



İleri Evre Gastrointestinal Kansерli Hastalarda Fibrin ile İlişkili Yeni Bir Biyobelirteç Olan Serum DR-70 Düzeyinin Prognostik ve Prediktif Değeri

The Prognostic and Predictive Value of DR-70 Immunoassay, A Novel Fibrin-Associated Biomarker, in Patients with Advanced Gastrointestinal Cancers

İD Tuğba AKIN TELLİ¹, İD Nalan AKGÜL BABACAN¹, İD Özkan ALAN¹, İD Mehmet Akif ÖZTÜRK¹, İD Rahib HASANOV¹, İD Sinan KOCA², İD Süleyman HALİL¹, İD Eda TANRIKULU ŞİMŞEK¹, İD Tuğba BAŞOĞLU¹, İD Özlem ERCELEP¹, İD Faysal DANE¹, İD Perran Fulden YUMUK¹

¹Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: DR-70, kandaki fibrin yıkım ürünlerini tespit eden yeni geliştirilmiş bir testtir. Bu çalışmada ileri evre gastrointestinal (GI) kanserlerde DR-70'in tedavi yanıtını izlemedeki etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya farklı serilerdeki sistemik tedaviler ile tedavi edilen ileri evre GI kanserli hastalar dahil edildi. Görüntüleme çalışmaları, DR-70 ve geleneksel tümör belirteçleri [karsinoembriyonik antijen (CEA), karbonhidrat antijeni (CA) 19-9] başlangıçta ve tedavinin üçüncü ayında tekrarlandı.

Bulgular: Çalışmaya kolorektal (%52,1), özofagogastrik (%32,4) ve pankreatikobiliyer kanser (%15,5) tanısı konan toplam 142 hasta alındı. Hastaların çoğu birinci basamak tedavi alıyordu (%56,3). Hastaların %57'sinde ikinci kan örneği alındı. Özofagogastrik kanseri olan hastalarda, DR-70 yanıtı tedavi yanıtı ile iyi korelasyon gösterdi ($p=0,007$) ve başlangıçta düşük serum DR-70 düzeyi, daha uzun genel sağkalım ile anlamlı şekilde ilişkiliydi ($p=0,02$). Kolorektal kanserli hastalarda tedavi öncesi DR-70 ile CEA düzeyleri arasında pozitif fakat zayıf bir korelasyon ($p=0,03$, $r=0,244$) varken, tedavi öncesi DR-70 ile CA 19-9 arasında özofagogastrik ve pankreatikobiliyer kanserlerde orta düzeyde pozitif bir korelasyon vardı (sırasıyla $p=0,01$, $r=0,402$ ve $p=0,04$, $r=0,515$). DR-70 konsantrasyonunda %25'ten fazla azalma, daha iyi genel ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkiliydi.

Sonuç: DR-70, özellikle özofagogastrik kanserde tedaviye yanıtı ve sağkalımı ön gören güçlü bir belirteçtir.

Anahtar Kelimeler: Tümör belirteçleri, gastrointestinal kanserler, tedavi yanıtı, biyobelirteç, prognoz

ABSTRACT

Aim: DR-70 is a newly developed immunoassay that detects fibrin degradation products in blood. We aimed to evaluate ability of DR-70 in monitoring treatment response in advanced gastrointestinal (GI) cancers.

Materials and Methods: We prospectively enrolled patients with advanced GI cancers treated with different lines of systemic therapies. Imaging studies, DR-70 and conventional tumor markers [carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen (CA) 19-9] were analyzed at baseline and on the third month of treatment.

Results: A total of 142 patients diagnosed with colorectal (52.1%), esophago-gastric (32.4%) and pancreaticobiliary cancer (15.5%) were enrolled. Most patients were getting first-line treatment (56.3%). Second blood sampling was performed in 57% of patients. Among patients with esophago-gastric cancer, DR-70 response correlated well with treatment response ($p=0.007$) and low baseline DR-70 level was significantly associated with longer overall survival ($p=0.02$). There was a positive but weak correlation between pre-treatment DR-70 and CEA levels ($p=0.03$, $r=0.244$) in patients with colorectal cancer, while a moderate positive correlation was present between pre-treatment DR-70 and CA 19-9 levels in esophago-

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Tuğba AKIN TELLİ, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 532 704 02 70 E-posta: tugbaakintelli@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-6535-6030

Geliş tarihi/Received: 07.10.2021 Kabul tarihi/Accepted: 17.11.2021

gastric and pancreaticobiliary cancers ($p=0.01$, $r=0.402$ and $p=0.04$, $r=0.515$, respectively). More than 25% reduction in DR-70 concentration was associated with better overall and progression-free survival.

Conclusion: DR-70 is a strong predictor of treatment response and survival, particularly in esophago-gastric cancer.

Keywords: Tumor markers, gastrointestinal cancers, treatment response, biomarker, prognosis

GİRİŞ

Yakın zamanda güncellenen global kanser istatistikleri, kolorektal, mide, karaciğer, pankreas ve özofagus kanserlerini içeren gastrointestinal (GI) kanal kanserlerinin dünya çapında tahmini 5 milyon yeni olgu ile en önemli halk sağlığı sorunlarından birisi olduğunu ortaya koymuştur¹. Sağkalım oranları, özellikle ileri evrelerde çok düşüktür; bu nedenle erken teşhis ve takip döneminde kullanılabilecek etkili araçların keşfedilmesi konusu son yıllarda büyük ilgi görmüştür. Serum tümör belirteçleri tarama, tanı ve takipte kullanılan önemli araçlardan birisidir².

Karsinoembriyonik antijen (CEA), karbonhidrat antijeni (CA) 19-9, CA 125 ve alfa-fetoprotein tanı, prognoz ve takipte önemi literatürde gösterilmiş, iyi bilinen ve rutin kullanılan biyobelirteçlerdir³. Bununla birlikte, yukarıda bahsedilen tüm roller açısından bu geleneksel belirteçlerin değeri konusunda hala tartışmalar mevcuttur. Bu nedenle rutin klinik uygulamada kolayca kullanılabilecek yeni biyobelirteçlerin geliştirilmesi birçok araştırmacının ilgisini çekmeye devam etmektedir.

Kanser varlığında, tümör hücrelerinin türü ne olursa olsun koagülasyon ve fibrinolitik sistemlerin aktive olduğu bilinmektedir. DR-70 testi, insan kan örneklerinde fibrin ve fibrin yıkım ürünlerini saptamak için geliştirilmiştir⁴. Giderek artan sayıdaki araştırmalar, fibrin yıkım ürünleri ve tümör büyümesi arasındaki ilişkiyi değerlendirmiş ve kanserli hastaların plazmasında yükseldiğini göstermiştir⁵⁻⁷. DR-70 testinin farklı kanser türlerinde tanısal ve tarama performansını bildiren çok sayıda çalışma bulunurken⁸⁻¹⁵, sadece birkaçı prognostik rolünü değerlendirmiştir^{13,14}. Bununla birlikte, sadece bir çalışma DR-70'in tedavi yanıtının izlenmesi üzerindeki klinik etkisine odaklanmıştır¹⁶.

Çalışmamızda, metastatik GI kanserli hastalarda yeni bir biyobelirteç olan DR-70'in tedavi yanıtını öngörmedeki klinik yararını değerlendirmeyi amaçladık. Ayrıca geleneksel tümör belirteçleri ve DR-70 arasındaki korelasyonu inceledik. Son olarak, başlangıç DR-70 düzeyi ve tedavi sonrası DR-70 değişiminin sağkalım sonuçları ile ilişkisini analiz ettik.

GEREK VE YÖNTEM

Hasta Seçimi

İleri evre GI kanserli hastalar, bilgilendirilmiş onam alındıktan sonra, herhangi bir tedavi basamağında sistemik tedavi

başlanmasından önce prospektif olarak çalışmaya alındı. Çalışma grubu ağırlıklı olarak kolorektal, özofagogastrik ve pankreatikobiliyer kanserli hastaları içeriyordu. Tüm hastalar çalışmaya alındıktan sonra toraks ve abdomen bilgisayarlı tomografi (BT) veya ¹⁸F-florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografi/BT (PET/BT) ile değerlendirildi. Hem DR-70 incelemesi hem de CEA ve CA 19-9 gibi diğer tümör belirteçleri için aynı anda kan örnekleri alındı. Hastalar daha sonra 3 ay boyunca doktorun tercih ettiği tedaviyi aldı. Bu sürenin sonunda, daha önce kullanılan görüntüleme yönteminin aynıysa ile Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri (RECIST) veya Solid Tümörlerde PET Yanıt Kriterleri (PERCIST) temel alınarak tedavi yanıtı değerlendirildi. DR-70, CEA ve CA 19-9 da yeniden analiz edildi. Çalışma Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (onay tarihi: 1 Haziran 2018, protokol kodu: 09.2018.423).

DR-70 Testi

Her katılımcıdan 5 mL periferik kan örneği alındı. Oda sıcaklığında yaklaşık yarım saat bekletildikten sonra kan, 1500 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Tüm serum örnekleri daha sonra donduruldu ve -80 °C'de DR-70 seviyesi analiz edilene kadar saklandı. DR-70'in serum konsantrasyonu (µg/mL), üreticinin talimatlarına göre AMDL DR-70 kitleri (AMDL, Inc., Tustion, CA, ABD) kullanılarak ölçüldü. Bu, fibrin yıkım ürünlerinin serum seviyelerini ölçmek için geliştirilmiş, enzime bağlı immünosorbent tahlili (ELISA) tabanlı bir serolojik testtir.

Yanıtın Değerlendirilmesi

Tedaviye yanıtı değerlendirmek için görüntüleme yöntemine dayalı olarak RECIST (versiyon 1.1) ve PERCIST kullandık. Hastaları görüntüleme tetkiklerinde yanıt verenler ve yanıt vermeyenler olmak üzere iki gruba ayırdık. Yanıt vermeyenler, hastalığın ilerlemesi görüntüleme yöntemleri ile doğrulanan hastaları içerirken, yanıt verenler tam yanıt, kısmi yanıt ve stabil hastalığı olan hastaları içeriyordu. DR-70 yanıtı ile ilgili olarak, sadece ilk kanda DR-70 düzeyi 0,8 µg/mL'nin üzerinde olan hastalar analize dahil edildi, çünkü bu değer daha önceki çalışmalarda kanser hücresi tespiti için eşik değer olarak kabul edilmişti^{4,15}. Literatürde ileri evre GI kanserli hastalarda, hastalık progresyonunu gösteren DR-70 yüzde değişimi tanımlanmadığı için, Hung ve ark.¹⁶ tarafından kullanılan eşik değeri biz de çalışmamızda kullandık. DR-70'de %20'den fazla artış varsa tedaviye yanıt vermeyen hasta grubu olarak değerlendirildi. Diğer tüm hastalar DR-70 açısından yanıtı olarak kabul edildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versiyon 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler, sürekli değişkenler için medyan (aralık), kategorik değişkenler için yüzdelere olarak sunuldu. Sürekli değişkenlerin dağılımının normalliği Kolmogorov-Smirnov testi ile test edildikten sonra, normal dağılım göstermeyen parametreler için gruplar arası karşılaştırmalar yapmak amacıyla Kruskal-Wallis testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Korelasyon analizleri için Spearman's rank korelasyon testi kullanıldı. DR-70 yanıtı ve görüntüleme yanıtı arasındaki ilişkiyi göstermek için Fisher's exact test yapıldı. Sağkalım analizi Kaplan-Meier yöntemi ve log-rank testi ile yapıldı. Güven aralığı (GA) %95 olarak seçildi ve anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,05$ kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma Popülasyonunun Klinik Özellikleri

Temmuz 2018 ile Ocak 2019 arasında ileri GI kanserli toplam 142 hasta çalışmaya alındı. Medyan yaş 60 (30-83 aralığında) idi. Hastaların çoğunluğu erkekti (%65,5, 142 hastanın 93'ü). Hastaların yarısından fazlası PET-BT (%55) ile değerlendirildi. Toplamda, kayıtlı hastalar arasında 3 tümör tipi grubu belirlendi: En yaygın olarak kolorektal kanser (%52,1) mevcut iken, bunu özofagogastrik kanser (%32,4) ve pankreatikobiliyer kanser (%15,5) izledi. Hastaların çoğu birinci basamak tedaviden hemen önce çalışmaya dahil edildi (%56,3), geri kalanı daha önce bir veya daha fazla tedavi almıştı. Hastaların 81'inde (%57) DR-70 için ikinci kan örneği alındı, geri kalanı takipten çıkma veya ölüm nedeniyle değerlendirilemedi. Katılımcıların özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur.

DR-70 ve Klinik Özellikler Arasındaki İlişki

Birinci ve ikinci kan örneğinin medyan DR-70 seviyeleri sırasıyla 1,27 $\mu\text{g/mL}$ (0,2-10 aralığında) ve 0,84 $\mu\text{g/mL}$ (0,18-10 aralığında) idi. Medyan DR-70 seviyeleri arasında tümör tipi ($p=0,37$), cinsiyet ($p=0,32$) ve yaş ($p=0,42$) açısından anlamlı fark yoktu. Önceki tedavi basamaklarının sayısı da DR-70 seviyesini etkilemedi ($p=0,25$).

Tedavi Öncesi Tümör Belirteçleri ile DR-70 Arasındaki Korelasyon

Tüm çalışma grubu için tedavi öncesi DR-70 ve CEA seviyeleri arasında korelasyon yoktu ($p=0,12$); ancak DR-70 ve CA 19-9 seviyeleri arasında zayıf bir pozitif korelasyon vardı ($p=0,001$, $r=0,287$). Tümör alt tipleri düşünüldüğünde; kolorektal kanserli hastalarda DR-70 ile CEA seviyeleri arasında pozitif fakat zayıf bir korelasyon varken ($p=0,03$, $r=0,244$) DR-70 ve CA 19-9 seviyeleri arasında korelasyon görülmedi ($p=0,16$). Hem özofagogastrik hem de pankreatikobiliyer kanserli hastalarda

DR-70 ve CEA seviyeleri arasında korelasyon yoktu (sırasıyla $p=0,38$ ve $p=0,70$). Bununla birlikte, DR-70 ve CA 19-9 seviyeleri arasında orta düzeyde pozitif bir korelasyon vardı (sırasıyla, $p=0,01$, $r=0,402$ ve $p=0,04$, $r=0,515$).

Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi

İlk olarak, başlangıç DR-70 düzeyi 0,8 $\mu\text{g/mL}$ 'den yüksek olan hastalarda 3 aylık tedaviden sonra DR-70 yanıtını ve görüntüleme yanıtını karşılaştırdık. Mevcut 44 hastadan 25'i hem DR-70 hem de görüntüleme tetkiklerinde yanıt verenlerdi. Aksine, 11 hasta hem DR-70 hem de görüntüleme çalışmalarında yanıt vermediler. Tedavi sonrası, DR-70 yanıtı ve görüntüleme yöntemlerindeki yanıt arasında Fisher's exact testinde anlamlı ilişki bulundu ($p < 0,001$). Daha sonra tümör tipine göre alt gruplarda aynı karşılaştırmayı yaptık; DR-70 ile görüntüleme yanıtı arasında anlamlı bir korelasyon sadece özofagogastrik kanserli hastalarda bulundu ($p=0,007$). Tablo 2, DR-70 ile görüntüleme yanıtı arasındaki ilişkinin ayrıntılı analizini göstermektedir.

Bazal DR-70 ve Sağkalım Sonuçları Arasındaki İlişki

Genel sağkalım (GS) sonuçları (80 hasta) için yalnızca birinci basamak tedavi ile tedavi edilen hastaların verileri analiz edildi. Tedavi öncesi medyan DR-70 seviyesi, her tümör tipi için kesim değeri olarak kullanıldı. Yalnızca özofagogastrik kanserli hastalar, düşük DR-70 grubunda (14 ay, %95 GA: 7,7-20,2), yüksek DR-70 grubuna (4 ay, %95 GA: 1,0-8,6) kıyasla, önemli ölçüde daha uzun yaşadılar ($p=0,02$). Tümör alt tiplerinde düşük ve yüksek DR-70 seviyeleri arasında progresyonsuz

Tablo 1. Çalışma popülasyonunun klinik özellikleri

	Tüm hastalar (n=142)
Medyan yaş, yıl (aralık)	60 (30-83)
Cinsiyet, n (%)	
Erkek	93 (65,5)
Kadın	49 (34,5)
Tümör tipi, n (%)	
Kolorektal	74 (52,1)
Özofagogastrik	46 (32,4)
Pankreatikobiliyer	22 (15,5)
Tedavi basamağı, n (%)	
1	80 (56,3)
2	35 (24,6)
≥ 3	27 (19,1)
Medyan ön tedavi DR-70 seviyesi ($\mu\text{g/mL}$), (min-maks)	
Kolorektal	1,27 (0,20-10)
Özofagogastrik	1,00 (0,20-10)
Pankreatikobiliyer	1,79 (0,24-10)
min-maks: Minimum-maksimum	1,28 (0,29-10)

sağkalım (PS) açısından anlamlı bir fark gözlenmedi. Her tümör tipinde DR-70 düzeyine göre sınıflandırılmış GS'yi gösteren Kaplan-Meier eğrileri Şekil 1'de gösterilmektedir.

DR-70 Değişimi (Δ DR-70) ile Sağkalım Sonuçları Arasındaki İlişki

Tedaviden sonra Δ DR-70 için iki farklı kesme değeri belirledik: Δ DR70 $\geq$ %10 azalma ve Δ DR70 $\geq$ %25 azalma. İki kan örneği olan 81 hastada, DR-70'deki %25'ten fazla azalma, tedavi basamağından bağımsız olarak önemli ölçüde daha uzun PS (8,6 ay ve 5,8 ay, $p=0,01$) ile ilişkiliydi. Birinci basamak tedavi alan ve iki DR-70 numunesi olan 51 hastada, DR-70'deki %25'ten fazla azalmanın anlamlı olarak daha uzun GS ile ilişkili olduğu bulundu (22,4 ay ve 15,3 ay, $p=0,03$).

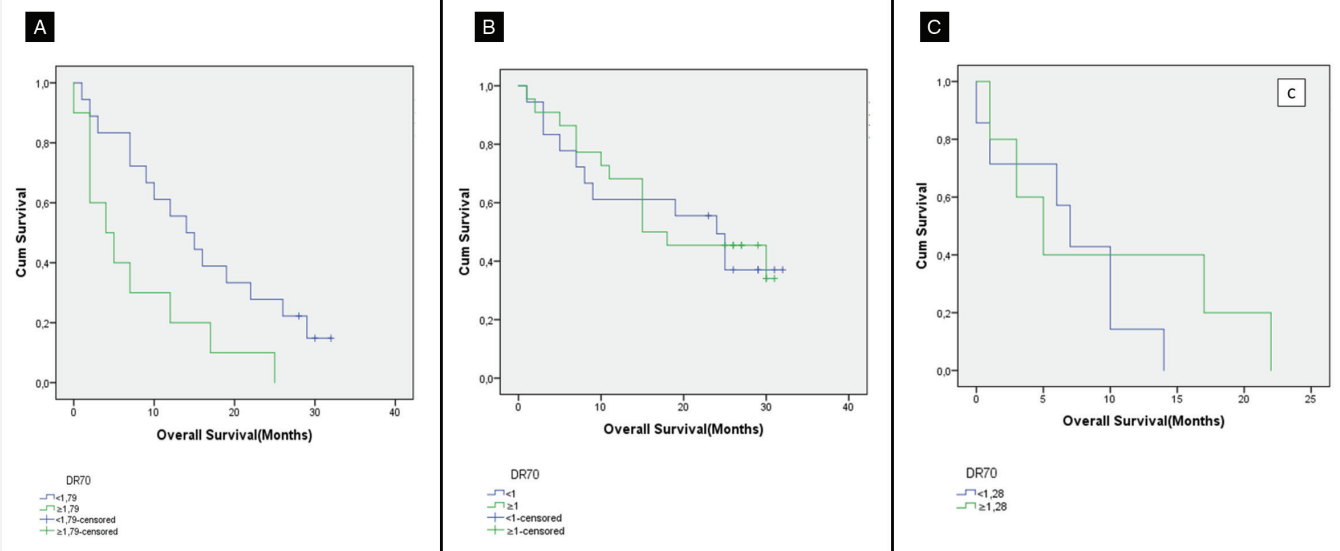
TARTIŞMA

Kanser ve tromboz arasındaki yakın ilişki bir yüzyıldan fazladır bilinmektedir. Kanser hastalarında tromboemboli riskinin dört ila yedi kat arasında arttığı bildirilmiştir¹⁷. Fibrin yıkım ürünleri, tümör kaynaklı degradasyon yollarının aktivasyonunun bir sonucu olarak kanser hastalarında aşırı üretilir. Yeni bir tümör belirteci olan DR-70, fibrin yıkım ürünlerini saptamak için geliştirilmiş poliklonal bir anti-FDP antikor bazlı immün testtir⁴. Bu basit, hızlı ve non-invaziv biyobelirteç, bir tarama ve tanı aracı olarak birçok çalışmada araştırılmıştır ve kolorektal, prostat, akciğer, mide, dil ve karaciğer gibi çeşitli organların malign tümörlerinde umut verici bulunmuştur⁸⁻¹⁴. Fakat bu umut verici biyobelirtecini tedavi takibindeki rolü hakkındaki verilerin yetersiz olduğu görülmektedir.

Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma, sistemik tedavi alan farklı türdeki ileri evre GI kanserli hastalarda, DR-70'in tedavi yanıtını değerlendirmedeki yararını araştıran ilk çalışmadır. Çalışmamızın sonuçları, yalnızca özofagogastrik kanserli hastalarda DR-70 ile görüntüleme yanıtı arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bu değerli bulgu, Hung ve ark.'nın¹⁶ mide kanserli toplam 51 hastayı içeren önceki sonuçları ile uyumludur. İdeal bir tümör belirteci, yüksek duyarlılık ve özgüllük göstermesinin yanı sıra, tedavi yanıtını tahmin etme potansiyeline de sahip olmalıdır. Böylece, hem hekimler finansal toksisiteye yol açan sık ve gereksiz görüntüleme çalışmalarından kurtulabilirler hem de hastalar zaman kaybından ve radyasyon riskinden korunabilirler. DR-70, özofagogastrik kanserli hastalarda tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için kullanılabilecek umut verici bir belirteç gibi görünmektedir.

Ayrıca bu çalışmada tedavi öncesi tümör belirteçleri ile DR-70 arasındaki korelasyonu araştırdık. Bu kapsamda GI kanserlerde yaygın olarak kullanılan CEA ve CA 19-9 gibi konvansiyonel tümör belirteçlerini inceledik. Bizim bulgularımızda kolorektal kanserli hastalarda DR-70 ve CEA düzeyleri arasında pozitif ancak zayıf bir ilişki bulunurken, hem özofagogastrik hem de pankreatikobiliyer kanserlerde DR-70 ve CA 19-9 düzeyleri arasında orta düzeyde pozitif bir ilişki vardı. Önceki çalışmalarda mide kanserli hastalarda duyarlılığı artırmak için DR-70'in CEA ve CA 19-9 ile birlikte kullanılması önerilmiştir^{11,16}.

DR-70'in prognostik performansı sadece birkaç çalışmada tartışılmıştır. Lin ve ark.¹⁴ hepatosellüler karinomlu hastalarda DR-70 düzeyi ile GS arasında iyi bir korelasyon göstermişlerdir. Dil karinomlu hastalarda serumdaki DR-70 konsantrasyonunun da 3 yıllık sağkalım ile anlamlı şekilde



Şekil 1. Her bir tümör tipinde DR-70 düzeyine göre sınıflandırılmış genel sağkalımı gösteren Kaplan-Meier eğrileri: A) Özofagogastrik kanser, B) Kolorektal kanser, C) Pankreatikobiliyer kanser

Tablo 2. Tedavi sonrası DR-70 yanıtı ile görüntüleme yanıtı arasındaki korelasyon

Tüm grup (n=44)	Görüntüleme yanıt olanlar (n)	Görüntüleme yanıt olmayanlar (n)	Toplam	p değeri*
DR-70'de yanıt olanlar	25	3	28	<0,001
DR-70'de yanıt olmayanlar	5	11	16	
Toplam	30	14	44	
Kolorektal (n=26)	Görüntüleme yanıt olanlar (n)	Görüntüleme yanıt olmayanlar (n)	Toplam	p değeri*
DR-70'de yanıt olanlar	14	2	16	0,069
DR-70'de yanıt olmayanlar	5	5	10	
Toplam	19	7	26	
Özofagogastrik (n=13)	Görüntüleme yanıt olanlar (n)	Görüntüleme yanıt olmayanlar (n)	Toplam	p değeri*
DR-70'de yanıt olanlar	8	1	9	0,007
DR-70'de yanıt olmayanlar	0	4	4	
Toplam	8	5	13	
Pankreatikobiliyer (n=5)	Görüntüleme yanıt olanlar (n)	Görüntüleme yanıt olmayanlar (n)	Toplam	p değeri*
DR-70'de yanıt olanlar	3	0	3	0,10
DR-70'de yanıt olmayanlar	0	2	2	
Toplam	3	2	5	

*Fisher's exact test

ilişkili olduğu bulunmuştur¹³. Diğer yandan, mide kanserli hastalarda yüksek veya düşük DR-70 arasında GS veya PS açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir¹⁶. GS sonuçları için birinci basamak tedavi ile tedavi edilen 80 hastanın verilerini analiz ettik ve sonuçlarımız Hung ve ark.'nın¹⁶ bulgularından önemli ölçüde farklıydı. Özofagogastrik kanserli hastalarda, kan DR-70 düzeyi düşük ve yüksek olan gruplar arasında, GS açısından anlamlı fark bulduk. PS açısından gruplar arasında fark yoktu.

Ayrıca tedavi sırasında DR-70 değişikliği ile sağkalım sonuçları arasındaki ilişkiyi de analiz ettik. DR-70 konsantrasyonunda %25'ten fazla azalmanın, daha uzun GS ve PS ile ilişkili olduğu bulundu. ΔDR-70'in kullanılabilirliği böylece ilk kez vurgulandı.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Her şeyden önce, bu çalışmada aslında 3 aydan fazla yaşam beklentisi olduğu düşünülen her 3 hastadan yaklaşık 1'i bu süre içinde öldü. Bu nedenle, takipten çıkan hastalara ek olarak, bu hasta grubundan da ikinci kan örneği alınamadı. Bu beklenmedik durum ne yazık ki örneklem sayısının azalmasına neden oldu, ve bu durum istatistiksel analizleri olumsuz etkilemiş olabilir. İkinci olarak, farklı tedavi basamaklarındaki hastaları dahil ettiğimiz için, heterojen bir çalışma grubu ortaya çıktı; ancak, bu yanlılığın üstesinden gelmek için GS sonuçları için yalnızca birinci basamak tedavi ile tedavi edilen hastaları analiz ettik. Üçüncüsü, farklı kanser türlerinde DR-70 için belirlenmiş eşik değerler bulunmadığından, medyan değerleri veya literatürde kanser hücresi saptamak için tanımlanmış eşik değerleri kullandık.

SONUÇ

Bu pilot çalışmada, ileri evre GI kanserli hastalarda DR-70'in klinik etkinliğini göstermeyi amaçladık. DR-70, ilerlemiş özofagogastrik kanserde tümör belirteci olarak kullanılmak için iyi bir aday gibi görünmektedir. Bu biyobelirteç, tedavi yanıtı ve GS ile iyi korelasyon göstermektedir. Bununla birlikte, bulgularımızı doğrulamak için daha büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (onay tarihi: 1 Haziran 2018, protokol kodu: 09.2018.423).

Hasta Onayı: Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: T.A.T., N.A.B., Ö.A., R.H., S.K., T.B., F.D., Konsept: T.A.T., N.A.B., P.F.Y., Dizayn: T.A.T., N.A.B., P.F.Y., Veri Toplama veya İşleme: T.A.T., S.H., E.T.Ş., Analiz veya Yorumlama: Ö.A., M.A.Ö., Literatür Arama: T.A.T., Ö.E., Yazan: T.A.T.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71:209-49.
2. Acharya A, Markar SR, Matar M, Ni M, Hanna GB. Use of Tumor Markers in Gastrointestinal Cancers: Surgeon Perceptions and Cost-Benefit Trade-Off Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2017;24:1165-73.
3. Dolscheid-Pommerich RC, Manekeller S, Walgenbach-Brünagel G, Kalff JC, Hartmann G, Wagner BS, et al. Clinical Performance of CEA, CA19-9, CA15-3, CA125 and AFP in Gastrointestinal Cancer Using LOCI™-based Assays. *Anticancer Res*. 2017;37:353-9.
4. Wu D, Zhou X, Yang G, Xie Y, Hu M, Wu Z, et al. Clinical performance of the AMDL DR-70 immunoassay kit for cancer detection. *J Immunoassay*. 1998;19:63-72.
5. Okholm M, Iversen LH, Thorlacius-Ussing O, Ejlersen E, Boesby S. Fibrin and fibrinogen degradation products in plasma of patients with colorectal adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum*. 1996;39:1102-6.
6. Gerner C, Steinkellner W, Holzmann K, Gsur A, Grimm R, Ensinger C, et al. Elevated plasma levels of crosslinked fibrinogen gamma-chain dimer indicate cancer-related fibrin deposition and fibrinolysis. *Thromb Haemost*. 2001;85:494-501.
7. Aliustaoglu M, Yumuk PF, Gumus M, Ekenel M, Bolukbas F, Bolukbas C, et al. D-dimer--can it be a marker for malignant gastric lesions? *Acta Oncol*. 2004;43:770-1.
8. Saridemir S, Güven HE, Aksel B, Doğan L. Serum AMDL DR-70 levels: a new concept in the diagnosis and follow-up of colorectal carcinoma. *Biomark Med*. 2020;14:621-8.
9. Ediz C, Akan S, Temel CM, Tavukcu HH, Yılmaz O. On the issue of necessity to perform the DR-70 immunoassay prior to prostate biopsy in patients with high prostate specific antigen level and its efficacy in predicting the biopsy results. *Georgian Med News*. 2019;294:22-6.
10. Arınç S, Kasapoğlu US, Akbay ÖM, Oruç Ö, Paker N. The sensitivity and specificity of DR-70 immunoassay as a tumor marker for non-small cell lung cancer. *Tuberk Toraks*. 2016;64:34-40.
11. Arhan M, Yılmaz H, Önal İK, Kocabıyık M, Erdal H, İbiş M. DR-70 as a novel diagnostic biomarker for gastric cancer. *Türk J Gastroenterol*. 2015;26:480-3.
12. Kerber A, Trojan J, Herrlinger K, Zgouras D, Caspary WF, Braden B. The new DR-70 immunoassay detects cancer of the gastrointestinal tract: a validation study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:983-7.
13. Li X, Qiao Z, Long X, Wei J, Cheng Y. Serum concentration of AMDL DR-70 for the diagnosis and prognosis of carcinoma of the tongue. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2005;43:513-5.
14. Lin SZ, Chen CC, Lee KC, Tseng CW, Lin HY, Chen YC, et al. DR-70 immunoassay for the surveillance of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27:547-52.
15. Small-Howard AL, Harris H. Advantages of the AMDL-ELISA DR-70 (FDP) assay over carcinoembryonic antigen (CEA) for monitoring colorectal cancer patients. *J Immunoassay Immunochem*. 2010;31:131-47.
16. Hung YP, Chen MH, Lin JS, Hsiao CF, Shan YS, Chen YC, et al. The clinical impact of the novel tumor marker DR-70 in unresectable gastric cancer patients. *J Chin Med Assoc*. 2018;81:593-8.
17. Lee LH, Nagarajan C, Tan CW, Ng HJ. Epidemiology of Cancer-Associated Thrombosis in Asia: A Systematic Review. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:669288.