



**T.C.**

**SAKARYA ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**İNTESTİNAL TİP MİDE ADENOKARSİNOMLARINDA TÜMÖR  
TOMURCUKLANMASI VE TÜMÖRÜ İNFİLTRE EDEN  
LENFOSİTLERİN PATOLOJİK PROGNOSTİK FAKTÖRLERLE  
İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. EBRU TEZCAN**

**OCAK-2020**



**T.C.**  
**SAKARYA ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**İNTESTİNAL TİP MİDE ADENOKARSİNOMLARINDA TÜMÖR  
TOMURCUKLANMASI VE TÜMÖRÜ İNFİLTRE EDEN  
LENFOSİTLERİN PATOLOJİK PROGNOSTİK FAKTÖRLERLE  
İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. EBRU TEZCAN**

**DANIŞMAN**  
**Prof. Dr. FAHRİ YILMAZ**

**OCAK-2020**

## KABUL VE ONAY SAYFASI

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde ve Profesör Doktor Fahri YILMAZ danışmanlığında Tıpta Uzmanlık Öğrencisi Dr. Ebru TEZCAN tarafından tez başlığı “ İntestinal Tıp Mide Adenokarsinomlarında Tümör Tomurcuklanması ve Tümörü İnfiltrate Eden Lenfositlerin Patolojik Prognostik Faktörlerle İlişkisi” olarak teslim edilen bu tezin tez savunma sınavı ..././.... tarihinde yapılarak aşağıdaki jüri üyeleri tarafından “Tıpta Uzmanlık Tezi” olarak kabul edilmiştir.

İmza

JÜRİ BAŞKANI

İmza

ÜYE

İmza

ÜYE

İmza

ÜYE

İmza

ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Ramazan AKDEMİR

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı

## **BEYAN**

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 02/10/2019 tarihinde onay olarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

03/01/2020

Dr. Ebru TEZCAN

## TEŞEKKÜR

Sakarya Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalında uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. Fahri Yılmaz'a, asistanlığım boyunca bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren, yardım ve desteğini esirgemeyen, değerli hocam, Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Mustafa Kösem'e, asistanlığa ilk adımı attığım, bilgi ve akademik tavırları ile önümü aydınlatan, yardımseverlikleri ve hoşgörleriyle, kendimi her zaman özel hissettiren Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalından değerli hocalarım Prof. Dr. Neşe Çallı Demirkan ve Prof. Dr. Nagihan Yalçın'a, sevgili asistan arkadaşlarım, kliniğimizin uzmanları ve tüm patoloji çalışanlarına, eğitim hayatım boyunca her türlü maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen annem ve babama, her zaman yanımda olan sevgili eşim Erkan Tezcan'a, varlığıyla bana güç veren, biricik kızım Begüm Tezcan'a, sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Ebru TEZCAN

## İÇİNDEKİLER

BEYAN .....	i
TEŞEKKÜR .....	ii
KISALTMALAR.....	v
ŞEKİLLER .....	vi
TABLolar .....	vii
RESİMLER .....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	4
2.1.Mide embriyolojisi, histolojisi, anatomisi .....	4
2.1.1. Mide embriyolojisi .....	4
2.1.2. Mide histolojisi .....	4
2.1.3. Mide anatomisi .....	6
2.2. Mide kanseri .....	7
2.2.1. Sınıflandırma .....	7
2.2.2. Epidemiyoloji ve insidans .....	10
2.2.3. Etyoloji ve risk faktörleri .....	10
2.2.3.1. Çevresel faktörler .....	10
2.2.3.2.Genetik faktörler .....	12
2.2.4. Mide kanserinde patogenez.....	15
2.2.5. Klinik özellikler.....	16
2.2.6. Makroskopik özellikler.....	16
2.2.7. Histopatolojik özellikler.....	18
2.2.8. Derecelendirme .....	20
2.2.9. Prognoz ve prediktif faktörler .....	21
2.2.10. Mide kanserinde evreleme.....	22

2.2.11. Tedavi .....	24
2.3. Tümör tomurcuklanması .....	25
2.4. Tümörü infiltre eden lenfositler .....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	29
3.1. Olgu seçimi ve klinikopatolojik özellikler .....	29
3.2. Histopatolojik değerlendirme .....	29
3.3. İstatistiksel analiz .....	31
4. BULGULAR .....	32
4.1. Demografik ve klinik bulgular .....	32
4.2. Histopatolojik bulgular .....	32
4.3. Tümör tomurcuklanmasının, klinik ve histopatolojik parametrelerle ilişkisi .....	34
4.4. Tümörü infiltre eden lenfositlerin, klinik ve histopatolojik parametrelerle ilişkisi .....	39
5. TARTIŞMA .....	47
6. SONUÇLAR .....	53
KAYNAKLAR .....	54
EKLER .....	69
ÖZGEÇMİŞ .....	70



## KISALTMALAR

AJCC: Amerikan Kanser Komitesi (American Joint Committee on Cancer)

CAP: Amerikalı Patologlar Topluluğu (College of American Pathologist)

EBV: Epstein-Barr virüs

EMD: Epitelyal-mezenkimal değişim

EMR: Endoskopik mukozal rezeksiyon

GİS: Gastrointestinal sistem

H&E: Hematoksilen&Eozin

IARC: Uluslararası Kanser Araştırma Derneği (International Agency for Research on Cancer)

ITBCC: Uluslararası Tümör Tomurcuklanması Konsensüs Konferansı (International Tumor Budding Consensus Conference)

İM: İntestinal metaplazi

JSCCR: Japon Kolon ve Rektum Kanser Topluluğu (Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum)

KRK: Kolorektal kanser

KT: Kemoterapi

LVİ: Lenfovasküler invazyon

MSİ: Mikrosatellit instabilite

PNİ: Perinöral invazyon

TİL: Tümörü infiltre eden lenfositler

TNM: Tümör-nod-metastaz

TT: Tümör tomurcuklanması

## ŞEKİLLER

Şekil 1: Her iki cinsiyet için, yeni kanser vakaları ve ölüm sayıları, 2018

Şekil 2: Mide histolojisi

Şekil 3: Mide anatomisi

Şekil 4: Mide kanserinde moleküler sınıflama ve özellikleri

Şekil 5: Mide kanser patogenezi

Şekil 6a: Erken evre mide kanserinin endoskopik sınıflaması

Şekil 6b: İleri mide kanserinde makroskopik sınıflama, Borrmann klasifikasyonu

## TABLÖLAR

Tablo 1: DSÖ mide tümörleri sınıflaması

Tablo 2: Mide kanserlerinde histolojik derecelendirme

Tablo 3: Mide kanserinin TNM evrelemesi, AJCC 2017

Tablo 4: Demografik ve klinik bulgular

Tablo 5: Histopatolojik parametreler

Tablo 6: Tümör tomurcuklanması ve cinsiyet arasındaki ilişki

Tablo 7: Tümör tomurcuklanması ve histolojik derece arasındaki ilişki

Tablo 8: Tümör tomurcuklanması ve lenfovasküler invazyon arasındaki ilişki

Tablo 9: Tümör tomurcuklanması ve perinöral invazyon arasındaki ilişki

Tablo 10: Tümör tomurcuklanması ve primer tümör evresi arasındaki ilişki

Tablo 11: Tümör tomurcuklanması ve lenf nodu evresi arasındaki ilişki

Tablo 12: Tümör tomurcuklanması ve evre arasındaki ilişki

Tablo 13: Tümörü infiltre eden lenfositler ile cinsiyet arasındaki ilişki

Tablo 14: Tümörü infiltre eden lenfositler ile histolojik derece arasındaki ilişki

Tablo 15: Tümörü infiltre eden lenfositler ile lenfovasküler invazyon arasındaki ilişki

Tablo 16: Tümörü infiltre eden lenfositler ile perinöral invazyon arasındaki ilişki

Tablo 17: Tümörü infiltre eden lenfositler ile primer tümör evresi arasındaki ilişki

Tablo 18: Tümörü infiltre eden lenfositler ile lenf nodu evresi arasındaki ilişki

Tablo 19: Tümörü infiltre eden lenfositler ile evre arasındaki ilişki

## RESİMLER

Resim 1: Tümörün invaziv kenarında düşük tümör tomurcuklanması (H&E x200)

Resim 2: Tümörün invaziv kenarında orta derecede tümör tomurcuklanması (H&E x200)

Resim 3: Tümörün invaziv kenarında yüksek tümör tomurcuklanması (H&E x200)

Resim 4: Tümörü infiltre eden düşük dereceli lenfosit yoğunluğu (H&E x100)

Resim 5: Tümörü infiltre eden orta dereceli lenfosit yoğunluğu (H&E x100)

Resim 6: Tümörü infiltre eden yüksek dereceli lenfosit yoğunluğu (H&E x100)

## ÖZET

**GİRİŞ VE AMAÇ:** Bu çalışmada tümör tomurcuklanması ve tümörü infiltre eden lenfositlerin, prognostik faktörlere etkilerinin ortaya konması amaçlanmıştır.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda intestinal tip mide adenokarsinom tanısı almış, 2010-2019 yılları arasında subtotal ya da total gastrektomi uygulanmış, preoperatif tedavi almamış 152 olgu belirlendi. Tümör tomurcuklanması ve tümörü infiltre eden lenfositler düşük, orta, yüksek olarak gruplandı. Tümör tomurcuklanmasının ve tümörü infiltre eden lenfositlerin derecesinin klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi incelendi.

**BULGULAR:** İstatistiksel analiz sonucunda yüksek tümör tomurcuklanma aktivitesi varlığı ile histolojik olarak az diferansiasyon, lenfovasküler ve perinöral invazyon varlığı, ileri pT ve pN evresi, ileri klinik evre ile anlamlı ilişki görüldü ( $p<0,001$ ). Tümörü infiltre eden lenfositlerin yoğunluğunun azalması ile, lenfovasküler ve perinöral invazyon varlığı (sırasıyla  $p:0,005$ ,  $p:0,021$ ) arasında anlamlı ilişki saptandı. Tümörü infiltre eden lenfositlerin yoğunluğu ile tümör evresi ve bölgesel lenf nodu metastazı arasında ters ilişki vardır (sırasıyla  $p<0,001$ ,  $p:0,034$ ). Tümörü infiltre eden lenfositlerin yoğunluğu ile tümörün histolojik derecesi arasında anlamlı ilişki görülmedi. Hem tümör tomurcuklanmasının hem de tümörü infiltre eden lenfositlerin yoğunluğu ile yaş ve cinsiyet arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

**SONUÇ:** Tümör tomurcuklanması ve tümörü infiltre eden lenfositler patolojik prognostik faktörlerle ilişkili bulundu. Tedavi yönetimi ve hastaların klinik gidişleri ile ilgili önemli bilgi verebilecek bu iki histolojik parametre, mide kanseri rutin raporlama sistemine girmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Adenokarsinom, İntestinal, Mide, Tümör Tomurcuklanması, Tümörü İnfiltre Eden Lenfositler

## **ABSTRACT**

**INTRODUCTION AND PURPOSE:** In this study, it had aimed to propound the effects of tumor budding and tumor infiltrating lymphocytes on prognostic factors.

**MATERIALS AND METHODS:** 152 cases diagnosed as intestinal type gastric adenocarcinoma in Sakarya Training and Research Hospital, had subtotal/total gastrectomy between years 2010-2019, hadn't taken any preoperative treatment, had assigned. Tumor budding and tumor infiltrating lymphocytes classified as low, moderate and high. Correlation between grade of tumor budding and tumor infiltrating lymphocytes and clinicopathological relation had investigated.

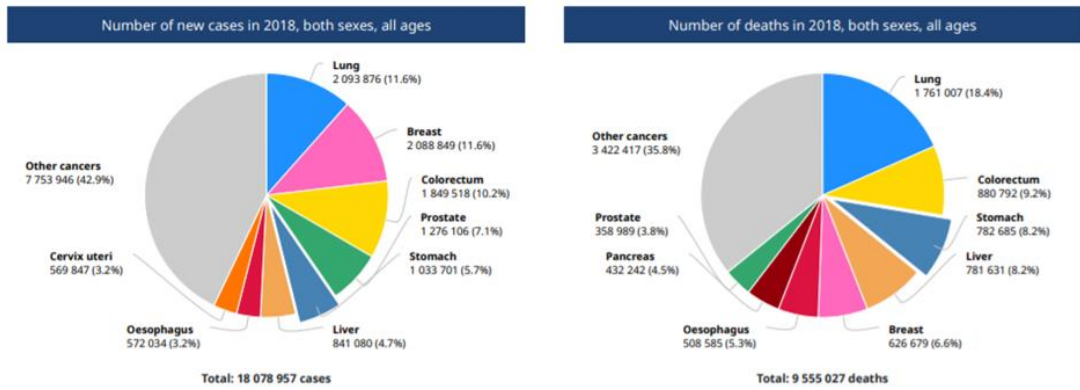
**RESULTS:** Statistical analyses substantiates correlation between high tumor budding activity and histologically poor differentiation, lymphovascular and perineural invasion, advanced pT and pN stage, advanced clinical stage ( $p < 0,0001$ ). Correlations between dwindling intensity of tumor infiltrating lymphocytes and lymphovascular/perineural infiltration ( $p:0,005$  and  $p:0,021$  respectively) had determined. Intensity of tumor infiltrating lymphocytes is in inverse ratio with tumor stage and regional lymph node metastasis ( $p < 0,001$ ,  $p:0,034$  respectively). Correlation between intensity of tumor infiltrating lymphocytes and tumor's histological grade couldn't been proved. Neither tumor budding, nor intensity of tumor infiltrating lymphocytes express significant correlation between sex and age.

**CONCLUSION:** Tumor budding and tumor infiltrating lymphocytes are found correlated with prognostic factors. These two histological parametres acquit with valuable informations about treatment procedure and patient's clinical outcome, should get into stomach cancer reporting system.

**KEY WORDS:** Adenocarcinoma, Intestinal, Tumor budding, Tumor infiltrating lymphocytes

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mide kanseri dünyada en sık görülen beşinci kanserdir. Kansere bağlı ölümlerde akciğer ve kolorektalden sonra üçüncü sırada gelmektedir. Tüm dünyada 2018 yılı içinde 1033701 yeni olgu bildirilmiş olup mide kanserine bağlı ölüm sayısı ise 782685'tir (Ferlay, 2019) (Şekil 1). Ülkemizde erkeklerde beşinci, kadınlarda ise altıncı sıklıkta görülen kanser türüdür (T.C. Halk Sağlığı Kurumu, 2018). Ancak Van gölü havzasında mide kanseri çok daha sık görülmekte olup, erkek hastalarda ilk, kadın hastalarda sıklık sırasına göre 2. sırada yer almaktadır (Köseme ve ark. 2000).



Şekil 1: Her iki cinsiyet için, dünyada yeni kanser vakaları ve ölüm sayıları, 2018 (Ferlay, 2019)

Yirminci yüzyılın ortalarından itibaren Kuzey Amerika ve Avrupa ülkeleri gibi gelişmiş ülkelerde mide kanser insidansı ve ölüm oranları azalmaya başlamıştır. Mide kanserinin yoğun olduğu Japonya, Çin gibi Asya ülkeleri ve Latin Amerika'da da son yıllarda bir azalma söz konusudur. Muhtemel sebepleri yiyeceklerin saklanma koşullarının gelişmesi, sigara içiciliğinin azalması, temiz su imkanlarının artması, kronik Helicobacter pylori infeksiyonunun azalması ve Japonya'da mide kanserinin erken tarama programlarına dahil edilmesi olabilir (Correa, 2013; John, 2018).

Son yıllarda mide kanser görülme insidansı azalmakla birlikte, proksimal mide kanserlerinde bir artış söz konusudur (Hu et al. 2012). Bu durum muhtemelen farklı lokalizasyonlardaki tümörlerin patogenezinin, moleküler özelliklerinin, etyolojik faktörlerin farklı olmasına bağlı olabilir.

İntestinal tip adenokarsinom daha çok diyet, sigara, H. pylori gibi çevresel faktörlerle ilişkili iken, diffüz karsinomda genetik anormallikler söz konusudur (Hu et al. 2012).

Mide kanserlerinin ortalama görülme yaşı 60'tır ve erkeklerde kadınlara göre iki kat daha sık görülmektedir (Correa, 2013).

Klinik olarak nonspesifik semptomlarının olması ve erken evrede semptom vermemesi nedeniyle genelde ileri evrede tanı alırlar. Japonya ve Güney Kore'de tarama sistemlerinin varlığı nedeni ile genelde, hastalar erken evrede tanı alırlar ve 5 yıllık sağ kalımları %60'ın üzerindedir. Amerika'da ise vakaların yalnızca %25'i erken evrede tanı almakta ve 5 yıllık sağ kalımları %33 civarındadır. Az gelişmiş ülkelerde ise bu oran %25'in altındadır (John, 2018).

Mide kanserinde en önemli prognostik faktör, tanı anındaki hastalığın patolojik evresidir. Bunun yanı sıra tümörün lokalizasyonu, histolojik tipi, diferansiasyonu, lenfovasküler invazyon gibi klinikopatolojik parametreler de prognostik öneme sahiptir.

Tümör tomurcuklanması (TT), tümör hücreleri ya da kümelerinin invaziv sınırdan tümörü çevreleyen stromanın içine göç etmesi olarak tanımlanan, epitelyal-mezenkimal değişimin (EMD) histolojik yansımasıdır (Morodomi et al. 1989, Hase et al. 1993 Ueno et al. 2002).

TT, bugün kullandığımız şekli ile kolorektal kanserde (KRK) "izole tümör hücresi ya da beş tümör hücresini geçmeyen tümör hücre kümeleri" olarak tanımlandı (Ueno et al. 2002). Başta KRK olmak üzere, larinks, pankreas, akciğer gibi birçok tümörde TT, ileri evre ve lenfovasküler invazyon (LVİ), kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (Sarioglu ve ark. 2010; Yamaguchi et al. 2010; Karamitopoulou et al. 2013; Oh et al. 2018).

Mide kanserinde de diğer çalışmalarla benzer şekilde yüksek TT, kısa sağ kalım, LVİ ve ileri evre ile ilişkilidir (Gulluoglu ve ark. 2015; Nalbantoglu, 2017; Press, 2017).



Midede, özellikle intestinal tip adenokarsinomlarda TT'nin değerlendirilmesi gerektiği, diffüz karsinomlarda değerlendirmenin zor olabileceği söylenmektedir (Nalbantoglu ve ark. 2017; Kemi et al. 2019).

Tümörü infiltre eden lenfositler (TİL), konakçının tümöre karşı verdiği immün cevapta çok önemli bir rol oynamaktadır. Meme, KKK gibi birçok tümörde, TİL'in kanserin ilerlemesini durdurmak için önemli bir rolü vardır ve immünoterapide etkili bir faktördür (Laghi et al. 2009; Mahmoud et al. 2011). Kanserli hastalar tümör-lenf nodu-metastaz (TNM) evrelemesine dayanan standart tedavi protokollerine göre tedavi olmaktadır. TNM evrelemesi, konakçının immün cevabı ile ilgili bilgi vermemektedir (Zhang et al. 2019). Mide kanserinde yapılan birçok çalışma, TİL ve bileşenlerinin immünoterapi ve kontrol noktası blokaj tedavisi için hasta seçimini yönlendirebileceğini öne sürmektedir (Dai et al. 2016; Kawazoe et al. 2017). Bir çalışmada yüksek TİL'in klinikopatolojik parametrelerin çoğu ile pozitif ilişkili olduğunu, TİL ve TNM kombinasyonunun mide kanserli hastaların prognozu ile ilgili daha detaylı bilgi verebileceğini gösterilmiştir (Zhang et al. 2019).

Biz bu çalışmada TT ve TİL'in intestinal tip mide adenokarsinomlarında klinikopatolojik parametrelerle ilişkisini incelemeyi amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. MİDE EMBRİYOLOJİSİ, HİSTOLOJİSİ, ANATOMİSİ

#### 2.1.1. Mide Embriyolojisi

Mide, barsağın ön distal kısmından köken alan tübüler bir yapıdır. Dördüncü hafta boyunca hafif bir dilatasyon ile ilkel mide oluşmaktadır. Takip eden iki hafta boyunca sağ duvarın arka kısmı, önden daha hızlı büyür, bunun sonucunda midenin büyük kurvatürü gelişir. Eş zamanlı olarak ön mide duvarının deformasyonu ile küçük kurvatür gelişir. Yedinci haftanın sonunda büyük kurvatürün üst kısmının genişlemesi ile fundus ve kardiak incisura ortaya çıkar. Yedinci ve sekizinci haftalar boyunca midenin, kraniokaudal aks boyunca 90 derece dönme hareketi ile büyük kurvatür sola, küçük kurvatür sağa yer değiştirir. Ventrodorsal aks boyunca hafif dönme sonucunda, büyük kurvatür hafifçe kaudal, küçük kurvatür hafifçe kranial kısma bakar (Schoenwolf, et al. 2014).

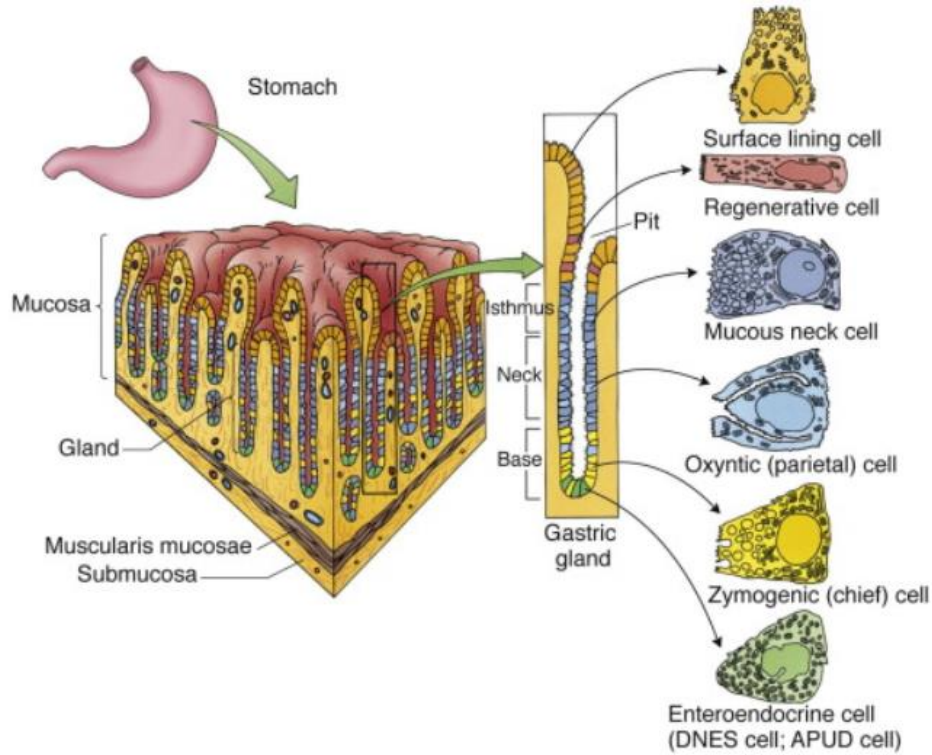
#### 2.1.2. Mide Histolojisi

Normal mide mukoza, submukoza, muskularis propria ve serozadan oluşmaktadır. Mukoza dışındaki tabakalar diğer gastrointestinal sistem (GİS) organlarıyla benzerlik göstermektedir.

Foveolanın içe invajine olmasıyla yüzey epiteli oluşmaktadır. Bezler mukozanın derin bölgesinde lokalizedir. Yüzey epiteli bazalde yerleşmiş kolumnar hücrelere ve mukus içeren apikal sitoplazmaya sahiptir. Bezler farklı mukozal alanlarda çeşitlilik göstermektedir. Kardiak ve pilorik mukozal bölge gevşek yerleşmiş mukus sekrete eden glandlar içermektedir. Korpus mukozasında sıkı paketlenmiş arada çok az lamina propria bırakan bezler, mukozanın kalınlığının %75'ini oluşturmaktadır. Asit üreten parietal hücreler hafif eozinofilik sitoplazmalı, enzim üreten şef hücreler amfofilik

sitoplazmalıdır. Genellikle şef hücreler glandların bazal yarısında, parietal hücreler ise superfisyal yarısında yer almaktadır. Korpus mukozasında endokrin hücreler saçılmış, pilorik bölgede konsantre bir şekilde görülmektedir. Antrumda endokrin hücrelerin %50'si gastrin üreten G hücreleri, %30'u serotonin üreten enterokromafin hücreleri, %15'i somatostatin üreten D hücrelerinden oluşmaktadır. Korpusda endokrin hücrelerin büyük bir kısmını enterokromafin benzeri hücreler, daha az olarak da X hücreleri ve enterokromafin hücreler oluşturmaktadır.

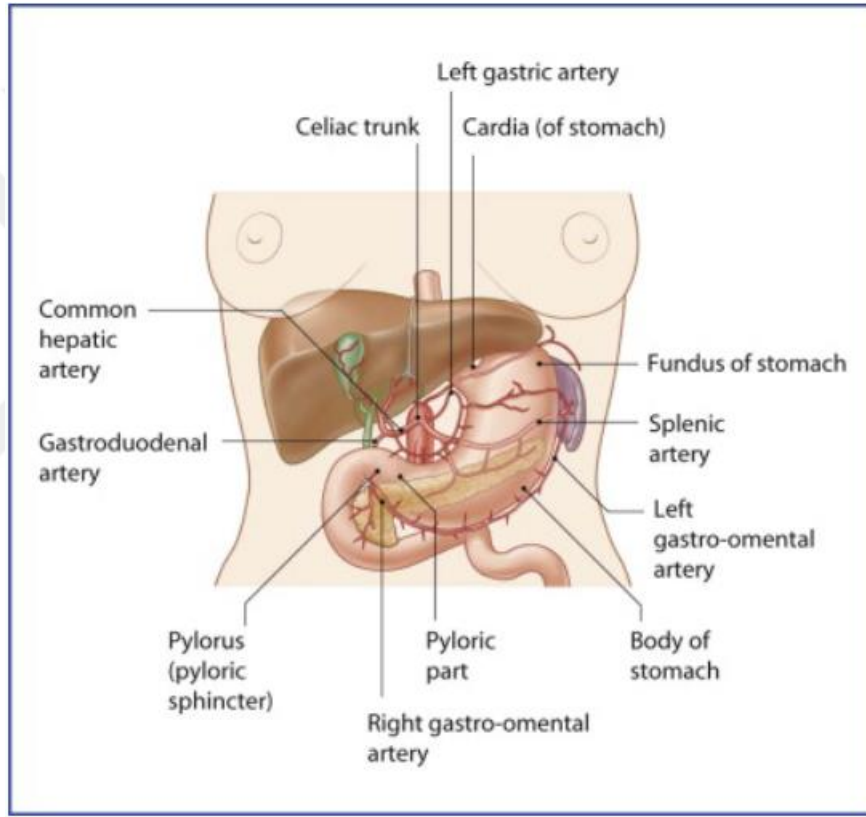
Superfisyal lamina propriada foveolalar arasında az sayıda lenfosit ve plazma hücresi bulunmaktadır. Lenfositlerin çoğu B hücre orijinlidir. İntraepitelyal lenfosit yok ya da çok nadirdir. Normal midede germinal merkezi olan lenfoid folliküller bulunmaz. Normal antrum ve korpusda, muskularis mukozanın hemen üstünde, germinal merkezi olmayan küçük lenfoid agregatlar olabilir (Mills, 2015) (Şekil 2)



Şekil 2: Mide histolojisi (Gaertner, 2017)

### 2.1.3. Mide anatomisi

Mide sağ hipokondriumda ve abdomenin epigastric bölgesinde yer alan intraperitoneal bir organdır. Kardia, fundus, gövde ve pilor olmak üzere dört bölgeye ayrılmaktadır. Ayrıca arka ve ön yüzde peritonla çevrilidir. Kardia yiyeceklerin ilk geldiği bölümdür ve özofagogastrik sfinkter içerir. Midenin en uzun bölgesi olan gövde sindirim proteinlerinin çoğunu içermektedir. Pilorik bölge midenin en distal kısmıdır. Bunun üst kısmı olan pilorik antrum, pilorik kanal ve sfinktere ilerler. Pilorik sfinkter yiyeceklerin duodenuma geçişini kontrol eder (Moses et al. 2013) (Şekil 3).



Şekil 3: Mide anatomisi (Moses, 2013)

Midenin sempatik inervasyonu çölyak plexusundan köken alan sinirler tarafından, parasempatik inervasyon ise vagusun ön ve arka plexuslarından sağlanır. Beslenmesi çölyak trunkus ve onun sol gastrik, splenic, common hepatic arter dallarından olmaktadır. Venöz drenajı gastrik ve gastro-omental venlere olmaktadır. Lenfatik drenaj çölyak nodlara olmaktadır (Moses et al. 2013).

## **2.2. MİDE KANSERİ**

### **2.2.1. Sınıflandırma**

Mide kanserlerinin %90'dan fazlası adenokarsinomlardan oluşmaktadır (Correa, 2013). Mide adenokarsinomları intestinal ve diffüz olmak üzere iki ana histolojik subtipe ayrılmaktadır (Lauren, 1965). Diffüz karsinomlar, kadınlarda erkeklere göre daha sık ve intestinal tipe göre daha genç yaşta görülmektedir (Kaneko and Yoshimura, 2001). Diffüz karsinom intestinal tiple karşılaştırıldığında daha fazla rekürrens göstermektedir ve intestinal tip daha iyi prognozlidir (Chen et al. 2016). Anatomik lokalizasyona göre kardial ve distal olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (Correa, 2013).

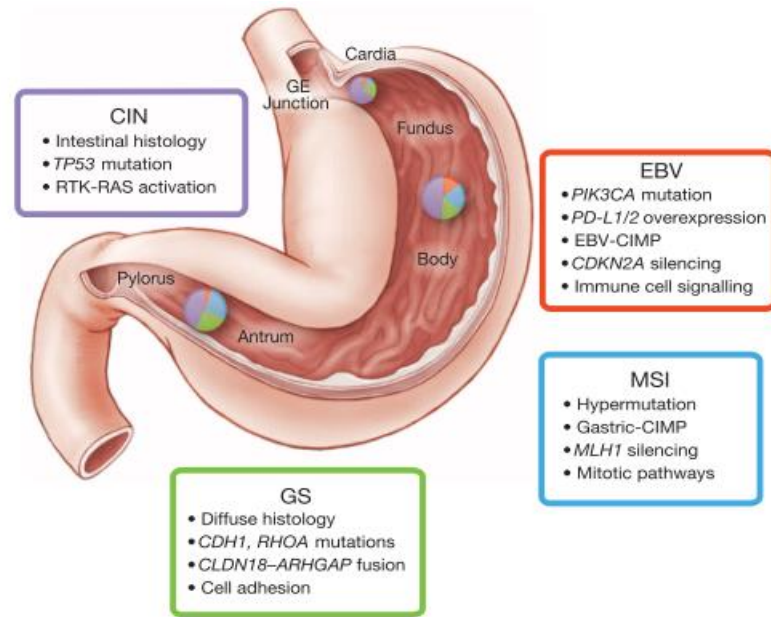
Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflaması, tanımlayıcı bir sınıflama olup adenokarsinom, hepatoid adenokarsinom, mikropapiller karsinom, adenoskuamöz karsinom gibi alt tipleri içermektedir (Carneiro et al. 2019). Gastrointestinal tümör sınıflaması 2019 yılında güncellenmiş olup Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1: DSÖ mide tümörleri sınıflaması (Carneiro et al. 2019)

Benign epitelyal tümörler ve prekürsörleri	Malign epitelyal tümörler
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Glandüler intraepitelyal neoplazi, düşük derece</b></li> <li>• <b>Glandüler intraepitelyal neoplazi, yüksek derece</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Serrated displazi, düşük derece</li> <li>➤ Serrated displazi, yüksek derece</li> <li>➤ İntestinal tip displazi</li> <li>➤ Foveolar tip displazi</li> <li>➤ Gastrik pit/kript displazi</li> </ul> </li> <li>• <b>İntestinal tip adenom, düşük derece</b></li> <li>• <b>İntestinal tip adenom, yüksek derece</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Sporadik intestinal tip mide adenomu</li> <li>➤ Sendromik intestinal tip mide adenomu</li> </ul> </li> <li>• <b>Adenomatöz polip, düşük dereceli displazi</b></li> <li>• <b>Adenomatöz polip, yüksek dereceli displazi</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Adenokarsinom, NOS</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Tübüler adenokarisom</li> <li>➤ Parietal hücreli karsinom</li> <li>➤ Mikst subtipleri içeren adenokarisom</li> <li>➤ Papiller adenokarsinom, NOS</li> <li>➤ Mikropapiller karsinom, NOS</li> <li>➤ Mukoepidermoid karsinom</li> <li>➤ Müsinöz adenokarsinom</li> <li>➤ Taşlı yüzük hücreli karsinom</li> <li>➤ Az (poorly) koheziv karsinom</li> <li>➤ Lenfoid stromalı medüller karsinom</li> <li>➤ Hepatoid adenokarsinom</li> <li>➤ Paneth hücreli karsinom</li> </ul> </li> <li>• <b>Skumöz hücreli karsinom, NOS</b></li> <li>• <b>Adenoskuamöz karsinom</b></li> <li>• <b>İndiferansiye karsinom, NOS</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Rabdoid fenotipli büyük hücreli karsinom</li> <li>➤ Pleomorfik karsinom</li> <li>➤ Sarkomatoid karsinom</li> <li>➤ Osteoklast benzeri dev hücreli karsinom</li> </ul> </li> <li>• <b>Gastroblastom</b></li> <li>• <b>Nöroendokrin tümör, NOS</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Nöroendokrin tümör, derece 1</li> <li>➤ Nöroendokrin tümör, derece 2</li> <li>➤ Nöroendokrin tümör, derece 3</li> <li>➤ Gastrinoma, NOS</li> <li>➤ Somatostatinoma, NOS</li> <li>➤ Enterokromafin hücreli karsinoid</li> <li>➤ Enterokromafin benzeri hücreli karsinoid</li> </ul> </li> <li>• <b>Nöroendokrin karsinom, NOS</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Büyük hücreli nöroendokrin karsinom</li> <li>➤ Küçük hücreli nöroendokrin karsinom</li> </ul> </li> <li>• <b>Mikst nöroendokrin-non-nöroendokrin neoplazi (MİNEN)</b></li> </ul>

Kanser Genom Atlas çalışmalarına göre mide kanserleri moleküler olarak dört sınıfa ayrıldı: Epstein – Barr virus (EBV) ile infekte tümörler, mikrosatellit instabil (MSI) tümörler, genomik stabil tümörler (GS) ve kromozomal instabil tümörler (CIN) (Bass et al. 2014). Tümörlerin %9'unu oluşturan ilk gruptaki tümörler, EBV pozitifliği ve yaygın DNA promoter hipermetilasyonu gösterirler. İkinci alt gruptaki tümörler yüksek mutasyon ve hipermetilasyon oranlarına sahip (MLH1 promoterde hipermetilasyon) MSI tümörlerdir. Tümörlerin %20'sini oluşturan üçüncü alt gruptaki tümörler düşük düzey somatik kopya sayısı değişikliklerine sahip genomik stabil, son grup ise (tümörlerin %50'si) yüksek düzey somatik kopya sayısı değişiklikleri içeren kromozomal instabil tümörlerdir (Bass et al. 2014).

Genomik stabil grubun çoğunluğu (%73) diffüz histolojik özellikler göstermektedir. Tüm moleküler alt tipler mide boyunca her yerde görülebilirken, kromozomal instabil tümörlerin %65'i gastroözofageal bileşke/kardia lokalizasyonunda, EBV pozitif tümörlerin %62'si korpus ya da fundusda görülmektedir. Genomik stabil tümörler daha erken yaşlarda, MSI grup ileri yaşlarda tanı almaktadır. MSI tümörlerde kadın cinsiyet hakimiyeti varken, EBV pozitif vakalar erkeklerde daha sık görülmektedir (Bass et al. 2014). MSI tümörler genelde erken evrede tanı alırlar (I/II). Rekürrens oranları daha az ve daha iyi prognozluurlar (Böger et al. 2018) (Şekil 4).



Şekil 4: Mide kanserinde moleküler sınıflama ve özellikleri (Bass et al.2014)

### **2.2.2. Epidemiyoloji ve insidans**

Mide kanseri tüm dünyada her iki cinsiyette de en sık görülen beşinci kanser türüdür (Ferlay, 2019). Ülkemizde erkeklerde beşinci, kadınlarda altıncı sırada görülen kanser tipidir (T.C. Halk Sağlığı Kurumu, 2018). Vakaların büyük bir kısmı Asya ve Doğu Avrupa'da toplanmıştır (Ferlay, 2019). Son yıllarda mide kanser görülme oranları azalmaya başlamıştır. Bunun muhtemel sebebi sigara ve diyetle alınan tuz miktarının azalması, taze meyve ve sebze tüketiminin artması, H. pylori enfeksiyonunun azalması olabilir. Çin'de yapılan bir çalışmada, plasebo ve H. pylori tedavisi alan 3365 örneklem grubu 15 yıl boyunca takip edilmiş, takip sonunda, H. pylori eradikasyon tedavisinin, plaseboya göre mide kanser insidansını %39 azalttığı görülmüştür (Ma et al. 2012). Bir Japonya çalışmasında H. pylori pozitif 1476 hastanın, 853'ü eradikasyon tedavisi alırken, 623 tanesi tedavi almadı. Üç yıllık takip sonunda eradikasyon tedavisi alan grupta %1,5, almayan grupta ise %4,3 oranında mide kanseri görüldü (p=0,019) (Keiji et al, 2008).

Bu verilere dayanarak Japon Helicobacter Araştırma Derneği, mide kanserinin önlenmesinde H. pylori eradikasyonunun önemini savundu. Japon Hükümeti 2013 yılında mide kanserini önleme amaçlı H. pylori test ve tedavi stratejilerini desteklemeye karar verdi (den Hoed and Kuipers, 2016).

### **2.2.3. Etyoloji ve Risk Faktörleri**

Mide kanseri hem çevresel hem de genetik faktörlerden etkilenen multifaktöriyel bir hastalıktır.

#### **2.2.3.1. Çevresel faktörler**

Helicobacter Pylori, Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (International Agency for Research on Cancer, IARC) tarafından 1994'te grup 1 karsinojen olarak tanımlandı ve mide kanserinin bilinen en önemli nedenidir. Kardia dışı kanserlerin %89'u, tüm mide kanserlerinin ise %78'inden sorumludur (Lu and Li, 2014). Helicobacter pylori enfeksiyonu tüm dünyada hala daha devam eden önemli bir sağlık problemidir.

Batı ülkelerinde sıklığı azalmaya başlamakla birlikte, gelişmekte olan ülkelerde yüksek oranda görülmektedir. Afrika (%79,1), Latin Amerika ve Karayipler (%63,4),



Asya (%54,7) oranları en yüksek, Kuzey Amerika (%37,1) ve Okyanusya (%24,4) ile en düşük prevalansa sahip bölgelerdir (Hooi et al. 2017). Aynı ülkenin farklı şehirlerinde bile H. pylori prevalansı değişkenlik göstermektedir. Örneğin ABD’de Hispanik olmayan beyazlarda oran %26,2, Hispanik olmayan siyahlarda %52,7, Meksikan Amerikalılarda %61,6 olarak bulunmuştur (Everhart et al. 2000). Helicobacter pylori prevalansının bu kadar farklılık göstermesi temiz suya ulaşım, değişken sosyoekonomik statü, kentleşme gibi durumlara bağlı olabilir. Helicobacter pylorinin mide kanseri gelişmesinde iki önemli yolağı kullandığı öngörülmektedir: birincisi inflamasyon aracılığı ile epiteli indirekt yolla etkilemesi, ikincisi ise bakterilerin direkt epiteli aktive etmesidir (Chiba et al. 2008).

Mide adenokarsinom vakalarının yaklaşık %8,7’si EBV ile enfekte iken (Murphy et al. 2009), midenin lenfoepitelyoma benzeri karsinomlarının yaklaşık %90’ı EBV pozitifdir (Shibata et al. 1991, Murphy et al. 2009). EBV ilişkili mide kanseri erkeklerde, kadınlardan daha sık görülmektedir (Shibata et al. 1991, Murphy et al. 2009).

Lenfoepitelyoma benzeri karsinom, lenf nodu metastazı yapma oranı düşük olan, diğer karsinom tiplerine göre daha iyi prognoza sahip nadir bir mide kanseridir (Song et al. 2010). EBV enfeksiyonunun kendisinin mi ya da EBV ilişkili inflamatuvar cevabın mı ve/veya her ikisinin etkileşiminin mi koruyucu etkisi olduğu tam olarak anlaşılammıştır (Chang et al. 2014). Konakçı hücrel immün yanıtların altta yatan mekanizmalarının açıklığa kavuşması ile, mide kanserli hastalarda immünoterapi, gelecekte tedavi seçeneği olabilir (Song et al. 2010).

Sigara, mide kanser gelişme riskini artıran çevresel faktörlerden biridir (Trédaniel et al. 1997). Yapılan çalışmalarda, sigara içiciliği ile kardial tümörleri arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (González et al. 2003, Sung et al.2007).

Alkol tüketimi ile mide kanser gelişimi arasında çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Alkol tüketimi ile mide kanser gelişme riski arasında anlamlı bir ilişki bulunamazken (Freedman et al. 2007), alkol ve sigaranın birlikte kullanılmasının riski artırdığı (Sung

et al. 2007), diğ er tarafta alkol tüketimi ile mide kanser riskinin arttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (Ma et al. 2017). Tramecere ve arkadaşları ise mide kanser gelişiminde alkol tüketiminin doza bağı lı olduğunu, günde dört kadeh ve üzerinde tüketenlerde riskin arttığını ö ne sürmüşlerdir (Tramacere et al. 2012).

Diyette yüksek miktar tuz alımı mide kanser riskini artırmaktadır (Shikata et al. 2006; den Hoed and Kuipers, 2016). Yapılan geniş kapsamlı çalışmalar yüksek miktar tuz kullanımının, alkol tüketimi gibi doz bağı mlı olduğunu ö ne sürmüşlerdir (Lin et al. 2014; Fang et al. 2015). Günlük beş gramdan fazla tuz tüketimi mide kanser riskini %12 artırmaktadır (Fang et al. 2015).

Taze meyve ve sebzenin az tüketilmesinin mide kanseri için risk faktörü olduğu (Nemati, Mahdavi and Naghizadeh Baghi, 2012), aynı şekilde çok tüketilmesinin de riski azalttığı gösterilmiştir (Bertuccio et al. 2013, Fang et al. 2015). Vejeteryanlarda etten zengin beslenenlere göre mide kanser riski düşük bulunmuştur (Key et al. 2014).

Nitrit ve nitratlar doğ al olarak sebze ve meyvelerde bulunmaktadır. Aynı zamanda, salam, sosis, sucuk gibi iş lenmiş etlerin lezzetini artırmak için nitrit ve nitratlar kullanılmaktadır. Nitrit ve nitrattan zengin gıdaların, yüksek miktarda tüketilmesi mide kanser riskini artırmaktadır (Song, Wu and Guan, 2015). Aş ırı kırmızı et (Gao et al. 2011, Zamani et al. 2013), tütsülenmiş et (Wu et al. 2013), iş lenmiş et (Fang et al. 2015) tüketiminin de mide kanser riskini artırdığı bilinmektedir.

Obezite ve vücut kitle indeksi ile mide kanser riski arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Chen et al. 2013, Steffen et al. 2018).

#### **2.2.3.2. Genetik faktörler**

Mide kanserlerinin çoğu sporadik olarak ortaya çıkarken, yaklaşık %10'u aileseldir. Kalıtsal geçiş gösteren mide kanserleri üç ana gruba ayrılmaktadır:

- 1- Herediter diffüz mide kanseri
- 2- Ailesel intestinal mide kanseri
- 3- Mide adenokarsinomu ve midenin proksimal polipozisi

### **Hereditör Diffüz Mide Kanseri**

Hereditör diffüz mide kanseri, otozomal dominant geçiş gösteren, en iyi bilinen ailesel mide kanseri olup E-cadherin (CDH1) gen mutasyonu ile karakterizedir (Oliveira et al. 2015). E-cadherin mutasyonu varlığı kadınlarda artmış meme kanser riskini, özellikle invaziv lobüler karsinomu, beraberinde getirmektedir. Bu hastalarda mide kanser riski için yakın takip ya da profilaktik gastrektomi, kadın hastalar da artmış meme kanser riski için yıllık mammografi ya da tercihen MR tarama programlarına yönlendirilmelidir (Lynch et al. 2005). İleri evre hereditör diffüz mide kanserli hastaların çoğunda, makroskopik olarak sporadik diffüz mide kanserinden ayırt edilemeyen, genellikle linitis plastica özelliğinde, belirgin mide duvar kalınlaşması yapan tümör mevcuttur (Oliveira et al. 2015). Çalışmalarda CDH1 mutasyonu taşıyan vakalarda mikroskopik olarak intramukozal taşlı yüzük hücreli karsinom görülmüştür (Carneiro et al. 2004, Charlton et al. 2004).

### **Ailesel İntestinal Mide Kanseri**

Ailesel intestinal mide kanseri tanısı için bir kısmı 50 yaşın altında olan birinci ya da ikinci derece akrabaların iki veya daha fazlasında ya da yaştan bağımsız olarak birinci veya ikinci derece akrabaların üç ya da daha fazlasında, intestinal histolojide mide kanseri olmalıdır (Caldas et al. 1999).

### **Mide Adenokarsinomu ve Midenin Proksimal Polipozis Sendromu**

Mide adenokarsinomu ve midenin proksimal polipozis sendromu, otozomal dominant geçiş gösteren, proksimal mideye sınırlı fundik gland polipozis sendromudur. Tanı için, displastik lezyon ya da intestinal tip mide adenokarsinomu ya da her ikisi birden olmalıdır. Bu tanıyı vermeden önce diğer polipozis sendromları dışlanmalıdır (Worthley et al. 2012). Bu ailelerin klinik olarak yönetimi endoskopik takip ve profilaktik gastrektomiyi içermektedir (Oliveira et al. 2015).

### **Lynch Sendromu**

MLH1, MSH2, MSH6, PMS1, PMS2 ya da EPCAM hatalı eşleşme tamir genlerinde mutasyonla karakterize MSI özellik gösteren KRK kanser sendromudur. Lynch

sendromu mutasyonlarının mide kanserindeki sıklığı %1,6 olup, baskın histolojik tip intestinal formdur (Capelle et al. 2010).

### **Li-Fraumeni Sendromu**

Genellikle 45 yaşından önce ortaya çıkan çeşitli tümör tiplerini içeren, TP53 mutasyonu ile karakterize sendromdur. TP53 mutasyonu taşıyan ailelerde mide kanser sıklığı %1.8 ile %4.9 arasında değişmektedir (Olivier et al. 2002; Foretova et al. 2013) TP53 mutasyonu taşıyan ailelerin %40'ı en az bir mide kanseriyle karşımıza çıkmaktadır (Foretova et al. 2013).

### **Familiyal Adenomatöz Polipozis Sendromu**

Kolorektal bölgede 100'den fazla poliple karakterize, APC germline mutasyonu içeren bir sendromdur (Lipton and Tomlinson, 2006, Vasen et al. 2008). Familiyal adenomatöz polipozisli ailelerin yaklaşık %88'inde fundik gland polibi bildirilmiştir (Oliveira et al. 2015). Bu hastalarda mide adenokarsinomunun fundik gland poliplerinden geliştiği düşünülmektedir (Lynch et al. 2005).

### **Peutz-Jeghers Sendromu**

STK11 mutasyonu gösteren, hamartamatöz gastrointestinal polip, mukokutanöz pigmentasyon, özellikle gastrointestinal ve meme olmak üzere artmış kanser riski ile karakterize bir sendromdur (Van Lier et al. 2010). Peutz-Jeghers'li ailelerde mide kanser görülme sıklığı iki çalışmada sırasıyla %2.1 ve %3 olarak bulunmuştur (Van Lier et al. 2010, 2011).

### **Juvenil Polipozis Sendromu**

Juvenil polipozis sendromu, kolon ya da mide, veya her ikisinde juvenil polipler ile karakterize, SMAD4 veya BMPR1A mutasyonu içeren bir sendromdur (Allen and Terdiman, 2003; Howe *et al.*, 2004). Mide polibi olan juvenil polipozisli hastaların %21'inde mide kanseri bildirilmiştir (Howe et al. 2004).

İnterlökin 1 geninde polimorfizm, H. pylori ile infekte kişilerde intestinal tip mide kanser riskini artırmaktadır (El-Omar, 2001).

#### 2.2.4. Mide kanserinde patogenez

Kronik aktif gastrit-kronik atrofik gastrit-intestinal metaplazi-displazi (intraepitelyal neoplazi)-invaziv karsinom basamaklarından oluşan bir dizi olay H. pylori enfeksiyonunun tetiklemesi ile başlar ve devam eder (Correa, 2013) (Şekil 5). Bakteriyal koloniler mide lümeninde kalmasına rağmen, mukozada inflamatuvar bir süreç başlatırlar ve ilerleyen yıllarda gland kaybına neden olurlar.

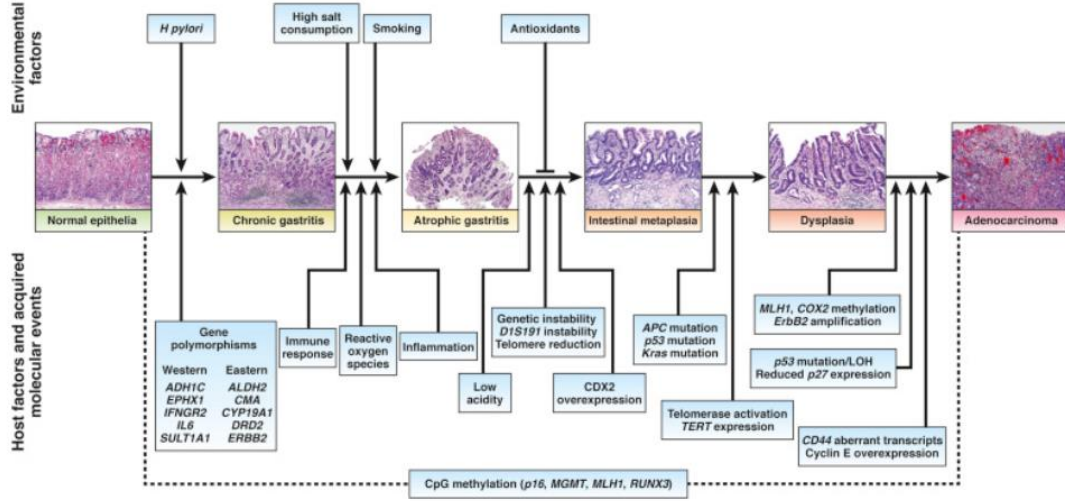
Mukozal atrofi, glandüler elemanların azalması, yerini metaplastik hücrelerin ya da fibrozisin alması ile, intestinal metaplazi (İM) mide mukozasının intestinal epitele dönüşmesi ile karakterizedir. İM, CDX2 transkripsiyon faktörünün aşırı ekspresyonu ile ilişkilidir (Almeida et al. 2003).

İM'nin komplet ve inkomplet olmak üzere iki alt tipi vardır. Metaplastik hücreler ilk ince barsak epiteline, zamanla kalın barsak epiteline dönüşür. Komplet metaplastik hücreler fırçamsı yüzeye ve iyi gelişmiş goblet hücrelerine sahip eozinofilik enterositlere benzeyen hücrelerdir (Correa, 2013). İnkompert metaplastik hücreler ise fırçamsı yüzeyi olmayan, birden fazla düzensiz intrasitoplazmik müsün vakuolleri içeren, gastrik ve intestinal müsün eksprese ederler (Kinoshita, Hayakawa and Koike, 2017).

Displazi, intraepitelyal neoplazi, sitolojik ve yapısal olarak düşük ve yüksek dereceli olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Düşük dereceli displazi, minimal yapısal düzensizlik, hafif-orta derecede sitolojik atipi ile karakterizedir. Yüksek dereceli displazi, nükleer polarizasyon kaybı, artmış nükleus/sitoplazma oranı, yuvarlak nükleus, belirgin nükleol, atipik mitoz içeren artmış mitotik aktiviteye sahip belirgin sitolojik atipi ile karakterizedir (Evgeny, 2013).

Düşük dereceli displazilerin invaziv kansere ilerleme oranı %0-9 iken, yüksek dereceli displazilerde bu oran %10-100'dür (Rugge et al. 2003, Srivastava and Lauwers, 2008). Çoğu mide epitelyal displazileri intestinal (tip 1) fenotiptedir. Daha az yaygın olan bir diğer histolojik varyant ise hiperplastik (tip 2) displazidir. Son derece nadir olan globoid (tübül boyun) displazinin diffüz tip mide kanseri için prekürsör olduğuna inanılmaktadır (Lauwers, 2015).

İntramukozal karsinom, belirgin yapısal atipi içeren, tek hücre ya da küçük tümör kümelerinin lamina propriayı invaze etmesi ile karakterizedir (Srivastava and Lauwers, 2008).



Şekil 5: Mide kanser patogenezi (Tan and Yeoh, 2015)

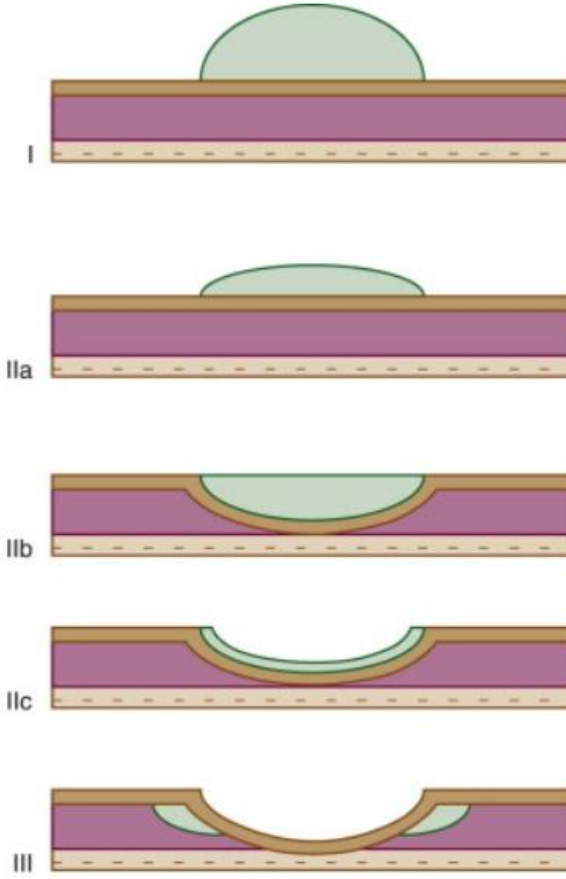
### 2.2.5. Klinik özellikler

Erken evre mide kanserleri genelde asemptomatik ya da dispepsi gibi nonspesifik semptomlarla prezente olabilir. İleri evre tümörlerde belirgin kilo kaybı, karın ağrısı, kanlı kusma görülebilir. Spesifik semptomunun olmaması nedeni ile genelde ileri evrede tanı alırlar (Correa, 2013).

### 2.2.6. Makroskobik özellikler

Erken mide kanserleri endoskopik görünümüne göre üç ana gruba ayrılmaktadır (Lauwers, 2015) (Şekil 6a):

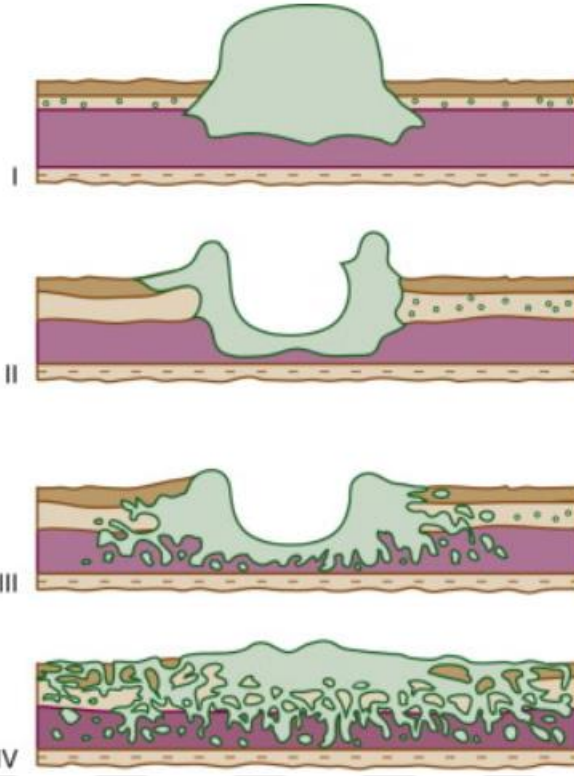
- 0-I: Protrüde
- 0-II: Yüzeysel
  - IIa: Yüksek
  - IIb: Düz
  - IIc: Deprese
- 0-III: Excavating



Şekil 6a: Erken mide kanserinin endoskopik sınıflaması  
(Lauwers, 2015)

İleri mide kanserleri Borrmann sınıflamasına göre 4 gruba ayrılmaktadır (Lauwers, 2015) (Şekil 6b):

- Tip I: Polipoid
- Tip II: Fungatif
- Tip III: Ülseratif
- Tip IV: Diffüz infiltratif



Şekil 6b: İleri mide kanserinde makroskopik sınıflama, Borrmann klasifikasyonu (Lauwers, 2015)

### 2.2.7. Histopatolojik özellikler

Mide kanserlerinin çoğu, adenokarsinomlardan oluşmaktadır. Mide kansinomunun heterojen yapısı nedeniyle çeşitli sınıflama sistemleri söz konusudur. Lauren ve DSÖ en sık kullanılanlarıdır (Böger et al. 2018). Bunlar dışında Goseki, Ming, Nakamura, Mulligan ve Carneiro sınıflamaları da mevcuttur (Carneiro et al. 2019).

Lauren klasifikasyonuna göre intestinal ve diffüz olmak üzere iki ana alt gruba ayrılmaktadır. İntestinal tip adenokarsinomlar, intestinal mukozaya benzeyen tübül veya bez yapılarından oluşmaktadır. Tüm popülasyonlarda en sık olan tip olmakla birlikte son yıllarda sıklığı azalmıştır. Diffüz karsinomlarda tümör hücreleri arası kohezyon kaybı sonucunda birbirinden bağımsız küçük kümeler, tek hücreler şeklinde gelişim göstermektedir. Taşlı yüzük hücreli karsinom da diffüz karsinom olarak sınıflanmaktadır. Taşlı yüzük hücrelerinin sitoplazmalarında bulunan bol sitoplazmik müsenden dolayı nükleus perifere itilmiş görünümdedir. Çok az bir tümör grubu ise hem intestinal hem de diffüz karsinom özelliklerini birlikte içermektedir. Bunlara da



mikst karsinom denilmektedir (Correa, 2013). İntestinal ve diffüz karsinomlar klinik olarak da farklı özellikler sergilemektedir. Örneğin diffüz karsinomlar serozal yüzey invazyonu yaparak peritoneal yayılım yaparken, intestinal tip kanserler daha sık karaciğer metastazı yapmaktadır (Böger et al. 2018).

DSÖ sınıflamasına göre mide kanserleri beş ana gruba ayrılmaktadır: tübüler, papiller, az (poorly) koheziv (taşlı yüzük hücreli ve diğer alt tipler), müsinoz ve mikst adenokarsinom.

### **Tübüler adenokarsinom**

En sık görülen alt tiptir. Farklı büyüklüklerde dallanan, anastomozlaşan tübüllerden oluşmaktadır. İntrolüminal müsün ve nükleer ya da inflamatuvar debris sıklıkla içermektedir (Hu et al. 2012). Tümörün büyük kısmı solid yapılar içeriyor ve tübül yapıları zar zor seçiliyorsa az diferansiye tübüler (solid) karsinom olarak adlandırılmaktadır (Carneiro et al. 2019).

### **Papiller adenokarsinom**

Fibrovasküler kor etrafında kolumnar ve küboidal hücrelerle döşeli parmak benzeri çıkıntılardan oluşmaktadır. Histolojik olarak çoğunlukla iyi diferansiyedir (Carneiro et al. 2019). Karaciğer ve lenf nodu metastazı sıktır (Hu et al. 2012).

### **Az koheziv (poorly) karsinom**

İzole ya da küçük agregatlar oluşturmuş, glandüler yapı yapmayan neoplastik hücrelerden oluşmaktadır. Taşlı yüzük hücreli olan ve olmayan formları vardır. Taşlı yüzük hücreli tipte tümörün büyük bir kısmını, sitoplazmik müsinden dolayı periferite itilmiş nükleusa sahip hücreler oluşturmaktadır. Taşlı yüzük hücreli olmayan tip histiosit ya da lenfosit benzeri hücrelerden oluşan neoplastik hücreler, eozinofilik sitoplazmalı hücreler, pleomorfik ve bizar nükleuslu hücrelerden oluşmaktadır (Carneiro et al. 2019).

### **Müsinöz adenokarsinom**

Mide kanserlerinin yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır. Tümörün en az %50'sini ekstrasellüler müsin gölcükleri oluşturmalıdır. Müsin gölcükleri içinde yüzen taşlı yüzük hücreleri, düzensiz hücre kümeleri ve glandüler yapılar içermektedir (Hu et al. 2012).

### **Mikst adenokarsinom**

İki veya daha fazla histolojik alt tipi içeren tümörlere denilmektedir. Patoloji raporunda herhangi bir baskın alt tip belirtilmelidir. Taşlı yüzük hücreli/kötü koheziv komponent kötü prognozlu seyretmektedir. Mikst karsinomlar klonal tümörlerdir. E-cadherin geninde somatik mutasyona bağlı fenotipik ayrışma söz konusudur ve bu taşlı yüzük/kötü koheziv komponentle sınırlıdır (Carneiro et al.2019).

Beş ana tip dışında adenoskuamöz, skuamöz hücreli, indiferansiye, lenfoid stromaya sahip, hepatoid, mikropapiller karsinom, enteroblastik diferansiasyona sahip adenokarsinom ve fundik gland tip adenokarsinom gibi nadir alt tipler de bulunmaktadır (Carneiro et al. 2019).

### **2.2.8. Derecelendirme**

Amerikan Kanseri Komitesi (American Joint Committee on Cancer- AJCC) tarafından 2017 yılında düzenlenen derecelendirme sistemine göre gland yapılarının yoğunluğuna göre üç gruba ayrılmaktadır (Tablo 2). Derecelendirme primer olarak tübüler ve papiller karsinomlarda yapılmaktadır. Taşlı yüzük hücreli karsinomlar yüksek dereceli tümörlerdir ve grade 3 olarak sınıflanmaktadır. İndiferansiye karsinomlar az diferansiye karsinomlarla beraber grade 3 olarak gruplanmaktadır. Küçük hücreli nöroendokrin karsinomlar da yeni sınıflamaya göre grade 3 kategorisindedir (Chanjuan et al. 2017).

Tablo 2: Mide kanserlerinde histolojik derecelendirme (Chanjuan et al. 2017)

Derece	Diferansiasyon	Tanım
GX	Derece değerlendirilememekte	
G1	İyi diferansiye	>%95 gland formasyonu
G2	Orta derece diferansiye	%50-95 gland formasyonu
G3	Az diferansiye	≤49 gland formasyonu

### 2.2.9. Prognoz ve prediktif faktörler

**Evre:** pTNM evreleme sistemi prognoz değerlendirmesinde en önemli faktördür. T1b tümörlerde lenf nodu metastazı yüksek olsa bile T1a ve T1b tümörlerde 5 yıllık sağ kalım açısından farklılık bulunmamaktadır. T2 tümörler tek başına kısa sağ kalımla ilişkilidir (Ikoma et al. 2016). Bu çalışmanın tersine lenf nodu metastazının, pT1 mide kanserinde kısa sağ kalımla ilişkili olduğu da belirtilmektedir (Hochwald et al. 1999).

**Histoloji:** Diffüz karsinomlar, intestinal tip kansere göre daha kötü prognozlu seyretmektedir (Ang and Fock, 2014, Chen et al. 2016). Bazı çalışmalarda Lauren klasifikasyonu ile prognoz arasında ilişki bulunmazken (Berlth et al. 2014), bazılarında bu sınıflamanın prognostik anlamı olduğunu (Yu et al. 1995), bir kısmı da Lauren sınıflamasının bağımsız prognostik faktör olduğunu bildirmektedir (Qiu et al. 2013).

Papiller adenokarsinom, papiller olmayan mide kanserlerine göre daha kötü prognozludur. Papiller karsinomlarda karaciğer metastazı, serozal invazyon ve lenf nodu metastazı bağımsız prognostik faktörlerdir (Yasuda et al. 2000).

Müsinöz adenokarsinom diğer tiplere göre daha kötü prognozlu ve agresif seyretmektedir (Zheng et al. 2010). Aynı çalışmada DSÖ sınıflamasının bağımsız bir prognostik faktör olduğu belirtilmektedir. Başka bir çalışmada da müsinöz adenokarsinomların, müsinöz olmayanlara göre 5 yıllık yaşam süresinin daha kısa olduğu, lenf nodu metastazı ve peritoneal tutulumun daha sık olduğu gösterilmiştir (Kawamura et al. 2001).

### **2.2.10. Mide Kanserinde Evreleme**

#### **TNM Evreleme Sistemi:**

Malign tümörlerin evrelemesi için günümüzde AJCC önerisi ile 2017'de sekizinci baskısı yapılan TNM sınıflaması kullanılmaktadır (Chanjuan et al. 2017) (Tablo 3).

Özofagogastrik bileşke tümörlerinde tümörün merkezi proksimal midenin içine  $\leq 2$ cm ilerlemişse özofagus kanseri,  $>2$ cm ilerlemişse mide kanseri olarak kabul edilmelidir (Chanjuan et al. 2017)

#### **Erken mide kanseri:**

Erken mide kanseri lenf nodu tutulumundan bağımsız intramukozal ya da submukozal invazyon ile sınırlıdır. Histolojik olarak çoğu intestinal tip adenokarsinomdur (Evgeny, 2013). Vakaların %26'sında taşlı yüzük hücreler görülmüştür (Alfaro and Lauwers, 2011).

Tablo 3: Mide kanserlerinin TNM evrelemesi, AJCC 2017

<b>Primer tümör (pT)</b>			
pTX	Primer tümör değerlendirilmemiş		
pT0	Primer tümör kanıtı yok		
pTis	Karsinoma in situ: lamina propria invazyonu yapmayan intraepitelyal tümör, yüksek dereceli displazi		
pT1	Tümör lamina propria, muskularis mukoza ya da sumukozaya invaze		
pT1a	Tümör lamina propria ya da muskularis mukozaya invaze		
pT1b	Tümör submukozaya invaze		
pT2	Tümör muskularis propriaya invaze		
pT3	Tümör subserozal bağ dokuya penetre, visceral periton ya da komşu yapılara invazyon yok		
pT4	Tümör serozaya (visceral periton) ya da komşu yapılara invaze		
pT4a	Tümör serozaya (visceral periton) invaze		
pT4b	Tümör komşu yapılara/organlara invaze		
<b>Bölgesel lenf nodu (pN)</b>			
pNX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilememiş		
pN0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok		
pN1	1 ya da 2 bölgesel lenf nodu metastazı		
pN2	3-6 bölgesel lenf nodu metastazı		
pN3	≥7 bölgesel lenf nodu metastazı		
pN3a	7-15 bölgesel lenf nodu metastazı		
pN3b	≥16 bölgesel lenf nodu metastazı		
<b>Uzak metastaz (pM) (sadece patolojik olarak onaylandıysa gereklidir)</b>			
pM1	Uzak metastaz		
<b>Evre gruplaması</b>			
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre IA	T1	N0	M0
Evre IB	T1	N1	M0
	T2	N0	
Evre IIA	T1	N2	M0
	T2	N1	
	T3	N0	
Evre IIB	T1	N3a	M0
	T2	N2	
	T3	N1	
	T4a	N0	
Evre IIIA	T2	N3a	M0
	T3	N2	
	T4a	N1-2	
	T4b	N0	
Evre IIIB	T1-2	N3b	M0
	T3	N3a	
	T4a	N3a	
	T4b	N1-2	
Evre IIIC	T3	N3b	M0
	T4a	N3b	
	T4b	N3a ya da N3b	
Evre IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

### 2.2.11. Tedavi

Erken mide kanserleri eskiden ameliyat edilmeden takip ediliyordu ve ileri evre mide kanserine dönüşüyordu. Rezeksiyonla birlikte, erken evre mide kanserlerinin 5 yıllık sağ kalımları %90'nın üzerine çıkmıştır (Sue-Ling et al. 1992; Everett and Axon, 1997).

Endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR) erken evre mide kanseri için tedavi seçeneği haline geldi. Erken evre mide kanserlerinde EMR'e uygunluk kriterleri tanımlanmıştır (Lauwers, 2015).

- 1) <2 cm elevasyonlu lezyonlar
- 2) <1 cm deprese lezyonlar ve ülserasyon yokluğu
- 3) Lenf nodu metastaz yokluğu

Mide kanserinde cerrahi, standart yaklaşım modelidir. Subtotal gastrektomi, radikal subtotal gastrektomi ve total gastrektomi seçenekleri, ilave lenf nodu diseksiyonu, splenektomi eklenip eklenmeyeceği tümörün lokalizasyonuna, hastanın durumuna göre değişmektedir (Guner, 2017).

Hastaların %50'den fazlası metastatik ya da lokal ileri hastalıktan dolayı cerrahiye uygun değildir. Bu hastalarda palyatif tedaviler kullanılabilir (Jason et al. 2012).

Adjuvan kemoterapi yüksek riskli hastalarda, cerrahinin yetersiz kaldığı durumlarda uygulanmaktadır (Jason et al. 2012).

Neoadjuvan (preoperatif) kemoterapi (KT) tümör volümünü ve tümör hücre yayılımını azaltmaktadır (Grunde et al. 2000). Ancak hastaların yaklaşık %20-30'u bu tedaviden fayda görmektedir (Lordick et al. 2004). Bunun nedeni muhtemelen mide kanserlerinin farklı moleküler alt tiplerinin olmasıdır.

### 2.3. TÜMÖR TOMURCUKLANMASI

İnvazyonun ilk aşaması, diferansiasyon kaybı ve invaziv sınırdaki tümör hücrelerinin kohezyon kaybını takiben migrasyonu olarak tanımlanmıştır (Gabbert, 1985). Literatürde TT, ilk olarak İmai tarafından ‘‘tümör filizlenmesi’’ adıyla, tümörün invaziv sınırında morfolojik bir özellik olarak tanımlandı (Imai, 1954). TT, günümüzde yaygın kullanılan hali ile Ueno ve arkadaşları tarafından KRK’de izole tümör hücresi ya da beş tümör hücresini geçmeyen tümör hücre kümeleri’’ olarak tanımlandı (Ueno et al. 2002). TT, tümörün invaziv sınırında ise peritümöral, merkezinde ise intratümöral tomurcuklanma olarak adlandırılmaktadır (Lugli et al. 2011). Peritümöral tomurcuklanma sadece rezeksiyon materyallerinde değerlendirilirken, intratümöral tomurcuklanma biyopsi ve rezeksiyon materyallerinde değerlendirilir (Lugli et al. 2017). Literatürde ilk olarak Morodomi ve arkadaşları tarafından, 112 rektum kanseri biyopsisinde lenf nodu metastazı ile intratümöral tomurcuklanma ilişkisi değerlendirildi (Morodomi et al. 1989). Hem peritümöral hem de intratümöral tomurcuklanma, EMD’nin morfolojik yansımasıdır (Lugli et al. 2017).

EMD, epitelyal hücrelerin farklı durum ve uyarılar sonucunda epitelyal özelliklerini kaybederek mezankimal özellikler kazanmaları durumudur. EMD süresince E-cadherin kaybına bağlı olarak, hücreler arası bağlantıların zayıflaması ve Beta-cateninin nükleer translokasyonu sonucunda SNAIL, ZEB, TWIST gibi EMD ilişkili transkripsiyon faktörlerinde up-regülasyon görülmektedir (De Smedt et al. 2017).

Literatürde TT değerlendirilmesinde farklı yaklaşımlar bulunmaktadır. KRK’de bunu standardize etmek için 2016 yılında, Uluslararası Tümör Tomurcuklanması Konsensus Konferansı (International Tumor Budding Consensus Conference-ITBCC)’nda TT, izole tümör hücreleri ya da dört hücreyi geçmeyen tümör hücre kümeleri olarak tanımlandı. Buna göre Hematoksilen-Eozin (H&E) kesitlerde tümörün invaziv sınırında, X20’lik objektifte birbirinden farklı 10 alan değerlendirilip en yoğun alanda tomurcuk sayımı yapılır. Bu değer, kullanılan okülerin alan numarasına göre hesaplanmış normalizasyon faktörüne bölünerek dönüştürülür. Böylece 0,785 mm<sup>2</sup>lik

alandaki tomurcuk sayısı bulunur. Bu sayı üçlü skorlama sistemine göre derecelendirilir.

0-4 tümör tomurcuğu: Düşük derece

5-9 tümör tomurcuğu: Orta derece

≥ 10 tümör tomurcuğu: Yüksek derece

Konsensus intratümöral tomurcuklanmanın rutin raporlama sistemine dahil edilmesine ilişkin sınırlı çalışma olduğundan, peritümöral tomurcuklanmanın değerlendirilmesini önermektedir. ITBCC, KRK'de TT'nin rutin patoloji raporlarında yer almasını şiddetle önermektedir. Sonuç olarak ITBCC'nin önerileri ve yapılan birçok çalışma sonucunda College of American Pathologist (CAP) Kolorektal Karsinom Raporlama Protokolünde, 2017 Haziran ayında yaptığı düzenlemede TT'nin raporlanması gereken parametreler arasına dahil etmiştir (Chanjuan et al. 2017).

Kolorektal kanserde TT'nin prognostik anlamının gösterilmesi ve rutine girmesi sonrasında özofagus, akciğer, ampulla, pankreas, larinks ve meme olmak üzere birçok kanserde TT ile ilgili çalışmalar yapılmıştır (Brown et al. 2010, Ohike et al. 2010, Sarioglu ve ark. 2010; Yamaguchi et al. 2010, Karamitopoulou et al. 2013, Sun et al. 2014)

Mide kanserinde de TT çalışılmıştır (Gulluoglu ve ark. 2015; Nalbantoglu ve ark. 2017; Kemi et al. 2019). Tümör tomurcuklanması ile lenf nodu metastazı, 5 yıllık sağ kalım, yüksek TNM evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar çıkmıştır. Fakat hem hasta sayıları sınırlı hem de kullanılan yöntemler farklılık göstermektedir. Yine çalışmalarda TT'nin intestinal tip adenokarsinomlarda çalışılması gerektiği, diffüz karsinomlarda tomurcuğun belirlenmesinin zor olacağı öne sürülmüştür (Nalbantoglu ve ark. 2017; Kemi et al. 2019).

#### **2.4. TÜMÖRÜ İNFİLTRE EDEN LENFOSİTLER**

Tümör mikroçevresinde normal doku yıkımı ve konakçının immün cevabı meydana gelmektedir ve mikroçevre malign tümörlerin progresyonu için internal bir ortamdır



(Anderson et al. 2006). Mikroçevre, tümör ile immün sistem arasındaki ilişkiyi anlamak için önemli bir faktördür (Disis, 2010, Fridman et al. 2012). TİL, konağın tümör hücrelerine karşı verdiği immün cevapta esas rolü oynamaktadır ve mikroçevrenin önemli bir bileşenidir (Piersma et al. 2007, Pagès et al. 2010). T hücreleri, B hücreleri ve doğal öldürücü hücreler burada görev almaktadır (Chang et al. 2014). Tümörü infiltre eden lenfositlerin hücre membranında CD3, CD4, CD8, CD20, FOXP3, CD57 gibi spesifik antijenler bulunmaktadır. CD3, CD4, CD8 ve FOXP3 T hücrelerine; CD20 B hücrelerine; CD57 doğal öldürücü hücrelere bağlanmaktadır (Zheng et al. 2018). Tümörü infiltre eden lenfositlerin derecesi, tümörün büyümesi, progresyonu, KT ya da radyoterapiye cevabı belirlemektedir (Lee et al. 2008).

Başta meme olmak üzere özofagus, akciğer, KRK, over gibi birçok organ tümöründe TİL ile klinik gidişat üzerine çalışmalar yapılmıştır (Cho et al. 2003, Al-Shibli et al. 2008, Santoemma and Powell, 2015, Huszno et al. 2017, Kollmann et al. 2017).

Yapılan çalışmalarda mide kanserinde TİL skoru yüksek olan vakalarda perinöral ve lenfatik invazyonun yokluğunun, düşük TNM evresi (Kang et al. 2016), lenf nodunda metastaz yokluğu (Kim et al. 2017), uzamış genel sağ kalım (Lee et al. 2008, Yu et al. 2018) gibi parametrelerle ilişkili olduğu saptanmıştır. Zhang ve arkadaşları yaptığı kapsamlı çalışmada yüksek TİL'in küçük tümör çapı, iyi diferansiasyon, lenf nodu metastaz yokluğu, nöral invazyon yokluğu, erken/düşük pTN evresi, radikal gastrektomi ve tübüler adenokarsinom ile korele olduğunu gösterdi. TİL, klinikopatolojik parametreler kadar prognostik öneme sahiptir (Zhang et al. 2019).

Midede TİL skorlamasında, cut-off değerinin ne olacağı, intratümöral ya da stromal lenfositlerin mi skorlamaya dahil edileceği konusunda henüz bir görüş birliği yoktur. Bir çalışmada mide kanserinde skorlamanın standardize edilmesi için çeşitli yöntemlerin kombinasyonu kullanılarak kapsamlı bir araştırma yapılmış, bunun sonucunda tümörün invaziv sınırında ve merkezinde toplam TİL'in (hem yoğunluk hem de yüzde) en iyi değerlendirme sistemi olduğu öne sürülmüştür (Zhang et al. 2019).

Uluslararası TİL Çalışma Grubu (International TILs Working Group), 2014 yılında meme kanserinde TİL skorlamasını standardize etmek için bir araya geldi ve bunun sonucunda; tümörün invaziv sınırında, stromal TİL oranı yüzde (%) olarak verilmesi, ezilme artefaktları , nekroz, hyalinizasyon alanları dışlanması, sadece mononükleer hücrelerin dahil edilmesi; polimorfonükleer lökositler sayılmaması, x20-x40'lık objektifte her hastaya ait tek, 4-5 mikronluk bir kesit sayım için yeterli olmasına, TİL'in en yoğun olduğu yer yerine ortalama değeri esas alınması önerildi (Salgado et al. 2015).



### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. OLGU SEÇİMİ VE KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLER**

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi bilgi kayıt sisteminde Ocak 2010-Mayıs 2019 tarihleri arasında mide adenokarsinom tanısı ile subtotal ya da total gastrektomi uygulanıp, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda değerlendirilmiş 197 adet olgu ön değerlendirmeye alındı. Bunlardan 14 vaka kötü koheziv karsinom, 13 vaka taşlı yüzük hücreli karsinom, sekiz vaka müsinöz adenokarsinom, dört vaka Lauren'e göre mikst, iki vaka ise diffüz tip olduğu için çalışma dışı bırakıldı. Neoadjuvan tedavi alan bir olgu, özofagus distal uç yerleşimli iki vaka ve teknik nedenlerden dolayı tip tayini yapılamayan bir vaka da çalışma dışı bırakıldı.

Mide intestinal tip adenokarsinomu tanılı 152 olgudan oluşan serinin, patoloji arşivindeki Hematoksilin&Eozin (H&E) boyalı tüm lamaları; tümörün diferansiasyonu, invazyon derinliği, LVİ, perinöral invazyon (PNİ), bölgesel lenf nodu tutulumu, pT, pN evreleri, TT skoru, TİL yoğunluğu açısından yeniden değerlendirildi. Olguların yaş, cinsiyet, uygulanan ameliyat yöntem bilgileri hastane bilgi kayıt sisteminden ve arşivlenmiş patoloji raporlarından elde edildi.

#### **3.2. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME**

H&E boyalı lamaların incelemesi, iki patolog tarafından, fikir birliğiyle, hastaların klinik geçmişleri ve patoloji raporları bilinmeden yapıldı. Çalışmamızda, alan çapı ("field diameter") 22mm olan Nikon Eclipse 80i mikroskop kullanıldı.

Olgularda histolojik alt tip değerlendirilirken DSÖ sınıflaması baz alındı. Lauren klasifikasyonuna göre intestinal tip olarak değerlendirilen adenokarsinomlar

çalışmaya dahil edildi. Tümör invazyon derinliği ve lenf nodu değerlendirmesi AJCC TNM sınıflamasının sekizinci baskısına göre yapıldı. Buna göre;

- $>95\%$  glandüler formasyon: Derece 1
- $50-95\%$  glandüler formasyon: Derece 2
- $\leq 49\%$  glandüler formasyon: Derece 3 olarak değerlendirildi.

Olgular TNM evreleme sistemi esas alınarak, invazyon derinliği ve bölgesel lenf nodu metastaz varlığına göre değerlendirildi (Tablo 3).

Mide kanserinde, TT için standart bir parametre olmadığından CAP'in Kolorektal Karsinom Raporlama Protokolü ve ITBCC'nin verileri baz alındı. Buna göre; tümörün invaziv kenarında ana tümör kitlesinden ayrılan izole tümör hücreleri veya beş hücreyi geçmeyen tümöral hücre kümeleri tanımı kabul edilip değerlendirildi (Chanjuan et al. 2017). Olgunun tümör içeren tüm lamaları  $\times 10$ 'luk büyütme ile incelenip TT yüksek olan 10 alan sayıldı.  $\times 20$ 'lik objektifte TT'nin en yoğun (hot spot) olduğu alanda tomurcuk sayımı yapıldı. Tomurcuk sayısı, mikroskop alan çapına göre  $1.210$  normalleştirme faktörüne bölünerek,  $0.785 \text{ mm}^2$ 'deki tomurcuk sayısı hesaplandı (Lugli et al. 2017). CAP ve ITBCC'nin KRK'deki önerilerine dayanarak 0-4 tümör tomurcuğu bulunanlar düşük derece, 5-9 tomurcuğu olanlar orta derece,  $\geq 10$  tümör tomurcuğu olanlar yüksek derece olarak gruplandı (Lugli et al. 2017)

Mide kanserinde, TİL konusunda standart bir parametre olmadığından, meme kanserinde kullanılan parametrelerle değerlendirme yapıldı (Salgado et al. 2015, Denkert et al. 2018). Buna göre; H&E kesitlerde, invaziv sınırdaki stromal TİL oranı  $0-10\%$  ise düşük,  $11-59\%$  ise orta,  $\geq 60\%$  ise yüksek olarak kabul edildi. Değerlendirmeye sadece mononükleer hücreler (lenfosit, plazma hücresi) dahil edildi. Polimorfonükleer lökositler, nekroz ve hyalinizasyon alanları değerlendirme dışı bırakıldı.

### 3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, 1. çeyreklik, ortanca ve 3. çeyreklik olarak verildi. Kategorik değişkenlerin ikili ve çoklu grup karşılaştırmalarında Ki-kare testi kullanıldı. Ki-kare testleri sonrasında anlamlı farkın olduğu durumlarda kısmi korelasyon analizleri yapıldı. Sırasız niteliksel verilerin sıralı niteliksel verilerle korelasyonu için Cramer's V katsayısı, sıralı niteliksel verilerin yine sıralı niteliksel verilerle korelasyonu için Goodman ve Kruskal Gamma katsayısı kullanıldı. Katsayıların nitelendirilmesi için "Pearson r için nitelendirme" tablosu kullanıldı. Üç ve daha fazla bağımsız grubun sayısal verilerinin karşılaştırılmasında normal dağılıma uygunluk sağlanamadığı için Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kruskal Wallis testi sonrası anlamlı fark çıkan karşılaştırmalarda ikili karşılaştırmalar için Dunn's Test kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk durumu ise Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk normallik testleri kullanılarak değerlendirildi. İki testten herhangi birinde normal dağılıma uygunluk gösteren veriler normal dağılıyor olarak kabul edildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak kabul edildi. Analizler için SPSS v20.0 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0; Armonk, NY, USA) paket programı kullanıldı (Alpar, 2016).

## 4. BULGULAR

### 4.1. DEMOGRAFİK VE KLİNİK BULGULAR

Çalışmaya alınan 152 hastanın 108'i (%71,05) erkek, 44'ü (%28,95) kadın idi. Olguların yaşları 26 ile 89 arasında değişmekte olup, ortalama yaş  $69\pm 11,50$ , medyan yaş 70'ti. Çalışmaya katılan 80 (%52,63) hastaya total, 72 (%47,37) hastaya subtotal gastrektomi uygulanmıştı (Tablo 4).

Tablo 4: Demografik ve klinik bulgular

		Sayı (n)	Yüzde (%)
Yaş	<40 yıl	2	1,32
	40-59 yıl	29	19,08
	60-79 yıl	91	59,87
	$\geq 80$ yıl	30	19,74
Cinsiyet	Kadın	44	28,95
	Erkek	108	71,05
Ameliyat şekli	Total gastrektomi	80	52,63
	Subtotal gastrektomi	72	47,37

### 4.2.HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

Histolojik olarak, olguların 46'sı (%30,26) iyi diferansiye, 64'ü (%42,11) orta diferansiye ve 42'si (%27,63) az diferansiye olarak saptandı.

Hastaların 91'inde (%59,87) PNI pozitif iken, 61'inde (%40,13) PNI saptanmadı.

Olguların 102'sinde (%67,11) LVI izlenirken, 50'sinde (%32,89) LVI saptanmadı.

TNM evreleme sistemine göre primer tümör evresi, olguların 16'sında (%10,53) pT1, 17'sinde (%11,18) pT2, 60'unda (%39,47) pT3, 59'unda (%38,82) pT4 olarak değerlendirildi.

Metastatik lenf nodu sayısına göre, olguların 52'sinde (%34,21) bölgesel lenf nodu metastazı saptanmazken, 32'si (%21,05) pN1, 27'si (%17,76) pN2, 41'i (%26,98) pN3 olarak değerlendirildi.

AJCC TNM evreleme sistemine göre olguların 14'ü (%9,21) Evre IA, 12'si (%7,89) Evre IB, 24'ü (%15,79) Evre IIA, 25'i (%16,45) Evre IIB, 34'ü (%22,37) Evre IIIA, 27'si (%17,76) Evre IIIB, dokuzu (%5,92) Evre IIIC, yedisi (%4,61) Evre IV olarak değerlendirildi (Tablo 5).

Tümör tomurcuklanma skorlamasına göre 73 olgu (%48,03) düşük, 31 olgu (%20,39) orta, 48 olgu (%31,58) yüksek olarak gruplandı (Tablo 5).

Tümörü infiltre eden lenfosit derecelendirmesine göre 81 olgu (%53,29) düşük, 37 olgu (%24,34) orta, 34 olgu (%22,37) yüksek olarak sınıflandı (Tablo 5).

Tablo 5: Histopatolojik parametreler

		Sayı (n)	Yüzde (%)
<b>Histolojik derece</b>	Az	42	27,63
	Orta	64	42,11
	İyi	46	30,26
<b>Lenfovasküler invazyon</b>	Pozitif	102	67,11
	Negatif	50	32,89
<b>Perinöral invazyon</b>	Pozitif	91	59,87
	Negatif	61	40,13
<b>Primer tümör evresi</b>	pT1	16	10,53
	pT2	17	11,18
	pT3	60	39,47
	pT4	59	38,82
<b>Patolojik lenf nodu evresi</b>	pN0	52	34,21
	pN1	32	21,05
	pN2	27	17,76
	pN3	41	26,98
<b>Klinik evre</b>	IA	14	9,21
	IB	12	7,89
	IIA	24	15,79
	IIB	25	16,45
	IIIA	34	22,37
	IIIB	27	17,76
	IIIC	9	5,92
	IV	7	4,61
<b>Tümör tomurcuklanması</b>	Düşük	73	48,03
	Orta	31	20,39
	Yüksek	48	31,58
<b>Tümörü infiltre eden lenfositler</b>	Düşük	81	53,29
	Orta	37	24,34
	Yüksek	34	22,37

#### 4.3. TÜMÖR TOMURCUKLANMASININ, KLİNİK VE HİSTOPATOLOJİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ

Tümör tomurcuklanması düşük olan vakaların 53'ü (%72,60) erkek, 20'si (%27,40) kadın, orta gruptaki olguların 21'i (%67,70) erkek, 10'u (%32,30) kadın, yüksek gruptaki vakaların 34'ü (%70,80) erkek, 14'ü (29,20) kadındı. Tümör tomurcuklanması ile cinsiyet arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 6).



Tablo 6: Tümör tomurcuklanması ve cinsiyet arasındaki ilişki

	Cinsiyet		Toplam n (% <sup>b</sup> )	p	Cramer's V	
	Kadın n (% <sup>a</sup> )	Erkek n (% <sup>a</sup> )				
<b>Tümör tomurcuklanması</b>	Düşük	20 (%27,40)	53 (%72,60)	73 (%48,03)	0,882	0,041 (0,882)
	Orta	10 (%32,30)	21 (%67,70)	31 (%20,39)		
	Yüksek	14 (%29,20)	34 (%70,80)	48 (%31,58)		
<b>Toplam</b>	44 (%28,90)	108 (%71,10)	152 (%100,00)			

<sup>a</sup> Satır yüzdesi <sup>b</sup> Sütun yüzdesi

Tümör tomurcuklanması düşük olan vakaların dokuzu (%12,30) az diferansiye, 29'u (%39,80) orta derecede diferansiye, 35'i (%47,90) iyi diferansiye idi. Orta derecede TT olan vakaların 8'i (%25,80) az diferansiye, 15'i (%48,40) orta derecede diferansiye, 8'i (%25,80) iyi diferansiye idi. Yüksek TT olan hastaların 25'i (%52,10) az diferansiye, 20'si (%41,70) orta derecede diferansiye, üçü (%6,20) iyi diferansiye idi. Tümör tomurcuklanma derecesi ile histolojik derece arasındaki negatif yöndeki ilişki istatistiksel olarak orta derecede anlamlıdır ( $p < 0,001$ ) (Tablo 7).

Tablo 7: Tümör tomurcuklanması ve histolojik derece arasındaki ilişki

	Histolojik derece			Toplam n (% <sup>b</sup> )	p	Kruskal Gamma	
	Az n (% <sup>a</sup> )	Orta n (% <sup>a</sup> )	İyi n (% <sup>a</sup> )				
<b>Tümör tomurcuklanması</b>	Düşük	9 (%12,30)	29 (%39,80)	35 (%47,90)	73 (%48,03)	<0.001	-0,618 (<0.001)
	Orta	8 (%25,80)	15 (%48,40)	8 (%25,80)	31 (%20,39)		
	Yüksek	25 (%52,10)	20 (%41,70)	3 (%6,20)	48 (%31,58)		
<b>Toplam</b>	42 (%27,60)	64 (%42,10)	46 (%30,30)	152 (%100,00)			

<sup>a</sup> Satır yüzdesi <sup>b</sup> Sütun yüzdesi

Lenfovasküler invazyon pozitif olan vakaların 34'ü (%46,58) düşük TT, 23'ü (%74,19) orta TT, 45'i (%93,75) yüksek TT içermekte idi. Lenfovasküler invazyon

olmayan vakaların 39'u (%53,42) düşük TT, sekizi (%25,81) orta TT, üçü (%6,25) yüksek TT içermektedir. Tümör tomurcuklanması ve lenfovasküler invazyon arasındaki ilişki istatistiksel olarak orta derecede anlamlıdır ( $p<0,001$ ) (Tablo 8).

Tablo 8: Tümör tomurcuklanması ve lenfovasküler invazyon ilişkisi

	Lenfovasküler invazyon		Toplam n (% <sup>b</sup> )	p	Cramer's V	
	Pozitif n (% <sup>a</sup> )	Negatif n (% <sup>a</sup> )				
Tümör tomurcuklanması	Düşük	34 (%46,58)	39 (%53,42)	73 (%48,03)	<,001	0,445 (<0,001)
	Orta	23 (%74,19)	8 (%25,81)	31 (%20,39)		
	Yüksek	45 (%93,75)	3 (%6,25)	48 (%31,58)		
<b>Toplam</b>	102 (%67,11)	50 (%32,89)	152 (%100,00)			

<sup>a</sup> Satır yüzdesi <sup>b</sup> Sütun yüzdesi

Perinöral invazyon pozitif olan vakaların 26'sı (%35,62) düşük TT, 22'si (%70,97) orta TT, 43'ü (%89,58) yüksek TT içermektedir. Perinöral invazyon negatif vakaların 47'si (%64,38) düşük TT, 9'u (%29,03) orta TT, 5'i (%10,42) yüksek TT içermektedir. Perinöral invazyon ile TT arasındaki ilişki istatistiksel olarak orta derecede anlamlıdır ( $p<0,001$ ) (Tablo 9).

Tablo 9: Tümör tomurcuklanması ve perinöral invazyon arasındaki ilişki

	Perinöral invazyon		Toplam n (% <sup>b</sup> )	p	Cramer's V	
	Pozitif n (% <sup>a</sup> )	Negatif n (% <sup>a</sup> )				
Tümör tomurcuklanması	Düşük	26 (%35,62)	47 (%64,38)	73 (%48,03)	<,001	0,494 (<0,001)
	Orta	22 (%70,97)	9 (%29,03)	31 (%20,39)		
	Yüksek	43 (%89,58)	5 (%10,42)	48 (%31,58)		
<b>Toplam</b>	91 (%59,87)	61 (%40,13)	152 (%100,00)			

<sup>a</sup> Satır yüzdesi <sup>b</sup> Sütun yüzdesi

Primer tümör evrelemesine göre, TT düşük olan vakaların 16'sı (%21,92) pT1, 14'ü (%19,18) pT2, 30'u (%41,10) pT3, 13'ü (%17,81) pT4 olarak değerlendirildi. Orta

derecede TT olan vakaların ikisi (%6,45) pT2, 14'ü (%45,16) pT3, 15'i (%48,39) pT4 olarak değerlendirildi. Yüksek TT olan vakaların bir tanesi (%2,08) pT2, 16'sı (%33,33) pT3, 31'i (%64,58) pT4 olarak değerlendirildi. Hem orta hem de yüksek TT skorlamasına sahip vakaların hiçbirinde pT1 evrede vaka izlenmedi. Tümör tomurcuklanması ve primer tümör evresi arasındaki orta düzeydeki ilişki istatistiksel açıdan anlamlıdır ( $p<0,001$ ) (Tablo 10).

Tablo 10: Tümör tomurcuklanması ve primer tümör evresi arasındaki ilişki

	Primer tümör evresi (pT)				Toplam n (% <sup>b</sup> )	p	Kruska l Gamm a
	T1 n (% <sup>a</sup> )	T2 n (% <sup>a</sup> )	T3 n (% <sup>a</sup> )	T4 n (% <sup>a</sup> )			
Tümör tomurcuklanması	Düşük	16 (%21,92)	14 (%19,18)	30 (%41,10)	13 (%17,81)	73 (%48,03)	<0,001  0,686 (<0,001)
	Orta	0 (%0)	2 (%6,45)	14 (%45,16)	15 (%48,39)	31 (%20,39)	
	Yüksek	0 (%0)	1 (%2,08)	16 (%33,33)	31 (%64,58)	48 (%31,58)	
<b>Toplam</b>	16 (%10,53)	17 (%11,18)	60 (%39,47)	59 (%38,82)	152 (%100,0)		

<sup>a</sup> Satır yüzdesi <sup>b</sup> Sütun yüzdesi

Patolojik lenf nodu evrelemesine göre bölgesel lenf nodu metastazı olmayanların 38'i (%52,05) düşük TT, 10'u (%32,26) orta TT, dördü (%8,33) yüksek TT grubundandı. pN1 evresinde olanların 16'sı (%22,92) düşük TT, altısı (%19,35) orta TT, 10'u (%20,83) yüksek TT içermektedir. pN2 olanların 12'si (%16,44) düşük TT, altısı (%19,35) orta TT, dokuzu (%18,75) yüksek TT'na sahiptir. pN3 olanların yedisi (%9,59) düşük TT, dokuzu (%29,03) orta TT, 25'i (%52,08) yüksek TT içermektedir. Tümör tomurcuklanması ve lenf nodu evrelemesi arasındaki ilişki istatistiksel olarak orta derecede anlamlıdır ( $p<0,001$ ) (Tablo 11).

Tablo 11: Tümör tomurcuklanması ve lenf nodu evresi arasındaki ilişki

		Patolojik lenf nodu evresi (pN)				Toplam n (% <sup>a</sup> )	P	Kruskal Gamma
		N0 n (% <sup>a</sup> )	N1 n (% <sup>a</sup> )	N2 n (% <sup>a</sup> )	N3 n (% <sup>a</sup> )			
Tümör tomurcuklanması	Düşük	38 (%52,05)	16 (%21,92)	12 (%16,44)	7 (%9,59)	73 (%48,03)	<0,001	0,572 (<0,001)
	Orta	10 (%32,26)	6 (%19,35)	6 (%19,35)	9 (%29,03)	31 (%20,39)		
	Yüksek	4 (%8,33)	10 (%20,83)	9 (%18,75)	25 (%52,08)	48 (%31,58)		
<b>Toplam</b>		52 (%34,21)	32 (%21,05)	27 (%17,76)	41 (%26,98)	152 (%100,0)		

<sup>a</sup> Satır yüzdesi    <sup>b</sup> Sütun yüzdesi

Tümör tomurcuklanması düşük olanların 52'si (%71,23), orta olanların 14'ü (%45,16), yüksek olanların 9'u (%18,75) erken evrede yer almaktadır. Tümör tomurcuklanması düşük olanların 21'i (%28,77), orta olanların 17'si (%54,84), yüksek olanların 39'u (%81,25) ileri evrede yer almaktadır. Evre ve tümör tomurcuklanması arasındaki orta düzeydeki ilişki istatistiksel açıdan anlamlıdır (p<0,001) (Tablo 12).

Tablo 12: Tümör tomurcuklanması ve evre arasındaki ilişki

		Evre		Toplam n (% <sup>a</sup> )	p	Cramer's V
		Erken evre n (% <sup>a</sup> )	İleri evre n (% <sup>a</sup> )			
Tümör tomurcuklanması	Düşük	52 (%71,23)	21 (%28,77)	73 (%48,03)	<0,001	0,460 (<0,001)
	Orta	14 (%45,16)	17 (%54,84)	31 (%20,39)		
	Yüksek	9 (%18,75)	39 (%81,25)	48 (%31,58)		
<b>Toplam</b>		75 (%49,34)	77 (%50,66)	152 (%100,0)		

<sup>a</sup> Satır yüzdesi    <sup>b</sup> Sütun yüzdesi

#### 4.4. TÜMÖRÜ İNFİLTRE EDEN LENFOSİTLERİN, KLİNİK VE HİSTOPATOLOJİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ

Erkeklerin 60'ı (%55,56) düşük TİL, 24'ü (%22,22) orta ve yüksek derecede TİL skoru içermekte idi. Kadınların 21'i (%47,73) düşük TİL, 13'ü (%29,55) orta derecede TİL, 10'u (%22,73) yüksek dereceli TİL olarak değerlendirildi. Tümörü infiltre eden lenfositler ile cinsiyet arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0,005$ ) (Tablo 13).

Tablo 13: Tümörü infiltre eden lenfositler ile cinsiyet arasındaki ilişki

	Cinsiyet		Toplam n(% <sup>a</sup> )	p	Cramer's V	
	Kadın n (% <sup>a</sup> )	Erkek n (% <sup>a</sup> )				
<b>Tümörü infiltre eden lenfositler</b>	Düşük	21 (%47,73)	60 (%55,56)	81 (%53,29)	0,591	0,083 (0,591)
	Orta	13 (%29,55)	24 (%22,22)	37 (%24,34)		
	Yüksek	10 (%22,73)	24 (%22,22)	34 (%22,37)		
<b>Toplam</b>	44 (%28,95)	108 (%71,05)	152 (%100,0)			

Düşük TİL'e sahip vakaların 25'i (%30,86) az diferansiye, 35'i (%43,21) orta derecede diferansiye, 21'i (%25,93) iyi diferansiyedir. Orta derecede TİL'e sahip vakaların dokuzu (%24,32) az diferansiye, 18'i (%48,65) orta derece diferansiye, 10'u (%27,03) iyi diferansiyedir. Yüksek TİL grubundaki vakaların sekizi (%23,53) az diferansiye, 11'i (%32,35) orta derece difeansiye, 15'i (%44,12) iyi diferansiyedir. Tümörü infiltre eden lenfositler ile histolojik derece arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0.005$ ) (Tablo 14).

Tablo 14: Tümörü infiltre eden lenfositler ile histolojik derece arasındaki ilişki

	Histolojik derece			Toplam n(% <sup>a</sup> )	p	Kruskal Gamma	
	Az n (% <sup>a</sup> )	Orta n (% <sup>a</sup> )	İyi n (% <sup>a</sup> )				
<b>Tümörü infiltre eden lenfositler</b>	Düşük	25 (%30,86)	35 (%43,21)	21 (%25,93)	81 (%53,29)	0,329	0.180 (0,127)
	Orta	9 (%24,32)	18 (%48,65)	10 (%27,03)	37 (%24,34)		
	Yüksek	8 (%23,53)	11 (%32,35)	15 (%44,12)	34 (%22,37)		
<b>Toplam</b>	42 (%27,63)	64 (%42,11)	46 (%30,26)	152 (%100,0)			

<sup>a</sup> Satır yüzdesi<sup>b</sup> Sütun yüzdesi

Tümörü infiltre eden lenfosit skoru düşük olanların 59'unda (%72,84) LVİ pozitif iken, 22'sinde (%27,16) negatiftir. Orta derecede TİL skoruna sahip vakaların 28'inde (%75,68) LVİ pozitif iken, dokuzunda (%24,32) negatiftir. Yüksek TİL grubundaki vakaların 15'inde (%44,12) LVİ pozitif iken, 19'unda (%55,88) LVİ izlenmedi. Tümörü infiltre eden lenfositler ile LVİ arasındaki zayıf ilişki istatistiksel açıdan anlamlıdır (p<0,05) (Tablo 15).

Tablo 15: Tümörü infiltre eden lenfositler ile lenfovasküler invazyon arasındaki ilişki

	Lenfovasküler invazyon		Toplam n(% <sup>b</sup> )	p	Cramer's V	
	Pozitif n (% <sup>a</sup> )	Negatif n (% <sup>a</sup> )				
<b>Tümörü infiltre eden lenfositler</b>	Düşük	59 (%72,84)	22 (%27,16)	81 (%53,29)	0.005	0,264 (0,005)
	Orta	28 (%75,68)	9 (%24,32)	37 (%24,34)		
	Yüksek	15 (%44,12)	19 (%55,88)	34 (%22,37)		
<b>Toplam</b>	102 (%67,11)	50 (%32,89)	152 (%100,0)			

<sup>a</sup> Satır yüzdesi<sup>b</sup> Sütun yüzdesi

Tümörü infiltre eden lenfosit skoru düşük olanların 50'sinde (%61,73) PNİ pozitif iken, 31'inde (%38,27) negatiftir. Orta derecede TİL skoruna sahip vakaların 27'sinde (%72,97) PNİ pozitif iken, 10'unda (%27,03) negatiftir. Yüksek TİL grubundaki vakaların 14'ünde (%41,18) PNİ pozitif iken, 20'sinde (%58,82) PNİ izlenmedi.

Tümörü infiltrate eden lenfositleri ile PNI arasındaki zayıf ilişki istatistiksel açıdan anlamlıdır ( $p<0,05$ ) (Tablo 16).

Tablo 16: Tümörü infiltrate eden lenfositler ile perinöral invazyon arasındaki ilişki

	Perinöral invazyon		Toplam n(% <sup>b</sup> )	p	Cramer's V	
	Pozitif n (% <sup>a</sup> )	Negatif n (% <sup>a</sup> )				
Tümörü infiltrate eden lenfositler	Düşük	50 (%61,73)	31 (%38,27)	81 (%53,29)	0,021	0,225 (0,021)
	Orta	27 (%72,97)	10 (%27,03)	37 (%24,34)		
	Yüksek	14 (%41,18)	20 (%58,82)	34 (%22,37)		
<b>Toplam</b>		91 (%59,87)	61 (%40,13)	152 (%100,0)		

<sup>a</sup> Satır yüzdesi <sup>b</sup> Sütun yüzdesi

Primer tümör evreleme sistemine göre pT1 olan vakaların dördü (%4,94) düşük TİL, ikisi (%5,41) orta derecede TİL, 10'u (%29,41) yüksek TİL grubundadır. pT2 olan olguların sekizi (%9,88) düşük TİL, üçü (%8,11) orta derecede TİL, altısı (%17,65) yüksek TİL grubundadır. pT3 olan vakaların 30'u (%37,04) düşük TİL, 19'u (%51,35) orta derecede TİL, 11'i (%32,35) yüksek TİL grubundadır. pT4 olan vakaların 39'u (%48,15) düşük TİL, 13'ü (%35,14) orta derecede TİL, yedisi (%20,59) yüksek TİL grubundadır. Gruplardaki vaka sayısının Kikare testi uygulayacak yeterlilikte olmaması nedeniyle çalışılmadı. Fakat Kruskal Gamma korelasyon testine göre TİL ile primer tümör evresi arasındaki negatif yönde zayıf ilişki mevcuttur (Tablo 17).

Tablo 17: Tümörü infiltrate eden lenfositler ile primer tümör evresi arasındaki ilişki

	Primer tümör evresi				Toplam n(% <sup>b</sup> )	Kruskal Gamma	
	T1 n (% <sup>a</sup> )	T2 n (% <sup>a</sup> )	T3 n (% <sup>a</sup> )	T4 n (% <sup>a</sup> )			
Tümörü infiltrate eden lenfositler	Düşük	4 (%4,94)	8 (%9,88)	30 (%37,04)	39 (%48,15)	81 (%53,29)	-0,396 (<0,001)
	Orta	2 (%5,41)	3 (%8,11)	19 (%51,35)	13 (%35,14)	37 (%24,34)	
	Yüksek	10 (%29,41)	6 (%17,65)	11 (%32,35)	7 (%20,59)	34 (%22,37)	
<b>Toplam</b>	16 (%10,53)	17 (%11,18)	60 (%39,47)	59 (%38,82)	152 (%100,0)		

<sup>a</sup> Satır yüzdesi <sup>b</sup> Sütun yüzdesi

Düşük TİL olan vakaların 24'ünde (%29,63), orta derecede TİL'e sahip vakaların dokuzunda (%24,32), yüksek TİL grubundaki vakaların 19'unda (%55,88) bölgesel lenf nodu metastazı izlenmedi. pN1 evresindeki vakaların 14'ünde (%17,28) düşük TİL, 10'unda (%27,03) orta derecede TİL, sekizinde (%23,53) yüksek TİL saptandı. pN2 evresindeki vakaların 16'sında (%19,75) düşük TİL, sekizinde (%21,62) orta derecede TİL, üçünde (%8,82) yüksek TİL saptandı. pN3 evresindeki vakaların 27'sinde (%33,33) düşük TİL, 10'unda (%27,03) orta derecede TİL, dördünde (%11,76) yüksek TİL saptandı. Tümörü infiltre eden lenfositler ile patolojik lenf nodu evrelemesi arasındaki negatif yöndeki zayıf ilişki istatistiksel açıdan anlamlıdır ( $p<0,05$ ) (Tablo 18).

Tablo 18: Tümörü infiltre eden lenfositler ile lenf nodu evresi arasındaki ilişki

	Lenf nodu evresi				Toplam n(% <sup>b</sup> )	p	Kruskal Gamma
	N0 n (% <sup>a</sup> )	N1 n (% <sup>a</sup> )	N2 n (% <sup>a</sup> )	N3 n (% <sup>a</sup> )			
Tümörü infiltre eden lenfositler	Düşük	24 (%29,63)	14 (%17,28)	16 (%19,75)	27 (%33,33)	81 (%53,29)	0,034  -0,293 (0,005)
	Orta	9 (%24,32)	10 (%27,03)	8 (%21,62)	10 (%27,03)	37 (%24,34)	
	Yüksek	19 (%55,88)	8 (%23,53)	3 (%8,82)	4 (%11,76)	34 (%22,37)	
<b>Toplam</b>	52 (%34,21)	32 (%21,05)	27 (%17,76)	41 (%26,98)	152 (%100,0)		

<sup>a</sup> Satır yüzdesi <sup>b</sup> Sütun yüzdesi

Tümörü infiltre eden lenfosit skorlaması düşük olanların 34'ü (%41,98), orta olanların 16'sı (%43,24), yüksek olanların 25'i (%73,53) erken evrede yer almaktadır. Tümörü infiltre eden lenfosit skorlaması düşük olanların 47'si (%58,02), orta olanların 21'i (%56,76), yüksek olanların 9'u (%26,47) ileri evrede yer almaktadır. Tümörü infiltre eden lenfositler ile evre arasındaki zayıf ilişki istatistiksel açıdan anlamlıdır ( $p<0,05$ ) (Tablo 19).



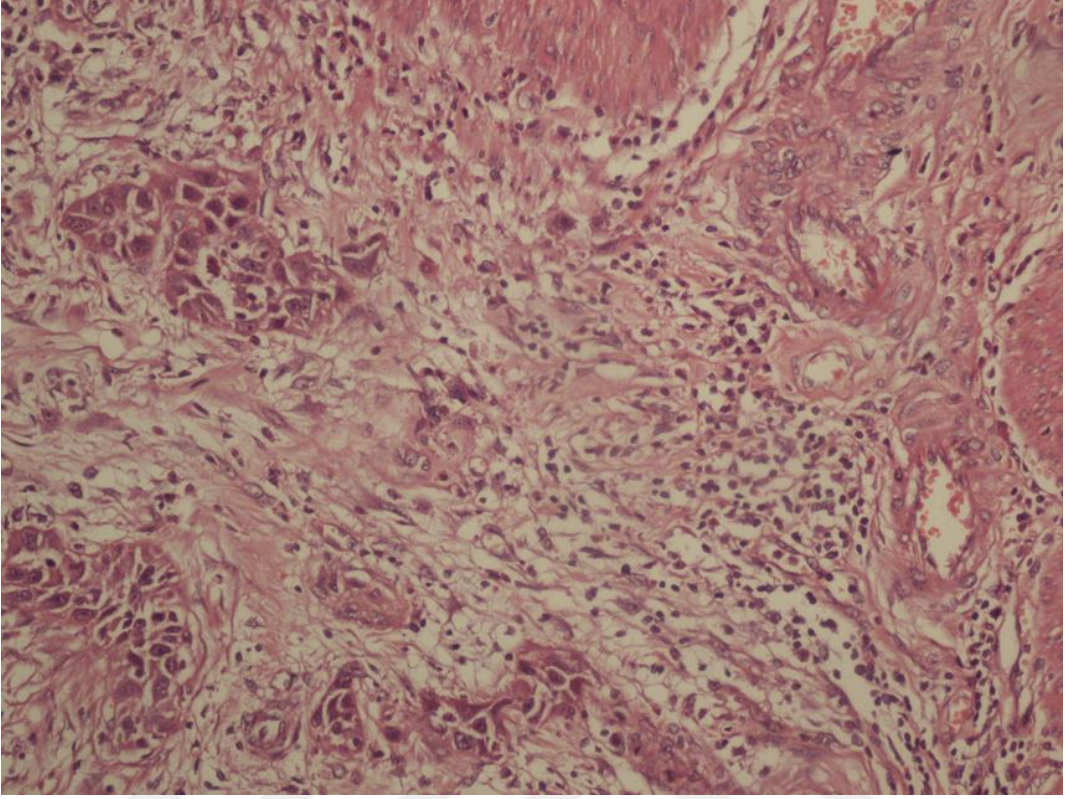
Tablo 19: Tümörü infiltrate eden lenfositler ile evre arasındaki ilişki

		Evre		Toplam n(% <sup>b</sup> )	p	Cramer's V
		Erken evre n(% <sup>a</sup> )	İleri evre n(% <sup>a</sup> )			
<b>Tümörü infiltrate eden lenfositler</b>	Düşük	34 (%41,98)	47 (%58,02)	81 (%53,29)	0,006	0,260 (0,006)
	Orta	16 (%43,24)	21 (%56,76)	37 (%24,34)		
	Yüksek	25 (%73,53)	9 (%26,47)	34 (%22,37)		
<b>Toplam</b>		75 (%49,34)	77 (%50,66)	152 (%100,0)		

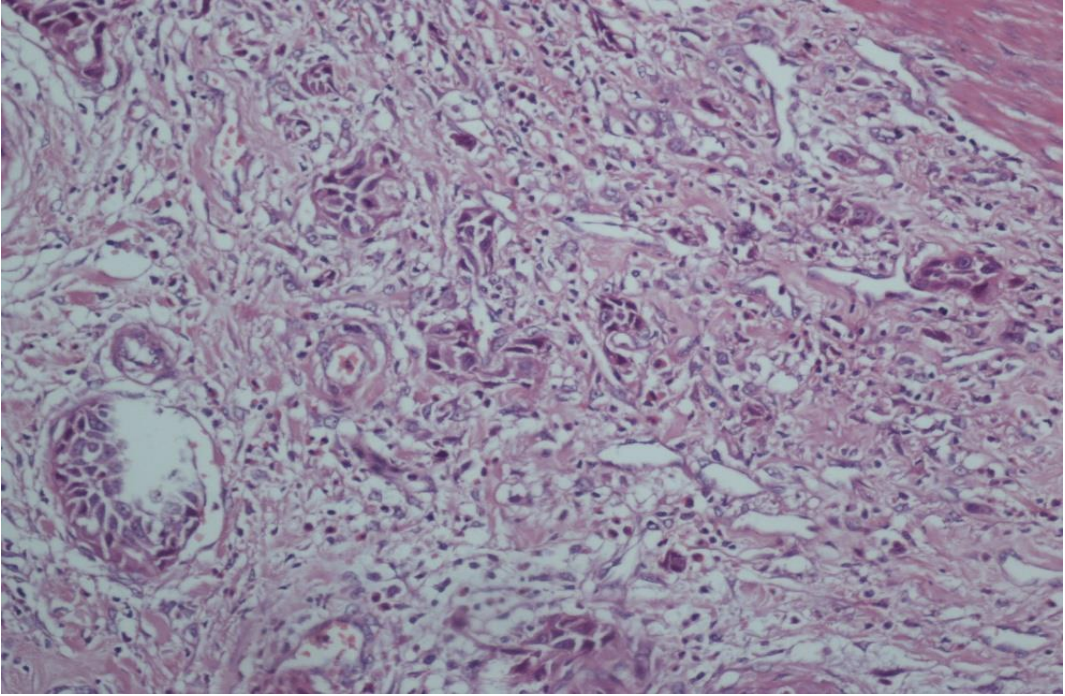
<sup>a</sup> Satır yüzdesi

<sup>b</sup> Sütun yüzdesi

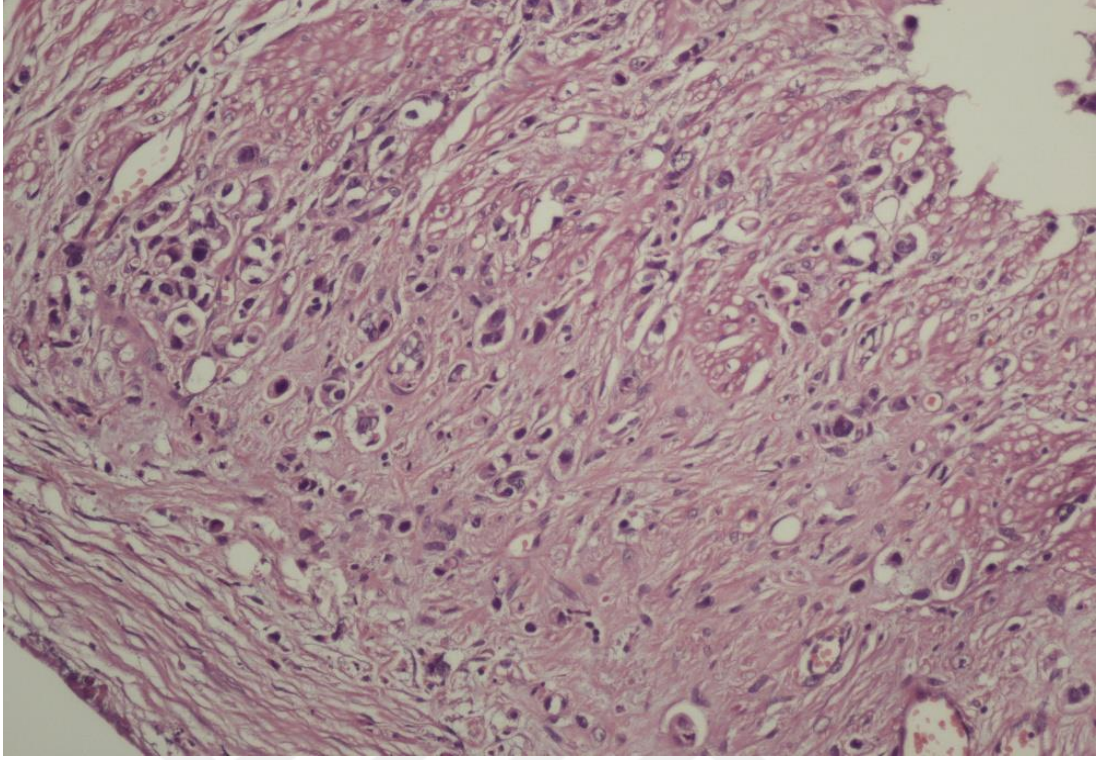
## RESİMLER



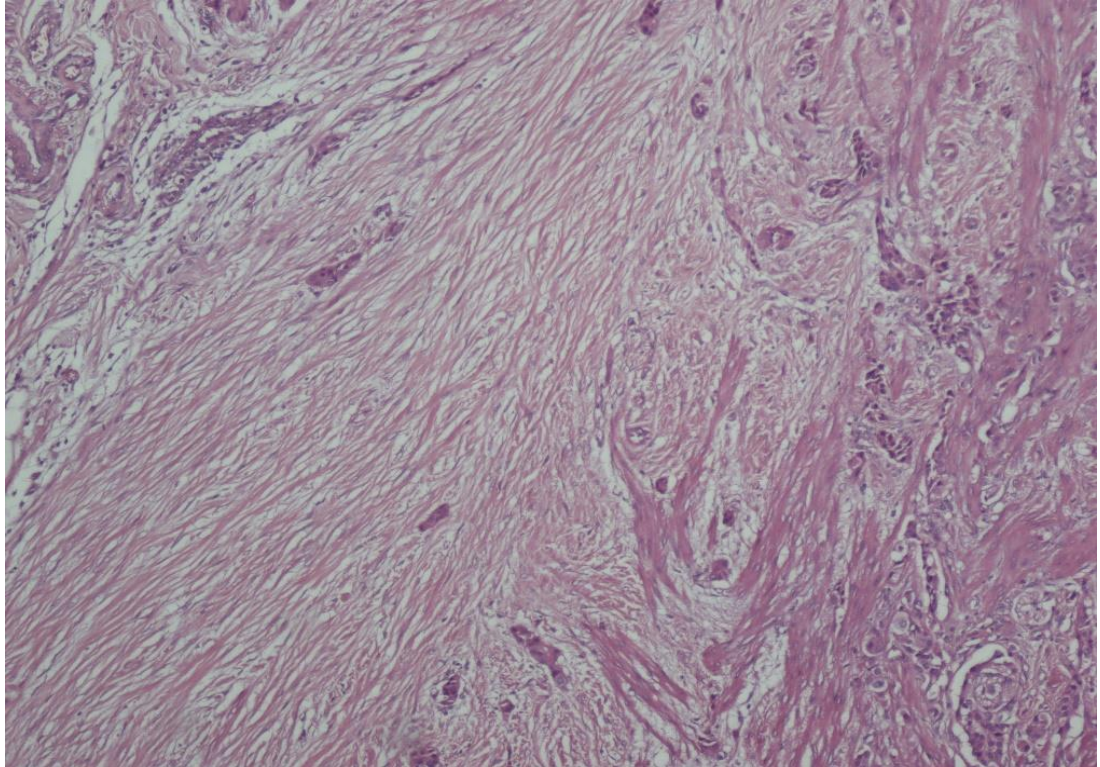
Resim 1: Tümörün invaziv kenarında düşük tümör tomurcuklanması (H&E x200)



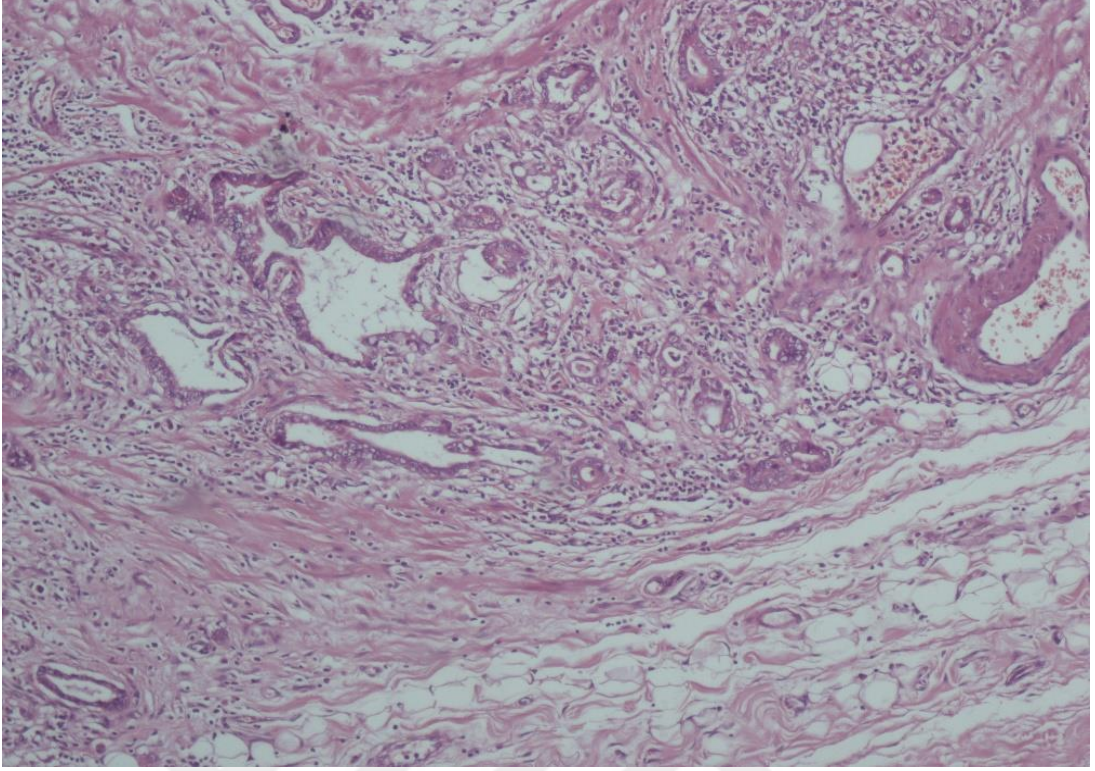
Resim 2: Tümörün invaziv kenarında orta derecede tümör tomurcuklanması (H&E x200)



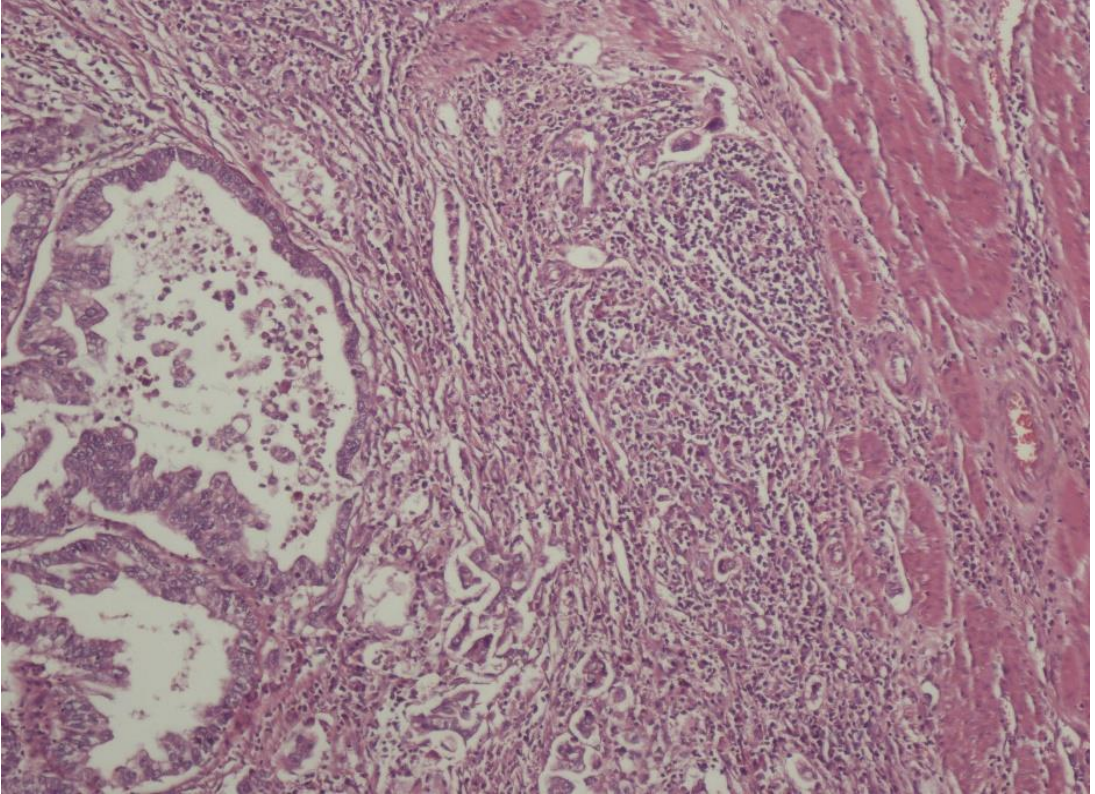
Resim 3: Tümörün invaziv kenarında yüksek tümör tomurcuklanması (H&E x200)



Resim 4: Tümörü infiltre eden düşük dereceli lenfosit yoğunluğu (H&E x100)



Resim 5: Tümörü infiltre eden orta dereceli lenfosit yoğunluğu (H&E x100)



Resim 6: Tümörü infiltre eden yüksek dereceli lenfosit yoğunluğu (H&E x100)

## 5. TARTIŞMA

Mide kanseri görülme sıklığı bakımından dünyada beşinci sırada yer almaktadır. Kansere bağlı ölüm nedeniyle, akciğer ve KRK'den sonra üçüncü sırada bulunmaktadır (Ferlay, 2019). Türkiye'de, erkeklerde beşinci, kadınlarda ise altıncı sırada görülmektedir. Erkeklerde, kadınlardan yaklaşık iki kat daha sık görülmektedir ve ortalama görülme yaşı 60'tır (Correa, 2013). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak, olguların genel yaş ortalaması 69 ve erkekler (%71,05), kadınlardan (%28,95) daha fazla oranda etkilenmektedir.

Mide kanserli hastaların prognozunu değerlendirmede, tümör invazyon derinliği, lenf nodu metastaz durumu ve uzak metastaz varlığı/yokluğuna dayanan TNM sınıflandırma sistemi en sık kullanılan metottur. Fakat hala daha erken evre mide kanserli hastalar kanserden dolayı ölmektedir (Ikoma et al. 2016). Histolojik paternlerin değerlendirilmesi TNM sınıflandırma sisteminin prognostik etkisini artırabilir ve tedaviden fayda görecekt hastaların belirlenmesinde, rezeksiyon sonrası kişiselleştirilmiş tedaviden yararlanabilecek bireyleri tespit etmede yardımcı olabilir.

Tümör tomurcuklanması, özellikle KRK'de prognostik etkisi tanımlanmış yeni bir histolojik parametredir (Lugli et al. 2017). Birçok çalışmada yüksek TT varlığı, ileri pT ve pN evresi, LVI ve kısa sağ kalımla ilişkili bulunmuştur (Ueno et al. 2002, Kazama et al. 2006, Lugli et al. 2012, Wyk et al. 2015, Rogers et al. 2016, Langschwarz et al. 2018). Kolorektal kanser dışında, akciğer, ampulla, larinks ve özofagus gibi farklı kanserlerde de TT varlığı ve yüksek TT, kötü klinik gidiş ile ilişkilidir (Brown et al. 2010, Ohike et al. 2010, Sarioglu ve ark. 2010, Yamaguchi et al. 2010).

Mide kanserinde TT'nin prognostik etkisi tam olarak bilinmemekle beraber, son beş yılda araştırmacılar tarafından çalışılan bir konu olmuştur. Tanaka ve ark. sitokeratin

boyalı doku örneklerinde, X40'lık objektifte, tümörün invaziv sınırında 10'dan fazla tümör tomurcuğunu yüksek TT olarak kabul etmiştir (Tanaka et al. 2014). Güllüoğlu ve ark., erken evre mide kanserlerinde tümör tomurcuklanması ve lenf nodu metastazı arasındaki ilişkiyi incelediği çalışmada, invaziv sınırda x40'lık objektifte H&E boyalı lamlarda, tomurcuk varlığını pozitif ya da negatif olarak değerlendirmişlerdir (Gulluoglu ve ark. 2015). Che ve ark., invaziv sınırda X40'lık objektifte, H&E boyalı lamlarda tomurcuk sayımı yapmış ve beşten fazla olanları yüksek TT olarak değerlendirmişlerdir (Che et al. 2017). Nalbantoğlu ve ark. farklı olarak X4'lük objektifte her bir vaka için iki H&E boyalı lamda en yüksek tümör tomurcuğu yoğunluğu olan beş tane alan belirledikten sonra, bunların ortalaması birden büyük ise yüksek TT olarak skorlamışlardır (Nalbantoglu ve ark. 2017). Kemi ve ark. ise dijital sistemle tomurcuk sayımı yapıp 10'dan fazla olanları yüksek TT olarak kabul etmişlerdir (Kemi et al. 2019). Mide kanserinde TT üzerine yapılan beş çalışmadan biri erken evre mide kanserlerinde lenf nodu metastazı ile ilişkisini incelerken (Gulluoglu ve ark. 2015), bir diğeri sadece sağ kalım üzerinde araştırma yapmıştır (Che et al. 2017). Görüldüğü gibi, tomurcuk sayımının değerlendirilmesinde farklı eşik değerler, farklı objektif büyütmelemleri, farklı yöntemler kullanılmış, standart bir yöntem henüz bulunmamaktadır. Biz çalışmamızda ITBCC grubunun KRK'de önerdiği sistemi kullanmayı uygun gördük.

Kemi ve ark. yaş ve cinsiyet ile TT arasında anlamlı ilişki bulurken (Kemi *et al.*, 2019), diğer çalışmalarında bu ilişki görülmemiştir (Che et al. 2017; Nalbantoglu ve ark. 2017). Bu çalışmaya göre yüksek tomurcuğa sahip mide kanserli hastalar daha genç yaşta ve kadın cinsiyet hakimiyeti göstermektedir (Kemi et al. 2019). Çalışmamızda, literatürün çoğunluğu ile uyumlu olarak TT'nin yaş ve cinsiyet ile anlamlı ilişkisi saptanmamıştır.

Çalışmamızda TT yüksek olan vakaların çoğunluğu (25/48, %52,10) histolojik olarak az diferansiye iken, düşük TT aktivitesine sahip olanlar çoğunlukla (35/73, %47,90) iyi diferansiyedir ( $p<0,001$ ). Bu sonuçlar literatürdeki çalışmalar ile uyumluluk göstermektedir (Tanaka et al. 2014, Nalbantoglu ve ark. 2017; Kemi et al. 2019).

Tümör tomurcuğu varlığında ve yüksek TT skorunda tümörün histolojik derecesi azalmaktadır.

Mide kanserinde TT ve LVİ arasındaki ilişki iki çalışma tarafından incelenmiş olup, her iki çalışmada da, iki parametre arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir (Tanaka et al. 2014, Nalbantoglu ve ark. 2017). Biz de literatür ile uyumlu olarak, yüksek TT varlığı ve LVİ pozitifliği arasındaki ilişkiyi istatistiksel açıdan anlamlı bulduk ( $p<0,001$ ).

Beş çalışmadan birinde TT ile PNI arasındaki ilişki araştırılmış olup, PNI pozitif vakalar ile yüksek TT varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (Nalbantoglu ve ark. 2017). Çalışmamızda bu çalışma ile uyumlu olarak, yüksek TT varlığı ve PNI pozitifliği arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki görülmüştür ( $p<0,001$ ).

Tümör tomurcuklanması ile patolojik T evreleri arasındaki ilişki çalışmaların çoğunda araştırılmış olup, hepsinde tümör tomurcuklanma skoru ile pT evresi arasında doğru orantı gösterilmiştir (Tanaka et al. 2014, Nalbantoglu ve ark. 2017; Kemi et al. 2019). Çalışmamızda vakaların çoğunluğu pT3 (60/152) ve pT4 (59/152) evrelerinden oluşmaktaydı. Yüksek tümör tomurcuklanma aktivitesine sahip vakaların çoğu pT4 (31/48, %64,58) iken, pT1 evresinde hiç TT saptanmadı (0/48). Literatür ile uyumlu olarak, çalışmamızda yüksek tümör tomurcuk aktivitesinin daha ileri pT evresi ile ilişkili olduğu bulduk ( $p<0,001$ ).

Tümör tomurcuklanmasının lenf nodu metastazı varlığı/yokluğu ve pN evreleri ile ilişkisi çoğu çalışmada incelenmiş olup, hepsinde TT varlığı ve yüksek TT skorunun, lenf nodu metastazı ve ileri pN evresi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (Tanaka et al. 2014; Gulluoglu ve ark. 2015; Nalbantoglu ve ark. 2017; Kemi et al. 2019). Erken evre mide kanserinde lenf nodu metastazı varlığı/yokluğu tedaviyi yönlendirmektedir. Bir çalışmada, lenf nodu metastazı olan hastalarda, TT pozitif bulunmuştur (Gulluoglu ve ark. 2015). Erken evre mide kanserlerinde, TT'nin operasyon planlanmasına yönlendirici olabileceği görülmektedir, fakat geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızda yüksek tümör tomurcuk aktivitesine sahip 48 vakadan dördü (%8,33) pN0 iken, 25'i (%52,08) pN3, düşük TT'li 73 vakanın 38'i (%52,05) pN0, yedisi

(%9,59) pN3 evresinde tespit edildi. Yüksek tomurcuk aktivitesinin ileri pN evresi ile ilişkili olduğunu gördük ( $p<0,001$ ).

Tanaka ve arkadaşlarının (2014) yaptığı çalışma dışında, klinik evre ve TT arasındaki ilişkiyi gösteren çalışma literatürde bulunmamaktadır. Bu çalışmada da tomurcuklanma skoru artıka evrenin ilerlediği görülmüştür (Tanaka et al. 2014). Çalışmamızda, bu çalışma ile uyumlu olarak yüksek TT skoru ve ileri klinik evre arasında anlamlı ilişki görülmüştür ( $p<0,001$ ).

Tümörü infiltre eden lenfositler, konağın tümöre karşı verdiği immün cevabın bir komponentidir (Kim et al. 2017). Çeşitli kanser tiplerinde mükemmel prognostik ve prediktif faktör olduğu gösterilmiştir (Cho et al. 2003, Al-Shibli et al. 2008, Denkert et al. 2010). Özellikle meme kanserinde neoadjuvan KT'ye cevap ve hastalığın gidişatı ile ilgili prediktif faktör olduğu gösterilmiştir (Denkert et al. 2010). Bu veriler, bağışıklık sisteminin kemoterapinin etkinliği üzerinde büyük bir etkisi olabileceğini düşündürmektedir, bu da bağışıklık yanıtının modülasyonu yoluyla yeni tedavi seçenekleri olasılığını açmaktadır.

Birçok çalışmada, mide kanserinde tümörle ilişkili immün cevapların prognostik etkisi araştırılmış olup, sonuçlar tutarsızdır. Lee ve ark. CD8+ T hücrelerinin artmış infiltrasyonunu, daha iyi klinik gidiş ile ilişkili bulurken (Lee et al. 2008), Haas ve ark. ikisi arasında korelasyon gösterememiştir (Haas et al. 2009). Mide kanserinde yapılan birkaç çalışma, TİL ve bileşenlerinin immünoterapi ve kontrol noktası blokaj tedavisi için hasta seçimini yönlendirebileceğini öne sürmektedir (Dai et al. 2016; Kawazoe et al. 2017).

Literatüre bakıldığında mide kanserinde TİL'i değerlendirmede farklı yöntemler (H&E, immünohistokimya), farklı lokalizasyon (intatümöral, stromal) ve farklı eşik değerleri kullanılmıştır. Bir çalışmada yüksek stromal TİL infiltrasyonu ile rekürrensiz ve hastalısız sağ kalımın uzadığı saptanırken, intratümöral TİL ile böyle bir ilişki gösterilememiştir (Kang et al. 2016). Başka bir çalışmada, intratümöral TİL infiltrasyonunun yoğunluğu ile kanser spesifik sağ kalımda uzama arasında ilişki



olduğu gösterilmiştir (Grogg et al. 2003). Lee ve ark. ise intratümöral TİL yoğunluğunun artması ile genel sağ kalımda uzama olduğunu göstermiştir (Lee et al. 2008). Zhang ve ark. stromal ve intratümöral TİL arasında, klinikopatolojik faktörler ve klinik gidiş açısından fark olmadığı ve iki lokalizasyonun da tekrarlanılabilirlik açısından yüksek uyumlu olduğunu göstermiştir (Zhang et al. 2019). Kullanılan yöntemler farklılık gösterince çalışmalar arası karşılaştırma da zor olmaktadır. Bu nedenle, mide kanserinde TİL değerlendirme sistemini standardize etmek gerekmektedir. Bu amaçla, geniş kapsamlı bir araştırma yapılmış ve sonucunda tümörün merkezi ve invaziv sınırında, TİL skorunun hem yüzde hem de yoğunluk olarak verilmesi gerektiği öne sürülmüştür (Zhang et al. 2019). Çalışmaların çoğunda TİL değerlendirilmesinde immünohistokimyasal yöntemler kullanılmıştır (Wu and Liu, 2007; Haas *et al.*, 2009; Chen *et al.*, 2011; Hu *et al.*, 2014; Dai *et al.*, 2016). Fakat TİL aynı tümörde heterojen olabilmektedir. H&E ile tüm lamların değerlendirme imkanı olduğu ve ucuz bir yöntem olup tekrarlanılabilirliği olduğundan değerlendirmede kullanımı daha uygundur.

Mide kanserinde TİL değerlendirmesi ile ilgili ortak fikir birliği henüz mevcut olmadığından biz, Uluslararası Çalışma Grubunun 2014 yılında meme kanserinde TİL değerlendirmesi için önermiş olduğu kriterleri uyguladık (Salgado et al. 2015).

Bir çalışmada mide kanserinde, yüksek TİL skorunun histolojik olarak iyi diferansiyasyon ile ilgili olduğu raporlanırken (Zhang et al. 2019), bir başka çalışmada TİL skoru arttıkça diferansiyasyonun anlamlı olarak azaldığı bildirilmiştir (Kim et al. 2017). Çalışmamızda yüksek TİL skoruna sahip vakaların çoğunluğu iyi diferansiyasyon göstermekle beraber, TİL derecesi ile histolojik derece arasında anlamlı ilişki görülmedi ( $p>0,05$ ).

Mide kanserinde TİL skorunun artışı ile LVİ negatifliği arasında anlamlı ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir (Lee *et al.*, 2008; Kang *et al.*, 2016; Kim *et al.*, 2017). Çalışmamızda da düşük TİL skoru ile LVİ pozitifliği arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptandı ( $p<0,05$ ).

Çoğu çalışmada mide kanserinde TİL yoğunluğu artışı ile PNI negatifliği arasında anlamlı ilişki mevcuttur (Kang et al. 2016; Zhang et al. 2019). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak yüksek TİL skoru ile PNI negatifliği arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki gösterildi ( $p<0,05$ ).

Çalışmamızda TİL skoru azaldıkça primer tümör evresindeki artış arasında anlamlı ilişki saptandı ( $p<0,001$ ). Literatürdeki çalışmalarda da benzer olarak TİL yoğunluğunun artması erken tümör evresi ile ilişkili bulunmuştur (Lee et al., 2008; Kang et al., 2016; Zhang et al., 2019).

Bir çalışmada tümörü infiltre eden lenfosit yoğunluğu artışı ile lenf nodu metastazı negatifliği arasında anlamlı ilişki mevcuttur. Erken evre mide kanserinde düşük TİL'in lenf nodu metastazı için bağımsız prediktif faktör olduğu bildirilmiştir (Kim et al. 2017) Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak yüksek TİL yoğunluğu ile lenf nodu negatifliği arasında anlamlı ilişki görüldü ( $p<0,05$ ).

## 6. SONUÇLAR

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda yaptığımız çalışmada, 2010-2019 yılları arasında mide intestinal tip adenokarsinom nedeniyle gastrektomi uygulanan olgularda, tümör tomurcuklanması ve tümörü infiltre eden lenfositlerin prognostik faktörlerle ilişkisi araştırılmış ve şu sonuçlara ulaşılmıştır:

1. Mide kanseri ortalama görülme yaşı, çalışma grubumuzda literatür ile uyumlu bulunmuştur.
2. Tümör tomurcuklanması ve tümörü infiltre eden lenfositler ile yaş ve cinsiyet arasında anlamlı farklılık yoktur.
3. Tümör tomurcuklanmasının skoru azaldıkça, tümör histolojik olarak iyi diferansiyasyon göstermektedir.
4. Tümör tomurcuklanmasının skoru arttıkça lenfovasküler invazyon pozitifliği ve dolayısı ile lenf nodu metastazı artmaktadır.
5. Tümör tomurcuklanmasının skoru arttıkça perinöral invazyon pozitifliği artmaktadır.
6. İleri evre olgular yüksek tümör tomurcuklanması ile birlikte olma eğilimindedir.
7. Tümörü infiltre eden lenfositler ile histolojik derece arasında anlamlı istatistiksel ilişki olmamakla beraber, tümörü infiltre eden lenfositlerin yoğunluğu arttıkça iyi diferansiye tümörler de oransal olarak fazladır.
8. Tümörü infiltre eden lenfositlerin yoğunluğu azaldıkça lenfovasküler invazyon pozitifliği ve dolayısı ile lenf nodu metastazı artmaktadır.
9. Tümörü infiltre eden lenfositlerin yoğunluğu azaldıkça perinöral invazyon pozitifliği artmaktadır.
10. Tümörü infiltre eden lenfositlerin yoğunluğu azaldıkça ileri evre olgularda artmaktadır.
11. Bulgular birlikte değerlendirildiğinde hem tümör tomurcuklanması hem de tümörü infiltre eden lenfositlerin prognostik önemi açıkça görülmektedir.

## KAYNAKLAR

- Al-Shibli, K. I. *et al.* (2008) “Prognostic effect of epithelial and stromal lymphocyte infiltration in non-small cell lung cancer,” *Clinical Cancer Research*, 14(16), pp. 5220–5227. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0133.
- Alfaro, E. E. and Lauwers, G. Y. (2011) “Early gastric neoplasia: Diagnosis and implications,” *Advances in Anatomic Pathology*, 18(4), pp. 268–280. doi: 10.1097/PAP.0b013e318220f792.
- Allen, B. A. and Terdiman, J. P. (2003) “Hereditary polyposis syndromes and hereditary non-polyposis colorectal cancer,” *Bailliere’s Best Practice and Research in Clinical Gastroenterology*, 17(2), pp. 237–258. doi: 10.1016/S1521-6918(02)00149-X.
- Almeida, R. *et al.* (2003) “Expression of intestine-specific transcription factors, CDX1 and CDX2, in intestinal metaplasia and gastric carcinomas,” *Journal of Pathology*, 199(1), pp. 36–40. doi: 10.1002/path.1246.
- Anderson, A. R. A. *et al.* (2006) “Tumor Morphology and Phenotypic Evolution Driven by Selective Pressure from the Microenvironment,” *Cell*, 127(5), pp. 905–915. doi: 10.1016/j.cell.2006.09.042.
- Ang, T. L. and Fock, K. M. (2014) “Clinical epidemiology of gastric cancer,” *Singapore Medical Journal*, 55(12), pp. 621–628. doi: 10.11622/smedj.2014174.
- Bass, A. J. *et al.* (2014) “Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma,” *Nature*. Nature Publishing Group, 513(7517), pp. 202–209. doi: 10.1038/nature13480.
- Berlth, F. *et al.* (2014) “Pathohistological classification systems in gastric cancer: Diagnostic relevance and prognostic value,” *World Journal of*

- Gastroenterology*, 20(19), pp. 5679–5684. doi: 10.3748/wjg.v20.i19.5679.
- Bertuccio, P. *et al.* (2013) “Dietary patterns and gastric cancer risk: A systematic review and meta-analysis,” *Annals of Oncology*, 24(6), pp. 1450–1458. doi: 10.1093/annonc/mdt108.
- Böger, C. *et al.* (2018) “Distinct molecular subtypes of gastric cancer: from Laurén to molecular pathology,” *Oncotarget*, 7(17), pp. 19427–19442.
- Brown, M. *et al.* (2010) “Tumour budding and a low host inflammatory response are associated with a poor prognosis in oesophageal and gastro-oesophageal junction cancers,” pp. 893–899. doi: 10.1111/j.1365-2559.2010.03559.x.
- Caldas, C. *et al.* (1999) “Familial gastric cancer: Overview and guidelines for management,” *Journal of Medical Genetics*, 36(12), pp. 873–880. doi: 10.1136/jmg.36.12.873.
- Capelle, L. G. *et al.* (2010) “Risk and Epidemiological Time Trends of Gastric Cancer in Lynch Syndrome Carriers in The Netherlands,” *Gastroenterology*. Elsevier Inc., 138(2), pp. 487–492. doi: 10.1053/j.gastro.2009.10.051.
- Carneiro F., Fukuyama M., Grabsch HI., Y. W. (2019a) “Gastric adenocarcinoma,” in *WHO Classification of Tumours Digestive System Tumours*. 5th ed, p. 88.
- Carneiro F., Fukuyama M., Grabsch HI., Y. W. (2019b) “Gastric Adenocarcinoma,” in *WHO Classification of Tumours Digestive System Tumours*. 5th ed, p. 89.
- Carneiro, F. *et al.* (2004) “Model of the early development of diffuse gastric cancer in E-cadherin mutation carriers and its implications for patient screening,” *Journal of Pathology*, 203(2), pp. 681–687. doi: 10.1002/path.1564.
- Chang, W. J. *et al.* (2014) “Inflammation-related factors predicting prognosis of gastric cancer,” *World Journal of Gastroenterology*, 20(16), pp. 4586–4596. doi: 10.3748/wjg.v20.i16.4586.
- Charlton, A. *et al.* (2004) “transitional zone,” pp. 814–820. doi: 10.1136/gut.2003.010447.
- Che Keying, Zhao Yang, Qu Xiao, Pang Zhaofei, Ni Yang, Zhang Tiehong, Du Jiajun,

- S. H. (2017) “Prognostic significance of tumor budding and single cell invasion in gastric adenocarcinoma,” *Oncotargets and Therapy*, 10, pp. 1039–1047.
- Chen, J. *et al.* (2011) “Intratatumoral Expression of IL-17 and Its Prognostic Role in Gastric Adenocarcinoma Patients,” 7(1), pp. 53–60.
- Chen, Y. *et al.* (2013) “Body mass index and risk of gastric cancer: a meta-analysis of a population with more than ten million from 24 prospective studies,” *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 22(8), pp. 1395–1408. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0042.
- Chen, Y. C. *et al.* (2016) “Clinicopathological Variation of Lauren Classification in Gastric Cancer,” *Pathology and Oncology Research*, 22(1), pp. 197–202. doi: 10.1007/s12253-015-9996-6.
- Chiba, T. *et al.* (2008) “Mechanism for gastric cancer development by *Helicobacter pylori* infection,” *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*, 23(8 PART1), pp. 1175–1181. doi: 10.1111/j.1440-1746.2008.05472.x.
- Cho, Y. *et al.* (2003) “CD4+ and CD8+ T cells cooperate to improve prognosis of patients with esophageal squamous cell carcinoma,” *Cancer Research*, 63(7), pp. 1555–1559.
- Correa, P. (2013) “Gastric Cancer. Overview.,” *Gastroenterology Clinics of North America*, 42(2), pp. 211–217. doi: 10.1016/j.gtc.2013.01.002.
- Dai, C. *et al.* (2016) “Concordance of immune checkpoints within tumor immune contexture and their prognostic significance in gastric cancer,” *Molecular Oncology*, 10(10), p. 1551. doi: 10.1016/j.molonc.2016.09.004.
- Denkert, C. *et al.* (2010) “Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer,” *Journal of Clinical Oncology*, 28(1), pp. 105–113. doi: 10.1200/JCO.2009.23.7370.
- Denkert, C. *et al.* (2018) “Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy,” *The Lancet Oncology*, 19(1), pp. 40–50. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30904-X.

- Disis, M. L. (2010) “Immune regulation of cancer,” *Journal of Clinical Oncology*, 28(29), pp. 4531–4538. doi: 10.1200/JCO.2009.27.2146.
- El-Omar, E. M. (2001) “The importance of interleukin 1  $\beta$  in *Helicobacter pylori* associated disease,” *Gut*, 48(6), pp. 743–747. doi: 10.1136/gut.48.6.743.
- Everett, S. M. and Axon, A. T. R. (1997) “Early gastric cancer in Europe,” *Gut*, 41(2), pp. 142–150. doi: 10.1136/gut.41.2.142.
- Everhart, J. E. *et al.* (2000) “Seroprevalence and Ethnic Differences in *Helicobacter pylori* Infection among Adults in the United States,” *The Journal of Infectious Diseases*, 181(4), pp. 1359–1363. doi: 10.1086/315384.
- Evgeny, Y. (2013) “Pathology of Gastric Cancer and Its Precursor Lesions,” in *Gastroenterology Clinics of North America*, pp. 261–284.
- Fang, X. *et al.* (2015) “Landscape of dietary factors associated with risk of gastric cancer: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies,” *European Journal of Cancer*, 51(18), pp. 2820–2832. doi: 10.1016/j.ejca.2015.09.010.
- Ferlay, J. (2019) “Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018 : GLOBOCAN sources and methods.” doi: 10.1002/ijc.31937.
- Foretova, L. *et al.* (2013) “Gastric Cancer in Individuals with Li-Fraumeni Syndrome Serena,” *NIH Public Access*, 13(7), pp. 617–632. doi: 10.1097/GIM.0b013e31821628b6.Gastric.
- Freedman, N. D. *et al.* (2007) “A prospective study of tobacco, alcohol, and the risk of esophageal and gastric cancer subtypes,” *American Journal of Epidemiology*, 165(12), pp. 1424–1433. doi: 10.1093/aje/kwm051.
- Fridman, W. H. *et al.* (2012) “The immune contexture in human tumours: Impact on clinical outcome,” *Nature Reviews Cancer*. Nature Publishing Group, 12(4), pp. 298–306. doi: 10.1038/nrc3245.
- Gabbert, H. (1985) “Mechanisms of tumor invasion: evidence from in vivo observations,” *Cancer and Metastasis Review*, 4(4), pp. 293–309. doi:

10.1007/BF00048094.

- Gao, Y. *et al.* (2011) “Risk factors for esophageal and gastric cancers in Shanxi Province, China: A case-control study,” *Cancer Epidemiology*, 35(6), pp. 1–24. doi: 10.1016/j.canep.2011.06.006.
- Gary C. Schoenwolf, Steven B. Bleyl, Philip R. Brauer, P. H. F.-W. (2014) *Larsen’s Human Embryology*.
- González, C. A. *et al.* (2003) “Smoking and the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC),” *International Journal of Cancer*, 107(4), pp. 629–634. doi: 10.1002/ijc.11426.
- Grogg, K. L. *et al.* (2003) “Lymphocyte-rich gastric cancer: Associations with epstein-barr virus, microsatellite instability, histology, and survival,” *Modern Pathology*, 16(7), pp. 641–651. doi: 10.1097/01.MP.0000076980.73826.C0.
- Grundeir, T. *et al.* (2000) “Loss of heterozygosity and microsatellite instability as predictive markers for neoadjuvant treatment in gastric carcinoma,” *Clinical Cancer Research*, 6(12), pp. 4782–4788. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-07-0241.
- Gulluoglu, M. *et al.* (2015) “Tumor Budding Is Independently Predictive for Lymph Node Involvement in Early Gastric Cancer.” doi: 10.1177/1066896915581200.
- Guner, A. (2017) “Recent trends of gastric cancer treatment in Turkey,” *Translational Gastroenterology and Hepatology*, 2017(APR). doi: 10.21037/tgh.2017.04.01.
- Haas, M. *et al.* (2009) “Stromal regulatory T-cells are associated with a favourable prognosis in gastric cancer of the cardia,” *BMC Gastroenterology*, 9, pp. 1–10. doi: 10.1186/1471-230X-9-65.
- Hase, K. *et al.* (1993) “Prognostic value of tumor ‘budding’ in patients with colorectal cancer,” *Diseases of the Colon & Rectum*, 36(7), pp. 627–635. doi: 10.1007/BF02238588.



- Hochwald, S. N. *et al.* (1999) “Is lymphadenectomy necessary for early gastric cancer?,” *Annals of Surgical Oncology*, 6(7), pp. 664–670. doi: 10.1007/s10434-999-0664-5.
- den Hoed, C. M. and Kuipers, E. J. (2016) “Gastric Cancer: How Can We Reduce the Incidence of this Disease?,” *Current Gastroenterology Reports*. *Current Gastroenterology Reports*, 18(7), pp. 1–8. doi: 10.1007/s11894-016-0506-0.
- Hooi, J. K. Y. *et al.* (2017) “Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection: Systematic Review and Meta-Analysis,” *Gastroenterology*. Elsevier, 153(2), pp. 420–429. doi: 10.1053/j.gastro.2017.04.022.
- Howe, J. R. *et al.* (2004) “The prevalence of MADH4 and BMPR1A mutations in juvenile polyposis and absence of BMPR2, BMPR1B, and ACVR1 mutations,” *Journal of Medical Genetics*, 41(7), pp. 484–491. doi: 10.1136/jmg.2004.018598.
- Hu, B. *et al.* (2012) “Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology,” *Journal of Gastrointestinal Oncology*, 3(3), pp. 251–261. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2012.021.
- Hu, M. *et al.* (2014) “Decreased intratumoral Foxp3 Tregs and increased dendritic cell density by neoadjuvant chemotherapy associated with favorable prognosis in advanced gastric cancer,” 7(8), pp. 4685–4694.
- Huszno, J. *et al.* (2017) “The association of tumor lymphocyte infiltration with clinicopathological factors and survival in breast cancer,” *Polish Journal of Pathology*, 68(1), pp. 26–32. doi: 10.5114/pjp.2017.67612.
- Ikoma, N. *et al.* (2016) “Survival Rates in T1 and T2 Gastric Cancer : A Western Report,” (July), pp. 602–606. doi: 10.1002/jso.24382.
- Jason Y. Park MD, PhD, FCAP, Hubert H. Fenton MD, M. R. L. M. and H. P. D. M. (2012) “Epithelial neoplasms of the stomach,” in *Gastrointestinal and Liver Pathology*. 2nd ed, pp. 142–160.
- John, R. (2018) “Global Cancer Facts & Figures 4 th Edition-Special section,the obesity epidemic,” *American Cancer Society*, p. 76. doi: <http://bit.ly/9NTLj6>.

Accessed 6 Aug 2017.

- Kaneko, S. and Yoshimura, T. (2001) "Time trend analysis of gastric cancer incidence in Japan by histological types, 1975-1989," *British Journal of Cancer*, 84(3), pp. 400–405. doi: 10.1054/bjoc.2000.1602.
- Kang, B. W. *et al.* (2016) "Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in Epstein-Barr virus-associated gastric cancer," *Annals of Oncology*, 27(3), pp. 494–501. doi: 10.1093/annonc/mdv610.
- Karamitopoulou, E. *et al.* (2013) "Tumour budding is a strong and independent prognostic factor in pancreatic cancer," *European Journal of Cancer*, 49(5), pp. 1032–1039. doi: 10.1016/j.ejca.2012.10.022.
- Kawamura H, Kondo Y, O. S. (2001) "A clinicopathologic study of mucinous adenocarcinoma of the stomach," *Gastric Cancer*, 4(2), pp. 83–86. doi: 10.1007/s101200100032.
- Kawazoe, A. *et al.* (2017) "Clinicopathological features of programmed death ligand 1 expression with tumor-infiltrating lymphocyte, mismatch repair, and Epstein–Barr virus status in a large cohort of gastric cancer patients," *Gastric Cancer*. Springer Japan, 20(3), pp. 407–415. doi: 10.1007/s10120-016-0631-3.
- Kazama, S. *et al.* (2006) "Tumour budding at the deepest invasive margin correlates with lymph node metastasis in submucosal colorectal cancer detected by anticytokeratin antibody CAM5.2," *British Journal of Cancer*, 94(2), pp. 293–298. doi: 10.1038/sj.bjc.6602927.
- Kemi, N. *et al.* (2019) "Tumor budding and prognosis in gastric adenocarcinoma," *American Journal of Surgical Pathology*, 43(2), pp. 229–234. doi: 10.1097/PAS.0000000000001181.
- Kenneth Prakash Moses MD, John C. Banks PhD, P. B. N. P. and D. K. P. M. (2013) "Gastrointestinal Tract," in *Atlas of Clinical Gross Anatomy*. second, pp. 398–417.
- Key, T. J. *et al.* (2014) "Cancer in British vegetarians: Updated analyses of 4998

incident cancers in a cohort of 32,491 meat eaters, 8612 fish eaters, 18,298 vegetarians, and 2246 vegans,” *American Journal of Clinical Nutrition*, 100(SUPPL. 1), pp. 378–385. doi: 10.3945/ajcn.113.071266.

Kim, J. Y. *et al.* (2017) “Tumour infiltrating lymphocytes are predictors of lymph node metastasis in early gastric cancers,” *Pathology*, 49(6), pp. 589–595. doi: 10.1016/j.pathol.2017.06.003.

Kinoshita, H., Hayakawa, Y. and Koike, K. (2017) “Metaplasia in the stomach—precursor of gastric Cancer?,” *International Journal of Molecular Sciences*, 18(10). doi: 10.3390/ijms18102063.

Kollmann, D. *et al.* (2017) “Expression of Programmed Cell Death Protein 1 by Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Tumor Cells is Associated with Advanced Tumor Stage in Patients with Esophageal Adenocarcinoma,” *Annals of Surgical Oncology*, 24(9), pp. 2698–2706. doi: 10.1245/s10434-017-5858-7.

Köse, M. *et al.* (2000) “Van Gölü Havzas ında Kanser S ı kl ı ğ ı ve Da ğ ı l ı m ı .”

Laghi, L. *et al.* (2009) “CD3+ cells at the invasive margin of deeply invading (pT3-T4) colorectal cancer and risk of post-surgical metastasis: a longitudinal study,” *The Lancet Oncology*. Elsevier Ltd, 10(9), pp. 877–884. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70186-X.

Lang-schwarz, C. *et al.* (2018) “Budding and tumor — in fi ltrating lymphocytes — combination of both parameters predicts survival in colorectal cancer and leads to new prognostic,” *Human Pathology*. Elsevier Inc., 79, pp. 160–167. doi: 10.1016/j.humpath.2018.05.010.

Lauren, P. (1965) “the Two Histological Main Types of Gastric Carcinoma: Diffuse and So-Called Intestinal-Type Carcinoma. an Attempt At a Histo-Clinical Classification.,” *Acta pathologica et microbiologica Scandinavica*, 64, pp. 31–49. doi: 10.1111/apm.1965.64.1.31.

Lauwers, G. L. (2015) “Epithelial Neoplasms of the Stomach,” in *Odze and Goldblum Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas*. 5th

ed, pp. 707–721.

- Lee, H. E. *et al.* (2008) “Prognostic implications of type and density of tumour-infiltrating lymphocytes in gastric cancer,” *British Journal of Cancer*, 99(10), pp. 1704–1711. doi: 10.1038/sj.bjc.6604738.
- Van Lier, M. G. F. *et al.* (2010) “High cancer risk in peutz-jeghers syndrome: A systematic review and surveillance recommendations,” *American Journal of Gastroenterology*, 105(6), pp. 1258–1264. doi: 10.1038/ajg.2009.725.
- Van Lier, M. G. F. *et al.* (2011) “High cancer risk and increased mortality in patients with Peutz - Jeghers syndrome,” *Gut*, 60(2), pp. 141–147. doi: 10.1136/gut.2010.223750.
- Lin, S. H. *et al.* (2014) “Salt processed food and gastric cancer in a Chinese population,” *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 15(13), pp. 5293–5298. doi: 10.7314/APJCP.2014.15.13.5293.
- Lipton, L. and Tomlinson, I. (2006) “The genetics of FAP and FAP-like syndromes,” *Familial Cancer*, 5(3), pp. 221–226. doi: 10.1007/s10689-005-5673-3.
- Lordick, F. *et al.* (2004) “Neoadjuvant therapy for oesophagogastric cancer,” *British Journal of Surgery*, 91(5), pp. 540–551. doi: 10.1002/bjs.4575.
- Lu, B. and Li, M. (2014) *Helicobacter pylori eradication for preventing gastric cancer*, *World Journal of Gastroenterology*. doi: 10.3748/wjg.v20.i19.5660.
- Lugli, A. *et al.* (2011) “Intratumoral budding as a potential parameter of tumor progression in mismatch repair-proficient and mismatch repair-deficient colorectal cancer patients,” *Human Pathology*. Elsevier Inc., 42(12), pp. 1833–1840. doi: 10.1016/j.humpath.2011.02.010.
- Lugli, A. *et al.* (2017) “Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016,” *Nature Publishing Group*. Nature Publishing Group, 30(9), pp. 1299–1311. doi: 10.1038/modpathol.2017.46.
- Lugli, A., Karamitopoulou, E. and Zlobec, I. (2012) “Tumour budding: A promising

- parameter in colorectal cancer,” *British Journal of Cancer*. Nature Publishing Group, 106(11), pp. 1713–1717. doi: 10.1038/bjc.2012.127.
- Lynch, H. T. *et al.* (2005) “Gastric cancer: New genetic developments,” *Journal of Surgical Oncology*, 90(3), pp. 114–133. doi: 10.1002/jso.20214.
- Ma, J. L. *et al.* (2012) “Fifteen-year effects of helicobacter pylori, garlic, and vitamin treatments on gastric cancer incidence and mortality,” *Journal of the National Cancer Institute*, 104(6), pp. 488–492. doi: 10.1093/jnci/djs003.
- Ma, K. *et al.* (2017) “Alcohol consumption and gastric cancer risk: A meta-analysis,” *Medical Science Monitor*, 23, pp. 238–246. doi: 10.12659/MSM.899423.
- Mahmoud, S. M. A. *et al.* (2011) “Tumor-infiltrating CD8+ lymphocytes predict clinical outcome in breast cancer,” *Journal of Clinical Oncology*, 29(15), pp. 1949–1955. doi: 10.1200/JCO.2010.30.5037.
- Mills, S. E. (2015) “Stomach,” in *Sternberg’s Diagnostic Surgical Pathology*, pp. 1409–1410.
- Morodomi, T. *et al.* (1989) “An index for estimating the probability of lymph node metastasis in rectal cancers. Lymph node metastasis and the histopathology of actively invasive regions of cancer,” *Cancer*, 63(3), pp. 539–543. doi: 10.1002/1097-0142(19890201)63:3<539::AID-CNCR2820630323>3.0.CO;2-S.
- Murphy, G. *et al.* (2009) “Meta-analysis Shows That Prevalence of Epstein-Barr Virus-Positive Gastric Cancer Differs Based on Sex and Anatomic Location,” *Gastroenterology*, 137(3), pp. 824–833. doi: 10.1053/j.gastro.2009.05.001.
- Nalbantoglu, I. (2017) “Tumor budding in intestinal-type gastric adenocarcinoma is associated with nodal metastasis and recurrence ☆ , ☆☆,” *Human Pathology*. Elsevier Inc., 68, pp. 26–33. doi: 10.1016/j.humpath.2017.03.021.
- Nemati, A., Mahdavi, R. and Naghizadeh Baghi, A. (2012) “Case-control study of dietary pattern and other risk factors for gastric cancer.,” *Health promotion perspectives*, 2(1), pp. 20–207. doi: 10.5681/hpp.2012.003.

- Ogura Keiji, Hirata Yoshihiro, Yanai Ayako, Shibata Wataru, Ohmae Tomoya, Mitsuno Yuzo, Maeda Shin, Watabe Hirotsugu, Yamaji Yutaka, Okamoto Makoto, Yoshida Haruhiko, Kawabe Takao, O. M. (2008) “The Effect of *Helicobacter pylori* Eradication on Reducing the Incidence of Gastric Cancer,” *J Clin Gastroenterol*, 42(3), pp. 279–283.
- Oh, B. Y. *et al.* (2018) “Prognostic Impact of Tumor-Budding Grade in Stages 1 – 3 Colon Cancer : A Retrospective Cohort Study,” *Annals of Surgical Oncology*. Springer International Publishing, 25(1), pp. 204–211. doi: 10.1245/s10434-017-6135-5.
- Ohike, N. *et al.* (2010) “Tumor Budding as a Strong Prognostic Indicator in Invasive Ampullary Adenocarcinomas,” 34(10), pp. 1417–1424.
- Oliveira, C. *et al.* (2015) “Familial gastric cancer: Genetic susceptibility, pathology, and implications for management,” *The Lancet Oncology*. Elsevier Ltd, 16(2), pp. e60–e70. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71016-2.
- Olivier, M. *et al.* (2002) “The IARC TP53 database: New online mutation analysis and recommendations to users,” *Human Mutation*, 19(6), pp. 607–614. doi: 10.1002/humu.10081.
- P., G. L. (2017) “Digestive System: Alimentary Canal,” in *Textbook of Histology*. 4th ed, pp. 435–470.
- Pagès, F. *et al.* (2010) “Immune infiltration in human tumors: A prognostic factor that should not be ignored,” *Oncogene*, 29(8), pp. 1093–1102. doi: 10.1038/onc.2009.416.
- Piersma, S. J. *et al.* (2007) “High number of intraepithelial CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes is associated with the absence of lymph node metastases in patients with large early-stage cervical cancer,” *Cancer Research*, 67(1), pp. 354–361. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-3388.
- Press, D. (2017) “Prognostic significance of tumor budding and single cell invasion in gastric adenocarcinoma,” pp. 1039–1047.
- Qiu, M. Z. *et al.* (2013) “Clinicopathological characteristics and prognostic analysis

- of Lauren classification in gastric adenocarcinoma in China,” *Journal of Translational Medicine*. *Journal of Translational Medicine*, 11(1), p. 1. doi: 10.1186/1479-5876-11-58.
- Reha, A. (2016) *Uygulamalı İstatistik ve Geçerlik-Güvenirlik*. 4.
- Rogers, A. C. *et al.* (2016) “Systematic review and meta-analysis of the impact of tumour budding in colorectal cancer.” *Nature Publishing Group*, 115(7), pp. 831–840. doi: 10.1038/bjc.2016.274.
- Rugge, M. *et al.* (2003) “The long term outcome of gastric non-invasive neoplasia,” *Gut*, 52(8), pp. 1111–1116. doi: 10.1136/gut.52.8.1111.
- Salgado, R. *et al.* (2015) “The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILS) in breast cancer: Recommendations by an International TILS Working Group 2014,” *Annals of Oncology*, 26(2), pp. 259–271. doi: 10.1093/annonc/mdu450.
- Santoiemma, P. P. and Powell, D. J. (2015) “Tumor infiltrating lymphocytes in ovarian cancer,” *Cancer Biology and Therapy*, 16(6), pp. 807–820. doi: 10.1080/15384047.2015.1040960.
- Sarioglu, S. *et al.* (2010) “Pathology – Research and Practice Tumor budding as a prognostic marker in laryngeal carcinoma,” 206, pp. 88–92. doi: 10.1016/j.prp.2009.09.006.
- Shi Chanjuan, Berlin Jordan, Kakar Sanjay, Kelsen David, K. V. (2017) *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. Edited by L. . Amin, M.B., Edge, S., Greene, F., Byrd, D.R., Brookland, R.K., Washington, M.K., Gershenwald, J.E., Compton, C.C., Hess, K.R., Sullivan, D.C., Jessup, J.M., Brierley, J.D., Gaspar, L.E., Schilsky, R.L., Balch, C.M., Winchester, D.P., Asare, E.A., Madera,. New York, NY: Springer.
- Shibata, D. *et al.* (1991) “Association of Epstein-Barr virus with undifferentiated gastric carcinomas with intense lymphoid infiltration: Lymphoepithelioma-like carcinoma,” *American Journal of Pathology*, 139(3), pp. 469–474.
- Shikata, K. *et al.* (2006) “A prospective study of dietary salt intake and gastric cancer

- incidence in a defined Japanese population: The Hisayama study,” *International Journal of Cancer*, 119(1), pp. 196–201. doi: 10.1002/ijc.21822.
- De Smedt, L. *et al.* (2017) “Expression profiling of budding cells in colorectal cancer reveals an EMT-like phenotype and molecular subtype switching,” *British Journal of Cancer*. Nature Publishing Group, 116(1), pp. 58–65. doi: 10.1038/bjc.2016.382.
- Song, H. J. *et al.* (2010) “Host Inflammatory Response Predicts Survival of Patients With Epstein-Barr Virus-Associated Gastric Carcinoma,” *Gastroenterology*. Elsevier Inc., 139(1), pp. 84–92.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2010.04.002.
- Song, P., Wu, L. and Guan, W. (2015) “Dietary nitrates, nitrites, and nitrosamines intake and the risk of gastric cancer: A meta-analysis,” *Nutrients*, 7(12), pp. 9872–9895. doi: 10.3390/nu7125505.
- Srivastava, A. and Lauwers, G. Y. (2008) “Gastric epithelial dysplasia: The Western perspective,” *Digestive and Liver Disease*, 40(8), pp. 641–649. doi: 10.1016/j.dld.2008.02.039.
- Steffen, A. *et al.* (2018) “Europe PMC Funders Group General and abdominal obesity and risk of esophageal and gastric adenocarcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition ( EPIC ),” 137(3), pp. 646–657. doi: 10.1002/ijc.29432.General.
- Sue-Ling, H. M. *et al.* (1992) “Early gastric cancer: 46 cases treated in one surgical department,” *Gut*, 33(10), pp. 1318–1322. doi: 10.1136/gut.33.10.1318.
- Sun, Y. *et al.* (2014) “Prognostic value of poorly differentiated clusters in invasive breast cancer,” pp. 1–8.
- Sung, N. Y. *et al.* (2007) “Smoking, alcohol and gastric cancer risk in Korean men: The National Health Insurance Corporation Study,” *British Journal of Cancer*, 97(5), pp. 700–704. doi: 10.1038/sj.bjc.6603893.
- T., I. (1954) “The growth of human carcinoma: A morphological analysis,” *Fukuoka Igaku Zasshi*, 45, pp. 72–102.



- T.C. Halk Sağlığı Kurumu (2018) “Türkiye Kanser İstatistikleri 2015,” *T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Müdürlüğü*. Available at: [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye\\_Kanser\\_Istatistikleri\\_2015.pdf](https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2015.pdf).
- Tan, P. and Yeoh, K.-G. (2015) “Genetics and Molecular Pathogenesis of Gastric Adenocarcinoma,” *Gastroenterology*, 149(5), pp. 1153–1163.
- Tanaka, K. *et al.* (2014) “Tropomyosin-related receptor kinase B at the invasive front and tumour cell dedifferentiation in gastric cancer,” *British Journal of Cancer*. Nature Publishing Group, 110(12), pp. 2923–2934. doi: 10.1038/bjc.2014.228.
- Tramacere, I. *et al.* (2012) “A meta-analysis on alcohol drinking and gastric cancer risk,” *Annals of Oncology*, 23(1), pp. 28–36. doi: 10.1093/annonc/mdr135.
- Trédaniel, J. *et al.* (1997) “Tobacco smoking and gastric cancer: Review and meta-analysis,” *International Journal of Cancer*, 72(4), pp. 565–573. doi: 10.1002/(SICI)1097-0215(19970807)72:4<565::AID-IJC3>3.0.CO;2-O.
- Ueno, H. *et al.* (2002) “Tumour ‘budding’ as an index to estimate the potential of aggressiveness in rectal cancer,” *Histopathology*, 40(2), pp. 127–132. doi: 10.1046/j.1365-2559.2002.01324.x.
- Vasen, H. F. A. *et al.* (2008) “Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP),” *Gut*, 57(5), pp. 704–713. doi: 10.1136/gut.2007.136127.
- Worthley, D. L. *et al.* (2012) “Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS): A new autosomal dominant syndrome,” *Gut*, 61(5), pp. 774–779. doi: 10.1136/gutjnl-2011-300348.
- Wu, L. and Liu, Y. (2007) “Reviews Development of Dendritic-Cell Lineages,” (June), pp. 741–750. doi: 10.1016/j.immuni.2007.06.006.
- Wu, Y. *et al.* (2013) “Analysis of risk factors associated with precancerous lesion of gastric cancer in patients from eastern China: A comparative study,” *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 9(2), pp. 205–209. doi: 10.4103/0973-

1482.113351.

- Wyk, H. C. Van *et al.* (2015) “The role of tumour budding in predicting survival in patients with primary operable colorectal cancer: A systematic review,” *Cancer Treatment Reviews*. Elsevier Ltd, 41(2), pp. 151–159. doi: 10.1016/j.ctrv.2014.12.007.
- Yamaguchi, Y. *et al.* (2010) “Histopathologic Features of the Tumor Budding in Adenocarcinoma of the Lung,” *Journal of Thoracic Oncology*. International Association for the Study of Lung Cancer, 5(9), pp. 1361–1368. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181eaf2f3.
- Yasuda K, Adachi Y, Shiraishi N, Maeo S, K. S. (2000) “Papillary adenocarcinoma of the stomach,” *Gastric Cancer*, 3(1), pp. 33–38.
- Yu, C. C. W. *et al.* (1995) “Pathological prognostic factors in the second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant therapy in resectable gastric cancer,” *British Journal of Cancer*, 71(5), pp. 1106–1110. doi: 10.1038/bjc.1995.214.
- Yu, P. *et al.* (2018) “Association between density of tumor-infiltrating lymphocytes and prognoses of patients with gastric cancer,” 27(February).
- Zamani, N. *et al.* (2013) “A case-control study of the relationship between gastric cancer and meat consumption in Iran,” *Archives of Iranian Medicine*, 16(6), pp. 324–329.
- Zhang, D. *et al.* (2019) “Scoring system for tumor-infiltrating lymphocytes and its prognostic value for gastric cancer,” *Frontiers in Immunology*, 10(JAN), pp. 1–11. doi: 10.3389/fimmu.2019.00071.
- Zheng HC, Zheng YS, Xia P, Xu XY, Xing YN, Takahashi H, Guan YF, T. Y. (2010) “The pathobiological behaviors and prognosis associated with Japanese gastric adenocarcinomas of pure WHO histological subtypes,” *Histology and Histopathology*, 25(4), pp. 445–452. doi: 10.14670/HH-25.445.
- Zheng, X. *et al.* (2018) “Prognostic role of tumor-infiltrating lymphocytes in esophagus cancer: A meta-analysis,” *Cellular Physiology and Biochemistry*, 45(2), pp. 720–732. doi: 10.1159/000487164.

# EKLER

## Etik Kurul Onay Formu

Evrak Tarih ve Sayısı: 02/10/2019-E.12282



T.C.  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ  
Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı :71522473/050.01.04/ 115  
Konu :Girişimsel Olmayan Etik Kurul  
Başvuru Dosyası Hk.

Sayın Prof.Dr. Fahri YILMAZ  
Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

İlgi : 20.09.2019 tarihli 295 sayılı başvurunuz.

Destekleyicisi olduğunuz "İntestinal Tıp Mide Adenokarsinomlarda Tümör Tomurcuklanması ve Tümörü İnfiltrate Eden Lenfositlerin Patolojik Prognostik Faktörlerle İlişkisi" isimli çalışmanın ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen şekilde etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir.  
Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER  
Etik Kurulu Başkanı

Yücel DEMİR  
Etik Kurulu Sekr.

Güvenli Elektronik  
İmzalı Aslı İle Aynıdır.  
02.10.2019

Evrakı Doğrulamak İçin : <http://193.140.253.232/envision.Sorgula/BelgeDogrulama.aspx?V=BE8V85U3T>

Fakülte Girişimsel Olmayan Etik Kurulu Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Dekanlığı, Korucuk Kampüsü, Korucuk, Adapazarı/Sakarya  
Tel:264 295 6630 Faks:264 295 6629  
E-Posta :tip@sakarya.edu.tr Elektronik Ağ :www.tip.sakarya.edu.tr



# ÖZGEÇMİŞ

## I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Ebru TEZCAN

Doğum yeri ve tarihi: İzmit, 25.06.1989

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

Medeni durumu: Evli

İletişim adresi: drtezcan@gmail.com

Telefon: +905072845615

Yabancı dili: İngilizce

## II- Eğitimi

2017-2020: Tıpta Uzmanlık, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Kliniği

2015-2017: Tıpta Uzmanlık, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Kliniği

2008-2014: Lisans, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi

2003-2007: Lise, Kocaeli 24 Kasım Anadolu Lisesi

## III- Ünvanları

Pratisyen hekim (2014)

Uzmanlık öğrencisi (2015)

## IV- Mesleki Deneyimi

Şubat 2015- Ocak 2020 (5 yıl): Pamukkale Üniversitesi ve Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi (Uzmanlık öğrencisi)

Eylül 2014- Şubat 2015 (5 ay): Çanakkale Yenice Toplum Sağlığı Merkezi

## **V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar**

Patoloji Dernekleri Federasyonu

Ege Patoloji Derneği

## **VI- Bilimsel İlgi Alanları**

1. Şengöz, T., Yaylalı, O., Tezcan, E., Demirkan, N. Ç., & Yüksel, D. (2017). Metastatik folliküler tiroid kanseri olgusunda I-131 tedavisi sonrası tarama sintigrafisinde insidental saptanan skalp metastazı. *Pamukkale Tıp Dergisi*, (3), 298-300.
2. Tezcan, E., Demirkan, N., Çelik, M. (2017). Gastrik ksantomatoz hiperplastik polip. *Pamukkale Tıp Dergisi*, 10 (1), 91-95.
3. Tezcan E., Sungurtekin U., Aydın H. Ç., Karabulut N., Demirkan N. Ç. Midede Pleksiform Fibromiksoma: İki Olgu. 26. Ulusal Patoloji ve 7. Sitopatoloji Kongresi. Antalya, 2016.
4. Tezcan E., Türk N.Ş., Yılmaz T., Sarı H.İ. Nadir Bir Olgu: Kemik İliğinde Okzalozis. 26. Ulusal Patoloji ve 7. Sitopatoloji Kongresi. Antalya, 2016.
5. Kösem M., Tezcan E., Çelebi F. Kordoid Diferansiyasyon Gösteren Gastrointestinal Stromal Tümör. 29. Ulusal Patoloji Kongresi, 23-26 Ekim 2019, Trabzon, Sözel Bildiriler Cilt 3, Ek Sayı 1, 2019; Sayfa 51
6. Tezcan E., Kösem M., Öter V. Nadir Bir Olgu: Interdigitating Dendritik Hücreli Sarkom. 29. Ulusal Patoloji Kongresi, 23-26 Ekim 2019, Trabzon, Poster Bildiriler sayfa 140

## **VII- Bilimsel Etkinlikleri**

2015, Bursa, 25. Ulusal Patoloji Kongresi & 6. Sitopatoloji Kongresi

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

2019, Trabzon, 29. Ulusal Patoloji Kongresi

### **VIII- Diğer Bilgiler**

2015, İzmir, Hematopatoloji Kemik İliği Biyopsisi Kursu

2016, İzmir, Gastrointestinal Endoskopik Biyopsilere Yaklaşım- Sıkça Sorulan Sorular- Sık Karşılaşılan Sorunlar Kursu

2016, İzmir, Olgular Eşliğinde Jinekopatoloji Kursu

2018, İstanbul, Lenf Nodu Patolojisi Kursu

2018, Ankara, 7. Patoloji Kış Okulu

2018, İstanbul, Gastrointestinal Traktus'un Tümörleri ve Öncül Lezyonları: Tanısal ve Moleküler Yaklaşımında Zorluklar Kursu

2018, İstanbul, Nöroendokrin Tümörler Kursu

2018, İstanbul, Patolojide Tuzaklar Kursu

2019, Adana, Yapılandırılmış Üropatoloji Eğitim Kursu

2019, İstanbul, Meme Patolojisinde Ustalaşma Kursu