



Mide Kanserli Hastaların Başvuru Semptomlarının Prognosa Etkisi

The Effects of Initial Symptoms on the Prognosis in Patients with Stomach Cancer

Melisa Celayir, Fatih Selçuk Biricik*, Ahmet Bilici*

Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

*Hamidiye Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Mide kanseri olan hastaların başlangıçtaki semptomların hastalığın prognozuna olan etkisini belirlemektedir.

Yöntemler: Hamidiye Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji polikliniğinde takip ve tedavi edilen mide kanserli hastaların dosya kayıtları retrospektif incelenerek yapılmıştır. Çalışmaya, 2005-2014 yılları arasında polikliniğimize başvuran, düzenli takipleri yapılan ve son durumları bilinen mide kanserli hastalar dahil edilmiştir. Hastaların başlangıç semptomları kaydedilmiş, birden fazla semptomu olan hastalarda kliniği yönlendirici ana semptom kaydedilmiştir. Ayrıca hastaların demografik, klinik ve patolojik özellikleri kaydedilmiş ve semptomlara göre sağkalım analizi yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmada 129 mide kanserli olgu değerlendirilmiştir. Medyan yaş 64 olarak bulunmuştur. Olguların, %69'u erkek (n=89) ve %31'i kadındır (n=40). Median sağ kalım 24,43 ay (19,66-29,20) bulunmuştur. Başlangıçta hastaların %47'si (n=57) dispeptik yakınmalarla başvururken, %39'unda (n=37) kilo kaybı saptandı. Kilo kaybı ile başvuran hastalarda medyan survi 7,57 ay iken, kusma, kanama ve dispepsisi olan hastalarda sırasıyla 26,19 ve 14 ay şeklindeydi.

Sonuç: Mide kanserli hastalarda başlangıç semptomunun doğrudan sağkalımla ilgisi vardır. Çalışmamızda kilo kaybı önemli prognostik semptom olarak karşımıza çıkmıştır. Kilo kaybı semptomu tanımlayan bir hastanın semptomu önemsenmeli ve hızla diyagnostik girişimler başlatılmalıdır. (*Haseki Tıp Bülteni* 2015; 53: 241-5)

Anahtar Sözcükler: Mide kanseri, semptom, prognoz, sağkalım

Abstract

Aim: The purpose of this study was to determine the effects of initial symptoms on the prognosis in patients with stomach cancer.

Methods: The study was carried out first retrospectively reviewing the records of patients with stomach cancer treated and followed up in Hamidiye Şişli Etfal Training and Research Hospital Medical Oncology Clinic. Patients with stomach cancer admitted to our clinic from 2005 to 2014, followed up routinely, and with known final statuses were included in the present study. Initial symptoms of the patients were recorded, and the main symptom was identified in patients with multiple symptoms. Furthermore, demographic, clinical and pathological features of the patients were recorded, and survival analyses were performed based on the symptoms.

Results: One hundred twenty nine stomach cancer cases were evaluated in the study. The median age was found to be 64 years. 69% of patients (n=89) were male and 31% (n=40) were female. The median survival was found to be 24.43 months (19.66-29.20). The initial complaint in 47% of patients (n=57) was dyspeptic problems, and in 39% (n=37) it was detected to be weight loss. While median survival was 7.57 months in patients complaining of weight loss, it was 26.19 months and 14 months in patients suffering from vomiting and bleeding, and in those with dyspepsia, respectively.

Conclusion: Initial symptoms are directly correlated with survival in patients with stomach cancer. In our study, weight loss was the most significant prognostic symptom. If a patient complains of weight loss, the symptom should be taken into due consideration and prompt diagnostic interventions should be performed. (*The Medical Bulletin of Haseki* 2015; 53: 241-5)

Key Words: Stomach cancer, symptom, prognosis, survival

Giriş

Mide kanseri, tüm kanserler içinde 4. sıklıkta (kanserlerin %7,8) ve kanser kaynaklı ölümden ise 2. sıradadır (%9,7) (1). Hastalık değişik bölgelerde değişik insidanslarda görülmektedir. Japonya, Güney ve Doğu Avrupa ile Güney Amerika'da insidans yüksektir (2). Mide kanserinin beslenme alışkanlıkları ile yakından ilişkisi bilinmektedir. Kötü beslenme alışkanlıkları, kimyasal maruziyet, bazı enfeksiyon etkenleri (H. pylori gibi) ve genetik nedenlerin mide kanseri ile ilişkili olduğu bilinmektedir.

Erken evre mide kanserlerinin prognozu oldukça iyidir ancak genellikle asemptomatiktir. Bu nedenle tanıda gecikmeler yaşanmakta ve ne yazık ki hastaların yaklaşık %65'i tanı sırasında lokal ileri ya da metastatik aşamada saptanmaktadır (3). Bu durum, diğer kanser türlerinde de olduğu gibi prognostik anlamda kötü sonuçlar doğurmakta ve hastanın doğrudan sağkalımını etkilemektedir.

Mide kanserinde en sık görülen semptomlar; dispepsi, epigastriyumda yanma, iştah kaybı ve erken doymadır. Ancak semptomlar günümüzde çok yaygın görülen gastrit ve peptik ülser hastalığında da gözlenebildiğinden, hastalar semptomatik olsa bile geç tanı almaktadır. Kilo kaybı ve laboratuvar tetkikleri ile saptanan anemi şüpheli arttırmakta ve klinisyeni invaziv girişime yönlendirerek tanının konmasına yardımcı olmaktadır.

Bu çalışmada amaç mide kanseri olan hastaların klinik özellikleri, başvuru semptomlarının prognostik açıdan değerlendirilmesi ve başvuru semptomunun öneminin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler

Çalışma, Hamidiye Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji polikliniğinde takip ve tedavi edilen mide kanserli hastaların dosya kayıtları retrospektif incelenerek yapılmıştır. Çalışmaya, 2005-2014 yılları arasında Tıbbi Onkoloji polikliniğine başvuran; opere edilmiş ve takipte olan hastalar alınmıştır.

Tüm hastaların demografik özellikleri tanımlanmış ve tanı anındaki semptomu, tümörün lokalizasyonu, ameliyat bilgileri, tümörün invazyon derinliği (T), lenf nod durumu (N), metastaz (M) durumu ve nüks bölgeleri belirlenmiştir. Semptomların sıklığı saptanmış ve semptomlara göre sağkalım analizi yapılmıştır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS for Windows ver. 15.0 (standart versiyon) paket programı kullanılarak yapıldı. Sağkalım analizlerinde Kaplan-Meier çözümlemesi kullanıldı. Semtom sıklığı, semptomların prognozla ilişkisi, T evresi, N evresi, AJCC evresi, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, cinsiyet için grup karşılaştırmaları Log-Rank testi ile incelendi. Semptomların sağkalımla olan ilişkisi için yaşam tablosu analizi yapıldı. Mortalite ile ilişkili olduğu

düşünülen değişkenlerin sağkalıma etkisi Cox-Regresyon çözümlemesiyle incelendi. Tüm çözümlemelerde %95 güven seviyesi ($p < 0,05$ anlamlılık sınırı) olarak kabul edildi.

Bulgular

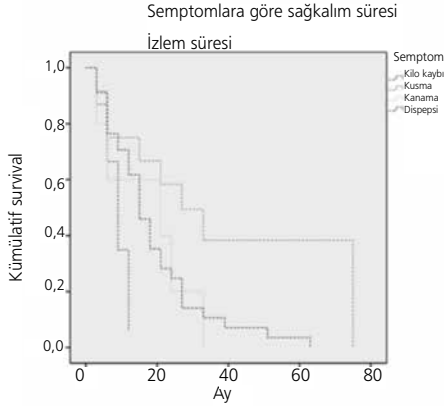
Çalışmaya; mide kanseri tanısı alan toplam 129 olgu dahil edilmiştir. Olguların demografik ve klinik özellikleri aşağıda sıralanmıştır. Hastaların median takip süresi 10,53 ay (0,17-80,30) iken, median sağ kalım 24,43 ay (19,66-29,20) bulunmuştur. Hastaların demografik verileri Tablo 1'de verilmiştir. Semptomlara göre sağkalım eğrisi Şekil 1'de semptomlara göre ortalama sağkalımlar ise Tablo 2'de verilmiştir. Metastatik hastaların median sağkalım 10,2 ($\pm 5,0$ SE) bulunmuştur. Başlangıçta hastaların %47'si (n=57) dispeptik yakınmalarla başvururken, %39'unda (n=37) kilo kaybı, %9'unda (n=14) kusma, %8'inde (n=11) kanama, %6'sında (n=8) karın ağrısı saptanırken kalan hastalar başlangıçta kilo kaybı ile başvuran hastalarda median survi 7,57 ay iken, kusma, kanama ve dispepsisi olan hastalarda sırasıyla 26,19 ve 14 ay şeklindeydi ($p=0,016$).

Hastaların %47'si (n=57) dispeptik yakınmalarla başvurmuştur. Dispeptik yakınma tanımlaması içerisinde; şişkinlik, erken doyma, karında dolgunluk hissi, sık gaz çıkarma, şiddetli olmayan ağrı, reflü semptomları alınmıştır. Diğer başvuru semptomları kusma, kanama, karın ağrısı, kanama olarak saptandı. Sırasıyla yüzde oranları %9, %8, %6 idi. Başlangıçta 2 olgu ishal yakınmasıyla başvurdu.

Tablo 1. Mide kanserli 129 hastanın demografik verileri

Özellikler	Bulgular	
Yaş	Median	64 (29-88)
Cinsiyet	Erkek	89 (%69)
	Kadın	40 (%31)
Semptom	Dispepsi	57 (%47)
	Kilo kaybı	37 (%29)
	Kusma	14 (%9)
	İshal	2 (%1)
	Karın ağrısı	8 (%6)
	Kanama	11 (%8)
Ameliyat tipi	Total gastrektomi	60 (%46,5)
	Subtotal gastrektomi	57 (%44,1)
	İnoperabl/palyatif	12 (%9,4)
Histopatolojik tip	Adenokanser	38 (%29,8)
	Taşlı yüzük hücreli	37 (%29,0)
	İntestinal	20 (%15,3)
	Tübüler	13 (%9,7)
	Müsinöz	8 (%5,6)
	Diffüz	1 (%0,8)
	Diğer (birden fazla tip)	13 (%9,6)

Semptom	Medyan zaman (ay)
Kilo kaybı	7,57
Dispepsi	14,23
Kanama	19,50
Kusma	26,79



Resim 1. Semptomlara göre genel sağkalım

Mide kanserinin ekstragastrik bulgularıyla hasta başvurusu olmadı.

Tümörün histolojik tipleri ise sırasıyla; adenokanser 38 (%29,8), taşlı yüzük hücreli 37 (%29), intestinal 20 (%15,3), tübüler 13 (%9,7), diğer 10 (%7,2), müsinöz 8 (%5,6), taşlı yüzük hücreli+müsinöz 3 (%2,4) ve diffüz 1 (%0,8) şeklinde bulunmuştur.

Tartışma

Mide kanserinde prognozu belirleyen temel faktörler, hastanın klinik özelliği, tümörün patolojik özellikleri ve tanı anındaki TNM evresidir. Bir mide kanseri için; tümörün histopatolojik alt tipi, lokal invazyon ve lenf nodu varlığı yada metastaz olması prognozu doğrudan etkilemektedir. Hastada semptom varlığı ve semptomların süresi de hastalığın seyrini doğrudan etkilemektedir. Bu çalışmamızda, mide kanseri tanısı alan hastaların başlangıç semptomunun klinik özelliklerle birlikte değerlendirilmesi, semptomların prognoza etkisinin önemi ve sağkalımı etkileyen faktörlerin belirlenmesi amacıyla planlanmıştır.

Mide kanseri çoğunlukla sessiz ilerleyen ve genel olarak hastalığı ön planda düşündürecek olan alarm semptomlarının geç dönemde görüldüğü bir kanser türüdür. Bu yüzden tanı konulduğunda hastalar genellikle lokal ileri yada metastatik evrede başvurmaktadırlar. Dewys ve ark. (4) yaptığı çalışmada, mide kanserinin belirtilerinin sıklıkla nonspesifik olduğunu ancak hastaların lümenin tıkanması, kanama ya da akut batın tablosu

ile başvurabileceğini bildirmişlerdir. Tüm mide kanserli hastaların %70'inde başlangıçta üst abdominal-epigastrik ağrı veya rahatsızlık hissi gibi yakınmalar varken, daha sonra kilo kaybı, bulantı, kusma, hematemez, melena gibi semptomların ortaya çıktığı gösterilmiştir. Çalışmamızdaki hastaların başlangıç semptomu olarak en sık prezentasyon dispepsi olarak gözlenmiştir. Çalışmamızda birden fazla semptomla başvuran hastalarda, hastayı hekime başvurtan ana semptom baz olarak alınmıştır. Çalışma grubumuzda başlangıç semptomları literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Tümörün yerleşimi; semptomların niteliğini ve tanı için geçen süreyi etkileyebilmektedir. Korpus yerleşimli tümörler genelde sinsi seyir gösterirken, pilor veya kardiya yerleşimli tümörlere pasajı engellemeleri durumunda daha erken tanı konulabilmektedir (5). Bizim çalışmamızda ise tümör %61 oranında antrum-korpus yerleşimli iken, %30 oranında pilor veya kardiya yerleşimliydi. Pilor ve kardiya yerleşimli olguların ise %70 kadarı erken evrede tanı alırken; %30 kadarı lokal ileri veya metastatik olarak saptandı. Bu durum, erken tanı ve erken tedavi ile ilişkili bir durum olup doğrudan sağkalımla ilişkili görülmektedir. Olguların başlangıç semptomlarına göre sağkalım analizi yapıldığında başlangıçta kilo kaybı ile prezente olan hastaların genel sağkalımı 12 ayla sınırlı iken, başlangıçta kusma semptomu ile başvuran hastaların genel sağkalımı 75 aya kadar çıkmıştır. Bu durum kilo kaybının sinsi bir semptom olması ve tanıda gecikmeye yol açması ve dolayısıyla metastazla hastalığın farkedilmesine yol açmaktadır. Aynı şekilde kusma erken dönemde alert edici bir semptom olması nedeniyle tanının erken konması ve erken tedavi şansını ortaya koymaktadır. Bu durum bilinen bir bilgi olmakla birlikte bu durumun doğrudan prognozu etkilediğine dair literatürde nadir yayın vardır.

Hastada ortaya çıkacak klinik durumun önemli belirleyicilerinden birisi de tümörün T evresidir. Mukoza sınırlı tümörlerde (T1a) lenf nodu metastazı çok nadirken (%5'ten az) submukozal tümörlerde bu oran %2'ye çıkmaktadır. Tümör penetrasyonunun derinliği arttıkça lenf nodu metastazı da artar hastanın kliniği daha da belirginleşmektedir. T3 ve sonrası tümörlerde karsinomatozis peritonei olasılığı artar. Bu durum asite yol açarsa karında şişlik ve dispeptik yakınmalar ortaya çıkmaktadır.

Kanser hastalarında kilo kaybı, hastaların ağızdan beslenmesinde yetersizlik ve tümöre bağlı birtakım medyatörlerin salınımına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Bazen bu süreç kaşeksiye kadar ilerlemektedir. Kaşeksi nöroendokrin ve immün sistemde bozukluğa yol açan bir paraneoplastik tablodur. Bütün bu tabloya ayrıca hiperkatabolik bir süreç eklendiğinde kilo kaybının kanser tedavisine ve prognozuna olumsuz katkıda bulunabileceği öngörülebilir.

Kilo kaybı, erken dönemde gıda alımında azalma veya metabolik dengenin katabolizma lehine bozulmasıdır (6). Normal şartlarda hipotalamusta yer alan arkuat nükleus gıda alımını dengelemektedir. Yağlı dokudan ve sindirim sisteminden gelen uyarılar doğrudan nükleusa bilgi girişi olmakta ve leptin, kolesistokinin, insülin gibi hormonlar bu duruma göre dengeli salınmaktadır. Tümöre karşı bir immun yanıt olarak salgılanan IL1, IL6 ve TNF alfa adı geçen nükleusdaki nörokimyasal dengeyi bozmaktadır. Sitokinlerin aracı olduğu nöromedyatör sistem etkisiyle periferden gelen bilgilere direnç oluşarak enerji eksikliğine rağmen iştah baskılanmaktadır (7-9).

Yine ayrıca tümör tarafından salgılanan proteolysis-inducing factor (PIF) başta ATP bağımlı proteolitik sistemi aktive ederek protein katabolizmasını artırarak kas kitlesinde azalmaya neden olur. İlave olarak bu hastalarda bazal enerji tüketiminin arttığı da bilinmektedir. Bir çalışmada 297 hastanın %43'ünde %10'dan daha fazla kilo kaybı %48'inde ise metabolik hızın arttığı tespit edilmiştir. Bazal enerji tüketiminin artmasının temel nedeni sistemik inflamasyondur. Bu durum mide kanserli hastalarda basit bir kilo kaybından başlayıp kaşeksiye kadar giden bir klinik sürece neden olabilmektedir. O bakımdan hastalarda tek başına kilo aldırıcı bir diyet tabloyu normale çeviremeyebilir ve daha ileri beslenme destek tedavisi gerekebilmektedir (10,11). Bir çalışmada da tedavinin 1. ayında ortaya çıkan kilo kaybının kötü prognozla ilişkisinin olduğu ortaya konmuştur. Bu çalışmada tedavi sırasında ortaya çıkan kilo kaybının önemi ortaya konmuştur. Kilo kaybının kötü prognozla gidişinin olası sebebi bu hastalarda tanı konulduğunda kemoterapi başlandığında ve/veya cerrahi uygulandığında, kemoterapi sürecinin katabolizmayı hızlandırması ve yetersiz tedavi gibi sonlanım noktasının olmasıdır (12).

Mide kanserinde hastanın yaşının semptomlarla da ilişkili olabileceği bilinmektedir. Mide kanserinde çoğu hasta ileri yaşlarda tanı almaktadır. Gelişmiş ülkelerde mide kanserinde ortalama tanı yaşı 71 olup; erkekler için 70; kadınlar için 74'tür. Bazı çalışmalarda genç yaş kötü prognostik faktör olarak belirlenmiştir. Mide kanserleri genç hasta grubunda ya daha agresif bir şekilde kendini sergiler ya da hastalığın gelişiminde genetik bir predispozisyon akla gelmelidir. Chung ve ark.'nın (13) yaşları 18 ile 45 arasında değişen 3242 hasta üzerinde yaptıkları bir araştırmada genç hastaların ve bayan hastaların daha ileri evre ve kötü prognoza sahip oldukları gözlemlenmiştir. Mide kanseri insidansında erkek-kadın oranı yaklaşık 2: 1 olacak şekilde erkek hakimiyeti gösterir ancak bunun net sebepleri ortaya konamamıştır. Chandanos ve ark.'nın (14) yaptığı bir çalışmada postmenopozal dönemde mide kanseri insidansının arttığı ve bunun da östrojen salınımının azalmasına bağlı olduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızda ortalama tanı yaşı 64 olup erkek: kadın oranı 2,25 idi. Ayrıca, çalışmamızda hastaların yaşı ve cinsiyetinin semptomla bir ilişkisinin olmadığı saptanmıştır (p=0,84). Yaşın prognoz açısından dolaylı ilgisi, genç yaşda ortaya çıkan mide kanserli olgularda semptomların gözardı edilmesi ve buna bağlı olarak geç tanı konulduğu öngörülebilmektedir.

Mide kanserinin erken evreden ileri evreye geçişi arasında 44 ay gibi kısa bir zaman dilimi vardır. Dispeptik yakınmalarla gelen orta yaş üstündeki bireylerde tedaviye cevap vermeyen inatçı dispepside, anemi ve belirgin kilo kaybı gibi durumlarda mutlaka endoskopi yapılmalıdır. Semptomların başlangıcından tanının konulmasına kadar geçen sürenin uzun olduğunu belirten çalışmalar da yapılmıştır. İran'da yapılan bir çalışma sonucunda semptomların ortaya çıkışından cerrahiye kadar geçen ortalama süre 96 gün olarak bulunmuş (15). Hastaların semptomların başlangıcından pratisyen hekime başvuruncaya kadar geçirdikleri süre ortalama 8 gün, pratisyenden endoskopiye kadar geçen süre ortalama 57 gün, patolojinin sonucunun alınmasına kadar geçen süre 12 gün ve bundan sonra cerrahiye kadar geçen süre 7 gün olarak tespit edilmiştir. Bu tür gecikmeler çeşitli tarama programlarının hayata geçirilmesi ve sağlık çalışanlarının eğitimi ile engellenebilir. Semptomların subjektif olması nedeniyle bu gruptaki hastaların tanısı çok zordur. Tümörün korpusta veya büyük kurvaturda yerleşmesi sonucu erken dönemlerde mide fonksiyonlarında farkedilemeyecek kadar az değişikliklere yol açarken çıkış yolunu tıkayan tümörler erken dönemde semptom verebilmektedir.

Mide kanseri tanısını erken dönemde koyabilmek için tüm yakınmaların dikkate alınması ve erken dönemde diyagnostik testlere başvurulmalıdır. Bu açıdan değerlendirildiğinde, gerekirse risk grubundaki hastalara endoskopik tarama önerilebilir. Mide kanseri için henüz Türkiye'de herhangi bir tarama programı olmamakla birlikte insidansın yüksek olduğu Japonya gibi ülkelerde periyodik tarama programları yapılmakta, tarama programları 40-45 yaşından itibaren başlamakta ve hastalık erken evrede yakalanabilmektedir.

Sonuç

Mide kanseri özellikle gelişmekte olan ülkelerdeki gelişme sıklığı gözönüne alındığında tanı koymada geciktirilmemesi gereken malign bir hastalıktır (16). Erken evrede tanı koymak diğer pek çok malign hastalıkta olduğu gibi hastanın yaşam kalitesini arttıracak, surveyi uzatacak kısacası prognozda önemli değişiklikler sağlayacaktır. Bu nedenle ne kadar kilo kaybı olduğuna bakmaksızın kilo kaybı semptomu tanımlayan her hastada yakınmalar ciddiyle ele alınmalıdır. Bir semptomun doğrudan prognozla ilişkisini bilerek, alarm semptomları ile olan

başvuranlarda gastroskopi gibi invaziv girişimler vakit kaybedilmeden yapılmalıdır.

Etik Kurul Onayı: Var, Kabul tarihi: 22.01.2013, karar no:143, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, **Hasta Onayı:** Var, **Konsept:** Fatih Selçuk Biricik, Ahmet Bilici, **Dizayn:** Fatih Selçuk Biricik, **Veri Toplama veya İşleme:** Melasi Celayir, **Analiz veya Yorumlama:** Melasi Celayir, Fatih Selçuk Biricik, Ahmet Bilici, **Literatür Arama:** Melasi Celayir, Fatih Selçuk Biricik, **Yazan:** Melasi Celayir, Fatih Selçuk Biricik, **Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, **Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer* 2001;37(Suppl 8):4-66.
2. Lochhead P, El-Omar EM. Gastric cancer. *Br Med Bull* 2008;85:87-100.
3. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2006;12:354-62.
4. 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.
5. Bowrey DJ, Clark GW, Rees BI, Williams GT, Carey PD. Outcome of oesophagogastric carcinoma in young patients. *Postgrad Med J* 1999;75:22-6.
6. Liu C, Russell RM. Nutrition and gastric cancer risk: an update. *Nutr Rev* 2008;66:237-49.
7. Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000;404:661-71.
8. Laviano A, Inui A, Marks DL, et al. Neural control of the anorexia-cachexia syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008;295:1000-8.
9. Lecker SH, Solomon V, Mitch WE, Goldberg AL. Muscle protein breakdown and the critical role of the ubiquitin-proteasome pathway in normal and disease states. *J Nutr* 1999;129(Suppl 1): 227-37.
10. Todorov PT, McDevitt TM, Meyer DJ, et al. Purification and characterization of a tumor lipid-mobilizing factor. *Cancer Res* 1998;58:2353-8.
11. Bosaeus I, Daneryd P, Svanberg E, Lundholm K. Dietary intake and resting energy expenditure in relation to weight loss in unselected cancer patients. *Int J Cancer* 2001;93:380-3.
12. Ock CY, Oh DY, Lee J, et al. Weight loss at the first month of palliative chemotherapy predicts survival outcomes in patients with advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 2015: 8.
13. Chung HW, Noh SH, Lim JB. Analysis of demographic characteristics in 3242 young age gastric cancer patients in Korea. *World J Gastroenterol* 2010;16:256-3.
14. Chandanos E, Lagergren J. Oestrogen and the enigmatic male predominance of gastric cancer. *Eur J Cancer* 2008;44:2397-403.
15. Hosseini SN, Mousavinasab SN, Moghimi MH, Fallah R. Delay in diagnosis and treatment of gastric cancer: from the beginning of symptoms to surgery- an Iranian study. *Turk J Gastroenterol* 2007;18:77-81.
16. Eslick GD. Helicobacter pylori infection causes gastric cancer? A review of the epidemiological, meta-analytic and experimental evidence. *World J Gastroenterol* 2006;12:2991-9.