



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GAZİOSMANPAŞA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
TIBBİ PATOLOJİ

PROKSİMAL VE DİSTAL YERLEŞİMLİ
MİDE ADENOKARSİNOMLARINDA TÜMÖR TOMURCUKLANMASI,
LENFOSİTİK YANIT VE Cerb-B2 EKSPRESYON
DURUMLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Ahenk Karabacak

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2023



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

GAZİOSMANPAŞA SAğLIK UYGULAMAVE ARAŞTIRMA MERKEZİ

TIBBİ PATOLOJİ

PROKSİMAL VE DİSTAL YERLEŞİMLİ

MİDE ADENOKARSİNOMLARINDA TÜMÖR TOMURCUKLANMASI,

LENFOSİTİK YANIT VE Cerb-B2 EKSPRESYON

DURUMLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Ahenk Karabacak

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Sibel BEKTAŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
RESİM LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. MİDE KANSERİ	3
2.1.1. İnsidans ve Epidemiyoloji	3
2.1.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri	4
2.1.3. Klinik Özellikler	4
2.1.4. Patogenez	4
2.1.5. Makroskopik Özellikler	6
2.1.6. Tümör Lokalizasyonu	6
2.1.7. Histopatolojik Özellikler	7
2.1.8. Histolojik Derece	9

2.1.9. Evreleme.....	9
2.1.10. Histokimyasal ve İmmünohistokimyasal Özellikler	10
2.1.11. Tümör Yayılımı	11
2.1.12. Prognostik Faktörler.....	11
2.1.13. Tedavi.....	12
2.2. TÜMÖR TOMURCUKLANMASI	13
2.3. TÜMÖRÜ İNFİLTRE EDEN LENFOSİTLER.....	15
2.4. Cerb-B2 (HER-2/neu)	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1. ETİK KURUL ONAYI.....	19
3.2. ÇALIŞMA GRUBUNUN TANIMLANMASI VE KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELER	19
3.3. HİSTOMORFOLOJİK DEĞERLENDİRME	19
3.4. İMMÜNHİSTOKİMYASAL YÖNTEM VE DEĞERLENDİRME	21
3.5. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM	22
4. BULGULAR	23
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇLAR	47
7. KAYNAKLAR	48

TEŞEKKÜR

Eğitimimde çok büyük emeği olan, bilgisine hayranlık duyduğum, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan ve bana her konuda sabırla destek olan klinik şefim ve tez danışmanım Prof. Dr. Sibel Bektaş'a çok teşekkür ederim. Çalışma şevkini ve sabrını örnek aldığım, kıymetli katkıları ve yol göstericiliği ile desteğini esirgemeyen Doç. Dr. Elife Kımiloğlu'na, bilgisine ve yaklaşımına saygı duyduğum, gelişimimde katkısı büyük olan hocam Uzm. Dr. Ayşenur İğdem'e, beraber çalışma fırsatı bulduğum ve tecrübelerinden faydalandığım Prof. Dr. Dilaver Demirel'e ve birlikte çalıştığımız süreçte tecrübesinden istifade ettiğim Uzm. Dr. Zehra Şahin'e teşekkürlerimi sunarım. Tezime katkılarından dolayı Doç. Dr. Emine Yıldırım'a teşekkür ederim.

Asistanlığın ilk gününden itibaren her şeyi beraber öğrendiğim ve her zorluğu beraber aşmaya çalıştığım Dr. Ayşegül Oymak'a, aynı çatı altında çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, bana kelimenin tam manasıyla her konuda destek olan, tanıdığım için kendimi şanslı hissettiğim asistan arkadaşlarım Dr. Ayşe Kendir ve Dr. Fadile Demir'e candan teşekkür ederim. Kısa bir süre çalıştığım değerli asistan arkadaşlarım Dr. Nuray Doğan ve Dr. Batuhan Taşcı'ya teşekkür ederim.

Kendilerinden çok şey öğrendiğim ve her zaman destek gördüğüm sevgili kıdemlilerim Uzm. Dr. Neslihan Komut, Uzm. Dr. İrem Yanık ve Uzm. Dr. Pelin Akbaş'a, bilgisi ve yardımseverliği ile bana çok büyük katkısı olan Uzm. Dr. Özgecan Gündoğar'a ve çok teşekkür ederim.

Duasını, duyduğu gururu ve desteğini her zaman bana hissettiren canım Esen teyzeme; yoğun çalışma sürecinde hayatımı kolaylaştıran, her zaman yardımını ve sevgisini hissettiğim, hayatı paylaştığım sevgili eşim Onur'a; beni her koşulda destekleyen, bugüne gelmemde büyük emekleri olan, varlıkları ve sınırsız sevgileriyle beni güçlü, mutlu ve huzurlu kılan canım anneme ve canım babama ve son olarak tezimin hazırlanması sürecinde tarifsiz bir desteği olan, hem akademik hem de manevi olarak yardımını hiç esirgemeyen, hayattaki en büyük şansım biricik abim Saygın Karagülle'ye ayrıca sonsuz teşekkür ederim.

KISALTMALAR

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

CAP: Collage of American Pathologist

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EMT: Epitelyal mezenkimal transizyon

H&E: Hematoksilen & Eosin

EBV: Epstein-Barr virüsü

EGFR: İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü

ISH: İn Situ Hibridizasyon

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

JGCA: Japon Gastric Cancer Association

KRK: Kolorektal kanser

TIL: Tümörü infiltre eden lenfositler

TT: Tümör tomurcuklanması

LVI: Lenfovasküler invazyon

PNİ: Perinöral invazyon

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1: Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (AJCC) tarafından 2017 yılında hazırlanan mide kanserine ait 8. TNM evreleme sistemi

Tablo 2.2: Tümör Tomurcuklanmasının Derecelendirilmesi

Tablo 2.3: TIL Skorlamasının Değerlendirilmesi

Tablo 4.1: Klinik Değişkenlere İlişkin Tanımlayıcı Bulgular

Tablo 4.2: Histopatolojik Değişkenlere İlişkin Tanımlayıcı Bulgular

Tablo 4.3: Tümör Lokalizasyonu ile Klinik Değişkenlerin İlişkisi

Tablo 4.4: Tümör Lokalizasyonu ile Cinsiyet ve Histopatolojik Değişkenlerin İlişkisi

Tablo 4.5: Tümör Tomurcuklanması ile Cinsiyet ve Histopatolojik Değişkenlerin İlişkisi

Tablo 4.6: Tümör Tomurcuklanması ile Klinik Değişkenlerin İlişkisi

Tablo 4.7: TIL Skoru ile Cinsiyet ve Histopatolojik Değişkenlerin İlişkisi

Tablo 4.8: TIL Skoru ile Klinik Değişkenlerin İlişkisi

Tablo 4.9: Cerb-B2 Ekspresyon Durumu ile Cinsiyet ve Histopatolojik Değişkenlerin İlişkisi

Tablo 4.10: Cerb-B2 Ekspresyon Durumu ile Klinik Değişkenlerin İlişkisi

Tablo 4.11: Sağkalım Durumu ile Cinsiyet ve Histopatolojik Değişkenlerin İlişkisi

Tablo 4.12: Sağkalım Durumu ile Klinik Değişkenlerin İlişkisi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 4.1: Tümörlerin Lokalizasyona Göre Dağılımı

Şekil 4.2: Tümör Lokalizasyonu ve Lauren Tip İlişkisi

RESİM LİSTESİ

RESİM A: Mide adenokarsinomu (H&E x100)

RESİM B: Adenokarsinomda skor +3 Cerb-B2 ekspresyonu (DAB x200)

RESİM C: Düşük TIL yanıtı gösteren mide adenokarsinomu (H&E x100)

RESİM D: Yüksek TIL yanıtı gösteren mide adenokarsinomu (H&E x100)

RESİM E: Mide adenokarsinomunda düşük TT (H&E x200)

RESİM F: Mide adenokarsinomunda yüksek TT (H&E x200)

ÖZET

Amaç: Mide kanserinin görülme sıklığı yıllar içinde düşme eğiliminde olmasına rağmen hala dünya çapında en sık görülen malignitelerden biridir. Literatürde bazı çalışmalarda tümör lokalizasyonunun prognozu öngörmeye önemli olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada, 140 mide adenokarsinomu olgusu proksimal ve distal yerleşime göre gruplandırılarak, tümör tomurcuklanması, tümörü infiltre eden lenfosit (TIL) skoru ve Cerb-B2 ekspresyon durumu başta olmak üzere histopatolojik parametreler açısından karşılaştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, gastrik adenokarsinom tanısı ile gastrektomi yapılan 140 olgu dahil edildi. Lokalizasyona göre proksimal ve distal yerleşimli olarak iki tümör grubu oluşturuldu. Olgulara ait tüm lamlar histopatolojik tanı, diferansiyasyon derecesi, tümör tomurcuklanmasının varlığı ve skoru, TIL skoru, Cerb-B2 ekspresyonu, invazyon derinliği, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, patolojik evre ve lenf nodu metastazı açısından yeniden değerlendirildi. Olgulara ait yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu, hastalıksız sağkalım, genel sağkalım, sağkalım durumu ve tümör boyutu bilgileri patoloji raporları ve hastane elektronik bilgi sisteminden edinildi. Bulgular proksimal ve distal yerleşimli tümör grubu arasında farklılık açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Proksimal ve distal yerleşimli tümörler karşılaştırıldığında Lauren intestinal tip histoloji ve histolojik derece açısından anlamlı fark saptandı ($p<0,05$); yaş, cinsiyet, tümör boyutu, TIL skoru, tümör tomurcuklanması, Cerb-B2 ekspresyon durumu, invazyon derinliği, lenfovasküler ve perinöral invazyon varlığı, metastatik lenf nodu durumu, genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Lokalizasyondan bağımsız olarak TIL skoru ile tümör invazyon derinliği ve lenf nodu metastazı durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p<0,05$).

Sonuç: Çalışmamızda proksimal lokalizasyonlu mide tümörleri ile Lauren intestinal tip histoloji ve iyi diferansiyasyon ilişkili bulunmuş olup literatür ile uyumludur. Lokalizasyondan bağımsız olarak TIL skorunun tümör invazyon derinliği ve lenf nodu metastazı ile ilişkili bulunması TIL parametresinin mide kanserinde prognostik

olarak anlamlı olacağının bir göstergesidir. Bu nedenle patoloji raporlarında TIL skoru belirtilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Adenokarsinom, Proksimal, Distal, Cerb-B2, Tümör Tomurcuklanması, Tümör İnfiltre Lenfosit.

ABSTRACT

Aim: Although the incidence of gastric cancer has shown a decreasing trend over the years, it remains one of the most common malignancies worldwide. Some studies in the literature have reported that tumor localization is important in predicting prognosis. This study aimed to compare 140 cases of gastric adenocarcinoma grouped by proximal and distal location in terms of histopathological parameters, including tumor budding, tumor infiltrating lymphocytes (TIL) score, and Cerb-B2 expression status.

Materials and Methods: The study included 140 cases who underwent gastrectomy with a diagnosis of gastric adenocarcinoma. Two tumor groups were formed based on localization: proximal and distal. All slides of the cases were reevaluated for histopathological diagnosis, degree of differentiation, presence and score of tumor budding, depth of invasion, lymphovascular invasion, perineural invasion, TIL score, Cerb-B2 expression, pathological stage, and lymph node metastasis. Information about age, gender, tumor localization, disease-free survival, overall survival, survival status, and tumor size of the cases was obtained from pathology reports and the hospital electronic information system. The findings were compared between the proximal and distal tumor groups.

Results: When comparing proximal and distal tumors, significant differences were found in Lauren type and histological grade ($p < 0.05$). There were no significant differences between the two groups in terms of age, gender, tumor size, TIL score, tumor budding, Cerb-B2 expression status, depth of invasion, presence of lymphovascular and perineural invasion, metastatic lymph node status, overall survival, and disease-free survival ($p > 0.05$). Regardless of localization, a statistically significant relationship was found between the TIL score infiltrating the tumor and depth of invasion and lymph node metastasis status ($p < 0.05$).

Conclusion: Our study found an association between proximal localization of gastric tumors and Lauren intestinal type histology and well differentiation, consistent with the literature. The significant relationship between TIL score, tumor invasion depth, and lymph node metastasis, regardless of localization, indicates the prognostic

significance of the TIL parameter in gastric cancer. Therefore, pathology reports should include TIL score.

Keywords: Adenocarcinoma, Proximal, Distal, Cerb-B2, Tumor Budding, Tumor Infiltrating Lymphocytes.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gastrik mukozanın glandüler farklılaşma gösteren malign neoplazmi olan mide adenokarsinomu dünyada kanser kaynaklı ölüm nedenlerinde üçüncü sırada yer almaktadır (1). Ülkemizde ise kadınlarda altıncı, erkeklerde beşinci sırada görülür. Kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonra ikinci sıradadır (2). Dünya nüfusunun yaklaşık yarısının enfekte olduğu bilinen *Helicobacter Pylori* (H.Pilori) enfeksiyonu, mide kanseri gelişimindeki en önemli patojenik faktördür.

Mide kanserleri lokalizasyona göre proksimal ve distal olmak üzere ikiye ayrılır. Kardia, fundus ve gastroözofagial bileşke yerleşimli tümörler proksimal, korpus, antrum ve pilor yerleşimli tümörler ise distal mide kanseri olarak sınıflandırılmıştır (1). Literatürde, mide kanserinin epidemiyolojik, etiyolojik, histopatolojik ve klinik özellikler bakımından tümör lokalizasyonu ile ilişkili olduğunu ve tedavi seçeneklerinin farklı sonuçlar yaratabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (3). Proksimal mide kanserinin daha kötü prognozlu olması, uygulanan farklı cerrahi yaklaşımlara, nispeten daha az cerrahi kür oranına bağlanmıştır, tümörün biyolojik davranışı ile direkt ilişkili olduğu gösterilememiştir (4). Bu konuda daha fazla bilimsel araştırmaya ihtiyaç vardır.

Tümör tomurcuklanması, günümüzde en bilinen hali ile kolorektal kanserler (KRK) üzerinde tanımlanan ve 1950-1960'larda yapılan birçok çalışmada özofagus, akciğer, ampulla, pankreas, larinks ve meme olmak üzere birçok kanserde prognoz ile arasındaki ilişki gösterilen, mide kanserinde henüz standardize edilmemiş bir antitedir. Son yıllarda literatürde, mide kanserinde tümör tomurcuklanması ve sağkalım arasındaki ilişkiyi ortaya koyan çalışmalar mevcuttur (5). Kolorektal tümörlerde olduğu gibi, tümör tomurcuklanmasının mide kanserindeki prognostik değerinin kanıtlanması, tedavi seçeneklerinin belirlenmesi ve prognozun öngörülmesine katkı sağlayacaktır.

Konağın antitümör yanıtının bir göstergesi olan tümörü infiltrate eden lenfositler (TIL), tümör mikroçevresinin çok önemli bir bileşenidir. Over, meme, KRK gibi bazı solid tümörlerde aktif kanser immünoterapisinde önemli bir role

sahiptir. Mide kanserinde yapılan birkaç çalışma, tümör infiltre edici lenfositlerin, tedavide hasta seçimini yönlendirebileceğini öne sürmüştür. Bu, günlük patolojik tanıda TIL değerlendirmesinin daha önemli hale geleceğini düşündürmektedir (6).

Dünyada ve ülkemizde mide kanserlerinde Cerb-B2 pozitifliği %7-34 gibi değişen oranlardadır (7). Cerb-B2 pozitifliğinin mide kanserlerindeki prognostik önemi halen tartışmalıdır. İmmünohistokimyasal olarak veya in situ hibridizasyon yöntemleri uygulanarak pozitiflik saptanan hastalara trastuzumab verilmekte ve olumlu sonuçlar elde edilmektedir. Bu nedenle mide kanseri olgularında Cerb-B2 pozitifliğinin saptanması, prognostik önemi dışında, hedefe yönelik tedavi açısından da önemlidir (8).

Mide kanserinde günümüzdeki en önemli prognostik parametre tümör invazyon durumu (T), lenf nodu tutulumu (N) ve uzak organ metastazı (M) varlığına göre değerlendirilen tümör evrelemesidir. Ancak aynı evredeki hastaların farklı klinik seyri nedeniyle sağkalımı tahmin etmede yardımcı olabilecek yeni parametreler için arayış sürmektedir. Aynı zamanda tedavide yer alabilecek yeni biyolojik ve moleküler ajanlar için çalışmalar yapılmaktadır. Prognoz ve sağkalımı öngörmede yardımcı olabilecek, kolayca uygulanabilir temel histomorfolojik faktörlere de ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada, 140 mide adenokarsinomu olgusu proksimal ve distal yerleşime göre gruplandırılarak, tümör tomurcuklanması, TIL skoru ve Cerb-B2 ekspresyon durumu başta olmak üzere histopatolojik parametreler açısından karşılaştırmak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MİDE KANSERİ

Mide kanserlerinin %90'dan fazlasını oluşturan mide adenokarsinomu gastrik mukozanın glandüler farklılaşma gösteren malign epitelyal neoplazmidir. Mide adenokarsinomları midenin herhangi bir bölümünde gelişebilir. Proksimal yerleşimli tümörler, orta noktası gastroözofagial bileşkeye 2 cm'den daha uzaksa gastroözofagial bileşkeyi içerse dahi gastrik sınıflamaya dahil edilir (1).

2.1.1. İnsidans ve Epidemiyoloji

Mide kanseri tüm kanserler arasında 5.sırada, dünyada kansere bağlı ölüm nedenlerinde üçüncü sıradadır (1). Sağlık Bakanlığı Kanser Daire Başkanlığı'nın ve T.C Halk Sağlığı Kurumu'nun kanser epidemiyolojisi verilerine göre, ülkemizde kadınlarda altıncı, erkeklerde beşinci sırada görülür. Kansere bağlı ölümlerde ise akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer alır (2).

Mide kanserine yatkınlık yaratan hastalıkların tedavi yöntemlerinin gelişmesi, beslenme alışkanlıklarının değişmesi, H. pilori enfeksiyonunda azalma, yiyeceklerin taze tutulması ve soğutma sistemlerinin gelişimi, obeziteyle ve sigara kullanımıyla mücadele konusunda bilincin artması gibi sebeplerle insidansında azalma görülse de 2020'de 1 milyondan fazla yeni mide kanseri vakası tespit edilmiştir ve yaklaşık 769.000 ölüme neden olmuştur (9).

Dünya nüfusunun yaklaşık yarısı H.pilori ile enfektedir ve H.pilori'nin bölgesel dağılımı mide kanseri insidansı ile orantılıdır. Yüksek insidans görülen yerler Doğu Avrupa, Doğu Asya ve Latin Amerika'dır. Kuzey Amerika, Kuzey Avrupa, Afrika ve Güneydoğu Asya ise düşük insidans görülen bölgelerdir. Yüksek insidansın görüldüğü bölgelerde intestinal morfoloji ve distal yerleşim daha sık görülürken, insidansın düşük olduğu ülkelerde proksimal yerleşimli ve diffüz morfolojideki tümörler daha sıktır (10). Distal mide kanserleri düşük sosyoekonomik sınıfla, proksimal mide kanserleri yüksek sosyoekonomik sınıfla ilişkilendirilmiştir. Erkeklerde kadınlardan iki kat daha fazla görülür ve yedinci dekada pik yapar (11). Dünya genelinde son 20 yılda özellikle Kuzey Amerika ve Avrupa'da, distal bölge

mide kanseri insidansında azalma, proksimal bölge mide kanseri insidansında artış gözlenmektedir (12).

2.1.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Mide kanseri %90'ı sporadik, %10'u ailesel gelişen multifaktöriyel bir hastalıktır (1). Etiyolojik sebepler, çevresel, kişiye ait ve genetik faktörler olarak üç grupta incelenebilir. Çevresel faktörler; diyet, sigara ve alkol kullanımı ve iyonize radyasyon maruziyetidir. Kişiye ait faktörler; H.pilori enfeksiyonu, asbest ve kurşun maruziyeti olan meslekler, pernisiyöz anemi, geçirilmiş mide operasyonu, gastroözofagial reflü hastalığı, Epstein-Barr virüsü (EBV) enfeksiyonudur (13,14). A kan grubuna sahip olmak, CDH1 mutasyonu, APC mutasyonunun neden olduğu familial adenomatöz polipozis, Lynch, Peutz-Jeghers, Juvenil polipozis ve Li-Fraumeni sendromları genetik faktörlerdir (15,16).

Etiyolojide en çok suçlanan ajan toplumların yaklaşık %50'sinin enfekte olduğu H.pilori'dir. Kauçuk imalat sanayisi, tütün kullanımı, radyasyon maruziyeti kanserojen olduğu kanıtlanmış diğer çevresel ajanlardır. Asbest maruziyeti, EBV enfeksiyonu, Kurşun bileşikler, Nitrat ve nitrit içeren besin maddeleri, işlenmiş et tüketimi, aşırı tuzlu diyet, Çin usulü tuzlu balık gibi birtakım yaşamsal ve diyetel faktörler ise kanserojen olduğu konusunda sınırlı kanıt bulunan ajanlardır (1).

2.1.3. Klinik Özellikler

Mide kanseri erken dönemde asemptomatik seyrederken ilerleyen dönemlerde iştahsızlık, disfaji, erken doyma, kilo kaybı, bulantı, kusma gibi dispeptik yakınmalarla kendini gösterebilir. Tümördeki kanamaya bağlı olarak kanlı kusma ve demir eksikliği anemisi gelişebilir. Semptomlar spesifik olmadığı için hastalar geç tanı alabilirler (11).

2.1.4. Patogenez

Özellikle kardial dışında yerleşen kanserlerin en önemli sorumlusu H.pilori olarak görülmektedir (1). Correa kaskadı olarak bilinen, H. Piloni enfeksiyonun

başlattığı kronik aktif gastriti takiben kronik atrofik gastrit, intestinal metaplazi, displazi ve sonuçta invaziv karsinom gelişir (11). H.Pilori'nin eradikasyonu mide kanseri riskini azaltır fakat riskteki düşme derecesi eradikasyon sırasında atrofik hasar olup olmadığına, hasarın yaygınlığına ve ciddiyetine göre değişmektedir (1).

Kronik H. Pilori enfeksiyonunun gastrik epitelde epigenetik değişikliklere ve DNA mutasyonuna neden olduğu düşünülmektedir. Cag-A ve Vac-A başta olmak üzere dış membran proteinleri vasıtasıyla interlökin 1beta ve interlökin 8 salınımını artırarak inflamasyonu tetiklemekte ve kanser gelişim riskinde rol oynamaktadır (17). H.pilori enfeksiyonunu takiben gelişen mukozal atrofi, glandüler elemanların azalması, yerini metaplastik hücrelerin ve fibrozisin alması; intestinal metaplazi ise mide mukozasının yerini intestinal epitelin almasıdır (18).

Displazi, düşük ve yüksek dereceli olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Düşük dereceli displazide, minimal yapısal düzensizlik, hafif-orta derecede sitolojik atipi görülürken, yüksek dereceli displazide, artmış nükleus/sitoplazma oranı, nükleer polarizasyon kaybı, yuvarlak nükleus, belirgin nükleol, atipik mitozlarla karakterize artmış mitotik aktiviteye sahip belirgin sitolojik atipi mevcuttur (19). Düşük dereceli displazilerin invaziv kansere ilerleme oranı %0-9, yüksek dereceli displazilerin invaziv kansere ilerleme oranı %10-100'dür (20). İntramukozal karsinom, belirgin yapısal ve sitolojik atipiyeye sahip tek hücre ya da hücre kümelerinin lamina propria invazyonu ile karakterizedir (21).

Gastrik karsinogenez sırasında birçok epigenetik ve genetik değişiklikler meydana gelmektedir. Tümör süpresör genler, DNA tamir genleri, büyüme faktörleri, onkojenler, tirozin kinaz reseptörü, hücre adhezyon molekülleri ve hücre-siklus düzenleyiciler bunlardan bazılarıdır. SNP, PSCA ve MUC1 gibi genetik varyasyonlar kanser duyarlılığı kadar hastalığın progresyonunu da etkileyen endojen predispozan faktörlerdir. DNA metilasyonu, histon modifikasyonu, kromatin yeniden yapılanması önemli epigenetik değişikliklerdir.

Asian Cancer Research Group (ACRG) ve The Cancer Genome Atlas (TCGA) gibi birçok grup, yüksek verimli sekanslama teknolojisi ile mide

karsinomları için genetik ve epigenetik moleküler sınıflama yapılması gerekliliğini öne sürmüşlerdir (1).

2.1.5. Makroskopik Özellikler

Tümörün mide duvarında submukozayı aşması ileri mide kanseri olarak tanımlanır. İleri mide kanserleri 1926 yılında Borrmann tarafından yapılan sınıflamaya göre polipoid, fungatif, ülseratif, diffüz infiltratif olmak üzere 4 ana gruba ayrılmıştır. Günümüzde hala bu sınıflama kullanılmaktadır (1).

Erken mide kanseri intramukozal ya da submukozal invazyon ile sınırlıdır. Bu tanımlama lenf nodu tutulumundan bağımsızdır (19). 1962 yılında Japon Endoskopi Topluluğu tarafından erken mide kanserinin endoskopik görünümüne dayanarak 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) (22).

2.1.6. Tümör Lokalizasyonu

Mide kanserleri lokalizasyonuna göre proksimal ve distal olmak üzere ikiye ayrılır. Kardia, fundus ve gastroözofagial bileşke yerleşimli tümörler proksimal, korpus, antrum ve pilor yerleşimli tümörler distal mide kanseri olarak adlandırılır (23).

Proksimal yerleşimli kanserler; obez, sosyoekonomik düzeyi yüksek hastalarda daha sıktır ve H.pilori ile ilişkisi gösterilememiştir. Proksimal mide kanserlerinin prognozu distal mide kanserlerine göre daha kötüdür (24). Daha önce yapılan çalışmalar mide kanserinin epidemiyolojik, etiyolojik, patolojik ve klinik özellikler bakımından tümör lokalizasyonu ile ilişkili olduğunu ve tedavi seçeneklerinin farklı sonuçlar yaratabileceğini göstermiştir (3).

Proksimal mide kanserlerinin daha kötü prognozlu olması, uygulanan farklı cerrahi yaklaşımlara, nispeten daha az cerrahi kür oranına ve nispeten yüksek operatif morbidite ve mortalitelere bağlanmıştır, tümörün biyolojik davranışı ile

direkt ilişkili olduğu gösterilememiştir. Daha kötü prognozlu olduğu bilinen taşlı yüzük hücreli karsinomların, daha sık proksimal yerleşimli olduğunun gösterilmesi, proksimal yerleşimli mide kanserlerinin daha kötü gidişli olduğunu açıklayabilir (4).

Proksimal mide kanserleri genellikle asemptomatiktir ancak tümör boyutu arttığında hastalarda yutma zorluğu ilk semptom olarak görülmektedir. Yu ve arkadaşları, proksimal mide kanserlerinin daha geç evrede tespit edilmesinde hastaların distal yerleşimli kanseri olan hastalara kıyasla daha az semptomatik olmaları ve endoskopik değerlendirmede fundus değerlendirmesinin daha az yapılmasına bağlı olabileceğini belirtmişlerdir.

Distal mide tümörleri, daha genç yaş, ailede malignite öyküsü olması, multifokal tutulum ve proksimal tümörlere göre daha iyi prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Daha erken evrede tanı alırlar bu nedenle tümör boyutu daha küçüktür. 5 yıllık sağkalım oranı %51 ile proksimale göre daha iyidir. Distal yerleşimli tümörler daha semptomatik olup epigastrik ağrı, reflü, bulantı, kusma ile daha erken prezente olur (25).

2.1.7. Histopatolojik Özellikler

Mide kanserlerinde tümörün kendi içinde dikkat çekici bir heterojeniteye sahip olmasından dolayı histopatolojik sınıflama için tarihsel süreçte çok sayıda şema kullanılmıştır. En sık kullanılanlar Lauren, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Nakamura ve JGCA (Japon Gastric Cancer Association) sınıflamalarıdır. Sade olarak nitelendirilebilecek ve günümüzde en çok tercih edilen Lauren sınıflaması, mide kanserlerini intestinal tip, diffüz tip, mikst ya da sınıflandırılmayan tip olarak üç gruba ayırır. DSÖ ise papiller, tübüler, müsinöz, zayıf koheziv ve mikst tip olmak üzere 5 ana alt tipe ayırır. Nadir histolojik varyantlar başlığı altında ise adenoskuamöz hücreli karsinom, skuamöz hücreli karsinom, gastrik andiferansiye karsinom, mikropapiller adenokarsinom, heaptoid karsinom, lenfoid stromalı gastrik karsinom, enteroblastik diferansiasyonlu adenokarsinom ve fundik gland tipi adenokarsinom olmak üzere 8 alt tip bulunur (1).

Tübüler adenokarsinom: En yaygın görülen alt tip olup, %45-64 oranında bir sıklıkla görülür. Bu tümör tipi genişlemiş ya da yarıklar yapan çeşitli boyutlarda tübüllerle karakterizedir. Atipi ve desmoplazi değişken oranlarda görülebilir. Tübüllerin zor seçildiği solid tümörler, az diferansiye tübüler karsinom olarak bu sınıfın içindedir.

Papiller adenokarsinom: Mide kanserlerinin %2,7-9,9'unu oluşturan görece nadir bir alt tiptir. Egzofitik büyüme paterni gösteren, fibrovasküler korlar çevresinde parmaksı çıkıntılar yapan, kuboidal ve silindirik hücrelerin oluşturduğu iyi diferansiye tümör tipidir. Bazı tümörlerde tübüler yapılar da bulunabilir. Değişken derecelerde atipi görülebilir.

Müsinöz adenokarsinom: Mide kanserlerinin %2,1-8,1'ini oluşturduğu bildirilmiştir. Bu tümör alt tipini ekstrasellüler müsin gölcükleri tarafından çevrelenmiş kordonlar, adalar veya tek tek hücreler halinde malign epitelyal hücreler oluşturur. Tümörün en az %50'si ekstrasellüler müsinden oluşmalıdır.

Zayıf koheziv karsinom, taşlı yüzük hücreli ve diğer subtipler: Mide kanserleri içinde %20-54 arasında değişen yüksek bir sıklığa sahip olduğu bildirilmiştir. Tümör hücreleri tek tek ya da küçük gruplar halinde dizilmiş olup glandüler bir forma sahip değildir. Taşlı yüzük hücreli tip, optik olarak berrak görünümlü, intrasitoplazmik müsin nedeniyle periferite itilmiş ekzantirik yerleşimli nükleuslarla karakterizedir. Taşlı yüzük hücreli olmayan diğer zayıf koheziv tiplerde ise eozinofilik sitoplazmalı, histiyosit veya lenfosit benzeri, pleomorfik ve bizar nükleuslu hücreler görülebilir.

Mikst karsinom: Mide kanserlerinde %6-22'arasında değişen sıklıkta bildirilmiştir. Bu grup tümörlerde belirgin glandüler ve zayıf koheziv yapılar mevcuttur. Taşlı yüzük komponentinin prognoza olumsuz etkisi bilindiğinden raporlama yapılırken her komponentin oranı belirtilmelidir. Klonal tümörlerdir. E- cadherin geninde somatik mutasyona bağlı taşlı yüzük/zayıf koheziv komponentle sınırlı fenotipik farklılıklar mevcuttur (1).

2.1.8. Histolojik Derece

Histolojik derecelendirme iyi, orta ve az diferansiye şeklinde, tümör hücrelerinin gland formasyonu oluşturabilme yeteneğine dayanarak yapılır (26). Amerikan Patoloji Derneği (CAP)'ne göre tümörün %95 ve fazlası glandlardan oluşuyorsa grade 1/iyi diferansiye, %50-95 oranında gland içeriyorsa grade 2/orta derece diferansiye, %49 ve daha az gland içeriyorsa grade 3/az diferansiye olarak sınıflandırılır. Taşlı yüzük hücreli karsinomlar az diferansiye grade 3 olarak kabul edilir. Az diferansiye karsinomlar; zorlukla tanınan iyi gelişmemiş glandlar, solid alanlar ve tek tek hücrelerden oluşurken, iyi diferansiye karsinomlar düzgün şekilli glandlardan oluşur. Histolojik derecelendirme tübüler ve papiller mide kanserlerinde kullanılır, diğer subtiplerde kullanılmaz (1).

2.1.9. Evreleme

Gastroözofagial bileşkeyi kapsayan tümörler için, tümör orta noktası proksimal mideye ≤ 2 cm uzaklıktaysa özofagus kanseri olarak, 2 cm ve daha fazla uzaklıktaysa gastroözofagial bileşke tutulumu olsa dahi mide kanseri olarak evrenir. Mide kanserinin evrelemesinde, Amerika Birleşik Kanser Komitesi (The American Joint Committee on Cancer (AJCC)) tarafından hazırlanan 8. TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır (1).

Tablo 2.1: Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (AJCC) tarafından 2017 yılında hazırlanan mide kanserine ait 8. TNM evreleme sistemi (1)

Primer tümör (pT)	Bölgesel lenf nodu metastazı (pN)
Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor.	Nx: Bölgesel lenf nodu değerlendirilemiyor
T0: Primer tümör için kanıt yok	N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok
Tis: İn situ karsinom (lamina propria invazyonu göstermeyen intraepitelyal tümör)	N1: 1-2 bölgesel lenf nodu metastazı
T1: Tümör lamina propria, muskularis mukoza ya da submukozaya sınırlı T1a: Tümör lamina propria ya da muskularis mukozaya sınırlı T1b: Tümör submukozaya sınırlı	N2: 3-6 bölgesel lenf nodu metastazı
T2: Tümör muskularis propriaya sınırlı	N3: 7 ve daha fazla bölgesel lenf nodu metastazı N3a: 7-15 bölgesel lenf nodu metastazı N3b: 16 ve daha fazla bölgesel lenf nodu metastazı
T3: Tümör viseral periton ya da komşu yapıları invaze etmeden subserozal konnektif dokuya sınırlı	Uzak metastaz (pM)
T4: Tümör seroza (viseral periton) ya da komşu yapılara invaze T4a: Tümör serozaya (viseral peritona) invaze T4b: Tümör komşu yapılara invaze	M0: Uzak metastaz yok M1: Uzak metastaz var

2.1.10. Histokimyasal ve İmmünohistokimyasal Özellikler

İntestinal tip mide kanserlerinin sekresyonu asit temelli mukoid bir maddedir ve intestinal tip müsinle benzer özellikler gösterir. Mayer müsikarmin, koloidal demir ve Alcian mavisi histokimyasal boyaları ile bu asit kolayca saptanabilir. Difüz tip mide kanserinde ise taşlı yüzük hücrelerinin sitoplazmalarında asidik veya nötral tipte müsin bulunabilir (27). Mide kanseri CK7, CK20 ve CDX2 ile immünohistokimyasal olarak boyanma göstermektedir (1). Ayrıca müsin immunohistokimyası ile son zamanlarda mide kanserlerini müsin fenotipine göre sınıflandırmak mümkün olmuştur. İmmünohistokimyasal düzeyde intestinal tipte

eksprese edilen müsin tipi MUC1, diffüz tipte eksprese edilen müsin tipi MUC5AC, müsinöz tipte MUC2 ve sınıflandırılmayan tipte MUC5B'dir (27).

2.1.11. Tümör Yayılımı

Mide kanserlerinde yayılım direkt invazyonla komşu organlara, lenfatik ya da hematojen yolla ve/veya serozal yolla olabilir. Lenfovasküler invazyon (LVI) biyolojik saldırganlığın bir göstergesidir ve lenf nodu negatif tümörlerde önemli bir prognostik faktördür, bu sebeple sistematik olarak değerlendirilmelidir. Tübüler ve papiller karsinomların hematojen yolu tercih ederek karaciğere metastaz yapma olasılığı daha yüksekken, az diferansiye karsinomlar daha çok serozayı tutmaya eğilimlidir. Mikst tümörlerde her iki yolla yayılım görülebilir. Seroza infiltrasyonu olursa peritoneal implantlar gelişebilir. Bilateral masif over tutulumu (Krukenberg tümörü) transperitoneal ya da hematojen yayılımdan kaynaklanabilir. Nadiren mide karsinomlu hastalarda pulmoner trombotik mikroanjiopati ve pulmoner lenfanjitik karsinomatozis gelişebilir (1).

2.1.12. Prognostik Faktörler

Evre: TNM evrelemesi mide kanserli hastalarda en önemli prognostik faktördür. pT1 ve pN0 olan hastalarda 5 yıllık sağkalım %90'ın üzerinde iken pT ve pN kategorisi arttıkça sağkalım oranları azalır (1).

Histoloji: Histolojik tipin prognozda etkisi olduğu düşünülmektedir. Japonya'da erken mide kanserinin endoskopik olarak tedavi edilmesi kararı tümörün boyutuna ve karakteristik özelliklerine bağlıdır. Fibröz stromadan zengin zayıf koheziv karsinomlarda prognoz oldukça kötü seyretmekte olup 5 yıllık sağkalım %15'in altındadır.

Moleküler Profil: Asya Kanser Araştırma Grubu (ACRG) ve Kanser Genom Atlası Projesi (TCGA) tarafından oluşturulan moleküler  er eve, mide kanserinde prognoz ile genetik değişiklikler arasındaki ilişkiyi vurgulamaktadır. Ayrıca Lauren sınıflaması ile moleküler sınıflar arasında da ilişki mevcuttur. Moleküler olarak mikrosatellit instabil ve kromozomal anstabil tümörlerinin çoğu histolojik olarak

intestinal tip morfolojiye sahip iken, moleküler olarak genomik stabil tümörlerin çoğu diffüz tip morfolojiye sahiptirler (28). Mikrosatellit instabil olgular mikrosatellit instabilite göstermeyen olgulara göre daha iyi prognoza sahiptir. Yakın zamanda tanımlanan moleküler profiller, sadece karsinogenez değil potansiyel tedavi hedeflerinin belirlenmesinde yardımcı olacağı öngörülmektedir (1).

Cerb-B2 (HER-2): Anti-Cerb-B2 (trastuzumab) tedavisi, rezeksiyon yapılamayan veya metastatik Cerb-B2 pozitif mide kanserli hastalarda yarar sağlamaktadır. Potansiyel tedavi yanıtını belirlemek amacıyla Cerb-B2 testi yapılır (1).

Reseptör tirozin kinazlar: İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (EGFR) amplifikasyonunun, evre II ve evre III mide kanserlerinde bağımsız bir prognostik faktör olduğu ileri sürülmüştür. Buna benzer olarak kemoterapi alan hastalarda c-MET durumunun, rezeksiyon yapılamayan veya nüks eden mide kanserleri için bağımsız bir prognostik faktör olduğu öne sürülmüştür (11).

EBV ve MSI: EBV pozitifliği veya mikrosatellit instabilitesi olan mide kanserlerinde prognoz, EBV negatif veya mikrosatellit stabil olan olgulardan daha iyidir. Lenfoid stroma izlenen mide kanseri olgularında moleküler olarak EBER yöntemiyle EBV'nin tespit edilmesi ve MLH-1 hipermetilasyonunun saptanması iyi prognoz göstergesidir (1).

Diğer prediktif/prognostik biyobelirteçler: EGF/TGF-alfa, VEGF-A, CD44, E-kadherin, MMP1, MMP7, MMP10, SPC18 gibi birçok tekli gen çalışması yayınlanmıştır. Bu moleküler profillerin prognostik değere sahip olduğu ileri sürülmüştür. Ancak, henüz hiçbir klinik pratikte yerini almamıştır (1).

2.1.13. Tedavi

Mide kanserinde standart tedavi yaklaşımı cerrahidir. Cerrahi tedavi seçenekleri subtotal, distal ve total gastrektomi; ilave lenf nodu diseksiyonudur (29). En az 16 adet lenf nodu diseke edilmesi ve incelenmesi, patolojik evreleme için gereklidir. Tümör yerleşiminin belirlenmesinden sonra proksimal kanserler için total, distal kanserler için distal gastrektomi sıklıkla tercih edilir. Linitis plastica gibi mide duvarını yaygın tutan tümörlerde yine total gastrektomi tercih edilir (30). Hastaların

%50'den fazlası lokal ileri hastalık veya metastaz sebebiyle cerrahiye uygun değildir. Bu hastalarda palyatif tedaviler kullanılmaktadır. Cerrahinin yetersiz kaldığı yüksek riskli hastalarda adjuvan kemoterapi tedavisi uygulanır.

Erken mide kanserlerinin tedavisinde endoskopik mukozal rezeksiyon, endoskopik submukozal disseksiyon, H. Piloni eradikasyonu için antibiyotik tedavisi ve adjuvan tedaviler yer almaktadır (31). Tümör çapı 2 cm'in altında, ülser olmayan, Tip I, IIa, IIb erken evre gastrik karsinomların metastaz yapmadıkları kabul edilmektedir. Endoskopik mukozal rezeksiyon ile 5 yıllık sağkalımları %95'in üzerinde bulunmuştur.

Anti Cerb-B2 tedavisi, rezeke edilemeyen veya metastatik ve tekrarlayan Cerb-B2 pozitif mide karsinomlarında hedefe yönelik bir tedavi seçeneğidir (1).

2.2. TÜMÖR TOMURCUKLANMASI

Tümör invazyonun ilk adımı, invaziv sınırdaki kohezyonun ve diferansiyasyonun kaybı ile birlikte tümör hücrelerinin göçü olarak tanımlanmıştır (32). Epitelyal mezenkimal transizyon (EMT), epitel hücrelerinin hücreler arası adezyon yeteneğini kaybedip, mezenkimal hücreler için tipik olan migratuar ve invaziv özellikler kazanmasıdır. Epitelyal tümör hücreleri, EMT mekanizması ile malign karakter kazanarak bu göçü sağlamaktadır (33). Bu mekanizma epitel hücrelerinde hücreler arası adhezyonun kaybı ile gerçekleşir. Adhezyonda önemli rol oynanan E-kadherin'in, plazma membranındaki lokalizasyonunu kaybetmesiyle, hücreler arası bağlantı zayıflar ve Beta catenin translokasyonu oluşur. N-kaderin, vimentin, α -düz kas aktini ve fibronektin gibi mezenkimal belirteçlerin seviyeleri artar (34). Beta catenin nükleer translokasyonu sonucunda TWIST, ZEB, SNAIL gibi EMT ile ilişkili transkripsiyon faktörlerinde up-regülasyon gerçekleşir (35). Matriks metalloproteinazları, ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörü ve ürokinaz plazminojen aktivatörü gibi ekstraselüler proteinazlar, hücre çevresinde proteolizi sağlayarak hücrelerin invazyonu ve göçüne katkıda bulunur. Hücreler arası bağlantının kaybolmasıyla hücreler, tek tek ya da küçük gruplar halinde bulundukları yerden göç etmeye başlar. Böylece hücreler invaziv özellik kazanmış olur. Bu mekanizma aynı zamanda tümör tomurcuklanmasının (TT) temelidir (36).

Tümörün ana kitlesinin invaziv hattı boyunca, glandüler yapılanma olmaksızın, gruplar halinde ya da teker teker 5'ten az hücre izlenmesi tümör tomurcuklanması olarak tanımlanmaktadır (37). Bu terim peritümöral ve intratümöral olarak iki ayrı sınıfta tanımlansa da baskın olarak peritümöral tomurcuklanma kastedilmektedir. İntratümöral tomurcuklanma son yıllarda bahsedilen ve biyopsi materyallerinde tümörün merkezinde değerlendirilen bir antitedir (38).

Tarihte ilk kez 1954 yılında Imai tarafından mide kanserinde bahsedilen tümör tomurcuklanması, günümüzde en bilinen hali ile Uneo ve arkadaşları tarafından kolorektal kanserler üzerine tanımlanmıştır (5,39,40). 1950-1960'larda yapılan birçok çalışmada özofagus, akciğer, ampulla, pankreas, larinks ve meme olmak üzere birçok kanserde prognoz ve TT arasında korelasyonlar gösterilmiştir. TT tanımıyla uyumlu bir fenomen, 1980'lerin ortalarında Gabbert ve meslektaşları tarafından farelerde deneysel olarak indüklenen kolon kanserlerinde tanımlanmıştır (39).

Tümör tomurcuklanmasının KRK'ların prognozuna olumsuz etkisinin gösterilmesiyle 2016 yılında TT'nin histopatolojik olarak standardizasyonu amaçlanarak Uluslararası Tümör Tomurcuklanması Konsensus Konferansı (International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC)) düzenlenmiştir (34). Bu konsensusa göre; tümör tomurcukları Hematoksilen Eozin (H&E) kesitlerde sayılmalı, 20 mm oküler çapa sahip bir mikroskopun 20x büyütme alanına karşılık gelen farklı mikroskoplardaki dönüşüm tablosundaki normalizasyon faktörüne bölünmek suretiyle 0,785 mm²'lik bir alanda standardize edilmeli, 10 farklı alan değerlendirilmeli ve en yoğun alan belirlenerek sayım yapılmalıdır. Bu değerlendirmeye tümör tomurcukları üç dereceli bir puanlama sistemiyle değerlendirilmelidir. (Tablo 2.2)

Tablo 2.2: Tümör Tomurcuklanmasının Derecelendirilmesi

Tomurcuklanma Skoru	Tomurcuk Sayısı
Düşük (Bd1)	0-4
Orta (Bd2)	5-9
Yüksek (Bd3)	>10

ITBCC, KRK'de TT'nin rutin patoloji raporlarında yer almasını önermektedir. Bu öneriler ve yapılan birçok çalışma sonucunda CAP, Kolorektal Karsinom Raporlama Protokolünde 2017 Haziran ayında yapılan düzenlemeyle ve AJCC 8. Baskısında, TT'yi evre I ve evre II KRK'de raporlanması gereken bir parametre olarak dahil etmiştir (41).

Birçok çalışmayla TT'nin baş-boyun, meme, özofagus, akciğer, ürogenital sistem ve mide kanserlerinde de prognostik öneme sahip olduğu gösterilse de henüz standardize edilmiş bir puanlama yöntemi olmadığından kılavuzlarda yer almamaktadır (37).

TT'nin mide kanserindeki önemi de araştırılmıştır. Yüksek TNM evresi, 5 yıllık sağ kalım, lenf nodu metastazı varlığı ile TT arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmalar diffüz tip karsinomlarda TT'nin belirlenmesinin zor olacağını öne sürerek, intestinal tip karsinomlarda değerlendirilmesi gerektiğini önermektedir (42,43,44).

2.3. TÜMÖRÜ İNFİLTRE EDEN LENFOSİTLER

Tümör mikroçevresi, malign tümörün ilerlediği internal ortamdır. Konak antitümör immün yanıtı ve normal doku yıkımı bu mikroçevrede meydana gelir. Tümörü infiltre eden lenfositler, tümör mikroçevresinin çok önemli bir bileşenidir ve konak antitümör immün yanıtını yansıtır (6).

Yakın zamanda, TIL'lerin tümör mikroçevresindeki tümör ilerlemesindeki çift yönlü rolü doğrulanmıştır. Yani, TIL'ler sadece kanser hücrelerini yok ederek veya büyümelerini önleyerek tümör büyümesini baskılamakla kalmaz, aynı zamanda ya bağışıklık sistemi yeterli bir konakçıda hayatta kalmaya daha uygun olan tümör hücrelerini seçerek ya da tümör mikroçevresinde olabilecek koşulları oluşturarak tümörün ilerlemesini destekler (45).

Konağın tümöre karşı immün yanıtında T hücreleri, B hücreleri ve NK hücreleri görev almaktadır. Tümörü infiltre eden lenfositlerin hücre membranında bulunan CD3, CD4, CD8 ve FOXP3 gibi spesifik antijenler T hücrelerine; CD20, B hücrelerine; CD57, doğal öldürücü hücrelere bağlanmaktadır (46). Tümörü infiltre

eden lenfositlerin yoğunluğu; tümörün büyümesi, ilerlemesi ve tedaviye yanıtını belirlemektedir (47).

Over, meme, KRK gibi bazı solid tümörlerde, TIL kanserin ilerlemesini engellemek için çok önemlidir ve aktif kanser immünoterapisinin başarısında çok önemli bir role sahiptir. Mide kanserinde yapılan birkaç çalışma, TIL ve bileşenlerinin, immünoterapi ve blokaj tedavisi için hasta seçimini yönlendirebileceğini öne sürmüştür. Bu, günlük patolojik tanıda TIL değerlendirmesinin daha önemli hale geldiğini düşündürmektedir. Meme kanserinden farklı olarak, mide kanserinde TIL'in morfolojik değerlendirmesinde, skorlamasında, cut-off değeri ve intratümöral ya da stromal lenfositlerin hangisinin skorlamada kullanılması gerektiği konusunda henüz bir kılavuz yoktur. Mide kanserinde skorlamanın standardize edilmesi için Zhang ve arkadaşları tarafından 2019 yılında bir araştırma yapılmış, bunun sonucunda tümörün invaziv sınırında ve merkezinde toplam TIL'in hem yoğunluk hem de yüzde şeklinde değerlendirilmesinin en iyi değerlendirme sistemi olduğu ileri sürülmüştür (6).

2014 yılında Uluslararası TIL Çalışma Grubu (International TILs Working Group), meme kanserinde TIL skorlamasının standardizasyonu amacıyla toplanmıştır. Buna göre; 4-5 mikronluk bir H&E kesitte, 20-40x büyütme alanı incelenerek, tümörün invaziv sınırında, stromal TIL oranının yüzde (%) olarak verilmesi, nekroz, ezilme artefaktı içeren ve hyalinize alanların dışlanması, sadece mononükleer hücrelerin dahil edilmesi; polimorfonükleer lökositlerin sayılmaması ve sayımın en yoğun olduğu yerde değil ortalama değer esas alınarak yapılması önerilmiştir. Buna göre; stromal TIL oranı %0-10 ise düşük, %11-59 ise orta, $\geq$ %60 ise yüksek olarak kabul edilmiştir (48). (Tablo 2.3)

Tablo 2.3: TIL Skorlamasının Değerlendirilmesi

TIL Skoru	Stromal TIL Oranı (%)
Düşük	0-10
Orta	11-59
Yüksek	$\geq$ 60

2.4. Cerb-B2 (HER-2/neu)

İlk defa 1984 yılında tanımlanan, HER ailesinin bir üyesi olan HER-2/neu olarak da bilinen Cerb-B2, 17. kromozomun q kolunda bulunan transmembran tirozin kinaz reseptör proteinini kodlayan bir protoonkogendir. 185 kDA ağırlığında bir transmembran protein olup 1255 aminoasit içermektedir. Her2/neu, EGFR gen ailesinin bir üyesidir ve MAPK yolu gibi sinyal yollarını aktifleyerek hücreye etki sağlar. Bu etkiyle hücre büyümesi, gelişmesi ve hayatta kalmasının düzenlenmesinde rol almaktadır (8,49).

Başta meme olmak üzere mide, KRK, mesane, over, endometrium, akciğer, prostat gibi birçok malignitede farklı oranlarda Cerb-B2 protein ekspresyonu saptanmıştır (50). Cerb-B2 protein ekspresyonunun meme kanserindeki rolü kesinleşince hedefe yönelik tedavi ile ilgili çalışmalar yapılmış ve bunun sonucunda Cerb-B2 reseptörüne bağlanarak reseptörün etkisini bloke eden rekombinant insan monoklonal antikoru (trastuzumab) geliştirilmiştir. Trastuzumab tedavisinin tek başına veya diğer ajanlarla kombine edilerek kullanılmasıyla sağkalımda belirgin artışa neden olduğu gösterilmiştir (49).

Mide kanserlerinde Cerb-B2 ekspresyonu %5-30 arasında saptanır (51). ToGA çalışmasında trastuzumab tedavisinin ileri evre mide kanserlerinde genel sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir (52). Mide kanserlerinde de Cerb-B2 pozitifliğinin belirlenmesiyle Cerb-B2'yi hedef alan ajanlar günümüzde yeni bir tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır. Yapılan çalışmalar mide kanserlerinde Cerb-B2 pozitifliğini, daha kötü prognoz ve daha agresif hastalıkla ilişkilendirmiştir (53,54).

Cerb-B2 gen amplifikasyonu, in situ hibridizasyon (İSH), Southern blot, Slot blot, kantitatif transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) gibi yöntemlerle saptanabilirken; Cerb-B2 onkoprotein ekspresyonu parafin bloklara uygulanabilen immünohistokimyasal teknikler, ELISA veya flow sitometri gibi çeşitli yöntemlerle değerlendirilebilir.

İmmünohistokimya ve İSH en yaygın olarak kullanılan yöntemlerdir. İmmünohistokimyasal yöntemle değerlendirilen Cerb-B2 protein ekspresyonunda çok sayıda klon (4B5, SP, EP1045Y, HercepTest) bulunmakla birlikte en sensitif

klon 4B5'tir. Gen amplifikasyonunu değerlendiren İSH yöntemleri Floresan İSH (FİSH), silver İSH (SİSH), kromojen İSH (CİSH)'dir. En sensitif yöntem FİSH olarak bildirilmekle beraber son zamanlarda dual prob SİSH yöntemi ile de başarılı sonuçlara ulaşılmıştır.

Bu yöntemler arasında immünhistokimya, en kısa geri dönüş süresi, uygun maliyetli bir yöntem olması ve Cerb-B2 ekspresyonunun değerlendirilmesinde göreceli olarak basit olması gibi avantajlara sahiptir (49).

2018 yılında Rüschoff ve arkadaşları tarafından oluşturulan konsensusla immünhistokimyasal yöntemle Cerb-B2 skorlaması yapılmıştır. Buna göre: skor 0; boyanma yok ya da %10'dan az tümör hücresinde membranöz reaksiyon, skor 1; %10'dan fazla tümör hücresinde zor seçilen/soluk ve kısmi membranöz reaksiyon, skor 2; %10'dan fazla tümör hücresinde zayıf/orta şiddette komplet ya da bazolateral membranöz reaksiyon, skor 3; %10'dan fazla hücrede orta/kuvvetli komplet ya da bazolateral membranöz reaksiyon şeklinde belirlenmiştir. Skor 0 ve 1 negatif; skor 3 pozitif olarak kabul edilirken, skor 2 şüpheli pozitif olarak sınıflandırılmıştır. Skor 2 tümörlerde İSH ile amplifikasyon araştırılmalıdır (55).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL ONAYI

Etik kurul onayı 02.02.2022 tarihinde 22 sayılı onay formu ile Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından verildi.

3.2. ÇALIŞMA GRUBUNUN TANIMLANMASI VE KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELER

Çalışmaya, Ocak 2008 – Ekim 2022 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Tıbbi Patoloji bölümünde gastrik adenokarsinom tanısı alarak gastrektomi yapılan 71'i subtotal, 69'u total gastrektomi olmak üzere toplam 140 olgu dahil edildi. Preoperatif neoadjuvan tedavi almış olgular çalışmaya dahil edilmedi. Lam ve bloklarına ulaşılamayan olgular çalışma dışı bırakıldı. Olguların yaş, cinsiyet gibi klinik verileri dijital sistemde bulunan hasta bilgilerinden; tümör lokalizasyonu, tümör boyutu gibi makroskopik verileri ise dijital sistemde bulunan hastalara ait patoloji raporlarından derlendi. Olguların genel sağkalım, hastalıksız sağkalım süreleri ve sağkalım durumları ameliyat epikriz raporları, patoloji raporları ve hastane elektronik sistemindeki hasta notlarından ve ulusal elektronik nabız sistemi verilerinden araştırılarak edinildi.

3.3. HİSTOMORFOLOJİK DEĞERLENDİRME

Çalışma grubunu oluşturan 140 olguya ait parafin blok ve tüm H&E boyalı lamlar patoloji arşivinden çıkarıldı. Olgulara ait tüm lamlar retrospektif olarak tek bir patolog (A.K.) tarafından histopatolojik tanı, diferansiyasyon derecesi, tümör tomurcuklanmasının varlığı ve skoru, invazyon derinliği, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, TIL skoru, patolojik evre ve lenf nodu metastazı durumları açısından yeniden değerlendirildi.

Yaş, cinsiyet, operasyon türü (total veya subtotal), tümör çapı (cm cinsinden) ve makroskopik büyüme paterni (Borrmann sınıflamasına göre) bilgiler hastane sisteminde yer alan patoloji raporundan edinildi.

Tüm olgular tümör lokalizasyonları açısından, JGCA'nın 2011'de yayınlanan sınıflamasının 3. Baskısındaki kriterler kullanılarak proksimal ve distal olmak üzere iki gruba ayrıldı. Bu kılavuza göre midenin üst üçte birindeki tümörler (kardia ve fundus) proksimal, midenin alt üçte birindeki tümörler (incisura, antrum ve pilor) distal olarak tanımlandı.

Tümör boyutu için 5 cm değeri cut-off olarak kabul edildi ve ≥ 5 cm <5 cm olarak iki gruba ayrıldı. Histopatolojik tanı ve histolojik derece DSÖ 2019, tümör invazyon derinliği, lenf nodu durumu ve klinik evre AJCC kanser evreleme kılavuzu 8. Baskısı TNM evreleme sistemi ve 2023 CAP kılavuzuna göre değerlendirildi. İnvazyon derinliği değerlendirilirken 4 grup oluşturuldu. Serozal (pT4) ve subserozal (pT3) invazyon gösteren tümörler birlikte değerlendirildi. Muskularis propria invazyonu gösterenler pT2, submukoza invazyonu gösteren tümörler pT1b, lamina propria veya muskularis mukoza invazyonu gösteren tümörler pT1a şeklinde gruplandırıldı. Histolojik derecelendirme, CAP'in 2023 kılavuzuna göre yapılmış olup, %95 ve fazlası glandlardan oluşuyorsa grade 1 iyi diferansiye, %50-95 oranında gland içeriyorsa grade 2 orta derece diferansiye, %49 ve daha az gland içeriyorsa grade 3 az diferansiye olarak sınıflandırıldı. Taşlı yüzük hücreli karsinomlar az diferansiye grade 3 olarak kabul edildi. İstatistiksel analiz için az diferansiye tümörler bir grup, orta ve iyi diferansiye tümörler bir grup olarak kabul edilerek 2 gruba ayrıldı (1).

PNİ ve LVİ varlığı histomorfolojik olarak değerlendirilip 'var' ve 'yok' olarak sınıflandırıldı. Rezeksiyon materyalleri lenf nodu metastazı varlığı, sayısı ve toplam rezeke edilen lenf nodu sayısı açısından yeniden değerlendirildi.

Tümör tomurcuklanmasının (TT) değerlendirmesi ITBCC önerilerine uygun olarak olgulara ait en uygun ve en fazla TT içeren H&E preparatlarında değerlendirildi. Tümörün invaziv sınırında, 10x büyütme ile 10 alan tarandıktan sonra 20x büyütme ile TT sayıldı. TT izlenmeyen olgular (Tb 0), 1-4 arası TT

izlenen olgular düşük dereceli (Tb 1), 5-9 arası TT izlenen olgular orta dereceli (Tb 2), 10 ve üzeri TT izlenen olgular ise yüksek (Tb 3) dereceli TT olarak gruplandırıldı (37). Daha sonra analiz için orta ve yüksek tomurcuklanma izlenen olgulardan bir grup oluşturularak, tomurcuklanma izlenmeyen ve düşük tomurcuklanma izlenen olgularla birlikte 3 grupta değerlendirildi.

TIL, tümör invaziv kenarı boyunca tümör çevresindeki stromayı infiltre eden lenfosit reaksiyonu olarak belirlendi. H&E kesitte, 20x büyütmede tümörün invaziv sınırında değerlendirildi. Nekroz, ezilme artefaktı içeren ve hyalinizasyon gösteren alanlar dahil edilmedi. Sadece mononükleer hücreler sayılmış olup, polimorfonükleer lökositler sayılmadı. Buna göre; stromal TIL oranı %0-10 ise düşük, %11-59 ise orta, $\geq$ %60 ise yüksek olarak kabul edildi. (48). İstatistiksel analiz sırasında yüksek ve orta TIL yanıtı gösteren tümörler bir grup olarak kabul edilerek, düşük TIL yanıtı gösteren tümörlerle beraber iki grup oluşturuldu.

Genel sağkalım süresi, yaşayan hastalar için ilk tanı tarihinden yaşadığı tespit edildiği son tarihe kadar, ölen hastalar için ise ilk tanı aldığı tarihten ölüm tarihine kadar olan süre olarak ay cinsinden belirlendi. Hastalıksız sağkalım süresi ilk tanı tarihinden ilk nüks veya metastaz saptanmasına dek geçen süre olarak ay cinsinden belirlendi.

3.4. İMMÜNHİSTOKİMYASAL YÖNTEM VE DEĞERLENDİRME

140 mide adenokarsinomu olgusunun 30'unda tanı anında immünhistokimyasal olarak Cerb-B2 çalışılmış ve raporlanmıştır. Bu 30 olgunun immünhistokimya lamları patoloji arşivinden çıkarılarak tekrar değerlendirildi. Kalan 110 olgu için, tümörün en yoğun olduğu parafin blok belirlenip immünhistokimyasal olarak Cerb-B2 uygulandı. İmmünhistokimya prosedürü için; seçilen parafin bloklar buzlukta 15 dakika bekletildi. Daha sonra mikrotom cihazında parafin bloklardan 3 mikron kalınlığında kesitler pozitif şarjlı lamlara alındı. Kesitler deparafinizasyon için 79 derece sıcaklıkta 30 dakika etüv cihazında bekletildi. Etüvden alınan pozitif şarjlı lamlar barkod basıldıktan sonra VentanaBenchmark XT model tam otomatik immünhistokimya boyama cihazına yerleştirilen lamlar XT DAB V3 protokolüyle Cerb-B2 anti-HER-2/neu (sınıf: IgG1, klon: e2-4001 + 3B5, dilusyon: 1:400, Rabbit

Monoclonal Primary Antibody) antikorunu kullanılarak 30 dakika süre ile boyandı. Cihazdan çıkarılan lamalar sabunlu su ve ardından duru su ile yıkanarak alkolden geçirildi. Lamlar 30 dakika havada kurutulduktan sonra, otomatik lam kapama cihazı ile kapatılarak değerlendirildi.

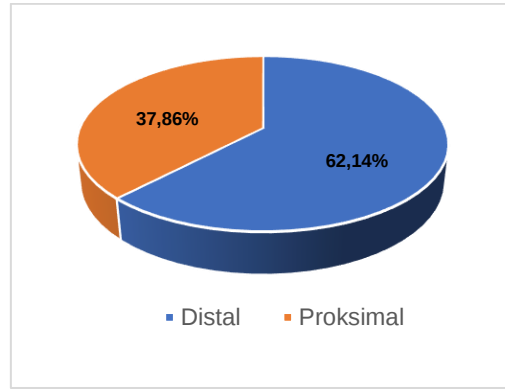
İmmünohistokimya lamları değerlendirilirken Rüschoff ve arkadaşlarının değerlendirme metodu esas alındı (55). Sadece membranöz boyanmalar anlamlı kabul edildi. Buna göre boyanma olmayan veya %10'dan az tümör hücresinde inkomplet membranöz boyanma olanlar skor 0; %10'dan fazla tümör hücresinde soluk kısmi membranöz boyanma skor 1, %10'dan fazla tümör hücresinde zayıf/orta şiddette komplet ya da bazolateral membranöz boyanma skor 2, %10'dan fazla tümör hücresinde orta ya da kuvvetli komplet ya da bazolateral membranöz boyanma skor 3 olarak skorlandı. Pozitif kontrol olarak daha önceden Cerb-B2 skor 3 olduğu bilinen invaziv meme karsinomu doku örneği kullanıldı.

3.5. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows) 22.0 programı kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normallik dağılımını varsayımı için Shapiro Wilk-W testi, Kolmogorov Smirnov testi, skewness ve kurtosis değerleri kullanıldı. Sürekli değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ortalama ve standart sapma ile, kategorik verilere ait tanımlayıcı istatistikler ise frekans ve yüzde olarak belirtildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında iki gruplu kategorik değişkenlerde Bağımsız Örneklem t-Testi çok gruplu değişkenlerde ise Tek Yönlü ANOVA testi kullanıldı.

4. BULGULAR

Toplam 140 olgunun 45'i (%32,14) kadın, 95'i (%67,86) ise erkektir. Olguların yaşı 21- 90 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 63.91 ± 12.67 'dir. Tümör boyutu, en büyük tümör çapının cm cinsinden değeri olarak belirlenmiş olup, 0,8-14 cm arasında değişmektedir. Ortalama tümör boyutu 5.58 ± 2.86 cm'dir. Altmış bir olguda (%43,57) tümör boyutu 5 cm'den küçük iken, 79 olguda (%56,43) tümör boyutu 5 cm ve üzeri olarak dağılım göstermiştir. Tümörlerin 87'si (%62,14) distal, 53'ü (%37,86) proksimal yerleşimlidir. (Şekil 4.1). Distal yerleşimli tümörlerin 39'unun (%63,93) tümör boyutu 5 cm'den küçük, 48'inin (%60,76) 5 cm ve üzerindedir. Proksimal yerleşimli tümörlerin 22'sinin (%36,07) tümör boyutu 5 cm'den küçük, 31'inin (%39,24) 5 cm ve üzerindedir.



Şekil 4.1: Tümörlerin Lokalizasyona Göre Dağılımı

Lauren sınıflamasına göre tümörlerin 81'i (%58,47) intestinal tip, 59'u (%41,43) diffüz tiptir. Tümörlerin 59'u (%42,14) Lauren'e göre diffüz tip histolojiye sahip olduğundan TT açısından değerlendirmeye alınmamıştır. Geriye kalan 81 olgunun 17'inde (%20) TT var, 64'ünde (%80) ise TT yoktur. TT saptanan 17 olgunun 12'sinde (%70,5) düşük düzeyde, 4'ünde (%23,5) orta düzeyde, 1'inde (%6) yüksek düzeyde TT vardır.

Tümörlerin TIL dağılımı; 54'ü (%38,57) düşük, 48'i (%34,29) orta ve 38'i (%27,14) yüksek skor olarak belirlendi.

Cerb-B2 ekspresyon durumu; 110 (%78,57) tümörde negatif ve 30 (%21,43) tümörde pozitif olarak dağılım göstermiştir. Tümörlerdeki histolojik derece sırasıyla;

59 (%42,14) az diferansiye, 70 (%50) orta derecede diferansiye ve 11 (%7,86) iyi diferansiyedir.

Tümörlerin 36'sında (%25,71) lenf nodu metastazı yokken, 104'ünde (%74,29) metastaz saptanmıştır. Metastatik lenf nodu sayısı 1-42 arasında değişmektedir, ortalama metastatik lenf nodu sayısı 8.81 ± 8.8 'dir. Tümörlerin 117'sinde (%83,57) lenfovasküler invazyon mevcutken, 90'ında (%64,29) perinöral invazyon (PNİ) mevcuttur. İnvazyon derinliği sırasıyla; 2'si (%1,43)'ü intramukozal invazyon, 13'ü (%9,29) submukoza invazyonu, 17'si (%12,14) muskularis propria invazyonu ve 108'i (%77,14) seroza invazyonu gösterenler şeklinde dağılım göstermiştir.

Sağkalım durumu açısından değerlendirildiğinde, 140 olgudan 38 (%27,14) olgu halen yaşamakta olup 102 (%72,86) olgu hayatını kaybetmiştir. Total sağkalım 37.49 ± 41.75 ay, hastalıksız sağkalım 54.38 ± 48.47 ay olarak belirlenmiştir. Çalışmaya dahil edilen tümörlerin klinik değişkenlerine ilişkin tanımlayıcı bulgular Tablo 4.1'de, histopatolojik değişkenlerine ilişkin tanımlayıcı bulgular ise Tablo 4.2'de verilmiştir.

Tablo 4.1: Klinik Değişkenlere İlişkin Tanımlayıcı Bulgular

	Ort±S.S.	Ortanca (Min.-Maks.)
Yaş	63.91±12.67	64.5 (21-90)
Metastatik Lenf Nodu Sayısı	8.81±8.8	5.5 (1-42)
Total Sağ Kalım (ay)	37.49±41.75	24 (1-180)
Hastalıksız Sağ Kalım (ay)	54.38±48.47	48 (1-180)
Tümör Boyutu (cm)	5.58±2.86	5 (0.8-14)
		Sayı (%)
Tümör Boyutu	< 5 cm	61 (43.57)
	≥ 5 cm	79 (56.43)
Cinsiyet	Kadın	45 (32.14)
	Erkek	95 (67.86)

Ort.: Ortalama, S.S.: Standart Sapma, Min.: Minimum, Maks.: Maksimum

Tablo 4.2: Histopatolojik Değişkenlere İlişkin Tanımlayıcı Bulgular

		Sayı (%)
Lauren Tip	İntestinal	81 (58.57)
	Diffüz	59 (41.43)
Lokalizasyon	Distal	87 (62.14)
	Proksimal	53 (37.86)
Tümör Tomurcuklanması	Yok	64 (79.01)
	Düşük	12 (14.81)
	Orta	4 (4.93)
	Yüksek	1 (1.23)
TIL Skoru	Düşük	54 (38.57)
	Orta	48 (34.29)
	Yüksek	38 (27.14)
Cerb-B2 Durumu	Negatif	110 (78.57)
	Pozitif	30 (21.43)
Histolojik Derece	Az	59 (42.14)
	Orta	70 (50)
	İyi	11 (7.86)
Lenfovasküler İnvazyon	Yok	23 (16.43)
	Var	117 (83.57)
Perinöral İnvazyon	Yok	50 (35.71)
	Var	90 (64.29)
İnvazyon Derinliği	İntramukoza	2 (1.43)
	Submukoza	13 (9.29)
	Muskularis Propria	17 (12.14)
	Seroza	108 (77.14)
Lenf Nodu Metastazı Durumu	Yok	36 (25.71)
	Var	104 (74.29)
Sağkalım Durumu	Sağ	38 (27.14)
	Exitus	102 (72.86)

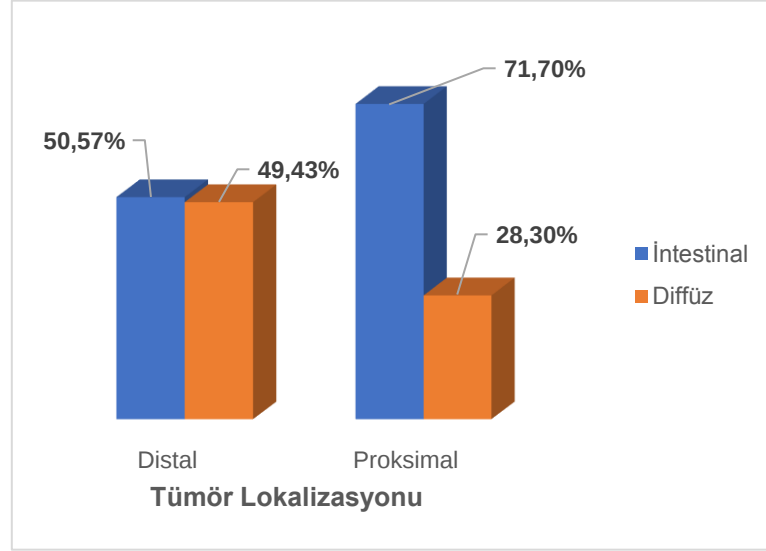
Proksimal ve distal tümör grupları arasında yaş, cinsiyet, tümör boyutu, TT, TIL skoru, Cerb-B2 ekspresyon durumu, invazyon derinliği, LVİ ve PNI varlığı, metastatik lenf nodu durumu, genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$). Tümör lokalizasyonu ile klinik değişkenlerin ilişkisi Tablo 4.3'te verilmiştir.

Tablo 4.3: Tümör Lokalizasyonu ile Klinik Değişkenlerin İlişkisi

	Distal		Proksimal		t	p
	Ort.±S.S.	Ortanca (Min.-Maks.)	Ort.±S.S.	Ortanca (Min.-Maks.)		
Yaş	63.22±13.52	64 (21-88)	65.06±11.18	65 (39-90)	-0.831	0.407
Tümör Boyutu (cm)	5.42±2.61	5 (0.9-13)	5.85±3.23	5.5 (0.8-14)	-0.874	0.384
Metastatik Lenf Nodu Sayısı	7.67±7.83	5 (1-41)	10.86±10.12	7 (1-42)	-1.663	0.101
Genel Sağkalım Kalım (ay)	41.07±43.85	24 (1-180)	31.6±37.71	24 (1-168)	1.353	0.179
Hastalıksız Sağ Kalım (ay)	63.88±47.37	60 (1-180)	39.68±47.17	24 (1-168)	2.22	0.029

Ort.: Ortalama, S.S.: Standart Sapma, Min.: Minimum, Maks.: Maksimum, t: Bağımsız örneklem t-testi, p: anlamlılık ($<0,05$)

Tümör lokalizasyonu ile cinsiyet ve histopatolojik değişkenler arasındaki ilişki Tablo 4.4'te verilmiştir. Proksimal lokalizasyon ile intestinal tip tümörler arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. ($p=0,014$). Lokalizasyonu proksimal olan tümörlerde Lauren intestinal tip histolojiye sahip olma oranının, lokalizasyonu distal olan tümörlere kıyasla daha yüksek olduğu görülmüştür. (Şekil 4.2).



Şekil 4.2: Tümör Lokalizasyonu ve Lauren Tip İlişkisi

Proksimal lokalizasyon ile tümörün histolojik derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,010$). Proksimal lokalizasyondaki tümörler orta ve iyi diferansiyasyonla ilişkilidir. Az diferansiye tümörlerin 15'i (%25,42) proksimal yerleşimli iken, orta/iyi diferansiye olanların 38'i (%46,91) proksimal yerleşimlidir.

Tablo 4.4: Tümör Lokalizasyonu ile Cinsiyet ve Histopatolojik Değişkenlerin İlişkisi

		Lokalizasyon			
		Distal Sayı (%)	Proksimal Sayı (%)	X ²	p
Cinsiyet	Kadın	32 (71,11)	13 (28,89)	2.267*	0.132
	Erkek	55 (57,89)	40 (42,11)		
Tümör Boyutu	<5 cm	39 (63,93)	22 (36,07)	0.147*	0.701
	≥ 5 cm	48 (60,76)	31 (39,24)		
Lauren Tip	İntestinal	44 (53,66)	38 (46,34)	6.056*	0.014
	Diffüz	43 (74,14)	15 (25,86)		
Tümör Tomurcuklanması	Yok	33 (51,56)	31 (48,44)	1,481**	0,494
	Düşük	7 (58,33)	5 (41,67)		
	Orta/Yüksek	4 (80)	1 (20)		
TIL Skoru	Düşük	38 (70,37)	16 (29,63)	2,529*	0,078
	Orta/Yüksek	49 (56,98)	37 (43,02)		
Cerb-B2 Durumu	Negatif	67 (60,91)	43 (39,09)	0.332*	0.564
	Pozitif	20 (66,67)	10 (33,33)		
Histolojik Derece	Az	44 (74,58)	15 (25,42)	6,701*	0.010
	Orta/İyi	43 (53,09)	38 (46,91)		
Lenfovasküler İnvazyon	Yok	11 (47,83)	12 (52,17)	2.398*	0.122
	Var	76 (64,96)	41 (35,04)		
Perinöral İnvazyon	Yok	29 (58)	21 (42)	0.567*	0.451
	Var	58 (64,44)	32 (35,56)		
İnvazyon Derinliği	İntramukoza	2 (100)	0 (0)	4.288**	0.201
	Submukoza	9 (69,23)	4 (30,77)		
	Muskularis Propria	7 (41,18)	10 (58,82)		
	Seroza	69 (63,89)	39 (36,11)		
Metastatik Lenf Nodu	Yok	20 (55,56)	16 (44,44)	0.894*	0.344
	Var	67 (64,42)	37 (35,58)		
Sağkalım Durumu	Sağ	28 (73,68)	10 (26,32)	2.953*	0.086
	Exitus	59 (57,84)	43 (42,16)		

* : Ki-Kare testi, ** Fisher's Exact Test, p: Anlamlılık, %: Dağılımsal yüzde

Tümör tomurcuklanması ile yaş, cinsiyet, tümör boyutu, tümör lokalizasyonu, histolojik derece, TIL skoru, Cerb-B2 ekspresyon durumu, invazyon derinliği, LVİ ve PNI varlığı, metastatik lenf nodu durumu ve sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$) Tümör tomurcuklanması ile cinsiyet ve histopatolojik değişkenlerin ilişkisi Tablo 4.5'te verilmiştir.

Tablo 4.5: Tümör Tomurcuklanması ile Cinsiyet ve Histopatolojik Değişkenlerin İlişkisi

		Tümör Tomurcuklanması			X ²	p
		Yok	Düşük	Orta/Yüksek		
		Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)		
Cinsiyet	Kadın	23 (79,31)	4 (13,79)	2 (6,9)	0,237**	1,000
	Erkek	41 (78,85)	8 (15,38)	3 (5,77)		
Tümör Boyutu	<5 cm	33 (84,62)	4 (10,26)	2 (5,12)	1,511**	0,541
	≥ 5 cm	31 (73,81)	8 (19,05)	3 (7,14)		
Lenfositik Yanıt	Düşük	24 (77,42)	4 (12,9)	3 (9,68)	1,206**	0,580
	Orta/Yüksek	40 (80)	8 (16)	2 (4)		
Cerb-B2 Durumu	Negatif	50 (81,97)	9 (14,75)	2 (3,28)	3,425**	0,195
	Pozitif	14 (70)	3 (15)	3 (15)		
Histolojik Derece	Az	2 (100)	0 (0)	0 (0)	0,867**	1,000
	Orta/İyi	62 (78,48)	12 (15,19)	5 (6,33)		
Lenfovasküler İnvazyon	Yok	19 (90,48)	1 (4,76)	1 (4,76)	2,287**	0,313
	Var	45 (75)	11 (18,33)	4 (6,67)		
Perinöral İnvazyon	Yok	30 (81,08)	6 (16,22)	1 (2,7)	1,358**	0,541
	Var	34 (77,27)	6 (13,64)	4 (9,09)		
İnvazyon Derinliği	İntramukoza	2 (100)	0 (0)	0 (0)	3,465**	0,762
	Submukoza	7 (87,5)	0 (0)	1 (12,5)		
	Muskularis Propria	10 (76,93)	2 (15,38)	1 (7,69)		
	Seroza	45 (77,59)	10 (17,24)	3 (5,17)		
Lenf Nodu Metastazı Durumu	Yok	24 (82,76)	4 (13,79)	1 (3,45)	0,552**	0,832
	Var	40 (76,93)	8 (15,38)	4 (7,69)		
Sağkalım Durumu	Sağ	19 (79,17)	3 (12,5)	2 (8,33)	0,574**	0,813
	Exitus	45 (78,95)	9 (15,79)	3 (5,26)		

* : Ki-Kare testi, ** Fisher's Exact Test, p: anlamlılık, %: Dağılımsal yüzde

Tümör tomurcuklanması ile klinik değişkenlerin karşılaştırılması Tablo 4.6’da verilmiştir. Yaş, tümör boyutu, lenf nodu metastazı ve sağkalım ile tümör tomurcuklanması durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 4.6: Tümör Tomurcuklanması ile Klinik Değişkenlerin İlişkisi

	Yok		Düşük		Orta/Yüksek		F	p
	Ort.±S.S.	Ortanca (Min.-Maks.)	Ort.±S.S.	Ortanca (Min.-Maks.)	Ort.±S.S.	Ortanca (Min.-Maks.)		
Yaş	66,83±11,68	68,5 (42-90)	66,08±12,58	70,5 (39-84)	65±4,95	64 (59-71)	0,072	0,930
Tümör Boyutu (cm)	5,02±2,53	4,5 (0,9-14)	5,79±2,95	5,5 (1,8-13)	5,72±1,9	6 (3,5-8)	0,576	0,565
Lenf Nodu Metastazı	7,98±8,24	5 (1-42)	3,5±2,62	3 (1-8)	11±6,83	12 (2-18)	1,605	0,211
Total Sağ Kalım (ay)	44,81±46,26	24 (1-180)	26,17±36,88	12 (4-132)	38±54,09	12 (3-132)	0,865	0,425
Hastalıksız Sağ Kalım (ay)	55,02±51,51	36 (1-180)	45,2±53,47	24 (4-132)	84±67,88	84 (36-132)	0,399	0,673

Ort.: Ortalama, S.S.: Standart Sapma, Min.: Minimum, Maks.: Maksimum, F: Tek yönlü ANOVA, p: anlamlılık ($<0,05$)

Çalışmaya dahil edilen tümörlerin TIL skoru ile invazyon derinliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,012$). İntramukozal invazyon ve muskularis propria invazyonu gösteren olgular, serozal ve submukozal olanlara göre daha fazla orta/yüksek TIL skoruna sahiptir. İntramukozal tümörlerin tamamı (%100), muskularis propria invazyonu olan tümörlerin 16’sı (%94,12) orta ve yüksek TIL skoruna sahipken, serozal invazyon gösteren tümörlerin 62’sinin (%57,41) ve submukozal invazyon gösteren tümörlerin 6’sının (%46,15) orta/yüksek TIL skoruna sahip olduğu görülmüştür.

TIL skoru ile lenf nodu metastaz durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p=0,039$). Yüksek TIL skoruna sahip olgularda lenf nodu metastazı daha az görülmüştür. Lenf nodu metastazı olmayan tümörlerin 27’si (%75) orta/yüksek TIL skoruna sahipken, metastaz görülen olguların 59’unun (%56,73) TIL skoru orta/yüksektir.

TIL skoru ile yaş, cinsiyet, tümör boyutu, Lauren tipi, Cerb-B2 ekspresyon durumu, histolojik derece, LVİ, PNI ve sağkalım durumu açısından

anlamli iliŖki bulunamamıŖtır ($p>0,05$). TIL skoru ile cinsiyet ve histopatolojik deęiŖkenlerin iliŖkisi Tablo 4.7’de, klinik deęiŖkenlerin iliŖkisi Tablo 4.8’de verilmiŖtir.

Tablo 4.7: TIL Skoru ile Yanıt ile Cinsiyet ve Histopatolojik DeęiŖkenlerin İliŖkisi

		TIL Skoru			
		Düşük	Orta/Yüksek	X ²	p
		Sayı (%)	Sayı (%)		
Cinsiyet	Kadın	17 (37,78)	28 (62,22)	0,018*	0,894
	Erkek	37 (38,95)	58 (61,05)		
Tümör Boyutu	<5 cm	26 (42,62)	35 (57,38)	0,749*	0,387
	≥5 cm	28 (35,44)	51 (64,56)		
Lauren Tip	İntestinal	31 (37,8)	51 (62,2)	0,049*	0,825
	Diffüz	23 (39,66)	35 (60,34)		
Cerb-B2 Durumu	Negatif	42 (38,18)	68 (61,82)	0,033*	0,856
	Pozitif	12 (40)	18 (60)		
Histolojik Derece	Az	22 (37,29)	37 (62,71)	0,071**	0,790
	Orta/İyi	32 (39,51)	49 (60,49)		
Lenfovasküler İnvazyon	Yok	6 (26,09)	17 (73,91)	1,810*	0,178
	Var	48 (41,03)	69 (58,97)		
Perinöral İnvazyon	Yok	15 (30)	35 (70)	2,412*	0,120
	Var	39 (43,33)	51 (56,67)		
İnvazyon Derinliği	İntramukoza	0 (0)	2 (100)	10,940**	0,012
	Submukoza	7 (53,85)	6 (46,15)		
	Muskularis Propria	1 (5,88)	16 (94,12)		
	Seroza	46 (42,59)	62 (57,41)		
Lenf Nodu Metastazı Durumu	Yok	9 (25)	27 (75)	3,767*	0,039
	Var	45 (43,27)	59 (56,73)		
Sağkalım Durumu	Sağ	11 (28,95)	27 (71,05)	2,039*	0,153
	Exitus	43 (42,16)	59 (57,84)		

* : Ki-Kare testi, ** Fisher’s Exact Test, p: anlamlılık, %: Dağılımsal yüzde

Tablo 4.8: TIL Skoru ile Klinik Değişkenlerin İlişkisi

	Düşük		Orta/Yüksek		t	p
	Ort.±S.S.	Ortanca (Min.-Maks.)	Ort.±S.S.	Ortanca (Min.-Maks.)		
Yaş	63,56±13,38	69 (32-90)	64,14±12,29	64 (21-88)	-0,264	0,792
Tümör Boyutu (cm)	5,41±2,8	5 (1-14)	5,69±2,91	5 (0,8-13,5)	-0,553	0,581
Lenf Nodu Metastazı	8,73±7,06	6 (1-24)	8,86±9,99	5 (1-42)	-0,075	0,940
Total Sağkalım (ay)	35,35±40,5	24 (1-168)	38,83±42,69	24 (1-180)	-0,478	0,633
Hastaliksız Sağkalım (ay)	60,17±50,05	60 (1-168)	51,85±48,01	36 (1-180)	0,699	0,487

Ort.: Ortalama, S.S.: Standart Sapma, Min.: Minimum, Maks.: Maksimum, t: Bağımsız örneklem t-testi, p: anlamlılık (<0,05)

Cerb-B2 ekspresyon durumu ile PNİ varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p=0,023). Cerb-B2 pozitif görülen tümörlerde PNİ daha az görülmüştür. PNİ olmayanların 16'sında (%32) Cerb-B2 pozitifliği görülürken, PNİ görülen tümörlerin 14'ünde (%15,56) Cerb-B2 pozitif olarak saptanmıştır. Cerb-B2 ekspresyon durumu ile cinsiyet ve histopatolojik değişkenlerin ilişkisi Tablo 4.9'da verilmiştir. Diğer değişkenler ile Cerb-B2 ekspresyon durumu açısından anlamlı fark bulunamamıştır (p>0,05).

Tablo 4.9: Cerb-B2 Ekspresyon Durumu ile Cinsiyet ve Histopatolojik Değişkenlerin İlişkisi

		Cerb-B2 Durumu			
		Negatif	Pozitif	X ²	p
		Sayı (%)	Sayı (%)		
Cinsiyet	Kadın	34 (75,56)	11 (24,44)	0,358*	0,549
	Erkek	76 (80)	19 (20)		
Tümör Boyutu	<5 cm	44 (72,13)	17 (27,87)	2,663*	0,103
	≥ 5 cm	66 (83,54)	13 (16,46)		
Lauren Tip	İntestinal	61 (74,39)	21 (25,61)	2,055*	0,152
	Diffüz	49 (84,48)	9 (15,52)		
Histolojik Derece	Az	50 (84,75)	9 (15,25)	2,309*	0,129
	Orta/İyi	60 (74,07)	21 (25,93)		
Lenfovasküler İnvazyon	Yok	16 (69,57)	7 (30,43)	1,326*	0,250
	Var	94 (80,34)	23 (19,66)		
Perinöral İnvazyon	Yok	34 (68)	16 (32)	5,163*	0,023
	Var	76 (84,44)	14 (15,56)		
İnvazyon Derinliği	İntramukoza	2 (100)	0 (0)	4,810**	0,169
	Submukoza	7 (53,85)	6 (46,15)		
	Muskularis Propria	14 (82,35)	3 (17,65)		
	Seroza	87 (80,56)	21 (19,44)		
Lenf Nodu Metastazı Durumu	Yok	27 (75)	9 (25)	0,367*	0,545
	Var	83 (79,81)	21 (20,19)		
Sağkalım Durumu	Sağ	31 (81,58)	7 (18,42)	0,280*	0,597
	Exitus	79 (77,45)	23 (22,55)		

* : Ki-Kare testi, ** Fisher's Exact Test, p: anlamlılık, %: Dağılımsal yüzde

Cerb-B2 ekspresyon durumu ile klinik değişkenlerin ilişkisi Tablo 4.10'da verilmiştir. Değerlendirilen sürekli değişkenler ile Cerb-B2 ekspresyon durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmemiştir (p>0,05).

Tablo 4.10: Cerb-B2 Ekspresyon Durumu ile Klinik Değişkenlerin İlişkisi

	Negatif		Pozitif		t	p
	Ort.±S.S.	Ortanca (Min.-Maks.)	Ort.±S.S.	Ortanca (Min.-Maks.)		
Yaş	64.15± 12.94	64 (21-90)	63.03±11.8	66 (36-81)	0.428	0.669
Tümör Boyutu (cm)	5.77±2.98	5 (0.9-14)	4.88±2.29	4.5 (0.8-10.5)	1.517	0.131
Metastatik Lenf Nodu Sayısı	8.35±8.65	5 (1-42)	10.62±9.36	9 (1-41)	-1.056	0.293
Total Sağkalım (ay)	36.4±40.86	24 (1-180)	41.47±45.34	24 (1-144)	-0.588	0.558
Hastalıksız Sağkalım (ay)	52.67±47.24	48 (1-180)	61.13±54.16	48 (1-144)	-0.621	0.537

Ort.: Ortalama, S.S.: Standart Sapma, Min.: Minimum, Maks.: Maksimum, t: Bağımsız örneklem t-testi, p: anlamlılık (<0,05)

Sağkalım durumu ile tümör boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,037$). Tümör boyutu arttıkça exitus oranları artmaktadır. Tümör boyutu 5 cm altında olanların 39'u (%63,93) exitus olmuşken, bu sayı 5 cm ve üzeri olanlarda 63 (%79,75)'tür.

Sağkalım durumu ile LVİ arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p=0,003$). Lenfovasküler invazyon varlığı olguların daha fazla ölümle sonuçlanmasıyla ilişkilidir. LVİ görülmeyen olgularda ölüm oranı %47,83 (n:11), LVİ olgularda ölüm oranı %77,78'(n:91) olarak dağılım göstermiştir.

Sağkalım durumu ile PNİ istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir. ($p=0,003$). PNİ varlığı olguların daha yüksek exitus oranıyla ilişkili bulunmuştur. PNİ görülen olguların 73'ü (%81,11) ölmüştür.

Sağkalım durumu ile tümörün invazyon derinliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p<0,001$). İnvazyon derinliğine göre ölüm oranları sırasıyla; intramukozal tümörlerin hiçbirinde (%0) ölüm görülmemiş olup, submukoza invazyonu olanların 5'i (%38,46), muskularis propriaya invazyonu olanların 6'sı (%35,29) ve seroza invazyonu olanların 91'i (%84,26) ölmüştür. İnvazyon derinliğinde artış ölümle ilişkili olarak saptanmıştır.

Sağkalım durumu ile cinsiyet ve histopatolojik değişkenlerin ilişkisi Tablo 4.11'de verilmiştir. Olguların sağkalım durumu ile metastatik lenf nodu varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($p<0,001$). Lenf nodu metastazı olanların 86'sı (%82,69) hayatını kaybetmiştir. Lenf nodu metastazı olmayanların 16'sı (%44,44) hayatını kaybetmiştir. Cinsiyet, Lauren tip, histolojik derece, Cerb-B2 ekspresyonu ve metastatik lenf nodu sayısının sağkalım üzerine etkisi gösterilememiştir.

Tablo 4.11: Sağkalım Durumu ile Cinsiyet ve Histopatolojik Değişkenlerin İlişkisi

		Sağkalım Durumu			
		Sağ	Exitus	X ²	p
		Sayı (%)	Sayı (%)		
Cinsiyet	Kadın	14 (31,11)	31 (68,89)	0,528*	0,467
	Erkek	24 (25,26)	71 (74,74)		
Tümör Boyutu	< 5 cm	22 (36,07)	39 (63,93)	4,352*	0,037
	≥ 5 cm	16 (20,25)	63 (79,75)		
Lauren Tip	İntestinal	24 (29,27)	58 (70,73)	0,452*	0,501
	Diffüz	14 (24,14)	44 (75,86)		
Histolojik Derece	Az	13 (22,03)	46 (77,97)	1,346*	0,246
	Orta	25 (30,86)	56 (69,14)		
Lenfovasküler İnvazyon	Yok	12 (52,17)	11 (47,83)	8,720*	0,003
	Var	26 (22,22)	91 (77,78)		
Perinöral İnvazyon	Yok	21 (42)	29 (58)	8,682*	0,003
	Var	17 (18,89)	73 (81,11)		
İnvazyon Derinliği	İntramukoza	2 (100)	0 (0)	29,370**	<0,001
	Submukoza	8 (61,54)	5 (38,46)		
	Muskularis Propria	11 (64,71)	6 (35,29)		
	Seroza	17 (15,74)	91 (84,26)		
Lenf Nodu Metastazı Durumu	Yok	20 (55,56)	16 (44,44)	19,783*	<0,001
	Var	18 (17,31)	86 (82,69)		

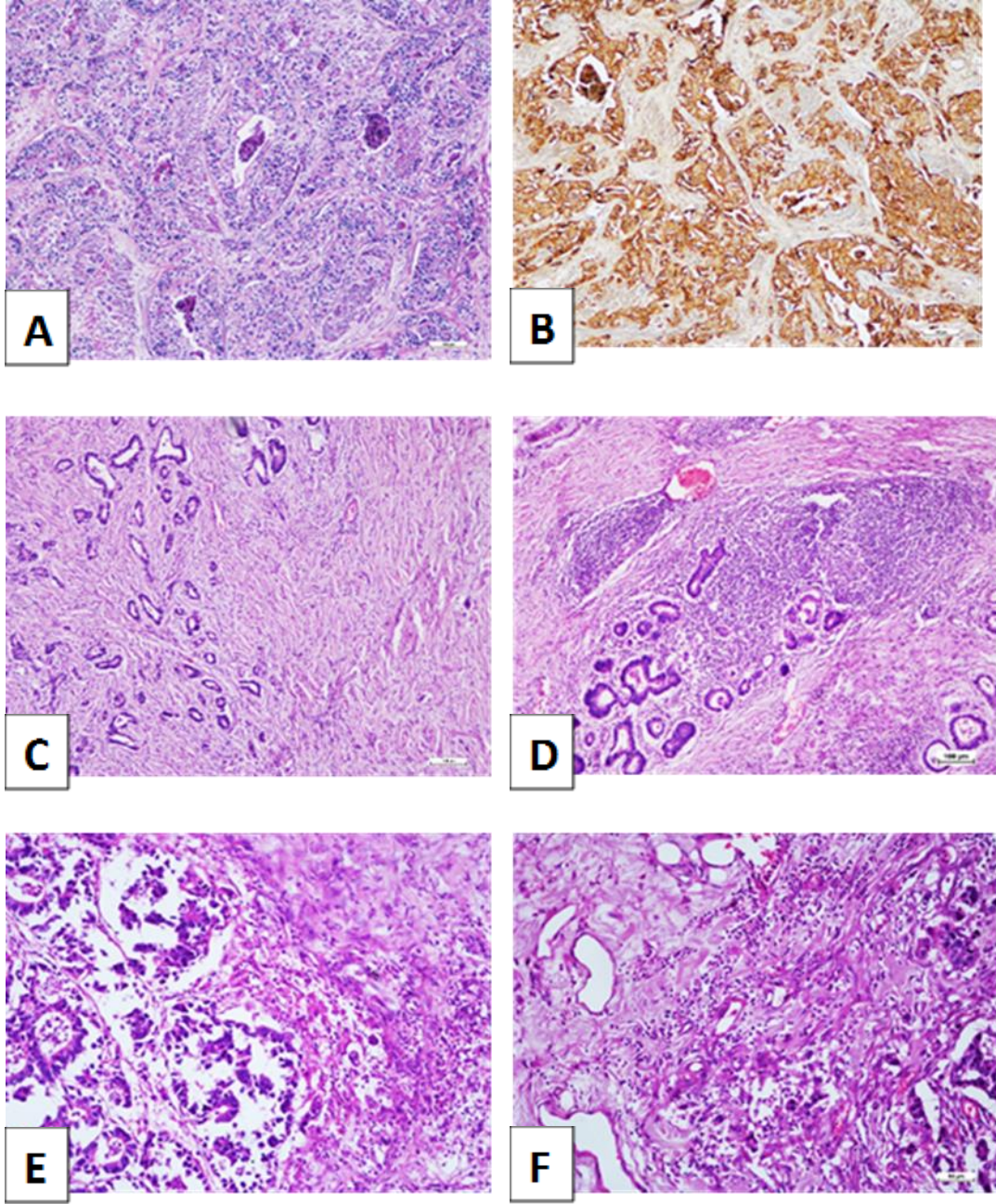
* : Ki-Kare testi, ** Fisher's Exact Test, p: anlamlılık, %: Dağılımsal yüzde

Sağkalım durumu ile klinik değişkenlerin ilişkisi Tablo 4.12'de verilmiştir. Halen yaşamakta olanlarda ortalama tümör boyutu 4.82±2.94, exitus olanların ortalama tümör boyutu 5.87±2.79'dur. Hayattaki olgularda ortalama metastatik lenf nodu sayısı 5.44±5.69 iken, exitus görülen olgularda bu sayı 9.51±9.19 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 4.12: Sağkalım Durumu ile Klinik Değişkenlerin İlişkisi

	Sağ		Exitus		t	p
	Ort.±S.S.	Ortanca (Min.-Maks.)	Ort.±S.S.	Ortanca (Min.-Maks.)		
Tümör Boyutu (cm)	4.82±2.94	4.4 (0.9-14)	5.87±2.79	5.5 (0.8-13.5)	-1,948	0,053
Metastatik Lenf Nodu Sayısı	5.44±5.69	3 (1-19)	9.51±9.19	7 (1-42)	-1,802	0,074

Ort.: Ortalama, S.S.: Standart Sapma, Min.: Minimum, Maks.: Maksimum, t: Bağımsız örneklem t-testi, p: anlamlılık (<0,05)



A: Mide adenokarsinomu (H&E x100), B: Adenokarsinomda skor +3 Cerb-B2 ekspresyonu (DABx200), C: Düşük TIL yanıtı gösteren mide adenokarsinomu (H&E x100), D: Yüksek TIL yanıtı gösteren mide adenokarsinomu (H&E x100), E: Mide adenokarsinomunda düşük TT (H&E x200), F: Mide adenokarsinomunda yüksek TT (H&E x200)

5. TARTIŞMA

Mide adenokarsinomları, gastrik mukozal glandlardan köken alan ve mide tümörlerinin %95'ini oluşturan malign epitelyal tümörlerdir. Dünyada tüm kanserler arasında 5. sırada, kansere bağlı ölüm nedenlerinde ise 3. sırada yer alarak tanı ve tedavi konusundaki araştırmalarda güncel önemini korumaktadır (1). Mide kanserinin ortalama tanı yaşı 68'dir ve erkeklerde kadınlara göre daha 2 kat daha sıktır. Çalışmamıza dahil edilen olguların ortalama yaşı 63.91 olup, %32,14'ü kadın %67,86'sı erkektir. Olgularımızın ortalama tanı yaşı literatür bilgisine göre daha düşüktür, erkek/kadın oranı 2,1 olup literatür ile uyumludur (56)

Tümörün biyolojik davranışını bilmek ve prognostik parametreler ışığında nasıl seyredeceğini öngörmek; seçilecek tedavi yöntemini belirlemek ve sağkalımı arttırmak açısından oldukça önem arz etmektedir. Bu amaçla yapılan çalışmalar tümör lokalizasyonunun, tümörün davranışını öngörmeye yararlı olabileceğini göstermiştir. Literatürde, mide kanserinin proksimal ve distal lokalizasyona göre farklı epidemiyolojik, etiyolojik, patolojik ve klinik özellikler ile ilişkili olduğu, tedavi seçenekleri açısından farklı sonuçları olabileceği bildirilmiştir (3).

Kanıtlanmış önemli bir prognostik faktör olan tümör evresi, mide kanserinin yönetiminde en önemli etkenlerden biridir. Erken mide kanseri, lenf nodu metastazı durumundan bağımsız olarak, mide mukozası veya submukoza ile sınırlı invaziv bir neoplazm olarak tanımlanmaktadır (1). Asya ülkelerinde, proksimal lokalizasyonlu erken gastrik kanser tanıları artmaktadır. Endoskopik submukozal diseksiyon ve laparoskopik proksimal gastrektomi gibi daha az invaziv tedavi seçenekleri, postoperatif fonksiyonları korumak ve bu hastaların yaşam kalitesini artırmak amacıyla son zamanlarda uygulanan tedavi seçenekleri arasına girmiştir (57).

Etkili endoskopik rezeksiyon ile mide kanserinin erken teşhisinin önemi, ileri evre mide kanseri ile karşılaştırıldığında Japonya'da yaklaşık % 90 veya daha fazla 5 yıllık sağkalım oranları ile gösterilmiştir (58). Bu etkili tedavilerin kullanılabilmesi, hastalığın gidişatının tahmin edilebilmesi ve gereksiz geniş rezeksiyonlardan kaçınmak için tümörün biyolojik davranışını öngören yeni antiteler bulmak amacıyla çalışmalar yapılmaktadır. İleri evre mide kanserinde hastaların cerrahi sonrası genel

sağkalımı ülkeler arasında farklılık gösterir, ancak Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri gibi Batı ülkelerinde genellikle %30'un altındadır. Japonya ve Güney Kore gibi Asya ülkelerinde, hayatta kalma oranı önemli ölçüde daha yüksektir ve yaklaşık %70'e ulaşmaktadır. Bu durum kanserin erken evrede tespit edilmesi ve tedavi yöntemlerinin seçimi ile yakından ilişkilidir (59).

Dünya genelinde distal mide kanseri insidanslarında azalma gözlenirken, proksimal mide kanseri insidansında son 20 yılda Avrupa ve Kuzey Amerika'da artış görülmektedir. Mide kanserlerinin görülme sıklığındaki düşüş trendi, daha sağlıklı diyet eğilimi, gıda muhafaza yöntemlerinde iyileşme, buzdolabı kullanımındaki artış ve H.pilori eradikasyon çalışmalarındaki yaygınlaşma ile ilişkilendirilmiştir (60).

Proksimal ve distal yerleşimli tümörlerin farklı davranış paterni göstermesinde tümör biyolojisi ve anatomisindeki farklılıkların rol oynadığını düşünülmektedir. Proksimal mide tümörleri, Barrett ile ilişkili özofagus adenokarsinomunun tipik demografik ve patolojik özelliklerini gösterir ve distal mide tümörlerinde anahtar faktör olduğu kanıtlanan atrofi, intestinal metaplazi ve H. pilori enfeksiyonu ile karakterize gastrit formları ile ilişkili değildir (61). Kardiyal ve fundusun intraabdominal kısmının visseral periton tarafından tam olarak örtülmemiş olması, proksimal yerleşimli tümörleri serozayı infiltrate etmeye ve peritoneal metastaza daha yatkın hale getirmektedir (62). Özellikle erken evrede tümör lokalizasyonuna göre tercih edilecek kemoterapi ve cerrahi seçenekleriyle, gereksiz geniş rezeksiyonun ve bunun getirdiği mortalite ve morbiditenin önüne geçilebileceği amaçlanmaktadır (57,62). Erken evre proksimal tümörlerin daha küçük boyutlu, daha derin invazyonlu, ancak daha az lenf nodu metastazına sahip olduğunu gösteren çalışmalar, proksimal lokalizasyondaki tümörlerin tedavisinde endoskopik rezeksiyonun daha uygun bir seçenek olduğunu ileri sürmektedir (58). Çalışmamızın amacı tümör lokalizasyonunun, diğer prognostik parametrelerle ilişkisini ortaya koyarak literatüre katkıda bulunmaktır.

Çalışmamızda proksimal yerleşimli tümöre sahip olgularının ortalama yaşı 65.06 ± 11.18 , distal yerleşimli tümöre sahip olgularının ortalama yaşı 63.22 ± 13.52 olup, distal ve proksimal lokalizasyon arasında yaş açısından anlamlı fark tespit edilememiştir. Literatürdeki birçok çalışma proksimal tümörlerin, distal tümörlere

kıyasla daha ileri yaş grubunda sık görüldüğünü göstermiştir (25,58). Bununla birlikte, proksimal yerleşimli tümöre sahip hastaların daha genç olduğunu gösteren yayınlar da vardır (63). Ayrıca Avrupa'da yapılan iki çalışma, yaş ile tümörün yeri arasında bir ilişki olmadığını bildirmiştir (58,59,64). Bu farklılıklar ülkelerin popülasyonlarındaki genetik farklılığa bağlanabilir.

Proksimal tümörlerde erkek cinsiyetin baskın olduğu ve erkek/kadın cinsiyet oranının 5:1'e kadar çıktığı bildirilmiştir (65). Çalışmamızda cinsiyet ve lokalizasyon grupları arasında anlamlı fark tespit edilememiş olup, her iki lokalizasyonda da erkek cinsiyet baskındır.

Çalışmamızda proksimal lokalizasyondaki tümörler orta ve iyi diferansiyasyonla ilişkili bulunmuştur ve tümörün proksimal lokalizasyonu ile Lauren intestinal tip histoloji arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Çalışmamızla uyumlu olarak proksimal ve distal mide kanserlerini karşılaştıran çalışmalar genellikle proksimal mide kanserinde, iyi diferansiyasyon ve intestinal tipinin baskın olduğunu göstermiştir (57,58,66). Ichikawa ve arkadaşlarının yaptığı 683 olgu dahil edilen çalışmada proksimal tümörlerin, distal tümörlere göre daha ileri yaş, erkek cinsiyet baskınlığı ve daha iyi diferansiyasyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir. 2015 yılında Çin'de 438 hasta ile yapılan başka bir çalışmada proksimal yerleşimli kanserlerin önemli ölçüde daha iyi diferansiyasyon gösterdiği ve taşlı yüzük formasyonu da dahil olmak üzere az diferansiye ve diffüz tip ile daha az ilişkili olduğu gösterilmiştir (57,58). 2019'da Zhao ve arkadaşları tarafından 16119 mide kanseri hastası ile yapılan geniş bir çalışma proksimal lokalizasyondaki tümörlerin intestinal tip olma eğiliminde olduğunu göstermiştir (65). Yine 2021 yılında Zhang ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada proksimal lokalizasyondaki mide tümörlerinin erkek ve yaşlı hastalarda daha sık görüldüğünü, daha iyi diferansiyasyon ve intestinal tip ile ilişkili olduğunu ifade etmiştir (3). Bu bulgular çalışmamızın sonuçları ile uyumludur. Fakat bunun aksine proksimal lokalizasyonda daha az diferansiye tümörlerin ve taşlı yüzük hücre morfolojisinin daha sık görüldüğünü ifade eden çalışmalar da vardır. 2007 yılında Tajima ve ark. tarafından 72 proksimal, 170 distal yerleşimli mide kanseri dahil edilerek yapılan bir çalışma, proksimal kardial tümörlerinde diferansiye tipten andiferansiye tipe histolojik

transformasyon olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada proksimal yerleşimli tümörlerde lenfovasküler invazyon insidansının da arttığı gösterilmiştir (66). 2019 yılında Jin Sung Koh ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışma proksimal lokalizasyonu daha andiferansiye tümörlerle ilişkilendirmiştir (67). Benzer şekilde büyük ölçekli retrospektif bir Kore çalışması, andiferansiye ve diffüz tipin, proksimal mide kanserinde, orta veya distal mide kanserine göre anlamlı derecede sık olduğunu göstermiştir (68). Tümör lokalizasyonu ile diferansiyasyon ve Lauren histolojik tipi arasındaki ilişki hakkında, birbiriyle çelişen bu çalışmalarda tam bir fikir birliği oluşmamıştır. Tümör lokalizasyonu ile histolojik derece ilişkisini ortaya koyan daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda tümör lokalizasyonu ile invazyon derinliği arasında ilişki saptanmamıştır. Erken gastrik kanserlerde proksimal yerleşimli tümörlerin daha çok submukoza invazyonu gösterdiği ve daha derin invazyonla ilişkili olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (58,69).

Çalışmamızda, distal tümörlerde ortalama metastatik lenf nodu sayısı 7.67 ± 7.83 , proksimal tümörlerde 10.86 ± 10.12 olup, istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır. 2018 yılında yapılan bir çalışmadaki sonuçlar, proksimal lokalizasyonda lenf nodu metastazının daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bu da proksimal grupla kıyaslandığında, distal yerleşimli tümöre sahip hastaların daha iyi bir prognoza sahip olmasının nedenlerinden biri olabileceğini düşündürmektedir (25). 2016 yılında yapılan ve proksimal ile distal mide kanseri arasındaki cerrahi sonuçları ve prognozu karşılaştırmayı amaçlayan bir çalışmada lokalizasyon ile sağkalım ilişkisi gösterilememiş, fakat proksimal tümörlerdeki pozitif lenf nodu sayısının anlamlı derecede daha fazla olduğu ortaya koyulmuştur (59). Proksimal gastrektomi ve/veya sınırlı lenf nodu diseksiyonu gibi fonksiyonel koruma operasyonlarının erken tanı alan proksimal mide tümörlerinde yapılması daha olasıdır. Önceki çalışmalar, bölgesel lenfadenektomi ile proksimal gastrektominin proksimal yerleşimli erken evre gastrik kanserlerde tatmin edici olduğunu göstermiştir. Ayrıca erken evre proksimal lokalizasyonlu tümörlere sahip hastalarda uzun vadeli sonuçlar araştırılmış ve bunlar distal lokalizasyonlu tümörlere sahip hastalarla karşılaştırmıştır. Distal gruptaki erken evre hastalar, proksimal

gruptakilere göre anlamlı derecede daha iyi genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım oranlarına sahip bulunmuştur. Bununla birlikte, proksimal grupta daha yüksek ölümcül komplikasyon oranları, azalmış sağkalım oranları görülmüştür (57).

Şimdiye kadar yapılan, tümör lokalizasyonunun prognoz ile korelasyonunu araştıran çalışmalar birbiriyle çelişse de çoğu, distal mide tümörü olan hastalarda, proksimale kıyasla daha iyi bir prognoz olduğunu göstermiştir (64,65). Bazı çalışmalar ise prognoz ile mide tümörü lokalizasyonu arasında bir ilişki olmadığını ifade etmektedir (65,69). Bizim çalışmamızda da tümör lokalizasyonunun sağkalıma etkisi gösterilememiştir. Literatürdeki bu heterojenite nedeniyle mide kanserinin lokalizasyonu ile diğer histopatolojik özellikler ve sağkalım arasındaki ilişki araştırma konusu olmaya devam etmektedir.

Çalışmamızda tümör lokalizasyonu ile tümör boyutu, lenfovasküler invazyon ve perinöral invazyon arasında bir ilişki gösterilememiştir. Literatürde proksimal mide tümörlerinin daha çok LVİ gösterdiği ve daha büyük tümör boyutuna sahip olduğu bildirilmiştir (25,59). Başka bir çalışmada, PNİ açısından lokalizasyon grupları arasında çalışmamıza benzer şekilde anlamlı farklılık bulunamamıştır (58).

Mide kanserinde Cerb-B2 ekspresyonunun prognostik etkisi ile ilgili olarak, literatüre bakıldığında farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bu durum tümör tipi ve lokalizasyonundaki farklılıklar nedeniyle olabilir (70). En yüksek ekspresyon oranları intestinal tip tümörlerde görülmüştür (71). Çalışmaların büyük bir kısmında Cerb-B2 pozitifliğinin kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmekle birlikte (51,72), prognozla ilişki gösterilemeyen (73) ya da Cerb-B2 pozitif hastalarda daha uzun genel sağkalım gösteren çalışmalar da vardır (74). Bizim çalışmamızda ise Cerb-B2 ekspresyonu ile sağkalım arasında ilişki saptanamamıştır. Prognoz ve Cerb-B2 arasındaki korelasyon tartışmaya açık olsa da hedefe yönelik tedavide biyobelirteç olarak halen kullanılmakta ve araştırma konusu olarak önemini korumaktadır.

2020 yılında yapılan bir çalışmada, tümör lokalizasyonu ile Cerb-B2 ekspresyonu arasında bizim çalışmamıza benzer şekilde anlamlı ilişki saptanamamıştır (75). 2013'te Fan ve arkadaşlarının Çin popülasyonu üzerindeki çalışmasında Cerb-B2 ekspresyonunu proksimal lokalizasyon ile ilişkili bulunmuştur

(76). Benzer şekilde 2016 yılında yapılan, mide kanserlerinde Cerb-B2 ekspresyonunun histopatolojik parametrelerle ilişkisini araştıran başka bir çalışma, proksimal lokalizasyon ile Cerb-B2 pozitifliği arasında anlamlı ilişki tespit etmiştir (77). 2021 yılında Sukanya ve arkadaşlarının çalışmasında Cerb-B2 pozitifliği proksimal lokalizasyonla ilişkili bulunmuştur (78). Bizim çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, Cerb-B2 pozitifliği distal tümörlerde daha fazla görülmüştür. Literatürdeki bu çelişkili sonuçlardan anlaşılabileceği üzere, Cerb-B2 ile tümör lokalizasyonu ilişkisi henüz tam aydınlatılamamış bir konudur ve bununla ilgili daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda ilginç bir şekilde Cerb-B2 ile istatistiksel olarak ilişkili tek parametre perinöral invazyondur. Cerb-B2 pozitif tümörlerde PNİ daha az görülmüştür. PNİ görülmeyen tümörlerin %32'sinde Cerb-B2 pozitifliği görülürken, PNİ görülen tümörlerin %15,56'sında Cerb-B2 pozitif olarak saptanmıştır. Sucharita ve arkadaşlarının çalışmasında Cerb-B2'nin TNM evresi, LVİ ve PNİ gibi değişkenlerle ilişkisini bulmak için ayrı istatistiksel analiz yapılmış olup, örneklem büyüklüğünün yetersiz olması nedeniyle bu değişkenlerin hiçbirisi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (75). Hindistan'da 70 olguyla yapılan bir çalışma, Cerb-B2 pozitifliği ile proksimal yerleşim ve intestinal tip tümörlerde daha sık bulunmuş, lenfovasküler ve perinöral invazyon ile anlamlı ilişki saptanmamıştır (79). 2015'te ülkemizde yapılan bir çalışmada Uprak ve arkadaşları mide kanserinde Cerb-B2 ekspresyonunun klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi incelemiş, Cerb-B2 pozitif ve negatif hastalar arasında yaş, cinsiyet, tümör boyutu, tümörün lokalizasyonu, evre, lenf nodu metastazı, LVİ ve PNİ açısından anlamlı fark bulmamıştır (80). 135 olgudan oluşan bu çalışma olgu sayısı olarak çalışmamıza çok yakındır. Yine ülkemizde 2018'de Coşkun ve ark. yaptığı 203 olgudan oluşan çalışmada da benzer şekilde PNİ ile ilişki gösterilememiştir. Bu çalışma literatürle uyumlu şekilde Cerb-B2'nin intestinal tip mide tümörlerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede daha çok pozitiflik gösterdiğini ifade etmiştir. Bizim çalışmamızda bu ilişki ortaya konamamıştır (81). Bizim sonuçlarımızla çelişir şekilde literatürde ondan fazla çalışmada PNİ ve Cerb-B2 ilişkisi saptanmamıştır. Cerb-B2 pozitifliği, yaygın bir kabul olarak, olumsuz bir prognostik parametre olduğu için perinöral

invazyonla birliktelik göstermesi anlamlı olabilir. Bu konuda daha fazla olgu sayısı ile yapılabilecek kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Mide kanserinde birçok konvansiyonel klinikopatolojik faktörün prognostik ve/veya prediktif öneme sahip olduğu bilinmektedir. En önemli prognostik faktörün TNM sistemi tarafından belirlenen kanser evresi olduğu düşünülmektedir. Diğer önemli prognostik faktörler arasında histolojik derece, tümör boyutu, LVİ varlığı, cinsiyet, yaş, tümör lokalizasyonu, pozitif lenf nodu sayısı ve neoadjuvan kemoterapiye yanıt gibi ek faktörler de prognostik öneme sahiptir. Multidisipliner tedavi yaklaşımlarında oldukça yol kat edilmesine rağmen mide kanserinde klinik sonuçların aynı evredeki hastalarda farklılık göstermesi ve kişiye özel tedavi arayışı nedeniyle yeni prognostik parametre arayışı devam etmektedir. Prognostik önemi nedeniyle, KRK'de tümör tomurcuklanmasının belirlenmesi rutin histopatolojik tanının bir parçası haline gelmiştir (82). Japonya'da ve Avrupa'da KRK kılavuzlarına dahil edilmiştir (34). Bu nedenle TT'nin mide kanserindeki prognostik rolü çeşitli araştırma grupları tarafından da araştırılmıştır (82). "Tümör tomurcuklanması" terimi ilk olarak on yıllar önce Imai ve meslektaşları tarafından tanıtılmıştır (83). Mevcut tanım, ana tümör kütesinden ayrılmış beşten az, kohezif, lümen oluşturmeyen tümör hücresi kümesi olarak tarif edilmektedir.

Çalışmamızda TT ile değişkenler arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Literatürde mide kanserinde tümör tomurcuklanması ile ilgili geniş çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmaların bir kısmında dahil edilen olgular, Lauren kalsifikasyonuna göre hem intestinal hem diffüz tip tümörleri içermiştir. TT'nin gelişim mekanizmasının natürü nedeniyle diffüz mide kanseri olgularında anlamlı sonuç elde edilememiştir (42,84,85,86). Bizim çalışmamız da diffüz tip tümörler değerlendirmeye alınmadığından, nispeten kısıtlı bir olgu havuzuna sahiptir.

Çalışmamızda tümör lokalizasyonu ve TT arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Literatürde bunu destekler nitelikte çalışmalar mevcuttur. 2020 yılında Qi ve arkadaşlarının yaptığı TT'yi çok yönüyle ele alan bir çalışma, tümör lokalizasyonu ile TT arasında ilişki saptamamıştır (87). Aynı şekilde Dao, Szalai, Olsen, Gökçe ve arkadaşlarının çalışmaları da TT ile lokalizasyon arasında ilişki olmadığını göstermiştir (43,82,85,88). TT'nin diffüz ve intestinal tip tümörlerde ayrı

kategorize edilerek değerlendirildiği, Ulase ve arkadaşlarının çalışmasında da aynı şekilde her iki tip için de TT ve lokalizasyon arasında ilişki saptanmamıştır (84). 2023 yılında mide kanseri hastalarında yapılan bir çalışmada distal tümör lokalizasyonu ile yüksek tomurcuklanma derecesi arasında anlamlı korelasyon gösterilmiştir (89).

Ulase ve arkadaşların çalışmasında da intestinal tip mide kanseri ile TT, histolojik derece, TNM evresi, lenfovasküler ve perinöral invazyon korelasyon göstermiştir (84). Olsen ve arkadaşlarının çalışmasında intestinal tip mide kanserlerinde TT ile LVI, lenf nodu metastazı ve nüks ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (43). Guo ve arkadaşlarının 1992-2019 yılları arasında yapılan 7 çalışmayı dahil ettiği sistematik derleme çalışmasında, yüksek tomurcuklanma; ileri evre, agresif seyir, daha fazla LVI ve lenf nodu tutulumu ile ilişkilendirilmiş, olumsuz bir prognostik parametre olarak ifade edilmiştir. TT'nin intestinal tip mide kanseri olan hastalarda sağkalım üzerinde olumsuz prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (90). Kemi ve arkadaşlarının 583 olguyu kapsayan çalışmasında yüksek tomurcuklanma görülen grupta, düşük tomurcuklanma görülen gruba göre sağkalım oranları daha düşük bulunmuştur (44).

Bu çalışmalar gösteriyor ki, TT mide kanserinde önemli bir prognoz belirleyicidir, ancak öne çıkan soruların yanıtlanması için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Mide kanserinde tümör tomurcuklanmasına ilişkin bir sınıflandırma sistemi olmaması nedeniyle birçok çalışmada değerlendirme için, KRK için kullanılan sistem tercih edilmiştir. Ancak mide kanserinde diffüz az koheziv tipin varlığı ve taşlı yüzük diferansiyasyonu, TT değerlendirmesinde kısıtlılıklara sebep olmaktadır. Bunun yanı sıra mide kanserinde tümör tomurcuklanmasının altında yatan moleküler biyolojik mekanizmalara ilişkin günümüzde yeterli araştırma görece olarak azdır. TT'nin patolojik gelişim süreci de henüz tam aydınlatılamamıştır. Ayrıca, tümör tomurcuklanmasını anlamamıza katkıda bulunacak, özellikle TT için yatkınlık oluşturan faktörlerle ilgili bir literatür eksikliği de bulunmaktadır. Mide kanserinde TT ile ilgili daha fazla değerlendirmeye ve formülasyona ihtiyaç olduğu açıktır (91).

Tümör mikroçevresi, malign tümörün ilerlediği iç ortamdır. Konak antitümör immün yanıtı ve normal doku yıkımı burada meydana gelir. Tümör büyümesine karşı adaptif bir bağışıklık tepkisi olan TIL, tümör mikroçevresinin çok önemli bir bileşenidir, mide ve kolorektal kanserler de dahil olmak üzere birçok tümörde iyi prognoz ile ilişkilendirilmiştir (92). Yapılan çeşitli çalışmalar, TIL ve bileşenlerinin mide kanserinde immünoterapi ve blokaj tedavisi için hasta seçimini yönlendirebileceğini öne sürmüştür. Bu durum günlük patoloji raporlarında TIL değerlendirmesinin daha önemli hale geldiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda tümör lokalizasyonu ile TIL skoru arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. 2013 yılında Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tümör lokalizasyonu ile TIL yanıtı arasındaki ilişki irdelenmiş, çalışmamıza benzer şekilde anlamlı bir sonuç saptanmamıştır (93). 2022 yılında yapılan bir araştırmada, proksimal lokalizasyonun daha düşük TIL yanıtına sahip olduğu gösterilmiştir. Bu durum proksimal tümörlerdeki agresif davranış, daha büyük tümör boyutu, daha çok lenf nodu metastazı varlığını ve daha kötü prognozu açıklar niteliktedir. Tümörün agresif davranışına uygun mikroçevre kaçınılmaz olarak daha kötü sonuçlar doğuracaktır (61).

Çalışmamızda TIL skoru ile tümör invazyon derinliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Kim ve arkadaşlarının çalışmasında benzer şekilde tümör invazyon derinliği ile TIL arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (93). Bu çalışmada düşük TIL skoruna sahip tümörlerin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha derine invaze olduğu, lenfovasküler invazyonun daha sık görüldüğü ve sağkalımın olumsuz etkilendiği ifade edilmiştir. Bizim çalışmamızda TIL skoru ile metastatik lenf nodu durumu arasında literatürle uyumlu şekilde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuş olup, yüksek TIL skoruna sahip olgularda lenf nodu metastazı daha az görülmüştür. 2019 yılında TIL ile ilgili geniş kapsamlı bir çalışmada Zhang ve arkadaşları, yüksek TIL skoruna sahip tümörlerin tümör çapının daha küçük olduğunu, daha düşük histolojik derece ve T evresine sahip olduğunu, daha düşük oranda lenf nodu metastazı, LVİ, PNI gösterdiği ve daha uzun ortalama genel sağkalım süresi ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (6). Çalışmamızda TIL skoru ile yaş, cinsiyet, tümör boyutu, Lauren tipi, Cerb-B2 ekspresyon durumu,

histolojik derece, LVİ, PNI ve sağkalım durumu açısından anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Çalışmamızda lokalizasyondan bağımsız olarak yaş, tümör boyutu, LVİ, PNI, tümör invazyon derinliği, metastatik lenf nodu varlığı parametreleri ile sağkalım durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu saptanmış olup, literatürle uyumludur. Bu parametreler ile genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım arasında ilişki belirleyemedik.

Cinsiyet, Lauren tip, histolojik derece, Cerb-B2 ekspresyonu ve metastatik lenf nodu sayısının sağkalım üzerine etkisi gösterilememiştir. Mide kanserlerinde Cerb-B2 pozitifliği ile sağkalım arasındaki ilişki tartışmalıdır ve çelişkili sonuçlar mevcuttur. Çalışmamıza benzer şekilde Cerb-B2 ile sağkalım arasında anlamlı ilişki gösterilemeyen çalışmalar vardır. (80,94,95). Sasano ve arkadaşları çalışmasında Cerb-B2 pozitifliğinin, prognoz ile ilişkisi olmadığını göstermiştir (95).

Uprak ve arkadaşlarının mide kanseri tanısı alan ve cerrahi rezeksiyon yapılan 135 olgu ile yaptıkları çalışmada Cerb-B2 pozitifliğinin genel ve hastalıksız sağkalım ile ilişkisi saptanmamıştır (80). Motojima ve arkadaşlarının 120 mide kanseri olgusuyla yaptıkları çalışmada Cerb-B2 pozitif olguların sağkalım süreleri, negatif olgulara göre anlamlı olarak daha kısa bulunmuş ve Cerb-B2 ekspresyonunun sağkalımı etkileyen bağımsız bir prognostik faktör olduğu ifade edilmiştir (96). Çalışmamızda Cerb-B2 ekspresyon durumu yalnızca immünohistokimyasal yöntemle değerlendirildi. İmmünohistokimyasal yönteme ek olarak SISH veya FISH gibi yöntemlerle korelasyon sağlanması daha sağlıklı sonuçlar elde edilmesini sağlayabilir. Cinsiyet, Lauren tip, histolojik derece ve metastatik lenf nodu sayısının sağkalımla ilişkisinin gösterilememesi çalışmamızın kısıtlayıcı bir faktörü olarak olgu sayımızın kısıtlı olmasından kaynaklanıyor olabilir.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada Ocak 2008 – Ekim 2022 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Tıbbi Patoloji bölümünde gastrik adenokarsinom tanısı almış 140 olgu, proksimal ve distal yerleşime göre gruplandırılarak, tümör tomurcuklanması, TIL skoru ve Cerb-B2 ekspresyon durumu başta olmak üzere histopatolojik parametreler açısından karşılaştırıldı. Çalışmamızın sonuçları aşağıdaki gibidir:

- Proksimal yerleşimli tümörler, orta ve iyi diferansiyasyonla anlamlı ilişkili bulundu.
- Proksimal yerleşimli tümörler ile Lauren intestinal tip histoloji arasında anlamlı ilişki saptandı.
- Tümör lokalizasyonu ile TT arasında anlamlı ilişki saptanmadı.
- Tümör lokalizasyonu ile TIL arasında anlamlı ilişki saptanmadı.
- Tümör lokalizasyonu ile tümörün Cerb-B2 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmadı.
- Proksimal yerleşimli tümörlerle distal yerleşimli tümörler arasında yaş, cinsiyet, tümör boyutu, invazyon derinliği, LVİ ve PNI varlığı, metastatik lenf nodu durumu açısından anlamlı fark saptanmadı.
- Lokalizasyondan bağımsız olarak, TIL skoru ile tümör invazyon derinliği arasında anlamlı ilişki saptandı.
- Lokalizasyondan bağımsız olarak, yüksek TIL skoruna sahip olgularda lenf nodu metastazı daha düşük oranda görüldü.
- Lokalizasyondan bağımsız olarak, Cerb-B2 pozitif tümörlerde PNI daha düşük oranda görüldü.
- Tümör lokalizasyonu ile hastalıksız sağkalım, genel sağkalım ve sağkalım durumu arasında anlamlı ilişki saptanmadı.
- Sağkalım durumu ile tümör boyutu, LVİ, PNI, metastatik lenf nodu varlığı ve invazyon derinliği arasında anlamlı ilişki saptandı.

7. KAYNAKLAR

1. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al for the WC of TEB. Digestive System Tumours WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 1. WHO Classification of Tumors Editorial Board, editor. IARC press; 2019. 60–95.
2. T.C. Halk Sağlığı Kurumu, 2018 Türkiye Kanseri İstatistikleri https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/Dokumanlar/Istatistikler/Kanser_Rapor_2018.pdf (Erişim tarihi: 24.01.2022)
3. Zhang, Y., Zhang, P. S., Rong, Z. Y., & Huang, C. (2021). One stomach, two subtypes of carcinoma-the differences between distal and proximal gastric cancer. *Gastroenterology report*, 9(6), 489–504
4. Khan, M. R., Farooqi, N. B., & Shahzad, N. (2020). Is Proximal Gastric Cancer A Different Entity From Distal Gastric Cancer? Anatomical Site Distribution Of Signet Ring Cell Carcinoma And Its Association With Helicobacter Pylori Infection. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad : JAMC*, 32(2), 194–197
5. Ueno, H., Murphy, J., Jass, J. R., Mochizuki, H., & Talbot, I. C. (2002). Tumour 'budding' as an index to estimate the potential of aggressiveness in rectal cancer. *Histopathology*, 40(2), 127–132. 37
6. Zhang, D., He, W., Wu, C., Tan, Y., He, Y., Xu, B., Chen, L., Li, Q., & Jiang, J. (2019). Scoring System for Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Its Prognostic Value for Gastric Cancer. *Frontiers in Immunology*, 10.
7. Madani, S. H., Rahmati, A., Sadeghi, E., Khazaei, S., Sadeghi, M., Payandeh, M., & Amirifard, N. (2015). Survey of Her2-neu Expression and its Correlation with Histology of Gastric Carcinoma and Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*, 16(17), 7755–7758.
8. Ross, J. S., Fletcher, J. A., Linette, G. P., Stec, J., Clark, E., Ayers, M., Symmans, W. F., Pusztai, L., & Bloom, K. J. (2003). The Her-2/neu gene and protein in breast cancer 2003: biomarker and target of therapy. *The oncologist*, 8(4), 307–325
9. Odze RD, Goldblum JR. Odze and Goldblum Surgical Pathology of the Gastrointestinal Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas, 3th edition. 2015. 707–721.
10. Correa P, Haenszel W, Cuello C, et al. A Model for Gastric Cancer Epidemiology. *Lancet*. 1975;306(7924):58–60.
11. Park, J. Y., Fenton, H. H., Lewin, M. R., & Dilworth, H. P. (2012). Epithelial neoplasms of the stomach. In *Gastrointestinal and Liver Pathology* (pp. 142–160). Elsevier.

12. Bertuccio, P., Chatenoud, L., Levi, F., Praud, D., Ferlay, J., Negri, E., Malvezzi, M., & La Vecchia, C. (2009). Recent patterns in gastric cancer: A global overview. *International Journal of Cancer*, 125(3), 666–673.
13. Kelley JR, Duggan JM. Gastric cancer epidemiology and risk factors. *Journal of Clinical Epidemiology* 2003;56: 1-9.
14. Nomura A. Stomach. In Schottenfeld GT, and Fraumeni JF. (eds) *Cancer Epidemiology and Prevention*. W.B. Saunders, Philadelphia, 1982:624-637.
15. Wang, Z., Liu, L., Ji, J., Zhang, J., Yan, M., Zhang, J., Liu, B., Zhu, Z., & Yu, Y. (2012). ABO Blood Group System and Gastric Cancer: A Case-Control Study and Meta-Analysis. *International Journal of Molecular Sciences*, 13(12), 13308–13321.
16. Gullo I, van der Post RS, Carneiro F. Recent advances in the pathology of heritable gastric cancer syndromes. *Histopathology*;78(1):125–47.
17. Higashi, H. (2001). SHP-2 Tyrosine Phosphatase as an Intracellular Target of *Helicobacter pylori* CagA Protein. *Science*, 295(5555), 683–686.
18. Almeida, R. et al. (2003) “Expression of intestine-specific transcription factors, CDX1 and CDX2, in intestinal metaplasia and gastric carcinomas,” *Journal of Pathology*, 199(1), 36–40.
19. Evgeny, Y. (2013) “Pathology of Gastric Cancer and Its Precursor Lesions,” in *Gastroenterology Clinics of North America*, 261–284.
20. Rugge, M. et al. (2003) “The long term outcome of gastric non-invasive neoplasia,” *Gut*, 52(8), 1111–1116.
21. Srivastava, A. and Lauwers, G. Y. (2008) “Gastric epithelial dysplasia: The Western perspective,” *Digestive and Liver Disease*, 40(8), pp. 641–649.
22. Şenateş E, İnce AT. Erken Mide Kanseri. *Güncel Gastroenteroloji*. 2011;15(3):161–6
23. Der R, Chandrasoma P. Gastric Neoplasms İn: Parakrama Chandrasoma, Editor. *Gastrointestinal Pathology* 1st ed. Appliton and Lange; 1999;5:105- 144.
24. Yang, P., Zhou, Y., Chen, B., Wan, H.-W., Jia, G.-Q., Bai, H.-L., & Wu, X.-T. (2009). Overweight, obesity and gastric cancer risk: Results from a meta-analysis of cohort studies. *European Journal of Cancer*, 45(16), 2867–2873.
25. Yu, X., Hu, F., Li, C., Yao, Q., Zhang, H., & Xue, Y. (2018). Clinicopathologic characteristics and prognosis of proximal and distal gastric cancer. *OncoTargets and Therapy*, Volume 11, 1037–1044.

26. Doğusoy GB. Gastrointestinal patoloji. Türkiye. O' tıp Kitabevi.2015;2:113- 124.
27. Goldblum, J.R., et al., Rosai and Ackerman's Surgical Pathology E-Book. 2017: Elsevier Health Sciences.
28. Díaz Del Arco C, Ortega Medina L, Estrada Muñoz L, et al. Is there still a place for conventional histopathology in the age of molecular medicine? Laurén classification, inflammatory infiltration and other current topics in gastric cancer diagnosis and prognosis. *Histology and Histopathology*. 2021;36(6):505–14.
29. Joshi, S. S., & Badgwell, B. D. (2021). Current treatment and recent progress in gastric cancer. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 264–279.
30. Sexton, R. E., Al Hallak, M. N., Diab, M., & Azmi, A. S. (2020). Gastric cancer: a comprehensive review of current and future treatment strategies. *Cancer and Metastasis Reviews*, 39(4), 1179–1203.
31. Gotoda, T. (2006). Endoscopic resection of early gastric cancer: the Japanese perspective. *Current Opinion in Gastroenterology*, 22(5), 561–569.
32. Gabbert H. Mechanisms of tumor invasion: evidence from in vivo observations. *Cancer Metastasis Rev*. 1985;4(4):293-309.
33. Dawson H, Lugli A. Molecular and pathologic aspects of tumor budding in colorectal cancer. *Front Med*. 2015; 2:11
34. Grigore, A., Jolly, M., Jia, D., Farach-Carson, M., & Levine, H. (2016). Tumor Budding: The Name is EMT. Partial EMT. *Journal of Clinical Medicine*, 5(5), 51.
35. De Smedt, L., Palmans, S., Andel, D., Govaere, O., Boeckx, B., Smeets, D., Galle, E., Wouters, J., Barras, D., Suffiotti, M., Dekervel, J., Tousseyn, T., De Hertogh, G., Prenen, H., Tejpar, S., Lambrechts, D., & Sagaert, X. (2016). Expression profiling of budding cells in colorectal cancer reveals an EMT-like phenotype and molecular subtype switching. *British Journal of Cancer*, 116(1), 58–65.
36. Li H, Xu F, Zhong A, Meng X, Lai M. The tumor microenvironment: An irreplaceable element of tumor budding and epithelial-mesenchymal transition-mediated cancer metastasis. *Cell Adh Migr*. 2016;10(4):434-46
37. Lugli A, Zlobec I, Berger MD, et al. Tumour budding in solid cancers. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021;18(2):101–15.
38. Lugli, A., Karamitopoulou, E., & Zlobec, I. (2012). Tumour budding: a promising parameter in colorectal cancer. *British Journal of Cancer*, 106(11), 1713–1717.

39. Grigore AD, Jolly MK, Jia D, Farach-Carson MC, Levine H. Tumor budding: The name is EMT. Partial EMT. *J Clin Med*. 2016;5(5).
40. Berg KB, Schaeffer DF. Tumor budding as a standardized parameter in gastrointestinal carcinomas: More than just the colon. *Mod Pathol*. 2018;31(6):862–72.
41. Shi Chanjuan, Berlin Jordan, Kakar Sanjay, Kelsen David, K. V. (2017) *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. Edited by L. Amin, M.B., Edge, S., Greene, F., Byrd, D.R., Brookland, R.K., Washington, M.K.
42. Gulluoglu, M., Yegen, G., Ozluk, Y., Keskin, M., Dogan, S., Gundogdu, G., Onder, S., & Balik, E. (2015). Tumor Budding Is Independently Predictive for Lymph Node Involvement in Early Gastric Cancer. *International Journal of Surgical Pathology*, 23(5), 349–358.
43. Olsen, S., Jin, L., Fields, R. C., Yan, Y., & Nalbantoglu, I. (2017). Tumor budding in intestinal-type gastric adenocarcinoma is associated with nodal metastasis and recurrence. *Human Pathology*, 68, 26–33.
44. Kemi, N., Eskuri, M., Ikäläinen, J., Karttunen, T. J., & Kauppila, J. H. (2019). Tumor Budding and Prognosis in Gastric Adenocarcinoma. *The American Journal of Surgical Pathology*, 43(2), 229–234.
45. Zhang, N., Cao, M., Duan, Y., Bai, H., Li, X., & Wang, Y. (2020). Prognostic role of tumor-infiltrating lymphocytes in gastric cancer: a meta-analysis and experimental validation. *Archives of Medical Science*, 16(5), 1092–1103.
46. Zheng X, Song X, Shao Y, Xu B, Hu W, Zhou Q, Chen L, Zhang D, Wu C, Jiang J. Prognostic Role of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Esophagus Cancer: a Meta-Analysis. *Cell Physiol Biochem*. 2018;45(2):720-732.
47. Lee, H. E., Chae, S. W., Lee, Y. J., Kim, M. A., Lee, H. S., Lee, B. L., & Kim, W. H. (2008). Prognostic implications of type and density of tumour-infiltrating lymphocytes in gastric cancer. *British Journal of Cancer*, 99(10), 1704–1711.
48. Salgado, R., Denkert, C., Demaria, S., Sirtaine, N., Klauschen, F., Pruneri, G., Wienert, S., Van den Eynden, G., Baehner, F. L., Penault-Llorca, F., Perez, E. A., Thompson, E. A., Symmans, W. F., Richardson, A. L., Brock, J., Criscitiello, C., Bailey, H., Ignatiadis, M., Floris, G. (2015). The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Annals of Oncology*, 26(2), 259–271.
49. Yıldırım Ş, Dandin Ö, Durmuş M. ve ark. Mide kanserlerinde C-erb B2 (Her2/neu) ekspresyon oranı ve klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi. *Uluslararası Hematoloji-Onkoloji Dergisi*. 2012.3:156-162.

50. Laboissiere, R. S., Buzelin, M. A., Balabram, D., De Brot, M., Nunes, C. B., Rocha, R. M., Cabral, M. M. D. Á., & Gobbi, H. (2015). Association between HER2 status in gastric cancer and clinicopathological features: a retrospective study using whole-tissue sections. *BMC Gastroenterology*, 15(1).
51. Tanner, M., Hollmén, M., Junttila, T. T., Kapanen, A. I., Tammola, S., Soini, Y., Helin, H., Salo, J., Joensuu, H., Sihvo, E., Elenius, K., & Isola, J. (2005). Amplification of HER-2 in gastric carcinoma: association with Topoisomerase II α gene amplification, intestinal type, poor prognosis and sensitivity to trastuzumab. *Annals of Oncology*, 16(2), 273–278.
52. Bang, Y.-J., Van Cutsem, E., Feyereislova, A., Chung, H. C., Shen, L., Sawaki, A., Lordick, F., Ohtsu, A., Omuro, Y., Satoh, T., Aprile, G., Kulikov, E., Hill, J., Lehle, M., Rüschoff, J., & Kang, Y.-K. (2010). Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*, 376(9742), 687–697.
53. Begnami, M. D., Fukuda, E., Fregnani, J. H. T. G., Nonogaki, S., Montagnini, A. L., da Costa, W. L., & Soares, F. A. (2011). Prognostic Implications of Altered Human Epidermal Growth Factor Receptors (HERs) in Gastric Carcinomas: HER2 and HER3 Are Predictors of Poor Outcome. *Journal of Clinical Oncology*, 29(22), 3030–3036.
54. Tsapralis, D. (2012). Human epidermal growth factor receptor-2 gene amplification in gastric cancer using tissue microarray technology. *World Journal of Gastroenterology*, 18(2), 150.
55. Rüschoff, J., Hanna, W., Bilous, M., Hofmann, M., Osamura, R. Y., Penault-Llorca, F., van de Vijver, M., & Viale, G. (2012). HER2 testing in gastric cancer: a practical approach. *Modern Pathology*, 25(5), 637–650.
56. Lordick, F., Carneiro, F., Cascinu, S., Fleitas, T., Haustermans, K., Piessen, G., Vogel, A., & Smyth, E. C. (2022). Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*.
57. Ichikawa, D. (2015). Clinicopathological characteristics of clinical early gastric cancer in the upper-third stomach. *World Journal of Gastroenterology*, 21(45), 12851.
58. Huang, Q., Fang, C., Shi, J., Sun, Q., Wu, H., Gold, J. S., Weber, H. C., Guan, W., Zhang, Y., Yu, C., Zou, X., & Mashimo, H. (2015). Differences in Clinicopathology of Early Gastric Carcinoma between Proximal and Distal Location in 438 Chinese Patients. *Scientific Reports*, 5(1).
59. Costa, L. B. D., Toneto, M. G., & Moreira, L. F. (2016). Do Proximal And Distal Gastric Tumours Behave Differently? ABCD. *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)*, 29(4), 232–235.

60. Bertuccio, P., Chatenoud, L., Levi, F., Praud, D., Ferlay, J., Negri, E., Malvezzi, M., & La Vecchia, C. (2009). Recent patterns in gastric cancer: A global overview. *International Journal of Cancer*, 125(3), 666–673.
61. Zhang, N., Wang, D., Hu, X., Zhang, G., Li, Z., Zhao, Y., Liu, Z., & Wang, Y. (2022). Analysis of immune status in gastric adenocarcinoma with different infiltrating patterns and origin sites. *Frontiers in Immunology*, 13.
62. Wang, X., Liu, F., Li, Y., Tang, S., Zhang, Y., Chen, Y., & Khan, S. A. (2019). Comparison on Clinicopathological Features, Treatments and Prognosis between Proximal Gastric Cancer and Distal Gastric Cancer: A National Cancer Data Base Analysis. *Journal of Cancer*, 10(14), 3145–3153.
63. Park, J. C., Lee, Y. C., Kim, J.-H., Kim, Y. J., Lee, S. K., Shin, S. K., Hyung, W. J., Noh, S. H., & Kim, C. B. (2009). Clinicopathological Features and Prognostic Factors of Proximal Gastric Carcinoma in a Population with High *Helicobacter pylori* Prevalence: A Single-Center, Large-Volume Study in Korea. *Annals of Surgical Oncology*, 17(3), 829–837.
64. Piso, P., Werner, U., Lang, H., Mirena, P., & Klempnauer, J. (2000). Proximal Versus Distal Gastric Carcinoma? What Are the Differences? *Annals of Surgical Oncology*, 7(7), 520–525.
65. Zhao, L., Huang, H., Zhao, D., Wang, C., Tian, Y., Yuan, X., Ma, F., Ren, H., Zhao, Y., Aimaiti, S., Zhang, S., Zhou, H., Wang, T., Wang, N., Sun, Y., Bai, X., & Chen, Y. (2019). Clinicopathological Characteristics and Prognosis of Proximal and Distal Gastric Cancer during 1997–2017 in China National Cancer Center. *Journal of Oncology*, 2019, 1–13.
66. Tajima, Y., Yamazaki, K., Makino, R., Nishino, N., Masuda, Y., Aoki, S., Kato, M., Morohara, K., & Kusano, M. (2007). Differences in the histological findings, phenotypic marker expressions and genetic alterations between adenocarcinoma of the gastric cardia and distal stomach. *British Journal of Cancer*, 96(4), 631–638.
67. Koh, J. S., Joo, M. K., Park, J.-J., Lee, B. J., Chun, H. J., Lee, S. W., Jang, Y.-J., & Mok, Y.-J. (2019). Characteristics of proximal early gastric cancer differentiating distal early gastric cancer. *PLOS ONE*, 14(9), Article e0223284.
68. Jang JH, Beron RI, Ahn HS, Kong SH, Lee HJ, Kim WH, Lee KU, Yang HK. Clinicopathological Features of Upper Third Gastric Cancer during a 21-Year Period (Single Center Analysis). *J Gastric Cancer*. 2010 Dec;10(4):212-8.
69. Siewert, J. R., Böttcher, K., Stein, H. J., Roder, J. D., & Busch, R. (1995). Problem of proximal third gastric carcinoma. *World Journal of Surgery*, 19(4), 523–531.
70. Boku, N. (2013). HER2-positive gastric cancer. *Gastric Cancer*, 17(1), 1–12.

71. Gravalos, C., & Jimeno, A. (2008). HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target. *Annals of Oncology*, 19(9), 1523–1529.
72. Dang, H.-Z. (2012). Prognosis of HER2 over-expressing gastric cancer patients with liver metastasis. *World Journal of Gastroenterology*, 18(19), 2402.
73. Janjigian, Y. Y., Werner, D., Pauligk, C., Steinmetz, K., Kelsen, D. P., Jäger, E., Altmannsberger, H. M., Robinson, E., Tafe, L. J., Tang, L. H., Shah, M. A., & Al-Batran, S. E. (2012). Prognosis of metastatic gastric and gastroesophageal junction cancer by HER2 status: a European and USA International collaborative analysis. *Annals of Oncology*, 23(10), 2656–2662.
74. Gómez-Martin, C., Garralda, E., Echarri, M. J., Ballesteros, A., Arcediano, A., Rodríguez-Peralto, J. L., Hidalgo, M., & López-Ríos, F. (2012). HER2/neutesting for anti-HER2-based therapies in patients with unresectable and/or metastatic gastric cancer. *Journal of Clinical Pathology*, 65(8), 751–757.
75. Panigrahi, R., Sucharita, S., Rath, J., & Senapati, U. (2020). HER2/neu expression in gastric carcinoma and its association with helicobacter pylori infection and other clinicopathological parameters. *Indian Journal of Pathology and Oncology*, 7(3), 447–451.
76. Fan, X.-S. (2013). Differences in HER2 over-expression between proximal and distal gastric cancers in the Chinese population. *World Journal of Gastroenterology*, 19(21), 3316.
77. Alvarado-Cabrero, I., Gil-Hernández, S., Ruelas-Perea, A., Villaverde-Rodríguez, D., Montes-Ochoa, J. R., & Medrano-Guzmán, R. (2017). Evaluación por inmunohistoquímica de la expresión del HER2 en cáncer gástrico. Estudio clínico-patológico de 93 casos. *Cirugía y Cirujanos*, 85(6), 504–509.
78. Sukanya, J. S., Raj, P. V., & Thanka, J. (2021). Role of HER2 neu expression in gastric cancer. *Indian journal of pathology & microbiology*, 64(1), 58–64.
79. Nadaf, A. S., Rani, H., & Dinesh, U. S. (2018). Immuno-Histochemical Assessment of Her2 Neu Expression in Gastric Adenocarcinoma in North Karnataka, India. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*, 19(5), 1381–1385.
80. Kivilcim Uprak, T., Attaallah, W., Ataizi Celikel, C., Ayranci, G., & Yegen, C. (2015). HER-2 incidence in gastric cancer, its association with prognosis and clinicopathological parameters. *Turkish Journal of Surgery*, 31(4), 207–213.
81. Coşkun, F., Ayhan, S., Tan, A., İşısağ, A. (2018). The Relationship Between Her-2 Positivity And Histopathological Findings İn Gastric Carcinomas. *Journal Of Current Pathology*, 2(3), 85.

82. Szalai, L., Jakab, Á., Kocsmár, I., Szirtes, I., Kenessey, I., Sziártó, A., Schaff, Z., Kiss, A., Lotz, G., & Kocsmár, É. (2022). Prognostic Ability of Tumor Budding Outperforms Poorly Differentiated Clusters in Gastric Cancer. *Cancers*, 14(19), 4731.
83. Imai T. (1960). Growth patterns in human carcinoma. Their classification and relation to prognosis. *Obstetrics and gynecology*, 16, 296–308.
84. Ulase, D., Heckl, S., Behrens, H. M., Krüger, S., & Röcken, C. (2020). Prognostic significance of tumour budding assessed in gastric carcinoma according to the criteria of the International Tumour Budding Consensus Conference. *Histopathology*, 76(3), 433–446.
85. Dao, T. V., Nguyen, C. V., Nguyen, Q. T., Vu, H. T. N., Phung, H. T., Bui, O. T., Nguyen, D. K., Luong, B. V., & Tran, T. V. (2020). Evaluation of Tumor Budding in Predicting Survival for Gastric Carcinoma Patients in Vietnam. *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center*, 27(1), 1073274820968883.
86. Tanaka, K., Shimura, T., Kitajima, T., Kondo, S., Ide, S., Okugawa, Y., Saigusa, S., Toiyama, Y., Inoue, Y., Araki, T., Uchida, K., Mohri, Y., & Kusunoki, M. (2014). Tropomyosin-related receptor kinase B at the invasive front and tumour cell dedifferentiation in gastric cancer. *British journal of cancer*, 110(12), 2923–2934.
87. Qi, B., Liu, L., Pan, Y., Xu, S., & Li, J. (2020). Prognostic significance of peritumoural and intratumoural budding in intestinal-type gastric adenocarcinoma. *Arab journal of gastroenterology : the official publication of the Pan-Arab Association of Gastroenterology*, 21(2), 111–116.
88. Gökçe A., Bostanci, M. T., Yorubulut, S., Taskin Turkmenoglu, T., Ozturk, G., & Duzkale, N. (2022). The Prognostic Importance of Tumor Budding in Intestinal-Type Gastric Adenocarcinoma. *Selcuk Tip Dergisi*.
89. El Yaagoubi S, Zaryouhi M, Benmaamar S, et al. Prognostic Impact of Tumor Budding on Moroccan Gastric Cancer Patients. *Clinical Pathology*. 2023;16.
90. Guo, Y.-X., Zhang, Z.-Z., Zhao, G., & Zhao, E.-H. (2019). Prognostic and pathological impact of tumor budding in gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, 11(10), 898–908.
91. Xue, C., Du, Y., Li, Y., Xu, H., & Zhu, Z. (2023). Tumor budding as a predictor for prognosis and therapeutic response in gastric cancer: A mini review. *Frontiers in oncology*, 12, 1003959.
92. Zhang, D., He, W., Wu, C., Tan, Y., He, Y., Xu, B., Chen, L., Li, Q., & Jiang, J. (2019). Scoring System for Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Its Prognostic Value for Gastric Cancer. *Frontiers in immunology*, 10, 71.

93. Kim, K. J., Lee, K. S., Cho, H. J., Kim, Y. H., Yang, H. K., Kim, W. H., & Kang, G. H. (2014). Prognostic implications of tumor-infiltrating FoxP3⁺ regulatory T cells and CD8⁺ cytotoxic T cells in microsatellite-unstable gastric cancers. *Human pathology*, 45(2), 285–293.
94. Tateishi, M., Toda, T., Minamisono, Y., & Nagasaki, S. (1992). Clinicopathological significance of c-erbB-2 protein expression in human gastric carcinoma. *Journal of surgical oncology*, 49(4), 209–212.
95. Sasano, H., Date, F., Imatani, A., Asaki, S., & Nagura, H. (1993). Double immunostaining for c-erbB-2 and p53 in human stomach cancer cells. *Human Pathology*, 24(6), 584–589.
96. Motojima, K., Furui, J., Kohara, N., Izawa, K., Kanematsu, T., & Shiku, H. (1994). erbB-2 expression in well-differentiated adenocarcinoma of the stomach predicts shorter survival after curative resection. *Surgery*, 115(3), 349–354.