

Araştırma Makalesi

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2022;15(2):301-310

doi:10.26559/mersinsbd.1059591

Radikal gastrektomi sonrası eş zamanlı kemoradyoterapi uygulanan lokal ileri evre mide kanserlerinde mide kanseri prognostik indeksinin önemi

 Ahmet Küçük¹,  Düriye Öztürk²,  Hüseyin Pülat³,  Şükran Eskici Öztep⁴,
 Recep Çağlar⁵,  Eda Bengi Yılmaz⁶,  Erkan Topkan⁷

¹ Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Mersin, Türkiye

² Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Ü. Tıp Fak. Radyasyon Onkolojisi AD. Afyon, Türkiye

³ Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Onkolojik Cerrahi Kliniği, Mersin, Türkiye

⁴ Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastro Cerrahi Kliniği, Mersin, Türkiye

⁵ Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

⁶ Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Radikal gastrektomi sonrası eş zamanlı kemoradyoterapi ile tedavi edilen lokal ileri evre mide kanseri hastalarında albümin ve metastatik lenf nodu sayısının bir kombinasyonu olan yeni mide kanseri prognostik indeksinin önemi araştırılmıştır. **Yöntem:** Bu retrospektif çalışmamıza Ocak 2014 ile Aralık 2019 tarihleri arasındaki hastalar dahil edilmiştir. Albümin için eşik değer 3.5 g/dL kabul edilirken, metastatik lenf nodu sayısı için ideal eşik değerini tanımlamak amacıyla "receiver operating characteristic" eğrisi analizi kullanılmıştır. **Bulgular:** Çalışmamıza toplam 137 hasta dahil edilmiştir. Albümin 3.5 g/dL (<3.5'e karşılık ≥3.5 g/dL) ve metastatik lenf nodu sayısı için ise eşik değer 5'e göre (<5'e karşılık ≥5) dört olası grup oluşturulmuştur. Grup-1: Albümin ≥3.5 g/dL ve metastatik lenf nodu sayısı <5 Grup-2: Albümin ≥3.5 g/dL ve metastatik lenf nodu sayısı ≥5, Grup- 3: Albümin <3.5 g/dL ve metastatik lenf nodu sayısı <5 ve Grup-4: Albümin <3.5 g/dL ve metastatik lenf nodu sayısı ≥5. Sağ kalım analizlerinde Grup 2 ve Grup 3 arasında anlamlı bir fark bulunmadığı için bu iki grup birleştirilerek mide kanseri prognostik indeksi-2 oluşturulmuştur. Kaplan-Meier eğrilerinden mide kanseri prognostik indeksi-1 ve mide kanseri prognostik indeksi-3 gruplarının sırasıyla progresyonsuz (66.0 aya karşı 16.4 ay; p<0.001) ve genel sağ kalım (66.0 aya karşı 19.5 ay p<0.001) sonuçlarına sahip olduğu belirlenmiştir. Çok değişkenli analiz sonuçları yeni mide kanseri prognostik indeksinin genel (p<0.001) ve progresyonsuz sağ kalım (p=0.05) için bağımsız bir prognostik faktör olduğunu göstermiştir. **Sonuç:** Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar mide kanseri prognostik indeksinin güçlü ve bağımsız bir belirteç olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Eş zamanlı kemoradyoterapi, mide kanseri, sağ kalım sonuçları

Yazının geliş tarihi: 18.01.2022

Yazının kabul tarihi: 17.05.2022

Sorumlu Yazar: Ahmet Küçük, Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Mersin Tel: 0324 225 1000, E-posta: drakucuk@hotmail.com

The importance of the novel gastric cancer prognostic index in patients with locally advanced gastric cancer who underwent radical gastrectomy and chemoradiotherapy

Abstract

Aim: The significance of the novel gastric cancer prognostic index, which combines albumin and metastatic lymph node count, on the outcomes of patients with locally advanced gastric cancer who received radical gastrectomy and concurrent chemoradiotherapy, was investigated. **Method:** Patients who between January 2014 and December 2019 were included in this retrospective analysis. According to the literature, the ideal cutoff value for albumin was determined to be 3.5 g/dL. While, the optimal cutoff for metastatic lymph node count was determined using receiver operating characteristic curve analysis. **Results:** This retrospective study comprised a total of 137 locally advanced gastric cancer patients. The ideal albumin cutoff was chosen to be the classically referred 3.5 g/dL (<3.5 versus \geq 3.5 g/dL), while the results of the receiver operating characteristic curve analysis revealed the ideal metastatic lymph node count cutoff as 5 (<5 versus \geq 5). Hence, the study population was divided into four possible groups: Group-1: albumin \geq 3.5 g/dL and metastatic lymph node count <5, Grup-2: albumin \geq 3.5 g/dL and metastatic lymph node count \geq 5, Grup- 3: albumin <3.5 g/dL and metastatic lymph node count <5, and Grup-4: albumin <3.5 g/dL and metastatic lymph node count \geq 5. Since of groups 2 and 3 were statistically indistinguishable, we merged them into a single group to create gastric cancer prognostic index-2. The Kaplan-Meier curves revealed that the gastric cancer prognostic index-1 and gastric cancer prognostic index-3 represented progression-free (66.0 versus 16.4 months; $p<0.001$) and overall survival (66.0 versus 19.5 months, $p<0.001$) respectively. The results of the multivariate analysis confirmed the gastric cancer prognostic index grouping's independent prognostic significance for overall ($p<0.001$) and progression-free survival ($p=0.05$) outcomes. **Conclusion:** The findings of this study gastric cancer prognostic index may be utilized as an independent and precise prognostic indicator.

Keywords: Concurrent chemoradiotherapy, gastric cancer, survival results

Giriş

Gastrointestinal sisteminin en sık görülen malign tümörlerinden biri olan mide kanseri (MK) 5-yıllık %10-30 genel sağ kalım (GS) beklentisiyle prognozu en kötü tümörler arasında yer almaktadır.¹ Lokal ileri evre MK'da (Lİ-MK) klasik prognostik faktörler hasta performansı, kilo kaybı durumu, rezeksiyon tipi, tümörün invazyon derinliği, histolojik grad, lenfovasküler invazyon (LVI), perinöral invazyon (PNI), metastatik lenf nodu (MLN) sayısı veya oranı, TNM (tümör-nod-metastaz) evresi, gibi faktörleri içermektedir. Ancak, aynı hastalık evresine ve risk faktörlerine sahip hastalara eşdeğer tedaviler uygulansa bile birbirinden çok farklı tedaviye cevap ve sağ kalım oranlarıyla karşılaşılmaktadır. Bu durum, muhtemelen TNM sisteminin genetik

ve biyolojik faktörleri göz ardı etmesinden kaynaklanmaktadır.

Cerrahi olarak R0 rezeksiyon uygulanan Lİ-MK hastaların yaklaşık olarak %50'sinde MLN tespit edilmekte olup MLN sayısı arttıkça hastalık prognozunun kötüleştiği bildirilmektedir.²⁻⁵ İlave olarak bazı çalışma sonuçları MLN sayısının hastalık nüksünü tahmin etmede güvenilir bağımsız faktörlerden biri olduğunu bildirmektedir.⁶ Klinik olarak MLN değerlendirilmesi için iki ana sınıflandırmanın kullanılması önerilmektedir. İlk sınıflandırma yöntemi 1980'lerde Japon Mide Karsinomu Sınıflandırması önerilen ve MLN'nin yerleşim yeri ile durumunu birlikte değerlendiren yöntemdir.⁷ İkinci sınıflandırma yöntemi ise 1997 yılında Uluslararası Kanser Kontrol Birliği (UICC) tarafından önerilen ve lenf nodu durumunun

MLN sayısına göre sınıflandırılmasını öneren ve onkoloji camiasında daha fazla değer bulan yöntemdir.⁸⁻¹⁰ Her ne kadar MLN oranının da önemli bir prognostik faktör olduğu bildirilmekte olsa da MLN oranının MLN sayısına üstün olup olmadığı hala tartışılmakta olan bir konudur.¹¹

Artmış sistemik inflamasyon, baskılanmış immünite ve malnütrisyon Lİ-MK hastalarında sık görülen durumlar olup tümör hücrelerinin büyümesi, çoğalması, programlanmış hücre ölümüne direnç kazanması, immün sistemden kaçabilmesi veya kendi lehine kullanması, tümörün lokorejyonel nüks, metastaz ve tedavilere karşı direnç kazanmasına katkıda bulunarak hastalık prognozunu kötü yönde etkilemektedir.^{12,13} Albümin (ALB) sistemik inflamasyon, immünite ve nütrisyonel durumu yansıtan ve düşük seviyeleri MK'ya da içine alan çok sayıda kanser türünde kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilen önemli bir biyobelirteçtir.¹⁴⁻¹⁹

Her ne kadar MK literatüründe ameliyat öncesi ALB ve MLN sayısının prognostik önemini birbirinden bağımsız olarak değerlendiren çalışmalar bulunsa da bu iki parametreyi D₂ diseksiyon ve adjuvan eşzamanlı kemoradyoterapi (E-KRT) uygulanmış hastalarda kombinasyon halinde değerlendiren herhangi bir çalışma sonucu henüz yayınlanmamıştır. Dolayısıyla, bu retrospektif değerlendirme çalışmamızda D₂ rezeksiyon ve adjuvan E-KRT uygulanmış Lİ-MK hastalarında tedavi öncesi ALB ve MLN sayısının özel bir kombinasyonu olan yeni 'Mide Kanseri Prognostik İndeksi (MKPİ)' olarak adlandırdığımız indeksimizin sağ kalım sonuçları üzerindeki öneminin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem

Hasta grubu

Çalışmamızda Ocak 2014'den Aralık 2019'a kadar LİMK nedeniyle D₂ radikal gastrektomi sonrası Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Tıp Fakültesi ve Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi merkezlerinde E-KRT uygulanmış 137 Lİ-MK hastasına ait retrospektif olarak analiz edilmiştir. Araştırmamıza dahil edilme

kriterleri; patolojik olarak doğrulanmış adenokarsinom tanısı olması, Lİ-MK kriterlerini karşılayan evreleme verilerinin bulunması, D₂ lenfatik diseksiyon ve radikal tümör rezeksiyonu uygulanmış olması, adjuvan E-KRT ve KT tedavisi almış olmak, patolojik verilerin mevcut olması ve en geç 1 hafta öncesine ait preoperatif rutin tam kan sayımı ve biyokimya test sonuçlarının bulunması olarak belirlenmiştir.

Tedavi protokolü

Radyoterapi tedavi planlaması amacıyla; hastalar kolları başlarının üzerinde olacak şekilde sırtüstü yatırılmış ve sabitleme aparatı kullanılarak hareketsizleştirilmiştir. 2.5 mm'lik, kesitler halinde serbest solunum ile bilgisayarlı tomografi (BT) taraması yapılmıştır. Anastomoz ve bölgesel yapıların daha iyi gösterilebilmesi için BT planlaması sırasında intravenöz ve oral kontrast ajanlar kullanılmıştır. Bu çalışmadaki hedef hacimler ve risk altındaki organlar (OAR) tanımları Uluslararası Radyasyon Birimleri ve Ölçümleri Komisyonu (ICRU) 50 ve 62 raporlarına uygun olarak konturlanmıştır. Radyoterapi tüm hastalara ya üç boyutlu konformal (3B-KRT) ya da yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART) tekniği kullanılarak toplam 45 veya 50.4 Gy doz olacak şekilde, günlük 180 cGy fraksiyonda kemoterapi ile eş zamanlı olarak uygulanmıştır.

Hastalara KRT'den önce iki kür ve KRT'den sonra dört kür olmak üzere; Leucovorin 1. günde 400 mg/m² IV, fluorourasil 400 mg/m² IV 1'inci günde puşe, fluorourasil 1.ve 2. günlerde 24 saat boyunca 1200 mg/m² IV sürekli infüzyon şeklinde 14 günde bir siklus veya KRT'den önce 1 kür ve KRT'den sonra iki kür olmak üzere 1-14. günler arası oral kapesitabin 750-1000 mg/m²/bid verilip 21 günde bir tekrarlanmıştır. Eşzamanlı tedavi fazında fluorourasil radyoterapi ile birlikte başlamak üzere 1-5. günlerde 200-250 mg/m² IV 24 saat sürekli infüzyon şeklinde beş hafta boyunca haftada bir veya yine RT ile başlayarak oral kapesitabin 1-5. günler arası 625-825 mg/m²/bid haftalık tekrarlar halinde beş hafta boyunca uygulanmıştır.

Takip

Hastalar tedavi sonrası klinik öykü ve muayene, kan sayımı, üst batin ultrasonografi, karaciğer fonksiyon testleri ve karsinoembriyonik antijen (CEA) ile 3-4 aylık aralıklarla takip edilmiştir. Ek ihtiyaç duyulmadığı sürece yılda bir kez akciğer grafisi ve üst gastrointestinal sistem endoskopik değerlendirmeleri yapılmıştır. Lokorejyonel nüks veya uzak metastaz şüphesi varsa hastalar bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), pozitron emisyon tomografisi (PET-BT), endoskopik biyopsi, sitoloji çalışması ve/veya laparotomik yöntemler kullanılarak değerlendirilmiştir.

İstatistiksel yöntemler

Mevcut araştırmanın birincil sonlanım noktası, MKPİ'nin GS (operasyonun ilk günü ile ölüm veya son takip tarihi arasındaki zaman aralığı) sonuçları üzerindeki etkisinin araştırılması olarak belirlenmiştir, progresyonsuz sağ kalım (PS) (operasyonun ilk günü ile herhangi bir hastalık progresyonu/ölüm/son takip tarihleri arasındaki zaman aralığı) çalışmamızın ikincil sonlanım noktasını oluşturmuştur. Kategorik ve sürekli değişkenler sırasıyla sayısal ve yüzdesel frekans dağılımları ile medyan değerler olarak tanımlanmıştır. Çalışma popülasyonunu farklı GS ve PS sonuçlarıyla iki ayrı grupta gruplandırabilecek operasyon sonrası MLN eşik değeri "receiver operating characteristic" (ROC) eğrisi analizi yöntemi kullanılarak araştırılmıştır. Tüm hastalar gereğince alt gruplar arası karşılaştırmalar için iki veya daha fazla gruba ayrılarak analizler yapılmıştır. Kaplan-Meier eğrileri PS ve GS'nin belirlenmesi için çizdirilerek Log-rank testleri ile karşılaştırılmıştır. Çok değişkenli analizler için Cox regresyon analizi yöntemi kullanılmış ve analizlere sadece tek değişkenli analizlerde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olan faktörler dahil edilmiştir. İki değişkenli analizler için $p < 0.05$ değeri anlamlılık düzeyini temsil etmiş olsa da üç veya daha fazla grubun karşılaştırıldığı analizlerde şans faktörünü en aza indirebilmek amacıyla Bonferroni düzeltmesi ve ilişkili p değerinin altında

kalan değerler anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Etik İzinler

Etik onay ve izinler mevcut retrospektif çalışma tasarımı, herhangi bir hasta bilgisi alınmadan önce Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi ABD Akademik Kurulu ve Mersin İl Sağlık Müdürlüğü Bilimsel İnceleme ve Onam kurulu yazılı bilgilendirilmiş onam, kan örneklerinin toplanması ve analizi için her katılımcının verileri, çalışma tasarımı ve sonuçlarının yayınlanmasını onaylamıştır. Tüm prosedürler, kurumsal araştırma komitemizin etik standartlarının yanı sıra 1964 Helsinki Deklarasyonu ve sonraki revizyonlara göre gerçekleştirilmiştir. Kurumsal normlarımıza göre, tüm hastalar, kendileri veya yasal olarak onaylanmış temsilcileri, tedaviye başlamadan önce kan örnekleri, patolojik numuneler toplamak ve analiz etmek ve sonuçlarını yayınlamak için yazılı bilgilendirilmiş onam verilmiştir.

Bulgular

Çalışmamıza iki radyasyon onkolojisi merkezinden kabul kriterlerine uygun bulunarak dahil edilen toplam 137 hastaya ait tedavi öncesi özellikler Tablo 1'de gösterildiği gibidir. Medyan 23.7 (aralık: 4.3-74.6) aylık takip süresinde 61 hasta (%44.5) hala hayatta olup ve bunların 56'sında (%40.9) hastalık progresyonu gözlenmemiştir. Cinsiyete göre 98'i (%71.5) erkek, 39'u (%28.5) kadınlardan oluşan hastaların medyan yaşı ise 61(31-83) olarak hesaplanmıştır. Tüm hastaların 74'üne (%54) total geriye kalan 63 (%46) hastaya ise subtotal gastrektomi uygulanmış ve toplam 119 (%90.2) hastanın R0 rezeksiyonlu olduğu görülmüştür. Medyan çıkarılan lenf nodu sayısı 26 (4-65) iken 20 (%14.6) hastada lenf nodu tutulumu olmadığı (N₀) tespit edilmiştir. Medyan MLN sayısı 6 (0-48) olup toplam 47(%34.3) hastada PKİ varlığı rapor edilmiştir. Patolojik evre 45 (%32.9) hastada evre 2 iken 92 (%67.1) hastanın evre 3 olduğu bulunmuştur.

Tablo 1: Eşzamanlı kemoradyoterapi öncesi hasta ve hastalık özellikleri

Karakteristik	Tüm hastalar (N=137)	MKPİ-1 (N=40)	MKPİ-2 (N=61)	MKPİ-3 (N=36)	P-değeri
Medyan yaş. yıl	61 (31-83)	62 (39-79)	61 (31-83)	59 (36-78)	0.62
Cinsiyet, N (%)					
Kadın	39 (28.5)	16 (40.0)	12 (19.7)	11 (30.6)	0.082
Erkek	98 (71.5)	24 (60.0)	49 (80.3)	25 (69.4)	
ECOG, N (%)					
0-1	105 (76.6)	32 (80.0)	51 (83.6)	27 (75.0)	0.686
2	32 (23.4)	8 (20.0)	10 (16.4)	25 (25.0)	
Gastrektomi Tipi, N (%)					
Total	74 (54.0)	15 (37.5)	35 (57.4)	24 (66.7)	0.03
Subtotal	63 (46.0)	25 (62.5)	26 (42.6)	12 (33.3)	
Histolojik Tip, N (%)					
SAK	86 (62.8)	27 (67.5)	41 (67.2)	18 (50.0)	0.128
TYHAK	36 (26.3)	11 (27.5)	11 (18.0)	14 (38.9)	
Diğer	15 (10.9)	2 (5.0)	9 (14.8)	4 (11.1)	
T evre, N (%)					
2-3	90 (46.8)	29 (72.5)	36 (59.0)	25 (69.4)	0.641
4	47 (53.2)	11 (27.5)	25 (41.0)	11 (30.6)	
N evre, N (%)					
0-1	48 (35.0)	32 (80.0)	16 (26.2)	0 (0.0)	<0.001
2-3	89 (65.0)	8 (20.0)	45 (73.8)	36 (100)	
Patolojik evre, N (%)					
2	45 (32.9)	28 (70.0)	16 (26.2)	1 (2.8)	<0.001
3	92 (77.1)	12 (30.0)	45 (73.2)	35 (97.2)	
PKİ, N (%)					
Var	47 (34.3)	13 (32.5)	23 (37.7)	11 (30.6)	0.743
Yok	90 (65.7)	27 (67.5)	38 (62.3)	25 (69.4)	
LVİ, N (%)					
Var	96 (70.1)	25 (62.5)	49 (80.3)	25 (69.4)	0.134
Yok	41 (29.9)	15 (37.5)	12 (19.7)	11 (30.6)	
PNİ, N (%)					
Var	81 (59.1)	18 (46.2)	38 (63.3)	24 (66.7)	0.135
Yok	56 (40.9)	22 (53.8)	23 (36.7)	12 (33.3)	
MLN sayısı, N (%)					
5≥	67 (48.9)	40 (100)	23 (37.7)	0 (0.0)	<0.001
5<	70 (51.1)	0 (0.0)	38 (62.3)	36 (100)	

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group performans skoru, SAK: Saf adenokarsinom, TYHAK: Taşlı yüzük hücreli adenokarsinom, PKİ: Perikapsüler invazyon, LVİ: Lenfovasküler invazyon, PNİ; Perinöral invazyon, MLN: Metastatik lenf nodu, MKPİ: Mide kanseri prognostik indeksi

Tüm hasta grubu için medyan PS ve GS süreleri sırasıyla 24.3 ay [%95 güven aralığı (GA): 18.3–30.4]] ve 30.75 ay [%95 GA: (22.05-39.45)] olarak bulunmuş, buna

karşılık gelen 5-yıllık PS ve GS oranları sırasıyla %31.8 ve %38.5 olarak hesaplanmıştır (Tablo 2).

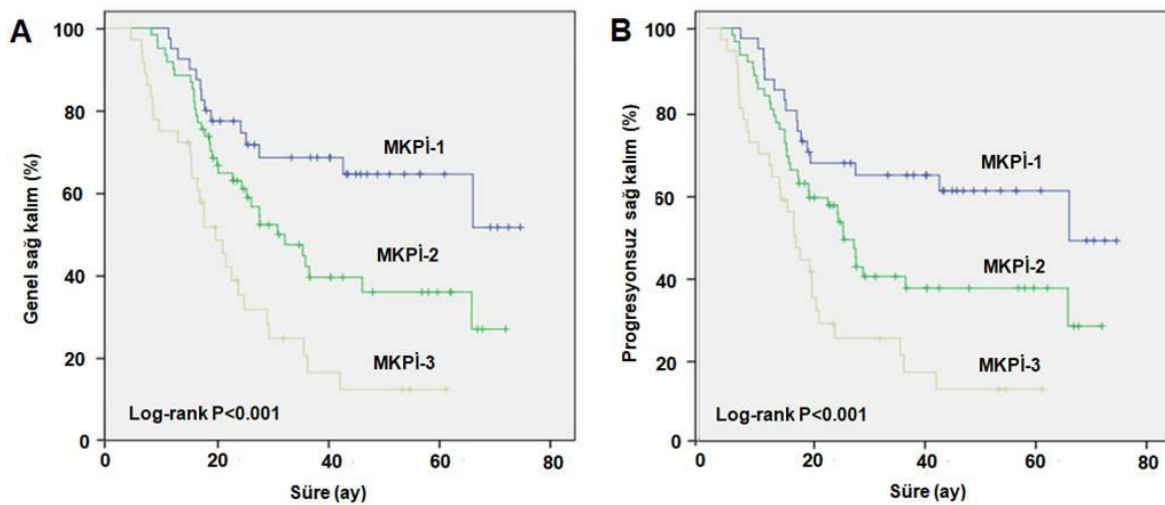
Tablo 2: Mide kanseri prognostik indeksi gruplarına göre sağ kalım sonuçları

Sonlanım noktası	Tüm hastalar (N=137)	MKPİ-1 (N=40)	MKPİ-2 (N=61)	MKPİ-3 (N=36)	P-değeri
Progresyonsuz sağ kalım	24.3 (18.3-30.4)	66.0(56.6-73.4)	25.2 (20.1-30.4)	16.4 (13.1-19.6)	<0.001
Medyan ay (%95 GA)	31.8	60.4	35.9	12.0	
5 yıl (%) Genel sağ kalım	30.8 (22.1-39.5)	66.0(58.4-74.6)	30.8 (20.1-41.4)	19.5 (14.6-24.5)	<0.001
Medyan ay (%95 GA)	38.5	64.5	36.9	12.3	
5 yıl (%)					

MKPİ: Mide kanseri prognostik indeksi. GA: Güven aralığı

ROC eğrisi analizi sonucunda MLN sayısı için ideal eşik değeri 5 (eğrinin altında kalan alan (EAA): %70.4, duyarlılık: %65.8, özgüllük: %67.8) olarak bulunmuştur. ALB için ideal eşik değeri literatürde kullanılan 3.5 g/dL kabul edilmiş yeni bir eşik değeri aranmamıştır.²⁰ Öncelikle Grup-1: ALB \geq 3.5 g/dL ve MLN sayısı <5, Grup-2: ALB \geq 3.5 g/dL ve MLN sayısı \geq 5, Grup-3: ALB<3.5 g/dL ve MLN sayısı <5 ve Grup-4: ALB<3.5 g/dL ve MLN sayısı \geq 5 olmak üzere her iki eşik değerinin ikili varyasyonlarına göre olası gruplar oluşturulmuştur. Daha sonra tüm hasta grubu bu iki faktöre göre oluşan olası dört gruptan birine dahil edilmiştir. Sağ kalım analizleri sonucunda Grup 2 ve 3 hastaların PS ve GS değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir farka sahip olmadığı

belirlenerek bu iki gruba ait hastalar grup 2 çatısı altında birleştirilmiştir. Sonuç olarak toplam üç gruptan oluşan MKPİ'nin meydana gelmesi sağlanmıştır: MKPİ-1: ALB \geq 3.5 g/dL ve MLN sayısı<5 (n=40), MKPİ-2: ALB \geq 3.5 g/dL ve MLN sayısı \geq 5 veya ALB<3.5 g/dL ve MLN sayısı <5 (n=61) ve MKPİ-3: ALB <3.5 g/dL ve MLN sayısı \geq 5 (n=36). Karşılaştırmalı analizler, MKPİ-1 ve MKPİ-3 gruplarının sırasıyla en iyi ve en kötü medyan PS (66.0 aya karşı 16.4 ay; p<0.001) ve GS (66.0 aya karşı 19.5 ay p<0.001) sonuçlarına sahip olduğunu gösterirken MKPİ-2 grubuna ait 25.2 aylık medyan PS ve 30.8 aylık medyan GS süreleri MKPİ-1 ve MKPİ-3 gruplarının arasında kalmıştır (Şekil 1 ve Tablo 2).



Şekil 1. Mide kanseri prognostik indeks gruplarına göre sağ kalım sonuçları; A) Genel sağ kalım B) Progresyonsuz sağ kalım.

Tek değişkenli analizler sonucunda GS için; operasyon tipi (p=0.012), patolojik evre (p<0.001), nodal evre (p<0.001), histolojik tip (p=0.011), PKİ durumu (p=0.019), PNİ durumu (p=0.007), MLN sayısı (p<0.001), ve MKPİ (p<0.001) anlamlı faktörler olarak bulunmuştur. Buna karşılık PS için ECOG (p=0.046), operasyon tipi (p=0.008), histolojik tip (p=0.021), patolojik evre (p<0.001), nodal evre (p<0.001), MLN

sayısı (p<0.001), PKİ durumu (p=0.028), PNİ durumu (p=0.003) ve MKPİ (<0.001) istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşan faktörler olarak belirlenmiştir (Tablo 3). Bu faktörlerle sınırlandırılmış çok değişkenli analiz sonuçları PS için ECOG ve MKPİ'nin, GS için ise histolojik tip, PKİ ve MKPİ'nin bağımsız prognostik faktörler olduğunu ortaya koymuştur (Tablo 3).

Tablo 3: Tek ve çok değişkenli analiz sonuçları

Karakteristik	Progresyonsuz sağ kalım		Genel sağ kalım	
	Tek değişkenli P-değeri	Çok değişkenli P-değeri	Tek değişkenli P-değeri	Çok değişkenli P-değeri
Cinsiyet (erkek vs. kadın)	0.266	-	0.365	-
ECOG-PS (0-1 vs. 2)	0.046	0.018	0.095	-
Gastrektomi Tipi (total vs. subtotal)	0.008	0.248	0.012	0.263
Histolojik Tip (SAK vs. TYHAK vs. Diğer)	0.021	0.006	0.011	<0.001
T evre (2-3 vs. 4)	0.386	-	0.220	-
N evre (0-1 vs. 2-3)	<0.001	-	<0.001	-
Patolojik evre (2 vs. 3)	<0.001	-	<0.001	-
PKİ (var vs. yok)	0.028	0.05	0.019	0.008
LVİ (var vs. yok)	0.658	-	0.638	-
PNİ (var vs. yok)	0.003	0.05	0.007	0.13
MLN sayısı (≤5 vs. >5)	<0.001	-	<0.001	-
MKPİ (1 vs. 2 vs.3)	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group performans skoru, SAK: Saf adenokarsinom, TYHAK: Taşlı yüzük hücreli adenokarsinom, PKİ: Perikapsüler invazyon, LVİ: Lenfovasküler invazyon, PNİ: Perinöral invazyon, MLN: Metastatik lenf nodu sayısı, MKPİ: Mide kanseri prognostik indeksi

Tartışma

Bu retrospektif çalışmamızda radikal gastrektomi sonrası E-KRT ile tedavi edilen Lİ-MK hastalarında tedavi öncesi ALB ve MLN sayısı düzeylerinin bir kombinasyonu olarak oluşturulan MKPİ'nin prognostik önemi araştırılmıştır. Bulgularımız literatürde sıkça refere edilen patolojik evre, MLN sayısı, histolojik tip, PKİ durumu, PNİ durumu ve nodal evrenin prognostik değerlerini doğrular niteliktedir. Ek olarak bu çalışmamızda literatürde bir ilki temsil eden ve ALB ile MLN sayısının bir kombinasyonu olarak oluşturulan MKPİ'nin Lİ-MK hastalarını birbirinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı üç ayrı PS ve GS

gruplarına ayırdığını da göstermiş bulunmaktayız.

Mide kanserlerinde küratif rezeksiyon sonrası hastalarda MLN varlığı en önemli prognostik belirteçlerden biri olarak bildirilmektedir.²¹ Hochwald ve ark²² (2000) radikal cerrahi spesimeninde MLN varlığının MK hastaları açısından 5 yıllık sağ kalımı belirlemede en güçlü prognostik faktör olduğunu bildirmiştir. Ayrıca yazarlar çok değişkenli analiz sonuçlarına dayanarak MLN sayısının (p<0.001) sağ kalımın en önemli belirleyicisi olduğunu not etmişlerdir. Benzer şekilde, Ichikura ve ark²³ (1993) ve Gunji ve ark²⁴ (2003) MLN sayısı ≥4 olan hastaların medyan sağ kalımının

MLN sayısı <4 olan gruba göre anlamlı düzeyde daha kısa olduğunu rapor etmiştir. Mide kanserine bağlı ölümlerin en önemli nedenlerinin uzak metastaz gelişimi ve kontrol edilemeyen lokorejyonel hastalık olduğu göz önünde bulundurulduğunda, <5 MLN bulunan hastalarda anlamlı düzeyde daha iyi PS ve GS sonuçları bildiren güncel çalışmamızın sonuçlarının yukarıda adı geçen çalışma sonuçlarını destekler nitelikte olduğu görülmektedir.

Kronik sistemik inflamasyon, diğer pek çok tümöre benzer şekilde MK'nın da oluşumundan yaygın metastaz gelişimine kadar tüm karsinogenez basamaklarında rolü olan çok önemli bir faktör olarak kabul edilmektedir.²⁵ Bilinen diğer olumsuz etkilerine ilave olarak kronik inflamasyon kapiller geçirgenliği artırarak serum ALB'in interstisyuma kaçmasına da neden olabilmektedir.²⁶ Mevcut kanıtlar interstisyumdaki ALB'nin hızla çoğalan kanser hücreleri tarafından alınıp parçalanarak ihtiyaçları doğrultusunda kullanıldığını göstermektedir.²⁷ Normal koşullarda ALB antioksidan işlevi ile DNA replikasyon stabilitesinin korunmasına katkıda bulunarak karsinogenezin oluşum ve çoğalma basamaklarına karşı engelleyici kilit fonksiyonlar da sergilemektedir.^{28,29} Bunun yanı sıra normal ALB seviyeleri yeterli immünite ve beslenmenin belirteci olarak da görev görmektedir. Bunu destekler nitelikte, ALB düzeyleri önemli bir ölüm nedeni olan kanser kaşeksi tanısının konulmasında vazgeçilmez bir parametre olarak da kabul edilmektedir. Dolayısıyla, düşük ALB düzeyleri artmış sistemik inflamasyon, yetersiz kanser karşıtı immünite ve beslenmenin ortak bir biyobelirteci olarak değerlendirilmekte ve kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmektedir. Her ne kadar ilave çalışma sonuçlarına ihtiyaç olsa da tüm bu bulgular MKPİ'deki ALB ile kötü sağ kalım sonuçlarını açıklar niteliktedir.

Farklı çalışma metodolojilerine sahip çalışmaların karşılaştırılmasındaki zorluklara rağmen genel olarak 5 yıllık PS ve GS sonuçlarımızın Lİ-MK literatüründe bildirilenler ile uyum içinde olduğu görülmektedir. Araştırmamızın en çarpıcı bulgusu E-KRT öncesi immün, inflamasyon, beslenme ve lenf nodu tutulumunun ağırlık derecesini birlikte yansıtan MKPİ'nin bu

hasta grubunu prognostik olarak birbirinden tamamen farklı üç alt gruba ayırmasıdır. Özellikle cerrahi sonrası benzer adjuvan E-KRT ve KT protokolleri ile tedavi görmelerine rağmen MKPİ-3 grubundaki hastaların PS süresinin sadece 16 ay olması ve %80,5 hastanın Lİ-MK nedeniyle kaybedilmiş olması bu hasta grubunda daha güçlü ek tedavilere ihtiyaç bulunduğunu vurgular niteliktedir. Daha fazla kanıt gerekse de bu durum MKPİ-3 grubundaki hastalarda muhtemelen CT, MRG ve PET-BT ile tespit edilemeyen mikrometastatik hastalık mevcudiyeti ile E-KRT'ye başlanıldığını düşündürmektedir. Bu bulgular bize son dönemde kullanımı giderek yaygınlaşan neoadjuvan sistemik tedavilerin bu hastalarda tercih edilmesi ile bazı hastaların gereksiz lokal agresif tedavilere bağlı komplikasyonlardan kurtarılabilceğini düşündürmekte olsa da bulgularımızın ilave çalışmalarla desteklenmesine ihtiyaç bulunmaktadır.

Her ne kadar benzer olarak evrelenmiş ve tedaviler almış bir hasta grubundan elde edilen sonuçları temsil etse de çalışmamızın bazı eksiklikleri bulunmaktadır. İlk olarak, sonuçlarımız görece sınırlı hasta sayısına sahip retrospektif bir çalışmanın bulgularını temsil etmesi sebebiyle önceden tahmin edilemeyecek bazı hataları barındırabilir. Dolayısıyla bu sonuçlar başka çalışmalar ile desteklenene kadar sadece hipotez yaratıcı olarak kabul görmelidir. İkinci eksikliğimiz sadece D₂ diseksiyonlu ve çoğunlukla R0 rezeksiyon yapılmış hastaları içermesi nedeniyle sonuçlarımızın tüm Lİ-MK hastalarına aksi ispatlanana kadar uygulanabilir olmama olasılığıdır. Üçüncü olarak, kurtarma tedavilerindeki kaçınılmaz farklılıklar bir grubu istem dışı destekler nitelikte olma ihtimalini taşımaktadır. Dördüncü ve son olarak dinamik bir biyobelirteç olan ALB'nin değişik zamanlarda ölçümlerinin yapılmamış olması elde edilen sonuçların olası en iyi sonuçları temsil edemeyebileceğini düşündürmektedir. Tüm bu soruların yanıtlanması ve daha güvenilir sonuçların elde edilmesi için uygun planlamaya sahip daha geniş hasta grupları içeren çalışma sonuçlarının yayınlanmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç

Literatürde bir ilki temsil eden mevcut çalışmamızın sonuçları ulaşımı kolay ALB ve MLN sayısının bir kombinasyonu olarak oluşturulan MKPİ'nin Lİ-MK hastalarını birbirinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı üç ayrı PS ve GS gruplarına ayırdığını göstermiştir. İlave geniş hasta serilerinden oluşan çalışmaların sonuçlarıyla desteklenmesi durumunda bulgularımız opere Lİ-MK hastalarının daha güvenilir prognostik gruplara ayrılabilceğini ve en uygun kişiselleştirilmiş tedavilerin seçiminde yol gösterici olabileceğini düşündürmektedir.

Yazar katkısı: Tüm yazarlar bu çalışmaya eşit katkıda bulunmuştur.

Çıkar çatışması: Yazarlar hiçbir çıkar çatışmasının olmadığını beyan etmiştir.

Mali destek: Yazarlar bu araştırma için hiçbir şahıs veya fon desteği almamışlardır.

Kaynaklar

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(2):87-108. doi:10.3322/caac.21262
2. De Manzoni G, Verlato G, Di Leo A, et al. Perigastric lymph node metastases in gastric cancer: Comparison of different staging systems. *Gastric Cancer.* 1999; 2: 201-205.
3. Chen CY, Wu CW, Lo SS, Hsieh MC, Lui WY, Shen KH. Peritoneal carcinomatosis and lymph node metastasis are prognostic indicators in patients with Borrmann type IV gastric carcinoma. *Hepatogastroenterology.* 2002; 49(45): 874-877
4. Takagane A, Terashima M, Abe K, et al. Evaluation of the ratio of lymph node metastasis as a prognostic factor in patients with gastric cancer. *Gastric Cancer.* 1999; 2: 122-128.
5. Coburn NG, Swallow CJ, Kiss A, Law C. Significant regional variation in adequacy of lymph node assessment and survival in

gastric cancer. *Cancer.* 2006; 107(9): 2143-2151. doi:10.1002/cncr.22229

6. Kodera Y, Yamamura Y, Shimizu Y, et al. Lymph node status assessment for gastric carcinoma: Is the number of metastatic lymph nodes really practical as a parameter for N categories in the TNM Classification Tumor Node Metastasis. *J Surg Oncol.* 1998; 69 :15-20.
7. Aiko T, Sasako M, The new Japanese Classification of Gastric Carcinoma: Points to be revised, *Gastric Cancer.* 1998; 1 :25-30,
8. Omejc M, Juvan R, Jelenc F, Repse S. Lymph node metastases in gastric cancer: Correlation between new and old UICC TNM classification. *Int Surg.* 2001; 86:14-19.
9. Zhan YQ, Sun XW, Li W, et al. Multivariate prognostic analysis in gastric carcinoma patients after radical operation. *Ai Zhong.* 2005; 24: 596-599.
10. Adachi Y, Kamakura T, Mori M, Baba H, Maehara Y, Sugimachi K. Prognostic significance of the number of positive lymph nodes in gastric carcinoma. *Br J Surg.* 1994; 81:414-416.
11. Bando E, Yonemura Y, Taniguchi K, Fushida S, Fujimura T, Miwa K. Outcome of ratio of lymph node metastasis in gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2002; 9: 775-784.
12. Hébuterne X, Lemarié E, Michallet M, de Montreuil CB, Schneider SM, Goldwasser F. Prevalence of malnutrition and current use of nutrition support in patients with cancer. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014; 38(2):196-204. doi:10.1177/0148607113502674
13. Diakos CI, Charles KA, McMillan DC, Clarke SJ. Cancer-related inflammation and treatment effectiveness, *The Lancet Oncology,* 2014;15(11): e493-e503.
14. Ouyang X, Dang Y, Zhang F, Huang Q. Low serum albumin correlates with poor survival in gastric cancer patients. *Clinical Laboratory.* 2018; 64(3): 239-245. doi: 10.7754/clin.lab.2017.170804.

15. Filliatre-Clement L, Broseus J, Muller M, et al. Serum albumin or body mass index: Which prognostic factor for survival in patients with acute myeloblastic leukaemia? *Hemato. Oncology*, 2019; 37: 80-84. <https://doi.org/10.1002/hon.2543>
16. Oh SE, Choi MG, Seo JM, et al. Prognostic significance of perioperative nutritional parameters in patients with gastric cancer. *Clin Nutr*. 2019; 38(2): 870-876. doi: 10.1016/j.clnu.2018.02.015
17. Liu J, Chen S, Geng Q, et al. Prognostic value of pretreatment albumin-globulin ratio in predicting long-term mortality in gastric cancer patients who underwent D2 resection. *OncoTargets and Therapy*. 2017; 10:215-2162. doi: 10.2147/ott.s99282.
18. Lien YC, Hsieh CC, Wu YC, et al. Preoperative serum albumin level is a prognostic indicator for adenocarcinoma of the gastric cardia. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2004; 8(8): 1041-1048. doi: 10.1016/j.gassur.2004.09.033.
19. Saito H, Kono Y, Murakami Y, et al. Postoperative serum albumin is a potential prognostic factor for older patients with gastric cancer. *Yonago Acta Medica*. 2018; 61(1):72-78. doi: 10.33160/yam.2018.03.010.
20. McMillan DC. The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: A decade of experience in patients with cancer. *Cancer Treat Rev*. 2013; 39(5): 534-540. doi: 10.1016/j.ctrv.2012.08.003
21. Kim DY, Seo KW, Joo JK, et al. Prognostic factors in patients with node-negative gastric carcinoma: A comparison with node-positive gastric carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2006; 12(8): 1182-1186. doi:10.3748/wjg.v12.i8.1182
22. Hochwald SN, Kim S, Klimstra DS, Brennan MF, Karpeh MS. Analysis of 154 actual five-year survivors of gastric cancer. *J Gastrointest Surg*. 2000; 4:520-525.
23. Ichikura T, Tomimatsu S, Okusa Y, Uefuji K, Tamakuma S. Comparison of the prognostic significance between the number of metastatic lymph nodes and nodal stage based on their location in patients with gastric cancer. *J Clin Oncol*. 1993; 11: 1894-1900.
24. Gunji Y, Suzuki T, Hori S, et al. Prognostic significance of the number of metastatic lymph nodes in early gastric cancer. *Dig Surg*. 2003; 20(2): 148-153. doi:10.1159/000069392
25. Pan QX, Su ZJ, Zhang JH, Wang CR, Ke SY. A comparison of the prognostic value of preoperative inflammation-based scores and TNM stage in patients with gastric cancer. *Onco Targets Ther*. 2015; 8: 1375-85. doi: 10.2147/ott.S82437
26. Soeters PB, Wolfe RR, Shenkin A. Hypoalbuminemia: Pathogenesis and Clinical Significance. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2019; 43:181-93. doi: 10.1002/jpen.1451
27. Kamphorst JJ, Nofal M, Commisso C, et al. Human pancreatic cancer tumors are nutrient poor and tumor cells actively scavenge extracellular protein. *Cancer Res*. 2015; 75:544-53. doi: 10.1158/0008-5472.Can-14-2211
28. Anraku M, Shintomo R, Taguchi K, et al. Amino acids of importance for the antioxidant activity of human serum albumin as revealed by recombinant mutants and genetic variants. *Life Sci*. 2015; 134: 36-41. doi: 10.1016/j.lfs.2015.05.010
29. Eckart A, Struja T, Kutz A, et al. Relationship of nutritional status, inflammation, and serum albumin levels during acute illness: A prospective study. *The American Journal of Medicine*. 2020; 133(6): 713-722. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.10.031>