



**MİDE KARSİNOMLARINDA AZ DİFERANSİYE KÜMELERİN
GÖRÜLME SIKLIĞI ve PROGNOSTİK ÖNEMİ**

Dr. Semra GÜRÜNLÜOĞLU
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI
Tez Danışmanı
Doç. Dr. Emine TÜRKMEN ŞAMDANCI

Uzmanlık Tezi – 2018

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**MİDE KARSİNOMLARINDA AZ DİFERANSİYE KÜMELERİN
GÖRÜLME SIKLIĞI VE PROGNOSTİK ÖNEMİ**

Dr. Semra GÜRÜNLÜOĞLU

**Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi**

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Emine TÜRKMEN ŞAMDANCI**

**MALATYA
2018**

ÖZET	III
SUMMARY	IV
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	V
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
TABLOLAR DİZİNİ	VIII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Mide Embriyolojisi	3
2.2. Mide Anatomisi	5
2.2.1. Midenin Kanlanması	5
2.2.2. Lenfatik Akım	6
2.2.3. Midenin İnnervasyonu	6
2.3. Mide Histolojisi	6
2.3.1. Mukoza	6
2.3.1.1. Yüzey Epiteli	7
2.3.1.2. Kardiak ve Pilorik Mukoza	7
2.3.1.3. Okzintik Gland (Korpus ve Fundus) Mukozası	8
2.3.1.4. Endokrin Hücreler	9
2.3.1.5. Lamina Propria	9
2.3.1.6. Muskularis Mukoza	9
2.3.2. Submukoza	10
2.3.3. Muskularis Propria	10
2.4. Mide Karsinomu	15
2.4.1. İnsidans	15
2.4.2. Etiyoloji	16
2.4.3. Prekürsör Lezyonlar	17
2.4.3.1. Gastrit, Gastrik Atrofi, İntestinal Metaplazi	17
2.4.3.2. Gastrik Polipler	18
2.4.4. Displazi-Karsinom Sekansı	19
2.4.5. Karsinogenez	21
2.4.5.1. Genetik Yatkınlık	21
2.4.5.2. Tümör süpresör genler	21

2.4.5.3. Protoonkogenler.....	21
2.4.5.4. Promotör Metilasyon, Asetilasyon ve Demetilasyonu.....	22
2.4.5.5. Mikrosatellit İnstabilitesi.....	22
2.4.6. Tümör Yerleşim Yeri.....	22
2.4.7. Klinik Tanı.....	23
2.4.8. Makroskopik Görünüm.....	23
2.4.9. Sınıflandırma ve Histopatoloji.....	23
2.4.9.1. Lauren Sınıflandırması.....	24
2.4.9.2. Dünya Sağlık Örgütü Sınıflandırması.....	25
2.4.10. Derecelendirme.....	27
2.4.11. Evreleme.....	28
2.4.12. Prognoz.....	29
2.4.13. Tümör Histopatolojisinin Prognostik Önemi ve Literatürde Az Diferansiye Küme Dereceleme Sistemi.....	31
3. MATERYAL ve METOD.....	37
3.1. Histolojik Derecelendirme.....	38
3.2. İstatistiksel Analiz.....	46
4. BULGULAR.....	47
5. TARTIŞMA.....	60
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	70
KAYNAKLAR.....	71

ÖZET

Mide Karsinomlarında Az Diferansiye Kümelerin Görülme Sıklığı ve Prognostik Önemi

Amaç: Mide karsinomu dördüncü en sık görülen karsinomdur ve dünya çapında erkeklerde kanser ilişkili ölümlerin beşinci, kadında ise dördüncü en sık nedenidir. Tanı ve tedavi konusunda son yıllarda çok yol katedilmiş olsa da beş yıllık sağkalım oranı halen %29.7 civarında seyretmektedir. Tümör morfolojisi ve prognoz arasında son dönemlere kadar kurulan bağıntılar çok etkili olmamıştır.

Az diferansiye küme (ADK); beş ya da daha fazla tümör hücresinden oluşan, gland oluşturmayan, H&E kesitlerde kolaylıkla belirlenebilen yapılardır. Az diferansiye küme sayımına dayalı yeni bir dereceleme sistemi geliştirilmiştir. Kolorektal karsinomda yüksek ADK derecesinin perinöral invazyon, lenfovasküler invazyon, nodal makro-mikro metastaz, daha kısa total ve hastaliksiz sağkalım ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. Bu kavramı mide karsinomunda araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: Çalışmamızda tamamı intestinal morfolojiye sahip 16'sı kadın 64'ü erkek 80 mide karsinomu olgusu çalışıldı, her bir olgu için Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) derecesi ve ADK derecesi belirlendi. Çalışmada uygulanacak prognostik parametreler belirlendi. Her iki dereceleme sistemine ait sonuçlar ayrı ayrı prognostik parametreler ile karşılaştırıldı. İki dereceleme sistemi her bir dereceye düşen olgu sayısı açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: İki dereceleme sistemi arasında anlamlı bir uyumsuzluk tespit edildi. Dünya Sağlık Örgütü tümör dereceleri; median tümör boyutu, metastatik lenf nodu sayısı ve perinöral invazyon varlığı ile ilişkili bulundu. Az diferansiye küme tümör dereceleri ile; median metastatik lenf nodu sayısı, metastatik lenf nodu oranı, lenf nodu evresi (pN) ve perinöral invazyon varlığı arasında, istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı.

Sonuç: Az diferansiye küme dereceleme sistemi, mide karsinomunda; öngörülen parametrelerden önemli bir kısmı ile ilişkili bulunmuştur; prognostik öneme sahip olabilir.

Anahtar Kelimeler:

Az diferansiye kümeler, tümör tomurcuklanması, mide karsinomu, histolojik derece

SUMMARY

Poorly Differentiated Clusters in Gastric Carcinoma; Incidence and Prognostic Significance

Aim: Gastric carcinoma is the fourth most common carcinoma. It is the fifth most common cause of cancer-related deaths in males and fourth in females, worldwide. Although there has been much progress in diagnosis and treatment of gastric carcinoma in recent years, the five-year survival rate is still about 29.7%. The relationships established between the tumor morphology and the prognosis have not been very effective until recent times. Poorly Differentiated Clusters (PDCs); are structures those can be easily identified in H&E sections, which are composed of five or more tumor cells and do not form glandular structures. A new grading system based on PDC count has been developed. Studies have shown that increasing number of PDC in colorectal carcinoma is associated with perineural invasion, lymphovascular invasion, lymph node macro-micro metastasis, shorter total and disease-free survival. We have aimed to investigate this concept in gastric carcinoma.

Material and Method: Our study included 80 cases, consisting of 16 females and 64 males having gastric carcinoma with intestinal morphology. For each case; World Health Organization (WHO) grade and PDC grade were determined. Prognostic parameters to be applied in the study were determined. The results of both grading systems were compared with prognostic parameters separately. The two grading systems were statistically compared in terms of number of cases per degree.

Results: Significant discrepancy was found between the two grading systems. World Health Organization tumor grades were statistically related to; the median tumor size, median metastatic lymph node count, and presence of the perineural invasion. With PDC tumor grades; there were statistically significant relationships between median metastatic lymph node counts, metastatic lymph node ratios, lymph node stages (pN) and the presence of perineural invasion.

Conclusion: In stomach carcinoma; PDC grading system was found to be related to a significant part of the expected parameters and may have prognostic value.

Key Words: Poorly differentiated clusters, tumor budding, gastric carcinoma, histologic grade

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

AD	: Az diferansiye
ADK	: Az diferansiye küme
ANOVA	: Varyans analizi
AP	: Antropilorik bölge
APC	: Adenomatous polyposis coli
BabA	: Blood Group Antigen Binding Adhesin
Bcl-2	: B-cell lymphoma 2
BK	: Büyük kurvatur
BRAF	: V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1
CagA	: Cytotoxin-associated gene A
CDKN2A	: Cyclin-dependent kinase Inhibitor 2A
CDX2	: Caudal-Type Homeobox Protein 2
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EGFR	: Epidermal growth factor receptor
EK	: Enterokromafin
EKB	: Enterokromafin benzeri
EpCAM	: Epithelial cellular adhesion molecule
FAP	: Familial adenomatous polyposis
GÖB	: Gastroözefageal bileşke
HBYS	: Hastane Bilgi Yönetim Sistemi
H&E	: Hematoksilen-Eozin
H. pylori	: Helicobacter pylori
İD	: İyi diferansiye
KA	: Kardia
KK	: Küçük kurvatur
KO	: Korpus
KRAS	: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog
KRK	: Kolorektal karsinom
MAGE	: Melanoma antigene family
MSH2	: MutS Homolog 2
MSI	: Mikrosatellit instabilitesi

MUC	: Müsin
NRAS	: Neuroblastoma RAS Viral Oncogene Homolog
OD	: Orta derecede diferansiye
PAS	: Periodik asit-Schiff
PIK3CA	: Phosphoinositide-3-Kinase Catalytic Alpha Polypeptide
RUNX	: Runt Related Transcription Factor
SabA	: Sialic acid-binding adhesin
SNCG	: Synuclein-gamma
TGFB	: Transforming growth factor beta
TNM	: Tümör-lenf nodu-metastaz
TP53	: Tumor Protein P53
TP73	: Tumor Protein P73
TT	: Tümör tomurcuklanması
UICC/AJCC	:The International Union Against Cancer and the American Joint Committee on Cancer
VacA	: Vacuolating cytotoxin
WHO	: World Health Organization

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 2.1 Mide, organogenez.....	3
Şekil 2.2 Mide, organogenez.....	4
Şekil 2.3 Mide anatomisi; dış yüz.....	10
Şekil 2.4 Mide anatomisi; iç yüz.....	11
Şekil 2.5 Midenin vaskülarizasyonu.....	12
Şekil 2.6 Midenin, anatomik tabakaları.....	12
Şekil 2.7 Mide-kardiak mukoza, mukus salgılayan glandlar.....	13
Şekil 2.8 Mide-korpus mukozası.....	14
Şekil 2.9 Mide-antrum mukozası.....	15
Şekil 3.1 Adenokarsinom, ADK Derece 1.....	39
Şekil 3.2 Adenokarsinom, ADK Derece 2.....	40
Şekil 3.3 Adenokarsinom; ADK Derece 3.....	41
Şekil 3.4 Adenokarsinom, İD.....	42
Şekil 3.5 Adenokarsinom, OD.....	43
Şekil 3.6 Adenokarsinom, AD.....	44
Şekil 5.1 İyi diferansiye tümörler ile az diferansiye tümörler arasında tümör boyutu açısından izlenen fark.....	67
Şekil 5.2 İyi diferansiye tümörler ile; orta derecede ve az diferansiye tümörler arasında metastatik lenf nodu sayısı açısından izlenen fark.....	68
Şekil 5.3 Az diferansiye küme Derece 1 tümörler ile Derece 2 ve Derece 3 tümörler arasında metastatik lenf nodu sayısı açısından izlenen fark.....	68
Şekil 5.4 Az diferansiye küme Derece 1 tümörler ile Derece 2 ve Derece 3 tümörler arasında metastatik lenf nodu oranı açısından izlenen fark.....	69

TABLULAR DİZİNİ

Tablo No		Sayfa No
Tablo 2.1	Mide karsinomunun sınıflandırmaları.....	25
Tablo 2.2	Mide karsinomunun DSÖ 2010 sınıflandırması.....	27
Tablo 2.3	Mide karsinomunun TNM klasifikasyonu.....	29
Tablo 3.1	Hasta verileri.....	45
Tablo 4.1	Az diferansiye küme ve DSÖ derecelerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması.....	47
Tablo 4.2	Dünya Sağlık Örgütü dereceleri arasında hasta yaşı ortalaması açısından izlenen farklar.....	47
Tablo 4.3	Hasta yaşı grupları ile DSÖ derecelerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması.....	48
Tablo 4.4	Hasta cinsiyeti ile DSÖ derecelerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması.....	48
Tablo 4.5	Tümör boyutu ile ADK derecelerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması.....	49
Tablo 4.6	Tümör evresi ile DSÖ derecelerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması.....	50
Tablo 4.7	Tümör evresi ile DSÖ derecelerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması.....	50
Tablo 4.8	Median tümör boyutu, metastatik lenf nodu sayısı, metastatik lenf nodu oranı ve DSÖ derecelerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması.....	51
Tablo 4.9	Lenfovasküler invazyon varlığı açısından DSÖ derecelerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması.....	52
Tablo 4.10	Perinöral invazyon varlığı ile DSÖ derecesinin istatistiksel olarak karşılaştırılması.....	52
Tablo 4.11	Lenf nodu evresi (pN) ile DSÖ	

	derecesinin istatistiksel olarak karşılaştırılması.....	53
Tablo 4.12	Az diferansiye küme dereceleri arasında hasta yaşı ortalaması açısından izlenen farklar.....	53
Tablo 4.13	Hasta yaşı grupları ile ADK derecelerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması.....	54
Tablo 4.14	Hasta cinsiyeti ile ADK derecelerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması.....	54
Tablo 4.15	Tümör yerleşimi ile ADK derecelerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması.....	55
Tablo 4.16	Tümör boyutu ile ADK derecelerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması.....	56
Tablo 4.17	Tümör evresi ile ADK derecelerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması.....	56
Tablo 4.18	Median tümör boyutu, metastatik lenf nodu sayısı, metastatik lenf nodu oranı ve ADK derecelerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması.....	57
Tablo 4.19	Lenfovasküler invazyon varlığı açısından ADK derecelerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması.....	58
Tablo 4.20	Perinöral invazyon varlığı açısından ADK derecelerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması.....	58
Tablo 4.21	Lenf nodu evresi (pN) ile ADK derecesinin istatistiksel olarak karşılaştırılması.....	59

1. GİRİŞ

Mide karsinomu dördüncü en sık karsinomdur (1, 2) ve tüm dünyada erkeklerde kanser ilişkili ölümlerin beşinci, kadınlarda ise dördüncü en sık nedenidir (3). Tanı ve tedavi konusunda son yıllarda çok yol katedilmiş olsa da beş yıllık sağkalım oranı halen %29.7 civarında seyretmektedir. Hangi hastaların hızlı progresyon ve kötü prognoz göstereceğini önceden tahmin edebilmek; agresif tedavi yöntemlerinden fayda sağlayacak hastaları seçebilmek açısından oldukça önemlidir (1).

Mide karsinomunda tümör boyutu, invazyon derinliği (tümör evresi) gibi geleneksel histopatolojik değişkenler efektif ve yaygın bir şekilde kullanılsa da yeterli prognostik bilgi sağlayamamaktadır. Dolayısıyla kullanımı kolay yeni prognostik faktörlerin ortaya konulması gereklidir (1).

Az diferansiye küme (ADK); beş ya da daha fazla tümör hücresinden oluşan, gland oluşturmayan, hematoksilen-eozin (H-E) kesitlerde kolaylıkla belirlenebilen yapıdır. Az diferansiye küme sayımına dayalı yeni bir dereceleme sistemi geliştirilmiştir. Bu sistemde 20x objektifte, ADK'lerin en yoğun olduğu alan bulunur, sayım yapılır; en yoğun alanda 5'den az küme derece 1, 5-9 küme sayıldığında derece 2, küme sayısı 10 ve 10'un üzerinde ise derece 3 olarak belirlenir (4).

Kolorektal karsinomda yüksek ADK derecesinin perinöral invazyon, lenfovasküler invazyon, nodal makro-mikro metastaz, daha kısa total ve hastaliksız sağkalım ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (4).

Dahası tekrarlanabilirlik, yüksek prognostik değer, heterojen morfolojide kolorektal karsinoma uygulanabilirlik iddiasında olan bu yeni sistemin etkinliğini değerlendirmek için klinik çalışmalar yapılmış; bu derecelendirme sistemi tümör-lenf nodu-metastaz (TNM) evreleri, lenfovasküler invazyon ve konvansiyonel histolojik derece ile önemli oranda ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmalar ADK'lere dayalı yeni derecenin, hastaliksız sağkalım açısından bağımsız bir prognostik faktör olduğunu göstermiştir (5-9).

Preoperatif biyopsi spesmenlerinde ADK sayılmasını konu alan diğer bir çalışmada, biyopsi materyalinde belirlenen yüksek ADK derecesinin; rezeksiyon spesmenlerinde yüksek pTNM evresi, agresif davranışa işaret eden histolojik özelliklerle (tümör tomurcuklanması, lenfovasküler invazyon, infiltratif tümör sınırları gibi) birliktelik gösterdiği izlenmiştir. Bu birliktelik, nodal metastaz ve yüksek pTNM

evresi sözkonusu olduğunda %78 pozitif ve %69 negatif prediktif değer kaydetmiştir (10).

Bu sonuçlar ‘tekrarlanabilirliği, etkinliği, ve anatomik yayılım konusundaki prediktif değeri nedeniyle; kolorektal karsinom tedavisi düzenlenirken, ADK'lere dayalı derecenin dikkate alınması gerektiği’ şeklinde yorumlanmıştır (10).

Daha önce kolorektal karsinomda etkinliği birçok çalışma ile kanıtlanmış olan bu yeni kavramın (ADK) ve dereceleme sisteminin mide karsinomunda etkinliğini değerlendiren çalışma literatürde bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı, ADK'lerin mide karsinomunda görülme sıklığı, dereceleri ve bu karsinomun prognozunda prediktif değerini araştırmaktır.

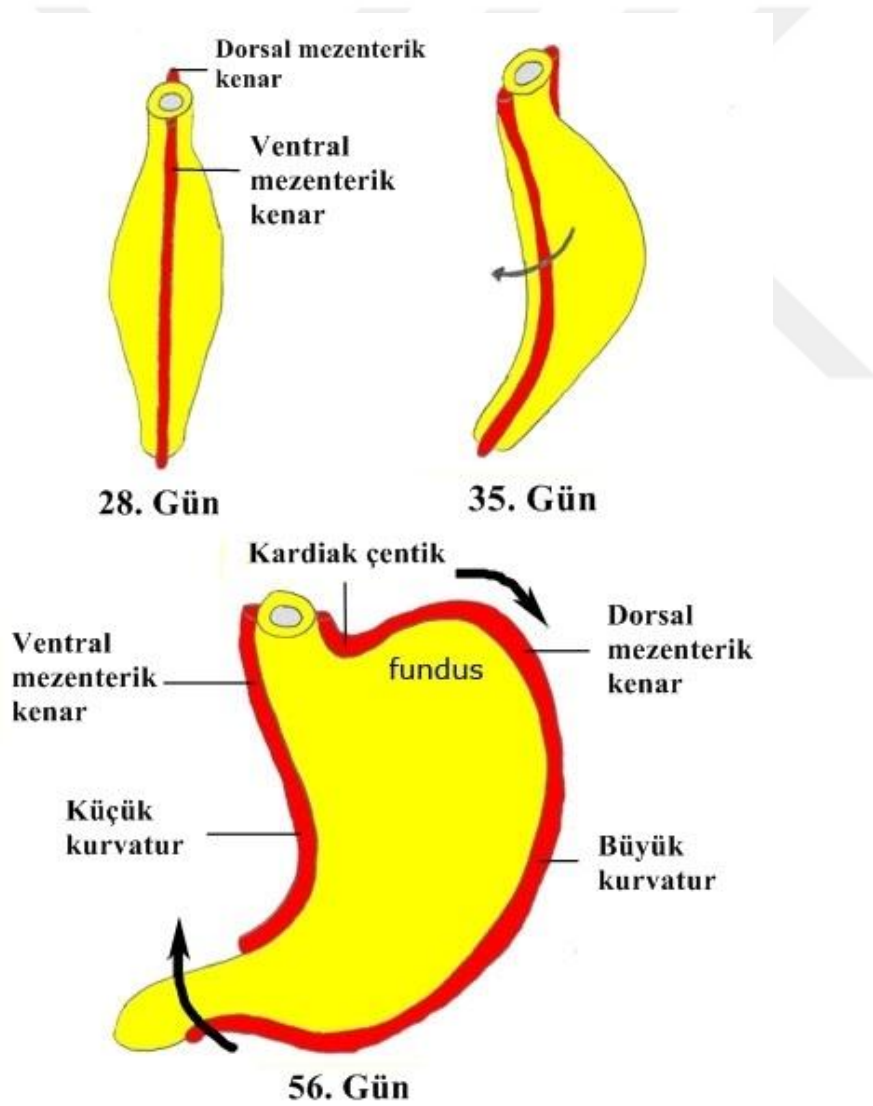


2. GENEL BİLGİLER

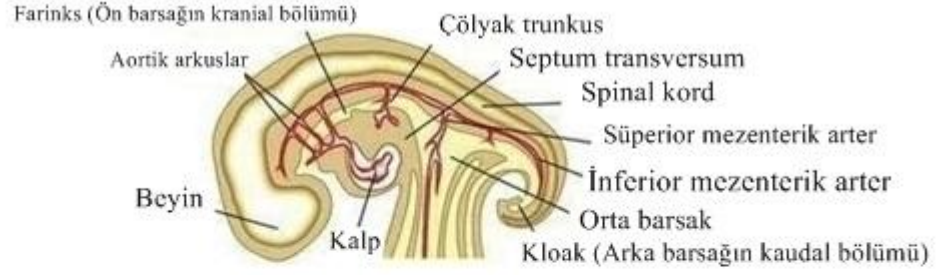
2.1. Mide Embriyolojisi

Mide; embriyo boyunun 7 mm olduğu dönemde, ön barsağın fuziform bir dilatasyonu şeklinde özefagusun distalinde gelişmeye başlar. Abdomenin arka duvarına, dorsal mezogastrium (omentum majör); septum transversuma (diafram), ventral mezogastrium (omentum minör) ile tutunur (11).

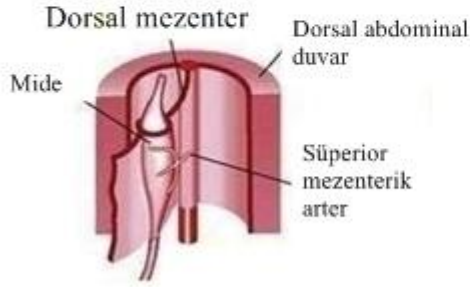
Mide endodermden gelişir ve mukozal diferansiyasyon fetus boyu 80 mm olduğu dönemde başlar. Enzim ve asit üretimi fetal yaşamın dördüncü ayında görülür. Doğum gerçekleştiğinde, mide fonksiyonel ve yapısal açıdan matür haldedir (11) (Şekil 2.1-2.2).



Şekil 2.1: Mide, organogenez

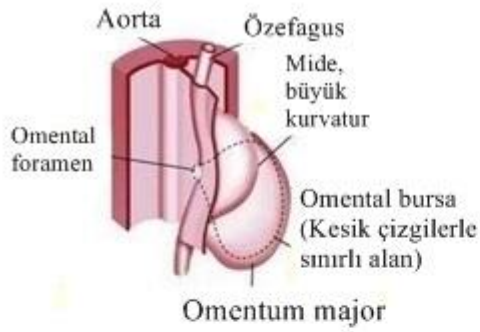


28. Gün, median kesit

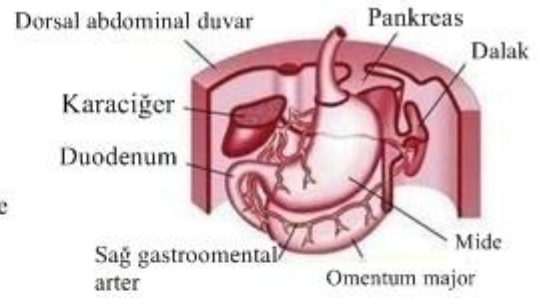


35. Gün

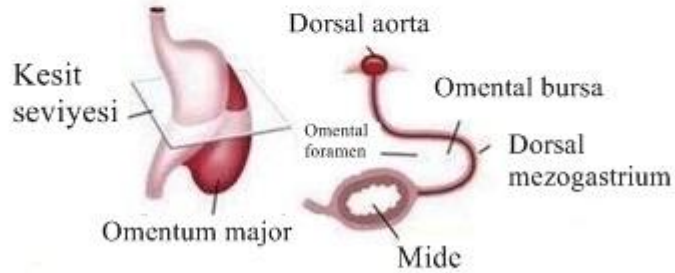
28. Gün, anterolateral kesit



40. Gün



48. Gün



52. Gün, transvers kesit

Şekil 2.2: Mide, organogenez

2.2. Mide Anatomisi

Mide abdomenin sağ üst kadranında yerleşmiş J şeklinde bir organdır. Proksimalde diaframın birkaç santimetre altında özefagus ile birleşir (gastroözefageal bileşke), distalde orta hattın sağında duodenum ile birleşir. Mide boyutları, içinde bulunan gıdanın miktarına göre değişir (11) (Şekil 2.3-2.5).

Mide makroskopik olarak beş kısımda incelenir: Kardia; gastro-özefageal bileşke (GÖB)'nin distalinde yer alan konik şekilli alan, fundus mide proksimalinin kubbe şeklinde olan; GÖB'nin superolateralinde yer alan kısımdır. Korpus; insisura angularisin proksimalindeki midenin geri kalan kısmıdır. Antrum; insisura angularisin distalinde yer alır ve duodenumdan pilor ile ayrılır. Pilor ise sfinkter görevi gören kısımdır (12). Superomedial kenar küçük kurvatur, inferolateral kenar büyük kurvatur olarak adlandırılır (11) (Şekil 2.3-2.4).

Gastro-özefageal bileşke, uzaklık bireyden bireye farklılık gösterse de, kesici dişlere yaklaşık 40 cm mesafede yerleşmiştir. Bu alan genellikle skuamöz mukozanın gastrik mukoza ile yer değiştirdiği yere denk gelir (11).

Korpus ve antrumun birleştiği alan iyi sınırlı değildir. Dış yüzden bakıldığında, küçük kurvaturun üzerinde bulunan insisura adını alan çentiğin distali; iç yüzden bakıldığında ise, mide rugalarının azaldığı alan antrum olarak kabul edilir (11) (Şekil 2.4).

Mide duvarı: Mukoza, submukoza, muskularis propria ve subserozadan oluşur. Mukoza dışında kalan katmanlar barsaklarla benzer yapıdadır (11). Mukoza, area gastrika adı verilen ince ve yüzeysel yarıklarla bölünür (13). Bu yarıklar midenin dolu olduğu durumlarda dahi düzleşmez (11).

2.2.1. Midenin Kanlanması

Mide beş arter tarafından beslenir. Çölyak trunkustan çıkan sol gastrik arter kardiayı besler. Hepatik arterden köken alan sağ gastrik arter küçük kurvaturu, sağ gastroepiploik arter ise büyük kurvaturu kanlandırır. Splenik arterden çıkan sol gastroepiploik arter ve kısa gastrik arterler de büyük kurvaturu besler (11) (Şekil 5).

Tüm bu arterler subserozada ve muskularis propriada anastomoz yapar, submukozada yaygın bir damar ağı oluştururlar; bu da mideye zengin bir kanlanma sağlar. Mukozal arterler *end* arterlerdir; mukozanın belirli bir alanını besler, komşu mukozal alana kanlanma sağlamazlar (11, 14).

2.2.2. Lenfatik Akım

Submukozada büyük lenfatik kanallar bulunsa da, mukozada sadece, lamina proprianın derin tabakasında muskularis mukoza tabakasının yüzeyinde kalan kısma geçmeyen, lenfatik kapillerler bulunur. Bu yapılar daha yüzeysel tabakalarla ilişkili değildir (15, 16). Bu alandan efferent kanallar kas tabakasını penetre eder ve submukozada yer alan daha büyük lenfatik kanallara açılır. Lenfatik trunkuslar genel olarak ana arter ve venleri takip eder (11).

Mide lenfatikleri için dört drenaj bölgesi bulunur: Distal özefagus ve küçük kurvaturun çoğunu içine alan bölge sol gastrik lenf nodlarına; pilor çevresi küçük kurvatur sağ gastrik ve hepatik lenf nodlarına; büyük kurvaturun proksimal kısmı pankreatikosplenik lenf nodlarına; büyük kurvaturun distal kısmı sağ gastroepiploik ve pilorik lenf nodlarına drene olur. Bu grupların tamamından çıkan efferentler çölyak lenf nodlarına ulaşır (11).

2.2.3. Midenin İnnervasyonu

Sempatik innervasyon çölyak trunkusunun gastrik ve gastroepiploik arterleri takip eden sinirleri ile sağlanır, sağ ve sol frenik sinirlerden gelen dallar da innervasyona katkıda bulunur. Midenin parasempatik sinirleri; nervus vagusun anterior ve posterior ana trunkuslarından doğar (11).

Anterior vagal sinir abdomene girdikten hemen sonra hepatik dalını, posterior vagal sinir ise çölyak dalını verir. Subserozal tabakada sinir pleksusu bulunmaz; muskularis propriada sirküler ve longitudinal kas tabakaları arasında Auerbach pleksusu, submukozada Meissner pleksusu mevcuttur (11).

2.3. Mide Histolojisi

2.3.1. Mukoza

Mukoza; süperfisyal ve derin tabakadan oluşur. Süperfisyal tabaka; yüzey epiteli ve bu epitelin invajinasyonlarından oluşan foveollerden ibarettir. Bu foveollerin bazal kısmına açılan kıvrımlı glandlar derin tabakayı meydana getirir. Glandüler tabakanın yapı ve fonksiyonu midenin mukozal bölgelerine göre farklılıklar gösterir; bu alanlar kabaca anatomik bölgelere karşılık gelir (11).

Gastro-özefageal bileşke komşuluğunda bulunan kardiak mukoza, mukus salgılayan glandlardan oluşur (Şekil 2.7). Antral mukoza olarak da adlandırılan pilorik mukozada da mukus salgılayan glandlar görülür (Şekil 2.9). Pilorik mukozal zon üçgen şeklindedir; küçük kurvatur üzerinde, büyük kurvatura göre, daha proksimale uzanır. Pilorik mukozal zon ve antral bölge terimleri tam olarak aynı alanı ifade etmez (11).

Midenin, korpus ve fundus gibi, geri kalan kısımlarında; mukoza asit ve pepsin salgılamak üzere özelleşmiştir ve oksintik mukoza adını alır (11) (Şekil 2.8). Pilorik ve oksintik mukoza arasında geçiş keskin değildir, arada kalan mukoza miks histolojik özellikler gösterir. Pilorda; gastrik ve duodenal mukozaların birleştiği bölgede de geniş bir geçiş zonu bulunur. Özefagus distalinde nonkeratinize skuamöz epitelin kolumnar mide epitelini ile birleştiği alanda ise, makroskopik ve mikroskopik olarak, keskin sınırlı bir geçiş görülür (11).

Skuamokolumnar bileşkenin yeri değişkendir, ve anatomik GÖB ile her zaman tam olarak örtüşmez. Aslında bu alan, gastrik mukozal katlantıların başladığı yerdir ve mukozal katlantıların proksimalinde yerleşen kolumnar epitel metaplastik kabul edilmektedir. Bazı bireylerde mukozal bileşke anatomik bileşkenin proksimalinde yer alır ve tırtıklı görünüme sahiptir (11).

2.3.1.1. Yüzey Epiteli

Midenin bütün zonlarında yüzey epitelini, foveoller de dahil olmak üzere, uzun kolumnar morfolojide mukus salgılayan hücrelerden oluşur. Gastrik glandlar sekresyonlarını, foveollerin bazal kısmına boşaltır. Foveollerin ve glandların aralarındaki boşluklarda lamina propria yer alır. Kardiak ve pilorik mukozal zonlarda foveoller diğer alanlara göre daha geniştir (11).

Yüzey epitelini oluşturan yüksek kolumnar morfolojideki hücrelerin nükleusları bazalde yerleşir ve yüzeyde bulunan sitoplazmanın tama yakını mukus ile doludur. Foveolar münin nötral münindir, periodik asit-Schiff (PAS) ile pozitif, pH'sı 2,5 olan *Alcian Blue*'da negatiftir (11).

2.3.1.2. Kardiak ve Pilorik Mukoza

Kardiak ve pilorik zonlarda, gastrik foveola mukoza kalınlığının yarısını oluşturur. İki zonda da glandlar mukus salgılayan tipte hücrelerden oluşur ve arada bulunan bol lamina propria içerisinde gevşek paketlenmiş halde bulunurlar (11) (Şekil 2.7 ve 2.9). Glandüler epitel belirsiz sınırlı, köpüksü sitoplazmalı hücrelerden oluştuğundan; yüzey epitelini ve foveolar epitelinden farklı görünür, duodenumun Brunner glandlarına benzer. Paryetal hücreler, izole ya da küçük gruplar halinde; özellikle de transizyon zonlarında yer alabilirler. Ancak zimojenik (chief) hücreleri oksintik mukoza ve bileşke bölgeleri dışında görmek zordur. Pilorik glandlar da foveolar epitel gibi sadece nötral münin salgılar, kardiak glandlar nötral müninin yanında az miktarda sialomünin de salgırlar (11).

Kardiak mukozanın sınırları ve hatta normal GÖB'nin bir komponenti olup olamayacağı konusu tartışmadır (11). Yapılan bir çalışmada; olguların sadece bir kısmında (%27) pür kardiak mukoza bulunduğu; bir kısmında (%44) kardiofundik mukoza; bir kısım olguda (%29) ise okzintik mukoza bulunduğu belirtilmiştir (17). Aynı çalışmada kardiak mukozanın ortalama uzunluğu 5 mm olarak kaydedilmiştir (17). Diğer bir çalışmada da benzer sonuçlar bulunmuştur (18).

Literatürde; kardiak mukozanın fetal gelişim sırasında oluşmaya başlayan normal bir yapı mı olduğu, yoksa gastroözefageal reflüye sekonder mi geliştiğinin sorgulandığı çalışmalar da mevcuttur. Fetus, infant ve küçük çocukların otopsi materyalleri ile yapılan bu çalışmalarda, olguların tamamında uzunluğu 1-4 mm arasında değişen pür kardiak mukoza bulunurken, % 38'inde uzunluğu genelde 1mm'yi geçmeyen, kardiofundik mukozanın da eşlik ettiği görülmüştür (19, 20). Bu çalışmalarda kardiak mukozanın fetal gelişim sürecinde oluşmaya başlayan normal bir yapı olduğu sonucuna varılmıştır (19, 20).

Bir anatomik bölge olarak kardial, pür kardiak mukozal zondan daha büyüktür ve kardiofundik ve pür okzintik mukozayı da içerebilir (11).

2.3.1.3. Okzintik Gland (Korpus ve Fundus) Mukozası

Gastrik foveoller, mukoza kalınlığının dörtte birinden azını kaplar; glandlar kardiak ve pilorik mukozaya göre daha sıkı paketlenmiştir ve daha düz seyirlidir. Glandlar; bazal kısım, isthmus ve boyun olarak üç kısımda incelenebilirler (11) (Şekil 2.8).

Bazal kısım temel olarak pepsinojen salgılayan zimojenik hücrelerden oluşur. Bu hücreler nükleusları bazalde yerleşmiş kuboidal hücrelerdir. Bir veya daha fazla küçük nükleol içerirler, sitoplazmaları bazofilik boyanır. İstmik kısımda paryetal hücreler baskın olarak bulunur, bu hücreler intrinsik faktör ve asit üretirler; hücre morfolojisi, taban kısmı bazal membran üzerinde yerleşmiş bir üçgen şeklindedir. Hücre çekirdekleri santralde yerleşir ve homojen kromatine sahiptir; sitoplazma koyu eozinofilik boyanır (11).

Boyun kısmında epitel, müköz boyun hücreleri ile birlikte zimojenik ve paryetal hücrelerin bir karışımından oluşur. Müköz hücreleri H-E kesitlerde tanımak zordur, periodik asit-Schiff (PAS) boyasıyla kolay ayırt edilirler. Bu hücreler hem nötral ve hem de asit müköz üretirler. Müköz boyun hücreleri pilorik mukozada da bulunur (11).

Yapılan çalışmalar, midenin bütün alanlarında, müköz boyun hücrelerinin majör fonksiyonunun proliferasyon ve mukozal rejenerasyon olduğunu göstermiştir. Bu

hücreler kök hücre gibi işlev görür, foveolar epiteli ve yüzey epitelini yenilemek için yukarıya; zimojenik, paryetal veya nöroendokrin hücreleri yenilemek için aşağıya doğru diferansiye olurlar (11).

2.3.1.4. Endokrin Hücreler

Mide mukozası, farklı hormon tiplerini salgılayan geniş çeşitlilikte hücreler içerir. Pilorik mukozada endokrin hücrelerin %50'si G hücrelerinden oluşur ve gastrin salgılar; %30'u enterokromafin (EK) hücrelerinden oluşur ve serotonin üretir; %15'i D hücrelerinden oluşur ve somatostatin salgılar. Pilorik mukozada endokrin hücrelerin büyük bir çoğunluğu, foveollerin hemen altında; boyun bölgesinde yerleşmiştir. Endokrin hücreler, pilorik bölgede daha yüksek sayıda izlenir; homojen kromatin yapısı, yuvarlak şekilli nukleus ve berrak sitoplazmaları ile ayırt edilebilirler (11).

Okzintik mukozada, endokrin hücrelerin çoğu; histamin üreten enterokromafin benzeri (EKB) hücrelerden oluşur. Az miktarda X hücresi ve EK hücreler de bulunur. Okzintik mukozada endokrin hücreler, çoğunlukla glandüler alanda; özellikle de bazal kısımda yerleşir (11).

Enterokromafin hücreler ve EKB hücrelerin bir kısmı argentaffin granüller içerir, bu granüller Fontana, Masson veya diazo boyaları ile gösterilebilir (11). Argentaffin granül içermeyenler Grimelius tekniği ile boyanabilse de (21), gümüş boyalarının yerini artık; sinaptofizin, kromogranin gibi; daha sensitif olan immünohistokimyasal boyalar almıştır (22).

2.3.1.5. Lamina Propria

Tüm epitel tiplerini oluşturan hücreler bazal membran üzerinde oturur, bu bazal membran gastrointestinal sistemin her yerinde benzer özellikleri taşır. Mukoza içerisinde, bazal membran altında yoğunlaşan; iyi gelişmiş bir lamina propria bulunur. Lamina propria; ince retikülün ağı, az miktarda kollajen ve elastik liflerden oluşur ve destek görevi görür. İçerisinde; fibroblastlar, histiositler, plazma hücreleri ve lenfositler gibi birçok hücre tipini; kapiller, arteriol, lenfatik ve nonmyelinize sinir lifleri gibi yapıları barındırır (11).

2.3.1.6. Muskularis Mukoza

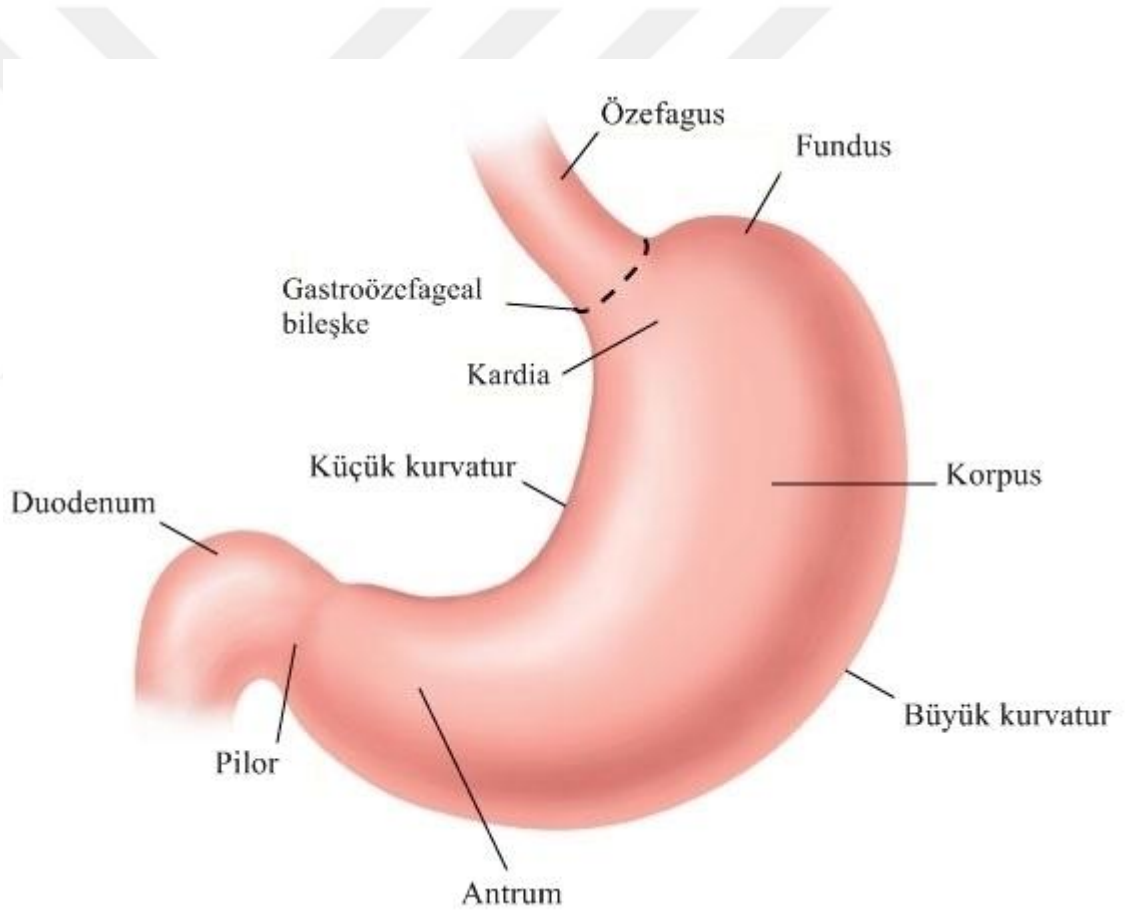
İçte sirküler dışta longitudinal olmak üzere iki tabakadan oluşur. İnce düz kas demetleri, özellikle de antral bölgede, lamina propriaya penetre olarak epitelin altındaki bazal membranda sonlanır (11).

2.3.2. Submukoza

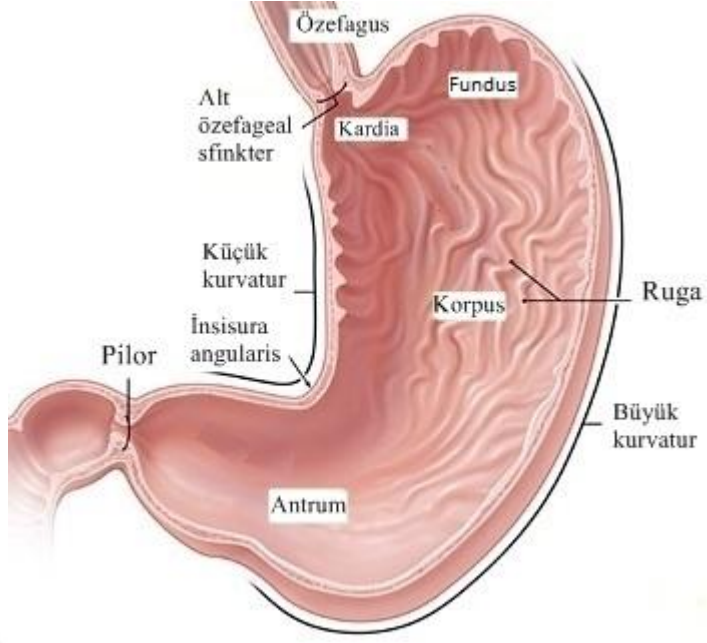
Muskularis mukoza ile muskularis propria arasında yer alır. Gastrik rugaların kor kısmını oluşturur. Bol miktarda elastik lif içeren gevşek bağ dokusundan oluşur. Bir otonom sinir pleksusu olan Meissner pleksusu ile; arter, ven ve lenfatik pleksuslar submukoza içerisinde bulunur (11).

2.3.3. Muskularis Propria

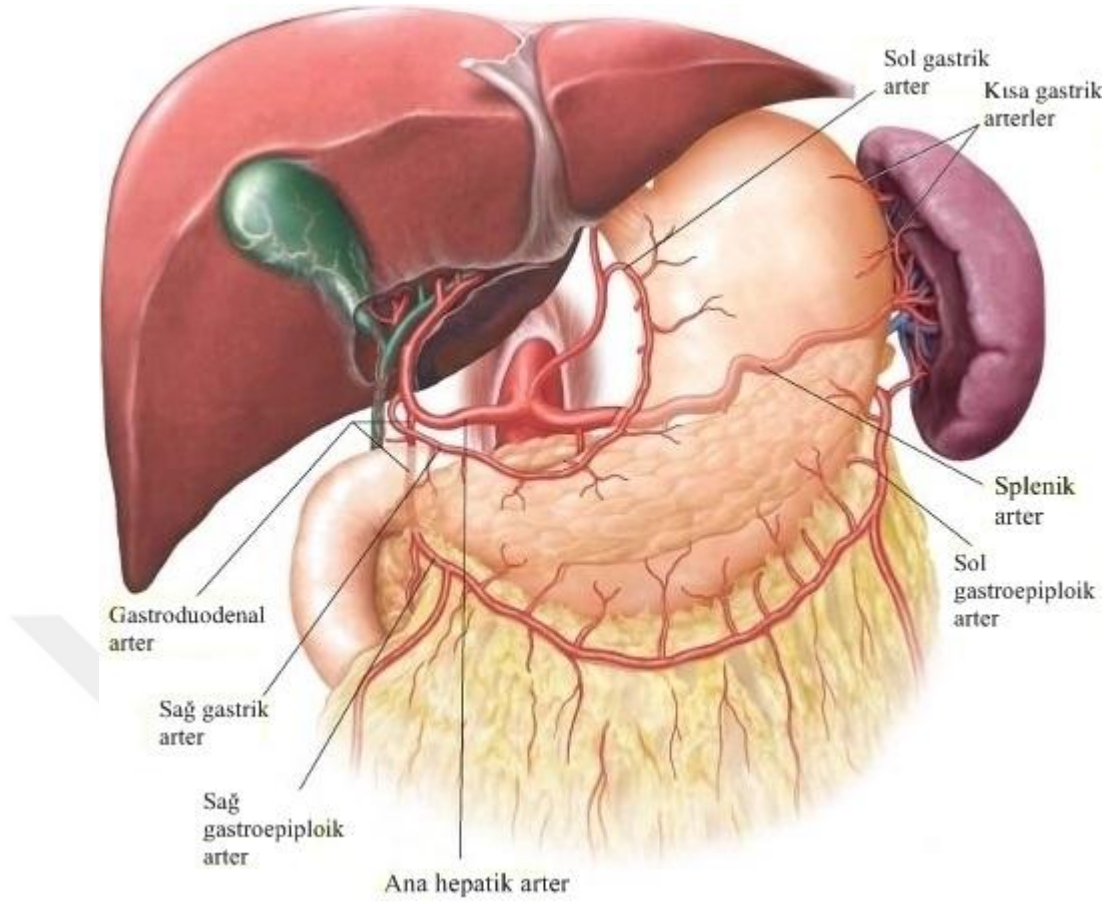
En dışta longitudinal, ortada sirküler, en iç kısımda oblik olmak üzere muskularis propria üç kas tabakasından oluşur. En dış tabaka, özefagusun longitudinal tabakası ile devamlılık halindedir. Daha iç kısımda yer alan sirküler tabaka, pilor çevresinde bir sfinkter oluşturacak şekilde bir araya gelir. En içte bulunan oblik tabaka inkomplettir ve en iyi kardiak bölgede gözlemlenir (11).



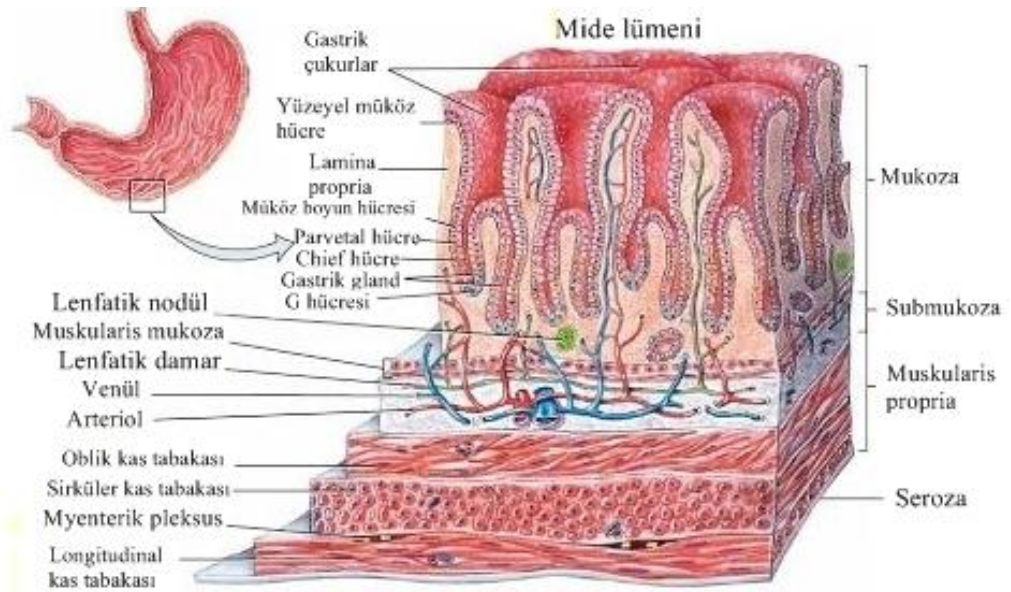
Şekil 2.3: Mide anatomisi; dış yüz



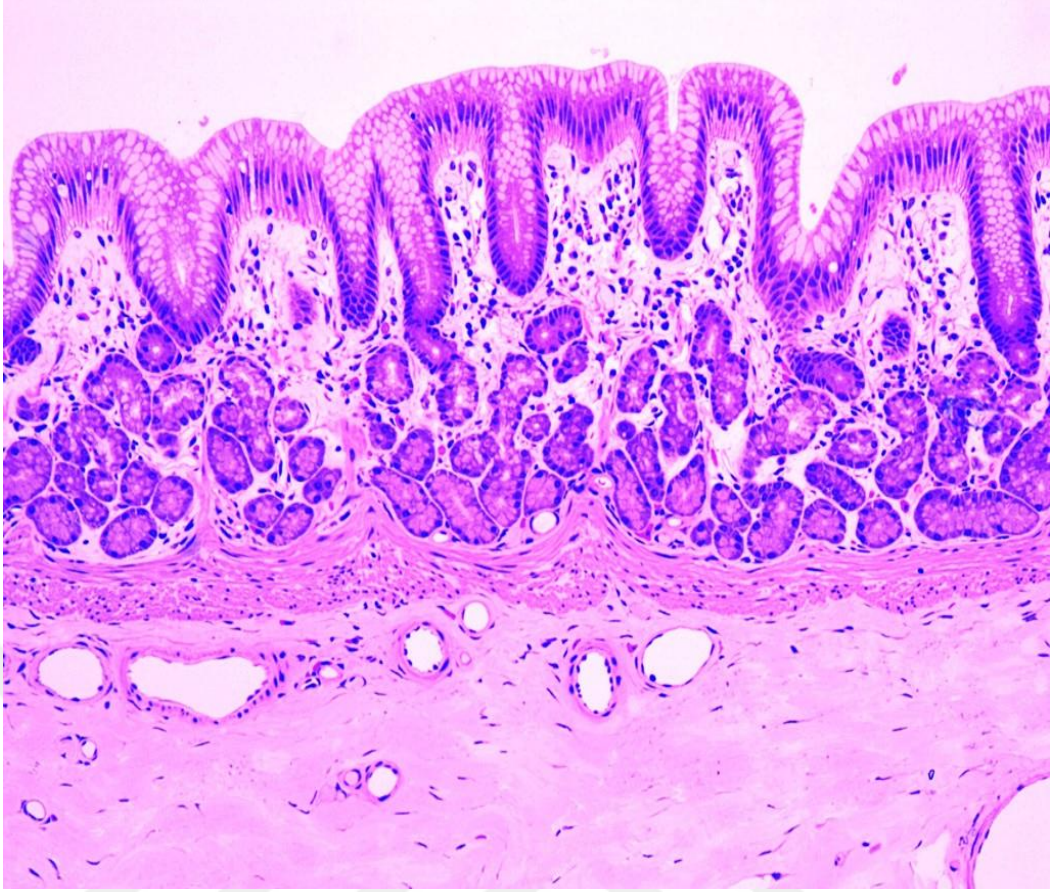
Şekil 2.4: Mide anatomisi; iç yüz



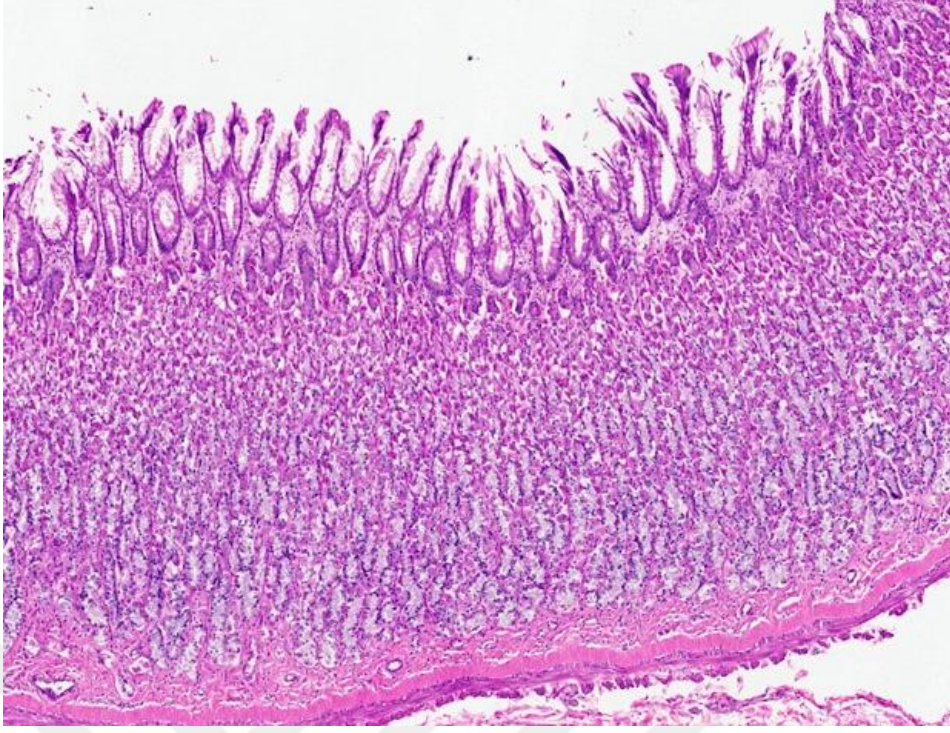
Şekil 2.5: Midenin vaskülarizasyonu.



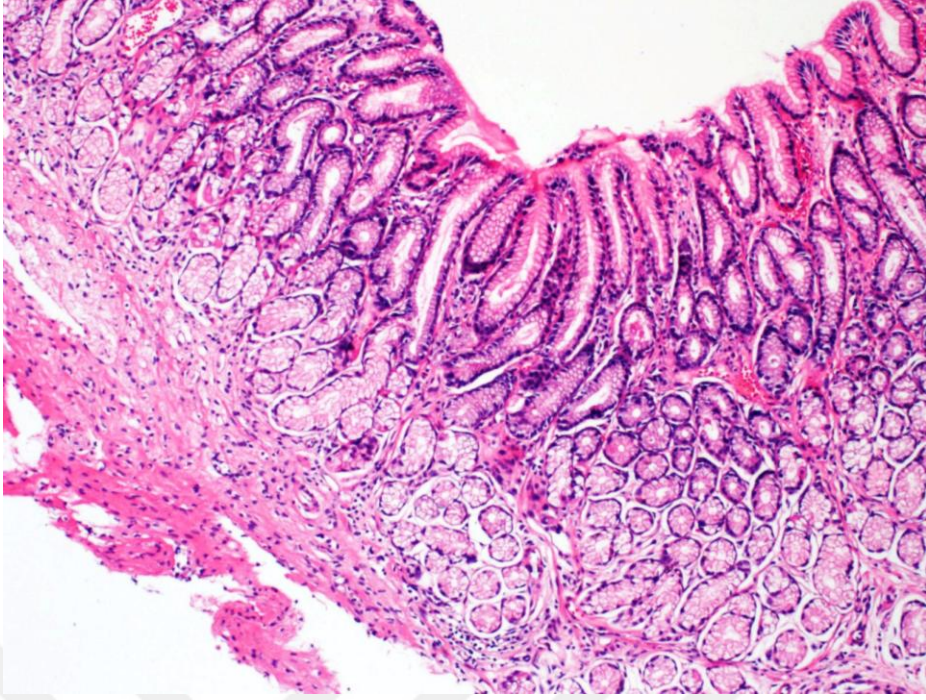
Şekil 2.6: Midenin anatomik tabakaları.



Şekil 2.7: Mide-kardiak mukoza, mukus salgılayan glandlar. H-E, X200.



Şekil 2.8: Mide-korpus mukozası. Glandların bazal kısmında sitoplazmaları bazofilik, kuboidal şekilli zimojenik hücreler, isthmik kısmında, sitoplazmaları koyu eozinofilik boyanan paryetal hücreler izlenmektedir. H-E, X100.



Şekil 2.9: Mide-antrum mukozası, mukus salgılayan glandlar. H-E, X100.

2.4. Mide Karsinomu

2.4.1. İnsidans

Dünyada tüm karsinomların %7.8'ini oluşturur (23). Lauren'e göre mide karsinomları intestinal ve diffüz tip olmak üzere iki ana kategoriye ayrılır (2). Mide karsinomu insidansının yüksek olduğu bölgelerde intestinal tipte mide karsinomu daha sık görülürken, insidansın düşük olduğu bölgelerde diffüz tip daha sık görülür (23). Yine yüksek insidanslı bölgelerde antrum-pilor yerleşimli tümörler sık görülürken, proksimal yerleşimli tümörler daha çok; mide karsinomu insidansının düşük olduğu coğrafyalarda karşımıza çıkar (23, 24).

Mide karsinomu hastalarının büyük bir çoğunluğu 50 yaşın üstündedir (25), otuz yaşın altındaki bireylerde nadiren görülür (23), ancak çocuk olgular da bildirilmiştir (26). Yaşla birlikte her iki cinsiyette de insidansı artar. Genç yaştaki hastalarda tümör daha çok kalıtsal özellik gösterir, sıklıkla diffüz tiptedir, kadın cinsiyetle daha çok ilişkilidir (23).

Mide karsinomunun insidans ve mortalitesi son 15 yılda azalma göstermiştir (23). Ancak bu azalma bütün alt tiplerde görülmemektedir. Mide karsinomunu; Lauren klasifikasyonuna göre ele alındığında intestinal tipin insidansında bir azalma görülürken, diffüz tipin insidansının genel olarak sabit seyrettiği izlenmiştir. Daha

spesifik bir anlatımla; genç yaş hastada, tubuler morfolojide gastrik karsinomun insidansı düşme eğilimindedir (27); kardial yerleşimli diffüz karsinomun insidansının ise bilakis artmakta olduğuna dair veriler mevcuttur (28).

2.4.2 Etiyoloji

Mide karsinomu çevresel etkenler ile yakından ilişkili bir patogeneze sahiptir. Ancak, hastaların bir kısmında genetik yatkınlığın önemli rolünün olabileceği yönünde kanıtlar vardır (2, 25). Genç yaşta görülen olgular bazı klinikopatolojik farklılıklar gösterir (25).

Genel olarak bütün gastrik karsinomlar foveolanın kök hücrelerinden köken alır (29), çoğunun zemininde intestinal metaplazi ve gastrik atrofi yer alır (2, 25, 30), değişen derecelerde displazi, karsinoma in situ, lezyona öncülük eder (30).

Bazı beslenme alışkanlıkları artmış mide karsinomu riski, özellikle de intestinal tip, ile ilişkilidir. Örneğin, tuz ile korunmuş ya da tütülenmiş gıdaların yüksek oranda, kırmızı et, işlenmiş et gibi gıdaların; meyve ve sebzelerin az miktarda tüketilmesi artmış karsinom riski ile ilişkilendirilmiştir (2, 23).

Kronik atrofik gastrit ve karsinom birlikteliği sık olsa da ikisi arasındaki patogenetik bağlantı hala tartışmalıdır (25, 31). Kronik gastrit etiyojisindeki yeri nedeniyle *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) gastrik karsinom gelişiminde önemli bir faktör olarak kabul edilmektedir (2, 32).

H. pylori enfeksiyonu erken çocukluk döneminde gerçekleşir ve eradike edilmezse yaşam boyu devam eder ve distal mide karsinomu için en önemli risk faktörüdür (2, 23). Uzun süreli *H. pylori* enfeksiyonu bazı hastalarda kronik gastrit, atrofi, intestinal metaplazi, displazi gibi intestinal tipte mide karsinomuna öncüllük eden birtakım değişikliklere sebep olur (23, 31, 33). *H. pylori*'nin kolonizasyonu ve patojenitesiyle ilişkili faktörler *Blood Group Antigen Binding Adhesin* (BabA), *Sialic acid-binding adhesin* (SabA) gibi dış membran proteinlerini içerir (23); *cytotoxin-associated gene A* (cagA) ve *vacuolating cytotoxin* (vacA) gibi virülans faktörü proteinler mide karsinomu dahil *H. pylori* enfeksiyonu sonrası gelişen komplikasyonların etiyojisinde önemli rol oynar (12, 23, 34, 35). CagA üreten türler, daha yüksek dereceli inflamasyonu tetikler ve non-kardia mide karsinomu gelişimi için daha yüksek risk taşır (23, 34, 35). VacA genotipinin karsinom gelişme riski ile ilişkisi ise coğrafik farklılıklar gösterir (23).

H. pylori üreaz aktivitesine sahiptir, bu aktivite yüksek miktarda amonyak salınımına sebep olur. Amonyak hücre replikasyonunu uyarır. *H. pylori* aynı zamanda

nitrik oksit sentazın indüklenebilir izoformunun artmış ekspresyonuna sebep olarak; oksidan moleküllerin ve nitrik oksit gibi reaktif nitrojen ara maddelerinin sürekli üretimine sebep olur. Tüm bu moleküller deoksiribonükleik asit (DNA) hasarından sorumludur. *H. pylori* enfeksiyonu olan bireylerde DNA hasarı, spesifik onkogenlerin ve tümör süpresör genlerin modifiye ekspresyonu bildirilmiştir; beta-katenin, siklin D1, *Tumor Protein P73*, *Cyclin-dependent kinase Inhibitor 1B* bunlara örnek olarak verilebilir (23, 36).

Korpus predominant kronik gastrit; multifokal gastrik atrofi ve hipoklorhidri ile birlikte *H. pylori* ile enfekte olguların %1'inde görülür (23). Gastrik pH'nın yükselmesi karsinojenik nitrozaminlerin üretiminden sorumlu anaerobik bakterilerin kolonizasyonu ile mide florasının değişmesine neden olur. Mide karsinomu olgularının %85-90'ında hipoklorhidrinin duruma eşlik ettiği gösterilmiştir (25, 37). *H. pylori* tarafından oluşturulan gastritin şiddet ve yaygınlığı sitokinler tarafından yönlendirilir. İnflamasyona yatkınlık sağlayan alellere sahip bireylerde, *H. pylori* enfeksiyonu; şiddetli gastrik interlökin 1 beta üretimi yoluyla mide karsinomu riskini arttırıyor olabilir (23, 38).

Gastrik polipler, Menetrier hastalığı, gastrik peptik ülser, ve gastrik güdük de gastrik karsinom etiolojisinde (daha nadir de olsa) suçlanan diğer faktörlerdir (25). Mide cerrahisini takip eden 5-10 yıl içerisinde mide karsinomu riski artmaktadır. Bu artış, safra reflusunu arttıran Bilroth II ameliyatı ile özellikle ilişkilidir; ancak mekanizma henüz tam anlaşılammıştır. Gastroduodenal reflü sonrası enfeksiyon baskılandığı için, *H. pylori* gastrik güdük karsinomu için önemli bir risk faktörü oluşturmaz (23). Bahsedilen epidemiyolojik ve sekansiyel özellikler mide karsinomunun en sık görülen alt tipine ait olup, bu alt tip Lauren tarafından intestinal tip adenokarsinom olarak isimlendirilmiştir. Diffüz tip adını alan diğer alt tip, çevresel etkenlerle daha az ilişkili gibi görünmektedir. Yüksek riskli bölgelerde intestinal tip adenokarsinom daha sık izlenirken, bir toplumda adenokarsinom görülme sıklığı azaldığında; düşüş özellikle bu alt tipte olmaktadır (25).

2.4.3. Prekürsör Lezyonlar

2.4.3.1. Gastrit, Gastrik Atrofi, İntestinal Metaplazi

H. pylori ilişkili kronik gastrit gastrik atrofiye sebep olur, bunu intestinal metaplazi takip eder. Tüm bu lezyonlar neoplazi sürecini tetikleyebilir. Paryetal ve esas hücrelere karşı gelişen otoantikolar, ve buna bağlı gelişen otoimmün gastrit de intestinal metaplazi gelişimi ve artmış gastrik karsinom riski ile ilişkilidir (23).

Komplet (ince barsak tipi diye de adlandırılır) ve inkomplet tip olmak üzere iki temel tipte intestinal metaplazi tanımlanmıştır. Bu iki tipi immünohistokimyasal olarak ayırt etmek mümkündür; komplet tip intestinal metaplazide müsin (MUC) 1, MUC5AC ve MUC6 gibi gastrik müsinlerin ekspresyon azalır ve MUC2 ekspresyonu artar. İnkomplet intestinal metaplazide ise gastrik müsinler MUC2 birlikte eksprese olur (23).

Bu ekspresyon paterni, inkomplet intestinal metaplazinin gastrik ve intestinal fenotipi birlikte barındıran aberran bir diferansiyasyon programına sahip olduğunu gösterir. İnkomplet intestinal metaplazi varlığı, intestinal metaplazinin yaygınlığı ve karsinom gelişme riski arasında pozitif bir korelasyon bulunduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (23).

Spazmolitik polipeptid eksprese eden metaplazi, *trefoil factor 2* spazmolitik peptid ekspresyonunun okzintik atrofi ile ilişkili olduğu diğer bir metaplazi tipidir. Karakteristik olarak gastrik korpus ve fundusta görülen bu durum *H. pylori* enfeksiyonu ve mide adenokarsinomu ile yakından ilişkilidir (23).

2.4.3.2. Gastrik Polipler

İntestinal tipte adenomatöz polipler, gastrik tip adenomlar (pilorik ve foveolar tipte) ve fundik gland polipleri neoplastik tipte poliplerdir (23).

Adenomatöz polipler genellikle intestinal tipte diferansiyasyon bulguları gösterirler. İntestinal belirteçleri eksprese eder (MUC2 ve *cluster of differentiation 10* gibi); gastrik müsin tiplerini (MUC5AC ve MUC6) bulundurmazlar. Adenom boyutunun 2 cm'in üstünde olması ve yüksek dereceli displazi varlığı malign transformasyon ile ilişkilidir (23).

Gastrik tipte adenomlar; pilorik gland adenom ve foveolar tip adenomları içerir. Pilorik tipte adenomlar kuboidal hücrelerle döşeli, sıkı paketlenmiş pilorik tubullerden oluşur. Foveolar tipte olanla genelde nadirdir; *familial adenomatous polyposis* (FAP) olgularında daha sık görülür (23).

Fundik gland polipleri, sporadik, ailesel ve FAP ile ilişkili ya da ailesel ve midede sınırlı olarak izlenebilir. Sporadik gelişenlerde displazi görülme sıklığı ve malignite riski çok düşüktür. *Familial adenomatous polyposis* ile birliktelik gösterenlerde displazi görülebilir (%48) ancak karsinom gelişimi oldukça nadirdir (23).

Midenin nonneoplastik polipleri hiperplastik ve hamartomatöz polipleri (Peutz-Jeghers polibi, juvenil polip, Cronkhite-Canada sendromuyla ilişkili polip gibi) kapsar. Hiperplastik polipler hasarlanmış gastrik mukozada, *H. pylori* gastriti ya da otoimmün gastrit zemininde gelişir. Malign transformasyon nadir olsa da bildirilmiştir. Peutz-

Jeghers ve Cowden polipleri, jüvenil polipler; kalıtsal polipozis sendromları ile birlikte izlenir (23).

2.4.4. Displazi-Karsinom Sekansı

İntraepitelyal neoplazi ve displazi terimlerinin her ikisi de kabul görmüştür. Midede, aktif inflamasyona sekonder reaktif değişikliklerin displaziden ayrımı, ve intraepitelyal karsinomun invaziv karsinomdan ayrımı güçtür. Bu ayrımı kolaylaştırmak adına bu grup lezyonlar üç ana kategoride incelenmektedir (23).

İlk kategori intraepitelyal neoplazi (displazi) negatif olarak adlandırılır ve inflamatuvar, metaplastik ya da reaktif süreçleri içerir (23).

İntraepitelyal neoplazi (displazi) açısından belirsiz olarak adlandırılan ikinci kategori belirsiz morfolojide lezyonlar için öne sürülmüştür ve bir son tanıyı ifade etmez. Bu tanı özellikle küçük biyopsilerde ve inflamasyon varlığında görülen değişikliklerin neoplazik mi yoksa reaktif/rejeneratif bir süreç mi olduğu net olarak ortaya konamadığında kullanılır. Bu grupta yer alan lezyonlarda; intraepitelyal müsün deplesyonu, foveolar hiperplazi, artmış nukleo-sitoplazmik oran ve polarite kaybı görülebilir (23).

Glandların boyun bölgesindeki proliferatif zon çevresinde büyük, oval/yuvarlak hiperkromatik nukleuslar ve belirgin mitoz izlenebilir. Bu zon, iri hiperkromatik nukleusları bazalde yerleşen hücrelerle döşeli sıkı paketlenmiş glandlardan oluşur; izlenen sitolojik ve arktektürel değişiklikler bazalden yüzeye azalma eğilimindedir (23).

Üçüncü kategori intraepitelyal neoplazi (Displazi) tanısını hak eden lezyonlar için oluşturulmuştur. İnvazyon bulgusu göstermeyen, değişen ölçüde belirgin sellüler ve arktektürel atipi içeren lezyonları içeren kategoridir (23).

Bu yazıda yer verdiğimiz klasifikasyon DSÖ klasifikasyonu olup, non-neoplastik değişikliklerden erken invaziv kansere bir spektrum oluşturan bu gruptaki lezyonların tanılarında bir standart oluşturmak adına, Padova ve Vienna klasifikasyonları gibi birçok farklı öneri de ileri sürülmüştür (23, 39, 40). Bu klasifikasyon sistemlerinde de benign lezyonlar 1. kategoride, displazi açısından belirsiz lezyonlar 2. kategoride yer alırken, noninvaziv displastik lezyonlar düşük dereceli displaziden noninvaziv karsinoma kadar değişen farklı kategorilere dahil edilirler (39, 40).

İntraepitelyal neoplazi polipoid, düz ya da hafif deprese büyüme paternine sahip olabilir. Makroskopik olarak polipoid görünümüne sahip olduğunda adenom olarak adlandırılır (23).

Midede histopatolojik olarak iki değişik tipte intraepitelyal neoplazi görülür. Çoğu olguda görülen tip intestinal fenotiptedir. Bu tipteki lezyonlarda epitel kolon adenomlarının epiteline benzer. Kalabalık tubuler glandlar atipik kolumnar hücreler ile döşelidir. Hücre çekirdekleri üst üste binme paterni, psödöstratifikasyon gösterir, belli-belirsiz nukleollere; hiperkromatik ve pleomorfik görünümüne sahiptir. Müsin deplesyonu ve yüzey epitelinde matürasyon kaybı da görülen değişiklikler arasındadır (23).

Gastrik fenotipe sahip olan tip; foveolar ya da pilorik fenotiptedir, yuvarlak ya da oval nukleuslu, berrak ya da eozinofilik sitoplazmalı, kuboidal ya da düşük kolumnar hücrelerle döşeli glandüler yapılardan oluşur (23).

İntraepitelyal neoplazi düşük dereceli ve yüksek dereceli olmak üzere iki dereceye sahiptir. Düşük dereceli intraepitelyal neoplazide minimal arkitektürel düzensizlik, hafif-orta derecede sitolojik atipi izlenir. Nukleuslar uzamış görünümde ve bazalde lokalizedir, hafif-orta derecede mitotik aktivite görülür (23).

Yüksek dereceli intraepitelyal neoplazide nukleo-sitoplazmik oranı artmış, kuboidal görünümde hücreler görülür. Arkitektürel düzensizlik daha belirgindir. Nükleer polarite kaybı vardır, hücre nukleusları lüminal yüzeye kadar uzanır. Nukleoller belirgindir, arada atipik olanlarında görülebildiği çok sayıda mitoz izlenir (23).

İntramukozal karsinom (intramukozal invaziv karsinom) deyimini lamina propriayı invaze eden karsinomlar için kullanılır. Bu lezyon; dezmoplastik değişikliklerin varlığı, belirgin glandüler kalabalıklaşma, oldukça artmış dallanma ve tomurcuklanma, lüminal nekroz varlığı gibi özellikler ile displaziden ayrılır. İnteramukozal karsinomda tümör hücreleri nukleo-sitoplazmik oranı artmış, genellikle yuvarlak nukleuslu, belirgin nukleollü, kuboidal şekilli hücrelerdir. Polarite kaybı sıktır. Arada atipik olanların da seçilebildiği sık mitozlar izlenir (23).

İntramukozal karsinom tanısı beraberinde lenfovasküler invazyon riskini getirir. Tümör boyutu iki santimin altında olduğunda, iyi diferansiye lezyonların gastrik rezeksiyona gerek kalmadan endoskopik yöntemlerle tedavi edildiği durumlar mevcuttur (23).

Midede lamina proprianın ötesinde invazyon gösteren tümörlere invaziv neoplazi adı verilir. Bu lezyonlar; değişken oranda lenf nodu metastazı ve uzak metastaz ile ilişkilidir. Toplam sağkalım etkilenir. İnvaziv karsinom tanısı; cerrahi rezeksiyon ve bazen de neoadjuvan tedavi endikasyonunu doğurur (23).

2.4.5. Karsinogenez

Mide karsinomu çevresel faktörler; genetik; epigenetik bozukluklar; onkogenleri, tümör süpresör genleri ve DNA mismatch tamir genlerini etkileyen değişiklikler sonucu ortaya çıkar. Genetik değişiklikler; hücre proliferasyonu, adezyon, differansiyasyon, telomeraz aktivitesi ve DNA tamir mekanizmalarının bozulmasına yol açar, bütün bunlar mide karsinomu gelişiminde rol oynar (12). Farklı histolojik tipte karsinomlar için farklı tipte genetik yollar tanımlanmıştır (23).

2.4.5.1. Genetik Yatkınlık

E-kaderin *germline* mutasyonuna bağlı gelişen, otozomal dominant geçiş gösteren ailesel diffüz mide karsinomu 1998 yılında tanımlanmıştır. Familial Adenomatöz Polipozis ve Lynch sendromu gibi kansere predispozan sendromlarda ve *Tumor Protein P53* (TP53) *germline* mutasyonu gösteren Li-Fraumeni sendromunda mide karsinomu riski artar. Peutz-Jeghers Sendromu bulunan hastalar arasında serine/threonine kinase 11 geninde *frameshift* mutasyonu gösteren bireylerde agresiv mide karsinomu gelişimi bildirilmiştir. *MutS homolog 2* mutasyonu da artmış mide karsinomu riski ile ilişkilidir (23).

Karsinojenlere duyarlılık, bireyler arasında değişkenlik gösterir. Glutation S-transferaz (tütün ile ilişkili karsinojenleri metabolize etmesi ile tanınır) ve N-asetil transferaz 1 enzimlerini kodlayan genlerde görülen pleomorfizmin bu durumla ilgisi olabilir (23).

2.4.5.2. Tümör süpresör genler

Bu grup genler içerisinde TP53, *cyclin-dependent kinase Inhibitor 2A* (CDKN2A) (p16), *Adenomatous Polyposis Coli* (APC), ve *transforming growth factor beta* (TGFB) mide karsinogenezinde suçlanmıştır. TP53 loküs mutasyonu ya da heterozigosite kaybı mide karsinomlarının %40'ında bildirilmiştir. Önemli bir hücre siklus regülatörü olan CDKN2A, birçok mide karsinomunda kayba uğrar. APC gen mutasyonunun mide karsinomundaki yeri kolorektal karsinomdaki kadar açık değildir. *Transforming growth factor-beta type 2* reseptör mutasyonu da mide karsinogenezinde önemli bir yere sahiptir (12).

2.4.5.3. Protoonkogenler

Proto-Oncogene C-Met; hem diffüz tip, hem intestinal tip mide karsinomunda sıklıkla ekspresyon gösterir (12, 41, 42). Epidermal growth factor reseptör genleri (ERBB2 gibi) daha çok intestinal tipte eksprese olur (12, 41). Siklooksijenaz-2 gastrik karsinomlarda sıklıkla upregüle olur ve bu *H. pylori* tarafından indüklendiği düşünülen

bir durumdur (12, 43). *B-cell lymphoma 2* (Bcl-2) ailesinin bazı üyelerinin de apoptozis kaybı yoluyla mide karsinogenezde rol oynadığı düşünülmektedir (12, 44).

2.4.5.4. Promotör Metilasyon, Asetilasyon ve Demetilasyonu

Mide karsinomunda bazı genlerin aberran CpG ada promotör metilasyonu tanımlanmıştır. Mide karsinomlarının % 12-30'unda CDKN2A gen hipermetilasyonu görülür. CDKN2A'nın azalmış ekspresyonu invazyon derinliği ve metastaz varlığı ile korele olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Retinoik asit reseptör betanın hipermetilasyon sebebiyle azalmış ekspresyonu intestinal tipte mide karsinomlarının %60-65'inde izlenir. Diffüz tipte olanlarda ise böyle bir durum söz konusu değildir. TGFB sinyalizasyonunda rol oynayan *runt related transcription factor* (RUNX) ailesinin bir üyesi olan RUNX3'ün mide karsinomlarının %45-65'inde hipermetilasyona uğradığı görülmüştür (23).

Melanoma antigene family (MAGE) gibi bazı genlerin demetilasyonu, ve *synuclein-gamma* (SNCG) mide karsinomunda tanımlanmıştır. MAGEA1 ve MAGEA3 promotör demetilasyonu ileri evre mide karsinomunda daha sık izlenir ve daha kötü prognoz ile ilişkilidir. SNCG metilasyonu lenf nodu metastazı gösteren karsinomlarda daha sık görülür (23).

2.4.5.5. Mikrosatellit İnstabilitesi

Mikrosatellit instabilitesi (MSI); DNA replikasyonu sırasında ortaya çıkan yanlış eşleşmelerin, düzeltilmemesi sonucu gelişir. Bu durum *mismatch repair* sisteminin hasarlı oluşundan kaynaklanır. Mide karsinomunda MSI genellikle *mutL homolog 1* geninin promotör metilasyonu (*Epigenetic silencing*) sonucu gelişir. MSI diffüz karsinomların %5-10'unda, intestinal karsinomların %15-40'ında görülür. Yüksek düzeyde MSI ile birliktelik gösteren mide karsinomları, antral lokalizasyon, intestinal fenotip ve ekspansif büyüme paterni ile karakterizedir (23). MSI-yüksek olan tümörler, MSI-düşük tümörlerden daha iyi prognoza sahiptir (45). MSI ile birden fazla tümör varlığını ilişkilendiren çalışmalar bulunmaktadır (23, 45).

2.4.6. Tümör Yerleşim Yeri

Kardia tümörleri batı toplumlarında en sık rapor edilen tümörlerdir (23), ve insidansları gün geçtikçe artmaktadır (2). Proksimal yerleşimli tümörler, Siewert ve Stein tarafından, tümöral kitlenin büyük kısmının nerede yerleştiğine bakılarak, farklı bir sınıflandırmaya tabi tutulmuştur. Bu sınıflandırma tümörün özefageal bir karsinom olarak mı yoksa gastrik bir karsinom olarak mı tedavi edileceğini belirlemek amacıyla geliştirilmiştir. Kardia dışı en sık yerleşim yeri antropilorik bölgedir. Distal yerleşimli

bu tümörler daha çok Asya'da görülür (2). Korpusta gelişen tümörler tipik olarak büyük ya da küçük kurvatürde yerleşirler (23).

2.4.7. Klinik Tanı

Endoskopi mide karsinomunda sensitif ve spesifik bir tanı yöntemidir. Video endoskopi, kromoendoskopi, narrow-band imaging gibi yöntemler erken mide karsinomunun tanısında ilerleme kaydetse de bu lezyonların bir kısmı hala gözden kaçmaktadır (23, 46).

2.4.8. Makroskopik Görünüm

Non-invaziv neoplazi, intraepitelyal neoplazi veya displazi; flat, polipoid büyüme, deprese ya da renk değişikliği gösteren mukoza şeklinde izlenebilir (23). Erken mide karsinomu; protrüde olan (Tip 0-I), süperfisial (Tip 0-II) ve ekskave (Tip 0-III) olmak üzere üç tipe ayrılır. En sık süperfisial tip görülmekte olup, bu tip; eleve tip (Tip 0-IIa), flat tip (Tip 0-IIb) ve deprese tip (Tip 0-IIc) olmak üzere üç alt tipe ayrılır (23, 47).

İleri evre mide karsinomunun makroskopisi, Borrmann klasifikasyonuna göre tanımlanır (23). Tümör makroskopik olarak vejetan bir kitleden, ülserle bir kitleye geniş bir spektrum içerisinde değişiklik gösterir (25). Borrmann, mide karsinomunu; endofitik ve egzofitik bileşenlerin göreceli oranına göre dört tipe ayırır; Tip I (polipoid), Tip II (fungatif), Tip III (ülserle), Tip IV (infiltratif) (12,25). Vejetan ve ülserle tipler daha sık görülür, infiltratif tümörler (Tip IV); yüzeysel olarak yayılan, düz plak benzeri lezyon yapar, yaygın infiltrasyonda linitis plastica gelişebilir (23).

Olguların yaklaşık %6'sında birden fazla tümör görülür (48, 49). Fundik bölgede lokalize karsinomlar daha derin invazyon gösterme eğilimindedir. Salınan münin içeriğinin miktarına ve ortaya çıkan dezmoplastik reaksiyona göre tümörler etsi, fibröz ya da jelatinöz görünüme sahip olabilirler (25). Müninöz adenokarsinomlar jelatinöz görünüme sahiptir (23).

Tümöre komşu nonneoplastik mukoza genellikle kalındır; yalancı negatif endoskopik biyopsilere sebep olabilecek bu durum, tümörden epidermal büyüme faktörü salgılanmasıyla ilişkilendirilmiştir (23, 50).

2.4.9. Sınıflandırma ve Histopatoloji

Mikroskopik olarak mide karsinomlarının neredeyse tamamı adenokarsinom tipindedir; foveolar, mukopeptik, intestinal kolumnar ve goblet hücre tiplerinden bir ya da birkaçından köken alırlar. Bazen tümörün stromasında yoğun nötrofilik ve histiositik infiltrasyon görülür (25).

Mide karsinomunun klasifikasyonunda temel problem; histopatolojik olarak oldukça heterojen bir lezyon oluşudur. Tümör birçok farklı arkitektürel ve sitolojik özelliği birarada bulundurabilmektedir. Bunun sonucunda birçok farklı histolojik klasifikasyon sistemi geliştirilmiştir (51, 52). Bunlardan en sık kullanılanları Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Lauren klasifikasyonlarıdır (52) (Tablo 2.1).

2.4.9.1. Lauren Sınıflandırması

Lauren sınıflandırmasında mide karsinomları, intestinal ve diffüz tip olarak iki ana kategoriye ayrılmıştır (2): Olguların %53'ü ilk, % 33'ü ikinci kategoriye girer; geriye kalanlar ya mikst özellikte ya da sınıflandırılmayan olgulardan oluşur (25).

İntestinal Tip

İntestinal tipte karsinomların metaplastik epitelden geliştiği kabul edilir, diferansiyasyon derecesi değişken olup tümör boyutu ile ters orantılıdır (25, 53). Bazen komplet intestinal metaplaziyi taklit edecek ölçüde iyi diferansiye olabilir. Az diferansiye tümörlerde solid patern baskın olarak izlenir (25).

İntestinal tipte mide adenokarsinomunun müsin içeriği Mayer müskarmin, Alcian mavisi ve koloidal demir boyaları ile kolayca saptanan, intestinal tip müsinler ile analog, asit müsin özelliğindedir (25).

Diffüz tip

Diffüz tip adenokarsinomlar için taşlı yüzük hücreli karsinom prototipidir. Diffüz tip adenokarsinom gençlerde görülen gastrik karsinomların yüksek bir yüzdesini oluşturur. Genelde prepiloric alanda başlar, piloric obstrüksiyona sebep olur, submukozada belirgin fibrozis, muskularis propriada hipertrofi izlenir (25).

Mikroskopik olarak yaygın fibrozis, inflamasyon ve tek tek dizelenen, diffüz infiltrasyon gösteren tümör hücreleri görülür, mide duvarı genellikle tam kat tutulur. Her ne kadar intramukozal taşlı yüzük hücreli karsinom olguları görülebilse de, çoğu olguda mukoza diğer tabakalardan daha az etkilenir (25).

Gland yapıları nadiren görülür. Üretilen müsinin çoğu intrasitoplazmik birikim gösterir ki bu da karakteristik taşlı yüzük hücre görünümüne sebep olur; ekstrasellüler müsin gölcükleri de izlenebilmekte olup bu olgular taşlı yüzük hücreleri barındırdığı sürece müsinöz karsinom olarak değerlendirilmemelidir. Tümör tabiatı nedeniyle inflamatuvar süreçler ve lenfomalar ile karıştırılabilme potansiyeline sahiptir (25).

Diffüz tipte mide adenokarsinomunun müsin içeriği nötral ya da asidik tipte olabilir (25).

Tablo 2.1. Mide karsinomunun sınıflandırmaları (25)

Borrmann, 1926
Tip I (polipoid)
Tip II (fungatif)
Tip III (ülser)
Tip IV (infiltratif)
Stout (Tümör Patolojisi Atlası), 1953
Fungatif
Penetran
Yayılan
Süperfisiyal yayılan
Linitis plastika
Özel tip olmayan
Lauren, 1965
İntestinal
Diffüz
Ming, 1977
Eksansif
İnfiltratif
Japon Gastrik Kanser Derneği, 1981
Papiller
Tubuler
Az diferansiye
Müsinöz
Taşlı yüzük
Dünya Sağlık Örgütü, 2000
Adenokarsinom
İntestinal tip
Diffüz tip
Papiller adenokarsinom
Tubuler adenokarsinom
Müsinöz adenokarsinom
Taşlı yüzük hücreli karsinom
Adenoskuamöz karsinom
Skvamöz hücreli karsinom
Küçük hücreli karsinom
İndiferansiye karsinom
Diğerleri
Dünya Sağlık Örgütü, 2010
Tablo 2.2'de yer almaktadır

2.4.9.2. Dünya Sağlık Örgütü Sınıflandırması

Deskriptif bir sınıflamadır. Beş ana tipte mide adenokarsinomu ve diğer nadir alt tipleri içerir. Ana kategoriler; tubuler, papiller, müsinöz, *poorly cohesive* (taşlı yüzük hücreli tip dahil) ve miks karsinomlardan oluşur (23) (Tablo 2.2).

Tubuler Adenokarsinom

Kolumnar, kuboidal, ya da yassı hücreler ile döşeli dilate ya da yarı benzeri dallanan tubullardan oluşur, asiner yapılar da bulunabilir. Nükleer atipi düşük ya da

yüksek dereceli olabilir. Belirgin lenfoid stromaya sahip olanlar, lenfoepitelyoma benzeri karsinom ya da medüller karsinom olarak isimlendirilir. Dezmozoplazi değişkendir (23).

Papiller Adenokarsinom

İyi diferansiye egzofitik bir tümördür; fibrovasküler kora sahip, kuboidal epitel ile döşeli, uzamış parmaklı çıkıntılar yapar. Hücreler polaritesini koruma eğilimindedir, hücresel atipi derecesi ve mitoz sıklığı değişkendir. İnvazyon marjini keskin sınırlıdır. Akut ya da kronik inflamatuvar hücre infiltrasyonu görülebilir (23).

Müsinöz Adenokarsinom

Malign epitel komponent ve ekstrasellüler müsin gölcüklerinden oluşan bir tümördür. Tümörün bu ismi alabilmesi için %50'den fazla oranda ekstrasellüler müsin içermesi gerekir. Seyrek dağınık taşlı yüzük hücresi içerebilir (23).

Poorly Cohesive Carcinoma

İzole halde ya da küçük agregatlar halinde neoplastik hücrelerden oluşur. Taşlı yüzük hücreli tip; santral, globoid sitoplazmik müsin damlacığı içeren, çekirdeği ekzantrik olarak yerleşmiş hücrelerden oluşur. Taşlı yüzük hücreleri mukozada ince mikrotrabeküler bir patern oluşturabilir, mide duvarının daha derin tabakalarında belirgin dezmozoplazi eşlik edebilir (23).

Bu alt tipin; histiyosit ya da lenfosit benzeri neoplastik hücreler, koyu eozinofilik sitoplazmalı hücreler, irregüler bizar çekirdekli hücreler içeren ve bu hücre tiplerinden birkaçını birden barındıran varyantları mevcuttur (23).

Miks Karsinom

Bu karsinomlar, farklı glandüler ve *poorly cohesive* morfolojik komponentleri bir arada bulundurlar. Bütün histolojik komponentler raporda belirtilmelidir. *Poorly cohesive* hücresel morfolojide komponent varlığı kötü prognozla ilişkilidir. Miks tipte karsinomlar klonaldır, ve fenotipik farklılık *poorly cohesive* komponentte sınırlı kalan e-kaderin somatik gen mutasyonu ile ilişkilidir (23).

Nadir tipteki histolojik varyantlar mide karsinomlarının %5'ini oluşturur (23).

Tablo 2.2. Mide karsinomunun DSÖ 2010 sınıflandırması (23).

Karsinom
Adenokarsinom
Papiller adenokarsinom
Tubuler adenokarsinom
Müsinöz adenokarsinom
<i>Poorly cohesive</i> karsinom (Taşlı yüzük hücreli ve diğer varyantlar dahil)
Miks adenokarsinom
Lenfoid stroma içeren karsinom (Medüller Karsinom)
Hepatoid adenokarsinom
Adenoskuamöz karsinom
Skvamöz hücreli karsinom
Andiferansiye karsinom
Diğerleri

2.4.10. Derecelendirme

Dünya Sağlık Örgütü'nün belirlediği histopatolojik dereceme sistemi primer olarak tubuler ve papiller karsinoma uygulanır. Bu sisteme göre iyi diferansiye adenokarsinomlar; iyi forme olmuş gland yapılarından oluşur, bazen metaplastik mide epiteline benzer. Orta derecede diferansiye karsinomlar; iyi ve az diferansiye karsinomlar arasında bir diferansiyasyon gösterir. Az diferansiye karsinomlar; güçlükle seçilebilen oldukça düzensiz gland yapılarından oluşur. Mide karsinomları düşük dereceli ve yüksek dereceli şeklinde de derecelendirilebilirler (23).

2.4.11. Evreleme

Mide karsinomunun evrelemesi 2009 yılında *the International Union Against Cancer and the American Joint Committee on Cancer* (UICC/AJCC) tarafından modifiye edilmiştir (23) (Tablo 2.3).

Mide karsinomu; komşu organlara direkt yayılım, metastaz ya da peritoneal yayılım şeklinde ilerleyebilir. İntestinal tipte karsinomlar daha çok hematojen yolla karaciğere, diffüz tipte karsinomlar ise peritoneal yüzeylere yayılır. Antropilorik bölgedeki diffüz karsinom sıklıkla duodenum invazyonu, yüksek oranda serozal yayılım, lenfovasküler yayılım ve lenf nodu metastazı gösterir. Seroza tutulumun mevcut olduğu durumlarda genelde yaygın peritoneal tutulum da görülür. Transperitoneal ve hematojen yayılım, Krukenberg tümör olarak adlandırılan, overlerin yaygın bilateral tutulumuna sebep olabilir (23).

Mukoza ve submukoza invazyonu ile sınırlı tümörler T1, muskularis propria invazyonu göserenler T2, subserozayı invaze edenler T3, visseral periton tutulumu gösteren tümörler T4a; komşu yapıları invaze eden tümörler ise T4b olarak evrenir (23).

Lenf nodu diseksiyonu hem metastatik odakları ortadan kaldırmak hem de doğru evreleme yapmak açısından önemlidir (23, 54). Lenf nodlarının sayısı ve tümöre göre lokalizasyonu evrelemenin doğruluğunu etkileyen değişkenlerdir (23, 54).

Metastatik lenf nodu bulunmayan olgular N0, 1-2 adet lenf nodu metastazı bulunan olgular N1, 3-6 adet lenf nodu metastazı bulunan olgular N2, 7-15 adet lenf nodu metastazı bulunan olgular N3a, 16 ve daha fazla adet lenf nodu metastazı bulunan olgular N3b olarak evrenir (23).

Tablo 2.3. Mide karsinomunun TNM klasifikasyonu (23)

Mide karsinomu
T-Primer tümör
TX Primer tümör belirlenemedi
T0 Primer tümör varlığına dair bulgu yok
Tis Karsinoma in situ; lamina propria invazyon göstermeyen intraepitelyal tümör, yüksek dereceli displazi
T1 Tümör lamina propria, muskularis mukozaya ya da submukozayı invaze etmiştir
T1a Tümör lamina propria ya da muskularis mukozayı invaze etmiştir
T1b Tümör submukozayı invaze etmiştir
T2 Tümör muskularis propriayı invaze etmiştir
T3 Tümör subserozayı invaze etmiştir
T4 Tümör serozayı perforé etmiştir ya da komşu yapıları invaze etmiştir
T4a Tümör serozayı perforé etmiştir
T4b Tümör komşu dokuları invaze etmiştir
N-Rejyonel lenf nodları
NX Rejyonel lenf nodları değerlendirilemedi
N0 Rejyonel lenf nodu metastazı yok
N1 1-2 Rejyonel lenf nodunda metastaz var
N2 3-6 Rejyonel lenf nodunda metastaz var
N3 7 veya daha fazla rejyonel lenf nodunda metastaz var
N3a 7-15 rejyonel lenf nodunda metastaz var
N3b 16 veya daha fazla rejyonel lenf nodunda metastaz var
M- Uzak metastaz
M0 Uzak metastaz yok
M1 Uzak metastaz var

2.4.12. Prognoz

Anatomik evre, özellikle de seroza ve lenf nodu tutulumu, mide karsinomu için en önemli bağımsız prognostik belirteçtir. Gros ve mikroskopik inceleme, buna dayalı doğru evreleme mide karsinomuna ait gastrektomi spesmenlerinde çok önemlidir. Muskularis propria invazyonu gösteren tümörlerde beş yıllık sağkalım %60-80 olurken; subserozal invazyon varlığında bu oran %50 olmaktadır. İnvazyon derinliği kritik bir değişkendir; T1, T2, T3 evre mide karsinomları için beş yıllık sağkalım sırasıyla %76, %53, %26 olmaktadır (12). İleri evre mide karsinomlarında tanı anında çoğu hastada

lenf nodu metastazı bulunmaktadır. Bu hastalarda sıklıkla izlenen lenfovasküler ve perinöral invazyon kötü prognozla ilişkilidir (23).

Erken gastrik karsinom düşük lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı insidansı ile karakterizedir ve iyi prognozla ilişkilidir. Submukozal invazyon, tümör boyutunun >3-3.5cm'in üzerinde olması, lenfovasküler invazyon varlığı, ülser/deprese lezyonlar ve andiferansiye tümör histolojisinin nodal metastaz için bağımsız risk faktörleri olduğu çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur. Bu özellikleri taşıyan tümörler için endoskopik rezeksiyon etkin bir tedavi yöntemi değildir, cerrahi rezeksiyon ile tedavi edilmeleri gerekir. Boyutu 20 mm'nin altında olan, lenfovasküler invazyon göstermeyen tümörlerin; andiferansiye histolojiye sahip olsalar dahi submukozal rezeksiyon ile tedavi edilebileceği bazı yazarlar tarafından savunulmaktadır (23).

İleri evre mide karsinomunun prognozu kötüdür. Batı toplumlarında tanıdan sonraki toplam bir yıllık sağkalım oranı %63 olup, küratif rezeksiyondan sonraki beş yıllık sağkalım oranı %26-35 arasında değişmektedir. On yıllık sağkalım ise %10 civarındadır. Japonya'da genişletilmiş (D2) lenf nodu diseksiyonu uygulanan ileri evre mide karsinomu olgularında beş yıllık sağkalım %50'nin üstünde kaydedilmiştir (12).

Metastatik lenf nodu sayısına dayalı klasifikasyon şeması kullanılması lenf nodu durumunu rapor etmede değerlidir (23, 55). Bir-altı lenf nodu metastazı bulunan olgularda 5 yıllık sağkalım %46 iken, 7-15 lenf nodu metastazı bulunan olgularda bu oran %30 olmaktadır (23).

D1 lenfadenektomi perigastrik lenf nodlarının sınırlı diseksiyonunu içerirken; D2 lenfadenektomi hepatik, sol gastrik, çölyak, splenik arterler boyunca yerleşen lenf düğümlerinin ve dalak hilusundaki lenf düğümlerini; D3 diseksiyon ise ayrıca porta hepatis ve periaortik lenf düğümlerini içerir (12).

Uygulanan rejyonel lenfadenektominin genişliği ve lenf nodu değerlendirmesinin kalitesi önemlidir (12, 54). Küratif gastrektomi geçiren hastalarda sınırlı lenf nodu diseksiyonu (D1/D0) %23 oranında beş yıllık sağkalım ile ilişkili iken; daha geniş diseksiyon uygulanan hastalarda (D2) bu oran %50'nin üzerinde kaydedilmiştir (23).

Lenf nodu diseksiyonunun ne genişlikte yapılması gerektiği tartışmalı bir konudur. Artan morbidite ve mortaliteye rağmen, daha fazla lenf nodunun daha iyi bir patolojik evreleme sağlayacak olması ve geride bırakılan lenf nodlarının hastaların yaklaşık üçte birinde tümörün bir kısmını geride bırakmak anlamına gelmesi, genişletilmiş lenfadenektomiye destekleyici öğelerdir (12).

Küratif rezeksiyon sonrası olguların %40'ında bölgesel, %60'ında sistemik nüks ortaya çıkmaktadır. Bölgesel nükslerde; cerrahi sınır, rezeksiyon yatağı, bölgesel lenf nodu tutulumu; sistemik nükste ise karaciğer ve periton tutulumu sıktır (12).

Gastrik rezeksiyon ve lenf nodu diseksiyonu uzun dönem sağkalım için en iyi çözüm gibi görünmektedir. Distal yerleşimli tümörler için subtotal gastrektomi genellikle yeterlidir, proksimal yerleşimli tümörler total gastrektomi veya proksimal subtotal gastrektomi ile tedavi edilebilirler (12).

Distal mide karsinomlarının proksimal yerleşimli olanlara göre daha iyi prognoza sahip olup olmadığı tartışma konusudur. Kadın cinsiyeti daha iyi sağkalım oranları ile ilişkilendiren çalışmalar olmuştur (12).

Histopatolojik tipin mide karsinomunun prognozunu tahmin etmedeki rolü ihtilaflıdır. Diffüz karsinomun intestinal karsinomdan daha kötü bir prognoza sahip olduğu kesinlik kazanmamıştır. Son zamanlarda diffüz karsinom teriminin farklı prognozlara sahip lezyonları kapsadığı düşünülmektedir; düşük dereceli desmoplastik alt tip ve yüksek dereceli (anaplastik hücreler içeren) alt tip gibi (23).

Poorly cohesive carcinoma özellikle çocuk ve genç erişkin hastalarda kötü prognozla ilişkilidir. Bu sözkonusu hasta gruplarında tanının sıklıkla gecikmesi ve bu olguların herediter diffüz gastrik kanser kategorisine girme olasılıklarının yüksek oluşu ile ilgili olabilir (23).

Medüller karsinomlu bazı hastalarda diğer alt tiplere göre daha iyi prognoz kaydedilmiştir. Bu olgulardan bir kısmı MSI-yüksek olgulardır. Stromal inflamatuvar cevap ve itici marjinlerin daha iyi prognozla ilişkili olduğunu görüşünü tüm çalışmalar desteklememektedir (56, 57).

2.4.13. Tümör Histopatolojisinin Prognostik Önemi ve Literatürde Az Diferansiye Küme Dereceleme Sistemi

Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine dayalı tümör derecesinin, hasta sağkalımı ile ilişkisi, yapılan bazı çalışmalarda gösterilmiş (58), bazı çalışmalarda gösterilememiştir (59, 60). Literatürde bu konuda belirleyici bir yargıya rastlanılmamıştır. Bu nedenlerden ötürü mide karsinomunun histopatolojik yapısının klinik davranışıyla ilişkisini ortaya koymak için birçok çalışma yapılmış, yeni klasifikasyon şemaları ortaya konmuştur (51, 56, 57, 61, 62).

Tümörleri büyüme paternlerine göre infiltratif ve ekspansif olarak sınıflayan Ming klasifikasyonu bu çalışmalara bir örnek olarak verilebilir (51). Tümörleri histopatolojik görünümlerine göre; derece1: iyi diferansiye tubuller, az intrasellüler

müsin; derece 2: iyi diferansiye tubuller, bol intrasellüler müsin; derece 3: az diferansiye tubuller, az intrasellüler müsin; derece 4: az diferansiye tubuller, bol intrasellüler müsin içeren; şeklinde dört dereceye ayıran Goseki dereceleme sistemi de diğer bir örnektir (57, 61).

Bu yeni klasifikasyon çalışmaları arasında Goseki dereceleme sistemi TNM klasifikasyonuna ek bilgi sağladığı kabul görmüş bir sistem olarak öne çıkmaktadır (57). Goseki II ve IV (Müsinden zengin) tümörlerde 5 yıllık sağkalım %18 olurken, Goseki I ve III (Müsinden fakir) tümörlerde %53 olarak kaydedilmiştir. Carneiro ve arkadaşlarının öne sürdüğü şemanın da prognostik değerinin olduğu düşünülmektedir (56).

Bunun yanında tümörün sadece epitelyal komponentini değil aynı zamanda stromal komponentini de göz önünde bulundurmaya gerektiği görüşünden yola çıkarak; ‘‘mikroçevre skoru’’ gibi kavramları araştıran çalışmalar literatürde mevcuttur (63).

Öte yandan; tümör tomurcuklanması (TT) gibi daha önce kolorektal karsinomda çalışılmış histopatolojik bir parametre de bulunmaktadır (4-6, 9, 10, 63-66). Esasen, 1992 yılında Gabbert ve arkadaşları tarafından, TT ile benzer kriterler kullanılarak, tümör hücre dissosiasyonu adı altında bir çalışma yapılmış; bu parametre gastrik karsinomlarda; lenf nodu metastazı, tümör evresi ve total sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (67).

Kavram, TT adı ile kolonda birçok kez çalışılmış; lenf nodu metastazı, uzak metastaz ve rekürens ile ilişkilendirilmiştir. Daha sonra, 2014 yılında Tanaka ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada; mide karsinomunda prognostik açıdan değerli bulunmuş ve bunu benzer sonuçlar alınan diğer çalışmalar takip etmiştir (3, 62, 68-71).

TT tanım olarak, izole tümör hücreleri ya da beşten az tümör hücresinden oluşan, küçük yapıları ifade eder. Bu yapıların H-E kesitlerde tanınması zordur, özellikle de neoplastik hücreler desmoplastik stroma içerisinde iken veya tümör mikroçevresinde inflamatuvar hücre birikimi varlığında, immunohistokimyasal boyaya gereksinim duyulabilir (3, 4).

Tümör tomurcuklanması hem tümörün orta kısmında hem de invaziv sınırında bulunabilir (3). Tümörün biyolojik aktivitesinde, orta kısmından çok, invaziv kenarının belirleyici olduğu düşüncesiyle söz konusu yapılar özellikle bu alanlarda değerlendirilmektedir (72). Tümör tomurcuklanması literatürde farklı cut-off değerleriyle dereceleme sistemine dönüştürülmüş; mide karsinomunda ve kolorektal karsinom (KRK)’larda prognostik değeri araştırılmıştır (69).

Az Diferansiye Küme; beş ya da daha fazla tümör hücresinden oluşan, gland oluşturmayan, H-E kesitlerde kolaylıkla belirlenebilen, tümörün invazyon gösteren sınırında yerleşen yapıdır. Az diferansiye küme sayımına dayalı yeni bir dereceleme sistemi geliştirilmiştir (4, 73, 74). Bu sistemde; ADK'lerin en yoğun olduğu alan bulunur, 20x büyütme alanında (1 mm çapında mikroskopik alan) sayılır; 5'den az sayıda ise Derece 1, 5-9 tane ise Derece 2, 10 ve daha fazla sayıda ise Derece 3 olarak değerlendirilir (4).

Bu yeni kavram ve sistem, daha önce kolorektal karsinomlarda birçok kez ve farklı açılardan çalışılmış prognostik açıdan prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir (4-6, 9, 10, 63, 75, 76). Yüksek ADK derecesi (Derece 2 ve Derece 3), kısa hastaliksız sağkalım ve hastalığa spesifik sağkalım ile güçlü bir birliktelik göstermiştir. Bu birliktelik pTNM evresinden ve konvansiyonel derece gibi histolojik özelliklerden bağımsız bir şekilde gerçekleşmiştir (5, 7, 8, 73, 77-79). Aynı prediktif değer müsinöz KRK'larda da izlenmiştir (75). Kolorektal karsinomlarda, bu dereceleme sistemi ile elde edilen verilerin tekrarlanabilirliğinin; konvansiyonel dereceleme sistemine göre daha yüksek olduğu belirtilmektedir (4, 77).

Az diferansiye küme ve TT, gland formasyonu göstermeyen, benzer morfolojilere sahip iki farklı antite oluştururlar. Etiopatogenez açısından da benzerlik gösterdikleri bildirilmiştir. Aynı tümörde ADK'ler ve TT birlikte görülebilir, bu iki yapı tümör büyümesinin farklı basamaklarını temsil ediyor olabilir (4).

Az diferansiye küme oluşumu hakkında birçok farklı etiyopatogenetik mekanizma öne sürülmüştür (4). Tümör kitlesinden tek tek ya da gruplar halinde ayrılan tümör hücrelerinin epitelyal-mezenkimal transformasyon süreci sonucunda, dezmozoplastik stroma içerisinde migrasyonunu gösteren in vitro çalışmalar mevcuttur (80, 81). Epitelyal-mezenkimal transformasyonun epitel hücrelerinin migrasyonu ve invazyonunda etkili bir mekanizma olduğu düşünülmektedir (81). Bu açıdan ADK'ler metalloproteinaz, disintegrin, ve L1-hücre adezyon molekülü (LICAM) gibi Wnt/beta-katenin sinyal yollarının upregülasyonu ve beta-katenin ekspresyonu ile; ayrıca e-kaderin ve klaudin kaybı ile ilişkilendirilmiştir (4, 72, 82).

Bu bulgular ADK'lerin, lenfovasküler invazyon yoluyla tümör yayılımı ve metastazı kolaylaştırdığını düşündürmektedir. Dolayısıyla ADK'ler; karsinomun agresif davranışını açıklamada ve tümör davranışını tahmin etmede önemli rol üstlenebilir (4).

Kolorektal karsinomun konvansiyonel derecelenmesi; gland formasyonunun yüzdesine göre, iyi diferansiye, orta derecede diferansiye, az diferansiye ve

andiferansiye şeklindedir (5). Kolorektal karsinomlarda histolojik derecelemenin evreden bağımsız bir prognostik faktör olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir; ancak derecelemenin tekrarlanabilirliği ve farklı morfolojide tümörlere uygulanabilirliği konusunda ciddi sıkıntılar yaşanmaktaydı (5, 83, 84).

Bu duruma binaen tümör agresivitesinin değerlendirilmesinde farklı bir bakış açısı oluşturan ADK kavramı gündeme gelmiştir (5). Kolorektal karsinomlarda yapılan çalışmalarda; ADK derecesi lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazları ile güçlü bir ilişki göstermiştir. Hatta lenf nodu tutulumunun; konvansiyonel histolojik prognostik faktörlere göre daha yüksek spesifite ve sensitivite ile tahmin edilmesine olanak sağlamıştır (7, 10, 78). Bu veriler, erken evre (pT1) kolorektal karsinom dahil, tüm TNM evrelerindeki KRK'larda elde edilmiştir (8, 78).

Yine KRK'da ADK derecesinin; lenf düğümündeki, <2 mm uzun çapında tümör depozitleri olarak tarif edilen ve immünohistokimyasal boyama ile belirlenebilen, gizli mikrometastazların da önemli bir göstergesi olduğu bildirilmiş (7, 8, 78, 79), KRK' da ADK derecesi gizli lenf nodu metastazı ile özellikle ilişkili bulunmuştur. Bu tipte metastazları değerlendirmek için kullanılan immünohistokimya, *reverse transcription polymerase chain reaction* gibi zaman alıcı ve pahalı yöntemlerin yerine kullanılabilirliği belirtilmiştir (4, 78).

Alınan sonuçlar; ADK varlığı ve sayısının, lenf nodu tutulum riskini değerlendirmede önemli bir araç olabileceği yönünde yorumlanmıştır (10, 76). Özellikle de erken evre karsinomlarda; lokal eksizyon planlanıyorsa, ki bu durumda yeterli sayıda ya da hiç lenf nodu diseke edilemeyecektir, bu yöntem kullanışlı olabilir (4).

Barresi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, ADK derecesi KRK'larda, biyopsi spesmenine >%90 oranında uygulanabilir bulunmuş; hastalığın anatomik yayılımı ve tümörün biyolojik özellikleri hakkında konvansiyonel dereceye göre daha çok bilgi sağlamıştır. Biyopsi spesmeninde yüksek sayıda ADK bulunuşu, rezeksiyon spesmeninde; infiltratif tümör sınırı, tümör tomurcuklanması, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon gibi agresif tümör davranışı ile ilişkili histolojik özellikler için büyük oranda belirleyici olmuştur (10).

Biyopsi materyalinde belirlenen yüksek ADK derecesinin; rezeksiyon spesmenlerinde yüksek pTNM evresi, agresif davranışa işaret eden histolojik özelliklerle (tümör tomurcuklanması, lenfovasküler invazyon, infiltratif tümör sınırları gibi) birliktelik gösterdiği izlenmiştir. Bu birliktelik, nodal metastaz ve yüksek pTNM evresi sözkonusu olduğunda %78 pozitif ve %69 negatif prediktif değer kaydetmiştir

(10). Preoperatif biyopsilerden elde edilebilecek sonuçların, özellikle erken evre KRK'larda, cerrahi tedavi planlanırken, yol gösterici olabileceği öne sürülmüştür (4, 85).

Barresi ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada; KRK'larda yüksek ADK sayısının; *Kirsten Rat sarcoma viral oncogene homolog* (KRAS), *neuroblastoma RAS viral oncogene homolog* (NRAS) ve *V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1* (BRAF) gibi çeşitli mutasyonlar ile ilişkisi araştırılmış, NRAS ve BRAF mutasyonu ile istatistiksel olarak anlamlılık yokken; KRAS mutasyonu ile yüksek ADK sayısı arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Bu da ADK küme oluşum mekanizmasında KRAS mutasyonunun yeri olabileceği yönünde yorumlanmıştır (86).

Kirsten Rat sarcoma viral oncogene homolog mutasyonu ile yüksek ADK derecesi arasında izlenen bu ilişki; "ADK derece 3 tümörler *epidermal growth factor receptor* (EGFR) inhibitörlerine daha sık rezistans mı gösterir?", "ADK'ler ana tümör ile aynı biomoleküler profile mi sahiptir?" gibi bazı sorular doğurmuştur (6). Az diferansiye kümelerin metastatik kapasitesi yüksek neoplastik hücreleri temsil ettiğini kabul edersek; son soru önemli hale gelir. Çünkü EGFR inhibitörleri primer tümörden çok metastatik hastalığı hedef alır; dolayısıyla, primer tümör ve ADK'ler arasında bir heterojenite sözkonusu ise, EGFR inhibitörlerinin etkinliğini tahmin etmede, ADK'lerin KRAS, NRAS ve *Phosphoinositide-3-Kinase Catalytic Alpha Polypeptide* (PIK3CA) mutasyon durumunun tespiti daha faydalı olabilir (6, 86).

KRK'larda sık izlenen MSI'nin ADK'ler ile ilişkisini araştıran üç çalışma mevcuttur; bu çalışmalardan birinde MSI ile ADK Derece 3 arasında ilişki tespit edilirken (87), diğer ikisinde tespit edilmemiştir (63, 75). Literatürde primer tümörü *Caudal-Type Homeobox Protein 2* (CDX2) pozitif olan olgularda, ADK'lerde CDX2 ekspresyon kaybını kötü prognoz ile ilişkilendiren bir çalışma da mevcuttur (88).

Kolorektal karsinomlarda elde edilen sonuçlar literatürde "tekrarlanabilirliği, etkinliği, ve anatomik yayılım konusundaki prediktif değeri nedeniyle; kolorektal karsinom tedavisi düzenlenirken, ADK'lere dayalı derecenin dikkate alınması gerektiği" şeklinde yorumlanmıştır (10). Son olarak; KRK'larda ADK tümör derecesinin, önemli prognostik bilgi sağlaması açısından, histopatolojik raporlara eklenmesi gündeme gelmiştir (4).

Literatürde ADK dereceleme sisteminin invaziv duktal meme karsinomunda prognozu belirlemede rolü olduğunu gösteren bir çalışma da mevcuttur (89). Mide

karsinomlarında ADK'lerin değerlendirilmesi ile ilgili bir çalışmaya ingilizce literatürde rastlanmadı.



3. MATERYAL ve METOD

Bu çalışmaya, İnönü Üniversitesi, Turgut Özal Tıp Merkezi; Hastane Bilgi Yönetim Sistemi'nden (HBYS) rastgele seçilen, total veya subtotal gastrektomi uygulanmış, 120 mide karsinomu olgusu dahil edilmiştir. Patoloji Anabilim Dalı arşivinde bulunan patoloji raporları, parafin blok ve H-E boyalı lamaları retrospektif değerlendirilmiştir. Yüzyirmi olgunun 38 tanesi tümör morfolojisi nedeniyle (on olgu müsinöz karsinom, 3 olgu diffüz karsinom tanısı aldığı; 25 olgu diffüz karsinom komponenti içerdiği için) çalışmadan çıkartılmıştır. Çalışmada intestinal morfolojideki mide karsinomu olan 82 olgu değerlendirilmiştir.

Olguların tümör içeren tüm boyalı kesitleri incelenerek, ADK varlığı ve yoğunluğu tespit edilmiştir. İki olguda ADK saptanmadığı için bu olgular çalışmadan çıkartılmıştır. Sonuç olarak, 2011-2017 yılları arasında merkezimizde tanı alan, 80 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Olguların yaşları 38-86 arasında değişmekteydi; 16'sı kadın 64'ü erkekti.

Çalışmada uygulanacak prognostik parametreler; DSÖ kriterleri ve literatür araştırması yapılarak belirlenmiştir. Belirlenen parametreler; cinsiyet, hasta yaşı, hasta yaşı grupları, tümör lokalizasyonu, tümör boyutu, tümör boyutu grupları, tümör evresi (invazyon derinliği) (pT), metastatik lenf nodu sayısı, metastatik lenf nodu oranı, lenf nodu evresi (pN), lenfovasküler invazyon varlığı, perinöral invazyon varlığı şeklinde olmuştur.

Hasta yaş grupları: <51 yaş, 51-70 yaş ve >70 yaş olarak; tümör boyutu grupları <40mm ve >=40mm olarak belirlenmiştir. DSÖ (2010)'ye göre tümör invazyon derinliği; lamina propria ya da muskularis mukoza invazyonu gösteren tümörler T1a, submukozayı invaze eden tümörler T1b, muskularis propriayı invaze eden tümörler T2, subserozayı invaze eden tümörler T3, visseral peritonu perforasyon eden tümörler T4a, çevre dokulara invaze olan tümörler T4b şeklinde evrelenmiştir. Olgu sayısının azlığı nedeniyle T1a, T1b, T4a, T4b şeklinde evrelenen dört grup, literatüre uygunluğu kontrol edilerek; T1a-T1b ve T4a-T4b şeklinde iki grup halinde analize dahil edilmiştir.

Çalışmadaki lenf nodu sayısı 4-71 arasında değişmekteydi. Her bir olgu için lenf nodu evresi (pN) DSÖ (2010) kriterlerine uygun olarak belirlenmiştir. Metastatik lenf nodu bulunmayan olgular N0, 1-2 adet lenf nodu metastazı bulunan olgular N1, 3-6 adet lenf nodu metastazı bulunan olgular N2, 7-15 adet lenf nodu metastazı bulunan olgular N3a, 16 ve daha fazla adet lenf nodu metastazı bulunan olgular N3b olarak

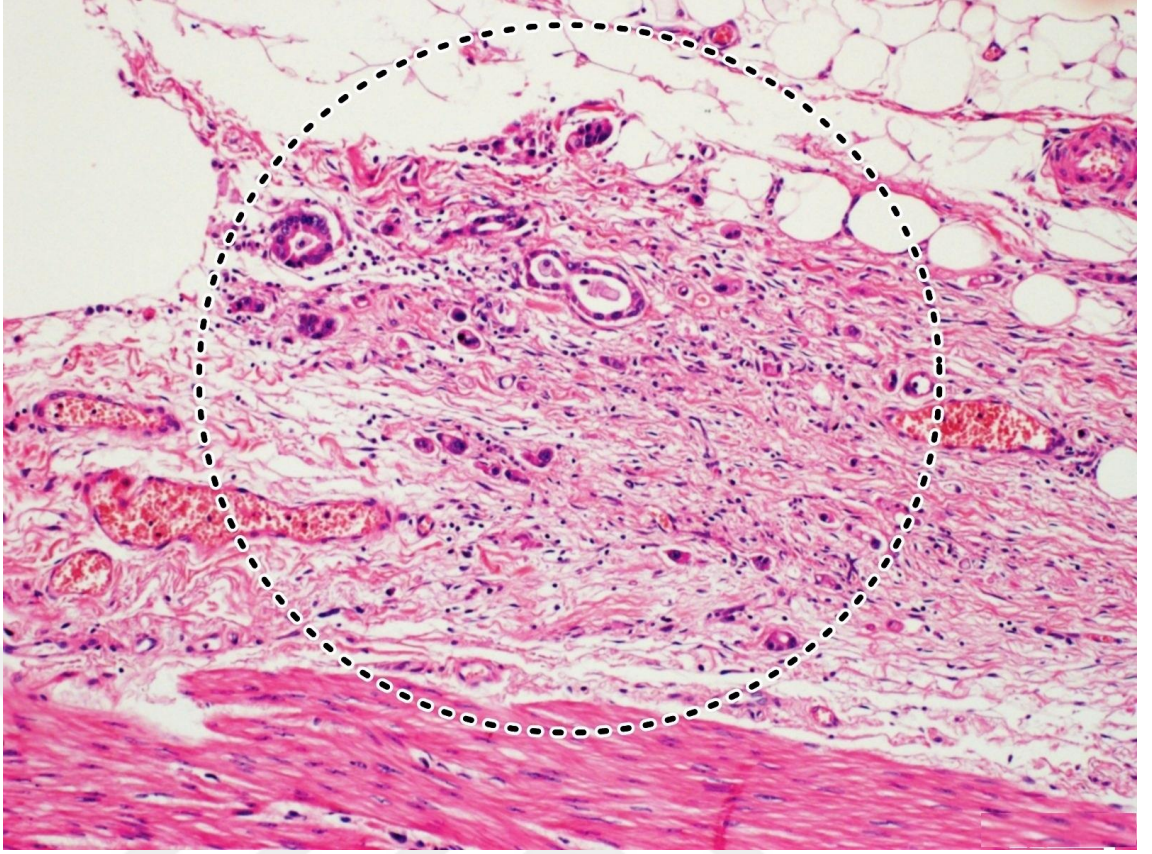
evrenlenmiştir. Olgular, lenf nodu evresine göre; N0, N1, N2, N3a ve N3b şeklinde beş gruba bölünmüştür.

Olguların prognostik parametrelere dair verileri için, HBYS’inde bulunan patoloji raporları ve klinik bilgileri esas alınmıştır. Elde edilen veriler kaydedilmiştir (Tablo 3.1).

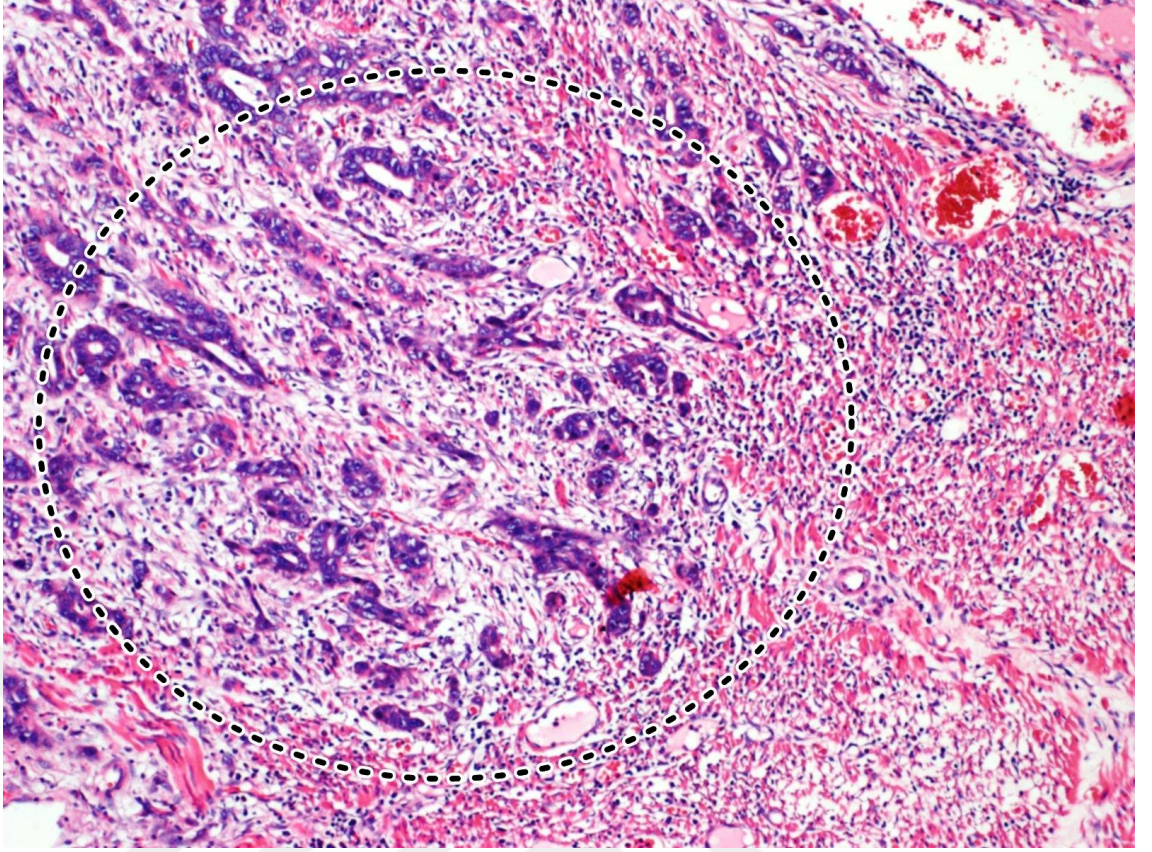
3.1.Histolojik Derecelendirme

Histopatolojik inceleme 10x oküler ve 4x, 10x, 20x,40x ve 100x objektif içeren; Olympus BX51 marka mikroskop ile yapılmıştır. Az diferansiye küme derecesi belirlenirken; kolorektal karsinomda bu sistem için daha önce belirlenen kriterler kullanılmıştır (4, 78). Beş ve üzerinde neoplastik hücreden oluşan, gland yapısı oluşturmayan hücre grupları, tümör içeren tüm blokların kesitleri içerisinde, yoğun buldukları bölgeler 4x ve 10x objektif ile bulunmuş, işaretlenmiştir; bu bölgeler arasında en yoğun olan alan seçilmiş; 20X objektif lens ile, bir büyütme alanında sayılmıştır. Beşin altında ADK içeren tümör, Derece 1 (Şekil 3.1); 5-9 arasında ADK içeren tümör, Derece 2 (Şekil 3.2); 9’un üzerinde ADK içeren tümör, Derece 3 olarak derecelenmiştir (Şekil 3.3).

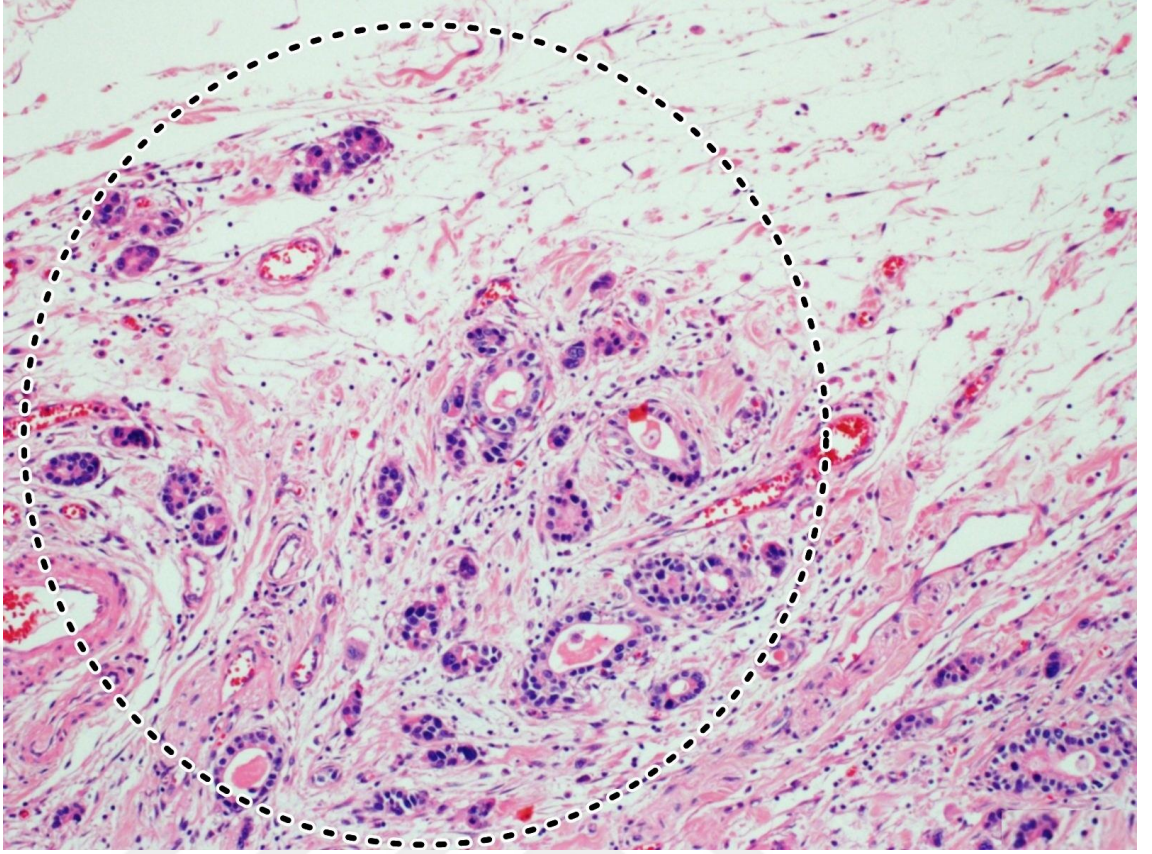
Dünya Sağlık Örgütü derecelendirmesi yapılırken, 2010 tarihli kriterler uygulanmıştır. İyi forme glandlardan oluşan tümörler iyi diferansiye (İD) (Şekil 3.4); iyi ve az diferansiye tümörler arasında bir morfoloji gösteren tümörler, orta derecede diferansiye (OD) (Şekil 3.5); ileri ölçüde irregüler, güçlkle fark edilebilecek glandlardan oluşan tümörler, az diferansiye (AD) (Şekil 3.6) olarak derecelenmiştir. Olgular için az diferansiye küme derecesi ve DSÖ derecesi ayrı zamanlarda kaydedilmiştir (Tablo 3.1). Tüm veriler düzenlenerek istatistiksel analiz yapılmıştır.



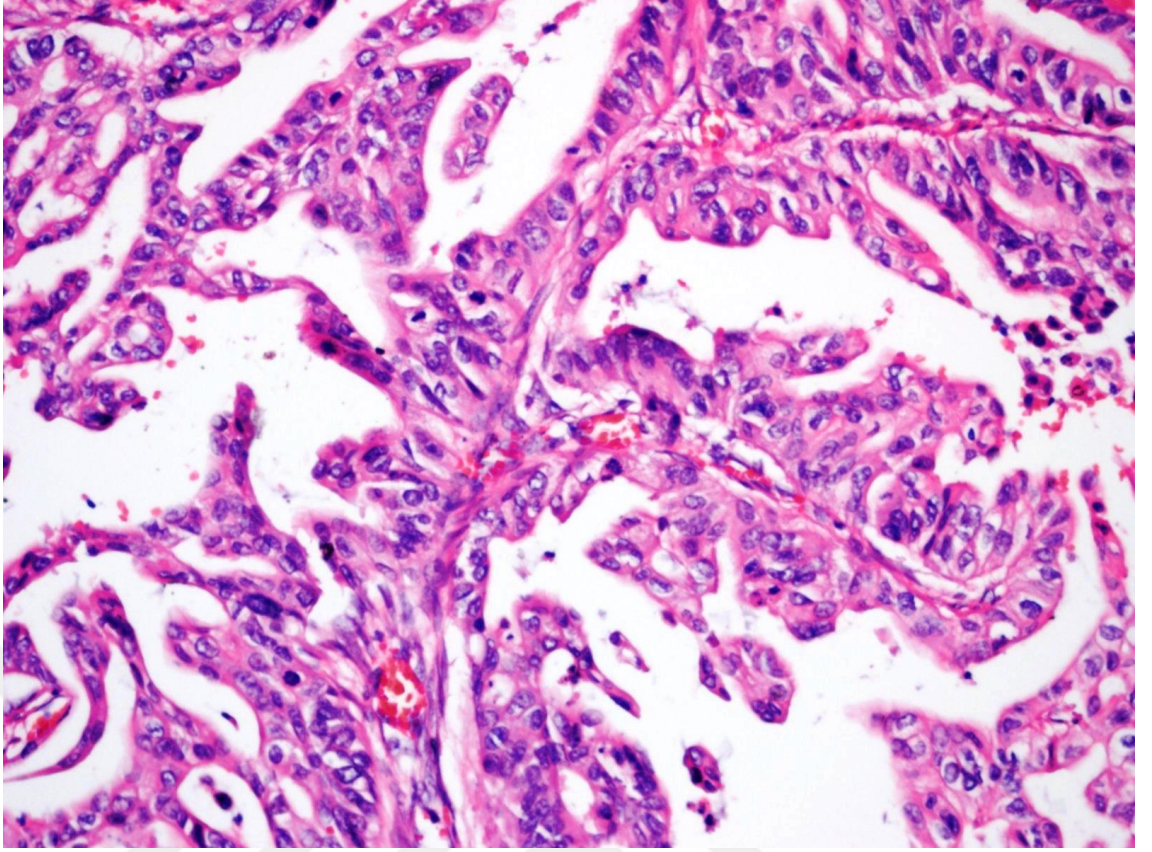
Şekil 3.1: Adenokarsinom; ADK Derece 1, H-E; X100.



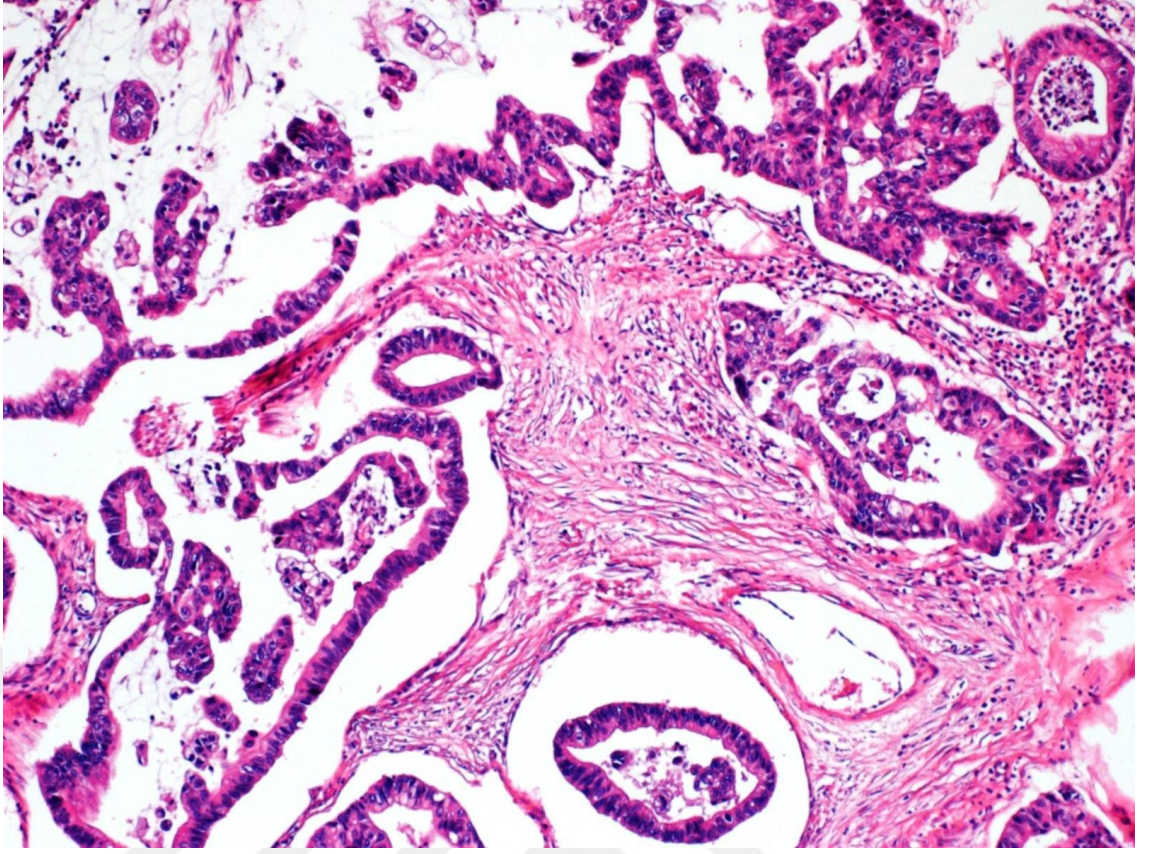
Şekil 3.2: Adenokarsinom; ADK Derece 2, H-E; X100.



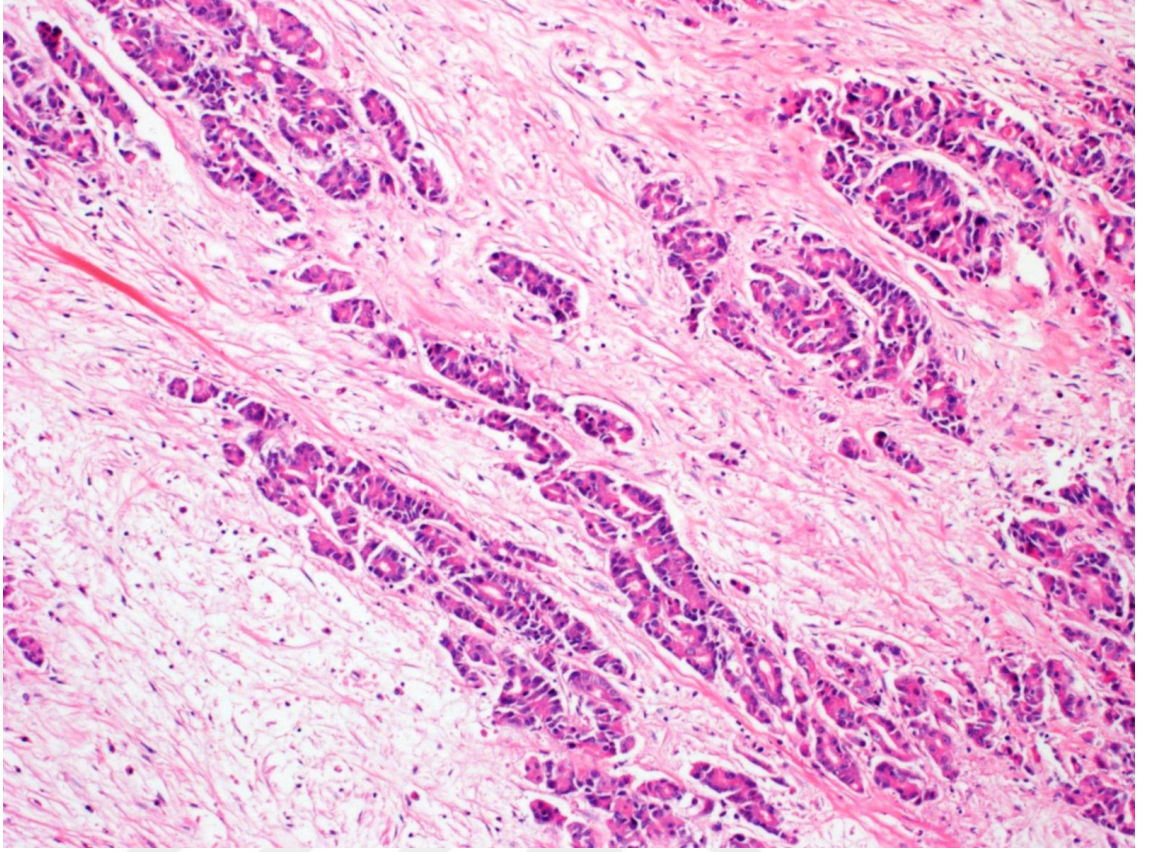
Şekil 3.3: Adenokarsinom; ADK Derece 3, H-E; X100.



Şekil 3.4: Adenokarsinom; İD, H-E; X100.



Şekil 3.5: Adenokarsinom; OD, H-E; X100.



Şekil 3.6: Adenokarsinom; AD, H-E; X100.

Tablo 3.1: Hasta bulguları

PARAMETRELER	OLGU SAYISI
Cinsiyet	
Kadın	16
Erkek	64
Hasta yaşı	
<51	11
51-70	39
>70	30
Tümör yerleşimi	
Korpus (KO)	2
Antropilörük (AP)	29
Böyük kuruvar (BK)	5
Kardia (KA)	11
Küçük kuruvar (KE)	33
Tümör boyutu	
<40mm	17
≥40mm	63
Peritral invazyon	
Var	46
Yok	34
Lenfovasküler invazyon	
Var	70
Yok	10
p N	
N0	22
N1	18
N2	12
N3a	24
N3b	4
p T	
T1a-1b	6
T2	5
T3	50
T4a-4b	19
DSO	
ID	21
OD	45
AD	14
ADK	
Derece 1	33
Derece 2	23
Derece 3	24

3.2. İstatistiksel Analiz

Çalışmada kullanılan nicel veriler, ortalama±standart sapma veya ortanca (min-maks) şeklinde, nitel veriler ise sayı (yüzde) şeklinde özetlenmiştir. Nicel verilerin grup bazında normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Parametrik test varsayımlarını sağlayan nicel değişkenler açısından bağımsız gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık olup olmadığı tek yönlü varyans analizi (ANOVA), parametrik test varsayımlarını sağlamayan nicel değişkenler açısından bağımsız gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık olup olmadığı ise Kruskal-Wallis H testi ile incelenmiştir. Varyans analizi sonrası çoklu karşılaştırmalar, varyansların homojenliği varsayımının sağlanıp sağlanmadığı duruma göre sırasıyla Tukey ve Tamhane's T2 testleri ile yapılmıştır. Kruskal-Wallis H testi sonrası çoklu karşılaştırmalar ise Conover testi ile gerçekleştirilmiştir. Nitel bağımsız gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık bulunup bulunmadığı ise Pearson ki-kare testi ile incelenmiştir. Nitel bağımlı gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık bulunup bulunmadığı ise McNemar-Bowker testi ile incelenmiştir. $p < 0.05$ istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edilmiştir. Analizlerde IBM SPSS Statistics 22.0 paket programı ile RStudio (Version 1.1.414) yazılımındaki stats ve conover test kütüphaneleri kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Az diferansiye küme derecelendirme sistemine göre: Seksen olgunun 33 tanesi (%41.3) ADK Derece 1; 23 tanesi (%28.8) Derece 2; 24 tanesi (%30) Derece 3 olarak derecelendirilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü derecelendirme sistemine göre: Seksen olgunun 21 tanesi İD; 45 tanesi OD; 14 tanesi AD olarak derecelendirilmiştir. Az diferansiye küme tümör dereceleri ve DSÖ tümör dereceleri arasında içerdikleri olgu sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir uyumsuzluk tespit edilmiştir ($p<0.05$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Az diferansiye küme ve DSÖ derecelerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması

DSÖ	ADK			Total	p
	Derece 1	Derece 2	Derece 3		
İD	14 (66.7%)	5 (23.8%)	2 (9.5%)	21 (100%)	0.004
OD	18 (40%)	15 (33.3%)	12 (26.7%)	45 (100%)	
AD	1 (7.1%)	3 (21.4%)	10 (71.4%)	14 (100%)	
Total	33 (41.3%)	23 (28.8%)	24 (30%)	80 (100%)	

Olguların, 21 tanesi (%26) DSÖ İD; 45 tanesi (%56) DSÖ OD; 14 tanesi (%18) DSÖ AD olarak derecelenmiştir. İD olgularda ortalama hasta yaşı 66.6; OD olgularda 62.5; AD olgularda 67.9 olarak hesaplanmış olup, tümör diferansiyasyon derecesi ile ortalama hasta yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Dünya Sağlık Örgütü dereceleri arasında hasta yaşı ortalaması açısından izlenen farklar

Değişkenler	DSÖ			p
	İD (n=21)	OD (n=45)	AD (n=14)	
Hasta yaşı (mean±SD)	66.6±10.2	62.5±11.8	67.9±12.8	0.205

Olguların yaş aralıklarına göre dağılımı: <51 yaş grubu toplam 11 olgu; 51-70 yaş grubu toplam 39 olgu; >70 yaş grubu toplam 30 olgu, şeklinde olmuştur. Dünya Sağlık Örgütü dereceleme sistemine göre; <51 yaş grubunda bulunan 11 olgunun 1 tanesi İD; 8 tanesi OD; 2 tanesi AD olarak derecelenmiştir. 51-70 yaş grubunda bulunan 39 olgunun, 12 tanesi İD; 23 tanesi OD; 4 tanesi AD olarak derecelenmiştir. >70 yaş grubunda bulunan 30 hastanın, 8 tanesi İD; 14 tanesi OD 2; 8 tanesi AD olarak derecelenmiştir. Olguların; hasta yaşı grupları ile DSÖ tümör dereceleri arasında dağılımında izlenen farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: Hasta yaşı grupları ile DSÖ derecelerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması

Yaş aralığı grupları	DSÖ			Total	p
	İD	OD	AD		
<51y	1 (9%)	8 (73%)	2 (18%)	11 (100%)	0.274
>70y	8 (27%)	14 (47%)	8 (27%)	30 (100%)	
51-70y	12 (31%)	23 (59%)	4 (10%)	39 (100%)	
Total	21 (26%)	45 (56%)	14 (18%)	80 (100%)	

Olguların 64 tanesi erkek cinsiyetli olup bu olgulardan 14 tanesi (%21.9) İD; 38 tanesi (%59.4) OD; 12 tanesi (%18.8) AD olarak derecelenmiştir. Kadın olgular 16 hastadan ibarettir. Olguların 7 tanesi (%43.8) İD; 7 tanesi (%43.8) OD; 2 tanesi AD (%12.5) olarak derecelenmiştir. Cinsiyet grupları içerisinde yer alan olgu sayılarının, tümör dereceleri arasında dağılımında izlenen farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: Hasta cinsiyeti ile DSÖ derecelerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması

Cinsiyet	DSÖ			Total	p
	İD	OD	AD		
Erkek	14 (21.9%)	38 (59.4%)	12 (18.8%)	64 (100%)	0.2
Kadın	7 (43.8%)	7 (43.8%)	2 (12.5%)	16 (100%)	
Total	21 (26.3%)	45 (56.3%)	14 (17.5%)	80 (100%)	

Seksen olgudan 2 tanesinde tümör yerleşim yeri, korpus (KO); 29 tanesinde, antropilorik bölge (AP); 5 tanesinde, büyük kurvatur (BK); 11 tanesinde kardia (KA); 33 tanesinde, küçük kurvatur (KK) olarak belirlenmiştir. Korpus yerleşimli tümörlerin ikisi de OD olarak derecelenmiştir (%100). Antropilorik yerleşimli tümörlerin 4 tanesi (%13.8) İD, 15 tanesi (%51.7) OD, 10 tanesi (%34.5) AD olarak derecelenmiştir. Büyük kurvatur yerleşimli tümörlerin 2 tanesi (%40) İD, 2 tanesi (%40) OD, 1 tanesi (%20) AD olarak derecelenmiştir. Kardia yerleşimli tümörlerin 3 tanesi (%27.3) İD, 6 tanesi (%54.5) OD, 2 tanesi (%18.2) AD olarak derecelenmiştir. Küçük kurvatur yerleşimli tümörlerin 12 tanesi (%36.4) İD, 20 tanesi (%60) OD, 1 tanesi (%3) AD olarak derecelenmiştir. Dünya Sağlık Örgütü derecesi ile tümör yerleşimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5: Tümör yerleşimi ile DSÖ derecelerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması

Tümör yerleşimi	DSÖ			Total	p
	İD	OD	AD		
KO	0 (0%)	2 (100%)	0 (0%)	2 (100%)	0.074
AP	4 (13.8%)	15 (51.7%)	10 (34.5%)	29 (100%)	
BK	2 (40%)	2 (40%)	1 (20%)	5 (100%)	
KA	3 (27.3%)	6 (54.5%)	2 (18.2%)	11 (100%)	
KK	12 (36.4%)	20 (60.6%)	1 (3%)	33 (100%)	
Total	21 (26.3%)	45 (56.3%)	14 (17.5%)	80 (100%)	

Olgular, en uzun tümör boyutuna göre <40 mm ve ≥ 40 mm olmak üzere iki gruba ayrılmış olup; <40 mm grubunda 17; ≥ 40 mm grubunda 63 olgu mevcuttu. <40 mm grubunda yer alan 17 olgunun 6 tanesi (%35) İD; 9 tanesi (%53) OD; 2 tanesi (%12) AD olarak derecelendirilmiştir. ≥ 40 mm grubunda bulunan 63 olgunun 15 tanesi (%24) İD; 36 tanesi (%57) OD; 12 tanesi (%19) DSÖ AD olarak derecelendirilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü derecesi ile tümör boyutu grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6: Tümör boyutu ile DSÖ derecelerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması

Tümör boyutu grupları	DSÖ			Total	p
	İD	OD	AD		
<40mm	6 (35%)	9 (53%)	2 (12%)	17 (100%)	0.526
>=40mm	15 (24%)	36 (57%)	12 (19%)	63 (100%)	
Total	21 (26%)	45 (56%)	14 (18%)	80 (100%)	

Olgular, tümör invazyon derinliğine göre T1a-b; T2; T3; T4a-b şeklinde dört gruba bölünerek incelendiğinde, T1a-b grubunda 6; T2 grubunda 5; T3 grubunda 50; T4a-b grubunda 19 olgu izlenmiştir. T1a-b bulunan 6 olgudan 2 tanesi (%33.3) İD; 4 tanesi (%66.6) OD olarak derecelendirilmiştir. T2 grubunda bulunan 5 olgudan 3 tanesi (%60) İD; 1 tanesi (%20) OD; 1 tanesi (%20) AD olarak derecelendirilmiştir. T3 grubunda bulunan 50 olgudan 13 tanesi (%26) İD; 28 tanesi (%56) OD; 9 tanesi (%18) DSÖ AD olarak derecelendirilmiştir. T4a-b grubunda bulunan 19 olgunun 3 tanesi (%15.8) İD; 12 tanesi (%63.2) OD; 4 tanesi (%21.1) AD olarak derecelendirilmiştir. Tümör evresi (invazyon derinliği) ile DSÖ tümör derecesi değişkenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7: Tümör evresi ile DSÖ derecelerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması

pT	DSÖ			Total	p
	İD	OD	AD		
T1a-b	2 (33.3%)	4 (66.7%)	0 (0%)	6 (100%)	0.461
T2	3 (60%)	1 (20%)	1 (20%)	5 (100%)	
T3	13 (26%)	28 (56%)	9 (18%)	50 (100%)	
T4a-b	3 (15.8%)	12 (63.2%)	4 (21.1%)	19 (100%)	
Total	21 (26.3%)	45 (56.3%)	14 (17.5%)	80 (100%)	

Median tümör boyutu, tümör diferansiyasyon derecesi ile ters orantılı bir artış sergilemiştir (İD olgularda 45 mm; OD olgularda 55 mm; AD olgularda 70 mm); bu artış, İD ve AD tümörler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmuştur ($p>0.05$) (Tablo 4.8). Median metastatik lenf nodu sayısı İD olgular için 1; OD olarak derecelenen olgular için 5; AD olarak derecelenen olgular için 6 olarak saptanmıştır.

Median metastatik lenf nodu sayısı; İD tümörlerde, OD ve AD tümörlere göre belirgin bir şekilde düşük kaydedilmiş olup; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$), (Tablo 4.8).

Median metastatik lenf nodu oranı İD olarak derecelenen olgular için 0.01; OD olarak derecelenen olgular için 0.23; AD olarak derecelenen olgular için 0.19 olarak saptanmıştır. Median metastatik lenf nodu oranı ile DSÖ derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$), (Tablo 4.8).

Tablo 4.8: Median tümör boyutu, metastatik lenf nodu sayısı, metastatik lenf nodu oranı ve DSÖ derecelerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması

Değişkenler	DSÖ			P
	İD (n=21)	OD (n=45)	AD (n=14)	
Tümör boyutu (mm) (Median (min-max))	45 ^b (20-160)	55 (20-210)	70 (35-170)	0.0373
Metastatik lenf nodu sayısı (Median (min-max))	1 ^{a,b} (0-15)	5 (0-33)	6 (0-19)	0.0409
Metastatik lenf nodu oranı (Median (min-max))	0.01 (0-1)	0.23 (0-1)	0.19 (0-0.83)	0.1089

a: Derece 2'den farklı, b: Derece 3'den farklı

Olguların 70 tanesinde lenfovasküler invazyon izlenmiş olup; bu 70 olgunun 16 tanesi (% 22.9) İD; 40 tanesi (% 57.1) OD; 14 tanesi (% 20) AD olarak derecelenmiştir. Lenfovasküler invazyon açısından negatif olan 10 olgunun, 5 tanesi İD (%50); 5 tanesi OD (%50) olarak derecelendirilmiştir. Lenfovasküler invazyon göstermeyen olgular içerisinde AD olarak derecelenen olgu izlenmemiştir. Lenfovasküler invazyon yokluğu, düşük DSÖ derecesi (İD ve OD) ile birliktelik göstermiş; ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9: Lenfovasküler invazyon varlığı açısından DSÖ derecelerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması

Lenfovasküler invazyon	DSÖ			Total	p
	İD	OD	AD		
Var	16 (22.9%)	40 (57.1%)	14 (20%)	70 (100%)	0.106
Yok	5 (50%)	5 (50%)	0 (0%)	10 (100%)	
Total	21 (26.3%)	45 (56.3%)	14 (17.5%)	80 (100%)	

Olguların 46 tanesinde perinöral invazyon görülmüştür. Bu olguların 5 tanesi (%10.9) İD; 28 tanesi (%60.9) OD; 13 tanesi (%28.3) AD olarak derecelenen olgulardır. Perinöral invazyon izlenmeyen 34 olgunun 16 tanesi (%47.1) İD; 17 tanesi (%50) OD; 1 tanesi (%2.9) AD olarak derecelenen olgulardır. Perinöral invazyon sıklığının, DSÖ derece artışı ile birlikte arttığı (İD grubunda bulunan 21 olgudan 5'inde; OD grubunda bulunan 45 olgudan 28'inde; AD grubunda bulunan 14 olgudan 13'ünde perinöral invazyon mevcuttu) gözlenmiştir. Dünya Sağlık Örgütü dereceleri arasında perinöral invazyon sıklığı açısından izlenen farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$), (Tablo 4.10).

Tablo 4.10: Perinöral invazyon varlığı ile DSÖ derecesinin istatistiksel olarak karşılaştırılması

Perinöral invazyon	DSÖ			Total	p
	İD	OD	AD		
Var	5 (10.9%)	28 (60.9%)	13 (28.3%)	46 (100%)	<0.001
Yok	16 (47.1%)	17 (50%)	1 (2.9%)	34 (100%)	
Total	21 (26.3%)	45 (56.3%)	14 (17.5%)	80 (100%)	

Yapılan lenf nodu evrelemesi sonucu olguların 22 tanesi N0; 18 tanesi N1; 12 tanesi N2; 24 tanesi N3a; 4 tanesi N3b grubuna dahil olmuştur. N0 grubunda bulunan olguların 10 tanesi (%45) İD; 9 tanesi (%18) OD; 3 tanesi (%9) DSÖ AD olarak değerlendirilmiş olgulardır. N1 grubunda bulunan olguların 4 tanesi (%28) İD; 11 tanesi (%44) OD; 3 tanesi (%28) AD olarak değerlendirilmiştir. N2 grubunda bulunan

olguların 2 tanesi (%25) İD; 8 tanesi (%25) OD; 2 tanesi (%50) AD olarak değerlendirilmiş olgulardır. N3a grubunda bulunan olguların 5 tanesi (%33) İD; 14 tanesi (%25) OD; 5 tanesi (%42) AD olarak değerlendirilmiş olgulardır. N3b grubunda bulunan olgulardan 3 tanesi (%75) OD; 1 tanesi (%25) AD olarak değerlendirilmiştir. Bu grupta İD olarak değerlendirilen olgu bulunmamaktadır. DSÖ derecesi ile lenf nodu evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11: Lenf nodu evresi (pN) ile DSÖ derecesinin istatistiksel olarak karşılaştırılması

pN	DSÖ			Total	p
	İD	OD	AD		
N0	10 (45%)	9 (41%)	3 (14%)	22 (100%)	0.565
N1	4 (22%)	11 (61%)	3 (17%)	18 (100%)	
N2	2 (17%)	8 (67%)	2 (17%)	12 (100%)	
N3a	5 (21%)	14 (58%)	5 (21%)	24 (100%)	
N3b	0 (0%)	3 (75%)	1 (25%)	4 (100%)	
Total	21 (26%)	45 (56%)	14 (18%)	80 (100%)	

Hasta yaşı ortalaması, ADK derece artışı ile korele bir artış göstermiş olup (Derece 1 için 63.8 ± 11.6 ; Derece 2 için 64.6 ± 12.7 ; Derece 3 için 65.5 ± 11.2), bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12: Az diferansiye küme dereceleri arasında hasta yaşı ortalaması açısından izlenen farklar

Değişkenler	ADK			p
	Derece 1 (n=33)	Derece 2 (n=23)	Derece 3 (n=24)	
Hasta yaşı (mean±SD)	63.8±11.6	64.6±12.7	65.5±11.2	0.864

Olguların yaş aralıklarına göre dağılımı: <51 yaş grubu toplam 11 olgu; 51-70 yaş grubu toplam 39 olgu; >70 yaş grubu toplam 30 olgu, şeklinde olmuştur. <51 yaş grubunda bulunan 11 olgunun 4 tanesi ADK Derece 1; 3 tanesi ADK Derece 2; 4 tanesi

ADK Derece 3 olarak derecelenmiştir. 51-70 yaş grubunda bulunan 39 olgunun, 16 tanesi ADK Derece 1; 13 tanesi ADK Derece 2; 10 tanesi ADK Derece 3 olarak derecelenmiştir. >70 yaş grubunda bulunan 30 hastanın, 13 tanesi ADK Derece 1; 7 tanesi ADK Derece 2; 10 tanesi ADK Derece 3 olarak derecelenmiştir. Olguların; hasta yaşı grupları ile ADK tümör dereceleri arasında dağılımında izlenen farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13: Hasta yaşı grupları ile ADK derecelerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması

Yaş aralığı grupları	ADK			Total	p
	Derece 1	Derece 2	Derece 3		
<51y	4 (36%)	3 (27%)	4 (36%)	11 (100%)	0.888
>70y	13 (43%)	7 (23%)	10 (33%)	30 (100%)	
51-70y	16 (41%)	13 (33%)	10 (26%)	39 (100%)	
Total	33 (41%)	23 (29%)	24 (30%)	80 (100%)	

Olguların 64 tanesi erkek cinsiyetli olup bu olgulardan 25 tanesi (%39.1) ADK Derece 1; onsekiz tanesi (%28.1) ADK Derece 2; yirmibir tanesi (%32.8) ADK Derece 3 olarak derecelenmiştir. Kadın olgular 16 hastadan ibaret olup, bu olgulardan 8 tanesi (%50) ADK Derece 1; beş tanesi (%31.3) ADK Derece 2; üç tanesi ADK Derece 3 (%18.8) olarak derecelenmiştir. Kadın cinsiyetli olgu sayılarının ADK derecelere dağılımı, derece artışı ile ters orantılı olmuştur. Cinsiyet grupları içerisinde yer alan olgu sayılarının, tümör dereceleri arasında dağılımında izlenen farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.14).

Tablo 4.14: Hasta cinsiyeti ile ADK derecelerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması

Cinsiyet	ADK			Total	p
	Derece 1	Derece 2	Derece 3		
Erkek	25 (39.1%)	18 (28.1%)	21 (32.8%)	64 (100%)	0.529
Kadın	8 (50%)	5 (31.3%)	3 (18.8%)	16 (100%)	
Total	33 (41.3%)	23 (28.8%)	24 (30.0%)	80 (100%)	

Seksen olgudan 2 tanesinde tümör yerleşim yeri, KO; 29 tanesinde, AP; 5 tanesinde, BK; 11 tanesinde KA; 33 tanesinde, KK olarak görülmüştür. Korpus yerleşimli tümörlerin 1 tanesi Derece 1 (%50), bir tanesi Derece 2 (%50) olarak derecelenmiştir. Antropilorik yerleşimli tümörlerin 8 tanesi (%27.6) Derece 1, 9 tanesi (%31) Derece 2, 12 tanesi (%41.4) Derece 3 olarak derecelenmiştir. Büyük kurvatur yerleşimli tümörlerin 2 tanesi (%40) Derece 1, 1 tanesi (%20) Derece 2, 2 tanesi (%40) Derece 3 olarak derecelenmiştir. Kardia yerleşimli tümörlerin 3 tanesi (%27.3) Derece 1, 3 tanesi (%27.3) Derece 2, 5 tanesi (%45.5) Derece 3 olarak derecelenmiştir. Küçük kurvatur yerleşimli tümörlerin 19 tanesi (%57.6) Derece 1, 9 tanesi (%27.3) Derece 2, 5 tanesi (%15.2) Derece 3 olarak derecelenmiştir.

Antropilorik bölge ve kardia yerleşimli tümörlerin daha yüksek oranda (sırasıyla %41.4 ve %45.5) yüksek tümör derecesi ile ilişkili olduğu izlenmiş; ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.15).

Tablo 4.15: Tümör yerleşimi ile ADK derecelerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması

Tümör yerleşimi	ADK			Total	p
	Derece 1	Derece 2	Derece 3		
KO	1 (50%)	1 (50%)	0 (0%)	2 (100%)	0.278
AP	8 (27.6%)	9 (31%)	12 (41.4%)	29 (100%)	
BK	2 (40%)	1 (20%)	2 (40%)	5 (100%)	
KA	3 (27.3%)	3 (27.3%)	5 (45.5%)	11 (100%)	
KK	19 (57.6%)	9 (27.3%)	5 (15.2%)	33 (100%)	
Total	33 (41.3%)	23 (28.7%)	24 (30%)	80 (100%)	

Olgular, en uzun tümör boyutuna göre <40 mm ve ≥ 40 mm olmak üzere iki gruba ayrılmış olup; <40 mm grubunda 17; ≥ 40 mm grubunda 63 olgu mevcuttu. <40 mm grubunda yer alan 17 olgunun 8 tanesi (%47) ADK Derece 1; 5 tanesi (%29) ADK Derece 2; 4 tanesi (%24) ADK Derece 3 olarak derecelendirmiştir. ≥ 40 mm grubunda bulunan 63 olgunun 25 tanesi (%40) ADK Derece 1; 18 tanesi (%29) ADK Derece 2; 20 tanesi (%32) ADK Derece 3 olarak derecelendirilmiştir. Bu sonuçlar ile küçük tümör boyutu düşük ADK derecesi ile ilişkili görünse de; bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.16).

Tablo 4.16: Tümör boyutu ile ADK derecelerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması

Tümör boyutu grupları	ADK			Total	p
	Derece 1	Derece 2	Derece 3		
<40mm	8 (47%)	5 (29%)	4 (24%)	17 (100%)	0.789
≥40mm	25 (40%)	18 (29%)	20 (32%)	63 (100%)	
Total	33 (41%)	23 (29%)	24 (30%)	80 (100%)	

Olgular, tümör invazyon derinliği dikkate alınarak T1a-b; T2; T3; T4a-b şeklinde dört gruba bölüldüğünde, T1a-b grubunda 6; T2 grubunda 5; T3 grubunda 50; T4a-b grubunda 19 olgu izlenmiştir. T1a-b bulunan 6 olgunun 4 tanesi (%66.7) ADK Derece 1; 2 tanesi (%33.3) ADK Derece 2 olarak derecelenmiştir. T2 grubunda bulunan 5 olgudan 3 tanesi (%60) ADK Derece1; 1 tanesi (%20) ADK Derece 2; 1 tanesi (%20) ADK Derece 3 olarak derecelenmiştir. T3 grubunda bulunan 50 olgudan 23 tanesi (%46) ADK Derece 1; 12 tanesi (%24) ADK Derece 2; 15 tanesi (%30) ADK Derece 3 olarak derecelenmiştir. T4a-b grubunda bulunan 19 olgunun 3 tanesi (%15.8) ADK Derece 1; 8 tanesi (%42.1) ADK Derece 2; 8 tanesi (%42.1) ADK Derece 3 olarak derecelenmiştir. T1a-b evresine sahip olan tümörler genel olarak düşük ADK derecesi ile T4a-b tümör evresine sahip olan tümörler ise yüksek ADK derecesi ile beraberlik göstermiş, ancak tümör evresi (invazyon derinliği) ile ADK tümör derecesi değişkenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.17).

Tablo 4.17: Tümör evresi ile ADK derecelerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması

pT	ADK			Total	p
	Derece 1	Derece 2	Derece 3		
T1a-b	4 (66.7%)	2 (33.3%)	0 (0.0%)	6 (100%)	0.156
T2	3 (60%)	1 (20%)	1 (20%)	5 (100%)	
T3	23 (46%)	12 (24%)	15 (30%)	50 (100%)	
T4a-b	3 (15.8%)	8 (42.1%)	8 (42.1%)	19 (100%)	
Total	33 (41.3%)	23 (28.7%)	24 (30%)	80 (100%)	

Median tümör boyutu ADK Derece 1 olgularda 45 mm; ADK Derece 2 olgularda 60 mm; ADK Derece 3 olgularda 60 mm olarak saptanmıştır. ADK dereceleri arasında ile median tümör boyutu açısından izlenen fark istatistiksel olarak anlamlı

bulunmamıştır ($p>0.05$). Median metastatik lenf nodu sayısı ADK Derece 1 olgular için 1; ADK Derece 2 olarak derecelenen olgular için 6; ADK Derece 3 olarak derecelenen olgular için 6 olarak saptanmıştır. Median metastatik lenf nodu oranı ADK Derece 1 olarak derecelenen olgular için 0.04; ADK Derece 2 olarak derecelenen olgular için 0.42; ADK Derece 3 olarak derecelenen olgular için 0.22 olarak saptanmıştır. Median metastatik lenf nodu sayısı ve median metastatik lenf nodu oranı; Derece 1 tümörlerde, Derece 2 ve Derece 3 tümörlere göre düşük kaydedilmiş olup; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$), (Tablo 4.18).

Tablo 4.18: Median tümör boyutu, metastatik lenf nodu sayısı, metastatik lenf nodu oranı ve ADK derecelerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması

Değişkenler	ADK			P
	Derece 1(n=33)	Derece 2(n=23)	Derece 3(n=24)	
Tümör boyutu (mm) (Median (min-max))	45 (20-120)	60 (20-160)	60 (30-210)	0.2167
Metastatik lenf nodu sayısı (Median (min-max))	1 ^{a,b} (0-22)	6 (0-33)	6 (0-21)	0.012
Metastatik lenf nodu oranı (Median (min-max))	0.04 ^{a,b} (0-1)	0.42 (0-0.92)	0.22 (0-0.88)	0.033

a: Derece 2'den farklı, b: Derece 3'den farklı

Olguların 70 tanesinde lenfovasküler invazyon izlenmiş olup; bu 70 olgunun 26 tanesi (% 37.1) ADK Derece 1; 20 tanesi (% 28.6) ADK Derece 2; 24 tanesi (% 34.3) ADK Derece 3 olarak derecelenmiştir. Lenfovasküler invazyon açısından negatif olan 10 olgunun, 7 tanesi (%70) ADK Derece 1; 3 tanesi (%30) ADK Derece 2 olarak derecelendirilmiştir. Lenfovasküler invazyon göstermeyen olgular içerisinde ADK Derece 3 olarak derecelenen olgu izlenmemiştir. Sonuç olarak lenfovasküler invazyon yokluğu, düşük ADK derecesi ile birliktelik göstermiş; ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.051$) (Tablo 4.19).

Tablo 4.19: Lenfovasküler invazyon varlığı açısından ADK derecelerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması

Lenfovasküler invazyon	ADK			Total	p
	Derece 1	Derece 2	Derece 3		
Var	26 (37.1%)	20 (28.6%)	24 (34.3%)	70 (100%)	0.051
Yok	7 (70%)	3 (30%)	0 (0%)	10 (100%)	
Total	33 (41.3%)	23 (28.7%)	24 (30%)	80 (100%)	

Olguların 46 tanesinde perinöral invazyon görülmüştür. Bu olguların 10 tanesi (%21.7) ADK Derece 1; 15 tanesi (%32.6) ADK Derece 2; 21 tanesi (%45.7) ADK Derece 3 olarak derecelenen olgulardır. Perinöral invazyon izlenmeyen 34 olgunun 23 tanesi (%67.6) ADK Derece 1; 8 tanesi (%23.5) ADK Derece 2; 3 tanesi (%8.8) ADK Derece 3 olarak derecelenen olgulardır. Perinöral invazyon varlığı yüksek ADK derecesi; yokluğu ise düşük ADK derecesi ile ilişkili bulunmuştur. ADK dereceleri arasında perinöral invazyon varlığı/yokluğu içeren olgu sayıları açısından izlenen farklılıklar istatistiksel olarak anlamlılık göstermiştir ($p<0.05$), (Tablo 4.20).

Tablo 4.20: Perinöral invazyon varlığı açısından ADK derecelerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması

Perinöral invazyon	ADK			Total	p
	Derece 1	Derece 2	Derece 3		
Var	10 (21.7%)	15 (32.6%)	21 (45.7%)	46 (100%)	<0.001
Yok	23 (67.6%)	8 (23.5%)	3 (8.8%)	34 (100%)	
Total	33 (41.3%)	23 (28.7%)	24 (30%)	80 (100%)	

Yapılan lenf nodu evrelemesi sonucu olguların 22 tanesi N0; 18 tanesi N1; 12 tanesi N2; 24 tanesi N3a; 4 tanesi N3b grubuna dahil olmuştur. N0 grubunda bulunan olguların 16 tanesi (%73) ADK Derece 1; 4 tanesi (%18) ADK Derece 2; 2 tanesi (%9) ADK Derece 3 olarak değerlendirilmiş olgulardır. N1 grubunda bulunan olguların 5 tanesi (%28) ADK Derece 1; 8 tanesi (%44) ADK Derece 2; 5 tanesi (%28) ADK Derece 3 olarak değerlendirilmiş olgulardır. N2 grubunda bulunan olguların 3 tanesi (%25) ADK Derece 1; 3 tanesi (%25) ADK Derece 2; 6 tanesi (%50) ADK Derece 3

olarak değerlendirilmiş olgulardır. N3a grubunda bulunan olguların 8 tanesi (%33) ADK Derece 1; 6 tanesi (%25) ADK Derece 2; 10 tanesi (%42) ADK Derece 3 olarak değerlendirilmiş olgulardır. N3b grubunda bulunan olguların 1 tanesi (%25) ADK Derece 1; 2 tanesi (%50) ADK Derece 2; 1 tanesi (%25) ADK Derece 3 olarak değerlendirilmiş olgulardır. Bu sonuçlarla, yüksek lenf nodu evresinin; yüksek ADK derecesi ilişkili olduğu görülmektedir ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 4.21).

Tablo 4.21: Lenf nodu evresi (pN) ile ADK derecesinin istatistiksel olarak karşılaştırılması

pN	ADK			Total	p
	Derece 1	Derece 2	Derece 3		
N0	16 (73%)	4 (18%)	2 (9%)	22 (100%)	0.003
N1	5 (28%)	8 (44%)	5 (28%)	18 (100%)	
N2	3 (25%)	3 (25%)	6 (50%)	12 (100%)	
N3a	8 (33%)	6 (25%)	10 (42%)	24 (100%)	
N3b	1 (25%)	2 (50%)	1 (25%)	4 (100%)	
Total	33 (41%)	23 (29%)	24 (30%)	80 (100%)	

5. TARTIŞMA

Mide adenokarsinomu dünya çapında erkeklerde kanser ilişkili ölümlerin beşinci, kadında ise dördüncü en sık nedenidir (3). Türkiye İstatistik Kurumu verilerine göre Türkiye’de 2016 yılında, malign neoplaziye bağlı ölümler arasında; midenin malign neoplazileri %8.6 ile ikinci sırada yer almaktadır (90).

Mide karsinomunun prognozu, hasta ve tümör ile ilişkili birçok faktör tarafından belirlenir. Doğal olarak bunlar arasında en çok ilgilendiklerimiz; rezeksiyon genişliği, lenf nodu diseksiyonu gibi; müdahale edilebilir olanlardır. Asıl hedefimiz ise, tedaviye başlamadan önce prognostik açıdan mümkün olan en geniş bilgiye sahip olmaktır. Böylece her bir hastaya en uygun spesifik tedavi planlanabilir (54).

Şimdiye kadar farklı yazarlar tarafından birçok prognostik faktör öne sürülmüştür. Bunlardan bazıları; tümör derinliği, metastatik lenf nodu sayısı, Borrmann klasifikasyonu, tümör boyutu, rezeksiyon sonrası rezidü tümör varlığı, ve cinsiyet olmuştur (59). Lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, hasta yaşı; prognoz ile ilişkili bulunan diğer faktörlerdir (54).

Mide karsinomunun morfoloji ve klinik davranış açısından oldukça değişken olabildiği uzun süredir farkında olunan bir durumdur. Ayrıca tümör morfolojisi ve prognoz arasında son dönemlere kadar kurulan bağıntılar çok efektif olmamıştır. Tümör morfolojisini bir parametre olarak içermeyen TNM (tümör, lenf nodu, metastaz) klasifikasyonu yaygın bir şekilde kullanılmakta ve prognostik açıdan değerli bilgiler sunmaktadır. Çoğu klinisyen; tümör morfolojisinin klinik davranışı üzerinde, varsa bile, sınırlı bir etkisi olduğunu kabulle bu bilgileri histopatolojik morfolojiyi göz önüne almaksızın kullanmaktadır (61).

Malignitelere tümör derecesi moleküler değişikliklerin bir ifadesi olarak ortaya çıkar, tümörün biyolojik davranışı için bir ipucu sunar; birçok malignite için evreden bağımsız bir şekilde prognostik bilgi sağladığı gösterilmiştir (84). Mide karsinomunun konvansiyonel derecelemesi, gland formasyonuna dayalıdır ve primer olarak papiller ve tubuler morfolojiye sahip tümörlere uygulanabilmektedir (23).

Dünya Sağlık Örgütü dereceleme sistemine göre, İD adenokarsinomlar; iyi forme olmuş gland yapılarından oluşur, bazen metaplastik mide epiteline benzer. Orta derecede diferansiye adenokarsinomlar; İD ve AD adenokarsinomlar arasında bir diferansiyasyon gösterir. Az diferansiye adenokarsinomlar; güçlükle seçilebilen oldukça düzensiz gland yapılarından oluşur (23).

Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine dayalı tümör derecesinin, hasta sağkalımı ile ilişkisi, yapılan bazı çalışmalarda gösterilmiş olsa da (58), bazı çalışmalarda gösterilememiştir (59, 60). Literatürde bu konuda belirleyici bir yargıya rastlanmamıştır. Çalışmamızda yer alan olgularda DSÖ tümör derecesi çalışılan prognostik faktör ile karşılaştırıldığında; median tümör boyutu, median metastatik lenf nodu sayısı ve perinöral invazyon varlığı ile ilgili istatistiksel anlamlılık bulunmuştur ($p<0.05$).

Birçok çalışmada mide karsinomlarında büyük tümör boyutu kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (54, 91, 92). Saito H. ve arkadaşlarının, tümörlerde prognostik açıdan sınır değerini 8 cm olarak değerlendiren çalışmasında, 8 cm'in üzerindeki tümörlerin kötü prognozla ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (92).

Literatürde, tümör boyutu artışını, azalan diferansiasyon ile ilişkilendiren çalışmalar da mevcuttur (53, 91). Adachi ve arkadaşlarının, gastrik karsinomlarda tümör boyutunu bir prognostik faktör olarak araştıran çalışmasında; olgular tümör boyutu $<4\text{cm}$, $4-10\text{cm}$ ve $>10\text{cm}$ olarak gruplanmış ve tümör boyutu ile; tümör dereceleri dahil birçok prognostik faktör arasında anlamlı bir ilişki görülmüştür (91).

Çalışmamızda olgular tümör boyutuna göre $<40\text{mm}$ ve $\geq 40\text{mm}$ şeklinde gruplara bölüldüğünde, iki grup arasında DSÖ derecesi açısından anlamlı bir fark izlenmemiştir. Ancak, DSÖ tümör derecesi yükseldikçe, median tümör boyutunun da yükseldiği görülmüştür. Bu durum İD tümörler ile AD tümörler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmuştur (Şekil 5.1). Bu sonuç, literatürde bulunan diğer çalışmalarda olduğu gibi (53, 91), az diferansiye tümörlerin daha büyük boyutlara ulaşma eğiliminde olduğu şeklinde yorumlanabilir.

Lenfovasküler invazyon mide karsinomu olgularında önemli bir prognostik parametredir (93, 94, 95). Mide karsinomlarında lenfovasküler invazyon insidansı % 5,4-86 arasında değişmekte olup, varlığı düşük sağkalım oranları ve agresif tümör davranışı ile ilişkilendirilmiştir (94). Çalışmamızda bulunan olgulardan 70 tanesi lenfovasküler invazyon göstermiştir (%87.5), lenfovasküler invazyon göstermeyen toplam 10 olgudan 5'i İD, 5'i OD olarak derecelenmiş, AD olgular arasında lenfovasküler invazyon göstermeyen olguya rastlanmamıştır. Düşük DSÖ derecesi lenfovasküler invazyon yokluğu ile ilişkili bulunsa da bu durum istatistiksel olarak anlamlı olacak düzeyde bir fark ortaya koymamıştır ($p=0.106$).

Mide karsinomunda metastatik lenf nodu sayısı, sağkalım üzerinde oldukça etkili bir değişkendir (55). Çalışmamızda, median metastatik lenf nodu sayısı; İD tümörlerde,

OD ve AD tümörlere göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (Şekil 5.2). Bu iyi diferansiye tümörlerin daha az lenf nodu metastazı yapma eğilimi gösterdiği, ve dolayısıyla daha iyi prognoz ile ilişkili olduğu yönünde yorumlanabilir. Bununla birlikte DSÖ derecesi ile, önemlerini yazıda daha sonra vurgulamayı tercih ettiğimiz, lenf nodu evresi ve metastatik lenf nodu oranı arasında benzer bir ilişki izlenmemiştir.

Perinöral invazyon, perinöryumun ya da nöral fasiküllerin tümör hücreleri tarafından invaze edilmesidir. Pankreas ve bilier yapılardan gelişen tümörlerde sık görülür, rektal karsinomlarda nadirdir. Tümörün lokal yayılımında önemli bir rol oynar (96). Mide karsinomundaki prognostik önemi de bazı çalışmalara konu olmuştur (96-99). Tanaka ve arkadaşlarının 207 ileri evre mide karsinomu olgusunun rezeksiyon spesmeninde yaptığı çalışmada, perinöral invazyon varlığı izlenen olgularda beş yıllık sağkalım %23.7 olurken; perinöral invazyon görülmeyen olgularda bu oran %71.3 olmuştur, bu durum özellikle T2 tümör evresine sahip tümörler için istatistiksel anlamlılık arz etmiş, ve perinöral invazyonun prognozun önemli bir belirleyicisi olduğu yönünde yorumlanmıştır (99).

Literatürde perinöral invazyonun gastrik karsinomlardaki prognostik önemini araştıran diğer çalışmalarda araştırmacılar; gastrik karsinomda perinöral invazyonun sık görüldüğünü, ve hastalığın evresi arttıkça görülme sıklığının arttığını gözlemlemiştir (96). Bu araştırmalar sonucunda küratif rezeksiyona giden olgularda; perinöral invazyon varlığının, kötü prognozu tahmin etmede etkili olabileceği sonucuna varılmıştır (97, 98).

Çalışmamızda bir prognostik belirleyici olarak, DSÖ derecesi gruplarını, perinöral invazyon açısından karşılaştırdığımızda; perinöral invazyon pozitif olgu sayısının tümör derecesi artışı ile korele bir artış gösterdiğini ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) olduğunu izledik. Bu sonuçlar ile tümör diferansiyasyonu azaldıkça, perinöral invazyon görülme riskinin arttığı; dolayısıyla da diferansiyasyon artışının iyi prognoz ile ilişkili olduğu söylenebilir.

Yaptığımız çalışmada konvansiyonel derecenin; tümör evresi (derinliği), tümör yerleşim yeri, cinsiyet ve hasta yaşı ile ilişkisi görülmemiştir.

Çalışmamızda; median tümör boyutu, metastatik lenf nodu sayısı ve perinöral invazyon varlığı ile gösterdiği ilişkiye dayanarak konvansiyonel derecenin prognozu tahmin etmede yerinin olduğu yorumu yapılabilir.

Mide karsinomunun histopatolojik yapısının klinik davranışıyla ilişkisini ortaya koymak amaçlı yapılan çalışmalardan genel bilgiler bölümünde bahsetmiştik. Az diferansiye kümeler; beş ya da daha fazla tümör hücresinden oluşan, gland

oluşturmayan, H-E kesitlerde kolaylıkla belirlenebilen, tümörün invazyon gösteren sınırında yerleşen yapılardır. Az diferansiye kümelerin sayımına dayalı yeni bir dereceleme sistemi geliştirilmiştir (4, 73, 74). Bu sistemde; ADK'in en yoğun olduğu alan bulunur, 20x büyütme alanında (1mm çapında mikroskopik alan) sayılır; 5'den az sayıda ise derece 1, 5-9 tane ise derece 2, 10 ve daha fazla sayıda ise derece 3 olarak değerlendirilir (4).

Bu yeni kavram ve sistem, daha önce kolorektal karsinomlarda birçok kez ve farklı açılardan çalışılmış prognostik yönden prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir (4-6, 9, 10, 63, 75, 76). Yüksek ADK derecesi (Derece 2 ve Derece 3), kısa hastaliksız sağkalım ve hastalığa spesifik sağkalım ile güçlü bir birliktelik göstermiştir.

Lee ve arkadaşları, ADK ve (Genel bilgiler kısmında ayrıntılı bir şekilde bahsettiğimiz) TT'nin kolorektal karsinomlarda varlıklarının; birbirleri ile korelasyonunu araştırdıkları çalışmada; bu iki yapının tümörlerde birbirleriyle korele olarak arttığı ve bu artışın hastaliksız sağkalım ve toplam sağkalım ile güçlü bir ilişki gösterdiğini bildirmiştir (69).

Aynı çalışmada TT ve ADK'lerin benzer morfolojiye sahip olmaları ve ortak biyolojik özelliklere sahip olabilme ihtimalleri nedeniyle ortak bir dereceleme sistemi şeklinde uygulanabileceği düşüncesine de yer verilmiştir (69). Çalışmalar TT ve ADK'lerin epitelial-mezenkimal diferansiasyon açısından ilişkili olduğunu göstermiştir. Çalışmalardan birinde ise, TT ve ADK varlığı; immünohistokimyasal olarak azalmış/ortadan kalkmış e-kaderin ve *epithelial cellular adhesion molecule* (EpCAM) boyanması ve artmış nükleer beta-katenin boyanması ile ilişkili bulunmuştur (11, 69). Bizim çalışmamızda, TT için değerlendirme yapılmamıştır.

Çalışmamızda ADK'lere dayalı dereceleme sistemi ile DSÖ kriterlerine dayalı dereceleme sisteminin karşılaştırılması sonucu arada belirgin bir uyumsuzluk izlenmiştir. DSÖ derecesine göre; olguların %26.3'i İD, %56'sı OD; %17.5'i AD olarak değerlendirilirken; ADK derecesine göre; olguların % 41.3'ü Derece 1, %28.8'i Derece 2, %30'ü Derece 3 olmuştur. ADK sistemi; Derece 2 (OD'ye karşılık gelen derece) tümör sayısını belirgin bir şekilde azaltmış ve Derece 1 (İD'ye karşılık gelen derece) tümör sayısını artırmıştır. Benzer bir uyumsuzluk Barresi ve arkadaşlarının, ADK'lere dayalı dereceleme sistemini kolorektal karsinomlarda araştıran çalışmasında da gözlenmiştir (78).

Bu yeni sistemi mide karsinomunda değerlendirmeyi amaçlayan alışmamızda; ADK dereceleri, belirlenen prognostik faktörlerle karşılaştırılmıştır. Median metastatik lenf nodu sayısı, metastatik lenf nodu oranı, lenf nodu evresi (pN) ve perinöral invazyon ile ADK tümör dereceleri arasında, istatistiksel olarak anlamlı ilişki kaydedilmiştir. Az diferansiye küme tümör dereceleri arasında; lenfovasküler invazyon, tümör boyutu, tümör evresi (derinliği), tümör yerleşimi, cinsiyet, hasta yaşı açısından görölen farklar istatistiksel olarak anlamlı görölmemiştir.

Daha önce de söz edildiği gibi, mide karsinomunda metastatik lenf nodu sayısı, sağkalım üzerinde oldukça etkili bir değişkendir (55). Kolorektal karsinomlarda yapılan çalışmalarda; ADK derecesi lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazları ile güçlü bir ilişki göstermiştir. Hatta ADK derecesi, lenf nodu durumunun; konvansiyonel histolojik prognostik faktörlere göre daha yüksek spesifite ve sensitivite ile tahmin edilmesine olanak sağlamıştır (7, 10, 78).

Çalışmamızda ADK Derece 1 mide karsinomlarının median metastatik lenf nodu sayısı; Derece 2 ve Derece 3 tümörlere göre düşüktür ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (şekil 5.3). Bu durum düşük ADK derecesinin daha düşük sayıda lenf nodu metastazı ile ilişkili olduğu, dolayısıyla da daha iyi prognoz ile ilişkili olabileceği yönünde yorumlanmıştır.

Daha önceleri mide karsinomunda lenf nodu evrelemesi lokalizasyona göre yapılıyordu (UICC/AJCC, 1992). Uygulanabilirliği ve tekrarlanabilirliği düşük olan bu yöntemin yerine; 1997'de UICC/AJCC tarafından, metastatik lenf nodu sayısına dayalı, hasta prognozu ile daha yakından ilişkili, uygulanabilirliği ve tekrarlanabilirliği daha yüksek yeni bir evreleme sistemi kabul gördü. Tutulan lenf nodu sayısının prognostik önemi yapılan birçok çalışma ile araştırılmış, prognostik açıdan önemli kabul edilen sınır değerler her bir çalışmada farklı olmuştur (55). Bu sistemde yer alan lenf nodu evreleri arasındaki sınır değerler 2009'da revize edilmiş olup, çalışmamızda bu kriterler esas alınmıştır.

Çalışmamızda yer alan olguların DSÖ kriterlerine göre belirlenen lenf nodu evreleri, ADK tümör dereceleri ile korelasyon göstermiş, düşük dereceli tümörlerde lenf nodu evresi (pN) de düşük izlenmiştir ($p<0.05$). Bu korelasyon tüm ADK dereceleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmuştur. Bilindiği gibi lenf nodu evresi mide karsinomunda bugüne kadar kabul görmüş en önemli prognostik faktörlerden biridir ve TNM evreleme sisteminin bir parçasıdır (23). Bu durum ADK

tümör derecesinin hasta prognozu ile yakından ilişkili olduğu yönünde yorumlanmıştır. DSÖ derecesi ile lenf nodu evresi arasında ise benzer bir ilişki izlenmemiştir.

Metastatik lenf nodu oranı, yapılan çalışmalar sonucu prognozu tahmin etmede etkili bir faktör olarak kabul görmüştür (54, 58, 59). Tümör pozitif lenf düğümü sayısının diseke edilen toplam lenf düğümü sayısına oranı olarak açıklanabilecek bu faktör; aslında lenfadenektominin etkinliğinin basit bir ölçütüdür (23, 54). Yeterli lenf düğümü diseksiyonunun yapılması hem rezidü tümör bırakılmaması ve hem de evrelemenin doğru yapılması açısından önemlidir (23). J.R. Siewerd ve arkadaşlarının yaptığı 1654 olguyu içeren geniş kapsamlı çalışmada, rezidü tümör bulunmayan olgularda, metastatik lenf nodu oranı en önemli bağımsız prognostik faktör olarak belirlenmiştir (54). Bizim çalışmamızda metastatik lenf nodu oranı, ADK Derece 1 tümörlerde; Derece 2 ve Derece 3 tümörlere göre istatistiksel anlamlılık oluşturacak şekilde düşük bulunmuş (Şekil 5.4); DSÖ derecelemesi benzer bir ilişki kaydetmemiştir. Bu sonuçlar ADK derecesinin önemli bir prognostik belirteç olabileceği yönünde yorumlanmıştır.

Yazımızda lenfovasküler invazyonun mide karsinomu olgularında prognostik öneminden bahsedilmişti. Kolorektal karsinomlarda yapılan çalışmalarda, ADK derecesi lenfovasküler invazyon ile güçlü bir ilişki göstermiştir (7, 10, 78). Çalışmamızda, lenfovasküler invazyon göstermeyen 10 olgudan 7 tanesi (%70) ADK Derece 1; 3 tanesi (%30) ADK Derece 2 olarak derecelendirilmiştir. Lenfovasküler invazyon göstermeyen olgular içerisinde ADK Derece 3 olarak derecelenen olgu izlenmemiştir. Sonuç olarak lenfovasküler invazyon yokluğu, düşük ADK derecesi ile birliktelik göstermiş; ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.051$). Bu durum örneklem sayısının azlığı ile ilişkili olabilir.

Literatürde perinöral invazyonun gastrik karsinomlardaki prognostik önemini araştıran çalışmalardan ve bu çalışmaların olumlu sonuçlarından yukarıda bahsetmiştik (96-99). Kolorektal karsinomlarda ADK dereceleri perinöral invazyon gibi agresif tümör davranışı ile ilişkili histolojik özellikler için belirleyici olmuştur (10). Bizler de çalışmamızda, perinöral invazyon sıklığının; ADK derece artışı ile korele bir artış gösterdiğini izledik. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Önemli bir prognostik faktör olduğu birçok çalışma desteklenen perinöral invazyon varlığının (96-99); yüksek ADK derecesi ile ilişkili oluşu, bu yeni sistemin prognozu tahmin etmede değerli bir yöntem olduğu şeklinde yorumlanabilir.

Daha önce de bahsedildiği gibi, literatürde mide karsinomlarında büyük tümör boyutunu kötü prognozla ilişkilendiren birçok çalışma mevcuttur (54, 91, 92). Kolorektal karsinomlarda yapılan çalışmalara ait makalelerde ADK derecesini, tümör boyutu ile ilişkilendiren bir ifadeye rastlanılmamıştır. Çalışmamızda ADK derecesi ile tümör boyutu grupları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Yine ADK dereceleri arasında median tümör boyutu açısından da istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir.

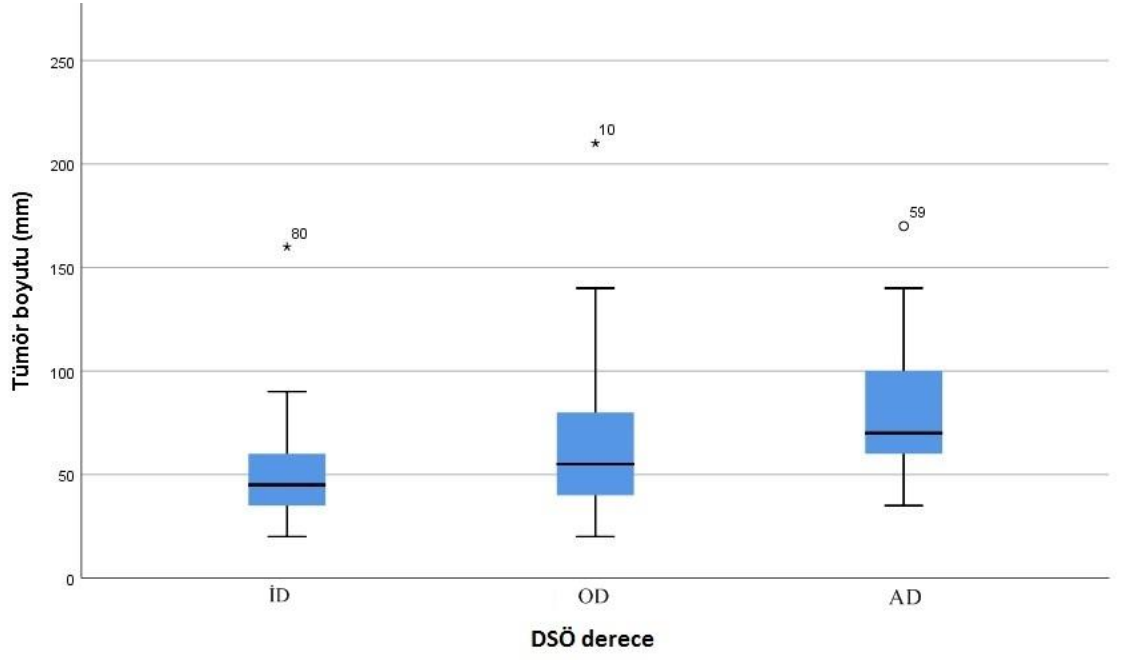
Prognostik faktörler arasında, tümör derinliği; hastalığın seyrini belirleyen bir faktör olarak kabul görmüş UICC evreleme sisteminin bir parçası haline gelmiştir (23, 59). Çalışmamızda ne ADK derecesi, ne de DSÖ derecesi tümör derinliği ile ilişkili bulunmamıştır. Söz konusu ilişki ADK'leri KRK'larda araştıran çalışmaların bir kısmında da izlenmemiş (75, 78), birinde ise biyopsi spesmeninde değerlendirildiğinde; ileri tümör evresi için ADK derecesi prediktif olabilir ifadesine yer verilmiştir (10).

Öte yandan ADK tümör derecesinin; tümör evresinden bağımsız bir prognostik faktör olduğu KRK'larda yapılan çalışmalarda öne çıkan bir sonuçtur. Şöyle ki; ADK derecesi, KRK'larda, evre I olup kötü prognoza sahip olan olguları belirlemede özellikle etkili görülmüştür. Yapılan çalışmalarda, TNM evre I ve ADK'den zengin olgular; toplam sağkalım açısından, evre III olgulara denk, hatta daha kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (7, 78, 100). Evre I ve evre IIA KRK olgularında rezeksiyon sonrası kemoterapi tartışmalı bir uygulama olduğundan, bu bilgi değerli olmuştur (10, 78). Zira adjuvan kemoterapi almayan düşük evre KRK'ların %10 ila 25'inde klinik takip sırasında progresyon görülmektedir (6).

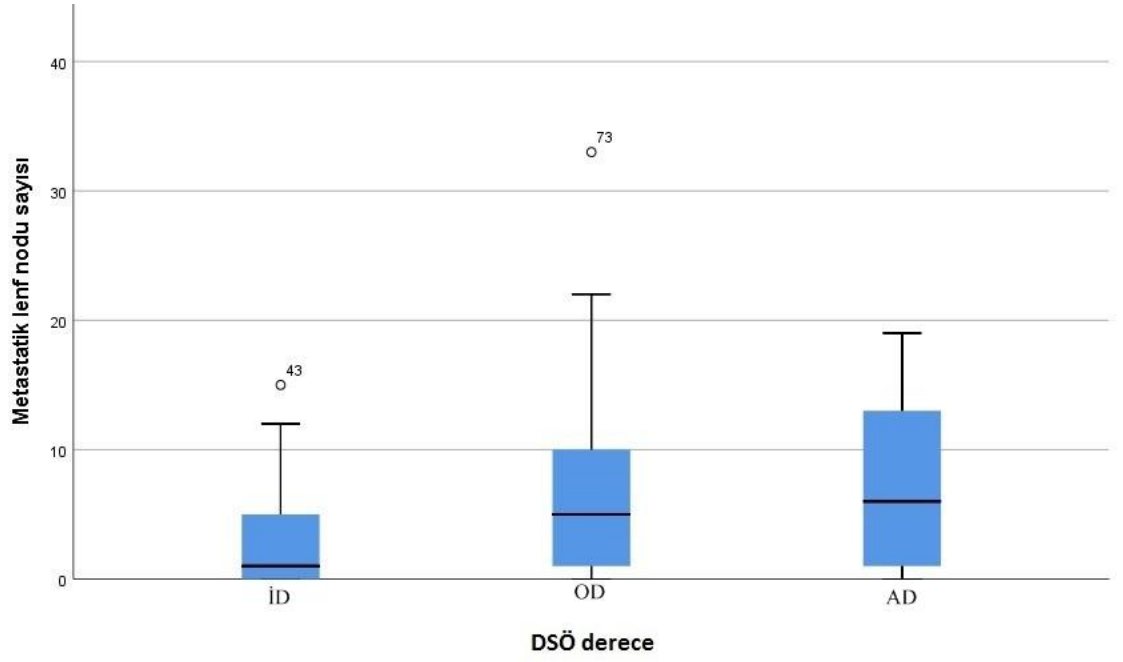
Az diferansiye küme derecesi ileri evre KRK'larda da değerli bir prognostik parametre olmaya aday görülmüştür (6). Az diferansiye küme derecesi karaciğer metastazı gösteren KRK olgularında dahi, önemli ve bağımsız bir prognostik faktör olarak değerlendirilmektedir (6, 101). Ueno ve arkadaşları, evre IV KRK'ları; ADK derecesi ve tümör stromasına göre klasifiye etmişler, ADK Derece 3 tümörlerin rezektabl olsun olmasın, pTNM alt evresinden bağımsız bir şekilde, daha kötü prognoz ile ilişkili olduğunu görmüşlerdir (6, 81).

Kolorektal karsinomlarda ADK tümör derecesi, hastalığın seyri ile ilişkili bulunmuş; tanıdan beş yıl sonra progresyon gösteren olguların, progresyon göstermeyenlere oranla daha yüksek ADK derecesine sahip oldukları gözlenmiş, aynı çalışmalarda DSÖ derecesi sağkalım ile böyle bir ilişki sergilememiştir (78). Çalışmamızda bu tür bir analiz yapılmamıştır.

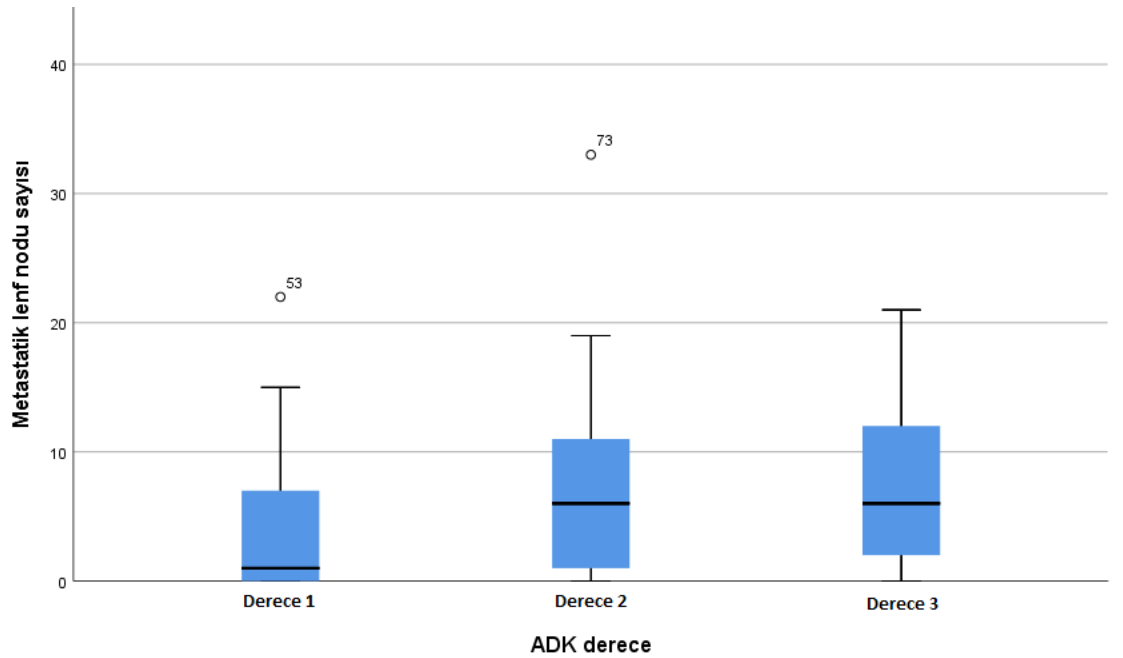
Örneklem sayısının azlığı, hasta sağkalım sürelerinin analiz edilmeyişi bu çalışmayı sınırlayan faktörler olmuştur.



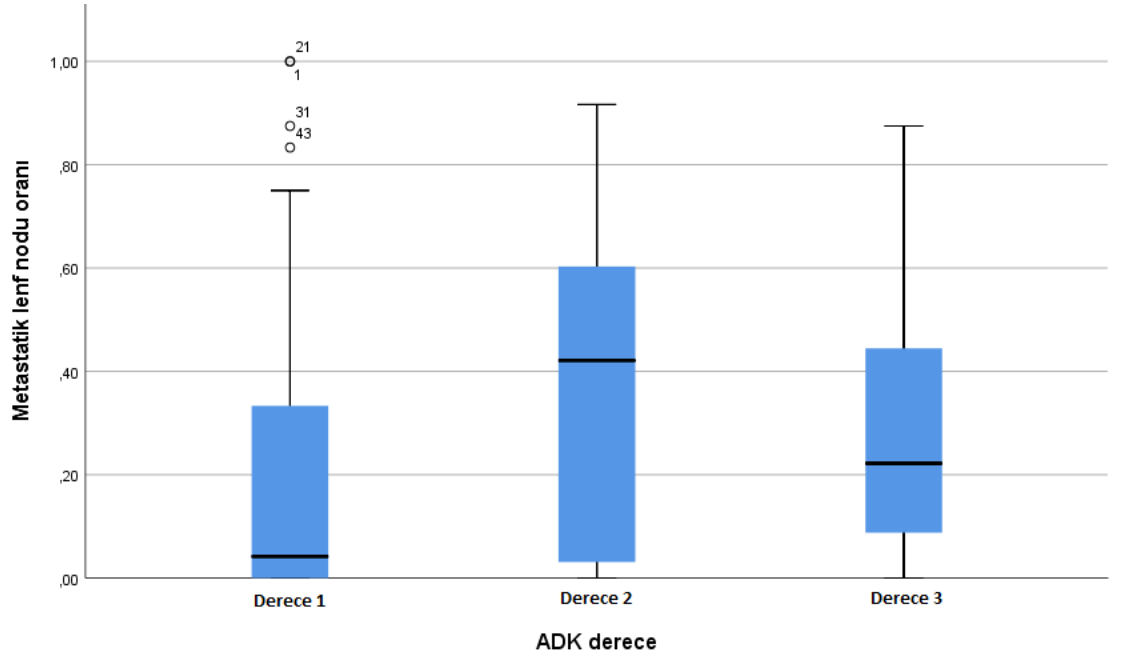
Şekil 5.1: İyi diferansiye (İD) tümörler ile az diferansiye (AD) tümörler arasında tümör boyutu açısından izlenen fark.



Şekil 5.2: İyi diferansiye (İD) tümörler ile; orta derecede (OD) ve az diferansiye (AD) tümörler arasında metastatik lenf nodu sayısı açısından izlenen fark.



Şekil 5.3: Az diferansiye küme Derece 1 tümörler ile Derece 2 ve Derece 3 tümörler arasında metastatik lenf nodu sayısı açısından izlenen fark.



Şekil 5.4: Az diferansiye küme Derece 1 tümörler ile Derece 2 ve Derece 3 tümörler arasında metastatik lenf nodu oranı açısından izlenen fark

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

1- İntestinal tipte mide karsinomlarının büyük bir kısmında değişik yoğunlukta ADK mevcuttur.

2- İntestinal tipte mide karsinomlarında; ADK dereceleme sistemi, konvansiyonel dereceleme sistemi ile uyumlu bulunmamıştır. Bu durum ADK dereceleme sistemini KRK'larda araştıran çalışmalarda da izlenmiştir.

3- Konvansiyonel dereceleme sistemi; median tümör boyutu, metastatik lenf nodu sayısı ve perinöral invazyon varlığı ile ilişkili bulunmuştur. Konvansiyonel dereceleme sistemi, intestinal tipte mide karsinomu için prognostik öneme sahip olabilir.

4- İntestinal tipte mide karsinomlarında ADK yoğunluğuna dayalı dereceleme sistemi lenfovasküler invazyon varlığı ile ilişkili görülmüş ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Kolorektal karsinomlarda yapılan çalışmalarda ADK derecesi ile lenfovasküler invazyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı güçlü bir ilişki izlenmiştir. Çalışmamızda benzer bir sonuç alınamamış olması örneklem sayısının azlığı ile ilişkili olabilir.

5- İntestinal tipte mide karsinomlarında ADK dereceleme sistemi metastatik lenf nodu sayısı, metastatik lenf nodu oranı ve lenf nodu evresi gibi prognostik önemi kanıtlanmış parametreler ile ilişkili bulunmuştur. Az diferansiye küme dereceleme sisteminin KRK'larda metastatik lenf nodları açısından prediktif değere sahip olduğu kabul görmüş bir durumdur. Aslında ADK'lerin oluşum mekanizmalarını açıklayan hipotezlere bakılacak olursa, bunun beklenen bir sonuç olduğu görülebilir.

6- İntestinal tipte mide karsinomlarında ADK dereceleme sistemi perinöral invazyon varlığı ile ilişkilidir. Benzer bir ilişki KRK'larda da izlenmiştir. Perinöral invazyon varlığı, mide karsinomlarında prognostik önemi gösterilmiş bir parametredir.

8- Belirlenen prognostik parametrelerden önemli bir kısmı ile ilişkili bulunan az diferansiye küme varlığı ve buna dayalı dereceleme sistemi; intestinal tipte mide karsinomu için prognostik öneme sahip olabilir. Bu yargının yapılacak daha geniş kapsamlı çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

9- Konvansiyonel ve ADK dereceleme sistemleri intestinal morfolojide mide karsinomunda birbirlerinden bağımsız prognostik belirteçler olabilir.

KAYNAKLAR

1. Zhou ZH, Ji CD, Zhu J, Xiao HL, Zhao HB, Cui YH, Bian XW. The prognostic value and pathobiologic significans of Glasgow microenvironment score in gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2017 May; 143(5): 883-894.
2. McLoughlin JM. Adenocarcinoma of the stomach: a review. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2004; 17(4): 391–399.
3. Olsen S, Jin L, Fields RC, Yan Y, Nalbantoglu I. Tumor budding in intestinal-type gastric adenocarcinoma is associated with nodal metastasis and recurrence. *Hum Pathol*. 2017; 68: 26-33.
4. Bonetti LR, Barresi V, Betteli S, Domai F, and Palmiere C. Poorly differentiated clusters (PDC) in colorectal cancer: what is and ought to be known. *Diagn Pathol* 2017; 11: 31.
5. Kim JW, Shin KM and Kim BC. Clinicopathologic Impacts of Poorly Differentiated Cluster-Based Grading System in Colorectal Carcinoma. *J Korean Med Sci* 2015; 30: 16-23.
6. Barresi V, Bonetti LR, Ieni A, Caruso RA, Tuccari G. Poorly Differentiated Clusters: Clinical Impact in Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2017; 16(1):9-15.
7. Barresi V, Branca G, Ieni A, Reggiani Bonetti L, Baron L, Mondello S, Tuccari G. Poorly differentiated clusters (PDCs) as a novel histological predictor of nodal metastases in pT1 colorectal cancer. *Virchows Arch* 2014; 464(6): 655-662.
8. Ueno H, Hase K, Hashiguchi Y, Shimazaki H, Yoshii S, Kudo SE, Tanaka M, Akagi Y, Suto T, Nagata S, Matsuda K, Komori K, Yoshimatsu K, Tomita Y, Yokoyama S, Shinto E, Nakamura T, Sugihara K. Novel risk factors for lymph node metastasis in early invasive colorectal cancer: a multi-institution pathology review. *J Gastroenterol* 2014; 49(9): 1314-1323.
9. Kinoshita O, Kishimoto M, Murayama Y, Yasukawa S, Konishi E, Otsuji E, Yanagisawa A. Poorly differentiated clusters with larger extents have a greater impact on survival: a semi-quantitative pathological evaluation for 239 patients with non-mucinous pT2-3 colorectal carcinoma. *World J Surg Oncol* 2015; 13: 140.

10. Barresi V, Bonetti LR, Ieni A, Branca G, Baron L, Tuccari G. Histopathologic grading based on counting poorly differentiated clusters in preoperative biopsy predicts nodal involvement and pTNM stage in colorectal cancer patients. *Hum Pathol.* 2014; 45: 268-275.
11. Owen DA. Stomach. In: Mills SE (ed). *Histology for Pathologist.* 4th ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. 2012: 633-646.
12. Lauwers GY. Epithelial Neoplasms of the Stomach. In: Odze RD, Goldblum JR (eds). *Surgical pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract, and Pancreas.* Third ed. Philadelphia, Elsevier, 2015: 707-721
13. Mackintosh CE and Kreel L. Anatomy and radiology of the areae gastricae. *Gut* 1977; 18: 855-864
14. Piasecki C. Blood supply to the human gastroduodenal mucosa with special reference to the ulcer-bearing areas. *J Anat* 1974; 118(Pt 2): 295–335.
15. Lehnert T, Erlandson RA, Decosse JJ. Lymph and blood capillaries of the human gastric mucosa. A morphologic basis for metastasis in early gastric carcinoma. *Gastroenterology* 1985; 89(5): 939-50.
16. Listrom MB and Fenoglio-Preiser CM. Lymphatic distribution of the stomach in normal, inflammatory, hyperplastic, and neoplastic tissue. *Gastroenterology* 1987; 93(3): 506–514
17. Chandrasoma PT, Der R, Ma Y, Dalton P, Taira M. Histology of the gastroesophageal junction: an autopsy study. *Am J Surg Pathol* 2000; 24(3): 402-409.
18. Sarbia M, Donner A, Gabbert HE. Histopathology of the gastroesophageal junction: a study on 36 operation specimens. *Am J Surg Pathol* 2002; 26(9): 1207-1212.
19. Kilgore SP, Ormsby AH, Gramlich TL, Rice TW, Richter JE, Falk GW, Goldblum JR. The gastric cardia: fact or fiction? *Am J Gastroenterol* 2000; 95(4): 921-924.
20. Hertogh GD, Eyken PV, Ectors N, Geboes K. On the origin of cardiac mucosa: A histological and immunohistochemical study of cytokeratin expression patterns in the developing esophagogastric junction region and stomach. *World J Gastroenterol.* 2005; 11(29): 4490–4496.

21. Baskin DG. A Historical Perspective on the Identification of Cell Types in Pancreatic Islets of Langerhans by Staining and Histochemical Techniques. *J Histochem Cytochem* 2015; 63(8): 543–558.
22. Rind G, Buffa R, Sessa F, Enrico S. Chromogranin A, B and C immunoreactivities of mammalian endocrine cells. Distribution, distinction from costored hormones/prohormones and relationship with the argyrophil component of secretory granules. *Histochemistry* 1986; 85(1): 19–28.
23. Lauwers GY, Carneiro F, Graham DY, et al. Gastric carcinoma. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (eds). *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2010: 45-80.
24. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer* 2006;118(12): 3030-44.
25. Doğusoy G, İşisağ A. Mide. İçinde: *Rosai ve Ackerman'in Cerrahi Patolojisi*. Özdamar ŞO (ed). *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*. Rosai J, Acherman LV., 1. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2015: 615-672.
26. Grabiec J, Owen DA. Carcinoma of the stomach in young persons. *Cancer* 1985; 56(2): 388-396.
27. Kaneko S and Yoshimura T. Time trend analysis of gastric cancer incidence in Japan by histological types, 1975-1989. *Br J Cancer*. 2001 Feb; 84(3): 400–405.
28. Miyahara R, Niwa Y, Matsuura T, Maeda O, Ando T, Ohmiya N, Itoh A, Hirooka Y, Goto H. Prevalence and prognosis of gastric cancer detected by screening in a large Japanese population: data from a single institute over 30 years. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22(9): 1435-1442.
29. Taki K, Kuwabara N. Studies on Histogenesis of the Gastric Carcinoma Using Minute Cancers. *Pathology - Research and Practice* 1981; 172(1–2): 176-190
30. Bronner MP. Gastric cancer and intestinal metaplasia. *Hum Pathol* 1999; 30(7): 733.
31. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process-First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 1992; 52(24): 6735-6740.

32. Zabaleta J. Multifactorial etiology of gastric cancer. *Methods Mol Biol* 2012; 863: 411-435.
33. Craanen ME, Blok P, Dekker W, Ferwerda J, Tytgat GN. Subtypes of intestinal metaplasia and *Helicobacter pilori*. *Gut* 1992; 33: 597-600
34. Blaser MJ, Perez-Perez GI, Kleanthous H, Cover TL, Peek RM, Chyou PH, Stemmermann GN, Nomura A. Infection with *Helicobacter pilori* strains possessing *cagA* is associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach. *Cancer Res* 1995; 55: 2111-2115.
35. Parsonnet J, Friedman GD, Orentreich N, Vogelman H. Risk for gastric cancer in people with *CagA* positive or *CagA* negative *Helicobacter pilori* infection. *Gut* 1997; 40: 297-301
36. Eguchi H, Herschenhous N, Kuzushita N, Moss SF. *Helicobacter pilori* increases proteasome-mediated degradation of p27(kip1) in gastric epithelial cells. *Cancer Res* 2003; 63(15): 4739-4746.
37. Hall CN, Darkin D, Brimblecombe R, Cook AJ, Kirkham JS, Northfield TC. Evaluation of the nitrosamine hypothesis of gastric carcinogenesis in precancerous conditions. *Gut* 1986; 27: 491-498
38. El-Omar E. The importance of interleukin 1 beta in *Helicobacter pilori* associated disease. *Gut* 2001; 48(6): 743-747.
39. Lauwers GY, Riddell RH: Gastric epithelial dysplasia. *Gut* 1999; 45: 784-790
40. Sung JK. Diagnosis and management of gastric dysplasia. *Korean J Intern Med* 2016; 31(2): 201-209
41. Hara T, Ooi A, Kobayashi M, Mai M, Yanagihara K, Nakanishi I. Amplification of *c-myc*, *K-sam*, and *c-met* in gastric cancers: detection by fluorescence in situ hybridization. *Lab Invest* 1998; 78: 1143-1153.
42. Lee JH, Han SU, Cho H, Jennings B, Gerrard B, Dean M, Schmidt L, Zbar B, Vande Woude GF. A novel germ line juxtamembrane *Met* mutation in human gastric cancer. *Oncogene* 2000; 19: 4947-4953
43. Saukkonen K, Rintahaka J, Sivula A, Buskens CJ, Van Rees BP, Rio MC, Haglund C, Van Lanschot JJ, Offerhaus GJ, Ristimaki A. Cyclooxygenase-2 and gastric carcinogenesis. *APMIS* 2003; 111: 915-925

44. Lauwers GY, Scott GV, Karpeh MS. Immunohistochemical evaluation of bcl-2 protein expression in gastric adenocarcinomas. *Cancer* 1995; 75: 2209-2213
45. dos Santos NR, Seruca R, Constância M, Seixas M, Sobrinho-Simões M. Microsatellite Instability at Multiple Loci in Gastric Carcinoma: Clinicopathologic Implications and Prognosis. *Gastroenterology* 1996; 110: 38–44
46. Hosokawa O, Tsuda S, Kidani E, Watanabe K, Tanigawa Y, Shirasaki S, Hayashi H, Hinoshita T. Diagnosis of Gastric Cancer up to Three Years after Negative Upper Gastrointestinal Endoscopy. *Endoscopy* 1998; 30(8): 669-674
47. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Classification of Gastric Carcinoma - 2nd English Edition. *Gastric Cancer* 1998; 1: 10–24.
48. Esaki Y, Hirokawa K, Yamashiro M. Multiple gastric cancers in the aged with special reference to intramucosal cancers. *Cancer* 1987; 59(3):560-565.
49. Kosaka T, Miwa K, Yonemura Y, Urade M, Ishida T, Takegawa S, Kamata T, Ooyama S, Maeda K, Sugiyama K, Fujimura T, Hasegawa H, Yamaguchi A, Miyazaki I. A clinicopathologic study on multiple gastric cancers with special reference to distal gastrectomy. *Cancer* 1990; 65(11): 2602-2605.
50. Lee EY, Wang TC, Clouse RE, DeSchryver-Kecsckemeti K. Mucosal thickening adjacent to gastric malignancy: association with epidermal growth factor. *Mod Pathol* 1989; 2(4): 397-402.
51. Luebke T, Baldus SE, Grass G, Bollschweiler E, Thiele J, Dienes HP, Hoelscher AH, Moenig SP. Histopathological grading in gastric cancer by Ming classification: correlation with histopathological subtypes, metastasis, and prognosis. *World J Surg* 2005; 29(11): 1422-1427.
52. Flucke U, Mönig SP, Baldus SE, Zirbes TK, Bollschweiler E, Thiele J, Dienes HP, Hölscher AH. Differences between biopsy- or specimen-related Lauren and World Health Organization classification in gastric cancer. *World J Surg* 2002; 26(2): 137-140.
53. Ikeda Y, Mori M, Kamakura T, Haraguchi Y, Saku M, Sugimachi K. Increased incidence of undifferentiated type of gastric cancer with tumor progression in 912 patients with early gastric cancer and 1245 with advanced gastric cancer. *Cancer* 1994; 73(10): 2459-2463.

54. Siewert JR, Böttcher K, Stein HJ, J D Roder. Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg.* 1998; 228(4): 449-461.
55. Roder JD, Böttcher K, Busch R, Wittekind C, Hermanek P, Siewert JR. Classification of regional lymph node metastasis from gastric carcinoma. *Cancer* 1998; 82 (4): 621-631.
56. Carnerio F, Seixas M and Sobrinho-Simoes M. New elements for an updated classification of the carcinomas of the stomach. *Pathol Res Pract* 1995; 191(6): 571-584.
57. Songun I, van de Velde CJ, Arends JW, Blok P, Grond AJ, Offerhaus GJ, Hermans J, van Krieken JH. Classification of gastric carcinoma using the Goseki system provides prognostic information additional to TNM staging. *Cancer* 1999; 85(10): 2114-2118.
58. Bouliaris K, Rachiotis G, Diamantis A, Christodoulidis G, Polychronopoulou E, Tepetes K. Lymph node ratio as a prognostic factor in gastric cancer patients following D1 resection. Comparison with the current TNM staging system. *EJSO* 2017; 43: 1350-1356.
59. Dhar DK, Kubota H, Tachibana M, Kotoh T, Tabara H, Watanabe R, Kohno H, Nagasue N. Long-term survival of Transmural Advanced Gastric Carcinoma following Curative Resection: Multivariate Analysis of Prognostic Factors. *World J. Surg.* 2000; (24): 588-594.
60. Zhu Z, Sun X, Sun Z, Sun Z, Wang Z, Zheng X, Xu H. Histopathology-based prognostic score is independent prognostic factor of gastric carcinoma. *BMC Cancer* 2014 Sep; 11 (14): 663.
61. Martin IG, Dixon MF, Sue-Ling H, Axon AT, Johnston D. Goseki histological grading of gastric cancer is an important predictor of outcome. *Gut* 1994; 35: 758-763.
62. Gulluoglu M, Yegen G, Ozluk Y, Keskin M, Dogan S, Gundogdu G, Onder S, Balik E. Tumor Budding is Independently Predictive for Lymph Node Involvement in Early Gastric Cancer. *Int J Surg Pathol* 2015; 23(5): 349-358.
63. Barresi V, Bonetti LR. Correlation between microsatellite instability status and grading assessed by the counting of poorly differentiated clusters in colorectal cancer. *Hum Pathol.* 2015; 46 (7): 1063.

64. Ueno H, Murphy J, Jass JR, Mochizuki H, Talbot IC. Tumour 'budding' as an index to estimate the potential of aggressiveness in rectal cancer. *Histopathology* 2002; 40(2): 127-132.
65. Lugli A, Karamitopoulou E and Zlobec I. Tumour budding: a promising parameter in colorectal cancer. *Br J Cancer* 2012; 106(11): 1713-1717.
66. Wang L, Kevans D, Mulcahy H, O'Sullivan J, Fennelly D, Hyland J, O'Donoghue D, Sheahan K. Tumor budding is a strong and reproducible prognostic marker in T3N0 colorectal cancer. *Am J Surg Pathol* 2009; 33(1): 134-141.
67. Gabbert HE, Meier S, Gerharz CD, Hommel G. Tumor-cell dissociation at the invasion front: a new prognostic parameter in gastric cancer patients. *Int J Cancer* 1992; 50(2): 202-207.
68. Che K, Zhao Y, Qu X, Pang Z, Ni Y, Zhang T, Du J, Shen H. Prognostic significans of tumor budding and single cell invasion in gastric adenocarcinoma. *Onco Targets Ther.* 2017; 10: 1039-1047.
69. Lee VWK, Chan KF. Tumor budding and poorly-differentiated clusters in prognostication in Stage II colon cancer. *Pathol Res Pract* 2018;214(3):402-407.
70. Koelzer VH, Langer R, Zlobec I, and Lugli A. Tumor Budding in Upper Gastric Carcinomas. *Front Oncol.* 2014; 4: 216.
71. 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. Tropomyosin-related receptor kinase B at the invasive front and tumour cell dedifferentiation in gastric cancer. *Br J Cancer* 2014; 110: 2923-3910.
72. Kajiwara Y, Ueno H, Hashiguchi Y, Shinto E, Shimazaki H, Mochizuki H, Hase K. Expression of L1 Cell Adhesion Molecule and Morphologic Features at the Invasive Front of Colorectal Cancer. *Am J Clin Pathol* 2011; 136(1): 138-144.
73. Ueno H, Kajiwara Y, Shimazaki H, Shinto E, Hashiguchi Y, Nakanishi K, Maekawa K, Katsurada Y, Nakamura T, Mochizuki H, Yamamoto J, Hase K. New criteria for grading of colorectal cancer. *Am J Surg Pathol* 2012; 36(2): 193-201.
74. Kinoshita O, Kishimoto M, Murayama Y, Kuriu Y, Nakanishi M, Sakakura C, Otsuji E, and Yanagisawa A. The number of metastatic lymph nodes exhibiting

- poorly differentiated clusters predicts survival in patients with pStage III colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2016; 31 283-290.
75. Barresi V, Reggiani Bonetti L, Ieni A, Domati F, Tuccari G. Prognostic significance of grading based on the counting of poorly differentiated clusters in colorectal mucinous adenocarcinoma. *Hum Pathol* 2015; 46(11): 1722-1729.
76. Machado I, Valera-Alberni M, Martínez de Juan F, López-Guerrero JA, García Fadrique A, Cruz J, Martínez Lapiedra C, de Alcantara FM, Yaya R, Campos J, Fernández-Martos C, Estevan R. Histological factors predicting loco-regional lymph node metastasis in early invasive colorectal adenocarcinoma pT1. *Gastroenterologia y Hepatologia (English Edition)* 2016; 39(1): 1-8
77. Ueno H, Hase K, Hashiguchi Y, Shimazaki H, Tanaka M, Miyake O, Masaki T, Shimada Y, Kinugasa Y, Mori Y, Kishimoto M, Kameoka S, Sato Y, Matsuda K, Nakadoi K, Shinto E, Nakamura T, Sugihara K. Site-specific tumor grading system in colorectal cancer: multicenter pathologic review of the value of quantifying poorly differentiated clusters. *Am J Surg Pathol* 2014; 38(2): 197-204.
78. Barresi V, Bonetti LR, Branca G, Di Gregorio C, Ponz de Leon M, Tuccari G. Colorectal carcinoma grading by qualifying poorly differentiated clusters is more reproducible and provides more robust information than conventional grading. *Virchows Arch* 2012; 461: 621-628.
79. Barresi v, Tuccari G. Colorectal carcinoma grading quantified by counting poorly differentiated clusters: is it feasible on endoscopic biopsies? *Am J Surg Pathol* 2013; 37(6): 943-945.
80. Friedl P, Wolf K. Tumour-cell invasion and migration: diversity and escape mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2003; 3(5): 362-374.
81. Ueno H, Shino E, Kajiwara Y, Fukazawa S, Shimazaki H, Yamamoto J, Hase K. Prognostic impact of histological categorisation of epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer. *Br J Cancer* 2014; 111(11): 2082-2090.
82. Kajiwara Y, Ueno H, Hashiguchi Y, Shinto E, Shimazaki H, Mochizuki H, Hase K. Heterogeneity of Metalloproteinase Expression in Colorectal Cancer-Relation of Molecular Findings to Basic Morphology. *Anticancer Res* 2011; 31(5): 1567-1575.

83. Thomas GD, Dixon MF, Smeeton NC, Williams NS. Observer variation in the histological grading of rectal carcinoma. *J Clin Pathol.* 1983; 36(4): 385–391.
84. Chandler I, Houlston RS. Interobserver agreement in grading of colorectal cancers-findings from a nationwide web-based survey of histopathologists. *Histopathology* 2008; 52(4): 494-499.
85. Tytherleigh MG, Warren BF, Mortensen NJ. Management of early rectal cancer. *Br J Surg* 2008; 95(4): 409-423.
86. Barresi V, Bonetti LR, Bettelli S. KRAS, NRAS, BRAF mutations and high counts of poorly differentiated clusters of neoplastic cells in colorectal cancer: observational analysis of 175 cases. *Pathology* 2015; 47(6): 551-556.
87. Kim JW, Shin MK and Kim BC. Clinicopathologic Impacts of Poorly Differentiated Cluster-Based Grading System in Colorectal Carcinoma. *J Korean Med Sci* 2015; 30: 16-23
88. Bonetti LR, Lioni S, Vitarelli E, Barresi V. Prognostic significance of CDX2 immunoexpression in poorly differentiated clusters of colorectal carcinoma. *Virchows Arch* (2017) 471:731–741.
89. Sun Y, Liang F, Cao W, Wang K, He J, Wang H, Wang Y. Prognostic value of poorly differentiated clusters in invasive breast cancer. *World Journal of Surgical Oncology* 2014, 12: 310
90. Türkiye İstatistik Kurumu. Ölüm Nedeni İstatistikleri. <http://www.tuik.gov.tr>. 20.02.2018
91. Adachi Y, Oshiro T, Mori M, Maehara Y, Maehara Y, Sugimachi K. Tumor size as a prognostic indicator for gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol* 1997; 4(2): 137-140.
92. Saito H, Osaki T, Murakami D, Sakamoto T, Kanaji S, Oro S, Tatebe S, Tsujitani S, Ikeguchi M et al. Macroscopic tumor size as a simple prognostic indicator in patients with gastric cancer. *Am J Surg* 2006; 192(3): 296-300.
93. Li P, He HQ, Zhu CM, Ling YH, Hu WM, Zhang XK, Luo RZ, Yun JP, Xie D, Li YF, Cai MY. The prognostic significance of lymphovascular invasion in patients with resectable gastric cancer: a large retrospective study from Southern China. *BMC Cancer* 2015; 15: 370
94. Dicken BJ, Graham K, Hamilton SM, Andrews S, Lai R, Listgarten J, Jhangri GS, Saunders LD, Damaraju S, Cass C. Lymphovascular Invasion Is Associated

With Poor Survival in Gastric Cancer An Application of Gene-Expression and Tissue Array Techniques. *Ann Surg* 2006; 243(1): 64-73

95. Lee JH, Kim MG, Jung MS, Kwon SJ. Prognostic significance of lymphovascular invasion in node-negative gastric cancer. *World J Surg* 2015; 39(3): 732-739.
96. Duraker N, Şişman S and Can G. The significance of perineural invasion as a prognostic factor in patients with gastric carcinoma. *Surg Today* 2003; 33(2): 95-100.
97. Bilici A, Seker M, Ustaalioglu BB, Kefeli U, Yildirim E, Yavuzer D, Aydin FM, Salepci T, Oncel M, Gumus M. Prognostic significance of perineural invasion in patients with gastric cancer WHO underwent curative resection. *Ann Surg Oncol* 2010; 17(8): 2037-2044.
98. Selçukbiricik F, Tural D, Büyükcinal E, Serdengecti S. Perineural Invasion Independent Prognostic Factors in Patients with Gastric Cancer Undergoing Curative Resection. *APJCP* 2012; 13(7): 3149-3152.
99. Tanaka A, Watanabe T, Okuno K, Yasutomi M. Perineural invasion as a predictor of recurrence of gastric cancer. *Cancer* 1994; 73(3): 550-555.
100. Barresi V, Branca G, Vitarelli E, Tuccari G. Micropapillary pattern and poorly differentiated clusters represent the same biological phenomenon in colorectal cancer: a proposal for a change in terminology. *Am J Clin Pathol* 2014; 142(3): 375-383.
101. Ueno H, Konishi T, Ishikawa Y, Shimazaki H, Ueno M, Aosasa S, Saiura A, Hase K, Yamamoto J. Prognostic value of poorly differentiated clusters in the primary tumor in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastasis. *Surgery* 2015; 157: 899-908.