



T.C.

TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MİDE KANSERİ ERKEN TANISI VE İNTESTİNAL METAPLAZİ
TESPİTİNDE HEMOGRAM PARAMETRELERİNİN ÖNEMİ**

Dr. Feyyaz ONAYRILI

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TOKAT

2022



T.C.

TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MİDE KANSERİ ERKEN TANISI VE İNTESTİNAL METAPLAZİ
TESPİTİNDE HEMOGRAM PARAMETRELERİNİN ÖNEMİ**

Dr. Feyyaz ONAYRILI

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TOKAT

2022

ONAY SAYFASI

Gaziosmanpaşa Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında Araştırma Görevlisi Dr. Feyyaz ONAYRILI'nın 'Mide kanseri taramasında hemogram parametrelerinin önemi' başlıklı 20-KAEK-271 nolu tez konusu Gaziosmanpaşa Üniversitesi Etik Kurul Başkanlığınca görüşülmüş ve 30.12.2021 tarihli kararı ile uygun görülmüştür.



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her konuda yol gösteren, engin bilgi ve tecrübesi ile eğitimimde büyük katkısı olan, değerli hocam Prof. Dr. İbrahim Yıldırım'a;

Tezimin başlangıç aşamasından bitimine kadar çok büyük emek veren, her konuda yardımda bulunan, akademik gelişimimde büyük payı olan, bilimsel açıdan örnek aldığım değerli danışman hocam Doç. Dr. Ayşe Kefeli'ye;

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, eğitimimde katkısı olan değerli hocalarıma;

Birlikte çalışmış olmaktan mutlu olduğum tüm asistan doktor arkadaşlarıma;

Beni bugünlere getiren, kötü günde ve iyi günde yanımda olan, fedakar ve özverili canım annem Emine Onayrılı'ya ve babam Ender Onayrılı'ya;

Her alanda tecrübelerinden faydalandığım abim Yusuf Onayrılı'ya;

Çok sevdiğim, abisi olmaktan mutluluk duyduğum kız kardeşim Büşra Onayrılı'ya;

Hayat arkadaşım, zorlu süreçte bir kez bile olsa desteğini esirgemeyen, canım eşim Şeyma Onayrılı'ya;

Teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Mide kanseri (MK) dünyada sık görülen, kansere bağlı mortalitenin önde gelen nedenleri arasındadır. Mide kanserinde evre önemli bir prognostik faktör olup erken teşhis mortalitenin azaltılmasında çok önemlidir. Mide kanseri taramasında altın standart üst gastrointestinal sistem endoskopisidir. Erken endoskopik tarama yapılacak grubu belirlemek için birçok çalışma yapılmış ve yapılmaya devam etmektedir. Bu amaçla ucuz, pratik, kolay uygulanabilir hemogram parametreleri kullanılabilir. Kanser-inflamasyon ilişkisi temeline dayanarak kullanılan hemogram parametreleri, kanser için prediktör olabilir ve kanser şüphesi yüksek olarak belirlendiğinde erken endoskopi yapılabilir. Böylelikle kolaylıkla yüksek riskli grup belirlenerek endoskopi ile erken tanı sağlanabilir. Çalışmamızda MK, İntestinal Metaplazi (İM), sağlıklı kontrol (SK) grupları arasında, Hb (Hemogloblin), WBC (lökosit), PLT (Platelet), RDW (Eritrosit dağılım genişliği), MPV (Ortalama Platelet volümü), PDW (Platelet dağılım genişliği), NLR (Nötrofil lenfosit oranı), PLR (platelet lenfosit oranı), MLR'nin (Monosit lenfosit oranı) farklı olup olmadığı ve MK erken lezyon lezyonları ile MK'yi öngörmede ki değeri araştırıldı.

Çalışmaya Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi Dahiliye Ana Bilim Dalı Kliniği'ne 1 Haziran 2014 ile 15 Aralık 2021 tarihleri arasında ayaktan başvuran veya yatırılarak takip edilen hastalardan üst gastrointestinal sistem endoskopi ile alınan biyopsilerin histopatolojik sonucu MK, İM olarak raporlanan, herhangi bir nedenle endoskopi olup MK veya İM saptanmayan sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Retrospektif olarak çalışmaya dahil edilenlerin dosyaları taranarak yaş, cinsiyet, Hb, WBC, PLT, RDW, MPV, PDW, NLR, PLR, MLR düzeyleri kaydedildi. Bu değerler MK, İM ve SK grubu arasında karşılaştırıldı. Tüm gruplarda endoskopi oldukları tarihteki hemogram parametreleri dikkate alındı.

Çalışmaya 72 (%33) MK'li, 73 (%34) İM'li ve 72 (%33) SK olmak üzere 217 kişi dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilenlerde yaş ortalamaları sırasıyla, MK grubunda $60,47 \pm 10,55$, İM grubunda $57,47 \pm 10,30$, SK grubunda $55,08 \pm 12,25$ idi. Mide kanseri ve SK grubu arasında yaş açısından MK'de daha yüksek olmak üzere istatistiksel anlamlı farklılık vardı ($p:0,015$). Yaş açısından MK ile İM ve İM ile SK grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ($p:0,651$). Çalışmadaki hastaların %50'si (n:109) erkek, %50'si (n:108) kadındı. Mide kanseri, İM, SK gruplarının karşılaştırmasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p:0,843$). Mide kanseri, İM, SK grupları ikiye ayrılarak karşılaştırıldığında aynı anda hepsinde istatistiksel olarak anlamlı hemogram parametresi yoktu. Lökosit, MPV, PDW için ikili karşılaştırma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p değerleri sırasıyla 0,092/0,273/0,951). Eritrosit dağılım genişliği için MK ve SK grupları arasında MK'de, İM ve SK grupları arasında İM'de daha yüksek olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,001$). Hemogloblin, PLT, NLR, PLR, MLR için ise hem MK ile İM hem de MK ile SK grupları arasında MK'de daha yüksek olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p değerleri sırasıyla $<0,001$ / $<0,001$ / $<0,003$ / $<0,001$ / $<0,030$).

Sonuç olarak, Hb, PLT, RDW, NLR, PLR, MLR gibi hemogram parametreleri, MK taramasına altın standart olan endoskopinin daha erken ve doğru endikasyonla yapılmasını sağlayarak erken tanı için yardımcı olabilir. Eritrosit dağılım genişliği, öncü lezyon İM için

hekimi uyararak erken MK teşhisinde yardımcı olabilir. Fakat klinik kullanıma geçmesi için daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.



ABSTRACT

Gastric cancer (GC) is one of the most common causes of cancer-related mortality in the world. Stage is an important prognostic factor in gastric cancer, and early diagnosis is very important in reducing mortality. Upper gastrointestinal endoscopy is the gold standard for gastric cancer screening. Many studies have been done and continue to be done to determine the group to be screened early endoscopically. For this purpose, cheap, practical, easily applicable hemogram parameters can be used. Hemogram parameters used on the basis of cancer-inflammation relationship may be predictive for cancer and early endoscopy can be performed when cancer suspicion is high. Thus, early diagnosis can be achieved by endoscopy by easily identifying the high-risk group. In our study, among GC, Intestinal Metaplasia (IM), healthy control (HC) groups, Hb (Hemoglobin), WBC (leukocyte), PLT (Platelet), RDW (Erythrocyte distribution width), MPV (Mean Platelet volume), PDW (Platelet distribution width), NLR (Neutrophil lymphocyte ratio), PLR (platelet lymphocyte ratio), MLR (Monocyte lymphocyte ratio) and its value in predicting GC early lesion lesions and GC were investigated.

A total of 217 people were included in the study, including 72 (33%) GC, 73 (34%) IM, and 72 (33%) HC. The mean age of those included in the study was 60.47 ± 10.55 in the GC group, 57.47 ± 10.30 in the IM group, and 55.08 ± 12.25 in the HC group, respectively. There was a statistically significant difference between gastric cancer and HC groups in terms of age, with a higher difference in GC ($p:0.015$). There was no statistically significant difference between GC and IM and IM and HC groups in terms of age ($p:0.651$). 50% (n:109) of the patients in the study were male and 50% (n:108) were female. There was no statistically significant difference in terms of gender in the comparison of gastric cancer, IM and HC groups ($p:0.843$). When gastric cancer, IM and HC groups were compared in pairs, there was no statistically significant hemogram parameter in all of them at the same time. There was no statistically significant difference between the paired comparison groups for leukocytes, MPV, and PDW (p values 0.092/0.273/0.951, respectively). There was a statistically significant difference in erythrocyte distribution width, with a higher difference in GC between GC and HC groups, and higher in IM between IM and HC groups ($p<0.001$). For hemoglobin, PLT, NLR, PLR, and MLR, there was a statistically significant difference between GC and IM and GC and HC groups, with a higher difference in GC (p values $<0.001/<0.001/<0.003/<0.001/<0.030$, respectively).

The patients who applied to Tokat Gaziosmanpaşa University Health Research and Application Hospital, Department of Internal Medicine between 1 June 2014 and 15 December 2021 as outpatients or hospitalized patients were evaluated. The healthy control group, whose histopathological results were reported as GC, IM of biopsies taken by upper gastrointestinal endoscopy, and without GC or IM, who underwent endoscopy for any reason, were included. Age, gender, Hb, WBC, PLT, RDW, MPV, PDW, NLR, PLR, MLR levels were recorded by scanning the files of those included in the study retrospectively. These values were compared between GC, IM and HC groups. Hemogram parameters at the time of endoscopy were taken into account in all groups.

As a result, hemogram parameters such as Hb, PLT, RDW, NLR, PLR, MLR can help for early diagnosis by enabling endoscopy, which is the gold standard for GC screening, to be performed earlier and with accurate indication. Erythrocyte distribution width can help in the early diagnosis of GC by alerting the physician to the precursor lesion IM. However, larger studies are needed before it can be used in clinical practice.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	I
TEŞEKKÜR	II
ÖZET	III
ABSTRACT	V
İÇİNDEKİLER	1
KISALTMALAR	3
TABLolar DİZİNİ	6
ŞEKİLLER DİZİNİ	7
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	8
2. GENEL BİLGİLER	10
2.1. MİDE KANSERİ EPİDEMİYOLOJİSİ	10
2.2. MİDE KANSERİ ETYOLOJİSİ	11
2.2.1. <i>Premalign Lezyonlar</i>	12
2.2.1.1. Atrofik Gastrit	12
2.2.1.2. Gastrik İntestinal Metaplazi.....	12
2.2.1.3. Displazi.....	15
2.2.2. <i>Çevresel Risk Faktörleri</i>	15
2.2.2.1. <i>Helicobacter Pylori</i>	15
2.2.2.2. Diyet.....	16
2.2.2.3. Obezite	17
2.2.2.4. Sigara.....	17
2.2.2.5. Mesleki Maruziyet.....	17
2.2.2.6. Epstein-Barr Virüsü.....	17
2.2.2.7. Alkol.....	17
2.2.2.8. Sosyoekonomik Durum	17
2.2.2.9. Mide Operasyonu	18
2.2.2.10. Radyoterapi	18
2.2.2.11. Olası Koruyucu Faktörler	18
2.2.3. <i>Hasta ile İlgili Faktörler</i>	18
2.2.3.1. Ailesel Yatkınlık.....	18
2.2.3.1.1. Herediter Diffüz Tip Mide Kanseri	19
2.2.3.1.2. Mide Adenokarsinomu ve Mide Proksimal Polipozisi	19
2.2.3.1.3. Herediter İntestinal Tip Mide Kanseri.....	19
2.2.3.1.4. Diğer Kalıtsal Kanser Sendromları	20
2.2.3.2. Genetik Polimorfizm	20
2.2.3.3. Kan Grubu	20
2.2.3.4. Gastrik Ülser.....	20
2.2.3.5. Pernisiyöz Anemi	20
2.3. MİDE KANSERİNİN SINIFLANDIRILMASI VE MOLEKÜLER PATOGENEZ	21
2.3.1. <i>Anatomik Sınıflandırma ve Evreleme</i>	21
2.3.2. <i>Erken ve İlerlemiş Mide Kanseri Kavramı</i>	21
2.3.3. <i>Histolojik Sınıflandırma</i>	22
2.3.3.1. Dünya Sağlık Örgütü Sınıflandırması.....	22
2.3.3.2. Lauren'in İntestinal ve Diffüz (İnfiltratif) Tip Mide Kanseri Sınıflandırması	23
2.3.3.3. Özel Tip Mide Kanseri	23
2.3.3.4. Epstein Barr Virüsü İlişkili Mide Kanseri	23
2.3.3.5. Adenoskuamöz ve Skuamöz Hücreli Karsinom	24
2.3.3.6. Mikropapiller Karsinom	24
2.3.3.7. Fundik Gland Tipi Mide Adenokarsinomu.....	24
2.3.4. <i>Moleküler Alt Tipleme</i>	24
2.3.4.1. HER2 Aşırı Ekspresyonu.....	24

2.3.4.2.	PD-L1 Aşırı Ekspresyonu	25
2.4.	MİDE KANSERİNDE KLİNİK	25
2.4.1.	Belirti ve Semptomlar	25
2.4.2.	Paraneoplastik Belirtiler	26
2.5.	MİDE KANSERİ TARAMASI	26
2.5.1.	Çalışması Devam Eden Tetkikler	27
2.5.2.	Görüntüleme Yöntemleri	27
2.6.	MİDE KANSERİ TANISI	28
2.7.	EVRELEME.....	28
2.7.1.	Japon ve Tnm Evreleme Sistemleri	28
2.7.2.	Bilgisayarlı Tomografi ile Evreleme	33
2.7.3.	Seçilmiş Hastalarda Evreleme İçin Ek Tetkikler	34
2.7.3.1.	Endoskopik Ultrasonografi	34
2.7.3.2.	18-Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi	34
2.7.3.3.	Evreleme Laparoskopisi	35
2.7.3.4.	Serolojik Belirteçler.....	35
2.8.	MİDE KANSERİ TEDAVİSİ	35
2.8.1.	Klinik Evresi T2N0 veya Üstünde Olan Hastalar	37
2.8.1.1.	Neoadjuvan/Adjuvan Kemoterapi Karşılaştırma Çalışmaları	37
2.8.1.2.	Kemoterapi ve Hasta Seçimi	38
2.8.1.3.	Neoadjuvan Kemoradyoterapi	38
2.8.1.4.	Neoadjuvan Tedavi Yanıtı Kötü Olanların Postop Yönetimi	38
2.8.2.	Patolojik Evresi T3/4N0 veya Nodal Metastaz Pozitif Hastalar	38
2.8.2.1.	Adjuvan Kemoterapi	39
2.8.2.2.	Adjuvan Kemoradyoterapi	39
2.8.2.3.	Kemoradyoterapi Ajan Seçimi	39
2.8.2.4.	Adjuvan Tedavinin Zamanlaması	39
2.8.3.	Patolojik T2N0 Hastalık	40
2.8.4.	Lokal Olarak Çıkarılamayan Metastaz Yapmamış Hastalık	40
2.8.5.	HER2 Hedefli Tedavi	40
2.8.6.	Cerrahi Tedavi	40
2.8.6.1.	Total ve Parsiyel Gastrektomi	40
2.8.6.2.	Proksimal Tümörler İçin Total Gastrektomi ve Subtotal Proksimal Gastrektomi Karşılaştırması	41
2.8.6.3.	Lenf Nodu Diseksiyonu	41
2.8.6.4.	Laparotomik/Laparoskopik Gastrektomi	41
2.8.6.5.	Erken Evre Mide Kanseri İçin Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi	41
2.8.7.	Nüks, Remnant, Metastatik Mide Kanseri Yönetimi	42
2.8.7.1.	Lokal Nüks Mide Kanseri	42
2.8.7.2.	Remnant Mide Kanseri	42
2.8.7.3.	Metastatik Mide Karsinomu	43
2.8.7.3.1.	İzole Peritoneal Metastazlar	43
2.8.7.3.2.	Metastazektomi	43
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	43
4.	BULGULAR	44
5.	TARTIŞMA VE SONUÇ	52
6.	KAYNAKÇA	56

KISALTMALAR

DNA	: Deoksiribo nükleik asit
İM	: İntestinal Metaplazi
MK	: Mide kanseri
SK	: Sağlıklı kontrol
EUS	: Endoskopik Ultrasonografi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
PET-CT	: Pozitron Emisyon Tomografisi + Bilgisayarlı Tomografi
WBC	: White Blood Cell
Hb	: Hemoglobin
PLT	: Platelet
PDW	: Platelet dağılım genişliği
MPW	: Ortalama Platelet hacmi
RDW	: Eritrosit dağılım genişliği
NLR	: Nötrofil lenfosit oranı
PLR	: Platelet lenfosit oranı
MLR	: Monosit lenfosit oranı
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
<i>H. pylori</i>	: <i>Helikobakter pylori</i>
EGF	: Epidermal Growht Faktör
TGF	: Transforming Growht Faktör
GİM	:Gastrik İntestinal Metaplazi
H&E	:Hematoksilen ve eozin
NBİ	: Narrow band imaging (Dar bant görüntüleme)

NSAİD	: Non-steroid Anti-inflamatuar İlaçlar
COX-2	: Siklooksijenaz-2
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
IARC	: Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı
NMDA	: N-metil-D-aspartat
NO	: Nitrik oksit
EPİC	: Avrupa Prospektif Kanser ve Beslenme Araştırması
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
EBV	: Epstein-barr Virüsü
CDH-1	: Cadherin-1
APC	: Adenomatöz Polipozis Koli
FAP	: Familial Adenomatöz Polipozis
İL-1B	: İnterlökin-1 Beta
İFN-gama	: İnterferon-gama
MTHFR	: Metilenetetrahidrofolat redüktaz
İF	: İntrensek faktör
HER-2, C-ERBB2	: Human Epidermal Growth Faktör Reseptör 2
İHK	: İmmünohistokimyasal
FİSH	: Floresan İn Situ Hibridizasyon
PD-L1	: Programmed Death ligand 1
TFF-3	: Serum trefoil faktör 3
AJCC	: Amerikan Kanser Komitesi
UICC	: Uluslararası Kanser Savaş Örgütü
ÖGB	: Özefagogastrik bileşke

MRC	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NCCN	: Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı
ESMO	: Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği
AFP	: Alfa-feto protein
ECX	: Epirubicin + cisplatin + capecitabine
ECF	: Epirubicin+ cisplatin + fluorourasil
FLOT	: Lökovorin + oxaliplatin + docetaksel
FOLFOX	: Fluorourasil + lökovorin + oxaliplatin
CAPOX	: Capecitabine + oxaliplatin
RT	: Radyoterapi
KRT	: Kemoradyoterapi
SLN	: Sentinel lenf nodu
HİPEK	: Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi
SRC	: Sitoredüktif cerrahi
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Japon evreleme sistemi (283).....	29
Tablo 2. Japon evreleme sistemi evre grupları (283)	29
Tablo 3. TNM evreleme sistemi (284)	31
Tablo 4. TNM evre grupları (284)	32
Tablo 5. Eastern Cooperative Oncology Group performans skoru (311)	36
Tablo 6. Karnofsky performans skoru (311)	37
Tablo 7. Hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar parametreleri	45
Tablo 8. Hemogram parametrelerinin mide kanseri ve İntestinal Metaplazi grubu arasındaki cut-off değerleri	46
Tablo 9. Hemogram parametrelerinin mide kanseri ve sağlıklı kontrol grubu arasındaki cut-off değerleri	48
Tablo 10. Hemogram parametrelerinin İntestinal Metaplazi ve sağlıklı kontrol grubu arasındaki cut-off değerleri	50

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Mide kanserinin farklı coğrafi bölgelerde 100000 popülasyona göre insidansı (30) .	10
Şekil 2. Midenin bölümleri (45-47).....	11
Şekil 3. İlerlemiş mide kanseri Bormann sınıflandırması (208-211)	22
Şekil 4. Midenin bölgesel lenf nodları (284).....	33
Şekil 5. Hemogram parametrelerinin mide kanseri ve İntestinal Metaplazi grubu arasındaki ROC analizi eğrileri	47
Şekil 6. Hemogram parametrelerinin mide kanseri ve sağlıklı kontrol grubu arasındaki ROC analizi eğrileri	49
Şekil 7. Hemogram parametrelerinin İntestinal Metaplazi ve sağlıklı kontrol grubu arasındaki ROC analizi eğrileri	51



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kanser; hücrede ölümcül olmayan genetik bozukluk olup kontrolsüz hücre çoğalması olarak tanımlanır. Onkogenlerin aktifleşmesi, tümör süpressör genlerin inaktivasyonu, DNA tamir yeteneğinin bozulması, apoptozisin yapılamaması ve tümör hücresinin immün sistemden kendisini koruması gibi durumlar temel fizyopatolojiyi oluşturmaktadır. Bu patolojik sistemleri etkin hale getiren temel etkenler; kalıtsal, fiziksel, kimyasal ve biyolojik (bakteri, virüs) karsinojenlerdir (1,2). Mide kanseri; mide mukoza epitelinden kaynaklanıp, lümen içinde ve/veya intramural yayılım gösteren malign bir hastalıktır. Tümör yerleşim olarak; %30 antrum, %30 korpus, %30 fundus-kardiya ve %10 diffüz olarak lokalizasyon göstermektedir (2-4).

Mide kanseri, tüm maligniteler içinde 4. sıklıkta (kanserin %7,8) olup mortalitede ise 3. sıradadır (%9,7) (5). Erkeklerde kadınlardan sık olup pik yaşı 60'dır (2,6,7). Dünyada bazı coğrafik bölgelerde daha sık görülür (Japonya, Şili, Polonya, Rusya, Çin). Tanı konulduğunda genellikle %50'sinde uzak metastaz gerçekleşmiştir (8).

Mide kanseri etyolojisinde az pişmiş yiyecekler, yüksek nitrat içerikli yiyecekler, A ve C vitamin eksikliği, *Helicobacter Pylori* (*H. Pylori*), genetik (E-cadherin gen mutasyonu-Bonapart ailesi), A kan grubu, sigara ve obezite vardır. Yine pek çok çevresel faktör suçlanmaktadır; Japonya'da: konserve gıdalar, tuzlu soslar, tuzlu kurutulmuş balık, İrlanda'da: tütsülenmiş alabalık ve somon vb. Bunlar yüksek miktarda karsinojen benzopiren içerir. Mide kanserinde predispozan faktörler ise; displazi, adenomatöz polipler (>2 cm), pernisiyöz anemi ile birlikte atrofik gastrit, parsiyel gastrektomi (safra reflüsü ve bakteriyel kolonizasyon ile nitrozamin oluşur), İM ve Menetrier hastalığıdır (9,10). Malignite-İM ilişkisinde gastrit: nötrofillerin, makrofajların ve PLT'lerin aktivasyonuna yol açar. Uzun süreli inflamasyon, gastrit, atrofi, İM, displazi ve kanser evrelerini içeren Correa yolu adı verilen çok aşamalı histopatolojik değişikliklere yol açar (11).

Mide kanseri sinsi seyirli bir hastalık olup geç bulgu verir. Özgün bir semptomatoloji yoktur. Epigastriumda belli belirsiz bir rahatsızlık hissi, dolgunluk hissi en sık başlangıç belirtisidir. İnatçı dispepsi, iştahsızlık, disfaji, bulantı, kusma, yorgunluk, halsizlik hastalar tarafından tanımlanır. Melana, hematemez olabilir (okkült kanama daha sık görülür). Ayrıca; kanser belirti ve bulguları; anemi, kilo kaybı, ve karın ağrısı (%75-80), komplikasyona bağlı (perforasyon, obstrüksiyon, hemoraji) şikayetler, Trousseau Sendromu (tromboflebit), Akantozis Nigrikans (aksiller ve perine renk değişikliği), periferik nöropati şeklinde gözlenebilir. Metastaza ait belirti ve bulgular olarak dispne, Virchow Ganglionu (Troisier belirtisi), Blummer Rafi, Krukenberg Tümörü, Sister Mary Joseph Nodülü görülebilir.

Mide kanseri gastroskopi, EUS (Endoskopik Ultrasonografi) ve BT (Bilgisayarlı Tomografi) ile görüntülenir ve biyopsi alınarak kesin tanı konur. Patolojik kanser tanısı almış hastalarda tümör yayılımı ise PET-CT (Pozitron Emisyon Tomografisi ve Bilgisayarlı Tomografi) ile değerlendirilir (12). Endoskopinin yaygın olarak kullanılması ile dünyada ve ülkemizde de MK'ye erken tanı koyulması sıklığı artmaktadır. Japonya'da histokimyasal yöntemler ve optik kromoendoskopi kullanılarak her yıl yaklaşık olarak 10000 hastaya erken MK teşhisi konulmaktadır (13).

Mide kanserinde TNM [T (tümör), N (nod=lenf nodu) ve M (metastaz)] sınıflaması baz alınarak tedavi şekli belirlenir; Evre I: Erken evre MK (<2 cm, Treitz kasını aşmamıştır), Evre II, III: Lokal ileri evre MK ve Evre IV: Metastatik MK olarak tanımlanır (3,4,14).

Günümüzde MK'nin temel tedavisi cerrahidir. Bu da iki aşamadan oluşmaktadır; rezeksiyon ve rekonstrüksiyon. Bununla birlikte erken evre MK'de Endoskopik Mukozal Rezeksiyon (EMR) yapıp rekonstrüksiyona gerek kalmamaktadır (14,15). Ayrıca endoskopik Submukozal Diseksiyon (ESD) ile daha büyük tümörleri rezeke edilebilmektedir (16). Lokal ileri evre kanserde neoadjuvan ve adjuvan kemoradyoterapi (KRT) ve biyolojik tedavi ilave edilebilmektedir. Neoadjuvan tedavide temel amaç cerrahi olarak tümöral dokuyu rezektabl hale getirmektir (17-19). Cerrahide temel amaç R₀ (komplet tümör rezeksiyonu) elde edebilmektir. Rezektabl olmayan olgularda ağrı, obstrüksiyon, sarılık, hemoraji ve perforasyona yönelik palyatif tedaviler uygulanabilir. Cerrahide temel amaç en az 15 adet lenf bezi eksize etmek ve midenin uygun cerrahi sınırlarda rezeksiyonudur (D1, D2, D3 diseksiyon) (18-21).

Mide kanserinin erken tanısı, erken evre MK tanısının da olasılığını artıracaktır. Günümüz verileri eşliğinde kılavuzlar dispeptik yakınmaları olan tüm 45 yaş üstü hastaların MK yönünden endoskopi ile taranmasını önermektedir. Öte yandan yine veriler MK tanısının daha erken yaşlarda sıklığının arttığını göstermektedir. Kırk beş yaş altı alarm semptomu olan hastalar da endoskopi ile MK için taranır (22). Mide kanserinin erken tanısı yaşam kalitesinin artırılması ve yaşam süresinin uzatılması yönüyle çok kıymetlidir (23). Fakat hastalar genellikle ileri evrelerde semptomatik olduğundan tanı gecikir. Mide kanseri insidansının düşük olduğu bölgelerde non spesifik semptomları olan hastaların endoskopik olarak taranması maliyet etkin olmadığı gibi invaziv olması nedeniyle önerilmez. Alarm semptomu olsun ya da olmasın kimin öncelikli taranması gerektiği yönünde birtakım biyomarkerlar çalışılmıştır. Düşük maliyetli kan testleri ile hastalığın taranması makul bir seçenek olabilir (24). Bu amaçla çeşitli hemogram parametreleri ile ilgili çalışmalar yapılmış, bunlar tümör tanısı ve prognozu ile ilişkilendirilmiştir (25). Aktive PLT'lerin kanser gelişimi ve metastazındaki rolü ortaya konmuştur (26). Bir çalışmada, RDW, MPV, NLR ve PLR gibi bazı hematolojik parametreler tümör gelişimi, ilerlemesi ve hayatta kalma ile ilişkilendirilmiştir (27-29). Mide kanseri için hemogram parametrelerinin prediktif değerini yorumlamak amacıyla iyi düzenlenmiş yeterli sayıda hastayı içeren yeterli çalışma yoktur. Kolay ulaşılabilen, ucuz ve pratik olan tam kan sayımı ile elde edilebilecek bu verilerin erken tümör tayininde prediktif değere sahip olabileceği düşünülmektedir.

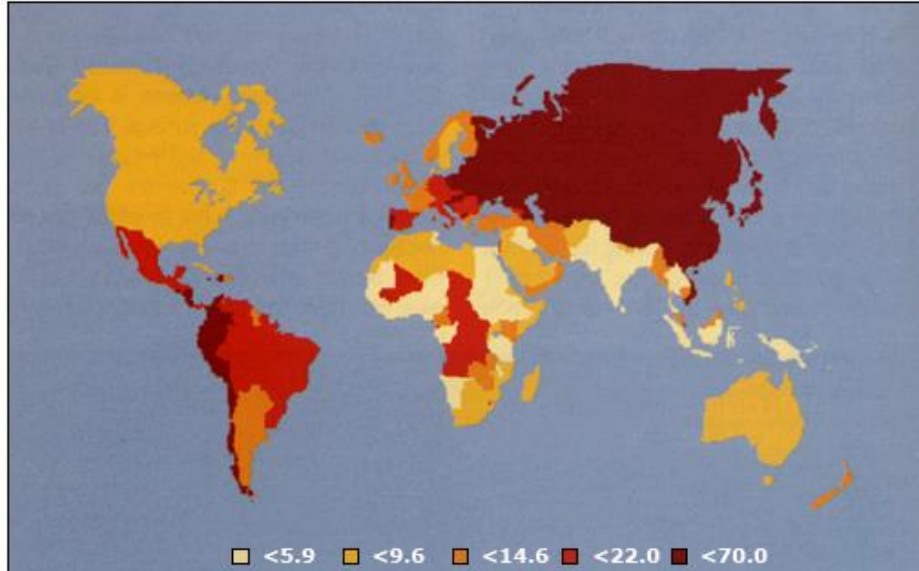
Bu çalışmanın amacı tam kan sayımı ile elde edilebilen WBC, Hb, PLT, RDW, MPV, PDW, NLR, PLR, MLR değerlerinin MK ve öncü lezyon İM tanısında prediktif değere sahip olup olmadığını belirlemektir. Çalışmada MK, İM ve SK grupları arasında yukarıda belirtilen hematolojik parametrelerde farklılık olup olmadığı araştırılmıştır. Mide kanserinin erken tanı ve tedavisiyle mortalite ve morbidite azaltılarak hem hasta sağlığı hem de sağlık harcamaları açısından katkı yapılması planlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mide Kanseri Epidemiyolojisi

Mide kanseri dünya üzerindeki en sık 4.kanserdir ve erkeklerde kadınlardan daha yaygındır (30). Mide kanserinin dünya çapında insidansı son yıllarda azalmaktadır (31-35). Mide kanseri mortalitesinde de sürekli bir düşüş olmaktadır. 1980 ile 2005 yılları arasında Avrupa'da ve dünyanın diğer bölgelerinde MK ölüm oranı üzerine yapılan bir araştırma, başlıca Avrupa ülkeleri için mide ölüm oranındaki yıllık yüzde değişikliği yüzde -3 ila -4 civarında göstermiştir (36). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) her yıl yaklaşık 22.220 hastaya teşhis konulmakta ve bunların 10.990'ında mortal seyir beklenmektedir (37). Küresel olarak, MK, kansere bağlı mortalitenin üçüncü nedeni ve enfeksiyonla ilişkili kanser mortalitesinin önde gelen nedenidir (37).

Mide kanseri insidansı farklı coğrafi bölgelere göre değişmektedir. Oranlar Doğu Asya, Doğu Avrupa ve Güney Amerika'da en yüksek iken, en düşük oranlar Kuzey Amerika ve Afrika'nın bazı bölgelerindedir (Şekil 1) (30). Mide kanserlerinin yüzde 70'inden fazlası az gelişmiş ülkelerde meydana gelmektedir (30).



Şekil 1. Mide kanserinin farklı coğrafi bölgelerde 100000 popülasyona göre insidansı (30)

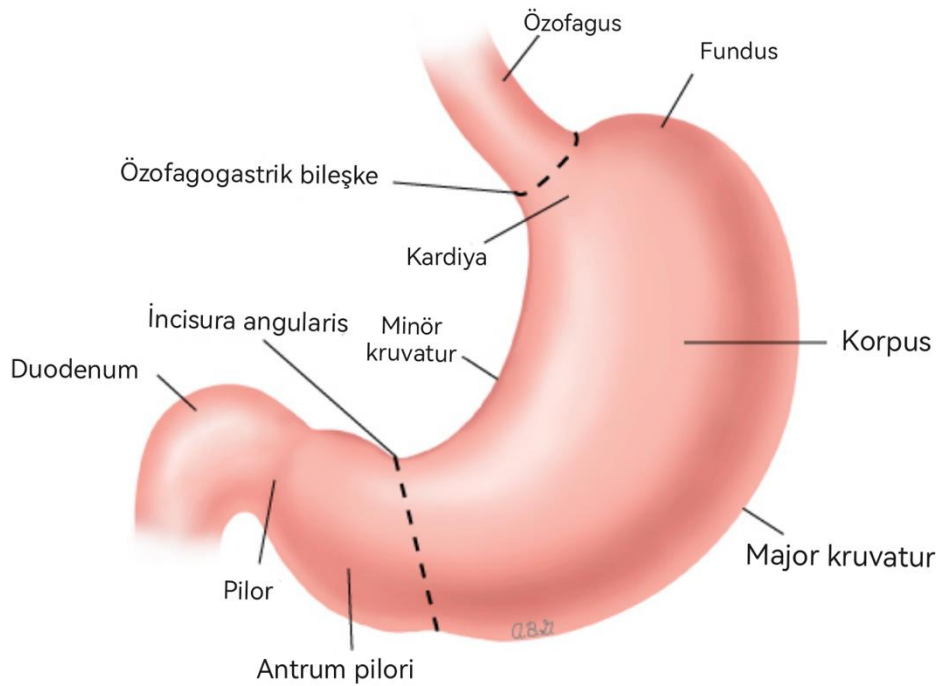
Aynı bölgedeki farklı coğrafi bölgeler arasında da görülme sıklığı açısından önemli farklılıklar vardır. Japonya'da, kuzeydoğu şehirlerinde MK mortalitesi ve insidansı daha yüksektir (38). İngiltere ve Galler'de, güney ve doğuda daha düşük seviyelerde iken kuzey ve batıda daha yüksek seviyelerde olup ülke genelindeki mortalite ve insidans oranlarına göre iki kat fark vardır (39). Çin'de MK insidansı ve mortalitesi eyaletten eyalete değişmektedir (genellikle kuzeyde çok yüksek, güneyde ise nispeten düşüktür) (40,41). Daha yüksek coğrafi enlemlerin daha yüksek MK riski ile ilişkili olduğu görülmektedir.

Göç ve MK insidans ilişkisi incelendiğindeyse ABD'deki Japon göçmenler üzerinde yapılan araştırmalarda genetik faktörlerden ziyade çevresel faktörlere erken maruz kalmanın mortalite ve insidans oranları üzerinde daha büyük bir etkiye sahip olduğunu doğrulanmıştır (42,43).

Lauren tarafından sınıflandırılan intestinal ve diffüz (infiltratif) MK tipleri arasında (44) epidemiyoloji, etiyoloji ve patogeneze açısından farklılıklar bulunmaktadır.

- İntestinal tip MK, erkeklerde ve ileri yaş gruplarında daha sık görülmektedir. Yüksek riskli bölgelerde daha yaygındır ve çevresel faktörlerle bağlantılıdır.
- Diffüz veya infiltratif tip, her iki cinsiyette de eşit sıklıkta görülür, daha genç yaş gruplarında daha sık görülür ve intestinal tipe göre daha kötü prognoza sahiptir.

Genel olarak MK insidansındaki düşüşe rağmen, mide kardiya kanseri insidansında patlayıcı bir artış olmuştur (Şekil 2) (45-47). Bu distal MK insidansındaki azalmaya bağlı olabilir. Bununla birlikte, kardiyadaki kanserin, MK'den farklı bir antite olduğu da öne sürülmüştür.



Şekil 2. Midenin bölümleri (45-47)

Proksimal MK, Barrett's ile ilişkili özofagus adenokarsinomu ile demografik ve patolojik açıdan benzer olup, erkeklerde görülme olasılığı daha yüksektir. Proksimal tümörler ayrıca, şiddetli bir gastrit, atrofi ve/veya İM ile ilişkili olmamaları bakımından distal tümörlerden farklıdır. Distal bölgelerden kaynaklanarlardan daha agresiftirler. Çevresel faktörler veya kimyasal karsinojenler (örneğin, sigara ve alkol), kardiya kanseriyle daha güçlü şekilde ilişkilendirilmiştir (48).

2.2. Mide Kanseri Etiyolojisi

Birçok risk faktörü tanımlanmış olmasına rağmen, *H. pylori* enfeksiyonu ve ailede MK öyküsü iki ana risk faktörüdür.

2.2.1. Premalign Lezyonlar

İntestinal tip MK için atrofik gastrit, İM ve displazi olmak üzere 3 premalign lezyon tanımlanmış iken diffüz tip MK için henüz tanımlanmış premalign lezyon yoktur.

2.2.1.1. Atrofik Gastrit

Atrofik gastrit, glandüler epitelin ilerleyici atrofisi sonucu paryetal ve esas hücrelerin kaybı ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Mide mukozasının normal ekzokrin bezlerinin kaybı, hipoklorhidriye (hidroklorik asitte bir azalma) ve bunun sonucunda mide pH'ında bir artışa neden olur. Midede anormal derecede yüksek bir pH, bazıları nitrat redüktaz içeren mikrobiyal kolonizasyona izin vererek genotoksik nitrojenizasyona sebebiyet verir. Ek olarak, normalde Epidermal Growth Faktörlerini (EGF) ve Transforming Growth Faktörlerini (TGF) salgılayan ve böylece midenin hasarlı dokuyu rejenerasyonuna yardımcı olan endokrin hücrelerinin kaybı vardır. Atrofik gastrit prevalansı yüksek olan popülasyonlarda MK prevalansı yüksektir ve bunun tersi de geçerlidir (49).

2.2.1.2. Gastrik İntestinal Metaplazi

Metaplazi, tamamen farklılaşmış bir hücre tipinden diğerine reversibl bir değişiklik, çevresel uyaranlara uyum sürecidir. Midede en sık görülen metaplazi şekli intestinal tiptir. *H. pylori* enfeksiyonu veya safra reflüsü sonucu oluşur veya radyasyon ile deneysel olarak indüklenebilir (50,51). İntestinal Metaplazi, MK insidansının daha yüksek olduğu ülkelerde daha sıktır (52) ve MK gelişiminden önce gelir (53).

İntestinal Metaplazi oksintik veya antral mukozadaki yüzey, foveolar ve glandüler epitelin intestinal epitel ile yer değiştirmesi olarak tanımlanır (54-56). Gastrik İntestinal Metaplazi (GİM), kronik gastrit, atrofik gastrit, İM, displazi ve adenokarsinomdan oluşan MK kaskadında yer alan premalign bir gastrik lezyondur (54,55,57).

İntestinal Metaplazi topografik olarak ikiye ayrılır. Sınırlı İM: antrum ve incisurayı içeren İM'dir. Yaygın İM: antrum, incisura angularise ek olarak korpusu da tutan İM'dir. İntestinal metaplazide de antrum her halükarda tutulduğundan sadece korpus tutulumunu bilmek bu ayrım için yeterlidir (58-61)

İntestinal Metaplazi histolojik alt tipleri:

- Hematoksilen ve eozin boyamalı (H&E boyaması) histolojiye göre:
 - Komplet İM, ince bağırsak tipi mukozanın varlığı ile tanımlanır.
 - İnkomplet İM, sitoplazmada değişken büyüklükte multipl düzensiz müsin damlacıkları ile kolonik tip epitelin varlığı ile tanımlanır.
- Müsin ekspresyonuna dayalı
 - İntestinal Metaplazi ayrıca müsin ekspresyonuna dayalı olarak da alt tiplere ayrılmıştır, ancak kullanımı esas olarak araştırma ortamlarıyla

sınırlıdır. İntestinal Metaplazide, nötr pH'a sahip orijinal mide m sinleri, sialik veya sülfatlanmış olabilen asit müsinler ile değiştirilir. İM, eksprese edilen müsin tiplerine ve morfolojiye göre aşağıdaki tiplere göre sınıflandırılır (62):

- Tip I (komplet) İM sadece sialom sinleri ifade eder.
- Tip II (inkomplet) İM, gastrik (nötr) müsinler ve bağırsak sialom sinlerinin bir karışımını ifade eder.
- Tip III (inkomplet) İM, s lfom sinleri ifade eder.

İntestinal Metaplazinin küresel prevalansına ilişkin tahminler, MK insidansındaki farklılıklar nedeniyle büyük ölçüde değişmektedir (63-66). İnsidansın yüksek olduğu bölgelerde İM prevalansı yüzde 19 ila 24 arasında değişmektedir (63). Amerika Birleşik Devletleri ve Kuzey Avrupa gibi düşük MK insidansı bölgelerinde İM prevalansı yaklaşık yüzde 5'tir (63). İntestinal Metaplazi prevalansı yaşla birlikte artar ve *H. pylori* prevalansının yüksek olduğu bölgelerde, erkeklerde ve halen sigara içenlerde daha yüksektir (64,67-69).

Metaplastik odaklar genellikle ilk olarak antrum-korpus bileşkesinde ve sıklıkla incisura angulariste ortaya çıkar. Süreç ilerledikçe odaklar genişler, birleşir, hem antrum hem de korpusta komşu mukozaya uzanır (35). Atrofik ve metaplastik glandlar orijinal bezlerin yerini aldıkça, normal mide salgıları azalır, bu da hipoklorhidriye, korpusun esas hücreleri tarafından üretilen düşük pepsinojen seviyelerine ve antral G hücreleri tarafından üretilen yüksek kan gastrin seviyelerine yol açar. Mide mukozasında görülen ilk metaplastik glandlar, fenotipik olarak ince bağırsağınkine benzer, fırça kenarlı eozinofilik enterositler, mukus üreten goblet hücrelerine dönüşür. Daha ileri evreler, glandların düzensiz goblet hücreleri ile d şeli olduğu kolonik mukozaya benzer fenotipik değişikliklerle karakterizedir.

İntestinal Metaplazi genel olarak spesifik semptomlara neden olmaz ve sıklıkla dispepsi için üst endoskopi yapılan hastalarda tesadüfen bulunur.

İntestinal Metaplazili hastaların MK için yüksek risk altında olduğu düşünülür, ancak Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa gibi MK insidansının düşük olduğu bölgelerde mutlak riskin düşük olduğu görülmektedir. Sınırlı sayıda  alışma İM'li hastalarda MK'ye ilerleme oranını değerlendirmiş ve küçük çalışmalardan elde edilen sonuçlar çeşitlilik göstermiş ve MK'nin nedenine bağlanmıştır (70-73). Mide kanseri riski, topografik ve histolojik olarak bakıldığında yaygın ve inkomplet İM için daha yüksektir. Bu iki tipte MK riski yüksek kabul edilir (73,74,75-79). Premalign lezyon olan İM'nin ilerlemesinde ırk ve etnik kökenin rol alabilmesi, yüksek riskli bölgelerden düşük insidanslı bölgelere göç eden popülasyonlarda MK riskinde kalıcı bir artışa bağlanabilir (80).

İntestinal Metaplazi teşhisi üst endoskopi ile şüphelenilen alandan veya tarama amaçlı alınan biyopsi materyalinin histopatolojik incelenmesi ile konur. İntestinal Metaplazi, düzensiz, pürüzlü bir yüzeye neden olan yamasal, pembe ve soluk mukoza alanları ile çevrili küçük gri-beyaz, hafif kabarık plaklar şeklinde görülmektedir. İntestinal Metaplaziyi tespit etmek için yüksek kaliteli endoskopi muayenesi gereklidir. Yüksek   z n rl kl  skoplarla üst endoskopi

yapılırken İM'den şüphelenildiğinde dar bant görüntüleme (NBI) ile gelişmiş görüntüleme teknikleri kullanılır. Dar bant görüntüleme, boya kullanmadan mukozal yüzeyin ince yapısının daha iyi incelenmesini sağlayan yüksek çözünürlüklü bir endoskopik tekniktir. Gastrik İntestinal Metaplazi tespitinde yüzey ve vasküler paternlerin görselleştirmesini iyileştirmek için NBI, büyütme endoskopisi ile birleştirilmelidir. Açık mavi tepe deseni ve/veya marjinal bulanık bant İM'yi düşündürür. Üst endoskopinin verimini artırabilecek diğer endoskopik önlemler arasında yeterli inceleme süresi (ektübasyona yedi dakika entübasyon), mukozal temizleme ve mukozal görselleştirme için hava üfleme yer alır (81-83). Midenin görsel muayenesine, fotoğraflı dokümantasyon (antrum, pilor, incisura, minör kurvatur, major kurvatur, fundus ve kardiya) ve mide biyopsi haritalaması eşlik etmelidir (84,85).

Ek olarak, gözlemciler arası değişkenlik genellikle endoskopik bulguların faydasını sınırlar (86). Histoloji ile karşılaştırıldığında, büyütme endoskopisi ile NBI, sırasıyla yüzde 89 ve yüzde 93'lük bir duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir (87-92).

Gastrik topografik biyopsi haritalaması: Mide biyopsisinde İM'nin tanısal bulguları, oksintik ve/veya antral mukozadaki yüzey, foveolar ve glandüler epitelin metaplastik epitel ile değiştirilmesini içerir. Bununla birlikte, metaplazinin tipini ve kapsamını belirlemek ve yönetimi yönlendirmek için gastrik topografik haritalama gereklidir (60,71,93). Gastrik topografik haritalama için, biyopsiler, bölge başına bir veya iki biyopsi ile en az beş biyopsi bölgesinden (hem antrum hem de korpusun kurvatur majör ve minör bölümleri ve incisura angularis kurvatur minör bölümü) elde edilir (58). Ek olarak, displazi ve erken evre MK'yi ekarte etmek için mukozanın düzensiz bölgelerinden hedefe yönelik biyopsiler alınmalıdır. Patoloji raporları, H&E boyama ile rutin olan İM alt tipleri hakkındaki yorumları içermelidir.

İntestinal Metaplazi teşhisinde biyobelirteçlerin rolü araştırılmıştır. Serum pepsinojen I ve pepsinojen I/II oranı, Asya ve Avrupa popülasyonlarında gastrik atrofi, İM, displazi ve adenokarsinom için bir tarama yöntemi olarak kapsamlı bir şekilde incelenmiştir fakat halen rutin kullanıma geçen bir biyobelirteç bulunmamaktadır (94-96).

H. pylori, MK için bilinen bir risk faktörüdür (71). *H. pylori* eradikasyonu, kronik non-atrofik gastritli ve multifokal atrofik gastritli birçok hastada histolojik değişiklikleri tersine çevirmektedir ancak İM'li hastalar için bu tam manasıyla geçerli değildir (97-100). Eradikasyon tedavisi İM'yi tersine çevirmese de MK'ye ilerlemeyi yavaşlatabilmektedir (98-101).

Seçilmiş hastalarda endoskopik sürveyans: Yüksek riskli İM'li bireylerde, gastrik biyopsi haritalamasını içeren sürveyans; üst endoskopi önerilir. Yüksek riskli İM grupları, aşağıdakilerden herhangi birine sahip hastaları içerir (80-81,102-103):

- Ailede birinci derece akrabada MK öyküsü
- İnkomplet GİM
- Yaygın veya korpus İM
- Amerika Birleşik Devletleri'ndeki ırksal/etnik azınlıklar (Afrikalı Amerikalılar, Hispanikler ve Asyalılar dahil)

- Yüksek insidanslı bölgelerden (örneğin, Doğu Asya, dağlık Latin Amerika) birinci nesil göçmenler

İnkomplet ve yaygın İM için bazı kılavuzlar yıllık endoskopi önerse de daha çok 3 yılda 1 endoskopi kontrolü önerilmektedir. Sınırlı, komplet İM'li ve MK için bir risk faktörü olan hastalarda (Örneğin, ailede birinci derece akrabada MK öyküsü [kalıtsal olmayan mide kanseri sendromu], kalıcı *H. pylori* gastrit, pernisiyöz anemi), MK için yine her üç yılda bir endoskopik sürveyans önerilmektedir. Mide kanseri için ek risk faktörleri olmayan sınırlı veya komplet İM'li hastalarda, rutin endoskopik sürveyansı destekleyen kanıtlar yoktur (81,102,104). Bununla birlikte, İM yönetimi, hekim–hasta karar verme süreci tarafından yönlendirilmelidir.

İntestinal Metaplazili hastalarda kemoprevensiyon ajanlarının kullanımını destekleyen kesin kanıt yoktur. Bazı çalışmalar aspirin, Non-steroid Anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİD) ve siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörlerinin MK riskini azaltmada ve selokoksib kullanımı ile İM'yi geriletmede yararını öne sürse de, randomize kontrollü çalışma yoktur (105-109). Ek olarak, antioksidan ile vitamin takviyesini değerlendiren çalışmalar, tutarsız sonuçlar vermiştir (110-114).

2.2.1.3. Displazi

Çin'de, MK'nin yüksek prevalanslı bir bölgesinde nüfusun yüzde 20'sinde displazi bulunmuştur (115). Displaziden MK'ye ilerleme oranları hafif, orta ve şiddetli displazi vakalarında sırasıyla yüzde 21, 33 ve 57'dir (116). Mide mukozasında yüksek dereceli displazi teşhisi konan hastaların çoğunda ya zaten MK vardır ya da yakında MK gelişecektir. Mide kanseri için gastrektomi yapılan spesmenlerin, %20 ila 40'ında ilişkili displazi vardır (116).

2.2.2. Çevresel Risk Faktörleri

Mide kanseri insidansının yüksek olduğu bölgelerden düşük olduğu bölgeler göç edenlerde MK gelişme riski azalır. Bu bulgular, MK etiyolojisinde çevresel faktörlerin önemli bir rolü olduğunu ve risk faktörlerine maruz kalmanın yaşamın erken dönemlerinde gerçekleştiğini kuvvetle düşündürmektedir (42,43).

2.2.2.1. *Helicobacter Pylori*

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) Uluslararası Kansere Araştırmaları Ajansı (IARC), *H. pylori*'yi grup 1 veya kesin karsinojen olarak sınıflandırmıştır (117). İntestinal tip MK'nin kronik gastritten kronik atrofik gastrite, İntestinal Metaplaziye, displaziye ve nihayetinde adenokarsinoma ilerleme şeklinde olduğu düşünülmektedir (54,55). Gastritin de en yaygın nedeni *H. pylori*'dir.

Dört kanıt kaynağı, *H. pylori* enfeksiyonu ile MK arasındaki ilişkiyi desteklemektedir: Mide kanseri ve *H. pylori* enfeksiyonunun prevalans oranlarını karşılaştıran epidemiyolojik çalışmalar, MK'li hastalarda *H. pylori* enfeksiyonunu değerlendiren kesitsel çalışmalar, *H. pylori* enfeksiyonunu ilişkilendiren ileriye dönük çalışmalar, MK ile *H. pylori* enfeksiyonu ve

H. pylori eradikasyonundan sonra MK insidansının önemli ölçüde azaldığını gösteren klinik deneyler (54,55).

Lenf nodu ya da lenfoid organlar dışında bir yerde lenfoma görülmesine ektranodal lenfoma denir. Maltoma ektranodal lenfomaların en sık görülen şeklidir. Özellikle mide de görülür. Buna sebep olan etkenler *H. pylori* ve t (11,18)'dir. Normalde ektranodal lenfomalar sıklıkla diffüz büyük B hücreli lenfomayken, Maltoma marjinal zon B hücreli lenfomadır. (117).

H. pylori enfeksiyonunun korpus mukozasında inflamasyonu tetikleyerek atrofi ve İntestinal Metaplaziye neden olduğu düşünülmektedir. *H. Pylori* enfeksiyonu, hem intestinal hem de diffüz tipler dahil olmak üzere, kardiya distalindeki adenokarsinom riskinde yaklaşık altı kat artış ile ilişkilendirilmiştir (117).

Mide kanseri olan birinci derece akrabalarda *H. pylori* enfeksiyonunun başarılı bir şekilde eradike edilmesi, kanser insidansının yüksek olduğu bölgelerde MK riskini önemli ölçüde azaltmaktadır (118).

2.2.2.2. Diyet

Vaka kontrol ve kohort araştırmalarından elde edilen önemli kanıtlar, yüksek miktarda tuz, tuzlu balık, tütülenmiş et ve geleneksel olarak salamura yöntemiyle korunmuş gıdaların alımıyla MK riskinin arttığını göstermektedir (119-124). Tuz ve *H. pylori*'nin potansiyel bir sinerjistik etkisi de tanımlanmıştır (123-126). Çünkü tuzlu gıda tüketimi, *H. pylori* ile kalıcı enfeksiyon olasılığını artırmaktadır (127,128). Son 50 yılda dünya çapında azalan MK insidansı, kısmen de olsa derin dorundurucuların yaygınlaşmasına bağlı tuzlama yöntemlerinin azalmasına bağlanabilir (129).

Nitrik oksit (NO) bileşikleri, sebze ve patates gibi gıdaların doğal bileşenleri olan ve bazı peynirler ile tütülenmiş etlerde gıda katkı maddesi olarak kullanılan nitratların tüketilmesinden sonra oluşur. Diyet nitratları oral bakteriler tarafından nitritlere indirgenirler ve midede emilir.

NO bileşiklerini MK ile ilişkilendiren kanıtlar:

- Özellikle yüksek pH'lı bir ortamda yüksek gastrik nitrit seviyeleri, ilerlemiş premalign gastrik lezyonlarla ilişkilendirilmiştir (130).
- Diyetle nitrit ve nitrosodimetilamin (NDMA) alımı ve NO bileşiklerinin endojen oluşumu ile ilişkili MK riski, Avrupa Kanseri ve Beslenmeye Yönelik Prospektif Araştırma (EPIC) çalışmasında araştırılmıştır (131). Nitrit/NDMA alımı ile MK riski arasında hiçbir ilişki bulunmazken, NO bileşiklerinin endojen üretimi, non-kardiya MK riski ile önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur.
- Kızarmış yiyecekler, işlenmiş et, balık ve alkol oranı yüksek (ve düşük sebze, meyve, süt ve A vitamini) diyetler, çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda MK riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (122,132,133). Non-kardiya MK riski, büyük, ileriye dönük bir beslenme araştırmasında, *H. pylori* pozitif bireyler arasında özellikle kırmızı ve işlenmiş et tüketimi ile artmıştır (132).

Bir meta-analizde, düşük folat seviyeleri ile MK riski arasında tutarsız bir ilişki bulunmuştur (134).

2.2.2.3. Obezite

Vücut ağırlığı arttıkça non-kardiya MK riski artmaktadır (135-137). 9492 MK vakasını tanımlayan kohort çalışmalarının bir meta-analizinde, aşırı kilolu ve obezlerde [VKİ (Vücut Kitle İndeksi) ≥ 25 kg/m² aşırı kilolu, ≥ 30 kg/m² obez olarak tanımlanır] MK riskinin arttığı görülmüştür (135). İlişkinin gücü, artan VKİ ile artmıştır.

2.2.2.4. Sigara

Sigara içenlerde MK riski yaklaşık 1,53 kat artmakta ve erkeklerde bu risk daha da artmaktadır (138). Toplam MK vakalarının yaklaşık yüzde 18'i sigaraya bağlıdır.

2.2.2.5. Mesleki Maruziyet

Kömür ve kalay madenciliği, metal işleme (özellikle demir ve çelik) ve kauçuk imalat sanayilerindeki işçilerde mesleksi maruziyetlere bağlı olarak MK riskinde artış olduğu düşünülmektedir (139-142).

2.2.2.6. Epstein-Barr Virüsü

Epstein-Barr virüsü (EBV), enfeksiyon ve birçok malignite (özellikle nazofaringeal karsinom) ile ilişkilidir. Epstein-Barr virüsü tümör süpresör genlerde DNA metilasyonuna neden olarak süpresyona sebep olur (143-148). Böylece virüs immün sistemden kaçarak latent halde kalabilmektedir (149). Bu mekanizmalar sonucunda dünya çapındaki MK'nin yüzde 5 ila 10'unun EBV ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (150-151).

EBV ile ilişkili MK, kardiyada ve erkeklerde daha sık görülmektedir. Daha düşük lenf nodu metastazı sıklığı nedeniyle daha iyi bir prognoza sahiptir (143,145,152-155).

2.2.2.7. Alkol

Alkol tüketimi ile MK arasında ilişki bulunamamıştır. Hatta günlük şarap alımının koruyucu olabileceği düşünülmektedir (156,157).

2.2.2.8. Sosyoekonomik Durum

Sosyoekonomik durumu düşük olan popülasyonlarda distal MK riski yaklaşık iki kat artar (158-161). Buna karşılık, proksimal MK daha yüksek sosyoekonomik sınıfla ilişkilidir (162).

2.2.2.9. Mide Operasyonu

Mide operasyonundan sonra ilk operasyonun nedenine, operasyon sonrası geçen süreye ve rekonstrüksiyon tipine bağlı olmak üzere MK riski artar (163-166).

Billroth II prosedürü (gastrojejunostomi), Billroth I prosedüründen (gastroduodenostomi) daha yüksek bir risk taşır (164,166-168). Artan riskin kesin nedeni bilinmemekle birlikte, alkali safra ve pankreas sekresyonlarının regürjitasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir (Billroth II prosedüründen sonra bir Billroth I prosedürüne kıyasla daha fazladır).

Risk ayrıca mide cerrahisi sonrası daha uzun takip süresi ile de artar (164,166-168).

2.2.2.10. Radyoterapi

Testis kanseri ve Hodgkin lenfoması için abdominal radyoterapi (RT) alanlarda MK riski artmaktadır (169-170).

2.2.2.11. Olası Koruyucu Faktörler

Meyve ve sebzelerin (özellikle meyve) tüketimi MK'ye karşı koruyucudur (94). Avrupa, Asya ve Kuzey Amerika'dan vaka kontrol çalışmaları ve bu tür çok sayıda çalışmanın birleştirilmiş analizinde meyve ve sebzelerin MK riskini yaklaşık yüzde 30 ila 40 oranında azalttığı gösterilmiştir (171-175). Sebze ve meyvelerin sağladığı koruma, büyük olasılıkla midede kanserojen NO bileşiklerinin oluşumunu azalttığı düşünülen C vitamini içeriğiyle ilgilidir. Pişmiş sebzeler, pişmemiş sebzelerle aynı koruyucu etkiyi göstermez (176).

Lifli diyet MK riskini azaltmaktadır (177). Özellikle tahıl lifinin diffüz tip MK için güçlü bir koruyucu rolü vardır (178).

Non-steroid Anti-inflamatuvar ilaçların düzenli kullanımı, distal MK riskini azaltmaktadır [87,88]. Koruyucu etki en çok *H. pylori* enfeksiyonu öyküsü olan hastalar için geçerlidir (179).

Mide kanseri insidans oranları, dünya çapında hem yüksek hem de düşük riskli bölgelerde kadınlarda erkeklere göre sürekli olarak daha düşüktür. Bunun sebebinin MK için reproduktif hormonlarının koruyucu rolü olabileceği hipotezi düşünülmektedir (180-183).

2.2.3. Hasta ile İlgili Faktörler

2.2.3.1. Ailesel Yatkınlık

Çoğu MK sporadik olmasına rağmen, vakaların yaklaşık yüzde 10'unda ailesel yatkınlık vardır (184).

2.2.3.1.1. Herediter Diffüz Tip Mide Kanseri

Geç bulgu veren ve kötü prognoz ile karakterize oldukça invaziv bir tümör olan diffüz tip MK'nin kalıtsal şeklidir. Hücre yüzey proteini E-cadherin'i kodlayan cadherin 1 (CDH1) tümör süpresör genindeki mutasyon sonucunda E-cadherin'in ekspresyonunda kayıp patofizyolojisinde gelişir. Otozomal dominant olarak kalıtılır. Cadherin 1 mutasyon taşıyıcılarında 80 yaşına kadar MK için kümülatif risk erkeklerde yüzde 70'e ve kadınlarda yüzde 56'ya kadardır (185). Etkilenen hastalara genellikle erken yaşta (ortalama 38 yaş) MK teşhisi konur (185).

Yüksek oranda penetran diffüz tip MK'li ailelerde patojenetik CDH1 mutasyonunun asemptomatik taşıyıcılığında MK riski, profilaktik gastrektomiye gerektirecek kadar yüksektir. Genellikle 20 ila 30 yaş arasında cerrahi önerilir (185). Etkilenen bu ailelerdeki kadınlar da ağırlıklı olarak lobüler meme kanseri riski altındadır. Mutasyon taşıyıcıları için 80 yaşına kadar meme kanseri kümülatif riski yaklaşık yüzde 42'dir ve MK'lere benzer şekilde, artan göreceli risk erken başlar (30 yaşından önce) (185). Genetik danışmanlık ve CDH1 mutasyonları için sevk yapılması gereken durumlar (185,186):

- Ailede herhangi bir yaşta en az bir diffüz tip MK olan iki MK öyküsü
- Aile öyküsünden bağımsız olarak <40 yaşında teşhis edilen diffüz tip MK
- Kişisel veya ailede diffüz tip MK ve lobüler meme kanseri öyküsü, en az birinin <50 yaşında teşhis edilmesi

Ek olarak, testin düşünülebileceği aileler şunları içerir:

- 50 yaş altı iki veya daha fazla lobüler meme kanseri vakasının iki taraflı lobüler meme kanseri veya aile öyküsü ile olması (birinci veya ikinci derece akraba)
- Diffüz tip MK olan bir hastada kişisel veya aile öyküsünde (birinci veya ikinci derece akraba) yarı dudak/damak olması
- Mide biyopsisinde taşlı yüzük hücreleri olması

2.2.3.1.2. Mide Adenokarsinomu ve Mide Proksimal Polipozisi

İlk olarak 2012 yılında tanımlanmıştır ve proksimal mide ile sınırlı fundik gland polipozisinin (displastik lezyonlar, intestinal tip MK veya her ikisi dahil) otozomal dominant geçişi ile karakterizedir. Adenomatöz polipozis koli (APC) geninin ekson 1B'sinde kalıtsal nokta mutasyonlarının bulunması, bunun famiyal adenomatöz polipozisin (FAP) bir varyantı olduğunu ortaya koymaktadır (187).

2.2.3.1.3. Herediter İntestinal Tip Mide Kanseri

Bu tür birçok ailede otozomal dominant kalıtılmakta olup genetik nedeni bilinmemektedir (188-189).

2.2.3.1.4. Diğer Kalıtsal Kansere Sendromları

Mide kanseri, Lynch sendromu (kalıtsal non-polipozis kolorektal kanser), FAP, Li-Fraumeni sendromu, Peutz-Jeghers sendromu, juvenil polipozis, kalıtsal meme ve over kanseri dahil olmak üzere bazı diğer kalıtsal kanser sendromlarıyla ilişkili olarak da tanımlanmıştır. Ancak bunların hepsi MK'nin oldukça nadir nedenleridir.

2.2.3.2. Genetik Polimorfizm

İnterlökin 1 beta (*IL-1B*) geni, proinflatuar ve bilinen en güçlü asit inhibitörü olduğundan, konakçıda *H. pylori* enfeksiyonunun klinik sonucunu etkileyebilecek en önemli gendir. *H. pylori* virölans faktörlerinin (*vacAs1*, *vacAm1* ve *cagA* pozitif) etkisini artırarak MK riskini artırmaktadır (190).

İnterferon gama (İFN-gama) geni ile yüksek *H. pylori* antikor konsantrasyonları arasında yakın bir ilişki vardır (191). Bu da *H. pylori* enfeksiyonunun daha az patojenik olmasını sağlayarak MK riskini azaltmaktadır (191).

Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) polimorfizmi, özellikle Doğu Asyada MK ile ilişkilendirilmiştir (192).

2.2.3.3. Kan Grubu

A kan grubu bireylerde MK riski, grup O, B veya AB'ye kıyasla yaklaşık yüzde 20 daha fazladır (193-195). A kan grubu özellikle intestinal tip MK ile ilişkilidir (196).

2.2.3.4. Gastrik Ülser

Mide kanseri riski mide ülserinde duodenal ülserden yüksektir (197).

2.2.3.5. Pernisiyöz Anemi

Pernisiyöz anemi, intrinsik faktör (İF), gastrik paryetal hücreleri hidrojen-potasyum ATPaz'ı veya her ikisini hedef alarak B12 vitamini emilimini engelleyen otoantikörlerin neden olduğu B12 vitamini eksikliğini ifade eder. İntestinal tip MK riskini artırmaktadır (198-202). Pernisiyöz anemi ayrıca, paryetal hücre kaybından kaynaklanan uzun süreli aklorhidriye, kompensatuar hipergastrinemi ve argirofilik hücre hiperplazisine bağlı olarak artan gastrik nöroendokrin tümör riski ile de ilişkilidir (203).

2.3. Mide Kanserinin Sınıflandırılması ve Moleküler Patogenez

2.3.1. Anatmik Sınıflandırma ve Evreleme

Evreleme olarak TNM sistemi kullanılır (204). T: tümör deriniği, N: lenf nodu metastazı, M: uzak organ metastazını temsil eder. Klinik ve patolojik evreleme hastalığın yönetiminde çok değerlidir.

Evrelemenin anlaşılabilmesi için MK yayılım şekilleri bilinmelidir. Mide kanseri direk, peritoneal, hematojen ve lenfatik yol ile yayılabilir:

Direk yayılım: Tümörler vertikal olarak mide duvarı boyunca, horizontal olarak ise proksimalde özofagusa, distalde duodenuma doğru yayılım gösterebilirler. Genellikle diffüz tip tümörler duodenuma invazyon gösterirler. Mide kanseri direkt olarak pankreas, dalak hilusu, transvers kolon, karaciğer hilusu, omentum ve karın duvarına yayılım gösterebilir (205).

Peritoneal yayılım: Serozaya invaze tümörler peritoneal yayılım gösterebilirler. Diffüz tip kanserlerde periton yayılımı, intestinal tip'e oranla daha siktir. Peritoneal yayılım; asit, omental implant, bilateral over tutulumu (Krukenberg tümörü) şeklinde karşımıza çıkabilir (205).

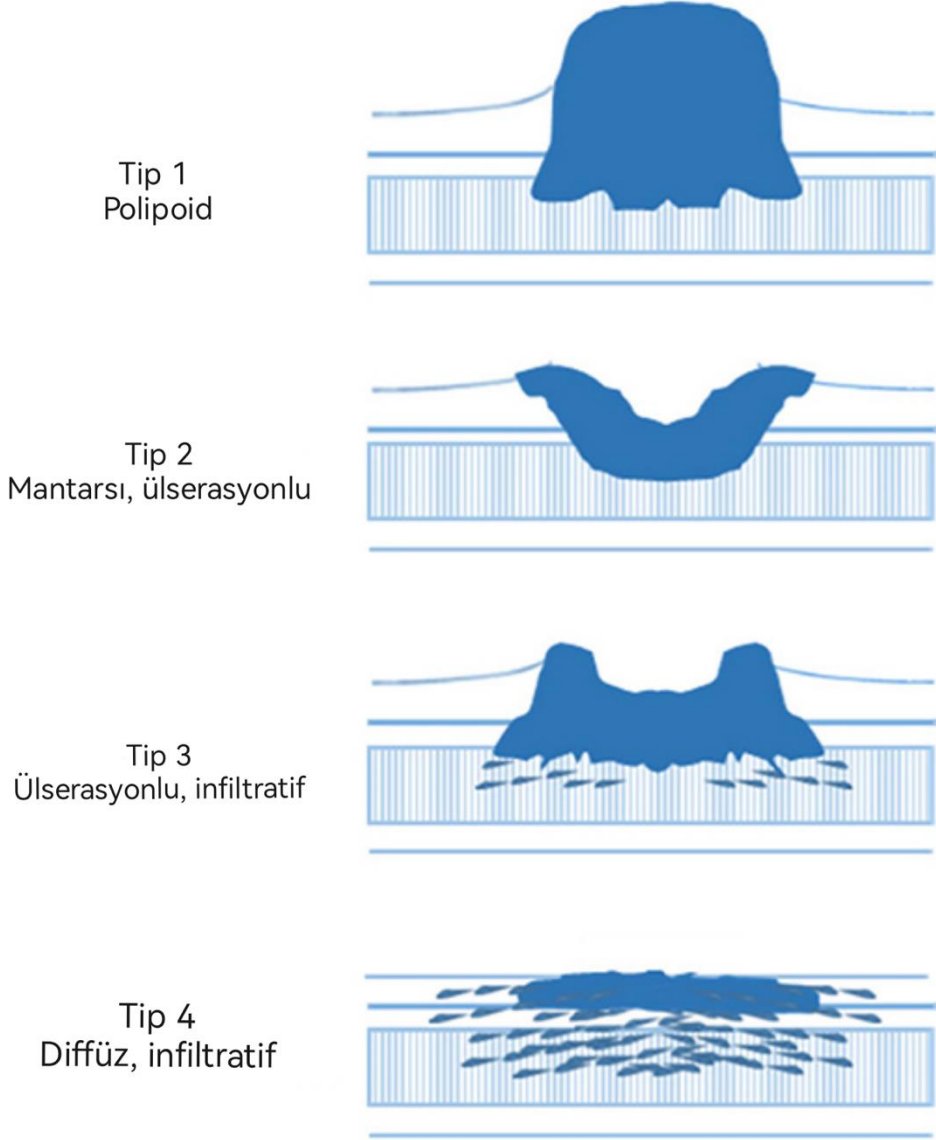
Hematojen yayılım: Portal ven invazyonudur ve en sık etkilenen organ karaciğerdir, bunu akciğer ve ardından periton takip eder. İntestinal tip karsinomlar diffüz tipe oranla daha sık hematojen yolla yayılır. Hematojen yol ile kemik, adrenal bez, over, deri ve uterusu da metastaz olabilir.

Lenfatik yayılım: Önce perigastrik daha sonra paraaortik lenf nodlarına metastaz olur. Lenfatik ve vasküler invazyon MK'de kötü prognoz göstergesidir. Lenf nodu metastatik hastalık insidansı, tümör invazyon derinliği ile artar (206).

2.3.2. Erken ve İlerlemiş Mide Kanseri Kavramı

Erken MK eski bir kavram olup 1962'de Japonya'da ortaya çıkmıştır; O zamanlar cerrahi ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilen bir neoplazm olarak tanımlanmıştır. Şimdi daha spesifik olarak, lenf nodu metastazından bağımsız olarak mukoza veya submukoza ile sınırlı bir adenokarsinom olarak tanımlanmaktadır (T1, herhangi bir N). Bu kanserler, MK'nin daha ileri evrelerinden önemli ölçüde daha iyi bir prognoza (yaklaşık yüzde 90 beş yıllık sağkalım oranına) sahiptir (207). Güncel literatürde, Evre 1 erken, evre 2-3 lokal ileri, evre 4 ileri (metastatik) evre MK olarak adlandırılmaktadır.

İlerlemiş MK çeşitli kaba görünümmler gösterebilir. Bormann'ın sınıflandırması MK'yi dört farklı morfolojik tipe ayırır: polipoid (tip 1), mantarsı (tip 2), ülserasyonlu (tip 3) ve diffüz infiltratif (tip 4) (Şekil 3) (208-211).



Şekil 3. İlerlemiş mide kanseri Borrmann sınıflandırması (208-211)

2.3.3. Histolojik Sınıflandırma

Mide kanserinin histolojik sınıflandırması, mimarideki ve/veya diferansiyasyondaki intratümöral varyasyonlar nedeniyle zordur ve yıllar içinde birkaç histolojik sınıflandırma önerilmiştir.

2.3.3.1. Dünya Sağlık Örgütü Sınıflandırması

Histogenezi ve diferansiyasyon derecesini dikkate almayan 2019 DSÖ sınıflandırması, birkaç ana malign epitelyal tümör tipini (tübüler, papiller, zayıf kohezyonlu taşlı yüzük fenotipi, zayıf kohezyonlu diğer hücre tipleri, müsinöz) tanımlamıştır. (212).

2.3.3.2. Lauren'in İntestinal ve Diffüz (İnfiltratif) Tip Mide Kanseri Sınıflandırması

Dünya Sağlık Örgütü sınıflandırmasında intestinal ve diffüz tip MK bulunmamaktadır. (212). Lauren tarafından 1965'te yayınlanan makaleden bu yana, MK'leri tarihsel olarak iki farklı histomorfolojik alt tipe ayrılmıştır: intestinal (yani, gland oluşturan) ve diffüz (diskohezif hücrelerden oluşan, infiltratif), bunlar belirgin bir morfolojik görünüme, epidemiyolojiye, patogeneze sahiptir (213-215):

- İntestinal tümörlerde, tümör hücreleri birbirine yapışır ve gastrointestinal sistemin başka bir yerinde ortaya çıkan adenokarsinomlara benzer şekilde tübüler veya glandüler oluşumlar halinde düzenlenme eğilimindedir. İntestinal tip erkeklerde ve ileri yaş gruplarında daha sık görülür ve daha iyi prognoza sahiptir.
- Buna karşılık, zayıf kohezyonlu karsinomlarda adezyon moleküllerinin eksikliği, tek tek tümör hücrelerinin gland oluşumu olmadan komşu dokuları invaze etmesine neden olur. Taşlı yüzük hücreli karsinomlar da dahil olmak üzere zayıf kohezif karsinomlar, Lauren sınıflandırmasının diffüz tipine karşılık gelir. Çevre dokuları invaze eden ve gland oluşturmayan tümör hücrelerinden oluşurlar. Bu alt tip, taşlı yüzük hücreleri gibi neoplastik hücreleri, ayrıca histiyositleri, lenfositleri ve eozinofilik sitoplazmaya sahip çeşitli hücre tiplerini içermektedir. Klasik taşlı yüzük hücreleri de dahil olmak üzere bu hücre tiplerinin karışımı da yaygın olarak görülmektedir. İnfiltratif tip her iki cinsiyette eşit oranda görülür ve genç bireylerde daha siktir. Ayrıca daha kötü prognozludur (216-217).

Diffüz karsinomlardaki ana karsinojenik olay, hücreler arası bağlantıları oluşturmak ve epitel dokularının organizasyonunu sürdürmek için önemli bir hücre yüzey proteini olan E-cadherin ekspresyonunun kaybıdır (218). E-cadherin ekspresyonunun kaybı, kusurlu hücreler arası adezyonlara yol açar. Herediter diffüz tip MK ile lobüler meme kanseri de CDH1 mutasyonları nedeniyle oluşabilmektedir (185).

Ayrıca sporadik diffüz karsinomlarda da CDH1 mutasyonları bulunabilmektedir. Bu somatik mutasyonlar, sporadik diffüz tip mide kanserlerinin yüzde 40 ila 83'ünde tanımlanmıştır (219-222).

İntestinal tip mide kanserlerinin altında yatan moleküler temel net değildir. Bununla birlikte, genellikle *H. pylori* enfeksiyonu zemininde başlatılan çok aşamalı bir ilerlemeyle olduğu düşünülmektedir. Aynı şekilde diskohezif tip MK'de *H. pylori* enfeksiyonu tarafından indüklenebilmektedir fakat intestinal tipte *H. Pylori* enfeksiyonu nedenli preneoplastik evreler daha iyi tanımlanmıştır (117).

2.3.3.3. Özel Tip Mide Kanseri

Spesifik etyopatogenez veya moleküler değişikliklerle ilgilidir.

2.3.3.4. Epstein Barr Virüsü İlişkili Mide Kanseri

EBV enfeksiyonuna bağlı MK sıklığı yüzde 2 ila 20 arasında değişmektedir ve dünya çapında ortalama yaklaşık yüzde 10'dur (223-225). Lenfoid stromalı MK ve lenfoepitelyoma

benzeri karsinom olmak üzere iki tiptir. Lenfoid stromalı MK ana varyanttır ve ağırlıklı olarak proksimal midede (226-227) ve önceden parsiyel gastrektomi geçirmiş hastaların anastomoz hattında oluşur (228). Hastalar geleneksel karsinoma kıyasla daha gençtir ve erkekler daha sık etkilenir (226,229-231).

2.3.3.5. Adenoskuamöz ve Skuamöz Hücreli Karsinom

Adenoskuamöz karsinomda, neoplastik skuamöz bileşen, glandüler komponente ek olarak tümör hacminin en az yüzde 25'ini oluşturur (232). Metastazlar genellikle hem glandüler hem de skuamöz bileşenler içerir (233).

Midenin saf skuamöz hücreli karsinomları genellikle geç bir aşamada teşhis edilir, nadirdir ve kötü prognoza sahiptir (234).

2.3.3.6. Mikropapiller Karsinom

Çoğu vaka klasik tübüler veya papiller adenokarsinomlarla ilişkili olup nadir görülür. Mikropapiller komponent oranı %5-80 arasında değişir (235). Mikropapiller karsinom agresif bir alt tiptir, tanı anında yüksek nodal metastaz insidansı (235-237) ve diğer MK'lerden daha kötü sağkalım oranlarına (235,238) sahiptir.

2.3.3.7. Fundik Gland Tipi Mide Adenokarsinomu

Esas hücrelerin baskın olduğu nadir bir tiptir (239). Lenfatik veya venöz invazyon son derece nadirdir (240,241).

2.3.4. Moleküler Alt Tipleme

Yüksek verimli genomik teknolojilerdeki ilerlemeler, MK patobiyojisinin altında yatan genomik, epigenomik, transkriptomik ve proteomik değişikliklerin anlaşılmasında hızlı ilerlemelere yol açmıştır. Her MK vakasının (hipermutasyona uğramış vakalar hariç) 50 ila 70 isimsiz mutasyona sahip olduğunu bilinmektedir (242). Örneğin, TP53, vakaların yaklaşık yüzde 50'sinde tespit edilen, MK'de en sık mutasyona uğramış gendir (243-26). Ancak MK'nin moleküler karakterizasyonu ile prognostik olarak ilgili birçok gen tanımlanmış olsa da, birkaç istisna dışında moleküler olarak hedeflenen tedaviyi yönlendirmek için hala yetersizdirler. Bu istisnalar Human Epidermal Growth Faktör Reseptörü 2 (HER2, c-ERB2) ve programlanmış ölüm protein ligandı 1 (PD-L1) /dMMR'nin aşırı ekspresyonu veya her ikisidir.

2.3.4.1. HER2 Aşırı Ekspresyonu

Mide adenokarsinomlarının yaklaşık yüzde 10 ila 20'si, Epidermal Growth Faktör Reseptör (EGFR) ailesinin bir üyesi olan HER2'nin aşırı ekspresyonu ile sonuçlanan HER2 gen amplifikasyonuna sahiptir. Bu gen amplifikasyonları, MK'ye kıyasla ÖGB'deki adenokarsinomlarda ve diffüz alt tipe kıyasla Lauren intestinal alt tipinde daha yaygındır (247). Endoskopik biyopsi, metastatik odak veya rezeksiyon materyalinden HER2 bakılabilmektedir. Endoskopi ile en az 5 optimal tümör biyopsi numunesi almak HER2 doğrululuğunu maksimuma çıkarmaktadır (248-249). Alınan örnekler İmmünohistokimyasal (İHK) boyama yöntemiyle incelenir: 0 ve +1: negatif, +2: şüpheli, +3: pozitif HER2 anlamına gelmektedir. İmmünohistokimyasal olarak +2 saptanan HER2 için Floresan İn Situ Hibridizasyon (FISH) istenir ve negatif/pozitif bir sonuç elde edilir (250).

Adjuvan meme, metastatik meme ve metastatik MK'de HER2 pozitif gelirse, HER2 aşırı ekspresyonunun bloke eden rekombinant monoklonal antikor olan trastuzumab kullanılmaktadır (247).

2.3.4.2. PD-L1 Aşırı Ekspresyonu

Programlanmış hücre ölüm 1 (PD-1) aktive edilmiş proteini T hücreleri tarafından eksprese edilen önemli bir immün sistem kontrol noktası reseptörüdür (251-252). Tümör hücrelerinde aşırı eksprese edilen PD-L1 ve PD-L2 ligandları PD-1 reseptörüne bağlanır ve tümör immün sistemden saklanır. Tümörler, immün sistemden kaçmak için PD-1, PDL-1 yolunu kullanır.

Programlanmış hücre ölüm 1 antikoru Pembroluzimab ve PDL-1 antikoru Nivolumab (immünoterapi) metastatik MK tedavisinde kullanılabilmektedir (253-255).

2.4. Mide Kanserinde Klinik

Mide kanserli hastaların çoğu semptomatik ve tanı anında metastatiktir. Tıptaki gelişmelere rağmen, yaklaşık yüzde 50'sinde, başvuru anında bölgesel sınırların dışına uzanan tümör vardır ve lokal ileri evre hastalarda bile sadece yarısı, küratif rezeksiyona tabi tutulabilmektedir. Cerrahi olarak tedavi edilebilen erken evre mide kanserleri genellikle asemptomatiktir ve tarama programlarının dışında nadiren tespit edilir. Bu da MK'nin erken teşhisinin ne kadar önemli olduğunu açıkça göstermektedir. Fakat Japonya, Kore, Venezuela ve Şili gibi insidansı çok yüksek olan ülkeler dışında tarama yaygın olarak yapılmamaktadır.

2.4.1. Belirti ve Semptomlar

Kilo kaybı ve persistan karın ağrısı, ilk tanıda en sık görülen semptomlardır (256). Mide kanserli hastaların yaklaşık yüzde 25'inde peptik ülser öyküsü olduğundan buna yönelik belirtiler de görülebilir.

Kilo kaybı genellikle artan katabolizmadan ziyade yetersiz kalori alımından kaynaklanır ve anoreksiya, bulantı, karın ağrısı, erken doyma ve/veya disfajiye bağlanabilir.

Karın ağrısı, mevcut olduğunda, hastalığın erken döneminde epigastrik ve hafif olma eğilimindedir, ancak hastalık ilerledikçe daha şiddetli ve persistandır.

Disfaji, yiyecekleri yutarken zorlanma, mide proksimalinde veya ÖGB kanseri olanlarda yaygın bir başvuru semptomudur. Gastroözofageal bileşke yakınında malign obstrüksiyon sonucu psödoakalazya sendromu ortaya çıkabilir (257).

Bulantı veya erken doyma, tümör kütesinden kaynaklanabilir. Linitis plastica adı verilen infiltratif tip MK'nin agresif formunda siktir.

Okkült gastrointestinal kanamaya bağlı demir eksikliği anemisi görülebilir. Melena veya hematemez vakaların yüzde 20'sinden daha azında görülür. Abdominal kitlenin varlığı nadir olup genellikle uzun süreli, ileri evre hastalığı gösterir (256).

Hastalar ayrıca uzak metastatik hastalığın belirti ve semptomlarıyla da başvurabilirler. Metastatik hastalığın en yaygın bölgeleri karaciğer, peritoneal yüzeyler ve bölgesel olmayan uzak lenf nodlarıdır. Daha az sıklıkta, over, merkezi sinir sistemi (beyin veya

leptomeninks), kemik, intratorasik (plevral veya parankimal) veya yumuşak doku metastazları oluşabilir:

- Lenfatik yayılımı olan hastalarda fizik muayenede sol supraklaviküler lenf nodu [metastatik hastalığın en sık görülen fizik muayene bulgusu olan Virchow nodülü (258), periumbilikal nodül (Sister Mary Josep's nodülü) (259)] veya sol aksiller lenf nodu metastazı (İrsh nodülü) olabilir.
- Peritoneal yayılım, over metastazı (Krukenberg tümörü) (260) veya rektal muayenede extralüminal kitle [rektouterin (Douglas) sac metastazı: Blumer rafi] (261) ile ortaya çıkabilir. Periton implantları olmadan over metastazları olan hastalar olsada, bunlar genellikle daha sonra gelişecek peritoneal yayılımın habercisidir.
- Asit peritoneal karsinomatozisin ilk bulgusu olabilir.
- Palpe edilebilen bir karaciğer kitlesi metastazları gösterebilir. Karaciğere metastatik hastalık sıklıkla çok odaklı veya yaygın olur. Karaciğer tutulumu, her zaman olmasa da sıklıkla, serum alkalen fosfatazda yükselmeye neden olur.
- Sarılık veya karaciğer yetmezliği metastatik hastalığı düşündürür (262). Bununla birlikte, sarılık bazen lokal ileri evre distal tümörlerde de görülür ve bu hastalarda tipik olarak gastrik çıkış obstrüksiyonu da vardır.

Hastalar daha nadiren, MK'nin mide duvarından doğrudan yayılmasından kaynaklanan komplikasyonlarla kliniğe başvurabilir. Örnek olarak, oldukça nadir olmasına rağmen, malign gastrokolik fistül nedeniyle fekal kusma veya sindirilmemiş besinin dışkıya geçişi görülebilir. Daha yaygın olarak, kolonik obstrüksiyon oluşabilir.

2.4.2. Paraneoplastik Belirtiler

Paraneoplastik fenomenlerle ilişkili MK'nin sistemik belirtileri tanı anında nadiren görülür. Dermatolojik olarak yaygın seboreik keratozlar (Leser –Trelet belirtisi) (263) veya cilt kıvrımlarında kadifemsi, koyu-kahverengi pigmentli lezyonlar ile karakterize akantozis nigrikans (264) görülebilir. Fakat her iki bulgu da MK'ye spesifik değildir ve diğer gastrointestinal malignitelerde de görülebilir.

Mide kanserinde meydana gelebilecek diğer paraneoplastik anormallikler arasında mikroanjiyopatik hemolitik anemi (265), membranöz nefropati (266) ve hiperkoagülabilité ile venöz tromboz (Trousseau sendromu) (267) yer alır. Çoğu gastrointestinal malignitede olduğu gibi, MK hastalarında da pulmoner emboli gelişebilir. Poliarteritis nodoza, erken ve rezektabl MK'nin tek belirtisi olabilmektedir (268).

2.5. Mide Kanseri Taraması

Mide kanseri taraması için iki ana modalite, üst gis endoskopi ve kontrast radyografidir. Mide kanseri için periferik kandan başka tarama yöntemleri önerilmiş olsa da, bunların kullanımını desteklemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (269,270).

Mide kanseri taraması, Japonya gibi yüksek riskli gruplar için uygun maliyetli olabilir, ancak Amerika gibi düşük riskli popülasyonlar için maliyet etkin değildir. Mide kanseri insidansının düşük olduğu bölgelerde üst endoskopi ile MK taraması belirli yüksek riskli alt

gruplara yapılmalıdır (271). Örneğin aşağıdaki hastalarda MK riski yüksektir ve popülasyonda risk düşük olsa bile özel olarak taranmalıdır.

- Mide adenomları
- Pernisiyöz anemi
- İntestinal Metaplazi
- Familyal Adenomatöz Polipozis
- Lynch sendromu
- Peutz-Jeghers sendromu
- Juvenil polipozis sendromu

Kalıtsal diffüz tip MK olan ailelerden gelen yüksek riskli hastalar, bu tümörlerin sağlam mukozadan ortaya çıkma, radyografik ve endoskopik teşhisten kaçma eğilimi nedeniyle tarama için uygun adaylar değildir. Bunun yerine, bu kişilerde profilaktik gastrektomi düşünülebilir (272).

2.5.1. Çalışması Devam Eden Tetkikler

Serum pepsinojen: Düşük serum pepsinojen I konsantrasyonu ve serum pepsinojen I/II oranı, MK için bir risk faktörü olan atrofik gastrit varlığını düşündürür. Bu nedenle, üst endoskopi ile MK taramasından fayda görebilecek daha yüksek riskli bireyleri belirlemek için bazı klinisyenler serum pepsinojen testi önerilmiş fakat genel kanı faydalı olmadığı yönündedir (273).

Serum trefoil faktör 3: Serum trefoil faktör 3 (TFF3), ince ve kalın bağırsağın goblet hücrelerinde ve GİM'de eksprese edilen küçük, stabil bir proteindir. Bir çalışmada, MK saptanması için serum TFF3'ün duyarlılığı, yüzde 81 iken, serum pepsinojen I ve I/II için sırasıyla yüzde 45 ve 88'di. (pepsinojen I düzeyi ≤ 70 ng/mL ve serum pepsinojen I/II oranı <3 için) (274). Pepsinojen ve TFF3 kombinasyonu MK için daha da yüksek duyarlılık sağlayabilir (275). Serum trefoil faktör 3'ün performansını üst endoskopi ile karşılaştırmak ve tanısal faydasını belirlemek için ise ileriye dönük daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

MikroRNA'lar: En az üç mikroRNA (miRNA), miRNA-421, miRNA-18a ve miR-106a, MK'de yüksek oranda eksprese edilir ve periferik kan ve mide aspiratlarında saptanabilir (276). Bununla birlikte, MK için biyobelirteçler olarak bu miRNA'ların rolünü tanımlamak için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Multianalit kan testleri: Kandaki free-cell DNA'daki tümöre özgü mutasyonların kombinasyonlarını inceleyen bir çalışma, potansiyel olarak rezektabl MK'nin erken tespiti için umut vadetmektedir (277). Bununla birlikte, klinik fayda sağlamak için, büyük popülasyonlarda ileriye dönük denemeler gerekli olacaktır.

2.5.2. Görüntüleme Yöntemleri

Kesitsel görüntüleme: Mide kanseri şüphesi olan hastalar için kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT), primer tümörün yanı sıra peritoneal, karaciğer, perigastrik ve uzak lenf nodu metastazlarını göstermektedir.

Kontrast radyografi: Çift kontrastlı baryum grafileri hem malign mide ülserlerini hem de infiltrate lezyonları tanımlayabilir. Ancak, yalancı negatiflik vakaların yüzde 50 kadarında ortaya çıkabildiğinden (278) duyarlılığın yüzde 14'e kadar düşmesi teknik için sorun teşkil etmektedir (279). Bir baryum çalışmasının tanısal değerlendirme için üst endoskopiden üstün olabildiği senaryo, linitis plastica hastalarıdır.

2.6. Mide Kanseri Tanısı

Yukarıda bahsedilen belirti ve bulguları olanlar veya radyolojik görüntülemelerde MK şüphelenilen hastalarda teşhis üst endoskopik yöntemle alınan biyopsinin histopatolojik incelenmesi ile konulur. Doku teşhisi ve primer tümörün anatomik lokalizasyonu en iyi üst gastrointestinal üst endoskopi ile elde edilir. Gastrointestinal şikayetlerle başvuran hastalarda üst endoskopinin erken kullanılması, erken evre mide kanserlerinin daha yüksek oranda saptanması ile ilişkilendirilmiştir. Mide kanserinin tipik görünümü fragil ülserle bir kitledir. Mide ülseri olan hastalarda, ülser kraterini çevreleyen nodüler, çomaklaşmış görünüm veya düzensiz, kalınlaşmış ülser sınırlarının varlığı da malign ülseri düşündürür. Diffüz tip MK'nin agresif bir formu olan linitis plastica hastalarında mide mukozası normal görünebilir. Bu tümörler yaygın olarak submukoza ve muskularis propriaya infiltrate olma eğilimindedir ve yüzeysel mukozal bulgular olmayabilir. Aslında, üst endoskopinin tanısal olmadığı mide kanserlerinin büyük çoğunluğundan bu grup sorumludur.

Malign ülserlerin yüzde 5'i benign görüldüğünden, bu tür tüm lezyonların biyopsi ile histopatolojik olarak değerlendirilmesi zorunludur (280). Jumbo forsepsle ülserlerin kenarlarından biyopsiler alınır. Tek bir biyopsi, mevcut bir MK'yi teşhis etmek için yüzde 70 duyarlılığa sahipken, ülser kenarı ve tabanından yedi biyopsi yapmak duyarlılığı yüzde 98'in üzerine çıkarmaktadır (280). Linitis plastica tümörleri submukoza ve muskularis propriaya infiltrate olma eğiliminde olduklarından, yüzeysel mukozal biyopsiler yalancı negatif olabilir. Bu nedenle, diffüz tipte MK şüphesi olduğunda strip ve bite biyopsisi tekniklerinin kombinasyonu, jumbo forseps biyopsilere ek olarak kullanılmalıdır (281).

Biyopsi ile kanama endoskopist için endişe vericiyse, kanama riski ihmal edilebilir olduğundan ülser tabanını fırçalamak mantıklıdır. Fırça sitolojisi tek bir biyopsinin duyarlılığını artırır, ancak yedi biyopsi alındığında tanısal verimi ne ölçüde artırdığı bilinmemektedir (282).

2.7. Evreleme

Histopatolojik olarak MK tanısı alan hastalar, tedaviye rehberlik etmek ve sonucu daha güvenilir bir şekilde tahmin etmek için evreleme değerlendirmesinden geçmelidir. Doğru evreleme, klinisyenin en uygun tedaviyi seçmesini sağlar, gereksiz cerrahiye en aza indirir ve seçilen tedaviden yararlanma olasılığını en üst düzeye çıkarır.

2.7.1. Japon ve TNM Evreleme Sistemleri

Mide kanseri için kullanılan iki ana evreleme sistemi vardır. Daha ayrıntılı Japon evreleme sistemi, özellikle lenf nodu istasyonlarını anatomik konumuna dayanmaktadır (Tablo 1,2) (283).

Tablo 1. Japon evreleme sistemi (283)

Japon Evreleme Sistemi : Tümör Evresi	
T1	Mukoza ve / veya muskularis mukoza (M) veya submukozada (SM) tümör invazyonu
T2	Muskularis propria (MP) veya subserosa (SS) tümör invazyonu
T3	Serozal tümör penetrasyon (SE)
T4	Komşu yapıların tümör invazyonu (SI)
TX	Bilinmeyen
Japon Evreleme Sistemi : Nodal Evreleme	
N0	Lenf nodu metastazı kanıtı yok
N1	Grup 1 lenf nodu metastazı var, ancak grup 2 ve 3’de metastaz yok
N2	Grup 2 lenf nodu metastazı var, ancak grup 3’de metastaz yok
N3	Grup 3’de metastazı var
NX	Bilinmeyen
Japon Evreleme Sistemi : Karaciğer Metastaz Evrelemesi (H)	
H0	Karaciğer metastazı yok
H1	Karaciğer metastazı var
HX	Bilinmeyen
Japon Evreleme Sistemi : Peritoneal Metastaz (P)	
P0	Peritoneal metastaz yok
P1	Peritoneal metastaz var
PX	Bilinmeyen
Japon Evreleme Sistemi : Peritoneal Sitolojik Evreleme (CY)	
CY0	Peritoneal sitoloji benign ya da belirsiz
CY1	Peritoneal sitolojide kanser hücreleri var
CYX	Bilinmeyen
Japon Evreleme Sistemi : Diğer Sistemik Metastazlar (M)	
M0	Periton, karaciğer ya da sitolojik metastazı dışında başka hiçbir uzak metastaz yok
M1	Periton, karaciğer ya da sitolojik metastazı dışında yaygın uzak metastaz var.
MX	Bilinmeyen

Tablo 2. Japon evreleme sistemi evre grupları (283)

	N0	N1	N2	N3	
T1	IA	IB	II		
T2	IB	II	IIIA		
T3	II	IIIA	IIIB		
T4	IIIA	IIIB			
H1, P1, CY1, M1					IV

Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC) ve Uluslararası Kanser Kontrol Birliği (UICC) tarafından ortaklaşa geliştirilen ve daha yaygın olarak kullanılan evreleme sistemi ise, Batı yarım kürede en sık kullanılan sınıflandırmadır ve řu anda Asya ülkelerinde Japonya da dahil yaygın olarak kullanılmaktadır. AJCC/UICC'nin evreleme şeması, primer tümör derinliği, bölgesel lenf nodu yayılımı, uzak metastaz (TNM) sınıflandırmalarına dayanmaktadır.

AJCC/UICC TNM sınıflandırmasının en son revizyonu (sekizinci baskı, 2017) neoadjuvan tedavi sonrası patolojik evreleme de dahil olmak üzere klinik ve patolojik evreleme için ayrı prognostik evre gruplarını içerir (Tablo 3,4) (284). Daha önceki 2010 sınıflandırmasındaki en önemli değişikliklerden biri, özofagus ve mide kanserleri arasındaki sınırın yeniden tanımlanmasıdır. Proksimal mideye 2 cm'den daha kısa mesafedeki ÖGB kanserleri, MK yerine özofagus kanseri olarak evrelendirilir. Buna karşılık, tümör merkez üssü mide proksimalinden 2 cm daha uzak olan ÖGB kanserleri MK olarak evrelendirilir (284).



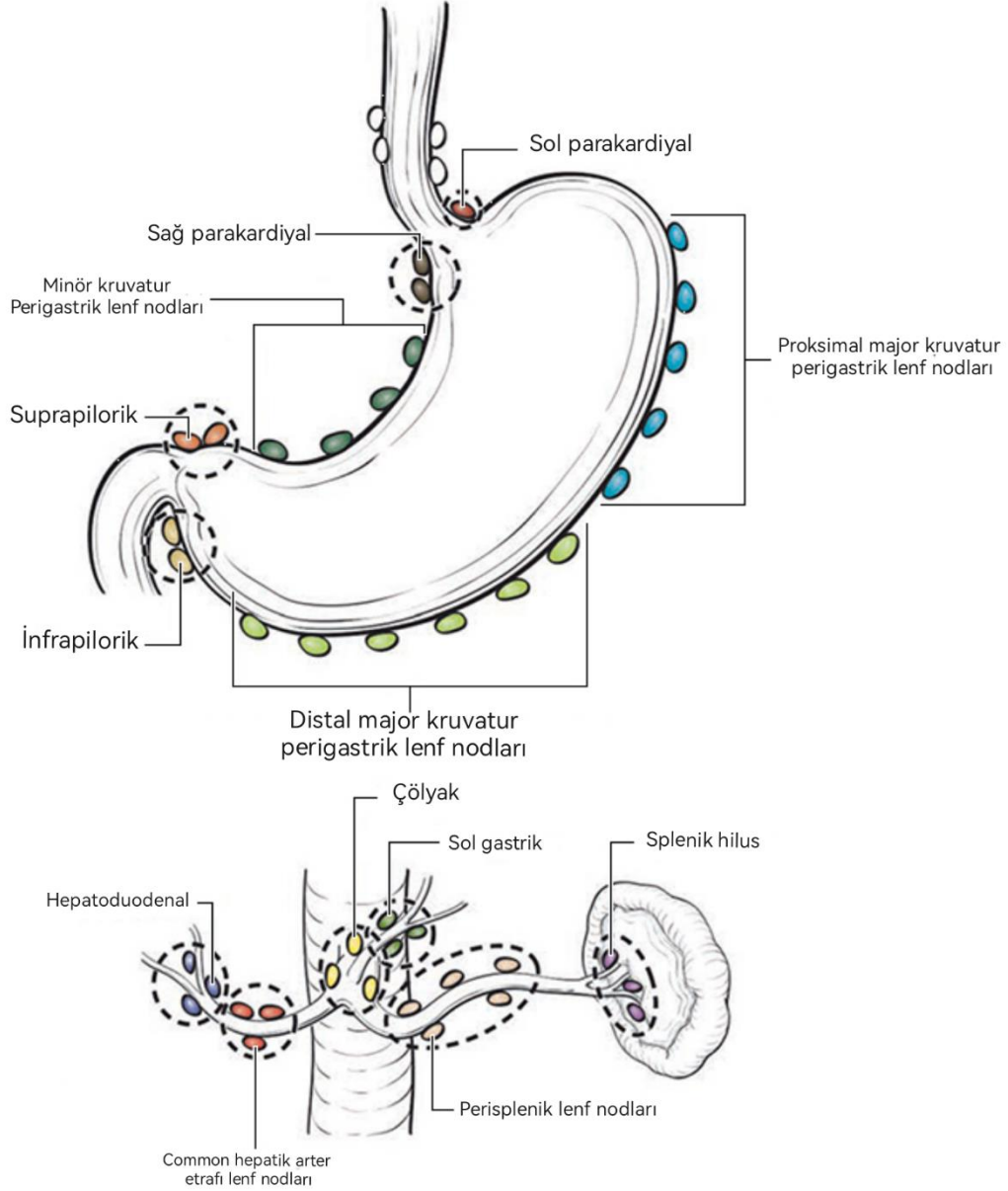
Tablo 3. TNM evreleme sistemi (284)

Primer Tümör (T)		
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor	
T0	Primer tümör kanıtı yok	
Tis	Karsinoma in situ: Lamina propria invazyonu olmadan intraepitelial tümör	
T1	Tümörün lamina propria, muskularis mukoza ya da submukoza işgali	
	T1a	Tümörün lamina propria veya muskularis mukoza işgali
	T1b	Tümörün submukoza işgali
T2	Tümör muskularis propria'yı işgal etmiş	
T3	Tümörün visseral periton veya komşu yapılara invazyonu olmadan subseröz bağ dokusuna yayılımı	
T4	Tümör seroza (visseral periton) ya da komşu yapılara invaze	
	T4a	Tümörün seroza (visseral periton) işgali
	T4b	Tümör komşu yapılara invaze
Bölgesel Lenf Düğümleri (N)		
NX	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemez	
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok	
N1	1 ile 2 Bölgesel lenf nodu metastazı	
N2	3 ila 6 bölgesel lenf nodu metastazı	
N3	7'den fazla bölgesel lenf nodu metastazı	
	N3a	7-15 bölgesel lenf nodlarına metastaz
	N3b	16 veya daha fazla bölgesel lenf nodlarına metastaz
Uzak Metastaz (M)		
MX	Uzak metastaz varlığı değerlendirilemiyor	
M0	Uzak metastaz yok	
M1	Uzak metastaz var	

Tablo 4. TNM evre grupları (284)

		T	N	M
O		Tis	N0	M0
I	IA	T1	N0	M0
	IB	T2	N0	M0
		T1	N1	M0
II	IIA	T3	N0	M0
		T2	N1	M0
		T1	N2	M0
	IIB	T4a	N0	M0
		T3	N1	M0
		T2	N2	M0
		T1	N3	M0
III	IIIA	T4a	N1	M0
		T3	N2	M0
		T2	N3	M0
	IIIB	T4b	N0	M0
		T4b	N1	M0
		T4a	N2	M0
		T3	N3	M0
	IIIC	T4b	N2	M0
		T4b	N3	M0
T4a		N3	M0	
IV		Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

Midenin farklı kısımlarını içeren tümörler için bölgesel lenf nodları şekilde gösterilmiştir (Şekil 4) (284). İntraabdominal lenf nodları tutulumu (yani, pankreatoduodenal, retropankreatik, peripankreatik, superior mezenterik, orta kolik, para-aortik ve retroperitoneal) uzak metastaz olarak sınıflandırılır (284).



Şekil 4. Midenin bölgesel lenf nodları (284)

Klinik evrelemenin amacı hastaları uygun şekilde yönetebilmektir. Bunun için Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) (285) ve Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği (ESMO) (286) kılavuzlarının önerileri esas alınmaktadır.

2.7.2. Bilgisayarlı Tomografi ile Evreleme

Mide kanserinden şüphelenilen ve histolojik olarak doğrulanan tüm hastalarda, tipik olarak kontrastlı (oral + iv) BT tarama ile torax, abdomen ve pelvis kesitsel olarak görüntülenmelidir. BT kolay ulaşılabilen, noninvazif olmasının yanı sıra hepatik veya adneksiyal metastazlar, assit veya uzak nodal yayılım gibi yaygın metastatik hastalıkları

değerlendirmek için çok uygundur. BT ile tanımlanmış visseral metastatik hastalığı olan hastalar gereksiz cerrahiden kaçınabilir, ancak yanlış pozitiflik riski nedeniyle biyopsi ile konfirmasyon önerilir. Peritoneal metastazlar ve 5 mm'den küçük hematojen metastazlar ise, modern BT teknikleri kullanılsa bile BT tarafından sıklıkla gözden kaçırılır (287). Negatif BT'si olan hastaların yüzde 20 ila 30'unda intraperitoneal hastalık ya evreleme laparoskopisinde ya da açık eksplorasyonda bulunmaktadır (288). BT'nin bir diğer sınırlaması, primer tümör invazyonunun derinliğini (özellikle küçük tümörlerde) ve lenf nodu tutulumunun varlığını doğru bir şekilde değerlendirememesidir. BT, tipik olarak daha ileri vakalar için, vakaların yaklaşık yüzde 50 ila 70'inde primer tümörün T evresini doğru bir şekilde değerlendirir (289). Nodal tespit durumu ise genellikle lenf nodu boyutuna dayalıdır ve BT'nin bölgesel nodal metastazları saptamadaki duyarlılığı 0,8 cm'den büyük nodlar ile sınırlıdır (289,290). Bölgesel nodal metastazlar için duyarlılık ve özgüllük oranları sırasıyla yüzde 65 ila 97 ve yüzde 49 ila 90 arasında değişmektedir (291-295).

2.7.3. Seçilmiş Hastalarda Evreleme İçin Ek Tetkikler

2.7.3.1. Endoskopik Ultrasonografi

Endoskopik ultrasonografi, MK'nin invazyon derinliğini değerlendirmek için cerrahi dışı en güvenilir yöntemdir. Endoskopik ultrasonografi, hem NCCN hem de ESMO tarafından radyolojik metastatik (M1) hastalık kanıtı olmayan tüm MK'li hastaların tedavi öncesi değerlendirmesi için önerilmektedir (285,286). T ve N aşamasının doğru değerlendirilmesi tedavi seçimi için önemlidir. Örnek olarak, erken evre mide kanserli hastalarda endoskopik mukozal rezeksiyon seçeneğini düşünmeden önce submukozal invazyonun doğru bir şekilde değerlendirilmesi esastır. Neoadjuvan kemoterapi, primer tümörü muskularis propriayı (T2 veya üstü) invaze ettiği düşünülen hastalarda önerilebilir. Bu iki örnekte görüldüğü üzere T evresi oldukça önem arz etmekte olup burada EUS fazlasıyla yardımcı olmaktadır fakat, tek başına EUS, pozitif ve negatif lenf nodu durumunu ayırt etmek için T evresindeki kadar optimal değildir. Endoskopik ultrasonografi, tümör derinliğini (T evresi) ve daha nadiren lenf nodu tutulumunu (N evresi) değerlendirmede, özellikle de ince iğne aspirasyonu yapılıyorsa, BT'den daha iyidir. (296). Ancak daha yeni BT teknikleri (üç boyutlu, multi dedektörlü sıralı BT gibi) ve MRG, EUS'la benzer sonuçlara ulaşabilir (297). Endoskopik ultrasonografi, BT'den daha invaziv olmasına rağmen nispeten düşük riskli bir prosedürdür (298).

2.7.3.2. 18-Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi

Mide kanserinin evrelemesinde 18-FDG-PET'in rolü artmaya devam etmektedir. PET görüntüleme kullanımında seçici olunmalıdır. Genel olarak PET, BT'de şüpheli bulguları olan veya olası metastatik hastalığın klinik belirtileri olan hastalar için kullanılmalıdır (285). Uzak metastazların tespiti için PET, BT'den daha duyarlıdır (299). Bu tetkikin bazı önemli sınırlamaları vardır. Peritoneal karsinomatozis için PET taramasının duyarlılığı yaklaşık yüzde 50'dir (300). Bu nedenle evreleme laparoskopisi için yeterli bir alternatif değildir. Bir diğer sınırlaması PET, bazı FDG tutulumu düşük tümörlerde yararlı değildir. Çünkü PET birkaç santimetre çapındaki büyük tümörlerde bile, tümör hücreleri düşük bir metabolik aktiviteye

sahipse veya FDG tutmayan karakterde ise yalancı negatif olabilir. Örneğin birçok diffüz tip MK (taşlı yüzük karsinomları) FDG tutmayan karakterdedir (301).

2.7.3.3. Evreleme Laparoskopisi

Laparoskopi, BT veya EUS'den daha invaziv olmakla birlikte, karaciğer yüzeyini, peritonu doğrudan görüntüleme avantajına sahiptir. Esas amacı okkült periton yayılımını tespit etmek olup gereksiz laparotomiden kaçınılmasını sağlayabilir. Ayrıca lokal lenf nodlarını incelemek için de kullanılabilir. EUS'de T1a'dan fazla lezyonu olanlarda okkült periton yayılımını saptamak, evre IV hastalık için histopatolojik konfirmasyonu bulunmayanlarda biyopsi ile doğrulamak ve palyatif gastrektomi semptomları bulunmayan uygun hastalar için evreleme laparoskopisi kullanılmalıdır (285). Çünkü EUS'de T1a evresinin ötesinde hastalığı olanların yüzde 20 ila 30'unun BT taraması negatif olmasına rağmen evreleme laparoskopisi ile peritoneal metastazları olduğu bulunacaktır (288). Benzer şekilde okkült peritoneal yayılım riski, ilerlemiş (T4) tümörler veya linitis plastica görünümü olanlar da daha yüksektir (302). Bu gibi durumlarda, tanısal laparoskopi performansı yönetimi değiştirir (hastaların yarısında gereksiz laparotomiden kaçınılmasıyla) (302,303). Daha önce belirtildiği gibi, peritoneal karsinomatozisin saptanması için PET taramalarının duyarlılığı yaklaşık yüzde 50'dir. Laparoskopide periton hastalığı saptanan hastaların büyük çoğunluğunda laparotomi veya rezeksiyon gerekmeyecektir. Tanısal laparoskopi ise özellikle neoadjuvan tedavi düşünülen hastalar için önemlidir.

2.7.3.4. Serolojik Belirteçler

Karsinoembriyonik antijen (CEA), Kanser antijen 19-9 (CA 19-9), Kanser antijen 72-4 (CA 72-4), Kanser antijen 125 (CA 125) MK'li hastalarda yükselebilir (78). Fakat serum tümör belirteçleri düşük duyarlılık ve özgüllük oranları nedeniyle MK için taramada ve tanıda kullanılmamaktadır. Benzer şekilde NCNN kılavuzlarına göre preoperatif değerlendirme ve evrelemede rutin olarak tümör marker çalışılmamalıdır (285). Neoadjuvan tedavi alacaklarda takipte kullanılabilir (285). Bazı MK'ler, yüksek serum alfa-fetoprotein (AFP) seviyeleri ile ilişkilidir; AFP üreten mide kanserleri olarak adlandırılırlar (304). Mide kanserinin bir alt grubu olan hepatoid adenokarsinomu AFP üreten mide kanserlerinden olup agresiftir ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Diğer ilişkilendirme çalışmaları devam eden belirteçlerden olan serum pepsinojen II'deki artış veya pepsinojen I/II oranındaki düşüş, MK için yüksek risk altındaki hastaları belirlemek için popülasyon tarama programlarında kullanılmış fakat tanı koymak için yeterince duyarlılık ve özgüllüğe sahip değildir.

2.8. Mide Kanseri Tedavisi

Neoadjuvan, adjuvan ve tek başına cerrahi tedavi stratejileri bulunmaktadır. En iyi yaklaşım konusunda fikir birliği olmamasına rağmen MK'de sağkalımı olumlu etkiledikleri kabul görmektedir (305). Aşağıdaki tedavi kavramlarının anlaşılabilmesi için öncelikle bazı cerrahi terimler ve ECOG performans skoru bilinmelidir.

Midenin lenf nodları 16 istasyona bölünmüştür. Bunların cerrahi rezeksiyon sayısına göre diseksiyon çeşitleri mevcuttur (306):

- D1 lenf nodu diseksiyonu: perigastrik lenf nodlarının yani tümöre 3 cm mesafedeki tüm lenf nodlarının (1-7 arası lenf nodu istasyonlarının) çıkarılmasıdır. Japon literatüründe D1+ lenfadenektomi, D1 lenfadenektomi + 8a, 9 ve 11p lenf nodları eksizyonudur (307).
- D2 lenf nodu diseksiyonu: D1 LN diseksiyonu + hepatik, splenik, parakardiyak, çölyak lenf nodlarının (1-12 arası lenf nodu istasyonlarının) diseksiyonudur (307).
- D3 (paraaortik, genişletilmiş) lenf nodu diseksiyonu: D2 LN diseksiyonu + omentektomi + splenektomi + distal pankreotektomi + porta hepatis LN diseksiyonudur (308). Evreleme sınıflandırmalarından AJCC/ UICC TNM, bu bölgelerdeki lezyonları uzak metastaz olarak sınıflandırır ve çıkarılmasını önermez (309).

Cerrahi gastrektomi cerrahi sınır pozitifliği ve tümör rezeksiyon durumuna göre tiplere ayrılır (310):

- R0 rezeksiyon: Cerrahi sınır negatif tam makroskopik rezeksiyon
- R1 rezeksiyon: Cerrahi sınır pozitif tam makroskopik rezeksiyon
- R2 rezeksiyon: Cerrahi sınır pozitif tam olmayan makroskopik rezeksiyon

Karnofsky performans veya Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) durumuna göre hangi kemoterapi rejiminin seçileceği veya kemoterapi verilip, verilemeyeceği belirlenmektedir (Tablo 5,6) (311). ECOG 3-4 olanlar ile Karnofsky 50 ve altında olanlarda kar-zarar oranı gözetilerek kemoterapi düşünülmebilir (311).

Tablo 5. Eastern Cooperative Oncology Group performans skoru (311)

PUAN	
0	Asemptomatik (Tam aktif, tüm hastalık öncesi aktivitelerini kısıtlama olmaksızın yapabilir)
1	Semptomatik fakat tamamen ayakta (Zorlu fiziksel aktivitelerde kısıtlama var ama ofis işi gibi basit işlerde çalışabilir)
2	Semptomatik, %50'den az yatakta (Ayakta ve kendi bakımını yapabilir ancak düzenli işlerde çalışamaz)
3	Semptomatik, %50'den fazla yatakta (Kendi bakımını yapmakta zorlanıyor, gündüz saatlerinin %50'sinde yatakta)
4	Yatalak (Kendi bakımını yapamıyor, tam olarak yatağa veya sandalyeye bağımlı)
5	Ölüm

Tablo 6. Karnofsky performans skoru (311)

Skor	Performans düzeyi
100	Normal
90	Normal aktivite, minör bulgular
80	Gayretle normal aktivite, bazı bulgular
70	Kendine bakabilir, normal aktivite yapamaz
60	Gereksinimlerinin çoğunu kendisi karşılar, yardım gerekebilir
50	Belirgin yardım ve sık tıbbi yardım gerekir
40	Özel bakım yardım gerekir
30	Ciddi şekilde yardım ve hastanede kalış gerekli
20	Çok hasta, aktif olarak destek tedavisi gerekli
10	Ölmek üzere, fatal seyir
0	Ölü

2.8.1. Klinik Evresi T2N0 veya Üstünde Olan Hastalar

Potansiyel olarak rezektabl, submukoza ötesine yayılımı olan (klinik T2N0 veya üstü) kardiya dışı MK'de kombine modalite tedavisi tek başına cerrahiden etkilidir. Neoadjuvan ile adjuvan kemoterapi tedavisini karşılaştıran randomize çalışma yoktur. Fakat adjuvan tedavinin tamamını uygulamak çoğu zaman yan etkiler nedeniyle mümkün olmadığından neoadjuvan tedavi daha kolay tolere edilebildiğinden daha çok bu yaklaşım kullanılmaktadır (312).

2.8.1.1. Neoadjuvan/Adjuvan Kemoterapi Karşılaştırma Çalışmaları

Neoadjuvan tedavi küratif rezeksiyon girişiminden önce lokal ileri tümörün "evresinin düşürülmesi" için uygulanır. Uzak metastaz geliştirme olasılığı yüksek olanlar (örn; T3/T4 tümörleri, preoperatif görüntülemelerde perigastrik lenf nodları ve linitis plastica olanlar) için, tek başına cerrahi yerine neoadjuvan veya adjuvan tedavi önerilir. Dört çalışmada, tek başına cerrahi ile neoadjuvan veya adjuvan kemoterapi doğrudan karşılaştırılmış ve üç çalışmada kemoterapinin sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiştir (305,313-315). Çeşitli preoperatif kemoterapi rejimlerini tek başına cerrahi ile karşılaştıran bir meta-analiz sonucunda kemoterapili modalitenin progresyonsuz sağkalım, operatif mortalite, R0 tümör rezeksiyonu açısından faydalı olduğu tespit edilmiştir (316). Rezektabl MK'li hastalarda neoadjuvan tedavinin adjuvan kemoterapiye üstünlüğü, klinik evre IIa ila IIIC MK (yüzde 94) veya ÖGB (yüzde 6) kanseri olan 484 Koreli hastanın tedavi edildiği PRODIGY çalışmasında gösterilmiştir (312).

2.8.1.2. Kemoterapi ve Hasta Seçimi

Özellikle klinik olarak evrenlenmiş, T2 veya T3 tümörleri olan ve perigastrik lenf nodu metastazı olmayan hastalarda neoadjuvan tedavi verilmelidir. Neoadjuvan tedavi için en iyi kemoterapi rejimi oluşturulmamıştır ve uygulamalar değişkendir. Performansı iyi, önemli komorbiditeleri olmayan, yoğun kemoterapiyi tolere edebilen hastaların çoğunda Epirubisin içeren bir rejim [Epirubisin, Cisplatin ve 5-FU infüzyon (ECF) veya Epirubisin, Cisplatin ve kapesitabine (ECX) gibi] yerine FLOT [Lökovorin (Lv), Oxaliplatin, Docetaksel] rejimi önerilir (317-319). FLOT rejiminin önemini gösteren çalışmalar sonrası FLOT'a ramucirumab ve pembroluzimab eklenmesi konuşulmaya başlanmıştır (320).

Bu rejimlerden FLOT'u tolere edemeyecekleri düşünülen performans durumu kötü veya çoklu komorbiditeleri olan hastalar için, FOLFOX (5-FU infüzyon, Lv, Oksaliplatin) ve ECX + oksaliplatin (CAPOX) uygun alternatif rejimlerdir (321-323).

2.8.1.3. Neoadjuvan Kemoradyoterapi

Non-kardiya MK olan hastalarda neoadjuvan KRT önerilmez (324-328).

2.8.1.4. Neoadjuvan Tedavi Yanıtı Kötü Olanların Postop Yönetimi

Neoadjuvan tedaviden sonra rezeksiyonda önemli ölçüde rezidüel hastalığı kalanlar, özellikle nodal metastazları olanlar (329-331) kötü prognoza sahiptir ve bu durumun yönetimi zordur. Neoadjuvan iki veya üç aylık kemoterapinin tümör üzerinde minimum etkisi varsa, aynı kemoterapinin daha fazla kürünün adjuvanda etkili olması olası değildir (332). Bununla birlikte, çapraz dirençli olmayan farklı bir rejime geçilerek veya önceden uygulanmadıysa KRT uygulanarak sonuçların iyileştirilip iyileştirilemeyeceği belirlenmemiştir. Yeterince tolere edebilecek durumdalarsa ve agresif bir yaklaşım izlenmek istenirse, bazen yetersiz yanıt verenlere adjuvan KRT verilir. Bu hastaların yönetimi bireyselleştirilmelidir.

2.8.2. Patolojik Evresi T3/4N0 veya Nodal Metastaz Pozitif Hastalar

Neoadjuvan tedavi almadan küratif gastrik rezeksiyon geçirmiş hastalardan, pozitif nodlu [patolojik T1N1 (evre IB) hastalığı da dahil olmak üzere] ve patolojik T3-4N0 hastalığı olanların adjuvan tedavi alması önerilir. Adjuvan tedavi seçenekleri arasında KRT veya sadece kemoterapi yer alır.

Yeterli lenfadenektomi geçirmemiş hastalar (D1 diseskiyon), metastik lenf nodu olan hastalar ve tam olarak rezeke edilmemiş (R1 veya R2) hastalığı olanlarda, tek başına adjuvan kemoterapi yerine KRT önerilir. Yeterli lenfadenektomi geçirmiş ve nod negatif hastalığı olan hastalar için tek başına adjuvan kemoterapi önerilir.

2.8.2.1. Adjuvan Kemoterapi

Tek başına cerrahiye göre sonuçlar değişken ve çoğunlukla olumsuzdur. Fakat Doğu Asya'da ve Batı popülasyonlarında yapılan 34 randomize çalışmasının verileri değerlendirildiğinde adjuvan kemoterapinin mortalitede %15 azalma sağladığı bulunmuştur (333). Optimal rejim oluşturulmamıştır, ancak 6 ay CAPOX verilebilir (334,335). Altı aylık FOLFOX da kabul edilebilir bir alternatiftir (336).

2.8.2.2. Adjuvan Kemoradyoterapi

Gastrointestinal onkolojideki en tartışmalı alanlardan biri, MK rezeksiyonu sonrası tek başına kemoterapiye kıyasla KRT'nin yararidir. Adjuvan RT'ye olan ilgi, MK'den ölen hastaların yüzde 80'inden fazlasının lokal nüks yaşadığı gözleminden kaynaklanmaktadır (337). Bununla birlikte, çoklu randomize çalışmalara ve meta-analizlere rağmen, MK operasyonundan sonra KRT'nin sağkalım yararı belirsizliğini korumaktadır (338,339). BUu konuda ABD'de yapılan INT-0116 çalışmasında adjuvan KRT verilmiş hastalarda medyan ve genel sağkalım oranlarında önemli oranda iyileşme görülmüştür (338,340). Fakat bu çalışmanın dezavantajı vakaların %54'ünde D1 diseksiyonu olmaması ve sadece %10'unda D2 diseksiyonu olmasıydı (338). Yetersiz lenfadenektomi olması nedeniyle bu çalışma tartışmalıdır, bu da postoperatif KRT'nin esas olarak suboptimal cerrahi için telafi edici olabileceğini düşündürmektedir (306).

2.8.2.3. Kemoradyoterapi Ajan Seçimi

Performansı iyi (ECOG 0-1) ve komorbiditeleri az olan özellikle T4 veya nod pozitif olanlarda, tedaviye 14 günlük iki FOLFOX veya FLOT uygulaması ile başlanır. Daha düşük performans durumu (ECOG 2-3) veya daha erken evre (örneğin, T3N0) hastalığı olan için, kabul edilebilir bir alternatif 14 günlük iki 5- FU + Lv uygulamasıdır (341,342).

Kemoradyoterapi bölümü sırasında, sürekli infüzyon 5-FU (tüm RT boyunca günde 200 mg/m²) veya 5-FU oral formu kapesitabine (günde 2 kez 850 mg/m²) kullanılır.

Tedavi 2 kür yani 14 günlük 4 uygulama FOLFOX (haftalık rejimlerde 3 hf. 1 kür, 2 haftalık rejimlerde 4 hf. 1 kür, 3 haftalık rejimlerde 3 hafta 1 kür kabul edilir), iki kür ECF (21 günde 1) veya 2 kür FU + LV de (14 günde 1) ile tamamlanır (341-343).

2.8.2.4. Adjuvan Tedavinin Zamanlaması

Adjuvan tedavinin optimal zamanlaması belirlenmemiştir. Çoğu kez cerrahiden altı ile sekiz hafta sonra başlanır. Bununla birlikte, pratikte, hastaların yalnızca küçük bir kısmı, postop sekiz haftada yeterince iyileşir; çok daha fazlası 12 hafta içinde iyileşmektedir (344). Adjuvan kemoterapiye başlamada 8 hafta, hatta 12 haftayı aşan bir gecikmenin sonuçları tehlikeye atıp atmadığı ise belirsizdir (345-347).

2.8.3. Patolojik T2N0 Hastalık

Patolojik T2N0 hastalığı olanlarda D2 lenf nodu diseksiyonu yapılırsa tedavisiz takip uygundur. Bununla birlikte, yetersiz lenfadenektomi ile patolojik T2N0 hastalık için adjuvan KRT önerilir. Diğer yüksek riskli vakalar için (yüksek histolojik dereceli patolojik T2N0, lenfovasküler veya perinöral invazyon varlığı), adjuvan tedavi önerilmekte fakat karar bireyselleştirilmelidir (309).

2.8.4. Lokal Olarak Çıkarılamayan Metastaz Yapmamış Hastalık

Lokal ileri evre, başlangıçta rezeke edilemeyen ancak metastatik de olmayan MK'li hastaların optimal yönetimi belirsizdir ve standart bir yaklaşım yoktur. İndüksiyon tedavisinin rolü belirsizdir. İlk aşamada kemoterapi, KRT'yle evrelemeyi düşürme girişimi, bu hastalarda makul bir yaklaşım olup çalışmalar devam etmektedir (348-351).

2.8.5. HER2 Hedefli Tedavi

İleri evre MK'de, sitotoksik kemoterapi omurgasına trastuzumabın eklenmesinin, HER2 aşırı eksprese eden tümörü olan hastalarda sağkalımı iyileştirdiğine ait veriler vardır fakat bu hala araştırma amaçlı bir yaklaşımdır (352). Pertuzumab için de çalışmalar devam etmektedir (352).

2.8.6. Cerrahi Tedavi

Mide kanserinin komşu lenf nodlarının rezeksiyonu ile tamamen cerrahi olarak çıkarılması, uzun süreli sağkalım için en iyisidir. Mide kanseri için inoperabilite kriterleri, uzak metastazların varlığı, aort gibi büyük bir vasküler yapının veya hepatik arter/ trunks çölyakus/ proksimal splenik arterinin invazyonudur. Benzer şekilde MK'lerin %5'ini oluşturan diffüz (infiltratif) tip tümörün tüm mideye yayıldığı kalınlaşmış-sert mide ile giden linitis plastica'nın varlığı da cerrahi için kontrendikasyon oluşturur (353).

2.8.6.1. Total ve Parsiyel Gastrektomi

Gastrektomi, invaziv MK tedavisinde kullanılan en yaygın yaklaşımdır, ancak erken evre MK'ler bazen endoskopik olarak tedavi edilebilir. Total gastrektomi, genellikle midenin proksimalindeki (üst 1/3) lezyonlar için yapılırken, parsiyel gastrektomi (distal gastrektomi, subtotal gastrektomi) midenin distalindeki (alt 2/3) lezyonlar için komşu lenf nodlarının rezeksiyonu ile birlikte yeterli görünmektedir. Çoğu seride, parsiyel gastrektomi sonrası yaşam kalitesi, en azından kısa vadede, total gastrektomi sonrası yaşam kalitesine göre daha üstündür (354,355). Jejunal rezervuar rekonstrüksiyonu olanlar da dahil olmak üzere total gastrektomiden uzun süre sağ kalanların yaşam kalitesine ilişkin veriler sınırlıdır (356,357).

2.8.6.2. Proksimal Tümörler İçin Total Gastrektomi ve Subtotal Proksimal Gastrektomi Karşılaştırması

Proksimal mide tümörleri için cerrahi rezeksiyonun kapsamını yönlendiren yaklaşımlar karmaşıktır. Özofagogastrik bileşkeyi invaze etmeyen proksimal mide tümörlerine teknik olarak total gastrektomi veya proksimal subtotal gastrektomi ile yaklaşılabılır. Total gastrektomi çoğu cerrah tarafından aşağıdaki iki nedenden dolayı subtotal proksimal gastrektomiye tercih edilir (358,359):

- Total gastrektomi sırasında gerçekleştirilen Roux-en-Y rekonstrüksiyonu, çok düşük reflü özofajit insidansı (yüzde 2) ile ilişkilidir. Karşılaştırıldığında, proksimal subtotal gastrektomiden sonra 1/3 oranında reflü özofajit gelişir (360).
- Proksimal subtotal gastrektomi, en sık nodal metastaz bölgesi olan mide minör kurvaturundaki lenf nodlarının çıkarılamamasına neden olabilir.

2.8.6.3. Lenf Nodu Diseksiyonu

Midenin lenf nodları 16 istasyona bölünmüştür. Bunların cerrahi rezeksiyon sayısına göre tedavi yönetimi değişmektedir.

D2 lenfadenektominin sağkalım üzerinde belirgin etkisi bilindiğinden, NCCN tarafından yayınlanan tedavi kılavuzlarında D1 diseksiyonuna tercih edilir (361,362). Pankreas ve dalak koruyucu D2 lenfadenektomi, cerrahi teknik ve postoperatif bakımda tecrübeli merkezlerde yapıldığında, efektif evreleme bilgisi, morbidite azalması, sağkalım avantajı sağlar. Buna karşılık, splenektomi veya pankreatektomi de yapılan D3 (paraaortik) lenfadenektominin D2 diseksiyona göre sağkalım avantajı sağladığına dair bir kanıt yoktur ve daha yüksek perioperatif mortalite, morbidite ile ilişkilidir. (363). Sadece pankreas veya dalağa doğrudan tümör yayılımı varsa düşünülmelidir (364).

2.8.6.4. Laparotomik/Laparoskopik Gastrektomi

Laparotomik gastrektomi, dünya çapında MK için tercih edilen cerrahi tedavi olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte, deneyimli merkezlerde, laparoskopik mide rezeksiyonu (ve veriler daha sınırlı olsa da robotik gastrektomi), laparotomi ile karşılaştırıldığında daha hızlı iyileşme ve daha az komplikasyon sunan bir alternatiftir (365,366).

2.8.6.5. Erken Evre Mide Kanseri İçin Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi

Erken evre MK olan hastalarda, lenf nodu metastazı riski düşüktür (T1 için yüzde 2 ila 18, T2 için yüzde 20). Sentinel lenf nodu (SLN) örnekleme, endoskopik tedaviden ziyade cerrahi uygulanan hastaları belirlemek için önerilmiştir (367,368). En azından teoride, pozitif SLN'leri olan hastalar, D2 lenfadenektomi ile parsiyel veya total gastrektomi geçirmelidir.

Negatif SLN biyopsisi olanlara ise, D1 lenfadenektomi ile sınırlı gastrik (örneğin, wedge veya segmental) rezeksiyon önerilir (369).

Mide kanseriyle, SLN biyopsisinin kabul edilen bir strateji haline geldiği diğer iki malignite (meme kanseri, melanom) arasında fark vardır. Çünkü MK'de nihai patoloji intraoperatif frozen analizinde görülenden farklıysa, reoperasyon çok daha majördür, artmış mortalite ve morbiditeye neden olur. Bu nedenle mevcut veriler çelişkili olup SLN örneklemesinin kullanımı araştırma aşamasındadır (370-372).

2.8.7. Nüks, Remnant, Metastatik Mide Kanseri Yönetimi

Lokal ileri evre veya metastatik hastalığı olan hastalarda, ağrı, bulantı, kanama veya obstrüksiyon gibi semptomların hafifletilmesi için palyatif gastrektomi yapılabilir. Bu semptomlar için radikal gastrektomi sağkalım yararı sağlamaz, ancak palyatif gastrektomi, tartışmalı olmasına rağmen, hayatta kalmada olası bir iyileşme sağlayabilir. Diğer palyatif prosedürlere (radyoterapi, endoskopik müdahale ve cerrahi bypass dahil) kıyasla palyatif gastrektomiden fayda görebilecek hastaların seçim kriterleri kesin olarak belirlenememiştir.

2.8.7.1. Lokal Nüks Mide Kanseri

Lokal olarak tekrarlayan hastalığı olan hastalarda (tipik olarak anastomoz bölgesinde gelişen, orijinaline benzer histopatolojiye sahip tümör olarak tanımlanır) çoğu kez cerrahiden ziyade semptomların hafifletilmesi için sistemik kemoterapi verilir. Nadiren, RT (daha önce nüks bölgesine RT almamış hastalarda) gibi lokal palyatif prosedürler kullanılabilir (373-379). Cerrahi, izole lokal nüksü olan ve uzak yayılma kanıtı olmayan, uygun hastalarla sınırlandırılmalıdır (373-379).

2.8.7.2. Remnant Mide Kanseri

Mide kanseri veya peptik ulcus nedeniyle subtotal gastrektomi uygulanan hastaların küçük bir kısmında (%1,3-%2,9) remnant MK gelişebilir (376,380,381). Remnant MK'nin erken teşhisi, bazıları tarafından 20 yıla kadar en az yılda bir kez önerilen endoskopik muayeneye dayanır (380). Tedavi tamamlayıcı gastrektomidir. Endoskopik tedavi, erken evre remnant MK (yani mukoza veya submukoza ile sınırlı olanlar) için bir seçenek olabilir, ancak bu yaklaşımın uzun vadeli başarısına ilişkin mevcut veriler sınırlıdır (382).

Anastomoz olmayan bir bölgede remnant MK geliştiğinde cerrahi rezeksiyonun sonuçları beş yıllık sağ kalım açısından daha olumludur (376).

2.8.7.3. Metastatik Mide Karsinomu

2.8.7.3.1. İzole Peritoneal Metastazlar

İzole peritoneal metastazları olan hastalar için, hipertermik intraperitoneal kemoterapi (HİPEK) olan veya olmayan sitoredüktif cerrahinin (SRC) rolü tartışmalıdır ve yaygın olarak standart bir yaklaşım olarak kabul edilmez (383-386). Faz III CYTO-CHIP çalışması, 19 Fransız kanser tedavi merkezinin prospektif veri tabanlarından elde edilen verilerle, tek başına SRC'nin SRC artı HİPEK'e karşı etkisini analiz etti (384). Sitoredüktif cerrahiye ek olarak HİPEK alan grupta daha iyi medyan sağkalım (12 aya karşı 19) ve beş yıllık nüksüz sağkalım (yüzde 17'ye karşı yüzde 4) vardı, ancak bu sonuçların geleneksel sistemik kemoterapi ile elde edilenden daha iyi olup olmadığı belirsizdir. Mide kanseri de dahil olmak üzere bir dizi hastalık için SRC ve HİPEK'i ele alan bir Chicago konsensüs belgesi yayınlanmıştır (386). Makalenin metninde yazarlar, MK için faydayı kanıtlamak için prospektif randomize bir araştırmaya ihtiyaç olduğunu ve MK'den peritoneal metastazları olan hastaların klinik araştırmalar için düşünülmesi gerektiğini belirtmişlerdir.

2.8.7.3.2. Metastazektomi

İzole karaciğer metastatik MK olan nadir hasta grubu (%0,5) için hepatik metastazektomi yapılabilir (387,388). Fakat çalışmalarda karaciğer metastazlarının hepatik rezeksiyonu sonrasında uzun süreli sağkalımın son derece nadir olduğu görülmüştür (387-391). Hepatektomi endikasyonları veya uygun hasta seçim kriterleri konusunda bir fikir birliği yoktur.

Akciğer metastatik MK için pulmoner metastazektomi, seçilmiş bir hasta grubunda potansiyel olarak uzun süreli sağkalım ile sonuçlanabilir (392).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi Dahiliye Anabilim Dalı Kliniğinde 1 Haziran 2014 ile 15 Aralık 2021 tarihleri arasında ayaktan başvuran veya yatırılarak takip edilen hastalardan üst gastrointestinal sistem endoskopisi ile alınan biyopsinin histopatolojik sonucu MK, İM olarak raporlananlar ile, herhangi bir nedenle endoskopi olup MK veya İM saptanmayan SK grubu çalışmaya dahil edildi.

Hipertansiyon, diabetes mellitus, antiplatelet ilaç kullanımı, hiperlipidemi, tiroid hastalıkları, otoimmün hastalıkları, romatolojik hastalıkları, kalp hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, kronik böbrek hastalığı olanlar ve daha önce malignite öyküsü olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Bu çalışmada retrospektif olarak hasta dosyaları, Enlil sistemi (Enlil version v2.20.14 20200406) üzerinden taranarak yaş, cinsiyet, Hb, RDW, WBC, PLT, MPV, PDW, NLR, PLR, MLR düzeyleri kaydedildi. Daha sonra MK, İM ve SK grubu arasındaki hemogram

parametreleri karşılaştırıldı. Çalışmaya dahil edilen tüm grupların endoskopi oldukları tarihteki hemogram parametreleri dikkate alınmıştır.

Araştırmanın örneklem büyüklüğü hesaplanması için veriler G-Power paket programına girildi. Gücü %95, Tip I hatası (alfa) 0.05, olacak şekilde toplam örneklem büyüklüğü en az 189 kişi olarak hesaplandı.

Elde edilen veriler bilgisayar ortamına aktarılarak SPSS 25.0 istatistik paket programı ile analizleri yapıldı. $P < 0,05$ anlamlı kabul edildi. Niteliksel veriler frekans ve yüzde ile niceliksel veriler ise ortalama ve standart sapma ile ifade edildi. Grupların karşılaştırılmasında niceliksel değişkenler için One Way ANOVA (F testi), niteliksel değişkenler için ki kare testi kullanıldı. Mide kanseri ve İM erken tanı testi olarak kullanımı amacıyla bakılan kan parametreleri ROC analizi ile değerlendirildi.

4. BULGULAR

Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri laboratuvar parametreleri ile birlikte aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 7). Çalışmaya 72 (%33) MK'li, 73 (%34) İM'li ve 72 (%33) SK grubu olmak üzere 217 kişi dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilenlerde yaş ortalamaları sırasıyla, MK grubunda $60,47 \pm 10,55$, İM grubunda $57,47 \pm 10,30$, SK grubunda $55,08 \pm 12,25$ bulundu. Mide kanseri ve SK grubu arasında yaş açısından MK'de daha yüksek olmak üzere istatistiksel anlamlı farklılık vardı. Yaş açısından MK ve İM ile İM ve SK grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu. Çalışmadaki hastaların %50'si (n:109) erkek, %50'si (n:108) kadındı. Gruplar arası ikişerli karşılaştırmaların hiçbirinde cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Mide kanseri, İM, SK grupları Post Hoc Turkey HSD testi ile karşılaştırıldığında her üç grup arasında ayrı ayrı istatistiksel olarak anlamlı hemogram parametresi (WBC, Hb, PLT, RDW, MPV, PDW, NLR, PLR, MLR) yoktu (Tablo 7). Lökosit, MPV, PDW için ikili karşılaştırma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Eritrosit dağılım genişliği için MK ve SK grupları arasında MK'de, İM ve SK grupları arasında İM'de daha yüksek olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Hemogloblin, PLT, NLR, PLR, MLR için ise hem MK ile İM hem de MK ile SK grupları arasında MK'de daha yüksek olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı.

Tablo 7. Hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar parametreleri

	Grup			F	p	İkili Karşılaştırmalar
	Mide kanseri (n=72)	İntestinal Metaplazi (n=73)	Sağlıklı kontrol (n=72)			
Gruplar	1	2	3			
Yaş	60,47±10,55	57,47±10,30	55,08±12,25	4,292	0,015*	1-3
Erkek (E%)	38(52,8)	35(47,9)	36(50,0)	0,341	0,843	-
WBC	7,90±3,26	7,03±1,85	7,31±2,01	2,409	0,092	-
Hb	12,18±2,45	13,40±2,04	13,67±1,86	10,108	<0,001*	1-2;1-3
PLT	314,26±103,56	260,94±63,00	267,29±58,16	10,184	<0,001*	1-2;1-3
RDW	15,39±3,33	14,50±2,29	13,76±2,09	6,939	0,001*	1-3;2-3
MPV	8,98±1,41	9,32±1,12	9,21±1,35	1,307	0,273	-
PDW	14,40±3,43	14,36±3,42	14,53±3,36	0,051	0,951	-
NLR	2,90±2,02	2,07±1,30	2,23±1,24	5,808	0,003*	1-2;1-3
PLR	177,01±76,31	123,80±57,67	132,73±55,47	14,409	<0,001*	1-2;1-3
MLR	0,338±0,193	0,269±0,122	0,288±0,163	3,548	0,030*	1-2;1-3

WBC: White Blood Cell Hb: Hemoglobin PLT: Platelet RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği MPV: Ortalama Platelet Volümü PDW: Platelet Dağılım Genişliği NLR: Nötrofil Lenfosit Oranı MLR: Monosit Lenfosit Oranı PLR: Platelet Lenfosit Oranı

Veriler Ortalama±Standart Sapma biçiminde gösterilmiştir. F: tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA)

*p değeri 0,05 düzeyinde anlamlı. İkili karşılaştırmalar için Post Hoc Turkey HSD testi uygulanmıştır.

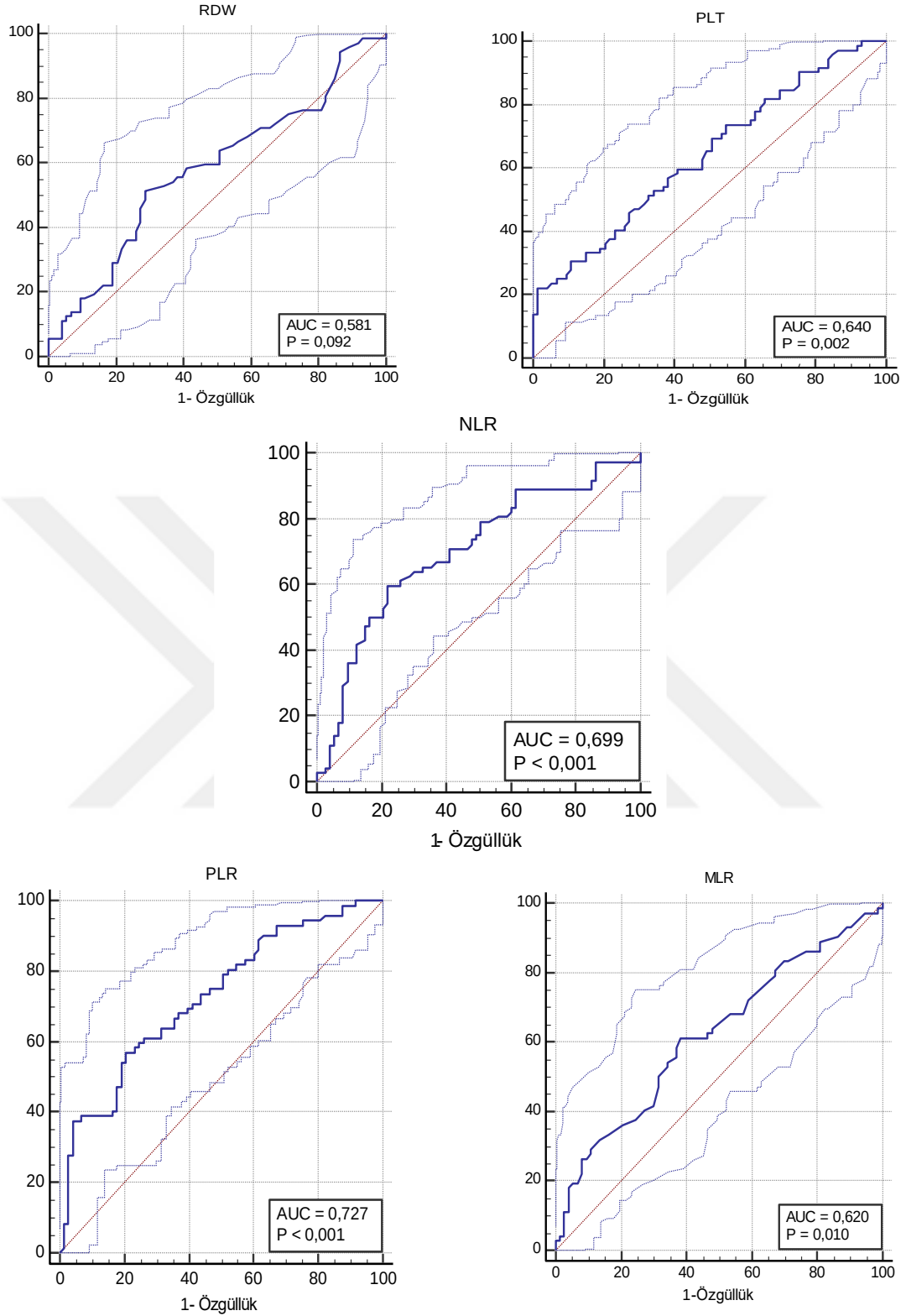
Mide kanseri-İM grupları arasındaki hemogram parametrelerinin cut-off değerleri tabloda ve şekilde gösterilmiştir (Tablo 8), (Şekil 5). Eritrosit dağılım genişliği için cut-off değer 14,6 alındığında duyarlılık %51,39, özgüllük %71,23 (AUC: 0,581) olarak hesaplanmıştır. Mide kanseri grubunda RDW, $15,39 \pm 3,33$, İM grubunda $14,50 \pm 2,29$ şeklinde MK'de daha yüksek olmasına rağmen, her 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p: 0,091). Platelet için cut-off değer 154 alındığında duyarlılık %22,22, özgüllük %98,63 (AUC: 0,640) hesaplanmış olup, MK grubunda ortalama $314,26 \pm 103,56$, İM grubunda ortalama $260,94 \pm 63,00$ ölçüldü. Platelet için her 2 grupta eşik değer üzerinde olup MK'de İM'li gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti. Nötrofil lenfosit oranı için cut-off değer 2,28 alındığında duyarlılık %59,72, özgüllük %78,08 (AUC: 0,699) hesaplanmış olup MK grubunda cut-off değerden yüksek şekilde $2,90 \pm 2,02$, İM grubunda cut-off değer altında $2,07 \pm 1,30$ ölçüldü. Nötrofil lenfosit oranı, MK grubunda İM'li gruba göre daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Platelet lenfosit oranı için cut-off değer 151,8 alındığında duyarlılık %56,94, özgüllük %79,45 (AUC: 0,727) hesaplanmış olup MK'de daha yüksek olarak $177,01 \pm 76,31$, İM'de daha düşük olarak $123,80 \pm 57,67$ bulundu. Platelet lenfosit oranı, MK grubunda İM grubuna göre daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Monosit lenfosit oranı için cut-off değer 0,027 alındığında duyarlılık %61,11, özgüllük %61,64 (AUC: 0,027) hesaplanmış olup MK grubunda ortalama daha yüksek olarak $0,338 \pm 0,193$, İM grubunda ortalama daha düşük olarak $0,269 \pm 0,122$ bulundu. Monosit lenfosit oranı, MK'lilerde İM'lilerden daha yüksek olarak istatistiksel anlamlı bulundu.

Tablo 8. Hemogram parametrelerinin mide kanseri ve İntestinal Metaplazi grubu arasındaki cut-off değerleri

Parametre	Cut-Off	AUC	SE	%95 Güven Aralığı	Duyarlılık	Özgüllük	p
RDW	14,6	0,581	0,0479	0,496-0,662	51,39	71,23	0,092
PLT	154	0,640	0,0457	0,556-0,718	22,22	98,63	0,002*
NLR	2,28	0,699	0,0442	0,617-0,772	59,72	78,08	<0,001*
PLR	151,8	0,727	0,0417	0,647-0,798	56,94	79,45	<0,001*
MLR	0,027	0,620	0,0467	0,535-0,669	61,11	61,64	0,010*

PLT: Platelet RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği NLR: Nötrofil Lenfosit Oranı MLR: Monosit Lenfosit Oranı PLR: Platelet Lenfosit Oranı Cut-off: Eşik değer AUC: Area under curve SE: Standart sapma

*p değeri 0,05 düzeyinde anlamlı



PLT: Platelet RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği NLR: Nötrofil Lenfosit Oranı MLR: Monosit Lenfosit Oranı PLR: Platelet Lenfosit Oranı AUC: Area under curve *p değeri 0,05 düzeyinde anlamlı

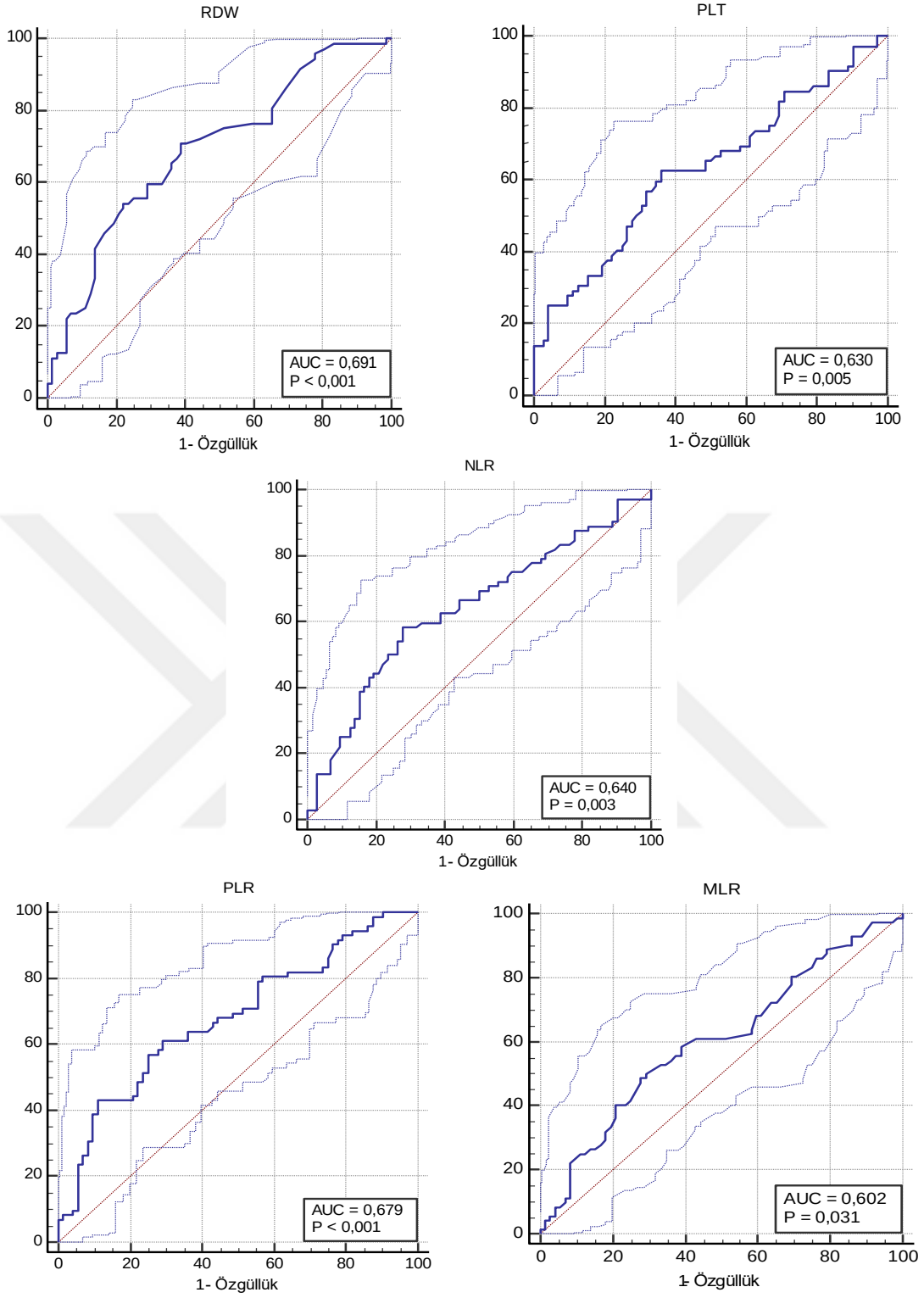
Şekil 5. Hemogram parametrelerinin mide kanseri ve İntestinal Metaplazi grubu arasındaki ROC analizi eğrileri

Mide kanseri-SK grubu arasındaki hemogram parametrelerinin cut-off değerleri tabloda ve şekilde gösterilmiştir (Tablo 9), (Şekil 6). Çalışmamızda cut-off değerleri hesaplanan 5 hemogram parametresi de MK ve SK grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu. Eritrosit dağılım genişliği için cut-off değer 13,4 alındığında duyarlılık %70,83, özgüllük %61,11 (AUC: 0,691) hesaplanmış olup, MK grubunda ortalama $15,39 \pm 3,33$, İM grubunda ortalama $13,76 \pm 2,09$ şeklinde daha yüksek bulundu. Eritrosit dağılım genişliği, MK ve SK grubu arasında MK'de daha yüksek olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Platelet için cut-off değer 275,7 alındığında duyarlılık %62,50, özgüllük %63,89 (AUC: 0,630) hesaplanmış olup, daha yüksek olarak MK grubunda $314,26 \pm 103,56$, İM grubunda daha düşük olarak $267,29 \pm 58,16$ bulundu. Platelet, MK ve SK grubu arasında MK'de daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Nötrofil lenfosit oranı için cut-off değer 0,305 alındığında duyarlılık %58,33, özgüllük %72,22 (AUC: 0,640) hesaplanmış olup daha düşük olarak MK grubunda $2,90 \pm 2,02$ SK grubunda $2,23 \pm 1,24$ bulundu. Nötrofil lenfosit oranı, MK ve SK grubu arasında her ikisinde de cut-off değerden düşük, kendi içinde MK'lilerde daha yüksek olarak istatistiksel anlamlı bulundu. Platelet lenfosit oranı için cut-off değer 143,6 alındığında duyarlılık %61,11, özgüllük %70,83 (AUC: 0,679,) hesaplanmış olup MK grubunda daha yüksek olarak $177,01 \pm 76,31$, SK grubunda cut-off değerinin altında $132,73 \pm 55,47$ bulundu. Platelet lenfosit oranı, MK ve SK grubu arasında MK'lilerde daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Monosit lenfosit oranı için cut-off değer 0,3 alındığında duyarlılık %50,00, özgüllük %70,83 (AUC: 0,602) hesaplanmış olup MK grubunda cut-off değerinin üstünde $0,338 \pm 0,193$, SK grubunda cut-off değerinin altında $0,288 \pm 0,163$ bulundu. Monosit lenfosit oranı, MK grubunda SK grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.

Tablo 9. Hemogram parametrelerinin mide kanseri ve sağlıklı kontrol grubu arasındaki cut-off değerleri

Parametre	Cut-Off	AUC	SE	%95 Güven Aralığı	Duyarlılık	Özgüllük	p
RDW	13,4	0,691	0,0440	0,608-0,765	70,83	61,11	<0,001*
PLT	275,7	0,630	0,0466	0,546-0,709	62,50	63,89	0,005*
NLR	0,305	0,640	0,0466	0,556-0,719	58,33	72,22	0,003*
PLR	143,6	0,679	0,0447	0,596-0,754	61,11	70,83	<0,001*
MLR	0,3	0,602	0,0474	0,518-0,683	50,00	70,83	0,031*

PLT: Platelet RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği NLR: Nötrofil Lenfosit Oranı MLR: Monosit Lenfosit Oranı PLR: Platelet Lenfosit Oranı Cut-off: Eşik değer AUC: Area under curve SE: Standart sapma
*p değeri 0,05 düzeyinde anlamlı



PLT: Platelet RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği NLR: Nötrofil Lenfosit Oranı MLR: Monosit Lenfosit Oranı PLR: Platelet Lenfosit Oranı AUC: Area under curve *p değeri 0,05 düzeyinde anlamlı

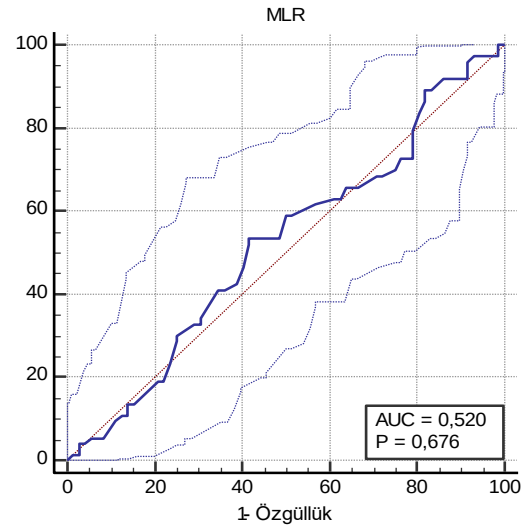
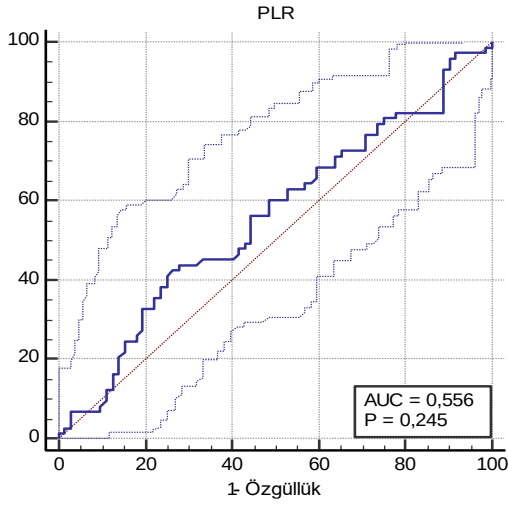
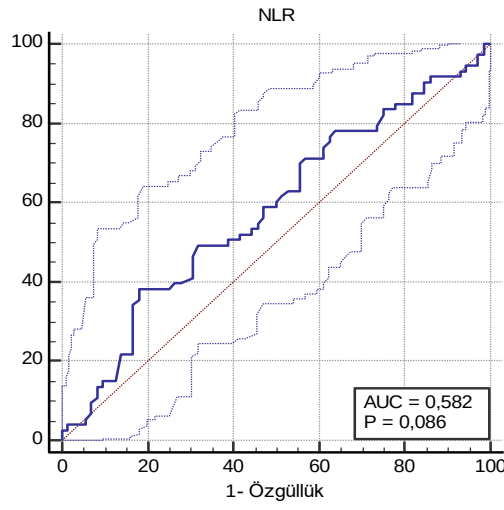
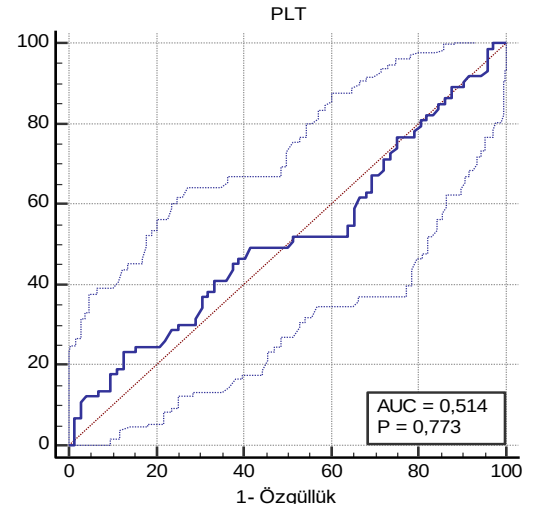
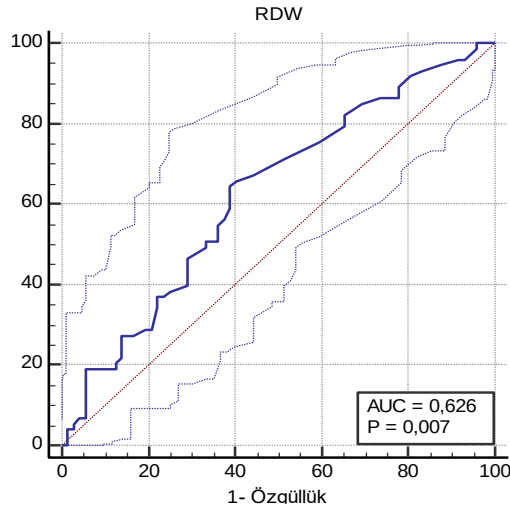
Şekil 6. Hemogram parametrelerinin mide kanseri ve sağlıklı kontrol grubu arasındaki ROC analizi eğrileri

İntestinal Metaplazi-SK grupları arasındaki hemogram parametrelerinin cut-off değerleri tabloda ve şekilde gösterilmiştir (Tablo 10), (Şekil 7). İntestinal Metaplazi-SK grupları arasında cut-off değerleri hesaplanan parametrelerden sadece RDW, İM ve SK grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklıydı. Eritrosit dağılım genişliği için cut-off değer 13,4 alındığında duyarlılık %64,38, özgüllük %51,11 (AUC: 0,626) hesaplanmış olup her iki grupta daha yüksek şekilde İM grubunda ortalama $14,50 \pm 2,29$, SK grubunda ortalama $13,76 \pm 2,09$ bulundu. Eritrosit dağılım genişliğinin, İM'lilerde SK grubuna göre yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Platelet için cut-off değer 275,7 alındığında duyarlılık %52,05, özgüllük %36,11 (AUC: 0,514) hesaplanmış olup her 2 grupta daha düşük olarak, İM grubunda $260,94 \pm 63,00$, SK grubunda $267,29 \pm 58,16$ bulundu. Platelet, SK grubunda İM'lilere göre daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Nötrofil lenfosit oranı için cut-off değer 1,45 alındığında duyarlılık %38,36, özgüllük %81,94 (AUC: 0,582) hesaplanmış olup, İM grubunda $2,07 \pm 1,30$, SK grubunda $2,23 \pm 1,24$ olarak eşik değer üstünde bulundu. Nötrofil lenfosit oranı, SK grubunda İM'ye göre daha yüksek olmasına rağmen, NLR için her iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı. Platelet lenfosit oranı için cut-off değer 102,6 alındığında duyarlılık %41,10, özgüllük %75,00 (AUC: 0,556) hesaplanmış olup, İM grubunda ortalama $123,80 \pm 57,6$, SK grubunda ortalama $132,73 \pm 55,4$ şeklinde her 2 grupta cut-off değer üstünde bulundu. Platelet lenfosit oranı, SK grubunda İM 'lilere göre daha yüksek olmasına rağmen her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Monosit lenfosit oranı için cut-off değer 0,248 alındığında duyarlılık %53,42, özgüllük %58,33 (AUC: 0,520) hesaplanmış olup her iki grupta cut-off değer üstünde olarak, İM grubunda ortalama $0,269 \pm 0,122$ SK grubunda ortalama $0,288 \pm 0,163$ bulundu. Monosit lenfosit oranı, SK grubunda İM'lilere göre daha yüksekti fakat her iki grup arasında MLR için istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 10. Hemogram parametrelerinin İntestinal Metaplazi ve sağlıklı kontrol grubu arasındaki cut-off değerleri

Parametre	Cut-Off	AUC	SE	%95 Güven Aralığı	Duyarlılık	Özgüllük	p
RDW	13,4	0,626	0,0465	0,542-0,705	64,38	51,11	0,007*
PLT	275,7	0,514	0,0486	0,430-0,598	52,05	36,11	0,773
NLR	1,45	0,582	0,0477	0,497-0,663	38,36	81,94	0,086
PLR	102,6	0,556	0,0482	0,471-0,638	41,10	75,00	0,245
MLR	0,248	0,520	0,0484	0,436-0,604	53,42	58,33	0,676

PLT: Platelet RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği NLR: Nötrofil Lenfosit Oranı MLR: Monosit Lenfosit Oranı PLR: Platelet Lenfosit Oranı Cut-off: Eşik değer AUC: Area under curve SE: Standart sapma
*p değeri 0,05 düzeyinde anlamlı



PLT: Platelet RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği NLR: Nötrofil Lenfosit Oranı MLR: Monosit Lenfosit Oranı PLR: Platelet Lenfosit Oranı AUC: Area under curve *p değeri 0,05 düzeyinde anlamlı

Şekil 7. Hemogram parametrelerinin İntestinal Metaplazi ve sağlıklı kontrol grubu arasındaki ROC analizi eğrileri

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Mide kanseri tüm kanserler arasında sıklık olarak dördüncü, kansere bağlı ölümlerde ise üçüncü sıradadır. Bu nedenle erken tanı, morbidite ve mortaliteyi azaltması nedeniyle kıymetlidir. Mide kanseri mortalitesi son yıllarda tarama ile yılda yüzde 3-4 azalmaktadır (393). Mide kanserinin erken tanısı için üst GİS endoskopisinin yüksek duyarlılık ve özgüllüğü vardır ancak invaziv olması ve maliyet etkin olmaması nedeniyle tüm toplum endoskopi ile taranamaz. Bu nedenle endoskopi ile MK ya da premalign lezyonların tespit edilmesi için taranması gereken grubun kolay ulaşılabilir, uygulanabilir tetkiklerle belirlenmesi gerekir. Bu amaçla son yıllarda en çok araştırılan konu, kanserin inflamasyonun sonucu veya nedeni olabileceğinden yola çıkılarak, malignite-inflamasyon ilişkisi olmuştur (394,395). Nötrofil, PLT ve monosit; tümör kaynaklı sistemik inflamatuvar yanıtın bileşenleridir (394,395). Daha önce bu amaçla MK ve SK grubu arasında PLT, RDW, MPV, PDW, NLR, PLR gibi çeşitli inflamatuvar parametrelerde farklılık olup olmadığı araştırılmıştır (396-398). Fakat MK, İM, SK gruplarını bu inflamatuvar belirteçlerle ayırt etmek için yapılmış çalışma sayısı çok azdır. Bugüne kadar MK tanısı için güvenilir spesifik tümör belirteci olmaması, esas olarak erken tanıya dayanan etkili MK tedavisi için daha iyi prognoz sağlamada sorun olmaya devam etmektedir. Bizim bu çalışmadaki amacımız çeşitli hemogram parametrelerine bakılarak MK, İM, SK gruplarının ayırt edilip edilemeyeceğiydi.

Sitokinler ve özellikle İL-6 hepatositlerde trombopoetin üretimini indükler. Trombopoezin ilerleyen aşamalarında, megakaryosit projenitör hücrelerin uyarılmasıyla PLT'ler oluşur (399,400). İL-6'nın lokal olarak tümör hücrelerinden daha çok immün sistem tarafından salındığı düşünülmektedir. Dolaşımdaki tümör hücreleri immün sistemdeki T ve natural killer hücrelerinden kaçmak için PLT'leri kalkan olarak kullanır (401-403). Metastatik karsinomlarda ise endotele bağlanmak için PLT'leri kullanılır. Bu etkiler malignite tanıli hastaların PLT'lerinde daha yüksek VEGF olmasına bağlı olabilir (401-403). Trombositoz; gastrointestinal sistem, meme, akciğer, over, renal hücreli karsinom gibi birçok malignitede kötü prognoz ve kısa sağkalımla ilişkilendirilmiştir (404,405). Örneğin 1953 MK hastasından oluşan çok geniş bir çalışmada trombositoz (bu çalışmada 400 bin üstü olarak baz alınmış) %6,4 oranında görülmüş olup yüksek T evresi, lenf nodu pozitifliği ve daha kötü sağkalımla ilişkilendirilmiştir (406). Trombositoz bu hastalarda nüks ve hematojen metastazın güçlü bir öngörücüsü olsa da lokal nüks ve peritoneal metastaz için ise prediktif değeri düşük bulunmuştur (14). Üç yüz altmış dokuz MK'li hastada yapılan başka bir çalışmada trombositoz %11,4 olarak bulunmuş olup daha kötü 1 ve 3 yıllık sağkalımla ilişkilendirilmiştir (407). Ayrıca bu çalışmada trombositoz lenf nodu tutulumu ve invazyon derinliği ile de pozitif ilişkili bulunmuştur (407). Ancak 181 MK'lı bir başka çalışmada prognostik faktör olarak VEGF ve PLT sayısı araştırılmış ve genel sağkalım ile korelasyon saptanmamıştır (408). Öte yandan VEGF'nin PLT sayısına oranı, çok değişkenli analizde progresyonsuz sağkalım ile önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur (408). Bu, neoplastik süreçte aktive edilmiş VEGF türevli PLT lerin patofizyolojik önemi ile ilgili olabilir. Bizim çalışmamızda daha önceki çalışmalara benzer şekilde, PLT sayısı MK grubunda İM ve SK grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olup İM ve SK arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı. Yukarıda bahsedilenler doğrultusunda gastrointestinal karsinomlarda prognostik bir faktör olarak önemi, klinikte ölçümünün kolaylığı ve standardizasyonu göz önüne alındığında, trombositoz, hem tümörün inflamatuvar durumunun hem de neoplastik sürecin aktif göstergesi olabilir. Fakat bulgularımız ışığında trombositoz, premalign İM tespitinde kullanılamayacaktır.

Aktive PLT'ler malignite gelişmesinde ve ilerlemesinde rol almaktadır (409,410). Ortalama trombosit hacmi ve PDW, PLT aktivasyonunun erken göstergeleridir (411,412). PDW az sayıda PLT'nin boyutunun artmasından daha az etkilendiği için PLT aktivasyon göstergesi olarak daha spesifiktir (413). Mide kanserli 194, mide ülserli 191 hastayı ve 185 kontrol grubunu içeren bir çalışmada MK'ye kıyasla mide ülserli hastalar ve kontrol grubunda MPV düzeylerinin önemli ölçüde arttığını ve PDW düzeylerinin önemli ölçüde azaldığını saptamıştır (414). Mide ülserinde artan MPV kronik inflamasyona, MK'de azalan MPV büyük PLT'lerin artan tüketimine bağlanabilir (415). Ancak bazı çalışmalarda MPV'nin megakaryosit ploidisini düzenleyen sitokinler olan trombopoetin ve İL-6 düzeyleri ile pozitif ilişkili olup MK'li hastalarda arttığı da bildirilmiştir (416-419). Bizim çalışmamızda ise bu çalışmadan farklı olarak MPV, her 3 grup arasında istatistiksel anlamlı fark ortaya koymamıştır. Sonuçlardaki farklılıklar ölçüm yöntemlerine ve örneklem büyüklüklerine bağlanabilir. Platelet dağılım genişliği, PLT heterojenliği olup megakaryosit heterojenliği orjinlidir. Mide kanserli 194, mide ülserli 191 hastayı ve 185 kontrol grubunu içeren yukarıda bahsedilen çalışmada MK grubunda PDW artmış bulunmuş fakat mekanizması tam aydınlatılamamıştır. Bu çalışmanın aksine bizim çalışmamız MPV de olduğu gibi PDW düzeyinde de her üç grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık ortaya koymadı.

Eritrosit dağılım genişliği eritrositlerin boyut heterojenliğini ölçen anizositoz göstergesi basit hemogram parametresidir (420). Temel klinik uygulaması yakın zamana kadar demir eksikliği anemisinin talasemiden ayırt edilmesi ve serum ferritinin toplam demir deposunu doğru olarak göstermediği durumlarda demir eksikliği anemisinin dışlanması bir belirteci olmakla sınırlıydı (421,422). Fakat daha sonra çeşitli malignitelerin tanı veya prognostik belirteci olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür. Son zamanlarda ilgi odağı olan RDW'nin kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin güvenilir bir biyobelirteci olmasının yanı sıra oksidatif stres, enfeksiyonlar ve aktif, akut, kronik inflamatuvar durumların bir göstergesi olduğu açıkça gösterilmiştir (423,424). Buna rağmen RDW'nin malignitenin biyolojik belirteci olarak değerlendirilmesine ilişkin son derece sınırlı veri mevcuttur. Kronik ve aktif inflamasyonun arttığı inflamatuvar bağırsak hastalığında RDW'nin arttığı gösterilmiştir (425). Bilindiği kadarıyla, kolorektal kanserde tarama yöntemi olarak aneminin tanılabilirliğini artırmak için ek bir faktör olarak RDW'nin faydasını değerlendiren iki çalışma vardır ve bunlarda sonuçlar çelişkilidir (426,427). Bir diğer çalışmada Warwick ve arkadaşları küçük hücreli dışı akciğer kanseri nedeniyle pulmoner rezeksiyon yapılan hastalarda preoperatif RDW'nin mortaliteyi ve uzun süreli sağkalımı öngörebileceğini buldu (428). Bu konuda yapılan bir diğer çalışma 35 meme kanserli ve 14 fibroadenomlu hastanın karşılaştırıldığı seridir. Bu çalışma yüksek RDW değerlerinin primer tümör çapı ve infiltrat aksiller lenf nodlarının mutlak sayısı ile anlamlı bir şekilde ilişkili olmasına rağmen, RDW'nin tümör derecesi ile ters orantılı olmasıyla sonuçlandı (429). Yüksek grade tümörlerde lokal ve sistemik inflamasyon artmasına rağmen RDW'nin azalması çelişkili görünmektedir (430). Bunun en azından teorik açıklaması, daha agresif tümörlerin metastatik aşamalara gelene kadar immün sistemden kaçması ve böylelikle uzun süreler immün sistemin tetiklenmemesi olabilir. RDW ile kanser ilişkisini inceleyen bir diğer çalışmaya postmenopozal kanamalı 222 hasta katılmış olup kanama nedeni endometriyal kanser olanlarda RDW istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (431). Bizim çalışmamızda da literatürü destekler şekilde RDW, MK ve İM grubunda SK grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olup MK ve İM grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu. Yukarıdaki RDW-malignite çalışmalarında ve bu çalışmada anlamlı sonuçların

çıkma nedeni sırasıyla, karsinogeneze artan inflamasyonunun eşlik etmesi, eritropoetinin azalması, retiküloendotelial makrofajlardan demir salınımının azalması ve ilgili inflamatuvar belirteçler nedeniyle eritrosit ömrünün kısalması olarak düşünülmektedir. Yine bu sonuçlar RDW'nin MK'li ve İM'li hastaların tespitinde kullanılabileceğini düşündürmektedir.

İmmün sisteminin kanser gelişimini ve yayılımını nasıl etkilediği immünolojide hep açıklaması zor konulardan biri olmuştur. Günümüzde, immün sisteminin kanserde ikili rol oynadığını düşünülmektedir: Sadece kanser hücrelerini yok ederek veya büyümelerini engelleyerek tümör büyümesini baskılamakla kalmaz, aynı zamanda immün sistemi yeterli bir konakçıda hayatta kalmaya daha uygun tümör hücrelerini seçip tümör progresyonunu da destekler (432). Tümör yayılımını, tümör mikroçevresi içinde tümör büyümesini kolaylaştıran koşullar oluşturarak desteklediği düşünülmektedir (432). Tümörlerde bulunan inflamatuvar hücrelerin ve sitokinlerin ise, konakçı antitümör tepkisi oluşturmaktan ziyade tümör büyümesine, progresyonuna ve immünosupresyona katkıda bulunma olasılığının daha yüksek olduğu düşünülmektedir (433). Kesin olarak mekanizması bilinmemekle beraber karsinogeneze, nötrofil ve PLT ilişkili inflamasyon ve lenfosit bağımlı antitümöral hücrel immün tepkinin azalması önem arz eder (434). Dolayısıyla MK'li hastalarda nötrofil ve PLT artarken lenfosit azalmaktadır. Bu bağlamda yüksek inflamatuvar belirteçler olan NLR ve PLR, kolon, over, MK'de kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Bu konuda yapılan çalışmalarda bu parametreler tanısal güce sahip olup MK'li hastaları kanser olmayanlardan ayırt ettirmiştir (434). Bizim çalışmamızda bu bulgulara benzer şekilde NLR ve PLR için MK ve İM ile MK ve SK grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttu. İntestinal Metaplazi ve SK arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. Bu sonuçlar, NLR ve PLR gibi inflamatuvar belirteçlerin MK tespitinde yararlı olabilecekken, İM tespitinde faydalı olmayacağını düşündürmektedir.

Klinik ve deneysel çalışmalarda, makrofajların solid tümörlerin büyümesine ve metastazına katkıda bulunduğu gösterilmiştir (435). Metastatik sürecin unsurları olan anjiyogenezi, matriks parçalanmasını ve tümör hücresi hareketliliğini kolaylaştıran trofik bir rol benimserler. İnflamatuvar yanıt sırasında, makrofajlar ayrıca maligniteye katkıda bulunabilecek mutajenik oksijen ve nitrojen radikallerinden anjiyogenik faktörlere kadar birçok bileşik üretir (435). Potansiyel mekanizmalar tam bilinmemekle beraber monositler, sitokinler aracılığıyla tümör mikroçevresini düzeleyerek immün sistemi inhibe eder ve tümör proliferasyonunu, anjiyogenezi ve ilerlemesini pozitif yönde etkiler (436,437). Lenfositlerinse, tümöre karşı etkili hücre aracılı immüniteye aracılık ettiği iyi bilinir (438). Çoğu zaman, artmış lenfosit seviyeleri bazı solid tümörlerde daha iyi prognoz ile ilişkilendirilmiştir (439). İleri evre MK olan 91 hastada yapılan bir çalışmada düşük MLR-monosit, yüksek lenfosit, daha iyi prognoz ile hastalıksız ve genel sağkalım, neoadjuvan tedavi sonrası daha kolay R0 rezeksiyon ile ilişkili bulunmuştur (440). Bu çalışmayla benzer olarak biz çalışmamızda MK ve SK grupları arasında MLR için istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulduk. Yine MK ve İM arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu. Fakat İM ve SK arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Buradan hareketle MK tespitinde MLR'nin faydalı olabileceği fakat öncü lezyon İM tespitinde faydalı olmayacağı düşünülmektedir.

Çalışmalarda genel itibarıyla MK ve SK gruplarına odaklanılmıştır. Mide kanseri, İM, SK gruplarının üçünün birden bulunduğu çalışma az, dolayısıyla veriler kısıtlıdır. Türkiye'de yapılan İM'li hastaları da içeren bir çalışmaya MK, İM, SK grubu olmak üzere toplam 222 kişi dahil edilmiş. Sonuç olarak ortalama Hb seviyeleri her üç grup arasında ayrı ayrı istatistiksel

olarak anlamlı bulunmuştur. Ortalama WBC, NLR, PLR ve MLR seviyeleri MK ve İM grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bulunmuştur. Eritrosit dağılım genişliği, WBC, MPV, PDW, NLR, PLR ve MLR seviyeleri, MK ve SK grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Eritrosit dağılım genişliği, MPV ve PDW seviyeleri, İM ve SK grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmuştur. Böylelikle İM tespitinde bu değerlerin faydalı olabileceği savunulmuştur. Bizim çalışmamızda yukarıdakinden farklı olarak her üç grup arasında ayrı ayrı istatistiksel olarak anlamlı hemogram parametresi yoktu. Bizim çalışmamızda yukarıdakine benzer şekilde NLR, PLR, MLR, MK ve İM grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Mide kanseri ve İM arasında yukarıdaki çalışmadan farklı olarak Hb, PLT istatistiksel olarak anlamlı iken WBC istatistiksel olarak anlamlı değildi (441). Bizim çalışmamızda MK ve SK grubu arasında yukarıdaki çalışmadan farklı olarak WBC, MPV, PDW için istatistiksel olarak anlamlı fark olmayıp, benzer şekilde NLR, PLR, MLR için MK lehine istatistiksel olarak anlamlı yükseklik bulundu. Hemoglobinin, PLT, RDW ise MK ve SK grubu arasında diğer çalışmada istatistiksel olarak anlamlı değilken bizim çalışmamızda MK lehine anlamlı yüksek bulundu. İntestinal Metaplazi ve SK grubu arasında ise yukarıdaki çalışmayla benzer şekilde RDW, istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmuş olup yukarıdaki çalışmanın aksine MPW, PDW için istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Sonuçlardaki farklılıklar bu konuyla alakalı daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

Mide kanserini erken dönemde yakalamak için risk gruplarını belirlemede hemogram parametrelerinin değerini tespit etmek amacıyla yapılan çalışmada, ROC curve analizi yapıldığında MK'yi ön görmede sağlıklı gruba göre duyarlılık ve özgüllük sırasıyla RDW için %70,8, %61,1, PLT için %62,5, 63,8, NLR için %58,3, 72,2, PLR için 61,1, 70,8, MLR için %50, %70,8 bulundu ve anlamlı p değerleri bu parametrelerin risk gruplarını belirlemede değerli olabileceğini gösterdi. Öncü lezyon olan İM tespitindeki değerini belirlemek için SK ile yapılan ROC curve analizinde ise yalnızca RDW anlamlı p değeri ile %64,3 duyarlılık ve %51,1 özgüllüğe sahipti.

Çalışmanın dezavantajları tek merkezli, retrospektif olması ve nispeten az sayıda hasta içermesiydi. Sonuç olarak Hb, RDW, PLT, NLR, PLR, MLR tanısal değere sahiptir ve MK'li hastalarla SK'leri ayırt ettirebilir. Eritrosit dağılım genişliği ayrıca öncü lezyon İM için de tanısal değere sahip olup SK'leri ayırt ettirebilir. Böylelikle tanı anında metastatik ve önemli mortalite nedeni olan MK'den ve MK öncü lezyonu İM'den, basit, ucuz, kolay ulaşılabilir hemogram parametrelerinin prediktif yardımı ile erken şüphelenilecektir. Bununla birlikte erken dönemde altın standart tarama yöntemi olan endoskopi yapılacaktır. Böylelikle erken teşhisle küratif cerrahi şansı elde edilip hasta sağlığı ve sağlık harcamaları iyileştirilebilir.

6. KAYNAKÇA

1. Kitagawa Y, Dempsey DT. StomachIn: Schwartz SI. Principles of Surgery. Seventh ed. New York, 2015; 1035–98.
2. Dharmarajan S, Halpin VJ, Hawkins WG. Stomach. The Washington Manual of Surgery.5th Edition. Washington, 2008;168-80.
3. Zinner MJ, Ashley SW. MaingotsAbdominal Operations. 12th ed. London, 2013;463-89.
4. Ergüney S, Yavuz N. Mide Tümörleri. Basic Surgical Dördüncü Baskı. Ankara, 2010; 1277-92.
5. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancerburden in theyear 2000. Theglobalpicture. Eur J Cancer 2001;37(Suppl 8):4- 66
6. De Martel C, Forman D, Plummer M. Gastriccancer: epidemiologyand risk factors. GastroenterolClin North Am. 2013;42(2):219-40.
7. Guggenheim DE, Shah MA. Gastriccancerepidemiologyand risk factors. J SurgOncol. 2013;107(3):230-6.
8. Patru CL, Surlin V, Georgescu I, Patru E. Currentissues in gastriccancerepidemiology. RevMedChirSocMedNatIasi. 2013;117(1):199-204.
9. Deng DJ. Progress of gastriccanceretiology: Nnitrosamides 1999s. World J Gastroenterol. 2000;6(4):613-8.
10. Du M, Wang W, Jin H, Wang Q, Ge Y,Lu J, et al. Theassociationanalysis of lncRNA HOTAIR geneticvariantsandgastriccancer risk in a Chinesepopulation. Oncotarget. 2015;6(31):31255-62.
11. Zhou X, Xu L, Huang Z, et al. Thehematologicmarkers as prognosticfactors in patientswithresectablegastriccancer. *CancerBiomark*. 2016;17:359–67. [PubMed] [Google Scholar]
12. Gao LM. Thebook of GastricCancer: Diagnosisandtreatment of gastriccancer. TranslGastroenterolHepatol. 2016;1:54.
13. Koç HO, Sarı YS, Bektaş H, Tunalı V, Şahin O, Özakay K, Ersöz Feyzullah E. Do weadequatelydiagnoseearlygastriccancer in Turkey. Turk J Gastroenterol. 2011;22 (3): 255-9.
14. Nieminen A, Kokkola A, Ylä-Liedenpohja J, Louhimo J. Earlygastriccancer: clinicalcharacteristicsandresults of surgery. DigSurg. 2009;26(5):378-83.
15. Chon SH, Berlth F, Plum PS, Herbold T, Alakus H, Kleinert R, et al. Gastriccancertreatment intheworld: Germany. TranslGastroenterolHepatol. 2017; 2:53.
16. Şenates E, İnce Aİ. Erken Mide Kanseri. Güncel Gastroenteroloji. 2011;15(3):161-66.
17. Sydiuk A. Currentpracticeforgastriccancertreatment in Ukraine. TranslGastroenterolHepatol. 2017;2:47.

18. Yang K, Hu JK. Gastriccancertreatment: similarityanddifferencebetweenChinaandKorea. *TranslGastroenterolHepatol*. 2017 ;2:36.
19. Kumagai K. CurrentStatusandFutureViews of GastricCancerTreatment in ElderlyPatients. *GanToKagakuRyoho*. 2016;43(9):1058-62.
20. Lazăr DC, Tăban S, Cornianu M, Faur A. New advances in targetedgastriccancertreatment. *World J Gastroenterol*. 2016;22(30):6776-99.
21. JapaneseGastricCancerAssociation. Japanesegastriccancertreatmentguidelines 2014 (ver. 4). *GastricCancer*. 2017 ;20 (1):1-19.
22. Ghosn M, Tabchi S, Kourie HR, Tehfe M. Metastaticgastriccancertreatment: Second lineandbeyond. *World J Gastroenterol*. 2016;22(11):3069-77.
23. Bornschein J, Kandulski A, Selgrad M, Malfertheiner P. Fromgastricinflammationtogastriccancer. *DigDis*. 2010;28:609–14. [PubMed] [Google Scholar]
24. Hamashima C. Currentissuesandfutureperspectives of gastriccancerscreening. *World J Gastroenterol*. 2014;20:13767–74. [PMC freearticle] [PubMed] [Google Scholar]
25. Pollard JW. Tumour-educatedmacrophagespromotetumourprogressionandmetastasis. *NatRevCancer*. 2004;4:71–8. [PubMed] [Google Scholar]
26. Goubran HA, Stakiw J, Radosevic M, Burnouf T. Platelet-cancerinteractions. *Semin ThrombHemost*. 2014;40:296–305. [PubMed] [Google Scholar]
27. Lee S, Oh SY, Kim SH, et al. Prognosticsignificance of neutrophillymphocyteratioandplateletlymphocyteratiogastriccancerpatientstreatedwith FOLFOX chemotherapy. *BMC Cancer*. 2013;13:350. [PMC freearticle] [PubMed] [Google Scholar]
28. Zhou X, Xu L, Huang Z, et al. Thehematologicmarkers as prognosticfactors in patientswithresectablegastriccancer. *CancerBiomark*. 2016;17:359–67. [PubMed] [Google Scholar]
29. Kılınçalp S, Ekiz F, Başar O, et al. Meanplateletvolumecould be possiblebiomarker in earlydiagnosisandmonitoring of gastriccancer. *Platelets*. 2014;25:592–4. [PubMed] [Google Scholar]
30. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61:69.
31. HAENSZEL W. Variation in incidence of and mortality from stomach cancer, with particular reference to the United States. *J Natl Cancer Inst* 1958; 21:213.
32. Muñoz N, Asvall J. Time trends of intestinal and diffuse types of gastric cancer in Norway. *Int J Cancer* 1971; 8:144.
33. Hirayama T. Epidemiology of cancer of the stomach with special reference to its recent decrease in Japan. *Cancer Res* 1975; 35:3460.

34. Cancer incidence in five continents. Waterhouse J, Muir C, Correa P, et al (Eds), Vol III, IARC Scientific Publication no.15, International Agency for Research on Cancer, Lyon 1976.
35. Zhu AL, Sonnenberg A. Is gastric cancer again rising? *J Clin Gastroenterol* 2012; 46:804.
36. Bertuccio P, Chatenoud L, Levi F, et al. Recent patterns in gastric cancer: a global overview. *Int J Cancer* 2009; 125:666.
37. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64:9.
38. Kakizoe IW. Figures on cancer in Japan-1993. Foundation for Promotion of Cancer Research, Tokyo 1993.
39. OPCS (Office of Population, Census and Surveys). 1994 Cancer statistics: Registrations in England and Wales (Series MB No.21). HMSO, London 1978.
40. Wong BC, Ching CK, Lam SK, et al. Differential north to south gastric cancer-duodenal ulcer gradient in China. China Ulcer Study Group. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13:1050.
41. Chen JS, Campbell TC, Li JY, et al. Life-style and Mortality in China. A Study of the Characteristics of 65 Chinese Counties, Oxford University Press, Oxford 1990.
42. Haenszel W, Kurihara M. Studies of Japanese migrants. I. Mortality from cancer and other diseases among Japanese in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1968; 40:43.
43. Haenszel W, Kurihara M, Segi M, Lee RK. Stomach cancer among Japanese in Hawaii. *J Natl Cancer Inst* 1972; 49:969.
44. LAUREN P. THE TWO HISTOLOGICAL MAIN TYPES OF GASTRIC CARCINOMA: DIFFUSE AND SO-CALLED INTESTINAL-TYPE CARCINOMA. AN ATTEMPT AT A HISTO-CLINICAL CLASSIFICATION. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965; 64:31.
45. Dupont JB Jr, Lee JR, Burton GR, Cohn I Jr. Adenocarcinoma of the stomach: review of 1,497 cases. *Cancer* 1978; 41:941.
46. Kampschöer GH, Nakajima T, van de Velde CJ. Changing patterns in gastric adenocarcinoma. *Br J Surg* 1989; 76:914.
47. Powell J, McConkey CC. Increasing incidence of adenocarcinoma of the gastric cardia and adjacent sites. *Br J Cancer* 1990; 62:440.
48. Kalish RJ, Clancy PE, Orringer MB, Appelman HD. Clinical, epidemiologic, and morphologic comparison between adenocarcinomas arising in Barrett's esophageal mucosa and in the gastric cardia. *Gastroenterology* 1984; 86:461.
49. Genta RM. Acid suppression and gastric atrophy: sifting fact from fiction. *Gut* 1998; 43 Suppl 1:S35.
50. Sobala GM, O'Connor HJ, Dewar EP, et al. Bile reflux and intestinal metaplasia in gastric mucosa. *J Clin Pathol* 1993; 46:235.
51. Watanabe H. Experimentally induced intestinal metaplasia in Wistar rats by X-ray irradiation. *Gastroenterology* 1978; 75:796.

52. Correa P, Cuello C, Duque E. Carcinoma and intestinal metaplasia of the stomach in Colombian migrants. *J Natl Cancer Inst* 1970; 44:297.
53. Sasajima K, Kawachi T, Matsukura N, et al. Intestinal metaplasia and adenocarcinoma induced in the stomach of rats by N-propyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *J Cancer Res Clin Oncol* 1979; 94:201.
54. Correa P. The gastric precancerous process. *Cancer Surv* 1983; 2:437.
55. Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res* 1988; 48:3554.
56. Antonioli DA. Gastric carcinoma and its precursors. In: *Gastrointestinal Pathology*, Goldman H, Appelman HD, Kaufman N (Eds), United States and Canadian Academy of Pathology Monograph in Pathology No. 31, Williams & Wilkins, Baltimore 1990. p.144.
57. Correa P. The biological model of gastric carcinogenesis. *IARC Sci Publ* 2004; :301.
58. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996; 20:1161.
59. Capelle LG, de Vries AC, Haringsma J, et al. The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis. *Gastrointest Endosc* 2010; 71:1150.
60. Correa P, Piazuelo MB, Wilson KT. Pathology of gastric intestinal metaplasia: clinical implications. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:493.
61. de Vries AC, Haringsma J, de Vries RA, et al. The use of clinical, histologic, and serologic parameters to predict the intragastric extent of intestinal metaplasia: a recommendation for routine practice. *Gastrointest Endosc* 2009; 70:18.
62. Filipe MI, Muñoz N, Matko I, et al. Intestinal metaplasia types and the risk of gastric cancer: a cohort study in Slovenia. *Int J Cancer* 1994; 57:324.
63. Altayar O, Davitkov P, Shah SC, et al. AGA Technical Review on Gastric Intestinal Metaplasia-Epidemiology and Risk Factors. *Gastroenterology* 2020; 158:732.
64. Fennerty MB, Emerson JC, Sampliner RE, et al. Gastric intestinal metaplasia in ethnic groups in the southwestern United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1992; 1:293.
65. den Hoed CM, van Eijck BC, Capelle LG, et al. The prevalence of premalignant gastric lesions in asymptomatic patients: predicting the future incidence of gastric cancer. *Eur J Cancer* 2011; 47:1211.
66. Sipponen P, Kimura K. Intestinal metaplasia, atrophic gastritis and stomach cancer: trends over time. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994; 6 Suppl 1:S79.
67. Sonnenberg A, Genta RM. Changes in the Gastric Mucosa With Aging. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13:2276.

68. Huang RJ, Ende AR, Singla A, et al. Prevalence, risk factors, and surveillance patterns for gastric intestinal metaplasia among patients undergoing upper endoscopy with biopsy. *Gastrointest Endosc* 2020; 91:70.
69. Tan MC, Mallepally N, Liu Y, et al. Demographic and Lifestyle Risk Factors for Gastric Intestinal Metaplasia Among US Veterans. *Am J Gastroenterol* 2020; 115:381.
70. Correa P, Haenszel W, Cuello C, et al. Gastric precancerous process in a high risk population: cohort follow-up. *Cancer Res* 1990; 50:4737.
71. Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC, et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSg), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy* 2012; 44:74.
72. de Vries AC, van Grieken NC, Looman CW, et al. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. *Gastroenterology* 2008; 134:945.
73. González CA, Pardo ML, Liso JM, et al. Gastric cancer occurrence in preneoplastic lesions: a long-term follow-up in a high-risk area in Spain. *Int J Cancer* 2010; 127:2654.
74. den Hollander WJ, Holster IL, den Hoed CM, et al. Surveillance of premalignant gastric lesions: a multicentre prospective cohort study from low incidence regions. *Gut* 2019; 68:585.
75. González CA, Sanz-Anquela JM, Companioni O, et al. Incomplete type of intestinal metaplasia has the highest risk to progress to gastric cancer: results of the Spanish follow-up multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31:953.
76. Sossai P, Barbazza R. Intestinal metaplasia and dysplasia in gastric ulcer and its tissue repair. *Am J Gastroenterol* 1990; 85:829.
77. Silva S, Filipe MI, Pinho A. Variants of intestinal metaplasia in the evolution of chronic atrophic gastritis and gastric ulcer. A follow up study. *Gut* 1990; 31:1097.
78. Fang DC, Liu WW. Subtypes of intestinal metaplasia and gastric carcinoma. A clinicoendoscopic follow-up of 112 cases. *Chin Med J (Engl)* 1991; 104:467.
79. Shichijo S, Hirata Y, Niikura R, et al. Histologic intestinal metaplasia and endoscopic atrophy are predictors of gastric cancer development after *Helicobacter pylori* eradication. *Gastrointest Endosc* 2016; 84:618.
80. Pabla BS, Shah SC, Corral JE, Morgan DR. Increased Incidence and Mortality of Gastric Cancer in Immigrant Populations from High to Low Regions of Incidence: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18:347.
81. Gupta S, Li D, El Serag HB, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on Management of Gastric Intestinal Metaplasia. *Gastroenterology* 2020; 158:693.

82. Emura F, Sharma P, Arantes V, et al. Principles and practice to facilitate complete photodocumentation of the upper gastrointestinal tract: World Endoscopy Organization position statement. *Dig Endosc* 2020; 32:168.
83. Mier PD, van den Hurk JJ. Lysosomal hydrolases of the epidermis. I. Glycosidases. *Br J Dermatol* 1975; 93:1.
84. Emura F, Rodriguez-Reyes C, Giraldo-Cadavid L. Early Gastric Cancer: Current Limitations and What Can Be Done to Address Them. *Am J Gastroenterol* 2019; 114:841.
85. Machaca Quea NR, Emura F, Barreda Bolaños F, et al. Effectiveness of systematic alphanumeric coded endoscopy for diagnosis of gastric intraepithelial neoplasia in a low socioeconomic population. *Endosc Int Open* 2016; 4:E1083.
86. Laine L, Cohen H, Sloane R, et al. Interobserver agreement and predictive value of endoscopic findings for *H. pylori* and gastritis in normal volunteers. *Gastrointest Endosc* 1995; 42:420.
87. Uedo N, Ishihara R, Iishi H, et al. A new method of diagnosing gastric intestinal metaplasia: narrow-band imaging with magnifying endoscopy. *Endoscopy* 2006; 38:819.
88. Gonen C, Simsek I, Sarioglu S, Akpinar H. Comparison of high resolution magnifying endoscopy and standard videoendoscopy for the diagnosis of *Helicobacter pylori* gastritis in routine clinical practice: a prospective study. *Helicobacter* 2009; 14:12.
89. Anagnostopoulos GK, Yao K, Kaye P, et al. High-resolution magnification endoscopy can reliably identify normal gastric mucosa, *Helicobacter pylori*-associated gastritis, and gastric atrophy. *Endoscopy* 2007; 39:202.
90. Tahara T, Shibata T, Nakamura M, et al. Gastric mucosal pattern by using magnifying narrow-band imaging endoscopy clearly distinguishes histological and serological severity of chronic gastritis. *Gastrointest Endosc* 2009; 70:246.
91. Kato M, Kaise M, Yonezawa J, et al. Magnifying endoscopy with narrow-band imaging achieves superior accuracy in the differential diagnosis of superficial gastric lesions identified with white-light endoscopy: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 2010; 72:523.
92. Capelle LG, Haringsma J, de Vries AC, et al. Narrow band imaging for the detection of gastric intestinal metaplasia and dysplasia during surveillance endoscopy. *Dig Dis Sci* 2010; 55:3442.
93. González CA, Sanz-Anquela JM, Gisbert JP, et al. Utility of subtyping intestinal metaplasia as marker of gastric cancer risk. A review of the evidence. *Int J Cancer* 2013; 133:1023.
94. Dinis-Ribeiro M, Yamaki G, Miki K, et al. Meta-analysis on the validity of pepsinogen test for gastric carcinoma, dysplasia or chronic atrophic gastritis screening. *J Med Screen* 2004; 11:141.
95. Huang YK, Yu JC, Kang WM, et al. Significance of Serum Pepsinogens as a Biomarker for Gastric Cancer and Atrophic Gastritis Screening: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2015; 10:e0142080.

96. Terasawa T, Nishida H, Kato K, et al. Prediction of gastric cancer development by serum pepsinogen test and *Helicobacter pylori* seropositivity in Eastern Asians: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9:e109783.
97. Pimanov SI, Makarenko EV, Voropaeva AV, et al. *Helicobacter pylori* eradication improves gastric histology and decreases serum gastrin, pepsinogen I and pepsinogen II levels in patients with duodenal ulcer. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23:1666.
98. Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, et al. The long-term impact of *Helicobacter pylori* eradication on gastric histology: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2007; 12 Suppl 2:32.
99. Watari J, Das KK, Amenta PS, et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on the histology and cellular phenotype of gastric intestinal metaplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6:409.
100. Ford AC, Forman D, Hunt R, et al. *Helicobacter pylori* eradication for the prevention of gastric neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; :CD005583.
101. Wang J, Xu L, Shi R, et al. Gastric atrophy and intestinal metaplasia before and after *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Digestion* 2011; 83:253.
102. Banks M, Graham D, Jansen M, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of patients at risk of gastric adenocarcinoma. *Gut* 2019; 68:1545.
103. Shah SC, Gawron AJ, Mustafa RA, Piazuelo MB. Histologic Subtyping of Gastric Intestinal Metaplasia: Overview and Considerations for Clinical Practice. *Gastroenterology* 2020; 158:745.
104. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Marcos-Pinto R, et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European *Helicobacter* and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy* 2019; 51:365.
105. Tian W, Zhao Y, Liu S, Li X. Meta-analysis on the relationship between nonsteroidal anti-inflammatory drug use and gastric cancer. *Eur J Cancer Prev* 2010; 19:288.
106. Wang WH, Huang JQ, Zheng GF, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and the risk of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:1784.
107. Yang HB, Cheng HC, Sheu BS, et al. Chronic celecoxib users more often show regression of gastric intestinal metaplasia after *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25:455.
108. Hung KH, Yang HB, Cheng HC, et al. Short-term celecoxib to regress long-term persistent gastric intestinal metaplasia after *Helicobacter pylori* eradication. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25:48.
109. Zhang LJ, Wang SY, Huo XH, et al. Anti-*Helicobacter pylori* therapy followed by celecoxib on progression of gastric precancerous lesions. *World J Gastroenterol* 2009; 15:2731.

110. Mera R, Fontham ET, Bravo LE, et al. Long term follow up of patients treated for *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 2005; 54:1536.
111. Leung WK, Ng EK, Chan FK, et al. Effects of long-term rofecoxib on gastric intestinal metaplasia: results of a randomized controlled trial. *Clin Cancer Res* 2006; 12:4766.
112. Plummer M, Vivas J, Lopez G, et al. Chemoprevention of precancerous gastric lesions with antioxidant vitamin supplementation: a randomized trial in a high-risk population. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:137.
113. You WC, Brown LM, Zhang L, et al. Randomized double-blind factorial trial of three treatments to reduce the prevalence of precancerous gastric lesions. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:974.
114. Correa P, Fontham ET, Bravo JC, et al. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-*helicobacter pylori* therapy. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:1881.
115. You WC, Blot WJ, Li JY, et al. Precancerous gastric lesions in a population at high risk of stomach cancer. *Cancer Res* 1993; 53:1317.
116. Rugge M, Farinati F, Baffa R, et al. Gastric epithelial dysplasia in the natural history of gastric cancer: a multicenter prospective follow-up study. Interdisciplinary Group on Gastric Epithelial Dysplasia. *Gastroenterology* 1994; 107:1288.
117. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Schistosomes, Liver Flukes and *Helicobacter pylori*. Vol 61 of IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1994.
118. Choi IJ, Kim CG, Lee JY, et al. Family History of Gastric Cancer and *Helicobacter pylori* Treatment. *N Engl J Med* 2020; 382:427.
119. Tsugane S, Sasazuki S. Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. *Gastric Cancer* 2007; 10:75.
120. World Health Organization. Diet, nutrition, and the prevention of chronic diseases. WHO technical report series 916. Geneva; World Health Organization; 2003.
121. Joossens JV, Hill MJ, Elliott P, et al. Dietary salt, nitrate and stomach cancer mortality in 24 countries. European Cancer Prevention (ECP) and the INTERSALT Cooperative Research Group. *Int J Epidemiol* 1996; 25:494.
122. Kono S, Hirohata T. Nutrition and stomach cancer. *Cancer Causes Control* 1996; 7:41.
123. Shikata K, Kiyohara Y, Kubo M, et al. A prospective study of dietary salt intake and gastric cancer incidence in a defined Japanese population: the Hisayama study. *Int J Cancer* 2006; 119:196.
124. Peleteiro B, Lopes C, Figueiredo C, Lunet N. Salt intake and gastric cancer risk according to *Helicobacter pylori* infection, smoking, tumour site and histological type. *Br J Cancer* 2011; 104:198.

125. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (2007). Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research: Washington DC.
126. Collatuzzo G, Pelucchi C, Negri E, et al. Exploring the interactions between *Helicobacter pylori* (Hp) infection and other risk factors of gastric cancer: A pooled analysis in the Stomach cancer Pooling (StoP) Project. *Int J Cancer* 2021; 149:1228.
127. Tsugane S, Tei Y, Takahashi T, et al. Salty food intake and risk of *Helicobacter pylori* infection. *Jpn J Cancer Res* 1994; 85:474.
128. Fox JG, Dangler CA, Taylor NS, et al. High-salt diet induces gastric epithelial hyperplasia and parietal cell loss, and enhances *Helicobacter pylori* colonization in C57BL/6 mice. *Cancer Res* 1999; 59:4823.
129. Park B, Shin A, Park SK, et al. Ecological study for refrigerator use, salt, vegetable, and fruit intakes, and gastric cancer. *Cancer Causes Control* 2011; 22:1497.
130. You WC, Zhang L, Yang CS, et al. Nitrite, N-nitroso compounds, and other analytes in physiological fluids in relation to precancerous gastric lesions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5:47.
131. Jakszyn P, Bingham S, Pera G, et al. 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; 27:1497.
132. González CA, Jakszyn P, Pera G, et al. Meat intake and risk of stomach and esophageal adenocarcinoma within the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:345.
133. Zhu H, Yang X, Zhang C, et al. Red and processed meat intake is associated with higher gastric cancer risk: a meta-analysis of epidemiological observational studies. *PLoS One* 2013; 8:e70955.
134. Larsson SC, Giovannucci E, Wolk A. Folate intake, MTHFR polymorphisms, and risk of esophageal, gastric, and pancreatic cancer: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2006; 131:1271.
135. Yang P, Zhou Y, Chen B, et al. Overweight, obesity and gastric cancer risk: results from a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer* 2009; 45:2867.
136. Turati F, Tramacere I, La Vecchia C, Negri E. A meta-analysis of body mass index and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Ann Oncol* 2013; 24:609.
137. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, et al. Body Fatness and Cancer: Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med* 2016; 375:794.
138. Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A, et al. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes Control* 2008; 19:689.
139. Raj A, Mayberry JF, Podas T. Occupation and gastric cancer. *Postgrad Med J* 2003; 79:252.

140. Straif K, Chambless L, Weiland SK, et al. Occupational risk factors for mortality from stomach and lung cancer among rubber workers: an analysis using internal controls and refined exposure assessment. *Int J Epidemiol* 1999; 28:1037.
141. Jenkins WD, Christian WJ, Mueller G, Robbins KT. Population cancer risks associated with coal mining: a systematic review. *PLoS One* 2013; 8:e71312.
142. Pang D, Burges DC, Sorahan T. Mortality study of nickel platers with special reference to cancers of the stomach and lung, 1945-93. *Occup Environ Med* 1996; 53:714.
143. Chang MS, Uozaki H, Chong JM, et al. CpG island methylation status in gastric carcinoma with and without infection of Epstein-Barr virus. *Clin Cancer Res* 2006; 12:2995.
144. Sakuma K, Chong JM, Sudo M, et al. High-density methylation of p14ARF and p16INK4A in Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma. *Int J Cancer* 2004; 112:273.
145. Kusano M, Toyota M, Suzuki H, et al. Genetic, epigenetic, and clinicopathologic features of gastric carcinomas with the CpG island methylator phenotype and an association with Epstein-Barr virus. *Cancer* 2006; 106:1467.
146. Kaneda A, Kaminishi M, Yanagihara K, et al. Identification of silencing of nine genes in human gastric cancers. *Cancer Res* 2002; 62:6645.
147. Etoh T, Kanai Y, Ushijima S, et al. Increased DNA methyltransferase 1 (DNMT1) protein expression correlates significantly with poorer tumor differentiation and frequent DNA hypermethylation of multiple CpG islands in gastric cancers. *Am J Pathol* 2004; 164:689.
148. Fukayama M. Epstein-Barr virus and gastric carcinoma. *Pathol Int* 2010; 60:337.
149. Zhao J, Jin H, Cheung KF, et al. Zinc finger E-box binding factor 1 plays a central role in regulating Epstein-Barr virus (EBV) latent-lytic switch and acts as a therapeutic target in EBV-associated gastric cancer. *Cancer* 2012; 118:924.
150. Takada K. Epstein-Barr virus and gastric carcinoma. *Mol Pathol* 2000; 53:255.
151. Boysen T, Mohammadi M, Melbye M, et al. EBV-associated gastric carcinoma in high- and low-incidence areas for nasopharyngeal carcinoma. *Br J Cancer* 2009; 101:530.
152. Murphy G, Pfeiffer R, Camargo MC, Rabkin CS. Meta-analysis shows that prevalence of Epstein-Barr virus-positive gastric cancer differs based on sex and anatomic location. *Gastroenterology* 2009; 137:824.
153. van Beek J, zur Hausen A, Klein Kranenbarg E, et al. EBV-positive gastric adenocarcinomas: a distinct clinicopathologic entity with a low frequency of lymph node involvement. *J Clin Oncol* 2004; 22:664.
154. Wu MS, Shun CT, Wu CC, et al. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinomas: relation to *H. pylori* infection and genetic alterations. *Gastroenterology* 2000; 118:1031.
155. Lee JH, Kim SH, Han SH, et al. Clinicopathological and molecular characteristics of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24:354.

156. Barstad B, Sørensen TI, Tjønneland A, et al. Intake of wine, beer and spirits and risk of gastric cancer. *Eur J Cancer Prev* 2005; 14:239.
157. Tramacere I, Negri E, Pelucchi C, et al. A meta-analysis on alcohol drinking and gastric cancer risk. *Ann Oncol* 2012; 23:28.
158. HAENSZEL W. Variation in incidence of and mortality from stomach cancer, with particular reference to the United States. *J Natl Cancer Inst* 1958; 21:213.
159. WYNDER EL, KMET J, DUNGAL N, SEGI M. AN EPIDEMIOLOGICAL INVESTIGATION OF GASTRIC CANCER. *Cancer* 1963; 16:1461.
160. Berndt H, Wildner GP, Klein K. Regional and social differences in cancer incidence of the digestive tract in the German Democratic Republic. *Neoplasma* 1968; 15:501.
161. Barker DJ, Coggon D, Osmond C, Wickham C. Poor housing in childhood and high rates of stomach cancer in England and Wales. *Br J Cancer* 1990; 61:575.
162. Powell J, McConkey CC. Increasing incidence of adenocarcinoma of the gastric cardia and adjacent sites. *Br J Cancer* 1990; 62:440.
163. Neugut AI, Hayek M, Howe G. Epidemiology of gastric cancer. *Semin Oncol* 1996; 23:281.
164. Takeno S, Hashimoto T, Maki K, et al. Gastric cancer arising from the remnant stomach after distal gastrectomy: a review. *World J Gastroenterol* 2014; 20:13734.
165. Ahn HS, Kim JW, Yoo MW, et al. Clinicopathological features and surgical outcomes of patients with remnant gastric cancer after a distal gastrectomy. *Ann Surg Oncol* 2008; 15:1632.
166. Komatsu S, Ichikawa D, Okamoto K, et al. Progression of remnant gastric cancer is associated with duration of follow-up following distal gastrectomy. *World J Gastroenterol* 2012; 18:2832.
167. Stalnikowicz R, Benbassat J. Risk of gastric cancer after gastric surgery for benign disorders. *Arch Intern Med* 1990; 150:2022.
168. Tersmette AC, Offerhaus GJ, Tersmette KW, et al. Meta-analysis of the risk of gastric stump cancer: detection of high risk patient subsets for stomach cancer after remote partial gastrectomy for benign conditions. *Cancer Res* 1990; 50:6486.
169. Henderson TO, Oeffinger KC, Whitton J, et al. Secondary gastrointestinal cancer in childhood cancer survivors: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012; 156:757.
170. Morton LM, Dores GM, Curtis RE, et al. Stomach cancer risk after treatment for hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2013; 31:3369.
171. Lunet N, Valbuena C, Vieira AL, et al. Fruit and vegetable consumption and gastric cancer by location and histological type: case-control and meta-analysis. *Eur J Cancer Prev* 2007; 16:312.
172. Liu C, Russell RM. Nutrition and gastric cancer risk: an update. *Nutr Rev* 2008; 66:237.

173. Riboli E, Norat T. Epidemiologic evidence of the protective effect of fruit and vegetables on cancer risk. *Am J Clin Nutr* 2003; 78:559S.
174. Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. Fruit and vegetable consumption and incidence of gastric cancer: a prospective study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15:1998.
175. Ferro A, Costa AR, Morais S, et al. Fruits and vegetables intake and gastric cancer risk: A pooled analysis within the Stomach cancer Pooling Project. *Int J Cancer* 2020; 147:3090.
176. Buiatti E, Palli D, Decarli A, et al. A case-control study of gastric cancer and diet in Italy. *Int J Cancer* 1989; 44:611.
177. Zhang Z, Xu G, Ma M, et al. Dietary fiber intake reduces risk for gastric cancer: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2013; 145:113.
178. M A M, Pera G, Agudo A, et al. Cereal fiber intake may reduce risk of gastric adenocarcinomas: the EPIC-EURGAST study. *Int J Cancer* 2007; 121:1618.
179. Wu CY, Wu MS, Kuo KN, et al. Effective reduction of gastric cancer risk with regular use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in *Helicobacter pylori*-infected patients. *J Clin Oncol* 2010; 28:2952.
180. Epplein M, Nomura AM, Wilkens LR, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and risk of gastric adenocarcinoma: the multiethnic cohort study. *Am J Epidemiol* 2009; 170:507.
181. Freedman ND, Chow WH, Gao YT, et al. Menstrual and reproductive factors and gastric cancer risk in a large prospective study of women. *Gut* 2007; 56:1671.
182. Duell EJ, Travier N, Lujan-Barroso L, et al. Menstrual and reproductive factors, exogenous hormone use, and gastric cancer risk in a cohort of women from the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition. *Am J Epidemiol* 2010; 172:1384.
183. Wang Z, Butler LM, Wu AH, et al. Reproductive factors, hormone use and gastric cancer risk: The Singapore Chinese Health Study. *Int J Cancer* 2016; 138:2837.
184. Oliveira C, Pinheiro H, Figueiredo J, et al. Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management. *Lancet Oncol* 2015; 16:e60.
185. van der Post RS, Vogelaar IP, Carneiro F, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. *J Med Genet* 2015; 52:361.
186. Stjepanovic N, Moreira L, Carneiro F, et al. Hereditary gastrointestinal cancers: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol* 2019; 30:1558.
187. Li J, Woods SL, Healey S, et al. Point Mutations in Exon 1B of APC Reveal Gastric Adenocarcinoma and Proximal Polyposis of the Stomach as a Familial Adenomatous Polyposis Variant. *Am J Hum Genet* 2016; 98:830.
188. Caldas C, Carneiro F, Lynch HT, et al. Familial gastric cancer: overview and guidelines for management. *J Med Genet* 1999; 36:873.

189. Corso G, Roncalli F, Marrelli D, et al. History, pathogenesis, and management of familial gastric cancer: original study of John XXIII's family. *Biomed Res Int* 2013; 2013:385132.
190. Figueiredo C, Machado JC, Pharoah P, et al. *Helicobacter pylori* and interleukin 1 genotyping: an opportunity to identify high-risk individuals for gastric carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1680.
191. Thye T, Burchard GD, Nilius M, et al. Genomewide linkage analysis identifies polymorphism in the human interferon-gamma receptor affecting *Helicobacter pylori* infection. *Am J Hum Genet* 2003; 72:448.
192. Zintzaras E. Association of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphisms with genetic susceptibility to gastric cancer: a meta-analysis. *J Hum Genet* 2006; 51:618.
193. 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; 273:633.
194. Arid I, Bentall HH, Robert JAF. A relationship between cancer of the stomach and the ABO blood groups. *Br Med J* 1953; i:799.
195. Edgren G, Hjalgrim H, Rostgaard K, et al. Risk of gastric cancer and peptic ulcers in relation to ABO blood type: a cohort study. *Am J Epidemiol* 2010; 172:1280.
196. Langman MJS. Genetic influences upon gastric cancer frequency. In: *Gastric carcinogenesis*, Reed PI, Hill MJ (Eds), Excerpta Medica, Amsterdam 1988. p.81.
197. Take S, Mizuno M, Ishiki K, et al. The effect of eradicating *helicobacter pylori* on the development of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:1037.
198. Brinton LA, Gridley G, Hrubec Z, et al. Cancer risk following pernicious anaemia. *Br J Cancer* 1989; 59:810.
199. Hsing AW, Hansson LE, McLaughlin JK, et al. Pernicious anemia and subsequent cancer. A population-based cohort study. *Cancer* 1993; 71:745.
200. Landgren AM, Landgren O, Gridley G, et al. Autoimmune disease and subsequent risk of developing alimentary tract cancers among 4.5 million US male veterans. *Cancer* 2011; 117:1163.
201. Vannella L, Lahner E, Osborn J, et al. Systematic review: gastric cancer incidence in pernicious anaemia. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37:375.
202. Song M, Camargo MC, Katki HA, et al. Association of Antiparietal Cell and Anti-Intrinsic Factor Antibodies With Risk of Gastric Cancer. *JAMA Oncol* 2021.
203. Harvey RF, Bradshaw MJ, Davidson CM, et al. Multifocal gastric carcinoid tumours, achlorhydria, and hypergastrinaemia. *Lancet* 1985; 1:951.
204. Ajani JA, In H, Sano T, et al. Stomach. In: *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed, Amin MB (Ed), AJCC, Chicago 2017. p.203.

205. FERNET P, AZAR HA, STOUT AP. INTRAMURAL (TUBAL) SPREAD OF LINITIS PLASTICA ALONG THE ALIMENTARY TRACT. *Gastroenterology* 1965; 48:419.
206. Maruyama K, Gunvén P, Okabayashi K, et al. Lymph node metastases of gastric cancer. General pattern in 1931 patients. *Ann Surg* 1989; 210:596.
207. Gotoda T. Endoscopic resection of early gastric cancer: the Japanese perspective. *Curr Opin Gastroenterol* 2006; 22:561.
208. Borrmann R. Geshwulste des Magens und Duodenums. In: *Handbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie*, Henke F, Lubarsch O (Eds), Springer-Verlag, Berlin 1926.
209. An JY, Kang TH, Choi MG, et al. Borrmann type IV: an independent prognostic factor for survival in gastric cancer. *J Gastrointest Surg* 2008; 12:1364.
210. Luo Y, Gao P, Song Y, et al. Clinicopathologic characteristics and prognosis of Borrmann type IV gastric cancer: a meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2016; 14:49.
211. Pan M, Huang P, Li S, et al. Double contrast-enhanced ultrasonography in preoperative Borrmann classification of advanced gastric carcinoma: comparison with histopathology. *Sci Rep* 2013; 3:3338.
212. Carneiro F, Fukayama M, Grabsch HI, Yasui W. Gastric adenocarcinoma. In: *WHO Classification of Tumours: Digestive System Tumours*, 5th ed, WHO Classification of Tumours Editorial Board (Ed), International Agency for Research on Cancer, Lyon 2019. p.85.
213. LAUREN P. THE TWO HISTOLOGICAL MAIN TYPES OF GASTRIC CARCINOMA: DIFFUSE AND SO-CALLED INTESTINAL-TYPE CARCINOMA. AN ATTEMPT AT A HISTO-CLINICAL CLASSIFICATION. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965; 64:31.
214. Shah MA, Khanin R, Tang L, et al. Molecular classification of gastric cancer: a new paradigm. *Clin Cancer Res* 2011; 17:2693.
215. Tan IB, Ivanova T, Lim KH, et al. Intrinsic subtypes of gastric cancer, based on gene expression pattern, predict survival and respond differently to chemotherapy. *Gastroenterology* 2011; 141:476.
216. Piessen G, Messager M, Leteurtre E, et al. Signet ring cell histology is an independent predictor of poor prognosis in gastric adenocarcinoma regardless of tumoral clinical presentation. *Ann Surg* 2009; 250:878.
217. Ribeiro MM, Sarmiento JA, Sobrinho Simões MA, Bastos J. Prognostic significance of Lauren and Ming classifications and other pathologic parameters in gastric carcinoma. *Cancer* 1981; 47:780.
218. Graziano F, Humar B, Guilford P. The role of the E-cadherin gene (CDH1) in diffuse gastric cancer susceptibility: from the laboratory to clinical practice. *Ann Oncol* 2003; 14:1705.
219. Humar B, Graziano F, Cascinu S, et al. Association of CDH1 haplotypes with susceptibility to sporadic diffuse gastric cancer. *Oncogene* 2002; 21:8192.

220. Ramos-de la Medina A, More H, Medina-Franco H, et al. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) at CDH1 promoter region in familial gastric cancer. *Rev Esp Enferm Dig* 2006; 98:36.
221. Grady WM, Willis J, Guilford PJ, et al. Methylation of the CDH1 promoter as the second genetic hit in hereditary diffuse gastric cancer. *Nat Genet* 2000; 26:16.
222. Tamura G, Yin J, Wang S, et al. E-Cadherin gene promoter hypermethylation in primary human gastric carcinomas. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:569.
223. Shinozaki-Ushiku A, Kunita A, Fukayama M. Update on Epstein-Barr virus and gastric cancer (review). *Int J Oncol* 2015; 46:1421.
224. Young LS, Rickinson AB. Epstein-Barr virus: 40 years on. *Nat Rev Cancer* 2004; 4:757.
225. Fukayama M, Ushiku T. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma. *Pathol Res Pract* 2011; 207:529.
226. Lee JH, Kim SH, Han SH, et al. Clinicopathological and molecular characteristics of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24:354.
227. Song HJ, Kim KM. Pathology of epstein-barr virus-associated gastric carcinoma and its relationship to prognosis. *Gut Liver* 2011; 5:143.
228. Yamamoto N, Tokunaga M, Uemura Y, et al. Epstein-Barr virus and gastric remnant cancer. *Cancer* 1994; 74:805.
229. Watanabe H, Enjoji M, Imai T. Gastric carcinoma with lymphoid stroma. Its morphologic characteristics and prognostic correlations. *Cancer* 1976; 38:232.
230. Lim H, Park YS, Lee JH, et al. Features of Gastric Carcinoma With Lymphoid Stroma Associated With Epstein-Barr Virus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13:1738.
231. Minamoto T, Mai M, Watanabe K, et al. Medullary carcinoma with lymphocytic infiltration of the stomach. Clinicopathologic study of 27 cases and immunohistochemical analysis of the subpopulations of infiltrating lymphocytes in the tumor. *Cancer* 1990; 66:945.
232. Mori M, Iwashita A, Enjoji M. Adenosquamous carcinoma of the stomach. A clinicopathologic analysis of 28 cases. *Cancer* 1986; 57:333.
233. Chen H, Shen C, Yin R, et al. Clinicopathological characteristics, diagnosis, treatment, and outcomes of primary gastric adenosquamous carcinoma. *World J Surg Oncol* 2015; 13:136.
234. Marubashi S, Yano H, Monden T, et al. Primary squamous cell carcinoma of the stomach. *Gastric Cancer* 1999; 2:136.
235. Zhang Q, Ming J, Zhang S, et al. Micropapillary component in gastric adenocarcinoma: an aggressive variant associated with poor prognosis. *Gastric Cancer* 2015; 18:93.
236. Ushiku T, Matsusaka K, Iwasaki Y, et al. Gastric carcinoma with invasive micropapillary pattern and its association with lymph node metastasis. *Histopathology* 2011; 59:1081.

237. Fujita T, Gotohda N, Kato Y, et al. Clinicopathological features of stomach cancer with invasive micropapillary component. *Gastric Cancer* 2012; 15:179.
238. Eom DW, Kang GH, Han SH, et al. Gastric micropapillary carcinoma: A distinct subtype with a significantly worse prognosis in TNM stages I and II. *Am J Surg Pathol* 2011; 35:84.
239. Ueyama H, Yao T, Nakashima Y, et al. Gastric adenocarcinoma of fundic gland type (chief cell predominant type): proposal for a new entity of gastric adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2010; 34:609.
240. Tohda G, Osawa T, Asada Y, et al. Gastric adenocarcinoma of fundic gland type: Endoscopic and clinicopathological features. *World J Gastrointest Endosc* 2016; 8:244.
241. Chiba T, Kato K, Masuda T, et al. Clinicopathological features of gastric adenocarcinoma of the fundic gland (chief cell predominant type) by retrospective and prospective analyses of endoscopic findings. *Dig Endosc* 2016; 28:722.
242. Lawrence MS, Stojanov P, Polak P, et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature* 2013; 499:214.
243. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014; 513:202.
244. Ali SM, Sanford EM, Klempner SJ, et al. Prospective comprehensive genomic profiling of advanced gastric carcinoma cases reveals frequent clinically relevant genomic alterations and new routes for targeted therapies. *Oncologist* 2015; 20:499.
245. Hanazono K, Natsugoe S, Stein HJ, et al. Distribution of p53 mutations in esophageal and gastric carcinomas and the relationship with p53 expression. *Oncol Rep* 2006; 15:821.
246. Cristescu R, Lee J, Nebozhyn M, et al. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. *Nat Med* 2015; 21:449.
247. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376:687.
248. Shinozaki E, Yamamoto N, Chin K, et al. How many biopsy fragments will be necessary to assess HER2 status for gastric cancer? *J Clin Oncol* 2012; 30:40 (suppl).
249. Ahn S, Ahn S, Van Vrancken M, et al. Ideal number of biopsy tumor fragments for predicting HER2 status in gastric carcinoma resection specimens. *Oncotarget* 2015; 6:38372.
250. Bartley AN, Washington MK, Ventura CB, et al. HER2 Testing and Clinical Decision Making in Gastroesophageal Adenocarcinoma: Guideline From the College of American Pathologists, American Society for Clinical Pathology, and American Society of Clinical Oncology. *Arch Pathol Lab Med* 2016; 140:1345.
251. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012; 366:2443.

252. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* 2012; 366:2455.
253. Shah MA, Kojima T, Hochhauser D, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Heavily Pretreated Patients With Advanced, Metastatic Adenocarcinoma or Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus: The Phase 2 KEYNOTE-180 Study. *JAMA Oncol* 2019; 5:546.
254. Kang YK, Boku N, Satoh T, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 390:2461.
255. Janjigian YY, Bendell J, Calvo E, et al. CheckMate-032 Study: Efficacy and Safety of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Metastatic Esophagogastric Cancer. *J Clin Oncol* 2018; 36:2836.
256. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, et al. Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. *Ann Surg* 1993; 218:583.
257. Kahrilas PJ, Kishk SM, Helm JF, et al. Comparison of pseudoachalasia and achalasia. *Am J Med* 1987; 82:439.
258. Morgenstern L. The Virchow-Troisier node: a historical note. *Am J Surg* 1979; 138:703.
259. Pieslor PC, Hefter LG. Umbilical metastasis from prostatic carcinoma Sister Joseph nodule. *Urology* 1986; 27:558.
260. Gilliland R, Gill PJ. Incidence and prognosis of Krukenberg tumour in Northern Ireland. *Br J Surg* 1992; 79:1364.
261. Winne BURCHARD BE. Blumer's shelf tumor with primary carcinoma of the lung. A case report. *J Int Coll Surg* 1965; 44:477.
262. Fuchs CS, Mayer RJ. Gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1995; 333:32.
263. Dantzic PI. Sign of Leser-Trélat. *Arch Dermatol* 1973; 108:700.
264. Brown J, Winkelmann RK. Acanthosis nigricans: a study of 90 cases. *Medicine (Baltimore)* 1968; 47:33.
265. Antman KH, Skarin AT, Mayer RJ, et al. Microangiopathic hemolytic anemia and cancer: a review. *Medicine (Baltimore)* 1979; 58:377.
266. Wakashin M, Wakashin Y, Iesato K, et al. Association of gastric cancer and nephrotic syndrome. An immunologic study in three patients. *Gastroenterology* 1980; 78:749.
267. Sack GH Jr, Levin J, Bell WR. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: clinical, pathophysiologic, and therapeutic features. *Medicine (Baltimore)* 1977; 56:1.
268. Poveda F, González-García J, Picazo ML, et al. Systemic polyarteritis nodosa as the initial manifestation of a gastric adenocarcinoma. *J Intern Med* 1994; 236:679.

269. Dan YY, So JB, Yeoh KG. Endoscopic screening for gastric cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:709.
270. Yeh JM, Hur C, Ward Z, et al. Gastric adenocarcinoma screening and prevention in the era of new biomarker and endoscopic technologies: a cost-effectiveness analysis. *Gut* 2016; 65:563.
271. Hirota WK, Zuckerman MJ, Adler DG, et al. ASGE guideline: the role of endoscopy in the surveillance of premalignant conditions of the upper GI tract. *Gastrointest Endosc* 2006; 63:570.
272. Cisco RM, Ford JM, Norton JA. Hereditary diffuse gastric cancer: implications of genetic testing for screening and prophylactic surgery. *Cancer* 2008; 113:1850.
273. Miki K. Gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. *Gastric Cancer* 2006; 9:245.
274. Aikou S, Ohmoto Y, Gunji T, et al. Tests for serum levels of trefoil factor family proteins can improve gastric cancer screening. *Gastroenterology* 2011; 141:837.
275. Kaise M, Miwa J, Tashiro J, et al. The combination of serum trefoil factor 3 and pepsinogen testing is a valid non-endoscopic biomarker for predicting the presence of gastric cancer: a new marker for gastric cancer risk. *J Gastroenterol* 2011; 46:736.
276. Cui L, Zhang X, Ye G, et al. Gastric juice MicroRNAs as potential biomarkers for the screening of gastric cancer. *Cancer* 2013; 119:1618.
277. Cohen JD, Li L, Wang Y, et al. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. *Science* 2018; 359:926.
278. Dooley CP, Larson AW, Stace NH, et al. Double-contrast barium meal and upper gastrointestinal endoscopy. A comparative study. *Ann Intern Med* 1984; 101:538.
279. Longo WE, Zucker KA, Zdon MJ, Modlin IM. Detection of early gastric cancer in an aggressive endoscopy unit. *Am Surg* 1989; 55:100.
280. Graham DY, Schwartz JT, Cain GD, Gyorkey F. Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma. *Gastroenterology* 1982; 82:228.
281. 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; 40:749.
282. Wang HH, Jonasson JG, Ducatman BS. Brushing cytology of the upper gastrointestinal tract. Obsolete or not? *Acta Cytol* 1991; 35:195.
283. The General Rules for the Gastric Cancer Study in Surgery and Pathology, 12th ed, Japanese Research Society for Gastric Cancer (Ed), Kanahara Shuppan, Tokyo 1993.
284. Ajani JA, In H, Sano T, et al. Stomach. In: *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed, Amin MB (Ed), AJCC, Chicago 2017. p.203.

285. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls (Accessed on February 21, 2022).
286. Smyth EC, Verheij M, Allum W, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27:v38.
287. Kim SJ, Kim HH, Kim YH, et al. Peritoneal metastasis: detection with 16- or 64-detector row CT in patients undergoing surgery for gastric cancer. *Radiology* 2009; 253:407.
288. Lowy AM, Mansfield PF, Leach SD, Ajani J. Laparoscopic staging for gastric cancer. *Surgery* 1996; 119:611.
289. Davies J, Chalmers AG, Sue-Ling HM, et al. Spiral computed tomography and operative staging of gastric carcinoma: a comparison with histopathological staging. *Gut* 1997; 41:314.
290. Dux M, Richter GM, Hansmann J, et al. Helical hydro-CT for diagnosis and staging of gastric carcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 1999; 23:913.
291. D'Elia F, Zingarelli A, Palli D, Grani M. Hydro-dynamic CT preoperative staging of gastric cancer: correlation with pathological findings. A prospective study of 107 cases. *Eur Radiol* 2000; 10:1877.
292. Sohn KM, Lee JM, Lee SY, et al. Comparing MR imaging and CT in the staging of gastric carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174:1551.
293. Kienle P, Buhl K, Kuntz C, et al. Prospective comparison of endoscopy, endosonography and computed tomography for staging of tumours of the oesophagus and gastric cardia. *Digestion* 2002; 66:230.
294. Wakelin SJ, Deans C, Crofts TJ, et al. A comparison of computerised tomography, laparoscopic ultrasound and endoscopic ultrasound in the preoperative staging of oesophago-gastric carcinoma. *Eur J Radiol* 2002; 41:161.
295. Yan C, Zhu ZG, Yan M, et al. 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; 100:205.
296. Willis S, Truong S, Gribnitz S, et al. Endoscopic ultrasonography in the preoperative staging of gastric cancer: accuracy and impact on surgical therapy. *Surg Endosc* 2000; 14:951.
297. Bhandari S, Shim CS, Kim JH, et al. 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; 59:619.
298. Nickl NJ, Bhutani MS, Catalano M, et al. Clinical implications of endoscopic ultrasound: the American Endosonography Club Study. *Gastrointest Endosc* 1996; 44:371.
299. Chen J, Cheong JH, Yun MJ, et al. Improvement in preoperative staging of gastric adenocarcinoma with positron emission tomography. *Cancer* 2005; 103:2383.
300. Yoshioka T, Yamaguchi K, Kubota K, et al. Evaluation of ¹⁸F-FDG PET in patients with advanced, metastatic, or recurrent gastric cancer. *J Nucl Med* 2003; 44:690.

301. De Potter T, Flamen P, Van Cutsem E, et al. Whole-body PET with FDG for the diagnosis of recurrent gastric cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29:525.
302. Simon M, Mal F, Perniceni T, et al. Accuracy of staging laparoscopy in detecting peritoneal dissemination in patients with gastroesophageal adenocarcinoma. *Dis Esophagus* 2016; 29:236.
303. Leake PA, Cardoso R, Seevaratnam R, et al. A systematic review of the accuracy and indications for diagnostic laparoscopy prior to curative-intent resection of gastric cancer. *Gastric Cancer* 2012; 15 Suppl 1:S38.
304. Liu X, Cheng Y, Sheng W, et al. Clinicopathologic features and prognostic factors in alpha-fetoprotein-producing gastric cancers: analysis of 104 cases. *J Surg Oncol* 2010; 102:249.
305. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:11.
306. Dikken JL, Jansen EP, Cats A, et al. Impact of the extent of surgery and postoperative chemoradiotherapy on recurrence patterns in gastric cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28:2430.
307. Kim S, Lim DH, Lee J, et al. An observational study suggesting clinical benefit for adjuvant postoperative chemoradiation in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63:1279.
308. Stiekema J, Trip AK, Jansen EP, et al. The prognostic significance of an R1 resection in gastric cancer patients treated with adjuvant chemoradiotherapy. *Ann Surg Oncol* 2014; 21:1107.
309. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls (Accessed on February 21, 2022).
310. Hermanek P, Wittekind C. Residual tumor (R) classification and prognosis. *Semin Surg Oncol* 1994;10(1):12
311. Repetto L, Fratino L, Audisio RA, et al. Comprehensive geriatric assessment adds information to Eastern Cooperative Oncology Group performance status in elderly cancer patients: an Italian Group for Geriatric Oncology Study. *J Clin Oncol* 2002; 20:494.
312. Kang YK, Yook JH, Park YK, et al. PRODIGY: A Phase III Study of Neoadjuvant Docetaxel, Oxaliplatin, and S-1 Plus Surgery and Adjuvant S-1 Versus Surgery and Adjuvant S-1 for Resectable Advanced Gastric Cancer. *J Clin Oncol* 2021; 39:2903.
313. Boige V, Pignon J, Saint-Aubert B, et al. Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil/cisplatin to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE): FNLCC ACCORD07-FFCD 9703 trial. *J Clin Oncol* 2007; 25S: ASCO #4510.
314. Schuhmacher C, Gretschel S, Lordick F, et al. 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; 28:5210.

315. Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011; 29:1715.
316. Xiong BH, Cheng Y, Ma L, Zhang CQ. An updated meta-analysis of randomized controlled trial assessing the effect of neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric cancer. *Cancer Invest* 2014; 32:272.
317. Al-Batran SE, Hofheinz RD, Pauligk C, et al. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:1697.
318. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, et al. Effect of Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Surgical Resection on Survival in Patients With Limited Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: The AIO-FLOT3 Trial. *JAMA Oncol* 2017; 3:1237.
319. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, et al. 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; 393:1948.
320. Al-Batran S-E, Hofheinz RD, Schmalenberg H, et al. Perioperative ramucirumab in combination with FLOT versus FLOT alone for resectable esophagogastric adenocarcinoma (RAMSES/FLOT7): Results of the phase II-portion—A multicenter, randomized phase II/III trial of the German AIO and Italian GOIM. *J Clin Oncol* 2020; 38S: ASCO #4501.
321. Li ZY, Koh CE, Bu ZD, et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFOX: improved outcomes in Chinese patients with locally advanced gastric cancer. *J Surg Oncol* 2012; 105:793.
322. Ahn HS, Jeong SH, Son YG, et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy on postoperative morbidity and mortality in patients with locally advanced gastric cancer. *Br J Surg* 2014; 101:1560.
323. Elimova E, Janjigian YY, Mulcahy M, et al. It Is Time to Stop Using Epirubicin to Treat Any Patient With Gastroesophageal Adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2017; 35:475.
324. Stahl M, Walz MK, Riera-Knorrenschild J, et al. Preoperative chemotherapy versus chemoradiotherapy in locally advanced adenocarcinomas of the oesophagogastric junction (POET): Long-term results of a controlled randomised trial. *Eur J Cancer* 2017; 81:183.
325. Reynolds JV, Preston SR, O'Neill B, et al. Neo-AEGIS (Neoadjuvant trial in Adenocarcinoma of the Esophagus and Esophago-Gastric Junction International Study): Preliminary results of phase III RCT of CROSS versus perioperative chemotherapy (Modified MAGIC or FLOT protocol). (NCT01726452). *J Clin Oncol* 2021; 39S:ASCO #4004.
326. Ajani JA, Winter K, Okawara GS, et al. 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; 24:3953.

327. Ajani JA, Mansfield PF, Janjan N, et al. Multi-institutional trial of preoperative chemoradiotherapy in patients with potentially resectable gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 22:2774.
328. Ajani JA, Mansfield PF, Crane CH, et al. Paclitaxel-based chemoradiotherapy in localized gastric carcinoma: degree of pathologic response and not clinical parameters dictated patient outcome. *J Clin Oncol* 2005; 23:1237.
329. Smyth EC, Fassan M, Cunningham D, et al. Effect of Pathologic Tumor Response and Nodal Status on Survival in the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy Trial. *J Clin Oncol* 2016; 34:2721.
330. Stark AP, Ikoma N, Chiang YJ, et al. Characteristics and Survival of Gastric Cancer Patients with Pathologic Complete Response to Preoperative Therapy. *Ann Surg Oncol* 2019; 26:3602.
331. Coimbra FJF, de Jesus VHF, Ribeiro HSC, et al. Impact of ypT, ypN, and Adjuvant Therapy on Survival in Gastric Cancer Patients Treated with Perioperative Chemotherapy and Radical Surgery. *Ann Surg Oncol* 2019; 26:3618.
332. Saunders JH, Bowman CR, Reece-Smith AM, et al. The role of adjuvant platinum-based chemotherapy in esophagogastric cancer patients who received neoadjuvant chemotherapy prior to definitive surgery. *J Surg Oncol* 2017; 115:821.
333. Diaz-Nieto R, Orti-Rodríguez R, Winslet M. Post-surgical chemotherapy versus surgery alone for resectable gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; :CD008415.
334. Bang YJ, Kim YW, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379:315.
335. Noh SH, Park SR, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15:1389.
336. Zhang XL, Shi HJ, Cui SZ, et al. Prospective, randomized trial comparing 5-FU/LV with or without oxaliplatin as adjuvant treatment following curative resection of gastric adenocarcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37:466.
337. Gunderson LL, Sosin H. Adenocarcinoma of the stomach: areas of failure in a re-operation series (second or symptomatic look) clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8:1.
338. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345:725.
339. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 1994; 331:502.

340. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol* 2012; 30:2327.
341. Faster FOLFOX: Oxaliplatin Can Be Safely Infused at a Rate of 1 mg/m²/min. 2016; 12:e459.
342. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. 2016; 17:1697.
343. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. 2008; 26:3523.
344. Ahmed S, Iqbal N, Yadav S, et al. Time to adjuvant therapy and other variables in localized gastric and gastroesophageal junction (GEJ) cancer (IJGC-D-13-00162). *J Gastrointest Cancer* 2014; 45:284.
345. Kang SY, Ahn MS, Song GW, et al. Does the timing of adjuvant chemotherapy for gastric cancer influence patient outcome? *Acta Oncol* 2015; 54:1231.
346. Park HS, Jung M, Kim HS, et al. Proper timing of adjuvant chemotherapy affects survival in patients with stage 2 and 3 gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2015; 22:224.
347. Greenleaf EK, Kulaylat AN, Hollenbeak CS, et al. Timing of Adjuvant Chemotherapy and Impact on Survival for Resected Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol* 2016; 23:4203.
348. Cascinu S, Scartozzi M, Labianca R, et al. High curative resection rate with weekly cisplatin, 5-fluorouracil, epidoxorubicin, 6S-leucovorin, glutathione, and filgastrim in patients with locally advanced, unresectable gastric cancer: a report from the Italian Group for the Study of Digestive Tract Cancer (GISCAD). *Br J Cancer* 2004; 90:1521.
349. Gallardo-Rincón D, Oñate-Ocaña LF, Calderillo-Ruiz G. Neoadjuvant chemotherapy with P-ELF (cisplatin, etoposide, leucovorin, 5-fluorouracil) followed by radical resection in patients with initially unresectable gastric adenocarcinoma: a phase II study. *Ann Surg Oncol* 2000; 7:45.
350. Nakajima T, Ota K, Ishihara S, et al. Combined intensive chemotherapy and radical surgery for incurable gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 1997; 4:203.
351. Yoshikawa T, Sasako M, Yamamoto S, et al. Phase II study of neoadjuvant chemotherapy and extended surgery for locally advanced gastric cancer. *Br J Surg* 2009; 96:1015.
353. Hamy A, Letessier E, Bizouarn P, et al. Study of survival and prognostic factors in patients undergoing resection for gastric linitis plastica: a review of 86 cases. *Int Surg* 1999; 84:337.
354. Anderson ID, MacIntyre IM. Symptomatic outcome following resection of gastric cancer. *Surg Oncol* 1995; 4:35.

355. Wu CW, Chiou JM, Ko FS, et al. Quality of life after curative gastrectomy for gastric cancer in a randomised controlled trial. *Br J Cancer* 2008; 98:54.
356. Iivonen MK, Mattila JJ, Nordback IH, Matikainen MJ. Long-term follow-up of patients with jejunal pouch reconstruction after total gastrectomy. A randomized prospective study. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35:679.
357. Tyrväinen T, Sand J, Sintonen H, Nordback I. Quality of life in the long-term survivors after total gastrectomy for gastric carcinoma. *J Surg Oncol* 2008; 97:121.
358. Pu YW, Gong W, Wu YY, et al. Proximal gastrectomy versus total gastrectomy for proximal gastric carcinoma. A meta-analysis on postoperative complications, 5-year survival, and recurrence rate. *Saudi Med J* 2013; 34:1223.
359. Khalayleh H, Kim YW, Man Yoon H, et al. Evaluation of Lymph Node Metastasis Among Adults With Gastric Adenocarcinoma Managed With Total Gastrectomy. *JAMA Netw Open* 2021; 4:e2035810.
360. Buhl K, Schlag P, Herfarth C. Quality of life and functional results following different types of resection for gastric carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 1990; 16:404.
361. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls (Accessed on February 21, 2022).
362. Cuschieri A, Fayers P, Fielding J, et al. Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomised controlled surgical trial. The Surgical Cooperative Group. *Lancet* 1996; 347:995.
363. Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 2008; 359:453.
364. Noguchi Y, Yoshikawa T, Tsuburaya A, et al. Is gastric carcinoma different between Japan and the United States? *Cancer* 2000; 89:2237.
365. Chen XZ, Wen L, Rui YY, et al. Long-term survival outcomes of laparoscopic versus open gastrectomy for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94:e454.
366. Zeng YK, Yang ZL, Peng JS, et al. Laparoscopy-assisted versus open distal gastrectomy for early gastric cancer: evidence from randomized and nonrandomized clinical trials. *Ann Surg* 2012; 256:39.
367. Kitagawa Y, Fujii H, Mukai M, et al. Intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymph node sampling in esophageal and gastric cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2002; 11:293.
368. Ohdaira H, Nimura H, Mitsumori N, et al. Validity of modified gastrectomy combined with sentinel node navigation surgery for early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2007; 10:117.
369. Takeuchi H, Kitagawa Y. Sentinel lymph node biopsy in gastric cancer. *Cancer J* 2015; 21:21.
370. Wang Z, Dong ZY, Chen JQ, Liu JL. Diagnostic value of sentinel lymph node biopsy in gastric cancer: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2012; 19:1541.

371. Takeuchi H, Kitagawa Y. Is lymphadenectomy a predictor or savior for patients with gastric cancer? *Ann Surg Oncol* 2010; 17:1257.
372. Quality Control Study of Laparoscopic Sentinel Node Biopsy in Early Gastric Cancer. Available at: <https://c>
373. Badgwell B, Cormier JN, Xing Y, et al. Attempted salvage resection for recurrent gastric or gastroesophageal cancer. *Ann Surg Oncol* 2009; 16:42.
374. Kodera Y, Ito S, Yamamura Y, et al. Follow-up surveillance for recurrence after curative gastric cancer surgery lacks survival benefit. *Ann Surg Oncol* 2003; 10:898.
375. Miller RC, Haddock MG, Gunderson LL, et al. Intraoperative radiotherapy for treatment of locally advanced and recurrent esophageal and gastric adenocarcinomas. *Dis Esophagus* 2006; 19:487.
376. An JY, Youn HG, Ha TK, et al. Clinical significance of tumor location in remnant gastric cancers developed after partial gastrectomy for primary gastric cancer. *J Gastrointest Surg* 2008; 12:689.
377. Ohashi M, Katai H, Fukagawa T, et al. Cancer of the gastric stump following distal gastrectomy for cancer. *Br J Surg* 2007; 94:92.
378. Yoo CH, Noh SH, Shin DW, et al. Recurrence following curative resection for gastric carcinoma. *Br J Surg* 2000; 87:236.
379. Shchepotin I, Evans SR, Shabahang M, et al. Radical treatment of locally recurrent gastric cancer. *Am Surg* 1995; 61:371.
380. Han ES, Seo HS, Kim JH, Lee HH. Surveillance Endoscopy Guidelines for Postgastrectomy Patients Based on Risk of Developing Remnant Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol* 2020; 27:4216.
381. Morgagni P, Gardini A, Marrelli D, et al. Gastric stump carcinoma after distal subtotal gastrectomy for early gastric cancer: experience of 541 patients with long-term follow-up. *Am J Surg* 2015; 209:1063.
382. Fukui Y, Shindoh J, Inoshita N, et al. Efficacy of Endoscopic Management for Early Remnant Gastric Cancer: Is Completion Gastrectomy Truly Necessary in Cases with Marginally Noncurative Histopathologic Features? *Ann Surg Oncol* 2018; 25:1608.
383. Yang XJ, Huang CQ, Suo T, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol* 2011; 18:1575.
384. Bonnot PE, Piessen G, Kepenekian V, et al. Cytoreductive Surgery With or Without Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Gastric Cancer With Peritoneal Metastases (CYTO-CHIP study): A Propensity Score Analysis. *J Clin Oncol* 2019; 37:2028.
385. Glehen O, Gilly FN, Arvieux C, et al. Peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: a multi-institutional study of 159 patients treated by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2010; 17:2370.

386. Chicago Consensus Working Group. The Chicago Consensus on Peritoneal Surface Malignancies: Management of Gastric Metastases. *Ann Surg Oncol* 2020; 27:1768.
387. Linhares E, Monteiro M, Kesley R, et al. Major hepatectomy for isolated metastases from gastric adenocarcinoma. *HPB (Oxford)* 2003; 5:235.
388. Cheon SH, Rha SY, Jeung HC, et al. Survival benefit of combined curative resection of the stomach (D2 resection) and liver in gastric cancer patients with liver metastases. *Ann Oncol* 2008; 19:1146.
389. Koga R, Yamamoto J, Ohyama S, et al. Liver resection for metastatic gastric cancer: experience with 42 patients including eight long-term survivors. *Jpn J Clin Oncol* 2007; 37:836.
390. Okano K, Maeba T, Ishimura K, et al. Hepatic resection for metastatic tumors from gastric cancer. *Ann Surg* 2002; 235:86.
391. Shirabe K, Wakiyama S, Gion T, et al. Hepatic resection for the treatment of liver metastases in gastric carcinoma: review of the literature. *HPB (Oxford)* 2006; 8:89.
392. Kemp CD, Kitano M, Kerkar S, et al. Pulmonary resection for metastatic gastric cancer. *J Thorac Oncol* 2010; 5:1796.
393. Bornschein J, Kandulski A, Selgrad M, Malfertheiner P. From gastric inflammation to gastric cancer. *Dig Dis*. 2010;28:609–14. [PubMed] [Google Scholar]
394. Chiba T, Marusawa H, Ushijima T. Inflammation-associated cancer development in digestive organs: mechanisms and roles for genetic and epigenetic modulation. *Gastroenterology*. 2012;143(3):550–563. [PubMed] [Google Scholar]
395. Mladenova D, Kohonen-Corish MR. Review: Mouse models of inflammatory bowel disease insights into the mechanisms of inflammation-associated colorectal cancer. *In Vivo*. 2012;26(4):627–646. [PubMed] [Google Scholar]
396. Zhou X, Xu L, Huang Z, et al. The hematologic markers as prognostic factors in patients with resectable gastric cancer. *Cancer Biomark*. 2016;17:359–67. [PubMed] [Google Scholar]
397. Pietrzyk L, Plewa Z, Denisow-Pietrzyk M, et al. diagnostic power of blood parameters as screening markers in gastric cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17:4433–7. [PubMed] [Google Scholar]
398. Kılınçalp S, Ekiz F, Başar O, et al. Mean platelet volume could be possible biomarker in early diagnosis and monitoring of gastric cancer. *Platelets*. 2014;25:592–4. [PubMed] [Google Scholar]
399. Stone RL, Nick AM, McNeish IA, Balkwill F, Han HD, Bottsford-Miller J, Rupairmoole R, Armaiz-Pena GN, Pecot CV, Coward J, et al. Paraneoplastic thrombocytosis in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2012;366:610–618. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
400. Alexandrakis MG, Passam FH, Moschandrea IA, Christophoridou AV, Pappa CA, Coulocheri SA, Kyriakou DS. Levels of serum cytokines and acute phase proteins in patients with essential and cancer-related thrombocytosis. *Am J Clin Oncol*. 2003;26:135–140. [PubMed] [Google Scholar]

401. Buergy D, Wenz F, Groden C, Brockmann MA. Tumor-platelet interaction in solid tumors. *Int J Cancer*. 2012;130:2747–2760. [PubMed] [Google Scholar]
402. Ho-Tin-Noé B, Demers M, Wagner DD. How platelets safeguard vascular integrity. *J Thromb Haemost*. 2011;9 Suppl 1:56–65. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
403. Ho-Tin-Noé B, Carbo C, Demers M, Cifuni SM, Goerge T, Wagner DD. Innate immune cells induce hemorrhage in tumors during thrombocytopenia. *Am J Pathol*. 2009;175:1699–1708. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
404. Paule B, Belot J, Rudant C, Coulombel C, Abbou CC. The importance of IL-6 protein expression in primary human renal cell carcinoma: an immunohistochemical study. *J Clin Pathol*. 2000;53:388–390. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
405. Benoy I, Salgado R, Colpaert C, Weytjens R, Vermeulen PB, Dirix LY. Serum interleukin 6, plasma VEGF, serum VEGF, and VEGF platelet load in breast cancer patients. *Clin Breast Cancer*. 2002;2:311–315. [PubMed] [Google Scholar]
406. Hwang SG, Kim KM, Cheong JH, Kim HI, An JY, Hyung WJ, Noh SH. Impact of pretreatment thrombocytosis on blood-borne metastasis and prognosis of gastric cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2012;38:562–567. [PubMed] [Google Scholar]
407. Ikeda M, Furukawa H, Imamura H, Shimizu J, Ishida H, Masutani S, Tatsuta M, Satomi T. Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2002;9:287–291. [PubMed] [Google Scholar]
408. Seo HY, Park JM, Park KH, Kim SJ, Oh SC, Kim BS, Kim YH, Kim JS. Prognostic significance of serum vascular endothelial growth factor per platelet count in unresectable advanced gastric cancer patients. *Jpn J Clin Oncol*. 2010;40:1147–1153. [PubMed] [Google Scholar]
409. Psaila B, Lyden D, Roberts I. Megakaryocytes, malignancy and bone marrow vascular niches. *J Thromb Haemost*. 2012;10:177–188. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
410. Thon JN, Italiano JE. Platelet formation. *Semin Hematol*. 2010;47:220–226. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
411. Bleeker JS, Hogan WJ. Thrombocytosis: diagnostic evaluation, thrombotic risk stratification, and risk-based management strategies. *Thrombosis*. 2011;2011:536062. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
412. Digklia A, Voutsadakis IA. Pretreatment thrombocytosis in advanced ovarian cancer. (abstract). ECCO Congress, 2013. Available from: <http://www.poster-submission.com/board>. [Google Scholar]
413. Vagdatli E, Gounari E, Lazaridou E, Katsibourlia E, Tsikopoulou F, Labrianou I. Platelet distribution width: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation. *Hippokratia*. 2010;14:28–32. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
414. Yun ZY, Li N, Zhang X, et al. Mean platelet volume, platelet distribution width and carcinoembryonic antigen to discriminate gastric cancer from gastric ulcer. *Oncotarget*. 2017;8:62600–5. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

415. Kapsoritakis AN, Koukourakis MI, Sfiridaki A, Potamianos SP, Kosmadaki MG, Koutroubakis IE, Kouroumalis EA. Mean platelet volume: a useful marker of inflammatory bowel disease activity. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:776–81. [PubMed] [Google Scholar]
416. Brown AS, Hong Y, de Belder A, Beacon H, Beeso J, Sherwood R, Edmonds M, Martin JF, Erusalimsky JD. Megakaryocyte ploidy and platelet changes in human diabetes and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17:802–7. [PubMed] [Google Scholar]
417. Martin JF, Trowbridge EA, Salmon G, Plumb J. The biological significance of platelet volume: its relationship to bleeding time, platelet thromboxane B₂ production and megakaryocyte nuclear DNA concentration. *Thromb Res*. 1983;32:443–60. [PubMed] [Google Scholar]
418. Kilincalp S, Ekiz F, Basar O, Ayte MR, Coban S, Yilmaz B, Altinbas A, Basar N, Aktas B, Tuna Y, Erbis H, Ucar E, Erarslan E, et al. Mean platelet volume could be possible biomarker in early diagnosis and monitoring of gastric cancer. *Platelets*. 2014;25:592–4. [PubMed] [Google Scholar]
419. Paulus JM. Recent advances in the story of megakaryocyte physiology. *Pathol Biol (Paris)* 1981;29:133–5. [PubMed] [Google Scholar]
420. Forhecz Z, Gombos T, Borgulya G, Pozsonyi Z, Prohaszka Z, Janoskuti L. Red cell distribution width in heart failure: prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and nutritional state. *Am Heart J*. 2009;158(4):659–666. [PubMed] [Google Scholar]
421. Demir A, Yarali N, Fisgin T, Duru F, Kara A. Most reliable indices in differentiation between thalassemia trait and iron deficiency anemia. *Pediatr Int*. 2002;44(6):612–616. [PubMed] [Google Scholar]
422. van Zeben D, Bieger R, van Wermeskerken RK, Castel A, Hermans J. Evaluation of microcytosis using serum ferritin and red blood cell distribution width. *Eur J Haematol*. 1990;44(2):106–109. [PubMed] [Google Scholar]
423. Karabulut A, Uzunlar B. Correlation between red cell distribution width and coronary ectasia in the acute myocardial infarction. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2012;18(5):551–552. [PubMed] [Google Scholar]
424. Agarwal S. Red cell distribution width, inflammatory markers and cardiorespiratory fitness: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Indian Heart J*. 2012;64(4):380–387. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
425. Yesil A, Senates E, Bayoglu IV, Erdem ED, Demirtunc R, Kurdas OA. Red cell distribution width: a novel marker of activity in inflammatory bowel disease. *Gut Liver*. 2011;5:460–467. doi: 10.5009/gnl.2011.5.4.460. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
426. Spell DW, Jones DV Jr., Harper WF, David Bessman J. The value of a complete blood count in predicting cancer of the colon. *Cancer Detect Prev*. 2004;28(1):37–42. [PubMed] [Google Scholar]

427. Speights VO, Johnson MW, Stoltenberg PH, Rappaport ES, Helbert B, Riggs MW. Complete blood count indices in colorectal carcinoma. *Arch Pathol Lab Med.* 1992;116(3):258–260. [PubMed] [Google Scholar]
428. Warwick R, Mediratta NM, Shackcloth M, McShane Shaw J, Poullis M. Preoperative red cell distribution width in patients undergoing pulmonary resections for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Sur.* 2014;45:108–113. doi: 10.1093/ejcts/ezt275. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
429. Seretis C, Seretis F, Lagoudianakis E, et al. Is red cell distribution width a novel biomarker of breast cancer activity? Data from a pilot study. *J Clin Med Res.* 2013;5:121–6. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
430. Lee AH, Happerfield LC, Bobrow LG, Millis RR. Angiogenesis and inflammation in invasive carcinoma of the breast. *J Clin Pathol.* 1997;50(8):669–673. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
431. Kemal Y, Demirag G, Bas B, et al. The value of red blood cell distribution width in endometrial cancer. *Clin Chem Lab Med.* 2015;53:823–7. [PubMed] [Google Scholar]
432. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science.* 2011;331:1565–70. [PubMed] [Google Scholar]
433. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet.* 2001;357:539–45. [PubMed] [Google Scholar]
434. Pietrzyk L, Plewa Z, Denisow-Pietrzyk M, et al. diagnostic power of blood parameters as screening markers in gastric cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016;17:4433–7. [PubMed] [Google Scholar]
435. Pollard JW. Tumour-educated macrophages promote tumour progression and metastasis. *Nat Rev Cancer.* 2004;4:71–8. [PubMed] [Google Scholar]
436. Eo WK, Jeong DW, Chang HJ, et al. Absolute monocyte and lymphocyte count prognostic score for patients with gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2015;21(9):2668–2676. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
437. Gabrilovich DI, Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2009;9(3):162–174. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
438. Milne K, Alexander C, Webb JR, et al. Absolute lymphocyte count is associated with survival in ovarian cancer independent of tumor-infiltrating lymphocytes. *J Transl Med.* 2012;10:33. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
439. Quigley DA, Kristensen V. Predicting prognosis and therapeutic response from interactions between lymphocytes and tumor cells. *Mol Oncol.* 2015;9(10):2054–2062. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
440. Chen L, Hao Y, Zhu L, et al. Monocyte to lymphocyte ratio predicts survival in patients with advanced gastric cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy. *Onco Targets Ther.* 2017;10:4007–16. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

441. The importance of complete blood count parameters in the screening of gastric cancer. 2019;14(3):183-187.

