

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ

ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

TIBBİ PATOLOJİ KLİNİĞİ

MİDE İNTESTİNAL TİP ADENOKARSİNOMLARDA VENÖZ
İNVAZYON VE TÜMÖR TOMURCUKLANMASININ PROGNOSTİK
ÖNEMİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. SİNEM DEMİR

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. AYŞEGÜL AKDER SARI

İZMİR

NİSAN - 2022

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ

ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

TIBBİ PATOLOJİ KLİNİĞİ

**MİDE İNTESTİNAL TİP ADENOKARSİNOMLARDA VENÖZ
İNVAZYON VE TÜMÖR TOMURCUKLANMASININ PROGNOSTİK
ÖNEMİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. SİNEM DEMİR

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. AYŞEGÜL AKDER SARI

İZMİR

NİSAN - 2022

KABUL VE ONAY SAYFASI



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitim sürecimde ve tez çalışmamın hazırlanmasında büyük katkısı olan, bana her aşamada yol gösteren, değerli vaktini hiçbir zaman esirgemeyen ve beni her zaman güler yüzü ile karşılayan sevgili danışman hocam Prof. Dr. Ayşegül AKDER SARI'ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini özveriyle aktaran, yetişmemde büyük emekleri olan başta Prof. Dr. Fulya ÇAKALAĞAOĞLU, Prof. Dr. Fatma Hüsnüye DİLEK ve Prof. Dr. İ. Ebru ÇAKIR olmak üzere tüm saygıdeğer hocalarıma ve uzmanlarıma,

Dostluklarını ve desteklerini esirgemeyen, her zaman düzen içinde çalıştığım ve onlarla çalışmaktan keyif aldığım sevgili asistan hekim arkadaşlarıma,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm tıbbi laboratuvar ekibimize ve sekreter arkadaşlarıma,

Tezimin istatistiksel analiz kısmının hazırlanması ve yorumlanmasındaki katkılarından dolayı Sn. Hale Sarıtosun'a,

Son olarak bugünlere gelmem için desteğini ve sevgisini her zaman arkamda hissettiğim sevgili aileme, bu süreçte en büyük destekçim olan değerli eşim Dr. Ali Oğuz DEMİR'e ve varlığını hep hissettiren biricik oğluma teşekkürlerimle...

NİSAN, 2022

Dr. Sinem DEMİR

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEZ ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
RESİMLER DİZİNİ	ix
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
1. Midenin Normal Yapısı	3
1.1. Embriyoloji.....	3
1.2. Anatomi	3
1.2.1 Kanlanması	5
1.2.2 Lenfatik drenajı	5
1.2.3 İnervasyonu	6
1.3. Histoloji	6
1.3.1. Yüzey epiteli	7
1.3.2. Kardiak ve pilorik mukoza	8
1.3.3. Oksintik mukoza	9
1.3.4. Endokrin hücreler	10
1.3.5. Lamina propria	10
1.3.6. Submukoza	11
1.3.7. Kas yapıları	11
2. Mide Kanseri	11
2.1. Epidemiyoloji ve İnsidans	11
2.2. Etiyoloji	12
2.2.1. Çevresel faktörler	12
2.2.2. Genetik faktörler	14
2.2.2.1. Herediter diffüz mide kanseri	14
2.2.2.2. Ailesel intestinal mide kanseri	15

2.2.2.3. Gastrik adenokarsinom ve midenin proksimal polipozisi	15
2.2.2.4. Gastrik karsinom ilişkili diğer herediter kanser sendromları	15
2.2.2.4.1. Herediter nonpolipozis kolorektal kanser sendromu (Lynch Sendromu)	15
2.2.2.4.2. Li- Fraumeni sendromu	15
2.2.2.4.3. Ailesel adenomatöz polipozis sendromu	16
2.2.2.4.4. Peutz- Jeghers sendromu	16
2.2.2.4.5. Juvenil polipozis sendromu	16
2.3. Klinik Özellikler	17
2.4. Makroskopik Özellikler	17
2.5. Mikroskopik özellikler	19
2.5.1. Preneoplastik Lezyonlar	19
2.5.1.1. Non-atrofik gastrit	20
2.5.1.2. Atrofik gastrit	20
2.5.1.3. İntestinal metaplazi	21
2.5.1.4. Displazi	21
2.5.2. Histolojik Sınıflama	22
2.5.2.1. DSÖ 2019 Sınıflaması	23
2.5.2.1.1. Tübüler adenokarsinom	26
2.5.2.1.2. Papiller adenokarsinom	26
2.5.2.1.3. Az koheziv karsinom	26
2.5.2.1.4. Müsinöz adenokarsinom	26
2.5.2.1.5. Mikst adenokarsinom	27
2.5.2.2. Lauren sınıflaması	27
2.5.3. İmmunhistokimyasal özellikler	28
2.6. Derecelendirme	28
2.7. Moleküler Sınıflandırma	28
2.8. Evreleme	30
2.9. Tedavi	31
2.10. Prognostik faktörler	32
2.10.1. Yaş	32
2.10.2. Tümör invazyon derinliği (pT)	32
2.10.3. Bölgesel lenf nodu metastazı (pN)	33
2.10.4. Lenfatik invazyon	33

2.10.5. Perinöral invazyon	33
2.10.6. Tümör lokalizasyonu	33
2.10.7. Histolojik tip	33
2.10.8. Venöz invazyon	34
2.10.9. Tümör tomurcuklanması (Tümör budding)	35
GEREÇ VE YÖNTEM	37
1. Hasta Seçimi ve Klinikopatolojik Parametreler	37
2. Histomorfolojik Değerlendirme	38
2.1. Tümör Tomurcuklanması'nın Değerlendirilmesi	38
2.2. Venöz İnvazyonun Değerlendirilmesi	39
3. İstatistiksel Analiz	39
BULGULAR	41
1. Demografik ve Klinikopatolojik Bulgular	41
2. Tümör Tomurcuklanması'nın Demografik ve Klinikopatolojik Parametreler ile İlişkisi	44
3. Venöz İnvazyonun Demografik ve Klinikopatolojik Parametreler ile İlişkisi	48
4. Tümör Tomurcuklanması ile Venöz İnvazyon Durumu İlişkisi	56
5. Sağkalım Analizi Sonuçları	56
TARTIŞMA	69
SONUÇ VE ÖNERİLER	78
ÖZET	80
ABSTRACT	82
KAYNAKLAR	84

SİMGELER VE KISALTMALAR

AB: Alcian Blue

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

AJCC: American Joint Committee on Cancer

APC: Adenomatous polyposis coli

BabA: Antigen-binding adhesin

CagA: Cytotoxin-associated gen A

CAP: College of American Pathologist

CDH1:E-cadherin

CTNNA1: alfa-E-katenin

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EBV:Ebstein- Barr Virüs

EK: Enterokromaffin

EMT: Epitelyal-mezenkimal geçiş

EMVİ: Ekstramural venöz invazyon

EVG: Elastik van Gieson

GAK: Gastrik adenokarsinom

GÖB: Gastroözofageal bileşke

H.pylori: Helicobacter pylori

H&E: Hematoksilen-eosin

HDMK: Herediter diffüz mide kanseri

ITBCC: International Tumor Budding Consensus Conference-Uluslararası tümör tomurcuklanması konsensus konferansı

İMVİ: İntramural venöz invazyon

OipA: Outer inflammatory protein

PAS: Periyodik asit-Schiff

pT: İnvazyon derinliği

SabA: Sialic acid-binding adhesion

STK11: Serine/threonine kinase 11

TNM: Tümör/Lenf nodu/Metastaz

TT: Tümör tomurcuklanması

VacA: Vacuolating-cytotoxin A

Vİ: Venöz invazyon

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Gastrik karsinogenez ile ilişkili bulunan karsinojen ajanlar.....	12
Tablo 2: Gastrik adenokarsinomların eşlik ettiği herediter sendromlar	16
Tablo 3: Gastrik adenokarsinomlarda kullanılan sınıflandırma sistemlerinin karşılaştırılması	23
Tablo 4: DSÖ mide malign epitelyal tümörleri sınıflaması (DSÖ 2019)	25
Tablo 5: Mide kanserlerinde derecelendirme sistemi (AJCC, 8th edition)	28
Tablo 6: Mide karsinomlarının TNM evrelemesi, AJCC (8. Baskı)	30
Tablo 7: Olguların demografik ve klinikopatolojik özellikleri	43
Tablo 8: Tümör tomurcuklanması ile klinikopatolojik bulgular arasındaki ilişki	47
Tablo 9: Venöz invazyon durumu ile klinikopatolojik bulgular arasındaki ilişki	53
Tablo 10: Venöz invazyon yerleşim yeri ile klinikopatolojik bulgular arasındaki ilişki	55
Tablo 11: Tümör tomurcuklanmasının venöz invazyon durumu ile ilişkisi	56
Tablo 12: Klinikopatolojik bulguların genel sağkalım ilişkisi	58
Tablo 13: Tümör tomurcuklanması ve venöz invazyonun genel sağkalım ile ilişkisi	60
Tablo 14: Klinikopatolojik bulguların hastalıksız sağkalım ilişkisi	62
Tablo 15: Tümör tomurcuklanması ve venöz invazyonun hastalıksız sağkalım ile ilişkisi ..	63
Tablo 16: Klinikopatolojik bulguların progresyonsuz sağkalım ilişkisi	64
Tablo 17: Tümör tomurcuklanması ve venöz invazyonun progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi	65
Tablo 18: Genel sağkalım süresine etki eden bağımsız prediktörlerin Cox regresyon ile analizi	66
Tablo 19: Hastalıksız sağkalım süresine etki eden bağımsız prediktörlerin Cox regresyon ile analizi	68

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Mide anatomisi; dış yüz	4
Şekil 2: Mide anatomisi; iç yüz	5
Şekil 3: Mide-yüzey epiteli; süperfisiyel sitoplazmada müköz globüller ve perinükleer halo bulunduran intraepitelyal lenfositler	8
Şekil 4: Mide- pilorik mukoza; mukozal kalınlığın yaklaşık yarısını oluşturan gevşek paketlenmiş glandlar	9
Şekil 5: Mide- oksintik mukoza; kısa foveolalar ve sıkı paketlenmiş glandlar. Bazalde predominant morumsu zimojenik hücreler ve glandların üst kısmında predominant pembemsi parietal hücreler	10
Şekil 6a: Erken mide kanserinin endoskopik sınıflaması	18
Şekil 6b: İleri mide kanserlerinin makroskobik sınıflaması	19
Şekil 7. H. pylorinin ana klinik sonuçları ve prekanseröz kaskadın şematizasyonu	20
Şekil 8: Çalışmaya dahil edilen olguların seçim adımları	37
Şekil 9: Olguların tümör tomurcuklanması skoruna göre dağılımı	44
Şekil 10: Olguların venöz invazyon durumuna göre dağılımı	48
Şekil 11: Venöz invazyonun yerleşim yerine göre dağılımı	49
Şekil 12: Kaplan-Meier sağkalım analizinde venöz invazyon durumu ile genel sağkalım ilişkisi	60
Şekil 13: Kaplan-Meier sağkalım analizinde venöz invazyon yerleşim yeri ile genel sağkalım ilişkisi	61

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: A. Düşük skorda tümör tomurcuklanması (H&E, x20). B. Orta skorda tümör tomurcuklanması (H&E, x20). C. Yüksek skorda tümör tomurcuklanması (H&E, x20) ... **45**

Resim 2: A. Orta derece diferansiye adenokarsinom, H&E (x10), B. Venöz invazyon, EVG histokimyasal boyası (x10) **50**

Resim 3: A. Orta derece diferansiye adenokarsinom, H&E (x10), B. Venöz invazyon, EVG histokimyasal boyası (x10) **51**



GİRİŞ

Mide kanseri, dünyada en sık görülen kanserler arasında beşinci sırada gelmekte olup her yıl yaklaşık 1 milyon kişi mide kanseri tanısı almaktadır. ¹

Tümör invazyon derinliği (pT), metastatik lenf nodu sayısı ve uzak metastaz durumuna dayalı yapılan TNM (Tümör/Lenf nodu/Metastaz) sınıflaması mide kanserli hastalarda prognozu ön görmede en iyi bilinen geleneksel prognostik faktörlerdir. Ancak günümüzde birçok erken evre mide kanseri hastası hala hayatını kaybetmektedir ya da aynı evredeki hastaların klinik gidiş ve sağkalımında çarpıcı farklılıklar yaşanmaktadır. Bu nedenle, hastaların klinik seyrindeki farklılıklarının birtakım ek prognostik faktörlere bağlı olduğu düşünülmekte ve terapötik kararları iyileştirmek için bu faktörlerin aydınlatılmasına ihtiyaç vardır.

Günümüze kadar çeşitli prognostik histopatolojik özellikler ortaya konulmuş olup tümör tomurcuklanması ve venöz invazyon en dikkat çekici prognostik parametrelerden biri olmuştur. ² Kolorektal karsinomlar başta olmak üzere çeşitli çalışmalarda tümör tomurcuklanması araştırılmış ve yüksek skor tümör tomurcuklanması daha yüksek TNM evresi, uzak metastaz ve daha kötü sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. ^{3,4} Gastrik adenokarsinomlarda tümör tomurcuklanmasını araştıran birkaç çalışma mevcut olup bu çalışmalar tümör tomurcuklanmasının kötü prognostik özelliklerle ilişkili olduğunu bildirmektedir. ⁵⁻⁸ Ancak bu çalışmaların önemli bir kısmında standart bir tümör tomurcuklanması skorlama yöntemi bulunmamakta ve çalışmalar arası farklılıklar göstermektedir.

Kolorektal karsinomlarda hematojen metastaz öngörücüsü olduğu bildirilen bir diğer prognostik parametre venöz invazyondur. ^{9,10} Ekstramural venöz invazyonun sağkalım açısından bağımsız prognostik faktör olduğu saptanmış olup intramural venöz invazyonun prognostik önemi ise görece daha az bilinmektedir. ¹¹ Kolorektal karsinomlarda yapılan bazı çalışmalarda venöz invazyonun sağkalım ve visseral metastaz ile ilişkili bu güçlü prediktif etkisinden dolayı venöz invazyon saptanma oranlarını artırmak amacıyla elastik doku boyaları kullanımı önerilmiştir. ¹² Gastrik adenokarsinomlarda venöz invazyonun prognostik önemini araştıran çalışma sayısı ise oldukça kısıtlıdır.

Bu çalışmanın amacı; intestinal tip gastrik adenokarsinomlarda ITBCC'de (International Tumor Budding Consensus Conference) nerilen kriterlere göre tümör tomurcuklanmasını değerlendirmek, elastik doku boyası ile venöz invazyon saptanmasını araştırmak ve ayrıca tümör tomurcuklanması ile venöz invazyonun klinikopatolojik parametreler ve genel sağkalım, hastalıksız sağkalım ve progresyonsuz sağkalıma etkisini ortaya koymaktır.



GENEL BİLGİLER

1. Midenin Normal Yapısı

1.1. Embriyolojisi

Mide; embriyo 7 mm iken, ön bağırsağın kaudalının özofagusa doğru fuziform dilatasyonu ile gelişmeye başlar. İlerleyen dönemlerde omentum majusu oluşturacak olan dorsal mezogastrium ile karın arka duvarına, omentum minusu oluşturacak olan ventral mezogastrium ile septum transversum (diafram) tutunur.¹³

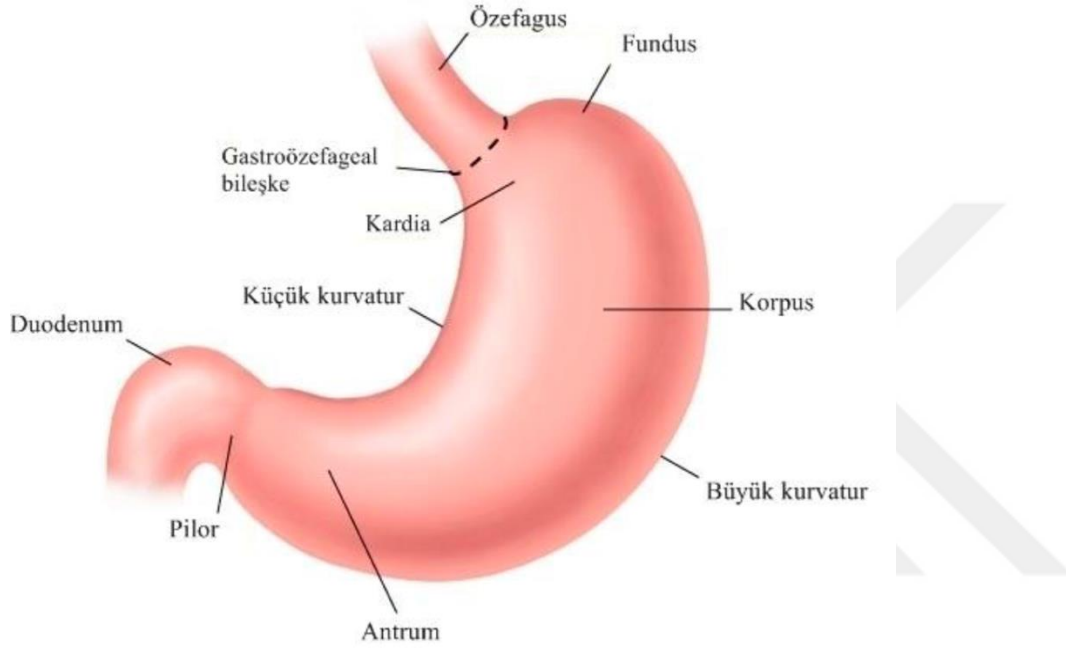
Mide endodermden gelişir ve mukozasının erken glandüler farklılaşımı ilk olarak fetal gelişimin 8 mm olduğu döneme denk gelir. Enzim ve asit üretimi fetal yaşamın 4. ayında başlar. Yenidoğan döneminde, mide yetişkin midesine benzer şekilde fonksiyonel ve yapısal olarak matürasyonunu tamamlamış durumdadır.¹³

1.2. Anatomisi

Mide abdomende sol üst kadranda yerleşimli J şeklinde bir organdır. Proksimalinde diyaframın birkaç santimetre altında özofagus ile, distalinde orta hattın hemen sağında duodenum ile birleşir. Mide, hacmi 1.2-1.5 litre olan, ancak potansiyel kapasitesi 3 litreden fazla olan büyük, sakküler bir organdır.¹⁴ Gastroözofageal bileşke (GÖB), tübüler yemek borusunun sakküler mide haline geldiği anatomik nokta olarak tanımlanır. Kişilerin boyuna göre bu mesafe değişmekle birlikte kesici dişlerin yaklaşık 40 cm distalinde bulunmaktadır. Genellikle bu seviye özofagusun skuamöz mukozasının gastrik mukoza ile yer değiştirdiği yere denk gelir.¹³

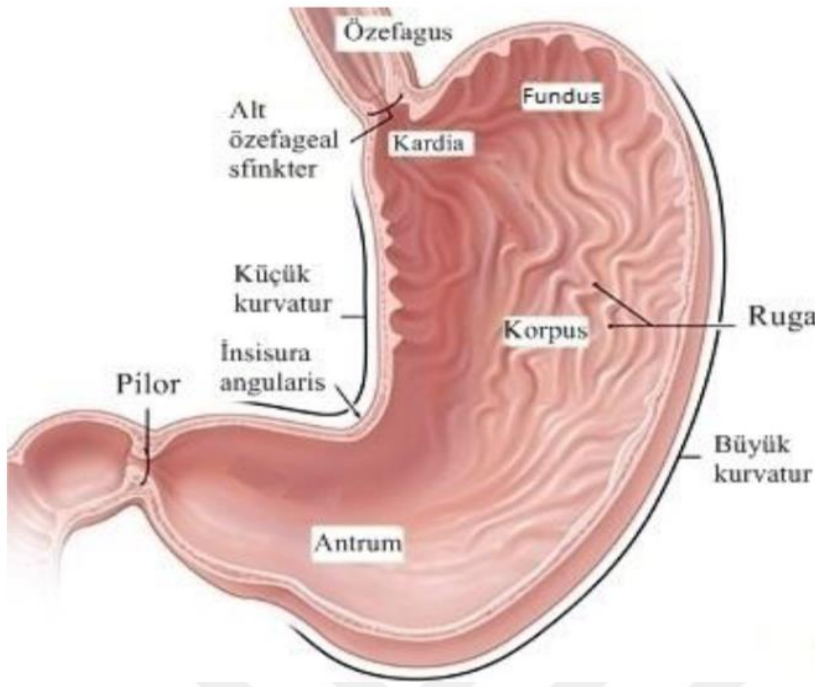
Mide, genellikle mide kıvrımlarının en proksimal noktasını temsil ettiği düşünülen GÖB’de başlar ve muskularis proprianın pilorik sfinkter oluşturmak için kalınlaştığı pilorda biter. Sağ tarafta midenin iç bükey kısmına küçük kurvatur, sol tarafta dış bükey kısmına büyük kurvatur denir. Küçük kurvaturda görülen açılanmaya “ incisura angularis ” denir ve midenin duodenum ile birleşmesinden önceki daraldığı noktayı işaret eder.¹⁴

Mide beş anatomik bölgeye ayrılmıştır (Şekil 1). Kardias; GÖB'nin hemen distalinde midenin 0.1-0.4 cm lik dar ve konik şekilli kısmıdır. Fundus; GÖB' nin süperolateralinde uzanan kubbe şeklindeki proksimal mide kısmıdır. Korpus; incisura angularise kadar olan proksimal mide bölümüdür. Antrum; incisura angularisin distalinde yer alır ve duodenumdan pilor ile ayrılır. Pilor ise sfinkter görevi gören kısımdır. ¹⁴



Şekil 1: Mide anatomisi; dış yüz

Antrum ve korpus arasındaki sınır net değildir. Dış yüzden bakıldığında, küçük kurvatur üzerindeki insisura adını alan çentiğin distali; iç yüzden bakıldığında ise, mide rugalarının azaldığı alan antrum olarak kabul edilir. İç yüzdeki mide mukozasının kaba kıvrımları “ruga” olarak isimlendirilir. Fundus ve korpusta rugalar belirgindir. ¹³ (Şekil 2)



Şekil 2: Mide anatomisi; iç yüz

Mide duvarı; mukoza, submukoza, muskularis propria ve subseroza olmak üzere dört tabakadan oluşur. Mukoza dışındaki diğer tabakalar barsaklardakine benzer yapıdadır. Mukoza, “area gastrika” adı verilen ince ve yüzeysel oluklarla bölünür.¹⁵ Bu oluklar midenin dolu olduğu durumlarda dahi düzleşmez.¹³

1.2.1. Kanlanması

Midenin kanlanması beş arter tarafından sağlanır. Sol gastrik arter çölyak trunkustan köken alır ve kardiayı besler. Hepatik arterden köken alan sağ gastrik arter küçük kurvaturu, sağ gastroepiploik arter ise büyük kurvaturu besler. Büyük kurvaturun kanlanması ayrıca splenik arterden köken alan sol gastroepiploik arter ve kısa gastrik arterler tarafından da sağlanır. Tüm bu arterler muskularis propria ve subserozada anastamoz yapar ve submukozada geniş bir damar pleksusu oluştururlar. Submukozal pleksustan çıkan mukozal arterler ise “end-arterler” dir. Bu arterler ise mukozanın belirli alanını besler ve komşu mukozal alanın kanlanmasına katılmazlar.¹³

1.2.2. Lenfatik drenajı

Büyük lenfatik kanallar submukozada bulunsa da, mukozada sadece lamina proprianın derin tabakasında, muskularis mukoza tabakasının yüzeyinde kalan kısma geçmeyen lenfatik kapillerler bulunur. Bu yapılar daha yüzeysel tabakalarla ilişkili değildir. ¹⁶ Efferent kanallar bu alandan kas tabakasına penetre olur ve submukozada yer alan daha büyük lenfatik kanallara açılır. Lenfatik trunkuslar genel olarak ana arter ve venleri takip eder. ¹³

Midede arter ve venleri takip eden dört lenfatik drenaj alanı tanımlanmıştır: En büyük olanı distal özofagus ve küçük kurvaturun büyük bir bölümünü kapsayan alan sol gastrik lenf nodlarına; pilor çevresi ve küçük kurvatur bir bölümü sağ gastrik ve hepatik lenf nodlarına; büyük kurvaturun proksimal bölümü dalak hilusundaki pankreatikosplenik lenf nodlarına ve büyük kurvaturun distal bölümü omentumdaki sağ gastroepiploik ve pankreas başındaki pilorik lenf nodlarına drene olur. Belirtilen lenf nodlarının tümünün drenajı ise çölyak lenf nodlarına olur. ¹³

1.2.3. İnervasyonu

Midenin sempatik inervasyonu, gastrik ve gastroepiploik arterleri takip eden ve çölyak trunkustan köken alan sinirlerle sağlanır. Ayrıca, sağ ve sol frenik sinirlerden gelen dallar da inervasyona katkıda bulunur. Parasempatik inervasyonu ise, GÖB' nin bitişiğinde uzanan ve vagus sinirinden köken alan anterior ve posterior ana trunkuslardan sağlanır. ¹³

Anterior vagal sinir abdomene girdikten sonra hepatik dalını, posterior vagal sinir ise çölyak dalını verir. Bu dalların üzerinde kalan trunkal vagotomi, sadece midenin değil, geri kalan intestinal traktın inervasyonunu da sağlar. Ancak bu sinirlerin altında kalan kısım sadece midenin inervasyonu ile ilişkilidir. ¹³

Sempatik ve parasempatik sinirler mide duvarına girdikten sonra, muskularis propria'da sirküler ve longitudinal kas lifleri arasında Auerbach sinir pleksusunu, submukozada ise Meissner sinir pleksusunu oluştururlar. Subserozal tabakada sinir pleksusu bulunmaz. ¹³

1.3. Histolojisi

Mide mukozası genel olarak bütün anatomik bölgelerinde benzer özellik gösterir ve süperfisyal ve derin tabaka olmak üzere 2 kısımdan oluşur:

1. Yüzey epitelinin içe doğru invajinasyon yapmasıyla meydana gelen yüzeysel çukurcuklar (foveolae, pits),

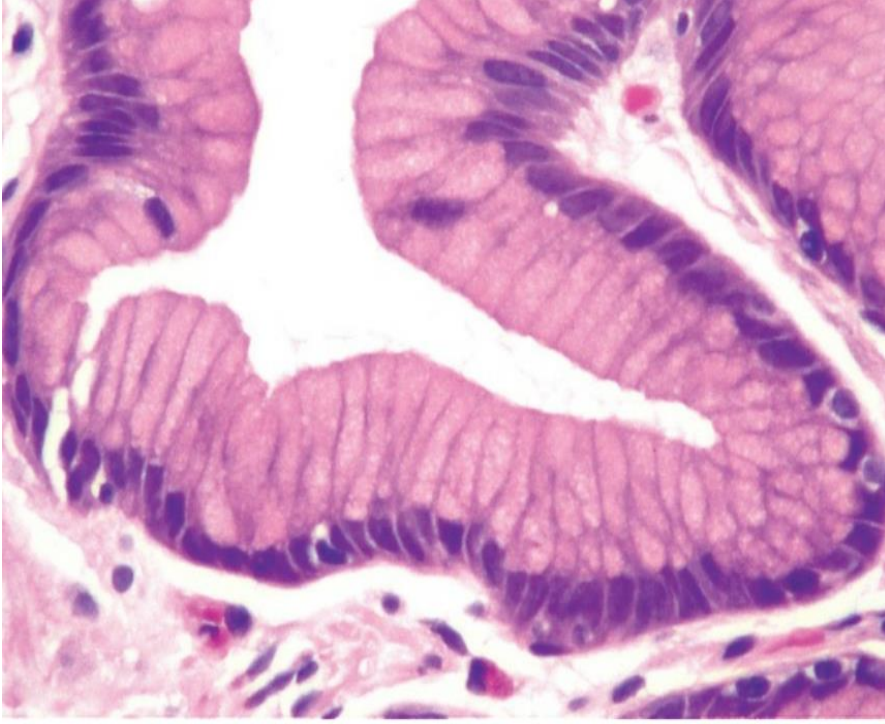
2. Foveolaların bazal kısmına açılan, bulundukları anatomik bölgeye göre farklı yapı ve işlevlere sahip olan kıvrımlı bezlerin bulunduğu derin tabaka.¹³

GÖB'nin bitişiğinde kardiak mukoza bulunur. Distalde, pilordan proksimale doğru uzanan antral mukoza olarakta adlandırılan pilorik mukoza vardır. Pilorik mukoza, küçük kurvatur (5-7 cm) ve büyük kurvatur boyunca (3-4 cm) uzanan üçgen şeklinde bir zondur. Pilorik mukozal zon ve antral bölge terimleri aslında tam olarak aynı alanı ifade etmez. Kardiak ve antral mukozadaki bezler benzer özellikler gösterir ve mukus sekrete ederler. Korpus ve fundusta, mukoza asit ve enzim salgılamak üzere özelleşmiştir ve oksintik mukoza adını alır. Pilorik mukozadan oksintik mukozaya geçiş keskin değildir, arada 1-2 cm genişlikte mikst histolojik özellikler taşıyan geçiş mukozası bulunur. Benzer olarak gastrik ve duodenal mukozaların iç içe geçtiği pilorda da geçiş mukozal zon bulunur. Farklı olarak özofagus distalinde, nonkeratinize skuamöz epitelin kolumnar mide epiteli ile birleştiği alanda makroskobik ve mikroskobik olarak geçiş zonu keskin sınırlıdır.¹³

Skuamokolumnar bileşkenin yeri değişkendir ve bu alan anatomik GÖB ile her zaman örtüşmeyebilir. Aslında bu alan, gastrik mukozal katlantıların başladığı yerdir ve mukozal katlantıların proksimalinde yer alan kolumnar epitel metaplastik kabul edilmektedir. Bazı bireylerde skuamokolumnar bileşke anatomik bileşkenin 0.5-2.5 cm proksimalinde yer alır ve testere dişi (serrated) görünümündedir (Z çizgisi).¹³

1.3.1. Yüzey epiteli

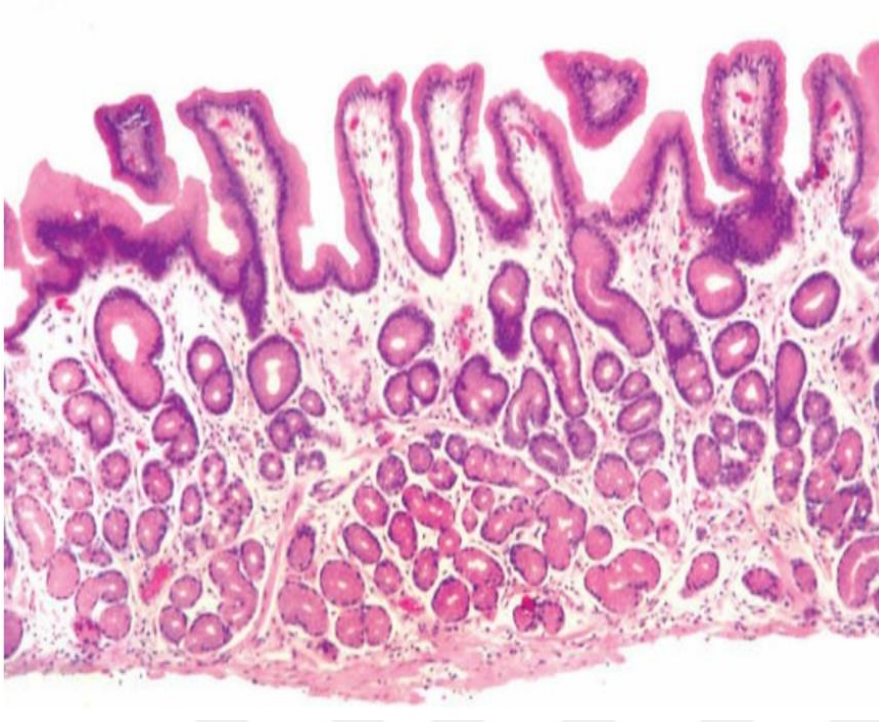
Tüm mide mukozası boyunca yüzey epiteli, foveolalar da dahil olmak üzere, mukus sekrete eden uzun kolumnar hücreler ile döşelidir. Foveolaların ve glandların aralarındaki boşluklarda lamina propria yer alır. Yüzey epitelini oluran uzun kolumnar hücrelerin nükleusları bazalde yerleşir. Epitel hücrelerindeki mukus nötral müsin özelliğindedir. Histokimyasal periyodik asit-Schiff (PAS) boyası ile pozitif, pH 2.5 ve altında ise Alcian Blue (AB) ile negatiftir.¹³ (Şekil 3)



Şekil 3: Mide-yüzey epiteli; süperfisiyel sitoplazmada müköz globüller ve perinükleer halo bulunduran intraepitelyal lenfositler

1.3.2. Kardiak ve pilorik mukoza

Kardiak ve pilorik mukozada, foveolalar gastrik mukozal kalınlığın yaklaşık yarısını oluşturur. Her iki mukozada glandlar mukus salgılayan hücrelerden oluşur ve arada bulunan bol miktarda lamina propria içerisinde gevşek paketlenmiş halde bulunurlar. Pariyetal hücreler tek tek ya da küçük gruplar halinde özellikle oksintik mukoza ile geçiş bölgesinde bulunabilir. Ancak, esas hücreleri (zimojenik hücreler) oksintik mukoza ve geçiş bölgeleri dışında görmek zordur. Pilorik bezler foveolar epitel gibi sadece nötral müsin salgırlarken, kardiak bezler nötral müsin yanı sıra az miktarda siyalomüsin de salgılayabilir. ¹³ (Şekil 4)

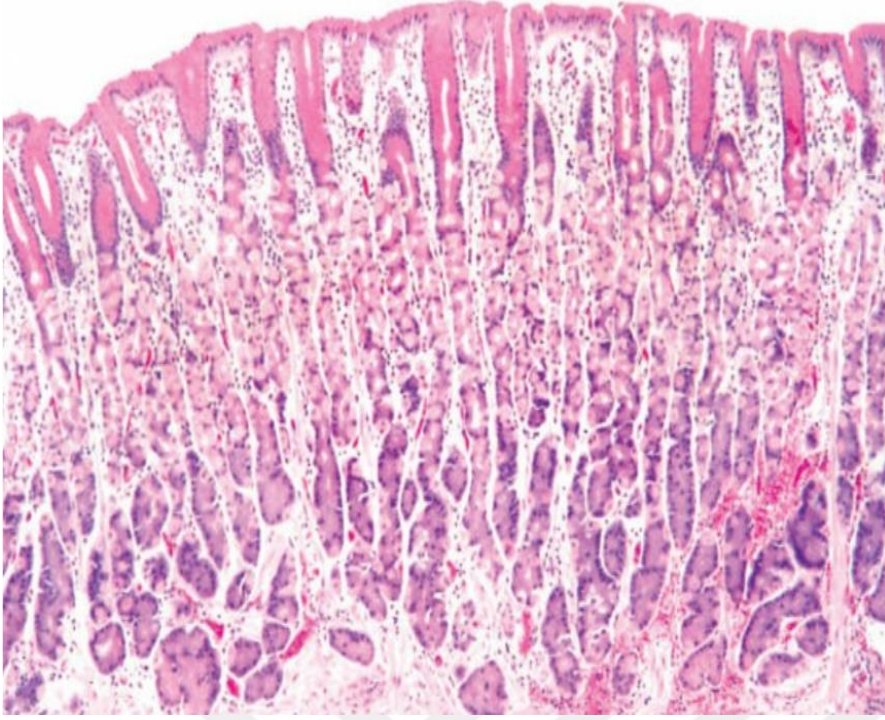


Şekil 4: Mide- pilorik mukoza; mukozal kalınlığın yaklaşık yarısını oluşturan gevşek paketlenmiş glandlar

1.3.3. Oksintik mukoza

Oksintik mukozada foveolalar, mukozal kalınlığın dörtte birinden azını oluşturur. Kardiak ve pilorik mukoza bezlerine göre oksintik mukoza bezleri daha düz seyirli ve daha sıkı paketlenmiş görünümündedir. Bezler bazal kısım, boyun ve isthmus olarak üç kısımda incelenir. Bazal kısım temel olarak pepsinojen salgılayan esas hücrelerden oluşur. İsthmusta pariyetal hücreler baskındır ve hidroklorik asit ile intrinsek faktör üretirler. Boyun bölgesinde esas hücreler ve pariyetal hücrelere ek olarak müköz boyun hücreleri bulunur. Müköz boyun hücrelerini hematoxylin-eosin (H&E) kesitlerde tanımak zordur, PAS boyası ile kolay ayırt edilirler. Bu hücreler hem nötral hem de asidik müsin (sialomüsin) üretirler. ¹³ (Şekil 5)

Yapılan çalışmalarda, müköz boyun hücrelerinin tüm mide alanlarında bulunduğu ve mukozal proliferasyon ve rejenerasyondan sorumlu kök hücre görevi gördüğü gösterilmiştir. Bu hücreler lümeneye doğru göç ederek foveolar ve yüzey epitel hücrelerini , tabana doğru göç ederek esas, pariyetal ve nöroendokrin hücreleri yenilemek üzere diferansiye olurlar. ¹⁷ İnsanlarda her 4-8 günde bir mide yüzey epitelinin yenilendiği düşünülmektedir. Pariyetal ve esas hücrelerin yenilenmesi ise her 1-3 yılda bir olmak üzere daha yavaştır. ¹³



Şekil 5: Mide- oksintik mukoza; kısa foveolalar ve sıkı paketlenmiş glandlar. Bazalde predominant morumsu zimojenik hücreler ve glandların üst kısmında predominant pembemsi parietal hücreler

1.3.4. Endokrin hücreler

Mide mukozasında farklı hormon tiplerini salgılayan çeşitli hücre tipleri yer alır. Pilorik mukozada endokrin hücrelerin yaklaşık yarısı G hücreleri (gastrin sentezleyen), %30'u enterokromaffin benzeri hücreler (EKB) (serotonin sentezleyen) ve %15'i D hücreleri (somatostatin sentezleyen) dir. Oksintik mukozada endokrin hücrelerin büyük bir bölümünü EKB hücreler oluşturur ve histamin sekrete ederler. Az miktarda X hücreleri (sekresyon ürünü bilinmiyor) ve EK hücreler de bulunur. Oksintik mukozada endokrin hücreler çoğunlukla glandüler alanda; özellikle de bazal kısımlarında yerleşim gösterirler. Pilorik mukozada endokrin hücreler çoğunlukla boyun bölgesinde yerleşirler. Endokrin hücreler tarafından sentezlenen hormonlar kana karışır (hormonal etki) veya çevredeki hücreleri doğrudan etkiler (parakrin etki).¹³

1.3.5. Lamina propria

Yüzey epiteli, foveola ve bezleri oluşturan hücreler tüm intestinal traktta olduğu gibi bazal membran üzerinde yerleşim gösterirler. Mukozada, bazal membranın altında yoğunlaşmış, kollajen, elastik ve retikülin ağ içeren destek tabakası niteliğinde iyi gelişmiş bir lamina propria bulunur. Lamina propriada fibroblastlar, histiyositler, plazma hücreleri ve lenfositler gibi çeşitli hücreler görülebilmekle birlikte, nadiren de nötrofiller ve mast hücreleri izlenir. Ayrıca, arterioller, kapillerler ve nonmyelinize sinir lifleri de içerir. ¹³

Son zamanlarda yapılan çalışmalar, mide dokusunda normal olarak primer lenfoid foliküllerin bulunabildiğini göstermiştir. ¹⁸ Ancak germinal merkezlerin görüldüğü sekonder lenfoid foliküllerin varlığı, genellikle *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) enfeksiyonuna bağlı gelişen gastriti düşündürür. ¹³

1.3.6. Submukoza

Muskularis mukoza ve muskularis propria arasında bulunan submukoza, çok sayıda elastik lif içeren gevşek bağ dokusundan oluşur. Meissner pleksusu ile arter, ven ve lenfatik pleksuslar da submukozada yer alır. ¹³

1.3.7. Kas yapıları

Muskularis propria midenin en dışta bulunan, muskularis eksterna olarak da isimlendirilen üç kısımdan oluşan kas tabakasıdır. En dışta longitudinal, orta kısımda sirküler ve en içte oblik lifler bulunur. En dıştaki longitudinal lifler özofagusun longitudinal kas tabakası ile devamlılık gösterir. Sirküler lifler pilorik sfinkteri oluşturur. Oblik lifler ise sirküler liflerin iç tarafında çoğunlukla kardiak bölgede bulunan inkomplet tabakadır. ¹³

Muskularis mukoza ise dışta longitudinal ve içte sirküler olmak üzere iki tabakadan oluşur. Özellikle distal antral bölgede, muskularis mukozadan lamina propriaya penetre olan düz kas lifleri, yüzey epitelinin bazal membranına kadar uzanım gösterir. ¹³

2. Mide Kanseri

2.1. Epidemiyoloji ve İnsidans

Gastrik adenokarsinom (GAK) ; mide mukozasının glandüler diferansiasyon gösteren malign epitelyal tümördür. ¹⁹ İnsidansında azalma olduğu bilinmesine karşın GLOBOCAN 2020 verilerine göre dünya genelinde 1 milyonun üzerinde yeni vaka ve 768.000 mide

kanserine bağılı ölüm bildirilmiştir. GAK , dünyada en sık görülen beşinci kanser türüdür ve kansere bağılı ölüm nedenleri arasında dördüncü sıradadır. Erkeklerde kadınlara oranla iki kat daha fazla görülür. ²⁰

GAK ülkemizde de en sık görülen kanser türleri arasındadır. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Kanser Dairesi Başkanlığı'nın yayınladığı 2014 yılı istatistik verilerine göre ülkemizde GAK erkeklerde beşinci, kadınlarda altıncı sıklıkta yer alır. ²¹

Mide kanser insidansı, coğrafi dağılım ve etnik köken açısından değişiklik gösterebilmektedir. Birçok çalışmada bu insidans oranlarındaki varyasyonun çevre ile güçlü bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir. ²⁰ Yüksek insidansa sahip bir ülkeden (Japonya) düşük insidansa sahip başka ülkeye (ABD) yapılan göç çalışmasında, nesillerinde kanser görülme sıklığı daha düşük bulunmuştur ancak insidansı yine de yerel halktan daha yüksektir. ²² Orta ve Doğu Asya, Doğu Avrupa ve Güney Amerika yüksek insidanslı bölgeler iken ¹⁹, Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa düşük insidanslı bölgelerdir. ²⁰

2.2. Etiyoloji

GAK, % 90 'ının sporadik ve kalan %10'unun ailesel/herediter durumlarla ilişkili olduğu bilinen multifaktöriyel bir hastalıktır. ¹⁹ Hastalığın gelişiminde çevresel faktörler ve genetik faktörlerin ilişkili olduğu bilinmektedir. ^{19,23}

2.2.1. Çevresel faktörler

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2019 sınıflandırmasında mide kanseri ile ilişkili yeterli ve sınırlı kanıt düzeyine sahip karsinojen ajanlar Tablo 1 'de özetlenmiştir. ¹⁹

Tablo 1: Gastrik karsinogenez ile ilişkili bulunan karsinojen ajanlar ¹⁹

Yeterli kanıt düzeyine sahip ajanlar	Sınırlı kanıt düzeyine sahip ajanlar
<i>Helicobacter pylori</i> enfeksiyonu	Asbest maruziyeti
Kauçuk imalat sektöründe çalışanlar	EBV enfeksiyonu
Sigara içiciliği	Kurşun, inorganik bileşikler
X ve Y radyasyon maruziyeti	Nitrat ve nitrit içeren besinler
	Salamura yiyecekler (Asya geleneği)
	Tuzlu balık (Çin stili)
	İşlenmiş et tüketimi

H. pylori 1994 DSÖ sınıflandırmasına göre GAK gelişiminden sorumlu grup 1 karsinojen olarak tanımlanmış gram negatif bir bakteridir. ²⁴ Dünya nüfusunun yaklaşık yarısının mide epitelinde kolonize olan en yaygın bakterilerden biridir ve en az 100.000 yıldır insanlara eşlik ettiği tahmin edilmektedir. ²⁵ Sosyoekonomik düzey, şehirleşme seviyesi, çocukluk dönemindeki yetersiz sanitasyon gibi faktörlerin *H.pylori*'nin coğrafik bölgeler arasındaki varyasyonu ile ilişkili olduğu bulunmuştur. ²⁶ Peptik ülser ve mide kanseri gelişimi, dekatlar sürebilen mide mikroçevresi, bakteriyel Virülans faktörleri ve konağın genetik faktörlerinden etkilenen multifaktöryel bir süreçtir. *H. pylori*'nin midenin yüksek asiditesinden kaçışını sağlayan üreaz üretimi, flajella yapısı, helikal şekilli olması gibi virülans faktörleri mevcuttur. Ayrıca gastrik epitelyal hücrelere kolonizasyonu sağlayan BabA (*antigen-binding adhesin*), SabA (*sialic acid-binding adhesion*), OipA (*outer inflammatory protein*), HopQ (*H. Pylori outer membran protein*) adhezyon molekülleri ve adheze olduktan sonra patojenik etkisinden sorumlu başlıca CagA (*cytotoxin-associated gen A*) ve VacA (*vacuolating-cytotoxin A*) gibi virulans faktörleri olduğu da bilinmektedir. ²⁵

Mide kanserlerinin yaklaşık %10'unun *Ebstein-Barr Virüs (EBV)* enfeksiyonuyla ilişkili olduğu bulunmuştur. ²⁷ Erkeklerde kadınlara göre iki kat daha sıklıkta görülür. ²⁸ Lenfoid stromadan zengin mide karsinomlarının önemli bir kısmında EBV genomuna rastlanmıştır. ²⁹ EBV ilişkili mide kanserleri, daha düşük TNM evresine sahip ve hastalık ilişkili sağkalımları diğer mide kanserlerine oranla daha uzun olma eğilimindedir. ³⁰

Sigara kullanımının özellikle kardial yerleşimli tümörler ile arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. ³¹ Yapılan bir çalışmada sigara içiciliğinin mide kanseri gelişimini 1.53 kat artırdığı bulunmuştur. ³²

Alkol kullanımı ile mide kanseri arasındaki ilişkiye dair sonuçlar çelişkilidir. Bazı çalışmalar alkol tüketiminin mide kanser riski artırmadığını bulmuşlardır. ³³ Sigara kullanımı ile alkol kullanımının birlikte olmasının mide kanserini artırdığına yönelik sonuçlar bildirilmiştir. ³⁴ Diğer taraftan, alkol kullanımının mide kanserine yol açtığına dair çalışmalar da mevcuttur. ³⁵

Dünya Kanser Araştırma Fonu/ Amerikan Kanser Araştırma Enstitüsü (The World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, WCRF/AICR) meyve ve sebze tüketiminin mide kanseri gelişimine karşı koruyucu olduğunu, ızgara et, tütülenmiş et ve salamurların kanser gelişimini artırdığını bildirmiştir. ³⁶ Sebze ve meyveler, ksantoksinik metabolizmasını düzenleyen karotenoidler, folat, Vitamin C gibi ajanları ve antioksidanları

yüksek miktarda içermektedir. Yüksek miktarda tuz tüketimi olan kültürlerde, mide kanseri görülme sıklığı yüksektir. ³⁷ Yüksek miktarda sodyum klorür alımının hayvan modellerinde gastrik mukozayı hasara uğrattığı, hücre ölümünü ve rejeneratif hücre çoğalmasını indüklediği bulunmuştur. ²⁷ Günlük 5 gr.dan fazla tuz tüketimi mide kanser riskini %12 arttırdığı saptanmıştır. ³⁸ Aynı zamanda endojen olarak da bulunan ve sosis, sucuk gibi işlenmiş etlerin lezzetini artırmak için nitrit ve nitratlar kullanılmaktadır. Bu gıdaların yüksek miktarda tüketilmesi de mide kanser risk artışıyla ilişkilidir. ³⁷

2.2.2. Genetik faktörler

GAK'ların %10'unun ailesel/herediter geçiş gösterdiği bilinmektedir. Ancak herediter kalıtım gösteren gastrik karsinomlar tüm mide karsinomlarının %3 'ünden azını temsil eder. Ailede gastrik karsinom öyküsü ise en önemli risk faktörlerinden birisidir. ²⁷ GAK'ların eşlik ettiği herediter sendrom Tablo 2' de özetlenmiştir.

Kalıtsal geçiş gösteren mide kanserleri üç ana grupta incelenir: ³⁹

1. Herediter diffüz mide kanseri
2. Ailesel intestinal mide kanseri
3. Gastrik adenokarsinom ve midenin proksimal polipozisi

2.2.2.1. Herediter diffüz mide kanseri

Herediter diffüz mide kanseri (HDMK), E-cadherin (CDH1) geninde inaktivasyona neden olan germline mutasyonu sonucu gelişen otozomal dominant geçiş gösteren bir sendromdur. ⁴⁰ CDH1 geni, hücre-hücre adezyonu, hücre polaritesi ve hücre içi sinyal yollarının düzenlenmesinde görevli E-cadherin proteinini kodlar. ⁴⁰ CDH1 genine ek olarak alfa-E-katenin (CTNNA1) geninde mutasyon sonucu da HDMK gelişebilmektedir. ^{41,42} CDH1 geninde patojenik bir mutasyon ile doğan bireylerde 80 yaşına kadar diffüz mide kanseri gelişme riski yaklaşık %70 dir. Ayrıca kadınlarda ek olarak yaklaşık %40 oranında lobüler meme karsinom gelişme riski vardır. Yaş aralığı aynı ailedeki bireylerde bile oldukça geniştir (14-85 yaş) ancak 20 yaş altında görülme sıklığı düşüktür. CDH1 mutasyonu taşıyan ileri evre HDMK ile sporadik diffüz mide kanseri karşılaştırıldığında, tipik prekürsör lezyonlar olan in-situ veya pagetoid yayılım gösteren taşlı yüzük hücrelerinin varlığı CDH1 mutasyonu için oldukça spesifiktir. ⁴⁰ Patojenik germline CDH1 mutasyonu kanıtlanmış bireylerde profilaktik

total gastrektomi önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda profilaktik gastrektomi materyallerinin incelenmesinde, saptanan mikroskopik tümör odağı oranlarının önceki pozitif endoskopik biyopsi oranlarına göre önemli ölçüde yüksek olduğu saptanmıştır. ⁴³

2.2.2.2. Ailesel intestinal mide kanseri

İntestinal tip mide kanseri ile karakterize otozomal dominant geçişli sendromdur. Gastrik polipozisle zemini olmayan intestinal tip mide kanseri taşıyan ailelerde bu tanı düşünülmelidir. ⁴⁴ İlişkili bir mutasyon henüz saptanmamıştır. ⁴⁰ H. pylori eradikasyonu, hastaların birinci derece akrabalarında mide kanseri gelişimini önlemek için uygulanan güncel tedavi yaklaşımıdır. ⁴⁵

2.2.2.3. Gastrik adenokarsinom ve midenin proksimal polipozisi

Bilinen belli bir genetik nedeni olmayan ve otozomal dominant geçiş gösteren ve proksimal mideyi sınırlı fundik gland polipozisi ile ilişkili bir sendromdur. Antrum, duodenum ve kolon krunmuştur. Bu polipler displazi ve intestinal tip GAK ile ilişkili olabilir. Bu tanıyı vermeden önce gastroskopi ve kolonoskopi yapılarak ailesel adenomatöz polipozis ve diğer gastrointestinal polipozis sendromları dışlanmalıdır. ⁴⁶

2.2.2.4. Gastrik karsinom ilişkili diğer herediter kanser sendromları

Mide kanserleri diğer herediter sendromlarla da ilişkili olabilir. Sendrom özelliği taşıyan bireylerin sadece kalıtsal mide kanseri için değil, diğer kanser türleri için de risk taşıdığı akılda tutulmalıdır. ⁴⁶

2.2.2.4.1. Herediter nonpolipozis kolorektal kanser sendromu (Lynch Sendromu)

Hatalı eşleşme tamir genlerinin (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 ya da EPCAM) mutasyonu sonucu gelişen mikrosatellit instabilite özelliği gösteren sendromdur. ⁴⁶ Erken başlangıçlı kolorektal karsinom riski yüksek olup mide kanseri görülme sıklığı %1.6 dır. Baskın histolojik tip intestinal morfolojidir. ⁴⁷

2.2.2.4.2. Li- Fraumeni sendromu

TP53 mutasyonu ile karakterize, en yaygın olarak meme, beyin, adrenal gland tümörleri ve sarkomların görüldüğü sendromdur. ⁴⁶ Mide kanseri sıklığı % 4.9 olarak bildirilmiştir. ⁴⁸

2.2.2.4.3. Ailesel adenomatöz polipozis sendromu

APC (*adenomatous polyposis coli*) genindeki germline mutasyonlar sebebiyle kolorektal bölgede 100'den fazla adenom ve erken dönemde kolorektal kanser gelişimi ile karakterize sendromdur. ⁴⁹ Ailesel adenomatöz polipozisli ailelerin yaklaşık %88'inde eşlik eden fundik gland polipleri bildirilmiştir. ⁴⁴ Fundik gland poliplerinin mide adenokarsinom gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. ⁵⁰

2.2.2.4.4. Peutz- Jeghers sendromu

STK11 (*serine/threonine kinase 11*) geninde mutasyon sonucu gastrointestinal hamartomatöz polipler, mukokutanöz pigmentasyon ve erken yaşta ortaya çıkan gastrointestinal sistem ve meme kanseri risk artışı ile karakterize sendromdur. ⁵¹ Bu hastalarda mide kanseri gelişme sıklığı %2-3 olarak bildirilmiştir. ^{51,52}

2.2.2.4.5. Juvenil polipozis sendromu

SMAD4 veya BMPR1A mutasyonu sonucu baskın olarak kolon ya da mide veya her ikisinde multipl hamartomatöz polipler ile karakterize sendromdur. ⁵³ Mide polipi olan juvenil polipozisli hastaların %21'inde mide kanseri geliştiği bildirilmiştir. ⁵⁴

Tablo 2: Gastrik adenokarsinomların eşlik ettiği hereditör sendromlar ⁴⁶

Hereditör mide kanser sendromları	İlişkili gen
Hereditör diffüz mide kanseri	CDH1, CTNNA1
Ailesel intestinal mide kanseri	bilinmiyor
Gastrik adenokarsinom ve midenin proksimal polipozisi	bilinmiyor
Mide kanserine neden olabilecek diğer kanser sendromları	
Lynch sendromu	Hatalı eşleşme tamir genleri
Li-Fraumeni sendromu	TP53
Ailesel adenomatöz polipozis sendromu	APC
Peutz-Jeghers sendromu	STK11
Juvenil polipozis sendromu	SMAD4, BMPR1A

2.3. Klinik Özellikler

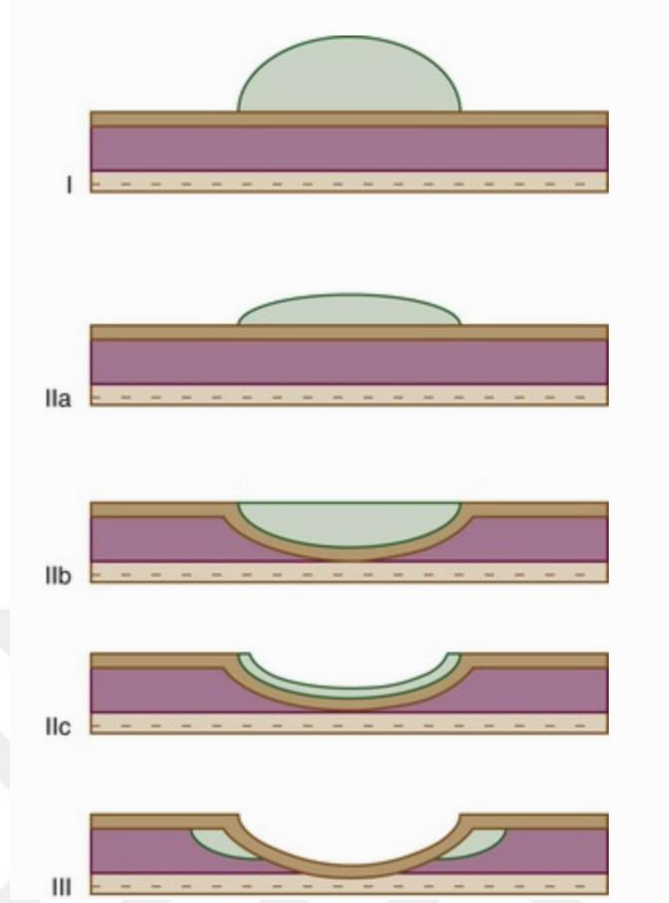
Erken evre mide kanserleri genellikle asemptomatiktir. İleri evre bulguları yutma güçlüğü, kilo kaybı, hazımsızlık, kusma gibi semptomlardır. Endoskopik tarama yöntemleri ise mide kanseri teşhisinde günümüzde hala altın standart yöntemdir. ¹⁹

2.4. Makroskopik Özellikler

Erken mide kanseri, mukoza ve submukozaya sınırlı, lenf nodu tutulumundan bağımsız invaziv adenokarsinomlar olarak tanımlanır. ¹⁴

Erken mide kanserleri makroskopik olarak üç ana gruba ayrılır: ¹⁴ (Şekil 6a)

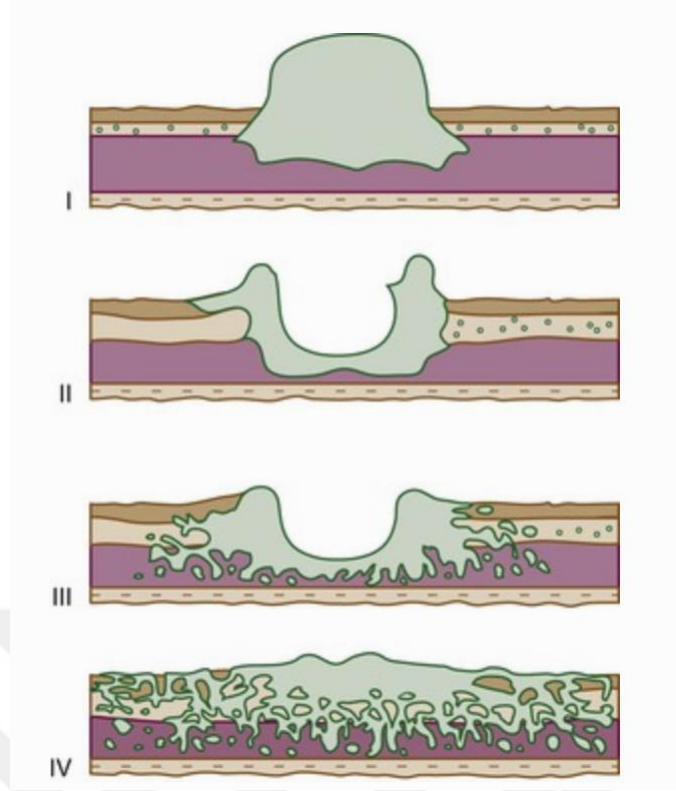
- Tip I: Protrüde
- Tip II: Yüzeyel
 - IIa- eleve
 - IIb- düz
 - IIc- deprese
- Tip III: oyuk şeklinde



Şekil 6a: Erken mide kanserinin endoskopik sınıflaması ¹⁴

İleri mide kanserleri, submukoza ve daha derinin invaziv karsinomla infiltre olmasıdır. Borrmann sınıflamasına göre 4 ana gruba ayrılmaktadır: ¹⁴ (Şekil 6b)

- Tip I: Polipoid
- Tip II: Fungatif
- Tip III: Ülseratif
- Tip IV: Diffüz-infiltratif (linitis plastica)

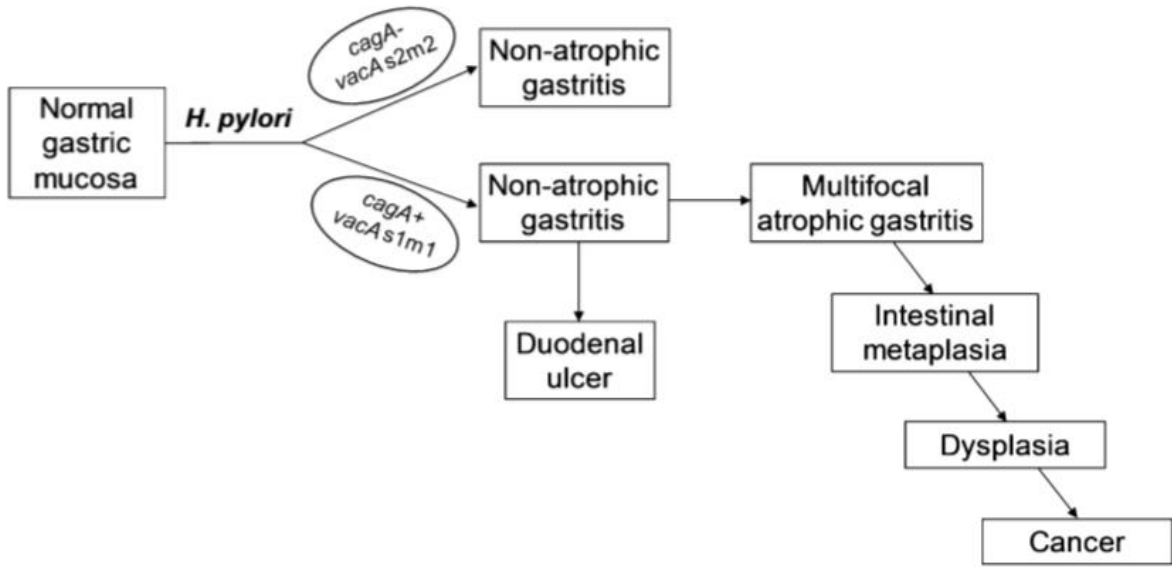


Şekil 6b: İleri mide kanserlerinin makroskopik sınıflaması ¹⁴

2.5. Mikroskopik özellikler

2.5.1. Preneoplastik lezyonlar

GAK gelişimi çoğu durumda *Correa Kaskadı* olarak bilinen kronik inflamasyon-metaplazi-displazi-karsinom sekansının tepe noktasını temsil eder. ^{14,55} Güncel Corea modeline göre intestinal tip gastrik kanser gelişimi sırasıyla; 1) Normal gastrik mukoza, 2) Non-atrofik kronik gastrit, 3) İntestinal metaplazi içermeyen multifokal atrofik gastrit, 4) Komplet intestinal metaplazi, 5) İnkomplet intestinal metaplazi, 6) Düşük dereceli displazi, 7) Yüksek dereceli displazi, 8) İnvaziv adenokarsinom şeklinde olur. ⁵⁵ (Şekil 2)



Şekil 7. H. pylorinin ana klinik sonuçları ve prekanseröz kaskadın şematizasyonu ⁵⁵

2.5.1.1. Non-atrofik gastrit

Gastrit; lamina propria mononükleer lökositler (kronik inflamasyon) ve polimorfonükleer nötrofillerin (akut inflamasyon) infiltrasyonu ile karakterizedir. En sık sebebi H. pylori enfeksiyonudur. Polimorfonükleer nötrofil infiltrasyonu (aktivite) genellikle H. pylori enfeksiyonu ile ilişkilidir. H. pylori gastritinin diğer karakteristik bulgusu ise germinal merkez içeren lenfoid foliküllerin varlığıdır. Prekanseröz süreçlerin tetiklenmesi, H. pylori' nin türüne, konağın genetik yatkınlığına ve çevresel faktörlere bağlı değişkenlik gösterir. ⁵⁵

2.5.1.2. Atrofik gastrit

Kronik atrofik gastrit mide mukozasının atrofisi olarak tanımlanan, genellikle asemptomatik seyreden ancak mide kanserine dönüşüm riski nedeniyle büyük önem taşıyan bir durumdur. İki tip atrofik gastrit vardır: 1) H. pylori enfeksiyonu ile ilişkili korpus baskın tip, 2) korpus ve fundusla sınırlı otoimmün tip. ⁵⁶

H. pylori gastriti otoimmün gastrite göre çok daha yaygın olan tiptir. H. pylori gastriti yoğun olarak antrum yerleşimlidir ancak midenin diğer bölümlerini de tutabilir. H. pylori gastritinde inflamasyon çoğunlukla süperfisiyel band tarzında, lamina propria plazma hücreleri ve yanısıra nötrofilleri de içeren aktif inflamasyon bulguları gösterir. Enterokromaffin

benzeri hücre hiperplazisi beklenmez. Oksintik glandlarda destrüksiyon beklenmez ancak olursa fokal olarak izlenir.⁵⁷

Otoimmün gastrit, parietal hücrelerin otoimmün antikorlarla yıkımı ile karakterize atrofinin oksintik mukozaya sınırlı olduğu, antrumun etkilenmediği immün sistem aracılı atrofik gastrit tipidir.⁵⁸ Parietal hücrelerin kaybı antral G hücrelerinin sürekli olarak gastrin üretmesine, sonuçta bir aklorhidri durumuna neden olur ve parietal hücrelerin tamamının kaybında pernisiyöz anemi durumu ile sonuçlanır. Hipergastrinemi EKB hücre hiperplazisine neden olur.⁵⁹ Otoimmün atrofik gastriti tanımak; mide kanseri ve mide nöroendokrin tümörlerinin gelişimi açısından bu hastaları yüksek risk grubuna dahil etmek ve semptomlar gelişmeden önce terapötik müdahaleyi başlatmak açısından çok önemlidir.⁶⁰

2.5.1.3. İntestinal metaplazi

Gastrik mukozanın intestinal fenotipe değişim göstermesidir. Gastrik glandların kaybı ile yerini metaplastik glandlar almıştır ve atrofinin ileri evresi olarak kabul edilir. Morfoloji ve enzim histokimyasına göre iki ana gruba ayrılır: Komplet tip (ince barsak tipi) ve inkomplet (kolonik tip).⁵⁵

Komplet tip metaplazi ince bağırsak epitelini taklit eder, eozinofilik sitoplazmalı absorptif enterositler arasına dağılmış goblet hücreleri ve apikal mikrovilluslar (fırçamsı kenar) bulundurur. Sükraz ve trehalaz gibi sindirim enzimleri içerir. Paneth hücreleri de görülebilir.⁵⁵

İnkomplet tip metaplazi kolon epitelini taklit eder, müsin ekspresyonu kolon yönünde değişir. Goblet hücreleri çeşitli şekil ve boyuttadır. İntestinal metaplazi varlığı malignite gelişme riskini artırır ayrıca inkomplet metaplazinin varlığı ve yaygın olması halinde malignite gelişme riski artar.⁵⁵

2.5.1.4 Displazi

Gastrik epitelin stromal invazyon bulgusu göstermeden neoplastik değişim göstermesidir.¹⁹ İntraepitelyal neoplazi veya non-invaziv neoplazi olarak da isimlendirilir.⁶¹ Makroskopik olarak deprese, düz veya polipoid görünümde olabilir.¹⁹

Morfolojik olarak intestinal tip ve foveolar (gastrik) tip olmak üzere iki tip displazi tanımlanmıştır. Ancak çoğu vaka mikst tiptedir. İntestinal tip displazi uzun kolumnar epitelle

döşeli tübüler, villöz ve tübülovillöz görünümündedir. MUC2, CD10 ve CDX2 eksprese ederler. Foveolar tip displazi ise gastrik foveolar epitele benzer şekilde küboidal veya alçak kolumnar hücrelerle döşeli tubulovillöz lezyonlar ve/veya testere dişi (serrasyon) görünümünde glandüler yapılarla karakterizedir. MUC5AC ve MUC6 ile immunreaktivite görülür, MUC2 pozitifliği nadirdir.¹⁹

Gastrik pit/kript displazisi ve serrated displazi olarak klinik etkileri henüz net olarak bilinmeyen gastrik displazi subtipleri de mevcuttur. Gastrik pit/kript displazisinde, displazi gastrik pitlerin bazal kısmına sınırlıdır, glandüler yapılarda yüzey matürasyonu korunmuştur. Kanser gelişiminde bağımsız prediktif faktör olduğu düşünülmektedir. Serrated displazi sıklıkla mukozal yüze kadar uzanan ve MUC5AC ekspresyonu gösteren mikropapiller paterne sahiptir.¹⁹

Morfolojik tipten bağımsız olarak displazi; nükleer atipi (nükleer kalabalıklaşma, hiperkromazi, stratifikasyon) , mitotik aktivite, sitoplazmik diferansiasyon ve arşitektürel distorsiyon göz önüne alınarak düşük ve yüksek olmak üzere derecelendirilir. Düşük derece displazide, neoplastik hücreler minimal arşitektürel distorsiyon ve hafif-orta derecede sitolojik atipi gösterir. Nükleuslar polaritesini korumuştur ve bazalde lokalizedir. Mitotik aktivite hafif-orta düzeydedir. Yüksek derece displazide küboidal ve kolumnar hücre özelliğinde belirgin sitolojik atipi vardır. Nükleus sitoplazma oranı artmıştır. Nükleer irileşme ve polarite kaybı ile amfofilik belirgin nükleoller izlenir. Mitoz sıktır. Glandlar genellikle kompleks yapıdadır. P53 overekspresyonu yüksek dereceli displazide sıklıkla saptanır.¹⁹

2.5.2. Histolojik sınıflama

GAK'ların intratümöral ve intertümöral heterojenitesi nedeniyle çeşitli histopatolojik sınıflama sistemleri kullanılmıştır. En sık kullanılanlar JGCA (*Japanese Gastric Cancer Association*), DSÖ, Nakamura ve Lauren sınıflamaları olmuştur. Bunlar dışında Ming, Mulligan ve Carneiro sınıflandırmaları da mevcuttur.¹⁹

Lauren sınıflaması 1965'te yayınlanan en eski ve en yaygın kullanılan histolojik sınıflama sistemidir. 2019 yılında yayınlanan DSÖ sınıflaması ile GAK'ların histolojik sınıflaması güncellenmiştir.¹⁹ (Tablo 3)

Tablo 3: Gastrik adenokarsinomlarda kullanılan sınıflandırma sistemlerinin karşılaştırılması

Lauren (1965)	Nakamura (1968)	JGCA (2017)	DSÖ (2019)
İntestinal	Diferansiye	Papiller :pap Tübüler 1, iyi diferansiye: tub1 Tübüler 2, orta diferansiye: tub2	Papiller Tübüler, iyi diferansiye Tübüler, orta diferansiye
İndetermine	Undiferansiye	Solid tip 1: por1	Tübüler (solid), kötü diferansiye
Diffüz	Undiferansiye	Taşlı yüzük hücreli: sig Non-solid tip: por2	Kötü koheziv, taşlı yüzük hücreli fenotip Kötü koheziv, diğer hücre tipleri
İntestinal/diffüz/indetermine	Diferansiye/undiferansiye	Müsinöz	Müsinöz
Mikst		Oranlara göre tanım (örn: por2>sig>tub2)	Mikst
Tanımlanmamış	Tanımlanmamış	Özel tipler: Adenoskuamöz karsinom Skvamöz hücreli karsinom Undiferansiye karsinom Lenfoid stroma içeren karsinom Hepatoid adenokarsinom Enteroblastik diferansiyasyon gösteren adenokarsinom Fundik gland tip adenokarsinom	Diğer histolojik subtipler: Adenoskuamöz karsinom Skvamöz hücreli karsinom Undiferansiye karsinom Lenfoid stroma içeren karsinom Hepatoid karsinom Enteroblastik diferansiyasyon gösteren adenokarsinom Fundik gland tip adenokarsinom Mikropapiller adenokarsinom

2.5.2.1. DSÖ 2019 sınıflaması

Mide karsinomlarının çoğunluğu (%90) adenokarsinomdur. ⁶²

DSÖ 2019 sınıflamasına göre GAK'lara ait beş ana alt tip tanımlanmıştır: ¹⁹

1) Tübüler

2) Papiller

3) Az koheziv

4) Müsinöz

5) Mikst

Mide malign epitelyal tümörlerinin güncel DSÖ sınıflaması Tablo 4'te gösterilmiştir. ¹⁹

Tablo 4: DSÖ mide malign epitelyal tümörleri sınıflaması (DSÖ 2019)

Adenokarsinom, NOS • Tübüler adenokarsinom • Parietal hücreli karsinom	Undiferansiye karsinom, NOS • Rabdoid fenotipli büyük hücreli karsinom • Pleomorfik karsinom • Sarkomatoid karsinom • Osteoklast benzeri dev hücreli karsinom
Mikst subtipleri içeren adenokarsinom • Papiller adenokarsinom, NOS • Mikropapiller karsinom, NOS • Mukoepidermoid karsinom • Müsinöz adenokarsinom • Taşlı yüzük hücreli karsinom • Az (kötü) koheziv karsinom • Lenfoid stromalı medüller karsinom • Hepatoid adenokarsinom ○ Paneth hücreli karsinom	Gastroblastom Nöroendokrin tümör, NOS • Nöroendokrin tümör, derece 1 • Nöroendokrin tümör, derece 2 • Nöroendokrin tümör, derece 3 • Gastrinoma, NOS • Somatostatinoma, NOS • Enterokromafin hücreli karsinoid • Malign enterokromafin benzeri hücreli karsinoid Nöroendokrin karsinom, NOS • Büyük hücreli nöroendokrin karsinom • Küçük hücreli nöroendokrin karsinom
Skvamöz hücreli karsinom, NOS	Mikst nöroendokrin-nonnöroendokrin neoplazi (MİNEN)
Adenoskvamöz karsinom	

2.5.2.1.1. Tübüler adenokarsinom

En yaygın olan tiptir. Çeşitli boyutlarda dilate ve yarık benzeri dallanan tübüllerde oluşur. Asiner yapılar da görülebilir. Neoplastik hücreler kolumnar, küboidal veya yassı özelliktedir. Sıklıkla kardial/ özofagogastrik bileşke bölgesinde prezente olan berrak hücreli varyantı da tanımlanmıştır. Tümörün büyük kısmı solid görünümdeyse ve tübül yapıları kolay seçilemiyorsa az diferansiye tübüler (solid) karsinom olarak adlandırılmaktadır.¹⁹

2.5.2.1.2. Papiller adenokarsinom

GAK'ların yaklaşık %2.7- %9.9'unu oluşturan nadir görülen alt tiptir. Genellikle egzofitik büyüme paterni gösteren, fibrovasküler korlar içeren kolumnar veya küboidal hücrelerle döşeli uzun parmaklı çıkıntılar görülür. Bazı tümörlerde tubulopapiller morfolojide de olabilir. İtici tarzda büyüme gösteren ve inflamatuvar hücre infiltrasyonun sık görüldüğü iyi diferansiye bit tümör olmasına rağmen, karaciğer metastaz sıklığı yüksektir ve kötü prognozludur.¹⁹

2.5.2.1.3. Az koheziv karsinom

GAK'ların yaklaşık %20-54'ünü temsil eder. İzole ya da küçük agregatlar oluşturmuş, glandüler yapı oluşturmeyen neoplastik hücrelerden oluşmaktadır. Taşlı yüzük hücreli ve non-taşlı yüzük hücreli tipleri vardır. Taşlı yüzük hücreli tipte tümörün büyük bir kısmını, sitoplazmik müsin dolayısı nükleusu periferde itilmiş hücreler oluşturmaktadır. Taşlı yüzük hücreli olmayan tipte ise, histiosit ya da lenfosit benzeri hücreler veya eozinofilik sitoplazmalı, pleomorfik ve bizar nükleuslu hücreler görülebilir. Taşlı yüzük hücreleri ile mikst morfoloji de oluşturabilir. Literatürde taşlı yüzük hücreli karsinomların kemo(radyo) terapiye daha az duyarlı olduğunu öne süren çalışmalar bulunmaktadır.¹⁹

2.5.2.1.4. Müsinöz adenokarsinom

GAK'ların yaklaşık %2.1-8.1'ini oluşturmaktadır. Tümörün %50'sinden fazlasını ekstrasellüler müsin gölcüklerinin oluşturduğu malig epitelyal tümördür. Morfolojik iki ana büyüme paterni izlenir. İlki, interstisyel müsin içeren kolumnar epitelle döşeli glandüler yapılar ve tübüllerin olduğu tiptir. Diğerisi ise, müsinle çevrili tek sıralı zincir şeklinde, yuvalar halinde veya izole tümör hücrelerinin (taşlı yüzük hücreleri de görülebilir) görüldüğü tiptir. Yapılan

son kapsamlı genetik analizler sonucunda, ikinci tip müsinöz adenokarsinomların mutasyon profilinin intestinal veya diffüz tip GAK'lerden farklı olduğu bildirilmiştir.¹⁹

2.5.2.1.5. Mikst adenokarsinom

GAK'ların %6-22'sini oluşturmaktadır. İki veya daha fazla histolojik komponenti bulunur: glandüler (tübüler/papiller) ve taşlı yüzük hücreli/az koheziv komponent. Patoloji raporunda herhangi bir baskın alt tip belirtilmelidir. Taşlı yüzük hücreli/az koheziv komponent kötü prognozlu seyretmektedir. Genetik çalışmalar, mikst adenokarsinomların klonal olduğunu ve fenotipik farklılıklarının E-kaderin (CDH1) genindeki somatik mutasyon nedeniyle geliştiğini göstermektedir. Tek komponent içeren adenokarsinoma göre daha kötü prognoza sahip oldukları bildirilmiştir.¹⁹

Beş ana tip dışında, lenfoid stroma içeren mide (adeno)karsinomu, hepatoid adenokarsinom, mikropapiller adenokarsinom, fundik gland tipi mide adenokarsinomu, mukoeypidermoid karsinom, paneth hücreli karsinom ve parietal hücreli karsinom gibi diğer nadir görülen histolojik alt tipler de bulunmaktadır.¹⁹

2.5.2.2. Lauren sınıflaması

Lauren sınıflamasına göre GAK'lar, intestinal ve diffüz tip olmak üzere iki ana gruba ayrılır. İki ana gruba sınıflandırılmayan adenokarsinomlar ise, mikst ve belirsiz (*indeterminate*) tip olarak isimlendirilir.⁶³ İntestinal tip diffüz tipe göre daha iyi prognozludur.

62

İntestinal tip tümörler, sıklıkla H. Pylori enfeksiyonu ile ilişkili şiddetli atrofik gastrit ve intestinal metaplazi zemininden gelişen, gland benzeri yapılar oluşturan tümörlerdir.⁶⁴

Diffüz tip tümörler, *linitis plastica* olarak da bilinir. Gençlerde ortaya çıkan mide kanserlerinin önemli bir yüzdesini temsil eder. Genellikle prepilorik alandan başlar. Tek tek veya lineer hücreler halinde diffüz infiltrasyon gösteren, yaygın fibrozisin eşlik ettiği tümörlerdir. Taşlı yüzük hücrelerinden oluşur. Gland yapıları nadiren görülür.⁶⁵ Tipik olarak erken aşamada submukozal faza geçer ve lümene protrüde olmak yerine mukozalar boyunca yayılım gösterir.⁶⁴ Kas yapıları hipertrofik ve subserozal kalınlaşmayla devam eden paralel longitudinal çizgilenmeye (tarak benzeri görünüm) neden olur.⁶⁵

2.5.3. İmmunhistokimyasal özellikler

GAK'ların sitokeratin7 (CK7) ve sitokeratin20 (CK20) ekspresyon profili değişken olup yaklaşık %70'i CK7, %20'si de CK20 ile pozitifdir. ⁶⁵ Ayrıca CDX2 ile %90 oranında pozitiflik bildirilirken, %80 oranında da HepPar-1 ile pozitiflik bildirilmiştir. ⁶⁶

Müsin immunhistokimyasal profiline göre yeni dört fenotip tanımlanmıştır: ¹⁴

- 1) G (gastrik): MUC5AC+ ve/veya MUC6+; MUC2- ve CD10-
- 2) I (intestinal): MUC2+ ve/veya CD10+; MUC5AC- ve MUC6-
- 3) GI (gastrik ve intestinal)
- 4) N (null)

2.6. Derecelendirme

DSÖ' nün belirlediği histopatolojik derecelendirme primer olarak tübüler ve papiller karsinomlarda yapılmaktadır. Bu sınıflamaya göre iyi diferansiye adenokarsinomlar; iyi forme glandlardan oluşurken, kötü diferansiye adenokarsinomlar; güçlükle seçilebilen gland yapıları, solid alanlar veya tek tek hücreler şeklindedir. Tercihen, iki kademeli sistem; düşük dereceli (iyi-orta diferansiye) ve yüksek dereceli (kötü diferansiye) uygulanır. ¹⁹

AJCC (American Joint Committee on Cancer) 8. Baskısında iyi, orta ve kötü diferansiye olmak üzere üç kademeli derecelendirme sistemi kullanılmaktadır. (Tablo 5) Undiferansiye karsinomlar kötü diferansiye karsinomlarla beraber grade 3 olarak gruplanmaktadır. Taşlı yüzük hücreli karsinomlar yüksek dereceli tümörlerdir ve grade 3 olarak sınıflanmaktadır. ⁶⁷

Tablo 5: Mide kanserlerinde derecelendirme sistemi (AJCC, 8th edition)

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

2.7. Moleküler Sınıflandırma

Gastrik karsinogenez ve progresyon sürecinde multipl genetik ve epigenetik değişiklikler meydana gelir. Bunlar; onkogenler, tümör süpresör genleri, büyüme faktörleri, reseptör tirozin kinazlar, DNA tamir genleri, hücre döngüsü regülatörleri ve hücre adezyon molekülleri üzerinde oluşan genetik instabilite ve anormalliklerdir.¹⁹

2014'te TCGA (The Cancer Genom Atlas) tarafından yayınlanan çalışma, moleküler sınıflama konusunda yapılmış olan en kapsamlı ve önemli çalışmadır.⁶⁸ Bunun dışında 2015'te ACRG (Asian Cancer Research Group) tarafından da sınıflama yayınlanmıştır.¹⁹

TCGA dört genomik tip tanımlamıştır: EBV-pozitif, kromozomal instabil, mikrosatellit instabil (MSI), genomik stabil (GS). EBV-pozitif mide karsinomlarının çoğu lenfoid stroma içeren ya da lenfoepitelyoma-benzeri mide karsinomları morfolojisindedir. PIK3CA and ARID1A mutasyonları, genom çapında hipermetilasyon ve önemli bir immun kontrol noktası regülatörü olan CD274 (PD-L1) gen amplifikasyonu rol oynar. MSI mide karsinomları MLH1 gibi hatalı eşleşme tamir genleri mutasyonu veya promoter metilasyonu sonucu meydana gelir.¹⁹ EBV ilişkili ve MSI tipler, ortak morfolojik özellik olarak belirgin inflamatuvar hücre infiltrasyonuna sahiptir. Birçok çalışmada, PD-L1 ekspresyon artışının, moleküler olarak EBV ve MSI ilişkili alt tiplerle körele olduğu bulunmuştur.⁶⁹ GS mide karsinomları predominant olarak diffüz tiptedir.¹⁹ CDH1 ve RHOA gen mutasyonları ile CLDN18- ARHGAP genlerini içeren kromozomal translokasyonlar görülür. Kromozomal instabil grup intestinal tipe ilişkilidir.⁷⁰ ERBB2, EGFR, MET ve FGFR2 gibi reseptör tirozin kinaz gibi genlerin amplifikasyonu görülür. Rutin patolojide, immunhistokimyasal olarak hatalı eşleşme tamir gen proteinleri, p53, E-cadherin ile EBER (Ebstein Barr Virus encoded small RNAs) in situ hibridizasyonu TCGA tarafından önerilen sınıflamaya benzer moleküler subtiplemeyi sağlar.¹⁹

ACRG tarafından yayınlanan sınıflamada, EBV pozitifliğinin yerine p53 mutasyonu kullanılarak, her alt tipi prognoz, nüks sıklığı ve özelliği gibi klinik bilgilerle korele edilerek, dört moleküler tip tanımlanmıştır; MSI, MSS/EMT, MSS/P53+ (intakt P53 aktivitesi) ve MSS/P53- (P53 fonksiyonel kaybı).³¹ Çoğunlukla antrumda lokalize ve Lauren intestinal fenotipte olan MSI grupta, hipermetilasyon ve MLH1 kaybı sıktır. KRAS, ALK, ARID1A ve PI3K yolak genlerinde mutasyon oranı yüksektir. Diğer gruplara göre en iyi prognozludur. MSS/EMT, en kötü prognozlu gruptur; sıklıkla genç yaşta ve Lauren diffüz fenotipte görülür. CDH1 ekspresyon kaybı çoğunlukla saptanır. MSS/p53 intakt grup, MSI gruptan sonra en iyi prognoza sahip olan gruptur ve çoğunlukla EBV pozitifliği gösterir. MSS/p53 inaktif grupta, TP53 mutasyon ve tirozin kinaz reseptörlerinde amplifikasyon oranı yüksektir.⁷⁰

2.8. Evreleme

GAK'larda günümüzde AJCC (8. baskı) tarafından önerilen TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır. (Tablo 6) TNM evrelemesi en önemli prognostik faktördür. pT1 ve N0 olan mide kanserlerinde 5 yıllık sağ kalım oranı %90'ın üzerindedir. pT ve pN kategorisi arttıkça, sağkalım ters orantılı şekilde aşamalı olarak azalma gösterir. GÖB'yi tutmuş proksimal mide tümörlerinde, tümörün merkezi bileşkeye 2 cm'den daha yakınsa, özofagus protokolüne uygun evreleme yapılır. Eğer tümörün merkezi GÖB'e 2 cm'den daha uzakta ise mide protokolü kullanılır.¹⁹

Tablo 6: Mide karsinomlarının TNM evrelemesi, AJCC (8. Baskı)

Primer tümör (pT)	
pTX	Primer tümör değerlendirilememiş
pT0	Primer tümör kanıtı yok
pTis	Karsinoma in situ: lamina propria invazyonu olmayan 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
Bölgesel lenf nodları (pN)	
pNX	Bölgesel lenf nod(ları) 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
Uzak metastaz (pM) (sadece patolojik olarak onaylandıysa gereklidir)	
pM1	Uzak metastaz

Evre gruplaması	T	N	M
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre IA	T1	N0	M0
Evre IB	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Evre IIA	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre IIB	T1	N3a	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
Evre IIIA	T2	N3a	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N1-2	M0
	T4b	N0	M0
Evre IIIB	T1-2	N3b	M0
	T3	N3a	M0
	T4a	N3a	M0
	T4b	N1-2	M0
Evre IIIC	T3	N3b	M0
	T4a	N3b	M0
	T4b	N3a-N3b	M0
Evre IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

2.9. Tedavi

Mide kanserlerinde optimal tedavi için multidisipliner yaklaşım gerekir. Total gastrektomi, subtotal gastrektomi prosedürleri tümör lokalizasyonuna bağlı olarak değişmektedir. Kapsamı tartışmalı olsa da gastrektomiye ek olarak lenfadenektomi de eklenir. D1 (sadece perigastrik lenf nodları), D2 (perigastrik ve çölyak aks lenf nodları) ve D3 (perigastrik, çölyak aks ve paraaortik lenf nodları) lenf nodu diseksiyonu, 1973'te Japon Mide Kanseri Araştırma Topluluğu (Japanese Research Society for Gastric Cancer-JRSGC) tarafından standart mide kanseri lenfadenektomisi tanımlandığından beri randomize çalışmalar ile karşılaştırılmaktadır.⁷¹

Erken evre mide kanserlerinde endoskopik mukozal rezeksiyon ve endoskopik submukozal diseksiyon tedavi seçenekleri arasındadır.⁷¹

Kanserlerin genetik profilinin ve tümör markerlarının keşfi etkili ilaç rejimlerini kullanma fırsatı sunmaktadır. Monoklonal antikolar ile hedefe yönelik tedaviler uygulanabilmektedir. İnsan epidermal büyüme faktörü reseptör ailesi proteinlerinden HER2,

%15-37 oranında mide kanserlerinde yüksek olduğu sanptanmıştır. Faz III çalışmalara göre anti-HER2 monoklonal antikor (trastuzumab) ve anti-VEGFR2 (ramucirumab) ile kemoterapi birlikteliği ileri evre mide kanserlerinde tek başına kemoterapi kullanmaya üstün görünmektedir. ⁷¹

EBV-pozitif mide tümörlerinin immun hücre infiltrasyonu ve PD-L1/L2 aşırı ekspresyon özellikleri göstermesi bu grup hastaları immun terapiler açısından umut verici bir hale getirmektedir. ⁷¹

Neoadjuvan kemoterapi, lokal ileri evre mide tümörlerinde standart yaklaşımdır. Perioperatif epirubicin, cisplatin, fluorourasil tedavisinin tek başına cerrahi uygulanan hastalarda %23 olan sağkalımı %36'a çıkardığı gösteren çalışmalar vardır. ^{72,73}

2.10. Prognostik Faktörler

GAK'lar direk yayılım, metastaz veya peritoneal yayılım gösterebilirler. İyi ve orta diferansiye tümörler tercihen hematojen yayılım gösterirler ve karaciğer metastaz oranları yüksek iken diffüz karsinomların periton boyunca yayılım durumu daha yüksektir. ¹⁴

Günümüzde birçok erken evre mide kanseri hastası hala hayatını kaybetmektedir ya da aynı evredeki hastaların klinik gidiş ve sağkalımında çarpıcı farklılıklar yaşanmaktadır. Bu nedenle, hastaların klinik seyrindeki farklılıklarının birtakım ek prognostik faktörlere bağlı olduğu düşünülmektedir. ⁷ GAK'larda prognostik açıdan araştırılan bazı parametreler şu şekildedir:

2.10.1. Yaş

Tüm gastrik karsinomların %2-%10'u 40 yaş altında tanı almaktadır. ¹⁴ Genç yaşta görülen mide karsinomları kötü prognozlu görünmektedir. Bu durum gençlerde diffüz karsinomların daha yüksek oranda görülmesiyle açıklanabilir. ⁶⁵

2.10.2. Tümör invazyon derinliği (pT)

Tümörlerin invazyon derinliği nodal tutulumdan bağımsız olarak sağkalım ile önemli derecede ilişkilidir. Tümörün invazyon derinliğinin doğru bir biçimde yapılması postoperatif

adjuvan tedavide de anahtar rol oynar. ⁷⁴ pT1, pT2 ve pT3 tümörler için beş yıllık sağkalım sırasıyla; %76, %53 ve %26 olarak bildirilmiştir. ¹⁴

2.10.3. Bölgesel lenf nodu metastazı (pN)

Tutulan lenf nodlarının sayısı prognostik olarak nodal evreden daha önemli olduğu için mikroskopik olarak lenf nodlarının maksimum sayısının incelenmesi önemlidir. ⁷⁵ Gastrektomi ile birlikte uygulabilen birkaç lenfadenektomi prosedürü vardır ancak prosedür ne kadar kapsamlı olursa patolojik evreleme o kadar doğru yapılabilir. ⁶⁵ Beş yıllık sağkalım pN1, pN2 ve pN3 tümörler için sırasıyla; %40, %31 ve %11 olarak bildirilmiştir. ¹⁴

2.10.4. Lenfatik invazyon

Lenfatik invazyon potansiyel lenf nodu metastazı ile güçlü ilişkisi olan önemli bir prognostik faktördür. ⁷⁶

2.10.5. Perinöral invazyon

GAK'larda perinöral invazyon prevalansı %31.7-%65 arasında bildirilmiştir. Perinöral invazyonun mide kanserlerinde sağkalım açısından prediktif faktör olduğu ve kötü prognostik klinikopatolojik parametrelerle ilişkili olma eğiliminde olduğu bildirilmiştir. ⁷⁷

2.10.6. Tümör lokalizasyonu

Proksimal yerleşimli karsinomların prognozu aynı evredeki distal mide karsinomlardan daha kötüdür. ⁶⁵ Proksimal yerleşimli karsinomlarda mide duvarına invazyon daha derindir ve lenf nodu metastazı da daha sık görülür. Kardiya yerleşimli tümörler yüksek derece, ileri evre ve kötü prognoz ile ilişkilidir, multivaryant sağkalım analizinde, tümörün kardiada yerleşmiş olması bağımsız kötü prognostik parametre olarak belirlenmiştir. ⁷⁸

2.10.7. Histolojik tip

Histolojik fenotipin prognozu etkilediği düşünülmektedir. En kötü prognozla ilişkili olan histolojik tipin, %15'den daha az 5 yıllık sağ kalım oranı ile, yoğun fibröz stromaya sahip az koheziv karsinom (linitis plastica veya skiröz karsinom) olduğu bildirilmiştir. ¹⁹

2.10.8. Venöz invazyon

Venöz invazyon (Vİ) kolorektal karsinomlarda yapılan çalışmalarda kötü prognoz ile güçlü ilişkisi bulunan ve hematojen metastazın öngörücü faktörü olarak bildirilen önemli prognostik bir faktördür. ^{79,80} Royal College of Pathologists (UK) tarafından kolorektal kanserlerde Vİ bildirim standardizasyonu amacıyla raporlardaki Vİ tespit oranının minimum %30 olması gerektiği bildirilmiştir. ⁸¹ Ayrıca elastik doku boyaları kullanımının Vİ saptanma oranını 2-3 kat artırdığını bildirilmektedir. ^{12,82} Bu sebeple CAP ve Royal College of Pathologists protokolleri Vİ saptanmasında elastik doku boyası kullanımına dikkat çekmektedirler. ^{83, 120} Sadece H&E ile Vİ tespiti ile elastik doku boyası kullanımı ile Vİ tespitinin karşılaştırıldığı bir çalışmada elastik doku boyası kullanımının sadece H&E ile Vİ değerlendirilmesinin aksine hastalıksız ve kanser-spesifik sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. ^{11,84}

Vİ ektramural (muskularis propriadan daha derin yerleşimli) veya intramural (submukoza veya muskularis propria) olabilir. ¹¹ Literatürde kolorektal karsinomlarda intramural venöz invazyonun (İMVİ) prognostik önemi belirsizliğini korurken, ektramural venöz invazyonun (EMVİ) olumsuz prognostik parametrelerle güçlü ilişkisi gösterilmiştir. Yapılan birkaç çalışmada İMVİ'nin EMVİ kadar olmasa da prognozu etkileyebileceği ifade edilmiştir. ^{85,79} Bazı yazarlar İMVİ ve EMVİ'yi tek bir parametre olarak birleştirmenin uygun olduğu görüşündedir. ^{85,86,11}

Kolorektal kanser raporlama protokolleri (CAP, Royal College of Pathologist (UK), Royal College of Pathologists of Australasia (RCPA), Japanese Society of Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR)) kan damarı ve lenfatik damar invazyonunun raporlarda belirtilmesini önermektedirler. Talbot'un "rim şeklinde düz kas ile çevrili ya da kırmızı kan hücreleri içeren endotelle döşeli boşluk " tanımlaması ⁸⁷ hala kullanılsa da buna ek olarak endotelle döşeli boşluk seçilemese de tümör nodülü etrafında ikna edici elastik laminanın gösterilmesi Vİ pozitifliğini doğrular. Kılavuzlar, kolorektal kanserlerde önerilen en az %30 Vİ saptanma oranını merkezlerin bireysel olarak takip etmesini ve %30 minimum standart değer karşılanmıyorsa rutin elastik doku boyası kullanımını önermektedir. ⁸⁸

Venöz invazyon histolojik olarak; 1) rim şeklinde düz kas ile çevrili ya da kırmızı kan hücreleri içeren endotelle döşeli boşluk, ^{81,87} 2) H&E kesitlerde ve/veya elastik doku boyasında

bir artere bitişik iyi çevrelenmiş elastik lamina bulunduran tümör nodülleri olarak tanımlanır. ⁸¹ Arteriollerin bitişğinde tümör depozit benzeri (öksüz arter görüntüsü) alanlar ve muskularis propriadan yağ dokuya doğru elongasyon gösteren (dilocik benzeri) tümör nodülleri Vİ için potansiyel ipuçlarıdır, ancak H&E kesitlerle bu alanları net bir şekilde Vİ olarak değerlendirmek bazen zorlayıcı olabilir. ^{88,80} Elastik doku boyaları ile bu odakları çevreleyen elastin veya düz kasın gösterilmesi Vİ'yi net olarak ortaya çıkararak tanı koymaya yardımcı olur. ^{12,82}

2.10.9. Tümör tomurcuklanması (Tümör budding)

Tümör tomurcuklanması (TT) ilk olarak Imai tarafından 1954 yılında tümör büyümesinin daha aktif olduğu invaziv sınırdaki tümör tomurcuklanması şeklinde tanımlanmış morfolojik özelliktir. 1989'da Morodomi ve ark. tarafından TT olarak adlandırılmıştır ve kötü prognostik faktör olarak düşünülmüştür. TT, kanser metastazının ilk adımı olduğu kabul edilir ve ekstrasellüler matriks boyunca göç eden hücrelerin lenfovasküler yapıları invaze ederek lenf nodu veya uzak organlarda metastatik koloniler oluşturduğu düşünülmektedir. ⁶³ Araştırmacılar TT'nin biyolojik önemi ile ilgili bu sürecin kanser hücre göçü ve invazyonu artırabilecek epitelyal-mezenkimal transizyon (EMT) ile ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir. ⁸⁹ EMT normalde bazal membran ile etkileşime giren polarize bir hücrenin, mezenkimal bir fenotip edinmesine yol açan biyolojik bir süreçtir. Bu fenotip dahilinde hücrede apoptoza direnç oluşmakta, ekstrasellüler matriks üretimi, migrasyon gücü ve invazyon kapasitesi artmaktadır. Bu nedenle EMT, epitelyal hücrelerin malign fenotip kazanması için kritik bir mekanizma olarak düşünülmektedir. İn vitro araştırmalar ve ksenograft hayvan modelleriyle EMT konusunda bazı ipuçları sağlanmasına rağmen, TT fenotipine yol açan süreçler tam olarak bilinmemektedir. ⁹⁰

Bugüne kadar, kolorektal karsinom, akciğer adenokarsinomu, larengeal karsinom, özofagus karsinomu ve ampuller karsinom dahil olmak üzere birçok farklı karsinomlarda araştırılmış ve artmış tümör tomurcuklanması; yüksek TNM evresi, tümör derecesi, lenfovasküler invazyon, lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz ile ilişkili olarak bulunmuştur. ^{91,92} Yapılan çalışmalarda TT değerlendirmesi için çok farklı yöntemler kullanılmıştır. Günümüzde yaygın kullanılan hali ile 2002'de Ueno ve ark. tarafından kolorektal karsinomlarda “izole tümör hücresi ya da beş tümör hücrelerini geçmeyen tümör hücre kümeleri” olarak tanımlandı. ³ Kolorektal karsinomlarda TT değerlendirilmesini standardize etmek için 2016 yılında, Uluslararası Tümör Tomucuklanması Konsensus Konferansı'nda

(International Tumor Budding Consensus Conference-ITBCC) kriterler belirlendi. Bu toplantı sonucunda önerilen kriterlere göre, 20x'lik büyütmede 0,785 mm²'lik alanda, 0-4 tomurcuk varlığı düşük skor, 5-9 tomurcuk orta skor, 10 veya daha fazla tomurcuk yüksek skor olarak derecelendirilmektedir. ⁴

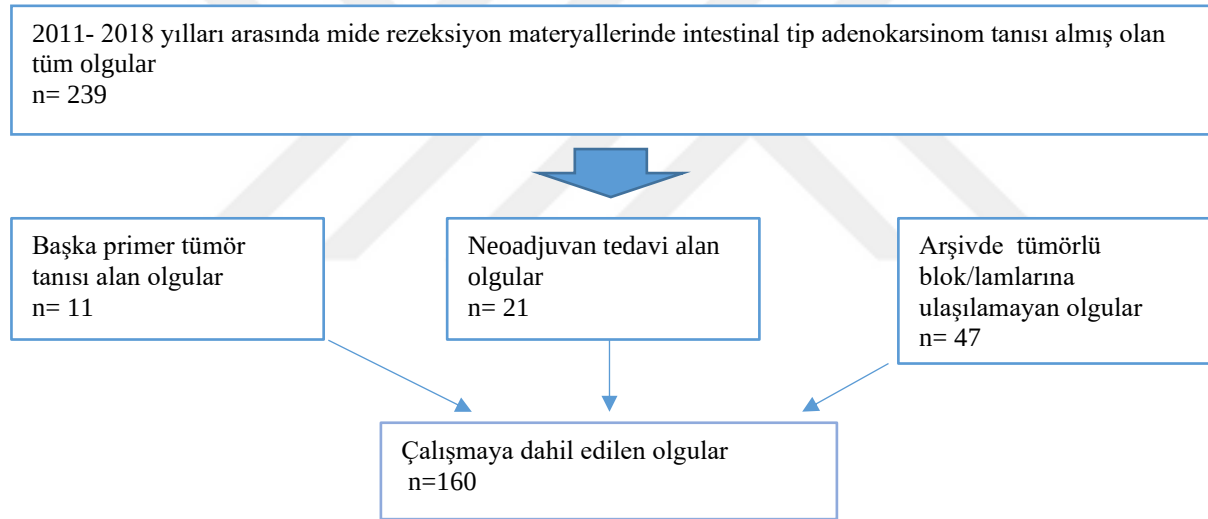
Bu çalışmanın amacı; intestinal tip gastrik adenokarsinomlarda ITBCC'de (International Tumor Budding Consensus Conference) önerilen kriterlere göre değerlendirilen tümör tomurcuklanmasının ve elastik doku boyası ile saptanan venöz invazyonun klinikopatolojik parametrelerle ve sağkalım ile ilişkisini araştırmaktır.



GEREÇ VE YÖNTEM

1. Hasta Seçimi ve Klinikopatolojik Parametreler

Çalışma için, İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmaya İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 1 Ocak 2011-31 Aralık 2018 tarihleri arasında mide rezeksiyon materyalinde intestinal tip mide adenokarsinom tanısı almış 160 olgu dahil edildi. Neoadjuvan tedavi alan 21 olgu, Patoloji Kliniği arşivinde lamalarına/bloklarına ulaşılamayan 47 olgu ve başka bir primer kanser tanısı olan 11 olgu çalışmaya dahil edilmedi. Olguların seçim adımları şekil 8'de gösterildi.



Şekil 8: Çalışmaya dahil edilen olguların seçim adımları.

Olgulara ait yaş, cinsiyet, tümör boyutu, histolojik derece, tümör invazyon derinliği (pT), lenf nodu tutulumu (pN), metastatik lenf nodu sayısı, lenfatik invazyon, vasküler invazyon, perinöral invazyon, operasyon tarihi, tanı anındaki evre, nüks/metastaz tarihi, progresyon tarihi, ilk metastaz yeri, gerçekleşmişse ölüm tarihi, operasyon sonrası takip süresi verileri hastane veritabanından (Probel Hastane Bilgi Yönetim Sistemi) araştırılarak kaydedildi. Hastaların ölüm tarihleri, Ölüm Bildirim Sistemi (obs.gov.tr) üzerinden elde edilmiştir. Olgularda patolojik evre, AJCC TNM evreleme sistemi 8. baskıya göre belirlenmiştir.

Olgulara ait, %10 nötral tamponlu formalin solüsyonu ile fikse edilmiş parafin bloklara gömülü dokulardan 4 µm kalınlığında hazırlanmış hematoksilen ve eosin (H&E) boyalı tümör içeren tüm preparatlar, lam arşivinden çıkartılarak mikroskopta tekrar değerlendirildi. Mikroskopik inceleme esnasında, tümörün diferansiasyon derecesi, invazyon derinliği (pT), lenfatik invazyon, perinöral invazyon durumu yeniden değerlendirildi. Olgular ayrıca TT ve Vİ açısından değerlendirildi ve her olgudan muhtemel Vİ alanını temsil edebilecek EVG boyanmak üzere 2 adet blok seçildi. Tüm mikroskopik incelemelerde oküler FN değeri 20 (mm) olan ışık mikroskobu kullanıldı.

2. Histomorfolojik Değerlendirme

H&E boyalı lamaların incelemesi, iki patolog tarafından, fikir birliğiyle, hastaların klinik geçmişleri ve patoloji raporları bilinmeden yapıldı.

Hasta yaş grupları; ≤ 45 , 46-59 ve ≥ 60 yaş olarak; tümör boyutu grupları ≤ 5 cm, 6-9 cm ve ≥ 10 cm olarak belirlenmiştir. AJCC TNM sınıflamasının 8. baskısına göre tüm olgularda evreleme için tümör invazyon derinliği (T), lenf nodu metastazı (N) değerlendirilmiştir. İstatistiksel analiz amaçlı, T kategorisinde olgular, pT1, pT2, pT3 ve pT4 olarak, N kategorisinde pN0, pN1, pN2 ve pN3 olarak gruplandırılmıştır. Lenfatik ve perinöral invazyon olup olmadığı her olgu için belirtilmiştir.

Olgularda histolojik alt tip değerlendirilirken DSÖ sınıflaması baz alındı. Lauren klasifikasyonuna göre intestinal tip olarak değerlendirilen adenokarsinomlar çalışmaya dahil edildi. Histopatolojik derecelendirme AJCC TNM sınıflamasının 8. baskısına göre yapıldı. Buna göre;

- $>95\%$ glandüler formasyon: iyi diferansiye (G1),
- $50-95\%$ glandüler formasyon: orta diferansiye (G2),
- $\leq 49\%$ glandüler formasyon: az diferansiye (G3) olarak değerlendirildi.

2.1. Tümör Tomurcuklanmasının Değerlendirilmesi

Mide kanserinde, tümör tomurcuklanması için standart bir parametre olmadığından CAP (*College of American Pathologist*) Kolorektal Karsinom Raporlama Protokolüne (2020) uygun şekilde değerlendirilme yapıldı.¹²⁰ Tümörün invaziv kenarında tek tek veya 5 hücreden az küçük kümeler halinde tümör hücrelerinin varlığı tümör tomurcuklanması olarak tanımlandı.

Tüm tümör örneklerindeki invaziv kenarların küçük büyütmede incelenmesinden sonra, en fazla sayıda tümör tomurcuğu içeren “hotspot” bölge seçildi. Seçilen bölgede, 20x’lik büyütmede 0,785 mm²’lik alanda;

- 0-4 tomurcuk varlığı düşük skor,
- 5- 9 tomurcuk orta skor,
- 10 veya daha fazla tomurcuk yüksek skor olarak derecelendirildi.

2.2. Venöz İnvazyonun Değerlendirilmesi

Her olguya ait tüm tümör içeren kesitler Vİ açısından (endotelle çevrili, kırmızı kan hücreleri içeren veya çevresinde rim şeklinde kas dokusu bulunan alanlar, öksüz arter bulgusu veya diltik benzeri uzanım) taranmıştır. Her olgudan tariflenen özellikleri gösteren, muhtemel Vİ alanı temsil edebilecek 2 adet tümör bloğu seçilmiştir. Seçilen bloklardan 3 µm kalınlığında ince kesitler alınmıştır ve kesitlere elde boyama yöntemi ile histokimyasal EVG boyası uygulanmıştır. Olgular ;

- Vİ pozitif/negatif olarak,
- Vİ pozitif vakalar ektramural/intramural olarak sınıflandırılmıştır.

3. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde IBM SPSS V25 programı kullanılmıştır. Gruplara göre kategorik değişkenler arasındaki ilişkiye bakılırken Pearson Ki Kare test istatistiğinden yararlanılmıştır. Çoklu karşılaştırmalarında ise Bonferroni düzeltmeli Z testi kullanılmıştır. Hastaların genel sağkalım, hastalıksız sağkalım ve progresyonsuz sağkalım analizinde Log rank testinden yararlanılmıştır. Genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım süresine etki eden risk faktörleri Cox regresyon ile incelenmiştir. Nicel verilerin sunumunda ortanca, minimum, maksimum yer almakta iken kategorik değişkenler için frekans ve yüzde belirtilmiştir. Çalışmada anlamlılık düzeyi $p < 0,050$ olarak kabul edilmiştir.

Çalışma verileri kaydedilirken, tüm hastalarda operasyon tarihinden ölüme ya da son kontrol tarihine kadar geçen süre “ genel sağkalım ”; tanı anında metastatik olmayan hastalarda operasyon tarihinden nüks/metastaz tarihine kadar geçen süre “hastalıksız sağkalım”; tanı anında metastatik olan hastalarda operasyon tarihinden ilk progresyonun tespit edildiği tarihe

ya da son kontrol tarihine kadar geçen süre “progresyonsuz sağkalım” olarak hesaplandı. Operasyon sonrası postoperatif komplikasyonlara bağı ilk 1 ay içinde ölüm meydana gelen olgular sağkalım analizine dahil edilmemiştir.



BULGULAR

1. Demografik ve Klinikopatolojik Bulgular

1 Ocak 2011- 31 Aralık 2018 yılları arasında kliniğimizde incelenmiş, rezeksiyon materyallerinde mide intestinal tip adenokarsinom tanısı almış ve çalışmaya dahil olma kriterlerini karşılayan 160 hasta çalışmaya dahil edildi.

Olguların 85'ine (%53.12) subtotal gastrektomi, 75'ine (%46.88) total gastrektomi uygulanmıştır.

Olguların histolojik tip dağılımı; 8'i (%5) müsinöz subtip iken, 152'ü (%95) tübüler/papiller subtipde idi.

160 hastanın 120'si (%75) erkek, 40'ı (%25) kadındır.

Hastaların yaşları 34 ile 89 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 63.87 dir. Olguların 9'u (%5.6) 45 ve 45 yaşından küçük, 48'i (%30) 46-59 yaş aralığında, 103'ü (%64.4) ise 60 ve üzeri yaştadır.

En sık gözlenen tümör lokalizasyonu 61 (%38.1) olgu ile antrum olup bu lokalizasyonu 45 (%28.1) olgu ile korpus, 44 (%27.5) olgu ile kardial ve 10 (%6.25) olgu ile fundus takip etmektedir.

Tümör boyutları 0.2 cm ile 13 cm arasında değişmekte olup ortalama tümör boyutu 4.78 cm dir. Tümörlerin 109'u (% 68.1) 5 cm veya 5 cm'den küçük, 46'sı (%28.7) 6-9 cm arasında, 5'i (%3.1) 10 cm veya 10 cm den büyüktür.

Tümörlerin 126'sı (%78.8) düşük dereceli (G1+G2), 34'ü (%21.2) yüksek derecelidir (G3). Düşük dereceli tümörlerin 8'ini (%5) iyi diferansiye, 118'ini (%73.8) orta derece diferansiye tümörler oluşturmaktadır.

Olguların 82'sinde (%51.2) perinöral invazyon, 85 'inde (%53.1) lenfatik invazyon saptanmıştır.

Olgular invazyon derinliği (pT) açısından değerlendirildiğinde, 22'si (%13.8) pT1, 13'ü (%8.1) pT2, 81'i (%50.6) pT3, 44'ü (%27.5) pT4 olarak saptandı.

Lenf nodu metastazı 110 (%68.7) olguda izlenmiştir. Olgular lenf nodu evresi (pN) açısından değerlendirildiğinde, 50 (%31.3) olgu pN0, 41 (%25.6) olgu pN1, 33 olgu (%20.6) pN2, 36 olgu (%22.5) pN3'tür.

11 (%6.87) olgu tanı anında metastatiktir. Tüm tanı anındaki evre dağılımına bakıldığında 24'ü (%15) evre I, 54'ü (%33.75) evre II, 71'i (%44.87) evre III, 11'i (%6.87) evre IV'tür.

Olguların 58'inde (%36.2) tanı anında veya takip süresince distal metastaz gelişmiştir.

6 (%3.75) olgunun postoperatif takibi hastanemiz veri kayıtlarında mevcut değildir. Bu olguların, 4' ü (%2.5) tanı anında evre I-II-III olan grupta, 2'si (%1.25) evre IV olan gruptadır. Ayrıca evre IV olan 2 (%1.25) olguda operasyondan sonraki birkaç gün içinde ölüm gerçekleşmiştir.

Olgularda ilk metastaz yeri 27 (%46.5) olgu ile en sık karaciğer olup, onu sırasıyla 9 (%15.5) olgu ile akciğer ve 6 (%10.3) olgu ile periton metastazı takip etmektedir.

Tanı anında metastatik olmayan (evre I-II-III) olguların 47'sinde (%31.5) nüks gelişmiştir. Tanı anında metastatik olan (evre IV) olguların 4'ünde (%36.4) progresyon izlenmiştir. Olguların 99'unda (%61.8) ölüm gerçekleşmiştir.

TT skorlamasına göre, 89 (%55.6) olguda düşük skor, 16 (%10) olguda orta skor, 55 (%34.4) olguda yüksek skorda tümör tomurcuklanması saptanmıştır. Olgular düşük grup (düşük skor) (<5 TT) ve yüksek grup (orta+yüksek skor) (≥5 TT) olarak gruplandığında ise; 89 (%55.6) olgu düşük TT, 71 (%44.4) olgu yüksek TT grubundadır.

Olgular Vİ açısından değerlendirildiğinde; 50 (%31.3) olguda Vİ saptanırken, 110 (%68.8) olguda Vİ saptanmamıştır. Vİ saptanan olguların 15'inde (%9.4) sadece İMVİ, 25'inde (15.6) sadece EMVİ görölürken, 10'unda (%6.3) hem İMVİ hem de EMVİ birlikte görölmüşür.

Olguların demografik ve klinikopatolojik özellikleri tablo 7'de özetlenmiştir.

Tablo 7: Olguların demografik ve klinikopatolojik özellikleri.

Özellik		n=160	%
Yaş (yıl)	≤45	9	5.6
	46-59	48	30
	≥60	103	64.4
Cinsiyet	Kadın	40	25
	Erkek	120	75
Histolojik tip	Tübüler/Papiller tip	152	95
	Müsinöz tip	8	5
Lokalizasyon	Kardia	44	27.5
	Korpus	45	28.1
	Fundus	10	6.25
	Antrum	61	38.1
Tümör boyutu (cm)	≤5	109	68.1
	6-9	46	28.7
	≥10	5	3.1
Tümör diferansiasyonu	İyi	8	5
	Orta	118	73.8
	Kötü	34	21.2
pT	T1	22	13.8
	T2	13	8.1
	T3	81	50.6
	T4	44	27.5
pN	N0	50	31.3
	N1	41	25.6
	N2	33	20.6
	N3	36	22.5
Lenfatik invazyon	Yok	75	46.9
	Var	85	53.1
Perinöral invazyon	Yok	78	48.8
	Var	82	51.2
Metastaz durumu	Yok	98	61.2
	Var	58	36.2
	Post op takip yok	4	2.6
Tanı anındaki evre	Evre I	24	15
	Evre II	54	33.75
	Evre III	71	44.37
	Evre IV	11	6.87
TT	Düşük	89	55.6
	Orta	16	10

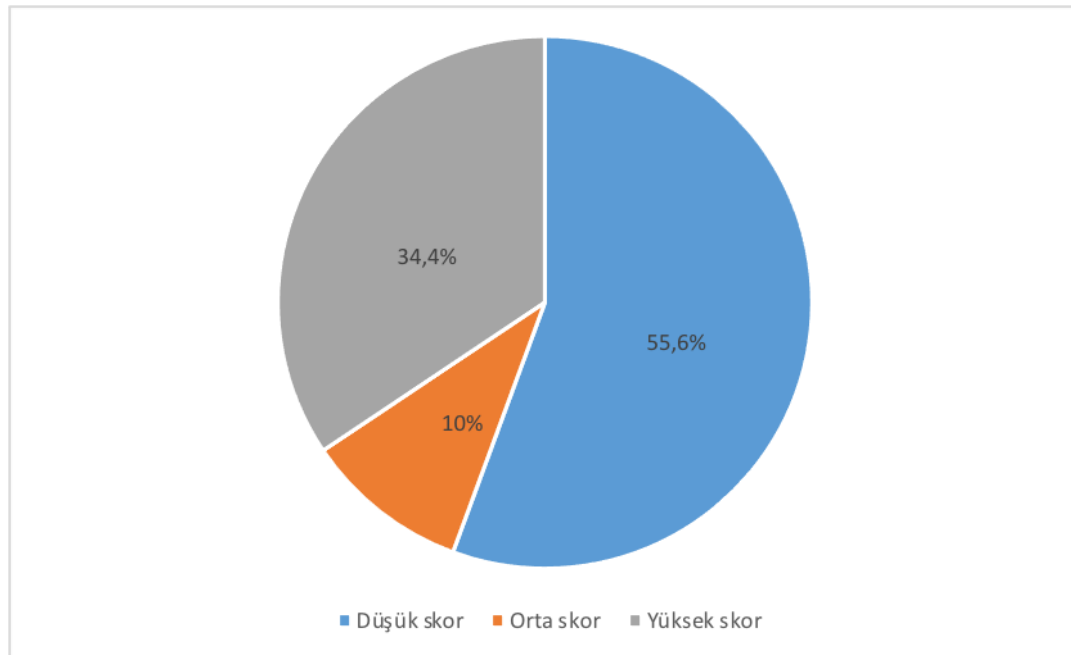
	Yüksek	55	34.4
Vİ durumu	Yok	110	68.7
	Var	50	31.3
Vİ yerleşim yeri	Yok	110	68.7
	İMVİ	15	9.4
	EMVİ	25	15.6
	İMVİ+EMVİ	10	6.3
Nüks	Yok	98	65.8
	Var	47	31.5
	Post op takip yok	4	2.6
Progresyon	Yok	3	27.2
	Var	4	36.4
	Post op takip yok+ölüm	4	36.4
Ölüm	Yok	61	38.1
	Var	99	61.8

pT: invazyon derinliği, pN: lenf nodu evresi, TT: tümör tomurcuklanması, Vİ: venöz invazyon, İMVİ: intramural venöz invazyon, EMVİ: ektramural venöz invazyon

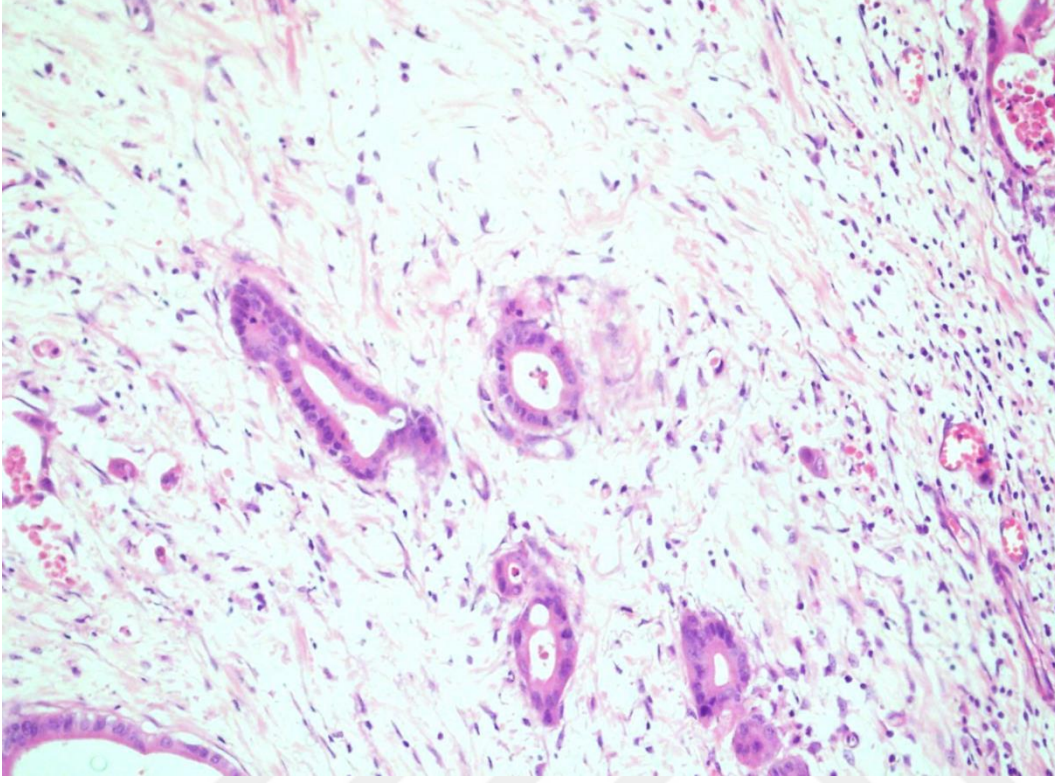
2. Tümör Tomurcuklanmasının Demografik ve Klinikopatolojik Parametreler ile İlişkisi

TT skorlanmasına göre, 89 olguda (%55.6) düşük skor, 16 olguda (%10) orta skor, 55 olguda (%34.4) yüksek skorda TT saptanmıştır. (Resim 1)

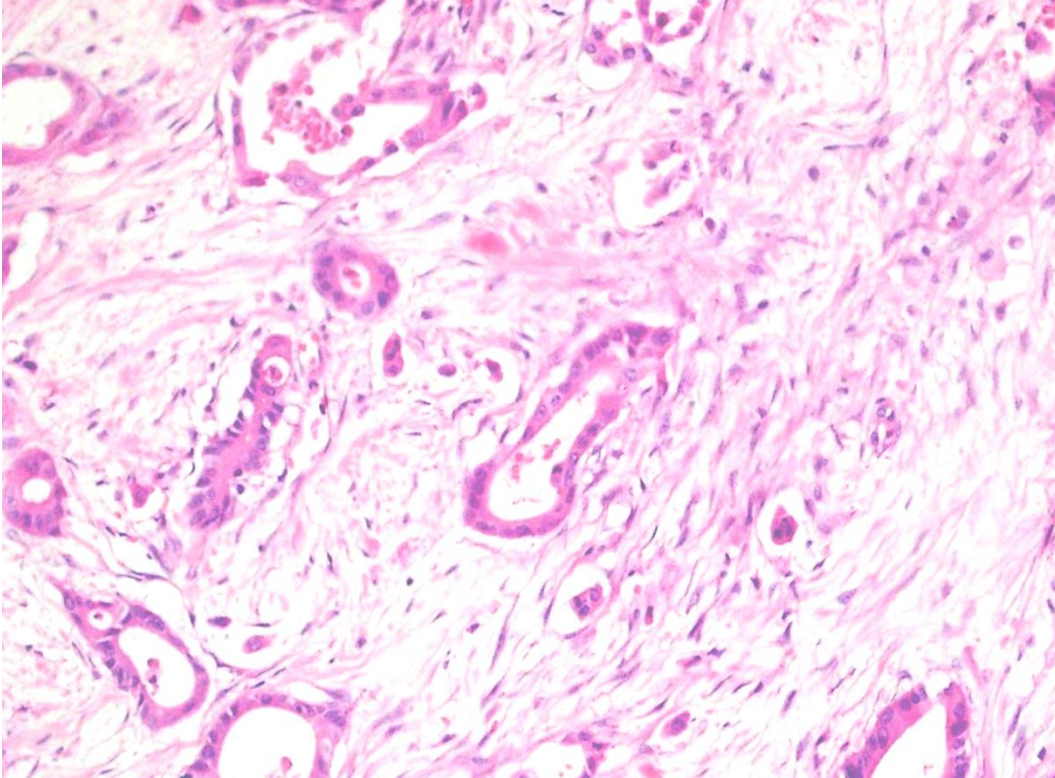
Olguların tümör tomurcuklanması skoruna göre dağılımı şekil 9’da gösterilmiştir.



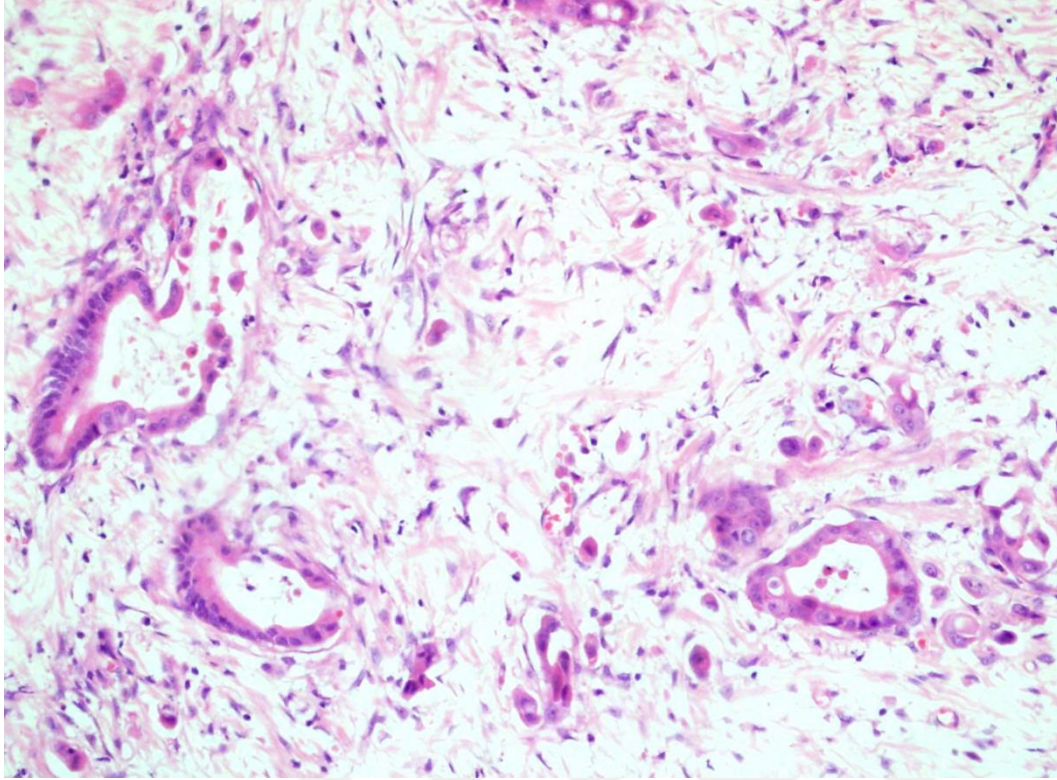
Şekil 9: Olguların tümör tomurcuklanması skoruna göre dağılımı.



Resim 1: A. Düşük skorda tümör tomurcuklanması (H&E, x20).



B. Orta skorda tümör tomurcuklanması (H&E, x20).



C. Yüksek skorda tümör tomurcuklanması (H&E, x20).

TT'nin klinikopatolojik bulgular ile ilişkisi incelendiğinde; TT ile pT, pN, tümör diferansiasyon derecesi, lenfatik invazyon ve perinöral invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu görüldü. Buna göre; pT4 tümörlerde yüksek skorda tümör tomurcuklanması ($p<0,001$), lenf nodu metastazı saptanmayan tümörlerde ise düşük skorda TT ($p=0.015$) daha sık olarak görülmektedir. Ayrıca histolojik derecesi düşük tümörlerde düşük skor TT daha sık görülürken histolojik derecesi yüksek tümörlerde yüksek skor TT istatistiksel olarak daha sık görülmektedir ($p=0.002$). TT skoru arttıkça, lenfatik invazyon ($p<0,001$) ve perinöral invazyon ($p<0,001$) sıklığı artmaktadır. TT ile diğer klinikopatolojik bulgular arasında anlamlı ilişki gözlenmemiştir ($p>0.05$). (Tablo 8)

Tablo 8: Tümör tomurcuklanması ile klinikopatolojik bulgular arasındaki ilişki.

		Tümör tomurcuklanması						p
		Düşük		Orta		Yüksek		
		n	%	n	%	n	%	
Yaş (yıl)	≤45	2	(2.2)	2	(12.5)	5	(9)	0.325
	46-59	28	(31.4)	4	(25)	16	(29)	
	≥60	59	(66.3)	10	(62.5)	34	(61.9)	
Cinsiyet	Kadın	22	(24.7)	2	(12.5)	16	(29.1)	0.401
	Erkek	67	(75.3)	14	(87.5)	39	(70.9)	
Histolojik tip	Tübüler/ papiller tip	84	(94.4)	15	(93.8)	53	(96.4)	0.844
	Müsinöz tip	5	(5.6)	1	(6.3)	2	(3.6)	
Lokalizasyon	Kardia	26	(29.2)	5	(31.3)	13	(23.6)	0.789
	Korpus	23	(25.8)	6	(37.5)	16	(29.1)	
	Fundus	5	(5.6)	0	(0)	5	(9.1)	
	Antrum	35	(39.3)	5	(31.3)	21	(38.2)	
Tümör boyutu (cm)	≤5	57	(64)	11	(68.7)	41	(74.5)	0.431
	6-9	28	(31.4)	4	(25)	14	(25.4)	
	≥10	4	(4.5)	1	(6.2)	0	(0)	
Tümör diferansiasyonu	İyi+orta	79	(88.8)	12	(75)	35	(63.6)	0.002
	Kötü	10	(11.2)	4	(25)	20	(36.4)	
pT	T1	18	(20.2)	1	(6.3)	3	(5.5)	<0.001
	T2	7	(7.9)	0	(0)	6	(10.9)	
	T3	52	(58.4)	11	(68.7)	18	(32.7)	
	T4	12	(13.5)	4	(25)	28	(50.9)	
pN	N0	38	(42.7)	2	(12.5)	10	(18.2)	0.015
	N1	19	(21.3)	4	(25)	18	(32.7)	
	N2	17	(19.1)	6	(37.5)	10	(18.2)	
	N3	15	(16.9)	4	(25)	17	(30.9)	
Lenfatik invazyon	Yok	56	(62.9)	6	(37.5)	13	(23.6)	<0.001
	Var	33	(37.1)	10	(62.5)	42	(76.4)	
Perinöral invazyon	Yok	60	(67.4)	8	(50)	10	(18.2)	<0.001
	Var	29	(32.6)	8	(50)	45	(81.8)	
Metastaz durumu	Yok	57	(65.5)	7	(46.7)	34	(63)	0.378
	Var	30	(34.5)	8	(53.3)	20	(37)	
Tanı anındaki evre	Evre I	19	(21.3)	1	(6.3)	4	(7.3)	0.064
	Evre II	34	(38.2)	4	(25)	16	(29.1)	
	Evre III	30	(33.7)	10	(62.5)	31	(56.4)	
	Evre IV	6	(6.7)	1	(6.3)	4	(7.3)	
Nüks	Yok	57	(70.3)	7	(50)	34	(68)	0.322
	Var	24	(29.6)	7	(50)	16	(32)	
Progresyon	Yok	2	(50)	0	(0)	1	(33)	0.523
	Var	2	(50)	0	(0)	2	(67)	
Ölüm	Yok	37	(41.6)	2	(12.5)	22	(40)	0.083
	Var	52	(58.4)	14	(87.5)	33	(60)	

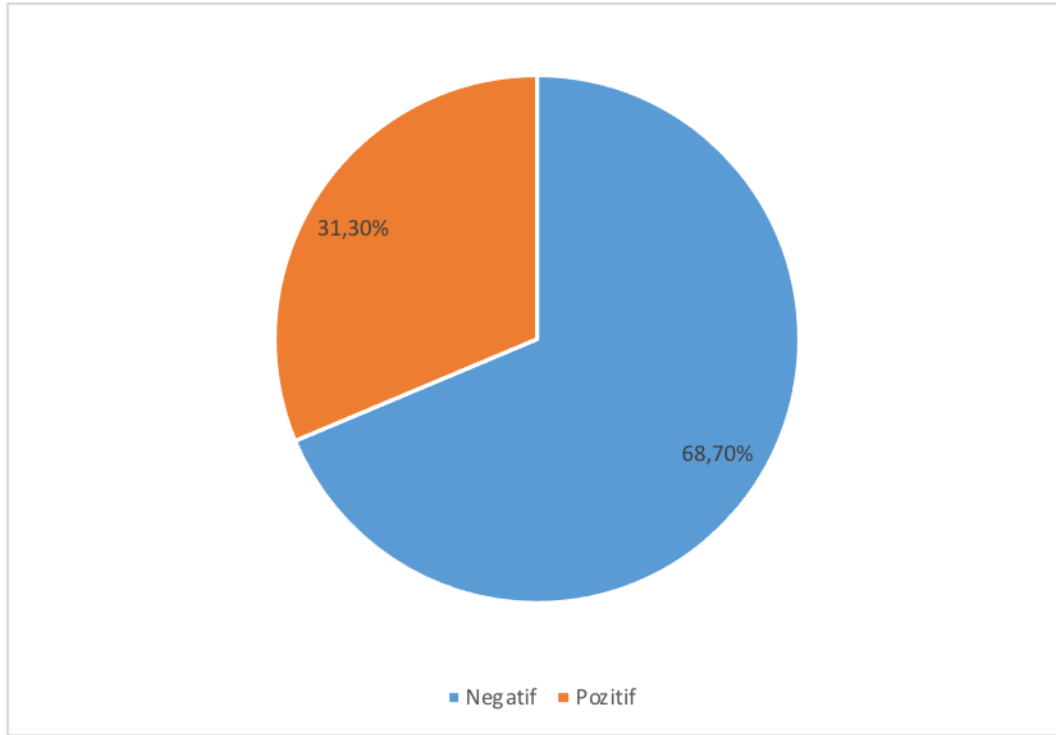
pT: invazyon derinliği, pN: lenf nodu evresi

3. Venöz invazyonun Demografik ve Klinikopatolojik Parametreler ile İlişkisi

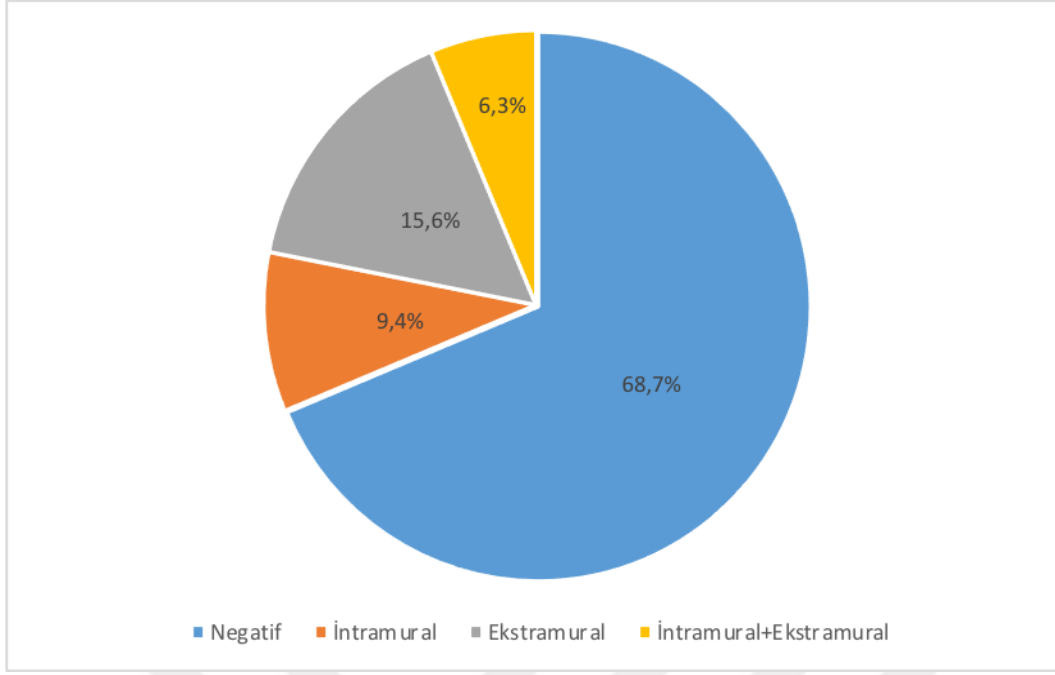
Olgular Vİ varlığına göre değerlendirildiğinde; 50 (%31.3) olguda Vİ saptanırken, 110 (%68.7) olguda Vİ saptanmamıştır. Olguların venöz invazyon durumuna göre dağılımı şekil 10’da gösterilmiştir. (Resim 2-3)

Vİ saptanan olgularda Vİ’nin yerleşim yerine göre dağılımı ise, 15 (%9.4) olguda İMVİ, 25 (15.6) olguda EMVİ ve 10 (%6.3) olguda hem İMVİ hem EMVİ birlikte görülmüştür.

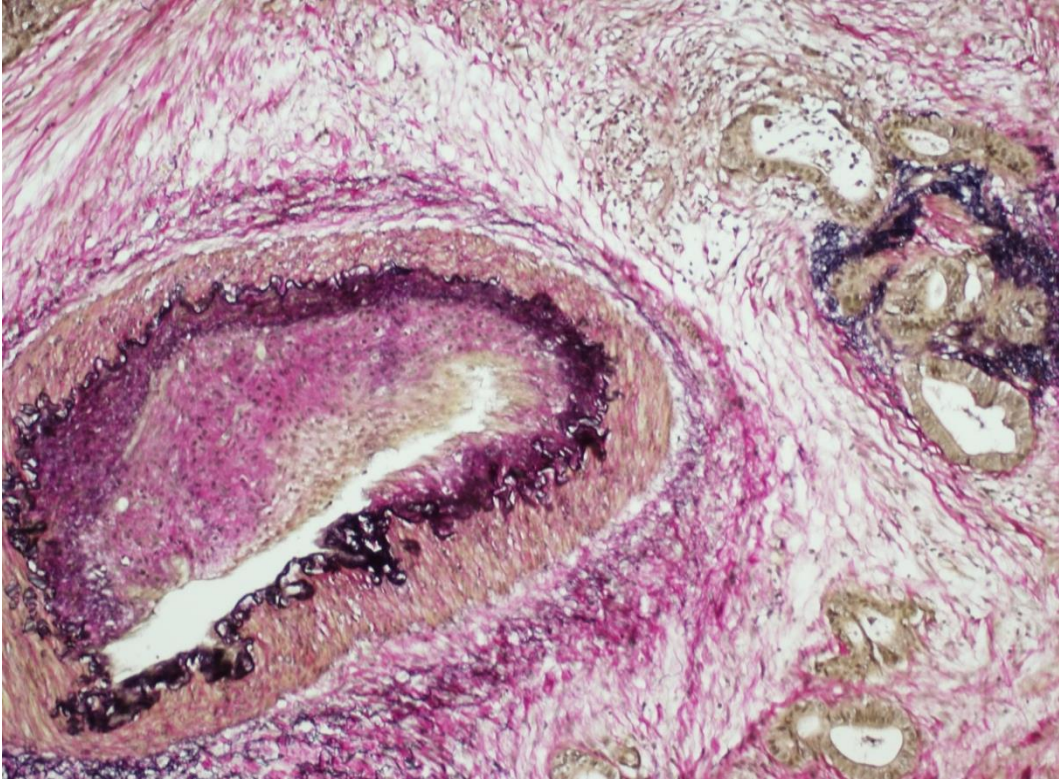
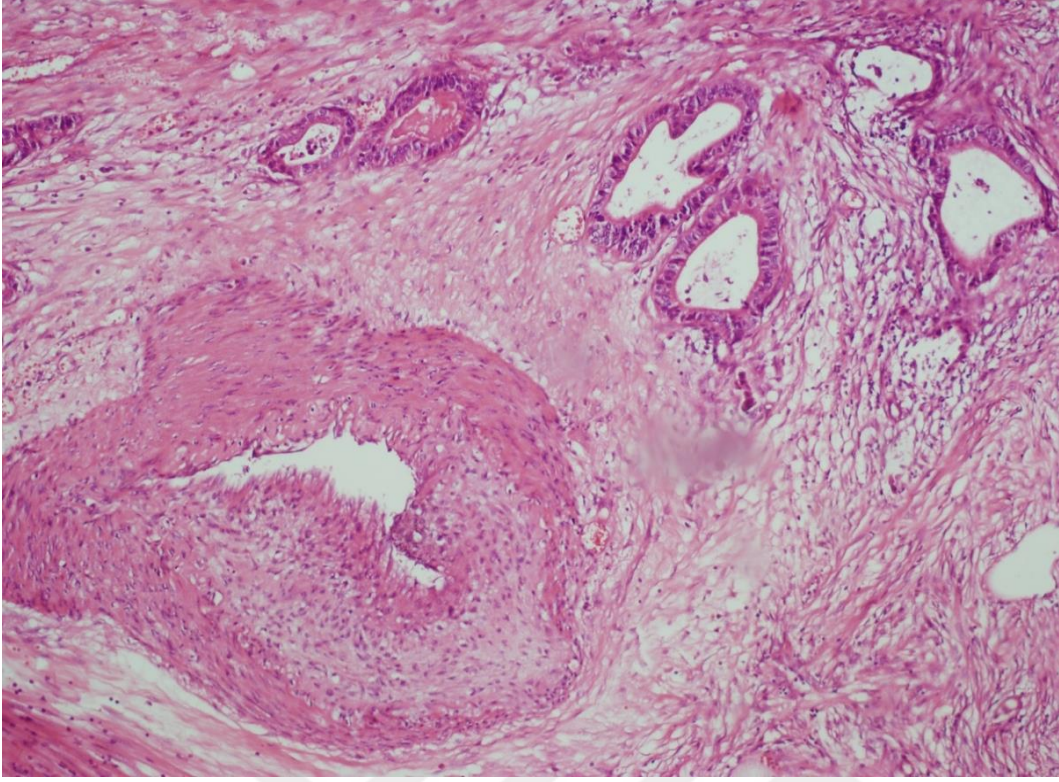
Olguların Vİ’nin yerleşim yerine göre dağılımı şekil 11’de gösterilmiştir.



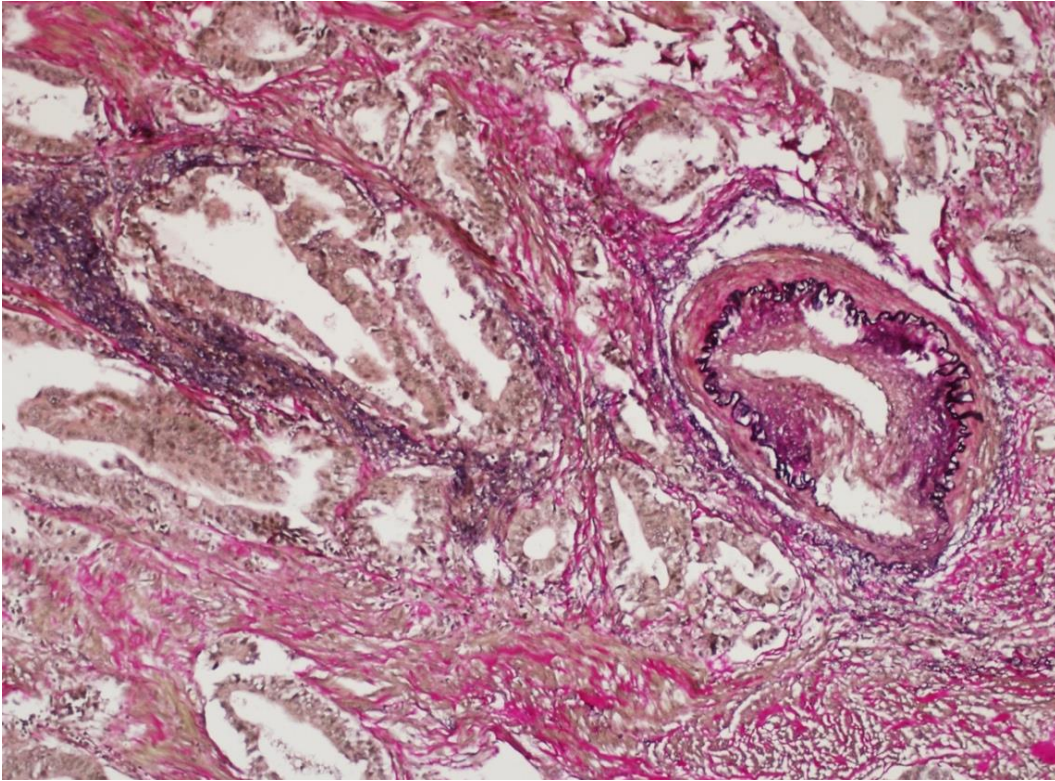
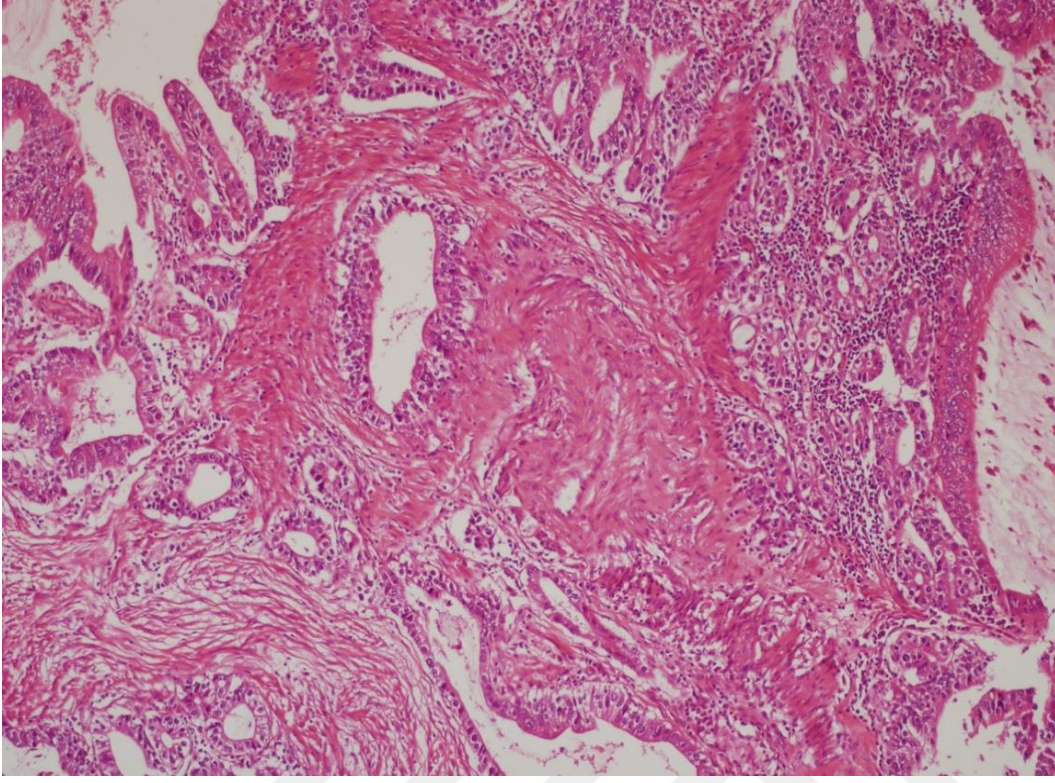
Şekil 10: Olguların venöz invazyon durumuna göre dağılımı.



Şekil 11: Venöz invazyonun yerleşim yerine göre dağılımı.



Resim 2: A. Orta derece diferansiye adenokarsinom, H&E (x10), B. Venöz invazyon, EVG histokimyasal boyası (x10)



Resim 3: Orta derece diferansiye adenokarsinom, H&E (x10), B. Venöz invazyon, EVG histokimyasal boyası (x10)

Vİ varlığının klinikopatolojik bulgularla ilişkisi incelendiğinde; tümörün histolojik tipi, tümör boyutu, pT, pN, perinöral invazyon, metastaz varlığı, tanı anındaki evre ve nüks durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Buna göre; müsinöz tip tümörlerde Vİ istatistiksel olarak tübüler/papiller tipe göre daha sık oranda saptanmıştır. ($p=0.006$). Tümör boyutu 10 cm ve üstü olan olguların %80'inde Vİ pozitif olarak saptanmıştır ($p=0.035$). İnvazyon derinliği (pT) daha düşük olan olgularda venöz invazyon daha az oranda saptanırken, pT4 olan grupta olguların yarısından fazlasında Vİ saptanmıştır ($p<0.001$). Olgularda lenf nodu metastaz evresi (pN) yükseldikçe Vİ sıklığının artmakta olduğu görülmüştür ($p=0.008$). Vİ saptanan olgularda perinöral invazyonun ($p<0.001$) daha sık olduğu gözlenmiştir. Vİ saptanmayan olguların yaklaşık %75'inde tanı anında veya sonrasında metastaz gelişmemiştir ($p<0.001$). Evre I olguların %8.3'ünde, evre II olguların %22.2'sinde, evre III olguların %42.2 sinde Vİ saptanırken evre IV olguların yarısından fazlasında (%54.5) Vİ saptanmıştır ($p=0.002$). Vİ saptanan olguların %58.1 inde nüks gelişirken, Vİ saptanmayan olguların %78.4'ünde nüks gelişmemiştir ($p=0.000$). Vİ durumu ile diğer klinikopatolojik bulgular arasında anlamlı ilişki gözlenmemiştir ($p>0.05$). (Tablo 9)

Tablo 9: Venöz invazyon durumu ile klinikopatolojik bulgular arasındaki ilişki.

		Venöz invazyon durumu				p
		Var		Yok		
		n	%	n	%	
Yaş (yıl)	≤45	4	(8)	5	(4.5)	0.661
	46-59	14	(28)	34	(30.9)	
	≥60	32	(64)	71	(64.5)	
Cinsiyet	Kadın	11	(22)	29	(26.4)	0.555
	Erkek	39	(78)	81	(73.6)	
Histolojik tip	Tübüler/ papiller tip	44	(88)	108	(98.2)	0.006
	Müsinöz tip	6	(12)	2	(1.8)	
Lokalizasyon	Kardia	15	(30)	29	(26.4)	0.311
	Korpus	10	(20)	35	(31.8)	
	Fundus	5	(10)	5	(4.5)	
	Antrum	20	(40)	41	(37.3)	
Tümör boyutu (cm)	≤5	35	(70)	74	(67.2)	0.035
	6-9	11	(22)	35	(31.8)	
	≥10	4	(8)	1	(0.9)	
Tümör diferansiasyonu	İyi+orta	37	(74)	89	(80.9)	0.322
	Kötü	13	(26)	21	(19.1)	
pT	T1	2	(4)	20	(18.2)	<0.001
	T2	2	(4)	11	(10)	
	T3	22	(44)	59	(53.6)	
	T4	24	(48)	20	(18.2)	
pN	N0	7	(14)	43	(39.1)	0.008
	N1	14	(28)	27	(24.5)	
	N2	12	(24)	21	(19.1)	
	N3	17	(34)	19	(17.2)	
Lenfatik invazyon	Yok	18	(36)	57	(51.8)	0.063
	Var	32	(64)	53	(48.2)	
Perinöral invazyon	Yok	11	(22)	67	(60.9)	<0.001
	Var	39	(78)	43	(39.1)	
Metastaz durumu	Yok	18	(36.7)	80	(74.8)	<0.001
	Var	31	(63.3)	27	(25.2)	
Tanı anındaki evre	Evre I	2	(4)	22	(20)	0.002
	Evre II	12	(24)	42	(38.2)	
	Evre III	30	(60)	41	(37.3)	
	Evre IV	6	(12)	5	(4.5)	
Nüks	Yok	18	(41.8)	80	(78.4)	0.000
	Var	25	(58.1)	22	(21.5)	
Progresyon	Yok	1	(25)	2	(66.6)	0.351
	Var	3	(75)	1	(33.3)	
Ölüm	Yok	14	(28)	47	(42.7)	0.053
	Var	36	(72)	63	(57.2)	

pT: invazyon derinliği, pN: lenf nodu evresi

Vİ yerleşim yerinin klinikopatolojik bulgularla ilişkisi incelendiğinde; tümörün histolojik tipi, tümör boyutu, invazyon derinliği (pT) , perinöral invazyon, metastaz varlığı ve olguların tanı anındaki evresi, nüks ve progresyon gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Buna göre; Tümör boyutu ≥ 10 cm olan olguların %80'i EMVİ veya İMVİ+EMVİ saptanan olgulardır (p=0.045). Sadece İMVİ saptanan tümörlerin %33.3'ü, sadece EMVİ saptanan olguların %52'si, İMVİ+EMVİ saptanan olguların ise %60'ı pT4 tümörlerden oluşmaktadaydı; pT4 oranı hiç venöz invazyon saptanmayan tümörlerde ise %18.2 idi (p=0.004). Olgularda perinöral invazyon İMVİ+EMVİ saptanan olguların %90'ında mevcut iken, Vİ saptanmayan grupta bu oran %39.1 idi (p<0.001). EMVİ veya İMVİ+EMVİ saptanan olgularda metastaz sıklığı daha yüksek oranda, Vİ saptanmayan ve İMVİ saptanan olgularda metastaz sıklığı daha düşük oranda saptanmıştır (p<0.001). Tanı anında metastatik olmayan (evre I-II-III) olguların nüks gelişimi EMVİ ve İMVİ+EMVİ saptanan olgularda daha sık oranda görülmüştür (p=0.000). Tanı anında metastatik olan (evre IV) olgularda EMVİ ve İMVİ+EMVİ saptanan grubun tümünde progresyon gelişmiştir (p=0.025). Vİ yerleşim yeri dağılımına göre diğer klinikopatolojik parametreler arasında istatistiksel olarak bir farklılık gözlenmedi (p>0.050) (Tablo 10)

Tablo 10: Venöz invazyon yerleşim yeri ile klinikopatolojik bulgular arasındaki ilişki.

		Venöz invazyon yerleşim yeri								p
		Yok		İMVİ		EMVİ		İMVİ+ EMVİ		
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Yaş (yıl)	≤45	5	(4.5)	3	(20)	1	(4)	0	(0)	0.164
	46-59	34	(30.9)	3	(20)	6	(24)	5	(50)	
	≥60	71	(64.5)	9	(60)	18	(72)	5	(50)	
Cinsiyet	Kadın	29	(26.4)	3	(20)	5	(20)	3	(30)	0.855
	Erkek	81	(73.6)	12	(80)	20	(80)	7	(70)	
Histolojik tip	Tübüler/ papiller tip	108	(98.2)	12	(80)	22	(88)	1 0	(100)	0.006
	Müsinöz tip	2	(1.8)	3	(20)	3	(22)	0	(0)	
Lokalizasyon	Kardia	29	(26.4)	4	(26.7)	9	(36)	2	(20)	0.078
	Korpus	35	(31.8)	3	(20)	6	(24)	1	(10)	
	Fundus	5	(4.5)	2	(13.3)	0	(0)	3	(30)	
	Antrum	41	(37.3)	6	(40)	10	(40)	4	(40)	
Tümör boyutu (cm)	≤5	74	(67.2)	13	(86.6)	15	(60)	7	(70)	0.045
	6-9	35	(31.8)	2	(13.3)	7	(28)	2	(20)	
	≥10	1	(0.9)	0	(0)	3	(12)	1	(10)	
Tümör diferansiasyo nu	İyi+orta	89	(80.9)	13	(86.7)	17	(68)	7	(70)	0.384
	Kötü	21	(19.1)	2	(13.3)	8	(32)	3	(30)	
pT	T1	20	(18.2)	2	(13.3)	0	(0)	0	(0)	0.004
	T2	11	(10)	2	(13.3)	0	(0)	0	(0)	
	T3	59	(53.6)	6	(40)	12	(48)	4	(40)	
	T4	20	(18.2)	5	(33.3)	13	(52)	6	(60)	
pN	N0	43	(39.1)	3	(20)	3	(12)	1	(10)	0.072
	N1	27	(24.5)	6	(40)	5	(20)	3	(30)	
	N2	21	(19.1)	2	(13.3)	8	(32)	2	(20)	
	N3	19	(17.3)	4	(26.7)	9	(36)	4	(40)	
Lenfatik invazyon	Yok	57	(51.8)	7	(46.7)	10	(40)	1	(10)	0.071
	Var	53	(48.2)	8	(53.3)	15	(60)	9	(90)	
Perinöral invazyon	Yok	67	(60.9)	4	(26.7)	6	(24)	1	(10)	<0.00 1
	Var	43	(39.1)	11	(73.3)	19	(76)	9	(90)	
Metastaz durumu	Yok	80	(74.8)	9	(60)	7	(28)	2	(22. 2)	<0.00 1
	Var	27	(25.2)	6	(40)	18	(72)	7	(77. 8)	
Tanı anındaki evre	Evre I	22	(20)	2	(13.3)	0	(0)	0	(0)	0.004
	Evre II	42	(38.2)	5	(33.3)	5	(20)	2	(20)	
	Evre III	41	(46.7)	7	(46.7)	18	(72)	5	(50)	
	Evre IV	5	(4.5)	1	(6.7)	2	(8)	3	(3)	
Nüks	Yok	80	(78.4)	9	(81.8)	7	(30. 4)	2	(33. 4)	0.000

	Var	22	(21.6)	5	(18.2)	16	(69.5)	4	(66.6)	
Progresyon	Yok	2	(66.6)	1	(100.0)	0	(0)	0	(0)	0.025
	Var	1	(33.4)	0	(0)	2	(100.0)	1	(100.0)	
Ölüm	Yok	47	(42.7)	7	(46.6)	6	(24)	1	(10)	0.075
	Var	63	(57.3)	8	(53.3)	19	(76)	9	(90)	

pT: invazyon derinliği, pN: lenf nodu evresi

4. Tümör Tomurcuklanması ile Venöz İnvazyon Durumu İlişkisi

TT ile Vİ durumu ilişkisi incelendiğinde; Vİ saptanmayan olgularda düşük skor TT, Vİ saptanan olgularda yüksek skor TT'nin daha sık görüldüğü saptandı (p=0.019). (Tablo 11)

Tablo 11: Tümör tomurcuklanmasının venöz invazyon durumu ile ilişkisi.

		Tümör tomurcuklanması						p
		Düşük		Orta		Yüksek		
		n	%	n	%	n	%	
Venöz invazyon	Var	21	(23.5)	4	(25)	25	(45.4)	0.019
	Yok	68	(76.4)	12	(75)	30	(54.5)	

5. Sağkalım Analizi Sonuçları

Toplam 160 olgunun takip süresi 1 ile 125 ay arasında değişmekte olup ortalama takip süresi 32.52 aydır.

6 (%3.75) olgunun postoperatif takibi hastanemiz veri kayıtlarında mevcut değildir. Bu olguların; 4' ü (%2.5) tanı anında evre I-II-III olan olgu grubunda, 2'si (%1.25) evre IV olgu grubundadır. Ayrıca evre IV olan 2 (%1.25) olguda operasyondan sonraki birkaç gün içinde ölüm gerçekleşmiştir.

Tüm olguların hesaplanan 1 yıllık ve 3 yıllık genel sağkalım süreleri sırasıyla %76.2, %47.3'tür.

Tanı anında metastatik olmayan olgular için bakılan hastalıksız sağkalım süresi 1 ile 48 ay arasında değişmekte olup ortalama 14.43 aydır. Tanı anında metastatik olan olgular için

bakılan progresyonsuz sağkalım süresi ise 2 ile 10 ay arasında değişmekte olup ortalama 5.75 aydır.

Olguların klinikopatolojik bulguları ile genel sağkalım ilişkisi incelendiğinde; tümör diferansiasyon derecesi, invazyon derinliği (pT), lenf nodu evresi (pN), lenfatik invazyon, perinöral invazyon, metastaz durumu ve tanı anındaki evre ile ortalama/ortanca genel sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p<0.05$). Buna göre; tümör diferansiasyonu düşük dereceli (iyi+orta) olguların ortalama genel sağkalım süresi 57.93 ay iken, yüksek dereceli olguların 26.76 aydır ($p<0.001$). İnvazyon derinliği (pT1+pT2) olan grubun ortalama genel sağkalım süresi 90.17 ay iken, invazyon derinliği pT3+pT4 olan grubun 42.18 aydır ($p<0.001$). Lenf nodu evresi (pN) yükseldikçe olguların ortalama genel sağkalım süreleri düşmektedir ($p<0.001$). Lenfatik invazyon saptanan olguların ortalama genel sağkalım süresi 38.72 ay iken, saptanmayan grupta 69.40 aydır ($p<0.001$). Perinöral invazyon saptanan olguların ortalama genel sağkalım süresi 42.19 ay iken, saptanmayan grupta 62.56 aydır ($p=0.006$). Metastaz gelişen hastalarda ortalama genel sağkalım süresi 28.59 ay iken, metastaz gelişmeyen hastalarda 70.94 aydır ($p<0.001$). Olguların tanı anındaki evresi yükseldikçe ortalama genel sağkalım süreleri düşmektedir ($p<0.001$) (Tablo 12)

Tablo 12: Klinikopatolojik bulguların ile genel sağkalım ilişkisi.

		Genel sağkalım		
		Ortalama (%95 CI)	Median (%95 CI)	p
Tümör diferansiasyonu	İyi+orta	57,93 (49,03 - 66,84)	39 (26,25 - 51,75)	<0,001
	Kötü	26,76 (18,8 - 34,71)	15 (8,97 - 21,03)	
	Genel	52,53 (44,75 - 60,31)	34 (24,11 - 43,89)	
pT	T1+T2	90,17 (73,62 - 106,72)	0 (0 - 0)	<0,001
	T3+T4	42,18 (34,66 - 49,71)	25 (15,35 - 34,65)	
	Genel	52,53 (44,75 - 60,31)	34 (24,11 - 43,89)	
pN	N0	71,25 (55,18 - 87,33)	89 (36,07 - 141,93)	<0,001
	N1	64,85 (49,55 - 80,15)	62 (19,88 - 104,12)	
	N2	35,81 (24,15 - 47,48)	19 (12,06 - 25,94)	
	N3	29,19 (18,93 - 39,45)	18 (10,68 - 25,32)	
	Genel	52,53 (44,75 - 60,31)	34 (24,11 - 43,89)	
Lenfatik invazyon	Yok	69,40 (56,733 - 82,071)	62 (25,506 - 98,494)	<0,001
	Var	38,72 (30,529 - 46,925)	22 (15,841 - 28,159)	
	Genel	52,53 (44,752 - 60,31)	34 (24,106 - 43,894)	
Perinöral invazyon	Yok	62,56 (51,064 - 74,064)	52 (30,591 - 73,409)	0,006
	Var	42,19 (32,138 - 52,256)	24 (15,802 - 32,198)	
	Genel	52,53 (44,752 - 60,31)	34 (24,106 - 43,894)	
Metastaz durumu	Yok	70,94 (59,704 - 82,184)	62 (28,545 - 95,455)	<0,001
	Var	28,59 (22,954 - 34,233)	20 (15,179 - 24,821)	
	Genel	53,35 (45,503 - 61,211)	35 (25,26 - 44,74)	
Tanı anındaki evre	Evre I	---	---	<0,001
	Evre II	62,91 (49,684 - 76,154)	60 (37,544 - 82,456)	
	Evre III	39,18 (29,088 - 49,281)	19 (15,234 - 22,766)	
	Evre IV	23,31 (12,005 - 34,62)	14 (4,2 - 23,8)	
	Genel	52,53 (44,752 - 60,31)	34 (24,106 - 43,894)	

*Log rank testi

pT: invazyon derinliği, pN:lenf nodu evresi

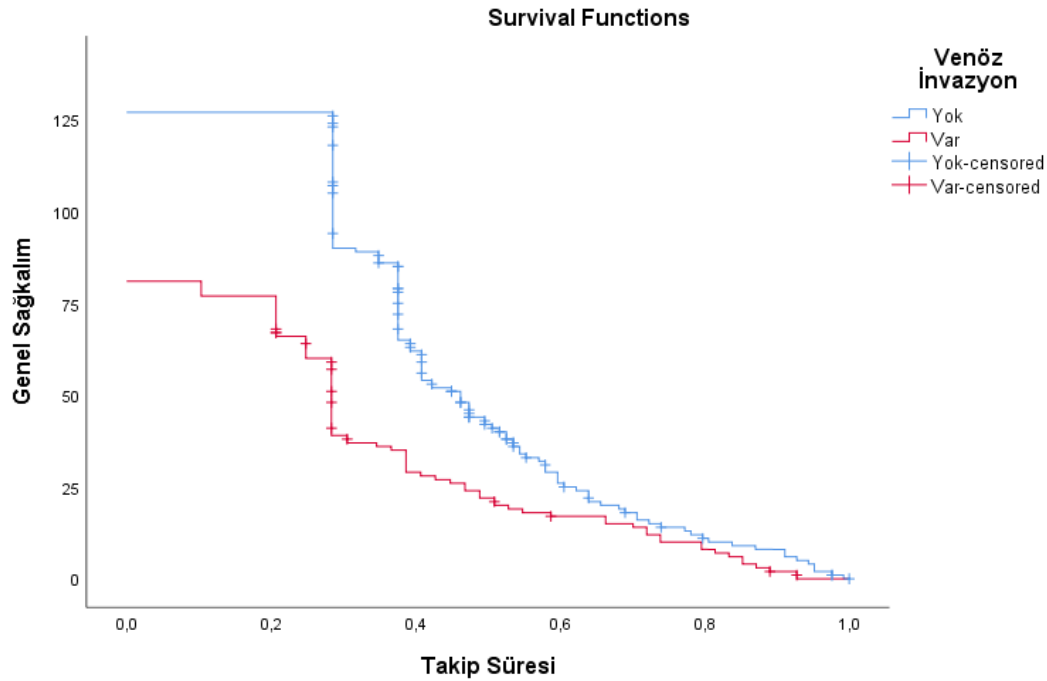
TT ve Vİ'nin genel sağkalıma etkisi araştırıldığında; Vİ durumu ve Vİ yerleşim yerinin genel sağkalım ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterdiği bulundu ($p<0.05$). (Şekil 12-13) Buna göre; Vİ saptanan ve saptanmayan olgular ortalama/ortanca genel sağkalım süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0.013$). Vİ saptanan olguların ortalama sağkalım süresi 33.79 ay iken, Vİ saptanmayan olgularda ortalama sağkalım süresi 59.84 aydır. Olgular Vİ yerleşim yerine göre dağılım açısından incelendiğinde; ortalama/ortanca genel sağkalım süreleri açısından anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0.015$). Vİ saptanmayan olguların ortalama genel sağkalım süresi 59.84 ay, İMVİ olan olguların ortalama genel sağkalım süresi 35.89 ay, EMVİ olan olguların ortalama genel sağkalım süresi 36.09 ay ve İMVİ+EMVİ saptanan olguların ortalama genel sağkalım süresi ise 18,9 ay olarak bulunmuştur. TT skorlaması ise, ortalama/ortanca genel sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0.05$). (Tablo 13)

Tablo 13: Tümör tomurcuklanması ve venöz invazyonun genel sağkalım ile ilişkisi.

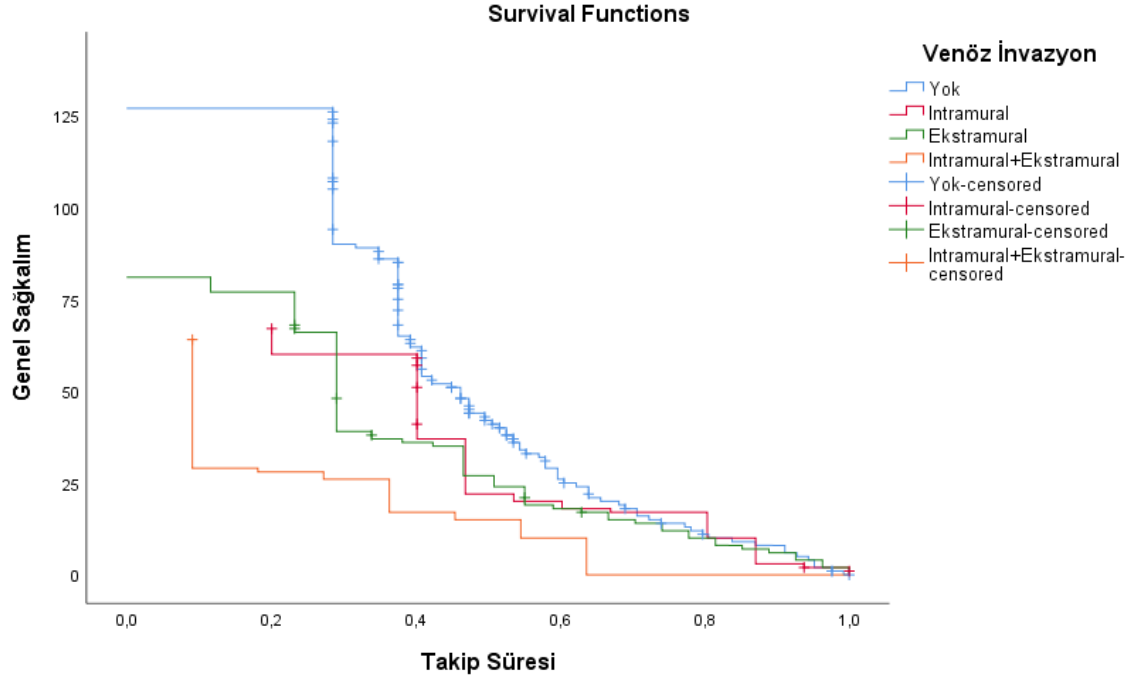
		Genel sağkalım		
		Ortalama (%95 CI)	Median (%95 CI)	p
TT	Düşük	57,48 (46,17 - 68,79)	40 (25,6 - 54,4)	0.295
	Orta	39,15 (19,29 - 59,02)	18 (3,37 - 32,63)	
	Yüksek	50,51 (35,94 - 65,08)	21 (5,62 - 36,38)	
	Genel	53,41 (44,96 - 61,86)	34 (22,76 - 45,24)	
Vİ durumu	Yok	59,84 (49,37 - 70,32)	42 (26,81 - 57,19)	0.013
	Var	33,79 (25,17 - 42,41)	20 (11,73 - 28,27)	
	Genel	53,41 (44,96 - 61,86)	34 (22,76 - 45,24)	
Vİ yerleşim yeri	Yok	59,84 (49,37 - 70,32)	42 (26,81 - 57,19)	0.015
	İMVİ	35,89 (21,76 - 50,03)	22 (0 - 44,2)	
	EMVİ	36,09 (23,81 - 48,38)	24 (10,8 - 37,2)	
	İMVİ+EMVİ	18,9 (7,41 - 30,39)	15 (4,15 - 25,85)	
	Genel	53,41 (44,96 - 61,86)	34 (22,76 - 45,24)	

*Log rank testi

TT: tümör tomurcuklanması, Vİ: venöz invazyon, İMVİ: intramural venöz invazyon, EMVİ: ektramural venöz invazyon



Şekil 12: Kaplan-Meier genel sağkalım analizinde venöz invazyon durumu ile genel sağkalım ilişkisi.



Şekil 13: Kaplan-Meier genel sağkalım analizinde venöz invazyon yerleşim yeri ile genel sağkalım ilişkisi.

Olguların klinikopatolojik bulguları ile hastalıksız sağkalım ilişkisi incelendiğinde; invazyon derinliği (pT) ile ortalama/ortanca genel sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p < 0.05$). Buna göre; invazyon derinliği pT1+pT2 olan grubun ortalama hastalıksız sağkalım süresi 36.5 ay iken, invazyon derinliği pT3+pT4 olan grubun 13.82 aydır ($p = 0.017$). Tümör diferansiasyon derecesi, lenf nodu evresi (pN), lenfatik invazyon ve perinöral invazyon ise ortalama/ortanca hastalıksız sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$) (Tablo 14)

Tablo 14: Klinikopatolojik bulguların hastalıksız sağkalım ile ilişkisi

		Hastalıksız sağkalım		
		Ortalama (%95 CI)	Median (%95 CI)	p
Tümör diferansiasyonu	İyi+orta	15,51 (11,54 - 19,48)	12 (10 - 14)	0,722
	Kötü	14,38 (8,84 - 19,92)	10 (6,48 - 13,52)	
	Genel	15,26 (11,96 - 18,55)	12 (9 - 15)	
pT	T1+T2	36,5 (16,98 - 56,02)	0 (0 - 0)	0,017
	T3+T4	13,82 (11,05 - 16,59)	11 (8,74 - 13,26)	
	Genel	15,26 (11,96 - 18,55)	12 (9 - 15)	
pN	N0	13,2 (6,6 - 19,8)	10 (3,56 - 16,44)	0,610
	N1	22,82 (15,7 - 29,93)	19 (12,1 - 25,9)	
	N2	13,03 (7,59 - 18,46)	11 (9,06 - 12,94)	
	N3	10,94 (6,38 - 15,5)	9 (6,39 - 11,61)	
	Genel	15,26 (11,96 - 18,55)	12 (9 - 15)	
Lenfatik invazyon	Yok	19,556 (11,578 - 27,534)	14 (4,974 - 23,026)	0,091
	Var	13,361 (10,334 - 16,388)	11 (9,54 - 12,46)	
	Genel	15,257 (11,96 - 18,554)	12 (9 - 15)	
Perinöral invazyon	Yok	18,966 (12,198 - 25,735)	15 (6,016 - 23,984)	0,165
	Var	13,424 (9,97 - 16,879)	11 (8,834 - 13,166)	
	Genel	15,257 (11,96 - 18,554)	12 (9 - 15)	
Metastaz durumu	Yok	---	---	---
	Var	---	---	
	Genel	---	---	
Tanı anındaki evre	Evre I	---	---	---
	Evre II	---	---	
	Evre III	---	---	
	Evre IV	---	---	
	Genel	---	---	

*Log rank testi

pT: invazyon derinliği, pN: lenf nodu evresi

TT ve Vİ'nin hastalıksız sağkalıma etkisi araştırıldığında; TT, Vİ durumu ve Vİ yerleşim yerinin ortalama/ortanca hastalıksız sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği saptandı ($p>0.050$). (Tablo 15)

Tablo 15: Tümör tomurcuklanması ve venöz invazyonun hastalıksız sağkalım ile ilişkisi.

		Hastalıksız sağkalım		
		Ortalama (%95 CI)	Median (%95 CI)	p
TT	Düşük	16,07 (10,89 - 21,25)	14 (7,79 - 20,21)	0,908
	Orta	15,14 (7,62 - 22,67)	11 (8,43 - 13,57)	
	Yüksek	14,95 (8,06 - 21,83)	11 (8,39 - 13,61)	
	Genel	15,58 (11,9 - 19,26)	12 (9,41 - 14,59)	
Vİ durumu	Yok	13,29 (9,9 - 16,68)	13 (10,24 - 15,76)	0,393
	Var	17,67 (11,49 - 23,86)	11 (8,97 - 13,03)	
	Genel	15,58 (11,9 - 19,26)	12 (9,41 - 14,59)	
Vİ yerleşim yeri	Yok	13,29 (9,9 - 16,68)	13 (10,24 - 15,76)	0,190
	İMVİ	29,8 (14,57 - 45,03)	34 (0 - 83,38)	
	EMVİ	13,67 (6,88 - 20,46)	10 (6,29 - 13,71)	
	İMVİ+EMVİ	16 (4,24 - 27,76)	10 (0 - 25,68)	
	Genel	15,58 (11,9 - 19,26)	12 (9,41 - 14,59)	

*Log rank testi

TT: tümör tomurcuklanması, İMVİ: intramural venöz invazyon, EMVİ: ektramural venöz invazyon

Olguların klinikopatolojik bulguları ile progresyonsuz sağkalım ilişkisi incelendiğinde; tümör diferansiasyon derecesi ile ortalama/ortanca progresyonsuz sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p < 0.05$). Buna göre; tümör diferansiasyon derecesi düşük (iyi+orta) olan olguların ortalama progresyonsuz sağkalım süresi 7 ay iken, yüksek (kötü) olan olguların 3 aydır ($p = 0.025$). İnvazyon derinliği (pT), lenf nodu evresi (pN), lenfatik invazyon ve perinöral invazyon ortalama/ortanca progresyonsuz sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$) (Tablo 16)

Tablo 16: Klinikopatolojik bulguların progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi.

		Progresyonsuz sağkalım		
		Ortalama (%95 CI)	Median (%95 CI)	p
Tümör diferansiasyonu	İyi+orta	7 (4,01 - 9,99)	6 (4,4 - 7,6)	0,025
	Kötü	3 (1,87 - 4,13)	3 (1,4 - 4,6)	
	Genel	5 (2,74 - 7,26)	4 (1,6 - 6,4)	
pT	T1+T2	---	---	---
	T3+T4	5 (2,74 - 7,26)	4 (1,6 - 6,4)	
	Genel	5 (2,74 - 7,26)	4 (1,6 - 6,4)	
pN	N0	---	---	0,079
	N1	5 (5 - 5)	5 (0 - 0)	
	N2	5,75 (2,72 - 8,78)	4 (1,06 - 6,94)	
	N3	2 (2 - 2)	2 (0 - 0)	
	Genel	5 (2,74 - 7,26)	4 (1,6 - 6,4)	
Lenfatik invazyon	Yok	---	---	0,646
	Var	4,8 (2,07 - 7,53)	4 (1,853 - 6,147)	
	Genel	5 (2,737 - 7,263)	4 (1,6 - 6,4)	
Perinöral invazyon	Yok	10 (10 - 10)	---	0,139
	Var	4 (2,614 - 5,386)	4 (1,853 - 6,147)	
	Genel	5 (2,737 - 7,263)	4 (1,6 - 6,4)	
Metastaz durumu	Yok	---	---	---
	Var	---	---	
	Genel	---	---	
Tanı anındaki evre	Evre I	---	---	---
	Evre II	---	---	
	Evre III	39,184 (29,088 - 49,281)	19 (15,234 - 22,766)	
	Evre IV	23,313 (12,005 - 34,62)	14 (4,2 - 23,8)	
	Genel	52,531 (44,752 - 60,31)	34 (24,106 - 43,894)	

*Log rank testi

pT: invazyon derinliği, pN: lenf nodu evresi

TT ve Vİ'nin progresyonsuz sağkalıma etkisi araştırıldığında; TT, Vİ durumu ve Vİ yerleşim yerinin ortalama/ortanca progresyonsuz sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği saptandı ($p>0.05$). (Tablo 17)

Tablo 17: Tümör tomurcuklanması ve venöz invazyonun progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi.

		Progresyonsuz sağkalım		
		Ortalama (%95 CI)	Median (%95 CI)	p
TT	Düşük	8 (4,08 - 11,92)	---	0,090
	Orta	3,5 (0,56 - 6,44)	---	
	Yüksek	5,75 (2,51 - 8,99)	5 (1,08 - 8,92)	
	Genel	8 (4,08 - 11,92)	---	
Vİ durumu	Yok	---	---	0,182
	Var	4,33 (1,98 - 6,69)	5 (0,2 - 9,8)	
	Genel	5,75 (2,51 - 8,99)	5 (1,08 - 8,92)	
Vİ yerleşim yeri	Yok	---	---	0,401
	İMVİ	---	---	
	EMVİ	4 (0,08 - 7,92)	---	
	İMVİ+EMVİ	---	---	
	Genel	5,75 (2,51 - 8,99)	5 (1,08 - 8,92)	

*Log rank testi

TT: tümör tomurcuklanması, İMVİ: intramural venöz invazyon, EMVİ: ektramural venöz invazyon

Genel sağkalıma etki eden önemli risk faktörlerini belirlemek için tek değişkenli (univariate) Cox regresyon analizi yapıldı. Tek değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı bulunan risk faktörleri ileri çok değişkenli (multivariate) Cox regresyon analiz yöntemiyle incelendi. Bu analizde TT; düşük/orta/yüksek skor ve düşük/orta+yüksek skor şeklinde 2 ana grup halinde analiz edildi. Tek değişkenli analiz sonucuna göre; tümör diferansiasyon derecesi, invazyon derinliği (pT), lenf nodu evresi (pN), lenfatik invazyon, perinöral invazyon, metastaz durumu, tanı anındaki evre, TT düşük/orta+yüksek skor, Vİ durumu, Vİ yerleşim yeri ve nüks durumu ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterdiği ve sonucunda olası prognostik faktörler olduğu saptanmıştır. Ancak anlamlılık gösteren risk faktörleri ileri çok değişkenli (multivariate) analiz yöntemi ile incelendiğinde, bu risk faktörlerinin bağımsız bir risk faktörü olmadığı saptanmıştır (p<0.05). (Tablo 18)

Tablo 18: Genel sağkalım süresine etki eden bağımsız prediktörlerin Cox regresyon ile analizi.

		Univariate analiz		Multivariate analiz	
		HR (%95 CI)	p	HR (%95 CI)	p
Tümör diferansiasyonu	İyi+orta	0,491 (0,322 - 0,751)	0,001		*
	Kötü	Referans			
pT	T1+T2	0,274 (0,146 - 0,513)	<0,001		*
	T3+T4	Referans			
pN	N0	0,324 (0,189 - 0,556)	<0,001	0,51 (0,21 - 1,235)	0,135
	N1	0,386 (0,23 - 0,65)	0,000	0,936 (0,513 - 1,708)	0,829
	N2	0,809 (0,499 - 1,313)	0,391		
	N3	Referans			
Lenfatik invazyon	Yok	0,492 (0,333 - 0,726)	<0,001	0,665 (0,405 - 1,092)	0,107
	Var	Referans			
Perinöral invazyon	Yok	0,594 (0,407 - 0,867)	0,007	0,95 (0,582 - 1,552)	0,838
	Var	Referans			
Metastaz durumu	Yok	0,341 (0,23 - 0,506)	<0,001	0,149 (0,013 - 1,707)	0,126
	Var	Referans			
Tanı anındaki evre	Evre I	0,154 (0,061 - 0,386)	<0,001	0,818 (0,055 - 12,106)	0,884
	Evre II	0,324 (0,172 - 0,613)	0,001	0,895 (0,095 - 8,444)	0,923
	Evre III	0,671 (0,374 - 1,204)	0,181	0,76 (0,084 - 6,885)	0,807
	Evre IV	Referans			
TT	Düşük	0,694 (0,467 - 1,03)	0,070		*
	Orta	1,155 (0,622 - 2,144)	0,649		
	Yüksek	Referans			
TT	Düşük	0,672 (0,465 - 0,973)	0,035		*
	Orta+Yüksek	Referans			
Vİ durumu	Yok	0,586 (0,398 - 0,865)	0,007	0,653 (0,265 - 1,609)	0,355

	Var	Referans			
Vİ yerleşim yeri	Yok	0,330 (0,169 - 0,645)	0,001		
	İMVİ	0,425 (0,176 - 1,023)	0,056	0,832 (0,288 - 2,403)	0,735
	EMVİ	0,537 (0,252 - 1,144)	0,107	0,645 (0,236 - 1,764)	0,393
	İMVİ+EMVİ	Referans			
Nüks durumu	Yok	0,355 (0,234 - 0,539)	<0,001	3,182 (0,267 - 37,861)	0,360
	Var	Referans			
Progresyon durumu	Yok	0,905 (0,26 - 3,142)	0,875		*
	Var	Referans			

*: non-calculable, HR: Hazard ratio, CI: confidence interval, TT: tümör tomurcuklanması, İMVİ: intramural venöz invazyon, EMVİ: ektramural venöz invazyon

Hastalıksız sağkalıma etki eden önemli risk faktörlerini belirlemek için tek değişkenli (univariate) Cox regresyon analizi yapıldı. Bu analizde TT; düşük/orta/yüksek skor ve düşük/orta+yüksek skor şeklinde 2 ana grup halinde analiz edildi. Tek değişkenli analiz sonucuna göre; invazyon derinliği (pT), TT düşük/orta+yüksek skor ve Vİ yerleşim yeri istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterdiği ve olası prognostik faktörler olduğu saptanmıştır (p<0.05). Ancak tek değişkenli analizde değişken yetersizliği nedeniyle anlamlı bulunan risk faktörleri için ileri çok değişkenli (multivariate) Cox regresyon analiz yöntemi uygulanamamıştır. (Tablo 19)

Tablo 19: Hastaliksız sağkalım süresine etki eden bağımsız prediktörlerin Cox regresyon ile analizi.

		Univariate analiz	
		HR (%95 CI)	P
Tümör diferansiasyonu	İyi+orta	0,890 (0,459 - 1,727)	0,731
	Kötü	Referans	
pT	T1+T2	0,135 (0,018 – 0,982)	0,048
	T3+T4	Referans	
pN	N0	0,84 (0,305 - 2,31)	0,735
	N1	0,382 (0,179 - 0,815)	0,013
	N2	0,827 (0,400 - 1,707)	0,607
	N3	Referans	
Lenfatik invazyon	Yok	0,785 (0,166 - 3,719)	0,760
	Var	Referans	
Perinöral invazyon	Yok	1,454 (0,329 - 6,425)	0,621
	Var	Referans	
Metastaz durumu	Yok	1,848 (0,33 - 10,354)	0,485
	Var	Referans	
Tanı anındaki evre	Evre I	0,913 (0,49 - 1,704)	0,776
	Evre II	1,051 (0,439 - 2,516)	0,911
	Evre III	1,486 (0,822 - 2,687)	0,190
	Evre IV	Referans	
TT	Düşük	0,694 (0,467 - 1,03)	0,070
	Orta	1,155 (0,622 - 2,144)	0,649
	Yüksek	Referans	
TT	Düşük	0,672 (0,465 - 0,973)	0,035
	Orta+yüksek	Referans	
Vİ durumu	Yok	0,905 (0,26 - 3,142)	0,875
	Var	Referans	
Vİ yerleşim yeri	Yok	0,330 (0,169 - 0,645)	0,001
	İMVİ	0,425 (0,176 - 1,023)	0,056
	EMVİ	0,537 (0,252 - 1,144)	0,107
	İMVİ+EMVİ	Referans	0,107
Nüks durumu	Yok	---	---
	Var	Referans	
	Var	Referans	

HR: Hazard ratio, CI: confidence interval, TT: tümör tomurcuklanması, İMVİ: intramural venöz invazyon, EMVİ: ektramural venöz invazyon

TARTIŞMA

Mide kanseri dünyada en sık görülen 5. kanser olup kansere bağlı ölümler arasında 4. sırada gelmektedir. Her yıl yaklaşık 1 milyon kişi mide kanseri tanısı almaktadır.²⁰ Mortalitenin yüksek olması, mide kanser olgularının geç evrede tanı almasına ve mevcut tedavi rejimlerine düşük oranda yanıt vermesine bağlanmaktadır.⁹³

Tümör invazyon derinliği, metastatik lenf nodu sayısı ve uzak metastaz durumuna dayalı yapılan TNM sınıflaması mide kanserli hastalarda prognozu ön görmeye en sık kullanılan yöntemdir. Bununla birlikte günümüzde birçok erken evre mide kanseri hastası hala hayatını kaybetmektedir. Bu sebeple farklı histolojik parametrelerin değerlendirilmesi, TNM sınıflamasının etkinliğini artırmaya yardımcı ve etkin tedaviden yararlanabilme ihtimali olan yüksek riskli hasta grubunun belirlenmesi konusunda da faydalı olabilir.⁸ Bu amaçla başka prognostik histopatolojik özellikler ortaya konulmuş olup, bunların içinde umut verici olanların arasında tümör tomurcuklanması ve venöz invazyon bulunmaktadır.

TT özellikle kolorektal karsinomların prognoz ve tedavisinde ilgi çeken ve kanser metastazının ilk adımı olarak kabul edilen yeni bir prognostik faktördür. Yüksek skorda TT; kolorektal karsinomlarda daha kötü sağkalım ve klinikopatolojik özelliklerle ilişkili bulunmuştur.² Daha da önemlisi kolorektal kanserlerde Avrupa ve Japonya kolorektal kanser tarama ve tanı kılavuzlarınca kabul edilmiş ve Union for International Cancer Control (UICC) tarafından resmi olarak tamamlayıcı prognostik faktör olarak tanımlanmıştır.^{94,95}

TT kolorektal karsinomlar dışında birçok kanser tipinde de araştırılmış olup bu çalışmalarda olumsuz prognostik faktörlerle ilişkili olduğu belirtilmiştir. GAK'larda literatürde bu konuda çok az sayıda çalışma vardır. GAK'ların önemli bir kısmını diffüz tipte mide karsinomları oluşturmaktadır. Diffüz tip mide karsinomu diskoheziv hücrelerle karakterize izole ve küçük tümör hücre grupları içerdiğinden dolayı bu karsinom tipinde TT'nin nasıl değerlendirilmesi gerektiği net değildir, çünkü tahmin edilebileceği gibi TT'nin bu kanser tipinde olmaması kaçınılmazdır. Literatürde de TT'nin GAK'ların tüm tiplerinde birlikte değerlendirilmesinin dezavantaj oluşturduğu bildirilmiştir.^{8,96} TT'nin intramukozal diffüz tip tümörlerde sıklıkla bulunması sebebiyle, tümör evresi gibi diğer prognostik faktörlerin diffüz tip tümörlerin prognozunu açıklamada TT'den daha önde geldiği belirtilmiştir. Ayrıca diffüz

tip tümörlerde TT tanımının yeterince açık olmaması nedeniyle bu faktörün sadece intestinal tip tümörlerde uygulanması tavsiye edilmiştir.^{8,96}

Literatürde GAK'larda TT'i intestinal, diffüz ve mikst tiplerde birlikte değerlendiren çalışmalara baktığımızda, Güllüoğlu ve ark. erken evre mide kanserlerinde (pT1a ve pT1b) TT varlığını, lenf nodu metastazı açısından bağımsız tek risk faktörü olarak saptamışlardır.⁶ Qi ve ark.'nın 2020 yılındaki çalışmasında intestinal ve mikst subtip GAK'larda TT, ITBCC'e göre düşük ve yüksek skor olarak sınıflandırılmıştır ve yüksek skor TT genel sağkalım açısından bağımsız prognostik faktör olarak saptanmıştır.⁹⁷ Ancak bu çalışmaların tümünde olguların neoadjuvan tedavi durumu belirtilmemiştir. İntestinal ve diffüz tip tümörleri birlikte değerlendiren Che ve ark.'nın çalışmasında olgular, ITBCC'e göre TT; düşük+orta skor / yüksek skor olarak analiz edilmiş ve TT'nin genel sağkalım ile anlamlı ilişkisi olduğu saptanmıştır.⁸⁹

GAK'larda TT'i değerlendirmiş tüm çalışmaları kohort olarak alan oldukça geniş olgu sayısına (2178 olgu) sahip bir metaanalizde; olgular intestinal tip ve tüm tipler olarak gruplandırılmıştır. Metaanalizde yer alan çalışmalarda TT için belirlenen eşik değerler ve değerlendirme metodları farklılık göstermekle birlikte olgular düşük ve yüksek skor olarak 2 gruba ayrılmıştır. Çalışma tüm klinik evre olguları içermekte olup neoadjuvan tedavi durumu belirtilmemiştir. Tüm tiplerde yüksek skor TT, 5-yıllık genel sağkalım ve tümör evresi ile ilişkili bulunmuştur. Yine aynı analizde sadece intestinal tip subgrupta TT değerlendirildiğinde, 5-yıllık genel sağkalım ile anlamlı ilişkisi bulunduğu belirtilmiştir. Diğer kanserlerle karşılaştırıldığında intestinal tip GAK'ların kolorektal kanserlerle histopatolojik morfolojilerinin benzer olduğu, Lauren klasifikasyonuna göre GAK'ların subtiplerinde TT'nin farklılık gösterebileceği, intestinal ve diffüz tip GAK'ların birlikte değerlendirilmesinin hatalı sonuçlara sebep olacağı ifade edilmiştir.⁹⁶

Sadece intestinal tip GAK'larda TT değerlendiren literatürde çok kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda farklı skorlama sistemleri ile TT değerlendirilmiştir. Gabbert ve ark. 'nın 1992 yılında yayınladığı çalışmada TT; tümör-hücre ayrışma fenomeni olarak tanımlanmıştır ve artan tümör-hücre ayrışmasının intestinal subtipde tümör boyutu, pT ve tümör diferansiasyon derecesinden bağımsız olarak azalan sağkalım ile ilişkili olduğunu saptanmıştır. Tek değişkenli ve çok değişkenli cox regresyon analizlerinde ise, TT'i vasküler invazyon ve lenf nodu tutulumu olmayan olgularda yüksek prognostik değeri olan yeni bir parametre olarak belirtmişlerdir.⁹⁸ Tanaka ve ark.'nın çalışmasında; sitokeratin ile boyanmış kesitlerde iyi ve

orta diferansiye adenokarsinomlarda TT değerlendirilmiş ve ROC (receiver operator characteristic) analiz yöntemiyle belirledikleri median 10 eşik değeri kullanılarak olgular düşük ve yüksek skor TT olarak gruplandırılmıştır. Yüksek skor TT; tümör boyutu, lenfovasküler invazyon, pT, lenf nodu metastaz varlığı, karaciğer metastazı ve evre ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olduğu saptanmıştır. ⁵ Evre 4 olguların dışlandığı ve neoadjuvan tedavi alan olguları içeren Olsen ve ark.'nın çalışmasında ise, 20x lik büyütmede 10 BBA taranarak kategorik skora ile TT ortanca değerine göre tümörler düşük ve yüksek skor (<1 ve ≥1, sırasıyla) olarak gruplandırılmıştır ve TT'nin pT, pN, perinöral invazyon, lenfovasküler invazyon ve nüks ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olduğu bulunmuştur. ⁷

TT'i çalışmamıza benzer şekilde sadece intestinal tip tümörlerde ITBCC'nin kolorektal kanserler için önerdiği kriterlere göre skorlayan çalışma sayısı ise iki adettir. Ulase ve ark.'nın çalışmasında neoadjuvan tedavi alan olgular dışlanmıştır ve TT; 1-yok, 2-düşük grup (düşük+orta skor), 3-yüksek grup (yüksek skor) olarak gruplandırılmıştır. Buna göre; TT ile tümör diferansiyasyon derecesi, pT, pN, klinik evre, lenfatik ve perinöral invazyon istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ayrıca genel sağkalım ve tümör-spesifik sağkalım, TT grupları arasında anlamlı farklılık göstermektedir. Ancak, TT'nin genel sağkalım ve tümör-spesifik sağkalım yönünden bağımsız prognostik faktör olmadığı belirtilmiştir. ⁹⁹ Bizim çalışmamız ise, Ulase ve ark.'nın çalışması ile yöntem olarak oldukça benzer özelliktedir. Çalışmamızda benzer şekilde, yüksek skor TT'nin pT, pN, tümör diferansiyasyon derecesi , lenfatik ve perinöral invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olduğu bulunmuştur ancak bağımsız prognostik faktör özelliği göstermediği saptanmıştır. Farklı olarak bizim çalışmamızda genel sağkalım ile TT arasında anlamlı ilişki yoktur. Bu farklılık, Ulase ve ark.'nın çalışmasında olgu sayısının biraz daha fazla olmasına veya TT hiç saptanmayan olguları ayrı bir grup olarak sınıflamasına bağlı olabilir. Kemi ve ark.'nın çalışmasında da TT; ITBCC'de kolorektal kanserler için önerilen kriterlere göre sadece intestinal subtip olgularda değerlendirilmiş ve TT'nin 5-yıllık genel sağkalım ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olduğu saptanmıştır. Ancak olguların neoadjuvan tedavi durumu belirtilmemiştir. ⁸ Bizim çalışmamız ile farklı sonuç göstermesi Kemi ve ark.'nın çalışmasının neoadjuvan tedavi alan olguları içeriyor olmasına bağlı olabilir.

Özetle; TT olumsuz prognostik faktör ve kötü gidişli sağkalımla ilişkili, üstelik H&E kesitlerle kolayca değerlendirilebilen, kolay ve ucuz bir yöntemdir. Literatürde net bir skora yöntemi olmaksızın, farklı skora yöntemleriyle bile TT değerlendirildiğinde benzer

sonuçlar elde edilmiştir ve TT'nin kötü prognostik parametrelerle ilişkili olduğu belirtilmiştir. Mevcut sonuçlar GAK'larda TT değerlendirilmesinin önemini doğrulamakta ve agresif tümör davranışı için iyi bir gösterge olduğu varsayımını desteklemektedir. Ancak mevcut çalışmaların farklı sayım yöntemleri ve farklı tümör subtiplerini içermesi GAK'larda TT değerlendirmesinin standardizasyona olan ihtiyaını ortaya koymaktadır.

Lenf nodu tutulumunu ngren lenfatik invazyonun aksine venöz invazyon yani büyük damar invazyonu, hematojen yolla karaciğer başta olmak üzere visseral metastazları n gören bir diğer önemli prognostik parametredir.⁹ Vİ'nin kolorektal kanserlerde hematojen metastaz ve sağkalım açısından bağımsız prognostik faktör olduğu bildirilen çalışmalar mevcuttur.^{10,87,100} özellikle evre 2 kolorektal kanserlerde adjuvan kemoterapi açısından onkoloğu yönlendirici bir faktördür. Ayrıca Vİ'nin yokluğu evre 3 kolorektal kanserli hastalarda daha iyi prognoza sahip alt grubu temsil edebilir.^{79,101}

KRK'larda 2000'li yılların başında geliştirilen sinoptik protokollerde lenfatik invazyon, EMVİ ve İMVİ'i tek bir faktör altında birleştiren “ lenfovasküler invazyon ” olarak yalnızca bir satır öğe mevcut olduğundan sıklıkla raporlarda eksik bildirilen bir bulgu idi, bu sebeple Vİ gastrointestinal sistem patolojisi alanında uzmanlaşmış patologlar tarafından bile yıllarca rapor edilmemiřtir¹⁰²; dolayısı ile Vİ'nin gerçek prevelansını belirlemek zordur. Kolorektal kanserlerde bildirilen Vİ insidansı %9 ile %90 arasında değişmekte olup bu geniş aralıktaki dağılımın; tanı kriterlerinin uygulanmasına, incelenen kesitlerin sayısına, özel boyaların kullanımına, patoloğun deneyimine ve özel ilgisine bağlı olduğu düşünülmektedir.^{87,103–108}

Ancak, Vİ'nin prognostik öneminin net olarak ortaya koyulmasıyla birlikte son güncel CAP protokolüne Vİ'nin özel olarak bildirilmesi şeklinde dahil edilmesiyle rapor edilme oranların artması öngörülmektedir. Gastrointestinal traktusun diğer karsinomlarında böyle bir ayırım henüz protokollerde yer almamaktadır.

Vİ çoğunlukla kolorektal kanserler olmak üzere özofagus, pankreas gibi çeşitli kanserlerde de araştırılmış olup literatürde GAK'larda yapılan çalışma sayısı oldukça kısıtlı sayıdadır. Tüm histolojik tipleri içeren erken evre mide kanserlerinde (pT1-Nx) Vİ araştıran bir çalışmada pT1-N0 ve pT1-N+ grup mide tümörleri istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Buna göre; pT1-N+ olan grupta Vİ varlığı nüks açısından bağımsız risk faktörü olarak saptanırken, pN0 olan grupta bağımsız risk faktörü olarak saptanmamıştır. Bu sebeple, lenf nodu tutulumu gösteren erken evre mide kanserlerinde Vİ pozitifliği, uzun dönem sağkalımda daha yüksek

nüks riskini ifade etmekte ve bu hastalarda postoperatif adjuvan kemoterapinin seçici uygulanmasının prognozu iyileştirebileceğini belirtilmektedir. ¹¹⁹ Kang ve ark.'nın çalışmasında tüm histolojik tipleri içeren erken evre mide kanserlerinde, lenfatik veya venöz invazyon varlığı lenf nodu tutulumu açısından bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır. Lenfatik ve venöz invazyonun birlikte pozitifliği ise, lenf nodu metastaz riskini dramatik olarak artırdığı ve bu sebeple, lenfatik ve venöz invazyonun lenf nodu tutulumu üzerine sinerjistik etkisi olabileceği ifade edilmiştir. ¹⁰⁹ Bizim çalışmamızda ise erken evre mide kanserleri sayısı 22 (%13.75) olgu ile kısıtlıdır. Olguların 5'i pN+ ve 17'si pN0 grubundadır. Tüm olguların biri pN0 diğeri pN+ grupta olmak üzere, sadece 2 olguda Vİ saptanmıştır ve farklı 1 olguda nüks meydana gelmiştir. Çalışmamızdaki bu örneklem grubu çok az sayıda olgudan oluştuğu için analiz için uygun değildir.

Nishibeppu ve ark.'nın çalışmasında; tüm histolojik tiplerde ve neoadjuvan tedavi almayan evre 3 GAK olgularında Vİ varlığı, daha kısa 5-yıllık genel sağkalım, hastalıksız sağkalım ve hematogen metastaz ile istatistiksel olarak ilişkili bulunmuştur, ayrıca hastalıksız sağkalım açısından tek bağımsız prognostik faktör olarak saptanmıştır. Bu sonuçların evre 3 olgularda Vİ saptanması durumunda daha yoğun adjuvan kemoterapi ve/veya moleküler hedefli tedaviler için yol gösterici olabileceği belirtilmiştir. ¹¹⁰ Woodham ve ark.'nın çalışmasında sadece neoadjuvan tedavi alan olgularda Vİ varlığı araştırılmıştır ve pT, perinöral invazyon ve lenfatik invazyon ile anlamlı ilişkisi olduğu bulunmuştur. ¹¹¹

Vİ saptanması amacıyla yardımcı olarak elastik doku boyaları (EVG, Movat pentakrom, vb.) kullanan literatürde kolorektal kanserlerde yapılmış çeşitli çalışmalar mevcuttur. ^{112,113} Bu çalışmalarda aslında H&E kesitlerde Vİ'yi saptamanın düşünüldüğü kadar kolay olmadığı belirtilmiştir. ^{12,114} H&E kesitlerde ipucu olabilecek “ öksüz arter bulgusu” ve “dilocik benzeri uzantı” ların aslında Vİ saptamak için yeterli olmayabileceği, bazen damarların belirgin venöz duvar kalmayacak şekilde tahrip olduğu durumların gözden kaçabileceği ifade edilmiştir. ¹¹⁴ Bu gibi durumlarda damar duvarının kalıntı elastik liflerinin saptanmasında elastik doku boyaları yardımcı olabilir. ¹² Kolorektal kanserlerde elastik doku boyalarıyla Vİ değerlendirilen çalışmalarda; elastik doku boyasının Vİ saptama oranlarında öncesi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış gözlemlenmiştir. ^{103,112,115} Ayrıca tek başına H&E kesitlerle Vİ saptanması ile elastik doku boyası ile Vİ saptanması karşılaştırıldığında, elastik doku boyası kullanımının sadece H&E ile değerlendirmenin aksine hastalıksız sağkalım ve kanser-spesifik sağkalım ile ilişki gösterdiği belirtilmiştir. ¹¹⁵ Tüm bu çalışmalardaki veriler

ışığında Vİ saptanmasında elastik doku boyalarının rutin pratikte kullanılması tavsiye edilmiştir. ^{103,112,115}

GAK'larda elastik doku boyası kullanılarak Vİ araştıran sadece iki çalışma mevcuttur. Araki ve ark.'ları Elastik van Gieson ile kesitlerdeki Vİ sayısını baz alarak Evre 1B (pT2, N0) GAK'ları değerlendirmişlerdir. Çalışmaya tüm histolojik tipler dahil edilmiş, neoadjuvan tedavi almayan olgular çıkartılmıştır. Olgular 4 gruba (Vi0-venöz invazyon yok, Vi1- tüm kesitlerde toplam 1 veya 2 adet venöz invazyon, Vi2-Vİ1 ve Vİ3 arası, Vi3- her kesitte 1 veya daha fazla sayıda venöz invazyon) ayrılmıştır. Vi2+vi3 grubunu genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım yönünden tek bağımsız prognostik faktör olarak bildirmişlerdir. Bu gruplama kompleks özellikte ve rutin pratiğe uygulanabilir gibi görünmemektedir. Ayrıca bu çalışmada dikkat çekici noktalardan birisi Vİ (vi1,vi2,vi3) saptanma oranının %77 olarak belirtilmesidir. Bu oran The Royal College of Pathologist kolorektal kanser raporlama protokolünde belirttiği %30 Vİ saptanma oranının oldukça üstünde kalmaktadır. ⁸¹ Bizim çalışmamızda Vİ saptanma oranı %31.3 olup The Royal College of Pathologist kolorektal kanser raporlama protokolünde belirttiği orana benzerdir. Araki ve ark. nın çalışmasındaki bu yüksek oran olguların diffüz tipi içermesinden kaynaklanıyor olabilir.

1990'lı yıllarda Victoria Mavisi ile yapılan İnada ve ark.'nın çalışmasında olguların %37'sinde Vİ saptanmıştır ve genel sağkalımla ilişkili bulunmuştur. ¹¹⁶ Sadece evre IB tümörleri içeren yukarıda bahsedilen Araki ve ark. çalışmasındaki Vİ saptanma oranı (%77), yine tüm histolojik tipleri ve üstelik tüm evre tümörleri içeren İnada ve ark.'nın bu çalışması ile kıyaslandığında oldukça yüksek oranda kalmaktadır. ^{116,117} Vİ saptanma oranlarındaki bu farklılık, olguların diffüz tipi (az koheziv karsinom, taşlı yüzük hücreli karsinom) içermesine bağlı gibi görünmemekte ve EVG boyasının değerlendirilmesindeki potansiyel tuzaklardan (peri/intermusküler elastik lifler, peritoneal elastik lamina^{12,82}) kaynaklanıyor olabilir. Sadece intestinal tip tümörleri içeren bizim çalışmamızda İnada ve ark. nın çalışmasına benzer şekilde Vİ saptanma oranı %31.3 oranında bulunmuştur.

Kolorektal kanserlerde yapılan çalışmalarda belirtildiği üzere elastik doku boyaları kullanılması Vİ saptanma oranlarını artırmaktadır. ^{12,112,115} Çalışmamızda benzer şekilde H&E kesitlerde lenfovasküler invazyon (lenfatik+vasküler invazyon) negatif olarak değerlendirilen toplam 75 olgunun 18'inde (%24) daha sonra EVG boyası ile Vİ saptanmıştır. Bu da güncel CAP protokolündeki küçük ve büyük damar invazyonunu tek bir şemsiye altında toplayan

lenfovasküler invazyon kategorisindeki olguların yaklaşık dörtte birinde damar invazyonun atlanacağı ihtimalini göstermektedir.

GAK'larda elastik doku boyası kullanılmadan yapılan daha önce bahsedilen diğer dört çalışmada, Vİ saptanma oranları %9,¹⁰⁹ %13.7¹¹⁹, %44,¹¹¹ ve %51¹¹⁰ olarak rapor edilmiştir. Kang ve ark.¹⁰⁹ ile Takeuchi ve ark.'nın¹¹⁹ belirttiği daha düşük oranlar (sırasıyla, %9 ve %13.7) kohortlarının sadece erken evre gastrik tümörleri kapsamına bağlı olabilir. Ancak diffüz tipleri de içeren Nishibeppu ve ark.¹¹⁰ ile Woodham ve ark.'nın¹¹¹ belirttiği sırasıyla %51 ve %44 oranları oldukça yüksektir. GAK'larda elastik doku boyası ile veya sadece H&E kesitlerle Vİ değerlendiren bu çalışmalar, Vİ saptanma oranının diffüz tiplerle artabileceği gibi genel olarak GAK'larda Vİ varlığı oranının kolorektal kanserlerden daha yüksek oranda seyredebileceği ihtimalini de işaret ediyor olabilir. Ancak Vİ saptanmasında elastik doku boyası kullanan çalışmalar da dahil olmak üzere çalışmalar çok kısıtlı olduğu için mevcut durumda GAK'larda beklenen Vİ oranı açısından ileri yorum yapılması güçtür.

Venöz invazyonun varlığı yanısıra bulunduğu lokalizasyonun da prognostik açıdan farklılık gösterdiğini belirten çalışmalar vardır. Kolorektal kanserlerde EMVİ'nin bağımsız prognostik faktör olduğunu gösterilmiş olup,¹¹ sadece İMVİ'nin prognostik önemine literatürde daha az değinilmiştir.^{11,87,118} Kolorektal kanserlerde yapılan bir çalışmada her evrede ayrı ayrı yalnızca İMVİ ve EMVİ/EMVİ+İMVİ olarak 2 grup şeklinde Vİ değerlendirilmiştir. Buna göre; evre 2, evre 3 ve evre 4 tümörlerde genel sağkalım açısından Vİ yerleşim yerine göre anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak evre 3 ve evre 4 tümörlerde Vİ varlığı ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmıştır. Evre 1 tümörlerde ise sayı yetersiz olduğu için analiz yapılamamıştır.¹¹⁸ Betge ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise; EMVİ, İMVİ'ye göre daha kötü progresyonsuz sağkalım ve hastalık-spesifik sağkalım ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.¹¹ GAK'larda Vİ yerleşim yerini göz önünde bulundurarak prognostik önemini araştıran çalışma bulunmamakta olup çalışmamız bu konuda literatürde ilk çalışmadır. Çalışmamızda; EMVİ ve İMVİ+EMVİ saptanması ile daha büyük tümör boyutu, artmış invazyon derinliği (pT) , perinöral invazyon varlığı, metastaz varlığı, olguların tanı anında ileri evrede bulunması, nüks ve progresyon gelişmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Vİ yerleşim yerinin hastaliksiz sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki göstermediği saptanmıştır. Ancak genel sağkalım açısından değerlendirildiğinde, olgular Vİ yerleşim yerine göre anlamlı farklılık göstermektedir. Sadece İMVİ ve sadece EMVİ'nin benzer genel sağkalım oranı gösterdiği

(sırasıyla ortalama; 35,89 ay ve 36,09 ay) ancak İMVİ+EMVİ'nin (ortalama 18,9 ay) birlikte saptanmasının genel sağkalımı anlamlı ölçüde azalttığı saptanmıştır ($p=0.015$). Sonuç olarak; GAK'larda EMVİ'nin tek başına veya İMVİ ile birlikte bulunması olumsuz prognostik faktörler ile ilişkiliyken, genel yaşam süresi açısından İMVİ ve EMVİ'nin birlikte bulunması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Dolayısı ile GAK'larda hem İMVİ hem EMVİ'nin saptanması ve raporlanması prognoz açısından önem arz ediyor görülmektedir. Ancak bu konudaki tek çalışma olan sonuçlarımızın farklı çalışmalarla desteklenmesine ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, literatürde GAK'larda TT çoğunlukla çeşitli skorlama yöntemleriyle heterojen gruplarda araştırılmıştır ve prognostik öneme sahip olduğu belirtilmiştir. Diffüz tip mide kanserlerinde tümörün kendi morfolojik (diskoheziv hücreler) özelliği sebebiyle TT değerlendirmek çelişkili gibi durmaktadır. Bu yüzden bazı yazarlar diffüz tipte TT değerlendirilmesini önermemektedir. Bu sebeple homojen grupta daha optimal sonuçları sağlaması adına çalışmamızda sadece intestinal tip GAK'lar değerlendirilmiştir. Ayrıca değerlendirmeye etki edebilecek tedavi faktörünü ortadan kaldırmak amacıyla neoadjuvan tedavi alan olgular çalışmamıza dahil edilmemiştir. TT skorlamasının sadece intestinal tip GAK'larda değerlendirilen ve güncel ITBCC'de önerilen kriterlere göre skorlayan üç çalışmadan biri olması çalışmamızın olumlu farklı yönlerinden biridir. Ancak TT'nin, GAK'larda özellikle hangi tümör tip tiplerinde bakılması gerektiğinin belirlenmesi ve standart bir skorlama sisteminin getirilmesi, çalışmalar arasındaki prognostik verileri kıyaslamaya olanak sağlayacaktır. Bu şekilde elde edilecek datalar ışığında TT'nin kolorektal kanserlerde olduğu gibi güncel CAP mide kanser raporlama protokollerine dahil edilmesine olanak sağlayacağını düşünmekteyiz.

Güncel CAP kanser raporlama protokollerinde, kolorektal kanser için güçlü bir prognostik belirteç olduğu saptanan Vİ'nin raporlanması önerilmektedir ancak GAK'lar için bu parametre açık değildir. GAK'larda Vİ'nin prognostik önemini araştıran bizim çalışmamız dışında altı adet çalışma mevcuttur. Çalışmamızın elastik doku boyası kullanılarak yapılmış olması ve venöz invazyonun yerleşim yerine göre intramural ve ektramural olarak değerlendiren ilk çalışma olması çalışmamızı öne çıkaran özellikleridir.

Çalışmamız ayrıca GAK'larda ITBCC kriterlerine dayanarak TT ve elastik doku boyası ile Vİ'yi birlikte değerlendiren ilk çalışmadır. Yüksek derece (orta+yüksek skor) TT ile Vİ varlığı istatistiksel olarak anlamlı ilişki göstermektedir ($p<0.005$). Bu veri ışığında, yüksek derece TT saptanması, önemli prognostik bir belirteç olan Vİ'yi kesitlerde ekstra dikkat

göstererek taramaya ve elastik doku boyası yardımı ile saptamaya yöneltici bir faktör gibi görünmektedir. Sonuç olarak TT ve elastik boyayla saptanmış Vİ, GAK'larda önemli prognostik belirteç olarak gözükmekte olup, çalışmamızın sonuçlarının daha uzun takip sürelerine sahip ve daha çok sayıda olgu içeren geniş serilerde araştırılarak desteklenmesinin faydalı olacağı kanısındayız.



SONUÇ VE ÖNERİLER

- Çalışmamızda 160 gastrik adenokarsinom olgusunda tümör tomurcuklanması ve elastik boyayla saptanmış venöz invazyonun klinikopatolojik parametreler ve sağkalım ile ilişkisi incelenmiştir.
- Yüksek skorda tümör tomurcuklanması ile daha yüksek tümör derecesi, daha yüksek pT ve pN, daha sık lenfatik invazyon ve perinöral invazyon varlığının istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olduğu saptanmıştır.
- Venöz invazyon varlığı ile müsinöz subtip, daha büyük tümör boyutu, daha yüksek pT ve pN, daha sık perinöral invazyon, metastaz varlığı ve nüks gelişiminin istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olduğu saptanmıştır.
- Venöz invazyon yerleşim yeri ile histolojik subtip, tümör boyutu, invazyon derinliği, perinöral invazyon, metastaz varlığı, tanı anındaki evre, nüks ve progresyon gelişiminin istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olduğu saptanmıştır.
- Venöz invazyon varlığı ile tümör tomurcuklanması skorlamasının istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olduğu saptanmıştır.
- Venöz invazyon durumu ve venöz invazyon yerleşim yerinin genel sağkalım ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olduğu saptanmıştır.
- Tümör tomurcuklanması ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.
- Klinikopatolojik parametrelerden tümör diferansiasyon derecesi, pT, pN, lenfatik invazyon, perinöral invazyon, metastaz varlığı ve tanı anındaki evrenin genel sağkalım ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olduğu saptanmıştır.
- Tümör tomurcuklanması, venöz invazyon durumu ve venöz invazyon yerleşim yeri ile hastalıksız sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.
- Klinikopatolojik parametrelerden pT'nin hastalıksız sağkalım ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olduğu saptanmıştır.
- Tümör tomurcuklanması, venöz invazyon durumu ve venöz invazyon yerleşim yeri ile progresyonsuz sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

- Klinikopatolojik parametrelerden tümör diferansiasyon derecesinin progresyonsuz sağkalım ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olduğu saptanmıştır.
- Genel sağkalım açısından tek değişkenli regresyon analizinde tümör diferansiasyon derecesi, pT, pN, lenfatik invazyon, perinöral invazyon, metastaz durumu, tanı anındaki evre, nüks gelişimi, venöz invazyon durumu ve venöz invazyon yerleşim yeri olası potansiyel prognostik faktör olarak saptanmıştır ancak ileri çok değişkenli regresyon analizinde hiçbir bağımsız prognostik faktör olarak saptanmamıştır.
- Hastalıksız sağkalım açısından tek değişkenli regresyon analizinde pT, pN, tümör tomurcuklanması ve venöz invazyon yerleşim yeri olası prognostik faktör olarak saptanmıştır ancak tek değişkenli regresyon analizinde değişken yetersizliği nedeniyle anlamlı bulunan risk faktörleri için ileri çok değişkenli regresyon analiz yöntemi uygulanamamıştır.
- Sonuç olarak, GAK'larda TT ve Vİ agresif klinikopatolojik özellikler ile istatistiksel olarak ilişkili histomorfolojik bulgulardır. Vİ daha kötü genel sağkalım ile ilişkili bulunmuş olup TT skorlaşmasının genel sağkalım üzerine etkisi istatistiksel olarak saptanmamıştır. Literatürde GAK'larda TT ve Vİ ile ilişkili çalışma sayısı oldukça kısıtlıdır ve bu çalışmalar TT skorlama yöntemleri ve olgu popülasyonları açısından farklılıklar göstermektedir. Çalışmamızda sadece intestinal tip GAK'larda TT değerlendirilmesi, elastik doku boyası kullanılarak Vİ saptanması, Vİ lokalizasyonu göz önüne alarak değerlendirme yapılması ve iki önemli prognostik faktör olan TT ve Vİ ilişkisini araştırılması olumlu yönleridir. GAK'larda, TT ve Vİ'nin prognostik önemlerinin daha iyi aydınlatılabilmesi için standardize edilmiş kriterlerle, daha geniş ve daha uzun takip sürelerine sahip serilerde yapılacak olan çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

Mide intestinal tip adenokarsinomlarda venöz invazyon ve tümör tomurcuklanmasının prognostik önemi

Giriş: Gastrik adenokarsinom dünyada kansere bağlı ölümlerin sık sebeplerinden biridir. Lauren sınıflamasına göre intestinal, diffüz ve mikst tip olarak sınıflandırılabilir. Çalışmalarda kolon ve özofagus gibi çeşitli intestinal tümörlerde tümör tomurcuklanmasının lenf nodu metastazı ve rekürrens açısından prediktif faktör olduğu ve olumsuz prognostik faktörlerle ilişkili olduğu bildirilmektedir. Venöz invazyon da özellikle kolorektal karsinomlar olmak üzere hematojen metastaz ve sağkalım ile ilişkili bağımsız prognostik faktör olarak bildirilmektedir.

Amaç: İntestinal tip gastrik adenokarsinomlarda ITBCC’de (International Tumor Budding Consensus Conference) önerilen kriterlere göre tümör tomurcuklanmasını değerlendirmek , elastik doku boyası ile venöz invazyon varlığını saptamak, tümör tomurcuklanması ile venöz invazyonun klinikopatolojik parametrelerle ilişkisini analiz etmek ve bulguların genel sağkalım, hastalıksız sağkalım ve progresyonsuz sağkalıma etkisini ortaya koymaktır.

Materyal ve metod: Çalışmamıza kliniğimizde 1 Ocak 2011-31 Aralık 2018 tarihleri arasında mide rezeksiyon materyallerinde intestinal tip mide adenokarsinom tanısı almış 160 olgu dahil edildi. Neoadjuvan tedavi alan 21 olgu, Patoloji Kliniği arşivinde lamalarına/bloklarına ulaşılamayan 47 olgu ve başka bir primer kanser tanısı olan 11 olgu çalışmaya dahil edilmedi. Olguların demografik, klinikopatolojik ve sağkalım verileri hastanemiz veritabanından kaydedildi. Her olgudan muhtemel venöz invazyon alanını temsil edebilecek 2 adet tümör bloğu Elastik van Gieson histokimyasal boyası uygulanmak üzere seçildi. Olgular tümör tomurcuklanması skorlaması, venöz invazyon varlığı ve venöz invazyon yerleşim yeri açısından değerlendirildi.

Bulgular : Yüksek skorda tümör tomurcuklanması ile yüksek histolojik derece, invazyon derinliği ve lenf nodu metastaz evresi, lenfatik invazyon ve perinöral invazyon varlığının istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olduğu saptanmıştır. Venöz invazyon varlığı ile münöz

subtip, daha büyük tümör boyutu, daha yüksek pT ve pN, daha sık perinöral invazyon, metastaz varlığı ve nüks gelişiminin istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olduğu saptanmıştır. Venöz invazyon yerleşim yerinin histolojik subtip, tümör boyutu, invazyon derinliği, perinöral invazyon, metastaz varlığı, tanı anındaki evre, nüks ve progresyon gelişimi ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olduğu saptanmıştır. Venöz invazyon durumu ve venöz invazyon yerleşim yerinin genel sağkalım ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olduğu saptanmıştır. Tümör tomurcuklanması ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi saptanmamıştır. Tümör tomurcuklanması, venöz invazyon durumu ve venöz invazyon yerleşim yeri ile hastalıksız ve progresyonsuz sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Sonuç: Gastrik adenokarsinomlarda tümör tomurcuklanması ve venöz invazyon kötü klinikopatolojik özelliklerle ilişki göstermektedir. Venöz invazyon varlığı ve venöz invazyon yerleşim yeri genel sağkalıma etkili prognostik faktörler olarak görünmektedir.

Anahtar kelimeler: gastrik adenokarsinom, intestinal tip, tümör tomurcuklanması, venöz invazyon, elastik van gieson

ABSTRACT

Prognostic significance of tumor budding and venous invasion in intestinal type of gastric adenocarcinomas

Introduction: Gastric adenocarcinoma is a common cause of cancer-related death worldwide. According to Lauren classification it can be classified as intestinal, diffuse or mixed type. Studies have reported the tumor budding in several cancers such as colon and esophagus to predict nodal metastasis and recurrence and also be relationship with adverse prognostic factors. Venous invasion have been reported as an established independent prognostic indicator of hematogenous metastasis and survival especially in colorectal carcinomas.

Objectives: We aimed to evaluate the tumor budding according to the criteria recommended in ITBCC (International Tumor Budding Consensus Conference), to investigate the detection of venous invasion with elastic tissue stain, and distribution of venous invasion according to the location and also to analyze the relationship between tumor budding and venous invasion with clinicopathological parameters and overall survival, disease-free survival, progression-free survival.

Materials and methods: 160 intestinal type gastric adenocarcinoma cases which were diagnosed in gastric resection materials between January 2008 and December 2018 were included in the study. Twenty-one cases who received neoadjuvant chemotherapy, forty-seven cases whose slides/blocks could not be reached in the achieve of the clinic and eleven cases with another primary cancer diagnosis were excluded from the study. Demographical, clinicopathological and survival data were obtained from the hospital database. Two tumor blocks representing the probable venous invasion area were selected for Elastic van Gieson histochemical staining for each case. The cases were evaluated in terms of tumor budding scoring, presence of venous invasion and location of venous invasion.

Results: High-score tumor budding was statistically significant with higher histologic grade, pT, pN, lymphatic invasion and perineural invasion. Presence of venous invasion was statistically significant with mucinous subtype, larger tumor size, higher pT and pN, perineural invasion, presence of metastases and recurrence. Distribution of venous invasion according to the location were in relation with histologic subtype, tumor size, pT, perineural invasion, presence of metastases, stage at diagnosis, recurrence and progression statistically. Presence of venous invasion and location of venous invasion were statistically significant with overall survival. Tumor budding and venous invasion did not show statistically significance with disease-free survival and progression-free survival.

Conclusion: Our findings showed the prognostic significance of tumor budding and venous invasion in gastric adenocarcinomas. Venous invasion positivity and distribution of venous invasion according to the location seem to be an effective prognostic factors especially on overall survival.

Key words: gastric adenocarcinoma, intestinal type, tumor budding, venous invasion, elastic van gieson

KAYNAKLAR

1. Kim B, Cho SJ. Endoscopic Screening and Surveillance for Gastric Cancer. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. Published online 2021. doi:10.1016/j.giec.2021.03.004
2. Dao T Van, Nguyen C Van, Nguyen QT, et al. Evaluation of Tumor Budding in Predicting Survival for Gastric Carcinoma Patients in Vietnam. *Cancer Control*. Published online 2020. doi:10.1177/1073274820968883
3. Ueno H, Murphy J, Jass JR, Mochizuki H, Talbot IC. Tumour “budding” as an index to estimate the potential of aggressiveness in rectal cancer. *Histopathology*. Published online 2002. doi:10.1046/j.1365-2559.2002.01324.x
4. Lugli A, Kirsch R, Ajioka Y, et al. Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016. *Mod Pathol*. Published online 2017. doi:10.1038/modpathol.2017.46
5. Tanaka K, Shimura T, Kitajima T, et al. Tropomyosin-related receptor kinase B at the invasive front and tumour cell dedifferentiation in gastric cancer. *Br J Cancer*. Published online 2014. doi:10.1038/bjc.2014.228
6. Gulluoglu M, Yegen G, Ozluk Y, et al. Tumor budding is independently predictive for lymph node involvement in early gastric cancer. *Int J Surg Pathol*. Published online 2015. doi:10.1177/1066896915581200
7. Olsen S, Jin L, Fields RC, Yan Y, Nalbantoglu Ilk. Tumor budding in intestinal-type gastric adenocarcinoma is associated with nodal metastasis and recurrence. *Hum Pathol*. Published online 2017. doi:10.1016/j.humpath.2017.03.021
8. Kemi N, Eskuri M, Ikäläinen J, Karttunen TJ, Kauppila JH. Tumor budding and prognosis in gastric adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*. Published online 2019. doi:10.1097/PAS.0000000000001181

9. Talbot IC, Ritchie S, Leighton MH, Hughes AO, Bussey HJR, Morson BC. The clinical significance of invasion of veins by rectal cancer. *Br J Surg*. Published online 1980. doi:10.1002/bjs.1800670619
10. Knudsen JB, Nilsson T, Sprechler M, Johansen Å, Christensen N. Venous and nerve invasion as prognostic factors in postoperative survival of patients with resectable cancer of the rectum. *Dis Colon Rectum*. Published online 1983. doi:10.1007/BF02552975
11. Betge J, Pollheimer MJ, Lindtner RA, et al. Intramural and extramural vascular invasion in colorectal cancer: Prognostic significance and quality of pathology reporting. *Cancer*. Published online 2012. doi:10.1002/cncr.26310
12. Kirsch R, Messenger DE, Riddell RH, et al. Venous invasion in colorectal cancer: Impact of an elastin stain on detection and interobserver agreement among gastrointestinal and nongastrointestinal pathologists. *Am J Surg Pathol*. Published online 2013. doi:10.1097/PAS.0b013e31826a92cd
13. Mills SE. *Histology for Pathologists: Fourth Edition.*; 2012.
14. Odze RD, Goldblum JR. Odze and Goldblum surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract, and pancreas. In: *Elsevier Health Sciences*. ; 2014.
15. Mackintosh CE, Kreel L. Anatomy and radiology of the areae gastricae. *Gut*. Published online 1977. doi:10.1136/gut.18.11.855
16. Lehnert T, Erlandson RA, Decosse JJ. Lymph and blood capillaries of the human gastric mucosa. A morphologic basis for metastasis in early gastric carcinoma. *Gastroenterology*. Published online 1985. doi:10.1016/0016-5085(85)90192-1
17. Matsuyama M, Suzuki H. Differentiation of immature mucous cells into parietal, argyrophil, and chief cells in stomach grafts. *Science (80-)*. Published online 1970. doi:10.1126/science.169.3943.385
18. Genta RM, Hamner HW, Graham DY. Gastric lymphoid follicles in *Helicobacter pylori* infection: Frequency, distribution, and response to triple therapy. *Hum Pathol*. Published online 1993. doi:10.1016/0046-8177(93)90235-9
19. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. Published online 2020. doi:10.1111/his.13975
20. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA*

- Cancer J Clin*. Published online 2021. doi:10.3322/caac.21660
21. Demir G, Unsal D, Zengin N, et al. Analysis of resected gastric cancer in Turkish population. *Hepatogastroenterology*. Published online 2014.
 22. Kolonel LN, Hankin JH, Nomura AM. Multiethnic studies of diet, nutrition, and cancer in Hawaii. *Princess Takamatsu Symp*. Published online 1985.
 23. Liu X, Meltzer SJ. Gastric Cancer in the Era of Precision Medicine. *CMGH*. Published online 2017. doi:10.1016/j.jcmgh.2017.02.003
 24. Ishaq S, Nunn L. Helicobacter pylori and gastric cancer: A state of the art review. *Gastroenterol Hepatol from Bed to Bench*. Published online 2015. doi:10.22037/ghfbb.v8iSupplement.653
 25. Ansari S, Yamaoka Y. Helicobacter pylori virulence factors exploiting gastric colonization and its pathogenicity. *Toxins (Basel)*. Published online 2019. doi:10.3390/toxins11110677
 26. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, et al. Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. Published online 2017. doi:10.1053/j.gastro.2017.04.022
 27. Machlowska J, Baj J, Sitarz M, Maciejewski R, Sitarz R. Gastric cancer: Epidemiology, risk factors, classification, genomic characteristics and treatment strategies. *Int J Mol Sci*. Published online 2020. doi:10.3390/ijms21114012
 28. Murphy G, Pfeiffer R, Camargo MC, Rabkin CS. Meta-analysis Shows That Prevalence of Epstein-Barr Virus-Positive Gastric Cancer Differs Based on Sex and Anatomic Location. *Gastroenterology*. Published online 2009. doi:10.1053/j.gastro.2009.05.001
 29. Matsunou H, Konishi F, Hori H, et al. Characteristics of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma with lymphoid stroma in Japan. *Cancer*. Published online 1996. doi:10.1002/(SICI)1097-0142(19960515)77:10<1998::AID-CNCR6>3.0.CO;2-D
 30. van Beek J, zur Hausen A, Kranenbarg EK, et al. EBV-positive gastric adenocarcinomas: A distinct clinicopathologic entity with a low frequency of lymph node involvement. *J Clin Oncol*. Published online 2004. doi:10.1200/JCO.2004.08.061
 31. Praud D, Rota M, Pelucchi C, et al. Cigarette smoking and gastric cancer in the Stomach Cancer Pooling (StoP) Project. *Eur J Cancer Prev*. Published online 2018. doi:10.1097/CEJ.0000000000000290

32. Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A, et al. Smoking and gastric cancer: Systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes Control*. Published online 2008. doi:10.1007/s10552-008-9132-y
33. Freedman ND, Abnet CC, Leitzmann MF, et al. A prospective study of tobacco, alcohol, and the risk of esophageal and gastric cancer subtypes. *Am J Epidemiol*. Published online 2007. doi:10.1093/aje/kwm051
34. Moy KA, Fan Y, Wang R, Gao YT, Yu MC, Yuan JM. Alcohol and tobacco use in relation to gastric cancer: A prospective study of men in Shanghai, China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. Published online 2010. doi:10.1158/1055-9965.EPI-10-0362
35. Ma K, Baloch Z, He TT, Xia X. Alcohol consumption and gastric cancer risk: A meta-analysis. *Med Sci Monit*. Published online 2017. doi:10.12659/MSM.899423
36. Kim J, Cho YA, Choi WJ, Jeong SH. Gene-diet interactions in gastric cancer risk: A systematic review. *World J Gastroenterol*. Published online 2014. doi:10.3748/wjg.v20.i28.9600
37. Tsugane S, Sasazuki S. Diet and the risk of gastric cancer: Review of epidemiological evidence. In: *Gastric Cancer*. ; 2007. doi:10.1007/s10120-007-0420-0
38. X. F, J. W, X. H, et al. Landscape of dietary factors associated with risk of gastric cancer: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Cancer*. Published online 2015.
39. Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, van Grieken NC, Lordick F. Gastric cancer. *Lancet*. Published online 2020. doi:10.1016/S0140-6736(20)31288-5
40. van der Post RS, Oliveira C, Guilford P, Carneiro F. Hereditary gastric cancer: what's new? Update 2013–2018. *Fam Cancer*. Published online 2019. doi:10.1007/s10689-019-00127-7
41. Erratum: Hereditary diffuse gastric cancer syndrome: CDH1 mutations and beyond (JAMA Oncology (2015) DOI: 10.1001/jamaoncol.2014.168). *JAMA Oncol*. Published online 2015. doi:10.1001/jamaoncol.2015.0410
42. Majewski IJ, Kluijt I, Cats A, et al. An α -E-catenin (CTNNA1) mutation in hereditary diffuse gastric cancer. *J Pathol*. Published online 2013. doi:10.1002/path.4152
43. Rocha JP, Gullo I, Wen X, et al. Pathological features of total gastrectomy specimens

- from asymptomatic hereditary diffuse gastric cancer patients and implications for clinical management. *Histopathology*. Published online 2018. doi:10.1111/his.13715
44. Oliveira C, Pinheiro H, Figueiredo J, Seruca R, Carneiro F. Familial gastric cancer: Genetic susceptibility, pathology, and implications for management. *Lancet Oncol*. Published online 2015. doi:10.1016/S1470-2045(14)71016-2
 45. Choi YJ, Kim N. Gastric cancer and family history. *Korean J Intern Med*. Published online 2016. doi:10.3904/kjim.2016.147
 46. Colvin H, Yamamoto K, Wada N, Mori M. Hereditary Gastric Cancer Syndromes. *Surg Oncol Clin N Am*. Published online 2015. doi:10.1016/j.soc.2015.06.002
 47. Capelle LG, Van Grieken NCT, Lingsma HF, et al. Risk and Epidemiological Time Trends of Gastric Cancer in Lynch Syndrome Carriers in The Netherlands. *Gastroenterology*. Published online 2010. doi:10.1053/j.gastro.2009.10.051
 48. Masciari S, Dewanwala A, Stoffel EM, et al. Gastric cancer in individuals with Li-Fraumeni syndrome. *Genet Med*. Published online 2011. doi:10.1097/GIM.0b013e31821628b6
 49. Lipton L, Tomlinson I. The genetics of FAP and FAP-like syndromes. *Fam Cancer*. Published online 2006. doi:10.1007/s10689-005-5673-3
 50. Lynch HT, Grady W, Suriano G, Huntsman D. Gastric cancer: New genetic developments. In: *Journal of Surgical Oncology*. ; 2005. doi:10.1002/jso.20214
 51. Van Lier MGF, Wagner A, Mathus-Vliegen EMH, Kuipers EJ, Steyerberg EW, Van Leerdam ME. High cancer risk in peutz-jeghers syndrome: A systematic review and surveillance recommendations. *Am J Gastroenterol*. Published online 2010. doi:10.1038/ajg.2009.725
 52. Van Lier MGF, Westerman AM, Wagner A, et al. High cancer risk and increased mortality in patients with Peutz - Jeghers syndrome. *Gut*. Published online 2011. doi:10.1136/gut.2010.223750
 53. Allen BA, Terdiman JP. Hereditary polyposis syndromes and hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Bailliere's Best Pract Res Clin Gastroenterol*. Published online 2003. doi:10.1016/S1521-6918(02)00149-X
 54. Monahan KJ, Hopkins L. Diagnosis and management of hereditary gastric cancer. *Recent Results Cancer Res*. Published online 2016. doi:10.1007/978-3-319-29998-3_4

55. Correa P, Piazuolo MB. The gastric precancerous cascade. *J Dig Dis*. Published online 2012. doi:10.1111/j.1751-2980.2011.00550.x
56. Li Y, Xia R, Zhang B, Li C. Chronic atrophic gastritis: A review. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*. Published online 2018. doi:10.1615/JEnvironPatholToxicolOncol.2018026839
57. Hall SN, Appelman HD. Autoimmune gastritis. In: *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. ; 2019. doi:10.5858/arpa.2019-0345-RA
58. Lash RH, Lauwers GY, Odze RD, Genta RM. Inflammatory Disorders of the Stomach. In: *Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas*. ; 2009. doi:10.1016/B978-141604059-0.50015-1
59. Kulnigg-Dabsch S. Autoimmungastritis. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. Published online 2016. doi:10.1007/s10354-016-0515-5
60. Kamada T, Maruyama Y, Monobe Y, Haruma K. Endoscopic features and clinical importance of autoimmune gastritis. *Dig Endosc*. Published online 2021. doi:10.1111/den.14175
61. Correa P. A Human Model of Gastric Carcinogenesis. *Cancer Res*. Published online 1986.
62. Correa P. Gastric Cancer. Overview. *Gastroenterol Clin North Am*. Published online 2013. doi:10.1016/j.gtc.2013.01.002
63. LAURÉN P. THE TWO HISTOLOGICAL MAIN TYPES OF GASTRIC CARCINOMA: DIFFUSE AND SO-CALLED INTESTINAL-TYPE CARCINOMA. *Acta Pathol Microbiol Scand*. Published online 1965. doi:10.1111/apm.1965.64.1.31
64. Waldum HL, Fossmark R. Types of gastric carcinomas. *Int J Mol Sci*. Published online 2018. doi:10.3390/ijms19124109
65. Hoda SA, Patel A. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. *Am J Clin Pathol*. Published online 2018. doi:10.1093/ajcp/aqy016
66. Chu PG, Weiss LM. Immunohistochemical characterization of signet-ring cell carcinomas of the stomach, breast, and colon. *Am J Clin Pathol*. Published online 2004. doi:10.1309/A09ERYMFR64NERDW
67. American Joint Committee on Cancer. The ajcc cancer staging manual, 8th edition. *Am Coll Surg*. Published online 2018.

68. Bass AJ, Thorsson V, Shmulevich I, et al. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. Published online 2014. doi:10.1038/nature13480
69. Ma C, Patel K, Singhi AD, et al. Programmed death-ligand 1 expression is common in gastric cancer associated with Epstein-Barr virus or microsatellite instability. *Am J Surg Pathol*. Published online 2016. doi:10.1097/PAS.0000000000000698
70. Tirino G, Pompella L, Petrillo A, et al. What's new in gastric cancer: The therapeutic implications of molecular classifications and future perspectives. *Int J Mol Sci*. Published online 2018. doi:10.3390/ijms19092659
71. Johnston FM, Beckman M. Updates on Management of Gastric Cancer. *Curr Oncol Rep*. Published online 2019. doi:10.1007/s11912-019-0820-4
72. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer. *N Engl J Med*. Published online 2006. doi:10.1056/nejmoa055531
73. Russo AE, Strong VE. Gastric cancer etiology and management in Asia and the west. *Annu Rev Med*. Published online 2019. doi:10.1146/annurev-med-081117-043436
74. Zhu Z, Gong Y, Xu H. Clinical and pathological staging of gastric cancer: Current perspectives and implications. *Eur J Surg Oncol*. Published online 2020. doi:10.1016/j.ejso.2020.06.006
75. Lee E, Chae Y, Kim I, Choi J, Yeom B, Leong ASY. Prognostic relevance of immunohistochemically detected lymph node micrometastasis in patients with gastric carcinoma. *Cancer*. Published online 2002. doi:10.1002/cncr.10562
76. Lee CC, Wu CW, Lo SS, et al. Survival predictors in patients with node-negative gastric carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. Published online 2007. doi:10.1111/j.1440-1746.2006.04488.x
77. Zhao B, Lv W, Mei D, et al. Perineural invasion as a predictive factor for survival outcome in gastric cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Pathol*. Published online 2020. doi:10.1136/jclinpath-2019-206372
78. Kim MA, Lee HS, Yang HK, Kim WH. Clinicopathologic and protein expression differences between cardia carcinoma and noncardia carcinoma of the stomach. *Cancer*. Published online 2005. doi:10.1002/cncr.20966
79. Roxburgh CSD, Mcmillan DC, Richards CH, et al. The clinical utility of the combination

- of T stage and venous invasion to predict survival in patients undergoing surgery for colorectal cancer. *Ann Surg.* Published online 2014. doi:10.1097/SLA.0000000000000229
80. Kirsch R, Assarzagdegan N, Messenger DE, et al. The impact of knowledge transfer on the detection of venous invasion in colorectal cancer. *Hum Pathol.* Published online 2017. doi:10.1016/j.humpath.2017.07.004
 81. Loughrey M, Quirke P, Shepherd NA. Standards and datasets for reporting cancers Dataset for histopathological reporting of colorectal cancer September 2018. *R Coll Pathol.* Published online 2018.
 82. Messenger DE, Driman DK, Kirsch R. Developments in the assessment of venous invasion in colorectal cancer: Implications for future practice and patient outcome. *Hum Pathol.* Published online 2012. doi:10.1016/j.humpath.2011.11.015
 83. Maughan NJ, Morris E, Forman D, Quirke P. The validity of the Royal College of Pathologists' colorectal cancer minimum dataset within a population. *Br J Cancer.* Published online 2007. doi:10.1038/sj.bjc.6604036
 84. Roxburgh CSD, McMillan DC, Anderson JH, McKee RF, Horgan PG, Foulis AK. Elastica staining for venous invasion results in superior prediction of cancer-specific survival in colorectal cancer. *Ann Surg.* Published online 2010. doi:10.1097/SLA.0b013e3181f1c60d
 85. Petersen VC, Baxter KJ, Love SB, Shepherd NA. Identification of objective pathological prognostic determinants and models of prognosis in Dukes' B colon cancer. *Gut.* Published online 2002. doi:10.1136/gut.51.1.65
 86. Minsky B, Mies C. The clinical significance of vascular invasion in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum.* Published online 1989.
 87. TALBOT IC, RITCHIE S, LEIGHTON M, HUGHES AO, BUSSEY HJR, MORSON BC. Invasion of veins by carcinoma of rectum: method of detection, histological features and significance. *Histopathology.* Published online 1981. doi:10.1111/j.1365-2559.1981.tb01774.x
 88. Dawson H, Kirsch R, Driman DK, Messenger DE, Assarzagdegan N, Riddell RH. Optimizing the detection of venous invasion in colorectal cancer: The Ontario, Canada, experience and beyond. *Front Oncol.* Published online 2014.

doi:10.3389/fonc.2014.00354

89. Che K, Zhao Y, Qu X, et al. Prognostic significance of tumor budding and single cell invasion in gastric adenocarcinoma. *Onco Targets Ther*. Published online 2017. doi:10.2147/OTT.S127762
90. Zlobec I, Lugli A. Epithelial mesenchymal transition and tumor budding in aggressive colorectal cancer: tumor budding as oncotarget. *Oncotarget*. Published online 2010. doi:10.18632/oncotarget.199
91. Yamaguchi Y, Ishii G, Kojima M, et al. Histopathologic features of the tumor budding in adenocarcinoma of the lung: Tumor budding as an index to predict the potential aggressiveness. *J Thorac Oncol*. Published online 2010. doi:10.1097/JTO.0b013e3181eaf2f3
92. Brown M, Sillah K, Griffiths EA, et al. Tumour budding and a low host inflammatory response are associated with a poor prognosis in oesophageal and gastro-oesophageal junction cancers. *Histopathology*. Published online 2010. doi:10.1111/j.1365-2559.2010.03559.x
93. Gullo I, Carneiro F, Oliveira C, Almeida GM. Heterogeneity in Gastric Cancer: From Pure Morphology to Molecular Classifications. *Pathobiology*. Published online 2018. doi:10.1159/000473881
94. Watanabe T, Itabashi M, Shimada Y, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2010 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol*. Published online 2012. doi:10.1007/s10147-011-0315-2
95. Von Karsa L, Patnick J, Segnan N, et al. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis: Overview and introduction to the full Supplement publication. *Endoscopy*. Published online 2013. doi:10.1055/s-0032-1325997
96. Guo YX, Zhang ZZ, Zhao G, Zhao EH. Prognostic and pathological impact of tumor budding in gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastrointest Oncol*. Published online 2019. doi:10.4251/wjgo.v11.i10.898
97. Qi B, Liu L, Pan Y, Xu S, Li J. Prognostic significance of peritumoural and intratumoural budding in intestinal-type gastric adenocarcinoma. *Arab J Gastroenterol*. Published online 2020. doi:10.1016/j.ajg.2020.04.005

98. Gabbert HE, Meier S, Gerharz CD, Hommel G. Tumor-cell dissociation at the invasion front: A new prognostic parameter in gastric cancer patients. *Int J Cancer*. Published online 1992. doi:10.1002/ijc.2910500208
99. Ulase D, Heckl S, Behrens HM, Krüger S, Röcken C. Prognostic significance of tumour budding assessed in gastric carcinoma according to the criteria of the International Tumour Budding Consensus Conference. *Histopathology*. Published online 2020. doi:10.1111/his.13997
100. Horn A, Dahl O, Morild I. Venous and neural invasion as predictors of recurrence in rectal adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum*. Published online 1991. doi:10.1007/BF02051074
101. Cyr D, Akder A, Shivji S, et al. P-133 Extramural venous invasion detected with an elastin stain is a powerful predictor of cancer-specific mortality in STAGE I-IIIB resected colorectal cancer. *Ann Oncol*. Published online 2020. doi:10.1016/j.annonc.2020.04.215
102. Quirke P, Morris E. Reporting colorectal cancer [3]. *Histopathology*. Published online 2007. doi:10.1111/j.1365-2559.2007.02803.x
103. Abdulkader M, Abdulla K, Rakha E, Kaye P. Routine elastic staining assists detection of vascular invasion in colorectal cancer. *Histopathology*. Published online 2006. doi:10.1111/j.1365-2559.2006.02533.x
104. Dirschmid K, Sterlacci W, Wöll E, Tschann P, Rhomberg M, Offner F. Incidence of extramural venous invasion in colorectal carcinoma as determined at the invasive tumor front and its prognostic impact. *Hum Pathol*. Published online 2019. doi:10.1016/j.humpath.2018.11.031
105. Krasna MJ, Flancbaum L, Cody RP, Shneibaum S, Ari G Ben. Vascular and neural invasion in colorectal carcinoma. Incidence and prognostic significance. *Cancer*. Published online 1988. doi:10.1002/1097-0142(19880301)61:5<1018::AID-CNCR2820610527>3.0.CO;2-H
106. Merkel S, Wein A, Gnther K, Papadopoulos T, Hohenberger W, Hermanek P. High-risk groups of patients with Stage II colon carcinoma. *Cancer*. Published online 2001. doi:10.1002/1097-0142(20010915)92:6<1435::AID-CNCR1467>3.0.CO;2-N
107. Messerini L, Cianchi F, Cortesini C, Comin CE. Incidence and prognostic significance

- of occult tumor cells in lymph nodes from patients with stage IIA colorectal carcinoma. *Hum Pathol*. Published online 2006. doi:10.1016/j.humpath.2006.04.023
108. Ouchi K, Sugawara T, Ono H, et al. Histologic features and clinical significance of venous invasion in colorectal carcinoma with hepatic metastasis. *Cancer*. Published online 1996. doi:10.1002/(SICI)1097-0142(19961201)78:11<2313::AID-CNCR7>3.0.CO;2-N
 109. Kang HJ, Chung H, Kim SG, et al. Synergistic Effect of Lymphatic Invasion and Venous Invasion on the Risk of Lymph Node Metastasis in Patients with Non-Curative Endoscopic Resection of Early Gastric Cancer. *J Gastrointest Surg*. Published online 2020. doi:10.1007/s11605-019-04302-0
 110. Nishibeppu K, Komatsu S, Ichikawa D, et al. Venous invasion as a risk factor for recurrence after gastrectomy followed by chemotherapy for stage III gastric cancer. *BMC Cancer*. Published online 2018. doi:10.1186/s12885-018-4052-z
 111. Woodham BL, Chmelo J, Donohoe CL, Madhavan A, Phillips AW. Prognostic Significance of Lymphatic, Venous and Perineural Invasion After Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Gastric Adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. Published online 2020. doi:10.1245/s10434-020-08389-7
 112. Howlett CJ, Tweedie EJ, Driman DK. Use of an elastic stain to show venous invasion in colorectal carcinoma: A simple technique for detection of an important prognostic factor. *J Clin Pathol*. Published online 2009. doi:10.1136/jcp.2009.065615
 113. Sato T, Ueno H, Mochizuki H, et al. Objective criteria for the grading of venous invasion in colorectal cancer. *Am J Surg Pathol*. Published online 2010. doi:10.1097/PAS.0b013e3181d296ef
 114. Streutker CJ. Extramural Venous Invasion in Patients with Locally Advanced Esophageal Cancer: A Reminder to Pathologists to Look Harder. *Ann Surg Oncol*. Published online 2018. doi:10.1245/s10434-018-6473-y
 115. Sari A, Cyr DP, Brar A, et al. Routine Elastin Staining in Surgically Resected Colorectal Cancer. *Am J Surg Pathol*. Published online 2022. doi:10.1097/pas.0000000000001790
 116. Inada K, Shimokawa K, Ikeda T, Ozeki Y. The clinical significance of venous invasion in cancer of the stomach. *Jpn J Surg*. Published online 1990. doi:10.1007/BF02471011
 117. Araki I, Hosoda K, Yamashita K, et al. Prognostic impact of venous invasion in stage IB

- node-negative gastric cancer. *Gastric Cancer*. Published online 2015. doi:10.1007/s10120-014-0362-2
118. Gibson KM, Chan C, Chapuis PH, Dent OF, Bokey L. Mural and extramural venous invasion and prognosis in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. Published online 2014. doi:10.1097/DCR.0000000000000162
119. Takeuchi A, Ojima T, Katsuda M, Hayata K, Goda T, Kitadani J, Tominaga S, Fukuda N, Nakai T, Yamaue H. Venous Invasion Is a Risk Factor for Recurrence of pT1 Gastric Cancer with Lymph Node Metastasis. *J Gastrointest Surg*. 2022 Jan 10. doi: 10.1007/s11605-021-05238-0. Epub ahead of print. PMID: 35013879.
120. College of American Pathologists. Protocol for the Examination of Resection Specimens From Patients With Primary Carcinoma of the Colon and Rectum [Internet]. 2020 [cited 2020 Aug 30]. Available from: <https://documents.cap.org/protocols/cp-gilower-colonrectum-resection-20-4100.pdf>

