



**T.C.  
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**MİDE ADENOKARSİNOMUNDA TÜMÖR TOMURCUKLANMASININ  
PROGNOSTİK PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Gurbet YOKUŞ**

**UZMANLIK TEZİ**

**BURSA – 2022**



**T.C.  
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**MİDE ADENOKARSİNOMUNDA TÜMÖR TOMURCUKLANMASININ  
PROGNOSTİK PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Gurbet YOKUŞ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Nesrin UĞRAŞ**

**BURSA – 2022**

## İÇİNDEKİLER

Özet .....	iii
İngilizce Özet .....	iv
Giriş .....	1
1. Epidemiyoloji .....	2
2. Etiyoloji .....	3
3. Klinik Bulgular .....	4
4. Lokalizasyon .....	4
5. Patogenez .....	5
5.A. Atrofik Gastrit ve İntestinal Metaplazi .....	6
5.B. Displazi .....	11
6. Makroskopi .....	12
7. Histopatolojik Sınıflama .....	14
7.A. Tübüler Adenokarsinoma .....	16
7.B. Papiller Adenokarsinoma .....	16
7.C. Zayıf Koheziv Karsinoma .....	16
7.D. Müsinöz Karsinoma .....	18
7.E Mikst Adenokarsinoma .....	18
7.F. Lenfoid Stroma İçeren Adenokarsinoma .....	19
7.G. Hepatoid Adenokarsinoma .....	19
7.H. Mikropapiller Adenokarsinoma .....	20
7.I. Fundik Gland Tipi Gastrik Adenokarsinoma .....	20
8. Moleküler Sınıflama .....	20
9. Evreleme .....	23
10. Prognostik Faktörler .....	23
10.A. Evre .....	23
10.B. Histolojik Bulgular .....	24
10.C. Moleküler Profil .....	24
11. Tümör Mikroçevresi .....	25
11.A. Kanser İlişkili Fibroblastlar .....	26
11.B. Tümör İlişkili Makrofajlar .....	27
11.C. Myeloid Kaynaklı Süpresör Hücreler .....	29
11.D. Tümörü İnfiltr eden Lenfositler .....	30
11.E. Endotel Hücreleri .....	32
12. Tümör Tomurcuklanması .....	33
Gereç ve Yöntem .....	38

1. Olguların Seçimi .....	38
2. Histopatolojik Değerlendirme.....	38
3. İstatiksel Analiz.....	40
Bulgular.....	41
1. Demografik ve Klinik Bulgular.....	41
2. Histolojik Bulgular .....	41
3. Histolojik derece ile Klinikopatolojik Bulguların İlişkisi .....	44
4. Tümör Tomurcuklanmasının Klinikopatolojik Bulgular ile İlişkisi.....	45
5. Lenfovasküler İnvazyon Varlığı ile Klinikopatolojik Bulguların İlişkisi....	53
6. Perinöral İnvazyon ile Klinik ve Histopatolojik Parametrelerin İlişkisi....	54
8. Nüks Gelişimi ile Histopatolojik Bulguların İlişkisi .....	56
9. Genel Sağkalım ile Histopatolojik Parametrelerin İlişkisi .....	57
Tartışma ve Sonuç.....	63
Kaynaklar .....	72
Teşekkür .....	84
Özgeçmiş .....	85

## ÖZET

Mide adenokarsinomu mide epitelinden gelişen malignitelerinin %99'undan fazlasını oluşturmakta olup, dünyadaki önemli sağlık problemlerinden biridir. Günümüzde mide adenokarsinomunda en önemli prognostik parametre tümör invazyonu (T), lenf nodu tutulumu (N) ve uzak organ metastazı (M) varlığına göre değerlendirilen evredir. Ancak aynı evredeki hastalarda heterojen klinik sonuçlar izlenmesi yeni prognostik parametre arayışına neden olmaktadır. Son dönemde tümör tomurcuklanmasının mide kanserindeki prognostik önemi araştırılmaktadır. Bu çalışmada mide adenokarsinomunda tümör tomurcuklanmasının prognostik faktörler ve sağkalım süreleri ile ilişkisini araştırmak amaçlandı.

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı tarafından 2011-2016 yılları arasında mide adenokarsinomu tanısı alan 167 olguya ait rezeksiyon materyalleri retrospektif olarak incelendi. Hematoksilen&Eozin boyalı kesitlerde tümör tomurcuklanması, intratümöral lenfositik infiltrasyon, histolojik derece, lenfovasküler invazyon ve perinöral invazyon varlığı değerlendirildi. Elde edilen histopatolojik veriler hem birbirleriyle hem de sağkalım süreleri ile karşılaştırıldı. Sonuç olarak tümör tomurcuklanmasının büyük tümör çapı, pT evresi, yüksek histolojik derece, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon ve lenf nodu metastazı varlığıyla ilişkili bulundu. Ayrıca yüksek intratümöral lenfositik infiltrasyon izlenen olgularda mortalite riskinin %52 oranında azaldığı belirlendi.

Mevcut bulgular ile mide adenokarsinomunun rutin histopatolojik değerlendirmesinde yer alan histolojik derece, lenfovasküler invazyon ve perinöral invazyon gibi parametrelere ek olarak tümör tomurcuklanması varlığı, derecesi ve intratümöral lenfositik infiltrasyonunun da prognostik parametre olarak kullanılabileceği öngörülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Tümör tomurcuklanması, tümör mikroçevresi, tümörü infiltrate eden lenfositler, desmoplazi, mide kanseri.

## ABSTRACT

Gastric adenocarcinoma constitutes more than 99% of malignancies developing from the gastric epithelium and is one of the important health problems throughout the world. Currently, the most important prognostic parameter in gastric adenocarcinoma is tumor staging, which is evaluated according to tumor invasion (T), lymph node involvement (N) and presence of distant organ metastasis (M). However, heterogeneous clinical outcomes in patients at the same stage lead to the search for new prognostic parameters. Recently, the prognostic importance of tumor budding in gastric cancer has been investigated. In this study, it was aimed to investigate the relationship between tumor budding and prognostic factors and survival in gastric adenocarcinoma.

Resection materials of 167 cases of gastric adenocarcinoma diagnosed by Bursa Uludağ University Faculty of Medicine, Department of Medical Pathology between 2011 and 2016 were retrospectively analyzed. Tumor budding, intratumoral lymphocytic infiltration, histological grade, lymphovascular invasion and perineural invasion were evaluated in H&E stained sections. Obtained histopathological data were compared both with each other and with other parameters. In conclusion, tumor budding was found to be associated with large tumor diameter, pT stage, high histological grade, lymphovascular invasion, perineural invasion, and lymph node metastasis. In addition, it was determined that the risk of mortality decreased by 52% in cases with high intratumoral lymphocytic infiltration.

With the current findings, it was predicted that the presence and grade of tumor budding and intratumoral lymphocytic infiltration can be used as prognostic parameters in addition to parameters such as histological grade, lymphovascular invasion and perineural invasion, which are included in the routine histopathological evaluation of gastric adenocarcinoma.

**Keywords:** Tumor budding, tumor microenvironment, tumor infiltrating lymphocytes, desmoplasia, gastric cancer.

## GİRİŞ

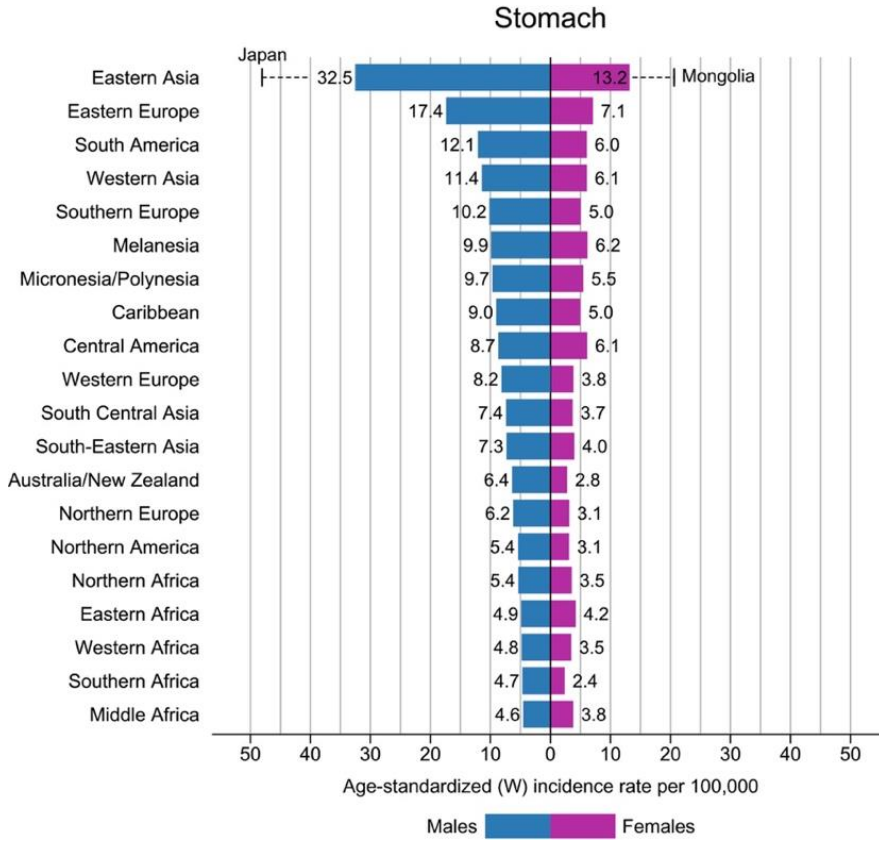
Mide adenokarsinomu, mide epitelinden gelişen malignitelerinin %99'undan fazlasını oluşturmakta olup dünyada kanserden kaynaklanan ölüm nedenleri arasında 4. sırada yer almaktadır (1). Mide adenokarsinomu önlenebilir en sık epitelyal malignitedir ve *Helicobacter pylori* (H. pylori) ilişkili gastrit, mide kanseri gelişmesinde temel patojenik faktördür. Dünya nüfusunun yaklaşık yarısının H. pylori ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir; ancak enfekte kişilerin sadece %2-3'ünde kanser gelişmektedir (2).

Fenotipik olarak oldukça heterojen bir hastalık olan mide adenokarsinomunda en önemli prognostik parametre halen tümör invazyon durumu (T), lenf nodu tutulumu (N) ve uzak organ metastazı (M) varlığına göre değerlendirilen tümör evrelemesidir (3). Genetik çalışmalardan elde edilen veriler doğrultusunda mide tümörleri morfolojik sınıflamanın yanı sıra moleküler olarak da sınıflandırılmış; bu durum hem tümör davranışını öngörmeye hem de hedefe yönelik tedavilerin kullanımına katkıda bulunmuştur (4). Tüm gelişmelere rağmen ileri evre mide kanserinde 5 yıllık sağkalım %30'dan azdır. Ek olarak aynı evredeki hastaların farklı klinik sonuçlar gösterebilmesi, yeni prognostik parametre arayışına neden olmuştur. Bu bağlamda son zamanlarda tümör mikroçevresi ve tümör tomurcuklanması üzerine çalışmalar yapılarak mide kanserindeki prognostik önemleri sıkça araştırılmaktadır. Günümüzde tümör stromasının tümör hücreleriyle etkileşime girerek tümör progresyonu, invazyonu ve metastazına katkıda bulunduğu kabul edilmektedir (5). Bu çalışmada mide adenokarsinomunda tümör tomurcuklanmasının ve tümör mikroçevresinde izlenen morfolojik bulguların prognostik önemi, klinikopatolojik bulgular ve sağkalım ile ilişkisini araştırmak amaçlanmıştır.

## 1. Epidemiyoloji

Mide kanseri dünya çapında sıklık bakımından tüm yaş ve gruplarda gözlenen kanserlerin %5.6'sını oluşturarak 5. sırada, kansere bağlı ölümlerin %7.7'sine (yılda yaklaşık 769.000 ölüm) neden olarak kanser kaynaklı ölüm nedenleri arasında 4. sırada yer alır (1) (Tablo-1).

**Tablo-1:** 2020 yılı GLOBOCAN verilerine mide kanserinin yaşa, cinsiyete ve coğrafi bölgelere göre dağılımı (1).



İnsidans oranları Doğu Asya'da (özellikle Japonya ve Moğolistan) ve Doğu Avrupa'da en yüksek iken; Kuzey Amerika, Afrika ve Kuzey Avrupa'daki oranlar genellikle daha düşüktür. Dünya nüfusunun %50'si H. pilori ile enfektidir ve H. pilori'nin coğrafi dağılımı mide kanseri insidansı ile orantılıdır. Bununla birlikte, muhtemelen bakteri genetiği, konak genetiği, enfeksiyon



edinme yaşı ve çevresel faktörlerdeki farklılıklar nedeniyle, enfekte olmuş konakçıların %5'inden azında kanser gelişir. H. pilori'nin dışında alkol, tütün ürünleri, salamura gıda, düşük meyve, yüksek işlenmiş et, ızgara/mangalda yanmış et ve balık tüketimi gibi beslenme alışkanlıkları ve yaşam tarzının ülkelere göre değişkenlik göstermesi, insidans farklılığına katkı sağlamaktadır. (1)

## **2. Etiyoloji**

Mide kanserlerinin %90'ı sporadik, %10'u ailevi özellik gösterir. Sporadik olgularda en önemli etiyolojik faktör H. pilori enfeksiyonudur. Ailevi olguların önemli bir kısmını E-cadherin (CDH1) gen mutasyonu ile karakterize ve otozomal dominant geçiş gösteren herediter diffüz mide kanseri (HDGC) oluşturmaktadır. APC mutasyonunun neden olduğu mide adenokarsinomu ve midenin proksimal polipozisi sendromu (GAPPS) ve ailesel intestinal mide kanseri (FIGC) de diğer herediter nedenleri oluşturmaktadırlar. Ayrıca familial adenomatöz polipozis (FAP), Lynch, Peutz-Jeghers, juvenil polipozis ve Li-Fraumeni sendromu olgularında mide kanseri riski artmıştır (6).

H. pilori enfeksiyonu, Epstein-Barr virüsü (EBV) enfeksiyonu, tütün ürünlerinin kullanımı ve beslenme alışkanlıkları mide kanserine neden olan çevresel faktörlerdir (Tablo-2). Dünya Kanser Araştırma Fonu/Amerikan Kanser Araştırmaları Enstitüsü (WCRF/AICR), taze meyve ve sebze tüketiminin mide kanserine karşı koruyucu olduğunu; buna karşın kömürde pişirilmiş hayvan etlerinin ve tuzlanmış, tütülenmiş gıdaların mide kanseri riskini arttırdığını belirtmiştir. Avrupa'da yapılan prospektif bir çalışmada yoğun alkol tüketimi artmış mide kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir (7).

**Tablo-2:** Mide kanserine neden olan çevresel faktörler (8).

<p><u>Mide kanseri riskini arttıran yeterli kanıt düzeyine sahip ajanlar:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>-Lastik/Kauçuk sanayi</li><li>-Tütün kullanımı</li><li>-Radyasyon</li><li>-H. pilori enfeksiyonu</li></ul> <p><u>Mide kanseri riskini arttıran sınırlı kanıt düzeyine sahip ajanlar:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>-Asbest</li><li>-Ebstein Barr Virüsü enfeksiyonu</li><li>-Kurşun bileşikleri</li><li>-Nitrat</li><li>-Turşu (geleneksel Asya turşusu)</li><li>-Tuzlanmış balık (Çin usulü)</li><li>-İşlenmiş et tüketimi</li></ul>
---

### 3. Klinik Bulgular

Mide kanseri erken dönemde asemptomatik seyrederken ilerleyen dönemlerde disfaji, iştahsızlık, erken doyma, kilo kaybı, hazımsızlık, bulantı, kusma şeklinde bulgular gösterir. Ülselerleşen tümörün kanamasına bağlı hematemez ve demir eksikliği anemisi gelişebilir (8).

### 4. Lokalizasyon

Mide kanserinin lokalizasyonu, etiyolojik faktörlere paralel olarak sıklık gösterdiği coğrafik bölgelere göre değişkenlik gösterir. Asya, Güney Amerika ve Doğu Avrupa gibi insidansın yüksek olduğu bölgelerde vakaların %80'i distal midede (antrum-pilor) gelişirken; Kuzey Avrupa, İngiltere ve Amerika Birleşik Devletleri'nde vakaların %50-60'ı proksimal midede (kardiya-fundus) gözlenir. Ülkemizde 345 hasta üzerinden yapılan tek merkezli bir çalışmada vakaların %49'unun antrum-pilor, %29'unun korpus, %25'inin fundus-kardiya, %3'ünün gastroözofagiyal bileşkedeki geliştiği belirtilmiştir (9).

## 5. Patogenez

Mide adenokarsinomu patogenezini açıklamak amacıyla 1975 yılında Correa ve arkadaşları tarafından inflamasyon ilişkili yolak tanımlanmıştır (10). Correa kaskadı olarak bilinen bu mekanizma 1988 ve 1992 yıllarında güncellenmiştir. Bu mekanizmaya göre intestinal tip mide adenokarsinomu gelişimine neden olan ilk basamak kronik gastrittir. Başlangıçta non-atrofik olan gastrit, inflamasyonun devam etmesiyle multifokal atrofik gastrite dönüşür. Daha sonra intestinal metaplazi – düşük dereceli displazi – yüksek dereceli displazi – invaziv karsinom şeklinde ilerler.

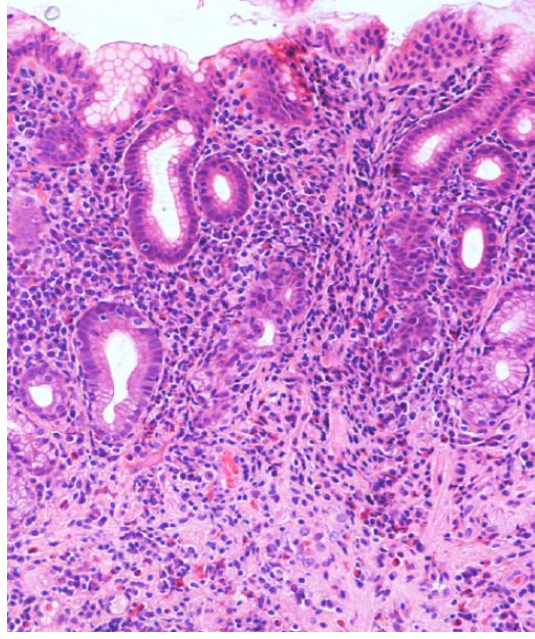
Carneiro yolağı adıyla yakın zamanda tanımlanan bir yolak ile de herediter diffüz mide kanseri gelişim mekanizması açıklanmaya çalışılmıştır. Bu yolağa göre, germline CDH1 mutasyonu taşıyıcısı olan kişinin fenotipik olarak normal görünümdeki gastrik epitel hücrelerindeki fonksiyonel CDH1allelinin (sıklıkla promoter hipermetilasyonu yoluyla) kaybı, hücre polaritesi ile adezyonunun bozulmasına ve insitu taşlı yüzük hücreli karsinomun gelişmesine yol açar. CDH1 geninin kodladığı, hücre adezyon molekülü olan E-cadherin proteininin germline mutasyonu, otozomal dominant Herediter Diffüz Gastrik Karsinom (HDGC) sendromundan sorumludur (11).

Mide adenokarsinomu gelişiminde ilk basamağı oluşturan kronik gastritin önlenmesi amacıyla H. pilori eradikasyonu yapılması, kanser gelişim riskini düşürür; ancak bu düşüş eradikasyon zamanında atrofinin mevcut olup olmamasına, atrofinin yaygınlığı ve şiddetine göre değişkenlik göstermektedir (12). Dolayısıyla erken eradikasyon önem kazanmaktadır. Ükelere göre değişkenlik göstermekle birlikte Japonya’da hayat boyu mide kanseri gelişimi için kümülatif risk oranı H. pilori ile enfekte erkeklerde %17, enfekte olmayan erkeklerde %1 oranında; enfekte kadınlarda %7.7, enfekte olmayan kadınlarda %0.5 olarak hesaplanmıştır (13). Bu nedenle Japonya’da bazı yerel devlet kuruluşları ortaokul ve lise çağındaki öğrencilerde, aynı zamanda sonraki nesillerde de mide kanseri gelişimini önlemek amacıyla H. pilori taraması yaparak “test et ve tedavi et” programları uygulamaktadırlar (14).

Kronik gastritin bir diğer nedeni olan otoimmün gastrit, antrum yerleşimli H. pilori gastritinden farklı olarak daha çok korpus ve fudusta gözlenir. H. pilori ile enfekte kişilerde pariyetal hücre antikoru bulunması ve otoimmün gastrit hastalarında da H. pilori'ye karşı gelişmiş antikor bulunması H. pilori ile gastrik otoimmünite arasında bağlantı olduğunu düşündürmektedir. Otoimmün gastrit ile mide kanseri arasındaki ilişki tam olarak aydınlatılamamış olsa da özellikle pernisiyöz anemi gelişen şiddetli otoimmün gastrit hastalarında mide kanseri riskinin 3 kat artış gösterdiği bildirilmiştir (15).

### **5.A. Atrofik Gastrit ve İntestinal Metaplazi**

Gastrik mukozanın uzun süreli inflamasyona maruz kalması bazı fenotipik değişikliklere yol açar. Normal glandüler dokunun kaybı, mide kanseri gelişiminde tespit edilebilen ilk prekanseröz basamaktır. Kronik gastrit sonucu ilk olarak mide mukoza hücreleri yerini fibrozise bırakır, inflamasyonun devam etmesi halinde de intestinal metaplazi gösterirler. Hem fibrozis hem de sonrasında meydana gelen intestinal metaplazi, atrofi olarak isimlendirilir. Atrofik gastrit sonucu Hidroklorik asit (HCl), pepsinojen ve gastrin üretiminin azalmasına bağlı midede fonksiyon kaybı gelişir. Atrofik gastrit sıklıkla birden fazla odakta gözlenir; bundan dolayı multifokal atrofik gastrit olarak da isimlendirilir. İlk olarak antrum ve korpusta bulunan odaklar zamanla midenin diğer kısımlarına doğru ilerlerler (Şekil-1) (12).



**Şekil-1:** İntestinal metaplazinin eşlik etmediği atrofik gastrit örneği. Lamina propriada yoğun mononükleer iltihabi infiltrasyon ve glandüler yapının yerini almış fibrozis (H&E, 200x) (12).

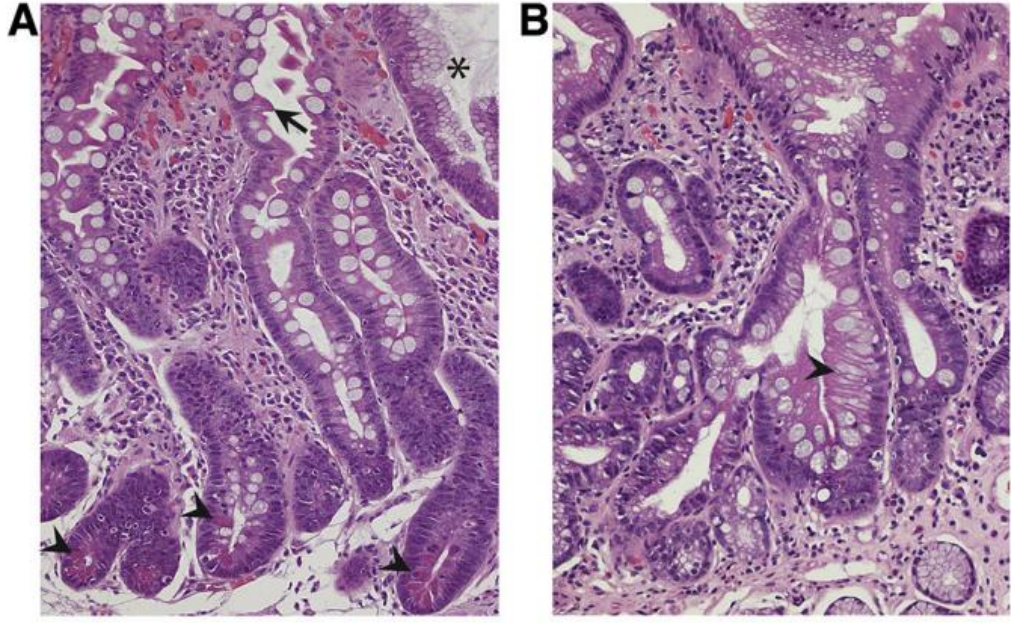
Atrofinin derecelendirilmesi The Operative Link on Gastritis Assessment (OLGA) tarafından oluşturulan sınıflama ile yapılır (Tablo-3). Bu sınıflama ile antrum ve korpusta gözlenen atrofi şiddeti ayrı olarak skorlanır ve bu skorlar birleştirilerek atrofi evresi belirlenir. Mide kanseri gelişmesi açısından Evre I ve II hastalar düşük riskli, Evre III ve IV hastalar yüksek riskli olarak kabul edilirler (16). Alternatif olarak kullanılan OLGIM (Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia Assessment) sisteminde ise sadece intestinal metaplazi skoru kullanılır. Buna göre intestinal metaplazi antrum ve korpusta hafif, orta ve şiddetli olarak derecelendirilir. OLGIM sisteminin kullanılması Amerikan Gastroenteroloji Derneği (AGA) tarafından tavsiye edilirken, Avrupa ve İngiliz merkezleri mide kanserinde haritalama ve sürveyans açısından OLGA sınıflamasının kullanımını tavsiye etmektedirler (17) .

**Tablo-3:** The Operative Link on Gastritis Assessment (OLGA) sistemine göre atrofik gastrit evrelemesi (8).

<b>Atrofi Skoru</b> 0: Aynı bölgedeki hiçbir örnekte atrofi yok 1: Aynı bölgede %1-30 oranında atrofi 2: Aynı bölgede %31-60 oranında atrofi 3: Aynı bölgede %60'dan fazla atrofi		<b>Korpus</b>			
		<b>Skor 0</b>	<b>Skor 1</b>	<b>Skor 2</b>	<b>Skor 3</b>
<b>Antrum</b>	<b>Skor 0</b>		Evre I	Evre II	Evre II
	<b>Skor 1</b>	Evre I	Evre I	Evre II	Evre III
	<b>Skor 2</b>	Evre II	Evre II	Evre III	Evre IV
	<b>Skor 3</b>	Evre III	Evre III	Evre IV	Evre IV

İntestinal metaplazi (İM), midenin yerel epitelinin hem goblet hücreleri hem de müsenden zengin kolumnar hücrelerden oluşan intestinal tip epitel ile yer değiştirmesidir. İntestinal metaplazi sınıflaması hem morfolojik görünüme hem de goblet ve kolumnar hücrelerin içerdiği müsin içeriğine göre 2 şekilde yapılır.

İM'nin morfolojik sınıflaması H&E kesitler üzerinden komplet ve inkomplet tip olmak üzere ikiye ayrılarak yapılır. Komplet tip İM'de mide epiteli ince bağırsak epiteli görünümündedir. Karakteristik fırçamsı kenarlı absorptif kolumnar hücreler arasına dağılmış iyi gelişmiş goblet hücreleri izlenir. Kript bazallerinde sıklıkla paneth hücreleri mevcuttur. İnkomplet tip İM'de ise goblet hücreleri immatür görünümde ve farklı boyutlardadırlar, arşitektürde hafif bozulma izlenir. İntrasitoplazmik müsin içeren, fırçamsı kenar içermeyen kolumnar hücreler goblet hücrelerine eşlik ederler. Tek bir biyopside bile her iki tip metaplazi örneği bir arada gözlenebilir (18) (Şekil-2).



**Şekil-2:** A) İyi gelişmiş goblet hücreleri, fırçamsı kenara sahip eozinofilik enterositler (ok) ve kript bazalinde paneth hücreleri (ok başı) izlenen komplet tipte IM. B) Boyut farklılığı gösteren goblet hücreleri arasına dağılmış değişken derecede farklılaşmış intrastoplazmik müsin içeren kolumnar hücrelerin (ok başı) izlendiği inkomplet tipte IM örneği (H&E, ×200) (18).

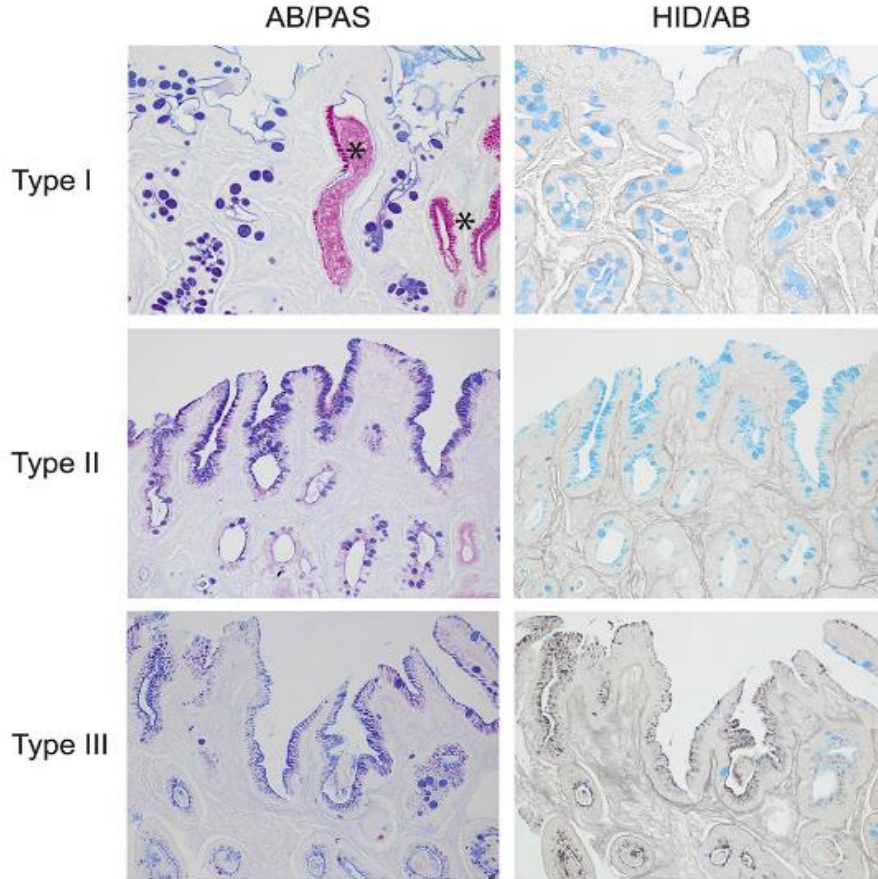
İM'nin histokimyasal sınıflaması Alcian blue pH 2.5 (AB)/periodic acid-Shift (PAS) ve high iron diamine (HID)/AB boyaları kullanılarak tip I, tip II ve tip III olmak üzere 3 alt tipe ayrılarak yapılır. AB/PAS normal mide mukozasında bulunan nötral müsin magenta rengine, intesinal mukozada bulunan asidik müsin de mavi renge boyar. HID/AB ise asidik müsin ayrıştırmak için kullanılır. İnce bağırsak ve kolonda yer alan sialomüsin HID/AB ile mavi renkte, kolonda yer alan sülfomüsin ise kahverengi boyanır (18) (Şekil-3). Histokimyasal sınıflamaya göre Tip I metaplazi morfolojik sınıflamaya göre komplet, Tip II ve Tip III metaplazi de morfolojik sınıflamaya göre inkomplet metaplaziye karşılık gelmektedir. Mide kanseri gelişim riski en fazla Tip III İM'de artar (8).

Tip I metaplazide mide epiteli normal ince bağırsak epiteline benzer. Emici hücreler, alkalın fosfataz ve disakkaridazlar ve peptidazlar gibi sindirim enzimleri içeren iyi gelişmiş mikrovilluslara sahiptirler. Goblet hücreleri sialomüsin salgırlar. Bu alt tip en düşük kanser riskine sahiptir.



Tip II İM'de, nötral mütinler veya sialomütinler içeren kolumnar mide tipi hücrelerle karışık sialomütin içeren goblet hücreleri mevcuttur; slfomütin yoktur.

Tip III İM'de ise, slfomütin salgılayan kolumnar hücreler gözlenir. Goblet hücreleri sialomütinler ve slfomütinler içerir (19)



**Şekil-3:** Tip I İM'de AB/PAS ile yıldız ile işaretli normal glandlardaki nötral mütin fuşya (magenta) renginde, goblet hücreleri de mor renkte boyanır. HID/AB boyası ile de sadece goblet hücrelerinde izlenen sialomütin mavi renkte boyanır. Tip II ve Tip III İM'de AB/PAS boyasında hem kolumnar hücrelerde hem de goblet hücrelerinde nötral ve asidik mütin karışımı izlenir. HID/AB boyası ile Tip II İM'de goblet ve kolumnar hücrelerde sadece sialomütin (mavi) izlenirken Tip III İM'de kolumnar hücrelerde baskın olarak slfomütin (kahverengi) izlenir (AB/PAS, HID/AB, ×200) (19).



## 5.B. Displazi

Stromal invazyon olmaksızın epitelde izlenen neoplastik değişiklikler olarak tanımlanan displaziler, midede en sık antrumda gözlenir. İlerlemiş atrofide displazi, midenin herhangi bir bölgesinde gözlenebilir ve displazinin topografik dağılımı erken mide kanserinin topografik dağılımı ile benzerlik gösterir. Mide kanseri patogenezinde rol oynayan mikrosatellit instabilite (MSI), p53 mutasyonu, APC mutasyonu gibi moleküler değişiklikler gastrik displazide de gözlenirler. Gastrik karsinogenez oluşumu boyunca izlenen displastik histolojik fenotipler için günümüzde çok sayıda sınıflama olsa da düşük ve yüksek dereceli displazi olarak yapılan ikili sınıflama sistemi hem kullanışlı olması, hem de klinik korelasyonu iyi sağlaması nedeniyle daha çok tercih edilmektedir (8) (Tablo-4).

**Tablo-4:** Malignite gelişim riskine göre sıralanmış farklı gastrik displazi sınıflamalarının karşılaştırılması (8).

Revize Viyana	Japon*	DSÖ (2019)
<b>Kategori 1:</b> Displazi açısından negatif	<b>Grup 1:</b> Normal/nonneoplastik	Displazi/İntraepitelyal neoplazi açısından negatif
<b>Kategori 2:</b> Displazi açısından belirsiz	<b>Grup 2:</b> Neoplazi açısından belirsiz	Displazi/İntraepitelyal neoplazi açısından belirsiz
<b>Kategori 3:</b> Düşük dereceli displazi/adenom	<b>Grup 3:</b> Adenom	Düşük dereceli displazi/intraepitelyal neoplazi
<b>Kategori 4:</b> Yüksek dereceli neoplazi <b>4.1:</b> Yüksek dereceli displazi/adenom <b>4.2:</b> Non invaziv karsinom <b>4.3:</b> İnvaziv karsinom şüphesi	<b>Grup 4:</b> Karsinom şüphesi	Yüksek dereceli displazi/intraepitelyal neoplazi
<b>4.4:</b> İnteramukozal karsinom	<b>Grup 5:</b> Karsinom (noninvaziv veya invaziv)	İnteramukozal karsinom

\* Japanese Diagnostic Framework for Forceps Biopsy

Midede gelişen displaziler çoğunlukla mikst olarak izlense de morfolojik açıdan intestinal ve foveolar (gastrik) olmak üzere iki gruba ayrılırlar. İntestinal tip displazi uzamış, stratifiye ve hiperkromatik nükleuslu kolumnar hücreler ile döşeli tübüler, tübülovillöz veya villöz yapılardan oluşur. Absorptif hücreler, goblet hücreleri, hatta paneth hücreleri izlenebilir. Foveolar (gastrik) tipte displazide yuvarlak-oval nükleuslu, yer yer belirgin nükleollü küboidal-hafif kolumnar hücrelerin döşediği yapraksı, tübülovillöz veya serrated yapılanmalar gözlenir (8).

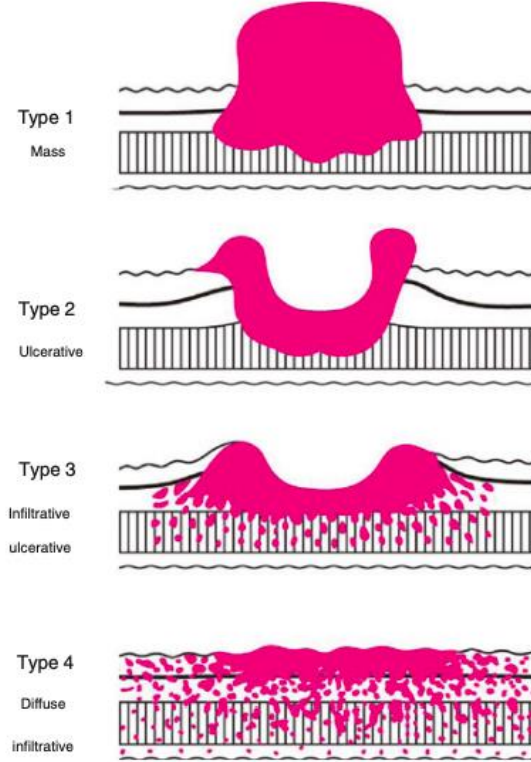
Mide displazilerinde derecelendirme morfolojik tipten bağımsız olarak nükleer atipi (kalabalıklaşma, hiperkromazi, stratifikasyon), mitotik aktivite artışı, sitoplazmik farklılaşma ve arşitektür bozukluğuna göre yapılır. Düşük dereceli displazide (DDD) hücrel atipi hafif-orta, yapısal atipi minimaldir. Nükleusta polarite kaybı yoktur ve bazal yerleşimlidir. Mitotik aktivite hafif-orta düzeydedir. Nispeten arşitektürün korunması DDD için karakteristiktir. Yüksek dereceli displazide (YDD) nükleol belirginliği, nükleomegali, nükleus/sitoplazma oranında artış, sık mitoz, hücrel ve yapısal atipi izlenir. Nükleer polarite kaybı ve nükleusun apikal yüzeye doğru çıkması tipiktir. Glandlar sırt sırta vermiştir. Hücrel atipi hafif olsa da yapısal atipinin belirgin olduğu olgular YDD olarak kabul edilirler. Epitelde kribriiform veya trabeküler yapılanma, dallanan veya tomurcuklanma gösteren glandlar, desmoplastik reaksiyon, intraglandüler nekrotik debris ve tek hücre infiltrasyonu varlığı durumunda olgular intramukozal adenokarsinoma olarak isimlendirilir (8).

'Displazi açısından belirsiz' terminolojisi biyolojik bir antite olmaktan ziyade neoplastik / displastik fenotipin, reaktif / rejenetatif fenotipten ayırt edilemediği durumlarda kullanılır. Özellikle inflamasyonun yoğun olduğu küçük biyopsi materyallerinde bu ayırım daha da güçleşir (8).

## **6. Makroskopi**

Mide kanserinin makroskopik sınıflaması ilk olarak 1926 yılında Borrmann tarafından yapılmıştır (20). Erken mide kanseri (pT1) terminolojisi

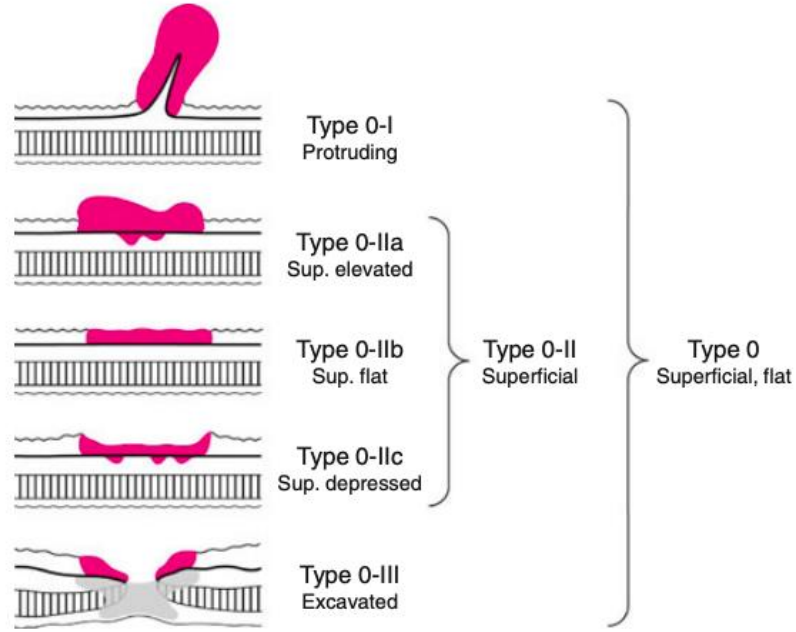
henüz o yıllarda tanımlanmadığından bu sınıflamada yer almazlar. Borrmann sınıflamasına göre ileri evre mide kanserleri (pT2-4) Tip 1 (Nodüler /Kitle oluşturan), Tip 2 (Ülseratif), Tip 3 (Ülseroinfiltratif) ve Tip 4 (Diffüz infiltratif) olmak üzere 4 gruba ayrılmaktadırlar (Şekil-4). Borrmann Tip IV büyüme paterni en kötü, Tip I büyüme paterni ise en iyi prognoza sahiptir (20–22).



**Şekil-4:** İleri evre mide kanserlerinin Borrmann sınıflamasına göre makroskopik büyüme şekilleri. Tip 1’de çevre mukozadan keskin sınırlarla ayrılmış polipoid kitle şeklinde, Tip 2’de çevreden temiz sınırla ayrılan ve hafif kabarıklık kenarlı sonlanan ülser lezyon şeklinde, Tip 3’te çevreden net sınırla ayrılmayan ve kenarları kabarıklık ülser lezyon şeklinde, Tip 4’te ise mide duvarında diffüz kalınlaşmaya neden olan sınırları belirsiz kitle ( Linitis plastica) şeklinde görülür (23).

1962’de Japon Endoskopi Topluluğu tarafından erken mide kanserinin endoskopik görünümüne dayanarak bir sınıflama geliştirilmiştir. Borrmann sınıflamasındaki numaralar ile karışmaması için de her grubun başına 0 eklenerek numaralandırılmıştır: Tip 0-I (Protrüde tip), Tip 0-II (Yüzeyel tip) ve

Tip 0-III (Ekskave tip). Tip 0-II lezyonlar kendi aralarında üç alt tipe ayrılmışlardır: Tip 0-IIa (Yüzeyel, hafifçe kabarık tip), Tip 0-IIb (Yüzeyel, flat) ve Tip 0-IIc (Yüzeyel, hafifçe çökük tip). Tip 0-IIc lezyonlar en sık gözlenen ve klinik tanı açısından en önemli olan lezyonlardır. Tip III lezyonlar derin, ülser benzeri bir çöküntü (excavation) ile karakterlidir ve benign bir ülseri taklit edebilir (Şekil-5) (24).



**Şekil-5:** Japon Endoskopi Topluluğu tarafından hazırlanan erken mide kanserinin makroskopik büyüme sınıflaması. Tip 0-I 3mm'den fazla çıkıntı yapmış polipoid lezyon, Tip 0-IIa 3 mm'den az kabarık, hafifçe yüksek lezyon, Tip 0-IIb normal mukoza seviyesinde lezyon, Tip IIc yüzeyel çökük lezyon, Tip 3 belirgin çöküntüye neden olmuş ekskave lezyon şeklinde gözlenir (23).

## 7. Histopatolojik Sınıflama

Mide kanserinin hem intratümöral hem de tümörler arası yüksek heterojeniteye sahip olması, histopatolojik açıdan çeşitli sınıflamaların ortaya çıkmasına neden olmuştur. Özellikle Japonya, Kore gibi ülkelerde insidansın yüksek olması farklı bir ekol oluşturmuştur. Bu amaçla günümüzde en sık

JGCA (Japanese Gastric Cancer Association), DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü), Nakamura ve Lauren sınıflamaları kullanılmaktadır (Tablo-5).

**Tablo-5:** Mide kanserinin histopatolojik sınıflamalarının karşılaştırılması (8)

<b>Lauren (1965)</b>	<b>Nakamura (1968)</b>	<b>JGCA* (2017)</b>	<b>DSÖ (2019)</b>
İntestinal tip	Diferansiye	Papiller tip: pap Tubuler 1, İyi diferansiye Tubuler 2, Orta diferansiye	Papiller Tübüler, iyi diferansiye Tübüler, orta diferansiye
İntermediate tip	Andiferansiye	Az diferansiye (Solid tip)	Tübüler (Solid), az diferansiye
Diffüz tip	Andiferansiye	Taşlı yüzük hücreli Az diferansiye (Non-solid tip)	Zayıf koheziv, taşlı yüzük hücreli fenotip Zayıf koheziv, diğer hücre tipleri
İntestinal /diffüz/ belirsiz	Diferansiye / andiferansiye	Müsinöz tip	Müsinöz
Mikst tip		Dağılıma göre tanımlama	Mikst tip
Tanımlanmamış	Tanımlanmamış	<b>Özel tip:</b> -Adenoskuamöz karsinom -Skvamöz hücreli karsinom -Andiferansiye karsinom -Lenfoid stroma içeren karsinom -Hepatoid adenokarsinom -Enteroblastik diferansiyasyon gösteren adenokarsinom -Fundik gland tipi adenokarsinom	<b>Diğer histolojik alt tipler:</b> -Adenoskuamöz karsinom -Skvamöz hücreli karsinom -Andiferansiye karsinom -Lenfoid stroma içeren karsinom -Hepatoid adenokarsinom -Enteroblastik diferansiyasyon gösteren adenokarsinom -Fundik gland tipi adenokarsinom -Mikropapiller adenokarsinoma

\*Japon Gastrik Kanser Topluluğu

Mide adeokarsinomunda derecelendirme esas olarak tübüler ve papiller karsinomlarda, glandüler diferansiyasyon oranına göre yapılır. 2010 DSÖ sınıflamasında kullanılan iyi, orta ve kötü diferansiyasyondan oluşan üçlü dercelendirme yerine 2019 DSÖ sınıflamasında daha pratik bir kullanım için

ikili dercelendirme sisteminin kullanılması önerilmiştir. Buna göre iyi ve orta derecede diferansiye tümörler düşük (low-grade), kötü diferansiye tümörler ise yüksek (high-grade) dereceli olarak isimlendirilirler. Düşük dereceli tümörler iyi gelişmiş glandüler yapılardan zengin iken, yüksek dereceli tümörler az gelişmiş glandlar, solid yapılanmalar ve tek tek dağılmış hücreler içerirler (8).

### **7.A. Tübüler Adenokarsinoma**

En sık görülen alt tiptir. Değişken çaplarda dilate veya yarık benzeri dallanma gösteren tübül yapılarından oluşurlar. Asiner yapılar da eşlik edebilir. Neoplastik hücreler kolumnar, küboidal, ya da müsünün baskısı sonucu yassılaştırılmış gözlenebilir. Proksimal midede görece daha çok izlenen berrak hücreli görünüm de tanımlanmıştır. Zar zor seçilen tübül yapılarının izlendiği az diferansiye (solid) tümörler de bu sınıfta yer almaktadırlar (8).

### **7.B. Papiller Adenokarsinoma**

Nispeten daha az sıklıkta olup, tüm mide kanserlerinin %2,7-9,9'unu oluşturan bir alt tiptir. Makroskopik olarak ekzofitik büyüme paterni izlenir. Histolojik olarak iyi gelişmiş bir fibrovasküler kor çevresinde dizilen kübik-kolumnar hücrelerin olduğu iyi diferansiye papiller yapılar izlenir. Bazı tümörler tübüler yapılar içerebilir (tübülopapiller). Histopatolojik özellikleri iyi olmasına rağmen erken papiller adenokarsinoma diğer histolojik alt tipler ile kıyaslandığında sumbukoza invazyonu ve lenf nodu metastazı riski daha yüksektir (25).

### **7.C. Zayıf Koheziv Karsinoma**

Lauren sınıflamasında diffüz tipe karşılık gelen zayıf koheziv karsinoma (ZKK) dünya genelindeki popülasyonda %20-54 oranında görülürken Japon hastalarda daha yüksek sıklıkta gözlenmektedir. ZKK taşlı yüzük hücreli (signet-ring cell type) veya taşlı yüzük hücreli dışı (non-signet-ring cell type) olabilir. Mariette ve ark. tarafından ZKK'larda taşlı yüzük hücrelerin oranı tümör içerisinde %90'dan fazla ise taşlı yüzük hücreli karsinoma (TYHK), %90 ile %10 arasında ise kombine TYHK ve spesifik olmayan ZKK, %10'dan az olduğunda ise spesifik olmayan ZKK şeklinde isimlendirilmesini önermişlerdir (26). Makroskopik olarak sıklıkla Borrmann

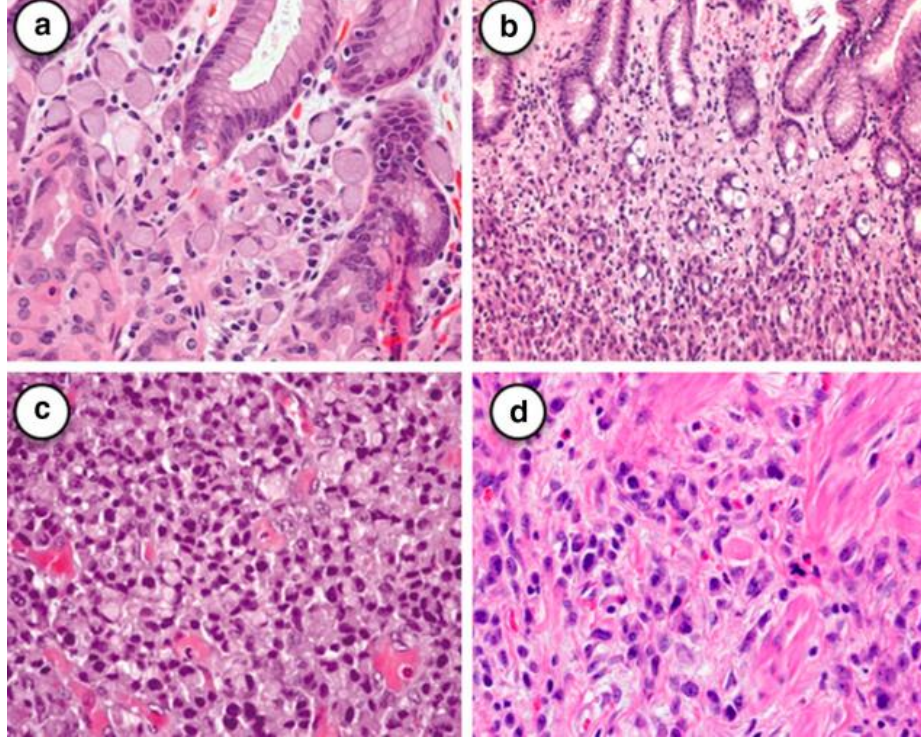
sınıflamasına göre Tip IV (diffüz infiltratif) büyüme paternine sahiptirler. Desmoplazi derecesi yüksek olan tümörlerde mide duvarı kalınlaşıp sertleşir ve bu görünüm Linitis Plastica (matara mide) olarak adlandırılır (Şekil-6).



**Şekil-6:** Linitis Plastica örneği. Mide duvarında diffüz kalınlaşmaya neden olarak büyüme gösteren tümörün ortasında ülser odağı bulunmaktadır.

Histolojik olarak taşlı yüzük hücreleri santral yerleşimli, şeffaf ve küresel şekilde intrasitoplazmik müsin tarafından kenara itilmiş nükleus içerirler. Neoplastik hücreler gland yapısı oluşturmaksızın küçük gruplar halinde ya da izole hücreler şeklinde izlenirler. Bu hücreler özellikle mukozada dantelamsı, trabeküler arşitektür gösterebilirler. Taşlı yüzük hücreli dışı tipte tümör hücreleri lenfosit benzeri, histiyosit benzeri, eozinofilik sitoplazmalı ya da bizar hücreler şeklinde gözlenebilir. Bazen de birden fazla hücre tipi bir aradadır (8) (Şekil-7). ZKK'a belirgin desmoplazi eşlik eder. Desmoplazinin aşırı olduğu durumlarda skiröz karsinom terminolojisi de kullanılmaktadır (27).





**Şekil-7:** Zayıf koheziv karsinom örnekleri. **a-**Taşlı yüzük hücreli karsinom; **b-**Kombine taşlı yüzük hücreli ve spesifik olmayan zayıf koheziv karsinom; **c-**Kombine taşlı yüzük hücreli ve spesifik olmayan zayıf koheziv karsinom; **d-**Spesifik olmayan zayıf koheziv karsinom (H&E x200-400) (26).

#### **7.D. Müsinöz Karsinoma**

Tümör alanında %50'den fazla oranda ekstraselüler müsin varlığı durumunda müsinöz karsinoma olarak isimlendirme yapılır. Histolojik olarak iki patern mevcuttur. Bunlardan ilkinde ekstraselüler müsin ile çevrili glandüler veya tübüler yapılar gözlenir. İkinci paternde tümör hücreleri müsin içeren kolumnar hücre grupları, ya da müsin tarafından çevrelenen kordonlar, adalar veya tek tek dağılan hücreler (taşlı yüzük hücreleri dahil) şeklindedir. Son zamanlarda yapılan kapsamlı genetik analizler ikinci paternin izlendiği müsinöz adenokarsinomanın diffüz veya intestinal tip adenokarsinomadan farklı genetik mutasyon profiline sahip olduğunu göstermiştir (8).

#### **7.E Mikst Adenokarsinoma**

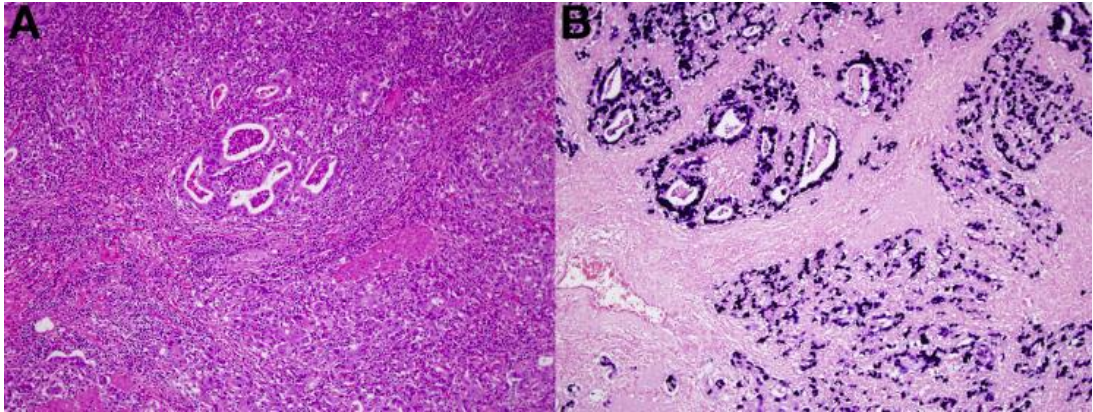
Histolojik olarak glandüler (tübüler/papiller) ve taşlı yüzük hücreli/zayıf koheziv komponentin bir arada izlendiği kanserlerdir. Bu tümörler genetik olarak E-kadherin'i kodlayan CDH1 geninde somatik mutasyon ile ilişkilendirilmişlerdir. Yapılan çalışmalar mikst karsinomaların tek komponent



içeren karsinomlara göre daha kötü prognoza sahip olduğunu göstermiştir (28).

### 7.F. Lenfoid Stroma İçeren Adenokarsinoma

Lenfoepitelyoma benzeri karsinoma ve medüller karsinoma olarak da adlandırılırlar. Mide adenokanserlerinin %1-7'sini oluştururlar. Olguların %80'inden fazlası Epstein-Barr virüsü (EBV) enfeksiyonu ile ilişkilidir. Mide proksimalinde yerleşme oranı daha yüksektir ve geleneksel adenokarsinomlara göre daha düşük lenf nodu metastazı oranına ve daha iyi prognoza sahiptirler. Histolojik olarak belirgin peritümöral ve intratümöral lenfositik infiltratın eşlik ettiği tabakalar, az diferansiye tübüller ya da sinsitiya yapmış poligonal hücrelerden oluşurlar. Çoğunlukla az diferansiye görünümde olsalar da erken evre olgularda anastomozlaşan ya da dallanan dantelamsı glandüler yapılar gözlenebilir (29) (Şekil-8).



**Şekil-8** Lenfoid stroma içeren adenokarsinoma. **A-** Tümörün orta kısmında glandüler diferansiyasyon görülmektedir. **B-** Kromojenik in situ hibridizasyon (CISH) ile EBV pozitifliği (x100) (29).

### 7.G. Hepatoid Adenokarsinoma

Histolojik olarak geniş eozinofilik sitoplazmaya sahip neoplastik hücrelerin hepatoid arşitektürde izlendiği nadir bir alt tiptir. Kimi araştırmacılar hepatoid benzerlik için morfolojik görünümü yeterli bulsa da birçok araştırmacı immünohistokimyasal benzerliği de şart koşturmaktadır. Hepatoid adenokarsinoma kanda Alfa-fetoprotein (AFP) yüksekliğine neden olur. Diğer AFP üreten tümörlerle (Berrak sitoplazmalı iyi diferansiye papiller veya tübüller

tip adenokarsinoma, enteroblastik diferansiyasyonlu adenokarsinoma ve yolksac benzeri karsinoma) sıklıkla bir arada gözlenirler. Bu tümörler immünohistokimyasal olarak AFP'nin yanı sıra SALL4, claudin-6 ve glipican-3 gibi fetal belirteçlerle de boyanırlar (8) . Hepatoselüler karsinoma en önemli ayırıcı tanıdır. Hepatoselüler karsinomada hem trabeküler hem de glandüler patern mevcuttur ve gland lümeninde safra bulunur; ancak hepatoid adenokarsinomada ise sadece glandüler patern gözlenir ve safra üretimi yoktur (30).

#### **7.H. Mikropapiller Adenokarsinoma**

Lenf nodu metastazı ve lenfovasküler invazyon gelişme riski yüksek, agresif seyir ve kötü prognozlu nadir gözlenen yüksek gradeli bir mide adenokarsinoma alt tipidir. Gerçek fibrovasküler kor yapısı izlenmez. Hücreler boşluklar içinde kümelenmiştir. Mikropapiller karsinoma sıklıkla tübüler veya papiller adenokarsinomaya eşlik eden bir komponent olarak izlense de nadiren saf mikropapiller karsinoma şeklinde de görülebilir (31).

#### **7.I. Fundik Gland Tipi Gastrik Adenokarsinoma**

Oksintik gland adenomundan geliştiği farz edilmektedir. Olguların yaklaşık %99'unda şef hücre baskındır. Diğerlerinde parietal hücre baskın olarak ya da mikst olarak izlenirler. Yavaş büyüyen ve nadiren lenf nodu metastazı yapan tümörlerdir. Atipik hücresel özellikler, masif submukozal invazyon ve lenfovasküler invazyon varlığı agresif seyir göstergeleridir (32).

### **8. Moleküler Sınıflama**

Kanser Genom Atlası Projesi (The Cancer Genome Atlas, TCGA) kapsamında yapılan genomik analizler sonucunda mide kanserleri 4 farklı moleküler alt tipte sınıflandırılmıştır; EBV pozitif, mikrosatellit instabil (MSI), genomik stabil (GS) ve kromozal anstabil (CIN) (Tablo-6).

EBV pozitif tümörlerin büyük kısmı histolojik olarak lenfoid stroma izlenen mide adenokarsinomu morfolojisine sahip olup tekrarlayan PIK3CA mutasyonu, DNA hipermetilasyonu, JAK2, CD274 (PD-L1) ve PDCD1LG2 (PD-L2) amplifikasyonu gösterirler. MSI tümörler MLH1 geni promotor

hipermetilasyonu ve hedeflenebilir onkojenik sinyal proteinlerini kodlayan genlerin mutasyonları dahil olmak üzere yüksek mutasyon oranlarına sahiptirler. GS tümörler histolojik olarak Lauren sınıflamasına göre diffüz tip mide kanseri morfolojisindedirler. Bu tümörler diğer moleküler gruplara kıyasla daha düşük genetik anormallik oranına sahip olsalar da CDH1, RHOA mutasyonu ve CLDN18-ARHGAP26 gen füzyonu gösterebilirler. CIN tümörler en sık gözlenen moleküler grup olup (olguların yaklaşık %50'si) histolojik olarak intestinal tip mide kanseri morfolojisine sahiptirler. Bu tümörler sıklıkla TP53 mutasyonu ve ERBB2, EGFR, MET, FGFR2 gibi hücre proliferasyonunu uyaran RTK-RAS (Reseptör Tirozin Kinaz-RAS) yolağı genlerinde amplifikasyon gösterirler (33).

**Tablo-6:** Kanser Genom Atlası Projesi (TCGA) ve Asya Kanser Araştırma Grubu (ACRG) tarafından oluşturulan moleküler gruplar (8).

	<b>EBV +</b>	<b>MSI*</b>	<b>GS*</b>	<b>CIN*</b>
Görülme Oranı	%9	%22	%20	%50
Morfoloji	Lenfoid stroma izlenen mide kanseri	Yok	Diffüz tip <sup>a</sup>	İntestinal tip <sup>a</sup>
<b>Metilasyon Profili</b>				
CpG adası	CIMP	CIMP	Nadiren	Nadiren
MSI-high	Yok	Tümü	Yok	Yok
CDKN2A	Tümü	Sıklıkla	Nadiren	Nadiren
MLH1	Yok	Sıklıkla	Nadiren	Nadiren
<b>Kopya Sayısı Sapması</b>	Nadiren	Nadiren	Nadiren	Sıklıkla
<b>Gen mutasyonları / sapmaları</b>				
TP53	Nadiren	Mevcut	Nadiren	Sıklıkla
CDH1	Yok	Nadiren	Mevcut	Nadiren
PIK3CA	Sıklıkla	Mevcut	Nadiren	Nadiren
RHOA	Nadiren	Nadiren	Mevcut	Nadiren
CLDN18-ARHGAP füzyonu	Yok	Nadiren	Mevcut	Nadiren
ARID1A	Sıklıkla	Mevcut	Nadiren	Nadiren
RTK amplifikasyonu	Nadiren	Nadiren	Nadiren	Sıklıkla
RTK mutasyonu	Nadiren	Sıklıkla	Nadiren	Nadiren

\*MSI: Mikrosatellit instabil, \*GS: Genomik stabil, \*CIN: Kromozomal instabil, <sup>a</sup>Lauren sınıflamasına göre

Asya Kanser Araştırma Grubu (Asian Cancer Research Group, ACRG) tarafından yapılan moleküler sınıflamada mide kanserleri ilk olarak mikrosatellit instabil (MSI) ve mikrosatellit stabil (MSS) olarak 2 gruba ayrılmış; MSS tümörler de kendi içinde epitelyal-mezenkimal transizyon (EMT) gen

imzası bulunanlar, TP53 aktif ve TP53 inaktif olmak üzere 3 alt gruba bölünmüşlerdir. Bu tümörler arasında prognozu en kötü olan grup EMT-MSS olup onu sırasıyla MSS/TP53<sup>+</sup> ve MSS/TP53<sup>-</sup> tümörler takip etmektedir (4).

**Tablo-7:** Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (AJCC) tarafından 2017 yılında hazırlanan mide kanserine ait 8. TNM evreleme sistemi (34).

<b>pTX</b>	Primer tümörün değerlendirilememiş olması		
<b>pT0</b>	Primer tümör bulgusunun olmaması		
<b>pTis</b>	Karsinoma insitu: Lamina propria invazyonu olmaksızın intraepitelyal tümör, yüksek dereceli displazi		
<b>pT1</b>	Lamina propria, muskularis mukoza ya da submukoza invazyonu -pT1a: Lamina propria ya da muskularis mukoza invazyonu -pT1b: Submukoza invazyonu		
<b>pT2</b>	Muskularis propria invazyonu		
<b>pT3</b>	Subseroza invazyonu		
<b>pT4</b>	Seroza (visceral periton) veya komşu organ invazyonu -pT4a: Serozanın tümöral perforasyonu -pT4b: Komşu organ invazyonu		
<b>NX</b>	Lenf nodlarının değerlendirilememiş olması		
<b>N0</b>	Lenf nodu metastazının olmaması		
<b>N1</b>	1-2 bölgesel lenf nodu metastazı		
<b>N2</b>	3-6 bölgesel lenf nodu metastazı		
<b>N3</b>	7 veya daha fazla bölgesel lenf nodu metastazı -N3a: 7-15 bölgesel lenf nodu metastazı -N3b: 16 ve üstü lenf nodu metastazı		
<b>M0</b>	Uzak metastaz yok		
<b>M1</b>	Uzak metastaz var		
<b>Evre 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Evre IA</b>	T1	N0	M0
<b>Evre IB</b>	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
<b>Evre IIA</b>	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>Evre IIB</b>	T1	N3a	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4a	N0	M0
<b>Evre IIIA</b>	T2	N3a	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N1, N2	M0
	T4b	N0	M0
<b>Evre IIIB</b>	T1, T2	N3b	M0
	T3, T4a	N3a	M0
	T4b	N1, N2	M0
<b>Evre IIIC</b>	T3, T4a	N3b	M0
	T4b	N3a, N3b	M0
<b>Evre IV</b>	Herhangi T	Herhangi N	M1

## 9. Evreleme

Mide kanserinin evrelemesi için 2017 yılında Uluslararası Mide Kanseri Topluluğu'nun (International Gastric Cancer Association-IUGCA) önerileri doğrultusunda Amerika Birleşik Kanser Komitesi (The American Joint Committee on Cancer (AJCC)) tarafından hazırlanan 8. TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır (Tablo-7) (34).

## 10. Prognostik Faktörler

Son yıllarda gelişen tedavi yöntemlerine rağmen 5 yıllık sağkalımı %25'ten az olan mide kanseri, dünyada kansere bağlı ölümler sıralamasında üst sıralarda yer almaya devam etmektedir. Prognostik öngörü ve hasta yönetimini sağlamak amacıyla kullanılan, invazyon derinliği (T), lenf nodu metastazı (N) ve uzak organ metastazı (M) varlığına dayanan TNM evreleme sistemi kullanışlı ve faydalı bir sistem olsa da aynı evrede ve aynı tedavi altındaki hastalarının birbirinden farklı klinik sonuçlar göstermesi, ek prognostik belirteçlere ihtiyaç duyulmasına neden olmaktadır (35). Geleneksel yaklaşımda sadece neoplastik hücreler dikkate alınırken; modern yaklaşımda kanser dokusunun biyolojik olarak parankim ve stromadan oluştuğu, tümör stromasının neoplastik hücreleri destekleyerek tümörün büyümesi, invazyonu, angiogenezi, immün yanıtı kaçması ve kemoterapi direnci geliştirmesine önemli ölçüde katkıda bulunan bir mikroçevre oluşturduğuna dikkat çekilir. Bu yaklaşımdan yola çıkarak yapılan çalışmalardan elde edilen veriler tümör tomurcuklanması ve tümör mikroçevresinin prognostik belirteç olarak kullanılması konusunda umut vadetmektedirler (36).

### 10.A. Evre

Mide kanserinde evre tek başına en önemli prognostik parametredir. pT1 N0 olgularda 5 yıllık sağkalım %90'ın üzerindeyken pT4b'de %30, pN3b'de %20, evre IIIC'de %20'lere kadar düşmektedir (8).

## **10.B. Histolojik Bulgular**

Mide kanserinde prognostik öneme sahip histopatolojik parametreler; tümör tipi, histolojik derece, lenfovasküler invazyon varlığı, perinöral invazyon varlığı ve lenf nodu metastazı varlığıdır (37,38). Lauren sınıflamasına göre intestinal tip kanserler hematojen yolla karaciğer metastazı yapma eğiliminde iken, diffüz tip kanserler daha çok peritoneal yayılım gösterirler. Histolojik en iyi prognoza sahip olan tümörler intestinal tip, en kötü prognoza sahip olan tümörler ise mikst kanserlerdir (39).

Histolojik parametrelerden histolojik derece ve lenfovasküler invazyon varlığı erken evre mide kanseri olgularında tedavi şeklinin belirlenmesinde kullanılmaktadır. Japon Gastrik Kanser Topluluğu (JCGA) tarafından 2018 yılında hazırlanan 5.baskı mide kanseri tedavi kılavuzunda ekren evre mide kanserleri lenf nodu metastazı yapma riskine göre sınıflandırılmış ve bu tümörlerin endoskopik rezeksiyon (EMR/ESD) ile tedavi edilme kriterleri kanıt düzeylerine göre mutlak endikasyon (standart tedavi olarak EMR/ESD kullanılan, lenf nodu metastaz riski %1'den az), genişletilmiş endikasyon (lenf nodu metastaz riski %1'den az olmasına rağmen, uzun vadeli sonuç için yeterli kanıt bulunmayan) ve göreceli endikasyon (belirli durumlarda klinik uygulama olarak EMR/ESD uygulanan) olmak üzere üç gruba ayrılmıştır (40). Lezyonların EMR/ESD ile tedavi edilebilmesi için gereken maksimum çap Nakamura sınıflamasına göre andiferansiye tümörler için 2 cm olarak belirlenirken, diferansiye tümörlerde 3 cm olarak belirlenmiştir, buna ek olarak her iki grup için de lenfovasküler invazyon görülmemesi şartı eklenmiştir (8).

## **10.C. Moleküler Profil**

Kanser Genom Atlası Projesi (TCGA) ve Asya Kanser Araştırma Grubu (ACRG) tarafından oluşturulan moleküler çerçeve, genetik değişikliklerin mide kanseri prognozu ile ilişkisini ortaya koymaktadır. Ayrıca moleküler gruplar ile Lauren sınıflaması arasında da ilişki bulunmaktadır. Moleküler olarak MSI ve CIN tümörlerinin çoğu histolojik olarak intestinal tip morfolojiye sahip iken, moleküler olarak GS tümörlerin çoğu diffüz tip morfolojiye sahiptirler (41). Mikrosatellit instabilite (MSI) izlenen olgular mikrosatellit instabilite göstermeyen (MSS) olgulara göre daha iyi prognoza sahiptirler.

Lenfoid stroma izlenen mide kanseri olgularında dokuda moleküler olarak EBER yöntemi kullanılarak EBV saptanması ve MLH-1 hipermetilasyonu tespit edilmesi iyi prognoz göstergeleridir. MSI ve EBV pozitif tümörler PDL1 ekspresyonunun en yüksek olduğu iki grup olup henüz klinik araştırmaları devam etmekte olan PD1/PDL1 aksını hedef alan tedavi seçenekleri için uygun adaylardır (8).

Mide kanserinin klinik sonuçlarını iyileştirmek amacıyla dokuda yeni nesil dizileme (next generation sequencing-NGS) ve kan dolaşımındaki tümör DNA'sı (ctDNA) kullanılarak yapılan çalışmalarda gözlenen değişiklikler en sık TP53 (~%51), PIK3CA (~%16), ERBB2 (~%15) ve KRAS'ta (~%15) meydana gelmektedir. Her ikisi de FDA onaylı olan HER2 ve PD-L1'de hedefe yönelik kullanılan tedaviler fayda sağlarken diğer biyobelirteçler için hedefe yönelik tedavi yöntemi henüz bulunmamaktadır (42).

Mide kanserinde vakaların %2-35'inde EGFR aşırı ekspresyonu ve/veya gen amplifikasyonu, %9-38'inde HER2 aşırı ekspresyonu olduğu bildirilmektedir. Bununla birlikte, EGFR ve HER2'nin aşırı ekspresyonunun, ilerlemiş mide kanseri olan hastalarda prognozu, hayatta kalma oranını ve hedeflenen tedavi seçimini önemli ölçüde etkilediği gösterilmiştir. İnopere veya metastatik HER2 pozitif olgularda standart kemoterapiye ek anti-ERBB2 ilaç (transtuzumab) kullanan hastalarda sağkalımın sadece standart kemoterapi alan hastalara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (43). Hedefe yönelik moleküler tedavi, hayatta kalma oranlarını artırmak ve tümör proliferasyonunu azaltmak amacıyla ileri evre mide kanseri hastalarında tedavinin temel dayanağını oluşturmaktadır.

## **11. Tümör Mikroçevresi**

Tümör mikroçevresi (TME), neoplastik hücrelerin anjiogenez, invazyon, metastaz ve tedavi direnci geliştirmesine katkı sağlayan ve neoplastik hücrelerle karşılıklı etkileşim gösteren tümör içi ortamdır. Bu ortam kan damarları, lenfatikler, stromal hücreler (fibroblast, perisitler ve adipositler gibi), immün/inflamatuar hücreler (lenfositler ve makrofajlar gibi), ekstraselüler

matris (ECM), proteinler, RNA ve küçük organellerden oluşur (44). TME ile ilgili son zamanlarda artarak devam eden çalışmalar, tümör ve çevresi arasındaki etkileşimin, tek hücre düzeyindeki genetik faktörler kadar önemli olduğu görüşünü desteklemektedir (45,46). Mide kanseri gelişiminde H. pilori ve EBV gibi enfeksiyöz etkenler bulunduğundan, bu tümörlerde immünoterapi yanıtını önceden tahmin edecek biyobelirteçler araştırılmaktadır. TME'deki hücrelerinin yoğunluğu ve dağılımı moleküler hesaplama yöntemleri (ESTIMATE, CIOBSORT gibi) kullanarak tahmin edilebilmektedir (47,48). Bazı çalışmalar bu metodolojileri kullanarak TME'nin klinik kullanım faydaları ve immünoterapi yanıtındaki rolünü araştırırsa da TME'yi meydana getiren bileşenler ve bunların etkilerini tam olarak anlayabilmek için destekleyici bulgulara ihtiyaç duyulmaktadır (49,50).

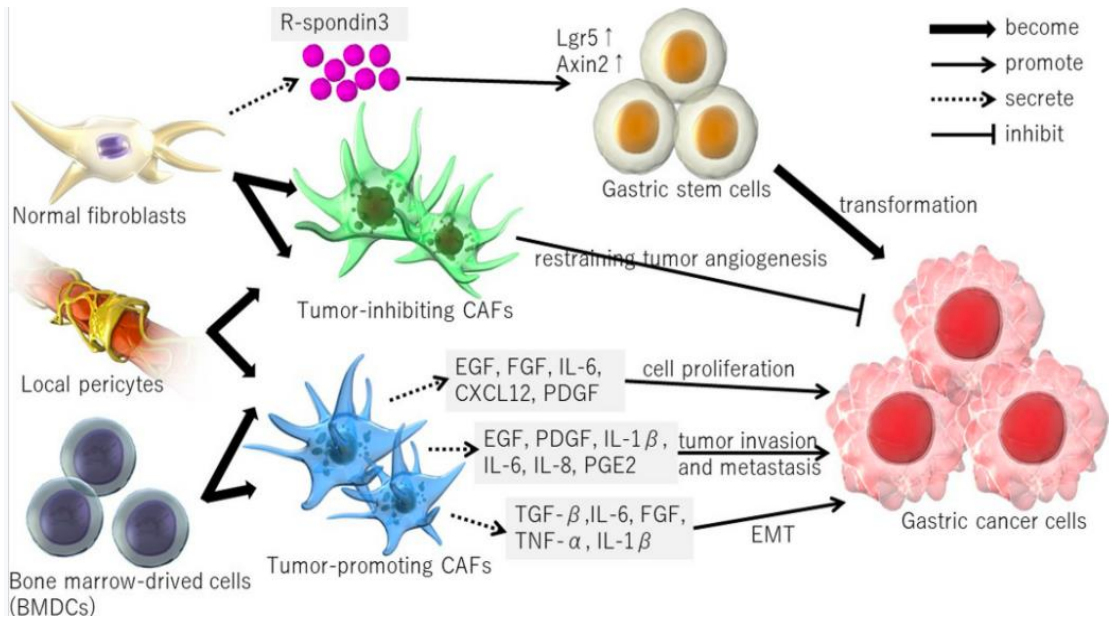
### **11.A. Kanser İlişkili Fibroblastlar**

Kanser ilişkili fibroblastlar (CAF) tümör progresyonuna katkı sağlayan en önemli stromal komponentlerdir. Yapılan genetik çalışmalarda CAF'ın non neoplastik dokuda yer alan fibroblastlardan farklı olduğu ortaya koyulmuştur (51). Normal fibroblastlardan farklı olarak CAF, artmış proliferatif kapasiteye ve aktive myofibroblastik fenotipe sahiptir (52) Heterojen yapıya sahip olan CAF yerel fibroblastlardan, kemik iliğinden ya da yerel perisitlerden köken alabilirler. Aktive CAF tarafından üretilen fibroblast growth faktör (FGF), vasküler endotelial growth faktör (VGEF), platelet derived growth faktör (PDGF), epidermal growth faktör reseptörü (EGFR), interlökinler ve TGF- $\beta$  tümör büyümesini ve tümöre karşı gelişen inflamatuvar reaksiyonu düzenlemektedir. Fare modeli üzerinden oluşturulan mide kanseri çalışmasında CAF tarafından üretilen EGF, PDGF, IL-1B, IL-6, IL-8 ve PGE2'nin invazyon ve metastazda, TGF- $\beta$ , IL-6, FGF, TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ 'nin epitelyal-mezenkimal transizyon (EMT) da rol oynadığını göstermiştir (53–55) (Şekil-9). H. pilori enfeksiyonu tarafından indüklenen siklooksijenaz-2 (COX-2)/prostaglandin E2 kaskadının CAF'da miR-149'un hipermetilasyonuna ve dolayısıyla IL-6 sekresyonunun artmasına neden olmaktadır (56).

CAF'ın kanser hücrelerinin göçünü de yönlendiren bir kılavuz yapı olarak hizmet ettiği, invazyona yol açan öncü hücrelerin stromal kökenli olduğu,



ekstraselüler matriks ve bazal membranda hem proteolitik, hem de yapısal değişikliklerle yol açarak kanser hücrelerinin metastaz yapmasını kolaylaştırdıkları ortaya konmuştur (57). Metastatik kanserlerde metastatik olmayanlara göre CAF prevalansının çok daha yüksek olduğu bulunsa da, CAF'ın kanser gelişimini engellemede bir rolü olabileceğini savunan çalışmalar da mevcuttur (58). CAF ve perisitlerden eksprese edilen FAP (fibroblast activation protein), Wnt/ $\beta$ -catenin sinyal yolağı aracılığıyla tümör invazyonu ve progresyonunu sağladığı gösterilmiştir (Şekil-9) (59).



**Şekil-9:** Kanserle ilişkili fibroblastlar (CAF) ve mide kanseri arasındaki etkileşim. CAF, çeşitli moleküller salgılayarak tümör büyümesini ve tümöre karşı gelişen inflamatuvar yanıtları düzenler. Çoğu CAF'ın tümör büyümesini desteklediği düşünülse de CAF'ın bir alt kümesinin tümör ilerlemesi üzerinde engelleyici bir etkisi olabilir. Muhtemel bir CAF kaynağı olan normal fibroblastlar, R-spondin3 sekresyonu yoluyla mide (kanseri) kök hücrelerini destekler (44).

### 11.B. Tümör İlişkili Makrofajlar

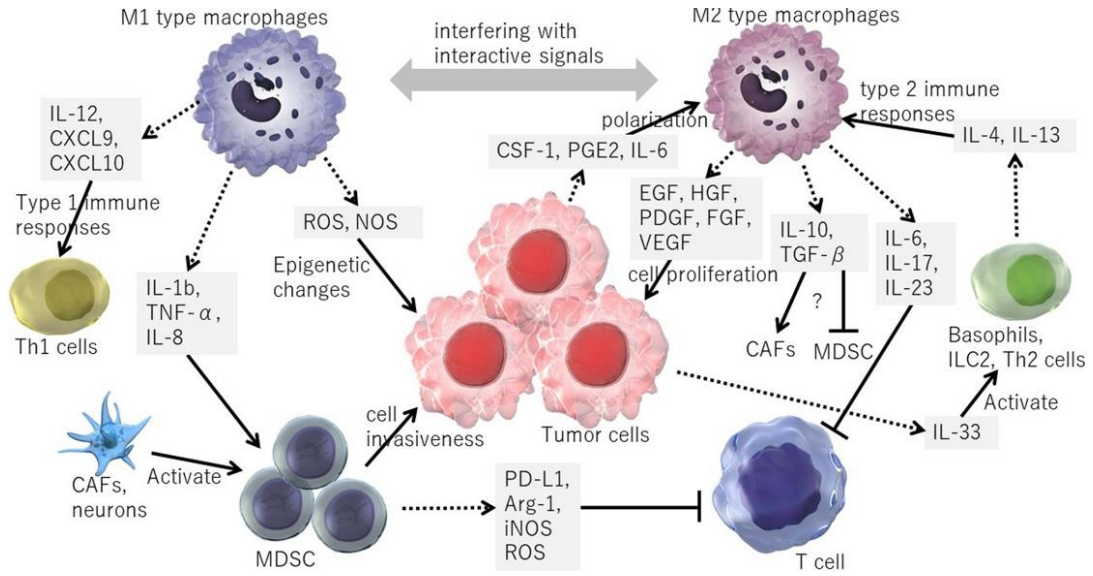
Tümör mikroçevresinde yer alan makrofaj ya da monositler, immün sistem hücreleri arasında en sık gözlenen hücrelerdir ve tümör ilişkili makrofajlar (TAM) olarak isimlendirilmektedir. Önceleri makrofajların kanser hücrelerini tanıyarak fagosite ettiği ve antitümöral etkiye sahip olduğu kabul edilse de yapılan çalışmalar aksini kanıtlamıştır (60). Tümörün progresyonu ve

tedavi direnci geliştirmesine olanak sağlayan bu infiltrasyon yoğunluğunun kötü prognoz ile doğru orantılı olarak değiştiği saptanmıştır. TAM inflamatuvar sitokinler, büyüme faktörleri, proteolitik enzimler üreterek ve diğer stromal komponentler ile etkileşime girip neoplastik hücreleri konakçı yanıtından koruyarak kanser progresyonuna katkı sağlarlar.

TAM, M1 (antitümöral) ve M2 (tümörojenik) olmak üzere iki ayrı tip olarak tanımlanmaktadır (61). M1 makrofajlar, ürettikleri sitokinler ve IL-12, CXCL9, CXCL10 gibi kemokinler ile Th1 aracılı yanıtı ve IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-8 üreterek myeloid kaynaklı süpresör hücreleri uyardıkları tahmin edilmektedir (62). Ayrıca aktive makrofajlardan sentezlenen nitrik oksit sentaz ve/veya reaktif oksijen radikalleri gastrik epitelde epigenetik değişikliğe yol ağtığı saptanmıştır (63). Buna karşın M2 yönüne polarizasyon Th2 lenfositler ve bazofiller tarafından üretilen IL-4, IL-13 veya IL-33 vasıtasıyla aktifleşen JAK2/STAT3 sinyal yolağı ile gerçekleşmektedir. M2 makrofajlar Th2 immünolojik yanıtına aracılık ederken, klasik M1 hücreleri Th1 aracılığıyla kanser regresyonunu sağlar. Tümör dokusunda makrofajların çoğu M2 yönüne polarize olurken, M1'den M2'ye geçiş TGF- $\beta$ , IL-4, CSF-1, GM-CSF gibi sitokin ve büyüme faktörleri tarafından sağlanmaktadır (64). M2 makrofajların, M1 makrofajların anti-tümöral etkilerini nötralize edebileceği ne sürülmüştür. Mide kanserinde tümör hücrelerinin invazyon ve migrasyonundan sorumlu tutulan IL-10 sitokininin asıl kaynağının TAM olduğu, TAM'ın PD-L1 reseptörünün aktivasyonunu tetikleyerek tümöre özgü T hücre aracılı bağışıklığını engelleyerek antitümöral aktivitelerin baskılanmasına neden olabileceği belirtilmiştir (62).

Tümör hücreleri ve TAM arasında karşılıklı ve direkt bir ilişki mevcuttur. Tümör hücreleri CSF-1 (colony stimulating factor 1), PGE2 ve IL-6 gibi TAM'da M2 polarizasyonunu indükleyen birkaç sitokin ve büyüme faktörü salgılamakta; TAM da EGF, HGF, PDGF, FGF ve VEGF salgılayarak tümör büyümesini doğrudan etkilemektedir. M2 makrofajlar bu interaktif sinyaller yoluyla M1 makrofajlara yeniden programlanıp tümör immün mikroçevresinde kaymaya yol açabilmektedir. Makrofajlar doğudan epitelyal büyümeyi uyarmanın yanı sıra muhtemelen diğer stromal bileşenlerle etkileşime girerek

anjiyogenez ve tümör bağışıklığına da katkı sağlamaktadır (44,52). TAM infiltrasyonunun yoğunluğu ile hayatta kalma süreleri ters orantılı olduğundan dolayı mide kanserinde bağımsız prognostik faktör olarak değerlendirilebileceği öne sürülmüştür (Şekil-10) (56,65).



**Şekil-10:** Tümörle ilişkili makrofajlar (TAM) ve mide kanseri arasındaki etkileşim. TAM ve tümör hücreleri, çeşitli sitokinler ve büyüme faktörü salgılayarak birbirlerini uyarırlar. M1 ve M2 makrofajlar birbirlerine yeniden programlanabilir, bu da tümör mikroçevresinde immünolojik kaymaya yol açar. Miyeloid kaynaklı süpresör hücreler (MDSC), T hücre yanıtını inhibe ederek konak bağışıklığını baskılar ve pro-tümörjenik etkiye yol açar (44).

### 11.C. Myeloid Kaynaklı Süpresör Hücreler

MDSC (myeloid -derived suppressor cells), PD-L1 ve CTLA-4 ekspresyone ederek CD8+ T hücre fonksiyonunu baskılayan, kanser ve kronik inflamasyon ile ilişkili immatür myeloid hücreler ve myeloid progenitörlerden oluşan düzenleyici hücrelerdir. İmmün kontrol mekanizması inhibitörleriyle tedavi çalışmalarında MDSC'nin CD8+T hücreleri üzerindeki baskılayıcı etkilerini bloke ederek çeşitli fare kanser modellerinde gerilemeye yol açtığı gösterilmiştir (66). MDSC'nin bir yandan makrofajlar gibi serbest oksijen radikalleri, Arg-1 ve iNOS yoluyla konak yanıtını süprese ettiği; diğer yandan doğrudan pro-tümörjenik etkilere sahip olduğu bildirilmiştir (67). Birçok

kanser araştırmasında MDSC'nin tümör progresyonuna yol ağtığı belirtilmiştir (68).

#### **11.D. Tümörü İnfiltre Eden Lenfositler**

Tümörü infiltre eden lenfositler (TİL); T (CD4+, CD8+, sitotoksik T, T helper, regülatör T (FOXP3+), bellek T (CD45RO+)), Natural killer (NK) ve B lenfoid hücrelerinden oluşan TME komponentleridir. Tümör içindeki yerleşim yerine göre intratümöral ve stromal TİL olarak ikiye ayrılırlar. İnatümöral TİL, araya giren stroma olmaksızın tümör parankiminde neoplastik hücreler arasında izlenen lenfositler olarak tanımlanırken; stromal TİL, tümör stroması içinde dağılmış halde bulunur ve neoplastik hücreler ile doğrudan temas etmez. Orijinal hipotez, karsinom hücreleriyle doğrudan etkileşime giren lenfositler üzerine kurulmuş olsa da intratümöral TİL'in değerlendirilmesinin nispeten daha zor olması ve ortaya çıkan sonuçların stromal TİL ile paralellik göstermesi nedeniyle mevcut çalışmaların çoğu stromal TİL'in daha üstün ve daha kullanışlı bir parametre olduğunu vurgulamıştır (69).

Mide kanserinde TİL'in morfolojik olarak değerlendirilmesi için ortak bir görüş bulunmamaktadır. Uluslararası TİL alışma grubu (TILs working group) 2014 yılında meme kanseri için TİL değerlendirme ve derecelendirme kriterleri yayınlamıştır. Buna göre değerlendirmenin H&E kesitlerde tümörün invaziv sınırının tamamında (hotspot yerine) gözlenen mononükleer hücrelerin stromaya oranının % cinsinden verilmesi şeklinde yapılması önerilmiştir (70). 2019 yılında Zhang D. ve ark. tarafından yapılan kapsamlı kohort çalışmasında 1033 mide kanseri olgusu TİL açısından 5 farklı skorlama sistemi kullanılarak incelenmiş ve TİL'in histopatolojik ve prognostik parametreler ile ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmaya göre Skor I (tümör santralindeki TİL şiddeti), Skor II (invaziv sınırdaki TİL şiddeti), Skor III (tümör santralindeki TİL yoğunluğu (TİL gözlenen yüzde oranı x Skor I'deki şiddet)), Skor IV (invaziv sınırdaki TİL yoğunluğu (TİL gözlenen yüzde oranı x Skor II'deki şiddet) ve Skor V (total TİL skoru (Skor III ve Skor IV toplamı) tanımlanmıştır. TİL şiddeti başlangıçta 0 (yok), 1 (hafif), 2 (orta) ve 3 (şiddetli) olarak derecelendirilmiş; sonra düşük (0-1) ve yüksek (2-3) olarak iki gruba ayrılmıştır. Yapılan analizler sonucunda tanımlanan 5 skorlama sistemi arasından en iyi skorlama sistemi skor V olarak

belirlenmiş ve elde edilen bulguların gelecekte mide kanserlerinde TİL'in değerlendirilmesinde kaynak oluşturabileceği belirtilmiştir. Yüksek TİL yoğunluğuna sahip tümörlerin küçük tümör çapı, düşük histolojik derece ve pT evresi, daha az oranda lenf nodu metastazı, lenfovasküler invazyon varlığı, perinöral invazyon varlığı ve daha uzun sağkalım süresi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (69).

Biyolojik olarak konak immün mikroçevresi ve karsinogenez arasındaki karmaşık ilişkide TİL'in çift yönlü rolü olduğu düşünülmektedir. Bir yandan dendritik hücreler tarafından yakalanan tümör neoantijenlerinin aktive ettiği T hücreleri kanserli hücreleri ortadan kaldırarak antitümöral etkinliğe yol açarken; bir yandan da tümörün büyümesi için gereken uygun bir ortamı sağlayarak kanserli hücrelerin çoğalmasına yardımcı olurlar. TİL'in mide kanserindeki prognostik etkisi TİL'i oluşturan hücre alt kümelerinin dağılımına göre değişmektedir. Örneğin literatürdeki bazı veriler hem intratümöral, hem de stromal artmış CD8+T lenfosit infiltrasyonunu artmış genel sağkalım (OS) ve hastalıksız sağkalım (DFS) süreleri ile ilişkilendirilirken (71,72), Thompson ve ark.'nın (73) yaptığı çalışmada artmış CD8+T lenfosit infiltrasyonu, düşük OS süresi ve artmış PD-L1 ekspresyonu ile ilişkilendirilmiştir. Başka çalışmalarda yüksek intratümöral FOXP3+Treg yoğunluğu ve artmış intratümöral Treg/CD8+ oranı düşük OS süresi ile, yüksek stromal FOXP3+Treg yoğunluğu uzun OS süresi ile ilişkilendirilmiştir. Literatürdeki diğer çalışmalar ise yüksek yoğunlukta CD8+, CD3+ ve CD57+ ve düşük yoğunlukta FOXP3+ içeren TİL varlığı içeren gastrik neoplazilerin daha iyi prognoza sahip olduğunu bildirmişlerdir (69,74–78). CD4+T lenfositlerden salgılanan IL-17, çalışmalarda çelişkili sonuçlara neden olmaktadır. Çalışmalardan bazılarında bu sitokinin tümör anjiyogenezini, büyümesini ve yayılmasını stimüle ettiği belirtilirken; diğerlerinde IL-17'nin dendritik hücrelerin olgunlaşmasını uyararak TİL'in sitotoksik aktivitesini desteklediğini ve antitümöral etkiye yol açtığı belirtilmiştir (79).

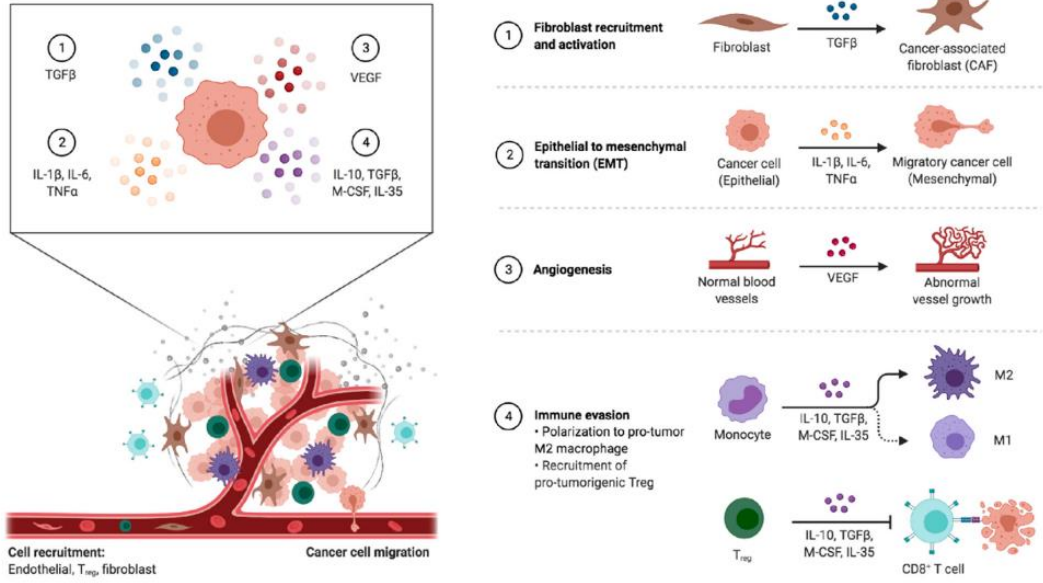
Son zamanlarda mide kanseri tedavisi için geliştirilen immünoterapi modaliteleri TİL ile ilgili olup, CTLA-4, PD-1 gibi CD8+T lenfosit ile ilişkili reseptörler ve bunların tümör hücreleri üzerindeki ligandlarının (PD-L2 ve PD-

L1) etkileşimini bloke ederek antitümöral bağışıklığının artırılması hedeflenir. 2015 yılında Teng ve ark. (80), TİL ve PD-L1 ekspresyonunun varlığına göre tümörleri Tip I (PD-L1+TİL+), Tip II (PD-L1- TİL-), Tip III (PD-L1+TİL-) ve Tip IV (PD-L1-TİL+) olmak üzere dört gruba ayırmışlardır. Bu gruplandırma immünoterapötik tedavi yöntemlerine katkı sağlamaktadır. Örneğin PD-1 blokajı için CD8+TİL varlığını gerektirdiğinden, Tip I kanserde bu şekilde bir terapötik yöntemin belirlenmesi prognozu iyileştirebilir. Tip II ve Tip III tümörler TİL içermediğinden, tümör bölgesinde T lenfosit aktivasyonunu, göçünü ve infiltrasyonunu indükleyebilen ajan kullanılmasının bu hastalarda klinik sonucu iyileştirebileceği belirtilmiştir (79).

Mide kanserinin dört moleküler alt tipi arasında EBV+ ve MSI tümörler sıklıkla immün mekanizma aktivasyonu ile ilişkili olarak yüksek TİL yoğunluğu ve kansere özgü uzun sağkalım ile ilişkilidir. Yüksek CD8+ ve FOXP3+ içeren TİL varlığı moleküler olarak MSI-H ve EBV tümörlerde artmış OS süreleri ile ilişkilendirilmiştir (72,81).

#### **11.E. Endotel Hücreleri**

Anjiogenez, tümör mikroçevresine besin ve oksijen taşınmasını sağlayarak tümör büyümesine katkı sağlayan bir süreçtir. VEGF gibi anjiogenez ilişkili molekülleri hedef alan birçok ajan kanser tedavisinde kullanılmaktadır. TME'de yer alan damarlar ya da endotel hücreleri, epitelyal-mezenkimal transizyonu (EMT) indükleyerek tümör hücrelerinin sistemik dolaşıma girmesini ve uzak metastaza yol açmasını kolaylaştırmaktadır. CXCL12/CXCR4 sinyal yolağı bu mekanizmanın gelişmesine katkı sağlar. Pre-metastatik niş olarak da bilinen bu yolağın inhibisyonu, metastaz gelişimini engeller (Şekil-11) (82,83).



**Şekil-11:** Tümör mikroçevresinde (TME) gözlenen tümörle ilişkili değişikliklerin şematik gösterimi. TME, hem kan damarları ve ekstrasellüler matriks gibi aselüler elemanları; hem de epitel hücreleri, bağışıklık hücreleri ve fibroblastlar gibi hücresel bileşenlerden oluşur. Tümör hücreleri tarafından sentezlenen spesifik moleküllerin TME'yi modifiye ettiği ve neoanjiyogenez, immün kaçış, metastatik niş gelişimi, kanser büyümesi ve ilerlemesiyle karakterize süreçleri arttırdığı öne sürülmüştür. CAF: kanserle ilişkili fibroblast; EMT: epitelyal-mezenkimal transizyon; M1: M1 tipi makrofaj; M2: M2 tipi makrofaj; M-CSF: makrofaj koloni uyarıcı faktör; TGF-b: tümör büyüme faktörü beta; Treg: düzenleyici T hücreleri; VEGF: vasküler endotel büyüme faktörü (56).

## 12. Tümör Tomurcuklanması

Tümör tomurcuklanması (TT), ana tümör kitlesinden ayrı olarak invaziv sınır boyunca 5'den az tümör hücresinin teker teker veya glandüler yapılanma göstermeksizin gruplar halinde izlenmesi olarak tanımlanmaktadır (84). Son zamanlarda tümör içi tomurcuklanma (intratumoral budding-ITB) kavramı da tanımlanmakla birlikte, TT terimi baskın olarak peritümöral tomurcuklanma anlamında kullanılmaktadır. TT'nin solid tümörlerde tümör progresyonu ile ilişkisi ilk olarak Imai tarafından 1954'de ortaya konmuştur (85). TT kavramı en çok kolorektal karsinom (KRK) olgularında araştırılmış olup, kötü prognoz ile ilişkisinin kanıtlanması (86) üzerine 2016 yılında KRK olgularında TT'nin histopatolojik olarak değerlendirilmesinin standartlarının

belirlenmesi amacıyla bir konsensus konferansı düzenlemiş (International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC)), ve tavsiye kararları yayınlanmıştır (87). Bu kararlar doğrultusunda AJCC 8. baskı ve CAP kılavuzlarına Evre I ve Evre II KRK olgularında TT varlığının patoloji raporlarında yer alması önerisi eklenmiştir (85). TT'nin baş-boyun, meme, akciğer, özofagus, ürogenital sistem ve mide kanserlerinde de prognostik öneme sahip olduğu birçok çalışma ile kanıtlanmıştır; ancak bu organlara özgü spesifik bir skorlama sistemi bulunmadığından, kılavuzlarda henüz ek prognostik kriter olarak yer almamaktadır (84).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda mide kanserinde yüksek dereceli TT ile yüksek histolojik derece, lenfovasküler invazyon (LVİ) varlığı, ve lenf nodu metastazı varlığı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (88–90). Ayrıca yüksek dereceli TT izlenen olguların, düşük dereceli TT izlenen olgulara göre daha düşük 5 yıllık OS sürelerine sahip olduğu tespit edilmiştir (91,92). Erken evre mide kanserinde (pT1) TT ve LVİ varlığı lenf nodu metastazı gelişimi için en önemli risk faktörleri olarak tespit edilmişlerdir. Bu çalışmalarda TT'nin en fazla klinik yarar sağladığı hasta grubunun erken evre olgular olduğu ve bu olgularda lenf nodu metastazını öngörmesi nedeniyle TT ve LVİ varlığının endoskopik tümör rezeksiyonu yapılan hastalarda radikal gastrektomi kararı almaya yardımcı olduğu bildirilmiştir (93,94). TT varlığı Lauren sınıflamasına göre intestinal tip mide adenokarsinoma olgularında uygulanmakta olup, infiltratif tip adenokarsinomların histolojik paterninin doğası gereği bu tümörlerde TT varlığının değerlendirilmesi yanlış pozitifliğe neden olacaktır (85).

ITBCC tavsiye kararlarında kolorektal kanserlerde TT'nin nasıl değerlendirileceği ve skorlanacağı detaylı bir biçimde tanımlanmıştır. Buna göre ilk aşamada alan boyutunun standardizasyonu sağlamak amacıyla 20 mm oküler çapa sahip bir mikroskopun 20x büyütme alanına karşılık gelen 0,785 mm<sup>2</sup>'nin, farklı mikroskoplardaki karşılığı makalede yer alan dönüşüm tablosundaki normalizasyon faktörüne bölünerek bulunur. Sonre en fazla TT içeren Hematoksilen-Eozin (H&E) kesitte tümörün invaziv sınırı boyunca 10x büyütme ile en az 10 farklı alan taranıp tomurcuk miktarının en yoğun olduğu



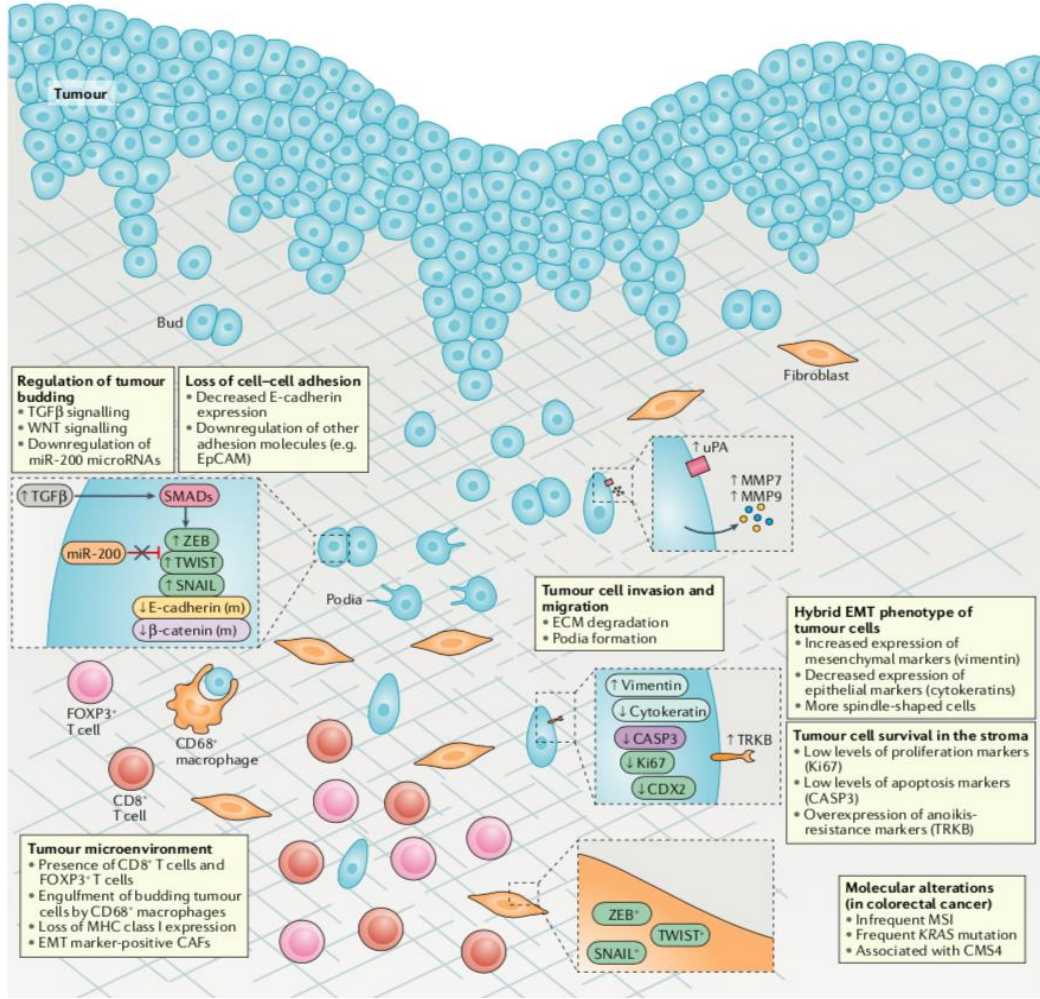
alan (hotspot) tespit edilir ve 20x büyütme ile bu bölgede tomurcuk sayımı yapılır. Buna göre 0-4 tomurcuk düşük (Bd1), 5-9 orta (Bd2), 10 ve üzeri tomurcuk ise yüksek (Bd3) olarak derecelendirilir (87).

Epitelyal-mezenkimal transizyon (EMT), epitel hücrelerinin hücreler arası sıkı bağlantılarını kaybedip proliferatif kapasitelerini azaltarak mezenkimal fenotipe geçişini ifade eden bir terimdir. Buna göre çeşitli biyokimyasal reaksiyonlar sonucunda hücrelerin hücre iskeletleri yeniden şekillenir, polariteleri kaybolur ve epitelyal özelliklerini kaybederek iğsi morfolojiye sahip olurlar. Fizyolojik olarak embriyogenez ve yara iyileşmesine gözlenen EMT, karsinogenez sırasında da ortaya çıkmaktadır (52).

TT biyolojik olarak tümör mikroçevresinin (TME) parçasıdır ve epitelyal-mezenkimal transizyon (EMT) ilişkilidir. TT üzerine yapılan çalışmaların çoğu histopatolojik değerlendirmelere dayandırılmış olsa da teknolojik gelişmelerin etkisiyle son zamanlarda yapılan moleküler araştırmalar TT ve EMT arasındaki etkileşimi aydınlığa kavuşturmaya başlamıştır. Bu bağlamda ZEB1, ZEB2, TWIST1, TWIST2, SNAIL gibi transkripsiyon faktörleri üzerine çalışmalar yapılmıştır (95). Ana tümör kitlesinden hücrelerin ayrışması ile karakterize dinamik bir süreç olan TT'de, EMT'de kilit role sahip hücreyel adhezyon proteini olan E-kadherin ekspresyon kaybı kritiktir. E-kadherin ekspresyon kaybına  $\beta$ -katenin düşüşü eşlik eder ve WNT sinyal yolağı aktifleşir (Şekil-12). Pankreatik duktal adenokarsinoma olgularında tomurcuk hücrelerinde insitu hibridizasyon yöntemle ZEB1 ve ZEB2 mRNA ekspresyonunun arttığı, E-kadherin ve  $\beta$ -katenin seviyelerinin azaldığı tespit edilmiştir (96). Oral skuamöz hücreli karsinom olgularında IHK'sal yöntemle tomurcuk hücrelerinde artmış SNAIL ve TWIST1, RNA sekanslama yoluyla da artmış ZEB1 ekspresyonu saptanmıştır. TGF- $\beta$  sinyal aktivasyonun, tomurcuk hücrelerinde EMT ilişkili gen ekspresyonlarını arttırdığı ve dolayısıyla E-kadherin düşüşüne yol açtığı tespit edilmiştir. Ek olarak CD44 ve EpCAM gibi diğer hücreyel adhezyon moleküllerinin de tomurcuk hücrelerinde kaybolduğu gösterilmiştir (Şekil-12) (97).

Elektron mikroskopi çalışmalarından elde edilen kanıtlar tümörün invaziv kenarının oldukça dinamik bir yapıya sahip olduğunu ve TT dahil olmak

üzere motililteye sahip ultrastriktürel elementler içeren kanser hücresi alt topluluğu olduğunu desteklemektedir (98). Kolon, pankreas, akciğer ve meme kanserlerinin üç boyutlu rekonstrüksiyon modelleriyle yapılan çalışmalarda birçok tomurcuk kümesinin aslında ana tümör kitlesiyle bağlantılı olduğunu ve 'gerçek' izole tomurcukların nadir (%9-22) olduğunu gösterilmesi tek hücre invazyonun aslında son derece nadir olduğunu ve TT'nin ağırlıklı olarak toplu hücre göçünü yansıtıyor olabileceğini düşündürmektedir (99,100).



**Şekil-12:** Tümör tomurcuklanması (TT) gelişiminin moleküler yapısı ve epitelyal-mezenkimal transizyon (EMT) ile ilişkisi. TGFβ, WNT sinyal yolağı ve miR200 ailesine ait mRNA'lar, E-kadherin ekspresyonununun baskılanmasına neden olan ZEB, TWIST, SNAIL1(SNAIL) gibi EMT ilişkili transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu yoluyla TT'yi düzenleyen anahtar faktörlerdir. Tümör tomurcukları tipik olarak ürokinaz plazminojen aktivatörü (uPA), matriks metalloproteinaz 7 (MMP7) ve MMP9 gibi ekstraselüler matriks (ECM) bozulması ve migrasyon belirteçlerine sahiptir ve tümör hücreleri invaziv podia (psödopodia) yansıtır. Tomurcuk hücreleri düşük Ki67 ve proapoptotik protein kaspaz 3'ü (CASP3), yüksek TRKB (anoikis-resistance marker) ekspresyonu gösterir. Ayrıca, aynı anda hem epitelyal (sitokeratin), hem de mezenkimal proteinleri (vimentin) eksprese edebilirler. Tomurcuklar genellikle CD8+ T ve FOXP3+ Treg hücreleri ile çevrilidir ve CD68+ makrofajlar tarafından fagosite edilebilirler. Bununla birlikte, tomurcuklanan tümör hücreleri, hücre yüzeyinde bir bağışıklık kaçış mekanizması oluşturan MHC sınıf I moleküllerinin ekspresyonunu sıklıkla kaybeder. Yüksek dereceli tümör tomurcuklanma bölgelerindeki CAF'lar, sıklıkla TWIST1, SNAIL1 ve ZEB1 gibi EMT belirteçlerini eksprese eder ve tümör tomurcuklarının çevresinde bir desmoplastik reaksiyona yol açarlar (84).

## GEREÇ VE YÖNTEM

### 1. Olguların Seçimi

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne ait elektronik veritabanı incelenerek 2011-2016 yılları arasında Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı tarafından mide adenokarsinomu tanısı alan olguların tıbbi kayıtlarına ulaşıldı. Çalışmaya dahil edilme ve ret edilme kriterleri belirlendi. Çalışmaya dahil edilme kriteri neoadjuvan tedavi almamış mide adenokarsinomu tanısı almış olarak belirlendi. Çalışmaya red edilme kriterleri ise mide müsinöz/müsinöz komponentli karsinom, taşlı yüzük hücreli/taşlı yüzük hücre komponentli karsinom, andiferansiye karsinom ve nadir histolojik varyantlar gibi tipleri içeren alan olgular, konsültasyon preparatları ile tanı alan olgular, tespit ve takip kalitesi kötü olan olgular, rezeksiyon öncesi neoadjuvan tedavi alan olgular olarak belirlendi. Değerlendirmeler ışığında lamalarına ve bloklarına ulaşılabilen 167 olgudan oluşan retrospektif çalışma grubu belirlendi.

Çalışma için Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2 Haziran 2021 tarih ve 2021-7/7 nolu kararı ile onay alındı.

### 2. Histopatolojik Değerlendirme

Çalışmaya dahil edilen olguların tümör içeren H&E kesitlerin tamamı Olympus BX50 ışık mikroskobu kullanılarak histopatolojik tümör tipi, patolojik tümör evresi, tümör derecesi, bölgesel lenf nodu tutulumu, ülser, nekroz, peritümöral desmoplazi, intratümöral lenfositik infiltrasyon (TİL), tümör tomurcuklanması (TT), lenfovasküler invazyon (LVİ) ve perinöral invazyon (PNİ) parametreleri açısından tekrar değerlendirildi. Tanı yaşı, cinsiyet, operasyon türü (total veya subtotal), tümör çapı (cm cinsinden) ve makroskopik büyüme paterni (Borrmann sınıflamasına göre) bilgiler veritabanında yer alan patoloji raporundan sağlandı. Hastalara ait hastaliksız

sağkalım süresi, genel sağkalım süresi ve uzak organ metastazına ait bilgilere tıbbi onkoloji bilim dalındaki veritabanından ulaşıldı.

Histolojik derecelendirme DSÖ 2019 önerilerine uygun şekilde yüksek ve düşük olmak üzere ikili derecelendirme sistemi kullanılarak yapıldı (8). İyi gelişmiş glandüler yapılardan zengin tümörler iyi diferansiye; belirsiz glandüler elemanlar, solid yapılardan zengin tümörler kötü diferansiye olarak derecelendirildi.

İnvazyon derinliği AJCC 8. Baskı TNM evreleme sistemine göre yapıldı (8). Buna göre lamina propria veya muskularis mukoza invazyonu gösteren tümörler pT1a, submukoza invazyonu gösteren tümörler pT1b, muskularis propria invazyonu gösteren tümörler pT2, subserozal yağlı tabaka invazyonu gösteren tümörler pT3, serozayı aşan tümörler pT4a, komşu yapıları invaze eden tümörler pT4b olarak değerlendirilerek 6 grup oluşturuldu. Sonradan analiz için pT1a ve pT1b olan olgular erken evre, pT2, pT3, pT4a ve pT4b olan olgular ileri evre tümörleri oluşturacak şekilde iki ayrı grup belirlendi.

Ülser, nekroz, lenfovasküler invazyon ve perinöral invazyon varlığı histomorfolojik olarak değerlendirilip 'var' ve 'yok' olarak gruplandırıldı.

Tümörü infiltrate eden lenfosit (TİL) yoğunluğu intratümöral alanda ve stromal komponentte değerlendirildi. Nekroz içeren alanlar değerlendirme dışı bırakıldı. Tümör içeren tüm preparatlar incelenerek ortalama değer elde edildi. Buna göre olgular düşük (%33 ve altı), orta (%34-66 arası) ve yüksek (%67 ve üzeri) olacak şekilde üç gruba ayrıldı (69). Desmoplazi yoğunluğu tümörün invaziv sınırında peritümöral fibrozis derecesi değerlendirilerek yapıldı. Fibrozis izlenmeyen olgular 0, hafif fibrozis izlenen olgular 1, orta derecede fibrozis izlenen olgular 2, şiddetli fibrozis izlenen olgular 3 olarak numaralandırıldı.

Tümör tomurcuklanmasının (TT) değerlendirmesi ITBCC önerilerine uygun şekilde yapıldı (87). İlk önce hastalara ait tümör içeren tüm H&E preparatlar değerlendirilerek her hasta için en fazla TT içeren preparat seçildi. Sonra uygun preparattaki tümörün invaziv sınırı boyunca 10x büyütme ile en az 10 alan tarandıktan sonra 20x büyütme ile TT sayıldı. TT izlenmeyen olgular (TT0), 1-4 arası TT izlenen olgular düşük derece (TT1), 5-9 arası TT izlenen

olgular orta derece (TT2), 10 ve üzeri TT izlenen olgular ise yüksek (TT3) dereceli TT olarak sınıflandırıldı. Daha sonra analiz için TT izlenmeyen (TT0) ve izlenen (TT1, TT2, TT3) olmak üzere ikili; TT izlenmeyen (TT0), düşük dereceli TT izlenen (TT1, TT2) ve yüksek dereceli TT izlenen olgular (TT3) olmak üzere üçlü gruplar içeren iki tablo daha oluşturuldu.

### 3. İstatiksel Analiz

Çalışmamızda sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Sürekli değişkenler çalışmada medyan (minimum:maksimum) ve ortalama  $\pm$  standart sapma değerleriyle ifade edilmiş olup kategorik değişkenler ise sayı ve ilgili yüzde değerleri ile ifade edilmişlerdir. Sürekli değişkenlerin gruplar arası yapılan karşılaştırmalarında normal dağılıma uygunluk gözlenmemesi ve iki grup olması durumunda Mann Whitney U testi, grup sayısının ikiden fazla olması durumunda Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Kruskal Wallis testi sonrasında genel anlamlılık elde edilmesi durumunda ise alt grup analizler Dunn-Bonferroni prosedürü kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Normal dağılıma uygunluk gözlenmesi durumunda ise iki grup arasında yapılan karşılaştırmalarda bağımsız çift örneklem t-testi ve grup sayısının ikiden fazla olması durumunda ise ANOVA testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin gruplar arasındaki karşılaştırmaları ise ki-kare, Fisher-Freeman-Halton ve Fisher'in kesin ki-kare testleri kullanılmıştır. Genel sağkalım ve hastalısız sağkalım eğrilerinin karşılaştırmasına yönelik analizler Kaplan -Meier analizi kullanılarak yapılmış olup, sağ kalım sürelerinin karşılaştırması ise Log-rank testi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Mortalite ve nüks gelişimi üzerinde etkili olduğu düşünülen risk faktörleri Cox regresyon analizi kullanılarak incelenmiştir. Çalışmanın analizleri SPSS (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programında yapılmış olup, istatistiksel karşılaştırmalarda tip I hata oranı %5 olarak kabul edilmiştir.

## BULGULAR

### 1. Demografik ve Klinik Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 167 olgunun 45 (%26,90)'i kadın, 122 (%73,10)'si erkektir. Olguların yaşı 39-89 arasında değişmekte olup, ortalama yaş  $64,80 \pm 10,41$ 'dir. Olguların 102 (%61,10)'sine total gastrektomi, 65 (%38,90)'ine subtotal gastrektomi uygulanmıştır (Tablo-8).

**Tablo-8:** Olguların yaş, cinsiyet ve operasyon türüne göre dağılımları.

		Sayı (n)	Yüzde (%)
<b>Cinsiyet</b>	Erkek	122	73,10
	Kadın	45	26,90
<b>Yaş</b>	≤ 65	79	47,31
	> 65	88	52,69
<b>Operasyon Türü</b>	Total	102	40,10
	Subtotal	65	59,90

### 2. Histolojik Bulgular

Patolojik TNM evreleme sistemine göre olguların 3 (%1,80)'ü pT1a, 12 (%7,20)'si pT1b, 13 (%7,80)'ü pT2, 94 (%56,30)'ü pT3, 34 (%20,40)'ü pT4a, 11 (%6,60)'i pT4b olarak değerlendirilmiştir. Olguların 15 (%9)'i erken evre (pT1a ve pT1b), 152 (%91)'si ileri evre (pT2, pT3, pT4a ve pT4b) olarak saptanmıştır. Tümör çapı 1-16 cm arasında değişmekte olup, ortalama çap 5 cm olarak hesaplanmıştır. Tümörlerin makroskopik büyüme paternleri Borrmann sınıflamasına göre 9 olguda (%5,40) Tip I, 78 olguda (%46,70) Tip II, 71 olguda (%42,50) Tip III, 9 olguda (%5,40) Tip IV olarak değerlendirilmiştir. Olguların 67 (%26,90)'si düşük dereceli, 100 (%59,90)'ü yüksek dereceli olarak saptanmıştır. Olguların 110 (%65,90)'unda bölgesel lenf nodu metastazı saptanmış olup, 57 (%34,10)'sinde bölgesel lenf nodu

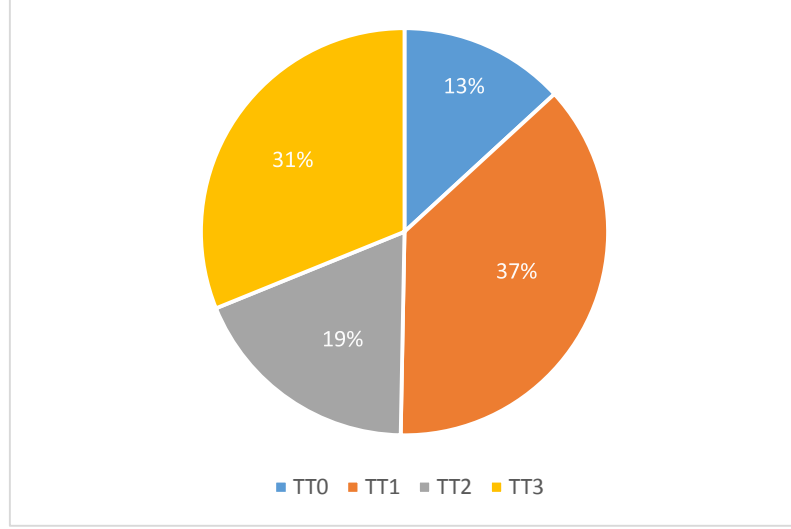
metastazı yoktur. Olguların 89 (%53,30)'unda perinöral invazyon, 79 (%47,30)'unda lenfovasküler invazyon saptanmıştır. Olguların hastaliksız sağkalım süresi ortalama  $82,82 \pm 5,38$  ay olup, 33 olguda (%19,80) nüks gelişmiştir (Tablo-9).

**Tablo-9:** Olguların histopatolojik özellikleri

		Sayı (n)	Oran (%)
<b>Derece</b>	Düşük	67	40,10
	Yüksek	100	59,90
<b>TNM</b>	pT1a	3	1,80
	pT1b	12	7,20
	pT2	13	7,80
	pT3	94	56,30
	pT4a	34	20,40
	pT4b	11	6,60
<b>Büyüme Paterni</b>	Tip I	9	5,40
	Tip II	78	46,70
	Tip III	71	42,50
	Tip IV	9	5,40
<b>PNI</b>	Mevcut	89	53,30
	Yok	78	46,70
<b>LVİ</b>	Mevcut	79	47,70
	Yok	88	52,30

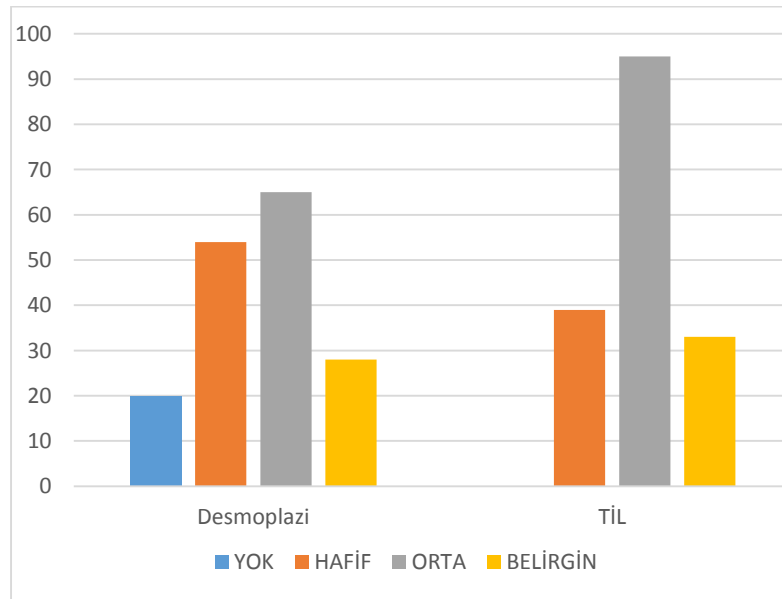
167 olgunun 145 (%86,80)'inde TT gözlenirken, 22 olguda (%13,20) TT saptanmamıştır. TT izlenen olgulardan 62 (%37,10)'si düşük (TT1), 31 (%18,60)'i orta (TT2), 52 (%31,10)'si yüksek (TT3) TT göstermektedir (Şekil-13).





**Şekil-13:** Olguların tümör tomurcuklanmasına (TT) göre dağılımı.

Olguların 20 (%12)'sinde peritümöral desmoplastik reaksiyon izlenmezken, 54 olguda (%32,30) hafif derecede, 65 olguda (%38,90) orta derecede, 28 olguda (%16,80) belirgin derecede desmoplastik reaksiyon saptanmıştır. İntratümöral TİL yoğunluğu açısından olguların 39 (%23,40)'u hafif derece, 95 (%56,90)'i orta derecede, 33 (%19,80)'ü belirgin derecede lenfositik infiltrasyona sahip olarak değerlendirilmiştir (Şekil-14).



**Şekil-14:** Olguların peritümöral desmoplazi derecesi ve intratümöral lenfositik infiltrasyon (TİL) yoğunluğuna göre oranları.

### 3. Histolojik Derece ile Klinikopatolojik Bulguların İlişkisi

Histolojik derece ve pT evresi arasında anlamlı ilişki bulunduğu saptanmıştır (p=0,001). Düşük dereceli olgularda ileri evre hasta oranı %82,10; yüksek dereceli olgularda %97 olup, ileri evre hasta oranı yüksek dereceli hastaların bulunduğu grupta daha yüksektir.

Düşük ve yüksek dereceli hastalar arasında LVİ görülme oranlarının farklılık gösterdiği belirlenmiştir (p<0,001). Düşük dereceli hasta grubunda LVİ gözlenme oranı %28,40; yüksek dereceli grupta %60 olarak belirlenmiş olup, LVİ gözlenme oranı yüksek dereceli hasta grubunda daha yüksektir.

Bölgesel lenf nodu metastazı varlığına göre de gruplar arasında farklılık olduğu belirlenmiştir (p=0,002). Düşük dereceli hasta grubunda LNM görülme oranı %52,20; yüksek dereceli hasta grubunda %75 olarak belirlenmiş olup, LVİ gözlenme oranının yüksek dereceli hasta grubunda daha yüksektir (Tablo-10).

**Tablo-10:** Düşük ve yüksek dereceli hasta gruplarına ait karşılaştırmalar.

Derece			
	Düşük (n=67)	Yüksek (n=100)	p-değeri
<b>Çap (cm)</b>	5(1:12)	5(1:16)	0,360 <sup>f</sup>
<b>pT</b>			
Erken	12(%17,90)	3(%3)	<b>0,001<sup>c</sup></b>
İleri	55(%82,10)	97(%97)	
<b>LVİ</b>	19(%28,40)	60(%60)	<b>&lt;0,001<sup>c</sup></b>
<b>PNI</b>	32(%47,80)	57(%57)	0,241 <sup>c</sup>
<b>LNM</b>			
Görülmedi	32(%47,80)	25(%25)	<b>0,002<sup>c</sup></b>
Mevcut	35(%52,20)	75(%75)	
<b>MET</b>	17(%25,40)	40(%40)	0,051 <sup>c</sup>
<b>Nüks</b>	11/50(%22)	22/61(%36,10)	0,107 <sup>c</sup>
<b>Büyüme Paterni</b>			
Tip I	5(%7,50)	4(%4)	0,138 <sup>d</sup>
Tip II	37(%55,20)	41(%41)	
Tip III	23(%34,30)	48(%48)	
Tip IV	2(%3)	7(%7)	

Veriler medyan (minimum: maksimum) ve n% olarak ifade edilmiştir. c: Ki-kare testi, d: Fisher-Freeman-Halton testi, e: Fisher' in kesin ki-kare testi, f: Mann-Whitney U testi

Tablo-10 incelendiğinde tabloda yer alan diğer değişkenlere göre düşük ve yüksek dereceli hasta grupları arasında farklılık olmadığı görülecektir.

#### 4. Tümör Tomurcuklanmasının Klinikopatolojik Bulgular ile İlişkisi

TT gözlenen ve gözlenmeyen gruplar arasında yaş ortalamalarına göre farklılık bulunmamaktadır ( $p=0,287$ ). Ek olarak çalışmaya dahil edilen hastalar <65 yıl ve  $\geq 65$  yıl olarak sınıflandırıldığında da yaş dağılımı gruplar arasında farklılık göstermemektedir ( $p=0,465$ ). Yüksek ve düşük TT Tomurcuklanma sayısına göre yüksek olarak, düşük olarak sınıflanan ve tomurcuklanmanın gözlenmediği hasta grupları arasında da yine yaş ortalamasına göre farklılık bulunmadığı belirlenmiştir ( $p=0,214$ ). Yaşı <65 yıl ve  $\geq 65$  yıl olan hastaların dağılımının da yine TT derecesine göre yüksek olarak, düşük olarak sınıflanan ve TT gözlenmeyen hasta grupları arasında da farklılık göstermediği belirlenmiştir ( $p=0,450$ ) (Tablo-11).

**Tablo-11:** Tümör tomurcuklanması (TT) ve yaş arasındaki ilişki.

		Yaş (yıl)	<65 yaş	$\geq 65$ yaş
TT	Var ( $n=145$ )	65,13 $\pm$ 10,20	67(%46,20)	78(%53,80)
	Yok ( $n=22$ )	62,59 $\pm$ 11,67	12(%54,50)	10(%45,50)
<i>p-değeri</i>		0,287 <sup>a</sup>	0,465 <sup>c</sup>	
TT	Yüksek ( $n=52$ )	63,92 $\pm$ 11,28	27(%51,90)	25(%48,10)
	Düşük ( $n=93$ )	65,95 $\pm$ 9,64	40(%43)	53(%57)
	Yok ( $n=22$ )	62 $\pm$ 11,12	12(%54,50)	10(%45,50)
<i>p-değeri</i>		0,214 <sup>b</sup>	0,450 <sup>c</sup>	

Veriler ortalama  $\pm$  st. sapma, medyan(minimum: maksimum) ve n% olarak ifade edilmiştir. a: Bağımsız çift örneklem t-testi, b: ANOVA testi, c: Ki-kare testi

TT gözlenen ve gözlenmeyen hastalar arasında cinsiyete göre incelendiğinde farklılık bulunduğu saptanmıştır ( $p=0,036$ ). TT gözlenen ve gözlenmeyen hasta gruplarında erkeklerin kadınlara göre daha yüksek oranda bulunduğu görülmüş, ek olarak TT gözlenen grupta erkeklerin oranının yine TT gözlenmeyen hasta grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. TT

gözlenen grubun %75,90' ı erkek iken, TT gözlenmeyen hasta grubunda bu oran %54,50 olarak belirlenmiştir. TT derecesine göre düşük ve yüksek olarak sınıflanan ve TT gözlenmeyen hasta grupları arasında ise cinsiyet dağılımına göre farklılık bulunmadığı belirlenmiştir (p=0,109) (Tablo-12).

**Tablo-12:** Tümör tomurcuklanması (TT) ve cinsiyet arasındaki ilişki.

		Cinsiyet	
		Kadın	Erkek
TT	Var (n=145)	35(%24,10)	110(%75,90)
	Yok (n=22)	10(%45,50)	12(%54,50)
<i>p-değeri</i>		0,036 <sup>a</sup>	
TT	Yüksek (n=52)	13(%25)	39(%75)
	Düşük (n=93)	22(%23,70)	71(%76,30)
	Yok (n=22)	10(%45,50)	12(%54,50)
<i>p-değeri</i>		0,109 <sup>a</sup>	

Veriler n% olarak ifade edilmiştir. a: Ki-kare testi

Tümör çapına göre TT gözlenen hastalarda, TT gözlenmeyen hasta grubuna göre daha büyük tümör çapına sahip olduğu belirlenmiştir (p=0,005). TT gözlenen hasta grubunda medyan tümör çapı 5 cm olarak belirlenirken, TT gözlenmeyen hasta grubunda ise medyan tümör çapının 3,60 cm olduğu saptanmıştır. Yine TT derecesine göre yüksek, düşük olarak sınıflanan ve TT gözlenmeyen hasta grupları arasında da tümör çapına göre farklılık bulunduğu belirlenmiştir (p=0,009). Yüksek TT gözlenen hastalarda medyan tümör çapı 4,50 cm, düşük TT gözlenen grupta 5,50 ve TT gözlenmeyen grupta ise 3,60 cm olarak belirlenmiş olup, grupların ikili olarak karşılaştırıldığı alt grup analizlerde düşük TT gözlenen hasta grubunda TT gözlenmeyen hasta grubuna göre medyan tümör çapının daha büyük olduğu belirlenmiş olup (p=0,006), gruplar arasında gerçekleştirilen diğer karşılaştırmalarda tümör çapının farklılık göstermediği belirlenmiştir (p>0,05) (Tablo-13).

**Tablo-13:** Tümör tomurcuklanması (TT) ve tümör çapı arasındaki ilişki.

		Çap (cm)
TT	Var (n=145)	5(1:16)
	Yok (n=22)	3,60(1:14,50)
<i>p-değeri</i>		0,005 <sup>a</sup>
TT	Yüksek (n=52)	4,50(1:16)
	Düşük (n=93)	5,50(1,50:14)
	Yok (n=22)	3,60(1:14,50)
<i>p-değeri</i>		0,009 <sup>b</sup>

Veriler ortalama  $\pm$  st. sapma, medyan(minimum: maksimum) ve n% olarak ifade edilmiştir. a: Mann-Whitney U testi, b: Kruskal-Wallis testi

Makroskopik büyüme paternine göre incelendiğinde Tip I, Tip II, Tip III ve Tip IV büyüme paterninin TT gözlenen ve gözlenmeyen hasta grubu arasında farklılık göstermediği tespit edilmiştir ( $p=0,059$ ). Benzer şekilde büyüme paterni ile düşük ve yüksek TT gözlenen hasta grupları arasında da farklılık bulunmamaktadır ( $p=0,066$ ) (Tablo-14).

**Tablo-14:** Tümör tomurcuklanması (TT) ile Borrmann sınıflamasına göre makroskopik büyüme paternleri arasındaki ilişki.

		Tip I	Tip II	Tip III	Tip IV
TT	Var (n=145)	5(%3,40)	69(%47,60)	62(%42,80)	9(%6,20)
	Yok (n=22)	4(%18,20)	9(%40,90)	9(%40,90)	0
<i>p-değeri</i>		0,059 <sup>a</sup>			
TT	Yüksek (n=52)	0	22(%42,30)	26(%50)	4(%7,70)
	Düşük (n=93)	5(%5,40)	47(%50,50)	36(%38,70)	5(%5,40)
	Yok (n=22)	4(%18,20)	9(%40,90)	9(%40,90)	0
<i>p-değeri</i>		0,066 <sup>a</sup>			

Veriler ortalama  $\pm$  st. sapma, medyan(minimum: maksimum) ve n% olarak ifade edilmiştir. a: Fisher-Freeman-Halton testi

pT evresine göre TT durumu Tablo-15'te özetlenmiştir. Buna göre pT1a evresindeki 3 olguda TT1 ve TT3 saptanmazken, 1 (%33,30) olgu TT2, 2 (%66,70) olgu TT0 olarak değerlendirilmiştir. pT1b evresindeki 12 olgudan 6 (%50)'sı TT0, 3 (%25)'ü TT1, 1 (%8,30)'i TT2, 2 (%16,70)'si TT3 olarak tespit edilmiştir. pT2 evresindeki 13 hastadan 2(%15,40)'si TT0, 6 (%46,20)'sı TT1, 2 (%15,40)'si TT2, 3 (%23,10)'ü TT3 olarak tespit edilmiştir. pT3 evresindeki

94 olgudan 11(%11,70)'i TT0, 39 (%41,50)'u TT1, 18(%19,10)'i TT2, 26 (%27,70)'sı TT3 olarak tespit edilmiştir. pT4a evresinde TT0 olgu bulunmazken 34 olgudan 10 (%29,40)'u TT1, 7 (%20,60)'si TT2, 17 (%50)'si TT3 TT olarak tespit edilmiştir. pT4b evresindeki 11 olgunun 1(%9,10)'i TT0, 4 (%36,40)'sı TT1, 2 (%18,20)'si TT2, 4 (%36,40)'ü TT3 olarak tespit edilmiştir (Tablo-15).

**Tablo-15:** pT evresi ve tümör tomurcuklanması (TT) arasındaki ilişki.

<b>n=167</b>	<b>pT1a (n=3)</b>	<b>pT1b (n=12)</b>	<b>pT2 (n=13)</b>	<b>pT3 (n=94)</b>	<b>pT4a (n=34)</b>	<b>pT4b (n=11)</b>
<b>TT0 (n=22)</b>	2 (%66,70)	6 (%50)	2 (%15,40)	11 (%11,70)	0	1 (%9,10)
<b>TT1 (n=62)</b>	0	3 (%25)	6 (%46,20)	39 (%41,50)	10 (%29,40)	4 (%36,40)
<b>TT2 (n=31)</b>	1 (%33,30)	1 (%8,30)	2 (%15,40)	18 (%19,10)	7 (%20,60)	2 (%18,20)
<b>TT3 (n=52)</b>	0	2 (%16,70)	3 (%23,10)	26 (%27,70)	17 (%50)	4 (%36,40)

*Veriler n% olarak ifade edilmiştir. TT0: tümör tomurcuklanması izlenmeyen, TT1: 1-4 arası tomurcuklanma izlenen, TT2: 5-9 arası tomurcuklanma izlenen, TT3: 10 ve üzeri tomurcuklanma izlenen*

pT evresine göre TT gözlenen ve gözlenmeyen hastalar arasında farklılık bulunmaktadır ( $p<0,001$ ). TT gözlenen grupta ileri evre (pT2, pT3, pT4a, pT4b) hastaların oranı %95,20; TT gözlenmeyen grupta %63,60 oranında olup, ileri evre hasta oranı TT gözlenen grupta daha yüksek olarak tespit edilmiştir. Benzer şekilde pT evresine göre TT derecesi arasında da farklılık bulunmaktadır ( $p<0,001$ ). Yüksek TT derecesine sahip grupta ileri evre (pT2, pT3, pT4a, pT4b) hasta oranı %96,20, düşük TT derecesine sahip grupta %94,60, TT gözlenmeyen grupta ise %63,60'dır. Alt grup analizlerinde yüksek ve düşük derece TT gözlenen gruplardaki ileri evre hasta oranının, TT gözlenmeyen gruba göre daha yüksek düzeyde olduğu belirlenirken; yüksek ve düşük derece TT gözlenen gruplar arasında ilgili evredeki hasta oranlarının farklılık göstermediği belirlenmiştir (Tablo-16).

**Tablo-16:** Tümör tomurcuklanması (TT) ve tümör invazyonu (pT) arasındaki ilişki.

		pT	
		Erken Evre (pT1a, pT1b)	İleri Evre (pT2, pT3, pT4a, pT4b)
TT	Var (n=145)	7(%4,80)	138(%95,20)
	Yok (n=22)	8(%36,40)	14(%63,60)
<i>p-değeri</i>		<0,001 <sup>a</sup>	
TT	Yüksek (n=52)	2(%3,80)	50(%96,20)
	Düşük (n=93)	5(%5,40)	88(%94,60)
	Yok (n=22)	8(%36,40)	9,20(%63,60)
<i>p-değeri</i>		<0,001 <sup>b</sup>	

Veriler n% olarak ifade edilmiştir. a: Fisher' in kesin ki-kare testi, b: Fisher-Freeman-Halton testi

Tümörün histolojik derecesi açısından TT gözlenen ve gözlenmeyen hastalar arasında farklılık bulunmamaktadır ( $p=0,138$ ). Buna karşın TT derecesine göre yüksek, düşük olarak ve TT gözlenmeyen şeklinde sınıflanan hastalar arasında hastaların histolojik derecelerine göre farklılık bulunduğu belirlenmiştir ( $p=0,043$ ). Ancak alt grup analizlerinde gruptaki birim sayılarının bu farklılığı ortaya çıkarmada yetersiz kaldığı görülmüş olup, gruplar arasında yürütülen ikili karşılaştırmalar sonucunda alt grup analizlerde farklılık doğrulanamamıştır (Tablo-17)

**Tablo-17:** Tümör tomurcuklanması (TT) ve histolojik derece arasındaki ilişki.

		Derece	
		Düşük	Yüksek
TT	Var (n=145)	55(%37,90)	90(%62,10)
	Yok (n=22)	12(%54,50)	10(%45,50)
<i>p-değeri</i>		0,138 <sup>a</sup>	
TT	Yüksek (n=52)	14(%26,90)	38(%73,10)
	Düşük (n=93)	41(%44,10)	52(%55,90)
	Yok (n=22)	12(%54,50)	10(%45,50)
<i>p değeri</i>		0,043 <sup>a</sup>	

Veriler n% olarak ifade edilmiştir. a: Ki-kare testi

Lenfositik infiltrasyon (TİL) derecesi ile TT gözlenen ve gözlenmeyen gruplar arasında farklılık bulunmamaktadır ( $p=0,573$ ). Benzer şekilde yüksek ve düşük dereceli TT gözlenen gruplar arasında da TİL açısından anlamlı farklılık yoktur ( $p=0,947$ ) (Tablo-18).

**Tablo-18:** Tümör tomurcuklanması (TT) ve intratümöral lenfositik infiltrasyon (TİL) arasındaki ilişki.

		TİL	
		Yüksek	Düşük
TT	Var (n=145)	30(%20,70)	115(%79,30)
	Yok (n=22)	3(%13,60)	19(%86,40)
p-değeri		0,573 <sup>a</sup>	
TT	Yüksek (n=52)	11(%21,20)	41(%78,80)
	Düşük (n=93)	18(%19,40)	75(%80,60)
	Yok (n=22)	4(%18,20)	18(%81,80)
p-değeri		0,947 <sup>b</sup>	

Veriler n% olarak ifade edilmiştir. a: Fisher' in kesin ki-kare testi b: Bağımsız çift örneklem t-testi

Peritümöral desmoplazi derecesi ile TT gözlenen ve gözlenmeyen gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,063). Benzer şekilde düşük ve yüksek dereceli TT gözlenen hasta grupları arasında da anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,217) (Tablo-19).

**Tablo-19:** Tümör tomurcuklanması (TT) ve peritümöral desmoplazi derecesi arasındaki ilişki.

		Desmoplazi		
		Yüksek	Düşük	Yok
TT	Var (n=145)	26(%17,90)	105(%72,40)	14(%9,70)
	Yok (n=22)	2(%9,10)	14(%63,60)	6(%27,30)
p-değeri		0,063 <sup>a</sup>		
TT	Yüksek (n=52)	10(%19,20)	16(%17,20)	2(%9,10)
	Düşük (n=93)	36(%39,20)	69(%74,20)	14(%63,60)
	Yok (n=22)	6(%11,50)	8(%8,60)	6(%27,30)
p-değeri		0,217 <sup>b</sup>		

Veriler n% olarak ifade edilmiştir. a: Fisher-Freeman-Halton testi, b: Ki-kare testi

Lenfovasküler invazyon (LVİ) görülme oranının TT gözlenen ve gözlenmeyen hasta grupları arasında farklılık göstermediği belirlenmiştir (p=0,118). Buna karşın TT derecesine göre LVİ görülme oranlarının farklılık gösterdiği belirlenmiştir (p=0,001). Yüksek derecede TT gözlenen grupta LVİ görülme oranı %67,30, düşük derecede TT gözlenen grupta %40,90 ve TT gözlenmeyen grupta %27,30 olarak belirlenmiştir. Genel anlamlılığı meydana



getiren grup ya da grupları belirlemeye yönelik olarak yürütülen alt grup analizlerinde yüksek derecede TT gözlenen grupta gözlenen LVİ görülme oranının, düşük derecede TT gözlenen ve TT gözlenmeyen hasta gruplarındakine göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Düşük derecede TT gözlenen ve TT gözlenmeyen hasta grupları arasında ise LVİ görülme oranları açısından farklılık yoktur (Tablo-20).

Perinöral invazyon (PNİ) görülme oranları TT gözlenen ve TT gözlenmeyen hasta grupları arasında farklılık göstermektedir ( $p<0,001$ ). TT gözlenen grupta PNİ oranı %95,50; TT gözlenmeyen grupta ise %4,50 olarak belirlenmiş olup TT gözlenen grupta PNİ oranı daha yüksektir. Benzer şekilde TT derecesi ile PNİ görülme oranları da farklılık göstermektedir. PNİ oranı yüksek TT gözlenen grupta %67,30, düşük TT gözlenen grupta %53,80 ve TT grupta %18,20 olarak hesaplanmıştır. Alt grup analizlerde yüksek ve düşük TT gözlenen hasta gruplarında PNİ gözlenme oranının TT gözlenmeyen hastalara göre daha yüksek olduğu belirlenirken, düşük ve yüksek TT gözlenen hasta grupları arasında PNİ gözlenme oranının farklılık göstermediği saptanmıştır (Tablo-20).

**Tablo-20:** Tümör tomurcuklanması (TT) ile lenfovasküler invazyon (LVİ) ve perinöral invazyon (PNİ) arasındaki ilişki.

		LVI	PNİ
TT	Var (n=145)	72(%49,70)	85(%95,50)
	Yok (n=22)	7(%31,80)	4(%4,50)
<i>p-değeri</i>		0,118 <sup>a</sup>	0,001 <sup>a</sup>
TT	Yüksek (n=52)	35(%67,30)	35(%67,30)
	Düşük (n=93)	38(%40,90)	50(%53,80)
	Yok (n=22)	6(%27,30)	4(%18,20)
<i>p-değeri</i>		><0,001 <sup>a</sup>	0,001 <sup>a</sup>

Veriler n% olarak ifade edilmiştir. a: Ki-kare testi

Bölgesel lenf nodu metastazı (LNM) varlığının TT gözlenen ve TT gözlenmeyen hasta grupları arasında farklılık gösterdiği saptanmıştır ( $p<0,001$ ). TT gözlenen grupta LNM oranı %71, TT gözlenmeyen grupta ise %31,80 olup TT gözlenen grupta LNM gözlenme oranı daha yüksektir. Benzer olarak TT derecesi ile LNM gözlenme oranlarının da farklılık gösterdiği

belirlenmiştir. Yüksek TT gözlenen grupta LNM oranı %80,80, düşük TT gözlenen grupta %65,60 ve TT gözlenmeyen grupta %31,80 olarak hesaplanmıştır. Alt grup analizlerinde yüksek ve düşük TT gözlenen hasta gruplarında LNM gözlenme oranının TT gözlenmeyen hastalara göre daha yüksek olduğu belirlenirken, düşük ve yüksek TT gözlenen hasta grupları arasında LNM görülme oranının farklılık göstermediği saptanmıştır (Tablo-21).

Tanı anında uzak organ metastaz varlığının TT gözlenen ve gözlenmeyen hasta grupları arasında farklılık göstermediği belirlenmiştir (p=0,467). Benzer şekilde TT derecesi ile uzak organ metastaz varlığı arasında farklılık bulunmadığı saptanmıştır (p=0,631) (Tablo-21).

**Tablo-21:** Tümör tomurcuklanmasının (TT) bölgesel lenf nodu metastazı (LNM) ve uzak organ metastaz (MET) varlığı arasındaki ilişki.

		<b>LNM (+)</b>	<b>LNM (-)</b>	<b>MET (+)</b>
<b>TT</b>	<i>Var (n=145)</i>	103(%71)	42(%29)	51(%35,20)
	<i>Yok (n=22)</i>	15(%68,20)	7(%31,80)	6(%27,30)
	<i>p-değeri</i>	<0,001 <sup>a</sup>		0,467 <sup>a</sup>
<b>TT</b>	<i>Yüksek (n=52)</i>	10(%19,20)	42(%80,80)	20(%38,50)
	<i>Düşük (n=93)</i>	32(%34,40)	61(%65,60)	31(%33,30)
	<i>Yok (n=22)</i>	15(%68,20)	7(%31,80)	6(%27,30)
	<i>p-değeri</i>	<0,001 <sup>a</sup>		0,631 <sup>a</sup>

*Veriler n% olarak ifade edilmiştir. a: Ki-kare testi*

Nüks görülme oranı TT gözlenen ve gözlenmeyen hasta grupları arasında farklılık göstermediği belirlenmiştir (p=0,385). Benzer şekilde TT derecesi ile nüks görülme oranları arasında da farklılık bulunmamıştır (p=0,763) (Tablo-22).

**Tablo-22:** Tümör tomurcuklanması (TT) ve nüks gelişimi arasındaki ilişki.

		<b>Nüks</b>
<b>TT</b>	<i>Var (n=145)</i>	30/95(%31,60)
	<i>Yok (n=22)</i>	3/16(%18,10)
<i>p-değeri</i>		0,385 <sup>e</sup>
<b>TT</b>	<i>Yüksek (n=52)</i>	9/32(%28,10)
	<i>Düşük (n=93)</i>	20/62(%32,30)
	<i>Yok (n=22)</i>	4/17(%23,50)
<i>p-değeri</i>		0,763 <sup>c</sup>

Veriler ortalama  $\pm$  st. sapma, medyan(minimum: maksimum) ve n% olarak ifade edilmiştir. a: Fisher' in kesin ki-kare testi, b: Ki-kare testi

## 5. Lenfovasküler İnvazyon Varlığı ile Klinikopatolojik Bulguların İlişkisi

Tümör çapı açısından LVİ görülen ve görülmeyen hastalar arasında farklılık bulunduğu saptanmıştır (p=0,003). LVİ gözlenen hastalarda medyan tümör çapı 5,50 cm, LVİ gözlenmeyen hastalarda 5 cm'dir.

Perinöral invazyon (PNI) görülme oranlarının da LVİ gözlenen ve gözlenmeyen hasta grupları arasında farklılık gösterdiği belirlenmiştir (p<0,001). LVİ gözlenen hastaların %68,40'ında PNI gözlenirken, LVİ gözlenmeyen hasta grubunda bu oran %39,80 olarak belirlenmiştir.

Bölgesel lenf nodu metastazı (LNM) varlığına göre de gruplar arasında farklılık bulunduğu belirlenmiştir (p<0,001). LVİ görülen hasta grubunda LNM görülme oranı %89,90; LVİ görülmeyen hasta grubunda %44,30 olarak belirlenmiş olup, LNM gözlenme oranının LVİ gözlenen hasta grubunda daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Tanı anında uzak organ metastaz varlığına göre de gruplar arasında farklılık bulunduğu belirlenmiştir (p=0,021). LVİ gözlenen hastalarda uzak metastaz oranı %43; LVİ gözlenmeyen hastalarda %23,10 oranındadır.

Nüks gözlenme oranlarına göre de gruplar arasında farklılık bulunduğu saptanmıştır (p=0,017). LVİ görülen hastaların %42,20'sinde nüks gözlenirken; LVİ görülmeyen hastalarda bu oran %21,20'dir (Tablo-23).

**Tablo-23:** Lenfovasküler invazyon (LVi) gözlenen ve gözlenmeyen hasta gruplarına ait karşılaştırmalar.

<b>LVi</b>			
	<b>Var (n=79)</b>	<b>Yok (n=88)</b>	<b>p-değeri</b>
<b>Çap (cm)</b>	5,50(2;16)	5(1;14)	<b>0,003<sup>f</sup></b>
<b>pT</b>			
Erken	4(%5,10)	11(%12,50)	0,093 <sup>c</sup>
İleri	75(%94,90)	77(%87,50)	
<b>PNİ</b>	54(%68,40)	35(%39,80)	<b>&lt;0,001<sup>c</sup></b>
<b>LNM</b>			
Yok	8(%10,10)	49(%55,70)	<b>&lt;0,001<sup>c</sup></b>
Var	71(%89,90)	39(%44,30)	
<b>MET</b>	34(%43)	23(%26,10)	<b>0,021<sup>c</sup></b>
<b>Nüks</b>	19/45(%42,20)	14/66(%21,20)	<b>0,017<sup>c</sup></b>

Veriler ortalama  $\pm$  st. sapma, medyan(minimum: maksimum) ve n% olarak ifade edilmiştir. a: Bağımsız çift örneklem t-testi, c: Ki-kare testi, d: Fisher-Freeman-Halton testi, e: Fisher' in kesin ki-kare testi, f: Mann-Whitney U testi

## **6. Perinöral İnvazyon ile Klinik ve Histopatolojik Parametrelerin İlişkisi**

Tümör çapı, perinöral invazyon (PNİ) gözlenen ve gözlenmeyen hastalar arasında farklılık gösterdiği belirlenmiştir (p=0,003). PNİ gözlenen hastalarda medyan tümör çapı 5,50 cm; PNİ gözlenmeyen hastalarda 4,75 cm'dir.

pT evresi ile PNİ gözlenen ve gözlenmeyen hasta grupları arasında farklılık bulunduğu saptanmıştır (p<0,001). PNİ gözlenen grupta ileri evre hastaların oranı %98,90; PNİ gözlenmeyen grupta %82,10 olup ileri evre hasta oranı PNİ gözlenen grupta daha yüksektir.

Makroskopik büyüme paternine göre de gruplar arasında farklılık gözlemlendiği saptanmıştır (p=0,001). Alt grup analizlerinde Tip I (polipoid) büyüme paterninin PNİ gözlenmeyen grupta (0 vs. %9); Tip III (ülseroinfiltratif) büyüme paterninin ise PNİ gözlenen hasta grubunda daha yüksek olduğu belirlenmiştir (%51,70 vs. %32,10). Tip II (ülserovejetatif) ve Tip IV (infiltratif) büyüme paternleri ile PNİ gözlenen ve gözlenmeyen hasta grupları arasında farklılık tespit edilmemiştir.

Nüks ve uzak metastaz açısından PNi gözlenen ve gözlenmeyen hasta oranları arasında farklılık bulunmamaktadır (Tablo-24)

**Tablo-24:** Perinöral invazyon (PNi) gözlenen ve gözlenmeyen hasta gruplarına ait karşılaştırmalar.

	PNi		p-değeri
	Var (n=89)	Yok (n=78)	
<b>Çap (cm)</b>	5,50(1:13)	4,75(1:16)	<b>0,003<sup>f</sup></b>
<b>pT</b>			
Erken	1(%1,10)	14(%17,90)	<b>&lt;0,001<sup>c</sup></b>
İleri	88(%98,90)	64(%82,10)	
<b>LNM</b>			
Yok	14(%15,70)	43(%55,10)	<b>&lt;0,001<sup>c</sup></b>
Var	75(%84,30)	35(%44,90)	
<b>MET</b>	36(%40,40)	21(%26,90)	0,066 <sup>c</sup>
<b>Nüks</b>	17(%31,50)	16(%28,10)	0,694 <sup>c</sup>
<b>Büyüme</b>			
Tip I	0	9(%11,509)	<b>0,001<sup>d</sup></b>
Tip II	39(%43,80)	39(%50)	
Tip III	46(%51,70)	25(%32,10)	
Tip IV	4(%4,50)	5(%6,40)	

Veriler ortalama  $\pm$  st. sapma, medyan(minimum: maksimum) ve n% olarak ifade edilmiştir. a: Bağımsız çift örneklem t-testi, c: Ki-kare testi, d: Fisher-Freeman-Halton testi, e: Fisher' in kesin ki-kare testi, f: Mann-Whitney U testi

## 7. Hastalısız Sağkalım Süreleri ile Histopatolojik Bulguların İlişkisi

65 yaş ve üzerindeki hastalarda hastalısız sağ kalım süresinin (DFS) 65 yaşın altındaki hastalara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır ( $p=0,049$ ).  $\geq 65$  yaş hastalarda ortalama DFS 85,82 ay;  $<65$  yaş hastalarda 73,31 ay olarak tespit edilmiştir.

LNM gözlenen hastalarda DFS'nin daha kısa olduğu belirlenmiştir ( $p=0,007$ ). LNM gözlenen grupta ortalama DFS 61,19 ay; LNM gözlenmeyen grupta 97,78 ay olarak tespit edilmiştir.

Cinsiyet, pT evresi ve büyüme paternine göre DFS'nin farklılık göstermediği belirlenmiştir (sırasıyla  $p=0,648$ ,  $p=0,116$  ve  $p=0,549$ ) (Tablo-25).

**Tablo-25:** Hastaliksız sağkalım süresinin yaş, cinsiyet, lenf nodu metastazı (LNM), pT evresi ve makroskopik büyüme paterni ile ilişkisi.

n=111	Hasta sayısı (%) <sup>ξ</sup>	Nüks Sayısı (%) <sup>ψ</sup>	DFS (Ay)	p-değeri <sup>g</sup>
<b>Yaş (yıl)</b>				
<65	52(%46,80)	22(%43,20)	73,31±7,43	<b>0,049</b>
≥65	59(%53,20)	11(%18,60)	85,82±6,36	
<b>Cinsiyet</b>				
Kadın	26(%23,40)	7(%26,90)	80,13±8,61	0,648
Erkek	85(%76,60)	26(%30,60)	81,14±6,26	
<b>LNM</b>				
Yok	47(%42,30)	10(%21,30)	97,28±6,61	<b>0,007</b>
Var	64(%57,70)	23(%35,90)	61,19±6,36	
<b>pT</b>				
Erken	14(%12,60)	2(%14,30)	93,97±8,77	0,116
İleri	97(%87,40)	31(%32)	78,93±5,93	
<b>Büyüme</b>				
Tip I	8(%7,20)	2(%25)	84,35±13,99	0,549
Tip II	49(%44,10)	13(%26,50)	78,01±7,14	
Tip III	50(%45)	17(%34)	75,25±8,32	
Tip IV	4(%3,60)	1(%25)	56,28±6,60	

ξ: n=111 kişi içerisindeki sayı ve oran olarak verilmiştir, ψ: risk altındaki hasta sayısı içerisindeki sayı ve oran olarak verilmiştir. \*: Birim sayısı istatistiksel analiz için yeterli olmadığından analize dahil edilmemiştir. Hastaliksız sağkalım süresi ortalama±standart hata olarak verilmiştir, g: Log-rank testi

LVİ gözlenen hastalarda ortalama DFS'nin gözlenmeyen hastalara göre daha kısa olduğu belirlenmiştir (p=0,001). LVİ izlenen hastalarda ortalama DFS 56,01 ay; LVİ gözlenmeyen hastalarda 96,23 ay olarak saptanmıştır.

Ek olarak histolojik derece, desmoplazi derecesi, TİL, PNI ve TT ile DFS'nin farklılık göstermediği belirlenmiştir (sırasıyla p=0,115, p=0,170, p=0,096, p=0,307 ve p=0,125) (Tablo-25).

## 8. Nüks Gelişimi ile Histopatolojik Bulguların İlişkisi

Nüks gözlenmesi üzerinde etkili olduğu düşünölen risk faktörlerini belirlemek amacıyla yapılan çalışmada tek değişkenli analizler çerçevesinde Tablo-27'deki değişkenler öncelikle tek değişkenli Cox regresyon analizi ile incelenmiş ve analiz sonrasında p<0.25 kriterini sağlayan değişkenler çok değişkenli Cox regresyon modeline dahil edilmiştir. İlgili değişkenlerin tek değişkenli Cox regresyon analizi sonrasında p<0.25 kriterini sağlayan

değişkenler yaş, LNM, pT, desmoplazi, TİL, LVİ ve TT olarak belirlenmiştir. Analizde değişken seçim yöntemi olarak geriye doğru seçim yöntemi benimsenmiş olup, düşük TİL oranını nüks gözlenmesini %69 (hazard oranı [%95]:0,31[0,10- 0,89]; p=0,030) oranında azalttığını ve LVİ gözlenmesi durumunda nüks riskinin 2,72 (hazard oranı [%95]: 2,72[1,25 – 5,95]; p=0,012) kat arttığı belirlenmiştir (Tablo-26).

**Tablo-26:** Hastaliksız sağkalım süresi (DFS) ve nüks gözlenme riskinin histolojik derece, desmoplazi derecesi, lenfositik infiltrasyon (TİL), perinöral invazyon (PNİ), lenfovasküler invazyon (LVİ) ve tümör tomurcuklanması (TT) ile ilişkisi.

n=111	Hasta sayısı (%) <sup>§</sup>	Nüks Sayısı (%) <sup>¶</sup>	DFS (Ay)	p-değeri <sup>g</sup>
<b>Derece</b>				
Düşük	50(%45)	11(%22)	91,95±7,47	0,115
Yüksek	61(%55)	22(%36,10)	66,37±6,15	
<b>Desmoplazi</b>				
Yüksek	14(%12,60)	6(%42,90)	63,64±11,29	0,170
Düşük	82(%73,90)	25(%30,50)	79,57±6,57	
Yok	15(%13,50)	2(%13,30)	94,60±9,04	
<b>TİL</b>				
Yüksek	25(%22,50)	5(%20)	85,75±8,11	0,096
Düşük	86(%77,50)	28(%32,60)	77,41±6,24	
<b>PNİ</b>				
Var	54(%48,60)	17(%31,50)	77,38±8,43	0,307
Yok	57(%51,40)	16(%28,10)	79,13±5,98	
<b>LVİ</b>				
Var	45(%40,50)	19(%42,10)	56,01±7,43	<b>0,001</b>
Yok	66(%59,50)	14(%51,20)	96,23±6,01	
<b>TT</b>				
Var	95(%85,60)	30(%31,60)	78,71±6,04	0,125
Yok	16(%14,40)	3(%18,80)	88,75±9,50	

§: n=111 kişi içerisindeki sayı ve oran olarak verilmiştir, ¶: risk altındaki hasta sayısı içerisindeki sayı ve oran olarak verilmiştir. \*: Birim sayısı istatistiksel analiz için yeterli olmadığından analize dahil edilmemiştir. Hastaliksız sağkalım süresi ortalama±standart hata olarak verilmiştir, g:Log-rank testi

## 9. Genel Sağkalım ile Histopatolojik Parametrelerin İlişkisi

LNM gözlenen hastalarda genel sağkalım süresinin (OS) daha kısa olduğu saptanmıştır (p<0,001). LNM gözlenen hastalarda ortalama OS 36,13

ay; LNM gözlenmeyen hastalarda 68,46 ay olarak tespit edilmiştir.

pT evresine göre de OS farklılık göstermekte olup erken evre (pT1a, pT1b) hastaların daha uzun OS'a sahip olduğu saptanmıştır (p=0,017). Erken evre hastalarda ortalama OS 77,12 ay; ileri evre hastalarda 44,20 ay olarak belirlenmiştir.

Yaş gruplarına ve cinsiyete göre OS farklılık göstermemektedir (sırasıyla p=0,091 ve p=0,655).

Nüks gözlenen hastalarda OS, nüks gözlenmeyen hastalara göre daha kısa olduğu belirlenmiştir (p=0,019). Nüks gözlenen hastalarda ortalama OS 41,40 ay; nüks gözlenmeyen hastalarda 64,03 ay olarak hesaplanmıştır.

Büyüme paterni ile OS arasında ilişki saptanmamıştır (p=489) (Tablo-27).

**Tablo-27:** Genel sağkalım (OS) süresinin yaş, cinsiyet, nüks, lenf nodu metastazı (LNM), pT evresi ve büyüme paterni ile ilişkisi.

n=167	Hasta sayısı (%) <sup>ξ</sup>	Ex Sayısı (%) <sup>ψ</sup>	OS (Ay)	p-değeri <sup>g</sup>
<b>Yaş (yıl)</b>				
<65	79(%47,30)	52(%65,80)	53,55±5,35	0,091
≥65	88(%52,70)	57(%64,80)	40,31±4,51	
<b>Cinsiyet</b>				
<i>Kadın</i>	45(%26,90)	28(%62,20)	49,72±7,20	0,655
<i>Erkek</i>	122(%73,10)	81(%66,40)	47,53±4,28	
<b>LNM</b>				
<i>Yok</i>	57(%34,10)	31(%54,40)	68,46±6,36	<0,001
<i>Var</i>	110(%65,90)	78(%70,90)	36,13±3,98	
<b>pT</b>				
<i>Erken</i>	15(%9)	7(%46,70)	77,12±11,87	0,017
<i>İleri</i>	152(%91)	102(%67,10)	44,40±3,75	
<b>Nüks</b>				
<i>Var</i>	33(%29,70)	26(%78,80)	41,40±4,75	0,019
<i>Yok</i>	78(%70,30)	44(%56,40)	64,03±5,69	
<b>Büyüme</b>				
<i>Tip I</i>	9(%5,40)	5(%55,60)	65,30±13,46	0,489
<i>Tip II</i>	78(%46,70)	49(%62,80)	47,49±5,27	
<i>Tip III</i>	71(%42,50)	48(%67,60)	45,39±5,66	
<i>Tip IV</i>	9(%5,40)	7(%77,80)	40,33±11,41	

<sup>ξ</sup>: n=111 kişi içerisindeki sayı ve oran olarak verilmiştir, <sup>ψ</sup>: risk altındaki hasta sayısı içerisindeki sayı ve oran. Hastaliksız sağkalım süresi ortalama±standart hata olarak verilmiştir, g:Log-rank testi



Desmoplazi derecesi ve TİL oranına göre OS farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ). Tomurcuklanma gözlenen ve gözlenmeyen hastalar arasında da OS farklılık göstermemektedir ( $p=0,118$ ).

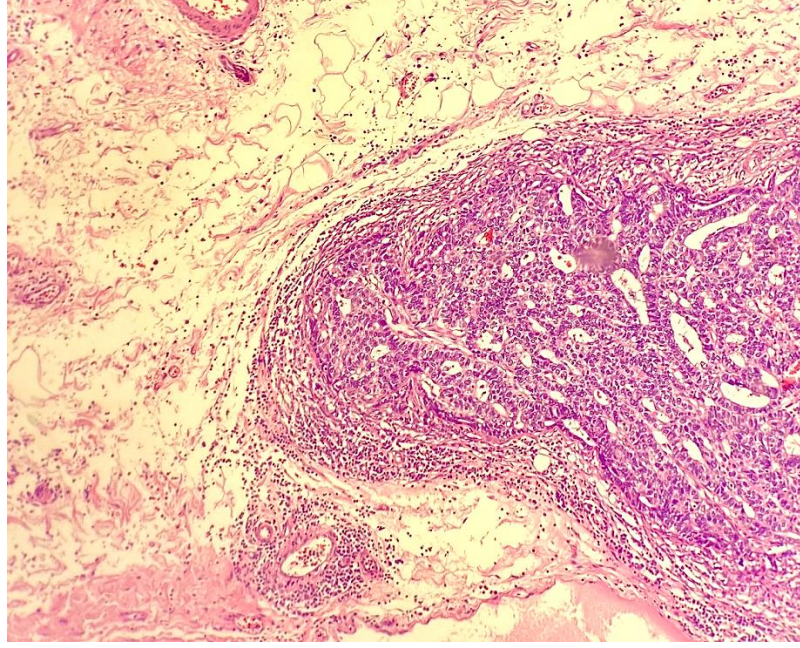
PNİ gözlenen hastalarda OS daha kısa olduğu saptanmıştır ( $p=0,010$ ). PNİ gözlenen hastalarda ortalama OS 38,61 ay; PNİ gözlenmeyen hastalarda 57,06 aydır. Benzer şekilde LVİ gözlenen hastalarda OS daha kısa olduğu belirlenmiştir ( $p=0,004$ ). LVİ gözlenen hastalarda ortalama OS 35,14; LVİ gözlenmeyen hastalarda 57,81 aydır (Tablo-28).

Mortalite üzerinde etkili olduğu düşünülen risk faktörlerini belirlemek amacıyla yapılan çalışmada tek değişkenli analizler çerçevesinde Tablo-29'da raporlanan değişkenler Cox regresyon analizi ile incelenmiş ve analiz sonrasında  $p<0.25$  kriterini sağlayan değişkenler çok değişkenli Cox regresyon modeline dahil edilmiştir. İlgili değişkenlerin tek değişkenli Cox regresyon analizi sonrasında  $p<0.25$  kriterini sağlayan değişkenler yaş, LNM, pT evresi, nüks, tümör çapı, histolojik derece, ülser, nekroz, desmoplazi, TİL, LVİ, PNİ ve TT olarak belirlenmiştir. Analizde değişken seçim yöntemi olarak geriye doğru seçim yöntemi benimsenmiş olup, 65 yaş ve üzeri hastalarda mortalite görülme riskinin 2,49 (hazard oranı [%95]:2,49[1,45-4,26];  $p=0,001$ ) kat daha fazla olduğu, LNM gözlenen hastalarda mortalite riskinin 3,14 (hazard oranı [%95]:3,14[1,80-5,46];  $p<0,001$ ) kat daha fazla olduğu, yine nüks gözlenen hastalarda mortalite riskinin 1,71 (hazard oranı [%95]:1,71[1,01-2,89];  $p=0,046$ ) kat daha fazla olduğu belirlenmiştir. Yüksek TİL düzeyinin mortalite riskini %52 (hazard oranı [%95]:0,48[0,26-0,90];  $p=0,022$ ) oranında azalttığı belirlenmiştir.

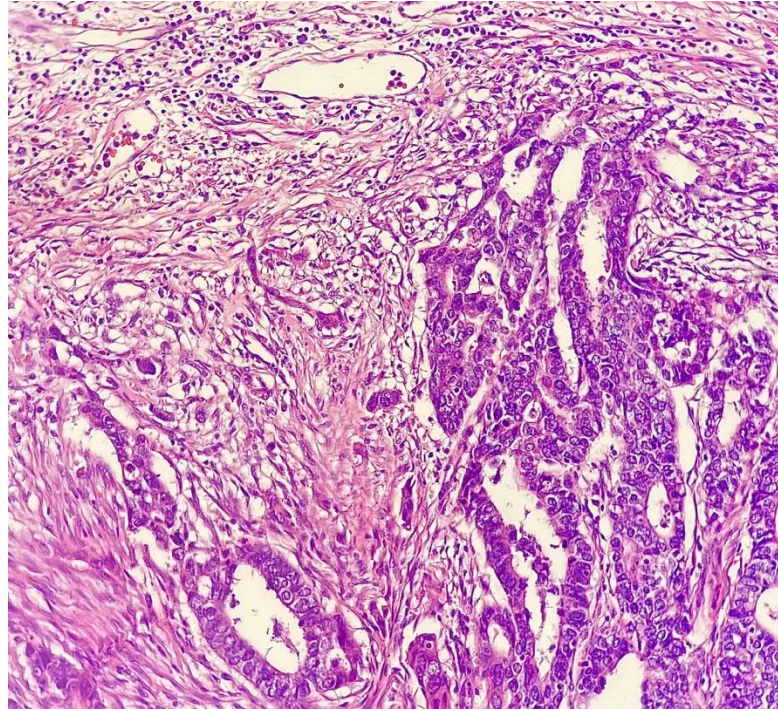
**Tablo-28:** Genel sağkalım (OS) süresinin histolojik derece, desmoplazi derecesi, lenfositik infiltrasyon (TİL), perinöral invazyon (PNI), lenfovasküler invazyon (LVI) ve tümör tomurcuklanması (TT) ile ilişkisi.

n=167	Hasta sayısı (%) <sup>ξ</sup>	Ex Sayısı (%) <sup>ψ</sup>	OS (Ay)	p-değeri
<b>Derece</b>				
Düşük	67(%40,10)	43(%64,20)	53,10±5,99	0,230
Yüksek	100(%59,90)	66(%66)	41,60±4	
<b>Desmoplazi</b>				
Yüksek	28(%16,80)	19(%67,90)	40,78±7,67	0,096
Düşük	119(%71,30)	79(%66,40)	43,70±4,09	
Yok	20(%12)	11(%55)	68,64±10,72	
<b>TİL</b>				
Yüksek	33(%19,80)	87(%64,90)	54,08±6,79	0,176
Düşük	134(%80,20)	22(%66,70)	45,21±4,19	
<b>PNI</b>				
Var	89(%53,30)	60(%67,40)	38,61±4,85	<b>0,010</b>
Yok	78(%46,70)	49(%62,80)	57,06±5,25	
<b>LVI</b>				
Var	79(%47,30)	56(%70,90)	35,14±4,43	<b>0,004</b>
Yok	88(%52,70)	53(%60,20)	57,81±5,32	
<b>TT</b>				
Var	145(%86,80)	96(%66,20)	45,54±3,91	0,118
Yok	22(%13,20)	13(%59,10)	60,89±9,46	

<sup>ξ</sup>: n=111 kişi içerisindeki sayı ve oran olarak verilmiştir, <sup>ψ</sup>: risk altındaki hasta sayısı içerisindeki sayı ve oran. Hastalısız sağkalım süresi ortalama±standart hata olarak verilmiştir, g:Log-rank testi

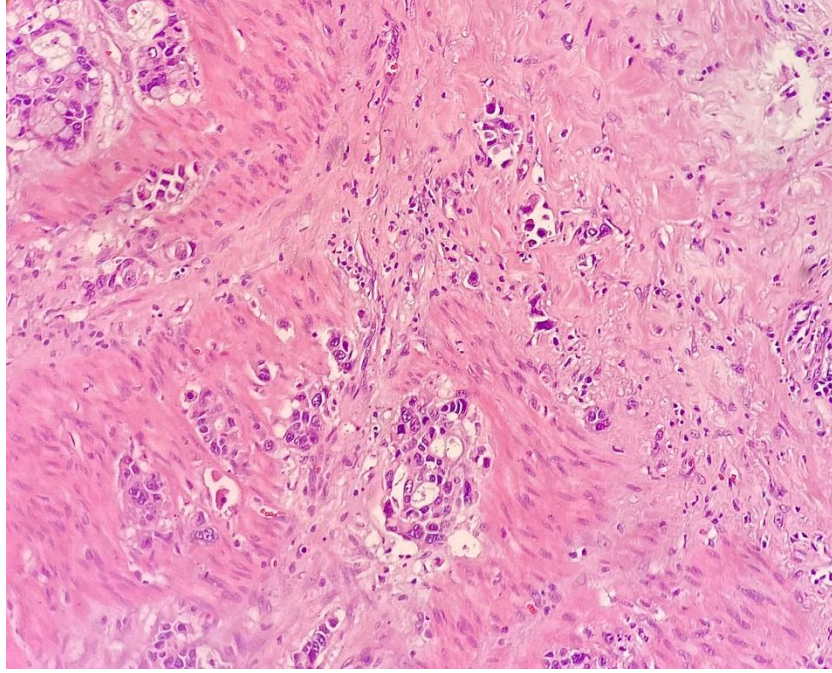


**Şekil-15:** Tümör tomurcuklanması izlenmeyen invaziv kenar (HE,200)

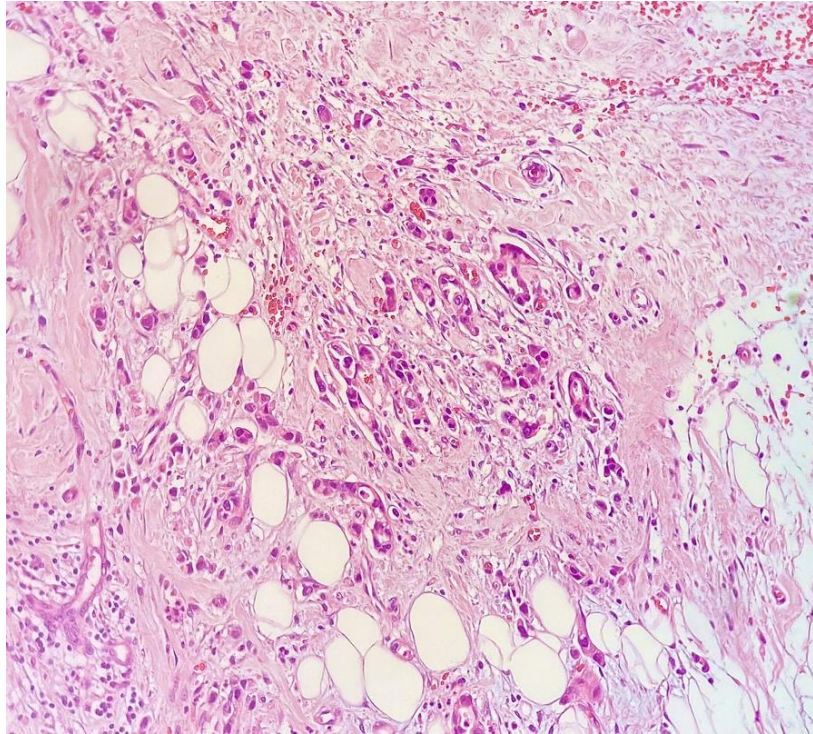


**Şekil-16:** Düşük dereceli tümör tomurcuklanması (HE,200)





**Şekil-17:** Orta dereceli tümör tomurcuklanması (HE,200)



**Şekil-18:** Yüksek dereceli tümör tomurcuklanması (HE,200)

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Mide kanseri, kansere bağlı ölüm nedenleri arasında erkeklerde 4., kadınlarda 5. sırada yer almakta, ve erkeklerde kadınlara göre iki kat daha sık gözlenmektedir (1). Çalışmamıza dahil edilen olguların %26,90'i kadın, %73,10'si erkek olup E/K oranı 2,71 olup literatür ile uyumluluk göstermektedir (38).

Gelişen multidisipliner tedavi yaklaşımlarına rağmen mide kanserinde 5 yıllık sağkalım %20-40 oranında olup en önemli prognostik parametre TNM evresidir (8). Ancak klinik sonuçların aynı evredeki hastalarda farklılık göstermesi ve bireyselleştirilmiş tedavi arayışı, mevcut prognostik parametreleri yetersiz kılmaktadır. Moleküler yöntemlerin yaygınlaşması ile birlikte tümör davranışını öngörme konusunda yapılan çalışmalar tümör mikroçevresi (TME) ve tümör tomurcuklanması (TT) üzerine yoğunlaştırılmış ve umut verici sonuçlara ulaşılmıştır (41,49,50,90,101,102). Tümör hücrelerinin invaziv sınır boyunca tek tek veya dört hücreye kadar gruplar halinde izlenmesi olarak tanımlanan TT, ilk olarak 1950'lerde Imai tarafından tanımlanmıştır. Zamanla biriken kanıtlar TT'nin başta kolorektal kanserler (KRK) olmak üzere mide, pankreas, baş boyun, akciğer ve meme gibi birçok solid organ tümöründe tümör progresyonu ve kısa hayatta kalma süresini öngören 'umut verici' prognostik biyobelirteç olduğunu göstermiştir. TT, KRK'de ek prognostik faktör olarak Uluslararası Kanser Kontrol Örgütü (IACC) tarafından resmen tanınmış ve DSÖ'nün 5. baskısında yer almıştır (8). Ayrıca yakın zamanda Avrupa'da ve Japonya'da KRK kılavuzlarına dahil edilmiştir (84).

2019'da Guo ve ark.'nın (36) 2178 hastayı kapsayan 7 çalışmayı incelendiği metaanalizinde, TT varlığı yüksek grade ve pT evresi ile ilişkilendirilmiştir. Yüksek derecede TT izlenen olgularda da LVI, LNM ve kısa OS ile anlamlı ilişki saptanmıştır (36). Mide tümörlerinde TT'nin histolojik değerlendirilmesi ve derecelendirmesi için rutin pratikte standart bir yaklaşım bulunmamaktadır. Bazı araştırmacılar ITBCC önerilerine uygun şekilde,

invaziv sınır boyunca en yoğun TT içeren 20'lik büyütme alanında sayım yaparakdeğerlendirmişlerdir. Örneğin Ulase ve ark (89), bu çalışmamızda kullandığımızı benzer şekilde, TT izlenmeyen olguları TT0, 1-4 arası TT izlenen olguları TT1, 5-9 arası TT izlenen olguları TT2, 10 ve üzeri TT izlenen olguları TT3 olarak sınıflandırmış, daha sonra TT1 ve TT2 olguları düşük, TT3 olguları yüksek TT olarak derecelendirmiştir. Dao ve ark (103) ise 0-4 TT izlenen olguları Bd1, 5-9 arası TT izlenen olguları TT2, 10 ve üzeri TT izlenen olguları TT3 olarak gruplandırıp TT1 ve TT2 olguları düşük, TT3 olguları yüksek TT olarak derecelendirmişlerdir. Kemi ve ark. (91) 10'dan az TT izlenen olguları düşük, 10 ve üzeri TT izlenen olguları yüksek olarak gruplandırmışlardır. Bazı araştırmacılar (93,104) 40'luk büyütme alanında, bazıları ise (94) 20'lik büyütme alanında tomurcuklanma durumunu 'var' ve 'yok' olarak kategorize ederek değerlendirmişlerdir. Kimi araştırmacılar (88,92,102,105,106) ise 'hotspot' yöntemi yerine birden fazla alanda TT sayarak bu alanlardaki TT ortalamasını kullanmışlardır. Çoğu çalışmada Lauren sınıflamasına göre hem intestinal, hem de diffüz mide kanseri olguları dahil edilmişse de TT'nin gelişim mekanizmasının doğası gereği diffüz mide kanseri olgularında anlamlı sonuç elde edilememiştir (89,91,103,105). Bu bulgular ışığında çalışmamıza yalnızca intestinal tip mide kanserleri dahil edilmiştir.

Erken mide kanseri olgularının değerlendirildiği çalışmalarda TT'yi ağırlıklı olarak lenf nodu metastazını öngörmedeki etkisi araştırırken, hem erken hem ileri evre olguların birlikte değerlendirildiği çalışmalar ise lenf nodu, uzak metastaz ve sağkalım süreleri ile ilişkisini değerlendirmişlerdir (93,94,104). Sadece erken evre (pT1) tanılı olgular ile yapılan Güllüoğlu ve ark.'nın (93) yaptığı çalışmada, TT tüm olguların %31'inde, Cao ve ark.'nın (104) yaptığı çalışmada ise %58'inde saptanmıştır. Hem erken, hem de ileri evre olguları içeren Ulase ve ark.'nın (89) yaptığı çalışmada ise olguların %74'ünde TT varlığı tespit edilmiştir. Çalışmamıza hem erken hem de ileri evre olgular dahil edilmiş olup TT gözlenme oranı %86 olarak saptandı. Yüksek TT gözlenme oranı Kemi ve ark.'nın (91) çalışmasında %55, Olsen ve ark.'nın (88) çalışmasında %63, Che ve ark.'nın (92) çalışmasında %49, Dao ve

ark.'nın (103) çalışmasında %45,9 oranında iken bizim çalışmamızda %31 oranında belirlendi.

Literatürde yaş ve TT varlığı arasındaki ilişki ile ilgili farklı sonuçlar mevcuttur. Cao ve ark. (104) TT izlenen olgularda izlenmeyen olgulara göre daha yüksek medyan yaş bildirirken, Kemi ve ark. (91) yüksek TT izlenen olgularda daha düşük medyan yaş saptamışlardır. Çalışmamızda Che ve ark. (92) ve Dao ve ark.'nın (103) çalışmalarına benzer şekilde TT varlığı ve derecesi ile yaş arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Bazı çalışmalar tümör çapının TT varlığı olan olgularda daha büyük olduğunu bildirmiştir (102,104,105). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak, medyan tümör çapı TT gözlenen hastalarda (5 cm), TT gözlenmeyenlere (3,5 cm) göre daha büyük saptandı.

Yapılan çalışmalarda ileri pT evresi ile TT arasında anlamlı ilişki bildirilmiştir (88,89,92,105,107). Çalışmamızda ileri evre olgularda TT varlığı istatistiksel olarak anlamlı olup, TT gözlenen grupta ileri evre (pT2, pT3, pT4a, pT4b) hastaların oranı %95,2 iken TT gözlenmeyen grupta %63,6 olarak saptandı. Benzer şekilde ileri evrelerin yüksek dereceli TT varlığı ile ilişkili olduğu belirlendi ( $p < 0,001$ ).

Literatürde yüksek histolojik derece ile TT varlığı arasında ilişki bulunmuştur (92,94). Ayrıca yüksek derece ile yüksek dereceli TT varlığı arasında da ilişki bulunduğu saptanmıştır (89,91). Zhang ve ark.'nın (102) yaptığı çalışmada ise yüksek ve düşük dereceli TT izlenen olgular arasında histolojik derece açısından farklılık saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda TT varlığı ile histolojik derece açısından anlamlı ilişki saptanmazken yüksek derece TT gözlenen olgularda yüksek histolojik derece varlığı diğer skor gruplarından belirgin üstünlük göstermektedir (%73,10).

TT, EMT sürecinde TME ile etkileşime giren tümör hücrelerinin migrasyon kabiliyeti kazanarak ana kitleden ayrılan invaziv karakterdeki hücreler topluluğu olarak kabul edilmektedir (101). TT ve TME'nin en önemli komponenti olan TİL arasındaki ilişki Zhang ve ark. (102) tarafından araştırılmış; TT izlenen ve izlenmeyen tümörler hem TİL yoğunluğu, hem de TİL'i meydana getiren çeşitli lenfosit altgruplarının (CD8, FOXP3, OX40, GrB)

dağılımı açısından incelenmiştir. Sonuç olarak TT izlenen olgularda daha düşük TİL yoğunluğu tespit etmişlerdir. Ek olarak TİL içeriğinin TT izlenen ve izlenmeyen tümörlerde değiştiğini bildirmişlerdir (102). Ancak çalışmamızda TT ile TİL derecesi arasında anlamlı ilişki tespit saptanmadı. Bunun nedeninin sadece TT alanlardaki TİL yoğunluğuna odaklanan Zhang ve ark aksine çalışmamızda TİL yoğunluğunu invaziv sınırdan değil de intratümöral olarak değerlendirmemiz; TİL yoğunluğunu ve TT dağılımını birbirinden bağımsız parametreler olarak ele almamız olabileceği düşünülmüştür.

TT ile TME komponentlerinden biri olan fibroblastların morfolojik yansıması olduğu düşünülen fibrozis arasındaki ilişki Che ve ark (92) tarafından incelenmiş ve TT izlenen olgularda desmoplazi derecesi daha yüksek olarak saptanmıştır. Ancak çalışmamızda desmoplazi derecesi ile TT arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi. Bu farklılığın sebebi Che ve ark.'nın aksine çalışmamıza sadece intestinal tip kanserleri dahil etmemiz olabileceği düşünüldü.

Literatürde LVİ ile TT arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmalarda hem TT izlenen ve izlenemeyen olgular arasında (88,94), hem de yüksek dereceli TT gözlenen olgular ile düşük dereceli TT gözlenen olgular arasında (89,105) farklılık bulunmuştur. Çalışmamızda LVİ varlığı ile TT varlığı arasında istatistiksel farklılık tespit edilmedi, ancak birlikte yüksek dereceli TT olgularında düşük dereceli TT olgularına göre daha yüksek oranda (%67,3) LVİ saptandı.

Yapılan çalışmalarda yüksek dereceli TT ve PNİ arasında ilişki bulunduğu belirtilmektedir (88,89). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak TT varlığının PNİ ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı saptandı ( $p < 0,001$ ). TT gözlenen grupta PNİ oranı %95,50; TT gözlenmeyen grupta ise %4,50 olarak belirlendi. Ayrıca yüksek dereceli TT olgularında diğer skorlara göre daha yüksek oranda (%67,3) PNİ varlığı belirlendi.

TT'nin erken evre mide kanseri olgularda LNM'yi öngörmek açısından öneminin araştırıldığı çalışmalarda TT izlenen olgularda LNM gözlenme oranı daha yüksek tespit edilmiştir (93,94). Ayrıca TT derecesi ve LNM gözlenmesi arasında da anlamlı ilişki tanımlanmıştır (88,91,102,103,105). Çalışmamızda



literatür ile uyumlu olarak hem TT varlığı hem de yüksek TT derecesi ile LMN gözlenmesi arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki tespit edildi ( $p<0,001$ ). TT gözlenen grupta LNM oranı %71, gözlenmeyen grupta %31 oranında saptandı.

TT ile uzak organ metastazı arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalarda TT gözlenen olguların daha fazla uzak organ metastazı yaptıkları; yüksek dereceli TT gözlenmesinin düşük dereceli TT gözlenmesine göre uzak organ metastazı riskini arttırdığı ifade edilmiştir (89,92,105). Ancak çalışmamızda TT ile uzak organ metastazı arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

TT ve nüks gelişimi arasındaki ilişki sınırlı sayıda çalışmada araştırılmış, TT'nin nüks gelişimiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (88,103). Olsen ve ark. (88) çalışmasında düşük dereceli TT bulunan hiçbir hastada nüks izlenmez iken, yüksek dereceli TT bulunan hastalarda %27 oranında nüks saptamışlardır. Dao ve ark. (103) TT izlenmeyen hastalarda %5, izlenen hastalarda %56 oranında nüks geliştiğini bildirmişlerdir. Ancak çalışmamızda TT ile nüks gözlenmesi arasında ilişki belirlenmedi.

TT'nin prognostik öneminin fark edilmesiye ortaya çıkan çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalara göre TT'nin OS ve DFS sürelerini etkilediği; TT gözlenen olguların gözlenmeyen olgulara göre, yüksek dereceli TT izlenen olguların ise düşük dereceli TT gözlenen olgulara göre daha kısa OS ve DFS süresine sahip oldukları bildirilmiştir (89,92,102,103,105–107). Ancak çalışmamızda TT ile ortalama OS ve DFS süreleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Morfolojik değerlendirme kriterleri ve prognostik önemi bakımından meme kanserinde iyi tanımlanmış bir parametre olan TİL, mide kanserinde de son zamanlarda araştırılmış; ancak çelişkili sonuçlara ulaşılmıştır. Örneğin literatürdeki bazı veriler hem intratümöral, hem de stromal artmış CD8+T lenfosit infiltrasyonunu artmış OS ve DFS ile ilişkilendirilirken (71,72), başka bir çalışmada (73) artmış CD8+T lenfosit infiltrasyonu düşük OS süresi ve artmış PD-L1 ekspresyonu ile ilişkilendirilmiştir. Başka çalışmalarda yüksek intratümöral FOXP3+Treg yoğunluğu ve artmış intratümöral Treg/CD8+ oranı düşük OS ile, yüksek stromal FOXP3+Treg yoğunluğu uzun OS ile

ilişkilendirilmiştir. Bu sonuçlar TİL'in yoğunluğu kadar içeriğinin de tümör progresyonunda belirleyici faktör olduğunu bildirmektedir (108).

2019 yılında Zhang ve ark. (69) tarafından 1033 mide kanseri olgusu TİL'in morfolojik olarak değerlendirilmesi için en uygun yöntemi bulmak amacıyla incelenmiş, yapılan kapsamlı kohort çalışmasında TİL değerlendirmede etkili yöntemin hem tümör santralinde, hem de invaziv sınırdaki TİL'in yoğunluk ve şiddetinin kombinasyonu ile elde edilen total TİL skoru olduğunu tanımlamışlardır. Ayrıca yüksek TİL skoruna sahip tümörlerin daha küçük tümör çapı, daha düşük histolojik derece ve pT evresi, daha düşük oranda LNM, LVİ, PNI varlığı ve daha uzun ortalama OS süresi ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda yüksek dereceli TİL izlenen hastalarda mortalite riski %52 oranında azalırken ortalama OS ve DFS sürelerinde anlamlı farklılık bulunmadı.

Tümör diferansiyasyonun göstergesi olan histolojik derece, mide kanserinde iyi bilinen prognostik faktörlerdendir (9,37,38). Adachi ve ark. (109) iyi diferansiye tümörlü hastalarda 5 yıllık OS oranının %42, kötü diferansiye olanlarda %14 oranında olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda kötü diferansiyasyon ile ileri pT evresi, LVİ ve LNM varlığı arasında anlamlı ilişki saptandı; ancak ortalama DFS ve OS süreleri arasında ilişki belirlenmedi.

LVİ, mide kanserinde daha çok erken evre olgularda LNM riskini belirlemek için kullanılan bağımsız kötü prognostik belirteçdir. Du ve ark.'nın (94) pT1 evre olgularda LNM'yi öngören parametreleri araştırıldıkları çok merkezli çalışmalarında 621 gastrektomi materyalinin retrospektif olarak incelenmesi sonucunda LVİ gözlenen olgularda LNM varlığı %59 oranında; gözlenmeyen hastalarda ise %20 oranında tespit edilmiştir. Fujikawa ve ark. (110) LVİ'nin mide kanserindeki klinik önemini araştırdıkları retrospektif çalışmada ise erken ve ileri evre olgulardan oluşan 2090 hasta LVİ gözlenen ve gözlenmeyen olgular olarak iki gruba ayrılarak incelenmiş ve LVİ varlığı ile büyük tümör çapı, ileri pT evresi ve LNM varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Ek olarak LVİ izlenen olgularda 5 yıllık OS %73 oranında, izlenmeyen olgularda ise %91 oranında olduğu bildirilmiştir (110). Çalışmamızda olguların %47,3'ünde LVİ mevcut olup, LVİ varlığı ile büyük

tümör çapı, PNİ, LNM ve uzak organ metastazı varlığı arasında anlamlı ilişki saptandı. LVİ gözlenen hastalarda ortalama DFS süresi 56 ay, gözlenmeyenlerde 96 ay; LVİ gözlenen olgularda OS süresi 35 ay, gözlenmeyenlerde ise 57 ay olarak belirlenerek, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p<0,001$ ). Ayrıca LVİ izlenen olgularda nüks gelişme riski 2,72 kat daha yüksek olarak belirlendi.

Perinöral invazyon (PNİ), tümör hücrelerinin perinöryum veya nöral fasiküller boyunca infiltrasyonu ile karakterize tümörün agresif biyolojik davranışını temsil eden lokal yayılım yoludur. Mide kanserinde PNİ gözlenme oranı %31.7 ile %65.0 arasında değişmektedir (111). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak olguların %53,3'ünde PNİ saptandı.

PNİ pankreas, prostat ve kolorektal kanserlerde nüks ve kötü sağkalım ile ilişkilidir. Ancak literatürde mide kanserinde PNİ'nin prognostik önemi ile ilgili farklı bilgiler bulunmaktadır (111,112). Bazı çalışmalar PNİ'yi rezeksiyon yapılan hastalar için yararlı bir prognostik faktör olarak tanımlarken, diğer çalışmalarda PNİ'nin TNM evresi ve iyi bilinen klinikopatolojik faktörlerden daha fazla ek prognostik öngörü sağlayamadığını bildirmiştir. Jiang ve ark.'nın (111) mide kanseri evrelemesinde PNİ'nin önemini araştırdıkları 1560 olguluk çalışmalarında PNİ varlığı ile büyük tümör çapı, ileri pT evresi ve LNM varlığı arasında anlamlı ilişkili saptamışlardır. PNİ izlenen olgularda 5 yıllık OS %56 oranında, gözlenmeyenlerde %22 oranında olduğunu ifade etmişlerdir. Benzer şekilde Zhao ve ark.'nın (112) 7004 olguyu kapsayan metaanaliz çalışmasında mide kanserinde PNİ ve LVİ varlığı ile ileri pT evresi, LNM varlığı ve daha kısa ortalama OS süresi arasında anlamlı ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda PNİ varlığı ile büyük tümör çapı, ileri pT evresi ve uzun ortalama OS süresi ile anlamlı ilişki bulunurken, nüks gelişimi, uzak organ metastazı ve ortalama DFS süresi ile anlamlı ilişki saptanmadı. PNİ gözlenen olgularda ortalama OS süresi 38 ay, izlenmeyen olgularda ise 57 ay olarak belirlendi.

Çalışmamızda OS süresine etkili faktörler olarak pT evresi, PNİ, LVİ, LNM varlığı ve nüks gözlenmesi olarak saptandı. Yaş, cinsiyet, makroskopik büyüme paterni, TT varlığı ve yoğunluğu, desmoplazi derecesi ve TİL yoğunluğunun ortalama OS süresi üzerine etkisi belirlenmedi.

Mortalite riskinin 65 yaş ve üzeri hastalarda 2,49 kat, LNM gözlenen hastalarda 3,14 kat, nüks gözlenen hastalarda ise 1,71 kat daha fazla olduğu belirlendi.

## SONUÇ

Çalışmamız sonucunda elde edilen bulgular aşağıda sıralanmıştır:

- Mide adenokarsinomunda tümör tomurcuklanması varlığı ile büyük tümör çapı, ileri pT evresi, yüksek histolojik derece, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon ve bölgesel lenf nodu tutulumu arasında anlamlı ilişki bulunmaktadır.
- Yüksek derecede intratümöral lenfositik infiltrasyon (TİL) izlenen hastalarda mortalite riski %52 oranında azalmaktadır.
- Tümörün kötü diferansiyasyon göstemesi ile ileri pT evresi, lenfovasküler invazyon ve lenfovasküler invazyon varlığı arasında anlamlı ilişki bulunmaktadır.
- Lenfovasküler invazyon varlığı ile büyük tümör çapı, perinöral invazyon, bölgesel lenf nodu ve uzak organ metastazı gözlenmesi arasında anlamlı ilişki bulunmaktadır.
- Lenfovasküler invazyon gözlenen hastalarda gözlenmeyenlere göre ortalama hastaliksız sağkalım süresi daha kısadır (56 ve 96 ay). Benzer şekilde ortalama genel sağkalım süresi de daha kısadır (35 ve 57 ay).
- Lenfovasküler invazyon gözlenen hastalarda gözlenmeyenlere göre nüks gelişme riski 2,72 kat daha yüksektir.
- Perinöral invazyon varlığı ile büyük tümör çapı, ileri pT evresi arasında ilişki bulunmaktadır. Perinöral invazyon gözlenen hastalarda gözlenmeyenlere göre ortalama genel sağkalım süresi daha kısadır (38 ve 57 ay).
- Mevcut bulgular ile mide intestinal tip adenokarsinomunun rutin histopatolojik değerlendirmesinde histolojik derece, lenfovasküler invazyon ve perinöral invazyon mevcut parametrelere ek olarak tümör tomurcuklanması varlığı, derecesi ve tümörü infiltre eden lenfositlerin yoğunluğunun da prognostik parametre olarak kullanılabileceği öngörülmüştür.

## KAYNAKLAR

1. 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. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49.
2. Alipour M. Molecular Mechanism of Helicobacter pylori-Induced Gastric Cancer. *J Gastrointest Cancer.* 2021;52(1):23–30.
3. Marano L, D'Ignazio A, Cammillini F, et al. Comparison between 7th and 8th edition of AJCC TNM staging system for gastric cancer: Old problems and new perspectives. *Translational Gastroenterology and Hepatology.* 2019;4(April):2–5.
4. Cristescu R, Lee J, Nebozhyn M, et al. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. *Nat Med.* 2015;21(5):449–56.
5. Ren N, Liang B, Li Y. Identification of prognosis-related genes in the tumor microenvironment of stomach adenocarcinoma by TCGA and GEO datasets. *Biosci Rep.* 2020;40(10):1–13.
6. Gullo I, van der Post RS, Carneiro F. Recent advances in the pathology of heritable gastric cancer syndromes. *Histopathology [Internet].* 2021 Jan 1 [cited 2021 Nov 21];78(1):125–47.
7. Machlowska J, Baj J, Sitarz M, et al. Gastric cancer: Epidemiology, risk factors, classification, genomic characteristics and treatment strategies. *Int J Mol Sci.* 2020;21(11).
8. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al for the WC of TEB. Digestive System Tumours WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 1. WHO Classification of Tumors Editorial Board, editor. IARC press; 2019. 85–95 p.
9. Yaprak G. Prognostic factors for survival in patients with gastric cancer:

- single institution experience. *North Clin Istanbul*. 2019;7(2):146–52.
10. Correa P, Haenszel W, Cuello C, et al. A Model for Gastric Cancer Epidemiology. *Lancet*. 1975;306(7924):58–60.
  11. Güner T, G Akyol. Mide Kanseri ve Prekürsör Lezyonlar : Güncel ve Moleküler Sınıflama. *Gastrointest Patolojide Yenilikler 1 Baskı Ankara Türkiye Klin*. 2019;4(2):22–8.
  12. Correa P, Piazuelo MB. The gastric precancerous cascade. *J Dig Dis*. 2012;13(1):2–9.
  13. Kawai S, Wang C, Lin Y, et al. Lifetime incidence risk for gastric cancer in the *Helicobacter pylori*-infected and uninfected population in Japan: A Monte Carlo simulation study. *Int J Cancer*. 2021;(July):1–10.
  14. Okuda M, Osaki T, Lin Y, et al. Low Prevalence and Incidence of *Helicobacter pylori* Infection in Children: A Population-Based Study in Japan. *Helicobacter*. 2015;20(2):133–8.
  15. Bizzaro N, Antico A, Villalta D. Autoimmunity and gastric cancer. *Int J Mol Sci*. 2018;19(2):1–14.
  16. Yue H, Shan L, Bin L. The significance of OLGA and OLGIM staging systems in the risk assessment of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer*.
  17. Raza M, Bhatt H. Atrophic Gastritis. *Tijdschr Geneeskd [Internet]*. 2021 Aug 8 [cited 2021 Nov 23];58(18):1212–4.
  18. Shah SC, Gawron AJ, Mustafa RA. Histologic Subtyping of Gastric Intestinal Metaplasia: Overview and Considerations for Clinical Practice. *Gastroenterology*. 2020;158(3):745–50.
  19. Lewin D, Lewin KJ. Stomach. In: *Modern Surgical Pathology*. 2009. p. 673–718.
  20. Song XH, Zhang WH, Kai-Liu, et al. Prognostic impact of Borrmann classification on advanced gastric cancer: A retrospective cohort from a single institution in western China. *World J Surg Oncol*. 2020;18(1):1–11.

21. Yamashita K, Hosoda K, Katada et al. Survival outcome of Borrmann type IV gastric cancer potentially improved by multimodality treatment. *Anticancer Res.* 2015;35(2):897–906.
22. Wang S, Dong D, Zhang W, et al. Specific Borrmann classification in advanced gastric cancer by an ensemble multilayer perceptron network: a multicenter research. *Med Phys.* 2021;48(9):5017–28.
23. Sano T, Kodera Y. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer.* 2011;14(2):101–12.
24. Şenates E, İnce AT. Erken Mide Kanseri. *Güncel Gastroenteroloji.* 2011;15(3):161–6.
25. Wang XY, Yan J, Wu J, et al. A Comparison by Meta-Analysis of Papillary Early Gastric Carcinoma to Its Tubular Counterpart for the Risk of Lymph Node Metastasis and Submucosal Invasion. *J Clin Gastroenterol.* 2019;53(1):E19–24.
26. Mariette C, Carneiro F, Grabsch HI, et al. Consensus on the pathological definition and classification of poorly cohesive gastric carcinoma. *Gastric Cancer [Internet].* 2019;22(1):1–9.
27. Yashiro M, Hirakawa K. Cancer–Stromal Interactions in Scirrhous Gastric Carcinoma. *Cancer Microenvironment.* 2021;3(1):127.
28. Seo HS, Lee GE, Kang MG, et al. Mixed Histology Is a Risk Factor for Lymph Node Metastasis in Early Gastric Cancer. *J Surg Res.* 2019;236:271–7.
29. Lim H, Park YS, Lee JH, et al. Features of Gastric Carcinoma With Lymphoid Stroma Associated With Epstein-Barr Virus. *Clinical Gastroenterol Hepatology.* 2015;13(10):1738-1744.e2.
30. Arora K, Bal M, Shih A, et al. Fetal-type Gastrointestinal Adenocarcinoma: A Morphologically Distinct Entity With Unfavourable Prognosis. *J Clin Pathol.* 2018;71(3):221–7.
31. Kano M, Hihara J, Kaneko M, et al. Gastrectomy for invasive micropapillary carcinoma is associated with poorer disease-free and



- disease-specific survival. *Int J Clin Oncol* [Internet]. 2019;24(12):1565–73.
32. Ushiku T, Kunita A, Kuroda R, et al. Oxyntic gland neoplasm of the stomach: expanding the spectrum and proposal of terminology. *Mod Pathol*. 2020;33(2):206–16.
  33. Bass AJ, Thorsson V, Shmulevich I, et al. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014;513(7517):202–9.
  34. Sano T, Coit DG, Kim HH, et al. Proposal of a new stage grouping of gastric cancer for TNM classification: International Gastric Cancer Association Staging Project. *Gastric Cancer*. 2017;20(2):217–25.
  35. Jiang Y, Zhang Q, Hu Y, et al. ImmunoScore Signature: A Prognostic and Predictive Tool in Gastric Cancer. *Ann Surg*. 2018;267(3):504–13.
  36. Yi-Xian Guo, Zi-Zhen Zhang, Gang Zhao E-HZ. Prognostic and pathological impact of tumor budding in gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastrointest Oncol*. 2019;11(10):768–932.
  37. Pattison S, Mann GB, Crosthwaite G, et al. Predictors of outcome after surgery for gastric cancer in a Western cohort. *ANZ J Surg*. 2016;86(6):469–74.
  38. Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, et al. Gastric cancer. *Lancet*. 2020;396(10251):635–48.
  39. Odze RD, Goldblum JR. *Odze and Goldblum Surgical Pathology of the Gastrointestinal Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas*, 3th edition. 2015. 707–721 p.
  40. Article S. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). *Gastric Cancer*. 2021;24(1):1–21.
  41. Díaz Del Arco C, Ortega Medina L, Estrada Muñoz L, et al. Is there still a place for conventional histopathology in the age of molecular medicine? Laurén classification, inflammatory infiltration and other

- current topics in gastric cancer diagnosis and prognosis. *Histology and Histopathology*. 2021;36(6):505–14.
42. Adashek JJ, Arroyo-Martinez Y, Menta AK, et al. Therapeutic Implications of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) in the Treatment of Metastatic Gastric/GEJ Cancer. *Front Oncol*. 2020;10(August):1–6.
  43. Boku N. HER2-positive gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2014;17(1):1–12.
  44. Oya Y, Hayakawa Y, Koike K. Tumor microenvironment in gastric cancers. *Cancer Sci*. 2020;111(8):2696–707.
  45. Mantovani A, Marchesi F, Malesci A, et al. Tumour-associated macrophages as treatment targets in oncology. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017;14(7):399–416.
  46. Kalluri R. The biology and function of fibroblasts in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2016;16(9):582–98.
  47. Newman AM, Liu CL, Green MR, et al. Robust enumeration of cell subsets from tissue expression profiles. *Nat Methods*. 2015;12(5):453–7.
  48. Yoshihara K, Shahmoradgoli M, Martínez E, et al. Inferring tumour purity and stromal and immune cell admixture from expression data. *Nat Commun*. 2013;4.
  49. Zeng D, Li M, Zhou R, et al. Tumor microenvironment characterization in gastric cancer identifies prognostic and immunotherapeutically relevant gene signatures. *Cancer Immunol Res*. 2019;7(5):737–50.
  50. Wei S, Lu J, Lou J, et al. Gastric Cancer Tumor Microenvironment Characterization Reveals Stromal-Related Gene Signatures Associated With Macrophage Infiltration. *Front Genet*. 2020;11(June):1–16.
  51. Berdiel-Acer M, Sanz-Pamplona R, Calon A, et al. Differences between CAFs and their paired NCF from adjacent colonic mucosa reveal functional heterogeneity of CAFs, providing prognostic information. *Mol*

- Oncol. 2014;8(7):1290–305.
52. Baj J, Brzozowska K, Forma A, et al. Immunological aspects of the tumor microenvironment and epithelial-mesenchymal transition in gastric carcinogenesis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(7).
  53. Hasegawa T, Yashiro M, Nishii T, et al. Cancer-associated fibroblasts might sustain the stemness of scirrhous gastric cancer cells via transforming growth factor- $\beta$  signaling. *Int J Cancer.* 2014;134(8):1785–95.
  54. Karakasheva TA, Lin EW, Tang Q, et al. IL-6 mediates cross-talk between tumor cells and activated fibroblasts in the tumor microenvironment. *Cancer Res.* 2018;78(17):4957–70.
  55. Quante M, Tu SP, Tomita H, et al. Bone Marrow-Derived Myofibroblasts Contribute to the Mesenchymal Stem Cell Niche and Promote Tumor Growth. *Cancer Cell [Internet].* 2011;19(2):257–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccr.2011.01.020>
  56. Rihawi K, Ricci AD, Rizzo A, et al. Tumor-associated macrophages and inflammatory microenvironment in gastric cancer: Novel translational implications. *Int J Mol Sci.* 2021;22(8).
  57. Gaggioli C, Hooper S, Hidalgo-Carcedo C, et al. Fibroblast-led collective invasion of carcinoma cells with differing roles for RhoGTPases in leading and following cells. *Nat Cell Biol.* 2007;9(12):1392–400.
  58. Xu G, Zhang B, Ye J, et al. Exosomal miRNA-139 in cancer-associated fibroblasts inhibits gastric cancer progression by repressing mmp11 expression. *Int J Biol Sci.* 2019;15(11):2320–9.
  59. Liu J, Huang C, Peng C, et al. Stromal fibroblast activation protein alpha promotes gastric cancer progression via epithelial-mesenchymal transition through Wnt/ $\beta$ -catenin pathway. *BMC Cancer.* 2018;18(1):1–10.
  60. Gambardella V, Castillo J, Tarazona N, et al. The role of tumor-associated macrophages in gastric cancer development and their

potential as a therapeutic target. *Cancer Treat Rev* [Internet]. 2020;86(March):102015. 5

61. Kim KJ, Wen XY, Yang HK, et al. Prognostic implication of M2 macrophages are determined by the proportional balance of tumor associated macrophages and tumor infiltrating lymphocytes in microsatellite-unstable gastric carcinoma. *PLoS One*. 2015;10(12):1–24.
62. Biswas SK, Mantovani A. Macrophage plasticity and interaction with lymphocyte subsets: Cancer as a paradigm. *Nat Immunol*. 2010;11(10):889–96.
63. Lee K, Hwang H, Nam KT. Immune response and the tumor microenvironment: How they communicate to regulate gastric cancer. *Gut Liver*. 2014;8(2):131–9.
64. Mantovani A, Sica A. Macrophages, innate immunity and cancer: balance, tolerance, and diversity. *Curr Opin Immunol* [Internet]. 2010;22(2):231–7.
65. Lin CN, Wang CJ, Chao YJ, et al. The significance of the co-existence of osteopontin and tumor-associated macrophages in gastric cancer progression. *BMC Cancer*. 2015;15(1):1–10.
66. Baumann T, Dunkel A, Schmid C, et al. Regulatory myeloid cells paralyze T cells through cell–cell transfer of the metabolite methylglyoxal. *Nat Immunol* [Internet]. 2020;21(5):555–66.
67. Sade-Feldman M, Kanterman J, Ish-Shalom E, et al. Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Blocks Differentiation and Enhances Suppressive Activity of Immature Myeloid Cells during Chronic Inflammation. *Immunity* [Internet]. 2013;38(3):541–54.
68. Ostrand-Rosenberg S, Fenselau C. Myeloid-Derived Suppressor Cells: Immune-Suppressive Cells That Impair Antitumor Immunity and Are Sculpted by Their Environment. *J Immunol*. 2018;200(2):422–31.
69. Zhang D, He W, Wu C, et al. Scoring system for tumor-infiltrating

- lymphocytes and its prognostic value for gastric cancer. *Front Immunol*. 2019;10(JAN):1–11.
70. Salgado R, Denkert C, Demaria S, et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILS) in breast cancer: Recommendations by an International TILS Working Group 2014. *Ann Oncol* [Internet]. 2015;26(2):259–71.
  71. Liu K, Yang K, Wu B, et al. Tumor-infiltrating immune cells are associated with prognosis of gastric cancer. *Med (United States)*. 2015;94(39):e1631.
  72. Kim KJ, Lee KS, Cho HJ, et al. Prognostic implications of tumor-infiltrating FoxP3+ regulatory T cells and CD8+ cytotoxic T cells in microsatellite-unstable gastric cancers. *Hum Pathol* [Internet]. 2014;45(2):285–93.
  73. Thompson ED, Zahurak M, Murphy A, et al. Patterns of PD-L1 expression and CD8 T cell infiltration in gastric adenocarcinomas and associated immune stroma. *Gut*. 2016;66(5):794–801.
  74. Mao M, Yu Q, Huang R, et al. Stromal score as a prognostic factor in primary gastric cancer and close association with tumor immune microenvironment. *Cancer Med*. 2020;9(14):4980–90.
  75. Ju X, Shen R, Huang P, et al. Predictive relevance of PD-L1 expression with pre-existing TILs in gastric cancer. *Oncotarget*. 2017;8(59):99372–81.
  76. Amedei A, Della Bella C, Silvestri E, et al. T cells in gastric cancer: Friends or foes. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012.
  77. Liu X, Yu H, Yan C, et al. Plasmacytoid dendritic cells and ICOS+ regulatory T cells predict poor prognosis in gastric cancer: A pilot study. *J Cancer*. 2019;10(26):6711–5.
  78. Gajewski TF, Schreiber H, Fu YX. Innate and adaptive immune cells in the tumor microenvironment. *Nat Immunol*. 2013;14(10):1014–22.
  79. Lazăr DC, Avram MF, Romoșan I, et al. Prognostic significance of tumor

- immune microenvironment and immunotherapy: Novel insights and future perspectives in gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2018;24(32):3567–676.
80. Teng MWL, Ngiow SF, Ribas A. Classifying cancers based on T cell infiltration and PD-L1. *Cancer Res.* 2015;75(11):2139–45.
  81. Kim TS, Da Silva E, Coit DG, Tang LH. Intratumoral Immune Response to Gastric Cancer Varies by Molecular and Histologic Subtype. *Am J Surg Pathol.* 2019;43(6):851–60.
  82. Gil M, Seshadri M, Komorowski MP, et al. Targeting CXCL12/CXCR4 signaling with oncolytic virotherapy disrupts tumor vasculature and inhibits breast cancer metastases. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(14):1291–300.
  83. Liu Y, Cao X. Characteristics and Significance of the Pre-metastatic Niche. *Cancer Cell.* 2016;30(5):668–81.
  84. Lugli A, Zlobec I, Berger MD, et al. Tumour budding in solid cancers. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021;18(2):101–15.
  85. Berg KB, Schaeffer DF. Tumor budding as a standardized parameter in gastrointestinal carcinomas: More than just the colon. *Mod Pathol.* 2018;31(6):862–72.
  86. Lugli A, Karamitopoulou E, Zlobec I. Tumour budding: A promising parameter in colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2012;106(11):1713–7.
  87. Lugli A, Kirsch R, Ajioka Y, et al. Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016. *Mod Pathol.* 2017 Sep 1;30(9):1299–311.
  88. Olsen S, Jin L, Fields RC, Yan Y. Tumor budding in intestinal-type gastric adenocarcinoma is associated with nodal metastasis and recurrence. *Hum Pathol.* 2017;68:26–33.
  89. Ulase D, Heckl S, Behrens HM. Prognostic significance of tumor budding assessed in gastric carcinoma according to the criteria of the

- International Tumour Budding Consensus Conference. *Histopathology*. 2020;76(3):433–46.
90. Zlobec I, Berger MD, Lugli A. Tumour budding and its clinical implications in gastrointestinal cancers. *Br J Cancer* [Internet]. 2020;123(5):700–8.
  91. Kemi N, Eskuri M, Ikäläinen J, et al. Tumor budding and prognosis in gastric adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2019;43(2):229–34.
  92. Che K, Zhao Y, Qu X, et al. Prognostic significance of tumor budding and single cell invasion in gastric adenocarcinoma. *Onco Targets Ther*. 2017;10:1039–47.
  93. Gulluoglu M, Yegen G, Ozluk Y, et al. Tumor budding is independently predictive for lymph node involvement in early gastric cancer. *Int J Surg Pathol*. 2015;23(5):349–58.
  94. Du M, Chen L, Cheng Y, et al. Tumor Budding and Other Risk Factors of Lymph Node Metastasis in Submucosal Early Gastric Carcinoma: A Multicenter Clinicopathologic Study in 621 Radical Gastrectomies of Chinese Patients. *Am J Surg Pathol*. 2019;43(8):1074–82.
  95. Kohler I, Bronsert P, Timme S, et al. Detailed analysis of epithelial-mesenchymal transition and tumor budding identifies predictors of long-term survival in pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015;30(S1):78–84.
  96. Galván JA, Zlobec I, Wartenberg M, et al. Expression of E-cadherin repressors SNAIL, ZEB1 and ZEB2 by tumour and stromal cells influences tumour-budding phenotype and suggests heterogeneity of stromal cells in pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2015;112(12):1944–50.
  97. Jensen DH, Dabelsteen E, Specht L, et al. Molecular profiling of tumour budding implicates TGFβ-mediated epithelial-mesenchymal transition as a therapeutic target in oral squamous cell carcinoma. *J Pathol*. 2015;236(4):505–16.
  98. Carr I, Levy M, Watson P. The invasive edge: invasion in colorectal

- cancer. *Clin Exp Metastasis*. 1986;4(2):129–39.
99. Bronsert P, Enderle-Ammour K, Bader M, et al. Cancer cell invasion and EMT marker expression: a three-dimensional study of the human cancer-host interface. *J Pathol*. 2014;234(3):410–22.
  100. Prall F, Ostwald C, Linnebacher M. Tubular invasion and the morphogenesis of tumor budding in colorectal carcinoma. *Hum Pathol*. 2009;40(10):1510–2.
  101. Grigore AD, Jolly MK, Jia D, et al. Tumor budding: The name is EMT. partial EMT. *J Clin Med*. 2016;5(5):1–23.
  102. Zhang N, Wang D, Duan Y, et al. The special immune microenvironment of tumor budding and its impact on prognosis in gastric adenocarcinoma. *Pathol Res Pract*. 2020;216(6):152926.
  103. Dao T, Nguyen C, Nguyen QT, et al. Evaluation of Tumor Budding in Predicting Survival for Gastric Carcinoma Patients in Vietnam. *Cancer Control*. 2020;27(1):1–12.
  104. Cao L, Wang Z, Duan L, Wei L. Analysis of Endoscopy Findings to Identify Early Gastric Cancers with Tumor Budding: A Retrospective Study. *J Gastrointest Surg*. 2021;25(7):1706–15.
  105. Tanaka K, Shimura T, Kitajima T, et al. Tropomyosin-related receptor kinase B at the invasive front and tumour cell dedifferentiation in gastric cancer. *Br J Cancer*. 2014;110(12):2923–34.
  106. Qi B, Liu L, Pan Y, et al. Prognostic significance of peritumoural and intratumoural budding in intestinal-type gastric adenocarcinoma. *Arab J Gastroenterol [Internet]*. 2020;21(2):111–6.
  107. Kemi N, Eskuri M, Herva A, et al. Tumour-stroma ratio and prognosis in gastric adenocarcinoma. *Br J Cancer [Internet]*. 2018;119(4):435–9.
  108. Zhang N, Cao M, Duan Y, et al. Prognostic role of tumor-infiltrating lymphocytes in gastric cancer: a meta-analysis and experimental validation. *Arch Med Sci*. 2019;16(5):1092–103.
  109. Lu J, Chen Y, Liu Y, et al. Clinical significance of prognostic score based



- on age, tumor size, and grade in gastric cancer after gastrectomy. *Cancer Manag Res*. 2018;10:4279–86.
110. Fujikawa H, Koumori K, Watanabe H, et al. The clinical significance of lymphovascular invasion in gastric cancer. *In Vivo (Brooklyn)*. 2020;34(3):1533–9.
  111. Jiang N, Deng JY, Liu Y, et al. Incorporation of perineural invasion of gastric carcinoma into the 7th edition tumor–node–metastasis staging system. *Tumor Biol*. 2014;35(9):9429–36.
  112. Zhao B, Lv W, Mei D, et al. Perineural invasion as a predictive factor for survival outcome in gastric cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Pathol*. 2020;73(9):544–51.

## TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanması aşamasında büyük katkıları olan, bilgi ve tecrübelerini hiç esirgemeyen Doç. Dr. Nesrin UĞRAŞ'a, istatistiksel analiz için ayırdığı kıymetli vakti ve ilgisi için Doç. Dr. Gökhan OCAKOĞLU'na, her konuda desteği, öğrettikleri ve emeği için anabilim dalı başkanımız ve sayın hocamız Prof. Dr. Elif Ülker AKYILDIZ'a, eğitimim süresince ilgi ve desteklerini esirgemeyen, mesleki tecrübe ve bilgilerinden her zaman yararlanma olanağı bulduğum patoloji anabilim dalının saygıdeğer hocaları Prof. Dr. Şahsine TOLUNAY, Prof. Dr. Ömer YERCI, Prof. Dr. Ülviye YALÇINKAYA, Prof. Dr. Şaduman Balaban ADIM, Doç. Dr. Hülya ÖZTÜRK NAZLIOĞLU, Doç. Dr. Özlem SARAYDAROĞLU, Doç. Dr. Berna AYTAÇ VURUŞKAN, Doç. Dr. Fatma ÖZ ATALAY, Öğr. Gör. Dr. Mine ÖZŞEN ve Öğr. Gör. Dr. Selva KABUL'a, ve birlikte çalışmaktan keyif ve mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarıma, ayrıca Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Laboratuvarı'nda görevli tüm teknisyen ve personel arkadaşlara yardımları ve destekleri için teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak, bugüne gelmemde en çok emeği geçen, her koşulda yanımda olan sevgili aileme teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

## ÖZGEÇMİŞ

\_\_\_\_\_ yılında \_\_\_\_\_ doğdum. Köprübaşı İlköğretim Okulu'ndan 2003, Diyarbakır İMKB Anadolu Öğretmen Lisesi'nden 2007, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2013 yılında mezun oldum. Meslek hayatıma Diyarbakır Çınar İlçe Devlet Hastanesi'nin acil servisinde başladım. Çeşitli illerde ve çeşitli hastanelerde hekimlik tecrübesi kazandıktan sonra 2018 yılının mart ayından itibaren Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya devam etmekteyim.