TC

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MİDE KANSERLİ HASTALARIN PATOLOJİK DOKU ÖRNEKLERİNDE MİKROSATELLİTE İNSTABİLİTE SIKLIĞININ HASTALIK PROGNOZU VE TEDAVİ ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

TEZ ARAŞTIRMACISI

Dr. Hüsnü Serdar KIZILTUNÇ

UZMANLIK TEZİ

TEZ YÖNETİCİSİ

Prof. Dr. Salim Başol TEKİN

ERZURUM- 2022

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Adı, Soyadı : Hüsnü Serdar KIZILTUNÇ	**Sınav tarihi:** 03 / 01 / 2023
Anabilim Dalı : İç Hastalıkları	
Tez Danışmanı : Prof.Dr. Salim Başol TEKİN	
Tezin Konusu : " Mide Kanserli Hastaların Patolojik Doku Örneklerinde Mikrosatellite İnstabilite Sıklığının Hastalık Prognozu ve Tedavi Üzerine Etkisinin Araştırılması "	
Tezin Niteliği : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi	
Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)	

II. KARAR

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezinin, jüri üyelerince "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak;

☒ Kabulüne

1.Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 5. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)

2.Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişiğinin kesilmesine)

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

III. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız:

IV. JÜRİ ÜYELERİ

	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Prof. Dr. Salim Başol TEKİN	İç Hastalıkları Tıbbi Onkoloji	Atatürk Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Prof.Dr.İlyas ÇAPOĞLU	İç Hastalıkları Endokrinoloji	Atatürk Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Prof.Dr.Hakan DURSUN	İç Hastalıkları Gastroenteroloji	Atatürk Üniversitesi	

ONAY

"Mide Kanserli Hastaların Patolojik Doku Örneklerinde Mikrosatellite İnstabilite Sıklığının Hastalık Prognozu ve Tedavi Üzerine Etkisinin Araştırılması" Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Kurulu'nun 07.02.2019 tarih 3 no'lu oturumunun 2 no'lu kararı, Dâhili Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu'nun 17.02.2022 tarih 3 no'lu oturumunun 9 no'lu kararı ve Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 28.04.2022 tarih ve 4 no'lu oturumunun 22 no'lu kararı ile Prof. Dr. Salim Başol TEKİN denetiminde Araştırma Görevlisi Dr. Hüsnü Serdar KIZILTUNÇ tarafından tez olarak çalışılması uygun görülmüş olup ve onay verilmiştir.

İÇİNDEKİLER

ONAY i
İÇİNDEKİLER ii
TABLOLAR DİZİNİ iv
ŞEKİLLER DİZİNİ v
KISALTMALAR DİZİNİ vi
TEŞEKKÜR viii
ÖZET ix
ABSTRACT x
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1 Mide Kanseri 3
2.1.1 Mide Kanseri Epidemiyoloji 3
2.1.2 Klinik Bulgular 3
2.1.3 Etiyopatogenez 5
2.1.4 Tanı 6
2.1.4.1 Biyopsi ile Birlikte Üst Endoskopi 7
2.1.4.2 Görüntüleme Yöntemleri 8
2.1.5 Evreleme 8
2.1.6 Tedavi 11
2.1.6.1 Cerrahi 11
2.1.6.2 Adjuvan ve Neoadjuvan Tedavi 12
2.1.6.3 Endoskopik Tedaviler 13
2.2 Mikrosatellit İnstabilite 13
2.2.1 Mikrosatellit İnstabilite Nedir? 13

2.2.2 Mikrosatellite İnstabilite ve Mide Kanseri 14
2.2.3 Mikrosatellit İnstabilite Tespiti..... 15
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 16
3.1 İstatistiksel Analiz 17
4. BULGULAR 19
4.1 Hastaların Genel Özellikleri 19
4.2 Tümör Özellikleri 19
4.3 Hastalık Evresi ve Metastaz Durumu 20
4.4 Gastrektomi ve Medikal Tedavi Özellikleri 21
4.5 Hastaların Progresyon ve Mortalite Oranları, Progresyon ve Mortalite Üzerine Etkili Olan Faktörler 22
4.6 MSI Sonuçları 25
4.7 MSI Sonuçlarının Progresyon ve Mortalite Üzerine Etkisi 25
5. TARTIŞMA 27
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 36
KAYNAKÇA 37

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: Mide kanseri TNM sınıflaması (36). 9
Tablo 2: Klinik (cTNM) TNM sınıflaması (36). 9
Tablo 3: Patolojik (pTNM) TNM sınıflaması (36) 10
Tablo 4: Neoadjuvan terapi sonrası (ypTNM) TNM sınıflaması (36). 11
Tablo 5: MSI değerlendirilmesinde çalışılan markerlar 17
Tablo 6: MSI sonuçlarının değerlendirilmesi 17
Tablo 7: Hastaların demografik özellikleri 19
Tablo 8: Tümör dokusunun yerleşimi, büyüklüğü ve patolojik özellikleri 20
Tablo 9: Hastalık evresinin değerlendirilmesi ve metastaz görülen bölgeler 21
Tablo 10: Hastaların gastrektomi hikayesi ve aldığı tedavi sayısı (seri olarak) 22
Tablo 11: Progresyon üzerine etkili faktörler 23
Tablo 12: Mortalite üzerine etkili faktörler 24
Tablo 13: Mikrosatellit İnstabilite sonuçları 25

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Mide kanserlerinin genomik spektrumu 7

Şekil 2: MMR mekanizmasının çalışması. Normal hücrelerde, DNA uyumsuzluk onarım (MMR) mekanizması, DNA replikasyonu sırasında üretilen genetik uyumsuzlukları tanıyarak (MSH2/MSH6 kompleksi) ve onararak (MLH1/PMS2/1 kompleksi) genomik doğruluğu oluşturur..... 14

Şekil 3: Takip süresi boyunca mikrosatellit stabil grubun mikrosatellit instabil gruba göre mortalite durumunun değerlendirilmesi (Kaplan-Meier Eğrisi)..... 26

KISALTMALAR DİZİNİ

ACRG	: Asian Cancer Research Group
AJCC	: American Joint Committee of Cancer
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CAPOX	: Kapesitabin+ Oxaliplatin
CIN	: Chromosomal instability
EBV	: Epstein-Barr virüsü
EGJ	: Esophagogastrıc Junctıon
ESD	: Endoskopik Submukozal Diseksiyon
FLOT	: Fluorouracil+ Leucovorin+ Oxaliplatin+ Docetaxel
FOLFOX	: Leucovorin + Fluorouracil+ Oxaliplatin.
GS	: Genomik Stabil
IARC	: International Agency for Research on Cancer
IHC	: Immunhistokimyasal
MLH1	: MutL Homolog 1
MLH3	: MutL Homolog 3
MMR	: Mismatch Repair
MS	: Mikrosatellit
MSH2	: MutS Homolog 2
MSH3	: MutS Homolog 3
MSH6	: MutS Homolog 6
MSI	: Mikrosatellit İnstabilite

MSI-H	: Mikrosatellit İnstabilite High
MSI-L	: Mikrosatellit İnstabilite Low
MSS	: Mikrosatellit Stabil
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
PMS1	: Post-Mayoz Bölünme Sonrası 1
PMS2	: Post-Mayoz Bölünme Sonrası 2
TCGA	: The Cancer Genome Atlas Program

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez yazımımdaki bu zorlu sürecim boyunca destekleri ile her zaman yanımda olan, tecrübelerini benimle paylaşan ve yol gösterici olan, değerli tez danışmanım Prof. Dr. Salim Başol TEKİN'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince bilimsel ve sosyal alanda tecrübe ve bilgilerinden yararlandığım Atatürk Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Fuat ERDEM ve Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki tüm saygıdeğer hocalarıma şükranlarımı sunarım.

Eğitim öğretim hayatım boyunca her zaman bana destek olan, tez yazımı sürecimde bilgilerini benimle paylaşıp desteğini esirgemeyen Gazi Üniversitesi Kardiyoloji ABD öğretim üyesi abim Doç. Dr. Emrullah KIZILTUNÇ'a teşekkür ederim.

Asistanlık döneminin yükünü birlikte sırtladığımız, güzel anılar paylaştığımız, yardımlarını ve desteklerini benden esirgemeyen Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görevli araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve yandal araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında yanımda olan ve desteklerini ömrüm boyunca hissettiğim bu günlere gelmemdeki en büyük pay sahibi olan aileme; iyi ve kötü günde hep yanımda olan; desteğini, yardımını ve fedakarlığını hiçbir zaman esirgemeyen değerli eşim Zeynep Sena KIZILTUNÇ'a sonsuz teşekkür ederim.

DR. Hüsnü Serdar KIZILTUNÇ

ÖZET

Mide Kanserli Hastaların Patolojik Doku Örneklerinde Mikrosatellite İnstabilite Sıklığının Hastalık Prognozu ve Tedavi Üzerine Etkisinin Araştırılması

Amaç: Hastanemiz medikal onkoloji kliniğinde yatan veya medikal onkoloji polikliniğine başvuran mide kanserli hastaların mikrostallit instabilite sıklığını araştırmak ve mikrosatellit instabilitenin prognoza, mortalite ve tedavi üzerine etkisinin değerlendirilmesi.

Yöntem: Çalışmamız Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi medikal onkoloji polikliniğine başvuran veya medikal onkoloji kliniğinde yatarak tedavi edilen hastalar ile 01.06.2021-30.09.2022 tarihleri arasında prospektif olarak yapıldı. Hastaların demografik özellikleri, sigara kullanımı, alkol kullanımı, hipertansiyon, diyabetes mellitus, tümör boyutu, tümörün mide içi lokalizasyonu, gastrektomi öyküsü, hastalık evresi, aldığı kemoterapi sayısı ve mikrosatellit instabilite sonuçları kaydedildi. Bu veriler, istatistik paket programına işlenerek analizler gerçekleştirildi. İstatistiksel anlamlılık değeri $p<0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular: Toplam 50 hastanın dahil olduğu çalışmamızda, hastaların mikrosatellit instabilite sonuçları 45 (%90) hastada mikrosatellit stabil, 2 (%4) hastada mikrosatellit instabilite yüksek ve 3 (%6) hastada mikrosatellit instabilite düşük olarak görüldü. Mikrosatellit stabil olmanın mortalite üzerine bağımsız bir risk faktörü olduğu izlendi. ($p=0,035$)

Sonuç: Bu çalışmada mikrosatellit stabil olmanın mide kanserlerinde mortalite açısından olumsuz bir risk faktörü olduğu görüldü, bununla beraber mikrosatellit instabilite ile hastalık üzerine etkili olabilecek diğer risk faktörlerinin birlikte değerlendirilmesi gerektiği kanaati ortaya çıktı.

Anahtar Kelimeler: Mide Kanseri, Mikrosatellit İnstabilite, Mortalite

ABSTRACT

Investigation of the Effect of Microsatellite Instability Frequency on Disease Prognosis and Treatment of Patients with Gastric Cancer in Pathological Tissue Samples

Background: Evaluation of the frequency of microstallite instability in gastric cancer patients, hospitalized in the medical oncology clinic or admitted to the medical oncology clinic, and the evaluation of the effect of microsatellite instability on prognosis, mortality and treatment.

Methods: Our study was conducted prospectively between 01.06.2021 and 30.09.2022 with patients who applied to the medical oncology outpatient clinic or medical oncology clinic of Atatürk University Medical Faculty Research Hospital. Demographic characteristics of the patients, smoking, alcohol use, hypertension, diabetes mellitus, tumor size, intragastric localization of the tumor, gastrectomy history, disease stage, number of chemotherapy received, and microsatellite instability results were recorded. The data were entered into the statistical package program and analyzes were performed. Statistical significance value was accepted as $p<0.05$.

Results: In our study, which included a total of 50 patients, the results of microsatellite instability were found to be microsatellite stable in 45 (90%) patients, microsatellite high in 2 (4%) patients, and microsatellite low in 3 (6%) patients. It was observed that microsatellite stability was an independent risk factor for mortality. ($p=0.035$)

Conclusion: In this study, microsatellite stability was found to be a negative risk factor for mortality in gastric cancers, however, However, it has emerged that microsatellit instability and other risk factors that may have an effect on the disease should be evaluated together.

Keywords: Gastric Cancer, Microsatellite Instability, Mortality

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mide kanserleri hem lokal ileri evrelerde hem de metastatik evrelerde sınırlı tedavi seçeneklerinin olduğu, en agresif seyirli malignitelerden birisidir. Genomik karakterizasyona bağlı olarak, mide kanserleri son zamanlarda her biri kendine özgü moleküler özelliklere ve spesifik kliniklere sahip farklı alt tiplerden oluşan heterojen bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Tüm mide tümörü vakaları arasındaki %22'lik bir insidans ile mikrosatellit instabilitesi (MSI) olan mide kanseri de bu alt gruplardan biri olarak belirlenmiştir (1). Kanser Genom Atlası (TCGA) ve Asya Kanser Araştırma Grubu (ACRG), mide kanserlerini moleküler alt tiplerini sınıflandırmak için önemli çabalar sarf etmiştir. TCGA tarafından önerilen moleküler sınıflandırmada, 4 moleküler alt tip belirlenmiştir. i) Epstein Barr Virüsü pozitif (EBV) mide kanseri ile ilişkili DNA hipermetilasyonu ii) Yüksek mutasyon yükü ve hipermetilasyon ile olan mikrosatellite insitabiliteye (MSI) sahip mide kanserleri, iii) Hücre adezyonunda yer alan proteinleri kodlayan genlerdeki değişiklikleri gösteren genomik olarak kararlı (GS) mide kanserleri ve iv) Kromozomal kararsızlığa (CIN) sahip, belirgin anöploidi ve reseptör tirozin kinazların sık fokal amplifikasyonu ile olan mide kanserleri (2).

Batı ülkelerinde, operable mide veya gastroözofageal adenokarsinomu olan hastalar, cerrahi rezeksiyondan önce sıklıkla neoadjuvan veya perioperatif kemoterapiye tabi tutulur (3). Bu kemoterapi protokolü, tek başına cerrahi ile karşılaştırıldığında genel sağkalım açısından mütevazı bir fayda sağlamıştır, fakat nötropeni ve tromboembolik hastalıklar dahil toksik etkilerininde olduğu görülmüştür. Ne yazık ki, optimal multimodalite tedaviden sonra, rezeksiyon uygulanan hastaların yaklaşık yarısının nüks ettiği ve kanserden öldüğü görülmüştür.

Uzun yıllardır, mide kanserlerinde tercih edilen epirubisinli veya epirubisinsiz sisplatin ve 5-FU/kapesitabin perioperatif dönemde standart tedavi olmuştur; daha yakın zamanda taxane içeren FLOT rejiminin (Docetaxel, Oxaliplatin, Leucovorin ve 5-FU) histolojik yanıt, nükssüz sağkalım ve genel sağkalım açısından üstünlüğü

gösterilmiştir (4). MLH1 gen promotörünün somatik hipermetilasyonu veya MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2'deki germline mutasyonları nedeniyle DNA missmatch repair (MMR) sisteminin inaktivasyonundan kaynaklanan MSI-H fenotipi, MSI-H kanserlerinin belirgin immünojenisitesi ve immun kontrol noktası blokajına karşı belirgin cevabı nedeniyle son zamanlarda büyük ilgi görmektedir (5). Üstelik bu tümörler genellikle kemoterapiye direnç göstermektedir. Bu genetik bozukluğu taşıyan tümörler neoadjuvan kemoterapi öncesi belirlemek, tedavi seçiminde hekimin önüne projektör tutacaktır. Bu küçük hasta grubunda, daha etkili tedavileri belirlemek ve bu yolda ilerlemek, hastanın geleceğine önemli katkılar sunacaktır diye düşünmekteyiz.

MSI-H erken kolorektal kanserlerde artmış prognoz ile ilişkili olsa da gastrik kanserlerdeki prognostik etkileri net belli değildir. Bu çalışmadaki amacımız medikal onkoloji polikliniğine başvuran veya medikal onkoloji kliniğinde yatmakta olan yeni tanı almış mide kanseri olan hastaların MSI fenotipinin değerlendirilmesi, MSI-H, MSI-L ve MSS gruplarının belirlenmesi, hastalık prognozu üzerine etkisinin araştırılması ve tedavi üzerindeki etkisinin değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Mide Kanseri

Mide kanseri dünya çapında önemli bir sağlık sorunudur. Kansere bağlı ölümlerde erkeklerde 3. Kadınlarda ise 5. sırada görülmektedir (6). Tıptaki gelişmelere rağmen, hastaların yaklaşık yüzde 50'sinde, başvuru anında metastatik hastalık vardır ve lokal-bölgesel tümör tutulumuna sahip olan hastaların sadece yarısı, potansiyel olarak küratif rezeksiyona tabi tutulabilir. Cerrahi olarak tedavi edilebilen erken mide kanserleri genellikle asemptomatiktir ve tarama programlarının dışında nadiren tespit edilir. Japonya, Kore, Venezuela ve Şili gibi insidansı çok yüksek olan ülkeler dışında, mide kanseri taramaları yaygın olarak yapılmamaktadır.

2.1.1 Mide Kanseri Epidemiyoloji

Ülkemizde DSÖ verilerine göre kanser görülme sıklığında mide kanseri beşinci sırada yer almakla birlikte, akciğer kanserinden sonra ikinci sırada mortalite oranına sahiptir. Mide kanseri erkeklerde, kadınlardan 2 kat daha yaygındır (7).

Mide kanseri, dünya genelinde 1990 öncesi kanser kaynaklı ölümlerin önde gelen sebeplerindendi. Bu tarihten sonra akciğer kanseri insidansında hızlı bir yükseliş gözlenirken, mide kanseri insidansında düşüş meydana geldi. Buzdolabı kullanımının yaygınlaşması, çeşitli yiyeceklerin daha taze muhafaza edilebilmesi, tuz bazlı besin korumasının azalması, H. pylori ve diğer çevresel risk faktörlerinin tanımlanması ve tedavisi insidanstaki bu azalmanın sebepleri arasında gösterilebilir (8).

2.1.2 Klinik Bulgular

Mide kanserli hastaların ileri evrede çoğu semptomatiktir. Daha erken evrede herhangi bir semptom vermezler. Kilo kaybı ve kalıcı karın ağrısı, ilk tanıda en sık görülen semptomlardır (9). Mide kanserli hastaların yaklaşık yüzde 25'inde mide ülseri öyküsü vardır.

Kilo kaybı genellikle artan katabolizmadan ziyade yetersiz kalori alımından kaynaklanır ve anoreksiya, bulantı, karın ağrısı, erken doyma ve/veya disfajiye bağlanabilir. Karın ağrısı, mevcut olduğunda, hastalığın erken döneminde epigastrik, belirsiz ve hafif olma eğilimindedir, ancak hastalık ilerledikçe daha şiddetli ve stabil olur. Disfaji, mide proksimalinde veya özofagogastrik bileşkede (EGJ) ortaya çıkan

kanserli hastalarda sık görülen bir semptomdur. Gastroözofageal bileşkeye yakın lokal yayılım veya malign obstrüksiyon nedeniyle Auerbach pleksusunun tutulumu sonucu psödoakalazya sendromu ortaya çıkabilir (10). Bulantı veya erken doyma, tümör kitlesinden kaynaklanabilir. Linitis plastica mide duvarını yaygın olarak tutan agresif bir tip mide kanseri formunu oluşturur ve bu durumda, bu semptomlar midenin yeteri kadar ekspanse olamamasından kaynaklanır. Hastalar ayrıca mide çıkışını tıkayacak kadar obstrüksiyonu düşündürecek belirtiler ile ilerlemiş bir distal tümör mide çıkışı obstrüksiyonu ile de başvurabilirler. Demir eksikliği anemisi olan veya olmayan gizli gastrointestinal kanama sık izlenir, belirgin kanamalar (yani melena veya hematemez) vakaların yüzde 20'sinden daha azında görülür. Abdominal kitlenin varlığı nadir karşılaşmakla birlikte en sık görülen muayene bulgusudur ve hastalığın çok ileri evrede olduğunun bir işareti olarak kabul edilir (9).

Hastalar ayrıca uzak metastatik hastalığın belirti ve bulgularıyla da başvurabilirler. En yaygın metastaz bölgeleri karaciğer, peritoneal yüzeyler ve uzak lenf nodlarıdır. Over, merkezi sinir sistemi (beyin veya leptomeningeal), kemik, intratorasik (plevral veya parankimal) veya yumuşak doku metastazları daha nadir karşılaşılır. Lenfatik yayılımı olan hastalarda, fizik muayenede sol supraklaviküler lenf nodu (metastatik hastalığın en sık görülen fizik muayene bulgusu olan Virchow nodülü) (11), periumblikal nodül (Sister Mary Joseph nodu) veya sol aksiller nodül (İrlanda nodülü) görülebilir (12). Ascites ise peritoneal karsinomatozisin ilk belirtisi olabilir. Palpe edilebilen bir karaciğer kitlesi metastazları gösterebilir, ancak karaciğere metastatik hastalık sıklıkla çok sayıda veya diffüz tutulum şeklindedir.

Mide kanserinin paraneoplastik fenomene bağlı sistemik belirtileri ilk başvuruda nadiren görülür. Dermatolojik bulgular, yaygın seboreik keratozları (Leser-Trélat belirtisi) (13) veya cilt kıvrımlarında kadifemsi ve koyu pigmentli yamalar ile karakterize olan akantozis nigrikans'ı içerebilir (14). Mide kanserinde ortaya çıkabilecek diğer paraneoplastik sendromlar arasında mikroanjiyopatik hemolitik anemi (15), membranöz nefropati (16) ve hiperkoagülopati durumları (Trousseau sendromu) (17) yer alır.

2.1.3 Etiyopatogenez

Mide kanserinin etiyoloji multifaktörtöryeldir, ancak Helicobacter pylori enfeksiyonu birincil neden olarak kabul edilse bile, Helicobacter pylöri etkileri mikrobiyal, çevresel ve konakçı faktörler tarafından modüle edilir (18). Kardiya dışı mide kanserlerinin en az yüzde 89'unun H. pylori'den kaynaklandığı tahmin edilmektedir (19). H. pylori'nin mide kanserinin gelişimindeki merkezi rolü göz önüne alındığında, 1994 yılında, Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC), H. pylori ile kronik enfeksiyonun yaygın olarak erken çocukluk döneminde edinildiğini ve gastrik adenokarsinomun birincil nedeni olduğunu kabul etmiştir. Tedavi edilmediği takdirde, H. pylori enfeksiyonu yavaş kanserojen bir süreç başlatır, on yıllar boyunca ilerler ve sonunda antral baskın kronik aktif gastrite ve nihayetinde mide adenokarsinomları için bir risk faktörü olan multifokal atrofik gastrite yol açar. (20)

Yüksek miktarda tuz kullanımı ve tuzlu balık, tütsülenmiş et gibi tuzla korunmuş gıdaların alımıyla mide kanseri riski kuvvetli bir şekilde artar. 2007'de tuz ve tuzlu gıdalar mide kanseri için olası risk faktörleri olarak sınıflandırıldı. Tüm çalışmalarda olmasa da bazı çalışmalarda h.pylori ve tuzlu gıdalarla beslenme arasında mide kanseri açısından potansiyel sinerjistik bir etki olabileceği öne sürülmüştür (21) .

İnsanlar yüzde 40 ila 75 oranında endojen sentezlerden dolayı N-nitrozo bileşenlerine maruz kalmakla beraber, diyet, tütün dumanı ve diğer çevresel kaynaklar dolayısıyla da N-nitrozo bileşiklerine maruz kalırlar. N-nitrozo bileşikleri, sebze ve patates gibi gıdaların doğal bileşenleri olan ve bazı peynirlerde ve tütsülenmiş etlerde gıda katkı maddesi olarak kullanılan nitratların yenmesinden sonra oluşur. Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansının (IARC) 2015 yılında yaptığı incelemeler sonucunda, işlenmiş et tüketimi ile N-nitrozo bileşiklerine maruz kalmanın mide kanseri ile pozitif bir ilişkisi olduğunu göstermiştir (22).

Aşırı kilo mide kanseri riskini arttırır. Mide kanseri vakasını içeren kohort çalışmalarının bir meta-analizinde, aşırı vücut ağırlığı (BMI ≥25 kg/m^2) mide kanseri riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (23).

Tütün içimi ve mide kanseri arasındaki ilişkiyi araştıran 42 çalışmanın meta-analizinde, riskin yaklaşık 1,53 kat arttığını ve erkeklerde daha yüksek olduğunu göstermiştir. Avrupa'da (EPIC) yapılan prospektif bir çalışmada, sigarayı bıraktıktan 10 yıl sonra riskin azaldığı saptanmıştır (24).

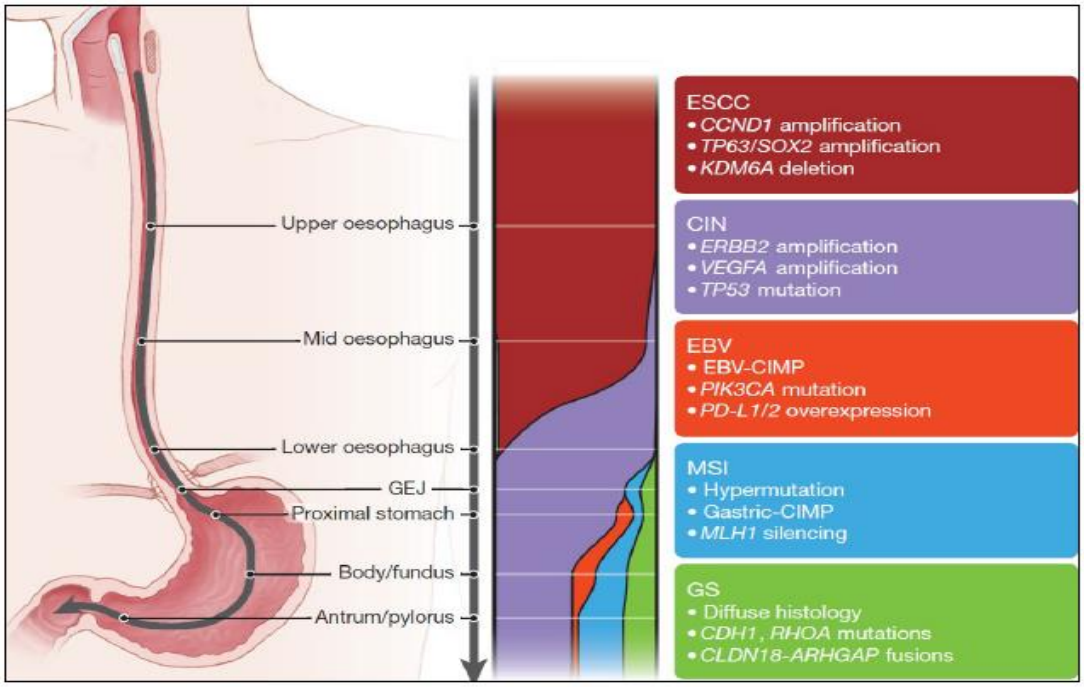
Dünya çapındaki mide kanserlerinin yüzde 5 ila 10'unun EBV ile ilişkili olduğu tahmin edilmektedir (25). EBV ile ilişkili mide kanserleri, kanser bağlantılı çeşitli genlerin promotor bölgesinin DNA metilasyonu ile karakterize edilir ve bu genlerin ekspresyonu susturulur (26). Bunun mide kanserine nasıl yol açtığı belirsizdir, ancak belirli genlerin ekspresyonunun susturulması, EBV enfeksiyonunun latent-litik geçişini düzenleyerek, virüsün immün sistemden kaçmasına ve konakçı hücrelerde uykuda kalmasına izin verebilir (27). (Şekil 2)

Wang ve arkadaşları ABD'de 50 ila 70 yaş arası 490605 kişiyi içeren bir çalışmada alkol tüketimi ile mide kanseri arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Bu çalışmada alkol tüketimi ve alınan alkol miktarıyla mide kanseri arasında tutarlı bir ilişki gösterilememiştir (28). 2016 yılında yapılan WCRF CUP çalışmasında ise (%70 oranında Asya orjinli popülasyon) günde 45 gramdan fazla etanol tüketmenin mide kanseri riskini artırdığı gözlenmiştir. Farklı popülasyonlarda çeşitli sonuçların çıkmasında altta yatan biyolojik farklılığın rol oynadığı düşünülmektedir (29).

Testis kanseri, Hodgkin Lenfoma ve Çocukluk Çağı Kanser tedavilerinde uygulanan abdominal radyoterapi sonrası mide kanseri riskinde artış olduğu raporlanmıştır (30). Özellikle Hodgkin Lenfoma tedavisinde subdiyafragmatik radyoterapi alan ve yüksek doz prokarbazin kullanlarda mide kanseri açısından yüksek risk gözlenmiştir (31).

2.1.4 Tanı

Mide kanseri tanısı için bilhassa karın ağrısı veya kilo kaybı hikayesi olan, mide ülseri öyküsü olan hastalarda, üst endoskopi veya radyografik görüntülemeler (örneğin, abdominal bilgisayarlı tomografi veya baryum çalışmaları) yapılabilecek tetkiklerdir. Ancak tanıyı koymak için mide tümör dokusunun histolojik incelemesi gereklidir; bunun için de hemen hemen her zaman endoskopik inceleme ve biyopsi alınması gereklidir.



Şekil 1: *Mide kanserlerinin genomik spektrumu*

2.1.4.1 Biyopsi ile Birlikte Üst Endoskopi

Primer tümörün doku tanısı ve anatomik lokalizasyonu en iyi üst gastrointestinal endoskopi ile elde edilir. Gastrointestinal şikayetlerle başvuran hastalarda üst gastrointestinal endoskopinin biran evvel yapılması, mide kanserlerinin daha erken dönemde saptanma oranını yükseltir.

Mide kanserinin tipik görünümü frajil, ülsere ve çoğunlukla egzofitik büyüyen bir kitledir (Şekil 4). Endoskopi sırasında şüpheli görünen mide lezyonlarından biyopsi alınmalıdır. Malign ülserlerin de yüzde 5 kadarı iyi huylu göründüğünden, tüm bu lezyonların biyopsi ve histolojik değerlendirmeye tabi tutulması zorunludur. Tek bir biyopsi, mevcut bir mide kanserini teşhis etmek için yüzde 70 duyarlılığa sahipken, ülser sınırından ve tabanından yedi biyopsi yapmak duyarlılığı yüzde 98'in üzerine çıkarmaktadır (32).

Bu tümörler submukoza ve muskularis propriaya infiltre olma eğiliminde olduklarından, yüzeyel mukozal biyopsiler yalancı negatif olabilir. Bu nedenle yaygın tip mide kanseri şüphesi olduğunda strip ve bite biyopsisi tekniklerinin kombinasyonu kullanılmalıdır (33). Biyopsi ile kanama riski mevcut ise, kanama en az olduğu ülser tabanından fırçalama yöntemi ile biyopsi alınabilir.

2.1.4.2 Görüntüleme Yöntemleri

Mide kanseri şüphesi olan hastalar için kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) primer tümör hakkında bilgi sağlar ayrıca az miktardaki ascitesi, peritoneal metastazları, karaciğer metastazlarını, perigastrik ve uzak lenf nodu tutulumlarını da gösterebilir.

Baryumlu çalışmalar hem malign mide ülserlerini hem de infiltre lezyonları tanımlayabilir ve ayrıca erken dönem mide kanserlerini de ortaya çıkarabilir. Ancak, yanlış negatiflikler vakaların yüzde 50 kadarında ortaya çıkabilir (34). Üst endoskopi ve kontrastlı BT taramalarının yaygın olarak kullanılabilirliği göz önüne alındığında, baryumlu çalışmalara dayanarak bir tümörden şüphelenmek oldukça nadirdir. Baryum çalışmasının tanısal değerlendirme için üst endoskopiden üstün olabileceği bir senaryo, linitis plastica durumunda olabilir.

Kombine PET/BT preoperatif evrelemede (%68) tek başına PET (%47) veya BT'den (%53) daha güvenilirdir. Lokal olarak ilerlemiş hastalığı olan ve neoadjuvan tedavi düşünülen hastalarda PET/BT'nin evrelemede yararı vardır. Okült metastazların saptanması için PET/BT tek başına BT'den biraz daha iyidir. NCCN kılavuzları, ilk BT'de metastatik hastalık kanıtı olmayan T1'den büyük derecede hastalığı olanlar için evrelemenin bir parçası olarak PET/BT'nin düşünülmesini önermektedir.

2.1.5 Evreleme

Mide kanseri için kullanılan iki ana sınıflandırma sistemi vardır. Bunlarda birincisi Japon evreleme sistemidir (35). Amerikan Kanser Komitesi (AJCC) ve Uluslararası Kanser Kontrol Birliği (UICC) tarafından ortaklaşa geliştirilen diğer ve daha yaygın olarak kullanılan evreleme sistemi ise tümör, lenf nodu ve metastaz (TNM) sınıflandırmalarına dayanmaktadır. AJCC/UICC TNM evreleme sınıflandırmasının en son revizyonu, neoadjuvan tedavi kürünü takiben, patolojik evreleme dahil olmak üzere, klinik ve patolojik evreleme için ayrı prognostik evre grupları içerir (36)

Tablo 1: *Mide kanseri TNM sınıflaması (36).*

T0	Primer tümöre ait bir bulgu yok
Tis	Karsinoma in situ: yüksek grade displazi, lamina propria invazyonu olmaksızın intraepitelyel tümör
T1	Lamina propria, muskularis mukoza veya submukozayı invaze eden tümör
T1a	Muskularis mukoza veya lamina propriayı invaze eden tümör
T1b	Submukozayı invaze eden tümör
T2	Muskularis propriyayı invaze eden tümör
T3	Visseral peritona veya komşu yapılara invazyon olmadan subserozal bağ dokusuna penetre olan tümör
T4	Seroza (visseral periton) veya komşu yapıları invaze eden tümör
T4a	Seroza (visseral periton) invaze eden tümör
T4b	Komşu organ ve dokulara invaze tümör

LENF NODU (N)

NX	Bölgesel lenf nodu değerlendirilemedi
N0	Bölgesel metastatik lenf nodu yok
N1	1 veya 2 bölgesel lenf nodu metastazı
N2	3 ile 6 arası bölgesel lenf nodu metastazı
N3	7 veya daha fazla bölgesel lenf nodu metastazı
N3a	7 ile 15 arası bölgesel lenf nodu metastazı
N3b	15 ve üzeri bölgesel lenf nodu metastazı

UZAK METASTAZ (M)

M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Tablo 2: *Klinik (cTNM) TNM sınıflaması (36).*

cTNM

T	**N**	**M**	**HASTALIK EVRESİ**
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	I
T2	N0	M0	I
T1	N1,N2 veya N3	M0	IIA
T2	N1,N2 veya N3	M0	IIA
T3	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIB
T3	N1,N2 veya N3	M0	III
T4a	N1,N2 veya N3	M0	III
T4b	HERHANGİ N	M0	IVA
HERHANGİ T	HERHANGİ N	M1	IVA

Tablo 3: *Patolojik (pTNM) TNM sınıflaması (36)*

T	N	M	HASTALIK EVRESİ
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	IA
T1	N1	M0	IB
T2	N0	M0	IB
T1	N2	M0	IIA
T2	N1	M0	IIA
T3	N0	M0	IIA
T1	N3a	M0	IIB
T2	N2	M0	IIB
T3	N1	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIB
T2	N3a	M0	IIIA
T3	N2	M0	IIIA
T4a	N1	M0	IIIA
T4a	N2	M0	IIIA
T4b	N0	M0	IIIA
T1	N3b	M0	IIIB
T2	N3b	M0	IIIB
T3	N3a	M0	IIIB
T4a	N3a	M0	IIIB
T4b	N1	M0	IIIB
T4b	N2	M0	IIIB
T3	N3b	M0	IIIC
T4a	N3b	M0	IIIC
T4b	N3a	M0	IIIC
T4b	N3b	M0	IIIC
HERHANGİ T	HERHANGİ N	M1	IV

Tablo 4: *Neoadjuvan terapi sonrası (ypTNM) TNM sınıflaması (36).*

T	N	M	HASTALIK EVRESİ
T1	N0	M0	I
T2	N0	M0	I
T1	N1	M0	I
T3	N0	M0	II
T2	N1	M0	II
T1	N2	M0	II
T4a	N0	M0	II
T3	N1	M0	II
T2	N2	M0	II
T1	N3	M0	II
T4a	N1	M0	III
T3	N2	M0	III
T2	N3	M0	III
T4b	N0	M0	III
T4b	N1	M0	III
T4a	N2	M0	III
T3	N3	M0	III
T4b	N2	M0	III
T4b	N3	M0	III
T4a	N3	M0	III
HERHANGİ T	HERHANGİ N	M1	IV

2.1.6 Tedavi

Potansiyel olarak opere edilebilir klinik T2N0 veya daha ileri evrede mide kanseri olan çoğu hasta için, cerrahiden ziyade neoadjuvan tedavi önerilmektedir. Neoadjuvan kemoterapi, küratif rezeksiyon girişiminden önce lokal olarak ilerlemiş bir tümörün "evresinin düşürülmesi" amacıyla uygulanabilir. Bu yaklaşım, opere edilebilir hastalığı olduğu düşünülen hastalara ve aynı zamanda görünürde opere edilemeyen ancak metastatik olmayan hastalığı olanlara uygulanabilir.

Neoadjuvan kemoterapinin bir başka yararı da uzak metastaz geliştirme riski yüksek olan hastaların, kemoterapiden sonra uzak metastaz tablosu ortaya çıkarsa gereksiz gastrektominin yol açacağı morbiditenin engellenmesidir.

2.1.6.1 Cerrahi

Mide kanserinin komşu lenf nodları rezeksiyonu ile tamamen cerrahi olarak çıkarılması, uzun süreli sağkalım için en iyi şansı oluşturur. Mide kanseri ameliyatı seçimi, tümörün mide içindeki yerine, klinik evreye ve histolojik tipe bağlıdır. Mide kanseri için operabiliteyi engelleyen kriterler; uzak metastaz varlığı, aorta gibi büyük

damar invazyonu, çölyak aksis, hepatik arter ve proksimal splenik arterin malignite ile oklüzyonudur. Distal splenik arter tutulumu operabiliteyi engelleyen bir gösterge değildir; distal splenik arter sol üst kadran ekzenterasyonu ile blok halinde rezeke edilebilir.

Primer lezyonun rezeksiyonu, aynı zamanda semptom palyasyonu için en etkili yöntem olduğundan, semptomların ciddiyetine bakılarak, metastatik hastalığı bilinen hastalarda eksplorasyon da yapılabilir.

Midenin tamamının çıkarıldığı total gastrektomi genellikle midenin proksimalindeki (üst üçte birlik) lezyonlar için yapılırken, komşu lenf düğümlerinin rezeksiyonu ile parsiyel gastrektomi (distal gastrektomi, subtotal gastrektomi) midenin distalindeki (alt üçte ikilik) lezyonlar için yeterli görünmektedir. Büyük orta mide lezyonları veya infiltratif hastalığı (örneğin, linitis plastika) olan hastalarda total gastrektomi gerekmektedir.

2.1.6.2 Adjuvan ve Neoadjuvan Tedavi

Midenin total rezeksiyonu , uzun süreli sağkalımın en güçlü tek belirleyicisi olsa da özellikle lenf nodu metastazları olan hastalarda, tek başına cerrahi ile elde edilen kötü sonuçlar nedeniyle kemoterapi, radyoterapi veya kemoradyoterapi gerektiren adjuvan ve neoadjuvan yaklaşımların tedavide yeri önemlidir.

Postoperatif kemoterapiye ek olarak kemoradyoterapi alan hastalarda üç yıllık genel ve hastalıksız sağkalım oranlarının daha iyi olduğu izlenmiştir.

Preoperatif tedavinin hedefleri, operabilite oranını arttırmak, lokal ve uzak rekürrens oranını azaltmak ve nihayetinde sağkalımı iyileştirmektir. Kontrolsüz birkaç seriden elde edilen veriler, başlangıçta lokal olarak ilerlemiş, opere edilemeyen hastalığı olan bazı hastaların, sonrasında küratif cerrahiye uygun hale gelebilecek kadar, kemoterapi veya kemoradyoterapiye yanıt verebildiğini göstermektedir.

Performans durumu iyi olan ve önemli komorbiditeleri olmayan hastalarda FLOT (dosetaksel, oksaliplatin, lökovorin, florourasil) rejimi uygulanabilir. Performas skoru düşük olan, FLOT rejimini tolere edemeyecekleri düşünülen ve önemli komorbiditeleri olan hastalarda FOLFOX (oksaliplatin, florourasil, lökovorin) veya CAPOX (kapesitabin, oksaliplatin) seçilebilecek alternatif kemoterapi protokolleridir (37-38).

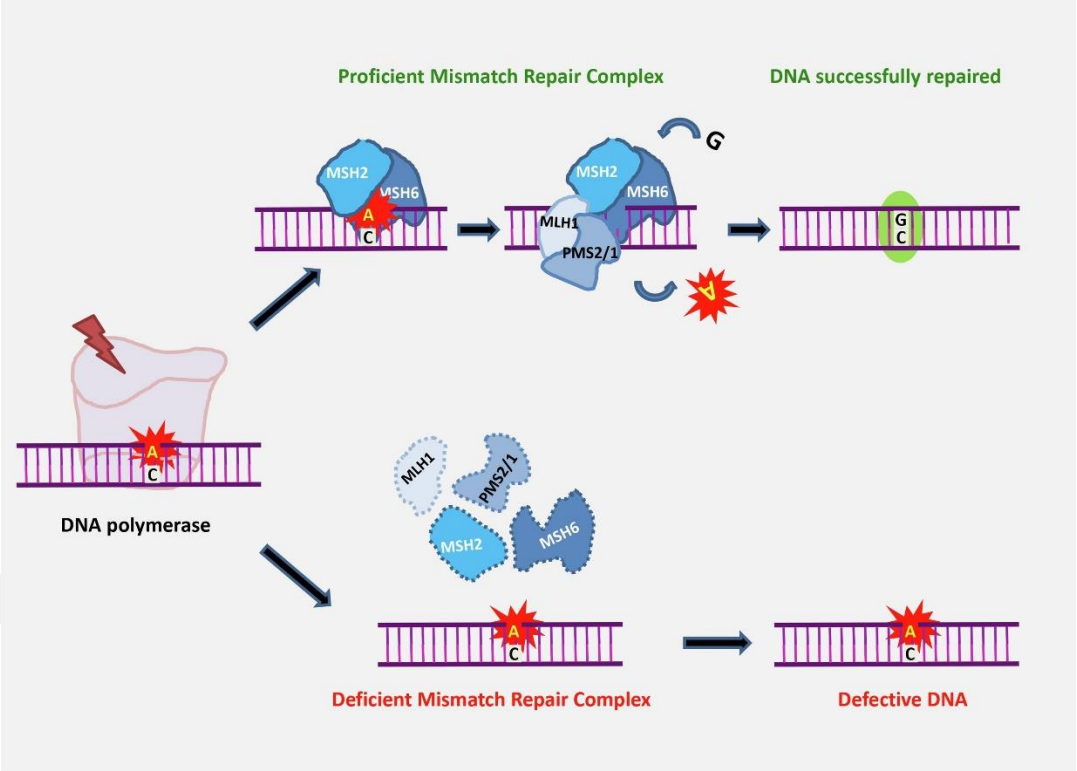
2.1.6.3 Endoskopik Tedaviler

Endoskopik rezeksiyon için standart kriterleri karşılayan (ülsersiz mukozal tümör, çapı ≤20 mm, farklı histolojiye sahip ve bilinen lenfovasküler invazyon olmayan) şüpheli lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda, gastrektomi yerine tercih edilebilir. Endoskopik submukozal diseksiyon (ESD), daha derin bir rezeksiyon marjı sağladığı ve en blok rezeksiyona izin verdiği için Asya'da ve Batılı merkezlerde tercih edilen endoskopik bir teknik olarak bilinmektedir (37).

2.2 Mikrosatellit İnstabilite

2.2.1 Mikrosatellit İnstabilite Nedir?

Mikrosatellitler (MS), tüm genom boyunca dağılmış, yüksek mutasyon oranına eğilimli kısa ardışık tekrarlardır (1-6 nükleotid). Bu nedenle mikrosatellit instabilite(MSI), bozuk bir DNA uyumsuzluk onarım (dMMR) mekanizmasının varlığında genomik MS'de meydana gelen hiper-değişken bir fenotip olarak tanımlanır (38). MMR mekanizması, muhtemelen DNA replikasyonu, genetik rekombinasyon veya kimyasal/fiziksel hasar sırasında ortaya çıkan hatalar nedeniyle uyumsuz genlerin tanımlanması ve onarılmasında yer alan kapsamlı bir şekilde korunmuş hücresel bir süreçtir (39). MMR mekanizması bir dizi DNA uyuşmazlığı onarım enziminden oluşur bunlar; MutL homolog 1 (MLH1), MutL homolog 3 (MLH3), MutS homolog 2 (MSH2), MutS homolog 3 (MSH3), MutS homolog 6 (MSH6), post-mayoz bölünme sonrası 1 (PMS1) ve post-mayoz bölünme sonrası 2 (PMS2)dir. Normal DNA replikasyonu sırasında, heterodimerik kompleksler MSH2/MSH6 ve MSH2/MSH3 DNA uyumsuzluk hatalarını saptar ve bağlarken, MLH1/PMS2 heterodimerleri, yanlış eşleşme bölgelerindeki DNA bazlarının kesilmesinden ve yeniden düzeltilip sentezlenmesinden sorumludur. Bir veya daha fazla MMR gen kaybı veya kusuru, kompleksin eksikliği ve bunun sonucunda DNA'nın başarısız onarımı ile sonuçlanır (40) (şekil 2).



Şekil 2: *MMR mekanizmasının çalışması. Normal hücrelerde, DNA uyumsuzluk onarım (MMR) mekanizması, DNA replikasyonu sırasında üretilen genetik uyumsuzlukları tanıyarak (MSH2/MSH6 kompleksi) ve onararak (MLH1/PMS2/1 kompleksi) genomik doğruluğu oluşturur*

2.2.2 Mikrosatellite İnstabilite ve Mide Kanseri

MSI'ın tümör oluşumu ile yakından ilişkili olduğu düşünülmektedir. MSI oluşumunun mekanizması mide kanserlerinde kolorektal kanserlerden farklıdır. Kolorektal kanserde MSI'ın ana nedeni DNA MMR geni olan MLH1 veya MSH2 mutasyonudur. Bununla birlikte, MSI-H mide kanserlerinde MLH1 veya MSH2 mutasyonu nispeten daha nadirken, MLH1 promotörünün metilasyonu daha sık gözlenir (41).

Günümüzde, MSI ile mide kanserinin prognozu arasındaki ilişki hakkında çok fazla tartışma bulunmaktadır. Choi ve ark. MSI-H mide kanserinin MSI-L ve MSS mide kanserlerine göre kıyasla farklı biyolojik özelliklere sahip olduğunu bildirmiştir ve MSI-H mide kanseri hastaları genellikle MSI-L veya MSS hastalarına göre daha iyi prognoza sahip olduğu görülmüştür (42). Ayrıca, Zhu ve ark. MSI ve mide kanseri arasındaki korelasyon üzerine bir meta analiz gerçekleştirerek Choi ve ark. aynı sonucu elde etmiştir.

Tümör evrelemelerine bakıldığında; MSI'nin evreye bağlı olduğu, lenf nodu negatif olan hastalarda yüksek saptandığı (MSI-H) (yaklaşık %20'ye kadar) ve metastatik hastalıkta düşük saptandığı (<%5) görülmüştür (43). MSI mide kanserlerinde, ileri yaş (≥65 yaş), kadın cinsiyet, orta/alt mide korpus tümör yerleşimi, daha az lenf nodu tutulumu ve serozal tabakaları invazyon eğiliminin daha az olması ile ilişkilendirilmiştir (44,45). Ek olarak, MSI-H mide kanseri olan hastalar genellikle daha erken bir hastalık evresinde (TNM evre I veya II) teşhis edilir ve Borrmann tip I veya II olarak sınıflandırılır (44).

MSI ve tedavi açısından değerlendirildiğinde, özellikle MSI-H olan hastaların PD-L1 bloke eden immünolojik tedavilere daha iyi cevap verdiği ortaya çıkmıştır.

2.2.3 Mikrosatellit İnstabilite Tespiti

MSI tespiti iki ana yöntemle yapılmaktadır bunlar; MMR proteinlerinin immünohistokimyasal (IHC) analizi ve tabanlı moleküler testlerdir.

MMR IHC testi, test kolaylığı ve moleküler analize kıyasla daha az doku gereksinimi nedeniyle MSI belirlemesi için birinci basamak yöntemi olabilir (45). MLH1, MSH2, MSH6, PMS2'nin saptanması için dört antikor genellikle uygulanır ve sonuçların yorumlanması bu proteinler tarafından oluşturulan heterodimerlerin biyolojisine bağlıdır.

PCR tabanlı amplifikasyon, elektroforez yoluyla tümörden amplifiye DNA fragmanlarının boyutunu ve aynı hastadan eşleşen normal numuneleri karşılaştırarak ve ölçerek MSI saptamasına olanak tanır (46). Moleküler test iki panel ile gerçekleştirilebilir bunlar; iki mononükleotit tekrarının (BAT-25 ve BAT-26) ve üç dinükleotit tekrarının (D5S346, D2S123 ve D17S250) değerlendirilmesinden oluşan “Bethesda paneli” ve beş poli-A mononükleotid tekrarının (BAT-25, BAT-26, NR-21, NR-24, NR-27) tanımlanmasına dayalı bir paneldir. Bethesda paneline göre, önerilen beş lokustan iki veya daha fazlasında instabilite sergileyen tümörler MSI-yüksek (MSI-H) olarak yorumlanırken, sadece bir lokusta instabilte gösteren tümörler MSI-Düşük (MSI-L) olarak kabul edilir. Herhangi bir değişiklik bulunmadığında, tümör mikrosatellit stabil (MSS) olarak sınıflandırılır (46).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız prospektif kesitsel tipte bir çalışmadır. Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 01.06.2021-30.09.2022 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Medikal Onkoloji Polikliniği'ne mide kanseri tanısı ile başvurup veya Medikal Onkoloji Kliniği'ne yeni tanı mide kanseri ile hospitalizasyonu yapılıp Atatürk Üniversitesi Tıbbi Genetik Laboratuvarında MSI tayini yapılan
- Çalışmamıza dahil edilmeyi kabul ederek aydınlatılmış onam formunu imzalayan hastalar olarak belirlendi.

Dahil edilmeme kriterleri:

- Aydınlatılmış onam formunu imzalamayan
- Çalışmaya dahil edilmeyi kabul etmeyen hastalar olarak belirlendi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, sistemik hastalık, sigara kullanım öyküsü, alkol kullanım öyküsü), gastrektomi öyküsü, tümör lokalizasyonu, metastaz durumu, aldığı tedavi sayısı ve tedavi protokolü, progresyon durumu, progresyonsuz sağ kalım süresi, exitus durumu hasta dosyalarından ve hastane elektronik bilgi sisteminden kaydedildi.

Hastaların hastalık evrelemesi AJCC/UICC'nin evreleme şeması olan TNM evreleme sistemine göre yapıldı.

Patolojik olarak tümörün TNM ve alt tiplerinin belirlenmesi patoloji laboratuvarında endoskopi sonrası gönderilen biyopsi materyallerinin veya gastrektomi sonrası gönderilen mide materyallerinin patolojik olarak değerlendirilmesi ve hastane bilgi sistemine aktarılması ile elde edildi.

Hastalar patolojik tanı aldıktan sonra, patolojik doku örneklerinde Atatürk Üniversite Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Laboratuvarında MSI çalışması yapıldı. Bu çalışma EasyPGX® platformunda kullanılan kit ile, mikrosatellit sekanslarını içeren spesifik bölgeler, kısa DNA fragmentleri halinde çoğaltılıp, sonrasında gerçekleştirilen

denatürasyon ve hibridizasyon aşamaları ile spesifik problar sayesinde her bir marker için stabilite /instabilite durumları belirlendi. Her bir marker için tek tek örnek ve pozitif kontrol karşılaştırılarak analiz gerçekleştirildi.

Tablo 5: *MSI değerlendirilmesinde çalışılan markerlar*

MARKER	GEN	KROMOZOM
BAT25	**cKIT**	**4 (4q12)**
BAT26	**MSH2**	**2 (2p21-p16.3)**
NR21	**SLC7A8**	**14 (14q11.2)**
NR22	**STT3A**	**11 (11q24.2)**
NR24	**ZNF2**	**2 (2q11.1)**
NR27	**BIRC3**	**11 (11q22.2)**
CAT25	**CASP2**	**7 (7q24)**
MONO27	**MAP4K3**	**2 (2p22.1)**

Tablo 6: *MSI sonuçlarının değerlendirilmesi*

n. istikrarsız gösterge	Örneklerin küresel iktidarsızlık durumu
0	Stabil (MSS)
1	Düşük istikrarsızlık (MSI-L) veya kitin tespit sınırının altında
≥2	Yüksek istikrarsızlık (MSI-H)

3.1 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 15 yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve çeyreklerarası aralık kullanılarak, normal dağılan değişkenler için ortalama ± standart sapma kullanılarak verildi. Sürekli değişkenlerin gruplar arasındaki farklılıklarını değerlendirmek için Mann Whitney U testi kullanıldı. Diyabet, hipertansiyon, tümör

boyutu, tümör lokalizasyonu, hastalık evresi, gastrektomi hikayesi, alınan tedavi sayısı ve mikrosatellit instabilite gibi kategorik değişkenler sayı ve yüzdeler ile ifade edildi. Gruplar arasında bu sıklıklar bakımından fark bulunup bulunmadığı yerine göre Ki-kare ya da Fisher testleri kullanılarak karşılaştırıldı.

Mikrosatellit instabilite ve evrenin sağkalım üzerine etkileri log rank testi kullanılarak incelendi. Sağ kalım hızları Kaplan-Meier sağkalım analizi kullanılarak hesaplandı. Ayrı bir log rank analizi kullanılarak mikrosatellit instabilitenin sağkalım üzerine etkisi hastalık evresine göre düzeltme yapılarak hesaplandı. Tip-1 hata düzeyinin %5 in altında olduğu durumlar istatistiksel anlamlı olarak yorumlandı.

4. BULGULAR

4.1 Hastaların Genel Özellikleri

Çalışmamıza mide kanseri tanısı ile medikal onkoloji polikliniğine ayaktan başvuran veya medikal onkoloji kliniğine yatırılarak tedavi gören 50 hasta dahil edildi. Hastaların 37'si (%74) erkek ve 13'ü (%26) kadın, yaş ortalaması 60±10 ve ortancası 62 (en küçük – en büyük; 32 – 82) idi. Hastaların demografik özellikleri, sigara kullanımı, alkol kullanımı ve diyabetes mellitus, hipertansiyon, gibi ek sistemik hastalık durumu tablo 8 de sunuldu.

Tablo 7: *Hastaların demografik özellikleri*

Yaş, yıl, ortanca (minimum – maksimum)	62 (32 – 82)
Kadın cinsiyet, n (%)	13 (26)
Erkek cinsiyet, n (%)	37 (74)
Sistemik hastalık, n (%)	
Diyabetes Mellitus, n (%)	7 (14)
Hipertansiyon, n (%)	8 (16)
Koroner arter hastalığı, n (%)	4 (8)
Atrial fibrilasyon , n (%)	1 (2)
Kronik obstüriktif akciğer hastalığı , n (%)	2 (4)
Sigara kullanımı, n (%)	
Var	32(64)
Yok	16(36)
Alkol kullanımı, n (%)	
Var	11 (22)
Yok	39 (78)

4.2 Tümör Özellikleri

Mevcut tümör dokularının boyutları, patolojileri, mide içerisindeki lokalizasyonları, sonuçları değerlendirilerek Tablo 9 da sunuldu. Patolojik tümör tipleri adenokarsinom 36 (%72), taşlı yüzük hücreli karsinom 7 (%14), az diferansiye

karsinom 4 (%8), müsinöz karsinom 2 (%4) ve nöroendokrin karsinom 1 (%2) olarak görüldü. Tümörlerin 20'si (%40) kardia, 17'si (%34) korpus, 13'ü (%13) antrum yerleşimli olarak izlendi. Tümör boyutu en geniş çapında değerlendirildiğinde 60 ± 20 mm ve ortancası 50 mm (en küçük – en büyük; 20 mm – 120 mm) olarak görüldü.

***Tablo 8**: Tümör dokusunun yerleşimi, büyüklüğü ve patolojik özellikleri*

Tümör boyutu (mm), ortanca (minimum-maksimum)	50 (20-120)
Patoloji, n (%)	
Adenokarsinom	36 (72)
Taşlı yüzük hücreli karsinom	7 (14)
Az diferansiye karsinom	4 (8)
Müsinöz karsinom	2 (4)
Nöroendokrin karsinom	1 (2)
Tümör lokalizasyonu, n (%)	
Kardia	20 (40)
Korpus	17 (34)
Antrum	13 (26)

4.3 Hastalık Evresi ve Metastaz Durumu

Hastaların patolojik mide kanseri tanısı konulduktan sonra patolojik özellikleri ve çekilen PET-CT görüntülerine göre hastalık evrelemesi yapıldı. Yapılan evrelemede hastaların 30'u (%60) evre-4 (son dönem) metastatik mide kanseri olduğu belirlendi. Hastalar arasında evre 1 hasta bulunmamaktaydı. Hastaların PET-CT lerinde metastaz yaptığı bölgelere göre dağılımında 49 (%98) hastada lenf nodu metastazı olduğu izlendi. Metastaz sıklığı açısından, lenf nodları, tümörün en sık metastaz yaptığı yerdi. Bunu, karaciğer izlemekteydi 19 (%38). Diğer metastaz bölgeleri ise periton, akciğer, adrenal bez, kemik, beyin, overler idi. Hastaların hastalık evresi ve metastaz bölgeleri tablo 10 da sunuldu.

Tablo 9: *Hastalık evresinin değerlendirilmesi ve metastaz görülen bölgeler*

Hastalık evresi, n (%)	
2	8 (%16)
3	12 (%30)
4	30 (%60)
Metastaz bölgesi, n (%)	
Lenf bezi	49 (%98)
Karaciğer	19 (%38)
Periton	5 (%10)
Akciğer	4 (%8)
Beyin	2 (%4)
*Diğer	3 (%6)

***Diğer: adrenal bez, over, kemik**

4.4 Gastrektomi ve Medikal Tedavi Özellikleri

Patolojik olarak mide kanseri tanısı alan hastalarda gastrektomi ve planlanan kemoterapileri değerlendirildi. Hastaların 16'sının (%32) gastrektomi operasyonu geçirdiği belirlendi.

Hastalara kemoterapi uygulama sıklığı açısından bakıldığında en fazla 4 seri kemoterapi aldığı görüldü. Sadece 1 hastanın (%2) kemoterapiyi kabul etmediğinden dolayı tedavi almadığı görüldü. Hastaların 18'inin (%36) 1 seri kemoterapi aldığı, 22'sinin (%44) 2 seri tedavi aldığı, 6'sının(%12) 3 seri tedavi aldığı ve 3'ünün (%6) 4 seri tedavi aldığı görüldü. Hastaların tedavi süreçlerinde aldıkları kemoterapiler tablo 11 da topluca sunuldu. Dosetaksel, oksaliplatin, folinik asit ve 5-flourourasilden oluşan ilaç rejimi (FLOT) 1. seri tedavide 41 (%82) hastada en çok tercih edilen tedavi protokolü olduğu görüldü.

Tablo 10: *Hastaların gastrektomi hikayesi ve aldığı tedavi sayısı (seri olarak)*

Gastrektomi, n (%)	
Var	18 (%36)
Yok	34 (%68)
Alınan tedavi sayısı (seri), n (%)	
1	18 (%36)
2	22 (%44)
3	6 (%12)
4	3 (%6)
Tedavi almadı	1 (%2)

4.5 Hastaların Progresyon ve Mortalite Oranları, Progresyon ve Mortalite Üzerine Etkili Olan Faktörler

Hastaların takip süreleri 12±2 ay (en düşük – en yüksek; 1 ay – 22 ay) olarak görüldü. Takip süreçleri içerisinde hastaların 25'inde(%50) progresyon izlendi. Hastalarını 20'sinin(%40) öldüğü belirlendi. Ölen 20 hastanın tamamında hastalığın progresyon gösterdiği izlendi.

Hastaların yaşı, sigara kullanımı, alkol kullanımı, sistemik hastalık olup olmaması, tümör boyutu, tümörün mide içindeki lokalizasyonu, gastrektomi hikayesi, hastalık evresi ve aldığı kemoterapi sayısının progresyon ve mortalite üzerine etkileri araştırıldı ve bulgular tablo 12 ve tablo 13 de gösterildi.

Hastalığın progresyon gösterdiği hastalarda, doğal olarak, kemoterapi uygulama serilerinin daha fazla olduğu belirlendi (p=0,047). Diğer değerlendirilen faktörlerin progresyon üzerine etkileri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bulgu saptanmadı.

Mortalite üzerine etkili faktörler aynı şekilde değerlendirildiğinde hastalık evresinin mortalite ile ilişkili olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,015). Alınan kemoterapi sayısınında ile mortalite ile ilişkili olduğu istatiksel olarak da ortaya konuldu (p=0,047).

Tablo 11: *Progresyon üzerine etkili faktörler*

Progresyon	**Yok**	**Var**	***P* değeri**
Yaş, yıl, ortalama ± standart sapma	59±10	62±10	0.091
Sigara kullanımı, n(%)	15 (%60)	17 (%68)	0,556
Alkol kullanımı, n(%)	7 (%28)	4 (%16)	0,306
Hipertansiyon, n(%)	3 (%12)	5 (%20)	0,702
Diyabetes mellitus, n(%)	5 (%16)	3 (%12)	1,0
Tümör boyutu, median cm (minimum-maksimum)	5 (2-12)	5 (3-12)	0,628
Tümörün mide içi lokalizasyonu, n(%)			0,622
Korpus	9 (%36)	8 (%32)	
Kardia	11 (%44)	9 (%36)	
Antrum	5 (%20)	8 (%32)	
Gastrektomi hikayesi, n(%)	9 (%36)	7 (%28)	0,544
Hastalık evresi, n(%)			0,180
2	6 (%24)	2 (%8)	
3	7 (%28)	5 (%20)	
4	12 (%48)	18 (%72)	
Aldığı kemoterapi sayısı , n(%)			**0,044**
1	13 (%52)	6 (%24)	
2	11 (%44)	11 (%44)	
3	1 (%4)	5 (%20)	
4	0	3(%12)	

Tablo 12: *Mortalite üzerine etkili faktörler*

Mortalite	Hayatta	Ex	*P* değeri
Yaş	60±10	61±10	0,751
Sigara kullanımı, n(%)	20 (%66,7)	12 (%60)	0,630
Alkol kullanımı, n(%)	9(%30)	2(%10)	0,163
Hipertansiyon, n(%)	4(%13)	4(%20)	0,697
Diyabetes mellitus, n(%)	5(%16,7)	2(%20)	0,687
Tümör boyutu median cm (minimum-maksimum)	5(2-12)	5(3-12)	0,613
Tümörün mide içi lokalizasyonu, n(%)			0,834
Korpus	11(%36,7)	6(%30)	
Kardia	12(%40)	8 (%40)	
Antrum	7(%23,3)	6(%30)	
Gastrektomi hikayesi, n(%)	11(%36,7)	5(%25)	0,386
Hastalık evresi, n(%)			**0,015**
2	2(%23,3)	1(%5)	
3	10 (%33,3)	2 (%10)	
4	13 (%43,3)	17 (%85)	
Aldığı kemoterapi sayısı, n(%)			**0,047**
1	14(&47,7)	5(%25)	
2	14 (%46,7)	8(%40)	
3	2 (%6,7)	4(%20)	
4	0	3(%15)	

4.6 MSI Sonuçları

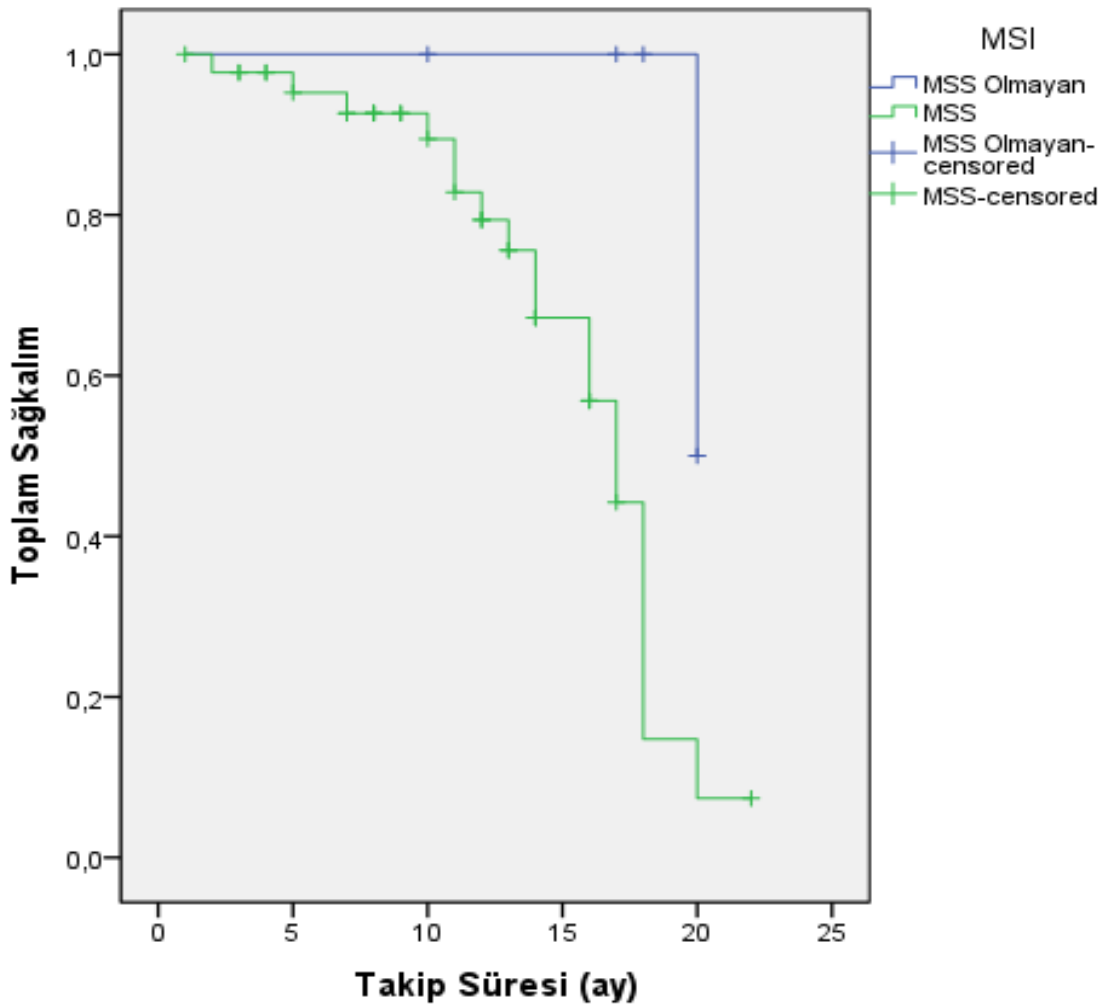
Çalışmaya dahil edilen 50 mide kanserli hastanın, MSI sonuçlarına göre dağılımı şöyleydi: 45'i (%90) mikrosatellite stabil (MSS) olarak görüldü. Hastaların 2'sinde (%4) yüksek mikrosatellit instabilite (MSI-H) ve 3'ünde (%6) düşük mikrosatellit instabilite (MSI-L) belirlendi. MSI sonuçları tablo de gösterildi.

Tablo 13: *Mikrosatellit İnstabilite sonuçları*

Mikrosatellit İnstabilite , n(%)	
MSI-H	2(%4)
MSI-L	3(%6)
MSS	45(%90)

4.7 MSI Sonuçlarının Progresyon ve Mortalite Üzerine Etkisi

Progresyon durumu ile MSI ilişkisi değerlendirildiğinde, hastalar MSS olan ve MSS olmayan iki gruba ayrılarak değerlendirildi, mevcut iki grubun progresyon üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (log Rank değeri=0,071). Survey açısından aynı karşılaştırma yapıldığında, MSS olmayan grubun mortalitesi belirgin olarak daha düşük saptandı. (log Rank p değeri=0,022) (şekil 3). Hastalığın evresinin de mortalite üzerine etkisini değerlendirmek için de yine log Rank testi yapıldı ve hastalık evresi arttıkça mortalitenin de arttığı görüldü (log Rank p değeri =0,033). Bunun üzerine MSI stabilitesinin mortalite üzerine olan etkisini hastalık evresinin değiştirip değiştirmediğini anlamak için yeni bir log Rank modeli oluşturuldu, burada MSS olmayan grubun hastalık evresinden bağımsız bir şekilde mortalite ile ilişkili olduğu saptandı (log Rank p=0,035)



Şekil 3: *Takip süresi boyunca mikrosatellit stabil grubun mikrosatellit instabil gruba göre mortalite durumunun değerlendirilmesi (Kaplan-Meier Eğrisi)*

5. TARTIŞMA

Medikal onkoloji polikliniğimize ayaktan başvuran veya medikal onkoloji servisimize yatırılarak takip edilen mide kanseri tanılı hastalarımızın; MSI durumunun, MSI sonuçlarının hastalık prognozuna, mortalitesine, tedavi üzerine etkisinin araştırıldığı, 50 hastanın dahil edildiği çalışmamızda; bakılan MSI sonuçlarının %90 oranında MSS olarak geldiği görüldü. Toplam 5 hastamızda MSI izlendi ve bunlardan sadece 2'si MSI-H olarak görüldü ve 3 hastamız ise MSI-L olarak görüldü. Mevcut sonuçları değerlendirdiğimizde MSI ve prognoz arasında anlamlı bir ilişki görülmedi. MSI ile mortalite arasındaki ilişkiye baktığımız zaman MSS olmanın mortalite ile ilişki olduğu görüldü. Mortalite üzerine MSI nın tek başına bir faktör olup olmadığını değerlendirmek için de hastalarımızda yaş, cinsiyet, sigara ve alkol kullanımı, hipertansiyon, diyabetes mellitus, tümör boyutu, tümör lokalizasyonu gibi parametreleri değerlendirildi. Mevcut parametrelerin prognoz ve mortalite üzerine tek başlarına etkili olmadığını belirlendi. Hastalık evresi artması ve alınan kemoterapi sayısının artmasının mortalite üzerine olumsuz faktör olduğu belirlendi. Alınan kemoterapi sayısındaki artışın ilk basamak tedavilere yanıtsız olmanın bir sonucu olacağını düşündüğümüzden dolayı, hastalığın tedaviye yanıtsız olduğunu düşünüldü; bu nedenle tek başına olumsuz bir faktör olarak değerlendirildi. Hastalık evresi ve MSS olmanın mortalite üzerine olumsuz iki faktör olduğunu gördüğümüzden dolayı bu iki parametre birbiri ile istatistiksel olarak değerlendirildi ve MSS olmanın mortalite için tek başına olumsuz bir faktör olabileceğini görüldü.

Yeni gelişen hedefe yönelik tedavilere ve cerrahi prosedürlere rağmen mide kanserlerinde halen daha yüksek oranda görülmekte, global olarakta büyük bir sağlık sorunu oluşturmaktadır. Mide kanserleri özellikle kansere bağlı mortalitede üst sıralardaki yerine korumaktadır. Bu nedenle mide kanserlerine sebep olabilecek sitogenetik faktörlerin araştırılmasının ve bu sitogenetik faktörler ışığında yeni tedavi modellerinin oluşturulmasının, hastalık seyri ve tedavi açısından önemli olacağını düşünmekteyiz.

Yeni gelişmeler ışığında, hastalar için moleküler tabanlı tedaviler araştırılmaktadır. Bu tedaviler içinde MSI bir yol gösterici olabilir. Fakat MSI ilişkili mide kanserleri tüm mide kanserlerinde küçük bir kısmı oluşturmaktadır. Halling ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 117 mide kanseri hastasında sadece 10 hastada MSI-H olarak görülmüş ve %83 hastanın MSS olduğu gösterilmiş (47). Ayrıca Polom ve arkadaşlarının yaptığı bir meta analizde hastaların sadece %9,2 sinin MSI olduğu belirtilmiş (48). Bizim çalışmamızda da mide kanserlerinde düşük düzeyde MSI görülmüş olup, mevcut durum çalışmamızdaki örneklem sayısının az olmasında dolayı veya ileri evre hastalıkta hastaların moleküler sonuçlarının yüksek oranda MSS olarak sonuçlandığından dolayı düşük olduğu düşünüldü. Ayrıca diğer çalışmalara bakıldığında MSI-H mide kanserlerinin ileri yaşta (>65 yaş), kadın cinsiyette, midenin distal kısmından başlayan tümörlerde, intestinal tip tümörlerde (Lauren sınıflaması) daha sık görüldüğü belirtilmiştir (49). Bizim hastalarımızda da ortalama yaşın 65 yaş altında olması ve erkek cinsiyetin daha yüksek oranda bulunması, MSS nin daha yüksek oranda görülmesinin nedeni olabileceğini düşünebiliriz. Endoskopik mukozal rezeksiyon ile tedavi edilen erken dönem mide kanserlerini incelendiğinde, MSI-H durumunun daha sık görüldüğü ortaya çıkmıştır(1). Bu nedenle mikrosatellit instabilitenin mide kanserlerinde özellikle erken dönemlerde incelenmesi, gelecekte prognoz ve mortalite açısından daha yön gösterici olacağı yorumu yapılabilir. Ayrıca bu incelemelerin ileri ki dönemlerde hedefe yönelik ajanlar ile tedavi açısından yol gösterici olacağı aşikardır.

Mevcut MSI tablosunun hastalık prognozu üzerine etkisini araştırdığımızda, MSI nın hastalık prognozu üzerine etkisi olmadığı izlendi. Bizim çalışmamızın aksine, Choi ve arkadaşlarının (40) yaptığı bir meta analizde MSI olan mide kanserlerinin MSS olanlara göre daha iyi prognoza sahip olduğu bildirilmiştir. Fakat An J. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da MSI olmanın tek başına bir prognostik faktör olmadığı gösterilmiştir (50). Özellikle bu çalışmada prognoz üzerine en etkili faktörün, hastalık evresi olduğu ortaya konulmuştur. Literatür değerlendirildiğinde MSI olmanın yapılan çalışmalarda tek başına bir prognostik faktör olduğunu belirten ve belirtmeyen çalışmalar olduğu görüldü (50). Bizim çalışmamızda MSI olmanın prognoz

açısından tek başına bir prognostik gösterge olmadığı görülmüştür, bu durumun sebebi ise hasta sayısının az olmasından kaynaklı olabilir. Daha da önemlisi mide kanseri olan hastaların prognozu üzerine etkili olan birçok faktör olduğundan, MSI olmanın tek başına bir prognostik faktör olmadığı yorumu yapılabilir. Özellikle hastalarda eşlik eden kronik hastalıkların bulunması, hastaların genellikle ileri evrelerde tanı alması, sitotoksik kemoterapi rejimlerinin oluşturduğu yan etkiler ile birlikte prognozun değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekle birlikte, MSI ile birlikte mide kanseri üzerine etkili olan diğer prognostik faktörlerin de değerlendirilmesi gerektiği kanaati ortaya çıkmıştır.

Çalışmamızda baktığımız kriterlerde prognoz üzerine etkili olan tek faktörün alınan kemoterapi serisindeki artış olduğunu gördük. Hastaların aldıkları kemoterapiye yanıtsız olması veya kemoterapi sonrası progresyon izlenmesi nedeniyle, alınan kemoterapi sayısının artması prognoz üzerine olumsuz bir faktör olduğu düşünüldü. Ayrıca alınan kemoterapi sayısı arttıkça oluşabilecek yan etkilerde artmaktadır, bundan dolayı da hastaların prognozunun olumsuz yönde etkileneceği düşünüldü.

MSI nın hastaların yaşam süresine etkisi hususu dikkate alındığında, MSS olmanın mortalite üzerine etkili bir risk faktörü olduğu görüldü. Tabi ki, tıpkı prognoz üzerine yaptığımız değerlendirme gibi mortalite üzerinde de MSI bağımsız bir risk faktörü mü olduğu yoksa diğer etkenlerle birlikte mi bir risk faktörü olduğunu belirlemek için mortalite üzerine diğer faktörler değerlendirdi. Bu faktörler: yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, alkol kullanımı, hipertansiyon, diyabetes mellitus, tümör boyutu, tümörün mide içi lokalizasyonu, gastrektomi öyküsü, hastalık evresi ve kemoterapi sayısıdır.

Yaş ile mortalite üzerine etki araştırıldığında hastalık yaşının mortalite üzerine direkt etkili bağımsız bir faktör olmadığı görüldü. Hasta yaşının mortalite üzerine bağımsız bir risk faktörü görülmediğinden dolayı MSI ile yaş ilişkisi değerlendirilmedi. Haito ve arkadaşlarının (51) yaptığı bir çalışmada hastalarının yaşının yaşam süresi üzerinde bir belirleyici olabileceği fakat bu durumun hastalardaki lenf nodu metastazı, tümörün invazyon derinliği gibi klinikopatolojik değişkenler ile birlikte

dikkate alınması gerektiği belirtilmiştir. Tabi ki hasta yaşı arttıkça yaşlılığa bağlı gelişebilecek olan ek patolojilerle birlikte mortalite artışı görülebilmektedir, bu nedenle yaş ile birlikte diğer klinikopatolojik değişkenlerinde değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Hastaların cinsiyetinin mortalite üzerine değerlendirilmesi yapıldığında hasta cinsiyetinin mortalite üzerine etkili bağımsız bir risk faktörü olmadığı izlendi. Çalışmamızın aksine Huafu Li ve arkadaşlarının yaptığı 99992 mide kanserli hastada cinsiyet üzerine mortalite etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, erkek cinsiyetin survey üzerine olumusuz bir faktör olduğu belirtilmiş. Bu çalışmada mevcut sonucun erkek hastalarda tümör boyutunun ve metastatik hastalık durumunun kadın hastalara göre daha yüksek oranda olması ile ilişkilendirildiği belirtilmiş (52).

Alkol tüketiminin mortalite üzerine etkisi araştırıldığında, alkol tüketiminin mortalite üzerine etkili bağımsız bir faktör olmadığı görüldü. Tramacere ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada mide kanseri ve alkol arasında ilişkinin halen daha çelişkili olduğu belirtilmiştir. Bu hususta yapılan diğer çalışmalara bakıldığında, alkol kullanımı bazı çalışmalarda risk faktörü olarak görülmüşken bazı çalışmalarda risk faktörü olarak görülmemekle beraber, yüksek oranlarda alkol tüketimi ile mide kanseri arasında bir ilişki olabileceği gösterilmiştir (53).

Sigara kullanımı ve mide kanseri mortalitesi araştırıldığında, sigara kullanımının mide kanseri üzerinde mortalite için tek başına bir risk faktörü olmadığı görüldü. Trédanıel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, çalışmamıza benzer şekilde, sigara kullanımının mide kanseri gelişiminde ve mortalitesi üzerinde majör bir risk faktörü olmadığı, fakat aralarında ilişki olabileceği belirtilmiştir (54).

Toplumda en sık görülen kronik hastalıklardan olan hipertansiyon ve diyabetes mellitusun mide kanserine ile ilişkisi olup olmadığı hususu irdelendiğinde, çalışmamızda mevcut iki kronik hastalık ile mide kanseri arasında mortalite üzerine bir ilişki bulunmamıştır. TSENG ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diyabetes mellitus ile mide kanseri riski arasında bir ilişki olabileceği bunun sebebinin ise yaşam tarzı, uygunsuz diyet ve hiperglisemiden kaynaklanabileceği belirtilmiştir (55). Fakat bizim çalışmamızdakine benzer bir şekilde net bir etki bulunmamıştır.

Hastaların tümör boyutları incelendiğinde tümör boyutunun mortalite açısından tek başına anlamlı bir risk faktörü olmadığı görüldü. Bunula birlikte tümör boyutu gastrektomi olan hastalarda operasyon materyallerinden, gastrektomi olmayan hastalarda ise endoskopik inceleme, pet-ct ve diğer görüntüleme yöntemlerine dayanarak tarafımızca değerlendirildi. Tümör boyutunun değerlendirilmesinde en yararlı yöntemin gastrektomi materyallerinin olacağı düşünüldü. Bu nedenle tümör boyutunun araştırılmasının gastrektomi materyalleri ile yapılmasının bu konuda daha sağlıklı sonuçlar ortaya çıkarabileceği düşünüldü. Ayrıca yapılan literatür taramalarında tümör boyutu için net bir sınır değeri mevcut değildir. Hastalarımızın hem erkek hem kadın cinsiyette ortalama tümör boyutları 5 cm olarak bulundu. Wang ve arkadaşlarının yapmış olduğu gastrektomi materyallerinin incelendiği ve mide kanseri ile ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, tümör boyutunun mide kanseri için prognoz ve mortalite üzerine net etkisinin belirsizliğini koruduğu ve tek değişkenli analizlerde tümör boyutunun sağ kalımın bir göstergesi olduğunu, ancak çok değişkenli analizlerde ise sağ kalımın bir göstergesi olmadığı gösterilmiştir (56). Bizim çalışmamızda da tümör boyutu ile mortalite arasında net bir ilişki ortaya koyan veri olmadığı görüldü.

Çalışmamızda tümörün mide içindeki lokalizasyonu ve mortalite üzerine etki incelendiğinde, tümör lokalizasyonunun mortalite için tek başına bir risk faktörü olmadığı görüldü. Yu, J ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tümör lokalizasyonunun ve patolojik tipinin mide kanseri için anlamlı bir risk faktörü olmadığı bizim çalışmamıza benzer olarak görüldü. (57).

Hastalık evresinin mortalite üzerine etkisine bakıldığı zaman ileri evre kanserli hastaların mortalite oranının yüksek olduğu ve hastalık evresinin mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu görüldü. Hastalık evresi arttıkça mortalitenin arttığı literatür taraması ile diğer çalışmalarda da karşılaşıldı. Del Arco ve arkadaşlarının yaptığı mide kanserleri için klinikopatolojik prognostik sınıflama değerlendirilmesinin yapıldığı çalışmada TNM sınıflamasına göre yapılan hastalık evrelemesinin çalışmamızla benzer şekilde mortalite üzerinde etkili bir faktör olduğu belirtilmiştir (58). Hastalık evresindeki artış, tümör boyutunda artma, lenf nodu metastazı olması

ve uzak organ metastazlarının görülmesiyle paralel olduğundan mortalite üzerine etkisi olabileceği söylenebilir. Ayrıca uzak organ metastazları birlikte hastalık evresinde artış görülmesi ile özellikle metastaz gelişen organlarda gelişen yetmezlikler ile beraber hastalarda mortalite artışının olabileceği söylenebilir. Bu bilgiler ışığında mide kanseri tanısı alan hastalar için mortalitenin en önemli göstergelerinden birisinin hastalık evresi olduğu söylenebilir.

Hastaların aldıkları tedavi sayısının tıpkı hastalık prognozunda olduğu gibi hastalık mortalitesi üzerine etkili bir faktör olduğu çalışmamızda belirlendi. Özellikle ileri evre hastalarımızda tedaviye yanıtın daha zor olacağından ve bu yanıtsızlıktan dolayı farklı kemoterapi modaliteleri seçileceğinden ve farklı seri tedaviler verileceğinden dolayı mortalite oranlarının arttığı ileri sürülebilir. Ayrıca, farklı kemoterapi rejimleri alınan tedavi sayısının artması ile kemoterapiye bağlı gelişebilecek yan etkilerin de mortalite oranında etkili olabileceği düşünülebilir.

Mide kanseri ile MSI arasındaki ilişkiyi incelediğimiz de MSS olmanın mortalite üzerine etkili bir faktör olduğunu ve bu durumun tek başına bir bağımsız risk faktörü olup olmadığını değerlendirmek için mide kanserinde mortalite üzerine etkili olan diğer faktörler de dikkate alındı. Mide kanserinde mortalite üzerine etki eden diğer faktörlerin hastalık evresi ve alınan kemoterapi serisindeki artış olarak gördük. Bu faktörlerden alınan kemoterapi sayısındaki artışın progresyon ve mortalite üzerine etkili olmasının, hastalığın bir önceki tedavilere yanıtsız olması yanında, çoklu kemoterapinin yol açtığı toksik sorunlar olmasına bağlı olabileceği kanaatine varıldı. Bu nedenle MSI ile kemoterapi üzerine bir karşılaştırma yapmadık. Fakat hastalık evresi ile MSI arasında bir ilişki olup olmadığını değerlendirmek için çalışmada hem hastalık evresinin hem de MSS olmanın mortalite üzerine olumsuz bir bağımsız faktör olduğu görüldü.

Literatür bakıldığında, hastaların özellikle MSI-H olmasının bazı çalışmalarda prognoz üzerine olumlu bir faktör olduğu, MSS ve MSI-L olmanın ise olumlu sonuçlar ortaya çıkarmadığı görüldü. Choi ve arkadaşlarının yaptığı bir meta analizde MSI olan hastaların MSI olmayanlara göre daha iyi prognoza sahip olduğu bildirilmiş (42). Fakat bu meta analizde, muhtelif çalışmalardan elde edilen veriler epidemiyolojik çeşitlilik

içermesi ve kemoterapi etkilerinin toksik olması nedeniyle, sonuçlarda heterojeniteler olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda hastaları MSS ve MSS olamayan iki grupta incelemiş bulunmaktayız. Mevcut iki grup arasında MSS olmanın ve MSS olmamanın prognoz üzerine anlamlı bir fark görülmedi, fakat mortalite üzerine iki grubun etkisini araştırdığımız zaman ise MSS olmanın mortalite üzerine olumsuz etkileri olduğu belirlendi. Bu nedenle MSI-H, MSI-L ve MSS gruplarının daha fazla sayıda hasta içeren çalışmalarla ile araştırılmasının, MSI durumunun prognoz ve mortalite üzerine etkisinin değerlendirilmesinde daha yol gösterici olabileceğini düşünmekteyiz.

MSI ve kemoterapi ilişkisine baktığımız da literatürdeki çalışmalarda MSI hastaların neoadjuvan kemoterapiden fayda göremeyeceğini bildiren çalışmalar olduğu görüldü. Gockel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada MSI hastaların neoadjuvan kemoterapiden muhtemelen fayda göremeyeceği ve sadece lokal ileri evredeki (cT2,N0) MSI hastaların neoadjuvan tedavi için değerlendirilebileceği belirtilmiştir (59). Kemoterapi dışında, MSI'nın özellikle immun checkpoint inhibitörlerinin tedavi açısından faydalı olabileceği muhtelif çalışmalarla ortaya konulduğu görüldü. Takei ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MSI-H ve yüksek PD-L1 ekspresyonu gösteren hastalarda PD-L1 blokajı immunoterapisinin hastalar için olumlu sonuçlar doğurabileceği belirtilmiş (60).

Çalışmamızın güçlü tarafı özellikle ülkemizde MSI ve mide kanseri üzerine yapılmış çalışmaların kısıtlı sayıda olmasıydı, yapılan çalışmalar genelde mide kanserinin çok sık görüldüğü Asya toplumunda yapıldığı izlendi. Ülkemizdeki mide kanserlerinde MSI oranının ne düzeyde olduğunu gösterecek çalışma görülmedi. Bu nedenle bizim çalışmamız mide kanseri ve MSI arasında nasıl bir ilişki olabileceğini değerlendirebileceğimiz bir çalışma oldu. Bununla beraber mide kanserinde morbidite ve mortalite üzerine etkili olabilecek diğer faktörleri de çalışmamızda inceleyerek bu faktörler ile MSI arasında da bir ilişki olup olmadığını da değerlendirmiş bulunmaktayız. Hastalık mortalitesi için en önemli faktörlerden birisi olan hastalık evresinin de MSI ile ilişkisi olup olmadığını değerlendirmiş olduk. Ancak, çalışmamızda kısıtlılıklarda mevcuttu. Bunlar arasında çalışmamız sadece

üniversitemiz hastanesinde yapılmış olup tek merkezli bir çalışmaydı ve laboratuvarlarımızda mide kanserlerinde MSI çalışmaları rutin bir uygulama değildi. Bu nedenle MSI mide kanseri tanısı ile takip ettiğimiz hastalarda yeterli olarak çalışılamamaktaydı. Hasta sayısının sınırlı olması bu nedenle çalışmamızın kısıtlılıkları arasında bulunmaktaydı.

Çalışmamızın daha yüksek hasta sayısı ve çoklu merkezlerde yapılması ile daha güçlü istatistiksel verilere ulaşılabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca, mide kanseri tanısı alan hastalarda MSI, tıpkı kolon kanserlerinde olduğu gibi, rutin bir program dahilinde çalışılması ve özellikle endoskopik ilk tanı anında ve özellikle erken evrelerde MSI çalışılmasının daha sağlıklı sonuçlar ortaya çıkarabileceği düşünüldü. Bu sayede daha fazla hastada MSI çalışarak hem ileriye yönelik yapılacak olan çalışmalarda MSI ve mide kanseri arasındaki ilişkinin daha net değerlendirilebileceği düşünüldü. Ayrıca kolon kanserlerinde olduğu gibi mide kanserlerinde de MSI sonuçlarına göre hastalara yeni tedavi modaliteleri oluşturulabileceğini de düşünecek olursak, mide kanseri gibi ağır küresel bir yük oluşturan hastalık için yeni bir tedavi seçeneği oluşabileceği düşünüldü. Yeni geliştirilebilecek tedavi seçenekleri ile özellikle mide kanseri gibi mortalitesi ve morbiditesi yüksek seyreden bir hastalıkta, hastalar için yeni bir umut kaynağı oluşabileceği düşünüldü.

Mikrosatellit instabilitenin mide kanseri tanısı alan hastalarda rutin bir prosedür şeklinde çalışılması ile birlikte daha güçlü verileler elde edilebileceği düşünüldü. Özellikle mide kanserinin daha sık görüldüğü endemik bölgelerimizde tanı alan hastaların mutlaka mikrosatellit instabilite için değerlendirilmesinin önemli olduğu düşünüldü. Bu değerlendirmeler sayesinde, hem hastaların immuncheckpoint inhibitörleri tedavisi açısından bir şans yakalayabileceğini, hem de ülkemizde mikrosatellit instabilite verilerini daha sağlıklı bir şekilde değerlendirme şansı olabileceği kanaatine varabiliriz.

Özellikle yaşadığımız yörede, bilhassa mide kanseri sıklığının daha yoğun olduğunu, hatta sıklık açısından diğer tümörlerin tamamının önüne geçtiğini düşünecek olursak, bu merkezlerde yapılacak yeni çalışmalar için çalışmamızın yön gösterici olacağını düşünmekteyiz. Bu sayede gelecekte yapılacak olan çalışmalar ile

MSI durumunun hedefe yönelik ajanların tedavide bir seçenek olarak kullanılmasını ileri sürebiliriz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

MSI özellikle kolon kanserlerinde prognoz ve tedavi açısından yol gösterici bir faktör olup bizim çalışmamıza mide kanseri için de MSI nın prognoz, mortalite ve tedavi açısından yol gösterici olabileceğini değerlendirmek istedik. Ayrıca merkezimizde MSI nin mide kanserlerinde hangi oranlarda görüldüğünü de görmeyi amaçladık. Bu sayede dünyada ve ülkemizde halen daha ciddi derecede mortaliteye sebep olan mide kanserinin takibinde ve tedavisinde etkili olabilecek hedefe yönelik tedavilere yol gösterici bir bulgu olup olmadığını değerlendirdik. Çalışmamızda hastalarımızın %90 ında MSS görüldü ve %4 ünde MSI-H ve %6 sında MSI-L olarak görüldü. Hastalığın progresyonu ve prognozu üzerine MSI durumunu değerlendirdiğimizde MSI nin progresyon ve prognoz üzerinde net bir etkisi olmadığını gözlemledik. Fakat mortalite üzerine MSI değerlendirdiğimiz zaman MSS olmanın mortalite üzerine bağımsız bir olumsuz faktör olduğunu gözlemledik. Bu nedenle MSI nin mide kanseri üzerinde etkili bir faktör olabileceğini göstermiş olduk.

Bu konuda mide kanserli hastalarda daha geniş popülasyonlarla yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Mide kanseri tanısı alan hastalarda MSI nın genetik bir belirteç olarak çalışılması, ileriki dönemlerde yapılacak olan çalışmalar ile MSI nın mide kanserinin prognozu, mortalitesi, tedavisi üzerine etkisinin daha detaylı olarak araştırılması sayesinde hastalığın seyrini değiştirebilecek yeni modalitelerin ortaya çıkabileceği ve mide kanserinin tedavisinde faydalı olabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKÇA

1. Ratti, M., Lampis, A., Hahne, J.C. et al. Microsatellite instability in gastric cancer: molecular bases, clinical perspectives, and new treatment approaches, Cellular and Molecular Life Sciences 2018; 75, 4151–62 .

2. Miller, Bass A.J. Thorsson V. Shmulevich I. et al. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. Nature, 2014; 202-9

3. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. The New England Journal of Medicine 2006; 355 (1) :11-20.

4. Al-Batran SE, Homann N, Schmalenberg H, et al. Perioperative chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine (ECF/ECX) for resectable gastric or gastroesophagea. A multicenter, randomized phase 3 trial. 2017.

5. Kloor M, von Knebel Doeberitz M. The immune biology of microsatellite-unstable cancer. Trends Cancer 2018; 367-84

6. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. A Cancer Journal for Clinicians 2021;71(3) :209-49.

7. 2020, World Health Organization GLOBOCAN database.

8. Lin Y, Zheng Y, Wang H-l, et al. Global Patterns and Trends in Gastric Cancer Incidence Rates (1988–2012) and Predictions to 2030. Gastroenterology 2021; 161(1): 116-27

9. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, et al. Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons Annals of Surgery 1993 Nov; 218 (1): 583–92.

10. Kahrilas PJ, Kishk SM, Helm JF, et al. Comparison of pseudoachalasia and achalasia. The American Journal of Medicine 1987; 82(1):439

11. L, Morgenstern. The Virchow-Troisier node: a historical note The American Journal of Surgery 1979; 13(5):703

12. Pieslor PC, Hefter LG. Umbilical metastasis from prostatic carcinoma-Sister Joseph nodule. Urology 1986; 27(6) :558
13. PI, Dantzig. Sign of Leser-Trélat. Archives of Dermatology 1973, 108(5):700
14. Brown J, Winkelmann RK. Acanthosis nigricans: a study of 90 cases. Medicine (Baltimore) 1968; 47(1):33
15. Antman KH, Skarin AT, Mayer RJ, et al. Microangiopathic hemolytic anemia and cancer: a review. Medicine (Baltimore) 1979; 58(5):377
16. Wakashin M, Wakashin Y, Iesato K, et al. Association of gastric cancer and nephrotic syndrome. An immunologic study in three patients. Gastroenterology. 1980; 78(4):749
17. Sack GH Jr, Levin J, Bell WR. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: clinical, pathophysiologic, and therapeutic features. Medicine (Baltimore) 1977; 56(1):1
18. P, Correa. Gastric cancer: overview. Gastroenterology Clinics of North America 2013 Jun; 42(2) :211
19. Plummer M, Franceschi S, Vignat J, et al. Global burden of gastric cancer attributable to Helicobacter pylori. International Journal of Cancer 2015; 136(2):487
20. Solcia E, Fiocca R, Luinetti O, et al. Intestinal and diffuse gastric cancers arise in a different background of Helicobacter pylori gastritis through different gene involvement. The American Journal of Surgical Pathology 1996; 20(1):8-22
21. Tsugane S, Sasazuki S. Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. Gastric cancer 2007; 10(2):75-83
22. Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ, et al. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. The Lancet Oncology 2015; 16(16):1599-600
23. Yang P, Zhou Y, Chen B, et al. Overweight, obesity and gastric cancer risk: results from a meta-analysis of cohort studies. European journal of cancer 2009; 45(16):2867-73
24. Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A, et al. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. Cancer causes & control 2008; 19(7):689-701

25. Boysen T, Mohammadi M, Melbye M, et al. EBV-associated gastric carcinoma in high-and low-incidence areas for nasopharyngeal carcinoma. British journal of cancer 2009; 101(3):530-3.
26. Chang M-S, Uozaki H, Chong J-M, et al. CpG island methylation status in gastric carcinoma with and without infection of Epstein-Barr virus. Clinical Cancer Research 2006; 12(10):2995-3002.
27. Zhao J, Jin H, Cheung KF, et al. Zinc finger E-box binding factor 1 plays a central role in regulating Epstein-Barr virus (EBV) latent-lytic switch and acts as a therapeutic target in EBV-associated gastric cancer. Cancer 2012; 118(4):924-36
28. Wang S, Freedman ND, Loftfield E, et al. Alcohol consumption and risk of gastric cardia adenocarcinoma and gastric noncardia adenocarcinoma: A 16-year prospective analysis from the NIH-AARP diet and health cohort. International journal of cancer 2018;143(11);2749-57
29. Continuous Update Project Report: Diet, Nutrition, Physical Activity and Stomach Cancer. World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research, 2016.
30. Henderson TO, Oeffinger KC, Whitton J, et al. Secondary gastrointestinal cancer in childhood cancer survivors: a cohort study. Annals of internal medicine 2012; 56(11):757-66
31. Morton LM, Dores GM, Curtis RE, et al. Stomach cancer risk after treatment for hodgkin lymphoma. Journal of clinical oncology of the American Society of Clinical Oncology 2013; 31(27):3369-77
32. Graham DY, Schwartz JT, Cain GD, et al. Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma. Gastroenterology 1982; 82(2):228
33. Karita M, Tada M. Endoscopic and histologic diagnosis of submucosal tumors of the gastrointestinal tract using combined strip biopsy and bite biopsy. Gastrointestinal Endoscopy 1994; 40(6):749-53
34. Dooley CP, Larson AW, Stace NH, et al. Double-contrast barium meal and upper gastrointestinal endoscopy. A comparative study. Annals of Internal Medicine 1984; 101(4):538

35. The General Rules for the Gastric Cancer Study in Surgery and Pathology 12th ed. Tokyo Japanese Research Society for Gastric Cancer, 1993.
36. Ajani JA, In H, Sano T, et al. Stomach. Chicago AJCC Cancer Staging Manual, 8th ed, 2017.
37. Bourke MJ, Neuhaus H, Bergman JJ. Endoscopic Submucosal Dissection: Indications and Application in Western Endoscopy Practice. Gastroenterology 2018; 154(7):1887
38. Baretti, Marina ve LE, Dung T. DNA mismatch repair in cancer. Pharmacology & therapeutics 2018; 189: 45-62.
39. Liu, D., Keijzers, G., & Rasmussen, L. J DNA mismatch repair and its many roles in eukaryotic cells. Mutation Research/Reviews in Mutation Research 201; 773: 174-87.
40. Puliga, E., Corso, S., Pietrantonio, F. et al. Microsatellite instability in Gastric Cancer: Between lights and shadows. Cancer treatment reviews 2021; 95: 102175
41. Ottini, L. Patterns of genomic instability in gastric cancer: clinical implications and perspectives. Annals of Oncology 2006; 17; vii97-vii102.
42. Choi, Yoon Young. Is microsatellite instability a prognostic marker in gastric cancer?: A systematic review with meta-analysis. Journal of Surgical Oncology 2014;110:129–35
43. R. Cristescu, J. Lee, M. Nebozhyn, K.-M. Kim, J.C. Ting, et al. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes Nature Medicine 2015; 21(5):449-56
44. Martinez-Ciarpaglini C, Fleitas-Kanonnikoff T, Gambardella V, et al. Assessing molecular subtypes of gastric cancer:microsatellite unstable and Epstein-Barr virus subtypes. Methods for detection andclinical and pathological implications. ESMO Open 2019;4(3): e000470.
45. C. Luchini, F. Bibeau, M.J.L. Ligtenberg, N. et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden a systematic review-based approach. Annals of Oncology 2019; 30(8):1232-43.

46. K.D. Berg, C.L. Glaser, R.E. Thompson, et al. Detection of Microsatellite Instability by Fluorescence Multiplex Polymerase Chain Reaction. The Journal of Molecular Diagnostics 2000; 2(1):20-28

47. Halling, Kevin C., et al. Origin of microsatellite instability in gastric cancer. The American journal of pathology 1999; 155(1): 205-11.

48. Polom, K., Marano, L., Marrelli, D et al. Meta-analysis of microsatellite instability in relation to clinicopathological characteristics and overall survival in gastric cancer. Journal of British Surgery 2018; 105(3):159-67

49. Marrelli, D., Polom, K., Pascale, V. et al. Strong prognostic value of microsatellite instability in intestinal type non-cardia gastric cancer. Annals of surgical oncology 2016; 23(3): 943-50

50. An, J. Y., Kim, H., Cheong, J. H., at all. Microsatellite instability in sporadic gastric cancer: its prognostic role and guidance for 5-FU based chemotherapy after R0 resection. International journal of cancer 2012; 131(2):505-11.

51. H. Saito D, T. Osaki, D. Murakami, et al. Effect of age on prognosıs ın patients wıth gastrıc cancer. ANZ journal of surgery 2006; 76(6):458-61

52. LI, Huafu, Wei, Z., Wang, C. et al. Gender differences in gastric cancer survival: 99,922 cases based on the SEER database. Journal of Gastrointestinal Surgery 2020; 24(8):1747-57.

53. Tramacere, I., Negri, E., Pelucchi, C. et al. A meta-analysis on alcohol drinking and gastric cancer risk. Annals of oncology 201; 23(1):28-36.

54. Trédaniel, J., Boffetta, P., Buiatti, E., et al. Tobacco smoking and gastric cancer: review and meta-analysis. International journal of cancer 1997; 72(4):565-73

55. Tseng, Chin-Hsiao; Tseng, Farn-Hsuan. Diabetes and gastric cancer: the potential links. World journal of gastroenterology 2014; 20(7):1701

56. Wang, H. M., Huang, C. M., Zheng, C. H., et al. Tumor size as a prognostic factor in patients with advanced gastric cancer in the lower third of the stomach. World journal of gastroenterology 2012; 18(38): 5470

57. YU, Junxiu ve ZHAO, Qi. The demographic characteristics of histological types of gastric cancer with gender, age, and tumor location. Journal of gastrointestinal cancer 2009; 40(3):98-100

58. Díaz del Arco, C., Ortega Medina, L., Estrada Muñoz, L., et al. Pathologic lymph node staging of gastric cancer: current challenges and controversies. American Journal of Clinical Pathology 2021; 156(5):749-65.
59. Gockel I, Lordick F. Neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer. Frequent overtreatment or meaningful concept? . Chirurg 2020 May; 91(5):384-90
60. Takei S, Kawazoe A, Shitara K. The New Era of Immunotherapy in Gastric Cancer. Cancers (Basel) 2022; 14(4):1054