



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ**  
**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**PERİOPERATİF KEMOTERAPİ ALAN MİDE KANSERLİ HASTALARIN**  
**KLİNİK, PATOLOJİK ÖZELLİKLERİ VE TROMBOSİT/LENFOSİT,**  
**NÖTROFİL/LENFOSİT ORANLARININ PROGNOZLA İLİŞKİSİ**

**DR. ÖZLEM ELEN**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**UZMANLIK TEZİ**

**KOCAELİ, 2021**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**PERİOPERATİF KEMOTERAPİ ALAN MİDE KANSERLİ HASTALARIN  
KLİNİK, PATOLOJİK ÖZELLİKLERİ VE TROMBOSİT/LENFOSİT,  
NÖTROFİL/LENFOSİT ORANLARININ PROGNOZLA İLİŞKİSİ**

**DR. ÖZLEM ELEN**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI: DOC. DR. DEVRİM ÇABUK**

**İÇ HASTALIKLARI A.B.D. BAŞKANI: PROF. DR. SADETTİN HÜLAGÜ**

**2020 / 174**

**KOCAELİ, 2021**

## TEŞEKKÜR

Tez çalışması süresince engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, ilgi ve desteğini esirgemeyen, yönlendirmeleri ile çalışmamı bilimsel temeller ışığında şekillendirmemi sağlayan danışman hocam sayın Doc. Dr. Devrim ÇABUK'a,

Çalışmamın planlanması ve yürütülmesi aşamalarında yol gösteren, tıbbi onkoloji kliniğinin yan dal uzmanlığı yapmakta olan Uzm. Dr. Elif ŞAHİN'e,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimimi arttırmada yardımcı olan, Rektörümüz ve Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Sadettin HÜLAGÜ başta olmak üzere tüm bölüm hocalarıma,

Çalışmam, asistanlık dönemim ve tüm öğrenim hayatımda bilgimi, tecrübemi veya motivasyonumu artırarak yaşamıma katkı sağlamış olan, ismini sayamadığım tüm arkadaşlarım, öğretmenlerim, hastalarım ve meslektaşlarıma,

Aynı bölüm ve birimde beraber asistanlık yaptığım ve her türlü bilgi ve tecrübesiyle bana destek olan ablam Ass. Dr. Elif ELEN ŞİMŞEK'e

Beni yetiştiren kıymetli aileme, özellikle de şefkatini ve sevgisini her zaman hissettiğim, zorlu zamanlarımda bilgeliği, anlayışı ve sabrı ile yanımda olan canım anneme ve babama, Covid-19 hastalığına bağlı olarak 06 Ekim 2020 de kaybettiğim maddi-manevi desteğini esirgemeyen rahmetli babaanneme içtenlikle teşekkür ederim.

Dr. Özlem ELEN

Kocaeli, 2021

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	3
KISALTMALAR.....	6
ŞEKİL DİZİNİ.....	8
TABLO DİZİNİ.....	9
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	10
2.GENEL BİLGİLER.....	11
2.1. Mide Kanseri Epidemiyoloji.....	11
2.2. Mide Kanseri Risk Faktörleri .....	14
2.2.1 Cinsiyet ve Yaş .....	14
2.2.2 İntestinal Metaplazi .....	14
2.2.3. Atrofik Gastrit.....	17
2.2.4. Helikobakter Piloni .....	18
2.2.5. Pernisiyöz Anemi .....	22
2.2.6. Epstein-Barr Virus.....	22
2.2.7. Diyet .....	23
2.2.8. Sigara .....	24
2.2.9. Obezite .....	24
2.2.10. Kan Grubu.....	24
2.2.11. Sosyoekonomik Düzey .....	25
2.3. Mide Kanseri Sınıflaması.....	25
2.3.1. Anatomik Sınıflama ve Evreleme .....	25
2.3.2. Erken Mide Kanseri .....	25
2.3.3. Histolojik Sınıflama .....	26
2.3.4. Moleküler Alt Tipler .....	30
2.4. Mide Kanserinde Klinik Bulgular.....	36
2.5. Mide Kanserinde Tanı Yöntemleri .....	37
2.6. Mide Kanseri Evreleme.....	41

<b>2.7. Mide Kanseri Tedavisi .....</b>	<b>44</b>
<b>3.GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>57</b>
<b>3.1. Hasta Seçimi ve Verilerin Toplanması .....</b>	<b>57</b>
<b>3.2. Etik Kurul Onayı.....</b>	<b>58</b>
<b>3.3. İstatistiksel Analiz.....</b>	<b>58</b>
<b>4.BULGULAR .....</b>	<b>58</b>
<b>5.TARTIŞMA .....</b>	<b>66</b>
<b>6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>67</b>
<b>7.ÖZET.....</b>	<b>68</b>
<b>8.ABSTRACT .....</b>	<b>69</b>
<b>9-KAYNAKÇA .....</b>	<b>70</b>

## KISALTMALAR

- ABD: Amerika Birleşik Devletleri  
BT: Bilgisayarlı Tomografi  
CA-125: Kanser Antijeni 125  
CA 19-9: Kanser Antijeni 19-9  
CA 15-3: Kanser Antijeni 15-3  
CDH1: E-cadherin Geni  
CEA: Karsinoembriyonik Antijen  
CRP: C-reaktif Protein  
DFS: Hastaliksız Sağkalım  
DM: Diabetes Mellitus  
EBV: Epstein Barr Virusu  
ECOG: Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (*Eastern Cooperative Oncology Group*)  
ECF: Epirubisin, Sisplatin, İnfüzyonel 5-FU  
EOF: Epirubisin, Oksaliplatin, 5-FU  
ECX: Epirubisin, Sisplatin, Kapesitabin  
EGC: Erken Mide Kanseri  
EOX: Epirubisin, Oksaliplatin, Kapesitabin  
FISH: Floresan In Situ Hibridizasyon  
FLOT: Dositaksel, Oksaliplatin, Fluorourasil, Lökoverin  
FOLFİRİ: İrinotekan, Fluorourasil, Lökoverin  
FOLFOX: Folinik asit, Fluorourasil, Oksaliplatin  
GC: Gastrik Kanser  
GIM: Gastrik İntestinal Metaplazi  
GİS: Gastro İntestinal Sistem  
GS: Genel Sağkalım  
EGFR/HER-2: Tip 2 Epidermal Growth Faktör  
HP, H. pylori: Helikobakter Pylori  
IARC: Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (*International Agency for Research on Cancer*)  
IM: İntestinal Metaplazi  
KT: Kemoterapi  
LAP: Lenfadenopati

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NCCN: Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (*The National Comprehensive Cancer Network*)

NET: Nöroendokrin Tümör

NLR: Periferik Kan Nötrofil-Lenfosit Oranı

PS: Progresyonsuz Sağkalım

RECIST: Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri

PET-BT: Pozitif Emisyon Tomografi-Bilgisayarlı Tomografi

PLR: Periferik Kan Trombositleri-Lenfosit Oranı

RT: Radyoterapi

SPSS: *Statistical Practice for Social Science*

TCF: Doseetaksel, Sisplatin, 5-FU

VEGF: Vasküler Endotelyal Growth Faktör

WHO: Dünya Sağlık Örgütü (*World Health Organization*)

XELOX: Kapesitabin, Oksaliplatin

## ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: Correa Kaskadı.....	14
Şekil 2: GIM, Komplet-İnkomplet IM .....	16
Şekil 3: Midenin bölümleri .....	17
Şekil 4: Helicobacter pylori'nin neden olduğu mide karsinogenezinin olası mekanizmaları .....	21
Şekil 5: Japon Gastroenterolojik Endoskopi Derneği erken endolüminal kanserlerin sınıflandırması .....	27
Şekil 6: Evreye göre sağkalım .....	45
Şekil 7: Mide kanserinin moleküler hedefli tedavileri .....	53



## TABLO DİZİNİ

<b>Tablo 1:Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) Tarafından Yayınlanan GLOBOCAN 2018 Verilerine Göre Erkeklerde En Sık Görülen İlk Beş Kanser Türünün Dağılımı.....</b>	<b>11</b>
<b>Tablo 2:Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) Tarafından Yayınlanan GLOBOCAN 2018 Verilerine Göre Kadınlarda En Sık Görülen İlk Beş Kanserlerin Dağılımı .....</b>	<b>11</b>
<b>Tablo 3:Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) Tarafından Yayınlanan GLOBOCAN 2018 Verilerine Göre Türkiye'nin Durumu (Yaşa Standardize Hız/100.000 kişide) .....</b>	<b>12</b>
<b>Tablo 4: Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2020 Kanser İnsidans-Mortalite Grafiği .....</b>	<b>12</b>
<b>Tablo 5: Yüzeysel gastrointestinal neoplastik lezyonların Paris sınıflandırma sistemi ....</b>	<b>26</b>
<b>Tablo 6: TNM EVRELEME .....</b>	<b>41</b>
<b>Tablo 7: AJCC 8. TNM EVRELEME SİSTEMİ-pTNM .....</b>	<b>42</b>
<b>Tablo 8: AJCC 8. TNM EVRELEME SİSTEMİ-cTNM.....</b>	<b>43</b>
<b>Tablo 9: FOLFOX REJİMİ .....</b>	<b>46</b>
<b>Tablo 10: ECF REJİMİ .....</b>	<b>48</b>
<b>Tablo 11: ECX REJİMİ.....</b>	<b>49</b>
<b>Tablo 12: EOX REJİMİ .....</b>	<b>49</b>
<b>Tablo 13: FLOT REJİMİ .....</b>	<b>49</b>
<b>Tablo 14: Hastaların Demografik Özellikleri .....</b>	<b>59</b>
<b>Tablo 15: Hastaların Komorbiditeleri.....</b>	<b>59</b>
<b>Tablo 16: Hastaların Başvuru Şikayetleri .....</b>	<b>60</b>
<b>Tablo 17: Hastaların Patolojik Özellikleri.....</b>	<b>61</b>
<b>Tablo 18: Genel Sağkalım.....</b>	<b>63</b>
<b>Tablo 19: Neoadjuvan-Adjuvan Grupta Genel Sağkalım .....</b>	<b>64</b>
<b>Tablo 20: Progresyonsuz Sağkalım .....</b>	<b>64</b>
<b>Tablo 21: Neoadjuvan-Adjuvan Grupta Progresyonsuz Sağkalım.....</b>	<b>65</b>

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser, tüm dünyada gittikçe artan bir sağlık sorunudur ve toplumlarda önemli sosyoekonomik yüke, kişilerde ise maddi-manevi zorluklara ve kayba neden olmaktadır. Yeni yayınlanan dünya kanser istatistiklerine göre; ölüm sebepleri arasında malignite ilk sırada bulunmaktadır. Dünyada 14,1 milyon yeni kanser vakası meydana gelmiş ve kansere bağlı 8,2 milyon ölüm meydana gelmiştir. Kanserde benzer seyir devam etmesi durumunda 2030 yılına gelindiğinde yıllık kanser insidansı 22 milyon olması, yani 2008 verilerine göre insidanda %75 artış olması beklenmektedir. İlerleyen yıllarda meydana gelecek olan malignite olgularının büyük bir kısmının az gelişmiş ülkelerde görülmesi beklenmektedir<sup>1</sup>.

Mide kanserinden ilk olarak MÖ. 3000 yılında eski Mısır hiyeroglif yazıtları ve papirüs el yazmalarında bahsedilmiştir. Kanser insidansı ve ölüm oranının ilk büyük istatistiksel analizi İtalya Verona'da 1760'tan 1839'a kadar toplanan veriler kullanılarak yapılmış olup bu analizde mide kanserinin en yaygın ve ölümcül kanser olduğu gösterilmiştir. Bu bilgi şu anda geçerliliğini yitirmiş olsa da mide kanseri dünyada mortalitedeki ciddiyetini korumaktadır<sup>2</sup>.

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2020 yılı verilerine göre, cinsiyet ayrımı yapılmaksızın, mide kanseri dünyada meme, akciğer, kolorektal, prostat kanserlerinden sonra gelmektedir. Mide kanseri insidansı %11,1 olup (meme %47,8, prostat %30,7, akciğer %22,4, kolorektal %19,5, serviks uteri %13,3) altıncı sıradadır ve kansere bağlı ölümlerin %7,7 sini oluşturan beşinci önde gelen ölüm nedenidir<sup>3</sup>.

Mide kanseri tedavisinde kemoterapi ve cerrahinin birlikte kullanımı ile multidisipliner tedavi yaklaşımı oldukça önemlidir. Neoadjuvan kemoterapi ve sonrasında gastrektomi- d2 lenf nodu diseksiyonu ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu ile üç yıllık ve beş yıllık sağ kalım %50'nin üzerindedir<sup>4</sup>.

Cerrahisi geç kalınmış bazı hastalarda verilen kemoterapinin sağ kalıma etkisi olmamaktadır. O yüzden kemoterapinin etkisini gösterecek prognostik faktörlere ihtiyaç vardır. Trombositler tümör gelişimini destekleyen bir faktördür. Tersine, lenfositler bağışıklık koruması için bir faktördür. Periferik kan trombosit-lenfosit oranı (PLR), çeşitli malignitelerin postoperatif rekürrens ve prognozunu tahmin etmek için bir inflamasyon ve bağışıklık göstergesi olarak yararlıdır. Periferik kan nötrofil-lenfosit oranı (NLR) da yararlı bir inflamasyon ve bağışıklık göstergesi olarak bildirilmiştir. Bununla birlikte, bu periferik kan göstergeleri ile kemoterapinin etkinliği arasındaki ilişkiyi değerlendiren az sayıda çalışma bulunmaktadır<sup>5,6</sup>.

Kanser mikro çevresinde biriken damar dışı trombositlerin kısa süreli prognostik faktör olduğu bildirilmiştir ve antikanser ilaç direnci ile ilişkilendirilmiştir<sup>7</sup>. Bununla birlikte, bu periferik kan göstergeleri ile kemoterapinin etkinliği arasındaki ilişkiyi değerlendiren az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Bu çalışmada, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Polikliniği'nde takip edilen mide kanseri tanımlı hastaların; demografik, patolojik, klinik, laboratuvar özelliklerini incelenip bu hastalardaki PLR ve NLR oranlarının prognoz ile ilişkisini belirlemeyi amaçladık.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. Mide Kanseri Epidemiyoloji

Mide kanseri dünya çapında en yaygın kanserlerden biridir<sup>8</sup>. Bununla birlikte son birkaç dekatta insidansının giderek azaldığı bildirilmektedir<sup>9</sup>. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde yılda yaklaşık 22.220 hastaya teşhis konulmaktadır<sup>10</sup>. Türkiye kanser istatistikleri 2016 raporuna göre bu sayı Türkiye de 21.835 olarak saptanmıştır<sup>11</sup>.

**Tablo 1:Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) Tarafından Yayınlanan GLOBOCAN 2018 Verilerine Göre Erkeklerde En Sık Görülen İlk Beş Kanser Türünün Dağılımı<sup>11,12</sup>**

	Türkiye *	Dünya	Batı Asya	Orta ve Doğu Avrupa	ABD
1	Akciğer	Akciğer	Akciğer	Akciğer	Prostat
2	Prostat	Prostat	Prostat	Prostat	Akciğer
3	Kolorektal	Kolorektal	Kolorektal	Kolorektal	Kolorektal
4	Mesane	Mide	Mesane	Mide	Mesane
5	Mide	Karaciğer	Mide	Mesane	NHL

\* Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2016

**Tablo 2:Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) Tarafından Yayınlanan GLOBOCAN 2018 Verilerine Göre Kadınlarda En Sık Görülen İlk Beş Kanserlerin Dağılımı<sup>11,12</sup>**

	<b>Türkiye *</b>	<b>Dünya</b>	<b>Batı Asya</b>	<b>Orta ve Doğu Avrupa</b>	<b>ABD</b>
1	Meme	Meme	Meme	Meme	Meme
2	Tiroid	Kolorektal	Kolorektal	Kolorektal	Akciğer
3	Kolorektal	Akciğer	Tiroid	Uterus korpus	Kolorektal
4	Uterus korpus	Uterus serviks	Uterus korpus	Uterus serviks	Tiroid
5	Akciğer	Tiroid	Akciğer	Akciğer	Uterus korpus

\* Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2016

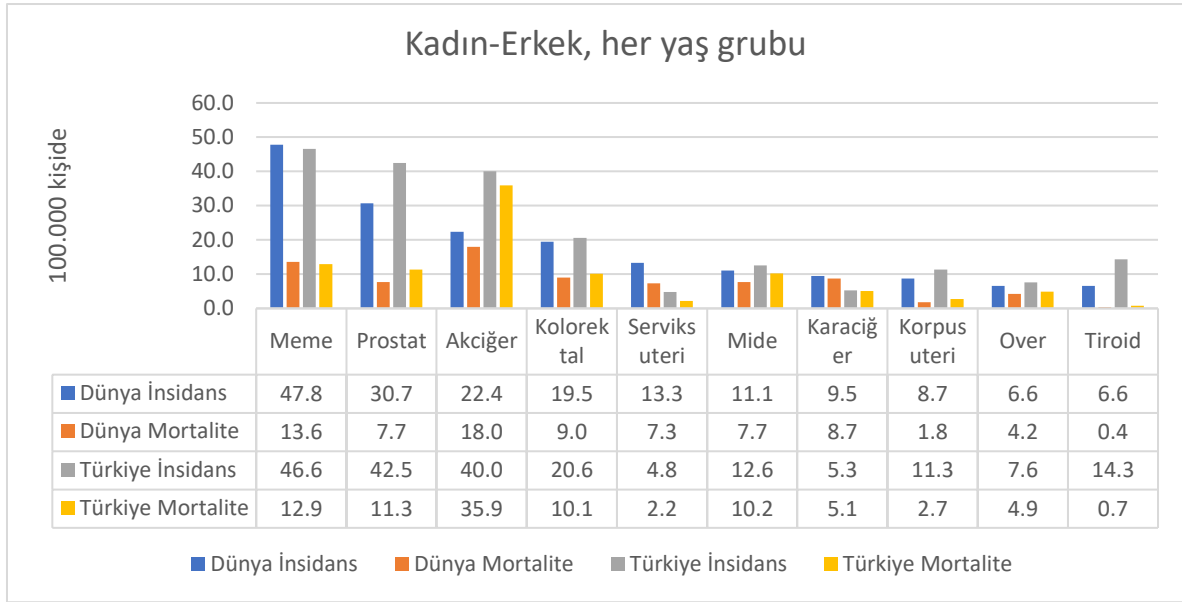
**Tablo 3:Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) Tarafından Yayınlanan GLOBOCAN 2018 Verilerine Göre Türkiye'nin Durumu (Yaşa Standardize Hız/100.000 kişide)<sup>11,12</sup>**

	<b>Erkek*</b>	<b>Kadın*</b>
<b>Dünya</b>	218,6	182,6
<b>Batı Asya</b>	190,1	154,6
<b>Orta ve Doğu Avrupa</b>	280,1	216,5
<b>ABD</b>	393,2	321,2
<b>Türkiye**</b>	259,9	183,2

\*Yaşa göre standardize edilmiş hız 100.000 kişide \*\* Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2016

Mide kanseri, 1980'lere kadar dünyada kanser ölümlerinin önde gelen nedeniyd<sup>13,14</sup>. İnsidansı azalsa da 2020 yılında halen kanserden ölümlerin en yaygın nedenleri sıralamasında 5.sırada yer almaktadır (akciğer [1,80 milyon ölüm], kolon ve rektum [935.000 ölüm], karaciğer [830.000 ölüm], mide [769.000 ölüm] ve meme [685.000 ölüm]).

**Tablo 4: Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2020 Kanser İnsidans-Mortalite Grafiği<sup>3</sup>**



Mide kanseri insidansındaki azalma, *Helicobacter pylori* (HP) gibi belirli risk faktörlerinin ve diğer beslenme ve çevresel risklerin tanınmasından kaynaklanıyor olabilir. Bu azalma HP'nin keşfinden önce başladı. ABD gibi mide kanseri insidansının daha düşük olduğu ülkelerde kanser insidansındaki azalma daha belirgin iken, Japonya gibi yüksek insidanslı ülkelerde kanser insidansındaki azalma daha yavaştı. Birleşik Krallık'ta, mide kanseri insidansında tutarlı bir düşüş vardı; rölatif riskte erkeklerde 1971-1975'te 1,14'ten, 1996-2000'de 0,84'e, kadınlarda 1971-1975 1,18'den, 1996-2000'de 0,81'e düşüş gözlemlendi<sup>15</sup>. Çin'de düşüş diğer ülkelerden daha azdı; mide kanseri insidansında genel bir azalmaya rağmen, en yaşlı ve en genç grupta bir artış gözlemlenmiş ve kadınlarda erkeklere göre daha az bir düşüş gözlemlenmiştir<sup>16</sup>. Çin nüfusunda mide kanseri gelişme yaşının Batı'dakinden daha genç olduğu unutulmamalıdır. ABD 'de, kardiyadan kaynaklanan mide kanseri için risk faktörleri arasında erkek cinsiyet, Kızılderili veya Asyalı Amerikalı / Pasifik Adalı ırkı ve ileri yaş yer alır<sup>17</sup>. 1977 ve 2006 arasında, ABD 'de kardiyadan kaynaklanan mide kanseri insidans oranı, 25 ila 39 yaşları arasındaki Beyaz Amerikalılar dışında tüm ırk ve yaş gruplarında azalmıştır<sup>18</sup>. 25 ila 39 yaşları arasında kardiyadan kaynaklanan mide kanseri insidansındaki artış dikkat çekicidir. Bunun, yeni çevresel faktörlerin ortaya çıktığına işaret ettiği düşünülmektedir.

İlginç bir hipoteze göre, buzdolaplarının yaygınlaşması mide kanseri insidansındaki azalmanın önemli bir nedenidir<sup>19,20</sup>. Buzdolapları, gıdanın depolanmasını iyileştirerek gıdanın tuz bazlı korunmasını azalttı ve bakteri, mantar kontaminasyonunu önledi. Soğutma aynı zamanda taze yiyecek ve sebzelerin daha kolay bulunabilmesine de olanak tanıdı ve bu kanserin önlenmesi için önemli olan değerli bir antioksidan kaynağı oluşturmuş oldu. Bu

eğilim, artan hijyen standartları, daha iyi gıda muhafazası, yüksek taze meyve ve sebze alımı ve HP eradikasyonu ile açıklanabilir<sup>21</sup>. Gastrik kanser (GC) insidans oranları, son birkaç on yılda dünyanın çoğu yerinde azalmıştır<sup>22</sup>. Sporadik intestinal tiplerinde azalma gözlenmektedir ve diffüz tip GC oluşumu artmıştır<sup>23,24</sup>. Proksimal GC oranı, distal olana göre daha yüksektir. Düşüşe rağmen, esas olarak dünya nüfusunun yaşlanması nedeniyle her yıl yeni vaka sayısı artmaktadır. Dahası, belirsiz nedenlerden dolayı, son yıllarda genç hastalarda insidans düşüşü eğilimi kesintiye uğramış ve yerini yükselen bir eğilim almıştır<sup>25</sup>.

Mide kanseri insidansı erkeklerde kadınlardan iki-üç kat daha sıktır<sup>26</sup>. Görülme sıklığı coğrafi çeşitlilik sergilemektedir. Mide kanseri vakalarının %50'inden fazlasının gelişmekte olan ülkelerde olduğu görülmüştür<sup>8</sup>. Mide kanseri geliştirme olasılığının en yüksek olduğu alanlar, Orta Amerika, Güney Amerika, Doğu Avrupa ve Doğu Asya'dır. Düşük riskli bölgeler arasında Avustralya ve Yeni Zelanda, Güney Asya, Kuzey ve Doğu Afrika ve Kuzey Amerika bulunmaktadır<sup>27</sup>. Beş yıllık hayatta kalma oranı sadece Japonya'da biraz iyidir. Avrupa'da oran % 10-30 arasında değişmektedir<sup>28</sup>. Artan beş yıllık sağ kalım oranı, muhtemelen kanserin erken teşhisi ve rezeksiyonuna izin veren endoskopik muayene yönteminin kullanıldığı erken teşhisten kaynaklanmaktadır.

## **2.2. Mide Kanseri Risk Faktörleri**

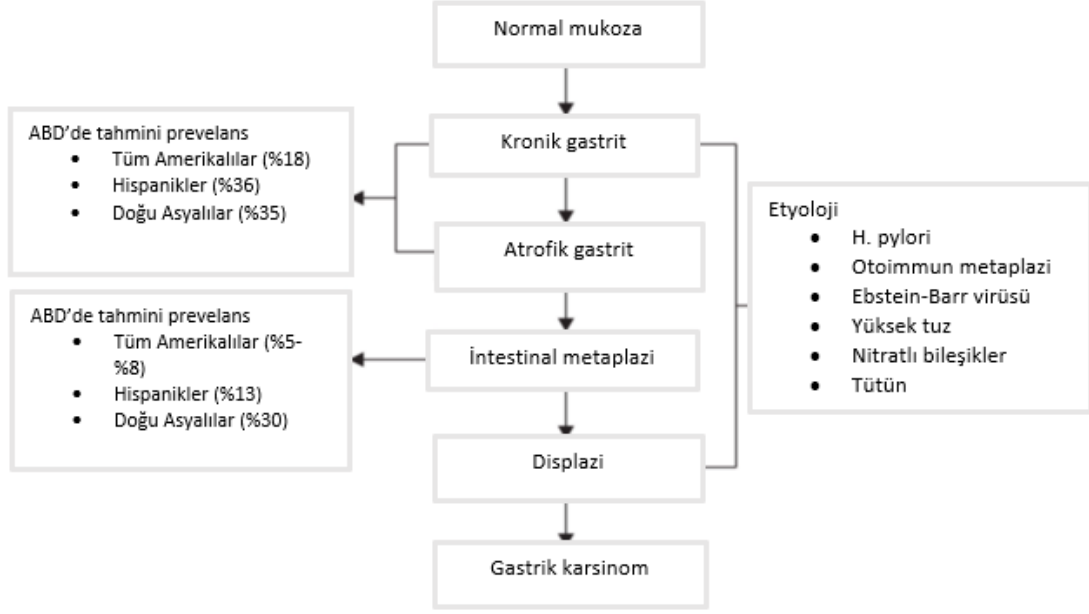
### **2.2.1 Cinsiyet ve Yaş**

Erkekler ve kadınlar eşit derecede etkilenmez; insidans oranları erkeklerde yaklaşık iki kat daha yüksektir<sup>26</sup>. Örnek olarak, WHO veri tabanından elde edilen verilerde, mide kanseri için 74 yaşına kadarki kümülatif risk, 2018'de erkeklerde yüzde 1,87 iken kadınlarda yüzde 0,79 idi. Bununla birlikte, daha genç bireylerde, erkek: kadın oranı neredeyse eşittir, hatta çok az miktar kadın üstünlüğü gösterir<sup>24,29</sup>.

### **2.2.2 İntestinal Metaplazi**

Gastrik intestinal metaplazi (GIM), kronik gastrit, atrofik gastrit, intestinal metaplazi (IM), gastrik displazi ve adenokarsinom olarak sıralanan mide kanseri kaskadında orta dereceli bir prekanseröz mide lezyonudur<sup>30,31</sup>. GIM'li hastalarda mide kanseri riski artmış olsa da mutlak risk orta düzeydedir.

## **Şekil 1: Correa Kaskadı<sup>32</sup>**



GİM, oksintik veya antral mide mukozasının Paneth, goblet ve absorptif hücrelerden oluşan intestinal mukoza ile yer değiştirmesi olarak tanımlanır<sup>33</sup>. GİM'de nötr pH'a sahip midenin esas müsinleri, siyalik veya sülfatlanmış olabilen asitlenmiş müsinlerle yer değiştirir<sup>34,35</sup>. Metaplazi, tamamen farklılaşmış hücre tipinden diğer hücre tipine, potansiyel olarak geri dönüşümlü bir değişikliktir ve çevresel uyaranlara uyum sonucu meydana gelir. İntestinal metaplazi, midede en sık rastlanan metaplazidir. H. pylori enfeksiyonu veya safra reflüsüne bağlı olarak oluşur<sup>36</sup>. İntestinal metaplazi görülme sıklığı yaş artışıyla artmaktadır. İntestinal metaplazi, intestinal tip mide kanseri olan hastalarda diffüz tipe göre daha sık görülmektedir<sup>37-39</sup>.

Birkaç GİM sınıflaması kullanılır<sup>34, 40-42</sup>,

Histolojik sınıflamaya göre GİM;

- Yaygın GİM; Korpus ve antrum ve / veya incisura angularis içeren GİM. Antral metaplazi genellikle mevcut olduğu için, tek başına korpusun GİM'i de yaygın metaplazinin bir temsilcisi olarak kabul edilir, ancak yamalı dağılım göz önüne alındığında biyopside gözden kaçmış olabilir.
- Sınırlı GİM; Antrum veya incisurayı içeren GİM

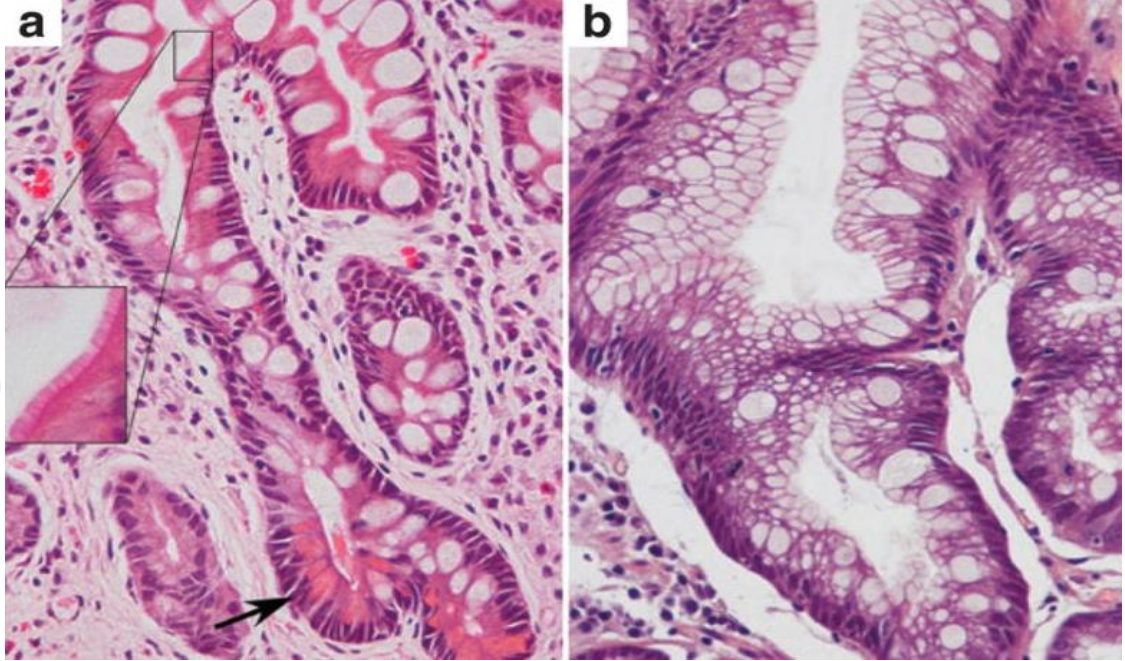
Histolojik alt tiplerine göre;

1. Hemotoksilen&Eosin boyanmasına göre:

- Komplet İM; sialomüsin salgılayan goblet hücreli, ince bağırsak tipi mukoza, fırça kenarı ve eozinofilik enterositlerin varlığı ile tanımlanır. (Şekil 2-a)

- İnkomplet IM; sitoplazmada değişken boyutta çok sayıda düzensiz müsin damlacıklarına sahip kolonik tip epitel varlığı ve fırça kenarlarının olmaması ile tanımlanır. (Şekil 2-b)

**Şekil 2: GİM, Komplet-İnkomplet İM<sup>41</sup>**



2. *Müsin ekspresyonuna göre:*

Kullanımı esas olarak araştırma ortamlarıyla sınırlıdır. İM'de, nötr pH'a sahip esas mide müsinleri, siyalik veya sülfatlanmış olan asit müsinlerle değiştirilir. Alcian mavisi ve yüksek demirli diamin boyası kombinasyonunu kullanan GİM, ifade edilen müsin türlerine ve morfolojiye göre aşığıdaki türlere sınıflandırılır<sup>43</sup>.

- Tip I (complete) İM; yalnızca sialomucinleri eksprese eder.
- Tip II (incomplete) İM; mide (nötr) müsinleri ve bağırsak sialomüsinlerinin bir karışımını eksprese eder.
- Tip III (incomplete) İM; sülfomüsinleri eksprese eder.

3. *Kombine Periyodik Asit Schiff-AB boyaması;*

Normal epitel ile İM arasında ayırım yapmak için da kullanılabilir<sup>41</sup>.

4. *Updated Sydney Sistemi;*

The operative link for gastritis assessment (OLGA) ve operative link on GİM (OLGİM) evreleme sistemleri, atrofi ve İM'nin ciddiyetini ve kapsamını değerlendirmek için kullanılır. Mide atrofisinin ve İM'nin şiddeti antrum / incisura ve korpusta derecelendirilir. OLGA ve OLGİM öncelikle araştırma ortamında kullanılır.



Aşama III ve IV, daha şiddetli yaygın hastalığı barındırır ve daha fazla ilerleme riski ile ilişkilidir.

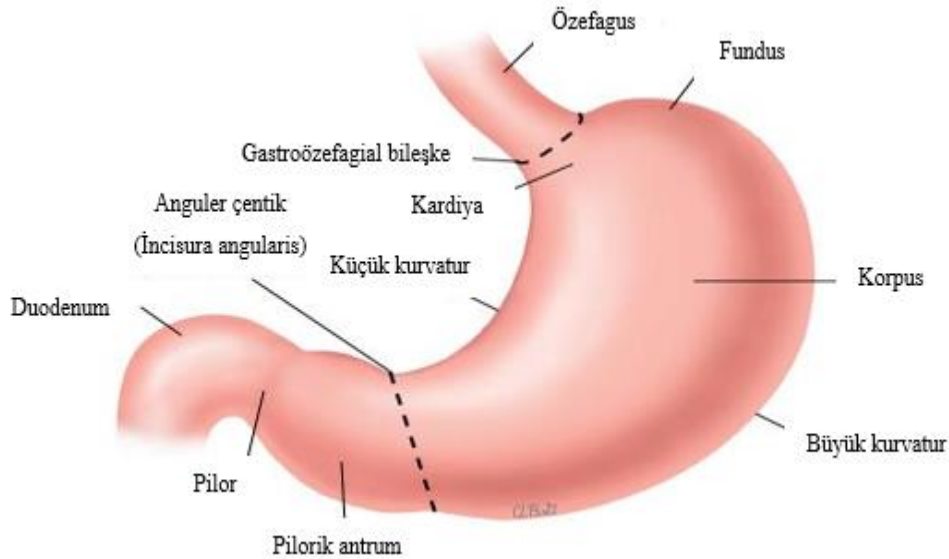
### 2.2.3. Atrofik Gastrit

Atrofik gastrit, parietal ve ana hücrelerin kaybıyla birlikte glandüler epitelde progresif atrofi ile karakterize bir otoimmün bozukluktur. Midenin ekzokrin bezlerinin kaybı, hipoklorhidri (hidroklorik asitte azalma) ve sonuçta mide pH'ında yükselmeye neden olur. Midedeki yüksek pH, mikrobiyal kolonizasyona izin verir, bunlardan bazıları nitrat redüktaz içerir ve genotoksik nitrozasyona izin verir. Ek olarak, epidermal ve transforming growth faktör salgılayan ve hasarlı dokunun yenilenmesinde mideye yardımcı olan endokrin hücrelerinde bir kayıp vardır. Yüksek atrofik gastrit prevalansına sahip popülasyonlar da yüksek mide kanseri prevalansına sahiptir ve bunun tersi de geçerlidir<sup>44</sup>.

Atrofik gastrit ve gastrik atrofiye neden olan diğer durumlar mide adenokarsinomlarının artmış riski ile ilişkilidir. Atrofik gastrit prevalansı yaş artışıyla artar ve kadınlarda daha yüksektir<sup>45</sup>. Atrofik gastritin diğer otoimmün hastalıklarla bir ilişkisi vardır<sup>46,47</sup>. Otoimmün tiroid hastalığı olanların üçte birinde ve tip 1 diabetes mellitusu (DM) olan kişilerin yüzde 6-10'unda aynı zamanda atrofik gastrit vardır<sup>48</sup>.

Şekil 3 midenin ön yüzünün parçalarını göstermektedir.

Şekil 3: Midenin bölümleri<sup>49</sup>



Midenin gövdesi pilorik kısımdan, küçük kurvaturdan açılal çentikten (incisura angularis) büyük kurvatura uzanan eğik bir çizgi ile ayrılır.

#### 2.2.4. Helikobakter Piloni

1980'lerde HP'nin keşfinden bu yana, bu gram-negatif spiral bakteri ve bununla ilişkili hastalık durumları hakkında çok şey öğrenildi. 1994'te Ulusal Sağlık Konsensüs Konferansı, HP'yi mide ve duodenal ülserlerin nedenlerinden biri olarak kabul etti. Bu gelişmenin akabinde, Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı HP'nin mide adenokarsinomu için bir grup I insan karsinojeni olduğunu ilan etti<sup>50</sup>.

Etki mekanizması net anlaşılmamış olmasına rağmen, HP'nin karsinogenezdeki rolünü açıklamak için birkaç hipotez öne sürülmüştür<sup>51</sup>. Şu anda, bakteriyel özelliklerin, konakçının tepkisi ve çevresel etkenlerin beraber rol oynadığına inanılmaktadır.

- *Helikobakter pylori suşu farklılıkları*- HP suşu, kanser veya peptik ülser hastalığına sebep olma potansiyelinin bir etkeni olabilir.
- *Konakçı özellikleri*- Bağışıklık yanıtı ve enfeksiyondan kaynaklanan mukozal olayları düzenleyen konakçı genetiği, kronik olarak enfekte kişilerde mide kanseri gelişiminde ciddi rol oynar.

1. **Sitokin polimorfizmleri:** IL-1 beta ve diğer sitokinlerdeki polimorfizmler, HP enfeksiyonuna hipoklorhidrik ve atrofik bir yanıt indükleyerek, HP'nin neden olduğu kardiyak dışı gastrik adenokarsinoma karşı artan bir duyarlılık sağlayabilir<sup>52-56</sup>. Açıklayıcı bir çalışma, mide kanserli 393 hastada 430 kontrol ile IL-1 beta polimorfizmlerini karşılaştırdı<sup>52</sup>. Bu iki spesifik polimorfizm (IL-1B-31T ve IL-1RN \* 2), düşük asit salgısı ve mide atrofisi ile ilişkilendirildi. Araştırmacılar, HP ile ilişkili mide kanserinin yüzde 38'ini bu alellerin varlığına bağlanabileceği sonucuna varmışlardır. Mide asidi salgısının güçlü bir inhibitör sitokini olan IL-1 beta, HP'nin varlığıyla up regüle edilir. Benzer bir rapor, çeşitli mide ve özofagus maligniteleri olan hastalarda çeşitli sitokinler için genlerdeki polimorfizmleri bir kontrol popülasyonu ile karşılaştırmıştır<sup>53</sup>. IL-10 ve tümör nekroz faktörü alfanın proinflamatuvar genotipleri, mide malignitesi riskinin iki kat üzeri artmasıyla ilişkilendirilmiştir. IL-1 beta, IL-1 reseptör antagonisti, IL-10 ve tümör nekroz faktörü alfanın çoklu proinflamatuvar polimorfizminin taşınması daha yüksek riske sebep olmuştur (bir için OR 2.8, iki için 5.4 ve üçten fazla için 27.3). Aksine, bu polimorfizmler, yemek borusu veya kardiyak mide kanserleri riskinde artış ile ilişkili bulunmamıştır. Bu bulgular, gen polimorfizmlerinin sitokin ekspresyonunu, mide iltihabını ve HP ile enfekte olanlarda kanser öncesi lezyonların gelişme riskini etkilediğini göstermektedir. Bazı virulan

bakteri türleriyle enfeksiyon oluşması, iltihaplanma ve kanser gelişme riskini artırarak GI patolojinin gelişiminde konakçı ve bakteri arasındaki komplike etkileşime katkıda bulunmaktadır<sup>57</sup>.

2. **Nötrofil aktivasyonu:** Bu hipotez in vitro olarak gösterilmiştir. HP enfeksiyonu ile uyarılabilen CD11a / CD18- ve CD11b / CD18-nötrofiller, hücreler arası adhezyon molekülü-1 (ICAM-1) ile etkileşerek nötrofillerin enfeksiyon bölgesine göçüne ve yüzey epiteline yapışmasına neden olur. Aktive olan nötrofiller daha sonra uyarılabilir nitrik oksit sentaz üretir ve üretilen nitrik oksit, süperoksit ve hidroksil iyonları gibi reaktif oksijen ürünlerini serbest bırakır ve serbestleşen reaktif oksijen ürünleri de DNA'ya zarar verir. Bunu mutasyon ve malign dönüşüm izler. *H. pylori*, epitel hücrelerinde oksidatif stresi indükler<sup>58</sup>.

- **Epitel yanıtları-** *H. pylori* ve bağışıklık yanıtı, apoptoz, proliferasyon, farklılaşma ve otofajiye yol açan farklı sinyal yollarını içeren değişen mide epitel hücre büyümesi ve ölüm oranlarına neden olur.

1. **Apoptotik yollar:** Karsinogenezdeki iki önemli süreç apoptoz (programlanmış hücre ölümü) ve hiperproliferasyondur<sup>59</sup>. Ciddi DNA hasarı sonrasında, mutasyona uğramış DNA'nın kopyalanmasını önlemek için koruyucu mekanizma olarak apoptoz oluşur. Bezlerin yıkımı-kaybı, atrofik gastrit apoptozun bir sonucu olabilir. Bu hipotez, *H. pylori* ile enfekte kişilerde eradikasyon tedavisi sonrasında normale dönen artmış antral apoptoz oranı bulgusuyla desteklenmektedir<sup>60,61</sup>. *H. pylori*'nin apoptozu indüklediği mekanizma açık değildir. Bir çalışma, organizmanın hem direkt hem de indirekt mekanizmalarla apoptozu sebep olduğunu ileri sürdü<sup>62</sup>. İkinci durumda, *H. pylori*'nin epitel hücrelerini proinflamatuvar uyarıcı (örn., Tümör nekroz faktörü alfa) tarafından indüklenen apoptoz için duyarlı hale getirdiği görülmektedir. *H. pylori*, Fas reseptörünün mide epitel hücreleri üzerindeki sunumunu artırır ve Fas reseptörü ile ilgili sinyal yolları yoluyla apoptozu aracılık edebilir<sup>63</sup>. Çoğalan hücreler apoptozu dirençli olabilir. Bu apoptoz direnci, hücrenin büyümesi ve hücre ölümü arasındaki dengede olan düzeni bozarak hiperproliferasyona ve malignitenin oluşmasına yol açar<sup>64</sup>. Mide displazisi durumunda anti-apoptoz proteini Bcl-2'nin artmış miktarda olduğuna dair kanıt vardır<sup>65</sup>. Diğer çalışmalar, apoptozun, ekspresyonu *H. pylori* tarafından arttırılan plazminojen aktivatör inhibitörüne (PAI) -2 bağlı

olabileceğini bulmuştur, PAI-2 mide kanserinde artar<sup>66</sup>. Epitel proliferasyonunun ve apoptozun ayrılması, suşa bağlı bir fenomen olabilir. Apoptoz artışının görülmediği CagA ile enfekte hastalarda hiperproliferasyon görülmüştür<sup>67</sup>.

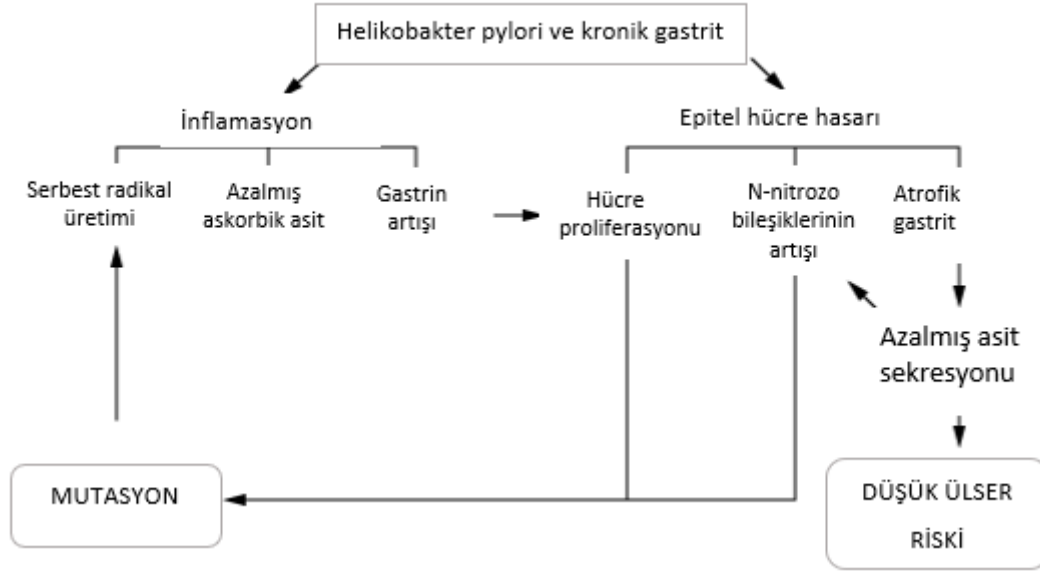
2. **Hücre sinyal olayları:** Bir çalışma, c-Src ve c-Abl kinazlarının CagA'yı sırayla fosforile ettiğini göstermiştir<sup>68</sup>. İki fosforilasyon olayının özdeş CagA molekülü üzerinde meydana gelmesi gerekmez, ancak her iki fosforilasyon da CagA'nın biyolojik sonuçları için lazımdır. Başka bir çalışma, atg16L1'deki sitotoksin ve varyantların vakuolasyonunun otofajiyi bozduğunu ve insanlarda H. pylori enfeksiyonunu teşvik ettiğini göstermiştir. Otofaji, H. pylori ile enfeksiyona karşı koruma sağladığından, bu iltihaplanmaya ve nihai karsinogeneze katkıda bulunabilir<sup>69</sup>. Önemli bir gözlemsel çalışma, mide kanserinin kaynağının mide epitel hücrelerinden değil, H. pylori mevcudiyetinde mide epitel hücrelerine farklılaşan kemik iliğinden türetilen hücrelerden olabileceğidir<sup>70</sup>. Bu gözlem doğrulanırsa, H. pylori'nin sebep olduğu mide kanseri ve kronik iltihaplanma ile ilişkili diğer epitel kanserlerinin tedavisinde önemli bir adım olacaktır.

- *Çevresel faktörler*

1. **H. pylori ve diyet arasındaki etkileşim:** Tuzlu gıda tüketimi, H. pylori enfeksiyonu ile enfekte olan kişilerde kalıcı enfeksiyon ihtimalinin arttığını göstermektedir<sup>71,72</sup>. Ek olarak, mide kanseri riskini artırmak için H. pylori enfeksiyonu ile tuzlu gıda alımı arasında sinerjik etkileşim olduğu vaka kontrol çalışmalarında bildirilmiştir<sup>73,74</sup>. Mide kanserinde iNOS ve COX-2 aşırı ekspresyonu gösterilmiştir<sup>75-78</sup>. Çalışmalar, H. pylori'nin mide kanseri ile diğer beslenme ilişkilerini etkileyebileceğini düşündürmektedir<sup>79,80</sup>. Sonuçlar tutarsız çıkmış olsa da E vitamini, C vitamini ve beta-karoten gibi diyetle alınabilen antioksidanlarının potansiyel koruyucu etkisi, H. pylori ile enfekte olan kişilerde daha güçlü görünmektedir. Kırmızı et, işlenmiş et veya endojen nitrozamin oluşumu ile ilişkili mide kanseri riski, yalnızca H. pylori ile enfekte hastalarda gözlenmektedir. Farelerde H. pylori karsinogenezinden koruyucu etkisi olduğu bildirilen bir genetik polimorfizm, D3 vitamini up regüle edilmiş protein 1, D vitamini eksikliği ile H. pylori enfeksiyonunun insanlarda mide kanserine ilerleme eğilimi arasında olası bir ilişki olduğunu düşündürmektedir<sup>81</sup>.

2. **Hipoklorhidri ve askorbik asit:** Bir çalışma, hipoklorhidri ve askorbik asitin de rolü olduğunu belirtmektedir.

**Şekil 4: Helicobacter pylori'nin neden olduğu mide kansinojenезinin olası mekanizmaları**<sup>82</sup>



Atrofik gastritten metaplaziye karsinogenez sekansında, asit salgılayan paryetal hücrelerin kaybı, gastrik pH artışı ile sonuçlanır. Nitrat azaltıcı bakteriler midede çoğalır ve yüksek pH'ta nitrit oluşur, bu da diğer nitrojen içeren bileşiklerle ve kanserojenlerle etkileşime girebilir. Askorbik asit, nitratları ve serbest radikalleri ortadan kaldırarak bu nitrozasyon reaksiyonunu önleyebilir<sup>83</sup>. Askorbik asit alımı, mide kanseri riskinde azalma ile ilişkilendirilmiştir<sup>84,85</sup>.

3. **Hemoglobin A1c:** Yüksek HbA1c seviyeleri ( $\geq 6.0$ ) mide kanseri riskini dramatik bir şekilde artmıştır. Yüksek kan şekerinin mide kanseri riskini artırdığı mekanizma belirsizdir, ancak diabetes mellitus hastalarında diğer kanser risklerinin arttığı gösterilmiştir.
4. **Obezite:** Obezitenin mide kardiyak adenokarsinomu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir<sup>86,87</sup>.
- **Aile öyküsünün rolü-**Bir çalışma aile öyküsü ve H. pylori pozitif olmanın mide kanseri için bağımsız bir risk faktörü olduğunu belirtmiştir<sup>88</sup>. Mide kanseri olan hastaların akrabalarının, ilgisiz kontrollere göre H. pylori ile enfekte olma ihtimali daha yüksektir. Enfekte akrabaların mide kanseri açısından risk faktörü olan düşük mide asidi sekresyonuna sahip olma ihtimali daha yüksektir<sup>89</sup>. Bu durum, konağın asit salgılama durumu ve H. pylori enfeksiyonundan kaynaklanan mide enflamasyonunun

derecesini ve dağılımını belirleyen enflamatuar sitokin polimorfizmlerindeki genetik farklılıklar ile açıklanabilir.

H. pylori'nin ortadan kaldırılması mide kanseri riskini azaltmaktadır.

H. pylori enfeksiyonunun mide mukozası ile ilişkili lenfomaların (MALT lenfomaların) etyolojisinde olduğuna dair kanıtlar da vardır. Çok sayıda çalışma, H. pylori enfeksiyonunun varlığında MALT lenfoma oluşması arasında bağlantı olduğunu ortaya koymuş ve bu ilişkinin mekanizmalarını açıklamaya başlamıştır<sup>90-96</sup>. Mide kanserinde olduğu gibi, MALT lenfoma gelişimi, CagA proteinini ifade eden spesifik H. pylori suşları ile ilgili olabilir. Bir çalışmada CagA'ya karşı serum IgG antikorunu MALT lenfoma hastalarında H. pylori pozitif olan grupta kontrol grubuna göre daha yaygın saptamıştır (yüzde 95'e karşı 67)<sup>92</sup>. Gastrik MALT lenfomalarının gelişimine başka Helicobacter türlerinin de dahil olması da olasıdır. Bu ilişki H. heilmannii ile gösterilmiştir<sup>92,97</sup>.

### **2.2.5. Pernisiyöz Anemi**

Mide paryetal hücrelerinde hidrojen-potasyum ATPaz'a yönelik otoimmün kronik atrofik gastritin bir sekeli olan pernisiyöz anemi, intestinal tip mide kanseri görülme riskinde artış ile ilişkilidir. Risk artışı 2-6 kat olarak rapor edilmiştir<sup>98-101</sup>. Diğer yatkınlık koşullarında olduğu gibi, gerçek risk derecesi hastalığın süresi ve coğrafi konuma göre değişir. Pernisiyöz anemi aynı zamanda, muhtemelen paryetal hücre kaybı, kompensatuar hipergastrinemi ve arjirofilik hücre hiperplazisinden kaynaklanan uzun süreli aklorhidri nedeniyle artan mide nöroendokrin tümör riski ile ilişkilidir<sup>102</sup>.

### **2.2.6. Epstein-Barr Virus**

Epstein-Barr virüsü (EBV) enfeksiyonu, öncelikle nazofarengeal karsinom olmak üzere bir dizi malignite ile ilişkilidir<sup>103</sup>.

Dünya çapındaki mide kanserlerinin yüzde 5 ile 10'unun EBV ile ilişkili olduğu düşünülmektedir<sup>104,105</sup>. EBV ile bağlantılı mide kanserleri, bu genlerin ekspresyonunu inhibe eden, çeşitli kanserle ilişkili genlerin promotor bölgesinin DNA metilasyonu ile karakterizedir<sup>106-111</sup>. Bunun mide kanserine nasıl yol açtığı belirsizdir, ancak belirli genlerin ekspresyonunun susturulması, EBV enfeksiyonunun latent-litik geçişini modüle ederek, virüsün bağışıklık tespitinden kaçmasına ve konakçı hücreler içinde uykuda kalmasına izin verebilir<sup>112</sup>.

EBV ile ilişkili mide kanserleri, erkeklerde daha fazla, gastrik kardiya tümörü, fundus tümörü veya ameliyat sonrası mide güdüğünde yerleşme eğiliminde, lenf nodu metastazı

sıklığı daha az, histolojik tip olarak ise diffüz tip daha yaygın, ölüm oranı ise daha düşüktür. Bu durumda; EBV ile ilişkili mide kanserleri daha iyi prognoza sahip klinik ve patolojik özelliklere sahiptir <sup>106,108,109,112-117</sup>.

EBV pozitif tümörler, aşırı bir CpG ada metilatör fenotipi gösterir. Bu tümörlerin özellikleri arasında CDKN2A promoter hipermetilasyonu ve PIK3CA'nın sessiz olmayan mutasyonu (vakaların yüzde 80'inde) bulunur. Çoğunlukla mutasyona uğramış diğer genler arasında bir anti apoptotik proteini kodlayan ARID1A bulunur. JAK2 ve ERBB2 (HER2) amplifikasyonları da yaygındır. Bu alt grup ayrıca, vakaların yaklaşık yüzde 10'unda, CD274 ve PDCD1LG2'nin PD-L1'i ve programlanmış hücre ölümü ligandı 2'yi (PD-L2) kodlaması nedeniyle önemli olan JAK2, CD274 ve PDCD1LG2'yi içeren lokusta tekrarlayan 9p24.1 amplifikasyonunun önemli olduğunu göstermiştir. Bu iki protein, sitotoksik T hücrelerinde ifade edilen programlanmış hücre ölümü reseptörü 1'e (PD-1) bağlanarak neoplastik hücrelerin vücudun antitümöral bağışıklık tepkisinden kaçmasına yardımcı olur. Bu moleküller, immün kontrol noktası inhibitörü immünoterapisi için hedef olarak özellikle önemlidir. Prognostik bir bakış açısından, EBV ile ilişkili alt tip en iyi prognozludur ve genetik olarak stabil alt tip en kötü sağ kalım ile ilişkilidir <sup>118</sup>.

### 2.2.7. Diyet

*Tuz ve tuzla korunmuş gıdalar-* Çalışmalardan elde edilen önemli bilgiler, mide kanseri riskinin fazla tuz alımı ve tuzlu balık, tuzlu sebzeler, kurutulmuş et gibi çeşitli tuzla korunmuş gıdalar ile arttığını göstermektedir <sup>119-124</sup>. Tuz ve H. pylori'nin potansiyel bir sinerjistik etkisi de tanımlanmıştır <sup>123</sup>. Yüksek tuz alımı mide epiteline zarar verir ve karsinogeneze yatkınlığı artırır <sup>125,126</sup>. İndüklenen proliferatif değişiklikler, gıdalardan türetilen kanserojenlerin etkisini arttırabilmektedir. Son 50 yılda dünya çapında azalan mide kanseri insidansı, tuzlama ve diğer tuz bazlı koruma yöntemleriyle ters orantılı olan soğutmanın yayılmasına atfedilmiştir <sup>127</sup>.

*Nitratlı bileşikler-* İnsanlar diyet, tütün dumanı ve diğer çevresel kaynaklardan ve ayrıca toplam maruziyetin yüzde 40 ila 75'ine katkıda bulunan endojen sentezlenen N-nitroso bileşiklerine (-NO grubu içeren bileşikler) maruz kalırlar <sup>128</sup>. N-nitroso bileşikleri, bazı sebzeler ve patates gibi besinlerde doğal olarak bulunan nitratların ve bazı peynirlerde, kurutulmuş etlerde katkı maddesi olarak kullanılan nitratların tüketiminden sonra oluşur. Diyet nitratları midede emilir ve ağız bakterileri tarafından nitritlere indirgendiği konsantrte bir formda tükürükte salgılanır. Nitritler ayrıca, N-nitroso bileşikleri oluşturmak için aminler, amidler ve amino asitler gibi nitratlanabilir bileşiklerle reaksiyona girebilir. Özellikle yüksek pH'lı bir ortamda fazla mide nitrit seviyeleri, ilerlemiş prekanseröz mide lezyonları ile ilişkilendirilmiştir <sup>129</sup>. Kızartılmış gıda, işlenmiş et, balık ve alkol oranı yüksek (ve sebze,

meyve, süt ve A vitamini açısından düşük) diyetler, çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda artmış mide karsinomu riski ile ilikilendirilmitir <sup>122,130,131</sup>. Bir meta-analiz, günde 30 g (ortalama bir porsiyonun yaklaşık yarısı) işlenmiş et tüketimiyle ilişkili göreceli mide kanseri riskinin 1.15 kat arttığı tahmin etmektedir <sup>132</sup>. Kardiya dışı mide kanseri riski, prospektif bir beslenme aratmasında H. pylori pozitif bireyler arasında kırmızı et ve işlenmiş et tüketimi ile özellikle artmıştır <sup>130</sup>.

2015 yılında, Dünya Sağlık rgt'nün IARC, işlenmiş et alımını çeşitli kanser bölgeleri ile ilişkilendiren kanıtları gözden geçirmiştir ve işlenmiş et tüketimi ile mide kanseri arasında bağlantı olduğu sonucuna varmıştır <sup>133</sup>. Çalışma grubunun çoğunluğu, insanlarda işlenmiş et tüketiminin kanserojenliği konusunda yeterli kanıt olduğu sonucuna varmıştır. Ilenmi etler (rn. Sosis, domuz pastırması, jambon, kurutulmuş dana eti, konserve sığır eti ve diğer ttlenmi, tuzlanmı, fermente edilmiş veya işlenmiş etler) grup 1 kanserojen olarak sınıflandırılmıştır ve bu yiyecekler kanser için asbest ve sigara ile aynı risk kategorisine yerleştirilmiştir.

*Düşük folat seviyeleri-* Epidemiyoloji çalışmalarının bir meta-analizi, düşük folat seviyeleri ile mide kanseri riski arasında tutarsız bir ilişki saptamıştır <sup>134</sup>.

### **2.2.8. Sigara**

Birkaç alıma tütün içimi ile mide kanseri arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Kırk iki çalışmanın meta-analizi, riskin yaklaşık 1,53 kat arttığını ve bu riskin erkeklerde kadınlardan daha yüksek olduğunu tahmin etmektedir <sup>135</sup>. Mide kanseri vakalarının yaklaşık yüzde 18'i sigaraya atfedilmektedir.

### **2.2.9. Obezite**

Obezitenin mide kardiyak adenokarsinomu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir <sup>86,87</sup>. Bu ilişkiyi açıklayan bir mekanizma oluturulmamıtır, ancak obez hastalarda H. pylori enfeksiyonunun belirgin bir artan prevalansı olduğu için H. pylori enfeksiyonu ile ilişkili olabilir. Diğer bir ihtimal, hipergliseminin mide kanseri gelişme riskini artırmasıdır <sup>85</sup>.

### **2.2.10. Kan Grubu**

Genetik etmenlerin rolü ilk olarak kan gruplarının ve kronik gastrit belirleyicilerinin aratırılmasıyla önerilmiştir <sup>136</sup>. Kan grubu A olan bireylerin, grup O, B veya AB'ye kıyasla yaklaşık yüzde 20 daha fazla ihtimalle mide kanserine yakalandığı yıllardır bilinmektedir <sup>137-139</sup>. Bazı veriler, A kan grubuna sahip kişilerin özellikle diffüz tip mide kanseri olma ihtimallerinin daha fazla olabileceğini düşündürmektedir <sup>136</sup>. Gözlemlenen ilişkilerin kan



grubu antijenlerinden değil, onlarla yakından ilişkili genlerin etkilerinden kaynaklanması mümkündür.

### **2.2.11. Sosyoekonomik Düzey**

Distal tip mide kanseri riski, düşük sosyoekonomiye sahip gruplarda yaklaşık olarak iki kat artmaktadır<sup>140-143</sup>. Aksine, proksimal tip mide kanserleri daha yüksek sosyoekonomiğe sahip grup ile ilişkilendirilmiştir<sup>144</sup>.

## **2.3. Mide Kanseri Sınıflaması**

Mide kanserleri, anatomik sınıflama ve evreleme, erken ve ileri hastalık, histolojik sınıflama ve moleküler alt tip olmak üzere çeşitli sınıflamalar yapılmıştır.

### **2.3.1. Anatomik Sınıflama ve Evreleme**

Mide kanserleri için Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC) / Uluslararası Kanser Kontrolü Birliği (UICC) 'nin tümör, lenf nodu, metastaz (TNM) evreleme sistemleri (tablo 6) evrensel olarak kullanılmaktadır. AJCC evreleme sınıflandırmasının son (2017, sekizinci baskı) düzenlemesinde, proksimal mideye 2 cm'den fazla olmayan tümör merkezi ile özofagogastrik bileşkeyi (EGJ) içeren tümörler özofagus kanserleri olarak evrelendirilmiştir<sup>145</sup>. Bunun tersine, merkezi proksimal midede 2 cm'den fazla yer alan EGJ tümörleri, EGJ'nin 2 cm içinde olsalar bile EGJ'yi içermeyen tüm kardial kanserleri gibi mide kanseri olarak evrelendirilmiştir.

### **2.3.2. Erken Mide Kanseri**

Erken mide kanseri (EGC); lenf düğümü metastazına (T1, herhangi N) bakılmaksızın mukoza veya submukozayla sınırlı adenokarsinom olarak isimlendirilmektedir. EGC'ler, mide kanserinin daha ileri aşamalarına göre önemli ölçüde daha iyi prognoza (beş yıllık sağkalım oranının yaklaşık yüzde 90'ı) sahiptir.

Bununla birlikte, lenf düğümü metastazları EGC'nin tedavisini iki şekilde etkileyebilir;

- Biyopsi ile kanıtlanmış nodal metastazı olan hastalar, tedavi öncesi lokal evreleme değerlendirmesi yüksek nodal metastaz olasılığını gösteren hastalar ve yüksek nodal metastaz riski taşıyan T1 hastalığı olan hastalar (tümör boyutu, konfigürasyonu veya invazyon derinliği nedeniyle) endoskopik rezeksiyon için uygun adaylar olmayacaktır. Bölgesel düğümlerin çıkarılmasıyla gastrektomi, bu tür hastalar için uygun tedavi stratejisidir.
- Nod pozitif rezeke edilmiş EGC'si olan hastalar, adjuvan tedavi için adaydır.

Mide malignitesinin insidansının yüksek olduğu ve semptomu olmayan bireylerin mide kanseri için tarandığı ülkelerde, Batı popülasyonları için daha düşük rakamlarla (yüzde 15 ile 21), yüzde 30 ile 50 arasında yüksek EGC insidansı vardır.

Neoplastik lezyonun endoskopik rezeksiyona uygunluğu değerlendirilirken lezyon öncelikle makroskopik olarak Paris sınıflamasına (tablo 5) göre tanımlanır.

**Tablo 5: Yüzeysel gastrointestinal neoplastik lezyonların Paris sınıflandırma sistemi** <sup>146</sup>

Tip	Alt sınıflar
<b>I: Polipoid</b>	Ip: Çıkıntılı-protrüde, saplı-pediküllü
	Is: Çıkıntılı-protrüde, sapsız-sesil
<b>II: Nonpolipoid</b>	Ila: Hafif eleve
	Iib: Düz
	Iic: Hafif depreşe
<b>III: Excavated</b>	

### 2.3.3. Histolojik Sınıflama

Mide adenokarsinomu için çeşitli makroskopik sınıflandırma sistemleri geliştirilmiştir.

Borrmann sınıflandırması; mide kanserinde sıklıkla kullanılan sınıflandırma olup, esas olarak tümörün görünümü ve büyüme durumuna dayanan bir sınıflamadır. Klinik istatistiklere göre tatmin edici sonuçlara sahip olan Borrmann kriterlerine göre mide kanseri dört gruba ayrılır <sup>147</sup> ; polipoid (tip 1), mantarlanma (tip 2), ülserli (tip 3) ve diffüz infiltratif (tip 4) <sup>148,149</sup>

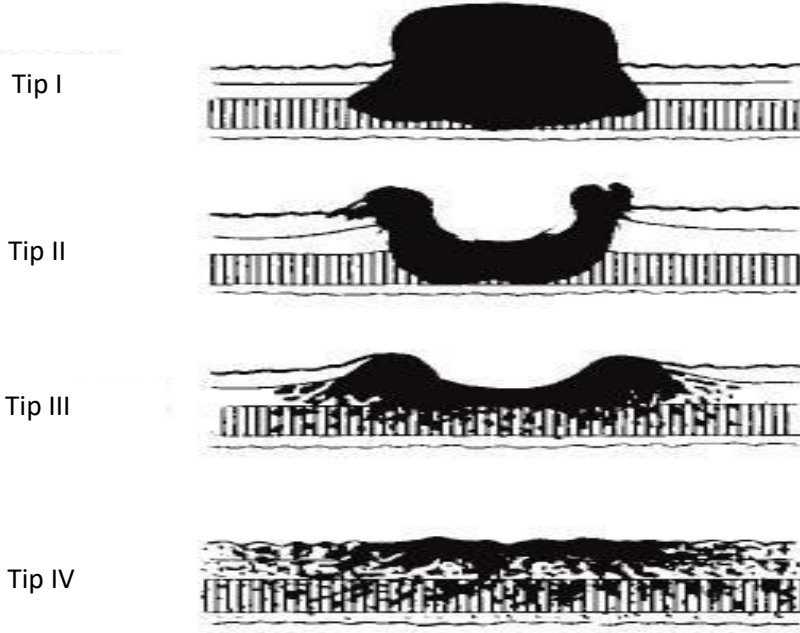
Tip I: Ülserasyon olmayan, ekzojen büyüme, çıkıntılı-geniş tabanlı polipoid görünümlü veya mantar görünümlü kanserler,

Tip II: Ülserasyonu olan, yükselmiş sınırlar ile çevrilmiş, kanser ve çevresindeki çevre arasında nispeten net bir sınır ile ayrılabilen lezyonlar,

Tip III: Gastrik duvarı infiltre eden, merkezinde ülser olan lezyonlar,

Tip IV: Diffüz olarak mide duvarını infiltre eden tümörler (linitis plastika)

**Şekil 5: Japon Gastroenterolojik Endoskopi Derneği erken endolüminal kanserlerin sınıflandırması** <sup>150</sup>



Bu aynı zamanda Borrmann Mide Kanseri Patolojik Sınıflandırması olarak da bilinir.

Lauren sınıflaması; bu sınıflandırma sistemi 1965'ten beri Lauren tarafından önerilmiştir <sup>151</sup>. İntestinal, diffüz ve mikst tip olarak üç tipe ayrılmıştır.

İntestinal tip, sellüler yapısıyla açıklanırken, diffüz tip büyüme paterni ile açıklanır, bu açıklamaya göre polipoid ve süperfisial karsinomlar intestinal tipe, linitis plastica ise diffüz tipe dahil edilir. Ülseratif tümörler, her iki tipe dahil edilebilir. İntestinal tipin prognozu diffüz tipe göre daha iyi seyirlidir. Hastalık insidansının fazla olduğu bölgelerde intestinal tip daha sık görülür.

1. **İntestinal Tip;** iyi diferansiye, orta diferansiye, az diferansiye diye üç alt diferansiyasyona ayrılır. İntestinal tip mide tümörlerinde, tümör hücreleri birbirlerine yapışır ve bağırsaklarda başka bölgelerde meydana gelen adenokarsinomlara benzer şekilde kendilerini tübüler veya glandüler oluşumlar olarak düzenleme eğilimindedir (bu yüzden intestinal tip olarak adlandırılırlar). İntestinal tip erkek cinsiyette ve ileri yaşlarda daha yaygın olarak görülür ve daha iyi prognozludur.

İntestinal tip mide kanserlerinin altında yatan moleküler temel daha az tanımlanmıştır. Bununla birlikte, genellikle H. pylori enfeksiyonu ile başlatılan çok aşamalı bir ilerlemeyi izliyor gibi görünmektedir.

2. **Diffüz Tip;** farklılaşmamış, taşlı yüzük hücreli olan, taşlı yüzük hücreli olmayan diye üç alt tipe ayrılmıştır. Adezyon moleküllerinin eksikliği, bireysel tümör hücrelerinde bez oluşumu olmaksızın komşu dokuları işgal etmesine ve büyümesine olanak sağlar. Taşlı yüzük hücreli karsinomlar gibi kötü bağlanan karsinomlar, Lauren sınıflandırmasının diffüz alt tipinin içindedir. Çevre dokuları invaze eden ve bez oluşturmayan birbirinden ayrı malign hücrelerinden meydana gelir. Bu alt tip, taşlı yüzük hücreleri diye adlandırılan malign hücreleri içeren farklı hücre tiplerini, aynı zamanda histiyositler, lenfositler ve derin eozinofilik sitoplazmaya sahip diğerlerini de gösterebilir. Klasik taşlı yüzük hücreleri de mevcut olmak üzere bu hücre tiplerinin karışımı yaygın olarak görülmektedir. Diffüz karsinomların erkek-kadın oranı birbirine yakındır ve daha genç hasta gruplarında daha fazla görülür. Diffüz karsinomlarda ana kanserojen olay, hücreler arası bağlantılar kurmak ve epitel dokularının organizasyonunu sürdürmek için anahtar bir hücre yüzey proteini olan E-kaderin ekspresyonunun kaybıdır. E-kaderin ekspresyon kaybı, kusurlu hücreler arası adezyonlara yol açar. E-kaderin (CDH1) kodlayan genin biallelik inaktivasyonu, germ hattı veya somatik mutasyon, allelik dengesizlik olayları (örneğin, heterozigotluk kaybı) veya CDH1 promotörünün anormal metilasyonu yoluyla gen transkripsiyonunun epigenetik susturulması yoluyla meydana gelebilir. Germ hattı CDH1 mutasyonlarını miras alan bireylerin kalıtsal yaygın mide kanseri (HDGC) olduğu kabul edilir ve bunlar hem EGC hem de lobüler meme kanserine yatkındır.

İntestinal tip mide kanserleri gibi, diffüz tip mide karsinomları da H. pylori enfeksiyonu ile indüklenebilir.

3. **Mikst Tip;** intestinal ve diffüz tip özelliklerini beraber içerir.

WHO klasifikasyonuna göre 5 tipe ayrılır,

1. Adenokarsinom,
2. Adenoskuamöz karsinom,
3. Skuamöz hücreli karsinom,
4. İndiferansiye karsinom,
5. Sınıflandırılmayan

Adenokarsinomlar farklılaşma derecelerine göre dört alt gruba ayrılır. Bunlar; papiller, tübüler, müsinöz ve taşlı yüzük hücreli karsinomlardır.

1. **Papiller Adenokarsinom:** Tümör hücreleri silindirik ve kübik hücrelerden oluşan uzun parmak benzeri çıkıntılarla fibrovasküler bağ dokusuna bağlanmışlardır. Hücreler kutuplarını koruma eğilimindedir. Bazı tümörler tübüler farklılaşma gösterir (papillotübüler). Hücresel atipi ve mitotik indeksin derecesi değişir, şiddetli nükleer atipi olabilir. Tümör sınırı genellikle çevreleyen yapılardan keskin bir şekilde ayrılabilir. Tümöral yapı, akut ve kronik inflamatuvar hücreler tarafından infiltrate edilmiş olabilir.
2. **Müsinöz Adenokarsinom:** Tümör bölgesinin %50'sinden fazla alanında hücre dışında müsin alanları bulunur. Dağınık olarak farklı alanlarda taşlı yüzük hücresi saptanabilir. Fakat bu hücreler hiçbir zaman baskın hücre grubunu oluşturmazlar.
3. **Tübüler Adenokarsinom:** Malign hücreler genişlemiş, dallanan tübüler, asiner ve solid yapılar olarak görülür. Papiller oluşumlar bu yapılara eşlik edebilmektedir. Stromada lenfositik yayılım, az farklılaşan hücreler ve çok köşeli malign hücreler de bulunursa medüller kanser olarak adlandırılırlar.
4. **Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom:** Tümör alanının %50'den fazla bölgesinde tek tek veya toplu olarak sitoplazmasında müsin içeren tümör hücreleri bulunmaktadır. Sitoplazma içerisinde müsin içermeyen tümör hücreleri de saptanabilir. Malign hücreler lamina propriayı genişleterek yayılırlar. Taşlı yüzük hücreli karsinomlar infiltratifdir, kötü huylu hücrelerin sayısı görece olarak daha azdır ve desmoplazi belirgin olabilir. Özellikle stromada desmoplazi belirgindir. Müsin boyalarına (PAS, Müsikarmin veya Alsiyan mavisi) veya sitokeratine karşı antikorlarla immünohistokimyasal boyama gibi özel boyalar stromada seyrek olarak dağılmış tümör hücrelerini tespit etmeye yardımcı olur. Sitokeratin immün boyaları, müsin boyamalarından daha fazla neoplastik hücre yüzdesini tespit eder <sup>152,153</sup>.

**Midenin Nöroendokrin Tümörleri:** Mukoza ve submukoza dışında yayılımı olmayan, iyi huylu, damar invazyonu yapmayan, fonksiyon göstermeyen tümörlerdir. Çoğunlukla fundus mukozasında yerleşmiş olup, kronik atrofik gastrit ile gastrin yüksekliğine bağlı meydana gelen enterokromafin benzeri hücrelerin malignitesidir. Nöroendokrin tümörler çoğunlukla yavaş gelişim gösteren, iyi huylu tümörlerdir, ancak yaygın metastazla seyreden kötü huylu tüpleri de saptanmıştır. Otoimmün kronik atrofik gastrit ve MEN1/Zollinger Ellison Sendromu (ZES) zemininde gelişen maligniteler çoğunlukla iyi seyirlidir. Mukoza ve submukoza sınırını aşmamış, damar invazyonu yapmayan, 1 cm'in altında boyutu olan ve fonksiyon göstermeyen maligniteler de benign seyirlidir. Muskularis propria veya daha derine

yayılım gösteren, 1 cm'in üzerinde boyutu olan, damar invazyonu yapan, mitotik aktivitesi yüksek, sporadik maligniteler agresif özellik gösterirler. Lenf noduna yayılım otoimmün kronik atrofik gastrit zemininde meydana gelenlerde %5, MEN1/ZES kökenli olanlarda %3, solit malignitelerde ise %71 oranında gözlenir. Uzak metastaz görülme oranıysa sırayla %2,5, %10 ve %69'dur.

**Mide Lenfoması:** Mide malignitelerinin %5'ini oluşturmaktadır. Midede adenokanserden sonra en sık görülen malignitedir. Mideyi diffüz olarak infiltre eder. Bazı mide lenfomalarında ülsere polipoid lezyonlara benzer görünüm olabilir. Birincil gastrointestinal lenfomaların %41-46'sı midede yerleşir, kalan kısmı ince bağırsakta yerleşir. Birincil mide lenfomaları B lenfositlerden köken alır ve mucosa associated lymphoid tissue'den (MALT) kaynaklanır. Adenokanserden daha iyi seyirli dirler. Hp eradikasyonu ile tümörde regresyon olduğu gösterilmiştir. Endoskopide kalınlığı artmış mide mukozası ve hipertrofik kıvrımlar olarak görülür. Bilgisayarlı tomografide (BT) gastrik çevrede lenfadenopati (LAP) görülür. MALT lenfomaların çoğunluğu evre I'dir. Bu hastalarda H.pylori eradikasyonu genellikle tek başına yeterli bir tedavidir. Diğer tedavi yöntemleri yapılmadan önce mutlaka H.pylori eradikasyonu yapılmalıdır. Midede sınırlı evre I tümörlerin remisyonu %80 oranındadır. Tedavide lenfomanın evresine ve HP eradikasyon yanıtına göre lokalize radyasyon ve Lugano evre IV hastalığı olanlar için tek ajan rituksimab veya sistemik kemoterapiyi içerir.

**Midenin Mezenkimal Tümörleri:** Çoğunlukla 6-8. dekadlarda, kadın ve erkekte benzer oranda görülmektedir<sup>153</sup>. Prognozda en önemli faktörler tümörün çapı ile mitoz sayısıdır. 5 cm'den küçük boyutlardaki tümörlerde metastaz az görülür, 10 cm'nin üzerindeki boyuttaki tümörlerde metastaz sıktır<sup>154</sup>.

Gastrik kanserlerin çoğunluğu adenokanserdir ve diğer tümörler nadirdir. Sınıflandırılmaları zordur çünkü tümör kitlesinde farklı histolojik özellikler beraber bulunabilir. Aynı malign yapı içinde değişik derecelerde diferansiyasyon gösteren komplike bir yapı mevcuttur ve hâkim olan yapıya göre sınıflandırma yapılır.

#### 2.3.4. Moleküler Alt Tipler

Yüksek verimli genomik teknolojilerindeki gelişmeler, mide kanseri patobiyolojisinin altında yatan genomik, epigenomik, transkriptomik ve proteomik değişikliklerin anlaşılmasında hızlı ilerlemelere yol açmıştır. Mide kanserleri yüksek sıklıkta somatik mutasyonlara ve ayrıca mutasyon yükünün bireyler arası önemli değişkenliğine sahiptir. Yeni nesil dizileme temelli tahminlere dayanan bir çalışma, her mide kanseri vakasının

(hipermutasyona uğramış vakalar hariç) 50-70 tane anonim olmayan mutasyon sunduğunu bildirmiştir <sup>155</sup>.

Mide kanserinde belirtilen genlerin somatik mutasyonlarının sıklığı, üç aşamalı bir sınıflandırmaya izin vermiştir: çoklu olmayan mide kanserlerinde yüksek sıklıkta mutasyon oranına sahip genler (> yüzde 5 ile 10), düşük frekans oranına sahip genler (tekrarlayan mutasyona uğramış genler yüzde 1-10 aralığında) ve altta yatan mutasyon süreçlerine ikincil olarak ortaya çıkan ancak mide karsinogenezine katkıda bulunmayan seyirci / yolcu mutasyonları. Örneğin TP53, mide kanserinde en fazla mutasyona uğramış gen ve mutasyonlar vakaların yaklaşık yüzde 50'sinde saptanmıştır <sup>156-159</sup>. Çeşitli çalışmalar, hastalık biyolojisinin mekanizmalarını tanımlamak ve potansiyel olarak yararlı terapötik moleküler hedefleri ayırt etmek için çoklu moleküler okumaları dahil etmeye çalışmıştır. Örnek olarak, Kanser Genom Atlası (TCGA), beş platformun tümünde profillenen 295 mide adenokarsinomu ile çoklu "omik" (kopya sayısı, mutasyonel, DNA metilasyonu, transkriptom ve proteom) okumalarının kapsamlı bir analizini gerçekleştirdi <sup>156</sup>. Diğerleri, Asya Kanser Araştırma Grubu (ACRG), 251 mide kanserini, gen ekspresyon profili oluşturma, genom çapında kopya işaretleyici mikro-diziler ve hedeflenen gen dizileme kombinasyonu ile analiz ettiler ve sonuçlarını önceden tanımlanmış bir gen setiyle karşılaştırarak gen ekspresyon profilleri oluşturdular. İfade imzaları: epitelden mezankimal geçişe (EMT), mikrosatellit kararsızlığı, sitokin sinyalleşmesi, hücre proliferasyonu ve DNA metilasyonu <sup>159</sup>. Singapur Duke-National Üniversitesi tarafından yürütülen başka bir çalışma, yinelenmeli özellik seçimi ile konsensus hiyerarşik kümeleme kullanarak 248 mide adenokarsinomu arasındaki gen ekspresyon modellerini karşılaştırdı <sup>160</sup>. Toplu olarak, bu çalışmalar, mide kanserinin moleküler sınıflandırılmasının temelini oluşturabilecek itici mutasyon etrafında merkezlenmiş baskın alt klonlar ile çeşitli mutasyon frekansları spektrumunu bildirmektedir.

Üç çalışma, mide kanserinin tek bir grup değil, farklı biyolojik ve farklı klinik özelliklere sahip karmaşık ve heterojen bir hastalıklar grubu olduğunu vurgulamaktadır. Hassas tıbbın bir öncülü, tümör moleküler alt tiplerinin hedeflenen terapötik ajanlarla uygun şekilde eşleştirilmesinin üstün etkinlik ve daha az toksisite sunması ve böylece klinik sonuçları iyileştirmesidir. Pratik düzeyde, sağlam moleküler mide kanseri alt tipleni, bireysel hastalar için tedaviye rehberlik etmek için yetersiz kalan cerrahi, endoskopik veya histopatolojik olsun, mevcut sınıflandırma şemalarının heterojenliğini bir dereceye kadar çözebilir. Mide adenokarsinomlarını sınıflandırmaya yönelik bu yeni girişimler, prognostik sonuçların yanı sıra farklı klinik ve farklı morfolojik özellikler ile karakterize edilen bütünleyici kümeleri

tanımlamak için genomik ve transkriptomik profilleri bütünleştirir. Nihayetinde, bu bulguların hasta sınıflandırması ve özel terapötik yaklaşımlar için önemli çıkarımlara sahip olması beklenmektedir.

*Kanser Genom Atlası (TCGA)*; TP53, PIK3CA ve ARID1A (AT bakımından zengin etkileşim alanı içeren protein 1A) somatik mutasyonların yüksek sıklığını (genel olarak yüzde 10'dan fazla) doğruladı <sup>156</sup>. Vakaların yüzde 6 ila 8'inde ikinci bir gen grubu SMAD4, RhoA (RAS homolog gen ailesi, üye A), KRAS ve APC (adenomatöz polipozis koli) mutasyona uğramışken, oysa mutasyonların büyük çoğunluğu vakaların küçük bir bölümünde (yüzde 1 ila 3) keşfedildi.

Moleküler özelliklere dayanarak, araştırmacılar, mide kanserinin dört ana moleküler alt türünü tanımladılar:

1. **Genetik stabil mide kanserleri:** Bu vakalar mide kanserlerinin yaklaşık yüzde 20'sini temsil eder. Bu tümörler genellikle anöploiddir ve daha erken yaşta teşhis edilir. Bu alt grupta diffüz tip daha sık görülür (yüzde 73) ve mide içinde distalde ortaya çıkma eğilimindedirler. Bu alt grupta, CDH1 somatik mutasyonları vakaların yüzde 37'sinde mevcuttur. ARID1A'nın inaktive edici mutasyonları bu alt kümede belirtilmiştir ve RhoA geninin mutasyonları da bu grupta fazla görülmüştür. Bu tümörlerin çoğu zayıf bir şekilde kohezif fenotipe sahiptir, diffüz mide kanseri hücre hareketliliğinde RhoA'nın kanıtlanmış bir rolü olduğundan bu bulgu beklenmedik değildir <sup>161</sup>. Bu tümörlerin bir alt kümesinde, daha erken başlangıçlı gastrik kanserler için diffüz fenotipe katkıda bulunan bir değişiklik olan, claudin 18 ve RHO GTPase aktive edici protein 26 genleri (CLDN18-ARHGAP26 füzyon geni) arasında bir translokasyonu gösterildi <sup>162</sup>. Bu değişiklikler epitel bütünlüğünün kaybı ile ilişkilidir <sup>163</sup> ve claudin proteinleri sıkı bağlantı yapısının bir bileşenidir <sup>164</sup>.
2. **Kromozomal unstabil mide kanserleri:** Bu neoplaziler mide kanserlerinin yaklaşık yüzde 50'sini oluşturur ve bu alt tipin sıklığı EGJ kanserlerinde artar. Kromozomal dengesizlik, DNA anöploidi, kromozomların yapısal değişiklikleri (örneğin, translokasyonlar) ve çeşitli proto-onkojenler ve tümör supresör genlerdeki mutasyonlarla karakterizedir. Bu kanserler çoğunlukla bir intestinal morfolojisi, yüksek sayıda TP53 mutasyonu (yüzde 70) ve tirozin kinaz reseptörlerinin amplifikasyonlarını sergiler. Epidermal büyüme faktörü reseptörünün (EGFR) fosforilasyonu bu grupta önemli ölçüde artmıştır ve



anöploidi de sıktır. Sık TP53 mutasyonlarına sahip bu lezyonlar, Singapur Duke-National Üniversitesi'nin proliferasyon alt tipine girer <sup>160</sup>. Bu moleküler olarak tanımlanmış alt grup içinde sıklıkla amplifiye edilen diğer genler arasında CCNE1, MYC, ERBB2 (HER2) ve KRAS bulunur. EGFR protein ailesinin elemanı olan insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2), hücre proliferasyonunu, farklılaşmasını ve hayatta kalmayı düzenleyen bir transmembran tirozin kinaz reseptörüdür <sup>165</sup>. Mide adenokarsinomlarının yaklaşık yüzde 10-20'si HER2 pozitifdir ve bu proteinin aşırı ekspresyonu, HER2 hedefli tedavilere (yani trastuzumab) yanıt verme potansiyeline işaret eder.

3. **Mikrosatellit instabil (mismatch tamir eksikliği olan) mide kanserleri:**

Mikrosatellit instabilite, DNA mismatch onarımındaki (dMMR) eksikliğin biyolojik ayak izidir. Mikrosatellit instabil mide kanserleri, mide kanseri vakalarının yaklaşık yüzde 22'sini temsil eder ve yüksek bir mutasyon oranıyla karakterize edilir (diğer alt tiplerde karşılaştırıldığında, neoplazma başına ortalama 50 mutasyon). Mikrosatellit instabil sporadik mide kanserlerinde, mismatch onarım defekti en sık epigenetik olaydan (MLH1 promoter bölgesindeki hipermetilasyon) kaynaklanır <sup>166</sup>. Nadir durumlarda, mismatch onarım genindeki bir germ hattı mutasyonu kalıtsaldır ve çoğu zaman kolorektal ve endometriyal kanserlere yol açan Lynch sendromuna neden olur, ancak bu tür ailelerin yüzde 10'unda mide kanserleri de ortaya çıkar <sup>167</sup>. Rapamisin (mTOR) yolağının KRAS, anaplastik lenfoma kinaz (ALK), ARID1A ve PI3K-PTEN hedefinde hipermutasyonlar sıktır. Bu lezyonlar nispeten daha geç bir yaşta ortaya çıkar ve kadınları etkileme eğilimindedir. Çoğu antrumda ortaya çıkar, intestinal fenotipe sahiptir ve daha erken yaşta teşhis edilme olasılığı daha yüksektir. dMMR ayrıca bağışıklık kontrol noktası inhibitörü immünoterapisine yanıt verebilecek tümörleri de tanımlar.

4. **Epstein-Barr virüs enfeksiyonlu mide kanserleri:** Bu tümörler mide kanserlerinin yaklaşık yüzde 9'unu oluşturur ve tercihen erkekleri etkileme eğilimindedir. Bu lezyonlar sıklıkla fundusta yerleşmiştir ve vücutta daha düşük lenf nodu yayılımı vardır ve daha düşük bir ölüm oranına sahiptir. EBV pozitif tümörler, aşırı bir CpG ada metilatör fenotipi gösterir. Bu tümörlerin özellikleri arasında CDKN2A promoter hipermetilasyonu ve PIK3CA'nın sessiz olmayan mutasyonu (vakaların yüzde 80'inde) bulunur. Çoğunlukla

mutasyona uğramış diğer genler içerisinde bir antiapoptotik proteini kodlayan ARID1A bulunur. JAK2 ve ERBB2 (HER2) amplifikasyonları da yaygındır. Bu alt grup ayrıca, vakaların yaklaşık yüzde 10'unda, CD274 ve PDCD1LG2'nin PD-L1'i ve programlanmış hücre ölümü ligandı 2'yi (PD-L2) kodlaması nedeniyle önemli olan JAK2, CD274 ve PDCD1LG2'yi içeren lokusta tekrarlayan 9p24.1 amplifikasyonunun önemli olduğunu göstermiştir. Bu iki protein, sitotoksik T hücrelerinde ifade edilen programlanmış hücre ölümü reseptörü 1'e (PD-1) bağlanarak neoplastik hücrelerin vücudun antitümöral bağışıklık tepkisinden kaçmasına yardımcı olur. Bu moleküller, immün kontrol noktası inhibitörü immünoterapisi için hedef olarak özellikle önemlidir. Prognostik bir bakış açısından, EBV ile ilişkili alt tip en iyi seyir ile ilişkilidir ve genetik olarak stabil alt tip en kötü sağ kalım ile ilişkilidir <sup>118</sup>.

*Asya Kanser Araştırma Grubu (ACRG)*; bir miktar örtüşme olmasına rağmen, TCGA tarafından tanımlananlardan farklı olan dört moleküler alt grup tanımlamıştır <sup>159</sup>:

- *Mikrosatellit stabil (MSS) / EMT (epitelyal mezenkimal transizyon)*, vakaların yüzde 15,3'ü, bu alt tip esas olarak ileri bir aşamada, daha genç yaşta ve peritonda malign asit ve periton metastazı olan, büyük bir taşlı yüzük hücreli karsinom, CDHG1 ekspresyonunda kayıp mevcuttur. Bu alt tip en kötü seyre sahiptir.
- *MSS / TP53 negatif alt türü*, vakaların yüzde 35,7.
- *MSS / TP53 pozitif alt türü*, vakaların yüzde 26,3. EBV enfeksiyonu daha sıktır.
- *Mikrosatellit unstabil alt türü*, vakaların yüzde 22,7. Ağırlıklı olarak midenin distal kısmında erken bir aşamada meydana gelir ve esas olarak intestinal histoloji gösterir. Genel olarak, mikrosatellit unstabil alt tip en iyi seyre sahipken, MSS / EMT alt tipi en kötüsüne sahiptir.

Mide kanserlerinin moleküler karakterizasyonu, prognostik olarak ilgili gen imzalarını tanımlamış olsa da birkaç istisna dışında, moleküler hedefli tedaviyi yönlendirmek için hala yetersizdir. Mide kanserinde terapötik olarak ilgili, rutin olarak test edilmiş yalnızca iki moleküler biyobelirteç vardır; Trastuzumab'dan fayda görebilecek ilerlemiş hastalığı olan hastaların seçimine izin veren epidermal büyüme faktörü reseptörü 2-HER2'nin (ERBB2) aşırı ekspresyonu ve PD-L1 / dMMR'nin aşırı ekspresyonu. Her ikisi de immün kontrol noktası inhibitörü immünoterapisinden yararlanma potansiyeli olan ilerlemiş hastalığı olan hastaların seçimine yardımcı olur.

**HER2 aşırı ekspresyonu:** Mide adenokarsinomlarının yaklaşık yüzde 10 ile 20'si, HER2 gen amplifikasyonuna sahiptir, bu da bir reseptör tirozin kinaz ve EGFR ailesinin üyesi olan HER2'nin aşırı ekspresyonuna neden olur. HER2'nin aşırı ekspresyonu, en sık olarak, mide kanserlerinin TCGA-tanımlı kromozom açısından kararsız alt kümesinde görülür. ACRG verileri, HER2 gen amplifikasyonlarının MSS / TP53-negatif alt tipinde zenginleştiğini göstermiştir (vakaların yüzde 17'sinde mevcuttur) <sup>159</sup>. Genel olarak HER2 amplifikasyonları, EGJ adenokarsinomlarında mide adenokarsinomlarına kıyasla ve Lauren intestinal alt tipte diffüz alt tipte karşılaştırıldığında daha yaygındır <sup>168</sup>. Diğerleri HER2 amplifikasyon oranının etnisiteye ve coğrafyaya bağlı olduğunu belirtmektedir <sup>169</sup>.

HER2 aşırı ekspresyonu, sitotoksik kemoterapiye trastuzumab eklenmesinden fayda görebilecek ilerlemiş hastalığı olan hastaları tanımlar. Trastuzumab, HER2'nin hücre dışı alanını hedefleyen ve hücre membranında aşırı eksprese edilmiş HER2 proteinine karşı etki ederek aşağı akış etkilerini bloke eden rekombinant insanlaştırılmış bir monoklonal antikordur <sup>170</sup>.

HER2 ile aşırı eksprese edilen tümörleri olan hastalar için trastuzumab eklemenin yararı ilk olarak ToGA çalışmasında gösterilmiştir <sup>168</sup>. Bu verilerin bir sonucu olarak, trastuzumab içeren kemoterapi artık HER2'yi aşırı ifade eden ileri mide ve EGJ kanserlerinin tedavisi için standart oluşturmuştur. ToGA alt grup analizine göre, en büyük genel sağ kalım yararı, "düşük HER2 ekspresyonu" (IHC 0 ve IHC 1+ ve ISH negatif) ile karşılaştırıldığında "yüksek HER2 ekspresyonu" (yani immünohistokimya IHC 2+ ve IHC 3+ veya in situ hibridizasyon [ISH] pozitif) olanlarda gösterilmiştir. HER2 gen amplifikasyonunun seviyesinin, trastuzumab bazlı tedavi ile tedavi edilen ilerlemiş mide kanserinde tedaviye duyarlılığı ve genel sağ kalımı anlamlı şekilde öngördüğü fikri başkaları tarafından da doğrulanmıştır <sup>171</sup>.

**PD-L1 aşırı ekspresyonu ve yetersiz mismatch onarımı:** Programlanmış hücre ölümü reseptörü 1 (PD-1), aktive edilmiş T lenfositleri tarafından hücre yüzeyinde sunulan anahtar bir immün kontrol noktası reseptörüdür <sup>172,173</sup>. Tümörler, immün gözetimden kaçınmak için PD-1 yolunu kullanır. PD-1, malign hücrelerde aşırı eksprese edilen ligandları PD-L1 (B7-H1) ve PD-L2'ye (B7-DC) bağlanarak bağışıklık sisteminin tümörü reddetmesini önler.

Hem PD-1 hem de PD-L1 moleküllerini hedefleyen, bağışıklık gözetimi üzerindeki "freni" ortadan kaldıran ve böylelikle vücudun bağışıklık sisteminin, aşırı PD-L1 ve PD-L2 ekspresyonlarına rağmen tümör hücrelerini tanımasına ve yok etmesine izin veren tedaviler mevcuttur. PD-1'i hedefleyen terapötik bir antikör olan *Pembrolizumab*, gelişmiş PD-L1 eksprese eden özofagogastrik kanserde dayanıklı antitümör aktivitesi sağlar. PD-L1 eksprese

etmeyen tümörleri olan hastalarda yanıtlar daha az sıklıkta (ancak yine de var) görünmektedir. Örnek olarak, ileri metastatik skuamöz hücreli karsinomlu 121 hastayı içeren faz II KEYNOTE-180 çalışmasında veya iki veya üstü sistemik tedaviden sonra ilerlemiş özofagus veya EGJ adenokarsinomunda, PD-L1'i aşırı eksprese eden tümörlere sahip olanlar arasında objektif yanıt iki kat daha yüksek saptanmıştır (yüzde 14'e karşı yüzde 6) <sup>174</sup>. İlk raporlar ayrıca başka bir anti-PD-1 antikorunu olan *Nivolumab* için anlamlı aktivite göstermektedir, ancak mevcut denemeler tedaviyi PD-L1 gibi bir biyobelirteci ifade eden herhangi bir hasta alt kümesiyle sınırlamamıştır <sup>174</sup>.

PD-1 bloke edici antikorların faydasını tahmin etmek için biyobelirteçleri kullanma konusu evrim aşamasındadır. Mide malignitelerinde dahil edildiği geniş bir tümör grubunda, yanlış eşleşme onarım mekanizmasından yoksun olanların (yani dMMR), bu tür uyumsuzluk onarımı olmayan aynı tipteki tümörlere göre çok daha fazla mutasyon barındırdığı (yani hipermutasyona uğramış oldukları) varsayılmıştır. DMMR tümörlerinin biyolojik ayak izi, yüksek seviyelerde mikro satelitet instabilitesidir (MSI-H). Aslında, MSI-H veya dMMR olan metastatik mide kanseri olan hastalar (ancak yetkin uyumsuzluk onarımı [pMMR] tümörleri olmayanlar) ve yüksek tümör mutasyon yükü olan hastalar, PD-1 inhibitörlerinden klinik fayda görürler ve bazılarının yanıtların uzun sürelidir. Pembrolizumab artık, dMMR veya yüksek seviyelerde tümör mutasyon yükü ile mide malignitelerini de içeren çeşitli tümör tiplerinde ilerlemiş hastalığın tedavisi için onaylanmıştır.

#### **2.4. Mide Kanserinde Klinik Bulgular**

Mide kanserinin kliniğinde çoğunlukla spesifik olmayan belirtiler görüldüğünden birçok hasta geç evrede tanı alır. Hastaların çoğunluğunun şikayetleri epigastrik ağrı (%62-91), kilo kaybı (%22-61), iştahsızlık (%5-40), yorgunluk, halsizlik, yemekten sonra belirgin bir şişkinlik, şiddeti fazla olan ve devamlı olan ağrı arasında değişen üst karın bölgesinde rahatsızlık şikâyeti, bulantı, kusma (%6-40) ve mide yanması gibi belirtiler olup hiçbiri mide malignitesine özgü olan belirtiler değildir. Kilo kaybı ve karın ağrısı en çok gözlenen semptomlardır. Kilo kaybı çoğunlukla katabolizmanın artmasındansa yetersiz kalori alımlarından, iştahsızlık, bulantı, kusma, karın ağrısı, erken doyma ve/veya yutma güçlüğüne bağlı meydana gelen beslenme bozukluğundan kaynaklanır. Buna rağmen %4-17 hasta da semptomsuzdur <sup>175</sup>.

Karın ağrısı epigastrik bölgede yerleşme eğilimi gösterip sebat ederse hastalığın ilerlediğini gösterir. Yutma güçlüğü, kanser proksimal mideye veya özefagogastrik bileşkeye ulaştığında görülen semptomdur. Linitis plastica olarak adlandırılan diffuz mide kanserlerinde

distansiyona bağlı bulantı ve erken doyma ortaya çıkabilir. İlerlemiş distal tümörlerde mide çıkış obstrüksiyonu görülebilir.

Mikroskobik düzeyde saptanabilen okült gastrointestinal kanamalar da sık görülmektedir. Melena, kanlı kusma gibi aşıkâr gastrointestinal kanamalar ise sadece %20 hastada gözlenmektedir.

Psödoakalazya, Myenterik pleksusunun lokal invazyonu ve/veya gastroözefageal bileşkenin obstrüksiyonu sonucunda gelişebilir. Bu yüzden akalazya ile başvuran kişilerde mide kanseri ayırıcı tanıda düşünölmelidir <sup>176</sup>.

Hastalar uzak metastazın semptom ve bulgularıyla başvurabilirler. En sık metastaz karaciğer, peritoneal yüzey ve nonlokal lenf nodları veya uzak lenf nodlarıdır. Overler, merkezi sinir sistemi, kemik yapılarında veya yumuşak dokularda daha az olarak metastaz bulunabilir. Mide kanseri sol supraklavikular lenf nodunu tutarak fizik muayenede lenfadenopati olarak ele gelebilir (Virchow nodülü). Diğer uzak metastaz bulguları periumblikal nodül (Sister Mary Joseph nodülü) veya sol aksiller lenfadenopati (İrish nodülü) olabilir <sup>177,178</sup>.

Peritoneal yayılım bulgusu olarak büyük overler görülebilir ki buna krukenberg tümörü denir <sup>179</sup> veya rektal muayenede cul-de-sac ta kitle (Blummer's shelf) tespit edilebilir <sup>180</sup>.

Dermatolojik bulgular olarak aniden meydana gelen seboreik keratoz (Leser-Trelat bulgusu) veya cilt üzerinde yumuşak, koyu renkli ve pigmente görünümlü akantozis nigrikans olabilir <sup>181,182</sup>.

Diğer paraneoplastik değişiklikler olarak mikroanjyopatik hemolitik anemi, membranöz nefropati ve hiperkoagülabilité durumu (Trousseau sendromu) meydana gelebilir <sup>183-185</sup>.

Asit peritoneal karsinomatozisin ilk semptomu olabilir. Palpable karaciğer kitlesi çoğunlukla metastazı temsil eder. Karaciğere olan metastazlar sıklıkla çok odaklı veya diffuzdur. Karaciğer metastazına her zaman olmamakla beraber sıklıkla alkalen fosfatazın artışı eşlik etmektedir. Sarılık ve/veya karaciğer yetmezliği metastatik hastalıkta genellikle preterminal evrede görülür ve peritoneal karsinomatozisi destekleyen bulgulardır <sup>186</sup>.

## **2.5. Mide Kanserinde Tanı Yöntemleri**

Gecikmiş tanı kötü prognoz ile ilişkilendirilmese de mide kanseri şüphesi varlığında tanısıl değerlendirme ivedilikle yapılmalıdır.

**1-Endoskopi:** Primer malignitenin doku tanısı ve anatomik yerleşimi en iyi olarak üst gastrointestinal sistem (GİS) endoskopi ile tespit edilir. İnvaziv ve pahalı bir tetkik olmasına

rağmen üst GİS endoskopisi yemek borusu, mide ve duodenal lezyonların görüntülenmesinde ve tanısında diğer tanısal testlere göre duyarlı ve özgün bir tetkiktir. Gastrointestinal şikayetleri bulunan hastalarda üst GİS endoskopisinin erken kullanımı erken mide kanserlerinin teşhisinin daha yüksek oranda olmasını kolaylaştırmış olabilir. Endoskopi yapılırken biyopsi alabilmek klinik ek fayda sağlar. Endoskopi yapılırken tespit edilen herhangi bir şüpheli lezyondan biyopsi alınmalıdır. Lezyonun kenarlarından bir biyopsi alındığında duyarlılık %70 iken bu sayı yedi olduğunda duyarlılık %98 seviyelerine çıkmaktadır<sup>187</sup>.

Tespit edilen lezyon kanser şüphesi uyandırır da kesin tanı patolojik inceleme sonucunda konulur. Biyopsi %80-85 civarında doğru sonuç vermektedir. Fırçalama yöntemiyle bu oran %95'e çıkmaktadır. 2 cm'den büyük adenomatöz poliplerde %60 oranında maligniteye dönüşüm görülmektedir. Bu yüzden adenomatöz poliplerin 2-4 sene aralıklarla takip edilmeleri ve boyutu büyük olan poliplerin endoskopik yöntem kullanılarak çıkarılması önerilmektedir. Uzak Doğu ve Japonya'da endoskopik yöntemin tarama için kullanılması dolayısıyla mide kanseri vakalarının %35-50'si erken aşamada tanı almaktadır. Batı ülkelerinde ise mide kanserlerine daha ileri evrelerde tanı konulmaktadır<sup>188</sup>.

Baryum çalışmaları hem malignitenin oluşturduğu gastrik ülser hemde infiltre lezyonları gösterebilmektedir. Fakat yanlış negatif baryum çalışmaları %50 hastada görülebilir. Bunun önüne geçmek için çoğu yerde üst GİS endoskopisi mide kanser şüphesi olduğunda ilk yöntem olarak kullanılmaktadır<sup>189</sup>.

**2-Endoskopik Ultrasonografi:** Endoskopik ultrasonografi (EUS), özellikle erken (T1) aşamadaki lezyonlarda primer mide malignitelerinin invazyon derinliğini değerlendirmede ve mide komşuluğunda yer alan lenf düğümlerinin değerlendirmesinde oldukça faydalıdır. EUS operasyon öncesinde neoadjuvan tedavi için evreleme amaçlı da kullanılmaktadır. Mide duvarına ve etrafındaki dokulara invazyonu göstermesi açısından ve lenfoma gibi submukozal yerleşimli malignitelerde yapılması önerilen değerli bir tanı yöntemidir<sup>190-192</sup>.

**3-Bilgisayarlı Tomografi:** Bilgisayarlı tomografi (BT) mide kanserini evrelendirmede kullanılmaktadır. Abdominal ve torakal BT ile birincil kanser ve uzak metastazları tespit etmede kullanılmaktadır<sup>193</sup>.

**4-Pozitron Emisyon Tomografisi:** Pozitron emisyon tomografisi (PET), malign hücrelerin radyoaktif işaretli glukozu daha fazla kullandığının tespiti ile son zamanlarda çok sayıdaki kanser türünde kullanıldığı gibi mide kanserlerinde de evreleme için kullanılmaktadır. Batın dışındaki yayılımları gösterebilmesi en önemli avantajıdır. Fakat pahalı bir yöntem olması da

kullanımını sınırlamaktadır. Bunlara ek olarak başka evreleme yöntemlerinden üstünlüğü kanıtlanmamıştır.

**5-Tümör Belirteçleri:** Karsinoembriyogenik antijen (CEA) serum düzeyleri mide kanseri olan kişilerde yüksek saptanabilmektedir <sup>194</sup>. Ancak düşük duyarlılık ve özgüllük nedeniyle mide kanseri tanısında kullanılması pek uygun değildir <sup>195</sup>.

Karbonhidrat antijeni 19-9 (CA 19-9) mide kanserinde %42 duyarlılığa ve %58,82 negatif prediktif değere sahiptir <sup>196</sup>. Chen ve ark. Tarafınca yapılan bir meta-analiz çalışmasında karbonhidrat antijeni 72-4 (CA 72-4)'ün mide kanserini tespit etmede en yüksek doğruluğa sahip tümör belirteci olduğu tespit edilmiştir <sup>197</sup>.

İnflamasyon, organizmanın iç veya dış uyaranlara karşı başlattığı, yaşamın devam etmesi için şart olan ancak özgül olmayan yanıttır. Bu yanıtın biyolojik hedefi, uyarının neden olduğu hücresel yaralanmayı tamir etmek, hücre atıklarını ve yabancı cisim atıklarını ortamdaki uzaklaştırıp temizlemek, bakteri ve/veya uyarıyı sınırlandırıp organizma üzerine olan zararlı etkilerini önlemektir. İnflamasyonun uyarılması ve başlaması için enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz birçok değişik mekanizma ile de olsa uyarılara verilen cevap özdeştir.

İnflamasyonun şekillenmesinde vücudumuzda bulunan beyaz kan hücreleri esas rolü üstlenmiştir. Lökositlerin herhangi bir uyarı ile teması sonrası bu hücreler aktive olur ve aktive olan lökositlerden inflamasyonda önemli rol alan mediatörler sentezlenir <sup>198,199</sup>.

Dolaşımda yer alan ve polimorf nükleer lökositler olarak da adlandırılan nötrofiller beyaz kan hücrelerinin çoğunluğunu oluşturmaktadır ve inflamasyonun erken fazında rol almaktadırlar. Özgül granüller lizozim, kollagenaz ve elastaz, azurofilik granüller ise defensin ve katelisin gibi mikrobiyal özellikte granüller bulundurmaktadır. Nötrofiller antimikrobiyal aktivitede yer alırlar, aynı zamanda başka hücrelerden sitokin ve kemokin üretiminin düzenlenmesini sağlar ve efektör hücrelere kemoatraktan özellik sağlarlar <sup>200</sup>. Lenfositler, başka antijenik determinantlara klonal olarak farklılık gösteren, antijen reseptörleri hücre yüzeyinde sunan edinsel bağışıklık cevabın hücreleridir. Her bir lenfosit klonu tek bir hücreden köken almakta ve bir tek özgüllüğe sahip antijen reseptörü bulundurmaktadır. Lenfositlerin fonksiyonlarına, yüzey reseptörlerine ve sitokin salınımlarına göre farklı alt tipleri mevcuttur. B lenfositleri antikör sentezlenmesinden sorumludur ve olgunlaşmalarının başlangıç aşamaları kemik iliğinde olur. Hücresel immunitenin temel hücresi olan T lenfositleri kemik iliğinden orijinlenmektedir ve olgunlaşmaları timusta olmaktadır.

Son yıllarda inflamasyonu ve inflamatuvar durumun göstergesi olan biyobelirteçlerin çok sayıdaki hastalıkla ilişkisini ortaya koymaya yönelik araştırmalar yapılmıştır. Lökositlerin

strese karşı oluşturdıkları fizyolojik yanıtı nötrofil sayısında yükselmeye ve lenfosit sayısında azalmaya sebep olduğundan, bu grupların oranı inflamasyon belirteci olarak kullanılmaktadır<sup>201,202</sup>. Doku yıkımıyla uyarılıp aktive olan nötrofiller; myeloperoksidaz, elastaz ve asit fosfataz gibi bazı enzimlerini salarlar. İnflamatuar yanıt oluşurken, dolaşımdaki lökositlerin dağılımlarında bazı değişiklikler oluşur ve oranları da böylece değişmiş olur. İnflamasyon durumunda nötrofili ve relatif lenfopeni görülür. Bu açıdan NLR, inflamatuvar cevabın basit ve kolay elde edilebilen bir belirteci olarak düşünülmektedir<sup>203,204</sup>. NLR'nin prognostik faktör olarak en fazla kullanıldığı hastalıklardan biri kardiyovasküler sistem hastalıklarıdır. Stabil angina pektoriste, kalp yetmezliğinde, akut koroner sendromda prognozun bağımsız bir göstergesi olduğu gösterilmiştir<sup>205-207</sup>. NLR'nin prognostik faktör olarak kullanıldığı başka hasta grubu ise akut iskemik inme ile takip edilen gruptur. Nötrofil sayısında ve NLR'deki yükselme, inme şiddeti ve büyük damar hastalığı için iyi bir prognostik gösterge olduğu kabul edilmiştir<sup>208,209</sup>. Benzer olarak kronik obstrüktif akciğer hastalığında NLR'nin asidoz durumu, solunum fonksiyonları, atak şiddeti ile korelasyonu olduğu gösterilmiş ve prognostik faktör olarak kullanılmaya başlanmıştır<sup>210,211</sup>. Gastroözefajial reflü, ankilozan spondilit gibi hastalıklarda NLR'nin prognostik önemi açısından çalışmalar yapılmıştır. Fakat bu hastalıklarda prognoz açısından anlamlı olarak tespit edilmemiştir.

Yapılan çalışmalarda bağışıklık sisteminin önemli elemanlarından olan lenfosit sayısının az olması kanser sonuçları açısından olumsuz etkileri olduğu gösterilmiştir. Çalışmalarda NLR yüksek olan malignite grubunda tedavinin sonuçlarının daha kötü olduğu, yaşam sürelerinin de daha kısa olduğu tespit edilmiştir. Bu sebeple lenfositlerin güçlendirilmesi için önemli değişiklikler ve desteklerden yardım alınması için çalışmalar başlatılmıştır. NLR'nin çok sayıda klinik durumda sağ kalım öngörüsünde faydalı olduğunu gösteren kanıtlar her geçen gün artmaktadır. Bir malignitede T lenfositlerin varlığı tümöre karşı belirgin bir bağışıklık yanıtın göstergesidir. Yeni veriler, kolorektal malignitelerde lenfosit sayısının düşük olmasının kötü prognozla ilişkili olduğunu saptamıştır. Ayrıca, preoperatif NLR'nin kolorektal malignitelerde kötü prognozlu hastaların belirlenmesinde kullanılacak kolay bir yöntem olabileceği düşünülmüştür<sup>212,213</sup>. Yine NLR; akciğer, böbrek, over, mesane ve hepatoma gibi kanser hastalarında araştırılmış ve maligniteye özgü yaşam süresi ve genel yaşam süresiyle orantılı olduğu belirlenmiştir<sup>214-217</sup>.

PLR de, NLR gibi kronik inflamasyonu gösteren, ek bir mali yük gerektirmeyen bir belirteç olarak kullanılabilir. Miyokard enfarktüslü hastalarda PLR'nin artmış olmasının ölüm oranını artırdığı ve PLR>176 olan hastalara verilen ikili antiplatelet tedavinin tekli antiplatelet



tedaviye göre mortaliteyi düşürdüğü gösterilmiştir <sup>218</sup>. Son dönem böbrek hastalığı olan diyaliz tedavisi alan hastalarda inflamasyonun göstergesi olarak PLR'nin NLR'den daha önemli olduğu ve PLR'nin önemli bir inflamasyon göstergesi olduğu belirtilmiştir <sup>219</sup>. Epitelyal over kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada, PLR'nin hastanın sağ kalım süresinde önemli bir prognostik belirteç olduğu ve PLR >200 olan hastaların yaşam sürelerinin PLR<200 olan hastalara göre daha kısa olduğu saptanmıştır <sup>220</sup>.

Trombositler tümör gelişimini destekleyen bir faktördür. Tersine, lenfositler bağışıklık koruması için bir faktördür. Kanser mikro çevresinde biriken damar dışı trombositlerin kısa süreli prognostik faktör olduğu bildirilmiştir ve antikanser ilaç direnci ile ilişkilendirilmiştir <sup>5,7</sup>. Periferik kan PLR, çeşitli malignitelerin postoperatif rekürrens ve prognozunu tahmin etmek için bir inflamasyon/bağışıklık göstergesi olarak yararlıdır, periferik kan NLR da yararlı bir inflamasyon/ bağışıklık göstergesi olarak bildirilmiştir <sup>6</sup>.

## 2.6. Mide Kanseri Evreleme

Uluslararası Kanser Kontrolü Birliği (UICC) ve Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (AJCC) tarafından TNM evreleme sistemi günümüzde en yaygın olarak kullanılan evreleme sistemidir. Tumor(T), lenf nodu(N) ve metastaz(M) şeklindedir. TNM evreleme sistemi uzun süredir GC'li hastaları sınıflandırmak, prognozu tanımlamak ve bir popülasyon düzeyinde en iyi tedavi yaklaşımlarını belirlemek için standartlaştırılmış bir kriter olmuştur <sup>221-223</sup>. GC biyolojik davranışlarına ilişkin artan bilgi ve klinik olarak elde edilen deneyim ve bilgi ışığında UICC ve AJCC tarafından TNM evreleme sisteminin periyodik olarak makul revizyonları yapılmıştır. AJCC 8th evreleme sistemi 2016 yılında yayınlanmıştır <sup>224</sup>.

**Tablo 6: TNM EVRELEME** <sup>224</sup>

Birincil tümör (T)	
T kategori	T kriterler
TX	Primer tümör değerlendirmesi yapılamaz
T0	Primer tümör yok
Tis	Karsinoma in situ: Lamina propria invazyonu yapmaksızın intraepitelyal tümör, yüksek dereceli displazi
T1	Tümör lamina propriayı, muskularis mukozasını veya submukozayı invaze eder
T1a	Tümör lamina propriayı veya muskularis mukozasını invaze eder
T1b	Tümör submukozayı invaze eder
T2	Tümör muskularis propriayı invaze eder

T3	Tümör, visseral peritonu veya komşu yapıları istila etmeden subserozal bağ dokusuna nüfuz eder
T4	Tümör serozayı (visseral periton) veya komşu yapıları invaze eder
T4a	Tümör serozayı istila eder (visseral periton)
T4b	Tümör komşu yapıları / organları invaze eder
<b>Bölgesel lenf düğümü (N)</b>	
<b>N kategori</b>	<b>N kriterler</b>
NX	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemez
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	1 veya 2 bölgesel lenf düğümünde metastaz
N2	3 ila 6 bölgesel lenf düğümlerinde metastaz
N3	7 veya daha fazla bölgesel lenf düğümünde metastaz
N3a	7-15 bölgesel lenf düğümündeki metastaz
N3b	16 veya daha fazla bölgesel lenf düğümünde metastaz
<b>Uzak metastaz (M)</b>	
<b>M kategori</b>	<b>M kriterler</b>
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz

**Tablo 7: AJCC 8. TNM EVRELEME SİSTEMİ-pTNM** <sup>145</sup>

T	N	M	EVRE
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	I A
T1	N1	M0	I B
T2	N0	M0	I B
T1	N2	M0	II A
T2	N1	M0	II A
T3	N0	M0	II A
T1	N3a	M0	II B

T2	N2	M0	II B
T3	N1	M0	II B
T4a	N0	M0	II B
T2	N3a	M0	III A
T3	N2	M0	III A
T4a	N1	M0	III A
T4a	N2	M0	III A
T4b	N0	M0	III A
T1	N3b	M0	III B
T2	N3b	M0	III B
T3	N3a	M0	III B
T4a	N3a	M0	III B
T4b	N1	M0	III B
Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1	IV

**Tablo 8: AJCC 8. TNM EVRELEME SİSTEMİ-cTNM <sup>145</sup>**

T	N	M	EVRE
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	I
T2	N0	M0	I
T1	N1, N2 veya N3	M0	II A
T2	N1, N2 veya N3	M0	II A
T3	N0	M0	II B
T4a	N0	M0	II B
T3	N1, N2 veya N3	M0	III
T4a	N1, N2 veya N3	M0	III

T4b	Herhangi bir N	M0	IV A
Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1	IV B

Evre I: Erken evre mide kanseri (<2 cm, Treitz'i aşmamıştır), Evre II,III: Lokal İleri mide kanseri ve Evre IV: Metastatik mide kanseri olarak gruplandırılır <sup>225,226</sup>.

## 2.7. Mide Kanseri Tedavisi

Mide kanserinde cerrahi, KT, RT ve hedefe yönelik tedaviler bulunmakta ve uygulanmaktadır. Evresine göre tek tedavi veya kombinasyon tedavileri uygulanmaktadır.

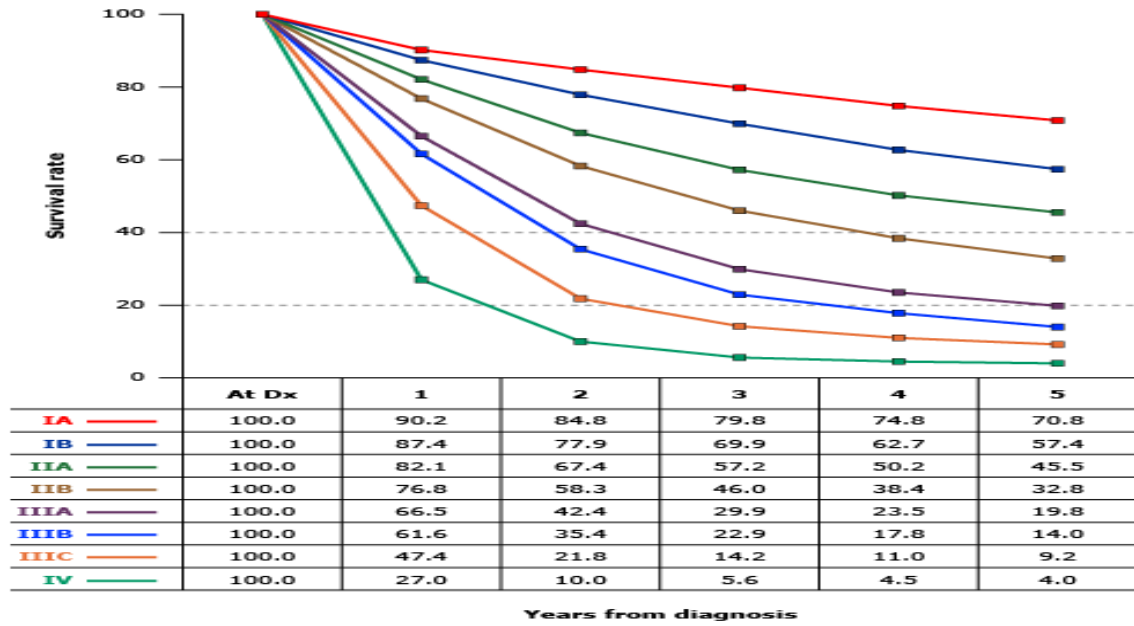
### Cerrahi Tedavi:

Nonmetastatik mide kanserinde primer tedavi yeterli sınırdaki mide rezeksiyonu ve etkin sayıda lenf nodu çıkarılması, bu tedavilere ihtiyaç olması durumunda adjuvan tedavilerin eklenmesidir. D2 lenf nodu diseksiyonu (LND) ve gastrektomi standart tedavidir. D2 diseksiyon, D1 olarak adlandırılan perigastrik lenf düğümlerinin yanı sıra sol gastrik arter, ortak hepatik arter, çölyak arter, dalak hilumu ve splenik arter boyunca dizilen 16 veya daha fazla lenf düğümünün çıkarılmasıdır. 25 Avrupa ülkeleriyle paralel göstererek Türkiye'deki erken evre mide kanseri oranı, %10'dan daha azdır. Erken evre mide kanseri için kür sağlayan tedavi cerrahi tam rezeksiyondur (R0 rezeksiyon). Erken evre mide kanserlerinde (Evre IA) endoskopik tedavi yapılabilir. Evre IB, II, IIIA mide kanserlerinde radikal cerrahi yapılmalıdır. R0 rezeksiyon sağlamak ana hedefdir. Evre IIIB-IV gibi lokal ileri mide kanserlerinde genişletilmiş rezeksiyonla beraber D2 LND yapılabilir. Gastrektominin sınırı tümör yerleşimi ile belirlenir ve vakaların çoğuna total veya subtotal gastrektomi yapıp, D2 LND da eklenir. Fakat bu hastalarda da ileri yaş, gecikmiş tanı, ileri evre, kaşeksi ve kür sağlayan tedaviye rağmen nüks olma gibi morbiditeler görülebilmektedir <sup>227</sup>. İleri evre veya metastatik hastalarda küratif cerrahi tedavisi yoktur. Rezektabl olmayan olgulara ağrı, obstrüksiyon, sarılık, hemoraji ve perforasyona yönelik palyatif amaçlı cerrahi tedavi uygulanabilmektedir <sup>228</sup>.

### Kemoterapi:

Mide kanseri insidansı 1930'lardan beri istikrarlı bir şekilde azalmaktadır, ancak yine de tüm dünyada kanser ölümlerinin başlıca nedeni olmaya devam etmektedir. Yüksek ölüm oranı, başvuru sırasındaki ilerlemiş hastalığın prevalansını yansıtır. Tamamen rezeke edilmiş evre I mide kanseri olan kişiler için beş yıllık sağ kalım oranı yaklaşık yüzde 70 ile 75'tir ve evre IIB hastalığı ve ötesinde yüzde 35'e veya daha altına düşer.

Şekil 6: Evreye göre sağkalım



### Neoadjuvan Kemoterapi:

Tedavi tek başına cerrahi ile cerrahi ve adjuvan (postoperatif)-neoadjuvan (preoperatif) stratejileri içermektedir. Bu tür tedavilerin rezeke edilen mide kanseri hastalarında sağ kalım üzerindeki olumlu etkisi zamanla daha açık hale gelmiştir.

Lokal ileri evre malignitede cerrahi öncesinde (neoadjuvan) ve sonrasında (adjuvan) kemoradyoterapi ve biyolojik tedavi eklenebilmektedir. Neoadjuvan tedavide esas amaç cerrahi olarak tümöral dokuyu çıkarılabilir duruma getirmektir<sup>229-231</sup>.

Potansiyel olarak rezektabl, histolojik olarak kanıtlanmış, mide adenokarsinomu olan, preoperatif evreleme değerlendirmesinde submukozanın ötesinde invazyonu olan (klinik evre T2N0 veya üstü (tablo 6) çoğu hasta için, tek başına cerrahi yerine kombine tedavi önerilmektedir.

Çoğu hasta için, özellikle uzak metastaz geliştirme olasılığı yüksek olanlar için (yani, T3 / T4 tümörler, preoperatif görüntüleme çalışmalarıyla görünür perigastrik düğümleri veya linitis plastica olanlar için), ilk ameliyat yerine neoadjuvan tedavi ve ardından adjuvan tedavi önerilmektedir.

Neoadjuvan tedavi için en iyi kemoterapi rejimi belirlenmemiştir ve uygulama değişkendir. Performans durumu iyi olan ve önemli komorbiditeleri olmayan ve yoğun kemoterapiyi tolere edebilen çoğu hasta için, epirubisin içeren bir rejim (epirubisin, sisplatin ve infüzyonel FU [ECF] veya epirubisin, sisplatin ve kapesitabin [ECX]) gibi yerine FLOT (dosetaksel,

oksaliptatin, lökovorin [LV] ve kısa süreli infüzyonel FU) rejimi önerilmektedir. FLOT4-AIO çalışmasında ECF ile karşılaştırıldığında FLOT da GS ve PSK da daha iyi sonuçlar vermiştir<sup>232</sup>.

Daha düşük performans durumu veya iki ve daha fazla komorbiditesi olan hastalarda, oksaliptatin, infüzyonel FU ve LV (FOLFOX) ve kapesitabin, oksaliptatin (CAPOX) uygun alternatif rejimlerdir.

Performans durumu iyi olan ve sınırlı komorbiditesi olan hastalar için, özellikle ilerlemiş hastalığı (T4 veya nod pozitif) varsa, 28 günlük bir FOLFOX rejimi (tablo 9) veya 21 günlük bir ECF rejimi (tablo 10) önerilmektedir.

**Tablo 9: FOLFOX REJİMİ**<sup>233,234</sup>

**Döngü:** 14 gün

İlaç	Doz	Veriliş zamanı
Oxaliptatin	85 mg/m <sup>2</sup> IV	1.Gün
Leucovorin	400 mg/m <sup>2</sup> IV	1.Gün
Fluorouracil (FU)	400 mg/m <sup>2</sup> IV bolus	1.Gün
FU	2400 mg/m <sup>2</sup> IV	1.Gün

Neoadjuvan tedavi almaksızın küratif mide rezeksiyonu geçirmiş hastalarda, pozitif nodlu (patolojik T1N1 [evre IB] hastalığı içeren) tüm hastalar ve patolojik T3-4, N0 hastalığı olanlar için tek başına cerrahi yerine adjuvan tedavi önerilmektedir.

Mide kanserleri için yapılan randomize çalışmalar ve meta-analizler adjuvan kemoradyoterapi, perioperatif kemoterapi ve adjuvan kemoterapi tedavilerini önermektedir.

İleri evre mide kanseri hastalarına uygulanan KT etkinliğinin düşük olmasına rağmen palyatif amaçlı sık kullanılmaktadır. İleri evre mide kanseri tanısı konulan kişilerde yapılan, KT ile en iyi palyatif tedavinin kıyaslandığı üç çalışmanın meta-analizinde, KT'i destekler şekilde genel sağ kalıma etkisi bulunmuştur. Bu meta-analizde birinci basamak kombinasyon

tedavilerinin (ağırlıklı olarak kullanılan rejim eski kombinasyon rejimleri) tek ajan KT'ye karşı anlamlı sağ kalım faydası sağladığı görülmüştür<sup>235</sup>. Trastuzumab için olası aday olan metastatik mide adeno kanser tanısı olan tüm hastaların malign hücreleri, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) aşırı ekspresyonunun varlığı açısından tetkik edilmelidir. HER2 pozitif maligniteli hastalarda kontraendikasyon yoksa trastuzumab sitotoksik bir KT protokolüne eklenmelidir. HER 2'yi aşırı eksprese etmeyen skuamöz hücreli ve adenokanserler için, KT protokolünün seçimi ampiriktir<sup>236</sup>. Eski yıllarda monoterapik tedavide, ileri evre gastrik karsinomda mitomisin-c, metotreksat, 5-Flourourasil (5-FU), sisplatin, doksorubisin, etoposid ve bleomisin kullanılmıştır<sup>237</sup>. Mide kanserlerinde kullanılan güncel tedaviler arasında taksanlar (paklitaksel ve dosetaksel), oksaliplatin ve irinotekan yer almaktadır. Genel yanıt oranları ve medyan sağ kalım süreleri eski ajanlara göre daha iyidir<sup>238</sup>. Metastatik mide kanserinde kullanılan çok sayıda KT ajanının etki mekanizmasının anlaşılması sonucunda kombinasyon rejimleri oluşturulmuştur. Kombinasyon rejimleri ile metastatik hastalarda daha olumlu sonuçlar görülmektedir. Ülkemizde sıkça kullanılan KT protokolleri 5-flourourasil-sisplatin, epirubisin, sisplatin ve fluorourasil (ECF) ve dosetaksel, sisplatin, fluorourasil (DCF) olarak sayılabilmektedir. İrinotekan, gemsitabin, oksaliplatin ve dosetaksel de oldukça sık kullanılan kemoteropatiklerdendir<sup>239,240</sup>.

Neoadjuvan kemoterapi, küratif rezeksiyon girişiminden önce bölgesel olarak ilerlemiş bir tümörün "evresini azaltma" aracı olarak uygulanabilir. Bu yaklaşım, rezektabl hastalığı olduğu düşünülen hastalara olduğu kadar görünüşte non-rezektabl ancak metastatik olmayan hastalığı olanlara da uygulanmıştır.

Neoadjuvan kemoterapinin bir başka yararı, uzak metastaz geliştirme riski yüksek olan hastaların (örneğin, büyük T3 / T4 tümörleri, preoperatif görüntüleme çalışmaları [endoskopik ultrason dahil] ile görünür perigastrik düğümleri veya bir linitis plastica görünümü) kemoterapi sonrası uzak metastaz kanıtı ortaya çıkarsa, gereksiz gastrektomi morbiditesinden kurtulabilir.

En az dört çalışma, tek başına cerrahi neoadjuvan veya perioperatif kemoterapi ile doğrudan karşılaştırmıştır, bunlardan üçü bu yaklaşım için bir sağ kalım avantajı göstermiştir<sup>241-244</sup>.

En büyük ve en etkili deneme Birleşik Krallık Tıbbi Araştırma Konseyi Adjuvan Gastrik İnfüzyon Kemoterapisi (MAGIC) çalışması olup, bu çalışmada potansiyel olarak rezektabl mide (yüzde 74), distal özofagus (yüzde 11) veya özofagogastrik bileşke (EGJ; yüzde 15) adenokarsinomlar rastgele tek başına cerrahiye veya cerrahi artı perioperatif kemoterapi

olarak iki gruba ayrıldı (üç preoperatif ve üç postoperatif epirubisin, sisplatin ve infüzyonel fluorourasil [FU](ECF) (tablo 10) <sup>241</sup>. Cerrahi uygulanan hastaların yüzde 40'ında D2 diseksiyonu yapılmıştır. Araştırma kolunda beş yıllık GS yüzde 36,3 iken kontrol kolunda yüzde 23 olarak saptanmıştır (HR 0,75; %95 CI:0.60-0.93; P=0.009). Benzer şekilde PSK sonuçları da daha iyi bulunmuştur (HR 0,66; %95 CI:0.53-0.81; P<0.001). Neoadjuvan kemoterapi sonrası opere olan olgularda pT1/T2 (%51,7 vs. %36,8 P=0.002) ve pN0/N1 (%84,4 vs. %70,5 P=0.01) tümör oranları da yalnızca cerrahi uygulanan kola göre daha fazla oranda belirlenmiştir. Preoperatif KT uyumu olarak tüm üç siklus neoadjuvan kemoterapiyi tamamlayan hasta oranı %86 olurken, adjuvan kemoterapiye başlayabilen hasta oranı %55'te kaldığı görülmüştür. Bunun sonucunda KT grubundaki hastaların %42'si planlanan altı siklus ECF'yi tamamlayabilmiştir. Tedavi tamamlama oranının düşük olması, araştırmacılar tarafından postoperatif KT toleransı açısından düşündürücü olduğu yorumu yapılmış ve sağ kalım sonuçlarındaki düzelenin neoadjuvan kemoterapiye mi yoksa adjuvan tedaviye mi bağlı olduğunun açık olmadığı vurgulanmıştır <sup>241</sup>. Çeşitli preoperatif kemoterapi rejimlerini tek başına cerrahi ile karşılaştıran bir meta-analiz, neoadjuvan kemoterapinin hem genel sağ kalım açısından (olasılık oranı [OR] 1.32, %95 CI 1.07-1.64) hem de progresyonsuz sağ kalım açısından (OR 1.85,%95 CI 1.39-2.46) istatistiksel olarak anlamlı bir fayda ilişkili olduğu sonucuna varmıştır <sup>245</sup>. Ayrıca, neoadjuvan kemoterapi, ciddi düzeyde daha yüksek mikroskopik tam (R0) tümör rezeksiyon oranı (OR 1.38, %95 CI 1.08-1.78) ile ilişkilendirilmiş ve operatif komplikasyon oranlarını, perioperatif mortaliteyi ve 3. veya 4. derece yan etkilerin oranlarını önemli ölçüde kötüleştirmemiş.

**ECF / ECX:** Pek çok klinisyen, MAGIC çalışmasında kullanıldığı gibi ECF rejimini (tablo 10) veya Gelişmiş ve Lokal Olarak Gelişmiş Özofagogastrik Kanser için Randomize ECF 2 (REAL 2)'de açıklandığı gibi ECF varyantlarından birini kullanmıştır. ECX (tablo 11) ve EOX (epirubisin, oksaliplatin ve kapesitabin) gibi (tablo 12).

**Tablo 10: ECF REJİMİ** <sup>246,247</sup>

**Döngü: 21 gün**

İlaç	Doz	Veriliş zamanı
Epirubicin	50 mg/m <sup>2</sup> IV	1.Gün
Cisplatin	60 mg/m <sup>2</sup> IV	1.Gün
Fluorouracil (FU)	200 mg/m <sup>2</sup> günlük IV	Altı aya kadar günlük



**Tablo 11: ECX REJİMİ** <sup>246,247</sup>**Döngü: 21 gün**

İlaç	Doz	Veriliş zamanı
Epirubicin	50 mg/m <sup>2</sup> IV	1.Gün
Cisplatin	60 mg/m <sup>2</sup> IV	1.Gün
Capecitabine	625 mg/m <sup>2</sup> oral	1-21.Gün

**Tablo 12: EOX REJİMİ** <sup>246,247</sup>**Döngü: 21 gün**

İlaç	Doz	Veriliş zamanı
Epirubicin	50 mg/m <sup>2</sup> IV	1.Gün
Oxaliplatin	130 mg/m <sup>2</sup> IV	1.Gün
Capecitabine	625 mg/m <sup>2</sup> oral	1-21.Gün

**FLOT:** Kısa süreli infüzyonel FU (24 saatlik infüzyon olarak 2600 mg / m<sup>2</sup>) ile dosetaksel (50 mg / m<sup>2</sup>), oksaliplatin (85 mg / m<sup>2</sup>) ve LV (200 mg / m<sup>2</sup>) içeren FLOT rejimi, tümü 1. günde verilmekte ve iki haftada bir uygulanmaktadır.

**Tablo 13: FLOT REJİMİ** <sup>248</sup>**Döngü: 14 gün**

İlaç	Doz	Veriliş zamanı
Oxaliplatin	85 mg/m <sup>2</sup> IV	1.Gün
Leucovorin	200 mg/m <sup>2</sup> IV	1.Gün
Dosetaksel	50 mg/m <sup>2</sup> IV	1.Gün

İnfüzyonel FU	2600 mg/m <sup>2</sup> IV	1.Gün (24 saat infüzyon)
---------------	---------------------------	--------------------------

Faz II / III FLOT4-AIO çalışması, yukarıda açıklanan dosetaksel bazlı üçlü FLOT rejimini (dört preoperatif ve dört postoperatif iki haftalık döngü) epirubisin bazlı üçlü tedavi (üç preoperatif ve üç postoperatif üç haftalık epirubisin döngüsü) ile karşılaştırmıştır<sup>249,250</sup>. Klinik T2 ve üstü evre ve/veya klinik nod pozitif olan gastroözefageal adenokarsinom tanılı 716 hasta, FLOT (356 hasta) ya da ECF/ECX (360 hasta) kollarına randomize edilmiştir. Çalışmada planlanan preoperatif ve postoperatif tedaviyi tamamlama oranı FLOT kolunda %90 ve %50, ECF/ECX kolunda %91 ve %37 olmuştur. FLOT tedavisi progresyonsuz sağ kalımı anlamlı olarak arttırmıştır (30 ay'a karşı 18 ay). 43 aylık medyan izlem sonrası, ECF/ECX kolunda elde edilen 35 aya karşılık, FLOT ile medyan GS'da 50 ay ile iyileşme olduğu gözlenmiştir (HR 0.77; %95 CI: 0.63-0.94; P=0.012). 3 yıllık GS oranları değerlendirildiğinde de FLOT kolunda %57, ECF/ECX kolunda %48 olduğu görülmüş olup medyan PSK açısından da FLOT 18 aya karşılık 30 ay ile ECF/ECX koluna üstün bulunmuştur (HR 0.75; %95 CI:0.62-0.91; P=0.004). FLOT kolunda grad ¼ nötropeni ECF/ECX koluna göre daha sık görülürken bulantı kusma ECF/ECX kolunda daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Araştırmacılar FLOT ile elde edilen daha iyi sağ kalım sonuçları neticesinde, perioperatif tedaviye üçlü bir rejim tercih edilecekse, bu rejimin FLOT olması gerektiğini ifade etmişlerdir.

**Patolojik T3N0 veya nod-pozitif hastalık:** Potansiyel olarak küratif gastrektomi geçirmiş ve protokol katılımının uygun olmayan hastalar için, N1 hastalığı (T1N1 evre IB'yi içerir) olan hastalar ve T3-4N0 hastalığı olan bütün hastalarda tek başına cerrahi yerine adjuvan tedavi önerilmektedir.

Adjuvan tedavi seçenekleri arasında kemoradyoterapi artı kemoterapi ve tek başına kemoterapi bulunur. D2 LND yapılmamış hastalar için tek başına kemoterapi yerine kemoradyoterapi artı kemoterapi önerilmektedir. Yeterli lenfadenektomi geçirmiş hastalar için radyasyon tedavisi (RT) yapılmayabilir, ancak kemoradyoterapi artı kemoterapi, özellikle nod pozitif hastalığı olanlar için hala bir seçenektir.

#### **Adjuvan Kemoterapi:**

Bir yıl süreyle S-1 ile adjuvan kemoterapi Japonya'da ve Avrupa'nın bazı bölgelerinde mide kanserinin rezeksiyonunu takiben rutin olarak kabul edilirken<sup>251</sup>, Avrupa'nın diğer

bölgelerinde preoperatif artı postoperatif kemoterapi MAGIC çalışmasında kullanıldığı gibi ECF daha yaygın olarak önerilmektedir <sup>241</sup>.

MAGIC çalışması, mide kanserinin adjuvan tedavisinde perioperatif kemoterapinin sağ kalım farkının gösterildiği ilk Faz III çalışmasıdır. Bu çalışmada Evre II ve daha ileri evre (metastatik olmayan) rezektabl mide kanseri hastalarında preoperatif 3 kür ve postoperatif 3 kür olmak üzere kemoterapi ile yalnızca cerrahi kolu karşılaştırılmıştır. KT kolunda ECF rejimi kullanılmış, 5 yıllık sağ kalım KT kolunda istatistiksel olarak anlamlı olarak arttığı tespit edilmiştir (%42,5 e karşılık %23) <sup>252</sup>.

Güncel bir çalışma olan Faz II/III FLOT4-AIO çalışmasında elde edilen verilerde de perioperatif tedaviye üçlü bir rejim tercih edilecekse, bu rejimin FLOT olması gerektiğini ifade etmişlerdir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde, dört randomize çalışmanın üçünde tek başına adjuvan kemoterapiye kıyasla RT ilavesi için hayatta kalma faydası olmadığı bulgusuna rağmen, tek başına adjuvan kemoterapi seyrek olarak kullanılmıştır. Hastalar daha sık adjuvan kemoterapi artı kemoradyoterapi aldı. Bununla birlikte, Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı'na (NCCN) göre, tek başına kemoterapi cerrahi sırasında yeterli lenfadenektomisi olan hastalar için makul bir seçenektir.

Japon çalışması olan AGTS-GC çalışmasında opere edilmiş ve D2 diseksiyon yapılmış evre II/III mide kanseri hastaları alınmıştır. Çalışmaya 1059 hasta alınmış ve cerrahi sonrası izlem ve cerrahi sonrası KT kollarına ayrılmıştır. KT kolunda günlük 80 mg/m<sup>2</sup> S1, 4 hafta tedavi vermek ve 2 hafta ara vermek şeklinde 6 hafta döngülerle bir yıl devam edilmiş. Üç yıllık sağ kalım sonuçları %80.1'e karşılık %70.1 ile KT kolu lehine anlamlı düzeyde farklı bulunmuş <sup>253</sup>.

CLASSIC çalışmasında küratif cerrahi ve D2 lenf nodu diseksiyonu yapılmış olan, evre II ve IIIb mide kanseri olan 1035 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastalar cerrahi sonrası gözlem ve KT koluna randomize edilmiştir. Kemoterapi kolunda 21 günde bir Okzaliptatin 130 mg/m<sup>2</sup> ve Kapesitabin 2000 mg/m<sup>2</sup>/gün 1-14/21 gün şeklinde 6 aylık CAPOX protokolü uygulanmıştır. Üç yıllık hastaliksız sağ kalım adjuvan tedavi ile anlamlı şekilde artmış olup, kemoterapi kolunda %74, gözlem kolunda %59 (HR 0.56) olarak bildirilmiştir. Beş yıllık sağkalım da %78'e %69 olarak anlamlı bulunmuştur <sup>254</sup>.

Hem Asya hem de Batı toplumlarında gerçekleştirilen, adjuvan sistemik kemoterapiyi tek başına cerrahi ile karşılaştıran 34 randomize çalışmadan elde edilen verileri

değerlendirildiğinde adjuvan kemoterapi alan hastalarda ölüm riski yüzde 15 azalmıştır (ölüm için tehlike oranı [HR] 0.85, %95 CI 0.80-0.90). Bununla birlikte, tüm denemelerde yüksek bias riski vardı <sup>255</sup>.

Adjuvan kemoterapi için optimal rejim belirlenmemiştir. Kabul edilebilir alternatifler arasında perioperatif MAGIC çalışmasında kullanıldığı gibi ECF (epirubisinin yararı sorgulanmasına rağmen <sup>256</sup>; CLASSIC denemesinde kullanıldığı gibi CAPOX; FOLFOX <sup>257</sup>; ve Asyalı hastalar için (mevcutsa), dosetakselli veya dosetakselsiz S-1 yer almaktadır. Mide kanseri lokal ileri evrede tanı almış olsa bile yüksek nüks riski nedeniyle prognozu oldukça kötüdür. Prognozu iyileştirmek için (neo)adjuvan kemoterapi, tedavinin çok önemli bir komponentidir.

### **Radyoterapi:**

Erken evre mide kanserinde negatif cerrahi sınırların elde edildiği cerrahi ilk tedavi seçeneğidir. Ancak negatif cerrahi sınırlar hastaların sadece %50'sinde sağlanabilmektedir <sup>258</sup>. Mide kanseri cerrahisinde en az 15 lenf nodunun çıkarılmasının prognostik önemi olduğu gösterilmiştir <sup>259</sup>. Cerrahi uygulanabilen lokal ileri evre hastalarda da yüksek rekürrens oranları sebebiyle adjuvan tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır.

Radyoterapi mide kanserinde, cerrahi gibi, lokal kontrolü sağlamak amacıyla uygulanır. Bu uygulama sıklıkla cerrahi sonrası adjuvan uygulama şeklindeyken, sınırda rezektabl hastalarda neoadjuvan veya operasyona uygun olmayan hastalarda definitif veya palyatif amaçlı da verilebilmektedir.

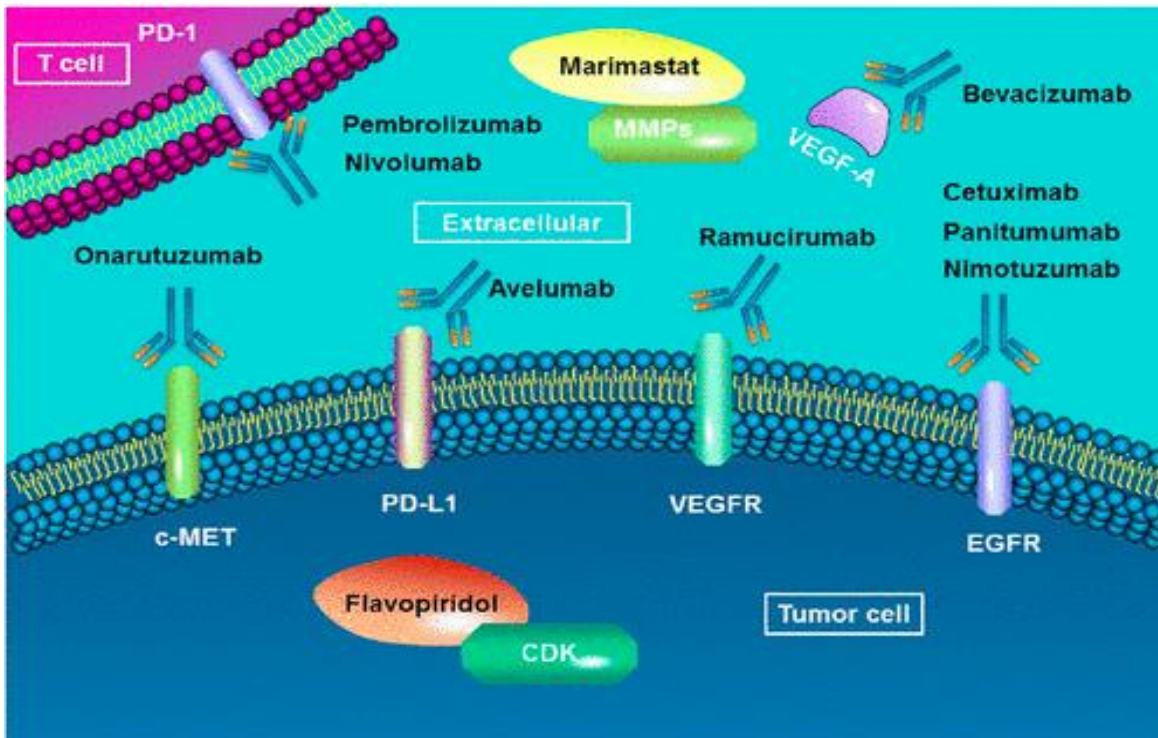
### **Hedefe Yönelik Tedaviler:**

Mide kanser, intestinal tipte daha çok olmak üzere %7-22 oranında tip 2 epidermal growth faktör (EGFR/HER-2) eksprese etmektedir. Metastatik mide kanserli hastalarda HER-2 ekspresyonu ya da gen amplifikasyonu çalışılmalı ve uygun olanlar anti HER-2 monoklonal antikoru olan trastuzumab tedavisi alması açısından değerlendirilmelidir <sup>260</sup>. Ramucirumab vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) reseptör 2'ye karşı monoklonal insan antikordur. Monoterapide veya paklitaksel ile birlikte kullanıldığında sağkalım üzerine faydalı olduğunu gösteren araştırmalar bulunmaktadır <sup>261,262</sup>. Bevacizumab, ramucirumab, sunitinib, sorafenib, apatinib, cetuximab, panitumumab, nimotuzumab, lapatinib gibi biyolojik ajanların gastrik kanser tedavisindeki etkinliklerini araştıran çok sayıda çalışma devam etmektedir.

Geçtiğimiz birkaç on yılda, kanser biyolojisindeki önemli ilerlemeler, yeni yollar aracılığıyla tümör oluşumuna katkıda bulunan anahtar faktörlerin tanımlanmasına yol açmıştır<sup>263,264</sup>. Moleküler hedefli birçok ajan, hematolojik maligniteler, kolorektal kanserler, meme kanseri, renal hücreli karsinom ve gastrointestinal stromal tümörler gibi çeşitli tümör tiplerinde önemli antitümör aktivite sergilemiştir<sup>265</sup>. Hücre büyümesi, hücre döngüsü, apoptoz, anjiyogenez ve invazyon gibi çeşitli moleküler yollar, kanser tedavisi için moleküler hedefler sağlar<sup>266,267</sup>. Bu terapötik stratejiler, epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) inhibitörleri, anjiyogenez inhibitörleri, hücre döngüsü inhibitörleri ve matris metalloproteinaz (MMP) inhibitörlerini içerir.



Şekil 7: Mide kanserinin moleküler hedefli tedavileri<sup>268</sup>



**EGFR hedefli tedavi:**

EGFR, çok işlevli bir reseptör transmembran glikoproteinidir ve büyüme faktörü reseptörlerinin tirozin kinaz ailesinin bir elemanıdır. Epidermal büyüme faktörü (EGF), EGFR'nin spesifik ligandıdır ve tirozin kinaz reseptörünü bağlayarak ve fosforile ederek reseptörü aktive eder<sup>269,270</sup>. Reseptör aktivasyonu, bir dizi hücre içi sinyal iletim yolunu uyarır ve böylece tümör hücresi bölünmesini, göçünü ve anjiyogenezi destekler. Bu nedenle, EGFR sinyal iletimi, mide kanserinin moleküler hedefli tedavisi sırasında tümör proliferasyonunu, istilasını ve uzak metastazı inhibe etmek için hedeflenebilir ve bloke edilebilir<sup>271,272</sup>. Ana anti-EGFR terapötik ajanları, anti-EGFR monoklonal antikorlarını ve EGFR tirozin kinaz inhibitörlerini (EGFR-TKI) içerir. Çalışmalar, ilerlemiş mide kanseri hastalarında setuksimab ve irinotekan, lökovorin ve 5-FU ile kombinasyon tedavisinin %44'lük bir objektif remisyon oranı ve 8 aylık medyan hastalık progresyonu süresine (TTP) ulaştığını göstermiştir. EGFR ekspresyon seviyeleri iyileştirici etki ile ilişkili değildi<sup>273</sup>. Bununla birlikte, çalışmalar anti-EGFR monoklonal antikorlarının hastalara fayda sağlamadığını göstermiştir<sup>274</sup>.

**Vasküler endotelial büyüme faktörü hedefli tedavi:**

Tümör büyümesinin açık bir vasküler bağımlılığı vardır; tümörler, konakçıdan besin elde etmek için yeni kan damarları geliştirir, bu da tümörün uzak bölgelere metastaz yapma kabiliyetini artırır. Çoğu katı tümörde, anjiyogenezi, metastaz ve vasküler oluşum, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) yolunun aktivitesi ile güçlü bir şekilde ilişkilidir<sup>275</sup>. Bu yolu anlamak, VEGF'yi veya onun reseptörünü (VEGFR) hedefleyen nötralize edici antikorlar ve VEGFR'ye karşı hedeflenen TKI'ler dahil olmak üzere VEGF'yi hedefleyen ilaçların geliştirilmesi için kritik öneme sahiptir<sup>276</sup>.

Bevacizumab, VEGF'yi inhibe ederek etki eden rekombinant insan monoklonal antikorudur<sup>277</sup>. Bevacizumab, VEGFR aktivasyonunu bloke etmek için VEGF ile birleşir ve böylece tümör anjiyogenezi inhibe eder.

Sunitinib, VEGFR'yi hedefleyen ve VEGFR, Raf, trombosit türevli büyüme faktörü-beta reseptörü, fibroblast büyüme faktörü reseptörü ve c-KIT yollarını inhibe eden bir tirozin kinaz inhibitörüdür<sup>278</sup>.

Sorafenib, ileri mide kanserinde Raf ve diğer reseptör tirozin kinaz inhibitörlerinin güçlü bir inhibitörüdür<sup>279</sup>.

**Hücre döngüsü inhibitörleri:**

Anormal hücre döngüsü düzenlemesi, hücresel karsinogenez ile yakından ilişkilidir. Sikline bağımlı kinazların (CDK'ler) ekspresyonu ve düzenlenmesi, hücre döngüsü ilerlemesinde önemli bir rol oynar<sup>280,281</sup>. Flavopiridol ve türevleri, CDK'lerin küçük molekülü inhibitörleridir<sup>282</sup>. Flavopiridol, etkinliğini artırmak için şu anda standart kemoterapi ile kombinasyon halinde kullanılmaktadır<sup>283</sup>.

### **Matrix Metallo Proteinaz (MMP) inhibitörleri:**

MMP'leri, inflamasyon, doku fibrozu, anjiyogenez ve tümör invazyonu ve metastazı gibi birçok fizyolojik ve patolojik süreçte etkilidirler<sup>284</sup>. Endotel hücrelerinin vasküler bazal membranını ve hücre dışı matrisini bozabilir, bu da endotel hücrelerinin vasküler duvardan dökülmesine, anjiyogenez, tümör büyümesi, invazyon ve metastaza yol açar<sup>285</sup>.

Bu nedenle, MMP'lerin inhibe edilmesi, tümör anjiyogenezini inhibe edebilir. Marimastat, MMP-1, -2, -7, -9 ve -12'yi inhibe edebilir ve böylece tümör büyümesini, istilasını ve metastazı inhibe edebilir.

Çoğu solid tümör gibi, mide kanserinin oluşumu, gelişimi ve prognozu, çoklu karmaşık hedefler ve düzenleyici sinyal yolları arasındaki karışmaya bağlıdır. Ek olarak, farklılaşmanın farklı aşamalarındaki tümör hücreleri, ilaç hedef ekspresyonunun heterojenliği dahil olmak üzere bariz bir heterojenlik sergiler; bu nedenle, tek bir yolun hedeflenen tedavisi, tümör ilerlemesini önlemek için genellikle yetersizdir. Şu anda, hedeflenen ilaçların çoğu yalnızca tek bir hedefi etkiler; bu nedenle, hücrelerdeki sinyal iletim mekanizmalarının karmaşık olduğu göz önüne alındığında, çok faktörlü çapraz ağ sistemlerini hedefleyen çoklu ilaç kombinasyonları, mide kanseri için antitümör tedavisinin etkinliğini artıracaktır.

### **İmmünoterapi:**

İmmünoterapi, vücudun kendi bağışıklık sistemini kansere karşı harekete geçirmek için bağışıklık tümörü aşılı veya antitümör antikoları kullanan yeni bir antikanser tedavisidir<sup>286</sup>. Bağışıklık sistemi, tümör gelişimini engellemek için bağışıklık gözetimi yoluyla kötü huylu tümörleri tanımlamak ve temizlemek için kullanılabilir<sup>287</sup>.

T-hücresi aktivitesinin immünolojik tespit noktalarıyla ilgili inhibitör sinyal yolları yoluyla inhibe edilmesi, tümör hücrelerinin konak aracılı immün tanıma ve öldürmeden kaçtığı önemli bir mekanizmadır. Bu nedenle, immün hücre yüzey antijenlerini hedef alan immün düzenleyici antikolar, immünosupresif sinyalleri bloke eder ve tümör tedavisinde yeni bir yönü temsil eden immün hücre aktivitesini artırır. PD-1/PD-L1 ve PD-L2 bağışıklık saptama yolu büyük endişe kaynağıdır. PD-1, tümör mikroçevresini, tümöre özgü T hücre

fonksiyonunu ve bağışıklık gözetim fonksiyonunu inhibe etmek ve tümör hücresi büyümesini teşvik etmek için PD-L1 ve PD-L2 ile birleştirilebilir<sup>288,289</sup>.

Dendritik hücreler (DC'ler), bağışıklık sistemindeki en güçlü antijen sunan hücrelerdir ve bağışıklık tepkisini başlatmada ve düzenlemede anahtar rol oynarlar. Normal mide mukozası ile karşılaştırıldığında, mide kanseri dokusundaki DC'lerin sayısı nispeten düşüktür; kusurlu DC işlevi, *Helicobacter pylori*'nin doğuştan gelen bağışıklığını ve kazanılmış bağışıklık tepkisini engeller<sup>290</sup>.

İmmünoterapi biraz etkili olsa da etkinliğini değerlendirmek için büyük ölçekli çok merkezli klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Yeni keşfedilen immün tolerans mekanizmaları, antitümör immün mekanizmaları ve yeni teknolojiler ve yöntemler, mide karsinomunda immünoterapinin önündeki engelleri aşmamıza ve onu güvenilir ve etkili bir tedavi haline getirmemize olanak sağlayacaktır.

## TEDAVİ YANITINI DEĞERLENDİRMEDE RECİST KRİTERLERİ

### Hedef Lezyonlar İçin:

#### Tam Yanıt

- Bütün hedef lezyonların olmaması,
- Patolojik saptanan lenf nodlarının hepsinin kısa aks boyutu <10 mm olması

#### Parsiyel (Kısmi) Yanıt

- Başlangıçtaki hedef lezyonlarının çaplarının toplam boyutunda en az %30 azalma olması

#### Progresif (İlerleyici) Hastalık

- Başlangıçtaki hedef lezyonların en küçük çaplarının toplam boyutunda en az %20 artış olması ve toplam çapın en az 5 mm net boyut artış göstermesi veya
- Bir ya da daha fazla yeni lezyonun meydana gelmiş olması

#### Stabil Hastalık

- Hedef lezyonun kısmi yanıtta kadar küçülmemiş, ancak ilerleyici hastalık kadar da büyümemiş olması (<%30 az küçülme, <%20 az büyüme)

### Hedef Olmayan Lezyonlar İçin:

#### Tam Yanıt

- Hedef olmayan lezyonların tamamının kaybolması ve tümör belirteçlerinin normale dönmesi
- Bütün lenf nodları kısa çap boyutunun <10 mm olması



### Tam Olmayan Yanıt /Stabil Hastalık

- Bir ya da daha fazla hedef olmayan lezyonun varlığı ve /veya tümör belirteçlerinin normalin üstünde devam etmesi

### Progresif (İlerleyici) Hastalık

- Hedef olmayan lezyonlarda büyüme (Bir ya da daha fazla yeni lezyon ortaya çıkması)
- Hedef olmayan lezyonların birinde değil tamamında artış olması gerekmektedir

Tümör belirteçleri tedaviye başlandığında ilk değerlendirmede yüksekse, tedaviye yanıt değerlendirme için seri ölçümler yapılarak kullanılabilir. Devamlı olarak yükselen serum tümör marker seviyeleri hastalığın ilerlemesini gösterebilmektedir. Fakat terapötik stratejideki değişiklikten önce progresyon durumu radyolojik olarak doğrulanmalıdır.

Hastanın klinik durumu her zaman tümör belirteç verisiyle ve radyoloji birlikte değerlendirilmelidir. Tedaviden klinik fayda gören hastalar, olası radyolojik ilerleme meydana gelse bile bu tedavi rejiminde kalabilirler. Genellikle, tedavi rejimleri hasta ilerleyici bir hastalığa sahip olana kadar ve/veya tedaviyi tolere edemediği sürece verilmeye devam edilir. Her hastanın tedavi planı, hastanın tedaviye ara verme veya tedavi değişiklikleriyle ilgili isteklerine bağlı olarak kemoterapi rejimine toleransı ve cevabına göre kişiselleştirilerek verilmesi önerilmektedir.

### Mide kanserinde tedavi sonrası takip:

NCCN tedavi sonrası kanser takibi için:

- Hikâye ve fizik muayene 3-6 ayda bir (ilk 3 yıl), 5 yıla kadar 6 ayda bir sonrasında klinik gereklilik halinde
- Hemogram, biyokimya profili klinik gereklilik halinde
- Radyolojik görüntüleme veya endoskopi klinik gereklilik halinde
- Cerrahi olanlarda nutrisyonel eksiklikleri takip edip gerektiğinde tedavi

## 3.GEREÇ VE YÖNTEM

### 3.1. Hasta Seçimi ve Verilerin Toplanması

Bu çalışmada Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Onkoloji Bilim Dalı polikliniğinde 01 Ocak 2015-01 Ocak 2020 tarihleri arasında başvuran ve takibe alınan mide kanseri hastalar retrospektif olarak incelendi.

#### Dahil edilme kriterleri

- 18 yaş üstü hastalar
- Patolojik olarak tanı konulmuş mide adenokarsinomu olan hastalar

- Perioperatif kemoterapi almış olan hastalar
- Hastane dosyalarında yeterli bilgi bulunan mide adenokarsinomu olan hastalar

### **Dışlanma kriterleri**

- Mide adenokanser tanısı dışında kalan mide kanserleri
- Gebe hastalar
- Mideye metastazı olan kanser hastaları

### **3.2. Etik Kurul Onayı**

Çalışma öncesinde Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan araştırma onayı alındı (Proje no: 2020/174, KÜ GOKAEK-2020/11.04).

### **3.3. İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel değerlendirme IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket programı ile yapıldı.

Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren değişkenler ortalama±standart sapma, normal dağılım göstermeyen değişkenler medyan (25.-75. persentil) olarak verildi. Kategorik değişkenler ise frekans (yüzde) olarak verildi.

Gruplar arasındaki farklılıklar normal dağılım varsayımı sağlanmadığından Mann-Whitney U testi ile belirlendi. Sağkalım analizlerinde Log-Rank testi ile Kaplan-Meier yöntemi ve Cox regresyon analizi kullanıldı. İki yönlü hipotezlerin testinde  $p<0.05$  istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.

## **4.BULGULAR**

Çalışmamızda toplamda 150 hasta yer aldı. Bu hastaların hepsinin patolojisi adenokarsinomdu. Hastaların hepsi perioperatif KT alan hastalar arasından seçildi. Hastaların 103'ü (%68,7) erkek, 47'si (%31,3) ise kadındı. Çalışmamızda yer alan hastaların 76'sı (%50,7) exitus, 74'ü (%49,3) yaşamaktaydı. Hastaların hastalık tanısı aldığı sırada 142'si (%94,7) evli, 3'ü (%2) bekar, 5'i (%3,3) duldu, boşanmış olan yoktu. Sigara kullanımı halen devam eden veya daha önce kullanmış olan 77 (%51,3), hiç sigara kullanımı olmayan hasta sayısı ise 73 (%48,7) idi. Kan grubu dağılımlarına bakıldığında A rh pozitif 66 (%44) en fazla, ikinci sırada O rh pozitif hastalar yer almaktaydı. En az B rh negatif ve AB rh negatif hasta mevcuttu.

**Tablo 14: Hastaların Demografik Özellikleri**

		Sayı	Yüzde (%)
<b>Cinsiyet</b>	Kadın	47	31,3
	Erkek	103	68,7
<b>Yaşama durumu</b>	Yaşayan	74	49,3
	Ex	76	50,7
<b>Kan grubu</b>	A Rh +	66	44,0
	A Rh -	10	6,7
	B Rh +	13	8,7
	B Rh -	1	0,7
	0 Rh +	44	29,3
	0 Rh -	7	4,7
	AB Rh +	8	5,3
	AB Rh -	1	0,7
<b>Medeni durum</b>	Evli	142	94,7
	Bekar	3	2,0
	Dul	5	3,3
<b>Sigara kullanımı</b>	Yok	73	48,7
	Var	77	51,3

Komorbiditelere baktığımızda 76 (%50,7) hastanın bilinen komorbiditesi yoktu, 74 (%49,3) hastanın ise komorbiditesi mevcuttu. Komorbidite hastalık arasında 47 (%31,3) hasta ile en fazla hipertansiyon mevcuttu. Kalp hastalığı, diyabetes mellitus, hiperlipidemi, KOAH ve diğer komorbiditeler vardı. Diğer komorbiditeler içinde psöriyazis, hipotiroidi, esansiyel trombositoz, Behçet hastalığı gibi hastalıklar yer almaktaydı. Ayrıca diğer grubunda yer alan 3 hastanın mide ülser öyküsüne bağlı operasyon öyküsü mevcuttu.

**Tablo 15: Hastaların Komorbiditeleri**

		Sayı	Yüzde (%)
<b>Komorbidite</b>	Yok	76	50,7
	Var	74	49,3
<b>Diyabetes Mellitus</b>	Yok	133	88,7
	Var	17	11,3

<b>Hipertansiyon</b>	Yok	103	68,7
	Var	47	31,3
<b>Hiperlipidemi</b>	Yok	136	90,7
	Var	14	9,3
<b>Kalp Hastalığı (KAH, KKY, Aritmi)</b>	Yok	132	88,0
	Var	18	12,0
<b>KOAH</b>	Yok	141	94,0
	Var	9	6,0
<b>Diğer</b>	Yok	132	88,0
	Var	18	12,0

Hastalarımızın tanı anında başvuru şikayetlerine baktığımızda 6 (%4) hastanın aktif şikâyeti yoktu, 144 (%96) hastanın çeşitli şikayetleri mevcuttu. Bu şikayetler içinde en fazla karın ağrısı-epigastrik ağrı (n:71, %47,3) yer almaktaydı. Halsizlik-yorgunluk, kilo kaybı, bulantı-kusma, yutma güçlüğü, iştahsızlık ve diğer şikayetler mevcuttu.

**Tablo 16: Hastaların Başvuru Şikayetleri**

		<b>Sayı</b>	<b>Yüzde (%)</b>
<b>Aktif şikâyet</b>	Yok	6	4,0
	Var	144	96,0
<b>Karın ağrısı-mide ağrısı</b>	Yok	79	52,7
	Var	71	47,3
<b>Bulantı-kusma</b>	Yok	122	81,3
	Var	28	18,7
<b>Yutma güçlüğü</b>	Yok	128	85,3
	Var	22	14,7
<b>İştahsızlık</b>	Yok	135	90,0
	Var	15	10,0

<b>Halsizlik-yorgunluk</b>	Yok	115	76,7
	Var	35	23,3
<b>Kilo kaybı</b>	Yok	117	78,0
	Var	33	22,0
<b>Diğer (kanlı dışkılama- ishal-gece terlemesi)</b>	Yok	144	96,0
	Var	6	4,0

Hastalarımızda alınan biyopsi yeri en fazla 60 (%40) hasta ile antrumdur. Bunu sırasıyla kardiya, korpus pilor ve anastomoz takip etmektedir. Operasyon şekli açısından üç sınıflama yapıldı ve total gastrektomi yapılan 72 (%48), subtotal gastrektomi yapılan 56 (%37,3), operasyon anında inoperatif tespit edilen 22 (%14,7) hasta mevcuttu. Opere edilebilen hastalar içinde patolojik olarak cerrahi sınır negatif olan 115 (%76,7), pozitif olan 13 (%8,7) hasta mevcuttu. Lenfovasküler invazyonu olmayan 68 (%45,3), olan 60 (%40) hasta vardı. Hastalardan toplam çıkarılan lenf nodu sayısı minimum 2, maksimum 63 taneydi. Bunlar arasında minimum 0, maksimum 31 tane pozitif lenf nodu saptanmıştır. Perinöral invazyonu olmayan 90 (%60), olan 38 (%25,3) hasta vardı. Hastaları Goseki'ye göre sınıflandırıldığında en fazla grade 1 (n:32, %21,3) hasta vardı, grade 2 olan 7, grade 3 olan 16, grade 4 olan 15 hasta vardı. İnoperable olan 22 hastanın gradelemesi yapılamadı. Çalışmada yer alan 150 hastanın 58 (%38,6) tanesinin Goseki gradelemesi bilinmemektedir. Hastaları Lauren sınıflamasına göre sınıflandırıldığında intestinal tip 50 (%33,3), diffüz tip 40 (%26,7), mixt tip 1 (%0,7) hasta vardı. İnoperable olan 22 hastanın tiplendirilmesi yapılamadı. Çalışmada yer alan 150 hastanın 37 (%24,6) tanesinin Lauren sınıflandırması bilinmemektedir. C-erbB2 negatif olan 89 (%59,3), pozitif olan 32 (%21,3) hasta vardı, 2 (%1,3) hastanın incelenen eksizyonel dokusunda tümör hücrelerine rastlanmadığından C-erbB2 değerlendirilmesi yapılmamıştı. Çalışmada yer alan 150 hastanın 27 (%18) tanesinin C-erbB2 sonuç bilgisi bilinmemektedir. Bu hastalardan 22 (%14,7) tanesi inoperable idi ve kalan 5 (%3,3) hastanın sonuç bilgisine ulaşılamadı. C-erbB2 2/3 pozitif olan 22 hasta vardı. Bunlar içerisinde Floresan In Situ Hibridizasyon (FISH) değerlendirilmesi yapılan 17 (%11,3) hastada 14 (%9,3) negatif, 3 (%2) pozitif olan hasta vardı.

**Tablo 17: Hastaların Patolojik Özellikleri**

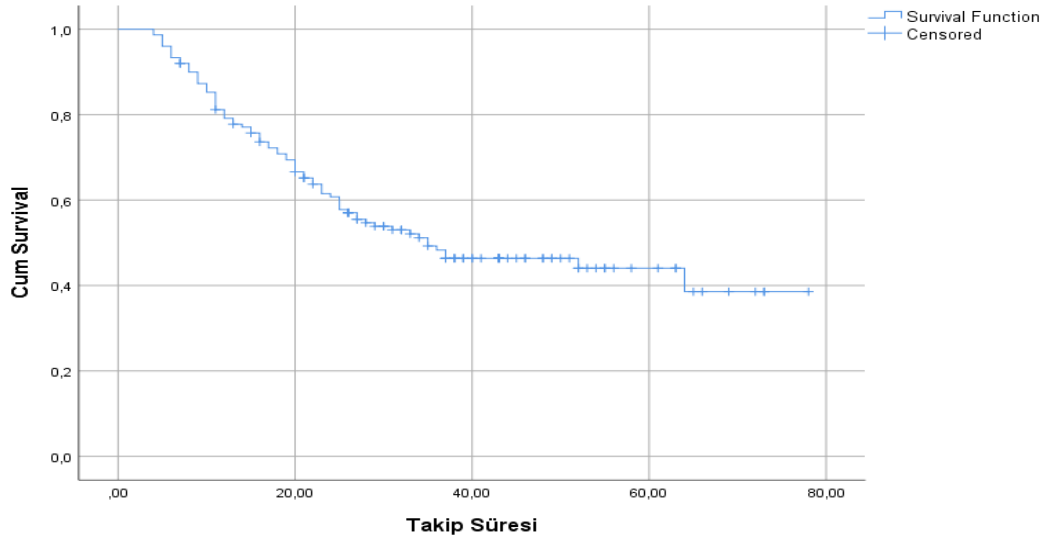
		Sayı	Yüzde (%)
<b>Biyopsi alınma yeri</b>	Pilor	12	8,0

	Kardiya	40	26,7
	Antrum	60	40,0
	Korpus	37	24,7
	Anastamoz	1	0,7
<b>Operasyon tipi</b>	Total	72	48,0
	Subtotal	56	37,3
	İnop	22	14,7
<b>Cerrahi sınır</b>	Negatif	115	76,7
	Pozitif	13	8,7
	İnop	22	14,7
<b>Lenfovasküler invazyon</b>	Yok	68	45,3
	Var	60	40,0
	İnop	22	14,7
<b>Perinöral invazyon</b>	Yok	90	60,0
	Var	38	25,3
	İnop	22	14,7
<b>Gosecki'ye göre</b>	Grade 1	32	21,3
	Grade 2	7	4,7
	Grade 3	16	10,7
	Grade 4	15	10,0
	İnop	22	14,7
	Total	92	61,4
	System(missing)	58	38,6
<b>Lauren tip</b>	İntestinal	50	33,3
	Diffuz	40	26,7
	Mixt	1	0,7
	İnop	22	14,7
	Total	113	75,4
	System(missing)	37	24,6
<b>C-erbB2</b>	Negatif	89	59,3
	1/3 pozitif	5	3,3

	2/3 pozitif	22	14,7
	3/3 pozitif	5	3,3
	Tümör dokusu yok	2	1,3
	Total	123	82,0
	System(missing)	27	18,0
<b>FISH</b>	Negatif	14	9,3
	Pozitif	3	2,0
	Total	17	11,3
	System(missing)	133	88,7

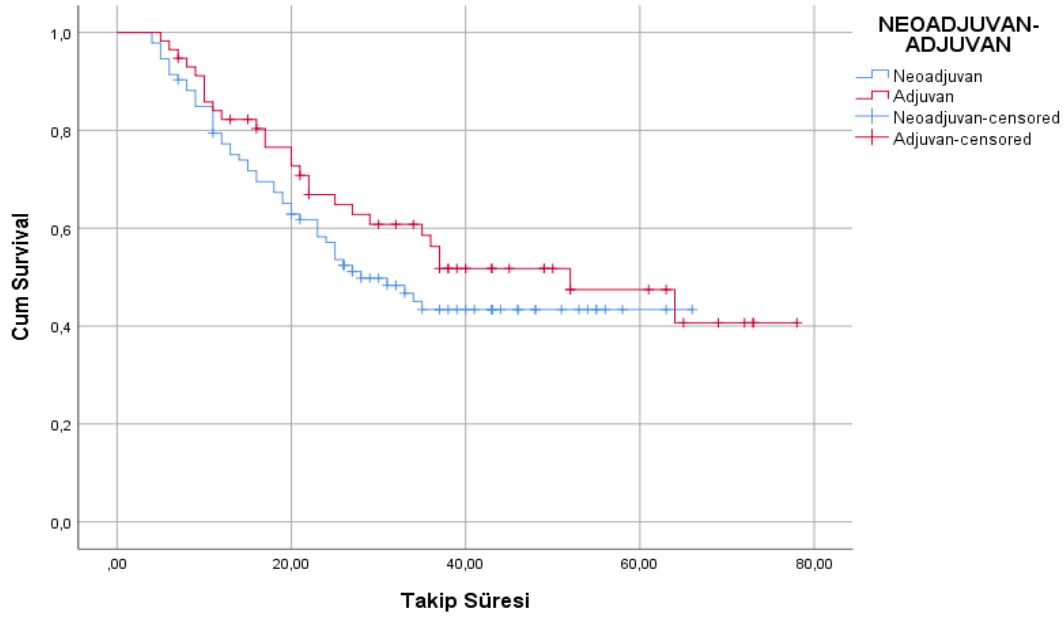
Genel sağkalım (GS) analizlerinde ortalama GS süresi ay olarak  $44,40 \pm 2,66$  (39,18-49,62 %95 CI), median GS süresi ay olarak  $35 \pm 9,45$  (16,46-53,54 %95 CI) olarak saptandı. İkinci yılda kümülatif GS hızı  $\%60,70 \pm \%4,10$ , beşinci yılda kümülatif GS  $\%44 \pm \%4,70$  olarak saptandı.

**Tablo 18: Genel Sağkalım**



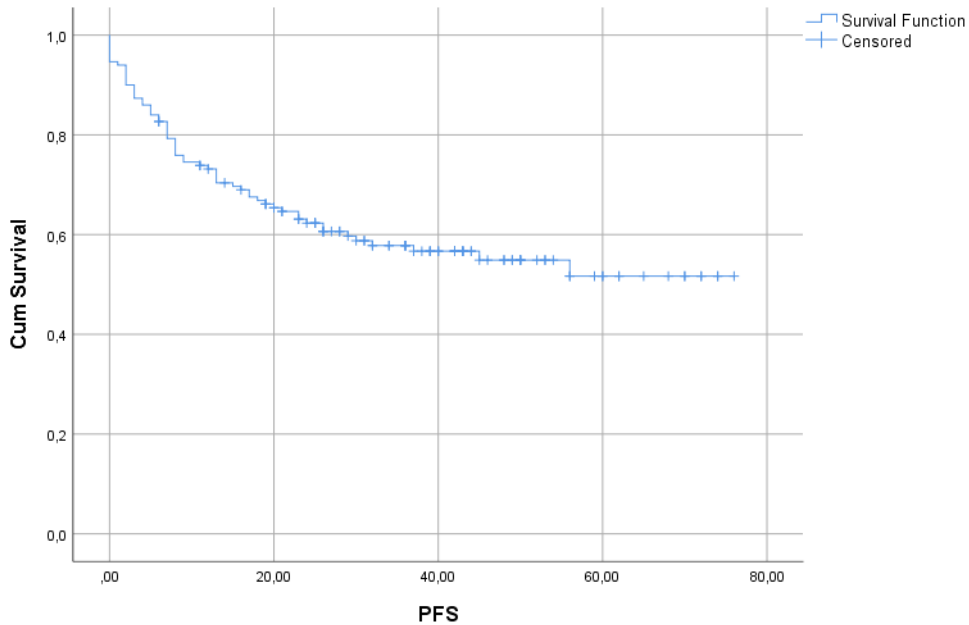
Hastaları adjuvan-neoadjuvan KT alanlar olarak gruplayıp GS analizlerine baktığımızda iki grup arasında GS açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,27$ ).

**Tablo 19: Neoadjuvan-Adjuvan Grupta Genel Sağkalım**



Takip edilen 150 hastada progresyon gözlenen 63 (%42), takipte progresyon saptanmayan 87 (%58) hasta mevcuttu. Progresyonsuz sağkalım (PS) analizlerinde ortalama PS süresi ay olarak  $46,70 \pm 2,79$  (41,22-52,19 %95 CI) saptandı. İkinci yılda PS  $\%62,30 \pm \%4$ , beşinci yılda PS  $\%51,70 \pm \%5,30$  olarak saptandı.

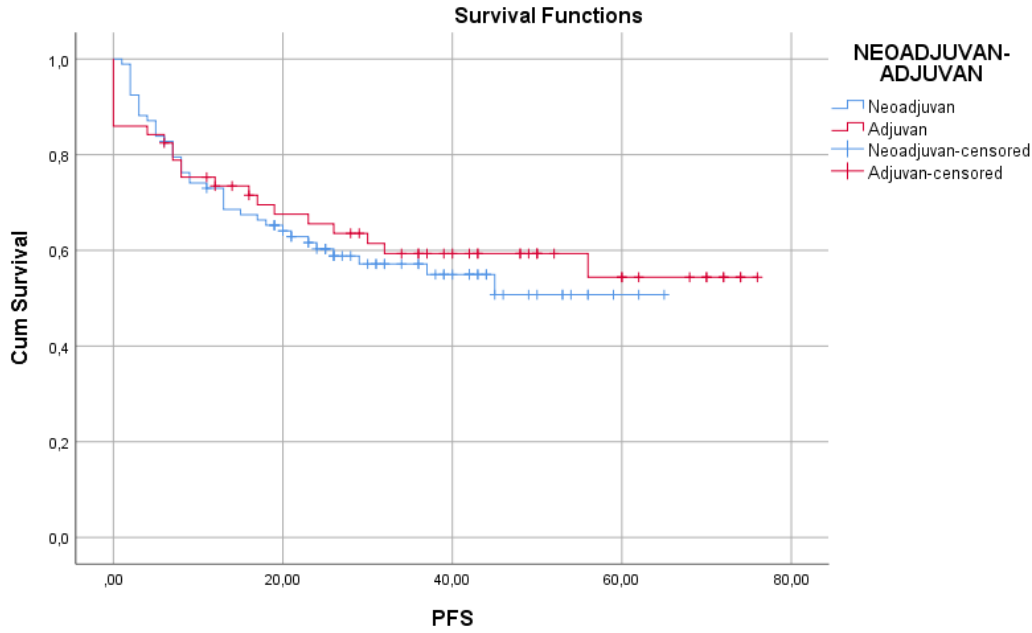
**Tablo 20: Progresyonsuz Sağkalım**



Hastaları adjuvan-neoadjuvan KT alanlar olarak gruplayıp PS analizlerine baktığımızda iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,66$ ).



**Tablo 21: Neoadjuvan-Adjuvan Grupta Progresyonsuz Sağkalım**



Hastaların ilk KT öncesi bakılan hemogramdan nötrofil, lenfosit ve trombosit değerleri bakıldı. KT öncesi bakılan nötrofil 4502,50 mcL (1526-14400), lenfosit 1772 mcL (434-4000) ve trombosit 273.250 mcL (125.000-646.900) saptandı. İlk KT öncesi bakılan hemogramdan NLR ve PLR değerleri hesaplandı.

NLR ve PLR'nin median değerleri yaşayan-exitus olan, nüks olan-nüks olmayan hastalarda ayrı ayrı hesaplandı. Yaşayanlar arasında NLR için median değer 2,32 (1,53-3,52), exitus olanlar arasında NLR için median değer 2,69 (2,17-4,46) saptandı. NLR exitus olanlarda istatistiksel olarak ( $p=0,01$ ) anlamlı yüksek tespit edildi. Yaşayanlar arasında PLR için median değer 153,43(116,69-226,69), exitus olanlar arasında PLR için median değer 156,59(122,15-245,27) olarak saptandı. PLR'nin etkisi istatistiksel olarak ( $p=0,49$ ) anlamlı bulunmadı.

Nüks saptanmayan hastalar arasında NLR için median değer 2,43(1,50-3,80), nüks olanlar arasında NLR için median değer 2,67(2,17-4,52) saptandı. Nüks olan hastalarda NLR istatistiksel olarak ( $p=0,03$ ) anlamlı yüksek tespit edilmiştir. Nüks saptanmayan hastalar arasında PLR için median değer 155,96(117,48-226,52), nüks olanlar arasında PLR için median değer 151,15(122,38-264,15) olarak saptandı. PLR'nin etkisi istatistiksel olarak ( $p=0,45$ ) anlamlı bulunmadı.

Cox regresyon analizi ile NLR, PLR, adjuvan KT ve neoadjuvan KT olarak gruplandırılıp GS üzerine etkilerine bakıldı. NLR (HR=1,23 %95 CI; 1,07-1,40  $p=0,003$ ) ve PLR (HR=0,99

%95 CI; 0,99-1  $p=0,04$ ) saptandı. NLR ve PLR, GS üzerinde anlamlı etkisi bulunmuştur. GS için adjuvan-neoadjuvan KT almasında (HR=0,82 %95 CI; 0,51-1,33  $p=0,43$ ) istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Cox regresyon analizi ile NLR, PLR, adjuvan KT ve neoadjuvan KT olarak gruplandırılıp PS üzerine etkilerine bakıldı. Omnibus test modelinde p değeri anlamlı çıkmadığından Cox regresyon analizi yapılamadı.

## 5.TARTIŞMA

Son yıllarda inflamasyonun ve inflamatuvar süreci yansıtan biyobelirteçlerin birçok hastalığıdaki ilişkisi araştırılmaktadır. Lökositlerin strese karşı verdikleri fizyolojik cevap nötrofil sayısında yükselmeye ve lenfosit sayısında azalmaya neden olduğundan, bu iki grubun birbirine oranı inflamasyonun belirteci olarak kullanılmaktadır <sup>201,202</sup>.

NLR'nin prognostik faktör olarak en fazla kullanıldığı gruplardan biri kardiyovasküler sistem hastalıklarıdır. Durmuş ve ark.<sup>205</sup>, 2015 yılında yaptığı çalışmada NLR ve PLR kontrollere göre anlamlı yüksek saptanmıştır ve NLR kalp yetmezliği hastalarında bağımsız bir mortalite öngördürücü olarak saptanmıştır. NLR'nin prognostik faktör olarak kullanıldığı bir diğer hasta grubu akut iskemik inme sebebi ile takip edilen kişilerdir. Nötrofil sayısında ve NLR'de artış, özellikle büyük damar hastalığı ve inme şiddeti için iyi bir belirteç olarak saptanmıştır <sup>208,209</sup>.

Yapılan araştırmalarda bağışıklık sisteminin önemli elemanlarından olan lenfosit sayısının düşük olmasının malignite sonuçlarını olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir. Çalışmalarda NLR yüksek olan malignite hastalarında tedavi sonuçlarının daha kötü olduğu ve yaşam sürelerinin de daha kısa olduğu saptanmıştır. Bu sebeple lenfositlerin kuvvetlendirilmesi için bazı yaşamsal değişiklikler ve desteklerden yardım alınması amacıyla çalışmalar yürütülmektedir. NLR'nin birçok klinik durumda sağ kalım tahmininde faydalı olduğunu gösteren kanıtlar her geçen gün artmaktadır. Walsh ve ark.<sup>212</sup>'nin 2005 yılında yaptığı bir çalışmada kolorektal kanserlerde preoperatif NLR'nin 5 ten büyük olması, tek değişkenli sağkalım analizinde daha kötü genel ve kansere özgü sağkalım ile önemli ölçüde ilişkili tespit edilmiştir. Halazun ve ark.<sup>213</sup>'nin 2008 de yayınlanan kolorektal kanserli hastalarda yaptıkları çalışmada yüksek NLR hem kötü genel sağkalımla hem de yüksek nüks ile ilişkili bulunmuştur ve yüksek NLR kötü prognostik faktör olarak önerilmiştir. Yine NLR; akciğer,

over, böbrek, mesane ve hepatoma gibi malignite olgularında araştırılmış ve maligniteye özgül olduğu ve genel sağ kalım zamanıyla orantılı olduğu saptanmıştır <sup>214-217</sup>.

Perioperatif kemoterapi alan mide kanseri hastalarının demografik, patolojik özellikleri ve ilk kemoterapi öncesi bakılan hemogramdan hesaplanan NLR ve PLR'nin prognozla ilişkisinin incelenmesinin amaçlandığı bu çalışmamızda yapılan istatistiksel analizler neticesinde NLR ve PLR'nin bütün hastalarda GS üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi olduğu saptandı. Aynı şekilde yaşayan hastalarda düşük NLR istatistiksel olarak anlamlı saptanırken, yaşama durumu ile PLR arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.

Literatürde NLR ve PLR için uzlaşa sağlanmış net bir aralık mevcut değildir. Bu sebeple aralık belirlemek için median değer baz alınmıştır. Bizim çalışmamızda NLR için median değer 2,53 olarak saptanırken, PLR için 154,88 olarak saptanmıştır. Benzer şekilde, yapılan çalışmalarda da NLR 2 ile 5 arasında, PLR ise 150 ile 200 arasında değişmekteydi.

PLR de, NLR gibi kronik inflamasyonu gösteren, ek bir maliyete ihtiyaç duymayan bir belirteç olarak kullanılabilir. Miyokard enfarktüsli hastalarda PLR değerinin yüksek olmasının ölüm riskini artırdığı ve PLR>176 olan hastalara verilen ikili antitrombotik tedavinin tekli antitrombotik tedaviyle kıyaslandığında mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir <sup>218</sup>. Son dönem böbrek hastalığı olan diyaliz hastalarında inflamasyon göstergesi olarak PLR'nin NLR'den daha değerli olduğu ve PLR'nin önemli bir inflamasyon göstergesi olduğu belirtilmiştir <sup>219</sup>. Raungkaewmanee ve ark.<sup>220</sup>'nin 2012 yılında epitelyal over kanserli hastalarda yaptıkları bir çalışmada, PLR'nin hastanın yaşam süresinde önemli bir prognostik etken olduğu ve PLR >200 olan hastaların yaşam sürelerinin PLR<200 olan hastalara göre daha kısa olduğu saptanmıştır.

Periferik kan PLR, çeşitli malignitelerin postoperatif rekürrens ve prognozunu tahmin etmek için bir inflamasyon/bağışıklık göstergesi olarak yararlıdır, periferik kan NLR de yararlı bir inflamasyon/ bağışıklık göstergesi olarak bildirilmiştir <sup>6</sup>.

## **6.SONUÇ VE ÖNERİLER**

Malign hastalıklarda prognostik faktörlerin belirlenmesindeki esas hedef, yüksek riskli hastaların tespit edilmesi, tedaviye olabildiğince erken başlanması ve takipte prognozu öngörebilmektir. Bu amaçlarla, hastalıkları önceden saptayabilecek, tanı ve takipte kullanılabilecek, tedaviyi yönlendirebilecek unsurlar üzerine araştırmalar yapılmaktadır. Bu çalışmaların en önemli konularından biri de hastaların tanı anında prognozunu ön görebilecek

belirteçler ve hedefli tedavilere olanak sağlayacak yeni moleküllerin tespit edilebilmesidir. Bizim araştırmamızda mide kanseri hastalarında tedavi öncesinde kolay ulaşılabilir, ucuz, basit ve tüm merkezlerde bakılabilen hemogram sonuçlarından yola çıkarak hesaplanabilen NLR ve PLR'nin prognostik önemini inceledik.

Sistemik inflamatuvar cevabın bir üyesi olan NLR ise bu karmaşık mekanizmaya sadece bir taraftan bakış sağlamakta gibi gözükmemektedir. Bu nedenle NLR, tek başına bağımsız bir prognostik faktör olarak değerlendirilemese de diğer etmenlerle beraber değerlendirildiğinde klinisyene ek bakış açısı sağlayabilmesi açısından yararlı olabilir.

Çalışmamızda; NLR, nüks olan ve exitus olan hastalarda anlamlı yüksek saptandı. PLR nin nüks ve exitus olan hastalara etkisi istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

Çalışmamızda; NLR ve PLR nin GS üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi saptandı.

Henüz tam bir uzlaşma sağlanmamış bu konuya ilişkin araştırmaların devam etmesi gerektiğine inanmaktayız. Araştırmamızı kısıtlayan en önemli faktörler, retrospektif bir çalışma olması ve tek merkezli olmasıydı. Çalışmamız ile NLR ve PLR'nin uygun ve maliyet-etkin bir şekilde hastalığın takip ve tedavi boyunca kullanılabilen prognostik belirteçler olabileceğini gösterdik. Elde edilen istatistiksel veriler ve analizlerle de literatüre katkı sağlanacağını düşünmekteyiz. Bu konu ile ilgili daha fazla hastanın bulunduğu, subgrup analizlerinin yapıldığı, prospektif ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

## **7.ÖZET**

### **PERİOPERATİF KEMOTERAPİ ALAN MİDE KANSERLİ HASTALARIN KLİNİK, PATOLOJİK ÖZELLİKLERİ VE TROMBOSİT/LENFOSİT, NÖTROFİL/LENFOSİT ORANLARININ PROGNOZLA İLİŞKİSİ**

Amaç: Mide kanseri morbidite ve mortalitede ön sıralarda yer almaktadır. Cerrahi, kemoterapi, radyoterapi gibi tedavi yöntemleri geliştirilmesine rağmen hala prognoz açısından kötü seyretmeye devam etmektedir. Prognozu öngören ve klinik takipte de kullanılan bir belirteç bulunmamaktadır. Trombositler tümör gelişimini destekleyen bir faktördür. Tersine, lenfositler bağışıklık koruması için bir faktördür. Periferik kan trombositleri-lenfosit oranı (PLR), çeşitli malignitelerin postoperatif rekürrens ve prognozunu tahmin etmek için bir inflamasyon / bağışıklık göstergesi olarak yararlıdır. Periferik kan nötrofil-lenfosit oranı (NLR) da yararlı bir inflamasyon / bağışıklık göstergesi olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada

PLR ve NLR oranının perioperatif kemoterapi alan mide kanserli hastalarda prognoz ile ilişkisini incelemeyi amaçladık.

**Yöntem:** Hastalar 01 Ocak 2015-01 Ocak 2020 tarihleri arasında onkoloji poliklinik başvurusunda mide adenokarsinom kanseri tanısı alanlar içinden belirlendi. Çalışmaya perioperatif kemoterapi alan hastalar dahil edildi. Hastaların kemoterapi öncesi hemogram değerleri baz alınarak, NLR ve PLR'nin değerleri hesaplandı.

**Bulgular:** Yaşayanlar arasında NLR için median değer 2,32(1,53-3,52), exitus olanlar arasında NLR için median değer 2,69(2,17-4,46) saptandı. NLR exitus olanlarda istatistiksel olarak ( $p=0,01$ ) anlamlı yüksek tespit edilmiştir. Yaşayanlar arasında PLR için median değer 153,43(116,69-226,69), exitus olanlar arasında PLR için median değer 156,59(122,15-245,27) olarak saptandı. PLR'nin etkisi istatistiksel olarak ( $p=0,49$ ) anlamlı bulunmadı.

Nüks saptanmayan hastalarda NLR için median değer 2,43(1,50-3,80), nüks olanlar için NLR median değer 2,67(2,17-4,52) saptandı. Nüks olanlarda NLR istatistiksel ( $p=0,03$ ) anlamlı yüksek tespit edilmiştir. Nüks durumuna PLR etkisi istatistiksel anlamlı değildi.

GS üzerine etkilerinde; NLR ( $p=0,003$ ) ve PLR ( $p=0,04$ ) anlamlı etkisi bulunmuştur. GS için adjuvan-neoadjuvan KT almasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

**Sonuç:** NLR ve PLR oranları mide kanserinde prognoz, nüks olma durumu ve GS açısından takipte kullanılabilecek ucuz ve kolay ulaşılabilir belirteçlerdir.

**Anahtar kelimeler:** Mide Kanseri, Genel sağkalım (GS), Nötrofil lenfosit oranı (NLR), Trombosit lenfosit oranı (PLR), Prognoz

## 8.ABSTRACT

### CLINICAL, PATHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH STOMACH CANCER RECEIVING PERIOPERATIVE CHEMOTHERAPY AND THE RELATIONSHIP OF THROMBOCYTE/LYMPHOCYTE, NEUTROPHIL/LYMPHOCYTE RATIOS WITH PROGNOSIS

**Objective:** Gastric cancer is at the forefront of morbidity and mortality. Despite the development of treatment methods such as surgery, chemotherapy and radiotherapy, it still continues to have a poor prognosis. There is no marker that predicts prognosis and is used in clinical follow-up. Platelets are a factor that promotes tumor development. Conversely, lymphocytes are a factor for immune protection. The peripheral blood platelets-lymphocyte ratio (PLR) is useful as an inflammation/immune indicator to predict the postoperative

recurrence and prognosis of various malignancies. Peripheral blood neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) has also been reported as a useful indicator of inflammation/immunity. In this study, we aimed to examine the relationship between PLR and NLR ratio and prognosis in gastric cancer patients receiving perioperative chemotherapy.

**Method:** The patients were identified among those diagnosed with gastric adenocarcinoma at the oncology outpatient clinic between January 01, 2015 and January 01, 2020. Patients who received perioperative chemotherapy were included in the study. The values of NLR and PLR were calculated based on the pre-chemotherapy hemogram values of the patients.

**Results:** The median value for NLR among the survivors was 2.32 (1.53-3.52), and the median value for NLR was 2.69 (2.17-4.46) among those who died. It was found statistically ( $p=0.01$ ) significant in those with NLR exitus. The median value for PLR among the survivors was 153.43 (116.69-226.69), and the median value for PLR among those who died was 156.59 (122.15-245.27). The effect of PLR was not statistically significant ( $p=0.49$ ).

The median value for NLR was 2.43 (1.50-3.80) in patients without recurrence, and 2.67 (2.17-4.52) for patients with relapse. NLR was found to be statistically ( $p=0.03$ ) significantly higher in relapsed patients. The effect of PLR on relapse was not statistically significant.

NLR ( $p=0.003$ ) and PLR ( $p=0.04$ ) were found to have significant effects in its effects on OS. There was no statistically significant difference in adjuvant-neoadjuvant chemotherapy for OS.

**Conclusion:** NLR and PLR rates are inexpensive and easily accessible markers that can be used in gastric cancer prognosis, recurrence and OS follow-up.

**Key Words:** Gastric Cancer, Overall Survival, Neutrophil to lymphocyte ratio, Platelet lymphocyte ratio, Prognosis

## 9-KAYNAKÇA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, cancer RD-... journal of, 2015 undefined. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Wiley Online Libr.* 2015;136(5):E359-E386.
2. Chan A, Wong B, Elmore J, Savarese D. Gastric cancer screening. *uptodate.com.*
3. Cancer Today.
4. Tsuburaya A, Mizusawa J, ... YT-J of B, 2014 undefined. Neoadjuvant chemotherapy with S-1 and cisplatin followed by D2 gastrectomy with para-aortic lymph node dissection for gastric cancer with extensive lymph node. *academic.oup.com.*

5. Ohe Y, Fushida S, ... TY-C management, 2020 undefined. Peripheral Blood Platelet–Lymphocyte Ratio Is Good Predictor of Chemosensitivity and Prognosis in Gastric Cancer Patients. *ncbi.nlm.nih.gov*.
6. Krenn-Pilko S, Langsenlehner U, ... ET-B journal of, 2014 undefined. The elevated preoperative platelet-to-lymphocyte ratio predicts poor prognosis in breast cancer patients. *nature.com*.
7. Saito H, Fushida S, Miyashita T, et al. Potential of extravasated platelet aggregation as a surrogate marker for overall survival in patients with advanced gastric cancer treated with preoperative docetaxel, cisplatin and S-1: A retrospective observational study. *BMC Cancer*. 2017;17(1).
8. Machlowska J, Baj J, Sitarz M, ... RM-I journal of, 2020 undefined. Gastric cancer: epidemiology, risk factors, classification, genomic characteristics and treatment strategies. *mdpi.com*.
9. Zhu A, gastroenterology AS-J of clinical, 2012 undefined. Is gastric cancer again rising? *journals.lww.com*.
10. Siegel R, Ma J, Zou Z, clinicians AJ-C a cancer journal for, 2014 undefined. Cancer statistics, 2014. *europaepmc.org*.
11. TÜRKİYE KANSER İSTATİSTİKLERİ 2016.
12. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros... - Google Akademik.
13. DM P. Epidemiology of cancer: global patterns and trends. *Toxicol Lett*. 1998;102-103:227-234.
14. P P, DM P, J F. Estimates of the worldwide mortality from eighteen major cancers in 1985. Implications for prevention and projections of future burden. *Int J cancer*. 1993;55(6):891-903.
15. D F, C O, S G, CD J. Trends in stomach and pancreatic cancer incidence and mortality in England and Wales, 1951-2000. *Br J Surg*. 2007;94(9):1162-1171.
16. A J, R S, E W, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin*. 2006;56(2):106-130.
17. B S, A S. Epidemiology of noncardia gastric adenocarcinoma in the United States. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(11):1978-1985.
18. WF A, MC C, JF F, P C, PS R, CS R. Age-specific trends in incidence of noncardia gastric cancer in US adults. *JAMA*. 2010;303(17):1723-1728.
19. D C, DJ B, RB C, M N. Stomach cancer and food storage. *J Natl Cancer Inst*. 1989;81(15):1178-1182.
20. C LV, E N, B D, S F. Electric refrigerator use and gastric cancer risk. *Br J Cancer*. 1990;62(1):136-137.
21. R S, M S, J M, GJA O, R M, WP P. Gastric cancer: epidemiology, prevention, classification, and treatment. *Cancer Manag Res*. 2018;10:239-248.
22. A F, B P, M M, et al. Worldwide trends in gastric cancer mortality (1980-2011), with predictions to 2015, and incidence by subtype. *Eur J Cancer*. 2014;50(7):1330-1344.
23. BK E, AM N, AB M, et al. Annual Report to the Nation on the status of cancer, 1975-2010, featuring prevalence of comorbidity and impact on survival among persons with lung, colorectal, breast, or prostate cancer. *Cancer*. 2014;120(9):1290-1314.
24. S K, T Y. Time trend analysis of gastric cancer incidence in Japan by histological types, 1975-1989. *Br J Cancer*. 2001;84(3):400-405.
25. P C. Gastric cancer: two epidemics? *Dig Dis Sci*. 2011;56(5):1585-1586.
26. J F, HR S, F B, D F, C M, DM P. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008.

- Int J cancer*. 2010;127(12):2893-2917.
27. TL A, KM F. Clinical epidemiology of gastric cancer. *Singapore Med J*. 2014;55(12):621-628.
  28. T M, K S. The 5-year relative survival rate of stomach cancer in the USA, Europe and Japan. *Jpn J Clin Oncol*. 2013;43(11):1157-1158.
  29. Y M, N O, Y H, et al. Histone H3 acetylation is associated with reduced p21(WAF1/CIP1) expression by gastric carcinoma. *J Pathol*. 2005;205(1):65-73.
  30. The biological model of gastric carcinogenesis - PubMed.
  31. P C, MB P. The gastric precancerous cascade. *J Dig Dis*. 2012;13(1):2-9.
  32. RJ H, AY C, CD T, MM Y, JH H. Diagnosis and Management of Gastric Intestinal Metaplasia: Current Status and Future Directions. *Gut Liver*. 2019;13(6):596-603.
  33. YH P, N K. Review of atrophic gastritis and intestinal metaplasia as a premalignant lesion of gastric cancer. *J cancer Prev*. 2015;20(1):25-40.
  34. MI F, N M, I M, et al. Intestinal metaplasia types and the risk of gastric cancer: a cohort study in Slovenia. *Int J cancer*. 1994;57(3):324-329.
  35. JR J. Role of intestinal metaplasia in the histogenesis of gastric carcinoma. *J Clin Pathol*. 1980;33(9):801-810.
  36. GM S, HJ O, EP D, RF K, AT A, MF D. Bile reflux and intestinal metaplasia in gastric mucosa. *J Clin Pathol*. 1993;46(3):235-240.
  37. WK L, JJ S. Review article: intestinal metaplasia and gastric carcinogenesis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16(7):1209-1216.
  38. C Z, N Y, YL W, M W, T M, N M. Helicobacter pylori infection, glandular atrophy and intestinal metaplasia in superficial gastritis, gastric erosion, erosive gastritis, gastric ulcer and early gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2005;11(6):791-796.
  39. MF D, RM G, JH Y, P C. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol*. 1996;20(10):1161-1181.
  40. LG C, AC de V, J H, 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(7):1150-1158.
  41. P C, MB P, KT W. Pathology of gastric intestinal metaplasia: clinical implications. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(3):493-498.
  42. AC de V, J H, RA de V, 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(1):18-25.
  43. CA G, JM S-A, JP G, P C. Utility of subtyping intestinal metaplasia as marker of gastric cancer risk. A review of the evidence. *Int J cancer*. 2013;133(5):1023-1032.
  44. RM G. Acid suppression and gastric atrophy: sifting fact from fiction. *Gut*. 1998;43 Suppl 1(Suppl 1).
  45. JY P, D L-H, R V. Review of autoimmune metaplastic atrophic gastritis. *Gastrointest Endosc*. 2013;77(2):284-292.
  46. K V, T I, M H, IM S, M S. Gastric morphology, function, and immunology in first-degree relatives of probands with pernicious anemia and controls. *Scand J Gastroenterol*. 1979;14(2):129-139.



47. M C, M M, L G, et al. Atrophic body gastritis in patients with autoimmune thyroid disease: an underdiagnosed association. *Arch Intern Med.* 1999;159(15):1726-1730.
48. A M, JN B, A A, MS L, JR P. Autoimmune atrophic gastritis: current perspectives. *Clin Exp Gastroenterol.* 2017;10:19-27.
49. May PM-L literature review:, 2011 undefined. Clinical features, diagnosis, and staging of gastric cancer. *uptodate.com.*
50. Møller H, Heseltine E, Vainio H. Working group report on schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. Meeting held at IARC, LYON, 7–14 june 1994. *Int J Cancer.* 1995;60(5):587-589.
51. gastroenterology SC-C opinion in, 2005 undefined. *Helicobacter* infection, chronic inflammation, and the development of malignancy. *journals.lww.com.*
52. EM E-O, M C, WH C, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature.* 2000;404(6776):398-402.
53. EM E-O, CS R, MD G, et al. Increased risk of noncardia gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms. *Gastroenterology.* 2003;124(5):1193-1201.
54. E G-G, FJ B-P, E E-O, et al. Role of the polymorphic IL-1B, IL-1RN and TNF-A genes in distal gastric cancer in Mexico. *Int J cancer.* 2005;114(2):237-241.
55. T F, EM E-O, F X, N S, M T, H S. Interleukin 1beta polymorphisms increase risk of hypochlorhydria and atrophic gastritis and reduce risk of duodenal ulcer recurrence in Japan. *Gastroenterology.* 2002;123(1):92-105.
56. W L, K P, L Z, D L, X M, W Y. Genetic polymorphisms of interleukin (IL)-1B, IL-1RN, IL-8, IL-10 and tumor necrosis factor {alpha} and risk of gastric cancer in a Chinese population. *Carcinogenesis.* 2005;26(3):631-636.
57. R R, A D, B N, et al. Cytokine gene polymorphisms influence mucosal cytokine expression, gastric inflammation, and host specific colonisation during *Helicobacter pylori* infection. *Gut.* 2004;53(8):1082-1089.
58. SZ D, Y M, XJ F, et al. *Helicobacter pylori* infection induces oxidative stress and programmed cell death in human gastric epithelial cells. *Infect Immun.* 2007;75(8):4030-4039.
59. HH X, NJ T. Apoptosis in gastric epithelium induced by *Helicobacter pylori* infection: implications in gastric carcinogenesis. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(1):16-26.
60. SF M, J C, B A, S W, PR H. Induction of gastric epithelial apoptosis by *Helicobacter pylori*. *Gut.* 1996;38(4):498-501.
61. Jones N, Shannon P, Cutz E, ... HY-TA journal, 1997 undefined. Increase in proliferation and apoptosis of gastric epithelial cells early in the natural history of *Helicobacter pylori* infection. *ncbi.nlm.nih.gov.* 1997;151(6).
62. S W, W B, J W, et al. Regulation of gastric epithelial cell growth by *Helicobacter pylori*: offence for a major role of apoptosis. *Gastroenterology.* 1997;113(6):1836-1847.
63. NL J, AS D, HA J, PM S. *Helicobacter pylori* induces gastric epithelial cell apoptosis in association with increased Fas receptor expression. *Infect Immun.* 1999;67(8):4237-4242.
64. P C, MJ M. *Helicobacter pylori* and gastric atrophy--cancer paradoxes. *J Natl Cancer Inst.* 1995;87(23):1731-1732.
65. Lauwers G, Scott G, Cancer JH-, 1994 undefined. Immunohistochemical evidence of aberrant bcl-2 protein expression in gastric epithelial dysplasia. *Wiley Online Libr.*

66. A V, PJ N, DM P, et al. Helicobacter pylori induces plasminogen activator inhibitor 2 in gastric epithelial cells through nuclear factor-kappaB and RhoA: implications for invasion and apoptosis. *Cancer Res.* 2004;64(5):1695-1702.
67. RM P, SF M, KT T, et al. Helicobacter pylori cagA+ strains and dissociation of gastric epithelial cell proliferation from apoptosis. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89(12):863-868.
68. D R, S H, M A, et al. Vacuolating cytotoxin and variants in Atg16L1 that disrupt autophagy promote Helicobacter pylori infection in humans. *Gastroenterology.* 2012;142(5):1160-1171.
69. A M. Multistep activation of the Helicobacter pylori effector CagA. *J Clin Invest.* 2012;122(4):1192-1195.
70. Houghton J, Stoicov C, Nomura S, ... AR-, 2004 undefined. Gastric cancer originating from bone marrow-derived cells. *science.sciencemag.org.*
71. S T, Y T, T T, S W, K S. Salty food intake and risk of Helicobacter pylori infection. *Jpn J Cancer Res.* 1994;85(5):474-478.
72. Fox J, Dangler C, Taylor N, King A, research TK-C, 1999 undefined. High-salt diet induces gastric epithelial hyperplasia and parietal cell loss, and enhances Helicobacter pylori colonization in C57BL/6 mice. *AACR.* 1999;59:4823-4828.
73. SA L, D K, KN S, JW C, WS H, H C. Effect of diet and Helicobacter pylori infection to the risk of early gastric cancer. *J Epidemiol.* 2003;13(3):162-168.
74. A M-M, S S, M I, et al. Association of Helicobacter pylori infection and environmental factors in non-cardia gastric cancer in Japan. *Gastric Cancer.* 2004;7(1):46-53.
75. LZ Y, HJ G, JF B, et al. Expression of COX-2 proteins in gastric mucosal lesions. *World J Gastroenterol.* 2004;10(2):292-294.
76. BP van R, K S, A R, et al. Cyclooxygenase-2 expression during carcinogenesis in the human stomach. *J Pathol.* 2002;196(2):171-179.
77. Lim H, Joo H, Choi J, et al. Increased expression of cyclooxygenase-2 protein in human gastric carcinoma. *AACR.* Published online 2000.
78. Kaise M, Miwa J, Suzuki N, ... SM-E journal of, 2007 undefined. Inducible nitric oxide synthase gene promoter polymorphism is associated with increased gastric mRNA expression of inducible nitric oxide synthase and increased. *journals.lww.com.*
79. CA G, L L-C. Helicobacter pylori, nutrition and smoking interactions: their impact in gastric carcinogenesis. *Scand J Gastroenterol.* 2010;45(1):6-14.
80. Z L, X Y, F S, J J. The association of garlic with Helicobacter pylori infection and gastric cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Helicobacter.* 2018;23(5).
81. HJ K, YS W, KT N, et al. Vitamin D<sub>3</sub> upregulated protein 1 deficiency promotes N-methyl-N-nitrosourea and Helicobacter pylori-induced gastric carcinogenesis in mice. *Gut.* 2012;61(1):53-63.
82. MJ B, J P. Parasitism by the “slow” bacterium Helicobacter pylori leads to altered gastric homeostasis and neoplasia. *J Clin Invest.* 1994;94(1):4-8.
83. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention - PubMed.
84. nutrition GB-TA journal of clinical, 1991 undefined. Vitamin C and cancer prevention: the epidemiologic evidence. *academic.oup.com.* Published online 1991.

85. HR F, S M. Does vitamin C intake slow the progression of gastric cancer in Helicobacter pylori-infected populations? *Nutr Rev.* 2002;60(1):34-36.
86. Y C, DH L, HS O, et al. Higher prevalence of obesity in gastric cardia adenocarcinoma compared to gastric non-cardia adenocarcinoma. *Dig Dis Sci.* 2012;57(10):2687-2692.
87. P Y, Y Z, B C, et al. Overweight, obesity and gastric cancer risk: results from a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer.* 2009;45(16):2867-2873.
88. Brenner H, Arndt V, ... TS-... J of the, 2000 undefined. Individual and joint contribution of family history and Helicobacter pylori infection to the risk of gastric carcinoma. *Wiley Online Libr.*
89. EM E-O, K O, LS M, et al. Increased prevalence of precancerous changes in relatives of gastric cancer patients: critical role of H. pylori. *Gastroenterology.* 2000;118(1):22-30.
90. AC W, C O-H, MR F, PG I. Helicobacter pylori-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet (London, England).* 1991;338(8776):1175-1176.
91. J P, S H, L R, et al. Helicobacter pylori infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med.* 1994;330(18):54-61.
92. M E, B S, R H, A G, S C, HK M-H. MALT-type lymphoma of the stomach is associated with Helicobacter pylori strains expressing the CagA protein. *Gastroenterology.* 1997;112(5):1482-1486.
93. CS C, LT C, JC Y, JT L, KC C, JT W. Isolation of a Helicobacter pylori protein, FldA, associated with mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach. *Gastroenterology.* 1999;117(1):82-88.
94. L M, A B, A K, et al. BCA-1 is highly expressed in Helicobacter pylori-induced mucosa-associated lymphoid tissue and gastric lymphoma. *J Clin Invest.* 1999;104(10).
95. M S, G K, A M, A M, E B, B B. A comparison of Helicobacter pylori and H. heilmannii gastritis. A matched control study involving 404 patients. *Scand J Gastroenterol.* 1997;32(1):28-33.
96. WC L, HF T, SH K, et al. Translocation of Helicobacter pylori CagA into Human B lymphocytes, the origin of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Cancer Res.* 2010;70(14):5740-5748.
97. A M, N L, LP A, et al. Helicobacter heilmannii-associated primary gastric low-grade MALT lymphoma: complete remission after curing the infection. *Gastroenterology.* 2000;118(5):821-828.
98. LA B, G G, Z H, R H, JF F. Cancer risk following pernicious anaemia. *Br J Cancer.* 1989;59(5):810-813.
99. Hsing A, Hansson L, McLaughlin J, Cancer ON-, 1993 undefined. Pernicious anemia and subsequent cancer. A population-based cohort study. *Wiley Online Libr.*
100. AM L, O L, G G, GM D, MS L, LM M. Autoimmune disease and subsequent risk of developing alimentary tract cancers among 4.5 million US male veterans. *Cancer.* 2011;117(6):1163-1171.
101. L V, E L, J O, B A. Systematic review: gastric cancer incidence in pernicious anaemia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37(4):375-382.
102. RF H, MJ B, CM D, SP W, PS D. Multifocal gastric carcinoid tumours, achlorhydria, and hypergastrinaemia. *Lancet (London, England).* 1985;1(8435):951-954.
103. Shibata D, pathology LW-TA journal of, 1992 undefined. Epstein-Barr virus-associated gastric adenocarcinoma. *ncbi.nlm.nih.gov.* 1992;140(4).
104. K T. Epstein-Barr virus and gastric carcinoma. *Mol Pathol.* 2000;53(5):255-261.
105. T B, M M, M M, et al. EBV-associated gastric carcinoma in high- and low-incidence areas for

- nasopharyngeal carcinoma. *Br J Cancer*. 2009;101(3):530-533.
106. MS C, H U, JM C, et al. CpG island methylation status in gastric carcinoma with and without infection of Epstein-Barr virus. *Clin Cancer Res*. 2006;12(10):2995-3002.
  107. K S, JM C, M S, et al. High-density methylation of p14ARF and p16INK4A in Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma. *Int J cancer*. 2004;112(2):273-278.
  108. M K, M T, H S, 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(7):1467-1479.
  109. Kaneda A, Kaminishi M, Yanagihara K, research TS-C, 2002 undefined. Identification of silencing of nine genes in human gastric cancers. *AACR*. 2002;62:6645-6650.
  110. T E, Y K, S U, 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(2):689-699.
  111. M F. Epstein-Barr virus and gastric carcinoma. *Pathol Int*. 2010;60(5):337-350.
  112. J Z, H J, KF C, 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(4):924-936.
  113. G M, R P, MC C, CS R. Meta-analysis shows that prevalence of Epstein-Barr virus-positive gastric cancer differs based on sex and anatomic location. *Gastroenterology*. 2009;137(3):824-833.
  114. J van B, A zur H, E KK, et al. EBV-positive gastric adenocarcinomas: a distinct clinicopathologic entity with a low frequency of lymph node involvement. *J Clin Oncol*. 2004;22(4):664-670.
  115. MS W, CT S, CC W, et al. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinomas: relation to H. pylori infection and genetic alterations. *Gastroenterology*. 2000;118(6):1031-1038.
  116. JH L, SH K, SH H, JS A, ES L, YS K. Clinicopathological and molecular characteristics of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24(3):354-365.
  117. M F, JM C, H U. Pathology and molecular pathology of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2001;258:91-102.
  118. BH S, JE H, HJ J, et al. Clinical Significance of Four Molecular Subtypes of Gastric Cancer Identified by The Cancer Genome Atlas Project. *Clin Cancer Res*. 2017;23(15):4441-4449.
  119. S T, S S. Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. *Gastric Cancer*. 2007;10(2):75-83.
  120. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases - PubMed.
  121. JV J, MJ H, P E, 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(3):494-504.
  122. S K, T H. Nutrition and stomach cancer. *Cancer Causes Control*. 1996;7(1):41-55.
  123. K S, Y K, M K, et al. A prospective study of dietary salt intake and gastric cancer incidence in a defined Japanese population: the Hisayama study. *Int J cancer*. 2006;119(1):196-201.
  124. B P, C L, C F, N L. Salt intake and gastric cancer risk according to Helicobacter pylori infection, smoking, tumour site and histological type. *Br J Cancer*. 2011;104(1):198-207.

125. M T, M T, S F, M H, T S. Effects in rats of sodium chloride on experimental gastric cancers induced by N-methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine or 4-nitroquinoline-1-oxide. *J Natl Cancer Inst.* 1975;55(1):101-106.
126. TAKAHASHI M, KOKUBO T, ... FF-... JJ of, 1984 undefined. Effects of sodium chloride, saccharin, phenobarbital and aspirin on gastric carcinogenesis in rats after initiation with N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *jstage.jst.go.jp.* 1984;75:494-501.
127. 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(11):1497-1502.
128. N-nitroso compounds and man: sources of exposure, endogenous formation and occurrence in body fluids - PubMed.
129. You W, Zhang L, Yang C, Chang Y, ... HI-CE, 1996 undefined. Nitrite, N-nitroso compounds, and other analytes in physiological fluids in relation to precancerous gastric lesions. *AACR.* Published online 1996.
130. CA G, P J, G P, 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(5):345-354.
131. H Z, X Y, C Z, 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(8).
132. SC L, N O, A W. Processed meat consumption and stomach cancer risk: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(15):1078-1087.
133. V B, D L, KZ G, et al. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *Lancet Oncol.* 2015;16(16):1599-1600.
134. SC L, E G, A W. Folate intake, MTHFR polymorphisms, and risk of esophageal, gastric, and pancreatic cancer: a meta-analysis. *Gastroenterology.* 2006;131(4):1271-1283.
135. R L-L, AK P, A N, et al. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes Control.* 2008;19(7):689-701.
136. Langman M. Genetic influences upon gastric cancer... - Google Akademik.
137. LC H, HA L, A B, N Z. 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(12):633-637.
138. I A, HH B, JA R. A relationship between cancer of stomach and the ABO blood groups. *Br Med J.* 1953;1(4814):799-801.
139. G E, H H, K R, et al. Risk of gastric cancer and peptic ulcers in relation to ABO blood type: a cohort study. *Am J Epidemiol.* 2010;172(11):1280-1285.
140. Institute WH-J of the NC, 1958 undefined. Variation in incidence of and mortality from stomach cancer, with particular reference to the United States. *academic.oup.com.*
141. Wynder EL, Kmet J, Duncal N, Segi M. *AN EPIDEMIOLOGICAL INVESTIGATION OF GASTRIC CANCER HE STUDY OF GASTRIC CANCER PRESENTS A.*
142. 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(5):501-515.
143. DJ B, D C, C O, C W. Poor housing in childhood and high rates of stomach cancer in England and Wales. *Br J Cancer.* 1990;61(4):575-578.

144. J P, CC M. Increasing incidence of adenocarcinoma of the gastric cardia and adjacent sites. *Br J Cancer*. 1990;62(3):440-443.
145. Liu J, Peng C, Yang X, ... CH-A journal of, 2018 undefined. The prognosis role of AJCC/UICC 8th edition staging system in gastric cancer, a retrospective analysis. *ncbi.nlm.nih.gov*.
146. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc*. 2003;58(6 Suppl).
147. Hepato-gastroenterology FB-, 1990 undefined. Classification of gastric carcinoma. *europaepmc.org*.
148. JY A, TH K, MG C, JH N, TS S, S K. Borrmann type IV: an independent prognostic factor for survival in gastric cancer. *J Gastrointest Surg*. 2008;12(8):1364-1369.
149. Y L, P G, Y S, et al. Clinicopathologic characteristics and prognosis of Borrmann type IV gastric cancer: a meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2016;14(1).
150. None JGCA. Japanese Classification of Gastric Carcinoma - 2nd English Edition -. *Gastric Cancer*. 1998;1(1):10-24.
151. P L. THE TWO HISTOLOGICAL MAIN TYPES OF GASTRIC CARCINOMA: DIFFUSE AND SO-CALLED INTESTINAL-TYPE CARCINOMA. AN ATTEMPT AT A HISTO-CLINICAL CLASSIFICATION. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1965;64:31-49.
152. HL W, R F. Types of Gastric Carcinomas. *Int J Mol Sci*. 2018;19(12).
153. Oesophagus SH-T of the, 2000 undefined. WHO classification tumor of the digestive system. *ci.nii.ac.jp*.
154. Sternberg S. Diagnostic surgical pathology. Published online 2020.
155. MS L, P S, P P, et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature*. 2013;499(7457):214-218.
156. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014;513(7517):202-209.
157. SM A, EM S, SJ K, 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(5):499-507.
158. Hanazono K, Natsugoe S, ... HS-O, 2006 undefined. Distribution of p53 mutations in esophageal and gastric carcinomas and the relationship with p53 expression. *spandidos-publications.com*.
159. R C, J L, M N, et al. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. *Nat Med*. 2015;21(5):449-456.
160. Z L, IB T, K D, et al. Identification of molecular subtypes of gastric cancer with different responses to PI3-kinase inhibitors and 5-fluorouracil. *Gastroenterology*. 2013;145(3):554-565.
161. T N, K N, A H, et al. DGC-specific RHOA mutations maintained cancer cell survival and promoted cell migration via ROCK inactivation. *Oncotarget*. 2018;9(33):23198-23207.
162. I N, E S, S S, et al. Enrichment of CLDN18-ARHGAP fusion gene in gastric cancers in young adults. *Cancer Sci*. 2019;110(4):1352-1363.
163. F Y, JP K, YY S, et al. Recurrent Fusion Genes in Gastric Cancer: CLDN18-ARHGAP26 Induces Loss of Epithelial Integrity. *Cell Rep*. 2015;12(2):272-285.
164. T Y, K K, E R, S K, W I, Y T. Nectin and junctional adhesion molecule are critical cell adhesion molecules for the apico-basal alignment of adherens and tight junctions in epithelial cells. *Genes Cells*.

- 2013;18(11):985-998.
165. T A, C S, H O, K T, T Y. The product of the human c-erbB-2 gene: a 185-kilodalton glycoprotein with tyrosine kinase activity. *Science*. 1986;232(4758):1644-1646.
  166. Fleisher A, Esteller M, Wang S, Tamura G, research HS-C, 1999 undefined. Hypermethylation of the hMLH1 gene promoter in human gastric cancers with microsatellite instability. *AACR*. 1999;59:1090-1095.
  167. A G, WM A-R, M J, et al. Is gastric cancer part of the tumour spectrum of hereditary non-polyposis colorectal cancer? A molecular genetic study. *Gut*. 2007;56(7):926-933.
  168. YJ B, E VC, A F, 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 (London, England)*. 2010;376(9742):687-697.
  169. L S, J Y, N L. HER2 expression and relevant clinicopathological features in gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma in a Chinese population. *Diagn Pathol*. 2013;8(1).
  170. D G, S C. HER2-amplified breast cancer: mechanisms of trastuzumab resistance and novel targeted therapies. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2011;11(2):263-275.
  171. C G-M, JC P, R P-C, et al. Level of HER2 gene amplification predicts response and overall survival in HER2-positive advanced gastric cancer treated with trastuzumab. *J Clin Oncol*. 2013;31(35):4445-4452.
  172. SL T, FS H, JR B, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(26):2443-2454.
  173. JR B, SS T, LQ C, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(26):2455-2465.
  174. MA S, T K, D H, 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(4):546-550.
  175. SH K, DJ P, HJ L, et al. Clinicopathologic features of asymptomatic gastric adenocarcinoma patients in Korea. *Jpn J Clin Oncol*. 2004;34(1):1-7.
  176. PJ K, SM K, JF H, WJ D, JM H, WJ H. Comparison of pseudoachalasia and achalasia. *Am J Med*. 1987;82(3):439-446.
  177. L M. The Virchow-Troisier node: a historical note. *Am J Surg*. 1979;138(5):703.
  178. PC P, LG H. Umbilical metastasis from prostatic carcinoma--Sister Joseph nodule. *Urology*. 1986;27(6):558-559.
  179. R G, PJ G. Incidence and prognosis of Krukenberg tumour in Northern Ireland. *Br J Surg*. 1992;79(12):1364-1366.
  180. Winne BURCHARD BE. Blumer's shelf tumor with primary carcinoma of the lung. A case report. *J Int Coll Surg*. 1965;44(5):477-481.
  181. Sign of Leser-Trélat - PubMed.
  182. Q Y, XL L, G J, et al. Malignant acanthosis nigricans: an early diagnostic clue for gastric adenocarcinoma. *World J Surg Oncol*. 2017;15(1).
  183. AK B, M A, L A, et al. Cancer-related microangiopathic hemolytic anemia in patients with advanced gastric cancer: A retrospective single-center analysis. *World J Gastrointest Oncol*. 2020;12(11):1288-1295.

184. N E, S A, M H, E T, M H. A case of gastric cancer with nephrotic syndrome. *Kurume Med J.* 1998;45(3):283-286.
185. Jr GS, Levin J, Medicine WB-, 1977 undefined. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: clinical, pathophysiological, and therapeutic features. *europemc.org.*
186. CS F, RJ M. Gastric carcinoma. *N Engl J Med.* 1995;333(1):32-41.
187. Graham D, Schwartz J, Cain G, Gastroenterology FG-, 1982 undefined. Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma. *Elsevier.*
188. SB E, CC C. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(6):1471-1474.
189. CP D, AW L, NH S, et al. Double-contrast barium meal and upper gastrointestinal endoscopy. A comparative study. *Ann Intern Med.* 1984;101(4):538-545.
190. S Y, S T, K K, et al. Diagnostic ability of high-frequency ultrasound probe sonography in staging early gastric cancer, especially for submucosal invasion. *Abdom Imaging.* 2005;30(5):518-523.
191. Hamilton S, Aaltonen L. Pathology and genetics of tumours of the digestive system. Published online 2000.
192. H Y, T N, S M, et al. A blind comparison of the effectiveness of endoscopic ultrasonography and endoscopy in staging early gastric cancer. *Gut.* 1999;44(3):361-365.
193. Diagnosis and staging of gastric cancer - PubMed.
194. Lai I, Lee W, Huang M, Hepato-gastroenterology HL-, 2002 undefined. Comparison of serum CA72-4, CEA, TPA, CA19-9 and CA125 levels in gastric cancer patients and correlation with recurrence. *europemc.org.*
195. Mihmanli M, Dilege E, Demir U, ... HC-H, 2004 undefined. The use of tumor markers as predictors of prognosis in gastric cancer. *europemc.org.*
196. B B, S S, R S, S L. Comparative study of CEA and CA19-9 in esophageal, gastric and colon cancers individually and in combination (ROC curve analysis). *Cancer Biol Med.* 2013;10(3):148-157.
197. XZ C, WK Z, K Y, et al. Correlation between serum CA724 and gastric cancer: multiple analyses based on Chinese population. *Mol Biol Rep.* 2012;39(9):9031-9039.
198. H J, CW S. Mechanisms of neutrophil-induced parenchymal cell injury. *J Leukoc Biol.* 1997;61(6):647-653.
199. H T. The secretion of preformed granules by macrophages and neutrophils. *J Leukoc Biol.* 1996;59(5):613-622.
200. Shoemaker C, Xu D, nutrients BL-..., and additives, 2015 undefined. Overview of fish immune system and infectious diseases. *books.google.com.*
201. B J, A B, T P, et al. Regulation of adhesion molecules during human endotoxemia. No acute effects of aspirin. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(3):857-863.
202. listy RZ-B lekarske, 2001 undefined. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *bmj.fmed.uniba.sk.*
203. T R, T S, P E, et al. Use of myeloperoxidase for risk stratification in acute heart failure. *Clin Chem.* 2010;56(6):944-951.



204. Hung HY, Chen JS, Yeh CY, et al. Effect of preoperative neutrophil-lymphocyte ratio on the surgical outcomes of stage II colon cancer patients who do not receive adjuvant chemotherapy. *Int J Colorectal Dis.* 2011;26(8):1059-1065.
205. Durmus E, Kivrak T, Gerin F, Sunbul M, ... IS-A brasileiros, 2015 undefined. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio are predictors of heart failure. *SciELO Bras.*
206. UU T, S A, D M, EK R, KA E, HS G. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol.* 2008;102(6):653-657.
207. PR H. Role of neutrophils in myocardial ischemia and reperfusion. *Circulation.* 1995;91(6):1872-1885.
208. V B-B, N C, M P, I M. Polymorphonuclear neutrophils contribute to infarction and oxidative stress in the cortex but not in the striatum after ischemia-reperfusion in rats. *Brain Res.* 2003;987(1):32-38.
209. M N, S T, G Y, et al. Roles of inflammation and the activated protein C pathway in the brain edema associated with cerebral venous sinus thrombosis. *Stroke.* 2010;41(1):147-152.
210. DD S, SF M. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation.* 2003;107(11):1514-1519.
211. WQ G, SF M, A S, DD S. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax.* 2004;59(7):574-580.
212. SR W, EJ C, F G, TA J, NJ K. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol.* 2005;91(3):181-184.
213. KJ H, A A, HZ M, et al. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival following hepatic resection for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol.* 2008;34(1):55-60.
214. Preoperative neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic predictor after curative resection for non-small cell lung cancer - PubMed.
215. RZ S, KJ H, F M, et al. Elevated preoperative neutrophil:lymphocyte ratio as a predictor of postoperative disease recurrence in esophageal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2011;18(12):3362-3369.
216. G G, N L, CP N, MS M, AR D, DP B. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) is associated with reduced disease-free survival following curative resection of pancreatic adenocarcinoma. *World J Surg.* 2011;35(4):868-872.
217. D K, M I-S, P H, et al. The association of pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio with response rate, progression free survival and overall survival of patients treated with sunitinib for metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Cancer.* 2012;48(2):202-208.
218. B A, N S, M A, JT M. Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis.* 2012;34(3):326-334.
219. K T. Platelet-to-Lymphocyte Ratio: One of the novel and valuable platelet indices in hemodialysis patients. *Hemodial Int.* 2013;17(4):670.
220. S R, S T, S M, S S, T T. Platelet to lymphocyte ratio as a prognostic factor for epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol.* 2012;23(4):265-273.
221. C W. The development of the TNM classification of gastric cancer. *Pathol Int.* 2015;65(8):399-403.
222. C DM, A B, R R. N staging: the role of the pathologist. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2017;2:10-10.
223. J L, X G, Y L. Milky spots: omental functional units and hotbeds for peritoneal cancer metastasis. *Tumour Biol.* 2016;37(5):5715-5726.

224. MB A, FL G, SB E, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(2):93-99.
225. Zinner M, Ashley S, Hines O. Maingot’s abdominal operations. Published online 2019.
226. A N, A K, J Y-L, J L, H M, P P. Early gastric cancer: clinical characteristics and results of surgery. *Dig Surg*. 2009;26(5):378-383.
227. A G. Recent trends of gastric cancer treatment in Turkey. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(APR).
228. Prognostic factors in gastric cancer. *academic.oup.com*.
229. A S. Current practice for gastric cancer treatment in Ukraine. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(MAY).
230. K Y, JK H. Gastric cancer treatment: similarity and difference between China and Korea. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(4).
231. & KK-G to kagaku ryoho. C, 2016 undefined. Current Status and Future Views of Gastric Cancer Treatment in Elderly Patients. *pubmed.ncbi.nlm.nih.gov*.
232. Al-Batran S-E, Homann N, Schmalenberg H, et al. Perioperative chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine (ECF/ECX) for resectable gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (FLOT4-AIO): A multicenter, randomized phase 3 trial. *J Clin Oncol*. 2017;35(15\_suppl):4004-4004.
233. SL C, SP J, JD C, et al. A “modified de Gramont” regimen of fluorouracil, alone and with oxaliplatin, for advanced colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2002;87(4):393-399.
234. HS H, LL H, RK R, et al. 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. *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3523-3529.
235. AD W, S U, W G, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane database Syst Rev*. 2010;2(3):143-148.
236. Bendell J, Yoon H. Progressive, locally advanced unresectable, and metastatic esophageal and gastric cancer: Approach to later lines of systemic therapy. Published online 2020.
237. Ezdinli EZ, Gelber R, Desai D V, Falkson G, Moertel CG, Hahn RG. Chemotherapy of Advanced Esophageal Carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Experience. *Cancer*. 1980;46:2149-2153.
238. K M, T H, A O, et al. A phase II study of single-agent docetaxel in patients with metastatic esophageal cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2004;15(6):955-959.
239. ... NCCN-NSC, 2011 undefined. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines). *ci.nii.ac.jp*.
240. S H, S U, H Y, et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(35):4438-4444.
241. D C, WH A, SP S, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(1):11-20.
242. Boige V, Pignon J, Saint-Aubert B, et al. Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil (F)/cisplatin (P) to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE): FNLCC ACCORD07-FFCD 9703 trial. *J Clin Oncol*. 2007;25(18\_suppl):4510-4510.

243. C S, S G, F L, 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(35):5210-5218.
244. M Y, V B, J P P, 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(13):1715-1721.
245. B H X, Y C, L M, C Q Z. An updated meta-analysis of randomized controlled trial assessing the effect of neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric cancer. *Cancer Invest*. 2014;32(6):272-284.
246. A W, D C, J H S, et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol*. 1997;15(1):261-267.
247. M F, D C, A N, et al. A phase II study in advanced gastro-esophageal cancer using epirubicin and cisplatin in combination with continuous infusion 5-fluorouracil (ECF). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 1994;5(7):609-616.
248. S E A-B, N H, C P, 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 (London, England)*. 2019;393(10184):1948-1957.
249. S E A-B, R D H, C P, 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(12):1697-1708.
250. S E A-B, N H, C P, 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(9):1237-1244.
251. J J G, M M, J F, et al. Impact of adjuvant chemotherapy in the long-term outcome of patients with resected gastric cancer. *J Surg Oncol*. 2003;82(4):234-240.
252. van Hagen P, Hulshof M C C M, van Lanschot J J B, et al. Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(22):2074-2084.
253. S S, M S, T Y, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med*. 2007;357(18):1810-1820.
254. Y J B, Y W K, H K Y, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2012;379(9813):315-321.
255. R D-N, R O-R, M W. Post-surgical chemotherapy versus surgery alone for resectable gastric cancer. *Cochrane database Syst Rev*. 2013;2013(9).
256. E E, Y Y J, M M, et al. It Is Time to Stop Using Epirubicin to Treat Any Patient With Gastroesophageal Adenocarcinoma. *J Clin Oncol*. 2017;35(4):475-477.
257. Zhang X, Shi H, Cui S, Tang Y, Surgical MB-EJ of, 2011 undefined. Prospective, randomized trial comparing 5-FU/LV with or without oxaliplatin as adjuvant treatment following curative resection of gastric adenocarcinoma. *Elsevier*.
258. J A A, R J M, D M O, et al. Preoperative and postoperative combination chemotherapy for potentially resectable gastric carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(22):1839-1844.
259. R E S, D D S. Clinical impact of lymphadenectomy extent in resectable gastric cancer of advanced stage.

- Ann Surg Oncol.* 2007;14(2):317-328.
260. Roth A, Kolaric K, Zupanc D, Oresic V, Roth A, Ebling Z. High doses of 5-fluorouracil and epirubicin with or without cisplatin in advanced gastric cancer: A randomized study. *Tumori.* 1999;85(4):234-238.
  261. G L, JG M. Experimental and clinical status of intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Cancer.* 1990;26(6):755-762.
  262. H W, K M, E VC, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(11):1224-1235.
  263. Shen Z, Li C, Zhang K, Yu W, ... HX-I journal of, 2015 undefined. The up-regulation of miR-300 in gastric cancer and its effects on cells malignancy. *ncbi.nlm.nih.gov.*
  264. Zhang Z, Wang C, Niu L, Xu J, ... MW-... journal of clinical and, 2015 undefined. Analysis of plasma MicroRNAs to identifying early diagnostic molecule for gastric cancer. *ncbi.nlm.nih.gov.*
  265. Chen G, Tang Y, Wu J, clinical FL-I journal of, 2014 undefined. Role of microRNAs in diagnosis and treatment of the pathogenesis of gastric cancer. *ncbi.nlm.nih.gov.*
  266. Wu Y, Li Z, Zhang C, Yu K, ... ZT-... journal of clinical and, 2015 undefined. CD44 family proteins in gastric cancer: a meta-analysis and narrative review. *ncbi.nlm.nih.gov.*
  267. Huang J, Yang Y, Yang J, and XL-I journal of clinical, 2014 undefined. Regenerating gene family member 4 promotes growth and migration of gastric cancer through protein kinase B pathway. *ncbi.nlm.nih.gov.*
  268. Z S, Y W, J Y, D Y, X F. Progress in the treatment of advanced gastric cancer. *Tumour Biol.* 2017;39(7).
  269. JC B, C M-T, H S, W D, T P. Role of receptor tyrosine kinases in gastric cancer: new targets for a selective therapy. *World J Gastroenterol.* 2006;12(21):3297-3305.
  270. JB J, S N, MW P, et al. Targeting the EGFR pathway for cancer therapy. *Curr Med Chem.* 2006;13(29):3483-3492.
  271. P K. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: evolving role in the treatment of solid tumors. *Clin J Oncol Nurs.* 2004;8(2):163-168.
  272. CL A. Overview of epidermal growth factor receptor biology and its role as a therapeutic target in human neoplasia. *Semin Oncol.* 2002;29(5 Suppl 14):3-9.
  273. F L, B L, S L, et al. Cetuximab plus oxaliplatin/leucovorin/5-fluorouracil in first-line metastatic gastric cancer: a phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Br J Cancer.* 2010;102(3):500-505.
  274. Waddell T, Chau I, Cunningham D, oncology DG-T lancet, 2013 undefined. Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced oesophagogastric cancer (REAL3): a. *Elsevier.*
  275. JT H, TD C, HC C, et al. Vascular endothelial growth factor expression is an independent poor prognostic factor for human epidermal growth factor receptor 2 positive gastric cancer. *J Surg Res.* 2017;208:40-50.
  276. Y L, E Z, B L, et al. Autocrine VEGF signaling promotes cell proliferation through a PLC-dependent pathway and modulates Apatinib treatment efficacy in gastric cancer. *Oncotarget.* 2017;8(7):11990-12002.
  277. Lv Y, Song L, Chang L, Liu Y, ... XZ-J of BO, 2016 undefined. Bevacizumab followed by chemotherapy is potential therapy for gastric cancer. *europemc.org.*

278. M M, A M, JT H, et al. An open-label, multicentre biomarker-oriented AIO phase II trial of sunitinib for patients with chemo-refractory advanced gastric cancer. *Eur J Cancer*. 2011;47(10):1511-1520.
279. W S, M P, PJ O, P C, RH A, AB B. Phase II study of sorafenib in combination with docetaxel and cisplatin in the treatment of metastatic or advanced gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma: ECOG 5203. *J Clin Oncol*. 2010;28(18):2947-2951.
280. Kumari S, Puneet, Prasad SB, et al. Cyclin D1 and cyclin E2 are differentially expressed in gastric cancer. *Med Oncol*. 2016;33(5).
281. S M, C A, MJ P. Cyclin-dependent kinase inhibitors and the treatment of gastrointestinal cancers. *Am J Pathol*. 2015;185(5):1185-1197.
282. Jung C, Motwani M, research GS-C cancer, 2001 undefined. Flavopiridol increases sensitization to gemcitabine in human gastrointestinal cancer cell lines and correlates with down-regulation of ribonucleotide reductase M2. *AACR*. Published online 2001.
283. Jung C, Motwani M, Kortmansky J, ... FS-C cancer, 2003 undefined. The cyclin-dependent kinase inhibitor flavopiridol potentiates  $\gamma$ -irradiation-induced apoptosis in colon and gastric cancer cells. *AACR*. Published online 2003.
284. H H, K W, J M, Y D, C C, Y N. Dopamine D2 receptor suppresses gastric cancer cell invasion and migration via inhibition of EGFR/AKT/MMP-13 pathway. *Int Immunopharmacol*. 2016;39:113-120.
285. Z P, Y Z. Propofol inhibits proliferation and accelerates apoptosis of human gastric cancer cells by regulation of microRNA-451 and MMP-2 expression. *Genet Mol Res*. 2016;15(2).
286. Y L, C W, M X, et al. Preoperative NLR for predicting survival rate after radical resection combined with adjuvant immunotherapy with CIK and postoperative chemotherapy in gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2017;143(5):861-871.
287. XY C, XF W, J L, et al. High expression of CD39 in gastric cancer reduces patient outcome following radical resection. *Oncol Lett*. 2016;12(5):4080-4086.
288. Tang W, Chen Y, Chen S, Sun B, ... HG-I journal of, 2015 undefined. Programmed death-1 (PD-1) polymorphism is associated with gastric cardia adenocarcinoma. *ncbi.nlm.nih.gov*.
289. J L, L C, Y X, et al. Knockdown of PD-L1 in Human Gastric Cancer Cells Inhibits Tumor Progression and Improves the Cytotoxic Sensitivity to CIK Therapy. *Cell Physiol Biochem*. 2017;41(3):907-920.
290. LL C, SW W, IC W, et al. Impaired dendritic cell maturation and IL-10 production following H. pylori stimulation in gastric cancer patients. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2012;96(1):211-220.