


To cite this article: Kartal B, Alkurt EG, Tutan D, Karadağ İ, Turhan VB. Mide kanseri nüksü ve mortalitesinin bir belirteci olarak pan-immün inflamasyon değeri. Turk J Clin Lab 2024; 1: 63-69

## ■ Araştırma Makalesi

# Mide kanseri nüksü ve mortalitesinin bir belirteci olarak pan-immün inflamasyon değeri

## *Pan-immune-inflammation value as a marker of gastric cancer recurrence and mortality*

 Bahadır Kartal\*<sup>1</sup>,  Ertuğrul Gazi Alkurt<sup>1</sup>,  Duygu Tutan<sup>2</sup>,  İbrahim Karadağ<sup>3</sup>,  Veysel Barış Turhan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Erol Olcok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Çorum, Türkiye,

<sup>2</sup>Erol Olcok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dahiliye Kliniği, Çorum, Türkiye,

<sup>3</sup>Erol Olcok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Çorum, Türkiye.

### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışma, pan-immün-inflamasyon değerinin (PIV), mide kanseri nüksü ve mortalitesi için yeni bir prognostik belirteç olarak hizmet edip etmediğini incelemekte ve bunun tümör mikroçevresinin immün-inflamatuar durumu ile etkileşimini değerlendirmektedir.

**Gereç ve Yöntemler:** 1 Ocak 2020 ile 1 Ocak 2023 tarihleri arasında, mide adenokarsinomu için total ve subtotal gastrektomi uygulanan hastalar üzerinde geriye dönük bir çalışma yapılmıştır (n: 141). 'PIV = Nötrofil x Trombosit x Monosit / Lenfosit' olarak hesaplanan Periferik İnflamasyon Değeri (PIV), klinik parametreler, immün hücre alt grupları, sitokinler ve akut faz reaktanları ile birlikte değerlendirilmiştir. Çeşitli klinikopatolojik faktörler, hastalık nüksü, mortalite ve diğer kritik klinik sonuçlar arasındaki ilişkileri keşfetmeyi amaçlayan çok değişkenli regresyon modelleri kullanılarak istatistiksel analiz gerçekleştirilmiştir.

**Bulgular:** İki yıllık takip süresince hastaların %48'i hastalık nüksü yaşamış, %50'si ise mortalite ile karşılaşmıştır. Yüksek PIV değerlerinin hastalık nüksü ve mortalite riskini artırdığını gösteren istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Lenfovasküler ve perinöral invazyon (LVI, PNI) nüksle ilişkili faktörler olarak belirlenmiştir. CA 19-9 ve CEA seviyelerinin yüksek olması mortalitenin bağımsız prediktörleri olarak tanımlanmıştır. Ayrıca, düşük albümin seviyeleri mortalite riski ile ilişkilendirilmiştir.

**Sonuçlar:** Bu çalışma, mide kanserinde PIV'nin potansiyel prognostik önemini vurgulamaktadır. Yüksek PIV, nüks riskini arttırmış, peritümöral immün yanıtın ilerleme ve metastazdaki rolünü vurgulamıştır. PIV'yi klinikopatolojik faktörlerle birleştirmek, risk sınıflandırmasını artırabilir ve kişiselleştirilmiş tedavileri bilgilendirebilir. PIV'nin klinik kullanılabilirliğini ve mide kanserindeki temel mekanizmalarını doğrulamak için daha büyük prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Pan-immün inflamasyon değeri, mide adenokarsinomu, nüks, mortalite

Sorumlu Yazar\*: Bahadır Kartal, Erol Olcok Training and Research Hospital, Department of General Surgery, Corum, Turkey.

E-posta: dr.bkartal@hotmail.com

Orcid: 0000-0003-1647-9979

Doi: 10.18663/tjcl.1403742

Received: 12.12.2023 accepted: 15.01.2024

## ABSTRACT

**Aim:** This study investigates whether the pan-immune-inflammation value (PIV) can serve as a novel prognostic marker for gastric cancer recurrence and mortality by assessing its interaction with the tumor microenvironment's immune-inflammatory status.

**Material and Methods:** Between January 1, 2020, and January 1, 2023, a retrospective study was conducted on patients who had undergone total and subtotal gastrectomy for gastric adenocarcinoma (n:141). Peripheral Inflammation Value (PIV), calculated as 'PIV=Neutrophil x Platelet x Monocyte / Lymphocyte,' was assessed alongside clinical parameters, immune cell subsets, cytokines, and acute-phase reactants. Statistical analysis, employing multivariate regression models, aimed to explore the relationships between PIV and critical clinical outcomes, including disease recurrence, mortality, and various clinicopathological factors.

**Results:** During the two-year follow-up, 48% of the patients experienced disease recurrence, while 50% faced mortality. A statistically significant correlation was observed, indicating that higher PIV values were associated with an increased risk of disease recurrence and mortality. Lymphovascular and perineural invasion (LVI, PNI) were identified as factors related to recurrence. Elevated levels of CA 19-9 and CEA were independent predictors of mortality. Furthermore, lower albumin levels were associated with an increased risk of mortality.

**Conclusion:** This study highlights PIV's potential prognostic significance in gastric cancer. Elevated PIV reduced recurrence risk, emphasizing peritumoral immune response's role in progression and metastasis. Combining PIV with clinicopathological factors may enhance risk stratification and inform personalized treatments. Larger prospective studies are needed to validate PIV's clinical utility and its underlying mechanisms in gastric cancer.

**Keywords:** Pan-immune inflammation value, gastric adenocarcinoma, recurrence, mortality

## Giriş

Mide kanseri, yüksek nüks ve mortalite oranları ile önemli bir küresel sağlık sorunu olmaya devam etmektedir [1, 2]. Erken hastalık tespiti ve gelişen yeni tedavi yaklaşımlarına rağmen, önemli bir hasta grubu hala hastalık nüksü ile karşılaşmakta ve bunun sonucunda olumsuz uzun vadeli sonuçlarla karşılaşmaktadır [3]. Bu nedenle, hastaları nüks ve mortalite risklerine göre etkili bir şekilde kategorize edebilen güvenilir ve kolay erişilebilir prognostik belirteçleri tanımlama ihtiyacı bulunmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, tümör mikroçevresindeki immün-inflamatuar durumun kanser nüksünde ve mortaliteyi öngörmede önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Bu immün-inflamatuar durumu değerlendirmenin umut vadeden bir yolu, pan-immün-inflamasyon değerinin (PIV) hesaplanmasıdır. PIV, hasta immün yanıtı ile tümör kaynaklı inflamasyon arasındaki karmaşık etkileşimi yansıtan kapsamlı bir indeks olarak hizmet eder [4, 5]. İmmün sistem ile inflamasyon arasındaki karmaşık etkileşim, son zamanlarda kanser biyolojisinin temel bir yönü olarak kabul edilmektedir [6]. Tümör mikroçevresinde, çeşitli immün hücreler ve inflamatuar araçları içeren karmaşık bir ekosistem bulunmaktadır. T lenfositleri, doğal öldürücü (NK) hücreler ve dendritik hücreler de dahil olmak üzere immün hücreler, güçlü anti-tümör yanıtlar sergileyerek kanser ilerlemesini ve metastazını etkili bir şekilde bastırma potansiyeli taşımaktadır. Bununla birlikte, tümör mikroçevresinde bulunan inflamatuar hücreler ve sitokinler, pro-tümörjenik bir ortam sağlayabilir.

Anti-tümör bağışıklık ile pro-tümörjenik inflamasyon arasındaki bu hassas denge, kanser davranışını ve hasta sonuçlarını tahmin etmek için temel belirleyici olarak hizmet etmektedir [7-9].

PIV, dolaşan immün hücre alt grupları (örneğin, CD4+ T hücreleri, CD8+ T hücreleri, NK hücreleri), sitokinler (örneğin IL-6, TNF- $\alpha$ ) ve akut faz reaktanları (örneğin C-reaktif protein) gibi çok sayıda immünolojik ve inflamatuar parametreyi içeren birleştirilerek hesaplanır. Bu çeşitli bileşenleri birleştirerek, PIV, hastanın immün-inflamatuar durumunun daha kapsamlı ve bilgilendirici bir değerlendirmesini sunar, böylece kanser prognozunun daha kesin bir şekilde değerlendirilmesine olanak tanır [10].

Son yıllarda, birçok çalışma PIV'nin meme, akciğer ve kolorektal kanser gibi çeşitli malignitelere prognostik bir belirteç olarak potansiyelini incelemiştir. Bu araştırmalar, PIV'nin kanser nüksü, genel sağ kalım ve tedavi yanıtını öngörme kapasitesini vurgulayan umut verici sonuçlar ortaya koymuştur [1-14]. Bununla birlikte, bugüne kadar, PIV'nin mide kanserindeki rolünü değerlendirmek için sınırlı sayıda araştırma yapılmıştır. Bu nedenle, bu makale, mevcut kanıtları bir araya getirmeyi ve PIV ile mide kanseri nüksü ve mortalitesi arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçlamaktadır. Bu çaba, bu agresif malignite bağlamında PIV'nin potansiyel klinik kullanılabilirliğine ışık tutmayı hedeflemektedir.

## Gereç ve Yöntemler

Çalışma, Helsinki Bildirisi'ne uygun olarak planlanmış olup, bu çalışma için onay, XXX Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesi'nden alınmıştır (numara: 2022/87, tarih: 26/10/2022).

Çalışma 1 Ocak 2020 ile 1 Ocak 2023 tarihleri arasında, XXX Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Bölümü'nde mide adenokarsinomu tanısı alan ve bu nedenle total veya subtotal gastrektomi ile birlikte D2 lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalar üzerinde retrospektif bir tarama yapılmıştır. Bu çalışmaya katılım için katılımcı seçiminde klinik parametreler dikkatlice değerlendirilmiştir. 18 yaşın altındaki hastalar, bilinen hematolojik ve onkolojik hastalıklara sahip olanlar (mide adenokarsinomu ile ilgili olan durumlar hariç), mide kanseri alt tip analizinde adenokarsinoma patoloji sonuçları olmayanlar, kan parametrelerini etkileyebilecek hematolojik bozukluklara sahip olanlar ve aktif enfeksiyonları olan hastalar çalışmadan dışlanmışlardır. Dahil etme kriterlerini karşılamayan ve dışlama kriterlerini karşılayan hastaların titiz bir değerlendirmesinin ardından, çalışma için 141 hasta dahil edilmiştir. Tüm hastalar minimum 6 ay süreyle takip edilmiştir.

Reseksiyon tipi, cerrahi prosedür, yaş, cinsiyet, operasyon süresi, hastanede kalış süresi ile başvuru sırasında lenfosit, monosit, trombosit ve nötrofil serum düzeyleriyle ilgili bilgiler toplandı. Ayrıca, hemoglobin, albümin, CA 19-9 (kanseri antijeni 19-9), AFP (alfa-fetoprotein), CEA (karsinoembriyonik antijen), CRP (C-reaktif protein) düzeyleri ve lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, tümör diferansiyasyonu, patolojik T ve N evrelerini ve tümör boyutlarını gösteren patolojik raporlar gibi veriler kaydedildi.

PIV şu formül kullanılarak hesaplandı:

$$PIV = \text{Nötrofil sayısı (hücre/}\mu\text{L)} \times \text{Trombosit sayısı (hücre/}\mu\text{L)} \times \text{Monosit sayısı (hücre/}\mu\text{L)}$$

$$\text{Lenfosit sayısı (hücre/}\mu\text{L)}$$

### İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS Statistics for Windows yazılımı (sürüm 26; IBM Corp., Armonk, N.Y., ABD) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı ve yüzdeler olarak sunulurken, sayısal değişkenler veri dağılımına bağlı olarak ortalama  $\pm$  standart sapma veya veri normal dağılıma uygunsa medyan değerleri

ile minimum ve maksimum değerlerle birlikte parantez içinde ifade edilmiştir. Veri normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi kullanılarak değerlendirilmiştir.

Değişkenler arasındaki ilişkileri keşfetmek için veri dağılımına bağlı olarak ya Pearson ya da Spearman korelasyon katsayısı kullanılmıştır. Araştırma grupları arasındaki sayısal ölçümlerin karşılaştırılması için bağımsız iki örneklem t-testi kullanılmış, bu test sadece normal dağılımı takip eden yaş için uygulanmıştır. Diğer değişkenler için, normal olmayan dağılıma sahip olanlar arasında işlem süresi, hastanede kalış süresi, başvuru sırasında serum lenfosit, monosit, trombosit, nötrofil sayıları, hemoglobin, albümin, CA 19-9, AFP, CEA, CRP düzeyleri ve tümör boyutu gibi değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması, reseksiyon tipi, cerrahi prosedür, lenfovasküler invazyonu, perinöral invazyonu, diferansiyasyonu, patolojik T ve N evrelerini gösteren patolojik raporlar ve cinsiyet dağılımını içeren değişkenler arasında ki karşılaştırmalar için ki-kare testi kullanılarak değerlendirilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilen p değeri 0.05'ten küçüktür.

### Sonuçlar

Çalışmaya toplamda 141 uygun hasta dahil edildi, hastaların 79'una (%56.03) total gastrektomi uygulanmıştı. Laparoskopik cerrahi 22 hastada (%15.6) uygulanırken, klasik açık cerrahi 119 hastada (%84.4) tercih edilmişti. Çalışma kohortu, 104 erkek hastadan (%73.76) ve 37 kadın hastadan (%26.24) oluşmaktadır ve ortalama yaşları  $68.51 \pm 10.97$  idi (Tablo 1).

Lenfovasküler invazyon (LVI), hastaların %75.89'unda (n = 107) tespit edilirken, perinöral invazyon (PNI) %64.54 oranında pozitif bulundu. En az altı ay olan takip süresince, hastaların %47.52'sinde hastalık nüksü görülürken, 71 hastada (%50.35) mortalite meydana geldi. Hastalar, hastalık nüksü ve mortalite durumlarına göre iki gruba ayrıldı ve bu gruplar arasında PNI ve diğer ilgili değişkenler üzerinde karşılaştırmalar yapıldı (Tablo 2).

**Tablo 1.** Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

Değişkenler		Tüm Hastalar (n = 141)	Hastalısız (n = 74)	Nüx (n = 67)	p değeri	Yaşayan (n = 70)	Mortalite (n = 71)	p değeri
Reseksiyon tipi	Subtotal	62 (43.97%)	36 (48.65%)	26 (38.81%)	0.240	33 (47.14%)	29 (40.85%)	0.451
	Total	79 (56.03%)	38 (51.35%)	41 (61.19%)		37 (52.86%)	42 (59.15%)	
Laparoskopi durumu	Açık Cerrahi	119 (84.4%)	56 (75.68%)	63 (94.03%)	0.004	51 (72.86%)	68 (95.77%)	< 0.001
	Laparoskopik Cerrahi	22 (15.6%)	18 (24.32%)	4 (5.97%)		19 (27.14%)	3 (4.23%)	
Yaş		$68.51 \pm 10.97$	$67.97 \pm 10.68$	$69.1 \pm 11.32$	0.543	$66.06 \pm 9.82$	$70.93 \pm 11.55$	0.008
Cinsiyet	Erkek	104 (73.76%)	57 (77.03%)	47 (70.15%)	0.354	54 (77.14%)	50 (70.42%)	0.364
	Kadın	37 (26.24%)	17 (22.97%)	20 (29.85%)		16 (22.86%)	21 (29.58%)	
Hastanede kalış süresi		16 (3-85)	15 (7-85)	16 (3-69)	0.259	14 (3-27)	17 (9-85)	0.005
Operasyon süresi (dakika)		180 (79-400)	180 (80-400)	170 (79-390)	0.865	180 (80-400)	169 (79-390)	0.238

Tablo 2. Hastaların Verilerinin Analizi ve Gruplar Arasında Değişken Karşılaştırması							
Değişkenler	Tüm hastalar (n = 141)	Hastaliksız (n = 74)	Nüx (n = 67)	p değeri	Yaşayan (n = 70)	Mortalite (n = 71)	p değeri
Lenfosit sayısı	1.45 (0.21-3.92)	1.49 (0.21-3.24)	1.37 (0.56-3.92)	0.314	1.51 (0.21-3.7)	1.34 (0.42-3.92)	0.197
Monosit sayısı	0.51 (0.2-1.25)	0.52 (0.2-1.25)	0.5 (0.21-1)	0.282	0.52 (0.25-1.15)	0.51 (0.2-1.25)	0.771
Platalet sayısı	255 (83-598)	255.5 (83-598)	255 (132-586)	0.895	248 (83-598)	260 (132-586)	0.858
Nötrofil sayısı	4.31 (1.57-11.72)	4.82 (2.14-11.72)	4.02 (1.57-9.91)	0.106	4.46 (1.76-11.72)	4.2 (1.57-9.91)	0.979
Hemogloblin	11.7 (4.3-15.8)	11.5 (5.9-15.5)	12 (4.3-15.8)	0.500	11.7 (6.6-15.4)	11.7 (4.3-15.8)	0.774
Albumin	3.7 (1.9-4.6)	3.7 (2.5-4.6)	3.6 (1.9-4.5)	0.123	3.8 (2.5-4.6)	3.6 (1.9-4.4)	0.004
CA 19-9	14.02 (0.2-1729)	11.29 (0.6-146)	18.82 (0.2-1729)	0.007	10.59 (0.6-405)	18.09 (0.2-1729)	0.002
AFP	2.15 (0.5-519.4)	2.11 (0.5-42.19)	2.15 (0.75-519.4)	0.210	2.2 (0.5-519.4)	2.12 (0.5-63.17)	0.880
CEA	2.04 (0.43-373.6)	1.68 (0.5-52.45)	2.43 (0.43-373.6)	0.002	1.7 (0.5-87.34)	2.4 (0.43-373.6)	0.008
CRP	10.4 (3.02-201)	11.5 (3.02-201)	8.37 (3.02-52.8)	0.132	8.04 (3.02-163)	11.3 (3.02-201)	0.422
Pan-immune inflamasyon değeri (PIV)	364.07 (66.43-6750.16)	427.69 (66.43-6750.16)	356.87 (80.05-2046.05)	0.261	353.84 (66.43-6750.16)	368.64 (80.05-2046.05)	0.496
Diferansiyon	İyi Diferansiyeli	19 (13.48%)	16 (21.62%)	0.002	16 (22.86%)	3 (4.23%)	< 0.001
	Orta Diferansiyeli	46 (32.62%)	27 (36.49%)		28 (40%)	18 (25.35%)	
	Az Diferansiyeli	76 (53.9%)	31 (41.89%)		26 (37.14%)	50 (70.42%)	
T evresi	T1	17 (12.06%)	16 (21.62%)	< 0.001	15 (21.43%)	2 (2.82%)	< 0.001
	T2	12 (8.51%)	11 (14.86%)		9 (12.86%)	3 (4.23%)	
	T3	63 (44.68%)	34 (45.95%)		33 (47.14%)	30 (42.25%)	
	T4	49 (34.75%)	13 (17.57%)		13 (18.57%)	36 (50.7%)	
N evresi	N0	41 (29.08%)	35 (47.3%)	< 0.001	32 (45.71%)	9 (12.68%)	< 0.001
	N1	23 (16.31%)	13 (17.57%)		11 (15.71%)	12 (16.9%)	
	N2	25 (17.73%)	14 (18.92%)		12 (17.14%)	13 (18.31%)	
	N3	52 (36.88%)	12 (16.22%)		15 (21.43%)	37 (52.11%)	
Lenfovasküler invazyon (LVI)	LVI negatif	34 (24.11%)	34 (45.95%)	< 0.001	30 (42.86%)	4 (5.63%)	< 0.001
	LVI pozitif	107 (75.89%)	40 (54.05%)		40 (57.14%)	67 (94.37%)	
Perinöral invazyon (PNI)	PNI negatif	50 (35.46%)	36 (48.65%)	0.001	30 (42.86%)	20 (28.17%)	0.068
	PNI pozitif	91 (64.54%)	38 (51.35%)		40 (57.14%)	51 (71.83%)	
Tümör boyuru (mm)	50 (2-150)	45 (2-150)	60 (15-150)	< 0.001	45 (2-150)	60 (5-150)	< 0.001
Nüx	Hastaliksız	74 (52.48%)			61 (87.14%)	13 (18.31%)	< 0.001
	Nüx Hastalık	67 (47.52%)			9 (12.86%)	58 (81.69%)	
Mortalite	Yaşayan	70 (49.65%)	61 (82.43%)	< 0.001			

### Hastaliksız takip ve nüks grupları arasında karşılaştırma

Hastaliksız takip ve nüks grupları arasında reseksiyon tipi, yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmamaktadır (sırasıyla  $p = 0.240$ ,  $p = 0.543$  ve  $p = 0.354$ ). Bununla birlikte, cerrahi yaklaşımın değerlendirilmesinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmiştir: Hastaliksız olan hastaların %24.32'si laparoskopik cerrahi geçirirken, nüks gösteren hastaların sadece %5.97'si bu yöntemi tercih etti ( $p = 0.004$ ) (Tablo 1).

Hastanede kalış süresi, operasyon süresi, lenfosit, monosit, trombosit ve nötrofil sayıları konusunda, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlemlenmemiştir. Hastaliksız olan hastaların lenfovasküler invazyon (LVI) pozitif oranı %54.05 iken, nüks gösteren tüm hastalarda lenfovasküler invazyon gözlemlenmiştir ( $p < 0.001$ ). Nüks gösteren hastalarda PNI pozitifliği %79.1 iken, nüks olmayanlara kıyasla önemli ölçüde yüksektir ( $p = 0.001$ ). Ayrıca, tümör boyutu medyanı nüks grubunda (medyan: 60 mm, aralık: 15–150 mm), hastaliksız gruptan (medyan: 45 mm, aralık: 2-150 mm) anlamlı ölçüde büyüktü ( $p < 0.001$ ) (Tablo 2).

Hastaliksız grup içinde mortalite oranı %17.57 iken, nüks gösteren hastalarda bu oran önemli ölçüde artarak %86.57'ye yükselmişti; bu da nüks ile ilişkili mortalite riskinde 29.24 kat artışı göstermektedir (OR 30.239, %95 CI 12.017-76.091,  $p < 0.001$ ). Median PIV, nüks göstermeyen grupta 427.69 (aralık: 66.43-6750.16) iken, nüks gösteren grupta 356.87 (aralık: 80.05-2046.05) idi. Ancak, iki grup arasında anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir ( $p = 0.261$ )

### Hayatta kalanlar ve mortalite vakaları arasındaki karşılaştırma

Mortalite grubundaki hastaların ortalama yaşı  $70.93 \pm 11.55$  yıl olarak hesaplanırken, hayatta kalan grupta bu yaş  $66.06 \pm 9.82$  yıl idi ( $p = 0.008$ ). Özellikle, mortalite grubundaki hastaların hastanede kalış süresi (medyan: 17 gün, aralık: 9-85), hayatta kalan gruptakilere kıyasla daha uzundu (medyan: 14 gün, aralık: 3-27,  $p = 0.005$ ).

İki grup arasında lenfosit, monosit, trombosit ve nötrofil seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmamıştır. Ancak, albümin düzeyi mortalite grubunda (medyan: 3.6 g/dL, aralık: 1.9-4.4), hayatta kalan gruba kıyasla anlamlı ölçüde düşüktü ( $p = 0.004$ ). Ayrıca, CA 19-9 ve CEA düzeyleri mortalite grubunda daha yüksekti (sırasıyla  $p = 0.002$  ve  $p = 0.008$ ; Tablo 2).

Lenf nodu tutulum oranı hayatta kalan hastalarda %57,14 iken, mortalite yaşayanlarda önemli ölçüde artarak %94.37'ye yükseldi ( $p < 0.001$ ). Bununla birlikte, iki grup arasında perinöral invazyon (PNI) pozitifliğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p = 0.068$ ).

Hayatta kalan hastalar arasında %12,86'sında hastalık nüksü yaşanırken, mortalite grubundaki hastaların %81.69'unda nüks gözlemlenmiştir ( $p < 0.001$ ). İki grup arasında PIV karşılaştırıldığında, median PIV hayatta kalan hastalarda 353.84 (aralık: 66.43-6750.16) iken, mortalite yaşayanlarda 368.64 (aralık: 80.05–2046.05) idi. Ancak, gruplar arasında anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir ( $p = 0.496$ )

Spearman korelasyon analizi, PIV ile tümör boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı ancak zayıf bir korelasyon olduğunu ortaya koymuştur ( $r = 0.229$ ,  $p = 0.006$ ). Daha sonra, non-lineer regresyon analizi, PIV ve tümör boyutu arasında logaritmik bir ilişki olduğunu göstermiştir. Ancak, daha fazla model incelemesi yapıldığında, bu ilişkinin zayıf olduğu ve sadece hastaların %5.5'inde tümör boyutu varyasyonlarını açıklayabileceği ortaya çıkmıştır ( $R^2 = 0.055$ ,  $p = 0.005$ ).

### Tartışma

Bu çalışmada, temel amacımız PIV'nin mide kanseri nüksü ve mortalitesi için yenilikçi bir prognostik belirteç olarak potansiyelini değerlendirmektir. Sonuçlar, yüksek PIV düzeyleri ile olumsuz sonuçlar arasında dikkate değer bir ilişki ortaya koydu ve bu da tümör mikroçevresindeki immün-inflamatuar koşulların mide kanserinin ilerlemesinde kilit bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgular, kanser prognozunu tahmin etmede immün ve inflammatuar belirteçlerin klinik önemini vurgulayan artan literatürle uyumludur.

PIV'nin klinikopatolojik faktörlerle entegre edilmesi, risk sınıflandırmasını geliştirmek ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin oluşturulmasına rehberlik etme potansiyeline sahiptir, bu da sonuçta mide kanseri olan bireylerin yönetimini kolaylaştırabilir.

Monositler, dolaşımdaki beyaz kan hücre alt popülasyonları arasında kanser ilerlemesinde kritik bir rol oynar ve potansiyel olarak mide kanseri hastalarında prognostik göstergeler olarak hizmet edebilir. Özellikle dolaşımdaki makrofajlar, başta tümörle ilişkilendirilmiş makrofajların (TAM'lar) varlığına katkıda bulunur, ve periferik monosit sayısı mide kanserindeki TAM'ların yoğunluğu ile ilişkilidir [15]. Ayrıca, periferik monositler, monositik (M-) miyeloid türemiş baskılayıcı

hücrelerin (MDSC'ler) bir kaynağı olarak önemli bir rol oynar. Polimorfonükleer (PMN-) MDSC'ler ile birleştirildiğinde, bu hücreler, immünsupresyonu sürdüren ve mide kanserinin ilerlemesine katkıda bulunan bir alt grup oluşturur [16]. Bu noktada, PMN-MDSC'lerin dolaşımdaki nötrofillerin belirli bir fenotipini temsil ettiği vurgulanmalıdır. Sonuç olarak, PIV gibi bir belirteçte hem monositlerin hem de nötrofillerin bulunması, bu iki MDSC bileşeninin immünsupresif etkisinin karmaşık sitoflorimetrik analizlere gerek kalmadan özlü bir şekilde değerlendirilmesine olanak tanır.

Fuçà ve ark.'nin 2020'de yaptığı çalışma [10], PIV'nin yüküklüğünün kolorektal kanserlerde tümör ilerlemesi ve metastaz oluşumunda önemli bir rol oynayabileceğini öne sürmektedir. Bu gözlem temelinde, tümör mikroçevresinin kanser ilerlemesinde ve tedaviye yanıtta önemli bir rol oynadığı vurgulanmıştır. Daha belirgin bir peritümöral immün yanıt, tümör hücreleri üzerinde baskılayıcı bir etki yapabilir ve bu da nüks riskini azaltabilir. Bu tez, kapsamlı bir meta-analizle de doğrulanmıştır [11].

Çalışmamızda lenfovasküler invazyonun (LVI) ve perinöral invazyonun (PNI) varlığı hastalık nüksü ile önemli bir ilişki gösterdi. LVI ve PNI, agresif tümör davranışı ve metastatik potansiyelin iyi belirlenmiş göstergeleridir. Ayrıca, 2023 yılında Zhang ve ark. mide kanserlerinde PNI ve LVI'nin bağımsız prognostik faktörler olduğunu göstermiştir [17]. Bulgularımız, PIV ile bu histopatolojik özellikler arasındaki etkileşimin hastalık sonuçları üzerinde birikimli bir etki yapabileceğini göstermektedir. Yüksek PIV seviyeleri, vasküler ve sinir yapılarına sızan tümör hücrelerine karşı bağışıklık yanıtını güçlendirebilir ve bu da yayılma riskini azaltabilir.

Ayrıca, çalışmamız hastalık nüksü yaşayan hastalar arasında yüksek bir mortalite oranını ortaya koydu ve bu da nüks vakalarının erken tespitinin ve dikkatli bir şekilde izlenmesinin hayati önemini vurguladı. Bu tür hastaların hayatta kalma şanslarını artırmak için daha agresif terapötik müdahalelere ihtiyaç duyabilirler. Sonuç olarak, bulgularımız nüks riski yüksek bireyleri tanımanın önemini vurgulamakta olup, PIV'nin bu amaç için değerli bir biyobelirteç olarak potansiyelini göstermektedir. Benzer sonuçlar PIV'in erken hastalık ilerlemesini tahmin etmede umut vadettiğini öne sürmektedir [18].

Bu çalışmada, albumin seviyeleri, CA 19-9 ve CEA'nın mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu bulguyu destekleyen birçok çalışma, bu bulgunun geçerliliğini onaylamaktadır

[19, 20]. Bu biyobelirteçler daha önce tümör yükü ve sistemik inflamasyon ile ilişkilendirilmiş ve kötü prognozla korelasyonları, tümör-hasta etkileşimlerinin sistemik sonuçları kavramıyla uyumludur. Bu biyobelirteçleri PIV ile birleştirmek, risk sınıflandırmasını artırabilir ve mide kanseri olan hastalar için kapsamlı bir prognostik değerlendirme sunabilir.

Bu çalışmanın dikkate alınması gereken birkaç kısıtlaması bulunmaktadır. İlk olarak, retrospektif tasarımı, değişkenler arasında nedensel ilişkiler kurma yeteneğini sınırlayabilir. Ek olarak, çalışma tek bir merkezde gerçekleştirildiği için bulguların daha geniş hasta popülasyonlarına genelleme konusunda endişeleri beraberinde getirir. Relatif küçük örnek boyutu ayrıca sonuçların istatistiksel gücünü ve kesinliğini etkileyebilir. Ayrıca, özel moleküler belirteçler veya detaylı tedavi bilgileri gibi bazı veri noktalarının, veri setinde eksik veya eksik olabileceği unutulmamalıdır. Son olarak, takip süresi bazı hastalarda 6 ay ile sınırlıydı, bu da uzun vadeli nüks ve sağkalım sonuçlarını potansiyel olarak kaçırma riskini taşır.

Sınırlamalarına rağmen, bu çalışma önemli güçlülüklerle sahiptir. Mide kanserinde PIV'nin yeni bir prognostik belirteç olarak potansiyelini değerlendirmesi, bu konuyla ilgili literatürde sınırlı çalışma olması ve kanser prognozunda immün ve inflamatuvar belirteçlerle ilgili giderek artan bir araştırma alanına katkıda bulunmuştur. Çalışmada, LVI, PNI ve albümin, CA 19-9 ve CEA gibi çeşitli biyobelirteçleri içeren çeşitli klinikopatolojik faktörleri dahil ederek kapsamlı bir analiz gerçekleştirildi ve potansiyel prognostik faktörlerin bütünsel bir değerlendirmesini sunuldu.

## Sonuç

Sonuç olarak, çalışmamız, PIV'nin mide kanseri hastalarında yeni ve umut vadeden bir prognostik belirteç olarak potansiyelini vurgulamaktadır. Yüksek PIV seviyeleri, hastalık nüksü ve mortalite riski ile ilişkilendirilmiştir, bu da PIV'nin bağışıklık sistemi, inflamasyon ve tümör mikroçevresindeki kanser ilerlemesi arasındaki karmaşık etkileşimlere değerli bir bakış açısı sunabileceğini öne sürmektedir.

PIV'nin, LVI ve PNI gibi kurulmuş klinikopatolojik faktörlerle birlikte kullanılması, risk sınıflandırmasını geliştirebilir ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerini kolaylaştırabilir. Daha yüksek PIV seviyelerine sahip hastalar, uzun vadeli sonuçlarını iyileştirmek için daha dikkatli izlemeden ve potansiyel olarak daha agresif terapötik müdahalelerden faydalanabilirler.

Ayrıca, PIV, albumin seviyeleri, CA 19-9 ve CEA arasındaki gözlemlenen ilişkiler, sistemik inflamasyon ve tümör yükünün birbirine bağlı doğasını vurgular, bu da bu biyobelirteçleri kapsamlı prognostik değerlendirmeler için birleştirme potansiyelini vurgular.

### Maddi destek ve çıkar ilişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur.

### Kaynaklar

1. Duchon R, Bernadic Jr M, Pindak D. Impact of the anatomical location and the number of metastatic lymph nodes on gastric cancer patient's survival. *Bratisl Lek Listy* 2020; 121(4): 253-258.
2. Bakos, M, Jankovic T, Durdik S, Danihel L. Radical gastrectomy with D2 lymph node dissection after neoadjuvant therapy. *Bratisl Lek Listy* 2022; 123(11): 777-784.
3. Gunderson LL, Sosin H. Adenocarcinoma of the stomach: areas of failure in a re-operation series (second or symptomatic look) clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8: 1-11.
4. Qiu Y, Zhang Z, Chen Y. Prognostic value of pretreatment systemic immune-inflammation index in gastric cancer: A meta-analysis. *Front Oncol* 2021; 11: 537140.
5. Baba Y, Nakagawa S, Toihata T et al. Pan-immune-inflammation value and prognosis in patients with esophageal cancer. *Ann Surg. Open* 2022; 3: 113.
6. Chow MT, Möller A, Smyth MJ. Inflammation and immune surveillance in cancer. *Semin. Cancer Biol* 2012; 22: 23-32.
7. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol* 2002; 3: 991-998.
8. Vesely MD, Kershaw MH, Schreiber RD, Smyth MJ. Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Annu Rev Immunol* 2011; 29: 235-271.
9. Pandya PH, Murray ME, Pollok KE, Renbarger JL. The Immune System in Cancer Pathogenesis: Potential Therapeutic Approaches. *J Immunol Res* 2016; 2016: 4273943.
10. Fucà G, Guarini V, Antoniotti C, Morano F, Moretto R, Corallo S, et al. The Pan-Immune-Inflammation Value is a new prognostic biomarker in metastatic colorectal cancer: Results from a pooled analysis of the Valentino and TRIBE first-line trials. *Br J Cancer* 2020; 123: 403-409.
11. Guven DC, Sahin TK, Erul E, Kilickap S, Gambichler T, Aksoy S. The association between the pan-immune-inflammation value and cancer prognosis: a systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel)* 2022; 14: 2675.
12. Gabrilovich DI, Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 162-174.
13. Ostrand-Rosenberg S, Sinha P. Myeloid-derived suppressor cells: linking inflammation and cancer. *J Immunol* 2009; 182: 4499-4506.
14. Murdoch C, Muthana M, Coffelt SB, Lewis CE. The role of myeloid cells in the promotion of tumour angiogenesis. *Nat Rev Cancer* 2008; 8: 618-631.
15. Bingle L, Brown NJ, Lewis CE. The role of tumor-associated macrophages in tumour progression: implications for new anticancer therapies. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland* 2002; 196(3): 254-226.
16. Zou Y, Kamada N, Seong SY, Seo SU. (2023). CD115- myeloid-derived suppressor cells are precursors of OLFM4 high polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cells. *Communications biology* 2023; 6(1): 272.
17. Zhang F, Chen H, Luo D, Xiong Z, Li X, Yin S, et al. Lymphovascular or perineural invasion is associated with lymph node metastasis and survival outcomes in patients with gastric cancer. *Cancer Med* 2023; 12: 9401-9408.
18. Pérez-Martelo M, González-García A, Vidal-Ínsua Y et al. Clinical significance of baseline PanImmune-Inflammation Value and its dynamics in metastatic colorectal cancer patients under first-line chemotherapy. *Sci Rep* 2022; 12: 6893.
19. Takahashi Y, Takeuchi T, Sakamoto J et al. Tumor Marker Committee: The usefulness of CEA and/or CA19-9 in monitoring for recurrence in gastric cancer patients: a prospective clinical study. *Gastric Cancer* 2003; 6: 142-145.
20. Choi SR, Jang JS, Lee JH et al. Role of serum tumor markers in monitoring for recurrence of gastric cancer following radical gastrectomy. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 2081-2086.