

ARAŞTIRMA MAKALESİ

**Metastatik Mide Kanserli Hastalarda Laktat Dehidrogenaz
/Albumin Oranının Prognostik Önemi**

**The Prognostic Significance of Serum Lactate Dehydrogenase to Albumin
Ratio in Metastatic Gastric Cancer**

Selahattin ÇELİK^{1,a}, Hayriye ŞAHİNLİ¹, Mehmetcan ATAK¹, Seher KAYA¹, Ekin Konca KARABUĞA¹,
Hatice AYYILDIZ SEVİM¹

¹Etilik Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

S.Ç. 00000002567782633, H.Ş. 0000000215619346, M.A. 0000000322632079, S.K. 000000015418507X,
E.K.K. 0000000199461250, H.A.S. 0000000240725861.

^aSorumlu Yazar: Selahattin ÇELİK (drcekeliselahattin@gmail.com)

ÖZET

Amaç: Metastatik mide kanserinde güvenilir prognostik biyobelirteçlerin eksikliği klinik pratikte önemli bir zorluk yaratmaktadır. Bu çalışmanın amacı metastatik mide kanserinde Laktat dehidrogenaz (LDH)/Albumin (Alb) oranının prognostik önemini değerlendirmek ve bu parametrenin sağkalım üzerindeki etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, 1 Ocak 2023-1 Kasım 2024 tarihleri arasında metastatik mide kanseri tanısı almış toplam 63 hasta dahil edildi. Klinikopatolojik parametreler ve laboratuvar analiz sonuçları, hastaların medikal kayıtlarından retrospektif olarak elde edildi. LDH/Albumin cut-off değeri, median değer olan 6.1 olarak belirlendi. LDH/Albumin oranı ile klinikopatolojik özellikler, univaryant ve multivaryant analiz yöntemleri kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular: Tek değişkenli analiz yapıldığında, kötü performans durumu, yüksek Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLR) ve yüksek LDH/Albumin oranı olan hastalarda progresyonsuz sağkalımın daha kötü olduğu bulundu. Çok değişkenli analiz yapıldığında, performans durumu ve LDH/Albumin oranı bağımsız prognostik faktörler olarak belirlendi.

Sonuç: LDH/Albumin oranı, metastatik mide kanseri hastalarında hem progresyonsuz sağ kalımın hem de genel sağ kalımın güçlü bir öngörütüsü olarak kullanılabilir. Bu oran klinik uygulamalara entegre edilebilir ve kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarına önemli katkılar sağlayabilir.

Anahtar Sözcükler: Metastatik Mide Kanseri, LDH/Albumin Oranı, Prognostik.

ABSTRACT

Objective: The lack of reliable prognostic biomarkers in metastatic gastric cancer creates a significant challenge in clinical practice. This study aimed to evaluate the prognostic significance of lactate dehydrogenase (LDH)/Albumin (Alb) ratio in metastatic gastric cancer and to investigate the effect of this parameter on survival.

Material and Method: A total of 63 patients diagnosed with metastatic gastric cancer between January 1, 2023 and November 1, 2024 were included in the study. Clinicopathological parameters and laboratory analysis results were obtained retrospectively from the medical records of the patients. The LDH/Albumin cut-off value was determined as the median value of 6.1. LDH/Albumin ratio and clinicopathological features were evaluated using univariate and multivariate analysis methods.

Results: When univariate analysis was performed, progression-free survival was found to be worse in patients with poor performance status, high neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and high LDH/Albumin ratio. When multivariate analysis was performed, performance status and LDH/Albumin ratio were determined as independent prognostic factors.

Conclusion: LDH/Albumin ratio can be used as a strong predictor of both progression-free survival and overall survival in patients with metastatic gastric cancer. This ratio can be integrated into clinical practices and make significant contributions to individualized treatment approaches.

Keywords: Metastatic Gastric Cancer, LDH/Albumin Ratio, Prognostic.

Mide kanseri, dünya genelinde kansere bağlı ölümler arasında önde gelen sebeplerden biridir ve özellikle metastatik evredeki hastalarda sağkalım oranları oldukça düşüktür (1, 2).

Hastalığın prognozunu doğru bir şekilde tahmin edebilmek, uygun tedavi stratejilerinin belirlenmesi açısından büyük öneme sahiptir. Ancak metastatik mide kanserinde güvenilir prognostik biyobelirteçlerin yetersizliği, klinik uygulamalarda önemli bir zorluk yaratmaktadır.

LDH, glikoliz yolunun anahtar enzimlerinden biri olup, tümör hücrelerinin enerji metabolizmasında önemli bir rol oynamaktadır. Artmış serum LDH düzeyleri, malignitelerle ilişkili hücre proliferasyonu ve hipoksi gibi faktörlerin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (3). Öte yandan, albümin seviyeleri, hastanın nutrisyon durumu ve inflamatuvar yanıtıyla ilişkilendirilmektedir. Hipoalbuminemi, genellikle kötü prognozun bir belirteci olarak değerlendirilir (4).

Son dönemde yapılan çalışmalar, LDH/Alb oranının çeşitli malignitelerde prognostik bir belirteç olarak kullanılabileceğini göstermiştir. Özellikle, yüksek LDH/Alb değerlerinin agresif hastalık özelliklerini ve kötü sağkalımı yansıtabileceği bildirilmiştir (5, 6). Ancak, metastatik mide kanserindeki prognostik etkisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

Bu çalışmada, metastatik mide kanserinde LDH/Alb oranının prognostik önemini değerlendirmek ve bu parametrenin sağkalım üzerindeki etkisini incelemek amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif, tek merkezli çalışma, 1 Ocak 2023-1 Kasım 2024 yılları arasında Tıbbi Onkoloji Kliniği'nde metastatik mide kanseri tanısıyla takip edilen hastaların verilerini içermektedir. Toplam 63 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma, Helsinki Bildirgesi'ne uygun şekilde gerçekleştirilmiş olup, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Etik Kurul Onay Numarası: 2024-1112).

Hastaların demografik ve klinik özellikleri, laboratuvar değerleri, tedavi yanıtları ve sağkalım verileri hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden retrospektif olarak tarandı. LDH ve albümin değerleri, ilk sistematik tedavi öncesindeki ölçümlerden elde edildi. LDH/Alb oranı, LDH değerinin albümin değerine bölünmesiyle hesaplandı.

Çalışmamıza histopatolojik olarak metastatik mide karsinomu tanısı almış olan 18 yaş ve üzeri hastalar dahil edilmiştir. Hastaların tümü en az 1 basamak sistematik kemoterapi almışlardır. Hastaların tümünün tanı anında metastatik evrede olduğu belirlenmiştir. Tedavi öncesi hemogram ve biyokimya değerleri tam olan hastalar ile klinikopatolojik verileri eksiksiz olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Primer mide kanseri dışında eş zamanlı başka bir malignite tanısı olan hastalar, karaciğer sirozu,

nefrotik sendrom veya ileri böbrek yetmezliği gibi albümin düzeylerini etkileyebilecek ciddi komorbiditeleri olan hastalar, çalışmaya dahil edilmeden önceki tedavi süreçlerinde biyokimyasal verileri eksik olan veya takipleri düzensiz yapılan hastalar, tedavi ve takiplerine farklı sağlık kuruluşlarında devam eden hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Veri analizleri için SPSS versiyon 21 (SPSS Inc., Chicago, IL) kullanıldı. Kategorik değişkenler ve LDH/Alb oranı arasındaki ilişki Chi-square test or Fisher's exact testi ile değerlendirildi. Klinikopatolojik değişkenlerin genel sağkalıma ve progresyonsuz sağkalıma etkisi univariate cox regresyon analizi ile değerlendirildi. Univariate analizde anlamlı çıkan değişkenlerin genel sağkalıma ve progresyonsuz sağkalıma etkisi multivariate cox regresyon analizi ile değerlendirildi. LDH/Alb oranının iki farklı grubunun genel sağkalıma ve hastalıksız sağkalıma etkisi kaplan-meier analizi ile değerlendirildi. LDH/Albumin oranı için cut-off değeri, çalışmaya dahil edilen hastaların verilerine göre hesaplanan medyan değer (6,1) esas alınarak belirlendi. P değeri <0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

Normal dağılım gösteren değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma ile ifade edildi ve parametrik analiz yöntemleri kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler medyan (minimum-maksimum) şeklinde ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi.

Güç analizi, G Power 3.9.1.4 yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. %95 istatistiksel güç ve %5 anlamlılık düzeyi ($p < 0.05$) esas alınarak yapılan hesaplama sonucunda, gerekli minimum örneklem büyüklüğü 60 kişi olarak belirlendi.

Klinikopatolojik özellikler ile LDH/Albumin oranı arasında ki kare analizi yapıldığında, LDH/albumin oranı ile cinsiyet ($p = 0.537$), yaş ($p = 0.891$), sigara ($p = 0.721$), HER 2 durumu ($p = 0.424$), ECOG PS ($p = 0.062$) ve CA 19.9 ($p = 0.359$) arasında anlamlı ilişki saptanmadı. LDH/Alb oranı ile CEA ($p = 0.008$) ve metastaz sayısı ($p = 0.045$) düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptandı. LDH/Alb oranı >6.1 olan hastalarda metastaz sayısı daha fazla idi. LDH/Alb >6.1 olan hastalarda CEA düzeyi daha yüksek idi.

BULGULAR

Oturyedi (%58,7) hasta kadın, 26 (%41,3) hasta erkek idi. Hastaların medyan yaşı 63 ± 14 idi. Medyan izlem süresi 8 ± 4 ay idi. Medyan genel sağkalım (OS) 8 ay (2-18), medyan hastalıksız sağkalım (PFS) 5 ay (2-14) idi. Takipte 63 hastadan 40 hastada ölüm görüldü. 34 (%54) hasta 65 yaş altı idi. 48 (%76,2) hastada bir metastaz bölgesi vardı, 15 hastada birden fazla metastaz bölgesi vardı. 53 (%84,1) hastada İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) negatif idi. 51 (%81) hastanın performans skoru (ECOG) 0-1 idi. 28 (%44) hastanın Karsinembriyogenik antijen (CEA) düzeyi 5'in altında idi.

37 (%58.7) hastanın Karbonhidrat antijeni 19-9 (CA 19-9) düzeyi 45'in altında idi (Tablo 1).

Tablo 1. LDH/albumin oranının klinikopatolojik özelliklerle olan ilişkisi.

Karakteristikler	Total n (%)	LDH/Albumin n(%)		p value
		<6.1	≥6.1	
Cinsiyet				
Kadın	26(41.3)	14(22.2)	2(19)	0.537
Erkek	37(58.7)	17(27)	20(31.7)	
Yaş				
<65	34(54)	17(27)	17(27)	0.891
≥65	29(46)	14(22.2)	5(23.8)	
Sigara				
Yok	23(36.5)	12(19)	11(17.5)	0.721
Var	40(63.5)	19(30.2)	21(33.3)	
Metastaz				
Sayısı				
1	48(76.2)	27(42.9)	21(33.3)	0.45
>1	15(23.8)	4(6.3)	11(17.5)	
HER-2				
Negatif	53(84.1)	28(47.5)	25(42.4)	0.424
Pozitif	6(9.5)	2(3.4)	4(6.8)	
ECOG PS				
0-1	51(81)	28(44.4)	23(36.5)	0.062
2	12(19)	3(4.8)	9(14.3)	
CEA				
<5	28(44)	19(30.2)	9(14.3)	0.008
≥5	35(56)	12(19)	23(36.5)	
CA 19-9				
<45	37(58.7)	20(31.7)	17(27)	0.359
≥45	26(41.3)	11(17.5)	15(23.8)	

HER-2: İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2, ECOG PS: Doğu İş birliği Onkoloji Grubu, Performans Durumu CEA: Karsinoembriyjenik antijen, CA 19.9: Karbonhidrat Antijen 19-9.

Klinikopatolojik özellikler ile LDH/Albumin oranı arasında ki kare analizi yapıldığında, LDH/albumin oranı ile cinsiyet (p =0.537), yaş (p =0.891), sigara (p =0.721), HER 2 durumu (p=0.424) , ECOG PS (p=0.062) ve CA 19.9 (p=0.359) arasında anlamlı ilişki saptanmadı. LDH/albumin oranı ile CEA (p =0.008) ve metastaz sayısı (p =0.045) düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptandı. LDH/Alb oranı >6.1 olan hastalarda metastaz sayısı daha fazla idi. LDH/Alb >6.1 olan hastalarda CEA düzeyi daha yüksek idi (Tablo 1).

Progresyonsuz sağkalımı etkileyen klinikopatolojik özellikleri saptamak için univariate analiz yapıldığında, performans skoru düşük hastalar (p =0.037), yüksek NLR(p=0.037) ve yüksek LDH/Alb oranı (p =0.006) olan hastalarda progresyonsuz sağkalım daha kötü olarak bulundu. Univariate analizde anlamlı çıkan faktörlerle yapılan multivariate analiz sonucunda, düşük performansla sahip hastaların (p =0.049) progresyonsuz sağkalım süresi daha kısa olarak tespit edildi. LDH/Alb oranı multivariate analizde PFS' yi etkileyen bağımsız bir faktör olarak tespit edilmedi (p =0.056) (Tablo 2).

Tablo 2. PFS için univariate ve multivariate analiz.

	Univariate analiz	Multivariate analiz		
Cinsiyet				
Kadın	0.776	0.379		
Erkek	(0.441-1.366)			
Yaş				
<65	0.867	0.623		
≥65	(0.493-1.528)			
Sigara				
Yok	1.079	0.803		
Var	(0.595-1.957)			
Metastaz				
Sayısı				
1	0.724	0.336		
>1	(0.375-1.399)			
HER2				
Negatif	0.928	0.887		
Pozitif	(0.329-2.616)			
ECOG				
0-1	2.054	0.037	1.991	0.049
2	(1.043-4.045)		(1.003-3.952)	
CEA				
<5	0.778	0.380		
≥5	(0.444-1.363)			
CA 19-9				
<45	1.054	0.860		
≥45	(0.590-1.880)			
PLR				
<195/≥195	1.536	0.129		
	(0.883-2.672)			
NLR				
<3.46/≥3.4	0.544	0.037	0.725	0.320
6	(0.308-0.963)		(0.385-1.366)	
LDH/albumin				
<6.1	2.294	0.006	1.899	0.056
≥6.1	(1.274-4.131)		(0.983-3.670)	

HER-2: İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2, ECOG: Performans durumu, CEA: Karsinoembriyjenik antijen, CA 19.9: Karbonhidrat antijeni, NLR: Nötrofil/lenfosit oranı, PLR: Trombosit/lenfosit oranı.

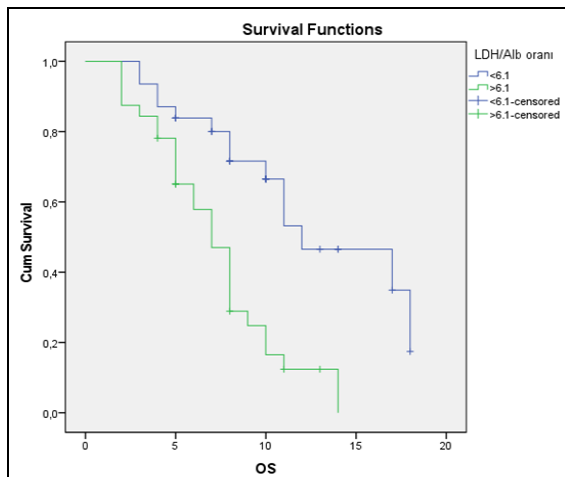
Sağkalımı etkileyen faktörler için univariate analiz yapıldığında cinsiyet (p =0.580), yaş (p =0.982), metastaz sayısı (0.375), HER2 durumu (p =0.315), CEA (p0.438) ve CA 19-9 (p =0.438) düzeyleri ile Trombosit/lenfosit oranı (PLR)'nin (p =0.095) sağkalım ile anlamlı bir ilişki göstermediği bulundu. Yüksek Nötrofil/lenfosit oranı (p =0.009), kötü performans skoru (p =0.004) ve yüksek LDH/Alb oranı (p =0.001), sağkalımı etkileyen kötü prognostik faktörler olarak saptandı. Univariate analizde anlamlı bulunan faktörlerle yapılan multivariate analiz sonucunda, performans durumu (p =0.007) ve LDH/Alb oranı (0.034) bağımsız prognostik faktörler olarak tespit edildi (Tablo 3).

Tablo 3. Sağkalımı predikte eden faktörler ile univariate ve multivariate analiz.

Univariate analiz		Multivariate analiz	
Karakteristikler		p value	p value
Cinsiyet	1		
Kadın/erkek	0.837 (0.446-1.572)	0.580	
Yaş	1		
>65/≤65	0.993 (0.533-1.848)	0.982	
ECOG	1		
0-1	2.825 (1.382-5.775)	0.004	2.728 (1.319-5.641)
2			
Metastaz sayısı	1		
1	0.721 (0.349-1.486)	0.375	
>1			
HER-2	1		
+/-	0.479 (0.114-2.011)	0.315	
CEA	1		
<5/≥5	0.617 (0.321-1.185)	0.147	
CA 19-9	1		
<45/≥45	1.305 (0.665-2.560)	0.438	
NLR	1		
<3.46/≥3.46	0.409 (0.209-0.797)	0.009	0.634 (0.294-1.369)
PLR	1		
<195/≥195	1.739 (0.908-3.330)	0.095	
LDH/Albumin	1		
<6.1/≥6.1	0.307 (0.153-0.618)	0.001	0.419 (0.187-0.938)

HER-2: İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2, ECOG PS: Doğu İşbirliği Onkoloji Grubu Performans Durumu, CEA: Karsinoembriyogenik antijen, CA 19.9: Karbonhidrat antijeni 19.9, NLR: Nötrofil/lenfosit oranı, PLR: Trombosit/lenfosit oranı.

LDH/Albumin oranı <6.1 olan hastaların 14'ünde, ≥6.1 olan hastaların ise 26'sında ölüm saptandı. Metastatik mide kanseri tanısı alan toplam 63 hastanın 40'ı takip süresince exitus oldu. LDH/Albumin oranı <6.1 olan hastalarda medyan genel sağkalım (OS) 12 ay (95% GA: 6.9–17.0) iken, ≥6.1 olan hastalarda medyan OS 7 ay (95% GA: 5.7–8.2) olarak belirlendi. OS, LDH/Albumin oranı ≥6.1 olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha kısa bulundu ($p<0.001$) (Şekil 1).

**Şekil 1.** LDH/Albumin oranının Kaplan-meier sağkalım eğrisi.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, retrospektif olarak 63 metastatik mide kanseri hastasında LDH/Alb oranının prognostik etkisi değerlendirildi. Bulgular, yüksek LDH/Alb oranının kötü prognoz ile ilişkili olduğunu ve bağımsız bir prognostik faktör olarak tanımlanabileceğini göstermiştir. Özellikle, yüksek LDH/Alb oranına sahip hastalarda PFS ve OS'nin anlamlı derecede daha kısa olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, çeşitli malignitelerde LDH/Alb oranının prognostik bir belirteç olarak kullanılabileceğini gösteren önceki çalışmalarla tutarlıdır (3, 5, 6).

LDH'nin prognostik önemi, tümör metabolizması ve mikroçevresi üzerindeki kritik rolüyle ilişkilidir. Yüksek LDH seviyeleri, artan tümör yükü, glikoliz bağımlılığı ve hipoksik koşulları yansıtarak agresif tümör biyolojisine işaret eder (7, 8). LDH'nin prognostik önemi, yalnızca mide kanseri değil, akciğer kanseri, kolon kanseri ve hematolojik malignitelerde de vurgulanmıştır (4, 9). Albumin ise, düşük seviyelerinin inflamatuvar yanıt, zayıf beslenme durumu ve kötü prognoz ile ilişkilendirildiği, kanser bağlamında sıkça araştırılmış bir biyobelirteçtir (10). Özellikle mide kanseri gibi beslenme durumunun prognostik etkilerinin önemli olduğu hastalıklarda albumin, genel sağkalım tahmininde kritik bir role sahiptir (11).

Bu çalışmada, bu iki biyobelirteç birleştirilerek hesaplanan LDH/Alb oranının, diğer prognostik faktörlerden bağımsız bir belirteç olarak kullanılabildiği bulunmuştur. Yüksek LDH/Alb değerlerinin, daha kısa sağkalım ile anlamlı ilişkisi tespit edilmiştir. Progresyonsuz sağkalımda LDH/Alb oranının univariate analizde anlamlı etkisi varken bu anlamlılık multivariate analizde tespit edilmedi. Bu bulgular, LDH/Alb oranının prognostik değerini daha önceki çalışmalarla uyumlu bir şekilde desteklemektedir.

LDH/Albumin oranı, farklı kanser türlerinde önemli bir prognostik belirteç olarak tanımlanmıştır. Akciğer kanseri ve hepatoselüler karinomda yapılan çalışmalarda, yüksek LDH/Albumin oranı değerlerinin düşük sağkalım oranları ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır (12, 13). Meme kanserinde de LDH/Albumin oranının prognostik bir belirteç olarak kullanımına dair kanıtlar giderek artmaktadır (14). Aynı şekilde kolorektal kanserde de LDH/Albumin oranı prognostik bir belirteç olarak belirlenmiştir (15). Mide kanserli hastalarda yapılmış olan bir çalışmada LAR prognostik bir belirteç olarak belirlenmiştir (16). Çalışmamız metastatik mide kanserinde LDH/Albumin oranının prognostik rolüne yönelik literatürdeki ilk çalışmadır.

LDH/Albumin oranının diğer klinik ve biyokimyasal parametrelerle ilişkisi de çalışmamızda değerlendirilmiştir. Cinsiyet, yaş, sigara içme durumu, metastaz sayısı ve HER2 durumu ile LDH/Albumin oranı arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bununla birlikte, LDH/Albumin oranının yüksek

olduğu hastalarda CEA seviyelerinin de anlamlı derecede yüksek olması, bu oranın tümör yükü ve inflamasyon göstergesi olarak rol oynayabileceğine dair ek bir kanıt sunmaktadır (17, 18).

Çalışmamızın, LDH/Albümin oranının prognostik bir belirteç olarak değerlendirildiği, metastatik mide kanseri hastalarında yapılan ilk çalışmalardan biridir. Ayrıca, analizlerimiz retrospektif bir tasarıma dayanmakla birlikte, güçlü istatistiksel yöntemler ile sonuçların güvenilirliği artırılmıştır. Ancak, hasta sayımızın sınırlı olması ve tek merkezli bir çalışma olması nedeniyle sonuçların genelleştirilebilirliği kısıtlanmıştır. Daha geniş hasta gruplarında, prospektif ve çok merkezli çalışmalar ile bu bulguların doğrulanması gerekmektedir.

LDH/Albümin oranının, düşük maliyeti ve kolay hesaplanabilirliği ile klinik uygulamada kullanılabi-

li bir biyobelirteç olma potansiyeli bulunmaktadır. Gelecekteki araştırmalarda, bu oranın tedavi yanıtını öngörmedeki rolü, özellikle immünoterapi ve hedefe yönelik tedavilerle kombinasyonunda değerlendirilmelidir. Bunun yanı sıra, LDH/Albümin oranının prognostik rolünün farklı moleküler alt gruplar (örneğin HER2 pozitif veya mikrosatellit instabilite (MSI) yüksek hastalar arasında farklılık gösterip göstermediği detaylandırılmalıdır.

Sonuç olarak, LDH/Albümin oranı metastatik mide kanseri hastalarında hem progresyonsuz sağkalım hem de genel sağkalımı öngörmede güçlü bir prediktör olarak kullanılabilir. Bu oran, klinik uygulamalara entegre edilerek bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarına önemli katkılar sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. Bray F, Laversanne M, Sung H et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer. J For Clin* 2024; 74: 229-63.
2. Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, van Grieken NC, Lordick F. Gastric cancer. *The Lancet* 2020; 396: 635-48.
3. Feng J-F, Wang L, Yang X, Jiang Y-H. Prognostic value of lactate dehydrogenase to albumin ratio (LAR) in patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Manag Res* 2019; 11: 7243-51.
4. Guven DC, Sahin TK, Erul E et al. The association between albumin levels and survival in patients treated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *Front Molec Biosc* 2022; 9: 1039121.
5. Zhang N, Zhang H, Zhu D, et al. Prognostic role of pretreatment lactate dehydrogenase in patients with metastatic renal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Inter J Surger* 2020; 79: 66-73.
6. Su S, Liu L, Sun C et al. editors. Prognostic significance of serum lactate dehydrogenase in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*; 2020: Elsevier.
7. Semenza GL. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell* 2012; 148: 399-408.
8. Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Sivridis E et al. Prognostic and predictive role of lactate dehydrogenase 5 expression in colorectal cancer patients treated with PTK787/ZK 222584 (vatalanib) antiangiogenic therapy. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 4892-900.
9. Toshida K, Itoh S, Toshima T et al. Association of serum lactate dehydrogenase with prognosis and tumor metabolism in patients with hepatocellular carcinoma treated with atezolizumab plus bevacizumab therapy. *Surgery Today* 2024; 55: 1-10.
10. Gonzalez-Villarreal CA, Quiroz-Reyes AG, Islas JF, Garza-Treviño EN. Colorectal cancer stem cells in the progression to liver metastasis. *Front Oncol* 2020; 10: 1511.
11. Tokunaga R, Sakamoto Y, Nakagawa S et al. Prognostic nutritional index predicts severe complications, recurrence, and poor prognosis in patients with colorectal cancer undergoing primary tumor resection. *Dis Colon & Rectum* 2015; 58: 1048-57.
12. Wang S, Lv J, Lv J et al. Prognostic value of lactate dehydrogenase in non-small cell lung cancer patients with brain metastases: a retrospective cohort study. *J Thor Dis* 2022; 14: 4468.
13. Wei X, Zhao L, Ren R et al. MiR-125b loss activated HIF1α/pAKT loop, leading to transarterial chemoembolization resistance in hepatocellular carcinoma. *Hepatol* 2021; 73: 1381-98.
14. Ma Y-y, Wang H, Zhao W-d et al. Prognostic value of combined lactate dehydrogenase, C-reactive protein, cancer antigen 153 and cancer antigen 125 in metastatic breast cancer. *Cancer Control* 2022; 29: 10732748211053150.

15. Aday U, Büyük A, Akkoç H. The prognostic significance of serum lactate dehydrogenase-to-albumin ratio in colorectal cancer. *Ann Surg Treat Res* 2020; 99: 161-70.
16. Aday U, Tatlı F, Akpulat FV et al. Prognostic significance of pretreatment serum lactate dehydrogenase-to-albumin ratio in gastric cancer. *Contem Oncol/Współcz Onkol* 2020; 24: 145-9.
17. Liu D, Wang D, Wu C et al. Prognostic significance of serum lactate dehydrogenase in patients with breast cancer: a meta-analysis. *Cancer Manag Res* 2019; 11: 3611-9.
18. Guner A, Kim SY, Yu JE et al. Parameters for Predicting Surgical Outcomes for Gastric Cancer Patients: Simple Is Better Than Complex. *Ann Surg Oncol* 2018; 25: 3239-47.