



Neoadjuvan rektal skorun mide kanserinde kullanımı

The use of the neoadjuvant rectal score in gastric cancer

✉ Pınar KUBİLAY TOLUNAY, ✉ Beliz Bahar KARAOĞLAN,
✉ Elif Berna KÖKSOY, ✉ Hatime Arzu YAŞAR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara

ÖZET • Giriş ve Amaç: Lokal ileri mide ve gastroözofageal bileşke adenokarsinomlarında neoadjuvan tedavi standart yaklaşım haline gelmiştir. Bu çalışmada, rektum kanserinde kullanılan neoadjuvan rektal skorunun bu hasta grubunda sağkalım üzerindeki prognostik ve prediktif değerini araştırmayı amaçladık. **Gereç ve Yöntem:** 2017-2024 yılları arasında neoadjuvan kemoterapi sonrası cerrahi uygulanan lokal ileri mide veya gastroözofageal bileşke adenokarsinomlu 66 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Neoadjuvan tedavi sonrası opere olan rektum kanserli hastalarda tedavi yanıtı ve prognozu değerlendirmede valide edilmiş bir biyobelirteç olan neoadjuvan rektal skoru rezidü tümör boyutu ve patolojik lenf nodu durumu ve tedavi öncesi klinik evreyi içeren matematiksel bir formülle hesaplandı. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier ve Cox regresyon yöntemleriyle yapıldı. ROC analiziyle optimal kesim değeri belirlendi. **Bulgular:** Neoadjuvan rektal skoru için optimal kesim değeri 13.78 idi (AUC: 0.71; $p < 0.001$). Hastaların %80.3'ü yüksek riskli olarak sınıflandırıldı. Yüksek risk grubunda medyan hastalısız sağkalım 25 ay olup, düşük risk grubunda medyana ulaşamadı ($p = 0.046$). Genel sağkalımda fark eğilim düzeyindeydi ($p = 0.083$). Çok değişkenli analizde neoadjuvan rektal skoru ($p = 0.010$) ve adjuvan tedavi ($p < 0.001$) hastalısız sağkalım için bağımsız belirteçti. Genel sağkalım için yalnızca adjuvan tedavi anlamlı bulundu ($p = 0.001$). Neoadjuvan rektal skoru ile adjuvan tedavi arasında anlamlı etkileşim saptanmadı ($p = 0.605$). **Sonuç:** Neoadjuvan rektal skoru, mide ve gastroözofageal bileşke kanserinde neoadjuvan tedavi yanıtını yansıtan, sağkalımı öngörmeye etkili bir prognostik araçtır. Ancak prediktif rolü desteklenmemiştir. Prospektif çalışmalarla doğrulanması gereklidir.

Anahtar kelimeler: Mide kanseri, gastroözofageal bileşke, NAR skoru, neoadjuvan tedavi, adjuvan kemoterapi, sağkalım

ABSTRACT • Background and Aims: Neoadjuvant therapy has become the standard of care for patients with locally advanced gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma. This study aimed to evaluate the prognostic and predictive value of the neoadjuvant rectal score, originally developed for rectal cancer, in this patient population. **Materials and Methods:** Sixty-six patients who underwent surgery after neoadjuvant chemotherapy for locally advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma between 2017 and 2024 were retrospectively analyzed. Neoadjuvant rectal score, a validated biomarker for evaluating treatment response and prognosis in rectal cancer patients who underwent surgery after neoadjuvant therapy, was calculated using a mathematical formula that includes residual tumor size, pathological lymph node status, and pretreatment clinical stage. Survival analyses were performed using Kaplan-Meier and Cox regression methods. The optimal cutoff value was determined by ROC curve analysis. **Results:** The optimal neoadjuvant rectal cutoff was 13.78 (AUC: 0.71; $p < 0.001$), classifying 80.3% of patients as high risk. Median disease-free survival in the high-risk group was 25 months, while it was not reached in the low-risk group ($p = 0.046$). The difference in overall survival showed a trend but was not statistically significant ($p = 0.083$). In multivariate analysis, the neoadjuvant rectal score ($p = 0.010$) and adjuvant chemotherapy ($p < 0.001$) were independent predictors of disease-free survival. For overall survival, only adjuvant therapy was statistically significant ($p = 0.001$). No significant interaction was observed between neoadjuvant rectal score and adjuvant therapy ($p = 0.605$). **Conclusion:** The neoadjuvant rectal score is a useful prognostic tool reflecting pathological response and survival in gastric and gastroesophageal junction adenocarcinomas treated with neoadjuvant therapy. However, its predictive value for adjuvant treatment benefit was not demonstrated. Prospective studies are needed for external validation.

Key words: Gastric cancer, gastroesophageal junction, NAR score, neoadjuvant therapy, adjuvant chemotherapy, survival

GİRİŞ

Mide kanseri, dünya genelinde kansere bağlı ölümlerin en yaygın nedenlerinden biri olup, en sık tanı konulan beşinci malignitedir (1). Son yıllar-

da cerrahi teknikler, sistemik tedavi yaklaşımları ve radyoterapideki gelişmelere rağmen, ileri evre mide kanserli hastalar için prognoz hâlâ kötüdür.

Ulusal Kanser Enstitüsü'ne göre, mide kanserinde beş yıllık sağkalım oranı tanı anındaki evreye göre büyük ölçüde değişiklik göstermektedir; lokalize olgularda sağkalım oranı yaklaşık %70 iken, ileri evre (metastatik) olgularda bu oran yaklaşık %6'dır (2).

Randomize çalışmaların, perioperatif tedavinin hastalık sonuçları üzerindeki olumlu etkisini göstermesi ile neoadjuvan kemoterapi, lokal ileri mide kanseri için standart bir tedavi yaklaşımı haline gelmiştir (3,4). 2006 yılında yayımlanan MAGIC (Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy) çalışması, neoadjuvan kemoterapinin cerrahi ile birlikte kullanılmasının genel sağkalımı anlamlı düzeyde artırdığını ortaya koymuş ve bu yaklaşımın yaygın olarak benimsenmesine yol açmıştır (3). Özellikle fluorourasil, lökovorin, oksaliplatin ve dosetaksel (FLOT) gibi modern kemoterapi protokolleri, sağkalım oranlarını artırmada önemli bir etkinlik göstermiştir (5). Ancak benzer hastalık evresine sahip ve aynı tedavi rejimlerini alan hastalar arasında klinik yanıtlar ve sağkalım süreleri farklılık gösterebilmektedir. Bu nedenle, hasta prognozunu önceden öngörebilen prognostik modellerin kullanımı önem kazanmaktadır.

Patolojik yanıtın, özellikle de patolojik tam yanıtın histopatolojik değerlendirmesi, neoadjuvan tedavi alan hastalarda bir sonuç ölçütü olarak kullanılmaktadır; çünkü bu değerlendirme, sistemik tedavinin in vivo terapötik etkisini yansıtır. Bu sonuçlar, olaysız sağkalım veya genel sağkalım verilerine göre daha hızlı elde edilebilir. Daha önce meme, akciğer, rektum kanserli hastalarda patolojik yanıt ile sağkalım arasındaki ilişki incelenmiş prognozu öngörmede destekleyici veriler sunulmuştur (6-9). Diğer kanser türlerinde olduğu gibi, gastrik kanserde de patolojik yanıtın genel sağkalım ve 5 yıllık sağkalımı öngörmede önemli olduğu gösterilmiştir (10,11).

Lokal ileri rektum kanserinde olduğu gibi mide kanserinde de standart tedavi yaklaşımı cerrahi rezeksiyon öncesinde neoadjuvan kemoterapiyi içermektedir. Neoadjuvan rektal (NAR) skoru, rektum kanserli hastalarda neoadjuvan tedaviye verilen yanıtla göre prognozu öngörmede klinik olarak anlamlı bir gösterge olduğunu ortaya koymuştur (12-14). Bu skorlama sistemi, klinik T evresi, patolojik T evresi ve N evresini içermekte olup, temel belirleyicisi tümörün neoadjuvan tedaviye verdiği yanıtıdır. Her ne kadar mide ve rektum kanserleri anatomik lokalizasyon, histopatolojik özellikler ve evreleme sistemleri açısından belirgin farklılıklar gösterse de, neoadjuvan tedavinin her iki malignitede de temel amacı tümör yükünü azaltmak, cerrahi rezektabiliteyi artırmak ve sistemik hastalığın kontrolünü sağlamaktır. Rektum kanserinde NAR skorunun başarısı, patolojik tedavi yanıtının prognostik önemine dair genel prensibi desteklemektedir. Son dönemde yapılan bazı araştırmalar da, bu prensipten yola çıkarak NAR skorunun mide kanseri hastalarında prognostik ve prediktif potansiyelini incelemiştir (15,16). Bu öncü çalışmalar, NAR skorunun mide kanserinde sağkalım sonuçları ile ilişkili olabileceğine dair ilk bulguları sunmakla birlikte, bu konudaki kanıt düzeyi hala sınırlıdır ve daha geniş kohortlarda valide edilmesi gerekmektedir. Mide kanserinde de neoadjuvan tedaviye patolojik yanıtın sağkalımla güçlü ilişkisi göz önüne alındığında, NAR skorunun temelini oluşturan rezidü tümör ve nodal durum gibi patolojik parametrelerin, mide kanseri için de benzer bir prediktif ve prognostik değer taşıyabileceği varsayılabilir. Her iki kanser türünde de sistemik kemoterapi rejimleri ve bunların tümör mikroçevresi üzerindeki etkileri benzer mekanizmalar üzerinden işleyebilir. Bu benzerlikler, rektum kanserinde geçerliliği kanıtlanmış bir modelin, mide kanseri adaptasyonunun rasyonelini oluşturmaktadır. Ancak, bu potansiyel benzerliklere rağmen, mide ve rektum tümörlerinin moleküler hetero-

jenitesi, anatomik farklılıkları, lenfatik yayılım paternlerindeki farklılıklar, NAR skorunun mide kanseri popülasyonunda ayrı bir validasyona tabi tutulmasını gerekli kılmaktadır.

Bu çalışmada, neoadjuvan tedavi sonrası küratif amaçlı cerrahi uygulanan mide kanserli hastalarda rektum kanserinde kullanılan NAR skorunun prognostik ve prediktif değerini göstermeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya, merkezimizde 01.06.2017 – 29.02.2024 tarihleri arasında tanı almış, lokal ileri evrede olan mide veya gastroözofageal bileşke (GÖB) adenokarsinomlu hastalar dahil edilmiştir. Neoadjuvan tedavi sonrasında D2 lenf nodu diseksiyonu ile cerrahi olan ve patolojik evrelemesi yapılan hastalar çalışmaya alınmıştır. Tanı anında veya neoadjuvan tedavi sonrasında metastatik hastalığı saptananlar ve eşlik eden ikinci bir primer kanseri olan hastalar dışlanmıştır. Tüm hastalara D2 lenf nodu diseksiyonu uygulanmıştır.

NAR skoru bu formül kullanılarak hesaplanmıştır: $[5 \times ypN - 3(cT - ypT) + 12]^2 / 9.61$

Bu skorlama sisteminde cT (0, 1, 2, 3, 4) klinik tümör evresini, ypT (0, 1, 2, 3, 4) ve ypN (0, 1, 2, 3) ise sırasıyla patolojik T ve N evrelerini temsil etmektedir. Bu formül, ilk olarak George ve arkadaşları tarafından rektum adenokarsinomlu hastalar için geliştirilen formülden uyarlanmıştır (12).

İstatistiksel analizler, SPSS programı sürüm 25.0 kullanılarak gerçekleştirildi. NAR skorunun optimal kesim değerini belirlemek için ROC analizi yapıldı. Optimal kesim noktası, eğri altındaki alan (AUC) Youden indeksi kullanılarak belirlendi. Gruplar arası karşılaştırmalarda sürekli değişkenler için Mann-Whitney U testi, kategorik değişkenler için ise Pearson ki-kare testi veya Fisher's exact testi uygulandı. Sağkalım değerlendirmesi

için Kaplan-Meier analizi yapıldı ve gruplar arasındaki farklar Log-rank testi ile incelendi. Hastalısız sağkalım (HSK), ameliyat tarihinden itibaren hastalık nüksüne veya ölüme kadar geçen süre olarak tanımlandı. Genel sağkalım (GSK), tanı tarihinden itibaren ölüm tarihine kadar geçen süre olarak tanımlandı. Genel sağkalım ve hastalısız sağkalım için tek değişkenli ve çok değişkenli analizler Cox regresyon modeli kullanılarak yapıldı. Tüm istatistiksel testler çift yönlü olarak uygulandı ve $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bu çalışma, retrospektif olarak planlanmış ve Helsinki Bildirgesi'nin etik ilkelerine uygun olarak yürütülmüştür. Çalışma için etik kurul onayı Ankara Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından verilmiştir (Onay Numarası: 2024/648).

BULGULAR

Bu çalışmaya toplam 66 hasta dahil edildi. Hastaların tanı anındaki ortalama yaşı 62.5 [çeyrekler arası aralık (IQR): 55.0–68.0 yıl] idi. Hastaların %24.2'si (n = 16) kadın, %75.8'i (n = 50) erkekti. Primer tümör yerleşimi, hastaların %30.3'ünde (n = 20) GÖB, %48.5'inde (n = 32) proksimal mide, %21.2'sinde (n = 14) distal mide idi. Tüm hastalarda adenokarsinom tanısı vardı; %75.8'i (n = 50) intestinal tip, %19.7'si (n = 13) diffüz tip ve %4.5'i (n = 3) mikst (diffüz + intestinal) tip olarak sınıflandırıldı. Tüm hastalara platin ve 5-flourourasil bazlı kemoterapi rejimleri uygulandı ve en sık kullanılan neoadjuvan kemoterapi rejimi FLOT (%87.9, n = 58) idi. Neoadjuvan tedavi sonrasında hastaların %13.6'sı (n = 9) adjuvan tedavi almadı. Klinik tümör evresi dağılımına göre hastaların %60.6'sı (n = 40) cT3 ve %39.4'ü (n = 26) cT4 evresindeydi. Klinik nodal evreleme açısından ise, hastaların %6.1'i (n = 4) cN0, %36.4'ü (n = 24) cN1, %37.9'u (n = 25) cN2 ve %19.7'si (n = 13) cN3 evresindeydi (Tablo 1).

Tablo 1 Hastaların genel özellikleri	
Özellik (Değişken)	Hasta Sayısı
Toplam hasta sayısı (n)	66
Yaş (yıl), ortanca (IQR)	62.5 (55.0 - 68.0)
Cinsiyet, n (%)	
Kadın	16 (%24.2)
Erkek	50 (%75.8)
Primer tümör yerleşimi, n (%)	
GÖB	20 (%30.3)
Proksimal mide	32 (%48.5)
Distal mide	14 (%21.2)
Histopatoloji, n (%)	
Adenokarsinom	66 (%100)
Lauren sınıflaması, n (%)	
İntestinal tip	50 (%75.8)
Diffüz tip	13 (%19.7)
Klinik tümör evresi (cT), n (%)	
cT3	40 (%60.6)
cT4	26 (%39.4)
Klinik nodal evre (cN), n (%)	
cN0	4 (%6.1)
cN1	24 (%36.4)
cN2	25 (%37.9)
cN3	13 (%19.7)
Neoadjuvan tedavi özellikleri, n (%)	
FLOT	58 (%87.9)
Diğer platin/5-FU bazlı	8 (%12.1)
Adjuvan tedavi durumu, n (%)	
Alan	57 (%86.4)
Almayan	9 (13.6)
NAR skoru kategorisi, n (%)	
Düşük (NAR ≤ 13.78)	13 (%19.7)
Yüksek (NAR > 13.78)	53 (%80.3)

GÖB: Gastroözofageal bileşke; FLOT: Florourasil, lökoverin, oksaliptatin, dosetaksel; NAR: Neoadjuvan rektal.

NAR skorunun prognostik önemini değerlendirmek amacıyla sağkalım durumu sonlanım noktası olarak alınarak ROC analizi yapıldı. Eğri altındaki alan (AUC) 0.71 [%95 Güven aralığı (GA): 0.61–0.82] olarak bulundu ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.001$). Youden indeksi kullanılarak belirlenen optimal kesim değeri 13.78 idi;

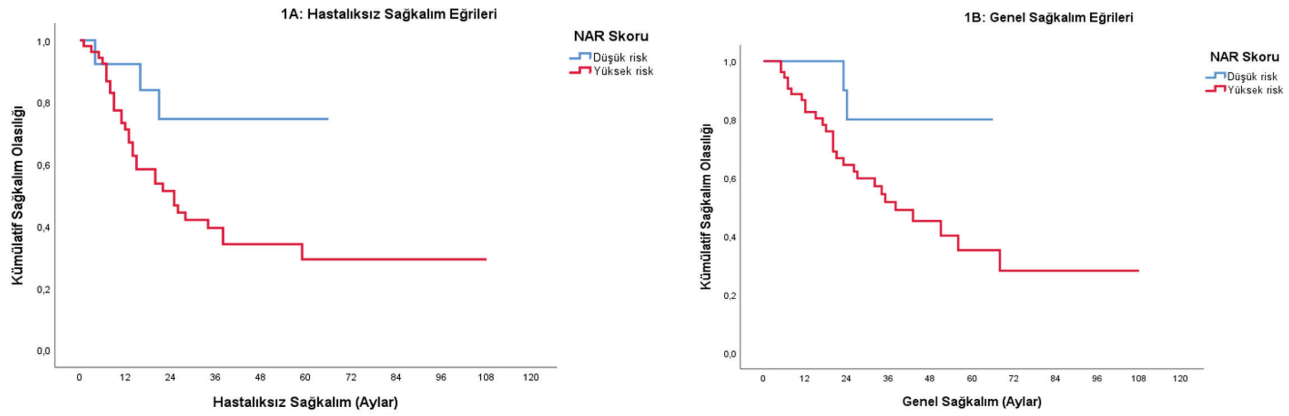
bu değerde duyarlılık %90.9, özgüllük ise %32.4 olarak hesaplandı. Bu kesim değerine göre hastaların %80.3'ü ($n = 53$) yüksek riskli grup (NAR > 13.78) ve %19.7'si ($n = 13$) düşük riskli grup (NAR ≤ 13.78) olarak sınıflandırıldı.

Tüm hastalarda ortanca izlem süresi 40.00 ± 3.67 ay (%95 GA: 32.80–47.20) idi. Ortanca GSK 51.00 ± 10.72 ay (%95 GA: 29.99–72.01), ortanca HSK ise 28.00 ± 6.87 ay (%95 GA: 14.53–41.47) olarak belirlendi.

Yüksek riskli NAR grubunda ortanca HSK 25 ay (%95 GA: 13.8–36.2) olarak hesaplandı, ancak düşük riskli grupta sensörlenme nedeniyle ortanca HSK tahmin edilemedi. Kaplan-Meier analizi, iki grup arasında HSK açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu gösterdi ($p = 0.046$). GSK açısından yüksek riskli grupta ortanca sağkalım 38 ay (%95 GA: 21.1–54.9) iken, düşük riskli grupta medyan değere ulaşamadı; gruplar arasındaki GSK farkı ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p = 0.083$) (Figür 1A ve 1B).

HSK üzerine etkili faktörler değerlendirildiğinde, çok değişkenli analizde adjuvan kemoterapi, NAR skoru istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Adjuvan kemoterapi alan hastalarda HSK süresi belirgin şekilde daha uzundu. Yüksek NAR skoru ise HSK üzerinde olumsuz bir prognostik faktör olarak öne çıktı. Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu [(Eastern Cooperative Oncology Group)] performans durumu tek değişkenli analizde sınırda anlamlı bulunmasına rağmen ($p=0.176$), çok değişkenli modelde bu etkisini kaybetmiştir ($p=0.251$). Ayrıca, tamı yaşı arttıkça HSK süresinde uzama gözlemlendi. Cinsiyet, tümör yerleşimi, klinik evre ve neoadjuvan kemoterapi rejimi gibi diğer değişkenler ise HSK üzerinde anlamlı bir etki göstermedi (Tablo 2).

GSK için yapılan Cox regresyon analizinde, çok değişkenli modele göre adjuvan kemoterapi, GSK üzerinde anlamlı şekilde koruyucu etki göstermiş-



Şekil 1A-1B Mide kanseri kастalarında NAR skoruna göre HSK ve GSK Kaplan-Meier eğrileri.

Tablo 2 Hastaliksız sağkalım (HSK) tek değişkenli ve çok değişkenli analiz sonuçları

Değişken	Tek Değişkenli Analiz p-Değeri	HR (%95 GA)	Çok Değişkenli Analiz p-Değeri	HR (%95 GA)
Tanı yaşı	0.224	0.977 (0.94 – 1.014)	–	–
Cinsiyet (erkek - kadın)	0.651	0.827 (0.364 – 1.882)	–	–
ECOG performans durumu	0.176	0.592 (0.276 – 1.266)	0.251	1.578 (0.725 – 3.438)
Tümör yerleşim yeri	0.407	1.420 (0.620 – 3.251)	–	–
Lauren sınıflaması	0.253	0.624 (0.278 – 1.400)	0.222	0.626 (0.296 – 1.327)
Klinik T evresi	0.736	1.122 (0.574 – 2.195)	–	–
Klinik N evresi	0.649	0.856 (0.437 – 1.675)	–	–
Neoadjuvan kemoterapi FLOT - diğer	0.409	1.562 (0.542 – 4.499)	–	–
Adjuvan kemoterapi var/yok	0.001	0.241 (0.101 – 0.571)	< 0.001	0.118 (0.043 – 0.319)
NAR skoru	0.060	3.115 (0.952 – 10.193)	0.044	3.387 (1.031 – 11.122)

HR: Hazard oranı; GA: Güven aralığı; ECOG: Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu; FLOT: Florourasil, lökovorin, oksaliplatin, dosetaksel; NAR: Neoadjuvan rektal.

tir (HR: 0.181; %95 GA: 0.068 – 0.484; p = 0.001). NAR skoru ise çok değişkenli analizde istatistiksel olarak sınırda anlamlılık göstermiştir (HR: 3.693; %95 GA: 0.865 – 15.773; p = 0.078) ve yüksek NAR skoruna sahip hastalarda GSK daha kötü olma eğilimindedir. Tanı yaşı, cinsiyet, tümör yeri, Lauren sınıflaması, klinik evre ve neoadjuvan kemoterapi gibi diğer değişkenler GSK üzerinde anlamlı bir etki göstermemiştir (Tablo 3).

TARTIŞMA

Bu retrospektif çalışmada, lokal ileri mide veya gastroözofageal bileşke (GÖB) adenokarsinomu olan ve neoadjuvan kemoterapi sonrası küratif cerrahi uygulanan hastalarda neoadjuvan rektal (NAR) skorunun prognostik ve prediktif değerini değerlendirdik. Bulgularımız, yüksek NAR skorunun (> 13.78) anlamlı düzeyde daha kısa hastaliksız sağkalım ile ilişkili olduğunu ve genel sağ-

Tablo 3 Genel sağkalım (GSK) tek değişkenli ve çok değişkenli analiz sonuçları

Değişken	Tek Değişkenli Analiz p-Değeri	HR (%95 GA)	Çok Değişkenli Analiz p-Değeri	HR (%95 GA)
Tanı yaşı	0.264	0.981 (0.950 – 1.014)	0.005	0.950 (0.917 – 0.985)
Cinsiyet (erkek- kadın)	0.945	0.973 (0.455 – 2.082)	–	–
ECOG performans durumu	0.289	0.625 (0.262 – 1.49)	–	–
Tümör yerleşim yeri	0.826	1.182 (0.479 – 2.912)	–	–
Lauren sınıflaması	0.523	0.74 (0.294 – 1.824)	–	–
Klinik T evresi	0.695	0.861 (0.406 – 1.824)	–	–
Klinik N evresi	0.747	1.403 (0.18 – 10.931)	–	–
Neoadjuvan kemoterapi FLOT - diğer	0.412	1.605 (0.518 – 4.972)	–	–
Adjuvan kemoterapi var/yok	0.001	0.199 (0.076 – 0.521)	0.001	0.181 (0.068 – 0.484)
NAR skoru	0.104	3.307 (0.782 – 13.983)	0.078	3.693 (0.865 – 15.773)

HR: Hazard oranı; GA: Güven aralığı; ECOG: Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu; FLOT: Florourasil, lökovorin, oksaliptin, dosetaksel; NAR: Neoadjuvan rektal.

kalımda da kötüleşme eğilimi gösterdiğini ortaya koymuştur. Çok değişkenli analizlerde NAR skoru, HSK için bağımsız bir prognostik faktör olarak anlamlı bulunmuş; GSK ile ilişkisi ise istatistiksel anlamlılık sınırında kalmıştır.

Sonuçlarımız daha önce Uçar ve ark. tarafından yapılan ve lokal ileri mide kanserli 88 hastayı kapsayan çalışmayla uyumludur. Bu çalışmada, NAR skoru > 17.6 olan hastalarda HSK ve GSK belirgin şekilde daha kısa saptanmış, NAR skoru hem nüks hem de ölüm açısından bağımsız bir prognostik faktör olarak gösterilmiştir (15). Benzer şekilde, bizim çalışmamızda da yüksek NAR skoru olan hastalarda HSK belirgin şekilde daha kötüydü ancak GSK ile olan ilişki istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşamamıştır. Bu fark, düşük risk grubundaki vaka sayısının sınırlı olması nedeniyle açıklanabilir.

Benzer biçimde, Wehrle ve ark., Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kanser Veritabanı'ndan 2970 hastalık büyük bir kohortta NAR skorunu mide kanserine uyarlayarak neoadjuvan mide (NAG) skoru olarak değerlendirmiştir. Bu çalışmada yüksek NAG skoru olan hastalarda 5 yıllık GSK an-

lamlı derecede daha düşük bulunmuştur. Özellikle dikkat çekici olan bulgu, adjuvan kemoterapinin yalnızca yüksek NAG skoruna sahip hastalarda sağkalım avantajı sağlamış olmasıdır (16). Bununla birlikte, bizim çalışmamızda yapılan etkileşim analizleri, NAR skorunun adjuvan kemoterapiye yanıt üzerinde anlamlı bir değiştirici etkisi olduğunu göstermemiştir. Bu nedenle, elde ettiğimiz verilerde NAR skoru esasen prognostik bir belirteç olarak işlev görmektedir. Ancak yüksek skora sahip hastalarda adjuvan tedavi alanların sağkalımının anlamlı şekilde daha iyi olması, klinik açıdan dikkat çekicidir ve prospektif çalışmalarda doğrulanmaya ihtiyaç duymaktadır.

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Retrospektif ve tek merkezli tasarımı nedeniyle bulguların genellenebilirliği sınırlı olabilir. Ayrıca düşük risk grubundaki olay sayısının az olması, alt grup analizlerinin gücünü azaltmıştır. Tedavi rejimlerinin bir kısmında FLOT dışı kemoterapiler kullanılmış olması ve adjuvan tedavi alımındaki farklılıklar, olası karıştırıcı faktörlerdir. Son olarak, NAR skorunun mide kanserinde klinik kullanımını açısından başka çalışmalarla doğrulama gerekliliği sürmektedir.

Sonuç olarak, NAR skoru, lokal ileri mide ve gastroözofageal bileşke adenokarsinomu hastalarında patolojik yanıtı temel alarak sağkalım öngörüsünde bulunabilen değerli bir prognostik araçtır. Tedavi yanıtına dayalı risk sınıflamasını mümkün kılarak, postoperatif tedavi kararlarını yönlendirme potansiyeline sahiptir. Bu skorlama sisteminin prediktif gücünü değerlendirmek ve rutin klinik kullanıma entegrasyonunu sağlamak için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Kurul: Bu çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu'nun 25.10.2024 tarih ve İ09-708-24 sayılı kararı ile onaylanmıştır. Çalışma Helsinki Bildirgesi'nin etik ilkelerine uygun olarak yürütülmüştür.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

Finans Beyanı: Yazarlar bu çalışmanın herhangi bir finansal destek almadığını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021.
2. National Cancer Institute. Cancer of the Stomach - Cancer Stat Facts [Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/stomach.html>].
3. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al; MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(1):11-20.
4. Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol*. 2011;29(13):1715-21.
5. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, et al; FLOT4-AIO Investigators. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019;393(10184):1948-57.
6. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol*. 2008;26(5):778-85.
7. Hellmann MD, Chaft JE, William WN Jr, et al; University of Texas MD Anderson Lung Cancer Collaborative Group. Pathological response after neoadjuvant chemotherapy in resectable non-small-cell lung cancers: proposal for the use of major pathological response as a surrogate endpoint. *Lancet Oncol*. 2014;15(1):e42-50.
8. Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2010;11(9):835-44.
9. Sun Y, Zhang Y, Wu X, et al. Prognostic significance of neoadjuvant rectal score in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy and construction of a prediction model. *J Surg Oncol*. 2018;117(4):737-44.
10. Derieux S, Svrcek M, Manela S, et al. Evaluation of the prognostic impact of pathologic response to preoperative chemotherapy using Mandard's Tumor Regression Grade (TRG) in gastric adenocarcinoma. *Dig Liver Dis*. 2020;52(1):107-14.
11. Sandø AD, Fougner R, Røyset ES, et al. Response Evaluation after Neoadjuvant Chemotherapy for Resectable Gastric Cancer. *Cancers (Basel)*. 2023;15(8):2318.
12. George TJ Jr, Allegra CJ, Yothers G. Neoadjuvant Rectal (NAR) Score: a New Surrogate Endpoint in Rectal Cancer Clinical Trials. *Curr Colorectal Cancer Rep*. 2015;11(5):275-80.
13. Mukai T, Uehara K, Aiba T, et al. Importance of the neoadjuvant rectal (NAR) score to the outcome of neoadjuvant chemotherapy alone for locally advanced rectal cancer. *Surg Today*. 2020;50(8):912-9.
14. Shah S, Asawa P, Abel S, Wegner RE. Validation of the Neoadjuvant Rectal Cancer (NAR) Score for Prognostication Following Total Neoadjuvant Therapy (TNT) for Locally Advanced Rectal Cancer. *J Gastrointest Cancer*. 2023;54(3):829-36.
15. Ucar G, Acikgoz Y, Ergun Y, et al. Prognostic and Predictive Value of NAR Score in Gastric Cancer. *J Gastrointest Cancer*. 2021;52(3):1054-60.
16. Wehrle CJ, Seavey CN, Chang J, et al. Neoadjuvant Gastric Score: How Response to Neoadjuvant Chemotherapy Affects Overall Survival and Adjuvant Benefit. *Ann Surg Oncol*. 2023;30(12):7240-50.