

ՀՏԴ 616.33-006-089

DOI:10.54503/0514-7484-2024-64.3-67

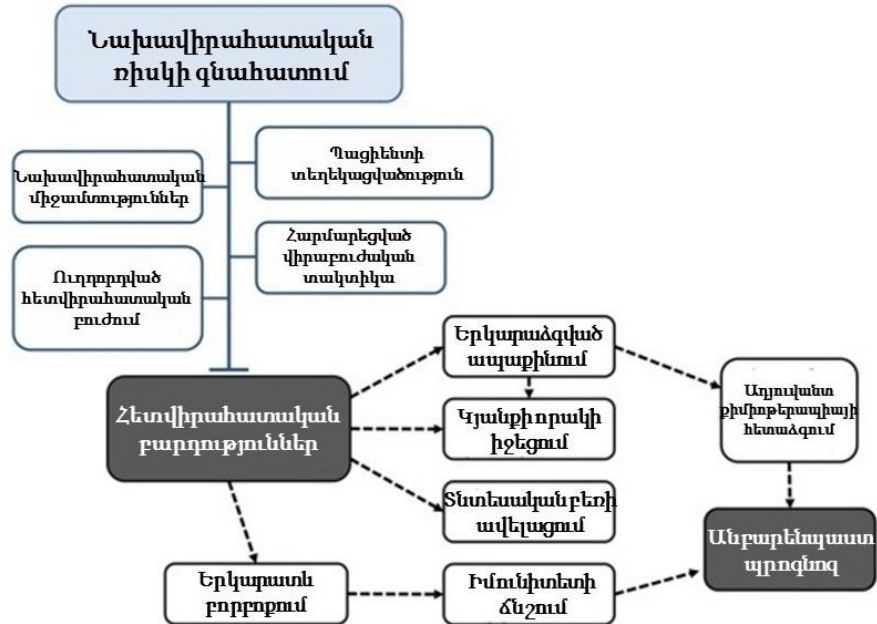
Ստամոքսի քաղցկեղի հետվիրահատական բարդությունների նախավիրահատական կանխորոշման արդի վիճակը

Գ. Վ. Հարությունյան

*Միքայելյան վիրաբուժության ինստիտուտ
0093, Երևան, Է. Հասարկության փ., 9*

Բանալի բառեր. ստամոքսի քաղցկեղ, նախավիրահատական կանխա-
տեսում, հետվիրահատական բարդություններ, գաստրէկ-
տոմիա

Ստամոքսի քաղցկեղը, ըստ տարածվածության, չարորակ նորագոյացությունների մեջ 5-րդն է, իսկ քաղցկեղով պայմանավորված մահացությունների մեջ՝ 3-րդը: Միայն 2018 թվականին աշխարհում այս ախտաբանությունից մահացել է 783,000 մարդ [1]: Չնայած քնեաբանության հնարավորությունների, ինտերվենցիոն ռադիոլոգիայի և հետվիրահատական խնամքի կատարելագործման ու վիրաբուժական տեխնիկայի զգալի առաջընթացին՝ ստամոքսի քաղցկեղի վիրահատական բուժումից հետո բարդությունների ռիսկը մնում է բարձր: Հետվիրահատական բարդությունները բացասաբար են ազդում բուժման կարճաժամկետ և երկարաժամկետ արդյունքների վրա, ինչը վաղ հետվիրահատական շրջանում երկարաձգում է հիվանդների ապաքինումը՝ վատացնելով նրանց կյանքի որակը և ուշացնելով աղյուսակային քիմիաթերապիայի կիրառումը, իսկ ուշ շրջանում՝ կրճատում հիվանդների ընդհանուր և առանց ռեցիդիվի ապրելիության տևողությունը [16]: Այդ իսկ պատճառով բարդությունների ռիսկի նախավիրահատական գնահատմանը վերագրվում է կարևոր դեր, քանզի պացիենտների բաժանումը բարձր և ցածր ռիսկի խմբերի թույլ է տալիս ապահովել նրանց հնարավոր բարդությունների վերաբերյալ տեղեկատվությամբ, ճշգրտել վիրահատության ծավալը, բարդությունների կանխարգելման նպատակով նախա-, ներ- և հետվիրահատական շրջանում իրականացնել անհրաժեշտ գործողություններ [18], (նկար 1):



Նկար 1. Հետվիրահատական բարդությունների կանխատեսման կարևորությունը

Բուժման արդյունքների և հիվանդների կյանքի որակի բարելավման համար անհրաժեշտ են հուսալի և պարզ գործիքներ, և մասնագիտական գրականության մեջ նախապատվությունը տրվում է արագ, էժան, բոլոր կլինիկաներում որոշվող և պացիենտներին հասանելի մեթոդներին:

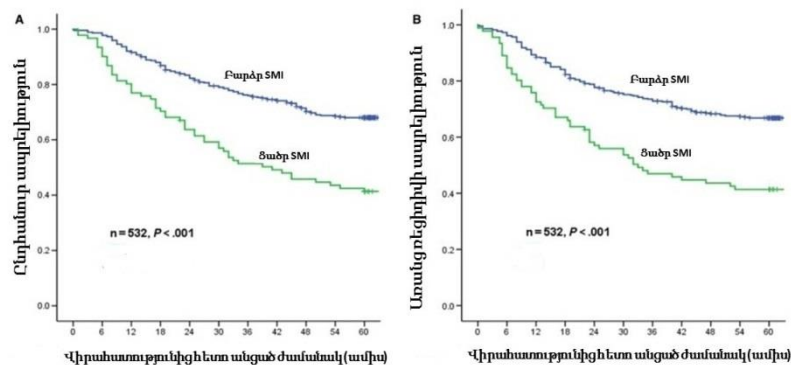
Մարմնակազմվածք

Մի շարք ուսումնասիրություններում նշվում է, որ չափից ավելի վիսցերալ ճարպի առկայությունը դժվարացնում է վիրահատության ընթացքը, հատկապես ավշահատման իրականացումը [42]: Այդ պատճառով ճարպակալումը համարվում է կոնվերսիաների և հետվիրահատական բարդությունների անկախ պրոգնոստիկ գործոն լապարասկոպիկ վիրահատությունների դեպքում [20]: Հատկապես ընդգծվում է ներքին օրգաններում կուտակված ճարպային հյուսվածքի միջով ընթացող անոթների վնասման և արյունահոսության վտանգը, ինչը տեխնիկապես դժվարացնում է ավշային հանգույցների հատումը և երկարացնում վիրահատության տևողությունը [45]: Գիրությունը

ռիսկի գործոն է նաև այնպիսի հետվիրահատական սրտային բարդությունների համար, ինչպիսիք են սրտամկանի ինֆարկտը, սրտային անբավարարությունը և առիթմիան: Գեր հիվանդների մոտ սրտի կողմից արտամղվող արյան ծավալները մեծանում են՝ բերելով սրտի կառուցվածքային փոփոխությունների:

Մարմնակազմվածքի մասին պատկերացում տվող ամենապարզ եղանակը մարմնի զանգվածի ինդեքսն է (body mass index - BMI): Ըստ Chen et al. գաստրեկտոմիա տարած պացիենտների մոտ հետվիրահատական բարդությունները հաճախ են հանդիպում բարձր BMI (≥ 25) և ցածր BMI ($<18,5$) խմբերում (24,7% և 20,9% համապատասխանաբար), մինչդեռ բնականոն BMI-ով (18,5–24,99) պացիենտների մոտ նրանք կազմում են 15,5%: Եթե ինֆեկցիաները, ներքին արյունահոսություններն ու սրտային բարդությունները բնորոշ էին բարձր BMI-ով պացիենտներին, ապա աղիքային անանցանելիությունը, թոքաբորբը, սեպսիսը, պլյուրալ էքսուդատը հաճախ են հանդիպում ցածր BMI-ով հիվանդների մոտ [4]:

Մարմնակազմվածքին առնչվող մեկ այլ փոփոխական գործոն է կմախքային մկանների ինդեքսը (skeletal muscle index - SMI), որը հաշվարկվում է համակարգչային շերտագրմամբ, L3 ողի մակարդակի կմախքային մկանների զբաղեցրած մակերեսով (սմ^2): Zheng et al. նշում է, որ արմատական գաստրեկտոմիաներից հետո 5 տարի ու ավել ընդհանուր և առանց ռեցիդիվի ապրելիություն հավաստի ցածր ցուցանիշներ գրանցվել են ցածր SMI-ով պացիենտների մոտ [49], (նկար 2):



Նկար 2 . Կմախքային մկանների ինդեքսի կապը ընդհանուր և առանց ռեցիդիվի ապրելիության հետ

Մնուցում

Ստամոքսի քաղցկեղով պացիենտները հաճախ թերսնված են [43]՝ պայմանավորված սննդի օգտագործման սահմանափակումներով և ուռուցքային բջիջների կողմից ցիտոկինների արտադրությամբ, օրինակ՝ կատաբոլիկ գործընթացներն ակտիվացնող TNF- α -ով [2]: Թերսնուցման պատճառով պացիենտներն առավել զգայուն են վարակների նկատմամբ, ինչը ձգձգում է վերքերի լավացումը և բարձրացնում հետվիրահատական բարդությունների ռիսկը [37]: Հասկանալով պացիենտների սնուցման վիճակի նախավիրահատական պատշաճ գնահատման կարևորությունը՝ բազմաթիվ ուսումնասիրողներ ձգտում են ստեղծել նրանց կանխատեսման հուսալի համակարգ: Նմանօրինակ ցուցանիշ է սնուցման պրոգնոստիկ ինդեքսը (prognostic nutrition index - PNI), որը կիրառվում է տարբեր օրգանների քաղցկեղով պացիենտների վիրահատական արդյունքների կանխատեսման համար: Այստեղ կիրառվող ալբումինի մակարդակն արտացոլում է օրգանիզմի սնուցման աստիճանը, իսկ ծայրամասային արյան լիմֆոցիտների քանակը՝ իմունային համակարգի վիճակը: PNI-ը որոշվում է պարզ բանաձևի միջոցով $[(10 \times \text{շճային ալբումին (g/dL)} + (0,005 \times \text{լիմֆոցիտների ընդհանուր քանակ}))]$: Ալբումինի և լիմֆոցիտների ցածր մակարդակը բարձրացնում է ոչ միայն վաղ, այլ նաև ուշ հետվիրահատական բարդությունների հավանականությունը: Lee et al. կողմից իրականացված ռետրոսպեկտիվ վերլուծությունից պարզվել է, որ PNI արժեքը $< 46,7$ վատ կանխատեսման անկախ գործոն է բարդությունների ռիսկի համար [24]: Այդ պացիենտներն ավելի ծանր են տանում հետվիրահատական քիմիաթերապիան, հաճախ բարդությունների պատճառով այն վաղաժամ ընդհատվում է՝ բացասաբար ազդելով հիվանդների ընդհանուր և առանց ռեցիդիվի ապրելիության տևողության վրա:

Գրականության մեջ առաջարկվում է նաև կիրառել սնուցման վիճակի վերահսկման սանդղակ (The Controlling Nutritional Status (CONUT) score) և պարզ հաշվարկների միջոցով ստանալ ընդհանուր պատկերացում օրգանիզմում սպիտակուցային և ճարպային փոխանակությունների, ինչպես նաև իմուն համակարգի վերաբերյալ [21]: Այն հաշվարկվում է շիճուկում ալբումինի, ընդհանուր խոլեստերինի մակարդակներով և լիմֆոցիտների ընդհանուր քանակով (աղյուսակ 1): Ալբումինն օրգանիզմի սնվածության վիճակի հայտնի ցուցիչ է, և նրա պակասը (հիպոալբումինեմիա) խաթարում է վերքերի լավացումը, բարձրացնում ինֆեկցիայի ռիսկը, կրճատում հիվանդների ապրելիությունը [33]: Այն կարող է կարևոր դեր խաղալ պրոբոբիոտային ցիտոկինների արտադրությունն արգելակելու և միջնորդավորված

բջջային իմունիտետը բարձրացնելու գործում [9]: Իր հերթին խոլեստերինը՝ որպես բջջային մեմբրանի կարևոր բաղադրիչ, էական դեր ունի բջջային ֆունկցիայի պահպանման գործում: Նրա ցածր մակարդակը կապված է ուռուցքի աճի ու պացիենտների ապրելիության հետ, քանի որ ուռուցքի աճը պահանջում է խոլեստերինի սպառում [50]: Ըստ կատարված գիտափորձի (2020թ.)՝ շիճուկում խոլեստերինի բարձր մակարդակը մկների մոտ ուժեղացնում է բնական քիլլեր բջիջների հակաուռուցքային ազդեցությունը [31]: Իրենց հերթին լիմֆոցիտների քանակը բջջային իմունիտետում օրգանիզմի իմունային և սնուցման վիճակի կարևոր ցուցիչ է, այն արգելակում է ուռուցքի պրոգրեսիան՝ բերելով բջիջների լիզիսի և ապոպտոզի [28]: Ըստ մի շարք ուսումնասիրությունների՝ լիմֆոպենիան նպաստում է քաղցկեղով հիվանդների մոտ ռեցիդիվների վաղ զարգացմանն ու ցածր ապրելիությունը [36]: Ըստ ազդման ուժի՝ ցուցանիշներն ունեն համապատասխան բալեր, և նրանց հանրագումարով կանխորոշվում է բարդությունների առաջացման հավանականությունը: CONUT-ի բարձր միավորն ուղղակիորեն կապված է ուռուցքի մեծ չափերի, միկրոանոթային ինվազիայի բարձր տոկոսի և հիվանդության բարձր TNM փուլի հետ, առանց կապի ուռուցքային բջիջների տարբերակման աստիճանի և նրա միավորի միջև: Ստամոքսի քաղցկեղի II/III փուլով պացիենտների մոտ, ըստ CONUT սանդղակի արդյունավետության, գնահատել են Ryo et al. և պարզվել է, որ ≥ 2 արժեքը կապակցված է հետվիրահատական բարդությունների, մասնավորապես թոքաբորբի բարձր հաճախականության հետ [35]: 2023թ. իրականացված մետա-անալիզի (19 հետազոտություն) արդյունքները ցույց են տվել, որ բարձր CONUT միավոր ունեցողների մոտ ավելանում է բարդությունների ռիսկը (OR = 1,96; 95%CI: 1,50-2,57; P <0,0001; I2 = 69%), և իջնում ընդհանուր (HR = 1,70 95%CI: 1,54-1,87; P <0,0001; I2 = 33%) և առանց ռեցիդիվի ապրելիությունը (HR = 1,57; 95% CI): 1,36-1,82; P <0.0001; I2 = 30%), [26]:

Աղյուսակ 1

Սնուցման վիճակի վերահսկման սանդղակի (CONUT) հաշվարկը

Ցուցանիշներ	CONUT			
	Նորմա	Զախավոր	Միջին	Ծանր
Serum albumin (g/dL)	3.5-4.5	3.0-3.49	2.5-2.9	<2.5
Alb միավոր	1	2	4	6
Total lymphocyte (count/mm ³)	≥ 1600	1200-1599	800-1199	<800
TLC միավոր	0	1	2	3
Total cholesterol (mg/dL)	>180	140-180	100-139	<100
T-cho միավոր	0	1	2	3
CONUT (total)	0-1	2-4	5-8	9-12
Գնահատական	Նորմա	Զախավոր	Միջին	Ծանր

Alb ալբումին , TLC ընդհ. լիմֆոցիտներ , T-cho ընդհ. խոլեստերոլ

Մեկ այլ հետազոտության մեջ գաստրէկտոմիա տարած հիվանդների մոտ հայտնաբերվել է ուղղակի կապ նախավիրահատական անեմիայի և կարճ ապրելիության միջև [46]: Հեղինակներն այն կապում են թթվածնով ուռուցքի անբավարար մատակարարման հետ: Ստեղծված հիպօքսիկ միկրոմիջավայրը զգալի դեր ունի ուռուցքի չարորակ ֆենոտիպի զարգացման, տեղային տարածման և հեռակա մետաստազների առաջացման համար: Ներուռուցքային հիպօքսիան իր հերթին ակտիվացնում է hypoxia-inducible factor-1-ը՝ արագացնելով հեռակա մետաստազավորումը [25]: Մյուս կողմից հիպօքսիկ ուռուցքային բջիջներն ավելի կայուն են քիմիաթերապիայի և ռադիոթերապիայի հանդեպ [11]:

Բորբոքում

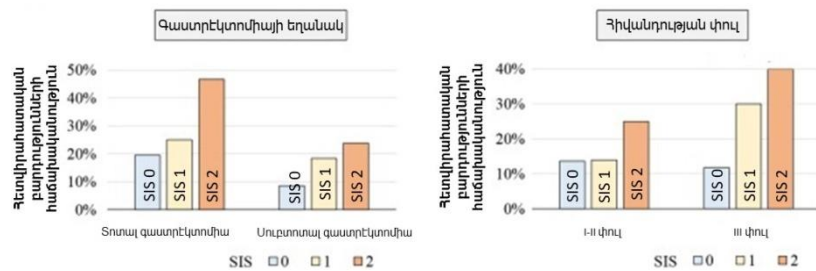
Ուռուցքը մշտապես գտնվում է շրջակա միկրոմիջավայրի հետ շփման և փոխգործակցության մեջ: Այդ ուռուցքային միկրոմիջավայրն ունի շատ բարդ կառուցվածք, ինչը դեռ ամբողջովին բացահայտված չէ: Նրա մի մասը կազմում են բորբոքային բջիջները: Առաջինը դեռևս 1876թ. Վիրխովն է նկարագրել լեյկոցիտների առկայությունը նորագոյացությունների հյուսվածքում: Բազմաթիվ հետազոտություններում ցույց է տրվել, որ համակարգային բորբոքումը նշանակալի դեր ունի կանցերոգենեզում և նրա պրոգրեսիայում: Ըստ Ma et al. վերջին հրապարակման (2022թ.)՝ քաղցկեղային բջիջներն իրենց պաշտպանելու նպատակով ներգործում են իմուն համակարգի վրա՝ բերելով իմունոսուպրեսիայի [27]: Feng et al. հետազոտելով 3243 պացիենտների (2008-2015թթ.)՝ եզրակացրել են, որ արյան որոշ ձևավոր տարրերի նախավիրահատական բացարձակ ցուցանիշները կարող են հանդիսանալ պրոգնոստիկ մարկերներ արմատական գաստրէկտոմիա տարած հիվանդների մոտ: Այսպես, նեյտրոֆիլների, մոնոցիտների և թրոմբոցիտների բարձր ու լիմֆոցիտների ցածր բացարձակ քանակների դեպքում հիվանդների մոտ գրանցվում է վատ կանխատեսում [8]: Նեյտրոֆիլները՝ որպես բորբոքային մարկերներ, արտադրում են մի շարք ցիտոկիններ՝ ներառյալ matrix metalloproteinase-9, քեմոկիններ և vascular endothelial growth factor (VEGF)՝ նպաստելով ուռուցքի աճին և մետաստազավորմանը [34]: Spicer et al. գտնում են, որ նեյտրոֆիլները կարող են հանդիսանալ միջնորդ՝ բերելով շրջանառվող ուռուցքային բջիջների և թիրախ-օրգանների միջև կապի և մետաստազների զարգացման [39]: Ավելին, նեյտրոֆիլները կարող են ճնշել բնական քիլերների և ցիտոտոքսիկ T բջիջների հակաուռուցքային իմուն ֆունկցիան:

Լիմֆոցիտների դերն օրգանիզմի իմուն պատասխանի գործընթացում զգալի է, քանի որ նրանք օժտված են հզոր իմուն ֆունկցիայով [44]: Մի շարք ուռուցքների դեպքում նկարագրված է հստակ կապ օրգանիզմում լիմֆոցիտների բարձր մակարդակի և հիվանդի դրական կանխատեսման միջև [32]: Ուռուցքը ինֆիլտրացնող լիմֆոցիտների մի շարք ենթատեսակներ ևս լավ կանխատեսման ցուցիչ են [7], այդ թվում՝ CD8+T լիմֆոցիտներն ու հիշողության T բջիջները: Սակայն T լիմֆոցիտների որոշ ենթատեսակներ, օրինակ՝ ռեգուլյատոր T լիմֆոցիտները և Th17 բջիջները [13], նպաստում են ուռուցքի աճին և կապված են վատ կանխատեսման հետ: Չնայած սրան, ըստ Feng et al. , լիմֆոցիտների բացարձակ բարձր քանակը հիվանդների մոտ դրական կանխատեսման անկախ գործոն է [8]:

Ըստ գրականության տվյալների՝ մոնոցիտների բարձր մակարդակը պերիֆերիկ արյան մեջ շագանակագեղձի քաղցկեղի, արգանդի վզիկի քաղցկեղի և հեպատոցելուլյար կարցինոմայի դեպքերում նպաստում է վատ կանխատեսմանը: Գտնում են, որ նրանք *in vivo* ճնշում են հակաուռուցքային իմուն պատասխանը և խթանում անգիոգենեզը [10]: Ավելին, մոնոցիտներն ուռուցքային միկրոմիջավայրում կարող են վերափոխվել tumor associated macrophage (TAM)-երի [30], որոնք նպաստում են ուռուցքի անգիոգենեզին և աճին՝ արտադրելով tumor necrosis factor alfa [48] և VEGF [38]: TAM-երը խթանում են նաև ուռուցքային բջիջների ինվազիան և միգրացիան՝ արտադրելով մի շարք պրոտեազներ և պրոտեազների ակտիվացնողներ, որոնք քայքայում են էքստրացելուլյար մատրիքսը [38]:

Որոշ աշխատանքներում նշվում է արյան ձևավոր տարրերի միջոցով հետվիրահատական բարդությունների ռիսկի կանխատեսման հնարավորությունը: Հաճախ կիրառվում են թրոմբոցիտ-լիմֆոցիտ (platelet-lymphocyte ratio - PLR) [14], նեյտրոֆիլ-լիմֆոցիտ (neutrophil-to-lymphocyte ratio - NLR), [29] հարաբերակցությունները և համակարգային բորբոքման սանդղակը (systemic inflammation score - SIS), [3]: Վերջինս որոշվում է շճային ալբումինի և լիմֆոցիտ-մոնոցիտ հարաբերության (lymphocyte-monocyte ratio - LMR) հիման վրա: Արժեքները կարող են լինել 0, 1 կամ 2: SIS 0 խմբում դասվում է, եթե ալբումին $\geq 4,0$ g/dL և LMR $\geq 4,44$: SIS 1՝ ալբումին $< 4,0$ g/dL կամ LMR $< 4,44$: SIS 3՝ ալբումին $< 4,0$ g/dL և LMR $< 4,44$:

Ալբումինի սինթեզը լյարդում համակարգային բորբոքման պայմաններում նվազում է՝ առաջացնելով հիպոալբումինեմիա, և քանի որ շարունակական համակարգային բորբոքումը նպաստում է քաղցկեղի հարաճմանը, ապա հիպոալբումինեմիան նպաստում է վաղ ռեցիդիվներին և հիվանդների կարճ ապրելիությանը: Լիմֆոցիտ-մոնոցիտ



Նկար 3. Համակարգային բորբոքման սանդղակի կապը հետվիրահատական բարդությունների հաճախականության հետ

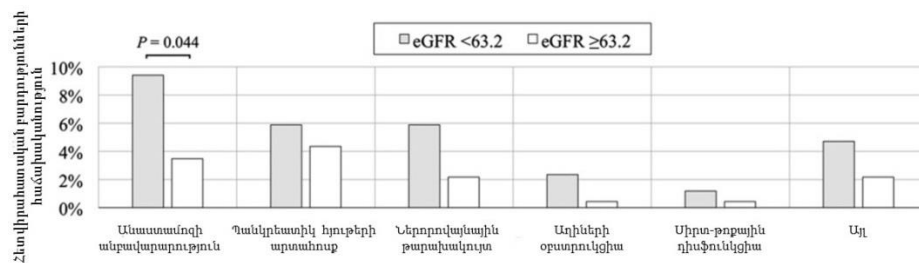
հարաբերությունը (LMR) արտացոլում է օրգանիզմի իմունային համակարգի վիճակն ու ուռուցքային ինտոքսիկացիայի աստիճանը: Լիմֆոցիտներն առանցքային դեր են խաղում հակաքաղցկեղային վարակամերժության ապահովման մեջ, և նրանց քանակի նվազումը բերում է վատ կանխատեսման: Մոնոցիտներն իրենց հերթին նպաստում են քաղցկեղի պրոգրեսիային, իսկ LMR-ի ցածր ցուցանիշը վատ կանխատեսման գործոն է: Տարբեր մեխանիզմների վրա հիմնված այս երկու բորբոքային մարկերների համադրությունը կարող է բերել բավական ճշգրիտ կանխատեսման (նկար 3):

Օրգանի ֆունկցիա

Բոլոր վիրահատություններից առաջ իրականացվող երիկամների ֆունկցիայի գնահատումը թույլ է տալիս որոշել դեղորայքի և ինֆուզիայի օպտիմալ չափաբաժինը: Tanaka et al. վիրահատությունից 2 օր առաջ որոշել են կծիկային ֆիլտրացիայի գործակիցը (estimated glomerular filtration rate – eGFR): Այն հաշվարկվում է կրեատինինի ցուցանիշով, հիվանդի քաշով և սեռով: eGFR-ի ցուցանիշի <63,2ml/min/1,73m² արժեքը բարդությունների կանխատեսման անկախ գործոն է [41]: Մասնավորապես բերանակցման անբավարարություն առավել հաճախ դիտվում է ցածր eGFR-ով պացիենտների մոտ (9,4% ընդդեմ 3,5%-ի), (նկար 4): Գտնում են, որ երիկամների քրոնիկ հիվանդություններով պացիենտների իմուն համակարգը խաթարված է, և նույնիսկ ցիտոկինների բարձր մակարդակի պայմաններում մոնոցիտների և մակրոֆագերի ֆունկցիոնալ կարողությունը նվազում է: Իրենց հերթին Contin et al. կապ են գտել շիճուկում լուծվող CD40-ի և շճային կրեատինինի բարձր մակարդակների միջև, ինչը նման հիվանդների մոտ ենթադրում է հումորալ իմունային պաշտպանության խանգարման մասին [5]: Այսպիսով, գտնում են, որ ցածր eGFR-ով հիվանդների

մոտ հումորալ և բջջային իմունային դիսֆունկցիան կարող է նպաստել հետվիրահատական բարդությունների զարգացմանը: Նշվում է, որ նույնիսկ չափավոր երիկամային խնդիրներ ունեցող պացիենտների մոտ դեղորայքի մետաբոլիզմը, էքսկրեցիան և ջրաէլեկտրոլիտային հաշվեկշիռը խանգարված է: Մրա հետ կապված այտուցները հյուսվածքներում հանգեցնում են վերքի լավացման խանգարման ու ինֆեկցիոն բարդությունների առաջացման [22]:

Թոքային հիվանդության հայտնաբերման համար հաճախ բավարար չեն անամնեստիկ տվյալները, քանի որ հիվանդությունը կարող է լինել քողարկված: Սակայն ուղեկցող հյուսվածքների մշտական հիպօքսիան, քրոնիկ բորբոքային ֆոնը և որպես հետևանք առաջացած օրգանիզմի հյուծումն ուղղակի և անուղղակի բերում են հետվիրահատական բարդությունների ռիսկի մեծացման: Ցանկալի է լայնածավալ միջամտություններից առաջ սպիրոմետրիայի միջոցով գնահատել հիվանդների թոքերի ֆունկցիոնալ վիճակը: Jeong et al., համեմատելով գաստրեկտոմիա տարած պացիենտների սպիրոմետրիայի ցուցանիշները բարդությունների հաճախականության հետ, պարզել են, որ խանգարված շնչառական ֆունկցիայի պայմաններում ($FEV1/FVC < 0,7$) տեղային (29,9% ընդդեմ 18,1%-ի) և համակարգային բարդությունների (8,2% ընդդեմ 2,0%-ի) զարգացման ռիսկը բարձրանում է [15]: Հաճախանում են բերանակցման անբավարարության և վերքի ինֆեկցման դեպքերը: Հեղինակները խորհուրդ են տալիս գաստրեկտոմիայի ենթակա բոլոր պացիենտների մոտ կատարել սպիրոմետրիա և բարձր ռիսկի խմբի հիվանդների մոտ իրականացնել կանխարգելիչ միջոցառումներ՝ նախավիրահատական ռեսպիրատոր ռեաբիլիտացիա, հետվիրահատական թթվածնային հավելում, բուժական սպիրոմետրիա կամ բրոնխոդիլատացնող թերապիա: Նման կանխարգելիչ միջոցառումների արդյունավետությունը պետք է հետազայում գնահատվի պրոսպեկտիվ կլինիկական փորձարկումներում:



Նկար 4. Հետվիրահատական բարդությունների առանձին տարատեսակների հանդիպման հաճախականությունը ըստ eGFR ցուցանիշի

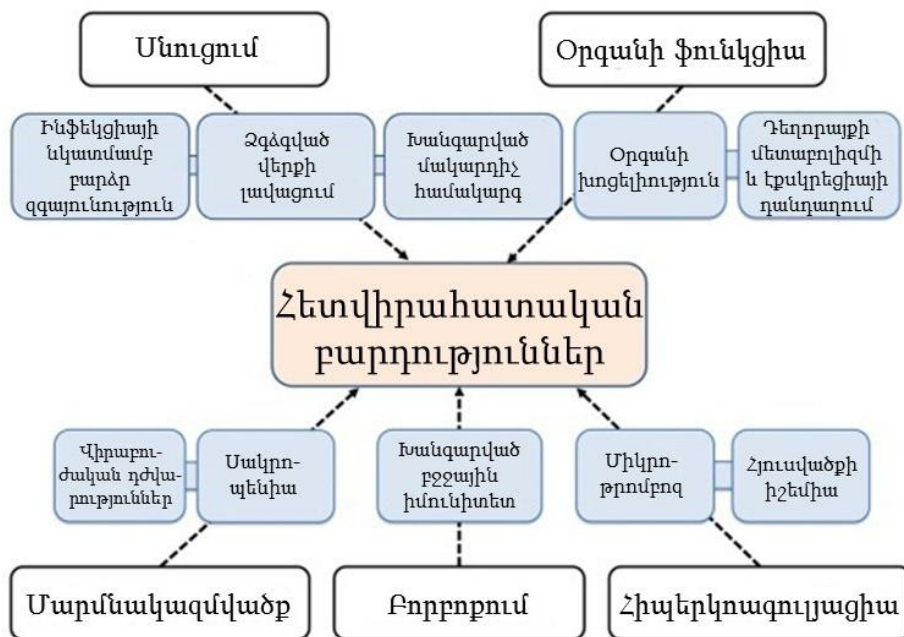
Հիպերկոագուլյացիա

Հիպերկոագուլյացիան բերում է միկրոթրոմբների առաջացման, հյուսվածքների իշեմիայի, վերքի լավացման խանգարման, ինչպես նաև ծանր համակարգային բարդությունների: Ըստ Takashi et al., հիպերֆիբրինոգենեմիան կարճ ապրելիության անկախ պրոգնոստիկ գործոն է [40]: Ըստ նրանց՝ հիպերֆիբրինոգենեմիայի պայմաններում ինտերլեյկին 6-ի, թրոմբոցիտների և ուռուցքային բջիջների փոխգործակցությունը կարող է հանդիսանալ տրիգեր ավշային հանգույցներում մետաստազների զարգացման համար [12]: Ավելին, նշում են, որ ուռուցքի արմատական հեռացումից հետո ֆիբրինոգենի քանակն իջնում է, իսկ ռեցիդիվի դեպքում՝ կրկին բարձրանում:

Ըստ Yang et al. -ի մետա-անալիզի (2018թ.)՝ մինչվիրահատական թրոմբոցիտոգոլ պացիենտների ապրելիության կանխատեսումն անհամեմատ ավելի վատ է, համեմատած նորմալ քանակի թրոմբոցիտներով հիվանդների հետ [47]: Խթանելով ուռուցքային պրոգրեսիան՝ թրոմբոցիտներն անմիջականորեն նպաստում են մետաստազների զարգացմանը: Վերջիններիս զարգացման հիմնական փուլն է բազալ թաղանթով ուռուցքային բջիջների անցումն արյունատար կամ ավշային անոթ (ինտրավազացիա): Պաթոլոգիկ TGF- β /Smad և NF- κ B ազդանշանային համակարգերի ակտիվացումը նպաստում է ուռուցքային բջիջների էպիթելիալ-մեզենքիմալ անցմանը (epithelial-mesenchymal transition (EMT) մասնավորապես ի հաշիվ արտադրվող transforming growth factor- β -ի (TGF- β) [23]: Ավելին, Kopp et al. նշում են, որ TGF- β -ը կարող է նվազեցնել NKG2D-ն և ճնշել բնական քիլերների հակաուռուցքային ակտիվությունը [19]:

Վերոնշյալ հեմատոգեն մետաստազավորման մեխանիզմում իր կարևոր դերն ունի նաև ֆիբրինոգենը: Այն խաչաձև միանալուց հետո թողնում է կայուն արգասիք՝ D-դիմեր: Նրա քանակն արյան մեջ ակտիվ ֆիբրինոգոյացման և ֆիբրինոլիզի հետևանքով բարձրանում է: Ներկայումս D-դիմերի մակարդակն օգտագործվում է տարածուն ներանոթային մակարդման (disseminated intravascular coagulation (DIC), թրոմբոէմբոլիկ երևույթների և սրտամկանի ինֆարկտի հայտնաբերման համար: Ըստ որոշ ուսումնասիրությունների՝ արյան մեջ D-դիմերի մակարդակն ունի ուղղակի կոռելյացիա ուռուցքային հիվանդության փուլի և ավշային հանգույցների ախտահարման հետ՝ պայմանավորելով ընդհանուր ապրելիության ցուցանիշը: Diao et al. ենթադրում են, որ պլազմայում D-դիմերի մակարդակը կարող է օգտակար կլինիկական մարկեր հանդիսանալ չարորակ ուռուցքների մետաստազավորման կանխատեսման համար [6]: Նրանք գրանցել են

կապ D-դիմերի բարձր մակարդակի և հեմատոգեն մետաստազավորման հաճախականության միջև, ընդ որում ROC կորի հիման վրա հատման արժեքը (cut-off value) համարում են նրա 1,5 մգ/մլ ցուցանիշը, իսկ եղանակի կանխատեսման զգայունությունն ու սպեցիֆիկությունը՝ համապատասխանաբար 61,9% և 86,6%: Բարձր D-դիմերով պացիենտների մոտ դիտվում են վաղ ռեցիդիվներ և հետագա բուժման վատ արդյունքներ: Kanda et al. առաջարկում են մակարդեղիության գնահատման բալային սանդղակ՝ հիմնված D-դիմերի և ֆիբրինոգենի ցուցանիշների վրա, որտեղ D-դիմերն ու ֆիբրինոգենը գնահատվում են 0 բալ նորմալ մակարդակի դեպքում, 1 բալ, եթե բարձր են D-դիմերը կամ ֆիբրինոգենը և 2 բալ, եթե երկուսն էլ բարձր են: Ըստ այդ սանդղակի՝ հիվանդների մոտ հետվիրահատական բարդությունները կազմում են 8% 0 բալի դեպքում, 20% 1 բալի և 27% 2 բալի դեպքում [17]:



Նկար 5. Գաստրէկտոմիայից հետո հետվիրահատական բարդությունների զարգացմանը նպաստող հնարավոր գործոնները

Ամփոփում

Այսպիսով, ստամոքսի քաղցկեղի փուլավորումը մինչ օրս իրականացվում է TNM համակարգի միջոցով, որտեղ հաշվի են առնվում

ուռուցքի ներաճի աստիճանը և մետաստազների առկայությունը: Մակայն հաճախ TNM դասակարգմամբ հիվանդության փուլով պացիենտների մոտ գրանցվում են վիրահատական արդյունքների զգալի տարբերություններ, առկա ուռուցքով պայմանավորված բորբոքումով, կոագուլյացիոն գործընթացների տարբերությամբ կամ հիվանդի սնուցման աստիճանով: Այդ գործոնների հնարավոր հարաճումային նշանակության մասին նշվում է ստորև տրված աշխատանքներում (նկար 5): Մակայն մինչ օրս նրանք չունեն լայն կիրառում կլինիկայում, ներառված չեն ուռուցքների TNM դասակարգման մեջ: Մյուս կողմից հարցական են այս գործոնների նախավիրահատական շտկման հնարավորությունները, նման թերապիայի տևողության և հիվանդների մոտակա և հեռակա բուժման արդյունավետությունը: Մինչդեռ հետվիրահատական բարդությունների հետ կապված բարձր ռիսկի խմբի հիվանդների համար անհրաժեշտ է քննարկել հիվանդների նախապատրաստումը մեծ ծավալի վիրահատությունների (համակցված մասնահատումներ, լայնածավալ լիմֆոդիսեկցիա) դեպքում և դրա նպատակահարմարությունը: Վերջապես վիրահատության ծայրահեղ բարձր ռիսկի խմբի հիվանդների համար մշակել այլ բուժական միջոցառումների (պալիատիվ) տարբերակներ:

Ընդունված է 13.02.24

Современные взгляды на предоперационное прогнозирование послеоперационных осложнений у больных раком желудка

Г. В. Арутюнян

Оценка риска является важной проблемой здравоохранения. Несмотря на значительные достижения в хирургических и анестезиологических методах, послеоперационном уходе и интервенционной радиологии при раке желудка, гастрэктомия по-прежнему имеет высокий риск серьезных послеоперационных осложнений. Система стадирования опухоль–узел–метастаз (TNM) считается золотым стандартом для прогнозирования риска будущего рецидива или неблагоприятного исхода. Однако она не учитывает факторы, которые могут повлиять на общее течение заболевания пациента, такие как возраст, общее состояние здоровья или другие сопутствующие болезни. Многие исследования выявили факторы, которые предсказывают послеоперационные осложнения, включая показатели конституции тела, питания, воспаления, функции органов и гиперкоагуляции. Существуют различные соотношения клеток крови, которые, по-видимому, влияют на прогноз у пациентов с резецированным раком желудка. В этом обзоре суммирована взаимосвязь между рядом факторов, связанных с пациентом и послеоперационными осложнениями у больных, перенесших резекцию по поводу рака желудка.

Current Status of Preoperative Prediction of Postoperative Complications in Patients with Gastric Cancer

G. V. Harutyunyan

Risk assessment is an important healthcare issue. Despite remarkable advances in surgical and anesthesiologic techniques, postoperative care, and interventional radiology associated with gastric cancer, gastrectomy still has a high risk of serious postoperative complications. The tumor-node-metastasis (TNM) staging system is considered the gold standard for predicting the risk of future relapse or death. However, it does not consider factors that can affect a patient's overall health such as age, overall health status, or other comorbid conditions. Many studies have identified factors that predict postoperative complications, including indicators based on body constitution, nutrition, inflammation, organ function and hypercoagulation. Various blood cell ratios exist which seem to have an impact on prognosis for resected gastric cancer patients. This review summarizes the association between several patient-related factors and postoperative complications in patients undergoing resection for gastric cancer.

Գրականություն

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel RL., Torre LA., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.*, 2018 Nov;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492.
2. Brenner D., Blaser H., Mak TW. Regulation of tumour necrosis factor signalling: live or let die. *Nat Rev Immunol.*, 2015 Jun;15(6):362-74. doi: 10.1038/nri3834.
3. Chang Y., An H., Xu L., Zhu Y., Yang Y., Lin Z., Xu J. Systemic inflammation score predicts postoperative prognosis of patients with clear-cell renal cell carcinoma. *Br J Cancer*, 2015 Aug 11;113(4):626-33. doi: 10.1038/bjc.2015.241.
4. Chen HN., Chen XZ., Zhang WH., Yang K., Chen XL., Zhang B., Chen ZX., Chen JP., Zhou ZG., Hu JK. The Impact of Body Mass Index on the Surgical Outcomes of Patients With Gastric Cancer: A 10-Year, Single-Institution Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Oct;94(42):e1769. doi: 10.1097/MD.0000000000001769.
5. Contin C., Pitard V., Delmas Y., Pelletier N., Defrance T., Moreau JF., Merville P., Déchanet-Merville J. Potential role of soluble CD40 in the humoral immune response impairment of uraemic patients. *Immunology*, 2003 Sep;110(1):131-40. doi: 10.1046/j.1365-2567.2003.01716.x.
6. Diao D., Wang Z., Cheng Y., Zhang H., Guo Q., Song Y., Zhu K., Li K., Liu D., Dang C. D-dimer: not just an indicator of venous thrombosis but a predictor of asymptomatic hematogenous metastasis in gastric cancer patients. *PLoS One*. 2014 Jul 1;9(7):e101125. doi: 10.1371/journal.pone.0101125.
7. Eriksen AC., Sørensen FB., Lindebjerg J., Hager H., dePont Christensen R., Kjær-Frifeldt S., Hansen TF. The Prognostic Value of Tumor-Infiltrating lymphocytes in Stage II Colon Cancer. A Nationwide Population-Based Study. *Transl Oncol.*, 2018 Aug;11(4):979-987. doi: 10.1016/j.tranon.2018.03.008.
8. Feng F., Zheng G., Wang Q., Liu S., Liu Z., Xu G., Wang F., Guo M., Lian X., Zhang H. Low lymphocyte count and high monocyte count predicts poor prognosis of gastric cancer. *BMC Gastroenterol.*, 2018 Oct 11;18(1):148. doi: 10.1186/s12876-018-0877-9.
9. Fu XL., Duan W., Su CY., Mao FY., Lv YP., Teng YS., Yu PW., Zhuang Y., Zhao YL. Interleukin 6 induces M2 macrophage differentiation by STAT3 activation that

- correlates with gastric cancer progression. *Cancer Immunol Immunother.*, 2017 Dec;66(12):1597-1608. doi: 10.1007/s00262-017-2052-5.
10. *Gabrilovich DI., Nagaraj S.* Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2009 Mar;9(3):162-74. doi: 10.1038/nri2506.
 11. *Harrison L., Blackwell K.* Hypoxia and anemia: factors in decreased sensitivity to radiation therapy and chemotherapy? *Oncologist.*, 2004;9 Suppl 5:31-40. doi: 10.1634/theoncologist.9-90005-31.
 12. *Hu C., Chen R., Chen W., Pang W., Xue X., Zhu G., Shen X.* Thrombocytosis is a significant indicator of hypercoagulability, prognosis and recurrence in gastric cancer. *Exp Ther Med.*, 2014 Jul;8(1):125-132. doi: 10.3892/etm.2014.1699.
 13. *Iida T., Iwahashi M., Katsuda M., Ishida K., Nakamori M., Nakamura M., Naka T., Ojima T., Ueda K., Hayata K., Nakamura Y., Yamaue H.* Tumor-infiltrating CD4⁺ Th17 cells produce IL-17 in tumor microenvironment and promote tumor progression in human gastric cancer. *Oncol Rep.*, 2011 May;25(5):1271-7. doi: 10.3892/or.2011.1201.
 14. *Inaoka K., Kanda M., Uda H., Tanaka Y., Tanaka C., Kobayashi D., Takami H., Iwata N., Hayashi M., Niwa Y., Yamada S., Fujii T., Sugimoto H., Murotani K., Fujiwara M., Koderia Y.* Clinical utility of the platelet-lymphocyte ratio as a predictor of postoperative complications after radical gastrectomy for clinical T2-4 gastric cancer. *World J Gastroenterol.*, 2017 Apr 14;23(14):2519-2526. doi: 10.3748/wjg.v23.i14.2519.
 15. *Jeong O., Ryu SY., Park YK.* The value of preoperative lung spirometry test for predicting the operative risk in patients undergoing gastric cancer surgery. *J Korean Surg Soc.*, 2013 Jan;84(1):18-26. doi: 10.4174/jkss.2013.84.1.18.
 16. *Kanda M., Ito S., Mochizuki Y., Teramoto H., Ishigure K., Murai T., Asada T., Ishiyama A., Matsushita H., Tanaka C., Kobayashi D., Fujiwara M., Murotani K., Koderia Y.* Multi-institutional analysis of the prognostic significance of postoperative complications after curative resection for gastric cancer. *Cancer Med.*, 2019 Sep;8(11):5194-5201. doi: 10.1002/cam4.2439.
 17. *Kanda M., Tanaka C., Kobayashi D., Mizuno A., Tanaka Y., Takami H., Iwata N., Hayashi M., Niwa Y., Yamada S., Fujii T., Sugimoto H., Murotani K., Fujiwara M., Koderia Y.* Proposal of the Coagulation Score as a Predictor for Short-Term and Long-Term Outcomes of Patients with Resectable Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol.*, 2017 Feb;24(2):502-509. doi: 10.1245/s10434-016-5544-1.
 18. *Kanda M.* Preoperative predictors of postoperative complications after gastric cancer resection. *Surg Today*, 2020 Jan;50(1):3-11. doi: 10.1007/s00595-019-01877-8.
 19. *Kopp HG., Placke T., Salih HR.* Platelet-derived transforming growth factor-beta down-regulates NKG2D thereby inhibiting natural killer cell antitumor reactivity. *Cancer Res.*, 2009 Oct 1;69(19):7775-83. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-2123.
 20. *Kunisaki C., Makino H., Takagawa R., Sato K., Kawamata M., Kanazawa A., Yamamoto N., Nagano Y., Fujii S., Ono HA., Akiyama H., Shimada H.* Predictive factors for surgical complications of laparoscopy-assisted distal gastrectomy for gastric cancer. *Surg Endosc.*, 2009 Sep;23(9):2085-93. doi: 10.1007/s00464-008-0247-8.
 21. *Kuroda D., Sawayama H., Kurashige J., Iwatsuki M., Eto T., Tokunaga R., Kitano Y., Yamamura K., Ouchi M., Nakamura K., Baba Y., Sakamoto Y., Yamashita Y., Yoshida N., Chikamoto A., Baba H.* Controlling Nutritional Status (CONUT) score is a prognostic marker for gastric cancer patients after curative resection. *Gastric Cancer*, 2018 Mar;21(2):204-212. doi: 10.1007/s10120-017-0744-3.
 22. *Labaf A., Grzymala-Lubanski B., Sjalander A., Svensson PJ., Stagmo M.* Glomerular filtration rate and association to stroke, major bleeding, and death in patients with mechanical heart valve prosthesis. *Am Heart J.*, 2015 Sep;170(3):559-65. doi: 10.1016/j.ahj.2015.06.016.
 23. *Labelle M., Begum S., Hynes RO.* Direct signaling between platelets and cancer cells induces an epithelial-mesenchymal-like transition and promotes metastasis. *Cancer Cell*, 2011 Nov 15;20(5):576-90. doi: 10.1016/j.ccr.2011.09.009.
 24. *Lee JY., Kim HI., Kim YN., Hong JH., Alshomimi S., An JY., Cheong JH., Hyung WJ., Noh SH., Kim CB.* Clinical Significance of the Prognostic Nutritional Index for Predicting Short- and Long-Term Surgical Outcomes After Gastrectomy: A

- Retrospective Analysis of 7781 Gastric Cancer Patients. *Medicine* (Baltimore), 2016 May;95(18):e3539. doi: 10.1097/MD.0000000000003539.
25. *Leo C., Giaccia AJ., Denko NC.* The hypoxic tumor microenvironment and gene expression. *Semin Radiat Oncol.*, 2004 Jul;14(3):207-14. doi: 10.1016/j.semradonc.2004.04.007.
26. *Liu H., Yang XC., Liu DC., Tong C., Wen W., Chen RH.* Clinical significance of the controlling nutritional status (CONUT) score in gastric cancer patients: A meta-analysis of 9,764 participants. *Front Nutr.*, 2023 Apr 11;10:1156006. doi: 10.3389/fnut.2023.1156006.
27. *Ma ES., Wang ZX., Zhu MQ., Zhao J.* Immune evasion mechanisms and therapeutic strategies in gastric cancer. *World J Gastrointest Oncol.*, 2022 Jan 15;14(1):216-229. doi: 10.4251/wjgo.v14.i1.216.
28. *Mantovani A., Allavena P., Sica A., Balkwill F.* Cancer-related inflammation. *Nature*, 2008 Jul 24;454(7203):436-44. doi: 10.1038/nature07205.
29. *Mohri Y., Tanaka K., Toiyama Y., Ohi M., Yasuda H., Inoue Y., Kusunoki M.* Impact of Preoperative Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Postoperative Infectious Complications on Survival After Curative Gastrectomy for Gastric Cancer: A Single Institutional Cohort Study. *Medicine* (Baltimore), 2016 Mar;95(11):e3125. doi: 10.1097/MD.0000000000003125.
30. *Petty AJ., Yang Y.* Tumor-associated macrophages: implications in cancer immunotherapy. *Immunotherapy*. 2017 Mar;9(3):289-302. doi: 10.2217/imt-2016-0135.
31. *Qin WH, Yang ZS, Li M, Chen Y, Zhao XF, Qin YY, Song JQ, Wang BB, Yuan B, Cui XL, Shen F, He J, Bi YF, Ning G, Fu J, Wang HY.* High Serum Levels of Cholesterol Increase Antitumor Functions of Nature Killer Cells and Reduce Growth of Liver Tumors in Mice. *Gastroenterology*, 2020 May;158(6):1713-1727. doi: 10.1053/j.gastro.2020.01.028.
32. *Quigley DA., Kristensen V.* Predicting prognosis and therapeutic response from interactions between lymphocytes and tumor cells. *Mol Oncol.*, 2015 Dec;9(10):2054-62. doi: 10.1016/j.molonc.2015.10.003. Epub 2015 Oct 23.
33. *Reis TG, Silva RAWPD, Nascimento EDS, Bessa J Júnior, Oliveira MC, Fava AS, Lehn CN.* Early postoperative serum albumin levels as predictors of surgical outcomes in head and neck squamous cell carcinoma. *Braz J Otorhinolaryngol.*, 2022 Nov-Dec;88 Suppl 1(Suppl 1):S48-S56. doi: 10.1016/j.bjorl.2021.03.004.
34. *Rosales C.* Neutrophil: A Cell with Many Roles in Inflammation or Several Cell Types? *Front Physiol.*, 2018 Feb 20;9:113. doi: 10.3389/fphys.2018.00113.
35. *Ryo S., Kanda M., Ito S., Mochizuki Y., Teramoto H., Ishigure K., Murai T., Asada T., Ishiyama A., Matsushita H., Tanaka C., Kobayashi D., Fujiwara M., Murotani K., Kodera Y.* The Controlling Nutritional Status Score Serves as a Predictor of Short- and Long-Term Outcomes for Patients with Stage 2 or 3 Gastric Cancer: Analysis of a Multi-institutional Data Set. *Ann Surg Oncol.*, 2019 Feb;26(2):456-464. doi: 10.1245/s10434-018-07121-w.
36. *Saroha S., Uzzo RG., Plimack ER., Ruth K., Al-Saleem T.* Lymphopenia is an independent predictor of inferior outcome in clear cell renal carcinoma. *J Urol.*, 2013 Feb;189(2):454-61. doi: 10.1016/j.juro.2012.09.166.
37. *Sasahara M., Kanda M., Ito S., Mochizuki Y., Teramoto H., Ishigure K., Murai T., Asada T., Ishiyama A., Matsushita H., Tanaka C., Kobayashi D., Fujiwara M., Murotani K., Kodera Y.* The Preoperative Prognostic Nutritional Index Predicts Short-Term and Long-Term Outcomes of Patients with Stage II/III Gastric Cancer: Analysis of a Multi-Institution Dataset. *Dig Surg.*, 2020;37(2):135-144. doi: 10.1159/000497454.
38. *Sawa-Wejksza K, Kandefer-Szerszeń M.* Tumor-Associated Macrophages as Target for Antitumor Therapy. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2018 Apr;66(2):97-111. doi: 10.1007/s00005-017-0480-8.
39. *Spicer JD., McDonald B., Cools-Lartigue JJ., Chow SC., Giannias B., Kubes P., Ferri LE.* Neutrophils promote liver metastasis via Mac-1-mediated interactions with circulating tumor cells. *Cancer Res.*, 2012 Aug 15;72(16):3919-27. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-2393.

40. Suzuki T., Shimada H., Nanami T., Oshima Y., Yajima S., Ito M., Washizawa N., Kaneko H. Hyperfibrinogenemia is associated with inflammatory mediators and poor prognosis in patients with gastric cancer. *Surg Today*, 2016 Dec;46(12):1394-1401. doi: 10.1007/s00595-016-1339-z.
41. Tanaka Y., Kanda M., Tanaka C., Kobayashi D., Mizuno A., Iwata N., Hayashi M., Niwa Y., Takami H., Yamada S., Fujii T., Nakayama G., Sugimoto H., Fujiwara M., Koderu Y. Usefulness of preoperative estimated glomerular filtration rate to predict complications after curative gastrectomy in patients with clinical T2-4 gastric cancer. *Gastric Cancer*, 2017 Jul;20(4):736-743. doi: 10.1007/s10120-016-0657-6.
42. Tsujinaka T., Sasako M., Yamamoto S., Sano T., Kurokawa Y., Nashimoto A., Kurita A., Katai H., Shimizu T., Furukawa H., Inoue S., Hiratsuka M., Kinoshita T., Arai K., Yamamura Y. Gastric Cancer Surgery Study Group of Japan Clinical Oncology Group. Influence of overweight on surgical complications for gastric cancer: results from a randomized control trial comparing D2 and extended para-aortic D3 lymphadenectomy (JCOG9501). *Ann Surg Oncol.*, 2007 Feb;14(2):355-61. doi: 10.1245/s10434-006-9209-3.
43. Van Cutsem E., Sagaert X., Topal B., Haustermans K., Prenen H. Gastric cancer. *Lancet*, 2016 Nov 26;388(10060):2654-2664. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30354-3.
44. Wang SC., Chou JF., Strong VE., Brennan MF., Capanu M., Coit DG. Pretreatment Neutrophil to Lymphocyte Ratio Independently Predicts Disease-specific Survival in Resectable Gastroesophageal Junction and Gastric Adenocarcinoma. *Ann Surg.*, 2016 Feb;263(2):292-7. doi: 10.1097/SLA.0000000000001189.
45. Wang Z., Xing Y., Liu F., Yu M., Wang H., Chen H., Huang J. Laparoscopic surgery for gastric cancer in patients with high body mass index. *Ann Laparosc Endosc Surg.*, 2016;1:19. doi: 10.21037/ales.2016.10.02
46. Xuechao Liu, Qiu H., Huang Y., Xu D., Li W., Li Y., Chen Y., Zhou Z., Sun X. Impact of preoperative anemia on outcomes in patients undergoing curative resection for gastric cancer: a single-institution retrospective analysis of 2163 Chinese patients. *Cancer Med.*, 2018 Feb;7(2):360-369. doi: 10.1002/cam4.1309.
47. Yang C., Jiang H., Huang S., Hong H., Huang X., Wang X., Liao W., Wang X., Chen X., Jiang L. The prognostic role of pretreatment thrombocytosis in gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2018 Aug;97(31):e11763. doi: 10.1097/MD.00000000000011763.
48. Yang L., Zhang Y. Tumor-associated macrophages: from basic research to clinical application. *J Hematol Oncol.*, 2017 Feb 28;10(1):58. doi: 10.1186/s13045-017-0430-2.
49. Zheng ZF., Lu J., Xie JW., Wang JB., Lin JX., Chen QY., Cao LL., Lin M., Tu RH., Zheng CH., Huang CM., Li P. Preoperative skeletal muscle index vs the controlling nutritional status score: Which is a better objective predictor of long-term survival for gastric cancer patients after radical gastrectomy? *Cancer Med.*, 2018 Aug;7(8):3537-3547. doi: 10.1002/cam4.1548.
50. Zhou P., Li B., Liu B., Chen T., Xiao J. Prognostic role of serum total cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol in cancer survivors: A systematic review and meta-analysis. *Clin Chim Acta.*, 2018 Feb;477:94-104. doi: 10.1016/j.cca.2017.11.039.