

Destek Tedaviler ve Diğer Maligniteler

SUNITİNİB TEDAVİSİ ALAN HASTALARDA HALP SKORUNUN GENEL SAĞKALIM ÜZERİNDEKİ PROGNOSTİK ETKİSİ

Melike Dönmez Tekin¹, Ferhat Ekinci¹, Mustafa Şahbazlar¹, Atike Pınar Erdoğan¹

¹Manisa Celal Bayar Üniversitesi Onkoloji Bilim Dalı

Giriş-Amaç

Sunitinib, çoklu tirozin kinaz inhibitörü (TKI) sınıfında yer alan ve tümör anjiyogenezi ile tümör proliferasyonunu hedefleyen oral bir hedefe yönelik tedavi ajanıdır. Başlıca vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörleri (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3), trombosit kaynaklı büyüme faktörü reseptörleri (PDGFR- α ve PDGFR- β), KIT, FLT3 ve RET gibi birçok tirozin kinaz reseptörünü inhibe ederek antitümör etki göstermektedir. Bu çoklu hedef yapısı sayesinde sunitinib, farklı solid tümörlerde tümör vaskülarizasyonunu baskılayarak tümör büyümesini yavaşlatmakta ve hastalık kontrolüne katkı sağlamaktadır.

Sunitinib tedavisi klinik pratikte yaygın olarak kullanılan bir ajan olmakla birlikte, tedaviye yanıt ve sağkalım sonuçları hastalar arasında belirgin farklılıklar gösterebilmektedir. Bu heterojen klinik seyir, yalnızca tümör özellikleri ile değil, aynı zamanda hastanın genel performans durumu, nutrisyonel rezervi ve sistemik inflamasyon düzeyi gibi konakçıya ait faktörlerle de yakından ilişkilidir. Bu nedenle, tedavi öncesi dönemde hastaların prognozunu öngörebilecek basit ve erişilebilir biyobelirteçlerin belirlenmesi klinik karar süreçleri açısından önem taşımaktadır.

Son yıllarda sistemik inflamasyon ve nutrisyonel durumun kanser prognozu üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla çeşitli kompozit biyobelirteçler geliştirilmiştir. Hemoglobin, albümin, lenfosit ve trombosit değerlerini içeren Hemoglobin–Albumin–Lymphocyte–Platelet (HALP) skoru, hem nutrisyonel hem inflamatuvar hem de immünolojik durumu birlikte yansıtan pratik bir indeks olarak tanımlanmıştır. HALP skorunun çeşitli malignitelerde sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiş olup, düşük HALP skorunun genellikle kötü prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmektedir.

Ancak sunitinib tedavisi alan hastalarda HALP skorunun prognostik değerine ilişkin veriler sınırlıdır. Bu nedenle HALP skorunun sunitinib tedavisi alan hastalarda sağkalım sonuçları üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi klinik açıdan önem taşımaktadır.

Bu çalışmanın amacı, sunitinib tedavisi alan hastalarda tedavi öncesi dönemde hesaplanan HALP skorunun genel sağkalım üzerindeki prognostik etkisini değerlendirmek ve HALP skorunun klinik pratikte kullanılabilir bir prognostik biyobelirteç olup olmadığını ortaya koymaktır.

Çalışma Tasarımı ve Hasta Popülasyonu

Bu retrospektif, tek merkezli çalışmaya Ocak 2015 – Ocak 2026 tarihleri arasında Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda sunitinib tedavisi alan hastalar dahil edildi. Çalışma kapsamında 18 yaş ve üzeri erkek ve kadın erişkin hastalar geriye dönük olarak değerlendirildi.

Hastaların demografik ve klinik verileri hastane elektronik kayıt sistemi ve hasta dosyaları kullanılarak elde edildi.

Birden fazla primer malignitesi bulunan hastalar, 18 yaş altındaki hastalar ve tedavi öncesi döneme ait HALP skorunun hesaplanmasına olanak sağlayacak eksiksiz laboratuvar verisi bulunmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

HALP Skorunun Hesaplanması

HALP skoru, tedavi öncesi dönemde elde edilen hemoglobin, albümin, lenfosit ve trombosit değerleri kullanılarak hesaplandı. HALP skoru aşağıdaki formüle göre belirlendi:

$$\text{HALP} = \text{Hemoglobin (g/L)} \times \text{Albümin (g/L)} \times \text{Lenfosit (/L)} \div \text{Trombosit (/L)}$$

Hastalar hesaplanan HALP skorunun medyan değerine göre iki gruba ayrıldı: düşük HALP ve yüksek HALP grubu. Gruplar arasındaki klinik özellikler ve sağkalım sonuçları karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS kullanılarak gerçekleştirildi. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak ifade edildi.

Genel sağkalım analizleri Kaplan–Meier yöntemi ile hesaplandı ve sağkalım eğrileri log-rank testi ile karşılaştırıldı. HALP skorunun genel sağkalım üzerindeki bağımsız prognostik etkisini değerlendirmek amacıyla Cox orantısız risk regresyon analizi uygulandı.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi iki yönlü $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Etik Onay

Bu çalışma, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Etik Kurulu tarafından onaylandı (Karar No: 20.478.486/3804, Tarih: 14.01.2026). Çalışma Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak yürütüldü.

Toplam 64 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların ortalama tanı yaşı 58 olup, 21'i (%32,8) kadın ve 43'ü (%67,2) erkekti. Hastaların 20'si (%31,3) 65 yaş ve üzerindeydi. ECOG performans durumu değerlendirildiğinde hastaların büyük çoğunluğunun ECOG 0–1 olduğu (%89,1) görüldü. Ek hastalık varlığı 41 hastada (%64,1) saptandı. Tedavi öncesi hesaplanan HALP skorunun median değeri 2,72 olarak bulundu ve bu değer cut-off olarak kullanılarak hastalar düşük HALP (n=33, %51,6) ve yüksek HALP (n=31, %48,4) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Düşük ve yüksek HALP grupları arasında yaş, cinsiyet, ECOG performans durumu ve ek hastalık varlığı açısından belirgin bir farklılık izlenmedi.

Takip süresince toplam 52 ölüm olayı gözlemlendi. Tüm hasta grubunda ortalama genel sağkalım süresi $29,9 \pm 31,0$ ay olarak hesaplandı. HALP skoruna göre yapılan alt grup

analizinde, düşük HALP grubunda ortalama genel sağkalım süresi $17,2 \pm 19,1$ ay iken, yüksek HALP grubunda bu sürenin $43,4 \pm 35,5$ ay olduğu görüldü. Kaplan–Meier sağkalım analizinde yüksek HALP grubunda genel sağkalımın anlamlı derecede daha uzun olduğu saptandı (log-rank $p < 0,001$).

Genel sağkalım üzerine etkili faktörleri değerlendirmek amacıyla yapılan multivaryant Cox orantısal risk regresyon analizinde, yüksek HALP skorunun düşük HALP skoruna kıyasla ölüm riskinde anlamlı düzeyde azalma ile ilişkili olduğu bulundu (HR = 0,30; %95 GA: 0,17–0,55; $p < 0,001$).

Kaplan–Meier sağkalım eğrileri incelendiğinde, yüksek HALP grubunda sağkalım olasılığının tüm takip süresi boyunca düşük HALP grubuna kıyasla daha yüksek seyrettiğı gözlemlendi. Özellikle erken takip döneminde düşük HALP grubunda sağkalım eğrisinde daha belirgin bir düşüş izlenirken, yüksek HALP grubunda sağkalımın daha stabil bir seyir izlediğı dikkati çekti.

Bu çalışmada, sunitinib tedavisi alan hastalarda tedavi öncesi hesaplanan HALP skorunun genel sağkalım üzerindeki prognostik değeri değerlendirildi. Çalışmamızın temel bulgusu, yüksek HALP skoruna sahip hastalarda genel sağkalımın anlamlı derecede daha uzun olması ve HALP skorunun multivaryant analizde bağımsız prognostik faktör olarak saptanmasıdır. Kaplan–Meier analizinde yüksek HALP grubunda sağkalımın belirgin şekilde daha uzun olduğu gözlemlenmiş olup, multivaryant analizde yüksek HALP skorunun düşük ölüm riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Kanser prognozunun yalnızca tümör özelliklerinden değıl, hastanın nutrisyonel ve inflamatuvar durumundan da etkilendiğı bilinmektedir. Sistemik inflamasyon ve malnütrisyonun tümör progresyonunu hızlandırdığı ve tedaviye yanıtı olumsuz etkileyebileceğı gösterilmiştir. Bu nedenle inflamasyon ve nutrisyon durumunu birlikte değerlendiren kompozit biyobelirteçler giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Hemoglobın, albümin, lenfosit ve trombosit değerlerinden oluşan HALP skoru, hastanın nutrisyonel, inflamatuvar ve immünolojik durumunu birlikte yansıtan pratik bir indeks olarak tanımlanmıştır.

Literatürde HALP skorunun farklı solid tümörlerde sağkalım ile anlamlı ilişki gösterdiği bildirilmiştir. Guo ve arkadaşları ile Chen ve arkadaşlarının çalışmalarında düşük HALP skorunun kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda da benzer şekilde yüksek HALP skoruna sahip hastalarda ortalama genel sağkalım süresinin belirgin şekilde daha uzun olduğu görülmüştür. Düşük HALP grubunda ortalama genel sağkalım süresinin 17,2 ay, yüksek HALP grubunda ise 43,4 ay olması, HALP skorunun klinik açıdan anlamlı bir prognostik belirteç olabileceğini düşündürmektedir.

HALP skorunun prognostik değerinin biyolojik temeli değerlendirildiğinde, skorun bileşenlerinin tümör progresyonu ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Hemoglobın düzeyi doku oksijenasyonu ile ilişkili iken, albümin nutrisyonel durumu ve inflamasyonu yansıtmaktadır. Lenfosit sayısı immün yanıtı, trombosit sayısı ise tümör progresyonu ve metastaz süreçlerini etkileyebilmektedir. Bu parametrelerin birlikte değerlendirilmesi HALP skorunun prognostik gücünü artırmaktadır.

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle retrospektif ve tek merkezli tasarım genellenebilirliği sınırlayabilir. Ayrıca hasta sayısının nispeten sınırlı olması diğer bir kısıtlılık

olarak değeriendirilebilir. Bununla birlikte, ölüm olaylarının sayısının yüksek olması ve HALP skorunun bağımsız prognostik faktör olarak saptanması bulguların güvenilirliğini desteklemektedir.

HALP skoru, sunitinib tedavisi alan hastalarda genel sağkalım için bağımsız ve güçlü bir prognostik biyobelirteçtir. Rutin laboratuvar testlerinden kolaylıkla hesaplanabilmesi nedeniyle, HALP skoru klinik pratikte tedavi öncesi risk sınıflandırmasında yararlı bir araç olabilir.

Kaynakça

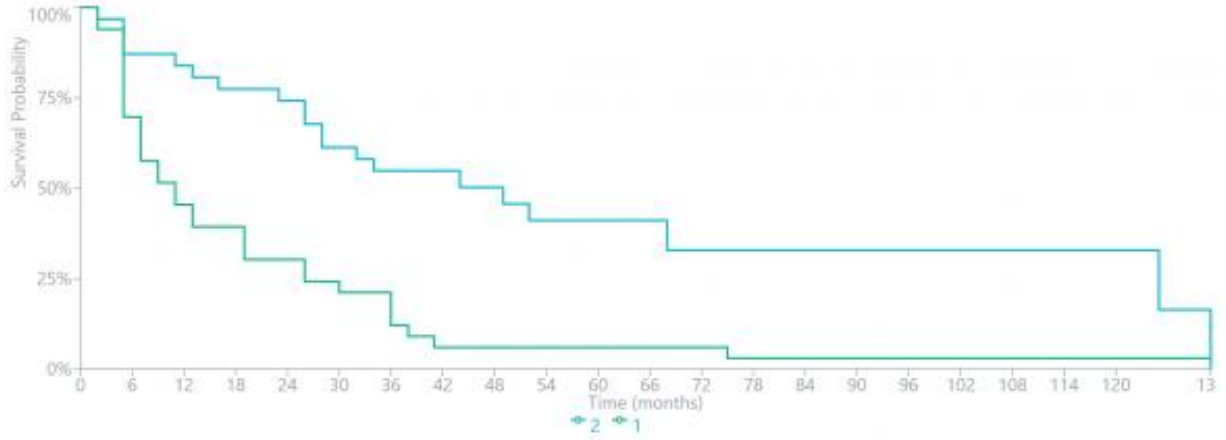
- Faivre S, Demetri G, Sargent W, Raymond E. Molecular basis for sunitinib efficacy and future clinical development. *Nat Rev Drug Discov.* 2007.
- Guo Y, Shi D, Zhang J, et al. HALP score as a prognostic factor in cancer patients. *J Cancer.* 2019.
- Chen XL, Xue L, Wang W, et al. Prognostic significance of HALP score in solid tumors. *Oncotarget.* 2017.
- Dolan RD, Lim J, McSorley ST, Horgan PG, McMillan DC. Systemic inflammatory response and cancer outcomes. *Sci Rep.* 2017.

Anahtar Kelimeler : sunitinib, HALP skor, genel sağkalım, prognostik biyobelirteç

Resimler :

Resim Açıklaması: Sunitinib tedavisi alan hastalarda HALP skoruna göre genel sağkalımın Kaplan–Meier analizi.

Kaplan-Meier Survival Curves



Number at Risk

Time (ay)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
1	31	29	28	31	28	26	21	21	24	23	20	18	16	14	11	11
Events	0	2	4	4	5	6	7	7	8	11	12	14	14	14	14	15
Censored	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	5	5	5
2	33	23	21	18	15	15	13	11	13	9	8	8	5	5	5	3
Events	0	9	13	15	19	21	22	23	23	25	26	26	29	30	31	31
Censored	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Tables :

Tablo. Genel Sağkalım için Multivaryant Cox Orantısal Risk Regresyonu

Değişken	HR	%95 GA	p
HALP skoru (Yüksek vs Düşük)	0,30	0,17 – 0,55	<0,001
Yaş (≥ 65 vs < 65)	1,40	0,76 – 2,60	0,27
ECOG performans durumu (≥ 2 vs 0–1)	1,72	0,70 – 4,23	0,23

tablo. hastaların demografik ve klinik özellikleri

değişken	toplam (n:64)	halp 1 (n:33)	halp 2 (n:31)
Yaş (≥ 65), n (%)	20 (%31,3)	12 (%36,4)	8 (%25,8)
Cinsiyet (Kadın), n (%)	21 (%32,8)	11 (%33,3)	10 (%32,3)
ECOG 0–1, n (%)	57 (%89,1)	29 (%87,9)	28 (%90,3)
Ek hastalık var, n (%)	41 (%64,1)	20 (%60,6)	21 (%67,7)
Genel sağkalım (ay), ort. $\pm$ SS	29,9 $\pm$ 31,0	17,2 $\pm$ 19,1	43,4 $\pm$ 35,5