



ALBI Skoru ve Lenfosit İlişkili Enflamasyon Belirteçlerinin İleri Evre Hepatoselüler Karsinomda Prognostik Değeri: Tek Merkez Retrospektif Kesitsel Çalışma

Prognostic Value of ALBI Score and Lymphocyte-Associated Inflammation Markers in Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Single Centre Retrospective Cross-Sectional Study

Melek ÖZDEMİR¹, Gamze GÖKOZ DOĞU¹, Burcu YAPAR TAŞKÖYLÜ¹, Atike Gökçen DEMİRAY¹, Burçin ÇAKAN DEMİREL², Tolga DOĞAN³, Taliha GÜÇLÜ KANTAR¹, Arzu YAREN¹, Serkan DEĞİRMENCİOĞLU⁴, Semra TAŞ¹, Bedriye AÇIKGÖZ YILDIZ¹, Gamze Serin ÖZEL¹

¹Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

²Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

³Denizli Devlet Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Denizli, Türkiye

⁴Denipol Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Denizli, Türkiye

ÖZ

Amaç: Dünya Sağlık Örgütü veri tabanından edinilen bilgiye göre, Türkiye'de hepatoselüler karsinom (HCC) insidansı 2018-2020 yılları arasında %17,78 artmıştır. Bu çalışmada, ilerlemiş hepatoselüler karsinomda albümin-bilirubin (ALBI) skoru ve lenfosit ilişkili enflamasyon belirteçlerinin genel sağkalım (GS) ve progresyonsuz sağkalım (PFS) üzerindeki prognostik değerini araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya 141 ileri evre HCC hastasının verileri dahil edildi. Tanı anındaki laboratuvar verileri kullanılarak ALBI skor ve lenfosit ilişkili enflamasyon belirteçleri hesaplandı. Sonuç olarak bu testlerin sağkalım için prognostik önemi değerlendirildi.

Bulgular: Medyan tanı yaşı 65'ti (min: 26-max: 88). Hepatitis B virüs (HBV) pozitif 58 (%41,1), hepatitis C virüs (HCV) pozitif 20 (%14,2) ve hepatit öyküsü olmayan 63 (%44,7) hasta vardı. ALBI skoru ve lenfosit ilişkili enflamasyon belirteçlerinin alıcı çalışma karakteristiği analizi ile cut-off değerleri bulundu. ALBI ($p<0,001$), aspartat aminotransferaz-lenfosit oranı (ALRI) ($p<0,001$), prognostik nutrisyonel indeks (PNI) ($p=0,030$) ve hemoglobin, albümin, lenfosit, trombosit skoru (HALP) ($p=0,003$) skoru ile sağkalım arasında anlamlı ilişki bulundu. Multivariate analizde ≥ 65 yaş olanların [hazard oranı (HR): 2,13; %95 güven aralığı (GA): 1,44-3,17; $p<0,001$], ALRI $\geq 30,79$ olmanın (HR: 2,14; %95 GA: 1,20-3,82; $p=0,009$) artmış ölüm riskini; ALBI $\geq -2,54$ olmasının ise (HR: 0,44; %95 GA: 0,29-0,69; $p<0,001$) azalmış ölüm riskini predikte ettiği belirlendi. Altmış beş yaş üstü olmanın (HR: 1,74, %95 GA: 1,18-2,56; $p=0,005$) progresyon riskini artırdığı belirlendi.

Sonuç: Bu çalışma, ileri evre HCC hastalarında ALBI skoru ve lenfosit ilişkili enflamasyon belirteçlerinin (ALRI, PNI, HALP) GS ve PFS ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisini desteklemektedir. Bu çalışmanın literatüre ve klinik pratiğe katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: HCC, ALBI skor, lenfosit ilişkili enflamasyon belirteç, ALRI, sağkalım

ABSTRACT

Aim: According to the information obtained from the World Health Organization database, the incidence of hepatocellular carcinoma (HCC) in Turkey increased by 17.78% between the years of 2018 and 2020. In this study, we investigated the prognostic value of albumin-bilirubin (ALBI) score and lymphocyte-associated inflammation markers on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in advanced hepatocellular carcinoma.

Materials and Methods: Data of 141 patients with advanced HCC were included in this study. ALBI score and lymphocyte-associated inflammatory marker were calculated. As a result, the prognostic significance of these tests for survival were evaluated.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Melek ÖZDEMİR, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

Tel.: +90 506 735 16 47 E-posta: melekozdemir@hotmail.com.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0003-1894-9743

Geliş tarihi/Received: 03.04.2024 Kabul tarihi/Accepted: 12.05.2024



©Telif Hakkı 2024 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayınevi 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 age was 65 years (min: 26-max: 88). There were 58 (41.1%) hepatitis B virus (HBV) positive, 20 (14.2%) hepatitis C (HCV) positive and 63 (44.7%) patients with no history of hepatitis. Cut-off values of ALBI score and lymphocyte-associated inflammation markers were found by receiver operating characteristic analysis. ALBI ($p<0.001$), aspartate aminotransferase-to-lymphocyte ratio (ALRI) ($p<0.001$), prognostic nutritional index (PNI) ($p=0.030$), hemoglobin, albumin, lymphocyte, and platelet score (HALP) ($p=0.003$) scores were significantly associated with survival. In multivariate analysis, being ≥ 65 years old [hazard ratios (HR): 2.13; 95% confidence interval (CI): 1.44-3.17; $p<0.001$], $ALRI \geq 30.79$ (HR: 2.14; 95% CI: 1.20-3.82; $p=0.009$) predicted an increased risk of death and $ALBI \geq -2.54$ (HR: 0.44, 95% CI: 0.29-0.69; $p<0.001$) predicted a decreased risk of death. Being ≥ 65 years old (HR: 174, 95% CI: 1.18-2.56; $p=0.005$) increased the risk of progression.

Conclusion: This study supports the statistically significant association of ALBI score and lymphocyte-associated inflammation markers (ALRI, PNI, HALP) with OS and PFS in advanced HCC patients. It is thought that this study will contribute to the literature and clinical practice.

Keywords: HCC, ALBI score, lymphocyte-associated inflammatory marker, ALRI, survival

GİRİŞ

Karaciğer kanseri dünyada en sık görülen altıncı kanser türüdür. Beşinci önde gelen ölüm nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) veri tabanı GLOBOCAN'a göre, Türkiye'de hepatosellüler karsinom (HCC) insidansı 2018-2020 yılları arasında %17,78 oranında artmıştır¹. Etiyolojideki metabolik, endokrinolojik ve davranışsal faktörlerdeki farklılıklar, erkeklerdeki sıklığı açıklamak için kullanılmıştır²⁻⁴.

Karaciğer kanserlerinde en sık görülen histoloji olan HCC için risk faktörleri arasında alkol, hepatitis B virüs (HBV) ve hepatitis C virüsün (HCV) neden olduğu kronik viral hepatit, aflatoksin, obezite, metabolik sendromun neden olduğu non-alkolik steatohepatit (NASH), hemokromatozis ve diğer nadir nedenler yer almaktadır. Alkol, kronik viral hepatit ve NASH bağlı kronik enflamasyon, dengesiz sitokin salınımını ve hepatokarsinogenezi tetikler. Hepatositlerin zayıf farklılaşması displastik nodüllere ve HCC'ye ilerleyen süreci başlatır^{1,5,6}. İmmün ve enflamatuvar yanıtlar tümör progresyonunun prognozunda önemlidir⁷.

İleri evre hepatosellüler karsinomda immünoterapi, tirozin kinaz inhibitörleri ve bu tedavilere eklenen lokorejyonel tedaviler hasta özelliklerine göre sunulan tedavi seçenekleridir. Bu tedavi seçiminde kullanılan birçok prognostik özellik ve belirteç tanımlanmıştır. Biyokimyasal ve hematolojik parametreler ile hesaplanan skorların prognostik özellikleri tedavi planı öncesinde değerlendirilmiştir. Albümin-bilirubin (ALBI) skoru karaciğer fonksiyonunun kanıta dayalı, objektif ve basit bir yöntemle değerlendirilmesini sağlar⁸. Lenfosit ilişkili enflamasyon skorlarının [ALRI⁹, PNI¹⁰, hemoglobin, albümin, lenfosit, trombosit skoru (HALP)¹¹, sistemik immün enflamasyon skoru (SII)¹², nötrofil/lenfosit oranı (NLR)¹³, trombosit-lenfosit oranı (PLR)¹⁴, lenfosit-monosit oranı (LMR)¹⁵ ve sistemik enflamasyon yanıt indeksi (SIRI)¹⁶] farklı solid tümörlerde klinik çalışmalarda sağkalımı öngördüğü gösterilmiştir.

Bu çalışmada, ileri evre HCC'de tedavi planından önce hesaplanan ALBI skoru ve lenfosit ilişkili enflamasyon belirteçlerinin sağkalım üzerindeki prognostik değerini analiz ettik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Temmuz 2009-Mart 2023 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda takip edilen 141 ileri evre hepatosellüler karsinom hastasının verileri dahil edildi. Kliniğin tüm veri tabanı taranmıştır. Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (karar no: E-60116787-020-476142, tarih: 15.01.2024). Klinikopatolojik verileri eksik olan hastalar, ciddi enfeksiyon, düşük performans skoru (PS), ikinci primer malignite ve kronik immünolojik hastalık dışlama kriterleri olarak kabul edildi. On sekiz yaş ve üzeri hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Yaş, kronik alışkanlıklar (sigara, alkol), hepatit belirteçleri ve tedavi öyküsü (sistemik tedavi, cerrahi, lokorejyonel tedaviler) hasta dosyalarından kaydedildi. Tedavi öncesi ölçülen hematolojik ve biyokimyasal parametreler hastane laboratuvar bilgi sisteminden retrospektif olarak kaydedildi. Hematolojik ve biyokimyasal değerler kullanılarak Child, ALBI, ALRI, PNI, HALP, SII, NLR, PLR, LMR ve SIRI skorları hesaplandı. ALBI skoru= $[\log_{10} \text{bilirubin}(\text{mikromol/L}) \times 0,66] + [\text{albümin}(\text{g/L}) \times 0,085]$ [ALBI derece 1 (skor $\leq -2,60$), derece 2 (skor $> -2,60$ ile $\leq -1,39$) ve derece 3 ($> -1,39$)], SII= $\text{trombosit} \cdot \text{nötrofil} / \text{lenfosit}$, NLR= $\text{nötrofil} / \text{lenfosit}$, PLR= $\text{trombosit} / \text{lenfosit}$, LMR= $\text{lenfosit} / \text{monosit}$, SIRI= $\text{nötrofil} \cdot \text{monosit} / \text{lenfosit}$, ALRI= $\text{AST} / \text{lenfosit}$, PNI= $\text{albumin}(\text{g/L}) + 5 \cdot \text{lenfosit} (10^9/\text{L})$ ve HALP score= $\text{hemoglobin}(\text{g/L}) \cdot \text{albumin}(\text{g/L}) \cdot \text{lenfosit} (10^9/\text{L}) / \text{platelet} (10^9/\text{L})$ olarak hesaplanmıştır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler "IBM SPSS Statistics for Windows version 25.0 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corp., Armonk, NY, USA)" kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için Medyan \pm standart deviasyon, kategorik değişkenler için n ve % olarak sunulmuştur. Prognostik skorlamanın (ALBI, ALRI, PNI, HALP, SII, NLR, PLR, LMR, SIRI) cut-off değerini bulmak için alıcı işletim karakteristiği (ROC) analizi kullanılmıştır. [genel sağkalım (GS), PFS] analizleri için Kaplan-Meier yöntemi kullanılmıştır. Tek değişkenli analiz yapılmıştır. Son olarak, sağkalım analizinde istatistiksel olarak anlamlı parametrelerin değerlendirilmesi için çok değişkenli Cox regresyon sonuçları verildi. $P<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Yüz kırk bir hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Tanı anında ortanca yaş 65 (min: 26-maks: 88) idi. Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu PS 118 (%83,7) hastada '0-1' idi. Ortalama vücut kitle indeksi $25,90 \pm 5,62$ idi. Hastaların 126'sı erkekti (%89,9) ve erkek/kadın oranı 9:1 idi. HBV pozitif 58 (%41,1), HCV pozitif 20 (%14,2) ve kronik hepatit öyküsü olmayan 63 (%44,7) hasta vardı. Kronik hepatiti olmayan hastaların 48'inde (%77) diabetes mellitus ve steatohepatit öyküsü vardı. Bu hastaların non-alkolik steatohepatit zemininde gelişen HCC olguları olduğu düşünüldü. Bir hastanın etiolojisinde hemokromatozis vardı ve sadece lokorejyonel tedavi aldı, sistemik tedavi almadı (mOS: 5 ay). Hastaların 20'sinde (%14,2) alkol kullanımı mevcuttu. Asemptomatik hasta sayısı 51 (%36,2) idi. Hastaların 60'ında (%42,6) karın ağrısı, 20'sinde (%14,2) halsizlik, 17'sinde (%12,1) karında şişlik ve 4'ünde (%2,8) sarılık ve bulantı-kusma şikayetleri mevcuttu. Tümörün primer lokalizasyonu 72 (%51,1) hastada sağ lob, 18 (%12,8) hastada sol lob ve 51 (%36,2) hastada multifokal idi. Tümör boyutu 74 (%52,5) hastada ≤ 50 mm idi. Tümör sayısı 67 hastada (%47,5) tek lezyon ve 62 hastada (%50,0) multipl idi. Birinci basamak tedavide 41 hastaya (%28,7) tedavi uygulanmamış, 6 hastaya (%4,2) tek ajan doksorubisin, 93 hastaya (%65) sorafenib ve 1 hastaya (%0,7) immünoterapi uygulanmıştır. Birinci basamak tedaviye yanıt 11 (%7,7) hastada tam yanıt, 4 (%2,8) hastada stabil hastalık ve 85 (%59,4) hastada ilerlemiş hastalık şeklindeydi. 61 (%42,7) hastada yan etki görülmemiştir. En sık görülen yan etkiler 39 (%27,3) hastada gözlenen deri döküntüsü, diyare, mukozit ve hipertansiyon olmuştur. Çok az sayıda hasta ikinci basamak tedavi almıştır. Dört hasta (%2,8) sorafenib ve 11 hasta (%7,7) regorafenib almıştır. Bu hastaların 13'ünde (%86,7) progresyon gelişmiş ve hastalar ölmüştür. Üçüncü basamakta 1 hasta nivolumab almıştır. Yetmiş üç hastaya (%51) hiçbir lokal tedavi verilmemiştir. Ablatif tedaviler arasında TAKE: 49 hasta (%34,3), TARE: 6 hasta (%4,2) ve RF: 9 hasta (%6,3). Tüm tedavilerden sonra 118 (%83,7) hastada progresyon gelişti ve 116 (%82,3) hasta öldü. Hastaların ortalama takip süresi $19,99 \pm 25,26$ aydı.

ROC analizi ve exitus durumuna göre cut-off değerleri bulundu (Tablo 1). Genel sağkalımı öngörebilecek anlamlı bir ilişkinin varlığını değerlendirmek için tek değişkenli analiz yapılmıştır. ALBI ($p < 0,001$), ALRI ($p < 0,001$), PNI ($p = 0,030$) ve HALP ($p = 0,003$) parametreleri sağkalım öngörüsünde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ROC analizi cut-off'larına göre ALBI skoru ve lenfosit ilişkili enflamatuvar belirteçler için iki ve beş yıllık genel sağkalım (GS) ve PFS değerlendirilmiştir. Tüm grupta mPFS 4,36 [%95 güven aralığı (GA): 2,98-5,75] ay ve mOS 9,10 (%95 GA: 5,60-12,58) ay olarak bulunmuştur. İki ve beş yıllık GS (%27, 4: %13,9) ve PFS (%11,7: %1,7) değerleri bulundu. Yaş ($p = 0,003$), ALBI ($p < 0,001$), ALRI ($p < 0,001$), PNI ($p = 0,032$) ve HALP ($p = 0,021$) grupları mOS ile anlamlı ilişki gösterdi. Yaş ($p = 0,005$), ALBI ($p = 0,014$) ve ALRI ($p = 0,017$) grupları mPFS ile anlamlı ilişki göstermiştir (Tablo 2). Çok değişkenli Cox regresyonu sonrasında, 65 yaş ve üzeri [hazard oranı (HR): 2,13; %95 GA: 1,44 ila 3,17; $p < 0,001$], $ALRI \geq 30,79$ HR: 2,14; %95 GA: 1,20 ila 3,82; $p = 0,009$ artmış ölüm riskini ve $ALBI \geq 2,54$ (HR: 0,44; 95% GA: 0,29-0,69; $p < 0,001$) azalmış ölüm riskini öngörmüştür ($p < 0,001$, -2loglikelihood=896,27) (Şekil 1). Tek değişkenli analizlerde, yaş, ALBI, ALRI değişkenleri PFS ile anlamlı olarak ilişkiliydi ($p < 0,05$). Bu anlamlı değişkenler çok değişkenli Cox regresyon modeline dahil edilmiştir. Çok değişkenli Cox regresyon modeli sonuçlarına göre, 65 yaş üzerinde olmanın (HR: 1,74, %95 GA: 1,18-2,56; $p = 0,005$) progresyon riskini artırdığı belirlenmiştir ($p = 0,001$, -2 loglikelihood=846,36) (Şekil 2). Tek değişkenli analizde, yaş, ALBI, ALRI, PNI ve HALP değişkenleri genel sağkalımı öngörmeye anlamlı ilişkilere sahipti ($p < 0,05$) (Tablo 3). Tek değişkenli analiz sonucunda anlamlı bulunan bu değişkenler çok değişkenli Cox regresyon modeline dahil edilmiştir.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, ALBI skoru ve lenfosit ilişkili enflamasyon belirteçlerinin ileri evre HCC'de prognoz üzerindeki öngörücü değerini analiz ettik. Literatürde HCC'de cerrahi öncesi veya sonrası laboratuvar değerlerini kullanarak farklı prognostik

Tablo 1. ALBI skoru ve lenfositle ilişkili enflamasyon belirteçleri cut-off değerleri

Değişkenler	AUC	%95 GA	Cut-off	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	p değeri
SII	0,571	0,444-0,697	$\geq 452,38$	57,6	56,5	0,284
ALBI	0,789	0,702-0,876	$\geq -2,54$	69,5	69,6	<0,001
NLR	0,581	0,447-0,714	$\geq 2,97$	56,8	56,5	0,222
PLR	0,627	0,504-0,750	$\geq 113,01$	56,8	56,5	0,054
LMR	0,566	0,436-0,697	$\leq 3,23$	52,5	52,2	0,315
SIRI	0,544	0,413-0,675	$\geq 1,42$	52,5	52,2	0,507
ALRI	0,722	0,618-0,825	$\geq 30,79$	65,3	65,2	<0,001
PNI	0,644	0,527-0,760	$\leq 10,68$	60,2	60,9	0,030
HALP	0,696	0,586-0,805	≤ 43	65,3	65,2	0,003

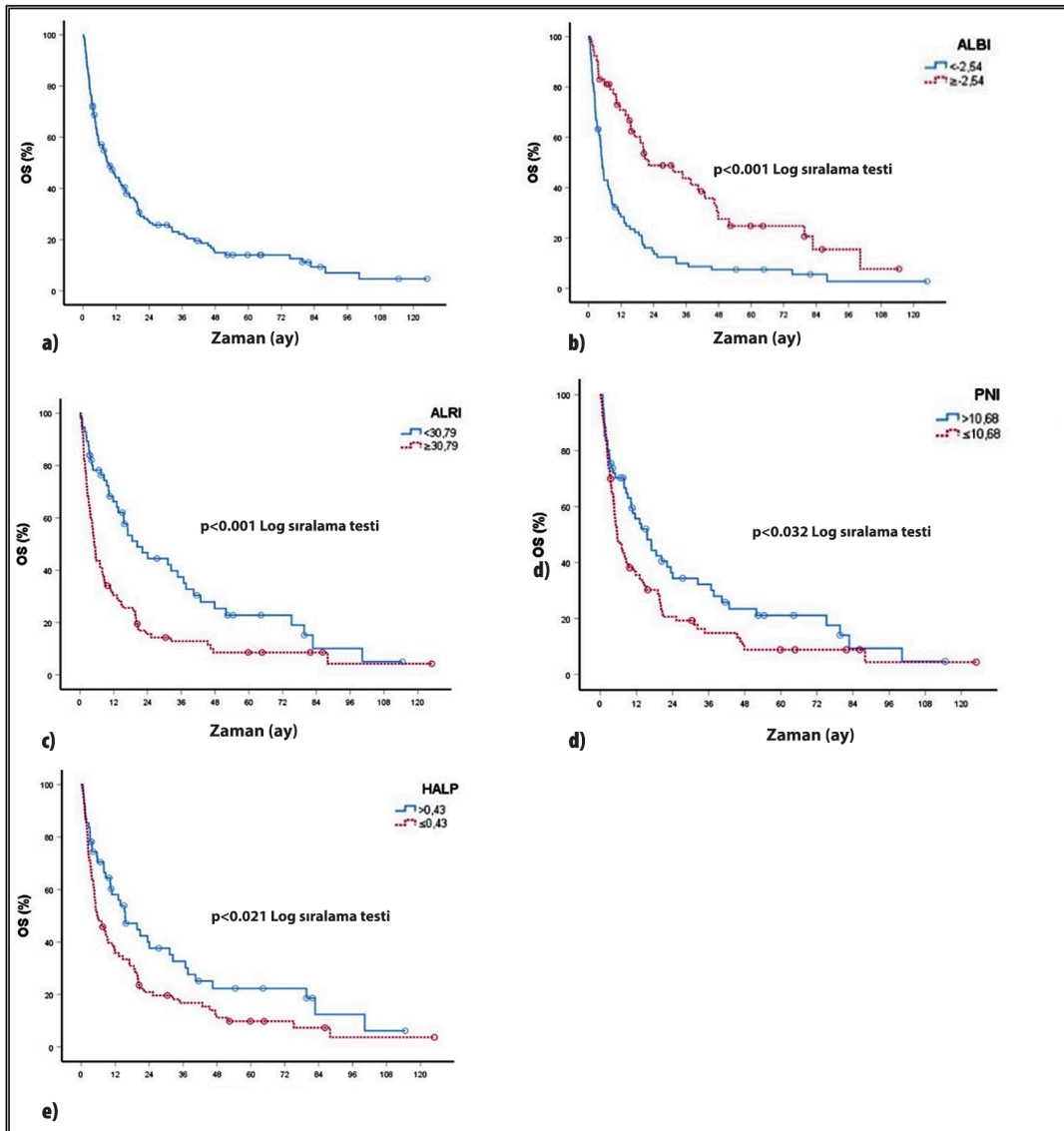
AUC: Eğri altında kalan alan, %95 GA: Güven aralığı, ALBI: Albümin-bilirubin skoru, SII: Sistemik immün enflamasyon skoru, NLR: Nötrofil/lenfosit oranı, LMR: Lenfosit-monosit oranı ve SIRI: Sistemik enflamasyon yanıt indeksi, ALRI: Aspartat aminotransferaz-lenfosit oranı, PLR: Trombosit-lenfosit oranı, PNI: Prognostik nutrisyon indeksi, HALP: Hemoglobin, albumin, lenfosit ve trombosit skoru. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir

skorlar hesaplayan çalışmalar bulunmaktadır. Biz ALBI skoru $\geq -2,54$ ($p < 0,001$), ALRI $< 30,79$ ($p < 0,001$), PNI $\leq 10,68$ ($p = 0,030$) ve HALP skoru > 43 ($p = 0,003$) değerlerinin daha uzun genel sağkalım ile ilişkili olduğunu bulduk. Çalışmada değerlendirilen prognostik belirteçlerin ROC analizinde, ALBI skoru (AUC=0,789) ve ALRI skoru (AUC=0,722) mOS için en büyük AUC'ye sahipti. Bulgularımız, tanı anında ALBI skoru ve lenfosit ile ilişkili enflamasyon belirteçlerinin (ALRI, PNI ve HALP) prognostik göstergeler olabileceğini düşündürmektedir.

Kanser hücrelerinin ölümsüzlüğüne ek olarak, genomik istikrarsızlık ve enflamasyon kanser oluşumunu kolaylaştırıcı faktörlerdir. Kanser kök hücreleri, kanser hücreleri ve stromal

hücrelerin etkileşimi sonucu ortaya çıkan tümör mikroçevresi, tümör oluşumu ve ilerlemesinde rol oynar¹⁷.

Salazar-Onfray ve ark.¹⁸ sitokinlerin doğrudan ve dolaylı etkilerini bildirmişlerdir. Sitokinlerin büyümeyi inhibe ederek ve uyararak doğrudan, anjiyogenezi tetikleyerek ve enflamatuvar hücre göçüne neden olarak da dolaylı etkileri olabilir. Daha önce yayınlanan çalışmalar, kronik enflamasyonun tümör oluşumu, malign transformasyon, invazyon ve metastaz süreçlerinin tümünde önemli olduğunu tanımlamıştır. Tümör mikroçevresindeki enflamatuvar yanıt, nötrofili, trombositoz, lenfopeni ve lenfosit disfonksiyonuna neden olarak immün yanıtı kaçırtır. Enflamatuvar reaksiyonun hematolojik ve



Şekil 1. ALBI Skoru ve Lenfosit İlişkili Prognostik Belirteçlerin sağkalım üzerindeki etkisine ilişkin Çok Değişkenli Cox Regresyon sonuçlarının grafiksel gösterimi

ALBI: Albümin-bilirubin, GS: Genel sağkalım, ALRI: Aspartat aminotransferaz-lenfosit oranı

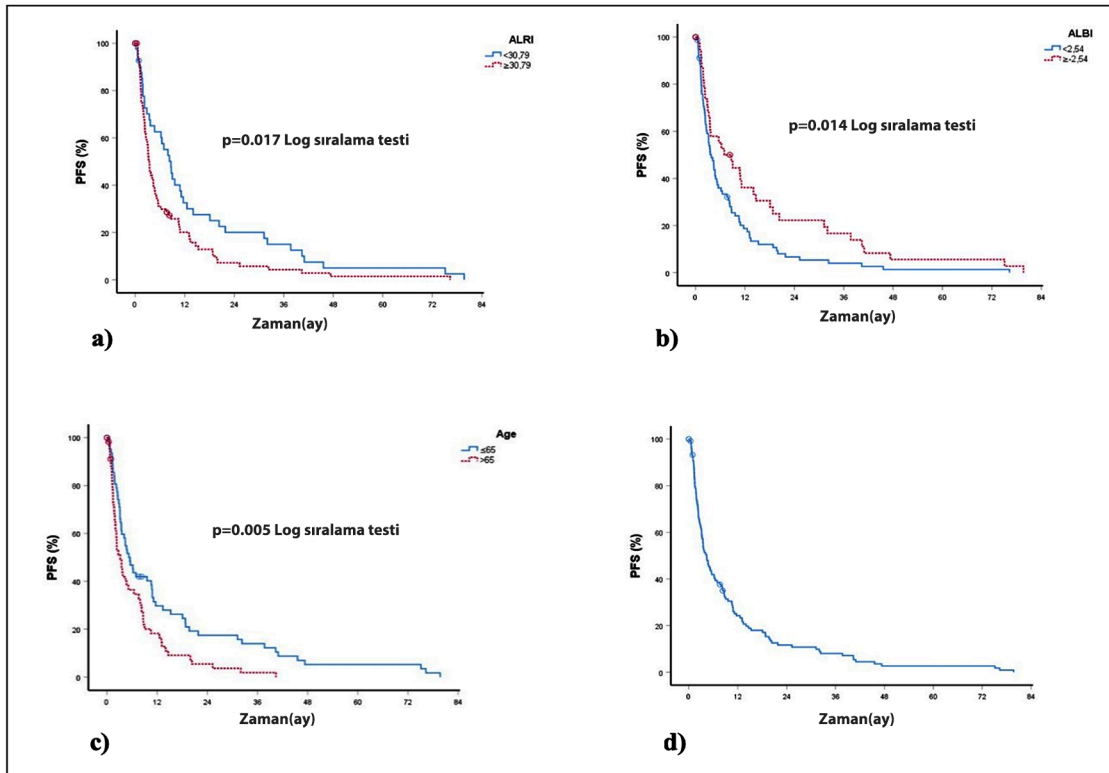
biyokimyasal sonuçlarının solid tümörlerin prognozunu önemli ölçüde öngördüğü çok sayıda klinik çalışmaya konu olmuştur¹⁷.

ALBI skoru hakkında yapılan sistemik bir inceleme, klinisyenler tarafından en sık kullanılan child-pugh ile karşılaştırdığında ALBI skorunun HCC hastalarında prognozu daha iyi ayırt ettiğini ortaya koymuştur. Bu çalışma, ALBI skorunun prognozu tahmin etmek için tek başına yeterli olmadığını ve ALBI'nin tahmin yeteneğinin geliştirilmesi gerektiğini göstermektedir. HCC'de prognoz tahmini için yeni algoritmalara ihtiyaç vardır⁸.

Zhao ve ark.⁹ sadece palyatif bakım alan 598 HCC hastası üzerinde bir klinik çalışma yürütmüş ve ALRI skorunun GS'yi öngörmeye bağımsız bir prognostik faktör olduğunu göstermiştir. (HR: 3,166; 95% GA: 1,411-7,103; p=0,005). Bu çalışmada, ALRI<30,79 olan hastalarda iki yıllık sağkalım %20,0 iken, ALRI≥30,79 olan hastalarda %7,2 olarak bulunmuştur (HR: 2,14,%95 GA: 1,20-3,82; p=0,009). Hasta yaşı, ALBI, ALRI, HALP ve PNI ile yapılan çok değişkenli analiz sonrasında, 65 yaş üstü (HR: 2,13, %95 GA: 1,44-3,17; p<0,001) ve ALRI≥30,79 (HR: 2,14; %95 GA: 1,20-3,82; p=0,009) hastalarda sağkalım %7,0 olurken, ALBI≥-2,54 (HR: 0,44; %95 GA: 0,29-0,69; p<0,001) olan hastalarda ölüm riski artmıştır. Çok değişkenli analizde hasta yaşı, ALBI ve ALRI sağkalım için bağımsız prognostik faktörler olarak belirlenmiştir.

Karaciğer parankiminde farklı etiyolojik nedenlere bağlı kronik enflamasyon, dengesiz sitokin salınımını ve hepatokarsinogeni tetikler. Karaciğer parankim hasarında görülen AST artışına, enflamasyona yanıt olarak lenfosit fonksiyon kaybı eşlik eder. Bu değişkenlerin formüle edilmesiyle elde edilen ALRI skoru prognostik bir belirteçtir. ALBI skoru, karaciğer fonksiyonunun değerlendirilmesi için kanıta dayalı, objektif ve basit bir yöntem sağlar. Klinik uygulamaya uygulanabilirliği ile bu sonuç literatüre bir katkı olarak kabul edilmektedir.

Feng ve ark.¹⁰ 283 HCC hastasında hepatektomi öncesi değerlendirilen PNI, GGT/ALT ve tümör sayısının çok değişkenli Cox regresyon analizinde OS için prognostik olduğunu; PNI<48,48 (p=0,029) ve gama-glutamil transferaz (GGT)/alanin aminotransferaz (ALT)≥1,65 (p=0,005) değerlerinin artan GS ve DFS (hastalıksız sağkalım) ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada literatürde bildirilenlerle tutarlı sonuçlar elde edilmiştir. PNI>10,68 olduğunda iki yıllık sağkalım %36,4, PNI≤10,68 olduğunda ise %20,6 olmuştur. PNI≤10,68 tek değişkenli analizde artmış sağkalım ile anlamlı olarak ilişkili bulunmasına rağmen (HR: 5: 63; %95 GA: 9,36-21,75; p=0,032); çok değişkenli analizde anlamlı bulunmamıştır (HR: 0,65, %95 GA: 0,37-1,14; p=0,138). Beslenme durumu ve enflamasyonu birlikte değerlendiren bu belirteç sağkalım için prognostik olabilir.



Şekil 2. Tüm hasta grubunda (a) ALRI, (b) ALBI ve (c) yaş değişkenlerinin çok değişkenli Cox regresyon sonuçları ve (d) progresyonsuz sağkalım eğrisi

ALBI: Albümin-bilirubin, PFS: Progresyonsuz sağkalım, ALRI: Aspartat aminotransferaz-lenfosit oranı

HALP hemoglobin, albümin, lenfosit ve trombosit değerlerinden oluşmaktadır. Beslenme ve enflamatuvar yanıtın değerlendirilmesini sağlar. Zhou ve Yang¹¹ 273 HCC hastasıyla yaptıkları klinik bir çalışmada, ameliyat öncesi HALP skorunun kesme değerinin altında olmasının daha kötü bir prognostik sonuçla anlamlı şekilde ilişkili olduğunu bulmuştur (HR: 1,708, %95 GA: 1,192-2,448, p=0,004). Bu çalışmada, HALP skoru ≤ 43 olan hastalarda iki yıllık sağkalım oranı tek değişkenli analizde %20,9 olarak bulunmuştur. HALP skoru >43 olan hastalarda ise bu oran %40 (HR: 1,708, %95 GA: 7,30-23,76, p=0,021) olup literatürle uyumlu olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. HALP skoru >43 'ün daha uzun genel sağkalım ile ilişkili olmasının nedeni formüldeki parametrelere dayanmaktadır. Anemiye bağlı hipoksinin olmaması, yeterli kalan karaciğer parankimi ve enflamasyonun olmaması artmış sağkalım ile ilişkilidir.

Katayama ve ark.¹² tarafından 1.117 hasta üzerinde yapılan çok merkezli bir çalışmada, yüksek preoperatif SII skoru non-invaziv mesane kanserinde daha kötü PFS ile anlamlı olarak ilişkilendirilmiştir (HR: 1,84, 95% GA: 1,23-2,77; p=0,003). Bu çalışmada, yüksek SII skoru HCC'de sağkalım öngörüsü ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmamıştır (%95 GA: 0,444-0,697; p=0,222).

Bir başka klinik çalışmada, kraniyal metastazı olan 166 küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastasında, radyocerrahi öncesinde hesaplanan NLR <5 olan hastalarda sağkalım daha iyi bulunmuştur (p=0,040). NLR değerindeki artış ölüm riskinde artışa neden olmuştur (HR: 1,054, %95 GA: 1,024-1,085; p<0,001). Ancak lenfosit bazlı prognostik skorlamanın (PLR, LMR) sağkalımı öngörmediği bildirilmiştir¹³. Bu çalışmada NLR oranı genel sağkalımı öngörmezken (%95 GA: 0,447-0,714, p=0,222), lenfosit ile ilişkili enflamatuvar skorlar sağkalımla anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur (HR: 2,14, %95 GA: 1,20-3,82, p<0,001).

PLR ile ilgili 22 çalışmanın meta-analizinde, 5533 meme kanseri hastasında PLR ile neoadjuvan kemoterapiye yanıt arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur. Yüksek PLR değerinin düşük patolojik tam yanıtı (PCR) ve kötü prognozu öngördüğü istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (HR: 0,77; %95 GA: 0,67-0,88, p=<0,001)¹⁴. Bu çalışmada, HCC'de yüksek PLR skoru ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (%95 GA: 0,504-0,750, p=0,054). Negatif sonuçların hasta sayısının az olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Neumann ve ark.¹⁵ 1294 pankreas kanseri hastasında tek değişkenli ve çok değişkenli analizler kullanarak prognostik

skorlamayı araştırmıştır. LMR $\geq 1,6$ (HR: 0,60; %95 GA: 0,61-0,79, p<0,001) ve NLR <4 (HR: 1,5; %95 GA: 1,2-1,6; p=0,001) değerlerinin GS'yi anlamlı olarak öngördüğü bulunmuştur. Bu çalışmada, sağkalım analizinde LMR ve NLR cut-off'ları ile anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (%95 GA: 0,436-0,697, p=0,315).

Bir başka klinik çalışmaya Afrika ve Avrupa kökenli 680 Amerikalı prostat kanseri hastası dahil edilmiştir. Ortanca takip süresi 5,9 yıldır ve 194 ölüm meydana geldi. NLR $>2,9$ (HR: 1,23, %95 GA: 1,03-1,48; p=0,01), SII $>430,8$ (HR: 1,66, %95 GA: 1,06-2,60; p=0,01) ve SIRI $>0,9$ (HR: 1,22, %95 GA: 1,02-1,46; p=0,01) daha kötü GS ve DFS (prostat kanserine bağlı mortalite) ile anlamlı olarak ilişkilidi¹⁶. Bu çalışmada, NLR $\geq 2,97$ (%95 GA: 0,447-0,714, p=0,222), SIRI $\geq 1,42$ (%95 GA: 0,413-0,675; p=0,507) ve SII $\geq 452,38$ (%95 GA: 0,444-0,697, p=0,222) HCC'de sağkalım ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmamıştır.

Çalışma Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın sonuçları etkilemiş olabilecek bazı kısıtlamaları bulunmaktadır. İlk olarak, tek merkezden elde edilen veriler ve düşük hasta sayısı söz konusudur. Ayrıca, veriler retrospektif olarak toplandığından, enflamasyonu artıracak tüm veriler kaydedilmemiş olabilir.

Ne yazık ki bu kısıtlamalar literatürde kanser hastalarında enflamasyon skorlarının sağkalım üzerine etkisini değerlendiren çalışmalarda da mevcuttu. Veriler retrospektif olarak toplanmasına rağmen, enflamasyon skorlarının kanser patogeneziyle ilişkili olarak sağkalımla istatistiksel olarak anlamlı şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur.

SONUÇ

Sonuç olarak, HCC ve enflamasyon ile ilgili prelinik, klinik ve cerrahi alanlarda çok sayıda hasta ile yapılmış çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmada, tedavi planından önce hesaplanan ALBI skoru ve lenfosit ilişkili enflamasyon belirteçlerinin (ALRI, PNI, HALP, SII, NLR, PLR, LMR ve SIRI) ileri evre HCC'de prognoz üzerindeki prediktif değerini inceledik. ALBI skoru $\geq -2,54$ ve lenfosit ilişkili enflamasyon belirteçleri ALRI $<30,79$, PNI $\leq 10,68$ ve HALP >43 'ün iyi prognostik göstergeler olabileceğini bulduk. Klinik pratiğimizde hasta yaşı, ALBI skoru ve ALRI skorunun birlikte değerlendirilmesi HCC hastalarında sağkalımı öngörmemizi sağlayacaktır. Gelecekte yüksek sayıda hasta ile planlanan çok merkezli prospektif çalışmalar önerilebilir.

Tablo 2. ALBI skoru ve lenfositli ilişkili enflamasyon belirteçlerinin iki yıllık ve beş yıllık GS ve PFS değerleri				
GS (genel-sağkalım) (ay)	2 yıl %	5 yıl %	Medyan (%95 GA)	p değeri
Genel	27,4	13,9	9,10 (5,60-12,58)	
Yaş (yıl)				
≤65	36,3	20,0	16,93 (9,04-24,82)	0,003
>65	17,8	6,8	5,86 (1,63-10,09)	
Cinsiyet				
Erkek	28,4	14,4	9,10 (5,45-12,75)	0,786
Kadın	16,7	-	8,66 (2,87-14,46)	
ALBI				
<-2,54	14,9	7,4	5,00 (3,93-6,06)	<0,001
≥-2,54	48,8	24,8	22,20 (4,84-39,55)	
ALRI				
<30,79	46,7	22,8	20,33 (11,29-29,36)	<0,001
≥30,79	15,6	8,6	5,13 (4,09-6,17)	
PNI				
>10,68	36,4	21,1	15,56 (9,36-21,75)	0,032
≤10,68	20,6	8,9	5,63 (3,42-7,84)	
HALP				
>43	40,0	22,3	15,53 (7,30-23,76)	0,021
≤43	20,9	9,8	5,63 (2,33-8,93)	
PFS (ay)				
Genel	2 yıl %	5 yıl %	Medyan (%95 GA)	p
Genel	11,7	2,7	4,36 (2,98-5,75)	
Yaş				
≤65	17,5	5,2	5,26 (3,43-7,09)	0,005
>65	5,5	-	5,63 (1,78-4,61)	
Cinsiyet				
Erkek	12,8	2,9	4,13 (2,67-5,59)	0,925
Kadın	-	-	4,36 (0,00-12,44)	
ALBI				
<-2,54	6,7	1,3	3,80 (2,43-5,16)	0,014
≥-2,54	22,2	5,6	6,93 (1,93-11,93)	
ALRI				
<30,79	20,0	5,0	8,66 (6,11-11,22)	0,017
≥30,79	7,2	1,4	3,43 (2,76-4,10)	
PNI				
>10,68	13,1	4,4	6,26 (1,73-10,79)	0,474
≤10,68	23,1	1,5	3,80 (2,75-4,84)	
HALP				
>43	12,9	5,1	8,66 (5,57-11,75)	0,135
≤43	11,7	1,5	3,43 (2,64-4,21)	

GS: Genel sağkalım, PFS: Progresyonsuz sağkalım, %95 GA: Güven aralığı, ALBI: Albümin-bilirubin skoru, ALRI: Aspartat aminotransferaz-lenfosit oranı, PNI: Prognostik nutrisyonel indeks, HALP: Hemoglobin, albümin, lenfosit ve trombosit skoru. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 3. Çeşitli klinik değişkenler için çok değişkenli cox regresyon sonuçları

Değişkenler	GS		PFS	
	HR (%95 GS)	p değeri	HR (%95 GA)	p değeri
Yaş (Ref:≤65)	2,13 (1,44-3,17)	<0,001	1,74 (1,18-2,56)	0,005
ALBI (Ref:<-2,54)	0,44 (0,29-0,69)	<0,001	0,71 (0,46-1,12)	0,145
ALRI (Ref:<30,79)	2,14 (1,20-3,82)	0,009	1,47 (0,95-2,29)	0,080
PNI (Ref:>10,68)	0,65 (0,37-1,14)	0,138	-	
HALP (Ref:>43)	1,25 (0,80-1,94)	0,312	-	
	p<0,001;-2Log olasılık=896,27		p=0,001;-2Log olasılık=846,36	

GS: Genel sağkalım, PFS: Progresyonsuz sağkalım, %95 GA: Güven aralığı, ALBI: Albümin-bilirubin skoru, ALRI: Aspartat aminotransferaz-lenfosit oranı, HALP: Hemoglobin, albümin, lenfosit ve trombosit skoru, PNI: Prognostik nutrisyonel indeks, p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

Etik

Etik Kurul Onayı: Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (karar no: E-60116787-020-476142, tarih: 15.01.2024).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Yazarlık Katkıları

Konsept: M.Ö., G.G.D., Dizayn: M.Ö., Veri Toplama veya İşleme: M.Ö., Analiz veya Yorumlama: M.Ö., G.G.D., B.Y.T., A.G.D., B.Ç.D., T.D., T.G.K., A.Y., S.D., S.T., B.A.Y., G.S.Ö., Literatür Arama: M.Ö., Yazan: M.Ö.

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

- Zhang CH, Cheng Y, Zhang S, Fan J, Gao Q. Changing epidemiology of hepatocellular carcinoma in Asia. *Liver int.* 2022;42:2029-41.
- Cancer Today: data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2020 <https://gco.iarc.fr/today/home> (Accessed on 2023).
- Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023;73:17-48.
- Goodman ZD. Neoplasms of the liver. *Mod Pathol.* 2007;20:49-60.
- Budhu A, Wang XW. The role of cytokines in hepatocellular Carcinoma. *J Leukoc Biol.* 2006;80:1197-213.
- Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023;73:17-48.
- Oura K, Morishita A, Tani J, Masaki T. Tumor immune microenvironment and immunosuppressive therapy in hepatocellular carcinoma: a review. *Int J Mol Sci.* 2021;22:5801.
- Peng Y, Wei Q, He Y, Xie Q, Liang Y, Zhang L, et al. ALBI versus child-pugh in predicting outcome of patients with HCC: a systematic review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;14:383-400.
- Zhao LY, Yang DD, Ma XK, Liu MM, Wu DH, Zhang XP, et al. The prognostic value of aspartate aminotransferase to lymphocyte ratio and systemic immune inflammation index for overall survival of hepatocellular carcinoma patients treated with palliative treatments. *J Cancer.* 2019;10:2299-311.
- Feng H, Xu F, Zhao Y, Jin T, Liu J, Li R, et al. Prognostic value of combined inflammatory and nutritional biomarkers in HCC within the Milan criteria after hepatectomy. *Front Oncol.* 2022;12:947302.
- Zhou J, Yang D. Prognostic significance of hemoglobin, albumin, lymphocyte and platelet (HALP) score in hepatocellular carcinoma. *J Hepatocell Carcinoma.* 2023;10:821-31.
- Katayama S, Mori K, Pradere B, Lauktina E, Schuettfort VM, Quhal F, et al. Prognostic value of the systemic immune-inflammation index in non muscle invasive bladder cancer. *World J Urol.* 2021;39:4355-61.
- Cho A, Kranawetter B, Untersteiner H, Khalaveh F, Dorfer C, Rössler K, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio is superior to other leukocyte based ratios as a prognostic predictor in non small cell lung cancer patients with radiosurgically treated brain metastases under immunotherapy or targeted therapy. *World Neurosurg* 2021;151:324-31.
- Qi X, Chen J, Wei S, Ni J, Song L, Jin C, et al. Prognostic significance of platelet to lymphocyte ratio (PLR) in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy: a meta analysis. *BMJ open.* 2023;13:074874.
- Neumann CCM, Schneider F, Hilfenhaus G, Vecchione L, Felsenstein M, Ihlw J, et al. Inflammation based prognostic scores in pancreatic cancer patients: a single center analysis of 1294 patients within the last decade. *Cancers Basel.* 2023;15:2367.
- Bailey-Whyte M, Minas TZ, Dorsey TH, Smith CJ, Loffredo CA, Ambs S. Systemic inflammation indices and association with prostate cancer survival in a diverse patient cohort. *Cancers (Basel)* 2023;15:1869.
- Hanahan D. Hallmarks of cancer: new dimensions. *Cancer discov* 2022;12:31-46.
- Salazar-Onfray F, Lopez MN, Mendoza-Naranjo A. Paradoxical effects of cytokines in tumor immune surveillance and tumor immune escape. *Cytokine growth factor rev* 2007;18:171-82.