



T.C.
BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MİDE ADENOKARSİNOMLARINDA TÜMÖR TOMURCUKLANMASININ
PROGNOZ İLE İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr.Tuba BAYDAŞ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Hacı Mehmet TÜRK

İSTANBUL- KASIM 2020



T.C.
BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MİDE ADENOKARSİNOMLARINDA TÜMÖR TOMURCUKLANMASININ
PROGNOZ İLE İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr.Tuba BAYDAŞ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Hacı Mehmet TÜRK

İSTANBUL- KASIM 2020

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tıpta uzmanlık öğrencisi Tuba BAYDAŞ, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “Mide adenokarsinomlarında tümör tomurcuklanmasının prognoz ile ilişkisi” başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hacı Mehmet TÜRK

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Jüri Üyeleri : Prof. Dr. Mesut ŞEKER

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Prof. Dr. Mahmut GÜMÜŞ

İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Teslim Tarihi :/...../2020

Savunma Tarihi :/...../2020

BEYAN FORMU

Uzmanlık tezi olarak sunduğum “Mide adenokarsinomlarında tümör tomurcuklanmasının prognoz ile ilişkisi” başlıklı bu çalışmayı baştan sona kadar danışmanım Prof. Dr. Hacı Mehmet TÜRK’ün sorumluluğunda tamamladığımı, tezin planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynakçada eksiksiz gösterdiğimi, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim

Dr. Tuba BAYDAş

TEŞEKKÜR

Asistanlığımın başından beri engin bilgi ve tecrübesiyle her zaman yanımda olan, maddi ve manevi destek ve yardımlarıyla asistanlık ve tez sürecimi kolaylaştıran anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Hacı Mehmet TÜRK'e teşekkür ederim.

Bizlere her zaman destek olan ve ufukumuzu açan Bezmialem Vakıf Üniversitesi rektörü Sayın Prof. Dr. Rümeyza KAZANCIOĞLU'na, asistanlık sürecinde teorik ve klinik yaklaşımlarıyla bizlere yol gösteren ve bu mesleği sevdiren değerli hocalarım; Prof. Dr. Ertuğrul TAŞAN, Prof. Dr. Özcan KARAMAN, Prof. Dr. Hakan ŞENTÜRK, Prof. Dr. Ali Tüzün İNCE, Prof. Dr. Metin BAŞARANOĞLU, Dr. Öğr. Üyesi Ali ESER, Doç. Dr. Mehmet ZORLU, Doç. Dr. Muharrem KISKAÇ, Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Adil ÇAMLI, Dr. Öğr. Üyesi Banu BÜYÜKAYDIN, Doç. Dr. Pınar SOYSAL ve Dr. Öğr. Üyesi Elmas BİBERCİ KESKİN'e teşekkürü borç bilirim.

Hem akademik birikimi hem insani yönüyle örnek almaya çalıştığım, her zaman daha iyi birer hekim olmamız için gerek sınavlar ile gerek manevi destekleri ile motive eden Prof. Dr. Mesut ŞEKER'e, dahiliye servisinde ve vaka toplantılarında komplike vakalara yaklaşımı bize öğreten ve verdiği büyük emeklerle yaptığımız işi bize sevdiren iyi bir hekim olmak adına her zaman örnek alacağım Doç. Dr. Cumali KARATOPRAK'a, asistanlığa ilk olarak yanında başladığım, disiplinli ve özverili çalışmayı öğrendiğim, en ufak sıkıntıda çekinmeden yanına gidebileceğim değerli hocam Doç. Dr. Güven ÇETİN'e, kısa süre beraber çalışma şansını bulduğum her zaman öğretim aşkına ve mesleki heyecanına hayran olduğum güler yüzü ile hekimlik sanatını sevdirek öğreten, mesafelerin bizden uzaklaştırmadığı Doç. Dr. Nilüfer ALPAY KANITEZ'e, bu zahmetli eğitim sürecimizde yeri geldiğinde bir arkadaş gibi bizi çok iyi anlayan, hoşgörülü ve sabırlı yaklaşımlarıyla asistanlık sürecimizi kolaylaştıran ve eğitimimize her daim önem veren Prof. Dr. Meltem GÜRSU ve Doç. Dr. Ömer Celal ELÇİOĞLU'na teşekkür ederim.

Tez çalışmamızın histopatolojik değerlendirilmesinde katkılarını esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Ganime ÇOBAN'a ve çalışmamın her aşamasında yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dr. Mehmet BEŞİROĞLU'na ayrıca teşekkür ederim.

Uzun ve zorlu nöbetlerde eğitimime klinik yaklaşımları ile katkı sağlamış olan, nöbetlerimizde güzel anılarla yer edinmiş olan bütün uzmanlarımıza, kıdemli asistan abilerime ve ablalarımaya teşekkür ederim.

Eğitim dönemimi beraber geçirdiğim, dostluğu ve samimiyeti ile her daim yanımda olan ve beni motive eden Dr. Yıldız KOÇ'a, asistanlık eğitimine beraber başladığım, hastalara karşı merhametini hep örnek aldığım, beraber zorlukların üstesinden geldiğimiz eş kıdemim Dr. Emine MUTLU'ya ve her biri birbirinden kıymetli çalışma arkadaşlarıma ayrıca teşekkür ederim.

Eğitim hayatımın başından beri sevgisini, ilgisini ve desteğini esirgemeyen, asistanlık sürecimde her daim yanımda olan kıymetli anneme, babama ve kardeşlerime her zaman gösterdikleri anlayış ve sabırları için teşekkürü borç bilirim.

Dr. Tuba BAYDAŞ

İÇİNDEKİLER

BEYAN FORMU	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ.....	viii
ŞEKİL ve GRAFİK LİSTESİ	ix
KISALTMALAR	x
ÖZET.....	xi
SUMMARY	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	15
2. GENEL BİLGİLER	17
2.1. Mide Anatomisi	17
2.2. Epidemiyoloji	21
2.3. Etiyoloji, risk faktörleri ve korunma	22
2.3.1. Çevresel faktörler	22
2.3.2. Genetik faktörler	25
2.3.3. Mide kanseri ile ilişkili diğer patolojik durumlar	27
2.4. Patogenez ve sınıflama	27
2.4.1. İnvazyon derinliğine göre sınıflama	27
2.4.2. Histolojik sınıflama.....	30
2.4.3. Makroskopik sınıflama (Bormann sınıflaması)	34
2.4.4. Anatomik lokalizasyonuna göre sınıflama.....	34
2.5. Evreleme.....	35
2.6. Klinik Prezantasyon	38
2.7. Tarama.....	38
2.8. Tanı.....	39
2.8.1. Üst gastrointestinal endoskopi (özofagogastroduodenoskopi).....	39
2.8.2. Endosonografik ultrasonografi.....	40
2.8.3. Bilgisayarlı tomografi (BT).....	40
2.8.4. 18F-Florodeoksiglukoz (FDG)-pozitron emisyon tomografisi.....	40
2.8.5. Evreleme laparoskopisi	41
2.8.6. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)	41
2.8.7. Baryumlu grafiler	42

2.8.8.	Laboratuvar bulguları.....	42
2.9.	Yayılım.....	42
2.10.	Tedavi	43
2.10.1.	Cerrahi.....	43
2.10.2.	Endoskopik Mukozal Rezeksiyon (EMR) ve Endoskopik Submukozal Diseksiyon (ESD)	44
2.10.3.	Laparoskopik cerrahi.....	44
2.10.4.	Neoadjuvan kemoterapi	45
2.10.5.	Adjuvan kemoradyoterapi.....	46
2.10.6.	Radyoterapi	46
2.10.7.	Moleküler hedefli ajanlar	46
2.10.8.	Mide kanserinde tedavi algoritmaları.....	47
2.11.	Prognostik faktörler	49
2.12.	Tümör Tomurcuklanması	51
2.12.1.	Tümör tomurcuklanmasının tanımı, patogenezi ve tarihçesi	51
2.12.2.	Tümör tomurcuklanmasının değerlendirilmesi	52
2.12.3.	Mide kanserinde tümör tomurcuklanması.....	53
3.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	55
3.1.	Çalışma Grubunun Özellikleri.....	55
3.2.	Histopatolojik Değerlendirme	56
3.3.	Etik Kurul Onayı ve Bütçe Desteği	58
3.4.	İstatistiksel Analiz Yöntemleri.....	58
4.	BULGULAR.....	59
4.1.	Demografik, Klinik ve Histopatolojik Bulgular	59
4.2.	Tümör Tomurcuklanması ile Demografik ve Klinikopatolojik Parametrelerin İlişkisi.....	62
4.3.	Sağkalım Analizleri	69
5.	TARTIŞMA	74
6.	SONUÇ.....	78
7.	KAYNAKÇA.....	79
8.	EKLER.....	91
8.1.	EK-1: Etik kurul kararına ilişkin belgeler	91

TABLO LİSTESİ

Tablo 2-1: Mide adenokarsinomu sınıflaması

Tablo 2-2: Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC: American Joint Committee on Cancer) TNM sınıflaması ve mide kanseri evreleri-2017

Tablo 2-3: Birinci basamak sistemik tedavide kullanılan kemoterapi rejimleri

Tablo 2-4: Birinci basamak tedaviye yanıt vermeyen hastalarda tedavi

Tablo 2-5: ECOG performans skorlaması

Tablo 4-1: Hastaların demografik özellikleri

Tablo 4-2: Histopatolojik karakteristikler

Tablo 4-3: Hastaların klinik özellikleri

Tablo 4-4: Demografik veriler ve tümör tomurcuklanması

Tablo 4-5: Patolojik parametreler ve tümör tomurcuklanması

Tablo 4-6: Klinik parametreler ve tümör tomurcuklanması

Tablo 4-7: Nüks ve tümör tomurcuklanması

Tablo 4-8: Hastaların hayatta kalma durumları ve takip süreleri ile tümör tomurcuklanması

Tablo 4-9: Tek değişkenli ve çok değişkenli modellerde sağkalım analizleri

ŞEKİL ve GRAFİK LİSTESİ

Şekil 2-1: Midenin Anatomik Bölümleri

Şekil 2-2: Midenin Arteriyel Kanlanması

Şekil 2-3: Midenin Lenfatik Drenajı

Şekil 2-4: Japon Mide Kanseri Cemiyeti'ne Göre Erken Evre Mide Kanserinin Makroskopik Sınıflandırması

Şekil 2-5: İleri Evre Mide Kanserlerinde Borrmann Sınıflandırması

Şekil 2-6: Mide Duvarının Katmanları

Şekil 3-1: İnvazif Tümör Yüzeyinde Düşük Düzey Tümör Tomurcuklanması

Şekil 3-2: İnvazif Tümör Yüzeyinde Yüksek Düzey Tümör Tomurcuklanması

Grafik 4-1: Tümör boyutu ve tümör tomurcuklanması arasındaki ilişki

Grafik 4-2: Tümör grade'i ile tümör tomurcuklanması arasındaki ilişki

Grafik 4-3: T evresi ile tümör tomurcuklanması arasındaki ilişki

Grafik 4-4: N evresi ile tümör tomurcuklanması arasındaki ilişki

Grafik 4-5: Perinöral invazyon ile tümör tomurcuklanması arasındaki ilişki

Grafik 4-6: Adjuvan radyoterapi ile tümör tomurcuklanması arasındaki ilişki

Grafik 4-7: Yüksek ve düşük tomurcuklanan gruplar arasında kümülatif sağkalım analizi

Grafik 4-8: Nüks eden hastalarda tomurcuklanma grupları arasında kümülatif sağkalım analizi

Grafik 4-9: Yüksek ve düşük tomurcuklanan gruplar arasında öngörülen hastalısız sağkalım süreleri

KISALTMALAR

AJCC: Amerikan Kanser Ortak Komitesi

APC: Antijen sunucu hücre

CEA: Karsinoembriyojenik antijenin

CTLA-4: sitotoksik T-lenfosit antijeni 4

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EBV: Epstein barr virüs

ECF: Epirubisin, Sisplatin, 5-fluorourasil

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

EMT: Epitelyal -mezenkimal transizyon

ESD/ EMR: Endoskopik Submukozal Diseksiyon/ Endoskopik Mukozal Rezeksiyon

EUS: Endosonografik ultrasonografi

FAP: Familyal adenomatöz polipozis

FIGC: Ailesel intestinal gastrik kanserler

FLOT: Doseksel, Florourasil, Lökovorin ve Oksaliplatin

GAPPS: Gastrik adenokarsinom proksimal polipozis sendromu

IL-1 β : İnterlökin-1 β

IL-1RN: İnterlökin-1RN

JSCCR: Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum

NCCN: Amerikan Ulusal Gelişmiş Kanser Ağı

PD-1: Programlanmış hücre ölüm proteini 1

PDL-1: Programlanmış ölüm ligandı 1

TNF- α : Tümör nekroz faktörü alfa

TT: Tümör tomurcuklanması

UICC: Uluslararası Kanser Kontrol Birliği

MİDE ADENOKARSİNOMLARINDA TÜMÖR TOMURCUKLANMASININ PROGNOZ İLE İLİŞKİSİ

ÖZET

Giriş ve Amaç: Mide kanseri, tanı ve tedavi olanaklarındaki gelişmelere rağmen maligniteye bağlı ölüm nedenleri arasında üçüncü sırada yer almaktadır. İnvazyon ve metastaza zemin oluşturduğu düşünülen tümör tomurcuklanmasının, birçok solid malignitede olumsuz bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda, mide kanseri hastalarında klinikopatolojik özellikler ile tümör tomurcuklanması arasındaki ilişki ve tomurcuklanma düzeyinin prognoza olan etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntem: Retrospektif olarak yapılan çalışmamıza, mide adenokarsinom tanılı toplam 104 hasta dahil edildi. Tanı anında metastatik olan veya histolojik olarak diffüz tip adenokarsinom olan hastalar dışlandı. Hematoksilen&Eozin ile boyalı preparatlar, ışık mikroskopisi altında tümör tomurcuklanması açısından değerlendirildi. Hastalar tomurcuklanma derecesine göre yüksek (≥ 10 tomurcuk) ve düşük (< 10 tomurcuk) tomurcuklanma düzeyi olarak 2 gruba ayrıldı. Hastalar sağkalım ve nüks açısından değerlendirildi ve tümör tomurcuklanma derecesiyle ilişkisi araştırıldı.

Bulgular: Hastaların 62'sinde düşük, 42'sinde yüksek tomurcuklanma düzeyi görüldü. İlk tanı anından son takibe kadar olan ortalama süre, düşük tomurcuklanma düzeyi olan grupta (27 ay), yüksek tomurcuklanma düzeyi olan gruptan (17 ay) anlamlı olarak daha uzundu ($p < 0.05$). Tümörün T evresi, N evresi, grade'i ve boyutu arttıkça yüksek tomurcuklanma oranı anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p < 0.05$). Perinöral invazyon oranı, yüksek tomurcuklanma düzeyi olan grupta düşük tomurcuklanan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p < 0.05$). Yapılan tek değişkenli analizde yüksek tümör tomurcuklanması, 60 yaş üzeri tanı yaşı, düşük BMI, yüksek N evresi, lenfovasküler invazyon varlığı ve nüksün sağkalım süresi üzerine

anlamli etkisi gözlenmiştir ($p < 0.05$). Çok değişkenli Cox regresyon analizinde, mortaliteyi predikte eden bağımsız risk faktörü olarak yüksek tomurcuklanma düzeyinin, 60 yaş üzeri tanı yaşının, lenfovasküler invazyon varlığının ve nüksün sağkalım süresi üzerine olumsuz etkisi gözlenmiştir ($p < 0.05$).

Sonuç: Çalışmamız mide kanserinde tomurcuklanma düzeyinin olumsuz bir prognostik faktör olduğunu destekler niteliktedir. Yapılacak daha kapsamlı çalışmalar, tedavi kararı ve prognozu öngörmeye yol gösterici olabilir.

Anahtar kelimeler; mide adenokarsinomu, tümör tomurcuklanması, prognoz



THE PROGNOSTIC VALUE OF TUMOR BUDDING IN GASTRIC ADENOCARCINOMAS

SUMMARY

Introduction and Aim: Despite advances in diagnosis and treatment modalities, gastric cancer is still the third most common cause of death from malignancies. Tumor budding, which is thought to form a basis for invasion and metastasis lately gains value as a negative prognostic factor in many solid malignancies. In our study, we aimed to evaluate the relationship between the clinicopathological characteristics of the patients and tumor budding, and the effect of budding level on prognosis.

Methods: In this retrospective study, excluding patients who were metastatic at the time of diagnosis or histologically diffuse type adenocarcinoma, a total of 104 patients with gastric adenocarcinoma were included. Hematoxylin & Eosin stained slides were evaluated under light microscopy in terms of tumor budding. The patients were divided into two groups according to the budding level as high (≥ 10 buds) and low (< 10 buds). The patients were evaluated in terms of survival and recurrence during their follow-up period and the relation with the level of tumor budding was investigated.

Results: 62 of the patients had low level of budding and 42 of them had high level of budding. The mean time from the first diagnosis to the last follow-up was significantly longer ($p < 0.05$) in the low budding level group (27 months) than the high budding level group (17 months). As the T stage, N stage, grade and size of the tumor increased, the proportion of patients with high budding was found significantly higher ($p < 0.05$). Perineural invasion rate was found significantly higher in the high budding level group compared to the low budding level group ($p < 0.05$). In the univariate analysis, a significant effect on survival time of high tumor budding, diagnosis over the age of 60, low BMI, high N stage, presence of lymphovascular invasion and

recurrence was observed. In the multivariate analysis with Cox proportional hazards regression, the negative effect of high budding level, age at diagnosis above the age of 60, presence of lymphovascular invasion and recurrence on survival time were observed as independent risk factors predicting mortality.

Conclusion: Our study supports that the budding level is a negative prognostic factor in gastric cancer. More comprehensive studies can be a guide in treatment decision and estimating prognosis.

Keywords; gastric adenocarcinoma, tumor budding, prognosis



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Mide kanseri dünyada görülen en yaygın beşinci malignite olup, tüm maligniteye bağlı ölüm nedenleri arasında üçüncü sırada yer almaktadır. Çoğunlukla 5. ve 7. dekadlar arasında görülmekte ve vakaların %70'i gelişmekte olan ülkelerde ortaya çıkmaktadır (1).

Mide kanserinde mortaliteyi azaltmanın yolu, hastalığı erken dönemde teşhis ve tedavi etmekten geçmektedir. Japonya gibi sıkı tarama programı olan ülkelerde hastaların büyük bir çoğunluğu erken evrede yakalanmaktayken aktif bir tarama programı olmayan batı ülkelerinde bu oran oldukça düşüktür. Hastalar genellikle müphem yakınmalar olan dispepsi veya spesifik olmayan karın ağrısı ile başvurmakta ya da yapılan endoskopilerle insidental olarak tanı almaktadır. Bu nedenle de çoğu olgu ileri evrede başvurmakta ve hastalığın prognozu %30'un altında beş yıllık sağkalım ile kötü olmaktadır. Erken evre mide kanserlerinde cerrahi tekniklerin gelişmesinin yanı sıra radyoterapi ve kemoterapi uygulamalarındaki gelişmeler ile 5 yıllık sağkalım oranları %95'in üzerine çıkmıştır (2).

Cerrahi sonrası kişiselleştirilmiş tedavilerden faydalanabilecek hastaları doğru değerlendirebilmek ve hastaların klinik yönetimini kolaylaştırmak için TNM evrelemesinin yanında yeni yol gösterici klinik ve patolojik belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır (3).

İnvazyon ve metastaz için zemin oluşturduğu düşünülen tümör tomurcuklanması (TT), tümörün invazif yüzeyinde tekli malign hücrelerin veya tümör stromasındaki tümör tomurcuğu olarak adlandırılan, 2-4 hücreden oluşan, farklılaşmamış malign hücre kümelerinin varlığı olarak tanımlanmaktadır. İnvazyon sürecindeki bilinen önemli bir adım, hücreler arası bağlantıların kaybolması ve stromal invazyondur. Bu nedenle, epitelyal hücrelerin membranöz E-kadherin ve β -catenin ekspresyonunun kaybı ile aralarındaki adezyon bağlantılarının ortadan kalktığı

epitelyal-mezenkimal transizyon ile tümör tomurcuklanması arasında yakın bir ilişki olduğu düşünülmektedir (4).

Tümör tomurcuklanması, ilk defa Japon tıbbi literatüründe Imai tarafından 1949 yılında tanımlanmıştır (5). Takip eden yıllarda, tümör tomurcuklanmasının meme, mide, kolon, rektum ve serviks gibi birçok solid malignitede prognoz ile ilişkilendirildiği çalışmalar yapılmıştır. 1989 yılında Morodomi ve ark. tarafından rektal kanserlerde lenfatik invazyon ve lenf nodu metastaz riskini arttırdığı tespit edilmiş, ardından kolorektal kanserlerde rekürrens ve uzak metastaz ile ilişkilendirilmiştir (6, 7). Günümüzde, kolorektal kanserlerde yüksek tümör tomurcuklanması kötü prognozun iyi bilinen bir belirteci olarak kabul edilmiş ve rutin değerlendirmeye alınması önerilmiştir (8). Uluslararası Kanser Kontrol Birliği (UICC-The Union for International Cancer Control), tümör tomurcuklanmasını kolon ve rektum karsinomlarında ek bir bağımsız prognostik faktör olarak tanımlamış, özellikle T1 tümörlerde metastaz ve lenf nodu invazyonu riski açısından rutin bir belirteç olarak kullanılmaya başlanmadan önce en uygun değerlendirme yöntemi açısından çalışmaların gerekliliği üzerinde durmuştur (9).

Mide kanserinde tümör tomurcuklanmasının prognostik değeri iyi bilinmemektedir. Bu konuda yapılan çalışmalar sınırlı sayıdadır. Tümör tomurcuklanmasının mide kanserindeki prognostik değerinin kanıtlanması, hastaların tedavi rejimlerinin belirlenmesinde ve dolayısıyla yaşam kaliteleri ve sağkalımları üzerinde büyük yarar sağlayacaktır.

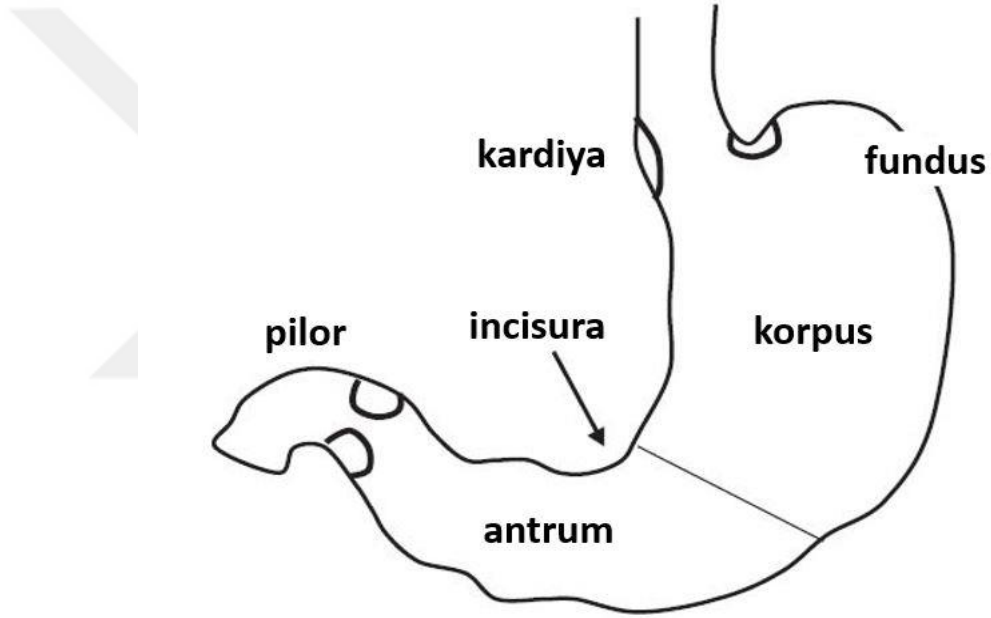
Ayrıca mide kanserinde tümör tomurcuklanmasının rutinde standart prognostik bir belirteç olarak kullanılabilir hale gelmesi için tanımlamadaki ve değerlendirme yöntemindeki değişkenliğin netleştirilmesine yönelik daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir (10).

Çalışmamızda, mide kanserinde tümör tomurcuklanmasının prognoz ve bilinen patolojik parametreler ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mide Anatomisi

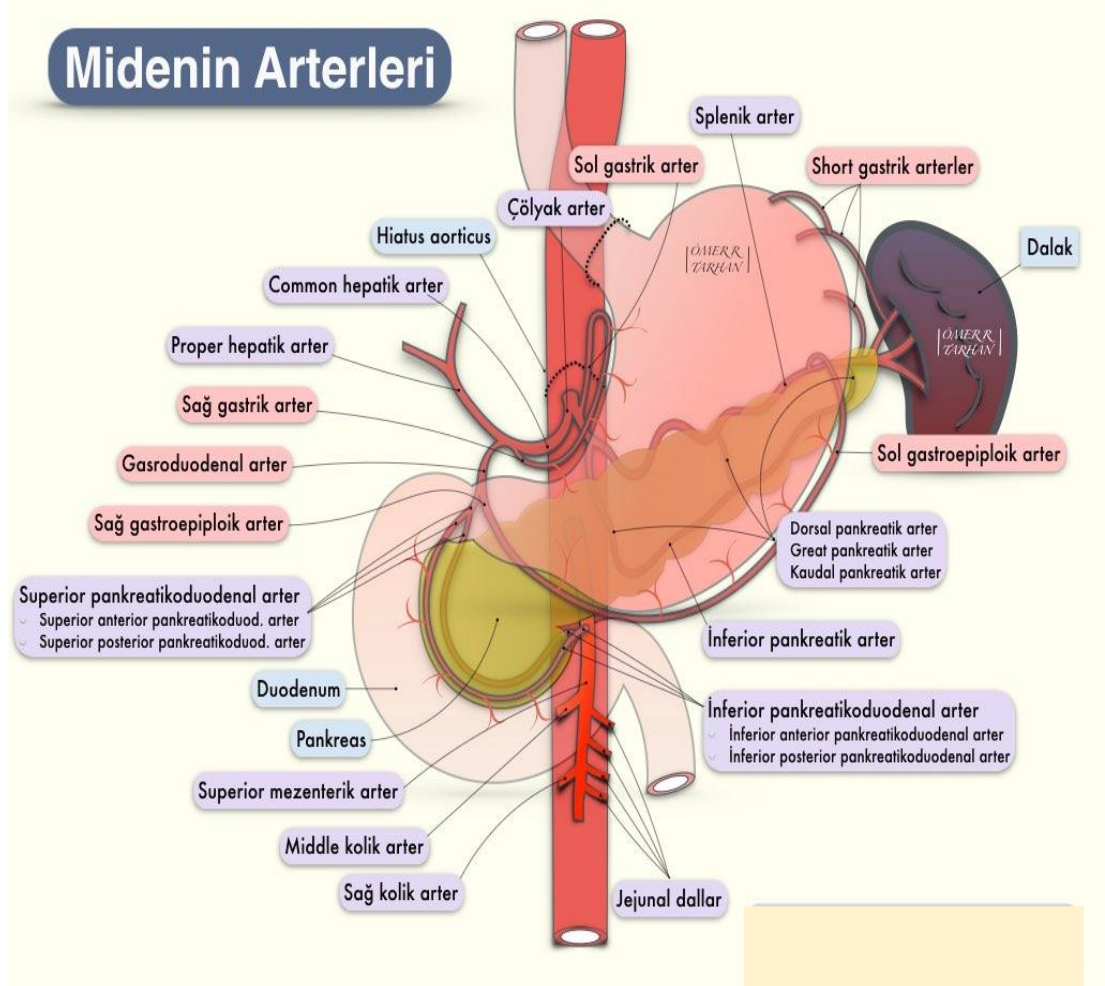
Mide; kardiya ve gastroözofageal bileşke, fundus, korpus, antrum ile pilor olmak üzere beş bölümden oluşmaktadır. Korpus ve antrumun kesişim noktasında küçük kurvatur üzerindeki incisura angularis bulunur.



Şekil 2-1: Midenin Anatomik Bölümleri (12).

Midenin anatomik ilişkileri: Gastroözefageal bileşke diafragma ve krusları ile komşudur. Fundus ve proksimal korpus lateralinde dalak bulunur. Mide posteromedialinde abdominal aort ile, mide antrumunun arkasında ise pankreas başı ile komşudur. Transvers kolon büyük kurvatur ile ilişkilidir. Safra kesesi superiorıda pilor ve duodenal bulbusla ilişkilidir. Omentum majör midenin büyük kurvaturuna, omentum minör ise küçük kurvatura asılıdır. (11)

Midenin arteriyel kanlanması: Midenin arterleri 5 majör gruptan oluşur. Bunlar çölyak trunkusunun bir kolu olan ve küçük kurvaturun baş kısmına gelen sol gastrik arter, ana hepatik arterin dalı olan ve küçük kurvaturun kaudal kısmında sonlanan sağ gastrik arter, gastroduodenal arterin bir dalı olan ve antrum ile alt korpusta sonlanan sağ gastroepiploik arter, splenik arterin bir dalı olan ve üst korpusta sonlanan sol gastroepiploik arter, splenik hilumdan ve böylece dalak arterinden fundus ile korpusun baş kısmına geçen bir dizi kısa gastrik arterlerden oluşur (11).



Şekil 2-2: Midenin Arteriyel Kanlanması(12).

Midenin venöz drenajı: Sağ gastrik ven, sol gastrik ven, sağ gastroepiploik ven, sol gastroepiploik ven ve kısa gastrik venler olmak üzere midenin venleri arterleri ile aynı isimleri taşımaktadır ve aynı bölgelerin venöz dönüşünü alarak vena portaya boşalmaktadır.

Midenin lenfatik drenajı: Japon Gastrik Kanser Birliği tarafınca en son 2011 yılında yayınlamış olan gastrik kanser çalışmasında bölgesel lenf nodları tanımlanmıştır. Bu lenf nodları buldukları bölgenin arterlerine yakın seyrederek.

Bu tanımlamaya göre perigastrik alanda; kardiyanın sağ ve solunda parakardiyal 1. ve 2. lenf nodu istasyonları, küçük kurvatur ve büyük kurvaturda 3. ve 4. lenf nodu istasyonları, suprapiloric ve infrapiloric 5. ve 6. lenf istasyonları bulunur.

İkinci sırada damar yapılarını saran lenf nodu grupları sağ gastrik, ana hepatik, çölyak ve splenik arterlerle seyreden sırasıyla 7,8,9 ve 11. istasyon lenf nodları bulunur.

İkinci veya üçüncü veya M lenf nodları olarak tanımlanan grupta sırasıyla splenik hilum, hepatoduodenal ligament, retropankreatik, süperior mezenterik ven ve arter, orta kolik 10,12,13,14 ve 15. lenf nodu istasyonları bulunur. 16. Lenf nodu istasyonu aortik hiatus, orta, kaudal ve para-aortik olmak üzere 4 gruptan oluşur. 17 ve 18. istasyonları peripankreatik lenf nodları 19. ve 20. İstasyonları sırasıyla infradiafragmatik ve paraözafajial lenf nodları oluşturur. 110,111 ve 112 numaralı istasyonlar alt torakal lenf nodlarını temsil etmektedir (13).

2.2. Epidemiyoloji

Son yüzyılda insidansındaki düzenli düşüşe rağmen mide kanseri dünyadaki en yaygın beşinci malignite olup, tüm maligniteye bağlı ölüm nedenleri arasında üçüncü sırada yer almaktadır (1). Dünya üzerinde her yıl yaklaşık 990.000 kişiye mide kanseri teşhisi konulmakta ve yaklaşık 738.000'i bu hastalığa bağlı olarak ölmektedir (14).

Yeni ortaya çıkan vakaların büyük bir çoğunluğu gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir. Yüksek riskli bölgeler Doğu Asya, Doğu Avrupa, Orta ve Güney Amerika iken; düşük riskli bölgeler Güney Asya, Kuzey ve Doğu Afrika, Kuzey Amerika, Avustralya ve Yeni Zelanda'dır. En yüksek ve en düşük riskli populasyonlar arasında 15-20 kat risk farkı bulunmaktadır. Mide karsinomu insidansı erkeklerde kadınlara göre iki kat daha yüksektir (14). Mide kanserlerinin %80'i sporadiktir ve çoğunlukla riskli bölgelerde yaşayan çevresel faktörlere maruz kalmış ileri yaş erkeklerde görülmektedir (15).

Non-kardiya mide karsinomu dünya genelinde en sık görülen lokasyon olup, kardiya lokasyonlu karsinomlar dünya genelinde homojen dağılımdadır. Fundus ve pilor karsinomları çoğunlukla Kore, Japonya gibi mide karsinom insidansının daha yüksek olduğu bölgelerde yaygınlık göstermektedir. Dünya genelinde midede yerleşim olarak fundus, korpus ve distal bölge adenokarsinom insidanslarında azalma gözlenirken kardiya ve özafagogastrik bileşke yerleşimli adenokarsinomların insidansında son 20 yılda Avrupa ve Kuzey Amerika'da artış gözlenmektedir (16). Çalışmalarda 40 yaş altı genç yaş grubunda non-kardiya lezyonların öncüsü olarak görülen atrofik gastrit ile ilişkilendirilmiş premalign lezyonlar ve non-kardiya mide kanserinin görülme sıklığında artış bildirilmiştir (17). Mide kanserlerinin görülme sıklığındaki düşüş trendi daha sağlıklı diyet eğilim, gıda muhafaza yöntemlerinde iyileşme, buzdolabı kullanımındaki artış ve Helicobacter pylori eradikasyon çalışmalarındaki yaygınlaşma ile ilişkilendirilmiştir (16).

%60-80 oranında rezektabl olan mide kanserinde 5 yıllık sağkalım %8-26 olmakla birlikte, tarama ve takip programlarının gelişmiş olduğu Japonya'da %52'ye varabilmektedir (18).

Türkiye’de mide kanseri insidans olarak dünyada olduğu gibi erkeklerde kadınlara göre yaklaşık iki kat sıklıkta görülmekte olup erkeklerde 9,6/100.000, kadınlarda 5,7/100.000'dir. Ülkemizde insidansın dördüncü dekattan sonra artarak yedinci dekatta en üst düzeylere ulaştığı, ortalama tanı yaşının 56 olduğu görülmektedir. Türkiye’de gastrointestinal kanserler arasında ilk sırada yer almakta olup, erkeklerde akciğer kanserinden sonra ikinci, kadınlarda ise akciğer ve meme kanserinden sonra üçüncü en sık kansere bağlı ölüm sebebidir (19).

Türkiye’de mide kanseri için kanser tarama programının yaygın ve efektif olmaması nedeniyle hastalar sıklıkla sağlık kuruluşuna ileri evrede başvurmakta ve tanı almaktadır. İleri evre mide kanseri görülme oranının %58 ile oldukça yüksek olduğu görülmektedir (20).

Ülkemizde bölgeler arası etiyolojik ve epidemiyolojik farklılıklar bulunmakta; vakalarda başlıca etkenin çevresel ve diyetsel faktörler olduğu düşünülmektedir (19). Demirel ve arkadaşlarının yapmış olduğu vaka kontrol çalışmasında vaka grubunda daha fazla tuz tüketilirken daha az taze meyve, sarı-yeşil sebzeler ve et tüketimi olduğu belirtilmiştir. Yine vaka grubundaki kişilerin ağız ve diş sağlığının daha kötü olduğu, yiyecekleri soğuk ortamda saklamaya daha az dikkat ettikleri ve tüm bu faktörlerin düşük sosyoekonomik düzeyle ilişkili olduğu ifade edilmiştir (21).

2.3. Etiyoloji, risk faktörleri ve korunma

Mide kanserleri genetik ve çevresel faktörlerin ortak katkısı neticesinde ortaya çıkmaktadır; oluşumu çok aşamalı ve faktörlü bir süreçtir.

2.3.1. Çevresel faktörler

2.3.1.1. Diyetsel faktörler

Yapılan çalışmalarda özellikle de intestinal tip adenokarsinom üzerinde diyetin önemli bir etkiye sahip olduğu kanıtlanmıştır. Sağlıklı beslenme alışkanlıkları, yani taze meyve ve sebze ağırlıklı beslenme, tuzdan korunmuş gıdaların tüketiminin mide kanserinden koruyucu olduğu bilinmektedir. Sigara ve alkol tüketiminin azaltılması, sağlıklı vücut kitle indeksine sahip olmak düşük mide kanseri riski ile ilişkilidir (22).

Taze sebze ve meyve tüketimi

Özellikle yeşil ve sarı renkli olan meyve ve sebzelerin tüketiminin karotenoid C ve E vitaminleri açısından zengin olması dolayısıyla riski azalttığı yönünde çalışmalar mevcuttur. Beta karoten başta olmak üzere antioksidan özelliği olan C vitamini, E vitamini ve folik asit içeriği bakımından zengin bu gıdaların önceden oluşmuş nitrozamidleri nötralize ederek etki gösterdiği ve bu şekilde tümör gelişimini önlediği tahmin edilmektedir (23). Yapılan bir vaka kontrol ve meta analizde taze meyve ve sebze tüketiminin midede kardiya ya da non-kardiya lokalizasyonu veya histolojik olarak intestinal diffüz tip farketmeksizin mide kanseri riskinde azalma gözlenmiştir (24).

Tuz, salamura gıda ve yağ tüketimi

Yüksek miktarda tuz, tuzlanmış et, sebze ve salamura gıdaların tüketimini mide kanseri ile ilişkilendiren çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Japonya'da yapılan prospektif bir kohort çalışmada günlük diyetinde tuz tüketimi 10 gramın üzerinde olanların 10 gram altı tüketimi olanlara göre yaklaşık iki kat daha fazla risk taşıdığı bulunmuştur. Ayrıca yüksek oranda tuz ve salamura gıda tüketimi midenin distal tümörleriyle de ilişkilendirilmiştir (25). Yüksek tuzlu diyetin, fareler üzerinde yapılan iki ayrı çalışmada H. pylori kolonizasyonunu artırarak gastriti şiddetlendirdiği ve H. pylori ilişkili karsinogenezi güçlendirebileceği gösterilmiştir (26, 27). Yapılan bir meta analizde salamura yapılan sebze tüketiminde potansiyel olarak %50 daha yüksek bir mide karsinomu riski olduğu ifade edilmiştir. Geleneksel yöntemlerle fermente edilen bu gıdalarda potansiyel olarak N-nitroso bileşikleri ve mikotoksinler gibi kanserojen bileşikler bulunmaktadır (28).

Mide kanseri insidansındaki genel düşüşte tuzlama yöntemi ile geleneksel gıda korumasına gereksinimi azaltan buzdolabı, dondurucu gibi soğutma sistemlerinin kullanımının da kısmen etkili olduğu düşünülmektedir.

Tütsülenmiş gıda tüketimi

Distal mide karsinomlarının işlenmiş et tüketimi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Ortalama bir porsiyonun yarısı kadar olan 30 gram salamura et tüketimi artışında mide kanserinde muhtemelen N-nitroso bileşiğinden dolayı kohort çalışmalarda %15, vaka kontrol çalışmalarında %38 risk artışı gözlenmiştir (29).

2.3.1.2. Enfeksiyöz faktörler

Helicobacter pylori enfeksiyonu

Helicobacter pylori (H. pylori) dünya çapında insan nüfusunun %50'sinin mide mukozasında kolonize olan mikroaerofil gram negatif bir bakteri olup 1994 yılında DSÖ tarafından sınıf 1 karsinojen olarak tanımlanmıştır. H. pylori patojenitesi ile ilişkili faktörler cagA ve vacA gibi virülans faktörlerini içermektedir. CagA pozitifliğinde güçlü inflamatuvar yanıt oluşur dolayısıyla gastrit ve mukozal atrofiye zemin oluşur. Ayrıca cagA pozitifliğinde protein kinaz yolakları da aktive olur. VacA pozitifliği ise epitel bariyerini bozarak ve T hücrelerini aktive ederek H.pylori'nin uzun süre mukozada kalmasını sağlar (30). H. pylori prevalansı gelişmiş ülkelerde %30, gelişmekte olan ülkelerde %90 ülkemizde ise %50-%70 seviyesindedir. Bulaş yolu tam olarak netleştirilmemekle beraber insandan insana fekal oral veya oral oral yoldan bulaştığı düşünülmektedir (31).

Yapılan bir uzun dönem takip çalışmasında H.pylori eradikasyonu yapılan atrofik gastrit tanılı hastalarda eradikasyon sonrası takipte ilk yılın sonunda hastaların %21'inde atrofik gastrit tamamen düzelmiştir. Mide kanseri multifaktöryel bir etiyolojik zeminde geliştiğinden ve H.pylori tek başına yeterli bir mide kanseri sebebi olarak kabul edilmediğinden ancak yüksek riskli toplumlarda tarama programları önerilmektedir (32).

Non-kardiya mide karsinomlarının büyük çoğunluğunun etyolojisinde H. pylori ile enfekte mukoza bulunmaktadır. Erken evrede tespit edilip rezeke edildikten sonra metakron mide kanseri gelişmesini önlemek için proflaktik olarak H.pylori eradikasyonu yapılması önerilmektedir (33). H. pylori enfeksiyonu sonrası mide karsinomu gelişimi Correa'nın hipotezine göre, kronik aktif pangastrit veya korpus predominant gastrit nedeniyle atrofik gastrit gelişimi ile başlar. Atrofik gastrit normal mukozanın intestinal metaplaziye değişimine sebebiyet verir. İntestinal metaplaziyi takip eden displazi ve malign transformasyona dönüşüm şeklinde gelişen çok aşamalı bir süreç olarak devam eder. H. pylori eradikasyonunun zemininde intestinal metaplazi ve displazi görülen 55 yaş üzerindeki mide kanseri insidansında ve mortalitesinde azalma sağladığı görülmüştür. (34).

Epstein barr virus (EBV) enfeksiyonu

EBV herpes virüs ailesinden olup çift sarmal DNA içeren hücrede latent kalabilen bir virüstür. Dünya nüfusunun %90'ı yetişkinlik çağından önce EBV ile karşılaşmıştır. Latent enfekte hücrelerin monoklonal çoğalması ile malignite ortaya çıkar. Mide karsinomlarının yaklaşık %10'unun EBV enfeksiyonu ile ilişkili olduğu tahmin edilmektedir. Daha çok erkeklerde ve proksimal mide tutulumu ile prezente olur (35).

2.3.1.3. Sigara

Tüm mide kanseri vakalarının yaklaşık %10'u sigara ile ilişkilendirilmiştir. Toplum kökenli çalışmalarda sigara ile premalign lezyonların şiddeti arasında ilişki bulunmuş olup, displazi oranı içilen sigara sayısı ve süresi ile artış göstermiştir. Sigara içmenin artan mide kanseri riski ile ilişkili bulunduğu bir çalışmada geçmişte sigara kullananlarda 1,2 ve aktif sigara içenlerde rölatif risk oranı 1,6 olarak hesaplanmıştır (36).

2.3.1.4. Alkol

Ağır alkol alımı ile özellikle non-kardiya mide kanseri arasında ilişki gösterilmiştir (37).

2.3.2. Genetik faktörler

2.3.2.1. Genetik polimorfizmler

DNA onarımı, tümör supresyonu, inflamatuvar mekanizmalar üzerinden etkinlik gösteren tek nükleotid veya çoklu genetik polimorfizmlerin mide kanserinde risk faktörleri olduğu bilinmektedir (38).

İnterlökin-1 β (IL-1 β) ve interlökin-1RN (IL-1RN)

IL-1 β immun yanıtı düzenleyen güçlü bir proinflamatuvar olmasının yanı sıra mide asit salgısını baskıyan bir sitokindir. Bir çok enfeksiyonda proinflamatuvar sitokin salınımı immün sistemden beklenen olumlu yanıt olsa da H.pylori enfeksiyonunda bu durum mukoza hasarında artış ile ilişkilendirilmiştir. IL-1RN kronik enflamasyon ve otoimmün mekanizmalarda görülmekle beraber IL-1 β salınımının artmasında rol

oynar. Ayrıca gastrik kanser riskinin IL-1 β -511T, IL-1 β -3IT ve IL-1RN genotipleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (39).

Tümör nekroz faktörü alfa (TNF-*a*)

TNF-*a* H. pylori enfeksiyonunda ekspresyonu artan proinflamatuvar bir asit baskılayıcı sitokindir. H. pylori enfeksiyonunun erken evresinde upregülasyona uğrayarak diğer sitokinlerin de proinflamatuvar etkisini artırır. TNFA-308A polimorfizmi kardiyaya dışı mide kanserleriyle ilişkilendirilmiştir. Yapılan bir meta-analizde de TNFA-308A ve TNFA-857T alellerinin mide kanseri vakaları için artmış risk oluşturduğundan bahsedilmektedir (40).

2.3.2.2. Genetik predispozisyon ve herediter sendromlar

Herediter mide karsinomları %1-3 oranında görülmektedir ve herediter diffüz gastrik kanser, midenin gastrik adenokarsinom proksimal polipozis sendromu (GAPPS) ve ailesel intestinal gastrik kanserler (FIGC) olmak üzere üç kalıtsal sendrom ön planda bilinmektedir.

Herediter diffüz gastrik kanser otozomal dominant geçişli agresif seyirli mide karsinomudur. Bir transmembran glikoprotein olan ve adhezyon/invazyona yardımcı olan epitelyal cadherin (CDH1)'de meydana gelen germline mutasyonu sonrası ekspresyonunda azalma ile ortaya çıktığı bilinmektedir. Klinik olarak tespit edilebilirliği ortalama 38 yaş olarak bildirilmiş ve klinik olarak tanı almış ailelerde CDH1 mutasyonu %30-40 arası görülmüştür (41). Birinci veya ikinci derece akrabalarından iki veya daha fazlasında en az biri 50 yaşından önce teşhis almak kaydıyla diffüz tip mide karsinomu vakası görülmesi veya yaştan bağımsız olarak, birinci veya ikinci derece akrabalarından üç veya daha fazlasında tanı konmuş diffüz tip mide karsinomu vakası görülmesi kriterlerinden en az birini taşıyan aileler, herediter diffüz gastrik kanser sendromuna sahip olarak tanımlanmaktadır (42). CDH1 mutasyonu olan kişilerde 20-30 yaş arası proflaktik gastrektomi önerilmektedir. Proflaktik gastrektomi ile mide karsinomu riski ortadan kalkar ancak komorbiditeler veya hastanın operasyonu reddetmesi durumunda endoskopik yakın izlem önerilmektedir (43).

Midenin gastrik adenokarsinom proksimal polipozis sendromu (GAPPS) oldukça nadir görülür. İlk olarak 2012'de tanımlanan ailesel geçişli bu sendromda

korpus ve fundus bölgelerinde sayıca 100'den fazla polip bulunur. GAPPS tanısı alan hastalarda APC geninin 1B promotör bölgesi mutasyon açısından değerlendirilmeli ve aileler yakın takibe alınmalıdır (44).

Bunun yanı sıra, Lynch sendromu (herediter non polipozis kolon kanseri), FAP (familial adenomatöz polipozis) sendromu, peutz-jeghers sendromu, li-fraumeni sendromu, BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları da mide kanseri ile ilişkili genetik risk faktörleri arasındadır.

2.3.3. Mide kanseri ile ilişkili diğer patolojik durumlar

Mide kanseri riskinde artışa neden olan diğer patolojik durumlar otoimmün gastrit, peptik ülser hastalığı, hipertrofik gastropatiler, gastrik güdük (opere mide), pernisiyöz anemi, kronik atrofik gastrit, intestinal metaplazi, displaziler, Menetrier hastalığı ve mide polipleri olarak sayılabilir.

2.4. Patogenez ve sınıflama

Mide kanserlerinin %95'i mide epitelinden gelişen adenokarsinom olarak gözlenmektedir. Adenoskuamöz, skuamöz ve andiferansiye tipler kalan %5'i oluşturmaktadır. Histolojik sınıflandırmada yaygın olarak Lauren ve DSÖ sınıflandırmaları kullanılmaktadır (45).

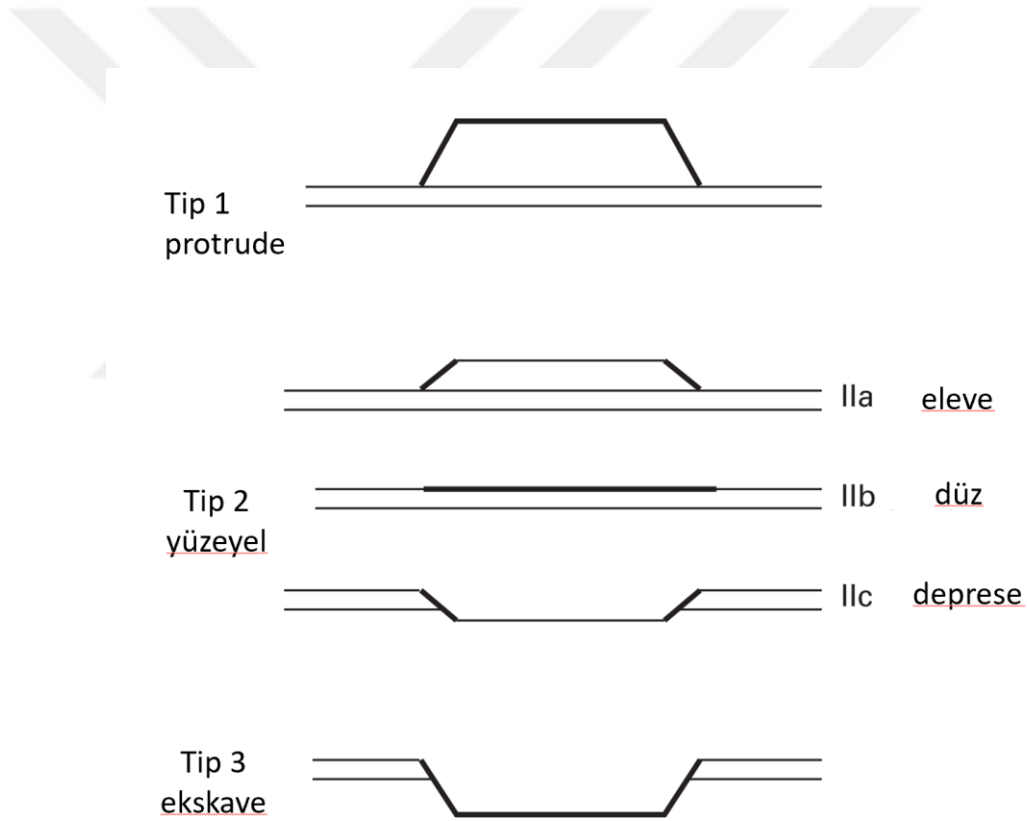
2.4.1. İnvazyon derinliğine göre sınıflama

2.4.1.1. Erken evre mide kanseri

Erken evre mide karsinomu tümör boyutu ve lenf nodu tutulumundan bağımsız olarak submukozaya kadar invaze edebilen ancak muskularis propria'ya ulaşmamış karsinom olarak tanımlanır. Japon Mide Kanseri Cemiyeti'ne göre erken evre mide karsinomları makroskopik olarak 3 sınıfta incelenir. Bu grupların hepsi T1N0M0 olarak kabul edilir. Bu sınıflandırmaya göre tip 1 protrüde, tip 2 yüzeysel (kendi içinde eleve, düz ve deprese olarak 3 gruba ayrılır) ve tip 3 ekskave tip olarak adlandırılmıştır. Boyut olarak erken evre mide karsinomları 0.5 cm ile 7 cm arasında bildirilmiştir. Metastaz riski çok düşüktür. Yüzde 90 üzeri 5 yıllık sağkalım ile iyi prognozludur. Multifokal olan erken mide karsinomları daha kötü prognozludur (46).

Erken evre mide kanserinin en yaygın görülen şekli histolojik olarak genellikle tübüler ve papiller yapıda olan iyi diferansiye formlardır. İntramukozal karsinom metastaz riski taşıdığı için karsinoma in situ, intramukozal karsinom ya da high grade displazinin ayırımının yapılması gerekmektedir. Histolojik olarak intramukozal lezyonun görünümü lamina propriada tek tümör hücreleri ve önemli ölçüde kaynaşmış olan farklı boyutlarda neoplastik bezlerdir (46).

Erken evre mide kanserlerinde rekürrens oranı oldukça düşük olup gastrektomi sonrası %1.3 ile %13.8 arası oranlar bildirilmiştir. İleri yaş, tümör boyutunun büyük olması ve birden fazla tümöral odak olması rekürrens için risk oluşturan faktörlerdir (47).

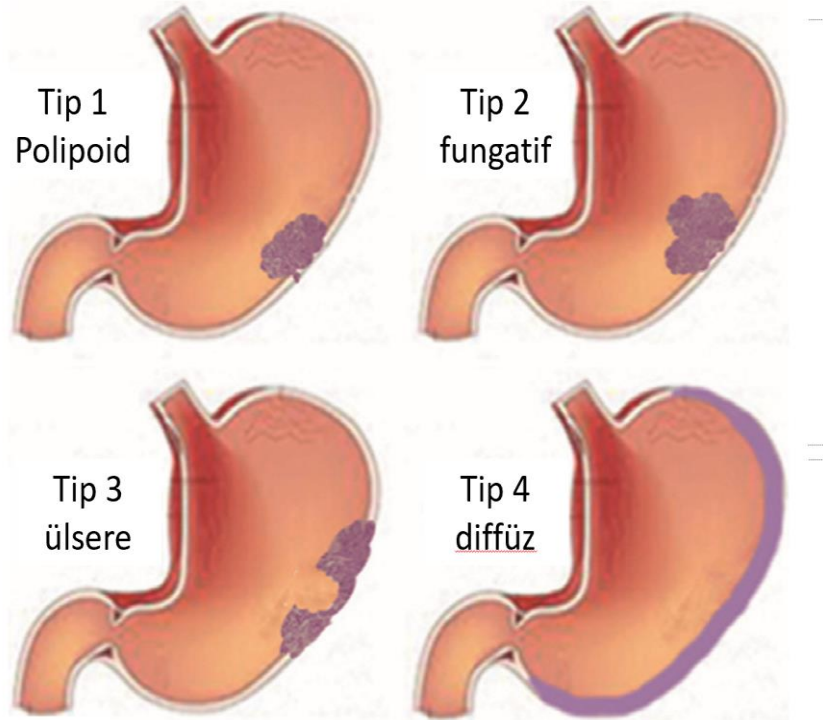


Şekil 2-4: Japon Mide Kanseri Cemiyeti'ne Göre Erken Evre Mide Kanserinin Makroskopik Sınıflandırması (48).

2.4.1.2. İleri evre mide kanseri

Erken evre mide kanserinin aksine, submukozayı aşmış invazyonuyla ileri evre mide karsinomları yaklaşık %20-30 olan 5 yıllık sağkalım oranı ile çok daha kötü bir prognoza sahiptir (49).

İleri evre mide karsinomları endoskopik görüntüleme Borrmann sınıflamasına göre; tip I polipoid, tip II fungatif, tip III ülser ve tip IV diffüz infiltratif (mide duvarının büyük çoğunluğunun tümör hücreleri ile infiltre edildiği, linitis plastica olarak da adlandırılan taşlı yüzük hücreli karsinom) olarak sınıflandırılmıştır. Erken ve ileri evre mide karsinomunun ayrımı, klinik olarak hastalığın prognozunda fayda sağladığı ve sağkalımını arttırdığı bilinen neoadjuvan tedavinin gerekliliği kararının alınması aşamasında önem teşkil etmektedir (46).



Şekil 2-5: İleri Evre Mide Kanserlerinde Borrmann Sınıflandırması (50).

2.4.2. Histolojik sınıflama

Histolojik olarak mide karsinomlarında makroskopik, mikroskopik özelliklerine veya lokalizasyonuna göre çeşitli sınıflandırmalar kullanılmaktadır.

2.4.2.1. Mikroskopik sınıflama (Lauren sınıflaması)

Lauren sınıflandırmasına göre gastrik karsinom intestinal tip ve diffüz tip adenokarsinomun oluşturduğu iki ana histolojik alt tip, bu iki tip karsinomun eşit oranda görüldüğü mikst tip ve nadir görülen indetermine alt tipten oluşur (51). Mikroskopik sınıflama olarak halen Lauren sınıflaması kullanılmaktadır (Tablo 2-1). İntestinal ve diffüz tip karsinom mikroskopik olarak oldukları gibi cinsiyet dağılımı, tanı yaşı ve diğer epidemiyolojik özellikler açısından da farklılıklar göstermektedir (52).

İntestinal tip adenokarsinom

Prognozu diffüz tipten daha iyi olan intestinal tip sıklıkla yaşlı popülasyonda ve erkeklerde rastlanır. Çoğunlukla antrum kökenli olmakla beraber H. pylori enfeksiyonu ve intestinal metaplazi ile ilişkili olarak görülür. Göç eden toplumlar üzerinde yapılan araştırmalarda ilk jenerasyon göçmenlerde risk oranının korunmasıyla beraber bu kişilerin çocuklarında daha az oranda risk görülmesi genetik predispozisyonun yanı sıra çevresel etmenlerin de yüksek rol aldığını göstermektedir (53).

Gastrik displazi intestinal tip mide karsinomunun öncü lezyonu olarak kabul edilmektedir. WHO tanımlamasına göre kesin olarak doku invazyonu olmaksızın neoplastik epitelin görülmesi displazi olarak kabul edilmekle beraber düşük dereceli veya yüksek dereceli olarak sınıflandırılır. Mukozal dokuda düz veya deprese olarak yer alır (54). Gastrik displazi prevalansı mide karsinomunun daha az görüldüğü Batı ülkelerinde %5 ile %3.74 arasında iken yüksek riskli bölgelerde %9 ile %20 arası değişiklik göstermektedir.

Displazi genellikle antrum bölgesinde endoskopilerde çoğunlukla insidental olarak tespit edilmektedir. Erkeklerde ve ortalama 60 yaş ve üzeri hastalarda daha sık görülmektedir. Gastrik displazinin tanınması ve derecesinin belirlenmesi malign transformasyon riskinin tahmininde önemlidir. Düşük dereceli displazilerin %19 ile

%50 oranında persiste ettiği ayrıca 48 ay süreli takipte %0-%23 arası malign dönüşüm gösterdiği gözlenmiştir. Yüksek dereceli displazide malign dönüşüm %60-85 oranında görülmekte olup erken tespiti ile erken rezeksiyon şansı yakalanır (54). Yapılan bir kohort çalışmada yüksek dereceli displazinin tespitinden sonraki ilk bir yıl içerisinde hastaların %25 oranda mide kanseri tanısı aldığı bildirilmiştir (55).

Gastrik displazili hastalarda %30 oranında senkronize olarak midenin diğer kısımlarında karsinom gelişme riski vardır. Endoskopik rezeksiyon sonrası metakron lezyonların önlenmesinde H.pylori eradikasyonun etkili olduğu gösterilmiş ve önerilmektedir (54).

Diffüz tip adenokarsinom

Diffüz tip mide karsinomu çoğunlukla fundus kökenli olup kadınlarda ve genç bireylerde görüldüğüne dair bulgular bulunmaktadır. A kan grubuyla da ilişkilendirilmiştir (53). Diffüz mide karsinomunun gelişimi için başlangıç hem sporadik hem ailesel tipte aynı olup hücre içi bağlantıları kuran anahtar yüzey proteini olan E-kadherin'in ekspresyonunun kaybıdır. Somatik veya germline bir mutasyon olduğunda E-kadherin genini kodlayan CDH1'in inaktivasyonu ile meydana gelir. Adezyon moleküllerinin kaybı tümör hücrelerinin bez veya tübül oluşturmadan çoğalmasını ve komşu yapıları invaze etmesini sağlar. Dolayısıyla bu hastalarda tümöral hızlı çoğalma, invazyon ve metastaz oranları daha yüksektir. Bu nedenle diffüz tip karsinom, hızlı progresyon ve kötü prognoz ile karakterizedir (56)

2.4.2.2. Dünya sağlık örgütü (DSÖ) sınıflaması

2010 DSÖ sınıflaması mide kanserlerini histolojik olarak sınıflandırmaktadır. Bu sınıflandırma tübüler, papiller, müsinöz ve zayıf koheziv ve nadir görülen histolojik varyantları içermektedir.

Tübüler adenokarsinom

Erken evrede mide karsinomlarında en sık görülen tip olup makroskopik olarak polipoid veya fungatif kitleler oluştururlar. Histolojik olarak intraluminal mukus içerir. Farklı çaplarda dallanmış, kaynaşmış tübüller görülmektedir.

Papiller adenokarsinom

Erken mide karsinomunda görülmekle beraber proksimal mide tutulumu ile ve sıklıkla lenf nodu tutulumu ve karaciğer metastazı ile ilişkilidir. Yaşlı popülasyonda daha sık görülür. Histolojik olarak iyi diferansiyedir ve merkezinde fibrovasküler koru olan epitelyal ekzofitik parmaksı çıkıntılar görülmektedir.

Müsinöz adenokarsinom

Mide kanserlerinin %10'unu oluşturan bu tipte tümörün %50'sinden fazlasını oluşturan ekstrasellüler müsinöz gölcükler görülmektedir. Müsinöz havuzlarda yüzen dağınık taşlı yüzük hücrelerini içeren glandüler yapılar ve düzensiz hücre kümeleri görülebilir.

Taşlı yüzük hücreli karsinom ve diğer zayıf koheziv karsinomlar

Az kohezif olan bu tipte tümörün %50'sinden fazlasını oluşturan intrasellüler müsinöz gölcükler bulunur. Taşlı yüzük hücreleri zayıf kohezif olup antropilrik bölgede serozal tutulum yaptığında daha çok lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı yapmaktadır.

Lamina propriada taşlı yüzük hücrelerinin morfolojik olarak saptanmasında sitokeratin gibi özel boyalar kullanılmaktadır. Benign karakterde olan pseudo taşlı yüzük hücrelerin ayrımında retikülin boyama kullanılmaktadır. Retikülin boyama ile pseudo taşlı yüzük hücreler boyanmazlar.

Bu dört ana histolojik alt tipe ek olarak, DSÖ sınıflaması diğer nadir görülen histolojik varyantları da içermektedir (Tablo 2-1) (46).

Tablo 2-1: Mide adenokarsinomu sınıflaması (46).

Lauren-1965	Dünya Sağlık Örgütü-2010
İntestinal tip	Papiller adenokarsinom Tübüler adenokarsinom Müsinöz adenokarsinom
Diffüz tip	Taşlı yüzük hücreli karsinom ve diğer varyantları Zayıf koheziv karsinom
Mikst tip	Mikst karsinom
Belirsiz tip	Adenoskuamöz karsinom Skvamöz hücreli karsinom Hepatoid adenokarsinom Lenfoid stromalı karsinom Koryokarsinom Karsinosarkom Parietal hücreli karsinom Malign rabdoid tümör Mukoepidermoid karsinom Paneth hücreli karsinom Undiferansiye karsinom Mikst adeno-nöroendokrin karsinom Endodermal sinüs tümörü Embriyonal karsinom Saf mide yolk sac tümörü Onkositik adenokarsinom

2.4.3. Makroskopik sınıflama (Bormann sınıflaması)

Mide kanserlerini makroskopik görünümüne göre ilk kez 1926 yılında sınıflandıran Bormann; polipoid, ülseratif, ülsero-infiltratif ve infiltratif olarak 4 tipe ayırmıştır (57).

2.4.4. Anatomik lokalizasyonuna göre sınıflama

Kardiya ve gastroözofageal bileşke (proksimal) yerleşimli mide kanserleri

Son yıllarda mide kardiya kanseri insidansında belirgin bir artış saptanmıştır. Vaka kontrol ve kohort çalışmalarda H. pylori'nin proksimal kanserlerde reflüyü azaltarak koruyucu olduğu yönünde sonuçlar elde edilmiştir. Erkeklerde 3 kat daha fazla görülmektedir. Barrett özefagusu, kronik reflü, alkol ve obezite proksimal yerleşimli kanserlerde risk faktörlerindedir.

Proksimal mide kanserleri çoğunlukla asemptomatiktir ancak kitle boyutu arttığında hastalar disfaji ile prezente olabilmektedir. Yu ve ark. proksimal mide kanserlerinin daha geç evrede tespit edilmesinde hastaların distal yerleşimli karsinomu olan hastalara göre daha az semptomatik olmaları nedeniyle endoskopik değerlendirmede fundus değerlendirmesinin daha az yapılmasına bağlı olabileceğini belirtmişlerdir. Asemptomatik seyretmesi nedeniyle ileri yaşta ortaya çıkar ve daha kötü prognozludur. Daha ileri TNM evresi ile prezente olurlar, tümör boyutu daha büyük ve lenf nodu metastazı oranı yüksektir (58, 59).

Korpus ve antrum (distal) yerleşimli mide kanserleri

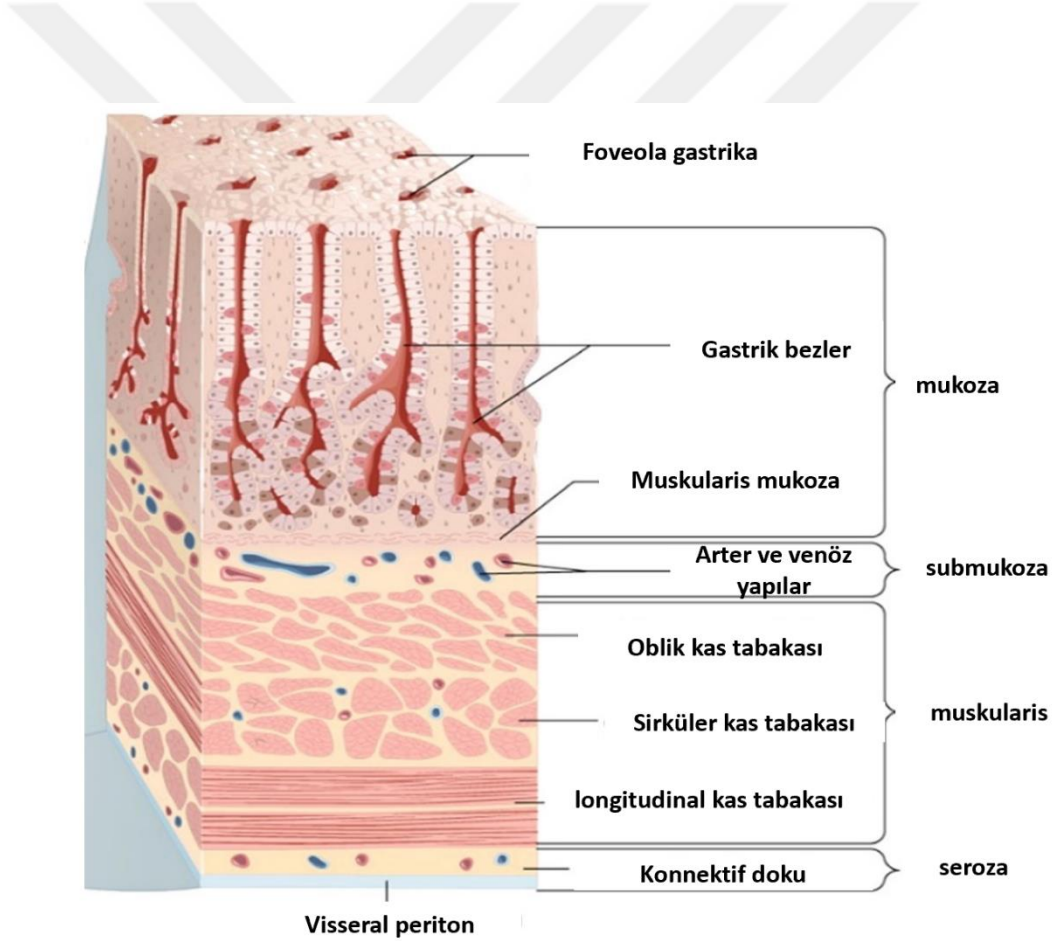
Distal yerleşimli mide kanserlerinin H.pylori ile ilişkili kronik enflamasyon zemininde geliştiği düşünülmektedir. Kadın ve erkeklerde eşit oranda görülmektedir. Risk faktörleri arasında alkol, sigara ve yüksek tuzlu diyet sayılabilir.

Distal mide kanserleri daha sık görülmekte olup daha genç yaş, ailede malignite öyküsü olması, multifokal tutulum ve proksimal tümörlere göre daha iyi prognoz ile ilişkilendirilmiştir. %20 oranında aileseldir. Daha erken evrede tanı alırlar bu nedenle tümör boyutu daha küçüktür. 5 yıllık sağkalım oranı %51 ile proksimale göre daha iyidir (58).

Distal yerleşimli tümörler daha semptomatik olup reflü, epigastrik yanma, bulantı, kusma şikayetleri oluşturabilir. Büyük kitle oluşturup pilor obstrüksiyonu yapmış olanlarda, kusma ve hızlı kilo kaybı daha belirgin semptomlardır.

2.5. Evreleme

TNM sınıflaması tümörün invazyon derinliği, lenf nodu tutulumu ve uzak metastazların varlığı değerlendirilerek, mide kanserinin prognozunu tahmin etmek için oluşturulmuş en yaygın olarak kullanılan yöntemdir. TNM sınıflamasına göre erken evre mide karsinomları evre 1, lokal ileri mide karsinomları evre 2-3, metastatik mide karsinomları da evre 4 olarak tanımlanır. Bu evrelemeye göre uygun tedavi ve takip planlamaları yapılmaktadır.



Şekil 2-6: Mide Duvarının Katmanları (60).

Tablo 2-2: Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC: American Joint Committee on Cancer) TNM sınıflaması ve mide kanseri evreleri-2017 (61).

Primer tümör (T)
Tx : Primer tümör değerlendirilemiyor
T0 : Primer tümör kanıtı yok
Tis : İnsitu karsinom (lamina propriaya invazyon göstermeyen intraepitelyal tümör)
T1 : Tümör lamina propria, muskularis mukoza ya da submukozaya sınırlı
T1a: Tümör lamina propria ya da muskularis mukozaya sınırlı
T1b: Tümör submukozaya sınırlı
T2 : Tümör muskularis propriaya sınırlı
T3 : Tümör viseral periton ya da komşu yapıları invaze etmeden subserozal konnektif dokuya sınırlı
T4 : Tümör seroza (viseral periton) ya da komşu yapılara (dalak, transvers kolon, diafragma, pankreas, abdominal duvar, adrenal bez, böbrek, ince barsak, retroperiton) invaze
T4a: Tümör serozaya (viseral peritona) invaze
T4b: Tümör komşu yapılara invaze
Bölgesel lenf nodları (N)
Nx : Bölgesel lenf nodu değerlendirilemiyor
N0 : Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1 : 1-2 bölgesel lenf nodu metastazı
N2 : 3-6 bölgesel lenf nodu metastazı
N3 : 7 ve daha fazla bölgesel lenf nodu metastazı
N3a: 7-15 bölgesel lenf nodu metastazı
N3b: 16 ve daha fazla bölgesel lenf nodu metastazı

Uzak metastaz (M)
M0 : Uzak metastaz yok
M1 : Uzak metastaz var (Hepatoduodenal, retropankreatik, süperior mezenterik, orta kolik arter ve paraaortik lenf nodlarındaki metastazlar uzak metastaz olarak değerlendiriliyor)
Evre
Evre 0 : Tis N0 M0
Evre IA : T1 N0 M0
Evre IB : T1 N1 M0, T2 N0 M0
Evre IIA : T1 N2 M0, T2 N1 M0, T3 N0 M0
Evre IIB : T1 N3a M0, T2 N2 M0, T3 N1 M0, T4a N0 M0
Evre IIIA : T2 N3a M0, T3 N2 M0, T4a N2 M0, T4a N1 M0, T4b N1 M0
Evre IIIB : T3 N3a M0, T4b N1 M0, T4b N2 M0, T4a N3a M0, T1 N3b M0, T2 N3b M0
Evre IIIC : T4b N3a M0, T4b N3b M0, T4a N3b M0, T3 N3b M0
Evre IV : Herhangi T Herhangi N M1

2.6. Klinik Prezantasyon

Japonya ve Güney Kore gibi tarama ve rutin takip programlarının yüksek oranda yapıldığı ülkelerde erken evre mide kanseri oranı %50'ye yaklaşmış ancak batı toplumlarında tarama programlarının azlığı nedeniyle bu oran hala düşüktür (47, 62). Erken evre mide kanserleri çoğunlukla asemptomatik olup tarama programı olmayan ülkelerde hastalar ileri evrede prezente olmakta bu durumda hastalığın 5 yıllık sağkalımı %20'lere kadar düşmektedir (63).

Hastalar genellikle müphem yakınmalar olan dispepsi veya spesifik olmayan karın ağrısı ile başvurmakta, yapılan endoskopilerle insidental olarak tanı almaktadır (62). Dispepsi ve karın ağrısı ile tanı alan hasta oranı %60-90 arasında değişmektedir. Hastalar ön planda spesifik olmayan karın ağrısı, dispeptik yakınmalar, iştahsızlık ve kilo kaybının yanı sıra disfaji, erken doyma ve yemeklerden sonra kusma ile başvurabilir. Daha az sıklıkla anemi ve kanama ile de prezente olabilir. İleri evre mide kanserini işaret eden alarm semptomlar hastaların %41'inde mevcut olup bunlar kilo kaybı, yutma güçlüğü, anemi ve kanama olarak tanımlanmıştır (64).

Proton pompa inhibitörlerinin semptomları baskılaması nedeniyle hastaların daha ileri evrede başvurabileceği bilinmektedir. İleri evre mide karsinomlarında batın muayenesinde ele gelen periton metastazı, batında malign asit, safra yollarına lenf nodu basısı nedeniyle kolestatik sarılık, umbilikusta Sister Mary Joseph nodülü, sol aksillada Irish's nodülü, over metastazı halinde Krukenberg tümörü, rektal muayenede Blummer rafi beklenebilir.

Mide kanserinde spesifik alarm semptomları kanser evresi ile korelasyon gösterdiğinden alarm semptomu olan hastalar daha agresif seyir göstermektedir. Yapılan bir çalışmada genç hastaların alarm semptom olmadan başvurduğu ve 5 yıllık sağkalımlarının daha iyi olduğu gözlenmiştir (65).

2.7. Tarama

Mide kanserinde erken tanı, toplumda insidansın ve mortalitenin azaltılması için etkin tarama programlarının oluşturulmasının önemi büyüktür. Dünya sağlık örgütü tarafınca H.pylori mide karsinomu için sınıf 1 karsinojen olarak belirlenmiş olup özellikle yüksek riskli toplumlarda taranması ve eradikasyonu önerilmektedir.

Erken evre mide karsinomların rezeksiyonu sonrasında da metakron mide kanseri gelişimi riskini azaltmak için eradikasyon önerilmektedir (33).

Batı ülkelerinin çoğunda maliyet ve düşük insidans nedeniyle etkin tarama programları bulunmamaktadır. Japonya ve Kore gibi mide kanseri insidansının fazla olduğu ülkelerde ulusal tarama programları planlanmış olup baryum pasaj grafileri ve endoskopi etkin olarak kullanılmaktadır (66).

2.8. Tanı

Kanser tedavisinde esas küratif tedavi mide kanserinin rezektabl evrede erken tespiti ve uygun hastada neoajuvan tedavi sonrası cerrahidir. Mide kanserinde tarama ve tanı aracı olarak endoskopi, baryum grafî, bilgisayarlı tomografi, MR ve pozitron emisyon tomografisi gibi noninvazif çeşitli tanısal yöntemler kullanılmaktadır.

2.8.1. Üst gastrointestinal endoskopi (özofagogastroduodenoskopi)

Üst gastrointestinal endoskopi mide kanseri tanı yöntemleri arasında ilk tercih olarak kullanılır. Lezyonun anatomik lokalizasyonunu saptanmasının yanında aynı zamanda biyopsi alınmasını da sağlaması nedeniyle bu yöntemin üst gastrointestinal sistem malignitelerinin tanısında diğer tanı yöntemlerine göre daha spesifik ve sensitif olduğu kanıtlanmıştır. Şüpheli lezyonlardan çoklu biyopsi alınması, aynı bölgeden tekrarlayan biyopsi alınması daha derin lezyonlara ulaşarak tanı şansını artırır. İnvazif bir işlem olması nedeniyle kanama perforasyon gibi olası komplikasyonlar ve maliyet yüksekliği ise dezavantajlarıdır.

Üst gastrointestinal endoskopi benign/malign lezyon tespiti, erken evre mide karsinomunda biyopsinin yanı sıra gastrik çıkışta darlık yaratan ileri evre mide karsinomlarında pasajı sağlama amaçlı stentleme, endoskopik submukozal disseksiyon ve mukozal rezeksiyon veya ablasyon amaçlı da kullanılmaktadır. Ayrıca son yıllarda, mukozal yüzeyin hücre düzeyinde görüntülenmesine izin veren yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemlerden biri olan kromoendoskopi düz bir lezyonu tanımlayabildiği gibi doku diferansiyasyonunu işaret edebilecek çukur oluşturan lezyonları da tanımlayabilir. Endoskopi olarak adlandırılan görüntüleme yöntemi ile optik olarak büyütme altında biyopsi gerektirmeden patolojik tanıya ulaşılabilir. Bu yeni teknoloji yakın gelecekte erken gastrointestinal kanser tanısında büyük rol oynayabilir (67).

2.8.2. Endosonografik ultrasonografi

1979 yılında geliştirilen endosonografik ultrasonografi (EUS) invazyon derinliğini göstermede yardımcı olarak kullanılmaktadır. Erken evre (T1) mide kanserinde evrelemede cerrahi haricinde tanısal değeri en yüksek noninvazif yöntemdir. Submukozal lezyonların tanısında ve bu lezyonlardan biyopsi yapılması esnasında kullanılır. EUS kullanımının kısıtlılığı kullanan operatörün tecrübesine bağımlı olmasıdır. Kullanan operatörün sübjektif değerlendirmesi ile invazyon derecesi fazla veya az oranda bildirilebilir. Maliyet ve operatör bağımlı olması yöntemin kısıtlılıklarıdır (68).

Preoperatif değerlendirmede mide etrafındaki lenf nodları EUS ile değerlendirilebilmekte fakat uzak metastatik lenf nodları veya solid organ metastazları için bilgisayarlı tomografi gibi diğer görüntüleme yöntemlerinden faydalanılmalıdır.

2.8.3. Bilgisayarlı tomografi (BT)

Cerrahi öncesi evrelemede rutin olarak kullanılmaktadır. Lokal yayılım ve uzak metastazları değerlendirmede kullanılır. PET görüntülemeye diffüz ve müsinöz tümörlerde tutulum olmayacağı için BT ile kullanımında evrelemede doğruluk oranı %68'e kadar yükselmektedir. Bu oran tek başına BT görüntülemeye %53, tek başına PET görüntülemeye %47'dir (69).

Kontrastlı BT görüntülemeye arteriyel fazda normal mide dokusuna göre tümöral dokunun dansitesi daha yüksektir. Erken evre (T1) mide karsinomunda duyarlılık %23-%56 arasında iken ileri evre (T4) karsinomlarda bu oran %88-%95'e kadar yükselmektedir (70).

2.8.4. 18F-Florodeoksiglukoz (FDG)-pozitron emisyon tomografisi

18F floro-2-deoksi-D-glikoz (FDG) kullanımı ile PET tümörlerin glukoz metabolizmasını doku düzeyinde araştırma imkanı sunar. Mide karsinomunun preoperatif evrelenmesi, küratif rezeksiyona uygunluğu, yakın veya uzak metastaz varlığını BT ve MRG eşliğinde değerlendirmede kullanılmaktadır. Ayrıca tedaviye yanıt takibinde ve nüks hastalık tespitinde de kullanılır. Mide kanserlerinin bir kısmının FDG tutmaması en büyük kısıtlılığıdır (71)

Kemik metastazının erken saptanması patolojik fraktür yaşanmaması için önemli olup tespit etmek için en yararlı yöntem olarak kabul edilen kemik sintigrafisine ek olarak, FDG-PET/BT de kemik metastazının erken saptanmasında kullanılabilir.

2.8.5. Evreleme laparoskopisi

Evreleme laparoskopisi özellikle lokal ileri hastalıkta tercih edilen minimal invazif bir yöntemdir. Noninvazif görüntüleme teknikleri kullanılarak tanımlanması zor olan gizli peritoneal metastazlar, mide kanserinin en sık nonküratif klinik tablosudur. İntraabdominal minimal metastatik dokuları bilgisayarlı tomografi saptamada zayıf kalmaktadır. Evre 4 mide karsinomlarında bu metastazların tespiti hem gereksiz laparatomiden korur hem de yeni indüksiyon kemoterapilerinin planlanmasında yol göstericidir. Yapılan bir çalışmada preoperatif evrelemede laparoskopisi metastatik hastaların %94'ünü doğru evrelemiştir. Ancak laparoskopisi lenf nodu metastazlarını saptamada zayıf kalmaktadır. Lenf nodu metastazını saptamak için ayrıca örnekleme yapılabilir (72). Ayrıca evreleme laparoskopisi esnasında periton lavaj sitolojisi yapılabilir. Periton lavaj sitolojisinin pozitif gelmesi TNM evrelemesine göre evre 4 olarak kabul edilir. Bu nedenle tedavi planlamasında ve tedavi etkinliğinin takibinde yardımcıdır. Sitolojinin negatif gelmesi neoadjuvan tedavi sonrasında rezeksiyon kararı alınmasında etkilidir (73). Endoskopi veya BT bulguları ekstraserozal invazyonla uyumlu hastalarda, peritona yayılan skiröz mide kanserli hastalarda, peritona yayılım bulgusu olan ve az miktarda asiti olan hastalarda ve neoadjuvan kemoterapi kararı alınırken evreleme laparoskopisi gerekmektedir (74).

2.8.6. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)

Mide duvarındaki primer tümörün karakterize edilmesinde ve şüpheli karaciğer lezyonlarının değerlendirilmesinde tercih edilebilmektedir. Görüntülemenin uzun sürmesi, hasta açısından tekniğin zorluğu, maliyet yüksekliği ve artefaktların sıklığı nedeniyle evrelemede rutin olarak kullanılmaz (75).

2.8.7. Baryumlu grafler

Mide kanseri şüphesinde girişim gerektirmemesi, maliyetin uygunluğu ve teknik olarak kolay olması açısından tetkik olarak ilk tercih olabilir. Endoskopiye göre sensitivitesi ve spesifitesi daha düşüktür. Herhangi bir malignite şüphesi yaratmayan görünümdeki ülserlerde malignite dışlama oranı %95 ile oldukça iyidir.

2.8.8. Laboratuvar bulguları

Mide kanserlerinde gaitada gizli kan saptanabilir. Anemi, hipoalbuminemi, kemik metastazlarında hiperkalsemi gibi elektrolit bozuklukları görülebilir. Tümör markerlarından karsinoembriyjenik antijenin (CEA) ve CA19-9 primer mide kanserlerinde %30-40 oranında yükselir. İleri evre mide kanserlerinde bu oran daha yüksek bulunur.

2.9. Yayılım

Mide kanserinde yayılım en sık lenfatik sonra hematojen, direk invazyon veya implantasyon yolu ile olmaktadır. Lenfovasküler ve perinöral invazyon erken rekürrens ve düşük sağkalım ile ilişkilendirilmiştir. Lenfovasküler invazyon sıklığı lenf nodu negatif olan hastalarda % 5,4 iken lenf nodu tutulumu olan hastalar % 86'ya kadar çıkmaktadır (76).

Mukoza ve submukozayı invaze eden tümörler erken evre olarak değerlendirilir. Muskularis propriyayı invaze etmiş veya çevre dokuları aşmış tümörlerin invazyon derinliği arttıkça prognozu daha kötüdür. Ayrıca direk veya implantasyon yoluyla çevre organlara ve peritoneal kaviteye invazyon gösterebilir. Karaciğer metastazları hematojen yolla olmaktadır. Ayrıca akciğer, cilt, kemik, adrenal, over ve uterus metastazları da hematojen yolla olmaktadır. Over implantasyonu olması halinde Krukenberg tümörü olarak adlandırılır. Krukenberg tanısı alan hastaların ortalama sağkalım süresi 9-11 ay arası olup prognozu kötüdür (77).

Sol supraklaviküler lenf nodu tutulumuna Wirchow nodu, sol aksiler lenf nodu tutulumuna Irish nodülü adı verilir. Maligniteli hastaların ilk semptomu olabilecek periumbilikal bölgede nodül şeklindeki metastaz ise Sister Mary Joseph nodülü olarak adlandırılır.

2.10. Tedavi

Rezektabl mide tümörlerinde tedavi kararı klinik evreye göre alınır. Erken evre mide kanserlerinde ilk seçenek ESD veya EMR gibi endoskopik müdahalelerdir. Eğer endoskopik tedaviye uygun değilse hasta laparotomi veya laparoskopi tercih edilir. Rezektabl hastalarda preoperatif neoadjuvan tedavi seçeneği hastalık evresine göre öneriler arasındadır. Operasyon sonrası lenf nodu pozitif olan hastalarda adjuvan tedavi uygulanır. Lokal ileri mide kanserlerinde gastrektomi sonrası postoperatif adjuvan kemoterapi verilir (77).

Performans ve hastalık durumu cerrahi veya kemoradyoterapiye uygun olmayan ileri evre tedavi şansı olmayan hastalarda yaşam kalitesini arttırmak için palyatif bakım önerilmektedir.

2.10.1. Cerrahi

Mide kanserinde esas tedavi yöntemi optimal bölgesel lenf nodu diseksiyonu ile cerrahi sınır negatif olacak şekilde küratif rezeksiyon yapılmasıdır. Yapılan çalışmalarda ilerlemiş hastalık ve lenf nodu tutulumu olan hastalarda D2 diseksiyon 5 yıllık sağkalım açısından daha üstün bulunmuştur. Beş yıllık hastaliksız sağkalım erken evre T1'de yapılan rezeksiyon sonrası %98, lokal ileri ve ileri evre T2-4 tümörlerde ise %38-59 arasında bildirilmiştir (78). Total gastrektomi operasyonunda subtotal gastrektomiye göre cerrahi sonrası morbidite ve mortalite oranı daha yüksektir. Total gastrektomi esnasında dalak ve distal pankreasın zorunlu rezeksiyonu, D2 total gastrektomi için mortalite ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir (79).

Erken cerrahi komplikasyonlar arasında kanama, tromboemboli, anastomoz kaçağı ve enfeksiyonlar sayılabilir. Uzun dönem komplikasyonlar arasında midenin sekretuar ve kontraktıl fonksiyonlarında kayıp nedeniyle erken doyma, kilo kaybı yaşanabilir. Besinlerin duodenuma erken geçişi nedeniyle intravasküler alandan sıvının lümen içine hızlı geçişi ile hipovolemik semptomlar yaratan dumping sendromu gelişebilir. Dumping sendromu semptomatik olarak şişkinlik, karın ağrısı ve ishal ile seyreder.

2.10.2. Endoskopik Mukozal Rezeksiyon (EMR) ve Endoskopik Submukozal Diseksiyon (ESD)

Endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR) işleminde lezyonun etrafındaki mukoza ile birlikte endoskopik bir enstrümanla diseksiyonu yapılır. Endoskopik submukozal diseksiyon (ESD) işleminde ise ek olarak submukoza da disseke edilir. Bu işlemler lenf nodu metastazı olasılığının düşük olduğu hastalar için endikedir. Japon tedavi kılavuzlarına göre EMR/ESD, 2 cm'den küçük ve ülserasyon belirtileri olmayan diferansiye tip mukozal mide kanseri için standart bir tedavidir (80).

Bu yöntemler küçük lezyonların tamamen çıkarılarak sağlıklı bir şekilde değerlendirilmesini ve tedavi edilebilmesini sağlarken, aynı zamanda lezyonun differansiyasyon, lenfovasküler invazyon varlığı, infiltrasyon derinliği ve dolayısıyla doğru evrelemesi sağlanır. Ayrıca işlem sonrası yıllık veya 2 yılda bir endoskopi takibi ile H.pylori pozitif ise eradikasyon tedavisi verilmesi önerilir (80).

Bu işlemler tümörün mide lümeni üzerinden küratif rezeksiyonunu sağlayan minimal invazif prosedürler olmaları nedeniyle komplikasyon riskleri düşüktür. Kanama ve perforasyon en sık komplikasyonlar arasında sayılabilir.

2.10.3. Laparoskopik cerrahi

1980'lerde yapılan ilk laparoskopik kolesistektomiden bu yana, laparoskopik cerrahi gastrointestinal cerrahi de dahil çeşitli uygulamalarda kullanılmaktadır. İlk laparoskopik distal gastrektomi 1994 yılında Kitano ve ark. tarafınca yapılmış ve günümüzde sıklıkla kullanılan bir yöntem haline gelmiştir. Minimal invazif bir prosedür olan laparoskopik cerrahi endoskopik tedaviye uygun olmayan mide kanseri hastalarında kullanılır (81). Laparoskopik cerrahinin üstünlükleri arasında ameliyat esnasında kan kaybının, ameliyat sonrası ağrı ve analjezik ihtiyacının, hastanede kalış süresinin daha kısa olması ile intestinal motilitenin erken başlaması ve erken iyileşme bulunmaktadır (82).

Laparoskopik cerrahinin ilk dönemlerinde D1 diseksiyon ile sınırlı kalınırken günümüzde teknik gelişmelerle total veya subtotal gastrektomi ile D2 diseksiyon yapılmaktadır. Yapılan çalışmalarda açık cerrahi girişimle karşılaştırıldığında lenf

nodu diseksiyon miktarı, cerrahi sonrası 5 yıllık sağkalım oranları ve cerrahi sonrası nüks oranları arasında fark bulunmamıştır.

2.10.4. Neoadjuvan kemoterapi

Metastatik olmayan mide kanserinde cerrahi en etkili tedavidir ancak lokal ileri mide kanserinde kür elde edemez ve bu hastaların 5 yıllık hayatta kalma oranı %50'den az olup sadece cerrahi ile bu oran oldukça düşüktür. Neoadjuvan tedavi ile tümörün evresi ve mikrometastaz oranları düşürülmekle beraber aynı zamanda hastaların prognozunu da önemli ölçüde iyileştirir. Neoadjuvan tedavi ile tümör rezeksiyon oranı artar ve rekürrens oranı azalır (83).

Neoadjuvan kemoterapi için standart bir rejim bulunmamakla birlikte esas olarak bilgisayarlı tomografi, endoskopi veya evreleme laparoskopisi sonuçlarına göre kişisel tedavi kararı verilmektedir. Neoadjuvan kemoterapinin yerinde ve zamanında uygulanması tümör evresini önemli ölçüde azaltabilir ve hastalısız sağkalımı arttırabilir. Bunun yanı sıra, rezektabl olmayan mide kanserlerinde tümörün tam rezeksiyonu için operasyon şansını arttırabilir (2).

5-florourasil rezektabl olmayan mide kanseri için kemoterapötik rejimlerde önemli rol oynamaktadır. 5-FU ve cisplatin birlikte kullanıldığında olumlu sonuçlar vermiştir. Bu protokol çeşitli kliniklerde referans olarak yaygın şekilde kullanılan standart tedavilerden biridir. Son yıllarda oral 5-FU türevleri kapesitabin ve S-1 geliştirilmiştir ve bu ilaçlar bazı klinik çalışmalarda 5-FU yerine kullanılmıştır (84, 85).

Neoadjuvan tedavide ilk olarak 2006 yılında MAGIC çalışmasında; epirubisin, sisplatin ve fluorourasil'den oluşan ECF protokolü perioperatif (3 kür cerrahi öncesi, 3 kür cerrahiden sonra) uygulanmış ve tek başına ameliyat ile karşılaştırılmıştır. Çalışmaya potansiyel rezektabl alt özofagus kanseri veya mide kanseri olan 503 hasta alınmıştır. Çalışma sonucunda perioperatif kemoterapinin postoperatif komplikasyonları veya 30 günlük mortaliteleri arttırmadığını gösterilmiştir. Perioperatif kemoterapi hem progresyonsuz sağkalımı hem de genel sağkalımı anlamlı olarak arttırmıştır. Bu nedenle, NCCN kılavuzları 2007'de neoadjuvan kemoterapi için standart rejim olarak ECF'yi kabul etmiştir (83).

2018 yılında FLOT (dosetaksel, florourasil, lökovorin ve oksaliptatin) rejimi önerilmiş ardından etkinliği ve güvenliği iki klinik deneyle doğrulanmıştır. NCCN kılavuzları FLOT'u 2018'de kategori 1 tavsiyesi ile tercih edilen neoadjuvansız rejim olarak kabul etmiştir. Genel olarak, florourasil ve platinli protokoller Asya ülkelerinde tercih edilirken, ECF / ECF modifikasyonları ve FLOT protokolleri Avrupa'da daha yaygın kullanılmaktadır (83).

2.10.5. Adjuvan kemoradyoterapi

Mide kanserlerinde hastada D2'den daha az lenf nodu diseke edilmişse adjuvan kemoradyoterapiye adaydır (86). Adjuvan tedavi kararı alınırken esas olarak TNM aşaması olmak üzere hastanın performansı, mevcut komorbiditeleri ile adjuvan kemoterapi ve radyoterapinin toksisiteyi göz önünde bulundurularak kişiselleştirilmiş tedavi kararı alınmalıdır.

Lee ve ark. tarafınca yapılan bir çalışmada D2 diseksiyon yapılan hastalarda adjuvan kemoradyoterapi tek başına uygulanan adjuvan kemoterapi ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada sadece intestinal tip mide karsinomu olan lenf nodu pozitif hastalarda postoperatif kemoterapi uygulamasına göre adjuvan kemoradyoterapinin sağkalım açısından daha iyi sonuçlar verdiği görülmüştür (87).

2.10.6. Radyoterapi

Ohri ve arkadaşlarının çalışmasında kemoterapi ile birlikte veya tek başına radyoterapinin hastalısız sağkalımı %20 artırdığı gösterilmiştir (88). Radyoterapi ileri evre mide karsinomlarında kanama kontrolünde, obstrüksiyon giderilmesinde ve ağrı palyasyonunda sıklıkla kullanılır. Radyoterapiye hastaların toleransı oldukça iyidir ve toksisitesi düşüktür. Yan etki profilinde bulantı, kusma, halsizlik, anoreksiya ve gastrit bulunur (89).

2.10.7. Moleküler hedefli ajanlar

Son yıllarda spesifik onkogenik yolları inhibe eden hedefe yönelik ajanların geliştirilmesiyle ileri evre mide kanseri hastalarının sonuçlarında büyük ölçüde iyileşme gözlenmiştir. HER-2 ekspresyonu yüksek olan ileri evre mide kanseri için trastuzumab kemoterapi ile birlikte tedavide ilk basamak tercihi olarak yer edinmiştir.

İleri evre mide kanserlerinin %20 sinde HER-2 ekspresyonu vardır. Günümüzde yeni moleküler hedefli ajanlar geliştirilmiş ve geliştirilmektedir.

Spesifik monoklonal antikor olan Bevacizumab VEGF-A reseptörü üzerinden tümör anjiogenezini baskılar. Benzer yeni VEGF inhibitörleri arasında Regorafenib, Apatinib, Sunitinib, Orantinib sayılabilir (90).

VEGFR-2'ye yönelik spesifik antikor olan Ramucirumab'ın ileri evre mide kanserlerinde sistemik kemoterapi ajanı paklitaksel ile birlikte veya tek başına kullanımında sağkalım süresini uzattığı gözlenmiştir.

Lapatinib de yine HER2 ve EGFR'yi beraber bloke eden hedefe yönelik ajan olup yapılan bir çalışmada 60 yaş altı hastalarda daha iyi sonuçlar elde edilmiş olup 60 yaş üzeri hastalarda olumlu sonuç elde edilememiştir (91).

İmmün kontrol nokta inhibitörleri diğer solid malignitelerde olduğu gibi ileri evre mide kanserinde de kullanılır. İmmün kontrol noktaları olan CTLA-4 ve PD-1, bağışıklık hücrelerini inhibe eder ve böylece tümör hücrelerinin immüniteden kaçışını sağlar. İpilimumab CTLA-4'ü inhibe eder ve T hücre aktivasyonu ile tümöre karşı immün reaksiyon başlatır. Nivolumab ve Pembrolizumab PD-1, Avelumab PDL-1 inhibitörleridir (90).

2.10.8. Mide kanserinde tedavi algoritmaları

Tablo 2-3: Birinci basamak sistemik tedavide kullanılan kemoterapi rejimleri (69).

Tercih edilen rejimler	Bir Fluoropimidin (fluorourasil veya kapesitabin) ve oxiplatin Bir Fluoropimidin (fluorourasil veya kapesitabin) ve cisplatin
Diğer tavsiye edilen rejimler	Paclitaxel ve cisplatin veya karboplatin Docetaxel ve cisplatin Bir Fluoropimidin (fluorourasil veya kapesitabin) Docetaxel Paclitaxel

	<p>Fluorourasil ve irinotekan</p> <p>Docetaxel, cisplatin ve fluorourasil</p> <p>Docetaxel, oxiplatin ve fluorourasil</p> <p>Docetaxel, karboplatin ve fluorourasil</p> <p>ECF (epirubicin, cisplatin ve fluorourasil)</p> <p>Epirubicin, oxyplatin ve fluorourasil)</p> <p>Epirubicin, cisplatin ve kapesitabin)</p> <p>Epirubicin, oxyplatin ve kapesitabin)</p>
<p>*HER2 reseptörü pozitif kanserde, birinci basamak tedaviye (epirubicin içeren rejimler hariç) trastuzumab eklenmelidir.</p>	

Tablo 2-4: Birinci basamak tedaviye yanıt vermeyen hastalarda tedavi (69).

Tercih edilen rejimler	<p>Ramucirumab ve paclitaxel</p> <p>Docetaxel</p> <p>Paclitaxel</p> <p>İrinotekan</p> <p>Trifluridine ve tipiracil (üçüncü ve sonraki basamak tedavisi)</p> <p>Fluorourasil ve irinotekan</p> <p>Pembrolizumab (MSI-H veya dMMR tümörlerde ikinci ve sonraki basamak tedavisi)</p>
Diğer tavsiye edilen rejimler	<p>Ramucirumab</p> <p>İrinotekan ve cisplatin</p>

	Pembrolizumab (PD-L1 biyomarkeri pozitif olan bireylerde üçüncü ve sonraki basamak tedavisi) Docetaxel ve irinotekan
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

2.11. Prognostik faktörler

Hastalığın erken evresi genellikle asemptomatik olduğundan, tanı sıklıkla hastalığın ileri aşamasında konabilmektedir. Ancak, agresif tarama programları uygulamaları sayesinde erken tanı ile evre 1 ve 2'deki olgularda 5 yıllık sağkalımın %70'lere ulaştığı Japonya ve birkaç ülke dışında hastalığın prognozunun %30'un altında beş yıllık sağkalım ile kötü olduğu bildirilmektedir (47, 92).

Evre: Erken evre olan T1 tümörlerde 5 yıllık sağkalım %85-90 olarak bildirilirken T4 tümörler ve lenf nodu pozitif olanlarda %15-20 olmak üzere değişiklik göstermektedir (93). Tümörün serozayı aşması ve lenf nodu tutulumu sağkalımı olumsuz etkileyen önemli faktörlerdendir.

İnvazyon derinliği: Gastrik seroza tutulmuşsa prognoz daha kötü bulunmuştur.

Lenfovasküler invazyon: Lenfovasküler invazyon çalışmalarda rekürrens ile ilişkilendirilmiş ve negatif bir prognostik faktör olarak değerlendirilmiştir (94).

Perinöral invazyon varlığı: Kötü prognozla ilişkilidir.

Tümör tomurcuklanması: Kolorektal kanserde ve birçok kanser türünde kötü prognostik değeri kabul edilmiştir (95-97). Mide kanserinde ise henüz netliğe kavuşmamış ancak kötü prognozla ilişkili bir gösterge olduğuna dair çalışmalar mevcuttur.

Komplikasyon varlığı: Perforasyon, obstrüksiyon, kanama gibi komplikasyonlar kötü prognoz göstergesidir.

Hücre tipi ve histolojik diferansiyasyonu: Mide adenokarsinomunun tübüler formunun prognozu daha iyi, taşlı yüzük hücreli formunun prognozu daha kötüdür (46).

Tümör lokalizasyonu: Mide distaline yerleşim gösteren tümörler, proksimal (kardiya) yerleşimlere göre daha iyi prognoza sahiptir (98).

Cerrahi ile ilgili faktörler: Cerrahi rezeksiyon tipi prognoz açısından önem arz ettiği gibi; küratif rezeksiyon yapılamamış olması ve cerrahi sınır pozitifliğinin önemli kötü prognostik faktörler olduğu vurgulanmaktadır (99).

Diferansiyasyon derecesi: Az diferansiye tümörlerin prognozu daha kötüdür.

Yaş: Prognoz ve sağkalım açısından yaş grupları arasında farklılık bulunmamıştır (100).

Performans durumu: Karnofsky performans durumu ve Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) skorlaması ile değerlendirilir. Karnofsky skoru %60'ın altı ve ECOG skoru 3'ün üzerinde ise palyatif bakım uygulanır.

Tablo 2-5: ECOG Performans Skorlaması (101).

Puan	Genel durum
0	Normal günlük aktivitesine devam edebilir
1	Günlük aktivitelerini çoğunlukla yerine getirebilir, ağır aktivite halinde bazı şikayetleri vardır.
2	Günün yüzde 50'sinden fazlasını ayakta geçirir, kişisel bakımını sağlayabilir.
3	Günün yüzde 50'sinden fazlasını yatakta geçirir, bakıma muhtaçtır.
4	Tüm vaktinde yatağa bağımlıdır.
5	Exitus

Diğer Prognostik faktörler: İyi prognoz göstergeleri arasında stromadaki yoğun Langerhans hücre ve lenfosit infiltrasyonu, c-myc onkogen ürünü p62, pariyetal hücreler ve endokrin hücrelerin varlığı yer almaktadır.

Kötü prognozla ilişkili göstergeler arasında ise, epidermal büyüme faktörü ve reseptörü, p53, c-erbB-2, CEA, lizozim, HCG ve östrojen reseptörünün overekspresyonu ve tümör hücrelerinde anöploidi ile E-kaderinin azalması veya kaybı bulunmaktadır

2.12. Tümör Tomurcuklanması

Mide kanserlerinde cerrahi tam rezeksiyon ve adjuvan tedaviden sonra olumlu sonuçlar elde edilebilse de bazı hastalarda hala metastaz ve nüks görülmektedir. Küratif cerrahi sonrası midede, anastomoz hattında veya bölgesel lenf nodlarında nüks oranı %40-60 arası bildirilmiştir (102). Cerrahi sonrası kişiselleştirilmiş tedavilerden faydalanabilecek hastaları doğru değerlendirebilmek ve hastaların klinik yönetimini kolaylaştırmak için yeni yön gösterici klinik ve patolojik belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır (3).

2.12.1. Tümör tomurcuklanmasının tanımı, patogenezi ve tarihçesi

İnvazyon ve metastaz için zemin oluşturduğu düşünülen tümör tomurcuklanması, tümörün invazif yüzeyinde tekli malign hücrelerin veya tümör stromasındaki tümör tomurcuğu olarak adlandırılan 2-4 hücreden oluşan farklılaşmamış malign hücre kümelerinin varlığı olarak tanımlanmaktadır. Güncel çalışmalarda metastaz ve sağkalım ile ilişkisi araştırılmaktadır (103).

Epitelyal kökenli karsinomların proliferasyon ve anjiogenez sonrası invazyon özelliği kazanmasında hücrelerin epitelyal-mezenkimal transizyon (EMT) mekanizması yoğun araştırma konusu olmuştur. EMT epitelyal hücrelerin membranöz E-kadherin ve β -catenin ekspresyonunun kaybı ile aralarındaki adhezyon bağlantılarının ortadan kalktığı ve ekstrasellüler matrikse doğru projeksiyonlar oluşturarak mezenkimal hücrelerin tipik özelliği olan apoptoza direnç, migratuar ve invazif özellikler kazanabildiği çok aşamalı bir süreçtir. İnvazyon sürecindeki bilinen önemli bir adım hücreler arası bağlantıların kaybolması ve stromal invazyondur. Bu nedenle EMT ve tümör tomurcuklanması arasında yakın ilişki olduğu düşünülmektedir. Yamaguchi ve ark. tarafınca yapılan çalışmalarda TT ile E-kadherin

ve β -catenin kaybı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Tomurcuklanan hücreler ekstrasellüler matrikste göç edip lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı ve uzak organ metastazı yapabilme özelliğine sahiptir. Dolayısıyla tümör tomurcuklanması, metastazın ilk basamağı olarak kabul edilmektedir (4, 104).

1949'da Imai tarafından tümör tomurcuklanması, Japon tıbbi literatüründe ilk defa tanımlanmıştır (5). Takip eden yıllarda tümör tomurcuklanmasının meme, mide, kolon, rektum ve serviks gibi birçok solid malignitede prognoz ile ilişkilendirildiği çalışmalar yapılmıştır. 1989 yılında Morodomi ve ark. tarafından rektal kanserlerde lenfatik invazyon ve lenf nodu metastaz riskini arttırdığı tespit edilmiş ardından kolorektal kanserlerde rekürrens ve uzak metastaz ile ilişkilendirilmiştir (6, 7). Günümüzde kolorektal kanserlerde yüksek tümör tomurcuklanması kötü prognozun iyi bilinen bir belirteci olarak kabul edilmiş ve rutin değerlendirmeye alınması önerilmiştir (8). Uluslararası Kanser Kontrol Birliği (UICC- The Union for International Cancer Control), tümör tomurcuklanmasını kolon ve rektum karsinomlarında ek bir bağımsız prognostik faktör olarak resmen tanımıştır (9). Kolorektal kanserde tümör tomurcuklanması hem lokal hem de uzak rekürrens ve daha düşük beş yıllık sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (105).

Bununla birlikte meme kanseri, laringeal skuamoz hücreli karsinom, akciğer adenokarsinomu, özefagus kanseri, pankreas adenokarsinomu, endometriyal karsinom, safra kesesi kanseri gibi çeşitli epitelyal kanser türlerinde de kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (4, 95-97, 106-108).

2.12.2. Tümör tomurcuklanmasının değerlendirilmesi

Tümör tomurcuklanması değerlendirme ve skorlamasının Hematoksilen&Eozin ile boyalı preparatlardan yapılması önerilmektedir. Literatürde tümör tomurcuklanma değerlendirme yöntemi üzerine farklı görüşler bulunmakta ancak Ueno ve arkadaşları tarafından tarif edilen yöntem ağırlıklı olarak kullanılmaktadır. Tümör tomurcuklanması, merceğ altında hotspot olarak adlandırılan en yoğun olduğu yerlerde 20'lik büyütme altında ($0,785 \text{ mm}^2$) sayılır en yüksek sayıdaki toplam tümör tomurcuklanma sayısı belirlenir. Tümör tomurcuklanması içermeyenler, 1-9 arası düşük tümör tomurcuklanma ve 10 üzeri yüksek tümör tomurcuklanma grupları olarak üçe ayrılır (7).

Japon Kolorektal Kanser Topluluğu (JSCCR-Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum) 2014 yılı klavuzunda tümör tomurcuklanmasını saymak için, tomurcuklanmanın en yoğun olduğu alanda 20X objektif alanına denk gelen 0,785 mm²'lik alanın sayılması gerektiğini belirtilmiştir. Uluslararası Tümör Tomurcuklanma Konsensus Konferansı (ITBCC: İnternational Tumor Budding Consensus Conference 2016 yılındaki toplantısında bu yöntemi daha önce uygulayan Ueno ve arkadaşlarının ve JSCCR'nin yöntemini benimseyerek, uluslararası bir standart oluşturabilmek için; tümör tomurcuklanmasının en yoğun olduğu bölgede 0,785mm²'lik alanın sayılmasını önermiştir (8).

Ayrıca, Uluslararası Tümör Tomurcuklanma Konsensus Konferansı'nın önerileri ve pek çok çalışma ışığında 2017'de düzenlenen Kolorektal Karsinom Raporlama Protokolü'nde tümör tomurcuklanması şu şekilde derecelendirilmiştir:

- Düşük derece: 0-4 tümör tomurcuğu
- Orta derece: 5-9 tümör tomurcuğu
- Yüksek derece: ≥ 10 tümör tomurcuğu

2.12.3. Mide kanserinde tümör tomurcuklanması

Tümör tomurcuklanması ve tek hücre invazyonu, mide kanserinin invazif başlangıç aşaması ile ilgili kabul edilen geçerliliği giderek artan iki özelliştir (109). Tek hücre invazyonu, primer tümör kitlesinden tümörün invazif kenarında tek bir tümör hücrelerinin ayrılması anlamına gelmektedir. Büyük hücre invazyonu ise, nükleer çapları yanındaki küçük lenfositlerin büyüklüğünün dört katı kadar olan tümör hücreleri tarafından invazyon olarak tanımlanır (110). Mide kanserinde tümör tomurcuklanmasının prognostik değeriyle ilgili literatürde sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda tomurcuklanmanın invazyonla, lenf nodu tutulumuyla ve dolayısıyla mide kanserinde kötü prognozla ilişkili olabileceğini öne sürülmüştür (111-113)

Kemi ve arkadaşlarının tomurcuklanma derecesi düşük (<10) ve yüksek (≥ 10) olarak kategorize edildiği çalışmasında, yüksek tümör tomurcuklanmasının mide adenokarsinomunda bağımsız bir prognostik faktör olduğu, ancak değerinin intestinal tip mide adenokarsinomu ile sınırlı olup diffüz tip mide adenokarsinomunda tümörün

tomurcuklanmasının değerlendirilmesinin çok zor ve prognostik açıdan anlamsız olduğu bulunmuştur (114).

Güllüoğlu ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada, lenf nodu pozitif hastalarda önemli ölçüde daha yaygın olduğu saptanan tümör tomurcuklanmasının; endoskopik cerrahi ile rezeke edilen erken mide kanserinde, lenf nodu metastazının tahminini yapmak ve uygun cerrahi yaklaşıma karar vermek için umut verici bir parametre olduğu ifade edilmiştir (112).

Gabbert ve arkadaşlarının çalışmasında, tümör tomurcuklanmasının özellikle intestinal tip adenokarsinomu olan hastalarda beş yıllık sağkalım üzerinde anlamlı bir olumsuz prognostik faktör olduğu sonucuna varılmıştır (115).

Olsen ve arkadaşlarının çalışmasında tümör tomurcuklanması; tümör diferansiyasyonu, lenfovasküler invazyon, rekürrens, tümörün T evresi ve N evresi ile istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur. Yine bu çalışmada, Güllüoğlu'nun çalışmasında olduğu gibi, tümör tomurcuklanmasının erken evre mide kanserinde lenf nodu metastazı ile ilgili fikir verebileceği vurgulanmıştır (113).

Mingzhan ve arkadaşlarının çalışmasında da tümör tomurcuklanması ve lenfovasküler invazyonun submukozal erken mide kanserinde lenf nodu metastazı için en önemli risk faktörleri olduğu belirtilmiştir (116) .

Yapılan alışmalar neticesinde, tümör tomurcuklanması ve tek hücre invazyonunun tümörün biyolojik aktivitesini yansıtan faydalı mikroskopik göstergeler olarak tanınması gerektiği kanısına varılmıştır. Tümör tomurcuklanmasının, mide kanseri hastalarını alt gruplara daha iyi sınıflandırmaya yardımcı olarak, böylece perioperatif veya postoperatif tedavi seçenekleri açısından daha iyi klinik karar vermeyi sağlayarak, gelecekte bireysel tedaviyi kolaylaştırmak için bir kılavuz niteliği kazanabileceği düşünülmektedir (111).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bezmialem Vakıf Üniversitesi İç Hastalıklar Anabilim Dalı / Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi'nden gerekli izin ve onaylar alınarak bilgi işlem sistemi ve Medikal Onkoloji bilim dalında kayıtlı takip dosyaları üzerinden 1 Ocak 2012 ile 30 Mart 2020 tarihleri arasında; mide kanseri tanısı almış ve patolojik preparatların değerlendirmesi hastanemiz Patoloji Anabilim dalında yapılmış olan hastaları kapsayacak şekilde protokol numaraları ve gerekli demografik verileri elde edildi.

Retrospektif olarak hasta dosyaları Medikal Onkoloji kliniği ve bilgi işlem sistemi üzerinden taranarak hasta yaşı, cinsiyeti, kan grubu, boyu, kilosu ile ilk tanı tarihi, tümör boyutu, tümörün lokalizasyonu, operasyon şekli, çıkarılan lenf nodu sayısı, tutulan lenf nodu sayısı, cerrahi sınır, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, tümörün evresi, histolojik grade'i, histolojik alt tipi, neoadjuvan veya adjuvan kemoterapi ya da radyoterapi alıp almadığı, nüks durumu ve tanıdan nüks kadar geçen süre kayıt altına alındı. Takipli hastaların son poliklinik kontrol tarihi bilgi işlem sistemi üzerinden ve ölüm tarihlerine ölüm bildirim sistemi üzerinden ulaşılarak kayıt altına alındı.

3.1. Çalışma Grubunun Özellikleri

Çalışmaya 18- 85 yaş arası hastanemizde mide kanseri tanısı almış, gastrektomi operasyonu ve medikal onkoloji takibi merkezimizde yapılan toplam 107 hasta dahil edildi.

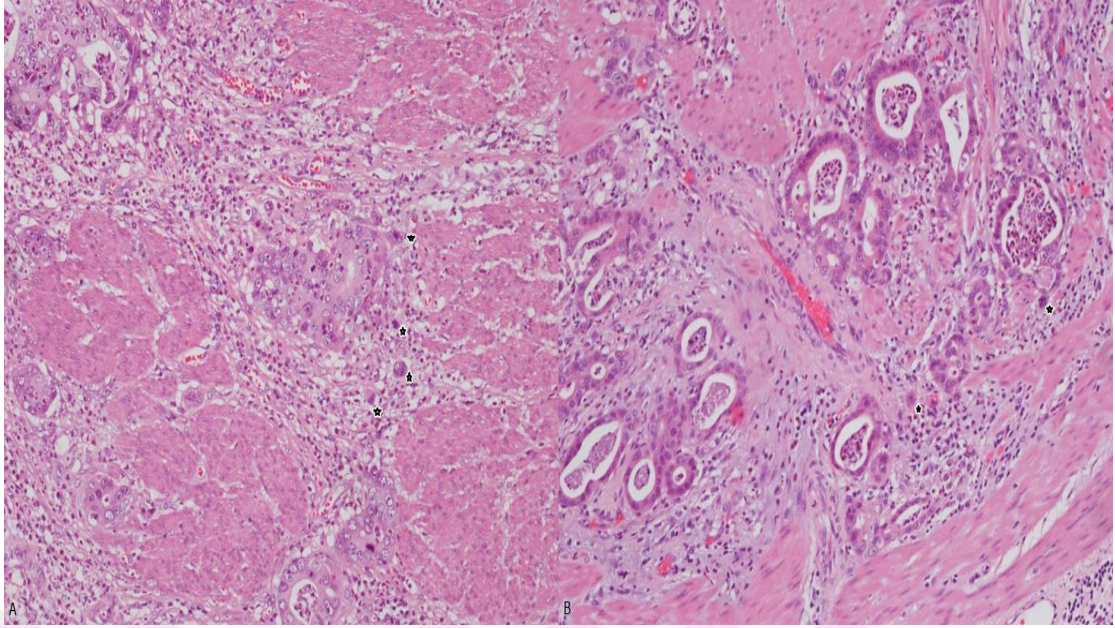
Mide lenfomaları, mide nöroendokrin tümörleri, tanı anında metastatik olan hastalar, müsinöz adenokarsinom ve taşlı yüzük hücreli karsinomlar (tanı anında nonkohezif oldukları için), patoloji sonucu veya onkoloji takibi dış merkezden olan hastalar, ikincil primer kanser tanısı olan hastalar dahil edilmemiştir.

3.2. Histopatolojik Değerlendirme

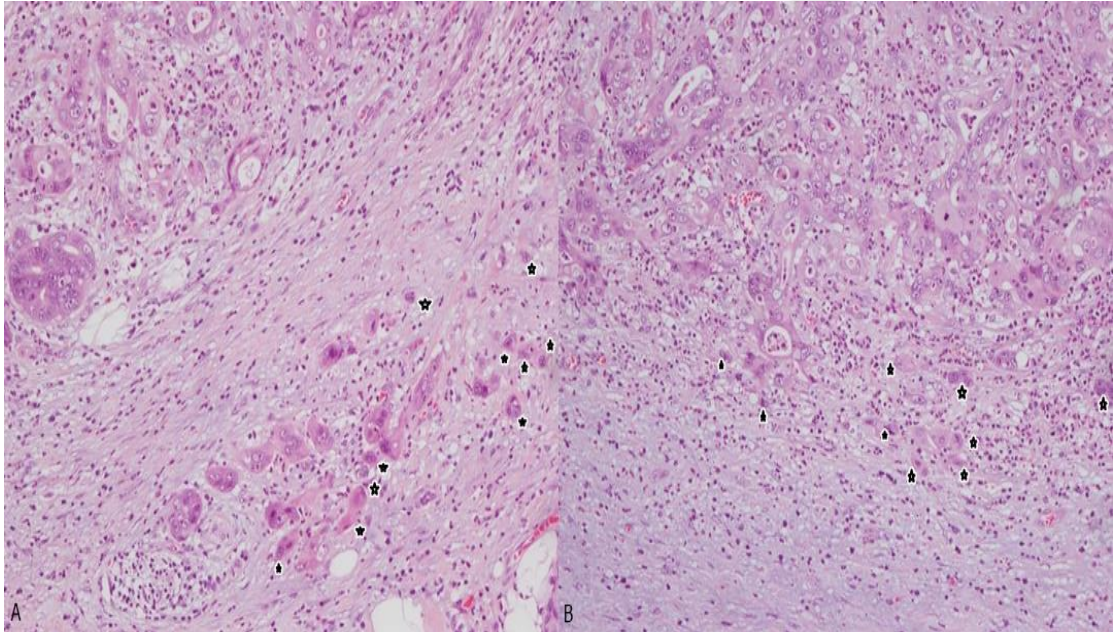
Hematoksilen&Eozin ile boyalı olan patoloji preparatları retrospektif olarak taranarak ek boyamaya gerek olmadan ışık mikroskopisi yardımıyla tümör tomurcuklanması açısından değerlendirildi. Skorlama yapılırken öncelikle ışık mikroskopisinde 10 kat büyütme yapılarak tümör invazyon yüzeyi bulunarak ve tomurcuklanmanın yoğun olarak görüldüğü bölge “hotspot” yani yoğun bölge olarak adlandırıldı. Bu bölgede objektif ile 20 kat büyütme altında tümörden ayrı düşen hücre grubu sayıldı. Sayılan tomurcuk sayısı yine Kolorektal Karsinom Raporlama Protokolüne uygun olarak 20 mm objektifin merceğın çapına uygun numune alanı çapı olan 0.785 mm² alana düşen tomurcuklanma sayısı olarak hesaplandı. 2016’da düzenlenen Kolorektal Karsinom Raporlama Protokolüne uygun olarak tümör tomurcuklanması şu şekilde derecelendirildi:

- Tümör tomurcuklanması yok
- Düşük derece: 0-4 tümör tomurcuğu
- Orta derece: 5-9 tümör tomurcuğu
- Yüksek derece: ≥ 10 tümör tomurcuğu

Analize tümör tomurcuklanması bulunmayan 3 hasta dahil edilmedi. Hastalar, tümör tomurcuklanma derecesine göre yüksek (tümör tomurcuklanması 10 ve üzerinde) ve düşük (tomurcuklanma sayısı 10’un altında) tomurcuklanma düzeyi olarak 2 gruba ayrıldı.



**Şekil 3-1: İnvazif Tümör Yüzeyinde Düşük Düzey Tümör Tomurcuklanması
(x10 büyütme)**



**Şekil 3-2: İnvazif Tümör Yüzeyinde Yüksek Düzey Tümör Tomurcuklanması
(x10 büyütme)**

3.3. Etik Kurul Onayı ve Bütçe Desteği

Çalışmamız Bezmialem Üniversitesi İç hastalıklar Anabilim Dalı / Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi'nden 07.11.2019 tarihinde Etik Kurul Karar No:21/387 onaylı olup retrospektif çalışma olması nedeniyle ek bütçe talebinde bulunulmamıştır.

3.4. İstatistiksel Analiz Yöntemleri

Retrospektif olarak toplanan veriler, öncelikle excel programında toplanıp daha sonra IBM SPSS statistics 26.0 programı ile analiz edildi. Mide kanseri tanısı almış hastalar American Joint Committee on Cancer önerilerine göre yapılan tümörün özelliklerinin (T), lenf nodu (N) ve metastaz (M) durumlarının değerlendirildiği TNM'ye göre evrelendi. Sağkalım süresi hastaların ilk tanı anından son vizite veya ölüme kadar olan süre olarak kabul edildi. Bütün hastalarda tümör tomurcuklanma skorlaması yapıldı. Hastalar takip edildikleri süre boyunca sağkalım ve nüks açısından değerlendirildi ve tümör tomurcuklanma derecesiyle ilişkisi araştırıldı. Bunun yanı sıra demografik ve histopatolojik verilerin tümör tomurcuklanma skoruyla ilişkisi araştırıldı.

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan, en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Simirnov testi ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare testi, ki-kare testi koşulları sağlanmadığında Fischer's exact test kullanıldı. Sağkalım analizinde Cox-regresyon (tek değişkenli-çok değişkenli) ve Kaplan Meier kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Demografik, Klinik ve Histopatolojik Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 104 hastanın 35'i (%33.7) kadın 69'u (%66.3) erkek olup tanı anında ortalama yaş 62 ± 11 olarak bulundu. Hastaların ortalama ağırlığı 69 ± 16 kg olup ortalama vücut kitle indeksi (BMI) 25.3 ± 5.3 kg/m² olarak hesaplandı. Hastalarda en sık görülen kan grubu %43.2 ile A grubu olarak bulundu (Tablo 4.1).

Tablo 4-1: Hastaların demografik özellikleri

	medyan (min-max)	Ort.±s.s./n(%)
Yaş	62(29-83)	62 ± 11
Cinsiyet		
Kadın		35 (%33.7)
Erkek		69 (%66.3)
Kilo(kg)	70(38-155)	69 ± 16
Boy(m)	1.65(1.4-1.9)	1.6 ± 0.1
BMI	24.5(14.2-50.6)	25.3 ± 5.3
Kan Grubu		
A rh(-)		4 (%3.8)
A rh(+)		41(%39.4)
O rh(-)		4 (%3.8)
O rh(+)		29 (%27.9)
B rh(-)		5 (%4.8)
B rh(+)		9 (%8.7)
AB rh(+)		12 (%11.5)

69 (%66.3) hastada total gastrektomi, 35 (%33.7) hastada subtotal gastrektomi uygulanmıştı. Cerrahi sınır 12 (%11.5) hastada pozitif bulunmuştu. Operasyon esnasında çıkarılan lenf nodu sayısı minimum 11 maksimum 81 adet olmak üzere ortalama 35 ± 14 iken ortalama tümör boyutu 5.4 ± 2.5 cm olarak hesaplandı. En sık tümör yerleşim yerleri 34 hastada (%32.7) antrum, 33 hastada (%31.7) korpus ve 24 hastada (%23.1) kardiya lokalizasyonuydu.

Hastaların 93'ünde (%89.4) D2 diseksiyon, 11'inde (%10.6) D1 diseksiyon yapılmıştı. En sık 47 hasta ile (%45.2) T3 evresi görülürken, lenf nodu tutulumu olarak

en sık 34 hasta ile (%32.7) N3 evresi görüldü. Hastaların 57'sinde (%54.8) grade 2 tümör mevcuttu. Lenfovasküler invazyonu olan hasta sayısı 72 (%69.2), perinöral invazyonu olan hasta sayısı 66 (%63.5) olarak bulundu (Tablo 4-2).

Tablo 4-2: Histopatolojik karakteristikler

	Medyan(min-max) /n(%)
Çıkarılan Lenf Nodu Sayısı	32(11-81)
Tümör Boyutu(cm)	5.5(1-12)
Tümör yeri	
Kardiya	24 (%23.1)
Antrum	34 (%32.7)
Korpus	33 (%31.7)
İncisura Angularis	3 (%2.9)
Yaygın	7 (%6.7)
Fundus	3 (%2.9)
Operasyon diseksiyon tipi	
D1	11 (%10.6)
D2	93 (%89.4)
Cerrahi Şekli	
Subtotal gastrektomi	35 (%33.7)
Total gastrektomi	69 (%66.3)
Cerrahi Sınır	
Pozitif	12 (%11.5)
Negatif	92 (%88.5)
T evresi	
I	10 (%9.6)
II	14 (%13.5)
III	47 (%45.2)
IV	33 (%31.7)
N evresi	
0	28 (%26.9)
I	15 (%14.4)
II	27 (%26.0)
III	34 (%32.7)
Grade	
I	10 (%9.6)
II	57 (%54.8)
III	37 (%35.6)
Lenfovasküler invazyon	
var	72 (%69.2)
yok	32 (%30.8)
Perinöral invazyon	
var	66 (%63.5)
yok	38 (%36.5)

Adjuvan kemoterapi alan hasta sayısı 71 (%68.3) idi. Adjuvan kemoterapi protokolü olarak Folfox 33 hastada (%31.7), Capox 12 hastada (%11.5), sisplatin-kapesitabin 9 hastada (%8.7) ve FLOT 5 (%4.8) hastada tercih edilmişti. Adjuvan radyoterapi alan hasta sayısı 39 (%37.5) idi. Adjuvan tedavi alanlarda ortalama tedavi kür sayısı 6 idi.

Takip süresinin sonunda halen yaşayan hasta sayısı 70 (%67.3) olup hastaların 34'ü (%32.7) vefat etmişti. Ölümlerin 19'u kanser dışı (serebrovasküler hadise, miyokard enfarktüsü, pnömoni gibi) sebeplere bağlı olarak gerçekleşmişti. Ortanca takip süresi 23 ay (2-96 ay) olarak hesaplandı. Takip süresinde nükseden hasta sayısı 23 (%22.1) olup en sık nüks sırasıyla 6 (%5.8) hastada karaciğer, 4 (%3.8) hastada periton lokalizasyonları idi. Nüks eden hastalarda ilk tanıdan nükse kadar geçen süre ortalama 14 ay (4-49 ay) olarak hesaplandı (Tablo 4-3).

Tablo 4-3: Hastaların klinik özellikleri

	Medyan(min-max)/ n (%)
Adjuvan KT	
var	71 (%68.3)
yok	33 (%31.7)
Adjuvan kür sayısı	6 (2-8)
Adjuvan KT Protokolü	
Folfox	33(%31.7)
FLOT	5(%4.8)
Capox	12(%11.5)
Sisplatin-kapesitabin	9(%8.7)
Diger	12(%11.5)
Adjuvan RT	
var	39(%37.5)
yok	65(%62.5)
Nüks	
var	23(%22.1)
yok	81(%77.9)
Nükse kadar geçen süre (ay)	14 (4-49)
Nüks Yeri	
Akciğer	3(%2.9)
Beyin	1(%1.0)
Karaciger	6(%5.8)
Kemik	1(%1.0)
Lokal	3(%2.9)
Over	2(%1.9)
Periton	4(%3.8)
Yaygın	3(%2.9)
Exitus	34(%32.7)
Yaşıyor	70(%67.3)
Takip Süresi (ay)	23(1.5-96)

4.2. Tümör Tomurcuklanması ile Demografik ve Klinikopatolojik Parametrelerin İlişkisi

Hastaların tanı anındaki yaşları, cinsiyet dağılımları, ağırlıkları, BMI değerleri düşük tomurcuklanma veya yüksek tomurcuklanma gözlenen gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir (Tablo 4-4).

Tablo 4-4: Demografik veriler ve tümör tomurcuklanması

	Düşük Tomurcuklanma (n=62)	Yüksek Tomurcuklanma (n=42)	p
	Ort.+Std./n(%)	Ort.+Std./n(%)	
Yaş	63.3 ± 10.0	59.1 ± 12.4	0.061 †
Cinsiyet			
Kadın	22(%35.5)	13(%31.0)	0.631 X ²
Erkek	40(%64.5)	29(%69.0)	
Kilo	70.0 ± 12.1	67.1 ± 19.6	0.350 †
BMI	26.0 ± 4.4	24.3 ± 6.3	0.096 †

† t testi / X² Ki-kare test

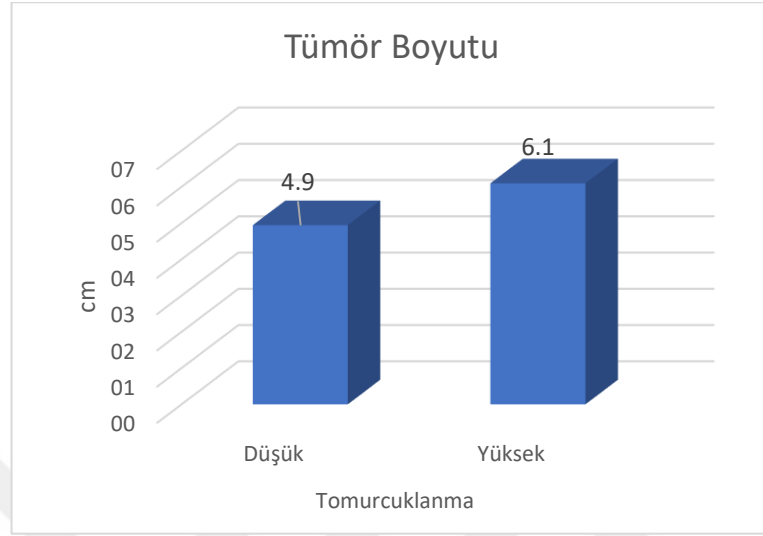
Tümör boyutu yüksek tomurcuklanma görülen hastalarda ortalama 6.1 cm iken düşük tomurcuklanma görülen hastalarda ortalama 4.9 cm idi. Tümör boyutu arttıkça yüksek tomurcuklanma oranı anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p=0.018). Tümörün T evresi (p=0.003), N evresi (p<0.001) arttıkça yüksek tomurcuklanma oranı anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu. T4 tümörü olan hastalarda yüksek tomurcuklanma oranı anlamlı olarak daha yüksekti. N2 ve N3 hastalarda yüksek tomurcuklanma oranı anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Yüksek tomurcuklanma grubunda grade 2 ve 3 hasta oranı daha yüksek bulundu (p=0.03). Perinöral invazyon oranı yüksek tomurcuklanma grubunda düşük tomurcuklanma grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p=0.027). Lenfovasküler invazyon açısından gruplar arasında anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0.206). Tümör yerleşim yeri ve tomurcuklanma oranı arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (p>0.05) (Tablo 4-5).

Tablo 4-5: Patolojik parametreler ve tümör tomurcuklanması

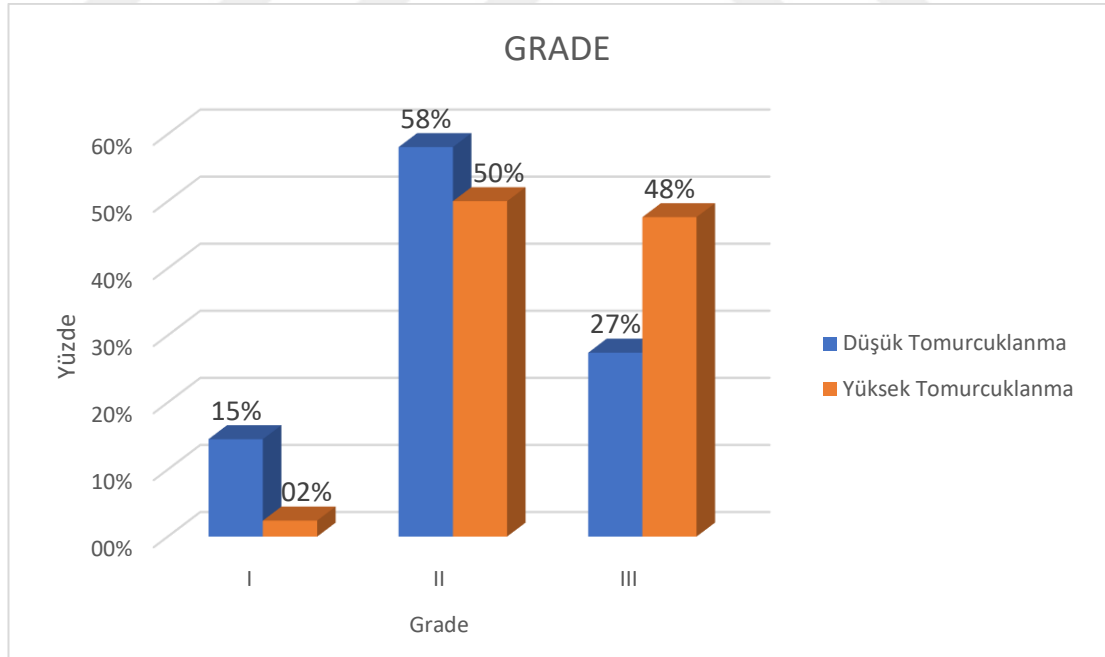
	Düşük Tomurcuklanma (n=62)	Yüksek Tomurcuklanma (n=42)	p
	Ort.±s.s./n(%)	Ort.±s.s./n(%)	
Tümör Boyutu(cm)	4.9 ± 2.4	6.1 ± 2.4	0.018 †
T evresi			
I	9(%14.5)	1(%2.4)	0.003 X ²
II	11(%17.7)	3(%7.1)	
III	30(%48.4)	17(%40.5)	
IV	12(%19.4)	21(%50.0)	
N evresi			
0	25(%40.3)	3(%7.1)	<0.001 X ²
I	12(%19.4)	3(%7.1)	
II	11(%17.7)	16(%38.1)	
III	14(%22.6)	20(%47.6)	
Grade			
I	9(%14.5)	1(%2.4)	0.030 X ²
II	36(%58.1)	21(%50.0)	
III	17(%27.4)	20(%47.6)	
Lenfovasküler invazyon			
var	40(%64.5)	32(%76.2)	0.206 X ²
yok	22(%35.5)	10(%23.8)	
Perinöral invazyon			
var	34(%54.8)	32(%76.2)	0.027 X ²
yok	28(%45.2)	10(%23.8)	
Tümör Yeri			
Kardiya	14(%22.6)	10(%23.8)	0.988 *
Antrum	19(%30.6)	15(%35.7)	
Korpus	21(%33.9)	12(%28.6)	
İncisura angularis	2(%3.2)	1(%2.4)	
Yaygın	4(%6.5)	3(%7.1)	
Fundus	2(%3.2)	1(%2.4)	

† t testi/*Fisher's Exact Test / X² Ki-kare test

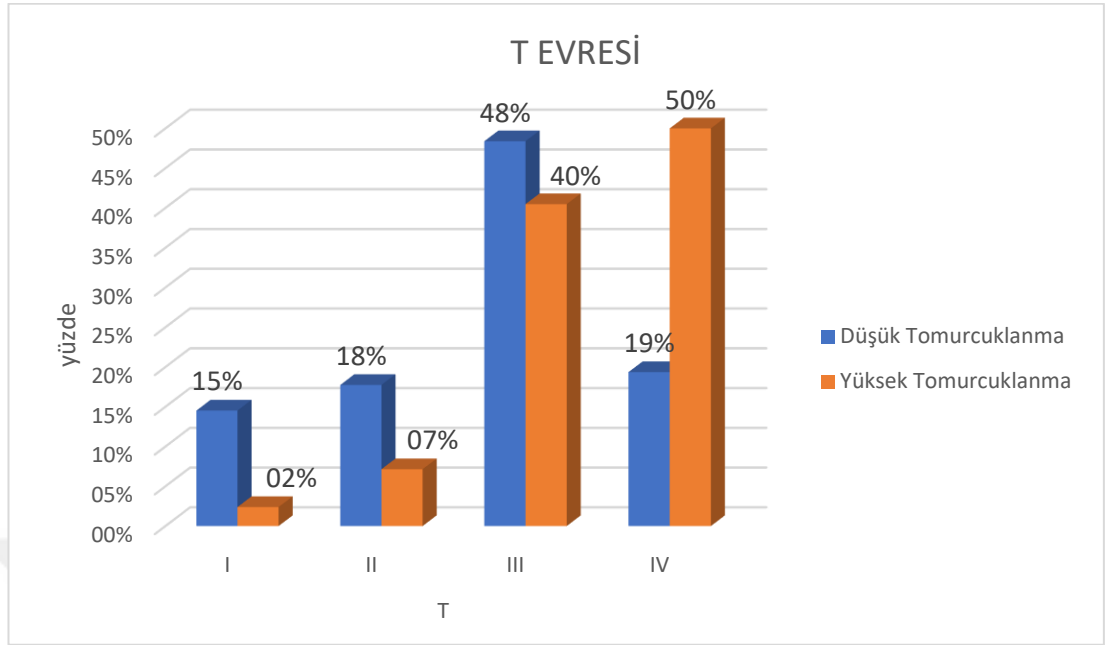
Grafik 4-1: Tümör boyutu ve tümör tomurcuklanması arasındaki ilişki



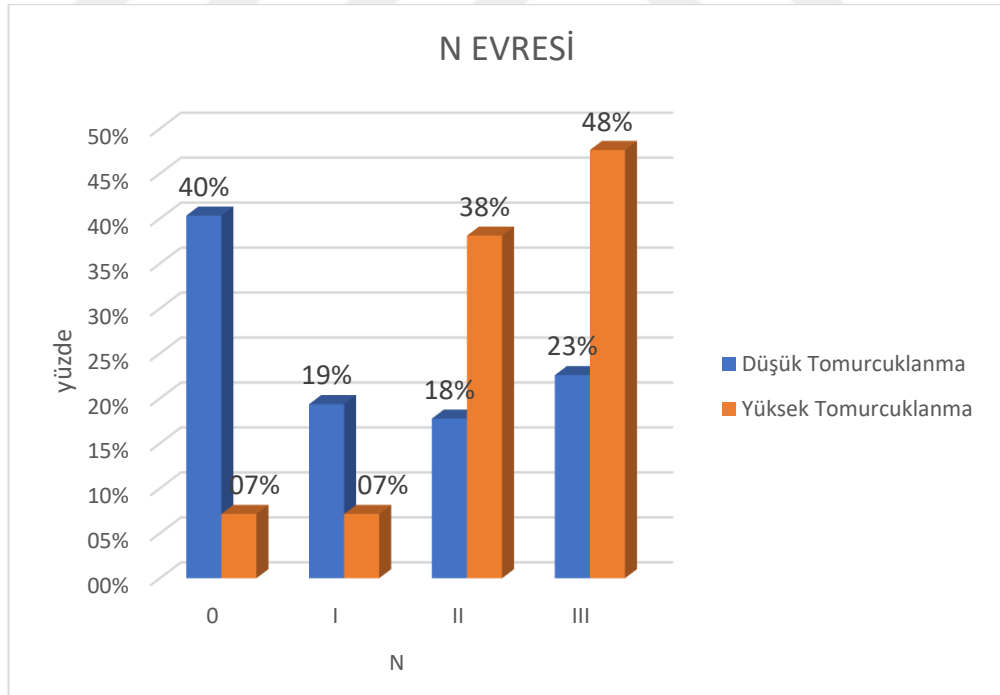
Grafik 4-2: Tümör grade'i ile tümör tomurcuklanması arasındaki ilişki



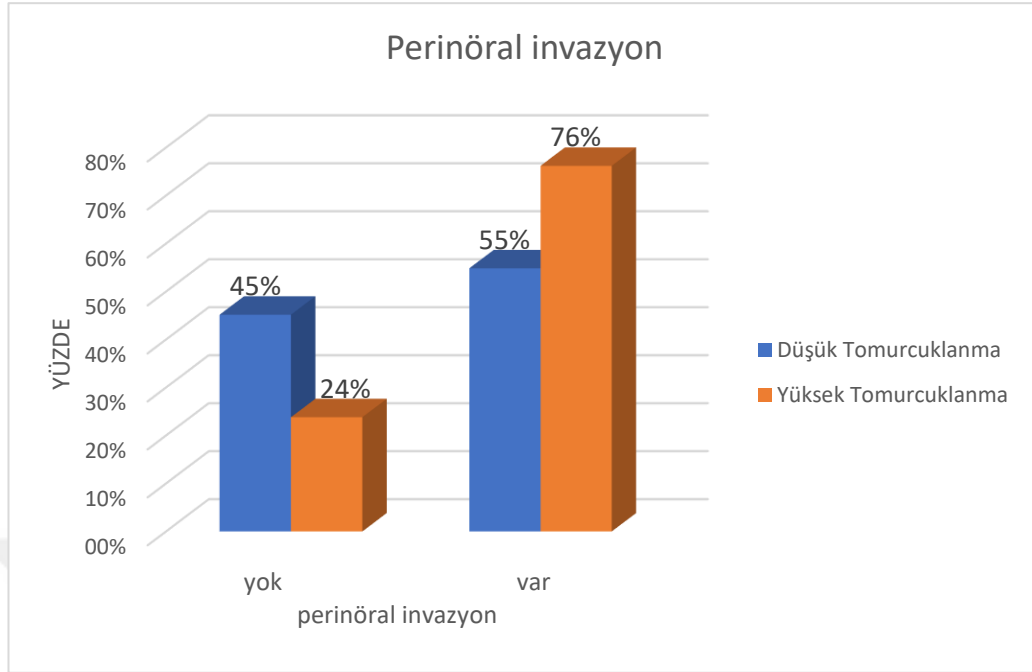
Grafik 4-3: T evresi ile tümör tomurcuklanması arasındaki ilişki



Grafik 4-4: N evresi ile tümör tomurcuklanması arasındaki ilişki



Grafik 4-5: Perinöral invazyon ile tümör tomurcuklanması arasındaki ilişki



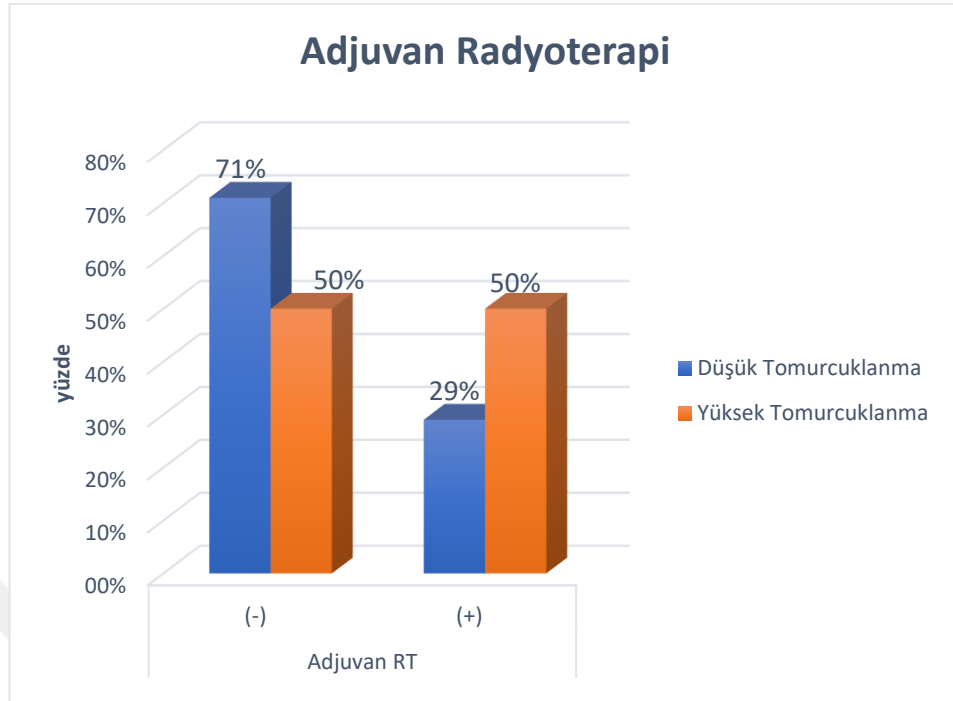
Operasyon tipi, cerrahi şekli, cerrahi sınır pozitifliği, adjuvan kemoterapi kür sayısına göre tomurcuklanma düzeyi arasında anlamlı ($p > 0.05$) farklılık gözlenmemiştir (Tablo 4-6). Klinik pratikte cerrahi sınır pozitif olan veya T3-4 ve lenf nodu tutulumu olan hastalara RT uygulanmaktadır. T evresi ve N evresi arttıkça tümör tomurcuklanması da artmaktadır. Bu veri ile uyumlu olarak adjuvan RT verilen grupta yüksek tomurcuklanma oranı düşük tomurcuklanmaya göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p = 0.03$).

Tablo 4-6: Klinik parametreler ve tümör tomurcuklanması

	Düşük Tomurcuklanma	Yüksek Tomurcuklanma	p	
	(n=62)	(n=42)		
	Ort.±s.s./n(%)	Ort.±s.s./n(%)		
Diseksiyon Tipi				
D1	6(%9.7)	5(%11.9)	0.717	X ²
D2	56(%90.3)	37(%88.1)		
Cerrahi				
Subtotal Gastrektomi	24(%38.7)	11(%26.2)	0.185	X ²
Total Gastrektomi	38(%61.3)	31(%73.8)		
Cerrahi Sınır				
Pozitif	6(%9.7)	6(%14.3)	0.470	X ²
Negatif	56(%90.3)	36(%85.7)		
Adjuvan KT				
var	38(%61.3)	33(%78.6)	0.103	X ²
yok	24(%38.7)	9(%21.4)		
Adjuvan KT protoköü				
Folfox	18(%29.0)	15(%35.7)		
Flot	4(%6.5)	1(%2.4)		
Capox	5(%8.1)	7(%16.7)		
Sisplatin-kapesitabin	5(%8.1)	4(%9.5)		
Diger	6(%9.7)	6(%14.3)		
Adjuvan KT kür sayısı	5.0 ± 1.4	5.0 ± 1.8	0.340	*
Adjuvan RT				
var	18(%29.0)	21(%50.0)	0.030	X ²
yok	44(%71.0)	21(%50.0)		

X² Ki-kare test *Fisher's Exact Test

Grafik 4-6: Adjuvan radyoterapi ile tümör tomurcuklanması arasındaki ilişki



Nüks görülen veya görülmeyen hastalar arasında tümör tomurcuklanma oranı farkı görülmemiştir. Düşük tomurcuklanma görülen grupta %21 hastada, yüksek tomurcuklanma görülen grupta %23.8 hastada nüks gözlenmiştir. Nükse kadar geçen süre gruplar arasında benzerdi. Nükse kadar geçen süre veya nüks yeri ile tomurcuklanma düzeyi arasında anlamlı ($p > 0.05$) ilişki gözlenmemiştir (Tablo 4-7).

Tablo 4-7: Nüks ve tümör tomurcuklanması

	Düşük	Yüksek	p
	Tomurcuklanma(n=62)	Tomurcuklanma (n=42)	
	medyan/ n (%)	medyan/ n (%)	
Nükse Kadar Geçen Süre (ay)	13.0	16.0	0.732 ^m
Nüks			
var	13 (21%)	10 (23.8%)	0.732 ^{x²}
yok	49 (79.0%)	32 (76.2%)	
Nüks Yeri			
Akciğer	2 (3.2%)	1 (2.4%)	
Beyin	0 (0.0%)	1 (2.4%)	
Karaciğer	6 (9.7%)	0 (0.0%)	
Kemik	1 (1.6%)	0 (0.0%)	
Lokal	2 (3.2%)	1 (2.4%)	
Over	1 (1.6%)	1 (2.4%)	
Periton	2 (3.2%)	2 (4.8%)	
Yaygın	1 (1.6%)	2 (4.8%)	

^m Mann-whitney u test/ ^{x²} Ki-kare test

4.3. Sağkalım Analizleri

Yüksek tomurcuklanma görülen hastaların %40'ı düşük tomurcuklanma görülen hastaların %27'si vefat etmiştir. Düşük tomurcuklanma görülen hastaların %72'si takip süresinin sonunda hayatta kalırken yüksek tomurcuklanma görülen hastaların %59.5'i hayattaydı. Ortalama takip süresi, düşük tomurcuklanma olan grupta (27 ay) yüksek tomurcuklanma olan gruptan (17 ay) anlamlı olarak daha uzundu (p= 0.010) (Tablo 4-8).

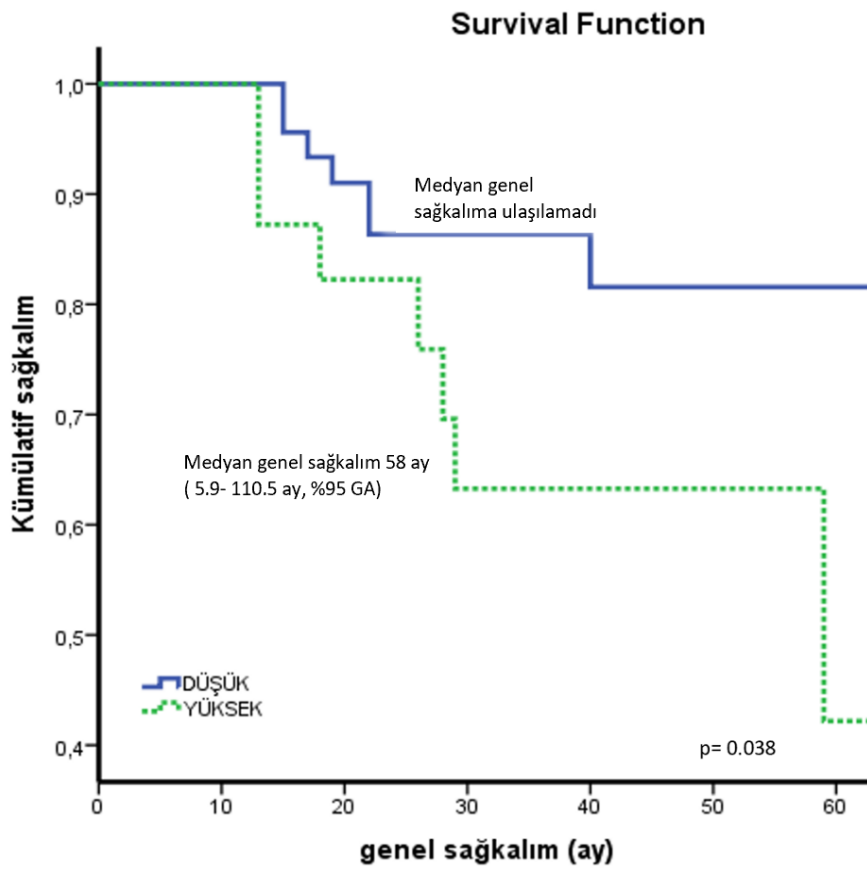
Tablo 4-8: Hastaların hayatta kalma durumları ve takip süreleri ile tümör tomurcuklanması

	Düşük Tomurcuklanma(n=62)	Yüksek Tomurcuklanma (n=42)	p
	medyan/ n(%)	medyan/ n(%)	
Exitus	17(%27.4)	17(%40.5)	0.164 ^{x²}
Yaşiyor	45(%72.6)	25(%59.5)	
Takip Süresi (ay)	27.0	17.0	0.010 ^m

^m Mann-whitney u test/ ^{x²} Ki-kare test

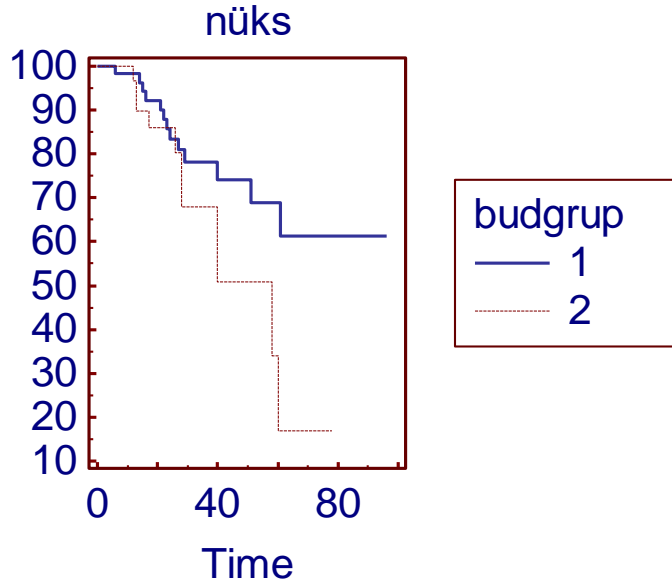
Medikal takip esnasında hastalık dışı sebeplerden vefat eden hastalar (19 hasta) dışlanarak 85 hastada yapılan genel sağkalım analizinde yüksek tomurcuklanan grupta medyan genel sağkalım 58 ay (%95 güven aralığında (GA) 5.9- 110.5) olarak bulunmuş olup düşük tomurcuklanan grupta medyan genel sağkalıma ulaşılamadı. Düşük tomurcuklanan grupta genel sağkalım süresi, yüksek tomurcuklanan gruba göre anlamlı olarak daha uzun bulundu ($p=0.038$) (Grafik 4-7).

Grafik 4-7: Yüksek ve düşük tomurcuklanan gruplar arasında kümülatif sağkalım analizi



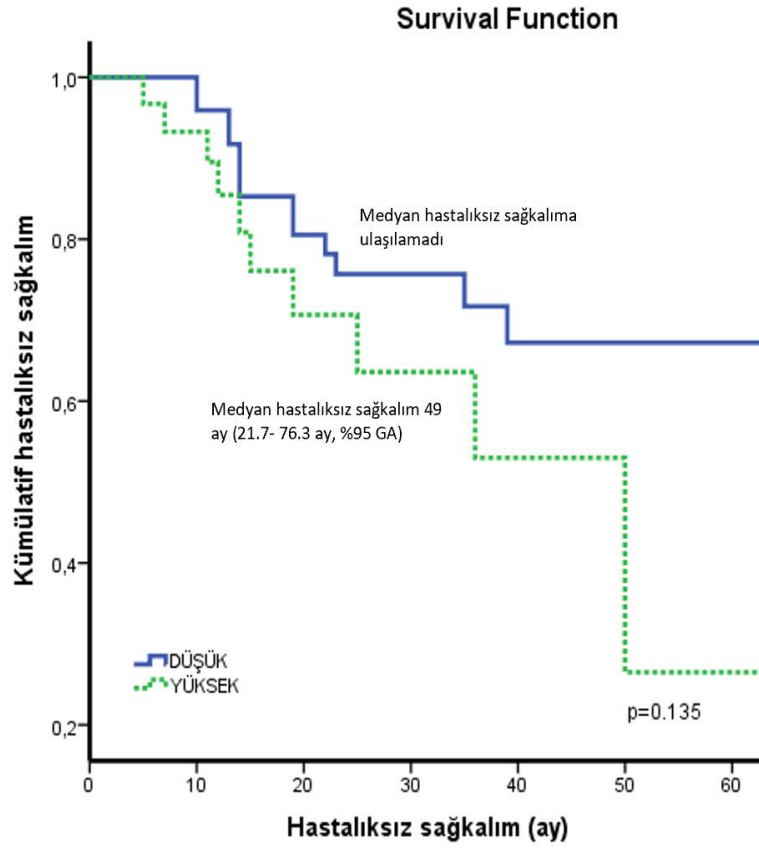
Nüks eden 23 hastada yapılan sağkalım analizinde %95 güven aralığında yüksek tomurcuklanma gösteren toplam 10 hastada ortalama yaşam süresi 47 ay iken düşük tomurcuklanma gözlenen 13 hastada 72 ay olarak hesaplandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$) (Grafik 4-8).

Grafik 4-8: Nüks eden hastalarda tomurcuklanma grupları arasında kümülatif sağkalım analizi



85 hastada yapılan analizde öngörülen medyan hastalıksız sağkalım süresine düşük tomurcuklanma görülen grupta ulaşamazken yüksek tomurcuklanma görülen grupta medyan hastalıksız sağkalım 49 ay olarak hesaplanmıştır (%95 GA 21.7- 76.3). Fakat hasta sayısının az olması ve olay gelişme azlığı nedeniyle istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır ($p=0.135$) (Grafik 4-9).

Grafik 4-9: Yüksek ve düşük tomurcuklanan gruplar arasında öngörülen hastaliksız sağkalım süreleri



Yapılan tek değişkenli analizde, yüksek tümör tomurcuklanması HR:2.27 (1.14-4.55, %95 GA, p=0.020), 60 yaş üzeri tanı yaşı HR: 2.70 (1.18-6.21, %95 GA, p=0.019), düşük BMI HR:0.41 (0.20-0.85, %95 GA, p=0.016), yüksek N evresi HR:1.73 (1.25-2.41, %95 GA, p=0.001), lenfovasküler invazyon varlığı HR:2.95 (1.22-7.17, %95 GA, p=0.017) ve nüksün HR:2.67 (1.34-5.30, %95 GA, p=0.005) sağkalım süresi üzerine anlamlı etkileri gözlenmiştir. Çok değişkenli indirgenmiş modelde mortaliteyi predikte eden bağımsız risk faktörü olarak yüksek tomurcuklanma düzeyinin HR:3.31 (1.56-7.03, %95 GA, p=0.020), 60 yaş üzeri tanı yaşının HR:4.43 (1.75-11.00, %95 GA, p=0.010), lenfovasküler invazyon varlığının HR:2.69 (1.10-6.56, %95 GA, p=0.029) ve nüksün HR:2.41 (1.20-4.85, %95 GA, p=0.013) sağkalım süresi üzerine anlamlı etkisi gözlenmiştir (Tablo 4-9).

Tablo 4-9: Tek değişkenli ve çok değişkenli modellerde sağkalım analizleri

	Tek Değişkenli Model			Çok Değişkenli Model		
	HR	% 95 CI	p	HR	% 95 CI	p
Tomurcuklanma düzeyi						
düşük(1-9)						
yüksek (≥10)	2.27	1.14-4.55	0.020	3.31	1.56-7.03	0.020
Yaş						
<60						
≥60	2.70	1.18-6.21	0.019	4.43	1.75-11.00	0.010
Cinsiyet						
kadın	1.93	0.90-4.15	0.091			
erkek						
BMI						
<25	0.41	0.20-0.85	0.016			
≥25						
Tümör Yeri	1.14	0.88-1.49	0.331			
Cerrahi Sınır						
pozitif	1.87	0.72-4.85	0.199			
negatif						
T evresi	1.21	0.83-1.79	0.322			
N evresi	1.73	1.25-2.41	0.001			
Grade	1.02	0.60-1.71	0.955			
Lenfovasküler invazyon	2.95	1.22-7.17	0.017	2.69	1.10-6.56	0.029
Perinöral invazyon	1.58	0.75-3.33	0.225			
Adjuvan KT						
var	1.12	0.93-1.36	0.239			
yok						
Adjuvan RT	0.71	0.35-1.47	0.361			
Nüks						
var	2.67	1.34-5.30	0.005	2.41	1.20-4.85	0.013
yok						

Cox Regresyon Analizi

5. TARTIŞMA

Kanser progresyonunda metastaz; tedavi şansını ve sağkalım oranlarını düşüren en olumsuz tablodur. Metastaz gelişmesinde ilk basamak, tümöral hücrelerin primer lezyondan ayrılarak stromal dokuya invazyon yapmasıdır. İnvazyon ve metastaz için zemin oluşturduğu düşünülen tümör tomurcuklanması, tümörün invazif yüzeyinde tekli malign hücrelerin veya tümör stromasındaki tümör tomurcuğu olarak adlandırılan, 2-4 hücreden oluşan, farklılaşmamış malign hücre kümelerinin varlığı olarak tanımlanmıştır (103).

Tümör tomurcuklanması değerlendirme yöntemi olarak literatürde çeşitli değerlendirme yöntemleri mevcut olup bunlardan geçmişte en sık kullanılan birkaç alanı tarayıp ortalama tomurcuk sayısını hesaplama yöntemiydi (111, 117). Çalışmamızda daha güncel olan ‘hotspot’ değerlendirme yöntemi olarak adlandırılan tümör tomurcuklanmasının Hematoksilin&Eozin ile boyalı preparatlarda en yoğun olduğu bölgede 0,785mm² ’lik alanın sayılması yöntemini kullandık.

Yapılan çalışmalarda taşlı yüzük hücreli ve az diferansiye adenokarsinomlar değerlendirme dışı tutulmuştur. Bu tiplerde tümöral hücreler tanı anında nonkohezif olarak kabul edildiği için değerlendirmek anlamsız ve prognostik açıdan değersiz olarak kabul edilmiştir (113, 115, 117)

Uluslararası Kanser Kontrol Birliği (UICC- The Union for International Cancer Control) kolorektal kanserlerde tümör tomurcuklanması ile ilgili bir konsensus raporu yayınlamış ve bu rapora göre kolorektal kanserlerde tümör tomurcuklanması bağımsız negatif prognostik faktör olarak kabul edilmiştir. Ayrıca kolorektal karsinomlarda daha yüksek TNM evresi, yüksek tümör grade’i, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz ile ilişkilendirilmiş ve kolorektal karsinom tedavi kararında rutin olarak göz önünde bulundurulup güncel kılavuzlarda yer verilmesi önerilmiştir (8). Bununla birlikte meme kanseri, laringeal skuamoz hücreli karsinom, akciğer adenokarsinomu, özefagus kanseri, pankreas adenokarsinomu, endometriyal karsinom, safra kesesi kanseri gibi

çeşitli epitelyal kanser türlerinde de kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (4, 95-97, 106-108).

Mide kanserlerinde tümör tomurcuklanması ile ilgili Guo ve ark. tarafından yapılan sistematik derleme çalışmasında, 1992-2019 yılları arasındaki yayınlar gözden geçirilmiş ve çalışmaya 2187 hastayı içeren 7 çalışma dahil edilmiştir. Bu derlemeye göre yüksek tümör tomurcuklanması olumsuz prognoz, ileri evre, daha agresif seyir, daha fazla lenfovasküler invazyon ve lenf nodu tutulumu ile ilişkilendirilmiştir (118). Çalışmamızda da bu verileri destekler nitelikte tümör boyutu arttıkça yüksek tomurcuklanma oranı anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0.018$). Tümörün T evresi ($p=0.003$), N evresi ($p<0.001$) ve grade'i ($p=0.03$) arttıkça yüksek tomurcuklanma oranı anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu.

Ulase ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada, intestinal tip mide karsinomunda tümör tomurcuklanması histolojik grade, T ve N kategorisi, evre, lenfatik ve perinöral invazyon ile de korelasyon göstermiştir (119). Bizim çalışmamızda da tümör tomurcuklanması ile T evresi, N evresi, grade ve perinöral invazyon arasında benzer bir ilişki saptandı. Lenfovasküler invazyon, yüksek tomurcuklanma gözlenen grupta %76 oranı ile düşük tomurcuklanma gözlenen gruptan daha yüksek oranda görüldü ancak bu istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı ($p=0.206$).

Erken evre mide karsinomlarında 5 yıllık sağkalımın %95'in üzerinde olduğu bilinmektedir. Erken evre mide karsinomlarında her ne kadar cerrahi ile hastaların büyük bir çoğunluğunda kür sağlansa da bir grup hastada nüks gelişmektedir. Özellikle adjuvan kemoterapinin yerinin netlik kazanmadığı T1N0 ve T2N0 hastalarda tümör tomurcuklanması gibi öngörücü ve yönlendirici ek prognostik parametrelere ihtiyaç olduğu görüşleri mevcuttur (109).

Erken evre mide karsinomlarında lenf nodu metastazı için bilinen risk faktörleri arasında lenfovasküler invazyon önemli bir yere sahiptir (120, 121). Du ve ark. erken evre mide karsinomlarında yapmış oldukları çalışmada lenf nodu metastazı olan grupta lenfovasküler invazyon ve tümör tomurcuklanmasının beraber görülen vakalar lenf nodu metastazı olmayan gruba göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş. Bu çalışmaya göre lenfovasküler invazyon ve tümör tomurcuklanması, submukozal lezyonlarda en önemli risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Yapılacak daha kapsamlı çalışmalar neticesinde, erken evre karsinomların endoskopik rezeksiyonu sonrasında

bu risk faktörlerinin saptanması halinde lenf nodu diseksiyonu içerecek şekilde ek cerrahi rezeksiyon önerilebilir. Ayrıca bu çalışmada diğer bağımsız risk faktörleri arasında kadın cinsiyet, mixed tübüler/papiller adenokarsinom sayılmıştır (116).

Olsen ve arkadaşlarının intestinal tip gastrik adenokarsinomlarda yapılan çalışmasında tümör tomurcuklanması; tümör diferansiyasyonu, lenfovasküler invazyon, rekürrens, tümörün T evresi ve N evresi ile istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur (113).

Gabbert ve arkadaşlarının çalışmasında, tümör tomurcuklanmasının özellikle intestinal tip adenokarsinomu olan hastalarda beş yıllık sağkalım üzerinde anlamlı bir olumsuz prognostik faktör olduğu sonucuna varılmıştır (115). Yine Kemi ve ark. tarafınca yapılan çalışmada sağkalım oranları yüksek tomurcuklanan grupta (%23.0) düşük tomurcuklanan gruba (%41.0) göre oldukça düşük bulunmuştur (114). Bizim çalışmamızda, düşük ve yüksek tomurcuklanan gruplar arasında nüks oranı veya nüks oluncaya kadar geçen süre anlamlı farklılık göstermemiştir ($p= 0.732$). Ancak öngörülen yaşam süresi, yüksek tomurcuklanan grupta düşük tomurcuklanan gruptan anlamlı olarak daha kısaydı ($p=0.038$). Yüksek tomurcuklanan grupta öngörülen hastaliksız sağkalım süresi düşük tomurcuklanan gruptan daha düşüktü. Fakat hasta sayısının az olması ve olay gelişme azlığı nedeniyle istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır ($p=0.135$).

Zhang ve ark. yapmış oldukları çalışmada, tek değişkenli indirgenmiş analizde, yüksek tümör tomurcuklanma oranı, artmış tümör boyutu ve lenf nodu tutulumu kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Çok değişkenli analizde, tümör tomurcuklanmasının ve pozitif nodal metastazların mide adenokarsinomunda bağımsız olumsuz prognostik faktörler olduğunu bulmuşlardır (122). Bu çalışmanın aksine, Ulase ve ark. yapmış oldukları çalışmada çok değişkenli analizde tümör tomurcuklanmasının sağkalım üzerine etkisi gözlenmemiştir (119). Bizim çalışmamızda da tek değişkenli indirgenmiş analizde yüksek tümör tomurcuklanma skoru, 60 yaş üzeri olmak, düşük BMI, yüksek N evresi, lenfovasküler invazyon varlığı ve nüks varlığının sağkalım süresi üzerine anlamlı etkisi gözlenmiştir. Çok değişkenli indirgenmiş modelde mortaliteyi predikte eden bağımsız risk faktörü olarak yüksek tomurcuklanma düzeyinin HR:3.31 (1.56-7.03, %95 GA, $p=0.020$), 60 yaş üzeri tanı yaşının HR:4.43 (1.75-11.00, %95 GA, $p=0.010$), lenfovasküler invazyon varlığının HR:2.69 (1.10-

6.56, %95 GA, p=0.029) ve nüksün HR:2.41 (1.20-4.85, %95 GA, p=0.013) sağkalım süresi üzerine anlamlı etkisi gözlenmiştir.

Tümör tomurcuklanması, epitelyal-mezenkimal transizyon ile benzer bir mekanizmaya sahiptir. Tümör tomurcuklanması görülen hücrelerde adezyon molekülleri olarak bilinen E-kadherin ve β -catenin ekspresyonunun kaybı gözlenmiştir (10). Bu nedenle yüksek tümör tomurcuklanması olan hastalarda EMT yolağını hedef alan ajanların yapılacak yeni çalışmalarla tedavideki yerini alabileceği belirtilmektedir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları, hasta sayısının azlığı ve tek merkezli olmasıdır. Hastaların takip süresinin yetersiz olması ve az sayıda olay gelişmiş olması nedeniyle verilerin olgunlaşması için daha uzun takip süresine ihtiyaç vardır. İleride yapılacak daha kapsamlı çalışmaların sonuçlanması halinde tedavi kararı ve prognozu öngörmede yol gösterici olabilir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda literatürde mevcut olan verileri destekler nitelikte yüksek tomurcuklanma oranı tümör boyutu, T evresi, N evresi ve yüksek tümör grade ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca yüksek tomurcuklanma olan grupta perinöral invazyon varlığı daha yüksek bulunmuştur. Öngörülen sağkalım süresi de yüksek tomurcuklanan grupta düşük tomurcuklanan gruptan anlamlı olarak daha kısaydı. Bütün bu bulgular tümör tomurcuklanmasının mide kanserlerinde de kolon kanserlerinde olduğu gibi kötü prognostik bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir. Yapılacak daha kapsamlı çalışmaların sonuçlanması halinde, tedavi kararı ve prognozu öngörmede yol gösterici olacağı kanaatindeyiz.

7. KAYNAKÇA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
2. Song Z, Wu Y, Yang J, Yang D, Fang X. Progress in the treatment of advanced gastric cancer. *Tumour Biol.* 2017;39(7):1010428317714626.
3. Ikoma N, Blum M, Chiang YJ, Estrella JS, Roy-Chowdhuri S, Fournier K, et al. Survival rates in T1 and T2 gastric cancer: A Western report. *J Surg Oncol.* 2016;114(5):602-6.
4. Yamaguchi Y, Ishii G, Kojima M, Yoh K, Otsuka H, Otaki Y, et al. Histopathologic features of the tumor budding in adenocarcinoma of the lung: tumor budding as an index to predict the potential aggressiveness. *J Thorac Oncol.* 2010;5(9):1361-8.
5. Imai T. Growth patterns in human carcinoma. Their classification and relation to prognosis. *Obstet Gynecol.* 1960;16:296-308.
6. Morodomi T, Isomoto H, Shirouzu K, Kakegawa K, Irie K, Morimatsu M. An index for estimating the probability of lymph node metastasis in rectal cancers. Lymph node metastasis and the histopathology of actively invasive regions of cancer. *Cancer.* 1989;63(3):539-43.
7. 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):127-32.
8. Lugli A, Kirsch R, Ajioka Y, Bosman F, Cathomas G, Dawson H, et al. Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016. *Mod Pathol.* 2017;30(9):1299-311.

9. Quirke P, Risio M, Lambert R, von Karsa L, Vieth M, International Agency for Research on C. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition--Quality assurance in pathology in colorectal cancer screening and diagnosis. *Endoscopy*. 2012;44 Suppl 3:SE116-30.
10. Grigore AD, Jolly MK, Jia D, Farach-Carson MC, Levine H. Tumor Budding: The Name is EMT. Partial EMT. *J Clin Med*. 2016;5(5).
11. Soybel DI. Anatomy and physiology of the stomach. *Surg Clin North Am*. 2005;85(5):875-94, v.
12. O.R T 2020;Pages06.06.2020.
13. Degiuli M, De Manzoni G, Di Leo A, D'Ugo D, Galasso E, Marrelli D, et al. Gastric cancer: Current status of lymph node dissection. *World J Gastroenterol*. 2016;22(10):2875-93.
14. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127(12):2893-917.
15. Sitarz R, Skierucha M, Mielko J, Offerhaus GJA, Maciejewski R, Polkowski WP. Gastric cancer: epidemiology, prevention, classification, and treatment. *Cancer Manag Res*. 2018;10:239-48.
16. Bertuccio P, Chatenoud L, Levi F, Praud D, Ferlay J, Negri E, et al. Recent patterns in gastric cancer: a global overview. *Int J Cancer*. 2009;125(3):666-73.
17. Song H, Held M, Sandin S, Rautelin H, Eliasson M, Soderberg S, et al. Increase in the Prevalence of Atrophic Gastritis Among Adults Age 35 to 44 Years Old in Northern Sweden Between 1990 and 2009. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(9):1592-600 e1.
18. Alici S, Kaya S, Izmirli M, Tuncer I, Dogan E, Ozbek H, et al. Analysis of survival factors in patients with advanced-stage gastric adenocarcinoma. *Med Sci Monit*. 2006;12(5):CR221-9.
19. Yalcin S. Gastric cancer in Turkey-a bridge between west and East. *Gastrointest Cancer Res*. 2009;3(1):29-32.
20. Vural V, Saylam B, Comcali B, Duzgun AP, Ozer MV, Coskun F. D1 versus D2 dissection in gastric carcinoma: Evaluation of postoperative mortality and complications. *Ulus Cerrahi Derg*. 2013;29(1):1-6.

21. Demirer T, Icli F, Uzunalimoglu O, Kucuk O. Diet and stomach cancer incidence. A case-control study in Turkey. *Cancer*. 1990;65(10):2344-8.
22. Buckland G, Travier N, Huerta JM, Bueno-de-Mesquita HB, Siersema PD, Skeie G, et al. Healthy lifestyle index and risk of gastric adenocarcinoma in the EPIC cohort study. *Int J Cancer*. 2015;137(3):598-606.
23. Nomura AM, Hankin JH, Kolonel LN, Wilkens LR, Goodman MT, Stemmermann GN. Case-control study of diet and other risk factors for gastric cancer in Hawaii (United States). *Cancer Causes Control*. 2003;14(6):547-58.
24. Lunet N, Valbuena C, Vieira AL, Lopes C, Lopes C, David L, et al. Fruit and vegetable consumption and gastric cancer by location and histological type: case-control and meta-analysis. *Eur J Cancer Prev*. 2007;16(4):312-27.
25. Shikata K, Kiyohara Y, Kubo M, Yonemoto K, Ninomiya T, Shirota T, et al. A prospective study of dietary salt intake and gastric cancer incidence in a defined Japanese population: the Hisayama study. *Int J Cancer*. 2006;119(1):196-201.
26. Fox JG, Dangler CA, Taylor NS, King A, Koh TJ, Wang TC. High-salt diet induces gastric epithelial hyperplasia and parietal cell loss, and enhances *Helicobacter pylori* colonization in C57BL/6 mice. *Cancer Res*. 1999;59(19):4823-8.
27. Nozaki K, Shimizu N, Inada K, Tsukamoto T, Inoue M, Kumagai T, et al. Synergistic promoting effects of *Helicobacter pylori* infection and high-salt diet on gastric carcinogenesis in Mongolian gerbils. *Jpn J Cancer Res*. 2002;93(10):1083-9.
28. Ren JS, Kamangar F, Forman D, Islami F. Pickled food and risk of gastric cancer--a systematic review and meta-analysis of English and Chinese literature. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012;21(6):905-15.
29. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Processed meat consumption and stomach cancer risk: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(15):1078-87.
30. Ishaq S, Nunn L. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: a state of the art review. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2015;8(Suppl 1):S6-S14.
31. Goh KL, Chan WK, Shiota S, Yamaoka Y. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection and public health implications. *Helicobacter*. 2011;16 Suppl 1:1-9.

32. Vannella L, Lahner E, Bordi C, Piloizzi E, Di Giulio E, Corleto VD, et al. Reversal of atrophic body gastritis after *H. pylori* eradication at long-term follow-up. *Dig Liver Dis.* 2011;43(4):295-9.
33. Fukase K, Kato M, Kikuchi S, Inoue K, Uemura N, Okamoto S, et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;372(9636):392-7.
34. Li WQ, Ma JL, Zhang L, Brown LM, Li JY, Shen L, et al. Effects of *Helicobacter pylori* treatment on gastric cancer incidence and mortality in subgroups. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(7).
35. Fukayama M, Ushiku T. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma. *Pathol Res Pract.* 2011;207(9):529-37.
36. . The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA); 2004.
37. Tramacere I, Negri E, Pelucchi C, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, et al. A meta-analysis on alcohol drinking and gastric cancer risk. *Ann Oncol.* 2012;23(1):28-36.
38. Fock KM. Review article: the epidemiology and prevention of gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40(3):250-60.
39. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, McColl KE, Bream JH, Young HA, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature.* 2000;404(6776):398-402.
40. Gorouhi F, Islami F, Bahrami H, Kamangar F. Tumour-necrosis factor-A polymorphisms and gastric cancer risk: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2008;98(8):1443-51.
41. Kaurah P, MacMillan A, Boyd N, Senz J, De Luca A, Chun N, et al. Founder and recurrent CDH1 mutations in families with hereditary diffuse gastric cancer. *JAMA.* 2007;297(21):2360-72.
42. Caldas C, Carneiro F, Lynch HT, Yokota J, Wiesner GL, Powell SM, et al. Familial gastric cancer: overview and guidelines for management. *J Med Genet.* 1999;36(12):873-80.
43. van der Post RS, Vogelaar IP, Carneiro F, Guilford P, Huntsman D, Hoogerbrugge N, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical

- guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. *J Med Genet.* 2015;52(6):361-74.
44. Beer A, Streubel B, Asari R, Dejaco C, Oberhuber G. Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS) - a rare recently described gastric polyposis syndrome - report of a case. *Z Gastroenterol.* 2017;55(11):1131-4.
 45. Nagini S. Carcinoma of the stomach: A review of epidemiology, pathogenesis, molecular genetics and chemoprevention. *World J Gastrointest Oncol.* 2012;4(7):156-69.
 46. Hu B, El Hajj N, Sittler S, Lammert N, Barnes R, Meloni-Ehrig A. Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. *J Gastrointest Oncol.* 2012;3(3):251-61.
 47. Youn HG, An JY, Choi MG, Noh JH, Sohn TS, Kim S. Recurrence after curative resection of early gastric cancer. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(2):448-54.
 48. Everett SM, Axon AT. Early gastric cancer in Europe. *Gut.* 1997;41(2):142-50.
 49. Siewert JR, Bottcher K, Roder JD, Busch R, Hermanek P, Meyer HJ. Prognostic relevance of systematic lymph node dissection in gastric carcinoma. German Gastric Carcinoma Study Group. *Br J Surg.* 1993;80(8):1015-8.
 50. Carneiro F. gastric cancer. *Pathobiology of Human Disease: A Dynamic Encyclopedia of Disease Mechanisms: Elsevier; 2014:1305-18.*
 51. Lauren P. The Two Histological Main Types of Gastric Carcinoma: Diffuse and So-Called Intestinal-Type Carcinoma. An Attempt at a Histo-Clinical Classification. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1965;64:31-49.
 52. Henson DE, Dittus C, Younes M, Nguyen H, Albores-Saavedra J. Differential trends in the intestinal and diffuse types of gastric carcinoma in the United States, 1973-2000: increase in the signet ring cell type. *Arch Pathol Lab Med.* 2004;128(7):765-70.
 53. Parsonnet J, Vandersteen D, Goates J, Sibley RK, Pritikin J, Chang Y. *Helicobacter pylori* infection in intestinal- and diffuse-type gastric adenocarcinomas. *J Natl Cancer Inst.* 1991;83(9):640-3.
 54. Sung JK. Diagnosis and management of gastric dysplasia. *Korean J Intern Med.* 2016;31(2):201-9.

55. de Vries AC, van Grieken NC, Looman CW, Casparie MK, de Vries E, Meijer GA, et al. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. *Gastroenterology*. 2008;134(4):945-52.
56. Machado JC, Oliveira C, Carvalho R, Soares P, Berx G, Caldas C, et al. E-cadherin gene (CDH1) promoter methylation as the second hit in sporadic diffuse gastric carcinoma. *Oncogene*. 2001;20(12):1525-8.
57. Kim DY, Kim HR, Kim YJ, Kim S. Clinicopathological features of patients with Borrmann type IV gastric carcinoma. *ANZ J Surg*. 2002;72(10):739-42.
58. Yu X, Hu F, Li C, Yao Q, Zhang H, Xue Y. Clinicopathologic characteristics and prognosis of proximal and distal gastric cancer. *Onco Targets Ther*. 2018;11:1037-44.
59. Huang Q, Fang C, Shi J, Sun Q, Wu H, Gold JS, et al. Differences in Clinicopathology of Early Gastric Carcinoma between Proximal and Distal Location in 438 Chinese Patients. *Sci Rep*. 2015;5:13439.
60. Brandstaeter S, Fuchs SL, Aydin RC, Cyron CJ. Mechanics of the stomach: A review of an emerging field of biomechanics. *GAMM-Mitteilungen*. 2019;42(3):1-17.
61. In H, Solsky I, Palis B, Langdon-Embry M, Ajani J, Sano T. Validation of the 8th Edition of the AJCC TNM Staging System for Gastric Cancer using the National Cancer Database. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(12):3683-91.
62. Traynor OJ, Lennon J, Dervan P, Corrigan T. Diagnostic and prognostic problems in early gastric cancer. *Am J Surg*. 1987;154(5):516-9.
63. Correa P, Piazuelo MB, Camargo MC. The future of gastric cancer prevention. *Gastric Cancer*. 2004;7(1):9-16.
64. Nieminen A, Kokkola A, Yla-Liedenpohja J, Louhimo J, Mustonen H, Puolakkainen P. Early gastric cancer: clinical characteristics and results of surgery. *Dig Surg*. 2009;26(5):378-83.
65. Maconi G, Manes G, Porro GB. Role of symptoms in diagnosis and outcome of gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2008;14(8):1149-55.
66. Lee KS, Oh DK, Han MA, Lee HY, Jun JK, Choi KS, et al. Gastric cancer screening in Korea: report on the national cancer screening program in 2008. *Cancer Res Treat*. 2011;43(2):83-8.

67. Inoue H, Sasajima K, Kaga M, Sugaya S, Sato Y, Wada Y, et al. Endoscopic in vivo evaluation of tissue atypia in the esophagus using a newly designed integrated endocytoscope: a pilot trial. *Endoscopy*. 2006;38(9):891-5.
68. Shi D, Xi XX. Factors Affecting the Accuracy of Endoscopic Ultrasonography in the Diagnosis of Early Gastric Cancer Invasion Depth: A Meta-analysis. *Gastroenterol Res Pract*. 2019;2019:8241381.
69. Ajani JA, D'Amico TA, Almhanna K, Bentrem DJ, Chao J, Das P, et al. Gastric Cancer, Version 3.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016;14(10):1286-312.
70. Angelelli G, Ianora AA, Scardapane A, Pedote P, Memeo M, Rotondo A. Role of computerized tomography in the staging of gastrointestinal neoplasms. *Semin Surg Oncol*. 2001;20(2):109-21.
71. McAteer D, Wallis F, Couper G, Norton M, Welch A, Bruce D, et al. Evaluation of 18F-FDG positron emission tomography in gastric and oesophageal carcinoma. *Br J Radiol*. 1999;72(858):525-9.
72. Burke EC, Karpeh MS, Conlon KC, Brennan MF. Laparoscopy in the management of gastric adenocarcinoma. *Ann Surg*. 1997;225(3):262-7.
73. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(6):1471-4.
74. Takahashi T, Saikawa Y, Kitagawa Y. Gastric cancer: current status of diagnosis and treatment. *Cancers (Basel)*. 2013;5(1):48-63.
75. Kang BC, Kim JH, Kim KW, Lee DY, Baek SY, Lee SW, et al. Value of the dynamic and delayed MR sequence with Gd-DTPA in the T-staging of stomach cancer: correlation with the histopathology. *Abdom Imaging*. 2000;25(1):14-24.
76. Dobritoiu M, Stepan AE, Vere CC, Simionescu CE. Evaluation of Gastric Carcinomas Histological Patterns in Relation to Tumors Aggressiveness Parameters. *Curr Health Sci J*. 2018;44(4):342-6.
77. Wang FH, Shen L, Li J, Zhou ZW, Liang H, Zhang XT, et al. The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer. *Cancer Commun (Lond)*. 2019;39(1):10.

78. Degiuli M, Sasako M, Ponti A, Vendrame A, Tomatis M, Mazza C, et al. Randomized clinical trial comparing survival after D1 or D2 gastrectomy for gastric cancer. *Br J Surg*. 2014;101(2):23-31.
79. McCulloch P, Niita ME, Kazi H, Gama-Rodrigues JJ. Gastrectomy with extended lymphadenectomy for primary treatment of gastric cancer. *Br J Surg*. 2005;92(1):5-13.
80. Japanese Gastric Cancer A. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3). *Gastric Cancer*. 2011;14(2):113-23.
81. Kitano S, Iso Y, Moriyama M, Sugimachi K. Laparoscopy-assisted Billroth I gastrectomy. *Surg Laparosc Endosc*. 1994;4(2):146-8.
82. Deng Y, Zhang Y, Guo TK. Laparoscopy-assisted versus open distal gastrectomy for early gastric cancer: A meta-analysis based on seven randomized controlled trials. *Surg Oncol*. 2015;24(2):71-7.
83. Wang XZ, Zeng ZY, Ye X, Sun J, Zhang ZM, Kang WM. Interpretation of the development of neoadjuvant therapy for gastric cancer based on the vicissitudes of the NCCN guidelines. *World J Gastrointest Oncol*. 2020;12(1):37-53.
84. Kang YK, Kang WK, Shin DB, Chen J, Xiong J, Wang J, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol*. 2009;20(4):666-73.
85. Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, Moiseyenko V, Lichinitser M, Gorbunova V, et al. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(9):1547-53.
86. Kim S, Lim DH, Lee J, Kang WK, MacDonald JS, Park CH, et al. An observational study suggesting clinical benefit for adjuvant postoperative chemoradiation in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63(5):1279-85.
87. Lee J, Lim DH, Kim S, Park SH, Park JO, Park YS, et al. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer

- with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(3):268-73.
88. Ohri N, Garg MK, Aparo S, Kaubisch A, Tome W, Kennedy TJ, et al. Who benefits from adjuvant radiation therapy for gastric cancer? A meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;86(2):330-5.
 89. Tey J, Zheng H, Soon YY, Leong CN, Koh WY, Lim K, et al. Palliative radiotherapy in symptomatic locally advanced gastric cancer: A phase II trial. *Cancer Med*. 2019;8(4):1447-58.
 90. Nie S, Yang G, Lu H. Current Molecular Targeted Agents for Advanced Gastric Cancer. *Onco Targets Ther*. 2020;13:4075-88.
 91. Hecht JR, Bang YJ, Qin SK, Chung HC, Xu JM, Park JO, et al. Lapatinib in Combination With Capecitabine Plus Oxaliplatin in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Advanced or Metastatic Gastric, Esophageal, or Gastroesophageal Adenocarcinoma: TRIO-013/LOGiC--A Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(5):443-51.
 92. Park JY, von Karsa L, Herrero R. Prevention strategies for gastric cancer: a global perspective. *Clin Endosc*. 2014;47(6):478-89.
 93. Gunderson LL. Gastric cancer--patterns of relapse after surgical resection. *Semin Radiat Oncol*. 2002;12(2):150-61.
 94. Li P, He HQ, Zhu CM, Ling YH, Hu WM, Zhang XK, et al. The prognostic significance of lymphovascular invasion in patients with resectable gastric cancer: a large retrospective study from Southern China. *BMC Cancer*. 2015;15:370.
 95. Liang F, Cao W, Wang Y, Li L, Zhang G, Wang Z. The prognostic value of tumor budding in invasive breast cancer. *Pathol Res Pract*. 2013;209(5):269-75.
 96. Koyuncuoglu M, Okyay E, Saatli B, Olgan S, Akin M, Saygili U. Tumor budding and E-Cadherin expression in endometrial carcinoma: are they prognostic factors in endometrial cancer? *Gynecol Oncol*. 2012;125(1):208-13.
 97. O'Connor K, Li-Chang HH, Kalloger SE, Peixoto RD, Webber DL, Owen DA, et al. Tumor budding is an independent adverse prognostic factor in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2015;39(4):472-8.

98. Gu L, Chen M, Guo D, Zhu H, Zhang W, Pan J, et al. PD-L1 and gastric cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(8):e0182692.
99. Kucukoner M, Isikdogan A, Arpaci E, Bilici M, Uncu D, Cetin B, et al. Adjuvant chemoradiation for gastric cancer: multicentric study of the Anatolian Society of Medical Oncology. *Hepatogastroenterology*. 2012;59(119):2343-7.
100. Cormedi MCV, Katayama MLH, Guindalini RSC, Faraj SF, Folgueira M. Survival and prognosis of young adults with gastric cancer. *Clinics (Sao Paulo)*. 2018;73(suppl 1):e651s.
101. Peus D, Newcomb N, Hofer S. Appraisal of the Karnofsky Performance Status and proposal of a simple algorithmic system for its evaluation. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2013;13:72.
102. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med*. 2001;345(10):725-30.
103. Kazama S, Watanabe T, Ajioka Y, Kanazawa T, Nagawa H. Tumour budding at the deepest invasive margin correlates with lymph node metastasis in submucosal colorectal cancer detected by anticytokeratin antibody CAM5.2. *Br J Cancer*. 2006;94(2):293-8.
104. Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest*. 2009;119(6):1420-8.
105. Ohtsuki K, Koyama F, Tamura T, Enomoto Y, Fujii H, Mukogawa T, et al. Prognostic value of immunohistochemical analysis of tumor budding in colorectal carcinoma. *Anticancer Res*. 2008;28(3B):1831-6.
106. Almangush A, Salo T, Hagstrom J, Leivo I. Tumour budding in head and neck squamous cell carcinoma - a systematic review. *Histopathology*. 2014;65(5):587-94.
107. Brown M, Sillah K, Griffiths EA, Swindell R, West CM, Page RD, et al. Tumour budding and a low host inflammatory response are associated with a poor prognosis in oesophageal and gastro-oesophageal junction cancers. *Histopathology*. 2010;56(7):893-9.

108. Kai K, Kohya N, Kitahara K, Masuda M, Miyoshi A, Ide T, et al. Tumor budding and dedifferentiation in gallbladder carcinoma: potential for the prognostic factors in T2 lesions. *Virchows Arch.* 2011;459(4):449-56.
109. Koelzer VH, Langer R, Zlobec I, Lugli A. Tumor budding in upper gastrointestinal carcinomas. *Front Oncol.* 2014;4:216.
110. Zhao Y, Shen H, Qiu C, Zhang T, Hu P, Qu X, et al. Invasion Types Are Associated With Poor Prognosis in Lung Squamous Carcinoma Patients. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(43):e1634.
111. Che K, Zhao Y, Qu X, Pang Z, Ni Y, Zhang T, et al. Prognostic significance of tumor budding and single cell invasion in gastric adenocarcinoma. *Onco Targets Ther.* 2017;10:1039-47.
112. Gulluoglu M, Yegen G, Ozluk Y, Keskin M, Dogan S, Gundogdu G, et al. Tumor Budding Is Independently Predictive for Lymph Node Involvement in Early Gastric Cancer. *Int J Surg Pathol.* 2015;23(5):349-58.
113. 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.
114. Kemi N, Eskuri M, Ikalainen J, Karttunen TJ, Kauppila JH. Tumor Budding and Prognosis in Gastric Adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2019;43(2):229-34.
115. 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):202-7.
116. Du M, Chen L, Cheng Y, Wang Y, Fan X, Zhang Y, et al. Tumor Budding and Other Risk Factors of Lymph Node Metastasis in Submucosal Early Gastric Carcinoma: A Multicenter Clinicopathologic Study in 621 Radical Gastrectomies of Chinese Patients. *Am J Surg Pathol.* 2019;43(8):1074-82.
117. Tanaka K, Shimura T, Kitajima T, Kondo S, Ide S, Okugawa Y, et al. Tropomyosin-related receptor kinase B at the invasive front and tumour cell dedifferentiation in gastric cancer. *Br J Cancer.* 2014;110(12):2923-34.
118. Guo YX, Zhang ZZ, Zhao G, Zhao EH. Prognostic and pathological impact of tumor budding in gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastrointest Oncol.* 2019;11(10):898-908.

119. Ulase D, Heckl S, Behrens HM, Kruger S, Rocken C. Prognostic significance of tumour budding assessed in gastric carcinoma according to the criteria of the International Tumour Budding Consensus Conference. *Histopathology*. 2020;76(3):433-46.
120. Fang C, Shi J, Sun Q, Gold JS, Xu GF, Liu WJ, et al. Risk factors of lymph node metastasis in early gastric carcinomas diagnosed by WHO criteria in 379 Chinese patients. *J Dig Dis*. 2016;17(8):526-37.
121. Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, Ono H, Nakanishi Y, Shimoda T, et al. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. *Gastric Cancer*. 2000;3(4):219-25.
122. Zhang N, Wang D, Duan Y, Ayarick VA, Cao M, Wang Y, et al. The special immune microenvironment of tumor budding and its impact on prognosis in gastric adenocarcinoma. *Pathol Res Pract*. 2020;216(6):152926.

8. EKLER

8.1. EK-1: Etik kurul kararına ilişkin belgeler

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU (2011-KAEK-42)
KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Mide Kanserlerinde Tümör Tomurcuklanmasının Prognoz ile İlişkisi
-----------------------	------------------------------------------------------------------

05.11.2019

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Adnan Menderes Bulvarı Vatan Caddesi 34093 Fatih/İstanbul
	TELEFON	(0212) 523 22 88 - 3238
	FAKS	(0212) 533 23 26
	E-POSTA	egaslan@bezmialem.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Hacı Mehmet TÜRK			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Medikal Onkoloji			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	-	-	-
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	-	-	-	Gerekli Değil <input checked="" type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/>
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 21/387	Tarih: 05.11.2019		
	Yürütücülüğünü Prof. Dr. Hacı Mehmet TÜRK' ün yaptığı "Mide Kanserlerinde Tümör Tomurcuklanmasının Prognoz ile İlişkisi" isimli çalışma Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirilmiş ve etik açıdan uygun bulunmuştur.			

Etik Kurul Başkanı
Prof. Dr. İsmail MERAL

Sayfa 1 / 2

**BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU (2011-KAEK-42)
KARAR FORMU**

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Mide Kanserlerinde Tümör Tomurcuklanmasının Prognoz ile İlişkisi
-----------------------	------------------------------------------------------------------

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. İsmail MERAL

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. İsmail MERAL	Fizyoloji	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ömer SOYSAL	Göğüs Cerrahisi	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Nuran YILDIRIM	Tıp Tarihi ve Etik	Bezmialem Vakıf Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Türkinaz AŞTI	Hemşirelik Bölümü	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Semra ÖZÇELİK	Tıp Eğitimi ve Bilişimi	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Teoman AYDIN	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Fahri AKBAŞ	Tıbbi Biyoloji	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Binnur AYDOĞAN TEMEL	Eczacılık	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Aclan ÖZDER	Aile Hekimliği	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Nazmiye DÖNMEZ	Restoratif Diş Tedavisi	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Pelin YILDIZ	Tıbbi Patoloji	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Av. Mustafa Fırat ALKAYA	Hukuk	Bezmialem Vakıf Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Eda BAYRAKTAR	Sivil Üye	Bezmialem Vakıf Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

* :Toplantıda Bulunma

Karar: Onaylandı Reddedildi

Sayfa 2 / 2

Etik Kurul Başkanı
Prof. Dr. İsmail MERAL