

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

2012-2023 YILLARI ARASINDA KARADENİZ TEKNİK
ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ 'NDE TAKİP EDİLEN MİDE
KANSERLİ HASTALARIN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Sinem GÜN KODALAK

Trabzon-2024

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

2012-2023 YILLARI ARASINDA KARADENİZ TEKNİK
ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ 'NDE TAKİP EDİLEN MİDE
KANSERLİ HASTALARIN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Sinem GÜN KODALAK

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Arif Mansur COŞAR

Trabzon-2024

TEŞEKKÜR

Uzun soluklu uzmanlık eğitim sürecimde büyük katkıları olan;

Tez sürecimde bilgi ve tecrübesiyle yol gösterici olan Doç. Dr. Arif Mansur COŞAR'a ve yetişmemde katkısı olan tüm hocalarıma,

Birlikte gece gündüz demeden çalıştığımız; sevinçlerimizi, üzüntülerimizi paylaştığımız huzurlu bir çalışma ortamı yaşatan sevgili asistan arkadaşlarıma,

KTÜ İç Hastalıkları ailesinin servis, poliklinik birimlerindeki tüm hemşire, sekreter ve yardımcı personellerine,

Bu süreçte ve hayatımın her alanında benim için her türlü fedakarlığı gösteren, bugüne gelmemde en büyük katkısı olan aileme,

Sevgili eşim Op.Dr. Enes Agah KODALAK'a, bu süreçte özlemle beni bekleyen, sevgisiyle, neşesiyle can bulduğum canım yavrum Ahmet Agah KODALAK'a

Sonsuz teşekkür ederim...

Dr. Sinem GÜN KODALAK

Trabzon, 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ÖZET.....	1
SUMMARY.....	3
KISALTMALAR LİSTESİ.....	5
TABLolar LİSTESİ.....	6
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	7
1.GİRİŞ.....	8
2. GENEL BİLGİLER.....	9
2.1.Epidemiyoloji.....	9
2.2. Risk Faktörleri.....	12
2.2.1. Kişisel Faktörler.....	12
2.2.1.a. Yaş.....	12
2.2.1.b. Cinsiyet.....	12
2.2.1.c. A Kan Grubu.....	13
2.2.1.d. Irk.....	13
2.2.2.Premalign Lezyonlar.....	13
2.2.2.a. Kronik Atrofik Gastrit.....	13
2.2.2.b. İntestinal Metaplazi ve Displazi.....	14
2.2.3.Yaşam Tarzı.....	14
2.2.3.a. Diyet.....	14
2.2.3.b. Obezite.....	15
2.2.3.c. Sigara ve Alkol.....	15
2.2.3.d. Fiziksel İnaktivite.....	16
2.2.4. Çevresel Faktörler.....	16
2.2.4.a. Helicobacter Pylori.....	16
2.2.4.b. Ebstein Barr Virus.....	16
2.2.4.c. Radyasyona Maruziyet.....	17
2.2.5. Kalıtsal Sendromlar.....	17
2.2.5.a. Herediter Diffüz Gastrik Kanser.....	17
2.2.5.b. Lynch Sendromu.....	17
2.2.5.c. Familyal Adenomatöz Polipozis.....	17

2.2.5.d. Peutz-Jeghers Sendromu.....	17
2.3. Klinik Bulgular.....	18
2.4. Tanı Yöntemleri.....	20
2.4.1.Endoskopi.....	20
2.4.2. Endoskopik Ultrasonografi.....	21
2.4.3. Bilgisayarlı Tomografi.....	22
2.4.4. Magnetik Rezonans.....	23
2.4.5.18- Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi ve PET/CT.....	23
2.4.6. Laparoskopi.....	24
2.4.7. Tümör Markerları.....	25
2.5. Mide Kanserinde Sınıflama.....	25
2.5.1. Histopatolojik Sınıflama.....	25
2.5.1.a. Who Sınıflaması.....	26
2.5.1.b. Lauren ve Ming Sınıflaması.....	27
2.5.1.c. Tümör Yerleşimine Göre.....	29
2.5.1.d. Erken Mide Kanseri Japon Sınıflaması.....	29
2.5.1.e. Borrmann Sınıflaması.....	29
2.5.2. Evreleme.....	29
2.6. Mide Kanserinde Tedavi.....	30
2.6.1. Cerrahi Tedavi.....	30
2.6.2. Neoadjuvan Tedaviler.....	31
2.6.3. Adjuvan Tedaviler.....	31
2.6.4. Radyoterapi.....	32
2.6.5. İmmunoterapi.....	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
4. BULGULAR.....	37
5. TARTIŞMA.....	52
6. KAYNAKÇA.....	57

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, mide kanseri tanılı hastaların demografik verileri, tümörün yerleşim yeri, çeşitli laboratuvar parametrelerinin mide kanseri sağkalımı üzerine etkisi ve tedavinin sağkalım üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farabi Hastanesi'nde 2012-2023 yılları arasında Onkoloji/Gastroenteroloji Polikliniğinde takip edilen mide kanseri tanılı 2680 hasta belirlendi, çalışma kriterlerini karşılayan 699 hastanın verileri incelendi. Dahil edilen hastaların sosyodemografik özellikleri (tanı yaşı, cinsiyeti, ikamet...), komorbiditeleri, risk faktörleri, semptomları, laboratuvar bulguları, tümörün yerleşim yeri, tümörün patolojisi, evresi, aldığı tedaviler, sağ kalım durumu kaydedildi.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen 699 hastanın 478'i erkek (%68,4), 221'i kadındı (%31,6). Ortalama tanı yaşı $63,14 \pm 12,58$ olup; minimum tanı yaşı 25, maksimum tanı yaşı 94 olarak saptandı. Hastaların komorbiditelerine bakıldığında 93 hastada (%13,3) diabetes mellitus, 198 hastada (%28,3) hipertansiyon, 88 hastada (%12,6) koroner arter hastalığı, 20 hastada (%2,9) serebrovasküler hastalık olduğu görüldü. Tanı anında hastaların semptom dağılımına bakıldığında; 1. sırada karın ağrısı (%49,2), 2. sırada kilo kaybı (%37,5) ve 3. sırada dispepsi (%20,3) şikayetleri yer aldı. Hastaların tanı anındaki laboratuvar parametrelerine bakıldığında; ortalama hb değeri $11,77 \pm 2,55$ g/dL, ortalama nötrofil değeri $5,19 \pm 2,49$ μ L, ortalama lenfosit değeri $1,91 \pm 1,35$ μ L, ortalama Nötrofil/Lenfosit oranı $3,37 \pm 3,23$, ortalama CEA değeri $20,45 \pm 114,92$ μ g/dl, ortalama CA 19-9 değeri $110,98 \pm 384,02$ IU/ml olarak saptandı. Hastalar tümör yerleşim bölgelerine göre incelendiğinde 390 hastanın (%55,8) antrum, 249 hastanın (%35,6) corpus, 147 hastanın (%21) kardias, 74 hastanın (%10,6) pilor, 38 hastanın (%5,4) fundus yerleşimli olduğu görüldü. Hastalar tümör patolojilerine göre değerlendirildiğinde 613 hastanın (%87,7) adenokarsinom, 116 hastanın (%16,6) taşlı yüzük hücreli karsinom, 31 hastanın (%4,4) GİST, 19 hastanın (%2,7) nöroendokrin karsinom olduğu görüldü. Hastaların aldıkları tedaviye göre verileri incelendiğinde 112 hastanın (%16) neoadjuvan kemoterapi aldığı, 374 hastanın (%53,5) adjuvan kemoterapi aldığı, 111 hastanın (%15,9) radyoterapi aldığı, 2 hastanın da (%0,3) immünoterapi aldığı görüldü. Cerrahi olan hastalar

incelendiğinde 300 hastaya (%42,9) subtotal gastrektomi, 256 hastaya (%36,6) total gastrektomi, 29 hastaya (%4,1) wedge rezeksiyon yapıldığı görüldü. Yaş gruplarının sağkalım ile ilişkisi analiz edildiğinde; ileri yaşta sağkalımın düşük olduğu görüldü. Anemisi olup olamamasının sağkalım ile ilişkileri değerlendirildiğinde; anemisi olanların sağkalım oranının daha düşük olduğu görüldü. Hastalar nötrofil/lenfosit oranına göre değerlendirildiğinde nötrofil/lenfosit oranı yüksek olanların sağkalımının daha az olduğu görüldü. Tedavi seçeneklerine göre değerlendirilen hastalarda neoadjuvan kemoterapi almayanların sağkalımının alanlara göre daha düşük olduğu görüldü. Adjuvan kemoterapi sağkalım ilişkisi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Cerrahi yapılan hastalar incelendiğinde subtotal gastrektomili hastaların cerrahi olmayanlara göre sağkalım oranının daha yüksek olduğu, total gastrektomili olguların cerrahi olmayanlara göre sağkalımının yüksek olduğu yine wedge rezeksiyon uygulananların da cerrahi olmayanlara göre sağkalımının daha yüksek olduğu görüldü. Subtotal gastrektomi yapılan hastaların sağkalımının da total gastrektomi yapılan hastalardan daha yüksek olduğu görüldü.

Sonuç: Çalışmamız mide kanseri hastalarının sosyodemografik özellikleri laboratuvar parametreleri, aldıkları tedaviler ve bunların sağkalıma etkisi ile ilişkiliydi. Bu yüzden mide kanserli hastaların yönetiminde morbidite ve mortaliteyi etkileyen faktörler hedeflenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Mide Kanseri, Nötrofil/ Lenfosit oranı, Sağkalım

SUMMARY

Aim: In this study, it was aimed to investigate the demographic data of patients diagnosed with gastric cancer, the location of the tumor, the effect of various laboratory parameters on gastric cancer survival and the effect of treatment on survival.

Materials and Methods: 2680 patients diagnosed with gastric cancer who were followed up at the Oncology/Gastroenterology clinics at Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, Farabi Hospital between 2012 and 2023 were identified, and the data of 699 patients who met the study criteria were examined. Sociodemographic characteristics (age at diagnosis, gender, residence...), comorbidities, risk factors, symptoms, laboratory findings, tumor location, tumor pathology, stage, treatments received, and survival status of the included patients were recorded.

Results: Of the 699 patients included in our study, 478 were men (68.4%) and 221 were women (31.6%). The average age at diagnosis was 63.14 ± 12.58 years; The minimum age at diagnosis was 25 and the maximum age at diagnosis was 94. Considering the comorbidities of the patients, it was observed that 93 patients (13.3%) had diabetes mellitus, 198 patients (28.3%) had hypertension, 88 patients (12.6%) had coronary artery disease, and 20 patients (2.9%) had cerebrovascular disease. Looking at the symptoms distribution of the patients at the time of diagnosis; The complaints were abdominal pain (49.2%) in the first place, weight loss in the second place (37.5%) and dyspepsia (20.3%) in the third place. Considering the laboratory parameters of the patients at the time of diagnosis; mean hemoglobine value 11.77 ± 2.55 g/dL, mean neutrophil value 5.19 ± 2.49 μ L, mean lymphocyte value 1.91 ± 1.35 μ L, mean Neutrophil/Lymphocyte ratio 3.37 ± 3.23 , mean CEA value was determined as 20.45 ± 114.92 μ g /dl, and the average CA 19-9 value was 110.98 ± 384.02 U/ml. The patients were examined according to tumor location areas, 390 patients (55.8%) had in the antrum, 249 patients (35.6%) had in the corpus, 147 patients (21%) had in the cardia, 74 patients (10.6%) had in the pylorus, 38 patients (5,4%) had in the fundus. The patients were evaluated according to their tumor pathologies, 613 patients (87.7%) had Adenocarcinoma, 116 patients (16.6%) had Signet Ring Cell Carcinoma, 31 patients (4.4%) had GIST, and 19 patients (2.7%) had Neuroendocrine Carcinoma. .

The data of the patients were examined according to the treatment they received, 112 patients (16%) received neoadjuvant chemotherapy, 374 patients (53.5%) received adjuvant chemotherapy, 111 patients (15.9%) received radiotherapy, and 2 patients (0.3%) received immunotherapy. The patients who underwent surgery were examined, 300 patients (42.9%) underwent subtotal gastrectomy, 256 patients (36.6%) underwent total gastrectomy, and 29 patients (4.1%) underwent wedge resection. The relationship between age groups and survival is analyzed; Survival was observed to be low in older ages. The relationship between anemia and survival is evaluated that those with anemia had a lower survival rate. The patients were evaluated according to the neutrophil/lymphocyte ratio that those with a high neutrophil/lymphocyte ratio had lower survival. In patients evaluated according to treatment options that the survival of those who did not receive neoadjuvant chemotherapy was lower than those who received it. The adjuvant chemotherapy survival relationship was examined, no statistically significant difference was detected. The patients who underwent surgery were examined that the survival rate of patients with subtotal gastrectomy was higher than those without surgery, the survival of patients with total gastrectomy was higher than those without surgery, and the survival of those who underwent wedge resection was higher than those without surgery. It was also observed that the survival of patients who underwent subtotal gastrectomy was higher than that of patients who underwent total gastrectomy.

Conclusion: Our study was related to the sociodemographic characteristics of gastric cancer patients, laboratory parameters, the treatments they received and their effects on survival. Therefore, factors affecting morbidity and mortality should be targeted in the management of patients with gastric cancer.

Key Words: Gastric Cancer, Neutrophil/Lymphocyte ratio, Survival

KISALTMALAR LİSTESİ

CEA	Karsinoembriyonik antijen
CA 19-9	Kanser Antijen 19-9
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
H. pylori	Helicobacter Pylori
GÖR	Gastroözofageal Reflü
BKİ	Beden Kitle İndeksi
EPIC	European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition
IARC	The International Agency for Research on Cancer
RR	Rölatif Risk
EBV	Ebstein Barr Virüs
HDGC	Hereditör Diffüz Gastrik Cancer
MMR	Mismatch Repair
APC	Adenomatöz Polipozis Koli
FAP	Famial Adenomatöz Polipozis
EUS	Endoskopik Ultrasonografi
BT	Bilgisayarlı Tomografi
MR	Manyetik Rezonans
18-FDG PET	18 Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi
JGCA	Japanese Gastric Cancer Association
ESMO	European Society for Medical Oncology
NAK	Neoadjuvan Kemoterapi
ECF	Epirubisin-Sisplatin
CF	5 Florourasil-Sisplatin
FLOT	Docetaksel-Okzaliplatin-Lökoverin-5 Florourasil
ECX	Epirubisin-Sisplatin-Kapesitabin

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo Nr.	Tablo Adı	Sayfa Nr.
1	Erken mide kanseri Japon sınıflaması.....	29
2	Borrmann sınıflaması.....	29
3	Mide kanseri TNM evrelemesi AJCC/N1CC 2017.....	30
4	Çalışmaya dahil edilen hastalarda retrospektif taranan parametreler.....	35
5	Hastaların cinsiyete göre dağılımı.....	37
6	Hastaların tanı aldıkları yıllara göre cinsiyet dağılımı.....	37
7	Yıllara göre tanı alma yaşlarının dağılımı.....	38
8	Hastaların aile öyküsü varlığına göre dağılımı.....	38
9	Hastaların komorbiditelerinin varlığına göre dağılımı.....	39
10	Hastaların sigara ve alkol kullanımına göre dağılımı.....	39
11	Hastaların ikametlerine göre dağılımı.....	40
12	Hastaların tanı anındaki semptomlarına göre dağılımı.....	41
13	Hastaların tanı anındaki laboratuvar parametreleri.....	41
14	Hastaların tümör yerleşim bölgelerine göre dağılımı.....	42
15	Hastaların tümör yerleşim bölgelerinin yıllara göre dağılımı.....	42
16	Hastaların patolojik tanılarına göre dağılımı.....	43
17	Hastaların metastaz oran ve yerlerine göre dağılımı.....	44
18	Hastaların aldıkları tedavilere göre dağılımı.....	45
19	Hastaların geçirdiği cerrahiye göre dağılımı.....	45
20	Sağkalım analizi.....	52

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil Nr.	Şekil Adı	Sayfa Nr.
1	DSÖ kanser verilerine göre 2020 yılında her iki cinsiyet ve her yaştan yeni vaka sayısı.....	11
2	DSÖ kanser verilerine göre 2020 yılında her iki cinsiyet ve her yaştan ölüm sayısı.....	11
3	Akantozis nigrikans, Eruptif seboreik keratoz.....	20
4	Yaşa göre sağkalım süresi.....	46
5	Cinsiyete göre sağkalım süresi.....	47
6	Anemi varlığının sağkalım ile ilişkisi.....	47
7	Nötrofil/Lenfosit oranı sağkalım arasındaki ilişki.....	48
8	CEA düzeyi sağkalım ilişkisi.....	48
9	CA 19-9 düzeyi sağkalım ilişkisi.....	49
10	Tümör yerleşiminin sağkalım ile ilişkisi.....	49
11	Neoadjuvan kemoterapi almanın sağkalım ile ilişkisi.....	50
12	Adjuvan kemoterapi alımı sağkalım ilişkisi.....	50
13	Cerrahi tedavi şekli sağkalım ilişkisi.....	51

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mide kanseri en sık görülen malign tümörlerden biridir ve dünya çapında kansere bağlı ölümlerin % 8.2'sine mide kanseri sebep olmaktadır (1).

Erkeklerde görülme sıklığı kadınlardan 2 kat fazladır (2). Erken evre mide kanserleri genellikle asemptomatiktir veya nonspesifik dispeptik yakınmalara neden olurlar. Bu hastalarda maligniteyi akla getirecek karın ağrısı, kilo kaybı, bulantı, kusma, iştahsızlık, yutma güçlüğü gibi şikayetlere %5'in altında rastlanır (3).

Yaygın tanı yöntemleri arasında özofagogastroduodenoskopi, mide kanseri şüphesi olan hastalar için tercih edilen tanı yöntemidir. Endoskopi, endoskopik ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve peroperatif lenf nodu diseksiyonu tümörün evrelendirilmesinde rol oynar (4).

Son dönemlerde öne çıkan 'nötrofil/lenfosit' oranının hasta prognozu üzerine ilgi çekici bilgiler verdiği görülmüştür.

Bu çalışmada, mide kanseri tanılı hastaların demografik verileri, tümörün yerleşim yeri, çeşitli laboratuvar parametrelerinin mide kanseri sağkalımı üzerine etkisi tedavinin sağkalım üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Mide kanseri tüm dünyada sık görülen, mortalitesi yüksek kanserlerin başında yer alan önemli bir sağlık sorunudur. Gelişiminde birçok etiyolojik faktör rol oynamaktadır. İnsidansı, coğrafik bölgelere, sosyoekonomik seviyeye, çevresel faktörlere, genetik yatkınlığa ve etnik kökene göre farklılık göstermektedir. Erken evrede tanı konulması ileri evreye göre önemli derecede sağkalım farkı göstermektedir. Bu nedenle risk gruplarının iyi bilinmesi ve erken tanı ile tedavi başlanması daha fazla önem kazanmaktadır.

2.1 Epidemiyoloji

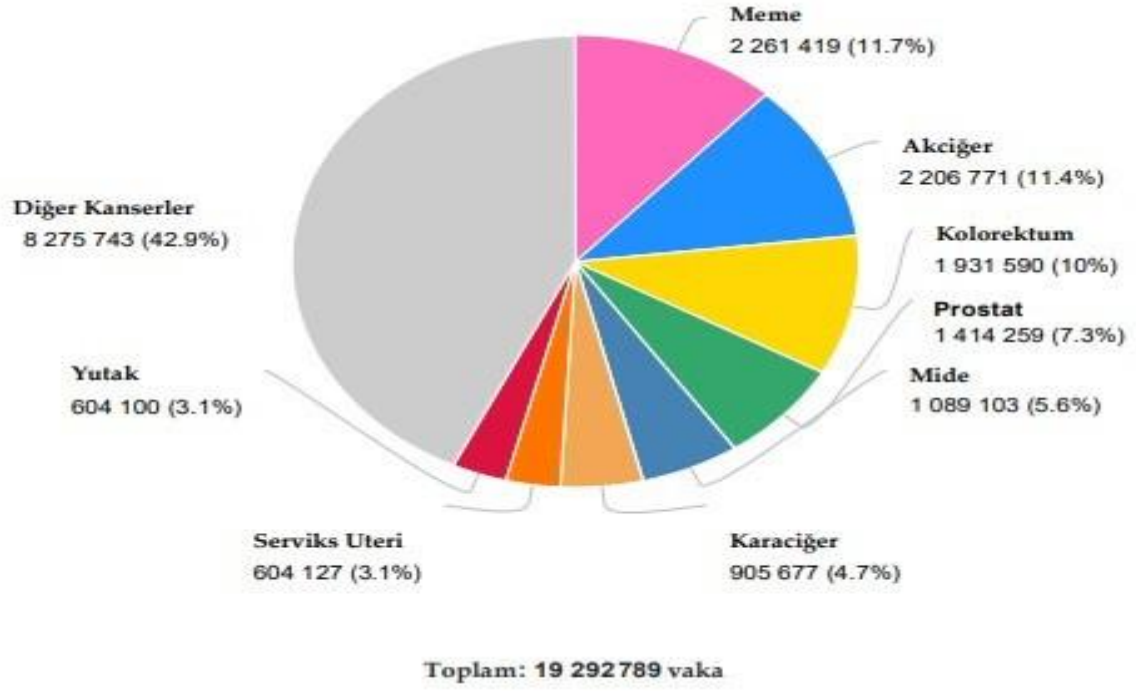
Mide kanserinin insidansı ve mortalite oranı son yıllarda azalmış olsa da, kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. GLOBOCAN'ın kanser insidansı ve mortalite tahminlerine göre, 2020 yılında 1 milyondan fazla mide kanseri tanısı konulmuş olup 768.793'ten fazla vaka ölümle sonuçlanmıştır. (5,6) Dünya çapında kansere bağlı ölümlerin % 8.2'sine mide kanseri sebep olmaktadır (1). Erkeklerde görülme sıklığı kadınlardan 2 kat fazladır (2). Yine siyahi erkeklerde ve 50 yaş üzerinde görülme sıklığı artar. Ortalama tanı yaşı 68'dir. Yüksek insidanslı bölgelerde daha erken yaşlarda pik yapar.

Mide kanseri görülme sıklığı son on yılda Amerika Birleşik Devletleri ve Batı Avrupa'da önemli ölçüde azalmıştır. Ancak mide kanseri, özellikle Doğu Asya ülkelerinde hâlâ önemli bir küresel sağlık sorunudur. Mide kanseri dünyada en sık teşhis edilen beşinci kanserdir ve kansere bağlı ölümlerin üçüncü nedenidir. Mide kanserinin küresel insidansı geniş coğrafi farklılıklar göstermektedir; yüksek ve düşük insidans bölgeleri arasında 15 ila 20 kat fark vardır. En yüksek mide kanseri insidans oranları Kuzeydoğu Asya, Güney ve Orta Amerika ve Doğu Avrupa'da görülür. Oranlar özellikle Japonya ve Kore'de yüksektir. Çin'de mide kanseri erkeklerde en sık teşhis edilen kanser olup, kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenlerindendir (7). Japonya, Çin ve Kore'de mide kanseri önemli bir sağlık sorunu olduğundan bu ülkelerde ulusal tarama programları kullanılmaktadır. Yine Japonya ve Kore'de mide kanseri açıklanamayan bir biçimde batı kültürlerine oranla daha iyi bir prognoza sahiptir (8). Buna karşılık, mide kanseri batı ülkelerinde en az teşhis edilen kanserlerden biridir. Avrupa, Sahra Altı Afrika, Avustralya ve Kuzey Amerika,

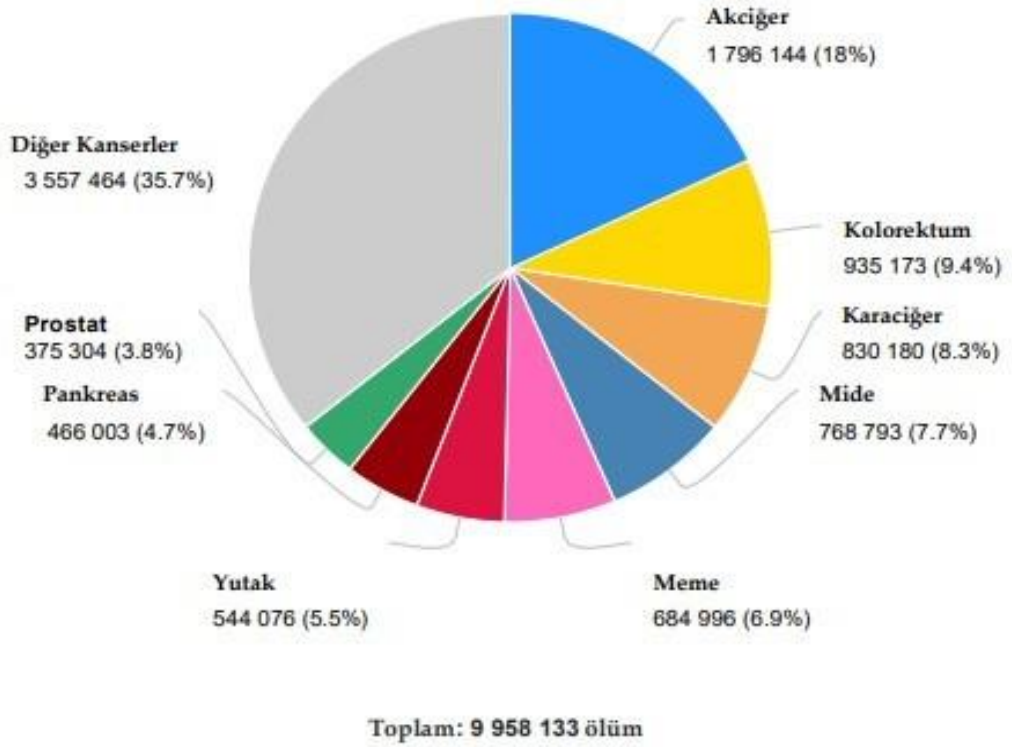
Amerika Birleşik Devletleri'nde en sık teşhis edilen 16. kanser olup Amerika Birleşik Devletleri'nde kansere bağlı ölümlerin önde gelen 17. nedenidir. Genel olarak düşen oranlara rağmen, son kanıtlar Amerika Birleşik Devletleri'nde erken başlangıçlı mide kanseri vakalarının artmakta olabileceğini göstermektedir (5).

Aynı bölgede yaşayan farklı etnik gruplar arasında farklılıklar vardır, ancak göçmenlerde yapılan çalışmalarda, mortalite ve insidans hızını genetik faktörlerden ziyade çevre maruziyetinin daha fazla etkilediği gösterilmiştir. Birleşik Devletlere göç etmiş ikinci ve üçüncü kuşak uzak doğu göçmenlerinde mortalitenin azaldığı ancak en az iki nesil sonra Amerika Birleşik Devletleri'nde doğan uzak doğulu göçmenlerde, orada yaşayan beyaz ırkın seviyesine indiği görülmüştür (9,10).

Türkiye mide kanseri insidansı düşük ve yüksek riskli bölgeler arasında bir geçiş ülkesidir.(11) 2020 istatistiklerine göre Türkiye'de mide kanseri %5,6 ile 5. sıklıkta görülmekle birlikte, kansere bağlı ölümlerde %7,7 ile 4. sıklıkta yer almıştır (12).



ŞEKİL 1: DSÖ kanser verilerine göre 2020 yılında her iki cinsiyet ve her yaşta yeni vaka sayısı (12)



ŞEKİL 2: DSÖ kanser verilerine göre 2020 yılında her iki cinsiyet ve her yaş için ölüm sayısı (12)

Son birkaç dekadda dünya genelinde mide kanseri insidansında azalma olduğuna dair veriler artmaktadır. Mide kanseri insidansındaki azalma; hijyen standartlarındaki artış, buzdolabının kullanıma girmesiyle gıdaların saklama koşullarının düzelmesi, taze meyve sebze tüketimindeki artış ve Helicobakter pylori (H. Pylori) eradikasyonu ile açıklanabilir. Ancak bu azalma H. Pylori eradikasyonundan önce başlamıştır (13). İnsidanstaki azalma Japonya gibi insidansı yüksek ülkelerde daha yavaş olurken Birleşmiş Devletler gibi düşük insidanslı ülkelerde daha hızlı olmaktadır. Ayrıca son yıllarda belirsiz nedenlerle genç hastalarda azalan insidans yükselişe geçmiştir (14). Bununla birlikte batı toplumlarında son birkaç dekadda proksimal mide kanseri (kardia) insidansı artmıştır (9). Özellikle batı toplumlarında artan obezite ve gastroözefagial reflü (GÖR) prevalansı nedeniyle kardia kanserlerinde artış görüldüğü ileri sürülmektedir.

2.2 Risk Faktörleri

Mide kanseri multifaktöriyel bir hastalıktır. Çoğunlukla sporadik olmasına rağmen %5-10 kadarı ailesel olarak görülmektedir. Kişisel faktörlerin yanında çevresel, genetik birçok faktör etiyojide rol oynar.

2.2.1. Kişisel Faktörler

2.2.1.a. Yaş

Mide kanseri insidansı ilerleyen yaşla beraber artarak devam eder. Tanı anındaki ortalama yaş 68'dir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2011-2015 yılları arasında tanı almış mide kanserli hastaların %1,7'si 20-34 yaş arasında iken %26,3'ünün 65-74 yaş arasında olduğu görülmüş; tüm olguların %66,2'si ise 65 yaş üzerinde görülmektedir (15).

2.2.1.b. Cinsiyet

Nedeni tam olarak açıklanamamakla beraber mide kanseri erkeklerde kadınlara göre 2 kat daha fazla görülür. Çevresel ve mesleki maruziyetlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca gecikmiş menopo ve artmış fertilizasyon ile riskin azalması, menopo sonrası ve anti-östrojenik tedavilerin kullanılması ile riskin artması gibi durumlar östrojenin koruyucu etkisi olduğunu düşündürmektedir (16).

2.2.1.c. A Kan Grubu

Mide kanserinin A kan grubuna sahip bireylerde diğer kan gruplarına sahip bireylere göre yaklaşık %20 kadar daha fazla görüldüğü gösterilmiştir. Aynı zamanda pernisiyöz anemi görülmesinde de benzer bir artış görülmektedir. Ancak bu durumun kan grubu antijenleri ile ilgili olmadığı, kan grubunu belirleyen genlerle ilgili olabileceği düşünülmektedir (17)(17)(18).

2.2.1.d. Irk

Beyaz ırkta kardial yerleşimli mide kanseri daha sık görülmesine rağmen, Asyalılarda, siyah ırkta ve Hispaniklerde kardial dışı mide kanseri daha sık görülmektedir. Bu farklılıkların genetik değişikliklerden daha çok çevresel faktörlerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Mide kanseri insidansı en yüksek olduğu Asya ırkına sahip bir bireyin Amerika Birleşik Devletleri'ne göçü sonrasında yüksek risk devam etmesine rağmen, iki nesil sonra risk azalarak Amerikalı bireylerinkine benzer oranlara gelmektedir (19)(20).

2.2.2. Premalign Lezyonlar

2.2.2.a. Kronik Atrofik Gastrit

Parietal hücrelerin yerini, atrofi ve metaplastik mukozanın aldığı kronik ilerleyici inflamatuvar bir durumdur. Temel olarak çevresel ve otoimmün kronik atrofik gastrit olarak ikiye ayrılır. Otoimmün atrofik gastritte parietal hücre antijenlerine ve intrinsek faktöre karşı gelişen otoantikorlar ve duyarlılaşmış T hücreleri, parietal hücreleri ilerleyici bir şekilde yok ederler. Çevresel kronik atrofik gastritin nedeni ise çoğunlukla Helicobacter Pylori enfeksiyonudur. Bu değişiklikler sonrasında, önce hipoklorhidri ardından aklorhidri gelişir ve mide pH'sı artar. Özellikle corpus ve fundus bölgelerini etkileyen otoimmün atrofik gastritte kompanse olarak artan gastrin nedeniyle gastrik epitelial hücre proliferasyonu meydana gelir. Ancak H. Pylori'ye bağlı gelişen atrofik gastritte gastrinin salgılandığı antrum bölgesi de etkilendiğinden gastrin düzeyi genellikle artış göstermez. Artan pH aynı zamanda gıdaların sindirimini zorlaştırır. B12 vitamini ve demir emilimi bozulmasından dolayı anemi de gelişebilmektedir. Yine artan pH diyetle alınan nitratları nitrat redüktaz yoluyla mutajenik N-nitroso bileşiklerine dönüştüren

mikrobal kolonizasyona da neden olur. Tüm bu değişiklikler sonucunda displazi ve karsinom gelişiminin öncüsü olan intestinal metaplazi gelişir.

2.2.2.b. İntestinal Metaplazi ve Displazi

Metaplazi potansiyel olarak geri dönüşlü bir değişikliktir ve çevresel uyaranlara adaptasyon sonucu farklılaşmış bir hücre tipinden bir diğerine dönüşümü ifade eder. İntestinal metaplazi genellikle H. Pylori enfeksiyonu ve özellikle benign nedenlerle uygulanan parsiyel gastrektomiler sonrası gelişen bilier reflü sonucunda gelişir (21). Ayrıca artan obezite ve beden kitle indeksi (BKİ) oranları ile birlikte gastroözofagiyal reflü hastalığı sıklığının artması sonucu gelişen Barrett's özofagusu, distal özofagusta ve özofagogastrik bileşkede meydana gelen intestinal ve gastrik epitelial metaplazi gelişimi ile seyreder (22). Mide kanseri için yapılan gastrektomi örneklerinde %20-40 kadar hasta displazi ile ilişkili bulunmuştur ve düşük dereceli displazide hastaların %21'i, orta dereceli displazide %33'ü mide kanserine progresyon gösterirken, bu oran yüksek dereceli displazide %57'ye ulaşmaktadır (23). 2022 yılında Trabzon'da yapılan bir çalışmada 2530 hasta çalışmaya dahil edilmiş intestinal metaplazi Helicobacter pylori ilişkisi incelenmiştir. 702 Helicobacter Pylori pozitifliği olan hastanın 178'inde intestinal metaplazi saptanmış ancak arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır (24). Mide biyopsi örneklerinin değerlendirildiği, 400.000'den fazla hastada yapılan bir İsveç çalışmasında, 20 yıl içinde, yaklaşık olarak intestinal metaplazi saptanan hastaların 39'da 1'inde, displazi saptanan hastaların 19'da 1'inde mide kanseri geliştiği bildirilmiştir (25).

2.2.3. Yaşam Tarzı

2.2.3.a. Diyet

Mide kanseri ile diyet ilişkisini araştıran birçok çalışmanın verilerine göre mide kanseri etiolojisinde diyet önemli rol oynamaktadır. Metaanalizler ve geniş çaplı epidemiyolojik çalışmalara göre taze meyve ve sebze tüketimi kısıtlı olan bireylerde, fazla tüketenlere göre mide kanseri riskinde artış olduğu gösterilmiştir (26)(27). Nitrozamin bileşiklerinin fazla alımı, fazla tuzlu diyet, işlenmiş et ürünleri tüketimi, buzdolabının kullanılmaması mide kanseri riskini arttırmaktadır (28).

Aşırı tuzlu gıda tüketiminin mide mukozasında hasara yol açarak karsinogeneze yatkınlık oluşturduğu ileri sürülmektedir. Ayrıca aşırı tuz alımının

uzamış H. Pylori enfeksiyonu olan kişilerde mide kanseri riskini arttırdığı da rapor edilmiştir (29).

Yüksek proteinli diyet, gıda koruyucu olarak veya su ile alınan nitrat ve nitritler, gastrointestinal bakteriler tarafından üretilen nitrat ve nitritler, gastrointestinal bakteriler ile nitrozaminlere dönüşebilir. Atrofik gastrit ve buna eşlik eden aklorhidri nitrozamin oluşumuna neden olur. Artmış mide nitrit düzeyinin ve mide pH'sının yüksek olmasının, ilerlemiş premalign mide lezyonları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (30). Avrupa'da yapılan EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) çalışmasında diyetle alınan nitrozamin bileşikleri mide kanseri risk artışı ile ilişkili bulunmazken, endojen üretilen nitrit bileşikleri ile kardial mide kanseri riskinde %42'lik bir artış olduğu gösterilmiştir (31).

2.2.3.b. Obezite

Obezite modern toplumlarda hızla büyüyen bir problemdir ve mide kanserini de içeren bir çok hastalık ile ilişkisi bulunmuştur. Obeziteye bağlı gelişen gastroözofageal reflünün de risk artışına katkısı vardır (9). BKİ 25 'in altında olan bireylere göre özofagogastrik bileşke karsinomu ve kardial karsinomları için BKİ 30-35 arası olanlarda 2 kat, BKİ 40'ın üzerinde olan bireylerde 3 kat risk artışı rapor edilmiştir. Buna karşın obezite kardial mide kanserleri için bir risk faktörü değildir (32)(33). Dünya sağlık örgütüne bağlı bir kuruluş olan uluslararası kanser araştırmaları ajansı (IARC) çalışma grubu tarafından 2016 yılında gözlemsel çalışmaların analizinin güncellenen raporuna göre de beden yağ oranının mide kanseri riskini arttırdığına dair yeterli kanıt olduğu kabul edilmiştir (34).

2.2.3.c. Sigara ve Alkol

Çevresel etkenler arasında farklı alışkanlıklar mide kanseri gelişiminde önemli rol oynar. Bunlardan en önemlileri sigara ve alkol kullanımıdır. 42 çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde sigara içenlerle içmeyenler arasında erkeklerde ve kadınlarda Rölatif Risk (RR) 1.62 ve 1.20 olarak rapor edilmiştir. Yine bu meta-analizde içilen sigara miktarı ile orantılı olarak hem kardial, hem de kardial mide kanseri riskinde artış olduğu belirtilmiştir. Japonya'da yapılan prospektif bir çalışmada sigara içen ve H. Pylori enfeksiyonu olan bireylerde her iki risk faktörünün olmadığı bireylere göre yaklaşık 11 kat daha fazla risk artışı saptanmıştır. Alkol alımı ile ilgili yapılan iki metaanalizin sonucuna göre çalışmaların çoğunda düşük ve orta derecede tüketilen

alkol ile mide kanseri risk artışı arasında ilişki bulunamazken, aşırı alkol tüketimi ile anlamlı bir risk artışı gösterilmiştir (RR 1.20) (35) (36). Kore’de yapılan bir çalışmada ALDH2 polimorfizmi ve ALDH2*1/*2 genotipi olan bir grup hastada alkol tüketimi ile mide kanseri gelişimi arasındaki ilişki gösterilmiştir (37). Yine de aşırı alkol tüketimi olan bireylerde bulunan ilişkiye, aynı zamanda içilen sigara ve H. Pylori enfeksiyonu nedeniyle olabilecek bir etki de göz ardı edilemez.

2.2.3.d. Fiziksel İnaktivite

Mide kanseri riskinin değerlendirildiği bir metaanalizde fazla fizik aktiviteye sahip bireylerle, az aktiviteye sahip bireyler karşılaştırıldığında fiziksel aktivitesi yüksek olan bireylerde kardiyak kanserinde %20’ lik, kardiyak dışı mide kanserinde %37’lik bir risk azalması saptanmıştır (38).

2.2.4. Çevresel Faktörler

2.2.4.a. Helicobacter Pylori

H. pylori , 1994’ten bu yana Dünya Sağlık Örgütü tarafından mide kanseri gelişiminin sınıf I karsinogeni olarak tanımlanan gram negatif bir bakteridir (39). H. pylori’nin onkogenetik süreç üzerindeki etkisi iki ana mekanizma ile açıklanmıştır: Birincisi mide mukozasındaki H. pylori enfeksiyonuna karşı dolaylı bir inflamatuvar yanıt, ikincisi H. pylori’nin mide epitel hücreleri üzerindeki direkt hasar verici etkisidir (40). H. pylori’nin CagA veya VacA gibi çeşitli virülans faktörleriyle mide kanseri gelişme riskini arttırdığı bilinmektedir (41). H. Pylori’nin , distal midede hem yoğun inflamatuvar reaksiyon gelişmesi hem de premalign ve malign lezyonlar oluşturma riskinin daha yüksek olduğu görülmüştür (42).

2.2.4.b. Epstein–Barr Virus

H. pylori enfeksiyonu dışında mide kanseri gelişimiyle ilişkili ikinci bir faktör Epstein-Barr virüsüdür (EBV). Mide kanserlerinin yaklaşık %10’ unun EBV-pozitif olduğu tanımlanmıştır ancak EBV’nin mide kanseri gelişiminde farklı bir etiyolojik rolü olduğuna dair yeterli kanıt yoktur (43). EBV pozitif mide kanserleri cinsiyet, yaş veya anatomik alt bölge gibi hastaların özelliklerine (erkekler, proksimal mide ve çoğunlukla diffüz tip mide kanseri) göre farklılık gösterir (44).

2.2.4.c. Radyasyona Maruziyet

Testis kanseri, Hodgkin Lenfoma veya çocukluk çağı tümörleri nedeniyle abdominal radyoterapi uygulanan hastalarda mide kanseri riskinde artış görülmüştür (45). Özellikle Hodgkin Lenfoma için radyoterapi ile birlikte yüksek doz prokarbazin alan hastalarda mide kanseri riskinin 77 kat arttığı belirtilmiştir (46).

2.2.5.Kalıtsal Sendromlar

2.2.5.a. Herediter Diffüz Gastrik Kanser(HDGC)

Çoğunlukla diffüz tip ve genç yaşlarda görülen mide kanseri gelişimine neden olan otozomal dominant geçişli bir sendromdur. HDGC'li ailelerin %30-50'sinde, hücreler arası adezyon molekülü olan *E-cadherin* proteinini kodlayan, bir tümör suppressor gen olan CDH1 de mutasyon tespit edilmiştir (47)(48). Mide kanseri tanısı alan hastaların yaşı ortalama 37'dir ve 80 yaşına kadar yaşam boyu mide kanseri gelişme riski, erkeklerde %67, kadınlarda %83 olarak tahmin edilmektedir (49). *CDH1* mutasyonu saptanan bireyde risk azaltıcı profilaktik total gastrektomi uygulanması önerilmektedir (50)(51). CDH1 mutasyonu saptanmayan HDGC'li hastalarda, meme kanseri için risk oluşturduğu bilinen PALB2 geninde mutasyon, mide adenokarsinoma hastalarında görülmüş ve HDGC de rolü olduğu ileri sürülmüştür (52).

2.2.5.b. Lynch Sendromu

Herediter non polipozis kanser sendromu olarak da bilinir. Mismatch Repair (MMR) genleri olan MLH1, MSH2, MSH6, PMS1 ve PMS2 gen mutasyonları ile seyreder. Lynch sendromlu hastalarda mide kanseri, kolon kanseri ve endometriyum kanserinden sonra en sık görülen üçüncü kanser türüdür. Çoğunlukla intestinal tiptedir, erken yaşlarda görülür ve mide kanseri gelişme riski %1- 13 oranında olduğu belirtilmiştir (53).

2.2.5.c. Familial Adenomatöz Polipozis (FAP)

Kalıtsal otozomal dominant kolorektal kanser sendromu olan ve adenomatöz polipozis koli (APC) geninde mutasyon sonucu gelişen sendrom kolon dışı poliplerle de seyredebilir. FAP saptanan hastalarda görülen midenin adenomatoz polipleri yaşam boyu %1-2 oranında mide kanseri gelişme riski taşırlar (54).

2.2.5.d. Peutz-Jeghers Sendromu

Hamartamatöz gastrointestinal polipler, dudaklarda ve oral mukozada melanositik pigmentasyonlarla seyreden ve otozomal dominant geçişli kalıtsal bir

sendromdur. Bir serin/treonin kinazı kodlayan ve tümör baskılayıcı gen olan STK11 (LKB1 olarak da bilinir) geninde mutasyon sonucu meydana gelir. Diğer gastrointestinal malignitelerle birlikte erken yaşta görülen mide kanseri riskinde de artış görülmektedir (55)(56).

2.3. Klinik Bulgular ve Fizik Muayene

Erken evre mide kanserleri genellikle asemptomatiktir veya nonspesifik dispeptik yakınmalara neden olurlar. Bu hastalarda maligniteyi akla getirecek karın ağrısı, kilo kaybı, bulantı, kusma, iştahsızlık, yutma güçlüğü gibi şikayetlere %5'in altında rastlanır (3). İleri evre mide kanseri; mide duvarının kas tabakası veya daha derin tabakalarını tutulması ile semptomatik olmaya başlar (57).

Kilo kaybı: Mide kanseri tanısı alan hastalarda en sık saptanan semptomdur (58). Kilo kaybı ileri evre hastalıkta artan katabolizma; iştahsızlık, bulantı, kusma, karın ağrısı ve disfaji ilişkili yetersiz beslenme sonucu gelişebilir.

Karın ağrısı: Hastalarda ikinci en sık başvuru sebebidir (58). Genellikle ileri evre hastalığın bulgusu olarak persistan karakterde olma eğilimindedir.

Dispeptik yakınmalar, bulantı, kusma ve erken doyma: Pilor, antrum yerleşimli mide boşalmasını engelleyen tümörlerde, korpus kaynaklı lümene doğru büyüyen büyük kitle imajı oluşturan tümörlerde, linitis plastica gibi tam kat mide duvarını tutan midenin esnekliğini kaybettiği tümörlerde görülebilecek semptomlardır. Genellikle ileri evre hastalıkta görülmekle birlikte erken evre hastalıkta da uyarıcı semptom olarak değerlendirilmelidir.

Disfaji ve odinofaji: Proksimal mideyi ve gatroözofagiyal bileşkeyi tutan kanserlerde görülen semptomlardır. Disfaji daha sık olmakla birlikte odinofaji nadirdir. Belirtileri erken ortaya çıktığı için hastalara erken tanı alma şansı sağlayabilir. Lokal olarak ilerlemiş kanserlerde; radyoterapi veya cerrahi geçmişi sorgulanmalıdır.

Hematemez ve Melena: Üst gastrointestinal sistem kanaması bulgusu melena olarak hastaların %20'sinden azında, hematemez olarak %5'ten az sıklıkla görülmektedir. Hastalar genellikle klinik olarak sessiz seyreden, belirgin bir kanama bulgusu olmayan gaitada gizli kan pozitifliği ve anemi ile başvururlar (59).

Psödoakalazya sendromu: Akalazya özofagus distalinde peristaltizm kaybı ve alt özofagus sfinkterinin gevşeyememesi ile seyreden bir hastalıktır. Daha çok

gastroözofagiyal bileşke tümörlerinde Auerbach pleksusuna doğru yayılım veya kitle basısı olduğunda mide kanseri akalazya semptomları ile kendini gösterebilir. Akalazya semptomlarıyla başvuran özellikle yaşlı hastalarda mide kanseri akla gelmelidir (60).

Fizik muayenede ileri evrede en sık muayene bulgusu ele gelen kitledir (59). Mide kanseri direkt tümör invazyonu ile çevre dokulara, hematojen/lenfojen yayılım yoluyla uzak organ ve lenf nodlarına yayılabilir. Direkt tümör invazyonuna bağlı gastrokolik fistül, kolonik obstrüksiyon, hepatik pedinkül invazyonuyla ikter belirtileri, karaciğer tutulumuna bağlı palpe edilebilen karaciğer kitlesi, hepatomegali ve asit bulguları başvuru sebebi olabilir (61). Ayrıca asit, mide kanserinin periton metastazı ile olan peritoneal karsinomatozise de bağlı olabilir.

Mide kanseri lenfatik yolla yayılabildiği için sol supraklavikular lenf nodu (Virchow nodülü) (62), periumblikal nodül (Sister-Mary nodül) (63) ve sol aksiller nodül (İrş nodül) metastazı olan hastalarda saptanabilecek özel fizik muayene bulgularıdır.

Peritoneal metastaz olduğunda overe ekilme sonucu (Krukenberg tümörü) (64) veya kadında rektouterin, erkekte retrovezikal alanda rektal tuşe ile tespit edilen (Blummer rafi) ile hastalar baş vurabilir.

Paraneoplastik Bulgular: Mide kanserinde paraneoplastik bulgular nadiren görülür. Bulgular klinik tanıdan aylar önce ortaya çıkabileceği gibi hastalık sürecinde de gelişebilir. Bulgular tespit edildiğinde erken tanı koyma fırsatı sunmakta ancak genellikle kötü prognoz ile ilişkili olmaktadır. **Akantozis nigrikans** mide kanseri olan hastalarda en iyi tanımlanmış paraneoplastik sendromlardan biridir. Özellikle aksilla, boyun, kasık, meme altı katlanma bölgelerinde hiperpigmente sert plaklar, verruka benzeri papiller şeklinde ortaya çıkar (65)(66). **Eruptif seboreik keratoz (Leser Trelat İşareti)** göğüste ve sırtta ortaya çıkan kaşıntılı lezyonlardır. Vakaların %35'inde akantozis nigrikans ile birlikte bulunur (67). Sıklıkla mide kanserinde olmakla birlikte meme, rektum ve akciğer adenokanser tanılı hastalarda da görülür. **Migratuvar tromboflebit sendromu** ilk olarak Trousseau tarafından pankreas kanseri hastalarında tanımlanan, koagülasyon sisteminde meydana gelen maligniteye bağlı aktivasyon sonucu tekrar edeni gezici karakterde tromboflebitler ile karakterize bir sendromdur (68). Dissemine intravasküler koagülasyon, trombotik endokardit, pulmoner embolizm, venöz gangren ve hemostaz bozukluklarına bağlı hemoraji

görülebılır. Tüm adenokanserlerde görülebilmekle birlikte özellikle mide ve pankreas kanseri gibi gastrointestinal sistem malignitelerinde daha sıktır. **Mikroanjiopatik hemolitik anemi, membrannöz nefropati, poliarteritis nodoza** da daha nadiren mide kanseri seyrinde ortaya çıkabilecek paraneoplastik durumlardandır (69–71).



ŞEKİL 3: Akantozis nigrikans



Eruptif seboreik keratoz

2.4. Tanı Yöntemleri

Mide kanserine yönelik tarama programları çoğu ülkede uygulanmamaktadır. Bunun istisnası Güney Kore ve Japonya'dır (72). Japonya'da üst gastrointestinal endoskopi kullanılarak mide kanseri taraması 1983 yılından bu yana ulusal bir program olarak yürütülmektedir. Bu durum mide kanseri mortalitesindeki azalmayla ilişkili bulunmuştur. Mide kanseri için bilgisayarlı tomografi ile taramanın kullanılmaya başlanmasının ardından, çoğunlukla Japonya'da yürütülen vaka kontrol ve kohort çalışmalarından taramanın etkinliği ile ilgili veriler elde edilmiştir (73). Bu tarama programı Batı'da maliyet/etkin olmadığından uygulanmamaktadır (74).

Yaygın tanı yöntemleri arasında özofagogastroduodenoskopi, mide kanseri şüphesi olan hastalar için tercih edilen tanı yöntemidir. Endoskopi, endoskopik ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve peroperatif lenf nodu diseksiyonu tümörün evrelendirilmesinde rol oynar (4).

2.4.1. Endoskopi

Mide kanserinde endoskopik tanı kanserin erken tanı ve tedavisinde önemli yer tutmaktadır (75). Endoskopik incelemede lezyonun makroskopik görünümü, boyutu, lokalizasyonu, kanamalı olup olmadığı ve hava verilmesi sonrası ekspanse olup olmaması değerlendirilmelidir. Endoskopide kanser şüphesi olan bir lezyon

saptandığında tanı patolojik incelemeler ile konulur. Biyopsi %80-85 oranında doğru sonuç vermektedir. Fırçalama yöntemiyle doğruluk oranı %95'tir (76). Malign ülserlerin %5 kadarı benign görünüme sahip olabildiği için tüm ülser lezyonlardan biyopsi yapılması gerekmektedir (77). Mide kanseri kesin tanısı için saptanan lezyondan çok sayıda biyopsi yapılması gerekir. Lezyondan tek biyopsinin duyarlılığı %70 düzeyinde iken lezyon tabanı ve sınırlarından alınan yedi civarı biyopsinin duyarlılığı %98'e kadar yükselmektedir (78). Endoskopik tanıda endoskopist ve patoloğun rolü son derece büyüktür. Midede malign lezyon varsa ve erken mide kanseri düşünülüyorsa Japon Endoskopi Cemiyeti'nin 1962 yılında bildirdiği ve bugün tüm dünyada kabul edilen tasnife göre, ilerlemiş mide kanseri düşünülüyorsa Borrmann sınıflamasına göre lezyonun tipine karar verilir (79,80). Diffüz mide kanseri submukoza ve muskularis propriada infiltratif paternde yayılma eğilimindedir ve mukozal biyopsilerle yanlış negatif sonuçlar ortaya çıkmaktadır. Yanlış negatifliğin önüne geçebilmek için diffüz tip mide kanseri düşündüren olgularda derin biyopsi alınması gerekmektedir (81).

2.4.2.Endoskopik Ultrasonografi (EUS)

EUS 1980'lerin başında klinik kullanıma girmiştir. Tümör invazyon derinliğini belirlemek, perigastrik lenf nodlarını değerlendirmek, erken mide kanserini daha yüksek bir doğrulukta tespit etmek, tümörün komşu organlarla ilişkisini belirlemek, primer kitleden ve perigastrik lenf nodlarından biyopsi yapabilmek, adenokanser ile lenfoma ayrımını yapmak ve neoadjuvan tedavi sonrası tedavi yanıtını değerlendirmek amacıyla kullanılmaktadır. Mide kanserinde prognoz ve tedavi seçimi tümörün gastrik duvarda yayılımı ve lokal lenf nodu metastazı ile direkt ilişkilidir. Son dönemde cerrahi öncesi neoadjuvan tedavi seçeneklerinin ortaya çıkması ile doğru evrelemenin önemi daha da artmıştır. EUS son dönemde mide kanserinin lokal evresinin belirlenmesinde en etkin yöntemlerin başında gelmektedir. Klasik görüntüleme yöntemlerine eklendiğinde birçok hastanın lokal evresinde ve tedavi seçiminde değişiklik meydana getirmektedir (82).

Bir meta analizde EUS' un T evresini belirlemede duyarlılığı %86, özgüllüğü %91, N evresi belirlemede duyarlılığı %69, özgüllüğü %84 bulundu (83). EUS'un

mide kanserinde T evresi ve N evresini belirleme yeterliliği, standart evreleme yöntemi olan histopatolojik evreleme ile kıyaslanarak geniş bir meta analiz ile değerlendirildi. T1,T2 yüzeysel tümörler ile T3, T4 derin tümörlerin ayrımında EUS'un duyarlılığı %86, özgüllüğü %90 bulundu. Erken mide kanseri T1 ile kas invaze T2 mide kanserinde duyarlılığı % 85, özgüllüğü %90 saptandı. T1a mukozal mide kanseri ile T1b submukozal mide kanseri ayrımında duyarlılık %87, özgüllük %75 bulundu. Lenfoid evrelemede ise EUS ile duyarlılık %83, özgüllük %67 bulundu (84). Bu meta analizde 66 makalenin verileri değerlendirildiği göz önünde bulundurularak çalışma heterojenitesi ve klinik deneyimin sonuçları değiştirebileceği dikkate alınmalıdır. EUS, tümörün T evresini belirlemede yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahipken mukozal ve submukozal tümör ayrımında ve lenfoid evrelemede istenilen düzeyde tanısal değildir.

EUS, bilgisayarlı tomografi (BT) ile kıyaslandığında T evresinin belirlenmesinde daha üstün bulunmaktadır (85,86). Yeni nesil multidedektör BT ve MR ile T evresinin belirlenmesinde EUS ile benzer sonuçlar bildirilmiştir (87,88). T evresinin aksine lenfoid tutulumun belirlenmesinde EUS'un BT'ye belirgin bir üstünlüğü gösterilemedi fakat EUS ile işlem sırasında şüpheli bulunan lenf nodlarından biyopsi yapılabilmesi sayesinde doğru evreleme oranı artmaktadır (89,90).

2.4.3. Bilgisayarlı Tomografi

Mide kanseri tanısı almış olan hastanın tedavi öncesi evrelemede BT non invaziv bir yöntem olduğu için sıklıkla kullanılmaktadır. BT'de polipoid kanserler mide lümenine uzanan yumuşak doku kitlesi olarak, infiltratif tümörler mide duvar kalınlaşması şeklinde, ülser kanserler de hava dolu ülser krateri içeren yumuşak doku kitlesi olarak karşımıza çıkar. Primer tümörün lokal yayılımını belirlemede başarı oranı %50-70 düzeyindedir (91–93). Metastaz açısından sadece lenf nodunun boyutu değerlendirilmekte olup 8 mm üzerindeki lenf nodları pozitif kabul edilmektedir. Metastatik lenf nodu çapı <8 mm olan durumlarda yanlış negatiflik, inflamatuvar lenfadenopatisi olan hastalarda da yanlış pozitiflik görülmektedir. BT ile evrelenen

hasta serilerinde duyarlılık %65-97, özgüllük %49-90 gibi geniş aralıkta sonuçlar bildirilmiştir (91–95).

BT bölgesel hastalığın evrelemesinden çok uzak metastazların belirlenmesinde faydalıdır. Karaciğer, akciğer, adneksiyal metastazlar ve diğer visseral metastazlar ile asit ve uzak lenf nodu metastazı tespitinde kullanılmaktadır. Peritoneal metastaz tespitinde kullanılmaktadır. Peritoneal metastaz tespitinde %30'a varan yanlış negatiflikler bildirilmektedir (96). Bu hastalar BT ile evrelendiğinde lokal hastalık tanısı aldığı halde tanısız laparotomi yapılması sonrası peritoneal metastazları olan evre 4 hastalar oldukları ortaya konmaktadır (97).

2.4.4. Magnetik Rezonans (MR)

MR mide kanseri evrelemesinde EUS, BT ve Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) ile kıyaslandığında daha nadir kullanılmaktadır. MR ile mide evrelemesi çalışmalarının meta analizinde T evresini belirlemede duyarlılığı %83, N evresini belirlemede ise %53 saptandı ve bu bulgular CT ve PET ile benzer bulundu (98). Difüzyon ağırlıklı MR ile kombine edilerek yapılan çalışmalarda ek bir katkı gösterilemedi. Karaciğer metastazlarını saptamada ise BT'den daha duyarlıdır (99).

2.4.5. 18-Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi (18-FDG PET) ve PET/CT

Mide kanseri tanısında PET/CT 'nin yeri halen tartışmalı bir konudur. Başlangıçta olumlu çalışma sonuçları olmasına rağmen sonraki birçok çalışmada primer lezyonun tespitinde düşük duyarlılık oranları ortaya konmuştur (100,101). Shoda ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada erken mide kanserinin tespitinde duyarlılığının %10, özgüllüğünün %99 saptanması sonrası FDG PET 'in iyi bir ilk sıra tanı modalitesi olmadığı gösterildi (101). Mide ve gastroözofagial bileşkede fokal FDG tutulumu olabilmesi, mide boşken veya gastrektomi sonrası fokal odak imajının oluşabilmesi, benign inflamatuvar durumların yanlış pozitif sonuçlara yol açabilmesi gibi etmenler FDG PET'in mide kanserinin T evrelemesindeki başarı oranını azaltmaktadır. Stahl ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada lokal ileri mide kanserinde FDG PET duyarlılığı %60 olarak belirlenmiş, bu oran intestinal tipte %83,

diffüz tipte ise %41 olarak bulunmuş. Birçok diffüz tip mide kanseri vakası, özellikle taşlı yüzük hücreli kanserler FDG tutmadığı için PET ile tespit edilememektedir (102). Ancak BT’de saptanamayan lenf nodlarını saptamada PET’in duyarlılığının daha yüksek olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (103).

Uzak metastazların belirlenmesinde PET/CT, CT’ye göre daha duyarlıdır. Lokal ileri mide kanseri vakalarının değerlendirildiği prospektif bir çalışmaya göre %10’luk bir hasta grubunda radyolojik olarak metastaz saptanamazken PET/CT ile saptanabilmektedir (104). PET/CT’nin peritoneal metastazları tespit etme olasılığı %50 düzeyindedir ve izole peritoneal metastazı olan hastaları takip etmek için yeterli bir yöntem değildir (105).

2.4.6. Laparoscopi

Laparoscopi radyolojik olarak lokalize hastalık olarak değerlendirilen vakalarda preoperatif evrelemede değerli bir yöntemdir. Diğer yöntemlerle gösterilemeyen 5 mm ve daha küçük metastazların tespitini sağlar. Peritoneal yüzeylerin, karaciğer yüzeyinin ve lenf nodlarının gözle görülerek değerlendirilmesi ve mikrometastaz açısından peritoneal sitoloji yapılabilmesi de avantajlarından biridir. T4 tümörlerde ve linitis plastica görünümlü tümörlerde gizli peritoneal tutulum yüksek oranda saptanmaktadır (108). Bu vakalarda yapılacak olan evreleme laparoskopisi ile hastaların önemli bir kısmında morbiditeyi arttıracak ve sağkalıma katkısı olmayacak radikal cerrahi girişimlerin yapılmasını engelleyecektir.

Standart evreleme metodları olan EUS ve yüksek çözünürlüklü BT ile lokal ileri hastalık (T3-4 veya N+) tespit edilip uzak metastaz bulgusu olmayan hastalarda ek olarak PET/CT ve tanısal laparoscopi yapılmasının tanısal katkısının değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %10’unda PET/CT ile uzak metastaz, %19’unda da laparoscopi ile peritoneal metastaz tespit edildi. EUS ile T2 ve daha ileri lezyonu olduğu düşünülen, evre 4 hastalık kanıtı olmayan, lokal semptomlar nedeniyle palyatif gastrektomi ihtiyacı olmayan ve neoadjuvan tedavi planlanan hastalarda tanısal laparoscopi, doğru evrelemenin yapılmasında ve en uygun tedavinin seçilmesinde faydalıdır.

2.4.7. Tümör Markerları

Tümör markerları tümör nüksü ve tedaviye yanıtı değerlendirmek için kanser hastalarının izlenmesinde invaziv olmayan bir yöntem olarak ortaya çıkmıştır. Tümör markerları aynı zamanda tedavinin etkinliği hakkında da değerli bilgiler sağlayabilir; plazma değerlerindeki değişiklikler tümörün gerilemesini veya ilerlemesini gösterir. Mide kanserli hastalarda bu doğrultuda CEA, CA 19-9 tetkikleri önem arz etmektedir (107).

2.5. Mide Kanserinde Sınıflama

Gastrik karsinomlardaki heterojenite tümörlerdeki histomorfolojik çeşitliliğe yol açtığından literatürde birçok histopatolojik sınıflandırma şeması mevcuttur. Ancak bunlar arasında tüm dünyada en sık kullanılan sınıflandırmalar WHO ve Lauren sınıflamalarıdır (108).

2.5.1. Histopatolojik Sınıflama

1. WHO sınıflaması (2000): Adenokanser (intestinal, diffüz), Papiller, tübüler, müsinöz, taşlı yüzük hücreli, adenoskuamöz kanser, skuamöz hücreli kanser, undifferansiye kanser.

2- Lauren sınıflaması (1965): İntestinal ile Diffüz tip.

3-Borrmann sınıflaması (1926): Tip I (polipoid), Tip II (fungiform-ülserovejetan), Tip III (ülser), Tip IV (infiltratif).

4- Ming sınıflaması (1977): Ekspansif ile infiltratif.

5- Stout sınıflaması (1953): Ülserovejetan, Penetran yayılım gösteren, Yüzeyel yayılım gösteren, Linitis plastika, Sınıflandırılmayan tip.

6- Tümör yerleşim yerine göre: Proksimal ve Distal.

7- İnvazyon derinliğine göre: Erken mide kanseri, Progresif mide kanseri.

8- Diferansiye olma derecesine göre: İyi, Orta, Az Diferansiye.

9- Mide kanseri için Japon topluluğu (1981): Papiller, Tübüler, Az Diferansiye, Müsinöz, Taşlı Yüzük Hücreli.

2.5.1.a. WHO Sınıflaması (2000)

WHO sınıflamasında mide kanserleri 5 ana tipe ayrılmış olup ayrıca nadir antiteler tanımlanmıştır. Bu ana tipler; tübüler, papiller, müsinöz, zayıf kohezif (taşlı yüzük hücrelerini içeren), mikst kanserlerdir.

Tübüler adenokarsinom histomorfolojik olarak değişen çaplarda dilate ve yarık benzeri dallanan tübüler yapılar oluşturur. Asiner yapılar görülebilir. Her bir neoplastik hücre kolumnar, küboidal ya da intralüminal müsin varlığı nedeniyle yassılaştırmış olabilir. Şeffaf hücreli varyant tanımlanmış olup nükleer atipi düşük ya da yüksek dereceli olabilir.

Papiller adenokarsinom fibrovasküler bağ doku ile desteklenen uzamış parmaklı çıkıntılarla karakterli silindirik veya küboidal neoplastik hücrelerle çevrili ekzofitik büyüme paternine sahip iyi diferansiye tümörlerdir. Bazı tümörler tübüler diferansiasyon gösterebilmekle birlikte nadir olarak mikropapiller yapılar izlenebilir. Selüler atipi ya da mitotik indeks değişebilmektedir. Tümörün normal mukoza ile ilişkisi genelde keskin sınırlıdır.

Müsinöz adenokarsinom malign epitelyal hücreler ve ekstraselüler müsin gölcükleri ile karakterizedir. Konvansiyonel olarak tanı için tümörün %50'den fazla oranda ekstraselüler müsin içermesi gereklidir. Müsinöz karsinomlarda tümör içerisinde taşlı yüzük hücreleri bulunabilmektedir.

Zayıf koheziv karsinomlar izole şekilde tek tek izole hücreler ya da küçük gruplar oluşturacak şekilde neoplastik hücreler içerir. Taşlı yüzük hücreli tipinde tümör baskın olarak santrali şeffaf görünümlü sitoplazmik müsin içeren eksantrik nükleuslu neoplastik hücrelerden oluşur. Hücreler mukozada dantel benzeri glandlar

ya da küçük mikrotrabeküler yapılar oluşturabilir. Daha derin seviyelerde mide duvarı invazyonunda belirgin desmoplazi oluşturur. Zayıf koheziv karsinomların diğer selüler varyantlarında ise neoplastik hücreler histiyositlere, lenfositlere benzeyebilir. Bazı hücreler eozinofilik sitoplazmalı görünümde nükleuslara sahiptir. Zayıf koheziv karsinomlar kötü prognozlu olup E-kaderin geni ile ilişkilidir (109).

Mikst karsinomlarda tümör morfolojik olarak glandüler (tübüler/papiller) ve taşlı yüzük/zayıf koheziv hücresel histolojik komponentleri birlikte içerir. Raporlamada izlenen farklı komponentler mutlaka belirtilmelidir. Mikst karsinomlardaki klonal ve fenotipik uyumsuzluk E-kaderin genindeki (CDH1) somatik mutasyonlarla ilişkilidir (110).

2.5.1.b. Lauren (1965) ve Ming (1977) Sınıflaması

Lauren sınıflamasında mide kanserleri diffüz tip, intestinal tip, mikst tip ve belirsiz tip olmak üzere sınıflandırılmıştır. Diffüz karsinomlar gland formasyonu oluşturmayan veya çok az oluşturan zayıf koheziv neoplastik hücrelerden meydana gelir. İntestinal karsinomlarda ise çeşitli diferansiasyon derecelerinde gland formasyonu oluşturan hücreler bulunur. Mikst karsinomlar ise intestinal ve diffüz karsinom komponentlerinin yaklaşık eşit miktarda bulunması ile karakterlidir. Andiferansiye tümörler ise belirsiz tip olarak sınıflandırılmıştır (108).

Nadir histolojik varyantlar gastrik kanserlerin yaklaşık %5'ini oluşturmaktadır. Bu varyantlar, adenoskuamöz karsinom, skuamöz hücreli karsinom, hepatoid adenokarsinom, lenfoid stroma içeren gastrik karsinom, koryokarsinom, karsinosarkom, paryetal hücreli karsinom, malign rabdoid tümör, mukoepidermoid karsinom, paneth hücreli karsinom, andiferansiye karsinom, mikst adeno-nöroendokrin karsinom, endodermal sinüs tümörü, embriyonel karsinom, pür gastrik yol-k-sac tümör ve onkositik adenokarsinom olarak tanımlanmıştır.

Erken gastrik kanser terimi lenf nodu tutulumundan bağımsız olarak submukozayı aşmamış tümörler için tanımlanmaktadır. Çoğu tümör 2-5 cm arasında olup genellikle küçük kurvatur ve angulus çevresi yerleşimlidir. İnvaziv karsinom stromal yanıt olarak desmoplazi, lenfositik infiltrasyon , stromal eozinofili ya da

granüloamatöz reaksiyon izlenebilir. Tümör çevresi T lenfosit yanıtı bölgesel lenf nodu tutulumu ilişkisi yanı sıra daha iyi prognoz ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (110). Skirröz stromal reaksiyon ise, agresif davranış ve peritoneal ekim ile ilişkilidir (111).

Derecelendirme sistemi öncelikli olarak papiller ve tübüler tip karsinomlarda kullanılmaktadır. İyi diferansiye adenokarsinomlar belirgin glandüler yapılar oluşturan bazen metaplastik intestinal epitel yapıları içerir. Kötü diferansiye adenokarsinomlarda glandüler yapılar zorla seçilir ya da irregüler yapıdadır. İyi ya da orta derecede diferansiye tümörler düşük dereceli olarak sınıflandırılabilirken, kötü diferansiye tümörler yüksek dereceli olarak da ifade edilebilir.

Lauren sınıflandırılması küçük biyopsi materyalleri ile yapılabilirken Ming (1977) sınıflandırması, rezeksiyon örneklerinin histolojik incelemesini gerektirir. Ming sınıflandırılması incelendiğinde büyüme paterni Lauren sınıflamasında olduğu gibi ekspansif ve infiltratiftir (112).

2.5.1.c. Tümör Yerleşimine Göre

Kardiya ve kardiya dışı tümörler olarak sınıflandırılır (113). Doğu Asya ve Latin Amerika'da kardiya dışı mide kanseri mide kanserlerinin %80'ini temsil eder (114). Kardiyada yerleşim gösteren mide kanseri obezite, gastro-özefagial reflü ile ilişkili ve Kuzey Amerika ve Batı Avrupa'da daha yaygındır (115). Kardiya dışı mide kanserleri Epstein- Barr Virüsü (EBV) pozitif kişilerde sıklıkla görülürken prevalansı Asya, Avrupa ve Amerika'da benzer oranda görülmektedir (116). Başka bir çalışmada ise kardiya dışı mide kanseri, gelişmekte olan ülkelerde, siyahlarda ve alt sosyoekonomik gruplarda daha sık görülürken, kardiyada yerleşim gösteren mide kanserleri gelişmiş ülkelerde, beyazlarda ve üst sosyoekonomik sınıflarda daha sık görülmekte olduğu belirtilmiştir (117).

2.5.1.d. Erken Mide Kanseri Japon Sınıflaması (1962)

Tablo 1. Erken mide kanseri Japon sınıflaması

TİP	ALT SINIF
1: Polipoid/Protuberan	1p: saph 1s: sapsız
2: Yassı	2a: yüzeyden yüksek 2b: yassı 2c: yüzeyden basık
3: Ülsere	
4: Lateral Yayılım Paterni Olan	

2.5.1.e. Borrmann Sınıflaması (1926)

Tablo 2. Borrmann sınıflaması

TİP	ALT SINIF
Tip 1	Polipoid
Tip 2	Fungatif
Tip 3	Ülseroinfiltratif
Tip 4	Diffüz infiltratif

2.5.2. Evreleme

Mide kanserinde de diğer kanserlerde olduğu gibi en uygun tedavi modalitesinin seçilebilmesi için doğru şekilde evreleme yapılabilmesi çok önemlidir. Dünyada yaygın olarak kullanılmakta olan 2 evreleme sistemi bulunmaktadır. Bunlardan birisi Japon evreleme sistemi, diğeri ise tümör (T), lenf nodu (N), metastaz (M) temeline dayanan American Joint Committee on Cancer (AJCC/UICC) evreleme

sistemidir. Japon evreleme sistemi kompleks olması ve klinik kullanımındaki güçlükler nedeniyle daha sınırlı bir kullanıma sahiptir. AJCC/UICC evrelemesi yaygın olarak kullanılmaktadır. 2017 yılında yayınlanan 8. Versiyonunda klinik evreleme, patolojik evreleme ve neoadjuvan tedavi sonrası patolojik evreleme şeklinde 3 farklı prognostik evreleme grupları oluşturuldu (Tablo 3).

Tablo 3. Mide Kanseri TNM Evrelemesi AJCC/UICC 2017

Tümör (T) evresi
Tx: Primer tümör değerlendirilemez
T0: Primer tümör için kanıt yok
T1s: Karsinoma in situ; İntraepitelial tümör(Lamina propriada invazyon yok)
T1: Tümör mukoza veya submukozayla sınırlıdır
T1a: Tümör lamina propria veya muskularis mukozayı tutmuştur
T1b: Tümör submukozayı tutmuştur
T2: Tümör muskularis propriayı tutmuştur
T3: Tümör subserozal bağ dokusunu tutmuştur ancak visseral periton(seroza) ve çevre dokular sağlamdır
T4: Tümör visseral periton ve komşu dokulara yayılmıştır
T4a: Tümör visseral peritonu tutmuştur
T4b: Tümör komşu dokuları tutmuştur
Nodal (N) Evre
Nx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez N0: Bölgesel lenf nodları tutulumu yok
N1: 1-2 bölgesel lenf nodu tutulumu
N2: 3-6 bölgesel lenf nodu tutulumu
N3: > 7 bölgesel lenf nodu tutulumu N3a: 7-15 bölgesel lenf nodu tutulumu N3b: >16 bölgesel lenf nodu tutulumu
Uzak Metastaz (M)
Mx: Uzak metastaz değerlendirilemez
M0: Uzak metastaz yok
M1: Uzak metastaz var(ör. karaciğer metastazı, periton metastazı)
Evreleme
Evre 0: Tis N0 M0
Evre 1A: T1 N0 M0
Evre 1B: T1 N1 M0, T2a/b N0 M0
Evre 2A: T1 N2 M0, T2a/b N1 M0, T3 N0 M0
Evre 2B: T1 N3 M0, T2 N2 M0, T3 N1 M0, T4a N0 M0
Evre 3A: T4a N1 M0, T3 N2 M0, T2 N3 M0
Evre 3B: T3 N3 M0, T4a N2 M0, T4b N0 M0, T4b N1 M0
Evre 4: Herhangi bir T, Herhangi bir N M1

2.6. Mide Kanserinde Tedavi

2.6.1. Cerrahi Tedavi

Mide kanserinin cerrahi tedavisinde amaç kitlenin negatif sınırlarla tam olarak çıkarılması yani R0 rezeksiyonun sağlanmasıdır (118). Ancak hastaların %50'sinde

R0 rezeksiyon sağlanabilmekte, diğer hastalarda mikroskopik R1 rezeksiyon veya makroskopik R2 rezeksiyon olmak üzere cerrahi sonrası rezidü tümör dokusu kalabilmektedir (119).Tümörün büyüme paterni rezeksiyon sınırlarının belirlenmesinde önemli olup diffüz tip tümörler için 5 cm'lik sınır gerekirken; intestinal tip tümörler için 3 cm'lik temiz sınır yeterli olmaktadır (120). Japon gastrik kanser tedavi kılavuzuna (JGCA) göre T1 tümörler için en az 2 cm'lik rezeksiyon sınırı elde edilmelidir (120,121). Kuzey Amerika NCCN kılavuzunda ise T1b, T2,T3 tümörlerde rezeksiyon sınırı olarak 4 cm ve üzeri önerilmektedir (119). Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği (ESMO)'ne göre diffüz mide tümörlerinde rezeksiyon sınırı 8 cm olmalıdır (122). T4 tümörlerde ise en blok eksizyon yapılmalıdır (119,120). Proksimal mide tümörlerinin rezeksiyonlarında özefagus ile arasında 5 cm mesafe şartı yoktur ancak frozen patolojik incelemede cerrahi sınırların tümörsüz olması istenir (119,120,122).

2.6.2.Neoadjuvan Tedaviler

Neoadjuvan tedavi kanserin asıl tedavisi (cerrahi veya radyoterapi) öncesi uygulanan kemoterapidir. Avantajları; evrelemede gerileme olasılığı, tümör hacminde azalma, R0 rezeksiyon oranında artış, mikrometastazların yok edilebilmesi, postoperatif uygulanan tedavilerle karşılaştırıldığında artan tedavi uyumu ve KT'de kullanılan ajanlara yanıtın değerlendirilme olasılığıdır (123). NAK (Neoadjuvan kemoterapi) faydasını ortaya çıkarmak için yapılan (124)(125)(126)(127)(128) pek çok Faz 3 çalışmalarındaki (Tablo 4) ortak sonuç; 5 yıllık sağkalım üzerine olumlu etkileri olduğudur. Hastalara yapılan çalışmalarda epirubisin-sisplatin (ECF), 5FU-sisplatin(CF), dosetaksel+okzaliplatin+lökoverin+5FU (FLOT), epirubisin-sisplatin-kapesitabin (ECX), Sisplatin+folinik asit+ 5FU kemoterapileri verilmiştir (Tablo 4).

2.6.3.Adjuvan Tedaviler

Metastatik olmayan mide kanserinin tedavisi cerrahi olarak tam rezeksiyon yapılmasıdır, ancak tam rezeksiyondan sonra bile tümör nüksü gelişebilir. Cerrahi rezeksiyon görünür tümör kitlesinin vücuttan uzaklaştırılmasını sağlar. Ancak görünmeyen, henüz hücresel düzeydeki mikrometastazlar cerrahi tedavi ile uzaklaştırılamadığı için nükse neden olmaktadır. Opere mide kanserinde nüks oranının

çok yüksek olması adjuvan tedavinin gerekliliğini ortaya koymaktadır. Adjuvan tedavinin amacı operasyondan sonra mikro metastazları yok ederek hastaların cerrahi sonrası sağ kalımını arttırmaktır (129). Japon araştırmacılarca gerçekleştirilen ACTS-GC çalışmasına opere edilmiş ve D2 diseksiyon yapılmış evre 2/3 mide kanseri hastaları alınmıştır (130). Çalışmaya 1059 hasta dahil edilmiş, hastalar cerrahi sonrası izlem ve kemoterapi kollarına ayrılmıştır. Kemoterapi kolunda günlük 80 mg/m² S1 , 4 hafta tedavi 2 hafta ara şeklinde 6 haftalık döngülerle 1 yıl devam edilmiştir. Üç yıllık sağ kalım sonuçları %80.1'e karşılık %70.1 ile kemoterapi kolu lehine anlamlı düzeyde farklı bulunmuştur. Beş yıllık sonuçlarında anlamlı düzeyde farklı olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada kemoterapi kolunda grade 3/4 toksisite oldukça düşük (anoreksiya %6, bulantı %3.7, ishal %3.1) bildirilmiştir. Bu çalışma, D2 lenf nodu diseksiyonu yapılmış hastalarda negatif sonuçlanan EORTC çalışması sonrası adjuvan kemoterapinin pozitif etkinliğini göstermesi nedeniyle önemlidir.

Bir başka Asya çalışması olan faz 3 CLASSIC çalışmasında küratif cerrahi ve D2 lenf nodu diseksiyonu yapılmış, evre 2 ve 3b mide kanseri olan 1035 hasta çalışmaya alınmıştır (131). Hastalar cerrahi sonrası gözlem ve adjuvan kemoterapi kollarına randomize edilmiştir. Kemoterapi kolunda 21 günde bir Okzaliplatin 130 mg/m² ve kapesitabin 2000 mg/m²/gün 1-12/21 gün şeklinde 6 aylık protokol uygulanmıştır. Üç yıllık hastalıksız sağ kalım adjuvan tedavi ile anlamlı şekilde artmış olup, kemoterapi kolunda %74, gözlem kolunda %59 (hazard ratio 0.56) olarak bildirilmiştir. Beş yıllık sağkalım kemoterapi kolunda %78, gözlem kolunda %69 olarak anlamlı düzeyde farklı bulunmuştur. Ancak grade 3-4 yan etkilerinde kemoterapi kolunda %56, gözlem kolunda %6 olduğunu göz önünde bulundurmak gerekir.

2.6.4.Radyoterapi

Radyoterapi mide kanserinde, cerrahi gibi, lokal kontrolü sağlamak amacıyla uygulanır. Bu uygulama sıklıkla cerrahi sonrası adjuvan uygulama şeklindeyken, sınırdaki cerrahi uygulanabilen hastalarda neoadjuvan veya operasyona uygun olmayan hastalarda definitif veya palyatif amaçla da olabilir.

Tek başına radyoterapinin cerrahiye uygun mide kanseri hastalarına etkisi sınırlıdır (132). Ancak Moertel ve ark. Çalışmasında Fluorourasil ile kombine radyoterapi ile medyan ve genel sağ kalımın arttığı gösterilmiştir (133). Tek başına radyoterapi günümüzde palyasyon ihtiyacı duyulan hastalarda önerilmelidir.

2.6.5. İmmünoterapi

İmmünmodülatörler; metastatik mide kanserinin tedavisinde yeni bir hedefe yönelik tedavi seçeneğidir ve klinik araştırmalardaki her tedavi rejiminde kemoterapili ve kemoterapisiz çeşitli kombinasyonlarda uygulanabilir. İlerlemiş mide adenokanserinde, gastroözofageal bileşke tümörlerinde ve özofagus kanserinde birinci basamak tedavide nivolumab (PD-L1 (programlanmış hücre ölümü proteini 1) pozitif hastalarda) kemoterapi ile kombinasyonu genel sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir. Gastroözofageal bileşke tümörlerinde ve özofagus kanserinde pembrolizumab etkin bulunmuştur. Ayrıca pembrolizumab ile transtuzumabın kemoterapi ile birlikte verildiğinde genel sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir (134).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ocak 2012 ile Şubat 2023 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Onkoloji/Gastroenteroloji kliniğine başvuran ve takip edilen mide kanseri tanılı hastalar dahil edildi. Çalışma için Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 29.04.2022 tarihinde 24237859-332 protokol numarası ile onay alındı.

Mide Kanseri ICD kodu tanımlanan 2680 hasta hastane elektronik kayıt sisteminden retrospektif olarak tarandı. 2680 hastanın 820'si yanlış ICD tanımlanması nedeniyle, 1161'i eksik veriler nedeniyle çalışma dışı bırakılmış olup geriye kalan 699 Mide Kanseri tanılı hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 1-18 yaş ve üzeri olanlar
- 2- Patolojik olarak Mide Kanseri tanısının olması

Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- 1-18 yaş altında olanlar
- 2-Mide Kanseri tanısı için eksik verileri bulunan hastalar

Dahil edilen hastaların sosyodemografik özellikleri (tanı yaşı, cinsiyeti, ikamet), komorbiditeleri, risk faktörleri, semptomları, laboratuvar bulguları, tümörün yerleşim yeri, tümörün patolojik tanısı, evresi, aldığı tedaviler ve sağ kalım durumu incelendi. Tablo 4'de çalışmaya dahil edilen hastalarda retrospektif taranan parametreler özetlenmiştir.

Tablo 4. Çalışmaya dahil edilen hastalarda retrospektif taranan parametreler

İncelenen Parametreler	
Demografik Özellikler	Yaş, cinsiyet, ikamet
Risk Faktörleri	Aile öyküsü, sigara, alkol
Kormorbiditeler	-Diabetes Mellitus, hipertansiyon, serebrovasküler hastalık, koroner arter hastalığı
Semptomlar	Karın ağrısı, gastrointestinal kanama, anemi, dispepsi, yutma güçlüğü, ağız kokusu, kilo kaybı, semptom süresi
Laboratuvar Parametreleri (Tanı anında)	• Hemoglobin • Nötrofil/lenfosit oranı • CEA • CA 19-9 • Gaitada gizli kan,
Tümörün midedeki lokalizasyonu	• Fundus • Kardiya • Korpus • Pilor • Antrum
Tümörün Patolojisi	• Nöroendokrin Karsinom • Adenokarsinom • Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom • GİST
Tedavi	• Neoadjuvan • Cerrahi • Adjuvan • Radyoterapi • İmmünoterapi

Verilerin analiz aşamasında SPSS 23.0 istatistik paket programı kullanıldı. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verildi. Ölçümsel değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları One-Sample Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uyan ölçümsel verilerin bağımsız gruplar arasındaki karşılaştırmaları Student-T testi, uymayanların ise Mann Whitney U ve Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Bağımsız gruplarda kategorik değişkenlerin oranları arasındaki farkların analizinde ise ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Grupların ortalama sağkalım süreleri Log-rank testi kullanılarak karşılaştırıldı. Grupların ortalama sağkalım süreleri ve sağkalım hızları Kaplan-Meier Sağkalım Analizi kullanılarak hesaplandı. Tip-1 hata düzeyinin %5'in altında olduğu durumlar ($p < 0.05$) istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Ocak 2012 - Şubat 2023 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Onkoloji/ Gastroenteroloji kliniğine başvuran ve takip edilen 699 Mide kanseri hastasının verileri retrospektif olarak tarandı. 699 hastanın 478'i erkek (%68,4), 221'i kadındı (%31,6) ve erkeklerin sayısının kadınlara oranı 2.16 olarak hesaplandı (Tablo 5).

Tablo 5. Hastaların cinsiyete göre dağılımı

	n	%
Kadın	221	31,6
Erkek	478	68,4
Toplam	699	100

Hastaların tanı aldıkları yıllar cinsiyetlerine göre ikişer yıl aralıklarla değerlendirildiğinde çalışma kriterlerini taşıyan 2010-2011 yılları arasında 1 kadın ; 2012-2013 yılları arasında 93 erkek, 44 kadın ; 2014-2015 yılları arasında 101 erkek, 45 kadın; 2016-2017 yılları arasında 113 erkek, 51 kadın; 2018-2019 yılları arasında 107 erkek, 56 kadın, 2020-2021 yılları arasında 56 erkek, 19 kadın ; 2022-2023 yılları arasında 8 erkek 5 kadının mide kanseri tanısı aldığı görüldü. (Tablo 6)

Tablo 6. Çalışma kriterlerini taşıyan hastaların tanı aldıkları yıllara göre cinsiyet dağılımı

	ERKEK	KADIN
2010-2011	0	1
2012-2013	93	44
2014-2015	101	45
2016-2017	113	51
2018-2019	107	56
2020-2021	56	19
2022-2023	8	5
Toplam	478	221

Ortalama tanı yaşı $63,14 \pm 12,58$ olup; minimum tanı yaşı 25, maksimum tanı yaşı 94 olarak saptandı.

Çalışma kriterlerini taşıyan hastaların tanı alma yaşlarının ortalama yaşa (63) bağlı olarak yıllara göre dağılımı incelendiğinde ise 2010-2011 yılları arasında 0/1 kişi; 2012-2013 yılları arasında 52 / 85 kişi; 2014-2015 yılları arasında 71 / 75; 2016-2017 yılları arasında 77 / 87 kişi; 2018-2019 yılları arasında 77 / 86 kişi 63; 2020-2021 yılları arasında 35 / 7 , 40 kişi; 2022-2023 yılları arasında 5 / 8 kişi şeklinde idi. (Tablo 7)

Tablo 7. Çalışma kriterlerini taşıyan hastaların tanı alma yaşlarının ortalama yaşa bağlı olarak yıllara göre dağılımı

	63 yaş altı	63 yaş ve üstü
2010-2011	0	1
2012-2013	52	85
2014-2015	77	75
2016-2017	77	87
2018-2019	77	86
2020-2021	35	40
2022-2023	5	8
Toplam	323	382

Hastaların komorbiditelerine bakıldığında 93 hastada (%13,3) diabetes mellitus, 198 hastada (%28,3) hipertansiyon, 88 hastada (%12,6) koroner arter hastalığı , 20 hastada (%2,9) serebrovasküler hastalık olduğu görüldü (Tablo 9).

Tablo 9. Hastaların komorbiditelerinin dağılımı

Komorbiditeler	%	n
Diyabetes mellitus	13,3	93
Hipertansiyon	28,3	198
Koroner arter hastalığı	12,6	88
Serebrovasküler hastalık	2,9	20
Yok	42,9	300
Toplam	100	699

Hastanemizde takip edilen hastaların ikametlerine bakıldığında 467 (%66,8) hastanın Trabzon'da , 71 hastanın (10,2) Giresun'da, 56 hastanın (%8) Gümüşhane'de, 29 hastanın Rize'de (%4,1), 25 hastanın (%3,6) Bayburt'ta, 11 hastanın (%1,6) İstanbul'da, 9 hastanın (%1,3), 7 hastanın (%1) Artvin'de , 7 hastanın(%1) Erzincan'da , 4 hastanın(%0,6) Bursa'da, 3 hastanın (%0,4) Samsun'da, 2 hastanın (%0,3) Kocaeli'de, 2 hastanın (%0,3) Ankara'da, 2 hastanın (%0,3) Ağrı'da, 1 hastanın (%0,1) Adıyaman'da , 1 hastanın (%0,1) Bingöl'de, 1 hastanın (%0,1) Erzurum'da, 1 hastanın (%0,1) Iğdır'da yaşadığı görüldü. (Tablo 11)

Tablo 11. Hastaların ikametlerinin dağılımı

İkamet	%	n
Trabzon	66,8	467
Giresun	10,2	71
Gümüşhane	8	56
Rize	4,1	29
Bayburt	3,6	25
İstanbul	1,6	11
Artvin	1,3	7
Erzincan	1	7
Bursa	1	4
Samsun	0,6	3
Kocaeli	0,3	2
Ankara	0,3	2
Ağrı	0,3	2
Adıyaman	0,1	1
Bingöl	0,1	1
Erzurum	0,1	1
Iğdır	0,1	1
Toplam	100	699

Tanı anında hastaların semptom dağılımına bakıldığında; 1. sırada karın ağrısı (% 49,2), 2. sırada kilo kaybı (%37,5) ve 3. sırada dispepsi (%20,3) şikayetleri yer aldı. Diğer semptomlar azalan sıklık sırasına göre GİS kanama (%9), anemi (%6,7), yutma güçlüğü (%4,7) ve ağız kokusu (%0,1) şeklindeydi (Tablo 12).

Tablo 12. Hastaların tanı anındaki semptomlarının dağılımı

Başvuru Semptomu	%	n
Karın Ağrısı	49,2	343
Kilo Kaybı	37,5	262
Dispepsi	20,3	141
Gastrointestinal kanama	9	62
Anemi	6,7	46
Yutma güçlüğü	4,7	32
Ağız kokusu	0,1	6
Yok	0	0
Toplam	100	699

Hastaların tanı anındaki laboratuvar parametrelerine bakıldığında; ortalama Hb değeri $11,77 \pm 2,55$ g/dL, ortalama nötrofil değeri $5,19 \pm 2,49$ μ L, ortalama lenfosit değeri $1,91 \pm 1,35$ μ L , ortalama Nötrofil/Lenfosit oranı $3,37 \pm 3,23$, ortalama CEA değeri $20,45 \pm 114,92$ μ g /dl, ortalama CA 19-9 değeri $110,98 \pm 384,02$ U/ml olarak saptandı. Ayrıca hastaların 76'sında (%10,9) gaitada gizli kan pozitif tespit edilmişti (Tablo 13).

Tablo 13. Hastaların tanı anındaki çeşitli laboratuvar parametreleri ortalamaları

Laboratuvar parametresi	En düşük değer	En yüksek değer	Ortalama $\pm$ SD
Hb (g/dL)	1,80	17,80	$11,77 \pm 2,55$
Nötrofil (μ L)	,40	26,03	$5,19 \pm 2,49$
Lenfosit (μ L)	,13	32,33	$1,91 \pm 1,35$
Nötrofil/Lenfosit oranı	,19	35,00	$3,37 \pm 3,23$
CEA (μ g /dl)	,00	1,083,00	$20,45 \pm 114,92$
CA 19-9 (U/ml)	,00	4,520,00	$110,98 \pm 384,02$

Hb:Hemoglobin, SD: Standart sapma, CEA: Karsinoembriyonik antijen, CA 19-9: Kanseri antijen 19-9

Hastalar tümör yerleşim bölgelerine göre incelendiğinde 38 hastanın (%5,4) fundus, 147 hastanın (%21) kardias, 249 hastanın (%35,6) korpus, 74 hastanın (%10,6) pilor, 390 hastanın (%55,8) antrum yerleşimli olduğu görüldü. (Tablo 14)

Tablo 14. Hastaların tümör yerleşim bölgelerine göre dağılımı

Tümör Yerleşim Bölgesi	%	n
Fundus	5,4	38
Kardias	21	147
Korpus	35,6	249
Pilor	10,6	74
Antrum	55,8	390
Yok	0	0
Toplam	100	699

Kardias ve kardias dışı tümörlerin yıllara göre dağılımına bakıldığında 2010-2011 yılları arasında kardias dışı 1 kişi (%100), 2012-2013 yılları arasında 100 kişi (%73), 2014-2015 yılları arasında 125 kişi (%85,6), 2016-2017 yılları arasında 136 kişi (%83,4), 2018-2019 yılları arasında 126 kişi (77,3) , 2020-2021 yılları arasında 53 kişi (%70,7) , 2022-2023 yıllarında ise 10 kişinin (%76,9) tanı aldığı görüldü.(Tablo 15)

Tablo 15. Yıllara göre tümör yerleşim bölgelerinin dağılımı

Yıllar	Kardias Dışı n(%)	Kardias n (%)
2010-2011	1 (% 100)	0
2012-2013	100 (%73)	37
2014-2015	125 (%85,6)	21
2016-2017	136 (%83,4)	27
2018-2019	126 (%77,3)	37
2020-2021	53 (%70,7)	22
2022-2023	10 (%76,9)	3

Hastalar tümör patolojilerine göre değerlendirildiğinde 613 hastanın (%87,7) adenokarsinom, 116 hastanın (%16,6) taşlı yüzük hücreli karsinom, 31 hastanın (%4,4) GİST, 19 hastanın (%2,7) nöroendokrin karsinom olduğu görüldü (Tablo 1).

Tablo 16. Hastaların patolojik tanılarına göre dağılımı

Patolojik Tanı	%
Adenokarsinom	87,7
Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom	16,6
GİST	4,4
Nöroendokrin Karsinom	2,7
TOPLAM	100

Hastalar metastaz yaptığı yerlere göre değerlendirildiğinde 476 hastanın (%68,1) tanı anında metastazı olmadığı görüldü. En sık 69 hasta ile (%9,9) periton metastazı saptanırken, 2. Sıklıkta 45 hasta (%6,4) ile karaciğer metastazının olduğu görüldü. Diğer metastaz yerleri ise 22 hasta (%3,1) akciğer, 14 hasta (%2) pankreas, 8 hasta (%1,1) mezenter, 8 hasta (%1,1) kemik, 6 hasta (%0,9) karaciğer/akciğer/periton birlikteliği, 5 hasta (%0,7) periton/sürrenal, 5 hasta (%0,7) mediasten, 5 hasta (%0,7) karaciğer/pankreas, 4 hasta (%0,6) karaciğer/dalak, 3 hasta(%0,4) mesane, 3 hasta (%0,4) kemik/akciğer, 3 hasta (%0,4) beyin, 3 hasta (%0,4) sürrenal , 3 hasta (%0,4) karaciğer/kemik, 2 hasta (%0,3) over, 2 hasta (%0,3) karaciğer/periton, 2 hasta (%0,3) kemik iliği, 2 hasta (%0,3) boyun/periampuller LAP, 2 hasta (%0,3) dalak/periton, 1 hasta (%0,1) özofagus, 1 hasta (%0,1) akciğer/beyin/kemik, 1 hasta (%0,1) böbrek, 1 hasta (%0,1) pankreas/koledok, 1 hasta (%0,1) plevra/kemik, 1 hasta (%0,1) pankreas/dalak, 1 hasta (%0,1) kemik iliği/kemik/beyin şeklinde idi. (Tablo 17)

Tablo 17. Hastaların metastaz oran ve yerlerine göre dağılımı

Metastaz Yeri	%	n
Metastaz Yok	68,1	476
Periton	9,9	69
Karaciğer	6,4	45
Akciğer	3,1	22
Pankreas	2	14
Mezenter	1,1	8
Kemik	1,1	8
Karaciğer/Akciğer/Periton	0,9	6
Periton/Sürrenal	0,7	5
Mediasten	0,7	5
Karaciğer/Pankreas	0,7	5
Karaciğer/Dalak	0,6	4
Mesane	0,4	3
Kemik/Akciğer	0,4	3
Sürrenal	0,4	3
Beyin	0,4	3
Karaciğer/Kemik	0,4	3
Over	0,3	2
Karaciğer/Periton	0,3	2
Kemik İliği	0,3	2
Boyun/Periampuller	0,3	2
Dalak/Periton	0,3	2
Özefagus	0,1	1
Akciğer/Beyin/Kemik	0,1	1
Böbrek	0,1	1
Pankreas/Koledok	0,1	1
Plevra/Kemik	0,1	1
Pankreas/Dalak	0,1	1
Kemik iliği/Kemik/ Beyin	0,1	1
Toplam	100	699

Hastaların aldıkları tedaviye göre verileri incelendiğinde 112 hastanın (%16) neoadjuvan kemoterapi, 374 hastanın (%53,5) adjuvan kemoterapi, 111 hastanın (%15,9) radyoterapi, 2 hastanın da (%0,3) immünoterapi aldığı görüldü. Cerrahi tedavi uygulanan toplam 585 hasta incelendiğinde; 300 hastaya (%42,9) subtotal gastrektomi, 256 hastaya (%36,6) total gastrektomi, 29 hastaya (%4,1) wedge rezeksiyon yapıldığı görüldü (Tablo 18,19).

Tablo 18. Hastaların aldıkları tedavilere göre dağılımı

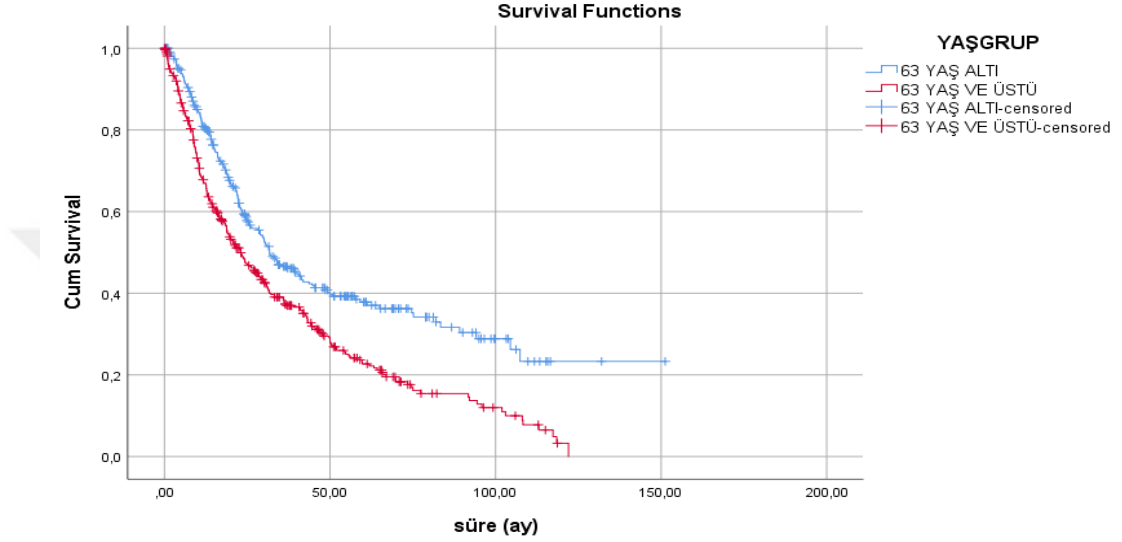
Aldığı Tedavi	%	N
Neoadjuvan Kemoterapi	16	112
Adjuvan Kemoterapi	53,5	374
Radyoterapi	15,9	111
İmmünoterapi	0,3	2
Yok	14,3	100
Toplam	100	699

Tablo 19. Hastaların cerrahi tedavi şekillerine göre dağılımı

Cerrahi	%	n
Subtotal Gastrektomi	42,9	300
Total Gastrektomi	36,6	256
Wedge Rezeksiyon	4,1	29
Cerrahi Yok	16,3	114
Toplam	100	699

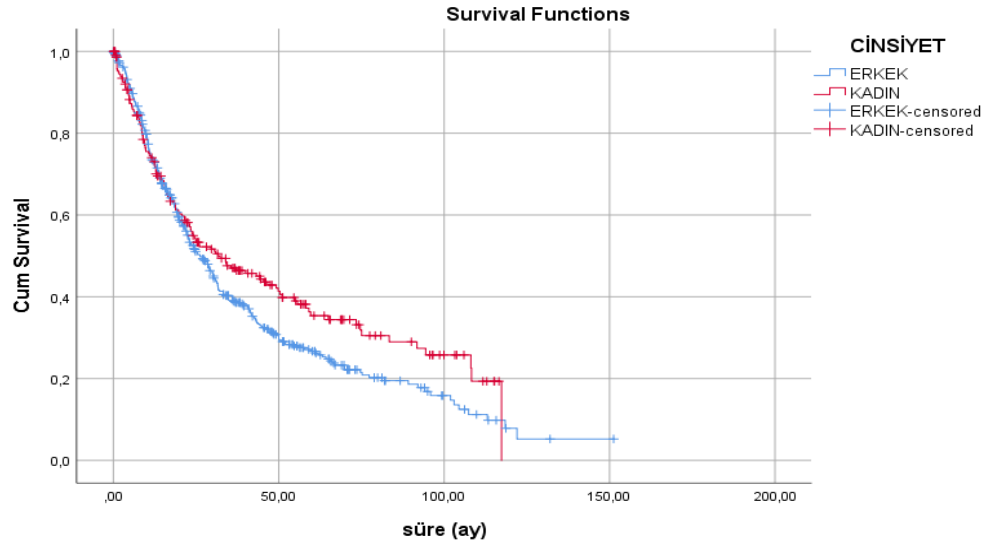
Sağkalım analizi;

Yeterli verilerine ulaşılabilen hastalar incelendiğinde 63 yaş altında 175 hasta, 63 yaş üzerinde 278 hasta olduğu görüldü. Yaş gruplarının sağkalım ile ilişkisi analiz edildiğinde; 63 yaş altındaki hastaların sağkalımı $31,7 \pm 3,2$ ay, 63 yaş üzerindeki hastaların $22,9 \pm 2,2$ ay olduğu görüldü. Ortalama yaştan sonra sağkalımın düşük olduğu görüldü. ($p < 0,05$) (Şekil 4)



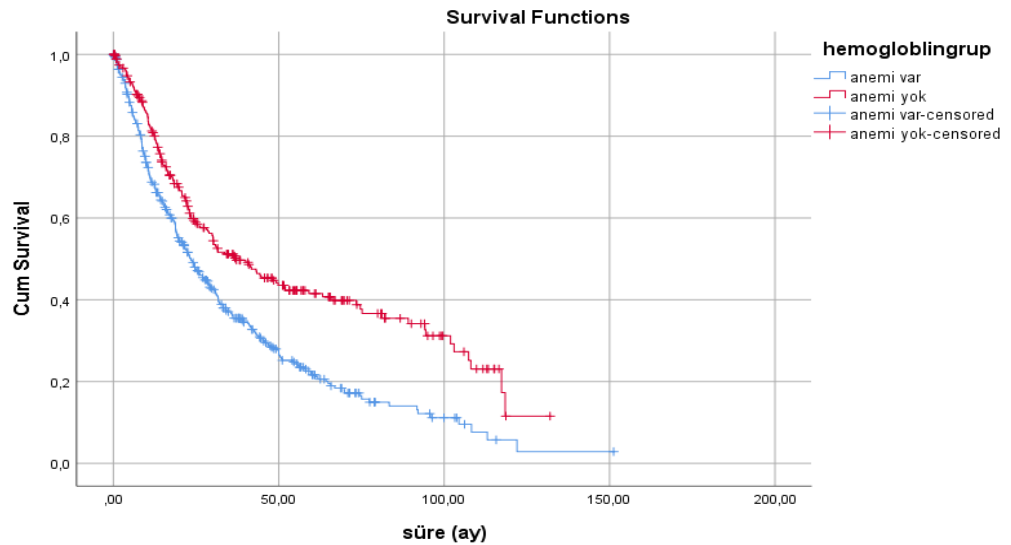
ŞEKİL 4: Ortalama tanı yaşına göre sağkalım süresi

Hastaların cinsiyete göre sağkalım sürelerine bakıldığında; kadınlarda ortalama sağkalım süresi $31,7 \pm 6,6$ ay iken, erkeklerde $26,2 \pm 1,8$ ay olarak hesaplandı (Şekil 5). Cinsiyet ve sağkalım arasında anlamlı farklılık saptanmadı. ($p = 0,06$)



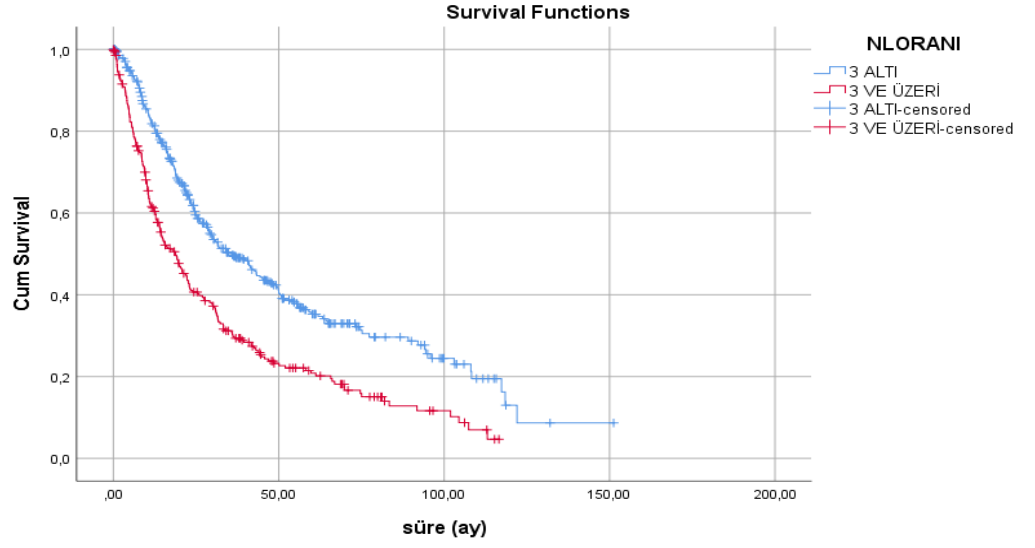
ŞEKİL 5: Cinsiyete göre sağkalım süresi

Hastalardan anemisi olanların sağkalımının $23,3 \pm 1,9$ ay iken anemisi olmayanların sağkalımının $37 \pm 5,5$ ay olduğu görüldü. Anemisi olup olamamasının sağkalım ile ilişkileri değerlendirildiğinde; anemisi olanların sağkalım oranının daha düşük olduğu görüldü. ($p < 0,05$). (Şekil 6)



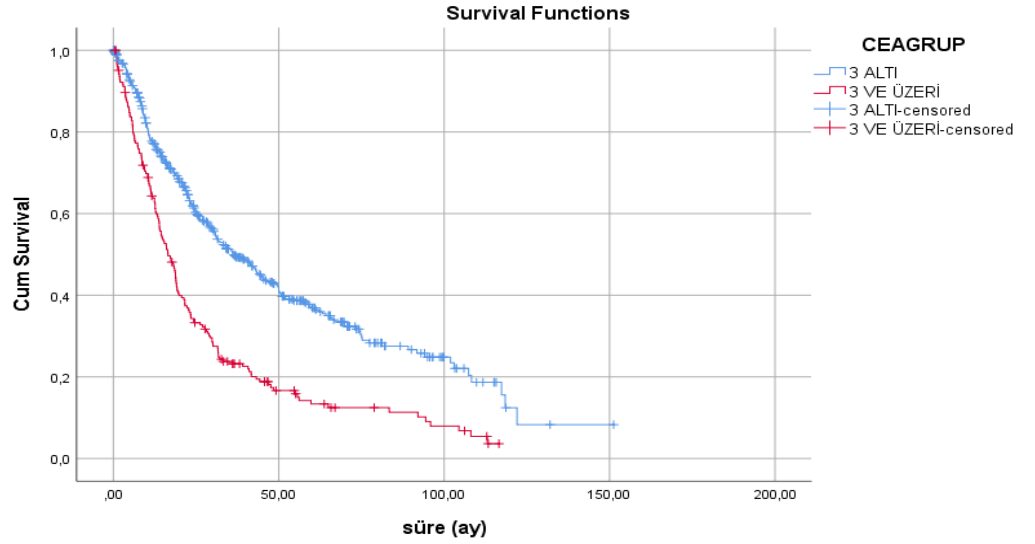
ŞEKİL 6: Anemi varlığının sağkalım süresi ilişkisi

Hastalar nötrofil/lenfosit oranına göre değerlendirildiğinde oranın 3 ve üzerinde olduğu 212 kişi, 3'ün altında 241 kişi vardı. Oranı 3 ve üzerinde olanların sağkalımı $18,7 \pm 2,1$ ay iken, 3'ün altında olanların $36 \pm 3,6$ ay olduğu görüldü. Oranlar değerlendirildiğinde nötrofil/lenfosit oranı yüksek (>3) olanların sağkalımının daha az olduğu görüldü. ($p < 0,05$) (Şekil 7)



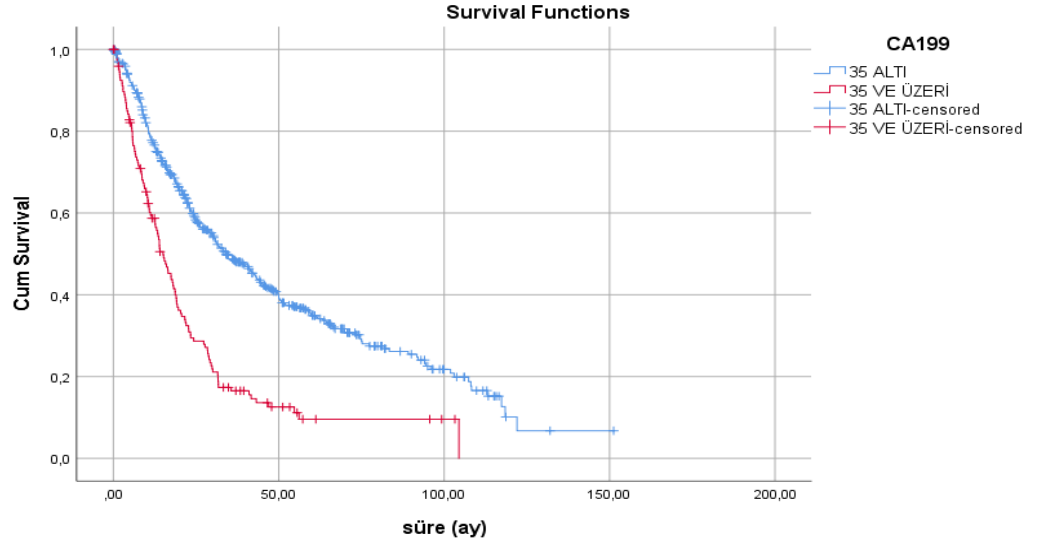
ŞEKİL 7: Nötrofil/Lenfosit oranı (>3) sağkalım süresi arasındaki ilişki

Hastalar tümör belirteçlerine bakılarak değerlendirildiğinde; CEA düzeyi 3 üzerinde olan hastaların sağkalımı $16,5 \pm 1,49$ ay iken 3'ün altında olanların $36,3 \pm 3,2$ ay olduğu görüldü. CEA seviyesinin normalin üzerinde olmasının sağkalım ile ilişkisi değerlendirildiğinde CEA yüksekliğinde sağkalımın daha düşük olduğu görüldü. ($p<0,05$) (Şekil 8)



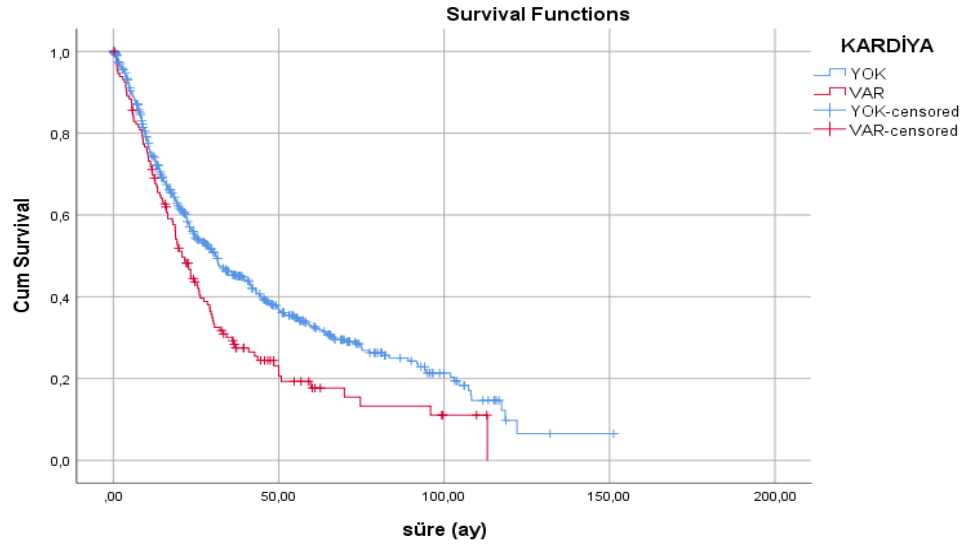
ŞEKİL 8: CEA düzeyi sağkalım ilişkisi

CA 19-9 düzeyleri 35 üzeri olanların sağkalımı $15 \pm 1,6$ ay, 35 altında olanların $34 \pm 2,9$ ay olduğu görüldü. CA 19-9 yüksekliğinde sağkalımın daha düşük olduğu görüldü. ($p<0,05$) (Şekil 9)



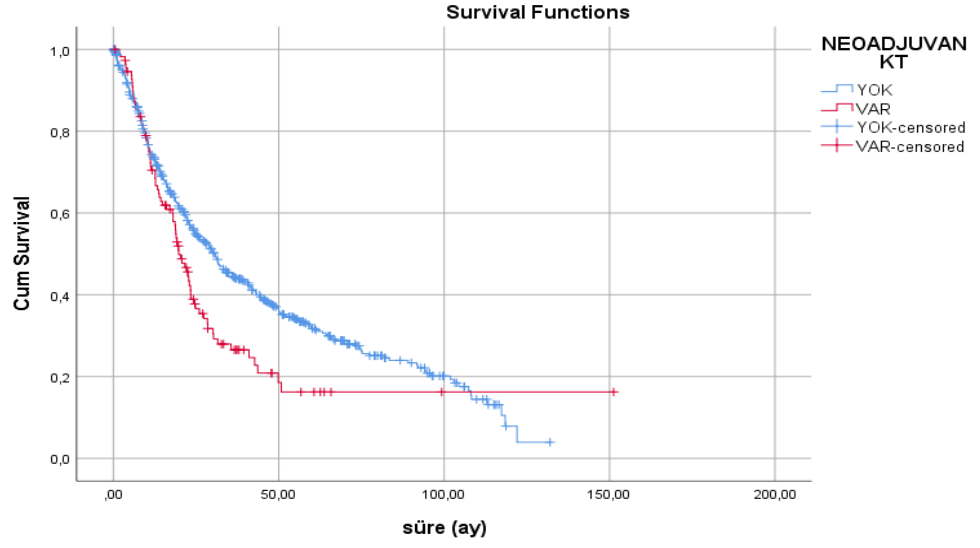
ŞEKİL 9: CA 19-9 düzeyi sağkalım ilişkisi

Tümör yerleşim bölgesine göre hastaların sağkalım analizi yapıldığında kardiyaya yerleşimli olanlarda sağkalım $20,7 \pm 1,69$ ay iken kardiyaya dışı yerleşimli olanlarda $31,08 \pm 3,19$ ay olduğu görüldü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p < 0,05$) (Şekil 10)



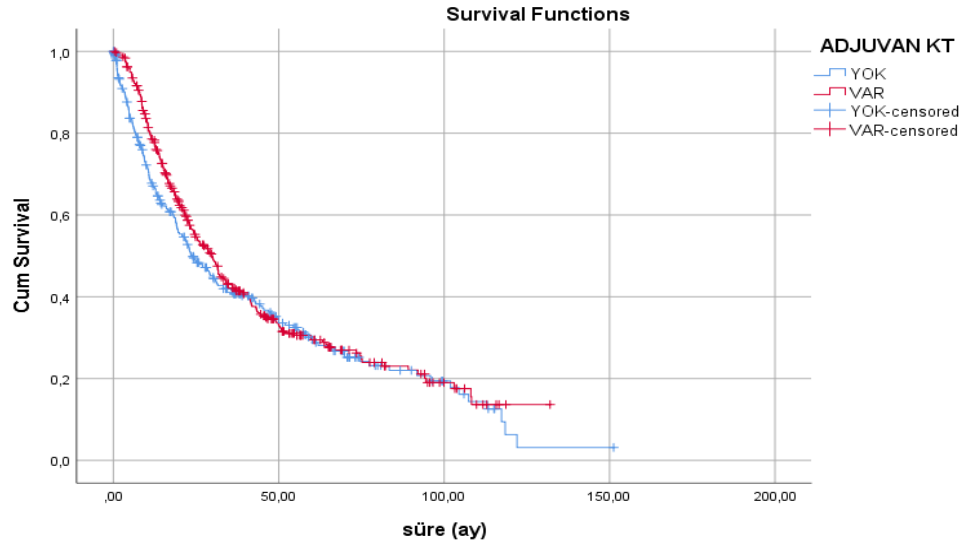
ŞEKİL 10: Tümör yerleşiminin sağkalım ile ilişkisi

Tedavi seçeneklerine göre değerlendirilen hastalarda neoadjuvan kemoterapi alan hastaların sağkalımı $19,7 \pm 1,6$ ay iken almayanların sağkalımının $30,5 \pm 2,4$ ay olduğu görüldü. Neoadjuvan kemoterapi alanlarının sağkalımının almayanlara göre daha düşük olduğu görüldü. ($p < 0,05$) (Şekil 11)



ŞEKİL 11: Neoadjuvan kemoterapi almanın sağkalım ile ilişkisi

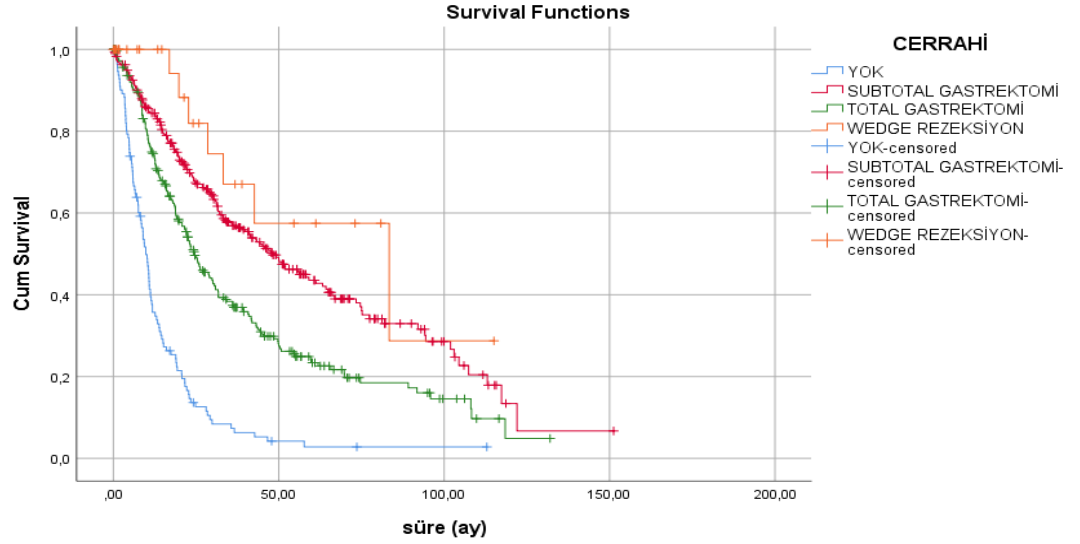
Adjuvan kemoterapi alan hastaların sağkalımının $29,8 \pm 2$ ay iken almayanların sağkalımı $23,7 \pm 2,8$ ay olduğu görüldü. Adjuvan kemoterapi sağkalım ilişkisi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ($p=0,18$) (Şekil 12)



ŞEKİL 12: Adjuvan Kemoterapi alımı sağkalım ilişkisi

Cerrahi yapılan hastalar incelendiğinde subtotal gastrektomili hastaların sağkalımının 48 ± 5 ay, total gastrektomili hastaların sağkalımının $24,4 \pm 2,1$ ay, wedge rezeksiyon yapılan olguların sağkalımının $83,3 \pm 30,4$ ay olduğu görüldü. Subtotal gastrektomili olguların cerrahi olmayanlara göre sağkalım oranının daha yüksek olduğu ($p<0,05$), total gastrektomili olguların cerrahi olmayanlara göre sağkalımının

yüksek olduğu ($p<0,05$) yine wedge rezeksiyon uygulananların da cerrahi olmayanlara göre sağkalımının daha yüksek olduğu görüldü ($p<0,05$). Yine subtotal gastrektomi yapılan hastaların sağkalımının da total gastrektomi yapılan hastalardan daha yüksek olduğu görüldü. ($p<0,05$)(Şekil 13)



ŞEKİL 13: Cerrahi tedavi şekli sağkalım ilişkisi

Tablo 20’de cinsiyet, yaş, anemi varlığı, nötrofil/lenfosit oranı ilişkisi, CEA, CA 19-9 değerleri ile ilişkisi, tedavi şekline göre sağkalım analizi toplu olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 20. Sağkalım Analizi

Parametreler	Ortalama sağkalım süresi (ay $\pm$ SD)	P
Cinsiyet		
Kadın	31,7 $\pm$ 6,6	0.057
Erkek	26,2 $\pm$ 1,8	
Yaş		
63 yaş altı	31,7 $\pm$ 3,2	<0,05
63 yaş ve üstü	22,9 $\pm$ 2,2	
Anemi		
Var	23,3 $\pm$ 1,9	<0,05
Yok	37 $\pm$ 5,5	
Nötrofil/Lenfosit		
3'ün altı	36 $\pm$ 3,6	<0,05
3 ve üzeri	18,7 $\pm$ 2,1	
CEA		
3'ün altı	36,3 $\pm$ 3,2	<0,05
3 ve üzeri	16,5 $\pm$ 1,4	
CA 19-9		
35 altı	34 $\pm$ 2,9	<0,05
35 ve üzeri	15 $\pm$ 1,6	
Neoadjuvan Kemoterapi		
Var	19,7 $\pm$ 1,6	<0,05
Yok	30,5 $\pm$ 2,4	
Cerrahi		
Subtotal Gastrektomi	48 $\pm$ 5	<0,05
Total Gastrektomi	24,4 $\pm$ 2,1	
Wedge Rezeksiyon	83,3 $\pm$ 30,4	
Yok	9,8 $\pm$ 0,7	
Adjuvan Kemoterapi		
Var	29,8 $\pm$ 2	0,189
Yok	23,7 $\pm$ 2,8	

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlıdır.

5. TARTIŞMA

Yaptığımız çalışmada hastanemizde son on yılda takip edilen mide kanseri tanılı hastaların ortalama tanı yaşı 63 olarak saptanmıştır. 2009'da Türkiye'de yapılan bir çalışmada ortalama tanı yaşı 56 (135), 2013'te 58 (136), 2022'de ise 60 (137) olarak tespit edilmiştir (138). Coğrafi bölgelere bakıldığında Afrika ve Latin Amerika'da tanı yaşı daha gençtir. Tanının daha ilerleyen yaşta konulması muhtemelen iyileşen yaşam standartları, prekanseröz lezyonların erken tespiti, Helicobacter pylori eradikasyonu gibi sebeplerle açıklanabilir.

Tanı yaşı yıllara göre değerlendirildiğinde yalnızca 2021-2022 yılında azalma olduğu dikkati çekmektedir. Diğer yıllarda benzer bir dağılım görülmüştür. GLOBOCAN 2020 verilerine göre tüm dünyada 50 yaş altı genç yetişkinlerde mide kanseri görülme sıklığındaki artış çalışmamızda saptanmamıştır (1).

Yıllara göre vakaların dağılımına bakıldığında tanı oranlarının son yıllarda azaldığı görülmüştür. Bu durum COVID-19 pandemisi ile ilişkilendirilebileceği gibi bu süreçte hastaların dış merkezlere başvurmuş olabileceği ihtimali de mevcuttur. Dünya genelinde de vaka sayılarının azaldığı ancak bu düşüşün özellikle kardiya dışı kanserlerde olduğu, kardiya kanserlerinin muhtemel obezite ve gastroözefageal reflü hastalığı ile ilişkili arttığı görülmüştür (139).

Tanı yaşının sağkalım ile etkisine bakıldığında 63 yaş ve üstü bireylerde sağkalımın daha düşük olduğu istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir. 2020'de Çin'de yapılan bir çalışmada ise genç yaş (18-40 yaş) daha kötü sağkalım ile ilişkili görülmüştür (140). 2018 yılında Brezilya'da yapılan bir çalışmada ise yaş grupları ile sağkalımlar arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Yine bu çalışmada genç metastatik hastaların artan mortalite riski ön plana çıkmıştır (141).

Bölgemizde hastaların cinsiyete göre durumu incelendiğinde erkeklerde iki kat sıklıkta mide kanseri görüldüğü tespit edilmiştir. Bu fark 2021-2022 yılları arasında 3 kat daha fazla olmakla birlikte erkeklerde görülme oranı artmıştır. GLOBOCAN 2020'de de erkeklerde 2 kat sık görüldüğü belirtilmiştir (1). Afrika'da farklı olarak mide kanserli kadın hastaların sıklığı erkeklerden fazladır. Latin toplumlarında erkek mide kanserli bireyler kadınlardan oldukça yaygın olarak görülmektedir. Bu farklılığın kültürel ve diyetel faktörlerden olan diyetteki zengin yağlı rejimler ve koruyucu maddelerden ötürü olduğu düşünülmektedir (142). Mide kanseri tutulumu cinsiyet,

yıllara göre dağılım analizi yapıldığında aradaki oranın değişmediği görülmüştür. Amerika kaynaklı bazı çalışmalarda korpus baskın, genç yaş, kadın ağırlıklı nitelendirilen grupta mide kanseri görülme sıklığının arttığı ortaya konsa da bizim çalışmamızda kadınlarda, genç yaşta önemli bir artış dikkati çekmemiştir. Çalışmalarda bu artış otoimmün gastrit, mide mikrobiyatasındaki değişiklikler ile ilişkilendirilmiştir (143). 775.003 hastanın dahil edildiği 76 çalışmayı içeren bir metaanalizde kadınlarda daha düşük oranda mide kanseri görüldüğü ve yaşlarının daha genç olduğu, kardiya dışı yerleşim gösterdiği, taşlı yüzük hücreli karsinom patolojisinde olduğu ve sağkalımlarının daha iyi olduğu gösterilmiştir (144).

Hastaların yerleşim bölgeleri incelendiğinde büyük çoğunluğunun Karadeniz Bölgesi'nden olduğu görüldü.

Mide kanseri genellikle erken evrelerde semptomsuz olmakla birlikte çalışmamızda hastaların geliş semptomları incelendiğinde karın ağrısının en sık başvuru semptomu olduğu görüldü. 1993 yılında yapılan bir çalışmada da karın ağrısının en sık başvuru semptomu olduğu görüldü (58). Diğer başvuru semptomları sıklık sırasına göre kayıtlarımızda kilo kaybı, dispepsi, gastrointestinal kanama, anemi, yutma güçlüğü, ağız kokusu olup dünya genelindeki başvuru semptomları ile benzer olduğu görüldü (148).

Çalışmamızda anemisi olan hastaların sağkalımının daha az olduğu görülmüştür. Kanserli hastalarda aneminin sağkalım üzerinde bağımsız risk faktörü olup olmayacağı ile ilgili 2001 yılında bir çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmada akciğer, servikouterin, baş ve boyun , prostat kanserleri, lenfoma, multiple myelomda anemi sağkalım üzerinde prognostik faktör olarak görülmüş ancak mide kanserine bu çalışmada değinilmemiştir (149). Yine 2005 yılında yapılan bir çalışmada evre 1 ve evre 2 mide kanserli hastalarda anemisi olanların 10 yıllık genel sağkalım oranı daha düşük tespit edilmiştir (150). 2010 yılında yapılan başka bir çalışmada kolorektal kanserler incelenmiş ve anemisi olanlarda sağkalımın daha düşük oranda olduğu görülmüştür (151).

Son zamanlarda yapılan pek çok çalışma, yüksek NLR (Nötrofil Lenfosit Rate)'nin kanserli kişilerin sağkalımının düşük olmasıyla ilişkili olduğunu ileri sürmüştür. Kanser prognozunda potansiyel bir biyobelirteç olması, kolay erişilebilirliği, rutin kan sayımından hesaplanabilmesi nedeniyle klinik açıdan oldukça

ilgi çekicidir (152). Sistemik inflamatuvar yanıtın değerlendirilmesinde önemli bir belirteç olabileceği ortaya konmuştur (153). Kanseri hastalarda da bu biyobelirtecin kullanılabileceği görülmüştür (153). Medyan değer 3 ve üzeri alındığında N/L(Nötrofil/Lenfosit) oranı 3 ve üzerinde olan hastaların sağkalımının daha düşük olduğu görülmüştür. Bu bağlamda en kapsamlı çalışma Bowen ve arkadaşları tarafından 2017 yılında 45.905 hastayı kapsayan 144 çalışma analizi ile yapıldı (154). Tümör yerleşimi ve evresine göre tüm alt gruplarda NLR değeri, ortalama sağkalım ve hastalısız sağkalım arasındaki ilişki gözlemlendi. Kanıtlar, NLR'nin medyan değerinden daha büyük olduğunu (medyan NLR $\geq 3,0$) göstermiştir. Yine 2020 yılında 204 meta-analizin değerlendirildiği bir çalışmada %92 çalışmada N/L oranının kötü prognoz ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu metaanalizde prostat, mesane, nazofarenks kanserlerinde de N/L oranının bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (152). Bizim çalışmamızda taranan 699 hastanın N/L oranlarında medyan değer 3 ve üzeri olan hastaların sağkalım süresinin daha az olduğu görüldü. Coğrafi konuma göre alt gruplar arasında NLR'nin ortalama sağkalım üzerindeki prognostik etkisi incelenen bir çalışmada ise hastaların en büyük kısmının Asya/Okyanusya bölgesinde olduğu görülmüştür (154).

Çalışmamızda taranan hastaların CEA, CA19-9 düzeyleri ile sağkalım arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. 2017 yılında Fan Feng ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 587 hasta taranmış CEA düzeyi ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki bulunamamışken yüksekliğinin kötü prognostik olduğu, CA 19-9 düzeyi yüksekliğinin de kadın cinsiyet ve lenf nodu metastazı varlığı ile ilişkili olduğu görülmüştür (155). 2014 yılında Japon Mide Kanseri Derneği tarafından Kasım 2012'den önce yayınlanan 187 yayın değerlendirilmiş ve CEA, CA 19-9 ve CA 72-4 düzeylerinin erken tanı için yararlı olmadığı ancak tümör evresi ve sağkalım için önemli bir belirteç olduğu ortaya konmuştur (156). CEA, CA 19-9, CA 15-3 ve CA 12-5 gibi kanser belirteçlerinin güncel çalışmalarda erken teşhisten ziyade tedavi izleminde faydalı olduğu görülmüştür (157).

Hastanemizde takip ettiğimiz mide kanserli hastaların tümör yerleşimlerine baktığımızda antrum yerleşimli mide kanseri ilk sırada yer alırken onu corpus ve kardiya takip etmekteydi. Latin Amerika ve Afrika'da kardiya yerleşimli mide kanserlerinin sıklıkla görülmektedir (158). Kardiya dışı mide kanserleri prevalansı

Asya, Avrupa ve Amerika’da benzer oranda görülmektedir (116). Başka bir çalışmada ise kardiyaya dışı mide kanseri, gelişmekte olan ülkelerde, siyahlarda ve alt sosyoekonomik gruplarda daha sık görülürken, kardiyada yerleşim gösteren mide kanserleri gelişmiş ülkelerde, beyazlarda ve üst sosyoekonomik sınıflarda daha sık görülmekte olduğu belirtilmiştir (117). Son yıllarda yapılan özellikle Amerika kaynaklı çalışmalarda kardiyaya dışı mide kanseri sıklığında artış olduğu ortaya konmaktadır (143).

GLOBOCAN 2020 verilerine göre kardiyaya dışı mide kanserinin görülme sıklığı ve ölüm oranları, çoğu popülasyonda son yarım yüzyıl boyunca istikrarlı bir şekilde azalmaktadır (159). Çalışmamız da bunu destekler nitelikte kardiyaya tümörlerinin görülme sıklığının arttığını ortaya koymaktadır. Bu durum, H. pylori prevalansının azalması ve gıdaların korunması ve saklanmasıdaki iyileşmeler gibi birçok faktöre bağlanmaktadır (159).

Çalışmamızda tümör yerleşim bölgesinin sağkalıma etkisi incelendiğinde kardiyada yerleşim gösteren tümörlerin sağkalımının daha düşük olduğu görüldü. GLOBOCAN çalışması da bunu desteklemektedir (159). Yine Finlandiya’da 1987-2016 yılları arasındaki mide kanseri hastaları incelendiğinde kardiyaya kaynaklı mide kanserlerinin sağkalımının daha düşük olduğu görüldü (160).

2021 yılında Japonya’da yapılan bir meta-analizde mide kanserli hastalarda radikal cerrahi sonrası dahil %37 oranında karaciğer metastazı olabildiği ortaya konmuştur (161).

Neoadjuvan tedavi alanların sağkalım üzerindeki etkisi çalışmamızda anlamlı olarak daha yüksektir. Dönüm noktası niteliğindeki MAGIC çalışmasının yayınlanmasından bu yana, lokorejyonel rezektabl mide kanserleri için neoadjuvan kemoterapi önerilmiştir (162). Bu klinik çalışma, evre II veya daha yüksek mide kanserinin tedavisi için epirubisin, sisplatin ve 5-Fu (ECF) kullanımını ve ardından cerrahi müdahaleyi savunmaktadır, bu da progresyonsuz sağkalım yararında önemli bir iyileşme ile sonuçlanmaktadır (163). Diğer çalışmalar da ameliyat öncesi kemoterapinin genel sağkalımı iyileştirebileceğini göstermiştir (164). Neoadjuvan tedavi yaklaşımı hastalar için düşük düzey kanıtlara dayalı tedavi seçeneğidir (165).

Mevcut kılavuzlarda yer alan rejimler, gastroözofageal bileşke tümörleri dahil olmak üzere faz III randomize kontrollü çalışmalara veya daha küçük, randomize olmayan faz II çalışmalara dayanmaktadır (166) (167).

Çalışmamızda adjuvan kemoterapinin sağkalım ilişkisi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamasına rağmen çalışmalarda faydalı olduğuna dair veriler mevcuttur. MAGIC çalışması, cerrahiye uygun gastroözofageal adenokarsinomlu hastalarda perioperatif kemoterapi artı cerrahinin sağkalım faydasını, tek başına cerrahiye kıyasla ortaya koyan ufuk açıcı bir çalışmaydı (5 yıllık sağkalım %36'ya karşı %23) (168). Önceden cerrahi olan ve patolojik T3 veya T4 lezyonları veya lenf nodu pozitif hastalığı olan mide kanserli hastalarda adjuvan tedavi önerilmektedir. CLASSIC çalışması, D2 (genişletilmiş) lenf nodu diseksiyonu ile küratif amaçlı gastrektomi yapılan hastalarda adjuvan kapesitabin ve oksaliplatinin faydasını ortaya koymuştur (168). Üç yıllık hastalıksız sağkalım, adjuvan kemoterapi grubunda %74 iken, yalnızca cerrahi grupta %59 idi. Randomize faz 3 ACTS-GC çalışmasında, bir yıl süreyle adjuvan kemoterapinin, tek başına cerrahiye kıyasla sağkalım açısından fayda sağladığı gösterilmiştir (5 yıllık OS %72'ye karşı %61) (169).

Yapılan cerrahi şekline göre sağkalımlar incelendiğinde subtotal gastrektomi yapılan hastaların sağkalımının total gastrektomi yapılanlardan daha yüksek olduğu görüldü. 2021 yılında yapılan 11 çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde de 5 yıllık ortalama sağkalımın subtotal gastrektomili hastalarda daha yüksek olduğu görülmüştür (170).

6. KAYNAKÇA

1. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2020: stomach cancer fact sheet. 2020. Accessed July 9, 2021.
2. Plummer M, Franceschi S, Vignat J, Forman D, de Martel C. Global burden of gastric cancer attributable to *Helicobacter pylori*. *Int J Cancer*. 2015 Jan 15;136(2):487-90. doi: 10.1002/ijc.28999. Epub 2014 Jun 11. PMID: 24889903.
3. Textbook of gastroenterology 2nd ed philadelphia :lippincott company 1995.
4. Park CH, Kim B, Chung H, Lee H, Park JC, Shin SK, Lee SK, Lee YC. Endoscopic quality indicators for esophagogastroduodenoscopy in gastric cancer screening. *Dig Dis Sci*. 2015 Jan;60(1):38-46. doi: 10.1007/s10620-014-3288-y. Epub 2014 Jul 26. PMID: 25063206.
5. Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, Chao J, Cooke D, Corvera C, Das P, Enzinger PC, Enzler T, Fanta P, Farjah F, Gerdes H, Gibson MK, Hochwald S, Hofstetter WL, Ilson DH, Keswani RN, Kim S, Kleinberg LR, Klempner SJ, Lacy J, Ly QP, Matkowskyj KA, McNamara M, Mulcahy MF, Outlaw D, Park H, Perry KA, Pimiento J, Poultides GA, Reznik S, Roses RE, Strong VE, Su S, Wang HL, Wiesner G, Willett CG, Yakoub D, Yoon H, McMillian N, Pluchino LA. Gastric Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022 Feb;20(2):167-192. doi: 10.6004/jnccn.2022.0008. PMID: 35130500.
6. 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 Nov;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492. Epub 2018 Sep 12. Erratum in: *CA Cancer J Clin*. 2020 Jul;70(4):313. PMID: 30207593.
7. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries
Hyuna Sung PhD, Jacques Ferlay MSc, ME, Rebecca L. Siegel MPH, Mathieu Laversanne MSc, Isabelle Soerjomataram MD, MSc, PhD, Ahmedin Jemal DMV, PhD, Freddie Bray BSc, MSc, PhD
8. Strong VE, Song KY, Park CH, Jacks LM, Gonen M, Shah M, Coit DG, Brennan MF. Comparison of gastric cancer survival following R0 resection in the United States and Korea using an internationally validated nomogram. *Ann Surg*. 2010 Apr;251(4):640-6. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181d3d29b. PMID: 20224369.
9. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014 May;23(5):700-13. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-1057. Epub 2014 Mar 11. PMID: 24618998; PMCID: PMC4019373.
10. Kamineni A, Williams MA, Schwartz SM, Cook LS, Weiss NS. The incidence of gastric carcinoma in Asian migrants to the United States and their descendants. *Cancer Causes Control*. 1999 Feb;10(1):77-83. doi: 10.1023/a:1008849014992. PMID: 10334646.

11. Yalcin S. Gastric cancer in Turkey-a bridge between west and East. *Gastrointest Cancer Res.* 2009 Jan;3(1):29-32. PMID: 19343135; PMCID: PMC2661126.
12. DSÖ Kanser Verileri Tablosu, s. 1-2.
13. Espinel J, Pinedo E, Ojeda V, Del Rio MG. Treatment modalities for early gastric cancer. *World J Gastrointest Endosc.* 2015 Sep 10;7(12):1062-9. doi: 10.4253/wjge.v7.i12.1062. PMID: 26380052; PMCID: PMC4564833.
14. Correa P. Gastric cancer: two epidemics? *Dig Dis Sci.* 2011 May;56(5):1585-6; author reply 1586. doi: 10.1007/s10620-011-1642-x. PMID: 21394461.
15. Noone AM HNKMMID. National Cancer Institute. Bethesda, MD National Cancer Institute. Bethesda, MD.
16. Camargo MC, Goto Y, Zabaleta J, Morgan DR, Correa P, Rabkin CS. Sex hormones, hormonal interventions, and gastric cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012 Jan;21(1):20-38. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0834. Epub 2011 Oct 25. PMID: 22028402; PMCID: PMC3315355.
17. Edgren G, Hjalgrim H, Rostgaard K, Norda R, Wikman A, Melbye M, Nyrén O. Risk of gastric cancer and peptic ulcers in relation to ABO blood type: a cohort study. *Am J Epidemiol.* 2010 Dec 1;172(11):1280-5. doi: 10.1093/aje/kwq299. Epub 2010 Oct 11. PMID: 20937632.
18. Hoskins LC, Loux HA, Britten A, Zamcheck N. Distribution of ABO blood groups in patients with pernicious anemia, gastric carcinoma and gastric carcinoma associated with pernicious anemia. *N Engl J Med.* 1965 Sep 16;273(12):633-7. doi: 10.1056/NEJM196509162731204. PMID: 5826425.
19. Brown LM, Devesa SS. Epidemiologic trends in esophageal and gastric cancer in the United States. *Surg Oncol Clin N Am.* 2002 Apr;11(2):235-56. doi: 10.1016/s1055-3207(02)00002-9. PMID: 12424848.
20. Maskarinec G, Noh JJ. The effect of migration on cancer incidence among Japanese in Hawaii. *Ethn Dis.* 2004 Summer;14(3):431-9. PMID: 15328946.
21. Sobala GM, O'Connor HJ, Dewar EP, King RF, Axon AT, Dixon MF. Bile reflux and intestinal metaplasia in gastric mucosa. *J Clin Pathol.* 1993 Mar;46(3):235-40. doi: 10.1136/jcp.46.3.235. PMID: 8463417; PMCID: PMC501177.
22. Kubo A, Corley DA. Body mass index and adenocarcinomas of the esophagus or gastric cardia: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006 May;15(5):872-8. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0860. PMID: 16702363.
23. Rugge M, Farinati F, Baffa R, Sonogo F, Di Mario F, Leandro G, Valiante F. Gastric epithelial dysplasia in the natural history of gastric cancer: a multicenter prospective follow-up study. Interdisciplinary Group on Gastric Epithelial Dysplasia. *Gastroenterology.* 1994 Nov;107(5):1288-96. doi: 10.1016/0016-5085(94)90529-0. PMID: 7926493.
24. DURAK S, COŞAR AM, FİDAN S. Determination of the Frequency of Gastric Intestinal Metaplasia and Its Association with Helicobacter Pylori. *Medical Records.* 2022 Sep 22;4(3):467–72.
25. Song H, Ekheden IG, Zheng Z, Ericsson J, Nyrén O, Ye W. Incidence of gastric cancer among patients with gastric precancerous lesions: observational cohort study in a low risk Western population. *BMJ.* 2015 Jul 27;351:h3867.

- doi: 10.1136/bmj.h3867. Erratum in: BMJ. 2015;351:h4134. PMID: 26215280; PMCID: PMC4516137.
26. Gonzalez CA, Lujan-Barroso L, Bueno-De-Mesquita HB, Jenab M, Duell EJ, Agudo A, et al. British Heart Foundation, Department of Health (UK), Food Standards Agency (UK), Wellcome Trust (UK), Greek Ministry of Health, Greek Ministry of Education, Italian Association for Research on Cancer. Welfare and Sports. 24. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.27565>
 27. Zhang Z, Xu G, Ma M, Yang J, Liu X. Dietary fiber intake reduces risk for gastric cancer: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2013 Jul;145(1):113-120.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2013.04.001. Epub 2013 Apr 5. PMID: 23567349.
 28. Liu C, Russell RM. Nutrition and gastric cancer risk: an update. 2008; Available from: <https://academic.oup.com/nutritionreviews/article/66/5/237/1909264>
 29. Shikata K, Kiyohara Y, Kubo M, Yonemoto K, Ninomiya T, Shirota T, Tanizaki Y, Doi Y, Tanaka K, Oishi Y, Matsumoto T, Iida M. A prospective study of dietary salt intake and gastric cancer incidence in a defined Japanese population: the Hisayama study. *Int J Cancer*. 2006 Jul 1;119(1):196-201. doi: 10.1002/ijc.21822. PMID: 16450397.
 30. You WC, Zhang L, Yang CS, Chang YS, Issaq H, Fox SD, Utermahlen WE, Zhao L, Keefer L, Liu WD, Chow WH, Ma JL, Kneller R, Ho MY, Fraumeni JF Jr, Xu GW, Blot WJ. Nitrite, N-nitroso compounds, and other analytes in physiological fluids in relation to precancerous gastric lesions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1996 Jan;5(1):47-52. PMID: 8770466.
 31. Jakszyn P, Bingham S, Pera G, Agudo A, Luben R, Welch A, Boeing H, Del Giudice G, Palli D, Saieva C, Krogh V, Sacerdote C, Tumino R, Panico S, Berglund G, Simán H, Hallmans G, Sanchez MJ, Larrañaga N, Barricarte A, Chirlaque MD, Quirós JR, Key TJ, Allen N, Lund E, Carneiro F, Linseisen J, Nagel G, Overvad K, Tjønneland A, Olsen A, Bueno-de-Mesquita HB, Ocké MO, Peeters PH, Numans ME, Clavel-Chapelon F, Trichopoulou A, Fenger C, Stenling R, Ferrari P, Jenab M, Norat T, Riboli E, Gonzalez CA. Endogenous versus exogenous exposure to N-nitroso compounds and gastric cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST) study. *Carcinogenesis*. 2006 Jul;27(7):1497-501. doi: 10.1093/carcin/bgl019. Epub 2006 Mar 29. PMID: 16571648.
 32. Hoyo C, Cook MB, Kamangar F, Freedman ND, Whiteman DC, Bernstein L, Brown LM, Risch HA, Ye W, Sharp L, Wu AH, Ward MH, Casson AG, Murray LJ, Corley DA, Nyrén O, Pandeya N, Vaughan TL, Chow WH, Gammon MD. Body mass index in relation to oesophageal and oesophagogastric junction adenocarcinomas: a pooled analysis from the International BEACON Consortium. *Int J Epidemiol*. 2012 Dec;41(6):1706-18. doi: 10.1093/ije/dys176. Epub 2012 Nov 12. PMID: 23148106; PMCID: PMC3535758.
 33. Chen Y, Liu L, Wang X, Wang J, Yan Z, Cheng J, Gong G, Li G. Body mass index and risk of gastric cancer: a meta-analysis of a population with more than ten million from 24 prospective studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers*

- Prev. 2013 Aug;22(8):1395-408. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0042. Epub 2013 May 22. PMID: 23697611.
34. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K; International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med*. 2016 Aug 25;375(8):794-8. doi: 10.1056/NEJMSr1606602. PMID: 27557308; PMCID: PMC6754861.
 35. Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A, Pinheiro-Torres T, Pinto I, Santos-Pereira R, Lunet N. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes Control*. 2008 Sep;19(7):689-701. doi: 10.1007/s10552-008-9132-y. Epub 2008 Feb 22. PMID: 18293090.
 36. Shimazu T, Tsuji I, Inoue M, Wakai K, Nagata C, Mizoue T, et al. Alcohol Drinking and Gastric Cancer Risk: An Evaluation Based on a Systematic Review of Epidemiologic Evidence among the Japanese Population. Available from: <https://academic.oup.com/ijco/article/38/1/8/822930>
 37. Shin CM, Kim N, Cho SI, Kim JS, Jung HC, Song IS. Association between alcohol intake and risk for gastric cancer with regard to ALDH2 genotype in the Korean population. *Int J Epidemiol*. 2011 Aug;40(4):1047-55. doi: 10.1093/ije/dyr067. Epub 2011 Apr 19. PMID: 21507992.
 38. Singh S, Edakkanambeth Varayil J, Devanna S, Murad MH, Iyer PG. Physical activity is associated with reduced risk of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2014 Jan;7(1):12-22. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-13-0282. Epub 2013 Sep 18. PMID: 24048713.
 39. Ishaq S, Nunn L. Helicobacter pylori and gastric cancer: a state of the art review. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2015 Spring;8(Suppl 1):S6-S14. PMID: 26171139; PMCID: PMC4495426.
 40. Khatoon J, Rai RP, Prasad KN. Role of Helicobacter pylori in gastric cancer: Updates. *World J Gastrointest Oncol*. 2016 Feb 15;8(2):147-58. doi: 10.4251/wjgo.v8.i2.147. PMID: 26909129; PMCID: PMC4753165.
 41. Chang WL, Yeh YC, Sheu BS. The impacts of H. pylori virulence factors on the development of gastroduodenal diseases. *J Biomed Sci*. 2018 Sep 11;25(1):68. doi: 10.1186/s12929-018-0466-9. PMID: 30205817; PMCID: PMC6131906.
 42. Roesler BM, Rabelo-Gonçalves EM, Zeitune JM. Virulence Factors of Helicobacter pylori: A Review. *Clin Med Insights Gastroenterol*. 2014 Mar 27;7:9-17. doi: 10.4137/CGast.S13760. PMID: 24833944; PMCID: PMC4019226.
 43. Roesler BM, Rabelo-Gonçalves EM, Zeitune JM. Virulence Factors of Helicobacter pylori: A Review. *Clin Med Insights Gastroenterol*. 2014 Mar 27;7:9-17. doi: 10.4137/CGast.S13760. PMID: 24833944; PMCID: PMC4019226.
 44. Camargo MC, Murphy G, Koriyama C, Pfeiffer RM, Kim WH, Herrera-Goepfert R, Corvalan AH, Carrascal E, Abdirad A, Anwar M, Hao Z, Kattoor J, Yoshiwara-Wakabayashi E, Eizuru Y, Rabkin CS, Akiba S. Determinants of Epstein-Barr virus-positive gastric cancer: an international pooled analysis. *Br J Cancer*. 2011 Jun 28;105(1):38-43. doi: 10.1038/bjc.2011.215. Epub 2011 Jun 7. PMID: 21654677; PMCID: PMC3137422.

45. Henderson TO, Oeffinger KC, Whitton J, Leisenring W, Neglia J, Meadows A, Crotty C, Rubin DT, Diller L, Inskip P, Smith SA, Stovall M, Constine LS, Hammond S, Armstrong GT, Robison LL, Nathan PC. Secondary gastrointestinal cancer in childhood cancer survivors: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2012 Jun 5;156(11):757-66, W-260. doi: 10.7326/0003-4819-156-11-201206050-00002. PMID: 22665813; PMCID: PMC3554254.
46. Morton LM, Dores GM, Curtis RE, Lynch CF, Stovall M, Hall P, Gilbert ES, Hodgson DC, Storm HH, Johannesen TB, Smith SA, Weathers RE, Andersson M, Fossa SD, Hauptmann M, Holowaty EJ, Joensuu H, Kaijser M, Kleinerman RA, Langmark F, Pukkala E, Vaalavirta L, van den Belt-Dusebout AW, Fraumeni JF Jr, Travis LB, Aleman BM, van Leeuwen FE. Stomach cancer risk after treatment for hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* 2013 Sep 20;31(27):3369-77. doi: 10.1200/JCO.2013.50.6832. Epub 2013 Aug 26. PMID: 23980092; PMCID: PMC3770865.
47. Fitzgerald RC, Caldas C. Clinical implications of E-cadherin associated hereditary diffuse gastric cancer. *Gut.* 2004 Jun;53(6):775-8. doi: 10.1136/gut.2003.022061. PMID: 15138199; PMCID: PMC1774077.
48. Brooks-Wilson AR, Kaurah P, Suriano G, Leach S, Senz J, Grehan N, Butterfield YS, Jeyes J, Schinas J, Bacani J, Kelsey M, Ferreira P, MacGillivray B, MacLeod P, Micek M, Ford J, Foulkes W, Australie K, Greenberg C, LaPointe M, Gilpin C, Nikkel S, Gilchrist D, Hughes R, Jackson CE, Monaghan KG, Oliveira MJ, Seruca R, Gallinger S, Caldas C, Huntsman D. Germline E-cadherin mutations in hereditary diffuse gastric cancer: assessment of 42 new families and review of genetic screening criteria. *J Med Genet.* 2004 Jul;41(7):508-17. doi: 10.1136/jmg.2004.018275. PMID: 15235021; PMCID: PMC1735838.
49. Pharoah PD, Guilford P, Caldas C; International Gastric Cancer Linkage Consortium. Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. *Gastroenterology.* 2001 Dec;121(6):1348-53. doi: 10.1053/gast.2001.29611. PMID: 11729114.
50. Seevaratnam R, Coburn N, Cardoso R, Dixon M, Bocicariu A, Helyer L. A systematic review of the indications for genetic testing and prophylactic gastrectomy among patients with hereditary diffuse gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2012 Sep;15 Suppl 1:S153-63. doi: 10.1007/s10120-011-0116-3. Epub 2011 Dec 10. PMID: 22160243.
51. Strong VE, Gholami S, Shah MA, Tang LH, Janjigian YY, Schattner M, Selby LV, Yoon SS, Salo-Mullen E, Stadler ZK, Kelsen D, Brennan MF, Coit DG. Total Gastrectomy for Hereditary Diffuse Gastric Cancer at a Single Center: Postsurgical Outcomes in 41 Patients. *Ann Surg.* 2017 Dec;266(6):1006-1012. doi: 10.1097/SLA.0000000000002030. PMID: 27759617.
52. Fewings E, Larionov A, Redman J, Goldgraben MA, Scarth J, Richardson S, Brewer C, Davidson R, Ellis I, Evans DG, Halliday D, Izatt L, Marks P, McConnell V, Verbist L, Mayes R, Clark GR, Hadfield J, Chin SF, Teixeira MR, Giger OT, Hardwick R, di Pietro M, O'Donovan M, Pharoah P, Caldas C, Fitzgerald RC, Tischkowitz M. Germline pathogenic variants in PALB2 and other cancer-predisposing genes in families with hereditary diffuse gastric cancer without CDH1 mutation: a whole-exome sequencing study. *Lancet*

- Gastroenterol Hepatol. 2018 Jul;3(7):489-498. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30079-7. Epub 2018 Apr 27. PMID: 29706558; PMCID: PMC5992580.
53. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, Salovaara R, Aaltonen LA, de la Chapelle A, Peltomäki P, Mecklin JP, Järvinen HJ. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer*. 1999 Apr 12;81(2):214-8. doi: 10.1002/(sici)1097-0215(19990412)81:2<214::aid-ijc8>3.0.co;2-l. PMID: 10188721.
 54. Anaya DA, Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA. Extracolonic manifestations of hereditary colorectal cancer syndromes. *Clin Colon Rectal Surg*. 2008 Nov;21(4):263-72. doi: 10.1055/s-0028-1089941. PMID: 20011437; PMCID: PMC2780251.
 55. Jenne DE, Reimann H, Nezu J, Friedel W, Loff S, Jeschke R, Müller O, Back W, Zimmer M. Peutz-Jeghers syndrome is caused by mutations in a novel serine threonine kinase. *Nat Genet*. 1998 Jan;18(1):38-43. doi: 10.1038/ng0198-38. PMID: 9425897.
 56. Takahashi M, Sakayori M, Takahashi S, Kato T, Kaji M, Kawahara M, Suzuki T, Kato S, Kato S, Shibata H, Murakawa Y, Yoshioka T, Ishioka C. A novel germline mutation of the LKB1 gene in a patient with Peutz-Jeghers syndrome with early-onset gastric cancer. *J Gastroenterol*. 2004 Dec;39(12):1210-4. doi: 10.1007/s00535-004-1474-y. PMID: 15622488.
 57. erkol mh mustafa ş. Mide kanserinde klinik bulgular türkiye klinikleri journal of general surgery special topics 2013.
 58. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, Steele G Jr, Winchester D, Osteen R. Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. *Ann Surg*. 1993 Nov;218(5):583-92. doi: 10.1097/00000658-199321850-00002. PMID: 8239772; PMCID: PMC1243028.
 59. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, Steele G Jr, Winchester D, Osteen R. Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. *Ann Surg*. 1993 Nov;218(5):583-92. doi: 10.1097/00000658-199321850-00002. PMID: 8239772; PMCID: PMC1243028.
 60. Kahrilas PJ, Kishk SM, Helm JF, Dodds WJ, Harig JM, Hogan WJ. Comparison of pseudoachalasia and achalasia. *Am J Med*. 1987 Mar;82(3):439-46. doi: 10.1016/0002-9343(87)90443-8. PMID: 3548347.
 61. Fuchs CS, Mayer RJ. Gastric carcinoma. *N Engl J Med*. 1995 Jul 6;333(1):32-41. doi: 10.1056/NEJM199507063330107. PMID: 7776992.
 62. Morgenstern L. The Virchow-Troisier node: a historical note. *Am J Surg*. 1979 Nov;138(5):703. doi: 10.1016/0002-9610(79)90353-2. PMID: 386813.
 63. Pieslor PC, Hefter LG. Umbilical metastasis from prostatic carcinoma--Sister Joseph nodule. *Urology*. 1986 Jun;27(6):558-9. doi: 10.1016/0090-4295(86)90346-8. PMID: 3716061.
 64. Gilliland R, Gill PJ. Incidence and prognosis of Krukenberg tumour in Northern Ireland. *Br J Surg*. 1992 Dec;79(12):1364-6. doi: 10.1002/bjs.1800791241. PMID: 1336701.
 65. Thiers BH, Sahn RE, Callen JP. Cutaneous manifestations of internal malignancy. *CA Cancer J Clin*. 2009 Mar-Apr;59(2):73-98. doi: 10.3322/caac.20005. Epub 2009 Mar 3. PMID: 19258446.

66. Choudhary S, Srivastava A, Saoji V, Singh A, Verma I, Dhande S. Association of acanthosis nigricans with metabolic syndrome - An analytic cross-sectional study. *An Bras Dermatol*. 2023 Jul-Aug;98(4):460-465. doi: 10.1016/j.abd.2022.07.006. Epub 2023 Mar 22. PMID: 36964104; PMCID: PMC10334315.
67. Kiyotoki S, Nishikawa J, Sakaida I. Efficacy of Vonoprazan for *Helicobacter pylori* Eradication. *Intern Med*. 2020 Jan 15;59(2):153-161. doi: 10.2169/internalmedicine.2521-18. Epub 2019 Jun 27. PMID: 31243237; PMCID: PMC7008041.
68. Rahouma M, Khairallah S, Dabsha A, Elkhartbotly IAMH, Baudo M, Ismail A, Korani OM, Hossny M, Dimagli A, Girardi LN, Mick SL, Gaudino M. Lung Cancer as a Leading Cause among Paraneoplastic Non-Bacterial Thrombotic Endocarditis: A Meta-Analysis of Individual Patients' Data. *Cancers (Basel)*. 2023 Mar 20;15(6):1848. doi: 10.3390/cancers15061848. PMID: 36980734; PMCID: PMC10047261.
69. Antman KH, Skarin AT, Mayer RJ, Hargreaves HK, Canellos GP. Microangiopathic hemolytic anemia and cancer: a review. *Medicine (Baltimore)*. 1979 Sep;58(5):377-84. doi: 10.1097/00005792-197909000-00004. PMID: 481196.
70. Wakashin M, Wakashin Y, Iesato K, Ueda S, Mori Y, Tsuchida H, Shigematsu H, Okuda K. Association of gastric cancer and nephrotic syndrome. An immunologic study in three patients. *Gastroenterology*. 1980 Apr;78(4):749-56. PMID: 6986318.
71. Poveda F, González-García J, Picazo ML, Giménez A, Camacho J, Barbado FJ, Vázquez-Rodríguez JJ. Systemic polyarteritis nodosa as the initial manifestation of a gastric adenocarcinoma. *J Intern Med*. 1994 Dec;236(6):679-83. doi: 10.1111/j.1365-2796.1994.tb00862.x. PMID: 7989904.
72. Hamashima C. Current issues and future perspectives of gastric cancer screening. *World J Gastroenterol*. 2014 Oct 14;20(38):13767-74. doi: 10.3748/wjg.v20.i38.13767. PMID: 25320514; PMCID: PMC4194560.
73. Hamashima C, Shibuya D, Yamazaki H, Inoue K, Fukao A, Saito H, Sobue T. The Japanese guidelines for gastric cancer screening. *Jpn J Clin Oncol*. 2008 Apr;38(4):259-67. doi: 10.1093/jjco/hyn017. Epub 2008 Mar 14. PMID: 18344316.
74. Leja M, Linē A. Early detection of gastric cancer beyond endoscopy - new methods. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2021 Mar-Apr;50-51:101731. doi: 10.1016/j.bpg.2021.101731. Epub 2021 Feb 14. PMID: 33975677.
75. Hsiao YJ, Wen YC, Lai WY, Lin YY, Yang YP, Chien Y, Yarmishyn AA, Hwang DK, Lin TC, Chang YC, Lin TY, Chang KJ, Chiou SH, Jheng YC. Application of artificial intelligence-driven endoscopic screening and diagnosis of gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2021 Jun 14;27(22):2979-2993. doi: 10.3748/wjg.v27.i22.2979. PMID: 34168402; PMCID: PMC8192292.
76. Feig B.W, Berger D.H. *Surgical Oncology Handbook*. 4th Ed. Texas: Lippincott Williams&Wilkins. 2006.).

77. Graham DY, Schwartz JT, Cain GD, Gyorkey F. Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma. *Gastroenterology*. 1982 Feb;82(2):228-31. PMID: 7054024.
78. Wang HH, Jonasson JG, Ducatman BS. Brushing cytology of the upper gastrointestinal tract. Obsolete or not? *Acta Cytol*. 1991 Mar-Apr;35(2):195-8. PMID: 2028694.
79. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Classification of Gastric Carcinoma - 2nd English Edition -. *Gastric Cancer*. 1998 Dec;1(1):10-24. doi: 10.1007/s101209800016. PMID: 11957040.
80. borrmann r henke vf, lubarsch o. *Handbuch der speziellen pathologischen anatomie und histologie*.
81. Karita M, Tada M. Endoscopic and histologic diagnosis of submucosal tumors of the gastrointestinal tract using combined strip biopsy and bite biopsy. *Gastrointest Endosc*. 1994 Nov-Dec;40(6):749-53. PMID: 7859977.
82. Caletti G, Fusaroli P. The rediscovery of endoscopic ultrasound (EUS) in gastric cancer staging. *Endoscopy*. 2012 Jun;44(6):553-5. doi: 10.1055/s-0032-1309770. Epub 2012 May 25. PMID: 22638777.
83. Mocellin S, Marchet A, Nitti D. EUS for the staging of gastric cancer: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2011 Jun;73(6):1122-34. doi: 10.1016/j.gie.2011.01.030. Epub 2011 Mar 27. PMID: 21444080.
84. Mocellin S, Pasquali S. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasonography (EUS) for the preoperative locoregional staging of primary gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Feb 6;2015(2):CD009944. doi: 10.1002/14651858.CD009944.pub2. PMID: 25914908; PMCID: PMC6465120.
85. Meining A, Dittler HJ, Wolf A, Lorenz R, Schusdzarra V, Siewert JR, Classen M, Höfler H, Rösch T. You get what you expect? A critical appraisal of imaging methodology in endosonographic cancer staging. *Gut*. 2002 May;50(5):599-603. doi: 10.1136/gut.50.5.599. PMID: 11950802; PMCID: PMC1773190.
86. Willis S, Truong S, Gribnitz S, Fass J, Schumpelick V. Endoscopic ultrasonography in the preoperative staging of gastric cancer: accuracy and impact on surgical therapy. *Surg Endosc*. 2000 Oct;14(10):951-4. doi: 10.1007/s004640010040. PMID: 11080410.
87. Kwee RM, Kwee TC. Imaging in local staging of gastric cancer: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2007 May 20;25(15):2107-16. doi: 10.1200/JCO.2006.09.5224. PMID: 17513817.
88. Bhandari S, Shim CS, Kim JH, Jung IS, Cho JY, Lee JS, Lee MS, Kim BS. Usefulness of three-dimensional, multidetector row CT (virtual gastroscopy and multiplanar reconstruction) in the evaluation of gastric cancer: a comparison with conventional endoscopy, EUS, and histopathology. *Gastrointest Endosc*. 2004 May;59(6):619-26. doi: 10.1016/s0016-5107(04)00169-5. PMID: 15114303.
89. Fuccio L, Larghi A. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration: How to obtain a core biopsy? *Endosc Ultrasound*. 2014 Apr;3(2):71-81. doi: 10.4103/2303-9027.123011. PMID: 24955336; PMCID: PMC4064165.
90. Fukuya T, Honda H, Hayashi T, Kaneko K, Tateshi Y, Ro T, Maehara Y, Tanaka M, Tsuneyoshi M, Masuda K. Lymph-node metastases: efficacy for

- detection with helical CT in patients with gastric cancer. *Radiology*. 1995 Dec;197(3):705-11. doi: 10.1148/radiology.197.3.7480743. PMID: 7480743.
91. Davies J, Chalmers AG, Sue-Ling HM, May J, Miller GV, Martin IG, Johnston D. Spiral computed tomography and operative staging of gastric carcinoma: a comparison with histopathological staging. *Gut*. 1997 Sep;41(3):314-9. doi: 10.1136/gut.41.3.314. PMID: 9378384; PMCID: PMC1891482.
 92. Sussman SK, Halvorsen RA Jr, Illescas FF, Cohan RH, Saeed M, Silverman PM, Thompson WM, Meyers WC. Gastric adenocarcinoma: CT versus surgical staging. *Radiology*. 1988 May;167(2):335-40. doi: 10.1148/radiology.167.2.3357941. PMID: 3357941.
 93. Lee IJ, Lee JM, Kim SH, Shin CI, Lee JY, Kim SH, Han JK, Choi BI. Diagnostic performance of 64-channel multidetector CT in the evaluation of gastric cancer: differentiation of mucosal cancer (T1a) from submucosal involvement (T1b and T2). *Radiology*. 2010 Jun;255(3):805-14. doi: 10.1148/radiol.10091313. PMID: 20501718.
 94. Yan C, Zhu ZG, Yan M, Zhang H, Pan ZL, Chen J, Xiang M, Chen MM, Liu BY, Yin HR, Lin YZ. Value of multidetector-row computed tomography in the preoperative T and N staging of gastric carcinoma: a large-scale Chinese study. *J Surg Oncol*. 2009 Sep 1;100(3):205-14. doi: 10.1002/jso.21316. PMID: 19530124.
 95. Kienle P, Buhl K, Kuntz C, Dux M, Hartmann C, Axel B, Herfarth C, Lehnert T. Prospective comparison of endoscopy, endosonography and computed tomography for staging of tumours of the oesophagus and gastric cardia. *Digestion*. 2002;66(4):230-6. doi: 10.1159/000068360. PMID: 12592099.
 96. Kim SJ, Kim HH, Kim YH, Hwang SH, Lee HS, Park DJ, Kim SY, Lee KH. Peritoneal metastasis: detection with 16- or 64-detector row CT in patients undergoing surgery for gastric cancer. *Radiology*. 2009 Nov;253(2):407-15. doi: 10.1148/radiol.2532082272. Epub 2009 Sep 29. PMID: 19789243.
 97. Lowy AM, Mansfield PF, Leach SD, Ajani J. Laparoscopic staging for gastric cancer. *Surgery*. 1996 Jun;119(6):611-4. doi: 10.1016/s0039-6060(96)80184-x. PMID: 8650600.
 98. Seevaratnam R, Cardoso R, McGregor C, Lourenco L, Mahar A, Sutradhar R, Law C, Paszat L, Coburn N. How useful is preoperative imaging for tumor, node, metastasis (TNM) staging of gastric cancer? A meta-analysis. *Gastric Cancer*. 2012 Sep;15 Suppl 1:S3-18. doi: 10.1007/s10120-011-0069-6. Epub 2011 Aug 12. PMID: 21837458.
 99. Gold RP, Green PH, O'Toole KM, Seaman WB. Early gastric cancer: radiographic experience. *Radiology*. 1984 Aug;152(2):283-90. doi: 10.1148/radiology.152.2.6739785. PMID: 6739785.
 100. Yeung HW, Macapinlac H, Karpeh M, Finn RD, Larson SM. Accuracy of FDG-PET in Gastric Cancer. Preliminary Experience. *Clin Positron Imaging*. 1998 Sep;1(4):213-221. doi: 10.1016/s1095-0397(98)00018-1. PMID: 14516555.
 101. Shoda H, Kakugawa Y, Saito D, Kozu T, Terauchi T, Daisaki H, Hamashima C, Muramatsu Y, Moriyama N, Saito H. Evaluation of 18F-2-deoxy-2-fluoro-glucose positron emission tomography for gastric cancer screening in asymptomatic individuals undergoing endoscopy. *Br J Cancer*. 2007 Dec

- 3;97(11):1493-8. doi: 10.1038/sj.bjc.6604062. Epub 2007 Nov 27. PMID: 18040274; PMCID: PMC2360260.
102. Stahl A, Ott K, Weber WA, Becker K, Link T, Siewert JR, Schwaiger M, Fink U. FDG PET imaging of locally advanced gastric carcinomas: correlation with endoscopic and histopathological findings. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003 Feb;30(2):288-95. doi: 10.1007/s00259-002-1029-5. Epub 2002 Nov 8. PMID: 12552348.
 103. Dassen AE, Lips DJ, Hoekstra CJ, Pruijt JF, Bosscha K. FDG-PET has no definite role in preoperative imaging in gastric cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2009 May;35(5):449-55. doi: 10.1016/j.ejso.2008.11.010. Epub 2009 Jan 14. PMID: 19147324.
 104. Smyth E, Schöder H, Strong VE, Capanu M, Kelsen DP, Coit DG, et al. A Prospective Evaluation of the Utility of 2-Deoxy-2-[18 F]Fluoro-D-Glucose Positron Emission Tomography and Computed Tomography in Staging Locally Advanced Gastric Cancer. Available from: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.27550>
 105. Takashi Yoshioka 1 KYKKTSTYTIGYHTHFRK. Evaluation of 18F-FDG PET in patients with advanced, metastatic, or recurrent gastric cancer.
 106. Smyth E, Schöder H, Strong VE, Capanu M, Kelsen DP, Coit DG, et al. A Prospective Evaluation of the Utility of 2-Deoxy-2-[18 F]Fluoro-D-Glucose Positron Emission Tomography and Computed Tomography in Staging Locally Advanced Gastric Cancer. Available from: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.27550>
 107. Roşu MC, Ardelean A, Moldovan SD, Faur FI, Nesiu A, Totoloci BD. The importance of CA 72-4 and CA 19-9 dosing in gastric cancer. *J Med Life*. 2023 Feb;16(2):186-188. doi: 10.25122/jml-2022-0173. PMID: 36937484; PMCID: PMC10015578.
 108. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called Intestinal-type carcinoma . *Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica*. 1965 Sep;64(1):31–49.
 109. Ascaño JJ, Frierson H Jr, Moskaluk CA, Harper JC, Roviello F, Jackson CE, El-Rifai W, Vindigni C, Tosi P, Powell SM. Inactivation of the E-cadherin gene in sporadic diffuse-type gastric cancer. *Mod Pathol*. 2001 Oct;14(10):942-9. doi: 10.1038/modpathol.3880416. PMID: 11598162.
 110. Zheng HC, Li XH, Hara T, Masuda S, Yang XH, Guan YF, Takano Y. Mixed-type gastric carcinomas exhibit more aggressive features and indicate the histogenesis of carcinomas. *Virchows Arch*. 2008 May;452(5):525-34. doi: 10.1007/s00428-007-0572-7. PMID: 18266006; PMCID: PMC2329735.
 111. Huang KH, Chen JH, Wu CW, Lo SS, Hsieh MC, Li AF, Lui WY. Factors affecting recurrence in node-negative advanced gastric cancer. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009 Sep;24(9):1522-6. doi: 10.1111/j.1440-1746.2009.05844.x. PMID: 19467143.
 112. Werner M, Becker KF, Keller G, Höfler H. Gastric adenocarcinoma: pathomorphology and molecular pathology. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2001 Apr;127(4):207-16. doi: 10.1007/s004320000195. PMID: 11315254.
 113. López MJ, Carbajal J, Alfaro AL, Saravia LG, Zanabria D, Araujo JM, Quispe L, Zevallos A, Buleje JL, Cho CE, Sarmiento M, Pinto JA, Fajardo W. Characteristics of gastric cancer around the world. *Crit Rev Oncol Hematol*.

- 2023 Jan;181:103841. doi: 10.1016/j.critrevonc.2022.103841. Epub 2022 Oct 11. PMID: 36240980.
114. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, Fleitas T, Haustermans K, Piessen G, Vogel A, Smyth EC; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022 Oct;33(10):1005-1020. doi: 10.1016/j.annonc.2022.07.004. Epub 2022 Jul 29. PMID: 35914639.
 115. Colquhoun A, Arnold M, Ferlay J, Goodman KJ, Forman D, Soerjomataram I. Global patterns of cardia and non-cardia gastric cancer incidence in 2012. *Gut.* 2015 Dec;64(12):1881-8. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308915. Epub 2015 Mar 6. PMID: 25748648.
 116. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature.* 2014 Sep 11;513(7517):202-9. doi: 10.1038/nature13480. Epub 2014 Jul 23. PMID: 25079317; PMCID: PMC4170219.
 117. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2006 Jan 21;12(3):354-62. doi: 10.3748/wjg.v12.i3.354. PMID: 16489633; PMCID: PMC4066052.
 118. Kobayashi D, Kodera Y. Intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastasis. *Gastric Cancer.* 2017 Mar;20(Suppl 1):111-121. doi: 10.1007/s10120-016-0662-9. Epub 2016 Nov 1. PMID: 27803990.
 119. Ajani JA, D'amico TA, Bentrem DJ, Chao J, Cooke D, Corvera C, et al. Gastric Cancer, Version 2.2022 NCCN CATEGORIES OF EVIDENCE AND CONSENSUS. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022;20(2):167–92.
 120. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines 2021 (6th edition). *Gastric Cancer.* 2023 Jan;26(1):1-25. doi: 10.1007/s10120-022-01331-8. Epub 2022 Nov 7. PMID: 36342574; PMCID: PMC9813208.
 121. Tegels JJ, De Maat MF, Hulsewé KW, Hoofwijk AG, Stoot JH. Improving the outcomes in gastric cancer surgery. *World J Gastroenterol.* 2014 Oct 14;20(38):13692-704. doi: 10.3748/wjg.v20.i38.13692. PMID: 25320507; PMCID: PMC4194553.
 122. Rawicz-Pruszyński K, van Sandick JW, Mielko J, Ciseł B, Polkowski WP. Current challenges in gastric cancer surgery: European perspective. *Surg Oncol.* 2018 Dec;27(4):650-656. doi: 10.1016/j.suronc.2018.08.004. Epub 2018 Aug 23. PMID: 30449488.
 123. Shah SC, Piazuelo MB, Kuipers EJ, Li D. AGA Clinical Practice Update on the Diagnosis and Management of Atrophic Gastritis: Expert Review. *Gastroenterology.* 2021 Oct;161(4):1325-1332.e7. doi: 10.1053/j.gastro.2021.06.078. Epub 2021 Aug 26. PMID: 34454714; PMCID: PMC8740554.
 124. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ, MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006 Jul 6;355(1):11-20. doi: 10.1056/NEJMoa055531. PMID: 16822992.

125. Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, Ducourtieux M, Bedenne L, Fabre JM, Saint-Aubert B, Genève J, Lasser P, Rougier P. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol*. 2011 May 1;29(13):1715-21. doi: 10.1200/JCO.2010.33.0597. Epub 2011 Mar 28. PMID: 21444866.
126. Cunningham D, Stenning SP, Smyth EC, Okines AF, Allum WH, Rowley S, Stevenson L, Grabsch HI, Alderson D, Crosby T, Griffin SM, Mansoor W, Coxon FY, Falk SJ, Darby S, Sumpter KA, Blazeby JM, Langley RE. Perioperative chemotherapy with or without bevacizumab in operable oesophagogastric adenocarcinoma (UK Medical Research Council ST03): primary analysis results of a multicentre, open-label, randomised phase 2-3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Mar;18(3):357-370. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30043-8. Epub 2017 Feb 3. PMID: 28163000; PMCID: PMC5337626.
127. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, Kopp HG, Mayer F, Haag GM, Luley K, Lindig U, Schmiegel W, Pohl M, Stoehlmacher J, Folprecht G, Probst S, Prasnikar N, Fischbach W, Mahlberg R, Trojan J, Koenigsmann M, Martens UM, Thuss-Patience P, Egger M, Block A, Heinemann V, Illerhaus G, Moehler M, Schenk M, Kullmann F, Behringer DM, Heike M, Pink D, Teschendorf C, Löhr C, Bernhard H, Schuch G, Rethwisch V, von Weikersthal LF, Hartmann JT, Kneba M, Daum S, Schulmann K, Weniger J, Belle S, Gaiser T, Oduncu FS, Güntner M, Hozaeel W, Reichart A, Jäger E, Kraus T, Mönig S, Bechstein WO, Schuler M, Schmalenberg H, Hofheinz RD; FLOT4-AIO Investigators. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019 May 11;393(10184):1948-1957. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32557-1. Epub 2019 Apr 11. PMID: 30982686.
128. Schuhmacher C, Gretschel S, Lordick F, Reichardt P, Hohenberger W, Eisenberger CF, Haag C, Mauer ME, Hasan B, Welch J, Ott K, Hoelscher A, Schneider PM, Bechstein W, Wilke H, Lutz MP, Nordlinger B, Van Cutsem E, Siewert JR, Schlag PM. Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized trial 40954. *J Clin Oncol*. 2010 Dec 10;28(35):5210-8. doi: 10.1200/JCO.2009.26.6114. Epub 2010 Nov 8. PMID: 21060024; PMCID: PMC3020693.
129. Süner A. Mide kanserinde adjuvan kemoterapi. Türk HM, editör. *Mide Kanserleri*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019. p.53-6.
130. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, Furukawa H, Nakajima T, Ohashi Y, Imamura H, Higashino M, Yamamura Y, Kurita A, Arai K; ACTS-GC Group. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med*. 2007 Nov 1;357(18):1810-20. doi: 10.1056/NEJMoa072252. Erratum in: *N Engl J Med*. 2008 May 1;358(18):1977. PMID: 17978289.

131. Bang YJ, Kim YW, Yang HK, Chung HC, Park YK, Lee KH, Lee KW, Kim YH, Noh SI, Cho JY, Mok YJ, Kim YH, Ji J, Yeh TS, Button P, Sirzén F, Noh SH; CLASSIC trial investigators. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2012 Jan 28;379(9813):315-21. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61873-4. Epub 2012 Jan 7. PMID: 22226517.
132. Hazard L, O'Connor J, Scaife C. Role of radiation therapy in gastric adenocarcinoma. *World J Gastroenterol*. 2006 Mar 14;12(10):1511-20. doi: 10.3748/wjg.v12.i10.1511. PMID: 16570342; PMCID: PMC4124282.
133. Moertel CG, Childs DS Jr, Reitemeier RJ, Colby MY Jr, Holbrook MA. Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet*. 1969 Oct 25;2(7626):865-7. doi: 10.1016/S0140-6736(69)92326-5. PMID: 4186452.
134. Högner A, Moehler M. Immunotherapy in Gastric Cancer. *Curr Oncol*. 2022 Mar 2;29(3):1559-1574. doi: 10.3390/curroncol29030131. PMID: 35323331; PMCID: PMC8946975.
135. Yalçın S. Nutrition and gastric cancer in Turkey. *Nutr Cancer*. 2009;61(6):900-2. doi: 10.1080/01635580903287110. PMID: 20155633.
136. Tural D, Selçukbiricik F, Akar E, Serdengeçti S, Büyükcinal E. Gastric cancer: a case study in Turkey. *J Cancer Res Ther*. 2013 Oct-Dec;9(4):644-8. doi: 10.4103/0973-1482.126466. PMID: 24518710.
137. Karabulut S, Dogan I, Usul Afsar C, Karabulut M, Ak N, Duran A, Tastekin D. Does nutritional status affect treatment tolerability, chemotherapy response and survival in metastatic gastric cancer patients? Results of a prospective multicenter study in Turkey. *J Oncol Pharm Pract*. 2022 Jan;28(1):127-134. doi: 10.1177/1078155220987291. Epub 2021 Jan 12. PMID: 33435820.
138. López MJ, Carbajal J, Alfaro AL, Saravia LG, Zanabria D, Araujo JM, Quispe L, Zevallos A, Buleje JL, Cho CE, Sarmiento M, Pinto JA, Fajardo W. Characteristics of gastric cancer around the world. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2023 Jan;181:103841. doi: 10.1016/j.critrevonc.2022.103841. Epub 2022 Oct 11. PMID: 36240980.
139. Petryszyn P, Chapelle N, Matysiak-Budnik T. Gastric Cancer: Where Are We Heading? *Dig Dis*. 2020;38(4):280-285. doi: 10.1159/000506509. Epub 2020 Feb 17. PMID: 32062657.
140. Zhao B, Mei D, Lv W, Lu H, Bao S, Lin J, Huang B. Clinicopathologic Features, Survival Outcome, and Prognostic Factors in Gastric Cancer Patients 18-40 Years of Age. *J Adolesc Young Adult Oncol*. 2020 Aug;9(4):514-521. doi: 10.1089/jayao.2019.0162. Epub 2020 Feb 18. PMID: 32069431.
141. Cormedi MCV, Katayama MLH, Guindalini RSC, Faraj SF, Folgueira MAAK. Survival and prognosis of young adults with gastric cancer. *Clinics (Sao Paulo)*. 2018 Sep 21;73(suppl 1):e651s. doi: 10.6061/clinics/2018/e651s. PMID: 30281703; PMCID: PMC6131359.
142. López MJ, Carbajal J, Alfaro AL, Saravia LG, Zanabria D, Araujo JM, Quispe L, Zevallos A, Buleje JL, Cho CE, Sarmiento M, Pinto JA, Fajardo W. Characteristics of gastric cancer around the world. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2023 Jan;181:103841. doi: 10.1016/j.critrevonc.2022.103841. Epub 2022 Oct 11. PMID: 36240980.

143. Anderson WF, Rabkin CS, Turner N, Fraumeni JF Jr, Rosenberg PS, Camargo MC. The Changing Face of Noncardia Gastric Cancer Incidence Among US Non-Hispanic Whites. *J Natl Cancer Inst.* 2018 Jun 1;110(6):608-615. doi: 10.1093/jnci/djx262. PMID: 29361173; PMCID: PMC6005150.
144. Luan X, Niu P, Wang W, Zhao L, Zhang X, Zhao D, Chen Y. Sex Disparity in Patients with Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Oncol.* 2022 Nov 2;2022:1269435. doi: 10.1155/2022/1269435. PMID: 36385957; PMCID: PMC9646304.
145. Machlowska J, Baj J, Sitarz M, Maciejewski R, Sitarz R. Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies. *Int J Mol Sci.* 2020 Jun 4;21(11):4012. doi: 10.3390/ijms21114012. PMID: 32512697; PMCID: PMC7312039.
146. Shin CM, Kim N, Cho SI, Kim JS, Jung HC, Song IS. Association between alcohol intake and risk for gastric cancer with regard to ALDH2 genotype in the Korean population. *Int J Epidemiol.* 2011 Aug;40(4):1047-55. doi: 10.1093/ije/dyr067. Epub 2011 Apr 19. PMID: 21507992.
147. Poorolajal J, Moradi L, Mohammadi Y, Cheraghi Z, Gohari-Ensaf F. Risk factors for stomach cancer: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Health.* 2020;42:e2020004. doi: 10.4178/epih.e2020004. Epub 2020 Feb 2. PMID: 32023777; PMCID: PMC7056944.
148. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-staging-of-gastriccancer?>
149. Caro JJ, Salas M, Ward A, Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer.* 2001 Jun 15;91(12):2214-21. PMID: 11413508.
150. Shen JG, Cheong JH, Hyung WJ, Kim J, Choi SH, Noh SH. Pretreatment anemia is associated with poorer survival in patients with stage I and II gastric cancer. *J Surg Oncol.* 2005 Aug 1;91(2):126-30. doi: 10.1002/jso.20272. PMID: 16028285.
151. Qiu MZ, Yuan ZY, Luo HY, Ruan DY, Wang ZQ, Wang FH, Li YH, Xu RH. Impact of pretreatment hematologic profile on survival of colorectal cancer patients. *Tumour Biol.* 2010 Aug;31(4):255-60. doi: 10.1007/s13277-010-0024-x. Epub 2010 Mar 25. PMID: 20336401.
152. Cupp MA, Cariolou M, Tzoulaki I, Aune D, Evangelou E, Berlanga-Taylor AJ. Neutrophil to lymphocyte ratio and cancer prognosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. *BMC Med.* 2020 Nov 20;18(1):360. doi: 10.1186/s12916-020-01817-1. PMID: 33213430; PMCID: PMC7678319.
153. Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. *Bratisl Lek Listy.* 2021;122(7):474-488. doi: 10.4149/BLL_2021_078. PMID: 34161115.
154. Bowen RC, Little NAB, Harmer JR, Ma J, Mirabelli LG, Roller KD, Breivik AM, Signor E, Miller AB, Khong HT. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as prognostic indicator in gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2017 May 9;8(19):32171-32189. doi: 10.18632/oncotarget.16291. PMID: 28418870; PMCID: PMC5458276.

155. Feng F, Tian Y, Xu G, Liu Z, Liu S, Zheng G, Guo M, Lian X, Fan D, Zhang H. Diagnostic and prognostic value of CEA, CA19-9, AFP and CA125 for early gastric cancer. *BMC Cancer*. 2017 Nov 9;17(1):737. doi: 10.1186/s12885-017-3738-y. PMID: 29121872; PMCID: PMC5679342.
156. Shimada H, Noie T, Ohashi M, Oba K, Takahashi Y. Clinical significance of serum tumor markers for gastric cancer: a systematic review of literature by the Task Force of the Japanese Gastric Cancer Association. *Gastric Cancer*. 2014 Jan;17(1):26-33. doi: 10.1007/s10120-013-0259-5. Epub 2013 Apr 10. PMID: 23572188.
157. Leja M, Linē A. Early detection of gastric cancer beyond endoscopy - new methods. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2021 Mar-Apr;50-51:101731. doi: 10.1016/j.bpg.2021.101731. Epub 2021 Feb 14. PMID: 33975677.
158. López MJ, Carbajal J, Alfaro AL, Saravia LG, Zanabria D, Araujo JM, Quispe L, Zevallos A, Buleje JL, Cho CE, Sarmiento M, Pinto JA, Fajardo W. Characteristics of gastric cancer around the world. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2023 Jan;181:103841. doi: 10.1016/j.critrevonc.2022.103841. Epub 2022 Oct 11. PMID: 36240980.
159. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.
160. Maharjan U, Kauppila JH. Survival trends in gastric cancer patients between 1987 and 2016: a population-based cohort study in Finland. *Gastric Cancer*. 2022 Nov;25(6):989-1001. doi: 10.1007/s10120-022-01326-5. Epub 2022 Aug 7. PMID: 35933683; PMCID: PMC9587955.
161. Li M, Yang B. Long-term outcomes after different treatments for gastric cancer with synchronous liver metastasis: A PRISMA systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Jun 24;101(25):e29533. doi: 10.1097/MD.00000000000029533. PMID: 35758396; PMCID: PMC9276347.
162. Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, Ducourtieux M, Bedenne L, Fabre JM, Saint-Aubert B, Genève J, Lasser P, Rougier P. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol*. 2011 May 1;29(13):1715-21. doi: 10.1200/JCO.2010.33.0597. Epub 2011 Mar 28. PMID: 21444866.
163. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ, MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006 Jul 6;355(1):11-20. doi: 10.1056/NEJMoa055531. PMID: 16822992.
164. Miao ZF, Liu XY, Wang ZN, Zhao TT, Xu YY, Song YX, Huang JY, Xu H, Xu HM. Effect of neoadjuvant chemotherapy in patients with gastric cancer: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2018 Jan 31;18(1):118. doi: 10.1186/s12885-018-4027-0. PMID: 29385994; PMCID: PMC5793339.

165. Badgwell B, Blum M, Estrella J, Chiang YJ, Das P, Matamoros A, Fournier K, Mansfield P, Ajani J. Predictors of Survival in Patients with Resectable Gastric Cancer Treated with Preoperative Chemoradiation Therapy and Gastrectomy. *J Am Coll Surg*. 2015 Jul;221(1):83-90. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.04.004. Epub 2015 Apr 15. PMID: 26002780.
166. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, Richel DJ, Nieuwenhuijzen GA, Hospers GA, Bonenkamp JJ, Cuesta MA, Blaisse RJ, Busch OR, ten Kate FJ, Creemers GJ, Punt CJ, Plukker JT, Verheul HM, Spillenaar Bilgen EJ, van Dekken H, van der Sangen MJ, Rozema T, Biermann K, Beukema JC, Piet AH, van Rij CM, Reinders JG, Tilanus HW, van der Gaast A; CROSS Group. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med*. 2012 May 31;366(22):2074-84. doi: 10.1056/NEJMoa1112088. PMID: 22646630.
167. Ajani JA, Winter K, Okawara GS, Donohue JH, Pisters PW, Crane CH, Greskovich JF, Anne PR, Bradley JD, Willett C, Rich TA. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): quality of combined modality therapy and pathologic response. *J Clin Oncol*. 2006 Aug 20;24(24):3953-8. doi: 10.1200/JCO.2006.06.4840. PMID: 16921048.
168. Bang YJ, Kim YW, Yang HK, Chung HC, Park YK, Lee KH, Lee KW, Kim YH, Noh SI, Cho JY, Mok YJ, Kim YH, Ji J, Yeh TS, Button P, Sirzén F, Noh SH; CLASSIC trial investigators. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2012 Jan 28;379(9813):315-21. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61873-4. Epub 2012 Jan 7. PMID: 22226517.
169. Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, Kinoshita T, Furukawa H, Yamaguchi T, Nashimoto A, Fujii M, Nakajima T, Ohashi Y. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. *J Clin Oncol*. 2011 Nov 20;29(33):4387-93. doi: 10.1200/JCO.2011.36.5908. Epub 2011 Oct 17. PMID: 22010012.
170. Zhao L, Ling R, Chen J, Shi A, Chai C, Ma F, Zhao D, Chen Y. Clinical Outcomes of Proximal Gastrectomy versus Total Gastrectomy for Proximal Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Surg*. 2021;38(1):1-13. doi: 10.1159/000506104. Epub 2020 Nov 5. PMID: 33152740.