

# Mide Diffüz Adenokarsinomu-Linitis Plastika

## Diffuse Gastric Adenocarcinoma-Linitis Plastica

Bülent KAYA\*, Mehmet VELİDEDEOĞLU\*\*, Aziz ŞENER\*, Azamet CEZİK\*

\*Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği

\*\*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı

### ÖZET

Linitis Plastica (LP), tüm gastrointestinal sistemde görülebilen, submukoza ve musküler tabakaya diffüz olarak yayılan adenokarsinom türüdür. En sık midede görülür. Kötü diferansiye tümör hücrelerinin midenin tamamını infiltre etmesi sonucu, reaktif fibrozise bağlı mide duvarı kalınlaşıp, sert bir hâl alır. Hastalık, lenfatik yayılım yoluyla ve komşu organların içine doğru lokal olarak genişleyerek ya da peritoneal karsinomatoza yol açarak erken dönemde hızla yayılır. Mide kanserinin klasik semptomlarının yanında genişleyemeyen mide nedeni ile erken doyunluk, şişkinlik ve özofagus reflü gibi yakınmalar görülür. LP tanısında üst gastrointestinal sistem endoskopisi, endoultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve tanısal laparoskopi değerlidir. Endoskopik işlemlerde derin biyopsiler alınması önerilir. LP tedavisi literatürde tartışmalıdır. Cerrahi tedavinin uzun dönem yaşam süresini arttırmadığını iddia eden çalışmalar mevcuttur. Diğer taraftan cerrahi ile birlikte kemoterapi ve radyoterapi uygulamalarının önerilmektedir.

**Anahtar kelimeler:** mide kanseri, Linitis plastika

### SUMMARY

Linitis Plastica (LP) is a type of adenocarcinoma which can be detected anywhere in gastrointestinal system and characterized by diffuse spread of tumor cells into the submucosa and muscular layer. It is detected most commonly in stomach. Undifferentiated tumor cells infiltrate all gastric wall with reactive fibrosis and gastric wall become thick and rigid. The disease spreads very quickly through lymphatic route to the nearby organs or cause peritoneal carcinomatosis. In addition to classical symptoms of gastric cancer, it is usually represented with early satiety, dyspepsia and reflux. Upper gastrointestinal system endoscopy, endoultrasonography, computed tomography and diagnostic laparoscopy are important tools in the diagnosis of LP. Deeper biopsies are recommended in endoscopic interventions. The treatment of LP has been extensively discussed in the literature. Some authors claimed that surgery does not improve long term survey in LP. On the other hand, surgery with chemotherapy and radiotherapy are suggested by many authors.

**Key words:** gastric cancer, Linitis plastica

### GİRİŞ

Linitis Plastica (LP), tüm gastrointestinal sistemde görülebilen, submukoza ve musküler tabakanın içine diffüz olarak yayılan adenokarsinom türüdür. En sık midede rastlanır. Diğer mide kanseri tiplerine göre daha genç yaşta hastalarda görüldüğü belirtilmiştir. Hastalık, dolum defekti ya da yaygın ülserasyon olmaksızın midenin büyük bir kısmının ya da tamamının rijit olması ile karakterizedir (2). Kötü diferansiye tümör hücrelerinin midenin tamamını infiltre etmesi sonucu, reaktif fibrozise bağlı mide duvarı kalınlaşıp sert bir hâl alır (1-3). Hastalık tarafından infiltre edilen mide duvarı, matara mide olarak da adlandırılan görünümün oluşmasına neden olur.

Malign hücrelerin peristaltizm boyunca yayılması sonucu mide, hacmi küçülerek özofagus ile duodenum arasında huni gibi bir hâl alır. Bunun sonucunda gıdalar kolayca yemek borusuna geri kaçabilir (2). Mide kanseri erken dönemde bulgu vermediği için, hastalar ileri aşamalarda başvurur. Zengin lenfatik yayılım olması nedeniyle, kanser hızla cerrahi rezeksiyon sınırlarının ilerisine yayılır. Bu yüzden semptomlar başladıktan sonra gelen hastalarda genellikle uzak metastazlar mevcuttur (1). LP terimi makroskopik bulgularına göre ilk kez 1858 yılında Brinton tarafından tanımlanmıştır (4). Yine 1943'te, Saphir hastalığın makroskopik morfolojisini, neoplastik özelliklerini ve metastatik yayılımını tarif edene kadar hastalığın neoplastik mi yoksa inflamatuvar bir

**Alındığı tarih:** 30.11.2014

**Kabul tarihi:** 21.03.2015

**Yazışma adresi:** Doç. Dr. Bülent Kaya, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Turgut Özal Cad. No.1 Küçükçekmece / İstanbul

**e-posta:** drbkaya@yahoo.com

süreç mi olduğu tam olarak anlaşılamamıştır<sup>(5)</sup>. LP tüm mide kanserlerinin yaklaşık %3-19'unu oluşturur<sup>(6)</sup>. Tüm dünyada insidansında dikkat çekici bir artış gözlenmektedir. Hastalık, lenfatik yayılım yoluyla ve komşu organların içine doğru lokal olarak genişleyerek ya da peritoneal karsinomatoza yol açarak erken dönemde hızla yayılır. Hematojen yolla karaciğer metastazı %10 gibi göreceli olarak daha az görülür<sup>(7)</sup>. Karaciğer metastazı, uzak lenf nodu metastazı ya da peritoneal karsinomatoz varlığında ortalama sağ kalım yalnızca 6 ay olarak bulunmuştur<sup>(8)</sup>. Midede en sık antrum ve pilorik bölge etkilenirken, tüm mide tutulumu nadir değildir. LP tanısı için mide duvarının dairesel olarak en az 1/3'ünün etkilenmesi gerektiği belirtilmiştir<sup>(9)</sup>. Gastrik linitis plastica tipik olarak diffüz tip gastrik adenokarsinomunun submukoza ve muskularis propriaya infiltrasyonu nedeniyle oluşur. Ancak nadir görülse de, lobuler meme kanserinin hematojen yayılımı, metastatik gastrik linitis plastica'nın en sık nedenidir<sup>(10)</sup>. Otopsi serilerinde metastatik meme kanserli olguların %15'inde gastrik metastaz saptanmıştır<sup>(11)</sup>.

Hastalığın morbidite ve mortalitesi yüksek olup, 5 yıllık sağkalımın % 3-10 arasında değiştiği bildirilmiştir<sup>(12,13)</sup>. Hastalık mukozanın derin tabakasında meydana geldiğinden mukoza yüzeyinde belirgin anormallik görülmeyebilir. Bu durum endoskopik tanı konmasını güçleştirebilir. Bu hastalarda birden çok ve derin biyopsilerin alınması gerekebilir<sup>(14)</sup>.

Histolojik olarak taşlı yüzük hücre tipindeki gastrik adenokarsinomların %7 ila 10'unu linitis plastica oluşturmaktadır<sup>(13)</sup>. Mide duvarında yaygın neoplastik infiltrasyon ve desmoplastik reaksiyon yapan hastalığın seyri sırasında, mide duvarı rijid bir hâl alır (Resim 1). Linitis plastica durumunu oluşturan kanser hücreleri tarafından salınan EGF (Epidermal growth factor) ve TGF (Transforming growth factor) gibi faktörler, kollajen sentezine neden olarak submukozal kalınlaşmadan sorumludur. Hızlı bir şekilde lenfatiklere yayılan hastalığın peritoneal karsinomatoza neden olması nadir değildir. Hastalığın genetik kökenleri üzerinde durulmuş, mide epitel proliferasyonunu düzenleyen gen olan PSCA geninde defekt tespit edilmiştir. Ayrıca E-Cadherin gen mutasyonu kanser gelişiminde suçlanmıştır<sup>(15,16)</sup>.



Resim 1. Mide duvarında tümöral infiltrasyon ile yaygın kalınlaşma.

## SEMPTOMLAR

Mide kanserlerinde en sık görülen semptomlar kilo kaybı, iştahsızlık, karın ağrısı, epigastriumda kitle, disfaji, bulantı ve kusma gibi yakınmalardır<sup>(7)</sup>. Hazımsızlık, anemiye bağlı hâlsizlik gibi yakınmalarla de karşılaşılır. Linitis plastica tipi mide kanserlerinin en önemli özelliği geç belirti vermesidir. Klasik mide kanseri semptomlarının yanında sertleşmiş ve genişleyemeyen mide yapısından dolayı gıda intoleransı, çabuk doyma, şişkinlik gibi semptomlar LP'de daha sık görülebilir. Ayrıca sert ve genişlemeyen mide, gıdaların özofagusu reflüsüne neden olabilir.

## TANI

Midenin LP tipi adenokarsinomunun tanısı geleneksel olarak fırça sitoloji ve mukozal biyopsi ile konulur. Ancak bu teknikler lezyonun submukozal yerleşiminden dolayı yanlış negatif sonuçlar verebilir. Endoskopik incelemede mide mukozası kısmen normal görünebilir.

Mukoza vişne kırmızısı renginde olabilir. Bu durum akut veya kronik gastrit olarak yorumlanabilir. İncelemede genişlemiş mide kıvrımları saptanması önemli bir bulgudur..

Endosonografi (EUS) rehberliğinde ince iğne aspi-

rasyon biyopsisi, anaplastik bir neoplazmın göstergesi olan bol miktarda serbest malign hücrelerin tespit edilmesini kolaylaştırır (7,17).

Bu hastalığın karakteristik histopatolojik özelliği, aşırı desmoplastik reaksiyonun eşlik ettiği minimal mukozal değişimle birlikte submukoza ve stromaya hücresel yayılım olmasıdır (7,18). Yalnızca mukoza içeren standart endoskopik biyopsiler doğru tanı konulamamasına yol açabilir. Bu şekildeki şüpheli olgularda daha büyük ve derinden doku alınmasına olanak sağlayan diatermi özelliği olan kementler kullanılabilir. Ancak bu durumda da perforasyon riski göz ardı edilmemelidir. Aynı noktadan multipl biyopsi alınması da doğru tanı koyma şansını artırır. Musküler tabaka ya da subserozada görülebilse de tipik stromal reaksiyon submukozal tabakada belirgindir (14). Endoskopik biyopsilerde %30'lara varan oranda yanlış negatif sonuçlar olabilir (17). Hatta Shan ve ark. (18) 55 hastanın hiçbirinde ilk endoskopide tanı konulmadığını, ikinci endoskopide 4, üçüncü endoskopide 12 hastanın tanı aldığını bildirmişlerdir. Tipik endoskopik bulgu, mide duvarının kalınlaşması ve sertleşmesi şeklindedir. Benzer endoskopik görünüme sahip olmaları nedeniyle, gastrik lenfoma, Menetrier hastalığı, amiloidozis gibi hastalıklar ayırıcı tanıda yer alır (18). Birtakım gastrit olguları da LP'yi taklit edebilir. Koroziv gastrit ve sitomegalovirüs gastriti bunlara örnektir. İdiyopatik fibrozisle giden hipertrofik gastrit, etiyojisi aydınlatılmamış, linitis plastika görünümüne diğer bir antitedir (19).

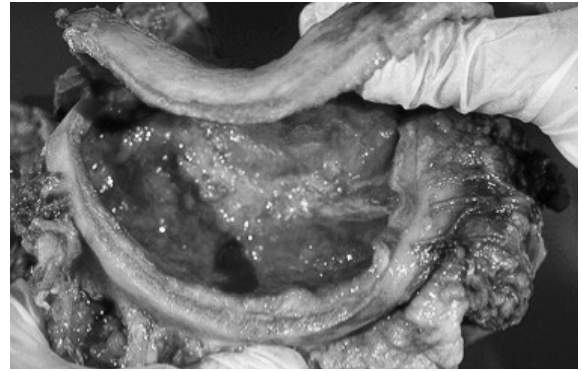
Endoultrasonografinin (EUS) mide duvarı invazyonunu göstermede ve perigastrik lezyonları saptamada faydalı bir görüntüleme yöntemi olduğu gösterilmiştir (18,20). Shan ve ark. (18), LP'nin EUS incelemesinde ultrasonografik olarak 5 kattan oluşan mide duvarının kaybolduğunu ve bunun yerini mide duvarının hipoekojenik kalınlaşmasının aldığını bildirmişlerdir. İlk 3 tabakanın bulanıklaştığını ve kalınlaştığını, 4. tabakanın ise belirgin bir şekilde kalınlaştığını saptamışlardır. LP ile bazı hastalıklar benzer endoskopik görünüme sahip olsa da bunların EUS görüntüleri birbirinden farklıdır. Örneğin, yalnızca 2. tabakanın kalınlaştığı görülürse tanıda Menetrier hastalığı akla gelmelidir. Gastritis sistik profunda da tipik EUS görüntüsü ise, kalınlaşmış submukozal tabakada ekojenik olmayan multiloküler kistik kütlelerin olmasıdır (21). Ancak gastrik linitis plastika ile primer gastrik

lenfoma, benzer EUS görüntüsüne sahip olabilir. Ayırıcı tanıyı ileri evrelerde EUS ile de yapmak zordur (22).

Songur ve ark. (22), primer gastrik lenfomanın ekojenitesinin belirgin olarak gastrik linitis plastikadan daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Gastrik divertikülözde endoskopik görünüm ve tomografik bulgular LP ile karışabilir. EUS eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi gereksiz müdahalelerin önüne geçebilir (23,24). Yine EUS işlemi sırasında alınan biyopsilerin tanı koymada değeri daha yüksektir. EUS ile perigastrik lenf bezlerinin değerlendirilmesi başarı ile yapılır.

Ameliyat öncesi tetkik aşamasında hastalığın yaygınlığının da araştırılması gerekmektedir.

Abdominal bilgisayarlı tomografi, mide duvarında kalınlaşma ile birlikte, mideyle komşu organlar arasındaki planda silikleşme ya da çevre lenf bezlerinde infiltrasyon tespit edebilir (Resim 2).



Resim 2. Kalınlaşmış ve matara benzeri görünüm almış mide (<http://library.med.utah.edu/>).

F-18 fluorodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografinin (FDG PET) mide kanserindeki kullanımı sınırlıdır. Çünkü primer gastrik tümörlerin bu izotopa çok fazla afiniteleri yoktur.

Düşük olması ya da hiç FDG tutulumu olmaması taşlı yüzük hücrelerinden dolayıdır (25).

## TEDAVİ

Linitis plastikanın tedavisi tartışmalı bir konudur. Peritoneal ekilme, lenf bezi metastazı ve komşu

organlara tümörün yayılımının sık görülmesi nedeniyle hastaların ancak %20'si total gastrektomiden yarar görmektedir<sup>(26)</sup>. Hastaların çoğunda tam rezeksiyon mümkün olmadığından, son birkaç yıldır, postoperatif radyoterapi ve/veya kemoterapi ya da neoadjuvan yaklaşımlar tartışılmaktadır<sup>(25,26)</sup>. Bazı yazarlar, radikal cerrahiye ilaveten bir sistemik ve/veya intraperitoneal kemoterapi gibi daha radikal multimodalite içeren tedavi yaklaşımlarını savunurken, diğerleri ise, küratif cerrahi uygulanan hastalarda dahi genel sağkalım düşük bulunduğu için, hastalara yalnızca primer kemoterapinin verilmesinin uygun olacağını belirtmektedirler<sup>(27-29)</sup>. Aranha ve ark.<sup>(30)</sup>, hiçbir tedavi almayan hastalara kıyasla palyatif kemoterapi ya da radyoterapi alanlarda ortalama sağkalımda belirgin bir artış tespit etmişlerdir. Bir başka çalışmada, küratif rezeksiyondan sonra yıllık sağkalım oranı %11,5 olarak bulunmuştur<sup>(31)</sup>. Schauer ve ark.<sup>(8)</sup> çoklu organ rezeksiyon ve metastazektomileri yapmalarına rağmen, hastalarının ancak 1/3'ünde R0 rezeksiyona ulaşabilmişlerdir. Diğer bir çalışmada, hiçbir tedavi görmeyen hastalarda sağkalım oranı 7,8 ayken, tam rezeksiyon uygulananlarda bu oran 30,2 aya çıkmıştır. Ancak palyatif rezeksiyonun sağkalım avantajı sağlamadığı bildirilmiştir<sup>(32)</sup>. Yine 16'dan fazla lenf bezi tutulumu olan hastaların çoğunda kemik metastazı mevcut olup, bu hastalar kötü prognoza sahiptirler<sup>(32)</sup>.

Tanısal laparoskopi LP tedavisinde önemli bir role sahiptir. Lokal tümör yayılımı, lenfatiklere ve komşu organlara yayılım, uzak metastazlar ve peritoneal tutulumun histopatolojik olarak teyit edilmesi, tanısal laparoskopi ile ortaya konabilir. Schauer ve ark.<sup>(8)</sup> çalışmalarında hastalarının %60'ında peritoneal yayılımı ancak laparoskopi sonrasında tespit edilebilmiş, tomografi bu hastalarda yetersiz kalmıştır. Bu yaklaşım gereksiz laparotomi ve geniş rezeksiyonlardan kaçınılmasını sağlayacaktır<sup>(33,34)</sup>.

Literatürde LP ile ilgili en geniş serilerden birisi olan Schauer ve ark.'nın<sup>(8)</sup> bildirdiği 120 hastalık çalışmada, ortalama yaşam süresi 8 ay olarak tespit edilmiş, beş yıllık sağkalım %8 olarak bulunmuştur. Hastalara uygulanan R0, R1, R2 rezeksiyonlar sonrasında ortalama yaşam süresi sırayla 17, 6 ve 6 ay olarak bulunmuştur. R1 ve R2 rezeksiyon yapılan hastalarda ortalama yaşam süresi açısından fark görülmemiştir. Lavaj sitolojisi, uzak metastaz ve rezeksiyon oranla-

rının sağkalıma anlamlı etkisi olduğu bulunmuştur.

Pedrazzani ve ark.'nın<sup>(9)</sup> bildirdiği 102 olguluk seri, literatürde diğer önemli hasta grubunu oluşturmaktadır. Bu hastalar 1990-2007 yılları arasında tedavi edilmişlerdir. Bu hastaların 10'u preoperatif olarak inoperabil olarak değerlendirilmiştir. Cerrahi eksplozasyon yapılan 92 hastanın 32'si unrezektebil olarak sınıflandırılmıştır. Rezeksiyon uygulanan 60 hastanın 20'sine palyatif cerrahi (R2), 12'sine R1 rezeksiyon uygulanmıştır. Geri kalan 28 hastaya küratif cerrahi (R0) uygulanmıştır. Bu hastaların ortalama yaşam süresi 5,7 ay olarak tespit edilmiştir. Nüks eden olguların büyük bir kısmında (18 hasta) tümör peritoneal yüzeyde yinelenmiştir. Çalışmanın sonucunda hastaların ileri evrelerde tanı aldıkları, hastaların, ancak %30'unda R0 küratif rezeksiyon şansının olası olduğu, R0 rezeksiyondan sonra bile kür şansının olmadığı, bütün hastalarda reküransların intraabdominal bölgede ortaya çıktığı ve bunun nedeninin de peritoneal ekilme olduğu sonucuna varılmıştır. Klasik mide kanserinde olduğu gibi, peritoneal sitolojinin müspet olduğu olgularda, intraabdominal (peritoneal ve/veya lokorejyonel) rekürans çok sık görülmektedir. Gastrik kanser için daha önceden gösterildiği gibi, pozitif peritoneal sitoloji ya da sınırlı peritoneal karsinomatöz olan LP olgularında hipertermik intraperitoneal kemoterapi (HİPEK) bir tedavi seçeneği olabilir<sup>(35,36)</sup>. Diffüz tip gastrik kanserli hastalarda ancak tam rezeksiyon prognoza olumlu etki edebilir. Çoklu organ rezeksiyonu gerekli bile olsa, R0-rezeksiyon yapılabileceği düşünülüyorsa ancak o zaman cerrahi rezeksiyon endikedir. Peritoneal karsinomatöz ya da pozitif lavaj sitoloji varlığında cerrahi yöntem herhangi sağkalım avantajı sağlamaz<sup>(11)</sup>.

LP hastalarının cerrahi sonrası takibi standart mide kanserli hastalardan çok farklı değildir. CA 19-9 düzeyleri (eşik değeri 45 U/l) prognostik faktör olarak değerlendirilebilir. Mide kanserinde lenf nodu metastazı ve peritoneal yayılım olduğunda yükseldiği bilinmektedir.

Artmış serum CA 19-9 seviyeleri ile kötü prognoz arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.

Serbest peritoneal tümör hücre varlığının immünohistokimyasal yöntemlerle tespit edilmesi çok kuvvetli bağımsız prognostik bir faktör olmuştur<sup>(37)</sup>. Bu grup

hastalar, M1 olan diğer hastalıklardaki gibi çok kısa sağ kalıma sahiptirler<sup>(38)</sup>.

Sonuç olarak, Linitis plastica kötü prognoza sahip, genellikle ileri evrede karşımıza çıkan adenokarsinomanın bir formu olup, hastaların çoğunda küratif tedavi şansı yoktur. Primer cerrahi sonrası da prognoz kötü seyretmektedir. Ancak değişik alternatif tedavilere rağmen, cerrahi rezeksiyon tek potansiyel küratif yaklaşım olmaya devam etmektedir. Komplet rezeksiyon prognozda iyileşmeye yol açabilir. Cerrahi, ancak komplet rezeksiyon şansı varsa önerilmelidir. Hastaları palyatif kemoterapiye mahkum etmek yerine, preoperatif kemoterapi ve/veya HİPEK'i içeren çok yönlü tedavi modalitelerinin denenmesi daha fazla yarar sağlayabilir.

#### KAYNAKLAR

1. Yu J, Yang D, Wei F, Sui Y, Li H, et al. The staging system of metastatic lymph node ratio in gastric cancer. *Hepato-gastroenterology* 2008;55:2287-90.
2. Jafferbhoy S, Shiwani H, Rustum Q. Managing Gastric Linitis Plastica: Keep the scalpel sheathed. *Sultan Qaboos University Medical Journal* 2013;13:451-3. <http://dx.doi.org/10.12816/0003269>
3. Kodera Y, Nakanishi H, Ito S, Mochizuki Y, Yamamura Y, et al. Detection of disseminated cancer cells in linitis plastica-type gastric carcinoma. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 2004;34:525-31. <http://dx.doi.org/10.1093/jjco/hyh097>
4. London. BW. The Disease of the Stomach. 1859:310.
5. Saphir O PM. Linitis Plastica Type of Carcinoma. *Surg Gyn and Obst* 1943;76:206-13.
6. Sah BK, Zhu ZG, Chen MM, Yan M, Yin HR, et al. Gastric cancer surgery and its hazards: post operative infection is the most important complication. *Hepato-gastroenterology* 2008;55:2259-63.
7. Mastoraki A, Papanikolaou IS, Sakorafas G, Saffioleas M. Facing the challenge of managing linitis plastica--review of the literature. *Hepato-gastroenterology* 2009;56:1773-8.
8. Schauer M, Peiper M, Theisen J, Knoefel W. Prognostic factors in patients with diffuse type gastric cancer (linitis plastica) after operative treatment. *European Journal of Medical Research* 2011;16:29-33. <http://dx.doi.org/10.1186/2047-783X-16-1-29>
9. Pedrazzani C, Marrelli D, Pacelli F, Di Cosmo M, Mura G, et al. Gastric linitis plastica: which role for surgical resection? Gastric cancer: official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association 2012;15:56-60.
10. Taal BG, Peterse H, Boot H. Clinical presentation, endoscopic features, and treatment of gastric metastases from breast carcinoma. *Cancer* 2000;89:2214-21. [http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(20001201\)89:11<2214::AID-CNCR9>3.0.CO;2-D](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(20001201)89:11<2214::AID-CNCR9>3.0.CO;2-D)
11. Cormier WJ, Gaffey TA, Welch JM, Welch JS, Edmonson JH. Linitis plastica caused by metastatic lobular carcinoma of the breast. *Mayo Clinic Proceedings* 1980;55:747-53.
12. Salvon-Harman JC, Cady B, Nikulasson S, Khettry U, Stone MD, et al. Shifting proportions of gastric adenocarcinomas. *Archives of Surgery* 1994;129:381-8; discussion 8-9.
13. Park JC, Lee YC, Kim JH, Kim YJ, Lee SK, et al. Clinicopathological aspects and prognostic value with respect to age: an analysis of 3,362 consecutive gastric cancer patients. *Journal of Surgical Oncology* 2009;99:395-401. <http://dx.doi.org/10.1002/jso.21281>
14. Karila-Cohen P, Petit T, Aparicio T, Teissier J, Merran S. Linitis plastica. *Journal de Radiologie* 2005;86:37-40. [http://dx.doi.org/10.1016/S0221-0363\(05\)81320-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0221-0363(05)81320-4)
15. Upcinkas J, Wex T, Link A, Bartuseviciute R, Dedelaite M, et al. PSCA and MUC1 gene polymorphisms are linked with gastric cancer and pre-malignant gastric conditions. *Anticancer Res* 2014;34(12):7167-75.
16. Li XJ, Zhao Y, Ren H. E-cadherin expression and CDH1 promoter methylation in sporadic and hereditary gastric cancer. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2015;35:125-7.
17. Carter JE, Nelson JJ, Eves M, Boudreaux C. Diagnosis of linitis plastica-type gastric adenocarcinoma by endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration: a case report. *Acta Cytologica* 2008;52:725-8. <http://dx.doi.org/10.1159/000325630>
18. Shan GD, Xu GQ, Li YM. Endoscopic ultrasonographic features of gastric linitis plastica in fifty-five Chinese patients. *Journal of Zhejiang University Science B* 2013;14:844-8. <http://dx.doi.org/10.1631/jzus.B1200307>
19. Terada T. Idiopathic fibrosing hypertrophic gastritis: a new entity that mimics linitis plastica carcinoma. *Endoscopy* 2009;41 Suppl 2:E90. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2008-1077664>
20. Caletti G, Fusaroli P, Togliani T, Bocus P, Roda E. Endosonography in gastric lymphoma and large gastric folds. *European journal of ultrasound: official journal of the European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology* 2000;11:31-40. [http://dx.doi.org/10.1016/S0929-8266\(99\)00080-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0929-8266(99)00080-4)
21. Okada M, Iizuka Y, Oh K, Murayama H, Maekawa T. Gastritis cystica profunda presenting as giant gastric mucosal folds: the role of endoscopic ultrasonography and mucosectomy in the diagnostic work-up. *Gastrointestinal Endoscopy* 1994;40:640-4. [http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5107\(94\)70272-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5107(94)70272-1)
22. Songur Y, Okai T, Watanabe H, Motoo Y, Sawabu N. Endosonographic evaluation of giant gastric folds. *Gastrointestinal Endoscopy* 1995;41:468-74. [http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5107\(05\)80005-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5107(05)80005-7)
23. Vander Noot MR, Eloubeidi MA, Chen VK, Eltoun I, Jhala D, et al. Diagnosis of gastrointestinal tract lesions by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy. *Cancer* 2004;102:157-63. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.20360>
24. Patel SD, Semeraro D, Hall RI. Linitis plastica due to

- gastric diverticulosis. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2005;98:416-7.  
<http://dx.doi.org/10.1258/jrsm.98.9.416>
25. **Sampath S, Harisankar CN, Bhattacharya A, Gupta R, Mittal BR.** F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in the staging of linitis plastica caused by primary gastric adenocarcinoma. *World Journal of Nuclear Medicine* 2013;12:67-9.  
<http://dx.doi.org/10.4103/1450-1147.136696>
  26. **Visset J, Hamy A, Letessier E, Aillet G, Paineau J.** Linitis plastica of the stomach. Factors influencing prognosis. *Chirurgie; memoires de l'Academie de chirurgie.* 1992;118:236-42; discussion 43.
  27. **Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, et al.** Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *The New England Journal of Medicine* 2001;345:725-30.  
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa010187>
  28. **Yonemura Y, de Aretxabala X, Fujimura T, Fushida S, Katayama K, et al.** Intraoperative chemohyperthermic peritoneal perfusion as an adjuvant to gastric cancer: final results of a randomized controlled study. *Hepato-Gastroenterology* 2001;48:1776-82.
  29. **Sasaki T, Koizumi W, Tanabe S, Higuchi K, Nakayama N, et al.** TS-1 as first-line therapy for gastric linitis plastica: historical control study. *Anti-Cancer Drugs* 2006;17:581-6.  
<http://dx.doi.org/10.1097/00001813-200606000-00013>
  30. **Aranha GV, Georgen R.** Gastric linitis plastica is not a surgical disease. *Surgery* 1989;106:758-62.
  31. **Moreaux J, Barrat F, Msika S.** Linitis plastica of stomach. Study of 102 cases surgically treated. Results of the surgical treatment. *Chirurgie; memoires de l'Academie de chirurgie* 1986;112:485-92.
  32. **Kodera Y, Ito S, Mochizuki Y, Yamamura Y, Misawa K, et al.** The number of metastatic lymph nodes is a significant risk factor for bone metastasis and poor outcome after surgery for linitis plastica-type gastric carcinoma. *World journal of surgery* 2008;32:2015-20.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s00268-008-9672-z>
  33. **Nakagawa S, Nashimoto A, Yabusaki H.** Role of staging laparoscopy with peritoneal lavage cytology in the treatment of locally advanced gastric cancer. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association.* 2007;10:29-34.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s10120-006-0406-3>
  34. **de Graaf GW, Ayantunde AA, Parsons SL, Duffy JP, Welch NT.** The role of staging laparoscopy in oesophago-gastric cancers. *European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology.* 2007;33:988-92.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2007.01.007>
  35. **Yan TD, Black D, Sugarbaker PH, Zhu J, Yonemura Y, et al.** A systematic review and meta-analysis of the randomized controlled trials on adjuvant intraperitoneal chemotherapy for resectable gastric cancer. *Annals of Surgical Oncology* 2007;14:2702-13.  
<http://dx.doi.org/10.1245/s10434-007-9487-4>
  36. **Roviello F, Marrelli D, Neri A, Cerretani D, de Manzoni G, et al.** Treatment of peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion (IHCP): postoperative outcome and risk factors for morbidity. *World Journal of Surgery* 2006;30(11):2033-40; discussion 41-2.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s00268-006-0038-0>
  37. **Fujimoto T, Zhang B, Minami S, Wang X, Takahashi Y, et al.** Evaluation of intraoperative intraperitoneal cytology for advanced gastric carcinoma. *Oncology* 2002;62:201-8.  
<http://dx.doi.org/10.1159/000059566>
  38. **Badgwell B, Cormier JN, Krishnan S, Yao J, Staerckel GA, et al.** Does neoadjuvant treatment for gastric cancer patients with positive peritoneal cytology at staging laparoscopy improve survival? *Annals of Surgical Oncology* 2008;15:2684-91.  
<http://dx.doi.org/10.1245/s10434-008-0055-3>