



Delta Hemoglobin-Albümin-Lenfosit-Trombosit (HALP) Skoru Metastatik Meme Kanseriinde CDK4/6 İnhibitörü ile Erken Progresyon Riskini Predikte Eder mi?

Does Delta Hemoglobin-Albumin-Lymphocyte Platelet (HALP) Score Predict the Risk of Early Progression in Patients Treated with CDK4/6 Inhibitors?

● Burcu Belen GÜLBAĞCI¹, ● Miraç ÖZEN², ● Esra ÖZEN ENİN³, ● Fatma AKDAĞ KAHVECİOĞLU³, ● Esra ÇİFTÇİ⁴, ● İlhan HACİBEKİROĞLU³

¹Tekirdağ Dr. İsmail Fehmi Cumaloğlu Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Tekirdağ, Türkiye

²Asklepios Triborg Kliniği, Hematoloji Kliniği, Schwarzwald, Almanya

³Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Sakarya, Türkiye

⁴Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Sakarya, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışma, siklin bağımlı kinaz (CDK) 4/6 inhibitörleri alan hormon reseptörü pozitif/insan epidermal büyüme faktörü 2 reseptörü negatif (HR+/HER2-) metastatik meme kanseri hastalarında hemoglobin-albümin-lenfosit-trombosit (HALP) skorundaki tedavi başlangıcına göre olan değişimin tedavi yanıtını predikte edip etmediğini değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif olarak tasarlanan çalışmamıza Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 1 Ocak 2020-30 Eylül 2023 tarihleri arasında HR+/HER2- metastatik meme kanseri tanısıyla CDK4/6 inhibitörü tedavisi alan 104 hasta dahil edildi. Hastalar ilk yanıt değerlendirilmede progresyon durumuna göre iki gruba ayrıldı. İki grup arasında tedavi yanıtını predikte edebilecek klinik ve patolojik faktörler tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizi ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların ortalama HALP skoru CDK4/6 inhibitörü tedavisi öncesi 34,08 (23,46-45,08), ilk yanıt değerlendirilmede 28,3 (19,24-42,61) idi. Altmış dört (%61,5) hastanın delta HALP değeri ≤ 0 ; 40 hastanın (%38,5) >0 olduğu görüldü. İlk yanıt değerlendirilmede progresyon görülen ve görülmeyen hastalar arasında delta HALP skoru açısından istatistiksel fark saptanmadı ($p=0,334$). Karaciğer metastazı varlığı ve tedavi basamağının, tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizinde erken progresyonu anlamlı olarak etkilediği görüldü (sırasıyla $p=0,031$; $p=0,016$).

Sonuç: Çalışmamıza göre delta HALP skoru erken progresyonu predikte etmemektedir. Karaciğer metastazı varlığı ve ileri basamaklarda kullanım erken progresyon için önemli iki risk faktörüdür. Bu veriler literatürle uyumludur.

Anahtar Kelimeler: Delta HALP skoru, hemoglobin-albümin-lenfosit-trombosit (HALP) skoru, siklin bağımlı kinaz (CDK) 4/6 inhibitörü

ABSTRACT

Aim: This study aims to determine the predictive value of dynamic change in hemoglobin-albumin-lymphocyte-platelet (HALP) score on treatment response in hormone-positive metastatic breast cancer patients receiving cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitors.

Materials and Methods: This study was designed retrospectively. Between January 1, 2020, and September 30, 2023, 104 patients diagnosed with metastatic hormone receptor-positive/human epidermal growth factor 2 receptor negative breast cancer were treated with CDK4/6 inhibitors plus endocrine therapies at Sakarya University Training and Research Hospital. Patients were divided into two groups according to whether there was progression at the initial response evaluation. Factors that could predict treatment response between the two groups were compared with regression analysis.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Burcu Belen GÜLBAĞCI, Tekirdağ Dr. İsmail Fehmi Cumaloğlu Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Tekirdağ, Türkiye

E-posta: burcubln@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-5720-8254

Geliş tarihi/Received: 13.05.2024 **Kabul tarihi/Accepted:** 06.08.2024

©Telif Hakkı 2024 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayinevi tarafından yayınlanmıştır.
©Copyright 2024 by Tekirdağ Namık Kemal University / Namık Kemal Medical Journal is published by Galenos Publishing House.
Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.



Results: The median HALP score in patients was 34.08 (23.46-45.08) before treatment and 28.3 (19.24-42.61) at first response evaluation. Delta HALP was ≤ 0 for sixty-four (61.5%) patients, > 0 for 40 patients (38.5%). There was no statistical difference in delta HALP score between groups with and without progression at the first response evaluation ($p=0.334$). The presence of liver metastasis and treatment line significantly affect the early progression by univariate and multivariate regression analysis ($p=0.031$ and $p=0.016$, respectively).

Conclusion: Our study has found that the delta HALP score does not predict early progression. The presence of liver metastasis and later treatment line were found to be statistically significant with early progression. These data are compatible with the literature.

Keywords: Cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitors, delta HALP score, hemoglobin-albumin-lymphocyte-platelet (HALP) score

GİRİŞ

Hormon reseptörü pozitif/insan epidermal büyüme faktörü 2 reseptörü negatif (HR+/HER2-) hastalar tüm metastatik meme kanserlerinin %70'ini oluşturur. Metastazlar sırasıyla en sık kemik, akciğer, karaciğer ve beyinde görülür¹. HR+/HER2- metastatik meme kanserinde, birinci basamak tedavide siklin bağımlı kinaz 4/6 (CDK 4/6) inhibitörü ve endokrin tedavi kombinasyonları ile önemli bir progresyonsuz sağkalım (PFS) elde edilmiştir. CDK 4/6 inhibitörleri ile objektif yanıt oranları (ORR) %76 olup, bir grup hasta hormon pozitif olarak sınıflandırılmalarına rağmen yanıt vermemektedir^{2,3}.

İmmüno-nütrisyonel belirteçler, kanser progresyonunu ve tedavi yanıtını tahmin etmek için değerli araçlardır⁴⁻⁶. Hemoglobin-albümin-lenfosit-trombosit (HALP) skoru, beslenme ve enflamatuvar durumu gösteren bir laboratuvar parametresidir. İlk kez 2015 yılında mide kanserinde tanımlanmış HALP skoru = [hemoglobin (g/L) × albümin (g/L) × lenfosit (/L)]/trombosit (/L) şeklinde hesaplanmaktadır. Beslenme ve enflamatuvar durumu yansıtan bir bileşik endeks olan HALP skoru, metastatik hormon pozitif meme kanseri de dahil olmak üzere çeşitli kanser türlerinde potansiyel bir prognostik biyobelirteç olarak etkinliği gösterilmiştir^{7,8}. Daha düşük bir HALP skoru, metastatik meme kanseri hastalarında daha agresif hastalık ilerlemesi ve daha kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiştir^{9,10}.

Bu çalışma, CDK 4/6 inhibitörleri alan hormon pozitif metastatik meme kanseri hastalarında HALP skorundaki dinamik değişimin ve klinikopatolojik özelliklerin tedavi yanıtı üzerindeki öngörücü değerini belirlemeyi amaçlamaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Popülasyonu

Bu retrospektif çalışmaya, 1 Ocak 2020 ile 30 Eylül 2023 tarihleri arasında Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde CDK4/6 inhibitörü endokrin tedavi alan, metastatik HR+/HER2- meme kanseri tanısı almış 104 hasta dahil edildi. Hastalar 18 yaş ve üzeri, doğrulanmış ER ve/veya PR pozitifliği ve HER2- metastatik meme kanseri olan hastalardı. Dahil etme kriterleri, birinci ila dördüncü basamak tedavi olarak CDK4/6 inhibitörleri ile tedaviyi gerektiriyordu. Hastalara intolerans, tolerans veya ilaç bulunabilirliği nedeniyle CDK4/6 inhibitörleri arasında

geçiş yapmalarına izin verildi. Erkek meme kanseri hastaları ve tedavi yanıt değerlendirmeleri tamamlanmamış olanlar dahil edilmedi. Çalışma protokolü Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesi tarafından onaylandı ve Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yürütüldü (karar no: 27.06.2024-71522473-050.04-372954-165, tarih: 27.06.2024). Geriye dönük çalışma tasarımı göz önüne alındığında, bilgilendirilmiş onam gerekliliğinden muaf tutuldu.

Bu retrospektif çalışmada, tıbbi onkoloji poliklinik kayıtları, hasta dosyaları ve elektronik sağlık kayıtlarından elde edilen hasta verileri (demografik, klinikopatolojik, sonuç, tedavi yanıtı ve laboratuvar parametreleri) analiz edildi. Hastalar ET olarak fulvestrant, bir aromataz inhibitörü veya tamoksifen ile kombinasyon halinde oral ribosiklib veya palbosiklib aldılar. Tümör yanıtı, tedavi başlangıcından itibaren RECIST 1.1 kriterleri kullanılarak her 12 haftada bir değerlendirildi. Hastalar, ilk yanıt değerlendirmesindeki hastalık progresyon durumuna göre iki gruba ayrıldı.

Hastalar eş zamanlı olarak hemogram ve biyokimyasal kan parametreleri açısından değerlendirildi. HALP skoru, CDK4/6 inhibitörlerinin başlangıcında ve ilk yanıt değerlendirmesinde [hemoglobin (g/L) × albümin (g/L) × lenfosit (/L)]/trombositler (/L) olarak hesaplandı. PFS, ribosiklib veya palbosiklibin başlatıldığı tarihten radyolojik ilerleme tarihine kadar geçen süre olarak tanımlandı. Genel sağkalım (OS), ribosiklib veya palbosiklibin başlatıldığı tarihten herhangi bir nedenden dolayı ölüm tarihine kadar geçen süre olarak tanımlandı.

İstatistiksel Analiz

Tüm analizler SPSS sürüm 23'te (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) gerçekleştirildi. Değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığını belirlemek için histogram ve Q-Q grafikleri kullanıldı. Veriler, sürekli değişkenler için dağılımın normalliğine göre ortalama \pm standart sapma veya medyan (1. çeyrek-3. çeyrek) olarak, kategorik değişkenler için frekans (yüzde) olarak verildi. Gruplar arasında, sürekli değişkenlerin analizi, dağılımın normalliğine bağlı olarak bağımsız örnekler t-testi veya Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Yaş, cinsiyet, klinik özellikler, laboratuvar sonuçları ve tedavi yöntemleri tek değişkenli lojistik regresyon kullanılarak analiz edildi. Daha sonra, anlamlı bulunan değişkenler kademeli çok değişkenli dinleme-okuma yöntemi (yöntemi girin) kullanılarak analiz edildi. Yaş için

kesme değerlerini belirlemek için ortalama kullanıldı. Sağkalım süreleri Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak hesaplandı. Gruplar arasında, sağkalım sürelerinin karşılaştırmaları Log-rank testi kullanılarak yapıldı. HALP'nin kesme işaretini belirlemek için ROC eğrisi testi kullanıldı. $p < 0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı sonuç olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 104 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı $56 \pm 11,67$ yılı (32-84). İlk yanıt değerlendirmesinde 21 hastada (%20) progresyon izlendi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar için ortalama OS 137,57 ay (%95 güven aralığı (GA): 97,57-177,57); ortalama PFS 7,73 ay [%95 GA: 3,70-11,76] idi. Tüm hastaların tedavi öncesi ortalama HALP skoru 34,08 (23,46-45,08) iken, ilk yanıt değerlendirmesinde 28,3 (19,24-42,61) idi. Delta HALP 64 (%61,5) hasta için ≤ 0 ve 40 hasta için > 0 idi (%38,5). İlk yanıt değerlendirmesinde ilerleme olan ve olmayan gruplar arasında delta HALP skorunda istatistiksel bir fark yoktu ($p=0,334$; Tablo 1). HALP skoru için kesme değeri 32,02 idi [eğrinin altında kalan alan (AUC): 0,564]. Tedavinin başlangıcında 44 (%42,3) hastanın HALP skoru düşüktü ve 60 (%57,7) hastanın skoru yüksekti.

Erken hastalık progresyonu yaşayan hastalar, progresyonu olmayanlara kıyasla anlamlı derecede daha yüksek mortalite riski sergilediler (%95 GA: 4,60-45,78, $p < 0,001$). İlk değerlendirmede progresyonu olmayan hastalar için medyan OS hesaplanmadı (%95 GA: 100,15-256,56), progresyonu olan hastalar için ise 13,43 ay idi (%95 GA: 12,65-99,21, $p < 0,001$). İki grup arasındaki hasta özelliklerinin ayrıntılı karşılaştırması Tablo 1'de sunulmaktadır.

Sağkalım Sonuçları

Palbosiklib grubunda ortalama genel OS 110,87 ay ((%95 GA: 56,62-166,12) ve ribosiklib grubunda 137,57 ay (95% GA: 100,81-174,33) idi. Palbosiklib grubunda ortalama PFS 8,2 ay (%95 GA: 3,14-13,26) ve ribosiklib grubunda 7,6 ay (95% GA: 5,30-9,9) idi. İki tedavi grubu arasında OS veya PFS'de istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (sırasıyla $p=0,888$ ve $p=0,260$) (Şekil 1).

Karaciğer metastazının (LVM) varlığı ve tedavi basamağı erken progresyonda istatistiksel olarak anlamlıydı. Karaciğer metastazı olan hastalarda erken progresyon riski 4,03 kat daha yüksekti (%95 GA: 1,36-11,93; $p=0,012$). Üçüncü ve dördüncü basamakta CDK4/6 inhibitörleri alan hastalarda progresyon riski 6,24 kat daha yüksekti (%95 GA: 1,68-23,11; $p=0,006$). LVM varlığı ve tedavi basamağı da çok değişkenli regresyon analizine göre erken progresyonu anlamlı şekilde etkiliyordu (sırasıyla $p=0,031$; $p=0,016$) (Tablo 2).

Tablo 1. İlk yanıt değerlendirmesinde ilerleme gösteren ve göstermeyen hastaların klinik ve patolojik özelliklerinin karşılaştırılması

	Evete (n=21)	Hayır (n=83)	p değeri
	n (%)	n (%)	
Yaş (yıl)			
<56	12 (57,1)	40 (48,2)	0,464 [†]
>56	9 (42,9)	43 (51,8)	
Menopoz durumu			
Premenopoz	10 (47,6)	32 (38,55)	0,572 [†]
Postmenopoz	11 (52,38)	51 (62,44)	
Delta HALP			
>0	10 (47,6)	30 (36,1)	0,334 [†]
≤ 0	11 (52,4)	53 (63,9)	
Tümör lokasyonu			
Sol	9 (42,9)	47 (56,6)	0,528 [†]
Sağ	11 (52,4)	33 (39,8)	
Sol+ Sağ	1 (4,8)	3 (3,6)	
Histoloji			
İDK			0,370 [†]
İLK	14 (66,7)	66 (79,5)	
Diğerleri (İK, İDK+İLK, NOS)	5 (23,8)	10 (12,0)	
Progesteron reseptörü			
≥ 1	21 (100,0)	75 (90,4)	0,139 [†]
< 1	0 (0,0)	8 (9,6)	
HER2 durumu			
IHC skoru 1-2	5 (23,8)	25 (30,1)	0,568 [†]
IHC skoru 0	16 (76,2)	58 (69,9)	
E-kadherin (IHC)			
Pozitif	11 (73,3)	29 (87,9)	0,210 [*]
Negatif	4 (26,7)	4 (12,1)	
Ki 67, işaretleme indeksi, %			
<20	5 (35,7)	34 (54,0)	0,217 [†]
≥ 20	9 (64,3)	29 (46,0)	
Nükleer derece			
1	3 (17,6)	20 (29,9)	0,241 [*]
2	9 (52,9)	38 (56,7)	
3	5 (29,4)	9 (13,4)	
Neoadjuvan/adjuvan Tedavi			
Evete	6 (28,6)	20 (24,1)	0,672 [†]
Hayır	15 (71,4)	63 (75,9)	
Primer tümörün operasyon durumu			
Evete	15 (72,4)	45 (54,2)	0,154 [†]
Hayır	6 (28,6)	38 (45,8)	
Kemik metastazı			
Evete	15 (71,4)	70 (84,3)	0,17 [*]
Hayır	6 (28,6)	13 (15,7)	

Tablo 1. Devamı			
	Evet (n=21)	Hayır (n=83)	p değeri
	n (%)	n (%)	
Akciğer metastazı			
Evet	4 (19,0)	28 (33,7)	0,193 [†]
Hayır	17 (81,0)	55 (66,3)	
Karaciğer metastazı			
Evet	8 (38,1)	11 (13,3)	0,008 [*]
Hayır	13 (61,9)	72 (86,7)	
Beyin metastazı			
Evet	1 (4,8)	3 (3,6)	0,807 [*]
Hayır	20 (95,2)	80 (96,4)	
Tedavi basamağı			
1-2	15 (71,5)	78 (94,0)	0,003 [†]
3-4	6 (28,5)	5 (6,0)	
CDK 4/6 inhibitörü tedavi basamağı			
Ribosiklib	13 (61,9)	50 (60,2)	0,889 [*]
Palbosiklib	8 (38,1)	33 (39,8)	
Endokrin tedavisi			
Letrozol	9 (42,9)	50 (60,2)	0,34 [*]
Fulvestran	11 (52,4)	31 (37,3)	
Tamoksifen	1 (4,8)	2 (2,4)	
Doz azaltımı			
Evet	3 (14,3)	23 (27,7)	0,204 [†]
Hayır	18 (85,7)	60 (72,3)	
Exitus			
Evet	16 (76,2)	15 (18,1)	<0,001 [†]
Hayır	5 (23,8)	68 (81,9)	

HALP: Hemoglobin-albumin-lenfosit-trombosit, İDK: İnvaziv duktal karsinom, İLK: İnvaziv lobüler karsinom, NOS: Sınıflandırılmayan, HER2: insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2, IHC, İmmünohistokimyasal, CDK: Siklin bağımlı kinaz. [†]Fisher's exact ki-kare testi, ^{*}Pearson ki-kare testi, koyu renk ile belirtilmiş ortalama p<0,05

TARTIŞMA

CDK 4/6 inhibitörü tedavisi alan metastatik meme kanseri hastalarının %20'sinde ilk yanıt değerlendirmesinde progresyon izlendi. Siklin bağımlı kinaz 4/6 inhibitörleri (ribosiklib, palbosiklib ve abemasiklib) HR+/HER2- metastatik meme kanserinde birinci basamak tedavidir. Çalışmamızda, CDK 4/6 inhibitörü tedavisi alan metastatik meme kanseri hastalarının %20'sinde ilk yanıt değerlendirmesinde progresyon izlendi. Karaciğer metastazı olan ve 3-4. basamakta CDK4-6 inhibitörleri tedavisi alan hastalarda erken progresyon anlamlı derecede daha yüksekti (sırasıyla p=0,012, p=0,006). Ancak, ilk yanıt değerlendirmesinde progresyon olan ve olmayan gruplar arasında delta HALP skorunda istatistiksel bir fark yoktu (p=0,334).

HALP skoru, metastatik meme kanserinde tedavi yanıtını etkileyebilecek immünojenik ve beslenme durumunu dolaylı olarak gösteren bir biyobelirteçtir. Erken evre meme kanserinde, düşük bir HALP skoru, düşük nüksüz sağkalım, cerrahi aşamada

aksiller lenf nodu tutulumu ve düşük neoadjuvan tedavi yanıtı ile ilişkilendirilmiştir. CDK 4/6 inhibitörüne bağlı pansitopeni ve kemoterapi öyküsü HALP skorunu etkilemiş olabilir. Ancak, kesme değeri literatürle uyumludur ve çalışmamızda 32,02'dir^{7,9-11}.

Delta HALP skoru hastanın durumundaki dinamik değişimi yansıtır ve HALP skorundan daha hassas olduğu düşünülmektedir. Yuce ve ark.¹² delta HALP skorunun lokal olarak ilerlemiş meme kanserinde neoadjuvan tedavi yanıtını öngörüp öngörmediğini değerlendirmiş ve tüm alt gruplarda (HR+/-, HER2+/-) anlamlı sonuçlar elde etmiştir.

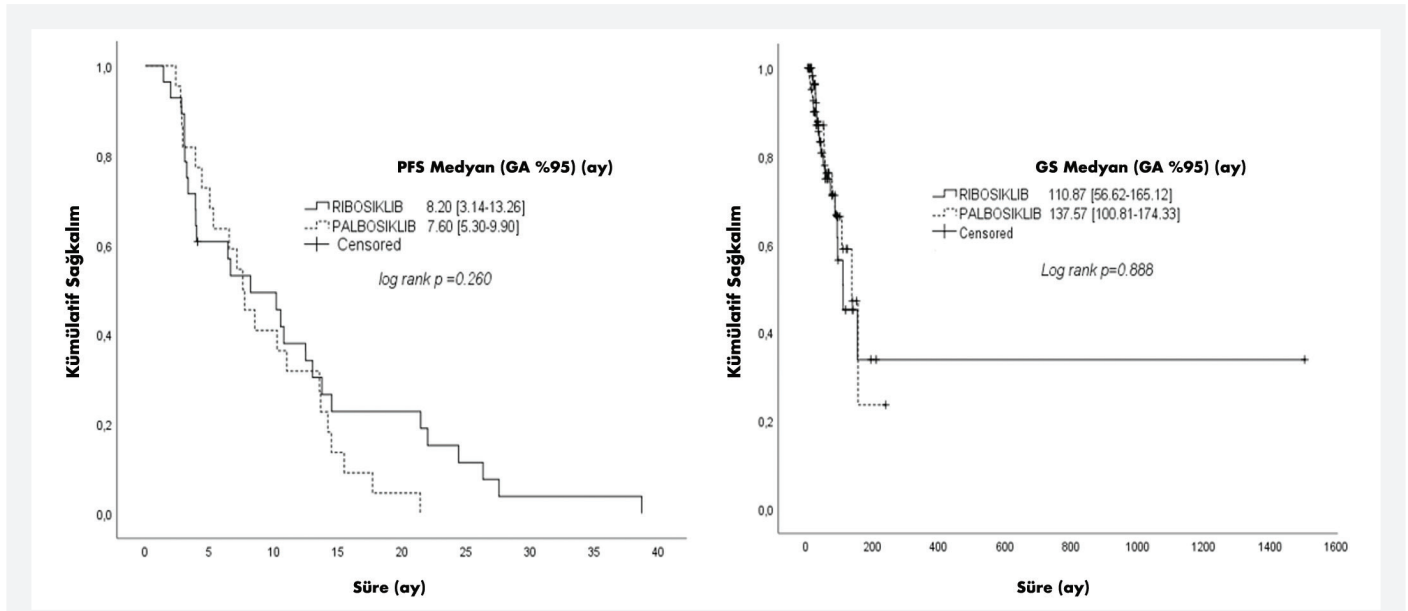
Literatürde, visseral krizde ve yaklaşan krizde olan hastalarda CDK 4/6 inhibitörlerinin ve paklitaksel tedavisinin 1. basamakta etkinliğini değerlendiren bir çalışmada, CDK4/6 inhibitörleri kolunda ORR %77,8 olarak bulunmuş ve çalışmamızdaki gibi bir oranın (%22,2) tedaviye yanıt vermediği gözlenmiştir¹³. Ayrıca bu çalışmada iki grup arasında 4 aylık hastalık kontrol oranında (%77,8'e karşı %59,4; p=0,168) ve ilk iyileşmeye kadar geçen sürede (3,9 haftaya karşı 3,6 hafta; p=0,773) benzer sonuçlar elde edilmiş olması, kemoterapinin erken progresyonu önlemede CDK4/6 inhibitörlerine alternatif olamayacağını düşündürmektedir. Bu agresif grubu öngörmek için klinikopatolojik veya immünojenik bir biyobelirteç bulunmamaktadır ve her iki grup arasında delta HALP skorunda istatistiksel bir fark bulunmamaktadır (p=0,334).

Karaciğer metastazlarının varlığı CDK 4/6 inhibitörleri tedavisine yanıtsızlıkta önemli bir risk faktörü gibi görünmektedir. Bir meta-analizde, endokrin monoterapilere dirençli karaciğer metastazlarının varlığı, çalışmamızda olduğu gibi, kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Bu meta-analiz, visseral olmayan metastaz grubunda OS, PFS ve klinik fayda oranı (CBR) için daha iyi sonuçlar göstermiştir. LVM varlığı, visseral karaciğer dışı metastazları olan hastalara göre daha kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiştir¹⁴.

Hastalarımızın %90,4'ünde tedaviden önce biyopsi ile hormon reseptör durumunun doğrulanmış olması ve HER2 reseptör durumunun her iki grupta da benzer olması, mevcut moleküler verilerin dışında, esas olarak karaciğer metastazlarından kaynaklanan tümör biyolojisindeki değişikliklerin erken progresyonda etkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu hasta grubu için CDK4/6 inhibitörlerine alternatif/kombine bir tedavinin gerekli olduğunu düşünüyoruz.

Çalışma Kısıtlılıkları

Çalışmamızın en önemli kısıtlılıkları tedavi basamaklarının ve endokrin tedavilerin heterojen olması, endokrin direnç mutasyonlarının değerlendirilememesi, hasta sayısının az olması ve retrospektif olarak tasarlanmış olmasıdır.



Şekil 1. Ribosiklib ve palbosiklibin PFS ve OS Kaplan-Meier eğrilerinin karşılaştırılması

PFS: Progresyonsuz sağkalım, GA: Güven aralığı, OS: Genel sağkalım

Tablo 2. Erken progresyon için klinik ve patolojik faktörlerin tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizi

	Tek değişkenli LR		Çok değişkenli LR	
	OR (%95 GA)	p	OR (%95 GA)	p
Yaş >56 (ref ≤56)	0,69 (0,27-1,83)	0,465		
Delta HALP >0 (ref≤0)	1,61 (0,61-4,22)	0,337		
PR pozitif (ref: negatif)	45,21 (0,01-155,15)	0,999		
HER2 skoru 1+ and 2+ (ref: skor 0)	0,73 (0,24-2,19)	0,570		
Ki 67, % < 20 (ref>20)	2,11 (0,64-7,01)	0,223		
Grade (ref: 1)		0,260		
2	1,58 (0,38-6,50)	0,527		
3	3,70 (0,72-18,97)	0,116		
Neoadjuvan/adjuvan kemoterapi öyküsü	1,26 (0,43-3,68)	0,673		
Primer tümör operasyon durumu	2,11 (0,75-5,98)	0,159		
Kemik metastazı (ref: no)	0,46 (0,15-1,42)	0,178		
Akciğer metastazı (ref: no)	0,46 (0,14-1,51)	0,200		
Karaciğer metastazı (ref: no)	4,03 (1,36-11,93)	0,012	3,50 (1,12-10,94)	0,031
Beyin metastazı (ref: no)	1,33 (0,13-13,51)	0,808		
CDK tedavi basamağı 3-4 (ref: 1-2)	6,24 (1,68-23,11)	0,006	5,36 (1,37-20,89)	0,016
CDK türü ribosiklib (ref: palbosiklib)	0,93 (0,35-2,50)	0,889		
Doz azaltımı	0,44 (0,12-1,62)	0,214		

HALP: Hemoglobin-albümin-lenfosit-trombosit, PR: Progesteron reseptörü, HER2: İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2, ref: Referans; CDK: Siklin bağımlı kinaz, LR: Lojistik regresyon; GA, Güven aralığı

SONUÇ

Bu retrospektif çalışmada, CDK4/6 inhibitörleri ile tedavi edilen metastatik meme kanseri hastalarında erken progresyon için delta HALP skorunun öngörücü değeri araştırıldı. Bulgularımız, delta HALP skorunun bu hasta popülasyonunda

erken progresyon için güvenilir bir öngörücü olmadığını göstermektedir. Ancak, karaciğer metastazlarının varlığı ve ileri tedavi basamakları, CDK4/6 inhibitörleri alan hastalarda erken progresyon riskinin artmasıyla önemli ölçüde ilişkilidir. Bu sonuçlar, metastatik meme kanseri olan hastaların

yönetimindeki zorlukları ve alternatif tedavi stratejilerine olan ihtiyacı vurgulayan literatür verileri ile uyumludur.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma protokolü Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesi tarafından onaylandı ve Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yürütüldü (karar no: 27.06.2024-71522473-050.04-372954-165, tarih: 27.06.2024).

Hasta Onayı: Geriye dönük çalışma tasarımı göz önüne alındığında, bilgilendirilmiş onam gerekliliğinden muaf tutuldu.

Dipnot

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: B.B.G., Konsept: B.B.G., M.Ö., E.Ö.E., F.A.K., E.Ç., İ.H., Dizayn: B.B.G., M.Ö., E.Ö.E., F.A.K., E.Ç., İ.H., Veri Toplama veya İşleme: B.B.G., M.Ö., E.Ö.E., F.A.K., Analiz veya Yorumlama: B.B.G., E.Ç., İ.H., Literatür Arama: B.B.G., İ.H., Yazan: B.G.

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. Wu Q, Li J, Zhu S, Wu J, Chen C, Liu Q, et al. Breast cancer subtypes predict the preferential site of distant metastases: a SEER based study. *Oncotarget*. 2017;8:27990-6.
2. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2016;375:1925-36.
3. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Ribociclib as first-line therapy for hr-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2016;375:1738-48.
4. Ekinci F, Balcik OY, Oktay E, Erdogan AP. HALP score as a new prognostic index in metastatic renal cell cancer. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2022;31:313-8.
5. Wang J, Jiang P, Huang Y, Tu Y, Zhou Q, Li N, et al. Prognostic value of the

cut offs for halp in endometrial cancer. *Am J Clin Oncol*. 2023;46:107-13.

6. Zhang D, Chen S, Cao W, Geng N, Feng C. HALP score based on hemoglobin, albumin, lymphocyte and platelet can predict the prognosis of tongue squamous cell carcinoma patients. *Heliyon*. 2023;9:e20126.
7. Farag MC, Antar R, Akosman S, Ng M, Whalen MJ. What is hemoglobin, albumin, lymphocyte, platelet (HALP) score? A comprehensive literature review of HALP's prognostic ability in different cancer types. *Oncotarget*. 2023;14:153-72.
8. Chen XL, Xue L, Wang W, Chen HN, Zhang WH, Liu K, et al. Prognostic significance of the combination of preoperative hemoglobin, albumin, lymphocyte and platelet in patients with gastric carcinoma: a retrospective cohort study. *Oncotarget*. 2015;6:41370-82.
9. Duran A, Pulat H, Cay F, Topal U. Importance of HALP Score in breast cancer and its diagnostic value in predicting axillary lymph node status. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2022;32:734-9.
10. Zhao Z, Xu L. Prognostic significance of HALP score and combination of peripheral blood multiple indicators in patients with early breast cancer. *Front Oncol*. 2023;13:1253895.
11. Lou C, Jin F, Zhao Q, Qi H. Correlation of serum NLR, PLR and HALP with efficacy of neoadjuvant chemotherapy and prognosis of triple-negative breast cancer. *Am J Transl Res*. 2022;14:3240-6.
12. Yuce E, Karakullukcu S, Bulbul H, Alandag C, Saygin I, Kavgaci H. The effect of the change in hemoglobin-albumin-lymphocyte-platelet scores occurring with neoadjuvant chemotherapy on clinical and pathological responses in breast cancer. *Bratisl Lek Listy*. 2023;124:59-63.
13. Behrouzi R, Armstrong AC, Howell SJ. CDK4/6 inhibitors versus weekly paclitaxel for treatment of ER+/HER2- advanced breast cancer with impending or established visceral crisis. *Breast Cancer Res Treat*. 2023;202:83-95.
14. Robertson JFR, Leo AD, Johnston S, Chia S, Bliss JM, Paridaens RJ, et al. Meta-analyses of visceral versus non-visceral metastatic hormone receptor-positive breast cancer treated by endocrine monotherapies. *NPJ Breast Cancer*. 2021;7:11.