

**METASTATİK MİDE KANSERİ HASTALARINDA GERÇEK DÜNYA SAĞKALIM ANALİZİ VE PROGNOSTİK FAKTÖRLER**

Özge Demirkıran<sup>1</sup>, Meltem Demirtaş Gülmez<sup>1</sup>, Mehmet Nuri Başer<sup>1</sup>, Bilgin Demir<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Aydın

**Amaç**

Metastatik mide kanserinde prognoz oldukça heterojen olup, sağkalımı öngörebilecek klinik ve biyolojik belirteçlere olan ihtiyaç devam etmektedir. Bu çalışmanın amacı, metastatik mide kanserinde gerçek yaşam koşullarında sağkalım sonuçlarını değerlendirmek ve nötrofil-lenfosit oranı (NLR) ile C-reaktif protein (CRP)'nin prognostik değerini incelemektir.

**Gereç ve Yöntem**

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'nde izlenen 153 metastatik mide kanseri hastası retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların klinikopatolojik özellikleri ve sistemik tedaviye başlanmadan önce inflamatuvar belirteçleri kaydedildi. Genel sağkalım (OS) ve progresyonsuz sağkalım (PFS) Kaplan–Meier yöntemi ile analiz edildi. Prognostik faktörler Cox regresyon analizi ile değerlendirildi. NLR ve CRP hem sürekli değişkenler olarak hem de ROC analizi ile belirlenen cut-off değerleri kullanılarak kategorik olarak incelendi.

**Bulgular**

Bu çalışmada medyan OS 14 ay, medyan PFS ise 8 ay olarak belirlenmiştir. Nüks metastatik hastalarda OS ve PFS, de-novo metastatik hastalara kıyasla anlamlı derecede daha uzun bulunmuştur ( $p < 0,001$ ). (**Şekil-1,2**) NLR, sürekli değişken olarak değerlendirildiğinde, OS için bağımsız bir prognostik faktör olup, her 1 birim artışta ölüm riskinde yaklaşık %6,8 artış ile ilişkilendirilmiştir (HR: 1,068; %95 GA: 1,030–1,107;  $p < 0,001$ ) (**Şekil 3**). ROC analizi ile CRP için 9 mg/L cut-off değeri belirlenmiştir. Bu cut-off değere göre yapılan kategorik analizde, CRP  $\geq 9$  mg/L olan hastalarda genel sağkalımın anlamlı derecede daha kötü olduğu saptanmış ve kategorik CRP, multivaryant Cox regresyon analizinde bağımsız bir prognostik faktör olarak belirlenmiştir (**Şekil 4**). Karaciğer (HR: 1.66, %95 GA: 1.12–2.46;  $p=0.012$ ) ve kemik metastazı (HR: 1.52, %95 GA: 1.01–2.29;  $p=0.044$ ), OS için bağımsız kötü prognostik faktörler olarak tanımlanmıştır. Hastaların %20.3'ünde HER-2 mutasyonu tespit edilmiştir. Birinci basamak kemoterapi rejimleri arasında OS ve PFS açısından anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir. Birinci basamakta en sık tercih edilen rejim FOLFOX-CAPOX rejimi olmuştur.

**Sonuç**

Metastatik mide kanserinde sağkalımı belirlemede hastalık tipi (de-novo/nüks) ve inflamatuvar biyobelirteçler önemli bir rol oynamaktadır. NLR'nin sürekli değişken olarak, CRP'nin ise kategorik olarak değerlendirilmesi, prognozu öngörmede daha anlamlı olabilir.

**Anahtar Kelimeler :** Mide Neoplazmları-Metastatik, Nötrofil-Lenfosit Oranı, C-Reaktif Protein, Prognoz, Sağkalım Analizi

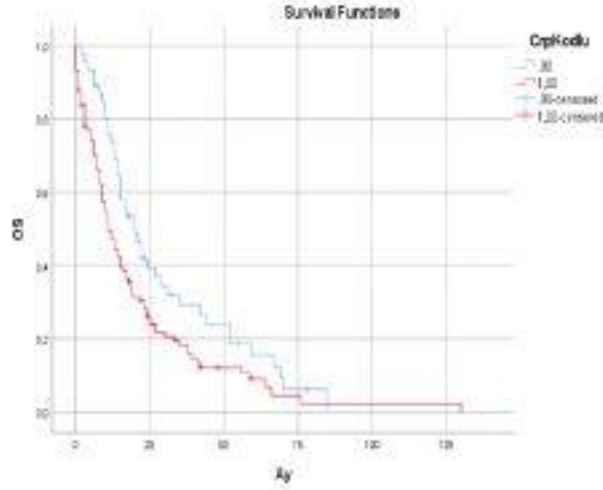
**Kaynakça :**

- 1) Van Cutsem E, Sagaert X, Topal B, Haustermans K, Prenen H. Gastric cancer. Lancet. 2016;388(10060):2654-2664. doi:10.1016/S0140-6736(16)30354-3
- 2)Zhao G, Liu N, Wang S, et al. Prognostic significance of the neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio in patients with metastatic gastric cancer. Medicine (Baltimore). 2020;99(10):e19405. doi:10.1097/MD.00000000000019405

**Resimler :**

**Resim Açıklaması:** CRP Düzeyine Göre Genel Sağkalım (Kaplan–Meier analizi)

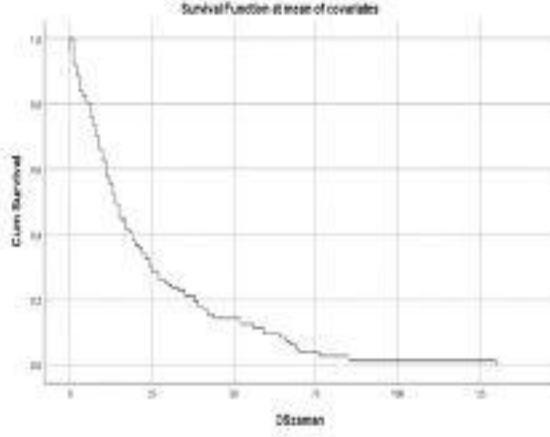
Şekil 4. CRP Düzeyine Göre Genel Sağkalım (Kaplan–Meier analizi)



Hastalar, ROC analizi ile belirlenen 9 mg/L cut-off değerine göre CRP <9 mg/L ve CRP ≥9 mg/L olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Kaplan–Meier sağkalım analizinde, CRP ≥9 mg/L olan hastalarda genel sağkalımın anlamlı derecede daha kötü olduğu gösterilmiştir (Log-rank testi,  $p = 0,021$ ).

**Resim Açıklaması:** Cox Orantısız Risk Modeline Göre Nötrofil-Lenfosit Oranına Bağlı Genel Sağkalım

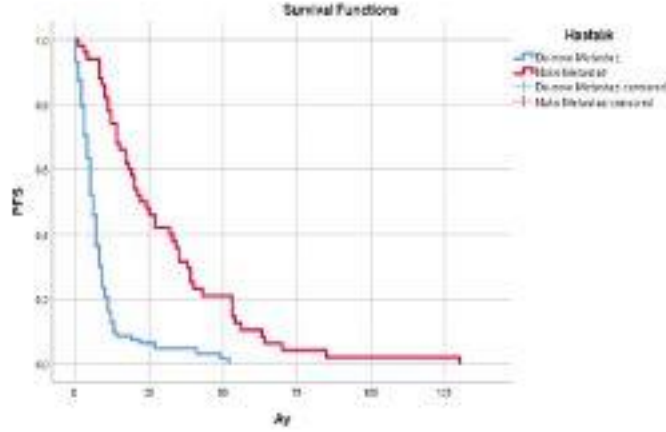
**Şekil 3.Cox Orantısal Risk Modeline Göre Nötrofil-Lenfosit Oranına Bağlı Genel Sağkalım**



Bu grafikte, Cox orantısal risk regresyon modeli kullanılarak kovaryatların ortalama değerlerinde hesaplanan tahmini genel sağkalım eğrisi gösterilmektedir. Nötrofil-lenfosit oranı (NLR) modele sürekli değişken olarak dahil edilmiş olup, NLR'deki her 1 birimlik artışın genel sağkalımda artmış ölüm riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır (HR: 1,068; %95 GA: 1,030-1,107;  $p < 0,001$ ).

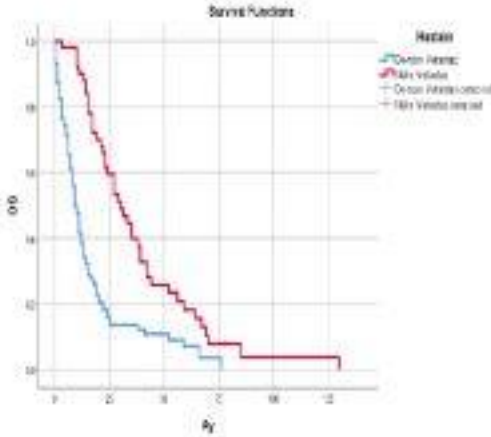
**Resim Açıklaması:** De-novo- Nüks Metastatik Mide Kanseri PFS-OS

Şekil 1: De-novo- Nüks Metastatik Mide Kanseri PFS



De-novo metastatik ve nüks metastatik mide kanseri hastalarının progresyonsuz sağkalım eğrileri Kaplan-Meier yöntemi ile analiz edilmiştir. Nüks metastatik hastalarda progresyonsuz sağkalımın, de-novo metastatik hastalara kıyasla anlamlı derecede daha uzun olduğu saptanmıştır (Log-rank testi,  $p < 0.001$ ).

Şekil 2: De-novo- Nüks Metastatik Mide Kanseri OS



De-novo metastatik ve nüks metastatik mide kanseri hastalarının genel sağkalım eğrileri Kaplan-Meier yöntemi ile değerlendirilmiştir. Nüks metastatik hastalarda genel sağkalımın

Tables :

Tablo 1. Hastaların Temel Klinik ve Hastalık Özellikleri

| Değişken                  | n (%) veya Medyan [IQR] |
|---------------------------|-------------------------|
| Yaş, yıl                  | 64.0 [54.5–70.0]        |
| Cinsiyet                  |                         |
| Kadın                     | 48 (31.4)               |
| Erkek                     | 105 (68.6)              |
| ECOG performans durumu    |                         |
| 0-1                       | 103 (67.3)              |
| ≥2                        | 50 (32.7)               |
| Tanıda evre               |                         |
| Evre 0-2                  | 14 (9.2)                |
| Evre 3                    | 39 (25.5)               |
| Evre 4                    | 100 (65.4)              |
| Hastalık durumu           |                         |
| De-novo metastatik        | 103 (67.3)              |
| Nüks metastatik           | 50 (32.7)               |
| Vücut kitle indeksi       | 22.5 [21.1–25.0]        |
| Sigara kullanımı          |                         |
| Var                       | 66 (43.1)               |
| Yok                       | 87 (56.9)               |
| Adjuvan kemoterapi öyküsü |                         |
| Var                       | 44 (28.8)               |
| Yok                       | 109 (71.2)              |
| Komorbiditeler            |                         |
| Diyabetes mellitus        | 31 (20.3)               |

|                         |            |
|-------------------------|------------|
| Hipertansiyon           | 57 (37.3)  |
| Koroner arter hastalığı | 23 (15.0)  |
| Kronik böbrek hastalığı | 5 (3.3)    |
| Moleküler özellikler    |            |
| HER2 durumu             |            |
| Wild                    | 82 (53.6)  |
| Mutant                  | 31 (20.3)  |
| Bilinmiyor              | 40 (26.1)  |
| MSI durumu              |            |
| MSS/pMMR                | 39 (25.5)  |
| MSI-H/dMMR              | 2 (1.3)    |
| Bilinmiyor              | 112 (73.2) |
| PD-L1 durumu            |            |
| 0                       | 21 (13.7)  |
| 1-50                    | 4 (2.6)    |
| >50                     | 2 (1.3)    |
| Bilinmiyor              | 126 (82.4) |
| BRAF durumu             |            |
| Wild                    | 39 (25.5)  |
| Mutant                  | 2 (1.4)    |
| Bilinmiyor              | 112 (73.2) |
| RET durumu              |            |
| Wild                    | 28 (18.3)  |
| Bilinmiyor              | 125 (81.7) |

|             |            |
|-------------|------------|
| NTRK durumu |            |
| Wild        | 28 (18.3)  |
| Mutant      | 0 (0)      |
| Bilinmiyor  | 125 (81.7) |

**Tablo 2. Tüm Popülasyon ve Hastalık Tipine Göre OS ve PFS Sonuçları**

| Sağkalım Türü               | Hasta Grubu        | n   | Medyan Sağkalım (Ay) (95% GA) | p değeri |
|-----------------------------|--------------------|-----|-------------------------------|----------|
| Genel sağkalım (OS)         | Tüm popülasyon     | 153 | 14,00 (11,04–16,96)           |          |
|                             | De-novo metastatik | 103 | 9,00 (6,96–11,04)             | <0,001   |
|                             | Nüks metastatik    | 50  | 30,00 (21,55–38,45)           |          |
| Progresyonsuz sağkalım(PFS) | Tüm popülasyon     | 153 | 8,00 (6,54–9,46)              |          |
|                             | De-novo metastatik | 103 | 6,00 (4,90–7,10)              | <0,001   |
|                             | Nüks metastatik    | 50  | 22,00 (15,07–28,93)           |          |