



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAĞCILAR SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
TIBBİ PATOLOJİ KLİNİĞİ

MİDE KARSİNOMLARINDA PDL-1 ve CD44 EKSPRESYONUNUN İMMÜNHİSTOKİMYASAL ANALİZİ, KLİNİKOPATOLOJİK PROGNOSTİK FAKTÖRLER İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Elif Çelik

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2019

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAĞCILAR SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
TIBBİ PATOLOJİ KLİNİĞİ

MİDE KARSİNOMLARINDA PDL-1 ve CD44 EKSPRESYONUNUN İMMÜNHİSTOKİMYASAL ANALİZİ, KLİNİKOPATOLOJİK PROGNOSTİK FAKTÖRLER İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Elif Çelik

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Hüsniye Esra Paşaoğlu

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2019

İçindekiler

TEŞEKKÜR i
KISALTMALAR ii
TABLO LİSTESİ iii
ŞEKİL LİSTESİ iv
RESİM LİSTESİ vi
ÖZET viii
ABSTRACT x
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. GASTRİK KARSİNOM 3
2.1.1. Epidemiyoloji ve insidans 3
2.1.2. Etiyoloji ve risk faktörleri 4
2.1.3. Klinik özellikler 9
2.1.4. Gastrik neoplazilerin prekürsörleri: gastrit ve metaplazi 10
2.1.5. Patolojik özellikler 20
2.1.6. Moleküler ve genetik özellikler 31
2.1.7. Tedavi 33
2.1.8. Prognostik ve prediktif faktörler 34
2.2. PDL-1 35
2.3. CD44 38
2.4. MMR Proteinleri 39
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 40
3.1. ÇALIŞMA OLGULARININ BELİRLENMESİ VE HAZIRLANMASI 40
3.1.1. Doku microarray yöntemi için blokların hazırlanması 41
3.2. HİSTOMORFOLOJİK DEĞERLENDİRME 41
3.3. İMMÜNHİSTOKİMYASAL YÖNTEM 42
3.4. İMMÜNHİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRME 43
3.4.1. PDL-1 Değerlendirme 43

3.4.2. CD44 değerlendirme 44
3.4.3. MLH-1, PMS-2, MSH-2, MSH-6 Değerlendirme 44
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 45
4.BULGULAR 46
4.1. DEMOGRAFİK VE KLİNİKOPATOLOJİK BULGULAR 46
4.2. HİSTOMORFOLOJİK ÖZELLİKLERİN DAĞILIMI 46
4.3. İMMÜNHİSTOKİMYASAL BULGULAR 53
4.3.1. HER-2 53
4.3.2. CD44 55
4.3.3. MLH-1, PMS-2, MSH-2, MSH6 61
4.3.4. PDL-1 63
5.RESİMLER 83
6. TARTIŞMA 97
7. SONUÇLAR 114
8. KAYNAKLAR 117
EKLER 117
EK 1. ÖZGEÇMİŞ ÖRNEĞİ 128
EK 2: TEZ KONUSU ONAY FORMU 130
EK 3: ETİK KURUL ONAY BELGESİ 133

TEŞEKKÜR

Çalışmamın gerçekleşmesinde konu, kaynak ve yöntem açısından yol gösteren, uzmanlık eğitimimde iyi bir patolog olabilmem adına, patolojiye olan sevgisini her daim hissettiren, akademik bilgi ve tecrübelerini paylaşan değerli hocam klinik eğitim sorumlumuz ve tez danışmanım Doç. Dr. H. Esra Paşaoğlu'na,

Asistanı olmaktan her daim gurur duyduğum, patolojiye adım attığım ilk andan bu yana, sadece bilgisinden ve deneyimlerinden değil, insanlığından da çok şey öğrendiğim, gelecekteki mesleki hayatımda da yoluma ışık tutacağına inandığım değerli hocam Prof. Dr. Ümit Seza Tetikkurt'a,

Teşekkürlerin az kalacağı, bu yolda desteklerini benden esirgemeyen, kliniğimizin idari sorumlusu Uzm. Dr. T. Bilgen Özcan ve Uzm. Dr. Tuğçe Çay'a,

Uzmanlık eğitimim süresince çalışma fırsatı bulduğum, eğitimime katkıları olan Uzm. Dr. Şule Özsoy, Uzm. Dr. Ali Muhammedoğlu, Uzm. Dr. Funda Emre, Uzm. Dr. Nilsen Erdoğan, Uzm. Dr. Selva Kabul, Uzm. Dr. Şenay Yalçın, Uzm. Dr. Pelin Demirtürk, Uzm. Dr. Atay Uludokumacı ve Uzm. Dr. Neslihan Berker'e,

Asistanlık sürecimi paylaşmaktan büyük keyif duyduğum, her birinden ayrı ayrı çok şey öğrendiğim, yol arkadaşlarım Dr. Çiğdem Öztürk, Dr. Tuğçe Bölme Şavlı, Dr. Hazal Taş Solak, Dr. Evrim Erel, Dr. Emel Cengiz Ceylan, Dr. İrem Demir'e

Her zaman neşesiyle mutluluk saçan, tezimin teknik aşamalarında yardımcı olan Damla Aslan'a

Sekreterlikte çalışan arkadaşlarıma ve yardımcı personelimize,

Rotasyonum süresince bilgi ve birikimlerinden faydalanma şansı bulduğum İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine, asistan arkadaşlarıma ve tezimin teknik aşamalarında yardımcı olan Mehmet Ali Doğan'a,

Çalışmamın istatistik danışmanlığını yapan Doç. Dr. Serdar Balcı'ya,

Bana olan inançları ile adımlarımı güçlendiren, sevgi ve ilgilerini hiç esirgemeyen, kalpleri benim için hep titreyen, bana insan olabilmenin erdemini öğreten, evlatları olmaktan her zaman gurur duyduğum, en büyük şansım olan canım ailem; annem, babam, ağabeyim ve ablam Reyhan Ergin'e

Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Elif Çelik, İstanbul, 2019

KISALTMALAR

ACRG: Asya Kanser Araştırma Grubu

APC: Adenomatöz Polipozis Koli

CPS: Kombine İmmün Skor

CTLA-4: Sitotoksik T Lenfosit İlişkili Antijen-4

CXCR4: Kemokin Reseptör Tip 4

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

FAP: Familyal Adenomatöz Polipozis

H&E: Hematoksilen & Eosin

H.pylori: Helikobakter Pylori

HMGA-1: High-mobility group AT-hook 1

iPDL-1: İnflamatuar PDL-1

İRS: İmmün Reaktivite Skoru

MMR: Hatalı Eşleşme Tamir

MMS: Mikrosatellit Stabil

MPPS: Gastrik Adenokarsinom ve Midenin Proksimal Polipozisi Sendromu

MSİ: Mikrosatellit İnstabilite

MTA-1: Metastaz İlişkili Protein-1

PD-1*:* Programlı Hücre Ölümü Proteini 1

PDL-1: Programlı Hücre Ölümü Ligandı 1

SPEM: Spasmolitik Polipeptid Eksprese Eden Metaplazi

s-TİL: Stromal tümörü infiltre eden lenfosit

TCGA: Kanser Genom Atlas Araştırma Grubu

TFF-2: Trefoil faktör -2

tPDL-1 : Tümör PDL-1

UİCC: Uluslararası Kanser Kontrol Birliği

TABLO LİSTESİ

***Tablo 1**: Mide kanseri risk faktörleri (15) 4*

***Tablo 2**: Mide mukozasında atrofi skorlaması (OLGA evreleme sistemi) (15) 12*

***Tablo 3**: Mide karsinomlarında histopatolojik sınıflama 23*

***Tablo 4**: Dünya Sağlık Örgütü 2019 Mide tümörleri histolojik tip sınıflaması (15) 24*

***Tablo 5**: Mide karsinomlarında TNM sınıflaması (15) 30*

***Tablo 6**: Mide karsinomlarında patolojik evreleme (15) 31*

***Tablo 7**: Çalışmada kullanılan immünhistokimyasal belirteçlere ait ayrıntılı bilgiler 43*

***Tablo 8**: Olguların Lauren'a göre tümör tipleri ve klinikopatolojik parametrelerle dağılımı 47*

***Tablo 9**: Olgularda HER-2 ekspresyonu ile klinikopatolojik parametrelerin ilişkisi 53*

***Tablo 10**: Olgularda CD44 boyanma şiddeti ve yaygınlığının klinikopatolojik parametreler ile ilişkisi 57*

***Tablo 11**: Olgularda MSİ durumu ile klinikopatolojik parametrelerin ilişkisi 61*

***Tablo 12**: cut off % kullanıldığında tPDL-1 ve iPDL-1 ekspresyonu ile klinikopatolojik parametrelerin ilişkisi 64*

***Tablo 13**: cut off %5 kullanıldığında tPDL-1 ve iPDL-1 ekspresyonu ile klinikopatolojik parametrelerin ilişkisi 70*

***Tablo 14**: cut off %10 kullanıldığında tPDL-1 ve iPDL-1 ekspresyonu ile klinikopatolojik parametrelerin ilişkisi 76*

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Helikobakter pylorinin gastrik karsinogenezde rolü……...……7
Şekil 2: Endoskopik olarak erken gastrik karsinom şeması……...……21
Şekil 3: Borrmann sınıflaması ……...……22
Şekil 4: Kanser Genom Atlas Araştıma Grubu (TGCA) moleküler sınıflama ….….32
Şekil 5: Doku microarray yöntemi…….41
Şekil 6: Olgularda cinsiyet dağılımı ……..……46
Şekil 7: Olguların tümör lokalizasyonlarına göre dağılımı……...…46
Şekil 8: Olguların Lauren sınıflamasına göre histolojik tip dağılımı…….48
Şekil 9: Olguların diferansiasyon derecesine (grade) göre dağılımı……..…48
Şekil 10: Olguların T ve N evresine göre dağılımı……49
Şekil 11: Olgularda lenf nodu metastazı, lenfovasküler invazyon ve perinöral invazyon durumu……49
Şekil 12: Olguların stromal TİL dağılımı ……..……50
Şekil 13: Çalışmadaki olguların Lauren sınıflamasındaki histolojik tümör tipleri ile genel sağkalım ilişkisi (Kaplan Meier).....51
Şekil 14: Olguların tümörün derecesine göre genel sağkalım durumu (Kaplan Meier) ……..….....52
Şekil 15: Olguların N evresi ile genel sağkalım ilişkisi (Kaplan Meier).....52
Şekil 16: Olgularda HER-2 durumu ile genel sağkalım ilişkisi (Kaplan Meier).....55
Şekil 17: Olgularda CD44 boyanma şiddeti ve yaygınlığı ilişkisi….....……..…56
Şekil 18: Olgularda CD44 ekspresyonu ile HER-2 ilişkisi……...……...……..60
Şekil 19: Olgularda CD44 ekspresyonuna göre genel sağkalım durumu (Kaplan Meier)….....…60
Şekil 20: Olgularda MSİ durumunun genel sağkalım ile ilişkisi (Kaplan Meier).....63
Şekil 21: Cut off %1 kullanıldığında tPDL-1 ekspresyonu ile genel sağkalım ilişkisi (Kaplan Meier).....67
Şekil 22: Cut-off %1 kullanıldığında iPDL-1 ekspresyonu () ile genel sağkalım ilişkisi (Kaplan Meier).....69
Şekil 23: tPDL-1 ekspresyonu (cut-off %5) ile genel sağkalım ilişkisi (Kaplan Meier)……..73

Şekil 24: cut-off %5 kullanıldığında iPDL-1 ekspresyonu ile genel sağkalım ilişkisi (Kaplan Meier).....75
Şekil 25: cut off %10 kullanıldığında tPDL-1 ekspresyonu ile genel sağkalım ilişkisi (Kaplan Meier).....79
Şekil 26: cut-off %10 kullanıldığında iPDL-1 ekspresyonu ile genel sağkalım ilişkisi (Kaplan Meier).....81
Şekil 27: tPDL-1 cut off değeri ROC analizi…….82
Şekil 28: iPDL-1 cut off değeri ROC analizi…….82

RESİM LİSTESİ

Resim 1: PDL-1 ile tübül lümenindeki makrofajlarda yalancı pozitiflik (PDL-1x200).....44

Resim 2: Yüksek stromal TİL intestinal adenokarsinom olgusu (HEx100) ….....83

Resim 3: Aynı olguda inflamatuar hücrelerde %10'un üzerinde (skor 3), tümör hücrelerinde %1'in altında PDL-1 ekspresyonu (skor 0) (PDL-1x200*)*.....83

Resim 4: İntestinal tip adenokarsinom morfolojili tümör olgusu (Hex200).....84

Resim 5: Aynı olguda; inflamatuar hücrelerde %5-10 arasında (skor 2) membranöz PDL-1 boyanması, tümör hücrelerinde ekspresyon %1'in altında (skor 0) (PDL-1x200)…….....…...84

Resim6: Papiller tip adenokarsinom olgusu (HEx200).....85

Resim 7: Papiller tip adenokarsinom olgusunda non neoplastik mide mukozasında ve inflamatuar hücrelerde MLH-1 ile nükleer boyanma izlenirken, tümör hücrelerinde MLH-1 kaybı (MLH-1x100).....85

Resim 6-8: Papiller adenokarsinom (aynı olguya ait) olgusunda; PDL-1 ekspresyonu inflamatuar hücrelerde %1 ile %5 arasında (skor 1), tümör hücrelerinde %1'in altında PDL-1 ekspresyonu (skor 0) (PDL-1x100)……...…….86

Resim9: İntestinal tip adenokarsinom olgusu (HEx200).....87

Resim10: Aynı olguda tPDL-1 ekspresyonu %10'un üzerinde (skor 3), iPDL-1 ekspresyonu %1'in altında (skor 0) değerlendirildi (PDL-1x200)…….....……87

Resim 11-12: İntestinal tip adenokarsinom olgusunda tPDL-1 ekspresyonu %10'un üzerinde (skor 3), iPDL-1 ekspresyonu %1-%5 arasında (skor 1) değerlendirildi (HEx400, PDL-1x200)……88

Resim 13-14: Sinsityal büyüme paterni gösteren, belirgin intratümöral lenfositik yanıt ile karakterize medüller karsinom olgusu (HEx100, HEx200)……..89

Resim 15-16: Aynı olguda, tümör hücrelerinde yaygın (skor 3); inflamatuar hücrelerde %1 (skor 1) olarak değerlendirilen PDL-1 ekspresyonu ve MLH-1 kaybı (MLH-1x100, PDL-1x200)…… 90

Resim 17-18: Medüller karsinom olgusunda PDL-1 ekspresyonu tümör hücrelerinde %10'un üzerinde (skor 3), inflamatuar hücrelerde %1 ile %5 arasında (skor 1) değerlendirilendirildi (HEx100, PDL-1x200).....91

Resim 19-20: Medüller karsinom olgusunda nükleer PMS-2 kaybı (PMS-2x200) ve EBER pozitifliği(EBERx400)…….....……..92

Resim 21-22: Medüller benzeri morfoloji gösteren tümör (HEx200) olguda CD44 ekspresyon kaybı (CD44x200).....93

Resim 23-24: İyi diferansiye tübüler adenokarsinom olgusunda (HEx200); olguda tümör hücrelerinde CD44 ile zayıf membranöz boyanma (skor 1) (CD44x200)……..….....…94

Resim 25-26: Mikst morfoloji gösteren (diffüz ve intestinal) adenokarsinom olgusunda (HEx200), diffüz alanlarında CD44 ile tümör hücrelerinin %50'den fazlasında, orta şiddette membranöz boyanma, (CD44x200)…….....……95

Resim 27-28: Az diferansiye, zayıf koheziv karsinom olgusunda (HEx100), CD44 ile tümör hücrelerinin %50'den fazlasında, şiddetli membranöz boyanma, CD44x200)……..96

ÖZET

Amaç: PDL-1 (*Programlı hücre ölümü ligandı 1),* aktive T hücre yüzeyindeki PD-1'e (*Programlı hücre ölümü proteini 1)* bağlanarak sitotoksik T hücre inaktivasyonu ile, tümör hücrelerinin immün sistemden kaçışına olanak sağlar. Son yıllarda immün kontrol noktası moleküllerinin blokajının bir çok malignitede kullanılabileceği gösterilmiştir. CD44 bir kanser kök hücre belirtecidir. CD44 ekspresyonu gösteren kanser kök hücreleri, PDL-1 ekspresyonu üzerinden mide kanser progresyonuna katkı sağlıyor olabilir. Çalışmamızda mide karsinomlarında, CD44 ve PDL-1 ekspresyonunun birbiriyle; klinikopatolojik parametrelerle ve prognozla ilişkisi araştırılmıştır. Ayrıca mide karsinomlarında PDL-1 ekspresyonu için belirlenmiş standart bir cut-off değeri bulunmadığından, literatürde en sık kullanılan cut-off değerlerinin ayrı ayrı klinikopatolojik parametrelerle ilişkileri araştırılarak, en uygun cut-off değerinin seçilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Kliniğimizde 2015-2018 yılları arasında mide karsinomu tanısı alan 118 olgunun total/subtotal gastrektomi materyalleri çalışmaya dahil edildi. 118 olgudan toplam 236 tümör dokusu içeren 30 adet doku microarray bloğu oluşturuldu. Parafin bloklara, immünhistokimyasal olarak CD44, PDL-1, MLH-1, MSH-2, PMS-2 ve MSH-6 uygulandı. Tüm preparatlar küçük büyütmede (x40) tarandıktan sonra her vaka için stromal lenfosit yüzdesi belirlendi ve median s-TİL değeri cut–off noktası olarak kabul edildi. Bulunan %25 median değerin üzerindeki olgular s-TİL yüksek, altındaki olgular ise s-TİL düşük olarak iki gruba ayrıldı. CD44 ekspresyonu açısından tümör hücreleri boyanma yüzdesine göre; <%5 (skor 0), %5-10 (skor 1), 11-50 (skor 2),>%50 (skor 3) olarak; boyanma yoğunluğuna göre ise, boyanma yok (skor 0), hafif (skor 1), orta (skor 2), şiddetli (skor 3) olmak üzere dört kategoriye ayrıldı. Skor 0 ve skor 1 negatif, skor 2 ve skor 3 pozitif kabul edildi. PDL-1 için, tümör hücrelerinde (tPDL-1) ve tümörü infiltre eden lenfositlerdeki (iPDL-1) membranöz boyanma ayrı ayrı değerlendirildi. Boyanan hücre oranına göre her iki parametre; %1'in altı (skor 0), %1-5 (skor 1), %5-10 (skor 2), %10 ve üzeri (skor 3) olmak üzere 4 kategoriye ayrıldı. Ancak skor 2 ve skor 3 grubundaki olgu sayısı istatistiksel güç oluşturmaya yeterli olmadığı için, PDL-1 boyanma yüzdesine göre

%1, %5 ve %10 cut-off değerleri kullanılarak, her bir değerin klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi değerlendirildi.

Bulgular: CD44 ekspresyonu, az diferansiye ve HER-2 negatif tümörlerde daha fazla görülmüştür. Yaş, cinsiyet, tümör boyutu, histolojik tip, T evresi, lenfovasküler/perinöral invazyon, lenf nodu metastazı, sTİL yanıtı, MSİ durumu ve sağkalım ile CD44 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Tüm cut-off değerlerinde tPDL-1 ve iPDL-1 ekspresyonu ile CD44 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. TPDL-1 ekspresyonu tüm cut-off değerlerinde, Lauren'a göre sınıflandırılamayan grupta yer alan medüller/medüller benzeri histolojik tipte, MSİ tümörlerde ve stromal TİL yüksek grupta daha yüksek bulunmuştur. tPDL-1 ve iPDL-1 ekspresyonu %1'lik cut-off değerinde kadın cinsiyette daha yüksek bulunurken, tPDL-1 ileri yaş olgularda daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca tPDL-1 ekspresyonu %5'lik cut-off değerinde, perinöral invazyon göstermeyen olgularda daha yüksek saptanmıştır. Tüm cut off değerlerinde; tPDL-1 ekspresyonu ile tümörün histolojik derecesi, T evresi, lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı, HER-2 ekspresyon durumu ve sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Stromal TİL yüksek grupta iPDL-1 ekspresyonu tüm cut-off değerlerinde daha yüksek bulunmuştur. %1'lik cut-off değerinde, düşük T evresinde iPDL-1 ekspresyonu daha yüksek saptanmıştır. iPDL-1 ekspresyonu cut-off %1 ve %5 olarak alındığında;, Lauren'a göre histolojik tip ve MSİ ile ilişkili bulunurken; %10'luk cut-off değerinde bu ilişki saptanmamıştır. Yaş, tümör boyutu, histolojik derece, lenfovasküler/perinöral invazyon, lenf nodu metastazı, HER-2 ekspresyonu ve sağkalım ile iPDL-1 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Sonuç: Bir kök hücre belirleyicisi olan CD44 ekspresyonunun, az diferansiye tümörlerde daha yüksek bulunması, tümör hücresinin daha primitif halini yansıtması ve tümörün diferansiasyonu azaldıkça CD44 ekspresyonunun artması ile açıklanabilir. %1 ve %5'lik cut-off değerlerinde PDL-1 ekspresyonunun klinikopatolojik değişkenlerle ilişkisi benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda tüm cut-off değerlerinde PDL-1 ekspresyonu ile sağkalım arasında ilişki saptanmamıştır. PDL-1 ve CD44'ün prognostik önemini ve birbiriyle ilişkisini belirlemek için, daha uzun takip süreleri olan geniş hasta serilerinde yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Mide karsinomu, CD44, PDL-1, MSİ, stromal TİL

ABSTRACT

Objective: PDL-1 (*programmed cell death protein ligand 1*), provides the tumor cells' escape from immun system via inactivating cytotoxic T cell by binding PD-1 (*programmed cell death protein 1*) which is located on activated T cell surface. In recent years, it has been shown that blockade of immuncheck point molecules can be used in many malignancies. CD44 is a cancer stem cell marker. Cancer stem cells showing CD44 expression may contribute to gastric cancer progression through PD L-1 expression. We investigated the expression of CD44 and PDL-1 correlation with each other, with clinicopathological parameters and their relationship with prognosis in gastric carcinomas. In addition, since there is no standard cut-off value for PDL-1 expression in gastric carcinomas, it was aimed to select the most appropriate cut-off value by investigating the relationship between the most commonly used cut-off values in the literature and the clinicopathological parameters.

Method: 118 cases which were diagnosed as gastric carcinoma in total/subtotal gastrectomy materials in our pathology department between 2015-2018 were included in our study. 30 tissue microarray blocks from 236 tumor tissue from 118 cases were assembled. Immunohistochemically, CD44, PDL-1, MLH-1, MSH-2, PMS-2 and MSH-6 antibodies were applied to the paraffin blocks. After all preparations were screened at low magnification (x40), the percentage of stromal lymphocytes was determined for each case and the median s-TIL value was accepted as the cut-off point. The cases with a median value above 25% were defined as a high s-TIL group and cases below 25% are defined as low s-TIL group. Percentage and staining intensity of tumor cells were evaluated separately for CD44 expression. Cases were divided into four groups according to the staining percentage; <5% (score 0), 5-10% (score 1), 11-50 (score 2),> 50% (score 3) and according to staining intensity; No staining (score 0), mild (score 1), moderate (score 2), severe (score 3). Score 0 and score 1 were negative, score 2 and score 3 were accepted as positive. Membraneous PDL-1 staining in tumor cells (tPDL-1) and tumor infiltrating lymphocytes (iPDL-1) was evaluated separately to investigate PDL-1 expression. According to the stained cell ratio, it was evaluated in 4 categories as below 1% (score 0), 1-5% (score 1), 5-10% (score 2), 10% and above (score 3). However, since

the number of cases in the score 2 and score 3 groups were not sufficient to generate statistical power, PDL-1 levels were evaluated according to the staining percentage 1%, 5% and 10% as cut-off values and the relationship between each value and clinicopathological parameters.

Results: CD44 expression was more common in poorly differentiated and HER-2 negative tumors. No significant correlation was found between CD44 expression and age, sex, tumor size, histologic type, T stage, lymphovascular/perineural invasion, lymph node metastasis, sTIL response, MSI status and survival. There was no significant relationship between tPDL-1 and iPDL-1 expression and CD44 expression in each cut-off values. TPDL-1 expression was significantly higher in all cut-off values in the medullary/medullary-like histological type which is included in "unclassified group" according to Lauren, in MSI tumors and in the group with high stromal TIL. At 1% cut-off, both tPDL-1 and iPDL-1 expression was found to be higher in female sex, while tPDL-1 was found to be higher in elderly patients. In addition, tPDL-1 expression was found to be higher in cases without perineural invasion at a cut-off value of 5%. In all cut off values; no significant correlation was found between tPDL-1 expression and histological grade of tumor, T stage, lymphovascular invasion, lymph node metastasis, HER-2 expression status and survival. IPDL-1 expression was higher in all cut-off values in the high stromal TIL group. IPDL-1 expression was found to be higher in the low T stage at a cut-off value of 1%. When cut-off is defined as 1% and 5%; iPDL-1 expression was found to be associated with histological type and MSI according to Lauren; this relationship was not found in 10% cut-off value. Age, tumor size, histologic grade, lymphovascular invasion, perineural invasion, lymph node metastasis, HER-2 expression and survival were not significantly associated with iPDL-1 expression.

Conclusion: CD44 expression, a stem cell marker, is found to be higher in poorly differentiated tumors, reflecting the more primitive state of the tumor cell, and increased CD44 expression as tumor differentiation decreased. At cut-off values of 1% and 5%, the relationship between PDL-1 expression and clinicopathologic variables was similar. In our study, no correlation was found between PDL-1 expression and survival in all cut-off values. To determine the prognostic

significance of PDL-1 and CD44 and its association with each other, further studies are needed in large patient series with longer follow-up periods.
Keywords: Gastric carcinoma, CD44, PDL-1, MSI, stromal TIL

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mide kanseri, tüm dünyada en sık görülen kanserlerden biri olup, insidanstaki düşüşe rağmen dünyada kansere bağlı mortalitenin üçüncü nedenidir. Amerika Kanser Topluluğu'nun verilerine göre 2019 yılında öngörülen yeni mide kanseri sayısı 27,510 ve mide kanserine bağlı ölüm sayısı 11,410'dur (1). Türkiye'de Sağlık Bakanlığı Kanser Daire Başkanlığı son verilerine göre mide kanserleri, kanser ilişkili ölümde erkeklerde 5., kadınlarda ise 6. sırada yer almaktadır (2).

Mide kanserinin etiyolojisi multifaktöryel olup, çevresel ve genetik faktörler ile ilişkilidir. Tüm mide karsinomu vakalarının %90'ı sporadik gelişmektedir. Çevresel faktörlerin başında, Helikobakter Pylori (H. Pylori) enfeksiyonu, tütün kullanımı ve diyet gelmektedir. H. Pylori ilişkili gastrit, mide karsinomlarının gelişiminde rol oynayan primer patojenik faktördür (3). Hem mide karsinomları hem de prekanseröz lezyonları bir dizi epigenetik ve genetik değişikliklerin spektrumu ile ilişkilidir (4). Genetik geçiş yolları bilinen, kalıtsal mide karsinomları tüm mide karsinomlarının %10 kadarını oluşturmaktadır. Bazı mide karsinomu alt tipleri, spesifik etiyolojiler ve moleküler mekanizmalar (Herediter diffüz mide karsinomlarında CDH1 mutasyonu, mide adenokarsinomu ve midenin proksimal polipozi ssendromunda APC mutasyonu gibi) ile ilişkilendirilmiştir (5).

Günümüzde mide karsinomlarında tanı anında saptanan evrenin, prognozda en büyük etkiye sahip olduğu bilinmekle birlikte; aynı evredeki hastaların farklı prognoz gösterebilmeleri standart patolojik evrelemenin yetersiz kalabildiğini göstermektedir. Bu durum, yeni biyolojik, moleküler ve morfolojik faktörlere ihtiyaç doğurmuştur. Mide kanseri biyolojisini daha iyi anlamak, klinik olarak hedefli tedavilerde kullanılabilecek, aynı zamanda prognozu öngörebilecek potansiyel biyobelirteçleri belirlemek amacıyla; 2014 yılında Kanser Genom Atlas Araştırma Grubu (TCGA), 2015 yılında Asya Kanser Araştırma Grubu (ACRG) tarafından iki ayrı moleküler sınıflama tanımlanmıştır (6). Her iki sınıflamada yeri olan HER-2 amplifikasyonu, moleküler hedefli tedaviye duyarlı mide kanseri alt tiplerini belirlemekte olup, patoloji raporlarında yer alması önerilmektedir (7).

Mide karsinomlu hastaların önemli bir kısmı ileri evrede tanı aldığından sistemik kemoterapiler ilk ve tek tedavi seçeneği olabilmektedir. Genomik düzeyde moleküler özelliklerin araştırılması, hedefe yönelik yeni tedavi stratejileri geliştirilmesi için önem taşımaktadır. Son yıllarda, birçok solid organ tümörlerinde PDL-1 başta olmak üzere, immün kontrol noktası proteinlerinin hem prognostik hem de prediktif biyobelirteç olarak rolünü araştıran çok sayıda çalışma mevcuttur (8).

PD-1, aktive T hücreleri, B hücreleri ve myeloid hücrelerde eksprese edilen, CD28 ailesi üyesidir (9). PD-1 ve ligandı PDL-1, otoimmün hastalıklar, kronik enfeksiyon ve kanserde, T hücre aktivasyonunu inhibe etmek üzere etkileşirler. Tümör hücresinin yüzeyinde bulunan PDL-1'e, aktive T hücre yüzeyindeki PD-1'in bağlanması, sitotoksik T hücre inaktivasyonu ile, tümör hücrelerinin immün sistemden kaçışına olanak sağlar. Son zamanlarda, monoklonal antikorlarla immün sistem kontrol noktası moleküllerinin blokajının birçok malignitede kullanılabileceği gösterilmiştir (10). Mikrosatellit instabilite ve PDL-1 ekspresyonu henüz rutin değerlendirmede önerilmemekle birlikte; PD-1/PDL-1 eksenini hedef alan immünoterapi için potansiyel biyobelirteç olmaları nedeniyle araştırılmaktadır.

CD44 ilk olarak eritosit ve trombositlerde gösterilmiş tip 1 transmembran glikoproteini olup, lenfosit çağırıcı reseptör olarak adlandırılmıştır. Hücrede büyüme, farklılaşma ve sağkalım ile ilgili süreçlerde yer almaktadır. Tümör hücresindeki fonksiyonu; tümör mikroçevresine yanıt olarak, matrikse tutunma, tümör hücrelerinin biraraya gelmesi böylece tümörün büyümesidir. Kök hücre belirleyicisi olan CD44 'ün mide karsinomlarında hem karsinogenezde hem de hastalığın progresyonunda rol oynadığı saptanmış ancak etki mekanizması tam anlaşılamamıştır (11). CD44'ün farklı fonksiyonlara sahip, 100'den fazla varyantı bildirilmiştir. Bu varyantlardan en çok araştırma konusu olan, CD44v6'nın, CD44s ve hyalüronik asitin konjugasyonunu değiştirerek tümörün metastazını arttırabildiği gibi normal mide mukozasından mide karsinomuna geçişte, geç evrede etkili olduğu öne sürülmüştür (12).

CD44 ekspresyonu gösteren kanser kök hücreleri, PDL-1 ekspresyonu üzerinden mide kanser progresyonuna katkı sağlıyor olabilir. CD44 dentritik hücreleri uyararak, sitotoksik T hücrelerinin aktivasyonu, aktive T hücrelerinde PD-1 ve kanser kök hücrelerinde PDL-1 ekspresyonuna yol açarak, sitotoksik T hücre

yanıtının inhibisyonuna ve kanser hücrelerinin immüniteden kaçışına neden olabilir (13). Biz de bu çalışmada mide karsinomlu olgularda, PDL-1 ekspresyonu ile CD44 ekspresyonunun birbiri ile; klinikopatolojik parametrelerle ve prognozla ilişkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. GASTRİK KARSİNOM

2.1.1. Epidemiyoloji ve insidans

Mide kanseri tüm kanserlerin %7,8'ini oluşturur, tüm dünyada kanserler arasında 5. sırada, kansere bağlı ölümlerde 3. sıradadır. Amerika Kanser Topluluğunun verilerine göre 2019 yılında öngörülen yeni mide kanseri sayısı 27,510 ve mide kanserine bağlı ölüm sayısı 11,410'dur (1).

Sağlık Bakanlığı Kanser Daire Başkanlığı verilerine göre 2014 yılında mide kanseri Türkiye'de tüm kanserlerin %4'ünü oluşturmakta olup, erkeklerde kanser ilişkili ölümde beşinci, kadınlarda altıncı sırada yer almaktadır (2).

İnsidanstaki düşüşe rağmen 2018 yılında 1 milyondan fazla yeni vaka bildirilmiştir. İnsidansı coğrafik değişkenlik göstermektedir. Yüksek insidans görülen yerler Doğu Asya, Doğu Avrupa ve Latin Amerika' dır. Düşük insidans görülen yerler ise Kuzey Amerika, Kuzey Avrupa, Afrika ve Güneydoğu Asya'dır (14). Yüksek insidansın görüldüğü bölgelerde intestinal morfolojide ve antrum/pilor yerleşimli tümörler sıkken, insidansın düşük olduğu ülkelerde kardiya yerleşimli ve diffüz morfolojideki tümörler sık görülür. Distal mide kanserleri düşük sosyoekonomik sınıfta, proksimal mide kanserleri yüksek sosyoekonomik sınıfta daha sık görülür (15).

Mide duvarında submukozada sınırlı "erken" mide karsinomunun tüm mide kanserlerine oranları, asemptomatik bireyleri tarayan Japonya gibi yerlerde %30-50 iken, Kuzey Amerika ve Avrupa'da düşüktür (%16-24) (16).

2.1.2. Etiyoloji ve risk faktörleri

Gastrik kanser multifaktöryeldir, %90'ı sporadik, %10'u ise kalıtsal gelişmektedir (15). Karsinojenik süreç, intestinal tip tümörler için, Correa kaskadı olarak bilinen kronik gastrit ile başlar. Kronik gastriti hipoklorhidri veya aklorhidrinin eşlik ettiği atrofi gelişimi takip eder. Daha sonra intestinal metaplazi, displazi ve en son adenokarsinom gelişir (17).

İntestinal metaplazi, displazi ve adenokarsinomun ilk olarak antral ve fundik glandların boyun kısmında görülmesi de bu bölgeye yerleşen prekürsör hücrelerin varlığını doğrulamaktadır (15).

Kronik gastrit intestinal tip mide karsinomlarının en bilinen ve en iyi araştırılmış risk faktörüdür. Helikobakter pilori ilişkili kronik gastrit ve otoimmun gastrit etiyolojisi farklı olmakla beraber ortak olarak atrofik gastrit yaparak kanser gelişimi için risk oluşturur (5).

Mide karsinomlarında risk faktörleri, DSÖ tarafından, kanserojenik olduğu kanıtlananlar ve kanserojenik olduğu konusunda sınırlı kanıt olanlar olarak ayrılmıştır (15) *(Tablo 1)*.

Tablo 1: Mide kanseri risk faktörleri (15)

Midede kanserojenik olduğu kanıtlanan ajanlar	Helikobakter pylori enfeksiyonu
	Kauçuk imalat endüstrisi
	Radyasyon
	Tütün kullanımı
Midede kanserojenik olduğu sınırlı kanıt olan ajanlar	Asbest
	EBV enfeksiyonu
	Kurşun bileşikleri
	Nitrat /Nitrit
	İşlenmiş et tüketimi
	Çin usulü tuzlu balık
	Yüksek tuzlu diyet

Helikobakter pylori infeksiyonu: Helikobakter pylori insanlarda görülen en sık kronik bakteriyel enfeksiyon nedenidir. Toplumun %50'sinin bu bakteriyle enfekte olduğu bilinmektedir. H.pylori DSÖ tarafından sınıf I karsinojen kabul edilen

tek bakteriyel ajandır (18). Genellikle çocukluk çağında alınan ve eradike edilmedikçe tekrarlayan bu enfeksiyon, kronik gastrit, mukozal atrofi, intestinal metaplazi ve displazi gibi intestinal tip karsinom öncü lezyonlarına neden olur (17). Karsinom gelişimine etkisi net bilinmekle birlikte H.pylori ile enfekte popülasyonun yalnızca %1-3'ünde karsinom gelişimi görülür. Bu durum konakçının immün durumunun da etiyolojide yer aldığını göstermektedir (19).

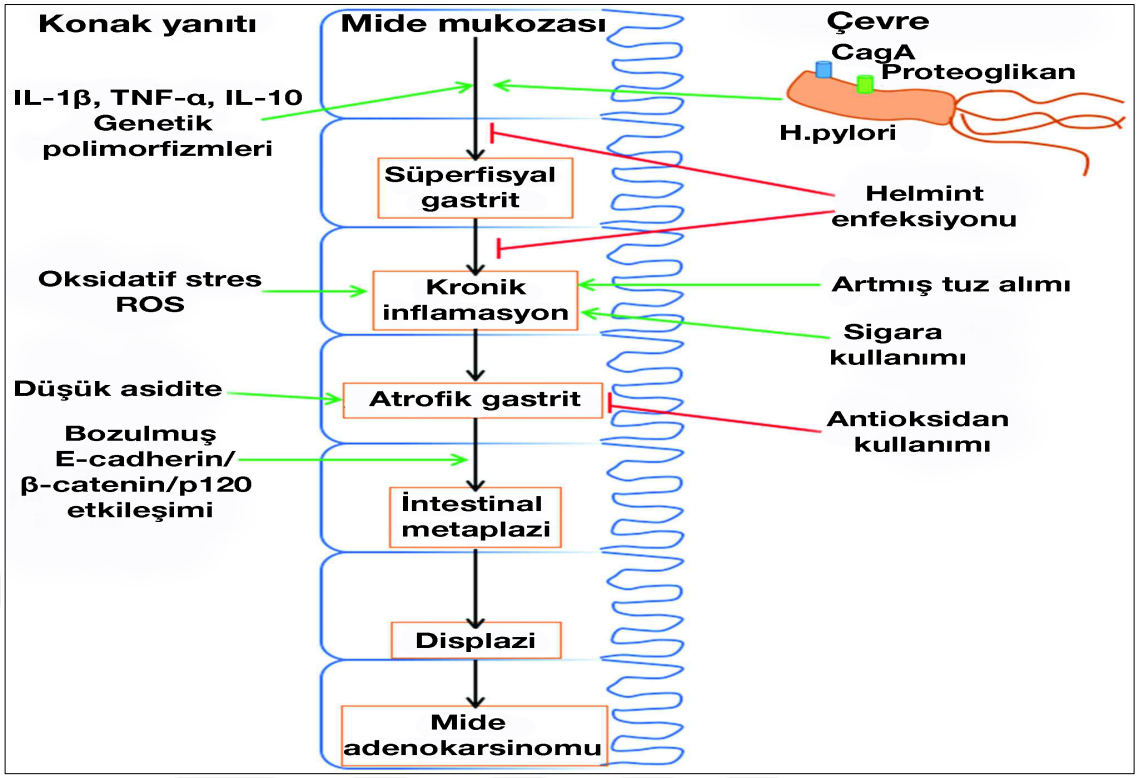
H. pylorinin özellikle cagA ve vacA olmak üzere pek çok dış membran proteini inflamasyonu tetikleyerek gastrik kanser gelişim riskini artırır. Özellikle sitotoksin ilişkili gen A(cagA) interlökin-8 ve interlökin 1β salınımı artırarak inflamasyonu tetikler (20).

H. pylori infeksiyonu distal mide kanserinin en önemli sebebidir. Devamlı takip edilen bir hasta serisinde H. pylori infeksiyonu ile intestinal tipteki adenokarsinomun gelişmesinden önce meydana gelen bir dizi fenotipik değişiklik saptanmıştır (21). Vaka kontrol ve prospektif kohort çalışmaları, H. pylori infeksiyonu ile artmış kanser riskini vurgulamaktadır. İmmünoblot gibi hassas deney işlemleri kullanıldığında göreceli kanser riski artmaktadır. Erken mide kanseri bulunan 544 H. pylori taşıyıcısı Japon hastanın seçildiği bir araştırmada, endoskopik rezeksiyondan sonra, eradikasyon tedavisi alan grupta kanserin rekürens oranı %4'ten %1,4'e düşerek kayda değer bir azalma tespit edilmiştir (22).

Kolonizasyon ve H. pylori patojenliği ile ilgili dış zar proteinleri, BabA, SabA, OipA, AlpA/B, homB ile cag patojenlik adasındaki cagA virulans faktörleri ve vakuolizasyon yapan sitotoksin vacA'dan oluşmaktadır. VacA sitotoksininin ekspresyonunu etkileyen polimorfik belirleyiciler, sinyal bölgesini (s1 ve s2), orta bölgeyi (m1 ve mβ), aracı bölgeyi (i1 ve iβ) ve d bölgesini (d1 ve d2) içerir. Daha büyük derecede inflamasyona sebep olan cagA proteinini üreten H. pylori infeksiyonları, prekanseröz lezyonların ve non-kardiya karsinomlarının gelişme riskini arttırmaktadır. Bazı Avrupa ülkelerinde ve Kuzey Amerika'da mide kanseri riski vacA genotipi ile ilişkilendirilirken, bu bağlantı Doğu Asya ülkelerinde bildirilmemiştir. Buna göre vakuolizasyon aktivitesindeki çeşitlilik coğrafi bölgeye göre değişmektedir. Hücre çoğalmasını uyaran amonyak, H. pylori bakterisinin güçlü üreaz aktivitesi sayesinde bol miktarda üretilmektedir (20).

H. pylori, nitrik oksit sentaz izoformlarını uyararak oksidan ve reaktif nitrojen ara ürünlerinin devamlı üretimine neden olur. Nitrözlenmiş bileşimler deneysel çalışmalarda mide kanserojeni olarak tanımlanmıştır. Serbest radikaller, oksidanlar ve reaktif nitrojen türleri, hep beraber DNA hasarına (genellikle nokta mutasyonu oluşturarak) sebep olurlar veya DNA onarımını ya da apopitozu önlerler. İn vivo olarak H. pylori ile infekte olmuş bireylerde, periferal kan lenfositlerinde mikronükleol oluşumunda artış, DNA hasarı ve DNA eklentisi formasyonu oluşumu kaydedilmiştir (23).

H. pylori'nin sebep olduğu gastritin şiddeti ve derecesi sitokinlere bağlıdır. İnflamatuar cevabın başlaması ve kuvvetlenmesinden sorumlu İnterlökin 1 (IL1B) geni ile inflamasyonun modülasyonundan sorumlu interlökin 1 (IL1RN) reseptör antagonist geninin polimorfizmleri, H. pylori ile ilişkili karsinogeneze karşı duyarlılıkla ilişkilidir. H. pylori infeksiyonu, inflamasyona yatkınlık kazandıran alellere sahip bireylerde gastrik interlökin 1 'nin üretimini arttırabilmektedir. Bu da mide kanserinin gelişme riskini arttıran şiddetli ve devamlı inflamsyona yol açar (24). Sonuç olarak mukozanın yeniden çoğalmasına yardımcı olmakla görevli kök hücreler, mukozal hasar çerçevesinde metaplazi ve neoplazi gelişmesine neden olur *(Şekil1)*(25).



Şekil 1: Helikobakter pylorinin gastrik karsinogenezde rolü (25)

Diyet: Özellikle intestinal tip mide kanseriyle bazı beslenme alışkanlıkları arasında ilişki tespit edilmiştir. H. pylori infeksiyonu ile kombine halde yüksek miktarda alınan tuz tüketimi, tütsülenmiş yemekler ile düşük miktarda taze meyve ve sebze tüketiminin gastrik karsinom riskini artırdığı gösterilmiştir. Kırmızı ve işlem görmüş et dâhil yüksek miktarda et tüketimi, non-kardiya mide kanseri riskinde artışa neden olmaktadır. Son yıllarda buzdolabı kullanımının dünya çapında yaygınlaşması, yiyeceklerin tuzlanarak saklanmasını ortadan kaldırdığı için gastrik kanser insidansında azalmaya katkıda bulunmuştur (15).

Sigara içmek cagA-pozitif H. pylori infeksiyonlarının kanserojen etkisini aktif hale getirebilmektedir. Nitrozo grubu içeren bileşikler, diyet ve sigara ile dışardan alınabildiği gibi endojen olarak da sentezlenebilir. Yiyecekler (çeşitli sebzeler, patates, peynir) yoluyla alınan nitratlar, oral floradaki bakteriler tarafından nitritlere indirgenir. Nitrit grupları, amin, amid veya amino asitlerle etkileşerek N-nitrozo grupları oluşur. Mide sıvısındaki nitrit seviyesinin, özellikle yüksek pH ortamında, prekanseröz mide lezyonlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (23).

Mide kanseri riski alkol alan bireylerde almayanlara göre 2 kat daha fazladır (26).

A kan grubu: Mide karsinomu A kan grubuna sahip bireylerde diğer kan grubuna sahip bireylere göre daha sık görülür. Bu özellik daha çok diffüz tipte mide karsinomunda saptanmıştır (27).

İyonize radyasyon: İyonize radyoasyonun gastrik kanser riskini 2- 4 kat arttırabileceği vurgulanmıştır (15).

Meslek: Asbest, poliaromatik hidrokarbon ve nitroz komponetleri gibi karsinojenlere maruziyet nedeniyle maden, kömür, tekstil, seramik, metal endüstrisi, boya sanayisi, kimyasal madde, lastik ve petrol sanayisi gibi iş kollarında çalışan işçilerde mide kanseri riski daha yüksektir (26).

Hiperplastik gastropati: Epitelde ve mukozada hiperplazi sonucunda oluşan hiperplastik gastropatilerden Menetrier hastalığında mide kanseri gelişme riskinde artış izlenirken Zollinger-Ellison Sendromu'na sekonder oluşan hiperplastik gastropatide mide karsinomu riskinde artış görülmemiştir (28).

Pernisiyöz anemi: Megaloblastik aneminin en önemli nedeni olan pernisiyöz anemide mide kanseri riskinin 3 kat arttığı saptanmıştır (26).

EBV (Epstein-Barr virüsü): Mide karsinomlarında EBV genomunun bulunabildiği ilk olarak 1990 yılında ortaya çıkarılmıştır. Özellikle lenfoepitelyoma-benzeri mide adenokarsinomlarında EBV'nin rolü olduğundan bahsedilmektedir. Yapılan bir çalışmada, 8 adet lenfoepitelyoma-benzeri mide karsinomunun 6'sında ve 138 adet konvansiyonel mide adenokarsinomunun 22'sinde in situ hibridizasyon yöntemi ile EBV genomu varlığı gösterilmiştir. Ayrıca EBV antikoru pozitif bireylerde EBV antikoru negatif bireylere göre mide kanseri riskinin 4 kat fazla olduğu belirtilmiştir. Bazen EBV pozitif kanserlerdeki T-hücre infiltrasyonunun lenfomadan ayrımında güçlük yaşanabilir. Mide karsinomlarının yaklaşık %10'unda EBV genomunun bulunduğu düşünülmektedir. Tümör hücrelerindeki EBV genomu monoklonaldir hemen tüm tümör hücrelerinde bulunur ve çevre displastik veya normal epitelde bulunmaz. Bu bulgular nedeniyle EBV enfeksiyonunun gastrik karsinogenezde rolünün bulunduğu düşünülür. EBV ilişkili mide karsinomları proksimal yerleşimli, daha düşük TNM evreli olmaya meyillidir ve hastalık-ilişkili sağkalımları diğer mide karsinomlarına göre daha uzundur. Erkeklerde kadınlara

göre daha sık görülürler. EBV ilişkili olan ve olmayan mide karsinomları farklı moleküler mekanizmalar ile gerçekleşiyor olabilir. Lenfoid stromadan zengin olan mide karsinomlarının önemli kısmında EBV genomu saptanmıştır. Lenfoid stromadan zengin ileri mide karsinomlarında prognozun diğer ileri mide karsinomlarına göre daha iyi olduğu rapor edilmiştir (29).

2.1.3. Klinik özellikler

Belirti ve Bulgular

Gastrik kanserlerin non-spesifik semptomları nedeniyle çoğu hasta ileri evrede tanı alır. Kilo kaybı ve karın ağrısı başta olmak üzere, iştahsızlık, halsizlik, epigastrik ağrı ve hassasiyet, bulantı, kusma gibi semptomlar görülür. Ayrıca hastaların %4-17'si asemptomatiktir. Erken mide kanseri semptomları da kronik gastrit semptomlarına benzer şekilde dispepsi, disfaji ve bulantı gibi nonspesifik semptomlardır (30).

Gastrik Kanser Tanı

Mide kanseri tanısında en sensitif ve spesifik yöntem endoskopik incelemedir. Bu yöntemin kullanım sıklığının artmasıyla erken gastrik kanser tanısı daha fazla görülmeye başlanmıştır. Yüksek çözünürlüklü endoskopi cihazları sayesinde mukozadaki renk değişiklikleri ve hafif kabarıklıkları saptamak mümkündür. Endoskopik yöntemle %90'dan fazla olguda tanı konulabilir. Biyopside alınan örnek sayısını arttırmak (6 ya da daha fazla), yanlış negatif sonuçları minimalize etmek için gereklidir (16).

Gastrik Kanser Yayılımı

Gastrik kanserler direkt yayılım, peritoneal yayılım ve uzak metastaz yapabilir. İntestinal tip karsinomların hematojen yolla karaciğere metastazı sıkken, diffüz tip karsinomlarda daha sık peritoneal yayılım görülmektedir. Transperitonel veya hematojen yayılım sonucu bilateral overlerde tutulum (Krukenberg tümörü) görülebilir (16).

2.1.4. Gastrik neoplazilerin prekürsörleri: gastrit ve metaplazi

Atrofik Gastrit

Gastrik mukozada uzun süre devam eden inflamasyon fenotipik değişiklikleri başlatabilir. Lamina propriada fibrozis ve/veya mukosekretuar glandların metaplastik transformasyonu mukozal atrofi ile sonuçlanır. Mukozal atrofi asit üretimini, pepsinojen ve gastrin salgılanmasını etkileyen fonksiyonel değişiklikler ile sonuçlanır. Pepsinojen ve gastrin serolojisi, gastrik atrofinin ve buna bağlı gastrik karsinom riskinin değerlendirilmesi için kullanılabilir (31).

Dünya çapında gastrik atrofinin en yaygın patojenik faktörü H. Pylori enfeksiyonu ve H. Pylori tarafından tetiklenen otoimmün gastrittir. Otoimmün gastritte, parietal ve şef hücrelerine karşı gelişen sekonder otoantikorlar fundik mukozayı etkilemektedir. Bunun sonucunda intestinal metaplazi gelişmekte ve bu da genellikle intestinal tip olmak üzere mide karsinomu gelişimi için risk oluşturmaktadır (17).

Atrofik gastrik terimi teknik olarak sadece hem atrofi hem inflamasyon için geçerli olsa da uygulamada genellikle "atrofik gastropati" terimine eş değer olarak kabul edilir (15).

Gastrik Metasplastik Atrofi

Hem intestinal metaplazi hem psödopilorik metaplazi artmış gastrik karsinom riski ile ilişkilidir. Yapılan çalışmalar intestinal metaplazinin gastrik karsinom için daha yüksek riske sahip olduğunu göstermiştir. Psödopilorik metaplazinin doğrudan rolü tartışmalıdır. Psödopilorik metaplazi, morfolojik olarak pilorik bezlere benzer morfolojidedir ve TFF-2 (Trefoil faktör -2) eksprese eder (32).

Spasmolitik polipeptid eksprese eden metaplazi (SPEM) diğer adıyla psödopilorik metaplazi derin antral glandlara benzeyen metaplastik müköz hücre topluluğu olup G hücreleri içermezler. Patogenezde önemi olduğu düşünülmekte olup, intestinal metaplazi gelişiminin de öncüsü kabul edilmektedir (15).

İntestinal metaplazinin iki ana türü olup bunlar komplet (ince barsak tipi veya Tip I) ile inkomplet (tip II/IIA ve tip III/IIB) tiptir. Komplet (Tip 1) intestinal metaplazide epitel ince barsak epiteli görünümündedir ve bazen villus yapısı gözlenebilir. Glandların alt kısımlarında paneth hücrelerinin varlığı Tip 1 intestinal

metaplazide karakteristiktir. Komplet tip intestinal metaplazide asit sialomüsin salgılayan goblet hücreleri ile fırçamsı kenarlı olarak izlenen matür absorbtif hücreler mevcuttur (33).

İnkomplet intestinal metaplazide mukozada kolonik gland yapıları belirgindir. İnkomplet intestinal metaplazi, Tip IIA /II ve Tip IIB/III olmak üzere ikiye ayrılır. Tip IIA/II'de paneth hücreleri ve absorbtif hücreler izlenmez. Nötral müsin veya nötral müsin/sialomüsin salgılayan kolumnar hücreler ile asit sialomüsin salgılayan goblet hücreleri mevcuttur. Tip IIB/III'de ise sülfomüsin salgılayan az diferansiye kolumnar hücreler ile sialomüsin, sulfomüsin veya her ikisini birlikte sekrete edebilen goblet hücreleri izlenir (33).

Komplet tip metaplazilerde "gastrik" (MUC1, MUC5AC ve MUC6) müsin ekspresyonunda azalma ve intestinal bir müsin olan, MUC2 ekspresyonu izlenir. İnkomplet tip intestinal metaplazide ise "gastrik" müsin ekspresyonu ile beraber MUC2 ekspresyonu izlenir. Bazı çalışmalarda inkomplet intestinal metaplazinin derecesi ve yaygınlığı ile karsinoma progresyon riski arasında doğrudan ilişki olduğu gösterilmiştir (34).

Gastritin Histolojik Evrelemesi

Gastrik mukozal atrofi, sendromik olmayan gastrik karsinomların kanserleşme alanıdır. OLGA ("*The Operative Link on Gastritis Assessment*") evreleme sistemi atrofi skorlarına göre artan kanser riski ile birlikte gastritin 5 aşamasını tanımlar *(Tablo 2)*. Gastrit evrelemesi hastaya göre uyarlanmış sürveyans programlarını kolaylaştırır. Son çalışmalar gastrit evresi (yüksek risk/düşük risk) ve gastrik seroloji (pepsinojen ve gastrin pozitifliği) arasında korelasyon olduğunu göstermiştir. Bu korelasyon gastrik karsinomların sekonder önlenmesinde karma olarak klinikte kullanabileceğini göstermiştir (15).

Tablo 2: Mide mukozasında atrofi skorlaması (OLGA evreleme sistemi) (15)

ATROFİ SKORU		KORPUS (OKSİNTİK MUKOZA)			
		Skor 0 (Atrofi yok)	Skor 1 (Hafif Atrofi)	Skor 2 (Orta Atrofi)	Skor 3 (ŞiddetliAtrofi)
ANTRUM	Skor 0 (Atrofi yok)	EVRE 0	EVRE I	EVRE II	EVRE II
	Skor 1 (Hafif Atrofi)	EVRE I	EVRE I	EVRE II	EVRE III
	Skor 2 (Orta Atrofi)	EVRE II	EVRE II	EVRE III	EVRE IV
	Skor 3 (ŞiddetliAtrofi)	EVREIII	EVRE III	EVRE IV	EVRE IV

Alternatif bir evreleme sistemi olan OLGİM yalnızca intestinal metaplazi skorlarına odaklanır (15).

Gastrik Displazi

Gastrik epitelyal displazi başlangıçta; epitelyal atipi, anormal diferansiasyon ve düzensiz mukozal arşitektür gibi histolojik değişiklikler içeren gastrik bezlerin prekürsör lezyonu olarak tanımlandı. Yeni tanımlama ise stromal invazyon göstermeyen tartışmasız neoplastik lezyon (deprese, düz veya polipoid) olarak tanımlanmaktadır (15).

Displazi subtipleri; intestinal tip displazi, foveolar (gastrik) tip displazi, gastrik pit/kript displazisi, serrated displazi olarak 4 ana kategori tanımlanmıştır. En sık antrumda lokalizedir. Bununla birlikte, yaygın metaplastik atrofide displastik lezyonlar midenin herhangi bölgesinde oluşabilir. Erken evre mide karsinomlarının yerleşimi ile korelasyon göstermektedir (15).

Genellikle asemptomatiktir, belirtiler altta yatan hastalık ile ilişkilidir. Büyük veya ülsere lezyonlara bağlı kanama, anemi veya dispepsi gelişebilir (15). Asya kıtası gibi yüksek riskli bölgelerde yapılan endoskopik taramada, katılanların %10-15'inde mide mukozasında anormallikler tespit edilmiştir. %1-2'sinde düşük dereceli displazi, %4-6'sında ise yüksek dereceli displazi ve adenokarsinom izlenmiştir (35). Kore'de yapılan 40821 kişinin katıldığı çalışmada 7 yıllık takipte; %0,43 adenom,

%0,21 erken evre gastrik kanser, %0,09 oranında ise ileri evre gastrik kanser geliştiği görülmüştür (36).

İntestinal tip invaziv gastrik kanserde görülen moleküler değişikliklerin (Kromozomal instabilite, mikrosatellit instabilite ve CpG-ada metilasyonu gibi moleküler gibi) çoğu, gastrik displazide de tespit edilmiştir (15).

TP53'ün fonksiyonel kaybı, gastrik onkogenezin ana faktörüdür. Son verilere göre yüksek dereceli displazide %40 TP53 mutasyonu, %40 p53 aşırı ekspresyonu, intramukozal karsinomda ise %60 TP53 mutasyonu, %73 p53 aşırı ekspresyonu tespit edilmiştir. APC mutasyonu ise; düşük ve yüksek dereceli displazilerde %70, intramukozal karsinomda %4-20 olarak saptanmıştır. RNF43 mutasyonu yüksek dereceli displazi ve intramukozal karsinomlarda izlenmiştir (15).

Gastrik displazi, senkron veya metakron gastrik adenokarsinom gelişme riski ile ilişkilidir. Gastrik displazinin derecelendirmesinde nispeten tekrarlanabilir ve klinik olarak kanıtlanmış, iki kategorili (yüksek/düşük) bir sistem kullanılmaktadır. Klasik sınıflandırmanın yanı sıra displazi derecesini beş farklı kategoriye ayıran Padova ve Viyana sınıflamaları önerilmiştir. Padova sınıflamasında beş kategoriye ayrılır: displazi negatif, displazi belirsiz, noninvaziv neoplazi (düşük dereceli displazi, yüksek dereceli displazi), şüpheli invaziv karsinom, invaziv adenokarsinom. Viyana sınıflaması ise daha sonra önerilmiş olup yine beş farklı kategoriye ayrılır: displazi negatif, displazi belirsiz, düşük dereceli non invaziv neoplazi, yüksek dereceli non invaziv neoplazi, invaziv neoplazi. Gastrik intraepitelyal neoplazi (displazi) ile ilgili başlıca problemler tanı koymadaki yorumlama problemleridir (15).

Gastrik displaziler temel olarak intestinal ve foveolar (gastrik) olmak üzere iki tiptir, genellikle mikst tip görülür. Displaziler de novo görülebildiği gibi önceden var olan fundik gland polipleri, hiperplastik polipler gibi benign lezyonlarda gelişebilir. İntestinal tip displazi, uzun kolumnar hücrelerden oluşan tübüler, tübülovillöz veya villöz lezyonlardan oluşur. Kolumnar hücre nükleusları büyük, elonge, psödostratifiye ve hiperkromatiktir. Sitoplazmaları değişken derecede eozinofiliktir. Absorbtif hücrelere, goblet hücrelerine, endokrin hücrelere ve hatta paneth hücrelerine farklılaşma yaygındır. İntesinal displazide MUC-2, CD10 ve CDX2 pozitiftir (34).

Foveolar tip displazi mide foveola hücrelerine benzer şekilde kolumnar ve küboidal hücrelerle döşeli genellikle tübülovillöz ve/veya serrasyan gösteren yapılardan oluşur. Nükleuslar oval/yuvarlak olup, değişken derecede belirgin nükleollüdür. Hücreler apikal nötral müsin varlığı nedeniyle soluk eozinofilik sitoplazmalıdır ve MUC5AC pozitif boyanır. MUC2 pozitif goblet hücreleri nadir görülür, gland bazallerinde MUC6 pozitif hücreler görülür (34).

DSÖ, klinik önemleri tam olarak anlaşılamasa da iki yeni displazi subtipi tanımlamıştır. Gastrik pit/kript displazisi; gland pit bazalinde displazi ile karakterize, yüzey epitelinde maturasyon izlenen lezyonlardır. Klasik neoplazi olgularının %49-72'sinde görülür ve kanserin ilerlemesinin bağımsız belirleyicisi olduğu düşünülmektedir. Serrated displazi; karakteristik olarak pit bölgersinde lokalize, sıklıkla mukozal yüzeye uzanan, mikropapiller patern gösteren ve MUC5AC eksprese eden displazi tipidir. Sıklıkla adenokarsinom ile birlikte bulunur (15).

Displazi, morfolojik tipten bağımsız olarak, nükleer atipi (sıralanma artışı, kalabalıklaşma ve hiperkromazi), mitotik aktivite, sitoplazmik farklılaşma ve arşitektürel bozulma derecesine göre düşük dereceli veya yüksek dereceli olarak derecelendirilir (16).

Düşük dereceli displazi; glandüler arşitektürün göreceli olarak korunması ile karakterizedir. Nükleuslar her iki tipte de hiperkromatiktir, intestinal tip displazide uzamış (puro şeklinde-cigar shaped), foveolar tipte ise yuvarlak/oval şekillidir. Her iki tipte de polarite kaybı mevcuttur. Mitotik aktivite hafif artmıştır (16).

Yüksek dereceli displazi; belirgin sitolojik atipi, artmış nükleositoplazmik oran ve belirgin amfofilik nükleoller içerir. Glandüler arşitektür bozulmuş olup, nükleer polarite kaybı yaygındır. Belirgin glandüler kalabalıklaşma, tomurcuklanma ve kribriform patern intramukozal karsinomu düşündürmelidir. Sitolojik atipi hafif olsa bile, belirgin yapısal atipi gösteren lezyonlar da yüksek dereceli displazi olarak değerlendirilmelidir. Bu kategori in situ karsinomu da içerir. Sıklıkla p53 aşırı ekspresyonu izlenir (16).

Mide displazisi ve adenokarsinomunun tanısal kriterleri konusunda özellikle Japon patologlar ile Kuzey Amerika, Avrupa, Kore patologları arasında görüş birliği sınırlıdır. Japon patologlar stromal invazyon kanıtı olmasa bile, adenokarsinom tanısı için sitoarşitektürel atipiyi temel alırlar. Kuzey Amerika, Avrupa ve Kore'deki

patologlar ise adenokarsinom tanısını öncelikle bazal membranın bozulması ve tümör hücrelerinin lamina propiya invazyonuna dayandırmaktadırlar (15).

Japonya'da yüksek dereceli hücresel ve/veya arşitektürel atipi içeren non invaziv neoplastik lezyonlar non invaziv karsinom tanısı alırken, aynı lezyonlar diğer ülkelerde yüksek dereceli displazi olarak yorumlanmaktadır (37).

Gastrik displazi, invaziv karsinoma ilerleme riski ile ilişkilidir. 12 aydan fazla endoskopi izlemi olan hastaları içeren prospektif bir çalışmada, düşük dereceli displazinin genel ilerleme oranı %15 iken (kansere ilerleme %9), düşük dereceli displazi vakalarının %69'unda invaziv gastrik karsinom gelişmiştir. Displazi için belirsiz grubun %11'i düşük dereceli displaziye ilerlemiştir. Son zamanlarda yapılan çok merkezli retrospektif bir çalışmada düşük dereceli displazi vakalarının sadece %4,3'ü invaziv karsinoma ilerlemiştir (mediyan takip=26 yıl). Yüksek dereceli displazili hastaların %59'unda ilk tanıdan sonraki 12 ay içinde gastrik karsinom tespit edilmiştir. 12 aylık takipte karsinom gelişmeyen 16 hastanın 11'inde endoskopik rezeksiyon uygulanmış ve sadece 2 tanesinde gastrik karsinoma ilerleme izlenmiştir (38).

Displazinin histolojik derecelendirmesi prognoz ile koreledir. Yardımcı belirteçlerin klinik yararı tartışmalıdır. DNA içeriği anormalliği, artan displazi dereceleri ve hatta kanser progresyonu ile istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişkilidir. Diğer belirteçler, p53 immünhistokimyası ve TP53 hedef sekansıdır. ARID1A, APC, ARID2 ve RNF43; MSİ ve p16 promotör metilasyonu klinik kullanımda değildir (15).

İntestinal Tip Gastrik Adenom

Displastik intestinal epitelden oluşan lokalize polipoid lezyonlardır. Sıklıkla intestinal metaplazinin yaygın olduğu (%60 distal) mide kompartmanında gelişir. Genellikle 60 yaş üzerinde görülür ve asemptomatiktir. Çoğunlukla yaygın metaplastik atrofik gastrit ile birarada görülür. Büyük adenomlarda tekrarlayan kanama, anemi ve hematokezya görülebilir (39).

Adenomlar (çoğunlukla intestinal tip), hiperplastik ve fundik gland poliplerinden sonra en sık görülen 3. gastrik poliplerdir. Endoskopik serilerde

intestinal tip gastrik adenomların prevelansı gastrik kanserlerle paraleldir (Çin %3-10, ABD <%1,1) (15).

Etiyolojide çevresel faktörler (H. pylori), konakçı ilişkili faktörler (otoimmün gastrit), genetik faktörler (APC gen mutasyonları) ve epigenetik bozukluklar mevcuttur. Gastrik mukozada intestinal metaplazinin herhangi bir nedeni risk faktörüdür (39).

Patogenezde intestinal metaplaziye yol açan genetik ve/veya epigenetik bozukluklar rol oynar. Moleküler bulgular kolorektal adenomdakilere benzerdir. APC, KRAS, HER-2, ARID2 genlerinde mutasyonlar mevcuttur, ancak CTNNB1 de mutasyon saptanmaz. Vakaların %20-30'unda mikrosatellit instabilite görülür. Sendromik vakalar tipik olarak Familyal Adenomatöz Polipozis'in (FAP) bir parçası olarak görülür (39).

Displastik tübüllerin proliferasyonundan oluşurlar, Düz (flat) mukozada bu lezyon displazi (intraepitelyal neoplazi) olarak adlandırılır. Tübüller, değişken oranda paneth ve goblet hücresi içeren, intestinal diferansiasyon gösteren kolumnar epitel ile döşelidir (15).

Çevre mukozada sıklıkla intestinal metaplazi ve displazi eşlik eder. FAP'lı Kuzey Amerika'lı ve Avrupa'lı hastalarda çevre mukoza genellikle normalken, Asya'lı hastalarda çevre mukozada intestinal metaplazi görülür (15).

İntestinal tip gastrik adenomlarda displazi değerlendirmesi, diğer displastik lezyonlarla aynıdır. Bazı vakalar hem intestinal hem gastrik diferansiasyon gösterirler. Bu hibrid lezyonların kanserleşme riski, yalnızca intestinal diferansiye olanlardan daha yüksektir (39).

İntestinal tip gastrik adenomlar, foveolar tip lezyonlara göre progresyona daha yatkındır. FAP adenomlarının gastrik kanser geliştirme riski, Kuzey Amerika ve Avrupa'da, Asya'ya göre düşüktür. Bu H. Pylori enfeksiyonunun farklı prevelansı ile ilişkilendirilmiştir (39).

Foveolar Tip Gastrik Adenom

Gövde ve fundus gibi oksintik gastrik mukoza bölgelerinde yerleşirler. Genellikle inflamasyon, atrofi ve metaplazi izlenmeyen normal mide mukozasında gelişir (39).

Sporadik vakalar oldukça nadir olup etiyolojileri bilinmemektedir, malignite gelişen vaka bildirilmemiştir. Sendromik olanlar, fundik gland polibi ile birlikte FAP ve Gastrik Adenokarsinom ve Midenin Proksimal Polipozisi Sendromu'na (MPPS; GAPPS) eşlik ederler (15).

Moleküler yolaklarda sınırlı veri mevcuttur. Sporadik vakalarda nadiren APC ve KRAS mutasyonları izlenirken, CTNNB1 mutasyonu bildirilmemiştir. FAP' ta görülenlerde APC inaktivasyonu baskındır. FAP ilişkili lezyonlar hem somatik hem germline APC mutasyonları gösterirler (39).

Sporadik olanlar küçük, tektir ve genellikle düşük dereceli displazi izlenir. Nadiren gastrit zemininde gelişebilirler. Malign transformasyon riski çok düşüktür. FAP ilişkili lezyonlar çok sayıdadır, invaziv karsinom riski düşüktür (15).

Displastik kolumnar (foveolar) epitel, psödostratifiye/elonge nükleuslu hücrelerden oluşur. Nötral (PAS+) müsin apikal kep varlığı pilorik gland adenomu ile ayrımlarında önemlidir. Lezyonların çoğu düşük dereceli displazi gösterirler. Neoplastik hücreler güçlü-yaygın MUC5AC, zayıf-fokal MUC6 immünreaktivitesi gösterirler (16).

Özellikle FAP ilişkili foveolar tip adenomlar sıklıkla fundik gland polipleri ve pilorik gland adenomları ile birlikte görülürler (15).

Foveolar tip adenomlar hem intestinal hem gastrik diferansiasyon gösterebilirler, bu hibrid fenotip daha yüksek kanser riski taşımaktadır (15).

Gastrik Pilorik Gland Adenomu

Midenin pilorik gland adenomları, neoplastik pilorik tip glandlardan oluşan epitelyal neoplazilerdir. Sıklıkla gövde ve fundusta lokalizedir. Gastrik epitelyal poliplerin %3'ünden azını oluşturur (15).

Otoimmün ve/veya H. Pylori gastritine bağlı olarak oksintik mukozanın atrofik- metaplastik değişikleri birlikte bulunur. Sporadik vakalar 60-70 yaş arası hastalarda görülürken, FAP ilişkili lezyonlar daha erken yaşta ortaya çıkar. Sendromik olgular sporadik olanlardan farklı olarak inflamasyonla ilişkili değildir, fundik gland polipleri ile birlikte bulunabilirler (40).

Sporadik olguların etiyolojisinde çoğunlukla otoimmün atrofik gastrit bulunmaktadır. Sendromik olanlar, FAP, MPPS (GAPPS), McCune Albright

Sendromu, Jüvenil Polipozis ve Lynch Sendromu gibi polipozis sendromlarında görülürler (40).

Pilorik gland metaplazisi, pilorik gland adenomlarının bilinen öncü lezyonudur. Hem sporadik hem FAP ilişkili olanlarda GNAS ve/veya KRAS aktivasyonu, APC inaktivasyonu görülür (40).

Pilorik gland adenomları, küboidal/düşük kolumnar epitel ile döşeli pilorik tip glandlardan oluşur. Büyük lezyonlar dilate glandlar içerebilirler. Neoplastik hücreler, "buzlu cam görünümü" olarak tariflenen, şeffaf veya hafif eozinofilik sitoplazmaya sahiptir. Foveolar tip adenomlardan farklı olarak apikal müsin kepi içermezler. Nükleuslar oval-yuvarlak olup, nükleoller bazale yerleşmiştir. Yüksek dereceli displazili pilorik gland adenomlarında düzensiz arşitektür ve nükleer polarite kaybı izlenir (16).

Yüksek dereceli displazi vakaların %40-50'sinde izlenir, yüksek ki67 proliferasyon indeksine sahiptirler. Fokal adenokarsinom odakları tüm vakaların hemen hemen yarısında görülür, ancak submukoza invazyonu %10'undan azında görülür. Pilorik tip histolojik fenotiple uyumlu olarak MUC6 eksprese ederler. MUC5AC ekspresyonu yüzey epiteli ile sınırlıdır. Düşük dereceli displazili vakalarda, yüzeyde MUC5AC ve yaygın MUC6 ekspresyonu izlenir. Pilorik gland adenomlarının %10'unda odaksal MUC2 ve/veya CDX2 ekspresyonu görülür. Bazı vakalarda nükleer katenin ekspresyonu rapor edilmiştir (15).

Yüksek dereceli displazi içeren adenomlarda yüksek gastrik kanser riski nedeniyle tam rezeksiyon yapılmalıdır. Otoimmün gastritli hastalarda yüksek dereceli displazi ve gastrik kanser gelişimi daha sık görülür. Polip boyutu, tübülovillöz arşitektür ve hibrid fenotip neoplazi riskini arttırır. Prognoz karsinom komponentine bağlıdır, ancak endoskopik ve cerrahi rezeksiyon sonrası lokal nüks %10'dan azdır (15).

Oksintik Gland Adenomu

Kolumnar hücrelerin, esas (chief) hücrelere ve/veya pariyetal hücrelere farklılaşması ile oluşan benign epitelyal tümörlerdir. Oksintik gland adenomlarının %80'i midenin üst 1/3'ünde, atrofik olmayan oksintik mukozada görülür (41).

En sık 60-70 yaş arası hastalarda görülür. Tarama programlarının gelişmiş olduğu Japonya gibi ülkelerde rutin endoskopi sırasında tanınırken, diğer ülkelerde

çoğu hasta reflü semptomları ile başvurur. Endoskopide, polipoid, submukozal tümör veya soluk beyaz düz mukoza lezyonu şeklinde görülebilirler. Tümör yüzeyinde vazodilatasyon veya dallanmış damarlar görülebilir (15).

Nadir görülen bir neoplazidir, ancak kesin insidansı bilinmemektedir. Fundik gland tipi adenokarsinomlar ve oksintik gland adenomları vakalarının çoğu Japonya'dan bildirilmiştir. Kuzey Amerika ve Avrupa'da sadece birkaç vaka bildirilmiştir. Oksintik gland adenomu ve fundik gland tipi adenokarsinom arasındaki göreceli insidansın yaklaşık 0,5 olduğu tahmin edilmektedir (41).

Etiyoloji bilinmemektedir, H. Pylori enfeksiyonu ile ilişkisi bulunmamaktadır. Avusturalya'da yapılan bir çalışmada, 8 hastanın 7'sinde proton pompa inhibitörü tedavisi kullanım öyküsü rapor edilmiştir (15).

Oksintik gland adenomları ile fundik gland tipi adenokarsinomlar arasında morfolojik bir süreklilik mevcuttur. Bununla birlikte oksintik gland adenomunun, fundik gland tipi adenokarsinomun intramukozal bir bileşeni olarak kabul edilmesi konusunda tartışma devam etmektedir. %60 oranında maligniteye ilerler (15).

WNT/beta katenin sinyal yolağındaki genlerde (CTNNB1, APC, AXIN1 ve AXIN2) mutasyonlar fundik gland tipi adenokarsinom sık görülmektedir (%50). Bu mutasyonlar (CTNNB1 hariç) oksintik gland adenomunda %30 oranında tanımlanmıştır. Ayrıca fundik gland tipi adenokarsinomlarının %19'unda GNAS mutasyonu izlenirken, oksintik gland adenomlarında tartışmalıdır (41).

Oksintik gland adenomları, fundik glandları taklit eden, esas (chief) hücrelere farklılaşmış, kolumnar hücrelerden oluşur. Soluk bazofilik sitoplazma ve hafif nükleer atipi izlenir. Tübüllerin füzyonu ve glandların lateral genişlemesi gibi düzensiz arşitektüre sahiptirler. Foveolar epitel ile kaplıdır ve genellikle derin mukoza yerleşimlidir. Ancak mukozanın üst kısmında da yer alabilirler (16).

Fundik (oksintik) glandlara farklılaşma; pepsinojen 1 (esas hücreler) ve H-K-ATPaz (pariyetal hücreler) immünreaktivitesine neden olur. Baskın hücre tipi, immatür esas (chief) hücrelerdir ve bu hücreler pepsinojen 1 ve MUC6 ekspresyonu yaparlar. Ki67 proliferasyon indeksi düşük ancak dağılımı düzensizdir (16).

Kümelenme, solid gland adaları ve anastomozlaşan kordon yapıları gibi yapısal patern gösterebilirler, nöroendokrin tümörlerle karışabilirler. Bazı

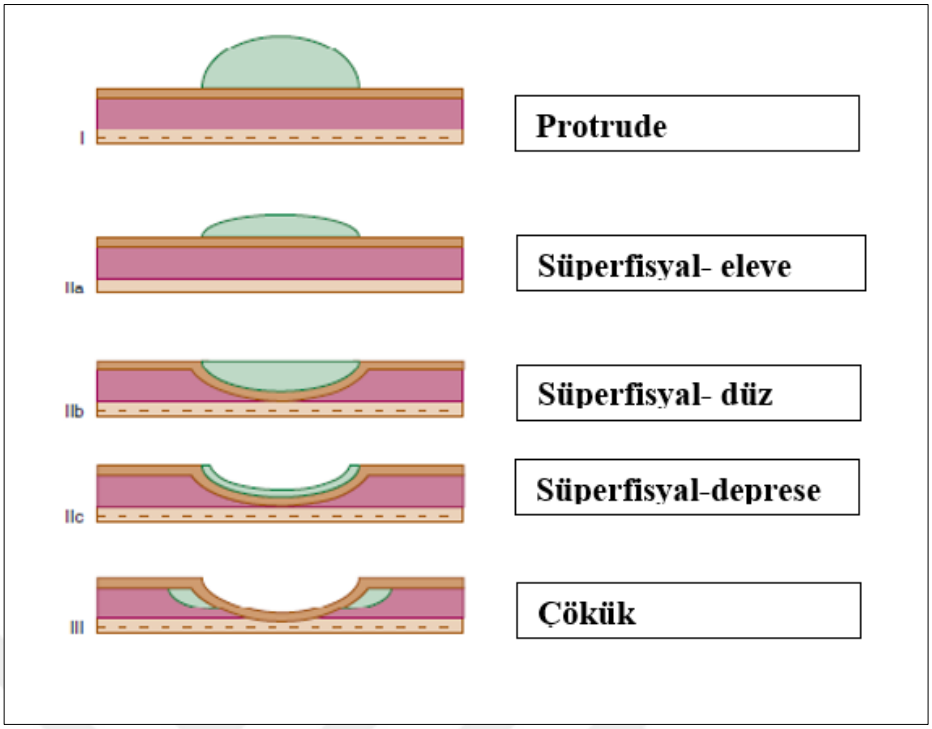
lezyonlarda sinaptofizin ve CD56 zayıf-orta derecede eksprese edilse de, kromogranin A ekspresyonu izlenmez (15).

Bu adenomlar muskularis mukozaya itici tarzda sınırlanır, desmoplazi izlenmez. Tümör submukozaya yayılım gösterdiğinde, adenokarsinomun alt tipi olan fundik gland tipi gastrik adenokarsinom olarak sınıflandırılır (15).

2.1.5. Patolojik özellikler

Lokalizasyon: Kardia, korpus, antrum gibi herhangi bir mide kompartmanından epitelyal malignite gelişebilir. Siewert'in sınıflandırması özefagogastrik bileşke kanserleri arasında mide kardiya adenokarsinomunu içerirken, Uluslararası Kanser Kontrol Birliği (UİCC) TNM sınıflmasında tümör merkezi özefagogastrik bileşkeden itibaren midenin 2 cm'lik kısmının distalinde yer alıyorsa mide karsinomu olarak evrelenmektedir (15). Gastrik karsinomların lokalizasyonu insidansa göre coğrafi olarak değişiklikler göstermektedir. Gastrik karsinom insidansı yüksek olan bölgelerde vakaların %80'i distal, antrum-pilor yerleşimlidir. Kuzey Avrupa ve Amerika'da gastrik karsinomların %50-60'ı kardiya-fundus yerleşimlidir. Japonya'da ise proksimal gastrik karsinomlarının insidansında artış izlenmektedir. Amerika ve Hollanda' da korpus tümörlerinin insidansında artış bildirilmiştir (16).

Erken Gastrik Kanser: Erken gastrik kanser ileri evre kanserden farklı olarak ve displaziye benzer şekilde 50 yaş civarı erkek hastalarda görülmektedir. Endoskopik görünümüne göre erken gastrik kanser 3 ana tipe ayrılmıştır. Bunlar protrude (tip 1), süperfisyal (tip 2) ve çökük (tip3)'tür *(Şekil 2)*. Tip 2 lezyonlar da eleve (tip2a), düz (tip 2b) ve deprese (tip2c) olarak üçe ayrılır. Tip 2c en sık görülen tip olup, tip 2b 5 mm'den küçük tümörlerin %58'ini oluşturur. Endoskopik görünümün lenf nodu metastazıyla ilişkili olduğu bulunmuş olup, en az metastaz tip 1 ve tip 2'a 'da izlenir (15-16).

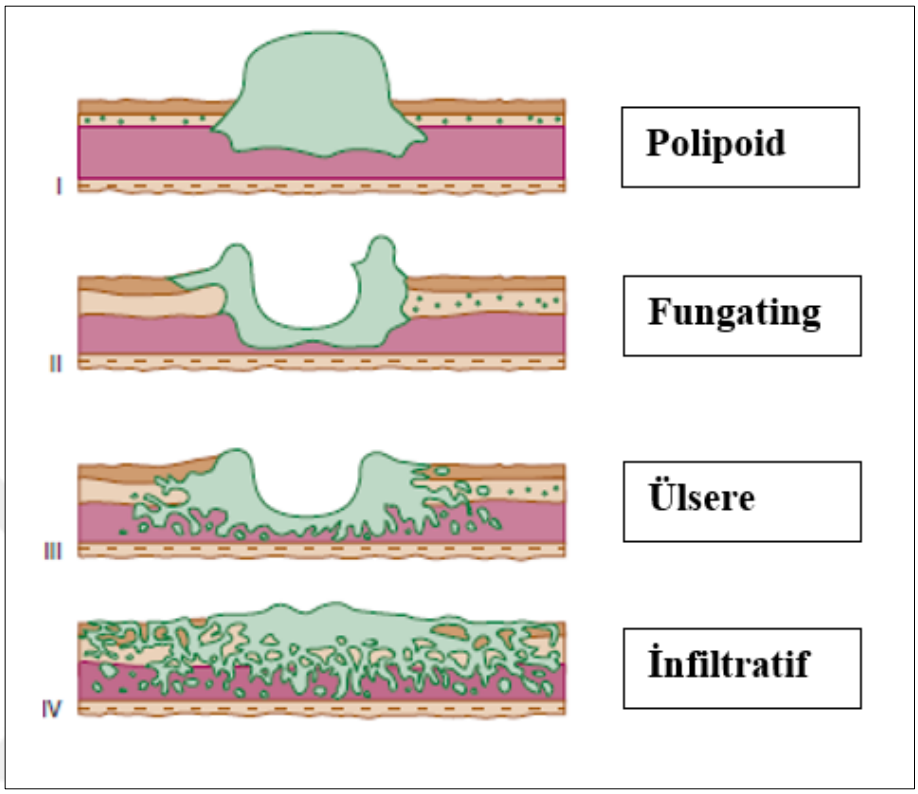


Şekil 2: Endoskopik olarak erken gastrik karsinom şeması (16)

Erken gastrik karsinomun değişik mikroskopik tipleri tanımlanmıştır. 5 mm'den küçük genellikle mukozaya sınırlı ve çok az oranda submukozal invazyon içeren formu, yüzeyel yayılan geniş, yılansı görünümde ülserler ile karakterize tip tanımlanan iki ana formdur. Erken gastrik karsinomların çoğu iyi diferansiye papiller ve tubuler varyanttır, taşlı yüzük hücreli ve az diferansiye formlar olguların az bir kısmında görülür (16).

Makroskopik Özellikler: İleri adenokarsinom mide duvarında submukozayı aşan tümörler olarak tanımlanır. Sitolojik ve yapısal yönden heterojen morfolojiye sahip olup makroskopik olarak 4 ana patern ve bunların kombinasyonları şeklinde görülürler. Mide kanserlerine makroskopik yaklaşımda, prognostik öneminden dolayı günümüzde eski bir sınıflama olan Borrmann sınıflaması hala kullanılmaktadır. Özellikle tip IV'ün (diffüz infiltratif) azalmış sağkalım ilişkisi bilinmektedir. Bormann sınıflamasına göre polipoid (tip1), fungating (tip2), ülsere (tip3) ve diffüz infiltratif (tip4) tiplerdir *(Şekil 3)*. Tip 2 en sık görülen tip olup özellikle antrum-küçük kurvatur yerleşimli olma eğilimindedir, tip 1 ve tip 3 tümörleri ise daha

sıklıkla kardiya yerleşimlidirler. Sitolojik olarak tümörlerde gastrik foveolar, endokrin ve intestinal tipte hücrelerin değişik oranda kombinasyonu görülür (16).



Şekil 3: Bormann sınıflaması (16)

Histopatolojik Sınıflama: Gastrik karsinomlarda histolojik fenotipin intratümöral ve intertümöral heterojenliği birçok histopatolojik sınıflamaya neden olmuştur. Bu sınıflamalar: Lauren, DSÖ, Ming, Mulligan, Carneiro, Goseki ve Gastrik Kanser için Japon Topluluğu tarafından önerilen sınıflamalardır *(Tablo 3)*. Bunlar içinde klinik önemi bulunan ve prognostik gösterge amaçlı da kullanılabilecek olanlar Lauren ve WHO sınıflandırmalarıdır (15).

Lauren Sınıflaması: Epidemiyolojik etkenleri ve çevresel faktörlerin rolünü anlamamıza yardımcı olan ve patologlar tarafından en çok kullanılan bu sınıflandırma sistemi, mide karsinomlarını intestinal tip, diffüz tip, mikst ya da sınıflandırılamayan tip olarak üç ana grupta toplar (15).

Ming Sınıflaması: Mide karsinomları ekspansif ve infiltratif tip olmak üzere bu sınıflamada ikiye ayrılır. Ekspansif tipte tümör yapıları çevre dokudan, Lauren

intestinal tip gibi, keskin bir sınır ile ayrılır. İnfiltratif tipte daha az diferansiye, taşlı yüzük hücresi karakterinde hücreler vardır (16).

Mulligan Sınıflaması: Mulligan sınıflandırmasımide karsinomlarını mukus hücreli tip, pilokardiak bez hücreli tip ve intestinal tip olmak üzere üç gruba ayırır (15).

Carneiro sınıflaması: Mide karsinomlarını izole hücreli karsinoma, glandüler karsinoma, solid karsinoma ve mikst karsinoma olarak sınıflamıştır (15).

Goseki sınıflaması: Goseki sınıflandırması sitoplazmadaki mukus miktarı ile glandüler tubüllerin diferansiyasyon derecelerinin kombinasyonunu temel alarak mide karsinomlarını 4 gruba ayırır. Grup I'deki tümörler iyi diferensiye tubüler yapılardan oluşur. Tümör hücreleri seyrek mukus içerir veya içermez. Grup II iyi tubüler differansiyasyon orta derecededir. Tümör hücreleri bol mukus içerir. Grup III tümörler tubüler differansiyasyon göstermez. Tümör hücreleri sitoplazmalarında mukus içermez. Grup IV tümörler ise tubüler differansiyasyon göstermez. Tümör hücreleri sitoplazmalarında bol mukus içerir (16).

Tablo 3: Mide karsinomlarında histopatolojik sınıflama

LAUREN	MING	MULLIGAN	CARNEİRO
İntestinal	İtici	İntestinal	İzole hücreleri
Diffüz	İnfiltratif	Diffüz	Glanduler
		Pilorokardiyak	Solid
			Mikst
GOSEKİ			
İyi diferansiye tübül, intrasellüler müsinden fakir			
İyi diferansiye tübül, intrasellüler müsinden zengin			
Az diferansiye tübül, intrasellüler müsinden fakir			
Az diferansiye tübül, intrasellüler müsinden zengin			

Midenin malign epitelyal tümörlerinin Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2019 mide tümörleri sınıflamasına göre histolojik alt tipleri *Tablo 4'*de gösterilmiştir.

Tablo 4: Dünya Sağlık Örgütü 2019 Mide tümörleri histolojik tip sınıflaması (15)

HİSTOLOJİK TİP	ICD-O KODU
❖ Adenokarsinom NOS	8140/3
➢ Tübüler Adenokarsinom	8211/3
➢ Pariyetal hücreli karsinom	8214/3
➢ Mikst Subtip İçeren Adenokarsinom	8255/3
➢ Papiller Adenokarsinom NOS	8260/3
➢ MikropapillerKarsinom NOS	8265/3
➢ Mukoepidermoid Karsinom	8430/3
➢ Müsinöz Adenokarsinom	8480/3
➢ Taşlı Yüzük Hücreli Adenokarsinom	8490/3
➢ Zayıf Koheziv Karsinom	8512/3
➢ Lenfoid Stroma İçeren Meduller Karsinom	8512/3
➢ Hepatoid Adenokarsinom	8576/3
➢ Paneth Hücreli Karsinom	
❖ Skuamöz Hücreli Karsinom NOS	8070/3
❖ Adenoskuamöz Karsinom	8560/3
❖ Andiferansiye Karsinom NOS	8020/3
➢ Büyük Hücreli Karsinom Rabdoid Fenotip	8014/3
➢ Pleomorfik Karsinom	8022/3
➢ Sarkomatoid Karsinom	8033/3
➢ Osteoklast Benzeri Dev Hücreli Karsinom	8035/3
❖ Gastroblastom	8976/1
❖ Nöroendokrin Tümör NOS	8240/3
➢ Nöroendokrin Tümör Grade 1	8240/3
➢ Nöroendokrin Tümör Grade 2	8249/3
➢ Nöroendokrin Tümör Grade 3	8249/3
➢ Gastrinoma NOS	8153/3
➢ Somatostatinoma NOS	8156/3
➢ Enterokromaffin Hücreli Karsinoid	8241/3
➢ ECL- Hücreli karsinoid, Malign	8242/3
❖ Nöroendokrin Karsinom NOS	8246/3
➢ Büyük Hücreli Nöroendokrin Karsinom	8013/3
➢ Küçük Hücreli Nöroendokrin Karsinom	8041/3
❖ Mikst Nöroendokrin- Non- Nöroendokrin Neoplazi (MINEN)	8154/3

Gastrik adenokarsinom subtipleri

Tübüler Adenokarsinom

En yaygın alt tiptir, tüm mide kanserlerinin Japonya'da %64'ünü; Avrupa'da %45'ini oluşturur. Özellikle Japonya'da yaşlı hastalarda çok daha yüksek sıklık (%72,4) bildirilmiştir. Bu tümör tipi genişlemiş ya da yarıklar yapan çeşitli boyutlarda tübüllerle karakterizedir. Atipi değişken olabilir. Desmoplazi değişken

oranda görülebilir. Tübüllerin güçlükle seçildiği solid tümörler, az diferansiye tübüler (solid, por1) karsinom olarak sınıflanır (15).

Papiller Adenokarsinom

Gastrik karsinomların %2,7-9,9'unu oluştururlar. Fibrovasküler korlar çevresinde parmak benzeri çıkıntı yaparak organize olmuş, kuboidal ve silindirik hücrelerin oluşturduğu iyi diferansiye egzofitik tümör tipidir. Atipi değişken derecede olabilir. Bazen mikropapiller patern görülür. Tümörün invazyon yapan kenarı oldukça iyi sınırlıdır (15).

Müsinöz Adenokarsinom

Bu alt tipin gastrik karsinomların %2,1-8,1'ini oluşturduğu bildirilmiştir. Bu tümör ekstrasellüler müsin gölcükleri içinde yüzen malign epitelyal hücrelerle karakterizedir. Kural olarak tümörün en az %50'sini ekstrasellüler müsin oluşturmalıdır (15).

Zayıf Koheziv Karsinom, taşlı yüzük hücreli ve diğer subtipler

Gastrik karsinomların %20-54'ünü oluşturmaktadır. Zayıf koheziv karsinom tek tek ya da küçük kümeler şeklinde dizelenmiş neoplastik hücrelerden meydana gelir. En klasik formu taşlı yüzük hücreli karsinom olarak bilinen, malign hücrelerin sitoplazmasında müsin damlacığı bulunan ve nükleusun bir kenara itildiği tümör tipidir. Taşlı yüzük hücreli zayıf koheziv karsinomların kemoradyoterapiye dirençli olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Diğer zayıf koheziv karsinomlarda (zayıf koheziv, sınıflandırılamayan) belirgin eozinofilik sitoplazma içeren, lenfosit veya histiyosit benzeri neoplastik hücreler görülebilir. RHOA mutasyonu gösteren gastrik kanserler yüzeyde taşlı yüzük hücreli ya da tubuler komponent, derinde desmoplazinin eşlik ettiği zayıf koheziv sınıflandırılamayan komponent ile farklı bir morfoloji gösterir. Bu subtip daha derin invazyon, lenf nodu metastazı ve daha kötü prognozla ilişkili bulunmuştur.

Mikst Karsinom

Gastrik karsinomların %6-22'sinde bildirilmiştir. Bu grup tümörlerde belirgin glanduler ve zayıf koheziv elemanlar görülür. Bu grup tümörlerde belirlenen her komponent oranı ile birlikte raporlanmalıdır. Özellikle taşlı yüzük komponenti görülmesinin prognoza olan olumsuz etkisi iyi bilinmektedir. Bu grupta tümör

komponentlerinin klonal olduğu ve taşlı yüzük hücreli komponentte E-Kadherin'i (CDH1) kodlayan gende somatik mutasyon olduğu saptanmıştır (15).

Nadir histolojik varyantlar

Lenfoid Stromalı Gastrik (adeno)karsinom

Tüm gastrik karsinomların %1-7'sini oluşturur. Lenfoepitelyoma benzeri karsinom ve medüller karsinom olarak da adlandırılmıştır. Sinsisyal, trabeküler, düzensiz tabakalar oluşturan tümör hücreleri ve çevresinde belirgin lenfositik infiltrasyonla karakterizedir. Sıklıkla proksimal yerleşimlidir ve erkeklerde sık görülür. Subtotal gastrektomi sonrası kalan mide dokusunda gelişen kanserler içinde payı yüksektir. EBV enfeksiyonu %22,5 ila %100'ünde tespit edilmiştir (15).

Hepatoid Adenokarsinom ve ilişkili antiteler

Nadir görülen diğer bir varyant olan hepatoid ve alfa-fetoprotein üreten karsinomlar tüm gastrik kanserlerin %1,3 ile %15'ini oluşturmaktadır. AFP üreten tümörlerin iki morfolojik formu mevcuttur, hepatoid adaenokarsinom büyük, geniş, poligonal şekilli, belirgin eozinofilik sitoplazmalı tümörler olup bu alanlar klasik adenokarsinom alanlarının arasında dağınık yerleşir. Primer tümör değerlendirmesi oldukça kolayken, karaciğer metastazı sözkonusu olduğunda ayırıcı tanıya hepatosellüler karsinom girmektedir. Diğer bir AFP üreten tümör enterik diferansiasyon gösteren adenokarsinom ise iyi diferansiye papiller/ tübüler yapılar oluşturan şeffaf sitoplazmalı hücrelerden meydana gelir. Hastaların bir kısmında artmış serum AFP düzeyi saptanabilir. Bu tümör tipleri, SALL4, claudin-6 ve glipikan-3 gibi proteinleri eksprese edebilir. SALL4 ve claudin-6 immünohistokimyası, hepatoid adenokarsinomun hepatoselüler karsinomdan ayırt edilmesinde tanısal olarak yararlıdır. Bu tümör tipi özellikle agresif gidişli olup, 5 yıllık sağkalım sadece %12'dir (15).

Mikropapiller Karsinom

Fibrovasküler kor içermeyen, lakünler içinde küçük tümör hücre gruplarından oluşur. Tümörün %10 ila %90'ını oluşturur; tübüler veya papiller gastrik karsinomlara eşlik edebilirler. Özefagogastrik bileşkenin saf mikropapiller

karsinomu bildirilmiştir. Bu subtipte lenf nodu metastazı sıktır ve prognoz kötüdür (15).

Fundik Gland Tipi Gastrik Karsinom

Oksintik gland adenomlarından geliştiği düşünülmektedir. Endoskopik submukozal rezeksiyon ile tedavi edilen erken gastrik kanserlerin %1'ini oluşturur. Yüzeyi normal görünümlü foveolar epitelle döşeli, anastomozlaşan kordonlardan oluşur. Karakteristik olarak oksintik gland farklılaşması görülür**.** 3 alt kategoriye ayrılır: Esas (chief) hücre baskın (%99), pariyetal hücre baskın ve mikst fenotip. Submukozal invazyon %60 oranında görülür. İmmünhistokimyasal olarak MUC6 ve Pepsinojen 1 pozitiftir. Ek olarak pariyetal hücreli fenotipte, H+K+ATPaz pozitiftir. Lenf nodu metastazı nadirdir, iyi prognozludur (15).

Skuamöz Hücreli Karsinom

Primer gastrik skuamöz hücreli karsinomlar tüm mide tümörlerinin %0,004-00,7'sini oluşturur, 100'den az vaka bildirilmiştir (15).

Gastrik skuamöz hücreli karsinom, skuamöz hücre farklılaşması gösteren, hücreler arası köprüler ve/veya keratinizasyon ile karakterize, malign gastrik epitelyal neoplazidir. Histoloji özefagusun skuamöz hücreli karsinomu ile benzerdir. Skuamöz hücreli karsinomlar sıklıkla ileri evre tümörlerdir, sıklıkla karaciğer metastazı ile prezente olurlar (16).

Nadir görülmesi nedeniyle spesifik bir prognostik faktör tanımlanmamıştır. Tanı esnasındaki hastalık evresi muhtemelen prognozun ana belirleyicisidir. Yapılan çalışmalar gastrik skuamöz hücreli karsinomun, aynı hastalık evresindeki adenokarsinomdan daha agresif davrandığını göstermiştir (15).

Adenoskuamöz karsinom

Neoplastik skuamöz komponentin tümörün en az %25'ini oluşturduğu, sıklıkla derine invazyon gösteren, lenfoasküler invazyonun sıklıkla izlendiği görece kötü prognozlu bir tümör olup tüm mide kanserlerinin %0,5'ini oluşturmaktadır. Pür skuamöz karsinomlar daha da nadir olup erkeklerde kadınlardan dört kat sık görülür. Histolojik diferansiyasyon değişkenlik göstermektedir. Skuamöz komponentin gelişim yolağı net bilinmemekle birlikte, heterotopik skuamöz metaplastik epitelden

ya da multipotent kök hücrelerden geliştiğine dair hipotezler bulunmaktadır. Nadir görülmesi ve agresifliği nedeniyle herhangi bir prognostik faktör tanımlanamamıştır. Tanı esnasındaki hastalık evresi ana prognostik belirleyicidir (15).

Gastrik Andiferansiye Karsinom

Gastrik andiferansiye karsinom, spresifik bir sitolojik ve arşitektürel farklılaşma göstermeyen anaplastik hücrelerden oluşan primer gastrik tümördür. Rabdoid fenotipli büyük hücreli karsinom, pleomorfik karsinom, sarkomatoid gkarsinom, osteoklast benzeri dev hücreli karsinom olmak üzere 4 subtip tanımlanmıştır (15).

Andiferansiye tümörlerde değişken oranda glandüler komponent veya adenokarsinom geçiş bölgelerinin varlığı dediferansiasyon yoluyla geliştiğini düşündürmektedir. Bazı vakalarda SWI/SNF, SMARCB1 (INI1), SMARCA4 ve ARID1A kaybı rapor edilmiştir (15).

Histomorfolojik olarak diffüz tabakalar halinde, orta-büyük boyutlu, pleomorfik, anaplastik, poligonal hücrelerden oluşur. Rabdoid hücre komponenti sıktır, glandüler komponent bulunabilir. Stroma miksoid/müsinöz olabilir. İmmünhistokimyasal olarak değişken pansitokeratin pozitifliği ve EMA pozitifliği görülür. Vimentinle perinükleer dotlike paternde boyanma izlenir. Ayırıcı tanıda lenfoepitelyoma benzeri karsinom, anaplastik büyük hücreli lenfoma, metastatik melanom, germ hücreli neoplaziler ve epiteloid hücre paternli sarkomlar yer almaktadır (15).

Gastroblastom

Gastrik muskularis propiyadan kaynaklanan bifazik tümörlerdir. Genç erkeklerde görülür. Yalnızca 12 olgu bildirilmiş olup, etiyolojisi bilinmemektedir. Muskularis propiyada uniform iğsi hücreler ve uniform epiteloid hücrelerden oluşan nodüller ile karakterizedir (15).

Karakteristik olarak MALAT1-GL1 gen füzyonu izlenmesi dışında patogenez bilinmemektedir. Bu somatik gen füzyonu gastrik muskularis propiyanın benign bir neoplazisi olan pleksiform fibromiksomda da görülmektedir (15).

İmmünhistokimyasal Özellikler

Mide kanseri tipik olarak CDX2, CK7 ve CK20 ile boyanma göstermektedirler. Buna ek olarak müsin histokimyası ve immunhistokimyası da değişik karsinom morfolojilerini belirlemek adına faydalıdır (15). Özellikle müsin immunhistokimyası kullanılarak son zamanlarda yapılan çalışmalarda gastrik kanserleri müsin fenotipine göre dörde ayırmak mümkün olmuştur. Bunlar; gastrik tip; MUC5AC+, MUC6+, MUC2 -, CD10-; intestinal tip; MUC2+, CD10+, MUC5AC -, MUC 6-; gastrik ve intestinal tip ve null tiptir. En sık görülen tip gastrik morfolojidir (34).

Histolojik Derece

Tübüler karsinomlar iyi, orta ve az diferansiye olmak üzere derecelendirilirler. İyi diferansiye tümörler metaplastik intestinal epitele benzeyen iyi forme glandlardan oluşur. Az diferansiye tümörler ise zorlukla tanınabilen gland benzeri yapılardan ya da tek hücreler ve küçük hücre kümelerinden oluşur (16).

Amerikan Patoloji Derneği (CAP)'ne göre tümörün %95 ve fazlası glandlardan oluşuyorsa grade 1, %50-95 oranında gland içeriyorsa grade 2, %49 ve daha az gland içeriyorsa grade 3 olarak gruplanır. Taşlı yüzük hücreli karsinomlar grade 3 kategorisinde kabul edilirler. Küçük hücreli nöroendokrin karsinomlar ve undiferansiye karsinomlar ise grade 4 olarak belirtilmektedir. Nadir görülen skuamöz hücreli karsinomlar için önerilen derecelendirme sistemi ise iyi (grade 1), orta (grade 2) ve kötü (grade 3) diferansiye olarak üç grupta toplanmıştır (15).

Evreleme

Evrelemede en önemli faktör lenf nodu tutulumudur. Lenf nodlarının lokalizasyonları ve sayısı oldukça önem taşır. 2018 yılında Amerika Birleşik Kanser Komitesi (AJCC) tarafından 8. Baskısı yayınlanan evreleme kitapçığına göre mide kanserlerinin evrelemesi invazyon derinliği, metastatik lenf nodu sayısı ve uzak metastaza göre yapılmaktadır *(Tablo 5-6)* (15).

Tablo 5: Mide karsinomlarında TNM sınıflaması (15)

Primer Tümör (pT)

pTX: Primer tümör değerlendirilemiyor

pT0: Primer tümör izlenmedi

pTis: Karsinoma in situ, lamina propria invazyonu olmayan intraepitelyal karsinom

pT1:*Tümör lamina propria muskularis mukoza veya submukozaya invaze*

pT1a:*Tümör lamina propriaya da muskularis mukozaya invaze*

Pt1b:Tümör submukozaya invaze

pT2:Tümör muskularis propriaya invaze

pT3:Tümör çevre organ ya da viseral periton tutulumu olmaksızın subserozal bağ dokuya invaze

pT4: Tümör seroza (viseral periton) veya komşu yapılara invaze

pT4a: *Tümör serozaya (viseral periton) invaze*

pT4b*: Tümör komşu yapı veya organlara invaze*

Bölgesel Lenf Nodları (pN)

pNX: Lenf nodu değerlendirilmesi yapılmadı

pN0: Lenf nodu metastazı saptanmadı

pN1: 1-2 adet bölgesel lenf nodu metastazı

pN2: 3 ile 6 adet bölgesel lenf nodu metastazı

pN3: 7 ve daha fazla bölgesel lenf nodunda metastaz

Pn3a: 7-15 adet bölgesel lenf nodunda metastaz

pN3: 7 ve daha fazla bölgesel lenf nodunda metastaz

pN3b: 16 adet ve daha fazla lenf nodunda metastazı

Uzak metastaz (p M)

pM0: Uzak metastaz yok

pM1: Uzak metastaz var

Tablo 6: Mide karsinomlarında patolojik evreleme (15)

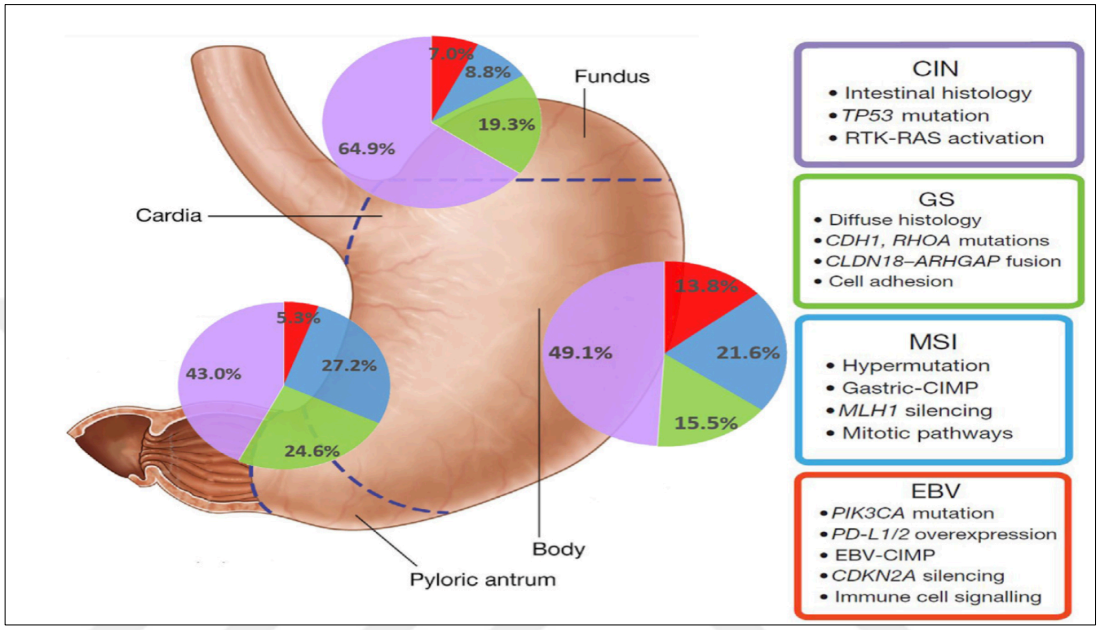
PATOLOJK EVRE	T	N	M
0	**Tis**	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T1	N1	M0
	T2	N2	M0
IIA	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIB	T1	N3a	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4a	N0	M0
IIIA	T2	N3a	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N1	M0
	T4b	N0	M0
IIIB	T1-2	N3b	M0
	T3	N3a	M0
	T4a	N3a	M0
	T4b	N1-2	M0
IIIC	T3	N3b	M0
	T4a	N3b	M0
	T4b	N3a-3b	M0
IV	Herhangi T	Herhangi N	M1

2.1.6. Moleküler ve genetik özellikler

Hem gastrik kanser hem de prekürsör lezyonlar bir dizi genetik ve epigenetik anormalliklerle ile ilişkilidir. Bazı nadir görülen gastrik kanserler, kalıtsal tümör sendromları ile ilişkili moleküler profillere sahiptir (4).

Proliferatif ve preinvaziv lezyonlarda somatik mutasyonlar ortaya çıkabilir. Fundik gland poliplerinde CTNNB1, pilorik gland adenomlarında GNAS, yüksek dereceli displazide ve adenokarsinomda TP53 mutasyonları moleküler profilleme aynı zamanda gastrik kanser sınıflaması için yeni bir çerçeve sağlamıştır (15).

Kanser Genom Atlas Araştırma Grubu (TCGA) 2014'te 295 mide adenokarsinomunun kapsamlı bir genom dizileme analizi ile 4 ana gruptan oluşan bir moleküler sınıflama önerdi. Bunlar EBV pozitif (%8,8), mikrosatellit instabil (%21,7), genom stabil (%19,7), kromozom instabil (%49,8) gruplardır *(Şekil 4)*(6).



Şekil 4: Kanser Genom Atlas Araştırma Grubu (TCGA) moleküler sınıflama (42)

2015'te Asya Kanser Araştırma Grubu (ACRG) 300 hastanın gen ekspresyon profilinden elde edilen verilerle moleküler bir sınıflama önerdi. Bunlar mikrosatellit instabil (%22,7), mikrosatellit stabil/TP53 pozitif (%26,3); mikrosatellit stabil/epitelyal-mezenkimal geçiş gösteren (%15,3), mikrosatellit stabil/TP53 negatif tiplerdir (%35,7) (15).

Familyal diffüz gastrik kanser otozomal dominant geçiş gösteren ve E-cadherin geninde germline mutasyon sonucu oluşan bir tümördür. Bu hastalık tüm diffüz karsinomların %1-3'ünü oluşturmakta olup E-cadherin genini kodlayan CDH-1'de germline mutasyon, claudin ailesi ve connexin mutasyonu sonucu ortaya çıkan bir sendromdur (15).

FAP, Li-Fraumeni ve Lynch sendromlarında da artmış gastrik kanser riski mevcuttur. STK11 gen mutasyonu bulunan Peutz-Jeghers Sendromlu hastalarda agresif mide karsinomları geliştiği saptanmıştır (15).

CpG ada promoter metilasyonu EBV pozitif ve MSİ tümörlerde bildirilmektedir. CDKN2A gen hipermetilasyonu görülme sıklığı gastrik tümörlerde %30'a kadar çıkabilir. RARB geninde azalmış ekspresyon ve metilasyon intestinal tip karsinomların %60'ında saptanmakta olup, diffüz karsinomlarda görülmemektedir. RUNX3 hipermetilasyonu ve tümöre komşu nonneoplastik mukozada azalmış RUNX3 ekspresyonu gastrik kanserlerin %40-65'inde görülür (42).

Bu değişikliklerden bir kısmı belirli tümör tiplerinde daha sık görülür; p53 mutasyonu ya da mikrosatellit instabilite intestinal tip karsinomlarda, K-sam amplifikasyonları diffüz kanserlerde, c-erbB2 amplifikasyonları ise ilerlemiş kanserlerde görülmekte olup, prognostik öneme sahiptir (7).

2.1.7. Tedavi

Erken gastrik karsinomların tedavisinde endoskopik rezeksiyon, gastrektomi, H. Pylori eradikasyonu için antibiyotik tedavisi ve adjuvan tedaviler yer almaktadır. Tümör çapı 2 cm'in altında, üsere olmayan, Tip I, IIa, IIb erken evre gastrik karsinomların metastaz yapmadıkları kabul edilmektedir. Endoskopik mukozal rezeksiyon ile 5 yıllık sağkalımları %95'in üzerinde bulunmuştur. Tümör boyutu ve invazyon derinliği, erken evre gastrik karsinomlarda en önemli prognostik bulgulardır (15).

İleri evre gastrik karsinomlarda gastrektomi ve lenf nodu dhiseksiyonu primer tedavidir. Distal yerleşimli tümörlerde subtotal, proksimal yerleşimlilerde ise total gastrektomi uygulanmaktadır. En az 15-16 lenf nodu çıkarılması ve incelenmesi, patolojik evreleme için gereklidir. Evre I ve bazı evre II hastalarda tek başına cerrahi ile kür elde edilebilmektedir. Bununla birlikte bazı çalışmalarda evre II gastrik karsinomlu hastalarda adjuvan sistemik kemoterapi ile olumlu sonuçlar elde edilmiştir (7).

HER-2 ampfilikasyonu, moleküler hedefli tedaviye duyarlı gastrik kanser alt tiplerini tanımlar, ileri evre gastrik karsinomlarda HER-2 monoklonal antikorları tedaviye eklenmektedir (15).

Son çalışmalar ileri evre gastrik karsinomlu hastalarda immünoterapinin ümit verici olduğunu göstermektedir. Özellikle EBV (+) ve MSİ gastrik karsinomlarda antiPDL-1 tedavisine olumlu yanıtlar bildirilmiştir (15).

2.1.8. Prognostik ve prediktif faktörler

Evre: pTNM evreleme sistemi gastrik karsinomlarda prognoz tahmininde en önemli faktördür. pT1 ve N0 karsinomlu hastaların 5 yıllık sağkalımları %90'ın üzerindedir. pT4b olgularda 5 yıllık sağkalım %30, N3b olgularda %20'dir. pT ve pN evreleri arttıkça sağkalım azalmaktadır (15).

Histoloji: Histolojik fenotipin prognozu etkileyebileceği öne sürülmüştür. Gastrik karsinomların endoskopik mukozal rezeksiyonu için kriterler, lezyonun büyüklüğüne ve histopatolojik özelliklerine dayanmaktadır. bol fibröz stroma içeren zayıf koheziv karsinomlu (linitis plastika veya skiröz karsinom) hastalarda 5 yıllık sağkalım %15'in altındadır (15).

Moleküler Profil: Yakın zamanda tanımlanan moleküler profiller, yalnızca karsinogenezi anlamamıza değil, aynı zamanda gelecekte klinik olarak ilgili biyobelirteçleri ve yeni potansiyel terapötik hedefleri belirlemeye yardımcı olabilir (15).

HER-2: Anti-HER-2 tedavisi, rezeke edilemeyen veya metastatik HER-2 pozitif gastrik karsinomlu hastalarda yarar sağlamaktadır. Potansiyel tedavi yanıtını belirlemek için HER-2 testi kullanılır (15).

Reseptör tirozin kinazlar: EGFR amplifikasyonunun, evre II ve evre III gastrik karsinomlarda bağımsız bir prognostik faktör olduğu öne sürülmüştür. Benzer şekilde standart kemoterapi alan hastalarda c-MET durumunun, rezeke edilemeyen veya rekküren gastrik karsinomlar için bağımsız bir prognostik faktör olduğu ileri sürülmüştür (17).

MSİ ve EBV: EBV pozitifliği veya mikrosatellit instabilitesi olan gastrik karsinomların prognozu, EBV negatif veya mikrosatellit stabil olan olgulardan daha iyidir. Bu nedenle gastrik karsinomların lenfoid stroma ile histolojik olarak tanınması, EBER testi ile EBV'nin tespiti ve MSİ tümörlerde MLH-1 hipermetilasyonunun tespiti önem taşımaktadır (15).

Diğer prediktif/prognostik biyobelirteçler: EGF/TGF-alfa, VEGF-A, CD44, E-kadherin, MMP1, MMP7, MMP10, SPC18 dahil olmak üzere çok sayıda tekli gen çalışması yayınlanmıştır. Bazı kapsamlı moleküler profillerin prognostik değere sahip olduğu öne sürülmüştür. Ancak, henüz hiçbiri klinik uygulamaya getirilmemiştir (15).

2.2. PDL-1

Doğuştan ve adaptif (kazanılmış) olarak ikiye ayrılan immün sistem mekanizmaları, antitümör aktivitesine sahiptir. Tümör hücrelerini tanır ve antitümör yanıtı başlatarak, kanserojen etkiyi ortadan kaldırır. Bu, "tümör immün *sürveyansı"* olarak bilinmektedir (43).

Bağışıklık sistemine kanser hücrelerini tanıma ve yok etme emri veren kanser immünterapisi, tümör hücrelerinin sistemik ve seçici bir şekilde yok edilmesini ve tekrarlayan hastalığa karşı koyabilen hafıza yanıtların oluşmasını sağlamaktadır (44).

Tümör hücreleri bazı durumlarda vücudun immün cevabından kaçmayı başarabilir. Hanahan ve Weinberg tarafından kanser hücrelerinin tümör mikroçevresindeki antitümör etkili T-hücre aktivitesini baskılayabilmesi, tümör progresyonunun en önemli özelliklerinden biri olarak tespit edilmiştir (45).

Kansere karşı immün sistem yanıtında; tümör, tümörle ilişkili antijenleri eksprese eder ve serbest bırakır. Antijen sunan hücreler bu antijenleri yakalar ve bunları T hücrelerine sunar. Aktive T hücreleri çoğalır ve tümör hücrelerini tanıyabilen aktif T hücrelerine dönüşürler. Aktive T hücreleri, sitotoksik T hücreleri, eksprese edilen tümör antijenini tanıyabilecekleri ve tümör hücrelerini yok edebilecekleri tümöre göç eder. Bir kısmı, gelecekte hücre aracılı immün yanıtın oluşturulmasında görevli olan, hafıza T hücrelerine dönüşür (43).

Tümör hücrelerinin immün sistemden kaçmak için geliştirdiği stratejiler mevcuttur. Tümör hücreleri yüzeylerindeki antijenlerin ekspresyonunu değiştirebilir ve böylece tümör hücreleri, sitotoksik T hücreleri tarafından tanınmaz (43). Doğal öldürücü (NK) hücreler veya sitotoksik T hücrelerini inhibe etmek için immünsüpresif faktörlerin ekspresyonunu tetikleyebilir (43).

Diğer bir mekanizma ise immün kontrol noktası yolaklarını değiştirerek immün yanıttan kaçıştır. Örnek olarak, tümör hücreleri kendi üzerinde efektör T hücreleri üzerindeki sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen-4 (CTLA-4) ve PD-1 gibi inhibitör reseptörler tarafından tanınan ligandları eksprese edebilir. Bu ligandların T hücre reseptörlerine bağlanması, T hücre aktivasyonunu inhibe eder (46).

CTLA-4, aktive T hücrelerinde eksprese edilen bir kontrol noktası molekülüdür. Normal şartlar altında T hücre yanıtlarını, normal doku ile reaksiyona girip hasar vermemesi için, inhibe eder. Bu hasarı önlemek için T hücre aktivitesi, T hücrelerinin yüzeyindeki CTLA-4'ün ekspresyonu ile kontrol altında tutulur. CTLA-4 molekülü bu inhibisyonu, ligandı olan antijen sunan hücreler üzerindeki CD80 / 86 ligandına bağlanarak gerçekleştirir (47).

PD-1, immün yanıtın negatif düzenleyicisi olarak görev yapan diğer bir kontrol noktası molekülüdür. PD-1, sitotoksik T hücreleri, B hücreleri ve NK hücrelerinin yüzeyinde bulunan immünglobulin ailesine ait protein yapısında bir membran reseptörüdür (46). PD-1 ilk olarak 1992 yılında fare T hücreli hibridoma ve lenfoid/myeloid progenitör hücre dizilerinde hücre ölümünü indükleyen transmembran proteini olarak tanımlanmıştır (48).

PD-1'in aksine, CTLA-4 sadece T hücrelerinde eksprese edilir. PD-1, inflamatuar yanıt sırasında efektör T hücrelerinin aktivitesini sınırlar ve otoimmüniteyi önler (47). PD-1 eksikliği olan fareler üzerinde yapılan çalışmalarda glomerülonefrit, artrit ve kardiyomyopati gibi çeşitli immünopatolojiler geliştiği bildirilmiştir (49-51). Ayrıca T lenfositlerde yüksek PD-1 ekspresyonu otoimmün hastalıklar ve inflamatuar hastalıklarda iyi klinik seyir ile ilişkili bulunmuştur (52).

PD-1'in ligandı olan programlanmış hücre ölümü ligand-1 (PDL-1, B7-H1 ve CD274 olarak da bililen) PD-1 reseptörüne bağlanarak immün sistem inhibisyonunda rol oynayan transmembran proteinidir. B7/CD28 ko-stimülatör faktör ailesinin bir üyesidir. PDL-1 CD4+ ve CD8+ T hücreleri, dendritik hücreler, makrofajlar ve

düzenleyici T hücreleri dahil olmak üzere, diğer immün sistem hücrelerinin ve tümör hücrelerinin çoğunluğunda eksprese edildiği bilinen bir yüzey glikoproteinidir (53).

Normal şartlarda PDL-1, immün yanıt dengesinde görev alır. PD-L1, aktive olmuş CD8+ T hücreleri üzerindeki PD-1 reseptörlerine bağlanarak T hücre reseptörü (TCR) sinyal yolağını ve CD28 ko-stimülasyonunu inhibe eder. PDL-1 ile bağlandıktan sonra, PD-1 reseptörünün intrasellüler domainindeki tirozin-bazlı motifler fosforile olur. Takiben PD-1 intraselüler domainine yönelen SHP-1 ve SHP-2 [Src homolog bölge 2 (SH2) domain-içeren fosfataz-1/-2], PD-1'in yakın komşuluğundaki TCR'nin tirozin-bazlı aktivasyon motiflerini de defosforile ederek TCR'nin downstream sinyal kaskadını engeller. Böylece TCR downstream sinyal kaskadındaki PI3K/Akt (fosfatidilinositol-3-kinaz/protein kinaz B) ve c-Myc yolakları indirekt olarak inaktivasyona uğrar. Böylece CD8+ T hücrelerinin proliferasyonu ve sitokin üretimi inhibe edilmiş olur (47).

CTLA-4'ün B7.1/B7.2 (CD80/86) ligandları ile bağlanması, henüz antijenle karşılaşmamış naive T hücreleri ve hafıza T hücrelerinin erken aktivasyonunu inhibe eder. PD-1'in ligandları (PD-L1/PD-L2) ile interaksiyonu periferal dokuya geçmiş aktif efektör T hücrelerini inhibe eder ve bağışıklık yanıtının daha geç döneminde etki gösterir. CTLA-4 sadece Akt kaskadını, protein fosfotaz 2 (PP2A) aktivasyonu yaparak direk yolla inhibe eder. Bu inhibisyonun T hücre aktivasyon sinyal yolaklarının daha distal bir kısmında başladığı için PI3K kaskadı üzerinde etkisi yoktur. Dolayısıyla CTLA-4 ve PD-1 yolakları, direk ve indirekt mekanizmalarla, T hücre fonksiyonlarını additif veya sinerjistik etki göstererek inhibe eder (47).

Özetle, PD-1, aktif T ve B hücreleri, doğal öldürücü hücreler ve monositler üzerinde bulunan ve ligandı PD-L1 ile bağlandığında, T hücre reseptörü inhibisyonuna yol açan bir immün kontrol noktasıdır. Bu etkileşim otoimmünitenin engellenmesi için gerekli bir mekanizmadır. Ancak PD-1 ve ligandlarının tümör hücreleri veya tümörü infiltre eden hücreler tarafından ekspresyonu, effektör T hücre yanıtının da inhibisyonuna yol açar ve tümör hücrelerinin bağışıklık sisteminden kaçmasına neden olur (47).

Son zamanlarda, monoklonal antikorlarla immün kontrol noktası moleküllerinin blokajının birçok malignitede kullanılabileceği gösterilmiştir (10). AntiPD-1/PDL-1 antikorlarının klinik denemeleri, bazı malignitelerde yüksek tedavi

oranları ve önemli ölçüde yüksek sağkalım göstermiştir. Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi, iki antiPD-1 antikorunun (Nivolumab ve Pembrolizumab) , melanom, küçük hücreli dışı akciğer karsinomu ve renal hücreli karsinomun tedavisinde kullanımını onaylamıştır. Pembrolizumab ayrıca ileri evre mide kanserli hastalarda faz I çalışmasında umut verici sonuçlar göstermektedir (54). Ayrıca Japonya'da metastatik mide karsinomlu hastalarda nivolumabın fazIII çalışmasında sağ kalıma katkı sağladığı gösterilmiş ve onay almıştır (55).

PDL-1 ekspresyonunun çeşitli malignitelerde (melanom, küçük hücreli dışı akciğer karsinomu gibi) tedavinin yanısıra potansiyel prognostik biyobelirteç olarak kabul edilmiştir (54). Gastrik karsinomlarda PDL-1 ekspresyonunun prognoz üzerine etkisi konusunda sonuçlar tartışmalıdır.

2.3. CD44

CD44 tip 1 transmembran glikoproteini olup, hücrede büyüme, farklılaşma ve sağkalım ile ilgili süreçlerde yer almaktadır. İlk olarak eritosit ve trombositlerde gösterilmiş yüzey reseptörüdür, lenfosit çağırıcı reseptör olarak adlandırılmıştır. İlk 5 ekzonu hemopoetik hücrelerden eksprese edilir, ürünleri standart tip olarak adlandırılır. Altıncı eksondan 15'e kadar olanlar ise, CD44 varyantları olarak adlandırılır (13).

Mide kanserlerinde özellikle normal mide mukozasında standart CD44 tipinin inflamasyonla ilişkili olduğu, varyantların ise tümörlerde daha fazla eksprese edildiği belirtilmektedir. Özellikle CD44v9'un mide mukozasında proliferatif aktivite ve ki-67 ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (56).

Tümör hücresindeki fonksiyonu tümör mikroçevresine yanıt olarak, matrikse tutunma, tümör hücrelerinin biraraya gelmesi ve tümörün büyümesidir (13).

Tümör hücresinin CD44 ile matrikse tutunması, bu kanser hücresinin bulunduğu çevre ile haberleşmesinde oldukça önemlidir (57).

CD44'ün Wnt/β-katenin ve Hedgehog yolağı ile de ilişkili olduğu bilinmektedir (58). 2009 yılında Takaishi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ilk olarak, gastrik hücre kültürlerinden elde edilen CD44+ hücrelerin invitro küresel koloni oluşturdukları ve bu CD44+ hücrelerin immünsuprese farenin deri ve midesine enjekte edildiği zaman tümör oluşturdukları gösterilmiştir (59). Bu

tümör oluşturma yeteneği CD44+ hücrelerin kendi kendilerini yenileyebilme ve yeni nesil hücrelere öncül teşkil etme özelliğinin bir göstergesi olarak kabul edilmiştir (59).

2011 yılında Zhang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, CD24 ve CD44+ hücrelerin mide besiyerine ekildikleri zaman yine kendi kendilerini yenileyip alt nesilleri oluşturdukları gözlemlenmiştir. Bu durum CD24+ CD44+ hücre popülasyonunun içindeki kanser kök hücreleri varlığını desteklemektedir (60).

CD44 meme, pankreas, prostat ve kolon gibi birçok kanserde kök hücre işaretleyicisi olarak tanımlanmıştır (13).

Mide kanserinde CD44 ile yapılan ilk çalışma Mayer ve arkadaşları tarafından yapılmış olup, CD44 ekspresyonunun rekürrens, metastaz ve kötü prognozla ilişkili olduğu bulunmuştur (61).

2.4. MMR Proteinleri

Hücrelerde fiziksel ve kimyasal ajanlara maruziyet zamanla birikir ve DNA hasarı gelişir. DNA replikasyonu, rekombinasyonu ve tamiri sırasında meydana gelen hatalar da DNA hasarına neden olur. Nükleotid hatalı birleşmesi DNA sentezi sırasında, yanlış baz eşleşmesine yol açar. DNA hasarı tamir edilemezse, somatik veya germline hücrelerde mutasyonlar gelişir, hücresel fenotipik değişiklik ve disfonksiyon gelişir. Bu zararlı etkileri önlemek ve genomu korumak için normal hücrelede hatalı eşleşen baz çiftlerini ve DNA hasarını onaracak kompleks mekanizmalar devreye girer ve mutasyonlar önlenir (62).

DNA hasarını onaran sistemler; baz eksizyon onarımı (BER), hatalı eşleşme tamiri (MMR), nükleotid eksizyon onarımı, çift zincir DNA kırıklarının onarımıdır (63).

MMR; DNA replikasyonu sırasında hatalı eşleşmeleri düzelterek bölünen hücrelerdeki mutasyonları düzeltir, replikasyon ilişkili hata sayısını azaltır. DNA mismatch tamir genleri bir DNA şeridi onarılırken okuma denetçisi olarak görev yapar. Örneğin A ile T eşleşmesi yerine G ile T eşleşmesi gerçekleşirse bu hatayı düzeltirler. Bu düzelticiler yoksa hatalar hızlanarak birikir, mutasyona eğilimli fenotip oluşur (63).

Mikrosatellit instabilite (MSİ) uygunsuz onarım genlerinde kusur bulunan hastalarda karkteristik bir bulgudur. Mikrosatellitler sayıları 1-6 arasında değişebilen nükleotidlerin genom boyunca birbiri ardına tekrarlamasıdır. Mikrosatellit uzunluğu sağlıklı kişilerde sabittir ancak DNA onarım genlerinde somatik ya da germline mutasyon bulunan kişilerde stabil olmayıp kısalır ya da uzar. MMR inaktivasyonunda herediter ve sporadik kanserler meydana gelmektedir (64).

Gastrik kanserlerde mikrosatellit instabilite (MSI) genellikle MLH-1 geninin promoter metilasyonu şeklinde görülür. DNA mismatch repair genlerinde somatik mutasyonlar gastrik kanserlerde nadiren görülür. MSI diffüz karsinomların %10-15'i, intestinal tip kanserlerin ise %15-40'ında görülür. MSI yüksek olan tümörler genellikle intestinal tipte, antral yerleşimli ve itici büyüme paternine sahiptir (65-67).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ÇALIŞMA OLGULARININ BELİRLENMESİ VE HAZIRLANMASI

Bağcılar Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Tıbbi Patoloji Kliniği'nde 2015-2018 yıllarında adenokarsinom tanısı alan ve total veya subtotal gastrektomi uygulanmış vakalar çalışmaya dahil edildi. Bu olgular içerisinden, nöroendokrin tümör tanısı alanlar ve neoadjuvan tedaviye tam yanıtlı olgular elenerek 118 adet olgu belirlendi. 118 vakanın arşivden çıkarılan Hematoksilen & Eozin boyalı preparatları; Lauren ve DSÖ sınıflamasına göre histolojik tümör tipi, histolojik derecesi, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, mikroskobik tümör yayılımı, stromal lenfositik yanıt parametreleri ve HER-2 durumu retrospektif olarak yeniden değerlendirildi.

Olgulara ait demografik özellikler, tümör boyutu, yerleşimi, tümör evreleri, lenf nodu tutulumu patoloji raporlarından; sağ kalım süreleri hastane bilgi sisteminden ve hasta/hasta yakınları ile telefonla görüşülerek elde edildi.

3.1.1. Doku microarray yöntemi için blokların hazırlanması

Seçilen olgulara ait tüm preparatlar iki patolog tarafından (EÇ, EP) tekrar değerlendirildi. Her olgu için ikişer adet olmak üzere tümörü en iyi temsil eden alanlar işaretlendi. Morfolojik heterojenite nedeniyle her olgudan biri tümörün merkezi diğeri invaziv kenar olmak üzere ikişer tümör dokusu belirlendi. Preparatlar üzerine işaretlenmiş tümör alanlarına, parafin blokta karşılık gelen bölgeler, Dermatoloji kliniklerinde kullanılan, 6mm çaplı punch biyopsi aparatı (Kai Medikal) ile parafin bloktan ayrıldı. Ayrılan dokular, bir blokta sekiz doku (4 olgu) olacak şekilde sistemik olarak parafine gömülerek yeni parafin bloklar oluşturuldu. 118 tümörden elde edilen 236 tümör dokusu, 30 adet parafin blokta bloklandı. Bloklama sırasında olgular, biyopsi protokol numaraları gözetilerek sıralandı (*Şekil 5)*.



Şekil 5: Doku microarray yöntemi

3.2. HİSTOMORFOLOJİK DEĞERLENDİRME

H&E ve immünhistokimya (İHK) boyalı preparatların değerlendirilmesi iki patolog tarafından (EÇ, EP) tarafından hasta bilgileri ve önceki patoloji raporları bilinmeksizin Olympus marka U-MDOB3 model 8H16329 seri nolu mikroskopta yapıldı. H&E boyalı preparatlar 2019 Dünya Sağlık Örgütü histolojik sınıflaması

esas alınarak tekrar değerlendirildi. Tümör yerleşim yerlerine göre; proksimal (kardia-korpus), distal (antrum-pilor), özofagogastrik bileşke ve yaygın tutulum olarak dört kategoride incelendi.

Mide karsinomlarında stromal lenfositik yanıt (tümörü infiltre eden stromal lenfositler-sTİL) değerlendirilmesi ile ilgili literatürde güncel bir fikir birliği bulunmamakla birlikte; çalışmamızda Kang ve arkadaşları tarafından önerilen skorlama sistemi esas alındı (68). Bu skorlama sistemi de 2014 yılında meme kanserleri için oluşturulan İnternational TİL Çalışma Grubunun önerdiği skorlama sisteminin modifiye edilmiş halidir (69). Bu sistemde stromal TİL; lenfosit ve plazma hücresinden oluşan mononükleer inflamatuar hücrelerin infiltre ettiği stromal alan yüzdesi olarak tanımlanmıştır. Tümörün nekrotik alanları, granülositik infiltrasyon değerlendirme dışında bırakılmıştır. Tüm preparatlar küçük büyütmede (x40) tarandıktan sonra her vaka için stromal lenfosit yüzdesi belirlendi ve median s-TİL değeri cut –off noktası olarak kabul edildi. Bulunan %25 median değerin üzerindeki olgular s-TİL yüksek, altındaki olgular ise s-TİL düşük olarak iki gruba ayrıldı.

3.3. İMMÜNHİSTOKİMYASAL YÖNTEM

İmmünhistokimyasal değerlendirmenin sağlıklı yapılabilmesi için kontrol blokları belirlendi. PD-L1 için kontrol dokusu olarak normal plasentaya ait parafin bloklar kontrol bloğu olarak seçildi. Doku mikroarray yöntemi ile hazırlanmış parafin bloklardan, bir adet hematoksilen eozin boyaması için ve altı adet immünhistokimyasal inceleme için kesitler hazırlandı. İmmünhistokimyasal incelemede kullanılacak olan kesitler pozitif şarjlı lamlara alındı. Kesitler 60 ℃ sıcaklıktaki etüvde 1 saat bekletilerek deparafinize edildi. Etüvden alınan kesitler oda sıcaklığında bekletildikten sonra Ventana Bench Mark XT otomatik boyama cihazında multimer teknolojiye dayalı XT DAB V3 protokolü ile boyandı. PDL1 antikoru ise yine Ventana Bench Mark XT otomatik boyama cihazında XT OV AMP protokolü ile boyandı. Primer antikorlar olarak PDL-1, CD44, MLH-1, PMS-2, MSH-2, MSH-6 kullanıldı *(Tablo 7)*. Boyama işlemi bittikten sonra cihazdan alınan kesitler 5-10 dakika deterjanlı suyla çalkalanıp saf alkolde üç kez üçer dakika

boyunca bekletildi. Ardından üç kez üçer dakika ksilen içerisinde bekletilen lamlar, otomatik film kapama cihazında (Sakura Tissue- Tek film) kapatıldı.

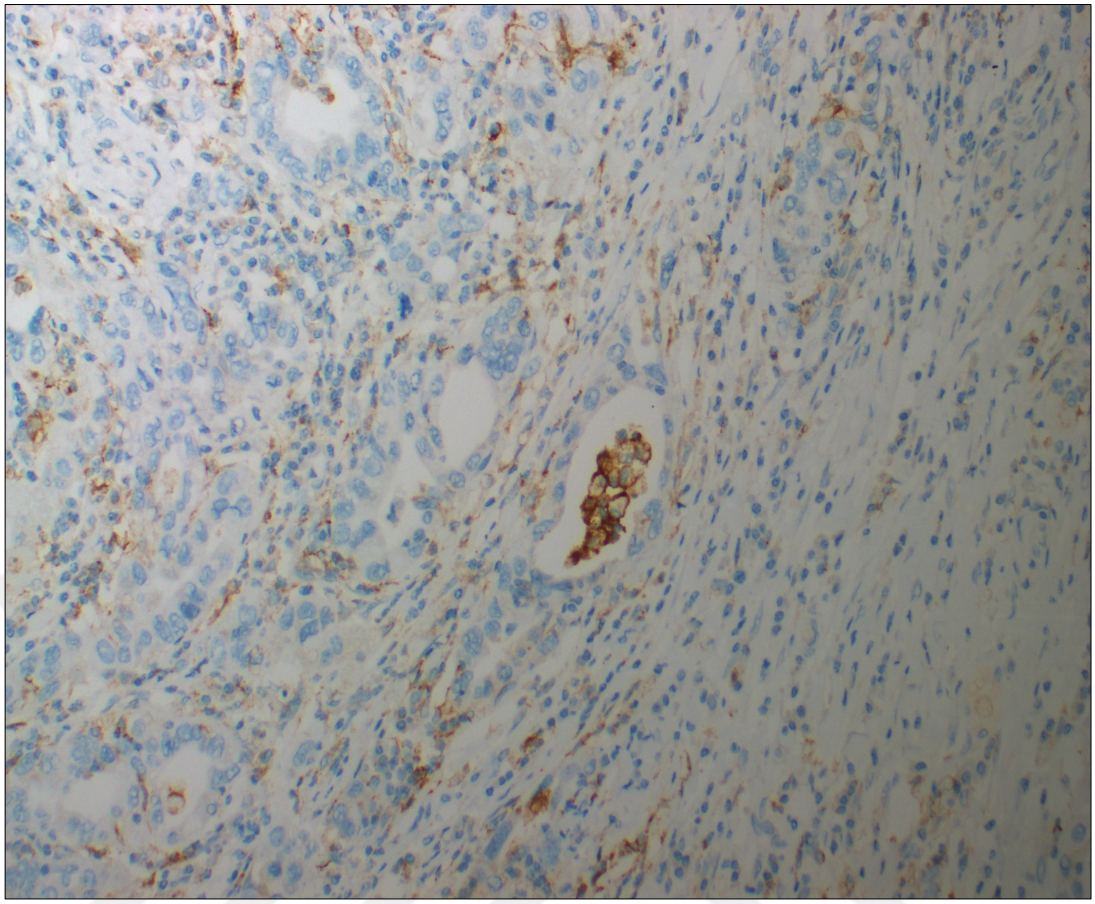
Tablo 7: Çalışmada kullanılan immünhistokimyasal belirteçlere ait ayrıntılı bilgiler

Antikor	Klon	Marka	Dilüsyon	Kontrol dokusu
PDL1	SP263	ROCHE	Hazır antikor	Plasenta
CD44	MRQ-13	CELL MARQUE	1:100	Tonsil
MLH-1	ES05	DAKO	1:100	Normal kolon
PMS-2	EP51	DAKO	1:100	Normal kolon
MSH-2	FE11	DAKO	1:100	Normal kolon
MSH-6	EP49	DAKO	1:100	Normal kolon

3.4. İMMÜNHİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRME

3.4.1. PDL-1 Değerlendirme

Tümör hücrelerinde (tPDL-1) ve tümörü infiltre eden lenfositlerdeki (iPDL-1) membranöz PDL-1 boyanması ayrı ayrı değerlendirildi. Kontrol dokusu olarak plasenta preparatı kullanıldı. Boyanan hücre oranına göre %1'in altı (skor 0), %1-5 (skor 1), %5-10 (skor 2), %10 ve üzeri (skor 3) olmak üzere 4 kategoride değerlendirildi. Ancak skor 2 ve skor 3 grubundaki olgu sayısı istatistiksel sonuç oluşturmaya yeterli olmadığı için, PDL-1 değerlendirmesinde boyanma yüzdesine göre %1, %5 ve %10 cut-off değerleri kullanılarak, her bir değerin klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi değerlendirildi.



Resim 1: PDL-1 ile tübül lümenindeki makrofajlarda yalancı pozitiflik (PDL-1x100)

3.4.2. CD44 değerlendirme

CD44 antikoru için normal tonsil dokusu kontrol olarak kullanıldı. Tümör hücrelerinin boyanma yüzdesi ve boyanma şiddeti ayrı ayrı değerlendirildi. Tümör hücrelerinde CD44 ekspresyonu Jiang ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde, tümör hücrelerinin boyanma yüzdesine göre; <%5 (skor 0), %5-10 (skor 1), 11-50 (skor 2),>%50 (skor 3) olmak üzere dört kategoriye ayrıldı. Boyanma yoğunluğuna göre ise; boyanma yok (skor 0), hafif (skor 1), orta (skor 2), şiddetli (skor 3) olmak üzere dört kategoriye ayrıldı. Skor 0 ve skor 1 negatif, skor 2 ve skor 3 pozitif kabul edildi (70).

3.4.3. MLH-1, PMS-2, MSH-2, MSH-6 Değerlendirme

Kontrol dokusu normal kolon dokusu kullanıldı. Kolon mukozasındaki bazal kriptlerde ve stromal lenfositlerdeki nükleer boyanma pozitif reaksiyon kabul edildi.

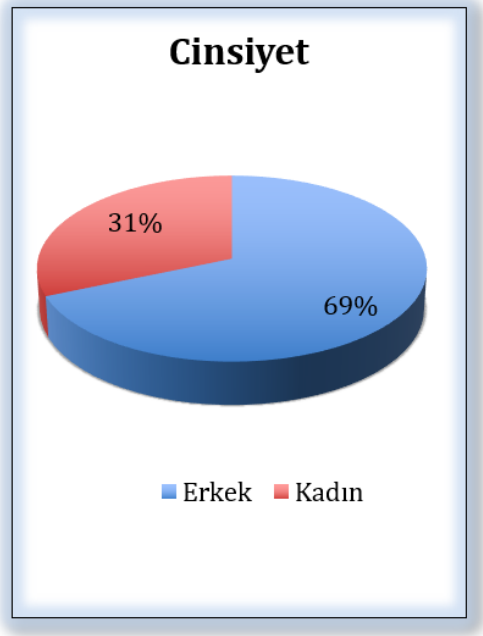
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Sürekli verilerin ortalama, standart sapma, median, minimum ve maksimum değerleri verildi. Kategorik veriler ve gruplanan sürekli veriler sayı ve yüzde olarak özetlenerek frekans tabloları oluşturuldu. Bağımsız iki grup karşılaştırılmalarında, sayısal değişkenlerin normal dağılım gösterdiği durumlarda Independent Samples t test, normal dağılım göstermediği durumlarda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Bağımsız ikiden fazla grup karşılaştırmalarında, sayısal değişkenlerin normal dağılım gösterdiği durumlarda One-Way ANOVA, normal dağılım göstermediği durumlarda ise Kruskall Wallis testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki farklılık karşılaştırmalarında Pearson Ki-Kare ve Fisher's Exact Test kullanıldı. Sağkalım analizinde Kaplan-Meier grafikleri, Log-rank testi ve Cox-Regresyon testleri uygulandı. Analizler R-project (version 3.6.0) ve RStudio ile survival ve finalfit paketleri kullanılarak yapıldı. p değeri 0.05 düzeyinde anlamlı olarak kabul edildi.

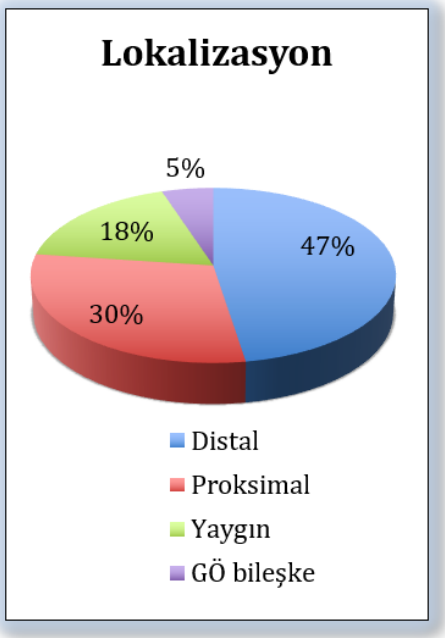
4.BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK VE KLİNİKOPATOLOJİK BULGULAR

Araştırmaya alınan 118 hastanın 81'i (%68,6) erkek, 37'si (%31,4) kadındır (Şekil 6). Olguların ortalama yaşı 62,89±11,96 olup, medyan 64 yaştır. Hastalar 33 ila 84 yaş aralığındadır. Tümörler lokalizasyonlarına göre sınıflandığında; 56'sı (%47,5) distal, 35'i (%29,7) proksimal ve 6'sı (%5,1) özofagogastrik bileşke yerleşimlidir. 21 olguda (%17,8) ise tümör mide duvarında yaygın tutulum göstermektedir (Şekil 7). Tümör boyutu 1,5 ila 25 cm aralığında olup, ortalama çap 6,62 cm'dir.



Şekil 6: Tümörlerin cinsiyet dağılımı



Şekil 7: Tümörlerin lokalizasyonlarına göre dağılımı

Olguların 5-51 ay arasında takip süreleri mevcuttur ve istatiksel analizin yapıldığı anda hastaların 76'sı (%64,6) hayattadır, 42'si (%35,6) kaybedilmiştir.

4.2. HİSTOMORFOLOJİK ÖZELLİKLERİN DAĞILIMI

Lauren'a göre sınıflamasına göre histolojik tümör tipinin klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi *Tablo 8'*de özetlenmiştir.

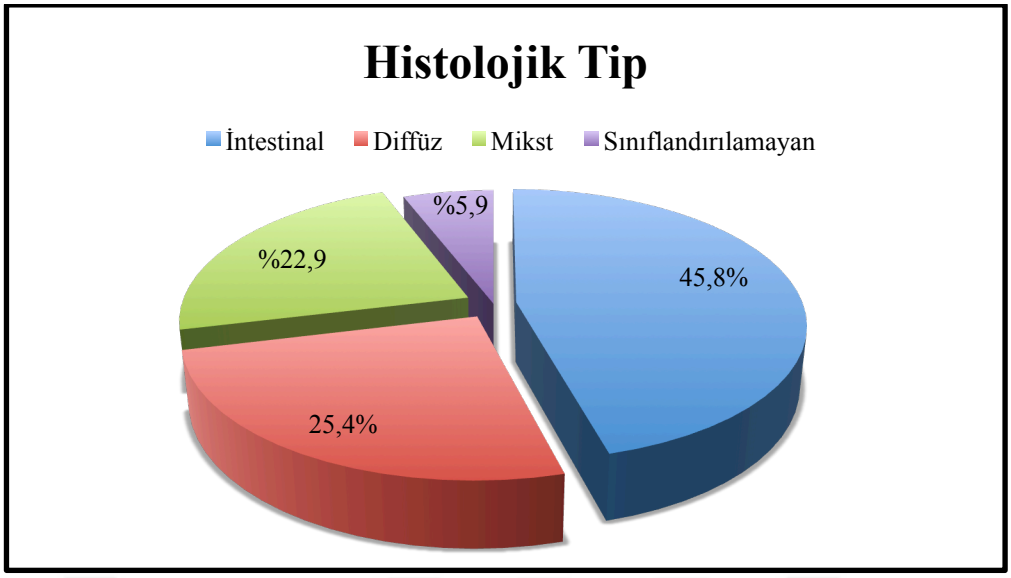
Tablo 8:Olguların Lauren'a göre tümör tiplerini ve klinikopatolojik parametrelerinin dağılımı

Lauren		Diffüz	İntestinal	Mikst	Sınıflandırılamayan	Toplam	*p*
Cinsiyet	**Erkek**	23 (28.4)	37 (45.7)	17 (21)	4 (4.9)	81	***0,588***
	Kadın	7 (18.9)	17 (45.9)	10 (27)	3 (8.1)	37	
Yaş	**Medyan**	59.5 (13.3)	63.8 (12.1)	64 (10.3)	65.7 (10)	62	***0,330***
Tümör Yerleşimi	**Distal**	19 (34)	20 (35,7)	13 (23,2)	4 (7,1)	56	***0,440***
	Proksimal	5 (10,6)	22 (46,8)	7 (14,8)	13 (27,6)	47	
	GÖB	1 (16,6)	3 (50)	2 (33,4)	0	6	
	Yaygın	5 (23,8)	9 (42,8)	5 (23,8)	2 (9,6)	21	
Boyut	**Medyan**	8.9 (5.1)	5.5 (2.2)	6.3 (2.7)	7.1 (2.8)	6,6	***0,004***
Derece	**İyi**	0 (0.0)	5 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	5	***<0.001***
	Orta	0 (0.0)	41 (83.7)	7 (14.3)	1 (2.0)	49	
	Az	30 (46.9)	8 (12.5)	20 (31.2)	6 (9.4)	64	
T_evresi	**T1**	0 (0.0)	4 (57.1)	2 (28.6)	1 (14.3)	7	***0,560***
	T2	3 (37.5)	4 (50.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	8	
	T3	7 (22.6)	16 (51.6)	5 (16.1)	3 (9.7)	31	
	T4	20 (27.8)	30 (41.7)	19 (26.4)	3 (4.2)	72	
LVI	**Yok**	4 (20.0)	10 (50.0)	3 (15.0)	3 (15.0)	20	***0,238***
	Var	26 (26.5)	44 (44.9)	24 (24.5)	4 (4.1)	98	
PNI	**Yok**	8 (21.1)	21 (55.3)	5 (13.2)	4 (10.5)	38	***0,115***
	Var	22 (27.5)	33 (41.2)	22 (27.5)	3 (3.8)	80	
Lenf Nodu Metastazı	**Yok**	5 (18.5)	16 (59.3)	4 (14.8)	2 (7.4)	27	***0,307***
	Var	25 (28.1)	36 (40.4)	23 (25.8)	5 (5.6)	89	
Stromal TİL	**Düşük**	26 (32.9)	34 (43.0)	19 (24.1)	0 (0.0)	79	***<0.001***
	Yüksek	4 (10.3)	20 (51.3)	8 (20.5)	7 (17.9)	39	

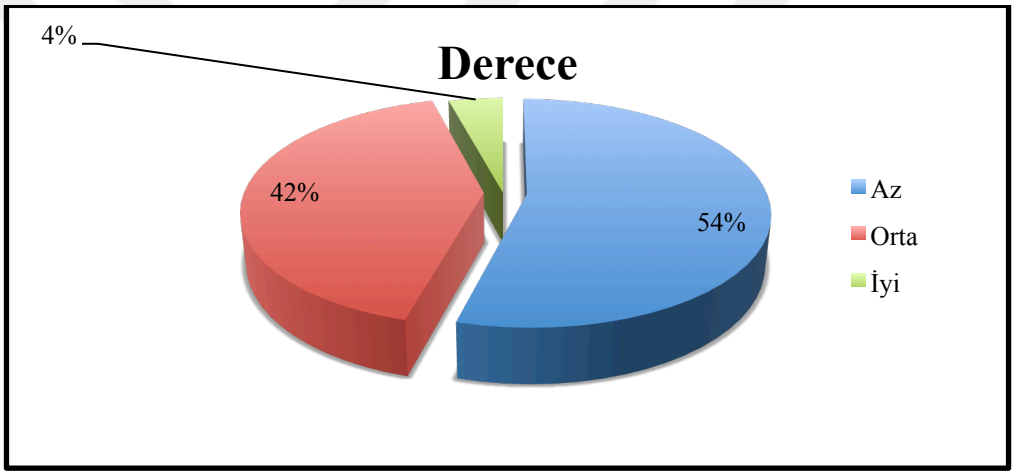
LVİ, lenfovasküler invazyon; PNİ, perinöral invazyon; TIL, tümörü infiltre eden lenfosit

Çalışmaya dahil edilen tümörlerin Lauren sınıflamasına göre 54'ü (%45,8) intestinal, 30'u (%25,4) diffüz, 27'si (%22,9) mikst ve 7'si (%5,9) sınıflandırılamayan tiptir. DSÖ sınıflamasına göre ise, 50'si (%42,4) tübüler, 26'sı (%22) mikst, 20'si (%16,9) zayıf koheziv, 10'u (%8,5) müsinöz, 7'si (%5,9) medüller/medüller benzeri morfoloji gösteren, 4'ü (%3,4) papiller ve 1 'i (%0,8) mikst adenonöroendokrin karsinom morfolojisindedir. DSÖ sınıflamasına göre histolojik alt tipleri oluşturan olgu sayıları, gruplar arasında homojen dağılmadığından histolojik tip açısından istatistiksel analiz Lauren sınıflamasına göre yapılmıştır *(Şekil 8)*. Lauren'e göre sınıflandırılamayan gruptaki tümörlerin tamamı DSÖ'ye göre medüller/medüller benzeri morfoloji gösteren tiptedir.

Tümörlerin 64'ü (%54,2) az diferansiye, 49'u (%41,5) orta derecede diferansiye, 5'i (%4,2) iyi diferansiyedir *(Şekil 9)*.

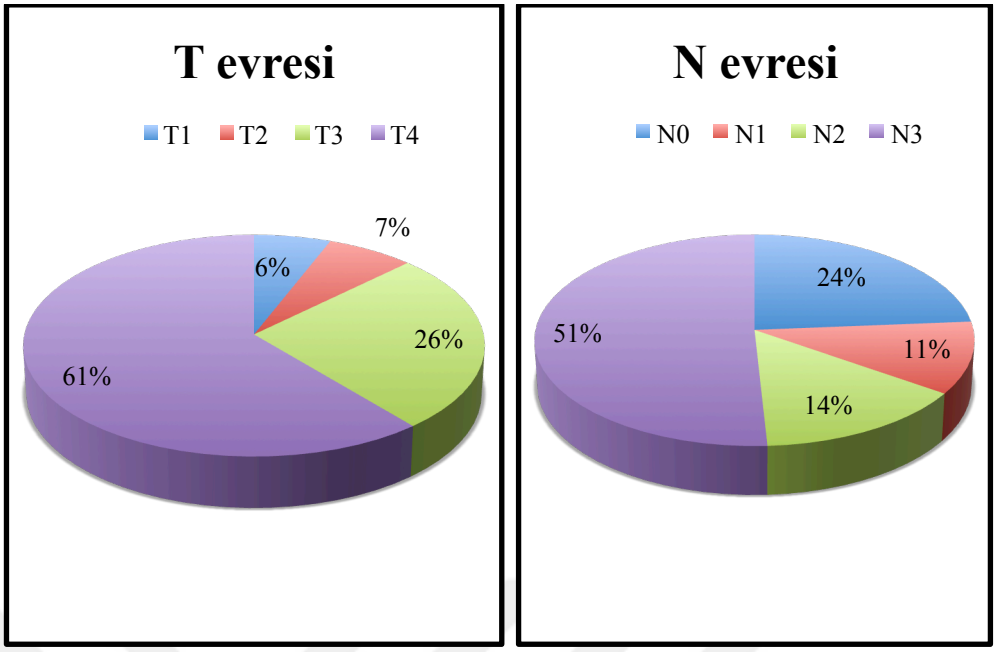


Şekil 8: Olguların Lauren Sınıflamasına göre histolojik tip dağılımı



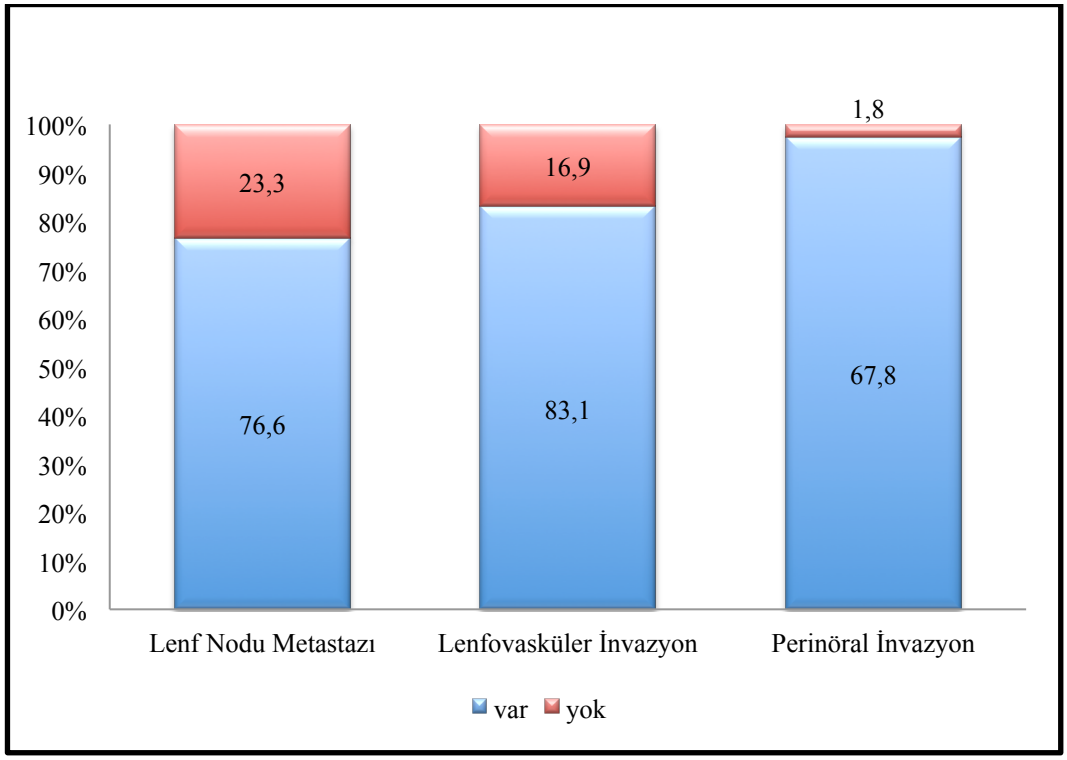
Şekil 9: Olguların diferansiasyon derecesine (grade) göre dağılımı

Patolojik T evrelerine göre 7 olgu (%5,9) T1, 8 olgu (%6,8) T2, 31 olgu (%26,3) T3, 72 olgu (%61) T4 olarak değerlendirilmiştir. Lenf nodu tutulum evrelerine göre 28 olguda (%23,7) lenf nodu tutulumu izlenmemiştir. 13 olgu (%11) N1 evresinde, 17 olgu (%14,4) N2 evresinde, 60 olgu (%50,8) N3 evresinde bulunmuştur *(Şekil 10)*.



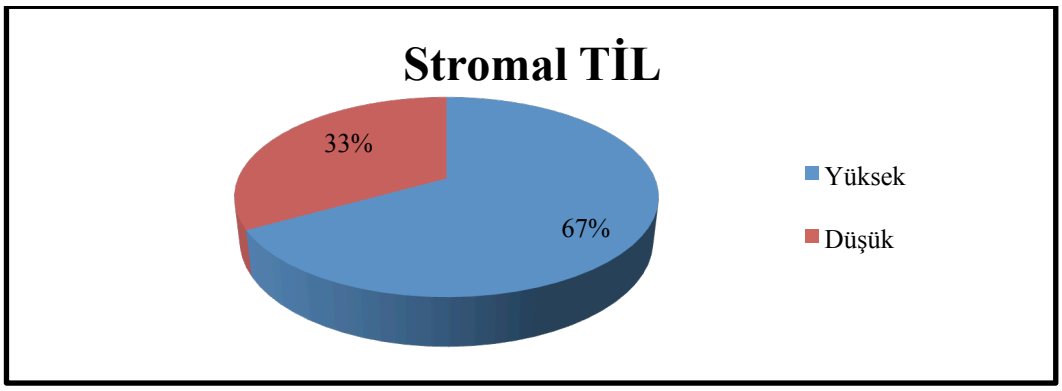
Şekil 10: Olguların T ve N evre gruplarına göre dağılımı

Olguların 89'unda (%75,4) lenf nodu metastazı mevcut olup, 28'sinde (%22,9) lenf nodu metastazı görülmemiştir. 2 olguda ise lenf nodu disseksiyonu yapılmamıştır. Lenfovasküler invazyon olguların 98'inde (%83,1), perinöral invazyon ise 80'inde (%67,8) izlenmiştir *(Şekil 11)*.



Şekil 11: Olgularda lenf nodu metastazı, lenfovasküler invazyon ve perinöral invazyon durumu

Stromal TİL olguların 79'unda (%66,9) düşük, 39'unda (%33,1) yüksek bulunmuştur *(Şekil 12)*.



Şekil 12: Olguların stromal TİL dağılımı

Lauren sınıflamasına göre histolojik tümör tipleri ile cinsiyet, yaş ve T evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,050)**.

Lauren sınıflamasına göre histolojik tümör tipleri ile tümör çapı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcut olup, diffüz tipte tümör çapı diğer tiplere göre daha yüksek bulunmuştur (**p=0,004**).

Lauren sınıflamasına göre histolojik tümör tipleri ve tümör derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcuttur. Tümör derecesi, diffüz tipte diğer tiplere oranla daha yüksek saptanmıştır **(p<0,001)**.

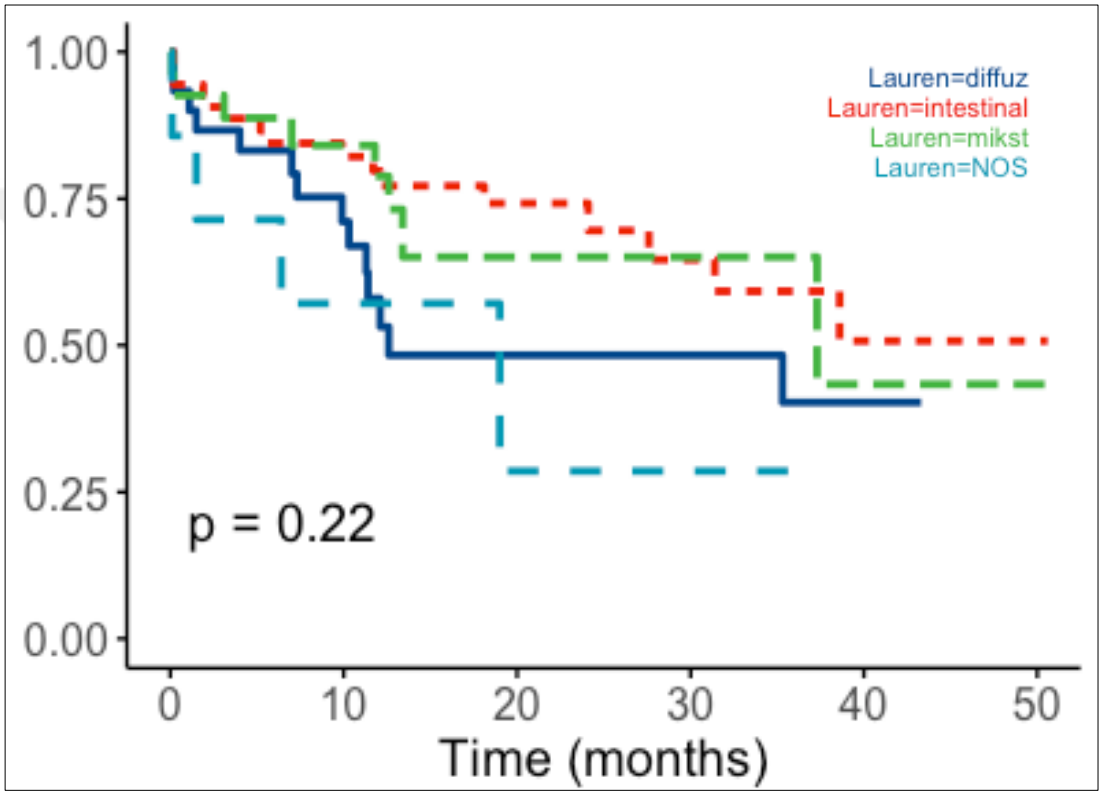
Lauren sınıflamasına göre histolojik tümör tipleri ile lenf nodu tutulumu, lenfovasküler invazyon ve perinöral invazyon durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır **(p>0,050)**.

Lauren sınıflamasına göre histolojik tümör tipleri ve stromal TİL durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Lenfoid stromalı (medüller/ medüller benzeri) olguların oluşturduğu sınıflandırılamayan grupta sTİL diğer gruplardan yüksek bulunmuştur **(p<0,001)**.

Yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu, stromal TİL, patolojik T evresi, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon durumları genel sağkalım süresi ilişkili bulunmamıştır**(p>0,050)**.

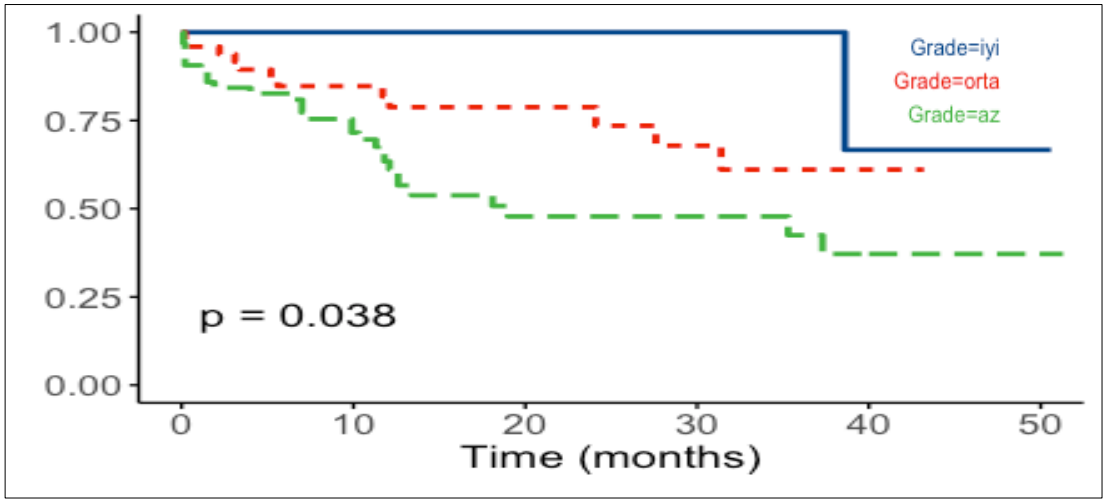
Lauren sınıflamasına göre histolojik tiplere göre, diffüz tipin medyan genel sağkalım süresi 12,6 ay, mikst tipin 37,7 ay, sınıflandırılamayan tipin 19 aydır. 12

aylık sağkalım; diffüz tipte %58 (CI. 41- 81), intestinal tipte %79,7 (CI. 9,2-91,9), mikst tipte %78,8 (CI. 63,7-97,6) ve sınıflandırılamayan tipte %57,1'dir (CI. 30,1-1). 36 aylık sağkalım; diffüz tipte %40,3 (CI. 23,2-69,9), intestinal tipte %59,2 (CI 43,4-80,8), mikst tipte %65 (CI. 46-92) ve sınıflandırılamayan tipte %28,6'dir (CI. 62-1). İntestinal tip olan olguların medyan yaşam süresi diğer tiplerden daha yüksek olmakla birlikte, bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır **(p>0,050)** *(Şekil 13)*.



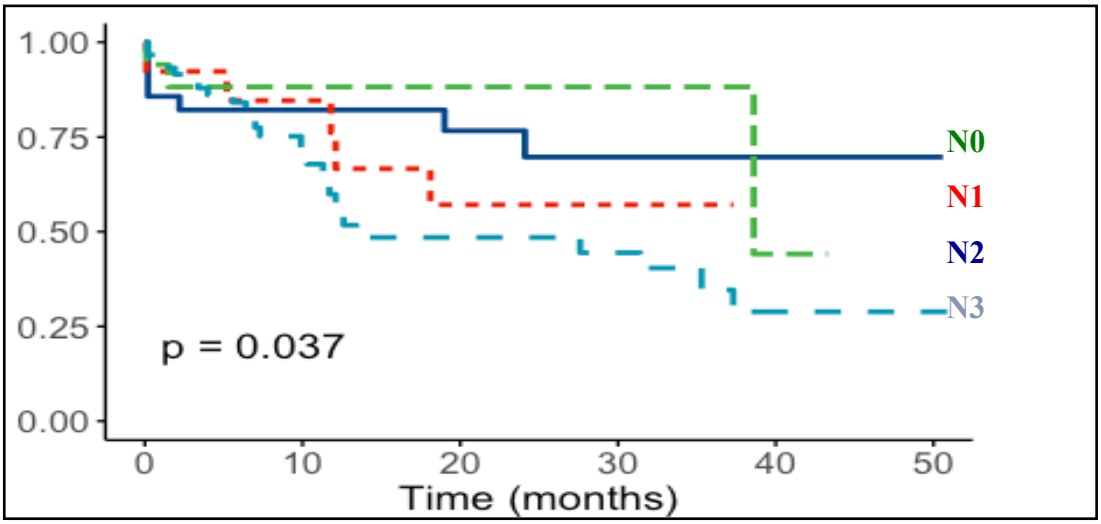
Şekil 13: *Olguların Lauren sınıflamasındaki histolojik tümör tiplerine göre genel sağkalım durumu (Kaplan Meier)*

Histolojik derece ile sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmıştır **(p=0,038).** Histolojik derece arttıkça sağkalım süresi azalmaktadır. 12 aylık sağkalım; orta derecede diferansiye olgularda %88,8 (CI. 71-94,2), az diferansiye olgularda %63,4 (CI. 51,9-77,5). 36 aylık sağkalım; orta diferansiye olgularda %61,1 (CI. 43,8-85,2), az diferansiye olgularda %42,5'dir (CI. 29-62,3). Histolojik derece arttıkça sağkalım süresi azalmaktadır *(Şekil 14)***.**



Şekil 14: *Olguların tümörün derecesine göre genel sağkalım durumu (Kaplan Meier)*

N evrelerine göre 12 aylık sağkalım; N0 evresinde %88,2 (CI. 74,2-1), N1 evresinde %76,2 (CI. 55,8-1), N2 evresinde %82,1 (CI. 69,1-97,6), N3 evresinde %59,9'dur (CI. 47-76,3). 36 aylık sağkalım; N0 evresinde %88,2 (CI. 74,2-1), N1 evresinde %57,1 (CI. 34,4-94,8), N2 evresinde %69,7 (CI. 52,2-93), N3 evresinde %34,6'dır (CI. 20,8-57,5). N2 evresinde mediyan sağkalım 38,6 ayken, N3 evresinde 13,4 aydır. N evresi ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır **(p=0,037).** N evresi arttıkça, genel sağkalım süresi azalmaktadır. *(Şekil 15).*



Şekil 15: *Olguların N evresine göre genel sağkalım durumu (Kaplan Meier)*

4.3. İMMÜNHİSTOKİMYASAL BULGULAR

4.3.1. HER-2

İmmünhistokimyasal ve in situ hibridizasyon yöntemiyle değerlendirilen HER-2 durumunun klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi *Tablo 9*'da görülmektedir.

Tablo 9: Olgularda HER-2 ekspresyonu ile klinikopatolojik parametrelerin ilişkisi

HER-2		**Negatif**	**Pozitif**	**Toplam**	***p***
Cinsiyet	**Erkek**	73 (90.1)	8 (9.9)	81	***0.543***
	Kadin	32 (86.5)	5 (13.5)	37	
Yaş	**Medyan**	62.5	65.9	62.9	***0.457***
Tümör Yerleşimi	**Distal**	52	4	56	***0.486***
	Proksimal	29	6	35	
	GÖB	5	1	6	
	Yaygın	19	2	21	
Boyut	**Medyan**	6.7	6.2	6.6	***0.466***
Lauren	**diffuz**	29 (96.7)	1 (3.3)	30	***0.045***
	intestinal	44 (81.5)	10 (18.5)	54	
	mikst	25 (92.6)	2 (7.4)	27	
	Sınıflandırılamayan	7 (100)	0	7	
Derece	**iyi**	4 (80.0)	1 (20.0)	5	***0.007***
	orta	39 (79.6)	10 (20.4)	49	
	az	62 (96.9)	2 (3.1)	64	
T evresi	**T1**	6 (85.7)	1 (14.3)	7	***0.869***
	T2	8 (100)	0	8	
	T3	28 (90.3)	3 (9.7)	31	
	T4	63 (87.5)	9 (12.5)	72	
Lenfovasküler invazyon	**Yok**	18 (90.0)	2 (10.0)	20	***1.000***
	Var	87 (88.8)	11 (11.2)	98	
Perinöral invazyon	**Yok**	35 (92.1)	3 (7.9)	38	***0.545***
	Var	70 (87.5)	10 (12.5)	80	
Lenf Nodu Metastazi	**Yok**	23 (85.2)	4 (14.8)	27	***0.497***
	Var	80 (89.9)	9 (10.1)	89	
Stromal TİL	**Düşük**	69 (87.3)	10 (12.7)	79	***0.541***
	Yüksek	36 (92.3)	3 (7.7)	39	

HER-2 skoru, 87 (%73,3) olguda 0, 17 (%14,4) olguda +1, 3 (%2,5) olguda +2, 11 (%9,3) olguda +3'tür. HER-2 skoru +2 olan 3 olguda SİSH analizi sonucu, 2 olguda gen amplikasyonu izlenmiş olup, 1 olguda gen amplifikasyonu izlenmemiştir.

Sonuç olarak 105 (%89) olguda HER-2 negatifken, 13 (%11) olguda pozitif saptanmıştır.

HER-2 ekspresyon durumu ile cinsiyet, yaş ve tümör çapı parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,050**).

HER-2 pozitif tümörlerin, 6'sı (%46,2) proksimal, 4'ü (%30,8) distal, 1'i (%7,7) gastroözefageal bileşke ve 2'si (%15,4) tüm midede yaygın yerleşimlidir. Tümör lokalizasyonu ile HER-2 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (***p>0,05).***

DSÖ histolojik sınıflamasına göre; tübüler tipte 10 (%20), mikst tipte 2 (%7,7) ve müsinöz 1 (%10) olguda HER-2 pozitifliği saptanmıştır. Zayıf koheziv, medüller/medüller benzeri morfolojili, papiller, adenonöroendokrin histolojik tipteki olgularda HER-2 pozitifliği izlenmemiştir.

Lauren sınıflamasına göre histolojik tümör tipi ile HER-2 ekspresyon durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmış olup, intestinal tipte 10 (%18,5), mikst tipte 2 (%3,1), diffüz tipte 1 (%3,3) olguda HER-2 pozitif bulunmuştur, sınıflandırılamayan gruptaki 7 olgunun tamamında HER-2 negatiftir **(0.045)**.

DSÖ derecelendirme sistemi ile HER-2 durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. İyi diferansiye olguların 1'i (%20), orta derecede diferansiye olguların 10'u (%20,4), az diferansiye olguların 2 'si (%3,1) HER-2 pozitif saptanmıştır. Az diferansiye olgularda HER-2 ekspresyonu, iyi ve orta derecede diferansiye olgulardan anlamlı olarak düşük bulunmuştur (**p=0,007)**.

Patolojik T evresi ile HER-2 durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,050)**. T1 olgularının 1'inde (%14,3), T3 olgularının 3'ünde (%9,7), T4 olgularının 9'unda (%12,5) HER-2 pozitiftir. 8 T2 olgusunun tamamında HER-2 negatif saptanmıştır.

Lenfovasküler invazyon ile HER-2 ekspresyon durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,050)**. HER-2 pozitifliği saptanan 11 (%85) olguda lenfovasküler invazyon izlenirken, HER-2 pozitif 2 (%15) olguda lenfovasküler invazyon izlenmemiştir.

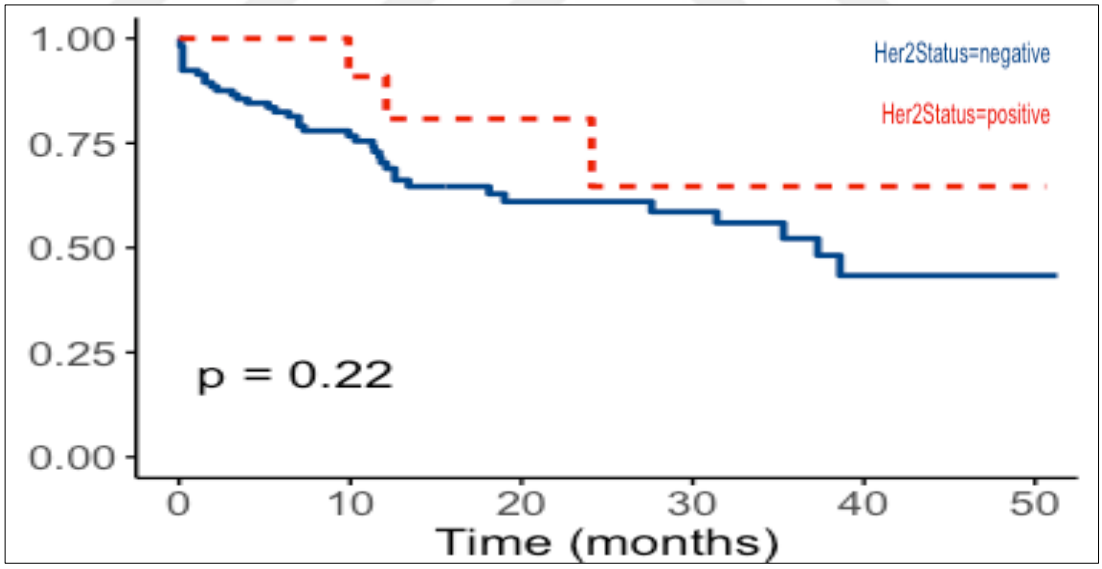
Perinöral invazyon ile HER-2 ekspresyon durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,050)**. HER-2 pozitifliği saptanan 10 (%77) olguda

perinöral invazyon izlenirken, HER-2 pozitif 3 (%33) olguda perinöral invazyon izlenmemiştir.

Lenf nodu metastazı durumu ile HER-2 pozitifiliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,050)**. HER-2 pozitifliği saptanan 9 (%69) olguda lenf nodu metastazı izlenirken, HER-2 pozitif 4 (%31) vakada lenf nodu metastazı izlenmemiştir.

Stromal TİL ile HER-2 pozitifiliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,050)**. HER-2 pozitifliği gösteren 3 (%23) olguda stromal TİL yüksek saptanırken, HER-2 pozitifliği gösteren 10 (%77) olguda düşük bulunmuştur.

HER-2 pozitif olguların 12 aylık sağkalımları %90,9 (CI. 75,4-1), 36 aylık sağkalımları %64,6 (CI. 38,1-1); HER-2 negatif olguların 12 aylık sağkalımları %70,3 (CI. 61,5-80,4), 36 aylık sağkalımları %52,2'dir (CI. 40,5-67,2). HER-2 pozitif olguların sağkalımları, HER-2 negatif olanlara göre nispeten yüksek olsa da HER-2 durumu ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,050)** *(Şekil 16)*.



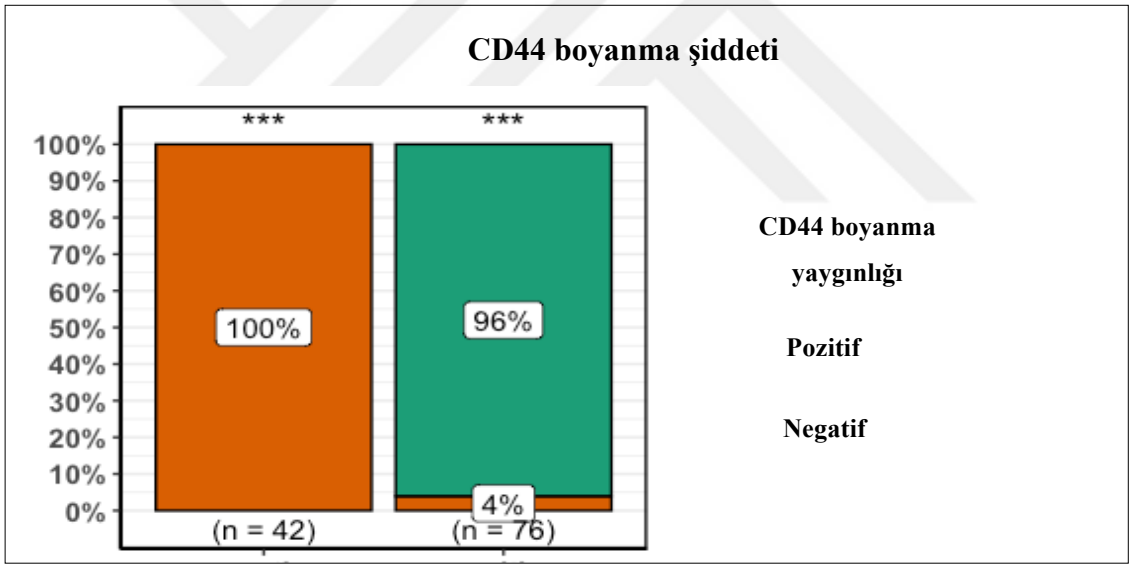
Şekil 16: *Olgularda HER-2 durumu ile genel sağkalım ilişkisi (Kaplan Meier)*

4.3.2. CD44

CD44 immün boyanması değerlendirilirken hem boyanma şiddeti hem de boyanma yaygınlığı dikkate alındı. Tümör hücrelerinin boyanma yüzdesine göre;

<%5 (skor 0), %5-10 (skor 1), 11-50 (skor 2), >%50 (skor 3) olmak üzere dört kategoriye; boyanma yoğunluğuna göre ise; boyanma yok(skor 0), hafif (skor 1), orta (skor 2), şiddetli (skor 3) olmak üzere yine dört kategoriye ayrıldı. Skor (0) ve skor(1) negatif, skor (2) ve skor(3) pozitif kabul edildiğinde; CD44 boyanma yaygınlığı ile CD44 boyanma şiddeti açısından yapılan skorlamanın birbiriyle korelasyon gösterdiği saptandı. Yani CD44 boyanma yaygınlık skoru yüksek olan (skor2 ve skor3) olguların CD44 boyanma şiddeti skoru da yüksek bulundu *(Şekil 17)*.

İmmunohistokimyasal değerlendirme ile elde edilen CD44 boyanma şiddeti ve boyanma yaygınlığının klinikopatolojik veriler ile ilişkisi *Tablo 10*'da sunulmuştur.



Şekil 17: Olgularda CD44 boyanma şiddeti ve yaygınlığı ilişkisi

Tablo 10: Olgularda CD44 boyanma şiddeti ve yaygınlığının klinikopatolojik parametreler ile ilişkisi

		CD44 boyanma şiddeti		*p*	CD44 boyanma yaygınlığı		*p*	Toplam
		Negatif	**Pozitif**		**Negatif**	**Pozitif**		
Cinsiyet	Erkek	29 (35.8)	52 (64.2)	***1.000***	32 (39.5)	49 (60.5)	***0.688***	81
	Kadin	13 (35.1)	24 (64.9)		13 (35.1)	24 (64.9)		37
Yaş	Medyan	61.0 (11.5)	63.9 (12.2)	***0.233***	61.4 (11.2)	63.8 (12.4)	***0.299***	62.9
Tümör Yerleşimi	Distal	17 (30.3)	39 (69.7)	***0,672***	18 (32.1)	38 (67.9)	***0.560***	56
	Proksimal	15 (42.8)	20 (57.2)		16 (45.7)	19 (54.3)		35
	GÖB	2 (33.3)	4 (66.7)		3 (50.0)	3 (50.0)		6
	Yaygın	8 (38.0)	13 (62.0)		8 (38.0)	13 (62)		21
Boyut	Medyan	6.0 (2.9)	7.0 (3.8)	***0.140***	6.0 (2.9)	7.0 (3.9)	***0.129***	6.6
Lauren	Diffüz	9 (30.0)	21 (70.0)	***0.151***	10 (33.3)	20 (66.7)	***0.227***	30
	İntestinal	25 (46.3)	29 (53.7)		26 (48.1)	28 (51.9)		54
	Mikst	6 (22.2)	21 (77.8)		7 (25.9)	20 (74.1)		27
	Sın*	2 (28.6)	5 (71.4)		2 (28.6)	5 (71.4)		7
Derece	iyi	4 (80.0)	1 (20.0)	***0.018***	4 (80.0)	1 (20.0)	***0.030***	5
	orta	21 (42.9)	28 (57.1)		22 (44.9)	27 (55.1)		49
	az	17 (26.6)	47 (73.4)		19 (29.7)	45 (70.3)		64
T evresi	T1	4 (57.1)	3 (42.9)	***0.440***	4 (57.1)	3 (42.9)	***0.589***	7
	T2	4 (50.0)	4 (50.0)		4 (50.0)	4 (50.0)		8
	T3	11 (35.5)	20 (64.5)		12 (38.7)	19 (61.3)		31
	T4	23 (31.9)	49 (68.1)		25 (34.7)	47 (65.3)		72
HER-2	negatif	33 (31.4)	72 (68.6)	***0.012***	36 (34.3)	69 (65.7)	***0.030***	105
	pozitif	9 (69.2)	4 (30.8)		9 (69.2)	4 (30.8)		13
MMR	MSİ	5 (33.3)	10 (66.7)	***1.000***	6 (40.0)	9 (60.0)	***1.000***	15
	MSS	37 (35.9)	66 (64.1)		39 (37.9)	64 (62.1)		103
LVI	Yok	10 (50.0)	10 (50.0)	***0.199***	10 (50.0)	10 (50.0)	***0.312***	20
	Var	32 (32.7)	66 (67.3)		35 (35.7)	63 (64.3)		98
PNI	Yok	16 (42.1)	22 (57.9)	***0.313***	16 (42.1)	22 (57.9)	***0.550***	38
	Var	26 (32.5)	54 (67.5)		29 (36.2)	51 (63.7)		80
Lenf Nodu Metastazı	Yok	12 (44.4)	15 (55.6)	***0.363***	12 (44.4)	15 (55.6)	***0.507***	27
	Var	30 (33.7)	59 (66.3)		33 (37.1)	56 (62.9)		89
Stromal TİL	Düşük	31 (39.2)	48 (60.8)	***0.308***	33 (41.8)	46 (58.2)	***0.315***	79
	Yüksek	11 (28.2)	28 (71.8)		12 (30.8)	27 (69.2)		39

**Sınıflandırılamayan; MMR, mismatch repeair; LVİ, lenfovasküler invazyon; PNİ,perinöral invazyon*

CD44 boyanma şiddetine göre yapılan analizde; CD44 pozitif olgu sayısı 76 (%64,4), CD44 negatif olgu sayısı 42'dir (%35,6). CD44 boyanma yaygınlığına göre yapılan analizde ise, benzer şekilde, pozitif olgu sayısı 73 (%61,9), negatif olgu sayısı 45 (%38,1) bulunmuştur.

CD44 boyanma şiddetine göre; erkek hastaların 52'sinde (%64,2), kadın hastaların 24'ünde (%64,9) CD44 pozitif bulundu. CD44 boyanma yaygınlığına göre ise, erkek hastaların 49'unda (%60,5), kadın hastaların ise yine 24'ünde (%64,9) CD44 pozitif bulunmuştur. p değerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır **(p >0,05)**.

Yaş, tümör lokalizasyonu ve tümör çapı ile CD44 durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Lauren sınıflamasına göre histolojik tümör tipi ve CD44 boyanma şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Diffüz tipte 70 (%21) olguda, intestinal tipte 29 (%53,7) olguda, mikst tipte 21 (%77,8) ve sınıflandırılamayan tipte 5 (%71,4) olguda CD44 pozitif bulunmuştur **(p>0,05)**. Lauren sınıflamasına göre histolojik tümör tipi ve CD44 boyanma yaygınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Diffüz tipte 20 (%66,7) olguda, intestinal tipte 28 (%51,9) olguda, mikst tipte 20 (%74,1) ve sınıflandırılamayan tipte 5 (%71,4) olguda CD44 pozitif bulunmuştur **(p>0,05)**.

CD44 boyanma şiddetine göre; tübüler tipte 27 (%54), mikst tipte 20 (%76,9), zayıf koheziv tipte 14 (%70), müsinöz 7 (%70), medüller/medüller benzeri morfolojili tipte 5 (%71,4), papiller tipte 2 (%50), adenonöroendokrin 1 (%100) olguda pozitiflik saptanmıştır. CD44 boyanma yoğunluğuna göre; tübüler tipte 26 (%52), mikst tipte 19 (%73,1), zayıf koheziv tipte 14 (%70), müsinöz 6 (%60), medüller/medüller benzeri morfolojili tipte 5 (%71,4), papiller tipte 2 (%50), adenonöroendokrin 1 (%100) olguda pozitiflik saptanmıştır.

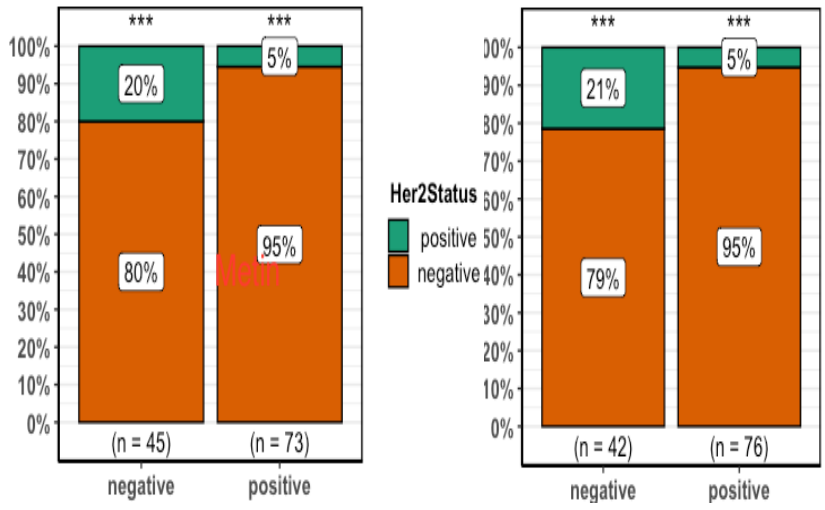
DSÖ derecelendirmesi ve CD44 boyanma şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır **(p=0,018)**. İyi diferansiye olan olguların 1'inde (%20), orta derece diferansiye olguların 28'inde (%57,1), az diferansiye olguların 47'sinde (%73,4) CD44 pozitif bulunmuştur. Az diferansiye olgularda CD44 boyanma şiddeti pozitifliği, orta ve iyi diferansiye olgulara göre daha fazladır. DSÖ derecelendirmesi ve CD44 boyanma yaygınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır **(p=0,030)**. İyi diferansiye olan olguların 1'inde (%20), orta derece diferansiye olguların 27'inde (%55,1), az diferansiye olguların 45'sinde (%70,3) CD44 boyanma yaygınlığı pozitif bulunmuştur. Az diferansiye olgularda CD44 pozitifliği, orta ve iyi diferansiye olgulara göre daha fazladır.

T evresi ile CD44 boyanma şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,05)** . 3 (%42,9) T1, 4 (%50) T2, 20(%64,5) T3, 49(%68,1) T4 olgusunda CD44 pozitif bulunmuştur. T evresi ile CD44 boyanma yaygınlığı arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır **(p>0,05)** . 3 (%42,9) T1, 4 (%50) T2, 19 (%61,3) T3, 47 (%65,3) T4 olgusunda CD44 pozitif bulunmuştur

CD44 boyanma şiddeti ile perinöral invazyon, lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Yine CD44 boyanma yaygınlığı ile perinöral invazyon, lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,05)** .

Stromal TİL ve CD44 boyanma şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,05)** . Stromal TİL yanıtı yüksek olan 28 (%71,8) olguda, düşük olan 48 (%60,8) olguda CD44 pozitif saptanmıştır. Stromal TİL durumu ve CD44 boyanma yaygınlığı arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,05).** Stromal TİL yanıtı yüksek olan 27 (%69,2) olguda, düşük olan 46 (%58,2) olguda CD44 pozitif bulunmuştur.

HER-2 reseptörü pozitifliği ile CD44 boyanma şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır **(p=0,012)**. HER-2 reseptör pozitif olan olguların 4'ünde (%30,8), HER-2 reseptör negatif olan olguların 72'sinde (%68,6) CD44 pozitif bulunmuştur. HER-2 reseptörü pozitifliği ile CD44 boyanma yaygınlığı arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır **(p=0,030)**. HER-2 reseptör pozitif olan olguların 4'ünde (%30,8), HER-2 reseptör negatif olan olguların 69'unda (%65,7) CD44 pozitif bulunmuştur *(Şekil 18)*. Hem boyanma şiddeti hem de yaygınığı bakımından HER-2 negatif olgularda CD44 ekspreyonu HER-2 pozitif olgulardan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.



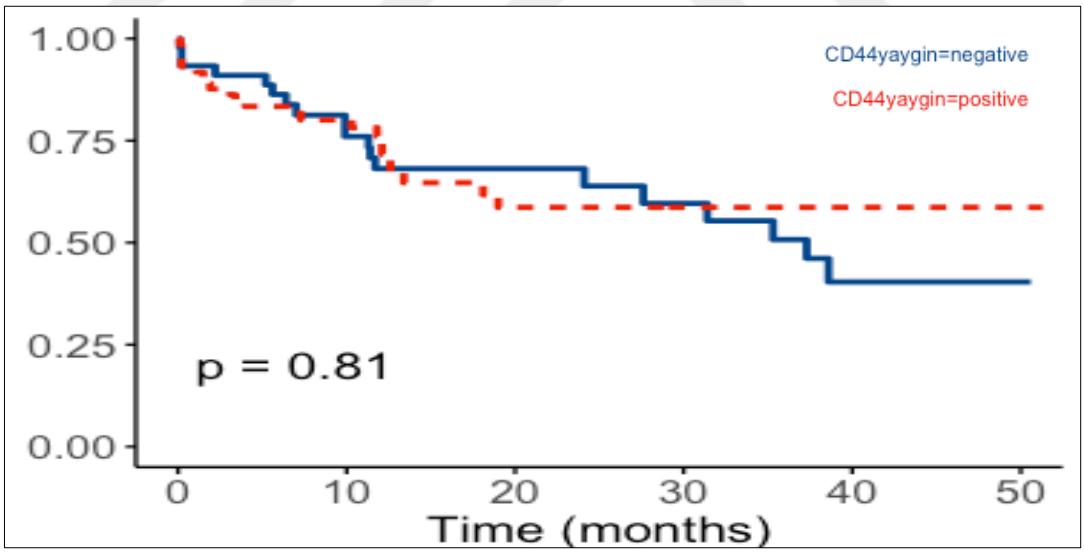
CD44 boyanma yaygınlığı **CD44 boyanma şiddeti**

Şekil 18: Olgularda CD44 ekspresyonu ve Her-2 ilişkisi

Mikrosatellit instabilite gösteren olguların 10'unda (%66,7) CD44 boyanma şiddeti pozitif, 5'inde (%33,3) CD44 boyanma şiddeti skoru negatif bulunmuştur. Mikrosatellit instabilite gösteren olguların 9'unda (%60), CD44 boyanma yaygınlığı pozitif, 6'sında (%40) CD44 boyanma yaygınlığı skoru negatif bulunmuştur.

Mikrosatellit instabilite durumu ile CD44 boyanma şiddeti ve yaygınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,050)**.

CD44 durumu ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,050).** CD44 pozitif olguların 12 aylık sağkalımları %76,1 (CI. 65,2-86,3), 36 aylık sağkalımları %53,5 (CI. 40-71,6); CD44 negatif olguların 12 aylık sağkalımları %69,1 (CI. 55,9-85,4), 36 aylık sağkalım %54,9'dur (CI. 39,2-76,9) *(Şekil 19)*.



Şekil 19*: Olgularda CD44 ekspresyonuna göre genel sağkalım durumu(Kaplan Meier)*

4.3.3. MLH-1, PMS-2, MSH-2, MSH6

İmmunohistokimyasal dörtlü global değerlendirme ile elde edilen MMR protein kaybı sonuçlarının klinikopatolojik parametreler ile ilişkisi *Tablo 11*'de sunulmuştur.

Tablo 11: Olgularda MSİ durumu ile klinikopatolojik parametrelerin ilişkisi

		MSİ	MSS	Toplam	*p*
Cinsiyet	Erkek	10 (12.3)	71 (87.7)	81	***1.000***
	Kadin	5 (13.5)	32 (86.5)	37	
Yaş	Medyan	64.9(9.6)	62.6(12.3)	62.9(12.0)	***0.523***
Boyut	Medyan	7.2 (3.1)	6.5 (3.6)	6.6 (3.5)	***0.262***
Tümör Yerleşimi	Distal	8 (53.3)	48 (46,7)	56	***0,513***
	Proksimal	3 (20)	32 (80)	35	
	GÖB	0	6 (100)	6	
	Yaygın	4 (26,7)	17 (73,3)	21	
Lauren	Diffüz	2 (6.7)	28 (93.3)	30	***0.001***
	İntestinal	6 (11.1)	48 (88.9)	54	
	Mikst	2 (7.4)	25 (92.6)	27	
	Sınıflandırılamayan	5 (71.4)	2 (28.6)	7	
Derece	iyi	1 (20.0)	4 (80.0)	5	***0.788***
	orta	6 (12.2)	43 (87.8)	49	
	az	8 (12.5)	56 (87.5)	64	
T_evresi	T1	2 (28.6)	5 (71.4)	7	***0.311***
	T2	1 (12.5)	7 (87.5)	8	
	T3	5 (16.1)	26 (83.9)	31	
	T4	7 (9.7)	65 (90.3)	72	
CD44 şiddeti	negatif	5 (11.9)	37 (88.1)	42	***1.000***
	pozitif	10(13.2)	66 (86.8)	76	
CD44 yaygınlığı	negatif	6 (13.3)	39 (86.7)	45	***1.000***
	pozitif	9 (12.3)	64 (87.7)	73	
HER-2	negatif	14(13.3)	91 (86.7)	105	***1.000***
	pozitif	1 (7.7)	12 (92.3)	13	
LVI	Yok	4 (20.0)	16 (80.0)	20	***0.281***
	Var	11(11.2)	87 (88.8)	98	
PNI	Yok	8 (21.1)	30 (78.9)	38	***0.078***
	Var	7 (8.8)	73 (91.2)	80	
Lenf Nodu Metastazı	Yok	5 (18.5)	22 (81.5)	27	***0.336***
	Var	10 (11.2)	79 (88.8)	89	
Stromal TİL	Düşük	2 (2.5)	77 (97.5)	79	***<0.001***
	Yüksek	13 (33.3)	26 (66.7)	39	

LVİ, lenfovasküler invazyon; PNİ, perinöral invazyon; TİL, tümörü infiltre eden lenfosit; MSİ,mikrosatellit instabil; MSS, mikrosatellit stabil

13 (%11) olguda PMS-2 ve MLH-1 , 1 (%0,8) olguda izole PMS-2, 1 (%0,8) olguda MSH-2 ve MSH-6 proteinlerinde nükleer ekspresyon kaybı izlenmiştir. Sonuç olarak mikrosatellit instabilite 15 (%12,7) olguda saptanmıştır.

MSİ durumu ile cinsiyet, yaş ve tümör çapı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,050)**. MSİ tümörlerin 8'i (%53,3) distal, 3'ü (%20) proksimal ve 4'ü (%26,7) midede yaygın tutulum göstermektedir. Distalde lokalize tümörlerde MSİ daha fazla bulunmakla birlikte tümör lokalizasyonu ile MSİ durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,050)**.

DSÖ sınıflamasına göre; tübüler tipte 4 (%8), mikst tipte 1 (%3,8), zayıf koheziv tipte 0, müsinöz 2 (%20), medüller/medüller benzeri morfolojili tipte 5 (%71,4), papiller tipte 2 (%50), adenonöroendokrin 1 (%100) olguda mikrosatellit instabilite saptanmıştır.

Lauren sınıflamasına göre diffüz tipte 2 (%6,7) olguda, intestinal tipte 6 (%11,1) olguda, mikst tipte 2 (%7,4) olguda, sınıflandırılamayan tipte 5 (%71,4) olguda mikrosatellit instabilite saptanmıştır. MSI durumu ile Lauren' a göre histolojik tümör tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır **(p=0,001)**. Çalışmayı oluşturan vakalar içerisinde Lauren'e göre sınıflandırılamayan tiplerin tamamı medüller/medüller benzeri morfoloji göstermektedir. Bu gruptaki MSİ diğer gruplardan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Patolojik T evreleri ile MSİ durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,050)**.

Tümör derecesi (grade) ile MSİ durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,050)**.

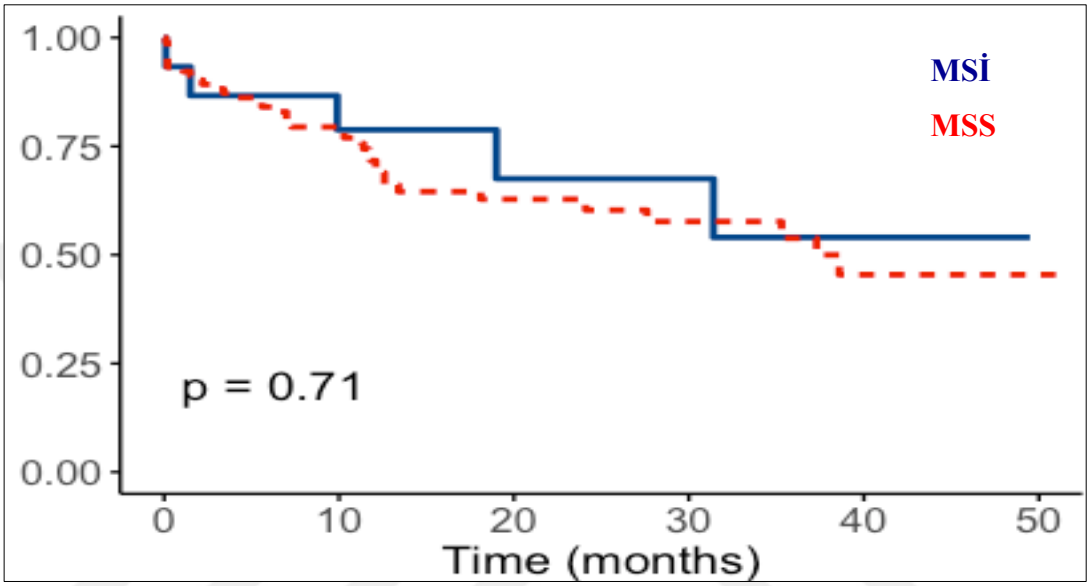
Perinöral invazyon, lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı durumu ile MSİ durumu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,050)**.

Mikrosatellit instabilite izlenen 13 (%87) olguda stromal TİL yüksek, 2 (%13) olguda stromal TİL düşük saptanmıştır. MSİ durumu ile stromal TİL arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır **(p<0,001)**. MSI tümörlerde stromal TİL yanıtı, MSS tümörlere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

CD44 ekspresyonu ile MSİ durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,050)**.

Her-2 durumu ile MSİ durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,050)**.

MSİ durumu ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,050).** MSİ olguların 12 aylık sağkalımları %78,8 (CI. 60-1), 36 aylık sağkalımları %54 (CI. 29,7-98,3); MSS olguların 12 aylık sağkalımları %71,7 (CI. 62,9-81,7), 36 aylık sağkalımları %53,8'dir (CI. 42,1-68,9) *(Şekil 20)*.



Şekil 20: *Olgularda MSİ durumunun göre genel sağkalım ile ilişkisi (Kaplan Meier)*

4.3.4. PDL-1

Mide karsinomlarında PDL-1 ekspresyonu değerlendirmesinde seçilmesi gereken cut off değeri konusunda fikir birliği sağlanamamıştır. Literatürde %1, %5 ve %10 gibi cut off değerleri bulunmaktadır. Biz de çalışmamızda %1, %5 ve %10 cut off değerlerini ayrı ayrı kullanarak, her bir değerin klinikopatolojik parametrelerle ilişkisini araştırdık. Ayrıca PDL-1 ekspresyonunu boyanma yüzdesine göre de skorladık, boyanan hücre oranına göre %1'in altı (skor 0), %1-5 (skor 1), %5-10 (skor 2), %10 ve üzeri (skor 3) olmak üzere 4 kategoride değerlendirildi. Ancak skor 2 ve skor 3 grubundaki olgu sayısı istatistiksel güç oluşturmaya yeterli olmadığı için, PDL-1 değerlendirmesinde ikili skorlama (%1'in altı, %1 ve üstü/ %5'in altı, %5 ve üzeri/ %10'un altı,%10 ve üzeri) kullanıldı.

TPDL-1, olguların 84'ünde (%72,4) skor 0, 13'ünde (%11) skor 1, 11'inde (%9,3) skor 2, 10'unda (%8,5) skor 3 olarak bulunmuştur.

İPDL-1, olguların 43'ünde (%36,4) skor 0, 30'unda (%25,4) skor 1, 22'sinde (%18,6) skor 2, 23'ünde (%19,5) skor 3 bulunmuştur.

Cut off değeri %1 alındığında PDL-1 ekspresyonunun klinikopatolojik parametreler ile ilişkisi *Tablo 12'* de sunulmuştur.

Tablo 12: Cut off %1 kullanıldığında tPDL-1 ve iPDL-1 ekspresyon ile klinikopatolojik parametrelerin ilişkisi

		TPDL-1			İPDL-1			
		<%1	**≥%1**	***p***	**<%1**	**≥%1**	**Toplam**	***p***
Cinsiyet	Erkek	64 (79.0)	17 (21.0)	***0.008***	36 (44.4)	45 (55.6)	81	***0.008***
	Kadin	20 (54.1)	17 (45.9)		7 (18.9)	30 (81.1)	37	
Yaş	Medyan	61.4 (12.6)	66.5 (9.3)	***0.045***	60.0 (12.4)	64.6 (11.4)	62.9 (12.0)	***0.074***
Boyut	Medyan	6.6 (3.9)	6.7 (2.7)	***0.284***	7.2 (4.8)	6.3 (2.6)	6.6 (3.5)	***0.942***
Tümör Yerleşimi	Distal	38 (67.8)	18 (32.2)	***0.594***	22 (39.2)	34 (60.8)	56	***0.768***
	Proksimal	28 (80.0)	7 (20.0)		11 (31.4)	24 (68.6)	35	
	GÖB	4 (66.6)	2 (33.4)		3 (50.0)	3 (50.0)	6	
	Yaygın	14 (66.6)	7 (33.4)		7 (33.3)	14 (66.7)	21	
Lauren	Diffüz	26 (86.7)	4 (13.3)	***<0.001***	19 (63.3)	11 (36.7)	30	***0.002***
	İntestinal	37 (68.5)	17 (31.5)		15 (27.8)	39 (72.2)	54	
	Mikst	21 (77.8)	6 (22.2)		9 (33.3)	18 (66.7)	27	
	Sın*	0 (0.0)	7 (100.0)		0 (0.0)	7 (100.0)	7	
Derece	iyi	4 (80.0)	1 (20.0)	***1.000***	1 (20.0)	4 (80.0)	5	***0.080***
	orta	35 (71.4)	14 (28.6)		13 (26.5)	36 (73.5)	49	
	az	45 (70.3)	19 (29.7)		29 (45.3)	35 (54.7)	64	
T_evresi	T1	4 (57.1)	3 (42.9)	***0.221***	0 (0.0)	7 (100.0)	7	***0.031***
	T2	5 (62.5)	3 (37.5)		2 (25.0)	6 (75.0)	8	
	T3	19 (61.3)	12 (38.7)		8 (25.8)	23 (74.2)	31	
	T4	56 (77.8)	16 (22.2)		33 (45.8)	39 (54.2)	72	
CD44 şiddeti	negatif	32 (76.2)	10 (23.8)	***0.404***	17 (40.5)	25 (59.5)	42	***0.552***
	pozitif	52 (68.4)	24 (31.6)		26 (34.2)	50 (65.8)	76	
CD44 yaygınlığı	negatif	34 (75.6)	11 (24.4)	***0.531***	18 (40.0)	27 (60.0)	45	***0.559***
	pozitif	50 (68.5)	23 (31.5)		25 (34.2)	48 (65.8)	73	
HER-2	negatif	75 (71.4)	30 (28.6)	***1.000***	39 (37.1)	66 (62.9)	105	***0.767***
	pozitif	9 (69.2)	4 (30.8)		4 (30.8)	9 (69.2)	13	
MMR	MSİ	3 (20.0)	12 (80.0)	***<0.001***	1 (6.7)	14 (93.3)	15	***0.010***
	MSS	81 (78.6)	22 (21.4)		42 (40.8)	61 (59.2)	103	
Lenfovasküler invazyon	Yok	15 (75.0)	5 (25.0)	***0.791***	8 (40.0)	12 (60.0)	20	***0.800***
	Var	69 (70.4)	29 (29.6)		35 (35.7)	63 (64.3)	98	
Perinöral invazyon	Yok	23 (60.5)	15 (39.5)	***0.086***	9 (23.7)	29 (76.3)	38	***0.065***
	Var	61 (76.2)	19 (23.8)		34 (42.5)	46 (57.5)	80	
Lenf Nodu Metastazı	Yok	19 (70.4)	8 (29.6)	***1.000***	9 (33.3)	18 (66.7)	27	***0.821***
	Var	64 (71.9)	25 (28.1)		33 (37.1)	56 (62.9)	89	
Stromal TİL	Düşük	70 (88.6)	9 (11.40)	***<0.001***	41 (51.9)	38 (48.1)	79	***<0.001***
	Yüksek	14 (35.9)	25 (64.10)		2 (5.1)	37 (94.9)	39	

**Sın, sınıflandırılamayan; TİL, tümörü infiltre eden lenfosit*

Cinsiyet ile tPDL-1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (**p=0,008)**. Erkek hastaların 17'sinde (%21), kadın hastaların 17'sinde

(%45,9) tPDL-1 ekspresyonu %1 ve üzerinde bulunmuştur. TPDL-1 ekspresyonu kadın cinsiyette daha yüksek bulunmuştur.

Yaş ile tPDL-1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır **(p=0,045)**. TPDL-1 ekspresyonu %1 ve üzerinde olan olguların yaş ortalaması, %1'in altında olanlardan yüksek bulunmuştur.

Tümör çapı ile tPDL-1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,050).**

TPDL-1 ekspresyonu %1 ve üzerinde olan olguların; %52,9'u distal, %20,6'sı proksimal, %5,9'u gastroözefageal bileşke yerleşimli olup, %20,6'sı midede yaygın tutulum göstermektedir. Distal yerleşimli tümörlerde tPDL-1 ekspresyonu daha yüksek görünse de tümör lokalizasyonu ile tPDL-1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,050).**

DSÖ histolojik sınıflamasına göre; tübüler tipte 16 (%32), mikst tipte 5 (%19,2), müsinöz tipte 1 (%10) zayıf koheziv tipte 2 (%10), papiller tipte 2 (%50), medüller/medüller morfolojili tipte 7 (%100), adenonöroendokrin 1 (%100) histolojik tipteki olgularda tPDL-1 ekspresyonu %1 ve üzerinde saptanmıştır.

Lauren sınıflamasına göre histolojik tümör tipi ile tPDL-1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır **(p<0,001).** Diffüz tipte 4 (%13,3), intestinal tipte 17 (%31,5), mikst tipte 6 (%22,2) ve sınıflandırılamayan tipte 7 (%100) olguda tPDL-1 ekspresyonu %1'in üzerinde bulunmuştur. Meduller/meduller benzeri morfoloji gösteren tümörlerin yer aldığı Lauren'e göre sınıflandırılamayan tipte tPDL-1 ekspresyonu diğer gruplardan anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

Tümör derecesi (grade) ile tPDL-1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,050).** İyi diferansiye tümörlerin 1'inde (%20), orta derecede diferansiye tümörlerin 14'ünde (%28,6), az diferansiye tümörlerin 19'unda (%29,7) tPDL-1 ekspresyonu %1 ve üzerinde bulunmuştur.

Patolojik T evreleri ile tPDL-1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,050).** T1 tümörlerin 3'ünde (%42,9), T2 tümörlerin 3'ünde (%37,5), T3 tümörlerin 12'sinde (%38,7) ve T4 tümörlerin 16'sında (%22,2) tPDL-1 ekspresyonu %1 ve üzerinde saptanmıştır.

Lenfovasküler invazyon ile tPDL-1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,050).**

Perinöral invazyon ile tPDL-1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,050).** Perinöral invazyon gösteren 19 olguda (%23,8) tPDL-1 ekspresyonu %1 ve üzerindeyken; 61'inde (%76,2) altındadır.

Lenf nodu metastaz durumu ile tPDL-1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,050).** Lenf nodu metastazı olan 25 olguda (%28,1) tPDL-1 ekspresyonu %1 ve üzerindeyken; 64 olguda (%71,9) altındadır.

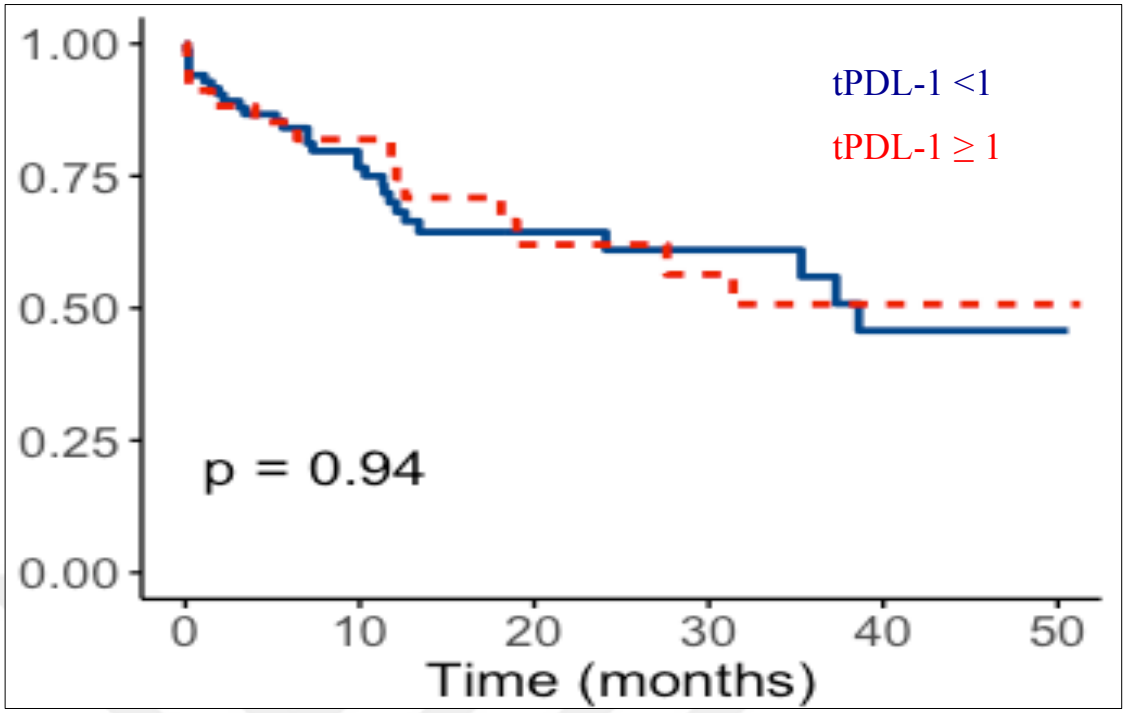
Stromal TİL ile tPDL-1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır **(p<0,001).** Stromal TİL yanıtı yüksek olan 25 olguda (%64,1), stromal TİL yanıtı düşük olan 9 olguda (%11,4) tPDL-1 ekspresyonu %1 ve üzerinde saptanmıştır. Stromal TİL yanıtı yüksek olan olgularda tPDL-1 ekspresyonu, düşük olanlara kıyasla daha yüksek bulunmuştur.

CD44 ekspresyonu ile tPDL-1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,050).**

Her-2 durumu ile tPDL-1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,050).**

MSİ durumu ile tPDL-1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır **(p<0,001).** MSİ tümörlerin 12'sinde (%80), MSS tümörlerin 22'sinde (%21,4) tPDL-1 değeri %1 ve üzerinde saptanmıştır. MSİ tümörlerde tPDL-1 ekspresyonu, MSS tümörlere göre daha yüksek bulunmuştur.

TPDL-1 ekspresyonu %1'in altında olan olgularda median sağkalım 38,6 aydır. 12 aylık sağkalım %70, 36 aylık sağkalım %55,9'dur. TPDL-1 ekspresyonu %1 ve üzerinde olan olgularda ise 12 aylık sağkalım %78,4, 36 aylık sağ kalım %50,8'dir. Bu sağkalımlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır **(p=0,94)** *(Şekil 21)*.



Şekil 21: *Cut off %1 alındığında tPDL-1 ekspresyonu ile genel sağkalım ilişkisi (Kaplan Meier)*

Cinsiyet ile iPDL-1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (**p=0,008**). Erkek hastaların 45'inde (%55,6), kadın hastaların 30'unda (%81,1) iPDL-1 ekspresyonu %1 ve üzerinde bulunmuştur. İPDL-1 ekspresyonu kadın cinsiyette anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Yaş ile iPDL-1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,050).**

Tümör çapı ile iPDL-1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,050).**

Tümör lokalizasyonu ile iPDL-1 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,050).** İPDL-1 ekspresyonu %1 ve üzerinde olan olguların; %45,3'ü distal, %32'si proksimal, %4'ü gastroözefageal bileşke yerleşimli olup, %18,7'si midede yaygın tutulum göstermektedir.

DSÖ histolojik sınıflamasına göre; tübüler tipte 37 (%74), mikst tipte 17 (%65,4), müsinöz tipte 3 (%30) zayıf koheziv tipte 6 (%30), papiller tipte 4 (%100), medüller ve medüller morfolojili tipte 7 (%100), adenonöroendokrin 1 (%100) histolojik tipteki olgularda iPDL-1 ekspresyonu %1 ve üzerinde saptanmıştır.

Lauren sınıflamasına göre histolojik tümör tipi ile iPDL-1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır **(p=0,002).** Diffüz tipte 11

(%36,7), intestinal tipte 39 (%72,2), mikst tipte 18 (%66,7) ve sınıflandırılamayan tipte 7 (%100) olguda iPDL-1 ekspresyonu %1 ve üzerinde bulunmuştur. Meduller/meduller benzeri morfoloji gösteren tümörlerin yer aldığı Lauren'e göre sınıflandırılamayan tipte iPDL-1 ekspresyonu diğer gruplardan anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

Tümör derecesi ile iPDL-1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,050).** İyi diferansiye tümörlerin 4'ünde (%80), orta derecede diferansiye tümörlerin 36'sında (%73,5), az diferansiye tümörlerin 35'inde (%54,7) infPDL-1 ekspresyonu %1 ve üzerinde bulunmuştur. İyi ve orta diferansiye tümörlerde iPDL-1 ekspresyonu, az diferansiye tümörlerden daha yüksek olmakla birlikte; bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Patolojik T evreleri ile iPDL-1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p=0,031).** T1 tümörlerin 7'sinde (%100), T2 tümörlerin 6'sında (%75), T3 tümörlerin 23'ünde (%74,2) ve T4 tümörlerin 39'unda (%54,2) iPDL-1 ekspresyonu %1 ve üzerinde saptanmıştır. Patolojik T evresi arttıkça iPDL-1 ekspresyonunun azaldığı saptanmıştır.

Lenfovasküler invazyon ile iPDL-1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,050).**

Perinöral invazyon ile iPDL-1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,050).**

Lenf nodu metastazı durumu ile iPDL-1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,050).** Lenf nodu metastazı olan olguların 56'sında (%62,9) iPDL-1 ekspresyonu %1 ve üzerindeyken; 33'ünde (%37,1) altındadır.

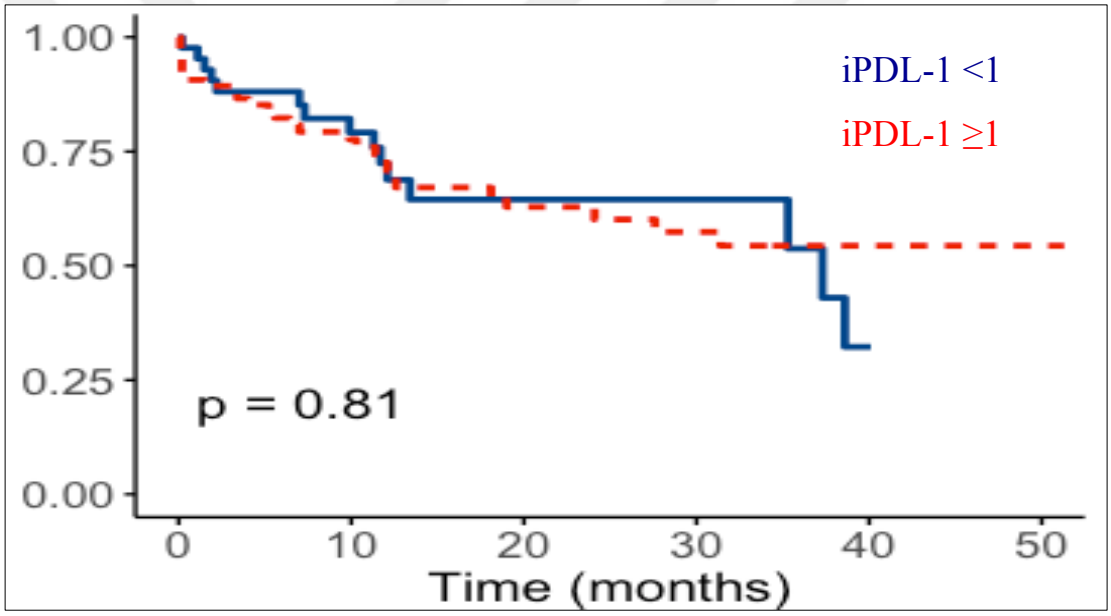
Stromal TİL ile infPDL-1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır **(p<0,001).** Stromal TİL yanıtı yüksek olan 37 olguda (%94,9) iPDL-1 ekspresyonu %1 ve üzerindeyken; 2 olguda (%5,1) altındadır. Stromal TİL yanıtı yüksek olan olgularda infPDL-1ekspresyonu, düşük olanlara kıyasla daha yüksek bulunmuştur.

CD44 ekspresyonu ile iPDL-1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,050).**

HER-2 durumu ile iPDL-1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,050).**

MSİ durumu ile iPDL-1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır **(p=0,010).** MSİ tümörlerin 14'ünde (%93,3), MSS tümörlerin 61'inde (%59,2) iPDL-1 değeri %1 ve üzerinde üzerinde saptanmıştır. MSİ tümörlerde iPDL-1 ekspresyonu MSS tümörlere göre daha yüksek bulunmuştur.

İPDL-1 ekspresyonu %1'in altında olan olgularda median sağkalım 37,3 aydır. 12 aylık sağkalım %72,4, 36 aylık sağkalım %53,7'dir. İPDL-1 ekspresyonu %1 ve üzerinde olan olgularda ise 12 aylık sağkalım %72,6, 36 aylık sağ kalım %54,4'tür. Bu sağkalımlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır **(p=0,81)** *(Şekil 22)***.**



Şekil 22: *cut-off %1 alındığında iPDL-1 ekspresyonu ile genel sağkalım ilişkisi (Kaplan Meier)*

Cut off değeri %1 olarak alındığında; tümör hücrelerinde PDL-1 ekspresyomu cinsiyet, yaş, Lauren'a göre histolojik tip, MSİ, stromal TİL ile ilişkili bulunurken; inflamatuar hücrelerdeki PDL-1 ekspresyonu ise cinsiyet, pT evresi, Lauren'a göre histolojik tip, MSİ, stromal TİL ile ilişkili bulunmuştur.

Cut off değeri %5 alındığında PDL-1 ekspresyonunun klinikopatolojik parametreler ile ilişkisi *Tablo 13*'de sunulmuştur.

Tablo 13: *Cut off %5 kullanıldığında tPDL-1 ve iPDL-1 ekspresyonu ile klinikopatolojik parametrelerin ilişkisi*

		TPDL-1			İPDL-1			
		<%5	**≥%5**	***p***	**<%5**	**≥%5**	**Toplam**	***p***
Cinsiyet	Erkek	0 (86.4)	11 (13.6)	***0.117***	55 (67.9)	26 (32.1)	81	***0.065***
	Kadin	27 (73.0)	10 (27.0)		18 (48.6)	19 (51.4)	37	
Yaş	Medyan	62.3 (12.2)	65.4 (10.7)	***0.285***	61.8 (13.1)	64.6 (9.7)	62.9 (12.0)	***0.437***
Boyut	Medyan	6.5 (3.7)	7.1 (2.7)	***0.095***	6.7 (4.1)	6.5 (2.4)	6.6 (3.5)	***0.270***
Tümör Yerleşimi	Distal	45 (80.3)	11 (19.7)	***0.654***	35 (62.5)	21 (32.5)	56	***0.964***
	Proksimal	31 (88.5)	4 (11.5)		22 (62.8	13 (37.2)	35	
	GÖB	5 (95.2)	1 (4.8)		4 (25.0)	2 (75.0)	16	
	Yaygın	16 (76.1)	5 (23.9)		12 (57.1)	9 (42.9)	21	
Lauren	Diffüz	28 (93.3)	2 (6.7)	***<0.001***	23 (76.7)	7 (23.3)	30	***0.017***
	İntestinal	45 (83.3)	9 (16.7)		31 (57.4)	23 (42.6)	54	
	Mikst	23 (85.2)	4 (14.8)		18 (66.7)	9 (33.3)	27	
	Sın*	28 (93.3)	2 (6.7)		1 (14.3)	6 (85.7)	7	
Derece	iyi	4 (80.0)	1 (20.0)	***0.580***	3 (60.0)	2 (40.0)	5	***0.678***
	orta	42 (85.7)	7 (14.3)		28 (57.1)	21 (42.9)	49	
	az	51 (79.7)	13 (20.3)		42 (65.6)	22 (34.4)	64	
T_evresi	T1	5 (71.4)	2 (28.6)	***0.412***	5 (71.4)	2 (28.6)	7	***0.061***
	T2	8 (100.0)	0 (0.0)		5 (62.5)	3 (37.5)	8	
	T3	24 (77.4)	7 (22.6)		13 (41.9)	18 (58.1)	31	
	T4	60 (83.3)	12 (16.7)		50 (69.4)	22 (30.6)	72	
CD44 şiddeti	negatif	35 (83.3)	7 (16.7)	***1.000***	26 (61.9)	16 (38.1)	42	***1.000***
	pozitif	62 (81.6)	14 (18.4)		47 (61.8)	29 (38.2)	76	
CD44 yaygınlığı	negatif	38 (84.4)	7 (15.6)	***0.805***	28 (62.2)	17 (37.8)	45	***1.000***
	pozitif	59 (80.8)	14 (19.2)		45 (61.6)	28 (38.4)	73	
HER-2	negatif	86 (81.9)	19 (18.1)	***1.000***	66 (62.9)	39 (37.1)	105	***0.556***
	pozitif	11 (84.6)	2 (15.4)		7 (53.8)	6 (46.2)	13	
MMR	MSİ	7 (46.7)	8 (53.3)	***0.001***	4 (26.7)	11 (73.3)	15	***0.004***
	MSS	90 (87.4)	13 (12.6)		69 (67.0)	34 (33.0)	103	
Lenfovasküler invazyon	Yok	17 (85.0)	3 (15.0)	***1.000***	15 (75.0)	5 (25.0)	20	***0.215***
	Var	80 (81.6)	18 (18.4)		58 (59.2)	40 (40.8)	98	
Perinöral invazyon	Yok	26 (68.4)	12 (31.6)	***0.010***	19 (50.0)	19 (50.0)	38	***0.073***
	Var	71 (88.8)	9 (11.2)		54 (67.5)	26 (32.5)	80	
Lenf Nodu Metastazı	Yok	22 (81.5)	5 (18.5)	***0.780***	16 (59.3)	11 (40.7)	27	***0.825***
	Var	74 (83.1)	15 (16.9) 89		55 (61.8)	34 (38.2)	89	
Stromal TİL	Düşük	76 (96.2)	3 (3.8) 79	***<0.001***	64 (81.0)	15 (19.0)	79	***<0.001***
	Yüksek	21 (53.8)	18 (46.2) 39		9 (23.1)	30 (76.9)	39	

TPDL-1 ekspresyonu cut off değeri %5 ve üzeri olarak kabul edildiğinde; cinsiyet ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,050)**. Erkek hastaların 11'inde (%13,6), kadın hastaların 10'unda (%27) tPDL-1 ekspresyonu %5 ve üzerinde saptanmıştır.

Yaş ile tPDL-1 ekspresyonu, cut off değer %5 ve üzeri kabul edildiğinde, arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,050)**.

Tümör çapı ile tPDL-1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,050)**.

TPDL-1 ekspresyonu %5 ve üzerinde olan olguların; %52,4'ü distal, %19'u proksimal, %4,8'i gastroözefageal bileşkede yerleşmiş olup, %23,8'i tüm midede yaygın tutulum göstermektedir. Tümör lokalizasyonu ile tPDL-1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,050)**.

Tümör derecesi ile tPDL-1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,050)**.

CD44 ekspresyonu ile tPDL-1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,050)**.

Her-2 durumu ile tPDL-1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,050)**.

Patolojik T evresi ile tPDL-1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,050)**. T1 olguların 2'sinde (%28,6), T2 olguların 0(%0), T3 olguların 7'sinde (%22,6), T4 olguların 12'sinde (%16,7) tPDL-1 ekspresyonu %5 ve üzerinde bulunmuştur.

DSÖ histolojik sınıflamasına göre; tübüler tipte 9 (%18), mikst tipte 3 (%11,5), müsinöz tipte 1 (%10) zayıf koheziv tipte 1 (%5), papiller tipte 0 (%0), sınıflandırılamayan tipte 6 (%85,7), adenonöroendokrin 1 (%100) olguda tPDL-1 ekspresyonu %5'in üzerinde saptanmıştır. Papiller morfolojideki 4 olguda tPDL-1 ekspresyonu %5'in altındadır.

Lauren sınıflamasına göre histolojik tümör tipi ile tPDL-1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır **(p<0,001).** Diffüz tipte 2 (%6,7), intestinal tipte 9 (%16,7), mikst tipte 4 (%14,8) ve sınıflandırılamayan tipte 6 (%85,7) olguda tPDL-1 ekspresyonu %5 ve üzerinde bulunmuştur.

Meduller/meduller benzeri morfoloji gösteren tümörlerin yer aldığı Lauren'e göre sınıflandırılamayan tipte tPDL-1 ekspresyonu cut off değeri %5 alındığında da diğer gruplardan anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

Lenfovasküler invazyon durumu ile tPDL-1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,050).**

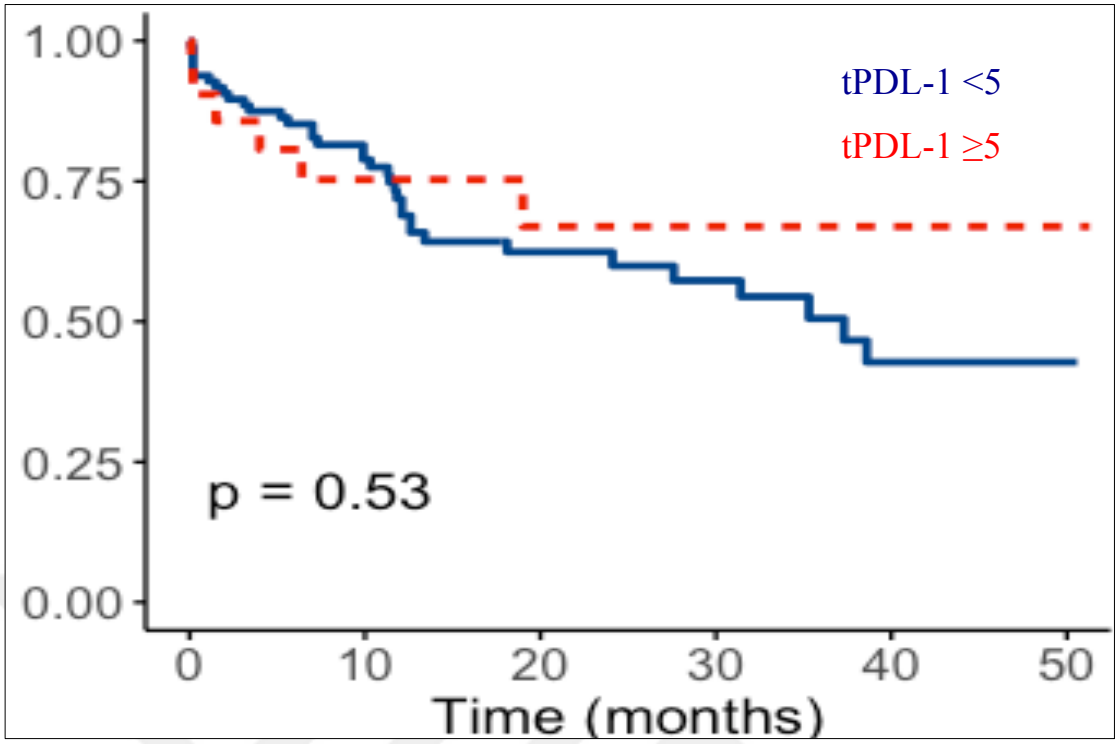
Lenf nodu metastaz durumu ile tPDL-1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,050).** Lenf nodu metastazı olan 15 olguda (%16,9) tPDL-1 ekspresyonu %5 ve üzerindeyken; 74 olguda (%83,1) altındadır.

Perinöral invazyon ile tPDL-1 ekspresyonu (cut off %5) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır **(p=0,010).** Perinöral invazyon gösteren 80 olgunun %11,2'sinde tPDL-1 ekspresyonu %5 ve üzerinde; %88,8'inde %5'in altındadır. TPDL-1 ekspresyonu %5'in altında olan olgularda perinöral invazyon; %5 ve üzerindeki olgulardan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. TPDL-1 ekspresyonu cut off değeri %1 ve %10 alındığında perinöral invazyon ile arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Stromal TİL ile tPDL-1 ekspresyonu arasında cut off değeri %5 alındığında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır **(p<0,001).** Stromal TİL yanıtı yüksek olan 18 olguda (%46,2), düşük olan 3 olguda (%3,8) tPDL-1 ekspresyonu %5 ve üzerinde saptanmıştır. Yine stromal TİL yanıtı yüksek olan olgularda tPDL-1 ekspresyonu düşük olanlara kıyasla daha yüksek bulunmuştur.

MSİ durumu ile tPDL-1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır **(p=0,001) .** MSİ tümörlerin 8'inde (%53,3), MSS tümörlerin 13'ünde (%12,6) tPDL-1 ekspresyonu %5 ve üzerinde bulunmuştur. MSİ tümörlerin tPDL-1 ekspresyonu cut off değeri %5 alındığında da, MSS tümörlerden yüksek bulunmuştur.

TPDL-1 ekspresyonu %5'in altında olan olgularda median sağ kalım 37,3 aydır. 12 aylık sağkalım%71,9, 36 aylık sağkalım %50,6'dır. TPDL-1 ekspresyonu %5 ve üzerinde olan olgularda ise 12 aylık sağkalım %75,3, 36 aylık sağkalım %66,9'dur. Bu sağkalımlar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır **(p=0,53)** *(Şekil 23)***.**



Şekil 23: *cut-off %5 alıdığında tPDL-1 ekspresyonu ile genel sağkalım ilişkisi (Kaplan Meier)*

Cinsiyet ile iPDL-1 ekspresyonu cut off değeri %5 ve üzeri olarak alındığında, istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,050).** Erkek hastaların 26'sında (%32,1), kadın hastaların 19'unda (%51,4) iPDL-1 ekspresyonu %5 ve üzerinde bulunmuştur.

Yaş ile iPDL-1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,050).**

Tümör çapı ile iPDL-1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,050).**

İPDL-1 ekspresyonu %5 ve üzerinde olan olguların; %46,7'si distal,%28,9'u proksimal, %4,4'ü gastroözefageal bileşke yerleşimli olup, %20'si midede yaygın tutulum göstermektedir. Cut-off değeri %5 kabul edildiğinde de iPDL-1 ekspresyonu ile tümör lokalizasyonu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,050).**

DSÖ histolojik sınıflamasına göre; tübüler tipte 21 (%42), mikst tipte 8 (%30,8), müsinöz tipte 2 (%20) zayıf koheziv tipte 4 (%20), papiller tipte 3 (%75), medüller/medüller morfolojili tipte 6 (%85,7), adenonöroendokrin 1 (%100) histolojik tipteki olgularda iPDL-1 ekspresyonu %5 ve üzerinde saptanmıştır.

Lauren sınıflamasına göre histolojik tümör tipi ile iPDL-1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır **(p=0,017).** Diffüz tipte 7 (%23,3), intestinal tipte 23 (%42,6), mikst tipte 9 (%33,3) ve sınıflandırılamayan tipte 6 (%85,7) olguda iPDL-1 ekspresyonu %5 ve üzerinde bulunmuştur. Meduller/meduller benzeri morfoloji gösteren tümörlerin yer aldığı Lauren'e göre sınıflandırılamayan tipte iPDL-1 ekspresyonu diğer gruplardan anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

Tümör derecesi ile iPDL-1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,050).** İyi diferansiye tümörlerin 2'sinde (%40), orta derecede diferansiye tümörlerin 21'inde (%42,9), az diferansiye tümörlerin 22'sinde (%34,4), infPDL-1 ekspresyonu %5 ve üzerinde bulunmuştur.

Patolojik T evreleri ile iPDL-1 ekspresyonu arasında, cut off değeri %5 alındığında, istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,050).** T1 tümörlerin 2'sinde (%28,6), T2 tümörlerin 3'ünde (%37,5), T3 tümörlerin 18'inde (%58,1) ve T4 tümörlerin 22'sinde (%30,6) iPDL-1 ekspresyonu %5 ve üzerinde saptanmıştır.

Lenfovasküler invazyon ile iPDL-1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,050).**

Perinöral invazyon ile iPDL-1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,050).**

Lenf nodu metastazı durumu ile iPDL-1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,050).** Lenf nodu metastazı olan olguların 34'ünde (%38,2) iPDL-1 ekspresyonu %5 ve üzerindeyken; 55'inde (%61,8) altındadır.

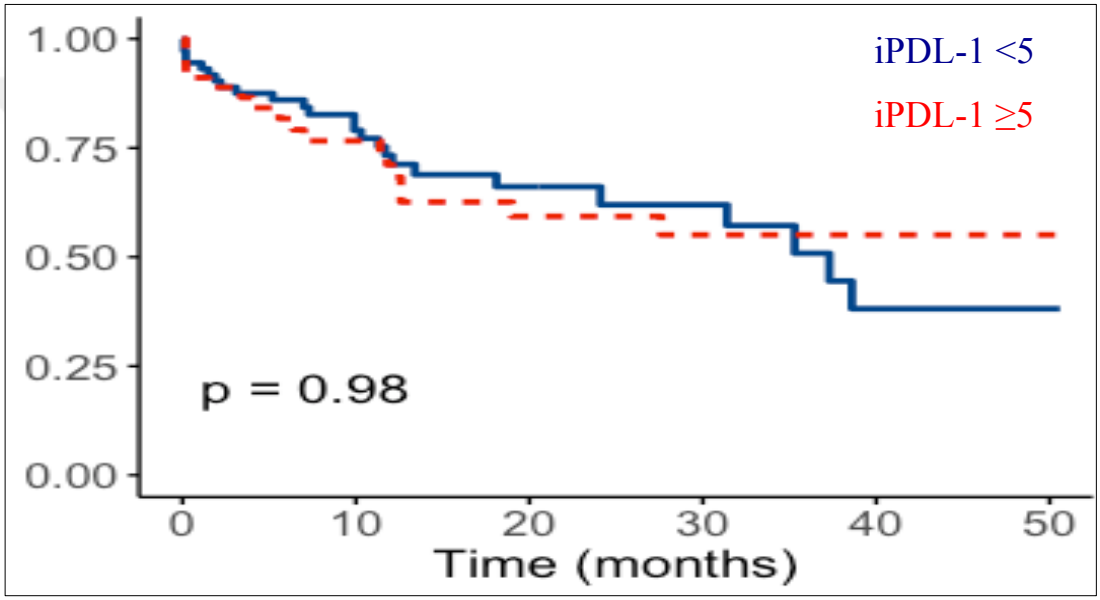
Stromal TİL ile iPDL-1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır **(p<0,001).** Stromal TİL yanıtı yüksek olan 30 olguda (%76,9) iPDL-1 ekspresyonu %5 ve üzerindeyken; 9 olguda (%23,1) altındadır.

CD44 ekspresyonu ile iPDL-1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,050).**

HER-2 durumu ile iPDL-1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,050).**

MSİ durumu ile iPDL-1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır **(p=0,010).** MSİ tümörlerin 14'ünde (%93,3), MSS tümörlerin 61'inde (%59,2) iPDL-1 değeri %5 ve üzerinde üzerinde saptanmıştır. MSİ tümörlerde iPDL-1 ekspresyonu MSS tümörlere göre daha yüksek bulunmuştur.

İPDL-1 ekspresyonu %5'in altında olan olgularda median sağkalım 37,3 aydır. 12 aylık sağkalım %73,3, 36 aylık sağkalım %50,9'dir. İPDL-1 ekspresyonu %5 ve üzerinde olan olgularda ise 12 aylık sağkalım %71,2, 36 aylık sağ kalım %55,1'dir. Bu sağkalımlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır **(p=0,98)** *(Şekil 24)***.**



Şekil 24: *Cut-off %5 alındığında iPDL-1 ekspresyonu ile genel sağkalım ilişkisi (Kaplan Meier)*

Cut-off %5 alındığında; tümör hücrelerinde PDL-1 ekspresyonu Lauren'a göre histolojik tip, perinöral invazyon, MSİ, stromal TİL ile ilişkili bulunurken; inflamatuar hücrelerdeki PDL-1 ekspresyonu ise, Lauren'a göre histolojik tip, MSİ, stromal TİL ile ilişkili bulunmuştur.

Cut off değeri %10 alındığında tPDL-1 ekspresyonunun klinikopatolojik parametreler ile ilişkisi *Tablo 14* 'de sunulmuştur.

Tablo 14: cut off %10 kullanıldığında tPDL-1 ve iPDL-1 ekspresyonu ile klinikopatolojik parametrelerin ilişkisi

		TPDL-1			İPDL-1			
		<%10	**≥%10**	***p***	**<%10**	**≥%10**	**Toplam**	***p***
Cinsiyet	Erkek	76 (93.8)	5 (6.2)	***0.283***	68 (84.0)	13 (16.0)	81	***0.211***
	Kadin	32 (86.5)	5 (13.5)		27 (73.0)	10 (27.0)	37	
Yaş	Medyan	62.5 (11.8)	67.5 (13.8)	***0.150***	62.5 (12.7)	64.5 (8.1)	62.9 (12.0)	***0.728***
Boyut	Medyan	6.6 (3.7)	6.5 (2.1)	***0.476***	6.5 (3.8)	7.1 (2.5)	6.6 (3.5)	***0.100***
Tümör Yerleşimi	Distal	50 (89.2)	6 (10.8)	***0.506***	46 (82.1)	10 (17.9)	56	***0.944***
	Proksimal	34 (97.1)	1 (2.9)		28 (80.0)	7 (20.0)	35	
	GÖB	5 (83.3)	1 (16.7)		5 (83.3)	1 (16.7)	6	
	Yaygın	19 (90.4)	2 (9.6)		16 (76.1)	5 (23.9)	21	
Lauren	Diffüz	30 (100.0)	0 (0.0)	***<0.001***	28 (93.3)	2 (6.7)	30	***0.142***
	İntestinal	50 (92.6)	4 (7.4)		42 (77.8)	12 (22.2)	54	
	Mikst	27 (100.0)	0 (0.0)		20 (74.1)	7 (25.9)	27	
	Sın*	1 (14.3)	6 (85.7)		5 (71.4)	2 (28.6)	7	
Derece	iyi	5 (100.0)	0 (0.0)	***0.688***	3 (60.0)	2 (40.0)	5	***0.353***
	orta	46 (93.9)	3 (6.1)		39 (79.6)	10 (20.4)	49	
	az	57 (89.1)	7 (10.9)		53 (82.8)	11 (17.2)	64	
T evresi	T1	6 (85.7)	1 (14.3)	***0.203***	6 (85.7)	1 (14.3)	7	***0.818***
	T2	8 (100.0)	0 (0.0)		7 (87.5)	1 (12.5)	8	
	T3	26 (83.9)	5 (16.1)		23 (74.2)	8 (25.8)	31	
	T4	68 (94.4)	4 (5.6)		59 (81.9)	13 (18.1)	72	
CD44 şiddeti	negatif	39 (92.9)	3 (7.1)	***1.000***	32 (76.2)	10 (23.8)	42	***0.468***
	pozitif	69 (90.8)	7 (9.2)		63 (82.9)	13 (17.1)	76	
CD44 yaygınlığı	negatif	42 (93.3)	3 (6.7)	***0.740***	35 (77.8)	10 (22.2)	45	***0.635***
	pozitif	66 (90.4)	7 (9.6)		60 (82.2)	13 (17.8)	73	
HER-2	negatif	95 (90.5)	10 (9.5)	***0.599***	86 (81.9)	19 (18.1)	105	***0.278***
	pozitif	13 (100.0)	0 (0.0)		32 (76.2)	10 (23.8)	42	
MMR	MSİ	11 (73.3)	4 (26.7)	***0.023***	9 (60.0)	6 (40.0)	15	***0.073***
	MSS	97 (94.2)	6 (5.8)		86 (83.5)	17 (16.5)	103	
Lenfovasküler invazyon	Yok	18 (90.0)	2 (10.0)	***0.677***	16 (80.0)	4 (20.0)	20	***1.000***
	Var	90 (91.8)	8 (8.2)		79 (80.6)	19 (19.4)	98	
Perinöral invazyon	Yok	32 (84.2)	6 (15.8)	***0.074***	27 (71.1)	11 (28.9)	38	***0.086***
	Var	76 (95.0)	4 (5.0)		68 (85.0)	12 (15.0)	80	
Lenf Nodu Metastazı	Yok	24 (88.9)	3 (11.1)	***0.433***	21 (77.8)	6 (22.2)	27	***0.784***
	Var	83 (93.3)	6 (6.7)		72 (80.9)	17 (19.1)	89	
Stromal TİL	Düşük	79 (100.0)	0 (0.0)	***<0.001***	73 (92.4)	6 (7.6)	79	***<0.001***
	Yüksek	29 (74.4)	10 (25.6)		22 (56.4)	17 (43.6)	39	

TPDL-1 ekspresyonu cut off değeri %10 olarak kabul edildiğinde; cinsiyet ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,050).** Erkek hastaların 5'inde (%6,2), kadın hastaların 5'inde (%13,5) tPDL-1 ekspresyonu %5 ve üzerinde saptanmıştır.

Yaş ile tPDL-1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,050).**

Tümör çapı ile tPDL-1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,050).**

TPDL-1 ekspresyonu %10 ve üzerinde olan olguların %60'ı distal, %10'u proksimal, %10'u gastroözefageal yerleşimli olup, %20'si midede yaygın tutulum göstermektedir. Cut-off değerleri %1 ve %5 alındığında olduğu gibi, distal tümörlerde tPDL-1 ekspresyonu daha yüksek bulunmuştur, ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır **(p>0,050).**

Tümör derecesi ile tPDL-1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,050).** Orta derecede diferansiye olguların 3'ü (%6,1), az diferansiye olguların 7'sinde (%10,9) tPDL-1 ekspresyonu %10 ve üzerinde saptanmıştır. İyi diferansiye 5 olgunun tamamında tPDL-1 ekspresyonu %10'un altında bulunmuştur.

CD44 ekspresyonu ile tPDL-1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,050).**

HER-2 durumu ile tPDL-1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,050).**

Patolojik T evresi ile tPDL-1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,050).**

DSÖ histolojik sınıflamasına göre; tübüler tipte 4 (%8), medüller/medüller benzeri morfolojili tipte 6 (%85,7), olguda tPDL-1 ekspresyonu %10 ve üzerinde saptanmıştır. TPDL-1 ekspresyonu %10 ve üzeri olan olgularda mikst, müsinöz , zayıf koheziv , papiller ve adenonöroendokrin morfoloji izlenmemiştir.

Lauren sınıflamasına göre histolojik tümör tipi ile tPDL-1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır **(p<0,001).** Diffüz tipte 2 (%6,7), intestinal tipte 9 (%16,7), mikst tipte 4 (%14,8) ve sınıflandırılamayan tipte 6 (%85,7) olguda tPDL-1 ekspresyonu %5 ve üzerinde bulunmuştur. Meduller/meduller benzeri morfoloji gösteren tümörlerin yer aldığı Lauren'e göre sınıflandırılamayan tipte tPDL-1 ekspresyonu cut off değeri %10 ve üzeri alındığında da diğer gruplardan anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

Lenfovasküler invazyon ile tPDL-1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,050).**

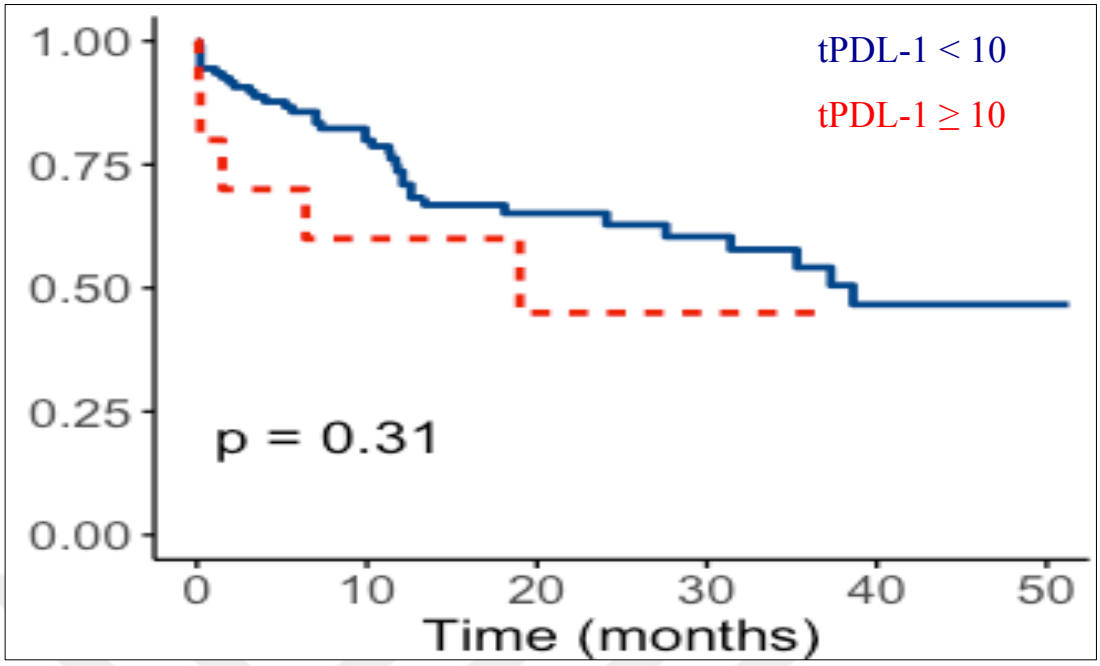
Perinöral invazyon ile tPDL-1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,050).**

Lenf nodu metastazı durumu ile tPDL-1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,050).** Lenf nodu metastazı olan 6 olguda (%6,7) tPDL-1 ekspresyonu %10 ve üzerindeyken; 83'ünde (%93,3) altındadır.

Stromal TİL ile tPDL-1 arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır **(p<0,001).** Stromal TİL yanıtı yüksek olan 10 olguda (%25,6) tPDL-1 ekspresyonu %10 ve üzerinde saptanırken, stromal TİL yanıtı düşük olan olguların tamamında tPDL-1 ekspresyonu %10'un altında saptanmıştır. TPDL-1 cut off değeri %10 ve üzeri alındığında da stromal TİL yanıtı yüksek olan olgularda tPDL-1 ekspresyonu düşük olanlara kıyasla daha yüksek bulunmuştur.

MSİ durumu ile tPDL-1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır **(p=0,023) .** MSİ tümörlerin 4'ünde (%26,7), MSS tümörlerin 6'sında (%5,8) tPDL-1 ekspresyonu %10 ve üzerinde bulunmuştur. TPDL-1 cut off değeri %10 alındığında da MSİ tümörlerde tPDL-1ekspresyonu, MSS tümörlerden anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

TPDL-1 ekspresyonu %10'un altında olan olgularda median sağkalım 36 aydır. TPDL-1 ekspresyonu %10 ve üzerinde olan olgularda ise 10 aydır. Bu sağkalımlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır **(p=0,31)** *(Şekil 25)***.**



Şekil 25: *Cut off %10 alındığında tPDL-1 ekspresyonu ile genel sağkalım ilişkisi (Kaplan Meier)*

Cinsiyet ile iPDL-1 ekspresyonu cut off değeri %10 ve üzeri olarak alındığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,050).** Erkek hastaların 13'ünde (%16), kadın hastaların 10'unda (%27) iPDL-1 ekspresyonu %10 ve üzerinde bulunmuştur.

Yaş ile iPDL-1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,050).**

Tümör çapı ile iPDL-1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,050).**

İPDL-1 ekspresyonu %10 ve üzeri olan olguların; %43,5'i distal, %30,4'ü proksimal, %4,3'ü gastroözefageal yerleşimli olup, %21,7'si midede yaygın tutulum göstermektedir. Cut-off değeri %10 kabul edildiğinde iPDL-1 ekspresyonu ile tümör lokalizasyonu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,050).**

DSÖ histolojik sınıflamasına göre; tübüler tipte 10 (%20), mikst tipte 6 (%23,1), müsinöz tipte 1 (%10) zayıf koheziv tipte 1 (%5), papiller tipte 2 (%50), medüller/medüller benzeri morfolojili tipte 2 (%28,6), adenonöroendokrin 1 (%100) olguda iPDL-1 ekspresyonu %10 ve üzerinde saptanmıştır.

Lauren sınıflamasına göre histolojik tümör tipi ile iPDL-1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,050).** Diffüz tipte 2 (%6,7), intestinal tipte 12 (%22,2), mikst tipte 7 (%25,9) ve sınıflandırılamayan tipte 2 (%28,6) olguda iPDL-1 ekspresyonu %10 ve üzerinde bulunmuştur. Cut off değerleri %1 ve %5 olarak kabul edildiğinde Lauren sınıflamasına göre histolojik tümör tipi ile iPDL-1 ekspresyonları arasında anlamlı ilişki saptanırken; %10 cut off değerinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Tümör derecesi ile iPDL-1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,050).** İyi diferansiye tümörlerin 2'sinde (%40), orta derecede diferansiye tümörlerin 10'unda (%20,4), az diferansiye tümörlerin 11'inde (%17,2), infPDL-1 ekspresyonu %10 ve üzerinde bulunmuştur.

Patolojik T evreleri ile iPDL-1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,050).** T1 tümörlerin 1'inde (%14,3), T2 tümörlerin 1'inde (%12,5), T3 tümörlerin 'inde (%25,8) ve T4 tümörlerin 13'ünde (%18,1) iPDL-1 ekspresyonu %10 ve üzerinde saptanmıştır.

CD44 ekspresyonu ile iPDL-1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,050).**

HER-2 durumu ile iPDL-1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,050).**

MSİ durumu ile iPDL-1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,050).** MSİ tümörlerin 6'sında (%40), MSS tümörlerin 17'sinde (%16,5) iPDL-1 değeri %10 ve üzerinde üzerinde saptanmıştır. Cut off değerleri %1 ve %5 olarak kabul edildiğinde MSİ durumu ile iPDL-1 ekspresyonları arasında anlamlı ilişki saptanırken; %10 cut off değerinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Lenfovasküler invazyon ile iPDL-1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,050).**

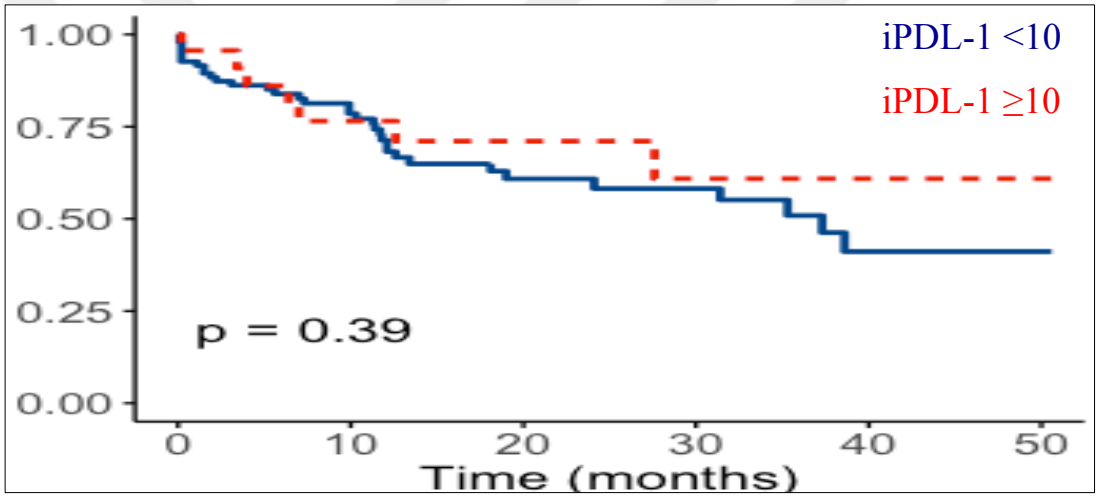
Perinöral invazyon ile iPDL-1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,050).**

Lenf nodu metastazı durumu ile iPDL-1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır **(p>0,050).** Lenf nodu metastazı olan olguların

17'sinde (%19,1) iPDL-1 ekspresyonu %10 ve üzerindeyken; 72'sinde (%80,9) altındadır.

Stromal TİL ile iPDL-1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır **(p<0,001).** Stromal TİL yanıtı yüksek olan 17 olguda (%43,6) iPDL-1 ekspresyonu %10 ve üzerindeyken; 22 olguda (%56,4) altındadır.

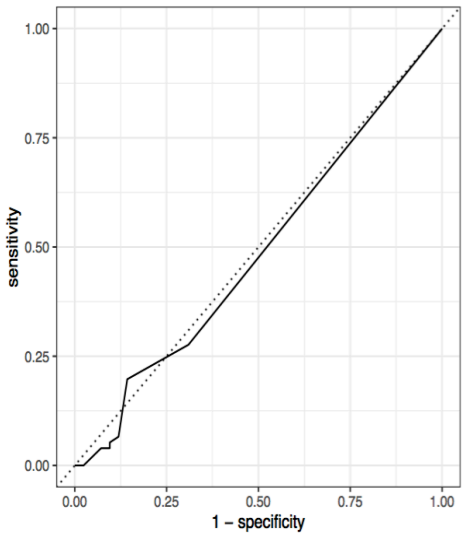
İPDL-1 ekspresyonu %10'un altında olan olgularda median sağkalım 37,3 aydır. 12 aylık sağkalım %71,3, 36 aylık sağkalım %50,9'dir. İPDL-1 ekspresyonu %10 ve üzerinde olan olgularda ise 12 aylık sağkalım %76,5, 36 aylık sağ kalım %60,9'dur. Bu sağkalımlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır **(p=0,39)** *(Şekil 26).*



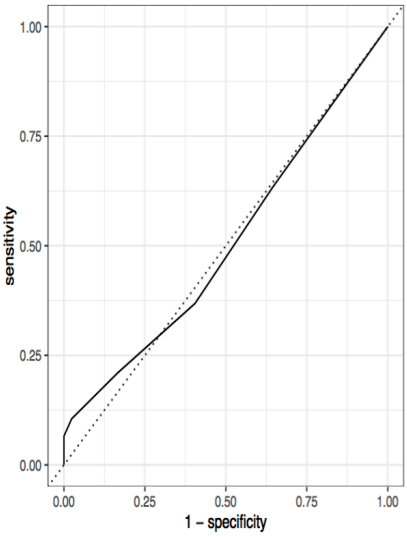
Şekil 26: Cut-off %10 alındığında iPDL-1 ekspresyonu ile genel sağkalım ilişkisi (Kaplan Meier)

Cut-off %10 alındığında; tümör hücrelerinde PDL-1 ekspresyonu Lauren'a göre histolojik tip, MSİ, stromal TİL ile ilişkili bulunurken; inflamatuar hücrelerdeki PDL-1 ekspresyonu ise, sadece stromal TİL ile ilişkili bulunmuştur.

Sağkalımla ilişkili bir cut off değeri bulmak amacıyla yapılan ROC analizinde tPDL-1 ekspresyonu ile sağkalım durumu arasında, ayırtedici bir cut off değeri bulunamadı *(Şekil 27).*



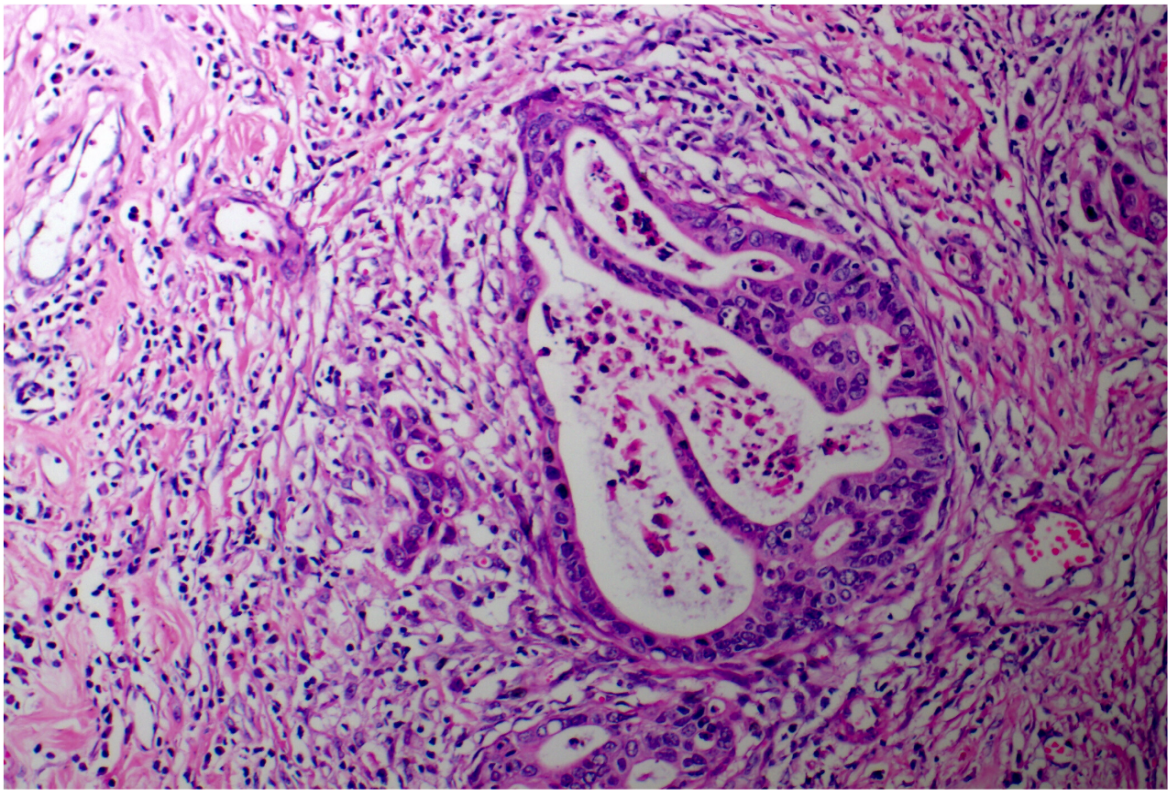
Şekil 27: tPDL-1 cut off değeri ROC analizi



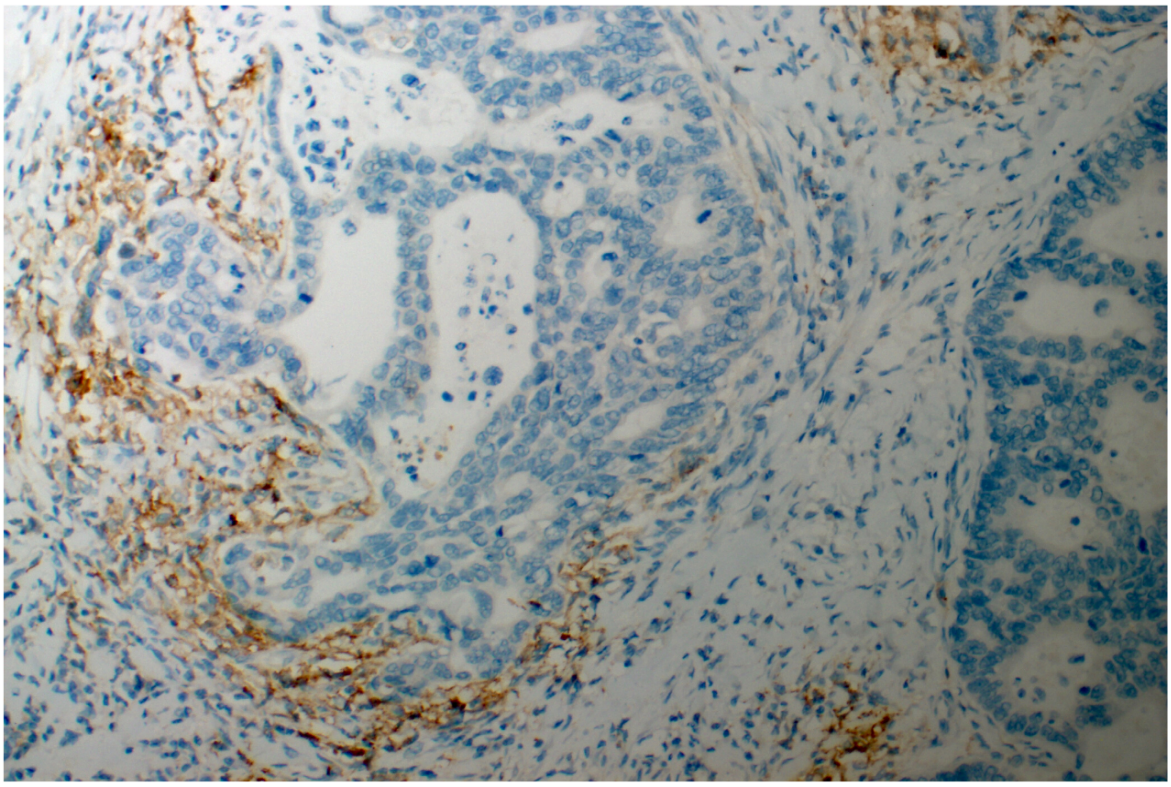
Şekil 28: iPDL-1 cut off değeri ROC analizi

Sağkalımla ilişkili bir cut off değeri bulmak amacıyla yapılan ROC analizinde iPDL-1 ekspresyonu ile sağkalım durumu arasında, ayırtedici bir cut off değeri bulunamadı *(Şekil 28)*

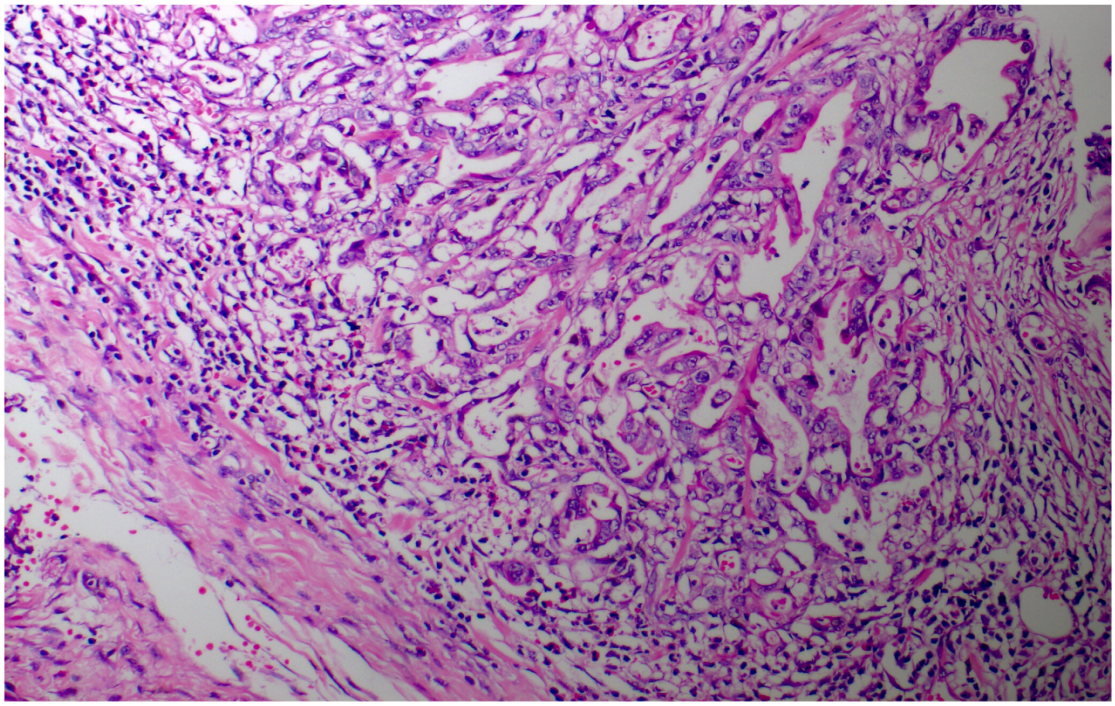
5.RESİMLER



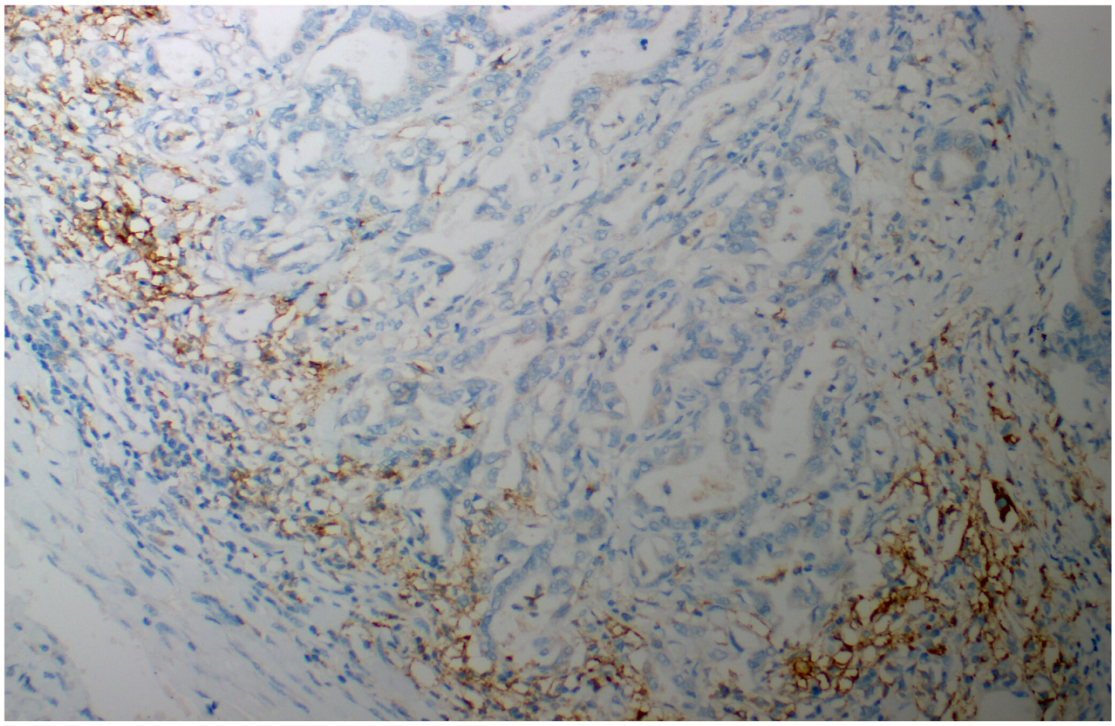
Resim 2: Yüksek stromal TİL yanıtı gösteren inttestinal adenokarsinom olgusu (HEx100)



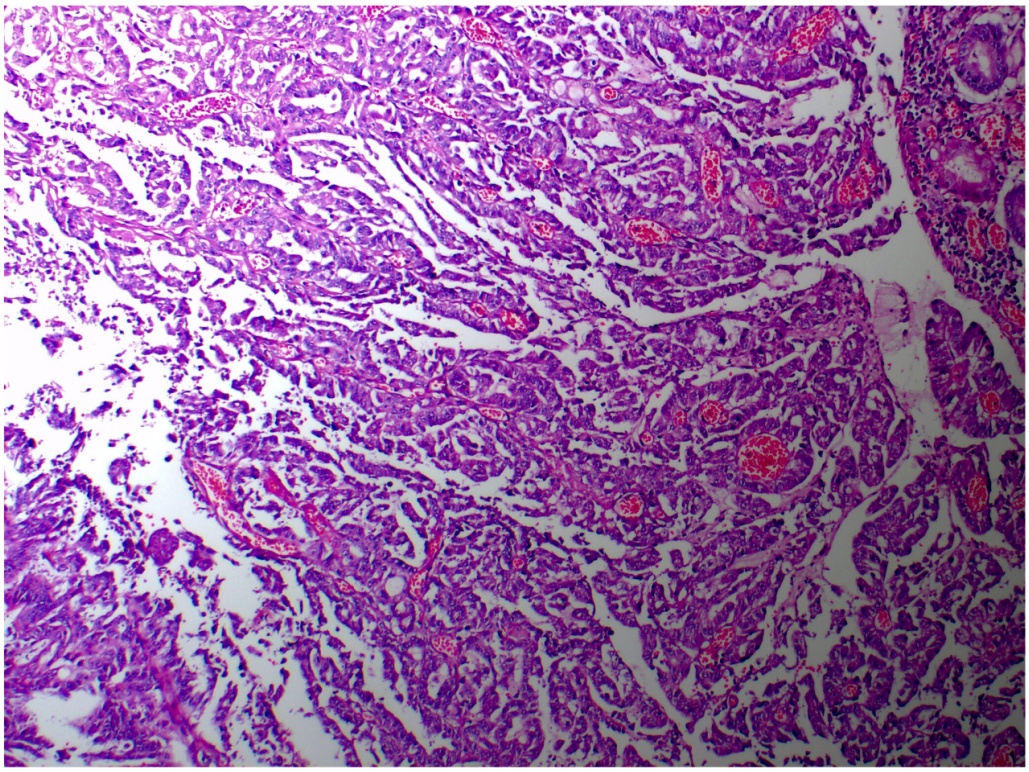
Resim: 3: Aynı olguda inflamatuar hücrelerde %10'un üzerinde (skor 3), tümör hücrelerinde %1'in altında (skor 0) PDL-1 ekspresyonu (PDL-1x200)



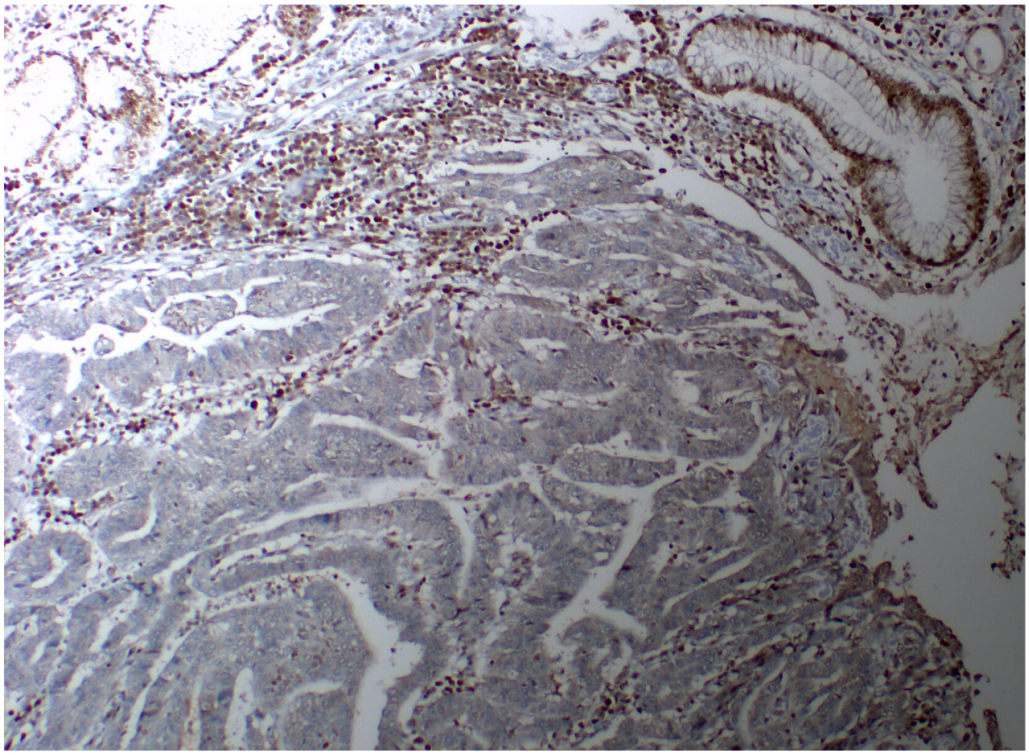
Resim 4:İntestinal morfolojili tümör olgusu (HEx200)



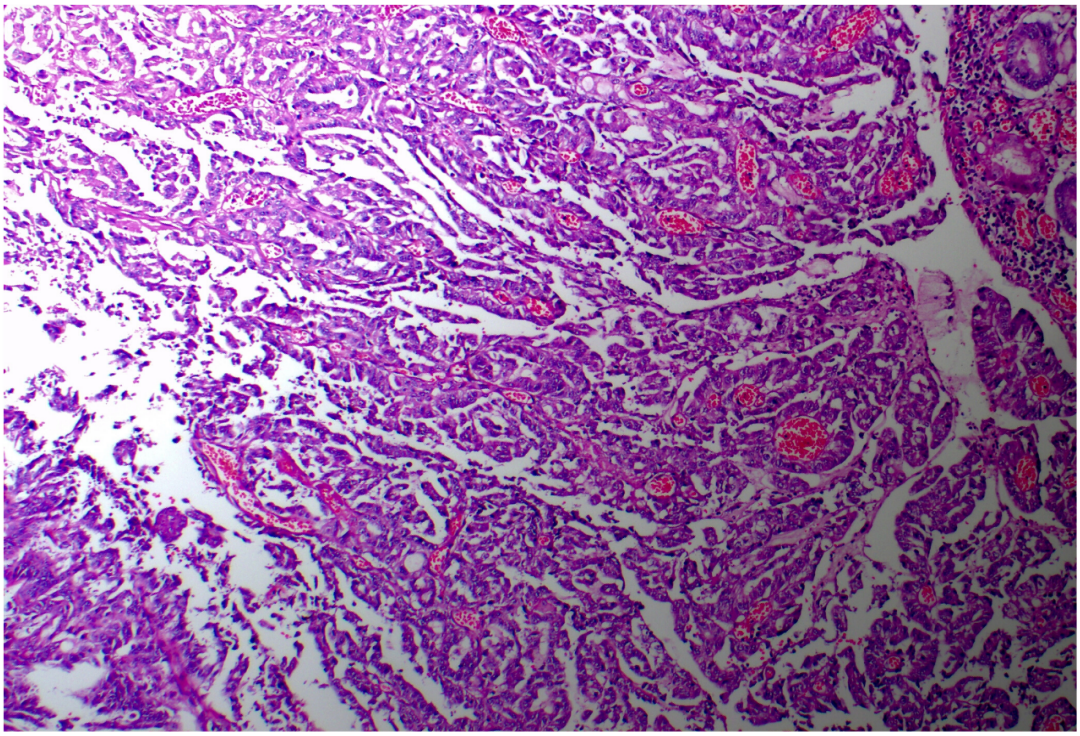
Resim: 5: Aynı olguda PDL-1 ile inflamatuar hücrelerde %5-10 arasında (skor 2), tümör hücrelerinde %1'in altında (skor 0) ekspresyonu (PDL-1x200)



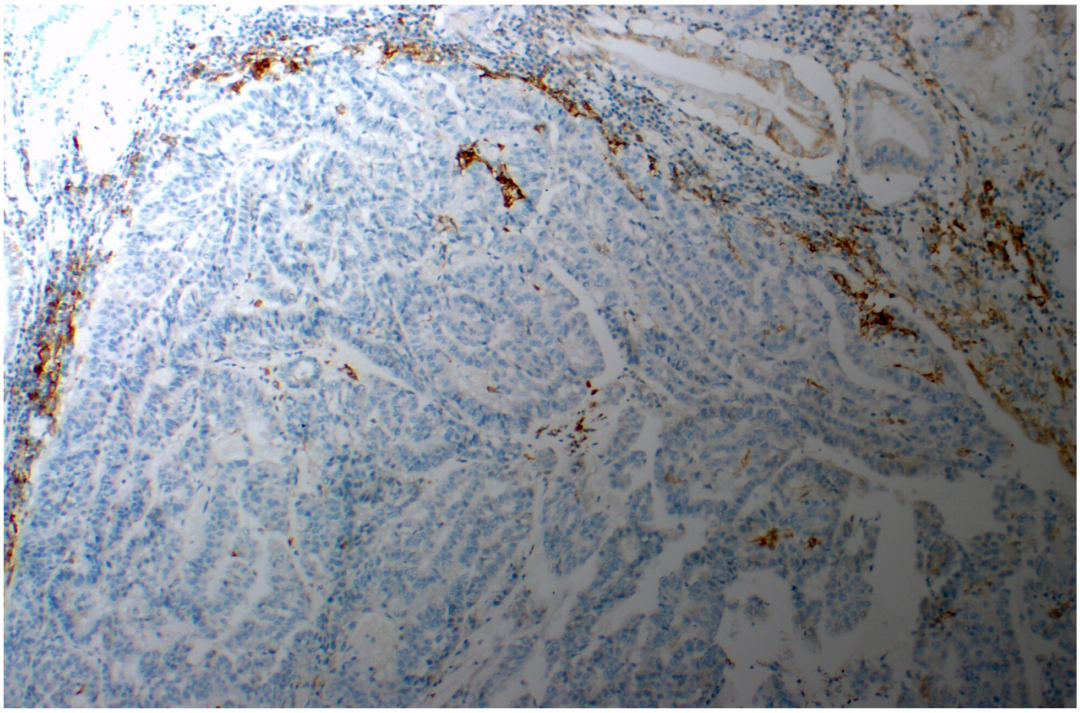
Resim 6: Papiller adenokarsinom olgusu (HEx200)



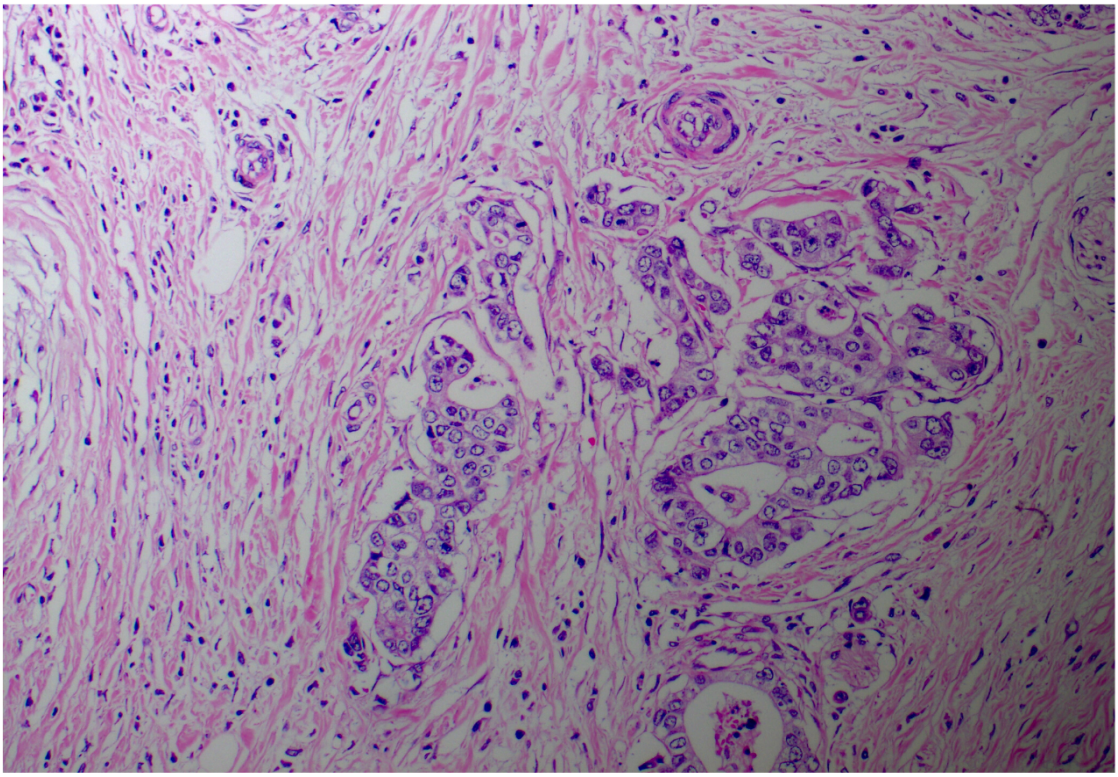
Resim: 7: Aynı olguda, non neoplastik mide mukozasında MLH-1 ile nükleer boyanma izlenirken, tümör hücrelerinde MLH-1 kaybı (MLH-1x100)



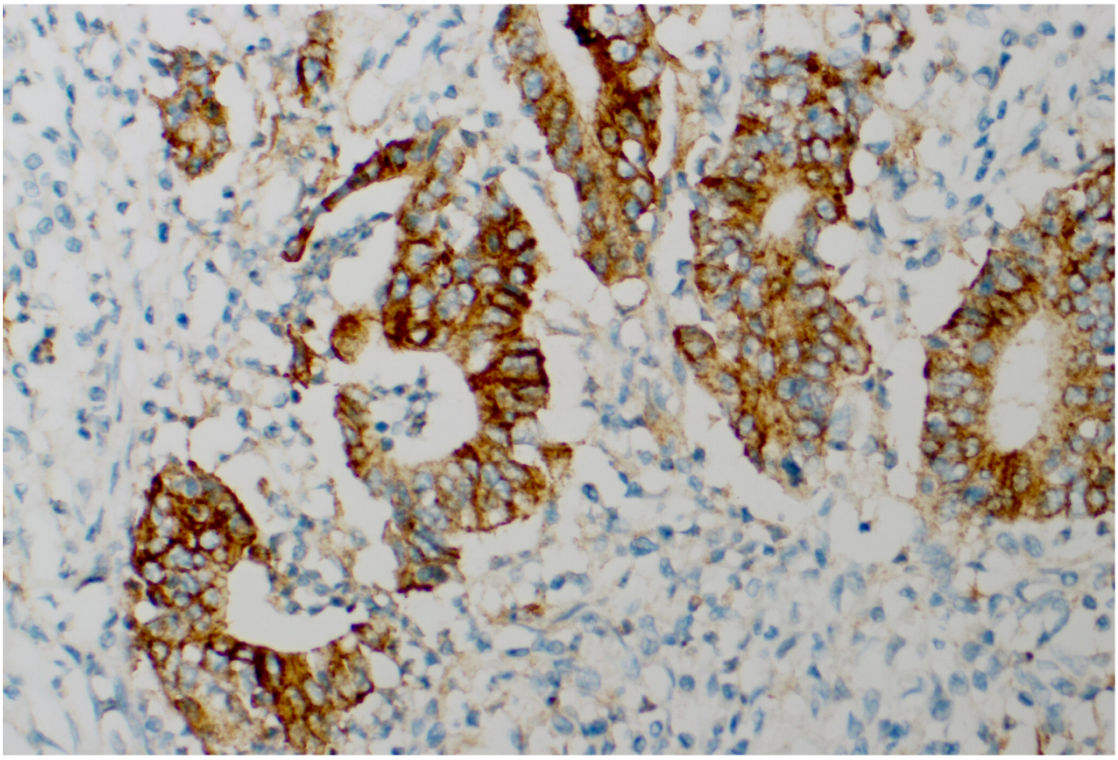
Resim 6: Papiller adenokarsinom olgusu (HEx200)



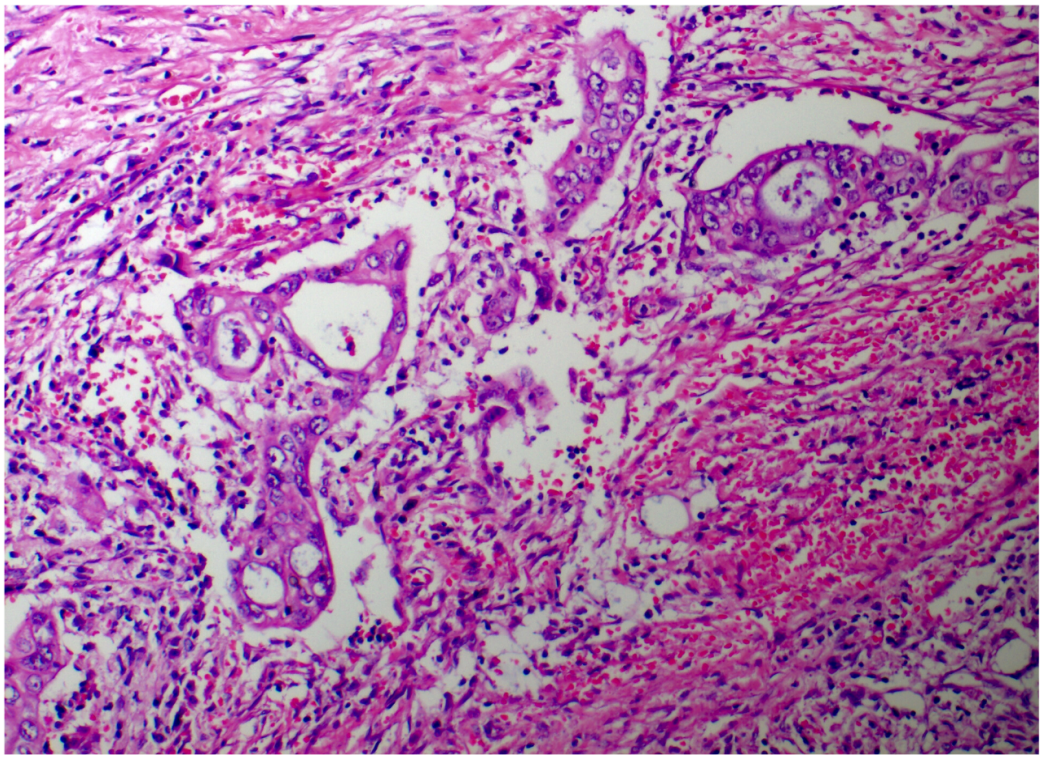
Resim: 8: Papiller adenokarsinom (aynı olguda) inflamatuar hücrelerde %1-%5 arasında (skor 1), tümör hücrelerinde %1'in altında (skor 0) PDL-1 ekspresyonu (PDL-1x100)



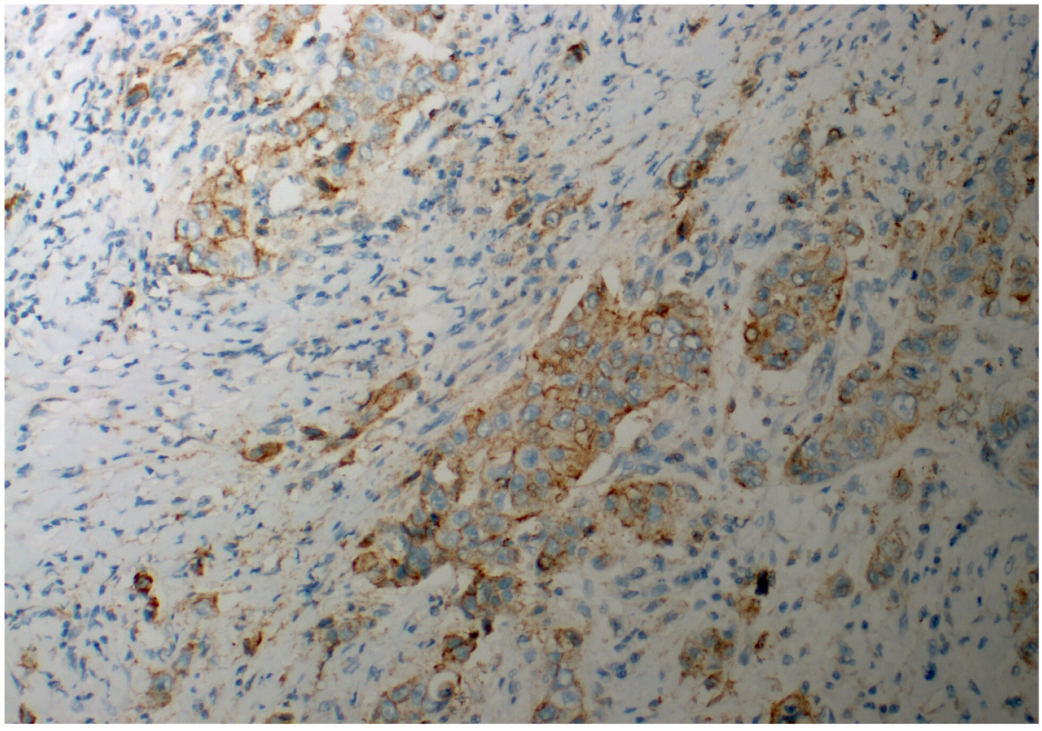
Resim 9: İntestinal adenokarsinom olgusu (HEx200)



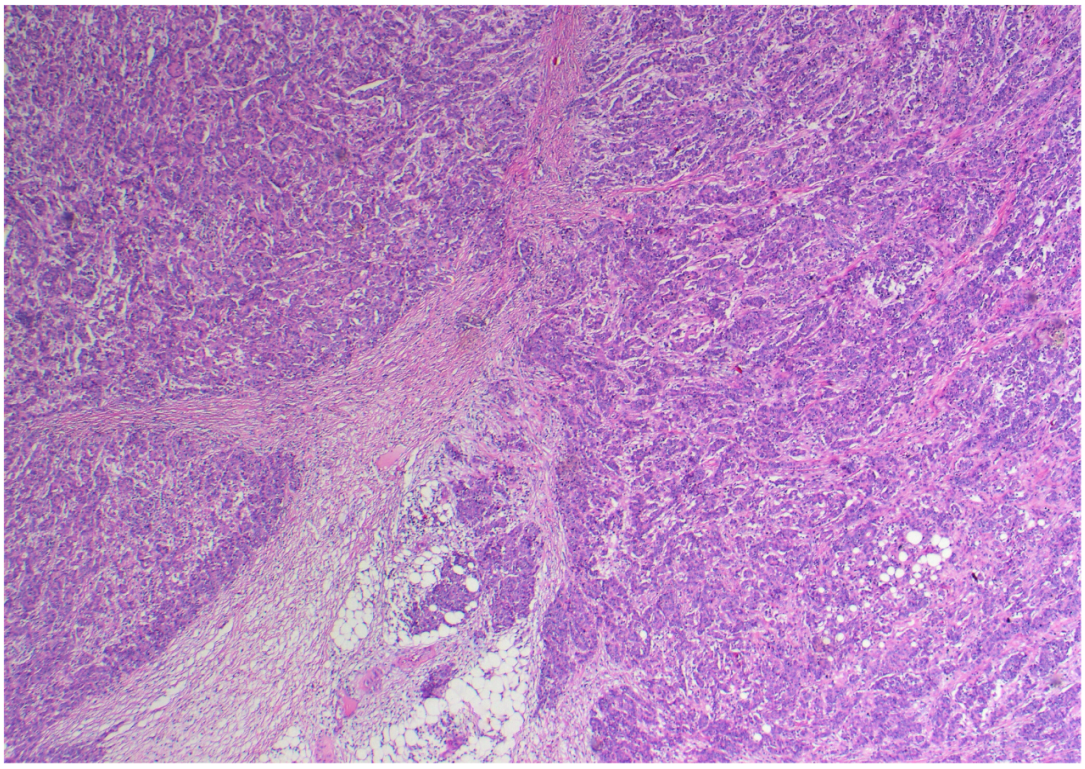
Resim: 10: Aynı olguda; tPDL-1 ekpresyonu %10'un üzerinde (skor 3), iPDL-1 ekspresyonu %1'in altında (skor 0) değelendirildi (PDL-1x200)



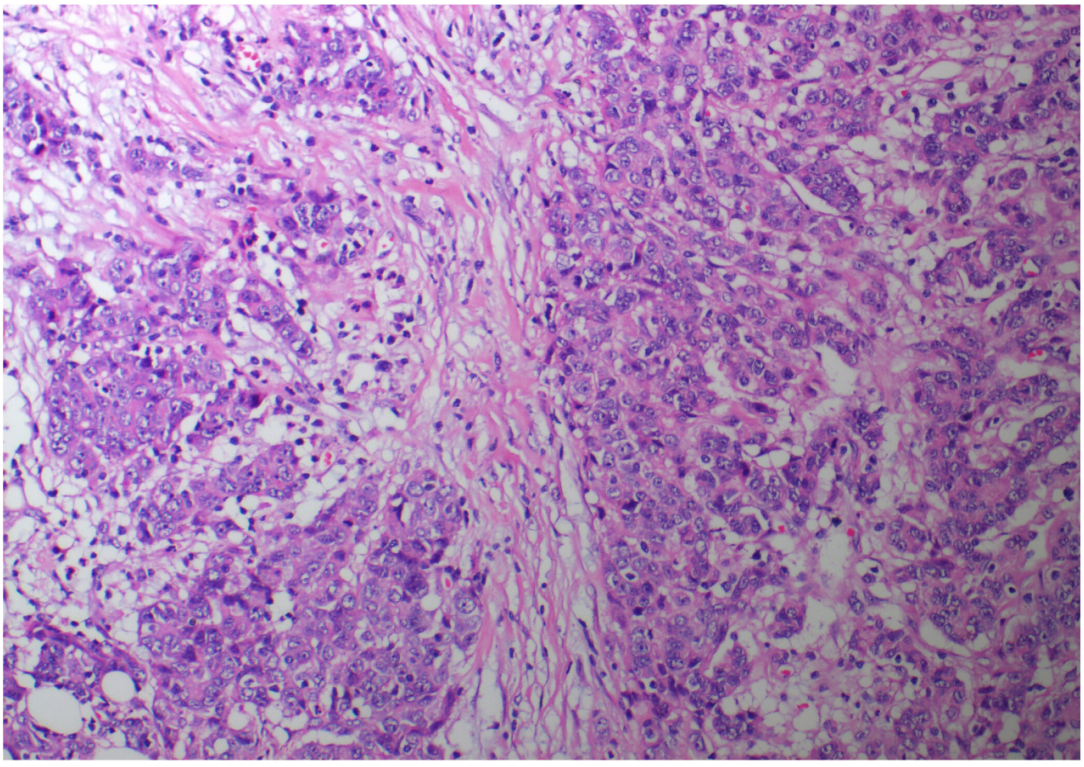
Resim 11: İntestinal adenokarsinom olgusu(HEx200)



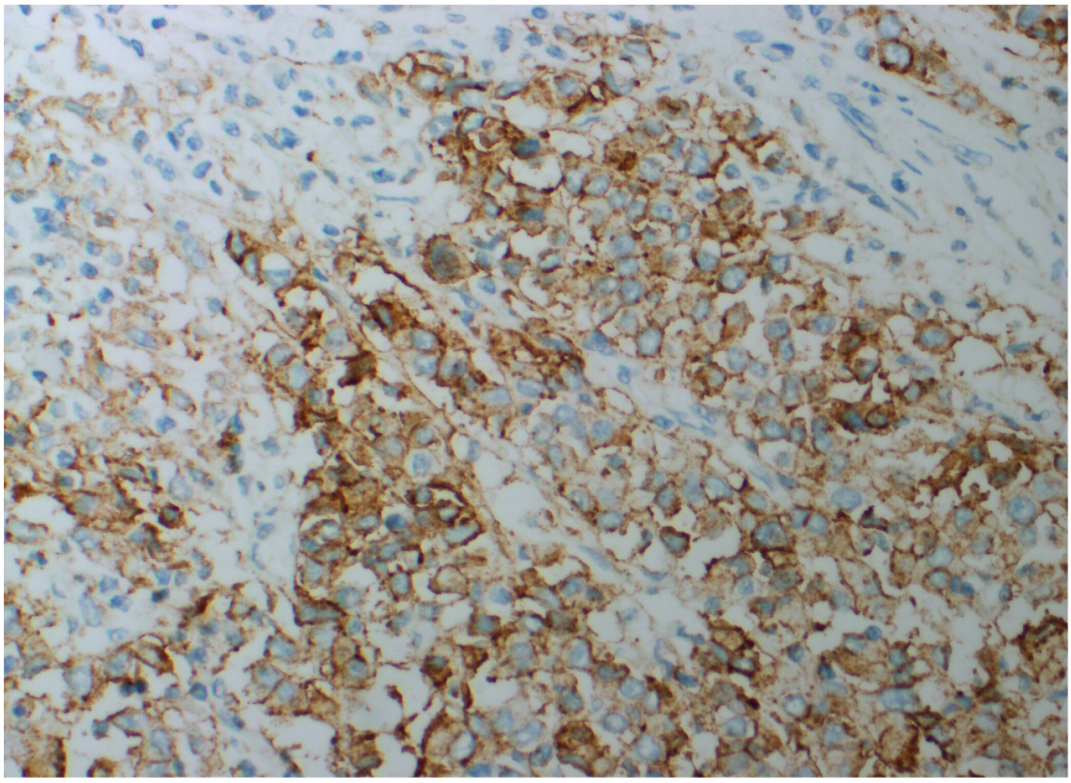
Resim: 10: Aynı olguda; tPDL-1 ekpresyonu %10 (skor 3), iPDL-1 ekspresyonu %1-%5 (skor 1) değelendirildi (PDL-1x200)



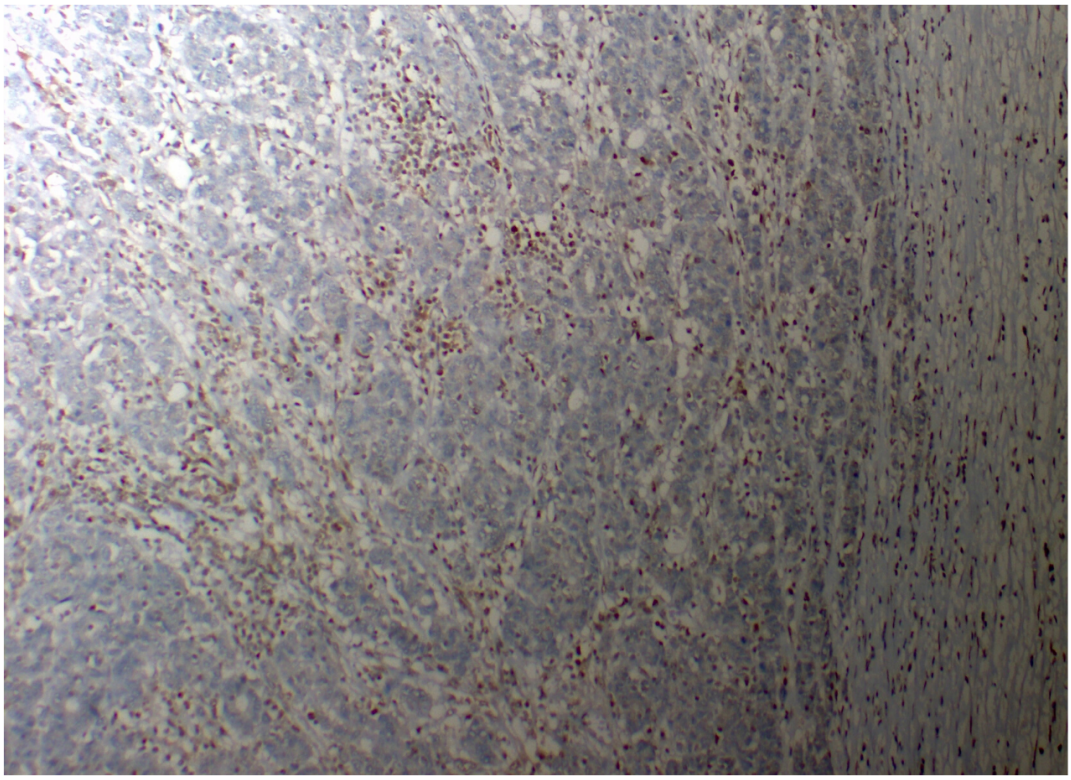
Resim 13: Sinsityal büyüme paterni gösteren medüller karsinom olgusu(HEx100)



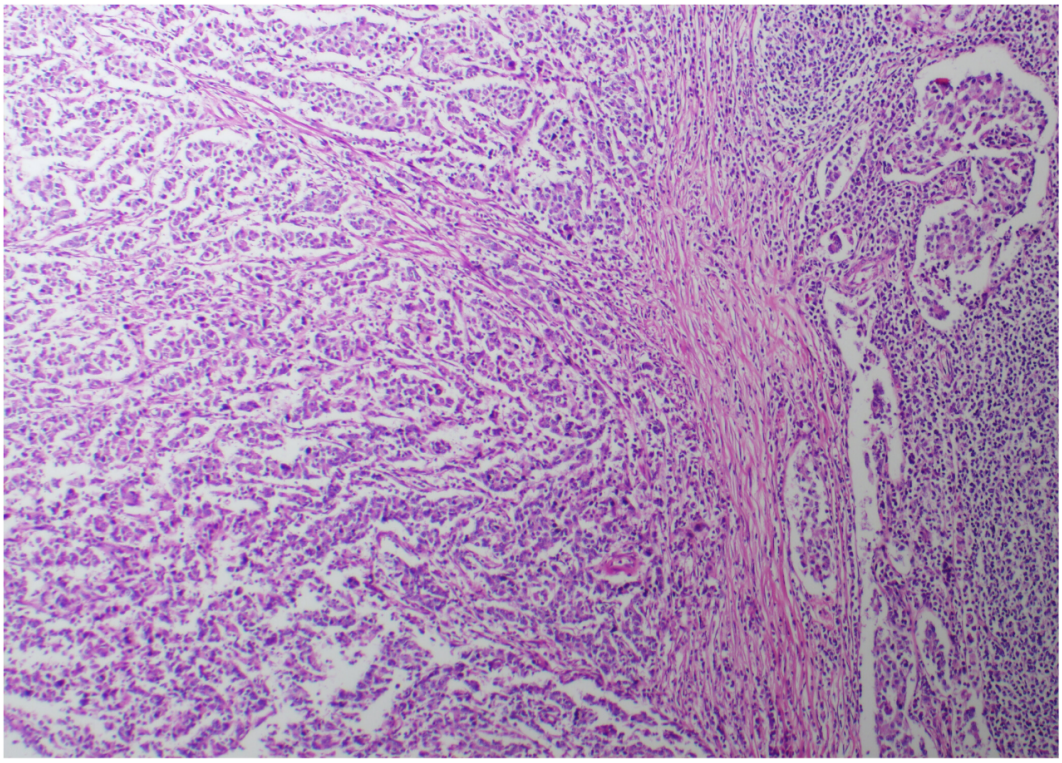
Resim: 14: Aynı olguda belirgin intratümöral lenfositik yanıt (HEx200)



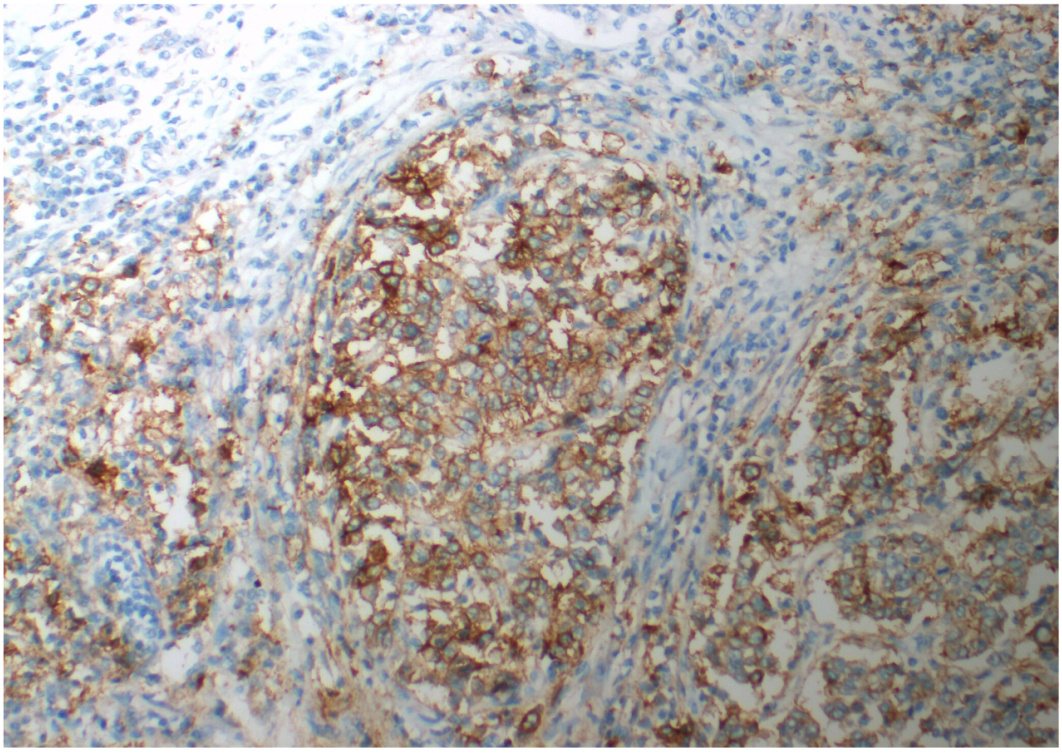
Resim 15: Medüller karsinom olgusunda tümör hücrelerinde yaygın (skor 3), infamatuar hücrelerde %1 (skor 1) olarak değerlendirilen PDL-1 ekspresyonu (PDL-1 x200)



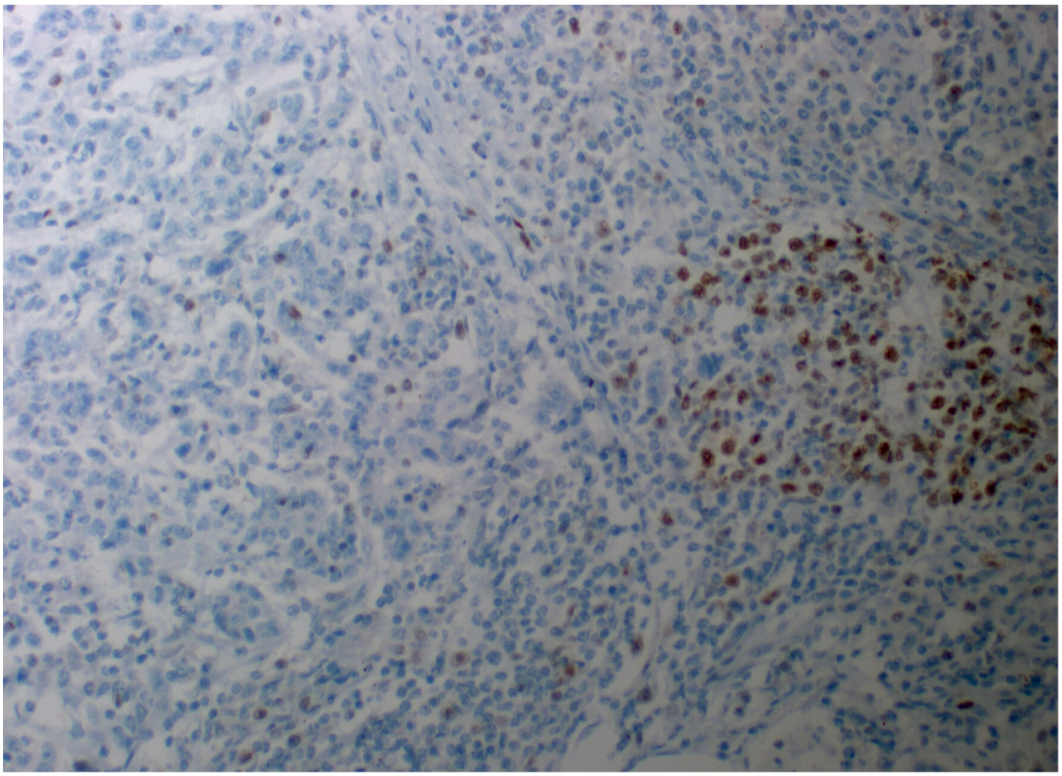
Resim: 16: Aynı olguda MLH-1 kaybı (MLH-1x100)



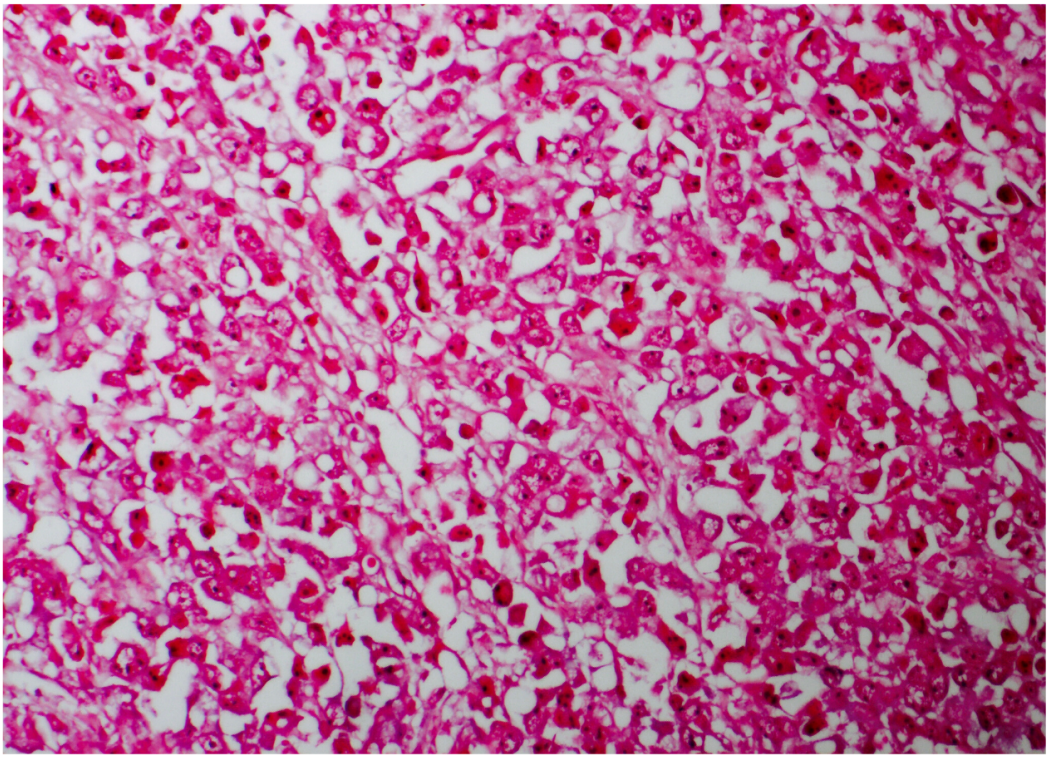
Resim 17: Medüller karsinom olgusu (HEx100)



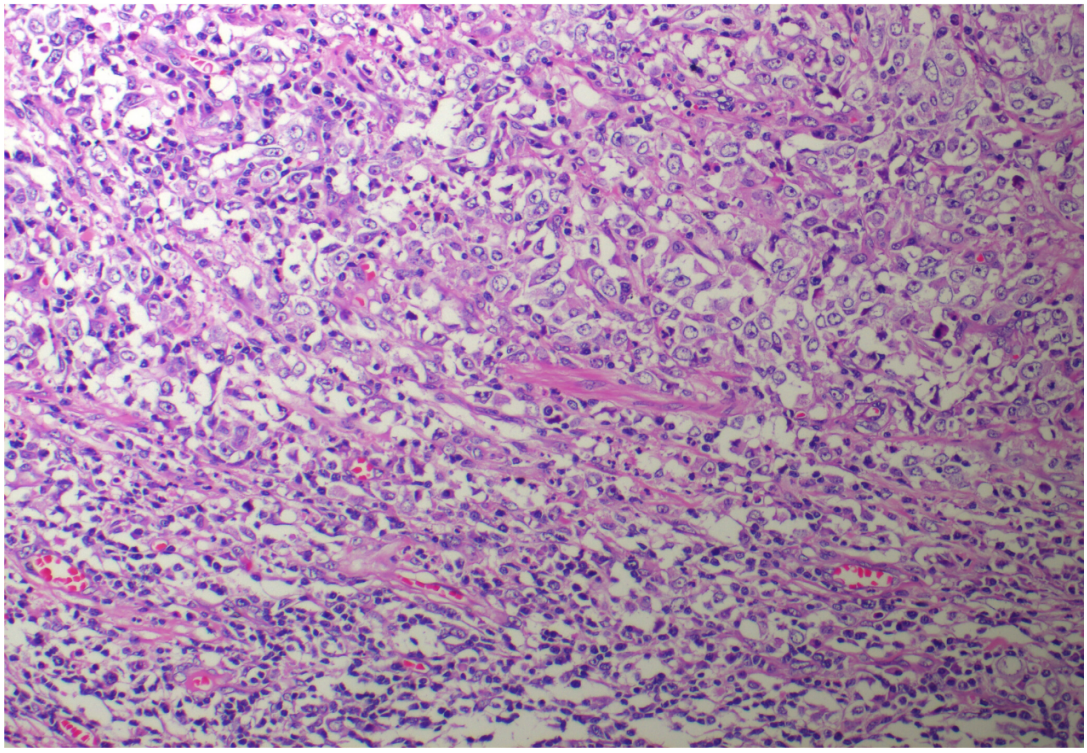
Resim: 18: Aynı olguda PDL-1 ekspresyonu tümör hücrelerinde yaygın (skor 3), inflamatuar hücrelerde %1-%5 arasında (skor 1) değerlendirildi (PDL-1x200)



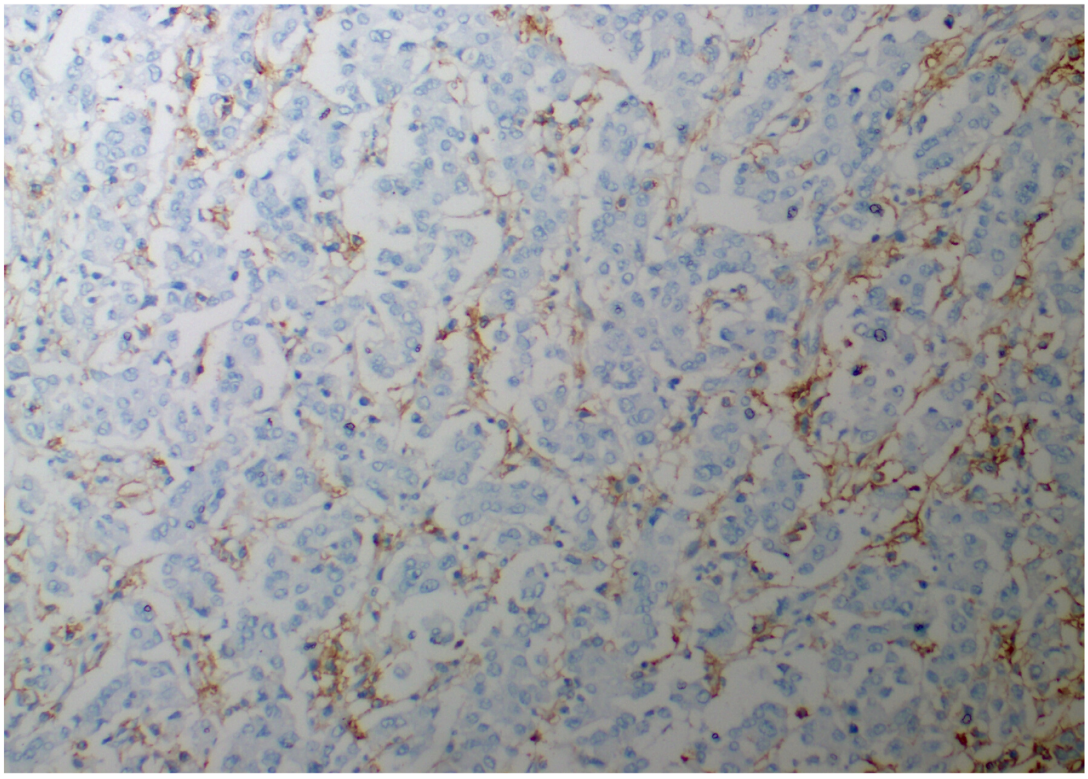
Resim: 19: Aynı olguda PMS-2 kaybı (PMS-2x 200)



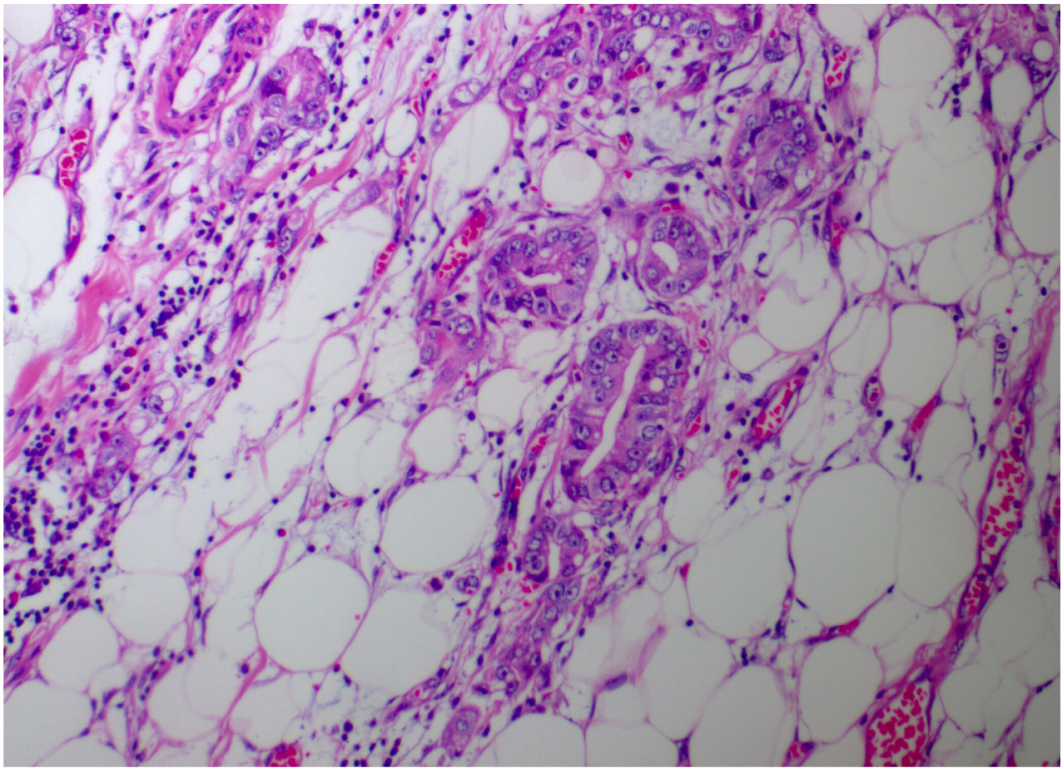
Resim 20: Medüller karsinom olgusunda (aynı olguda) EBER pozitifliği



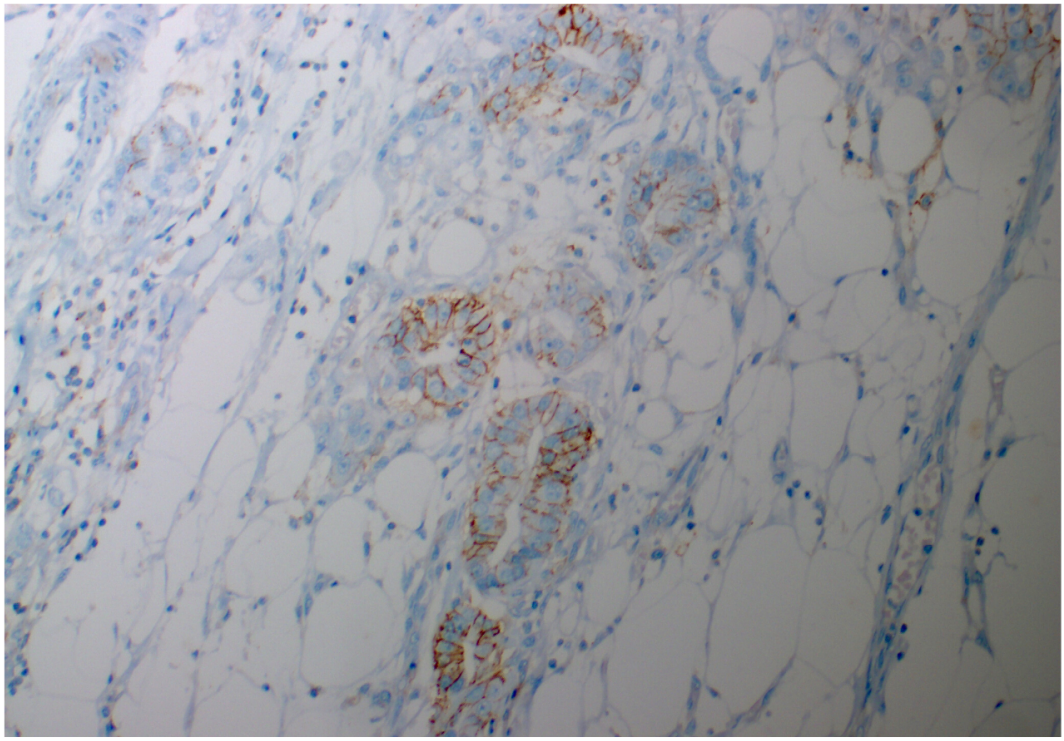
Resim: 21: Medüller morfoloji gösteren olgu (HEx200)



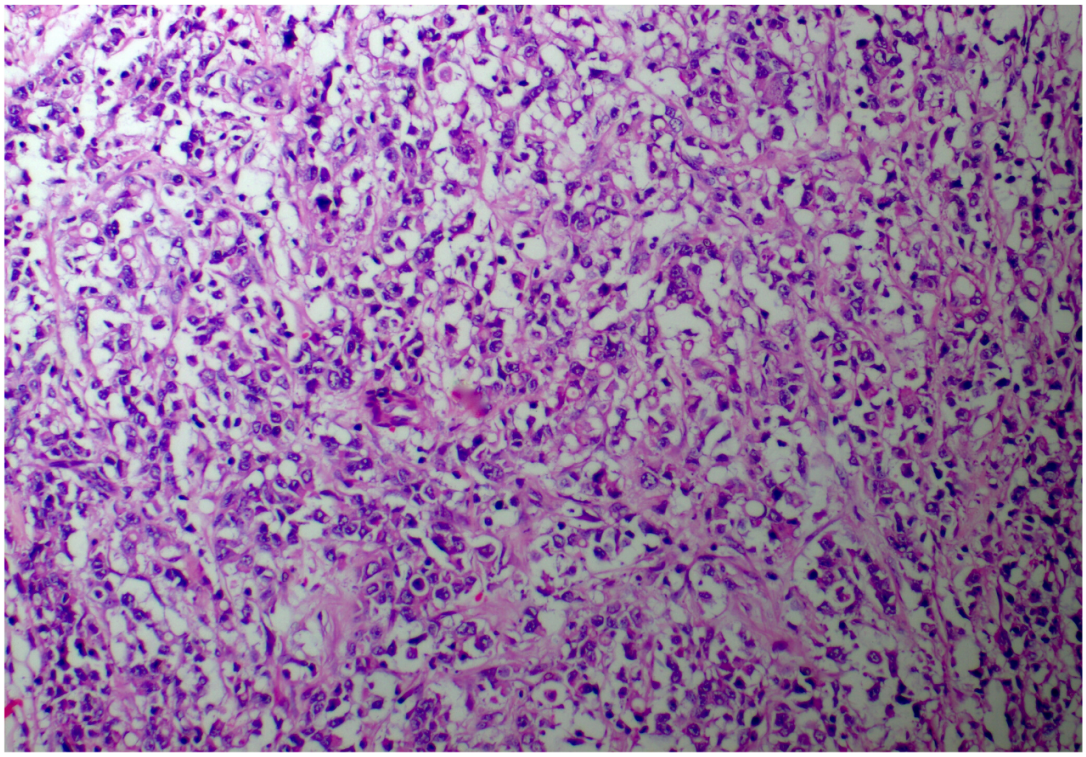
Resim 22: Aynı olguda CD44 ekspresyon kaybı (CD44 x200)



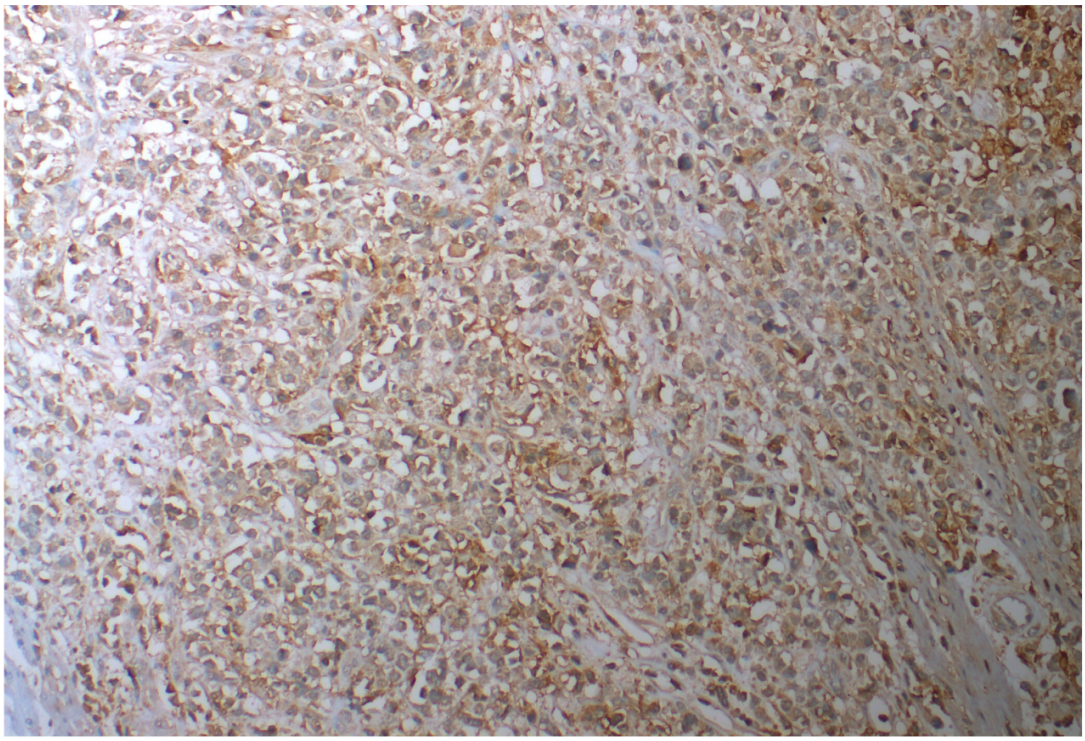
Resim: 23: İyi diferansiye adenokarsinom olgusu (HEx200)



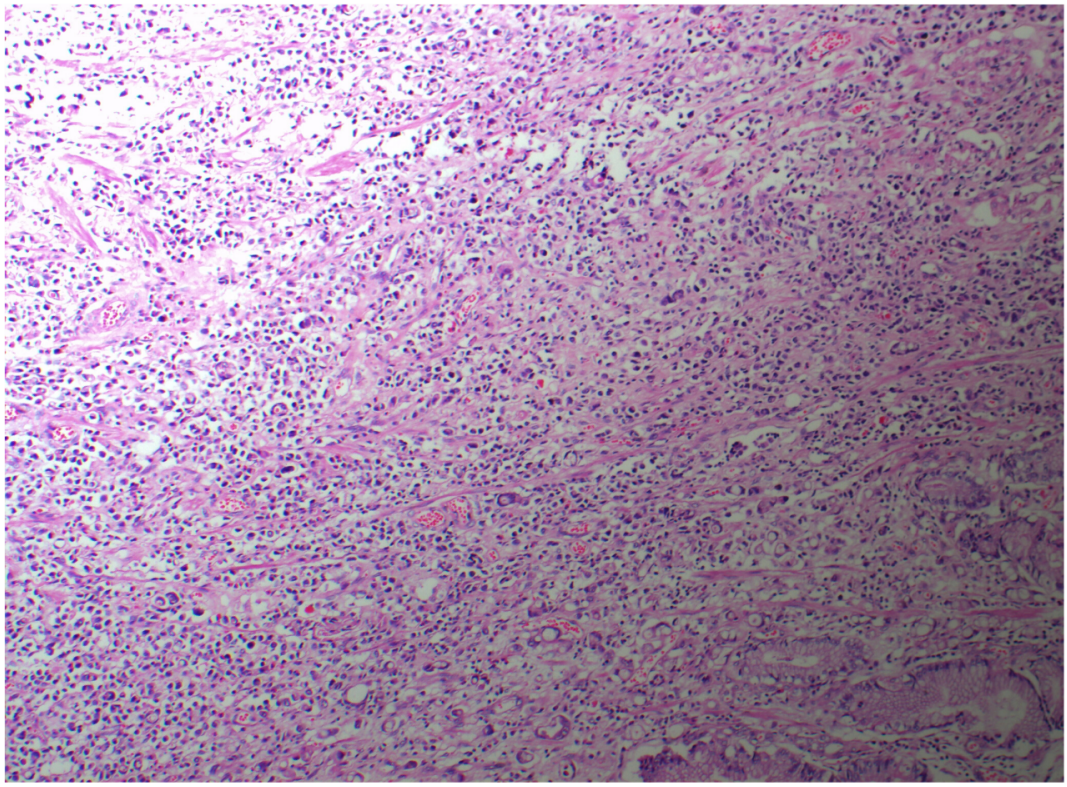
Resim 24: Aynı olguda CD44 ile zayıf membranöz boyanma (skor 1) (CD44x200)



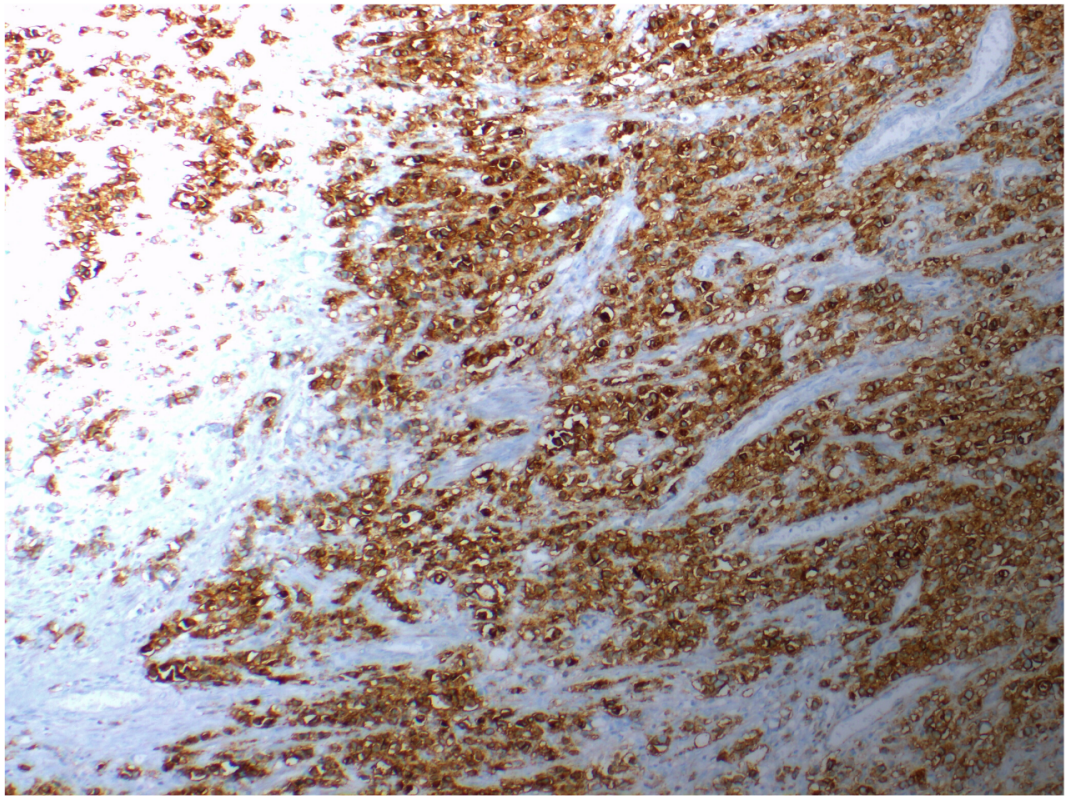
Resim: 25: Mikst morfoloji gösteren (diffüz+intestinal) adenokarsinom olgusu, (HEx200)



Resim 26:diffüz alanlarda CD44 ile tümör hücrelerinin %50'sinden fazlasında orta şiddette boyanma (CD44 x200)



Resim: 27: Az diferansiye zayıf koheziv karsinom olgusu (HEx100)



Resim 28: Tümör hücrelerinde CD44 ile tümör hücrelerinin %50'sinden fazlasında şiddetli membranöz boyanma (CD44 x200)

6. TARTIŞMA

Mide kanseri tüm dünyada ve ülkemizde kansere bağlı mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir. Görülme sıklığı ve mortalite oranları, dünya genelinde etiyolojik ve genetik faktörlere bağlı olarak coğrafi değişkenlikler göstermektedir. Amerika Kanser Topluluğu'nun verilerine göre 2019 yılında öngörülen yeni mide kanseri sayısı 27,510 ve mide kanserine bağlı ölüm sayısı 11,410'dur (1). İnsidanstaki düşüşe rağmen 2018 yılında 1 milyondan fazla yeni vaka bildirilmiştir. Türkiye Kanser İstatistikleri 2015 verilerine göre ülkemizde mide kanseri, tüm kanserler içinde erkeklerde 5., kadınlarda ise 6. sıradadır (2).

Yaş ile birlikte insidansı artmakla birlikte 30 yaş altında nadir görülür. Genç insanlarda görülen kanserlerin kalıtımsal olma ihtimali yüksektir. Amerika Birleşik Devletlerinde 2011-2015 yılları arasında mide kanseri tanısı alan hastaların %1,7'si 20-34 yaş, %26.3'ü 65-74 yaş arasındadır ve tüm olguların %66.2'si 65 yaş üzerindedir (71). Çalışmamızdaki olguların ortalama yaşı 62,89±11,96 olup, yaş aralığı 33 ve 84 arasında değişim göstermektedir. Mide karsinomları tüm bölgelerde erkeklerde kadınlardan daha yaygındır ve erkek/kadın oranı 2:1'dir. Çalışmamız kapsamına alınan olguların %68,6'sı erkek, %31,4'ü kadındır. Yaş ve cinsiyet dağılımına göre bulgularımız literatürle uyumludur.

Mide karsinomlarında tümör lokalizasyonu insidansa bağlı olarak tüm dünyada farklılık göstermektedir. İnsidansın düşük olduğu Avrupa ve Amerika'da mide karsinomlarının %50-60'ı kardiya ve fundusta lokalizeyken, yüksek insidansa sahip Asya, Güney Amerika ve Doğu Avrupa'da olguların yaklaşık %80'i distal mide yerleşimlidir (16). Çalışmamızdaki olguların %47,5'i distal, %29,7'si proksimal ve %5,1'i özofagogastrik bileşke yerleşimli olup; %17,8'i ise tümör mide duvarında yaygın tutulum göstermektedir. Ülkemizde tümör lokalizasyonu insidansın yüksek olduğu Asya ülkelerine benzerlik göstermektedir.

Tüm dünyada en sık görülen histolojik tip olan tübüler adenokarsinomun sıklığı, Avrupa'da %45, Japonya'da %64 olarak bildirilmiştir (15). Lauren sınıflamasına göre olguların %45,8'i intestinal, %25,4'ü diffüz, %22,9'u mikst ve %5,9'u sınıflandırılamayan grupta bulunmuştur. DSÖ sınıflamasına göre ise

olgularımızın %42,4'ü tübüler, %22'si mikst, %16,9'u zayıf koheziv, %8,5'i müsinöz, %5,9'u medüller/medüller benzeri morfoloji gösteren, %3,4'ü papiller ve %0,8'i mikst adenonöroendokrin karsinom morfolojisindedir. Bulgularımız literatürle uyumluluk göstermektedir.

Japonya gibi asemptomatik bireyleri tarama programlarının gelişmiş olduğu ülkelerde erken evre mide karsinomları (T1) %50, batı ülkelerinde %15-20 oranında görülmektedir (16). Patolojik T evrelerine göre olgularımızın %5,9'u T1, %6,8'i T2, %26,3'ü T3, %61'i T4 olarak bulunmuştur. Çalışmamızdaki olguların yalnızca %5,9'unu erken evre mide karsinomları oluşturmaktadır. Ülkemizde de son yıllarda gastroskopik incelemelerin sayısında belirgin artışa rağmen halen erken evrede yakalanan mide kanseri olgu sayısı istenen düzeye ulaşamamıştır. Bununla beraber erken evre mide karsinomlarının tanı aldığı endoskopik mukozal/submukozal rezeksiyon materyalleri çalışmamıza dahil edilmediğinden, erken evre mide karsinomlarının oranı literatüre göre oldukça düşüktür.

Mide karsinomlarıyla ilgili yapılan çalışmalarda sürekli kanıtlanan en önemli bağımsız prognostik faktör tümörün evresidir (15). Ancak postoperatif süreçte aynı patolojik evredeki hastaların, lokal nüks ve invazyon açısından birbirinden farklı seyretmeleri; tümörün lenf nodu tutulumu, intramural derinlik gibi parametrelerini değerlendiren standart patolojik evrelemenin (TNM) bu hastalarda yetersiz kalabildiğini göstermektedir. Bu durum, kanser dokusunda tümörün agresif davranışı ile ilişkili olabilecek yeni biyolojik, moleküler ve morfolojik faktörleri araştırma ihtiyacını doğurmuştur. Mide karsinomlu hastaların önemli bir kısmı ileri evrede tanı aldığından sistemik kemoterapiler ilk ve tek tedavi seçeneği olabilmektedir. Genomik düzeyde moleküler özelliklerin araştırılması, hedefe yönelik yeni tedavi stratejileri geliştirilmesi için önem taşımaktadır. Son yıllarda, birçok solid organ tümörlerinde PDL-1 başta olmak üzere, immün kontrol noktası proteinlerinin hem prognostik hem de prediktif biyobelirteç olarak rolünü araştıran çok sayıda çalışma mevcuttur (8).

İlk olarak 1992 yılında bildirilen PD-1, aktive T hücreleri, B hücreleri ve myeloid hücrelerde eksprese edilen, CD28 ailesi üyesidir (9). PD-1 ve ligandı PDL-1, otoimmün hastalıklar, kronik enfeksiyon ve kanserde, T hücre aktivasyonunu inhibe etmek üzere etkileşirler. Tümör hücresinin yüzeyinde bulunan PDL-1 ligandı

ile aktive T hücre yüzeyindeki PD-1'in bağlanması, sitotoksik T hücre inaktivasyonu ile, tümör hücrelerinin immün sistemden kaçışına olanak sağlar. Son zamanlarda, monoklonal antikorlarla immün sistem kontrol noktası moleküllerinin blokajının birçok malignitede kullanılabileceği gösterilmiştir (10). AntiPD-1/PDL-1 antikorlarının klinik denemeleri, bazı malignitelerin tedavisinde başarılı olmuş, tedavi edilen hastalarda önemli ölçüde yüksek sağkalım elde edilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi, iki antiPD-1 antikorunun (Nivolumab ve Pembrolizumab), melanom, küçük hücreli dışı akciğer karsinomu ve renal hücreli karsinomun tedavisinde kullanımını onaylamıştır (54). Pembrolizumab ayrıca ileri evre mide kanserli hastalarda faz I çalışmasında umut verici sonuçlar göstermektedir (55).

Mide karsinomlarında PDL-1 değerlendirmesinde en zorlu sorun araştırmacılar ve klinisyenler arasında değerlendirme ölçütleri konusunda fikir birliği olmamasıdır (72). Biz de çalışmamızda %1, %5 ve %10 cut-off değerlerini ayrı ayrı kullanarak, her bir değerin klinikopatolojik parametrelerle ilişkisini araştırdık. Ayrıca PDL-1 ekspresyonunu boyanma yüzdesine göre de skorladık, boyanan hücre oranına göre %1'in altı (skor 0), %1-5 (skor 1), %5-10 (skor 2), %10 ve üzeri (skor 3) olmak üzere 4 kategoride değerlendirdik. Ancak skor 2 ve skor 3 grubundaki olgu sayısı istatistiksel güç oluşturmaya yeterli olmadığı için, PDL-1 değerlendirmesinde ikili skorlama (%1'in altı- %1ve üstü, %5'in altı- %5 ve üzeri, %10'un altı- %10 ve üzeri) kullanıldı.

Literatürde %1 cut off değeri kullanılan çalışmalarda; tümör hücrelerinde PDL-1 ekspresyonu %8,8 ila %40,4, tümörü infiltre eden lenfositlerde ise %18 ila %88,4 arasında değişmektedir (54,72-77). Çalışmamızda cut off değeri %1 kabul edildiğinde, tPDL-1 ekspresyonu %28,8, iPDL-1 ekspresyonu %63,6 bulunmuştur. Bulgularımız literatürle uyumludur.

Literatürde %5 cut off değeri kullanılan çalışmalarda, tümör hücrelerinde PDL-1 ekspresyonu %12 ila %50 arasında değişmektedir (8,78-84). Bu çalışmaların sadece 2'sinde iPDL-1 (%44-%94) değerlendirilmiştir (78,83). Çalışmamızda cut off değeri %5 kabul edildiğinde, tPDL-1 ekspresyonu %17,8, iPDL-1 ekspresyonu %38,1 bulunmuştur.

Literatürde %10 cut off değeri kullanılan çalışmalarda, tPDL-1 ekspresyonu %9 ila %50,47 arasında değişmektedir (85-88). Bu çalışmaların sadece birinde iPDL-1 (%60,3) değerlendirilmiştir (85). Çalışmamızda cut off değeri %10 kabul edildiğinde, tPDL-1 ekspresyonu %8,5, iPDL-1 ekspresyonu %19,5 bulunmuştur.

Literatürde cut off değeri %50 ve üzeri kabul edilen 3 çalışmada, PDL-1 ekspresyonu %24,76 ila %53,11 arasında değişmektedir (9,89,90). Bu çalışmalarda sadece tümörde PDL-1 ekspresyonu değerlendirilmiştir. Literatürde aynı cut-off değerlerinin kullanıldığı çalışmalarda bile farklı sonuçların elde edilmesinin nedeni, farklı antikor klonlarının kullanılması, değerlendirme yöntemindeki farklılıklar, coğrafi farklılıklara göre değişen tümör morfolojisi olabilir. Ayrıca pek çok çalışma, maliyeti azaltmak için 1-2mm'lik mikro dokular üzerinden yapılmıştır. Mide kanseri gibi tümör içi heterojenitenin yüksek olduğu bir tümörde 1mm'lik dokunun tümörün tüm morfolojik özelliklerini yansıtmayabileceği açıktır. Biz çalışmamızda bu durumu göz önüne alarak her olgudan, tümörün perifer ve santral kısmını temsil eden 6mm'lik ikişer doku örneği kullandık.

Bazı çalışmalarda, PDL-1 değerlendirmesi için immünreaktivite skorlama sistemi (IRS) kullanılmıştır (9,75,91-95). İmmünreaktivite skoru, boyanan hücrelerin yüzdesi ve boyanma şiddeti ayrı ayrı skorlanıp, iki skorun toplanmasıyla elde edilmektedir IRS kullanılarak yapılan çalışmalarda PDL-1 ekspresyonu %26,6 ila %48,7 arasında değişmektedir. Çalışmamızda PDL-1 boyanan hücrelerin hepsi orta-güçlü boyanma gösterdiğinden ve literatürdeki çalışmaların çoğunda PDL-1 değerlendirilmesinde boyanma yüzdesi esas alındığından IRS sistemi tercih edilmemiştir.

Son zamanlarda yapılan birkaç çalışmada da PDL-1 ekspresyonunun değerlendirilmesinde kombine pozitif skor (CPS) kullanılmıştır (72,96-98). Kombine pozitif skor, tümör hücreleri ve immün hücrelerde PDL-1 ekspresyonu toplamının, canlı tümör hücrelerine oranı ile bulunur. Bu skorlama sistemi PDL-1'in prognostik rolünü araştıran çalışmalardan çok, mide karsinomlarında PD-1 inhibitörlerinin terapötik etkisi üzerine yapılan çalışmalarda kullanılmıştır (55,72,99).

Kim ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, mide karsinomlu 39 olguda, dijital görüntü analizleri ile saptanan PDL-1 ekspresyonunun patologlar ile korelasyonu araştırılmıştır. 39 olgunun 33'ünde (%84,6) korelasyon saptanmış, 6

olguda (%15,4) PDL-1'in zayıf boyanması ve artefaktlar nedeniyle uyumsuzluk izlenmiştir (97).

tPDL-1 ekspresyonun cinsiyet ile ilişkisi incelendiğinde literatürdeki çalışmalarda, erkeklerde kadınlara oranla tPDL-1 ekspresyonu daha yüksek bulunmuştur (75,77,79). Kawazoe ve Wu'nun çalışmalarında iPDL-1 ekspresyonu, erkeklerde kadınlardan daha yüksek saptanmıştır (77,92). Bizim çalışmamızda literatürün aksine hem tPDL-1 hem de iPDL-1 ekspresyonu (cut- off değeri %1 kabul edildiğinde) kadın cinsiyette daha yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda tPDL-1 ekspresyonu yaşlı hastalarda yüksek bulunmuştur, ancak yaş ile iPDL-1 arasında ilişki saptanmamıştır. Literatürdeki bazı çalışmalarda da tPDL-1 ekspresyonu ileri yaşlı hastalarda daha yüksek bulunmuştur (72,77,80,94). Thompson ve ark.larının çalışmasında yaş ile tPDL-1 ekspresyonu arasında ilişki bulunamamış, ancak iPDL-1 ekspresyonu ileri yaşta daha yüksek bulunmuştur (92). Çin'li hastalarda yapılan iki ayrı çalışmada ise tPDL-1 ekspresyonu genç hastalarda, yaşlı hastalara kıyasla daha yüksek saptanmıştır (76,81).

Literatürde birçok çalışmada tümör lokalizasyonu ile tPDL-1 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki gözlenmemiştir (9,54,73-80,83,85,86,89,91,92). Böger ve ark.larının, olguları tümör lokalizasyonuna göre proksimal ve distal olarak ikiye ayırdıkları çalışmalarında, proksimal yerleşimli tümörlerde tPDL-1 ekspresyonu distal tümörlerden daha yüksek bulunmuştur (75). Wang ve ark.larının çalışmasında ise, tümörler lokalizasyonuna göre kardiya/fundus, gövde, pilor ve yaygın olarak 4 gruba ayrılmış olup, pilor yerleşimli olanlarda tPDL-1 ekspresyonu diğerlerine oranla daha yüksek bulunmuştur (95). Çalışmamızda, PDL-1 ekpresyonu ile tümör lokalizasyonu arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamıştır ancak PDL-1 ekspresyonu %1 ve üzerinde olan tümörlerin %52,9'unu, distal yerleşimli tümörler oluşturmuştur.

Çalışmamızda perinöral invazyon göstermeyen olgularda tPDL-1 ekspresyonu (cut off %5 alındığında), perinöral invazyon gösteren olgulardan yüksek bulunmuştur. Dai ve ark.ları tarafından yayınlanan çalışmada, bizim çalışmamıza benzer şekilde perinöral invazyon göstermeyen olgularda tPDL-1 ekspresyonu daha yüksek bulunmuştur (84). Aksine Chang ve ark.ları tarafından yayınlanan çalışmada

perinöral invazyon durumu ile tPDL-1 ekspresyonu arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (100).

Literatürde birçok çalışmada PDL-1 ekspresyonu ile tümör çapı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamış olmasına rağmen birkaç çalışmada tümör çapı ile tPDL-1 ekspresyonu arasında korelasyon bulunmuştur(80,92,101). Tümör çapı ile iPDL-1 ekspresyonu arasındaki ilişki de çelişkilidir. Wu ve ark.larının çalışmasında tümör çapı büyük olan olgularda iPDL-1 ekspresyonunun yüksek olduğu bildirilmiştir (92). Xing ve ark.larının çalışmasında ise tümör çapı küçük olan tümörlerde iPDL-1 ekspresyonunun daha yüksek bildirilmiştir (91). Bizim çalışmamızda tümör çapı ile tPDL-1 ve iPDL-1 ekspresyonu arasında ilişki saptanmamıştır.

Mide kanserlerinin histolojik sınıflamasında en çok kabul gören iki sınıflama Lauren ve DSÖ sınıflamalarıdır. Literatürde mide karsinomlarında PDL-1 ekspresyonunu araştıran ve histolojik tip olarak hem Lauren sınıflaması hem de DSÖ sınıflamasını temel alan çalışmalarda yapılan gruplamalar her iki sistemi de tam olarak yansıtmamaktadır. Örneğin Kim ve ark.ları olgularını orta diferansiye adenokarsinom, az diferansiye adenokarsinom, taşlı yüzük hücreli karsinom ve müsinöz adenokarsinom olarak gruplamış; tPDL-1 ekspresyonunu orta diferansiye adenokarsinomlarda diğer gruplardan yüksek bulmuştur (86). Wu ve ark.ları olgularını tübüler adenokarsinom, taşlı yüzük hücreli adenokarsinom ve diğer olarak gruplamış; tPDL-1 ve iPDL-1 ekspresyonunu tübüler adenokarsinomlarda diğer gruplardan yüksek bulmuştur (92). Qing ve ark.ları olgularını tübüler adenokarsinom, müsinöz adenokarsinom, taşlı yüzük hücreli adenokarsinom ve az diferansiye karsinom olarak gruplamış; az diferansiye karsinomlarda tPDL-1 ekspresyonunu diğer gruplardan yüksek bulmuştur(88). Kawazoe ve ark.ları ise olgularını papiller, iyi diferansiye tübüler adenokarsinom, orta derecede diferansiye tübüler adenokarsinom, az diferansiye solid tip adenokarsinom, az diferansiye non-solid tip adenokarsinom, taşlı yüzük hücreli adenokarsinom ve müsinöz adenokarsinom olarak gruplamış; tPDL-1 ve iPDL-1 ekspresyonunu az diferansiye solid tip adenokarsinomlarda diğer gruplardan yüksek bulmuştur(77).

Çalışmamızda DSÖ histolojik sınıflamasına göre tümör tipleri ile tPDL-1 ve iPDL-1 ekspresyonları arasında istatistiksel analiz, gruplardaki sayıların homojen

dağılmaması nedeniyle yapılamamıştır. Ancak tübüler adenokarsinomlarda tPDL-1 ve iPDL-1 ekspresyonu, papiller, müsinöz, zayıf koheziv ve mikst (tübüler+zayıf koheziv) tiplerden daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca medüller/medüller benzeri morfoloji gösteren olguların tamamında tüm cut-off değerlerinde tPDL-1 ve iPDL-1 ekspresyonu yüksek bulunmuştur.

Literatürdeki çalışmalarda Lauren sisteminin kullanımınında da farklılıklar mevcuttur. Bazı çalışmalarda olgular intestinal ve diffüz olarak 2'ye, bazılarında diffüz, intestinal ve mikst olmak üzere 3'e ve bazılarında ise bizim çalışmamızda olduğu gibi intestinal, diffüz, mikst ve sınıflandırılamayan olmak üzere 4 kategoriye ayrılmıştır. Lauren sınıflamasında: medüller (lenfoid stromalı), hepatoid adenokarsinom gibi tümörler sınıflandırılamayan kategorisinde yer almaktadır. Çalışmamızda medüller karsinomlar ile medüller benzeri büyüme paternine sahip, yüksek intratümöral ve peritümöral lenfositik yanıt gösteren, ancak EBER pozitifliğinin izlenmediği, bu nedenle medüller benzeri morfolojili olarak isimlendirilen tümörler de sınıflandırılamayan kategorisinde yer almıştır. Çalışmamızda sınıflandırılamayan grupta hem tPDL-1 hem de iPDL-1 ekspresyonu diğer gruplardan yüksek bulunmuştur. Literatürde Lauren sınıflamasında, sınıflandırılamayan tipi de ayrı değerlendiren 3 çalışma bulunmaktadır (74,75,80). Bu çalışmalardan ikisinde, tPDL-1 ekspresyonu çalışmamızda olduğu gibi, sınıflandırılamayan tipte diğer gruplara oranla yüksek bulunmuştur(74,75). Rosa ve ark.larının çalışmasında ise intestinal tipte yüksek bulunmuştur (80). Lauren sınıflamasını intestinal, diffüz ve mikst olarak ayıran 3 çalışmanın 2'sinde intestinal tipte, bir çalışmada ise diffüz tipte tPDL-1 ekspresyonu diğer tiplerden yüksek bulunmuştur (86,91,94). Olguların diffüz tip ve intestinal tip olarak ayrıldığı 3 çalışmada ise, ikisinde intestinal tipte, birinde diffüz tipte tPDL-1 ekspresyonu diğer tipten yüksek bulunmuştur (79,81,100). Cho ve ark.larının yaptığı çalışmada tPDL-1 ekspresyonu ile Lauren sınıflamasına göre histolojik tipler arasında farklılık saptanmamış ancak; iPDL-1 ekspresyonu intestinal tipte, diffüz ve mikst tiplere kıyasla daha yüksek bulunmuştur (85). Böger ve ark.larının çalışmasında tPDL-1 ekspresyonu ile korele olarak, iPDL-1 ekspresyonu da sınıflandırılamayan tipte daha yüksek bulunmuştur (75). TPDL-1 ve iPDL-1 ekspresyonunun, histopatolojik tipler ile ilişkisi konusunda çelişkili sonuçlar bulunmasına rağmen, intestinal tipte

ekspresyon biraz daha yüksek görünmektedir. Bizim çalışmamızda da olguların %5,9'unu oluşturan sınıflandırılamayan tip dışlandığında, literatürle uyumlu olarak intestinal tipte ekspresyon, diğer tiplerden anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Ayrıca sınıflandırılamayan tipin gruplamaya dahil edilmediği çalışmalarda medüller/medüller benzeri fenotipli olguların hangi gruba alındığı belirsizdir. Büyüme paterninden dolayı bu olgular az diferansiye intestinal tip adenokarsinom ya da diffüz karsinom grubuna dahil edilmiş olabilir. Bu durum literatürdeki Lauren tiplerine göre değişen PDL-1 ekspresyon oranlarına bir açıklama getirebilir.

Çalışmamızdaki tümörlerin diferansiasyon dereceleri (grade) ile tPDL-1 ekspresyonları arasında farklılık izlenmemiştir. Literatürde ise az diferansiye tümörlerde tPDL-1 ekspresyonunu, iyi ve orta derecede diferansiye tümörlerden yüksek bulan birkaç çalışma mevcuttur (80,88,94,100). Literatürde ve çalışmamızda iPDL-1 ekspresyonu ile tümör derecesi arasında ilişki bulunmamıştır (54,73-78,83,85,91,92).

Tümörün invazyon derinliği arttıkça (patolojik T evresi), tPDL-1 ekspresyonunun da arttığı birçok çalışmada gösterilmiştir (9,79,80,88,90,100). Bunun aksine 2017 yılında Xing ve ark.larının yaptığı 1014 olguluk çok merkezli çalışmada patolojik T evresi arttıkça tPDL-1 ekspresyonunun azaldığını bulunmuştur (91). Çalışmamızda da pT1-2 evresindeki olgularda tPDL-1 ekspresyonu, pT3-4 evresindeki olgulardan yüksek gözlenmiş olmasına rağmen, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Çalışmamıza dahil edilen olguların T evresi dağılımlarının homojen olmaması ve pT1 evresindeki olgu sayısının azlığı istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde etmeyi sınırlandıran faktörlerdir. Çalışmamızda patolojik T evresi arttıkça, iPDL-1 ekspresyonunda (sadece cut off %1 ve üzeri kabul edildiğinde) istatistiksel olarak anlamlı bir azalma izlenmiştir. Literatürde iPDL-1 ekspresyonu ile patolojik T evresi arasında ilişki bulan tek çalışma olan Xing ve ark.larının çalışmasında da sonuçlar çalışmamızla uyumlu bulunmuştur(91).

PDL-1 ekspresyonunun lenf nodu metastazıyla ilişkisi konusunda literatürde çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bazı çalışmalarda, lenf nodu metastazı olan hastalarda, PDL-1 ekspresyonu daha yüksek saptanırken (88-90,93,100,102,103), birçok çalışmada lenf nodu metastazı ile PDL-1 ekspresyonu arasında ilişki saptanmamıştır

(8,9,54,72,74-77,79,82,84,87,92,94,95,104). Lenf nodu metastazı olmayan olgularda tPDL-1 ekspresyonun daha yüksek saptandığı çalışmalar da mevcuttur (81,86,91). 4 çalışmada ise yine lenf nodu metastazı olmayan olgularda iPDL-1 ekspresyonu daha yüksek saptanmıştır (54,85,91,92). Çalışmamızda, %1'lik cut-off değerinde, lenf nodu metastazı olmayan olgularda tPDL-1 ekpsresyonu, lenf nodu metastazı olan olgulara göre daha yüksek bulunmasına rağmen, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Tüm cut-off değerlerinde iPDL-1 ekspresyonu ile lenf nodu metastazı arasında ilişki saptanmamıştır. Çalışmalarda farklı sonuçların elde edilmesi, farklı cut-off değerlerinin kullanılması, farklı antikor klonları ve coğrafi farklılıklara göre değişen tümör morfolojisine bağlı olabilir.

Tümör mikroçevresinin önemli komponentlerinden biri olan tümörü infiltre eden lenfositler (stromal TİL), solid tümörlere karşı primer konak immün yanıtını yansıtmaktadır (91). Stromal TİL yoğunluğunun birçok kanserde büyüme, progresyon ve metastazı kontrol eden ve aynı zamanda sitotoksik tedavilere yanıtı belirleyen bir faktör olduğu düşünülmektedir (105). Tümör hücresinin yüzeyinde bulunan PDL-1 ligandı ile aktive T hücre yüzeyindeki PD-1'in bağlanması, sitotoksik T hücre inaktivasyonu ile, tümör hücrelerinin immün sistemden kaçışına olanak sağlar (10). Literatürde, stromal TİL yanıtı yüksek olan mide karsinomu olgularında PDL-1 ekspresyonu da yüksek bulunmuştur (77,79-81,83,93,95,98,100). Bizim çalışmamızda da stromal TİL yanıtı yüksek olan olgularda, tüm cut-off değerlerinde hem tPDL-1 hem de iPDL-1 ekspresyonu, stromal TİL yanıtı düşük olan olgulardan yüksek bulunmuştur. Literatürde birçok çalışmada stromal TİL yanıtını oluşturan lenfositlerin alt tipini belirlemek için CD3, CD8, FOXP3 gibi antikorlar kullanılmış olup, en çok kullanılan antikorun CD8 olduğu görülmüştür (77,79,80,83,86,93,95,98,100). Literatürde ve çalışmamızda, PDL-1 ekspresyonunun yüksek oranda görüldüğü EBV pozitif mide kanserleri artmış stromal TİL yoğunluğu ile karakterizedir (8,77,79-81,98). Çalışmamızda medüller/medüller benzeri fenotipli olguların tamamında stromal TİL yoğunluğu yüksek bulunmuştur. Buna paralel olarak bu olguların %85,7'sinde PDL-1 ekspresyonu %10 ve üzerindedir. EBV pozitifliği medüller karsinomda yüksek oranda görünmekte;. intestinal tip tümörlerde de %9 oranında bildirilmektedir (106). Çalışmamızda maliyet nedeniyle EBER ISH yalnızca medüller morfoloji gösteren tümörlere uygulanabilmiştir.

PDL-1 ekspresyonu birçok malign tümörde kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur. Bununla birlikte mide karsinomlarında PDL-1 ekspresyonu ile prognoz arasındaki ilişki tartışmalıdır (103). Çalışmamızda PDL-1 ekspresyonu genel sağkalım ile ilişkili bulunmamıştır. Literatürde birçok çalışmada, bizim çalışmamızda olduğu gibi prognozla ilişki bildirilmemiştir (8,54,74,76,77,82,84,85,92,94). Küçük bir grupta iyi prognozla ilişkili bulunmuştur (75,80,86,91,92). Doğu Asya'da 3291 mide karsinomlu hastada PDL-1 ekspresyonu ile prognoz arasındaki ilişkiyi araştıran meta-analizde, çalışmaların 11'inde kötü prognozla, 2'sinde iyi prognozla ilişkili bulunmuştur. 2 çalışmada ise PDL-1 ekspresyonu prognostik bulunmamıştır (103). Literatürdeki birçok çalışmada da kötü prognoz ile ilişki bildirilmiştir (72,79,83,93,102). PDL-1 ekspresyonu ile kötü prognoz arasındaki korelasyonun bazı olası nedenleri vardır. İlki, PD-1 ve PD-1 ligandının birleşmesinin, aktive T hücrelerinde apoptozu ve interlökin 10 ekspresyonunu indüklemesidir. İkincisi, PDL-1'in, PDL-1 pozitif tümör hücrelerini, CD8 pozitif T hücre aracılı lizisinden korumak için moleküler kalkan olarak işlev görmesidir. Ayrıca PDL-1, mTOR, AKT, S6 ve ERK2' nin fosforilasyonunu down regüle ederek indüklenmiş regülatör T hücre oluşumunu destekleyebilir ve PTEN'i arttırarak efektör T hücrelerinin aktivitesini sınırlandırabilir. Tümör üzerindeki PDL-1 ekspresyonunun bu etkileri T hücre toleransını arttırabilir ve konak immüniteden kaçabilir (102). Çalışmamızda PDL-1 ekspresyonunun prognozla ilişkili bulunmaması takip süresinin kısa olmasına bağlı olabilir.

Mide karsinomlarında yakın zamanda tanımlanmış moleküler sınıflama, hem mide karsinogenezinde rol alan sürücü değişiklikleri daha iyi anlamamıza hem de gelecekte hastaların tedavisine yön verebilecek potansiyel hedefleri belirlemeye, klinikle ilişkili biyomarkerları tanımlamaya yardımcıdır (15). Mikrosatellit instabil mide tümörleri, Kanser Genom Atlas Araştırma Grubu'nun (TCGA) tanımladığı moleküler sınıflamanın alt gruplarından biridir. Son çalışmalar MSİ tümörlerin, immün kontrol noktası blokajına duyarlı olduğunu göstermiştir (85). Mide karsinomlu hastalarda MSİ %5,6- %37,8 oranında görülmektedir (85). Literatürde MSİ tümörlerde PDL-1 ekspresyonunun, MSS tümörlere kıyasla daha yüksek olduğunu bildiren çok sayıda çalışma mevcuttur (8,54,73,75,77,79,80,82,107). Kawazoe ve ark.larının PDL-1 (hem iPDL-1 hem tPDL-1) için farklı cut-off

değerlerini kullanarak yaptığı çalışmada, tüm cut-off değerlerinde MSİ tümörlerde daha yüksek ekspresyon bulunmuştur (77). İki çalışmada ise MSİ ve MMR tümörlerin PDL-1 ekspresyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (74,91).

Çalışmamızdaki olguların %12,7'sini MSİ tümörler oluşturmaktadır, bu tümörlerin %40'ı intestinal tip tümörlerdir. Medüller/medüller benzeri morfoloji gösteren, Lauren'a göre sınıflandırılamayan grupta yer alan tümörlerin %71,4'ünde MSİ izlenmiştir. Ma ve arkları çalışmasında da lenfoid stromalı mide tümörlerinde MSİ'nin sık görüldüğü bildirilmiştir (8). Çalışmamızda tüm cut-off değerlerinde tPDL-1ve iPDL-1 ekspresyonu MSİ tümörlerde, MMR tümörlerden yüksek saptanmıştır. Yalnızca iPDL-1 %10 cut-off değerinde MSİ ve MMR tümörlerde ekspresyon farkı izlenmemiştir. MSİ tümörler belirgin lenfositik yanıtla karakterizedir (8,77). Çalışmamızdaki MSİ tümörlerin %87'sinde stromal TİL yüksek bulunmuştur. Bulgularımız literatürle uyumludur. Literatürde MSİ tümörlerin iyi prognozla ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (8,54,73,75,79,80,82,93,107). Çalışmamızda MSİ ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde PDL-1 ekspresyonunun EGFR mutasyonlarının aktivasyonuyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (108). Benzer ilişki böbrek kanserlerinde PDL-1 ekspresyonu ile HGF/c-met aracılı iletiler arasında ve kolorektal kanserlerde PTEN kaybı ile PDL-1 ekspresyonu arasında saptanmıştır (111). Bu sonuçlara dayanarak PDL-1 aktivasyonunun intrasellüler tirozin kinaz iletisinde rolü olabileceğini savunan görüşler mevcuttur (109,110). Bazı çalışmalarda Her-2 pozitif tümörlerde PDL-1 ekspresyonunun, Her-2 negatif tümörlerden daha yüksek olduğu bildirilmiştir (75,111). Bazı çalışmalarda ise, Her-2 durumu ile PDL-1 ekspresyonu arasında ilişki saptanmamıştır (54,93). Li ve ark.larının çalışmasında Her-2 ekspresyon skoru arttıkça, PDL-1 ekspresyonunun azaldığı bulunmuş, ancak aynı ilişki Her-2 amplifikasyonu ile PDL-1 ekspresyonu arasında saptanmamıştır (81). Çalışmamızda Her-2 durumu hem immünhistokimyasal yöntemle hem de in situ hibridizasyon yöntemi ile araştırılmış, PDL-1 ekspresyonu ile HER-2 arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Çalışmamızdaki olguların %11'inde HER-2 amplifikasyonu izlenmiştir. Literatürde HER-2 pozitifliği %5,8 ila %20,1 arasında değişmektedir (54,73,75,81,93,100,106,107,112). Literatürde HER-2 overekspresyonunun intestinal tip mide karsinomlarında, diğer tiplerden yüksek olduğunu bildirilmiştir (54,73,75,100,106,112). Çalışmamızda da HER-2 pozitif olguların %77'sini intestinal tipte HER-2 ekspresyonu diğer tiplerden anlamlı olarak yüksektir. Literatürde, HER-2 pozitifliği, iyi ve orta derecede diferansiye tümörlerde, az diferansiye tümörlere kıyasla daha yüksek bulunmuştur (73,100). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak iyi ve orta derecede diferansiye tümörlerde HER-2 pozitifliği, az diferansiye tümörlerden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Literatürde MSİ ile HER-2 pozitifliği arasında ters korelasyon bildiren çalışmalar mevcuttur (54,106). Çalışmamızda da HER-2 pozitif olguların yalnızca 1 (%6,7) tanesinde MSİ izlenmiştir. Literatürde HER-2 overekspresyonunun prognoz üzerine etkisi konusunda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda HER-2 ekspresyonu ile sağkalım arasında anlamlı ilişki olmadığı bildirilmiştir (73,113,114). Kurokawa ve ark.larının çok merkezli, 1148 olguluk çalışmalarında, HER-2 ekspresyonu kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (112). Chang ve ark.larının, 17,494 olguluk meta-analizde de HER-2 pozitifliğinin kısa sağkalım ile ilişkili olduğu saptanmıştır (100). Çalışmamızda takip süresinin kısa olması nedeniyle HER-2 durumu ile sağkalım arasında ilişki bulunamamıştır.

Kök hücre belirleyicisi olan CD44 'ün mide karsinomlarında hem karsinogenezde hem de hastalığın progresyonunda rol oynadığı saptanmış ancak etki mekanizması tam anlaşılamamıştır. CD44 ekspresyonu gösteren kanser kök hücreleri, PDL-1 ekspresyonu üzerinden mide kanser progresyonuna katkı sağlıyor olabilir. Literatürde bir çalışma CD44'ün dentritik hücreleri uyararak, sitotoksik T hücrelerinin aktivasyonu; aktive T hücrelerinde PD-1 ve kanser kök hücrelerinde PDL-1 ekspresyonuna yol açarak, sitotoksik T hücre yanıtının inhibisyonuna ve kanser hücrelerinin immüniteden kaçışına neden olabileceği ileri sürülmüştür (56).

PDL-1 immün kontrol noktası ligandı, T hücre inhibisyonu ile immünsüpresyon sağlayarak tümörogenezde etkilidir. Bu aktiviteden bağımsız olarak PDL-1'in yakın zamanda tümörogenezi destekleyen bir kanser hücresi intrinsik fonksiyonu da gösterilmiştir (115). Kong ve ark.ları üçlü negatif meme

karsinomlarında ve küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarında, CD44 kök hücre belirtecinin, PDL-1 ekspresyonunun anahtar pozitif düzenleyicisi olduğunuve CD44'ün PDL-1 transkripsiyonunu aktive ettiğini ileri sürmüşlerdir. Bu genetik etkileşimi destekleyecek şekilde, primer üçlü negatif meme ve küçük hücreli dışı akciğer karsinomlu hastaların tümör örneklerinde, mRNA ve protein seviyelerinde, CD44 ekspresyonu ile PDL-1 ekspresyonu korele bulunmuştur (115).

Lee ve ark.larının HPV negatif oral kavite skuamöz hücreli karsinomlu farelerde CD44 ve PDL-1 ekspresyonunu araştıran çalışmalarında; PDL-1 ekspresyonu, CD44 pozitif tümörlerde, CD44 negatiflere kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Bu durumun CD44 pozitif hücrelerde STAT-3'ün fosforilasyonu ile ilişkili olduğu saptanmıştır. STAT-3 inhibisyonu ile, CD44 pozitif hücrelerde PDL-1 ekspresyonunun azaldığı görülmüştür. Dolayısıyla CD44 pozitif hücrelerin aracılık ettiği, T hücresi aktivitesinin baskılanmasının kısmen PDL-1'in yüksek ekspresyonu nedeniyle olduğunu bildirmişlerdir (116).

Wei ve ark.ları 2019 yılında kolorektal karsinomlu farelerde PDL-1 ve CD44/CD133 gibi kök hücre belirteçleri arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışma yayınlamışlardır. Bu çalışmada; CD44 ve CD133 pozitif kolorektal tümörlerde yüksek PDL-1 ekspresyonu bildirilmiştir. PDL-1'in, HMGA1 ile direk etkileşime girerek ve HMGA1'e bağlı PI3K/Akt ve MEK/ERK yolaklarını aktive ederek kök hücrelerin kendini yenilemesini ve tümörogenezini arttırdığını saptanmışlardır. Bu nedenle PDL-1'in, kanser kök hücrelerinin kendini yenilemesine önemli ölçüde katkıda bulunabileceği belirtilmiştir (117).

Hou ve ark.larının 2019 yılında, pankreas karsinomlu hastalarda yaptıkları çalışmalarında, CD44/CD133 pozitif kanser kök hücrelerinde PDL-1 ekspresyonunun, CD44/CD133 negatif kanser kök hücrelerine kıyasla yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca PDL-1 eksprese eden kanser kök hücrelerinin pankreas karsinomlarında nüksten sorumlu olduğunu bildirmişlerdir (118).

Literatürde, mide karsinomlarında CD44 ve PDL-1 ilişkisini araştıran bir çalışma mevcut değildir. Çalışmamıza dahil edilen CD44 pozitif olgular ile CD44 negatif olgular arasında PDL-1 ekspresyonu açısından anlamlı bir farklılık izlenmemiştir.

CD44 tip 1 transmembran glikoproteini olup, hücrede büyüme, farklılaşma ve sağkalım ile ilgili süreçlerde yer almaktadır (13). Mide karsinomlarındaki rolü yaklaşık 30 yıldır araştırma konusu olmuştur. İlk olarak 1982'de lenfoid ve epitelyal hücrelerde tanımlanmış olup, lenfositler üzerindeki ana işlevi endotel ile etkileşime aracılık etmektir. CD44'ün farklı fonksiyonlara sahip, 100'den fazla varyantı bildirilmiştir (56). Bu varyantlardan en çok araştırma konusu olan, CD44v6'nın, CD44s ve hyalüronik asitin konjugasyonunu değiştirerek, normal mide mukozasından mide karsinomuna geçişte, geç evrede etkili olduğu öne sürülmüştür (11,12). Mikami ve ark.ları çalışmalarında, ekstrahepatik safra kanalı karsinomlarında CD44v6 overekspresyonunun rolü olduğu bildirilmiştir (119).

Literatürdeki çalışmalarda CD44 boyanmasını değerlendirmede farklılıklar izlenmektedir. Bir çalışmada boyanma şiddetine göre değerlendirme yapılırken (120), birçok çalışmada boyanma yaygınlığına göre değerlendirilmiştir (56,128,129,121,123,125). Bazı çalışmalarda ise boyanma şiddeti ve yaygınlığının kombinasyonu ile elde edilen H skoru kullanılmıştır (12,122,124). Çalışmamızda CD44 ekspresyonu değerlendirilirken hem boyanma şiddeti hem de boyanma yaygınlığı dikkate alındı. CD44 boyanma yaygınlığı ile CD44 boyanma şiddeti açısından yapılan skorlamanın birbiriyle korelasyon gösterdiği saptandı.

Literatürde mide karsinomlu hastalarda bildirilen CD44 pozitifliği %31 ila %72 arasında değişmektedir (130). Çalışmamızda CD44 pozitifliği olgularımızın %64,4'ünde saptanmış olup, literatürle uyumludur. Çalışmamızda tümör boyutu ile CD44 durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Literatürde ise tümör boyutu büyük olan tümörlerde CD44 ekspresyonunun, küçük boyutlu tümörlerden daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (56,122,123,125,126). Ancak çalışmaların çoğunda, bizim çalışmamızda olduğu gibi tümör boyutu ile CD44 ekspresyonu arasında ilişki saptanmamıştır (6,11,12,120,121,128,129,131-137).

Çalışmamızda CD44 pozitifliği gösteren olguların %52'sini distal yerleşimli tümörler oluşturmakla birlikte, tümör lokalizasyonu ile CD44 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Tongtawee ve ark.larının çalışmasında distal yerleşimli tümörlerde CD44 ekspresyonu, proksimal yerleşimli tümörlerden daha yüksek bulunmuştur (56). Xie ve ark.larının çalışmasında da distal yerleşimli

tümörlerde ekspresyon yüksek bulunmuştur (131). Ancak literatürdeki çalışmaların çoğunda tümör yerleşimi ile CD44 ekspresyonu arasında ilişki bulunmamıştır (6,11,120-125,128,129,132-134,136,137).

Çalışmamızda intestinal tip olguların %60'ında CD44 pozitif bulunmuştur, ancak Lauren sınıflamasına göre histolojik tümör tipi ile CD44 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Literatürde ise CD44 ekspresyonu ile tümörün histolojik tipi arasındaki ilişki tartışmalıdır. Bir grup çalışmada, intestinal tip mide karsinomlarında CD44 ekspresyonunun, diğer tiplerden daha yüksek olduğu bildirilmiştir (6,125,127,130,131,133,137). Çin' de yapılan iki ayrı çalışmada ise diffüz tipte CD44 ekspresyonu, intestinal tip tümörlerden yüksek saptanmıştır (12,131). Çalışmaların çoğunda ise Lauren sınıflamasına göre histolojik tümör tipi ile CD44 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (11,56,120,122-124,126,131,133,135,136). CD44'ün, özellikle de CD44v6 varyantının, kronik atrofik gastrit ve intestinal metaplazi gösteren mide mukozasında displaziye progesyonda etkin rol oynadığı bildirilmiştir (56). İntestinal tip mide karsinomlarında, intestinal metaplazi gösteren bezlerdeki displastik değişikliklerin prekanseröz lezyon olması, CD44 ekspresyonunun intestinal tip karsinomlarda daha yüksek eksprese edilmesini açıklayabilir (125).

Çalışmamızda tümör diferansiasyonu azaldıkça, CD44 ekspresyonunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış izlenmiştir. Literatürde çalışmamıza benzer şekilde az diferansiye tümörlerde CD44 ekspresyonunun, iyi ve orta derecede diferansiye tümörlerden daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (12,56,122,123,133,134,). Yapılan birçok çalışmada ise tümör diferansiasyonu ile CD44 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (11,120,124,126-131,135-137). Nosrati ve ark.larının 95 mide adenokarsinomlu hastada CD44 ve CD133 ekspresyonunu araştırdıkları çalışmalarında ise orta derecede diferansiye tümörlerde CD44 ekspresyonu, iyi ve az diferansiye tümörlerden yüksek bulunmuştur, çalışmada az diferansiye tümör sayısının az oluşu bu farklılığa neden olmuş olabilir (125). Bir kök hücre belirleyicisi olan CD44 ekspresyonunun, az diferansiye tümörlerde daha yüksek bulunması, tümör hücresinin daha primitif halini yansıtması ve tümörün diferansiasyonu azaldıkça CD44 ekspresyonunun artması ile açıklanabilir.

Literatürde birçok çalışmada patolojik T evresi ile CD44 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (6,11,12,123,124,126-130,132,133,136,137). Bazı çalışmalarda ise CD44 ekspresyonu pT3-4 tümörlerde, pT1-2 tümörlere göre yüksek bulunmuştur (56,122,125,131,133,135). Çalışmamızda da pT3-4 evresindeki olgularda daha fazla CD44 ekspresyonu gözlenmiş olmasına rağmen, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Çalışmamıza dahil edilen pT1-2 evresindeki olgu sayısının az olmasının, istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde etmeyi sınırlandıran faktör olduğu düşünülmüştür.

Lenf nodu metastazı olan olgularda, lenf nodu metastazı olmayan olgulardan daha yüksek CD44 ekspresyonu olduğunu bildiren birçok çalışma mevcuttur (11,122-124,126-128,130,135-137). Bazı çalışmalarda lenf nodu metastazı ayrı bir parametre olarak değerlendirilmemiştir, bu çalışmalarda patolojik evre (TNM) kullanılmış olup, Evre III-IV olgularda CD44 ekspresyonunun, Evre I-II olgulardan yüksek olduğu bildirilmiştir (12,56,133). Çalışmamızda lenf nodu metastazı durumu ile CD44 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Çalışmamıza dahil edilen N0 evresindeki olgu sayısının az olmasının, istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde etmeyi sınırlandırmış olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğundan, çalışmaya dahil edilen olguların bir bölümünün uzak metastaz durumu öğrenilememiştir ve bu nedenle TNM evrelemesi yapılamamıştır.

Literatürde CD44 ile HER-2 ilişkisini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak hücre kültürleri üzerine yapılan bir çalışmada, CD44'ün, HER-2'ye direkt bağlanarak metastaz ilişkili protein 1 (MTA1) ekspresyonunu aktive ettiği, bunun da miRNA139 transkripsiyonunu baskıladığı ve sonuçta kemokin reseptör tip 4 'ün (CXCR4) ekspresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu çalışmada, lenf nodu metastazı, yüksek HER-2, CD44, CXCR4 ve düşük miRNA139 düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur (138). Ayrıca bir başka çalışmada, CD44 ve hyalüronan arasında oluşan polimerik sferik kompleksin, HER-2 reseptör antagonistlerinin HER-2'ye bağlanmasını engellediği bildirilmiştir (139). Çalışmamızda HER-2 durumu ile CD44 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. HER-2 negatif olgularda, CD44 ekspresyonu, HER-2 pozitif olgulardan daha yüksek

bulunmuştur. CD44 HER-2 etkileşimindeki olası mekanizmaların açığa kavuşturulması için daha geniş hasta serilerinde yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

CD44 ekspresyonunun mide karsinomlarında, prognoz üzerine etkisinden, ilk kez 1993 yılında Mayer ve ark.larının çalışmasında bahsedilmiştir. 120 mide karsinomlu olguda CD44 pozitifiliği artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur(6). Chen ve ark.larının 2000'in üzerinde olguyu kapsayan meta-analizinde, artmış CD44 ekspresyonunun, prognostik belirteç olduğu sonucuna varılmıştır (136). Wakamatsu ve ark.ları, CD44 pozitifliğininin azalmış sağkalım ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir(128). Jung ve ark.larının çalışmasında ise, CD44 ekspresyonunun klinikopatolojik faktörlerle ilişkisi gösterilememiş, ancak CD44'ün tek başına kötü prognostik faktör olduğu ileri sürülmüştür (120). Wu ve ark.larının 2015 yılında, 6000'in üzerinde olguyu kapsayan meta-analizinde, artmış CD44 ekspresyonunun azalmış sağkalım ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (130). Bu çalışmaların aksine Dhingra'nın 174 ve Sanaat'ın 100 olguluk çalışmalarında CD44 pozitif olguların, CD44 negatif olgulardan yüksek sağkalım gösterdiği bildirilmiştir (140-141). Go ve arklarının CD44v9'un kullanıldığı çalışmalarında ise, erken mide karsinomlarında, CD44v9 ekspresyonu kötü prognozla ilişkili bulunmuş, ancak evre III-IV olgularda prognoz üzerine etkisi olmadığı bildirilmiştir. Buna neden olarak, CD44v9'un mide karsinogenezinde erken evrede oluşan epigenetik değişiklikten sorumlu olmasını ileri sürmüşlerdir(132). Bizim çalışmamızda CD44 ekspresyonu ile sağkalım arasında ilişki bulunamamıştır. Bazı çalışmalarda bizim çalışmamızda olduğu gibi CD44'ün standart formları, bazılarında ise v6 ya da v9 izoformları kullanılmıştır. Çalışmalardaki çelişkili sonuçların nedeni, CD44'ün farklı varyantlarının kullanılmış olması ve değerlendirme yöntemindeki farklılıklar olabilir.

Sonuç olarak; PDL-1 ve CD44'ün prognostik önemini ve birbiriyle ilişkisini belirlemek için, daha uzun takip süreleri olan geniş hasta serilerinde yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. SONUÇLAR

Bağcılar Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Tıbbi Patoloji Kliniği'nde yapılan çalışmamızda, 118 mide karsinomlu olguda, PDL-1 ve CD44 ekspresyonunun birbiriyle; klinikopatolojik parametrelerle ve sağkalım ile ilişkisi araştırılmıştır.

Çalışmamızda şu sonuçlara ulaşılmıştır:

1. Olguların yaş ortalaması 62 olup, erkek/kadın oranı yaklaşık 2:1'dir.
2. Olguların %47,5'i distal mide yerleşimlidir.
3. Olguların %45,8'i Lauren sınıflamasına göre intestinal morfolojidedir.
4. Olguların %42,4'ü DSÖ sınıflamasına göre tübüler adenokarsinomdur.
5. Çalışmamızda, Lauren'a göre sınıflandırılamayan gruptaki tümörlerin tamamı DSÖ'ye göre medüller/medüller benzeri morfoloji gösteren (lenfoid stromalı) tiptedir.
6. Olguların %54,2'sini az diferansiye tümörler oluşturmaktadır, az diferansiye tümörler; diffüz tip, HER-2 negatifliği, azalmış sağkalımla ilişkilidir.
7. Olguların büyük çoğunluğu pT4 evresinde kümelenmektedir. pT1 evresinde 7 olgu mevcuttur. Hastanemizin bulunduğu bölgede mide kanseri tarama programlarının arttırılması gerektiği söylenebilir.
8. Lauren'a göre sınıflandırılamayan grupta yer alan medüller ve medüller benzeri morfoloji gösteren olgularda stromal TİL yanıtı, diğer gruplardan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.
9. Yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu, Lauren sınıflamasına göre histolojik tümör tipi, stromal TİL yanıtı, lenfovasküler ve perinöral invazyon durumları ile sağkalım süresi ilişkili bulunmamıştır.
10. CD44 ekspresyonu ile cinsiyet, yaş, tümör boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmemiştir.
11. CD44 pozitifliği gösteren olguların %52'sini distal yerleşimli tümörler oluşturmakla birlikte, CD44 ekspresyonu ile tümör yerleşimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır.

12. CD44 pozitifliği gösteren olguların %60'ını intestinal tip tümörler oluşturmakla birlikte, CD44 ekspresyonu ile Lauren'a göre histolojik tümör tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır.
13. Az diferansiye tümörlerde CD44 ekspresyonu, iyi ve orta derecede diferansiye tümörlerden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.
14. pT3-4 evresindeki olgularda daha fazla CD44 ekspresyonu gözlenmiş olmasına rağmen, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.
15. HER-2 negatif olgularda CD44 ekspresyonu, HER-2 pozitif olgulardan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.
16. CD44 ekspresyonu ile MSİ durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır.
17. CD44 ekspresyonu ile tPDL-1 ve iPDL-1 ekspresyonu arasında, tüm cut-off değerlerinde, istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır.
18. Hem tPDL-1 hem de iPDL-1 ekspresyonu, cut-off değeri %1 kabul edildiğinde, kadınlarda erkeklerden daha yüksek bulunmuştur.
19. TPDL-1 ekspresyonu, cut off değeri %1 kabul edildiğinde, ileri yaşta daha yüksek bulunmuştur. İPDL-1 ekspresyonu (tüm cut-off değerlerinde) ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.
20. TPDL-1 ekspresyonu tüm cut-off değerlerinde, Lauren'a göre sınıflandırılamayan tip olgularda, anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.
21. İPDL-1 ekspresyonu, cut-off %1 ve %5 değerlerinde, Lauren'a göre sınıflandırılamayan tip olgularda, anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.
22. Hem tPDL-1 hem iPDL-1 ekspresyonu tüm cut-off değerlerinde, stromal TİL yanıtı yüksek olgularda, düşük olanlardan daha yüksek bulunmuştur.
23. TPDL-1 ekspresyonu tüm cut-off değerlerinde, iPDL-1 ekspresyonu ise %1 ve %5 cut-off değerlerinde, MSİ tümörlerde, MSS tümörlerden istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur.
24. Cut-off %5 kabul edildiğinde tPDL-1 ekspresyonu, perinöral invazyon göstermeyen olgularda, perinöral invazyonlu olgulardan daha yüksek bulunmuştur.

25. TPDL-1 ekspresyonu yüksek olan tümörler daha çok distal yerleşimli görünmekle birlikte, tümör yerleşimi ile tPDL-1 ve iPDL-1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.
26. TPDL-1 ve iPDL-1 ekspresyonları ile tümör boyutu ve histolojik derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.
27. pT3-4 olgularda tPDL-1 ekspresyonu, pT1-2 olgulardan yüksek izlenmiştir, ancak tPDL-1 ekspresyonu (tüm cut-off değerlerinde) ile T evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.
28. Cut-off %1 kabul edildiğinde, pT1-2 olgularda iPDL-1 ekspresyonu, pT3-4 olgulardan istatistiksel olarak daha yüksek saptanmıştır.
29. Sağkalımla ilişkili bir cut-off değer bulmak amacıyla yapılan ROC analizinde tPDL-1 ekspresyonu ile sağkalım arasında ayırt edici bir cut-off değeri bulunamamıştır.
30. Sağkalımla ilişkili bir cut-off değer bulmak amacıyla yapılan ROC analizinde iPDL-1 ekspresyonu ile sağkalım arasında ayırt edici bir cut-off değeri bulunamamıştır.
31. Tüm cut-off değerlerinde tPDL-1 ve iPDL-1 ekspresyonu ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.
32. PDL-1 ekspresyonu için %1 ve %5'lik cut-off değerlerinin, klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi benzerlik göstermektedir.

8. KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA: a cancer journal for clinicians. 2019 Jan;69(1):7-34.
2. "Türkiye Kanser istatistikleri," Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlügü (2018). [Online]. Available: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanserdb/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2015.pdf. [Accessed: 17- Nov-2019].
3. Malfertheiner P, Megraud F, O'morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT et al. Management of Helicobacter pylori infection the Maastricht V/Florence consensus report. Gut. 2017 Jan 1;66(1):6-30.
4. Padmanabhan N, Ushijima T, Tan P. How to stomach an epigenetic insult: the gastric cancer epigenome. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. 2017 Aug;14(8):467.
5. 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 1;64(9):1353-67.
6. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastricadenocarcinoma. Nature. 2014 Sep;513(7517):202.
7. Van Cutsem E, Bang YJ, Feng-Yi F, Xu JM, Lee KW, Jiao SC et al. HER2 screening data from ToGA: targeting HER2 in gastric and gastroesophageal junction cancer. Gastric Cancer. 2015 Jul 1;18(3):476- 84.
8. Ma C, Patel K, Singhi AD, Ren B, Zhu B, Shaikh F, et al. Programmed death-ligand 1 expression is common in gastric cancer associated with Epstein-Barr virus or microsatellite instability. The American journal of surgical pathology. 2016 Nov 1;40(11):1496-506.
9. Eto S, Yoshikawa K, Nishi M, Higashijima J, Tokunaga T, Nakao T, et al. Programmed cell death protein 1 expression is an independent prognostic factor in gastric cancer after curative resection. Gastric cancer. 2016 Apr 1;19(2):466-71
10. Zhang Y, Kang S, Shen J, He J, Jiang L, Wang W, et al. Prognostic significance of programmed cell death 1 (PD-1) or PD-1 ligand 1 (PD-L1) Expression in epithelial-originated cancer: a meta-analysis. Medicine. 2015 Feb;94(6)
11. Wang W, Dong LP, Zhang N, Zhao CH. Role of cancer stem cell marker CD44 in gastric cancer: a meta-analysis. International journal of clinical and experimental medicine. 2014;7(12):5059.
12. Chen S, Hou JH, Feng XY, Zhang XS, Zhou ZW, Yun JP, Chen YB, et al. Clinicopathologic significance of putative stem cell marker, CD44 and CD133, in human gastric carcinoma. Journal of surgical oncology. 2013 Jun 15;107(8):799-806.

13. Zavros Y. Initiation and maintenance of gastric cancer: a focus on CD44 variant isoforms and cancer stem cells. Cellular and molecular gastroenterology and hepatology. 2017 Jul 1;4(1):55-63.
14. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinicians. 2018 Nov;68(6):394-424.
15. Fukuyama M, Rugge M, Theise ND. World Health Organisation Classification of the Digestive System. Lyon, IARC 2019;3:60-110
16. Odze RD, Goldblum JR. Surgical pathology of the GI tract, liver, bilier tract and pancreas. Philedelphia, SE 2009;25:707-720
17. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process–First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. Cancer Res 1992;52(24):6735. [PMID: 1458460]
18. IARC Working Group. Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon. 1994 Jun:7-14.
19. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. New England Journal of Medicine. 2001 Sep 13;345(11):784-9.
20. 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 25;295(5555):683-6.
21. Kato M, Asaka M, Shimizu Y, Nobuta A, Takeda H, Sugiyama T. Members of the Multi-Centre Study Group. Relationship between Helicobacter pylori infection and the prevalence, site and histological type of gastric cancer. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2004 Jul; 20:85-9.
22. Nobuta A, Asaka M, Sugiyama T, Kato M, Hige S, Takeda H, et al. Helicobacter pylori infection in two areas in Japan with different risks for gastric cancer. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2004 Jul; 20:1-6.
23. Tsugane S, Sasazuki S. Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. Gastric cancer. 2007 Jun 1;10(2):75-83.
24. Gigek CO, Calcagno DQ, Rasmussen LT, Santos LC, Leal MF, Wisnieski F, et al. Genetic variants in gastric cancer: risks and clinical implications. Experimental and molecular pathology. 2017 Aug 1;103(1):101-11.
25. Zhang XY, Zhang PY, Aboul-Soud MA. From inflammation to gastric cancer: Role of Helicobacter pylori. Oncology letters. 2017 Feb 1;13(2):543-8.
26. Kelley JR, Duggan JM. Gastric cancer epidemiology and risk factors. Journal of Clinical Epidemiology 2003;56: 1-9.
27. Wang Z, Liu L, Ji J, Zhang J, Liu B, Zhu Z et al. ABO blood group system and gastric

cancer: a case-control study and meta-analysis. International journal of molecular sciences. 2012 Oct;13(10): 13308-21.

28. Mosnier JF, Flejou JF, Amouyal G, Gayet B, Molas G, Henin D, et al. Hypertrophic gastropathy with gastric adenocarcinoma: Menetrier's disease and lymphocytic gastritis?. Gut. 1991 Dec 1;32(12):1565-7.
29. Naseem M, Barzi A, Brezden-Masley C, Puccini A, Berger MD, Tokunaga R, et al. Outlooks on Epstein-Barr virus associated gastric cancer. Cancer treatment reviews. 2018 May 1; 66:15-22.
30. Allum W, Lordick F, Alsina M, Andritsch E, Ba-Ssalamah A, Beishon M, et al. ECCO essential requirements for quality cancer care: Oesophageal and gastric cancer. Critical reviews in oncology/hematology. 2018 Feb 1; 122:179-93.
31. Yoon H, Kim N. Diagnosis and management of high risk group for gastric cancer. Gut and liver. 2015 Jan;9(1):5.
32. Spechler SJ, Merchant JL, Wang TC, Chandrasoma P, Fox JG, Genta RM, et al. A summary of the 2016 James W. Freston conference of the American gastroenterological association: intestinal metaplasia in the esophagus and stomach: origins, differences, similarities and significance. Gastroenterology. 2017 Jul 1;153(1):e6-13.
33. Filipe MI, Muñoz N, Matko I, Kato I, et al. Intestinal metaplasia types and the risk of gastriccancer: a cohort study in Slovenia. International journal of cancer. 1994 May 1;57(3):324-9.
34. Kim DH, Shin N, Kim GH, Song GA, Pompe-Kirn V, Jutersek A, et al. Mucin expression in gastric cancer: reappraisal of its clinicopathologic and prognostic significance. Archives of Pathology and Laboratory Medicine. 2013 Aug;137(8):1047-53
35. Hamashima C, Okamoto M, Shabana M, Osaki Y, Kishimoto T. Sensitivity of endoscopic screening for gastric cancer by the incidence method. International journal of cancer. 2013 Aug 1;133(3):653-9
36. Kang JH, Lim YJ, Kang JH, Yang JN, Shin SM, Choi JH, et al. Prevalence of precancerous conditions and gastric cancer based upon the national cancer screening program in Korea for 7 years, single center experience. Gastroenterology research and practice. 2015;2015.
37. Sekine S, Yoshida H, Jansen M, Kushima R. The Japanese viewpoint on the histopathology of early gastric cancer. InStem Cells, Pre-neoplasia, and Early Cancer of the Upper Gastrointestinal Tract 2016 (pp. 331-346). Springer, Cham.
38. Li D, Bautista MC, Jiang SF, Daryani P, Brackett M, Armstrong MA, et al. Risks and predictors of gastric adenocarcinoma in patients with gastric intestinal metaplasia and dysplasia: a population-based study. The American journal of gastroenterology.2016 Aug;111(8):1104.
39. Abraham SC, Park SJ, Lee JH, Mugartegui L, Wu TT. Genetic alterations in gastric adenomas of intestinal and foveolar phenotypes. Modern pathology. 2003 Aug;16(8):786.
40. Vieth M, Kushima R, Borchard F, Stolte M. Pyloric gland adenoma: a clinico-pathological

analysis of 90 cases. Virchows Archiv. 2003 Apr 1;442(4):317-21.

41. Benedict MA, Lauwers GY, Jain D. Gastric adenocarcinoma of the fundic gland type: update and literature review. American journal of clinical pathology. 2018 Apr 10;149(6):461-73.
42. Strand MS, Lockhart AC, Fields RC. Genetics of gastric cancer. Surgical Clinics. 2017 Apr 1;97(2):345-70.
43. Vesely MD, Kershaw MH, Schreiber RD, Smyth MJ. Natural innate and adaptive immunity to cancer. Annual review of immunology. 2011; 29:235-71.
44. Van der Jeught K, Bialkowski L, Daszkiewicz L, Broos K, Goyvaerts C, Renmans D, et al. Targeting the tumor microenvironment to enhance antitumor immune responses. Oncotarget. 2015 Jan;6(3):1359.
45. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. cell. 2011 Mar 4;144(5):646-74.
46. Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. Nature. 2011 Dec;480(7378):480.
47. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nature Reviews Cancer. 2012 Apr;12(4):252.
48. Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. The EMBO journal. 1992 Nov 1;11(11):3887-95.
49. Nishimura H, Minato N, Nakano T, Honjo T. Immunological studies on PD-1 deficient mice: implication of PD-1 as a negative regulator for B cell responses. International immunology. 1998 Oct 1;10(10):1563-72.
50. Nishimura H, Nose M, Hiai H, Minato N, Honjo T. Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. Immunity. 1999 Aug 1;11(2):141-51.
51. Nishimura H, Okazaki T, Tanaka Y, Nakatani K, Hara M, Matsumori A et al. Autoimmune dilated cardiomyopathy in PD-1 receptor-deficient mice. Science. 2001 Jan 12;291(5502):319-22.
52. McKinney EF, Lee JC, Jayne DR, Lyons PA, Smith KG. T-cell exhaustion, co-stimulation and clinical outcome in autoimmunity and infection. Nature. 2015 Jul;523(7562):612.
53. Afreen S, Dermime S. The immunoinhibitory B7-H1 molecule as a potential target in cancer: killing many birds with one stone. Hematology/oncology and stem cell therapy. 2014 Mar 1;7(1):1-7.
54. Kawazoe A, Shitara K, Kuboki Y, Bando H, Kojima T, Yoshino T et al Clinicopathological features of 22C3 PD-L1 expression with mismatch repair, Epstein–Barr virus status, and cancer genome alterations in metastatic gastric cancer. Gastric Cancer. 2019 Jan 22;22(1):69-76.
55. Kang YK, Boku N, Satoh T, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-

oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2017;390(10111):2461–71.

56. Tongtawee T, Wattanawongdon W, Simawaranon T, Kaewpitoon S, Kaengpenkae S, Jintabanditwong N,et al. Expression of cancer stem cell marker CD44 and its polymorphisms in patients with chronic gastritis, precancerous gastric lesion, and gastric cancer: a cross-sectional multicenter study in Thailand. BioMed research international. 2017;2017.
57. Brungs D, Aghmesheh M, Vine KL, et al. Gastric cancer stem cells: evidence, potential markers, and clinical implications. J Gastroenterol 2016; 51:313–326.
58. Zhao Y, Feng F, Zhou YN. Stem cells in gastric cancer. World journal of gastroenterology: WJG. 2015 Jan 7;21(1):112.
59. Takaishi S, Okumura T, Tu S, Wang SS, Shibata W, Vigneshwaran R, et al. Identification of gastric cancer stem cells using the cell surface marker CD44. Stem cells. 2009 May;27(5):1006-20.
60. Zhang C, Li C, He F, Cai Y, Yang H. Identification of CD44+ CD24+ gastric cancer stem cells Journal of cancer research and clinical oncology. 2011 Nov 1;137(11):1679.
61. Mayer B, Jauch KW, Schildberg FW, Funke I, Günthert U, Figdor CG et al. De-novo expression of CD44 and survival in gastric cancer. The Lancet. 1993 Oct 23;342(8878):1019-22.
62. Richman S. Deficient mismatch repair: read all about it. International journal of oncology. 2015 Oct 1;47(4):1189-202.
63. Li, G.M., Mechanisms and functions of DNA mismatch repair. Cell Res, 2008. 18(1): p. 85-98.
64. Dexheimer TS. DNA repair pathways and mechanisms. InDNA repair of cancer stem cells 2013 (pp. 19-32). Springer, Dordrecht.
65. Huang SC, Ng KF, Yeh TS, Cheng CT, Lin JS, Liu YJ, et al. Subtraction of Epstein–Barr virus and microsatellite instability genotypes from the Lauren histotypes: Combined molecular and histologic subtyping with clinicopathological and prognostic significance validated in a cohort of 1,248 cases. International journal of cancer. 2019 Feb 16.
66. Arai T, Matsuda Y, Aida J, Takubo K, Ishiwata T. Solid-type poorly differentiated adenocarcinoma of the stomach: clinicopathological and molecular characteristics and histogenesis Gastric Cancer. 2019 Mar 15;22(2):314-22.
67. Polom K, Das K, Marrelli D, Roviello G, Pascale V, Voglino C, et al. KRAS mutation in gastric cancer and prognostication associated with microsatellite instability status. Pathology & Oncology Research. 2019 Jan 15;25(1):333-40.
68. Kang BW, Seo AN, Yoon S, et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in Epstein-Barr virus-associated gastric cancer. Ann Oncol 2016; 27:494–501.
69. Denkert C, Wienert S, Poterie A, et al. Standardized evaluation of tumor- infiltrating

lymphocytes in breast cancer: results of the ring studies of the international immuno-oncology biomarker working group. Mod Pathol 2016; 29:1155–64.

70. Jiang F, Qiu Q, Khanna A, Todd NW, Deepak J, Xing L, et al. Aldehyde dehydrogenase 1 is a tumor stem cell- associated marker in lung cancer. Molecular cancer research. 2009 Mar 1;7(3):330-8.
71. A, Yu M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/, based on November 2017 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2018
72. Yamashita K, Iwatsuki M, Harada K, Eto K, Hiyoshi Y, Ishimoto T et al. Prognostic impacts of the combined positive score and the tumor proportion score for programmed death ligand-1 expression by double immunohistochemical staining in patients with advanced gastric cancer. Gastric cancer. 2019 Jan 1:1-0.
73. Pereira MA, Ramos MF, Dias AR, Faraj SF, Ribeiro RR, Castria TB et al. Expression Profile of Markers for Targeted Therapy in Gastric Cancer Patients: HER-2, Microsatellite Instability and PD-L1. Molecular diagnosis & therapy. 2019 Dec 1;23(6):761-71.
74. Pereira MA, Ramos MF, Faraj SF, Dias AR, Yagi OK, Zilberstein B, et al. Clinicopathological and prognostic features of Epstein Barr virus infection, microsatellite instability, and PD-L1 expression in gastric cancer. Journal of surgical oncology. 2018 Apr;117(5):829-39.
75. Böger C, Behrens HM, Mathiak M, Krüger S, Kalthoff H, Röcken C. PD-L1 is an independent prognostic predictor in gastric cancer of Western patients. Oncotarget. 2016 Apr 26;7(17):24269.
76. Jin S, Xu B, Yu L, Fu Y, Wu H, Fan X, et al. The PD-1, PD-L1 expression and CD3+ T cell infiltration in relation to outcome in advanced gastric signet-ring cell carcinoma, representing a potential biomarker for immunotherapy. Oncotarget. 2017 Jun 13;8(24):38850.
77. Kawazoe A, Kuwata T, Kuboki Y, Shitara K, Nagatsuma AK, Aizawa M, et al. Clinicopathological features of programmed death ligand 1 expression with tumor-infiltrating lymphocyte, mismatch repair, and Epstein–Barr virus status in a large cohort of gastric cancer patients. Gastric Cancer. 2017 May 1;20(3):407-15.
78. Derks S, Liao X, Chiaravalli AM, Xu X, Camargo MC, Solcia E, et al. Abundant PD-L1 expression in Epstein-Barr Virus-infected gastric cancers. Oncotarget. 2016 May 31;7(22):32925.
79. Morihiro T, Kuroda S, Kanaya N, Kakiuchi Y, Kubota T, Aoyama K, et al. PD-L1 expression combined with microsatellite instability/CD8+ tumor infiltrating lymphocytes as a useful prognostic biomarker in gastric cancer. Scientific reports. 2019 Mar 15;9(1):4633.
80. De Rosa S, Sahnane N, Tibiletti M, Magnoli F, Vanoli A, Sessa F, et al. EBV+ and MSI gastric cancers harbor high PD-L1/PD-1 expression and high CD8+ intratumoral

lymphocytes. Cancers. 2018 Apr;10(4):102.

81. Ma C, Patel K, Singhi AD, Ren B, Zhu B, Shaikh F et al. Programmed death-ligand 1 expression is common in gastric cancer associated with Epstein-Barr virus or microsatellite instability. The American journal of surgical pathology. 2016 Nov 1;40(11):1496-506.
82. Hashimoto T, Kurokawa Y, Takahashi T, Miyazaki Y, Tanaka K, Makino T, et al. Predictive value of MLH1 and PD-L1 expression for prognosis and response to preoperative chemotherapy in gastric cancer. Gastric Cancer. 2019 Jul 12;22(4):785-92.
83. Thompson ED, Zahurak M, Murphy A, Cornish T, Cuka N, Abdelfatah E, et al. Patterns of PD-L1 expression and CD8 T cell infiltration in gastric adenocarcinomas and associated immune stroma. Gut. 2017 May 1;66(5):794-801.
84. Dai C, Geng R, Wang C, Wong A, Qing M, Hu J, et al. Concordance of immune checkpoints within tumor immune contexture and their prognostic significance in gastric cancer. Molecular oncology. 2016 Dec 1;10(10):1551-8.
85. Cho J, Lee J, Bang H, Kim ST, Park SH, An JY, et al. Programmed cell death-ligand 1 expression predicts survival in patients with gastric carcinoma with microsatellite instability. Oncotarget. 2017 Feb 21;8(8):13320.
86. Kim JW, Nam KH, Ahn SH, Park DJ, Ho WJ, Sohn D, et al. Prognostic implications of immunosuppressive protein expression in tumors as well as immune cell infiltration within the tumor microenvironment in gastric cancer. Gastric cancer. 2016 Jan 1;19(1):42-52.
87. Kang HJ, Lee IS, Park YS, Ho WJ, Sohn D, Ahn JY, et al. Biomarkers of EBV-positive gastric cancers: loss of PTEN expression is associated with poor prognosis and nodal metastasis. Annals of surgical oncology. 2016 Oct 1;23(11):3684-92.
88. Qing Y, Li Q, Ren T, Xia W, Peng Y, Liu GL, et al. Upregulation of PD-L1 and APE1 is associated with tumorigenesis and poor prognosis of gastric cancer. Drug design, development and therapy. 2015; 9:901.
89. Geng Y, Wang H, Lu C, Li Q, Xu B, Jiang J, et al. Expression of costimulatory molecules B7-H1, B7-H4 and Foxp3+ Tregs in gastric cancer and its clinical significance. International journal of clinical oncology. 2015 Apr 1;20(2):273-81.
90. Tamura T, Ohira M, Tanaka H, Muguruma K, Toyokawa T, Kubo N, et al. Programmed death-1 ligand-1 (PDL1) expression is associated with the prognosis of patients with stage II/III gastric cancer. Anticancer research. 2015 Oct 1;35(10):5369-76.
91. Xing X, Guo J, Ding G, Li B, Dong B, Feng Q, et al. Analysis of PD1, PDL1, PDL2 expression and T cells infiltration in 1014 gastric cancer patients. Oncoimmunology. 2018 Mar 4;7(3): e1356144
92. Wu Y, Cao D, Qu L, Cao X, Jia Z, Zhao T, et al. PD-1 and PD-L1 co-expression predicts favorable prognosis in gastric cancer. Oncotarget. 2017 Sep 8;8(38):64066.
93. Noh BJ, Kim JH, Eom DW. Prognostic significance of categorizing gastric carcinoma by PD-L1 expression and tumor infiltrating lymphocytes. Annals of Clinical & Laboratory Science. 2018 Nov 1;48(6):695-706.

94. Dong M, Wang HY, Zhao XX, Chen JN, Zhang YW, Huang Y,et al. Expression and prognostic roles of PIK3CA, JAK2, PD-L1, and PD-L2 in Epstein-Barr virus–associated gastric carcinoma. Human pathology. 2016 Jul 1; 53:25-34.
95. Wang W, Wang K, Chen Z, Chen L, Guo W, Liao P, et al. Immunoclassification characterized by CD8 and PD-L1 expression is associated with the clinical outcome of gastric cancer patients. Oncotarget. 2018 Feb 23;9(15):12164.
96. Kim HN, Jang J, Heo YJ, Kim B, Jung H, Jang Y, et al. PD-L1 expression in gastric cancer determined by digital image analyses: pitfalls and correlation with pathologist interpretation. Virchows Archiv. 2019 Aug 28:1-8.
97. Davis AA, Patel VG. The role of PD-L1 expression as a predictive biomarker: an analysis of all US Food and Drug Administration (FDA) approvals of immune checkpoint inhibitors. Journal for immunotherapy of cancer. 2019 Dec 1;7(1):278.
98. Cho J, Chang YH, Heo YJ, Kim S, Kim NK, Park JO, et al. Four distinct immune microenvironment subtypes in gastric adenocarcinoma with special reference to microsatellite instability. ESMO open. 2018 Mar 1;3(3): e000326.
99. Shitara K, Ozguroglu M, Bang YJ, Di Bartolomeo M, Mandala M, Ryu MH, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial.Lancet. 2018; 392:123–33.
100. Chang H, Jung WY, Kang Y, Lee H, Kim A, Kim HK, et al. Programmed death-ligand 1 expression in gastric adenocarcinoma is a poor prognostic factor in a high CD8+ tumor infiltrating lymphocytes group. Oncotarget. 2016 Dec 6;7(49):80426.
101. Zhang L, Qiu M, Jin Y, Ji J, Li B, Wang X, et al. Programmed cell death ligand 1 (PD-L1) expression on gastric cancer and its relationship with clinicopathologic factors. International journal of clinical and experimental pathology. 2015;8(9):11084.
102. Zhang M, Dong Y, Liu H, Wang Y, Zhao S, Xuan Q,et al. The clinicopathological and prognostic significance of PD-L1 expression in gastric cancer: a meta-analysis of 10 studies with 1,901 patients. Scientific reports. 2016 Nov 28; 6:37933.
103. Gu L, Chen M, Guo D, Zhu H, Zhang W, Pan J, et al. PD-L1 and gastric cancer prognosis: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2017 Aug 10;12(8): e0182692.
104. Saito R, Abe H, Kunita A, Yamashita H, Seto Y, Fukayama M.. Overexpression and gene amplification of PD-L1 in cancer cells and PD-L1+ immune cells in Epstein–Barr virus-associated gastric cancer: the prognostic implications. Modern Pathology. 2017 Mar;30(3):427.
105. Patil PA, Blakely AM, Lombardo KA, Machan JT, Miner TJ, Wang LJ, et al. Expression of PD-L1, indoleamine 2, 3-dioxygenase and the immune microenvironment in gastric adenocarcinoma. Histopathology. 2018 Jul;73(1):124-36.
106. Birkman EM, Mansuri N, Kurki S, Ålgars A, Lintunen M, Ristamäki R et al. Gastric cancer: immunohistochemical classification of molecular subtypes and their association

with clinicopathological characteristics. Virchows Archiv. 2018 Mar 1;472(3):369-82.

107. Setia N, Ahn S, Han HS, Lauwers GY. Predictive value of WHO classification for PD-L1 and Her2/Neu expression and distinct associations with protein expression based classification in gastric carcinoma. Human pathology. 2019 Dec 1; 94:64-70.
108. Azuma K, Ota K, Kawahara A, Hattori S, Iwama E, Harada T et al. Association of PD-L1 overexpression with activating EGFR mutations in surgically resected nonsmall-cell lung cancer. Ann Oncol 2014; 25:1935–1940.
109. Balan M, Mier y Teran E, Waaga-Gasser AM, Gasser M, Choueiri TK, Freeman G, et al: Nov- el roles of c-Met in the survival of renal cancer cells through the regulation of HO-1 and PD-L1 expression. J Biol Chem 2015; 290:8110–8120.
110. Song M, Chen D, Lu B, Wang C, Zhang J, Huang L, et al: PTEN loss in- creases PD-L1 protein expression and affects the correlation between PD-L1 expression and clinical parameters in colorectal cancer. PLoS One 2013;8: e65821.
111. Oki E, Okano S, Saeki H, Umemoto Y, Teraishi K, Nakaji Y, et al. Protein expression of programmed death 1 ligand 1 and HER2 in gastric carcinoma. Oncology. 2017;93(6):387-94.
112. Kurokawa Y, Matsuura N, Kimura Y, Adachi S, Fujita J, Imamura H, et al. Multicenter large-scale study of prognostic impact of HER2 expression in patients with resectable gastric cancer. Gastric Cancer. 2015 Oct 1;18(4):691-7.
113. Fisher SB, Fisher KE, Squires MH 3rd, et al. HER-2 in resected gastric cancer: is there prognostic value? J Surg Oncol. 2014; 109:61–6.
114. Fuse N, Kuboki Y, Kuwata T, et al. Prognostic impact of HER2, EGFR, and c-MET status on overall survival of advanced gastric cancer patients. Gastric Cancer. 2016; 19:183–91.
115. Kong T, Ahn R, Yang K, Zhu X, Fu Z, Morin G, et al. CD44 promotes PD-L1 expression and its tumor-intrinsic function in breast and lung cancers. Cancer research. 2019 Jan 1.
116. Lee Y, Shin JH, Longmire M, Wang H, Kohrt HE, Chang HY et al. CD44+ cells in head and neck squamous cell carcinoma suppress T-cell–mediated immunity by selective constitutive and inducible expression of PD-L1. Clinical Cancer Research. 2016 Jul 15;22(14):3571-81.
117. Wei F, Zhang T, Deng SC, Wei JC, Yang P, Wang Q, et al. PD-L1 promotes colorectal cancer stem cell expansion by activating HMGA1-dependent signaling pathways. Cancer letters. 2019 May 28; 450:1-3.
118. Hou YC, Chao YJ, Hsieh MH, Tung HL, Wang HC, Shan YS . Low cd8+ t cell infiltration and high pd-l1 expression are associated with level of cd44+/cd133+ cancer stem cells and predict an unfavorable prognosis in pancreatic cancer. Cancers. 2019 Apr;11(4):541
119. Mikami T, Saegusa M, Mitomi H, Yanagisawa N, Ichinoe M, Okayasu I. Significant correlations of E-cadherin, catenin, and CD44 variant form expression with carcinoma cell differentiation and prognosis of extrahepatic bile duct carcinomas. American Journal of Clinical Pathology. 2001; 116:369-376.

120. Jung WY, Kang Y, Lee H, et al. Expression of moesin and CD44 is associated with poor prognosis in gastric adenocarcinoma. Histopathol- ogy 2013; 63:474–81.
121. Han SR, Park DJ, Kim HH, et al. Combination of epithelial–mesenchymal transition and cancer stem cell-like phenotypes has independent prognostic value in gastric cancer. Hum Pathol 2012; 43:520–8.
122. Han Y, Lu S, Wen YG, et al. Overexpression of HOXA10 promotes gastric cancer cells proliferation and HOXA10(+) /CD44(+) is potential prognostic biomarker for gastric cancer. Eur J Cell Biol 2015; 94:642–52.
123. Liang CM, Xiang HM, Jian ZM, et al. CD44(+ CD324(-) expression and prognosis in gastric cancer patients. J Surg Oncol 2014; 110:727–33.
124. Cao X, Cao D, Jin MS, et al. CD44 but not CD24 expression is related to poor prognosis in non-cardia adenocarcinoma of the stomach. BMC Gastroenterol 2014; 14:1–7.
125. Nosrati A, Naghshvar F, Khanari S. Cancer stem cell markers CD44, CD133 in primary gastric adenocarcinoma. Int J Mol Cell Med 2014; 3:279–86.
126. Qiu Y, Hu Y, Zhang ZY, et al. Genetic association of osteopontin (OPN) and its receptor CD44 genes with susceptibility to Chinese gastric cancer patients. Journal of Cancer Research & Clinical Oncology 2014; 140:2143–56.
127. Wu Y, Li Z, Zhang C, Yu K, Teng Z, Zheng G, et al. CD44 family proteins in gastric cancer: a meta-analysis and narrative review. International journal of clinical and experimental medicine. 2015;8(3):3595.
128. Wakamatsu Y, Sakamoto N, Oo HZ, Naito Y, Uraoka N, Anami K et al. Expression of cancer stem cell markers ALDH1, CD44 and CD133 in primary tumor and lymph node metastasis of gastric cancer.
Pathology international. 2012 Feb;62(2):112-9.
129. Senel F, Unal TD, Karaman H, Inanç M, Aytekin A. Prognostic value of cancer stem cell markers CD44 and ALDH1/2 in gastric cancer cases. Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP. 2017;18(9):2527.
130. Lu L, Wu M, Sun L, Li W, Fu W, Zhang X et al. Clinicopathological and prognostic significance of cancer stem cell markers CD44 and CD133 in patients with gastric cancer: a comprehensive meta-analysis with 4729 patients involved. Medicine. 2016 Oct;95(42).
131. Xie JW, Chen PC, Zheng CH, Li P, Wang JB, Lin JX, et al. Evaluation of the prognostic value and functional roles of CD44v6 in gastric cancer. Journal of cancer research and clinical oncology. 2015 Oct 1;141(10):1809-17.
132. Go SI, Ko GH, Lee WS, Kim RB, Lee JH, Jeong SH et al. CD44 variant 9 serves as a poor prognostic marker in early gastric cancer, but not in advanced gastric cancer. Cancer research and treatment: official journal of Korean Cancer Association. 2016 Jan;48(1):142.
133. Xu YY, Guo M, Yang LQ, Zhou F, Lee JH, Jeong SH et al. Regulation of CD44v6 expression in gastric carcinoma by the IL-6/STAT3 signaling pathway and its clinical significance. Oncotarget. 2017 Jul 11;8(28):45848.

134. Sun J, Sun B, Zhu D, Zhao X, Zhang Y, Dong X, et al. HMGA2 regulates CD44 expression to promote gastric cancer cell motility and sphere formation. American journal of cancer research. 2017;7(2):260.
135. Fang M, Wu J, Lai X, Ai H, Tao Y, Zhu B, et al. CD44 and CD44v6 are correlated with gastric cancer progression and poor patient prognosis: Evidence from 42 studies. Cellular Physiology and Biochemistry. 2016;40(3-4):567-78.
136. Chen Y, Fu Z, Xu S, Xu Y, Xu P. The prognostic value of CD44 expression in gastric cancer: a meta-analysis. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2014 Jul 1;68(6):693-
137. Yong CS, Yang CM, Chou YH, Liao CS, Lee CW, Lee CC.. CD44/CD24 expression in recurrent gastric cancer: a retrospective analysis. BMC gastroenterology. 2012 Dec;12(1):95.
138. Bao W, Fu HJ, Xie QS, Wang L, Zhang R, Guo ZY et al. HER2 interacts with CD44 to up-regulate CXCR4 via epigenetic silencing of microRNA-139 in gastric cancer cells. Gastroenterology. 2011 Dec 1;141(6):2076-87.
139. Pereira PM, Ragupathi A, Shmuel S, Mandleywala K, Viola NT, Lewis JS. HER2-targeted PET imaging and therapy of hyaluronan-masked HER2-overexpressing breast cancer. Molecular Pharmaceutics. 2019 Dec 5.
140. Dhingra S, Feng W, Brown RE, et al. Clinicopathologic significance of putative stem cell markers, CD44 and nestin, in gastric adenocarcinoma. Int J Clin Exp Pathol 2011; 4:733-41.
141. Sanaat Z, Halimi M, Ghojezadeh M, Pirovi AH, Gharamaleki JV, Ziae AE et al. Immunohistochemical analysis of p53, Ki-67, CD44, HER-2/neu expression patterns in gastric cancer, and their association with one year survival in north-west of Iran. International journal of hematology-oncology and stem cell research.2013;7(3):15.

EKLER

EK 1. ÖZGEÇMİŞ ÖRNEĞİ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Elif ÇELİK

Doğum yeri ve tarihi: İncesu, 05.05.1989

Uyruğu: T.C.

Medeni durumu: Bekar

İletişim adresi: drelifcelik@gmail.com

Telefon: 054345355533

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi

2015-2019: Tıpta Uzmanlık Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar SUAM, Tıbbi Patoloji Kliniği

2006-2012: İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi

2003-2006: Özel Çukurova Bilfen Fen Lisesi

1995-2003: Celalettin Sayhan İlköğretim Okulu

III- Ünvanları

2012-2013: Pratisyen Hekim

2015- Halen Devam: Uzmanlık Öğrencisi

IV- Mesleki Deneyimi

2015-2019: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar SUAM, Tıbbi Patoloji Kliniği (Uzmanlık Öğrencisi)

2012-2013: İstanbul Ümraniye Toplum Sağlığı Merkezi (Pratisyen Hekim)

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Patoloji Dernekleri Federasyonu

Türk Patoloji Derneği

VI- Bilimsel Etkinlikleri

2016, Antalya, 26. Ulusal Patoloji Kongresi & 7.Sitopatoloji Kongresi

2017, Antalya, 27. Ulusal Patoloji Kongresi & 8.Sitopatoloji Kongresi

2018, Ankara, 28. Ulusal Patoloji Kongresi

VII- Diğer Bilgiler

2015, İstanbul, Genel Patoloji Kursu

2015, İstanbul, Meme Kanserine Yaklaşımda Güncel Değişiklikler

2015, İstanbul, Jinekoloji Dışı Sitopatoloji Kursu

2016, İstanbul, Sıvı Bazlı Jinekolojik Sitoloji

2016, İstanbul, Sitopatoloji Kursu

2016, Ankara, Patoloji Kış Okulu (APD)

2016, Adana, Meme Kanserinde Tanı Zorlukları ve Biyolojik Belirleyiciler Düzeyinde Son Gelişmeler

2016, İstanbul, Böbrek ve Mesane Tümörlerine Bakış

2017, İstanbul, Sitopatoloji Kursu

2017, Ankara, Patoloji Kış Okulu

2017, Trabzon, Tükrük Bezi Tümörleri ve Milan Sınıflaması

2018, Ankara, Patoloji Kış Okulu

2018, İstanbul, Lenf Nodu Kursu

2018, İstanbul, Patolojide Tuzaklar

EK2: TEZ KONUSU ONAY FORMU

TEZ KONUSU ONAY FORMU

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	 ELİF ÇELİK 05435345533 drelifcelik@gmail.com
Uzmanlık Dalı:	Tıbbi Patoloji
Eğitim Kurumu:	S.B.Ü. Bağcılar SUAM
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	13.07.2015
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	13.07.2019
Tez Danışmanının Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	 H.ESRA PAŞAOĞLU 05308493066 esrapasaoglu@yahoo.com

1-Tez Başlığı/Konusu: Mide karsinomlarında PDL-1 ve CD44 ekspresyonunun immünhistokimyasal analizi, prognostik faktörler ile ilişkisinin değerlendirilmesi
2-Araştırma sorusu: Hastaların ortalama yaşam süresinin oldukça kısa olduğu mide karsinomlarında PDL-1 ekspresyonunun prognostik ve prediktif değeri nedir?İmmün sistem üzerinden etki gösteren bu belirtecin CD 44 ekspresyonu ile ilişkisi var mıdır?
3-Araştırmanın amacı: Mide karsinomlarının klinik davranışını belirlemede ve prognoz tahmininde , CD44 ve PDL-1 ekspresyonun değerinin araştırılması .
4-Araştırma materyalleri, popülasyonu: 1 Ocak 2014– 1 Ocak 2018 tarihleri arasında hastanemize başvurmuş; mide kanseri tanısı ile total veya subtotal gastrektomi uygulanmış hastalar,bu hastalara ait patoloji arşivinde yer alan blok ve hazır boyalı lamlar , dijital sistemde bulunan hastalara ait patoloji raporları.
5-Dahil etme ve hariç tutma kriterleri: Belirlenen tarihler arasında hastanemize başvurmuş ve mide kanseri tanısı almış hastaların pat arşivinden yapılacak olan immünhistokimyasal çalışma için yeterli materyali (blok,tespit problemi,doku bloğu arşivde olmayan hastalar) bulunmayan hastalar dışında kalan hastalar da

edilecektir.

6-Araştırmanın birincil sonuç değişkenleri:

Histolojik alt tipler, histolojik derece ,mikroskopik tümör yayılımı (patolojik evre) , lenfovasküler invazyon ,perinöral invazyon , lenf nodu metastazı, HER-2 ve mikrosatellit instabilite durumu

7-Araştırmanın türü ve tasarımı:

Retrospektif (kesitsel)

8- Araştırma hipotezi:

Programlı ölüm -1 (PD -1) aktive T hücrelerinin yüzeyinde eksprese edilen ,CD 28 ailesine ait bir proteindir. Kanser hücre yüzeyinde eksprese edilen PD-1 ligandı (PDL-1), PD-1 ile etkileşerek T hücrelerini inhibe eder, kanser hücrelerini ölümden korur. Kök hücre belirleyicisi olan CD44 'ün mide karsinomlarında hem karsinogenezde hem de hastalığın progresyonunda rol oynadığı saptanmış ancak etki mekanizması tam anlaşılamamıştır. CD 44 ekspresyonu gösteren kanser kök hücreleri , PDL-1 ekspresyonu üzerinden mide kanseri progresyonuna katkı sağlıyor olabilir. CD 44 dentritik hücreleri uyararak, sitotoksik T hücrelerinin aktivasyonu, aktive T hücrelerinde PD-1 ve kanser kök hücrelerinde PDL-1 ekspresyonuna yol açarak , sitotoksik T hücre yanıtının inhibisyonuna ve kanser hücrelerinin immüniteden kaçışına neden olabilir. Bu nedenle CD 44 ya da PDL -1 blokajı hastaların prognozu üzerine olumlu etkilere sahip olabilir.

9-Örneklem sayısı ve belirleme yöntemi:

120 (Yaklaşık olarak) ,Hastanemizin 1 Ocak 2014– 1 Ocak 2018 tarihleri arasında hastanemize başvurmuş;mide kanseri tanısı ile total veya subtotal gastrektomi uygulanmış hastalar ; yeterli materyal ve yeterlilik kriterlerini karşılayanlar çalışmaya alınacaktır.

10-Araştırmada kullanılacak istatistik yöntemler:

Ki-kare testi , Mann Whitney u testi , Kruskal Wallis tesi

11-Araştırmanın orijinalliği ve bilime katkısının açıklaması:

Son yıllarda PDL-1 ekspresyonu ile ilgili gittikçe artan bir ilgi oluşmaktadır. Akciğer karsinomu tedavi protokolüne yeni eklenen antiPDL-1 tedavisinin hastaların survisi üzerine başarılı sonuç vermektedir.PDL-1 ekspresyonunun mide karsinomlarının prognozu üzerine etkilerini ve tedaviye olası katkılarını araştıran çok az sayıda çalışma mevcuttur.Literatürde CD 44 ile PDL-1 ilişkisini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Amacımız mide karsinomlarında PDL-1 ekspresyonunun

hem prognostik faktörlerle hem de CD 44 ekspresyonu ile ilişkisini ortaya koymaktır.
12-Açıklamak istediğiniz diğer konular:

Tez danışmanı
Konunun yönteminin uygundur.
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Tıbbi Patoloji Program Yöneticisi
Doç. Dr. Hüsnüye Esra PAŞAOĞLU
Dip. Tesc. No: 7496

**Form bilgisayar ortamında doldurulmalıdır.*

**Tez konusu onay formu tez danışmanı ve istatistik uzmanından danışmanlık alınarak uzmanlık öğrencisi tarafından doldurulduktan sonra eğitim kurumun yönetiminden uygunluk alınır. Daha sonra form anabilim dalı tez konusu değerlendirme editörüne gönderilir. Editör formu tez konusu değerlendirme hakemlerine gönderir. Hakemlerin ve editör düzeltme isteği durumunda uzmanlık öğrencisi ve tez danışmanına iade, olumlu görüşü durumunda onay için anabilim dalı başkanlığına gönderir. Anabilim dalı akademik kurulu görüşünü gerekçeleriyle beraber oluşturur ve Dekanlığa gönderir. Dekanlık sonucu uzmanlık öğrencisi ve tez danışmanına bildirir. (Kuruluş aşamasında form EBYS ile Dekanlığa gönderilmelidir.)*

3. madde: Araştırmanın amacı ya da amaçları yazıldıktan sonra, amacın tanımlama, karşılaştırma, ilişkilendirme, uyum belirlemek gibi nitelemelerini belirtir.

4. madde: Araştırma materyalleri ve popülasyon tarif edilmelidir. Hastalığın tanımı, hastaların ve kontrollerin özellikleri, deney hayvanları kullanılacaksa nitelikleri tanımlanmalıdır. Bu maddede ayrıca araştırma materyallerinin nereden sağlanacağı (gönüllü hastalar veya sağlıklı insanlar, arşiv verileri, deney ortamı vb) yazılmalıdır.

6. madde: Sağ kalım, komplikasyon, laboratuvar bulgusu, hastanın geri bildirimleri veya bulguları gibi değişkenler yazılmalıdır.

7. madde: Araştırmanın türü belirtilip tasarımı yazılmalıdır. Örneğin deneysel hayvan çalışması, ilaç çalışması, deneysel ilaç dışı çalışma, randomizasyon olup olmadığı ve niteliği, kontrolü olup olmadığı, retrospektif veya prospektifliği, kesitsel, khort çalışma gibi tasarım tam olarak yazılmalıdır.

9. madde: Örneklem sayısının belirleme yöntemi ve nasıl belirlendiği yazılmalıdır.

EK3: ETİK KURUL ONAY BELGESİ

SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL VALİLİĞİ
İSTANBUL İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Bağcılar Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
TIPTA UZMANLIK EĞİTİM KOMİSYONU (TUEK)
TOPLANTI GÜNDEMİ VE KARARLARI

Toplantı Tarihi : 10.01.2019
Toplantı No : 2019/1
Başkanın Adı ve Soyadı : Prof.Dr.Ahmet Y.MÜSLÜMANOĞLU
Üyelerin Adı ve Soyadı : Doç.Dr.Adil POLAT -Prof.Dr.Feyza KARAGÖZ GÜZEY- Prof.Dr.Mehmet Faruk OKTAY -Prof.Dr.Numan GÖRGÜLÜ-Prof.Dr.Ertuğrul OKUYAN- Doç.Dr.Atilla ÇELİK

KARAR METNİ

MADDE -31:Araştırma Giderlerinin Döner Sermayeden Karşılanması

Hastanemiz Tıbbi Patoloji Kliniği Uzmanlık Öğrencisi Dr.Elif ÇELİK, sorumluluğunda yürütülecek olan "Mide karsinomlarında PDL-1 ve CD44ekspresyonunun immünhistokimysal analizi, klinikopatalojik prognostik faktörler ile ilişkisinin değerlendirilmesi " başlıklı projenin hastanemiz Döner Sermaye Bütçesinin Araştırma Geliştirme Giderleri Hesabından karşılanması hususundaki dilekçesi görüşülmüş ve talebin uygun görülmesine, karar verilmiştir.

Ünvanı Adı Soyadı	Karar	İmza
Prof. Dr. Ahmet Yaser MÜSLÜMANOĞLU Hastane Yöneticisi (Başkan)	ONAY	
Doç.Dr.Adil POLAT (Eğitim Koordinatörü)	ONAY	
Prof. Dr. Feyza KARAGÖZ GUZEY (Üye)	ONAY	
Prof. Dr. Mehmet Faruk OKTAY (Üye)	ONAY	
Prof. Dr. Numan GÖRGÜLÜ (Üye)	ONAY	
Prof.Dr.Ertuğrul OKUYAN (Üye)	ONAY	
Doç. Dr. Atilla ÇELİK (Üye)	ONAY	

OLUR
10/01/2019
Prof. Dr. Ahmet Y. MÜSLÜMANOĞLU
Başhekim

EK3: ETİK KURUL ONAY BELGESİ

BAĞCILAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Mide karsinomlarında PDL-1 ve CD44 Ekspresyonunun İmmünhistokimyasal Analizi, Klinikopatolojik Prognostik Faktörler ile İlişkisinin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

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

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Adil Polat	Kalp ve Damar Cerrahisi	Bağcılar EAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Nilüfer Kale İçen	Nöroloji	Bağcılar EAH	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. İrfan Şahin	Kardiyoloji	Bağcılar EAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Uzm. Dr. Aynur Özen	Nükleer Tıp	Bağcılar EAH	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Uzm. Dr. Meltem Erol	Pediatri	Bağcılar EAH	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Uzm. Dr. Mürselin Güney	İç Hastalıkları	Bağcılar EAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Uzm. Dr. Işıl Onat	Halk Sağlığı Uzmanı	Avcılar Murat Kölük Devlet Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Yard. Doç. Burak Önal	Farmakolog	Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Ana Bilim Dalı	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Alev Meltem Ercan	Biyofizik Uzmanı	Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyofizik Ana Bilim Dalı	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Yeter Kılıç	Avukat	Özel Hukuk Bürosu	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Deniz Özen	Sivil Üye	İstanbul Teknik Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı
Doç. Dr. Adil Polat
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

EK3: ETİK KURUL ONAY BELGESİ

BAĞCILAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Mide karsinomlarında PDL-1 ve CD44 Ekspresyonunun İmmünhistokimyasal Analizi, Klinikopatolojik Prognostik Faktörler ile İlişkisinin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Bağcılar EAH Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 2. Kat (Biyokimya Laboratuarı yanı) Merkez Mahallesi Mimar Sinan Caddesi 6. Sokak BAĞCILAR
	TELEFON	0 (212) 440 40 00/1053
	FAKS	0-212-4404269
	E-POSTA	behkaetikkurul@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr. Elif Çelik			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Patoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Bağcılar Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☒		
		Diğer ise belirtiniz RETROSPEKTİF TEZ			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanı
Doç. Dr. Adil Polat
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

EK3: ETİK KURUL ONAY BELGESİ

BAĞCILAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Mide karsinomlarında PDL-1 ve CD44 Ekspresyonunun İmmünhistokimyasal Analizi, Klinikopatolojik Prognostik Faktörler ile İlişkisinin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	10/08/2018		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	10/08/2018		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	10/08/2018		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	-		Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

	Belge Adı		Açıklama
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	SİGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐	
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☐	
KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:2018.09.1.01.084.r1.086**	**Tarih: 14/09/2018**	
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının oy birliği ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.		

Etik Kurul Başkanı
Doç. Dr. Adil Polat
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.