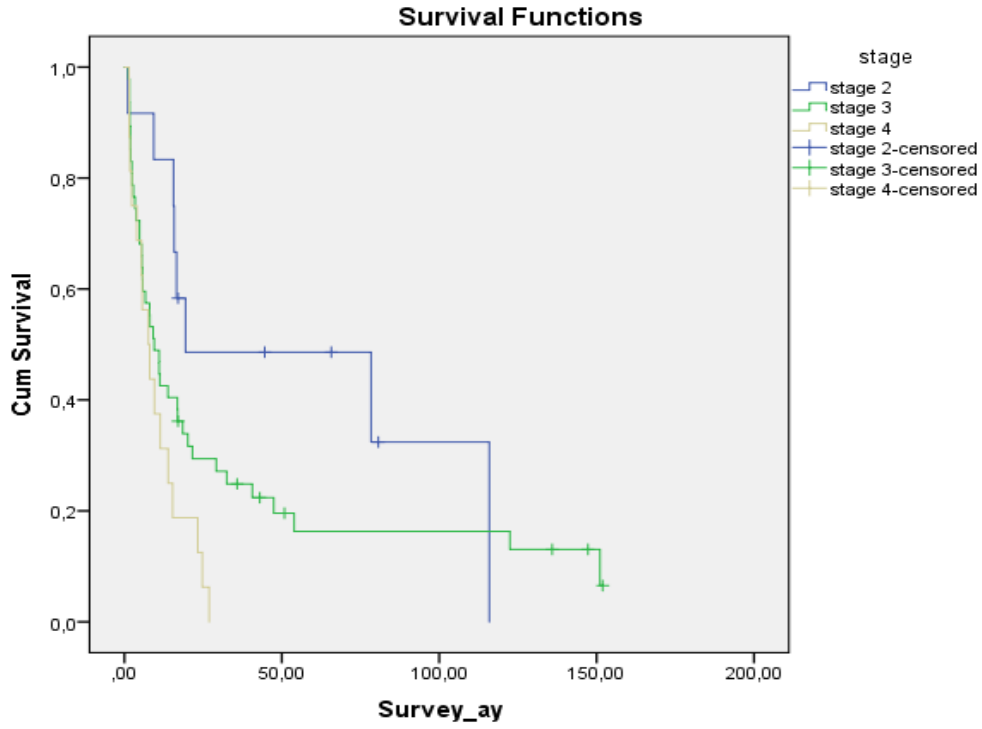
4.2.7. Perinöral invazyon ve sagkalim iliskisi

Perinöral invazyonu olan 53 hastanın 47 tanesi, perinöral invazyonu olmayan 23 hastanın ise 18 tanesi vakaların izlemi esnasında ex oldu. Sagkalim ve PNI arasında istatistiksel olarak anlamlı iliski bulunmadı (p:0,068).

4.2.8. Tumor evresi ve sagkalim iliski

Olguların izlemi sırasında evre 2 tanili 8 olgu, evre 3 tanili 30 olgu, evre 4 tanili 16 olgu izlem esnasında ex olmustur. Evre 1 tek hasta olduğu için bu istatistiğe dahil edilmemiştir.

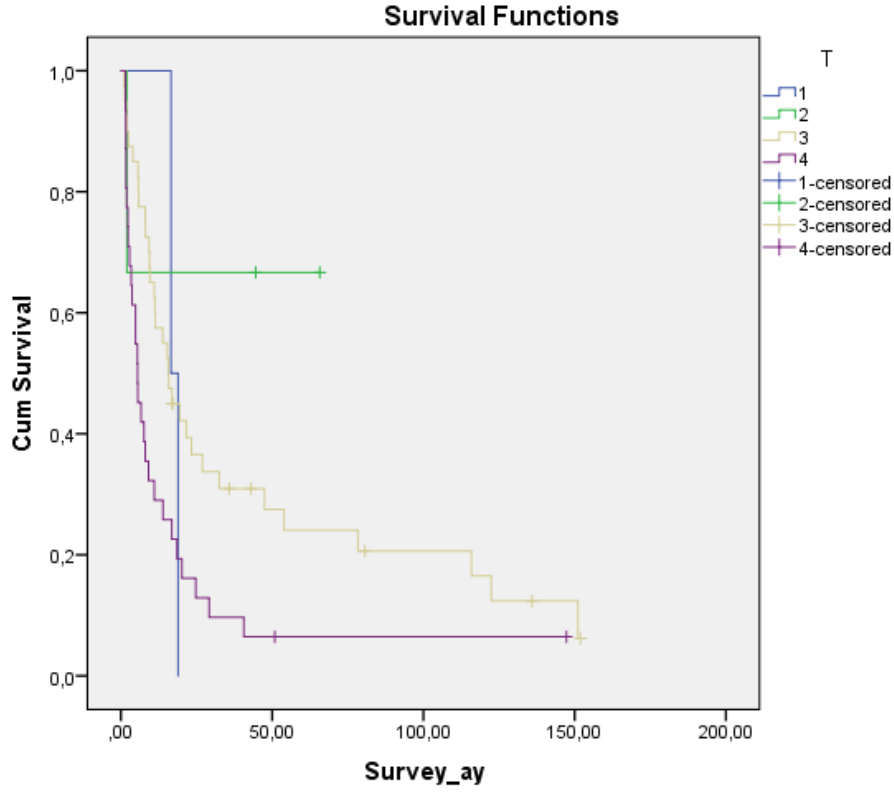
Evre ve sağkalım Kaplan Meier testine göre değerlendirildiğinde iki parametre arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulduk (p:0,002).



Şekil 12: Tümör evresi ile sağkalım ilişkisi

4.2.9. pT ve sağkalım ilişkisi

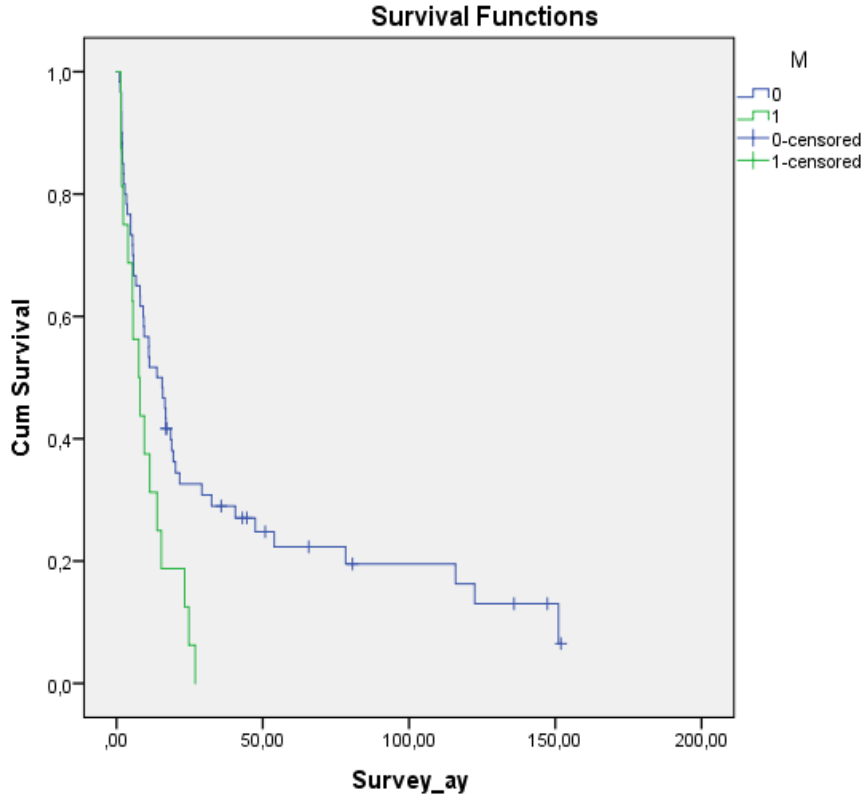
Exitus olan hastaların iki tanesi T1, üç tanesi T2, 40 tanesi T3, 33 tanesi T4'tü. Yapılan istatistiksel analize göre uzak pT ve sağkalım arasında anlamlı ilişki bulduk (p:0,016).



Şekil 13: pT ile sağkalım ilişkisi

4.2.10. Uzak metastaz ve sağkalım ilişkisi

Uzak metastaz izlenmeyen 60 olgunun medyan sağkalımı 13.8 ay, 16 olgu uzak metastazı bulunan olgulardaki medyan sağkalım süresi 7,6 aydır. Yapılan istatistiksel analize göre uzak metastaz ve sağkalım arasında anlamlı ilişki bulduk ($p:0,015$).



Şekil 14: Uzak metastaz ile sağkalım ilişkisi

4.2.11. Tümörde desmoplazi ve sağkalım ilişkisi

Desmoplazisi olan 72 hastanın 61'i, olmayan 4 hastanın 4'ü de takipler sırasında ex olmuştur. Tümörde desmoplazi ile sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunmadı (p:0.229).

4.2.12. Pozitif lenf nodunda desmoplazi

Pozitif lenf nodunda desmoplazisi olan 45 hastanın 38'i, desmoplazi olmayan 31 hastanın 27'si takipler sırasında ex olmuştur. Tümörde desmoplazi ile sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunmadı (p:0,423).

Tablo 9: Klinikopatolojik veriler ile sağkalım ilişkisi

		N	Ex N	Median Sağ Kalım(ay)	p*
Yaş	<65	28	21	18,5	0,002
	≥65	48	44	5,7	
Cinsiyet	Kadın	24	21	5,8	0,246
	Erkek	52	44	1,8	
Tümör Yerleşim Yeri	Kardia, Fundus, Korpus	33	27	13,9	0,635
	Antrum, Pilor	38	33	9,5	
	Diffüz	5	5	9,1	
Lenfovasküler İnvazyon	Var	54	48	9,3	0,198
	Yok	22	17	15,8	
Perinöral İnvazyon	Var	53	47	9,1	0,068
	Yok	23	18	18,8	
Histolojik Grade	1	12	10	11,2	0,016
	2	25	19	16,8	
	3	39	36	8	
Tümör Tipi	İntestinal	39	34	11,4	0,166
	Diffüz	24	22	9,1	
	Miks	13	9	20,2	
Stage	Stage 2	12	8	19,4	0,02
	Stage 3	47	40	6,4	
	Stage 4	16	16	7,6	
pT	1	2	2	16,5	0,016
	2	3	1		
	3	40	33	15,6	
	4	31	29	5,4	
pN	1	21	17	19,4	0,103
	2	24	19	15,8	
	3	31	29	6,6	
pM	0	60	49	13,8	0,015
	1	16	16	7,6	
Tümörde Desmoplazi	Pozitif	72	61	11	0,229
	Negatif	4	4	2	
Pozitif Lenf Nodunda Desmoplazi	Pozitif	45	38	13,8	0,423
	Negatif	31	27	8	

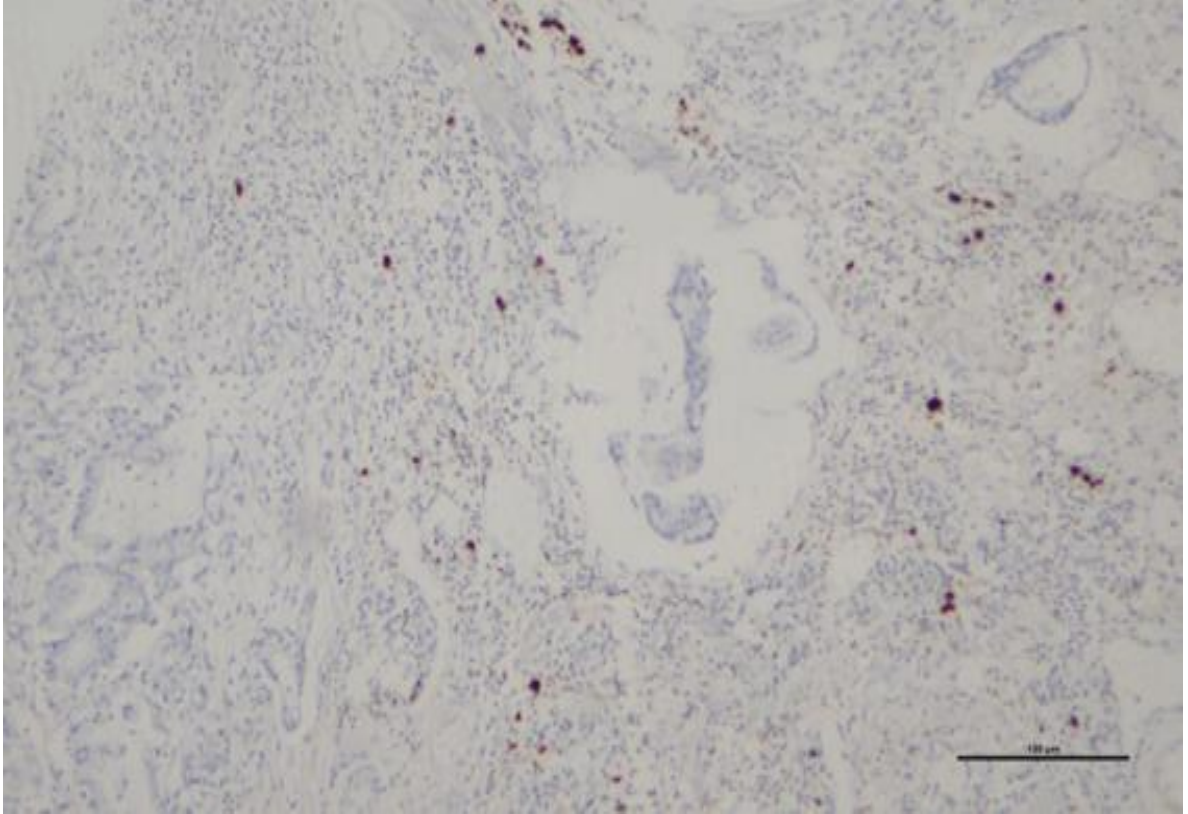
*Log Rank (Mantel-Cox) sonuçları alınmıştır.

4.3. İmmünohistokimyasal Bulgular

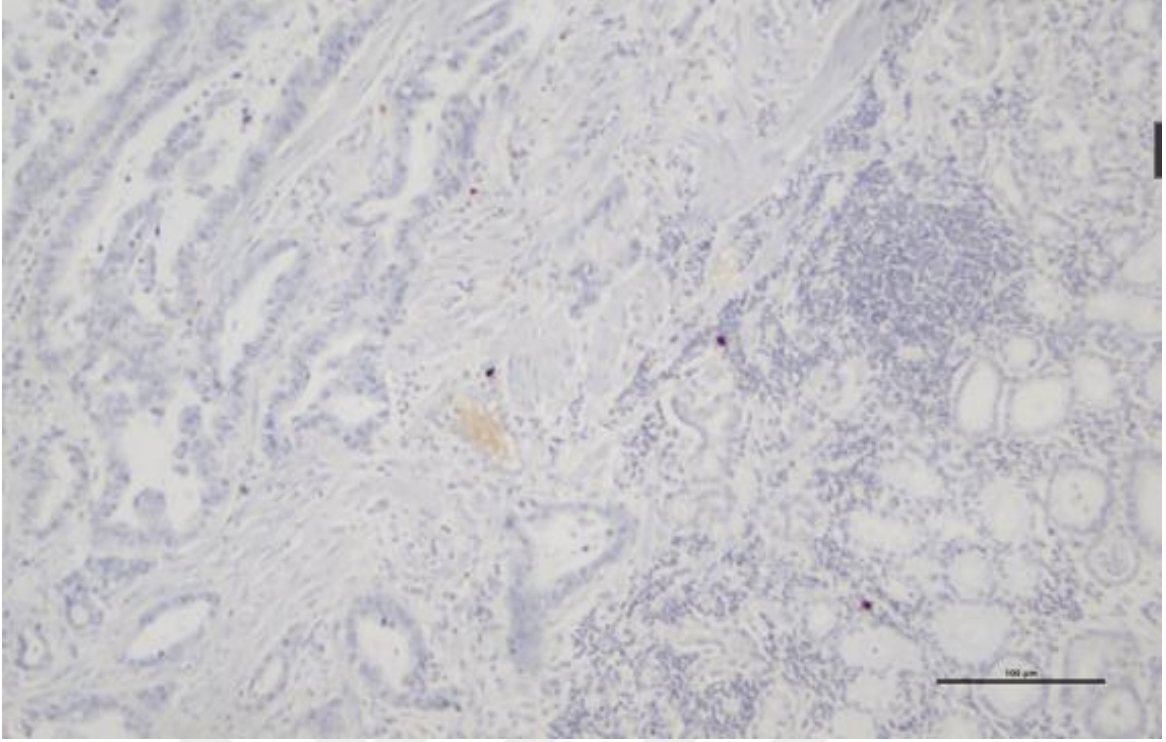
4.3.1. Tümör stroması ve epitelinde IgG4, IgG/IgG oranı ve CCL18

4.3.1.1. IgG4

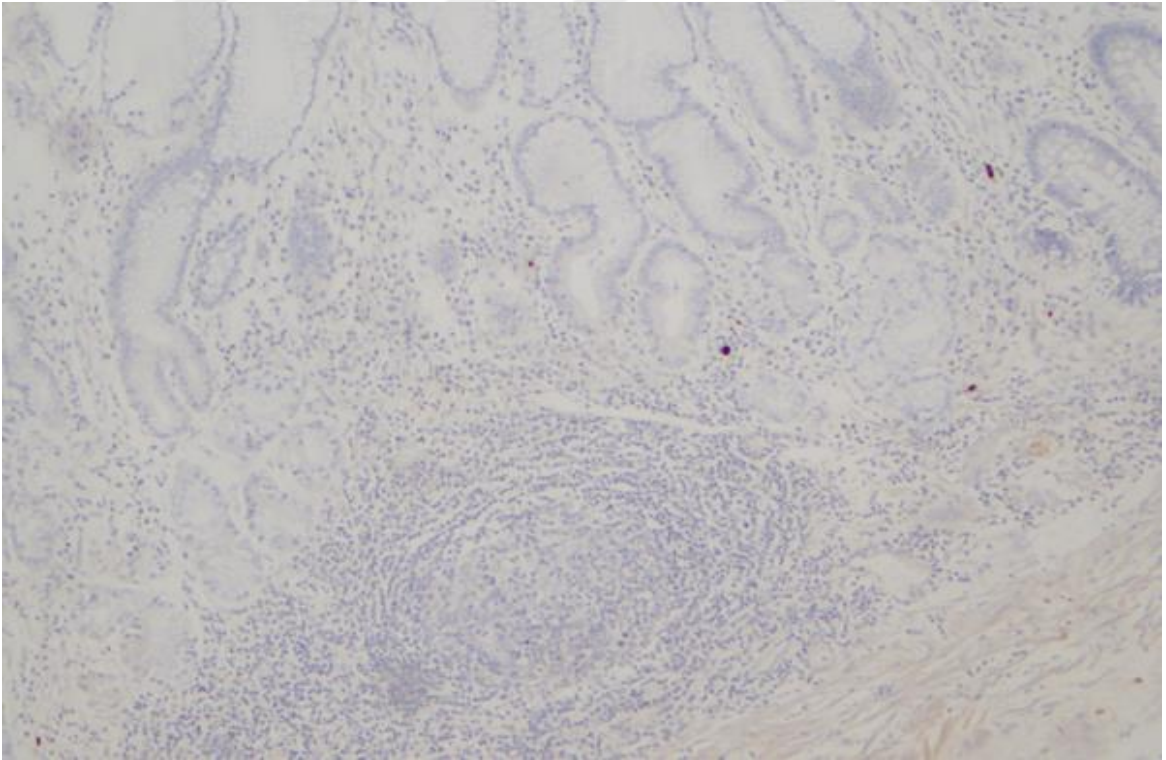
İstatistiksel analiz için, tümör stromasında $\text{IgG4} \geq 10$ için herhangi bir yoğunluktaki sitoplazmik boyanma pozitif kabul edildi. Tümör stromasında IgG4 boyanması ve normal mide dokusunda IgG4 boyanması gösterildi (Resim4,5,6).



Resim 4: Tümör stromasında $\text{IgG4} \geq 10$ (100x)



Resim 5: Tümör stromasında IgG4<10 (100x)



Resim 6: Normal mide dokusu IgG4<10 (100x)

IgG4 ekspresyonu olguların 20 tanesinde (%26) pozitif saptanırken; 56 tanesinde (%74) negatif olarak değerlendirilmiştir. Klinik-histopatolojik veriler ile IgG4 ekspresyonu arasındaki ilişki aşağıdaki tabloda belirtildi (Tablo 10).

IgG4 düşük ekspresyonu ile ileri yaş (p:0,05), pT3 -T4 (p:0,034) arasında anlamlı ilişki bulundu. Ayrıca IgG4 açısından yüksek ekspresyon olan olgularda pN1-N2; düşük ekspresyon olan olgularda pN3 öne çıkmaktadır (p:0,024).

IgG4 ile tümör tipi, tümörde desmoplazi ve stage arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo 10: Klinik-histopatolojik veriler ile IgG4, IgG4/IgG ekspresyonu arasındaki ilişki

Tümör		Tümör Stromasında IgG4≥10				p*	Tümör Stromasında IgG4 /IgG oranı≥0.40				p*
		Pozitif	%	Negatif	%		Pozitif	%	Negatif	%	
Yaş	<65	11	55,0%	17	30,4%	0,05	19	47,5%	9	25,0%	0,042
	≥65	9	45,0%	39	69,6%		21	52,5%	27	75,0%	
Cinsiyet	Kadın	3	15,0%	21	37,5%	0,092	11	27,5%	13	36,1%	0,42
	Erkek	17	85,0%	35	62,5%		29	72,5%	23	63,9%	
Tümör Yerleşim Yeri	Kardia, Fundus, Korpus	10	50,0%	23	41,1%	0,358	18	45,0%	15	41,7%	0,832
	Antrum, Pilor	10	50,0%	28	50,0%		20	50,0%	18	50,0%	
	Diffüz	0	0,0%	5	8,9%		2	5,0%	3	8,3%	
Lenfovasküler İnvazyon	Var	12	60,0%	42	75,0%	0,204	30	75,0%	24	66,7%	0,424
	Yok	8	40,0%	14	25,0%		10	25,0%	12	33,3%	
Perinöral İnvazyon	Var	12	60,0%	41	73,2%	0,269	25	62,5%	28	77,8%	0,148
	Yok	8	40,0%	15	26,8%		15	37,5%	8	22,2%	
Histolojik Grade	1	4	20,0%	8	14,3%	0,232	6	15,0%	6	16,7%	0,916
	2	9	45,0%	16	28,6%		14	35,0%	11	30,6%	
	3	7	35,0%	32	57,1%		20	50,0%	19	52,8%	
Tümör Tipi	İntestinal	13	65,0%	26	46,4%	0,331	19	47,5%	20	55,6%	0,756
	Diffüz	4	20,0%	20	35,7%		14	35,0%	10	27,8%	
	Miks	3	15,0%	10	17,9%		7	17,5%	6	16,7%	
Stage	Stage 2	6	31,6%	6	10,7%	0,069	9	23,1%	3	8,3%	0,203
	Stage 3	11	57,9%	36	64,3%		23	59,0%	24	66,7%	
	Stage 4	2	10,5%	14	25,0%		7	17,9%	9	25,0%	
pT	1	2	10,0%	0	0,0%	0,034	2	5,0%	0	0,0%	0,139
	2	2	10,0%	1	1,8%		3	7,5%	0	0,0%	
	3	9	45,0%	31	55,4%		18	45,0%	22	61,1%	
	4	7	35,0%	24	42,9%		17	42,5%	14	38,9%	
pN	1	8	40,0%	13	23,2%	0,024	13	32,5%	8	22,2%	0,292
	2	9	45,0%	15	26,8%		14	35,0%	10	27,8%	
	3	3	15,0%	28	50,0%		13	32,5%	18	50,0%	
pM	0	18	90,0%	42	75,0%	0,211**	33	82,5%	27	75,0%	0,423
	1	2	10,0%	14	25,0%		7	17,5%	9	25,0%	
Tümörde Desmoplazi	Pozitif	20	100,0%	52	92,9%	0,568**	38	95,0%	34	94,4%	1**
	Negatif	0	0,0%	4	7,1%		2	5,0%	2	5,6%	
Pozitif Lenf Nodunda Desmoplazi	Pozitif	14	70,0%	31	55,4%	0,298	25	62,5%	20	55,6%	0,538
	Negatif	6	30,0%	25	44,6%		15	37,5%	16	44,4%	

*Ki-kare testi yapılmıştır.

**Fisher Exact sonucu alınmıştır

Tablo 11: Klinik-histopatolojik veriler ile CCL18 ekspresyonu arasındaki ilişki

Tümör		Tümör Stromasında CCL18				p*	Tümör Epitelinde CCL18				p*
		<median	%	>median	%		<median	%	>median	%	
Yaş	<65	9	33,3%	19	38,8%	0,638	7	29,2%	21	40,4%	0,346
	≥65	18	66,7%	30	61,2%		17	70,8%	31	59,6%	
Cinsiyet	Kadın	10	37,0%	14	28,6%	0,447	8	33,3%	16	30,8%	0,823
	Erkek	17	63,0%	35	71,4%		16	66,7%	36	69,2%	
Tümör Yerleşim Yeri	Kardia, Fundus, Korpus	9	33,3%	24	49,0%	0,233	9	37,5%	24	46,2%	0,752
	Antrum, Pilor	17	63,0%	21	42,9%		13	54,2%	25	48,1%	
	Diffüz	1	3,7%	4	8,2%		2	8,3%	3	5,8%	
Lenfovasküler İnvazyon	Var	18	66,7%	36	73,5%	0,531	15	62,5%	39	75,0%	0,264
	Yok	9	33,3%	13	26,5%		9	37,5%	13	25,0%	
Perinöral İnvazyon	Var	16	59,3%	37	75,5%	0,14	14	58,3%	39	75,0%	0,142
	Yok	11	40,7%	12	24,5%		10	41,7%	13	25,0%	
Histolojik Grade	1	6	22,2%	6	12,2%	0,019	6	25,0%	6	11,5%	0,181
	2	13	48,1%	12	24,5%		9	37,5%	16	30,8%	
	3	8	29,6%	31	63,3%		9	37,5%	30	57,7%	
Tümör Tipi	İntestinal	18	66,7%	21	42,9%	0,073	14	58,3%	25	48,1%	0,699
	Diffüz	4	14,8%	19	40,8%		6	25,0%	17	34,6%	
	Miks	5	18,5%	9	16,3%		4	16,7%	10	17,3%	
Stage	Stage 2	5	19,2%	7	14,3%	0,839	3	12,5%	9	17,6%	0,299
	Stage 3	16	61,5%	31	63,3%		9	75,0%	29	56,9%	
	Stage 4	5	19,2%	11	22,4%		12	12,5%	47	25,5%	
pT	1	1	3,7%	1	2,0%	0,379	0	0,0%	2	3,8%	0,344
	2	2	7,4%	1	2,0%		2	8,3%	1	1,9%	
	3	16	59,3%	24	49,0%		14	58,3%	26	50,0%	
	4	8	29,6%	23	46,9%		8	33,3%	23	44,2%	
pN	1	9	33,3%	12	24,5%	0,576	7	29,2%	14	26,9%	0,951
	2	9	33,3%	15	30,6%		7	29,2%	17	32,7%	
	3	9	33,3%	22	44,9%		10	41,7%	21	40,4%	
pM	0	22	81,5%	38	77,6%	0,688	21	87,5%	39	75,0%	0,214
	1	5	18,5%	11	22,4%		3	12,5%	13	25,0%	
Tümörde Desmoplazi	Pozitif	26	96,3%	46	93,9%	1**	24	100,0%	48	92,3%	0,301*
	Negatif	1	3,7%	3	6,1%		0	0,0%	4	7,7%	
Pozitif Lenf Nodunda Desmoplazi	Pozitif	16	59,3%	29	59,2%	0,995	15	62,5%	30	57,7%	0,692
	Negatif	11	40,7%	20	40,8%		9	37,5%	22	42,3%	

*Ki-kare testi yapılmıştır.

**Fisher Exact sonucu alınmıştır.

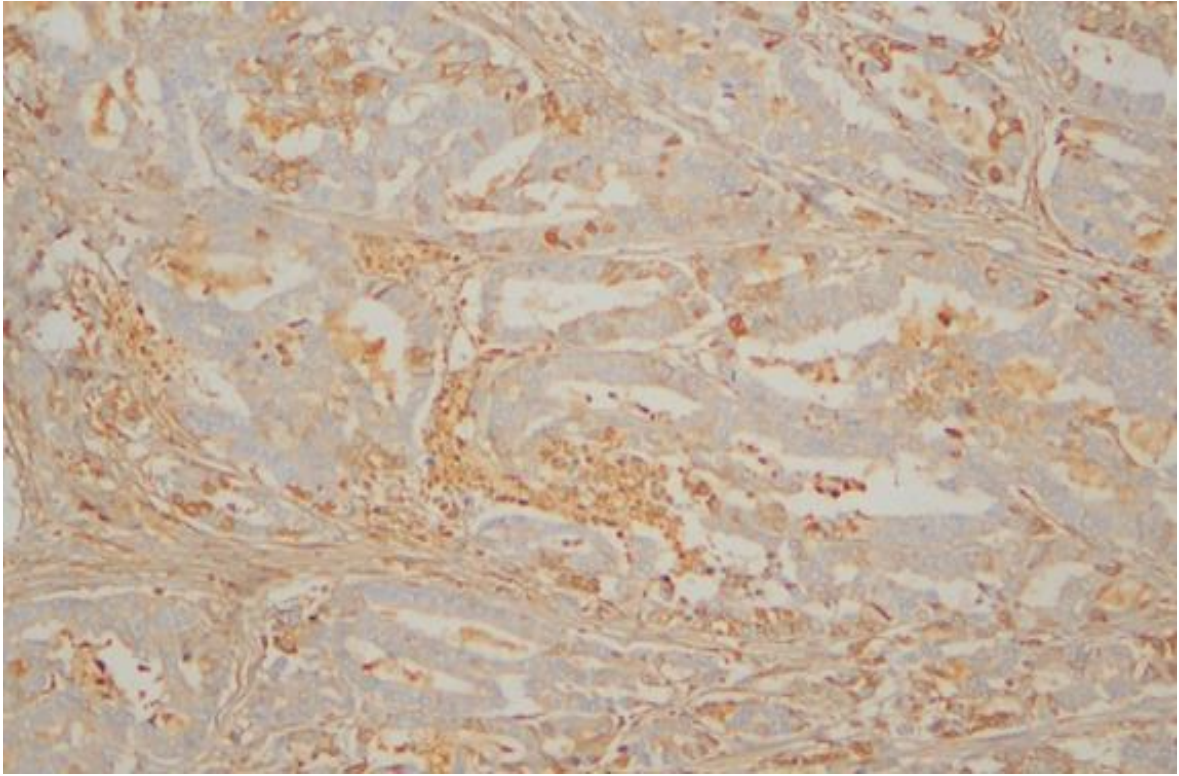
4.3.1.2. IgG4/IgG oranı

İstatistiksel analiz için, tümör stromasında IgG4/IgG $\geq$ %40 olan olgular yüksek ekspresyon olarak kabul edilmiştir. Tümörde IgG boyanması Resim 7’de gösterildi.

IgG4 /IgG oranı olguların 40’ında (%52,7) yüksek iken 36’sında(%47,3) düşük saptanmıştır. Klinik-histopatolojik veriler ile IgG4/IgG ekspresyonu arasındaki ilişki tabloda belirtildi (Tablo 10).

IgG4/IgG oranı ile ileri yaşta (≥ 65) (p:0,042) anlamlı ilişki saptadık.

IgG4/IgG oranı ile tümör tipi, tümörde desmoplazi ve stage arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.



Resim 7: Tümörde IgG boyanması (200x)

4.3.1.3. CCL18

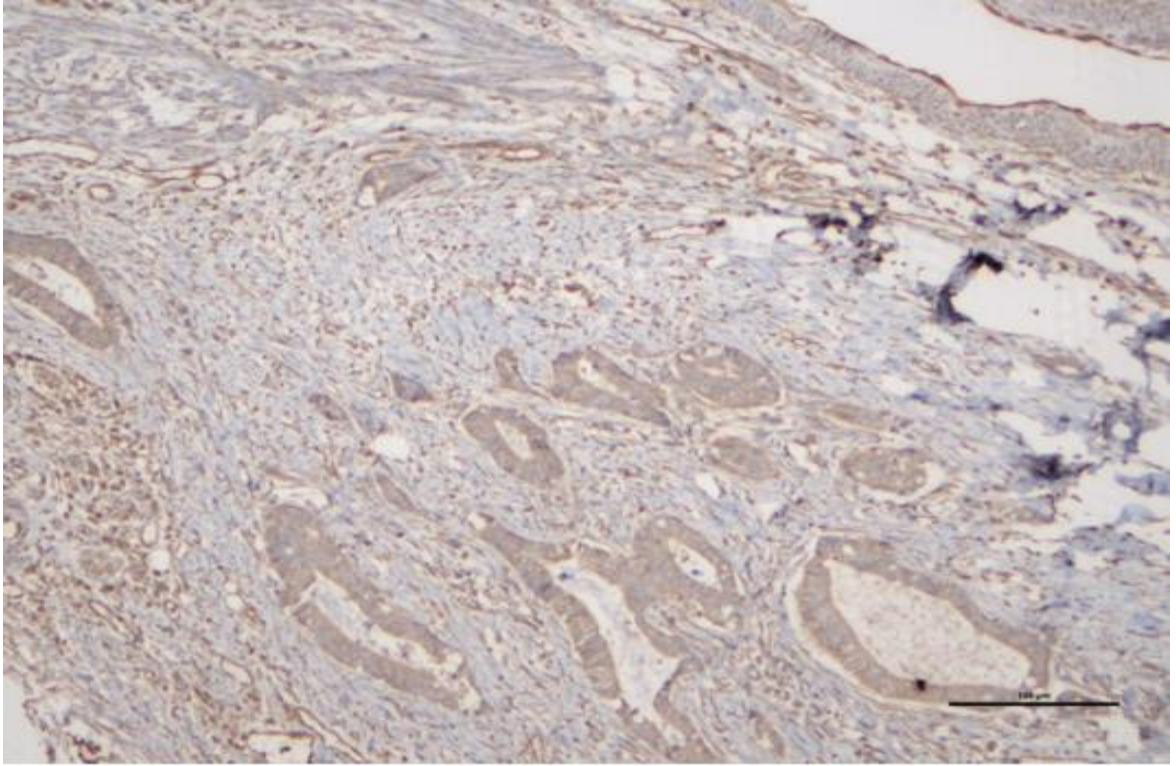
Tümör stromasında ve epitelindeki herhangi bir boyanma kendi içinde yüzde verilerek değerlendirildi. Ayrıca mediana göre düşük ve yüksek ekspresyon gösteren gruplara ayrıldı. Tümör stromasında ve epitelinde CCL18 boyanması ve normal mide dokusunda CCL18 boyanması karşılaştırıldı (Resim 8,9,10).

CCL18, tümör stromasında olguların 27 tanesinde (%35,5) yüksek eksprese edildiği saptanırken; 49 tanesinde (%64,5) düşük ekspresyon olarak değerlendirildi. Klinik-histopatolojik veriler ile CCL18 ekspresyonu arasındaki ilişki tabloda belirtildi (Tablo 10).

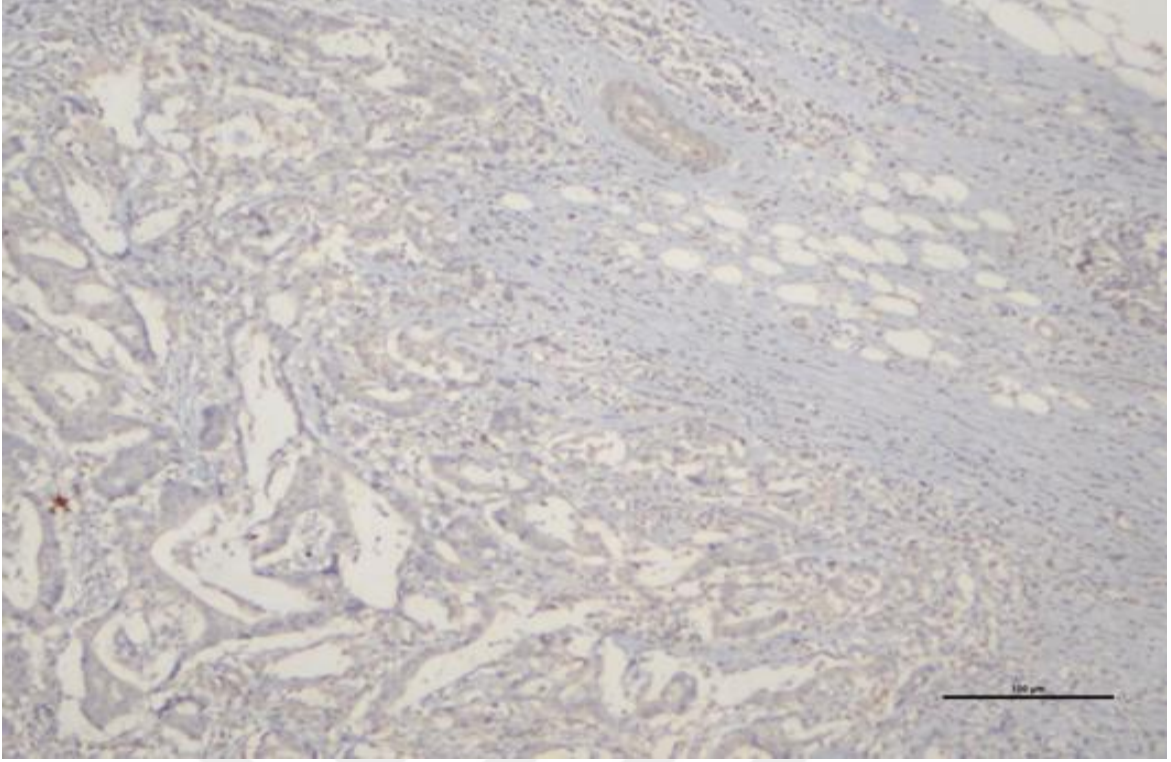
CCL18'in tümör stromasında yüksek ekspresyonu ile kötü histolojik grade (p:0,019) arasında anlamlı ilişki bulundu.

CCL18, tümör epitelinde olguların 52 tanesinde (%68,5) yüksek eksprese edildiği saptanırken; 24 tanesinde (%31,5) düşük ekspresyon olarak değerlendirildi. Klinik-histopatolojik veriler ile CCL18 ekspresyonu arasındaki ilişki tabloda belirtildi (Tablo 10).

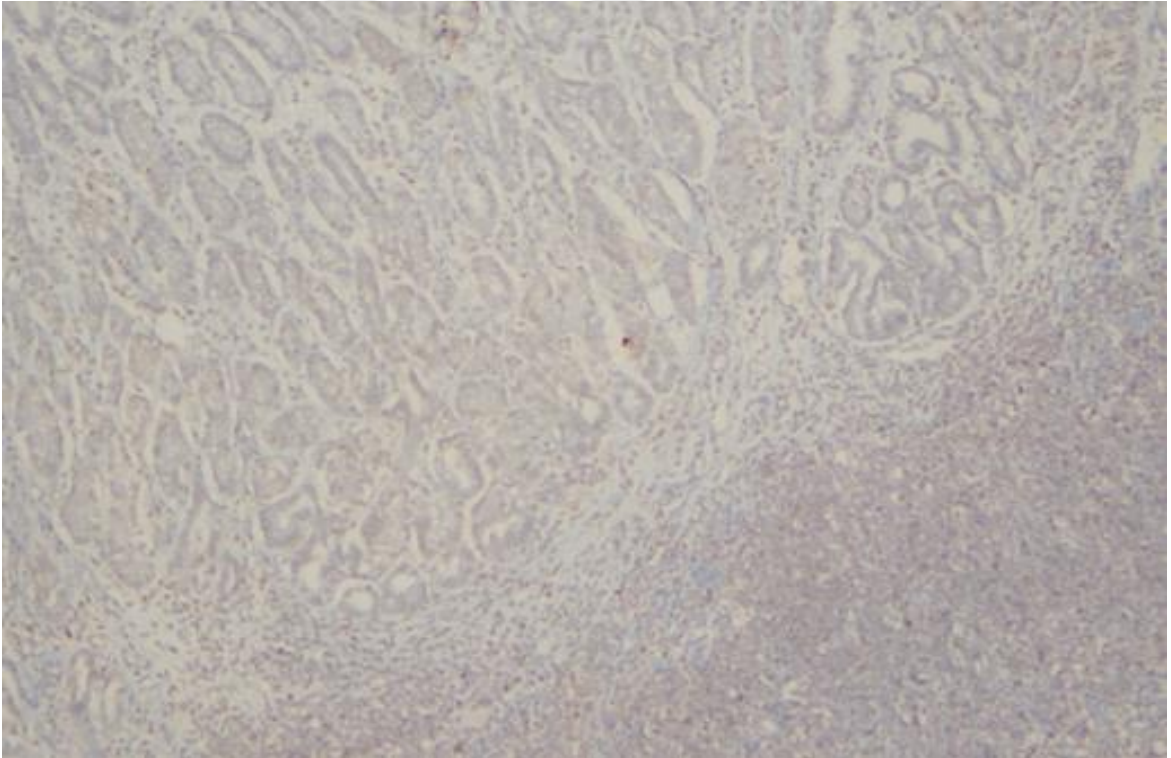
CCL18'in tümör epitelinde ekspresyonu ile hiçbir parametre arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.



Resim 8: Tümör stromasında CCL18 %60 oranında, epitelinde %60 oranında şiddetli boyanma



Resim 9: Tümör stromasında ve epitelinde CCL18 %5 oranında zayıf boyanma

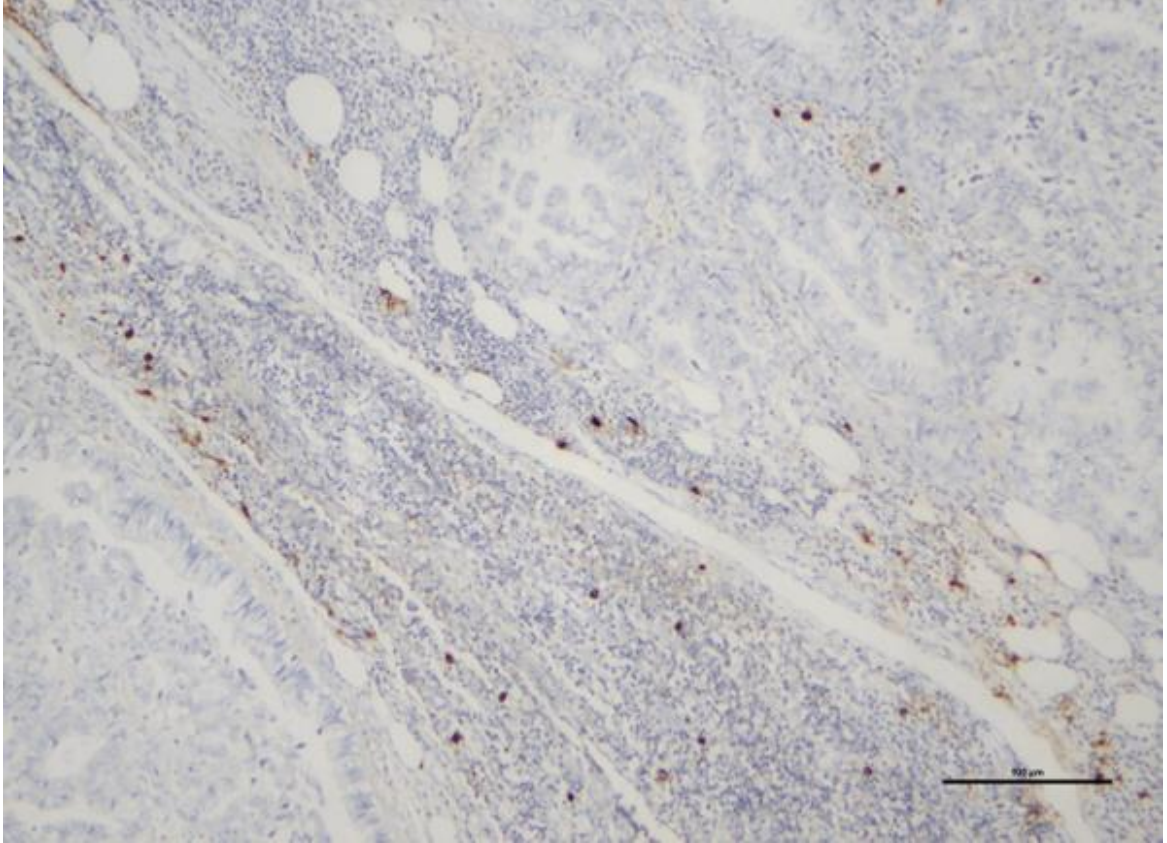


Resim 10: Normal mide stromasında ve epitelinde CCL18 %1 oranında zayıf boyanma (100x)

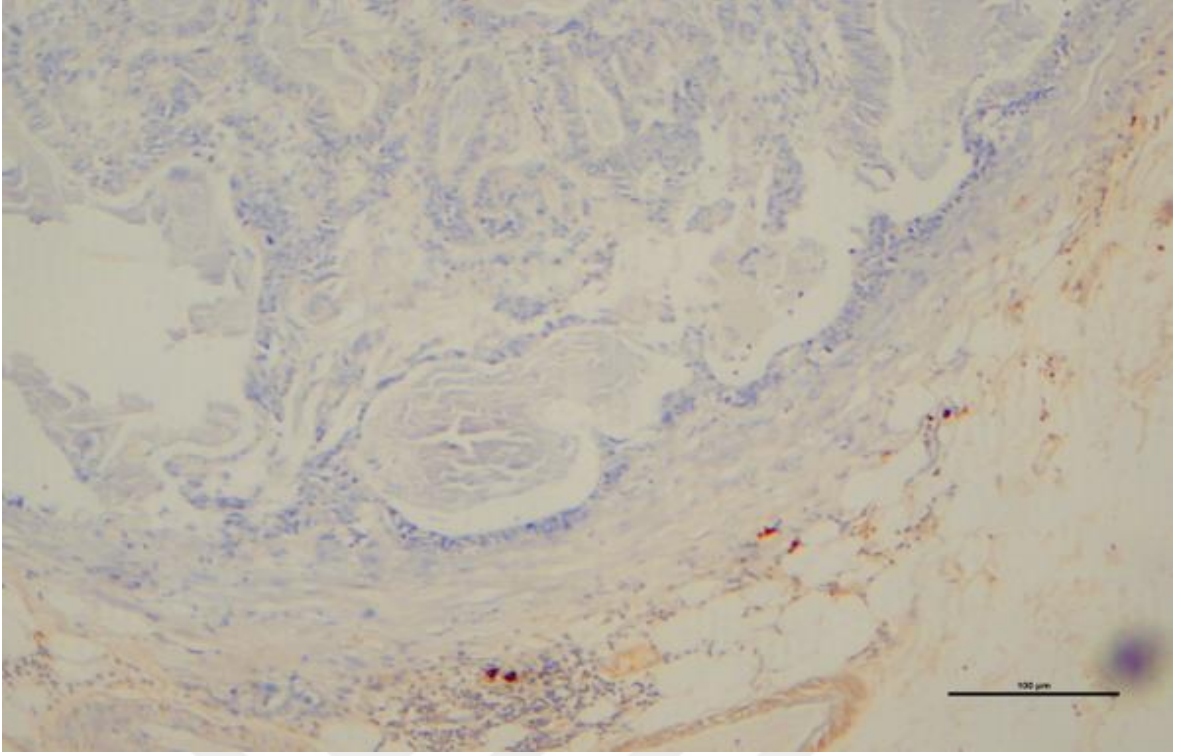
4.3.2. Metastatik lenf nodu epiteli ve stromasında IgG4, IgG4/IgG oranı ve CCL18

4.3.2.1. IgG4

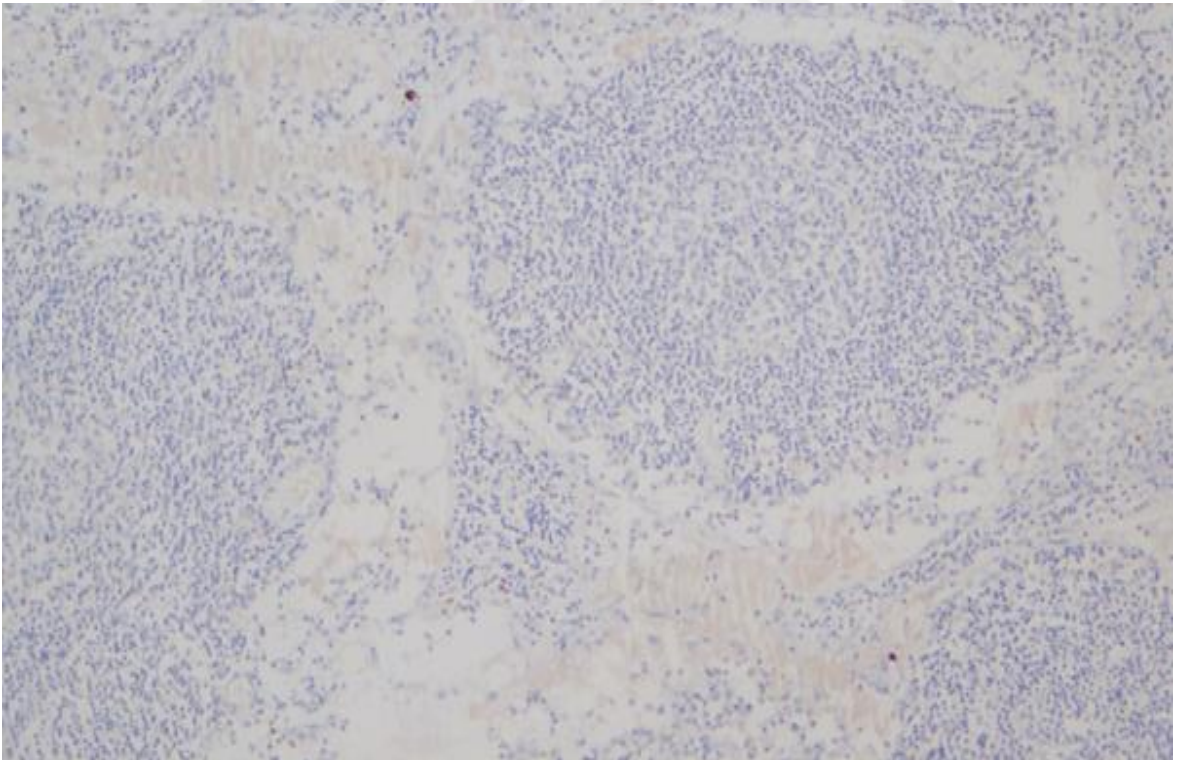
İstatistiksel analiz için, tümör stromasında $IgG4 \geq 10$ için herhangi bir yoğunluktaki sitoplazmik boyanma pozitif kabul edilmiştir. Metastatik lenf nodunda ve negatif lenf nodunda IgG4 karşılaştırıldı (Resim 11,12,13).



Resim 11: Metastatik lenf nodu $IgG4 \geq 10$ (100x)



Resim 12: Metastatik lenf nodu IgG4<10 (100x)



Resim 13: Negatif lenf nodu IgG4<10 (100x)

IgG4 ekspresyonu olguların 24 tanesinde (%31,5) pozitif saptanırken; 52 tanesinde (%68,5) negatif olarak değerlerlendirildi. Klinik-histopatolojik veriler ile IgG4 ekspresyonu arasındaki ilişki aşağıdaki tabloda belirtildi (Tablo 11).

IgG4 düşük ekspresyonu ile kötü histolojik grade (p:0,002) ve yüksek ekspresyonu ile intestinal tip (p:0,012) arasında anlamlı ilişki bulduk.

IgG4 ile stage, tümör tipi, desmoplazi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo 12: Klinik-histopatolojik veriler ile IgG4, IgG4/IgG ekspresyonu arasındaki ilişki

Metastatik Lenf Nodu		Metastatik LN stromasında IgG4≥10				p*	Metastatik LN Stromasında IgG4 /IgG oranı≥0.40				p*
		Pozitif		Negatif			Pozitif		Negatif		
		N	N %	N	N %		N	N %	N	N %	
Yaş	<65	10	41,7%	18	34,6%	0,554	14	35,9%	14	37,8%	0,861
	≥65	14	58,3%	34	65,4%		25	64,1%	23	62,2%	
Cinsiyet	Kadın	9	37,5%	15	28,8%	0,451	14	35,9%	10	27,0%	0,406
	Erkek	15	62,5%	37	71,2%		25	64,1%	27	73,0%	
Tümör Yerleşim yeri	kardia,fundus, korpus	10	41,7%	23	44,2%	0,796	14	35,9%	19	51,4%	0,231
	antrum,pilor	13	54,2%	25	48,1%		21	53,8%	17	45,9%	
	diffüz	1	4,2%	4	7,7%		4	10,3%	1	2,7%	
Lenfovasküler İnvazyon	var	14	58,3%	40	76,9%	0,097	26	66,7%	28	75,7%	0,387
	yok	10	41,7%	12	23,1%		13	33,3%	9	24,3%	
Perinöral İnvazyon	var	17	70,8%	36	69,2%	0,888	28	71,8%	25	67,6%	0,688
	yok	7	29,2%	16	30,8%		11	28,2%	12	32,4%	
Histolojik Grade	1	8	33,3%	4	7,7%	0,002	8	20,5%	4	10,8%	0,07
	2	10	41,7%	15	28,8%		16	41,0%	9	24,3%	
	3	6	25,0%	33	63,5%		15	38,5%	24	64,9%	
Tümör Tipi	İntestinal	17	70,8%	22	42,3%	0,012	24	61,5%	15	40,5%	0,184
	Diffüz	2	8,3%	22	42,3%		10	25,6%	14	37,8%	
	Miks	5	20,8%	8	15,4%		5	12,8%	8	21,6%	
Stage	Stage 2	5	20,8%	7	13,7%	0,732	7	18,4%	5	13,5%	0,843
	Stage 3	14	58,3%	33	64,7%		23	60,5%	24	64,9%	
	Stage 4	5	20,8%	11	21,6%		8	21,1%	8	21,6%	
pT	1	0	0,0%	2	3,8%	0,433	1	2,6%	1	2,7%	0,88
	2	2	8,3%	1	1,9%		2	5,1%	1	2,7%	
	3	13	54,2%	27	51,9%		19	48,7%	21	56,8%	
	4	9	37,5%	22	42,3%		17	43,6%	14	37,8%	
pN	1	6	25,0%	15	28,8%	0,428	12	30,8%	9	24,3%	0,815
	2	10	41,7%	14	26,9%		12	30,8%	12	32,4%	
	3	8	33,3%	23	44,2%		15	38,5%	16	43,2%	
pM	0	19	79,2%	41	78,8%	0,975	31	79,5%	29	78,4%	0,906
	1	5	20,8%	11	21,2%		8	20,5%	8	21,6%	
Tümörde Desmoplazi	Pozitif	24	100%	48	92,3%	0,301* *	38	97,4%	34	91,9%	0,352* *
	Negatif	0	0,0%	4	7,7%		1	2,6%	3	8,1%	
Pozitif Lenf Nodunda Desmoplazi	Pozitif	18	75,0%	27	51,9%	0,057	28	71,8%	17	45,9%	0,022
	Negatif	6	25,0%	25	48,1%		11	28,2%	20	54,1%	

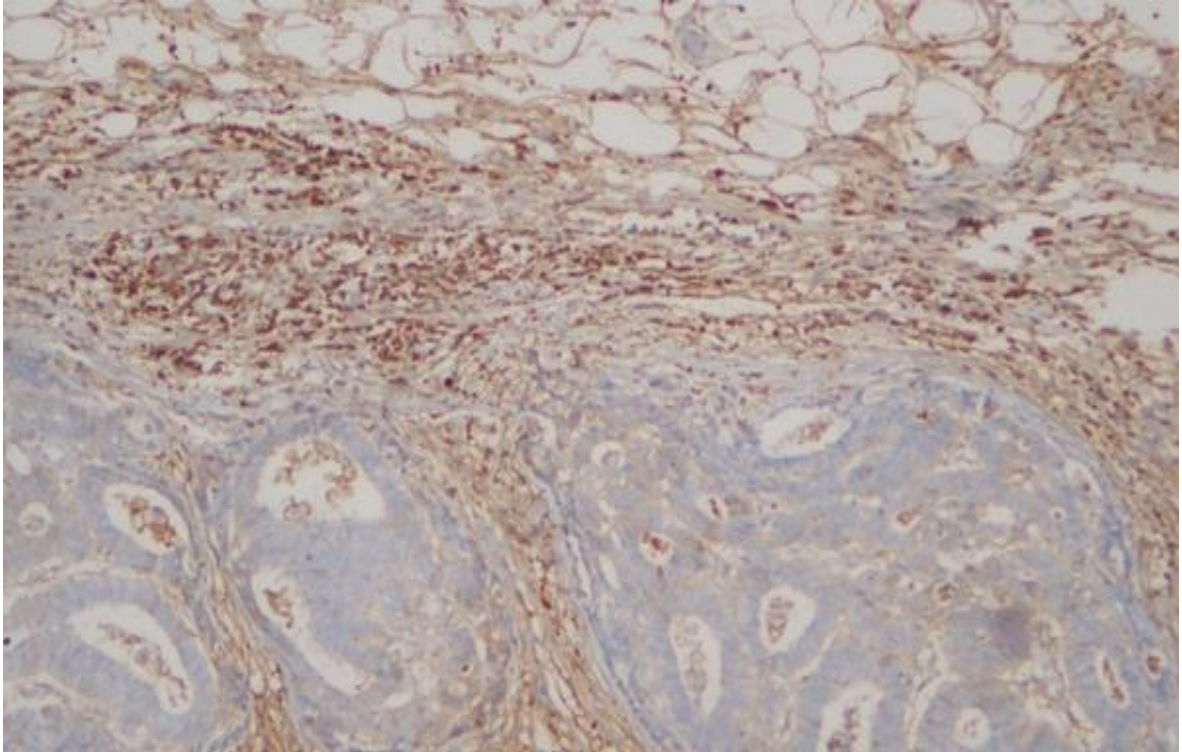
4.3.2.2. IgG4/IgG oranı

İstatistiksel analiz için, metastatik lenf nodu stromasında $IgG4/IgG \geq 40\%$ olan olgular yüksek ekspresyon olarak kabul edildi.

IgG4 /IgG oranı olguların 39'unda (%51,3) yüksek iken 37'sinde (%48,7) düşük saptanmıştır. Klinik-histopatolojik veriler ile IgG4/IgG ekspresyonu arasındaki ilişki tabloda belirtildi (Tablo 12).

Yüksek IgG4/IgG oranı ile lenf nodu metastazındaki desmoplazi ($p:0,022$) arasında pozitif korelasyon mevcuttur.

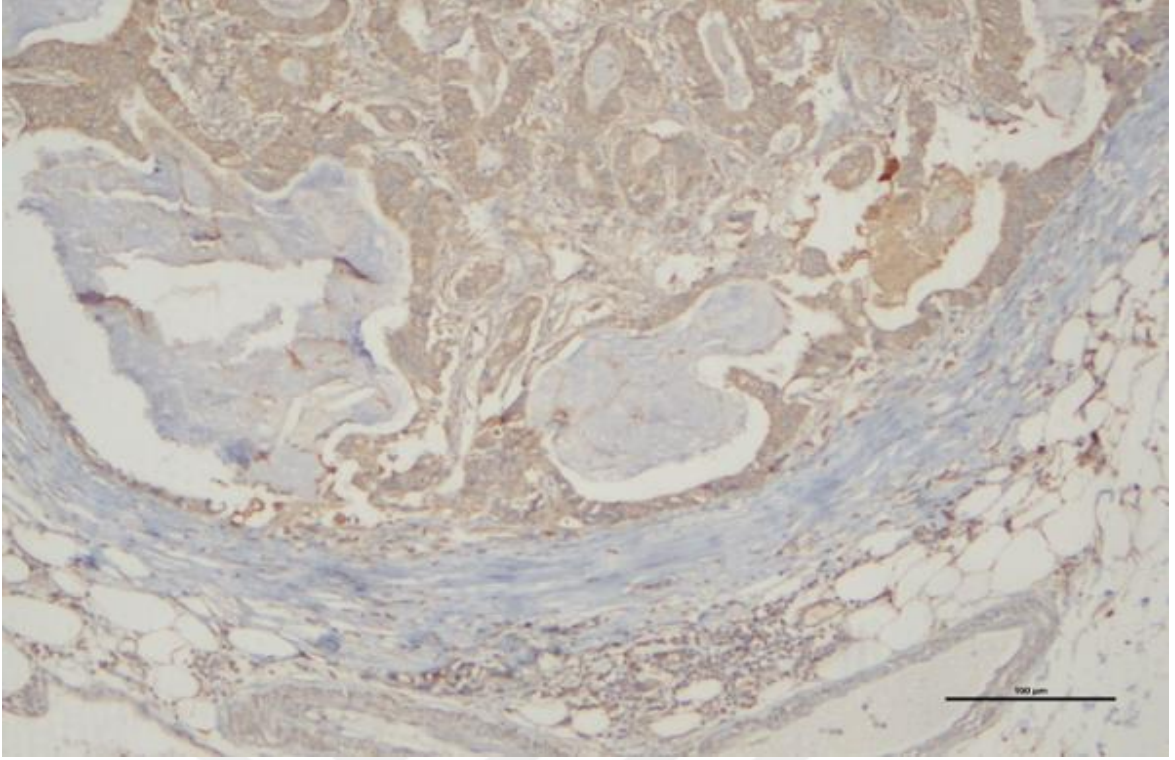
IgG4/IgG oranı ile histolojik grade arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.



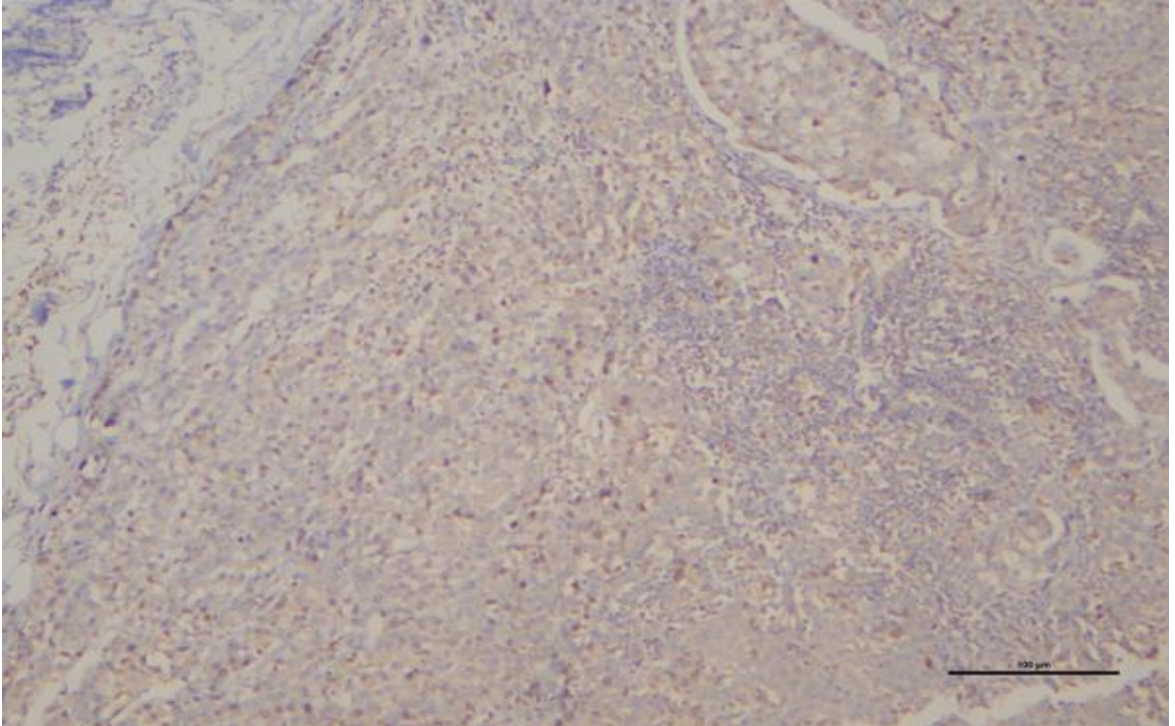
Resim 14: Metastatik lenf nodunda IgG boyanması (100x)

4.3.2.3. CCL18

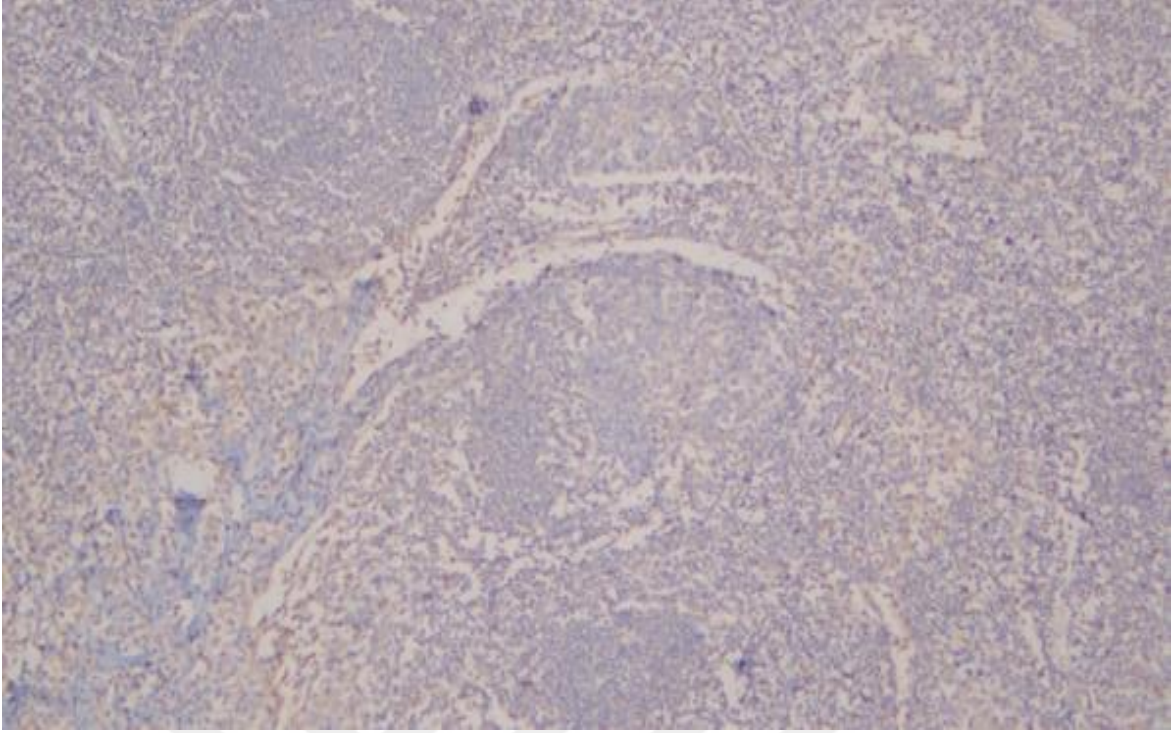
Metastatik lenf nodunda herhangi bir boyanma kendi içinde yüzde verilerek değerlendirildi. Ayrıca mediana göre düşük ve yüksek ekspresyon gösteren gruplara ayrıldı. Metastatik lenf nodunda ve negatif lenf nodunda CCL18 boyanması karşılaştırıldı (Resim 15,16,7).



Resim 15: Metastatik lenf nodu epitelinde CCL18 %80, stromada %60 oranında şiddetli boyanma (100x)



Resim 16: Metastatik lenf nodu epitelinde CCL18 %10, stromada %5 oranında zayıf boyanma(100x)



Resim 17: Negatif lenf nodu stromada %1 oranında zayıf boyanma (100x)

CCL18, metastatik lenf nodu stromasında olguların 33 tanesinde (%43,4) yüksek eksprese edildiği saptanırken; 43 tanesinde (%56,6) düşük ekspresyon olarak değerlendirildi. Klinik-histopatolojik veriler ile CCL18 ekspresyonu arasındaki ilişki tabloda belirtildi (Tablo 13).

Metastatik lenf nodu stromasında CCL18 yüksek ekspresyonu ile erkek cinsiyet ($p:0,023$) arasında anlamlı ilişki bulduk.

CCL18 metastatik lenf nodu stromasında ekspresyonu ile desmoplazi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

CCL18, metastatik lenf nodu epitelinde olguların 40 tanesinde (%52,6) yüksek eksprese edildiği saptanırken; 36 tanesinde (%47,4) düşük ekspresyon olarak değerlendirildi. Klinik-histopatolojik veriler ile CCL18 ekspresyonu arasındaki ilişki tabloda belirtildi (Tablo 13).

CCL18'in metastatik lenf nodu epitelinde ekspresyonu ile hiçbir parametre arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo 13: Klinik-histopatolojik veriler ile CCL18 ekspresyonu arasındaki ilişki

Metastatik Lenf Nodu		Stromada CCL18				p*	Epitelde CCL18***				p*
		<median		>median			<median		>median		
		N	N %	N	N %		N	N %	N	N %	
Yaş	<65	11	33,3%	17	39,5%	0,579	11	30,6%	17	42,5%	0,281
	>=65	22	66,7%	26	60,5%		25	69,4%	23	57,5%	
Cinsiyet	Kadın	15	45,5%	9	20,9%	0,023	14	38,9%	10	25,0%	0,193
	Erkek	18	54,5%	34	79,1%		22	61,1%	30	75,0%	
Tümör Yerleşim yeri	Kardia,Fundus, Korpus	15	45,5%	18	41,9%	0,549	15	41,7%	18	45,0%	0,373
	Antrum, Pilor	17	51,5%	21	48,8%		20	55,6%	18	45,0%	
	Diffüz	1	3,0%	4	9,3%		1	2,8%	4	10,0%	
Lenfovasküler İnvazyon	Var	24	72,7%	30	69,8%	0,778	24	66,7%	30	75,0%	0,424
	Yok	9	27,3%	13	30,2%		12	33,3%	10	25,0%	
Perinöral İnvazyon	Var	22	66,7%	31	72,1%	0,61	24	66,7%	29	72,5%	0,58
	Yok	11	33,3%	12	27,9%		12	33,3%	11	27,5%	
Histolojik Grade	1	3	9,1%	9	20,9%	0,349	5	13,9%	7	17,5%	0,507
	2	11	33,3%	14	32,6%		10	27,8%	15	37,5%	
	3	19	57,6%	20	46,5%		21	58,3%	18	45,0%	
Tümör Tipi	İntestinal	19	57,6%	20	46,5%	0,477	21	58,3%	18	45,0%	0,34
	Diffüz	8	24,2%	16	37,2%		8	25,0%	15	37,5%	
	Miks	6	18,2%	7	16,3%		7	16,7%	7	17,5%	
Stage	Stage 2	4	12,1%	8	19,0%	0,278	4	11,1%	8	20,5%	0,539
	Stage 3	24	72,7%	23	54,8%		24	66,7%	23	59,0%	
	Stage 4	5	15,2%	11	26,2%		8	22,2%	8	20,5%	
pT	1	1	3,0%	1	2,3%	0,665	1	2,8%	1	2,5%	0,725
	2	1	3,0%	2	4,7%		1	2,8%	2	5,0%	
	3	15	45,5%	25	58,1%		17	47,2%	23	57,5%	
	4	16	48,5%	15	34,9%		17	47,2%	14	35,0%	
pN	1	6	18,2%	15	34,9%	0,217	8	22,2%	13	32,5%	0,379
	2	13	39,4%	11	25,6%		14	38,9%	10	25,0%	
	3	14	42,4%	17	39,5%		14	38,9%	17	42,5%	
pM	0	28	84,8%	32	74,4%	0,269	28	77,8%	32	80,0%	0,812
	1	5	15,2%	11	25,6%		8	22,2%	8	20,0%	
Tümörde Desmoplazi	Pozitif	31	93,9%	41	95,3%	1	34	94,4%	38	95,0%	1
	Negatif	2	6,1%	2	4,7%		2	5,6%	2	5,0%	
Pozitif Lenf Nodunda Desmoplazi	Pozitif	16	48,5%	29	67,4%	0,096	19	52,8%	26	65,0%	0,279
	Negatif	17	51,5%	14	32,6%		17	47,2%	14	35,0%	

4.3.3. Primer tümörler ve buna karşılık gelen metastazları arasında IgG4, IgG4/IgG oranı ve CCL18 ekspresyonu

IgG4 ekspresyonu ile toplam 58 (%76) hasta primer tümörler ve karşılık gelen lenf nodu metastazları arasında konkordans gösterdi. IgG4 ekspresyonu ile ilgili olarak 18 (%24) hasta primer tümörler ve karşılık gelen lenf nodu metastazları arasında diskordans gösterdi (Tablo 14). (p:0,481).

Tablo 14: Primer tümörler ile karşılık gelen lenf nodu metastazları arasındaki IgG4 ekspresyonu (n=76) (Cut Off IgG4 $\geq$ 10)

		Pozitif LN IgG4		Total	Konkordans, n/total n (%)	Diskordans, n/total n (%)	McNemar P-Value
		Yüksek	Düşük				
Primer Tümör IgG4	Yüksek	13	7	20	58/76 (%76)	18/76 (%24)	0,481
	Düşük	11	45	56			
Total		24	52	76			

IgG4/IgG ekspresyonu ile toplam 47 (%62) hasta primer tümörler ve karşılık gelen lenf nodu metastazları arasında konkordans gösterdi. IgG4 ekspresyonu ile ilgili olarak 29 (%38) hasta primer tümörler ve karşılık gelen lenf nodu metastazları arasında diskordans gösterdi (Tablo 15). (p:1).

Tablo 15: Primer tümörler ile karşılık gelen lenf nodu metastazları arasındaki IgG4/IgG ekspresyonu (n=76) (Cut Off IgG4 /IgG oranı $\geq$ 0.40)

		Pozitif LN IgG4/IgG		Total	Konkordans, n/total n (%)	Diskordans, n/total n (%)	McNemar P-Value
		Yüksek	Düşük				
Primer Tümör IgG4/IgG	Yüksek	25	15	40	47/76 (%62)	29/76 (%38)	1
	Düşük	14	22	36			
Total		39	37	76			

Tümör stromasında CCL18 ekspresyonu ile toplam 44 (%58) hasta primer tümörler ve karşılık gelen lenf nodu metastazları arasında konkordans gösterdi. CCL18 ekspresyonu ile ilgili olarak 32 (%42) hasta primer tümör stroması ve karşılık gelen lenf nodu metastazları arasında diskordans gösterdi (Tablo 16). (p:0,377).

Tablo 16: Primer tümör stroması ile karşılık gelen lenf nodu metastazları arasındaki CCL18 ekspresyonu (n=76) (Cut Off mediana göre alındı)

		Pozitif LN Stroması CCL18		Total	Konkordans, n (%)	n/total	Diskordans, n/total n (%)	McNemar P-Value
		Yüksek	Düşük					
Tümör Stroması CCL18	Yüksek	14	13	27	44/76 (%58)		32/76 (%42)	0,377
	Düşük	19	30	39				
Total		33	43	76				

Tümör epitelinde CCL18 ekspresyonu ile toplam 44 (%58) hasta primer tümörler ve karşılık gelen lenf nodu metastazları arasında konkordans gösterdi. CCL18 ekspresyonu ile ilgili olarak 32 (%42) hasta primer tümör epiteli ve karşılık gelen lenf nodu metastazları arasında diskordans gösterdi (Tablo 17). (p:0,052)

Tablo 17: Primer tümör epiteli ile karşılık gelen lenf nodu metastazları arasındaki CCL18 ekspresyonu (n=76) (Cut Off mediana göre alındı)

		Pozitif LN Epiteli CCL18		Total	Konkordans, n/total n (%)	Diskordans, n/total n (%)	McNemar P-Value
		Yüksek	Düşük				
Tümör epitelinde CCL18	Yüksek	14	10	24	44/76 (%58)	32/76 (%42)	0,052
	Düşük	22	30	52			
Total		36	40	76			

4.4. Dokulardaki İmmünohistokimyasal Ekspresyonların Karşılaştırılması

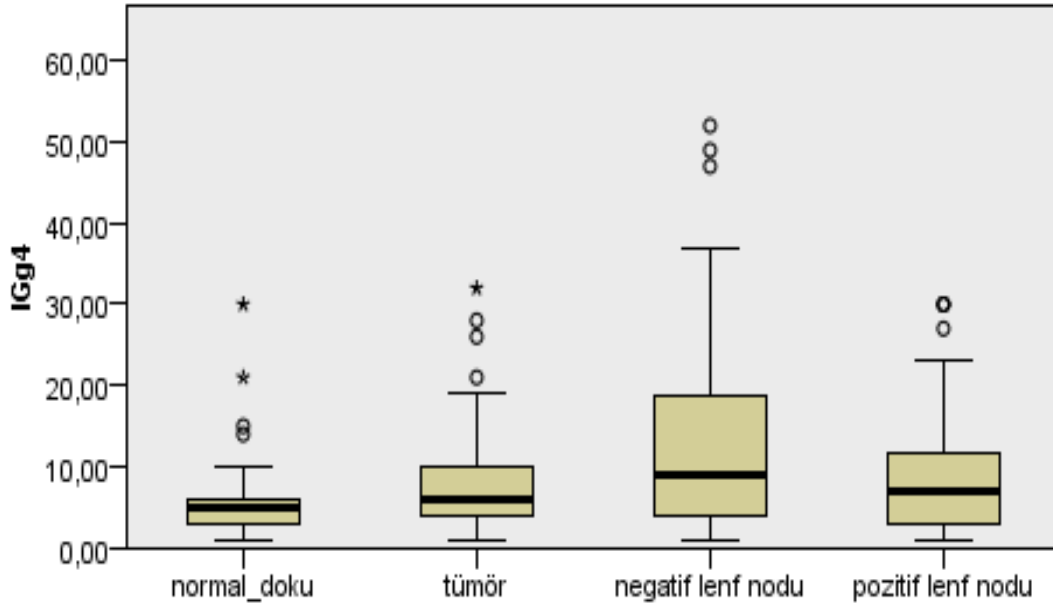
4.4.1. Dokulardaki IgG4 ekspresyonlarının karşılaştırılması

Dokularda IgG4 ekspresyonlarına bakıldığında normal dokuda median 5 [3-6], tümörde 6 [4-10], negatif lenf nodunda 9 [4-18.75], metastatik lenf nodunda 7 [3-11.75] bulundu. Dokular arasında IgG4 ekspresyonları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu(p<0.001) (Tablo 18).

Tablo 18: Dokularda IgG4 ekspresyonlarının karşılaştırılması

	Dokular				p value*
	Normal Doku	Tümör	Negatif Lenf Nodu	Pozitif Lenf Nodu	
IgG4	5 [3-6]	6 [4-10]	9 [4-18.75]	7 [3-11.75]	<0.001

*Kruskal-Wallis Testi uygulanmıştır.

**Şekil 15:** Dokularda IgG4 ekspresyonlarının karşılaştırılması

Gruplar arasında anlamlı bulunan farklılığın hangi dokulardan kaynaklandığını bulmak için ikili gruplar kendi arasında karşılaştırıldı.

İkili karşılaştırmalar yapıldığında normal doku ile tümör dokusu ekspresyonları arasında ($p:0.015$), Normal doku ile negatif lenf nodu arasında ($p<0.001$) ve normal doku ile pozitif lenf nodu arasında ($p:0.006$) istatistiksel olarak anlamlı fark bulduk.

Tablo 19: Dokulardaki IgG4 ekspresyonlarının ikili karşılaştırması

Karşılaştırılan Dokular	p value*
Normal doku-Tümör	0,015
Normal doku-Negatif lenf nodu	<0,001
Normal doku-Pozitif lenf nodu	0,006
Tümör-Negatif lenf nodu	0,125
Tümör-Pozitif lenf nodu	1
Negatif lenf nodu-Pozitif lenf nodu	0,256

*İkili gruplar Mann-Whitney U ile karşılaştırılmıştır. Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır.

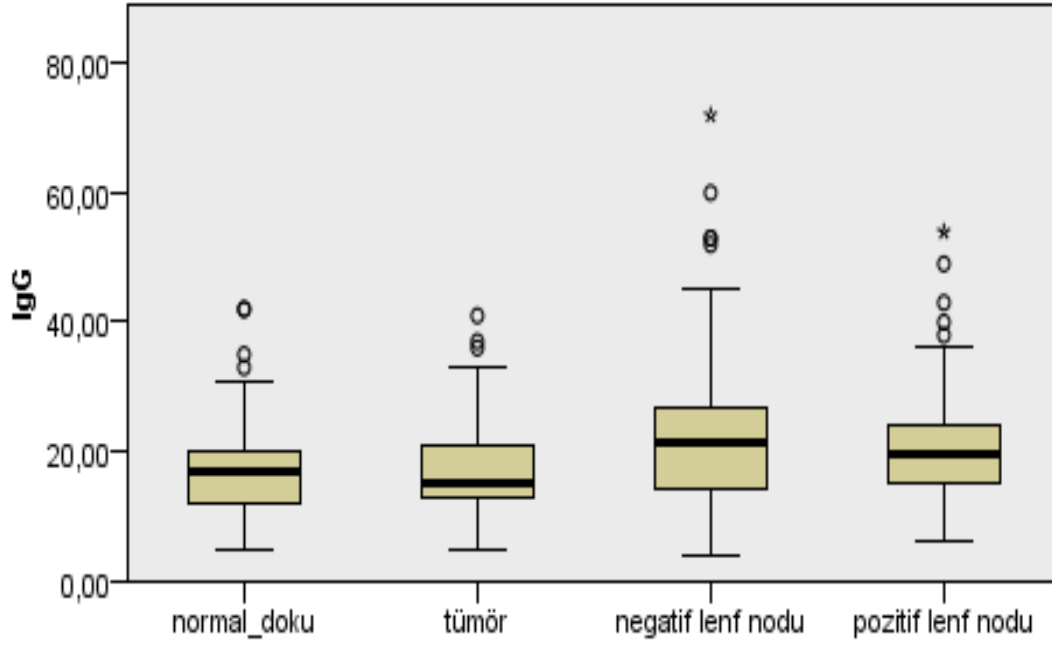
4.4.2. Dokulardaki IgG ekspresyonlarının karşılaştırılması

Dokularda IgG ekspresyonlarına bakıldığında normal dokuda median 17 [12-20], tümörde 15 [14.25-26.75], negatif lenf nodunda 21.5 [15-24], metastatik lenf nodunda 19.5 [15-24] bulundu. Dokular arasında IgG ekspresyonları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (Tablo 20). ($p < 0.001$).

Tablo 20: Dokularda IgG ekspresyonlarının karşılaştırılması

	Doku				p value*
	Normal Doku	Tümör	Negatif Lenf Nodu	Pozitif Lenf Nodu	
IgG	17[12-20]	15[14.25-26.75]	21.5[15-24]	19.5[15-24]	<0.001

*Kruskal-Wallis Testi uygulandı.



Şekil 16: Dokularda IgG ekspresyonlarının karşılaştırılması

Gruplar arasında anlamlı bulunan farklılığın hangi dokulardan kaynaklandığını bulmak için ikili gruplar kendi arasında karşılaştırıldı.

İkili karşılaştırmalar yapıldığında normal doku ile negatif lenf nodu ekspresyonları arasında ($p:0.002$), normal doku ile metastatik lenf nodu arasında ($p<0.039$) ve normal doku ile negatif lenf nodu arasında ($p:0.003$) istatistiksel olarak anlamlı fark bulduk. (Tablo 21).

Tablo 21: Dokulardaki IgG ekspresyonlarının ikili karşılaştırması

Karşılaştırılan Dokular	p value*
Normal doku-Tümör	1
Normal doku-Negatif lenf nodu	0,002
Normal doku-Pozitif lenf nodu	0,039
Tümör-Negatif lenf nodu	0,003
Tümör-Pozitif lenf nodu	0,072
Negatif lenf nodu-Pozitif lenf nodu	1

*İkili gruplar Mann-Whitney U ile karşılaştırıldı. Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır.

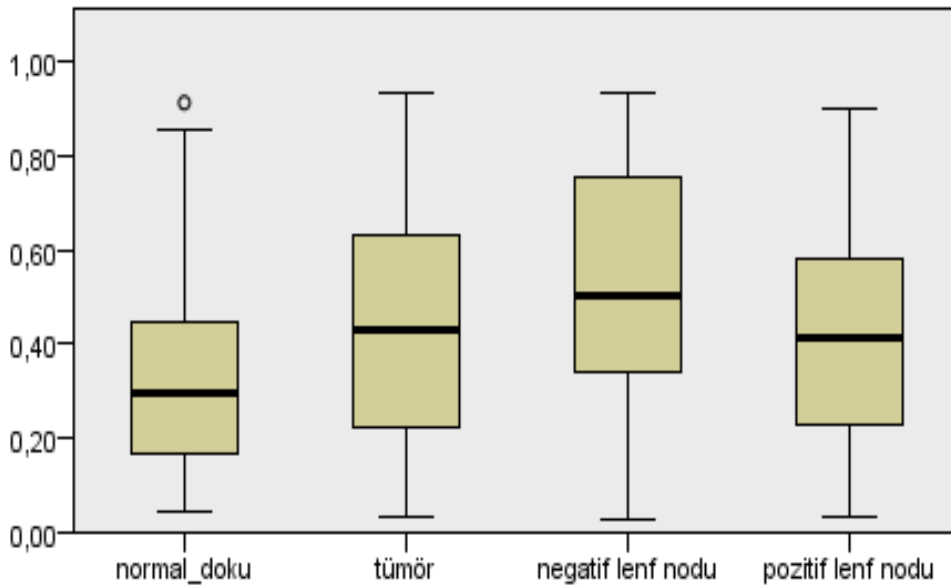
4.4.3. Dokulardaki IgG4/IgG oranının karşılaştırılması

Dokularda IgG4/IgG oranına bakıldığında normal dokuda median 0,29 [0.16-0.44], tümörde 0.43 [0.22-0.63], negatif lenf nodunda 0.50 [0.33-0.76], metastatik lenf nodunda 0.41 [0.23-0.58] bulduk. Dokular arasında IgG4/IgG oranı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulduk.($p<0.001$) (Tablo 22).

Tablo 22: Dokularda IgG4/IgG oranlarının karşılaştırılması

Doku Stromaları					p value*
	Normal Doku	Tümör	Negatif Lenf Nodu	Pozitif Lenf Nodu	
IgG4/IgG oranı	0.29 [0.16-0.44]	0.43 [0.22-0.63]	0.50 [0.33-0.76]	0.41 [0.23-0.58]	<0.001

*Kruskal-Wallis Testi uygulanmıştır.



Şekil 17: Dokularda IgG4/IgG oranlarının karşılaştırılması

Gruplar arasında anlamlı bulunan farklılığın hangi dokulardan kaynaklandığını bulmak için ikili gruplar kendi arasında karşılaştırdık.

İkili karşılaştırmalar yapıldığında normal doku ile negatif lenf nodu ekspresyonları arasında ($p<0.001$), normal doku ile tümör ($p:0.002$) ve negatif lenf nodu ile pozitif lenf nodu arasında ($p:0.048$) istatistiksel olarak anlamlı fark bulduk (Tablo 23).

Tablo 23: Dokulardaki IgG4/IgG oranlarının ikili karşılaştırması

Karşılaştırılan Dokular	p value*
Normal doku-Tümör	0,002
Normal doku-Negatif lenf nodu	<0,001
Normal doku-Pozitif lenf nodu	0,085
Tümör-Negatif lenf nodu	0,779
Tümör-Pozitif lenf nodu	1
Negatif lenf nodu-Pozitif lenf nodu	0,048

*İkili gruplar Mann-Whitney U ile karşılaştırılmıştır. Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır.

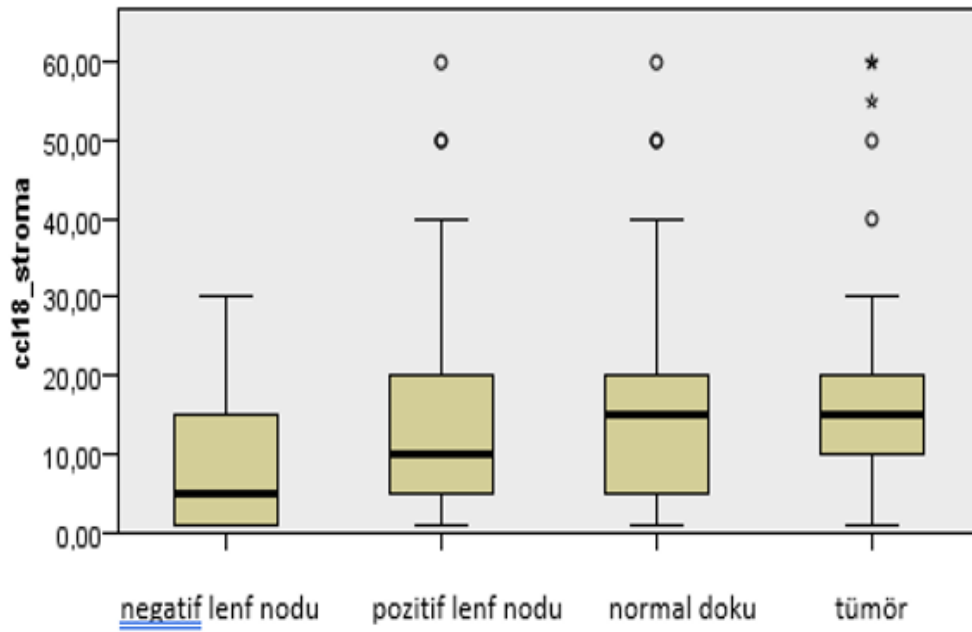
4.4.4. Dokulardaki CCL18 ekspresyonlarının karşılaştırılması

Dokularda CCL18 ekspresyonlarına bakıldığında normal dokuda median %15 [5-20], tümörde%15 [10-20], negatif lenf nodunda %5 [1-15] metastatik lenf nodunda %10 [5-20] bulduk. Dokular arasında CCL18 ekspresyonları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulduk.($p<0.001$) (Tablo 24).

Tablo 24: Dokularda CCL18 ekspresyonlarının karşılaştırılması

Doku Stromaları					p value*
	Normal Doku	Tümör	Negatif Lenf Nodu	Pozitif Lenf Nodu	
CCL18	%15 [5-20]	%15 [10-20]	%5 [1-15]	%10 [5-20]	<0.001

*Kruskal-Wallis Testi uygulanmıştır.



Şekil 18: Dokularda CCL18 ekspresyonlarının karşılaştırılması

Gruplar arasında anlamlı bulunan farklılığın hangi dokulardan kaynaklandığını bulmak için ikili gruplar kendi arasında karşılaştırıldı.

İkili karşılaştırmalar yapıldığında normal doku ile negatif lenf nodu ekspresyonları arasında ($p:0.002$), normal doku ile pozitif lenf nodu arasında ($p:<0.001$) ve tümör ile pozitif lenf nodu arasında ($p:0.034$) istatistiksel olarak anlamlı fark bulduk (Tablo 25).

Tablo 25: Dokulardaki CCL18 ekspresyonlarının ikili karşılaştırması

Karşılaştırılan Stromalar	p value*
Normal doku-Tümör	0,303
Normal doku-Negatif lenf nodu	0,002
Normal doku-Pozitif lenf nodu	<0,001
Tümör-Negatif lenf nodu	0,559
Tümör-Pozitif lenf nodu	0,034
Negatif lenf nodu-Pozitif lenf nodu	1

*İkili gruplar Mann-Whitney U ile karşılaştırıldı. Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır.

4.5. Dokulardaki IgG4 ve IgG4/IgG oranının CCL18 İle İlişkisi

Dokulardaki IgG4 ve IgG ekspresyonları ile CCL18 ekspresyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (Tablo 26).

Tablo 26: IgG4 ve IgG ekspresyonları ile CCL18 ekspresyonunun karşılaştırılması

		Tümör Stromasında CCL18		p*	Tümör Epitelinde CCL18		p*	Pozitif LN Stromasında CCL18		p*	Pozitif LN Epitelinde CCL18		p*
		<median	>median		<median	>median		<median	>median		<median	>median	
Tümör IgG4≥10	Pozitif	5	15	0,252	4	16	0,194	7	13	0,376	6	14	0,07
	Negatif	22	34		20	36		26	30		30	26	
Tümör IgG4/IgG Oranı≥0,40	Pozitif	13	27	0,561	10	30	0,193	18	22	0,77	19	21	0,98
	Negatif	14	22		14	22		15	21		17	19	
Pozitif LN IgG4≥10	Pozitif	9	15	0,807	8	16	0,823	9	15	0,479	9	15	0,24
	Negatif	18	34		16	36		24	28		27	25	
Pozitif LN IgG4/IgG≥0,40	Pozitif	14	25	0,945	12	27	0,876	14	25	0,174	16	23	0,26
	Negatif	13	24		12	25		19	18		20	17	

*Ki kare analizi yapılmıştır.

4.6. İmmünohistokimyasal Verilerin Sağkalım Analizi

İmmünohistokimyasal verilerin sağkalım analizi Tablo 27’de belirtildi.

Bunların içerisinde pozitif lenf nodu epitelinde CCL18 ekspresyonu mediandan yüksek olan 40 hastanın 29 tanesi ex olmuş olup, median sağ kalım süresi 15,3 ay olarak bulunmuştur. Mediandan düşük olan 36 hastanın tamamı ex olmuş olup; median sağ kalım süresi 5,7 ay olarak bulunmuştur. Pozitif lenf nodu epitelinde CCL18 ekspresyonu ile sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulduk (p:0,004).

Ayrıca tümör stromasında CCL18 ekspresyonu mediandan yüksek olan 49 hastanın 43 tanesi ex olmuş olup, median sağ kalım süresi 9,3 ay olarak bulduk. Mediandan düşük olan 27 hastanın 22 tanesi ex olmuş olup; median sağ kalım süresi 23,2 ay olarak bulduk. Tümör stromasında CCL18 ekspresyonu ile sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulduk (p:0,014).

Diğer immünohistokimyasal verilerle sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 27).

Tablo 27: İmmünohistokimyasal Verilerin Sağkalım Analizi

		N	Exitus N	Median Sağ kalım	p*
Normal Mide IgG4	≥10	9	9	15,8	0,773
	<10	67	56	11	
Normal Mide IgG4/IgG	≥0,40	20	18	13,9	0,846
	<0,40	56	47	9,4	
Tümör IgG4	≥10	20	14	16,5	0,088
	<10	56	51	9,1	
Tümör IgG4/IgG	≥0,40	40	34	11	0,484
	<0,40	36	31	9,5	
Negatif LN IgG4	≥10	37	30	11,2	0,977
	<10	39	35	11	
Negatif LN IgG4/IgG	≥0,40	51	44	11	0,55
	<0,40	25	21	13,9	
Pozitif LN IgG4	≥10	24	19	13,8	0,423
	<10	52	46	9,1	
Pozitif LN IgG4/IgG	≥0,40	39	34	11,4	0,563
	<0,40	37	31	9,5	
Pozitif LN epiteli CCL18	<median	36	36	5,7	0,004
	>median	40	29	15,3	
Pozitif LN stroma CCL18	<median	33	31	8	0,237
	>median	43	34	13,9	
Tümör epitel CCL18	<median	24	20	16,8	0,152
	>median	52	45	9,4	
Tümör stroma CCL18	<median	27	22	23,2	0,014
	>median	49	43	9,3	

*Log Rank (Mantel-Cox) sonuçları alınmıştır.

Cox regresyon testi multivarite analizinde yaş, stage, tümör stromasında CCL18 ekspresyonu ve metastatik lenf nodunda CCL18 ekspresyonu bağımsız prognostik faktörler olarak saptadık (Tablo 28).

Tablo 28: Cox regresyon testi ile Multivariate sağkalım analizi

	p	Hazard Ratio	95,0% Güven Aralığı	
			Düşük	Yüksek
İleri yaş	<0,001	3,758	2,046	6,903
Yüksek Grade	0,245	1,265	0,851	1,882
Yüksek Stage	0,011	1,752	1,135	2,704
Tümör Stromasında CCL18 Yüksekliği	<0,001	3,490	1,737	7,012
Metastatik Lenf Nodu Epitelinde CCL18 Düşüklüğü	0,002	2,296	1,345	3,920

5.TARTIŞMA

Mide kanseri ülkemizde en sık görülen kanserler arasında erkeklerde beşinci, kadınlarda altıncı sırada yer almaktadır (3). 2020 yılı GLOBACAN verilerine göre oranlar erkeklerde kadınlara göre 2 kat daha yüksektir (2). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak erkek mide kanseri hastaları kadınlara oranla yaklaşık 2 kat daha fazla olmakla beraber cinsiyet ile prognoz açısından anlamlı ilişki saptanmamıştır. Aaaron ve arkadaşlarının Amerika Birleşik Devletleri Kanser İstatistikleri (USCS) kayıt defterinden elde edilen verilerle yaptığı çalışmada mide kanseri tanısı alan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranları %30'un altında olduğu gösterilmiş olup; erkeklerde görülme oranı kadınlardan 2 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (168).

Mide kanseri genel olarak 65-74 yaş arasında teşhis edilir ve non -kardia mide kanseri insidansı <50 yaş altı bireylerde hala artmaya devam etmektedir (168). Araştırmamız kapsamında hastaları iki gruba ayırdık: 65 yaş ve üstü ile 65 yaş altı. İstatistiksel analiz sonuçlarına göre, 65 yaş ve üstü olan hastaların sağkalımları anlamlı bir şekilde düşük bulduk. (p:0,002) 65 yaş üzeri hastalarda median sağkalım süresi 5,7 ay iken; 65 yaş altında median sağkalım süresi 18,5 aydır.

Mide kanserleri genellikle midenin alt 1/3 bölgesinde lokalizedir. Kardia tümörleri, Asya dışındaki ülkelerde özellikle batıda artan bir insidansa sahipken, ilginç bir şekilde Japonya'da distal mide kanserleri hala artmaya devam etmektedir. Buna rağmen Japonyada dahi erkeklerde kardial tümörleri daha sık olduğu bilinmektedir (5) (169). Biz çalışmamızda önceki raporlarımızı göz önünde tutarak vakalarımızı kardial, korpus; antrum, pilor ve diffüz tutulum yapanlar olmak üzere 3'e ayırdık. Çalışmamızda tümör lokalizasyonu ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamadık. (p:0,635) İstatistiksel anlamlı ilişki bulamamızın sebebi her gruptaki vaka sayısının az olması olabilir.

Orman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tümör grade ile düşük sağkalım arasında ilişki görülmüş olup ve hatta gradein azalmasıyla metastatik lenf nodu ve mortalite arttığı bildirilmiştir (170). Bir başka çalışmada ise tümör diferansiasyonu ile prognoz arasında herhangi bir ilişki bulunmadığı ortaya konmuştur (171). Diferansiasyon yorumlanması patoloğlar arasında öznel yoruma dayalı olduğu için derecesi ve sağkalım arasındaki uyumsuz sonuçları açıklayabilir. Bizim çalışmamızda da histolojik grade ve sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

PNI ve LVI, mide kanserinde daha agresif tümörlerin varlığına işaret eden göstergeler olarak kabul edilmektedir (117–121).

Erken evre gastrik karsinomda, LVI bulunması, lenf nodu metastazı açısından önemli bir risk faktörüdür. Yapılan çalışmalarda, LVI tespit edilen vakalarda lenf nodu metastaz riskinin belirgin bir şekilde arttığı gözlemlenmiştir (118).

Mide rezeksiyonu uygulanamayan ve peroperatif tedavi gereksinimi olan hastalarda, LVI ve PNI durumları, prognostik değer taşıyan kritik faktörler arasındadır. LVI ve hatta buna ek olarak PNI tespit edilen durumlarda, daha ileri adjuvan tedavi seçeneklerinin gözden geçirilmesi gerekebilir. Hem LVI hem PNI varlığında her iki parametrenin de tek başına bulunmasına kıyasla daha ileri hastalığa neden olabileceği belirtilmiştir (117). Çalışmamızda LVI ve PNI ile sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Lenfovasküler invazyonu olan olgularda ortalama median sağkalım 9,3 ay iken; lenfovasküler invazyon izlenmeyen olgularda median sağkalım süresi 15,8 aydı.

Histolojik fenotipin prognozu etkilediği ileri sürülmüş ve Japon kılavuzlarına göre, mide kanserinin endoskopik tedavisi için lezyonun boyutu ve histolojisi dikkate alınır. Bol fibröz stroma içeren “poorly” koheziv karsinomlu (linitis plastica veya skiröz karsinom) hastalarda 5 yıllık sağkalım %15’in altındadır (1). Başka bir çalışmada, intestinal tip gastrik karsinoma karşın, taşlı yüzük hücreli karsinomun daha düşük bir sağkalım sergilemediği belirlenmiştir (172). Çalışmamızda histolojik tip ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi.

Gastrektomi örneklerinin patolojik analizi, özenle yürütülen geniş kapsamlı bir değerlendirmeyi içerir. Bu inceleme süreci, başlangıçta makroskopik detaylara odaklanır ve daha sonra mikroskop altında detaylı bir analizle devam eder. Bu yöntem, doğru evrelemenin sağlanmasında hayati bir rol oynar. Mide kanserli hastalarda evre en güçlü bağımsız prognostik belirteçtir. Karsinomlarda, muskularis propria içine yayılan vakalarda genellikle %60-80 aralığında 5 yıllık sağkalım oranları görülür. Ancak, serozal tutulumun olduğu durumlarda bu oran %50'ye kadar düşmektedir (36). Çalışmamızda evre 2 tanılı hastaların median sağkalımı 19,4 ay, evre 3 tanılı hastaların median sağkalımı 6,4 ay, evre 4 tanılı hastaların median sağkalımı 7,6 ay olup evre ile sağkalım arasında anlamlı ilişki saptadık.

Kanser immünoterapisiyle ilgili güncel gelişmeler genellikle hücresel bağışıklığa odaklanmış olsa da, kanser gelişimindeki humoral bağışıklık mekanizmalarının rolü henüz

tam olarak anlaşılamamıştır. Bu konuda IgG4, kansere karşı bağışıklık tepkilerini düzenleyerek, hem humoral hem de hücrel savunma sistemlerinde koordineli bir etki oluşturarak, bağışıklık kaçınma mekanizmasında kilit bir rol oynayabilir (18). IgG4 ilişkili hastalıklar için henüz malignensi riski net olarak belirlenememiş ve IgG4 ‘ün kanserdeki, ayrıca bağışıklık sistemindeki olası işlevleri tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu konuyla ilgili farklı görüşler vardır (13,14). Silvia ve arkadaşları yaptığı çalışmada tümör bağışıklığında IgG4’ün, bağışıklık baskılayıcı bir molekül olduğunu ifade etmiştir(9). Ayrıca PD1 inhibitör kullanımı sonrası IgG4’ten zengin dokularda gerileme yerine hiperprogresif hastalık gelişimi gösterilmiştir(18). Farelere IgG4 verilmesi akciğer kanseri büyümesini teşvik etmiştir (173). IgG4’ün kanseri destekleyen immün modulator etkisi literatürde ortaya konulmuştur (174).

2022 yılında yapılan bir meta-analizde genel popülasyonla karşılaştırıldığında, IgG4-RD ile artan kanser riski arasında bir ilişki olduğunu gösteren sonuçlar ortaya çıktı. Bu bulgular, IgG4-RD'nin genel kanser riskini, özellikle pankreas kanseri ve lenfoma riskini artırdığını vurguladı. IgG4-RD ile akciğer ve mide arasında ise anlamlı bir bağlantı keşfedilmedi (175). Bir başka çalışmada ise; IgG4-RD hastalarında total malignite insidansı genel popülasyondan farksız olduğu bildirilmiştir(176). Buna bağlı olarak IgG4 artışın kapsamının orantılı olarak kanser malignitesi ve hasta prognozu ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir (18,19). Geç evre kanserlere daha belirgin IgG4 artışı eşlik ettiği bildirilmiştir (14).

IgG4-pozitif plazma hücrelerinin malignitedeki olası rollerine olan ilgi giderek artmaktadır. Karagiannis ve ark. tarafından, IgG4 pozitif plazma hücrelerinin infiltrasyonunun melanom hücresi destekli Th2 tarafından uyarılan inflamatuvar ortamı saptırdığını ve efektör hücre fonksiyonlarını melanomaya karşı kısıtlayabileceğinin yanı sıra immün kaçıışı da destekleyebileceğini bildirilmiştir (13). Fazla miktarda IgG4 pozitif plazma hücresinin tümör içinde bulunması, tümörün IgG4 ile ilişkili bir hastalık ortamında geliştiğine dair kesin bir kanıt oluşturmaz. Bazen, IgG4 pozitif plazma hücreleri bakımından zengin peritümöral doku, IgG4 ile ilişkili hastalığı taklit edebilir. IgG4+ plazma hücreleri kanserde bölgesel lenf nodlarında da gözlemlenebilir, ancak bu fenomenin kesin sıklığı ve doğası hala belirsizdir (138).

IgG4’ün malignitelerde birlikte değerlendirildiği, primer ve metastatik ekspresyon farkını ortaya koyan çalışma mevcut değildir. IgG4 reaksiyonlarının kanser ve IgG4 ile ilişkili bozukluklardaki rolü ve altta yatan mekanizmaları belirsiz kalmasına rağmen,

kanser hücrelerinin IgG4 reaksiyonunun başlangıcında doğrudan rol oynadığı öne sürülmüştür (16). Hem primer hem de metastatik tümörlerde IgG4 ekspresyonun ortaya koyulması sağkalımın düşük olduğu mide kanserlerinde yeni tedaviler geliştirilmesine katkı sağlayabilir. IgG4 pozitif hücrelerin sayısı ile kötü hasta prognozu arasındaki yakın ilişki, IgG4-pozitif hücrelerin mide kanseri tedavisi için bir hedef olabileceğini ve IgG4'ün, tümör kaynaklı immün kaçışın daha önce keşfedilmemiş bir yönü ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (14).

Çalışmamızda mide adeokarsinom tanısı almış bir hasta grubunda tümör hücrelerinde ve metastatik lenf nodlarında IgG4, IgG4/IgG ve CCL18 ekspresyonlarının birbirleriyle, klinik verilerle, histopatolojik özellikler ve sağkalım ile ilişkisi inceledik.

IgG alt sınıfının en az oranını oluşturan IgG4 hakkında çalışmalar yapılmış olup literatürde mide kanseri başta olmak üzere melanom, ekstrahepatik kolanjiokarsinom, pankreas kanseri gibi çok sayıda malignitede IgG4 ile ilgili çalışma yapılmıştır (14–16).

Miyatani ve arkadaşlarının mide kanseri vakalarında IgG4-pozitif hücrelerin sayısı, büyük tümör görünümü, tümör derinliği, lenf nodu metastazı, LVI ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu ve IgG4 pozitif hücre sayısı yüksek olan hastalarda prognozu bariz şekilde daha kötü olduğu bildirilmiştir. Çok değişkenli analizde, tümör invazyonunun ve tümör dokusundaki IgG4 pozitif hücrelerin miktarının, hastalığa özgü sağkalımın bağımsız belirleyicileri olduğunu belirtmiştir. Buna bağlı olarak IgG4-pozitif hücrelerin sayısının Borrmann 3 ve 4'te; diğer mide kanserlerine göre önemli ölçüde daha yüksek olması dikkat çekicidir. Borrmann 4 mide kanserleri, yaygın stromal fibrozisle beraber hızlı kanser hücresi infiltrasyonu ve proliferasyonu ile karakterize edilir (14). Bizim çalışmamızda ise tümörlü dokudaki düşük IgG4 ekspresyonu ile ileri yaş (>65), pT3-4 ile anlamlı ilişki saptadık. IgG4'te yüksek ekspresyon için pN1-2; düşük ekspresyon için pN3 öne çıktı. Çalışmamızda düşük ekspresyonun agresif etkisi, lenf nodu metastazı olan olguların çalışılması ve örneklemin 65 yaş üstü baskın olmasından kaynaklanmış olabilir. Ayrıca lenf nodu metastazında IgG4'te yüksek ekspresyon için pN1-2; düşük ekspresyon için pN3'in dikkat çekmesi IgG4'ün metastazın ilerleyen aşamalarında etkin olmadığını, ancak metastazın erken aşamalarında daha aktif rol oynadığını ortaya koyabilir.

Miyatani ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada IgG4-pozitif hücrelerin sayısı mide kanseri dokusunda, kanserli olmayan mide mukozasına göre bariz şekilde daha yüksek bulunmuştur. Yine bu çalışmada IgG4 pozitif hücre sayısı ve invazyon derinliğine göre

mide kanseri hastalarının prognozunu analiz edilmiş olup; yüksek IgG4 hücreli ileri evre mide kanseri olan hastaların 5 yıllık sağkalım oranı %35.3; düşük IgG4 hücreli ileri evre mide kanseri veya yüksek IgG4 hücreli erken evre mide kanseri olan hastaların oranı %79, düşük IgG4 hücreli erken evre mide kanseri olan hastaların sağkalım oranı ise %100 olarak tespit edilmiştir (14). Biz çalışmamızda da benzer şekilde normal mide dokusu ve tümörlü mide dokusu arasında IgG4 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptadık (p:0,015). Ancak tümörlü mide dokusunda IgG4 ekspresyonu ile sağ kalım arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Mide dışı tümörlerde yapılan IgG4 ekspresyonu ve tümör dokusu arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalarda çeşitli sonuçlar bildirilmiştir. Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da tümör dokusundaki ortalama IgG4 yoğunluğu, normal dokudakinden yaklaşık dört kat daha yüksek olduğu ve bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olarak bildirilmiştir (18).

Karagiannis ve arkadaşlarını çalışmasında melanom lezyonlarında sağlıklı cilde kıyasla IgG4 pozitif hücre infiltrasyonunun önemli ölçüde arttığını saptamışlardır (13).

Takahiro ve arkadaşları 37 intrahepatik kolanjiyokarsinomlu hastada tümör içi alan, invazyon cephesi ve tümöre yakın non-kanseröz alan için IgG4-pozitif plazma hücresi yüzdeleri sırasıyla %91,9, %56,8 ve %81,1 olarak tespit edilmiş olup; bu sonucun kötü prognozu ön görebileceğini bildirmiştir (17). Biz çalışmamızda tümörlü mide dokusunu ile buna karşılık gelen pozitif, negatif lenf nodlarını ve normal mide dokusundaki IgG4 ekspresyonlarını birbirleriyle kıyasladık. Literatürde tümörlü mide dokusu ve buna karşılık gelen metastatik (pozitif) lenf nodu karşılaştıran çalışma mevcut değildir. Dokular arasında IgG4 ekspresyonlarını karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark saptadık. Bu farklılık normal doku-tümör, normal doku-negatif lenf nodu, normal doku-pozitif lenf nodu arasında mevcuttu. IgG4 ekspresyonu ile toplam 58 (%76) hasta primer tümörler ve karşılık gelen lenf nodu metastazları arasında konkordans göstermiştir. IgG4 ekspresyonu ile ilgili olarak 18 (%24) hasta primer tümörler ve karşılık gelen lenf nodu metastazları arasında diskordans gösterdi.

Dokular arasında IgG ekspresyonlarını karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark saptadık. Bu farklılık tümör-negatif lenf nodu, normal doku-negatif lenf nodu, normal doku-pozitif lenf nodu arasında mevcuttur. Lin ve arkadaşlarının çalışmasında normal mide mukozasına kıyasla tümörlü dokuda IgG'nin sıklıkla eksprese edildiğini tespit

etmiş olup; gastrik karsinomda evre 3-4 hastalarda yüksek IgG ekspresyonu daha sık olduğunu ve IgG ekspresyonunun bağımsız bir prognostik faktör olduğu bildirilmiştir (130). Sheng ve arkadaşları mesane kanseri hücrelerinde normal dokuya kıyasla tümör hücre sitoplazmasında ve sistitis glandularis alanlarında IgG ekspresyonun arttığını ve bunun histolojik grade ile anlamlı ilişkisi olduğu tespit edilmiştir (131).

Literatüre baktığımızda IgG4/IgG oranı ve tümör, tümör invazyon cephesi ile ilgili farklı görüşler mevcuttur. Takahiro ve arkadaşlarının çalışmasında tümör içi alan, invazyon alanı ve tümöre yakın non-kanseröz alanlarda IgG4/IgG oranı değerlendirilmiş ve bölgeler arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Çok değişkenli analiz ile yüksek IgG4 ekspresyonu, lenf nodu metastazı ve pozitif cerrahi sınırın ya da yüksek IgG4/IgG oranı, lenf nodu metastazı ve pozitif cerrahi sınırın bağımsız kötü prognostik faktörler olduğu belirtilmiş olup; tümör içi alanda IgG4 ekspresyon düzeyi ve IgG4/IgG oranı ortalama sağ kalım ile ilişkisinin olmadığı ve prognoza katkısının olmadığı bildirilmiştir (17). Biz de primer tümörde tümör invazyon cephesinde IgG4'ü değerlendirdik. Metastatik lenf nodunda ise desmoplazi varlığında yüksek IgG4/IgG oranı öne çıktı. Ayrıca dokularda IgG4/IgG oranı ortalama ile sağ kalım arasında ilişki saptanmadı. Dokular arasında IgG4/IgG oranı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit ettik($p<0.001$). İkili karşılaştırmalar yapıldığında normal doku ile negatif lenf nodu ekspresyonları arasında, normal doku ile tümör ve negatif lenf nodu ile pozitif lenf nodu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulduk.

Wang ve arkadaşlarının 118 özefagus skuamöz hücreli karsinomu tanıli hastada yaptığı çalışmada sağkalım analizi ile doku IgG4 pozitif hücrelerindeki verilerin karşılaştırılmasında, IgG4 pozitif hücre sayısı ile prognoz arasındaki ilişki kesin değildir. Lenf nodu metastazı olan vakalarda dahi, IgG4 pozitif hücrelerin yoğunluğu arttıkça hastaların sağkalımı ve prognozunun daha iyi olduğu saptanmıştır (177). Yine benzer şekilde Fujimoto ve arkadaşlarının akciğerin skuamöz hücreli karsinomu tanıli 52 hastayı dahil ettiği çalışmada, IgG4+ plazma hücre infiltrasyonunun prognozla ilişkisi olumlu bir sonuçla ilişkilendirilmiştir. Evre I skuamöz hücreli karsinomda genel sağkalım (OS) oranında anlamlı bir farklılık tespit edildi ve IgG4 infiltrasyonunun antikanser immün yanıtın bir parçası olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Hatta adenokarsinom vakalarında da IgG4 pozitif plazma hücrelerinin kanseri önleyici rolünün olabileceği bildirilmiş ancak verileri istatistiksel anlamlılık göstermemiştir (10). Biz de tümörde düşük IgG4 ekspresyonunun ileri yaş ve pT3-4, N3 ile ilişkisini, metastatik lenf nodunda IgG4 için

düşük ekspresyonunun kötü histolojik grade ile ve yüksek ekspresyonun intestinal tip ile arasında anlamlı ilişki saptadık. Ancak bunu karşılaştıracığımız literatür bilgilerimiz metastaz ekspresyonları çalışılmadığından sınırlıdır. Bizim çalışmamız bu verileri dahil ettiğimiz ilk çalışmadır. Ayrıca bu durum metastaz sonrası farklı yolların etkin olabileceğini, yaş ve histolojik tipin IgG4'nin etkisini değiştirebileceğini akla getirebilir. Ayrıca literatürde agresif davranışla birliktelik gösteren genellikle IgG4 artışıdır.

Tian ve arkadaşları sklerozan mukoepidermoid karsinomda normal tip mukoepidermoid karsinoma göre önemli ölçüde daha yüksek IgG4+/IgG+ plazma hücresi oranı tespit edilmiş olup; ayrıca bu çalışma mukoepidermoid karsinomda IgG4 + plazma hücrelerinin sayısının arttığı bildirilmiştir (178).

Literatürden bir kısım farklı sonuçlar bulmamız; örneklemin 65 yaş üstü baskın olmasından, lenf nodu metastazı olan olguları seçmemizden (negatif lenf nodu olanlar dahil edilmemesi), exitus olan vakalarımızın fazla olmasından ve literatüre kıyasla nispeten örneklem büyüklüğümüzün azlığından (76 vaka) kaynaklanmış olabilir.

IgG4 ilişkili hastalıkta yer alan bir diğer önemli makrofaj, CCL-18 üreten M2 makrofajlarıdır. Aktive M2 makrofajlarından üretilen CCL-18, kolajen oluşumunda kritik bir rol oynar(20). Bu da CCL-18 salgılayan M2 makrofajlarının IgG4 ilişkili hastalıkta fibrozis gelişiminde rol oynayabileceğini göstermekte olup; IgG4 pozitif hücrenin ve IgG4/IgG oranının artmasına ek olarak artan CCL18 sitokininin fibrozis oluşumuna ve hastalık aktivasyonuna katkıda bulunmaktadır(21). CCL18, M2 makrofaj alt kümesinin bir belirteçidir; bu nedenle CCL 18'in artan üretimi, tümör mikro ortamının immünoşüpresif özelliğiyle ilişkilidir ve kanserden immün kaçışın önemli bir unsurudur (144). CCL18 son zamanlarda malignitelerle ilişkilendirilmiş olup kanserde potansiyel bir biyobelirteç, hatta terapötik müdahale için moleküler bir hedef olarak kabul edilmektedir (147).

Çalışmamızda tümörlü mide dokusu ve metastatik lenf nodunda CCL18'i hem klinikopatolojik verilerle hem de diğer immünohistokimyasal markerlarla karşılaştırdık.

CCL18'in tümör stromasında yüksek ekspresyonu ile kötü histolojik grade (p:0,019) arasında anlamlı ilişki bulduk. Tümör epitelinde CCL18 ile hiçbir klinikopatolojik parametre arasında anlamlı ilişki saptamadık.

CCL18 metastatik lenf nodu stromasındaki yüksek ekspresyonu ile erkek cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulduk (p:0,023) Zhong ve arkadaşlarının küçük hücre dışı akciğer karsinomu vakalarından oluşan çalışmasında CCL18 ekspresyonu cinsiyet, yaş, tümör

boyutu, histolojik alt tip ve diferansiyasyon ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir(179). Çalışmamızda Mao ve arkadaşlarıyla benzer sonuç elde ettik (180).

Bir meta-analizde CCL18 ekspresyonundaki artışın meme kanserinde ileri TNM evresi ile pozitif ilişkili olduğunu göstermiş olup; mide kanserinde stromada CCL18 ekspresyonu ise ileri TNM evresi ile negatif ilişkili olduğu bildirilmiştir (181). Yapılan bir çalışmada gastrik karsinom vakalarında CCL18 yüksek ekspresyonunun yaş, cinsiyet, patolojik evre ve TNM evresi ile hiçbir ilişkisi olmadığını bildirilmiştir (182). Bizim çalışmamızda ise ne tümörlü mide dokusunda ne de metastatik lenf nodunda TNM ile CCL18 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptamadık.

Dokular arasında CCL18 ekspresyonları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulduk($p<0.001$). İkili karşılaştırmalar yapıldığında normal doku ile negatif lenf nodu ekspresyonları arasında ($p:0.002$), normal doku ile pozitif lenf nodu arasında ($p:<0.001$) ve tümör ile pozitif lenf nodu arasında ($p:0.034$) istatistiksel olarak anlamlı fark bulduk. Bizim çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da literatüre benzer şekilde tümör stromasında boyanma, normal mide dokusu stromasındaki boyanmaya göre daha fazlaydı. ($p:0,303$) Literatürde gliomalar, meme kanseri dahil olmak üzere çeşitli tümör tiplerinde tümör dokularında CCL18 ekspresyonunun sağlıklı olanlara göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir (23)(24). Jie ve arkadaşlarının 415 gastrik karsinom ve 32 komşu normal doku bulunan çalışmasında CCL18 ekspresyon seviyesindeki artışın, komşu normal dokularla kıyaslandığında tümörlü doku örneklerinde arttığını görülmüştür (182).

Literatürde CCL18 ve prognoz ilişkisi açısından çelişkili sonuçlar mevcuttur. Leung ve arkadaşları CCL18 stromal ekspresyonunun gastrik karsinom hastalarında daha iyi sağkalım ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Aynı zamanda normal mide dokusunda CCL18 ekspresyonunun az olmasının nedeninin tümöre özgü bir tepki sonucu olabileceği bildirilmiştir (26).

Bizim çalışmamızda ise; tümör stromasında CCL18'in yüksekliği kötü prognoz ile ilişkili iken; metastatik lenf nodu epitelinde ise CCL18'in düşüklüğünü kötü prognoz ile ilişkili bulduk. Leung ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde çalışmamızda da normal mide dokusunda CCL18 ekspresyonunun düşük olduğu ve normal doku ile negatif lenf nodu ekspresyonları arasında ($p:0.002$), normal doku ile pozitif lenf nodu arasında($p:<0.001$) ve tümör ile pozitif lenf nodu arasında($p:0.034$) istatistiksel olarak anlamlı fark bulduk. Çindeki gastrik karsinom çalışmasında CCL18 ekspresyonu yüksek

olan hastaların ortalama sağkalımda hiçbir fark olmadığı; ancak düşük ekspresyona kıyasla yüksek ekspresyona sahip olgularda daha fazla oranda nüks izlenebileceği ortaya konulmuştur (182).

Ruixie ve arkadaşları CCL18 artışının kolorektal karsinom hastalarında daha iyi ortalama sağkalım ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Bu perspektife göre; CCL18 tümör progresyonuna karşı savunmaya katkı sağlayabilir ve böylece kolorektal karsinom hastaları için daha iyi sağkalım sonuçlarını öngörebileceği bildirilmiştir. Kolorektal karsinom da makrofajlar tarafından CCL18 ekspresyonunun tümör teşvik edici işlevinden daha çok koruyucu işlevi olduğunu bildirilmiştir (25).

Yapılan bir meta-analizde 4 tümör tipinde (meme, pankreas, over ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri) CCL18 over ekspresyonunun lenf nodu metastazı ile anlamlı derecede ilişkili olduğu saptanmıştır (181).

Schmid ve arkadaşları çalışmalarında sağ kalım analizine göre lenf nodu pozitif hastalarda CCL18 ekspresyonunun yüksekliğinin, anlamlı derecede daha iyi bir genel sağkalım ile ilişkilendirildiği bildirilmiştir (183).

Bizim vakalarımızın tamamında en az 1 tane dahi olsa lenf nodu pozitifliği vardı. Vakalarımıza negatif lenf nodu olanlar dahil edilmedi. Çalışmamızda; pozitif lenf nodu epitelinde CCL18 ekspresyonu mediandan yüksek olan 40 hastanın 29 tanesi ex olmuş olup, median sağ kalım süresi 15,3 ay olarak bulduk ve mediandan düşük olan 36 hastanın tamamı ex olmuş olup; median sağ kalım süresi 5,7 ay olarak bulduk. Genel sağkalım ile CCL18 mediandan yüksek olan hastaların daha uzun sağkalım süresine sahip olduğu anlamlı bir ilişki bulduk (p:0,004) .

Tüm bunların aksine CCL18'in meme kanseri hücrelerinin metastazını teşvik ettiğini bildiren Chen ve arkadaşları, bunun meme kanseri hastalarında sağkalımın negatif bir belirleyicisi olduğu rapor etmişlerdir. Ayrıca tümör hücrelerinin integrin kümelenmesi ve ECM yapışması CCL18 tarafından uyarılır, bunun da sonuçta invazyon ve metastaza yol açacağını belirtmişlerdir (165).

Mao ve arkadaşları oral SCC vakalarında CCL18 ekspresyonundaki artış lenf nodu metastazı pozitif olan hastalar ile negatif lenf nodu olan hastalara göre anlamlı fark tespit edilmiş olup; tümörde yüksek CCL18 ekspresyonunun lenf nodu metastazının bir belirleyicisi olduğu ve böylece elektif boyun diseksiyonu için bir gösterge olabileceği

bildirilmiştir. Ayrıca CCL18 ekspresyonu yüksekliği tümör diferansiasyonu kötü olan hastalarla koreledir (180).

Miyagaki ve arkadaşlarının çalışmasında, kutanöz T hücreli lenfomanın ciddiyeti ile CCL18'in korele olduğu ve CCL 18'in yüksek serum seviyelerinin prognozu kötü etkilediği bildirilmiştir (167).

Lihong ve arkadaşları CCL18 işlevsel olarak lenf nodu ve uzak metastaz ile ilişkili olup; CCL 18'in yüksek ekspresyonu, küçük hücreli dışı akciğer kanseri (NSCLC) hastalarında kötü prognozu öngöreceği belirtilmiştir (149).

Meng ve arkadaşları CCL18 ekspresyonunun pankreatik duktal adenokarsinom dokularındaki mezenkimal makrofajlar ve kanser epitel hücreleri tarafından eksprese edildiği ve pankreatik duktal adenokarsinom hastalarının genel sağkalımı ile CCL18 ekspresyonun korele olduğu tespit edilmiştir (164).

Wang ve arkadaşları primer over karsinomunda CCL18'in yüksek ekspresyonunu ve bunun hastaların bağırsak ve pelvik metastazı ile korelasyonunu gösterilmiştir. Ancak over kanserinde CCL18 ekspresyonundaki artış ile prognoz arasında istatistiksel bir korelasyon bulunamamıştır (184). Yapılan bir çalışmada lenf nodu metastazı olan meme kanserli hastaların serumundaki CCL18 seviyesi de metastazı olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir (165). Ayrıca bizim çalışmamızın tamamı lenf nodu metastazı olan hastalardan oluşmakla beraber; her ne kadar serumda CCL18 seviyesini çalışmasakta; çalışmamızda tümör epitelinde CCL18 ekspresyonu ile toplam 44 (%58) hasta primer tümörler ve karşılık gelen lenf nodu metastazları arasında konkordans gösterdi.

Çalışmamızda tümör stromasında CCL18 ekspresyonu mediandan yüksek olan 49 hastanın 43 tanesi ex olmuş olup, median sağ kalım süresi 9,3 ay olarak bulunmuştur. Mediandan düşük olan 27 hastanın 22 tanesi ex olmuş olup; median sağ kalım süresi 23,2 ay olarak bulunmuştur. Genel sağkalım ile tümör stromasında CCL18 mediandan yüksek olan hastaların daha kısa sağkalım süresine sahip olduğu istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulduk (p:0,014).

CCL18 için tümör ve metastatik lenf nodunda farklı sonuçlar bulmamız tümör ve metastazda farklı yolların rol oynadığına veya henüz keşfedilememiş farklı CCL18 reseptörlerinin olabileceğini düşündürmektedir. CCL18'in tümördeki işleyişinin

anlaşılamamasının nedeni, CCL18 reseptörünün ve altta yatan mekanizmaların tam olarak bilinmemesidir (165).

CCL18'in tümörlerdeki prognostik önemi tartışmaya ve araştırmaya açıktır. CCL18 tümör metastazı ve prognozunda önemli bir rol oynayabilir ve her ne kadar mevcut çoğu çalışma muhtemelen kanser hastaları için kötü bir prognostik faktör olabileceğini öne sürse de bizim çalışmamızda ise; tümör stromasında CCL18'in yüksekliği kötü prognoz ile ilişkili iken; metastatik lenf nodu epitelinde ise CCL18'in düşüklüğünün kötü prognoz ile ilişkili bulduk. Tüm bunlar beraberce değerlendirildiğinde CCL18'in kanserde prognoz tahminindeki kesin rolünü netleştirmek için geniş örneklemli uygun çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda ayrıca dokulardaki IgG4 ekspresyonu ve IgG4/IgG oranı ile CCL18 ekspresyonlarını karşılaştırdık. IgG4 ve CCL18'in birbirlerini etkilediğini düşünerek beraber değerlendirdik ancak sonuçlarımızda birbirlerini etkilemediğini tespit ettik.

Vakalarımızda IgG4 cut off değeri 10 belirledik. 10'un üzerinde IgG4 olan vakalarımızda pozitif lenf nodundaki CCL18'e baktığımızda mediandan büyük 14 vaka varken, küçük 6 vaka vardı. Negatiflerde ise mediandan büyük 26, küçük 30 vaka vardı. IgG4'ün yüksek olduğu vakalarda CCL18'in de yüksek olduğunu görsek de ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamadık. (p:0,07) Anlamlı ilişki bulamamızın sebebi vakalarımızın azlığı olabilir. Ayrıca CCL18 ile ilgili bu tarz çalışmalarda CCL18 için standartlaşmış bir değerlendirme ölçütü olmadığı görülmüştür. Biz CCL18 için median değeri baz aldık ve bu durum sonucumuzu etkilemiş olabilir. Fakat yine de bu sonuç daha sonraki araştırmalarda yol gösterici olabilir.

Birkaç mukayeseli çalışma, klinik uygulamada primer ve metastatik bölgelerin patolojik olarak uyumlu olduğu düşüncesine dayanarak, primer tümör ve metastaz arasında benzerlik olduğunu öne sürmektedir (185). Yine de araştırmalar, farklı metastatik bölgelerin çeşitli moleküler metastaz mekanizmalarına sahip olabileceğini göstermiştir (186). Normal dokular, parakanseröz dokular ve kanser alanlarının kıyaslamalı bir şekilde araştırılması kanserin davranışının anlaşılması açıklayabileceği gibi; bu alanlardaki öneminin bilinmesi klinik olarak uygulanabilir biobelirteç geliştirilmesine katkı sağlayabilir (27). Buna dayanarak tümör ve metastazın biyolojisi henüz net olarak aydınlatılmamış olsada; biz çalışmamızda hem primer tümör hem de metastatik lenf

nodunda IgG4, IgG4/IgG ve CCL18'in ekspresyonlarını kıyaslamalı bir şekilde analiz ettik.

Sonuç olarak; bu zamana kadar IgG4, IgG4/IgG ve CCL18'in malignitelerde birlikte değerlendirildiği, primer ve metastatik ekspresyon farkını ortaya koyan çalışma mevcut değildir. Bu çalışmanın sonuçları sağkalımın düşük olduğu mide kanserlerinde doğru tedavi tercihlerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir. Ayrıca çalışmamız hedef tedavi ajanlarının geliştirilmesi, tedaviye yanıtı ve tumor davranışını etkileyebilme potansiyeli açısından yol gösterici olabilir.



6. SONUÇLAR

Gastrik karsinom hastalarının klinikopatolojik verileri (yaş, cinsiyet, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, histolojik grade, histolojik tip, lokalizasyon, lenf nodu tutulumu, evre, uzak metastaz, tümörde desmoplazi, pozitif lenf nodunda desmoplazi) ile sağkalım arasındaki ilişki Kaplan Meier testi ile değerlendirildiğinde; yaş, histolojik grade, stage, pT, pM arasında anlamlı ilişki bulduk.

Gastrik karsinom hastalarının tümörlü dokularında immünohistokimyasal olarak IgG4 ekspresyonunun ve IgG4/IgG oranının sağkalım ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı.

Biz çalışmamızda IgG4 ve CCL18'in birbirlerini etkilediğini düşünerek beraber değerlendirdik ancak sonuçlarımızda birbirlerini etkilemediğini tespit ettik.

Çalışmamızda, pozitif lenf nodu epitelinde CCL18, tümör stromasında CCL18 ekspresyonları ve sağkalım arasında anlamlı ilişki saptadık.

Tümörde IgG4 düşük ekspresyonu ile ileri yaş, pT3 -T4 arasında anlamlı ilişki bulduk. Ayrıca IgG4 açısından yüksek ekspresyon olan olgularda pN1-N2; düşük ekspresyon olan olgularda pN3'te öne çıkmaktadır. Düşük IgG4/IgG oranı ile ileri yaş (≥ 65) arasında anlamlı ilişki bulduk. CCL18'in tümör stromasında yüksek ekspresyonu, kötü histolojik grade ile korele olduğunu tespit ettik.

Metastatik lenf nodunda IgG4 düşük ekspresyonu ile kötü histolojik grade, yüksek ekspresyonu ile intestinal tip arasında anlamlı ilişki bulduk. Yüksek IgG4/IgG oranı ile lenf nodu metastazındaki desmoplazi arasında pozitif korelasyon mevcut olduğunu tespit ettik. Metastatik lenf nodu stromasında CCL18 yüksek ekspresyonu ile erkek cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulduk.

Dokular arasında IgG4 ekspresyonları ikili karşılaştırmalar yapıldığında normal doku ile tümör dokusu ekspresyonları arasında normal doku ile negatif lenf nodu arasında ve normal doku ile pozitif lenf nodu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulduk.

Dokular arasında IgG ekspresyonları ikili karşılaştırmalar yapıldığında normal doku ile negatif lenf nodu ekspresyonları arasında normal doku ile metastatik lenf nodu arasında ve normal doku ile negatif lenf nodu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulduk.

Dokular arasında IgG4/IgG oranı için ikili karşılaştırmalar yapıldığında normal doku ile negatif lenf nodu ekspresyonları arasında normal doku ile tümör ve negatif lenf nodu ile pozitif lenf nodu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulduk.

Dokular arasında CCL18 ekspresyonları ikili karşılaştırmalar yapıldığında normal doku ile negatif lenf nodu ekspresyonları arasında normal doku ile pozitif lenf nodu arasında ve tümör ile pozitif lenf nodu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulduk.

Dokulardaki IgG4 ve IgG ekspresyonları ile CCL18 ekspresyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı.

IgG4 ekspresyonu ile toplam 58 (%76) hasta primer tümörler ve karşılık gelen lenf nodu metastazları arasında, IgG4/IgG ekspresyonu ile toplam 47 (%62) hasta primer tümörler ve karşılık gelen lenf nodu metastazları arasında, tümör stromasında CCL18 ekspresyonu ile toplam 44 (%58) hasta primer tümörler ve karşılık gelen lenf nodu metastazları arasında konkordans, tümör epitelinde CCL18 ekspresyonu ile toplam 44 (%58) hasta primer tümörler ve karşılık gelen lenf nodu metastazları arasında konkordans saptadık.

Hem primer hem de metastatik tümörlerde IgG4 ekspresyonun, IgG4/IgG oranının ortaya koyulması sağkalımın düşük olduğu mide kanserlerinde yeni tedaviler geliştirilmesinde, tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde, tedaviye yanıtı belirlemede, prognozu öngörmeye fayda sağlayabilir. IgG4 pozitif hücreler gerek immunoterapide gerek diğer tedavi şekillerinde yanıtın değişmesine katkıda bulunabilir. Bizim çalışmamız metastaz sonrası farklı yolların devreye girebileceğini, IgG4'ün yaş ve histolojik tipe göre davranışını değiştirebileceğini ve metastazın ilerleyen aşamalarından ziyade erken aşamalarında daha aktif rol oynayabileceğini akla getirebilir.

Literatürdeki verilere bakıldığında maligniteler ve CCL18 ekspresyonları arasında birtakım farklılıklar dikkati çekmiştir. CCL18 immünohistokimyasal değerlendirilmesinde çalışmaların bir kısmı %10'dan daha fazla pozitif cut off tanımlamış, bir kısmı yüksek büyütmede 5+ hücreden fazlasını pozitif olarak tanımlamış, bir kısmı ise; boyanma yoğunluğunun boyanan hücre sayısına çarpımını kriter olarak kullanmıştır. CCL18 ekspresyonu kabul edilebilir, standartlaştırılmış bir yöntem ve cut off tanımı olmadan değerlendirilmiştir. Yapılan bazı çalışmalarda CCL18 ekspresyonu stromada değerlendirilmiştir. Biz çalışmamızda vaka sayımızın azlığından dolayı median değeri baz

olarak ve hem epitel hem stromadaki boyanmayı dikkate alarak CCL18 ekspresyonlarını değerlendirdik.

Çeşitli CCL18 antikorları veya epitopları ile farklı yöntemler saptanmış ve bu durum tutarsız sonuçlara neden olmuştur. Ayrıca örneklem büyüklüğümüzün (76 vaka) nispeten düşük olması, popülasyon farklılığı ve bu konuda yapılmış yayınların azlığı nedeniyle kanser ve CCL18 arasındaki korelasyon henüz net olarak aydınlatılamamıştır.



7. KAYNAKLAR

1. Nagtegaal, I. D. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. (WHO classification of tumours, 2019).
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2022 Jun 10];71(3):209–49. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21660>
3. Hsgm. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2017.pdf.
4. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2022 Jun 13];76(2):182–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31433515/>
5. World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research Continuous update project report: diet, nutrition, physical activity and stomach cancer (2016). Available from: wcrf.org/stomach-cancer-2016
6. Chia NY, Tan P. Molecular classification of gastric cancer. *Annals of Oncology*. 2016 May 1;27(5):763–9.
7. LAURÉN P. THE TWO HISTOLOGICAL MAIN TYPES OF GASTRIC CARCINOMA: DIFFUSE AND SO-CALLED INTESTINAL-TYPE CARCINOMA. *Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica* [Internet]. 1965;64(1):31–49. Available from: <https://doi.org/10.1111/apm.1965.64.1.31>
8. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*. 2023 Jan;73(1):17–48.
9. Crescioli S, Correa I, Karagiannis P, Davies AM, Sutton BJ, Nestle FO, et al. IgG4 Characteristics and Functions in Cancer Immunity. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016 Jan;16(1):7.

10. Fujimoto M, Yoshizawa A, Sumiyoshi S, Sonobe M, Kobayashi M, Koyanagi I, et al. Stromal plasma cells expressing immunoglobulin G4 subclass in non-small cell lung cancer. *Hum Pathol*. 2013 Aug;44(8):1569–76.
11. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, et al. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Mod Rheumatol*. 2012 Feb;22(1):1–14.
12. Tang H, Yang H, Zhang P, Wu D, Zhang S, Zhao J, et al. Malignancy and IgG4-related disease: the incidence, related factors and prognosis from a prospective cohort study in China. *Sci Rep*. 2020 Mar;10(1):4910.
13. Karagiannis P, Gilbert AE, Josephs DH, Ali N, Dodev T, Saul L, et al. IgG4 subclass antibodies impair antitumor immunity in melanoma. *Journal of Clinical Investigation*. 2013;123(4):1457–74.
14. Miyatani K, Saito H, Murakami Y, Watanabe J, Kuroda H, Matsunaga T, et al. A high number of IgG4-positive cells in gastric cancer tissue is associated with tumor progression and poor prognosis. *Virchows Archiv*. 2016;468(5):549–57.
15. Cipponi A, Mercier M, Seremet T, Baurain JF, Théate I, van den Oord J, et al. Neogenesis of lymphoid structures and antibody responses occur in human melanoma metastases. *Cancer Res*. 2012 Aug;72(16):3997–4007.
16. Harada K, Shimoda S, Kimura Y, Sato Y, Ikeda H, Igarashi S, et al. Significance of immunoglobulin G4 (IgG4)-positive cells in extrahepatic cholangiocarcinoma: molecular mechanism of IgG4 reaction in cancer tissue. *Hepatology*. 2012 Jul;56(1):157–64.
17. Yoshizawa T, Uehara T, Iwaya M, Asaka S, Nakajima T, Kinugawa Y, et al. IgG4 expression and IgG4/IgG ratio in the tumour invasion front predict long-term outcomes for patients with intrahepatic cholangiocarcinoma. *Pathology*. 2023 Jun;55(4):508–13.
18. Wang H, Xu Q, Zhao C, Zhu Z, Zhu X, Zhou J, et al. An immune evasion mechanism with IgG4 playing an essential role in cancer and implication for immunotherapy. *J Immunother Cancer*. 2020;8(2):1–14.
19. Yu T, Wu Y, Liu J, Zhuang Y, Jin X, Wang L. The risk of malignancy in patients with IgG4-related disease: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Res Ther*

- [Internet]. 2022;24(1):1–9. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13075-021-02652-2>
20. Schraufstatter IU, Zhao M, Khaldoyanidi SK, Discipio RG. The chemokine CCL18 causes maturation of cultured monocytes to macrophages in the M2 spectrum. *Immunology*. 2012;135(4):287–98.
 21. Akiyama M, Yasuoka H, Yoshimoto K, Takeuchi T. CC-chemokine ligand 18 is a useful biomarker associated with disease activity in IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(9):1386–7.
 22. She L, Qin Y, Wang J, Liu C, Zhu G, Li G, et al. Tumor-associated macrophages derived CCL18 promotes metastasis in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Cell Int* [Internet]. 2018;18(1):1–14. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12935-018-0620-1>
 23. Gao J, Li ZH, Tang W, Wu QN, Liu GH, Zheng WB. Chemokine C-C motif ligand 18 expression correlates with tumor malignancy in breast cancer. *Pathologie Biologie*. 2015 Sep;63(4–5):199–203.
 24. Sharma I, Singh A, Sharma KC, Saxena S. Gene Expression Profiling of Chemokines and Their Receptors in Low and High Grade Astrocytoma. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017 May;18(5):1307–13.
 25. Yuan R, Chen Y, He X, Wu X, Ke J, Zou Y, et al. CCL18 as an independent favorable prognostic biomarker in patients with colorectal cancer. *J Surg Res*. 2013 Jul;183(1):163–9.
 26. Leung SY, Yuen ST, Chu KM, Mathy JA, Li R, Chan ASY, et al. Expression profiling identifies chemokine (C-C motif) ligand 18 as an independent prognostic indicator in gastric cancer. *Gastroenterology*. 2004 Aug;127(2):457–69.
 27. Cohen SA, Yu M, Baker K, Redman M, Wu C, Heinzerling TJ, et al. The CpG island methylator phenotype is concordant between primary colorectal carcinoma and matched distant metastases. *Clin Epigenetics*. 2017;9:46.
 28. Mills SE. Mills, S. *Histology for Pathologists*; Lippincott Williams & Wilkins; 2019. (2019).
 29. Sadler, T. W. *Langman’s Medical Embryology*. vol. 14. edition (2019). Langman’s medical embryology / TW SadlerSadler. 2019;

30. Mittwoch U. Human anatomy. Vol. 261, Nature. 1976. 364 p.
31. Matsuyama M, Suzuki H. Differentiation of immature mucous cells into parietal, argyrophil, and chief cells in stomach grafts. *Science*. 1970 Jul;169(3943):385–7.
32. Genta RM, Hamner HW, Graham DY. Gastric lymphoid follicles in *Helicobacter pylori* infection: frequency, distribution, and response to triple therapy. *Hum Pathol*. 1993 Jun;24(6):577–83.
33. Lin Y, Zheng Y, Wang HL, Wu J. Global Patterns and Trends in Gastric Cancer Incidence Rates (1988-2012) and Predictions to 2030. *Gastroenterology*. 2021 Jul;161(1):116-127.e8.
34. Yusefi AR, Bagheri Lankarani K, Bastani P, Radinmanesh M, Kavosi Z. Risk Factors for Gastric Cancer: A Systematic Review. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018 Mar;19(3):591–603.
35. Poorolajal J, Moradi L, Mohammadi Y, Cheraghi Z, Gohari-Ensaf F. Risk factors for stomach cancer: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Health*. 2020;42:1–8.
36. Robert D. Odze MD FRCP(C) (Author) JRG MFFF (Author). *Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas*. 4th ed. 2022.
37. Cancer incidence in five continents. Volume VII. IARC Sci Publ. 1997;(143):i–xxxiv, 1–1240.
38. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2006 Jan;12(3):354–62.
39. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014 May;23(5):700–13.
40. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. Vol. 61, IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. 1994. p. 1–241.
41. Correa P, Piazuelo MB. The gastric precancerous cascade. *J Dig Dis*. 2012 Jan;13(1):2–9.
42. Ishaq S, Nunn L. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: a state of the art review. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2015;8(Suppl 1):S6–14.

43. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut*. 2001 Sep;49(3):347–53.
44. Chung DC, Yoon SS, Lauwers GY, Patel D. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 22-2007. A woman with a family history of gastric and breast cancer. *N Engl J Med*. 2007 Jul;357(3):283–91.
45. Gullo I, van der Post RS, Carneiro F. Recent advances in the pathology of heritable gastric cancer syndromes. *Histopathology*. 2021 Jan;78(1):125–47.
46. Oliveira C, Pinheiro H, Figueiredo J, Seruca R, Carneiro F. Familial gastric cancer: Genetic susceptibility, pathology, and implications for management. *Lancet Oncol* [Internet]. 2015;16(2):e60–70. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71016-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71016-2)
47. Luo W, Fedda F, Lynch P, Tan D. CDH1 Gene and Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome: Molecular and Histological Alterations and Implications for Diagnosis And Treatment. *Front Pharmacol*. 2018;9:1421.
48. 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;21(11).
49. Oliveira C, Senz J, Kaurah P, Pinheiro H, Sanges R, Haegert A, et al. Germline CDH1 deletions in hereditary diffuse gastric cancer families. *Hum Mol Genet*. 2009 May;18(9):1545–55.
50. Hansford S, Kaurah P, Li-Chang H, Woo M, Senz J, Pinheiro H, et al. Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome: CDH1 Mutations and Beyond. *JAMA Oncol*. 2015 Apr;1(1):23–32.
51. Fitzgerald RC, Hardwick R, Huntsman D, Carneiro F, Guilford P, Blair V, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. *J Med Genet*. 2010 Jul;47(7):436–44.
52. 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 May;61(5):774–9.

53. 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 May;98(5):830–42.
54. Repak R, Kohoutova D, Podhola M, Rejchrt S, Minarik M, Benesova L, et al. The first European family with gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach: case report and review of the literature. *Gastrointest Endosc.* 2016 Oct;84(4):718–25.
55. Colvin H, Yamamoto K, Wada N, Mori M. Hereditary Gastric Cancer Syndromes. *Surg Oncol Clin N Am.* 2015 Oct;24(4):765–77.
56. Caldas C, Carneiro F, Lynch HT, Yokota J, Wiesner GL, Powell SM, et al. Familial gastric cancer: overview and guidelines for management. *J Med Genet.* 1999 Dec;36(12):873–80.
57. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process-- First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res.* 1992 Dec;52(24):6735–40.
58. Carneiro F, Huntsman DG, Smyrk TC, Owen DA, Seruca R, Pharoah P, et al. Model of the early development of diffuse gastric cancer in E-cadherin mutation carriers and its implications for patient screening. *J Pathol.* 2004 Jun;203(2):681–7.
59. Correa P, Haenszel W, Cuello C, Tannenbaum S, Archer M. A model for gastric cancer epidemiology. *Lancet.* 1975 Jul;2(7924):58–60.
60. Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res.* 1988 Jul;48(13):3554–60.
61. Correa P. Gastric cancer: overview. *Gastroenterol Clin North Am.* 2013 Jun;42(2):211–7.
62. Yakirevich E, Resnick MB. Pathology of gastric cancer and its precursor lesions. *Gastroenterol Clin North Am.* 2013 Jun;42(2):261–84.
63. Güner Taş G AA. Mide Kanseri ve Prekürsör Lezyonlar : Güncel ve Moleküler Sınıflama. *Gastrointestinal Patolojide Yenilikler 1 Baskı Ankara: Türkiye Klinikleri.* 2019;4(2):22–8.

64. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015 Sep;64(9):1353–67.
65. Rugge M, Meggio A, Pravadelli C, Barbareschi M, Fassan M, Gentilini M, et al. Gastritis staging in the endoscopic follow-up for the secondary prevention of gastric cancer: a 5-year prospective study of 1755 patients. *Gut*. 2019 Jan;68(1):11–7.
66. Shichijo S, Hirata Y, Niikura R, Hayakawa Y, Yamada A, Ushiku T, et al. Histologic intestinal metaplasia and endoscopic atrophy are predictors of gastric cancer development after *Helicobacter pylori* eradication. *Gastrointest Endosc*. 2016 Oct;84(4):618–24.
67. Lee YC, Chiang TH, Chou CK, Tu YK, Liao WC, Wu MS, et al. Association Between *Helicobacter pylori* Eradication and Gastric Cancer Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2016 May;150(5):1113–1124.e5.
68. Shimizu T, Marusawa H, Matsumoto Y, Inuzuka T, Ikeda A, Fujii Y, et al. Accumulation of somatic mutations in TP53 in gastric epithelium with *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology*. 2014 Aug;147(2):407–17.e3.
69. Yamashita S, Kishino T, Takahashi T, Shimazu T, Charvat H, Kakugawa Y, et al. Genetic and epigenetic alterations in normal tissues have differential impacts on cancer risk among tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018 Feb;115(6):1328–33.
70. Padmanabhan N, Ushijima T, Tan P. How to stomach an epigenetic insult: the gastric cancer epigenome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 Aug;14(8):467–78.
71. Higashi H, Tsutsumi R, Muto S, Sugiyama T, Azuma T, Asaka M, et al. SHP-2 tyrosine phosphatase as an intracellular target of *Helicobacter pylori* CagA protein. *Science*. 2002 Jan;295(5555):683–6.
72. Miftahussurur M, Yamaoka Y, Graham DY. *Helicobacter pylori* as an oncogenic pathogen, revisited. *Expert Rev Mol Med*. 2017 Mar;19:e4.
73. Anderson WF, Rabkin CS, Turner N, Fraumeni JFJ, Rosenberg PS, Camargo MC. The Changing Face of Noncardia Gastric Cancer Incidence Among US Non-Hispanic Whites. *J Natl Cancer Inst*. 2018 Jun;110(6):608–15.

74. Hattori T, Sugihara H. The pathological sequence in the development of gastric cancer: I. Scand J Gastroenterol Suppl. 1996;214:33–4.
75. Shang J, Pena AS. Multidisciplinary approach to understand the pathogenesis of gastric cancer. World J Gastroenterol. 2005 Jul;11(27):4131–9.
76. Xuan ZX, Ueyama T, Yao T, Tsuneyoshi M. Time trends of early gastric carcinoma. A clinicopathologic analysis of 2846 cases. Cancer. 1993 Nov;72(10):2889–94.
77. Lee SH, Jee SR, Kim JH, Seol SY. Intramucosal gastric cancer: the rate of lymph node metastasis in signet ring cell carcinoma is as low as that in well-differentiated adenocarcinoma. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2015 Feb;27(2):170–4.
78. Kitamura K, Yamaguchi T, Sawai K, Nishida S, Yamamoto K, Okamoto K, et al. Chronologic changes in the clinicopathologic findings and survival of gastric cancer patients. J Clin Oncol. 1997 Dec;15(12):3471–80.
79. Mori M, Adachi Y, Kakeji Y, Korenaga D, Sugimachi K, Motooka M, et al. Superficial flat-type early carcinoma of the stomach. Cancer. 1992 Jan;69(2):306–13.
80. Emura F, Mejía J, Donneys A, Ricaurte O, Sabbagh L, Giraldo-Cadavid L, et al. Therapeutic outcomes of endoscopic submucosal dissection of differentiated early gastric cancer in a Western endoscopy setting (with video). Gastrointest Endosc. 2015 Nov;82(5):804–11.
81. Peng LJ, Tian SN, Lu L, Chen H, Ouyang YY, Wu YJ. Outcome of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer of conventional and expanded indications: systematic review and meta-analysis. J Dig Dis. 2015 Feb;16(2):67–74.
82. Shin KY, Jeon SW, Cho KB, Park KS, Kim ES, Park CK, et al. Clinical outcomes of the endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer are comparable between absolute and new expanded criteria. Gut Liver. 2015 Mar;9(2):181–7.
83. BORRMANN, R. Geschwulste des magens und duodenums. Handbuch der Spezieller Pathologischen Anatomie und Histologie, 1926, 825.
84. Cimerman M, Repse S, Jelenc F, Omejc M, Bitenc M, Lamovec J. Comparison of Lauren's, Ming's and WHO histological classifications of gastric cancer as a prognostic factor for operated patients. Int Surg. 1994;79(1):27–32.

85. MING, Si-Chun. Gastric carcinoma: a pathobiological classification. *Cancer*, 1977, 39.6: 2475-2485.
86. Sugano H, Nakamura K, Kato Y. Pathological studies of human gastric cancer. *Acta Pathol Jpn*. 1982;32 Suppl 2:329–47.
87. Stubbe Teglbjaerg P, Vetner M. Gastric carcinoma 2. An analysis of morphological and prognostic parameters correlated to the classification proposed by Masson, Rember and Mulligan. *Acta Pathol Microbiol Scand A*. 1977 Jul;85(4):528–34.
88. Borchard F. Classification of gastric carcinoma. *Hepatogastroenterology*. 1990;37(2):223–32.
89. Goseki N, Takizawa T, Koike M. Differences in the mode of the extension of gastric cancer classified by histological type: new histological classification of gastric carcinoma. *Gut*. 1992 May;33(5):606–12.
90. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
91. Mori M, Sakaguchi H, Akazawa K, Tsuneyoshi M, Sueishi K, Sugimachi K. Correlation between metastatic site, histological type, and serum tumor markers of gastric carcinoma. *Hum Pathol*. 1995 May;26(5):504–8.
92. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014 Sep;513(7517):202–9.
93. 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 May;21(5):449–56.
94. Usui G, Matsusaka K, Mano Y, Urabe M, Funata S, Fukayama M, et al. DNA Methylation and Genetic Aberrations in Gastric Cancer. *Digestion* [Internet]. 2021;102(1):25–32. Available from: <https://www.karger.com/DOI/10.1159/000511243>
95. 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. *British Journal of Surgery* [Internet]. 2018 Feb 1;105(3):159–67. Available from: <https://doi.org/10.1002/bjs.10663>

96. Zubarayev M, Min EK, Son T. Clinical and molecular prognostic markers of survival after surgery for gastric cancer: tumor-node-metastasis staging system and beyond. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2019;4:59.
97. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med*. 2015 Jun;372(26):2509–20.
98. Wang Q, Liu G, Hu C. Molecular Classification of Gastric Adenocarcinoma. *Gastroenterology Res*. 2019 Dec;12(6):275–82.
99. 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 Feb;63(2):236–43.
100. Choi YY, Cheong JH. Beyond precision surgery: Molecularly motivated precision care for gastric cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2017 May;43(5):856–64.
101. Velazquez EF, Amin MB, Epstein JI, Grignon DJ, Humphrey PA, Pettaway CA, et al. Gastric carcinoma, CAP, 2020. *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134(6):923–9.
102. Washington MK, Tang LH, Berlin J, Branton PA, Burgart LJ, Carter DK, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with neuroendocrine tumors (carcinoid tumors) of the stomach. *Arch Pathol Lab Med*. 2010 Feb;134(2):187–91.
103. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. Vol. 67, CA: a cancer journal for clinicians. United States; 2017. p. 93–9.
104. 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 Sep;47(9):829–54.
105. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, Fleitas T, Haustermans K, Piessen G, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology [Internet]*. 2022;33(10):1005–20. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.004>

106. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). *Gastric Cancer*. 2021 Jan;24(1):1–21.
107. Abrahao-Machado LF, Scapulatempo-Neto C. HER2 testing in gastric cancer: An update. *World J Gastroenterol*. 2016 May;22(19):4619–25.
108. Baniak N, Senger JL, Ahmed S, Kanthan SC, Kanthan R. Gastric biomarkers: a global review. *World J Surg Oncol*. 2016 Aug;14(1):212.
109. Liu X, Meltzer SJ. Gastric Cancer in the Era of Precision Medicine. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2017 May;3(3):348–58.
110. 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 Sep;112(3):166–85.
111. Costa LB da, Toneto MG, Moreira LF. DO PROXIMAL AND DISTAL GASTRIC TUMOURS BEHAVE DIFFERENTLY? *Arq Bras Cir Dig*. 2016;29(4):232–5.
112. Zhao L, Huang H, Zhao D, Wang C, Tian Y, Yuan X, et al. Clinicopathological Characteristics and Prognosis of Proximal and Distal Gastric Cancer during 1997-2017 in China National Cancer Center. *J Oncol*. 2019;2019:9784039.
113. Wang X, Liu F, Li Y, Tang S, Zhang Y, Chen Y, et al. Comparison on Clinicopathological Features, Treatments and Prognosis between Proximal Gastric Cancer and Distal Gastric Cancer: A National Cancer Data Base Analysis. *J Cancer*. 2019;10(14):3145–53.
114. Yu X, Hu F, Li C, Yao Q, Zhang H, Xue Y. Clinicopathologic characteristics and prognosis of proximal and distal gastric cancer. *Onco Targets Ther*. 2018;11:1037–44.
115. Saito H, Fukumoto Y, Osaki T, Fukuda K, Tatebe S, Tsujitani S, et al. Distinct recurrence pattern and outcome of adenocarcinoma of the gastric cardia in comparison with carcinoma of other regions of the stomach. *World J Surg*. 2006 Oct;30(10):1864–9.
116. Roder JD, Böttcher K, Busch R, Wittekind C, Hermanek P, Siewert JR. Classification of regional lymph node metastasis from gastric carcinoma. German Gastric Cancer Study Group. *Cancer*. 1998 Feb;82(4):621–31.

117. Blumenthaler AN, Newhook TE, Ikoma N, Estrella JS, Blum Murphy M, Das P, et al. Concurrent lymphovascular and perineural invasion after preoperative therapy for gastric adenocarcinoma is associated with decreased survival. *J Surg Oncol*. 2021 Mar;123(4):911–22.
118. Du MZ, Gan WJ, Yu J, Liu W, Zhan SH, Huang S, et al. Risk factors of lymph node metastasis in 734 early gastric carcinoma radical resections in a Chinese population. *J Dig Dis*. 2018 Oct;19(10):586–95.
119. Bilici A, Seker M, Ustaalioglu BBO, Kefeli U, Yildirim E, Yavuzer D, et al. Prognostic significance of perineural invasion in patients with gastric cancer who underwent curative resection. *Ann Surg Oncol*. 2010 Aug;17(8):2037–44.
120. Wang Z, Ma L, Zhang XM, Zhou ZX. Risk of lymph node metastases from early gastric cancer in relation to depth of invasion: experience in a single institution. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(13):5371–5.
121. Guo CG, Zhao DB, Liu Q, Zhou ZX, Zhao P, Wang GQ, et al. Risk Factors for Lymph Node Metastasis in Early Gastric Cancer with Signet Ring Cell Carcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2015 Nov;19(11):1958–65.
122. Lee JH, Kim MG, Jung MS, Kwon SJ. Prognostic significance of lymphovascular invasion in node-negative gastric cancer. *World J Surg*. 2015 Mar;39(3):732–9.
123. Sewell WAC. Underwood's Pathology: a Clinical Approach. Elsevier; 2019. Chapter: Chapter 8 Immunology and immunopathology.
124. John T. Benjamin AM. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. Elsevier; 2020. Chapter: 47 Developmental Immunology.
125. Schur PH. IgG subclasses. A historical perspective. *Monogr Allergy*. 1988;23:1–11.
126. Vidarsson G, Dekkers G, Rispens T. IgG subclasses and allotypes: from structure to effector functions. *Front Immunol*. 2014;5:520.
127. Affara NI, Ruffell B, Medler TR, Gunderson AJ, Johansson M, Bornstein S, et al. B cells regulate macrophage phenotype and response to chemotherapy in squamous carcinomas. *Cancer Cell*. 2014 Jun;25(6):809–21.

128. Qiu X, Zhu X, Zhang L, Mao Y, Zhang J, Hao P, et al. Human epithelial cancers secrete immunoglobulin g with unidentified specificity to promote growth and survival of tumor cells. *Cancer Res.* 2003 Oct;63(19):6488–95.
129. Xu Y, Chen B, Zheng S, Wen Y, Xu A, Xu K, et al. IgG silencing induces apoptosis and suppresses proliferation, migration and invasion in LNCaP prostate cancer cells. *Cell Mol Biol Lett.* 2016;21:27.
130. Li L, Cheng X, Zheng Z, Xing X, Wang X, Zhang L, et al. Overexpression of cancer cell-derived immunoglobulin G correlates with poor prognosis in gastric cancer patients. 2016;5(3):285–93.
131. Sheng Z, Liu Y, Qin C, Liu Z, Yuan Y, Yin H, et al. Involvement of cancer-derived IgG in the proliferation, migration and invasion of bladder cancer cells. *Oncol Lett.* 2016 Dec;12(6):5113–21.
132. Yang X, Wang F, Zhang Y, Wang L, Antonenko S, Zhang S, et al. Comprehensive Analysis of the Therapeutic IgG4 Antibody Pembrolizumab: Hinge Modification Blocks Half Molecule Exchange In Vitro and In Vivo. *J Pharm Sci.* 2015 Dec;104(12):4002–14.
133. Aalberse RC, Stapel SO, Schuurman J, Rispens T. Immunoglobulin G4: an odd antibody. *Clin Exp Allergy.* 2009 Apr;39(4):469–77.
134. Rispens T, Meesters J, den Bleker TH, Ooijevaar-De Heer P, Schuurman J, Parren PWHL, et al. Fc-Fc interactions of human IgG4 require dissociation of heavy chains and are formed predominantly by the intra-chain hinge isomer. *Mol Immunol.* 2013 Jan;53(1–2):35–42.
135. Collins AM, Jackson KJL. A Temporal Model of Human IgE and IgG Antibody Function. *Front Immunol.* 2013;4:235.
136. van der Neut Kofschoten M, Schuurman J, Losen M, Bleeker WK, Martínez-Martínez P, Vermeulen E, et al. Anti-inflammatory activity of human IgG4 antibodies by dynamic Fab arm exchange. *Science.* 2007 Sep;317(5844):1554–7.
137. Yadlapati S, Verheyen E, Efthimiou P. IgG4-related disease: a complex under-diagnosed clinical entity. *Rheumatol Int.* 2018 Feb;38(2):169–77.

138. Deshpande V, Zen Y, Chan JK, Yi EE, Sato Y, Yoshino T, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol*. 2012 Sep;25(9):1181–92.
139. Celis IM, Kriekaart RL, Aliredjo RP, van Lochem EG, van der Vorst MJDL, Hassing R. IgG4-related disease: a disease we probably often overlook. *Neth J Med*. 2017 Jan;75(1):27–31.
140. Caja L, Dituri F, Mancarella S, Caballero-Diaz D, Moustakas A, Giannelli G, et al. TGF- β and the Tissue Microenvironment: Relevance in Fibrosis and Cancer. *Int J Mol Sci*. 2018 Apr;19(5).
141. Kubo K, Yamamoto K. IgG4-related disease. *Int J Rheum Dis*. 2016 Aug;19(8):747–62.
142. Adema GJ, Hartgers F, Verstraten R, de Vries E, Marland G, Menon S, et al. A dendritic-cell-derived C-C chemokine that preferentially attracts naive T cells. *Nature*. 1997 Jun;387(6634):713–7.
143. Hieshima K, Imai T, Baba M, Shoudai K, Ishizuka K, Nakagawa T, et al. A novel human CC chemokine PARC that is most homologous to macrophage-inflammatory protein-1 α /LD78 α and chemotactic for T lymphocytes, but not for monocytes. *J Immunol*. 1997 Aug;159(3):1140–9.
144. Korbecki J, Olbromski M, Dzięciel P. CCL18 in the Progression of Cancer. *Int J Mol Sci*. 2020 Oct;21(21).
145. Guan P, Burghes AH, Cunningham A, Lira P, Brissette WH, Neote K, et al. Genomic organization and biological characterization of the novel human CC chemokine DC-CK-1/PARC/MIP-4/SCYA18. *Genomics*. 1999 Mar;56(3):296–302.
146. Kodelja V, Müller C, Politz O, Hakij N, Orfanos CE, Goerdts S. Alternative macrophage activation-associated CC-chemokine-1, a novel structural homologue of macrophage inflammatory protein-1 α with a Th2-associated expression pattern. *J Immunol*. 1998 Feb;160(3):1411–8.
147. Cardoso AP, Pinto ML, Castro F, Costa ÂM, Marques-Magalhães Â, Canha-Borges A, et al. The immunosuppressive and pro-tumor functions of CCL18 at the tumor microenvironment. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2021 Aug;60:107–19.

148. Hong R, Shen MH, Xie XH, Ruan SM. Inhibition of breast cancer metastasis via PITPNM3 by pachymic acid. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13(5):1877–80.
149. Shi L, Zhang B, Sun X, Zhang X, Lv S, Li H, et al. CC chemokine ligand 18(CCL18) promotes migration and invasion of lung cancer cells by binding to Nir1 through Nir1-ELMO1/DOC180 signaling pathway. *Mol Carcinog*. 2016 Dec;55(12):2051–62.
150. Jiang X, Wang J, Chen X, Hong Y, Wu T, Chen X, et al. Elevated autocrine chemokine ligand 18 expression promotes oral cancer cell growth and invasion via Akt activation. *Oncotarget*. 2016 Mar;7(13):16262–72.
151. Urquidi V, Kim J, Chang M, Dai Y, Rosser CJ, Goodison S. CCL18 in a multiplex urine-based assay for the detection of bladder cancer. *PLoS One*. 2012;7(5):e37797.
152. Schutyser E, Struyf S, Proost P, Opdenakker G, Laureys G, Verhasselt B, et al. Identification of biologically active chemokine isoforms from ascitic fluid and elevated levels of CCL18/pulmonary and activation-regulated chemokine in ovarian carcinoma. *J Biol Chem*. 2002 Jul;277(27):24584–93.
153. Peng Q, Zhao L, Hou Y, Sun Y, Wang L, Luo H, et al. Biological characteristics and genetic heterogeneity between carcinoma-associated fibroblasts and their paired normal fibroblasts in human breast cancer. *PLoS One*. 2013;8(4):e60321.
154. Azzaoui I, Yahia SA, Chang Y, Vorng H, Morales O, Fan Y, et al. CCL18 differentiates dendritic cells in tolerogenic cells able to prime regulatory T cells in healthy subjects. *Blood*. 2011 Sep;118(13):3549–58.
155. Chenivresse C, Chang Y, Azzaoui I, Ait Yahia S, Morales O, Plé C, et al. Pulmonary CCL18 recruits human regulatory T cells. *J Immunol*. 2012 Jul;189(1):128–37.
156. Su Y, Zhou Y, Sun YJ, Wang YL, Yin JY, Huang YJ, et al. Macrophage-derived CCL18 promotes osteosarcoma proliferation and migration by upregulating the expression of UCA1. *J Mol Med (Berl)*. 2019 Jan;97(1):49–61.
157. Bo S, Donghao S, Guangqi K, Ye T. CC Chemokine Ligand 18 Promotes Cell Proliferation and Metastasis of Urothelial Carcinoma via Activating PI3K/mTOR Signaling in Patient with Renal Transplantation. *Urol Int*. 2018;101(4):450–8.
158. Zhou Q, Huang L, Gu Y, Lu H, Feng Z. The expression of CCL18 in diffuse large B cell lymphoma and its mechanism research. *Cancer Biomark*. 2018;21(4):925–34.

159. Wang L, Wang YX, Zhang DZ, Fang XJ, Sun PS, Xue HC. Let-7a mimic attenuates CCL18 induced breast cancer cell metastasis through Lin 28 pathway. *Biomed Pharmacother.* 2016 Mar;78:301–7.
160. Wang L, Wang YX, Chen LP, Ji ML. Upregulation of microRNA-181b inhibits CCL18-induced breast cancer cell metastasis and invasion via the NF- κ B signaling pathway. *Oncol Lett.* 2016 Dec;12(6):4411–8.
161. Ploenes T, Scholtes B, Krohn A, Burger M, Passlick B, Müller-Quernheim J, et al. CC-chemokine ligand 18 induces epithelial to mesenchymal transition in lung cancer A549 cells and elevates the invasive potential. *PLoS One.* 2013;8(1):e53068.
162. Catusse J, Wollner S, Leick M, Schröttner P, Schraufstatter I, Burger M. Attenuation of CXCR4 responses by CCL18 in acute lymphocytic leukemia B cells. *J Cell Physiol.* 2010 Nov;225(3):792–800.
163. Hou X, Zhang Y, Qiao H. CCL18 promotes the invasion and migration of gastric cancer cells via ERK1/2/NF- κ B signaling pathway. *Tumour Biol.* 2016 Jan;37(1):641–51.
164. Meng F, Li W, Li C, Gao Z, Guo K, Song S. CCL18 promotes epithelial-mesenchymal transition, invasion and migration of pancreatic cancer cells in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Int J Oncol.* 2015 Mar;46(3):1109–20.
165. Chen J, Yao Y, Gong C, Yu F, Su S, Chen J, et al. CCL18 from tumor-associated macrophages promotes breast cancer metastasis via PITPNM3. *Cancer Cell.* 2011 Apr;19(4):541–55.
166. Akiyama M, Yasuoka H, Yoshimoto K, Takeuchi T. CC-chemokine ligand 18 is a useful biomarker associated with disease activity in IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(9):1386–7.
167. Miyagaki T, Sugaya M, Suga H, Ohmatsu H, Fujita H, Asano Y, et al. Increased CCL18 expression in patients with cutaneous T-cell lymphoma: association with disease severity and prognosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013 Jan;27(1):e60–7.

168. Thrift AP, El-Serag HB. Burden of Gastric Cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Mar;18(3):534-542. doi: 10.1016/j.cgh.2019.07.045. Epub 2019 Jul 27. PMID: 31362118; PMCID: PMC8859863.
169. Liu Y, Kaneko S, Sobue T. Trends in reported incidences of gastric cancer by tumour location, from 1975 to 1989 in Japan. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2004 Aug 1;33(4):808–15. Available from: <https://doi.org/10.1093/ije/dyh053>
170. Orman S, Cayci HM. Gastric cancer: factors affecting survival. *Acta Chir Belg* [Internet]. 2019 Jan 2;119(1):24–30. Available from: <https://doi.org/10.1080/00015458.2018.1453437>
171. Fan Feng JL, FW, GZ, QW 1 4, SL 1, GX 1, MG 1, XL 1, HZ 5. Prognostic value of differentiation status in gastric cancer. *BMC Cancer* . 2018;
172. Carrie Luu RTKWDCCKA 1 JMP 1 DTCDDM and PJH author. Does histology really influence gastric cancer prognosis? *J Gastrointest Oncol*. 2017 Dec;8(6):1026–36.
173. Zhang W, Quan Y, Ma X, Zeng L, Li J, Chen S, et al. Synergistic effect of glutathione and IgG4 in immune evasion and the implication for cancer immunotherapy. *Redox Biol*. 2023 Apr;60:102608.
174. Bianchini R, Karagiannis SN, Jordakieva G, Jensen-Jarolim E. The Role of IgG4 in the Fine Tuning of Tolerance in IgE-Mediated Allergy and Cancer. *Int J Mol Sci*. 2020 Jul;21(14).
175. Tingfeng Yu YWJLYZXJ corresponding author and LW author. The risk of malignancy in patients with IgG4-related disease: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Researc Therapy*. 2022 Jun;24(14).
176. Hirano K, Tada M, Sasahira N, Isayama H, Mizuno S, Takagi K, et al. Incidence of malignancies in patients with IgG4-related disease. *Intern Med*. 2014;53(3):171–6.
177. Wang H, Su C, Li Z, Ma C, Hong L, Li Z, et al. Evaluation of multiple immune cells and patient outcomes in esophageal squamous cell carcinoma. *Front Immunol*. 2023;14:1091098.
178. Tian W, Yakirevich E, Matoso A, Gnepp DR. IgG4(+) plasma cells in sclerosing variant of mucoepidermoid carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2012 Jul;36(7):973–9.

179. Hou X, He S, Zhang D, Yang C, Shi Y, Zhang K. Expression and Clinical Significance of CMTM6 in Nonsmall Cell Lung Cancer. *DNA Cell Biol.* 2020;39(12):2265–71.
180. Mao L, Zhuang R, Qin L, Han Z, Huang X, Chen R, et al. CCL18 overexpression predicts a worse prognosis in oral squamous cell carcinoma (OSCC). *Neoplasma.* 2020 May;67(3):700–6.
181. Huang H, Li J, Hu WJ, Chen MH, Chen SS, Chen C, et al. Positive expression of chemokine (C-C Motif) ligand 18 and prognosis in cancer: A meta-analysis. *J BUON.* 2018;23(4):1185–94.
182. Yi J, Jiang SJ. Dysregulation of CCL18/CCR8 axis predicts poor prognosis in patients with gastric cancer. *Eur J Inflamm* [Internet]. 2018 Jan 1;16:2058739218796887. Available from: <https://doi.org/10.1177/2058739218796887>
183. Schmid S, Csanadi A, Kozhuharov N, Tchudjin M, Kayser C, Rawluk J, et al. CC-Chemokine Ligand 18 Is an Independent Prognostic Marker in Lymph Node-positive Non-small Cell Lung Cancer. *Anticancer Res.* 2018 Jul;38(7):3913–8.
184. Wang Q, Tang Y, Yu H, Yin Q, Li M, Shi L, et al. CCL18 from tumor-cells promotes epithelial ovarian cancer metastasis via mTOR signaling pathway. *Mol Carcinog.* 2016 Nov;55(11):1688–99.
185. Luo KJ, Hu Y, Wen J, Fu JH. CyclinD1, p53, E-cadherin, and VEGF discordant expression in paired regional metastatic lymph nodes of esophageal squamous cell carcinoma: a tissue array analysis. *J Surg Oncol.* 2011 Sep;104(3):236–43.
186. Knösel T, Schlüns K, Dietel M, Petersen I. Chromosomal alterations in lung metastases of colorectal carcinomas: associations with tissue specific tumor dissemination. *Clin Exp Metastasis.* 2005;22(7):533–8.

8. ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1: Dünyada 2020 yılında çeşitli kanser türlerinin görülme sıklığı	2
Şekil 2: Dünyada 2020 yılında çeşitli kanser türlerinin ölüm oranları.....	2
Şekil 3: Mide adenokarsinomlarında Correa tarafından tanımlanan prekanseröz basamaklar)	15
Şekil 4: Borrmann ileri mide karsinomunun dört aşamalı makroskopik sınıflandırması	17
Şekil 5: TCGA çalışmasında 295 vakanın dört alt tipte dağılımı.....	22
Şekil 6: IgG4 antikorunun yapısı ve Fab-kol değişimi.....	33
Şekil 7: Farklı Açılardan CCL-18'in Modellenmiş Yapısı	37
Şekil 8: CCL18'in fizyolojik ve patolojik koşullar altında ekspresyonu ve rolü.....	38
Şekil 9: PITPNM 3'ün Kanser Hücresinin Göçündeki Rolü	40
Şekil 10: Yaş ile sağkalım ilişkisi	50
Şekil 11: Cinsiyet ile sağkalım ilişkisi	50
Şekil 12: Tümör evresi ile sağkalım ilişkisi	52
Şekil 13: pT ile sağkalım ilişkisi	53
Şekil 14: Uzak metastaz ile sağkalım ilişkisi	54
Şekil 15: Dokularda IgG4 ekspresyonlarının karşılaştırılması.....	72
Şekil 16: Dokularda IgG ekspresyonlarının karşılaştırılması.....	74
Şekil 17: Dokularda IgG4/IgG oranlarının karşılaştırılması	75
Şekil 18: Dokularda CCL18 ekspresyonlarının karşılaştırılması	77

9. TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1: Mide kanseri etiyolojisinde kanıt düzeyi yeterli ve sınırlı olan ajanlar.....	12
Tablo 2: Mide kardia ve non-kardia kanserleri için öne çıkan bazı risk faktörleri..	12
Tablo 3: Midenin malign epitelyal tümörlerinin Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2019 mide tümörleri sınıflamasına göre histolojik alt tipleri	19
Tablo 4: AJCC 8. Edisyona göre mide kanserlerinde TNM sınıflaması	27
Tablo 5: IgG4-ilişkili hastalık kapsamlı tanı kriterleri.....	35
Tablo 6: Olguların yaş gruplarına göre cinsiyet dağılımı	45
Tablo 7: Olguların TNM'ye göre gruplandırılması	47
Tablo 8: Olguların klinikopatolojik verilere göre gruplandırılması	49
Tablo 9: Klinikopatolojik veriler ile sağkalım ilişkisi	55
Tablo 10: Klinik-histopatolojik veriler ile IgG4, IgG4/IgG ekspresyonu arasındaki ilişki	58
Tablo 11: Klinik-histopatolojik veriler ile CCL18 ekspresyonu arasındaki ilişki ...	59
Tablo 12: Klinik-histopatolojik veriler ile IgG4, IgG4/IgG ekspresyonu arasındaki ilişki	65
Tablo 13: Klinik-histopatolojik veriler ile CCL18 ekspresyonu arasındaki ilişki ...	69
Tablo 14: Primer tümörler ile karşılık gelen lenf nodu metastazları arasındaki IgG4 ekspresyonu (n=76) (Cut Off IgG4 $\geq$ 10)	70
Tablo 15: Primer tümörler ile karşılık gelen lenf nodu metastazları arasındaki IgG4/IgG ekspresyonu (n=76) (Cut Off IgG4 /IgG oranı $\geq$ 0.40)	70
Tablo 16: Primer tümör stroması ile karşılık gelen lenf nodu metastazları arasındaki CCL18 ekspresyonu (n=76) (Cut Off mediana göre alındı)	71
Tablo 17: Primer tümör epiteli ile karşılık gelen lenf nodu metastazları arasındaki CCL18 ekspresyonu (n=76) (Cut Off mediana göre alındı)	71

Tablo 18: Dokularda IgG4 ekspresyonlarının karşılaştırılması	72
Tablo 19: Dokulardaki IgG4 ekspresyonlarının ikili karşılaştırması.....	73
Tablo 20: Dokularda IgG ekspresyonlarının karşılaştırılması	73
Tablo 21: Dokulardaki IgG ekspresyonlarının ikili karşılaştırması.....	74
Tablo 22: Dokularda IgG4/IgG oranlarının karşılaştırılması.....	75
Tablo 23: Dokulardaki IgG4/IgG oranlarının ikili karşılaştırması	76
Tablo 24: Dokularda CCL18 ekspresyonlarının karşılaştırılması.....	76
Tablo 25: Dokulardaki CCL18 ekspresyonlarının ikili karşılaştırması	77
Tablo 26: IgG4 ve IgG ekspresyonları ile CCL18 ekspresyonunun karşılaştırılması	78
Tablo 27: İmmünohistokimyasal Verilerin Sağkalım Analizi	79
Tablo 28: Cox regresyon testi ile Multivariate sağkalım analizi	80

10. RESİMLER DİZİNİ

Sayfa No

Resim 1: İntestinal tip adenokarsinom (100x)	46
Resim 2: Diffüz tip adenokarsinom (100x).....	46
Resim 3: Mikst tip adenokarsinom (100x).....	47
Resim 4: Tümör stromasında IgG4 $\geq$ 10 (100x)	56
Resim 5: Tümör stromasında IgG4<10 (100x)	57
Resim 6: Normal mide dokusu IgG4<10 (100x).....	57
Resim 7: Tümörde IgG boyanması (200x).....	60
Resim 8: Tümör stromasında CCL18 %60 oranında, epitelinde %60 oranında şiddetli boyanma	61
Resim 9: Tümör stromasında ve epitelinde CCL18 %5 oranında zayıf boyanma ..	62
Resim 10: Normal mide stromasında ve epitelinde CCL18 %1 oranında zayıf boyanma (100x)	62
Resim 11: Metastatik lenf nodu IgG4 $\geq$ 10 (100x)	63
Resim 12: Metastatik lenf nodu IgG4<10 (100x)	64
Resim 13: Negatif lenf nodu IgG4<10 (100x)	64
Resim 14: Metastatik lenf nodunda IgG boyanması (100x)	66
Resim 15: Metastatik lenf nodu epitelinde CCL18 %80, stromada %60 oranında şiddetli boyanma (100x).....	67
Resim 16: Metastatik lenf nodu epitelinde CCL18 %10, stromada %5 oranında zayıf boyanma(100x)	67
Resim 17: Negatif lenf nodu stromada %1 oranında zayıf boyanma (100x)	68