T. C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

MİDE KANSERİ HASTALARINDA BESLENME DURUMUNUN TÜMÖR VE HASTA BAĞIMLI FAKTÖRLER İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

DR MUSTAFA TALHA SÜTCÜ

İZMİR-2014

T. C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

MİDE KANSERİ HASTALARINDA BESLENME DURUMUNUN TÜMÖR VE HASTA BAĞIMLI FAKTÖRLER İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

DR MUSTAFA TALHA SÜTCÜ

TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR KORAY ATİLA

ÖNSÖZ

Genel cerrahi uzmanlık eğitimimde bana gösterdikleri katkılardan dolayı başta Anabilim Dalı Başkanı değerli hocam sayın Prof. Dr. İbrahim Astarcıoğlu'na, Prof. Dr. Mehmet Füzün, Prof. Dr Seymen Bora, Prof. Dr. Serdar Saydam, Prof. Dr. Selman Sökmen, Prof. Dr. Cem Terzi, Prof. Dr. Mehmet Ali Koçdor, Doç. Dr. Ali İbrahim Sevinç, Doç. Dr. Tarkan Ünek, Doç. Dr. Emre Canda, Yrd. Doç. Dr. Mücahit Özbilgin, Uzm. Dr. Tufan Egeli, Uzm Dr Serhan Derici ye,

Asistanlığa başladığım günden itibaren tez çalışmamda bana gerekli motivasyon bilgi ve birikimini aktaran tez danışmanın Doç. Dr Koray Atila'ya,

Tüm asistanlık sürecimde beraber birçok zorluğa sevince üzüntüye ortak olduğum genel cerrahi asistan arkadaşlarıma, aynı amaç doğrultusunda farklı görevlerde çalıştığımız genel cerrahi servis, ameliyathane, poliklinik hemşire ve personellerine,

Tüm hayatım boyunca verdikleri her türlü destek ile bana çok büyük güç ve mutluluk kaynağı olan BABAM, ANNEM ve biricik KARDEŞİME,

Hayat arkadaşlığının yanı sıra tez çalışmamda da bana desteğini esirgemeyen sevgili eşim Dr. Havva Sütcü'ye teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mustafa Talha SÜTCÜ

İÇİNDEKİLER

TABLO VE GRAFİK LİSTESİ iii

KISALTMALAR iv

1. GİRİŞ 1

2. GENEL BİLGİLER 1

2. 1 Mide Kanseri 1

2. 1. 1 İnsidans 1

2. 1. 2 Etyoloji 3

2. 1. 3 Midenin Prekürseröz Lezyonları 4

2. 1. 4 Histopatoloji 12

2. 1. 5 Mide Karsinomlarında Evreleme 30

2. 1. 6 Mide Kanserlerinde Prognoza Etki Eden Faktörler 36

2. 1. 6. 1 Hastaya Ait Faktörler 37

2. 1. 6. 2 Tümör ile İlişkili Faktörler 38

2. 1. 6. 3 Tedavi ile İlişkili Faktörler 41

2. 2 Malnutrisyon 42

2. 3 Kanser Kaşeksisi 50

2. 3. 1 Kanser Kaşeksisi Patofizyoloji 55

2. 3. 2 Kanser Kaşeksisi Güncel Tanımlar 57

3. GEREÇ ve YÖNTEM 59

3. 1 Hasta Seçimi 59

3. 2 Çalışmaya Alınma ve Dışlanma Kriterleri 59

3. 3 İstatistiksel Analizler 60

4. BULGULAR 61

4. 1 Demografik Veriler 61

4. 2 Patolojik Veriler 62

4. 3 Sağkalım Süreleri 63

4. 4 Tek Degişkenli Analiz Sonuçları.....65

4. 5 Çok Degişkenli Analiz Sonuçları 67

5. TARTIŞMA 69

6. SONUÇ…….73

7. ÖZET.....74

8. ABSTRACT…….76

9. KAYNAKLAR……78

TABLO VE GRAFİK LİSTESİ

1. Mide kanserlerinde Lauren sınıflaması

2. Dünya Sağlık Örgütünün mide kanseri için histolojik tümör tipleri

3. TNM 2010 T evresi

4. TNM 2010 N evresi

5. TNM 2010 M evresi

6. AJCC ye göre TNM

7. Malnutrition Universal Screening Tool (MUST)

8. Nutritional Risc Screening (NRS 2002)

9. Malnutrition Screening Toll (MST)

10. Subjective Global Assesment (SGA)

11. Short Nutritional Assessment Questionaire (SNAQ)

12. Demografik veriler

13. Patolojik veriler

14. 5 yıllık sağkalım süreleri

15. Overall survival

16. Tek değişkenli analiz sonuçları

17. Çok değişkenli analiz sonuçları

KISALTMALAR

AB :	Alsian Blue
ABD :	Amerika Birleş Devletleri
AFP**:**	Alfa feta protein
AJCC :	American Joint Committee on Cancer
ark . :	arkadaşları
BAPEN:	İngiliz Parenteral ve Enteral Nütrisyon Derneği
BBA:	Büyük büyütme altında
BT :	Bilgisayarlı tomografi
CEA:	Karsinoembriyojenik antijen
CK :	Sitokeratin
D :	Disseksiyon
DM:	Diabetis mellitus
DNA :	Deoksiribonükleik asit
EBV:	Ebstein barr virüs
ECL :	Enterokromaffin benzeri hücre
EGF :	Epidermal büyüme faktörü
EMK :	Erken mide kanseri
EUS:	Endoskopik ultrason
ESPEN:	Avrupa Parenteral ve Enteral Nütrisyon Topluluğu
G :	Grade
GİST:	Gastrointestinal stromal tümör
HCl :	Hidroklorik asit
hCG:	Human koryonik gonotropin
HE:	Hematoksilen eosin

HT:	Hipertansiyon
Hp :	Helikobakter pilori
IL:	İnterlökin
IM :	İntestinal metaplazi
KAH:	Koroner arter hastalığı
KC:	Karaciğer
KKY:	Konjestif kalp yermezliği
KOAH:	Kronik obstruktif akciğer hastalığı
LMF:	Lipid mobilizing factor
MEN:	Multiple endokrin neoplazi
MALT :	Mucosa associated lypmh tissue
MNA:	Mini Nutritional Assessment
MST:	Malnutrition screening Tool
MUST :	Malnutrition Universal Screening Tool
NPY/AgR*P*=	Nöropeptit Y/ agouti-related protein
NRS:	Nutritional Risk Screening
NO :	Nitrik oksit
NSE :	Nöron spesifik enolaz
PAS :	p-aminosalisilik asit
PG :	Prostoglandin
PIF:	Proteolysis inducing factor
PTAH:	Fosfotungstik asitlen
POMC/CART:	Pro-opiomelanocortin/cocaine-amphetamine-regulated transcript
SGA:	Subjective Global Assessment
SNAQ:	Short Nutritional Assessment Questionaire
SOR:	Serbest oksijen radikalleri

TC :	Türkiye Cumhuriyeti
TGF :	Transforme edici büyüme faktörü
TNF:	Tümör nekroz faktörü
TNM :	Tümör, nod, metastaz
UICC :	Union İnternationel Contre Cancere
VKİ:	Vücut kitle indeksi
WHO :	Dünya Sağık Örgütü
ZE:	Zollinger-Ellison

1. GİRİŞ

Türkiye'de Sağlık Bakanlığı 2014 verilerine dayanarak, mide kanseri erkeklerde akciğer prostat, mesane ve kolerektal kanserlerden sonra, kadınlarda da meme, tiroid, kolerektal, uterus, akciğer kanserinden sonra en sık görülen kanser türüdür (1). Ülkemizde mide kanseri görülme yaşı ortalama 57 olarak bildirilmiştir (2).

Ülkemizde yılda 30 bin yeni mide kanseri vakasının ortaya çıktığı tahmin edilmektedir. Türkiye'de mide kanseri Avrupa ülkelerine göre 5 kat daha fazla görülmektedir.

Mide kanserinde, erkek kadın oranı 2/1 'dir. Kırk yaşından önce nadir görülen hastalığın insidansı yaşla birlikte artar ve 60'lı yaşlarda en yüksek seviyesine ulaşır.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1 Mide Kanseri

2. 1. 1. İnsidans

Özellikle sanayileşmiş toplumlarda mide kanseri insidansı azalmakla beraber, her yıl dünya çapında 750. 000 insanın ölümüne sebep olur. En sık ölüme neden olan kanserler sıralamasında ikinci sırada yer alır. Dünya genelindeki bu insidans azalması distal adenokanser sayısındaki azalmaya bağlıdır. Buna karşılık ağırlıklı olarak sanayileşmiş toplumlarda gastroözefageal bileşke kanserlerinde artan bir insidans gözlenmektedir.

Türkiye'de saptanan kanserlerin erkeklerde % 7. 4, kadınlarda % 6'sı mide kanseridir. Türkiye'de mide kanserinden ölüm oranı erkeklerde 4. 3/100. 000, kadınlarda 2. 5/100. 000'dir (3, 4).

Mide kanseri insidansı coğrafi farklılıklar gösterir ve dağılım uniform değildir. Özellikle Japonya ve Kolombiya gibi bazı ülkelerde mide kanseri sıklığı diğer ülkelere göre daha fazladır. İnsidans Japonya'da, Afrika'nın pek çok bölgesinden, Kuzey Amerika'dan 65 kez daha fazladır. İnsidansın yüksek olduğu yerler Finlandiya, Polonya, İzlanda, Rusya, Şili, Çin ve Japonya'dır. İnsidansın düşük olduğu ülkeler; Uganda ve Hindistan'dır. İnsidans; ABD 'de yaklaşık 9. 6/100. 000, Japonya'da erkeklerde 78. 8/100. 000, kadınlarda 46. 3/100. 000 dir (5, 6). İlginç olarak yüksek riskli bölgelerden, düşük risk bölgelerine göç eden topluluklarda, ikinci jenerasyondan itibaren göç eden toplumdaki mide kanseri riski yerel toplumun risk düzeyine düşmektedir. Bunun aksine düşük bölgelerden yüksek insidansa sahip yörelere göç edenlerde ise insidans artmaktadır. Bazı ülkelerde kırsal alanda mide kanseri riski daha yüksek iken kentleşmeyle birlikte bu risk azalmaktadır. Coğrafi farklılığın yanı sıra, sosyoekonomik durum ile mide karsinomu sıklığı arasında belirgin bir ilişki vardır. İnsidans ve mortalite düşük sosyoekonomik sınıfta üst sınıftan 3 kez daha yüksektir.

Cerrahi teknikte ve yoğun bakım koşullarındaki genel ilerlemelere rağmen son on yılda batıdaki sanayileşmiş ülkelerde mide kanserlerinin tedavi sonuçlarında anlamlı bir iyileşme sağlanamamıştır. Bunun altında yatan etken, hastaların %50'sinden fazlasının ilk olarak lokal olarak ilerlemiş veya metastaz yapmış seviyede teşhis edilmesidir. UICC'ye göre evre-1 tümörlerde 5 yıllık sağkalım oranı %90'lara ulaşabilmekteyken, bu oran evre 3-4 tümörlerde ancak %10-30 seviyesindedir. Ortalama yaşam süresi küratif rezeksiyon sonrası 35-75 ay arasındayken, palyatif rezeksiyon sonrası bu oran 7-11 aya, sadece eksploratif laparotomi yapıldığında 4 aya düşmektedir.

2. 1. 2 Etiyoloji

Mide kanseri insidansı orta yaşta ve erkeklerde daha yüksektir. Erkek/kadın oranı 2/1 dir. Mide kanseri 30 yaşından önce nadir görülür iken altıncı dekattan sonra görülme sıklığı artar (7, 8).

Çevresel faktörler ve beslenmenin mide kanseri üzerine olan etkisi uzun yıllar araştırılmıştır. Japonya, Kore, Kolombiya, İrlanda gibi ülkelerde mide kanseri diğer ülkelere göre daha sık görülmektedir. Yüksek risk bölgelerinden düşük risk bölgelerine göç eden ırkların sonraki jenerasyonlarında mide kanseri insidansının belirgin biçimde azaldığı saptanmıştır. Bu da genç yaşlardan itibaren etiyolojik faktörlere maruz kalmanın kanser oluşma riskini arttırdığını göstermektedir. Bu etyolojik ajanın ne olduğu bilinmemekle birlikte diyetin önemi üzerinde durulmuştur (9, 10, 11). Çalışmalarda karbonhidrat, turşular, tuzlanmış et ve balık mide kanseri riskini arttırdığı, öte yandan süt, taze sebzeler, vitamin C tüketiminin artışının ise riski azalttığı gösterilmiştir (12, 13). Besinlerde yağ oranının aşırı düşük ya da yüksek olması da kanser riskini yükseltmektedir. Yüksek miktarda tuz alımının kanser insidansını artırıcı etkisi vardır. Mide kanseri yüksek olan Kolombia'da yüksek tuz tüketimi olduğu bildirilmiştir. Tuzun kanser yapıcı etkisi, tuzun kronik gastrit yapması daha sonra da atrofik gastrite neden olabileceği şeklindedir. Atrofik gastritte oluşacak hipoklorhidri ile mide lümeninde nitrozamin artışı olması sonucunda mide kanserinin görülmesinin artabileceği düşünülmektedir (14).

Mide kanserinin oluşmasında neden olduğu düşünülen diğer iki madde nitrit ve nitratlardır. Nitratlar kurutulmuş tahıllarda ve gıda koruyucularında bulunmaktadır. Nitritler gıdalar ile alınmakla birlikte genellikle nitratlardan oluşmaktadır. Nitritler amin ve amidler ile birleşerek nitrozamin ve nitrozamidleri meydana getirirler. Bu maddelerin artışının hipoklorhidri ile birlikte olduğu bildirilmiştir (15). Bu maddelerin hayvanlarda kanserojen olduğu

gösterilmiştir. Midede hipo veya aklorhidri durumunda nitrit yapan bakterilerde artış olduğu gözlenmiştir. Kömür madeni işçileri, kauçuk ve asbest ile yakın temas çalışanlarında mide kanseri insidansı normal popülasyona göre çok küçük bir artış olduğu bildirilmiştir (16). Soyalı gıdalar ile beslenmenin mide kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir (17). C vitamini, reaktif oksijen metabolitlerini süpürücü etkisi gösterir ve böylece oksitatif DNA hasarını azaltır. Taze meyve ile sağlanandan daha az olmakla birlikte C vitamini mide gelişme riskini % 30-60 oranında azalttığı gösterilmiştir (18). Düşük sosyoekonomik düzeyde çalışan ve yaşayanlarda, kötü hijyenik koşullar, çevre kirliliği artmış mide kanseri oranıyla ilişkilendirilmiştir (19).

Genetik faktörlerin de mide kanserindeki rolü araştırılmıştır. Mide kanseri kan grubu A olanlarda sık olduğu gözlenmiştir. Lynch sendromu II'de mide kanseri sık görülür. Ailesinde mide kanseri olanlarda 2-3 misli daha sık görülmesi ve ikizlerde de kanserin gözlenmesi genetik bir geçiş olabileceğini düşündürmektedir. Aynı çevre koşullarında yaşamalarının da rol oynaması büyük olasılıktır. Ancak genel yargı, çevresel faktörlerin genetik yatkınlık üzerine superpoze olmasıdır.

2. 1. 3 Midenin Prekanseröz Lezyonları:

1-Kronik Atrofik Gastrit ve İntestinal Metaplazi

Atrofik gastritte mukazal atrofi ve sellüler hiperproliferasyon birliktedir. Kronik gastritte uzun süren iltihabi olay sonucu bezlerin tek tek hasarlanması ve bunun yerini bağ dokusunun alması ile atrofi gelişir. Atrofi sonucu mukaza incelir. Mide kanserli olguların % 80-90'ında atrofik gastrit söz konusudur. Atrofik gastritli olguların %10'unda 10-20 yıllık süreçte mide kanseri gelişmektedir.

İntestinal metaplazi (IM): Mide mukozasının ışık ve elektron mikroskobik olarak bütün özelliklerini taşıyan intestinal epitel ile yer değiştirmesi olarak adlandırılır. Midede en sık görülen metaplazi tipidir. Bu durumun mide epitelinin mide asidinden korunmak amacıyla oluşturduğu bir mekanizma olduğu düşünülmektedir.

Tüm gastrointestinal kanal epitel hücrelerinin büyük çoğunluğu epitelyal müsin salgılar. Bu madde mukopolisakkarit yapıdadır ve kimyasal yapısına göre, histokimyasal boyanma yöntemleri ile farklı boyanan iki gruba ayrılır: Nötral ve asidik müsin.

Midede baskın olan nötral müsin iken ince ve kalın barsaklarda ise asidik müsindir. İnce barsakta sialomüsinler, kalın barsakta ise sülfomüsinler ve o-asetil sialomüsinler daha yaygın olarak salgılanmaktadır.

Antrum ve korpustan alınan ikişer biyopsinin intestinal metaplaziyi saptama değeri yaklaşık %25 olarak bildirilmektedir. Bu nedenle IM için haritalama yöntemi ve çok sayıda biyopsi alınması önerilmektedir.

IM gruplandırması temelde histopatolojik ve histokimyasal özelliklere dayanmaktadır. Başlıca üç tipe ayrılır:

1. Tip I (Komplet Tip): Sıklıkla ince barsağa benzeyen, düz ve düzenli kriptleri vardır. Kriptleri matür absortif hücreler ve goblet hücreleri döşer. Müsin histokimyası ince barsağa benzer. Goblet hücreleri N-acetyl sialomüsin nadiren sülfomüsin sekrete edebilir. Absorptif hücreler mevcuttur ancak sekresyon yapmazlar. Genellikle paneth hücreleri de bulunur. İnkomplet metaplazi tiplerinde hücreler fırçamsı kenardan yoksun iken komplet tip metaplazide metaplastik hücreler morfolojik olarak ince bağırsak enterositlerine benzer şekilde mikrovilluslardan oluşan fırçamsı kenar içerirler.

2. Tip II: Kriptlerde hafif derecede biçim bozukluğu ve hafif düzensizlik mevcuttur. Kriptlerde goblet hücreleri ve kolumnar mukus hücreleri bulunur. Goblet hücreleri sialomüsin

nadiren sülfomüsin sekrete ederler. Kolumnar hücreler ise genellikle nötral müsin sekrete ederler. Absorbtif hücreler çok azdır ya da yoktur. Paneth hücreleri çok nadir görülür.

3. III veya Tip II B (İnkomplet Tip): Eosin ile yapılan mikroskopik incelemede epitel çoğunlukla hiperplastik kolon mukozasına benzer. Kriptlerde değişik derecelerde biçim bozukluğu görülür. Hücresel atipi ve farklılaşma bozukluğu TipII İM' den daha fazladır. Goblet hücreleri sialomüsin veya sülfomüsin salgılarlar. Kolumnar hücreler ise genellikle sülfomüsin salgılarlar ve çoğunlukla müsin ile doludur. Paneth hücrelerinin sayısı azalmıştır.

Mide kanseri oluşumu bilindiği gibi çok basamaklıdır ve intestinal metaplazi de bu aşamalardan birini oluşturur. Slovenya' da yapılan on yıllık takip süreli bir çalışmada intestinal metaplazisi olan hastalarda olmayanlara göre mide kanseri riskinin on kat arttığı bildirilmiştir (20).

Gastrik kanser riski intestinal metaplazinin tipiyle de ilişkilidir. Özellikle Tip III varyantın; displazi ve erken mide kanseri alanları etrafında daha sık saptandığı belirtilmektedir. Bu hastalarda intestinal tip karsinoma gelişme riskinin yüksek olduğu saptanmıştır (20). Tip III IM 'de tip I 'e göre mide kanseri riskinin dört kat arttığı bildirilmiştir (21). Bu nedenle özellikle tip III intestinal metaplazide endoskopik takip yapılmasının uygun olacağı bildirilmektedir. Kesin bir zaman verilememekle birlikte tüm IM 'li hastaların 1, 5-3 yılda bir izlenmesinin uygun olacağı belirtilmektedir (22).

Cassaro ve arkadaşlarının çalışmasında kardiadan pilora kadar küçük kurvaturayı tutan intestinal metaplazi ya da tüm midede izlenen intestinal metaplazinin; ya da antral intestinal metaplaziye göre daha yüksek mide kanseri riskiyle ilişkili olduğu bulunmuştur. (23).

Hp pozitif IM' de tüm mukozal bölgelerde proliferasyonun arttığı, apoptozisin ise sadece intestinal metaplazi olan alanlarda azaldığı bildirilmiştir. İM'de azalan

apoptozis/proliferasyon oranının neoplazm gelişimine katkıda bulunabileceği belirtilmiştir (24).

Mide kanserli hastalarda intestinal metaplazi bulunan alanların komşuluğunda p53 mutasyonu %50 olarak saptanmıştır (25). Özellikle de Tip III intestinal metaplazi ve mide kanserine komşu intestinal metaplazi alanlarında p53 protein mutasyonu ve akümülasyonu bildirilmiştir (26).

Cox-2 mide, kolon, pankreas, meme kanseri gibi pekçok malignitede mevcuttur (27). İntestinal metaplazide Cox-2'nin kuvvetli olarak eksprese olduğu ve apoptozis inhibisyonundan sorumlu olduğu bildirilmektedir (28). Yine intestinal metaplaziyle birliktelik gösteren kronik gastritli olgularda Cox-2 ekspresyonu artışı bildirilmiştir (29).

4655 sağlıklı asemptomatik bireyin mide kanseri riski açısından ortalama 7. 7 yıl süre takibi sonunda 45 hastada mide kanseri saptanmıştır. Buna göre en yüksek riskin yaygın intestinal metaplazi ile ciddi kronik atrofik gastrit gruplarında olduğu belirtilmiştir (30). Tümör süpresör gen inaktivasyonu mekanizmalardan biri de CpG hipermetilasyonudur. Non-neoplastik 268 biyopsi materyalinin tarandığı çalışmada intestinal metaplazide hipermetilasyonun artmış olduğu saptanmıştır (31).

IM'nin Hp eradikasyonu, C vitamini ve çeşitli antioksidan tedaviler ile geriye dönebileceğini bildiren çalışmalar olsa da (32) genel kanı geriye dönüş olmadığı yönündedir. Bunun nedeni ise multifaktöryel etyolojik faktörlere bağlanmaktadır (33).

2-Pernisiyöz Anemi :

Pernisiyöz anemide görülen kronik otoimmün atrofik gastrit mide karsinomu için belirgin bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Bu grupda mide kanseri prevalansı %1-3'tür. Son araştırmalar karsinom riskinin otoimmün gastrit varlığında değil eşlik eden diyet faktörlerinden kaynaklandığını düşündürmektedir. Atrofik gastrit aklorhidriye sebep olur. Bu da lümende anaerobik bakterilerin çoğalmasına yol açar ve bunlarda gıdalardaki nitritleri karsinojenik nitröz bileşikleri oluşturmak üzere metabolize ederler. İntestinal metaplazi, aklorhidri ve n-nitroza bileşiklerin oluşumu kanser gelişiminde sorumlu tutulmaktadır. Yapılan çalışmalarda mide kansinomlu olguların % 2'sinde pernisiyöz anemi olduğu gözlenmiştir. Pernisiyöz anemi zeminde intestinal tipte kanser riski 3-5 kat artmıştır (34).

3-Hipertrofik Gastrit:

Hipertrofik gastriti (Menetrier hastalığı) olan kişilerde mide kanseri riski yaklaşık %10 olduğu bildirilmektedir (35). Bu hastalarda hem intestinal hem de diffüz tipte mide karsinomu görülebilmektedir. Fakat bu hastalık nadir olarak görülür.

4-Mide Polipleri:

Mide polipleri genel olarak hiperplastik ve adenomatöz polip olarak ikiye ayrılır. Genel olarak hiperplastik poliplerden kanser gelişmeyeceği kabul edilse de hiperplastik poliplerden de karsinom gelişebileceği gösterilmiştir. 1, 5 cm'den büyük hiperplastik poliplerde karsinom riski artmaktadır (36). Mide adenomları da kolon adenomları gibi adenom çapının 2 cm'den büyük olması durumda karsinom riski taşır. Gastrik adenomlardaki malignite riski çeşitli çalışmalarda farklı olarak bildirilmiştir. Bildirilen en yüksek risk %11'dir (37).

5-Postgastrektomi:

Selim lezyonlardan dolayı yapılan gastrektomilerden sonra mide kanseri insidansı artmaktadır (38). Daha çok Billroth II operasyonundan sonra görülen remnant mide kanseri süreyle doğrudan ilgilidir (39). İlk ameliyatın yapıldığı yaşın ve ameliyattan sonra geçen sürenin kanser oluşumunda önemli olduğu, özellikle postoperatif 20 yıldan sonra risk arttığı vurgulanmıştır (40). Gastrektomi sonrası atrofik gastrit ve intestinal metaplazi daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Remnant mide kanseri safra ve pankreas salgıları ile özel olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir (41).

6-Gastrik Displazi:

Displazi hafif, orta ve ağır olmak üzere üç aşamada değerlendirilmektedir. Fakat bu üç aşama şeklindeki sınıflama yeterli olmamaktadır. Bunun için yeni sınıflamalar önerilmektedir. Displazi terimi prekanseröz lezyonu tanımlar. Ağır displazi erken mide karsinomlarında % 40-100, ilerlemiş mide karsinomlarında % 5-80, peptik ülserli vakalarda %1 oranında görülmüştür (42). Prospektif çalışmalarda hafif derecedeki displazinin % 60-70 oranında gerilediği; orta derecede displazisi olanlarda % 10-15, ağır derecede displazisi olanlarda ise % 20-80 oranında karsinom geliştiği saptanmıştır. Bu değerler eşliğinde displazinin takip ve tedavisi tartışmalar yaratmaktadır. Ağır displazi için sık aralıklar ile kontrol önerildiği gibi doğrudan cerrahi girişim de önerilmektedir (43).

7 -Kronik Peptik Ülser:

Geçmiş yıllarda gastrik ülserlerin % 10 oranında kansere dönüştüğü inanılırdı. Endoskopik ve radyolojik tetkiklerdeki gelişmeler bu olgulann çoğunun ülserle beraber görülen gastrik kanserler olduğunu göstermiştir (44). Kronik benign ülserler pratik olarak kanserleşmezler, ancak kansere bağlı ülserler benign görünümde olabilir ve bazen medikal tedavi ile geçici

olarak iyileşebilirler. Mide ülserlerinde endoskopik biyopsi alınarak histolojik ayırım mutlaka yapılmalıdır. İlk biyopsi negatif olsa bile tedavi sonrasında ülserin durumu yeniden endoskopik olarak değerlendirilerek biyopsiler tekrarlanmalıdır. Son yıllarda geniş olgu katılımlı (cohort) çalışmalarda, gastrik ülser tanısı konulanlarda 9 yıl izlemde gastrik kanser gelişme risk oranı, 1. 8 olarak saptanmıştır (45).

8-Helikobakter Pilori:

1983 yılında Barry Marshall ve Robin Warren tarafından mide biyopsi örneklerinde üretilmiştir. İlk olarak Campilobakter benzeri mikroorganizmalar olarak isimlendirimiş, sonrasında özellikle antrumda yerleşmesi nedeni ile Campilobakter Pilori adını almıştır. Ancak farklı enzimatik ve fonksiyonel özelliklerinin saptanması üzerine ve helikal görünümünün de etkisiyle Helikobakter Pilori (Hp) adını almıştır (45, 46, 47).

Hp'nin mikrobiyolojik özelliklerine bakıldığında gram (-), unipolar, kıvrımlı veya spiral, hareketli, künt ve yuvarlak uçlu, 4-6 unipolar kirpiğe sahip, mikroaerofilik bir bakteri olduğu görülür. Canlı vücudunda spiral şekilde olan bakteri, üremesinin uygun olmadığı koşullarda yuvarlak, düzensiz çubuk şeklindedir. Üreaz, katalaz ve oksidaz enzimleri mevcuttur ve zorunlu mikroaerofildir (48).

Ülkelerin gelişim düzeyine göre değişmekle birlikte dünya popülasyonunun yaklaşık yarısı Hp kolonizasyonuna sahiptir (49, 50, 51). Gelişmekte olan ülkelerde; örneğin Asya'nın doğusu, Latin Amerika'nın bazı bölgeleri gibi, enfeksiyon çocukluk çağında edinildiği için 20'li yaşlardaki popülasyonun %80'i enfekte saptanabilmektedir (49, 50). Bunun tersine Fransa, Amerika Birleşik Devletleri, Avustralya gibi gelişmiş ülkelerde çocukluk çağında enfekte olma oranı düşük olduğundan 30-40'lı yaşlardaki popülasyonun enfekte olma oranı

%30-40 civarındadır (51, 52, 53). Türkiye'de yapılan çalışmalarda gelişmekte olan ülkelere benzer şekilde erişkin yaş grubunda Hp (+)'liği %80-85 civarında saptanmıştır (54).

Hp ile enfekte olma riski yaş, sosyoekonomik düzey ve yaşanılan ülke koşulları ile ilişkilidir (55, 56). Aynı coğrafik bölgede yaşayan farklı gruplarda enfeksiyon prevalansı farklılığı sosyoekonomik durumla ilişkilendirilmektedir. (57). Bunun dışında genetik özellikler, hijyen durumu, aile içi yaşam alışkanlıkları da dağılımda etkili diğer faktörlerdir (58, 59, 60). Diğer bir demografik faktör ise cinsiyettir ve erkeklerde daha sık görülmektedir (61).

Duodenal ülserli hastalarda %95, gastrik ülserlilerde %70-80 oranında saptanırken; ülseri olmayan dispepsili hastalarda saptanma oranı %50'dir (62). Oportunistik bir bakteridir. Sıklıkla feko-oral yolla bulaşmasına rağmen kirli sular veya kontamine yiyeceklerle de bulaşabilir (63). Polonyalı erişkinlerde yapılan bir çalışmada gastrik Hp enfeksiyonu ile oral kavitede periodontal hastalığın birlikte olabileceği gösterilmiş ve oral transmisyon ve kolonizasyonuna işaret edilmiştir (64). Endoskopistler, üst gastrointestinal sistem salgıları ile temas eden sağlık personeli, diş hekimleri de risk gruplarını oluşturur (65). Hp'nin patojenite özellikleri çok çeşitlidir. Konakçıda yerleşmesini sağlayan kolonizasyon faktörleri, kolonizasyonun devamı ve bakterinin yaşamını sağlayan devamlılık faktörleri, mukozada hasar yaratan hastalık oluşturucu faktörler önemli özellikleridir (66).

Sonuç olarak Hp enfeksiyonu sonrasında gastrik kanser gelişimi çok basamaklı bir süreçtir. Karsinogenezde Hp 'nin pek çok virülans faktörü etkili olmaktadır. Cag A, Vac A, çeşitli büyüme faktörleri, sitokinler ve serbest oksijen radikallari başlıca rolü oynamaktadır (67).

2. 1. 4 Histopatoloji

Gastrik karsinomlar, klinik ve patolojik özellikleri dikkate alınarak, yıllar içerisinde değişik biçimlerde sınıflandırılmışlardır. Geçmişten günümüze gelen bu sınıflamalar;

• **Borrmann sınıflaması** 1926, (makroskopik görünümüne göre):

Tip I (polipoid)

Tip II (fungiform-ülserovejetan)

Tip III (ülsere)

Tip IV (İnfiltratif)

• **Stout (Tümör Patolojisi Atlası) sınıflaması** 1953, (makroskopik görünümüne göre):

Ülsero-vejetan

Penetran yayılan

Yüzeyel yayılan

Linitis plastika

Özgü olmayan tip

• **Lauren sınıflaması** 1965, (histolojik özelliklerine göre):

İntestinal tip

Diffüz tip

• **Ming sınıflaması** 1977, (büyüme patternine göre):

Ekspansif

İnfiltratif

• **Gastrik Kanser için Japon topluluğu** 1981:

Papiller

Tubuler

Az differansiye

Müsinöz

Taşlı yüzük hücreli

• **Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflaması** 2000:

Adenokarsinom (İntestinal, Difiliz)

Papiller

Tübüler

Müsinöz

Taşlı yüzük hücreli

Skuamöz hücreli karsinom

İndifferansiye karsinom

• **İnvazyon derinliğine göre:**

Erken gastrik karsinom

İlerlemiş (Geç) gastrik karsinom

• Differansiasyon derecesine göre:

İyi differansiye

Orta derecede differansiye

Az differansiye

• Tümör lokalizasyonuna göre:

Proksimal

Distal

Tedavi ve prognoz açısından en önemli sınıflama invazyon derinliğine göre yapılan erken ve ileri evre gastrik karsinom sınıflamasıdır.

Erken gastrik karsinomların makroskopik klasifikasyonu;

Erken mide kanseri için Japon Gastroenterolojik Endoskopi Derneği tarafından önerilen ve tüm dünyada kabul gören makroskopik klasifikasyonu kullanılmaktadır (68).

• Tip I; Polipoid

• Tip II; Mukozal yüzeyin pürüzsüz olması ile karakterize olmuş süperfisyal tip.

Yüzeyden birkaç mm yükselmiş bir plak şeklinde olan tipi (Tip IIa).

Mukozanın renginde sadece fokal bir değişiklik ile tanımlanmış olabilen flat tip (Tip IIb).

Yüzeyden birkaç mm basılmış ve intakt veya minimal erode olmuş bir yüzeye sahip olan yüzeyegöre depresse olmuş tip (Tip IIc).

• Tip III: Ülsere olan tip. Bu lezyonlar endoskopik olarak gözlendiği zaman, biyopsi yapıldığında yüksek bir kanser varlığı saptanmıştır.

.

İlerlemiş gastrik karsinomların makroskopik klasifikasyonu;

İlerlemiş gastrik karsinomların makroskopik klasifikasyonunda ilk kez tanımlanan ve günümüzde de kullanılan Borrmann sınıflaması kullanılmaktadır (69).

• Tip I: Ülserasyon içermeksizin nodüler, geniş tabanlı, polipoid bir lezyondur.

• Tip II: Bir malign ülser veya kubbesinde bir ülserasyon bulunan fungiform tümörler (ülserovejetan).

• Tip III: İnfiltratif bir tabana sahip ülsere tümör.

• Tip IV: Mukozal bir kitle veya ülserasyon olmaksızın gastrik duvarın diffüz kalınlaşmasıdır.

Endoskopide karşılaşılmış olan benign gastrik ülserlerin bütün kadranlarından multipl biyopsiler alınması gerekliliği vurgulanmıştır. Benign görünen ülserlerin %7'sinde histolojik olarak malignite saptanmıştır.

Erken evre mide kanserlerinde mikroskobik özellikler;

Hastaların büyük bir çoğunluğunun cerrahi tedaviden fayda görmesi ve ileri mide kanserlerinden yaşam sürelerinin dramatik olarak farklı oluşu nedeniyle erken mide kanserlerinin ileri mide kanserlerinden ayrımı önem taşımaktadır. Bu gruba boyutları ve bölgesel lenf bezi tutulumuna bakılmaksızın lamina propria ve/veya submukozaya invazyon gösteren tümörler dahil edilmektedir. Endoskopik inceleme yönteminin gelişmesi ve mide kanseri riski yüksek olan popülasyonlarda asemptomatik hastalarda bile endoskopik tarama yönteminin uygulanması ile bazı ülkelerde erken mide kanserinin insidansı % 30-50'lere yükselmektedir. Tümörlerin %10'u multisentriktir. Sıklıkla midenin distalinde, küçük kurvatur boyunca yerleşim gösterirler. Genellikle 2 cm veya daha küçük boyutta karşımıza çıkmakla birlikte 8 cm boyuta ulaşan olgular da mevcuttur. Histolojik incelemede tüm karsinom tipleri görülebilir. İntramukozal tümörlerin yüksek gradli displazi ile ayırımında güçlüklerle karşılaşılabilmektedir.

İleri evre mide kanserlerinde mikroskobik özellikler;

Mide mukozasının hücresel çeşitliliği ve tümörlerin önemli bir kısmının intestinal metaplazi zemininde gelişmesi, bu tümörlerin oldukça geniş morfolojik spektrum göstermesine neden olmaktadır. Müköz boyun bölgesinde bulunan proliferatif hücreler iki yönde differansiasyon göstererek hem yüzey epiteli ve foveolar bölge hücrelerinin, hem de alt mukozadaki bez epitel hücrelerinin gelişiminde kök hücre görevi üstlenmektedir. Bu da tümörlerin heterojen karakterde olmasına yol açmaktadır. Özellikle epidemik bölgelerde intestinal metaplazinin eşlik ettiği tümörlerde morfoloji, intestinal epiteli hatırlatır niteliktedir. Mide tümörlerinin histolojik sınıflandırılmasında günümüze kadar pek çok sınıflama ortaya atılmış olmakla birlikte, hiçbiri tümörlerin fenotipik ve genotipik özelliklerini tam anlamıyla yansıtmamaktadır.

Lauren Sınıflaması

1965 yılında ortaya atılan ve kabul gören bu sınıflamaya göre temel olarak tümörler intestinal ve diffüz olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Mide tümörlerinin % 70'i intestinal tiptir. Lauren sınıflamasına göre tümörlerin yaklaşık % 25'i hem intestinal hem diffüz tümör özellikleri içermekte olup bu tümörler diffüz gruba alınmaktadır. Geniş alanda intestinal tip, fokal alanda diffüz tip morfoloji içeren tümörlerde bu sınıflamanın tam anlamıyla uygulanması problem oluşturmaktadır. Üçüncü tip ise morfolojik olarak bu iki gruba alınamayan ve sınıflandırılamayan (indeterminate) tümörlerdir. İntestinal tipte E/K oranı 2/1 olup, ortalama görülme yaşı 55'tir. Genellikle lümen içine doğru gelişen ve duvarı infiltre eden kitle oluştururlar. Tipik olarak intestinal metaplazi ve HP gastriti zemininde gelişirler. Diyet ve çevresel faktörler intestinal tip kanserin etiyolojisinde önemli rol alır. Tümör hücreleri tübüler, papiller ve solid yapılar oluşturur. Döşeyici hücreler kolumnar nitelikte olup goblet hücresi ve absorbtif hücre benzeri hücreler görülebilir. Müsin fenotipi gastrik, intestinal ve mikst tipte olabilir. Bez benzeri yapıların lümenlerinde ve stromada müsin birikimleri görülebilir. Diffüz tipte cinsiyet dağılımı eşit olmakta veya hafif kadın üstünlüğü görülmektedir. Hastalar intestinal tipe göre daha genç yaşta olup tanı aldıklarında ortalama yaş 48'dir. İntestinal tipe oranla HP gastriti ve intestinal metaplazi ile birliktelik düşüktür. Muhtemelen çevresel faktörlerle desteklenmiş genetik etiyolojik faktörler tümör oluşumundan sorumludur. Yaşam süresi intestinal tipe göre düşüktür. Lauren sınıflaması mide kanserlerinin çevresel risk faktörleri, öncü lezyonlar, yaşam süresi, cinsiyet ve yaş dağılımı açısından değerlendirilmesinde tatmin edici bir sınıflamadır.

Tablo 1. Mide kanserinde Lauren sınıflaması

İNTESTİNAL	DİFFÜZ
Endemik alanlarda daha sık	Az görülen alanlarda sıktır
Gastrik atrofi ile ilişkilidir	A kan grubu ile ilişkilidir
İntestinal metaplazi vardır	Kötü differansiye, Taşlı Yüzük hücreler
Erkekte daha sıktır	Kadında daha sıktır
Hematojen yolla yayılım sıktır	Lenfatik yolla yayılım sıktır
Yaşla birlikte sıklığı artar	Daha genç yaşta gözlenir

WHO Sınıflaması

Mide kanserinin çoğu adenokanserdir. Bunlar glandüler epitelden gelişen tubuler, asiner, papiller yapılar içeren tümörlerdir. Bu tümörler barsak veya mide epiteline benzeyebilen hücrelerden oluşur. Değişik histolojik tipler Tablo 4' te gösterilmektedir.

Tablo 2. Dünya Sağlık Örgütü'nün Mide kanseri için histolojik tümör tipleri

SIK TÜMÖRLER	NADİR TÜMÖRLER
Tubuler Adenokarsinom	Sküamöz Hücreli Kanser
Papiller Adenokarsinom	Küçük Hücreli Kanser
Müsinöz Adenokarsinom	İndifferansiye Kanser
Taşlı Yüzük Hücreli Adenokarsinom	Koryokarsinom
Adenosküamöz Karsinom	Embriyonal Karsinom
	Hepatoid Adenokarsinom
	Paryetal Bez Karsinom
	Lenfoepiteliom-benzeri Karsinoma

Bu sınıflamaya göre mide kanserleri dört temel gruba ayrılırlar:

Tübüler adenokarsinom; Tümör dilate, dallanan tübüler, asiniler ve solid yapılar şeklindedir. Papiller yapılar eşlik edebilir. Tümör hücreleri kolumnar, küboidal veya lümen içindeki müsine bağlı yassılaşmış olabilir. Berrak hücreler görülebilir.

Tümör stromasında belirgin lenfositik infiltrasyon olan az diferansiye ve poligonal tümör hücrelerinin bulunduğu durumlarda medüller karsinom (Lenfoepitelyoma benzeri karsinom) olarak adlandırılırlar. Bazen lenfoid stroma oldukça belirgin olur ve lenfoma ile ayırıcı tanı yapılması gerekir. Bu durumda immünhistokimyasal incelemede sitokeratin (CK) immünreaktivitesi önem kazanır.

Papiller adenokarsinom; Tümör fibrovasküler bağ doku çevresinde dizilim gösteren silendirik küboidal hücrelerden oluşan parmaksı çıkıntılar şeklindedir. Bazı tümörlerde tübüler yapılar eşlik eder ve bunlar papillotubuler tümör olarak adlandırılır. Nadiren mikropapilller yapı bulunur.

Müsinöz adenokarsinom; Tümör içeren alanın yarısından fazlasında ekstrasellüler müsin gölleri bulunur. Tümör hücreleri müsin üreten kolumnar hücrelerle döşeli bez yapıları oluşturabilir ya da müsin gölleri içinde yüzer tarzda birkaç hücreli gruplar şeklinde karşımıza çıkar. Dağınık taşlı yüzük hücreleri bulunabilir, fakat bunlar hiçbir zaman baskın olmazlar.

Taşlı yüzük hücreli karsinom; Tümör dokusunun yarısından fazlası intrasitoplazmik müsin içeren, izole ya da gruplar oluşturan tümör hücrelerinden meydana gelir. Taşlı yüzük hücreli karsinom terminolojisine karşın intrasitoplazmik müsin içermeyen tümör hücreleri de görülebilmektedir. Stromada desmoplazi genellikle belirgindir. Tümör hücreleri lamina

propriayı genişleterek yayılım gösterir. Bazı olgularda tümör hücreleri oldukçaseyrektir ve tek tek dağılım gösterirler. Rutin hematoksilen eozin (H&E) boyalı kesitlerde hücreler rahatlıkla gözden kaçabilir. Bu durum, endoskopik biyopsilerin ve radikal materyallerde cerrahi sınırların sağlıklı değerlendirilmesini güçleştirir. Bu tip olgularda periyodik asittSchiff (PAS), alsian blue (AB), müsikarmen gibi konvansiyonel histokimyasal yöntemler yanı sıra CK antikoru ile immünhistokimyasal boyama gerektirebilir. Beş farklı tip tümör hücresi karşımıza çıkabilir. Bunlar arasında en tipik olanı sitoplazma içindeki müsin nedeniyle nükleusları bir kenara itilmiş olan, yuvarlak şekilli taşlı yüzük hücreleridir.

Sitoplazmalarında AB ile boyanan asit müsin bulunur. Bu hücrelerin dışında nükleusları ortada, mitoz içermeyen ya da seyrek mitotik aktivite gösteren histiosit benzeri hücreler, koyu eozinofilik sitoplazmalı, bir miktar sitoplazmik granül içeren, sitoplazmalarında PAS pozitif nötral müsin bulunan ufak hücreler, çok az miktarda müsin içeren ya da müsin içermeyen ufak hücreler ya da müsin içermeyen, iri anaplastik hücreler görülebilmektedir. Taşlı yüzük hücreli lenfoma, lamina propriada makrofaj varlığı, ksantom, dökülmüş ve ölü yüzey epitel hücrelerinin eşlik ettiği gastritler taşlı yüzük hücreli karsinomun ayırıcı tanısında akılda tutulması gereken lezyonlardır.

Nadir Görülen Tipler:

Bu tümörler % 1 sıklıkta görülürler. Lauren ve WHO sınıflamalarının temel parçalarını oluşturmazlar.

Adenoskuamöz karsinom; Hem adenokarsinom hem de skuamöz hücreli karsinom alanları içeren tümörler olup iki komponent arasında geçiş olabilir. Benign görünümde skuamöz epitel adaları içeren tümörler ise adenoakantam (skuamöz metaplazi gösteren adenokarsinom) olarak adlandırılır. Biyolojik davranış adenokarsinom komponentinin diferansiyasyonuna bağlıdır.

Skuamöz Hücreli Karsinom; Bu tanı için tümörün tamamının mide mukazasında yer alması ve özofagus yayılımı olmaması gerekmektedir. Aksi takdirde tümör primer özofagus kaynaklı skuamöz hücreli karsinom olarak değerlendirilir. Adenokarsinom komponentinin fokal alanda izlendiği adenoskuamöz karsinomlardan ayırımı için bol örnek alınmalı ve çok sayıda kesitler değerlendirilmelidir. Skuamöz hücreli karsinom tersiyer sifiliz, koroziv asit alımı ve uzun süreli siklofosfamid tedavisine bağlı gelişebilir. Bu tümörlerin skuamöz metaplazi ve ektopik skuamöz epitel zemininde veya indifferansiye mukozal kök hücrelerinden kaynaklandığı bildirilmektedir.

Karsinosarkom; Sarkomatoid diferansiyasyon gösteren karsinom olarak da adlandırılır. Oldukça nadir olan bu tümör genellikle yaşlı erkeklerde görülür. Bu tümörlerde klasik adenokarsinom komponenti yanı sıra iğsi hücreli sarkomatöz komponent eşlik eder. Nöroendokrin tümör özellikleri de görülebilmektedir (70). İğsi hücreli alanlar immünhistokimyasal incelemede genellikle vimentin ile pozitif boyanmaktadır. Nadiren bu alanlarda CK pozitifliği bildirilmektedir. Bazı tümörlerde düz kas tipi hücreler ve kondrosarkomatöz alanlar bulunabilir.

Pariyetal Hücreli Karsinom; Derin mukozal yerleşimli veya intramural nodül şeklindedir. Müsin ve nöroendokrin granül içermeyen eozinofilik granüler sitoplazmalı ücrelerin solid adalar ve bazen bez yapısı oluşturduğu tümörlerdir. Sitoplazmaları fosfotungstik asitlen (PTAH) ve Luxol fast blue ile pozitif boyanır. Işık mikroskobik özelliklerin yanında elektron mikroskobik düzeyde çok sayıda mitokondri, mikrovillus içeren genişlemiş hücre içi kanalikül yapısıve tubuloveziküllerin varlığı nedeniyle tümör hücreleri pariyetal hücrelere benzerler. İmmunhistokimyasal incelemede ise CK ile boyanma gözlenmezken vimentin ile pozitif boyanırlar. Son yayınlarda bu tümörlerde pariyetal hücrelerine özgü antikorlarla

immünreaktivite gözlenmemesi nedeniyle bu tip tümörlerin pariyetal hücreli karsinomdan ziyade onkositik diferansiyasyon gösteren adenokarsinom oldukları vurgulanmaktadır**.** Prognozları klasik adenokarsinomdan daha iyidir**.**

Medüller Karsinom; Lenfoepitelyoma benzeri karsinom veya yoğun lenfoid stromalı az diferansiye karsinom olarak da adlandırılabilir. Olguların büyük bir kısmında Epstein Barr virüs (EBV) tanımlanmıştır. EBV eşlik etsin etmesin tüm medüller karsinomlar erkeklerde daha sık görülmektedir. Her iki grup için anöploidi ve anormal ploidi sıklığı benzerdir. EBV eşlik eden olgularda eşlik etmeyenlere göre p53 mutasyonunun daha az oranda saptanması nedeniyle bu olgularda prognozun daha iyi olduğu vurgulanmaktadır. Bu tümörler genellikle ekspansif tarzda gelişirler. Histopatolojik incelemede stromada tümör hücrelerini infiltre eden yoğun lenfosittik infiltrasyonu, dantel ve kordon benzeri yapılar oluşturan oldukça atipik tümör hücreleri izlenir. Bazen yoğun infiltrasyon nedeniyle tümör hücreleri değerlendirilemeyebilir. Bu durumda lenfoma ile ayırımı için immünhistokimyasal incelemede CK pozitifliğinin gösterilmesi gerekebilir.

İndifferansiye karsinom; Herhangi bir yöne farklılaşmanın izlenmediği tümörlerdir. Lauren sınıflamasına göre sınıflandırılamayan grupta yer alır. Mide karsinomları içinde % 6 sıklıkta görülmektedirler. Nöroendokrin tümörler ve mikst tümörlerden ayrımı için immünhistokimyasal ve elektron mikroskobik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hepatoid karsinom; Hem bez epiteli hem de hepatosit yönünde farklılaşma gösteren mide tümörleridir. Hepatosit yönünde farklılaşma gösteren hücreler trabeküler, medüller veya psödoglandüler yapılar oluşturabilir. Belirgin safra sekresyonu olabilir. Hücrelerin sitoplazmalarında bol miktarda glikojen mevcuttur. Hyalen globüller bulunabilir.

İmmunhistokimyasal incelemede alfa-fetoprotein (AFP), alfa1-antitripsin, alfa1-antikemotripsin, albümin, prealbumin, transferin yanı sıra kanaliküler poliklonal karsino embriyojenik antijen (CEA) immünreaktivitesi bulunur. Hepatoid karsinom tanısı için tek başına AFP pozitifliği yeterli değildir. Bu tümörler oldukça agressif seyirli olup yaygın venöz invazyon gösterirler.

Koryokarsinom; Nadir de olsa adenokarsinom ve koryokarsinomun bir arada olduğu mide tümörleri gözlenebilmektedir. Olguların 1/3'ü pür koryokarsinomlardır. Koryokarsinomatöz komponent diğer organlarda görülen koryokarsinomlara benzer şekilde mono nükleer trofoblast ve sinsityotrofoblastlardan oluşur. Trofoblastik alanlardan adenokarsinom alanlarına geçiş gözlenebilir. İmmünhistokimyasal olarak beta hCG pozitiftir.

Diğer nadir görülen karsinomlar; Midenin nadir görülen karsinomları arasında endodermal sinüs tümörü, embriyonel karsinom, berrak hücreli karsinom, küçük hücreli indifferansiye karsinom, rabdoid özellikler içeren adenokarsinom, osteoklast benzeri dev hücre içeren karsinom bulunmaktadır. Oldukça nadir olarak midede matür ve immatür teratomlar da görülebilmekte ve hatta bunlardan adenokarsinom geliştiği bildirilmektedir. Midede adenokarsinom ve nöroendokrin tümörlerin yanı sıra adenokarsinom ve lenfomanın birlikte bulunduğu mikst (kompozit) tümörler de bildirilmektedir (71). Literatürde gastrointestinal stromal tümör ve adenokarsinom birlikteliğinden bahseden bir çok çalışma bulunmaktadır (72,73,74).

Midenin Nöroendokrin Tümörleri:

Selim, mukoza ve submukoza içinde sınırlı, damar invazyonu yapmayan, fonksiyon yapmayan küçük tümörlerdir (1 cm 'den küçük). Genellikle fundus mukozasında kronik

atrofik gastrit zemininde ve hipergastrinemi ile birlikte enterokromafin benzeri (ECL) hücreli tümörler. Midenin nöroendokrin tümörleri 4 grupta incelenir.

Tip 1 gastrik endokrin tümör(Otoimmün kronik atrofik gastrit ile ilişkili tip):

Midedeki endokrin tümörlerin %74'ü bu gruptandır. Kadınlarda erkeklere göre 2 kat sıktır. Kronik atrofik gastritte parietal hücrelere karşı gelişen otoantikorlar sonucu midede hipoasidite oluşur. Hipoasidite antral G hücrelerinden gastrin salınımına neden olur. Gastrinin, corpus ve fundustaki ECL hücrelere karşı trofik etkisi sonucu önce hiperplazi zamanla displazi ve neoplazi meydana gelir.

Tip 2 Gastrik Endokrin Tümör (Z. E ve MEN-1 ile ilişkili tip) :

Zollinger-Ellison Sendromu ince bağırsak ve pankreas lokalizasyonlu gastrin salgılayan bir tümörün neden olduğu hipergastrinemi sonucu meydana gelir. Bu hastaların %20'sinde aynı zamanda MEN-1 sendromu eşlik eder. Tip 2 tümörler makroskopik ve mikroskobik olarak tip 1' e benzer özellik gösterirler.

Tip 3 Gastrik Endokrin Tümör (Sporadik tip)

Bu tümörler kanama ve obstruksiyon bulgularıyla ya da karsinoid sendoma ilişkin bulgularla karşımıza çıkabilir. Genellikle tek ve %80 agresif seyirli tümörlerdir.

Tip 4 Gastrik Endokrin Tümör (mikst adenokarsinom- endokrin tümör)

Bu tümörler midenin her yerinde görülebilir ve büyük çaplara ulaşabilir. Saf endokrin tümörlere göre daha agresif seyirlidir. Tümörün prognozunu adenokarsinom komponenti belirler.

Mide Lenfoması

Mide lenfomaları mide kanserlerinin sadece %5'ini oluştururlar. Ancak adenokarsinomadan sonra midenin en çok görülen kanser türüdür. Mideyi diffüz olarak infiltre eder. Bazen üzeri ülserleşmiş polipoid lezyonları da andırır görünümde olabilir. Gastrointestinal traktüs, lenfomaların en sık tuttuğu ekstranodüler bölgedir.

Primer gastrointestinal lenfomaların % 41-46'sı mideyi tutar, geri kalan da ince bağırsaklara yerleşir. Primer gastrik (non Hodgkin) lenfomalar B hücre tümörleri olup mucosa associated lymphoid tissue'den (MALT) kaynaklanır ve adenokarsinoma göre prognozu daha iyidir. Adenokarsinomda olduğu gibi atrofik gastrit ve intestinal metaplazi üzerinde gelişir. Hp ile ilişkilidir. Eradikasyon tedavisi ile tümörün gerilemesi bu ilişkiyi göstermektedir. Semptomları non spesifiktir ve adenokarsinomun kliniğine benzer. Bulantı halsizlik, kilo kaybı, epigastrik ağrı, kusma olabilir. Fizik muayenede karında hassasiyet veya kitle palpe edilir. Kesin tanısı endoskopik olarak yapılır. Endoskopide mide mukozası kalın ve hipertrofik kıvrımlar şeklinde görülür. Bilgisayarlı tomografi ile perigastrik adenopati tespit edilir.

Tedavisinde hastalığın yaygınlık derecesine göre subtotal veya total rezeksiyon yapılır. MALT lenfomalarının çoğu evre I'dir (mide ile sınırlı) ve hastalar sadece Hp eradikasyonu ile iyileşebilirler. Başka tedavilere başlamadan eradikasyon tedavisinin yapılması tavsiye edilmektedir. Fakat bunun yanında karın içi ve diyafragma üstü lenf nodüllerinin tutulduğu evre II, III ve yaygın hastalık (evre IV) taşıyan büyük rezeksiyonlara ve post operatif kemoterapiye gerek gösteren vakalar da vardır. Prognoz genellikle iyidir. Mide ile sınırlı evre I tümörlerde % 80 şifa oranı vardır (75).

Midenin Mezenkimal Tümörleri

Sindirim kanalı mezenkimal tümörlerinin çoğunda immünfenotipik olarak düz kas diferansiyasyonunun bulunmaması ve bazı tümörlerin S-100, Nöron Spesifik Enolaz (NSE) gibi nöral krest antijenlerini taşımaları, elektron mikroskobik çalışmalarda bu tümörlerde nöroaksonal diferansiyasyonun gösterilmesi yanı sıra kökeni belirsiz mezenkimal tümörleri tanımlayabilmek için Gastrointestinal Stromal Tümör (GİST) terimi kullanılması önerilmiştir (76). Sonuçta topluca bağ dokusu hücre preküsörlerinden yani interstisyel Cajal hücrelerinden kaynaklandığı kabul edilen sindirim kanalı mezenkimal tümörleri tüm sindirim kanalı tümörlerinin yaklaşık % 0. 1-3'ünü oluşturmaktadır (77). Bu tümörler, özofagustan anüse kadar tüm sindirim kanalı boyunca görülebilir ve bazen de omentum ya da mezenterden köken alabilirler (78). Sindirim kanalında en sık görüldüğü lokalizasyon mide (% 60-70) olup, bunu ince barsak (% 20-25), kolorektum (% 5) ve özofagus (% 5'in altında) takip ede r (79). Tüm sindirim kanalı mezenkimal tümörleri sıklıkla 6-8. dekatlarda ortaya çıkar, kadın ve erkekte eşit sıklıkta görülür (80). Günümüzde mezenkimal sindirim kanalı tümörlerinin büyük çoğunluğunu, CD117 (c-kit) pozitif olan cajal hücrelerinden kaynaklanarak hem düz kas, hem de nöronal yönde diferansiyasyon gösteren tümörlerin oluşturduğu düşünülmektedir. Gerçek düz kas ve Schwann hücresi kökenli tümörler c- kit eksprese etmezler.

Midenin mezenkimal tümörlerinin biyolojik davranışına göre sınıflandırılması;

Malignite Potansiyeli Belirsiz Olanlar: Hücresellik azdır. 10 büyük büyütme alanında (BBA) 5'den az sayıda mitoz. Nekroz yoktur. Uygun tedavilerle % 100 sağ kalım olduğu bildirilmektedir.

Düşük Grade'li Habis Tümörler: Hücresellik belirgindir. Herhangi bir çapta, 10 BBA'da 5-9 arası mitoz ve nekroz içerir. Yeterli bir cerrahi girişim sonrasında çok az bir oranda nüks ve metastaz riskine sahiptir.

Yüksek Grade'li Habis Tümörler: Belirgin hücresellik mevcuttur. 10 BBA'da 10 ya da daha fazla mitotik figür izlenir. Yeterli cerrahi girişim sonrasında bile nüks ve metastaz açısından çok yüksek risk taşırlar.

Midenin mezenkimal tümörleri, makroskopik olarak soliter ya da multipl olabilirler. Genellikle iyi sınırlı, lobüle kitle şeklindedir. Submukozal, intramural veya subserozal yerleşimli olabilir. Özellikle submukozal yerleşimli büyük tümörlerde ülser izlenebilir. Büyük tümörlerde daha sık olmak üzere, kanama ve nekroz alanlarına rastlanabilir.

Mide Kanserlerinin Yayılım Şekilleri;

Kanser hastalarında tedavi yetersizliği ve mortalitenin en büyük nedeni tümör invazyonu ve metastazdır. Genellikle normal hücreler vücuttaki yerlerini korurken kanser hücreleri kaynaklandıkları yerden uzağa yayılmaktadırlar. Preinvaziv dönemde tespit edilen kanserlere 'karsinoma in situ' denir. Kanser hücresi bazal membranı geçmemiştir. İnvazyon, komşu dokuya yayılım; metastaz ise primer odakla aralarında bir devamlılık olmaksızın kanserin vücudun başka doku ve organlarına yayılması olayıdır. Metastaz primer tümörün en erken evresinden itibaren oluşabilmekte ve tümörün büyümesine paralel olarak büyüyebilmektedir. Metastaz oluşumunda tümör hücreleri önce interstisyel stromaya girer, sonrasında kan damarları yoluyla dolaşıma katılırlar. Hedef organa ulaştıktan sonra organın prekapiller venüllerinde endotel bazal membranına penetre olarak metastatik kolonileri oluştururlar (81).

Tümörlerin tiplerine göre metastaz yapma özellikleri değişkenlik gösterir. Genellikle hücre yükü fazla, kötü diferansiye ve hızlı büyüyen malign tümörlerin metastaz yapma özellikleri daha fazladır (82).

Metastaz açısından iki önemli özellik bulunmaktadır. Birincisi malign hücrelerin hücre dışı matriks bileşenlerini parçalayan ve kanser hücresinin normal komşu dokusunun içine girmesini sağlayan proteazlardır. İkincisi ise anjiyogenezi hızlandıran büyüme faktörleridir. Anjiogenez hem tümör büyümesi açısından hem de metastaz açısından önem taşımaktadır. Normal hücrelerin de oksijen ve besin sağlamak için kan damarlarına gereksinimi vardır, ancak erişkinde dolaşım mimarisi sabittir. Kanser hücreleri anjiyogenezi uyarmasının nedeni tümör sağkalımı ve yayılımı için yeni kan damarlarına ihtiyaç olmasıdır. Anjiogenezis normal koşullarda embriyo gelişimi, yara iyileşmesi ve organ hipertrofisi gibi dönemlerde görülmektedir. Anjiogenezis neoplastik olayların etyopatogenezinden ve özellikle büyüme ve metastaz yapmasından sorumlu tutulmaktadır (83). Mide kanseri dört şekilde yayılım gösterir:

1-Direkt yayılım: Tümörler horizontal olarak mide duvarı boyunca, vertikal olarak ise proksimalde özofagusa, distalde duodenuma doğru yayılım gösterebilirler. Özofagusa yayılım gösteren olguların Barret özofagusundan gelişen adenokarsinomlardan ayırımı zor olabilir.Genellikle diffüz tip tümörler duodenuma invazyon gösterirler. Özofagus ve duodenuma invazyon direkt submukozal ve/veya subserozal yolla ya da submukozal lenfatikler yoluyla olduğunda yüzey mukoza normal görünümde izlenebilir. Bu nedenle cerrahi sınırların belirlenmesinde frozen section kullanımı zorunludur. Mide kanserleri direkt olarak pankreas, dalak hilusu, transvers kolon, karaciğer hilusu, omentum, diyafram ve karın duvarına yayılım gösterebilir. (83)

2-Peritoneal yayılım: Tüm mide duvarı boyunca yayılıp serozaya ulaşan tümörler peritoneal yayılım gösterebilirler. Diffüz tip kanserlerde periton yayılımı, intestinal tip'e daha sıktır. Genç hastalarda, hem intestinal hem diffüz tip kanserlerde peritoneal yayılım daha sıktır. Peritoneal yayılım; asit, omental implant, pelvik cul de sac ve bilateral over tutulumu

(Krukenberg tümörü) şeklinde karşımıza çıkabilir. Peritona yayılım gösteren tümörlerde, asit sıvısının sitolojik incelemesinde sıklıkla malign hücreler saptanır.

3-Hematojen yayılım: Hematojen yolla en sık karaciğere yayılım olur. İntestinal tip karsinomlar diffüz tipe oranla daha sık hematojen yolla karaciğere yayılma eğilimindedirler. Hematojen yol ile de akciğer, kemik, adrenal bez, deri, over ve uterusa metastaz yapabilirler.

4-Lenfatik yayılım: Diffüz ve intestinal tümörlerde lenf yoluyla metastaz oranları benzerdir. Özellikle submukozal invazyonun olduğu, 4 cm 'den büyük ve az diferansiye tümörlerde lenfatik yayılım riski daha fazladır. Lenfatik haritalama ile midenin üst 1/3'ünde yerleşimli tümörler ilk basamak olarak sağ parakardiak ve küçük kurvaturdaki lenf bezlerine metastaz yaparken, orta 1/3 yerleşim gösteren tümörler sağ parakardiak, küçük kurvatur ve infrapilorik lenf bezlerine, alt 1/3 yerleşimli tümörler ise küçük kurvatur ve infrapilorik lenf bezlerine metastaz yapmaktadırlar. (84).

2. 1. 5 Mide Karsinomlarında Evreleme Tnm Klasifikasyonu (WHO-2010)

Tümör Nod Metastaz(TNM) evreleme sistemi ilk olarak Pierre Denoix tarafından 1943-1952 yılları arasında tüm solid tümörler için tasarlanmıştır (85). Primer tümörün yayılımı, lenfatik tutulumu ve metastaz durumu değerlendirir. TNM evreleme sistemi en uygun tedavi modalitesi seçimi için rehberlik yapar. Bununla beraber, hem doktorlar hem de hastalar için prognoz hakkında bilgi verir. Farklı bölgelerdeki hastaneler arasında tedavi yöntemlerinin karşılaştırılmasında yardımcı olur (86).

AJCC (American Joint Committee on Cancer) tarafından yapılan TNM evreleme sistemi, mide kanseri için en önemli bağımsız prosnostik faktördür. Son 30 yıl boyunca çok defa değişikliğe uğramış olup, 7. yayın 2010 yılında yapılmıştır (87). TNM sistemin 7. yayının birçok çalışmada diğer TNM versiyonlarına göre prognozu daha iyi gösterdiği belirtilmiştir (88, 89).

1-Primer Tümör: Kanserin mide duvarına penetrasyonunun derecesini gösterir (90).

Tablo 3: TNM 2010 T Evresi

TX	Primer tümör değerlendirilemedi
T0	Primer tümör mevcut değildir
Tis	*İn situ karsinom*: Lamina propriaya invazyon göstermeyen intraepitelyal Tümör
T1	Tümör lamina propria, muskularis mukoza, veya submukosaya İnvazedir
T1a	Tümör lamina propria veya muskularis mukozaya invaze
T1b	Tümör submukozaya invaze
T2	Tümör muskularis propria'ya invaze
T3	Tümör visseral periton veya komşu yapıları invaze etmeden subserosal bağ dokusuna penetre olmuştur
T4	Tümör serosaya (visseral periton) veya komşu yapıları invaze
T4a	Tümör serozayı (visseral periton) invaze etmiştir
T4b	Tümör çevre yapılara invazedir

2-Nodal Tutulum: Büyük ve küçük kurvatur boyunca bulunan lenf nodları, çölyak, splenik, hepatik, sol gastrik arter boyunca uzanan lenf nodlarıdır. Regional lenf nodları olarak isimlendirilir. Diğer intraabdominal lenf nodları uzak metastaz olarak kabul edilmiştir (89).

Tablo 4: TNM 2010 N Evresi

NX	Regionallenf nodu tutulumu değerlendirilemedi
N0	Regional lenfnodu metastazı mevcut değildir
N1	Metastazlı regional lenf nodu sayısı 1–2'dir
N2	Metastazlı regional lenf nodu sayısı 3-6 arasındadır.
N3	Metastazlı regional lenf nodu sayısı ≥7
N3a	Metastazlı regional lenf nodu sayısı 7–15 arasındadır
N3b	Metastazlı regional lenf nodu sayısı ≥16

3-Uzak Metastaz:

Tablo 5: TNM 2010 M Evresi

M0	Uzak metastaz değerlendirilemedi
M1	Uzak metastaz mevcuttur

Tablo 6: AJCC'ye göre TNM sınıflaması (88)

EVRE	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
IIA	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
IIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
IIIA	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
IIIB	T4b	N0	M0
	T4b	N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
IIIc	T4b	N2	M0
	T4b	N3	M0
	T4a	N3	M0
IV	Herhangi T	Herhangi N	M1

Mide kanseri olabilecek hastalarda evreleme ve değerlendirme için Ulusal Kanser Çalışma Grubu (National Comprehensive Cancer Network) bir rehber hazırlamıştır. Önerilen ilk basamak çalışmaları iyi bir anemnez ve fizik muayene ile laboratuar ve görüntüleme

çalışmalarının yapılmasıdır (örneğin tam kan sayımı, elektrolitler göğüs grafisi, batın BT). Üst mide kanserleri için de toraks tomografisi yapılması da önerilir. Özofagogastroskopi hem tümörün görülmesi hemde doku tanısı için şarttır. Dört ya da altı doku biyopsisi ve fırça biyopsisi alınması yeterlidir. Bu ilk çalışmalarla hastalar 2 gruba ayrılır.

1) Lokorejyonel hasta grubu (Evre 1-3)

2) Sistemik hasta grubu (Evre 4)

Evre 4 hastalara palyatif rejimler uygulanır ve hastanın yakınmalarına göre tedavi şekillenir. Lokorejyonel hastalığı olanlar ise ek morbidite ve fonksiyonel durumları göz önüne alınarak değerlendirilirler. Bu grupta ek olarak evreleme laparoskopisi ve endoskopik ultrason (EUS) yapılır. Solunum fonksyon testleri bazı hastalar için önemli olabilir. Lokorejyonel hastalığı olanlardan cerrahi tedaviden fayda görecek olanlar laparatomi ve rezeksiyona tabi tutulur.

Evrelemede kullanılan tanı araçları ve yöntemler:

1) Üst GİS Endoskopisi ve Endoskopik Ultrason: Tümörün büyüklüğü, tipi, obstrüksiyona yol açıp açmadığını belirlemek için üst GİS endoskopisi yapılır. Bazı seçilmiş hastalarda özofagogastroskopi lazer ablasyon, stentleme, dilatasyon gibi palyatif işlemlerde kullanılabilir. Tümörün invazyon derinliği evre ve prognozla direkt ilişkilidir. EUS ile tümörün invazyon derinliği net ortaya konabilir. EUS tümör ile fibrotik doku arasında ayrımı net yapamadığından bu bir dezavantajdır. EUS ile evreleme oranları %75 civarındadır. T2 lezyonlarda başarı oranı %38 iken T1 lezyonlarda bu oran %80-90'dir (91). EUS ile nodal tutulum teknik durum ve cerrahi deneyime göre %65 civarlarında saptanabilir

2) Bilgisayarlı Tomografi: Yeni tanı almış tüm mide kanserlerinde abdominopelvik BT şarttır. Gereksiz laparatomilerin engellenmesinde faydalıdır. Uzak metastaz ve asit saptanmasında rolü tartışılmaz. Üst mide kanserlerinde göğüs BT önem kazanır. BT'ninde kısıtlı olduğu durumlar vardır ve özellikle 5 mm nin altındaki metastazları saptanmada etkinliği azdır. Erken evre mide kanseri tespitinde BT nin yeri yoktur. Helikal BT ile %66-77'lere varan oranda evreleme imkanı doğmuştur. Lenf nodu tutulumunu belirlemedeki oranı %25-86 arasındadır (91).

3)Laparoskopi ve Laparoskopik Ultrason: BT fnin etkisiz kaldığı durumlarda laparoskopi evrelemede tamamlayıcı rol oynar **(**92). Laparoskopi esnasında tüm peritoneal yüzey ve KC gözlemlenir. Nodal evreleme her hasta için şart olmamakla beraber yapılacaksa küçük omentumun açılması gerekliliği doğar. Periton ve KC de metastazı saptanan hastaların ortalama yaşam süresi 3-9 ay arasındadır. Bu hastaların palyatif rezeksiyondan fayda görmeleri olası görülmemektedir. Laparoskopinin diğer bir kullanım alanı da irrezektabl görülen hastaları neoadjuvan tedavi sonrası operabilitesinin saptanmasıdır**.** M. D. Anderson Kanser Merkezi BT ile saptanamayan metastazların %23-37 ek getiri ile laparoskopik evrelemelerde saptandığını belirtmiştir. Bu hastaların %2 fazlası laparatomiye gitmektedir. Bu veriler doğrultusunda USA Ulusal Kanser Birliği lokorejyonel mide kanserli hastalarda operasyon öncesinde laparaskopik evrelemeyi önermiştir. Laparaskopik ultrason ek teknik teçhizat ve cerrahi deneyim gerektirdiğinden ve henüz tek başına helikal BT ve laparaskopi üzerine etkinliği tespit edilmediğinden, rutin uygulanmamaktadır.

4)Peritoneal Sitoloji: Periton sıvısının analizi ile gizli 'karsinomatozis peritonei' hali tespit edilebilir. Bu yüzden bazı ekoller preop dönemde periton sıvısını analiz eder. Pekçok seride

pozitif peritoneal sitolojisi olan hastanın prognozunun büyük metastazları olan hastalarla eş olduğu (3-9 ay) saptanmıştırBazı ekoller pozitif sitolojinin inoperabilite kriteri olarak kabul edilmesi gerektiğini belirtirken, bazı ekoller ise bu tarz hastaların neoadjuvan tedaviye gitmesi ve sonrasında tekrar değerlendirmeye tabi tutulması gerektiğini savunmuştur (93).

5)Lenfatik Haritalama: Lenfatik disseksiyonun prognoz üstüne olan etkinliği tespit edildikten sonra santinel lenf nodu çalışmaları hız kazanmıştır. Ancak melanom ve meme kanserlerinin tersine atlayıcı metastazların mide kanserinde %15 oranında gözlenmesi bu çalışmaları etkisiz kılmıştır (94).

6)Diğer Çalışmalar: Florodeoksiglukoz üzerine metabolik etkinlik üzerinden çalışan PET çalışmaları mide kanserinde evreleme aracı olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu teknik ile BT de saptanamayan özellikle abdomen dışı metastazlar ve neoadjuvan tedavinin etkinliği saptanabilir (95). PET'in en önemli dezavantajı pahalı bir yöntem olmasıdır. Ek olarak PET'in diğer evreleme araçlarına bir üstünlüğü tespit edilememiştir.

Mide kanserli hastaların sadece %30'unda CEA yüksekliği izlenir. Erken evre mide kanserlerinde genelde CEA normal seviyelerde olduğundan bir tarama aracı olarak kullanılmamaktadır. Ancak CEA nın nüks tümörlerde ve tedaviye yanıtı değerlendirmede etkinliği ispatlanmıştır (96) .

2. 1. 6 Mide Kanserinde Prognoza Etki Eden Faktörler

Postoperatif mortalite oranlarının % 14'ten %6'ya düşmesine rağmen özellikle batı ülkelerinde prognoz kötüdür. Kötü yaşam süreleri, teşhiste gecikme, lokal ve bölgesel nüksle

ilişkilidir. Erken mide kanserleri ve Japonya'dan gelen sonuçlar hariç tutulursa 5 yıllık yaşam süresi %25-40'dır (97). Yaşam süresi kötü olmakla birlikte mide kanserli olgularda tedavi sonrası yaşam süresi ile ilişkili çok sayıda faktör vardır. Yaşam süresinde belirgin bir düzelmenin olmamasının nedeni ise hastaların büyük çoğunluğunun geç dönemde (evre III ve evre IV) teşhis edilmesidir (98, 99).

Mide kanserinde en önemli prognostik faktör R0 rezeksiyon durumudur (100). Bundan sonraki en önemli faktörler tümörün anatomik yayılımı ve evresini gösteren TNM sınıflamasıdır (101). Aşağıdaki faktörler sadece tamamen R0 rezeksiyon uygulanmış mide kanserleri için prognoz belirteçleridir.

2.1.6.1 Hastaya Ait Faktörler

Cinsiyet

Mide kanseri erkeklerde kadınlara oranla 2 kat fazla görülür. Mide kanseri için insidansın erkeklerde daha yüksek olduğu bilinmektedir (102), ama cinsiyetin prognoza etkisi nadirdir (103). Mide kanseri sağ kalım çalışmalarının bir kısmında cinsiyet ile oluşan bir farklılık saptanmazken, bazılarında ise kadınlarda daha iyi bir prognozun olduğu gösterilmiştir (104).

Yaş

Mide kanseri daha çok ileri yaş grubunda meydana gelmektedir ve genellikle 60 yaşın üzerinde pik yapmaktadır (105). Mide kanserinin 40 yaşından daha genç hastalardaki insidans oranı %2, 4 ile %7, 9 arasındadır (106). Genç hasta grubundaki kötü prognozun asıl nedeni olarak tanı gecikmesi, histolojik indiferansiye tip lezyonların yüksek oranda olması ve hızlı progresyon olarak gösterilmektedir (107). Yapılan bazı çalışmalarda ise mide kanserli hastaların genç ve ileri yaş gruplarında makroskopik tip, evre, rezektabilite ve kürabilite

yönünden anlamlı bir farklılık tespit edilmemiş, prognostik faktör olarak da yaşın önemli olmadığı sonucuna varılmıştır (108).

Vücut kitle indeksi (VKİ)

Obezitenin bazı adenokarsinomlarda riski artırdığı bildirilmektedir (109). Fakat bu ilişki daha önce yapılan epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmemiştir (110). Obezite ile distal midenin adenokarsinomu veya skuamoz hücreli karsinoma arasında ilişkiyi gösteren deliller yoktur. Son yapılan çalışmalardan birinde vücut kitle indeksi (VKİ) ile özefagus adenokarsinomu arasında güçlü bir ilişki, mide adenokarsinomu arasında da zayıf bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Semptomatik gastroözofagial reflu (111) özofagus adenokarsinomu için bilinen en güçlü risk faktörüdür. Obezite ile de ilişkisi sıklıkla kabul edilmektedir. Obez kişilerdeki karsinojenik etkinin mekanizması açık değildir.

ABO kan grubu ve kan transfüzyonu

A kan grubu bireylerde O grubuna göre mide kanserinin daha sık görüldüğü bilinmektedir. Beş yıllık yaşam süresi sırasıyla % 19'a karşı % 9 olarak A kan grubu olan kimselerde O grubuna göre daha iyidir. Hyung ve ark. 1710 hastayı içeren retrospektif çalışmalarında, fazla sayıda kan transfüzyonu yapılan hastalarda multivaryant analizde transfüzyonun kötü prognoz ve rekurrenste bağımsız risk faktörü olduğunu rapor edilmiştir (112). Perioperatif kan transfüzyonunu mide kanseri ve diğer kanserlerde olumsuz etkisi olduğu bildirilmekle birlikte; henüz kesin bir fikir birliği mevcut değildir.

2. 1. 6. 2 Tümör İle İlişkili Faktörler

Tümör lokalizasyonu

Son yirmi yılda, mide 1/3 üst ve kardiya kanserlerinin insidansının arttığı gösterilmekle birlikte, antrum halen en sık yerleşim bölgesidir (% 50). Proksimal bölgeye yerleşen tümörlerin çoğu ileri evre tümörleri olup, distal bölge tümörlerine göre prognozu daha kötüdür. Proksimal bölge tümörlerinin daha kötü diferansiye olması ve mediastinal ve periözofagiyal lenfatik yayılım yapma eğilimleri, tanının daha ileri evrede konulmasına bağlanmıştır. Proksimal mide kanserli hastaların rezeke edilmesi de anatomisinden dolayı zor, tehlikeli ve standart cerrahi yöntemlerine sıklıkla uymamaktadır. Gerçekten yapılan çalışmalarda proksimal mide kanserli hastalardaki postoperatif morbidite ve mortalite oranı distal mide kanserleri ile kıyaslandığında önemli derecede yüksektir (113). Antral bölge tümörlerinde ise, pilorik obstruksiyona bağlı erken teşhis edilmesi iyi prognozda etkilidir (114, 115).

Tümörün büyüklüğü

Küçük olan tümörler daha iyi prognoza sahiptir. Bu daha çok invazyon derinliği ile ilişkilidir (116). Yokuta ve arkadaşları 697 hastayı içeren retrospektif çalışmada prognoz ile ilişkisini değerlendirmiş. Univaryat analiz sonuçlarında tümör çapı prognostik bir faktör olmakla beraber, multivaryant analizde tümör çapı prognostik faktör olarak bulunmamıştır (117).

Makroskopik Tip

Ülseratif kanserlerin prognozunun daha iyi, infiltratif tip kanserlerin prognozunun daha kötü olduğu bildirilmektedir. Ülsere lezyonların ağrı ve kanamaya sebep olması nedeniyle erken teşhis edilmesi prognozun iyi olmasında etkili bir faktördür. Otsuji ve ark. infiltratif tipte yaşam sürelerinin belirgin şekilde kötü olduğunu ve en sık rekürrensin peritoneal yayılım şeklinde olduğunu belirtmişlerdir (118).

Histolojik tip ve diferansiyasyon derecesi

Kullanılan sınıflamaların farklılığına bağlı olarak histolojik tip ile prognoz arasındaki ilişki değişiklik gösterebilmektedir. Lauren sınıflamasına göre intestinal tip tümörler diffüz tipe oranla daha iyi prognozludurlar. İyi diferansiye tümörlerin az diferansiye tümörlere nazaran prognozları daha iyidir. Son yayınlarda ise UICC (Union International Centre Cancer) histopatolojik gradelemenin yaşam süresini etkilemekten ziyade rezektabiliteyi etkilediğini bildirilmektedir (119, 120).

Evre

Mide kanserinin erken tanısı prognoza etkisinin iyi olması açısından son derece önemlidir (121). En önemli prognostik kriterdir. İnvazyon derinliği artıkça metastaz oranı artmaktadır. Bazı çalışmalarda invazyon derinliğinin lenf nodu tutulumundan bağımsız olarak sağ kalımı etkilediği bildirilmektedir. Tümörün invazyon yeteneği direk olarak gros görünümü ile ilişkilidir. Polipoid tümörler lümene doğru genişleyen büyüme paterni gösterir, infiltratif tümörlere göre metastaz oranları daha düşüktür, daha iyi prognoza sahiplerdir (122). Bununla beraber günümüzdeki hastaların çoğunun tanı konulduğunda III. ve IV. evrelerde olması prognozu kötü yönde etkilemektedir. Evre IV mide kanserinde 5 yıllık sağ kalım oranı ortalama %20'nin altındadır. Fakat evre IV tümörlü hastalarda gastrektomiden sonra sağ kalım 5 yıldan fazla olabilmektedir. İleri evre mide kanserli hastalar içinde bile sağ kalım oranları arasında farklılık olabilmektedir (123).

Perinöral invazyon

Mide karsinomlarında tümör muskuler tabakada sınırlı olduğu zaman, perinöral invazyon varlığının prognozu olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir (124). Tanaka ve ark. tarafından

yapılan çalışmada seroza invazyonu olmayan vakalarda perinöral invazyon negatif olguların pozitif olgulara göre anlamlı derecede daha iyi prognoz gösterdiklerini bildirmişlerdir (124).

Lenf nodu tutulumu

Tutulan lenf bezinin bölgesi ve tutulan lenf bezi sayısı önemlidir Lenf nodu (LN) tutulumu sağ kalım çok belirgin etkilemektedir. 5 yıllık sağ kalım LN (-) olgularda %50 iken LN (+) olgularda % 10' a düşer, tümör invazyonunu gösteren lenf nodu sayısı nodal stage den daha önemlidir (125). Birçok araştırmada lenf nodu metastazının yanı sıra metastatik lenf nodu sayısının önemi vurgulanmaya başlanmıştır. Lenf nodu tutulumuyla sağ kalım arasında uyumlu bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (126).

2. 1. 6. 3 Tedavi İle İlişkili Faktörler

Cerrahi

Geride makroskopik ve mikroskobik tümör bırakmayan (RO) rezeksiyonun, yaşam süresini belirlemedeki etkinliğinde şüphe yoktur. Nonküratif rezeksiyonlarda (R1-R2) ortalama yaşam süresi 7-11 ay arasıdır. Palyatif gastroenterostomi veya laparotomi yapılan hastalarda ise 3-5 aydır. Bunun aksine küratif rezeksiyon yapılan vakalarda ortalama yaşam süresi 35 ile 75 ay arasında değişmektedir. Küratif rezeksiyon, en etkili prognostik faktörlerden biri olarak düşünülmektedir (127). Bozetti, invaze olan organ ile birlikte rezeksiyon sınırının tümörden 6 cm uzaklıkta ve uygun evreleme için lenf bezi sayısının yaklaşık 25 olması gerektiğini ifade etmektedir (128).

Lenfadenektomi

Lenf bezi tutulumu, mide kanserinde önemli prognostik faktörlerden biridir (129). Lokal kontrolu sağlamadaki yetersizlik, yetersiz lenf bezi diseksiyonu ile ilişkili görülmektedir.

Japonya'da radikal lenf bezi diseksiyonu tedavinin önemli bölümüdür. Yapılan retrospektif çalışmalarda sağ kalım ile D2 radikal lenfadenektomi arasında korelasyon olduğu ve sağ kalımda bağımsız faktör olduğu bildirilmiştir. D2 lenfadenektomi, küratif rezeksiyonlarda morbidite ve mortalitede belirgin artış olmaksızın, sağ kalımı olumlu şekilde arttırmaktadır. D2 lenfadenektomili gastrektomilerde, morbidite Japon çalışmalarında % 2-3 olarak bildirilmiştir. Batı kaynaklı çalışmalarda ise D2 lenf bezi diseksiyonunun yararlı etkileri, Japon çalışmaları ile çelişkiler göstermektedir. Daha yüksek morbidite ve mortalite (%10) oranları bildirilmektedir. Bununla birlikte son yıllarda batı kaynaklı uzman merkezlerde yapılan çalışmalarda da, Japon çalışmalarına benzer sonuçlar elde edilmiştir. Günümüzde yapılan Japonya ve diğer ülkelere ait nonrandomize çalışmalarda, D2 rezeksiyonların sağ kalımda etkili olduğu kuvvetle desteklenmektedir (130).

Laboratuar parametreleri

Mide kanserli hastalarda preoperatif albumin ve hemoglobin seviyeleri bakılarakyapılan değerlendirmelerde, albumin ve hemoglobin seviyelerinin düşük olmasının prognozu olumsuz etkilediği gösterilmiştir (131).

2. 2 Malnutrisyon

Günümüzde gelişmiş ülkelerde çeşitli nedenlerle hastaneye yatırılan hastaların %50'sinden fazlasında değişen derecede malnutrisyon vardır (132-134). Son yıllarda hastanın hemodinamik olarak daha iyi yönetilmesi, ileri mekanik ventilasyon yöntemlerinin geliştirilmesi ve enfeksiyonların daha iyi kontrol altına alınabilmesi gibi medikal teknolojilerdeki ilerlemeler sayesinde özellikle yoğun bakım ünitelerinde hastaların kalış

süreleri uzamıştır. Yapılan çalışmalarda hastanın hastanede kalış süresiyle, malnütrisyon gelişimi arasında pozitif bir korelasyon olduğu bildirilmiştir.

Hastaneye yatırılan hastaların nütrisyonel risk açısından değerlendirmek için çeşitli nütrisyonel değerlendirme aracı olmasına rağmen, hala en çok tavsiye edilebilecek ve üzerinde fikir birliği olan ideal bir test yoktur (135-137).

Standart bir testin olmayışı halen iyi tanımlanmış bir "nütrisyonel risk" anlayışının yerleşmemiş olmasına da bağlanabilir. Uygun olmayan testlerle hastaların yanlış risk gruplanması hastaya yanlış müdahaleye, müdahalede geçikmeye ve kaynakların boşa harcanmasına neden olur. İdeal bir nütrisyon risk değerlendirme testi yüksek duyarlılık ve özgünlüğe sahip olmalı, kolay ve hızlı uygulanabilmeli, erken müdahale için orta derecede ve siddettli malnütrisyonlu hastaları tespit edebilmelidir (137). Günümüzde yatan hastalarda nütrisyon risk değerlendirilmesinde kulanılan başlıca testler;

-Malnutrition Universal Screening Tool (MUST, Tablo 7)

- Nutritional Risk Screening (NRS 2002, Tablo 8)

-Mini Nutritional Assessment (MNA, Tablo 9)

-Malnutrition screening Tool (MST, Tablo 10)

-Subjective Global Assessment'dir (SGA, Tablo 11)

-Short Nutritional Assessment Questionaire (SNAQ, Tablo 12) dir.

Tablo 7: Malnutrition Universal Screening Tool (MUST testi)

<table>
<tr><td>ADIM 1

VKI SKOR</td><td>ADIM 2

KİLO KAYBI SKORU</td><td>ADIM 3

AKUT HASTALIK SKORU</td></tr>
<tr><td>VKİ kg/m skor

>20(>30 obez) 0
18, 5-20 1
<18, 5 2</td><td>Son 6 ayda planmamış kilo kaybı

%

<5 0
5-10 1
>10 2</td><td>Eğer hasta akut ise, var olan ya da olası 5 günden uzun besin alımı olmaması durumunda skor 2</td></tr>
<tr><td colspan="3">ADIM 4
MALNUTRİSYON GENEL RİSKLERİ</td></tr>
<tr><td colspan="3">Malnutrisyonun genel riskleri hesaplanırken skorları eklemek gerekir
Skor 0 düşük risk Skor 1 orta risk Skor 2 ve üstü yüksek risk</td></tr>
<tr><td colspan="3">ADIM 5
YÖNETİM KRİTERLERİ</td></tr>
<tr><td>0

Düşük risk
Rutin klinik bakım

Tekrar tarama:

Hastanede, haftalık

Bakım evinde, aylık

Toplumda, yıllık özellikle 75 yaş üzeri</td><td>1

Orta risk
Gözlem

-Eğer olgu hastane ya da bakım evinde ise 3 gün beslenme verilerini kaydet

-Düşük klinik şüphe ya da yeterli alım öngörülüyor ise tekrar tarama programlarını takip et

-Yüksek klinik şüphe halinde nütrisyonel desteği arttır ve yeni bir beslenme ve takip formu oluştur</td><td>2

Yüksek risk
Tedavi

-Diyetisyene ya da beslenme destek ekibine başvurun ya da mevcut hastane politikaları içerisinde beslenme durumunu düzeltin

-Genel besin alımını geliştirmek ve arttırmak

-Taramalar
Hastanede, haftalık
Bakım evinde ve toplumda aylık</td></tr>
<tr><td colspan="2">Bütün risk grupları
-Genel durumun tedavisi ve eğer gerekli ise yiyecek içecek seçiminde danışma ve yardım sağlamak
-Malnutrisyon risk kategorisini belirleme</td><td>Obezite

-Obeziteyi kayıt altına al.</td></tr>
</table>

-Özel diyet ihiyacını ve yerel politikayı belirleme	

Tablo 8: Nutritional Risk Screening (NRS 2002)

Tarama			
Nütrisyon Durumundaki Bozulma		Hastalığın Şiddeti (gereksinimlerde artış)	
Yok **Skor 0**	Normal nütrisyon durumu	Yok **Skor 0**	Normal besinsel gereksinimler
Hafif **Skor 1**	3 ayda > %5 kilo kaybı ya da geçen haftaki besin alımı normal gereksinimlerin %50-75'inin altında	Hafif **Skor 1**	Kalça Kemiğinde Kırık* Özellikle akut komplikasyonları olan kronik hastalar: siroz*, KOAH*, *kronik hemodiyaliz, diabet, onkoloji*
Orta **Skor 2**	2 ayda > %5 kilo kaybı ya da VKİ 18. 5 – 20. 5 + genel durum bozukluğu ya da geçen haftaki besin alımı normal gereksinimlerin %25-50'si	Orta **Skor 2**	Majör abdominal cerrahi*, İnme*, *Şiddetli pnömoni, hematolojik malignite*
Şiddetli **Skor 3**	1 ayda > %5 kilo kaybı (3 ayda > %15) ya da VKİ < 18. 5 + genel durum bozukluğu ya da geçen haftaki besin alımı normal gereksinimlerin %0-25'i	Şiddetli **Skor 3**	Kafa travması*, Kemik iliği transplantasyonu*, *Yoğun Bakım hastaları (APACHE > 10)*
Skor:	+	**Skor**	= Toplam skor
Yaş	≥70 yaş ise toplam skora 1 ekle	**= yaşa uyarlanmış toplam skor**	
Skor ≥3: Hasta nütrisyon riski altındadır ve bir nütrisyon planı başlatılır			
Skor <3: haftada bir taranmalı. Eğer majör operasyon planı varsa yine bir nütrisyon planı geliştirilmelidir			

NRS-2002 varolan randomize klinik çalışmalara dayanmaktadır. *işaretli tanısı olan hastaların kategorizasyonunu doğrudan destekleyen bir çalışma var. İtalik gösterilen tanılar yanda verilen prototiplere dayanmaktadır. Nütrisyon riski, o andaki nütrisyon durumu ve bunun stres metabolizması nedeniyle artan gereksinimlere bağlı olarak bozulması riski şeklinde tanımlanır.	**Nütrisyon destek planı** şu hastalarda endikedir: (1) şiddetli malnütrisyonda (skor = 3), ya da (2) ağır hasta (skor = 3) ya da (3) orta derecede malnütrisyon + hafif hasta (skor 2+1) ya da (4) hafif malnütrisyon + orta derecede hasta (skor 1+2) **Hastalığın derecesine ilişkin prototipler:** **Skor=1**: kronik hastalığı olup komplikasyonlar nedeniyle hastaneye yatan bir hasta**.** Halsiz – düşkün durumdadır ancak düzenli olarak yataktan kalkabilir. Protein gereksinimleri artmıştır ancak oral diyet ya da suplemanlarla karşılanabilir. **Skor=2**: majör abdominal cerrahi gibi bir hastalık nedeniyle yatağa bağlı bir hasta. Protein gereksinimleri yüksek, klinik beslenme yöntemleri gerekli ve bu sayede açıkları kapatılabiliyor **Skor=3**: ventilasyon desteği altındaki yoğun bakım hastası. Protein gereksinimleri yüksek ve klinik beslenme yöntemleriyle karşılanamıyor. Protein yıkımı ve azot kaybı giderilebiliyor.

Tablo 9: Malnutrition Screening Tool (MST)

Malnütrisyon Tarama Aracı	
İstem dışı ani kilo kaybınız oldu mu?	
Hayır	0
Emin değilim	2
Eğer oldu ise kaç kilo kaybettiniz?	
1-5	1
6-10	2
11-15	3
>15	4
Emin değilim	2
İştah azlığı nedenli yemek yemede azalma var mı?	
Hayır	0
Evet	1
Toplam	

Tablo 10: Subjective Global Assessment (SGA)

Subjektif Global Değerlendirme Testi(SGA)
A. GEÇMİŞ
1-KİLO DEĞİŞİMİ Son 6 ayda toplam kayıp= kg % kayıp= Son 2 haftadaki değişim Artma Değişiklik yok Azalma
2-BESİN ALIMINDAKİ DEĞİŞİM (Normale göre değişim) Değişiklik yok Değişiklik var süre: hafta Tip= suboptimal katı diet Full sıvı diet Düşük kalorili sıvılar açlık
3-GASTOİNTESTİNAL SEMPTOMLAR (2 haftadan uzun süren) Özellik yok bulantı kusma diare anorexia
4-FONKSİYONEL KAPASİTE Fonksiyon bozukluğu yok (tam kapasite) Fonksiyon bozukluğu süre: hafta tip : suboptimal çalışma gezici yatalak
5-HASTALIK VE BESLENME GEREKSİNİMLERİ İLE İLİŞKİSİ Primer tanı Metabolik takip(stres) stres yok düşük stres Orta stres yüksek stres
B. FİZİKSEL(her özellik açıkça belirtilmeli 0:normal 1+:hafif 2+:orta 3+:ciddi) Derialtı yağ dokusu kaybı(triceps, göğüs) Kas güçsüzlüğü(quadriceps, deltoid) Ödem Sakral ödem Asit
C. SGA DEĞERLENDİRMESİ (BİRİNİ SEÇİN) A:iyi beslenmiş B:orta derecede malnutrisyon C:ciddi derecede malnutrisyon

Tablo 11: Short Nutritional Assessment Questionaire

İstemsiz kilo kaybınız mevcut mu? Son 6 ay içince 6 kg dan fazla Son 1 ay içinde en fazla 3 kg	 +++ ++
Geçen ay normalden fazla iştah azalması yaşadınız mı?	+
Geçen ay nutrisyonel destek ürünü (oral veya tüple) kullandınız mı ?	+
+ : Müdahaleye gerek yok ++ : Orta derece malnütrisyon, nutrisyon planla +++: ileri derecede malütrisyon, nutrisyon başla diyetisyenle konsulte et	

Yatırılarak tedavi edilen ve hastane dışındaki hastaları kapsayan bir çalışmada malnutrisyon sıklığının her iki hasta grubunda da yüksek olduğu, MUST testinin diğer karşılaştırılan testlere göre kullanımın daha olumlu sonuçlar sağladığı gösterilmiştir (138). MUST testinin yatan hastaların nütrisyonel risk açısından güvenilirliğinin değerlendirildiği bir diğer çalışmada ise bu testin malnütrisyon risk oranını yüksek oranda belirlediği, ancak orta düzeydeki malnütrisyon riskini ise düşük düzeyde belirlediği bildirilmiştir (139). MNA testinin yatan ve yaşlı hastalarda güvenilirliğini araştıran iki ayrı çalışmada; MNA'nın hastanın nütrisyon riskini belirlemede hızlı, etkili, ucuz ve de hastanın mortalitesini güvenilir şekilde belirleyebildiği gösterilmiştir (140, 141). Bu iki çalışmanın aksine özellikle yaşlı hastalarda vücut kitle indeksini kriter olarak kullanan nütrisyon risk testlerinin güvenilir testler olamayacağı bildirilmiştir (142, 143). Ferguson ve ark. (144) medikal ve cerrahi tedavi

nedeniyle takip edilen heterojen hasta grubunda MST testinin malnütrisyon riski bulunan hastaları %93-97 güvenilirlikle tespit edebildiğini, kolay ve hızlı uygulanabilen bir test olduğunu bildirmiştir. Yukarıdaki bilgiler ışığında bu testte hastanın nutrisyon durumunu değerlendirmek için vücut kitle indeksinin bir kriter olarak kullanılmayışı testin güvenilirliğini attıran bir faktör olarak değerlendirilebilir. Kruizenga ve ark. (145) hastanede takip edilen heterojen hastaları kapsayan çalışmalarında ise yatırılarak tedavi edilen ve hastane dışındaki hastaları kapsayan bir çalışmada malnutrisyon sıklığının her iki hasta grubunda da yüksek olduğu, MUST testinin diğer karşılaştırılan testlere göre kullanımın daha olumlu sonuçlar sağladığını gösterilmişlerdir (138) .

SNAQ testi hastaların nutrisyon risklerini belirlemede güvenilir, hızlı ve kolay uygulanabilen bir testtir. Ancak Kruizenga ve ark. (146) evde ve bakım evindeki hastaları kapsayan çalışmasında SNAQ testinin hastanın malnutrisyon riskini belirlemede değerlendirme kriteri olarak vücut kitle indeksi kullanılmadığında güvenilirliğinin düşük olduğunu ileri sürmüştür. Wu ve ark. (147) ise gastrointestinal tümör nedeniyle cerrahi tedavi uygulanan hastalarda SGA testinin hastanın malnutrisyon riskini belirleyerek hastanın hastanede kalış süresini ve medikal harcamaları belirlemede güvenilir bir test olduğunu göstermişlerdir. YBÜ'de takip edilen hastaları kapsayan bir diğer çalışmada ise SGA testinin kolay uygulanabilir ve hastanın akıbetini öngörebileceği bildirilmiştir (148). Ancak yukarıdaki çalışmaların aksine SGA testinin kritik hastaların akıbetini belirlemede güvenilir olmadığı ve serum protein ölçüm testlerinin SGA'dan daha güvenilir olarak postoperatif komplikasyon riskini belirleyebildiği bildirilmiştir (149, 150). Mide tümörlü hastaların preoperatif dönemde nütrisyon risk değerlendirilmesinin NRS 2002 testi ile değerlendirildiği bir çalışmada NRS 2002 skoru ≥3 olan hastaların postoperatif komplikasyon ve hastanede kalış süresinin güvenilir şekilde belirlenebileceği bildirilmiştir (151). Yine akut bir hastalığın geliştiği yaşlı hastaları içeren bir

çalışmada NRS 2002 ve MNA testlerinin serum protein düzeylerinin ölçümünden daha güvenilir olarak hastanın nütrisyon riskini belirleyebildiği gösterilmiştir (152). Baş-boyun tümörü olan hastaları kapsayan diğer bir çalışmada ise MUST testi ile NRS 2002 testinin güvenilirliği benzer bulunmuş, ancak MUST testinin NRS 2002 testine oranla hastaların hastanede kalış süresini daha güvenilir şekilde belirleyebildiği bildirilmiştir (153). Elektif olarak cerrahi tedavi uygulanan ve ürolojik hastalıklar nedeniyle takip edilen hastaları kapsayan iki ayrı çalışmada da NRS 2002 testinin güvenilir olduğu bildirilmiştir (154, 155). Yukarıda bahsedilen çalışmalardan da anlaşılabileceği gibi hastaların nütrisyon riskini belirleyebilecek tüm dünyada standart kabul edilen hala ideal bir nütrisyon değerlendirme testi yoktur. İngiliz Parenteral ve Enteral Nütrisyon Derneği (BAPEN) hastanın nütrisyon riskinin belirlenmesi ve hastanın tedavi planının düzenlenmesi için MUST testinin kullanılmasını tavsiye ederken, Avrupa Parenteral ve Enteral Nütrisyon Topluluğu (ESPEN) MUST testinin hastanede yatmayan hastalar için tercih edilmesi gerektiğini belirtmektedir. ESPEN hastanede yatan hastaların nütrisyon riskinin değerlendirilmesi için NRS 2002 testini önermektedir. Bu test hastanın değerlendirme anındaki nütrisyon riskini ve mevcut hastalığın şiddeti ile oluşabilecek riskleri dikkate alarak hastaya yapılacak nütrisyon desteğinin planını ortaya koymaktadır.

2. 3. Kanser Kaşeksisi

Kanser hücrelerinin artmış miktarda ansatüre yağ asidi ve lipid peroksidaz taşıdığı bilinmektedir. Lipid peroksidaz, hidroksi radikalleri ve süperoksid gibi aktif oksijenler için bir kaynak olabilir. Aktif oksijenler normal hücre duvarlarına zarar verir, yeni aktif oksijenler

oluşmasına neden olur. Bu aktif oksijen üretim döngüsü, DNA da düzeltilemeyen hasarlar oluşturabilir. Kaşeksi gelişimi üzerindeki etkisi tam olarak bilinmemektedir.

Kanserde oluşan inflamatuar yanıtın üç temel mediyatörü bulunmaktadır.

a- Sitokinler

b- Serbest Oksijen radikalleri (SOR)

c- Eicosanoidlerdir.

SOR, sitokinleri oluşturduğu gibi sitokinlerde SOR oluşturur. Her ikisi de eicosanoidlerin oluşumunu uyarırken, eicosanoidler de bunları üretirler. Kanser de oluşan bu inflamasyon sürecindeki üç medyatörün kontrolün de spesifik besin öğelerinden antioksidan vitamin ve mineraller ör; C, E, vitaminleri, karotenler, Zn, Se, Mn, omega-3 yağ asitlerinin kullanımı son yıllarda oldukça ilgi çekmektedir. Bu nütrientlerin hastada ki depolarının iyi değerlendirilip tedavi süresince destek verilmesinin yararlı olacağı düşünülmektedir.

Gastrointestinal dismotilite (çabuk doyma), konstipasyon, barsak tıkanıklığı, bulantı, kusma, depresyon, ağız kuruluğu, besinlerden hoşlanmama, oral besin alımında yetersizlik gibi nedenler dikkati çekerken, bu nedenlerin ortadan kaldırılması için uygulanan olası tedaviler olarak, prokinetik ajanlar, laksatif rejim, anti-emetik, prokinetik antidepresanların kullanımı, ekşi/acı pastiller, suni tükrük tabletleri, tükrük salgılanmasını uyaran sakızlar, turşu vb, egzersiz, spesifik besin öğeleri ile diyet modifikasyonları, enteral parenteral beslenme desteği görülebilir.

Kanser hastalarının %63 ünde kilo kaybı gelişmekte ve hastaların yaklaşık %22'si kaşeksiye bağlı olarak hayatını kaybetmektedir (156). Hem büyüyen tümör, hem de uygulanan tedavilerin katkısıyla beslenme eksikliği oluşur. Malnutrisyonun düzeltilmesi hayat kalitesini artırmakta, tedavi uyumunu ve tedavi yanıtını artırmaktadır. Beslenme eksikliğinin tespiti ve beslenme desteğinin sağlanması bu nedenlerle önemlidir. Kanser hastasında beslenme farmakolojik tedaviler, enteral veya parenteral beslenme desteği ile sağlanır. Beslenme desteğinin amacı malnutrisyonu olan hastanın kilosunu korumak ve performansını artırmaktır.

Kanser hastalarında kilo kaybı derecesi hastalığın yerine ve tipine göre farklılık gösterir. Kanser hastalarında görülen kilo kaybı enerji ve protein dengesinin negatif yönde bozulması sonucu ortaya çıkmaktadır. Hastalığın kendisinin ve uygulanan cerrahi, kemoterapi veya radyoterapi gibi tedavi yöntemlerinin sebep olduğu iştahsızlık, erken doygunluk, malabsorbsiyon, tat kaybı, bulantı, kusma, ishal ve depresyon besin alım eksikliğine yol açmaktadır. Tümör büyümesine karşı oluşan immun cevabın metabolizmada sebep olduğu katabolik durum ise enerji dengesini bozmaktadır (157). Bu dengenin bozulması kanser hastalarında önemli bir morbidite ve mortalite kaynağı olan kaşeksiye sebep olmaktadır. Teşhis ve tedavi öncesinde kilo kaybı olan hastaların tedaviye yanıtlarının ve sağ kalımlarının, kilo kaybı olmayan hastalara göre daha kötü olduğu bilinmektedir (158). Andreyev'in 1555 hastalık serisinde gastrointestinal sistem kaynaklı kanser hastaları incelenmiş, kilo kaybı olan hastalarda daha fazla toksisite gözlendiği bu nedenle daha düşük doz ve 1 ay daha kısa tedavi gördükleri tespit edilmiştir (159). Kilo kaybı olan hastaların sağkalım, hastalıksız sağkalım süreleri daha kısa, tedaviye yanıt, performans, hayat kalitesi ve prognozları da daha kötü bulunmuştur. Kilo kaybı olan hastaların tedaviye yanıtının ve prognozunun kötü olması hastalığın agresifliğine mi, yoksa toksisiteye bağlı tedavi yetersizliğinden mi kaynaklandığı

bilinmemektedir. Beslenme desteği kanser tedavisi uygulanan hastalarda tedavi uyumunu ve tedavinin faydasını artırdığı gibi metastatik hastalarda önemli bir palyasyon sağlar (160).

Kaşeksi ve aşamaları 2011 yılında yayınlanan uluslararası konsensus raporunda tanımlanmıştır. Kaşeksi progresif olarak fonksiyonel bozukluğa neden olan, konvansiyonel nutrisyonel destek ile tamamen düzeltilemeyen, yağ doku kaybı ile birlikte veya yağ doku kaybı olmaksızın iskelet kası kaybı olarak tanımlanmaktadır (161).

Kanser hastalarında görülen kaşeksi kanser kaşeksisi olarak adlandırılır. Prekaşeksi, kaşeksi ve dirençli kaşeksi olmak üzere üç safhaya ayrılmıştır. Her zaman bu safhalar birbirini izlemez. Prekaşeksi %5 den az kilo kaybı olan ve metabolizmada erken değişimlerin olduğu safhadır. Kanser tedavisine cevapsızlık, sistemik inflamasyon varlığı ve azalmış gıda alımı kaşeksiye ilerlemeye sebep olabilir. Yüzde 5'den fazla kilo kaybı, VKİ 20'den düşük olan hastalarda %2 den fazla kilo kaybı veya sarkopeni (iskelet kası kaybı) ile birlikte %2 den fazla kilo kaybı kaşeksi aşamasıdır. Dirençli kaşeksi ise hastalığın hızla ilerlediği, tedavilere cevap alınamayan son dönemdeki hastalarda görülen katabolik durumdur (162).

Yeni tanı konulmuş hastaların yaklaşık olarak yarısında, ileri evre kanser hastalarının ise %75'ten fazlasında kilo kaybı ve iştahsızlık saptanmıştır (163, 164). İyi prognozlu lenfomalarda, lösemilerde, meme kanserlerinde ve yumuşak doku kanserlerinde kilo kaybı oranı düşüktür. Agresif lenfomalarda, kolon, prostat ve akciğer kanserlerinde ise kilo kaybı insidansı %50'dir. En yüksek insidans ve en ciddi kilo kaybı pankreas ve mide kanserinde görülür (yaklaşık %85) (165). Kilo kaybının miktarı prognostik öneme sahiptir. Tüm tümörlerde tedavi öncesi kilo kaybı olması sağkalımı kısaltır. Kaşeksinin kanser hastalarında ölümlerin en az %20'sinden sorumlu olduğu öne sürülmüştür (166). Tüm bu yüksek oranlar nedeniyle kanser hastalarının beslenme durumunun değerlendirilmesine tanı esnasında

başlanmalıdır ve genel durum çok bozulmadan nütrisyonel müdahalelerin erken başlatılması gereklidir. Alınacak önlemler ve uygulanacak tedaviler hastanın primer tedavisiyle paralel olarak yürütülmelidir ve her vizitte beslenme durumu tekrar değerlendirilmelidir (167).

Anoreksi, kanser hastalarında kronik hastalıkla ilişkili iştahsızlık olarak tanımlanır ve kilo kaybıyla birliktedir. İştahsızlık ve kilo kaybına sıklıkla erken doyma hissi ve tat alma bozuklukları eşlik eder (168). Azalmış iştah, kilo kaybı, metabolik bozukluklar ve inflamatuvar bir durumdan oluşan sendrom kanser kaşeksisi veya kanser anoreksi-kaşeksi sendromu olarak adlandırılır (167). Kanser kaşeksisi ileri derecede açlıktan farklıdır. Tek başına besin alımıyla düzeltilemez ve yağ kitlesindeki kayıplar dışında kas kitlesinde de kayıplar söz konusudur. İleri derecede açlıkta kastan ziyade yağ kitlesinde kayıplar ön plandadır (170). Kanser kaşeksisi, azalmış fiziksel fonksiyon, antikanser tedaviye azalmış tolerans, yaşam kalitesinde azalma ve azalmış sağkalım ile ilişkilidir.

Kanser kaşeksi sendromunun nedeni multifaktöriyeldir ve tam olarak anlaşılamamıştır. Kanser kaşeksi sendromu, nedenine göre primer ve sekonder kaşeksi olarak iki gruba ayrılabilir (170, 171).

Primer kaşeksi, tümör kaynaklı metabolik değişikliklerle ortaya çıkar. Kanserin kendisi normal doku yapılanmasını hasara uğratan maddeler üretir. Tümör kaynaklı proteoliz tetikleyici faktör (proteolysis inducing factor; PIF) protein katabolizmasını artırarak kas kitlesi yıkımına, lipid mobilize edici faktör (lipid mobilizing factor; LMF) adipoz dokuda lipolizi artırarak yağ kitlesi kaybına neden olur (172, 173). Bu tümör ürünleri katabolizmayı hızlandırır, anabolizmayı yavaşlatır, bu da doku kaybına yol açar. Ortaya çıkan bu metabolik bozukluklar sonucu;

• İnsülin direnci,

• Artmış lipoliz ve normal veya artmış lipid oksidasyonuyla seyreden vücut yağ oranında azalma,

• Kas kitlesinin kaybı ile artmış protein döngüsü,

• Akut faz proteinlerinde artma gerçekleşir (165).

Ek olarak kanser, sistemik inflamatuvar yanıtı tetikler. Bu inflamatuvar yanıt, artmış metabolik hız ve biyokimyasal ürünlerin açığa çıkmasına yol açar. İnterlökin (IL)-1, IL-6 ve tümör nekroz faktörü (TNF)-α gibi sitokinler tümöre karşı immün mekanizmalarla salgılanır ve bunlar da iştahı baskılar ve erken doygunluğa yol açar (174). Sekonder kaşeksi, malnütrisyona yol açan besin alımında bozulma ve beslenmeyle ilişkili engellerden oluşur. Bu engelleri; bulantı, kusma, ağız ülserlerinde görülen lokalize ağrı, kemoterapinin yol açtığı tat ve koku bozuklukları, ishal ve konstipasyon, bitkinlik ve tümöral kitleye bağlı mekanik obstrüksiyon olarak sıralayabiliriz.

2. 3. 1 Kanser kaşeksisinin patofizyolojisi

Kanser kaşeksisinin etiyolojisinde iki önemli etken vardır; bunlar gıda alımında azalma ve metabolik dengenin katabolizma lehine bozulmasıdır. Normal şartlarda hipotalamusta yer alan arkuat nukleusun özelleşmiş nöronları gıda alımını dengelemekle görevlidir (175). Adipoz doku, sindirim organları ve metabolik durumla ilgili arkuat nukleusa gelen bilgiler değerlendirilerek gıda alımı dengelenir. Leptin, kolesistokinin ve peptit Y enerji alımını inhibe ederken, insülin ve grelin enerji alımını aktive etmektedir. Enerji eksikliği halinde anoreksijenik POMC/CART (pro-opiomelanocortin/cocaine-amphetamine-regulated

transcript) nöronlar inhibe olur, profajik NPY/AgRP (nöropeptit Y/ agouti-related protein) aktive olarak yeme isteği oluşturur. Tümöre karşı bir immun yanıt olarak salgılanan IL1, IL6 ve TNFα arkuat nukleustaki nörokimyasal dengeyi bozar. Sitokinler POMC/ CART nöronları aktive ederek doygunluk hissi oluşturur, NPY/AgRP nöronları inhibe ederek iştahı baskılar. Sitokinlerin etkisiyle periferden gelen bilgilere dirençoluşarak enerji eksikliğine rağmen iştah baskılanır (176).

Uygulanan tedaviler de gıda alımında eksikliklere sebep olabilir. Kemoterapiye bağlı bulantı, kusma, mukozit hastanın beslenmekten kaçınmasına ve yetersiz gıda alımına neden olabilmektedir. Diğer önemli bir sebepte tat kaybıdır. Dilde papillalardaki morfolojik değişiklikler, depresyon, nöropati, çinko eksikliği ve kemotöropatik ajanların tükrük ile salgılanması tat kaybına dolayısıyla da beslenme eksikliğine yol açar.

Tümor tarafından salgılanan PIF (proteolysis-inducing factor) başta ATP bağımlı proteolitik sistemi aktive ederek protein katabolizmasını artırarak kas kitlesinde azalmaya neden olur. PIF özellikle kilo kaybı olan hastaların idrarında tespit edilmiştir (177). LMF (lipid mobilizing factor) adipoz dokuda lipolizi artırır, LMF de PIF gibi tümör tarafından salgılanır (178).

Bazı kanser hastalarında bazal enerji tüketiminin arttığı bilinmektedir. Bosaeus'un çalışmasında 297 hastanın %43'ünde %10'dan daha fazla kilo kaybı %48'inde ise metabolik hızın arttığı tespit edilmiştir (179). Özellikle pankreas ve akciğer kanseri olan hastalarda bazal enerji tüketiminde artış olmaktadır. Bazal enerji tüketiminin artmasında da sistemik inflamasyon suçlanmaktadır. Bazal enerji tüketiminin artmasına rağmen hastaların fiziksel aktiviteleri azaldığı için total enerji tüketimi değişmemektedir.

2. 3. 2 Kanser Kaşeksisi Güncel Tanımlar

Fearon ile Strasser ve arkadaşları 2011 yılında kanser kaşeksisinin tanımlanması ve sınıflandırılması konusunda uluslararası bir konsensus rapor etmişlerdir (161). Klinik kanser kaşeksi araştırmalarında uzman, multidisipliner bir ekip çalışmayı yürütmüştür. Kanser ilişkili semptomların değerlendirilmesinde ve sınıflandırılmasında anahtar rol oynayan bireyler ve kuruluşlar bu çalışmaya katılmıştır. Bu konsensusa göre kanser kaşeksisi "progresif fonksiyonel bozukluğa yol açan ve standart nütrisyonel destekle tam anlamıyla geri döndürülemeyen ilerleyici bir iskelet kas kitle kaybı (yağ kitle kaybı olsun ya da olmasın) ile karakterize multifaktöriyel bir sendrom" olarak tanımlanmıştır. Patofizyolojisinin, azalmış besin alımı ve anormal metabolizmanın değişen kombinasyonuyla yürütülen negatif bir protein ve enerji dengesi ile karakterize olduğu ifade edilmiştir. Yine bu konsensusta kanser kaşeksisi tanısı için kriterler belirlenmiştir. Burada kilo kaybı, vücut kitle indeksi (VKİ) ve kas kitlesi kaybı göz önüne alınmıştır. Bu belirlenen kriterler aşağıda sıralanmıştır:

• Yetersiz beslenme olmaksızın son altı ayda > %5 kilo kaybı veya

• VKİ < 20 kg/m^2 ve > %2 kilo kaybı olması veya

• Kas kitlesi kaybı ile uyumlu ekstremite iskelet kas indeksi (erkeklerde < 7. 26 kg/m^2; kadınlarda < 5. 45 kg/m^2) ve > %2 kilo kaybı olması.

İskelet kasındaki azalmayı değerlendirmek için referans değerleri (cinsiyetlere göre) tanımlamak ve vücut kompozisyon ölçümlerini standardize etmek gerekir. Genellikle kabul edilen kural mutlak muskülaritenin 5. persentilin altında olmasıdır. Bu aşağıdaki şekilde değerlendirilir:

• Orta üst kol kas alanı antropometreyle (erkek < 32 cm^2; kadın < 18 cm^2),

• Dual enerji X-ray absorptiometriyle belirlenen ekstremite iskelet kas indeksi (erkek < 7. 26 kg/m^2; kadın < 5. 45 kg/m^2),

• Bilgisayarlı tomografiyle belirlenen lumbal iskelet kas indeksi (erkek < 55 cm^2/m^2; kadın < 39 cm^2/m^2),

• Biyoelektrik impedans ile hesaplanan yağ dokusu dışı tüm VKİ'ler (erkek < 14. 6 kg/m^2; kadın < 11. 4 kg/m^2).

Sıvı retansiyonu, büyük tümör kitlesi veya obezite varlığı gibi durumlarda direkt kas kitlesi ölçümü önerilir .

Uluslararası konsensusa göre kanser kaşeksisi, ilerleyici bir durum olarak nitelendirilmiştir ve klinik olarak belirlenen üç evresi vardır: prekaşeksi, kaşeksi ve refrakter kaşeksi.

Prekaşeksi evrede erken klinik ve metabolik işaretler vardır (örn. anoreksi ve bozulmuş glukoz toleransı). Bu evrede var olan istemsiz kilo kaybının (≤ %5) önüne geçilebilir. İlerleme riski; kanser tipi ve evresi, sistemik inflamasyon varlığı, azalmış besin alımı ve antitümör tedaviye yanıtsızlık gibi faktörlere göre değişiklik gösterir.

Kaşeksi evresi son altı ayda stabil vücut kitlesinin %5'inden daha fazlasını kaybeden veya VKİ 20 kg/m^2'den az olan ve devam eden kilo kaybı %2'den fazla olan hastalardır. Bu hastalarda gıda alımında azalmaya ve sistemik inflamasyona sık rastlanır, ancak henüz refrakter evreye girmemişlerdir.

Refrakter kaşeksi evresinde, ileri evre kanserin bir sonucu olarak veya antikanser tedaviye yanıtsız hızlı ilerleyen hastalık varlığıyla klinik olarak dirençli olan kaşeksi ortaya çıkar. Bu evre, aktif katabolizma veya kilo kaybının aktif olarak yönetilmesini sağlayan faktörlerin varlığıyla karakterizedir. Refrakter kaşeksi, düşük performans durumu ve üç aydan daha az yaşam beklentisiyle karakterizedir. Beslenme desteği fayda sağlayabilir. Bazı ilaçlarla müdahaleler sonucu semptom kontrolü sağlanabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hasta Seçimi

Çalışma 10 Ocak 2013 tarihli 2013/02-11 sıralı Dokuz Eylül Üniversitesi Etik Kurul onayı alındıktan sonra başlatıldı. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda Ocak 2006-Aralık 2013 yılları arasında primer mide adenokarsinomu nedeniyle gastrektomi yapılan 268 hastanın ileriye doğru dönük verileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların preoperatif nutrisyonel risk durumları NRS-2002 kriterlerine göre hesaplandı (TABLO 13).

Çalışmamızda NRS skoruna göre hastalar iki gruba ayrıldı (NRS<3, NRS ≥3). Bu iki grup arasında demografik, cerrahi, patolojik ve sağ kalım sonuçları irdelenerek, NRS skorunun mide kanseri hastalarında tümör ve hasta ilişkili faktörler üzerine olan etkisi araştırıldı.

3.2 Çalışmaya Alınma ve Dışlanma Kriterleri

Hastaların çalışmaya dahil olabilmesi için şu kriterler göz önünde bulunduruldu:

-18 yaşından büyük hastalar

-Tanı almış primer mide adenokarsinomu olması

-Küratif ya da palyatif amaçlı mide rezeksiyonu yapılmış olması

Dışlama kriterleri ise :

-Unrezektable (çıkarılamayacak kadar ileri evre) tümör nedeniyle mide rezeksiyonu yapılmaksızın eksplorasyon ve/veya beslenme jejunostomisi ile palyasyon yapılan hastalar

-Adenokarsinom dışında histolojik tip varlığı

-Neoadjuvan kemoterapi ve/veya radyoterapi alan hastalar

-Eşlik eden ikinci primer tümörü olan hastalar

-Nüks tümörü olan hastalar

3.3 İstatiksiksel Analizler

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 15. 0 programı kullanıldı.

İstatistiksel analizler parametrik değişkenler için student-t test, non-parametrik değişkenler için chi square testi, sağkalım analizi için Kaplan-Meier ve Cox Regression analizi kullanılarak yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya 99 kadın (%37.2), 167 erkek (%62.8) olmak üzere toplam 268 hasta alındı. NRS<3 hesaplanan166 hasta, NRS ≥3 hesaplanan 102 hasta bulundu.

4. 1 Demografik Veriler (Tablo 12)

Bu iki grup arasında, demografik veriler incelendiginde; cinsiyet, yaş, yandaş hastalıklar (DM, HT, KKY, KOAH, KAH) , ASA skoru, sigara ve alkol kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Bu sonuçlar bize çalışmaya aldıgımız iki grubun oldukça homojen oldugunu gösterdi.

İki grup arasında vücut ağırlığı ve vücüt kitle indeksi değerlendirildiğinde; NRS skoru 3 ve üzerinde olan grupta daha düşük vücüt ağırlığı ve daha düşük vücüt kitle indeksi görüldü. Bu veriler açısından iki grup istatistiksel olarak farklı tespit edildi (***p*< 0,001**, ***p*< 0,001**).

Tablo 12: Demografik Veriler

	Grup 1 (NRS<3)				Grup 2 (NRS≥3)				*p*
n (%)	166 (61,9)				102 (38,1)				
Yaş	61,3 (0,94 SE)				61,6 (1,35 SE)				*0,887*
K/E sayıları (%)	64/102 (38,5/61,5)				35/67 (34,3/65,7)				*0,485*
Vücut ağırlığı	73,7 (0,96 SE)				64,2 (1,34 SE)				***<0,001***
Vücut kitle indeksi	26,5 (0,31 SE)				22,8 (0,43 SE)				***<0,001***
ASA skoru 1 / 2 / 3 / 4	11	58	30	0	2	33	19	2	*0,276*
	Var		**Yok**		**Var**		**Yok**		
Sigara kullanımı (%)	73 (43,9)		93 (56,1)		46 (45)		56 (55)		*0,883*
Alkol kullanımı (%)	23 (13,8)		143 (86,2)		13 (12,7)		89 (87,3)		*0,860*
DM (%)	24 (14,4)		142 (85,6)		15 (14,7)		87 (85,3)		*0,782*
HT (%)	57 (34,3)		109 (65,7)		33 (32,2)		69 (67,8)		*0,815*
KKY (%)	7 (4,2)		156 (95,8)		3 (2,9)		99 (97,1)		*0,574*
KOAH (%)	7 (4,2)		156 (95,8)		6 (5,8)		96 (94,2)		*0,560*
KAH (%)	15 (9)		148 (91)		10 (9,2)		92 (91,8)		*0,871*

4. 2 Patolojik Veriler (Tablo 13)

Gruplar karşılaştırılırken operasyon şekli (distal/total) ve tümörün yerleşimi (proksimal/distal) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Hastaların patolojik sonuçları açısından NRS skoru 3 ve üzerinde olan grubun tümörlerinin;

-daha ileri evre olduğu (p= 0,013)

-lenf nodu metaztazı olma olasılığının daha yüksek olduğu (p= 0,002)

-lenfovasküler invazyon pozitifliğinin daha fazla görüldüğü (p= 0,011)

-eş zamanlı peritoneal karsinamatözle karşılaşma oranın daha sık gözlendiği istatistiksel olarak anlamlı gözlenmiştir (p= 0,009) (Tablo 14).

Tablo 13: Patolojik Veriler

	NRS<3		NRS≥3		
	n (%)		n (%)		*p*
T Evre (T1-2 / T3-4)	36	130	11	91	***0,013***
	(21,6)	(78,4)	(10,7)	(89,3)	
Lenf nodu metastazı (var/yok)	116	50	88	14	***0,002***
	(69,8)	(30,2)	(83)	(17)	
Lenfovasküler invazyon (var/yok)	110	54	83	19	***0,011***
	(66,2)	(33,8)	(78,3)	(21,7)	
Senkron PK (var/yok)	14	152	19	83	***0,009***
	(8,4)	(91,6)	(18,6)	(81,4)	
Operasyon şekli (distal / total gastrektomi)	58	108	27	75	*0,148*
	(34,9)	(65,1)	(26,4)	(73,6)	
Tümör yerleşimi (proksimal / distal)	44	122	32	70	*0,472*
	(26,5)	(73,5)	(31,3)	(68,7)	

4. 3 Sağkalım Süreleri (Tablo 14,15)

İki grup arasında incelenen diğer bir parametre ise hastaların yaşam süreleriydi. Median takip süremizin 20 ay olduğu çalışmamızda 5 yıllık sağkalım süresi NRS 3 ve üzerinde olan grupta %23. 2 iken NRS 3 ün altında olan grupta %43. 4 olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı farklılık saptandı (p= 0, 005).

Tablo 14: 5 Yıllık Sağkalım Süreleri

Süre	NRS<3	NRS≥3	*p*
60 AY	%43,4 (±0,047)	%23.2 (±0,057)	***0,005***

İncelediğimiz iki grubun Kaplan-Meier eğrisi altında overall sağkalımları degerlendirildiğinde NRS skoru 3 ve üzerinde grubun overall sağkalım süresinin NRS skoru 3 ün altında olan gruba oranla anlamlı olarak daha düşük tespit edildi (p= 0, 005).

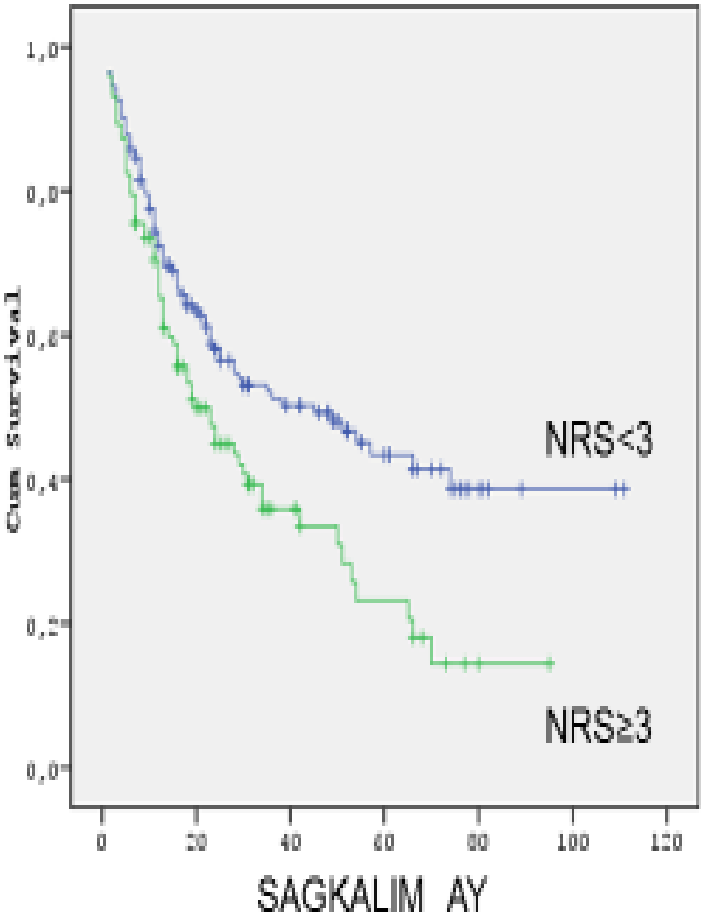
Tablo 15: Overall Sağkalım

Means and Medians for Survival Time

	Mean[a]				Median			
			95% Confidence Interval				95% Confidence Interval	
NRS.SKOR.3	Estimate	Std. Error	Lower Bound	Upper Bound	Estimate	Std. Error	Lower Bound	Upper Bound
0	56,581	4,152	48,444	64,718	45,000	10,541	24,340	65,660
1	34,527	3,661	27,352	41,702	20,000	3,830	12,494	27,506
Overall	49,011	3,161	42,815	55,207	29,000	4,334	20,505	37,495

a. Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.

Survival Functions





Overall Comparisons

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	7,798	1	,005

Test of equality of survival distributions for the different levels of NRS.SKOR.3.

4. 4. Tek Değişkenli Analiz Sonuçları (Tablo 16)

Çalışmaya dahil edilen 268 hastanın tümör ve hasta ilişkili prognostik faktörleri Cox regression testinde incelendiğinde tek degişkenli analiz sonuçlarına göre;

-NRS skoru yüksek (p= 0, 005)

-Proksimal yerleşimli tümörler (p= 0, 003)

-Daha büyük tümör boyutuna sahip hastalar (p= 0, 001)

-T evresi daha ileri (p= 0, 001)

-Metaztatik lenf nodu olan (p< 0, 001)

-Metaztatik lenf nodu oranı daha yüksek (p< 0, 001)

-Lenfovasküler invazyonu olan (p< 0, 001)

-Perinöral invazyonu olan (p< 0, 001)

-Periton yıkama sıvısı pozitifliği olan (p< 0, 001)

-İleri yaş (p< 0, 001)

-DM varlığı (p< 0, 003)

-Vücut kitle indeksi düşük (p< 0, 024) olan hastaların daha kötü prognostik sonuçlara sahip olduğu istatistiksel olarak anlamlı saptandı (Tablo 16).

Tablo 16: Tek Değişkenli Analiz Sonuçları

Değişken	HR	CI 95% CI for Exp(B)	*P*
NRS skoru >3	1. 247	1. 103-1. 410	**0, 005**
Proksimal yerleşimli tümör	0, 580	0, 406-0, 828	**0, 003**
Tümör boyutu > 5 cm	1, 094	1, 048-1, 141	**0, 001**
T3-T4 evre	1, 898	1, 565-2, 301	**0, 001**
Metaztatik lenf nodu varlığı	1, 050	1, 038-1, 063	**<0, 001**
Metaztatik lenf nodu oranı >0, 8	12, 149	7, 086-20, 082	**<0, 001**
Lenfovasküler invazyon varlığı	2, 790	1, 809-4, 303	**0, 001**
Perinöral invazyon varlığı	1, 710	1, 207-2, 407	**0, 001**
Periton yıkama sıvısı pozitifliği	3, 319	1, 593-6, 914	**0, 001**
Yaş > 50	1, 030	1, 012-1, 490	**0, 001**
DM varlığı	1, 922	1, 253-2, 946	**0, 003**
VKİ < 18, 5 kg/m2	0, 957	0, 921-0, 994	**0, 024**

4. 5. Çok Değişkenli Analiz Sonuçları (Tablo 17)

Tek değişkenli analiz sonuçlarında anlamlı çıkan parametreler Cox regression testinde çok değişkenli analizle değerlendirildiğinde;

-Proksimal yerleşimli tümörler (p= 0, 045)

-T evresi daha ileri (p= 0, 016)

-Metaztatik lenf nodu oranı daha yüksek (p= 0, 005)

-Lenfovasküler invazyonu olan (p= 0, 045)

-DM varlığı (p= 0, 015)

-Vücut kitle indeksi düşük (p= 0, 045) olan gruplar istatistiksel olrak anlamlı kötü prognostik sonuçları sahip olduğu ortaya cıktı. (Tablo 17).

Tablo 17: Çok Değişkenli Analiz Sonuçları

Değişken	HR	CI 95% CI for Exp(B)	*P*
Proksimal yerleşimli tümör	0, 470	0, 206-0, 728	**0, 045**
T3-T4 evre	0, 840	1, 214-2, 004	**0, 016**
Metaztatik lenf nodu oranı > 0, 8	6, 745	4, 015-17, 082	**0, 005**
Lenfovasküler invazyon varlığı	1, 445	0, 910-3, 412	**0, 045**
DM varlığı	1, 115	0, 845-1, 925	**0, 015**
VKİ<18, 5 kg/m2	0, 645	0, 415-0, 841	**0, 045**

5-TARTIŞMA

Malnutrisyon hastaneye yatan hastalarda altta yatan primer hastalığa bakılmaksızın ciddi bir problemdir (132-133). Özellikle primer hastalık tümör ise malnutrisyon daha ciddi boyutlara ulaşmaktadır. Kansere bağlı kilo kaybı %63 oranında görülmekte iken, kaşeksiden dolayı hayatını kaybeden hastaların oranı %22 oranlarındadır. Mide kanseri ve pankreas kanseri kilo kaybının ve sonrasında gelişen kaşeksinin en fazla oldugu iki kanser türüdür (165).

Kanser kaşeksisi, ileri derece açlıktan farklı bir durumdur. Kanser kaşeksisi tanısını koyabilmek için, hastanın nütrisyonel desteğe karşı yeteri miktarda kilo alamaması ana kriterdir.

Hastanın nütrisyonel durumunu ortaya koyabilmek için birçok skorlama sistemi tanımlanmıştır. NRS 2002, ESPEN tarafından önerilen hastanede yatan hastalarda nütrisyonel durumu belirlemede kullanılan bir skorlama sistemidir (Tablo 8).

3 parametre üzerine kurulmuştur.

Bunlar;

1) Hastanın bozulmuş beslenme durumunun skorlanması: Burada kullanılan parametreler; VKİ, hastanın kilo kaybı ve normal gereksinime oranla besin alınımıdır.

2) Hastalığın şiddeti: Kronik hastalıklar, geçirilmiş batın cerrahileri malign hematolojik hastalıklar, Apache skoru 10 un üzerinde olan durumlar ve yoğun bakım hastaları olarak ayrı ayrı skorlanmaktadır.

3) Yaş: 70 yaş altı ve üstü olmak üzere skorlanmıştır.

NRS skorlama sisteminin kabul görmesinin en önemli nedenlerinden biri, bir çok parametreyi göz önünde bulundurarak farklı hastalık gruplarında ortak bir sonuç elde etmesidir. Kullanılan paramterelerin kullanıcıya göre değişmemesi ve hızlı uygulanabilirligi avantajları arasındadır (180).

NRS 2002 in asıl amacı hastanın nutrisyonel destek ihtiyacının olup olmamasıdır. NRS skoru 3 ve üzerinde olan hastalarda mevcut hasta ve hastalığın şiddeti göz önünde bulundurularak enteral ya da paraenteral destek başlanması ön görülmüştür. Yine NRS nin bir avantajıda hastanın tedavi sonrası değerlendrilmesine de olanak sağlamasıdır.

Daha önce NRS skorlama sistemi kullanılarak yapılan birçok çalışmada post operatif komplikasyonlar ve hastanede kalış süreleri değerlendirilmiştir (180, 181, 182, 183, 184, 185, 186).

Mercadal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 2009-2011 yılları arasında hastaneye yatan 1075 heterojen hasta grubunda malnutrisyon durumu NRS 2002 skorlama sistemi kullanılarak belirlenmiş ve NRS skoru yüksek olan grupta hastanede yatış ve yoğun bakım kalış süresinin daha uzun, mortalite ve komplikasyon oranlarının daha yüksek olduğunu gösterilmiştir (184).

Benzer bir çalışma Weiping ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. 2004-2007 yılları arasında 337 mide kanseri hastasının preoperative beslenme durumu NRS 2002 skorunu kullanılarak belirlenmiş ve NRS skoru 3 ve üzerinde olan grupta daha fazla komplikasyon olduğu ve bu hastaların hastanede kalış sürelerinin daha uzun olduğu gösterilmiştir (181).

Bizim çalışmamızda ki çıkış noktamız, beslenme durumu bozulmuş, kilo kaybı fazla, vücüt kitle indeksi düşük olan, mide tümörlü hastaların postoperatif daha kötü patolojik sonuçlara ve bununla birlikte daha kısa sağ kalıma sahip olduğudur.

Çalışmamızda NRS skoru olarak ESPEN in önerdiği şekilde NRS <3 ve NRS ≥3 olmak üzere iki gruptan oluşturuldu.

Bu iki grubun demografik verileri irdelendiğinde yaş, ASA skoru, yandaş hastalıklar arasında anlamlı farklılık yoktu (Tablo 12). Yine iki grup arasında ki karşılaştırmada istatistiksel olarak farklılık saptanan nokta hastaların VKİ ve vücut ağırlıklarıydı. Böylece çalışmamızda NRS skoruna etki eden asıl faktör, hastanın bozulmuş beslenme durumu olarak ortaya çıkmaktadır. Bu da bize seçilen grupların homojen olduğunu destekler niteliktedir.

Çalışmaya dahil ettiğimiz 268 mide kanseri hastasının aynı histolojik türe sahip olması, tamamında mide rezeksiyonu gerçekleştirilmesi, eşlik eden ikinci tümörü veya nüks hasta grubu olmaması, neoadjuvan tedavi almamaları homojen bir grup oluşturmada önemli bir faktörlerdi.

Kanser hastalarında ortaya çıkan kilo kaybı ve bunun devamında gelişen kaşektik tablo, tümörün agresifligi ve ileri evre hastalıkla ilişkilidir. Tümörün ortaya çıkış ve ilerlemesiyle hızlanan katabolik durum, kilo kaybından asıl sorumlu faktördür. Tümör hücrelerinden salınan PIF, protein katobolizmasını arttırarak kas yıkımına sebep olurken, LMF adipoz dokuda lipolizi arttırarak ilerleyen süreçte kilo kaybına neden olmaktadır.

Tümör hücrelerine yanıt olarak salgılanan; IL 1, IL 6, TNF-alfa hem metabolik hızı arttırarak hem de arkuat nükleusta nörokimyasal dengeyi bozup doyguluk hissi oluşturup iştahı baskılamasıyla kilo kaybını hızlandırır.

Mide kanseri hastalarında kilo kaybının bir diğer nedeni uygulanan tedavi rejimlerine bağlı gıda alımındaki eksiklerdir. Kemoterapiye bağlı oluşan bulantı, kusma, mukozit, tat kaybı, nöropati, elektrolit ve mineral eksiklikleri de iştahı azaltıp kilo kaybını azaltmaktadır.

Çalışmada seçilen hasta grubunun neoadjuvan tedavi almaması, ikinci primer tümörü veya nüks hastalık grubu olmaması ve kemoterapi uygulanmaması çalışmanın diğer avantajlarıdır. Böylece değerlendirilen kilo kaybı tamamen tümörün neden olduğu metabolik bozukluklara sekonder olarak karşımıza çıkmaktadır.

Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz patolojik sonucları irdelersek, nutrisyon durumu bozuk olan yani NRS 3 ve üzerinde olan hastaların tümörlerinin daha ileri evre de olması, lenf nodu metaztazının ve lenfovasküler invazyon oranın daha fazla görülmesi, operasyon esnasında peritoneal karsinamatöze daha fazla rastlanması, beslenme durumu bozuk olan grubun daha kötü patolojik sonuçlara sahip olduğunu göstermiştir (Tablo 13).

Yine iki grup arasında ki overall sağkalım sürelerine bakıldığında NRS skoru yüksek olan grubun daha kısa yaşam süresine sahip olduğu ortaya çıkmaktadır (Tablo 15). 5 yıllık sağkalım süreleri incelendiğinde NRS skoru yüksek olan grupta %23. 2 ile daha düşük bir sağkalıma sahip olduğumuz ortaya çıktı (Tablo 14).

Hasta ve tümörle ilişkili prognostik faktörlerle birlikte NRS skorunu, cox regression testinde değerlendirdiğimizde tek değişkenli analiz sonuçlarına göre NRS skoru anlamlı bir değişken olarak karşımıza çıkmaktadır (p= 0, 005).

Tek değişkenli analiz sonuçlarında anlamlı bulunan parametreler çok değişkenli analizde incelendiğinde proksimal yerleşimli, ileri T evresine sahip, metastatik lenf nodu oranı yüksek, lenfovaskuler invazyonu olan, diabeti olan ve vücüt kitle indeksi düşük olan gruplar istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Bizim çalışmamızda bu paremetreler bağımsız prognostik faktörler olarak ortaya çıktı.

NRS skoru çalışmamızda bağımlı bır prognostik faktör olarak değerlendrilmesine karşın NRS skorunun bir parametresi olan vücüt kitle indeksi bagımsız prognostik faktör olarak tespit edildi.

6- SONUÇLAR

Bu çalışmada sonuç olarak nutrisyon durumu bozuk olan hastaların daha kötü patolojik sonuçlara ve daha kısa yaşam sürelerine sahip olduğunu gösterdik.

NRS skoru diğer çalışmalarda bakıldığı gibi postoperative komplikasyon ve hastanede kalış süresi açısından değil, tümör agresifliğini gösteren histopatolojik parametreler ve bununla ilişkili olarak hasta sürvisi açısından prognostik bir faktör olarak değerlendirilerek bu konuda tıbbi litaratüre katkı sağladığımızı düşünmekteyiz. .

Daha geniş seriler ve özellikle kilo kaybıyla giden kanser türlerindeki NRS çalışmaları, NRS skorunun prognostik faktör olabilirliğini önümüzdeki yıllarda aydınlatacaktır.

7- ÖZET

MİDE KANSERİ HASTALARINDA BESLENME DURUMUNUN TÜMÖR VE HASTA BAĞIMLI FAKTÖRLER İLE İLİŞKİSİ

. **Amaç:**Mide kanseri nedeniyle cerrahi planlanan hastaların preoperatif beslenme durumlarını NRS 2002 skoru ile hesaplayarak, NRS skorunun mide kanseri hastalarında tümör ve hasta ilişkili faktörler üzerine olan etkisi araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem:Çalışma 10 Ocak 2013 tarihli 2013/02-11 sıralı Dokuz Eylül Üniversitesi Etik Kurul onayı alındıktan sonra başlatıldı. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda Ocak 2006-Aralık 2013 yılları arasında primer mide adenokarsinomu nedeniyle gastrektomi yapılan 268 hastanın ileriye doğru dönük verileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların preoperatif nutrisyonel risk durumları NRS-2002 kriterlerine göre hesaplandı ve NRS<3 ve NRS≥3 olmak üzere iki gruba ayrıldı. İstatistiksel analizler parametrik değişkenler için student-t test, non-parametrik değişkenler için chi square testi, sağkalım analizi için Kaplan-Meier ve Cox Regression analizi kullanılarak yapıldı.

Bulgular: Hastaların patolojik sonuçları açısından NRS skoru 3 ve üzerinde olan grubun tümörlerinin,daha ileri evre olduğu (p= 0,013) , lenf nodu metaztazı olma olasılığının daha yüksek olduğu (p= 0,002) lenfovasküler invazyon pozitifliğinin daha fazla görüldüğü (p= 0,011), eş zamanlı peritoneal karsinamatözle karşılaşma oranın daha sık gözlendiği istatistiksel olarak anlamlı gözlendi (p= 0,009).

Overall sağkalım ve 5 yıllık sağkalım süreleri incelendiğinde de NRS skoru yüksek olan grubun daha kısa bir yaşam süresine sahip olduğu istatistiksel olarak anlamlı gözlendi (p= 0,009).

Tek degişkenli analiz sonuçlarında mide kanseri için prognostik bir faktör olarak ortaya çıkan NRS skoru, çok değişkenli analizde bağımsız prognostik faktör olarak bulunmadı.

Sonuç: Çalışmamızda nutrisyon durumu bozuk olan hastaların daha kötü patolojik sonuçlara ve daha kısa yaşam sürelerine sahip olduğunu gösterdik.

Anahtar kelimeler: Mide kanseri, NRS 2002, prognostik faktör

8- ABSTRACT

THE RELATIONSHİP BETWEEN THE NUTRITION STATUS OF GASTRIC CANCER PATIENTS WITH TUMOR AND PATIENT-RELATED FACTORS

Introduction: Aim of this study is to analyze the effect of the preoperatif nutritional status with a score by calculating the nutritional risk score 2002, in patients with gastric cancer and patient-related factors of gastric cancer patient who undergoing to surgery for gastric cancer.

Material and Methods: Patients who underwent elective potentially curative radical surgery for gastric adenocarsinom between January 2006 and December 2013 were analyzed from a retrospectively collected database of Dokuz Eylül University Surgery Unit . A total of 268 patients were included in the interim analysis. Ethical approval for the study was obtained Ethics Committee of Dokuz Eylul University(2013/02-11). Patients preoperative nutritional risk status was determined according to NRS 2002. The patients is divided as NRS<3 and NRS≥3. Data were compared using student t test for parametricvariables and chi square test for cathegorical variables. The survival analyses was carried out by the Kaplan- Meier and Cox regression method.

Results: In the group of tumors that NRS score of 3 and above, more advanced disease (p= 0.013), lymph node metastases likely to be higher (p= 0.002), lymphovascular invasion positivity is seen more often (p= 0.011), synchronous peritoneal carcinomatosis association with more frequently observed statistically significant (p= 0.009).

Overall survival and 5-year survival times were evaluated, with a high NRS score of the group to have a shorter life expectancy were found statistically significant (p= 0.009). NRS

scores as a prognostic factor for gastric cancer were found in the univariate analysis but were not found as independent prognostic factors in multivariate analysis

Conclusion: In our study showed that, patients with impaired nutritional status has a shorter life expectany and worse pathological results.

Keywords: Gastric cancer, NRS 2002, prognostic factor

9 . KAYNAKLAR

1. T. C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Kurumu Türkiye Kanser İstatistikleri 2014

2. Tıbbi Onkoloji Kongresi, Mart 2008, Antalya

3. Türkiye Sağlık İstatistikleri, Türk Tabipleri Birliği Yayınları 1. Baskı, 2005;60-61

4. Şengelen M. Türkiye'de kanser istatistikleri. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü, Kanser Epidemiyolojisi Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2002

5. Bray F, Sankila R, Ferlay J, Parkin DM. Estimates of cancer incidance and mortality in Europe in 1995. Eur J Cancer 2002;38:99-166

6. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, Ann Oncol 2004;16:481-488

7. Whelen S, Parkin D, Masuyer E. Patterns of cancer incidence in five continents IARC. Ageney for Research on Cancer, 1990.

8. Farin K, Graça M. D, William F. A. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents.World Journal of Clinical Oncology, 2006;20:137-215

9. Haenszel W, Kurihara M, Mitsuo S. Stomach cancer among Japanase in Hawai, J. Nat Cancer Inst 1972;117:49-16.

10. Kinet J. The role of migrant population in studies of selected cancer sites. J. Chronic Dis. 1970; 23: 305.

11. Rosenwaike T. Cancer mortality among. Am. J. Epidemiol. 1984;119:177

12. Qiu JL, Chen K, Wang XB, Wang JY, et al. A case-control study on the relationship between nutrition and gastric cancer in islanders;2004;6:91-487

13. Graham S, Haughey B, Marshall J. Diet in epidemiology of gastric cancer. Nutr. Cancer. 1990;13:19.

14. Palli D, Epidemiology of gastric cancer. J.gastroenterol 2000;35:84-89

15. Keighley MRB, Youngs D, Poxon V. Intragastric N-nitrosation is unlikely to be responsible for gastric cancer developing after operations for duodenal ulcer. Gut 1984;25: 238-45.

16. Kang SK, Burnett CA, Freund E. Gastrointestinal cancer mortality of workers in occupations with high asbestos exposures. Am J Ind Med 1997;31:713-718

17. Wu AH, Yang D pike MC. A meta analysisof soyfoods and risk of stomach cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2000;9:1051-1058

18. Botterweck A. Van den Brarndt P, Goldbohm R. Vitamins carotenoids, dietary fiber, and the risk of gastric carcinoma followup cancer 2002;88:737-748

19. Faggiona F, Partenen T, Kogevinas M. Socioeconomic differences in cancer incidence and mortality. IARC Scientifis Publication 1997;138: 65-176

20. Filipe MI, Munoz N, Matko I. Intestinal metaplasia types and the risk of gastric cancer: Int J Cancer 1994; 57: 9-324

21. You WC, Li JY, Blot WJ. Evolution of precancerous lesions in a rural Chinese population at high risk of gastric cancer. Int J Cancer 1999;83:615-9.

22. Shin WG, Kim HU, Song HJ. Surveillance strategy of atrophic gastritis and intestinal metaplasia in a country with a high prevalence of gastric cancer. Dig Dis Sci. 2011;11:1919-0

23. Cassaro M, Rugge M, Gutierrez O, Lenadro G, Graham DY, at al. Topographic patterns of intestinal metaplasia and gastric cancer. Am J Gastroenterol. 2000;95:1431-8.

24. Leung WK, Yu J, To KF. Apoptosis and proliferation in helicobacter pylori-associated gastric intestinal metaplasia. Aliment Pharmacol Ther 2001;15:1467-72.

25. Shiao Y, Rugge M, Correa P, Lehmann PP, at al. p53 alteration in gastric precancerous lesion. Am J Pathol 1994;144:511-7.

26. Wu MS, Shun CT, Lee WC, Chen CJ, at al. Overexpression of p53 in different subtypes of intestinal metaplasia and gastric cancer. Br J Cancer 1998;78:971-3.

27. Dubois RN. Cyclooxygenase – a target for colon cancer prevention. Aliment Pharmacol Ther 2000;14:64-7.

28. Sung JJ, Leung WK, Go MY, To KF, at al. Cyclooxygenase-2 expression in Helicobacter pylori- associated premalignant and malignant gastric lesions. Am J Pathol 2000;157:729-35.

29. Satoh K, Mutoh H, Eda A. Aberrant expresion of CDX-2 in the gastric mucosa with and without intestinal metaplasia. Helicobacter 2002;7:192-8.

30. Ohata H, Kitauchi S, Yoshimura N. Progression of chronic atrophic gastritis asocciated with helicobacter pylori infection increases risk of gastric cancer. Int J Cancer 2004;109:138 43.

31. Kang GH, Lee HJ, Hwang KS. Aberrant CpG island hypermethylation of chronic gastritis, in relation to aging, gender, intestinal metaplasia, and chronic inflammation Am J Pathol. 2003;163:1551-6

32. Satoh K. Does eradication of helicobacter pylori reverse atrophic gastritis or intestinal metaplasia. Gastroenterol Clin North Am 2000;29:829–35

33. Kokkola A, Sjoblom SM, Haapiainen R. The risk of gastric carsinoma and carsinoid tumors in patients with pernicious anaemia. Scand J gastroenterol 1998;33:88-92

34. Komorowski RA, Caya JG. Hyperplastic gastropath. Am J Surg Pathol, 1991, 15:577-85

35. Orlowska J, Jaroskz D, Pachlewski J. Malignant transformation of benign epithelial gastric polyps. Am J gastroenterol 1995;90:2152-9

36. Morais DJ, Yamanaka A, Zeitune J. Gastric polyps. Arg Gastroenterol;2007:44:14-7.

37. Rugge M, Cassaro M, Di Mario F, Leo G, at al. Interdisciplinary group on gastric epithelial dysplasia. Gut 2003; 52: 1111-6.

38. Syael von Holstein C. Long term prognosis after partiel gastrectomy for gastroduedonal ulcer. World J Surg 2000;24:307-314

39. Caygill CPJ, Hill MJ, Kirkham JS, Northfield TC. Mortality from gastric cancer following gastric surgeryfor peptic ulcer. Lancet 1986 ;1:929-931

40. Viste A, Opheim P, Thunold J. Risk of carsinoma following gastric operations for benign disease. Lancet 1986;30:502-505

41. Ohyama S, Yonemura Y, Miwa K. Proliferation assay of human gastric remnant by bromodeoxyuridine and flow cytometry. Gastroenterology 1992; 103:789-793.

42. Meister H, Holubarch CH, Hafercamp O. Gastritis, intestinal metaplasia and dysplasia versus benign ulcer in stomach and duodenum and gastric carcinoma. Pathol Res Praet. 1979, 164:259

43. Antonioli DA. Precursors of gastric carcinoma. Hum Pathol 1994; 25:994-1005.

44. Hansson LE, Nyren O, Hsing AW. The risk of stomach cancer in patients with gastric or duedonal ulcer disease. N Engl J Med 1996;335:242-9

45. Goodvin CS, Armstrong JA. Campylobacter pyloridis, gastritis, and peptic ulceration. J Clin Pathol. 1986; 39:353-65.

46. Blaser MJ. Helicobacter pylori phenotypes associated with peptic ulceration. Scand J Gastroenterol Supll. 1994; 205:1-5.

47. Dooley CP Background and historical considerations of Helicobacter pylori. Gastroenterol Clin North Am. 1993;22:1-4

48. Goodvin CS, Worsley BW. Microbiology of helicobacter pylori. Gastroenterol Clin North Am. 1993 1:5-19**.**

49. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. World J Gastroenterol. 2006; 12: 354-362.

50. Graham DY, Adam E, Reddy GT. Seroopidemiology of helicobacter pylori infection of developing and developed countries. Dig Dis Sci 1991; 36: 1084-1388.

51. Yamamoto S. Stomach cancer incidence in the world. Jpn J Clin Oncol. 2001; 31: 471-477.

52. Malaty H. Epidemiology of helicobacter pylori infection. Clin Gastroenterol 2007; 21: 205-214.

53. Malaty HM, Graham DY, Isaaksson I. A Cotwin study of the effected environment on helicobacter pylori acquisition. Am J Epidemiol 1998; 148: 793-797.

54. Gümürdülü Y, Taşdoğan BE. Peptik Duodenal ve Gastrik Ülserler Aynı mı Değil mi? Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol Special Topics 2009; 2:14-1

55. Malaty HM, Evans DG, Evans Jr DJ, et al. Helicobacter pylori infection in Hispanics. Gastroenterology 1992; 103: 813-816.

56. Malaty HM, Engstrand L, Pedersen NL. Genetic and environment influences of Helicobacter pylori infection.Ann Intern Med 1994; 129: 982-986.

57. Anonymous. Epidemiology of, and risk factors for Helicobacter pylori infection among 3194 asymptomatic subjects in 17 populations. Gut 1993;34:1672-6.

58. Megraud F. Epidemiology of h. pylori infection . Gastroenterol Clin North Am. 1993;22:73-88.

59. Dore MP, Malaty HM, Bilotta M. Prevalence of helicobacter pylori infection in children. Clin Infect Dis. 2002;35: 240-245.

60. Nurgalieva Z, Malaty HM, Graham DY. Helicobacter pylori infection in Kazakhstan. Am J Trop Hyg 2003; 67:201-206.

61. Replogle ML, Glaser SL, Hiatt RA, Parsonnet J. Biologic sex as a risk factor for Helicobacter infection in healthy young adults. Am J Epidemiol 1995;142:856-863.

62. Forman D. Prevalance of H. pylori infection in gastric cancer. Alimentary Pharmacol Ther 1995; 2: 71 -76

63. Hopkins RJ, Vial PA, Ferreccio C. Seroprevalence of Helicobacter pylori in Chile. J Infect Dis 1993; 168: 222 -226.

64. Bielanski W. Epidemiological study on Helicobacter pylori infection and extragastroduodenal disorders in Polish population. J Physiol Pharmacol 1999; 50:723-733.

65. Megraud F. Epidemiology of H. Pylori infection . Gastroenterol Clin North Am. 1993; 22:73-88

66. Peek R, Miller GG, Tham KT. Heightened inflammatory response and cytokine expression in vivo to Cag A Helicobacter pylori strains. Lab Invest 1995. 71:1237-1241

67. Konturek PC, Konturek SJ, Brzozowskı T. Helıcobacter pylorı ınfectıon ın gastrıc cancerogenesıs. Journal Of Physıology And Pharmacology 2009; 60: 3: 3-21

68. Marukami T, Pathomorphological diagnosis. Definition and gross classification of early gastric cancer. Gann monogr. 1971;11:53

69. Borrmann R. Tumors of the stomach and duodenumums. Guide of special pathological anatomy and histology. 1926

70. Yamazaki K. A gastric carcinosarcoma with neuroendocrine cell differentiation and undilferentiated spindle-shaped sarcoma component possibly progressing from the conventional tubular adenocarsinma. Virchows Arch. 2003; 442: 77

71. Kikuyama S, Orikasa H, Oyama R, et al. A unique early gastric tubular adenocarcinoma arising from a pre-existent carcinoid tumor in a patient with a more than 20-year history of type A gastritis: an immunohistochemical and ultrastructural study. J Submicrosc Cytol Pathol. 2002; 34: 109-14.

72. Liu SW, Chen GH, Collision tumor of the stomach: a case report of mixed gastrointestinal stromal tumor and adenocarcinoma. J Clin Gastroente. 2002; 35:332-4

73. Mohana S. Narasimhamurthy, Gopinathan P. Synchronous adenocarcinoma and gastrointestinal stromal tumor in the stomach. Gastroenterol. 2010; 16: 218–220.

74. Bircan S, Candir O, Aydin S, et al. Synchronous primary adenocarcinoma and gastrointestinal stromal tumor in the stomach. Turk J Gastroenterol 2004;15:187-91.

75. Memik F. Mide kanseri. Klinik Gastroenteroloji;2004:188-199

76. Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors. Human Pathol 2002;33: 459-465

77. Romeo Giuli. Gastrointestinal stromal tumors. www. surgicaloncology. net. 2001; ISSN 1591-1063.

78. Miettinen M, Lasoto J. Gastrointestinal stromal tumors: definition, clinical, histological, immunohistochemical and molecular genetic features and differantial diagnosis. Virchows Arch 2001 ; 438:1-12.

79. Stricland L, Letson GD, Muro-cacho CA. Gastrointestinal stromal tumors . Cancer Control 2001;8:252-261

80. Miettinen M, Blay JY, Sobin LH. Mesenchymal tumors of the stomach. Lyon: IARC Press, 2000; 62-66.

81. Ataergin A. Kanser tedavisinde anjiyogenez inhibitörlerinin Yeri. Türkiye Klinikleri J Med Sci 1999, 19:100-105.

82. MH, Newland AC. Angiogenesis and angiogenic mediators in haematological malignancies. Br J Haematol 2000; 111: 43-51.

83. Feig Barry W, Berger David H, Fuhrman George M. The M. D. Anderson Surgical Oncology Handbook. 4th Ed. Texas: Lippincott Williams & Wilkins 2006; 205-36

84. Corson JD, Williamson R editors. Surgery. Mosby 2001;2:124-112

85. Denoix PF. A quete permanent dans les centres anticancereaux Bull Inst Nat Hyg 1946;1:70-5

86. Sung Joon Kwon. Evaluation of the 7th UICC TNM Staging System of Gastric Cancer**,** J Gastric Cancer. 2011;11: 78–85.

87. Zhe Sun, MD, Zhen-ning Wang. Evaluation of the seventh edition of american joint committee on cancer TNM staging system for gastric canceri 2012;19: 1918-1927

88. Ahn HS, Lee HJ, Hahn S, et al. Evaluation of the seventh american joint committee on cancer/international union against cancer classification of gastric adenocarcinoma in comparison with the sixth classification. Cancer 2010;116:5592–8.

89. Wang W, Sun XW, Li CF, et al. Comparison of the 6th and 7th editions of the UICC TNM staging system for gastric cancer: Ann Surg Oncol. 2011;18:1060–7.

90. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. Springer, 2010; 117-26.

91. Mehmedović A, Mesihović R, Saray A at al. Gastric cancer staging 2014;68 :34-6

92. Wang Y, Wang J, Hong Q. Joint application of computed tomography and laparoscopy in preoperative staging of gastric cancer 2014;94:769-71

93. De Andrade JP, Mezhir JJ. The critical role of peritoneal cytology in the staging of gastric cancer. 2014; 22: 123-345

94. Mayanagi S. Suitability of sentinel node mapping as an ındex of metastasis in early gastric cancer following endoscopic resection Ann Surg Oncol. 2014;34 :23-35

95. Wu CX, Zhu ZH. Diagnosis and evaluation of gastric cancer by positron emission tomography World J Gastroenterol. 2014 ;20:4574-85

96. Xiao Y, Zhang J, He X. Diagnostic values of carcinoembryonic antigen in predicting peritoneal recurrence after curative resection ofgastric cancer. Ir J Med Sci. 2013;22 :123-234

97. Bueno S, Marcilla G, Flores P et al. Prognostic factors in a series of 297 patients with gastric adenocarcinoma undergoing surrgical resection. Br J Surg 1998;85:255-60.

98. Allgayer H, Heiss M, Schildberg W. Prognostic factors in gastric cancer. Br J Surg 1997;84:1651-64.

99. Harrison JD, Fielding JW. Prognostic factors for gastric cancer influencing clinical practice. World J Surg 1995;19:496-500.

100. Roder JD, Böttcher K, Siewert JR, et al. Prognostic factors in gastric carcinoma.Cancer 1993; 72: 2089-97

101. Beahrs OH, Henson DE, Hutter RVP, et al. Manuel for staging cancer,Lippincot; 1992; 4:63-6

102. Miller BA, Ries LAG, Hankey BF, at al. Cancer statistics review. National Cancer Institute;1992; 23:1-9

103. Maehara Y, Watanabe A, Kakeji Y. Prognosis for surgically treated gastric cancer patients is poorer for women than men in all patients under age. Br J Cancer; 1992: 65:417-420

104. Maguire A, Porta M, Sanz-Anquela JM et al. Sex as a prognostic factor in gastric Cancer. Eur J Cancer 1996;32:1303-9.

105. Sanchez BF, Coarcia MJ, Perez FD. Prognostic factors in a series of 297 patients with gastric adenocarcinoma undergoing surgical resection. Br J Surg;1998: 85:255

106. Fujimoto S, Takahashi M, Ohkubo H. Comparative clinicopathologic features of early cancer in young and older patients. Surgery; 1994:115:516

107. Lo SS, Kuo HS, Wu CW et al. Poorer prognosis in young patients with gastric Cancer. Hepatogastroenterolgy 1999;46:2690-3.

108. Eguchi T, Takahashi Y, Yamagata M, Kasahara M at al. Gastric cancer in young patients. American College of Surgeons; 1999;188:22-26

109. Brown LM, Swanson CA, Gridley G at a. Adenocarcinoma of the esophagus: role of obesity and diet. J Natl Cancer Inst;1995;4:85-92

110. Kabat G, Ng S, Wynder E. Tobacco, alcohol intake, and diet in relation to adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. Cancer Causes Control; 1993;4:123-32

111. Lagergren l, Bergstrom R, Lindgren A, at al. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. N Engl J Med; 1999;340:825

112. Hyung W, Noh S, Shin D et al. Adverse effect of perioperative transfusion on patients with stage III and IV gastric cancer. Ann Surg Oncol 2002:9:5-12.

113. Kajiyama Y, Tsurumaru M, Udagawa H. Prognostic factors in adenocarcinoma of the gastric cardia: pathologic stage analysis and multivariate regression analysis. J Clinoncol; 1997;15 :20 15-2021

114. Piso P, Werner U, Lang H et al. Proximal versus distal gastric carcinoma. Ann Surg Oncol 2000;7:520-25.

115. Pacelli F, Papa V, Caprino P et al. Proximal compared with distal gastric cancer. Am Surg 2001 ;67:697-703.

116. Adachi Y, Oshiro T, Mori M et al. Tumor size as a simple prognosstic indicator for gastric carcinoma. Ann Surg OncoI1997;4:137740.

117. Yokota T, Ishiyama S, Saito T et al. Is tumor size a prognostic indicator for gastric carcinoma. Anticancer Res 2002;22:3673-7.

118. Otsuji E, Yamaguchi T, Sawai K et al. Regional lymh node metasstasis as a predictor of peritoneal carcinomatosis in patients with borrmann type IV gastric carcinoma. Am J Gastroenterol 1999;94:434-7.

119. Salvon-Harman C, Cady B, NikuIasson S, at al. Shifting proportions of gastric adenocarcinomas. Arch Surg; 129:381-9, 1994.

120. Inoue K, Nakane Y, Michiura T, et al. Histopathological grading dooes not affect survival after RO surgery for gastric cancer. Eur J Surg Oncol. 2002; 28:633-6.

121. Woo LS, Kim DY, Kim YJ, et al. Clinicopathologic features of mcinous gastric carcinoma. Dig Surg. 2002; 19:286-90.

122. Samson PS, Escovidal LA, Yrastorza S et al. Re-study of gastric cancer: analysis of outcome. Worl J Surg 2002;26:428-33.

123. Maehara Y, Oshiro T, Baba H, at al. Lymphatic ivasion and potential for tumor growth and metastasis in patients with gastric cancer. Surgery; 1995;117:380-5

124. Tanaka A, Watanabe T, Okuno K, at al. Perineural invasion and predictor of recurrence of gastric cancer. Canser, 1994;73(3):550-5

125. Shen KH, Wu CW, Lo SS et al. Factors correlated with number of metastatic lymph nodes in gastric cancer. Am J Gastroenterol 1999;94:104

126. Bando E, Yonemura Y, Taniguchi K et al. Outcome of ratio of lymph node in gastric carcinoma. Ann Surg Oncol 2002;9:775-84

127. Allgayer H, Heiss M, Schildberg W. Prognostic factors in gastric cancer. Br J Surg 1997;84:1651-60

128. Bozzetti F. Principles of Surgery Radicality in the Treatment of Gastric Cancer. Surg Oncol Clin N Am 2003; 10:833-54.

129. Wu CY, Chen JT, Chen GH et al. Lymph node metastasis in early gastric cancer. Hepatogastroenterolog 2004;491465

130. Maehara Y, Kakeji Y, Koga T et al. Therapeutic value of lymph node dissection and clinical outcome for patients with gastric cancer. Surgery 2002;31: 85-91.

131. Kım J, Lee J, Kım S, at al. Clinicopathologic characteristic and factors in 10783 patients with gastric cancer, Gastric Cancer; 2000;1: 125-133

132. Thibault R, Pichard C. Nutrition and clinical outcome in intensive care patients. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2010; 13: 177-83.

133. Pichard C, Kyle UG, Morabia A, at al. Nutritional assessment: lean body mass depletion at hospital admission is associated with an increased length of stay. Am J Clin Nutr 2004; 79: 613-8.

134. Pirlich M, Schütz T, Norman K et al. The german hospital malnutrition study. Clin Nutr 2006; 25: 563-72. .

135. Kondrup J, Allison SP, Elia M, at al. Educational and clinical practice committee, european society of parenteral and enteral nutrition (ESPEN). ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. Clin Nutr 2003; 22: 415-21.

136. Putwatana P, Reodecha P, Sirapo-ngam Y, at al. Nutrition screening tools and the prediction of postoperative infectious and wound complications: comparison of methods in presence of risk adjustment. Nutrition 2005; 21: 691-7.

137. Raslan M, Gonzalez MC, Gonçalves Dias MC et al. Comparison of nutritional risk screening tools for predicting clinical outcomes in hospitalized patients. Nutrition 2010; 26: 7216.

138. Stratton RJ, Hackston A, Longmore D et al. Malnutrition in hospital outpatients and inpatients: prevalence, concurrent validity and ease of use of the 'malnutrition universal screening tool' ('MUST') for adults. Br J Nutr 2004; 92: 799-808.

139. Kyle UG, Kossovsky MP, Karsegard VL, at al. Comparison of tools for nutritional assessment and screening at hospital admission: a population study. Clin Nutr 2006; 25: 409 17.

140. Vellas B, Guigoz Y, Garry PJ et al. The mini nutritional assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients. Nutrition 1999; 15: 116-22.

141. Compan B, di Castri A, Plaze JM, at al. Epidemiological study of malnutrition in elderly patients in acute, sub-acute and long-term care using the MNA. J Nutr Health Aging 1999; 3: 146-51.

142. Cohen G, Jose SM, Ahronheim JC at al. Body mass index: pitfalls in elderly people. J Am Geriatr Soc 2009; 57: 170-2.

143. Cook Z, Kirk S, Lawrenson S, at al. Use of BMI in the assessment of undernutrition in older subjects: reflecting on practice. Proc Nutr Soc 2005; 64: 313-7.

144. Ferguson M, Capra S, Bauer J, at al. Development of a valid and reliable malnutrition screening tool for adult acute hospital patients. Nutrition 1999; 15: 458-64.

145. Kruizenga HM, de Jonge P, Seidell JC, et al. Are malnourished patients complex patients health status and care complexity of malnourished patients detected by the Short Nutritional Assessment Questionnaire (SNAQ). Eur J Intern Med 2006; 17: 189-94.

146. Kruizenga HM, de Vet HC, Van Marissing CM et al. The SNAQ(RC), an easy traffic light system as a first step in the recognition of undernutrition in residential care. J Nutr Health Aging 2010; 14: 83-9.

147. Wu BW, Yin T, Cao WX et al. Clinical application of subjective global assessment in Chinese patients with gastrointestinal cancer. World J Gastroenterol 2009; 15: 3542-9.

148. Sungurtekin H, Sungurtekin U, Oner O, at al. Nutrition assessment in critically ill patients. Nutr Clin Pract 2008-2009; 23: 635-41.

149. Atalay BG, Yagmur C, Nursal TZ, at al. Use of subjective global assessment and clinical outcomes in critically ill geriatric patients receiving nutrition support. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2008; 32: 454-9.

150. Smith RC, Ledgard JP, Doig G, at al. An effective automated nutrition screen for hospitalized patients. Nutrition 2009; 25: 309-15.

151. Guo W, Ou G, Li X, at al. Screening of the nutritional risk of patients with gastric carcinoma before operation by NRS 2002 and its relationship with postoperative results. J Gastroenterol Hepatol 2010; 25: 800-3.

152. Drescher T, Singler K, Ulrich A et al. Comparison of two malnutrition risk screening methods (MNA and NRS 2002) and their association with markers of protein malnutrition in geriatric hospitalized patients. Eur J Clin Nutr 2010; 64: 887-93.

153. Amaral TF, Antunes A, Cabral S, at al. An evaluation of three nutritional screening tools in a Portuguese oncology centre. J Hum Nutr Diet 2008; 21: 575-83.

154. Gur AS, Atahan K, Aladag I et al. The efficacy of nutrition risk screening-2002 (NRS-2002) to decide on the nutritional support in general surgery patients. Bratisl Lek Listy 2009; 110: 290-2.

155. Karl A, Rittler P, Buchner A et al. Prospective assessment of malnutrition in urologic patients. Urology 2009; 73: 1072-6.

156. Laviano A, Meguid MM. Nutritional issues in cancer management. Nutrition 1996; 12: 358–371

157. Argiles JM, Alvarez B, Lopez-Soriano FJ. The metabolic basis of cancercachexia. Med Res Rev 1997; 17:477–498

158. DeWys WD. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. EasternCooperative Oncology Group. Am J Med 1980; 69: 491–497

159. Andreyev N, Norman R, Oates J. Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies. European Journal of Cancer 1998; 34: 503–509

160. Arrieta O, Michel Ortega R, Villanueva-Rodríguez G, et al. Association of nutritional status and serumalbumin levels with development of toxicity in patients with advanced non-

small cell lung cancer treated wwith paclitaxel–cisplatin chemotherapy. BMC Cancer 2010; 10: 50

161. Fearon. K. , Strasser F, Anker S, et al. Definition and classification of cancer cachexia:an international consensus. Lancet Oncol 2011; 12: 489–95

162. Klastersky J, Daneau D, Verhest A. Causes of death in patients with cancer. EurJ Cancer 1972;8(2):149–54

163. Grosvenor M, Balcavage L, Chlebowski RT. Symptoms potentially influencing weight loss in a cancer population. Cancer 1989; 63: 330-4.

164. Hopkinson JB, MacDonald J, Wright DNM, at al. The prevalence of concern about weight loss and change in eating habits in people with advanced cancer. J Pain Symptom Manag 2006; 32: 322-31.

165. Dewys WD, Begg C, Lavin PT, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Med 1980; 69: 491-7.

166. Inagaki J, Rodriguez V, Bodey GP. Causes of death in cancer patients. Cancer 1974; 33: 568-71.

167. Arends J, Bodoky G, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: non-surgical oncology. Clin Nutr 2006; 25: 245-59.

168. Tisdale MJ. Cancer anorexia and cachexia. Nutrition 2001; 17: 438-42.

169. Hopkinson JB, Wright DN, Foster C. Management of weight loss and anorexia. Ann Oncol 2008; 19 : 289-S93.

170. Guenter P, Ferguson M, Thrush K, at al. Understanding tumor-induced weight loss. Medsurg Nurs 2002; 11: 215-27.

171. Strasser F, Bruera E. Update on anorexia and cachexia. Hematol Oncol Clin North Am 2002; 16: 589-617.

172. Lecker SH, Solomon V, Mitch WE, at al. Muscle protein breakdown and critical role of the ubiquitin-proteasome pathway in normal and disease states. J Nutr 1999; 129: 227-S37

173. Bosaeus I, Daneryd P, Svanberg E, Lundholm K. Dietary intake, resting energy expenditure in relation to weight loss in unselected cancer patients. Int J Cancer 2001; 93: 380-3.

174. Heckmayr M, Gatzemeier U. Treatment of cancer weight loss in patients with advanced lung cancer. Oncol 1992; 49: 32-4.

175. Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr, at al. Central nervous systemcontrol of food intake. Nature 2000; 404:661–671

176. Laviano A. Neural control of the anorexia-cachexia syndrome. Am J Physiol Endocrinol Metab 2008; 295: 1000–1008

177. Lecker SH, Solomon V, Mitch WE, at al. Muscle protein breakdown and critical role of the ubiquitin-proteasome pathway in normal and disease states. J Nutr 1999; 129 :227–237

178. Todorov PT, McDevitt TM, Meyer DJ, et al. Purification and characterization of a tumor lipid-mobilizing factor. Cancer Res 1998; 58:2353

179. Bosaeus I, Daneryd P, Svanberg E, at al. Dietary intake, resting energy expenditure in relation to weight loss in unselected cancer patients. Int J Cancer 2001;93:380–383

180. Almeida A, Correia M, Camilo M. Nutritional risk screening in surgery: Valid, feasible, easy, Avenida Prof. Egas Moniz, 2004; 1649-028

181.Weiping G, Guangsheng O, Xi Li, at al.Screening of the nutritional risk of patients with gastric carcinoma before operation by NRS 2002 and its relationship with postoperative results doi:10. 1111/j. 2009; 1440-1746.

182. Seung R, In K. Comparison of different nutritional assessments in detecting malnutrition among gastric cancer patients World J Gastroenterol 2010; 16: 3310-3317

183. Cerantola Y, Grass F, Cristaudi A, at al. Perioperative nutrition in abdominal surgery. Gastroenterology Research and Practice. 2011; 739-747

184.Orfila M, Taltavull J, Artero C at al. Association between nutritional risk based on the NRS-2002 test and hospital morbidity and mortality Nutr Hosp. 2012;27(4):1248-1254

185. Jie B , Jiang Z , Nolan M, at al. Impact of preoperative nutritional support on clinical outcome in abdominal surgical patients at nutritional Nutrition 28 2012;1022-1027

186. Zhou W, Xu X, Yan J, at al.Nutritional risk is still a clinical predictor of postoperative outcomes in laparoscopic abdominal surgery Surg Endosc 2013 27:2569–2574