

## Araştırma Makalesi

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2023;16(2):239-246

doi:10.26559/mersinsbd.1274873

# Neoadjuvan kemoterapi uygulanan opere lokal ileri evre mide kanseri hastalarında nüksü öngören faktörler

 Ertuğrul Bayram<sup>1</sup>,  Oğuz Kara<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Neoadjuvan kemoterapi, tümör rezeksiyon oranlarını arttırmak, metastazı önlemek ve sağkalımı uzatmak amacıyla kullanılmaktadır. Cerrahi sonrası nükste hangi faktörlerin önemli olduğu tam olarak anlaşılamamıştır. Çalışmamızda mide kanseri hastalarında neoadjuvan kemoterapi tedavi süresi, tümör histopatolojisi ve biyokimyasal değerlerin cerrahi sonrası nüks üzerindeki etkisi araştırılmıştır. **Yöntem:** Çalışmamıza lokal ileri evre mide kanseri tanısı olan, neoadjuvan kemoterapi sonrası cerrahi uygulanan 61 hasta dahil edildi. Hastaların neoadjuvan ile tedavi süresi, cerrahide çıkarılan patolojik lenf nodu sayısı, preoperatif albümin seviyesi, postoperatif karsiyoembriyonik antijen (CEA) değerleri karşılaştırılıp, nüks durumuna göre değerlendirildi. **Bulgular:** Hastalarımızın yaş ortalaması 58.70±10.58'dir. Cerrahi sonrası nüks gelişen hastalarda cerrahide çıkarılan patolojik lenf nodu sayısının ve postoperatif CEA değerinin istatistiksel olarak önemli düzeyde daha fazla olduğu (sırasıyla p <0.001, p=0.005), preoperatif albümin seviyesinin yüksekliğinin nüksü azalttığı (HR=0.016) bulunmuştur. **Sonuç:** Çalışmamızda neoadjuvan tedavi alan mide kanseri hastalarında, preoperatif albümin seviyesi ve postoperatif CEA değerinin cerrahi sonrası nüks gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Mide kanseri, neoadjuvan tedavi, cerrahi sonrası nüks

Yazının geliş tarihi: 31.03.2023

Yazının kabul tarihi: 09.06.2023

**Sorumlu yazar:** Ertuğrul Bayram, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye. Tel: 0322 3386060, E-posta: ertugrulbayram84@gmail.com

## **Factors predicting recurrence in operated locally advanced gastric cancer patients treated with neoadjuvant therapy**

### **Abstract**

**Aim:** Neoadjuvant chemotherapy is used to increase tumor resection rates, prevent metastasis and prolong survival. It is not fully understood which factors are important in recurrence after surgery. In our study, the effects of neoadjuvant chemotherapy treatment duration, tumor histopathology, and biochemical values on postoperative recurrence in gastric cancer patients were investigated. **Method:** Our study included 61 patients who were diagnosed with locally advanced gastric cancer and underwent surgery after neoadjuvant chemotherapy. The duration of treatment with neoadjuvant, the number of pathological lymph nodes removed during surgery, preoperative albumin level, and postoperative carcinoembryonic antigen (CEA) values were compared and evaluated according to the recurrence status. **Results:** The mean age of our patients was 58.70±10.58 years. In patients who developed recurrence after surgery, the number of pathological lymph nodes removed during surgery and the postoperative CEA value was found to be statistically significantly higher ( $p < 0.001$ ,  $p = 0.005$ , respectively), and high preoperative albumin levels reduced recurrence (HR=0.016). **Conclusion:** In our study, it was shown that preoperative albumin level and postoperative CEA value were associated with the development of recurrence after surgery in gastric cancer patients receiving neoadjuvant therapy.

**Keywords:** Gastric cancer, neoadjuvant chemotherapy, postoperative recurrence

### **Giriş**

Mide kanseri, yılda yaklaşık 1 milyon vaka ile dünyada en sık görülen beşinci kanser iken, kansere bağlı ölümlerde üçüncü sırada yer almakta ve erkeklerde daha fazla rastlanmaktadır.<sup>1,2</sup> Son birkaç yılda tanı, cerrahi ve tedavideki gelişmeler sayesinde mide kanserine bağlı ölümlerde azalma görülmektedir. Beslenme alışkanlıkları, sigara kullanımı ve genetik yatkınlık gibi birçok risk faktörü bulunmasına rağmen yapılan araştırmalarda mide kanseri vakalarının büyük çoğunluğu *Helicobacter pylori* bakterisi ile ilişkilendirilmiştir.<sup>3,4</sup>

Mide kanserlerinin %95'inden fazlası, özellikle anatomik bölgeye ve histolojik tipe göre sınıflandırılan adenokarsinomlardır. Çeşitli sınıflandırma yöntemleri kullanılabilir, Lauren sınıflamasına göre mide kanserinin iki histolojik alt tipi intestinal ve diffüz olarak adlandırılır ve farklı klinik ve moleküler özellik sergilerler.<sup>5,6</sup>

Lokal ileri mide kanserinde kanser, mide iç yüzeyinin ötesine kadar büyümüş ve yakındaki dokulara yayılmış, ancak henüz diğer organlara veya dokulara metastaz yapmamıştır. Lokal ileri evre mide

kanserinin tam tanımı, kullanılan evreleme sistemi türüne bağlı olarak değişebilir, ancak genellikle erken evre mide kanserinden daha ileri bir hastalık aşamasını ifade etmektedir.<sup>7,8</sup>

Mide kanserinde tedavinin temelini cerrahi oluşturur, cerrahi işlemin etkinliği, kanserin yaygınlığına, büyüklüğüne ve diğer faktörlere bağlı olarak değişebilir. Erken tanı alan hastalarda başarı oranı yüksektir ancak semptomlar geç ortaya çıktığı ve hastaların yaklaşık %65'ine lokal ileri ya da metastatik evrede tanı konulduğu için rezeksiyon uygulanan hastaların çoğunluğunda nüks gelişir. Bu nedenle, mevcut tedavi seçeneklerini ve cerrahi sonrası sonuçları iyileştirmek amacıyla kemoterapi, radyoterapi veya kemoradyoterapi, hedefe yönelik tedavi ve immünoterapi dahil olmak üzere çeşitli adjuvan ve neoadjuvan tedavi yaklaşımları geliştirilmiştir.<sup>3,9</sup> Neoadjuvan kemoterapi, tümör hacminin azalması ile tümör rezeksiyon oranlarını arttırmak, metastazı önlemek ve sağkalımı uzatmak amacıyla kullanılmaktadır, ayrıca bazı araştırmalar cerrahi işlem sonrası gereksiz komplikasyonların azaltılmasına yardımcı olabileceğini göstermektedir.<sup>10,11</sup>

Kanser hastalarında yapılan bazı araştırmalarda, albümin seviyelerinin düşük olması, kötü prognoz ve tedaviye yanıtın daha düşük olma olasılığı ile ilişkilendirilmiştir. Düşük albümin seviyeleri, kanser hastalarında yorgunluk, kas kaybı, kilo kaybı ve diğer komplikasyonların gelişmesiyle de bağlantılı olabilmektedir.<sup>12</sup>

Mide kanserinde; yaş, cinsiyet, tümör tipi ve lokalizasyonu, histolojik özellikleri, lenf nodu tutulumu olup olmaması, cerrahi öncesi hemoglobin ve albümin seviyesi, uygulanan cerrahi, alınan kemoterapi gibi birçok prognostik faktör bulunmakta ve araştırılmaya devam etmektedir. Kötü prognoz özellikle geç tanı ve nüks ile ilişkilidir.<sup>3,13</sup>

Neoadjuvan kemoterapi kullanımı, Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) tarafından ileri evre mide kanseri hastalarında önerilmiş ve giderek artmaktadır.<sup>14</sup> Bu çalışmada mide kanseri hastalarında neoadjuvan tedavi süresi, histopatoloji, albümin ve postoperatif CEA değerlerinin cerrahi sonrası nüks üzerindeki etkisi araştırılmıştır.

## **Gereç ve Yöntem**

### *Hasta Grubu*

Çalışmamız tek merkezli retrospektif bir çalışmadır. Çalışmaya Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Onkoloji polikliniğinde Ocak 2018-Ocak 2023 tarihleri arasında mide kanseri tanısı olan tüm hastalar taranmış ve 150 hasta tespit edilmiştir.

### *Çalışmamızın Dışlanma kriterleri:*

- Erken evre (evre 1) mide kanseri olan hastalar
- Metastatik hastalığı olan ve daha önce cerrahi uygulanmış hastalar
- Karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalar
- Tedaviye uyum sağlayamayacak durumda olan hastalar (akıl sağlığı sorunları, ilaçlara karşı aşırı duyarlılık vb.)
- ECOG performans skoru düşük olan hastalar ( ECOG skoru >2)

- Cerrahi öncesi kemoterapi tedavisini kabul etmeyen hastalar

Toplam 150 hastadan 89'u çalışmamızın dahil olma kriterlerini karşılamadığı için dışlandı. Geriye kalan 61 hasta (cerrahi uygulanmamış ve lokal ileri evre mide kanserli) çalışmamıza dahil edilmiştir.

Hasta bilgilerine hastanemiz otomasyon sistemi ve hasta dosyalarından ulaşılmıştır. Sosyodemografik özellikler, yaş, cinsiyet, mide kanseri, tanı tarihi, tanı anında evresi, tümör lokalizasyonları, tetkik sonuçları, uygulanan kemoterapiler ve patolojik olarak yanıt durumu değerlendirilmiştir.

Biyokimyasal ve hormonal tetkiklerden, preoperatif ve postoperatif CEA, preoperatif ve postoperatif serum albümin değerlerine bakılmıştır. Neoadjuvan kemoterapi tedavisinin patolojik yanıt değerlendirilmesi, kemoterapi sonrası opere olan hastaların gastrektomi materyalinin incelenmesiyle elde edilmiştir.

### *Tedavi protokolü*

Neoadjuvan kemoterapi olarak FLOT veya FOLFOX rejimleri kullanılmıştır. FLOT tedavisinde 2 haftada bir, Oksaliptin 85 mg/m<sup>2</sup> 1. gün 2 saat, Doksetel 50 mg/m<sup>2</sup> 1. gün 1 saat, Folinik asit (Lökovorin) 200 mg/m<sup>2</sup> 1. gün 2 saat , Fluorourasil 2600 mg/m<sup>2</sup> 1. gün 24 saat intravenöz olacak şekilde verilmiştir. FOLFOX tedavisinde 2 haftada bir, Lökovorin 200mg/m<sup>2</sup> 2 saat, eş zamanlı Oksaliptin 85 mg/m<sup>2</sup>, 5-Fluorourasil (5-FU) ilk 48 saat boyunca sürekli infüzyon yoluyla 2400 mg/m<sup>2</sup> olacak şekilde verilmiştir.

### *Takip*

Hastaların neoadjuvan kemoterapi ve cerrahi tedavi sonrası muayenesi, tedaviye patolojik yanıt durumları, cerrahi yöntem tipi ve tarihi, varsa çıkarılan lenf nodu sayısı, tümörün histopatolojik özellikleri, serum albümin ve serum CEA değerleri, nüks ve metastaz tarihleri değerlendirilmiştir. Gastrektomi materyalinde tümör dokusunun patolojik olarak saptanmaması tam yanıt olarak kabul edilmiş, tümör varlığı ise yanıtızlık olarak değerlendirilmiştir. Nüks hastalık ise cerrahi

sonrası tümör dokusunun lokal veya sistemik olarak tekrar ortaya çıkması olarak kabul edilmiştir.

#### *İstatistiksel Analiz*

İstatistiksel analiz SPSS 22 programı ile yapılmıştır. Veriler sayı, yüzde, aritmetik ortalama, standart sapma, medyan olarak sunulmuştur. Normal dağılım için Shapiro Wilk testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uymayan veriler için non-parametrik testler kullanılmıştır. Analizlerde Mann Whitney U testi, Cox regresyon yaşam analizi (Forward LR modeli) kullanılmıştır,  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak önemli kabul edilmiştir.

*Etik Onay:* Çalışmamız Çukurova Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (karar no:35/4.02.2022 numarasıyla) onaylanmıştır ve Helsinki Deklarasyonu'nun ilkelerine uygun olarak

yalnızca gönüllü katılımcılarla gerçekleştirilmiştir. Katılımcılar ayrıntılı olarak bilgilendirilmiş ve yazılı onam formlarını imzalamışlardır.

#### **Bulgular**

Çalışmamıza dahil edilen 61 hastanın yaş ortalaması  $58.70 \pm 10.58$ 'dir (min-max=29-76). Hastaların sosyodemografik özellikleri ve hastalıklarına ilişkin bilgilerin dağılımı tablo 1'de gösterilmiştir. Çalışmamızda 25 (%41) hastada tam, 13 (%21.3) hastada parsiyel yanıt elde edilmiş, 23 (%37.7) hasta tedaviye yanıt vermemiştir. Lenf nodu tutulumuna göre 25 (%41) hastada tutulum gözlenirken, 36 (%59) hastada tutulum görülmemiştir. Hastaların %80.3'ünde cerrahi sonrası nüks gelişmiştir.

**Tablo 1.** Lokal ileri evre mide kanserli hastaların sosyodemografik özellikleri (n=61)

<i>Cinsiyet</i>	<b>n</b>	<b>%</b>
Erkek	47	77
Kadın	14	23
<i>Tümör Patolojik alt tipi</i>		
Adeno CA	36	59
Taşlyüzük	22	36.1
Müsinöz	3	4.9
<i>Tümör lokalizasyonu</i>		
Kardia	20	32.8
Korpus	11	18
Antrum	19	31.1
Diffüz	5	8.2
Özefagogastrik junction	6	9.8
<i>Tümör tipi</i>		
Diffüz	8	13.1
İntestinal	53	86.9
<i>Neoadjuvan Kemoterapi tipi</i>		
FOLFOX	1	1.6
FLOT	60	98.4
<i>Patolojik yanıt durumu</i>		
Tam yanıt	25	41
Parsiyel yanıt	13	21.3
Yanıtsız	23	37.7
<i>Lenf nodu tutulumu</i>		
Yok	25	41
Var	36	59
<i>Nüks durumu</i>		
Yok	49	80.3
Var	12	19.7

Cerrahi tedavi sonra ortalama nüks için geçen süre ortalama 932 gündür ve cerrahide çıkarılan ortalama patolojik lenf nodu sayısı 5.21 olarak tespit edilmiştir. Yine nüks gelişen hastalarda cerrahi öncesi ve sonrası serum albümin oranı ortalama  $1.11 \pm 0.30$  iken, cerrahi öncesi CEA medyan değeri 3.40 ng/mL (0.39-74) ve sonrası CEA medyan değeri 3 ng/mL (0.08-70) olarak bulunmuştur. Cerrahi sonrası nüks varlığına göre; neoadjuvan tedavi ile nüks arası süre,

cerrahi sırasında çıkarılan patolojik lenf nodu sayısı, preoperatif/postoperatif albümin oranı, postoperatif CEA değeri (ng/mL), preoperatif albümin değerleri karşılaştırıldı. Nüks gelişen hastalarda cerrahide çıkarılan patolojik lenf nodu sayısının ve postoperatif CEA seviyelerinin daha fazla olduğu, albümin düzeylerinin ise daha düşük olduğu saptanmıştır (sırasıyla  $p < 0.001$ ,  $p = 0.005$ ,  $p < 0.001$ ) (Tablo 2).

**Tablo 2.** Mide kanserli hastalarda nüks varlığına göre karşılaştırmalar

	NÜKS				p
	Yok		Var		
	X±SS	Medyan	X±SS	Medyan	
Neoadjuvan kemoterapi-cerrahi arası süre (gün)	32.20±12.33	30.0	38.8±22.06	34.50	0.485
Patolojik Lenf nodu sayısı	3.35±6.56	0.00	12.83±5.7	15.00	<0.001
Preoperatif Albümin değeri (g/dL)	3.75±0.35	3.80	3.20±0.38	3.20	<0.001
Preoperatif/Postoperatif Albümin oranı	1.16±0.24	1.08	1.11±0.30	1.07	0.462
Postoperatif CEA değeri (ng/mL)	2.74±2.46	1.98	18.17±21.79	11.00	0.005

X±SS: Ortalama ± Standart Sapma

Neoadjuvan tedavi sonrası opere olan mide kanserli hastalarda nüks gelişmesi süresi üzerinde önemli olan faktörleri ve bunların tehlike oranlarını (Hazard ratio) tespit etmek için oluşturulan Cox regresyon modelinin önemli olduğu bulunmuştur (Overall (score) Omnibus Tests of Model Coefficients için, -2 Log Likelihood=53,103, Chi-square= 51,563,  $p < 0.001$  ). Modelin bağımlı değişkeni neoadjuvan tedavi sonrası opere olan mide kanserli hastalarda nüks gelişmesi (risk kategorisi: nüks var),

bağımsız değişkenleri postoperatif CEA değeri, operasyon şekli, patolojik lenf nodu sayısı, preoperatif albümin düzeyidir. Modele dahil edilen değişkenlerden postoperatif CEA değeri ve preoperatif albümin düzeyinin modele önemli katkı yaptığı postoperatif CEA düzeyindeki bir birimlik artışın nüks riskini 1.082 kat (HR=1.082), preoperatif albümin düzeyindeki bir birimlik artışın nüks riskini 62.500 (HR=0.016) kat azalttığı bulunmuştur (Tablo 3).

**Tablo 3.** Nüks tahmini için cox regresyon analizi

	B	SE	p	H.R.	%95 G.A.	
					Alt sınır	Üst sınır
Postoperatif CEA değeri (ng/mL)	0.079	0.018	<0.001	1.082	1.045	1.120
Preoperative Albumin (mg/dL)	-4.142	0.989	<0.001	0.016	0.002	0.110

## Tartışma

Çalışmamızda, cerrahi sonrası nüks gelişen mide kanserli hastalarda nüks görülme-yen gruba göre, cerrahi sırasında çıkarılan patolojik lenf nodu sayısı ve postoperatif CEA değerinin önemli düzeyde daha fazla olduğu ve preoperatif albümin düzeyinin nüks açısından önemli bir prediktör olduğu bulunmuştur.

Mide kanserinin epidemiyolojisi zaman içinde önemli ölçüde azalmıştır, tanı ve tedavi seçeneklerindeki gelişmeler bu durumda oldukça etkilidir.<sup>3</sup> Mide kanserinde cerrahi tedavi, ana tedaviyi oluştursa da çoğu hastada cerrahi sonrası nüks gelişmektedir. Nüks mide kanserinde ise etkili bir tedavi mevcut değildir. Bu nedenle, opere mide kanserli hastalarda nüks riskinin tahmini için adjuvan ve neoadjuvan tedavilerin uygulanması sonrası takip programlarının planlanması gerekmektedir. Bu programlar farklı tedavilerin etkinliğini belirlemek ve prognoz açısından önemlidir.<sup>11,15</sup>

Literatürde mide kanserli hastalarda küratif cerrahi sonrası invazyon derinliği ve nodal tutulum en önemli prognostik faktörler olduğu, lenf nodu metastazı olan hastalarda prognozun kötü olduğu bildirilmiştir.<sup>16</sup> İleri evre mide kanserli hastalarda, kemoterapi sonrası cerrahi uygulanan hastalara benzer şekilde; lenf nodu sayısının<sup>17,18</sup> ve postoperatif CEA seviyesinin<sup>19</sup> nüks riskini tahmin etmede önemli olduğu belirlenmiştir.

Serum albümin değeri hastaların beslenme durumunu ve sistemik inflamasyonu gösteren prognostik bir faktördür.<sup>12</sup> Neoadjuvan tedavi uygulanan hastalarda cerrahi sonrası nüks ve komplikasyon riskini tahmin etmek için albümin seviyesi gibi ameliyat öncesi parametrelerin değerlerinin kullanımını araştıran az sayıda çalışma vardır.<sup>20</sup> Yu ve ark.<sup>21</sup>, neoadjuvan kemoterapi aldıktan sonra küratif gastrektomi uygulanan hastalarda düşük preoperatif albümin değerinin cerrahi sonrası komplikasyonların oluşmasında bir risk faktörü ( $p = 0.033$ ) olduğunu, Migita ve ark.<sup>22</sup> ise neoadjuvan tedavi sonrası serum albümin seviyelerindeki azalma ile sağkalım oranı arasındaki ilişkiyi tespit etmişlerdir.

Çalışmamızda neoadjuvan tedavi ve cerrahi sonrası nüks riskini tahmin etmek için oluşturulan Cox regresyon modelinde preoperatif albümin oranındaki artışın ise nüks riskini yaklaşık 62.5 kat azalttığı bulunmuştur. Çalışmamız bu hasta grubunda bu risk değerlendirmesinin yapıldığı nadir çalışmalardan biridir. Albümin seviyesinin mide kanseri hastalarında nüks için bir prognostik belirteç olarak önemi, Toiyama ve ark.<sup>23</sup>, erken nüks gelişiminin yüksek CEA ve düşük albümin/globulin ile ilişkili olduğunu (log-rank testi;  $p = 0.0155$  ve  $p < 0.0001$ ) tespit ettiği çalışma ile de gösterilmiştir.

Çalışmamızda ikili analizde anlamlı bulunan preoperatif albümin/postoperatif albümin oranının anlamlı bulunmamasının nedeni postoperatif dönemde cerrahi komplikasyonlara bağlı sistemik veya lokal enfeksiyonlar, malnütrisyon, cerrahi kaçak (fistül) gibi albümin seviyelerinde değişikliğe neden olan karıştırıcı faktörlere bağlı olabilir.<sup>24</sup>

Neoadjuvan kemoterapi uygulanan hastalarda nüks riskini belirlemek için, mide rezeksiyon materyallerinin özenle değerlendirilmesi, hastaların kan tetkik sonuçlarının karşılaştırılması ve yakın takibi önemlidir. Serum albumin seviyesi, yaygın olarak kullanılan, basit ve ucuz bir belirteçtir, bu çalışmada neoadjuvan kemoterapi tedavisi alan mide kanserli hastalarda serum albümin değerinin önemli bir risk faktörü olduğu bulunmuştur.

## Sonuç

Çalışmamızda neoadjuvan kemoterapi tedavisi alan lokal ileri mide kanserli hastalarda nüksü öngörmede postoperatif CEA değeri ve preoperatif albümin seviyesinin prediktör olduğu gösterilmiştir.

Albümin değeri uygun beslenme ve hasta yönetimi ile değiştirilebilir bir faktördür. Cerrahi öncesi albümin intravenöz veya oral olarak takviye edilebildiği gibi, cerrahi sonrası da hastanın beslenme durumunun değerlendirilmesi önemlidir. Hasta optimal albümin seviyelerine ulaşana kadar gerekli oral veya

intravenöz beslenme tedavileri uygulanabilir ve cerrahi işlem ertelenebilir. Diğer risk faktörlerinin belirlenmesi, tedaviye yanıt oranlarını iyileştirmek, adjuvan ve neoadjuvan kemoterapi tedavi seçeneklerine uygun hastaları belirlemek için önemlidir ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

**Çalışmanın Kısıtlılıkları:** Çalışmamız retrospektif, tek merkezli bir çalışmadır, bu yüzden hasta sayımız yetersizdir. Hastaların tedaviye yanıtının hastaya özgü faktörlere bağlı da değişebileceği unutulmamalıdır.

**Yazar Katkıları:** Tasarım/Planlama: EB, OK; Veri Toplanması: EB; Analiz/Yorum: EB; Literatür Tarama: EB, OK; Makalenin Yazımı: EB, OK.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Mali Destek:** Bu araştırmada hiçbir şahıs veya fon desteği alınmamıştır.

## Kaynaklar

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660.
2. Fitzmaurice C, Abate D, Abbasi N, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol.* 2019;5(12):1749-1768. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.2996.
3. Balakrishnan M, George R, Sharma A, Graham DY. Changing Trends in Stomach Cancer Throughout the World. *Curr Gastroenterol Rep.* 2017;19(8):36. doi: 10.1007/s11894-017-0575-8.
4. Choi IJ, Kim CG, Lee JY, et al. Family History of Gastric Cancer and Helicobacter pylori Treatment. *N Engl J Med.* 2020;382(5):427-436. doi: 10.1056/NEJMoa1909666.
5. Serra O, Galán M, Ginesta MM, et al. Comparison and applicability of molecular classifications for gastric cancer. *Cancer Treat Rev.* 2019;77:29-34. doi: 10.1016/j.ctrv.2019.05.005.
6. Ma J, Shen H, Kapesa L, Zeng S. Lauren classification and individualized chemotherapy in gastric cancer. *Oncol Lett.* 2016;11(5):2959-2964. doi: 10.3892/ol.2016.4337.
7. Goetze OT, Al-Batran S-E, Chevallay M, Mönig SP. Multimodal treatment in locally advanced gastric cancer. *Updates in Surgery.* 2018;70(2):173-179. doi: 10.1007/s13304-018-0539-z.
8. Tokunaga M, Sato Y, Nakagawa M, et al. Perioperative chemotherapy for locally advanced gastric cancer in Japan: current and future perspectives. *Surgery Today.* 2020;50(1):30-37. doi: 10.1007/s00595-019-01896-5.
9. Lumish MA, Ku GY. Approach to Resectable Gastric Cancer: Evolving Paradigm of Neoadjuvant and Adjuvant Treatment. *Curr Treat Options Oncol.* 2022;23(7):1044-1058. doi: 10.1007/s11864-021-00917-1.
10. Sun J, Wang X, Zhang Z, et al. The Sensitivity Prediction of Neoadjuvant Chemotherapy for Gastric Cancer. *Front Oncol.* 2021;11:641304. doi: 10.3389/fonc.2021.641304.
11. Xu AM, Huang L, Liu W, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery versus surgery alone for gastric carcinoma: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2014;9(1):e86941. doi: 10.1371/journal.pone.0086941.
12. Ai S, Sun F, Liu Z, et al. Change in serum albumin level predicts short-term complications in patients with normal preoperative serum albumin after gastrectomy of gastric cancer. *ANZ J Surg.* 2019;89(7-8):E297-e301. doi: 10.1111/ans.15363.
13. Wang YH, Kang JK, Zhi YF, et al. The pretreatment thrombocytosis as one of

- prognostic factors for gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg.* 2018;53:304-311. doi: 10.1016/j.ijsu.2018.03.084.
14. Yu JH, Wang ZZ, Fan YC, et al. Comparison of neoadjuvant chemotherapy followed by surgery vs. surgery alone for locally advanced gastric cancer: a meta-analysis. *Chin Med J (Engl).* 2021;134(14):1669-1680. doi: 10.1097/cm9.0000000000001603.
  15. Inagaki K, Kanda M, Nakanishi K, et al. Accurate Prediction of Prognosis After Radical Resection of Gastric Cancer by the Modified Systemic Inflammation Score; a Multicenter Dataset Analysis. *World Journal of Surgery.* 2021;45(8):2513-2520. doi: 10.1007/s00268-021-06138-9.
  16. Wu L, Liang Y, Zhang C, et al. Prognostic significance of lymphovascular infiltration in overall survival of gastric cancer patients after surgery with curative intent. *Chin J Cancer Res.* 2019;31(5):785-796. doi: 10.21147/j.issn.1000-9604.2019.05.08.
  17. Aoyama T, Komori K, Tamagawa A, et al. Clinical Influence of the Lymph Node Ratio on Lymph Node Metastasis-positive Gastric Cancer Patients Who Receive Curative Treatment. *In Vivo.* 2022;36(2):994-1000. doi: 10.21873/invivo.12792.
  18. Shannon AB, Straker RJ, Keele L, et al. Lymph Node Evaluation after Neoadjuvant Chemotherapy for Patients with Gastric Cancer. *Annals of Surgical Oncology.* 2022;29(2):1242-1253. doi: 10.1245/s10434-021-10803-7.
  19. Uda H, Kanda M, Tanaka C, et al. Perioperative Serum Carcinoembryonic Antigen Levels Predict Recurrence and Survival of Patients with Pathological T2-4 Gastric Cancer Treated with Curative Gastrectomy. *Dig Surg.* 2018;35(1):55-63. doi: 10.1159/000471931.
  20. Zhao J, Wang G, Jiang ZW, et al. Patients Administered Neoadjuvant Chemotherapy Could be Enrolled into an Enhanced Recovery after Surgery Program for Locally Advanced Gastric Cancer. *Chin Med J (Engl).* 2018;131(4):413-419. doi: 10.4103/0366-6999.225047.
  21. Yu H, Xu L, Yin S, et al. Risk Factors and Prognostic Impact of Postoperative Complications in Patients with Advanced Gastric Cancer Receiving Neoadjuvant Chemotherapy. *Curr Oncol.* 2022;29(9):6496-6507. doi: 10.3390/curroncol29090511.
  22. Migita K, Matsumoto S, Wakatsuki K, et al. A decrease in the prognostic nutritional index is associated with a worse long-term outcome in gastric cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy. *Surgery Today.* 2017;47(8):1018-1026. doi: 10.1007/s00595-017-1469-y.
  23. Toiyama Y, Yasuda H, Ohi M, et al. Clinical impact of preoperative albumin to globulin ratio in gastric cancer patients with curative intent. *Am J Surg.* 2017;213(1):120-126. doi: 10.1016/j.amjsurg.2016.05.012.
  24. Joliat GR, Schoor A, Schäfer M, et al. Postoperative decrease of albumin ( $\Delta$ Alb) as early predictor of complications after gastrointestinal surgery: a systematic review. *Perioper Med (Lond).* 2022;11(1):7. doi: 10.1186/s13741-022-00238-3.