

Bir ön çalışma; mide kanserinde prediktif faktörler*

Asude Aksoy

Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji, Elazığ

Özet

Amaç: Serum albumin, albumin-globulin oranı (AGR), nötrofil/lenfosit (N/L) değerlerinin mide kanseri hastalarında sağkalım üzerine etkileri araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Ön çalışma niteliğindeki bu çalışmaya kemoterapi değerlendirmesindeki 46 hastanın biyokimyasal parametreleri retrospektif olarak arşiv kayıtlarından alındı. AGR=Albumin/Total Protein-Albumin formülüyle AGR değerleri hesaplandı. Büyükten küçüğe doğru sıralanıp, (Receiver Operating Characteristic) ROC analiziyle AGR düşük-yüksek olarak değerlendirildi. Albumin ve N/L oranları da benzer şekilde gruplandırıldı.

Bulgular: AGR' nin ROC analiziyle tespit edilen cut-off değeri; 1.295 (% 62.5 duyarlılık, % 50 özgüllük) idi. Kaplan-Meier metoduyla yüksek AGR grubunda düşük AGR grubuna göre daha uzun ortalama genel sağkalım (OS) tespit edildi. Sırasıyla (27 ± 21 aya karşı 26 ± 26 ay), (p: 0.706, % 95 CI: 0.295-0.791). ROC analiziyle albumin için cut-off değeri; 4.05 mg/dl (% 50 duyarlılık, % 58.5 özgüllük) idi. Kaplan-Meier metoduyla düşük albumin seviyeli olan grupta yüksek albumin seviyeli olan gruba göre daha uzun OS tespit edildi. OS; (30 ± 26 aya karşı 22 ± 21 ay), (p: 0.524, % 95 CI:0.195-0.660) dı, sırasıyla. ROC analizine göre N/L' nin cut-off değeri: 2.445 (% 50 duyarlılık, % 60.5 özgüllük) idi. Kaplan-Meier metoduyla OS' si yüksek olan N/L grubunda düşük olan gruba göre daha uzun olarak tespit edildi (32 ± 29 aya karşı 23 ± 19 ay), (p:0.965, % 95 CI: 0.247-0.748) idi. Logistic regression analizi ile AGR, N/L, albumin düzeyleri ile mortalite ve OS arasında istatistik anlamlı ilişki tespit edilmemiştir.

Sonuç: AGR, N/L, albumin düzeyleri mide kanserli hastalardaki mortaliteyi, sağkalımı öngörmede tek başlarına yeterli parametreler olmayabilirler. Vaka sayılarının artırılmasıyla daha net sonuçlar elde edilebilir.

Anahtar Kelimeler: AGR, N/L, albumin, mide kanseri, sağkalım, mortalite

Abstract

Introduction: Serum albumin, albumin-globulin ratio (AGR), neutrophil/lymphocyte (N / L) levels in patients with gastric carcinoma were investigated on survival impact.

Methods: This study was planned as a pilot study. Biochemical parameters of 46 patients were obtained from archive retrospectively. AGR levels were calculated by AGR = albumin/Total Protein- Albumin formula. They were sorted by descending, AGR was evaluated with lower and upper by using ROC. Albumin and N/L were divided similarly.

Results: AGR cut-off value was 1.295 with ROC, in ROC: 0.543 (62.5% sensitivity, 50% specificity). The mean overall survival's (OS) detected 20 (2-98) months in lower AGR group, 28 ± 21 months in upper AGR group. A longer OS was detected in upper AGR group by Kaplan-Meier (p = 0.706, 95% CI: 0.295-0.791). According to ROC of level albumin's cut-off value was 4.05 mg/dL in the ROC: 0.545, (50% sensitivity, 58.5% specificity). The OS was detected 22 ± 21 months, in lower albumin group, 30 ± 26 months in upper albumin group. A longer OS was detected in upper albumin group by Kaplan-Meier (p=0.524, 95% CI:0.195-0.660). According to ROC, cut-off value of N/L was 2.445 in ROC:0.495, (50% sensitivity, 60.5% specificity). The OS was detected 32 ± 29 months in upper N/L group, 23 ±19 months in lower N/L group. A longer OS was determined in upper N/L group by Kaplan-Meier (p=0.965, 95% CI:0.247-0.748). There were no statistical significant differences regarding prediction of survival, mortality for patient's AGR, N/L, albumin levels by logistic regression analysis.

Discussion: AGR, N/L, albumin levels may be not alone sufficient for prediction of survival, and mortality parameters in gastric cancer. It can be obtained more accurate results by increasing the number of cases.

Key words: AGR, N/L, albumin, gastric carcinoma, survival, mortality

Genel Tıp Derg 2016;26(1):1-7

Alınan: 27.10.2014 / 15.11.2015 / Yayınlanma 29.04.2016

Yazışma adresi: Dr. Asude Aksoy, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji, Elazığ

E-posta: asudeaksoy@hotmail.com

Giriş

Mide kanseri dünyada en sık rastlanan 4. kanser ve kanser ilişkili ölüm nedenleri arasında 2. sıralarda olmasıyla önemli bir sağlık sorunudur (1). Türkiye'de de benzer şekilde kadınlarda 3., erkeklerde 2. sıklıkta ve kansere bağlı ölüm nedenleri içerisinde 3. sırayı işgal etmektedir

(2). Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'ya göre yılda yaklaşık 1 milyon yeni mide kanseri tanısı konulmakta olup ve bu yeni vakaların %70'i gelişmekte olan ülkelerden bildirilmektedir (3). Metastatik olmayan mide kanserlerinin tedavisi küratif cerrahidir (4). Böyle olmakla birlikte prognoz yine de kötüdür. Küratif cerrahi sonrası hastaların % 60'da lokal nüks gözlenmekte ve bu lokal nüks olgularının 2/3'de de uzak metastaz görülmektedir. Bugün için lokal ileri mide kanseri hastalarında negatif cerrahi sınırlarıyla ve D1 diseksiyon olarak adlandırılan en aşağı 15 lenf nodu diseksiyonu olacak şekilde laparoskopik gastrektomi yöntemiyle "küratif cerrahi" önerilmektedir (5). Adjuvan kemoterapi uygulaması da Int 0116 çalışmasıyla tam rezeke edilmiş, yüksek riskli hastalarda kemoradyoterapi uygulamasının hastalısız sağkalım ve genel sağkalım avantajı sağladığı gösterildikten sonra günümüzde cerrahi sonrası T3N0M0 veya nod + olan olgularda standart olarak uygulanmaktadır (6). Neoadjuvan yada perioperatif kemoterapi uygulamaları hakkında sonuçları ve yorumları net olmayan ifadeler içeren bir çok çalışma vardır. Bu gün için bu uygulamalar kemosenesitizasyonun erkenden tespiti ve tümör büyüklüğünü küçültmesi ve bütünüyle cerrahiye olanak sağlaması ve olası mikrometastazları ortadan kaldırması ile lokal nüks ve uzak metastaz riskini azaltması ve sağ kalım avantajları sağlaması yönüyle preoperatif değerlendirmelerde T3 veya T3'den büyük ve lenf nodu tutulumu olan hastalarda takip edilen kliniğin tercihine göre seçilebilmektedir (7). Metastatik mide karsinomu vakalarında palyatif kemoterapi uygulamalarına rağmen sağkalım yaklaşık 1 yıl kadar olmaktadır. Palyatif kemoterapide daha çok platin içerikli rejimler tercih edilmekte ve bu rejimler bazı hastalar için oldukça toksik olabilmektedir (8). Onun için hangi hastaya hangi rejimi vermek daha uygun olur diye kemoterapi değerlendirme aşamasında seçici davranılması gerekmektedir.

Mide kanseri hastalarında en önemli prognostik faktör hastalığın evresi olmakla birlikte yerleşim yeri, lenf nodu tutulumu, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, tümör yükü, histopatolojik tipi, hastanın performans durumu, komorbid hastalıkları da etki etmektedir (9, 10). Postoperatuar dönemdeki hastanın sağkalımı ve nüks riski hakkında öngörülecek bir çok markır araştırmalarında bulunulmuştur. Karsinoembriyonik antijen (CEA), Ca19-9, CA72.4 (11), α - feta protein, cytokeratins, Tissue Polypeptide Antigen (TPA), cyfra 21-1, Tissue Polypeptide Spesifik Antigen (TPS), β - hCG ile tümör aktivitesi üzerinde çalışılmış ancak, tümör dokusu varlığı ile aralarında herhangi bir ilişki gösterilmemiştir (12). Yine benzeri şekilde mesane, karaciğer, mide kanseri riski interleukin-6 (IL-6), tümör nekrosiz faktör- α (TNF- α) ve C-reaktif protein (CRP) gibi markırlarla da çalışılarak gösterilmiştir (13, 14). Serum albumin değerleri daha çok hastanın son zamanlardaki beslenme durumunun bir kli-

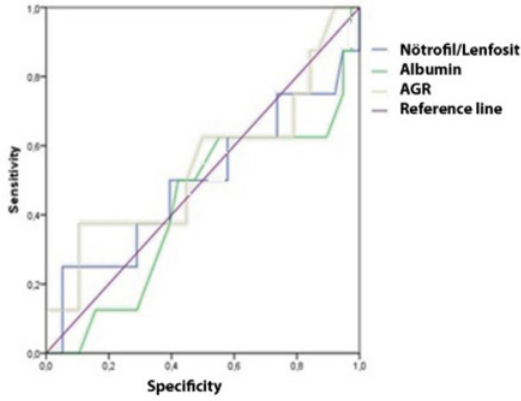
nik yansıması, globulin değerleri de hastanın immün sistem cevabının indirekt bir göstergesi olarak kullanılmıştır. Yine konakçıda yerleşen tümör dokusuna karşı oluşan immün savunma sistemide ilk olarak kendi hücre sayılarını arttırmaya başlayacaktır. Bu mantıktan yola çıkarak AGR= (Albumin/Total Protein- Albumin) ve N/L oranlarını yoğun adjuvan yada palyatif kemoterapi programına girecek olan mide kanseri hastalarında immün durumlarını yansıtabilecek bir parametre olarak ergonomik, ulaşımı, uygulaması kolay, ucuz olması yönleriyle avantajlı olabileceğini düşündüğümüz klinik öngörü verebilecek parametreler olarak kullanılabilirliğini düşündük.

Gereç ve Yöntem

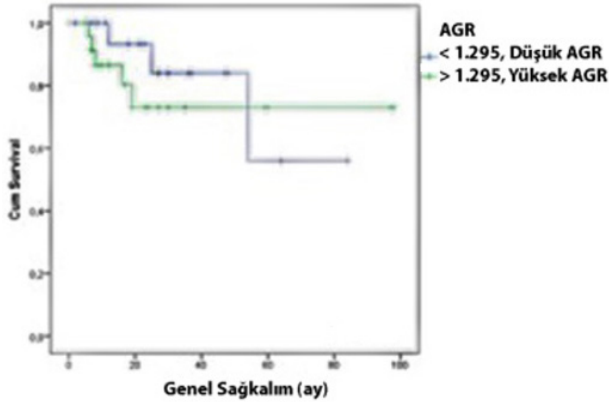
Bu retrospesifik ön çalışma niteliğindeki çalışmaya 2009-2014 yılları arasındaki Fırat Üniversitesi Medikal Onkoloji Bölümü arşiv kayıtlarından yararlanarak lokal ileri ve inoperabl mide kanseri tanılı 143 hastanın verileri değerlendirildi. Çalışma için Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Etik kurulundan onay alındıktan sonra preoperasyon veya kemoterapi öncesi verileri eksik olan, ilave kronik karaciğer hastalığı olan, takiplerine başka bir merkezde devam eden ve erken evredeki mide kanseri hastalar çalışma dışı bırakıldı. Toplam 46 hasta oluşturduğumuz bu kriterlere uygun nitelikte idi. Hastaların AGR oranları AGR=(Albumin/Total Protein- Albumin) formülüne göre hesaplandı ve bu değerler en yüksekten en küçüğe doğru sıralanıp, cut-off değeri bulundu bu değere göre AGR verileri yüksek ve düşük değerli AGR olarak gruplandırıldı. Aynı şekilde albumin ve nötrofil/lenfosit (N/L) oranı değerleri de ROC analizine göre hesaplanan cut-off değeriyle yüksek ve düşük değerli albumin ve N/L oranları olarak sınıflama yapıldı. İstatistiksel analiz için SSPP 22.0, IBM programı kullanıldı. Yüksek ve düşük AGR, albumin, N/L değerleri ile genel sağkalım ve mortalite arasındaki ilişki Kaplan-Meier metodu logistic regression analiziyle değerlendirildi. Mann-Whitney U testi ve chi-square testleriyle diğer biyokimyasal ve patolojik parametrelerle mortalite arasındaki ilişki değerlendirildi.

Sonuçlar

AGR için cut-off değeri "1.295" (ROC analizine göre; ROC curve alanı: 0.543 içinde, % 62.5 duyarlılık, %50 özgüllükle) idi (Şekil 1). Yüksek AGR (>1.295) olan grupta; ortalama genel sağkalım (OS), 27 \pm 21 ay, düşük AGR (<1.295) olan grupta; OS, 26 \pm 26 ay, olarak tespit edilmiştir. Kaplan-Meier metodu ile AGR' si yüksek olan grupta daha uzun bir OS tespit edildi (p: 0.706, % 95 CI: 0.295-0.791), (Şekil 2).



Şekil 1. Nötrofil/Lenfosit Oranı (N/L), Albumin-Globulin Ratio (AGR), Albumin için ROC eğrisi.



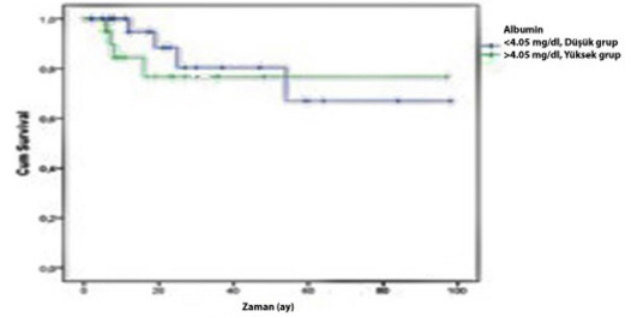
Şekil 2. Kaplan-Meier metoduyla Receiver Operating Characteristic Curve (ROC) dan elde edilen AGR grupları arasındaki genel sağkalm grafiği.

Bir diğer öngörülebilir parametre olan albumin için cut-off değeri "4.05 mg/dl" (ROC analizine göre ROC curve alanı: 0.524 içinde, % 50 duyarlılık, % 58.5 özgüllük) olarak tespit edildi (Şekil 1). Yüksek albumin (>4.05 mg/dl) olan grupta; OS, 22 ± 21 ay, düşük albumin (<4.05 mg/dl) olan grupta; OS, 30 ± 26 ay olarak tespit edilmiştir (Şekil 3) gösterilmiştir. Kaplan-Meier metodu ile düşük albumin grubunda daha uzun bir OS tespit edildi (p: 0.524, % 95 CI:0.195-0.660).

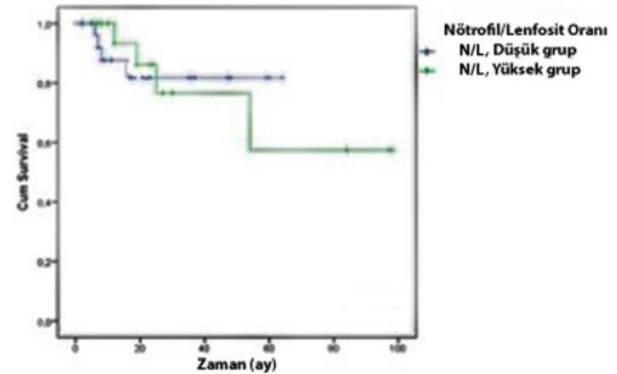
N/L oranı da mortaliteyi öngörebilecek bir parametre olabilir mi? diye düşünüldü ve N/L cut-off değeri "2.445" (ROC curve alanı: 0.495 içinde, % 50 duyarlılık, % 60.5 özgüllük), tespit edildi (Şekil 1). Yüksek N/L (>2.445 N/L oranı) grupta; OS, 32 ± 29 ay, düşük N/L (<2.445 N/L oranı) grupta; OS, 23 ± 19 ay, olarak tespit edildi. Kaplan-Meier metodu ile yüksek N/L grubunda daha uzun bir OS tespit edildi (p:0.965, % 95 CI: 0.247-0.748), (Şekil 4).

Logistic regression analizine göre; AGR, N/L, albumin düzeyleri ile mortalite arasında (p:0.643, p: 0.599, p: 0.771, sırasıyla) herhangi bir ilişki görülmemiştir.

Mann-Whitney U testi ve ki kare testlerine göre yaş, cinsiyet, tümör markırları, hemoglobin, beyaz küre, nötrofil, lenfosit, N/L oranı, total protein, albumin, AGR düzeyleri, ürik asit, LDH, kan şekeri düzeyleri, patolojik grade, diseksiyon nodlarının tutulum derecesi, performans, lenfovasküler ve perinöral invazyon durumu, sigara alışkanlıkları, komorbid hastalıkların katkısı ve inoperablite kriterlerinin mortalite üzerine etkileri değerlendirildi, (Tablo 1' de) gösterilmiştir. Bir çok değişkenin içinde sadece inoperabl evrede olanların mortalite için birer bağımsız prognostik faktör olduğu (p<0.05) görüldü. Tanıda performansı kötü olanlar ile total protein düzeyi düşük ve komorbid hastalıkları olanlar ile mortalite arasında istatistiksel anlamlılığı yakın, (p>0.05) zayıf bir ilişki vardı.



Şekil 3. Kaplan-Meier metoduyla Receiver Operating Characteristic (ROC) a göre elde edilen albumin grupları arasındaki genel sağkalm grafiği.



Şekil 4. Kaplan-Meier metoduyla Receiver Operating Characteristic (ROC) Nötrofil/Lenfosit (N/L) oranının genel sağkalm grafiği. (cut-off 2.44)

Tablo1. Mann-Whitney U testi ve Chi-Square testlerine göre mide kansinomu tanılı hastalarda mortalite ile etkili olabilecek değişkenlerin değerlendirilmesi.

	Ortalama ± SD	Ex olan (n=8)	Hayatta olan (n=38)	P
Yaş	65.83±11.73	68.88±13.7	65.38±11.37	0.48
Cinsiyet				0.58
Erkek	27 (%58.7)	4(%14.8)	23 (%85.2)	
Kadın	19 (%41.3)	4 (% 21.1)	15 (%78.9)	
CEA	2.2 ±1.8	2.01±0.89	2.2±1.96	0.71
Ca19-9	85.1±312	268±716.2	46.52±112.00	0.66
Hgb*	1.9 ± 1.7	12.15±1.88	11.84±1.75	0.71
WBC*	5760 ± 3192	5341.25±2135.98	5849.13±3389	0.16
Nötrofil	4680± 2169	3666.25±1869.33	4894.23±2189	0.16
Lenfosit	1391 ± 613	1391.25±613	2106±1160.54	0.08
Nötrofil/Lenfosit	2.45	2.76±1.72	2.68±1.60	0.96
Total Protein	6.8±0.87	6.3±0.61	6.95±0.89	0.05
Albumin	4.05	3,750±0.58	3,908±0.48	0.52
AGR*	1.295	1.69±1.12	1.42±0.59	0.70
Ürik Asit	4.4 ±1.5	4.11±1.26	4.5±1.65	0.33
LDH*	221.82±75.69	226±55.60	220±79.86	0.38
Kan Şekeri	122.19 ±51.95	124±57.86	121±51.47	0.95
Grade				0.14
1	12 (% 33.3)	1 (% 9.4)	11 (% 23.9)	
2	19 (%52.2)	3 (% 17.4)	16 (% 34.8)	
3	5 (%13.9)	1 (%5.2)	4 (% 8.7)	
LAP* durumu				0.66
N0	10 (%21.7)	0	10 (% 21.7)	
N1	11 (% 23.9)	1 (% 6.5)	10 (% 21.7)	
N2	5 (%10.9)	1 (% 4.1)	4 (% 8.7)	
N3	13 (% 28.3)	0		
LVI*				0.86
Var	23 (% 50)	2 (% 4.3)	21 (% 45.7)	
Yok	14 (% 30.4)	1 (% 2.1)	13 (% 28.3)	
PNI*				0.72
Var	21 (% 45.7)	3 (% 4.4)	19 (% 41.3)	
Yok	16 (% 34.8)	1 (% 2.2)	15 (% 32.6)	
Performans				0.06
0	16 (% 34.8)	2 (% 4.4)	14 (% 30.4)	
1	26 (% 56.5)	5 (% 10.8)	21 (% 45.7)	
2	4 (% 8.7)	1 (% 2.2)	3 (% 6.5)	
Sigara kullanımı				0.23
Var	20 (% 43.4)	5 (% 25)	15 (%75)	
Yok	26 (% 56.2)	3 (%11.5)	23 (%88.5)	
Komorbid hastalık				0.06
Var	28 (% 60.9)	9 (%19.6)	19 (% 41.3)	
Yok	18 (% 39.1)	0	18 (% 39.1)	
Cerrahi				0.03
Operabl	39 (% 84.7)	4 (%10.3)	35 (% 92.1)	
Non-operabl	6 (%13.03)	4 (% 66.7)	2 (% 33.3)	

WBC*: Beyaz kan hücresi (103/mm³), **Hgb***: Hemogloblin, **CEA***: Karsino embriyonik antijen (ng/mL), **Ca19-9***: Karbonhidrat antijen 19-9 (U/mL),

LDH*: Laktat dehidrogenaz (U/L), **LVI***: Lenfovaskuler invazyon, **PNI***:Perinöral invazyon, **AGR***: Albumin-Globulin oranı,

Not: Ulaşılamayan değerler istatistiğe dahil edilmedi.

Tablo 2. Mide karsinomu tanılı hastalarda sağkalım ile değişkenlerin arasındaki ilişki (Pearson Correlation).

	R	P
CEA*	0.278	0.061
Ca19-9*	-0.123	0.417
Hg*	0.156	0.301
N/L*	0.232	0.120
AGR*	-0.025	0.89
Ürik asit*	1	0.920
Kan şekeri*	1	0.46
MCV*	0.128	0.395
WBC*	0.255	0.101
Nötrofil*	0.142	0.347
Lenfosit*	-0.168	0.265

CEA*: Karsino embriyonik antijen (ng/mL), Ca19-9*: Karbohidrat antigen 19-9, (U/mL),

AGR*: Albumin-Globulin oranı, WBC*: Beyaz kan HÜCREŚİ (10³/mm³),

Hgb*: Hemoglobin, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, N/L: Nötrofil/Lenfosit oranı

Tartışma

Bu çalışma esas olarak mide kanseri tanılı hastalarda tedavi öncesi klinik değerlendirme aşamasında, düşük seviye albumin, albumin-globulin ve nötrofil/lenfosit oranlarının hastaların uzun dönem mortaliteleri, sağkalımları hakkında bilgi verebileceği öngörüsü ile yapıldı.

Çalışmada AGR oranları $AGR = \frac{\text{Albumin}}{\text{Total Protein} - \text{Albumin}}$ formülüne göre hesaplandı. AGR formülündeki total serum proteinlerinin içinde albumin dışında C-reaktif protein (CRP), interleukin, lökotrien, globulin gibi proteinler de bulunmaktadır. Albumin dışındaki proteinlerin ve inflamatuvar olaylarda diğer sitokin olarak görev yapan protein derivelere de bu formül ile değerlendirilebilmesiyle bu oranın tedavi öncesi klinik değerlendirmede biyokimyasal bir belirteç olarak kullanılabilmesi düşünüldü.

Karaciğer tarafından üretilen albumin, serum içinde en fazla bulunan protein olmakla birlikte, osmotik basınçtaki yeri, çeşitli hormonların, ilaçların, elementlerin transpordunda, vücut sıvılarının pH düzenlenmesinde tampon olarak, hücre membranlarının devamlılığı ve korunmasında, DNA, RNA replikasyon ve tamirlerinde, kanser, enfeksiyonlar v.b. nedenlerle oluşturulan serbest oksijen radikallerinin temizlenmesi gibi birçok önemli görevler içinde bulunmaktadır. Malnutrisyon ve inflamatuvar durumlarda albumin seviyesi çeşitli fizyopatolojik mekanizmalar sonucu sentez edilemez. Bir çok araştırmacı albumin seviyesi ile mortalite, prognoz arasındaki ilişki üzerine çalışmalar yapmıştır. Bunlardan kanser dışı hastalıklar üzerinde Goldwasser ve ark.'nın (15) ve Okamura ve ark.'nın (16) yaptıkları çalışmalarda düşük albumin seviyesinin artmış mortalite oranları ile ilişkisi gösteril-

miştir. Yoğun bakım desteğine ihtiyaç duyulan hastalarda sağkalım hakkında öngöründe bulunmaya yardımcı olabilecek Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE III) adıyla adlandırılan değerlendirme indeksi içerisinde albumin seviyelerine de yer verilmiş, takip parametreleri içerisinde değerlendirilmiştir (17). Bir diğer çalışmada da; opere mide karsinomu tanılı hastalarda beklenen mortalite üzerine preoperatif serum albumin düzeylerinin bağımsız risk faktörü oldukları gösterilmiştir (18). Tateishi ve ark.'nın yaptıkları çalışmada hepatosellüler kanser tanılı hastalarda perkutanöz ablasyon uygulaması planlanan hastaların ablatif tedavi öncesi değerlendirme aşamalarında, serum albumin düzeyleri değerlendirme kriterleri arasına alınıp, ablatif tedavi kararları bu skalalar çerçevesinde oluşturulmuştur (19). Azab ve ark. da meme ve kolorektal kanser tanılı hastalardaki serum albumin seviyeleri ile beklenen sağkalım süreleri arasındaki ilişki üzerine yaptıkları çalışmada düşük AGR'li hastalarda prognozun kötü olduğunu tespit etmişlerdir (20, 21). Bizim çalışmamızda da AGR için ROC analizi ile belirlenen cut-off değeri "1.295" olarak tespit edilmişti. Bu değer üzerindeki ve altındaki gruplar arasında sağkalım arasında istatistiksel anlamlılık bulunmaması, çalışmadaki hasta sayısının az olmasından kaynaklanabilir.

Albumin dışı proteinler, inflamatuvar durumların varlığında akut faz reaktanları ve immünglobulinler şeklinde artmaktadır. Nazofarinks, baş-boyun, serviks kanserlerinde olduğu gibi kanser ilişkili inflamatuvar durumlarda da albumin, globulin dışı serum proteinleri artmakta, bu proteinler yukarıda ismi geçen hastalıkların taranması, tanınması ve prognozun takibinde kullanılmaktadırlar (22-24). Kanser ilişkili inflamatuvar durumlarda çeşitli sitokinlerin yanında primer tümör dokusu içerisinde lökosit infiltrasyonu da yoğunlaşmaktadır. Bununla bağlantılı olarak konakçı dokunun immün cevabı olarak lökosit ve lenfosit düzeyleri de serumda artmaktadır. Tümör do-

kusuna karşı immün savunma hücre düzeylerinin yeteri kadar artmış olması konakçının bu istenmeyen duruma karşı savunmasının bir göstergesidir (25). Bu bağlamda yapılan çalışmalardan farklı sonuçlara ulaşılmıştır. Paesman ve ark. ileri evre akciğer kanser tanılı hastalardaki yüksek nötrofil sayısı ile sağkalım arasında ters bir ilişki olduğunu göstermişlerdir (26). Başka bir çalışmada da erken evre akciğer kanseri tanılı hastalarda yüksek lenfosit sayısı ile sağkalım arasında pozitif bir ilişki olduğunu, düşük lenfosit sayısı ile vasküler invazyon ve nüks insidansının arttığı gösterilmiştir (27). Benzeri şekilde Wang ve ark. yüksek N/L oranları ile kemik metastaz insidansı arasında istatistiki anlamlı bir ilişki olduğunu tespit etmişlerdir (28). Başka bir çalışmada da ileri evredeki malign mesotelyoma tanılı hastalarda yüksek N/L oranları ile kötü prognoz ilişkilendirilmiştir (29). Kishi ve ark.'nın çalışmasında karaciğer metastazı olan kolorektal tanılı hastalardan yüksek N/L oranları olanlarda daha iyi sağkalım oranları tespit edilmiştir (30). Japonya'dan palyatif kemoterapi rejimi içerisinde S1 (tegafur) kullanılan ileri evre mide kanseri tanılı hastalarından oluşan geniş hasta serisi ile yapılan çalışmada da yüksek N/L oranlı vakaların daha uzun sağkalıma sahip oldukları gösterilmiştir (31). Literatürde benzeri çalışmalar çok fazla mevcuttur. Bizim yaptığımız bu çalışmada da N/L için hem sağkalım hem de mortalite arasında istatistiki anlamlılık bulunmadı ($p>0.05$). Bu çalışmada hem OS'yi hem de mortaliteyi ve bunlara etki eden faktörleri birlikte değerlendirilmesiyle, daha kapsamlıdır. Ön çalışma nitelikli olan 46 hastanın sonuçlarının değerlendirildiği bu çalışmada performansı kötü, total protein düzeyi düşük ve komorbid hastalıkları olanlar ile mortalite arasında neredeyse istatistiki anlamlılığı olacak olan ($p>0.05$) kısmi bir ilişki ve inoperablitenin mortalite için bağımsız prognostik bir faktör olduğu ($p<0.05$) gözlemlendi.

AGR, N/L, albumin düzeyleri mide kanserli hastalardaki mortaliteyi, sağkalımı öngörmeye tek başlarına yeterli parametre olarak kullanılamaz. Bu alanda geniş hasta katılımlı ve daha farklı panellerle yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global Cancer Statistics. CA Canc Clin 2011; 61: 69-90.
2. World Health Organization. International Agency for research on cancer. Globocan Turkey. 2012.
3. World Health Organization. Cancer. Accessed 11 Aug 2013. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>
4. Chen K, Xu XW, Mou YP, et al. Systematic review and meta-analysis of laparoscopic and open gastrectomy for advanced gastric cancer. World J Surg Oncol 2013; 11: 182.
5. Wang W, Li Z, Tang J, et al. Laparoscopic versus open total gastrectomy with D2 dissection for gastric cancer: a meta-analysis. J Cancer Res Clin Oncol 2013; 139: 1721-34.
6. Fujitani K. Overview of adjuvant and neoadjuvant therapy for resectable gastric cancer in the East. Dig Surg 2013; 30: 119-29.
7. Ronellenfitsch U, Schwarzbach M, Hofheinz R, et al. GE Adenocarcinoma Metaanalysis Group. Perioperative chemo(radio)therapy versus primary surgery for resectable adenocarcinoma of the stomach, gastroesophageal junction, and lower esophagus. Cochrane Database Syst Rev 2013; 5.
8. Wagner AD, Grothe W, Haerting J, et al. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systemic review and meta-analysis based on aggregate. J Clin Oncol 2006; 24: 2903-9.
9. Gospodarowicz M, Mackillop W, O'Sullivan B. Prognostic factors in clinical decision making: the future. Cancer 2001; 98: 1866-95.
10. Amini N, Spolverato G, Kim Y, et al. Clinicopathological features and prognosis of gastric cardia adenocarcinoma: A multi-institutional U.S. study. J Surg Oncol 2015; 3:285-92.
11. Gaspar MJ, Arribas I, Coca MC et al. Prognostic value of carcinoembryonic antigen, CA19-9, and CA 72-4 in gastric carcinoma. Tumour Biol 2001; 22: 318-22.
12. Wobbes T, Thomas CMG, Segers MFG, et al. Evaluation of seven tumors markers in the pretreatments of patients gastric carcinoma. Cancer 1992; 69: 2036-41.
13. McMillan DC. Systemic inflammation, nutritional status and survival in patients with cancer. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2009; 12: 223-6.
14. Forones NM, Mandowsky SV, Lourenço LG. Serum levels of interleukin-2 and tumor necrosis factor-alpha correlate to tumor progression in gastric cancer. Hepatogastroenterology 2001; 48:1199-201.
15. Goldwasser P, Felman J. Association of serum albumin and mortality risk. J Clin Epidemiol 1997; 50: 693-703.
16. Okamura T, Hayakawa T, Kadowaki T, et al. A combination of serum low albumin and above-average cholesterol level was associated with excess mortality. J Clin Epidemiol 2004; 57: 1188-95.
17. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, et al. The APACHE III prognostic system risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. Chest 1991; 100: 1619-36.
18. Oñate-Ocaña LF, Aiello-Crocifoglio V, Gallardo-Rincón D., et al. Serum albumin as a significant prognostic factor for patients with gastric carcinoma. Ann Surg Oncol 2007; 14: 381-9.
19. Tateishi R, Yoshida H, Shiina S, et al. Proposal of a new prognostic model for hepatocellular carcinoma: an analysis of 403 patients. Gut 2005; 54: 419-25.
20. Azab B, Kedia S, Shah N, et al. The value of the pretreatment albumin/globulin ratio in predicting the long term survival in colorectal cancer. Int J Colorectal Dis 2013; 28:1629-36.

21. Azab BN, Bhatt VR, Vonfrolio S, et al. Value of the pretreatment albumin to globulin ratio in predicting long-term mortality in breast cancer patients. *Am J Surg* 2013; 206: 764-70.
22. Shen JJ, Niu WN, Zhou M, et al. Association of Epstein Barr Virus A73 Gene Polymorphism with Nasopharyngeal Carcinoma. *Genet Test Mol Biomarkers* 2014; 1:2
23. Friedman JM, Stavas MJ, C melak AJ. Clinical and scientific impact of human papillomavirus on head and neck cancer. *World J Clin Oncol* 2014; 4:781-91.
24. Mazarico E, Gómez-Roig MD, Miñano J, et al. Relationship of human papilloma virus multiple genotype infection with patient's age and type of cervical lesion. *Eur J Gynaecol Oncol* 2014; 35:378-81.
25. Coussesns LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002; 420: 860-7.
26. Paesmans M, Sculier JP, Libert P, et al. Prognostic factors for survival in advanced non-small-cell lung cancer: univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation algorithms in 1,052 patients. The European Lung Cancer Working Party. *J Clin Oncol* 1995; 13:1221-30.
27. Kobayashi N, Usui S, Kikuchi S, et al. Preoperative lymphocyte count is an independent prognostic factor in node-negative non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2012; 75:223-7.
28. Wang S, Zhang Z, Fang F, et al. The neutrophil/lymphocyte ratio is an independent prognostic indicator in patients with bone metastasis. *Oncol Lett* 2011; 2: 735-40.
29. Kao SC, Pavlakis N, Harvie R, et al. High blood neutrophil-to-lymphocyte ratio is an indicator of poor prognosis in malignant mesothelioma patients undergoing systemic therapy. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 5805-13.
30. Kishi Y, Kopetz S, Chun YS, et al. Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts survival in patients with colorectal liver metastases treated with systemic chemotherapy *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 614-22.
31. Kunisaki C, Takahashi M, Ono HA, Oshima T. Inflammation-based prognostic score predicts survival in patients with advanced gastric cancer receiving biweekly docetaxel and s-1 combination chemotherapy. *Oncology* 2012; 83:183-91.