



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

DR. ABDURRAHMAN YURTASLAN ANKARA ONKOLOJİ

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

TIBBİ PATOLOJİ KLİNİĞİ

**MİDE ADENOKARSİNOMLARINDA, MASPİN İMMÜN  
EKSPRESYONUNUN HİSTOMORFOLOJİK  
BULGULAR VE PROGNOTİK PARAMETRELER İLE  
İLİŞKİSİ**

**Dr. Diğdem KURUKAFA**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA/2024**



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

DR. ABDURRAHMAN YURTASLAN ANKARA ONKOLOJİ

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

TIBBİ PATOLOJİ KLİNİĞİ

**MİDE ADENOKARSİNOMLARINDA, MASPİN İMMÜN  
EKSPRESYONUNUN HİSTOMORFOLOJİK  
BULGULAR VE PROGNOSTİK PARAMETRELER İLE  
İLİŞKİSİ**

**Dr. Diğdem KURUKAFA**

**Tez Danışmanı**

**Doç. Dr. Fatma MARKOÇ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA/2024**

## TEŞEKKÜR

Bu çalışma süresince bana yol gösteren, uzmanlık eğitimim boyunca bilgisini ve tecrübesini esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Fatma MARKOÇ'a teşekkürlerimi sunarım. Eğitim sürecimde bilgi ve tecrübelerinden çok şey öğrendiğim, çalışmanın proje yürütücüsü olan Eğitim Sorumlumuz Prof. Dr. Sibel YENİDÜNYA'ya gösterdiği hoşgörü ve anlayışı için teşekkür ederim. Çalışma için tüm olanakları sunan İdari Sorumlumuz Uzm. Dr. Aykut ONURSEVER'e tüm destekleri için teşekkür ederim.

Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji EAH Tıbbi Patoloji bölümünde geçirdiğim uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen, öğrenme heyecanımı artıran, yeniliklere ve paylaşma açık bir patolog olmama vesile olan, bilgi ve tecrübelerine saygı duyduğum bölümümüzün hocalarına, eğitim görevlilerine ve uzmanlarına çok teşekkür ederim.

Asistanlık sürecinin daha keyifli geçmesini sağlayan, birlikte uyum içinde çalıştığımız, sevgili asistan arkadaşlarıma yanımda oldukları her an için teşekkür ederim.

Bölümümüzde, güler yüzlü ve enerji dolu bir mesai ortamı sunan ve çalışmanın çeşitli aşamalarında emeğini esirgemeyen, işini özveriyle yapan tüm laboratuvar çalışanlarımıza teşekkür ederim. Çalışmanın istatistiksel analizine katkı sağlayan Arş. Gör. Zeynep KÜÇÜKAKÇALI'ya teşekkür ederim.

Tıp eğitimim boyunca desteğini esirgemeyen, patolojiyle tanışmama vesile olan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Emine ŞAMDANCI'ya tüm emekleri için teşekkür ederim.

Çalışmaya maddi destek sağlayan Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Birimine teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan sevgili aileme, beni hep kıymetli hissettiren dostum Begüm'e en içten teşekkürlerimi sunarım. Bu başarıyı, tüm zorluklara rağmen okumam için her fırsatı sunan, sabrına ve merhametine hayran olduğum sevgili annem Gülay ŞAHİN'e ithaf ederim.

***Dr. Diğdem KURUKAFA***

***Ankara, 2024***

# İÇİNDEKİLER

|                                                                                 |     |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----|
| TEŞEKKÜR .....                                                                  | i   |
| İÇİNDEKİLER .....                                                               | ii  |
| KISALTMALAR .....                                                               | v   |
| ŞEKİLLER DİZİNİ .....                                                           | vi  |
| TABLolar DİZİNİ .....                                                           | vii |
| RESİMLER DİZİNİ .....                                                           | ix  |
| ÖZET.....                                                                       | x   |
| ABSTRACT .....                                                                  | xii |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ .....                                                          | 1   |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                                                          | 2   |
| 2.1. MİDE ADENOKARSİNOMU .....                                                  | 2   |
| 2.1.1. İnsidans ve Epidemiyoloji.....                                           | 2   |
| 2.1.2. Etyoloji ve Risk Faktörleri .....                                        | 2   |
| 2.1.3. Patogenez .....                                                          | 3   |
| 2.1.4. Makroskopik Özellikler .....                                             | 4   |
| 2.1.5. Tümör Lokalizasyonu .....                                                | 4   |
| 2.1.6. Sınıflandırma.....                                                       | 5   |
| 2.1.7. Histomorfolojik Özellikler .....                                         | 7   |
| 2.1.8. Histolojik Grade .....                                                   | 10  |
| 2.1.9. Tümör yayılımı.....                                                      | 10  |
| 2.1.10. Evreleme .....                                                          | 10  |
| 2.1.11. Prognostik ve Prediktif Faktörler .....                                 | 12  |
| 2.2. MİDE ADENOKARSİNOMLARINDA YENİ PROGNOSTİK VE<br>PREDİKTİF BELİRTEÇLER..... | 14  |
| 2.2.1. Tümör Stroma Oranı .....                                                 | 14  |
| 2.2.2. Tümör İnfiltrate Eden Lenfositler .....                                  | 15  |
| 2.2.3. Tümör Tomurcuklanması.....                                               | 16  |
| 2.2.4. Maspın.....                                                              | 17  |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....                                                      | 19  |
| 3.1. ETİK KURUL.....                                                            | 19  |

|                                                                                         |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 3.2. OLGU SEÇİMİ .....                                                                  | 19        |
| 3.3. HİSTOMORFOLOJİK VE KLİNİK DEĞERLENDİRME .....                                      | 19        |
| 3.3.1. Tümör Stroma Oranı .....                                                         | 20        |
| 3.3.2. Tümör Tomurcuklanması.....                                                       | 22        |
| 3.3.3. Tümör İnfiltrate Eden Lenfosit (TİL) Yüzdesi .....                               | 22        |
| 3.3.4. Tümör Mikroçevre Skoru.....                                                      | 22        |
| 3.4. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL ÇALIŞMA.....                                                   | 23        |
| 3.4.1. Maspın.....                                                                      | 23        |
| 3.4.2. c-erbB-2.....                                                                    | 26        |
| 3.4.3. Mismatch Repair /Mikrosatellit İnstabilite .....                                 | 27        |
| 3.5. SAĞKALIM.....                                                                      | 28        |
| 3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ .....                                                         | 28        |
| <b>4. BULGULAR .....</b>                                                                | <b>29</b> |
| 4.1. MASPİN EKSPRESYONU İLE KLİNİKOPATOLOJİK VERİLERİN<br>KORELASYONU .....             | 32        |
| 4.2. TÜMÖR STROMA ORANI İLE KLİNİKOPATOLOJİK VERİLERİN<br>KORELASYONU.....              | 36        |
| 4.3. TÜMÖR İNFİLTRE EDEN LENFOSİTLER İLE KLİNİKOPATOLOJİK<br>VERİLERİN KORELASYONU..... | 39        |
| 4.4. TÜMÖR TOMURCUKLANMASI İLE KLİNİKOPATOLOJİK<br>VERİLERİN KORELASYONU .....          | 42        |
| 4.5. TÜMÖR MİKROÇEVRE SKORU İLE KLİNİKOPATOLOJİK<br>VERİLERİN KORELASYONU.....          | 44        |
| 4.7. EKSTRAMURAL VASKÜLER İNVAZYON İLE KLİNİKOPATOLOJİK<br>VERİLERİN KORELASYONU.....   | 46        |
| 4.7. LENFOVASKÜLER İNVAZYON İLE KLİNİKOPATOLOJİK<br>VERİLERİN KORELASYONU.....          | 47        |
| 4.8. PERİNÖRAL İNVAZYON İLE KLİNİKOPATOLOJİK VERİLERİN<br>KORELASYONU .....             | 48        |
| 4.9. c-erbB-2 EKSPRESYONU İLE KLİNİKOPATOLOJİK VERİLERİN<br>KORELASYONU .....           | 49        |
| 4.10. MİKROSATELLİT İNSTABİLİTE İLE KLİNİKOPATOLOJİK<br>VERİLERİN KORELASYONU.....      | 50        |
| 4.11. SAĞKALIM ANALİZİ .....                                                            | 52        |
| <b>5. TARTIŞMA .....</b>                                                                | <b>62</b> |
| <b>6. SONUÇLAR .....</b>                                                                | <b>73</b> |

|                                     |           |
|-------------------------------------|-----------|
| <b>7. KAYNAKLAR .....</b>           | <b>76</b> |
| <b>8. ÖZGEÇMİŞ.....</b>             | <b>83</b> |
| <b>9. EKLER.....</b>                | <b>85</b> |
| Ek-1. Tez Konusu Onay Formu .....   | 85        |
| Ek-2. Etik Kurul Onay Belgesi ..... | 90        |



## KISALTMALAR

|                |                                          |
|----------------|------------------------------------------|
| <b>ACRG</b>    | : Asian Cancer Research Group            |
| <b>AJCC</b>    | : American Joint Committee on Cancer     |
| <b>dMMR</b>    | : deficient Mismatch Repair              |
| <b>DSÖ</b>     | : Dünya Sağlık Örgütü                    |
| <b>GÖB</b>     | : Gastroözofageal Bileşke                |
| <b>H&amp;E</b> | : Hematoksilen ve eozin                  |
| <b>MMR</b>     | : Mismatch Repair                        |
| <b>MSI</b>     | : Mikrosatellit-instabil                 |
| <b>MSS</b>     | : Mikrosatellit-stabil                   |
| <b>PCR</b>     | : Polimeraz Zincir Reaksiyonu            |
| <b>pMMR</b>    | : proficient Mismatch Repair             |
| <b>TCGA</b>    | : The Cancer Genom Atlas                 |
| <b>TİL</b>     | : Tümör İnfitre Eden Lenfositler         |
| <b>TSO</b>     | : Tümör Stroma Oranı                     |
| <b>TT</b>      | : Tümör Tomurcuklanması                  |
| <b>UICC</b>    | : Union for International Cancer Control |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

**Şekil 1.** A ve B tümörlerinde mide, C tümöründe evreleme özofagus gibi yapılır ..... 5

**Şekil 2.** Mide adenokarsinomlarının histolojik ve moleküler sınıflandırılması..... 6



## TABLÖLAR DİZİNİ

|                                                                                                                    |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1.</b> Mide adenokarsinomları pTNM evreleme sistemi.....                                                  | 11 |
| <b>Tablo 2.</b> Tümör stroma oranı skollama sistemi.....                                                           | 21 |
| <b>Tablo 3.</b> Tümör mikroçevre skoru.....                                                                        | 23 |
| <b>Tablo 4.</b> Maspin kombine boyanma skoru .....                                                                 | 24 |
| <b>Tablo 5.</b> Maspin subsellüler boyanma paterni.....                                                            | 24 |
| <b>Tablo 6.</b> Her2 ekspresyonunun rezeksiyon materyallerinde değerdendirilmesi .....                             | 26 |
| <b>Tablo 7.</b> Betimleyici analiz sonuçları.....                                                                  | 30 |
| <b>Tablo 8.</b> Maspin boyanma skoru analiz sonuçları .....                                                        | 33 |
| <b>Tablo 9.</b> Maspin subsellüler ekspresyonu ve maspin ekspresyon dağılımı analiz sonuçları .....                | 35 |
| <b>Tablo 10.</b> Maspin ekspresyon paternleri ile İkili TSO skorunun karşılaştırılması....                         | 36 |
| <b>Tablo 11.</b> Tümör stroma oranı analiz sonuçları .....                                                         | 38 |
| <b>Tablo 12.</b> Ortalama TSO ve invazyon kenarı TSO ilişki analizi.....                                           | 39 |
| <b>Tablo 13.</b> Tümör infiltre eden lenfositlerin analiz sonuçları .....                                          | 41 |
| <b>Tablo 14.</b> Tümör tomurcuklanması analiz sonuçları.....                                                       | 43 |
| <b>Tablo 15.</b> Tümör mikroçevre skoru analiz sonuçları .....                                                     | 45 |
| <b>Tablo 16.</b> Ekstramural vasküler invazyon, lenfovasküler invazyon ve perinöral invazyon analiz sonuçları..... | 47 |
| <b>Tablo 17.</b> c-erbB-2 ve mikrosatellit instabilite durumu analiz sonuçları .....                               | 51 |
| <b>Tablo 18.</b> Tanı yaşı ve genel sağkalım analizi .....                                                         | 52 |
| <b>Tablo 19.</b> Patolojik evre ve genel sağkalım analizi .....                                                    | 53 |
| <b>Tablo 20.</b> pT evresi ve genel sağkalım analizi .....                                                         | 54 |
| <b>Tablo 11.</b> pN evresi ve genel sağkalım analizi.....                                                          | 55 |
| <b>Tablo 22.</b> pM evresi ve genel sağkalım analizi .....                                                         | 56 |
| <b>Tablo 23.</b> Histolojik tip ve genel sağkalım analizi .....                                                    | 57 |

|                                                                                 |    |
|---------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 24.</b> Histolojik grade ve genel sağkalım analizi .....               | 58 |
| <b>Tablo 25.</b> Ekstramural vasküler invazyonu ve genel sağkalım analizi ..... | 59 |
| <b>Tablo 26.</b> Lenfovasküler invazyon ve genel sağkalım analizi .....         | 60 |
| <b>Tablo 27.</b> Perinöral invazyon ve genel sağkalım analizi .....             | 61 |



## RESİMLER DİZİNİ

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Resim 1.</b> a) Tübüler adenokarsinom, b) Papiller adenokarsinom, c) Taşlı yüzük hücreli poorly koheziv karsinom, d) Poorly koheziv karsinom-NOS, e,f) Müsinöz adenokarsinom, g) Hepatoid adenokarsinom, h) Mikropapiller adenokarsinom (Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji EAH)..... | 7  |
| <b>Resim 2.</b> Tümör stroma oranı A) %80, B) %60, C) %50, D) %40, E) %20, F) %10 (Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji EAH).....                                                                                                                                                          | 21 |
| <b>Resim 3.</b> Maspın subsellüler boyanma paternleri: a) nükleer, b) sitoplazmik, c) mikst.....                                                                                                                                                                                                | 25 |
| <b>Resim 4.</b> Tümör içi maspin ekspresyon dağılım paterni: a) Tümör yüzeyinde zayıf maspin ekspresyonu, b) a'daki tümörün invaziv kenarındaki kuvvetli maspin ekspresyonu, c) Tümör yüzeyinde kuvvetli, invaziv kenarda zayıf maspin ekspresyonu .....                                        | 25 |
| <b>Resim 5.</b> c-erbB2 ekspresyonu: a) Skor 1, b) Skor 2, c) Skor 3.....                                                                                                                                                                                                                       | 26 |
| <b>Resim 6.</b> dMMR durumu: PMS2 ve MLH 1 ekspresyon kaybı, MSH2 ve MSH6 normal paternde ekspresyon.....                                                                                                                                                                                       | 27 |

## ÖZET

### MİDE ADENOKARSİNOMLARINDA, MASPİN İMMÜN EKSPRESYONUNUN HİSTOMORFOLOJİK BULGULAR VE PROGNOSTİK PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ

**Amaç:** Mide adenokarsinomları, en yaygın kansere bağlı ölüm nedenlerinden birisidir. Erken tanı ve tedavide önemli ilerlemelere rağmen sağkalım oranı düşüktür. Aynı evredeki hastaların tedavi yanıtı ve prognozu farklı olabilmektedir. Bu durum, yeni prognostik ve prediktif belirteçlere ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Tümör süpresör protein olan maspin ve tümör mikroçevresinin prognostik ve prediktif rolü hakkında çalışmalar umut vadetmektedir.

Çalışmamız, maspinin mide adenokarsinomlarındaki ekspresyonu ve ekspresyon paternlerini değerlendirmeyi ve tümör mikroçevresini ifade eden tümör stroma oranı (TSO) tümör infiltre eden lenfositler (TİL) ve tümör tomurcuklanması (TT) gibi histomorfolojik belirteçler ile karşılaştırarak prognostik rolünü kapsamlı bir şekilde ele almayı amaçlamaktadır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamızda 259 mide adenokarsinom vakasının DSÖ 2019 sınıflandırmasına göre pTNM evreleri ve histolojik tipleri belirlendi. İmmünohistokimyasal yöntemlerle maspin ekspresyonu yaygınlık, şiddet ve subsellüler lokalizasyonu dikkate alınarak değerlendirildi. Tümörün yüzeyi ile en derin invazyon alanı arasındaki maspin ekspresyon şiddeti karşılaştırıldı. H&E boyalı preparatlarda TSO, TİL ve TT değerlendirildi.

**Bulgular:** 11 (%4,24) vaka maspin negatif, 248 (%95,76) vaka maspin pozitif. Maspin boyanma yaygınlığı ve şiddeti arttıkça tümör invazyon derinliğinde artış izlendi. Nükleer ekspresyon diffüz tipte, sitoplazmik ekspresyon intestinal tipte, mikst ekspresyon müsinöz tipte daha sıklıkla görüldü. Maspin ile TSO, TİL ve TT arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi. Yüksek TSO; ileri evre, artmış invazyon derinliği, EVI varlığı, LVI varlığı ve PNI varlığı ile ilişkili bulundu. TSO arttıkça, TT artarken TİL oranı azaldı. Tümör mikroçevre skoru arttıkça LVI ve PNI görülme

sıklığı arttı. c-erbB-2 pozitifliği kötü prognostik faktörler ile, dMMR ise iyi prognostik faktörler ile ilişkili bulundu. Genel sağkalım ile ilişkili prognostik bir belirteç saptanmadı.

**Sonuçlar:** Bulgularımız maspin ekspresyon artışının kötü prognoz ile ilişkili olduğunu desteklemektedir. Tümör heterojenitesinden etkilenmeyen TSO, TT ve TİL'den daha güçlü prognostik faktör olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** maspin, mide adenokarsinomu, tümör stroma oranı, TİL, tümör tomurcuklanması



## ABSTRACT

### THE CORRELATION BETWEEN IMMUNOHISTOCHEMICAL EXPRESSION OF MASPIN AND HISTOMORPHOLOGICAL AND PROGNOSTIC PARAMETERS IN GASTRIC ADENOCARCINOMAS

**Aim:** Gastric adenocarcinomas are one of the most common causes of cancer-related deaths. Although there have been notable improvements in early diagnosis and treatment modalities, the survival rate is still low. The treatment response and prognosis of patients at the same stage can vary. This situation indicates that new prognostic and predictive markers are needed. Studies on the prognostic and predictive roles of the tumor suppressor protein maspin and the tumor microenvironment are promising.

We aim to research the prognostic role of maspin in gastric adenocarcinomas by evaluating its expression and expression patterns in tumor tissue and comparing them with histomorphological features such as tumor stroma ratio (TSR), tumor-infiltrating lymphocytes (TILs), and tumor budding (TB) that represent the tumor microenvironment.

**Materials and Methods:** The 259 gastric adenocarcinoma cases were classified for pTNM stages and histological types according to the WHO 2019 classification. Maspin expression was evaluated using immunohistochemical methods, taking into account a percentage of stained cells, intensity, and subcellular localization. The intensity of maspin expression between the surface of the tumor and the deepest area of invasion was compared. TSR, TILs, and TB were evaluated in H&E stained preparations.

**Results:** 11 (4.24%) cases were maspin negative, and 248 (95.76%) cases were maspin positive. As the percentage of stained cells and intensity of maspin staining were correlated with greater tumor invasion depth. Nuclear expression was predominated in the diffuse type, as cytoplasmic expression in the intestinal type, and mixed expression in the mucinous type. A statistically significant association

was not established between maspin and TSR, TILs, and TB. High TSR was correlated with advanced stage, greater invasion depth, and the presence of EVI, LVI, and PNI. In cases with a high TSR, a high TB score was observed while a low TILs ratio was noted. A higher tumor microenvironment score was associated with a higher frequency of LVI and PNI. There was a correlation between c-erbB2 positivity and poor prognostic factors, whereas dMMR was associated with favorable prognostic factors. Overall survival rates was not affected by the prognostic markers that we examined.

**Conclusions:** Our findings support that increased maspin expression is associated with poor prognosis. TSR which is not affected by tumor heterogeneity, may be a stronger prognostic factor than TB and TILs.

**Keywords:** gastric adenocarcinoma, maspin, tumor stroma ratio, TILs, tumor budding

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mide adenokarsinomları, kansere bağlı en yaygın ölüm nedenlerinden birisidir. Bu hastalarda tedavi kararı için TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır. Histolojik tip, histolojik grade gibi histomorfolojik bulgular ile prognoz tayini yapılmaktadır. Ancak aynı evredeki hastaların tedavi yanıtı ve sağkalım oranlarındaki farklılıklar yeni prognostik ve prediktif belirteçlere ihtiyaç olduğunu göstermektedir (1).

Maspin hücre adezyonu, apoptoz ve anjiogeneze süreçlerinde etkili bir serin proteaz inhibitörüdür (2). Maspinin onkojenik rolü, polimorfik formlar, epigenetik faktörler ve sinyal yolları ile etkileşimi gibi birçok faktöre bağlıdır (3). Maspinin hücre içindeki ifade düzeyi ve lokalizasyonu tümör süpresör veya onkojenik yönde davranışını belirleyen en önemli faktörlerdir (4).

Maspin bir tümör süpresör protein olarak bilinmesine rağmen mide adenokarsinomlarındaki rolü tartışmalıdır (3). Birden fazla faktöre bağlı karmaşık bir davranış göstermesi maspinin prognostik rolünü anlamayı zorlaştırmaktadır. Ancak maspinin tümör patogeneziindeki rolünün anlaşılması, prognoz tahmini ve hedefe yönelik tedavilerin gelişimi için büyük öneme sahiptir.

Son çalışmalarda, tümör mikroçevresinin tümörün invazyon ve migrasyon yeteneği kazanmasındaki önemi vurgulanmaktadır (5). TSO, TİL ve TT tümör mikroçevresini yansıtan histolojik belirteçlerdir. H&E kesitler ile değerlendirme kolaylığı sunan düşük maliyetli bu belirteçler tümör evresi, diferansiasyon derecesi, lenf nodu metastazı ve genel sağkalım ile önemli oranda ilişkili bulunmuştur (6–8).

Mide adenokarsinomları için yeni prognostik belirteçleri araştırdığımız bu çalışmada epitelyal mezenkimal geçişi baskıladığı düşünülen maspin ekspresyon paternleri ile tümör mikroçevresinin önemli bileşenleri olan TSO, TIL ve TT'ni birlikte değerlendirmeyi amaçladık.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. MİDE ADENOKARSİNOMU**

Mide tümörlerinin en yaygın türü olan adenokarsinom, mide mukozasındaki glandüler hücrelerden köken alan malign epitelyal neoplazidir. Hastalar erken evrelerde genellikle asemptomatiktir. İleri evrelerde disfaji, hazımsızlık, kusma, kilo kaybı ve anemi gibi bulgular ile tanı alırlar (9).

#### **2.1.1. İnsidans ve Epidemiyoloji**

Coğrafi bölgeler, ırklar ve sosyoekonomik gruplara göre insidans oranında farklılık izlenmektedir. Yüksek insidansın görüldüğü bölgelerde intestinal tip ve distal yerleşimli tümörler daha sıktır. Düşük insidansın olduğu ülkelerde proksimal yerleşimli ve diffüz tip tümörler daha sıktır (10). Endoskopik incelemenin yaygın kullanımı ile mide adenokarsinomları erken evrede tanı alabildiği için morbidite ve mortalite oranları azalmaktadır. H. pylori enfeksiyonuna karşı eradikasyon çalışmaları, beslenme alışkanlıklarının değişmesi, obeziteyle ve sigara kullanımıyla mücadele konusunda bilincin artması ile mide adenokarsinomu insidansında azalma görülmesine rağmen dünyada, tüm kanserler içinde beşinci sırada, kansere bağlı ölüm nedenlerinde üçüncü sırada görülmektedir. 5 yıllık sağ kalım oranı %20-30 dur (11). Ülkemizde ise, TÜİK 2022 verilerine göre, mide kanserine bağlı ölüm sayısında azalma olsa da hala kansere bağlı ölüm nedenleri arasında üçüncü sırada yer almaktadır (12).

#### **2.1.2. Etyoloji ve Risk Faktörleri**

Mide adenokarsinomu etyolojisinde birçok faktör rol almaktadır. Vakaların %10'u kalıtsal faktörlere bağlı gelişirken, %90'ı sporadiktir. Tümörün yerleşim yerine ve subtipine bağlı olarak farklı etyolojik faktörler ve moleküler mekanizmalar etkili olur (13).

Çevresel faktörler arasında başlıca H. pylori enfeksiyonu, EBV enfeksiyonu, tütün kullanımı ve beslenme alışkanlıkları yer almaktadır (13). Proksimal yerleşimli tümörler çoğunlukla gastroözofageal reflü ve artmış vücut kitle indeksi ile ilişkilidir. Distal yerleşimli tümörlerinin gelişiminde ise başta H. pylori enfeksiyonu olmak üzere beslenme alışkanlıkları, alkol ve sigara kullanımı risk faktörüdür (10). Son zamanlarda, genç erişkin kadınlarda tanı sıklığı artan mide karsinomunun etyolojisinde otoimmün gastritlerin olduğu düşünülmektedir (11).

Genetik faktörler arasında herediter diffüz mide kanserinde CDH1 mutasyonu, mide adenokarsinomu ve mide proksimal poliposisinde APC ekzon 1B mutasyonu yer almaktadır (13).

### **2.1.3. Patogenez**

Kardia dışı gelişen mide adenokarsinomları için en sık predispozan faktör olan H. pylori enfeksiyonu, inflamasyon-metaplazi-displazi-karsinom yolağı üzerinden etki eder. Özellikle CagA pozitif suşları mide karsinomu için en güçlü risk faktörüdür. Atrofik hasarın şiddetine ve yaygınlığına bağlı olarak H. pylori eradikasyonu ile kanser riski azaltılabilir.

Otoimmün gastrit özellikle yüksek gelir düzeyine sahip ülkelerde mide adenokarsinomu gelişimine yatkınlık sağlayan diğer bir faktördür. TNF ve IL1B gibi inflamasyon ilişkili genlerdeki tek nükleotid polimorfizmi patogeneizde yer alır.

Mide karsinogenezinde çok fazla genetik ve epigenetik değişiklik rol almaktadır. Genetik anormalliklere örnek olarak; tümör baskılayıcı genler, DNA onarım genleri, tirozin kinaz reseptörleri, hücre döngüsünde rol oynayan genler ve hücre adezyon molekülleri verilebilir. Epigenetik değişiklikler içinde ise histon modifikasyonu ve DNA metilasyonu gibi önemli mekanizmalar yer almaktadır (13).

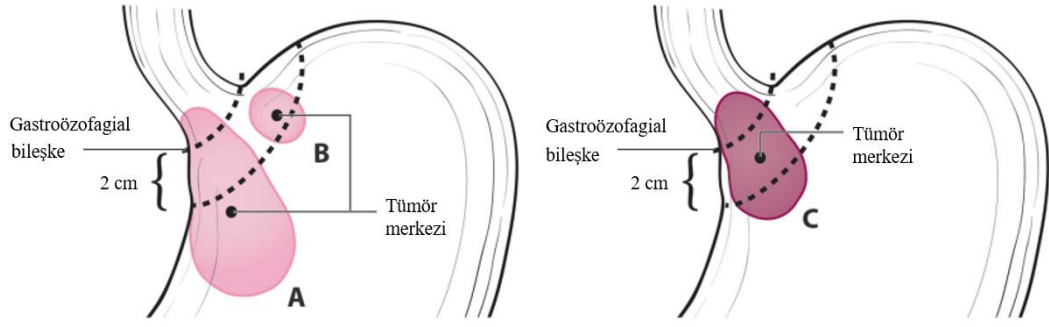
#### 2.1.4. Makroskopik Özellikler

Makroskopik değerlendirme yapılırken, mukoza veya submukozaya sınırlı tümörler, lenf nodu metastazına bakılmaksızın yüzeysel/erken mide adenokarsinomları olarak tanımlanır. Muskularis propria ve ötesine invaze olan tümörler ise ileri mide adenokarsinomları olarak tanımlanır. İleri mide kanserleri Borrmann tarafından makroskopik görünümlerine göre polipoid, ülseratif, ülsero-infiltratif ve diffüz olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır. Erken mide adenokarsinomları için 1962 yılında Japon Endoskopi Topluluğu tarafından bir sınıflama geliştirilmiştir: Tip 0-I (Protrüde tip), Tip 0-II (Yüzeysel tip) ve Tip 0-III (Ekskave tip). Tip 0-II lezyonlar kendi aralarında üç alt tipe ayrılmışlardır: Tip 0-IIa (Yüzeysel, hafifçe kabarık tip), Tip 0-IIb (Yüzeysel, düz tip) ve Tip 0-IIc (Yüzeysel, hafif çökük tip) (13,14).

#### 2.1.5. Tümör Lokalizasyonu

Mide adenokarsinomu, anatomik lokalizasyonuna göre proksimal ve distal olarak ikiye ayrılır. Kardial, fundus ve gastroözofageal bileşke (GÖB) proksimali, korpus, antrum ve pilor distali temsil etmektedir.

Proksimal mide adenokarsinomlarında, GÖB'nin tutulumu ve tümör merkezinin GÖB'ye uzaklığı, tümörün evreleme sistemini değiştireceği için önemlidir. Bir tümör; GÖB'yi infiltre ediyor ve tümör merkezinin GÖB'ye uzaklığı  $>2$  cm ise mide tümörü olarak,  $\leq 2$  cm ise özofagus tümörü olarak evreleme yapılır. GÖB tutulumu yok ama tümör merkezinin GÖB'ye uzaklığı  $\leq 2$  cm ise mide tümörü olarak kabul edilir (Resim 1).



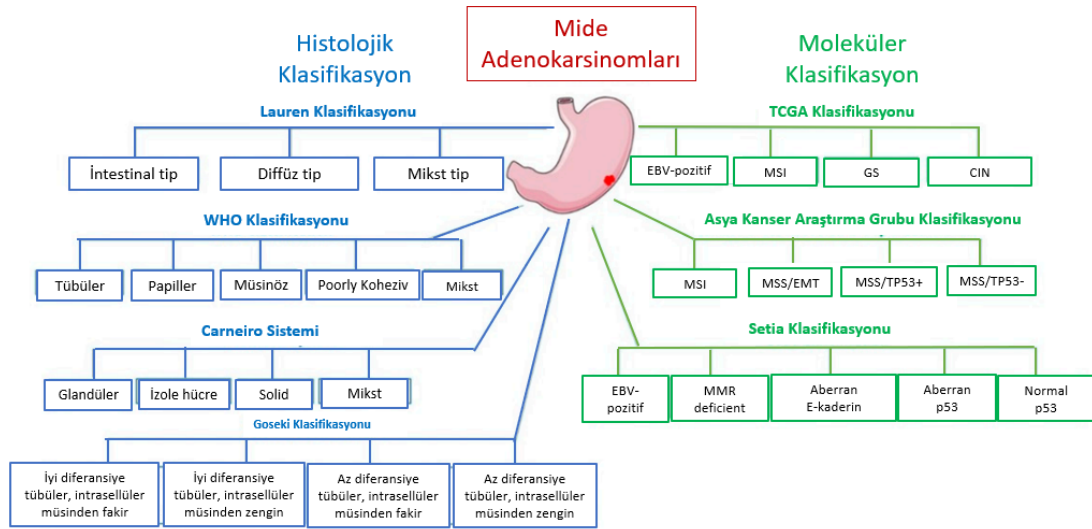
**Şekil 1.** A ve B tümörlerinde mide, C tümöründe evreleme özofagus gibi yapılıdır (15).

### 2.1.6. Sınıflandırma

Mide adenokarsinomlarında anatomik, histolojik ve moleküler özelliklerine göre farklı sınıflamalar kullanılmaktadır (Tablo 2). Hem tümör içerisinde hem de tümörler arasında histopatolojik ve moleküler olarak belirgin heterojenite sergileyen mide adenokarsinomlarında sınıflamanın asıl amacı prognostik ve prediktif veriler elde ederek spesifik tedavi yöntemleri geliştirmektir (16–18).

1965 yılında oluşturulan, günümüzde kullanımı devam eden **Laurén sınıflaması** mide adenokarsinomlarını iki ana grupta inceler. İntestinal tip mide adenokarsinomu; tübüler ve papiller yapılar ile karakterizedir. Diffüz tip mide adenokarsinomu; diskoheziv hücreler ve/veya taşlı yüzük benzeri hücrelerin yaygın infiltrasyonu ile karakterizedir. Diffüz tip genç yaş ve kadın cinsiyette daha sıktır. Diffüz tip, intestinal tipe göre daha agresif seyir göstermektedir. Bu iki tipin bir arada olduğu mikst tip de tanımlanmıştır (19).

**Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 2019 sınıflaması**, mide adenokarsinomu alt tiplerini daha detaylı açıklamaktadır. Günümüzde patoloji raporlarında bir standart oluşturmak için kullanımı önerilmektedir (11). Bu sınıflamadaki histolojik tipler histomorfolojik özellikler başlığı altında anlatılmıştır (Bkz. Sayfa 7-9).



**Şekil 2.** Mide adenokarsinomlarının histolojik ve moleküler sınıflandırılması (20).

**Moleküler sınıflama**, mide adenokarsinomlarında prognozu tahmin etmeyi ve hedefe yönelik yeni tedavi yaklaşımları geliştirmeyi amaçlamaktadır. Bu sınıflama genetik analizlere dayalıdır ancak alt tipleri tanımlamak için immünohistokimyasal veya in-situ hibridizasyon teknikleri de yardımcı olmaktadır. Moleküler sınıflama kullanımı bilimsel analizlerle sınırlıdır ve henüz rutin tanıya girmemiştir (21,22).

The Cancer Genom Atlas (TCGA) programına göre; mide adenokarsinomları, EBV pozitif, mikrosatellit-instabil, genomik-stabil ve kromozomal-instabil olarak dört moleküler subtip ayrılmaktadır. Bu subtipler hem histolojik olarak hem de genetik olarak spesifik özellikler sergilemektedir. EBV pozitif subtip; yoğun lenfoid hücre infiltrasyonu içeren stroma ile tanınır. Sıklıkla PIK3CA ve ARID1A mutasyonu, PD-L1 aşırı ekspresyonu, DNA metilasyonu ve immün sistem aktivasyonu izlenmektedir. Mikrosatellit-instabil subtip; DNA yanlış eşleşmesi ve tamir genlerindeki mutasyonları veya promotör metilasyonları içermektedir. Genomik-stabil subtip diffüz tip mide adenokarsinomunda sık rastlanır. Kromozomal-instabil subtip; daha çok intestinal tip mide adenokarsinomunda karşımıza çıkar. DNA kopya sayısında anormallikler vardır. Özellikle ERBB2, EGFR, MET ve FGFR2 gibi tirozin kinaz reseptör genlerinde amplifikasyonlar eşlik etmektedir (17,18,22).

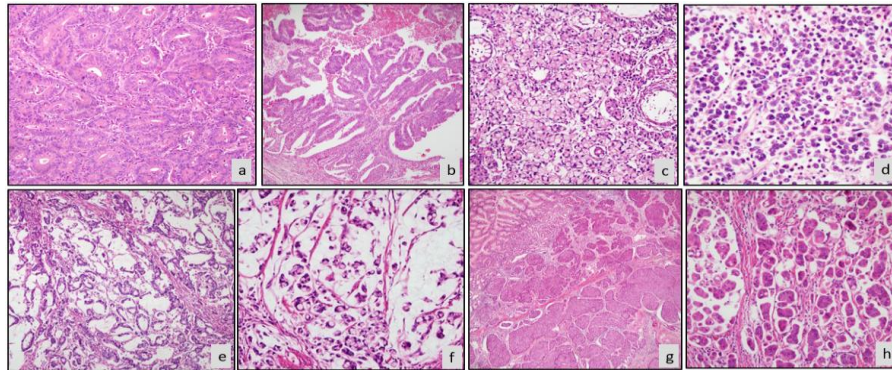
Asian Cancer Research Group (ACRG) ise mikrosatellit-instabil (MSI), epitelyal mezenkimal transizyon (EMT) gösteren mikrosatellit-stabil (MSS), TP53 pozitif ve TP53 negatif şeklinde moleküler sınıflamayı önermektedir (13,17).

### 2.1.7. Histomorfolojik Özellikler

DSÖ 2019 Sınıflaması, beş temel mide adenokarsinom tipini (tübüler, papiller, müsinöz, poorly kohezif ve mikst) ve diğer daha nadir alt tipleri (lenfoid stromalı, hepatoid, mikropapiller ve fundik gland tipi adenokarsinom) tanımlar. Ayrıca midenin diğer malign epitelyal tümörlerine de (skuamöz hücreli, adenoskuamöz ve andiferansiye karsinom) yer verir (13).

**Tübüler Adenokarsinom:** En sık görülen histolojik tiptir. Sıklıkla, ileri yaş hasta grubunda, antrum ve korpusta görülür. Histomorfolojik olarak; eozinofilik sitoplazmalı, atipik kolumnar-küboidal hücrelerin döşediği, dilate tübüller, dallanan glandlar veya asini yapılarından meydana gelir (Resim 1a). Ayrıca, gastroözofagial bileşkede yerleşim eğilimi gösteren, şeffaf sitoplazmalı hücrelerden oluşan “berrak hücreli” varyant vardır (11).

**Papiller Adenokarsinom:** İleri yaşta ve genellikle proksimal midede görülen nadir bir tiptir. Lümeneye doğru egzofitik büyüme gösteren papiller adenokarsinom, fibrovasküler korları döşeyen, kolumnar hücrelerden oluşur (Resim 1b). Karaciğer metastazı sık eşlik eder (13).



**Resim 1.** a) Tübüler adenokarsinom, b) Papiller adenokarsinom, c) Taşlı yüzük hücreli poorly kohezif karsinom, d) Poorly kohezif karsinom-NOS, e,f) Müsinöz adenokarsinom, g) Hepatoid adenokarsinom, h) Mikropapiller adenokarsinom (Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji EAH)

**Poorly Koheziv Adenokarsinom:** İkinci sıklıkta izlenen tiptir. Vakaların çoğu genç yaştadır. Tümör hücreleri, intrasitoplazmik vakuol içeren, eksantrik yerleşmiş nükleuslar ile karakterize ise “taşlı yüzük hücresi içeren poorly koheziv adenokarsinom” olarak tanımlanır (Resim 1c). Histiyosit veya lenfositlere benzeyen, eozinofilik sitoplazmalı, pleomorfik, bizaar nükleuslu hücreler içeren tümörler ise “Poorly koheziv-NOS (sınıflanamayan) adenokarsinom” (Resim 1d) kategorisine girmektedir (13). Güncel çalışmalar, bu iki alt tipin farklı moleküler mekanizmalara sahip olduğunu ve poorly koheziv-NOS adenokarsinomların daha kötü prognoz sergilediğini öne sürmektedir (23).

**Müsinöz Adenokarsinom:** Geniş müsin gölcükleri içerisinde, glandlar, irregüler hücre grupları veya taşlı yüzük benzeri hücrelerin izlendiği tümör tipidir (Resim 1e, 1f). Müsinöz komponent %50’den fazla oranda ise müsinöz adenokarsinom denilmektedir. Eğer daha az müsin varsa müsinöz diferansiyasyon gösteren adenokarsinom olarak adlandırılması önerilir (11).

**Mikst Adenokarsinom:** Hem glandüler (tübüler/papiller adenokarsinom) hem de poorly koheziv komponente sahip tümörlerdir. Farklı komponentler ayrı veya birbirini ile iç içe olabilir (11). Ancak mikst adenokarsinom tanısı için bir alt sınır veya kesin kriter belirtilmemiştir. Bu yüzden tümörde izlenen her komponentin belirtilmesi önerilmektedir (23). Mikst adenokarsinomlarda, tek histolojik tip içeren adenokarsinoma göre daha kötü prognoz görülmektedir (13).

**Lenfoid stroma içeren Mide Adenokarsinomu:** “Lenfoepitelyoma-benzeri karsinom” veya “medüller karsinom” olarak da isimlendirilen bu tümörler, stromal ve intraepitelyal yoğun lenfositik infiltrasyon ile karakterizedir. Sinsityal gelişim gösteren, düzensiz tabakalar veya trabeküler yapılar oluşturan poligonal hücrelerden meydana gelmektedir. Erkeklerde, proksimalde ve remnant midede sık tanımlanan bu alt tip EBV enfeksiyonu ile ilişkilidir. Klasik mide adenokarsinomlarına göre daha iyi prognoza sahiptirler (13). MSI gösteren tümörlerin de belirgin lenfoid stroması dikkat çekicidir ancak EBV pozitif tümörler ile farklı transkriptomik profil sergilerler (24).

**Hepatoid Adenokarsinom:** Tümör, geniş eozinofilik sitoplazmalı, hepatosit-benzeri poligonal hücrelerden oluşan trabeküler ve asiner yapılar şeklinde izlenir (Resim 1g). Hücrelerde, intrasitoplazmik, PAS pozitif, diastaz dirençli eozinofilik globüller görülebilir. Yaygın lenfatik ve venöz invazyon, sıklıkla karaciğer ve lenf nodu metastazı gösteren bu tümörlerin prognozu kötü seyreder. Serumda veya immünohistokimyasal olarak tümör hücrelerinde alfa-fetoprotein (AFP) varlığını göstermek tanıya yardımcı olur. Bu tümörler immünohistokimyasal olarak CK19, CK20 pozitifliği, SALL-4 ve Claudin-6 ekspresyonu ile hepatosellüler karsinomdan ayırt edilir (11).

**Mikropapiller Adenokarsinom:** Histomorfolojik olarak, stromal boşluklar içerisinde, fibrovasküler kordon olmayan, inside-out paternde dizilenmiş küçük hücre gruplarından meydana gelir (Resim 1h). Tübüler veya papiller adenokarsinoma değişen oranlarda eşlik eden komponenttir. Lenf nodu metastazının sık eşlik ettiği kötü prognozlu bir histolojik tiptir (13).

**Fundik Gland Tipi Mide Adenokarsinomu:** Oksintik bezlerde bulunan şef ve parietal hücrelerin değişken oranlarda bulunduğu, kompleks glandlar ve anastomozlaşan kordonlardan meydana gelir. Sitolojik atipi ve mitotik aktivite düşüktür. Stroma ödemli, miksoid veya desmoplastik olabileceği gibi normal de görünebilir. Mukoza veya submukozada sınırlı olan bu tümörler çok iyi prognoza sahip olduğu için tedavide endoskopik mukozal rezeksiyon önerilmektedir (25).

**Andiferansiye Adenokarsinom:** Herhangi bir sitolojik veya yapısal farklılaşma göstermeyen pleomorfik hücrelerden meydana gelen tümörlerdir. Tümör hücreleri rabdoid, osteoklast-benzeri dev hücreler veya iğsi, sarkomatoid morfoloji sergileyebilir. Bu tümörlerde yaygın nekroz görülür. Lenfoma, malign melanom, sarkomlar ve germ hücreli tümörleri dışlamak için immünohistokimyasal belirteçleri kullanmak gerekir. Sitokeratinler veya EMA ekspresyonu ile epitelyal köken gösterilmelidir. Vimentin ile perinükleer noktasal paternde ekspresyon izlenir (11).

### **2.1.8. Histolojik Grade**

Mide adenokarsinomlarında, glandüler diferansiyasyon derecesine göre histolojik gradeleme yapılır. Gradelemenin tübüler adenokarsinom ve papiller adenokarsinomda kullanılması önerilmektedir. DSÖ 2019 sınıflaması ikili gradeleme sistemini önermektedir: düşük dereceli (iyi veya orta derecede diferansiye) ve yüksek dereceli (az diferansiye) (13).

AJCC 8. baskıda ise;

G1: iyi diferansiye → %95'ten fazla oranda gland içeren tümörler

G2: orta diferansiye → %50-95 oranında gland içeren tümörler

G3: az diferansiye → %50'den az oranda gland içeren tümörler olarak gruplandırılır (15).

### **2.1.9. Tümör Yayılımı**

Mide adenokarsinomları, lenfatik yayılım, hematojen yayılım, serozal invazyon veya direkt yakın organ invazyonu şeklinde yayılım görülebilir. Yayılım şekli ve histolojik tip arasında korelasyon vardır. Tübüler veya papiller karsinomlarda karaciğer metastaz riskini artıran hematojen yayılım daha sık görülürken, poorly koheziv adenokarsinomlarda serozal yayılım daha sıktır. Transperitoneal veya hematojen yayılım, Krukenberg tümörü olarak bilinen bilateral over tutulumuna yol açar (13).

### **2.1.10. Evreleme**

Mide adenokarsinomlarında, Union for International Cancer Control (UICC) ve American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından hazırlanan kılavuza göre evreleme yapılmaktadır (Tablo 1).

Evrelemenin ideal şartlarda yapılması için, tümör lokalizasyonunun doğru belirlenmesi, bölgesel lenf nodlarının yeterli sayıda örneklenmesi, tedavi durumu veya uzak organ metastazı gibi vakanın klinikopatolojik verilerinin bilinmesi gerekir.

Tümörün invazyon derinliği (T), metastatik bölgesel lenf nodu sayısı (N) ve uzak metastaz (M) varlığına bakılır. Sonuçlar klinik (cTNM), patolojik (pTNM) ve neoadjuvan tedavi (ypTNM) şeklinde farklı koşullara göre değerlendirilir.

**Tablo 1.** Mide adenokarsinomları pTNM evreleme sistemi, AJCC 8. Baskı /DSÖ 2019 (13,15).

|                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>T- Primer Tümör</b>                                                                                                                                       | <b>M- Uzak Metastaz</b>                                                                                                                         |
| Tx: Primer tümör değerlendirilemedi.                                                                                                                         | M0: Uzak metastaz yok                                                                                                                           |
| T0: Primer tümör yok                                                                                                                                         | M1: Uzak metastaz var (peritoneal ekinti, pozitif peritoneal sitoloji ve tümör ile devamlı yayılımın parçası olmayan omental tümörü ifade eder) |
| Tis (Karsinoma in situ): Lamina propria invazyonu yapmayan intraepitelyal tümör, yüksek dereceli displazi                                                    | <b>Patolojik Evre</b>                                                                                                                           |
| T1: Tümör, lamina propria, muskularis mukoza veya submukozaya invaze                                                                                         | Evre 0      Tis      N0      M0                                                                                                                 |
| T1a: Tümör lamina propria veya muskularis mukoza invaze                                                                                                      | Evre IA      T1      N0      M0                                                                                                                 |
| T1b: Tümör submukozaya invaze                                                                                                                                | Evre IB      T1      N1      M0                                                                                                                 |
| T2: Tümör muskularis propriaya invaze                                                                                                                        | T2      N0      M0                                                                                                                              |
| T3: Tümör subserozaya invaze                                                                                                                                 | Evre IIA      T1      N2      M0                                                                                                                |
| T4: Tümör serozaya (visseral periton) veya komşu yapılara invaze <sup>1 2 3</sup>                                                                            | T2      N1      M0                                                                                                                              |
| T4a: Tümör serozaya (visseral periton) invazidir.                                                                                                            | T3      N0      M0                                                                                                                              |
| T4b: Tümör komşu yapılara invazidir.                                                                                                                         | Evre IIB      T1      N3a      M0                                                                                                               |
| <sup>1</sup> Komşu yapılar; dalak, transvers kolon, karaciğer, diyafragma, pankreas, abdominal duvar, adrenal bez, böbrek, ince bağırsak ve retroperitondur. | T2      N2      M0                                                                                                                              |
| <sup>2</sup> Tümörün duodenum veya özofagusa intramural yayılımı varsa, mide dahil edilerek en derin invazyona göre sınıflandırılır.                         | T3      N1      M0                                                                                                                              |
| <sup>3</sup> Visseral peritonda perforasyon olmaksızın gastrokolik veya gastrohepatik ligamentlere ya da büyük veya küçük omentuma uzanan tümör T3'tür.      | Evre IIIB      T1,2      N3b      M0                                                                                                            |
| <b>N- Bölgesel Lenf Nodları</b>                                                                                                                              | T3,4a      N3a      M0                                                                                                                          |
| Nx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi.                                                                                                                | T4b      N1,2      M0                                                                                                                           |
| N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok                                                                                                                         | Evre IIIB      T1,2      N3b      M0                                                                                                            |
| N1: 1-2 bölgesel lenf nodu metastazı var                                                                                                                     | T3,4a      N3a      M0                                                                                                                          |
| N2: 3-6 bölgesel lenf nodu metastazı var                                                                                                                     | T4b      N1,2      M0                                                                                                                           |
| N3: ≥7 bölgesel lenf nodu metastazı var                                                                                                                      | Evre IIIB      T1,2      N3b      M0                                                                                                            |
| N3a: 7-15 bölgesel lenf nodu metastazı                                                                                                                       | T3,4a      N3a      M0                                                                                                                          |
| N3b: ≥16 bölgesel lenf nodu metastazı                                                                                                                        | T4b      N1,2      M0                                                                                                                           |
|                                                                                                                                                              | Evre IIIB      T1,2      N3b      M0                                                                                                            |
|                                                                                                                                                              | T3,4a      N3a      M0                                                                                                                          |
|                                                                                                                                                              | T4b      N1,2      M0                                                                                                                           |
|                                                                                                                                                              | Evre IIIB      T1,2      N3b      M0                                                                                                            |
|                                                                                                                                                              | T3,4a      N3a      M0                                                                                                                          |
|                                                                                                                                                              | T4b      N1,2      M0                                                                                                                           |
|                                                                                                                                                              | Evre IIIB      T1,2      N3b      M0                                                                                                            |
|                                                                                                                                                              | T3,4a      N3a      M0                                                                                                                          |
|                                                                                                                                                              | T4b      N1,2      M0                                                                                                                           |
|                                                                                                                                                              | Evre IIIB      T1,2      N3b      M0                                                                                                            |
|                                                                                                                                                              | T3,4a      N3a      M0                                                                                                                          |
|                                                                                                                                                              | T4b      N1,2      M0                                                                                                                           |
|                                                                                                                                                              | Evre IIIB      T1,2      N3b      M0                                                                                                            |
|                                                                                                                                                              | T3,4a      N3a      M0                                                                                                                          |
|                                                                                                                                                              | T4b      N1,2      M0                                                                                                                           |
|                                                                                                                                                              | Evre IIIB      T1,2      N3b      M0                                                                                                            |
|                                                                                                                                                              | T3,4a      N3a      M0                                                                                                                          |
|                                                                                                                                                              | T4b      N1,2      M0                                                                                                                           |
|                                                                                                                                                              | Evre IIIB      T1,2      N3b      M0                                                                                                            |

### 2.1.11. Prognostik ve Prediktif Faktörler

Prognostik belirteçler mide adenokarsinomunda, tedavi kararlarına rehberlik etmek, tedavi yanıtını değerlendirmek ve hastalığın ilerlemesini izlemek için gereklidir.

**Evre:** TNM evreleme sistemi, birçok çalışmada kanıtlanmış en önemli prognostik faktör olarak kabul edilir. Tümörün invazyon derinliği ve metastatik lenf nodu sayısı arttıkça prognozu kötüleşmektedir (13).

**Histolojik tip:** Poorly koheziv adenokarsinomların intestinal tip adenokarsinoma göre daha agresif seyir gösterdiği bilinmektedir. Mikst adenokarsinomlar ise her bir tipin tek başına görüldüğü adenokarsinoma göre daha kötü prognozludur (13).

Hastanın **yaşı, cinsiyeti, etnik kökeni** de prognozu etkilemektedir. Mesela genç mide adenokarsinomu hastalarında genellikle aile öyküsü vardır ve daha agresif davranış gösterir. Kadınların kemoterapiye bağlı yan etki riskinin erkeklerden daha yüksek olduğu ve sağkalımın daha düşük olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Asyalılarda, düşük oranda postoperatif mortalite ve artmış sağkalım oranı gözlenmiştir (26).

**Moleküler sınıflandırma:** TGCA moleküler sınıflamasına göre, EBV ilişkili tümörler daha iyi, genomik stabil tümörler daha kötü prognozla ilişkili bulunmuştur. Ayrıca kromozom instabil grubun adjuvan kemoterapiye daha iyi yanıt verdiği görülmüştür. ACRG moleküler sınıflamasına göre, en iyi prognoz MSI tümörlerde, en kötü prognoz ise MSS-EMT grubunda izlenmektedir. Ancak bu veriler bilimsel analizlerle sınırlıdır. Moleküler sınıflandırmanın rutin kullanıma girmesi için çalışmalar devam etmektedir (21,26).

**CerbB2 (HER2):** Bir protoonkogen olan HER2, 17. kromozom üzerinde bulunur. Tirozin kinaz yolağı üzerinden etki gösteren, hücre membranında bulunan erbB2 reseptör proteinini kodlar. Cerb-B2, intrinsik tirozin kinaz aktivitesine sahip bir transmembran glikoproteindir. Hücrenin farklılaşması, apoptoz, migrasyon ve büyüme ile ilgili mekanizmalar üzerinde etkilidir. İmmünohistokimyasal veya in-situ

hibridizasyon yöntemleri ile Her2 aşırı ekspresyonu veya amplifikasyonu gösterilmektedir (13,27).

Mide adenokarsinomlarının %20'sinde HER2 pozitifliği mevcuttur. Her2 alterasyonları sıklıkla intestinal tip mide adenokarsinomlarında görülmektedir. Her2-pozitif hastalar anti-CerbB2 (trastuzumab) tedavisine iyi yanıt vermektedir. Ancak meme kanserlerine göre mide adenokarsinomlarında Her2 pozitifliği oldukça heterojendir. Bu yüzden immünohistokimyasal çalışmalarda Her2 değerlendirmesi meme kanserlerinden farklıdır ve tedavi yanıtı değişkenlik göstermektedir. Prediktif belirteç olarak mide adenokarsinomunda Her2 testi kullanılmaktadır ama prognostik rolü henüz net değildir (11,27).

**Mikrosatellite İnstabilite:** DNA'nın replikasyonu sırasında, mutasyonlar veya delesyonlar sonucu, nükleotid dizilerinde (mikrosatellitler) eşleşme hatası meydana gelir ve genomik instabilite ile sonuçlanır. Mismatch Repair (MMR) genleri sayesinde bu hatalar fark edilip tamir edilir. MMR genlerinin ifade ettiği MSH2 ve MSH6, DNA'da genetik mutasyonun saptanması, MLH1 ve PMS2 ise mutasyonun düzeltilmesinden sorumlu olan heterodimer yapıda proteinlerdir. MMR genlerinin eksikliği durumunda dMMR(MSI) kanserler ortaya çıkar (28,29).

Mide adenokarsinomlarında %4-20 oranında değişen sıklıkta MSI/dMMR görülmektedir. Çoğu sporadik olarak MLH1 hiper metilasyonuna bağlı gelişir. Moleküler sınıflamada yer verilen mikrosatellit durumunun, mide adenokarsinomlarında klinikopatolojik ve histomorfolojik birçok parametre ile ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmaların sonucu MSI mide adenokarsinomlarının, genellikle ileri yaş, mide distali ve kadın cinsiyetle ilişkili olduğunu göstermektedir. MSI mide adenokarsinomlarında, düşük metastatik lenf nodu sayısı ve daha az serozal invazyon gibi iyi prognostik faktörlerle ilişkili bulunmuştur. Bu tümörler histolojik olarak, sıklıkla intestinal tiptedir. Standart kemoterapilere yanıtları düşüktür ancak belirgin lenfoid infiltrasyon ve PDL-1 aşırı ekspresyonu göstermeleri immün kontrol noktası inhibitörleri ile tedavi olanağı sunar (30–33).

Bu bilgiler, MSI'nın mide adenokarsinomları için prognostik ve prediktif bir belirteç olarak kullanılmasını desteklemektedir (13). Mikrosatellit durumunu tespit

etmek için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve immünohistokimyasal yöntemler kullanılır. PCR yönteminde tümörlü ve normal doku arasındaki mikrosatellit lokusunun pozisyonu karşılaştıran paneller kullanılmaktadır. 5 belirteçten 2 ve daha fazlasında farklılık varsa MSI-yüksek, 1 tanesinde farklılık varsa MSI-düşük, hiç fark yoksa MSS olarak kabul edilir. İmmünohistokimyasal olarak MMR proteinlerinin ekspresyonu semikantitatif olarak değerlendirilir. 4 proteinden birinde ekspresyon kaybı saptanması MSI için güçlü kanıttır ve genetik analiz önerilir (32).

## **2.2. MİDE ADENOKARSİNOMLARINDA YENİ PROGNOSTİK VE PREDİKTİF BELİRTEÇLER**

Mide adenokarsinomlarında, aynı evredeki hastalarda farklı tedavi yanıtları ve farklı sağkalım süreleri gözlenmesi nedeniyle esas prognostik faktör olan pTNM evreleme sistemi yetersiz kalmaktadır. Yüksek heterojenite ve kompleks genomik mutasyonlar, mide adenokarsinomlarının anlaşılmasını daha karmaşık hale getirmektedir. Bu tümörlerin davranışını anlamak, yeni prognostik ve prediktif belirteçler bulmak, tedavi kararı ve hasta takibi için önemlidir (1).

Tümör mikroçevresi, bu anlamda hem prognostik hem de prediktif öneme sahiptir. Maliyeti düşük, tekrarlanabilirliği yüksek olan tümör stroma oranı, tümör infiltre eden lenfositler ve tümör tomurcuklanması gibi histomorfolojik parametreler ile değerlendirilebilmesi de önemli bir avantaj sağlamaktadır (34).

### **2.2.1. Tümör Stroma Oranı**

Tümör stroması, kanser ilişkili fibroblastlar, mezenkimal kök hücreler, perisitler, endotel hücreleri ve adipositler gibi birçok hücresel elemanı ve ekstrasellüler matriksi içermektedir. Stromal hücreler, immün hücreleri modüle eden sitokin ve kemokinler, tümör hücrelerinin büyümesini ve angiogenezi uyaran büyüme faktörleri salgılar. Ekstrasellüler matriks, içeriğindeki fibronektin, laminin, proteoglikanlar ve kollajenler aracılığıyla tümöre yapısal destek sağlar (5,35).

Tümör stroması ile prognoz arasındaki ilişkiyi aydınlatmak için yapılan çalışmalarda, stroma miktarı arttıkça, kolon, mide, meme, özofagus, akciğer, orofaringeal karsinom gibi birçok tümörde düşük sağkalım oranı izlenirken, endometrial kanserlerde yüksek stroma iyi prognozla ilişkili bulunmuştur (6).

Tümör stromasındaki hücresel ve moleküler faktörlerin heterojenliği nedeniyle tümör gelişimindeki etki mekanizmaları oldukça komplikedir ve prognostik etkileri farklılık gösterebilir (36). Tümör stromasının onkogenezdaki rolünü araştıran çalışmalar aynı zamanda hedefe yönelik tedavilerin keşfi için de umut vadetmektedir (37,38). Mide adenokarsinomlarında yapılan araştırmalar, tümör stroma oranının, prognozu ön görmede kullanılabileceğini öne sürmektedir. Daha çok çalışma ile bu bilgilerin desteklenmesi ve tümör stroma oranının patoloji raporlarında yer alması önerilmektedir (39–41).

### **2.2.2 Tümör İnfiltrate Eden Lenfositler**

Tümöre karşı konakçı immün sistemin bir yanıtı olarak bilinen TIL; başlıca T lenfositler, B lenfositler ve NK hücrelerini içermektedir. TIL'in, başta meme kanseri olmak üzere birçok solid tümörde iyi prognoz ile ilişkisi gösterilmiştir (7).

Tümör infiltrate eden lenfositler lokalizasyonuna göre peritümöral, stromal ve intratümöral olarak değerlendirilebilir. Bu değerlendirmelerden tekrarlanabilirliği yüksek ve prognozla ilişkisi en anlamlı olan stromal TIL'dir (7). Tersiyer lenfoid yapıların, TIL ile benzer prognostik etki gösterdiğini kanıtlayan çalışmalar mevcuttur (42).

Mide adenokarsinomlarında yapılan çalışmalar da yüksek oranda TILs'in genellikle iyi prognozu gösterdiği sonucuna varılmakla birlikte son çalışmalar, prognostik etkinin hücresel komponente bağlı olduğunu göstermektedir. CD8+ sitotoksik T lenfositler iyi prognoz ile ilişkili iken FOXP3+ T-regülatör lenfositler immün yanıtı baskıladığı için lenf nodu metastazı ve düşük sağkalım oranı ile ilişkili bulunmuştur (7,43).

Mide adenokarsinomunda düşük TIL varlığının, infiltratif büyüme paterni ve agresif seyir ile ilişkisini gösteren bir çalışma mevcuttur (44). Moleküler sınıflama ile TIL yoğunluğu karşılaştırıldığında; EBV pozitif veya MSI yüksek mide adenokarsinomlarında yüksek TIL ve iyi prognoz izlenirken, TP53 mutasyonu gösteren mide adenokarsinomlarında FOXP3+ TIL varlığı ve kötü prognoz dikkati çekmektedir (45).

Sitotoksik kemoterapi veya radyoterapi sonrası tümör antijenlerinin salınması, sitotoksik T hücre lenfositlerinin aktivasyonu yoluyla hücre aracılı apoptozu indüklemektedir. Bu bağlamda TIL tedavi yanıtını değerlendirmek için kullanılabilir. Ayrıca, TIL, immün kontrol noktası inhibitörleri ve kimerik antijen reseptör-T (CAR-T) tedavileri için prediktif role sahiptir. Ancak mide kanserinde TIL'ı yorumlamak için şu anda bir fikir birliği yoktur ve cutoff değeri standardize değildir (7,43).

### **2.2.3. Tümör Tomurcuklanması**

Tümör tomurcuklanması, ilk olarak kolorektal kanserlerin invaziv kenarında, tek hücreler veya en fazla dört hücreden oluşan küçük gruplar olarak tanımlanmıştır (46). TT, epitelyal mezenkimal geçiş ve yüksek metastaz riskinin bir göstergesi olarak bilinmektedir. Günümüzde kolorektal karsinom raporlarında yer verilen önemli bir prognostik parametre olarak kullanılmaktadır (47).

Birçok kanser türünde olduğu gibi TT'nin, mide adenokarsinomlarında lenf nodu metastazı, uzak organ metastazı, vasküler invazyon ve düşük sağkalımı ile ilişkili kötü bir prognostik faktör olduğunu gösteren çalışmalar vardır (8,48). Ancak mide adenokarsinomlarında rutin olarak raporlanan bir parametre değildir. Mide adenokarsinomlarında, TT'nin değerlendirme standardizasyonu sağlamak ve prognostik rolünü kanıtlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (49–51).

#### 2.2.4. Maspin

Maspin (Mammary Serine Protease İnhibitör) ilk olarak normal meme dokusu ve meme kanser hücrelerinde tanımlanmış bir serin proteaz inhibitörüdür. İnsanda kromozom 18q21.3-q23 üzerindeki SERPIN-B5 geni tarafından kodlanır (2).

Maspinin, hücre adezyonu ve apoptozu arttırması, angiogenezi inhibe etmesi bir tümör süpresör rolü olduğunu düşündürmektedir (3,52). Çoğu çalışma, meme, prostat, kolon ve mide gibi birçok tümörde, maspin seviyesindeki artışın tümör invazyon ve metastaz yeteneğini baskıladığını göstermektedir (53–55). Ancak bazı çalışmalarda, pankreas, akciğer, mide gibi tümörlerdeki artmış maspin ekspresyonu ile kötü prognostik faktörler arasında pozitif yönlü bir ilişki görülmektedir (56–58)

Maspinin onkojenik rolü, polimorfik formlar, epigenetik faktörler ve sinyal yolları ile etkileşimi gibi birçok faktöre bağlıdır (3). Ancak, maspinin hücre içindeki ifade düzeyi ve lokalizasyonu tümör süpresör veya onkojenik yönde davranışını belirleyen en önemli faktördür (4).

Mide adenokarsinomlarında da maspinin rolü net değildir. Zheng ve ark. 2017 yılında yayınlanan meta analizde, maspin ekspresyonu ile invazyon derinliği, TNM evresi ve histolojik diferansiyasyon derecesi arasındaki negatif korelasyona vurgu yapmışlardır. Düşük maspin ekspresyonu gösteren tümörlerin daha agresif seyir gösterdiği sonucuna varmışlardır. (59). Terashima ve ark. lenf nodu metastazı olan mide adenokarsinomlarında maspin ekspresyonunun lenf nodu metastazı olamayanlardan daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (60). Yu ve ark. mide karsinogenezinde, maspinin, normal epitelde azalan, intestinal metaplazi ve adenomda artan, kanser hücrelerinde tekrar azalan paradoksal ekspresyonuna dikkat çekmişlerdir. Maspin eksprese eden tümörlerin ise çoğunlukla ileri evrede olduğunu tespit etmişlerdir (61). Gurzu ve ark. ise maspinin sitoplazmik lokalizasyonunun iyi prognozu gösterdiği, nükleer boyanmada invazyonun arttığı ve diffüz tip ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır. Ayrıca ekspresyon kaybı gösteren vakaların ileri evre, yüksek tümör tomurcuklanması ve TP53 mutasyonu ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (62).

Sonuç olarak, birden fazla faktöre bağlı karmaşıık bir davranış göstermesi maspinin prognostik rolünü anlamayı zorlaştırmaktadır. Ancak maspinin tümör patogenezindeki rolünün anlaşılması, prognoz tahmini ve hedefe yönelik tedavilerin gelişimi için büyük öneme sahiptir.



### **3. GEREÇ VE YÖNTEMLER**

#### **3.1. ETİK KURUL**

Bu çalışma T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2023-05/227 karar numaralı etik kurul onayıyla gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmaya, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) birimi tarafından 2023/083 nolu proje numarası ile destek verilmiştir.

#### **3.2. OLGU SEÇİMİ**

Çalışmamızda, hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden retrospektif olarak yapılan taramada, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Hastanesi Tıbbi Patoloji Kliniğinde 1 Ocak 2016-1 Ocak 2022 tarihleri arasında, adenokarsinom nedeniyle total veya subtotal gastrektomi yapılan 379 hasta belirlendi. Bu hastalardan 73 tanesi neoadjuvan tedavi aldığı için, 32 tanesi diseke edilen lenf nodu sayısı 10'un altında olduğu için, 8 tanesi gastroözofagial bileşke yerleşimli olup özofagus tümörü olarak kabul edildiği için dışlandı. 7 hastanın arşivdeki preparatlarına ulaşamadığı için total 259 hasta çalışmaya dahil edildi.

#### **3.3. HİSTOMORFOLOJİK VE KLİNİK DEĞERLENDİRME**

Arşivdeki, %10'luk formaldehit fiksasyonu sonrası hazırlanmış parafin bloklardan elde edilen tüm preparatlar, iki patolog (DK, FM) tarafından, ışık mikroskopunda (Olympus BX51, Japan) değerlendirildi. Tüm olgular 2019 yılında DSÖ tarafından belirlenen son kriterler ile yeniden sınıflandırıldı.

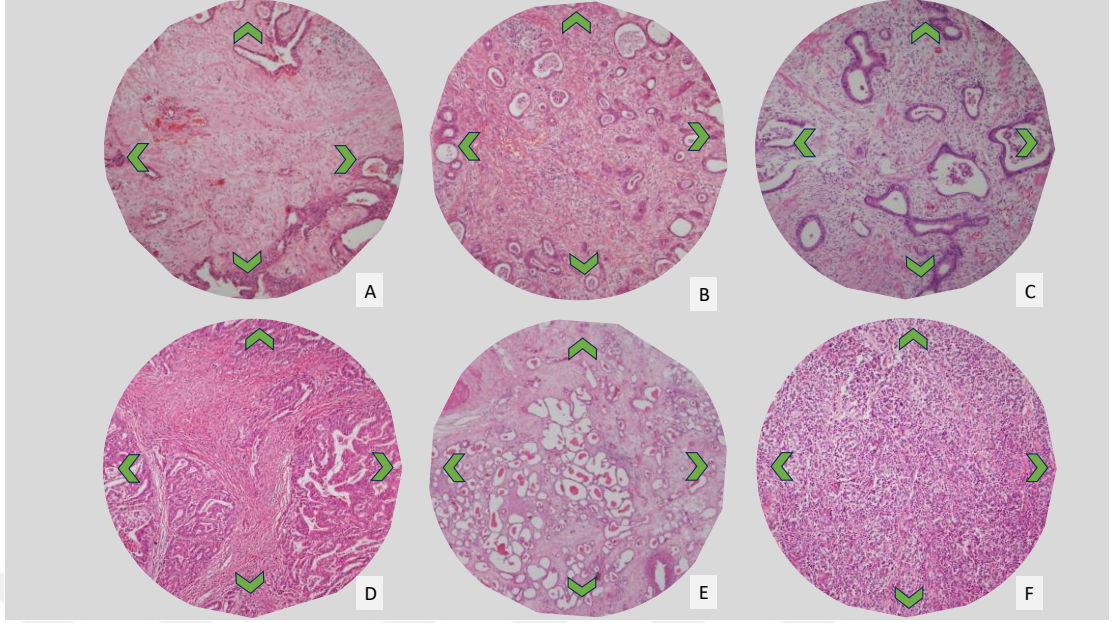
Histomorfolojik olarak, tümör subtipi, grade, tümör evresi değerlendirildi. Mikst tümörlerde her komponentin oranı hesaplandı. Tümör stroma oranı, tümörü infiltre eden lenfosit yüzdesi ve tümör tomurcuklanması değerlendirildi.

Lenfovasküler invazyon ve perinöral invazyon varlığına bakıldı. Ekstramural vasküler invazyon varlığı ayrıca not edildi.

Hastaların tanı anındaki yaşı, tümör boyutu, diseke edilen lenf nodu sayısı, metastatik lenf nodu sayısı, uzak metastaz varlığı, ek malignite varlığı, adjuvan tedavi alıp almadığı ve takiplerinde nüks veya metastaz gelişme süresi not edildi. Sağlık bakanlığı Kimlik Paylaşım Sistemi üzerinden vakaların ölüm tarihine ulaşıldı. Takiplerine dış merkezde devam eden vakaların adjuvan tedavi durumu, nüks veya metastaz varlığı belirlenemedi.

### **3.3.1. Tümör Stroma Oranı**

Tümör içeren, 4 µm kalınlığında hazırlanmış H&E boyalı preparatların hepsi incelenerek, patolojik T evresinin belirlendiği yani tümör invazyonunun en derin olduğu kesit(ler) seçildi. Bu kesitler 4x'lük objektifte (40x büyütmede) taranarak, stroma oranının en fazla olduğu tümörün en derin alanı tespit edildi. 10x'luk objektif (100x büyütmede) sınırlarının en az 4 köşesinde tümör hücrelerini içerecek alanlarda, stroma miktarındaki her bir artış %10'luk dilimler halinde hesaplandı (Resim 2). Kas doku, nekroz, müsin ve/veya büyük kan damarları değerlendirmeye dahil edilmedi. İnflamatuar yanıt stromal yanıt olarak kabul edildi. Birden fazla objektif alanında yapılan değerlendirmede en yüksek skor tümör stroma oranı olarak kabul edildi (63).



**Resim 2.** Tümör stroma oranı A) %80, B) %60, C) %50, D) %40, E) %20, F) %10 (Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji EAH)

Mikst tümörlerde tümör subtipinden bağımsız tümör stroma oranı değerlendirildi. Erken evre mide kanserlerinde (pT1a,1b) tümör hücreleri 10x’luk objektif alanını dolduramadığı için tümör stroma oranı 20x’lik objektif ile yapıldı (64). Elde edilen oranlar 2’li ve 3’lü skorlama sistemine göre değerlendirildi (Tablo 2).

**Tablo 2.** Tümör stroma oranı skorlama sistemi

| Tümör Stroma Oranı Skorlama Sistemi |               |           |
|-------------------------------------|---------------|-----------|
| İkili sistem                        | Stroma-düşük  | $\leq 50$ |
|                                     | Stroma-yüksek | $> 50$    |
| Üçlü sistem                         | Stroma-düşük  | $\leq 20$ |
|                                     | Stroma-orta   | %30-60    |
|                                     | Stroma-yüksek | $\geq 70$ |

Ayrıca tüm vakalarda, tümör içeren tüm alanlar dahil edilerek her kesit, 10x’luk objektifte, taranarak “ortalama tümör stroma oranı” verildi. Bu değerlendirmede objektif sınırlarının en az 4 köşesinde tümör hücrelerinin olmasına dikkat edildi ve kas doku, nekroz, müsin ve/veya büyük kan damarları değerlendirmeye dahil edilmedi.

### 3.3.2. Tümör Tomurcuklanması

Tümör tomurcuklanmasını değerlendirmek için 2016 Uluslararası Tümör Tomurcuklanması Konsensüs Konferansı (ITBCC) önerileri dikkate alındı. Buna göre, invazyonun en derin olduğu slayt seçildi. Bu slaytta, 10x büyütmede 10 alan taranarak tümör tomurcuklanmasının en yüksek olduğu yer seçilerek 20x büyütmede, tek tek duran veya 4 ve daha az sayıda tümör hücresinden oluşan kümeler sayıldı. Elde edilen değer kılavuzda belirtilen normalizasyon faktörüne bölünerek 0,758 mm<sup>2</sup>'deki tümör tomurcuklanma sayısı bulundu. Müsinöz tip ve pT4 tümörlerde tümör tomurcuklanması değerlendirilmedi.

0-4 tomurcuk – düşük (Skor 1)

5-9 tomurcuk – orta (Skor 2)

10 ve daha fazla tomurcuk – yüksek (Skor 3) olarak kabul edildi (47).

Diffüz tip mide adenokarsinomları ise Skor 4 olarak ayrıca gruplandı (62).

### 3.3.3. Tümör İnfiltrate Eden Lenfosit (TİL) Yüzdesi

Çalışmamızda esas olarak Uluslararası TİL Çalışma grubunun 2014 önerileri dikkate alındı. Tümör içeren tüm kesitler küçük büyütmede taranarak tümör sınırları içerisindeki stromal alanı infiltrate eden inflamatuvar hücrelerin yüzdesi belirlendi. Nekroz alanları dışlandı. Sadece lenfosit ve plazma hücresi gibi mononükleer hücreler dahil edildi. Skoring hotspot değil ortalama TİL yüzdesine göre yapıldı. %1-10 arası düşük, %20-40 arası orta, %50-90 arası yüksek TİL olarak kabul edildi. Ayrıca tümör çevresindeki tersiyer lenfoid yapıların varlığı ve yokluğu not edildi (65).

### 3.3.4. Tümör Mikroçevre Skoru

Tümör stroma oranı, TİL yüzdesi ve TT değerlerine göre, Öztürk ve arkadaşlarının önerdiği kombine tümör mikroçevre skorunda bazı değişiklikler yapılarak hesaplandı (66). Tümör mikroçevre skor 1-düşük, skor 2-orta, skor 3-yüksek olarak kabul edildi (Tablo 3).

**Tablo 3.** Tümör mikroçevre skoru

| <b>Tümör Stroma Oranı</b>                |                   |
|------------------------------------------|-------------------|
| Düşük ( $\leq$ %20)                      | Skor 1            |
| Orta (%30-60)                            | Skor 2            |
| Yüksek ( $\geq$ %70)                     | Skor 3            |
| <b>Tümör İnfiltrate Eden Lenfositler</b> |                   |
| Yüksek (%50-90)                          | Skor 1            |
| Orta (%20-40)                            | Skor 2            |
| Düşük (%0-10)                            | Skor 3            |
| <b>Tümör Tomurcuklanması</b>             |                   |
| Düşük (0-4 tomurcuk)                     | Skor 1            |
| Orta (5-9 tomurcuk)                      | Skor 2            |
| Yüksek ( $\geq$ 10 tomurcuk)             | Skor 3            |
| Diffüz tip                               | Skor 4            |
| <b>Tümör Mikroçevre Skoru</b>            | <b>Total Skor</b> |
| Skor 1                                   | 3-4               |
| Skor 2                                   | 5-6-7             |
| Skor 3                                   | 8-9-10            |

### 3.4. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL ÇALIŞMA

#### 3.4.1. Maspin

İmmünohistokimyasal çalışma için seçilen %10'luk formaldehit fikse parafin bloklardan 3-4 mikron kalınlığında kesitler elde edilerek pozitif yüklü lamlara alındı. Kesitlerin alındığı lamalar 40°C'lik etüvde 12 saat boyunca bekletildi.

Maspin için SERPINB5 Rabbit Polyclonal Antibody (E-AB-14208, Elabscience) kullanıldı. Normal insan meme ve kolon dokusu kontrol bloğu olarak belirlendi. Kontrol blokları kullanılarak dilüsyon oranları 1/150 olarak ayarlandı. Ventana Benchmark XT IHC/ISH otomatik boyama cihazında Ultraview Universal DAB Detection Kit kullanılarak çalışmalar tamamlandı. Antikor uygulama protokolü: 1) Deparafinizasyon, 2) ULTRA Conditoner-C2 ile 56 dakika inkübasyon, 3) Primer antikor (Maspin antibody) ile 40 dakika inkübasyon, 4) Zemin boyaması için H&E ile 12 dakika ve "Bluing Reagent" ile 4 dakika inkübasyon şeklindedir.

Maspin antikorunun immünohistokimyasal değerlendirilmesinde; boyanma şiddeti, boyanma yaygınlığı ve subsellüler boyanma paterni dikkate alındı. Boyanma şiddeti kuvvetli (skor 3), orta kuvvette (skor 2) ve zayıf (skor 1) olarak değerlendirildi. Tümör hücrelerinin %10'undan fazlasında izlenen, en büyük boyanma şiddeti sonuç skor olarak kabul edildi. Boyanma yaygınlığı %0 negatif (skor 0), %1-10 düşük (skor 1), %10-75 orta (skor 2), %75 ve üzeri yaygın (skor 3) olarak kabul edildi. Boyanma yaygınlık skoru ve boyanma şiddet skoru çarpımı sonucu kombine boyanma skoru elde edildi (Tablo 4).

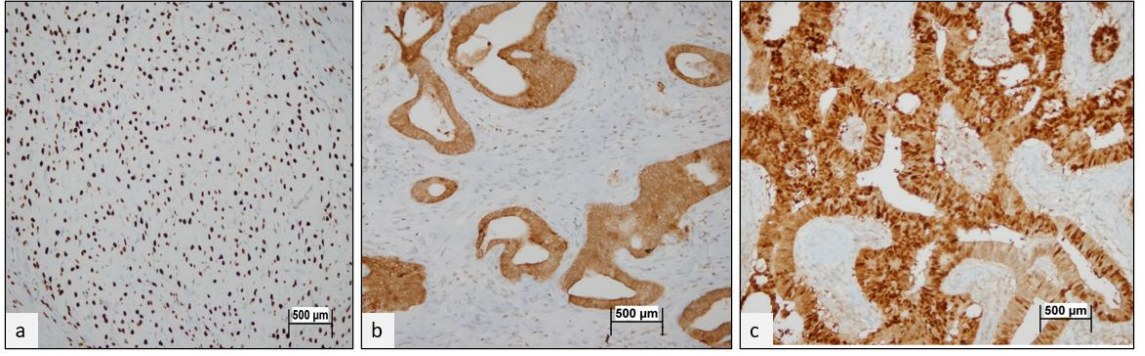
**Tablo 4.** Maspin kombine boyanma skoru

| <b>Maspin Boyanma Yaygınlığı</b> |                   |
|----------------------------------|-------------------|
| 0 (negatif)                      | Skor 0            |
| %1-10 (düşük)                    | Skor 1            |
| %10-75 (orta)                    | Skor 2            |
| >%75 (yüksek)                    | Skor 3            |
| <b>Maspin Boyanma Şiddeti</b>    |                   |
| Zayıf                            | Skor 1            |
| Orta                             | Skor 2            |
| Kuvvetli                         | Skor 3            |
| <b>Kombine Boyanma Skoru</b>     | <b>Total Skor</b> |
| Skor 1                           | 0-2               |
| Skor 2                           | 3-4               |
| Skor 3                           | 6-9               |

Maspin ekspresyonu, hücredeki lokalizasyonuna göre ayrıca değerlendirildi (Tablo 5). Tümör genelinde hâkim olan nükleer, sitoplazmik veya mikst boyanmalar not edildi (Resim 3).

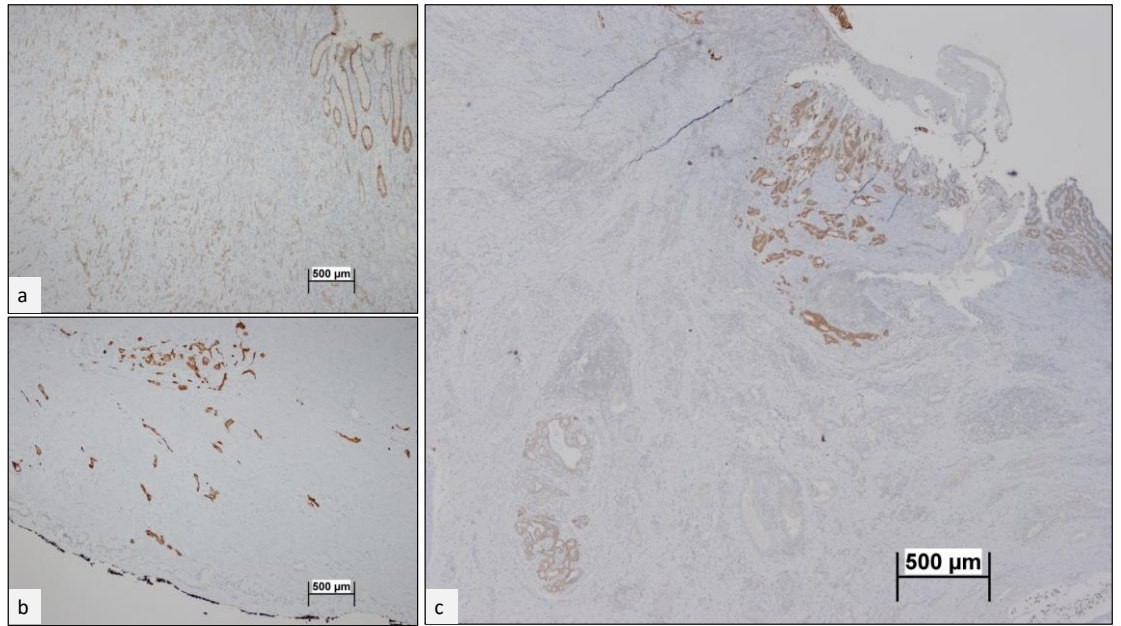
**Tablo 5.** Maspin subsellüler boyanma paterni

| <b>Maspin Subsellüler Boyanma Paterni</b> |                                       |              |
|-------------------------------------------|---------------------------------------|--------------|
| <b>Nükleer Boyanma Yaygınlığı</b>         | <b>Sitoplazmik Boyanma Yaygınlığı</b> | <b>Sonuç</b> |
| >%10                                      | <%10                                  | Nükleer      |
| <%10                                      | >%10                                  | Sitoplazmik  |
| >%10                                      | >%10                                  | Mikst        |



**Resim 3.** Maspin subsellüler boyanma paternleri: a) nükleer, b) sitoplazmik, c) mikst

Tümörün yüzeyinde ve en derininde, maspin boyanma şiddetindeki değişim kıyaslanarak derine doğru “artan, azalan veya değişmeyen” şeklinde not edildi (Resim 4).

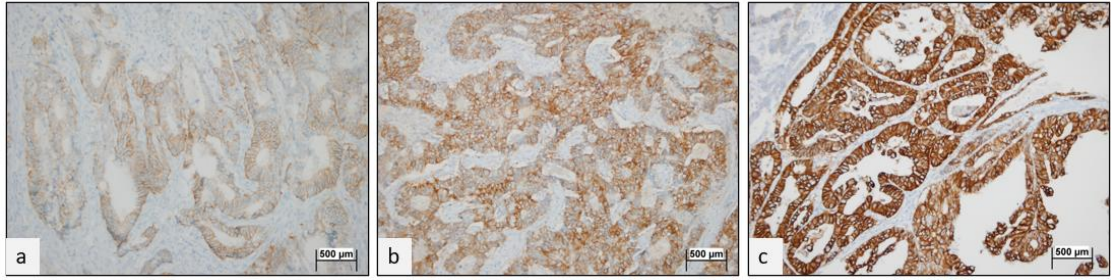


**Resim 4.** Tümör içi maspin ekspresyon dağılım paterni: a) Tümör yüzeyinde zayıf maspin ekspresyonu, b) a’daki tümörün invaziv kenarındaki kuvvetli maspin ekspresyonu, c) Tümör yüzeyinde kuvvetli, invaziv kenarda zayıf maspin ekspresyonu

### 3.4.2. c-erbB-2

Çalışmada, tanı anında yapılan immünohistokimyasal c-erbB-2 preparatları tekrar değerlendirdi. Eksik vakalar ise aynı antikor (Ventana anti-HER2/neu (4B5) Rabbit Monoclonal Antibody) kullanılarak Ventana Benchmark XT IHC/ISH otomatik boyama cihazında Ultraview Universal DAB Detection Kit ile önerilen protokole göre çalışıldı.

c-erbB-2 ekspresyonu ASCO/CAP (College of American Pathologists, American Society for Clinical Pathology, and American Society of Clinical Oncology) 2016 önerilerine göre değerlendirildi (Resim 5, Tablo 6). Skor 2 olarak değerlendirilen vakalarda dual silver in-situ hibridizasyon (SISH) yöntemi ile Her2 amplifikasyonu incelendi. Skor 0, 1 ve dual ISH sonucu negatif olan vakalar C-erbB-2 negatif kabul edildi. Skor 3 veya dual ISH sonucu pozitif vakalar ise c-erbB-2 pozitif kabul edildi (67).



**Resim 5.** c-erbB2 ekspresyonu: a) Skor 1, b) Skor 2, c) Skor 3

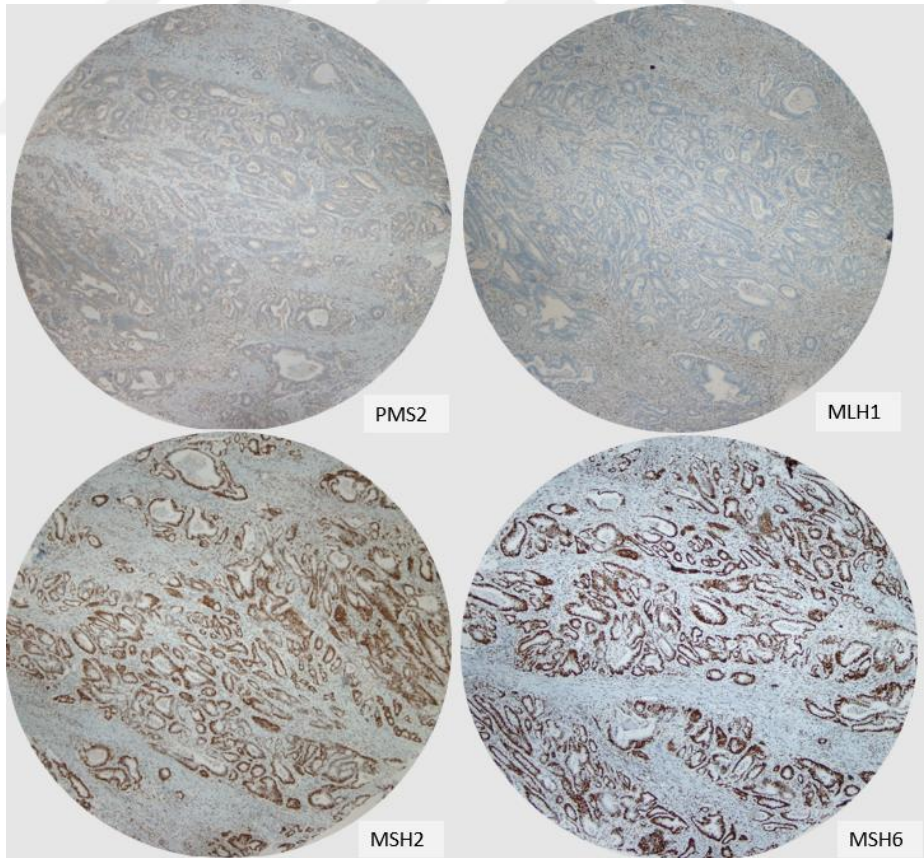
**Tablo 6.** Her2 ekspresyonunun rezeksiyon materyallerinde değerlendirilmesi

| Skor | Rezeksiyon materyali                                                                                                        | HER2 Durumu |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| 0    | Tümör hücrelerinin %10'undan daha azında membranöz boyanma var ya da boyanma yok                                            | Negatif     |
| 1+   | Tümör hücrelerinin %10'unda ya da daha fazlasında membranin inkomplet, zayıf, güçlülük algılanabilen boyanma                | Negatif     |
| 2+   | Tümör hücrelerinin %10'unda ya da daha fazlasında zayıf-orta şiddette, komplet, bazolateral ya da lateral membranöz boyanma | FISH/SISH   |
| 3+   | Tümör hücrelerinin %10'unda ya da daha fazlasında güçlü komplet, bazolateral veya lateral membranöz boyanma                 | Pozitif     |

### 3.4.3. Mismatch Repair /Mikrosatellit İnstabilite

Çalışmada, tanı anında yapılan immünohistokimyasal MLH1, PMS2, MSH2 ve MSH6 preparatları yeniden değerlendirildi. Eksik vakalar için doku mikroyarray (3 mm çaplı) yöntemi ile hazırlanan örneklerde, aynı antikolar (Ventana anti-MLH1 (M1) Mouse Monoclonal Primary Antibody, antiPMS2 (A16-4) Mouse Monoclonal Primary Antibody, antiMSH2 (SP93) Rabbit Monoclonal Primary Antibody) kullanılarak Ventana Benchmark XT IHC/ISH otomatik boyama cihazında OptiView DAB Detection Kit ile önerilen protokollere göre çalışıldı.

MSI değerlendirmesi yapılırken internal kontrol olarak stromal hücreler ve lenfositler kullanıldı. MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 antikoları için nükleer boyanma esas alındı. Tümör hücre nükleuslarında ekspresyon olması pMMR olarak değerlendirildi. Bu dört antikordan herhangi birinde total nükleer ekspresyon kaybı dMMR (Resim 6) olarak değerlendirildi (68).



**Resim 6.** dMMR durumu: PMS2 ve MLH 1 ekspresyon kaybı, MSH2 ve MSH6 normal paternde ekspresyon

### 3.5. SAĞKALIM

Çalışmaya dahil edilen, 2016-2021 yılları arasında opere edilmiş 259 olgunun, genel sağkalım oranını belirlemek için Sağlık Bakanlığı Kimlik Paylaşım Sistemi üzerinden kişisel veriler korunarak ölüm tarihlerine ulaşıldı. Ölen hastaların operasyon tarihi ile ölüm tarihleri arasında geçen süre ay olarak not edildi. Yaşayan hastalar için son takip süresi 1 Ekim 2024 kabul edildi.

Hastalıksız sağkalım analizi için HBYS (Hastane Bilgi Yönetim Sistemi)'den adjuvan tedavi durumu, nüks veya metastaz varlığı araştırıldı ancak çoğu hasta takiplerine dış merkezde devam ettiği için anlamlı sonuçlar elde edilemedi.

### 3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizinde SPSS 23 programından faydalanılmıştır. Tanımlayıcı olarak nicel değişkenler için ortalama±standart sapma (ss) ve ortanca (minimum-maksimum), nitel değişkenler için ise hasta sayısı (yüzde) kullanılmıştır. Nicel değişken bakımından iki kategoriye sahip nitel değişkenin kategorileri arasında fark olup olmadığına, normal dağılım varsayımları sağlanıyorsa Student-t testi, sağlanmadığı durumlarda ise daha güçlü bir test olan parametrik olmayan Mann-Whitney U testi kullanılarak analizler yapılmıştır. Örnek çapının düşük olduğu durumlarda yine parametrik olmayan test olan Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Nicel değişken bakımından ikiden fazla kategoriye sahip nitel değişkenin kategorileri arasında fark olup olmadığına, normal dağılım varsayımı ve varyansların homojenliğinin sağlandığı durumlarda One Way ANOVA testi, sağlanmadığı durumlarda ise daha güçlü bir test olan parametrik olmayan Kruskal Wallis H testi kullanılmıştır. Örnek çapının düşük olduğu durumlarda yine parametrik olmayan test olan Kruskal Wallis H testi testinden faydalanılmıştır. İki nitel değişken arasındaki ilişki incelenmek istendiğinde ise Pearson Ki-kare ve 2x2 durumlarda özel olarak Fisher-exact testleri kullanılmıştır. Çalışmanın tamamında anlamlılık düzeyi 0,05 olarak alınmıştır.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 259 olgunun 78'i (%30,1) kadın, 181'i (69,9) ise erkektir. Olguların yaşı 31- 90 arasında değişmekte olup, ortalama yaş  $62,78 \pm 11,49$ 'dur. Tümör boyutu 0,5-18 cm arasında değişmekte olup ortalama tümör boyutu  $5,95 \pm 3,23$  cm'dir. Olguların 97'si (%38) sağ, 158'i (%62) ölüdür. Ortalama sağkalım süresi  $37,48 \pm 31,59$ 'dur.

Çalışmada tümörün invazyon derinliği (pT), metastatik lenf nodu sayısı (pN) ve uzak metastaz varlığı (pM) dikkate alınarak patolojik (pTNM) evreleme yapıldı. Olguların 34'ü (%13,1) Evre 1, 59'u (%22,8) Evre 2, 135'i (%52,1) Evre 3, 31'i (%12) Evre 4'tü (Tablo 7).

Histolojik tiplerine göre tümörlerin 6 tanesi papiller, 2 tanesi mikropapiller, 1 tanesi hepatoid 1 tanesi asiner hücreli, 2 tanesi andiferansiye subtip olmak üzere toplam 139'u (%53,7) intestinal tip, 10'u (%3,9) müsinöz tip, 48'i (%18,5) diffüz tip, 62'si (%23,9) mikst tip kabul edildi. İntestinal komponent içeren mikst tipler de dahil edildiğinde olguların 26'sı (%12,9) iyi diferansiye, 84'ü (%41,8) orta diferansiye ve 91'i (%45,3) kötü diferansiyedir (Tablo 7).

Stroma oranı  $\leq 50$  olan 195 (%75,3),  $>50$  olan 64 (%24,7) olgu vardı. Üçlü skorlamaya göre, stroma-düşük 119 (%45,9), stroma-orta 106 (%40,9), stroma-yüksek 34 (%13,1) olgu vardı (Tablo 7).

Tümör tomurcuklanması, seroza invazyonu yapan (pT4) olgular ve müsinöz tipler dışlanarak değerlendirildi. Olguların 74'ünde (%52,5) düşük (Skor 1), 16'sında (%11,3) orta (Skor 2), 6'sında (%4,3) yüksek (Skor 3) TT tespit edildi. Diffüz tip tümörler için kullanılan Skor 4 TT ise 45 (%31,9) vakadan oluşmaktadır. Tümörlerin TİL dağılımı; 213'ü (%82,2) düşük, 35'i (%13,5) orta ve 11'i (%4,2) yüksek skor olarak belirlendi. Crohn-benzeri yanıt 75 (%29) olguda izlenirken, 184 (%71) olguda izlenmedi (Tablo 7).

Tümör mikroçevre skoru 51 (%36,2) vakada Skor 1, 42 (%29,8) vakada Skor 2, 48 (%34) vakada Skor 3 olarak dağılım gösterdi (Tablo 7).

Olguların 74'ünde (%28,6) EVI, 206'sında (%79,5) LVI, 183'ünde (%70,7) PNI tespit edildi. Cerrahi sınırı pozitif olan 29 (%11,2) olgu mevcuttu (Tablo 7).

Cerb-B2 ekspresyon durumu; 230 (%88,8) tümörde negatif ve 29 (%11,2) tümörde pozitif olarak değerlendirildi. MMR durumu; 213 (%82,2) tümörde pMMR ve 46 (%17,8) tümörde dMMR olarak belirlendi (Tablo 7).

**Tablo 7.** Betimleyici analiz sonuçları

| Değişkenler                   |                    | Sayı (n) Yüzde (%) |
|-------------------------------|--------------------|--------------------|
| Cinsiyet                      | Kadın              | 78 (30,1)          |
|                               | Erkek              | 181 (69,9)         |
| Tanı yaşı                     | <55                | 63 (25,3)          |
|                               | ≥55                | 186 (74,7)         |
| Tanı yaşı                     | <65                | 94 (37,8)          |
|                               | ≥65                | 155 (62,2)         |
| Genel sağkalım                | Yaşayan            | 97 (38)            |
|                               | Ölen               | 158 (62)           |
| Maspin kombine boyanma skoru  | Skor 1 (düşük)     | 29 (11,2)          |
|                               | Skor 2 (orta)      | 41 (15,8)          |
|                               | Skor 3 (şiddetli)  | 189 (73)           |
| Maspin subsellüler ekspresyon | Negatif            | 11 (4,2)           |
|                               | Nükleer            | 12 (4,6)           |
|                               | Sitoplazmik        | 63 (24,3)          |
|                               | Mikst (nükleer ve  | 173 (66,8)         |
| Maspin ekspresyon dağılımı    | Derinde artan      | 94 (37,8)          |
|                               | Derinde değişmeyen | 118 (47,4)         |
|                               | Derinde azalan     | 37 (14,9)          |
| pTNM                          | Evre 1             | 34 (13,1)          |
|                               | Evre 2             | 59 (22,8)          |
|                               | Evre 3             | 135 (52,1)         |
|                               | Evre 4             | 31 (12)            |
| pT evresi                     | T1                 | 26 (10)            |
|                               | T2                 | 26 (10)            |
|                               | T3                 | 89 (34,4)          |
|                               | T4                 | 118 (45,6)         |
| pN evresi                     | N0                 | 56 (21,6)          |
|                               | N1                 | 42 (16,2)          |
|                               | N2                 | 56 (21,6)          |
|                               | N3                 | 105 (40,5)         |
| pM evresi                     | M0                 | 228 (88)           |
|                               | M1                 | 31 (12)            |

**Tablo 7. Devam.** Betimleyici analiz sonuçları

| Değişkenler                       |                 | Sayı (n) Yüzde (%) |
|-----------------------------------|-----------------|--------------------|
| Histolojik tip                    | İntestinal      | 139 (53,7)         |
|                                   | Müsinöz         | 10 (3,9)           |
|                                   | Diffüz          | 48 (18,5)          |
|                                   | Mikst           | 62 (23,9)          |
| Histolojik grade                  | G1              | 26 (12,9)          |
|                                   | G2              | 84 (41,8)          |
|                                   | G3              | 91 (45,3)          |
| Tümör stroma oranı (Üçlü skor)    | ≤20             | 119 (45,9)         |
|                                   | %30-60          | 106 (40,9)         |
|                                   | ≥70             | 34 (13,1)          |
| Tümör stroma oranı (İkili skor)   | ≤50             | 195 (%75,3)        |
|                                   | >50             | 64 (%24,7)         |
| Tümör İnfiltrate Eden Lenfositler | %50-90          | 11 (4,2)           |
|                                   | %20-40          | 35 (13,5)          |
|                                   | %1-10           | 213 (82,2)         |
| Crohn-benzeri yanıt               | Yok             | 184 (71)           |
|                                   | Var             | 75 (29)            |
| Tümör tomurcuklanması             | Skor 1 (düşük)  | 74 (52,5)          |
|                                   | Skor 2 (orta)   | 16 (11,3)          |
|                                   | Skor 3 (yüksek) | 6 (4,3)            |
|                                   | Skor 4 (diffüz) | 45 (31,9)          |
| Tümör mikroçevre skoru            | Skor 1          | 51 (36,2)          |
|                                   | Skor 2          | 42 (29,8)          |
|                                   | Skor 3          | 48 (34)            |
| EVI                               | Yok             | 185 (71,4)         |
|                                   | Var             | 74 (28,6)          |
| LVI                               | Yok             | 53 (20,5)          |
|                                   | Var             | 206 (79,5)         |
| PNI                               | Yok             | 76 (29,3)          |
|                                   | Var             | 183 (70,7)         |
| Cerrahi sınır                     | Negatif         | 230 (88,8)         |
|                                   | Pozitif         | 29 (11,2)          |
| c-erbB-2                          | Negatif         | 230 (88,8)         |
|                                   | Pozitif         | 29 (11,2)          |
| MSI                               | pMMR            | 213 (82,2)         |
|                                   | dMMR            | 46 (17,8)          |

#### 4.1. MASPİN EKSPRESYONU İLE KLİNİKOPATOLOJİK VERİLERİN KORELASYONU

Maspin ekspresyon yaygınlığı ve şiddetini ifade eden kombine boyanma skoruna göre 29 (%11,2) vaka skor 1, 41 (%15,8) vaka skor 2, 189 (%73) vaka skor 3 kabul edildi. Kombine boyanma skoru ile sadece pT (tümör invazyon derinliği) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ( $p=0,010$ ). Skor 3 ekspresyon pT1 vakaların %65'inde ( $n=17$ ), pT2 vakaların %92'sinde ( $n=24$ ), pT3 %66'sında ( $n=59$ ) ve pT4 vakaların %75'inde ( $n=89$ ) görüldü (Tablo 8).

Sadece maspin ekspresyon varlığı dikkate alındığında, 248 (%95,76) vaka maspin pozitif, 11(%4,24) vaka ise maspin negatifti. Maspin pozitifliği ile EVI ( $p=0,037$ ) ve PNI ( $p=0,017$ ) arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlendi. EVI izlenen vakaların hepsi ( $n=74$ , %100) maspin pozitif. Maspin negatif vakalarda ( $n=11$ , %6) EVI hiç izlenmedi. PNI izlenen vakaların %2'si ( $n=4$ ) maspin negatif, %98'si ( $n=179$ ) maspin pozitif. PNI izlenmeyen vakaların %9'u ( $n=7$ ) maspin negatif, %91'i ( $n=69$ ) maspin pozitif (Tablo 8).

**Tablo 8.** Maspin boyanma skoru analiz sonuçları

| Değişkenler                             |                      | Maspin Kombine Boyanma Skoru |                 |                 |          | Maspin           |                  |          |
|-----------------------------------------|----------------------|------------------------------|-----------------|-----------------|----------|------------------|------------------|----------|
|                                         |                      | Skor 1<br>n (%)              | Skor 2<br>n (%) | Skor 3<br>n (%) | p-değeri | Negatif<br>n (%) | Pozitif<br>n (%) | p-değeri |
| Cinsiyet                                | Kadın                | 6 (%8)                       | 15 (%19)        | 57 (%73)        | 0,361    | 2 (%3)           | 76 (%97)         | 0,513    |
|                                         | Erkek                | 23 (%13)                     | 26 (%14)        | 132 (%73)       |          | 9 (%5)           | 172 (%95)        |          |
| Tanı yaşı                               | <55                  | 4 (%6)                       | 11 (%17)        | 49 (%77)        | 0,349    | 2 (%3)           | 62 (%97)         | 1,000    |
|                                         | ≥55                  | 25 (%13)                     | 30 (%15)        | 140 (%72)       |          | 9 (%5)           | 186 (%95)        |          |
| Tanı yaşı                               | <60                  | 9(%9,4)                      | 17(%17,7)       | 70(%72,9)       | 0,673    | 3(%3,1)          | 93(%96,9)        | 0,751    |
|                                         | ≥60                  | 20(%12,3)                    | 24(%14,7)       | 119(%73)        |          | 8(%4,9)          | 155(%95,1)       |          |
| Genel sağkalım                          | Yaşıyor              | 9 (%9)                       | 20 (%21)        | 68 (%70)        | 0,254    | 6 (%6)           | 91 (%94)         | 0,342    |
|                                         | Öldü                 | 20 (%13)                     | 21 (%13)        | 117 (%74)       |          | 5 (%3)           | 153 (%97)        |          |
| pTNM                                    | Evre 1               | 5 (%15)                      | 4 (%12)         | 25 (%74)        | 0,662    | 3 (%9)           | 31 (%91)         | 0,344    |
|                                         | Evre 2               | 5 (%8)                       | 12 (%20)        | 42 (%71)        |          | 3 (%5)           | 56 (%95)         |          |
|                                         | Evre 3               | 15 (%11)                     | 23 (%17)        | 97 (%72)        |          | 5 (%4)           | 130 (%96)        |          |
|                                         | Evre 4               | 4 (%13)                      | 2 (%6)          | 25 (%81)        |          | 0 (%0)           | 31 (%100)        |          |
| pT evresi                               | T1                   | 5 (%19)                      | 4 (%15)         | 17 (%65)        | 0,010*   | 3 (%12)          | 23 (%88)         | 0,189    |
|                                         | T2                   | 0 (%0)                       | 2 (%8)          | 24 (%92)        |          | 0 (%0)           | 26 (%100)        |          |
|                                         | T3                   | 10 (%11)                     | 20 (%22)        | 59 (%66)        |          | 4 (%4)           | 85 (%96)         |          |
|                                         | T4                   | 14 (%12)                     | 15 (%13)        | 89 (%75)        |          | 4 (%3)           | 114 (%97)        |          |
| pN evresi                               | N0                   | 6 (%11)                      | 8 (%14)         | 42 (%75)        | 0,995    | 3 (%5)           | 53 (%95)         | 0,660    |
|                                         | N1                   | 4 (%10)                      | 8 (%19)         | 30 (%71)        |          | 3 (%7)           | 39 (%93)         |          |
|                                         | N2                   | 7 (%13)                      | 9 (%16)         | 40 (%71)        |          | 2 (%4)           | 54 (%96)         |          |
|                                         | N3                   | 12 (%11)                     | 16 (%15)        | 77 (%73)        |          | 3 (%3)           | 102 (%97)        |          |
| pM evresi                               | M0                   | 25 (%11)                     | 39 (%17)        | 164 (%72)       | 0,312    | 11 (%5)          | 217 (%95)        | 0,371    |
|                                         | M1                   | 4 (%13)                      | 2 (%6)          | 25 (%81)        |          | 0 (%0)           | 31 (%100)        |          |
| Histolojik tip                          | İntestinal           | 16 (%12)                     | 24 (%17)        | 99 (%71)        | 0,578    | 6 (%4)           | 133 (%96)        | 0,324    |
|                                         | Müsinöz              | 0 (%0)                       | 1 (%10)         | 9 (%90)         |          | 0 (%0)           | 10 (%100)        |          |
|                                         | Diffüz               | 8 (%17)                      | 8 (%17)         | 32 (%67)        |          | 4 (%8)           | 44 (%92)         |          |
|                                         | Mikst                | 5 (%8)                       | 8 (%13)         | 49 (%79)        |          | 1 (%2)           | 61 (%98)         |          |
| Histolojik grade                        | G1                   | 1 (%4)                       | 4 (%15)         | 21 (%81)        | 0,670    | 0 (%0)           | 26 (%100)        | 0,436    |
|                                         | G2                   | 9 (%11)                      | 12 (%14)        | 63 (%75)        |          | 3 (%4)           | 81 (%96)         |          |
|                                         | G3                   | 12 (%13)                     | 16 (%18)        | 63 (%69)        |          | 5 (%5)           | 86 (%95)         |          |
| Tümör stroma oranı                      | ≤20 (stroma düşük)   | 17 (%14)                     | 16 (%13)        | 86 (%72)        | 0,384    | 7 (%6)           | 112 (%94)        | 0,309    |
|                                         | %30-60 (stroma orta) | 11 (%10)                     | 19 (%18)        | 76 (%72)        |          | 4 (%4)           | 102 (%96)        |          |
|                                         | ≥70 (stroma yüksek)  | 1 (%3)                       | 6 (%18)         | 27 (%79)        |          | 0 (%0)           | 34 (%100)        |          |
| TİL                                     | %50-90               | 2 (%18)                      | 2 (%18)         | 7 (%64)         | 0,506    | 0 (%0)           | 11 (%100)        | 0,684    |
|                                         | %20-40               | 1 (%3)                       | 6 (%17)         | 28 (%80)        |          | 1 (%3)           | 34 (%97)         |          |
|                                         | %1-10                | 26 (%12)                     | 33 (%15)        | 154 (%72)       |          | 10 (%5)          | 203 (%95)        |          |
| Crohn-benzeri yanıt                     | Yok                  | 19 (%10)                     | 32 (%17)        | 133 (%72)       | 0,484    | 9 (%5)           | 175 (%95)        | 0,519    |
|                                         | Var                  | 10 (%13)                     | 9 (%12)         | 56 (%75)        |          | 2 (%3)           | 73 (%97)         |          |
| Tümör tomurcuklanması                   | Skor 1 (düşük)       | 9 (%12)                      | 10 (%14)        | 55 (%74)        | 0,772    | 3 (%4)           | 71 (%96)         | 0,855    |
|                                         | Skor 2 (orta)        | 1 (%6)                       | 4 (%25)         | 11 (%69)        |          | 1 (%6)           | 15 (%94)         |          |
|                                         | Skor 3 (yüksek)      | 1 (%17)                      | 1 (%17)         | 4 (%67)         |          | 0 (%0)           | 6 (%100)         |          |
|                                         | Skor 4 (diffüz)      | 4 (%9)                       | 11 (%24)        | 30 (%67)        |          | 3 (%7)           | 42 (%93)         |          |
| Tümör mikroçevre skoru                  | Skor 1               | 7 (%14)                      | 6 (%12)         | 38 (%75)        | 0,539    | 3 (%6)           | 48 (%94)         | 0,653    |
|                                         | Skor 2               | 3 (%7)                       | 9 (%21)         | 30 (%71)        |          | 1 (%2)           | 41 (%98)         |          |
|                                         | Skor 3               | 5 (%10)                      | 11 (%23)        | 32 (%67)        |          | 3 (%6)           | 45 (%94)         |          |
| EVI                                     | Yok                  | 19 (%10)                     | 29 (%16)        | 137 (%74)       | 0,737    | 11 (%6)          | 174 (%94)        | 0,037*   |
|                                         | Var                  | 10 (%14)                     | 12 (%16)        | 52 (%70)        |          | 0 (%0)           | 74 (%100)        |          |
| LVI                                     | Yok                  | 4 (%8)                       | 12 (%23)        | 37 (%70)        | 0,242    | 2 (%4)           | 51 (%96)         | 1,000    |
|                                         | Var                  | 25 (%12)                     | 29 (%14)        | 152 (%74)       |          | 9 (%4)           | 197 (%96)        |          |
| PNI                                     | Yok                  | 10 (%13)                     | 13 (%17)        | 53 (%70)        | 0,728    | 7 (%9)           | 69 (%91)         | 0,017*   |
|                                         | Var                  | 19 (%10)                     | 28 (%15)        | 136 (%74)       |          | 4 (%2)           | 179 (%98)        |          |
| Cerrahi sınır                           | Negatif              | 23 (%10)                     | 40 (%17)        | 167 (%73)       | 0,054    | 11 (%5)          | 219 (%95)        | 0,618    |
|                                         | Pozitif              | 6 (%21)                      | 1 (%3)          | 22 (%76)        |          | 0 (%0)           | 29 (%100)        |          |
| c-erbB-2                                | Negatif              | 26 (%11)                     | 35 (%15)        | 169 (%73)       | 0,748    | 11 (%5)          | 219 (%95)        | 0,618    |
|                                         | Pozitif              | 3 (%10)                      | 6 (%21)         | 20 (%69)        |          | 0 (%0)           | 29 (%100)        |          |
| MSI                                     | pMMR                 | 27 (%13)                     | 33 (%15)        | 153 (%72)       | 0,267    | 10 (%5)          | 203 (%95)        | 0,695    |
|                                         | dMMR                 | 2 (%4)                       | 8 (%17)         | 36 (%78)        |          | 1 (%2)           | 45 (%98)         |          |
| *0,05 anlamlık düzeyinde ilişki vardır. |                      |                              |                 |                 |          |                  |                  |          |

Maspin subsellüler ekspresyonu incelendiğinde; 12 (%4,6) vakada nükleer, 63 (%24,3) vakada sitoplazmik, 173 (%66,8) vakada sitoplazmik ve nükleer (mikst) ekspresyon izlendi. Maspin subsellüler ekspresyonu ile histolojik tip arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlendi ( $p=0,000$ ). Maspin nükleer ekspresyonu diffüz tipte %23 ( $n=11$ ), intestinal tipte %1 ( $n=1$ ) oranındayken, müsinöz ve mikst tipte izlenmedi. Maspin sitoplazmik boyanma intestinal tipte %32 ( $n=44$ ), mikst tipte %24 ( $n=15$ ), müsinöz tipte %20 ( $n=2$ ) ve diffüz tipte %4 ( $n=2$ ) oranında izlendi. Maspin mikst ekspresyonu, müsinöz tipte %80 ( $n=8$ ), mikst tipte %74 ( $n=46$ ), diffüz tipte %65 ( $n=31$ ) ve intestinal tipte %63 ( $n=88$ ) oranında izlendi (Tablo 9).

Maspin subsellüler ekspresyonu ile EVI varlığı ( $p=0,022$ ) ve PNI varlığı ( $p=0,013$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlendi. EVI izlenen vakaların %1'inde ( $n=1$ ) nükleer, %32'sinde ( $n=24$ ) sitoplazmik, %66'sında ( $n=49$ ) mikst maspin ekspresyonu izlendi. EVI izlenmeyen vakaların %6'sı ( $n=11$ ) nükleer, %21'i ( $n=39$ ) sitoplazmik, %67'si ( $n=124$ ) mikst maspin ekspresyonu gösterdi. PNI varlığında, %5 ( $n=9$ ) vakada nükleer, %21 ( $n=39$ ) vakada sitoplazmik, %72 ( $n=131$ ) vakada mikst ekspresyon görüldü. PNI izlenmeyen vakaların %4'ü ( $n=3$ ) nükleer, %32'si ( $n=24$ ) sitoplazmik, %55'i ( $n=42$ ) mikst maspin ekspresyonu gösterdi (Tablo 9).

Maspin subsellüler ekspresyonu ile CerbB2 arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ( $p=0,001$ ). CerbB2 pozitif vakaların %3'ü ( $n=1$ ) nükleer, %55'i ( $n=16$ ) sitoplazmik, %41'i ( $n=12$ ) mikst maspin boyanması gösterirken, CerbB2 negatif vakaların %5'i ( $n=11$ ) nükleer, %20'si ( $n=47$ ) sitoplazmik, %70'i ( $n=161$ ) mikst boyanma gösterdi (Tablo 9).

Maspin subsellüler ekspresyonu ile MSI arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlendi ( $p=0,032$ ). dMMR durumunda %13 ( $n=6$ ) vaka sitoplazmik, %85 ( $n=39$ ) vaka mikst boyanma gösterirken nükleer boyanma izlenmedi. pMMR durumunda, %6 ( $n=12$ ) vakada nükleer, %27 ( $n=57$ ) vakada sitoplazmik, %63 ( $n=134$ ) vakada mikst ekspresyon izlendi (Tablo 9).

Tümör yüzeyi ve derini arasındaki maspin ekspresyon şiddetini karşılaştıran değerlendirme sonuçları ile klinikopatolojik parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 9).

**Tablo 9.** Maspin subsellüler ekspresyonu ve maspin ekspresyon dağılımı analiz sonuçları

| Değişkenler            |                      | Maspin Subsellüler Ekspresyon |                  |                      |                | p-değeri | Maspin Ekspresyon Dağılımı |                                |                            | p-değeri |
|------------------------|----------------------|-------------------------------|------------------|----------------------|----------------|----------|----------------------------|--------------------------------|----------------------------|----------|
|                        |                      | negatif<br>n (%)              | nükleer<br>n (%) | sitoplazmik<br>n (%) | mikst<br>n (%) |          | Derinde<br>artan<br>n (%)  | Derinde<br>değişmeyen<br>n (%) | Derinde<br>azalan<br>n (%) |          |
| Cinsiyet               | Kadın                | 2(%3)                         | 6(%8)            | 17(%22)              | 53(%68)        | 0,346    | 33(%43)                    | 30(%39)                        | 13(%17)                    | 0,253    |
|                        | Erkek                | 9(%5)                         | 6(%3)            | 46(%25)              | 120(%66)       |          | 61(%35)                    | 88(%51)                        | 24(%14)                    |          |
| Tam yaşı               | <55                  | 2(%3)                         | 6(%9)            | 15(%23)              | 41(%64)        | 0,212    | 20(%34)                    | 33(%56)                        | 6(%10)                     | 0,267    |
|                        | ≥55                  | 9(%5)                         | 6(%3)            | 48(%25)              | 132(%68)       |          | 74(%39)                    | 85(%45)                        | 31(%16)                    |          |
| Tam yaşı               | <60                  | 3(%3,1)                       | 8(%8,3)          | 23(%24)              | 62(%64,6)      | 0,166    | 28(%30,8)                  | 51(%56)                        | 12(%13,2)                  | 0,111    |
|                        | ≥60                  | 8(%4,9)                       | 4(%2,5)          | 40(%24,5)            | 111(%68,1)     |          | 66(%41,8)                  | 67(%42,4)                      | 25(%15,8)                  |          |
| Genel sağkalım         | Yaşıyor              | 6(%6)                         | 6(%6)            | 25(%26)              | 60(%62)        | 0,414    | 36(%41)                    | 39(%45)                        | 12(%14)                    | 0,592    |
|                        | Öldü                 | 5(%3)                         | 6(%4)            | 36(%23)              | 111(%70)       |          | 55(%35)                    | 78(%49)                        | 25(%16)                    |          |
| pTNM                   | Evre 1               | 3(%9)                         | 3(%9)            | 9(%26)               | 19(%56)        | 0,200    | 8(%33)                     | 11(%46)                        | 5(%21)                     | 0,452    |
|                        | Evre 2               | 3(%5)                         | 0(%0)            | 11(%19)              | 45(%76)        |          | 20(%34)                    | 30(%51)                        | 9(%15)                     |          |
|                        | Evre 3               | 5(%4)                         | 7(%5)            | 38(%28)              | 85(%63)        |          | 55(%41)                    | 65(%48)                        | 15(%11)                    |          |
|                        | Evre 4               | 0(%0)                         | 2(%6)            | 5(%16)               | 24(%77)        |          | 11(%35)                    | 12(%39)                        | 8(%26)                     |          |
| pT evresi              | T1                   | 3(%12)                        | 3(%12)           | 8(%31)               | 12(%46)        | 0,174    | 5(%31)                     | 8(%50)                         | 3(%19)                     | 0,762    |
|                        | T2                   | 0(%0)                         | 0(%0)            | 9(%35)               | 17(%65)        |          | 11(%42)                    | 10(%38)                        | 5(%19)                     |          |
|                        | T3                   | 4(%4)                         | 3(%3)            | 19(%21)              | 63(%71)        |          | 32(%36)                    | 41(%46)                        | 16(%18)                    |          |
|                        | T4                   | 4(%3)                         | 6(%5)            | 27(%23)              | 81(%69)        |          | 46(%39)                    | 59(%50)                        | 13(%11)                    |          |
| pN evresi              | N0                   | 3(%5)                         | 2(%4)            | 10(%18)              | 41(%73)        | 0,754    | 15(%33)                    | 21(%46)                        | 10(%22)                    | 0,500    |
|                        | N1                   | 3(%7)                         | 2(%5)            | 10(%24)              | 27(%64)        |          | 16(%38)                    | 23(%55)                        | 3(%7)                      |          |
|                        | N2                   | 2(%4)                         | 1(%2)            | 17(%30)              | 36(%64)        |          | 20(%36)                    | 29(%52)                        | 7(%13)                     |          |
|                        | N3                   | 3(%3)                         | 7(%7)            | 26(%25)              | 69(%66)        |          | 43(%41)                    | 45(%43)                        | 17(%16)                    |          |
| pM evresi              | M0                   | 11(%5)                        | 10(%4)           | 58(%25)              | 149(%65)       | 0,346    | 83(%38)                    | 106(%49)                       | 29(%13)                    | 0,177    |
|                        | M1                   | 0(%0)                         | 2(%6)            | 5(%16)               | 24(%77)        |          | 11(%35)                    | 12(%39)                        | 8(%26)                     |          |
| Histolojik tip         | İntestinal           | 6(%4)                         | 1(%1)            | 44(%32)              | 88(%63)        | 0,000*   | 56(%42)                    | 60(%45)                        | 16(%12)                    | 0,627    |
|                        | Müsinöz              | 0(%0)                         | 0(%0)            | 2(%20)               | 8(%80)         |          | 4(%40)                     | 5(%50)                         | 1(%10)                     |          |
|                        | Diffüz               | 4(%8)                         | 11(%23)          | 2(%4)                | 31(%65)        |          | 16(%36)                    | 21(%47)                        | 8(%18)                     |          |
|                        | Mikst                | 1(%2)                         | 0(%0)            | 15(%24)              | 46(%74)        |          | 18(%29)                    | 32(%52)                        | 12(%19)                    |          |
| Histolojik grade       | G1                   | 0(%0)                         | 0(%0)            | 10(%38)              | 16(%62)        | 0,680    | 11(%48)                    | 9(%39)                         | 3(%13)                     | 0,848    |
|                        | G2                   | 3(%4)                         | 1(%1)            | 23(%27)              | 57(%68)        |          | 32(%40)                    | 38(%47)                        | 11(%14)                    |          |
|                        | G3                   | 5(%5)                         | 0(%0)            | 26(%29)              | 60(%66)        |          | 32(%36)                    | 43(%48)                        | 15(%17)                    |          |
| Tümör stroma oranı     | ≤20 (stroma düşük)   | 7(%6)                         | 7(%6)            | 26(%22)              | 79(%66)        | 0,145    | 33(%30)                    | 57(%52)                        | 20(%18)                    | 0,247    |
|                        | %30-60 (stroma orta) | 4(%4)                         | 5(%5)            | 32(%30)              | 65(%61)        |          | 46(%44)                    | 46(%44)                        | 13(%12)                    |          |
|                        | ≥70 (stroma yüksek)  | 0(%0)                         | 0(%0)            | 5(%15)               | 29(%85)        |          | 15(%44)                    | 15(%44)                        | 4(%12)                     |          |
| TİL                    | %50-90               | 0(%0)                         | 0(%0)            | 5(%45)               | 6(%55)         | 0,615    | 5(%45)                     | 3(%27)                         | 3(%27)                     | 0,300    |
|                        | %20-40               | 1(%3)                         | 1(%3)            | 7(%20)               | 26(%74)        |          | 17(%49)                    | 15(%43)                        | 3(%9)                      |          |
|                        | %1-10                | 10(%5)                        | 11(%5)           | 51(%24)              | 141(%66)       |          | 72(%35)                    | 100(%49)                       | 31(%15)                    |          |
| Crohn-benzeri yanıt    | Yok                  | 9(%5)                         | 6(%3)            | 46(%25)              | 123(%67)       | 0,344    | 65(%37)                    | 85(%49)                        | 24(%14)                    | 0,696    |
|                        | Var                  | 2(%3)                         | 6(%8)            | 17(%23)              | 50(%67)        |          | 29(%39)                    | 33(%44)                        | 13(%17)                    |          |
| Tümör tomurculanması   | Skor 1 (düşük)       | 3(%4)                         | 1(%1)            | 23(%31)              | 47(%64)        | 0,158    | 28(%42)                    | 29(%43)                        | 10(%15)                    | 0,613    |
|                        | Skor 2 (orta)        | 1(%6)                         | 0(%0)            | 1(%6)                | 14(%88)        |          | 5(%31)                     | 9(%56)                         | 2(%13)                     |          |
|                        | Skor 3 (yüksek)      | 0(%0)                         | 0(%0)            | 2(%33)               | 4(%67)         |          | 3(%50)                     | 2(%33)                         | 1(%17)                     |          |
|                        | Skor 4 (diffüz)      | 3(%7)                         | 5(%11)           | 10(%22)              | 27(%60)        |          | 12(%29)                    | 19(%45)                        | 11(%26)                    |          |
| Tümör mikroçevre skoru | Skor 1               | 3(%6)                         | 0(%0)            | 14(%27)              | 34(%67)        | 0,231    | 15(%33)                    | 22(%49)                        | 8(%18)                     | 0,581    |
|                        | Skor 2               | 1(%2)                         | 1(%2)            | 11(%26)              | 29(%69)        |          | 18(%44)                    | 18(%44)                        | 5(%12)                     |          |
|                        | Skor 3               | 3(%6)                         | 5(%10)           | 11(%23)              | 29(%60)        |          | 15(%33)                    | 19(%42)                        | 11(%24)                    |          |
| EVI                    | Yok                  | 11(%6)                        | 11(%6)           | 39(%21)              | 124(%67)       | 0,022*   | 66(%38)                    | 88(%50)                        | 21(%12)                    | 0,118    |
|                        | Var                  | 0(%0)                         | 1(%1)            | 24(%32)              | 49(%66)        |          | 28(%38)                    | 30(%41)                        | 16(%22)                    |          |
| LVI                    | Yok                  | 2(%4)                         | 6(%11)           | 13(%25)              | 32(%60)        | 0,076    | 12(%27)                    | 26(%59)                        | 6(%14)                     | 0,207    |
|                        | Var                  | 9(%4)                         | 6(%3)            | 50(%24)              | 141(%68)       |          | 82(%40)                    | 92(%45)                        | 31(%15)                    |          |
| PNI                    | Yok                  | 7(%9)                         | 3(%4)            | 24(%32)              | 42(%55)        | 0,013*   | 18(%27)                    | 38(%58)                        | 10(%15)                    | 0,101    |
|                        | Var                  | 4(%2)                         | 9(%5)            | 39(%21)              | 131(%72)       |          | 76(%42)                    | 80(%44)                        | 27(%15)                    |          |
| Cerrahi sınır          | Negatif              | 11(%5)                        | 10(%4)           | 56(%24)              | 153(%67)       | 0,621    | 84(%38)                    | 106(%48)                       | 30(%14)                    | 0,326    |
|                        | Pozitif              | 0(%0)                         | 2(%7)            | 7(%24)               | 20(%69)        |          | 10(%34)                    | 12(%41)                        | 7(%24)                     |          |
| c-erbB-2               | Negatif              | 11(%5)                        | 11(%5)           | 47(%20)              | 161(%70)       | 0,001*   | 81(%37)                    | 107(%48)                       | 33(%15)                    | 0,585    |
|                        | Pozitif              | 0(%0)                         | 1(%3)            | 16(%55)              | 12(%41)        |          | 13(%46)                    | 11(%39)                        | 4(%14)                     |          |
| MSI                    | pMMR                 | 10(%5)                        | 12(%6)           | 57(%27)              | 134(%63)       | 0,032*   | 79(%39)                    | 95(%46)                        | 31(%15)                    | 0,774    |
|                        | dMMR                 | 1(%2)                         | 0(%0)            | 6(%13)               | 39(%85)        |          | 15(%34)                    | 23(%52)                        | 6(%14)                     |          |

\*0,05 anlamlılık düzeyinde ilişki vardır.

#### 4.2. TÜMÖR STROMA ORANI İLE KLİNİKOPATOLOJİK VERİLERİN KORELASYONU

Çalışmada stroma artış miktarına göre TSO belirlendi. Düşük, orta ve yüksek şeklinde üçlü skora ve düşük-yüksek şeklinde ikili skora şeklinde analiz edildi. Her iki skora ile maspin boyanma paternleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmedi ( $p>0,05$ ) (Tablo 8, 9, 10).

**Tablo 10.** Maspin ekspresyon paternleri ile İkili TSO skorunun karşılaştırılması

| Değişkenler                             |     | Maspin Kombine Boyanma        |                  |                      |                | Maspin                     |                        |                             |                         |          |
|-----------------------------------------|-----|-------------------------------|------------------|----------------------|----------------|----------------------------|------------------------|-----------------------------|-------------------------|----------|
|                                         |     | Skor 1<br>n (%)               | Skor 2<br>n (%)  | Skor 3<br>n (%)      | p-değeri       | Negatif<br>n (%)           | Pozitif<br>n (%)       | p-değeri                    |                         |          |
| Tümör Stroma                            | ≤50 | 22(%11)                       | 31(%16)          | 142(%73)             | 0,995          | 10 (%5)                    | 185(%95)               | 0,302                       |                         |          |
|                                         | >50 | 7(%11)                        | 10(%16)          | 47(%73)              |                | 1(%2)                      | 63(%98)                |                             |                         |          |
|                                         |     |                               |                  |                      |                |                            |                        |                             |                         |          |
| Değişkenler                             |     | Maspin Subsellular Ekspresyon |                  |                      |                | Maspin Ekspresyon Dağılımı |                        |                             |                         |          |
|                                         |     | negatif<br>n (%)              | nükleer<br>n (%) | sitoplazmik<br>n (%) | mikst<br>n (%) | p-değeri                   | Derinde artan<br>n (%) | Derinde değişmeyen<br>n (%) | Derinde azalan<br>n (%) | p-değeri |
| Tümör Stroma                            | ≤50 | 10(%5)                        | 12(%6)           | 47(%24)              | 126(%65)       | 0,114                      | 67(%36)                | 91(%49)                     | 27(%15)                 | 0,614    |
|                                         | >50 | 1(%2)                         | 0(%0)            | 16(%25)              | 47(%73)        |                            | 27(%42)                | 27(%42)                     | 10(%16)                 |          |
| *0,05 anlamlık düzeyinde ilişki vardır. |     |                               |                  |                      |                |                            |                        |                             |                         |          |

Skorlama üçlü sisteme göre yapıldığında TSO ile patolojik evre ( $p=0,015$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. Evre 1 tümörlerin %68'inde ( $n=23$ ) düşük TSO izlenirken, evre 4 tümörlerin %42'sinde ( $n=13$ ) düşük TSO izlendi. Yüksek TSO evre 1 tümörlerde hiç izlenmezken, evre 4 tümörlerin %19'unda ( $n=6$ ) izlendi. TSO ile tümör invazyon derinliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlendi ( $p=0,004$ ). pT1 tümörlerin %69'u ( $n=18$ ) düşük stroma içerirken hiçbirinde yüksek stroma izlenmedi. pT4 tümörlerin %42'si ( $n=13$ ) düşük stroma içerirken, %19'u ( $n=6$ ) yüksek stroma içermektedir. TSO ile histolojik tip arasında anlamlı ilişki bulundu ( $p=0,009$ ). Düşük TSO sırasıyla müsinöz ( $n=7$ , %70), diffüz ( $n=26$ , %54), mikst ( $n=30$ , %48) ve intestinal ( $n=56$ , %40) tip şeklinde dağılım göstermekteydi. Yüksek TSO, sırasıyla mikst ( $n=15$ , %24), intestinal ( $n=16$ , %12), diffüz ( $n=3$ , %6) tipte izlenirken müsinöz tipte izlenmedi (Tablo 11).

TSO ile TİL arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlendi ( $p=0,021$ ). Düşük TSO tümörlerde yüksek TİL ( $n=10$ , %91), yüksek TSO tümörlerde düşük TİL ( $n=27$ , %13) görüldü. TSO ile TT arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlendi ( $p=0,032$ ). Düşük TSO, düşük TT sahip vakaların %57'sinde ( $n=42$ ), yüksek TT sahip vakaların %17'sinde ( $n=1$ ) ve Skor 4 TT'lerin %62'sinde ( $n=28$ ) izlendi. Yüksek TSO ise, düşük TT sahip vakaların %1'inde ( $n=1$ ), yüksek TT sahip vakaların %17'sinde ( $n=1$ ) ve Skor 4 TT'lerin %9'unda ( $n=4$ ) izlendi (Tablo 11).

Tümör stroma oranı ile EVI, LVI ve PNI arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu (sırasıyla  $p=0,000$ ,  $p=0,019$ ,  $p=0,000$ ). EVI izlenen vakaların %24'ü ( $n=18$ ) düşük TSO, %27'si ( $n=20$ ) yüksek TSO göstermekteydi. EVI izlenmeyen vakaların %55'i ( $n=101$ ) düşük TSO içerirken, %8'i ( $n=14$ ) yüksek TSO içermekteydi. LVI tespit edilen vakaların %42'si ( $n=87$ ) düşük TSO'ya sahipken, %16'sı ( $n=32$ ) yüksek TSO'ya sahipti. PNI varlığında vakaların %37'si ( $n=68$ ) düşük TSO gösterirken, %17'si ( $n=31$ ) yüksek TSO göstermekteydi (Tablo 11).

Tümör stroma oranı ile cerrahi sınır durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlendi ( $p=0,045$ ). Cerrahi sınır pozitif vakaların %34'ü düşük TSO'ya sahip, %28'i ( $n=8$ ) yüksek TSO sahipti. Cerrahi sınır negatif vakaların %47'si ( $n=109$ ) düşük TSO gösterirken, %11'i ( $n=26$ ) yüksek TSO gösterdi (Tablo 11).

Tümör stroma oranı ile CerbB2 ve MMR durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlendi (sırasıyla  $p=0,04$ ,  $p=0,018$ ). CerbB2 negatif vakaların %49'unda ( $n=112$ ) TSO düşük, %12'sinde ( $n=28$ ) TSO yüksekti. CerbB2 pozitif vakaların %24'ünde ( $n=7$ ) TSO düşük, %21'inde ( $n=6$ ) TSO yüksekti. MSS durumunda %43 ( $n=91$ ) vakada TSO düşük, %15 ( $n=33$ ) vakada TSO yüksekti. MSI durumunda ise vakaların %61'inde TSO düşük, %2'sinde ( $n=1$ ) TSO yüksekti (Tablo 11).

**Tablo 11. Tümör stroma oranı analiz sonuçları**

| Değişkenler                             |                 | Tümör Stroma Oranı (Üçlü Skor) |                           |                          | p-değeri | Tümör Stroma Oranı (İkili Skor) |                       |          |
|-----------------------------------------|-----------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------|----------|---------------------------------|-----------------------|----------|
|                                         |                 | ≤20<br>(düşük)<br>n (%)        | %30-60<br>(orta)<br>n (%) | ≥70<br>(yüksek)<br>n (%) |          | ≤50 (düşük)<br>n (%)            | >50 (yüksek)<br>n (%) | p-değeri |
| Cinsiyet                                | Kadın           | 40 (%51)                       | 33 (%42)                  | 5 (%6)                   | 0,101    | 66 (%85)                        | 12 (%15)              | 0,027*   |
|                                         | Erkek           | 79 (%44)                       | 73 (%40)                  | 29 (%16)                 |          | 129 (%71)                       | 52 (%29)              |          |
| Tanı yaşı                               | <55             | 26 (%41)                       | 26 (%41)                  | 12 (%19)                 | 0,276    | 45 (%70)                        | 19 (%30)              | 0,317    |
|                                         | ≥55             | 93 (%48)                       | 80 (%41)                  | 22 (%11)                 |          | 150 (%77)                       | 45 (%23)              |          |
| Tanı yaşı                               | <60             | 42(%43,8)                      | 40(%41,7)                 | 14(%14,6)                | 0,808    | 70(%72,9)                       | 26(%27,1)             | 0,551    |
|                                         | ≥60             | 77(%47,2)                      | 66(%40,5)                 | 20(%12,3)                |          | 125(%76,7)                      | 38(%23,3)             |          |
| Genel sağkalım                          | Yaşıyor         | 51 (%53)                       | 35 (%36)                  | 11 (%11)                 | 0,282    | 79 (%81)                        | 18 (%19)              | 0,132    |
|                                         | Öldü            | 67 (%42)                       | 68 (%43)                  | 23 (%15)                 |          | 115 (%73)                       | 43 (%27)              |          |
| pTNM                                    | Evre 1          | 23 (%68)                       | 11 (%32)                  | 0 (%0)                   | 0,015*   | 32 (%94)                        | 2 (%6)                | 0,03*    |
|                                         | Evre 2          | 32 (%54)                       | 22 (%37)                  | 5 (%8)                   |          | 50 (%85)                        | 9 (%15)               |          |
|                                         | Evre 3          | 51 (%38)                       | 61 (%45)                  | 23 (%17)                 |          | 92 (%68)                        | 43 (%32)              |          |
|                                         | Evre 4          | 13 (%42)                       | 12 (%39)                  | 6 (%19)                  |          | 21 (%68)                        | 10 (%32)              |          |
| pT evresi                               | T1              | 18 (%69)                       | 8 (%31)                   | 0 (%0)                   | 0,004*   | 24 (%92)                        | 2 (%8)                | 0,001*   |
|                                         | T2              | 13 (%50)                       | 11 (%42)                  | 2 (%8)                   |          | 24 (%92)                        | 2 (%8)                |          |
|                                         | T3              | 46 (%52)                       | 36 (%40)                  | 7 (%8)                   |          | 71 (%80)                        | 18 (%20)              |          |
|                                         | T4              | 42 (%36)                       | 51 (%43)                  | 25 (%21)                 |          | 76 (%64)                        | 42 (%36)              |          |
| pN evresi                               | N0              | 35 (%63)                       | 18 (%32)                  | 3 (%5)                   | 0,066    | 48 (%86)                        | 8 (%14)               | 0,056    |
|                                         | N1              | 21 (%50)                       | 15 (%36)                  | 6 (%14)                  |          | 35 (%83)                        | 7 (%17)               |          |
|                                         | N2              | 25 (%45)                       | 24 (%43)                  | 7 (%13)                  |          | 39 (%70)                        | 17 (%30)              |          |
|                                         | N3              | 38 (%36)                       | 49 (%47)                  | 18 (%17)                 |          | 73 (%70)                        | 32 (%30)              |          |
| pM evresi                               | M0              | 106 (%46)                      | 94 (%41)                  | 28 (%12)                 | 0,547    | 174 (%76)                       | 54 (%24)              | 0,374    |
|                                         | M1              | 13 (%42)                       | 12 (%39)                  | 6 (%19)                  |          | 21 (%68)                        | 10 (%32)              |          |
| Histolojik tip                          | İntestinal      | 56 (%40)                       | 67 (%48)                  | 16 (%12)                 | 0,009*   | 102 (%73)                       | 37 (%27)              | 0,017*   |
|                                         | Müsinöz         | 7 (%70)                        | 3 (%30)                   | 0 (%0)                   |          | 10 (%100)                       | 0 (%0)                |          |
|                                         | Diffüz          | 26 (%54)                       | 19 (%40)                  | 3 (%6)                   |          | 42 (%88)                        | 6 (%13)               |          |
|                                         | Mikst           | 30 (%48)                       | 17 (%27)                  | 15 (%24)                 |          | 41 (%66)                        | 21 (%34)              |          |
| Histolojik grade                        | G1              | 12 (%46)                       | 12 (%46)                  | 2 (%8)                   | 0,144    | 20 (%77)                        | 6 (%23)               | 0,203    |
|                                         | G2              | 28 (%33)                       | 39 (%46)                  | 17 (%20)                 |          | 55 (%65)                        | 29 (%35)              |          |
|                                         | G3              | 45 (%49)                       | 36 (%40)                  | 10 (%11)                 |          | 70 (%77)                        | 21 (%23)              |          |
| TİL                                     | %50-90          | 10 (%91)                       | 1 (%9)                    | 0 (%0)                   | 0,021*   | 11 (%100)                       | 0 (%0)                | 0,107    |
|                                         | %20-40          | 12 (%34)                       | 16 (%46)                  | 7 (%20)                  |          | 24 (%69)                        | 11 (%31)              |          |
|                                         | %1-10           | 97 (%46)                       | 89 (%42)                  | 27 (%13)                 |          | 160 (%75)                       | 53 (%25)              |          |
| Crohn-benzeri yanıt                     | Yok             | 88 (%48)                       | 72 (%39)                  | 24 (%13)                 | 0,609    | 140 (%76)                       | 44 (%24)              | 0,637    |
|                                         | Var             | 31 (%41)                       | 34 (%45)                  | 10 (%13)                 |          | 55 (%73)                        | 20 (%27)              |          |
| Tümör tomurcuklanması                   | Skor 1 (düşük)  | 42 (%57)                       | 31 (%42)                  | 1 (%1)                   | 0,032*   | 66 (%89)                        | 8 (%11)               | 0,033*   |
|                                         | Skor 2 (orta)   | 6 (%38)                        | 7 (%44)                   | 3 (%19)                  |          | 10 (%63)                        | 6 (%38)               |          |
|                                         | Skor 3 (yüksek) | 1 (%17)                        | 4 (%67)                   | 1 (%17)                  |          | 4 (%67)                         | 2 (%33)               |          |
|                                         | Skor 4 (diffüz) | 28 (%62)                       | 13 (%29)                  | 4 (%9)                   |          | 39 (%87)                        | 6 (%13)               |          |
| EVI                                     | Yok             | 101 (%55)                      | 70 (%38)                  | 14 (%8)                  | 0,000*   | 154 (%83)                       | 31 (%17)              | 0,000*   |
|                                         | Var             | 18 (%24)                       | 36 (%49)                  | 20 (%27)                 |          | 41 (%55)                        | 33 (%45)              |          |
| LVI                                     | Yok             | 32 (%60)                       | 19 (%36)                  | 2 (%4)                   | 0,019*   | 49 (%92)                        | 4 (%8)                | 0,001*   |
|                                         | Var             | 87 (%42)                       | 87 (%42)                  | 32 (%16)                 |          | 146 (%71)                       | 60 (%29)              |          |
| PNI                                     | Yok             | 51 (%67)                       | 22 (%29)                  | 3 (%4)                   | 0,000*   | 68 (%89)                        | 8 (%11)               | 0,000*   |
|                                         | Var             | 68 (%37)                       | 84 (%46)                  | 31 (%17)                 |          | 127 (%69)                       | 56 (%31)              |          |
| Cerrahi sınır                           | Negatif         | 109 (%47)                      | 95 (%41)                  | 26 (%11)                 | 0,045*   | 178 (%77)                       | 52 (%23)              | 0,038*   |
|                                         | Pozitif         | 10 (%34)                       | 11 (%38)                  | 8 (%28)                  |          | 17 (%59)                        | 12 (%41)              |          |
| c-erbB-2                                | Negatif         | 112 (%49)                      | 90 (%39)                  | 28 (%12)                 | 0,04*    | 176 (%77)                       | 54 (%23)              | 0,252    |
|                                         | Pozitif         | 7 (%24)                        | 16 (%55)                  | 6 (%21)                  |          | 19 (%66)                        | 10 (%34)              |          |
| MSI                                     | pMMR            | 91 (%43)                       | 89 (%42)                  | 33 (%15)                 | 0,018*   | 153 (%72)                       | 60 (%28)              | 0,004*   |
|                                         | dMMR            | 28 (%61)                       | 17 (%37)                  | 1 (%2)                   |          | 42 (%91)                        | 4 (%9)                |          |
| *0,05 anlamlık düzeyinde ilişki vardır. |                 |                                |                           |                          |          |                                 |                       |          |

İkili skorlamaya göre değerlendirilen TSO ile yapılan analizde üçlü skorlama sistemine benzer sonuçlar görüldü. Ancak ikili skorlamada TSO ile TİL ve CerbB2 arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı ( $p>0,05$ ). Buna karşılık cinsiyet ile TSO arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ( $p=0,027$ ). Kadınların %85'inde ( $n=66$ ) düşük TSO, %15'inde ( $n=12$ ) yüksek TSO izlenirken, erkeklerin %71'inde ( $n=129$ ) düşük TSO, %29'unda ( $n=52$ ) yüksek TSO izlendi (Tablo 11).

Ayrıca çalışmamızda ortalama stroma oranı ile invazyon kenarındaki stroma oranı arasındaki uyum istatistiksel olarak değerlendirildi. İnvazyon kenarı tümör stroma oranı ile ortalama tümör stroma oranı arasında pozitif yönlü yüksek bir ilişki (uyum) bulundu ( $p=0,000$ ) (Tablo 12).

**Tablo 12.** Ortalama TSO ve invazyon kenarı TSO ilişkisi analizi

| <i>Spearman's rho</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                      | Ortalama tümör stroma oranı |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------|
| <b>İnvazyon kenarı tümör stroma oranı</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Korelasyon katsayısı | 0,803                       |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | p-değeri             | <b>0,000*</b>               |
| <p>Ho:En derin stroma oranı ile Ortalama stroma oranı arasında ilişki vardır.</p> <p>H1: En derin stroma oranı ile Ortalama stroma oranı arasında ilişki yoktur.</p> <p>P-değeri=0,000 &lt;0,005 olduğu için Ho rededilir. İnvazyon kenarı tümör stroma oranı ile ortalama tümör stroma oranı arasında pozitif yönlü yüksek bir ilişki (uyum) vardır.</p> |                      |                             |

#### 4.3. TÜMÖR İNFİLTRE EDEN LENFOSİTLER İLE KLİNİKOPATOLOJİK VERİLERİN KORELASYONU

Tümör infiltre eden lenfositler, hem 55 yaş ve üzeri hem de 60 yaş ve üzeri gruplar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlendi ( $p=0,015$  ve  $p=0,001$ ). Buna göre 55 yaş altı hastaların %94'ünde ( $n=60$ ) düşük TİL, %3'ünde ( $n=2$ ) yüksek TİL izlenirken, 55 yaş ve üzeri hastaların %78'inde ( $n=153$ ) düşük TİL, %5'inde ( $n=9$ ) yüksek TİL izlendi (Tablo 13).

Yaşayan hastaların %74'ü (n=72) düşük TİL oranına, %5'i (n=5) yüksek TİL oranına sahipti. Ölen hastaların %87'si (n=137) düşük TİL, %4'ü (n=6) yüksek TİL içermektedir. Bu bulgular istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,033) (Tablo 13).

TİL ile Crohn-benzeri yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlemlendi (p=0,002). Crohn-benzeri yanıt izlenen vakalarda %71 (n=53) oranında düşük TİL, %4 (n=3) oranında yüksek TİL mevcuttu. Crohn-benzeri yanıt görülmeyen vakaların %87'sinde (n=160) düşük TİL, %4'ünde (n=8) yüksek TİL izlendi (Tablo 13).

Crohn-benzeri yanıt ile histolojik tip arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlendi (p=0,000). İntestinal tipteki vakaların %18'i (n=25), müsinöz tipteki vakaların %20'si (n=2), mikst tipteki vakaların %39'u (n=24) ve diffüz tipteki vakaların %50'si (n=24) Crohn-benzeri yanıt göstermekteydi. Crohn-benzeri yanıt ile EVI arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlendi (p=0,046). EVI varlığında %62 (n=46) vakada Crohn-benzeri yanıt yokken, %38 (n=28) vakada Crohn-benzeri yanıt vardı. EVI izlenmeyen %75 (n=138) vakada Crohn-benzeri yanıt yokken, %25 (n=47) vakada Crohn-benzeri yanıt vardı. Crohn-benzeri yanıt ile PNI arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu (p=0,000). PNI izlenen vakaların %63'ünde (n=116) Crohn-benzeri yanıt yokken, %37'si (n=67) Crohn-benzeri yanıt vardı. PNI izlenmeyen vakaların %89'unda (n=68) Crohn-benzeri yanıt yokken, %11'inde (n=8) Crohn-benzeri yanıt vardı. Ayrıca Crohn benzeri yanıt ile cerrahi sınır durumu arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu (p=0,028). Cerrahi sınır pozitif vakaların %48'inde (n=14), cerrahi sınır negatif vakaların ise %27'sinde (n=61) Crohn-benzeri yanıt izlendi (Tablo 13).

**Tablo 13.** Tümör infiltre eden lenfositlerin analiz sonuçları

| Değişkenler                               |                 | Tümör İnfiltrate Eden Lenfositler (TİL) |                           |                             | p-değeri | Crohn-Benzeri Yanıt |              | p-değeri |
|-------------------------------------------|-----------------|-----------------------------------------|---------------------------|-----------------------------|----------|---------------------|--------------|----------|
|                                           |                 | %1-10<br>(düşük)<br>n (%)               | %20-40<br>(orta)<br>n (%) | %50-90<br>(yüksek)<br>n (%) |          | Yok<br>n (%)        | Var<br>n (%) |          |
| Cinsiyet                                  | Kadın           | 63(%81)                                 | 12(%15)                   | 3(%4)                       | 0,835    | 51 (%65)            | 27 (%35)     | 0,232    |
|                                           | Erkek           | 150(%83)                                | 23(%13)                   | 8(%4)                       |          | 133 (%73)           | 48 (%27)     |          |
| Tanı yaşı                                 | <55             | 60(%94)                                 | 2(%3)                     | 2(%3)                       | 0,015*   | 42 (%66)            | 22 (%34)     | 0,271    |
|                                           | ≥55             | 153(%78)                                | 33(%17)                   | 9(%5)                       |          | 142 (%73)           | 53 (%27)     |          |
| Tanı yaşı                                 | <60             | 89(%92,7)                               | 3(%3,1)                   | 4(%4,2)                     | 0,001*   | 66(%68,8)           | 30(%31,3)    | 0,572    |
|                                           | ≥60             | 124(%76,1)                              | 32(%19,6)                 | 7(%4,3)                     |          | 118(%72,4)          | 45(%27,6)    |          |
| Genel sağkalım                            | Yaşıyor         | 72(%74)                                 | 20(%21)                   | 5(%5)                       | 0,033*   | 63 (%65)            | 34 (%35)     | 0,157    |
|                                           | Öldü            | 137(%87)                                | 15(%9)                    | 6(%4)                       |          | 117 (%74)           | 41 (%26)     |          |
| pTNM                                      | Evre 1          | 27(%79)                                 | 5(%15)                    | 2(%6)                       | 0,273    | 30 (%88)            | 4 (%12)      | 0,063    |
|                                           | Evre 2          | 42(%71)                                 | 13(%22)                   | 4(%7)                       |          | 38 (%64)            | 21 (%36)     |          |
|                                           | Evre 3          | 117(%87)                                | 14(%10)                   | 4(%3)                       |          | 92 (%68)            | 43 (%32)     |          |
|                                           | Evre 4          | 27(%87)                                 | 3(%10)                    | 1(%3)                       |          | 24 (%77)            | 7 (%23)      |          |
| pT evresi                                 | T1              | 24(%92)                                 | 1(%4)                     | 1(%4)                       | 0,140    | 24 (%92)            | 2 (%8)       | 0,078    |
|                                           | T2              | 17(%65)                                 | 6(%23)                    | 3(%12)                      |          | 19 (%73)            | 7 (%27)      |          |
|                                           | T3              | 71(%80)                                 | 14(%16)                   | 4(%4)                       |          | 62 (%70)            | 27 (%30)     |          |
|                                           | T4              | 101(%86)                                | 14(%12)                   | 3(%3)                       |          | 79 (%67)            | 39 (%33)     |          |
| pN evresi                                 | N0              | 40(%71)                                 | 12(%21)                   | 4(%7)                       | 0,128    | 44 (%79)            | 12 (%21)     | 0,070    |
|                                           | N1              | 33(%79)                                 | 8(%19)                    | 1(%2)                       |          | 26 (%62)            | 16 (%38)     |          |
|                                           | N2              | 46(%82)                                 | 7(%13)                    | 3(%5)                       |          | 45 (%80)            | 11 (%20)     |          |
|                                           | N3              | 94(%90)                                 | 8(%8)                     | 3(%3)                       |          | 69 (%66)            | 36 (%34)     |          |
| pM evresi                                 | M0              | 186(%82)                                | 32(%14)                   | 10(%4)                      | 0,752    | 160 (%70)           | 68 (%30)     | 0,528    |
|                                           | M1              | 27(%87)                                 | 3(%10)                    | 1(%3)                       |          | 24 (%77)            | 7 (%23)      |          |
| Histolojik tip                            | İntestinal      | 109(%78)                                | 22(%16)                   | 8(%6)                       | 0,089    | 114 (%82)           | 25 (%18)     | 0,000*   |
|                                           | Müsinöz         | 10(%100)                                | 0(%0)                     | 0(%0)                       |          | 8 (%80)             | 2 (%20)      |          |
|                                           | Diffüz          | 46(%96)                                 | 2(%4)                     | 0(%0)                       |          | 24 (%50)            | 24 (%50)     |          |
|                                           | Mikst           | 48(%77)                                 | 11(%18)                   | 3(%5)                       |          | 38 (%61)            | 24 (%39)     |          |
| Histolojik grade                          | G1              | 20(%77)                                 | 4(%15)                    | 2(%8)                       | 0,563    | 21 (%81)            | 5 (%19)      | 0,480    |
|                                           | G2              | 69(%82)                                 | 13(%15)                   | 2(%2)                       |          | 64 (%76)            | 20 (%24)     |          |
|                                           | G3              | 68(%75)                                 | 16(%18)                   | 7(%8)                       |          | 64 (%70)            | 27 (%30)     |          |
| Crohn-benzeri yanıt                       | Yok             | 160(%87)                                | 16(%9)                    | 8(%4)                       | 0,002*   |                     |              |          |
|                                           | Var             | 53(%71)                                 | 19(%25)                   | 3(%4)                       |          |                     |              |          |
| Tümör tomurcuklanması                     | Skor 1 (düşük)  | 56(%76)                                 | 13(%18)                   | 5(%7)                       | 0,902    | 58 (%78)            | 16 (%22)     | 0,121    |
|                                           | Skor 2 (orta)   | 14(%88)                                 | 1(%6)                     | 1(%6)                       |          | 14 (%88)            | 2 (%13)      |          |
|                                           | Skor 3 (yüksek) | 5(%83)                                  | 1(%17)                    | 0(%0)                       |          | 5 (%83)             | 1 (%17)      |          |
|                                           | Skor 4 (diffüz) | 37(%82)                                 | 6(%13)                    | 2(%4)                       |          | 28 (%62)            | 17 (%38)     |          |
| EVI                                       | Yok             | 150(%81)                                | 26(%14)                   | 9(%5)                       | 0,661    | 138 (%75)           | 47 (%25)     | 0,046*   |
|                                           | Var             | 63(%85)                                 | 9(%12)                    | 2(%3)                       |          | 46 (%62)            | 28 (%38)     |          |
| LVI                                       | Yok             | 42(%79)                                 | 7(%13)                    | 4(%8)                       | 0,409    | 41 (%77)            | 12 (%23)     | 0,310    |
|                                           | Var             | 171(%83)                                | 28(%14)                   | 7(%3)                       |          | 143 (%69)           | 63 (%31)     |          |
| PNI                                       | Yok             | 63(%83)                                 | 8(%11)                    | 5(%7)                       | 0,351    | 68 (%89)            | 8 (%11)      | 0,000*   |
|                                           | Var             | 150(%82)                                | 27(%15)                   | 6(%3)                       |          | 116 (%63)           | 67 (%37)     |          |
| Cerrahi sınır                             | Negatif         | 187(%81)                                | 33(%14)                   | 10(%4)                      | 0,515    | 169 (%73)           | 61 (%27)     | 0,028*   |
|                                           | Pozitif         | 26(%90)                                 | 2(%7)                     | 1(%3)                       |          | 15 (%52)            | 14 (%48)     |          |
| c-erbB-2                                  | Negatif         | 187(%81)                                | 32(%14)                   | 11(%5)                      | 0,397    | 160 (%70)           | 70 (%30)     | 0,192    |
|                                           | Pozitif         | 26(%90)                                 | 3(%10)                    | 0(%0)                       |          | 24 (%83)            | 5 (%17)      |          |
| MSI                                       | pMMR            | 179(%84)                                | 27(%13)                   | 7(%3)                       | 0,157    | 148 (%69)           | 65 (%31)     | 0,284    |
|                                           | dMMR            | 34(%74)                                 | 8(%17)                    | 4(%9)                       |          | 36 (%78)            | 10 (%22)     |          |
| *0,05 anlamlılık düzeyinde ilişki vardır. |                 |                                         |                           |                             |          |                     |              |          |

#### 4.4. TÜMÖR TOMURCUKLANMASI İLE KLİNİKOPATOLOJİK VERİLERİN KORELASYONU

Tümör tomurcuklanması ile evre, tümör invazyon derinliği, lenf nodu metastazı, uzak organ metastazı, histolojik grade, LVI varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon izlenmedi ( $p>0,05$ ). Ancak skor 1 TT vakalarında, iyi diferansiye tümörler %80 ( $n=16$ ), orta diferansiye tümörler %59 ( $n=29$ ), az diferansiye tümörler %59 ( $n=29$ ) oranındaydı. İyi diferansiye tümörlerde Skor 3 TT hiç izlenmezken, orta diferansiye tümörlerde %4 ( $n=2$ ) oranında, az diferansiye tümörlerde %8 ( $n=4$ ) oranında skor 3 TT izlendi. Mikst tip adenokarsinomların intestinal komponentlerine göre histolojik grade değerlendirilmiş olup, skor 4 TT izlenen vakalarda, %10 ( $n=2$ ) iyi diferansiye, %18 ( $n=9$ ) orta diferansiye, %22 ( $n=11$ ) az diferansiye tümör bulunmaktaydı (Tablo 14).

Tümör tomurcuklanması ile PNI varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ( $p=0,032$ ). PNI izlenen vakaların %41'i ( $n=31$ ) düşük TT, %7'si ( $n=5$ ) yüksek TT, %39'u ( $n=29$ ) ise skor 4 TT grubunda yer almaktaydı. PNI izlenmeyen vakaların %65'i ( $n=43$ ) düşük TT, %2'si ( $n=1$ ) yüksek TT, %24' ( $n=16$ ) ise skor 4 TT içeren tümörlerden oluşmaktaydı. Cerrahi sınır ile TT arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlendi. Cerrahi sınır pozitif vakaların hepsi skor 4 TT grubundaki tümörlerdir. Cerrahi sınır negatif vakaların %54' ( $n=74$ ) düşük TT, %4' ( $n=6$ ) yüksek TT, %30'u ( $n=41$ ) skor 4 TT'dir. c-erbB-2 pozitif vakaların %87'si ( $n=13$ ) düşük TT, %7'si ( $n=1$ ) yüksek TT, %7'si ( $n=1$ ) skor 4 TT'dir. c-erbB-2 negatif vakaların %48'i ( $n=61$ ) düşük TT, %4' ( $n=5$ ) yüksek TT ve %35'i ( $n=44$ ) skor 4 TT grubundaydı. Bulgular istatistiksel olarak anlamlı izlendi ( $p=0,026$ ). Bu ęalıřmada genel sağkalım üzerinde TT'nın istatistiksel olarak anlamlı etkisi görülmedi ( $p=0,062$ ). Ancak skor 1 TT grubunda yaşayan hasta %61 ( $n=46$ ), ölen hasta %41 ( $n=26$ ) oranındayken skor 3 TT grubunda yaşayan hasta %1 ( $n=1$ ), ölen hasta %8 ( $n=5$ ) oranında izlendi. Skor 4 TT grubunda ise yaşayan hasta %29 ( $n=22$ ) oranında iken, ölen hasta %37 ( $n=23$ ) oranında izlendi (Tablo 14).

**Tablo 14.** Tümör tomurcuklanması analiz sonuçları

| Değişkenler      |         | Tümör Tomurcuklanması (TT) |                 |                 |                 | p-değeri |
|------------------|---------|----------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------|
|                  |         | Skor 1<br>n (%)            | Skor 2<br>n (%) | Skor 3<br>n (%) | Skor 4<br>n (%) |          |
| Cinsiyet         | Kadın   | 24(%55)                    | 4(%9)           | 1(%2)           | 15(%34)         | 0,795    |
|                  | Erkek   | 50(%52)                    | 12(%12)         | 5(%5)           | 30(%31)         |          |
| Tanı yaşı        | <55     | 14(%45)                    | 2(%6)           | 0(%0)           | 15(%48)         | 0,097    |
|                  | ≥55     | 60(%55)                    | 14(%13)         | 6(%5)           | 30(%27)         |          |
| Tanı yaşı        | <60     | 22(%44,9)                  | 5(%10,2)        | 1(%2)           | 21(%42,9)       | 0,204    |
|                  | ≥60     | 52(%56,5)                  | 11(%12)         | 5(%5,4)         | 24(%26,1)       |          |
| Genel sağkalım   | Yaşıyor | 46(%61)                    | 7(%9)           | 1(%1)           | 22(%29)         | 0,062    |
|                  | Öldü    | 26(%41)                    | 9(%14)          | 5(%8)           | 23(%37)         |          |
| pTNM             | Evre 1  | 19(%56)                    | 3(%9)           | 0(%0)           | 12(%35)         | 0,318    |
|                  | Evre 2  | 33(%59)                    | 8(%14)          | 4(%7)           | 11(%20)         |          |
|                  | Evre 3  | 19(%41)                    | 5(%11)          | 2(%4)           | 20(%43)         |          |
|                  | Evre 4  | 3(%60)                     | 0(%0)           | 0(%0)           | 2(%40)          |          |
| pT evresi        | T1      | 14(%54)                    | 3(%12)          | 0(%0)           | 9(%35)          | 0,172    |
|                  | T2      | 19(%73)                    | 1(%4)           | 2(%8)           | 4(%15)          |          |
|                  | T3      | 41(%46)                    | 12(%13)         | 4(%4)           | 32(%36)         |          |
| pN evresi        | N0      | 31(%58)                    | 6(%11)          | 2(%4)           | 14(%26)         | 0,534    |
|                  | N1      | 17(%53)                    | 5(%16)          | 1(%3)           | 9(%28)          |          |
|                  | N2      | 14(%54)                    | 0(%0)           | 2(%8)           | 10(%38)         |          |
|                  | N3      | 12(%40)                    | 5(%17)          | 1(%3)           | 12(%40)         |          |
| pM evresi        | M0      | 71(%52)                    | 16(%12)         | 6(%4)           | 43(%32)         | 0,808    |
|                  | M1      | 3(%60)                     | 0(%0)           | 0(%0)           | 2(%40)          |          |
| Histolojik grade | G1      | 16(%80)                    | 2(%10)          | 0(%0)           | 2(%10)          | 0,447    |
|                  | G2      | 29(%59)                    | 9(%18)          | 2(%4)           | 9(%18)          |          |
|                  | G3      | 29(%59)                    | 5(%10)          | 4(%8)           | 11(%22)         |          |
| EVI              | Yok     | 68(%57)                    | 12(%10)         | 5(%4)           | 35(%29)         | 0,117    |
|                  | Var     | 6(%29)                     | 4(%19)          | 1(%5)           | 10(%48)         |          |
| LVI              | Yok     | 28(%64)                    | 2(%5)           | 0(%0)           | 14(%32)         | 0,077    |
|                  | Var     | 46(%47)                    | 14(%14)         | 6(%6)           | 31(%32)         |          |
| PNI              | Yok     | 43(%65)                    | 6(%9)           | 1(%2)           | 16(%24)         | 0,032*   |
|                  | Var     | 31(%41)                    | 10(%13)         | 5(%7)           | 29(%39)         |          |
| Cerrahi sınır    | Negatif | 74(%54)                    | 16(%12)         | 6(%4)           | 41(%30)         | 0,032*   |
|                  | Pozitif | 0(%0)                      | 0(%0)           | 0(%0)           | 4(%100)         |          |
| c-erbB-2         | Negatif | 61(%48)                    | 16(%13)         | 5(%4)           | 44(%35)         | 0,026*   |
|                  | Pozitif | 13(%87)                    | 0(%0)           | 1(%7)           | 1(%7)           |          |
| MSI              | pMMR    | 52(%50)                    | 12(%11)         | 6(%6)           | 35(%33)         | 0,391    |
|                  | dMMR    | 22(%61)                    | 4(%11)          | 0(%0)           | 10(%28)         |          |

\*0,05 anlamlık düzeyinde ilişki vardır.

#### 4.5. TÜMÖR MİKROÇEVRE SKORU İLE KLİNİKOPATOLOJİK VERİLERİN KORELASYONU

Tümör mikroçevre skoru ile evre, tümör invazyon derinliği, lenf nodu metastazı, uzak organ metastazı ve histolojik grade arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon izlenmedi ( $p>0,05$ ).

Tümör mikroçevre skoru ile LVI varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ( $p=0,02$ ). LVI izlenen vakaların %29'unda ( $n=28$ ) düşük tümör mikroçevre skoru %36'sında ( $n=35$ ) yüksek tümör mikroçevre skoru izlendi. LVI bulunmayan vakaların %52'si ( $n=23$ ) düşük tümör mikroçevre skoru, %30'u ( $n=13$ ) yüksek tümör mikroçevre skoru içeren tümörlerden oluşmaktaydı. Tümör mikroçevre skoru ile PNI varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ( $p=0,002$ ). PNI izlenen vakaların %23'ü ( $n=17$ ) düşük tümör mikroçevre skoru, %41'i ( $n=31$ ) yüksek tümör mikroçevre skoru gösterdi. PNI izlenmeyen vakaların %52'si ( $n=34$ ) düşük tümör mikroçevre skoru, %36'sı ( $n=17$ ) yüksek tümör mikroçevre skoru içeren tümörlerden oluşmaktaydı. Cerrahi sınır ile tümör mikroçevre skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlendi. Cerrahi sınır pozitif vakaların hepsi tümör mikroçevre skor 3'tü. Cerrahi sınır negatif vakaların %37'si ( $n=51$ ) düşük tümör mikroçevre skoru, %32'si ( $n=44$ ) yüksek tümör mikroçevre skoru gösterdi. Bu çalışmada genel sağkalım ile tümör mikroçevre skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi ( $p=0,268$ ). Ancak skor 1 tümör mikroçevre grubunda, yaşayan hasta %41 ( $n=31$ ), ölen hasta %30 ( $n=19$ ) oranındayken skor 3 tümör mikroçevre grubunda yaşayan hasta %29 ( $n=22$ ), ölen hasta %41 ( $n=26$ ) oranında izlendi (Tablo 15).

**Tablo 15.** Tümör mikroçevre skoru analiz sonuçları

| Değişkenler                             |         | Tümör Mikroçevre Skoru |                 |                 | p-değeri |
|-----------------------------------------|---------|------------------------|-----------------|-----------------|----------|
|                                         |         | Skor 1<br>n (%)        | Skor 2<br>n (%) | Skor 3<br>n (%) |          |
| Cinsiyet                                | Kadın   | 17(%39)                | 10(%23)         | 17(%39)         | 0,455    |
|                                         | Erkek   | 34(%35)                | 32(%33)         | 31(%32)         |          |
| Tamı yaşı                               | <55     | 9(%29)                 | 6(%19)          | 16(%52)         | 0,060    |
|                                         | ≥55     | 42(%38)                | 36(%33)         | 32(%29)         |          |
| Tamı yaşı                               | <60     | 15(%30,6)              | 11(%22,4)       | 23(%46,9)       | 0,059    |
|                                         | ≥60     | 36(%39,1)              | 31(%33,7)       | 25(%27,2)       |          |
| Genel sağkalım                          | Yaşıyor | 31(%41)                | 23(%30)         | 22(%29)         | 0,268    |
|                                         | Öldü    | 19(%30)                | 18(%29)         | 26(%41)         |          |
| pTNM                                    | Evre 1  | 16(%47)                | 7(%21)          | 11(%32)         | 0,052    |
|                                         | Evre 2  | 24(%43)                | 19(%34)         | 13(%23)         |          |
|                                         | Evre 3  | 9(%20)                 | 14(%30)         | 23(%50)         |          |
|                                         | Evre 4  | 2(%40)                 | 2(%40)          | 1(%20)          |          |
| pT evresi                               | T1      | 11(%42)                | 6(%23)          | 9(%35)          | 0,362    |
|                                         | T2      | 13(%50)                | 7(%27)          | 6(%23)          |          |
|                                         | T3      | 27(%30)                | 29(%33)         | 33(%37)         |          |
| pN evresi                               | N0      | 26(%49)                | 13(%25)         | 14(%26)         | 0,115    |
|                                         | N1      | 12(%38)                | 11(%34)         | 9(%28)          |          |
|                                         | N2      | 8(%31)                 | 7(%27)          | 11(%42)         |          |
|                                         | N3      | 5(%17)                 | 11(%37)         | 14(%47)         |          |
| pM evresi                               | M0      | 49(%36)                | 40(%29)         | 47(%35)         | 0,778    |
|                                         | M1      | 2(%40)                 | 2(%40)          | 1(%20)          |          |
| Histolojik grade                        | G1      | 12(%60)                | 6(%30)          | 2(%10)          | 0,223    |
|                                         | G2      | 18(%37)                | 21(%43)         | 10(%20)         |          |
|                                         | G3      | 21(%43)                | 14(%29)         | 14(%29)         |          |
| EVI                                     | Yok     | 46(%38)                | 38(%32)         | 36(%30)         | 0,053    |
|                                         | Var     | 5(%24)                 | 4(%19)          | 12(%57)         |          |
| LVI                                     | Yok     | 23(%52)                | 8(%18)          | 13(%30)         | 0,02*    |
|                                         | Var     | 28(%29)                | 34(%35)         | 35(%36)         |          |
| PNI                                     | Yok     | 34(%52)                | 15(%23)         | 17(%26)         | 0,002*   |
|                                         | Var     | 17(%23)                | 27(%36)         | 31(%41)         |          |
| Cerrahi sınır                           | Negatif | 51(%37)                | 42(%31)         | 44(%32)         | 0,019*   |
|                                         | Pozitif | 0(%0)                  | 0(%0)           | 4(%100)         |          |
| c-erbB-2                                | Negatif | 45(%36)                | 35(%28)         | 46(%37)         | 0,150    |
|                                         | Pozitif | 6(%40)                 | 7(%47)          | 2(%13)          |          |
| MSI                                     | pMMR    | 33(%31)                | 32(%30)         | 40(%38)         | 0,100    |
|                                         | dMMR    | 18(%50)                | 10(%28)         | 8(%22)          |          |
| *0,05 anlamlık düzeyinde ilişki vardır. |         |                        |                 |                 |          |

#### 4.7. EKSTRAMURAL VASKÜLER İNVAZYON İLE KLİNİKOPATOLOJİK VERİLERİN KORELASYONU

Ekstramural vasküler invazyon varlığı; yaşayan hastaların %11'inde (n=11), ölen hastaların %39'unda (n=61) izlendi. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,000). EVI ile patolojik evre arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu (p=0,000). pTNM'ye göre EVI varlığı evre 4 tümörlerin %48'inde (n=15), evre 3 tümörlerin %39'unda (n=53), evre 2 tümörlerin %10'unda (n=6) izlendi (Tablo 16).

Tümör invazyon derinliği ile EVI arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlendi (p=0,000). pT1 ve pT2 tümörlerde hiç EVI görülmezken, pT3 tümörlerin %24'ünde (n=21), pT4 tümörlerin %45'inde (n=53) EVI izlendi. Metastatik lenf nodu varlığı ve uzak organ metastazı ile EVI arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu (sırasıyla p=0,000, p=0,018). pN0 tümörlerin %7'sinde (n=4) EVI varken, pN3 tümörlerin %42'sinde (n=44) EVI izlendi. Uzak organ metastazı olan vakaların %48'inde (n=15) EVI izlenirken, metastaz yapmayan tümörlerin %26'sında (n=59) EVI izlendi (Tablo 16).

Histolojik tip ile EVI arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlendi (p=0,029). EVI varlığı müsinöz tiplerin %50'sinde (n=5), mikst tiplerin %40'ında (n=25), intestinal tiplerin %24'ünde (n=34) ve diffüz tiplerin %21'inde (n=10) izlendi (Tablo 16).

Histolojik grade ile EVI arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlendi (p=0,013). İyi diferansiye tümörlerin %8'inde (n=2), az diferansiye tümörlerin %37'sinde (n=34) EVI vardı. İyi diferansiye tümörlerin %92'sinde (n=24), az diferansiye tümörlerin %63'ünde (n=57) EVI yoktu (Tablo 16).

Ekstramural vasküler invazyon varlığı, cerrahi sınır pozitif vakaların %59'unda (n=17), cerrahi sınır negatif vakaların %25'inde (n=57) izlendi. EVI ve cerrahi sınır durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu (p=0,000) (Tablo 16).

Lenfovasküler invazyon ve perinöral invazyon durumu ile EVI arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlendi ( $p<0,001$ ). LVI yapan tümörlerin %36'sında ( $n=74$ ) EVI da vardı. LVI görülmeyen tümörlerde EVI da saptanmadı. EVI görülen vakalar, PNI izlenen vakaların %39'unu ( $n=71$ ), PNI izlenmeyen vakaların %4'ünü ( $n=3$ ) içermektedir (Tablo 16).

**Tablo 16.** Ekstramural vasküler invazyon, lenfovasküler invazyon ve perinöral invazyon analiz sonuçları

| Değişkenler      |            | EVI          |              | p-değeri | LVI          |              | p-değeri | PNI          |              | p-değeri |
|------------------|------------|--------------|--------------|----------|--------------|--------------|----------|--------------|--------------|----------|
|                  |            | Yok<br>n (%) | Var<br>n (%) |          | Yok<br>n (%) | Var<br>n (%) |          | Yok<br>n (%) | Var<br>n (%) |          |
| Cinsiyet         | Kadın      | 59 (%76)     | 19 (%24)     | 0,370    | 16 (%21)     | 62 (%79)     | 1,000    | 24 (%31)     | 54 (%69)     | 0,767    |
|                  | Erkek      | 126 (%70)    | 55 (%30)     |          | 37 (%20)     | 144 (%80)    |          | 52 (%29)     | 129 (%71)    |          |
| Tanı yaşı        | <55        | 46 (%72)     | 18 (%28)     | 1,000    | 15 (%23)     | 49 (%77)     | 0,481    | 18 (%28)     | 46 (%72)     | 0,875    |
|                  | ≥55        | 139 (%71)    | 56 (%29)     |          | 38 (%19)     | 157 (%81)    |          | 58 (%30)     | 137 (%70)    |          |
| Tanı yaşı        | <60        | 71 (%74)     | 25 (%26)     | 0,569    | 24 (%25)     | 72 (%75)     | 0,202    | 26 (%27,1)   | 70 (%72,9)   | 0,574    |
|                  | ≥60        | 114 (%69,9)  | 49 (%30,1)   |          | 29 (%17,8)   | 134 (%82,2)  |          | 50 (%30,7)   | 113 (%69,3)  |          |
| Genel sağkalım   | Yaşıyor    | 86 (%89)     | 11 (%11)     | 0,000*   | 35 (%36)     | 62 (%64)     | 0,000*   | 45 (%46)     | 52 (%54)     | 0,000*   |
|                  | Öldü       | 97 (%61)     | 61 (%39)     |          | 18 (%11)     | 140 (%89)    |          | 30 (%19)     | 128 (%81)    |          |
| pTNM             | Evre 1     | 34 (%100)    | 0 (%0)       | 0,000*   | 24 (%71)     | 10 (%29)     | 0,000*   | 30 (%88)     | 4 (%12)      | 0,000*   |
|                  | Evre 2     | 53 (%90)     | 6 (%10)      |          | 20 (%34)     | 39 (%66)     |          | 26 (%44)     | 33 (%56)     |          |
|                  | Evre 3     | 82 (%61)     | 53 (%39)     |          | 8 (%6)       | 127 (%94)    |          | 17 (%13)     | 118 (%87)    |          |
|                  | Evre 4     | 16 (%52)     | 15 (%48)     |          | 1 (%3)       | 30 (%97)     |          | 3 (%10)      | 28 (%90)     |          |
| pT evresi        | T1         | 26 (%100)    | 0 (%0)       | 0,000*   | 21 (%81)     | 5 (%19)      | 0,000*   | 25 (%96)     | 1 (%4)       | 0,000*   |
|                  | T2         | 26 (%100)    | 0 (%0)       |          | 7 (%27)      | 19 (%73)     |          | 16 (%62)     | 10 (%38)     |          |
|                  | T3         | 68 (%76)     | 21 (%24)     |          | 16 (%18)     | 73 (%82)     |          | 25 (%28)     | 64 (%72)     |          |
|                  | T4         | 65 (%55)     | 53 (%45)     |          | 9 (%8)       | 109 (%92)    |          | 10 (%8)      | 108 (%92)    |          |
| pN evresi        | N0         | 52 (%93)     | 4 (%7)       | 0,000*   | 30 (%54)     | 26 (%46)     | 0,000*   | 35 (%63)     | 21 (%38)     | 0,000*   |
|                  | N1         | 38 (%90)     | 4 (%10)      |          | 17 (%40)     | 25 (%60)     |          | 22 (%52)     | 20 (%48)     |          |
|                  | N2         | 34 (%61)     | 22 (%39)     |          | 1 (%2)       | 55 (%98)     |          | 9 (%16)      | 47 (%84)     |          |
|                  | N3         | 61 (%58)     | 44 (%42)     |          | 5 (%5)       | 100 (%95)    |          | 10 (%10)     | 95 (%90)     |          |
| pM evresi        | M0         | 169 (%74)    | 59 (%26)     | 0,018*   | 52 (%23)     | 176 (%77)    | 0,008*   | 73 (%32)     | 155 (%68)    | 0,011*   |
|                  | M1         | 16 (%52)     | 15 (%48)     |          | 1 (%3)       | 30 (%97)     |          | 3 (%10)      | 28 (%90)     |          |
| Histolojik tip   | İntestinal | 105 (%76)    | 34 (%24)     | 0,029*   | 33 (%24)     | 106 (%76)    | 0,017*   | 52 (%37)     | 87 (%63)     | 0,017*   |
|                  | Müsinöz    | 5 (%50)      | 5 (%50)      |          | 0 (%0)       | 10 (%100)    |          | 3 (%30)      | 7 (%70)      |          |
|                  | Diffüz     | 38 (%79)     | 10 (%21)     |          | 14 (%29)     | 34 (%71)     |          | 8 (%17)      | 40 (%83)     |          |
|                  | Mikst      | 37 (%60)     | 25 (%40)     |          | 6 (%10)      | 56 (%90)     |          | 13 (%21)     | 49 (%79)     |          |
| Histolojik grade | G1         | 24 (%92)     | 2 (%8)       | 0,013*   | 15 (%58)     | 11 (%42)     | 0,000*   | 16 (%62)     | 10 (%38)     | 0,002*   |
|                  | G2         | 60 (%71)     | 24 (%29)     |          | 15 (%18)     | 69 (%82)     |          | 25 (%30)     | 59 (%70)     |          |
|                  | G3         | 57 (%63)     | 34 (%37)     |          | 9 (%10)      | 82 (%90)     |          | 23 (%25)     | 68 (%75)     |          |
|                  |            | 173 (%75)    | 57 (%25)     |          | 52 (%23)     | 178 (%77)    |          | 75 (%33)     | 155 (%67)    |          |
| Cerrahi sınır    | Negatif    | 173 (%75)    | 57 (%25)     | 0,000*   | 52 (%23)     | 178 (%77)    | 0,013*   | 75 (%33)     | 155 (%67)    | 0,000*   |
|                  | Pozitif    | 12 (%41)     | 17 (%59)     |          | 1 (%3)       | 28 (%97)     |          | 1 (%3)       | 28 (%97)     |          |

\*0,05 anlamlılık düzeyinde ilişki vardır.

#### 4.7. LENFOVASKÜLER İNVAZYON İLE KLİNİKOPATOLOJİK VERİLERİN KORELASYONU

Lenfovasküler invazyon varlığı; yaşayan hastaların %64'ünde ( $n=62$ ), ölen hastaların %89'unda ( $n=140$ ) izlendi. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,000$ ). LVI ile patolojik evre arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ( $p=0,000$ ). pTNM'ye göre LVI varlığı evre 4 tümörlerin %97'sinde ( $n=30$ ), evre 3 tümörlerin %94'ünde ( $n=127$ ), evre 2 tümörlerin %66'sında ( $n=39$ ) ve evre 1 tümörlerin %29'unda ( $n=10$ ) izlendi (Tablo 16).

Tümör invazyon derinliği ile LVI arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlendi ( $p=0,000$ ). pT1 tümörlerin %19'unda ( $n=5$ ), pT2 tümörlerin %73'ünde ( $n=19$ ), pT3 tümörlerin %82'sinde ( $n=73$ ), pT4 tümörlerin %92'sinde ( $n=109$ ) LVI izlendi. Metastatik lenf nodu varlığı (pN) ve uzak organ metastazı ile LVI arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu (sırasıyla  $p=0,000$ ,  $p=0,008$ ). pN0 tümörlerin %46'sında ( $n=26$ ) LVI varken, pN3 tümörlerin %95'inde ( $n=100$ ) LVI izlendi. Uzak organ metastazı olan vakaların %97'sinde ( $n=30$ ) LVI izlenirken, metastaz yapmayan tümörlerin %77'sinde ( $n=176$ ) LVI izlendi (Tablo 16).

Histolojik tip ile LVI arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlendi ( $p=0,017$ ). LVI varlığı müsinöz tiplerin hepsinde ( $n=10$ , %100), mikst tiplerin %90'ında ( $n=56$ ), intestinal tiplerin %76'sında ( $n=106$ ) ve diffüz tiplerin %71'inde ( $n=34$ ) izlendi (Tablo 16).

Histolojik grade ile LVI arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlendi ( $p=0,000$ ). İyi diferansiye tümörlerin %42'sinde ( $n=11$ ), az diferansiye tümörlerin %90'ında ( $n=82$ ) LVI vardı. İyi diferansiye tümörlerin %58'inde ( $n=15$ ), az diferansiye tümörlerin %10'unda ( $n=9$ ) LVI izlenmedi (Tablo 16).

Lenfovasküler invazyon ve cerrahi sınır durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ( $p=0,013$ ). LVI varlığı, cerrahi sınır pozitif vakaların %97'sinde ( $n=28$ ), cerrahi sınır negatif vakaların %77'sinde ( $n=178$ ) izlendi (Tablo 16).

Lenfovasküler invazyon ile perinöral invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlendi ( $p=0,000$ ). PNI yapan tümörlerin %91'inde ( $n=166$ ) LVI varken, PNI görülmeyen tümörlerin %53'ünde ( $n=40$ ) LVI vardı (Tablo 16).

#### **4.8. PERİNÖRAL İNVAZYON İLE KLİNİKOPATOLOJİK VERİLERİN KORELASYONU**

Perinöral invazyon varlığı; yaşayan hastaların %54'ünde ( $n=52$ ), ölen hastaların %81'inde ( $n=128$ ) izlendi. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,000$ ). PNI ile patolojik evre arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu

(p=0,000). pTNM'ye göre PNI varlığı evre 4 tümörlerin %90'ında (n=28), evre 3 tümörlerin %87'sinde (n=118), evre 2 tümörlerin %56'sında (n=33) ve evre 1 tümörlerin %12'sinde (n=4) izlendi (Tablo 16).

Tümör invazyon derinliği ile PNI arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlendi (p=0,000). pT1 tümörlerin %4'ünde (n=1), pT2 tümörlerin %38'inde (n=10), pT3 tümörlerin %72'sinde (n=64), pT4 tümörlerin %92'sinde (n=108) PNI izlendi. Metastatik lenf nodu varlığı (pN) ve uzak organ metastazı ile PNI arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu (sırasıyla p=0,000, p=0,011). pN0 tümörlerin %38'inde (n=21) PNI varken, pN3 tümörlerin %90'ında (n=95) PNI izlendi. Uzak organ metastazı olan vakaların %90'ında (n=28) PNI izlenirken, metastaz yapmayan tümörlerin %68'inde (n=155) PNI izlendi (Tablo 16).

Histolojik tip ile PNI arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlendi (p=0,017). PNI varlığı diffüz tiplerin %83'ünde (n=40), mikst tiplerin %79'unda (n=49), müsinöz tiplerin %70'inde (n=7), intestinal tiplerin %63'ünde (n=87) izlendi (Tablo 16).

Histolojik grade ile PNI arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlendi (p=0,002). İyi diferansiye tümörlerin %38'inde (n=10), az diferansiye tümörlerin %75'inde (n=68) PNI vardı. İyi diferansiye tümörlerin %62'sinde (n=16), az diferansiye tümörlerin ise %25'inde (n=23) PNI yoktu (Tablo 16).

Perinöral invazyon ve cerrahi sınır pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu (p=0,000). PNI varlığı, cerrahi sınır pozitif vakaların %97'sinde (n=28), cerrahi sınır negatif vakaların %67'sinde (n=155) izlendi (Tablo 16).

#### **4.9. c-erbB-2 EKSPRESYONU İLE KLİNİKOPATOLOJİK VERİLERİN KORELASYONU**

Kadın hastaların %4'ünde (n=3), erkek hastaların %14'ünde (n=26) c-erbB-2 pozitif. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,017). C-erbB-2 ile patolojik evre arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu (p=0,043). c-erbB-2

pozitif vakalar evre 1 tümörlerin %12'sini (n=4), evre 2 tümörlerin %7'sini (n=4), evre 3 tümörlerin %10'unu (n=13) ve evre 4 tümörlerin %26'sını (n=8) oluşturmaktaydı (Tablo 17).

Uzak organ metastazı yapan vakaların %26'sında (n=8) c-erbB-2 pozitifken, metastaz yapmayan vakaların %9'unda (n=21) c-erbB-2 pozitifti. Bu veriler istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,012$ ). Histolojik tiplere bakıldığında c-erbB-2 pozitifliği diffüz tipte hiç yokken, intestinal tipte %17 (n=23), mikst tipte %8 (n=5) ve müsinöz tipte %1 (n=1) oranında görüldü. Bu veriler istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,014$ ) (Tablo 17).

CerbB2 pozitifliği, dMMR vakaların %2'sinde (n=1), pMMR vakaların %13'ünde (n=28) görüldü. Bu veriler istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,036$ ) (Tablo 17).

#### **4.10. MİKROSATELLİT İNSTABİLİTE İLE KLİNİKOPATOLOJİK VERİLERİN KORELASYONU**

Kadın hastaların %27'sinde (n=21), erkek hastaların %14'ünde (n=25) pMMR saptandı. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,017$ ). MMR durumu ile hem 55 yaş ve üzeri hem de 60 yaş ve üzeri gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlendi ( $p=0,000$ ). Buna göre 55 yaş altı hastaların %3'ünde (n=2) dMMR izlenirken, 55 yaş ve üzeri hastaların %23'ünde (n=44) dMMR izlendi (Tablo 17).

Tümör invazyon derinliği ve lenf nodu metastaz varlığı ile MSI durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar bulundu ( $p=0,001$  ve  $p=0,001$ ). pT1 tümörlerin %12'si (n=3), pT2 tümörlerin %31'i (n=8), pT3 tümörlerin %28'i (n=25) ve pT4 tümörlerin %8'i (n=10) dMMR idi. pN0 vakaların %3'ünde (n=17), pN1 vakaların %24'ünde (n=10), pN2 vakaların %21'inde (n=12), pN3 vakaların %7'sinde (n=7) dMMR izlendi (Tablo 17).

Histolojik grade ile MSI durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p=0,005$ ). İyi diferansiye tümörlerin %23'ü (n=6), orta diferansiye

tümörlerin %11'i (n=9), az diferansiye tümörlerin ise %31'i (n=28) dMMR idi (Tablo 17).

Cerrahi sınır pozitif tümörlerde (n=29) hiç dMMR izlenmedi. Cerrahi sınır negatif tümörlerin %20'sinde (n=46) dMMR izlendi. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,004) (Tablo 17).

**Tablo 17.** c-erbB-2 ve mikrosatellit instabilite durumu analiz sonuçları

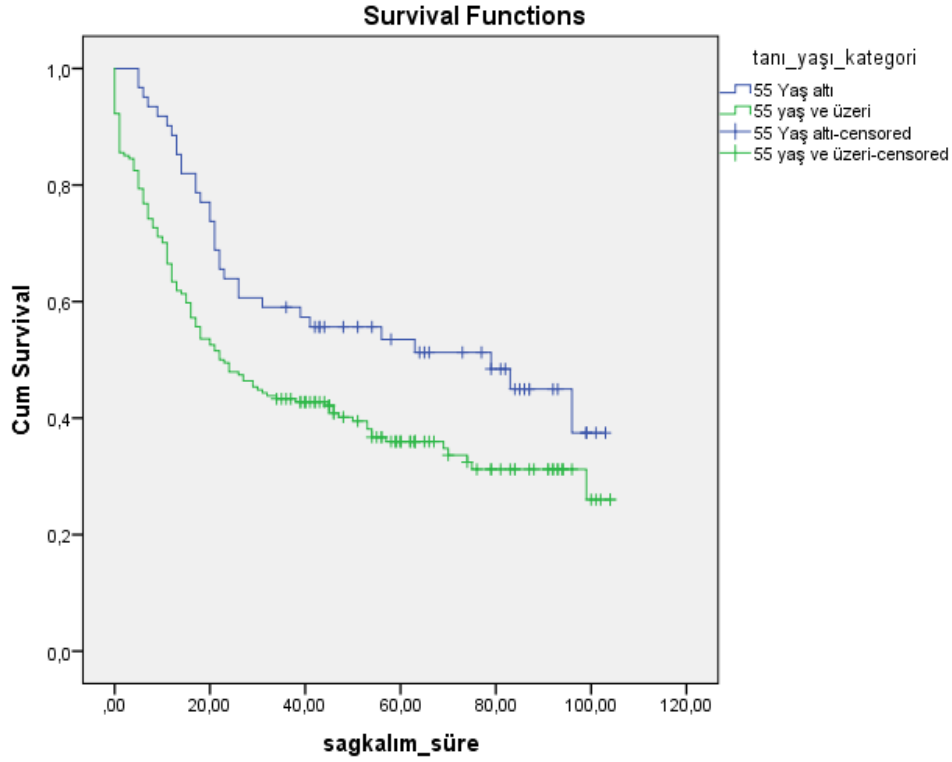
| Değişkenler      |              | c-erbB-2         |                  | p-değeri | MSI           |               | p-değeri |
|------------------|--------------|------------------|------------------|----------|---------------|---------------|----------|
|                  |              | Negatif<br>n (%) | Pozitif<br>n (%) |          | pMMR<br>n (%) | dMMR<br>n (%) |          |
| Cinsiyet         | Kadın        | 75 (%96)         | 3 (%4)           | 0,017*   | 57 (%73)      | 21 (%27)      | 0,014*   |
|                  | Erkek        | 155 (%86)        | 26 (%14)         |          | 156 (%86)     | 25 (%14)      |          |
| Tanı yaşı        | <55          | 57 (%89)         | 7 (%11)          | 1,000    | 62 (%97)      | 2 (%03)       | 0,000*   |
|                  | ≥55          | 173 (%89)        | 22 (%11)         |          | 151 (%77)     | 44 (%23)      |          |
| Tanı yaşı        | <60          | 83(%86,5)        | 13(%13,5)        | 0,416    | 89(%92,7)     | 7(%7,3)       | 0,000*   |
|                  | ≥60          | 147(%92)         | 16(%9,8)         |          | 124(%76)      | 39(%24)       |          |
| Genel sağkalım   | Yaşıyor      | 89 (%92)         | 8 (%08)          | 0,310    | 79 (%81)      | 18 (%19)      | 0,868    |
|                  | Öldü         | 137 (%87)        | 21 (%13)         |          | 130 (%82)     | 28 (%18)      |          |
| pTNM             | Evre 1       | 30 (%88)         | 4 (%12)          | 0,043*   | 25 (%74)      | 9 (%26)       | 0,079    |
|                  | Evre 2       | 55 (%93)         | 4 (%7)           |          | 44 (%75)      | 15 (%25)      |          |
|                  | Evre 3       | 122 (%90)        | 13 (%10)         |          | 116 (%86)     | 19 (%14)      |          |
|                  | Evre 4       | 23 (%74)         | 8 (%26)          |          | 28 (%90)      | 3 (%10)       |          |
| pT evresi        | T1           | 22 (%85)         | 4 (%15)          | 0,264    | 23 (%88)      | 3 (%12)       | 0,001*   |
|                  | T2           | 21 (%81)         | 5 (%19)          |          | 18 (%69)      | 8 (%31)       |          |
|                  | T3           | 83 (%93)         | 6 (%7)           |          | 64 (%72)      | 25 (%28)      |          |
|                  | T4           | 104 (%88)        | 14 (%12)         |          | 108 (%92)     | 10 (%8)       |          |
| pN evresi        | N0           | 53 (%95)         | 3 (%5)           | 0,078    | 39 (%70)      | 17 (%30)      | 0,001*   |
|                  | N1           | 35 (%83)         | 7 (%17)          |          | 32 (%76)      | 10 (%24)      |          |
|                  | N2           | 53 (%95)         | 3 (%05)          |          | 44 (%79)      | 12 (%21)      |          |
|                  | N3           | 89 (%85)         | 16 (%15)         |          | 98 (%93)      | 7 (%7)        |          |
| pM evresi        | M0           | 207 (%91)        | 21 (%09)         | 0,012*   | 185 (%81)     | 43 (%19)      | 0,315    |
|                  | M1           | 23 (%74)         | 8 (%26)          |          | 28 (%90)      | 3 (%10)       |          |
| Histolojik tip   | İntestinal   | 116 (%83)        | 23 (%17)         | 0,014*   | 108 (%78)     | 31 (%22)      | 0,071    |
|                  | Müsinöz      | 9 (%90)          | 1 (%10)          |          | 10 (%100)     | 0 (%0)        |          |
|                  | Diffüz       | 48 (%100)        | 0 (%0)           |          | 44 (%92)      | 4 (%8)        |          |
|                  | Mikst        | 57 (%92)         | 5 (%08)          |          | 51 (%82)      | 11 (%18)      |          |
| Histolojik grade | G1           | 21 (%81)         | 5 (%19)          | 0,488    | 20 (%77)      | 6 (%23)       | 0,005*   |
|                  | G2           | 71 (%85)         | 13 (%15)         |          | 75 (%89)      | 9 (%11)       |          |
|                  | G3           | 81 (%89)         | 10 (%11)         |          | 63 (%69)      | 28 (%31)      |          |
| EVI              | Yok          | 165 (%89)        | 20 (%11)         | 0,828    | 147 (%79)     | 38 (%20)      | 0,073    |
|                  | Var          | 65 (%88)         | 9 (%12)          |          | 66 (%89)      | 8 (%10)       |          |
| LVI              | Yok          | 46 (%87)         | 7 (%13)          | 0,627    | 41 (%77)      | 12 (%22)      | 0,316    |
|                  | Var          | 184 (%89)        | 22 (%11)         |          | 172 (%83)     | 34 (%16)      |          |
| PNI              | Yok          | 66 (%87)         | 10 (%13)         | 0,521    | 57 (%75)      | 19 (%25)      | 0,073    |
|                  | Var          | 164 (%90)        | 19 (%10)         |          | 156 (%85)     | 27 (%14)      |          |
| Cerrahi sınır    | Negatif      | 206 (%90)        | 24 (%10)         | 0,342    | 70 (%69)      | 35 (%31)      |          |
|                  | Pozitif      | 24 (%83)         | 5 (%17)          |          | 71 (%69)      | 36 (%31)      |          |
| MSI/c-erbB-2     | pMMR/Negatif | 185 (%87)        | 28 (%13)         | 0,036*   | 185 (%80)     | 45 (%19)      | 0,036*   |
|                  | dMMR/Pozitif | 45 (%98)         | 1 (%2)           |          | 28 (%96)      | 1 (%3)        |          |

\*0,05 anlamlık düzeyinde ilişki vardır.

#### 4.11. SAĞKALIM ANALİZİ

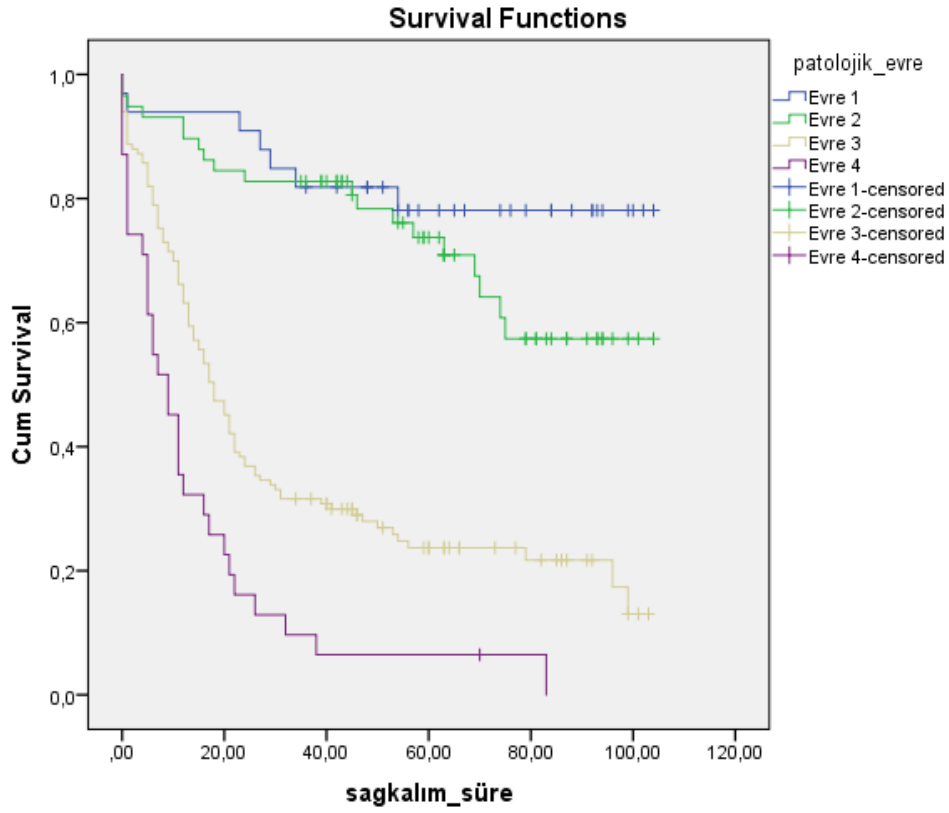
Genel sağkalım üzerinde yaş, evre, tümör invazyon derinliği, lenf nodu metastazı, uzak organ metastazı, histolojik tip, histolojik grade, EVI, LVI ve PNI etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ).

**Tablo 18.** Tanı yaşı ve genel sağkalım analizi



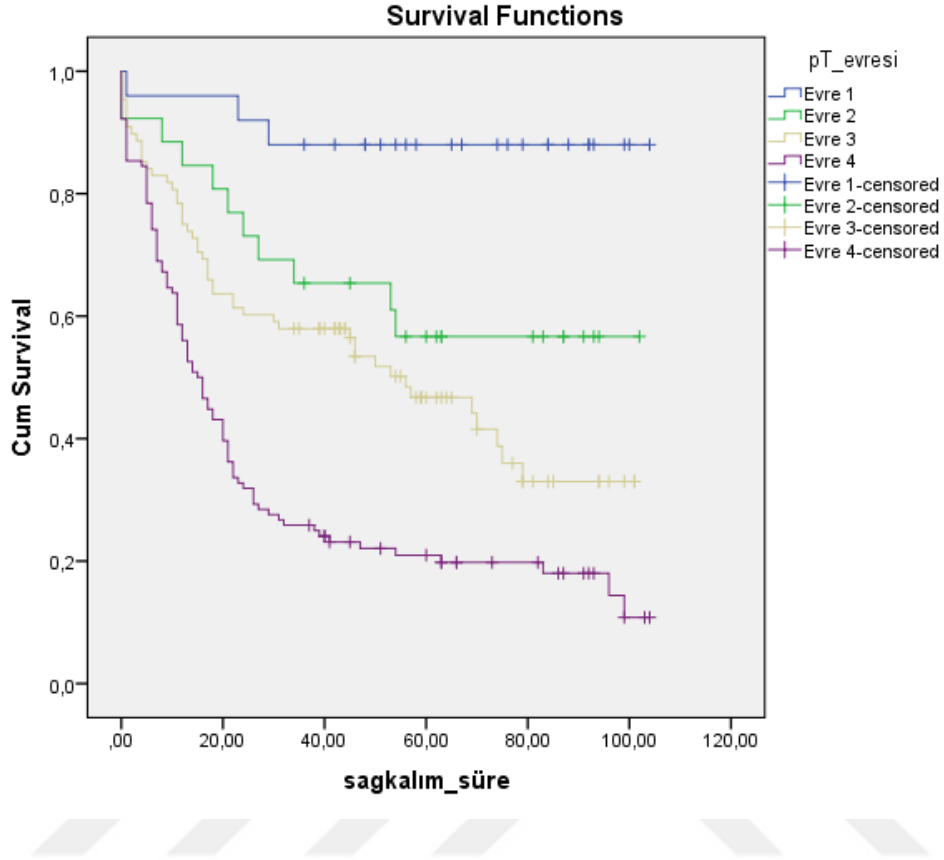
Çalışmamızda 55 ve 65 yaş eşik değerleri kullanılarak analiz yapıldı. 65 yaş ve üzeri grubun sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi görülmedi ( $p>0,05$ ). 55 yaş altı hastalarda ortalama sağkalım 61,65 aydır ( $ss=5,25$ ). 55 yaş ve üzerinde ortalama sağkalım 45,24 aydır ( $ss=3,15$ ). Log-Rank Testi ( $p = 0,011$ ) Breslow (Generalized Wilcoxon) Testi ( $p= 0,002$ ) ve Tarone-Ware Testi ( $p = 0,004$ ) sonuçlarına göre tanı yaşı ile sağkalım süreleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Kaplan-Meier sağkalım eğrisinde, 55 yaş altı grup (mavi çizgi), 55 yaş ve üzeri gruba (yeşil çizgi) kıyasla daha uzun sağkalım görülmektedir (Tablo 18).

**Tablo 19.** Patolojik evre ve genel sağkalım analizi



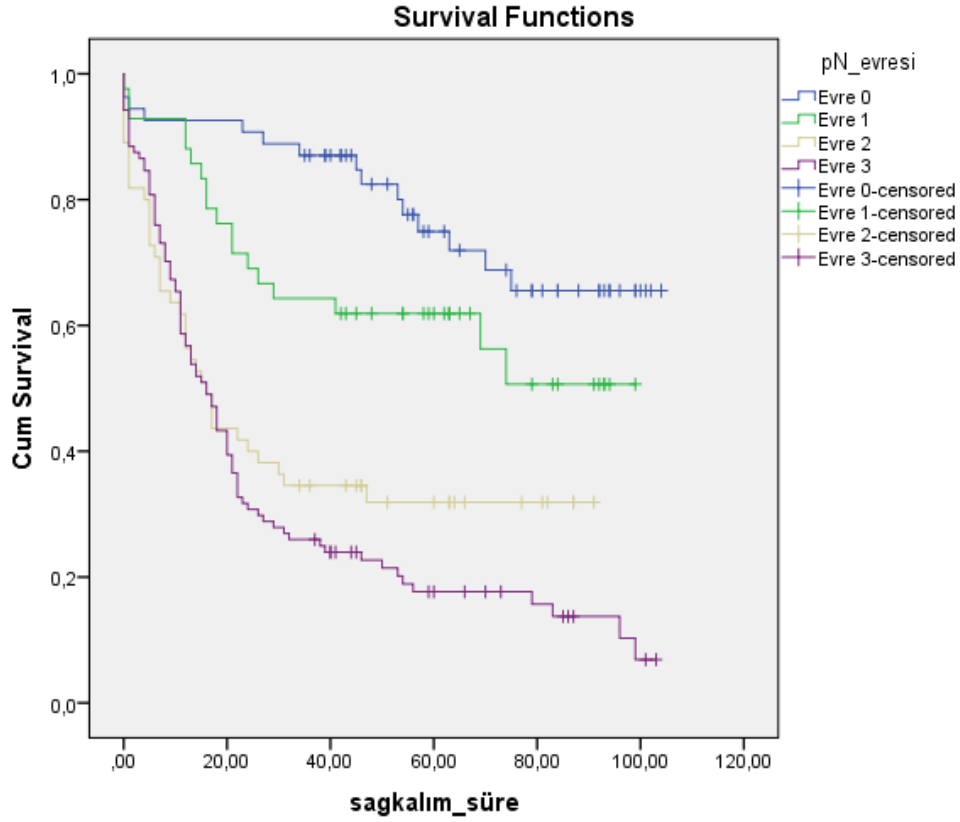
Patolojik TNM evreleme sistemine göre evre 1 hastaların ortama sağkalımı 85,63 ay (ss=6,77), evre 2 hastaların ortama sağkalımı 77,50 ay (ss=5,01), evre 3 hastaların ortama sağkalımı 35,55 ay (ss=3,33), evre 4 hastaların ortama sağkalımı 14,94 aydır (ss=3,71). Log-Rank Testi ( $p = 0,000$ ) Breslow (Generalized Wilcoxon) Testi ( $p = 0,000$ ) ve Tarone-Ware Testi ( $p = 0,000$ ) sonuçlarına göre patolojik evre ile sağkalım süreleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Kaplan-Meier sağkalım eğrisinde, sağkalım sırasıyla Evre 1den (mavi çizgi), Evre 4'e (mor çizgi) doğru azalmaktadır (Tablo 19).

**Tablo 20.** pT evresi ve genel sağkalım analizi



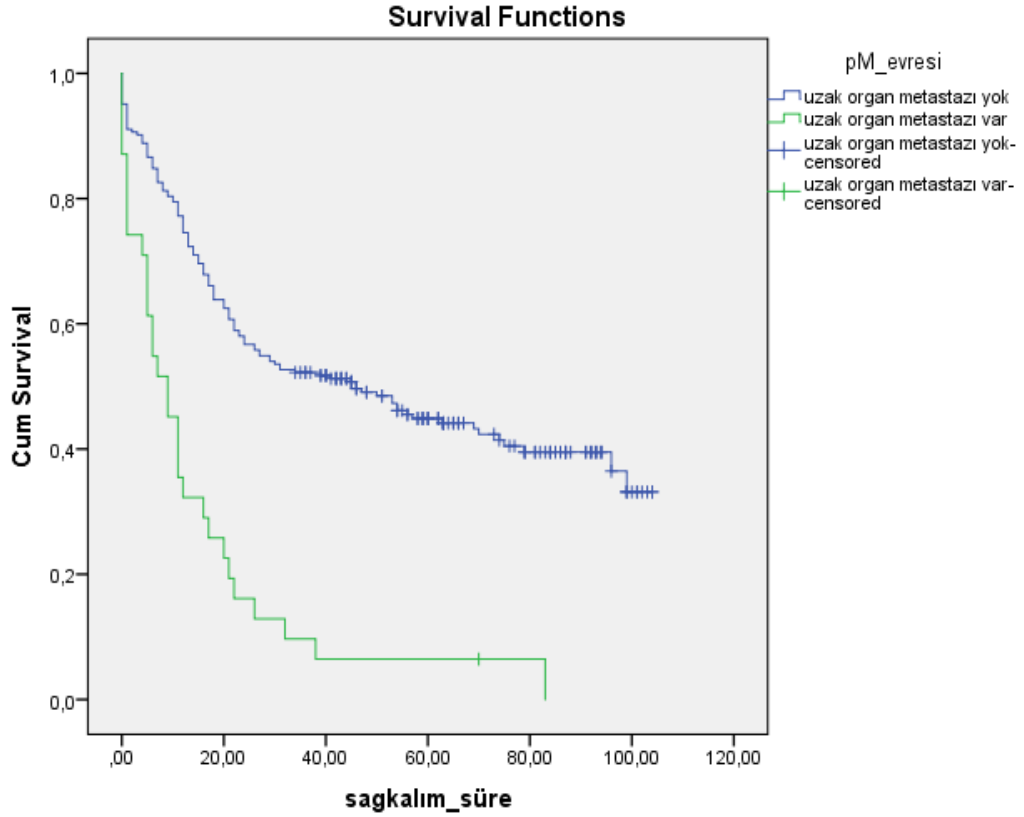
Tümör invazyon derinliğine göre pT1 hastaların ortama sağkalımı 93,64 ay (ss=5,67), pT2 hastaların ortama sağkalımı 68 ay (ss=8,03), pT3 hastaların ortama sağkalımı 53,64 ay (ss=4,49), pT4 hastaların ortama sağkalımı 31,07 aydır (ss=3,40). Log-Rank Testi ( $p = 0,000$ ) Breslow (Generalized Wilcoxon) Testi ( $p = 0,000$ ) ve Tarone-Ware Testi ( $p = 0,000$ ) sonuçlarına göre invazyon derinliği ile sağkalım süreleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Kaplan-Meier sağkalım eğrisine göre pT1'den (mavi çizgi) pT4'e (mor çizgi) doğru sağkalım oranı azalmaktaydı (Tablo 20).

**Tablo 21.** pN evresi ve genel sağkalım analizi



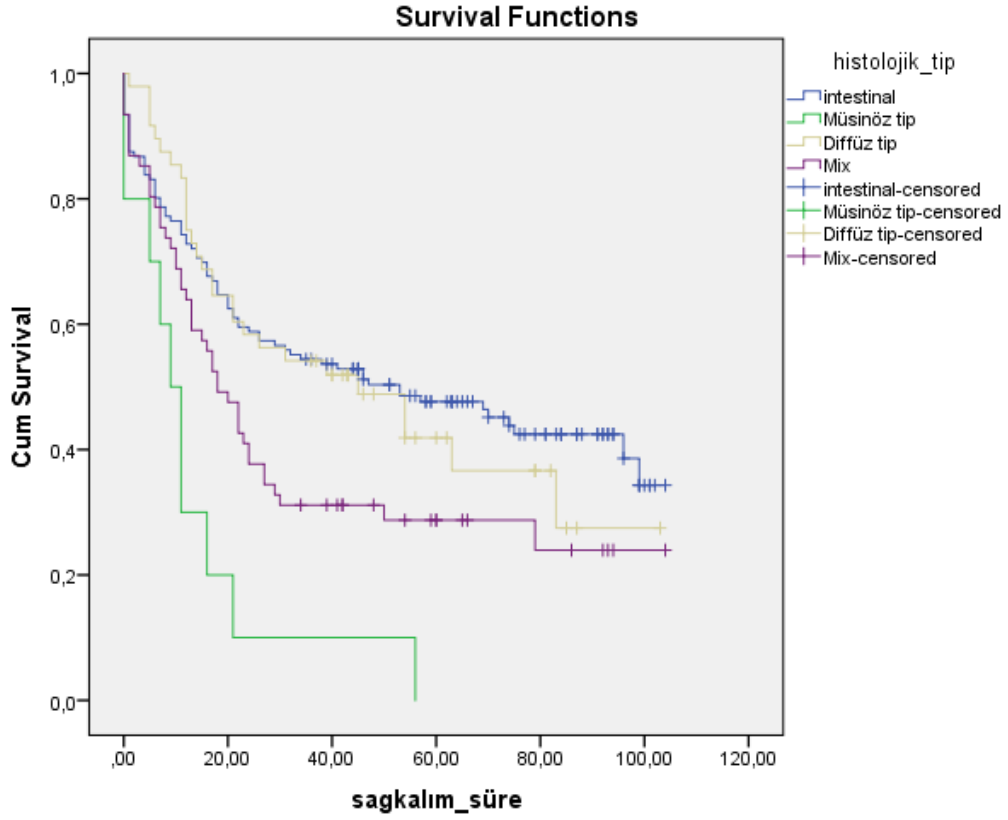
Metastatik lenf nodu sayısına göre, lenf nodu metastazı izlenmeyen hastaların ortama sağkalımı 82,54 ay (ss=4,79), 1 veya 2 tane metastatik lenf nodu olan hastaların ortama sağkalımı 64,52 ay (ss=6,21), 3-6 tane metastatik lenf nodu olan hastaların ortama sağkalımı 36,69 ay (ss=5,20), 7 ve daha fazla metastatik lenf nodu olan hastaların ortama sağkalımı 29,68 aydır (ss=3,33). Log-Rank Testi ( $p = 0,000$ ) Breslow (Generalized Wilcoxon) Testi ( $p = 0,000$ ) ve Tarone-Ware Testi ( $p = 0,000$ ) sonuçlarına göre lenf nodu metastazı ile sağkalım süreleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı izlendi. Kaplan-Meier sağkalım eğrisine göre pN0'dan (mavi çizgi) pN3'e (mor çizgi) doğru sağkalım oranı azalmaktadır (Tablo 21).

**Tablo 22.** pM evresi ve genel sağkalım analizi



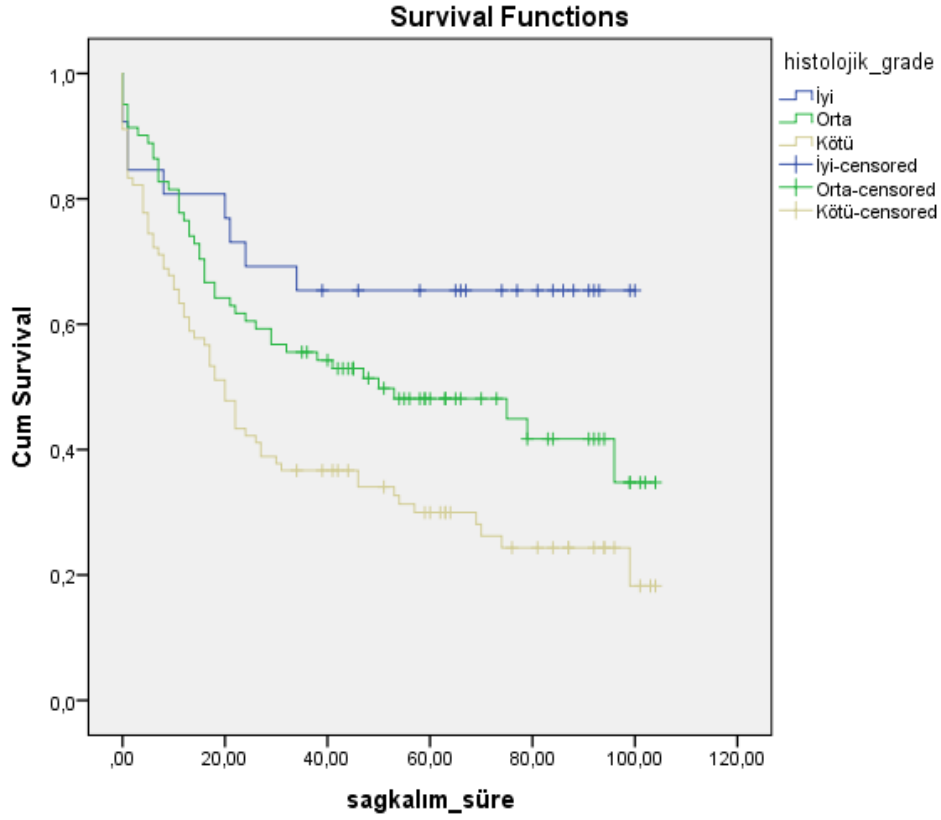
Tanı anında uzak organ metastazı yapan hastalarda ortalama sağkalım 54,07 aydır (ss=2,94). Uzak organ metastazı yapmayan hastalarda ortalama sağkalım 14,94 aydır (ss=3,71). Log-Rank Testi ( $p = 0,000$ ) Breslow (Generalized Wilcoxon) Testi ( $p = 0,000$ ) ve Tarone-Ware Testi ( $p = 0,000$ ) sonuçlarına göre uzak organ metastazı ile sağkalım süreleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Kaplan-Meier sağkalım eğrisine göre pM0 (mavi çizgi) vakaların sağkalım oranı, pM1 (yeşil çizgi) vakalardan yüksektir (Tablo 22).

**Tablo 23.** Histolojik tip ve genel sağkalım analizi



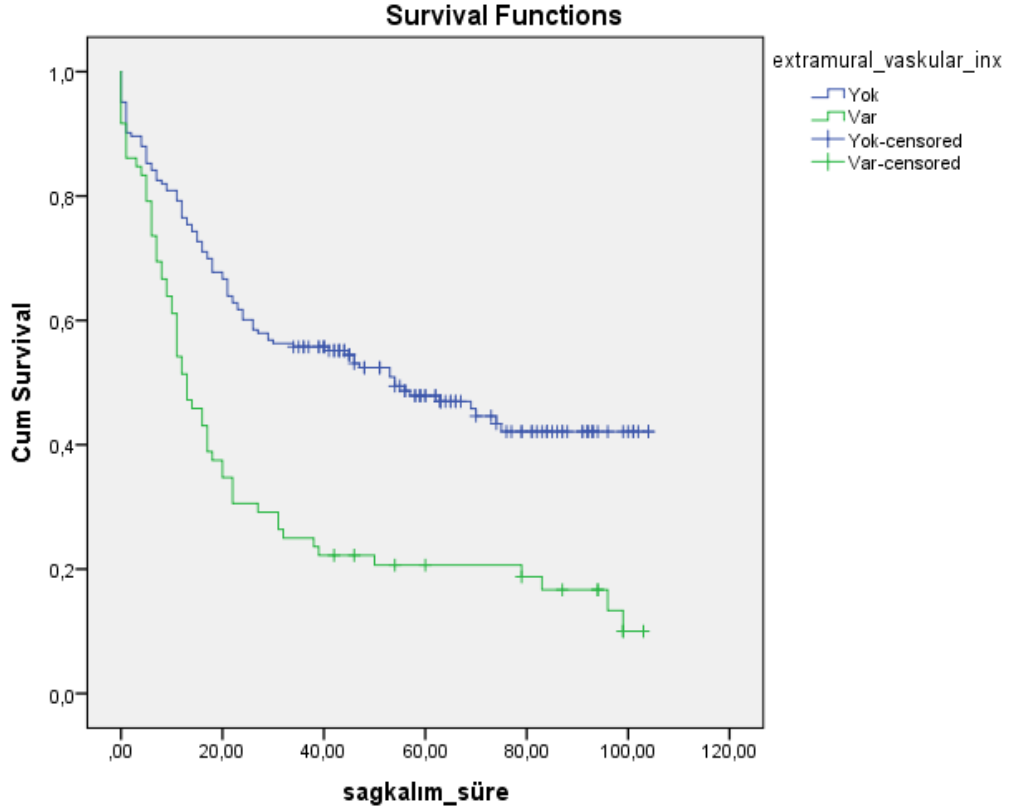
Tümörlerin histolojik tipine göre, intestinal tipte ortalama sağkalım 55,58 ay (ss=3,83), diffüz tipte ortalama sağkalım 51,38 ay (ss=6,11), mikst tipte ortalama sağkalım 38,48 ay (ss=5,29), müsinöz tipte ortalama sağkalım 13,60 aydır (ss=5,14). Log-Rank Testi ( $p = 0,000$ ) Breslow (Generalized Wilcoxon) Testi ( $p = 0,001$ ) ve Tarone-Ware Testi ( $p = 0,000$ ) sonuçlarına göre histolojik tip ile sağkalım süreleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Kaplan-Meier sağkalım eğrisine göre intestinal tip (mavi çizgi) en uzun, müsinöz tip en kısa (yeşil çizgi) sağkalım oranına sahiptir (Tablo 23).

**Tablo 24.** Histolojik grade ve genel sağkalım analizi



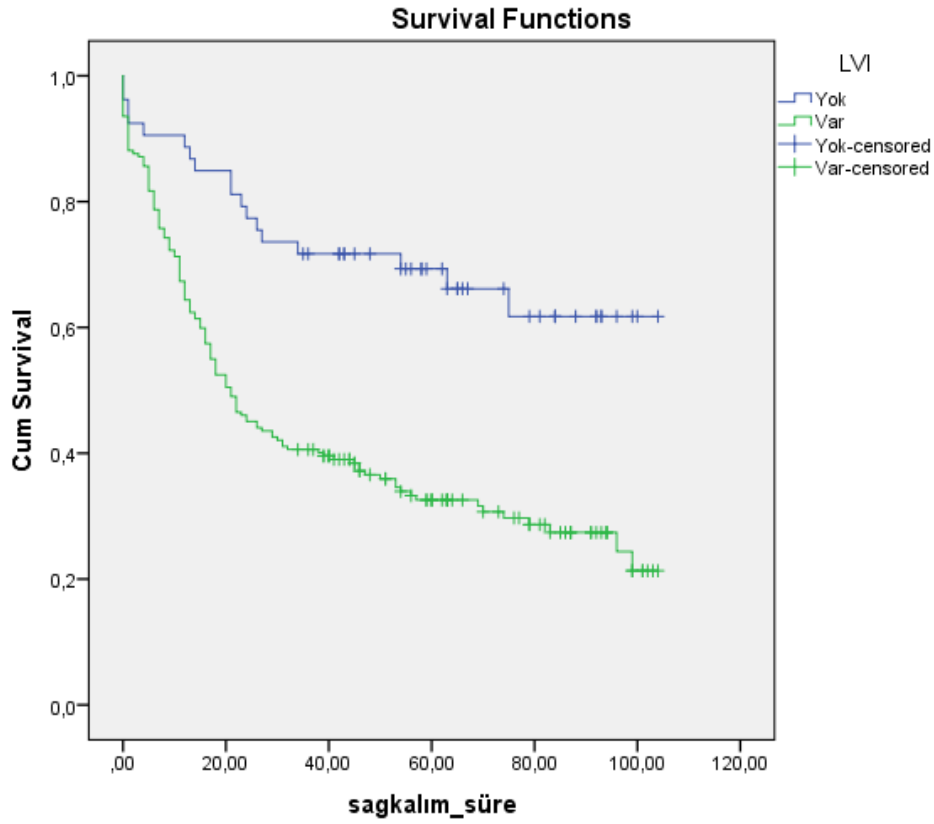
Tümörlerin diferansiasyon derecesine göre iyi diferansiye (histolojik grade 1) tümörlerde ortalama sağkalım 69,58 ay (ss=8,32), orta diferansiye tümörlerde ortalama sağkalım 56,57 ay (ss=4,91), az diferansiye tümörlerde ortalama sağkalım 39,17 aydır (ss=4,32). Log-Rank Testi ( $p = 0,001$ ) Breslow (Generalized Wilcoxon) Testi ( $p = 0,004$ ) ve Tarone-Ware Testi ( $p = 0,002$ ) sonuçlarına göre histolojik grade ile sağkalım süreleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Kaplan-Meier sağkalım eğrisine göre iyi diferansiye tümörlerin (mavi çizgi) sağkalım oranı orta (yeşil çizgi) ve az diferansiye tümörlerden (sarı çizgi) yüksektir (Tablo 24).

**Tablo 25.** Ekstramural vasküler invazyonu ve genel sağkalım analizi



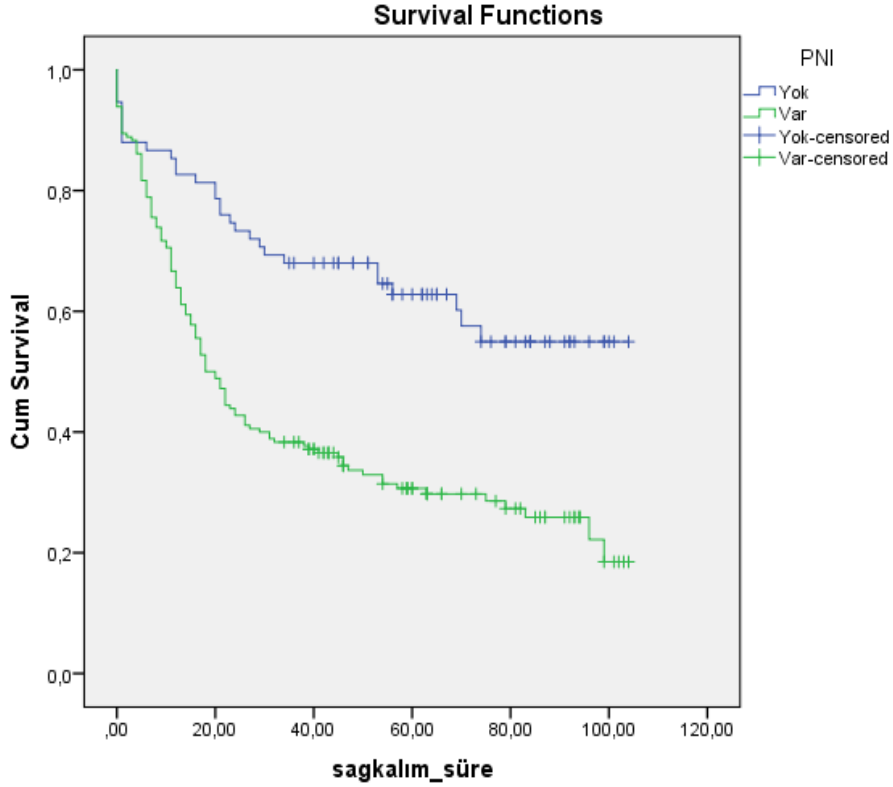
EVI izlenmeyen vakalarda, ortalama sağkalım 57,23 ay (ss=3,30), EVI varlığında ise 30,01 aydır (ss= 4,23). Log-Rank Testi ( $p = 0,000$ ) Breslow (Generalized Wilcoxon) Testi ( $p = 0,000$ ) ve Tarone-Ware Testi ( $p = 0,000$ ) sonuçlarına göre EVI varlığı ile sağkalım süreleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Kaplan-Meier sağkalım eğrisinde, EVI olmayan grup (mavi çizgi), EVI olan gruba (yeşil çizgi) kıyasla daha uzun sağkalım göstermektedir (Tablo 25).

**Tablo 26.** Lenfovasküler invazyon ve genel sağkalım analizi



LVI izlenmeyen vakalarda, ortalama sağkalım 74,97 ay (ss=5,64), LVI varlığında ise 42,6 aydır (ss= 2,95). Log-Rank Testi ( $p = 0,000$ ) Breslow (Generalized Wilcoxon) Testi ( $p = 0,000$ ) ve Tarone-Ware Testi ( $p = 0,000$ ) sonuçlarına göre LVI varlığı ile sağkalım süreleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Kaplan-Meier sağkalım eğrisinde, LVI olmayan grup (mavi çizgi), LVI olan gruba (yeşil çizgi) kıyasla daha uzun sağkalım göstermektedir (Tablo 26).

**Tablo 27.** Perinöral invazyon ve genel sağkalım analizi



Perinöral invazyon izlenmeyen vakalarda, ortalama sağkalım 69,68 ay (ss=4,94), PNI varlığında ise 40,73 aydır (ss= 3,08). Log-Rank Testi ( $p = 0,000$ ) Breslow (Generalized Wilcoxon) Testi ( $p = 0,000$ ) ve Tarone-Ware Testi ( $p = 0,000$ ) sonuçlarına göre PNI varlığı ile sağkalım süreleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Kaplan-Meier sağkalım eğrisinde, PNI olmayan grup (mavi çizgi), PNI olan gruba (yeşil çizgi) kıyasla daha uzun sağkalım göstermektedir (Tablo 27).

## 5. TARTIŞMA

Mide adenokarsinomları, en yaygın kansere bağlı ölüm nedenlerinden birisidir. Bu hastalarda tedavi kararı için TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır. Histolojik tip, histolojik grade gibi histomorfolojik bulgular ile prognoz tayini yapılmaktadır. Ancak aynı evredeki hastaların tedavi yanıtı ve sağkalım oranlarındaki farklılıklar yeni prognostik ve prediktif belirteçlere ihtiyaç olduğunu göstermektedir (1). Çalışmamızın temelini oluşturan maspin, epitelyal mezenkimal geçişte rolü olan bir tümör süpresör protein olarak bilinmektedir. Ancak maspinin prognostik rolü üzerinde tartışmalar devam etmektedir (3). Ayrıca son çalışmalarda, tümör mikroçevresinin tümörün invazyon ve migrasyon yeteneği kazanmasındaki önemi vurgulanmaktadır (5). Çalışmamız, temelde mide adenokarsinomlarında maspinin prognostik rolünü tümör mikroçevresini ifade eden TSO, TİL ve TT parametreleri ile birlikte ele almaktadır.

Çalışmamızda maspin ekspresyon yaygınlığı ve şiddetini ifade eden kombine boyanma skoru ile invazyon derinliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu. Kombine boyanma skoru arttıkça pT evresi de artış göstermektedir. Yu ve ark. mide karsinogenezinde, maspin ekspresyonunun normal epitelde çok düşük, intestinal metaplazi ve adenomda yüksek, kanser hücrelerinde daha düşük olduğunu gözlemlemişlerdir. Maspin ekspresyonu ile sağkalım arasında negatif korelasyon bulmuşlardır. Maspin eksprese eden vakaların çoğunlukla ileri evrede olduğunu tespit etmişlerdir (61). Lockett ve ark. ise epitelyal homeostaza bağlı olarak maspinin hücre içi ve hücre dışı lokalizasyona göre fonksiyonel farklılıklar sergilediğini ileri sürmüşlerdir. Tümör oluşumunun erken evrelerinde maspinin susturulduğu, metastatik fazda yeniden eksprese olduğunu gözlemlemişlerdir (69). Sang ve ark. maspin ekspresyonunun evre 4 mide adenokarsinomlarında artış gösterdiğini ileri sürmüşlerdir (58). Terashima ve ark. ise lenf nodu metastazı olan mide adenokarsinomlarında maspin ekspresyonunun daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Hatta bazı vakalarda, primer tümörde maspin negatifken, lenf nodundaki metastaz odağında maspin ekspresyonu izlemişlerdir (60). Çalışmamızda, artmış maspin ekspresyonunda EVI ve PNI varlığının daha fazla izlenmesi istatistiksel olarak

anlamli bulundu. Bu durum, maspin ekspresyon artisinin, lenf nodu metastazi ve uzak organ metastazinin görüldüğü ileri evrelerde izlenmesini açıklamaktadır. Ancak literatürde tam tersini gösteren sonuçlar da bulunmuştur. Mesela Zheng ve ark. 2017 yılında yayınladıkları meta analizde, mide adenokarsinomlarında maspin ekspresyonu ile invazyon derinliği, TNM evresi ve histolojik diferansiyasyon derecesi arasındaki negatif korelasyona vurgu yapmışlardır. Düşük maspin ekspresyonu gösteren tümörlerin daha agresif davranış gösterdiğini açıklamışlardır (59). Bu çelişkili sonuçları, incelenen popülasyonların genetik farklılıklar içermesi, maspin düzeyinin tespitinde farklı yöntemlerin (western blot, immünohistokimya, RT-PCR vs.) kullanılması, immünohistokimyasal çalışmalar için farklı klonların kullanılması ve ekspresyonu değerlendirmek için standart bir eşik değerin olmaması gibi nedenler ile açıklayabiliriz.

Maspinin prognostik rolünü subsellüler ekspresyon paternine göre değerlendiren çalışmaların çoğunda, nükleer ekspresyonu diffüz tipte daha yaygın ve ileri evre, yüksek lenf nodu metastazi gibi kötü prognostik faktörler ile ilişkili bulmuşlardır. Sitoplazmik ekspresyonu ise sıklıkla intestinal tip ve erken evre tümörlerde izlenmiştir (62,70). Yu ve ark. ise hem sitoplazmik hem nükleer ekspresyon ile tümör invazyonu ve lenf nodu metastazında artış izlenmiştir. Ancak subsellüler ekspresyon ile histolojik tip arasında anlamlı bir fark bulamamışlardır (61). Bizim sonuçlarımızda ise subsellüler ekspresyon paterni ile evre, invazyon derinliği, lenf nodu metastazi ve uzak organ metastazi arasında anlamlı bir ilişki gösterilemedi. Ancak literatür ile uyumlu olarak, nükleer ekspresyonda diffüz tip, sitoplazmik ekspresyonda intestinal tip, mikst ekspresyonda müsinöz tip daha sık görüldü. Vakalarımızdaki EVI ve PNI varlığı sitoplazmik ve mikst boyanan vakalarda daha sıklıkla. Nükleer boyanan 12 vakadan 1'inde (%1) EVI, 9'unda (%5) PNI izlendi. Kolorektal karsinomlarda Fung ve ark. tümör yüzeyinde ve invaziv kenarında nükleer ve sitoplazmik boyanmaları ayrı ayrı değerlendirmiş, lenfovasküler invazyon ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulamamışlardır. Bunun yanı sıra lenf nodu metastazi arttıkça sadece nükleer ekspresyonda artış görmüşlerdir (71). Bizim çalışmamızda, istatistiksel olarak korelasyon olmasa da nükleer ekspresyon gösteren 12 vakanın 7'sinde (%7) metastatik lenf nodu sayısı 7'den fazladır. Lei ve ark. 5-fluorouracil tedavisi alan mide adenokarsinomu hastalarında

nükleer boyanma ile tümör boyutu, invazyon derinliği ve lenf nodu metastazı arasında pozitif yönde anlamlı ilişki bulmuşlardır. Nükleer ekspresyon izlenen hastalarda, 5-fluorouracil bazlı adjuvan kemoterapi ile tedavi edilenler, kemoterapi almayanlara göre anlamlı derecede daha uzun genel sağkalım göstermiştir (72). Sonuç olarak çalışmamızda, diffüz tipte nükleer ekspresyon görülmesi literatür ile uyumludur. Çalışmamızdaki EVI varlığının nükleer ekspresyonda daha az izlenmesi ise vaka dağılımının homojen olmaması ile açıklanabilir.

Biz çalışmamızda, subsellüler ekspresyondan bağımsız olarak tümör yüzeyi ve tümör invaziv kenarı arasındaki maspin boyanma şiddet farkını değerlendirdik. Amacımız tümör invazyon yeteneği kazandıkça maspinin ifadesindeki değişimi göstermektir. Ancak hiçbir klinik ve patolojik parametre ile istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmadı. Literatürdeki çalışmalar ise bu değerlendirmeyi subsellüler lokalizasyonu dikkate alarak yapmışlardır. Gurzu ve ark, tümör merkezinden invaziv kenara gittikçe sitoplazmik ekspresyonun kaybını, nükleer ekspresyonun ise artışı göstermişlerdir (62). Fung ve ark. lenf nodu metastazı yapmış kolon kansinomlarında, maspin pozitifliğini tümör invaziv kenarında daha sık gözlemlemişlerdir. Hem yüzeydeki hem de invaziv kenardaki nükleer ekspresyonda artmış lenf nodu metastazı izlemişlerdir. Tümörlerin yüzeyel kısmında, artmış nükleer ve/veya sitoplazmik ekspresyon ile artmış seroza invazyonu arasında önemli ölçüde korelasyon görmüşlerdir (71).

Çalışmamızda, c-erbB-2 pozitif vakaların çoğu sitoplazmik maspin pozitifken (%55, n=16), c-erbB-2 negatif vakaların çoğunda mikst maspin pozitifliği (%70, n=161) görüldü. Mide adenokarsinomlarında maspin ile Her2 ilişkisini araştıran az sayıda çalışma vardır. Gurzu ve ark. subsellüler ekspresyondan bağımsız olarak maspin ifadesi ile HER-2 arasında pozitif korelasyon olduğunu bildirmişlerdir (70). Maspinden bağımsız olarak HER2 pozitifliği, mide ve gastroözofageal bileşke kanseri olan hastaların %15-20'sinde görülmektedir (27). Çalışmamızda, literatürle uyumlu olarak, Her2 pozitifliği %11,2 oranındadır. Literatürde, intestinal tipte, diffüz ve mikst tipte kıyasla daha yüksek seviyelerde HER2 aşırı ekspresyonu ve amplifikasyonu bulunmuştur (73). Bizim sonuçlarımız da benzer şekilde olup, c-erbB-2 pozitif vakalarda en sık intestinal tip (%17) görüldü. HER2 aşırı ekspresyonu

ve amplifikasyonunun prognostik özellikleri hala tartışma konusudur, ancak çok sayıda çalışma HER2'nin negatif bir prognostik faktör olduğunu göstermektedir. HER2 pozitifliği ile lenf nodu metastazı ve serozal invazyon gibi olumsuz klinikopatolojik özellikler arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur (73). Çalışmamızda Her2 pozitif vakalarda, seroza invazyonu (%26) ve uzak organ metastazı (%26) varlığının daha çok görülmesi istatistiksel anlamlı olarak bulundu. Ancak sağkalım ile Her2 arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç saptanmadı. Çalışmamızda hastaların adjuvan tedavi bilgilerine ulaşamadığımız için Her2 pozitif vakaların tedavi yanıtlarını değerlendiremedik. Ancak bulgularımız Her2'nin kötü prognostik faktör olduğunu desteklemektedir.

Çalışmamızda maspin mikst (sitoplazmik ve nükleer) ekspresyonu izlenen vakaların %85'i dMMR iken %63'ü pMMR idi. Gurzu ve ark. mide adenokarsinomlarında maspinin prognostik rolünü araştırmak için MSH2 ve MLH1'i içeren 14 antikor üzerinde çalışmışlardır. Maspinin subsellüler ekspresyon paterni ile MSI durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptamamışlardır (70). Diğer bir çalışmada Gurzu ve ark. mide adenokarsinomu olan genç ve yaşlı popülasyonda maspin ve MMR protein ekspresyonunu incelemişlerdir. Ancak Maspin ve MSI durumunu karşılaştıran korelasyon analizine yer vermemişlerdir (74). Kolon adenokarsinomlarında ise Tanaka ve ark. 743 vakayı içeren geniş bir seride, erken evre kolorektal karsinomlarda MSI varlığında hem sitoplazmik hem de nükleer maspin pozitifliğinin daha sık izlendiğini göstermişlerdir. Ek olarak bu gruptaki hastaların sağkalım oranını daha yüksek bulmuşlardır. İleri evre hastalarda ise MSI varlığında istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış maspin nükleer ekspresyonu izlemişlerdir (75). Bir başka çalışmada, kolorektal tümörlerde 41 MSI ve 159 MSS vaka incelenmiş ve MSI durumunda maspin düzeyinin önemli ölçüde arttığı görülmüştür (76).

Literatürde MSI mide adenokarsinomlarının, genellikle ileri yaş, intestinal tip ve kadın cinsiyetle ilişkili olduğu belirtilmiştir. MSI mide adenokarsinomlarında, düşük metastatik lenf nodu sayısı ve daha az serozal invazyon gibi iyi prognostik faktörlerle ilişkili bulunmuştur (30,31,33). Çalışmamızdaki bulgular literatür ile uyumlu olup, dMMR grupta, kadın cinsiyet (%27), ileri yaş (%23) ve intestinal tip

(%22) daha sık izlendi. pMMR grupta, seroza invazyonu (%92) ve artmış metastatik lenf nodu sayısı (%93) dMMR gruba göre daha çoktu. Sonuç olarak, mide adenokarsinomlarında MSI varlığında maspinin işlevsel rolünü aydınlatmak için daha fazla deneysel çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda, maspin ekspresyon paternleri ile tümör stroma oranı karşılaştırıldığında; maspin ekspresyon şiddeti derine doğru arttığı durumda, stroma oranı orta (n=46, %44) ve yüksek (n=15, %44) vakaların, stroma oranı düşük (n=33, %30) vakalardan daha çok olduğu izlendi. Aynı zamanda derine doğru azalan maspin ekspresyonunda, stroma oranı düşük (n=20, %18) vakaların, stroma oranı yüksek (n=4, %12) vakalardan daha fazla olduğu dikkat çekti. Ayrıca stroma oranı 70 ve üzeri vakaların hepsinde maspin pozitifliği. Ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). Literatürde tümör stroma oranının mide adenokarsinomlarında, önemli bir prognostik faktör olduğunu gösteren çalışmalar vardır (39–41). Stromal oranla ilişkili olarak, kanser ilişkili fibroblastların, bazı sitokinler aracılığıyla tümör hücrelerinde epitelial-mezenkimal geçişi uyardığı ve böylece tümör yayılmasını teşvik ettiği bilinmektedir (36). Wang ve ark. mide adenokarsinomlarında, maspinin epitelial-mezenkimal geçişi inhibe ederek tümörün agresif davranışını önleyebileceğini düşünmüşlerdir (77). Ancak maspin ile tümör stroma oranını karşılaştıran bir çalışma henüz yapılmamıştır. Bir çalışmada, Nascimento ve ark. triple negatif meme karsinomlarında stromal hücrelerde maspin ekspresyonunu değerlendirmişlerdir. Stromal maspin ekspresyonu ile artmış lenf nodu metastazı ve yüksek histolojik grade arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır (78). Eğer maspin ekspresyonu ile tümör stroma oranı arasındaki korelasyon kanıtlanabilirse, endoskopik biyopsilerden tümör prognozu ve stromaya karşı geliştirilen tedavi ajanları için prediktif bir belirteç olarak maspin kullanılabilir. Sonuç olarak maspinin stromal hücrelerle ilişkisini açıklayan daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Tümör stroma oranının prognostik rolünü maspinden bağımsız olarak değerlendirdiğimizde, çalışmamızda %50 cut-off değeri yanı sıra literatürden farklı olarak  $\leq\%20$ , %30-60,  $\geq 70$  şeklinde üçlü skorlama sistemi de kullanıldı. Daha önce, Cheng ve ark. gastroözofagial bileşke tümörlerinde cut-off olarak %20 oranını kullanmışlardır. Sonuçları %50 cut-off değeri ile karşılaştırmışlar ve her iki durumun

genel sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisini görmemişlerdir (79). Bizim çalışmamızda ise ikili ve üçlü skrolama sisteminin analiz sonuçları genel sağkalım ile istatistiksel olarak anlamlı değildi ancak ikili skrolama sisteminden farklı olarak üçlü skrolama sistemi ile TİL ve Her2 durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. Çalışmamızda, yüksek stroma miktarının, ileri evre, artmış invazyon derinliği, yüksek tümör tomurcuklanması, EVI varlığı, LVI varlığı ve PNI varlığı ile pozitif yönlü ilişkisi gösterildi. Sonuçlarımız, Aurello ve ark. da gösterdiği gibi mide adenokarsinomlarında yüksek TSO'nın kötü prognostik belirteç olduğunu desteklemektedir (41). Tümör stroma oranı eksizyon materyallerinde, H&E boyalı preparatlarda değerlendirilen maliyeti düşük bir yöntemdir. Neoadjuvan tedavi yanıtını tahmin etmek için endoskopik biyopsi materyallerinde kullanımı bazı kısıtlamaları getirmektedir. Buna rağmen Cheng ve arkadaşları, neoadjuvan tedavi öncesi alınan endoskopik biyopsi örneklerinde yüksek stromaya sahip hastalarda, neoadjuvan tedavi yanıtının düşük olduğunu göstermişlerdir (79). Çalışmamız ileri basamak bir hastanede tek merkezli yürütüldüğü için hastalarımızın çoğu dış merkez tanıydı. Arşivimizde, endoskopik biyopsi materyali bulunan neoadjuvan tedavi almış hasta sayımız anlamlı veriler elde etmek için yeterli sayıda değildi. Bu nedenle TSO'nın neoadjuvan tedavi yanıtına etkisi ve biyopsi örneklerindeki uyum oranını değerlendiremedik. Ancak invaziv kenardaki TSO ile ortalama stroma oranı arasında pozitif yönlü yüksek bir ilişki (uyum) vardı ( $p= 0,000$ ). Bu bağlamda, endoskopik biyopsi örneklerindeki stroma oranının prognoz ve tedavi yanıtını tahmin etme potansiyeli olduğunu düşünebiliriz. Ancak bunun için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Strous ve ark. kolon adenokarsinomlarında, yüksek TSO'na sahip tümörlerin MSI durumundan bağımsız agresif seyredeceğini düşünmüşlerdir. Düşük TSO'na sahip tümörlerde ise MSI varlığının MSS'ye göre daha kötü prognoz göstereceğini öne sürmüşlerdir (80). Ancak literatürdeki MSI'nin iyi prognoz ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (30,33). Bizim çalışmamızda, düşük stromalı tümörlerin çoğu dMMR iken, yüksek stromalı tümörlerin çoğu pMMR izlendi. Ek olarak dMMR vakalarımızın, invazyon derinliği, metastatik lenf nodu sayısı ve histolojik grade ile negatif korelasyonu istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu

durum, MSI varlığının mide adenokarsinomlarında iyi prognostik rolünü desteklemektedir.

Çalışmamızda, yüksek stromalı tümörlerde Her2 pozitif vakalar, düşük stromalı tümörlerde ise Her2 negatif vakalar daha sıklıkla. Literatürde Her2 ve stroma ilişkisini araştıran sayılı yayın vardır. Cen ve ark. Her2 pozitif mide adenokarsinomlarında immün ve stromal hücreleri araştırmışlardır. Yüksek HER2 ekspresyonuna sahip tümörlerin daha az stromal ve immün hücre içerdiğini bulmuşlardır. Yüksek HER2 ekspresyonuna sahip tümörlerde, regülatuar T lenfositlerin ve makrofajların daha yoğun olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada daha çok Her2 ve immün mikroçevre üzerinde durulmuş, TSO oranı hakkında ayrıntıya girilmemiştir (81). Bizim bulgularımız hem TSO'nın hem de Her2 aşırı ekspresyonunun mide adenokarsinomunda kötü prognozla ilişkili olduğunu desteklemektedir. TSO ve Her2 arasındaki etkileşimin aydınlatılması için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda yüksek TSO içeren vakalarda, düşük TİL daha sık izlendi. Kanser ilişkili fibroblastların regülatuar T lenfositleri ortama çekerek immün yanıtı baskıladığı bilinmektedir. Ravensbergen ve ark. kolon karsinomlarında yüksek stromaya sahip vakalarda, regülatuar T lenfosit infiltrasyonunda artış ve nötrofillerin infiltrasyonunda azalma gözlemlenmiştir (82). Her ne kadar immün hücrelerin alt tiplerini değerlendirmesek de çalışma sonuçlarımız stromal hücrelerin immün sistemi baskıladığını desteklemektedir. Bazı araştırmacılar TİL ve TSO'yu birlikte değerlendiren bir skorlama sisteminin, prognozu ve tedavi yanıtını yansıtmada daha faydalı olabileceğini düşünmüşlerdir (79,82). GMS (Glasgow mikroçevre skoru), invazyon kenarındaki TİL yaygınlığını ifade eden KM (Klintrup-Mäkinen) grade ve TSO'yu beraber ele alan bir modeldir. Mide adenokarsinomlarında, Zhou ve ark.'nın çalışmasında düşük TSO iyi prognostik, düşük KM grade ise kötü prognostik faktörler ile ilişkili bulunmuştur. GMS skordaki artış ise hızlı tümör ilerlemesi ve kötü prognoz ile ilişkili bulunmuşlardır. TSO ve KM grade ayrı ayrı prognostik öneme sahip olsa da GMS daha kapsamlı sonuçlar sunmuştur (83). Biz de tümör mikroçevresini daha kapsamlı yansıttığını düşündüğümüz Öztürk ve ark.'nın meme karsinomları için uyguladığı kombine mikroçevre skorunu modifiye ederek kullandık

(66). TSO ve TİL yanı sıra TT'yi de içeren bu modelde, skor arttıkça LVI, PNI görülme sıklığı ve cerrahi sınır pozitifliği anlamlı olarak artış göstermekteydi ( $p<0,05$ ). Öztürk ve ark. ise histolojik grade, Ki67 oranı, LVI, aksiller lenf nodu metastazı, uzak metastaz ve sağkalım ile kombine mikroçevre skoru arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır. Öztürk ve ark. düşük tümör stroma oranını skor 1 olarak kabul etmişlerdir ama materyal metod kısmını incelediğimizde düşük tümör stroma oranının artmış stromayı temsil ettiğini görmekteyiz. Bu durumda, diğer komponentlerde düşük puanın iyi prognozla ilişkili ancak TSO için düşük puanın kötü prognozla ilişkili olduğunu anlamaktayız. Bu çelişkili durumu ortadan kaldırmak için çalışmamızda yüksek stroma içeren tümörlere yüksek skor verdik. TSO'nın diğer parametrelerle benzer oranda etkisini görebilmek için üçlü skarlama sistemini kullandık. Ayrıca diffüz tip tümörler için TT'yi skor 4 kabul ettik. Tümör mikroçevre skoru ile LVI, PNI ve cerrahi sınır arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlendi. Tümör mikroçevre skoru arttıkça LVI ve PNI görülme sıklığı arttı. Cerrahi sınır pozitif hastaların hepsinin tümör mikroçevre skoru 3'tü. Diğer klinik ve patolojik parametreler ve maspin ekspresyonu ile tümör mikroçevre skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki göremedik.

Tümör infiltre eden lenfositler; tümör mikroçevre skorundan bağımsız olarak ele alındığında, yüksek TİL varlığının daha çok ileri yaş hastalar ile ilişkili olduğu bulundu. Yüksek TİL varlığında ölen hasta oranı yaşayan hasta oranından daha çok olmasına rağmen Kaplan-Meier analizlerinde genel sağkalım ve TİL arasında anlamlı ilişki gözlenmedi. Genellikle yüksek TİL iyi prognostik bir belirteç olarak bilinmektedir. Ancak immün hücrelerin alt tipleri ve tümör içindeki lokalizasyonuna bağlı olarak TİL'in işlevi değişmektedir. Lee ve ark. meta analiz çalışmasında, mide adenokarsinomlarında, sağkalım için intratümöral TİL'in peritümöral TİL'den daha güçlü bir belirteç olduğunu vurgulamışlardır (7). Mide adenokarsinomlarında, Zhang ve ark. TİL yoğunluğunu tümör merkezi ve invazyon kenarında karşılaştırarak farklı bir skarlama sistemi kullanmışlardır. Tümör merkezi ve invaziv kenarı içeren total TİL skorunun sağkalım ve prognozu en iyi yansıttığı sonucuna varmışlardır. Genel olarak yüksek TİL seviyelerinin iyi prognostik faktörler ile bağlantılı olduğunu göstermişlerdir (84). Çalışmamızda hücre alt tipinden bağımsız olarak ortalama TİL hesaplandı. TSO oranı ile negatif korelasyonu iyi prognostik davranışını

desteklemektedir. Ancak TİL'i tanımlayan cut-off değeri konusunda fikir birliğinin sağlanamaması sonuçların tutarlılığını ve karşılaştırılabilirliğini azaltmaktadır.

İmmün mikroçevrenin bir parçası olan Crohn-benzeri yanıt, tersiyer lenfoid yapılar olarak da isimlendirilmektedir. Birçok çalışmada Crohn-benzeri yanıtın iyi prognoz ve uzun sağkalım ile ilişkili olduğunu ileri sürmektedir (42). Çalışmamızda ise Crohn-benzeri yanıt izlenen vakalarda EVI ve PNI varlığının daha fazla olması iyi prognostik rolü ile çelişmekteydi. Schooten ve ark. ise tersiyer lenfoid yapıların içerdiği immün hücrelere göre prognostik rolünün değişeceğini belirtmişlerdir. Matür tersiyer lenfoid yapıların içeriğinde baskın olarak CD8+ T hücreleri ve plazma hücreleri vardır. İmmatür tersiyer lenfoid yanıtların içeriğinde baskın olarak makrofaj ve regülatuar T hücreleri görülmüşlerdir. Matür tersiyer lenfoid yapıların varlığında immün sistem aktivasyonu ön planda iken immatür tersiyer lenfoid yapıların varlığında immün sistemin baskılandığını düşünmüşlerdir (85). Çalışmamızda, lenfoid yapıların hücresel komponentlerini incelemedik ama TİL yüksekliğinde, Crohn-benzeri yanıtın azalması immatür tersiyer yapıların immün sistemdeki rolünü desteklemektedir.

Tümör tomurcuklanması, birçok kanser türünde olduğu gibi, mide adenokarsinomlarında lenf nodu metastazı, uzak organ metastazı, vasküler invazyon ve düşük sağkalım ile ilişkili kötü bir prognostik faktör olarak bilinir (8,48). Histolojik heterojenitenin mide adenokarsinomlarında sık görülmesi TT'nin değerlendirilmesinde önemli bir zorluk nedenidir. Diffüz ve mikst tip mide adenokarsinomlarında TT değerlendirilmesinin uygun olup olmadığı ve nasıl değerlendirilebileceği hakkında fikir birliği sağlanamamıştır. İntestinal tip mide adenokarsinomlarında ise yüksek veya düşük TT ifade edecek cut-off değeri belirlenememiştir (86). Ulase ve arkadaşları mide adenokarsinomlarında, intestinal tip yanı sıra diffüz tipte de TT değerlendirmişlerdir. Diffüz tip tümörlerin çoğunu yüksek TT olarak kabul etmişlerdir. Ancak intestinal tip tümörler ile karşılaştırdıklarında, TT'nin diffüz tipte sağkalım ve prognostik öneminin azaldığını görmüşlerdir (50). Çalışmamızda, Gurzu ve ark.'dan esinlenerek poorly koheziv adenokarsinomları skor 4 TT şeklinde farklı bir grup olarak değerlendirmiştik. Bu durum sonuçların tutarlılığını ve karşılaştırılabilirliğini kısıtladı (62). Ancak yüksek

TT tespit edilen vakalarda PNI varlığının daha sık olması ve cerrahi sınır pozitif vakaların hepsinde skor 4 TT izlenmesi TT'nin kötü prognostik faktör olduğunu desteklemektedir.

Çalışmamızda, düşük TT gösteren vakalarda düşük TSO, yüksek TT gösteren vakalarda yüksek TSO izlendi. Her iki parametrenin sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi görülmedi. Smit ve ark. kolon karsinomlarında TSO ve TT karşılaştıran bir çalışma yapmışlardır. Yüksek TSO ve yüksek TT olan hastaların düşük TSO ve düşük TT olan hastalara göre daha agresif seyir gösterdiklerini bulmuşlardır. TSO'nun tekrarlanabilirliği ve tutarlılığının TT'den daha yüksek olduğu sonucuna varmışlardır. Sağkalım analizlerinde TSO'nun daha güvenilir bir parametre olduğunu gözlemlemişlerdir (87). Çalışmamızda skor 1 (düşük) TT vakalarında c-erbB-2 pozitifliği, skor 4 (diffüz) TT vakalarında ise c-erbB-2 negatifliği daha sık izlenmiştir. Ulase ve ark. mide adenokarsinomlarında, TT ile Her2 arasında ters korelasyon olduğunu göstermişlerdir (50). Muhar ve ark. ise kolorektal karsinomlarda Her2 pozitif vakalarda TT'nin arttığını ve Her2 negatif vakalarda TT'nin azaldığını istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır (88). Bizim çalışmamızda TT ile maspin ekspresyon paternleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmedi. Ancak Elkady ve ark. kolorektal karsinomlarda, yüksek maspin ekspresyonunun artmış TT ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. (89).

Mide adenokarsinomları için rutin patoloji raporlarında henüz yer verilmese de TSO, TİL ve TT ayrı ayrı önemli prognostik belirteçler olarak bilinmektedir. Ancak kabul görülen standart bir cut-off değeri belirlenmemiştir. Daha geniş gruplarda, tümör heterojenliğini dikkate alarak yapılacak araştırmalar bu prognostik belirteçlerin patoloji raporlarına entegrasyonunu sağlayacaktır. Bu parametreleri birlikte değerlendiren skarlama sistemlerinin geliştirilmesi prognoz ve sağkalım tahmini için daha güçlü katkı sunacaktır.

Tanı anındaki yaş, hastaların tedavi planını ve prognozunu etkileyen önemli bir faktördür. Mide adenokarsinomlarında tanı yaşı ile histolojik tip arasında önemli bir ilişki vardır. Diffüz tip tümörlere genç yaşlarda daha sık rastlanmakla birlikte yaşlı hastalarda ölüm oranı daha yüksektir (11). DSÖ'nün yaptığı bir ayrıma göre, 60 yaş ve üstü yaşlı olarak kabul edilmektedir. AJCC 8. Baskıda tiroid tümörleri

evrelendirmesinde yaş önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir ve 55 yaş üzerinde olmak kötü prognozla ilişkilidir (15). Biz de çalışmamızda yaş dağılımını iki kategoride ele aldık. 55 yaşa göre yaptığımız analiz sonuçları 60 yaşa göre daha anlamlı bulundu. 55 yaş ve üzeri hastalarda genel sağkalım oranlarında azalma görüldü.

Çalışmamızda, patolojik evre arttıkça sağkalım oranları azaldı. Tümör invazyon derinliğı arttıkça hastaların genel sağkalım süreleri azaldı. Lenf nodu metastaz sayısı ve uzak organ metastazı düşük sağkalım oranı ile ilişkili bulundu. Sağkalım oranı en düşük histolojik tip müsinöz tipti. Sağkalım oranı en yüksek histolojik tip ise intestinal tipti. Tümör diferansiasyon kaybettikçe sağkalım oranı azaldı. Lenfovasküler invazyon ve perinöral invazyon varlığı düşük sağkalım oranı ile ilişkiliydi. Bu sonuçlar literatür ile uyumlu bulundu. Ek olarak rutin raporlarda belirtilmeyen EVI varlığı, kötü prognoz ve düşük genel sağkalım ile ilişkili bulundu. Literatürde EVI varlığının uzak organ metastazı ve hastalıksız sağkalımı tahmin etmede önemli bir belirteç olduğu vurgulanmaktadır. Ayrıca radyolojik görüntüleme yöntemleri ile EVI'nın tespit edilebilmesi ameliyat öncesi prognoz tahmini için büyük avantaj sağlamaktadır (90).

## 6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızdaki vakaların yaş ve cinsiyet dağılımları mide adenokarsinomlarının epidemiyolojisi ile uyumludur.
2. Maspın boyanma şiddet ve yaygınlığındaki artış ile tümör invazyon derinliğindeki artış arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Maspın pozitif vakalarda EVI ve PNI varlığının daha yüksek oranda izlenmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu.
3. Bu bulgular maspin ekspresyonunun mide adenokarsinomlarında kötü prognoz ile ilişkili olduğunu desteklemektedir. Ancak genel sağkalım üzerinde bir etkisi gösterilemedi.
4. Maspın subsellüler ekspresyon paterni ile evre, invazyon derinliği, lenf nodu metastazı ve uzak organ metastazı arasında anlamlı bir ilişki gösterilemedi. Maspın nükleer ekspresyonunda diffüz tip, artmış PNI varlığı görüldü. Sitoplazmik ekspresyonda intestinal tip, artmış EVI ve Her2 pozitifliği izlendi. Mikst ekspresyon müsinöz tip, artmış PNI ve dMMR ile ilişkili bulundu.
5. Maspın ekspresyon şiddetinin tümör invaziv kenarındaki değişimi ile hiçbir klinik ve patolojik parametre arasında anlamlı ilişki saptanmadı.
6. Çalışmamızda Her2 pozitif vakalarda, seroza invazyonu (%26) ve uzak organ metastazı (%26) varlığının daha çok görülmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ancak sağkalım ile Her2 arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç saptanmadı.
7. Çalışmamızdaki bulgular literatür ile uyumlu olup, dMMR grupta, kadın cinsiyet, ileri yaş ve intestinal tip daha sık izlendi. pMMR grupta, seroza invazyonu ve artmış metastatik lenf nodu sayısı, dMMR gruba göre daha çoktu.

8. Tümör stroma oranı için %50 cut-off değeri yanı sıra literatürden farklı olarak  $\leq\%20$ , %30-60,  $\geq 70$  şeklinde üçlü skorlama sistemi de kullanıldı. Çalışmamızda, yüksek stroma miktarının, ileri evre, artmış invazyon derinliği, yüksek tümör tomurcuklanması, EVI varlığı, LVI varlığı ve PNI varlığı ile pozitif yönlü ilişkisi gösterildi. Ayrıca ikili skorlama sisteminden farklı olarak üçlü skorlama sistemi ile TİL ve Her2 durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. Sonuçlarımız, mide adenokarsinomlarında yüksek TSO'nun kötü prognostik belirteç olduğunu desteklemektedir.
9. Tümör invaziv kenarındaki TSO ile ortalama stroma oranı arasında pozitif yönlü yüksek bir ilişki (uyum) vardı ( $p= 0,000$ ). Bu bağlamda, endoskopik biyopsi örneklerindeki stroma oranının prognoz ve tedavi yanıtını tahmin etme potansiyeli olduğunu düşünebiliriz. Ancak bunun için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.
10. Çalışmamızda, düşük stromalı tümörlerin çoğu dMMR iken, yüksek stromalı tümörlerin çoğu pMMR izlendi. Ek olarak dMMR vakalarımızın, invazyon derinliği, metastatik lenf nodu sayısı ve histolojik grade ile negatif korelasyonu istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu durum, MSI varlığının mide adenokarsinomlarında iyi prognostik rolünü desteklemektedir.
11. Çalışmamızda, TSO oranı ile Her2 ekspresyon artışı arasında istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulundu.
12. Çalışmamızda yüksek TSO içeren vakalarda, düşük TİL daha sık izlendi. Çalışma sonuçlarımız stromal hücrelerin immün sistemi baskıladığını desteklemektedir.
13. Tümör infiltre eden lenfosit oranındaki artış, ileri yaş hastalarda daha yüksek orandaydı. Yüksek TİL varlığında ölen hasta oranı yaşayan hasta oranından daha çok olmasına rağmen Kaplan-Meier analizlerinde genel sağkalım ve TİL arasında anlamlı ilişki gözlenmedi.

14. Çalışmamızda Crohn-benzeri yanıt izlenen vakalarda EVI ve PNI varlığı daha sık izlendi. TİL yüksekliğinde, Crohn-benzeri yanıtın azaldığı dikkat çekti. Çalışmamızda, lenfoid yapıların hücresel komponentlerini incelemedik ama TİL ile Crohn benzeri yanıt arasındaki ters orantı immatür tersiyer yapılar ile ilişkili olabileceği düşünüldü.
15. Çalışmamızda yüksek TT ile yüksek TSO ve PNI birlikteliği daha sıkı. Cerrahi sınır pozitif vakaların hepsinde skor 4 (diffüz) TT izlendi.
16. Çalışmamızda skor 1 (düşük) TT vakalarında c-erbB-2 pozitifliği, skor 4 (diffüz) TT vakalarında ise c-erbB-2 negatifliği daha sık izlendi.
17. Tümör mikroçevre skoru ile LVI, PNI ve cerrahi sınır arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlendi. Tümör mikroçevre skoru arttıkça LVI ve PNI görülme sıklığı arttı. Cerrahi sınır pozitif hastaların hepsinin tümör mikroçevre skoru 3'tü.
18. İleri evre, artmış tümör invazyon derinliği, lenf nodu metastazı, uzak organ metastazı, EVI, LVI ve PNI varlığının genel sağkalım ile ilişkilidir. 55 yaş üstünde tanı alan hastaların genel sağkalım oranının daha düşük olduğu saptandı. Tanı anında 55 yaş ve üzerinde olmak genel sağkalım oranını olumsuz etkilemektedir. Maspın, TSO, TİL, TT ve tümör mikroçevre skorunun genel sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi görülmedi.

## 7. KAYNAKLAR

1. Del Arco CD, Medina LO, Muñoz LE, de las Heras SGG, Aceñero MJF. Is there still a place for conventional histopathology in the age of molecular medicine? Laurén classification, inflammatory infiltration and other current topics in gastric cancer diagnosis and prognosis. Vol. 36, Histology and Histopathology. Histology and Histopathology; 2021. p. 587–613.
2. Bodenshtein TM, Seftor REB, Khalkhali-Ellis Z, Seftor EA, Pemberton PA, Hendrix MJC. Maspin: Molecular mechanisms and therapeutic implications. Cancer and Metastasis Reviews. 2012 Dec;31(3–4):529–51.
3. Berardi R, Morgese F, Onofri A, Mazzanti P, Pistelli M, Ballatore Z, et al. Role of maspin in cancer. Clin Transl Med. 2013 Dec;2(1).
4. Bailey CM, Khalkhali-Ellis Z, Seftor EA, Hendrix MJC. Biological functions of maspin. Vol. 209, Journal of Cellular Physiology. 2006.
5. Li H, Fan X, Houghton JM. Tumor microenvironment: The role of the tumor stroma in cancer. Vol. 101, Journal of Cellular Biochemistry. 2007. p. 805–15.
6. Pyo JS, Kim NY, Min KW, Kang DW. Significance of Tumor–Stroma Ratio (TSR) in Predicting Outcomes of Malignant Tumors. Medicina (Lithuania). 2023 Jul 1;59(7).
7. Lee JS, Won HS, Sun DS, Hong JH, Ko YH. Prognostic role of tumor-infiltrating lymphocytes in gastric cancer A systematic review and meta-analysis. Vol. 97, Medicine (United States). Lippincott Williams and Wilkins; 2018.
8. Berg KB, Schaeffer DF. Tumor budding as a standardized parameter in gastrointestinal carcinomas: More than just the colon. Modern Pathology. 2018 Jun 1;31(6):862–72.
9. Rosai J, Ackerman L V. Rosai and Ackerman’s Surgical Pathology. 10th ed. Vol. 1. 2011. 615–649 p.
10. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024 May;74(3):229–63.
11. Odze RD, Goldblum JR. Odze and Goldblum Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract, and Pancreas. 4th ed. Elsevier; 2023.
12. Türkiye İstatistik Kurumu, Ölüm ve Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2022 [Internet]. [cited 2024 Nov 2]. Available from: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Olum-ve-Olum-Nedeni-Istatistikleri-2022-49679>
13. Carneiro F, Fukayama M, Grabsch HI, Yasui W. WHO Classification of Digestive System Tumours . 5th ed. 2019. 59–104 p.
14. Sano T, Aiko T. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. Gastric Cancer. 2011 Jun;14(2):97–100.

15. AJCC Cancer Staging Manual Eighth Edition [Internet]. Available from: [www.cancerstaging.org](http://www.cancerstaging.org)
16. Berlth F, Bollschweiler E, Drebber U, Hoelscher AH, Moenig S. Pathohistological classification systems in gastric cancer: Diagnostic relevance and prognostic value. *World J Gastroenterol*. 2014;20(19):5679–84.
17. Cristescu R, Lee J, Nebozhyn M, Kim KM, Ting JC, Wong SS, et al. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. *Nat Med*. 2015 May 1;21(5):449–56.
18. Bass AJ, Thorsson V, Shmulevich I, Reynolds SM, Miller M, Bernard B, et al. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014 Sep 11;513(7517):202–9.
19. Berlth F, Bollschweiler E, Drebber U, Hoelscher AH, Moenig S. Pathohistological classification systems in gastric cancer: Diagnostic relevance and prognostic value. *World J Gastroenterol*. 2014;20(19):5679–84.
20. Seeneevassen L, Bessède E, Mégraud F, Lehours P, Dubus P, Varon C. Gastric cancer: Advances in carcinogenesis research and new therapeutic strategies. Vol. 22, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2021.
21. Onoyama T, Ishikawa S, Isomoto H. Gastric cancer and genomics: review of literature. Vol. 57, *Journal of Gastroenterology*. Springer; 2022. p. 505–16.
22. Birkman EM, Mansuri N, Kurki S, Ålgars A, Lintunen M, Ristamäki R, et al. Gastric cancer: immunohistochemical classification of molecular subtypes and their association with clinicopathological characteristics. *Virchows Archiv*. 2018 Mar 1;472(3):369–82.
23. Park YS, Kook MC, Kim BH, Lee HS, Kang DW, Gu MJ, et al. A standardized pathology report for gastric cancer: 2nd edition. Vol. 57, *Journal of Pathology and Translational Medicine*. Seoul National University; 2023. p. 1–27.
24. Gullo I, Carvalho J, Martins D, Lemos D, Monteiro AR, Ferreira M, et al. The transcriptomic landscape of gastric cancer: Insights into epstein-barr virus infected and microsatellite unstable tumors. *Int J Mol Sci*. 2018 Jul 17;19(7).
25. Benedict MA, Lauwers GY, Jain D. Gastric Adenocarcinoma of the Fundic Gland Type: Update and Literature Review. *Am J Clin Pathol*. 2018 Apr 25;149(6):461–73.
26. Mantziari S, St Amour P, Abboretti F, Teixeira-Farinha H, Gaspar Figueiredo S, Gronnier C, et al. A Comprehensive Review of Prognostic Factors in Patients with Gastric Adenocarcinoma. Vol. 15, *Cancers*. MDPI; 2023.
27. Irkkan SÇ. HER2 Assessment in Gastric Carcinoma. *Acta Oncologica Turcica*. 2014;47(3):42–51.
28. Puliga E, Corso S, Pietrantonio F, Giordano S. Microsatellite instability in Gastric Cancer: Between lights and shadows. Vol. 95, *Cancer Treatment Reviews*. W.B. Saunders Ltd; 2021.

29. D'Errico M, Rinaldis E de, Blasi MF, Viti V, Falchetti M, Calcagnile A, et al. Genome-wide expression profile of sporadic gastric cancers with microsatellite instability. *Eur J Cancer*. 2009 Feb;45(3):461–9.
30. Ooki A, Osumi H, Yoshino K, Yamaguchi K. Potent therapeutic strategy in gastric cancer with microsatellite instability-high and/or deficient mismatch repair. Vol. 27, *Gastric Cancer*. Springer; 2024. p. 907–31.
31. Quaas A, Biesma HD, Wagner AD, Verheij M, van Berge Henegouwen MI, Schoemig-Markiefka B, et al. Microsatellite instability and sex differences in resectable gastric cancer – A pooled analysis of three European cohorts. *Eur J Cancer*. 2022 Sep 1;173:95–104.
32. van Velzen MJM, Derks S, van Grieken NCT, Haj Mohammad N, van Laarhoven HWM. MSI as a predictive factor for treatment outcome of gastroesophageal adenocarcinoma. Vol. 86, *Cancer Treatment Reviews*. W.B. Saunders Ltd; 2020.
33. Haag GM, Czink E, Ahadova A, Schmidt T, Sisic L, Blank S, et al. Prognostic significance of microsatellite-instability in gastric and gastroesophageal junction cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy. *Int J Cancer*. 2019 Apr 1;144(7):1697–703.
34. Kim EY, Abdul-Ghafar J, Chong Y, Yim K. Calculated Tumor-Associated Neutrophils Are Associated with the Tumor—Stroma Ratio and Predict a Poor Prognosis in Advanced Gastric Cancer. *Biomedicines*. 2022 Mar 1;10(3).
35. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. Vol. 144, *Cell*. 2011. p. 646–74.
36. Zhao Y, Shen M, Wu L, Yang H, Yao Y, Yang Q, et al. Stromal cells in the tumor microenvironment: accomplices of tumor progression? Vol. 14, *Cell Death and Disease*. 2023.
37. Yang D, Liu J, Qian H, Zhuang Q. Cancer-associated fibroblasts: from basic science to anticancer therapy. Vol. 55, *Experimental and Molecular Medicine*. Springer Nature; 2023. p. 1322–32.
38. de la Jara Ortiz F, Cimmino C, Ventre M, Cambi A. Understanding and measuring mechanical signals in the tumor stroma. *FEBS Open Bio*. John Wiley and Sons Inc; 2024.
39. Peng C, Liu J, Yang G, Li Y. The tumor-stromal ratio as a strong prognosticator for advanced gastric cancer patients: proposal of a new TSNM staging system. *J Gastroenterol*. 2018 May 1;53(5):606–17.
40. Kemi N, Eskuri M, Kauppila JH. Tumour-stroma ratio and 5-year mortality in gastric adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2019 Dec 1;9(1).
41. Aurello P, Berardi G, Giulitti D, Palumbo A, Tierno SM, Nigri G, et al. Tumor-Stroma Ratio is an independent predictor for overall survival and disease free survival in gastric cancer patients. *Surgeon*. 2017 Dec 1;15(6):329–35.

42. Cheng N, Li P, Cheng H, Zhao X, Dong M, Zhang Y, et al. Prognostic Value of Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Tertiary Lymphoid Structures in Epstein-Barr Virus-Associated and -Negative Gastric Carcinoma. *Front Immunol.* 2021 Jul 1;12.
43. Kang BW, Kim JG. Clinical significance of tumor-infiltrating lymphocytes for gastric cancer in the era of immunology. *World J Gastrointest Oncol.* 2017 Jul 15;9(7):293–9.
44. Zhang N, Wang D, Hu X, Zhang G, Li Z, Zhao Y, et al. Analysis of immune status in gastric adenocarcinoma with different infiltrating patterns and origin sites. *Front Immunol.* 2022 Aug 23;13.
45. Mansuri N, Birkman EM, Heuser VD, Lintunen M, Ålgars A, Sundström J, et al. Association of tumor-infiltrating T lymphocytes with intestinal-type gastric cancer molecular subtypes and outcome. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00428-020-02932-3>
46. 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.* 2002;40(2).
47. Lugli A, Kirsch R, Ajioka Y, Bosman F, Cathomas G, Dawson H, et al. Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016. *Modern Pathology.* 2017 Sep 1;30(9):1299–311.
48. Zlobec I, Berger MD, Lugli A. Tumour budding and its clinical implications in gastrointestinal cancers. Vol. 123, *British Journal of Cancer.* Springer Nature; 2020. p. 700–8.
49. 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.* 2017 Oct 1;68:26–33.
50. 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.* 2020 Feb 1;76(3):433–46.
51. Kemi N, Eskuri M, Ikäläinen J, Karttunen TJ, Kauppila JH. Tumor Budding and Prognosis in Gastric Adenocarcinoma. *American Journal of Surgical Pathology* [Internet]. 2019;43(2):229–34. Available from: <https://dx.doi.org/10.1097/pas.0000000000001181>
52. Dzinic SH, Bernardo MM, Li X, Fernandez-Valdivia R, Ho YS, Mi QS, et al. An essential role of maspin in embryogenesis and tumor suppression. *Cancer Res.* 2017;77(4).
53. Sakabe T, Wakahara M, Shiota G, Umekita Y. Role of cytoplasmic localization of maspin in promoting cell invasion in breast cancer with aggressive phenotype. *Sci Rep.* 2021;11(1).
54. Abraham S, Zhang W, Greenberg N, Zhang M. Maspin functions as a tumor suppressor by increasing cell adhesion to extracellular matrix in prostate tumor cells. *Journal of Urology.* 2003;169(3).

55. Boltze C. Loss of maspin is a helpful prognosticator in colorectal cancer: A tissue microarray analysis. *Pathol Res Pract*. 2005 Feb 22;200(11–12):783–90.
56. Matsushige T, Sakabe T, Umekita Y. Investigation of the Subcellular Localization-Dependent Anti-or Pro-Tumor Functions of Maspin in Human Lung Adenocarcinoma Cell Line. *Yonago Acta Med*. 2022;65(1).
57. ElEsawy Y, Khaled E, Biomy B, Elsheikh S, El-Yasergy D. The Role of Maspin Expression as Diagnostic Tissue Marker in Pancreaticoduodenal Malignant Tumors and Benign Lesions. *Open Access Maced J Med Sci*. 2022;10(A).
58. Sang YS, Hee JS, Min HK, Eun SN, Jong CR, Park C. Prognostic significance of maspin expression in human gastric adenocarcinoma. *Hepatogastroenterology*. 2007;54(75).
59. Zheng HC, Gong BC. The roles of maspin expression in gastric cancer: a meta-and bioinformatics analysis. *Oncotarget* [Internet]. 2017;8(39):66476–90. Available from: [www.impactjournals.com/oncotarget/](http://www.impactjournals.com/oncotarget/)
60. Terashima M, Maesawa C, Oyama K, Ohtani S, Akiyama Y, Ogasawara S, et al. Gene expression profiles in human gastric cancer: Expression of maspin correlates with lymph node metastasis. *Br J Cancer*. 2005 Mar 28;92(6):1130–6.
61. Yu M, Zheng H, Tsuneyama K, Takahashi H, Nomoto K, Xu H, et al. Paradoxical expression of maspin in gastric carcinomas: correlation with carcinogenesis and progression. *Hum Pathol*. 2007 Aug;38(8):1248–55.
62. Gurzu S, Jung I, Sugimura H, Stefan-van Staden RI, Yamada H, Natsume H, et al. Maspin subcellular expression in wild-type and mutant TP53 gastric cancers. *World J Gastrointest Oncol*. 2020 Jul 15;12(7):741–55.
63. van Pelt GW, Kjær-Frifeldt S, van Krieken JHJM, Al Dieri R, Morreau H, Tollenaar RAEM, et al. Scoring the tumor-stroma ratio in colon cancer: procedure and recommendations. *Virchows Archiv*. 2018 Oct 1;473(4):405–12.
64. Dang H, van Pelt GW, Haasnoot KJC, Backes Y, Elias SG, Seerden TCJ, et al. Tumour-stroma ratio has poor prognostic value in nonpedunculated T1 colorectal cancer: A multicentre case-cohort study. *United European Gastroenterol J*. 2021 May 1;9(4):478–85.
65. Salgado R, Denkert C, Demaria S, Sirtaine N, Klauschen F, Pruneri G, et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILS) in breast cancer: Recommendations by an International TILS Working Group 2014. Vol. 26, *Annals of Oncology*. Oxford University Press; 2015. p. 259–71.
66. Öztürk Ç, Okcu O, Öztürk SD, Aşkan G, Şen B, Bedir R. A new practical method of estimating tumoral microenvironment parameters of possible prognostic significance in patients with invasive breast carcinoma: Combined microenvironment score. *Ann Diagn Pathol*. 2023 Jun 1;64.
67. Bartley AN, Washington MK, Ventura CB, Ismaila N, Colasacco C, Benson AB, et al. HER2 testing and clinical decision making in gastroesophageal adenocarcinoma: Guideline from the College of American Pathologists, American Society for Clinical

- Pathology, and American Society of Clinical Oncology. Vol. 140, Archives of Pathology and Laboratory Medicine. College of American Pathologists; 2016. p. 1345–63.
68. Ma C, Olevian D, Miller C, Herbst C, Jayachandran P, Kozak MM, et al. SATB2 and CDX2 are prognostic biomarkers in DNA mismatch repair protein deficient colon cancer. *Modern Pathology*. 2019 Jul 1;32(8):1217–31.
  69. Lockett J, Yin S, Li X, Meng Y, Sheng S. Tumor suppressive maspin and epithelial homeostasis. Vol. 97, *Journal of Cellular Biochemistry*. 2006. p. 651–60.
  70. Gurzu S, Kadar Z, Sugimura H, Orlowska J, Bara T, Szederjesi J, et al. Maspin-related Orchestration of Aggressiveness of Gastric Cancer. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* [Internet]. 2016;24:326–36. Available from: [www.appliedimmunohist.com](http://www.appliedimmunohist.com)
  71. Fung CLS, Chan C, Jankova L, Dent OF, Robertson G, Molloy M, et al. Clinicopathological correlates and prognostic significance of maspin expression in 450 patients after potentially curative resection of node-positive colonic cancer. *Histopathology*. 2010 Feb;56(3):319–30.
  72. Lei KF, Liu BY, Jin XL, Guo Y, Ye M, Zhu ZG. Prognostic value of nuclear maspin expression for adjuvant 5-fluorouracil-based chemotherapy in advanced gastric cancer. *Exp Ther Med*. 2012 Jun;3(6):993–8.
  73. Jørgensen JT. Role of human epidermal growth factor receptor 2 in gastric cancer: Biological and pharmacological aspects. *World J Gastroenterol*. 2014 Apr 28;20(16):4526–35.
  74. Gurzu S, Kadar Z, Sugimura H, Bara T, Halmaciu I, Jung I. Gastric cancer in young vs old Romanian patients: Immunoprofile with emphasis on maspin and mena protein reactivity. *APMIS*. 2015 Mar 1;123(3):223–33.
  75. Tanaka A, Wang JY, Shia J, Zhou Y, Ogawa M, Hendrickson RC, et al. Maspin as a Prognostic Marker for Early Stage Colorectal Cancer With Microsatellite Instability. *Front Oncol*. 2020 Jun 10;10.
  76. Bettstetter M, Woenckhaus M, Wild PJ, Rümmele P, Blaszyk H, Hartmann A, et al. Elevated nuclear maspin expression is associated with microsatellite instability and high tumour grade in colorectal cancer. *Journal of Pathology*. 2005 Apr;205(5):606–14.
  77. Wang N, Chang LL. Maspin suppresses cell invasion and migration in gastric cancer through inhibiting EMT and angiogenesis via ITGB1/FAK pathway. *Hum Cell*. 2020 Jul 1;33(3):663–75.
  78. Nascimento RG do, Conceição MPF da, Bastos DR de, Toledo Osorio CAB de, López RVM, Reis EM, et al. Prognostic value of Maspin protein level in patients with triple negative breast cancer. *Sci Rep*. 2024 Dec 1;14(1).
  79. Cheng N, Wang B, Xu J, Xue L, Ying J. Tumor stroma ratio, tumor stroma maturity, tumor-infiltrating immune cells in relation to prognosis, and neoadjuvant therapy response in esophagogastric junction adenocarcinoma. *Virchows Archiv*. 2024;

80. Strous MTA, van der Linden RLA, Gubbels ALHM, Faes TKE, Bosscha K, Bronkhorst CM, et al. Node-negative colon cancer: histological, molecular, and stromal features predicting disease recurrence. *Molecular Medicine*. 2023 Dec 1;29(1).
81. Cen S, Xu H, Liu Z, Zhao R, Pan H, Han W. Immune microenvironment characteristics and their implications for immune checkpoint inhibitor efficacy in HER2-overexpressing gastric cancer. *Clin Exp Immunol*. 2022 Mar 1;207(3):318–28.
82. Ravensbergen CJ, Polack M, Roelands J, Crobach S, Putter H, Gelderblom H, et al. Combined assessment of the tumor–Stroma ratio and tumor immune cell infiltrate for immune checkpoint inhibitor therapy response prediction in colon cancer. *Cells*. 2021 Nov 1;10(11).
83. Zhou ZH, Ji CD, Zhu J, Xiao HL, Zhao H Bin, Cui YH, et al. The prognostic value and pathobiological significance of Glasgow microenvironment score in gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2017 May 1;143(5):883–94.
84. Zhang D, He W, Wu C, Tan Y, He Y, Xu B, et al. Scoring system for tumor-infiltrating lymphocytes and its prognostic value for gastric cancer. *Front Immunol*. 2019;10(JAN).
85. Groen-Van Schooten TS, Franco Fernandez R, Van Grieken NCT, Bos EN, Seidel J, Saris J, et al. Mapping the complexity and diversity of tertiary lymphoid structures in primary and peritoneal metastatic gastric cancer. *J Immunother Cancer*. 2024 Jul 1;12(7).
86. Xue C, Du Y, Li Y, Xu H, Zhu Z. Tumor budding as a predictor for prognosis and therapeutic response in gastric cancer: A mini review. Vol. 12, *Frontiers in Oncology*. Frontiers Media S.A.; 2023.
87. Smit MA, van Pelt GW, Terpstra V, Putter H, Tollenaar RAEM, Mesker WE, et al. Tumour-stroma ratio outperforms tumour budding as biomarker in colon cancer: a cohort study. *Int J Colorectal Dis*. 2021 Dec 1;36(12):2729–37.
88. Muhar AM, Laksmi LI, Lubis NS. Relationship of HER2 with age, gender, location of the tumor, and tumor budding in colorectal adenocarcinoma at H. Adam Malik General Hospital, Medan, Indonesia. *Bali Medical Journal*. 2023 Nov 8;12(3):3187–91.
89. Elkady N, Allam DM. The Role of Galectin3, Tubulin $\beta$ , and Maspin in Promoting Tumor Budding in Colorectal Carcinoma and Their Clinical Implications. *Applied Immunohistochemistry and Molecular Morphology*. 2024;32(3).
90. Zhu Y, Zhou Y, Zhang W, Xue L, Li Y, Jiang J, et al. Value of quantitative dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted magnetic resonance imaging in predicting extramural venous invasion in locally advanced gastric cancer and prognostic significance. *Quant Imaging Med Surg*. 2021 Jan 1;11(1):328–40.

## 8. ÖZGEÇMİŞ

### I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Diğdem KURUKAFA

Doğum Yeri ve Tarihi:

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

Medeni Durumu: Bekar

İletişim Adresi:

İletişim Telefonu:

Yabancı dili: İngilizce

### II- Eğitimi

Tıbbi Patoloji Uzmanlık Eğitimi: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Bölümü, Araştırma Görevlisi (2020-2025)

Tıp Fakültesi Eğitimi: Malatya İnönü Üniversitesi (2013-2019)

Lise Eğitimi: Doğanşehir Anadolu Lisesi (2008-2012)

İlkokul Eğitimi: Polat Vaiz Şahin İlköğretim Okulu (2000-2008)

### III- Ünvanlar

Tıp Doktoru (2019)

### IV- Mesleki Deneyim

Tıbbi Patoloji Uzmanlık Eğitimi: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Tıbbi Patoloji Bölümü, Araştırma Görevlisi (Haziran 2020- Devam ediyor)

T.C Sağlık Bakanlığı Bursa Şehir Hastanesi, Tabip (2019)

### V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Ankara Patoloji Derneği

Avrupa Patoloji Derneği (European Society of Pathology)

### VI- Bilimsel Çalışmalar

1. Diğdem Kurukafa, Çiğdem Irkkan, Esmâ Altay. “İnvaziv Lobüler Karsinomda Tümör İnfiltrat Eden Lenfositler (TIL)’in Önemi” Poster Başlı Sözlü Sunumu (PBS-115), 32. Ulusal Patoloji Kongresi, 2023

2. Diğdem Kurukafa, Fisun Ardiç Yükrük. “Kemik ve Yumuşak Doku Tümörlerinde İğne Biyopsi ile Rezeksiyon Materyalinin Histopatolojik Olarak Karşılaştırılması: Tek Merkez Deneyimi” Sözlü Sunum (PSS-013), 31. Ulusal Patoloji kongresi, 2022
3. Diğdem Kurukafa, Mehmet Doğan. “Enteropati ilişkili T Hücreli Lenfoma (EİTL): Olgu Sunumu” E-poster Sunumu (EP-245), 31. Ulusal Patoloji Kongresi, 2022
4. Kurukafa D, Güven A.N, Öztürk M.B, Hacıevliyagil S.S. “Dil Kanseri ve Metakron Akciğer Kanseri” Türk Toraks Derneği 22. Yıllık Kongresi Bildiri Kitabı, 2019
5. Kurukafa, D., Köse, E., Parlakpınar, H., Özhan, O., & Yaşar, Ş. “Investigation of the effects of isorhamnetin on motor function, sedation and analgesia in the diabeticrats”, Neuroendocrinology:107, pp. 37-38, (TÜBİTAK 2209 Projesi), 2018

## **VII- Diğer Bilgiler**

Sertifikalar ve Yeterlilik Belgeleri:

XIII. Geleneksel Sitoloji Çalıştayı-Dijital Sitoloji IV, Sitopatoloji Derneği, Patoloji Dernekleri Federasyonu, 2024

Patoloji Kış Okulu (PAKO), Ankara Patoloji Derneği, 2024

Akciğer Patolojisindeki Temel Konulara Yaklaşım Kursu 2024, Patoloji Dernekleri Federasyonu-Pulmoner Patoloji Çalışma Grubu, 2024

Sitopatolojisi ve Histopatolojisi ile Tiroid Çalıştayı Kursu, Sitopatoloji Derneği, 2024

İnflamatuvar Dermatitler Kursu, Patoloji Dernekleri Federasyonu-Dermatopatoloji Çalışma Grubu, Anadolu Patoloji Derneği, 2024

Patoloji Kış Okulu (PAKO), Ankara Patoloji Derneği, 2023

XII. Geleneksel Sitoloji Çalıştayı: Dijital Sitoloji III, Sitopatoloji Derneği, Patoloji Dernekleri Federasyonu, 2023

Karaciğer Patolojisi Kursu, Çukurova Patoloji Derneği-Hepatopankreatobiliyer sistem Çalışma grubu, 2023

Biyopsiden Rapora Kemik Patolojisine Yaklaşım Kursu, Patoloji Dernekleri Federasyonu,2023

31.Ulusal Patoloji Kongresi, Patoloji Dernekleri Federasyonu ve Ege Patoloji Derneği 2022

Patoloji Kış Okulu (PAKO), Ankara Patoloji Derneği, 2022

Pediyatrik Solid Tümörler Kursu, Patoloji Dernekleri Federasyonu, Ankara Patoloji Derneği, 2022

Patoloji Kış Okulu (PAKO), Ankara Patoloji Derneği, 2021

## 9. EKLER

### Ek-1. Tez Konusu Onay Formu

#### TEZ KONUSU ONAY FORMU (V.3)

|                                                                                    |                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Uzmanlık Öğrencisinin<br/>Adı Soyadı:</b><br><b>Telefon:</b><br><b>E-Posta:</b> | <b>Diğdem KURUKAFA</b>                                                                 |
| <b>Uzmanlık Dalı:</b>                                                              | <b>Tıbbi Patoloji</b>                                                                  |
| <b>Eğitim Kurumu:</b>                                                              | <b>SBÜ Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve<br/>Araştırma Hastanesi</b> |
| <b>Uzmanlık Eğitimine<br/>Başlama Tarihi:</b>                                      | <b>11.06.2020</b>                                                                      |
| <b>Uzmanlık Eğitimini<br/>Bitirme Tarihi:</b>                                      | <b>11.12.2024</b>                                                                      |
| <b>Program Yöneticisinin<br/>Adı Soyadı:</b>                                       | <b>Prof. Dr. Sibel YENİDÜNYA</b>                                                       |
| <b>Tez Danışmanının<br/>Adı Soyadı:</b><br><b>Telefon:</b><br><b>E-Posta:</b>      | <b>Doç. Dr. Fatma MARKOÇ</b>                                                           |

#### \*Araştırma/Tez Konusu (Study Title)

Mide Adenokarsinomlarında Maspin İmmün Ekspresyonunun Histomorfolojik Bulgular ve Prognostik Parametreler ile İlişkisi

#### 1- Araştırma Sorusu (Research problem)

Mide adenokarsinomları toplumda çok sık görülmesine rağmen tedavi seçeneklerimiz hala sınırlıdır. Bunun yanı sıra aynı patolojik evredeki farklı hastaların seyrinde beklenmedik erken nükslerle veya ölümlerle karşı karşıya kalmaktayız. Bu durum bizleri mide adenokarsinomlarında yeni prognostik ve prediktif parametreler için araştırmaya yönlendirmektedir.

Tümör süpresör protein olarak bilinen Maspinin bazı çalışmalarda anjiogenezi ve tümör hücrelerinin invazyonunu kolaylaştırdığı ileri sürülmüştür.

Mide adenokarsinomlarında immünohistokimyasal olarak sitoplazmik ve/veya nükleer Maspin ekspresyonunun histomorfolojik bulgular ile ilişkisi prognozu öngörecektir bir bilgi verir mi?

Mide adenokarsinomlarında TNM evrelendirme sistemine alternatif, prognostik bir histopatolojik parametre bulabilir miyiz?

### 3- Araştırma amacı (Objectives)

Mide kanserleri; dünyada en yaygın beşinci kanser olup ölüm nedenleri arasında dördüncü sırada yer alan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Hastalarda multidisipliner yaklaşımla tanı ve tedavi kararı verilmektedir. Mide kanseri tanısı alan hastalarda, tedavi ve prognozu belirlemek için uluslararası kabul görmüş TNM evrelendirme sistemi kullanılmaktadır. Erken evre mide kanserlerinde cerrahi tedavi yapılmaktadır. İleri evre mide kanserinde ise neoadjuvan ve/veya adjuvan kemoradyoterapi, hedefe yönelik tedavi ve immünoterapi tedaviye eklenebilmektedir. Erken evrede belirgin semptomlar göstermediği için genellikle ileri evrelerde tanı alan birçok hastanın, gelişmekte olan tedavi seçeneklerine rağmen hala 5 yıllık sağkalım oranı %30'un altındadır. Ayrıca aynı evredeki hastalarda farklı tedavi yanıtları ve erken evre hastalarda kısa dönemde beklenmedik nüksler ile karşılaşmaktadır. Bu durum kabul görmüş TNM evreleme sistemi ve histolojik tip dışında yeni prediktif ve prognostik belirteçlere ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Mide adenokarsinomlarında karşılaşılan prognostik belirteçler ve tedavi direnci gibi sorunlara çözüm bulmak için öncelikle tümör patogenezinin anlaşılması gerekmektedir. Bu alandaki bilimsel çalışmalar ile mide adenokarsinomlarında yeni moleküler ve histomorfolojik sınıflamalar ortaya çıkmış ve aslında mide kanserlerinin, çeşitli moleküler, hücresel ve enfeksiyöz süreçlere dayalı kompleks ve heterojen bir etyopatogeneze sahip olduğu gösterilmiştir. Bu bağlamda tümör progresyonu ve tedavi yanıtını öngören yeni immün belirteçler üzerine çalışmalar artmıştır. Son çalışmalarda, kolay ulaşılabilir ve hızlı değerlendirilebilir olması nedeniyle tümör stroma oranı, tümör infiltre eden lenfosit oranı ve tümör tomurcuklanması gibi histomorfolojik özelliklerin prognozla ilişkisi üzerinde durulmuştur. Tümör mikroçevresi ve epitelyal mezenchimal geçiş ile ilişkili bu parametrelerin mide ve kolon başta olmak üzere birçok organdaki tümör prognozu ile ilişkili olduğu kanıtlanmıştır. Ancak dünya genelinde kabul görüp uygulamaya geçilmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Maspin (Mammary Serine Protease Inhibitor) ilk olarak 1994'te normal meme dokusu ve meme kanser hücrelerinde tanımlanmış bir serin proteaz inhibitörüdür. İnsanda kromozom 18q21.3-q23 üzerindeki SERPIN-B5 geni tarafından kodlanan Maspin bir tümör süpresör proteindir. Birçok çalışmada maspin ekspresyonundaki artışın iyi prognoz ile, maspin ekspresyon kaybının ise artmış anjiogenez, metastaz gibi kötü prognoz ile ilişkisi gösterilmiştir. Ancak son yıllardaki çalışmalarda, maspinin dokuya spesifik olarak davrandığı ve hücredeki lokalizasyonuna göre tümör patogenezinde farklı etkilere neden olduğu ileri sürülmüştür.

Akiyama ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, normal mide epitelinde ve intestinal metaplazide artmış maspin ekspresyonunun, displazide azaldığını ve paradoksal olarak adenokarsinomda arttığını tespit etmişlerdir. Sakabe ve arkadaşlarının meme kanserlerinde yaptığı çalışmada ise artmış sitoplazmik maspin immün ekspresyonunun epitelyal mezenkimal geçişi kolaylaştırarak tümörün daha agresif davranışına izin verdiğini göstermiştir.

Bu çalışmanın özgün değeri, mide adenokarsinomlarında maspinin hücre lokalizasyonuna göre immün ekspresyon paterninin, güncel tümör histomorfolojik özellikleri ve prognostik parametreleri ile karşılaştırıldığı geniş bir vaka serisinde incelenmesidir.

#### **4- Hipotez (Hypothesis)**

Çalışmamızda araştıracağımız Maspin immün ekspresyonunun, tümör tomurcuklanmasının çok olduğu tümör periferinde artmış sitoplazmik ekspresyon göstermesini bekliyoruz. Ayrıca aynı evredeki hastalarda maspin ekspresyonunun prognoz ile ilişkili bir biyobelirteç olduğunu kanıtlamayı amaçlıyoruz. Maspin immün ekspresyonu ile diğer prognostik faktörleri karşılaştırarak maspinin prediktif ve prognostik gücünü ortaya koyan sonuç elde edeceğimizi düşünüyoruz.

#### **5- Araştırma türü/tasarım (Study Design)**

Çalışmamız prospektif, analitik ve kesitsel bir çalışma olarak dizayn edilmiştir.

#### **6- Araştırma yeri (Study Setting/ Location)**

Tek Merkez/ Dr Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji SUAM Tıbbi Patoloji Kliniği

### 7- Araştırmaya katılanlar/denekler (Study Population)

Dahil etme kriterleri;

- Çalışmamızda Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji SUAM Tıbbi Patoloji Kliniği'nde 1 Ocak 2015-1 Ocak 2022 tarihleri arasında mide adenokarsinom tanısı almış total ve subtotal gastrektomi yapılan olgu.
- 18 yaşından büyük olgular
- Adjuvan tedavi alan olgular
- Demografik ve hastalığın seyri ile ilgili klinik bilgilerine ulaşılan olgular

Hariç tutma kriterleri;

- Parafin bloklarına ve kayıtlarına ulaşılamayan olgular
- Neoadjuvan tedavi alan olgular
- İnoperabl mide adenokarsinomu olan olgular
- 18 yaşından küçük olgular

### 8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome)

Birincil değişken; mide adenokarsinomlarında maspin immün ekspresyonu

İkincil değişken;

-Patolojik veriler: TNM evresi, histomorfolojik bulgular ve prognoz ile maspin ekspresyonunun karşılaştırılması

-Klinik veriler: hastanın yaşı, cinsiyeti, tümörün boyutu, uzak metastaz varlığı, sağ kalım

### 9- Araştırma Süreçleri (Study procedures)

Arşivden çıkarılan preparatlar, 2019 DSÖ sindirim sistemi tümörleri sınıflandırması ve AJCC TNM evreleme sistemine göre değerlendirilecektir. Tümör invazyon derinliği, lenf nodu metastazı, histolojik tip ve derecesi, lenfovasküler invazyon varlığı tekrar değerlendirilecektir. Ek olarak tümör tomurcuklanması, tümör stroma oranı ve tümör infiltrate eden lenfosit oranı değerlendirilecektir.

Araştırmaya dahil edilen hastalara ait tanı anındaki yaş, cinsiyet, tümörün boyutu ve tanı anında metastaz varlığı not edilecektir.

Olguların seçilen bloklarından elde edilen 4 µm'lik kesitler, polyl-Lysin'li lamlara Maspın immünohistokimyasal antikorları uygulanarak ekspresyon varlığı ve paterni ışık mikroskobu ile değerlendirilecektir. Mide tümörleri heterojenite gösterdikleri için çalışmada TMA(tissue micro array) tercih edilmeyecektir.

Tüm bu parametreler değerlendirilerek gruplar arasında karşılaştırma yapılacaktır. Gerekli istatistiksel yöntemler uygulanarak değerlendirilecektir.

#### **10- Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power)**

Bu çalışmada yaklaşık 400 hasta belirlenmiştir. Çalışmadaki son hasta sayısı çalışma sırasında dışlama kriterleri ile çalışmaya uygun olmayan hastalar çıkarıldıktan sonra belirlenecektir.

#### **11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods)**

Elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Windows 16.0 paket programı kullanılarak yapılacaktır. Karşılaştırmak için Kruskal-Wallis test, Ki-kare, Man Withney U test ve Sperman korelasyonu testi uygun olduğu şekilde uygulanacaktır. Tanımlayıcı istatistik yöntemlerinin (ortalama, standart sapma) normal dağılımını değerlendirmek için Kolmogorov Smirnov testi ve Skewness-Kurtosis testi kullanılacaktır. P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilecektir.

#### **12- Etik Öngörü (Ethical Considerations)**

Çalışmamız, Helsinki deklarasyonu ve denek araştırma etik kuralları ile çelişmemekte ve İyi Klinik Uygulama (Good Clinical Practice) ilkelerine de uygundur.

#### **13- Anahtar kelimeler (Keywords)**

Mide adenokarsinomu, Maspın, prognoz

## Ek-2. Etik Kurul Onay Belgesi

### KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

|                                  |                                                                                                                        |
|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI            | Mide Adenokarsinomlarında Maspin İmmün Ekspresyonunun Histomorfolojik Bulgular ve Prognostik Parametreler ile İlişkisi |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU |                                                                                                                        |

|                             |                  |                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ETİK KURUL BİLGİLERİ</b> | ETİK KURULUN ADI | SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ DR. ABDURAHMAN YURTARSLAN ONKOLOJİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU                                                                                |
|                             | AÇIK ADRESİ:     | T.C Sağlık Bakanlığı İl Sağlık Müdürlüğü Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman YURTARSLAN Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mehmet Akif Ersoy Mahallesi 13. Cadde No:56 Yenimahalle-06200/ANKARA |
|                             | TELEFON          | 0 312 336 09 09 / 3220                                                                                                                                                                                               |
|                             | FAKS             |                                                                                                                                                                                                                      |
|                             | E-POSTA          | etikkurulonkoloji@gmail.com                                                                                                                                                                                          |

BAŞVURU BİLGİLERİ

|                                                                                           |                                                                                |                                          |                                    |                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|
| KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI                                         | Prof. Dr. Sibel YENİDÜNYA                                                      |                                          |                                    |                                       |
| KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI                                         | Tıbbi Patoloji                                                                 |                                          |                                    |                                       |
| KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ                                       | Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji SUAM                                 |                                          |                                    |                                       |
| VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI                                                     |                                                                                |                                          |                                    |                                       |
| DESTEKLEYİCİ                                                                              |                                                                                |                                          |                                    |                                       |
| PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI<br>(TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için) |                                                                                |                                          |                                    |                                       |
| DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ                                                          |                                                                                |                                          |                                    |                                       |
| ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ                                                                 | FAZ 1                                                                          | <input type="checkbox"/>                 |                                    |                                       |
|                                                                                           | FAZ 2                                                                          | <input type="checkbox"/>                 |                                    |                                       |
|                                                                                           | FAZ 3                                                                          | <input type="checkbox"/>                 |                                    |                                       |
|                                                                                           | FAZ 4                                                                          | <input type="checkbox"/>                 |                                    |                                       |
|                                                                                           | Gözlemsel ilaç çalışması                                                       | <input type="checkbox"/>                 |                                    |                                       |
|                                                                                           | Tıbbi cihaz klinik araştırması                                                 | <input type="checkbox"/>                 |                                    |                                       |
|                                                                                           | İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları | <input type="checkbox"/>                 |                                    |                                       |
|                                                                                           | İlaç dışı klinik araştırma                                                     | <input type="checkbox"/>                 |                                    |                                       |
| Diğer ise belirtiniz                                                                      |                                                                                |                                          |                                    |                                       |
| ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER                                                             | TEK MERKEZ<br><input type="checkbox"/>                                         | ÇOK MERKEZLİ<br><input type="checkbox"/> | ULUSAL<br><input type="checkbox"/> | ULUSLARARASI <input type="checkbox"/> |

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

**KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

|                                  |                                                                                                                        |
|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI            | Mide Adenokarsinomlarında Maspin İmmün Ekspresyonunun Histomorfolojik Bulgular ve Prognostik Parametreler ile İlişkisi |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU |                                                                                                                        |

| DEĞERLENDİRİLEN BELGELER                                                                                                                                           | Belge Adı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Tarihi                                                                                                 | Versiyon Numarası                     | Dili                                       |                                    |                                       |                                       |      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|------|
|                                                                                                                                                                    | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 16.05.2023                                                                                             | 0                                     | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/>        |                                       |      |
|                                                                                                                                                                    | BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 31.05.2023                                                                                             | 1                                     | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/>        |                                       |      |
|                                                                                                                                                                    | OLGU RAPOR FORMU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                        |                                       | Türkçe <input type="checkbox"/>            | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/>        |                                       |      |
|                                                                                                                                                                    | ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                        |                                       | Türkçe <input type="checkbox"/>            | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/>        |                                       |      |
| DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER                                                                                                                                     | Belge Adı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Açıklama                                                                                               |                                       |                                            |                                    |                                       |                                       |      |
|                                                                                                                                                                    | ŞİGORTA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <input type="checkbox"/>                                                                               |                                       |                                            |                                    |                                       |                                       |      |
|                                                                                                                                                                    | ARAŞTIRMA BÜTÇESİ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <input checked="" type="checkbox"/>                                                                    | 31.05.2023 sayılı ve imzalı           |                                            |                                    |                                       |                                       |      |
|                                                                                                                                                                    | BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <input type="checkbox"/>                                                                               |                                       |                                            |                                    |                                       |                                       |      |
|                                                                                                                                                                    | İLAN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <input type="checkbox"/>                                                                               |                                       |                                            |                                    |                                       |                                       |      |
|                                                                                                                                                                    | YILLIK BİLDİRİM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <input type="checkbox"/>                                                                               |                                       |                                            |                                    |                                       |                                       |      |
|                                                                                                                                                                    | SONUÇ RAPORU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <input type="checkbox"/>                                                                               |                                       |                                            |                                    |                                       |                                       |      |
|                                                                                                                                                                    | GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <input type="checkbox"/>                                                                               |                                       |                                            |                                    |                                       |                                       |      |
| KARAR BİLGİLERİ                                                                                                                                                    | <b>Karar No: 2023-05/227</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                        | <b>Tarih: 07.06.2023</b>              |                                            |                                    |                                       |                                       |      |
|                                                                                                                                                                    | Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.<br>İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir. |                                                                                                        |                                       |                                            |                                    |                                       |                                       |      |
| T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                        |                                       |                                            |                                    |                                       |                                       |      |
| <b>ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI</b>                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu |                                       |                                            |                                    |                                       |                                       |      |
| <b>BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:</b>                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Prof. Dr. Nazan ÇİLEDAĞ GÖKBAYRAK                                                                      |                                       |                                            |                                    |                                       |                                       |      |
| Unvanı/Adı/Soyadı                                                                                                                                                  | Uzmanlık Alanı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Kurumu                                                                                                 | Cinsiyet                              |                                            | Araştırma ile ilişkisi             |                                       | Katılım *                             | İmza |
| Prof. Dr. Nazan ÇİLEDAĞ GÖKBAYRAK                                                                                                                                  | Radyoloji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | SBÜ Ankara Onkoloji SUAM                                                                               | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/>      | E <input type="checkbox"/>         | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/>            |      |
| Prof. Dr. Tolga Reçat AYDOS                                                                                                                                        | Farmakoloji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Bağkent Üniversitesi                                                                                   | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>                 | E <input type="checkbox"/>         | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Prof. Dr. Mustafa ARSLAN                                                                                                                                           | Fizyoloji/Anestezi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Gazi Üniversitesi                                                                                      | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>                 | E <input type="checkbox"/>         | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/>            |      |
| Doç. Dr. Erdem ÖZTÜRK                                                                                                                                              | Üroloji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | SBÜ Ankara Onkoloji SUAM                                                                               | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>                 | E <input type="checkbox"/>         | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Doç. Dr. Merih KIZIL ÇAKAR                                                                                                                                         | Hematoloji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | SBÜ Ankara Onkoloji SUAM                                                                               | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/>      | E <input type="checkbox"/>         | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Doç. Dr. Ayşe OCAK DURAN                                                                                                                                           | Tıbbi Onkoloji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | SBÜ Ankara Onkoloji SUAM                                                                               | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/>      | E <input type="checkbox"/>         | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Doç. Dr. Ebru ATASEVER AKKAŞ                                                                                                                                       | Radyoterapi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | SBÜ Ankara Onkoloji SUAM                                                                               | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/>      | E <input type="checkbox"/>         | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Doç. Dr. Recep ÖZTÜRK                                                                                                                                              | Ortopedi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | SBÜ Ankara Onkoloji SUAM                                                                               | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>                 | E <input type="checkbox"/>         | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/>            |      |
| Uz. Dr. Dilek KALAYCI                                                                                                                                              | Anestezi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | SBÜ Ankara Onkoloji SUAM                                                                               | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/>      | E <input type="checkbox"/>         | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Op. Dr. Hakan BULAK                                                                                                                                                | Genel Cerrahi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | SBÜ Ankara Onkoloji SUAM                                                                               | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>                 | E <input type="checkbox"/>         | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Uz. Dr. Zariye Melde BULUT                                                                                                                                         | Patoloji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | SBÜ Ankara Onkoloji SUAM                                                                               | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/>      | E <input type="checkbox"/>         | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Prof. Dr. F.Nur BARAN AKSAKAL                                                                                                                                      | Halk Sağlığı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Gazi Üniversitesi                                                                                      | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/>      | E <input type="checkbox"/>         | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/>            |      |
| Av. Seda DUR                                                                                                                                                       | Avukat                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Ankara B. Sağlık Md.                                                                                   | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/>      | E <input type="checkbox"/>         | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Sağlık Fizikçisi Ferihan ERTAN                                                                                                                                     | Mühendis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | SBÜ Ankara Onkoloji SUAM                                                                               | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/>      | E <input type="checkbox"/>         | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> |      |

\*:Toplantıda Bulunma

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