



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNER FAKÜLTESİ
DOĞUM VE JİNEKOLOJİ
ANA BİLİM DALI



**KÖPEK MEME TÜMÖRLERİNDE SİSTEMİK İNFLAMATUVAR
BELİRTEÇLERİN NEOADJUVAN KEMOTERAPİYE CEVABI
TAHMİN ETMEDE PROGNOSTİK DEĞERİNİN
BELİRLENMESİ**

ZEYNEP MERVE EKİCİ

(DOKTORA TEZİ)

BURSA-2024

ZEYNEP MERVE EKİCİ

DOĞUM VE JİNEKOLOJİ ANA BİLİM DALI DOKTORA TEZİ

2024



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNER FAKÜLTESİ
DOĞUM VE JİNEKOLOJİ
ANA BİLİM DALI



**KÖPEK MEME TÜMÖRLERİNDE SİSTEMİK İNFLAMATUVAR
BELİRTEÇLERİN NEOADJUVAN KEMOTERAPİYE CEVABI
TAHMİN ETMEDE PROGNOSTİK DEĞERİNİN BELİRLENMESİ**

Zeynep Merve EKİCİ

(DOKTORA TEZİ)

DANIŞMAN

Prof. Dr. Deniz NAK

THIZ-2023-1549- Bursa Uludağ Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri

BURSA-2024

**T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

ETİK BEYANI

Doktora tezi olarak sunduğum “**Köpek Meme Tümörlerinde Sistemik İnflamatuvar Belirteçlerin Neoadjuvan Kemoterapiye Cevabı Tahmin Etmede Prognostik Değerinin Belirlenmesi**” adlı çalışmanın, proje safhasından sonuçlanmasına kadar geçen bütün süreçlerde bilimsel etik kurallarına uygun bir şekilde hazırlandığını ve yararlandığım eserlerin kaynaklar bölümünde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir ve beyan ederim.

**Zeynep Merve Ekici
Tarih ve İmza**

TEZ KONTROL ve BEYAN FORMU

...../...../.....

Adı Soyadı: Zeynep Merve EKİCİ

Anabilim Dalı: Doğum ve Jinekoloji

Tez Konusu: Köpek meme tümörlerinde sistemik inflamatuvar belirteçlerin neoadjuvan kemoterapiye cevabı tahmin etmede prognostik değerinin belirlenmesi

<u>ÖZELLİKLER</u>	<u>UYGUNDUR</u>	<u>UYGUN</u> <u>DEĞİLDİR</u>	<u>AÇIKLAMA</u>
Tezin Boyutları	☒	☐	
Dış Kapak Sayfası	☒	☐	
İç Kapak Sayfası	☒	☐	
Kabul Onay Sayfası	☒	☐	
Sayfa Düzeni	☒	☐	
İçindekiler Sayfası	☒	☐	
Yazı Karakteri	☒	☐	
Satır Aralıkları	☒	☐	
Başlıklar	☒	☐	
Sayfa Numaraları	☒	☐	
Eklerin Yerleştirilmesi	☒	☐	
Tabloların Yerleştirilmesi	☒	☐	
Kaynaklar	☒	☐	

DANIŞMAN ONAYI

Unvanı Adı Soyadı: Prof Dr. Deniz NAK

İmza:

İÇİNDEKİLER

ETİK BEYANI.....	II
KABUL ONAY SAYFASI.....	III
TEZ KONTROL ve BEYAN FORMU.....	IV
İÇİNDEKİLER	V
TÜRKÇE ÖZET	VI
İNGİLİZCE ÖZET	VIII
BUÜ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ TEZ KONUSUNUN KÜRESEL SÜRDÜRÜLEBİLİRLİK KALKINMA HEDEFLERİ İLE İLİŞKİSİ.....	IX
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Kanser, İmmünite ve İnflamasyon	5
2.1.1. Karsinogenezis.....	5
2.1.2. Karsinogenezisin Önlenmesi	8
2.1.3. Kanserin İmmün Düzenlemesi	9
2.1.3.1. Eliminasyon	10
2.1.3.2. Denge	11
2.1.3.3. Kaçış	12
2.1.4. İnflamasyon ve Kanser	13
2.1.4.1. İnflamasyon, Kansere Eşlik Eder ve Destekler	13
2.1.4.2. İnflamasyon, Kansere Yol Açabilir	15
2.1.4.3. Tümörler, “Asla İyileşmeyen Yaralar”	17
2.1.4.4. Kanser İlişkili İnflamasyon Prognostik Bir Faktördür	17
2.2. Sistemik İnflamatuvar Yanıt	18
2.2.1. Lenfositler	19
2.2.2. Nötrofiller	20
2.2.3. Monositler	22
2.2.4. Trombositler.....	23
2.2.5. Akut Faz Proteinleri	25
2.2.6. Sistemik İnflamatuvar Belirteçler	26
2.2.6.1 Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLO)	27
2.2.6.2. Lenfosit/Monosit Oranı (LMO)	28
2.2.6.3. Trombosit/Lenfosit Oranı (TLO).....	29
2.2.6.4. Albümin/Globülin Oranı (AGO).....	30
2.2.6.5. Sistemik İmmün-Inflamasyon İndeks (SII)	30
2.2.6.6. Prognostik Nutrisyonel İndeks (PNI)	31
2.3. Köpek Meme Tümörleri	31
2.3.1. İnsidans, Etiyoloji ve Risk Faktörleri	32
2.3.2. Köpek Meme Tümörlerinde Tanı	34
2.3.3. Köpek Meme Tümörlerinde Klinik Evreleme	36
2.3.4. Histopatoloji ve Histolojik Derecelendirme	38
2.3.5. Moleküler Yapı ve Moleküler Alt tipler	41
2.3.6. Tedavi	43
3. GEREÇ VE YÖNTEM	46
3.1. Genel Klinik Muayene	46
3.2. Laboratuvar Muayeneleri	46
3.3. Toraks Radyografisi, Ultrasonografi ve Biyopsi	47
3.4. Histopatoloji ve İmmünohistokimyasal Boyamalar.....	48

3.5. Tedavi	50
3.6. Klinik Cevapların Değerlendirilmesi	51
3.7. İstatistik	51
4. BULGULAR	52
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	61
6. KAYNAKLAR	76
7. SİMGELER VE KISALTMALAR	96
8. EKLER	98
9. TEŞEKKÜR	99
10. ÖZGEÇMİŞ	100



TÜRKÇE ÖZET

Bu çalışmamızda birinci olarak, köpek meme tümörlerinin (KMT) etiyopatogenezinde inflamasyonun rolünü, ikinci olarak neoadjuvan kemoterapi (NAK) uygulanan farklı moleküler karakteristiklere sahip (östrojen, progesteron, HER2, Ki-67 ve kaspaz-3) KMT'lerde bazı sistemik inflamatuvar belirteçlerin [nötrofil/lenfosit oranı (NLO), lenfosit/monosit oranı (LMO), trombosit/lenfosit oranı (TLO), albümin/globülin oranı (AGO), sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII) ve prognostik nutrisyonel indeks (PNI)] tedaviye cevapta prognostik değerinin araştırılması amaçlandı. Farklı ırk ve yaşta 15 sağlıklı, 15 benign ve 30 malign KMT'li köpek çalışmaya dahil edildi. Köpeklerin tedavi öncesi tam kan sayımı ve serum biyokimya analizleri gerçekleştirildi. KMT'li köpeklerden tru-cut biyopsi yöntemi ile alınan numuneler histopatolojik olarak incelendi. Benign KMT'li köpeklere operasyon yapıldı. Malign KMT'lerde yapılan immünohistokimyasal boyamalar sonucunda moleküler alttipleri (luminal A, luminal B, triple-negatif ve HER2-pozitif) belirlendi. Adrimisin/siklofosfamid (n=15) ya da paklitaksel (n=15) ile NAK uygulandı. Benign KMT'li köpeklerde sağlıklılara nazaran lenfosit sayısı ve LMO değeri daha düşük, trombosit sayısı, NLO, TLO ve SII değerleri daha yüksek olarak bulundu. Malign KMT'li köpeklerde sağlıklılara nazaran lenfosit sayıları, LMO, AGO ve PNI değerleri daha düşük, nötrofil, monosit, globülin, NLO, TLO ve SII değerleri daha yüksek tespit edildi. Benign KMT'li köpeklerde malign KMT'lilere nazaran nötrofil sayılarının daha yüksek ve AGO değerinin daha düşük olduğu görüldü. KMT'li köpeklerde immün ve inflamatuvar sistem arasındaki dengenin bozulduğu ve maligniteyi öngörmek için dolaşımdaki nötrofil sayılarının ve AGO değerinin tanılabilir olarak faydalı olabileceği sonucuna varıldı. NAK tedavisine en çok parsiyel cevap alındı ve en iyi cevaplar triple-negatif moleküler alttipte alındı. NAK tedavisine cevap veren köpeklerde NLO ve PNI parametrelerinin sonucu öngörmek için kullanışlı belirteçler olduğu tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Doksorubisin/siklofosfamid, köpek meme tümörü, neoadjuvan kemoterapi, paklitaksel, sistemik inflamatuvar belirteçler

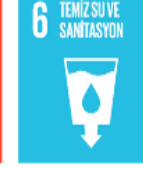
İNGİLİZCE ÖZET

DETERMINATION OF THE PROGNOSTIC VALUE OF SYSTEMIC INFLAMMATORY MARKERS IN PREDICTING RESPONSE TO NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY IN CANINE MAMMARY TUMORS

In this study, we aimed to investigate firstly, the role of inflammation in the etiopathogenesis of canine mammary tumors (CMTs) and secondly, the prognostic value of some systemic inflammatory markers [neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), lymphocyte/monocyte ratio (LMR), platelet/lymphocyte ratio (PLR), albumin/globulin ratio (AGR), systemic immune-inflammation index (SII) and prognostic nutritional index (PNI)] in the response to neoadjuvant chemotherapy (NAC) in CMTs with different molecular characteristics (estrogen, progesterone, HER2, Ki-67 and caspase-3). The study included 15 healthy, 15 with benign and 30 with malignant KMTs dogs of different breeds and ages. Complete blood count and serum biochemistry analysis were performed before treatment. The specimens obtained by tru-cut biopsy method from dogs with CMT were examined histopathologically. Dogs with benign CMT underwent surgery. Molecular subtypes of malignant CMTs (luminal A, luminal B, triple-negative and HER2-positive) were determined by immunohistochemical staining. NAC was performed with adrimycin/cyclophosphamide (n=15) or paclitaxel (n=15). Lymphocyte count and LMR values were lower, while platelet count, NLR, PLR and SII values were higher in dogs with benign CMT compared to healthy dogs. Lymphocyte counts, LMR, AGR and PNI values were lower and neutrophil, monocyte, globulin, NLR, PLR and SII values were higher in dogs with malignant CMT compared to healthy dogs. Neutrophil counts were higher and AGR values were lower in dogs with benign CMT compared to those with malignant CMT. It was concluded that the balance between the immune and inflammatory systems is disrupted in dogs with CMT and circulating neutrophil counts and AGR value may be diagnostically useful to predict malignancy. There were most partial responses to NAC therapy and the best responses were in the triple-negative molecular subtype. NLR and PNI parameters were found to be useful markers to predict outcome in dogs responding to NAC therapy.

Key words: Doxorubicin/cyclophosphamide, canine mammary tumor, neoadjuvant chemotherapy, paclitaxel, systemic inflammatory markers

BUÜ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TEZ KONUSUNUN KÜRESEL SÜRDÜRÜLEBİLİR KALKINMA
HEDEFLERİ İLE İLİŞKİSİ

					
☐	☐	☒	☐	☐	☐
					
☐	☐	☐	☐	☐	☐
					
☐	☐	☐	☐	☐	☐

Doktora/ Yüksek Lisans tezi olarak sunduğum “Köpek Meme Tümörlerinde Sistemik İnflamatuvar Belirteçlerin Neoadjuvan Kemoterapiye Cevabı Tahmin Etmede Prognostik Değerinin Belirlenmesi” başlıklı tez **3. Sağlık ve Kaliteli Yaşam** Küresel Sürdürülebilir Kalkınma Hedefleri ile ilişkilidir.

1. GİRİŞ

Kanser, tek bir hücrenin yapısal bir takım bozukluklara uğramasıyla başlar. Neoplastik dönüşüme uğramış bu hücre, bölünmeyi kontrol eden sinyallere uygun yanıtları vermek yerine anormal bir şekilde büyür, bölünür, sonrasında doku ve organları istila eder. (Cooper, 2000) Normal şartlarda immün sistem neoplastik dönüşüme uğramış hücreleri çeşitli mekanizmalar ile tanıyıp ortadan kaldırma yeteneğine sahiptir. Ancak yıllar süren araştırmalar sonucunda bağışıklık sistemi ile kanser arasındaki karmaşık ilişkinin sadece anti-tümör özellikler göstermediği, gelişen tümörün immün sistemin baskısından kaçabileceği, hatta inflamasyonun bazı kanserlerin oluşumunda başlatıcı role sahip olabileceği bulunmuştur. (Aslan, 2010; Balkwill, & Mantovani, 2001; Dunn, Old, & Schreiber, 2004; Raposo, Beirão, Pang, Queiroga, & Argyle, 2015)

İnsan meme kanseri (İMK) dünya çapında önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir ve kadınlarda en sık karşılaşılan kanser türüdür (Gray ve ark., 2020). Kısırlaştırılmamış dişi köpeklerde en sık görülen neoplazmlar da meme tümörleridir (Cassali ve ark., 2011; Sleenckx, de Rooster, Veldhuis Kroeze, Van Ginneken, & Van Brantegem, 2011; Sorenmo, Rasotto, Zappulli, & Goldschmidt, 2011). Köpek meme tümörleri (KMT) spontan olarak gelişir ve İMK ile biyolojik, etiyolojik, klinik, histolojik, patolojik ve moleküler olmak üzere birçok ortak özelliğe sahiptir (Egenvall ve ark., 2005; Moe, 2001; Vazquez ve ark., 2023; Gray ve ark., 2020). Ayrıca insanlarda kullanılan tanısal ve prognostik belirteçler KMT vakalarında da tespit edilebilir. Bu nedenle köpekler, İMK'nın tedavisi ve prognozu üzerine karşılaştırmalı çalışmalar için ideal modellerdir. (Gray ve ark., 2020; Kaszak ve ark., 2018; Moe, 2001; Queiroga, Raposo, Carvalho, Prada, & Pires, 2011; Sassi, Benazzi, Castellani, & Sarli, 2010)

İnsanlarda erken tanı, cerrahi tekniklerdeki ilerlemeler ve hedefe yönelik tedavilerin kullanımı sayesinde sağkalım oranları iyileşmeye devam etmektedir (Gray ve ark., 2020). Tedavi yöntemleri içerisinde neoadjuvan kemoterapi (NAK) uygulamaları gittikçe daha çok tercih edilmektedir. Hedefe yönelik tedavilerin de eklenmesiyle standart protokoller ve klinik uygulama klavuzları oluşturulmuştur. (Kerr ve ark., 2022; Korde ve ark., 2021; Wang, & Mao, 2020) NAK uygulanan

hastalarda tedaviye alınan cevap oranları sağkalım ve prognoz ile ilişkilidir. Bu sebeple, özellikle son yıllarda NAK'a cevabı öngörebilecek belirteçlerin ortaya konulması önem kazanmıştır. (Büyüksişek, Oğul, Mirili, & Paydaş, 2020; Ke ve ark., 2022; Kim, Kim, Yoon, & Lee, 2019; Lou, Jin, Zhao, & Qi, 2022; Meng, Wang, Jiang, Zhang, & Cheng, 2022; Yang, Liu, Zheng, & Zeng, 2022; Yang ve ark., 2024) KMT'li köpeklerin tedavisinde yakın zamana kadar standart yaklaşım, tümörün meme bezi ile ilgili lenf nodlarının operatif olarak uzaklaştırılması olmuştur. Ancak özellikle uzak metastazlara sahip köpeklerde bu yöntem semptomatik kalmaktadır. Kemoterapi, siklooksijenaz-2 (COX2) inhibitörleri, desmopressin, hormonal tedavi, radyoterapi veya anti-anjiyogenik tedavi gibi farklı yardımcı tedaviler halen araştırılmaktadır. Neoadjuvan kemoterapiye (NAK) alınan klinik sonuçlar ise ümit vericidir. (Kaszak, Witkowska-Piłaszewicz, Domrazek, & Jurka, 2022; Kuruoglu ve ark., 2020; Kuruoglu ve ark., 2024; Sleenckx ve ark., 2011) KMT'ler için klinik çalışma protokollerinin standardizasyonu, sağkalımı artıracak tedavilerin geliştirilmesi, tanısal ve prognostik belirteçlerinin oluşturulması için hedefler belirlenmesine ihtiyaç vardır (Vazquez ve ark., 2023).

Sistemik inflamatuvar yanıtın ortaya konulmasının; tümörün tipi, evresi, metastaz yapma oranı, hastanın hayatta kalma süresi, hastalıksız yaşam süresi ve prognozu belirlemede önemli olduğu gösterilmiştir. İnflamatuvar hücrelerin dolaşımdaki sayılarının ve akut faz proteinlerinin önemi, insanlarda İMK dahil birçok kanser türünde ve köpeklerde bazı tümör tiplerinde ortaya konulmuştur. (Balkwill, & Mantovani, 2001; Büyüksişek ve ark., 2020; Coussens, & Werb, 2002; Carvalho ve ark., 2016; Childress, 2012; Duda ve ark., 2017; Ekici ve ark., 2023; Frimberger, Chan, & Moore, 2016; Grivennikov, Greten, & Karin, 2010; Itoh ve ark., 2009; Ke ve ark., 2022; Lallo, Ferrarias, Stravino, Rodriguez, & Zucare, 2016; Rejec, Butinar, Gawor, & Petelin, 2017; Wen ve ark., 2015; Yang ve ark., 2022)

Neoadjuvan ve adjuvan kemoterapi uygulanan İMK'li kadınlarda inflamatuvar hücre sayıları ve serumda bazı biyokimyasal değerlere dayanarak hesaplanan nötrofil/lenfosit oranı (NLO), lenfosit/monosit oranı (LMO), trombosit/lenfosit oranı (TLO), albümin/globülin oranı (AGO), sistemik immun-inflamasyon indeksi (SII) ve prognostik nutrisyonel indeks (PNI) gibi belirteçlerin prognozu ve NAK tedaviye cevabı ön görmede faydalı olduğunu gösteren bir çok çalışma yapılmıştır. (Azab ve

ark., 2013; Büyüksişek ve ark., 2020; Ke ve ark., 2022; Kim ve ark., 2019; Liu, Shi, Bai, Liu, & Cheng, 2019; Lou ve ark., 2022; Mantzorou, Koutelidakis, Theocharis, & Giaginis, 2017; Ni ve ark., 2014; Rivas ve ark., 2019; Sun ve ark., 2019; Takeuchi ve ark., 2017; Yang, Zhang, Hou, Xie, & Cao, 2014; Yang ve ark., 2022)

Paraneoplastik sendrom, KMT'li köpeklerin tedavisi, prognozu ve sağkalım üzerinde olumsuz bir etkiye sahiptir. Bu nedenle, her hastanın laboratuvar bulguları dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir (Duda ve ark., 2017). İnflamasyon, tümör mikroçevresinin bir parçasını oluşturmakta ve tümör oluşumunun her aşamasını etkilemektedir. Sistemik inflamasyonun bir takım belirteçler kullanılarak ortaya çıkartılması uygun tedavi yönteminin seçimi ve prognozun belirlenmesi için kullanışlı olabilmektedir. (Uribe-Querol, Romero-Romero, Govezensky, & Rosales, ve ark., 2023) Köpeklerde görülen lenfoma, multiple myeloma, malign melanom, kutanöz mast hücre tümörü, orofarengeal tümör, osteosarkoma ve yumuşak doku sarkoması gibi tümörlerde, lökosit, albümin, NLO, TLO, LMO ve AGO gibi parametrelerin malignitenin ve prognozun öngörülmesindeki önemi araştırılmıştır. (Camerino ve ark., 2021; Davies ve ark., 201; Fernández, & Chon, 2018; Macfarlane, Macfarlane, Scase, Parkin, & Morris, 2016a; Macfarlane ve ark., 2016b; Marconato ve ark., 2015; Mutz ve ark., 2015; Rejec ve ark., 2017; Skor, Fuchs-Baumgartinger, Tichy, Kleiter, & Schwendenwein, 2017; Sottnik ve ark., 2010)

Meme tümörlü köpeklerde anemi, trombositoz, trombositopeni, hiperproteinemi (hipergamaglobülinemi), lökositoz, lökopeni, monositoz, eozinofili, hipoalbüminemi, hiperproteinemi (hipergamaglobülinemi), hipokalsemi, hipoglisemi ve düşük kan üre düzeyi gibi bulguların gözlenebileceği bildirilmiştir. Ayrıca elde edilen bulguların tümör büyümesi sırasında salınan proinflamatuvar sitokinlerin etkisi ile ortaya çıktığı ve maligniteye işaret edebileceği ileri sürülmüştür. (Duda ve ark., 2017; Lallo ve ark., 2016). Hemostatik parametrelerdeki bu anormalliklerin tümör progresyonu ile ilişkili olabileceği ifade edilmiştir. Hemostatik parametrelerde I ve II. evredeki meme tümörlü köpeklerde önemli anormallikler tespit edilmemişken, III ve IV. evreli meme tümörüne sahip köpeklerde bu anormallikler artmıştır. (Stockhaus, Kohn, Rudolph, Brunnberg, & Giger, 1999) KMT'li köpeklerde albümin konsantrasyonunun metastazlı ve beraberinde hastalık bulunanlarda azaldığı bulunmuştur. Metastaz, primer kitlenin büyük olması, ülserasyon ve tümörün sekonder

yangısı gibi değişik faktörlerden dolayı akut faz yanıtın uyarıldığı sonucuna varılmıştır. (Tecles ve ark., 2009) NLO, LMO, TLO, AGO, SII ve PNI parametrelerinin malign KMT’li köpeklerde bir takım değişimler gösterebildiğı bildirilmiştir. Ancak bu parametrelerin etiyopatogenez, klinik evre, malignite ya da prognoz ile ilişkisini değerlendiren çalışmalar çok sınırlıdır. (Ekici ve ark., 2023; Lallo ve ark., 2016; Uribe-Querol ve ark., 2023) Bahsi geçen parametrelerin KMT’li köpeklerde NAK tedavi sonuçlarını öngörmekteki faydasını değerlendiren bir çalışmaya ise rastlanılamamıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kanser, İmmünite ve İnflamasyon

2.1.1. Karsinogenezis

Herhangi bir hücrede şekillenen, genetik veya metabolik bir değişiklik, neoplastik bir dönüşüme yol açabilir. Neoplastik dönüşüme uğramış bir hücre, normal hücre davranışını kontrol eden sinyallere uygun şekilde yanıt vermek yerine, kontrolsüz bir şekilde büyür ve bölünür, normal dokuları ve organları istila eder ve sonunda vücuda yayılır. (Aslan, 2010; Barbaros, & Dikmen, 2015; Cooper, 2000; Grivennikov ve ark., 2010; Vazquez ve ark., 2023) Tek bir hücrede şekillenen bu değişiklikler tümörün başlangıç (inisiyasyon) aşamasıdır. İnisiyasyon aşamasından sonra gelişme (promosyon) ve ilerleme (progresyon) gerçekleşmektedir. Bu evreler arasında kesin bir sınır yoktur, üçü de birbirlerinin devamıdır. Tek bir hücrede başlayan neoplastik dönüşümden sonra bu hücre kontrolsüz bir şekilde çoğalmaya başlar. Promosyon ve progresyon aşamalarında hücreler çoğalma, hayatta kalma, istila etme ve metastaz yapma yeteneklerinin giderek artması için, mutasyon ve seçilime uğrarlar. Her bir mutasyonun ardından hücreler klonal olarak çoğalır ve git gide daha agresif tümör hücreleri ortaya çıkar. Tümörler böylece daha hızlı büyümeye başlar ve maligniteleri artar. İlk tümör büyümesi, artan hücre çoğalması ve azalan hücre ölümüne dayanır ve bu süreç inflamasyon tarafından yönlendirilen mekanizmalarla uyarılır. (Balkwill, Charles, & Mantovani, 2005; Cooper, 2000; Grivennikov ve ark., 2010)

Malignite gelişimi karmaşık ve çok adımlı bir süreç olduğundan, kanserin gelişme olasılığını birçok faktör etkileyebilir. Radyasyon, kimyasallar ve virüsler de dahil olmak üzere birçok ajanın hem deney hayvanlarında hem de insanlarda kansere neden olduğu bulunmuştur. Kanser hücrelerinin oluşumu genellikle intrinsik veya eksojen faktörlerden kaynaklanan gen mutasyonlarının bir sonucudur. (Aslan, 2010; Barbaros, & Dikmen, 2015; Cooper, 2000) Hücrelerin üremelerini 2 farklı tipteki genler düzenlemektedir. Bunlar proto-onkogenler ve anti-onkogenlerdir. Proto-onkogenler, hücre üremesini kontrol ederler. Proto-onkogenlerde şekillenen

mutasyonlar sonucunda bu genler onkogenlere dönüşmektedir. Onkogenlerin normaldeki fonksiyonları hücre proliferasyonunu hızlandırmaktadır ve yüksek derecedeki aktivasyonları da kansere neden olmaktadır. Anti-onkogenler ise tümör süpresör genlerdir ve hücre proliferasyonunu inhibe eder ya da geciktirirler. Bu genlerin inaktivasyonu kansere neden olabilmektedir. Proto-onkogenlere örnek olarak, hücre siklusu düzenleyicileri verilebilir. Bunlar içerisinde siklinler ve siklin-dependent kinazlar (CDK) bulunmaktadır. Anti-onkogenlere ise örnek olarak p53 ile BRCA1 ve BRCA2 (meme kanseri) verilebilir. p53 tümör baskılayıcı gen, genomik stabilitenin sağlanması için çok önemlidir. İnsanlarda ve meme tümörlü köpeklerde şekillenen mutasyonları kanser oluşumu ile ilişkilidir. (Aslan, 2010; Brunetti, Bacci, Angeli, Benazzi, & Muscatello, 2021; Offer ve ark., 2002) İMK vakalarında bulunan ve en çok üzerinde durulan gen mutasyonları arasında BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları yer almaktadır. Bu mutasyonlar kalıtsaldır ve etkilenen kadınlarda İMK gelişme riski %56-84'tür. Benzer gen mutasyonları köpeklerde de meme tümörü gelişimi ile önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur. (Cooper, 2000; Enginler ve ark., 2014; Kaszak ve ark., 2018) Hormonlar, bazı kanserlerin gelişiminde, tümör destekleyicileri olarak işlev yapar. İnsanlarda eksojen östrojen ve progesteron ile uzun süreli tedavi, İMK riskinde artışa yol açabilir. Benzer şekilde, köpeklerde de östrojenlerin ve progestinlerin östrusları önlemek veya tedavi amaçlı uygulanması meme tümörlerinin gelişimine neden olabilir. (Cooper, 2000; Goldschmidt, Peña, & Zappulli, 2017; Pérez-Alenza, Peña, Del Castillo, & Nieto, 2000; Rao ve ark., 2009; Sorenmo ve ark., 2011)

Köpeklerde endojen steroid hormonlar (östrojen ve progesteron), peptid hormonlar, büyüme faktörleri ve bunların reseptörleri, normal meme dokularının ve meme tümörlerinin büyüme, gelişme ve ilerlemesini destekler. Östrojen ve progesteron meme epiteli için mitojeniktir. Memede bulunan duktusların ve lobüllerin gelişimi ile büyümesini uyarabilir, tümör ilerlemesine, proliferasyonuna katılabilir. (Canadas-Sousa, Santos, Leal, Rui, & Dias-Pereira, 2019; Goldschmidt, Peña, & Zappulli, 2017; Gray ve ark., 2020; Santos, Marcos, & Faustino, 2010; Sleenckx, de Rooster, Veldhuis Kroeze, Van Ginneken, & Van Brantegem, 2011; Sorenmo, Worley, & Goldschmidt, 2013; Vazquez ve ark., 2023)

Östrojen, hücre çoğalmasını hızlandırarak genetik hataların oluşma riskini artırabilir ve oksidatif metabolizması sonucu genotoksik etkilere yol açabilir. Genetik

değişiklikleri indükleyerek hücre çoğalmasını ve farklılaşmasını etkileyen genleri modüle edebilir. Ayrıca, apoptozun inhibisyonuna neden olabilir. (Goldschmidt, Peña, & Zappulli, 2017; Kumaraguruparan, Prathiba, & Nagini, 2006; Russo ve Russo, 2006; Torres, Iturriaga, & Cruz, 2021; Vazquez ve ark., 2023).

İnsülin benzeri büyüme faktörleri (IGF) ve Büyüme Hormonu (GH), otokrin/parakrin bir şekilde etki ederek meme bezinde tümör oluşumunda ve malignitesinde rol oynar. Meme dokusu yüksek düzeyde progesterona maruz kaldığında, meme bezinde GH üretiminde artış şekillenebilmektedir. GH'nin karsinogenezin ilk adımı olarak meme kök hücrelerini uyardığına inanılmaktadır. GH, IGF-I seviyelerini artırır, bu da meme hücrelerinin çoğalmasını uyarır, tümör gelişimini ve korunmasını teşvik eden yerel bir büyüme faktörü olarak işlev görür. Sonuçta, proliferasyon artmakta, hücre gelişimi, hücreler arası iletişim ve hücreler arası matriks yapışması azalmaktadır. (Benavente, Bianchi, & Aba, 2016; Goldschmidt, Peña, & Zappulli, 2017; Gray ve ark., 2020; Queiroga ve ark., 2008; Queiroga ve ark., 2011; Sleeckx ve ark., 2011)

Diğer büyüme faktörleri (Epidermal büyüme faktörü (EGF), Dönüştürücü büyüme faktörleri (TGF) ve paratiroid hormonla ilgili protein) normal ve neoplastik meme dokularının gelişiminde rol oynayabilir. EGF ve TGF'ler, KMT'lerde östrojen ve progesteron reseptörlerinin varlığı ile ilişkilidir. Malign tümörlerde, EGF ve östrojen reseptörü ekspresyonu arasında doğrudan bir korelasyon gözlenmiştir. Hormonlar ve büyüme faktörleri, hedef hücrelerdeki reseptörlerine bağlanarak normal ve neoplastik meme bezinde büyümeyi teşvik edici olarak hareket ederler. (Goldschmidt, Peña, & Zappulli, 2017; Pérez-Alenzave ark., 2000)

İnsan Epidermal Büyüme Faktörü 2 (HER2), İMK'de tümör büyümesini, hücreler arası farklılaşmayı ve hayatta kalmayı teşvik etme işlevi gören bir proto-onkogendir. Tüm İMK vakalarının yaklaşık %30'u HER2'yi eksprese eder ve vakaların büyük çoğunluğu HER2 gen amplifikasyonundan kaynaklanır. KMT'de de yaklaşık %30 oranında eksprese edilebilmektedir. (Gray ve ark., 2020; Kaszak ve ark., 2022)

2.1.2. Karsinogenezisin Önlenmesi

Tümör gelişimi, oluşan DNA hasarının tamiri ya da kanser hücresinin

apoptozunu aktive eden çeşitli mekanizmalar tarafından önlenebilmektedir. p53 tümör baskılayıcı gen, hücrelerin normal büyümelerini kontrol etmektedir. Aynı zamanda DNA hasarını onararak ya da neoplastik hücreyi apoptozise sürükleyerek tümör gelişimini baskılamaktadır. BRCA1 ve BRCA2, DNA hasarını tanıma ve onarım yollarına katılan proteinleri kodlayarak tümör baskılayıcı işlev gösterir. (Brunetti ve ark., 2021; Gowen, Avrutskaya, Latour, Koller, & Leadon, 1998; Offer ve ark., 2002; Vazquez ve ark., 2023; Ventikaraman, 2002)

Hem insanlarda hem de hayvanlarda, apoptozun en iyi tanımlanan aktivatörlerinden biri, genom koruyucusu olarak da bilinen tümör baskılayıcı gen p53'tür. Şiddetli DNA hasarı olan hücrelerde aktive olmuş p53 geni, hücre döngüsünü, hücre büyümesini, DNA onarım mekanizmalarını, apoptoz ve otofajiyi kontrol ederek neoplastik dönüşümün önlenmesinde önemli bir rol oynar. Bu mekanizmalar yoluyla p53, DNA hasarını takiben insan meme epitel hücrelerini tümör oluşumuna karşı dirençli hale getirebilir. (Gray ve ark., 2020; Kaszak ve ark., 2022; Vazquez ve ark., 2023)

Bağışıklık sistemi, neoplastik dönüşüm geçiren hücrelerin büyümesini engeller ve bunları çoğalıp zararlı hale gelmeden, çeşitli mekanizmalar kullanarak elimine eder. Bu aşama kanserin immün gözetimi olarak isimlendirilir. (Aslan, 2010; Barbaros, & Dikmen, 2015; Dunn ve ark., 2004; Grivennikov ve ark., 2010) 1909 yılında Paul Ehrlich, bağışıklık sisteminin, karsinomların büyümesini baskıladığını öngörmüştür. Onlarca yıl süren tartışmaların ardından, kanserin immün gözetimi hipotezi 1970 yılında kabul görmüştür. Hem doğal hem de adaptif bağışıklığın katkılarını içerecek şekilde genişletilmiştir. Daha sonraları ise, kanserin immün gözetiminin bağışıklık sistemi ve kanser arasındaki karmaşık ilişkinin yalnızca bir boyutunu temsil ettiği kabul edilmeye başlanmıştır. (Aslan, 2010; Dunn ve ark., 2004)

İki bin yıldan sonra yapılan birtakım çalışmalarla, bağışıklık sisteminin tümörlere karşı etkisinin zayıf ve yetersiz kalabildiği gösterilmiştir. Hatta bağışıklık sisteminin aynı zamanda tanıma ve yıkımından kaçabilen primer tümörlerin ortaya çıkmasını teşvik edebileceği, bazı bağışık sistemi bileşenlerinin aynı zamanda tümör gelişimine katkıda bulunabileceği ifade edilmiştir. Aslında, tümörle ilişkili bağışıklık sistemi yanıtının tümör büyümesine, ilerlemesine ve immünosupresyona katkıda bulunmasının, etkili bir konak anti-tümör yanıt oluşturmamasından daha olası olduğu

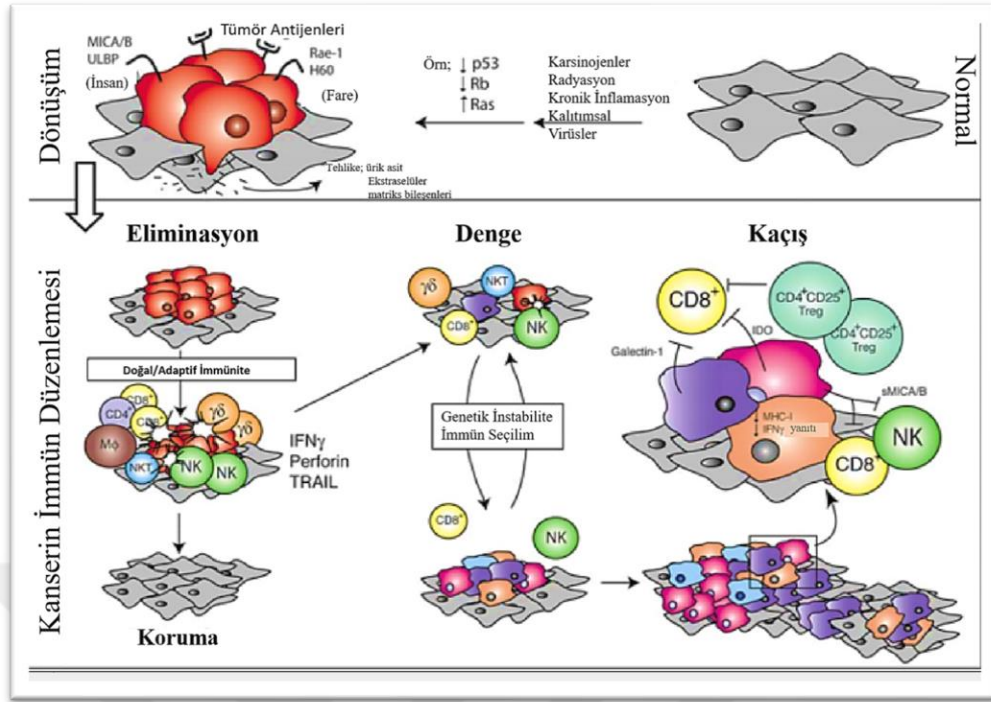
ortaya konmuştur. Sonuçta, tümör gelişimi boyunca bağışıklık sisteminin potansiyel konakçı koruyucu ve tümör şekillendirici işlevlerini daha geniş bir şekilde kapsayacak şekilde, kanserin immün düzenlemesi hipotezi ortaya atılmıştır. (Aslan, 2010; Balkwill, & Mantovani, 2001; Barbaros, & Dikmen, 2015; Dunn ve ark., 2004; Grivennikov ve ark., 2010)

2.1.3. Kanserın İmmün Düzenlemesi

Bağışıklık sisteminin kanserde oynadığı rol çift taraflıdır. Tümör mikroçevresinde lenfositler ve makrofajlar gibi hücrelerin bazı alttipleri tümörün ilerlemesini baskımlarken, inflamatuvar hücreler ise proanjijojenik ve immünosüpresör aktiviteye sahip moleküller, kemokinler ve sitokinler üretir ve bu şekilde bağışıklık sistemi karsinogenezi teşvik etme kapasitesine de sahip olur. (Aslan, 2010; Hanahan, & Weinberg, 2000; Vazquez ve ark., 2023)

Kanserın immün düzenlemesi, üç aşamadan oluşan bir süreçtir. Kanserın 3 E'si olarak tanımlanan bu süreçler; "*Elimination*" (eliminasyon), "*Equilibrium*" (denge) ve "*Escape*" (kaçış) olarak tanımlanmaktadır (Şekil 1). Eliminasyon, kanserin immün gözetimi sürecini temsil eder. Denge, eliminasyon fazında tümör yıkımının tamamlanamaması ile karakterize latent dönemdir. Kaçış dönemi ise denge fazının immünolojik kısıtlamalarını aşan tümörlerin nihai büyümesini ifade eder. Bu süreçler, kanser gelişimi ve immün sistem arasındaki dinamik etkileşimleri açıklamaktadır. (Aslan, 2010; Barbaros, & Dikmen, 2015; Dunn ve ark., 2004)

İmmün sistemin, tümör başlangıcından metastazik progresyona kadar olan tüm aşamalarda rolü vardır (Gonzalez, Hagerling, & Werb, 2018). Kanser hücreleri sürekli olarak anti-tümör immün yanıtı modüle eder ve immün yanıt, tümör immünojenitesini ve klonal seleksiyonu şekillendirir. Bu süreç boyunca anti-tümör ve tümör destekleyici immünite arasındaki denge tümör büyümesi yönüne dönebilir. Bir tümör, immün kaçışa geçmeden önce tümör büyümesi ve immün yıkımlanma arasında denge muhafaza edilir ve bu çok uzun bir süre tümörün uykuda kalmasına neden olur. İmmün sistemin tümör lehine çalışmaya başlaması için kanser hücreleri, tümör mikroçevresini immünosüpresif olacak şekilde yeniden şekillendirir. (Grivennikov ve ark., 2010)



Şekil 1. Kanserın immün düzenleme sürecinin 3 aşaması (Dunn ve ark., 2004).

2.1.3.1. Eliminasyon

Eliminasyon aşamasında, immün sistemin kansere karşı görevi, neoplastik dönüşüme uğramış hücrelerin büyümesini engellemek ve yok etmektir. İmmün sistem bu görevini, partenogenezin inhibisyonu ve düzenli hücre homeostazının sürdürülmesiyle sağlar. Gelişen tümörlere karşı immün yanıt oldukça karmaşıktır. Eliminasyon safhası, immünolojik yanıtların bir tümörün hücresel kökeni, dönüşüm şekli, anatomik konumu, stromal yanıtı, sitokin üretim profili ve doğal immünojenikliğinden etkilendiği çok değişkenli bir süreçtir. (Barbaros, & Dikmen, 2015; Dunn ve ark., 2004)

Eliminasyon aşamasının başarılı olunması sonucunda tümör hücreleri yok edilmiş olur. Tümörlerin belli bir büyüklüğe ulaşip invazyon yapmaya başlamasıyla çevre dokularda hasar şekillenir. Şekillenen hasara immün sistem T hücreleri, doğal öldürücü (NK) hücreler, makrofajlar ve dendritik hücreleri (DC) bu alana toplayarak karşılık verir ve bu hücreler tarafından interferon gama (IFN γ) üretimi başlar. (Aslan, 2010)

Endojen olarak üretilen IFN- γ , tümörlerin oluşumuna ve büyümesine engel

olabilmektedir. $\gamma\delta$ T hücreleri, koruyucu anti-tümör yanıtların geliştirilmesi sırasında önemli bir IFN- γ kaynağıdır. IFN- γ , makrofajlarda sitosidal aktiviteyi, tümöre özgü CD4⁺ Th1 T, CD8⁺ T hücrelerinin ve sitolitik T hücrelerinin (CTL) oluşumunu teşvik ederek, hem doğal hem de adaptif bağışıklığın aracılık ettiği güçlü anti-tümör efektör fonksiyonların gelişimini kolaylaştırır. Ayrıca, p53 tümör baskılayıcı genin hücrel ekspresyonunun artmasını içeren mekanizmalar yoluyla neoplastik dönüşümü önlemede rolü olduğu düşünülmektedir. IFN- γ , çevredeki normal dokudan ve tümör hücrelerinden CXCL10, CXCL9 ve CXCL11 gibi kemokinlerin salınmasını uyarır. Bu kemokinler anjiyostatiklerdir ve tümör çevresinde yeni damar oluşumlarını durdururlar. Ortaya çıkan hücrel kalıntılar dendritik hücreler tarafından yakın lenf nodlarına taşınır. İnflamasyon artışıyla beraber kemokinler daha fazla NK ve makrofaj toplanmasına neden olur. Tümöre infiltre olan NK ve makrofajlar birbirleri ile etkileşime girerek interlökin-12 (IL-12) ve IFN- γ salınımında artışa neden olur. Tümör nekrozis faktör (TNF) salınımı ile apoptoz arttırıcı ligand, nitrojen aracıları, reaktif oksijen türleri (ROS) ve perforin ortaya çıkar ve sonuçta daha fazla tümör hücresi ölür. Lenf nodlarına ulaşan DC'ler, CD4⁺ T yardımcı hücre 1 (CD4⁺ Th1) ve CD8⁺ T hücrelerinin oluşumuna yardımcı olurlar. CD8⁺ ve CD4⁺ T hücreleri IFN- γ tarafından işaretlenmiş tümör hücrelerini öldürürler. (Aslan, 2010; Dunn ve ark., 2004)

2.1.3.2. Denge

Eliminasyon aşamasında hayatta kalmayı başarabilen neoplastik hücreler, kaçış aşamasının başlangıcına ve klinik olarak tespit edilebilir hastalığın ortaya çıkmasına kadar uzanan bir latent/uyku dönemine girerler. İmmün sistem-tümör etkileşiminin seyrinde meydana gelen muhtemelen uzun olan bu dönem, denge aşamasını oluşturmaktadır. (Aslan, 2010; Dunn ve ark., 2004)

Bağışıklık sistemi başlangıçta kararsız ve hızla mutasyona uğrayan hücrelerden oluşan heterojen tümörlerin büyümesini kısıtlarken, orijinal tümör hücrelerinin çoğu yok edilse de, bağışıklık saldırısına karşı daha fazla direnç sağlayan, daha fazla mutasyon taşıyan yeni varyantlar ortaya çıkar. Nihayetinde, denge aşamasında, bağışıklık ve kanser arasındaki dinamik etkileşim, immünokompetan konakta hayatta kalmak için yeni tümör hücresi popülasyonları üretir. Bağışıklık hücrelerinin sürekli

olarak etki gösterdiği tümör substratı, binlerce mutasyon barındıran kanser hücrelerini içerebilir. Kanser hücresi genomunun muazzam esnekliğinin, nükleotid-eksizyon onarım, mikrosatellit ve kromozomal instabilite dahil olmak üzere çeşitli genetik instabilite türlerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Böylece, tümör hücresinin sürekli genomik metamorfozu sonunda, immünojenikliği azalmış yeni fenotiplere yol açabilir. (Aslan, 2010; Dunn ve ark., 2004)

Denge dönemine girmiş bir tümör için; bağışıklık sistemi tarafından ortadan kaldırılması, bağışıklığın hücresel ve moleküler kontrolleri tarafından denge aşamasının kalıcı olarak sürdürülmesi veya bağışıklık baskısından kurtularak immün düzenleme sürecinin kaçış aşamasına geçmesi gibi üç olası sonuç öngörülmektedir. (Dunn ve ark., 2004)

Denge aşamasının varlığı hala tartışmalıdır ve kanıtlanması için daha fazla veriye ihtiyaç vardır. Bu nedenle, primer tümör gelişimi sırasında denge fazının varlığını göstermek amacıyla immünokompetan deney hayvanlarında yeni tümör modellerinin oluşturulması ve daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir. (Dunn ve ark., 2004)

2.1.3.3. Kaçış

Tümör hücreleri, bağışıklık hücrelerinden kaçma ve konak immün sistemini etkisiz hale getirme yeteneğine sahiptir. Denge aşamasından kurtulduklarında, tümör büyümesinin bağışıklık baskısı tarafından sınırlandırılmadan ilerlediği klinik olarak tespit edilebilir hale geldikleri kaçış aşamasına girerler. (Barbaros, & Dikmen, 2015; Dunn ve ark., 2004)

Tümör hücrelerinin immün sistemden kaçışını sağlayan birçok mekanizma mevcuttur. Bazı tümörler tümöre özgü antijenleri eksprese etmeyi durdururlar. Antijen kaybı şekillenen tümörler, T hücreleri tarafından tanınamaz, büyüme ve yayılımları devam eder. Bazı tümörler, mutasyonlar sonucunda antijen sunumunu sağlayan MHC sınıf I moleküllerini eksprese etmeyi durdururlar. Bu durumda, tümöre özgü antijenler CD8⁺ T hücrelerine sunulamaz ve CD8⁺ T hücreleri işlevlerini yerine getiremez. Bazı tümörler ise bağışıklık sistemini baskılayan TNF- α gibi moleküller üretir. Bu antijenler T hücre aktivasyonunu önler ve tümör hücreleri çoğalmaya devam eder.

(Aslan, 2010)

Solid tümörlerin hepsinde olmasa da çoğunda şekillenen immün hücre infiltrasyonu ya immün gözetim olarak adlandırılan sürekli bir anti-tümöral yanıtı neden olmakta ya da tümörün faydasına olan ve bağışıklık sistem fonksiyonlarını alt üst eden tümör kaçışı ile sonuçlanmaktadır. Tümör ilerlemesi ile birlikte, tümör büyümesi ve invazyonu için gereken sitokinler, immün hücrelerin bölgeye çekilmesini, tümöre infiltre olmasını sağlar ve onların fenotipini değiştirir. (Diakos, Charles, McMillan, & Clarke, 2014)

Gelişmekte olan tümörlerde anti-tümörojenik ve pro-tümörojenik immün ve inflamatuvar mekanizmalar bir arada bulunur, ancak tümör elimine edilemezse pro-tümörojenik etki baskın çıkar. Lokal olarak kontrol edilen inflamasyon, tümörlere karşı yanıtların başlatılmasını sağlarken, aşırı inflamasyon kaçış aşamasına geçiş ve progresyonu kolaylaştırabilir. İnflamasyon, tümörün başlangıcı, ilerlemesi, malign karakter kazanması, invazyonu ve metastazına kadar birçok safhada belirleyici rol oynamaktadır. Ayrıca denge safhasında uyumakta olan tümörlerin bir sonraki büyüme fazı için gerekli olan anjiyogenezi sağlar. Sonuç olarak, genetik hasar kanserin "ateşini yakan kibrit" ise, bazı inflamasyon türleri de "alevleri besleyen yakıtı" sağlayabilir. (Balkwill, & Mantovani 2001; Coussens, & Werb, 2002; Diakos ve ark., 2014; Dunn ve ark., 2004; Grivennikov ve ark., 2010)

2.1.4. İnflamasyon ve Kanser

2.1.4.1. İnflamasyon, Kansere Eşlik Eder ve Destekler

Kanser ve inflamasyon arasındaki bağlantı uzun zamandır bilinmektedir. 1863 senesinde Rudolf Virchow, neoplastik dokulardaki lökositleri göstermiş ve inflamasyon ile kanser arasında bir bağlantı kurmuştur. İnflamasyon, kanserin gelişmesinde ve ilerlemesinde merkezi bir rol oynamaktadır ve tüm tümörlerde mevcuttur. Karsinogenezisin inisiyasyon aşamasından tümör promosyonuna kadar metastazik progresyonun her aşamasında etkin bir rol oynar. (Balkwill, ve Mantovani, 2001; Gonzalez ve ark., 2018; Grivennikov ve ark., 2010; Hanahan, & Weinberg, 2011; Liu ve ark., 2019)

Hastalığın erken evrelerinde tümörler immün sistem tarafından tespit edilip yok edilebilmektedir (eliminasyon aşaması), ancak neoplastik sürecin erken döneminde dahi immün ve inflamatuvar hücreler güçlü tümör destekleyici özelliklere sahiptir. Tümör büyümesi için cazip bir mikroçevre oluştururlar, genomik instabiliteyi kolaylaştırır ve angiogenezi desteklerler. Tümör büyümesi ve immünosupresyona katkıda bulunurlar. İnflamatuvar hücreler, malign hücreleri sitokinler, kemokinler, büyüme faktörleri, prostaglandinler ve reaktif oksijen/nitrojen üreterek etkilerler. (Balkwill, & Mantovani, 2001; Coussens, & Werb, 2002; Dunn ve ark., 2004; Gonzalez ve ark., 2018)

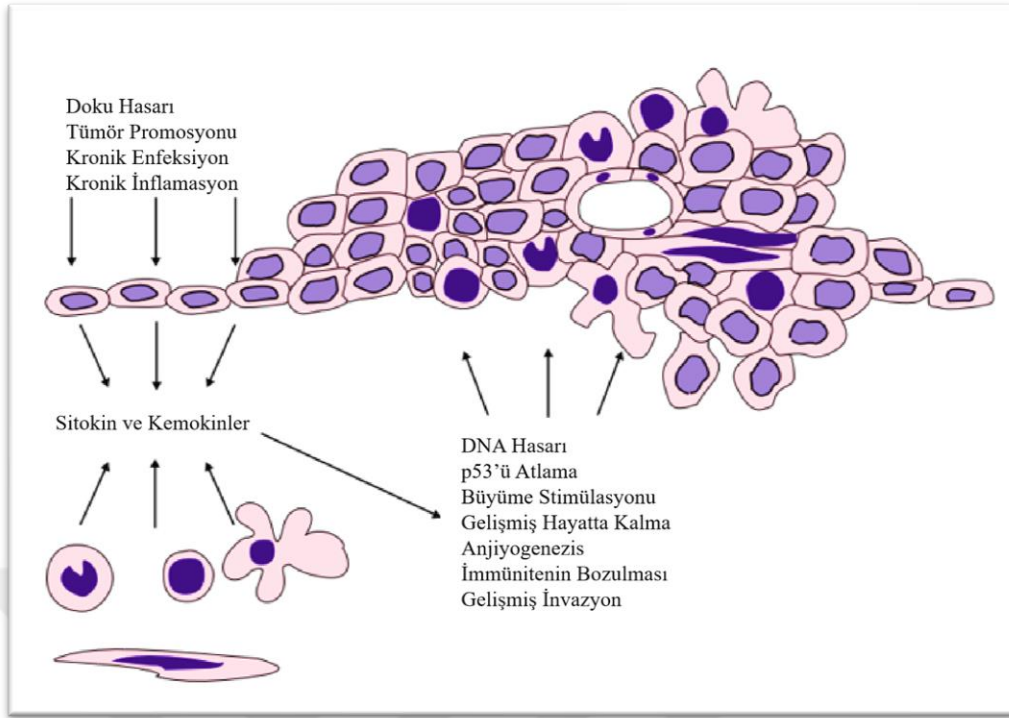
Tümör gelişimini takiben tümör destekleyici bir mikroçevre şekillenir ve kanserin ilerlemesi bu mikroçevredeki inflamatuvar yanıtta etkilenir. Tümör hücrelerinin proliferasyonu sonrası onkogenlerin aktivasyonu ile inflamatuvar mikroçevrenin düzenlenmesi söz konusudur. İnflamatuvar yanıtın tetiklenmesi ile, lökositlerin toplanması, tümör destekleyici kemokin ve sitokinlerin ekspresyonu ve anjiyojenik bir değişim başlar. Tümör içine infiltre olan immün hücrelerin de desteği ile pro-tümörojenik bir mikroçevre oluşturulur, lokal invazyon desteklenir ve anti-tümör immün yanıt baskılanır. Tümöre infiltre immün hücreler, kanser hücreleri ile etkileşime girer. Ayrıca, inflamatuvar koşullar tümör ürünleri tarafından da düzenlenir. İmmünosüpresif sitokinler immün sistemin anti-tümör etkisinden kurtulmasına olanak tanır. Ayrıca, tümörü destekleyen inflamatuvar hücreleri, yani miyeloid kökenli baskılayıcı hücreleri, düzenleyici T hücreleri ve tümörü teşvik eden makrofajları çeker. Tümör mikroçevresinde, tümör hücreleri, destekleyici stroma ve inflamatuvar hücrelerden gelen etkiler kötü huylu fenotipi desteklemek için birlikte çalışırlar. (Grivennikov ve ark., 2010; Diakos ve ark., 2014; Hanahan, & Weinberg, 2011; Raposo ve ark., 2015; Uribe-Querol, & Rosales, 2015)

Kansere karşı edinilen immün yanıt, inflamatuvar yanıtla güçlü bir ilişki içerisinde. Hücrel immünitinin azalması tümör ilerlemesiyle ilişkilendirilmektedir. Hastalık ilerledikçe, tümörün immün sistem tarafından baskılanma kapasitesi azalır ve inflamasyon artar. Ayrıca, tümörler geliştikçe, kanser hücreleri tümörosidal saldırıdan kaçınmak için periferik immün toleransı taklit eden farklı mekanizmalar geliştirir. (Carvalho, Pires, Prada, & Queiroga, 2014; Coussens, & Werb, 2002; Dunn ve ark., 2004; Gonzalez ve ark., 2018)

2.1.4.2. İnflamasyon, Kansere Yol Açabilir

Günümüzde inflamasyon ve kanser arasındaki güçlü etkileşim ve kronik inflamasyonun kanser oluşumuna yol açabildiği bilinmektedir. Enfeksiyon ajanları, immün ilişkili hastalıklar ve alerjiler gibi kronik inflamatuvar durumlar, kanser başlangıcı için uygun bir ortam yaratabilmektedir. (Şekil 2) (Balkwill, & Mantovani, 2001)

Bin sekiz yüz altmış üç yılında Virchow, kanserin orjininin kronik inflamasyon bölgeleri olduğu hipotezini ortaya koymuştur. Bazı irritan etkenlerin oluşturduğu doku hasarı ve neden oldukları inflamasyon hücre proliferasyonunu arttırabilmektedir. Akut inflamasyon sırasında nedeni ortadan kaldırmak ve daha fazla doku hasarını önlemek için doğal ve adaptif immün sistem işbirliği yapabilir. Ancak, başlangıçtaki inflamasyona neden olan bu durum çözülmediğinde, kronik bir inflamasyon şekillenebilir. Bu, kalıcı bir immün hücre infiltrasyonu ile ROS, reaktif azot türleri (RNS) ve makrofaj migrasyon inhibisyon faktörü (MIF) salınımı ile sonuçlanır, bu da DNA hasarına neden olabilir. İnflamasyonun kanseri başlatabileceği birkaç mekanizma bulunsa da, genellikle akut inflamasyondan kronik inflamasyona geçiş gereklidir. İnflamatuvar hücreler, ROS ve reaktif azot ara ürünleri (RNI) üretirler. Böylece hücrelerin mutasyon oranı artar, DNA hasarı şekillenir ve genomik instabilite artar. Bu moleküller aynı zamanda DNA hasarının onarımına engel olarak tümör başlangıcını destekler. Ayrıca, DNA hasarı da inflamasyona yol açabilir ve tümör ilerlemesini destekler. Bu tür bir ortam, kanser başlangıcı ve yayılması için gereken mikroçevreye benzer. İnflamatuvar hücrelerden zengin bir ortamda devam eden hücre proliferasyonu, büyüme faktörleri, aktif stroma ve DNA hasarını destekleyen ajanlar kesinlikle neoplastik riski güçlendirir ve/veya destekler. (Şekil 2) (Balkwill, & Mantovani, 2001; Coussens, & Werb, 2002; Grivennikov ve ark., 2010; Liu ve ark., 2019; Raposo ve ark., 2015)



Şekil 2. Doku hasarı, kronik enfeksiyon ve kronik inflamasyonun malign hastalık gelişimine katkısı (Balkwill, & Mantovani, 2001).

Birçok inflamatuvar durum kansere yatkınlığı arttırabilir. Kansere doğrudan neden olan enfeksiyöz ajanlar kanser vakalarının yaklaşık %20'sini oluşturur. Kedi lösemi virüsü, insanlarda mukozayla ilişkili lenfoid doku lenfoması veya mide kanserine neden olan *Helicobacter pylori*, hepatoselüler karsinoma riskini arttıran Hepatitis B ya da C virüs enfeksiyonu bunlara örnek gösterilebilir. Kronik inflamasyona neden eden immün ilişkili hastalıklar, örneğin inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBD) kolon kanserine neden olabilmektedir. Subklinik inflamasyona neden olan durumlar, örneğin obeziteden ileri gelen karaciğer yağlanması karaciğer kanserine yatkınlığı artırabilir. Çevresel kanserojenler, örneğin duman kirliliği yine kanser oluşumuna neden olabilmektedir. (Balkwill, & Mantovani, 2001; Grivennikov ve ark., 2010; Raposo ve ark., 2015)

2.1.4.3. Tümörler, “Asla İyileşmeyen Yaralar”

Vücudun kansere verdiği yanıt, yara iyileşmesi ile birçok paralellik göstermektedir. Doku hasarı şekillendiğinde hücre proliferasyonu artar ve yara

iyileşmesi başlar. Hücre proliferasyonu ve inflamasyon, etken ortadan kalktığında ve/veya doku onarıldığında sona erer. Yara iyileşmesi kendi kendini sınırlarken, tümörler fibrin ve fibronektinin sürekli ekstrasvazasyonuna ve bir vasküler geçirgenlik faktörü olan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) salgılar. Yaralardaki trombositler, özellikle TGF ve VEGF gibi sitokinlerin önemli bir kaynağıdır. Bu tür faktörlerin trombositlerce salınımı tümör anjiyogenezinde de önemlidir. VEGF yaralarda olduğu gibi tümörlerde de bir dizi olayı başlatır. Damar geçirgenliği artışı, plazma, fibrinojen ve diğer plazma proteinlerinin ekstrasvazasyonu, pıhtılaşma sisteminin damar sistemi dışında aktivasyonu, geçici bir stroma ve hücre göçü için ekstrasvasküler bir fibrin jelinin birikmesi, anjiyogenez ve arteriyovenojenezin indüksiyonu şekillenir. Daha sonra fibrinin bozulması ve bunun granülasyon dokusu ile değiştirilmesi ve son olarak da yoğun fibröz bağ dokusunun (yaralarda "skar dokusu" ve kanserde "desmoplazi") oluşumuyla sonuçlanan vasküler rezorpsiyon ve kollajen sentezi gerçekleşir. Non-neoplastik bir doku hasara uğradıktan sonra, benzer bir inflamasyonun tümörlerde de bulunması gözlemi, tümörlerin aslında "asla iyileşmeyen yaralar" olduğu kavramını destekler. (Balkwill, & Mantovani 2001; Coussens, & Werb, 2002; Dvorak, 2015; Raposo ve ark., 2015)

2.1.4.4. Kanser İlişkili İnflamasyon Prognostik Bir Faktördür

Prognostik faktörler, hastanın klinik gelişimini ve sağkalımını tahmin etmeyi sağlayan klinik, patolojik ve biyolojik özellikleridir. Prognostik faktörler, hastaların daha spesifik ve bireyselleştirilmiş tedaviler için seçilmesine olanak tanır. Meme kanserli kadınlarda ve köpeklerde prognostik değerlendirme, hastanın klinik durumuna, tümör boyutuna, toraks radyografilerinde metastaz belirtilerine, lenfatik veya vasküler invazyona ve tümörün histopatolojik incelemesinin sonuçlarına dayanmaktadır. Kanser hastalarında prognozun yalnızca tümör özelliklerine göre belirlenmediği, hastaya bağlı faktörlerin de önemli rol oynadığı yaygın olarak kabul edilmektedir. (Cassali ve ark., 2020; Cho ve ark., 2018; Guthrie ve ark., 2013; Kaszak ve ark., 2022)

Kanserin eliminasyonu, ilerlemesi ve prognozu, inflamatuvar yanıttan etkilenir ve kanserle ilişkili inflamasyon, çoğu kanserde yaşam süresinin önemli bir

belirleyicisidir. Kanser ilişkili inflamasyonun ortaya konması, prognozu öngörmek için faydalı görünmektedir. Kanser ve inflamasyon arasındaki ilişki tedavi sonuçlarını da etkileyebilmektedir. İnflamasyon ile kemoterapinin etkinliği arasında bir ilişki vardır, kanser ilişkili inflamasyon, antikanser ilaçların farmakokinetiklerini etkileyebilir ya da terapinin faydalı etkilerini azaltabilir. (Balkwill, & Mantovani, 2001; Diakos, ve ark., 2014; Grivennikov ve ark., 2010; Guthrie ve ark., 2013; Hanahan, & Weinberg, 2000; Hanahan, & Weinberg, 2011; Liu ve ark., 2019; Palucka, & Coussens, 2016)

2.2. Sistemik İnflamatuvar Yanıt

Neoplastik dokuların inflamatuvar mikroçevresi, destekleyici stromada ve tümör hücreleri arasında bulunan immün sistem hücrelerinin varlığı ile karakterizedir. Ancak inflamasyon, yalnızca kansere eğilimli mikroçevre oluşturmaz. Aynı zamanda, tümör mikroçevresinden orijin alan çeşitli faktörlerin de katılımıyla, dolaşımdaki anti-inflamatuvar ve inflamatuvar sitokin/kemokinler arasındaki dengesizlikten kaynaklanan sistemik birtakım değişimlere neden olur. Şekillenen değişimler bazı hematolojik ve biyokimyasal anormalliklere neden olabilir. Örneğin kan lenfosit, nötrofil, monosit, trombosit sayıları ve albümin seviyelerinde birtakım değişimler şekillenir ve bu değişimlerin ortaya konması ile sistemik inflamatuvar yanıt gösterilebilir. (Balkwill, & Mantovani 2001; Coussens, & Werb, 2002; Diakos ve ark., 2014; Faria ve ark., 2016; Liu ve ark., 2019)

Sistemik ve lokal inflamasyon ile tümör ilerlemesi arasındaki etkileşim karmaşıktır. Kanserli hastalarda, tümörün progresyonu ve hastaların yaşam süresi üzerine sistemik inflamasyonun ve lokal immün yanıtın etkileri vardır. (Diakos, ve ark., 2014) Kanser ilişkili inflamasyon, kronik sistemik inflamatuvar yanıt olarak, hastanın hayatta kalmasını etkilemektedir ve hem erken hem de ileri safha hastalıkta daha kötü prognoz ile ilişkilidir. Hastalık ilerledikçe, sistemik inflamasyon artmaktadır. (Ekici ve ark., 2023; Roxburgh, & McMillan, 2014)

Sistemik inflamasyon, dolaşımdaki sitokinler, küçük inflamatuvar proteinler, immün hücreler ve akut faz proteinlerinden oluşur. Kanser hastalarında şekillenen hematolojik, biyokimyasal ve hemostatik değişikliklerin kanserin ilerlemesinin ve

prognozunun değeriendirilmesi amacıyla belirteç olarak kullanımı önerilmektedir. (Bergman, 2013; Diakos ve ark., 2014)

2.2.1. Lenfositler

Lenfositler, tümöre karşı etkili bir immün yanıt oluştururlar. Tümör büyümesini ve metastazını önlemede önemli görevler üstlenirler. (Liu ve ark., 2019; Nishijima ve ark., 2015; Porrata ve ark., 2012) Tümöre karşı gelişen immün yanıtta en önemli role sahip hücreler T hücreleridir. Tümör hücrelerini direkt öldürme ve immün sistemin diğer işlevlerini aktive etmek üzere tümör antijenlerini tanıma kapasitesine sahiptirler. Fagosit edilen tümör hücrelerine ait antijenlerin CD8+ T hücrelerine sunulmasıyla sitotoksik T hücrelerinin proliferasyonu şekillenir. Tümör hücreleri apoptoz ve lizis mekanizmalarıyla öldürülür. Tümör antijenlerinin CD4+ Th hücrelerine sunulmasıyla aktive olan Th hücreleri, Th1 veya Th2 yanıtının oluşmasını sağlar ve B hücrelerini aktive eder. B hücreleri ise tümör hücrelerinin lizisinin gerçekleştirilmesinde görev alırlar. (Aslan, 2010)

Lenfositlerin tümöre infiltrasyonu, anti-tümör hücresele immün yanıtı gösterir. Tümör mikroçevresine artan lenfosit infiltrasyonu daha iyi bir prognozla ilişkilidir ve dolaşımdaki lenfosit sayısı da çeşitli kanser tiplerinde sağkalımın öngörülmesinde bağımsız bir prognostik faktördür. Kanser ilerlemesi sırasında bilhassa metastazik İMK hastalarında lenfopeni sıklıkla gözlenir. Ek olarak lenfositler kemoterapiye cevabın ve kemoterapinin toksisitesinin öngörülmesi için de faydalıdır. (Faria ve ark., 2016; Fogar ve ark., 2006; Liu ve ark., 2019; Ray-Coquard ve ark., 2009; Yamanaka ve ark., 2007)

Lenfositlerin meme veya diğer kanser türlerine sahip insan veya köpeklerde azalmaları, bastırılmış hücresele bağışıklığın ve hastalığın ilerlemesinin göstergesi olarak kabul edilir. Aynı zamanda KMT’de prognostik bir faktör olarak kullanışlıdır. (O’Neill ve ark., 2009; Carvalho ve ark., 2014; Itoh ve ark., 2009; Sottnik ve ark., 2010; Watabe, Fukumoto, Komatsu, Endo, & Kadosawa, 2011)

2.2.2. Nötrofiller

Nötrofiller, travma, enfeksiyon veya kansere karşı harekete geçen ilk savunma hücreleridir. Otoimmün, bulaşıcı, metabolik ve yaşlanmaya bağlı hastalıklarda çeşitli işlevlere sahiptir. Antibakteriyel, antifungal ve antiviral aktivite gösterirler. Ayrıca doku ve hücre hasarını takiben anjiyogenez için avantajlı olan apoptotik döküntüleri de temizlerler. (Murthy ve ark., 2020; Wang, Jin, Xu, & Cao, 2020; Zhang ve ark., 2019; Zhang ve ark., 2020a)

Nötrofiller, kanser başladığında artan inflamasyon ve doku hasarı gibi mikroçevre koşullarının etkisi altında aktivasyona uğrarlar. Bu aktivasyon ile nötrofiller anti-tümör ya da pro-tümör bir fenotip kazanarak immün yanıtı artırabilir ya da baskılayabilirler. Tümör hücrelerine karşı doğrudan ya da dolaylı olarak öldürücü bir etki gösterebilir ve metastazı engelleyebilirler. Ya da azalmış kemokin yanıtı ve T hücresi bağışıklığının baskılanması ile karakterize immünosupresif bir etki göstererek, kanserin ilerlemesi ve metastazında aktif rol oynarlar. (Faria ve ark., 2016; Grivennikov ve ark., 2010; Masucci, Minopoli, & Carriero, 2019; Uribe-Querol, & Rosales, 2015; Youn, Nagaraj, Collazo, & Gabrilovich, 2008; Zhang ve ark., 2020a) Aynı zamanda nötrofiller tümör mikroçevresini modüle ederek hem başka nötrofillerin hem de diğer inflamatuvar hücrelerin bölgeye göçünü sağlarlar. (Masucci ve ark., 2019; Zhang ve ark., 2020a) İnflamatuvar yanıtın yönünü tümör destekleyiciye döndürerek, tümörü teşvik eden lökositler olarak hareket edebilirler (Faria ve ark., 2016; Uribe-Querol, & Rosales, 2015; Zhang ve ark., 2020a)

Nötrofiller, anjiyogenezi indükleyerek hem daha fazla nötrofili tümör mikroçevresine alır hem de tümör hücrelerinin damar dışına çıkmasına yardımcı olurlar. İmmünosupresyona neden olarak, dolaşımdaki tümör hücrelerinin hayatta kalarak ilerlemesine, lenf nodları ve uzak bölgelere göç etmesine yardımcı olurlar. Premetastazik bölgede bir niş oluşumunu sağlayarak, metastaz bölgesine gelen tümör hücrelerinin invazyonu ve kolonileşmesine katkıda bulunarak metastazı desteklerler. (Barla ve ark., 2022; Castanheira, & Kubes, 2019; Faria ve ark., 2016; Ozel ve ark., 2022; Uribe-Querol, & Rosales, 2015; Zhang ve ark., 2020a)

Nötrofiller tümör hücreleri ile etkileşime girerek aktive olmaları sonucunda tümör ilişkili nötrofilleri (TAN)'ları oluştururlar. TAN'ların kanseri önleyici

özellikleri olsa dahi, kanseri destekleyici özellikleri daha fazladır. TAN'ların ilk türü olan N1, doğrudan ve sitotoksiste yoluyla anti-tümör aktivite gösterirken, ikinci türü olan N2, tümör büyümesini, anjiyogenezi ve metastazı teşvik eden immünosupresyonu uyarır. Ayrıca N2'ler, lenfositleri, NK hücrelerini ve aktive T hücrelerinin sitolitik aktivitesini baskılayarak immün sistemi inhibe ederler. (Fogar ve ark., 2006; Masucci ve ark., 2019; Uribe-Querol, & Rosales, 2015; Yamanaka ve ark., 2007)

Nötrofiller, Nötrofil Ekstraselüler Tuzaklar (NET) üreterek uyku halindeki tümör hücrelerinin yeniden uyanmasını sağlayarak malign dönüşüme neden olabilirler. NET'ler proliferasyonu artırabilir, apoptozu inhibe edebilir ve immünosupresyona neden olabilirler. Sonuç olarak, kanser hücrelerinin göçünü indükleyerek tümör ilerlemesine destek olur ve erken dönemde nüks görülmesine neden olabilirler. (Uribe-Querol, & Rosales, 2015; Zhang ve ark., 2020a)

Kanser hastalarında dolaşımda nötrofil sayılarında artış gözlemlenmekte ve bu artış hasta sağkalımını olumsuz etkilediğinden prognostik bir faktör olarak kabul edilmektedir. Yükselmiş nötrofil sayısı, nötrofillerin tümör bölgesine daha çok göç ettiğinin de bir göstergesidir. (Chen ve ark 2018; Faria ve ark., 2016; Uribe-Querol, & Rosales, 2015; Zhang ve ark., 2020a) KMT'li köpeklerde özellikle ileri klinik evrede sıklıkla nötrofili şekillenebilmektedir (Duda ve ark., 2017; Oliveira ve ark., 2022). Nötrofilik lökositoz, KMT'li köpeklerde en önemli hematolojik bulgu olarak kabul edilir. Yüksek nötrofil konsantrasyonları daha büyük tümörler, metastazlar ve kötü prognozla ilişkilidir. (Estrela-Lima ve ark., 2012) KMT'li köpeklerde tespit edilen nötrofilik lökositoz, meme kanseriyle ilişkili inflamasyon veya tümör ilişkili doku nekrozu kaynaklı olabilir. Yine inflamatuvar KMT'li köpeklerde yaygın bir bulgudur. Şişlik, sekresyon, kızarıklık ve/veya nekroz ile karakterize olan inflamatuvar süreç veya enfeksiyon ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. (Childress, 2012; Oliveira ve ark., 2022)

2.2.3. Monositler

Monositler, inflamasyon sırasında dokulara giden mononükleer fagositlerdir. Bu hücreler doku homeostazının desteklenmesinde, patojenlere karşı immün yanıtın başlatılması ve aşırı doku hasarı oluşmadan önce yanıtların durdurulmasında rol oynar.

Kanser gelişimi ve ilerlemesinde erken aşamalardan uzak metastazların oluşumuna kadar geçen süreçlerde çeşitli görevler almaktadır. Monositler fagositoz, tümörisidal mediatörlerin salgılanması, anjiyogenez, hücre dışı matriksin yeniden şekillendirilmesi, lenfositlerin toplanması, monosit türevi hücrelere farklılaşma dahil olmak üzere pro-tümöral ve anti-tümöral immün yanıtta katkıda bulunan çeşitli aktivitelere sahiptirler. Kanser ilişkili sistemik inflamasyon, monositlerin tümör mikroçevresine ulaşmadan önce gelişimlerini ve fenotiplerini etkilemektedir. Monositler, tümörlere infiltre olarak monosit türevi olan tümör ilişkili makrofajlara (TAM) farklılaşırlar. TAM'lar, tümör mikroçevresinde hastalığın sonucunu ve kanser tedavisinin etkinliğini kontrol eden bağışıklık reaksiyonlarını düzenlerler. (Kiss, Caro, Raes, & Laoui, 2020; Olingy, Dinh, & Hedrick, 2019; Patysheva ve ark., 2022)

Monositler ve TAM'lar uygun şekilde aktive edildiklerinde, anti-tümörojenik etkilerini gösterirler, tümör hücrelerini öldürebilir veya vasküler endotelyum merkezli doku yıkıcı reaksiyonlar ortaya çıkarabilirler. Bununla birlikte, tümör hücreleri ile etkileşime girdiklerinde pro-tümörojenik etkileri ortaya çıkar. Anjiyogeneziste, tümör büyümesi ve ilerlemesinin teşvik edilmesinde rol alırlar. Poliferasyonu uyarabilir, invazyon ve metastazı destekleyebilirler. Lökositlerin bölgeye çekilmesinden ve aktivasyonundan sorumlu bir mikroçevre oluşumuna katılırlar. T hücresi ve NK yanıtlarını inhibe ederek immünosupresyona yol açarlar. Lenfanjiogenez sağlayarak lenf nodlarına hastalığın ulaşmasına katkıda bulunurlar. (Balkwill, & Mantovani, 2001; Diakos ve ark., 2014; Faria ve ark., 2016; Gabrilovich, & Nagaraj, 2009; Nishijima ve ark., 2015; Patysheva ve ark., 2022; Porrata ve ark., 2012; Raposo ve ark., 2015; Youn ve ark., 2008)

Dolaşımdaki monositler kanserde immünosupresif aktivite kazanır ve inflamatuvar uyaranlara karşı yanıt verme kapasiteleri azalır. Kanserde dolaşımdaki monosit sayısı insanlarda ve farelerde yükselebilmektedir. Dolaşımdaki monositlerde şekillenen değişikliklerin tanısıl, öngörücü ve prognostik belirteçler olarak kullanılabileceği gösterilmiştir. Çeşitli kanser türlerinde dolaşımdaki monosit sayısı yüksek olan hastaların daha kötü bir prognoza sahip olduğu bildirilmiştir. Dolaşımdaki monosit sayısı tümörlere infiltre olan makrofajların yoğunluğuyla da ilişkilidir, ancak böyle bir korelasyonun her zaman geçerli olup olmadığının belirlenmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. (Kiss ve ark., 2020; Patysheva ve ark., 2022)

Çeşitli kanser tiplerinde ve İMKtedavi öncesinde dolaşımdaki artmış monosit sayılarının hastalığın prognozu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Monosit sayılarındaki artışın daha kısa sağkalım süresi ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. (Beran ve ark., 2006; Bishara ve ark., 2008; Maus ve ark., 2002; Negrier ve ark., 2005; Sasaki ve ark., 2007; Schmidt ve ark., 2007; Teramukai ve ark., 2009; Wen ve ark., 2015) Köpeklerde de KMT dahil bazı malignitelerde artan sistemik inflamatuvar yanıt ile beraber dolaşımdaki monosit sayılarının artabileceği bildirilmiştir. Osteosarkom ve lenfoma gibi malignitelerde tedavi öncesi dolaşımdaki monosit sayısının hastalıksız yaşam süresi ile ilişkili olabilecek bir prognostik faktör olduğu bildirilmiştir. (Boerman, Selvarajah, Nielen, & Kirpensteijn, 2012; Perry, Thamm, Eickhoff, Avery, & Dow, 2011; Sottnik ve ark., 2010; Touhy, Lascelles, Griffith, & Fogle, 2016) KMT’li köpeklerde sıklıkla monositoz şekillenebilmektedir bu özellikle ileri klinik evrede gözlenmektedir. (Duda ve ark., 2017; Oliveira ve ark., 2022)

2.2.4. Trombositler

Trombositler kanda dolaşan ve pıhtılaşmadan sorumlu olan anükleer ve kısa ömürlü (7-10 gün) hücre parçacıklarıdır. Trombositlerin ana görevi kanamayı kontrol etmek ve tromboz yoluyla damar hasarını onarmaktır. İnflamasyon, doku onarımı, tümör büyümesi ve metastazı dahil olmak üzere diğer patofizyolojik süreçlerde de kritik rollere sahiptirler. (Giannakeas ve ark., 2022; Li ve ark., 2024; Wang, Wang, Guo, Mao, & Miao, 2022)

Tümör hücreleri ile etkileşime giren trombositler aktivasyona uğrarlar. Aktive olan trombositlerin pro-koagülan, pro-anjiyojenik ve pro-metastazik özellikleri artarak, tümör büyümesi, progresyonu, anjiyogenez ve metastazda önemli roller alırlar. Aktivasyon sonrasında trombositlerden salınan çeşitli faktörler ve sitokinler, doğrudan tümör büyümesini, bağlanmayı ve yayılımını etkileyebilirler. Salınan faktörler ve sitokinlerle tümör mikroçevresine daha fazla trombosit ve diğer lökositlerin çekilmesini sağlarlar. Böylece tümör mikroçevresinin kanser destekleyici hale gelmesinde ve hücre proliferasyonunun desteklenmesinde rol alırlar. Pro-anjiyojenik faktörler sayesinde damarlanmamış tümörler daha büyük, damarlanmış tümörlere dönüşebilirler. Trombositlerin uyarılmasıyla tümör mikroveziküllerinin ve

trombosit mikropartiküllerinin etkileşimi başlatılır. Bu da hem trombozu hem de tümör büyümesini destekler. Trombositlerin bu aktivasyonu, tedavi edilmediği takdirde hastalarda mortaliteye neden olabilen kanserle ilişkili tromboza yol açabilir. (Giannakeas ve ark., 2022; Li ve ark., 2024)

Trombositler mikroagregatlar oluşturmak üzere tümör hücresi yüzeylerine bağlanarak tümör hücrelerini bağışıklık hücresi saldırısından koruyan fiziksel bir bariyer oluşturabilirler. Bu mikroagregatlar sadece fiziksel kalkan sağlamakla kalmaz, aynı zamanda tümör hücrelerinin invaziv fenotipini de destekler. Buna karşılık, mikroagregatlar içindeki tümör hücreleri, trombosit yüzey reseptörlerini ayrı ayrı bağlayabilen, daha fazla trombosit aktivasyonunu indükleyen ve agregatları güçlendiren faktörler de salgılar. (Giannakeas ve ark., 2022; Li ve ark., 2024)

Trombositler, primer tümör hücrelerini perivasküler bölgelere taşıyarak tümör metastazını teşvik ederler. Tümör hücresi istilasını ve metastazını teşvik eden faktörler salgırlar. Tümör hücrelerinin vasküler endotele yapışma kabiliyetini arttırabilirler. Endotel ile dolaşımdaki tümör hücreleri arasında doğrudan köprü kurarak tümör hücrelerinin endotelial bağlanmasına destek olabilirler. Ayrıca metastazik mikroçevrenin oluşturulmasına da yardımcı olurlar. (Giannakeas ve ark., 2022; Li ve ark., 2024; Wang ve ark., 2022)

Trombositler, doğrudan ve dolaylı olarak tümör büyümesini destekler ve tümör hücrelerinin T-hücre aracılı bağışıklık ve doğal öldürücü hücre gözetiminden kaçmasını sağlayabilirler. Tümör hücrelerinin başarılı bir şekilde immün kaçışa geçmesini; NK hücre aktivitesini inhibe etmesini ve böylece metastazın kolaylaşmasını sağlayabilirler. Tümör hücreleri, bağışıklık sisteminden kaçmak, çoğalma ve metastaz kapasitelerini artırmak için bir trombosit taklidi yapabilirler. Trombositler ayrıca hem primer hem de metastazik tümör mikroçevresini oluşturmak ve sürdürmek için birçok immün modüle edici faktör salgılayabilirler. Trombositler, diğer neoplastik olmayan hücreler ve hücre dışı matriks ile birlikte, tümör hücresi çoğalması için bir zemin oluşturarak tümörün immün gözetimden kaçmasına yardımcı olur ve anti-tümör immün yanıtları baskılar. Ayrıca antijen sunum etkinliğini azaltarak immün yanıtı baskılayabilir. (Li ve ark., 2024)

Trombositoz kanserli köpeklerde sıklıkla tespit edilen klinik olarak önemli bir bulgudur. Tümör tarafından salgılanan veya indüklenen inflamatuvar sitokinler veya

büyüme faktörleri trombositoya katkıda bulunabilirler. Trombositoz KMT'li köpeklerde de görülebilmektedir ve trombosit sayılarındaki değişimlerin prognostik belirteç olarak kullanılabileceği düşünülmektedir. (Bergman 2013; Childress, 2012; Duda ve ark 2017; Lallo ve ark., 2016; Saavedra, García, López, López, & Couto, 2011; Stockhaus ve ark., 1999) Trombositozlu kanser hastaları en yüksek mortaliteye sahipken, trombositopenili kanser hastaları en düşük mortaliteye sahiptir. Trombosit sayısı kanser hastalarında sağkalımı tahmin etmek için kullanılabilir. Trombositoz bazı kanserlerin habercisi ve tümör progresyonunun bir göstergesi olabilir. (Giannakeas ve ark., 2022; Li ve ark., 2024)

Trombositopeninin tümörlü köpeklerde %36 gibi bir oranda görülebildiği rapor edilmiştir. Özellikle yüksek oranda östrojen üretimi olan sertoli hücre tümörlü köpekler trombositopeni geliştirmeye yatkındırlar. Bunun mekanizması trombosit yıkımının artması, tutulumu/tüketimi ya da üretiminin azalmasına dayanmaktadır. Trombositopeni ile en sık ilişkilendirilen tümörler dalağın vasküler tümörleri ve kemik iliği ilişkili olan lenfoma ve lösemilerdir. KMT'li köpeklerde de trombositopeni gelişebilmektedir (Bergman, 2007; Hristov, & Binev, 2008; Lallo ve ark., 2016)

2.2.5. Akut Faz Proteinleri

Doku hasarını takiben şekillenen akut faz reaksiyonları sırasında, hücre ve dokular tarafından salgılanan pro- veya anti-inflamatuvar sitokinlerin uyarımı ile akut faz proteinlerinin konsantrasyonlarında değişim görülmektedir. Enfeksiyonlar, travmatik, immünolojik, neoplastik, toksik veya diğer nedenlere bağlı doku hasarından sonra karaciğerden sentezlenirler. Akut faz proteinlerinin dolaşımdaki konsantrasyonlarının tespiti tanıda, hastalığın izlenmesinde ve prognozun belirlenmesinde önemlidir. (Lallo ve ark., 2016; Sevgisunar, & Şahinduran, 2014; Taşçene, 2017)

Akut faz reaksiyonları sırasında üretimi artanlar pozitif akut faz proteinleridir. İnflamasyon esnasında artış gösteren globülinler pozitif akut faz proteinlerindendir. KMT'li köpeklerde globülin seviyelerinde yükselme tespit edilebilmektedir. Üretimi azalanlar ise negatif akut faz proteinleridir. (Lallo ve ark., 2016; Sevgisunar, & Şahinduran, 2014; Taşçene, 2017) Negatif akut faz proteinlerinden olan albümin

sistemik inflamasyonun belirteçlerindendir. Albümin, plazma osmotik basıncının % 75'inden sorumludur ve gerekli olduğunda organizmanın kullanabileceği ana aminoasit kaynağıdır. Albüminin kan seviyelerinde meydana gelen düşüş, inflamasyon ya da yetersiz beslenme durumlarını ortaya koyar. (Balkwill, & Mantovani, 2001; Ceron, Eckersall, & Martınez-Subiela, 2005; DeNardo, & Coussens, 2007; Diakos ve ark., 2014; Mantzorouve ark., 2017; Sevgisunar, & Şahinduran, 2014; Taşçene, 2017) Kanserde tümör hipoksisi, nekrozu ve lokal doku hasarına bağlı olarak spesifik olmayan bir inflamatuvar yanıt şekillenir. Hipoalbüminemi sistemik inflamatuvar yanıtın bir belirteci olarak kabul görmektedir. (Roxburgh, & McMillan, 2010) İMK'nin de dahil olduğu çeşitli kanser tiplerinde Albümin seviyelerindeki azalma kanser için olumsuz bir prognostik faktör olarak düşünülmüştür. Uzun dönem mortalitenin ortaya konmasında bağımsız bir belirteç olarak kabul edilmiştir. (Chen ve ark., 2018; Das, 2014; Lis, Grutsch, Vashi, & Lammersfeld, 2003; Mantzoru ve ark., 2017; McMillan, ve ark., 2001) Hipoalbüminemi, KMT'li köpeklerde de ortaya çıkabilmektedir. Metastaz, büyük primer tümör, ülserasyon, beraberinde bulunan hastalık durumu, ve hastalığın klinik evresine göre belirgin hale gelebilir. (Duda ve ark., 2017; Oliveira ve ark., 2022; Tecles ve ark., 2009) Hipoalbüminemi değerlendirilirken karaciğer hastalığı ve protein eksikliğinin de söz konusu olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (Duda ve ark., 2017).

2.2.6. Sistemik İnflamatuvar Belirteçler

İmmün sistemin kansere karşı doğal ve adaptif immün yanıtlarını oluşturan hücreler birbirleriyle etkileşim halinde çalışmaktadır. Kanser hücresinin tespit edilmesinden itibaren mikroçevreye sürekli olarak farklı immünoisitlerin hareketi söz konusudur. Bu hücreler daha fazla immünoisit bölgeye gelmesine, oluşan inflamasyonun artmasına ve en nihayetinde kaçışa neden olurlar. İnflamasyon arttıkça immünoşüpresyon şekillenmekte, immünoisitlerin kanseri destekleyici özellikleri de artmaktadır. İmmünoisitlerin dolaşımdaki sayılarının ve sistemik inflamasyonun bir başka göstergesi olan serum albümin ve globülin seviyelerinin tek başına prognozu belirlemek için kullanılmasından ziyade, bunlar ile hesaplanan bir takım sistemik

inflamatuvar belirteçler geliştirilmiştir. İnsanlarda ve köpeklerde, çeşitli kanser türlerinde bu sistemik inflamatuvar belirteçler tanı, hastalığın evresi, seyri ve prognozun belirlenmesi gibi amaçlarla kullanılmaktadır. Bunlardan bazıları NLO, LMO, TLO, AGO, SII ve PNI'dır. (Azab ve ark., 2013; Chen ve ark. 2020; Chen ve ark. 2021; Cho ve ark. 2018; Ekici ve ark., 2023; Faria ve ark., 2016; Guthrie ve ark., 2013; Kim ve ark., 2019; Lallo ve ark., 2016; Liu ve ark., 2019; Macfarlane ve ark., 2016a; Macfarlane ve ark., 2016b; Mantzorou ve ark., 2017; McMillan, 2009; Peng ve ark., 2020; Rejec ve ark., 2017; Roxburgh, & McMillan, 2010; Skor ve ark., 2017; Song, Li, & Zhang, 2022; Sökmen, & Karacin, 2021; Uribe-Querol, Romero-Romero, Govezensky, & Rosales, 2023; Xuan ve ark., 2019; Zhang ve ark., 2020b)

2.2.6.1. Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLO)

Nötrofil ve lenfositler arasındaki etkileşim, karsinogenezi önemli bir role sahiptir. NLO kanser ilişkili inflamasyon ve anti-tümör immün yanıt arasındaki ilişkiyi en iyi şekilde yansıtan belirteçlerden birisidir. NLO yükselmesiyle eş zamanlı nötrofili görülme ihtimali yüksektir ve bu durumda tümör gelişiminin hızlanabileceği bildirilmiştir. Yüksek NLO, çeşitli kanserlerde (akciğer, mide, böbrek, İMK vb.) yüksek mortalite ve kötü bir prognoz göstergesidir. NLO, tümör büyüklüğü, nodal tutulum ve metastazik lezyon sayısı ile ilişkilidir. Dahası, tedavi öncesi NLO, benign ve malign tümörlerin ayırımına yardımcı olabilir. (Chen ve ark. 2018; Cho ve ark., 2009; Faria ve ark., 2016; Guthrie ve ark., 2013; Jia ve ark. 2015; Kim ve ark. 2019; Liu ve ark., 2019; Lou ve ark., 2022; McMillan, 2009; Roxburgh, & McMillan, 2010; Ozyalvacı ve ark., 2014; Peng ve ark., 2020; Takeuchi ve ark. 2017; Uribe-Querol, & Rosales, 2015)

İnsan meme kanseri için NLO, inflamasyonun iyi bilinen bir belirteçidir. İMK hastalarında yüksek NLO'nin lenf nodu metastazını öngörebileceği gösterilmiştir. Ayrıca, tümör büyüklüğü, nodal durum, TNM evresi, nüks oranları, sağkalım ve NAK sonuçları ile ilişkili prognostik bir faktör olduğu ortaya konulmuştur. (Atak, Yegen, Atak, Bağcıvan, & Polat, 2019; Cho ve ark., 2018; Dirican ve ark., 2015; Elyasinia ve ark., 2017; Faria ve ark., 2016; Fernández, & Chon, 2018; Guthrie ve ark., 2013; Hernández ve ark., 2018; Jin, Wang, Shao, & Huang, 2022; Ke ve ark., 2022; Kim ve

ark., 2019; Ozyalvacı ve ark., 2014; Song ve ark., 2022; Sökmen, & Karacin, 2021; Ulas ve ark., 2015; Wariss, de Souza Abrahão, de Aguiar, Bergmann, & Thuler, 2017; Xu ve ark 2017; Xuan ve ark 2019; Yang ve ark., 2022; Zenan ve ark., 2019)

Köpeklerde birtakım malignitelerde (lenfoma, multiple myeloma, kutanöz mast hücre tümörü) NLO'nin sağkalım oranları ile anlamlı düzeyde ilişkili ve prognostik bir değere sahip olduğu ortaya konulmuştur. (Davies ve ark., 2018; Fernández, & Chon, 2018; Skor ve ark., 2017) Köpeklerde oral malign melanomda uzak metastaz şekillendiğinde NLO'nun prognostik bir öneme sahip olduğu bildirilmiştir. (Camerino ve ark., 2021) Malign yumuşak doku sarkomu olan köpeklerde NLO, benign yumuşak doku tümörü olanlara göre daha yüksek bulunmuş, tedavi öncesi NLO değerinin tanı ve optimal tedaviyi belirlemede faydalı olabileceği bildirilmiştir. (Macfarlane ve ark. 2016b) Benzer durum orofaringeal tümörlü köpeklerde de mevcuttur. (Rejec ve ark., 2017) NLO'nin, malign KMT'li köpeklerde yükseldiği ve TNM evresi ile ilişkili sistemik inflamasyonun bir göstergesi olarak kullanılabileceği bildirilmiştir. Ayrıca yüksek NLO değeri KMT'li köpeklerde sağkalım oranlarında azalma ile ilişkilendirilmiştir. (Ekici ve ark., 2023; Uribe-Querol ve ark., 2023)

2.2.6.2. Lenfosit/Monosit Oranı (LMO)

LMO dolaşımdaki lenfosit ve monosit sayılarının birbirine oranıdır. Lenfositler tümöre karşı etkili bir yanıt oluşturmak için çok önemlidir. Monositler ise kronik inflamasyon ile ilişkilidir. LMO parametresi, sistemik immün-inflamatuvar dengeyi ortaya çıkarmak için faydalı olabilecek başka bir belirteçtir. Düşük LMO, çeşitli malignitelerde sağkalım ile ilişkili olumsuz bir prognostik faktördür. (Guthrie ve ark., 2013; Lee ve ark., 2018; Nishijima ve ark., 2015; Patysheva ve ark., 2022; Porrata ve ark., 2012; Song ve ark., 2022)

İnsan meme kanserinde düşük LMO değeri ileri TNM evresi ile ilişkili olabilir. Sağkalımın belirlenmesi açısından değerli bir prognostik faktör olduğu bildirilmiştir. LMO, İMK hastalarında NAK'ın sonuçlarını tahmin etmede prediktif bir faktör olarak kabul edilmektedir. (Cho ve ark., 2018; Hu, Liu, Ma, Zhou, & Liu, 2018; Ke ve ark., 2022; Meng ve ark., 2022; Peng ve ark., 2020; Sökmen, & Karacin, 2021; Xuan ve ark

2019; Zenan ve ark., 2019)

Köpeklerde oral malign melanomda uzak metastaz varsa, LMO prognostik bir öneme sahiptir (Camerino ve ark., 2021). Kutanöz mast hücre tümörlü ve lenfomalı köpeklerde tedavi öncesi LMO değeri prognozu öngörmek açısından faydalı bulunmuştur (Davies ve ark., 2018; Skor ve ark., 2017). Malign KMT'li köpeklerde LMO sistemik inflamatuvar bir belirteç olarak kullanılabilir ve TNM evresi ilerledikçe medyan LMO değerleri düşebilmektedir (Ekici ve ark., 2023).

2.2.6.3. Trombosit/Lenfosit Oranı (TLO)

TLO, dolaşımdaki trombosit ve lenfosit sayıları kullanılarak sistemik inflamatuvar yanıtı göstermek amacıyla hesaplanan bir belirteçtir. TLO değerinin yükselmesi, farklı kanser türlerine sahip hastalarda kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. (Krenn-Pilko ve ark., 2014; Roxburgh, & McMillan, 2010; Ustundag, Huysal, Karadag Gecgel, & Unal, 2018; Zenan ve ark., 2019)

İnsan meme kanserinde TLO değeri sağkalımı öngörebilecek prognostik açıdan önemli bir belirteç olarak kabul edilmektedir. Tümör büyüklüğü, lenf nodu metastazı ve TNM evresi ile değişiklik gösterebilmektedir ve İMK evrelemesinde değerli olabilir. NAK sonuçlarını öngörmekte faydalı bulunmuştur. (Asano ve ark., 2016; Cho ve ark., 2018; Jin ve ark., 2022; Ke ve ark., 2022; Kim ve ark., 2019; Krenn-Pilko ve ark., 2014; Lou ve ark., 2022; McMillan, 2009; Seretis ve ark., 2012; Song ve ark., 2022; Sökmen, & Karacin, 2021; Ulas ve ark., 2015; Yang ve ark., 2022; Zenan ve ark., 2019; Zhu ve ark. 2017)

Orofaringeal tümörlü ve malign KMT'li köpeklerde TLO değeri sağlıklı köpeklere göre daha yüksek olarak bulunmuştur (Ekici ve ark., 2023; Rejec ve ark., 2017).

2.2.6.4. Albümin-Globülin Oranı (AGO)

AGO, negatif akut faz proteini olan albümin ve pozitif akut faz proteini olan globülin değerleri kullanılarak hesaplanan bir parametredir. Azalmış AGO çeşitli kanser tiplerinde prognostik bir değere sahiptir ve mortalite oranlarını öngörmek

açısından faydalı bulunmuştur. (Azab ve ark., 2013; Chi ve ark., 2018; Das, 2014; Hartmann, ve ark., 2003; Xuan ve ark., 2019)

Tedavi öncesi düşük AGO değeri İMK'de mortalite açısından önemli bir prognoz belirteçidir. Tek başına hipoalbuminemiden ziyade, AGO değerinin daha üstün bir prediktif faktör olduğu ortaya konulmuştur. NAK sonuçlarını öngörmek için kullanışlı olduğu bildirilmiştir. (Azab ve ark. 2013; Ke ve ark., 2022)

Veteriner hekimlikte, AGO'nun bir takım kedi ve köpek hastalıklarının tanısında kullanışlı olduğu kanıtlanmıştır. Köpeklerin bazı malignitelerinde potansiyel bir belirteç olabileceği belirtilmiştir. Malign yumuşak doku sarkomunda AGO benign yumuşak doku tümörlerine nazaran önemli ölçüde düşük bulunmuştur. Tedavi öncesi AGO değerinin tanı koymada ve hastalık yönetiminde faydalı olabileceği bildirilmiştir. Albümin seviyesindeki düşüşle, AGO'nun birlikte yorumlanması önerilmiştir. (Macfarlane ve ark. 2016b; Ribeiro ve ark. 2013; Uribe-Querol ve ark., 2023) KMT'li köpeklerde AGO seviyesinin sağlıklı hayvanlara göre düşük olduğu bildirilmiştir. (Lallo ve ark., 2016)

2.2.6.5. Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeks (SII)

SII lenfosit, nötrofil ve trombosit sayılarına dayanan bir indekstir. Trombositler ve nötrofiller daha ziyade kanser ilişkili inflamasyonu desteklerken, lenfositler anti-tümör immün yanıtın en önemli bileşenini oluşturmaktadırlar. Bu hücreler arasındaki ilişki immün-inflamatuvar yanıt arasındaki dengeyi yansıtmaktadır. SII değişik kanser tiplerinde faydalı bir belirteç olarak kabul edilmiştir. Yüksek SII değeri daha kötü sağkalım oranları ile ilişkili bulunmuştur. (Gu, Zhao, Liu, Chen, & Wang, 2023; Li ve ark., 2018b; Liu ve ark., 2019; Ustundag ve ark., 2018; Yang ve ark., 2022; Zhong, Huang, & Chen, 2017)

İnsan meme kanserinde SII, kanserin progresyonunu ortaya koyar ve sağkalımın öngörülmesinde kullanılabilmektedir. Tümör büyüklüğü ve TNM evresinin ilerlemesi ile SII'da artış şekillenebilir. Klinik evrelemede kullanışlı olabileceği belirtilmiştir. NAK uygulanan İMK'li hastalarda yararlı bir prognostik göstergedir ve tedavi stratejilerinin belirlenmesinde faydalı olabilir. (Chen ve ark., 2020; Liu ve ark., 2019; Sökmen, & Karacin, 2021; Sun ve ark., 2019; Zhang ve ark.,

2020b)

Malign KMT'lerde sistemik inflamasyonu ortaya koymak için SII'nın kullanışlı olabileceği ve TNM evresinin ilerlemesiyle artış gösterebileceği bildirilmiştir (Ekici ve ark., 2023).

2.2.6.6. Prognostik Nutrisyonel İndeks (PNI)

Hastanın immün ve nutrisyonel durumunu gösteren bir indeks de PNI'dır. Serum albümin seviyesi ile total lenfosit sayısı kullanılarak hesaplanmaktadır. PNI insanlarda çeşitli kanser tiplerinde sağkalımı öngörmede faydalı bir prognostik belirteçtir. (Mantzorou ve ark., 2017; Mohri ve ark., 2016) İMK'de de sağkalımı öngörmede faydalı bulunmuştur. Tümör büyüklüğü, nodal tutulum ve nüks ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. PNI, NAK uygulanan İMK'lı hastalarda faydalı bir prognostik belirteçtir. Hastalık yönetiminde kullanışlı olabileceği bildirilmiştir. (Büyükşimşek ve ark., 2020; Chen ve ark., 2021; Mantzorou ve ark., 2017; Mohri ve ark., 2016; Yang ve ark., 2014) Malign KMT'de PNI değerinin, TNM evresi ilerledikçe düşüş gösterebileceği ifade edilmiştir (Ekici ve ark., 2023).

2.3. Köpek Meme Tümörleri

Köpek meme tümörleri genellikle sahipleri tarafından ya da rutin kontroller sırasında tesadüfi olarak farkedilen kitlelerdir. Genellikle çeşitli büyüklükte, iyi sınırlı, sert, üzerlerindeki deri travmatize olmuş ya da ülserli olabilir. Köpeklerin çoğunda kliniklere geldiklerinde birden fazla tümör bulunur. En çok etkilenen meme bezleri sırasıyla inguinal ve abdominal bezlerdir. Toraks röntgenleri ve abdominal ultrason gibi görüntüleme teknikleri, uzak metastazların varlığını değerlendirmek için uygulanmalıdır. (Cassali ve ark., 2020; Matos ve ark., 2012; Sleenckx ve ark., 2011)

2.3.1. İnsidans, Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Dünya genelinde İMK, kadınlarda en çok tespit edilen kanser türüdür ve ikinci önde gelen ölüm nedenidir. Meme tümörleri, kısırlaştırılmamış dişi köpeklerde en sık

görülen tümörlerdir ve tüm köpek neoplazmalarının neredeyse %50'sini oluşturur. Morbidite İMK'ye oranla 3 kat daha fazladır. KMT insidansı, ovariyehisterektomi (OHE) yapılma zamanı ile doğrudan ilişkilidir. Kısırlaştırmanın yaygın olarak yapıldığı ülkelerde insidansı daha düşük olmakla birlikte malign KMT insidansı daha yüksek olabilmektedir. (Gray ve ark., 2020; Goldschmidt ve ark., 2017; Kaszak ve ark., 2020; Sorenmo, Worley, & Goldschmidt, 2013; Vazquez ve ark., 2023; Zheng ve ark., 2022)

Köpek meme tümörleri, İMK'ye benzer hormonal, genetik, beslenme ve çevresel faktörlerden etkilenen multifaktöriyel bir hastalıktır. Irk, yaş, yaşam tarzı, obezite, kısırlaştırma durumu ve eksojen hormon kullanımı KMT gelişme riski ile ilişkilendirilmiştir. Aynı zamanda bu risk faktörleri tedavi sonrası sağkalımı da etkileyebilmektedir. (Benavente ve ark., 2016; da Silva, Dos Santos, & Silva, 2023; Goldschmidt ve ark., 2017; Gray ve ark., 2020; Kaszak ve ark., 2022; Queiroga ve ark., 2011; Rodríguez, Santana, Herráez, Killick, & de Los Monteros, 2022; Sleenckx ve ark., 2011; Sorenmo ve ark., 2011; Vazquez ve ark., 2023; Zheng ve ark., 2022)

Meme tümörleri her ırktan dişi köpekte görülebilmekle birlikte çoğunlukla saf ırklarda tespit edilmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar bunların büyük çoğunluğunu küçük ırkların oluşturduğunu göstermektedir. En sık meme tümörü teşhis edilen ırklar arasında Afgan Tazısı, Alman Çoban Köpeği, Beagle, Bichon Frise, Boxer, Brittany Spaniel, Chihuahua, Cocker Spaniel, Dachshund, Doberman, İngiliz Setter, İngiliz Springer Spaniel, Maltese Terrier, Pekingese, Miniature Pinscher, Poodle, Samoyed, Schnauzer, West Highland White Terrier ve Yorkshire Terrierlerin olduğu bildirilmiştir. (Benavente ve ark., 2016; da Silva ve ark., 2023; Goldschmidt ve ark., 2017; Rodríguez ve ark., 2022; Sleenckx ve ark., 2011; Sorenmo ve ark., 2011; Vazquez ve ark., 2023; Zheng ve ark., 2022)

Yaş, KMT gelişimi için en önemli risk faktörlerinden birisidir. Yaşlı köpekler daha kötü bir prognoza sahip olma eğilimindedir. Genel olarak, 5 yaşın üzerindeki dişi köpeklerde hastalık görülmeye başlamakta ve risk yaşla birlikte artmaktadır. Köpek ve insanlarda, meme tümörü gelişiminin en yüksek insidansı köpekler için 8-11 yaş ve insanlar için 50-58 yaş olarak bildirilmiştir. Hastalığın köpeklerde ve insanlarda sırasıyla 5 ve 25 yaşından önce nadiren teşhis edildiği ifade edilmiştir. Eksojen progesterinlerin kullanılmadığı 5 yaşın altındaki köpeklerde KMT nadirdir ve genellikle

benign karakterdedir. Büyük ırklar küçük ırklara kıyasla daha genç yaşta KMT geliştirme eğilimindedir. Malign KMT'li köpeklerin ortalama yaşı benign KMT'li köpeklere nazaran daha yüksektir. (Goldschmidt ve ark., 2017; Gray ve ark., 2020; Kaszak ve ark., 2018; Queiroga ve ark., 2011; Pérez-Alenza ve ark., 2000; Rodríguez ve ark., 2022; Sleeckx ve ark., 2011; Sorenmo ve ark., 2011)

İnsanlarda obezite ve yüksek yağlı diyet İMK için bilinen bir risk faktörüdür. Meme kanseri ve obezitesi olan kadınlarda tümör proliferasyonunda, metastaz ve nüks riskinde artış, sağkalım oranlarında ise azalma görülmektedir. (Carmichael, & Bates, 2004; Kaminen ve ark., 2013; Lee, Kruper, Dieli-Conwright, & Mortimer, 2019) Diyet ve obezite, KMT görülme oranlarını da etkilemektedir. Ev yapımı diyet ile beslenme, KMT ve meme displazisi riski ile ilişkilidir. Kırmızı et açısından zengin ve beyaz et bakımından zayıf bir diyetle beslenen ya da 1 yaşından önce obez olan köpeklerin, meme displazisi ve KMT geliştirme riski yüksektir. (Goldschmidt, Peña, & Zappulli, 2017; da Silva ve ark., 2023; Gray ve ark., 2020; Pérez-Alenza ve ark., 2000; Queiroga ve ark., 2011; Sleeckx ve ark., 2011; Sorenmo ve ark., 2011) Obezite, malign KMT'lerin erken yaşta gelişimi için bir risk faktörüdür ve ayrıca daha kısa sağkalım oranları ile ilişkilidir (Vazquez ve ark., 2023). Malign KMT'lerin operatif tedavisini takiben düşük yağlı, yüksek proteinli bir diyetle beslenen köpeklerde daha uzun sağkalım sürelerinin olduğu bildirilmiştir (Goldschmidt ve ark., 2017).

Köpeklerde KMT gelişiminde hormonal etiyoloji iyi açıklanmıştır. İlk östrus siklusundan önce kısırlaştırılan dişi köpeklerde ~%0,5 oranında KMT geliştiği bildirilmiştir. Kısırlaştırma birinci östrus siklusundan sonra yapıldığında bu oranın %8'e, ikinci östrus siklusundan sonra ise %26'ya yükseldiği ifade edilmiştir. Ayrıca kısırlaştırmanın, iki veya daha fazla siklus geçirmiş olanlarda, malign KMT'ye yakalanma riskine karşı koruyucu bir etkisi olmadığı ortaya konulmuştur. (Goldschmidt ve ark., 2017; Pérez-Alenza ve ark., 2000; Sleeckx ve ark., 2011; Vazquez ve ark., 2023) Kısırlaştırma ile KMT gelişme riski en aza indirilirken, erken yaşta kısırlaştırmanın dezavantajlarından da kaçınmak için Cassali ve ark. (2020), operasyonun ilk ve ikinci östrus siklusu arasında gerçekleştirilmesini önermişlerdir. Ayrıca benign tümörlerin rezeksiyonu ile eş zamanlı OHE yapılmasının yeni tümör insidansını azaltabileceği bulunmuştur (Kristiansen ve ark., 2013). Ancak, bir meme tümörü geliştikten sonra yapılacak kısırlaştırmanın, tümörün progresyonunu

engellemeyeceği de bildirilmiştir (Pérez-Alenza ve ark., 2000).

Eksojen progesteron ve östrojenlerin kullanımı KMT riskini arttırmaktadır. Medroksiprogesteron asetat gibi sentetik progesteronlar, meme bezlerinde endojen progesteron ile benzer etkilere sahiptir. Östrusu baskılamak amacıyla progesteronla tedavi edilen köpeklerde KMT gelişme riski 2,3 kat daha fazladır. (Goldschmidt, Peña, & Zappulli, 2017; Pérez-Alenza ve ark., 2000; Rao ve ark., 2009; Sorenmo ve ark., 2011)

2.3.2. Köpek Meme Tümörlerinde Tanı

Meme tümörlü köpeklerde öncelikle ayrıntılı bir anamnez (yaş, kısırlaştırma hikayesi, östrus siklusunun safhası ve düzeni, doğum sayısı, eksojen hormon kullanımı, abort, yalancı gebelik, lezyonların ilk fark edildiği tarih ve önceki tümör lezyonlarıyla ilgili bilgiler) alınmalıdır. Fiziksel muayene, genel sağlığın değerlendirilmesini, meme bezlerinin detaylı muayenesini ve ilgili lenf nodlarının palpasyonunu içermelidir. Meme tümörleri, meme bezinin içinde bir veya daha fazla nodüler yapılar şeklinde olabilir. Tümörün deri ve çevre dokulara bağlanması, lokal sıcaklık, ödem, iltihaplanma ve ülserasyon gibi klinik özellikleri değerlendirilmelidir. (Cassali ve ark., 2020; Matos, Baptista, Gärtner, & Rutteman, 2012; Slecckx ve ark., 2011) KMT'li köpeklerin çoğu tanı anında klinik olarak sağlıklı görünmektedir. Metastazı olan hastalarda yorgunluk, letarji, kilo kaybı, dispne, öksürük, ödem veya topallık görülebilir. Klinik belirtiler metastazın yayılımına ve lokalizasyonuna bağlıdır. Terminal dönemde kaşeksi ve solunum güçlüğü görülebilir. (Cassali ve ark., 2017; Goldschmidt ve ark., 2017; Gray ve ark., 2020; Slecckx ve ark., 2011; Sorenmo ve ark., 2011)

Meme tümörlü köpeklerde bir takım paraneoplastik hematolojik ve biyokimyasal değişiklikler şekillenebilmektedir. En çok tespit edilen paraneoplastik laboratuvar değişiklikler anemi, nötrofilik lökositoz, monositoz, eozinofili, trombositoz, hiperproteinemi (hipergamaglobülinemi), hipoalbuminemi, hipokalsemi, hipoglisemi, Alanin Aminotransferaz (ALT), Aspartat Aminotransferaz (AST) artışı, ve düşük kan üresi olarak belirlenmiştir. (Duda ve ark., 2017; Lallo ve ark., 2016; Oliveira ve ark., 2022) Bu bulgular özellikle ileri klinik evredeki ve enflamatuvar

karsinomlu köpeklerde daha belirgindir (Oliveira ve ark.,2022). Benign KMT'li köpeklerin çok azında laboratuvar anormalliklerin şekillendiği ve bu nedenle şekillenen anormalliklerin malign KMT varlığına işaret edebileceği bildirilmiştir (Lallo ve ark., 2016).

Köpek meme tümörlerinde bölgesel lenf nodlarına metastaz şekillenme riski yüksektir. Metastazların varlığının ortaya konulması kanserin klinik evrelemesinin belirlenmesi, tedavi yönteminin seçimi ve prognoz belirlenmesi açısından önemlidir. Klinik muayene esnasında hacim, şekil ve kıvamda değişiklikler gösteren lenf nodlarından biyopsi örnekleri alınmalıdır. İlgili lenf nodlarından alınan biyopsi örneklerinin sitolojik incelemesi rutin klinik değerlendirmeye dahil edilmelidir. Normal sağlıklı köpeklerde lenfatikler ipsilateral lenf düğümlerine drene olurlar, kontralateral bez veya lenf nodlarına drenaj yoktur. Ancak KMT olgularında drenajın değişebileceği de göz önünde bulundurularak dikkatli bir klinik değerlendirme yapılmalıdır. (Cassali ve ark., 2011; Cassali ve ark., 2020; Goldschmidt, Peña, & Zappulli, 2017; Gray ve ark. 2020; Pereira, Rahal, de Carvalho Balieiro, & Ribeiro, 2003; Sleenckx ve ark., 2011; Sorenmo ve ark., 2011; Vazquez ve ark., 2023)

Uzak metastazların gözlenmesi, olumsuz bir prognozla ilişkilidir. Bu nedenle akciğer metastazlarının belirlenmesi için, 3 farklı pozda (ventro-dorsal, sağ ve sol latero-lateral) toraks radyografisi alınmalıdır. Radyografi ile 6 ila 8 mm çapındaki akciğer lezyonları tespit edilebilir. 6 mm'den küçük metastazik lezyonlar ise, ancak bilgisayarlı tomografi kullanılarak belirlenebilir. Gözlenen klinik belirtilere bağlı olarak abdominal ultrasonografi veya radyografi önerilmelidir. (Cassali ve ark., 2011; Cassali ve ark., 2020; Matos ve ark. 2012; Nunes ve ark., 2018; Sorenmo ve ark., 2011)

Biyopsi örnekleri ve cerrahi müdahale ile çıkartılan tümörlerin histopatolojik olarak incelenmesi mastitis, lipomlar ve mast hücreli tümörler gibi diğer patolojilerin ayırt edilmesi ve histopatolojik sınıflandırma için önemlidir. Histopatolojik incelemeler için sıklıkla başvuru alan ince iğne biyopsisi (FNA), çoğunlukla KMT'lerin heterojenliği ve farklı tümör alanlarındaki hücre morfolojilerinin değişkenliği nedeniyle her zaman doğru sonuç vermeyebilir. Bu nedenle FNA'dan ziyade, daha kapsamlı bilgi sağlayarak doğru teşhise yardımcı olabilecek, core needle veya tru-cut biyopsi yöntemlerinden birisi tercih edilmelidir., Tru-cut biyopsi için kullanılan iğnelerin çapları 8-18 Gauge (G) arasında değişirken, çoğunlukla 14 G iğneler tercih

edilmektedir. Bu teknikle doğru tanı oranı %97,5 ile 100 arasında değişebilmektedir. Eksizyonel ya da insizyonel biyopsi tekniği ise, %100 duyarlılığa sahiptir. (Apesteguía, & Pina, 2011; Cassali ve ark., 2011; Ehrhart, & Withrow, 2013; Goldschmidt ve ark., 2017; Kaszak ve ark., 2022; Simon ve ark., 2009; Sorenmo ve ark., 2011; Tham, Iyengar, Taib, & Yip, 2009)

2.3.3. Köpek Meme Tümörlerinde Klinik Evreleme

Meme tümörlü köpeklerin klinik olarak evrenmesi tümörün yaygınlığının tespit edilmesi ve prognoz belirlenmesi açısından önemlidir (Cassali ve ark., 2011; Gray ve ark., 2020; Sorenmo ve ark., 2011). Klinik evreleme sistemi tümör boyutu (T), nodal durum (N) ve uzak metastazlara (M) dayanır (Kaszak ve ark., 2022). Tümör boyutu için en büyük çap kullanılır. Birden fazla tümörü olan köpeklerde klinik evreleme için, çapı en büyük olan malign tümör değerlendirilir. Tümör lenf nodu ve uzak metastazlar yönünden değerlendirildikten sonra hasta Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından tanımlandığı şekilde evrelendirilir. Bu evreleme sistemi daha sonra üzerinde değişiklikler yapılarak modifiye edilmiştir. Modifiye WHO evreleme sistemine göre hasta, 5 farklı klinik evreden birine dahil edilir. Hastada lenf nodu ya da uzak metastaz şekillenmemiş ise evre I-III ($T_{1-3}N_0M_0$), lenf nodu metastazı mevcut ancak uzak metastaz yoksa evre IV ($T_{1-3}N_1M_0$), lenf nodu metastazından bağımsız olarak uzak metastaz şekillenmiş ise evre V ($T_{1-3}N_{0-1}M_1$) olarak değerlendirilir (Tablo 1). (Gray ve ark. 2020; Sleeckx ve ark., 2011; Sorenmo ve ark., 2011)

Tümör boyutu, prognoz çalışmalarında değerlendirilen en önemli faktörlerden biridir (Matos ve ark. 2012). Benign tümörler genellikle malign tümörlerden daha küçüktür ve prognozları daha iyi olabilir (Peña, De Andrés, Clemente, Cuesta, & Pérez-Alenza, 2013; Sorenmo ve ark., 2011). Lenf nodu tutulumu (N kategorisi), KMT’de sağkalım ve mortalite ile ilgili önemli bir prognostik göstergedir. Ayrıca prognostik açıdan histolojik tipden daha önemlidir (Cassali ve ark., 2011; Matos ve ark. 2012; Sarli, Preziosi, Benazzi, Castellani, & Marcato, 2002; Sleeckx ve ark., 2011). Malign KMT'lerin metastaz geliştirme riski yüksektir (M kategorisi). Uzak metastaz, köpeklerin sağkalım süresi ve mortalite üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. (Cassali ve ark., 2020; Gray ve ark., 2020; Sleeckx ve ark., 2011; Sorenmo, Worley,

& Zappulli, 2019) KMT'ler en sık akciğerlere metastaz yapmakla birlikte karaciğer, kemik, beyin, dalak, böbrek, deri, göz, adrenal bezler, uterus, kalp, kas ve pankreas metastazları da görülebilir (Cassali ve ark., 2020; Gray ve ark., 2020; Sleenckx ve ark., 2011).

Tablo 1. Modifiye WHO Evreleme Sistemi (Sorenm ve ark., 2011).

Evre	Primer Tümör	Bölgesel Lenf Nodülü	Uzak metastaz
I	T ₁	N ₀	M ₀
II	T ₂	N ₀	M ₀
III	T ₃	N ₀	M ₀
IV	T ₁₋₂₋₃	N ₁	M ₀
V	T ₁₋₂₋₃	N ₀₋₁	M ₁

T=Primer tümör
 T₁= <3 cm çap
 T₂= 3-5 cm çap
 T₃= >5 cm çap
 N=Bölgesel lenf nodülü
 N₀=Lenf nodülü metastazı yok
 N₁=Lenf nodülü metastazı var
 M=Uzak metastaz
 M₀=Uzak metastaz yok
 M₁=Uzak metastaz var

2.3.4. Histopatoloji ve Histolojik Derecelendirme

Klinik bulgular tek başına benign ve malign meme tümörlerini ayırt etmek için yeterli değildir. KMT'lerde kesin tanı histopatoloji bulgularına dayandırılmalıdır, çünkü bununla, tümör histomorfolojisi (tümör tipi, benign ve malign durum, pleomorfizm, farklılaşma derecesi, mitotik indeks, nekrozun varlığı veya yokluğu ve prognozun belirlenmesi) ayrıntılı olarak değerlendirilebilir. (Abadie ve ark., 2018; Cassali ve ark., 2020; Goldschmidt, Peña, & Zappulli, 2017; Kaszak ve ark., 2022; Rasotto, Berlato, Goldschmidt, & Zappulli, 2017)

Köpek meme tümörlerinin malignite oranı %50'nin üzerindedir ve aynı hastanın farklı meme bezlerinde birden fazla histopatolojik tümör tipi ile karşılaşılabilir (Goldschmidt, Peña, & Zappulli, 2017; Sleenckx ve ark., 2011). En sık karşılaşılan benign tümörler arasında fibroadenom, duktal papillom, benign miks tümör ve basit adenomlar yer alır. Malign KMT'lerin çoğunluğunu adenokarsinom,

papiller karsinom, massif karsinom, karsinosarkom ve miks karsinomlar oluşturur. (Burrai ve ark., 2020; Cassali ve ark., 2012; da Silva ve ark., 2023; Egenvall ve ark., 2005; Grüntzig ve ark., 2016; Kaszak ve ark., 2018; Kaszak ve ark., 2022; Merlo ve ark., 2008; Rodríguez ve ark., 2022; Salas, Márquez, Diaz, & Romero, 2015; Shafiee ve ark., 2013; Sleenckx ve ark., 2011; Sorenmo, Worley, & Goldschmidt, 2013; Sorenmo, 2003; Vascellari ve ark., 2016; Vazquez ve ark., 2023; Zheng ve ark., 2022) Tümörün histopatolojik tipi prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Prognoz, en agresif tümörün moleküler, histopatolojik ve klinik özelliklerine dayandırılarak belirlenmelidir. (Cassali ve ark., 2020)

Köpek meme tümörlerinin ilk histopatolojik sınıflandırma sistemi 1974 yılında oluşturulmuş, 1999 yılında modifiye edilmiştir. 2011 yılında Goldschmidt ve ark. (2011) tarafından günümüzde kullanılan sınıflandırma sistemi oluşturulmuştur (Tablo 2) (Goldschmidt, Peña, Rasotto, & Zappulli, 2011). KMT'lerin 2011 sınıflandırmasının, tümöre özgü genel sağkalım, lokal nüks ve uzak metastazlar için güvenilir bir prognostik gösterge olduğu doğrulanmıştır (Rasotto ve ark., 2017).

Köpek meme tümörlerinin iyi huyludan kötü huyluya dönüştüğü ve karsinomların sürecin son aşaması olduğu teorisi gittikçe güçlenmektedir. Histopatolojik olarak pre-malign lezyonlara (hiperplazi, atipik hiperplazi ve karsinoma-in-situ) sahip köpeklerin veya önceden malign KMT'leri olan köpeklerin yeni bir malign KMT geliştirme riski yüksektir. (Sleenckx ve ark., 2011; Sorenmo ve ark., 2009; Sorenmo ve ark., 2011)

Meme kanserinin histolojik derecelendirmesi, tümörün yapısal özelliklerini ve çekirdeğin morfolojik değişikliklerini değerlendirmeyi amaçlar. Histolojik derece, tümörün agresifliği ile önemli bir korelasyona sahiptir. Günümüzde, beşeri hekimlikte en yaygın kullanılan derecelendirme sistemi Elston ve Ellis tarafından modifiye edilmiş Nottingham yöntemidir. Derecelendirme sistemleri malignite skoru elde edilerek prognostik bilgi sağlamak için yaygın olarak kullanılmaktadır. Histolojik derecelendirme sistemi, tübül oluşumu, mitotik aktivite ve nükleer pleomorfizmin ölçülmesinden oluşur. Tüm değerlerin toplamı, mantalitenin histolojik derecesini belirler. (Cassali ve ark., 2011; Goldschmidt ve ark., 2017; Gray ve ark., 2020; Santos ve ark., 2015)

Tablo 2. Goldschmidt ve ark.'larına (2011) göre histopatolojik sınıflandırmalar.

HİSTOLOJİK SINIFLANDIRMALAR	
1. Malign Epitelyal Neoplazmlar	Fibrosarkom
Karsinom - infiltratif olmayan	Hemanjiyosarkom
Karsinom - basit	Diğer sarkomlar
-Tübüler	4. Karsinosarkom-Malign Miks Meme Tümörü
-Tübülopapiller	5. Benign Neoplazmlar
-Kistik-papiller	Adenom - basit
-Kribriform karsinom	İntraduktal papillar adenom (kanal papillomu)
Karsinom - mikropapiller invaziv	Duktal adenom
Karsinom - solid	-Skumöz farklılaşma ile (keratohyalin granülleri)
Komedokarsinom	Fibroadenom
Karsinom - anaplastik	Miyoeptelyoma
Kompleks adenomda/miks tümörde ortaya çıkan karsinom	Kompleks adenom
Karsinom - kompleks tip	Benign miks tümör
Karsinom ve malign miyoeptelyom	6. Hiperplazi/Displazi
Karsinom - miks tip	Kanal ektazisi
Duktal karsinom	Lobüler hiperplazi (adenozis)
İntraduktal papillar karsinom	-Düzenli
2. Malign Epitelyal Neoplazmlar - Özel Tipler	-Salgı aktivitesi ile (laktasyonel)
Skumöz hücreli karsinom	-Fibrozis - interlobüler fibröz bağ dokusu ile
Adenoskumöz karsinom	-Atipik
Müsinöz karsinom	Epitelyoz
Lipid bakımından zengin (sekretör) karsinom	Papillomatöz
İğ hücreli karsinomlar	Fibroadenomatöz değişim
-Malign miyoeptelyoma	Jinekomasti
-Skumöz hücreli karsinom - iğ hücreli varyant	7. Meme Başı Neoplazmları
-Karsinom-iğ hücresi varyantı	Adenom
İnflamatuvar karsinom	Karsinom
3. Malign Mezenkimal Neoplazmlar - Sarkomlar	Epidermal infiltrasyonlu karsinom
Osteosarkom	8. Meme Başı Hiperplazisi/Displazisi
Kondrosarkom	Meme başı derisinde melanozis

Elston ve Ellis sistemi doğrultusunda, histolojik derecenin belirlenmesi tübül formasyon indeksinin (1 puan: tübüller tümörün %75'inden fazlasında, 2 puan= tübüler formasyonlar %10 ila %75 arasında ve 3 puan= tübüller tümörün %10'unu veya daha azında) değerlendirilmesine dayanır. Nükleer pleomorfizm (1 puan= küçük ve düzenli çekirdekler, 2 puan= orta boyutta artış ve çekirdeklerin varyasyonu, 3 puan= büyük çekirdeklerin belirginleşmiş pleomorfizmi, çekirdeklerin boyut ve şeklinde büyük varyasyon) ve mitotik sayım (1 puan= 0-8 mitoz, 2 puan= 9-16 mitoz ve 3 puan= 17'den fazla mitoz). Tümörün histolojik derecesi, puanların toplamıyla elde edilir ve 3 ile 9 arasında değişen bir puan elde edilir. 3-5 puan grade I, 6-7 puan grade II, 8-9 puan ise grade III olarak kabul edilir. (Tablo 3) (Cassali ve ark., 2011; Santos ve ark., 2015)

Tablo 3. Nottingham derecelendirme sistemi (Santos ve ark., 2015).

Nitelik	Skor
Tübül Formasyonu	
Tümörde >%75	1
Tümörde %10-75	2
Tümörde <%10	3
Nükleer Pleomorfizm	
Nükleer büyüklük normal hücre ile aynı ya da kırmızı kan hücrelerinden 2-3 kat büyük	1
Büyüklük ve varyasyonda orta düzeyde artış	2
Belirgin varyasyon	3
Mitotik Sayım	
0-8 mitoz (10HPF)	1
9-16 mitoz (10HPF)	2
17 ya da daha fazla mitoz (10HPF)	3

Elston ve Ellis tarafından modifiye edilen Nottingham sistemi ile histolojik derecelendirme, beşeri onkolojide olduğu gibi veteriner hekimlikte de kullanıma uygun bir prognostik araçtır. Histolojik derecelendirme sistemi KMT'lerin biyolojik davranışını tahmin etmede önemli bir rol oynamaktadır. Histolojik derecelendirme ile histolojik tip ve sağkalım gibi diğer prognostik faktörler arasında önemli bir korelasyon olduğu bildirilmiştir. Histolojik derecesi yüksek KMT'ler metastazik olmasalar dahi 1 yıl içerisinde metastaz yapma olasılıkları vardır. (Cassali ve ark., 2011; Cassali ve ark., 2020; Goldschmidt, Peña, & Zappulli, 2017; Gray ve ark., 2020; Nunes ve ark., 2019; Rasotto ve ark., 2017; Santos ve ark., 2013; Sarli ve ark., 2002; Shafiee ve ark., 2013; Sleenckx ve ark., 2011; Sorenmo ve ark. 2011)

2.3.5. Moleküler Yapı ve Moleküler Altipler

Kanserin moleküler özelliklerinin ortaya konması her bir vaka için tedavi yöntemlerinin seçimi ve prognoz belirlenmesine katkıda bulunur. İMK'de olduğu gibi KMT'de de benzer moleküler belirteçler tespit edilebilmektedir. Östrojen Reseptörü (ER), Progesteron Reseptörü (PgR), HER-2 ve Ki-67 KMT için en çok çalışılmış ve güvenilir belirteçler arasındadır. Bu belirteçler prognoz belirlenmesi açısından değerlidir. Daha güvenilir sonuçlar elde etmek için birden fazla belirtecin birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir. (Cassali ve ark., 2020; Goldschmidt ve ark., 2017; Gray ve ark., 2020; Kaszak ve ark., 2018; Queiroga ve ark., 2011)

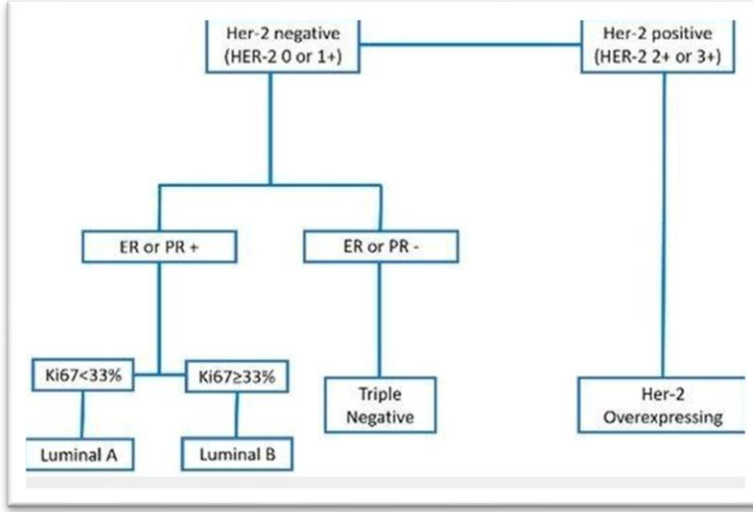
Östrojen ve progesteron meme bezlerinin fizyolojik gelişimi için önemlidir. Bu hormonlar her östrus siklusu boyunca meme bezlerine etki ederler. Ovaryum hormonlarının meme bezlerindeki etkisi, bu hormonların meme bezlerinde bulunan

reseptörlerine bağlanmasıyla gerçekleşir. (Nosalova ve ark., 2024; Sleenckx ve ark., 2011) ER ve PgR, hem benign hem de malign tümörlerde tespit edilebilmektedir ancak, normal meme bezlerinde ve benign tümörlerde malign olanlara kıyasla daha yüksek oranlarda bulunurlar. ER boyanma derecesi tümörün davranışı ve prognozuyla ilişkilidir. (Benevante ve ark., 2016; Pérez-Alenza ve ark., 2000; Queiroga ve ark., 2011; Shinoda ve ark., 2014; Şennazlı, Yıldırım, Arun, & Aydın, 2015).

Epidermal Growth Factor Receptor 2 (EGFR-2 veya HER2), hücre bölünmesini düzenler. Bu reseptördeki amplifikasyonlar veya somatik mutasyonlar hücre çoğalmasını tetikleyebilir ve hücrede neoplastik değişikliklere yol açabilir. HER2'nin mutasyonu ve aşırı salınımı hem benign hem de malign meme tümörlerinde gözlemlenebilir ve boyanma derecesi prognozla ilişkilidir. Beşeri hekimlikte bu tür tümörlere sahip hastaların tedavisinde trastuzumab, lapatinib gibi anti-HER2 özellikli ilaçlar tedavi protokollerine eklenmektedir. (Benavente ve ark., 2016; Oh, & Bang, 2020; Shinoda ve ark., 2014)

Ki-67 ribozomal RNA sentezinin erken aşamalarında rol alan bir nonhiston nükleer korteks proteinidir. Tümör hücre proliferasyonu ve büyümesi ile güçlü şekilde ilişkili bir proliferasyon belirteçidir. Tümörün malignitesi ile ilişkili olarak artış göstermektedir. Hücre döngüsü boyunca ekspresyonu değişir, ancak mitoz sırasında en yüksek seviyeye ulaşır ve malign KMT'lerde daha yüksek oranda boyanmaktadır. Prognozun belirlenmesinde, kemoterapi veya endokrin tedavisine cevabın tahmininde ve NAK öncesinde, sırasında ve sonrasında alınan örneklerde tedavi etkinliğinin belirlenmesinde kullanılmaktadır. (Davey, Hynes, Kerin, Miller, & Lowery, 2021; Dowsett ve ark., 2011; Penault-Llorca, & Radosevic-Robin, 2017; Şennazlı ve ark., 2015; Tao, Chen, Zhang, & Zhou, 2017; Vazquez ve ark., 2023)

Kaspazlar (sisteinil aspartat spesifik proteinazlar), sitoplazmada yapısal olarak benzer bir grup proteazlardır. Hücre farklılaşması, apoptoz, çoğalma ve inflamasyon oluşumunda rol oynayabilirler. Apoptoz, neoplazinin patogenezinde ve ilerlemesinde rol oynayan önemli bir süreçtir. Kaspaz-3 neoplastik dönüşüme uğramış hücrelerin apoptoza uğramasını sağlayabilir. Kanser hücrelerinin apoptozuna katılarak tümörlerin kemoterapötiklere duyarlılığını arttırabileceği bulunmuştur. Kaspaz-3 ekspresyonu daha sık olarak malign KMT'lerde gözlenmektedir. (Dou ve ark., 2023; Rodrigues, Carvalho, Pires, Prada, & Queiroga, 2016)



Şekil 3. Köpek meme tümörlerinde moleküler alttıplendirme (Dos Anjos ve ark., 2019).

Köpek meme tümörlerinde moleküler alttıpler belirlenirken ER, PgR, HER2 ve Ki-67 ekspresyonları değerlendirilir. Çalışmalarda tespit edilen alttıplerin oranı değişmektedir ve alttıpler prognozla ilişkilendirilmiştir. (Gama, Alves, & Schmitt, 2008; Gray ve ark., 2020) Moleküler alttıpler belirlenirken öncelikle HER2 ekspresyonu değerlendirilir. Yüksek düzeyde HER2 ekspresyonu gösteren tümörler HER2 pozitif olarak kabul edilir. HER2 eksprese etmeyen ya da zayıf eksprese eden tümörlerde ise hormon reseptörü ekspresyonu kontrol edilir. Hormon reseptör negatif olan tümörler triple negatif olarak kabul edilir. Hormon reseptörü ekspresyonu pozitif olan tümörler Ki-67 indeksi $<33\%$ ise luminal A, $\geq 33\%$ ise luminal B olarak kabul edilir (Şekil 3). (Dos Anjos ve ark., 2019)

2.3.6. Tedavi

Köpek meme tümörlerinde ilk tercih edilen tedavi yöntemi hemen daima cerrahi olsa da köpeklerin yaklaşık %48'inin operasyon sonrası 1 yıl içinde nüks veya metastaz nedeniyle öldüğü veya uyutulduğu bilinmektedir. Cerrahi müdahale, düzgün sınırlara sahip, inflamatuvar olmayan ve metastaz yapmamış köpeklerde ilk tedavi seçeneği olarak uygun olabilir. Ancak operasyon sırasında malign KMT'li hastalarda %50 oranında (mikro)metastazların oluşabileceği ve bunun hastanın ölümüyle sonuçlanabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Büyük tümörlere, pozitif lenf

nodlarına, metastazik ya da agresif karakterde tümörlere sahip köpeklerde, yalnızca cerrahi yeterli olmadığından beraberinde sistemik tedavi de önerilmektedir. (Cassali ve ark., 2020; Collivignarelli ve ark., 2021; Graham, & Myers, 1999; Sleenckx ve ark., 2011; Sorenmo ve ark., 2011; Sorenmo ve ark., 2013; Misdorp, 2002)

Köpek meme tümörlerinin tedavisinde operasyon dışında belirlenmiş kesin bir prosedür olmamakla birlikte, lokal ileri evre hastalığı olan, metastazik ve histopatolojik olarak agresif köpek meme tümörlerinde çeşitli neoadjuvan ve adjuvan tedaviler uygulanmaktadır. Bu tedaviler arasında kemoterapi, anti-COX2 tedavisi, hormonal tedavi, anti-anjiyojenik tedavi, desmopresin ve radyoterapi bulunmaktadır. (Kuruoglu ve ark., 2020; Kuruoglu ve ark., 2024; Sleenckx ve ark., 2011; Sorenmo ve ark., 2013)

Kemoterapi, kanser tedavisinde neoadjuvan veya adjuvan olarak uygulanabilir. Neoadjuvan kemoterapi, operasyon öncesi, adjuvan kemoterapi ise operasyon sonrasında uygulanır. (Korde ve ark., 2021) Günümüzde, İMK tedavisinde NAK kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Kitlenin boyutunu küçültmek, primer tümörün cerrahi olarak çıkarılmasından önce hastayı operasyona uygun hale getirmek gibi nedenlerle lokal ileri İMK’de standart yaklaşımlardan birisidir. NAK ayrıca hastalığın evresinin düşürülmesi, olası (mikro)metastazların ortadan kaldırılması, nüksün azaltılması ve tedaviye yanıtın in vivo olarak değerlendirilmesi gibi avantajlara sahiptir. Bazı hastalarda NAK ile tam yanıt da alınabilmektedir. (Al-Tweigeri ve ark., 2021; Korde ve ark., 2021; Kerr ve ark., 2022; Mieog, van der Hage, & van de Velde, 2007; Wang, & Mao, 2020) Günümüzde, KMT tedavisinde çeşitli kemoterapötik ajanlar genellikle adjuvan olarak kullanılmaktadır (Karayannopoulou, Kaldrymidou, Constantinidis, & Dessiris, 2001; Karayannopoulou & Lafioniatis, 2016; Kristiansen ve ark. 2017; Marconato, Lorenzo, Abramo, Ratto, & Zini, 2008; Ogilvie ve ark., 1989; Sleenckx ve ark., 2011; Simon, Schoenrock, Baumgärtner, & Nolte, 2006; Sorenmo, 2003; Tran, Moore, & Frimberger, 2016). Ancak, tüm avantajlarına rağmen, NAK kullanımına ilişkin çalışmalar sınırlıdır (Divya ve ark., 2019; Kuruoglu ve ark., 2020; Kuruoglu ve ark., 2024).

Günümüze kadar, insanlarda İMK dahil çeşitli kanser tiplerinde ve köpeklerde bazı tümör tiplerinde dolaşımdaki bir takım immün sistem hücreleri ile albümin-globülin seviyelerinin kanser ilişkili sistemik inflamasyon sonucunda gösterdiği

değişiklikler araştırılmıştır. (Carvalho ve ark., 2016; Chen ve ark., 2018; Childress, 2012; DeNardo, Andreu, & Coussens, 2010; Diakos ve ark., 2014; Duda ve ark., 2017; Estrela-Lima ve ark., 2012; Faria ve ark., 2016; Frimberger ve ark., 2016; Grivennikov ve ark., 2010; Itoh ve ark., 2009; Lallo ve ark., 2016; Lis ve ark., 2003; Liu ve ark., 2019; Mantzorou ve ark., 2017; Oliveira ve ark., 2022; Perry ve ark., 2011; Skor ve ark., 2017; Tecles ve ark., 2009; Wen ve ark., 2015) İMK'li hastalarda sistemik inflamatuvar yanıtın göstergesi olan NLO, LMO, TLO, AGO, SII ve PNI gibi hesaplanmış belirteçlerin prognozu ön görmede faydalı olduğunu gösteren bir çok çalışma yapılmıştır. Sistemik inflamasyonun malign İMK'lerde benign İMK'lere oranla daha belirgin olduğu, hastalığın klinik evresi ile eş zamanlı artış gösterebildiği bildirilmiştir. Bahsi geçen belirteçlerin hastalığın prognozu ve kemoterapi sonuçlarını öngörebilmek için faydalı olabileceği bildirilmiştir. (Azab ve ark., 2013; Büyüksimşek ve ark., 2020; Chen ve ark., 2020; Cho ve ark., 2018; Elyasinia ve ark., 2017; Ke ve ark., 2022; Kim ve ark., 2019; Liu ve ark., 2019; Mantzorou ve ark., 2017; Mohri ve ark., 2016; Ni ve ark., 2014; Ozyalvacı ve ark., 2014; Rivas ve ark., 2019; Sökmen, & Karacın, 2021; Sun ve ark., 2019; Takeuchi ve ark., 2017; Yang ve ark., 2014; Zenan ve ark., 2019; Zhang ve ark., 2020b) Köpeklerde görülen lenfoma, multiple myeloma, kutanöz mast hücre tümörü, orofarengeal tümör, hemangiosarkoma, osteosarkoma ve yumuşak doku sarkoması gibi tümörlerde, lökosit, albümin, NLO, TLO, LMO ve AGO gibi parametrelerin tanı ve prognozun öngörülmesindeki önemi araştırılmıştır (Camerino ve ark., 2021; Davies ve ark., 2018; Fernández ve Chon, 2018; Macfarlane ve ark. 2016b; Marconato ve ark., 2015; Mutz ve ark., 2015; Perry ve ark., 2011; Rejec ve ark., 2017; Skor ve ark., 2017; Sottnik ve ark., 2010; Tuohy, Lascelles, Griffith, & Fogle, 2016). köpeklerde sistemik inflamasyon ile birlikte immün hücrelerdeki ve serum biyokimyasal değerlerindeki değişimleri inceleyen çalışmalar mevcut olsa dahi (Duda ve ark., 2017; Lallo ve ark., 2016; Oliveira ve ark., 2022), hesaplanmış belirteçlerin değişimlerini inceleyen çalışmalar çok sınırlıdır (Lallo ve ark., 2016; Ekici ve ark., 2023; Uribe-Querol ve ark., 2023). Ancak KMT'li köpeklerde AGO parametresi hariç (Lallo ve ark., 2016; Uribe-Querol ve ark., 2023), bu parametrelerin malignite ve hastalığın etiyopatogenezi arasındaki ilişkiyi gösteren, ya da bahsi geçen belirteçlerin kemoterapi sonuçlarını öngörmedeki faydası üzerine yapılmış bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle biz bu çalışmamızda birinci olarak, KMT'lerin

etiopatogenezinde inflamasyonun rolünü, ikinci olarak da NAK uygulanan farklı moleküler karakteristiklere (östrojen, progesteron, HER2, Ki-67 ve kaspaz-3) sahip KMT'lerde bazı sistemik inflamatuvar belirteçlerin (NLO, TLO, LMO, AGO, SII ve PNI) tedaviye cevapta prognostik değerinin olup olmadığını araştırmayı amaçladık.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bursa Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim dalı klinikleri ile özel veteriner kliniklere getirilen 15 sağlıklı (4-10 yaş), beraberinde sistemik, metabolik ya da inflamatuvar hastalığı bulunmayan 15 benign (4-16 yaş) ve 30 malign (5-15 yaş) meme tümörlü farklı ırk ve yaştan oluşan 60 adet köpek çalışmaya dahil edilmiştir. Sağlıklı köpeklerin ırkları melez (10), Chow Chow (1), Alabay(1), Dogo Arjentina(1), Labrador(1) ve Border Collie (1), benign KMT'li köpeklerin ırkları Terrier ve Golden Retriever (4), Cocker (2), Pointer (1), Chow Chow (1), Doberman (1), Pekignese (1) ve Alman Çoban Köpeği (1) ve malign KMT'li köpeklerin ırkları Terrier (8), Cocker (5), Golden Retriever (4), Melez (2), Alman Çoban Köpeği (2), Doberman (2) ve Beagle (2), Sibirya Kurdu (1), Samoyed (1), Cane Corso (1), Pekignese(1) ve Rottweiler (1)'dan oluşmaktaydı. Tez çalışması için Bursa Uludağ Üniversitesi Hayvan Deneyleri ve Yerel Etik Kurulundan (HADYEK) onay alındı (2020 - 03/03).

3.1. Genel Klinik Muayene

Meme tümörü şikayeti ile gelen köpeklerden (45 köpek) ayrıntılı bir anamnez (yaş, doğum sayısı, ovariohisterektomi geçirip-geçirmediği, düzenli olarak kızgınlık gösterip-göstermediği, son kızgınlık tarihi, memedeki tümörün ilk ne zaman farkedildiği, daha önce meme tümörü operasyonu geçirip geçirmediği, yalancı gebelik hikayesinin ve memedeki tümörün haricinde başka dâhili bir probleminin olup-olmadığı... gibi) alınmıştır. Tüm köpeklere detaylı bir genel klinik muayene yapılmıştır. Meme tümörlü köpeklerde tümörün ve lenf yumrularının inspeksiyon ve palpasyonu gerçekleştirilmiştir.

3.2. Laboratuvar Muayeneleri

Her köpektan ilk muayene gününde kan alınmıştır. Kan numunelerinde *White Blood Cell* (WBC), Lenfosit (LYM), Nötrofil (NEU), Monosit (MON), Eozinofil (EOS), Bazofil (BAS), *Red Blood Cell* (RBC), Trombosit (PLT), Hemogloblin (HGB),

Hematokrit (HCT), *Mean Corpuscular Volume* (MCV), *Mean Corpuscular Hemoglobin* (MCH), *Mean Corpuscular Hemoglobin Konsantrasyonu* (MCHC) gibi hemogram değerlerinin ölçümü Hasvet VH5R, Automated Hematology Analyzer (Urit, China) cihazı ile yapılmıştır. Kan serumlarında Total Protein (TP), Albümin (ALB), Alkalen Fosfataz (ALP), Glikoz (GLU), Total Bilirubin (TBIL), İnorganik Fosfor (IP), Total Kolesterol (TCHO), Gama Glutamil Transferaz (GGT), Alanin Aminotransferaz (ALT), Kalsiyum (Ca), Kreatinin (CRE), Kan Üre Nitrojen (BUN) ve Globülin (GLOB) değerleri FUJI DRI-CHEM NX500V IC Chemistry Analyzer (FUJIFILM, Japan) cihazı ile belirlenmiştir. Ayrıca malign KMT'li köpeklerde (30) her neoadjuvan kemoterapi öncesi tedaviye uygunluğu değerlendirebilmek için hemogram muayeneleri tekrarlanmıştır.

İlk muayene gününde alınan kan örneklerinden elde edilen değerler ile tüm köpeklerde (60 köpek) NLO, TLO, LMO, AGO, SII ve PNI parametreleri hesaplanmıştır. NLO; Nötrofil sayısı lenfosit sayısına bölünerek, TLO; Trombosit sayısı lenfosit sayısına bölünerek, LMO; Lenfosit sayısı monosit sayısına bölünerek, AGO; Serum albümin seviyesi globülin seviyesine bölünerek, SII; Nötrofil sayısı ile trombosit sayısının çarpımı lenfosit sayısına bölünerek, PNI; Serum albümin seviyesinin 10 ile çarpımı ile lenfosit sayısının 0,005 ile çarpımının toplamı hesaplanmıştır.

$$NLO = \text{Nötrofil sayısı (10}^9/\text{L)} / \text{Lenfosit sayısı (10}^9/\text{L)}$$

$$TLO = \text{Trombosit sayısı (10}^9/\text{L)} / \text{Lenfosit sayısı (10}^9/\text{L)}$$

$$LMO = \text{Lenfosit sayısı (10}^9/\text{L)} / \text{Monosit sayısı (10}^9/\text{L)}$$

$$AGO = \text{Albümin (g/dL)} / \text{Globülin (g/dL)}$$

$$SII = \text{Nötrofil sayısı (10}^9/\text{L)} \times \text{Trombosit sayısı (10}^9/\text{L)} / \text{Lenfosit sayısı (10}^9/\text{L)}$$

$$PNI = [\text{Albümin (g/dL)} \times 10] + [\text{Lenfosit sayısı (10}^9/\text{L)} \times 5]$$

3.3. Toraks Radyografisi, Ultrasonografi ve Biyopsi

Meme tümörlü köpeklerde, akciğer metastazlarının varlığını değerlendirmek için, sağ-sol latero-lateral ve ventro-dorsal olmak üzere üç farklı pozisyonda akciğer radyografisi alınmıştır. Köpeklerde meme tümörlerinin yapısı ve uzak metastazları değerlendirmek için abdominal organların ultrasonografi ile muayenesi yapılmıştır.

Ultrasonografi muayeneleri 3-10MHz aralığında çalışan mikrokonveks prob kullanılarak B-mode real time ultrasonografi cihazı ile (Mindray, DC-N2, China) gerçekleştirilmiştir. Nguyen ve ark.'nın (2015) tarif ettiği şekilde (VCOG v1.0), ultrasonografi ile neoadjuvan kemoterapi öncesi ve sonrası hedef lezyonların en uzun çapı belirlenmiştir. Kitlelerden 14 gauge tru-cut biyopsi iğnesi kullanılarak ultrason eşliğinde biyopsi örnekleri alınmıştır. Etkilenen lenf nodüllerinden ise yine ultrasonografi eşliğinde FNA gerçekleştirilmiştir. Meme tümörlü köpeklerde klinik evrenin belirlenmesi için modifiye sistem TNM sınıflandırması kullanılmıştır (Tablo 1). (Sorenmo ve ark., 2011)

3.4. Histopatoloji ve İmmünohistokimyasal Boyamalar

Şüpheli lenf nodlarından FNA yöntemi ile alınan örnekler ışık mikroskopunda değerlendirilmek üzere Hemotoksilen Eosin (H&E) ile boyanmıştır. Histopatolojik muayeneler için tru-cut biyopsi iğnesi (14 gauge) ile alınan doku örnekleri %10'luk tamponlu formaldehit çözeltisinde 24 saat süreyle tespit edilip kasetlenmiştir. Kasetlenen doku örnekleri rutin doku takip işlemlerinden geçirilmiştir. Tüm örneklerden 3-5 µm kalınlığında kesitler alınmıştır. Alınan H&E ile boyanmıştır. Boyanan kesitler Dünya Sağlık Örgütü'nün belirlediği histopatolojik sınıflandırma sistemine göre sınıflandırılmıştır (Goldschmidt ve ark., 2011; Misdorp, Else, Hellmen, & Lipscomb, 1999). Malign KMT'lerin tedavi öncesi ve sonrası histolojik derecelendirmesi Nottingham Derecelendirme Sistemine göre yapılmıştır (Tablo 3) (Santos ve ark., 2015).

Neoadjuvan kemoterapi öncesinde alınan tru-cut biyopsi örneklerinde ilave olarak ER, PgR, HER2, Ki-67 ve kaspaz-3 ekspresyonlarının değerlendirilmesi amacıyla immünohistokimyasal boyamalar yapılmıştır. Adezivli lama alınan kesitlerinde deparafinizasyon, rehidrasyon, dereceli alkollerden geçirme, peroksidaz inhibisyonu, sitrat tampon çözeltisinde (50 µl/100ml) (pH:6) 100°C'de 15dk. otoklavda ısıl işlem uygulaması, durulama, protein blokajı (10 dk.) işlemleri yapılmıştır. ER için Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, USA firmasından tedarik edilen; Rrm-9101-SO Estrogen Receptor [SP1] antikoru 1:100 antikor dilisyonu ile 60 dakika antikor inkübasyonu uygulanmıştır. Antijen Retrieval

yöntemi için LEICA/ Bond Epitope Retrieval 2 RTU (EDTA) ile 40dk ER2 standart protokolü kullanılmıştır. PgR için Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, USA firmasından tedarik edilen; RM-9102-SO Progesterone Receptor [SP2] antikoru 1:100 antikor dilisyonu ile 100 dakika antikor inkübasyonu uygulanmıştır. Antijen Retrieval yöntemi için LEICA/ Bond Epitope Retrieval 2 RTU (EDTA) ile 40dk ER2 Standart protokolü kullanılmıştır. HER2 için CELL MARQUE, Rocklin, CA–USA firmasından tedarik edilen; CST 9664T c-ErbB2 [SP3] antikoru 1:100 antikor dilisyonu ile 100 dakika antikor inkübasyonu uygulanmıştır. Antijen Retrieval yöntemi için LEICA/ Bond Epitope Retrieval 2 RTU (EDTA) ile 40dk ER2 standart protokolü uygulanmıştır. Ki-67 için CELL MARQUE, Rocklin, CA–USA firmasından tedarik edilen; 275R-14 KI-67 [SP6] antikoru 1:100 antikor dilisyonu ile 100 dakika antikor inkübasyonu uygulanmıştır. Antijen Retrieval yöntemi için LEICA/ Bond Epitope Retrieval 2 RTU (EDTA) ile 40dk ER2 standart protokolü kullanılmıştır. Kaspaz-3 için CELL SIGNALING Danvers, MA–USA firmasından tedarik edilen; 237R-14 Caspase3 [5A1E] antikoru 1:400 antikor dilisyonu ile 100 dakika antikor inkübasyonu uygulanmıştır. Antijen Retrieval yöntemi için LEICA/ Bond Epitope Retrieval 2 RTU (EDTA) ile 40dk ER2 standart protokolü kullanılmıştır. Kesitler ışık mikroskopunda incelenmiştir.

Kesitler ER, PgR, HER2 ve Ki-67 için 400 büyütmede görüntülenmiş ve üç farklı alandan 500 tümör hücresi sayılmıştır. ER, PgR ve HER2 için boyanma yoğunluğu 0 negatif, 1 zayıf, 2 orta ve 3 puan güçlü boyanma olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca, boyanma oranı yüzde olarak hesaplanmıştır. Skorlama ER, PgR ve HER2 için boyanma yoğunluğu ile boyanma oranı çarpılarak yapılmıştır. Ki-67 indeksinin belirlenmesi için boyanma oranı kullanılmıştır. HER2 skoru 0 veya 1 (negatif) ve ER ve/veya PgR pozitif olan KMT'ler arasında Ki67 boyanma oranı $\leq 33\%$ olanlar Luminal A ve $\geq 33\%$ olanlar Luminal B olarak kabul edilmiştir. HER2 skoru 2 ve 3 olanlar HER2-pozitif olarak değerlendirilmiştir. ER, PgR ve HER2 negatif hastalar üçlü-negatif olarak tanımlanmıştır. (Şekil 3) (Dos Anjos ve ark., 2019) Kaspaz-3 için 5 farklı alanda bulunan boyanmış hücre sayılarının aritmetik ortalaması % değer olarak alınmış ve boyanma yoksa 0 (negatif), $\leq 25\%$ ise 1 (zayıf), $25\%-75\%$ ise 2 (orta) ve $>75\%$ ise 3 (güçlü) olarak değerlendirilmiştir.

3.5. Tedavi

Neoadjuvan kemoterapi uygulanacak malign KMT'li 30 köpek rastgele aşağıdaki tedavi gruplarından birisine dahil edilmiştir.

1.Grup (15 köpek): Doksorubisin + siklofosfamid (AC) kombinasyonu ile tedavi edilmiştir. Doksorubisin (Adrimisin, Deva, İstanbul, Türkiye) <15 kg köpeklere 25 mg/m²; ≥15 kg köpeklere 30 mg/m² damar içi, (10 dakika) şeklinde ve siklofosfamid (Endoxan, Eczacıbaşı, İstanbul, Türkiye) 100 mg/m² damar içi, (30 dakika) şeklinde 3 hafta ara ile 4 siklus boyunca uygulama yapılmıştır.

2.Grup (15 köpek): Paklitaksel (Taksen, Koçak Farma, İstanbul, Türkiye) ile tedavi edilmiştir. Paklitaksel 60mg/m² damar içi (60 dakika) şeklinde haftada 1 kez 12 siklus boyunca kullanılmıştır.

Köpeklere her kemoterapi uygulaması öncesinde genel muayene ve tam kan sayımı yapılarak, Veterinary Cooperative Oncology Group (VCOG-CTCAE v1.1) tarafından belirlenen kriterlere göre, hastanın tedaviye uygunluğu kontrol edildikten sonra, kemoterapiden 30 dakika önce, premedikasyon olarak deksametazon (Dexacure, Alivira, Ankara, Türkiye) 2 mg/kg damar içi, ondansetron (Zofer, Adeka, Samsun, Türkiye) 0,2 mg/kg damar içi, paklitaksel grubunda bunlara ilave olarak feniramin hidrojene maleat (Avil, Sandoz, İstanbul, Türkiye) 0,25 mg/kg damar içi uygulanmıştır. Tedaviler başladıktan sonra kemoterapi uygulamasına uygunsuzluk tespit edilen köpeklerde sık karşılaşılan yan etkiler terminolojisi (VCOG-CTCAE v1.1) kriterlerine göre grade 1 yan etki tespit edilenlerde klinik takip, grade 2'de semptomatik tedavi, grade 3 etkilenimlerde semptomatik tedaviye ilave olarak %20 doz azaltımı yapılmıştır. Grade 4 yan etki gözlenen köpeklerde ise tedavi sonlandırılmıştır.

Malign KMT'li köpeklere (son kemoterapi küründen 4 hafta sonra) ve benign KMT'li köpeklere Sorensen ve ark. (2011) tarafından tarif edilen mastektomi operasyonlarından biri uygulanmıştır.

3.6. Klinik Cevapların Değerlendirilmesi

Klinik iyileşmeyi değerlendirmek için, klinik iyileşme parametreleri olarak tam

cevap (CR), parsiyel cevap (PR), stabil hastalık (SD) ve ilerleyen hastalık (PD) parametreleri kullanılmıştır. CR; lezyonların tamamen yok olması ve patolojik lenf nodunun kısa ekseninin 10mm'den küçük olması, PR; hedef lezyonların en büyük çapının %30 veya daha fazla azalması, SD; %30'dan daha az küçülmesi veya %20'den daha az büyümesi ve PD; %20 veya daha fazla büyümesi ya da yeni bir lezyon şekillenmesi şeklinde değerlendirilmiştir. (VCOG v1.0) NAK tedavi uygulanan malign KMT'li 30 köpekten CR ve PR elde edilen 18 köpek tedaviye cevap veren, SD ve PD elde edilen 12 köpek tedaviye cevap vermeyen olarak kabul edilmiştir.

3.7. İstatistik

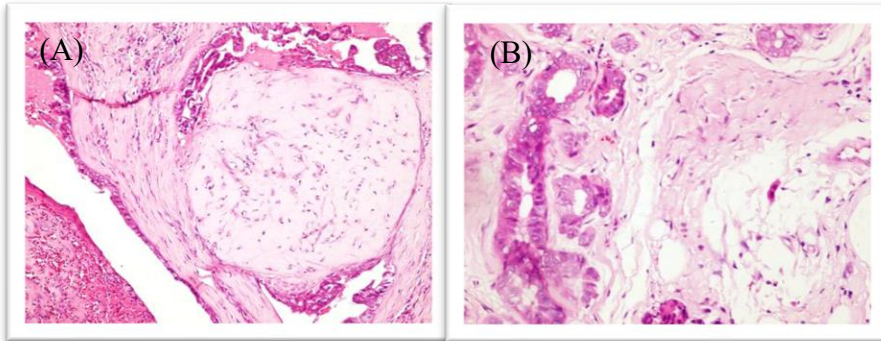
İstatistiksel analizler için “IBM SPSS Statistics 20” programı kullanılmıştır. Tüm gruplarda, hematolojik ve biyokimyasal değerler ile bahsi geçen sistemik inflamatuvar belirteçlerde gözlenen değişikliklerin incelenmesi için öncelikle verilerin normal dağılıp dağılmadığı Shapiro-Wilk testi ile kontrol edilmiştir. Sağlıklı, benign ve malign KMT'li köpeklerin hematolojik, biyokimyasal ve hesaplanmış parametrelerinin karşılaştırılmasında normal dağılım gösterenlerde tek yönlü ANOVA testi yapılmıştır. Normal dağılım göstermeyenlerde ise Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Neoadjuvan kemoterapiye cevap veren ve vermeyenlerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösterenlere t-testi, normal dağılım göstermeyenlere Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. P değerinin 0,05'ten küçük ve eşit çıkması halinde gruplar arasındaki fark anlamlı kabul edilmiştir. Benign ve malign KMT'li köpeklerin nötrofil değerleri ve NAK tedaviye cevap veren-vermeyen köpeklerin NLO değerleri için Receiver Operating Characteristic (ROC) eğrisi analizi gerçekleştirilerek eşik değerler belirlenmiştir.

4. BULGULAR

Sağlıklı köpeklerin ortalama yaşı $6,53 \pm 0,42$ (Ort. $\pm$ S.H), benign KMT’li köpeklerin $9,67 \pm 0,92$ ve malign KMT’li köpeklerin $9,97 \pm 0,51$ olarak tespit edilmiştir. Sağlıklı köpeklerin ırkları melez 10 (%66,66), Chow Chow, Alabay, Dogo Arjentina, Labrador ve Border Collie 1 adet (%6,66) olarak, benign KMT’li köpeklerin ırkları Terrier ve Golden Retriever 4 (%26,66), Cocker 2 (%13,33), Pointer, Chow Chow, Doberman, Pekignese ve Alman Çoban Köpeği 1 adet (%6,66) olarak ve malign KMT’li köpeklerin ırkları Terrier 8 (%26,66), Cocker 5 (%16,66), Golden Retriever 4 (%13,33), Melez, Alman Çoban Köpeği, Doberman ve Beagle 2 (%6,66), Sibirya Kurdu, Samoyed, Cane Corso, Pekignese ve Rottweiler 1 adet (%3,33) olarak tespit edilmiştir. Benign KMT’li köpeklerin hasta karakteristikleri tablo 4’te, iki köpeğe ait benign miks tümör ve fibrom olgularının histopatolojik görüntüleri şekil 4’te verilmiştir.

Tablo 4. Benign meme tümörlü köpeklerin karakteristikleri

Karakteristikler	Benign	
	n	(%)
Tümör Büyüklükleri		
<3 cm	8	53,33
3-5 cm	5	33,33
>5 cm	2	13,33
Histopatolojik Tip		
Benign miks	6	40,00
Fibroadenom	3	20,00
Hiperplazi	2	13,33
Fibrom	2	13,33
Adenom	1	6,66
Myoepitelyom	1	6,66

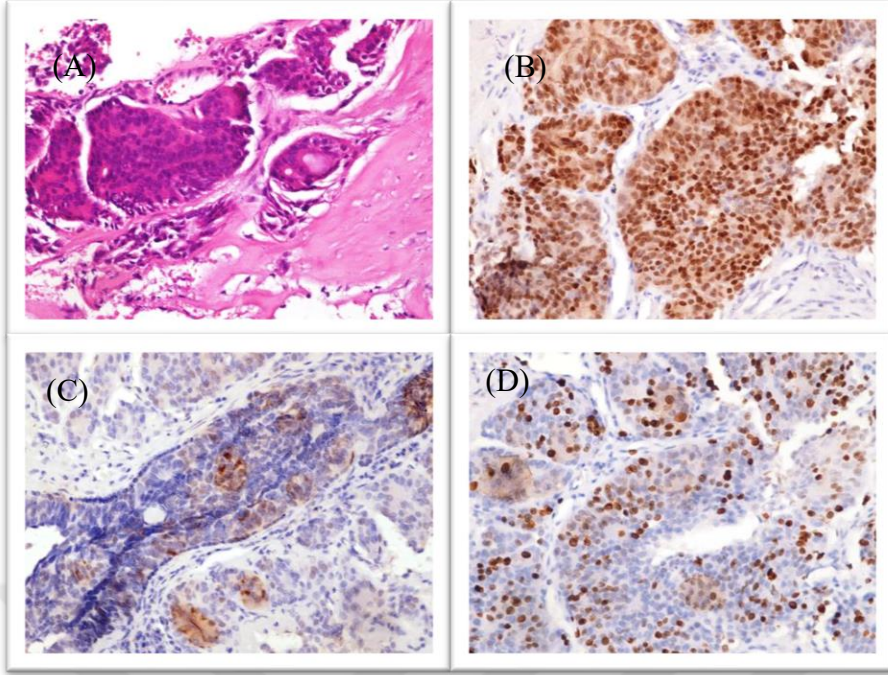


Şekil 4. 7 yaşlı Chow Chow, benign miks tümör (A). 14 yaşlı Terrier, fibrom (B). (x40) (H&E)

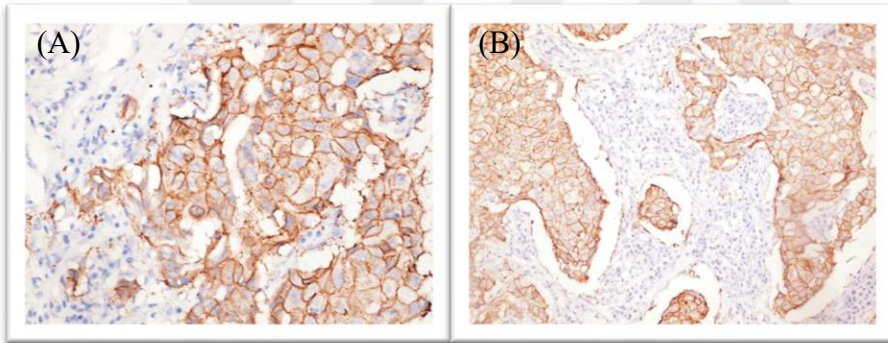
Malign KMT’li köpeklerin hasta karakteristikleri tablo 5’te özetlenmiştir. NAK AC grubundan PR elde edilen scirrhous karsinomlu Terrier ırkı bir köpeğe ait histopatolojik ve immünohistokimyasal boyamalara ait görüntüler Şekil 5’te görülmektedir. NAK paklitaksel grubundan iki köpekte HER2-pozitif mikroskopik görüntüler şekil 6’da verilmiştir. NAK paklitaksel grubundan iki köpeğe ait kaspaz-3 immünohistokimyasal boyanmalarına ait görüntüler şekil 7’de verilmiştir.

Tablo 5. Malign KMT’li köpeklerin hasta karakteristikleri.

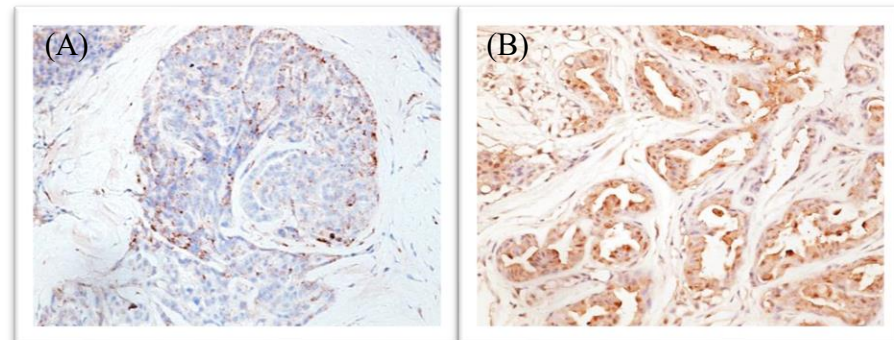
Karakteristikler	Doksorubisin/Siklofosfamid Grubu	Paklitaksel Grubu	Toplam
	n (%)		
Tümör Büyüklükleri			
<3 cm	9 (%60,00)	8 (%53,33)	17 (%56,66)
3-5 cm	3 (%20,00)	3 (%20,00)	6 (%20,00)
>5 cm	3 (%20,00)	4 (%26,66)	7 (%23,33)
Lenf Nodu Tutulumu			
Var	7 (%46,66)	9 (%60,00)	16 (%53,33)
Yok	8 (%53,33)	6 (%40,00)	14 (%53,33)
TNM			
I	3 (%20,00)	3 (%20,00)	6 (%20,00)
II	2 (%13,33)	-	2 (%6,66)
III	2 (%13,33)	2 (%13,33)	4 (%13,33)
IV	5 (%33,33)	8 (%53,33)	13 (%43,33)
V	3 (%20,00)	2 (%13,33)	5 (%16,66)
Histopatolojik Tip			
Scirrhous karsinom	5 (%33,33)	7 (%46,66)	12 (%40,00)
Solid karsinom	2 (%13,33)	4 (%26,66)	6 (%20,00)
Malign miks tümör	3 (%20,00)	2 (%13,33)	5 (%16,66)
Tübüler karsinom	2 (%13,33)	1 (%6,66)	3 (%10,00)
Komedokarsinom	-	1 (%6,66)	1 (%3,33)
Tübülopapiller karsinom	1 (%6,66)	-	1 (%3,33)
Spindle cell karsinom	1 (%6,66)	-	1 (%3,33)
Papiller karsinom	1 (%6,66)	-	1 (%3,33)
Histolojik Derece			
Grade I	3 (%20,00)	4 (%26,66)	7 (%23,33)
Grade II	12 (%80)	10 (%66,66)	22 (%73,33)
Grade III	-	1 (%6,66)	1 (%3,33)
Moleküler Alttip			
Luminal A	7 (%46,66)	3 (%20,00)	10 (%33,33)
Luminal B	1 (%6,66)	1 (%6,66)	2 (%6,66)
HER2 Pozitif	2 (%13,33)	4 (%26,66)	6 (%20,00)
Triple Negatif	5 (%33,33)	7 (%46,66)	12 (%40,00)
Kaspaz-3			
Skor 1	13 (%86,66)	14 (%93,33)	27 (%90,00)
Skor 2	2 (%13,33)	1 (%6,66)	3 (%10,00)
Skor 3	-	-	-



Şekil 5. NAK AC grubundan PR elde edilen 14 yaşlı Terrier ırkı bir köpekte luminal B moleküler alttipli scirrhous karsinom. H&E (A), ER skor 3 (B), PgR skor 1 (C), ki-67 indeksi %75 (D). (x40)



Şekil 6. NAK paklitaksel grubundan iki köpekte HER2-pozitif mikroskopik görüntüler. 8 yaşlı Cane Corso, malign miks tümör, HER2 skor 3, PR, (x40) (A). 12 yaşlı Pekignese, scirrhous karsinom, HER2 skor 2, SD (x20) (B).

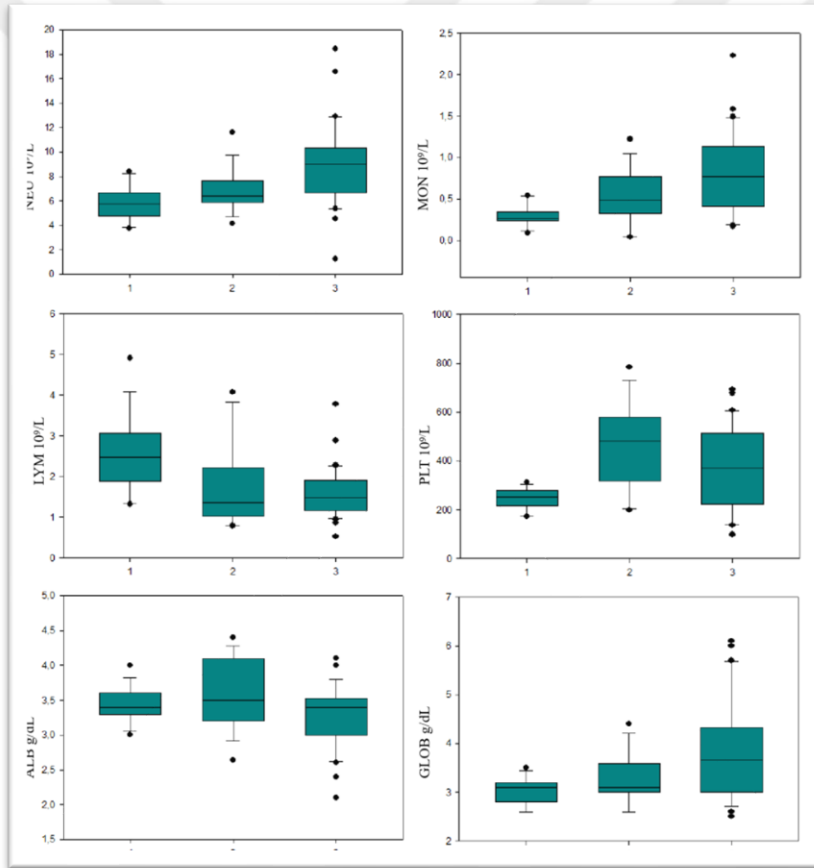


Şekil 7. NAK paklitaksel grubundan iki köpeğe ait kaspaz-3 immünohistokimyasal görüntüler. 12 yaşlı Rottweiler, HER2-pozitif komedokarsinom, kaspaz-3 hafif boyanma, SD, (x20) (A). 7 yaşlı Beagle, luminal A tübüler karsinom, kaspaz-3 orta dereceli boyanma, PR (x40) (B).

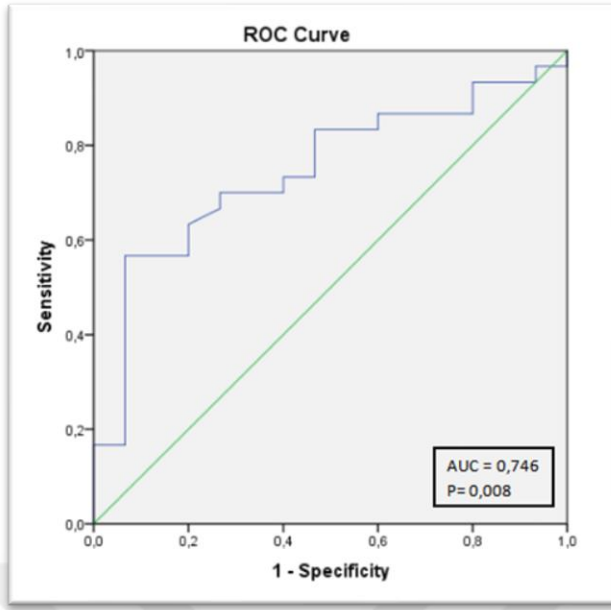
Sağlıklı köpeklerin kan lenfosit medyan değeri benign ve malign KMT'li köpeklerin değerleri ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterdi (Sırasıyla $P=0,009$, $=0,001$) ancak benign ve malign KMT'li köpekler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($P=1$). Sağlıklı köpeklerin kan nötrofil medyan değeri ile benign KMT'li köpeklerin değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmezken ($P=0,635$), malign KMT'li köpeklerin medyan değeri hem sağlıklı hem de benign KMT'li köpeklerin medyan nötrofil değerleri ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterdi (sırasıyla $P<0,001$, $=0,048$). Sağlıklı köpeklerin kan monosit medyan değeri ile malign KMT'li köpeklerin medyan değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenirken ($P<0,001$) benign KMT'li köpeklerin medyan değeri ne sağlıklı ne de malign KMT'li köpeklerin medyan değerleri ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Sırasıyla $P=0,099$, $=0,589$). Sağlıklı köpekler ile benign KMT'li köpeklerin medyan trombosit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenirken ($P=0,004$) malign KMT'li köpeklerin medyan değeri ne sağlıklı ne de benign KMT'li köpeklerin medyan değerleri ile arasında anlamlı bir fark göstermedi (Sırasıyla $P=0,06$, $=0,523$). Albümin değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermedi ($P=0,062$). Sağlıklı ve malign KMT'li köpeklerin medyan globülin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunurken ($P=0,033$) benign KMT'li köpeklerin medyan değeri ile sağlıklı ve malign KMT'li köpeklerin değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Sırasıyla $P=1$, $=0,178$). Sağlıklı, benign ve malign KMT'li köpeklerin kan değerleri tablo 6 ve şekil 8'de verilmiştir. Şekil 9'da benign ve malign KMT'li köpeklerin nötrofil değerlerinin ROC analizi verilmiştir (AUC=0,746, sensitivite=0,700, spesifite=0,267, eşik değeri=7,27).

Tablo 6. Sağlıklı, benign ve malign KMT'li köpeklerde kan değerleri.

Kan Değerleri	Sağlıklı		Benign Meme Tümörlü		Malign Meme Tümörlü	
	Medyan (min:maks)	Mean±SEM	Medyan (min:maks)	Mean±SEM	Medyan (min:maks)	Mean±SEM
LYM (10⁹/L)	2,47 ^a (1,32:4,91)	2,58±0,24	1,37 ^b (0,79:4,07)	1,74±0,26	1,49 ^b (0,52:3,78)	1,58±0,12
NEU (10⁹/L)	5,73 ^a (3,74:8,38)	5,82±0,38	6,41 ^a (4,15:11,61)	6,82±0,47	8,99 ^b (1,24:18,44)	8,96±0,63
MON (10⁹/L)	0,27 ^a (0,09:0,54)	0,29±0,032	0,49 ^{ab} (0,04:1,22)	0,55±0,09	0,77 ^b (0,17:2,23)	0,81±0,09
PLT (10⁹/L)	254 ^a (172:312)	247,13±10,32	483 ^b (198:784)	454,27±46,12	370,50 ^{ab} (97:693)	378,60±32,39
ALB	3,40 (3,00:4,00)	3,43±0,06 ^a	3,50 (2,64:4,40)	3,59±0,12 ^a	3,40 (2,10:4,10)	3,28±0,082 ^a
GLOB	3,10 ^a (2,60:3,50)	3,06±0,073	3,10 ^{ab} (2,60:4,40)	3,23±0,13	3,65 ^b (2,50:6,10)	3,82±0,19



Şekil 8. Sağlıklı (1), Benign (2) ve Malign (3) KMT'li köpeklerde kan değerleri



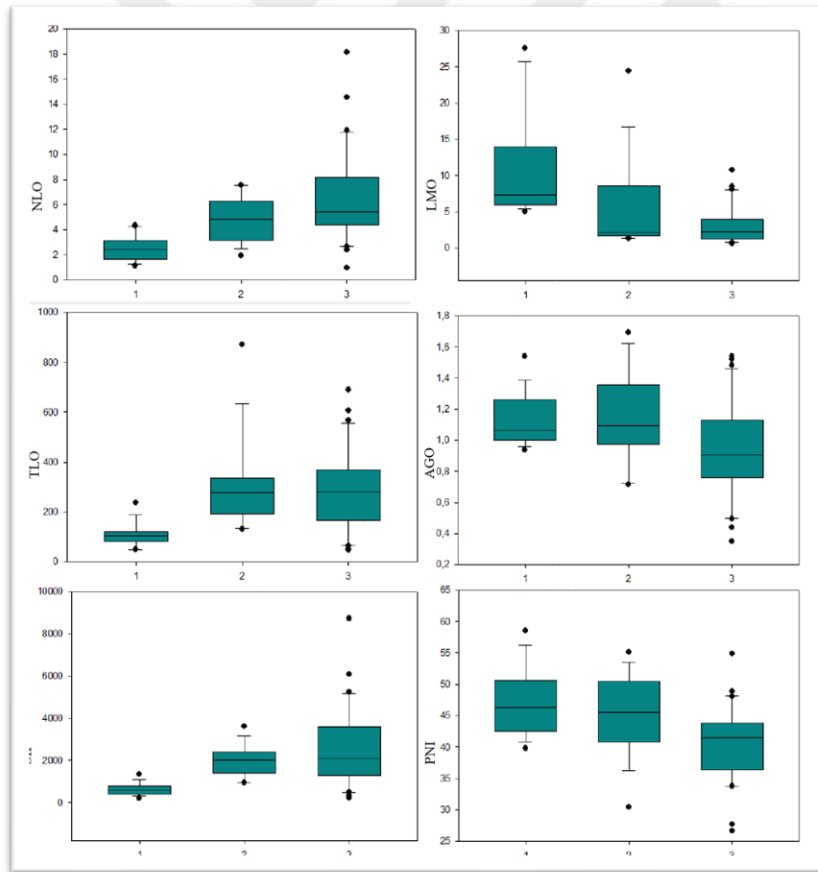
Şekil 9. Benign ve malign KMT'li köpeklerde nötrofil değerlerinin ROC analizi.

Sağlıklı köpeklerin medyan NLO değeri ile benign ve malign KMT'li köpeklerin medyan NLO değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir (sırasıyla $P=0,008$, $<0,001$). Benign ve malign KMT'li köpeklerin değerleri arasında ise anlamlı bir fark bulunmamıştır ($P=0,725$). Sağlıklı köpeklerin medyan LMO değeri ile benign ve malign KMT'li köpeklerin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir (sırasıyla $P=0,009$, $<0,001$). Benign ve malign KMT'li köpeklerin değerleri arasında ise anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($P=0,923$). Sağlıklı köpeklerin medyan TLO değeri ile benign ve malign KMT'li köpeklerin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($P<0,001$). Benign ve malign köpeklerin değerleri arasında ise anlamlı bir fark saptanmamıştır ($P=0,7$). Sağlıklı köpeklerin ortalama AGO değeri ile benign KMT'li köpeklerin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($P=0,813$). Sağlıklı ve benign KMT'li köpeklerin değerleri ile malign KMT'li köpeklerin değerleri arasında ise anlamlı bir fark bulunmuştur (sırasıyla $P=0,0167$, $=0,0199$). Sağlıklı köpeklerin medyan SII değeri ile benign ve malign KMT'li köpeklerin değerleri istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken ($P<0,001$) benign ve malign KMT'li köpeklerin değerleri arasında ise fark bulunmamıştır ($P=0,103$). Sağlıklı köpeklerin ortalama PNI değeri ile malign KMT'li köpeklerin arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($P=0,002$). Sağlıklı köpekler ile

benign KMT'li köpeklerin değerleri arasında ya da benign ve malign KMT'li köpeklerin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (sırasıyla $P=0,71$, $=0,101$). (Tablo 7, Şekil 10)

Tablo 7. Sağlıklı, benign ve malign KMT'li köpeklerde sistemik inflamatuvar belirteçler.

Parametreler	Sağlıklı		Benign Meme Tümörlü		Malign Meme Tümörlü	
	Medyan (min:maks)	Mean±SEM	Medyan (min:maks)	Mean±SEM	Medyan (min:maks)	Mean±SEM
NLO	2,41 ^a (1,12:4,30)	2,51±0,26	4,82 ^b (1,93:7,54)	4,69±0,47	5,40 ^b (0,93:18,14)	6,53±0,69
LMO	7,34 ^a (5:27,56)	10,51±1,80	2,20 ^b (1,27:24,40)	5,11±1,63	2,28 ^b (0,61:10,78)	3,08±0,48
TLO	106,05 ^a (48,73:236,36)	108,99±47,45	278,10 ^b (130,89:871,25)	312,13±47,21	280,41 ^b (47,09:689,66)	276,59±29,42
AGO	1,07 (0,94:1,54)	1,13±0,04 ^a	1,09 (0,71:1,69)	1,15±0,08 ^a	0,91 (0,35:0,91)	0,93±0,05 ^b
SII	578,40 ^a (199,87:1342,55)	624,73±73,57	2006,79 ^b (933,28:3615,69)	1960,47±2103,35	2103,35 ^b (219,09:8731,03)	2534,98±349,30
PNI	46,35 ^a (39,75:58,55)	47,18±1,33	45,55 ^{ab} (30,40:55,10)	44,66±6,12	41,48 ^b (26,60:54,90)	40,69±1,07



Şekil 10. Sağlıklı (1), Benign (2) ve Malign (3) KMT'li köpeklerde sistemik inflamatuvar belirteçler.

Neoadjuvan kemoterapiye alınan klinik cevapların klinik ve patolojik verilere

göre dağılımı tablo 8’de verilmiştir.

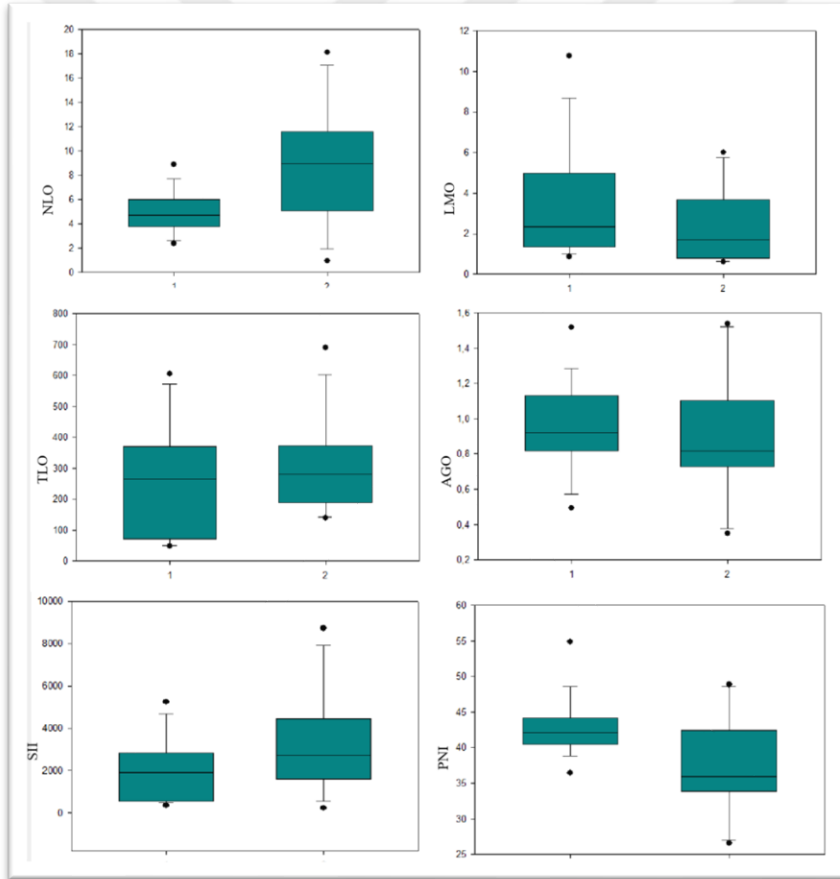
Neoadjuvan kemoterapiye cevap veren ve vermeyen KMT’li köpeklerin ortalama NLO ve PNI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunurken (sırasıyla, $P=0,00379$, $0,014$) diğer parametrelerde anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. İlgili veriler tablo 9’ ve şekil 11 de özetlenmiştir. Şekil 12’de NAK tedaviye cevap veren ve vermeyen köpeklerin NLO değerlerinin ROC analizi verilmiştir ($AUC=0,782$, $sensitivite=0,750$, $spesifite=0,222$ eşik değeri=5,81).

Tablo 8. Neoadjuvan kemoterapiye alınan klinik cevapların klinikopatolojik verilere göre dağılımı .

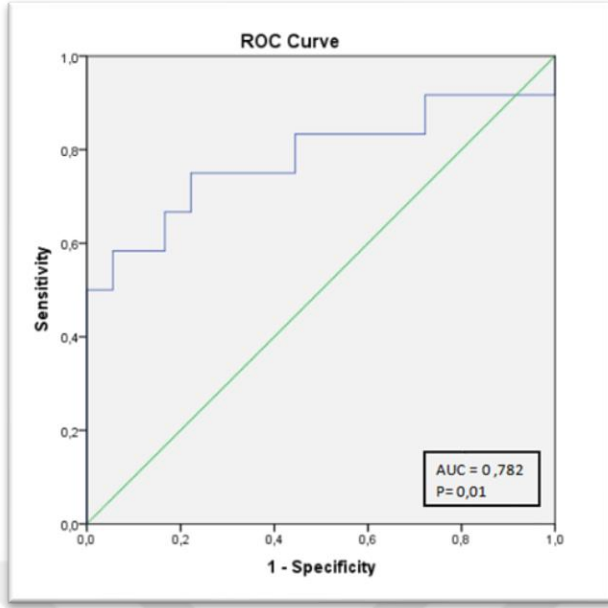
Klinik Cevap	CR	PR	SD	PD
Klinikopatolojik Karakteristikler	n			
Tedavi Grubu				
AC	1 (%6,66)	8 (%53,33)	4 (%26,66)	2 (%13,33)
Paklitaksel	-	9 (%60)	6 (%40)	-
Toplam	1 (%3,33)	17 (%56,66)	10 (%33,33)	2 (%6,66)
TNM				
I	-	3 (%50)	2 (%33,33)	1 (%16,66)
II	-	2 (%100)	-	-
III	-	2 (%50)	1 (%25)	1 (%25)
IV	1 (%7,69)	7 (%53,84)	5 (%38,46)	-
V	-	3 (%60)	2 (%40)	-
Histopatolojik Tip				
Scirrhous karsinoma	-	8 (%66,66)	4 (%26,66)	-
Solid adenokarsinom	-	2 (%33,33)	3 (%50)	1 (%25)
Malign miks	-	4 (%80)	-	1 (%20)
Tübüler karsinom	1 (%33,33)	1 (%33,33)	1 (%33,33)	-
Komedokarsinom	-	-	1 (%100)	-
Tübülopapiller karsinom	-	1 (%100)	-	-
Spindle cell karsinom	-	1 (%100)	-	-
Papiller karsinom	-	-	1 (%100)	-
Histolojik Derece				
Azalmış	-	9 (%52,94)	5 (%50)	-
Sabit	-	8 (%47,05)	3 (%30)	2 (%100)
Artmış	-	-	2 (%20)	-
Moleküler Altıtip				
Luminal A	-	6 (%60,00)	3 (%30,00)	1 (%10,00)
Luminal B	-	1 (%50,00)	1 (%50,00)	-
HER2 Pozitif	-	3 (%50,00)	3 (%50,00)	-
Triple Negatif	1 (%8,33)	7 (%58,33)	3 (%25,00)	1 (%8,33)
Kaspaz-3				
Skor 1	1 (%100,00)	15 (%88,24)	10 (%100,00)	1 (%50,00)
Skor 2	-	2 (%11,76)	-	1 (%50,00)

Tablo 9. NAK tedaviye cevap veren ve vermeyen KMT'li köpeklerde inflamatuvar belirteçler.

Parametreler	Cevap veren (CR-PR)		Cevap vermeyen (SD-PD)		P
	Medyan (min:maks)	Mean±SEM	Medyan (min:maks)	Mean±SEM	
NLO	4,73 (2,39:8,89)	4,98±0,42 ^a	8,98 (0,93:18,14)	8,85±1,37 ^b	= 0,00379
LMO	2,34 ^a (0,87:10,78)	3,54±0,70	1,72 ^a (0,61:6,00)	2,38±0,53	= 0,236
TLO	263,14 (47,09:605,36)	259,35±40,22 ^a	280,41 (138,27:689,66)	302,44±43,07 ^a	= 0,483
AGO	0,92 (0,49:1,52)	0,95±0,06 ^a	0,82 (0,35:1,54)	0,89±0,10 ^a	= 0,572
SII	1889,92 ^a (329,75:5237,26)	2039,24±338,17	3163,82 ^a (219,09:8731,03)	3278,59±674,75	= 0,15
PNI	42,08 (36,45:54,90)	42,78±0,93 ^a	35,98 (26,60:48,85)	37,54±2,02 ^b	= 0,014



Şekil 11. NAK tedaviye klinik cevap veren (1) ve vermeyen (2) KMT'li köpeklerde sistemik inflamatuvar belirteçler



Şekil 12. NAK tedaviye cevap veren ve vermeyen KMT'li köpeklerde NLO değerlerinin ROC analizi.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada, birinci olarak, köpek meme tümörlerinin etiyopatogenezinde inflamasyonun rolü olup olmadığını, ikinci olarak da neoadjuvan kemoterapi yapılan farklı moleküler karakteristiklere (ER, PgR, HER2, ki-67 ve kaspaz-3) sahip köpek meme tümörlerinde NLO, TLO, LMO, AGO, SII ve PNI gibi bazı sistemik inflamatuvar belirteçlerin tedaviye cevapta prognostik değerinin olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Meme tümörleri, kısırlaştırılmamış dişi köpeklerde en sık görülen neoplazmlardır. Koruyucu ovaryohistektomi meme tümörlerinin görülme sıklığını azaltsa da veteriner hekimlikte önemli bir hastalık olmaya devam etmektedir (Sleeckx ve ark., 2011). Köpeklerde KMT en çok 8-11 yaş aralığında görülmektedir (Gray ve ark., 2020; Queiroga ve ark., 2011; Zheng ve ark., 2022). Bizim çalışmamızda da benign ($9,67 \pm 0,92$) ve malign ($9,97 \pm 0,51$) KMT'lerin görülme yaşı literatürlerle benzer bulunmuştur. Yine yapılan çalışmalarla uyumlu olarak bizim çalışmamızda KMT'li köpeklerin büyük bir çoğunluğunu saf ırklar teşkil etmiştir (%95,55). En sık KMT görülen ırklar sırasıyla Terrier (%40), Golden Retriever (%26,66) ve Cocker'lar (%23,33) olarak tespit edilmiştir. (da Silva ve ark., 2023; Goldschmidt ve ark., 2017; Rodríguez ve ark., 2022; Zheng ve ark., 2022)

Benign KMT'lerin boyutları genellikle malign KMT'lere oranla daha küçük olmaktadır. Malign KMT'lerin boyutlarının da küçük olabileceği ancak büyük çaplı tümörlerin malign olma ihtimalinin daha yüksek olduğu ifade edilmektedir. (Cassali ve ark., 2011; Goldschmidt ve ark., 2017; Sorensen ve ark., 2011) Bizim çalışmamızda benign KMT tespit edilen köpeklerin %53,33'ü 3 cm'nin altında kitlelere sahipken, yalnızca %13,33'ü 5 cm'den büyük kitlelere sahipti. Malign KMT'li köpeklerin %56,66'sında kitleler 3 cm'den küçük olmakla birlikte, 5 cm'den büyük çaplı bütün tümörlerin %77,77'si malign karakterdeydi.

Tümörlerin biyolojik davranışı histopatolojik tip, histolojik derece ve immünohistokimyasal moleküler ekspresyon tayiniyle belirlenebilmektedir. Histopatolojik değerlendirme çok önemlidir ve her zaman tavsiye edilmektedir. (Cassali ve ark., 2020) Günümüze kadar yapılan çalışmalarda (Cassali ve ark., 2020; da Silva ve ark., 2023; Kaszak ve ark., 2022; Kuruoglu ve ark., 2024; Shafiee ve ark.,

2013; Tavasoly, Golshahi, Rezaie, & Farhadi, 2013) olduğu gibi bu çalışmada da en çok tespit edilen benign tümör tipi benign miks tümör, malign tümör tipleri ise karsinomlar olarak bulunmuştur. Santos ve ark. (2015), Nottingham derecelendirme sisteminin KMT'lerdeki prognostik değerini incelemek amacıyla yaptıkları çalışmalarında, tümörlerin büyük çoğunluğunun grade II ve III olduğunu ifade etmişlerdir. Bu konuda yapılan epidemiyolojik bir çalışmada (Zheng ve ark., 2022) ise malign KMT'lerde en sık gözlenen histolojik derecenin grade II ve I olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda elde edilen histolojik derecelerin büyük çoğunluğu da grade II (%73,33) ve I (%23,33) olarak tespit edilmiştir.

Köpek meme tümörlerinde de İMK'de olduğu gibi ER, PgR, Ki-67 ve HER2 ekspresyonları moleküler alttiplerin belirlenmesi için kullanılmaktadır (Dos Anjos ve ark., 2019; Gray ve ark., 2020). Gama ve ark., (2008) KMT'lerde morfolojik ve biyolojik davranışı belirlemek amacıyla 102 köpek üzerinde yaptıkları çalışmalarında en çok luminal A (%44,8) daha sonra ise sırasıyla luminal B (%13,5), triple-negatif (%29,2) ve HER2-pozitif (%8,3) moleküler alttipe sahip KMT tespit etmişlerdir. KMT'li köpeklerde moleküler alttiplerin belirlenmesi için 35 KMT'li köpeğin kullanıldığı bir başka çalışmada (Sassi ve ark., 2010) %37,14 Luminal A, %62,85 luminal B alttipe belirlenmiştir. 350 adet KMT'li köpek üzerine yapılan bir çalışmada luminal A alttipe 14.3%, luminal B 9.4% ve triple-negatif %76,3 oranında tespit edilirken HER2-pozitif KMT'ye rastlanmamıştır (Abadie ve ark., 2018). Gray ve ark. (2020) malign KMT'lerin ~%35'inde HER2 proteini veya gen ekspresyonunu tanımlandığını bildirmişlerdir. Kuruoglu ve ark. (2024) ise 30 KMT'li köpekte iki farklı NAK protokolünün etkinliği ve güvenilirliğini belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmalarında KMT'lerin %59,25'inin Luminal A, %25,92'sinin triple negatif ve %7,40'nın Luminal B ve HER2-pozitif olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda en çok tespit edilen moleküler alt tip Abadie ve ark. (2018) ile uyumlu olacak şekilde triple-negatif bulunmuştur (%40) ve bunu luminal A alttipe izlemiştir (%33,33). Bu çalışmada HER2 pozitif KMT ile %20 oranında karşılaşmıştır. En az karşılaşılan moleküler alttipe ise Kuruoglu ve ark. (2024) ile benzer şekilde Luminal B (%6,66) olmuştur.

Apoptoz, neoplazinin patogenezinde ve ilerlemesinde rol oynayan önemli bir süreçtir ve kaspaz-3'ün de dahil olduğu çeşitli faktörler tarafından düzenlenir. (Dolka,

Król, & Sapierzyński, 2016) KMT’li 50 köpek ile yapılan bir çalışmada kaspaz-3 ve ki-67 antijenlerinin ekspresyonu değerlendirilmiş ve kaspaz-3 ekspresyonu malignite ile ilişkili bulunmuştur. (Rodrigues ve ark., 2016) Dolka ve ark. (2016) Malign KMT’li 31 köpekte %32 oranında hafif ve orta dereceli kaspaz-3 boyanması tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Köpek meme karsinomlarında bcl-2, östrojen reseptör alfa (ER-alfa), kaspaz-3, -8, -9, proliferatif hücre nükleer antijeni (PCNA) ve ki-67 ekspresyonunu araştırmak amacıyla yapılan bir çalışmada 65 köpeğin dokuları değerlendirilmiştir. Dokuların %58’inde hafif dereceli boyanma şekillendiği ve yalnızca %1,5 oranında orta dereceli boyanma tespit edildiği bildirilmiştir. (Aydogan ve ark., 2018) Yapmış olduğumuz bu çalışmada malign KMT’li köpeklerin %90’ında hafif dereceli kaspaz-3 boyanması tespit edilmiştir. Yoğun boyanma ile hiç karşılaşılmamışken orta dereceli boyanma ile %10 oranında karşılaşmıştır.

Kanserli kedi ve köpeklerde hematolojik anormalliklerle sıklıkla karşılaşmaktadır. Bu durum, tümör progresyonunun etkilerinden veya paraneoplastik sendromlardan kaynaklanabilir. Kanserle ilişkili hematolojik değişiklikler, dolaşımdaki immün sistem hücrelerinin sayılarında azalma veya artma, hemostaz değişiklikleri veya plazma protein miktarlarındaki değişimlerle kendini gösterebilir. (Chidress, 2012) Tümöre karşı gelişen immün yanıtın en önemli bileşenleri lenfositlerdir. (Aslan, 2010; Liu ve ark., 2019) Farklı evrelerdeki kanserli 65 köpek üzerinde yapılan bir çalışmada sağlıklı ve kanserli köpeklerin immünolojik durumları karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir. Kanserli köpeklerde anti-tümör immünitinin önemli ölçüde baskılandığı, tümörün progresyonunun immün sistemin fonksiyonlarını önemli ölçüde etkilemekte olduğu ifade edilmiştir. Hastalığın erken döneminde dolaşımdaki lenfosit sayılarının sağlıklı köpeklere yakın olduğu ve tümör progresyonu ile zaman içinde düşüş gösterdiği bildirilmiştir. (Itoh ve ark., 2009) 365 malign tümörlü köpek üzerine yapılan bir diğer çalışmada tümörlü köpeklerde dolaşımdaki lenfosit sayılarının sağlıklı köpeklere nazaran önemli derecede azalmış olduğu bildirilmiştir. İleri tümör evrelerinde immün sistemin yanıtlarının kusurlu olduğu ve bazı lenfosit alt gruplarının metastazlı köpeklerde önemli ölçüde azalmış olduğu rapor edilmiştir. (Watabe ve ark., 2011) 57 KMT’li köpek üzerine yapılan bir çalışmada benign ve malign KMT’lerin tümöre infiltre olan lenfosit sayıları değerlendirilmiştir. Benign KMT’lerde malign tümörlere göre daha fazla lenfosit infiltrasyonu şekillendiği

bildirilmiştir. (Carvalho ve ark., 2014) Malign KMT'li köpeklerde bir takım sistemik inflamatuvar belirteçlerin hastalığın evresi, ve birden fazla meme tümörü varlığında değişimlerinin araştırıldığı çalışmamızda, malign KMT'li köpeklerin medyan lenfosit değeri sağlıklı köpeklerden daha düşük bulunmuştur. (Ekici ve ark., 2023) Bu çalışmamızda benign ve malign KMT'lerin medyan lenfosit değerleri arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Ancak benign ya da malign KMT varlığında sağlıklı köpeklere nazaran dolaşımdaki lenfosit sayılarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit edilmiştir.

İnflamasyon, kanser gelişiminin ve ilerlemesinin önemli bir özelliği olarak kabul edilir. (Diakos ve ark., 2014) Tümörlü köpeklerde dolaşımdaki lökosit sayılarının sağlıklı köpeklere nazaran daha yüksek olduğu ve tümör evresinin ilerlemesiyle bu artışın daha belirgin hale geldiği ifade edilmiştir. (Itoh ve ark., 2009) Genellikle paraneoplastik nitelikte olan belirli lökosit türleri, köpeklerde bir takım malignitelerin işareti olabilir. Zamanında tanı konulmasına, kanser remisyon durumunun değerlendirilmesine ve prognozun belirlenmesine yardımcı olabilir. (Chidress, 2012) Tümörlü köpeklerde nötrofil lökositlerin dolaşımdaki sayısı, tümör evresi ilerledikçe artabilir. Bu durum tümör gelişimi sırasında ortaya çıkan akut/kronik inflamasyonun bir göstergesi olabilir. (Childress, 2012; Itoh ve ark., 2009) Ayrıca nötrofilik lökositoz, kanserle ilişkili doku nekrozuna veya strese bağlı olarak da şekillenebilir (Chidress, 2012). KMT'li köpeklerde nötrofilik lökositoz gözlenebilir. Nötrofilik lökositoz zayıf prognoz, büyük tümör, metastaz ve mortalite ile ilişkili olabilir (Estrela-Lima ve ark., 2012; Lallo ve ark., 2016). Duda ve ark. (2017) KMT'li dişi köpeklerde hematolojik, biyokimyasal ve hemostatik değişimleri göstermek amacıyla yaptıkları çalışmalarında en çok şekillenen paraneoplastik bozukluklardan birinin nötrofilik lökositoz olduğunu bildirmişlerdir. Görülen değişikliklerin tümör büyümesi sırasında salınan proinflamatuvar sitokinler sonucunda oluşabileceğini ifade etmişlerdir. Oliveira ve ark. (2022) meme tümörlü ve inflamatuvar meme karsinomlu köpeklerde hematolojik ve biyokimyasal değişiklikleri değerlendirmek amacıyla 43 köpeği üç gruba ayırmışlardır. 1. grupta kanserin başlangıç evresi ($T_{1,2,3}N_0M_0$, n=17), 2. grupta ileri evre ($T_{1,2,3}N_1M_{0,1}$ n=15) ve 3. grupta inflamatuvar karsinomlu (n=11) köpekler değerlendirilmiştir. En çok karşılaşılan hematolojik anormalliklerden birinin nötrofilik lökositoz olduğunu, bu durumun ileri klinik evre ve inflamatuvar karsinom

ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca nötrofilik lökositozun prognostik bir gösterge olduğunu ifade etmişlerdir. Daha önce bir takım sistemik inflamatuvar belirteçlerin malign KMT'lerde kullanışlılığını değerlendirmiş olduğumuz çalışmamızda sağlıklı ve malign KMT'li köpeklerdeki medyan nötrofil değerleri sırasıyla 6,05 ve 8,19 olarak bulunmuştur. (Ekici ve ark., 2023) Sunulan bu çalışmada, yalnızca malign KMT varlığında nötrofillerde anlamlı bir artış şekillendiği bulunmuştur. Sağlıklı köpekler ile benign KMT'li köpekler arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Benign ve malign KMT'li köpekler arasında anlamlı bir farklılık görülmesi, KMT'li köpeklerde malignitenin sistemik inflamasyonda bir artışa neden olduğunu göstermiştir. Yapılan ROC eğrisi analizi ise meme tümörlü bir köpeğin tanı anındaki nötrofil değerinin 7.267'nin altında olmasının benign karakterde tümör varlığına işaret edebileceğini düşündürmüştür.

Tümör progresyonu immün sistemin fonksiyonlarını ciddi bir şekilde etkileyebilmektedir. Kanserli köpeklerde anti-tümör immünitinin baskılanmasıyla normal köpeklere göre dolaşımdaki lökosit sayılarında yükselme gözlenmektedir ve progresyon şekillenen köpeklerde bu durum daha belirgindir. Monositler gibi inflamatuvar hücreler tümör varlığında artabilmekte ve monositosis şekillenebilmektedir. (Chidress, 2012; Itoh ve ark., 2009) Osteosarkomlu köpeklerde rutin kan sayımının prognozun belirlenmesinde kullanılıp kullanılamayacağını değerlendirmek amacıyla yapılan bir çalışmada, tedavi öncesi yüksek monosit sayılarının sağkalım süresinin azalması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. (Sottnik ve ark., 2010) Sağlıklı köpeklerin monositleri ile osteosarkomlu köpeklerin monositleri arasındaki fenotipik ve fonksiyonel farklılıkları belirlemek amacıyla bir çalışma yapılmıştır. Köpeklerde osteosarkomun kemokin reseptör ekspresyonunu baskılayarak ve monositlerdeki PGE2 sekresyonunu artırarak bağışıklık sisteminden kaçtığı sonucuna varılmıştır. Osteosarkomun immün yanıtta bir düzensizliğe neden olduğu ve dolaşımda artan monosit sayılarının, sağkalım ile negatif ilişkili olduğu bildirilmiştir. (Touhy ve ark., 2016) Lenfoma tedavisi gören köpeklerde tedavi öncesi lökosit sayılarının prognostik olarak kullanılıp kullanılamayacağını belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmada dolaşımdaki nötrofil ve monosit sayılarının sağkalım ile ilişkili olduğu bulunmuştur. (Perry ve ark., 2011) Daha önce yapmış olduğumuz çalışmamızda sağlıklı köpekler ile malign KMT'li köpeklerin kan monosit medyan

değerleri sırasıyla 0,32 ve 0,61 olarak bulunmuştur (Ekici ve ark., 2023). Oliveira ve ark. (2022) KMT'li ve inflamatuvar karsinomlu dişi köpeklerde hematolojik ve biyokimyasal değişiklikleri değerlendirdikleri çalışmalarında, özellikle ileri klinik evredeki ve inflamatuvar karsinomlu köpeklerde en çok karşılaşılan hematolojik bulgulardan birisinin monositoz olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada, yalnızca malign KMT 'li köpeklerde kan monosit sayılarında istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme kaydedilmiştir (Tablo 6).

Kanserli köpeklerde trombositoz ve trombositopeninin her ikisi de gözlenebilmektedir. (Bergman, 2013; Childress, 2012) Pro-anjiyogenik tümör proteinleri, tümör tarafından salgılanan veya indüklenen inflamatuvar sitokinler ve hematopoietik büyüme faktörleri trombositozda katkıda bulunabilir. (Saavedra ve ark. 2011, Childress, 2012) KMT'li 60 dişi köpek üzerinde yapılan hemostatik anormalliklerin değerlendirildiği bir çalışmada; trombositozun, uzak metastaz, tümör nekrozu, inflamatuvar karsinom ve invaziv tümör varlığında daha sık gözlemlendiği bildirilmiştir. İMK'de olduğu gibi, hemostatik anormalliklerin prognostik göstergeler olarak kullanılabileceği ifade edilmiştir. (Stockhaus ve ark., 1999) KMT'li köpekler üzerine yapılan bir diğer çalışmada 24 dişi köpeğin hematolojik, biyokimyasal ve hemostatik parametreleri klinik evre ile ilişkilendirilmiştir. KMT'lerde en sık karşılaşılan paraneoplastik hematolojik bulgulardan birinin de trombositoz olduğu bildirilmiştir. (Duda ve ark., 2017) Kanserli köpeklerde hemostatik değişikliklerin değerlendirilmesi amacıyla yapılan bir çalışmada 30'u KMT'li olmak üzere toplam 55 köpeğin kan bulguları değerlendirilmiştir. KMT'li köpeklerin %26,6'sında trombositoz, %10'unda ise trombositopeni tespit edilmiştir. Kanserli köpeklerde şekillenen trombositozun, tümör hücreleri tarafından salınan bir takım faktörler ve sitokinlerden kaynaklı olabileceği belirtilmiştir. (Dos Anjos ve ark., 2018) Bir çalışmada KMT'li 246 (123'ü malign ve 123'ü benign) ve aynı sayıda sağlıklı dişi köpek hematolojik anormalliklerin araştırılması amacıyla incelenmiştir. Trombositozun sıklıkla karşılaşılan hematolojik bulgulardan olduğu, trombositopeninin ise daha az şekillendiği bildirilmiştir. (Lallo ve ark., 2016) Malign KMT'li köpeklerde birtakım sistemik inflamatuvar belirteçlerdeki değişimlerin incelendiği çalışmamızda sağlıklı ve malign KMT'li köpeklerin medyan trombosit değerleri sırasıyla 263 ve 349 olarak bulunmuştur (Ekici ve ark., 2023). Sunulan bu

çalışmadaki benign KMT'li köpeklerde sağlıklı olanlara nazaran daha yüksek trombosit oranları tespit edilmiştir. Ancak malign KMT'li köpeklerin trombosit sayıları sağlıklılara ya da benign KMT'li olanlara göre anlamlı bir yükseliş gözlenmemiştir.

Akut faz proteinleri, herhangi bir enfeksiyon, inflamasyon veya doku hasarından sonra serumdaki konsantrasyonları değişen proteinlerdir. (Chase ve ark., 2012; Tecles ve ark., 2009) İnflamatuvar bir uyarıdan sonra pozitif akut faz proteinlerinin serum seviyelerinde yükselme şekillenirken, negatif akut faz proteinlerinin seviyelerinde azalma gözlenir. (Cerón ve ark., 2005; Taşçene, 2017). Kanserli kedi ve köpeklerde plazma protein konsantrasyonlarındaki değişimler yaygın olmasına rağmen, bunların tanısal açıdan en önemli olanı hiperglobülinemidir. Hiperglobülinemi, monoklonal gammopati ile ilişkilidir. Monoklonal gammopatiler, tek bir B lenfosit klonu veya plazma hücresi tarafından üretilen serum globülin konsantrasyonlarındaki patolojik artışlardır. (Chidress, 2012) Lallo ve ark. (2016) globülinlerin yükselmesi ile ilişkili hiperproteineminin KMT'li köpeklerde yüksek oranda tespit edilebildiğini, bu durumun malign KMT varlığına işaret edebileceğini bildirmişlerdir. KMT'li 70 dişi köpekte akut faz proteinlerinin incelendiği bir çalışmada, pozitif akut faz proteinlerinde artış şekillendiği gözlenmiştir. Şekillenen önemli artışların yalnızca metastazı olan, çapı 5 cm'den büyük bir neoplazmı ve ülserasyonu olanlarda gözlendiği bildirilmiştir. Metastazı veya eşlik eden hastalığı olan köpeklerde ise albümin konsantrasyonunun azaldığı rapor edilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda, KMT'li dişi köpeklerde akut faz yanıtının metastaz, büyük boyut, ülserasyon veya sekonder inflamasyon gibi farklı faktörler nedeniyle uyarılabileceği ifade edilmiştir. (Tecles ve ark., 2009) KMT'li dişi köpeklerde hematolojik, biyokimyasal ve hemostatik anormallikleri değerlendirmek ve bunları meme tümörü evrelemesi ile ilişkilendirmek amacıyla yapılan bir çalışmada, en sık gözlenen biyokimyasal değişikliklerden birinin hipoalbüminemi olduğu ve bu durumun neoplastik sürecin neden olduğu inflamasyonla ilişkili olabileceği bildirilmiştir. (Duda ve ark., 2017) Oliveira ve ark. (2022) KMT'li köpekler üzerinde yapmış oldukları çalışmalarında, bir takım hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin hastaların klinik evrelemesi ile ilişkili olarak değişim gösterdiğini, hipoalbümineminin ileri klinik evre ve inflamatuvar karsinoma ile ilişkili olduğunu

tespit etmişlerdir. Sunulan bu çalışmada, sağlıklı, benign ve malign KMT'li köpekler arasında albümin seviyelerinde bir farklılık gözlenmezken, malign KMT'de sağlıklı köpeklerle nazaran globülinlerin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Sistemik inflamatuvar belirteçler, solid tümörlü hastaların preoperatif klinik değerlendirmesinde önemli bir role sahiptir. (Roxburgh, & McMillan, 2010) Sağlıklı, periodontitisli ve orofaringeal tümörlü köpeklerde bir takım hematolojik indekslerin değerlendirilmesi amacıyla bir çalışma yapılmıştır. NLO, orofaringeal tümörlü köpeklerde sağlıklı ve periodontitisli köpeklerle nazaran yüksek bulunmuştur. TLO ise gruplar arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir. NLO'nun tümörle ilişkili sistemik inflamatuvar yanıtı yansıtabileceği bildirilmiştir. (Rejec ve ark., 2017) NLO ve AGO parametrelerinin yumuşak doku sarkomunu benign yumuşak doku tümörlerinden ayırmak amacıyla kullanışlılığını değerlendiren bir çalışmada, malign hastalıkta nötrofil ve NLO değerlerinin önemli ölçüde arttığı, lenfosit, albümin ve AGO değerlerinin ise azaldığı rapor edilmiştir. (Macfarlane ve ark., 2016b) Sağlıklı, benign ve malign KMT'li köpeklerde NLO ve AGO parametrelerinin hastalığın malignitesini ve prognozunu öngörmeye kullanışlılığını değerlendirmek amacıyla KMT'li köpekler üzerinde bir çalışma yapılmıştır. Daha agresif tümörü olan köpeklerin NLO değeri tümörü olmayan ve düşük histolojik dereceli tümörü olan köpeklerle nazaran daha yüksek bulunmuştur. NLO'nun uygun tedavi yönteminin seçiminde yardımcı olabilecek düşük maliyetli ve kolay elde edilebilir bir parametre olduğu bildirilmiştir. AGO parametresinin sağlıklı ve KMT'li köpekler arasında bir farklılık göstermediği ve tümörün malignitesi üzerinde herhangi bir prediktif değeri olmadığı ifade edilmiştir. (Uribe-Querol ve ark., 2023) Daha önce malign KMT'li köpeklerde sistemik inflamatuvar belirteçleri değerlendirmiş olduğumuz çalışmamızda malign KMT'li 37 köpekte sağlıklı köpeklerle göre NLO, TLO ve SII parametrelerinin yükseldiği, LMO ve PNI parametrelerinin ise düşüş gösterdiği ortaya konulmuştur. NLO değerinin hastalığın erken klinik evrelerinde, tümör henüz lenf nodu ya da uzak metastaz şekillendirmediği durumda, sağlıklı gruba göre anlamlı bir yükseliş sergilemezken lenf nodu ya da uzak metastazın şekillenmesi durumunda arttığı gösterilmiştir. LMO parametresinin klinik evreden bağımsız olarak malign tümör varlığında düşük, SII'nın ise yüksek olduğu tespit edilmiştir. TLO parametresinin sağlıklı hayvanlar ve uzak metastaz şekillenmeyen köpekler arasında

anlamli bir yükseliş gösterirken uzak metastazın olduğu durumda anlamli bir yükseliş göstermediği bildirilmiştir. PNI parametresinin yalnızca TNM IV klinik evresindeki köpeklerde anlamli bir düşüş gösterdiği rapor edilmiştir. AGO parametresinin ise sağlıklı ve malign KMT’li köpekler arasında ya da farklı klinik evreleri arasında fark göstermediği tespit edilmiştir. (Ekici ve ark., 2023) Sağlıklı, benign ve malign KMT’li köpekler üzerinde yapılan bir çalışmada sadece malign meme tümörlü köpeklerde AGO oranında bir düşüş olduğu gözlenmiştir (Lallo ve ark., 2016). Bu çalışmada NLO, TLO ve SII parametreleri hem benign hem de malign KMT’li köpeklerde sağlıklı köpeklere nazaran daha yüksek, LMO parametresi ise daha düşük olarak bulunmuştur. AGO parametresi sağlıklı hayvanlarla benign KMT’li köpekler arasında bir farklılık göstermezken malign KMT’lerde AGO değeri benign olanlara nazaran daha düşük bulunmuştur. PNI parametresi ise yalnızca sağlıklı ve malign KMT’de anlamli bir fark göstermiştir.

Kanserli köpeklerde şekillenen paraneoplastik anormallikler tümör progresyonu ile ilişkili olabilmektedir. Tümör progresyonu sırasında immün ve inflamatuvar yanıtlar, dolaşımdaki immün sistem hücrelerinin sayılarında veya plazma protein miktarlarındaki değişimlerle kendini gösterebilir. (Chidress, 2012) Meme tümörlü köpeklerde şekillenen hematolojik ve biyokimyasal değişikliklerin meme tümörlerinin patogenezi ile ilişkili olabileceği bilinmektedir. (Lallo ve ark., 2016) Kanserli köpeklerde anti-tümör immünite önemli ölçüde baskılanmaktadır. Hastalık ilerledikçe anti-tümör immün yanıtın en önemli bileşenlerinden biri olan lenfositlerin dolaşımdaki sayılarının düşüş göstermesi, inflamasyonun arttığını göstermektedir. (Aslan, 2010; Itoh ve ark., 2009; Liu ve ark., 2019; Watabe ve ark., 2011) Ayrıca malignite ile ilişkili olarak kan lenfosit sayısında düşüş şekillenebilmektedir. (Macfarlane ve ark., 2016b) Bizim çalışmamızda KMT’li köpeklerde sağlıklı köpeklere nazaran daha düşük lenfosit değeri elde edilmesi KMT’lerin immün yanıtı baskıladığını ve inflamasyonu arttırdığını göstermiştir. Kanser hastası köpeklerde hastalığın ilerlemesiyle beraber dolaşımdaki lökosit ve trombosit sayılarında şekillenen yükselme, tümör büyümesi sırasında salınan proinflamatuvar sitokinler ve büyüme faktörlerinin sonucunda artan inflamasyonun bir başka göstergesidir. (Childress, 2012; Dos Anjos ve ark., 2018; Duda ve ark. 2017; Itoh ve ark., 2009; Saavedra ve ark., 2011; Touhy ve ark., 2016) KMT’li köpeklerde büyük

tümör, metastaz, ileri klinik evre, nekroz, inflamatuvar karsinom, invaziv tümör ve mortalite ile ilişkili olarak nötrofil, monosit ve trombositlerdeki artış belirginleşebilmektedir. (Dos Anjos ve ark., 2018; Estrela-Lima ve ark., 2012; Lallo ve ark., 2016; Oliveira ve ark., 2022; Stockhaus ve ark., 1999) Bu çalışmada sağlıklı köpekler ile benign KMT'li köpeklerin nötrofil değerleri birbirine yakın olsa dahi malign hastalık varlığında belirgin bir artış gözlenmesi, KMT'lerde malignitenin sistemik inflamasyonu artırdığına işaret etmektedir. Malign KMT'li köpeklerde monosit sayılarının sağlıklılara nazaran yüksek olması, malign KMT'nin güçlü bir sistemik inflamasyona neden olabildiğini göstermektedir. KMT'li köpeklerde trombositlerde hem artış hem de azalma şekillenebilmektedir (Dos Anjos ve ark., 2018; Lallo ve ark., 2016) ve bizim çalışmamızda yalnızca benign hastalık varlığında trombositlerde yükseliş saptanmıştır. KMT'li köpeklerde neoplastik sürecin neden olduğu inflamasyonla ilişkili olarak albümin seviyesinde azalma şekillenebilir ve globülinlerin yükselmesi maligniteye işaret edebilir. (Duda ve ark., 2017; Lallo ve ark., 2016; Macfarlane ve ark., 2016b; Oliveira ve ark., 2022; Tecles ve ark., 2009) Globülinler, kanserli köpeklerde tanısal anlamda daha önemlidir (Childress, 2012). Bu çalışmada albümin değerleri gruplar arasında farklılık göstermemiştir. Ancak globülin seviyesinde malign KMT varlığında yükselme şekillenmesi globülinlerin KMT'de de tanısal anlamda daha önemli olduğunu göstermiştir. Sistemik inflamatuvar yanıtın belirteci olarak dolaşımdaki hücrelerin sayılarının kullanılmasındansa bunların bir takım kombinasyonlarının kullanılmasının immün ve inflamatuvar yanıtlar arasındaki dengeyi daha iyi bir şekilde yansıttığı bilinmektedir. (Uribe-Querol ve ark., 2023) KMT'li köpeklerde NLO malign KMT varlığında ve agresif tümörlerde daha yüksek olarak tespit edilebilmekte ve klinik evre ilerledikçe artabilmektedir. (Ekici ve ark., 2023; Uribe-Querol ve ark., 2023) Bu çalışmada KMT varlığında NLO'nun yükselmesi artan inflamasyonun bir göstergesi olabilir. Malign KMT hastalarında TLO ve SII parametrelerinde artış, LMO ve PNI parametrelerinde ise düşüş şekillenebilmektedir. (Ekici ve ark., 2023) Bu çalışmada TLO ve SII parametreleri KMT'li köpeklerde sağlıklı köpeklere nazaran daha yüksek, LMO parametresi ise daha düşük olarak bulunmuştur. PNI parametresi ise yalnızca sağlıklı ve malign KMT'ler arasında anlamlı bir fark göstermiştir. AGO'nun KMT'de malignite tayinindeki faydası üzerine ise farklı sonuçlar elde edilmiştir. (Ekici ve ark., 2023;

Lallo ve ark., 2016; Uribe-Querol ve ark., 2023) Bu çalışmada sağlıklı ve benign KMT'li köpeklerin AGO değerleri birbirine yakın olarak bulunmuştur ve AGO malign hastalıkta benign hastalığa nazaran daha düşük olarak tespit edilmiştir. NLO, LMO, TLO, AGO, SII ve PNI parametrelerinde, özellikle de çoğunlukla malign KMT varlığında daha da belirgin hale gelen bu değişimler, KMT'li köpeklerde hastalığın malignite kazanmasıyla immün-inflamatuvar durumlar arasındaki dengenin bozulmuş olduğuna işaret edebilir.

Köpek meme tümörünün tedavisinde standart bir protokol henüz belirlenememiştir ve mevcut tedavi seçenekleri sınırlıdır. İMK ve KMT'lerin benzer morfolojik, immünolojik ve etiyolojik özellikleri göz önüne alındığında İMK için kullanılabilecek tedavi seçenekleri KMT tedavisi için de birçok potansiyel seçenek sunmaktadır. (Gray ve ark., 2020; Sleeckx ve ark., 2011; Kuruoglu ve ark., 2020; Kuruoğlu ve ark., 2024) Antrasiklin, siklofosfamid ve paklitaksel gibi kemoterapötiklerin NAK kullanımı İMK'de oldukça yaygındır (Kerr ve ark., 2022; Korde ve ark., 2021; Wang, & Mao, 2020). Son yıllarda yapılan çalışmalar KMT'de bu ilaçların NAK kullanımının etkili ve toksisitesinin kabul edilebilir olduğunu göstermiştir (Kuruoglu ve ark., 2020; Kuruoglu ve ark., 2024). Kuruoğlu ve ark. (2024) tarafından bildirildiği gibi bizim çalışmamızda da AC ve paklitaksel uygulanan grupların tedaviye cevap oranları arasında bir farklılık bulunmamıştır. Kuruoglu ve ark. (2020) tarafından lokal ileri evre KMT'li köpeklerde NAK AC tedavisi sonrasında en çok elde edilen klinik yanıtın PR olduğu bildirilmiştir. (%56.25). Sunulan bu çalışmada, malign KMT'li tüm köpeklerin NAK tedavisine cevap verme oranı %60,00 (18/30) olarak bulunmuştur ve her iki tedavi grubunda da en çok elde edilen cevap PR olmuştur.

Klinik evre ve histolojik derece KMT'li köpeklerde prognostik açıdan en önemli faktörler arasında yer almaktadır. (Peña, De Andrés, Clemente, Cuesta, & Pérez-Alenza, 2013; Perez-Alenza ve ark., 2000) Kuruoğlu ve ark. (2020) lokal ileri evre KMT'li köpeklerde PR elde edilen hastaların %44,44'ünde NAK sonrası histolojik derecede azalma şekillenirken SD elde edilen hastalarda histolojik derecede değişim olmadığı rapor edilmiştir. Bu çalışmada tüm TNM evrelerinde %50'nin üzerinde PR ve %25-40 oranında SD elde edilmiştir. PR elde edilen hastaların yaklaşık %53'ünde, SD elde edilen hastaların ise %50'sinde histolojik derecede tedavi öncesine

göre azalma gözlenmiştir. NAK uygulamaları sonrası histolojik derecede PR ya da SD elde edilmesinden bağımsız olarak yaklaşık %50 oranında azalma görülebileceği gibi bir değişiklik şekillenmediği de görülmüştür. NAK AC ve paklitaksel tedavilerinin etkinliği ve güvenilirliğinin değerlendirildiği çalışmada, AC ile tedaviye en iyi cevap veren moleküler alttip triple-negatif, paklitaksel tedavisine ise luminal A olarak bildirilmiştir. (Kuruoglu ve ark., 2024) Bu çalışmada yalnızca triple-negatif bir köpekte CR elde edilmiş ve en iyi cevaplar triple-negatif KMT'lerde alınmıştır (%66,66). İkinci en iyi cevapların alındığı alttip ise luminal A (%60) olarak tespit edilmiştir. Luminal B ve HER2 pozitif tümörlerde ise %50,00 oranında tedaviye cevap alınabilmiştir.

Lokal ileri İMK için NAK, standart bir tedavi seçeneğidir. Terapötik etkisi bireyler arasında farklılık gösterir. Ayrıca NAK sonrası elde edilen patolojik tam cevabın (pCR) uzun sağkalım ile ilişkili olması, NAK'tan önce pCR'yi öngören belirteçlere olan ilgiyi arttırmaktadır. Hastanın NAK için uygunluğunun klinik olarak değerlendirilebilmesi, tedaviye cevabın ve prognozun öngörülebilmesi için etkili bir yönetime ihtiyaç vardır. Hastanın immünolojik ve inflamatuvar durumu kanserin ilerlemesinde ve sağkalımda belirleyici bir role sahiptir. Özellikle, sistemik inflamasyonun prognozu etkilediği ve kemoterapi direncinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. (Büyüksimşek ve ark., 2020; Chen ve ark., 2020; Chen ve ark., 2021; Guthrie ve ark., 2013; Kim ve ark., 2019; Meng ve ark., 2022; Ni ve ark., 2014) Köpeklerde de çeşitli kanser tiplerinde gözlenebilen hematolojik anormallikler ve bunların tanımlanması, kanser tedavisine cevabın ve prognozun öngörülmesinde faydalı olabilir. (Childress, 2012) NAK tedavi uygulanan İMK hastalarında NLO, LMO, TLO, AGO, SII ve PNI gibi belirteçler ile pCR arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla pek çok çalışma yapılmıştır. Farklı klinik evrelerinde ve farklı moleküler karakteristiklere sahip hastalarda NLO, TLO, SII'nın pCR elde edilen hastalarda edilmeyenlere oranla daha düşük, LMO, AGO ve PNI'nın daha yüksek olduğu ortaya konulmuştur. NLO, LMO, TLO, AGO, SII, ve PNI parametrelerinin her birinin İMK hastalarının NAK tedaviye verdiği cevapları tahmin etmek için güvenilir bir şekilde kullanılabileceği gösterilmiştir. Tedaviye cevapta başarısız olan hastalarda prognoz daha kötü olabileceği bildirilmiştir. (Ke ve ark., 2022; Kim ve ark., 2019; Lou ve ark., 2022; Meng ve ark., 2022; Rivas ve ark., 2019; Xu ve ark., 2017; Yang ve ark., 2022;

Yang ve ark., 2024) Büyükşimşek ve ark. (2020) PNI parametresinin pCR'yi öngörmek için faydalı olduğunu, NLO'nun ise pCR ile ilişkili olmadığını bildirmişlerdir. Peng ve ark., (2020) ise NLO, TLO ve LMO parametreleri arasından sadece LMO'nun NAK'ın etkinliği için bağımsız öngörücü bir faktör olduğunu bildirmişlerdir.

Melfalan ile tedavi edilen multiple myelomalı köpeklerde prognostik faktörleri belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmada 37 köpeğin NLO ve 26 köpeğin TLO değerleri prognostik açıdan değerlendirilmiştir. Yüksek NLO'nun (>4.28) olumsuz bir prognoz ile ilişkili olduğu, TLO'nun ise prognostik değerinin olmadığı ifade edilmiştir. (Fernández, & Chon, 2018) Kemoterapi alan 42 multisentrik sentroblastik diffüz büyük B hücreli lenfomalı köpeğin tedavi sonuçlarını ve prognostik faktörlerini tanımlamak amacıyla bir çalışma yapılmıştır. NLO'nun progresyonsuz sağkalım için <11.44 , genel sağkalım için <9.44 ve LMO'nun >1.43 olmasının daha uzun sağkalım için belirleyici olduğu bulunmuştur. (Davies ve ark., 2017) Diffüz büyük B hücreli lenfomalı köpeklerde yeni prognostik bir belirteç tespit etmek amacıyla yapılan bir çalışmada, LMO'nun ≤ 1.2 olmasının daha kısa sürede progresyon gelişmesi ve kötü sağkalım ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. LMO'nun, kemoimmünoterapi alan diffüz büyük B hücreli lenfomalı köpekler için prognostik bir gösterge olduğu ifade edilmiştir. Prognozun, klinik evrelemede dikkate alınmayan immünite ve tümör mikroçevresinin rolü ile ilişkili olabileceği ifade edilmiştir. (Marconato ve ark., 2015) Diffüz büyük B-hücreli lenfoma tanısı alan köpeklerde hematolojik parametrelerin ve oranlarının prognostik değerini inceleyen bir çalışmada NLO, LMO ve TLO parametrelerinin prognostik önemi değerlendirilmiştir. Sağkalımın belirlenmesinde NLO prognostik olarak kullanışlı ve eşik değeri de 7,45 olarak bulunmuştur. LMO ve TLO'nun ise anlamlı bir farklılık göstermediği tespit edilmiştir. (Henriques, Felisberto, Constantino-Casas, Cabeçadas, & Dobson, 2021) Kutanöz mast hücre tümörlü köpeklerde tedavi öncesi lökosit konsantrasyonlarının ve bunların oranlarının sağkalım açısından prognostik önemini değerlendirmek amacıyla yapılan bir çalışmada, NLO ve LMO parametreleri sağkalımı öngörmek için faydalı bulunmuştur. (Skor ve ark., 2016) Uribe-Querol ve ark. (2023) 45 KMT'li köpek üzerinde yaptıkları prognostik çalışmalarında köpeklerin postoperatif 18 aylık sağkalım oranını değerlendirdiklerinde, $NLO > 5$ olan köpeklerde operasyondan sonra 18 aya kadar ölüm

riskinin, <5 olan köpeklerin riskinden 3,5 kat daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Tedavi öncesi NLO değerinin KMT'li köpeklerde postoperatif sağkalım oranı için prognostik bir değere sahip olabileceğini ifade etmişlerdir. (Uribe-Querol ve ark., 2023) Sunulan bu çalışmada NLO, TLO ve SII parametrelerinin medyan değerleri cevap verenlerde vermeyenlere göre daha düşük olarak bulunsa dahi yalnızca NLO parametresinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir. NLO değeri <5,81 olan köpeklerde NAK tedavi ile CR ya da PR elde edilme ihtimalinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu değer NLO'nun KMT'li köpeklerde prognozu belirlemekteki değeri için Uribe-Querol ve ark., (2023) tarafından bildirilen değer ile (<5) benzer bulunmuştur. LMO, AGO ve PNI parametrelerinin medyan değerleri tedaviye cevap verenlerde vermeyenlere nazaran daha yüksek bulunsa dahi yalnızca PNI parametresi istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermiştir. Sonuç olarak KMT'li köpeklerde NAK tedaviye cevabın öngörülmesi için NLO ve PNI parametrelerinin belirteç olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır. Bu çalışma, KMT'li köpeklerde sistemik inflamatuvar belirteçlerin NAK tedavinin sonuçlarını öngörmekteki değerini araştıran ilk çalışmadır ve daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak bu çalışmada benign KMT'lerin sağlıklılara nazaran dolaşımdaki lenfosit sayılarında bir düşüş ve trombosit sayılarında bir artışa neden olduğu bulunmuştur. Malign KMT varlığında ise lenfosit sayılarında sağlıklılara nazaran düşüş şekillenirken nötrofil ve monosit sayılarında yükselme şekillendiği gösterilmiştir. Yine malign KMT'lerde serum globülin düzeylerinde sağlıklılara nazaran anlamlı bir yükselme şekillendiği ortaya konulmuştur. Malign KMT'lerde ayrıca benign olanlara nazaran nötrofil sayılarında anlamlı bir yükselme şekillendiği ve ilk klinik muayene sırasında dolaşımdaki nötrofil sayısının $<7,27 \times 10^9/L$ olmasının kitlenin benign karakterde olduğuna işaret edebileceği düşünülmüştür. Benign KMT'li köpeklerde NLO, TLO ve SII parametrelerinde sağlıklı köpeklere nazaran bir artış şekillendiği, LMO'da ise düşüş şekillendiği ortaya konulmuştur. Malign KMT varlığında sağlıklılara nazaran NLO, TLO ve SII parametrelerinde anlamlı bir artış şekillenirken, LMO, AGO ve PNI parametrelerinde düşüş şekillendiği gösterilmiştir. Malign KMT'li köpeklerde AGO parametresinde benign KMT'lilere nazaran anlamlı bir düşüş olduğu belirlenmiştir. Dolayısıyla benign KMT'lerde sistemik

inflamasyonda bir artış şekillendiği ve bu artışın malign KMT varlığında daha belirgin hale geldiği gösterilmiştir. Ayrıca dolaşımdaki nötrofil sayıları ile AGO değerinin benign ve malign hastalığı ayırt etmekte faydalı olabileceği bulunmuştur. KMT'li köpeklerde hastalığın malignite kazanmasıyla beraber immün ve inflamatuvar yanıtlar arasındaki dengenin inflamasyonu destekleyecek yönde olduğu kanaatine varılmıştır. NAK tedavi gören köpeklerde her iki tedavi grubunun sonuçları birbirine yakın olarak bulunmuştur ve kemoterapiye en iyi cevap veren KMT'lerin triple-negatif moleküler alttipinde olduğu gözlenmiştir. NAK tedaviye en çok PR alınmıştır. NAK tedaviye cevap veren köpeklerde vermeyenlere nazaran NLO değerinin daha düşük, PNI değerinin daha yüksek olduğu gösterilmiş, NLO değeri için eşik değer 5,81 olarak bulunmuştur. Düşük NLO ve yüksek PNI değerlerinin NAK tedavi sonuçları açısından pozitif prognostik göstergeler olarak kullanılabileceği bulunmuştur.

6. KAYNAKLAR

- Abadie, J., Nguyen, F., Loussouarn, D., Peña, L., Gama, A., Rieder, N., ... & Campone, M. (2018). Canine invasive mammary carcinomas as models of human breast cancer. Part 2: immunophenotypes and prognostic significance. *Breast Cancer Research and Treatment*, 167(2), 459-468. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4542-8>
- Al-Tweigeri, T., Elshenawy, M., Badran, A., Omar, A., Suleman, K., Al Malik, O., ... & Al Sayed, A. (2021). Impact of pathologic complete response following neoadjuvant chemotherapy $\pm$ trastuzumab in locally advanced breast cancer. *Journal of Oncology*, 2021, 6639763. <https://doi.org/10.1155/2021/6639763>
- Apesteguía, L., & Pina, L. J. (2011). Ultrasound-guided core-needle biopsy of breast lesions. *Insights Into Imaging*, 2(4), 493-500. <https://doi.org/10.1007/s13244-011-0090-7>
- Asano, Y., Kashiwagi, S., Onoda, N., Noda, S., Kawajiri, H., Takashima, T., ... & Hirakawa, K. (2016). Predictive value of neutrophil/lymphocyte ratio for efficacy of preoperative chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Annals of Surgical Oncology*, 23(4), 1104-1110. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4934-0>
- Aslan, G. (2010). Tümör immünolojisi, *Turkish Journal of Immunology*, 15(1), 7-13.
- Atak, İ., Yegen, F. S., Atak, T., Bağcivan, E., & Polat, L. (2019). Can neutrophil to lymphocyte ratio be a predictor tool for the non-sentinel lymph node metastasis in breast cancer? *Chirurgia*, 114(1), 83-88. <https://doi.org/10.21614/chirurgia.114.1.83>
- Aydogan, A., Ozmen, O., Haligur, M., Sipahi, C., Ileri, D., & Haligur, A. (2018). Immunohistochemical evaluation of bcl-2, ER-alpha, caspase -3, -8, -9, PCNA and Ki-67 expressions in canine mammary carcinomas. *Biotechnic & Histochemistry*, 93(4), 286-292. <https://doi.org/10.1080/10520295.2018.1434680>
- Azab, B. N., Bhatt, V. R., Vonfrolio, S., Bachir, R., Rubinshteyn, V., Alkaied, H., ... & Bloom, S. W. (2013). Value of the pretreatment albumin to globulin ratio in predicting long-term mortality in breast cancer patients. *American Journal of Surgery*, 206(5), 764-770. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2013.03.007>
- Balkwill, F., & Mantovani, A. (2001) Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet*, 357(9255), 539-45. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04046-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04046-0)
- Balkwill, F., Charles, K. A., & Mantovani, A. (2005). Smoldering and polarized inflammation in the initiation and promotion of malignant disease. *Cancer Cell*, 7(3), 211-217. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2005.02.013>
- Barbaros, B., & Dikmen, M. (2015). Kanser immünoterapisi. *Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 31(4), 177-181.
- Barla, K., Kolli, H., Bora, M., Moneesha B., Munagavalasa, P., Palla, N., & Kumar, K. E. (2022). Influence of absolute neutrophil count on tumour size and nodal involvement in breast cancer patients. *Journal of Pharmaceutical Negative Results*, 13(5), 2072-2077. <https://doi.org/10.47750/pnr.2022.13.S05.327>
- Benavente, M. A., Bianchi, C. P., & Aba, M. A. (2016) Canine mammary tumors: Risk factors, prognosis and treatments. *Journal of Veterinary Advances*, 6(8), 1291-1300. <https://doi.org/10.5455/jva.20160916045115>
- Beran, M., Shen, Y., Onida, F., Wen, S., Kantarjian, H., & Estey, E. (2006). Prognostic significance of monocytosis in patients with myeloproliferative disorders. *Leukemia & Lymphoma*, 47(3), 417-423.

<https://doi.org/10.1080/10428190500305448>

- Bergman, P. J. (2007). Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology. *Paraneoplastic syndromes*. (77-94). Saunders, Elsevier.
- Bergman, P. J. (2013). Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology. *Paraneoplastic syndromes*. (s.83-97). Saunders Elsevier.
- Bishara, S., Griffin, M., Cargill, A., Bali, A., Gore, M. E., Kaye, S. B., ... & Van Trappen, P. O. (2008). Pre-treatment white blood cell subtypes as prognostic indicators in ovarian cancer. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 138(1), 71-75. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2007.05.012>
- Boerman, I., Selvarajah, G. T., Nielen, M., & Kirpensteijn, J. (2012). Prognostic factors in canine appendicular osteosarcoma - a meta-analysis. *BMC Veterinary Research*, 8, 56. <https://doi.org/10.1186/1746-6148-8-56>
- Brunetti, B., Bacci, B., Angeli, C., Benazzi, C., & Muscatello, L. V. (2021). p53, ER, and Ki67 expression in canine mammary carcinomas and correlation with pathological variables and prognosis. *Veterinary Pathology*, 58(2), 325-331. <https://doi.org/10.1177/0300985820973462>
- Burrai, G. P., Gabrieli, A., Moccia, V., Zappulli, V., Porcellato, I., Brachelente, C., ... & Antuofermo, E. (2020). A statistical analysis of risk factors and biological behavior in canine mammary tumors: A multicenter study. *Animals*, 10(9), 1687. <https://doi.org/10.3390/ani10091687>
- Büyüksişek, M., Oğul, A., Mirili, C., & Paydaş, S. (2020). Inflammatory markers predicting pathological complete response in cases with breast cancer treated by neoadjuvant chemotherapy. *European Journal of Breast Health*, 16(4), 229-234. <https://doi.org/10.5152/ejbh.2020.5556>
- Camerino, M., Giacobino, D., Iussich, S., Ala, U., Riccardo, F., Cavallo, F., ... & Buracco, P. (2021). Evaluation of prognostic impact of pre-treatment neutrophil to lymphocyte and lymphocyte to monocyte ratios in dogs with oral malignant melanoma treated with surgery and adjuvant CSPG4-antigen electrovaccination: an explorative study. *Veterinary and Comparative Oncology*, 19(2), 353-361. <https://doi.org/10.1111/vco.12679>
- Canadas-Sousa, A., Santos, M., Leal, B., Rui, M., & Dias-Pereira, P. (2019). Estrogen receptors genotypes and canine mammary neoplasia. *BMC Veterinary Research*, 15, 325. <https://doi.org/10.1186/s12917-019-2062-y>
- Carmichael, A. R., & Bates, T. (2004). Obesity and breast cancer: A review of the literature. *Breast*, 13(2), 85-92. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2003.03.001>
- Carvalho, M. I., Pires, I., Prada, J., & Queiroga, F. L. (2014). A role for T-lymphocytes in human breast cancer and in canine mammary tumors. *BioMed Research International*, 2014, 130894. <https://doi.org/10.1155/2014/130894>
- Carvalho, M. I., Silva-Carvalho, R., Pires, I., Prada, J., Bianchini, R., Jensen-Jarolim, E., & Queiroga, F. L. (2016). A comparative approach of tumor-associated inflammation in mammary cancer between humans and dogs. *BioMed Research International*, 2016, 4917387. <https://doi.org/10.1155/2016/4917387>
- Cassali, G. D., Bertagnolli, A. C., Ferreira, E., Damasceno, K. A., de Gamba, C. O., & de Campos, C. B. (2012). Canine mammary mixed tumours: a review. *Veterinary Medicine International*, 2012, 274608. <https://doi.org/10.1155/2012/274608>
- Cassali, G. D., Damasceno, K. A., Bertagnolli, A. C., Estrela-Lima, A., Lavalle, G. E., Di Santis, G. W., ... & Nakagaki, K. Y. R. (2017). Consensus regarding the

- diagnosis, prognosis and treatment of canine mammary tumors: Benign mixed tumors, carcinomas in mixed tumors and carcinosarcomas. *Brazilian Journal of Veterinary Pathology*, 10(3), 87-99. <https://doi.org/10.24070/bjvp.1983-0246.v10i3p87-99>
- Cassali, G. D., Jark, P. C., Gamba, C., Damasceno, K. A., Lima, A. E., Nardi, A. B. D., ... & Nakagaki, K. Y. (2020). Consensus regarding the diagnosis, prognosis and treatment of canine and feline mammary tumors-2019. *Brazilian Journal of Veterinary Pathology*, 13(3), 555-574. <https://doi.org/10.24070/bjvp.1983-0246.v13i3p555-574>
- Cassali, G. D., Lavalle, G. E., De Nardi, A. B., Ferreira, E., Bertagnolli, A. C., Lima, A. E. D. S., ... & Campos, C. B. D. (2011). Consensus for the diagnosis, prognosis and treatment of canine mammary tumors. *Brazilian Journal of Veterinary Pathology*, 4(2), 153-180.
- Castanheira, F. V. S., & Kubes, P. (2019). Neutrophils and NETs in modulating acute and chronic inflammation. *Blood*, 133(20), 2178-2185. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-11-844530>
- Ceron, J. J., Eckersall, P. D., & Martýnez-Subiela, S. (2005). Acute phase proteins in dogs and cats: current knowledge and future perspectives. *Veterinary Clinical Pathology*, 34(2), 85-99. <https://doi.org/10.1111/j.1939-165x.2005.tb00019.x>
- Chase, D., McLauchlan, G., Eckersall, P. D., Pratschke, J., Parkin, T., & Pratschke, K. (2012). Acute phase protein levels in dogs with mast cell tumours and sarcomas. *The Veterinary Record*, 170(25), 648. <https://doi.org/10.1136/vr.100401>
- Chen, L., Bai, P., Kong, X., Huang, S., Wang, Z., Wang, X., ... & Wang, J. (2021). Prognostic nutritional Index (PNI) in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy as a useful prognostic indicator. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9, 656741. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.656741>
- Chen, L., Kong, X., Wang, Z., Wang, X., Fang, Y., Wang, J. (2020). Pre-treatment systemic immune-inflammation index is a useful prognostic indicator in patients with breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 24(5), 2993-3021. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14934>
- Chen, J., Pan, Y., He, B., Ying, H., Sun, H., Deng, Q., ... & Wang, S. (2018). Meta-analysis of prognostic value of inflammation parameter in breast cancer. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 14, 85-89. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.160917>
- Chi, J., Xie, Q., Jia, J., Liu, X., Sun, J., Chen, J., & Yi, L. (2018). Prognostic value of albumin/globulin ratio in survival and lymph node metastasis in patients with cancer: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Cancer*, 9(13), 2341-2348. <https://doi.org/10.7150/jca.24889>
- Childress M. O. (2012). Hematologic abnormalities in the small animal cancer patient. *The Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*, 42(1), 123-155. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2011.09.009>
- Cho, H., Hur, H. W., Kim, S. W., Kim, S. H., Kim, J. H., Kim, Y. T., & Lee, K. (2009). Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival after treatment. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 58(1), 15-23. <https://doi.org/10.1007/s00262-008-0516-3>
- Cho, U., Park, H. S., Im, S. Y., Yoo, C. Y., Jung, J. H., Suh, Y. J., & Choi, H. J. (2018). Prognostic value of systemic inflammatory markers and development of a nomogram in breast cancer. *Plos One*, 13(7), e0200936.

- <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200936>
- Collivignarelli, F., Tamburro, R., Aste, G., Falerno, I., Del Signore, F., Simeoni, F., ... & Vignoli, M. (2021). Lymphatic Drainage Mapping with Indirect Lymphography for Canine Mammary Tumors. *Animals*, 11(4), 1115. <https://doi.org/10.3390/ani11041115>
- Cooper, G.M. (2000). The cell: A molecular approach.
Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9963/>
- Coussens, L. M., & Werb, Z. (2002). Inflammation and cancer. *Nature*, 420(6917), 860–867. <https://doi.org/10.1038/nature01322>
- da Silva, E. M. G., Dos Santos, T. R., & Silva, M. J. B. (2023). Identifying the risk factors for malignant mammary tumors in dogs: A retrospective study. *Veterinary Sciences*, 10(10), 607. <https://doi.org/10.3390/vetsci10100607>
- Das U. N. (2014). Albumin to globulin ratio and/or plasma albumin in predicting long-term mortality. *American Journal of Surgery*, 208(1), 157-158. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2013.08.055>
- Davey, M. G., Hynes, S. O., Kerin, M. J., Miller, N., & Lowery, A. J. (2021). Ki-67 as a prognostic biomarker in invasive breast cancer. *Cancers*, 13(17), 4455. <https://doi.org/10.3390/cancers13174455>
- Davies, O., Szladovits, B., Polton, G., Garden, O. A., Leo, C., & Lara-Garcia, A. (2018). Prognostic significance of clinical presentation, induction and rescue treatment in 42 cases of canine centroblastic diffuse large B-cell multicentric lymphoma in the United Kingdom. *Veterinary and Comparative Oncology*, 16(2), 276-287. <https://doi.org/10.1111/vco.12378>
- DeNardo, D. G., & Coussens, L. M. (2007). Inflammation and breast cancer. Balancing immune response: crosstalk between adaptive and innate immune cells during breast cancer progression. *Breast Cancer Research*, 9(4), 212. <https://doi.org/10.1186/bcr1746>
- DeNardo, D. G., Andreu, P., & Coussens, L. M. (2010). Interactions between lymphocytes and myeloid cells regulate pro- versus anti-tumor immunity. *Cancer Metastasis Reviews*, 29(2), 309-316. <https://doi.org/10.1007/s10555-010-9223-6>
- Diakos, C. I., Charles, K.A., McMillan, D. C., & Clarke S. J. (2014) Cancer-related inflammation and treatment effectiveness. *The Lancet. Oncology*, 15(11), e493-e503. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70263-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70263-3)
- Dirican, A., Kucukzeybek, B. B., Alacacioglu, A., Kucukzeybek, Y., Erten, C., Varol, U., ... & Tarhan, M. O. (2015). Do the derived neutrophil to lymphocyte ratio and the neutrophil to lymphocyte ratio predict prognosis in breast cancer? *International Journal of Clinical Oncology*, 20(1), 70-81. <https://doi.org/10.1007/s10147-014-0672-8>
- Divya, M., Maiti, S. K., Sangeetha, P., Shivaraju, S., Kumar, N., Tiwari, A. K., & Hescheler, J. (2019). Evaluation of chemotherapy with nanosomal paclitaxel and gene therapy expressing apoptosis-inducing proteins in the management of spontaneous canine mammary neoplasm. *Journal of Stem Cells & Regenerative Medicine*, 15(2), 24-34. <https://doi.org/10.46582/jsrm.1502007>
- Dolka, I., Król, M., & Sapierzyński, R. (2016). Evaluation of apoptosis-associated protein (Bcl-2, Bax, cleaved caspase-3 and p53) expression in canine mammary tumors: An immunohistochemical and prognostic study. *Research in Veterinary Science*, 105, 124-133. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2016.02.004>
- Dos Anjos, D. S., Santilli, J., Vital, A. F., de Oliveira, J. R., da Rosa Sobreira, M. F.,

- Magalhães, G. M., ... & Fonseca-Alves, C. E. (2018). Evaluation of hemostatic parameters in tumor-bearing dogs. *Acta Scientiae Veterinariae*, 46, 8-8. <https://doi.org/10.22456/1679-9216.89391>
- Dos Anjos, D. S., Vital, A. F., Lainetti, P. F., Leis-Filho, A. F., Dalmolin, F., Elias, F., ... & Fonseca-Alves, C. E. (2019). Deregulation of VEGFR-2 and PDGFR expression and microvascular density in a triple-negative model of canine malignant mammary tumors with lymph node or lung metastasis. *Veterinary Sciences*, 6(1), 3. <https://doi.org/10.3390/vetsci6010003>
- Dou, H., Yu, P. Y., Liu, Y. Q., Zhu, Y., Li, F. C., Wang, Y. Y., Chen, X. Y., & Xiao, M. (2023). Recent advances in caspase-3, breast cancer, and traditional Chinese medicine: A review. *Journal of Chemotherapy*, 7(1), 1-19. Advance online publication. <https://doi.org/10.1080/1120009X.2023.2278014>
- Dowsett, M., Nielsen, T. O., A'Hern, R., Bartlett, J., Coombes, R. C., Cuzick, J., ... & Hayes D. F. (2011). Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. *Journal of the National Cancer Institute*, 103(22), 1656–1664. <https://doi.org/10.1093/jnci/djr393>
- Duda, N. C., Valle, S. D. F., Matheus, J. P., Angeli, N. C., Vieira, L. C., Oliveira, L. O., ... & González, F. H. (2017). Paraneoplastic hematological, biochemical, and hemostatic abnormalities in female dogs with mammary neoplasms. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 37, 479-484. <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2017000500009>
- Dunn, G. P., Old, L. J., & Schreiber, R. D. (2004) The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity*, 21(2), 137-148. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2004.07.017>
- Dvorak H. F. (2015). Tumors: wounds that do not heal-redux. *Cancer Immunology Research*, 3(1), 1-11. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-14-0209>
- Ehrhart N.P., & Withrow S.J. (2013). Biopsy Principles. *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. (s.143-148).
- Egenvall, A., Bonnett, B. N., Ohagen, P., Olson, P., Hedhammar, A., & von Euler, H. (2005). Incidence of and survival after mammary tumors in a population of over 80,000 insured female dogs in Sweden from 1995 to 2002. *Preventive Veterinary Medicine*, 69(1-2), 109-127. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2005.01.014>
- Elyasina, F., Keramati, M. R., Ahmadi, F., Rezaei, S., Ashouri, M., Parsaei, R., ... & Kaviani, A. (2017). Neutrophil-lymphocyte ratio in different stages of breast cancer. *Acta Medica Iranica*, 55(4), 228-232.
- Enginler, S. O., Akış, I., Toydemir, T.S.F., Oztabak, K., Haktanir, D., Gündüz, M. C., ... & Fırat, I. (2014). Genetic variations of BRCA1 and BRCA2 genes in dogs with mammary tumours. *Veterinary Research Communications*, 38, 21–27. <https://doi.org/10.1007/s11259-013-9577-7>
- Ekici, Z. M., Özyiğit, M., Nak, D., Avci Kupeli, Z., Kuruoglu, F. E., Koca, D., ... & NAK, Y. (2023). Evaluation of some systemic inflammatory biomarkers in canine malignant mammary tumors. *Kafkas Universitesi Veteriner Fakultesi Dergisi*, 23(5), 513-520. <https://doi.org/10.9775/kvfd.2023.29599>
- Estrela-Lima, A., Araújo, M. S., da Costa-Neto, J. M., Ribeiro, L. G., Damasceno, K. A., D'Assis, M. J., ... & Cassali, G. D. (2012). Understanding of the immunological heterogeneity of canine mammary carcinomas to provide immunophenotypic features of circulating leukocytes as clinically relevant prognostic biomarkers. *Breast Cancer Research and Treatment*, 131(3), 751-763.

- <https://doi.org/10.1007/s10549-011-1452-z>
- Faria, S. S., Fernandes Jr, P. C., Silva, M. J. B., Lima, V. C., Fontes, W., Freitas-Junior, R., ... & Forget, P. (2016). The neutrophil-to-lymphocyte ratio: a narrative review. *Ecancermedicalscience*, 10, 702. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2016.702>
- Fernández, R., & Chon, E. (2018). Comparison of two melphalan protocols and evaluation of outcome and prognostic factors in multiple myeloma in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(3), 1060-1069. <https://doi.org/10.1111/jvim.15084>
- Fogar, P., Sperti, C., Basso, D., Sanzari, M. C., Greco, E., Davoli, C., ... & Plebani, M. (2006). Decreased total lymphocyte counts in pancreatic cancer: an index of adverse outcome. *Pancreas*, 32(1), 22-28. <https://doi.org/10.1097/01.mpa.0000188305.90290.50>
- Frimberger, A. E., Chan, C. M., & Moore, A. S. (2016). Canine osteosarcoma treated by post-amputation sequential accelerated doxorubicin and carboplatin chemotherapy: 38 Cases. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 52(3), 149-156. <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-6315>
- Gabrilovich, D. I., & Nagaraj, S. (2009). Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. *Immunology*, 9(3), 162-174. <https://doi.org/10.1038/nri2506>
- Gama, A., Alves, A., & Schmitt, F. (2008). Identification of molecular phenotypes in canine mammary carcinomas with clinical implications: Application of the human classification. *Virchows Archiv*, 453(2), 123-132. <https://doi.org/10.1007/s00428-008-0644-3>
- Giannakeas, V., Kotsopoulos, J., Brooks, J. D., Cheung, M. C., Rosella, L., Lipscombe, L., ... & Narod, S. A. (2022). Platelet count and survival after cancer. *Cancers*, 14(3), 549. <https://doi.org/10.3390/cancers14030549>
- Goldschmidt, M., Peña, L., Rasotto, R., & Zappulli, V. (2011). Classification and grading of canine mammary tumors. *Veterinary Pathology*, 48(1), 117-131. <https://doi.org/10.1177/0300985810393258>
- Goldschmidt, M. H., Peña, L., & Zappulli, V. (2017). Tumors in domestic animals. *Tumors of the mammary gland*. (s.723-765). John Wiley & Sons, Inc.
- Gonzalez, H., Hagerling, C., & Werb, Z. (2018) Roles of the immune system in cancer: from tumor initiation to metastatic progression. *Genes & Development*, 32(19-20), 1267-1284. <https://doi.org/10.1101/gad.314617.118>
- Gowen, L. C., Avrutskaya, A. V., Latour, A. M., Koller, B. H., & Leadon, S. A. (1998) BRCA1 required for transcription-coupled repair of oxidative DNA damage. *Science*, 281(5379), 1009-1012. <https://doi.org/10.1126/science.281.5379.1009>
- Graham, J. C., & Myers, R. K. (1999). The prognostic significance of angiogenesis in canine mammary tumors. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 13(5), 416-418. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(1999\)013<0416:tpsoai>2.3.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(1999)013<0416:tpsoai>2.3.co;2)
- Gray, M., Meehan, J., Martínez-Pérez, C., Kay, C., Turnbull, A. K., Morrison, L. R., ... & Argyle, D. (2020). Naturally-occurring canine mammary tumors as a translational model for human breast cancer. *Frontiers in Oncology*, 10, 617. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00617>
- Grivennikov, S. I., Greten, F. R., & Karin, M. (2010) Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*, 140, 883-899. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.025>
- Grüntzig, K., Graf, R., Boo, G., Guscetti, F., Hässig, M., Axhausen, K. W., ... & Pospischil, A. (2016). Swiss canine cancer registry 1955-2008: Occurrence of the

- most common tumour diagnoses and influence of age, breed, body size, sex and neutering status on tumour development. *Journal of Comparative Pathology*, 155(2-3), 156-170. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2016.05.011>
- Gu, Q., Zhao, J., Liu, Y., Chen, H., & Wang, L. (2023). Association between the systemic immune-inflammation index and the efficacy of neoadjuvant chemotherapy, prognosis in HER2 positive breast cancer-a retrospective cohort study. *Gland Surgery*, 12(5), 609-618. <https://doi.org/10.21037/gs-23-55>
- Guthrie, G. J., Charles, K. A., Roxburgh, C. S., Horgan, P. G., McMillan, D. C., & Clarke, S. J. (2013). The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 88(1), 218-230. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2013.03.010>
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2000). The hallmarks of cancer. *Cell*, 100(1), 57-70. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81683-9](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81683-9)
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011) Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*, 144(5), 646-674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- Hartmann, K., Binder, C., Hirschberger, J., Cole, D., Reinacher, M., Schroo, S., ... & Hermanns, W. (2003). Comparison of different tests to diagnose feline infectious peritonitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17(6), 781-790. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2003.tb02515.x>
- Henriques, J., Felisberto, R., Constantino-Casas, F., Cabeçadas, J., & Dobson, J. (2021). Peripheral blood cell ratios as prognostic factors in canine diffuse large B-cell lymphoma treated with CHOP protocol. *Veterinary and Comparative Oncology*, 19(2), 242-252. <https://doi.org/10.1111/vco.12668>
- Hernández, C. M., Madrona, A. P., Vázquez, P. J. G., Fernández, P. J. G., Merino, G. R., Romero, J. L. A., & Paricio, P. P. (2018). Usefulness of lymphocyte-to-monocyte, neutrophil-to-monocyte and neutrophil-to-lymphocyte ratios as prognostic markers in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Clinical & Translational Oncology*, 20(4), 476-483. <https://doi.org/10.1007/s12094-017-1732-0>
- Hristov, T., & Binev, R. (2018). Blood count in dogs with mammary gland carcinoma. *Agricultural Science And Technology*, 10(1), 44-47. <https://doi.org/10.15547/ast.2018.01.011>
- Hu, R., Liu, Q., Ma, J., Zhou, J., & Liu, G. (2018) Preoperative lymphocyte-to-monocyte ratio predicts breast cancer outcome: A meta-analysis. *Clinica Chimica Acta*, 484, 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.05.031>
- Itoh, H., Horiuchi, Y., Nagasaki, T., Sakonju, I., Kakuta, T., Fukushima, ... & Takase, K. (2009). Evaluation of immunological status in tumor-bearing dogs. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 132(2-4), 85-90. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2009.04.020>
- Jia, W., Wu, J., Jia, H., Yang, Y., Zhang, X., Chen, K., & Su, F. (2015). The peripheral blood neutrophil-to-lymphocyte ratio is superior to the lymphocyte-to-monocyte ratio for predicting the long-term survival of triple-negative breast cancer patients. *Plos One*, 10(11), e0143061. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143061>
- Jin, X., Wang, K., Shao, X., & Huang, J. (2022). Prognostic implications of the peripheral platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Gland Surgery*, 11(6), 1057-1066.

<https://doi.org/10.21037/gc-22-244>

- Kamineneni, A., Anderson, M. L., White, E., Taplin, S. H., Porter, P., Ballard-Barbash, ... & Buist, D. S. (2013). Body mass index, tumor characteristics, and prognosis following diagnosis of early-stage breast cancer in a mammographically screened population. *Cancer Causes & Control*, 24(2), 305-312. <https://doi.org/10.1007/s10552-012-0115-7>
- Karayannopoulou, M., Kaldrymidou, E., Constantinidis, T. C., & Dessiris, A. (2001). Adjuvant post-operative chemotherapy in bitches with mammary cancer. *Journal of Veterinary Medicine*, 48(2), 85-96. <https://doi.org/10.1046/j.1439-0442.2001.00336.x>
- Karayannopoulou, M., & Lafioniatis, S. (2016). Recent advances on canine mammary cancer chemotherapy: a review of studies from 2000 to date. *Revue de Médecine Vétérinaire*, 167(7/8), 192,200.
- Kaszak, I., Ruszczak, A., Kanafa, S., Kacprzak, K., Król, M., & Jurka, P. (2018). Current biomarkers of canine mammary tumors. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 60, 66. <https://doi.org/10.1186/s13028-018-0417-1>
- Kaszak, I., Witkowska-Piłaszewicz, O., Domrazek, K., & Jurka, P. (2022) The novel diagnostic techniques and biomarkers of canine mammary tumors. *Veterinary Sciences*, 9(10), 526. <https://doi.org/10.3390/vetsci9100526>
- Ke, Z., Chen, W., Li, M., Wu, S., Jin, L., & Wang, T. (2022). Added value of systemic inflammation markers for monitoring response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *World Journal of Clinical Cases*, 10(11), 3389-3400. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i11.3389>
- Kerr, A. J., Dodwell, D., McGale, P., Holt, F., Duane, F., Mannu, G., ... & Taylor, C. W. (2022). Adjuvant and neoadjuvant breast cancer treatments: A systematic review of their effects on mortality. *Cancer Treatment Reviews*, 105, 102375. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2022.102375>
- Kim, H. Y., Kim, T. H., Yoon, H. K., & Lee, A. (2019). The role of neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in predicting neoadjuvant chemotherapy response in breast cancer. *Journal of Breast Cancer*, 22(3), 425–438. <https://doi.org/10.4048/jbc.2019.22.e41>
- Kiss, M., Caro, A. A., Raes, G., & Laoui, D. (2020). Systemic reprogramming of monocytes in cancer. *Frontiers in Oncology*, 10, 1399. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01399>
- Korde, L. A., Somerfield, M. R., Carey, L. A., Crews, J. R., Denduluri, N., Hwang, E. S., ... & Hershman, D. L. (2021). Neoadjuvant chemotherapy, endocrine therapy, and targeted therapy for breast cancer: ASCO Guideline. *Journal of Clinical Oncology*, 39(13), 1485-1505. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03399>
- Krenn-Pilko, S., Langsenlehner, U., Thurner, E. M., Stojakovic, T., Pichler, M., Gerger, A., ... & Langsenlehner, T. (2014). The elevated preoperative platelet-to-lymphocyte ratio predicts poor prognosis in breast cancer patients. *British Journal of Cancer*, 110(10), 2524-2530. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.163>
- Kristiansen, V. M., Nødtvedt, A., Breen, A. M., Langeland, M., Teige, J., Goldschmidt, M., ... & Sørenmo, K. (2013). Effect of ovariohysterectomy at the time of tumor removal in dogs with benign mammary tumors and hyperplastic lesions: a randomized controlled clinical trial. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(4), 935-942. <https://doi.org/10.1111/jvim.12110>
- Kristiansen, V. M., Dewi, S., Horsberg, T. E., Jonasdottir, T. J., Moe, L., Berlinger, ...

- S., & Larsen, S. (2017). Tolerability and pharmacokinetic profile of a novel benzene-poly-carboxylic acids complex with cis-diammineplatinum (II) dichloride in dogs with malignant mammary tumours. *Veterinary and Comparative Oncology*, 15(1), 118-132. <https://doi.org/10.1111/vco.12144>.
- Kumaraguruparan, R., Prathiba, D., & Nagini, S. (2006) Of humans and canines: immunochemical analysis of PCNA, Bcl-2, p53, cytokeratin and ER in mammary tumours. *Research in Veterinary Science*, 81, 218-224. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2005.08.002>
- Kuruoglu, F. E., Ekici, Z. M., Nak, D., Ozyigit, M. O., Avci Kupeli, Z., & Koca, D. (2024). Investigation of efficacy of two different chemotherapy protocols used in neoadjuvant chemotherapy in clinical stages II-IV canine malignant mammary tumours. *Veterinary and Comparative Oncology*, 22(2), 284-294. <https://doi.org/10.1111/vco.12976>
- Kuruoglu F. E., Ozyigit M. O., Nak D., Avci Kupeli Z., Ekici Z. M., Koca D., ... & Shahzad, A. H. (2020). Efficacy and toxicity of doxorubicin and cyclophosphamide for the neoadjuvant treatment of locally advanced stage canine mammary tumors. *Kafkas Universitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 26(6):729-734. <https://doi.org/10.9775/kvfd.2020.24112>
- Lallo, M. A., Ferrarias, T. M., Stravino, A., Rodriguez, J. F., & Zucare, R. L. (2016). Hematologic abnormalities in dogs bearing mammary tumors. *Revista Brasileira de Ciência Veterinária*, 23(1/2), 3-8. <https://doi.org/10.4322/rbcv.2016.020>
- Lee, K. H., Kim, E. Y., Yun, J. S., Park, Y. L., Do, S. I., Chae, S. W., & Park, C. H. (2018). The prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes and hematologic parameters in patients with breast cancer. *BMC Cancer*, 18(1), 938. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4832-5>
- Lee, K., Kruper, L., Dieli-Conwright, C. M., & Mortimer, J. E. (2019). The Impact of Obesity on Breast Cancer Diagnosis and Treatment. *Current Oncology Reports*, 21(5), 41. <https://doi.org/10.1007/s11912-019-0787-1>
- Li, S., Lu, Z., Wu, S., Chu, T., Li, B., Qi, F., ... & Nie, G. (2024). The dynamic role of platelets in cancer progression and their therapeutic implication. *Nature Reviews Cancer*, 24, 72-87. <https://doi.org/10.1038/s41568-023-00639-6>
- Li, C., Tian, W., Zhao, F., Li, M., Ye, Q., Wei, Y., ... & Xie, K. (2018b). Systemic immune-inflammation index, SII, for prognosis of elderly patients with newly diagnosed tumors. *Oncotarget*, 9(82), 35293-35299. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24293>
- Lis, C. G., Grutsch, J. F., Vashi, P. G., & Lammersfeld, C. A. (2003). Is serum albumin an independent predictor of survival in patients with breast cancer?. *JPEN. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 27(1), 10-15. <https://doi.org/10.1177/014860710302700110>
- Liu, J., Shi, Z., Bai, Y., Liu, L., & Cheng, K. (2019). Prognostic significance of systemic immune-inflammation index in triple-negative breast cancer. *Cancer Management and Research*, 11, 4471-4480. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S197623>
- Lou, C., Jin, F., Zhao, Q., & Qi, H. (2022). Correlation of serum NLR, PLR and HALP with efficacy of neoadjuvant chemotherapy and prognosis of triple-negative breast cancer. *American Journal of Translational Research*, 14(5), 3240-3246.
- Macfarlane, M. J., Macfarlane, L. L., Scase, T., Parkin, T., & Morris, J. S. (2016a). Use of neutrophil to lymphocyte ratio for predicting histopathological grade of

- canine mast cell tumours. *The Veterinary Record*, 179(19), 491. <https://doi.org/10.1136/vr.103650>
- Macfarlane, L., Morris, J., Pratschke, K., Mellor, D., Scase, T., Macfarlane, M., & Mclauchlan, G. (2016b). Diagnostic value of neutrophil-lymphocyte and albumin-globulin ratios in canine soft tissue sarcoma. *The Journal of Small Animal Practice*, 57(3), 135-141. <https://doi.org/10.1111/jsap.12435>
- Mantzorou, M., Koutelidakis, A., Theocharis, S., & Giaginis, C. (2017). Clinical Value of Nutritional Status in Cancer: What is its Impact and how it Affects Disease Progression and Prognosis? *Nutrition and Cancer*, 69(8), 1151-1176. <https://doi.org/10.1080/01635581.2017.1367947>
- Marconato, L., Lorenzo, R. M., Abramo, F., Ratto, A., & Zini, E. (2008). Adjuvant gemcitabine after surgical removal of aggressive malignant mammary tumours in dogs. *Veterinary and Comparative Oncology*, 6(2), 90-101. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2007.00143.x>
- Marconato, L., Martini, V., Stefanello, D., Moretti, P., Ferrari, R., Comazzi, S., ... & Aresu, L. (2015). Peripheral blood lymphocyte/monocyte ratio as a useful prognostic factor in dogs with diffuse large B-cell lymphoma receiving chemoimmunotherapy. *Veterinary Journal*, 206(2), 226-230. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2015.07.009>
- Masucci, M. T., Minopoli, M., & Carriero, M. V. (2019). Tumor Associated Neutrophils. Their Role in Tumorigenesis, Metastasis, Prognosis and Therapy. *Frontiers in Oncology*, 9, 1146. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01146>
- Matos, A. J., Baptista, C. S., Gärtner, M. F., & Rutteman, G. R. (2012). Prognostic studies of canine and feline mammary tumours: the need for standardized procedures. *Veterinary Journal*, 193(1), 24-31. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2011.12.019>
- Maus, U., von Grote, K., Kuziel, W. A., Mack, M., Miller, E. J., Cihak, J., ... & Lohmeyer, J. (2002). The role of CC chemokine receptor 2 in alveolar monocyte and neutrophil immigration in intact mice. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 166(3), 268-273. <https://doi.org/10.1164/rccm.2112012>
- McMillan D. C. (2009). Systemic inflammation, nutritional status and survival in patients with cancer. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 12(3), 223-226. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e32832a7902>
- McMillan, D. C., Watson, W. S., O'Gorman, P., Preston, T., Scott, H. R., & McArdle, C. S. (2001). Albumin concentrations are primarily determined by the body cell mass and the systemic inflammatory response in cancer patients with weight loss. *Nutrition and Cancer*, 39(2), 210-213. https://doi.org/10.1207/S15327914nc392_8
- Meng, X., Wang, X., Jiang, C., Zhang, S., & Cheng, S. (2022). Correlation analysis of lymphocyte-monocyte ratio with pathological complete response and clinical prognosis of neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Translational Oncology*, 18, 101355. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2022.101355>
- Merlo, D. F., Rossi, L., Pellegrino, C., Ceppi, M., Cardellino, U., Capurro, C., ... & Bocchini, V. (2008). Cancer incidence in pet dogs: findings of the Animal Tumor Registry of Genoa, Italy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(4), 976-984. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2008.0133.x>
- Mieog, J. S., van der Hage, J. A., & van de Velde, C. J. (2007). Preoperative

- chemotherapy for women with operable breast cancer. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007(2), CD005002. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005002.pub2>
- Misdorp, W. (2002). Tumors of the mammary gland. *Tumors in Domestic Animals*. (s. 575–588) Press: Ames, IA, USA.
- Misdorp, W., Else, R. W., Hellmen, E., & Lipscomb, T. P. (1999). *World Health Organization International Histological Classification of Tumors of Domestic Animals*. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology.
- Moe L. (2001). Population-based incidence of mammary tumours in some dog breeds. *Journal of Reproduction and Fertility*, 57, 439-443.
- Mohri, T., Mohri, Y., Shigemori, T., Takeuchi, K., Itoh, Y., & Kato, T. (2016). Impact of prognostic nutritional index on long-term outcomes in patients with breast cancer. *World Journal of Surgical Oncology*, 14(1), 170. <https://doi.org/10.1186/s12957-016-0920-7>
- Murthy, P., Zenati, M. S., Al Abbas, A. I., Rieser, C. J., Bahary, N., Lotze, ... & Boone, B. A. (2020). Prognostic value of the systemic immune-inflammation index (SII) after neoadjuvant therapy for patients with resected pancreatic cancer. *Annals of Surgical Oncology*, 27(3), 898-906. <https://doi.org/10.1245/s10434-019-08094-0>
- Mutz, M., Boudreaux, B., Kearney, M., Stroda, K., Gaunt, S., & Shiomitsu, K. (2015). Prognostic value of baseline absolute lymphocyte concentration and neutrophil/lymphocyte ratio in dogs with newly diagnosed multi-centric lymphoma. *Veterinary and Comparative Oncology*, 13(4), 337-347. <https://doi.org/10.1111/vco.12045>
- Negrier, S., Gomez, F., Douillard, J. Y., Ravaud, A., Chevreau, C., Buclon, M., ... & Groupe Français d'Immunothérapie (2005). Prognostic factors of response or failure of treatment in patients with metastatic renal carcinomas treated by cytokines: a report from the Groupe Français d'Immunothérapie. *World Journal of Urology*, 23(3), 161–165. <https://doi.org/10.1007/s00345-004-0467-z>
- Nguyen, S. M., Thamm, D. H., Vail, D. M., & London, C. A. (2015). Response evaluation criteria for solid tumours in dogs (v1.0): a Veterinary Cooperative Oncology Group (VCOG) consensus document. *Veterinary and Comparative Oncology*, 13(3), 176-183. <https://doi.org/10.1111/vco.12032>
- Ni, X. J., Zhang, X. L., Ou-Yang, Q. W., Qian, G. W., Wang, L., Chen, S., ... & Shao, Z. M. (2014). An elevated peripheral blood lymphocyte-to-monocyte ratio predicts favorable response and prognosis in locally advanced breast cancer following neoadjuvant chemotherapy. *Plos One*, 9(11), e111886. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111886>
- Nishijima, T. F., Muss, H. B., Shachar, S. S., Tamura, K., & Takamatsu, Y. (2015). Prognostic value of lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treatment Reviews*, 41(10), 971-978. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2015.10.003>
- Nosalova N., Huniadi M., Hornakova L., ValencakovaA., Hornak S., Nagoos K., ... & Cizkova D. (2024). Canine mammary tumors: Classification, biomarkers, traditional and personalized therapies. *International Journal of Science*, 25(5), 2891. <https://doi.org/10.3390/ijms25052891>
- Nunes, F. C., Damasceno, K. A., de Campos, C. B., Bertagnolli, A. C., Lavallo, G. E., & Cassali, G. D. (2018). Mixed tumors of the canine mammary glands: Evaluation of prognostic factors, treatment, and overall survival. *Veterinary and Animal*

- Science*, 7, 100039. <https://doi.org/10.1016/j.vas.2018.09.003>
- Offer, H., Erez, N., Zurer, I., Tang, X., Milyavsky, M., Goldfinger, N., & Rotter, V. (2002) The onset of p53-dependent DNA repair or apoptosis is determined by the level of accumulated damaged DNA. *Carcinogenesis*, 23(6), 1025-1032. <https://doi.org/10.1093/carcin/23.6.1025>
- Ogilvie, G. K., Reynolds, H. A., Richardson, R. C., Withrow, S. J., Norris, A. M., Henderson, R. A., ... & McCaw, D. (1989). Phase II evaluation of doxorubicin for treatment of various canine neoplasms. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 195(11), 1580-1583.
- Oh, D. Y., & Bang, Y. J. (2020). HER2-targeted therapies - a role beyond breast cancer. *Nature reviews. Clinical Oncology*, 17(1), 33-48. <https://doi.org/10.1038/s41571-019-0268-3>
- Olingy, C. E., Dinh, H. Q., & Hedrick, C. C. (2019). Monocyte heterogeneity and functions in cancer. *Journal of Leukocyte Biology*, 106, 309-322.
- Oliveira, M. R., Carneiro, R. A., Nunes, F. C., Teixeira, S. V., Vieira, T. C., Lavalle, G. E., & Cassali, G. D. (2022). Hematological and biochemical alterations in female dogs with mammary cancer and inflammatory carcinoma. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 74, 428-436. <http://dx.doi.org/10.1590/1678-4162-12471>
- Ozel, I., Duerig, I., Domnich, M., Lang, S., Pylaeva, E., & Jablonska, J. (2022). The good, the bad, and the ugly: Neutrophils, angiogenesis, and cancer. *Cancers*, 14(3), 536. <https://doi.org/10.3390/cancers14030536>
- Ozyalvacli, G., Yesil, C., Kargi, E., Kizildag, B., Kilitci, A., & Yilmaz, F. (2014). Diagnostic and prognostic importance of the neutrophil lymphocyte ratio in breast cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 15(23), 10363-10366. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.23.10363>
- O'Neill, K., Guth, A., Biller, B., Elmslie, R., & Dow, S. (2009). Changes in regulatory T cells in dogs with cancer and associations with tumor type. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23(4), 875–881. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2009.03333.x>
- Palucka, A. K., & Coussens, L. M. (2016). The basis of oncoimmunology. *Cell*, 164(6), 1233-1247. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.01.049>
- Patysheva, M., Frolova, A., Larionova, I., Afanas'ev, S., Tarasova, A., Cherdyntseva, N., & Kzhyshkowska, J. (2022). Monocyte programming by cancer therapy. *Frontiers in Immunology*, 13, 994319. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.994319>
- Peña, L., De Andrés, P. J., Clemente, M., Cuesta, P., & Pérez-Alenza, M. D. (2013). Prognostic value of histological grading in noninflammatory canine mammary carcinomas in a prospective study with two-year follow-up: relationship with clinical and histological characteristics. *Veterinary Pathology*, 50(1), 94-105. <https://doi.org/10.1177/0300985812447830>
- Penault-Llorca, F., & Radošević-Robin, N. (2017). Ki67 assessment in breast cancer: an update. *Pathology*, 49(2), 166-171. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2016.11.006>
- Peng, Y., Chen, R., Qu, F., Ye, Y., Fu, Y., Tang, Z., ... Liu, S. (2020). Low pretreatment lymphocyte/monocyte ratio is associated with the better efficacy of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Cancer Biology & Therapy*, 21(2), 189-196. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.05.031>

- Peña, L., De Andrés, P. J., Clemente, M., Cuesta, P., & Pérez-Alenza, M. D. (2013). Prognostic value of histological grading in noninflammatory canine mammary carcinomas in a prospective study with two-year follow-up: relationship with clinical and histological characteristics. *Veterinary Pathology*, 50(1), 94-105. <https://doi.org/10.1177/0300985812447830>
- Pereira, C. T., Rahal, S. C., de Carvalho Balieiro, J. C., & Ribeiro, A. A. (2003). Lymphatic drainage on healthy and neoplastic mammary glands in female dogs: can it really be altered? *Anatomia, Histologia, Embryologia*, 32(5), 282-290. <https://doi.org/10.1046/j.1439-0264.2003.00485.x>
- Pérez-Alenza, M. D., Peña, L., Del Castillo, N., & Nieto, A. I. (2000). Factors influencing the incidence and prognosis of canine mammary tumours. *The Journal of Small Animal Practice*, 41(7), 287-291. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2000.tb03203.x>
- Perry, J. A., Thamm, D. H., Eickhoff, J., Avery, A. C., & Dow, S. W. (2011). Increased monocyte chemotactic protein-1 concentration and monocyte count independently associate with a poor prognosis in dogs with lymphoma. *Veterinary and Comparative Oncology*, 9(1), 55-64. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2010.00235.x>
- Porrata, L. F., Ristow, K., Colgan, J. P., Habermann, T. M., Witzig, T. E., Inwards, D. J., Ansell, S. M., Micallef, I. N., Johnston, P. B., Nowakowski, G. S., Thompson, C., & Markovic, S. N. (2012). Peripheral blood lymphocyte/monocyte ratio at diagnosis and survival in classical Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*, 97(2), 262–269. <https://doi.org/10.3324/haematol.2011.050138>
- Queiroga, F.L., Pérez-Alenza, M. D., Silvan, G., Peña, L., Lopes, C. S., & Illera, J. C. (2008) Crosstalk between GH/IGF-I axis and steroid hormones (progesterone, 17 β -estradiol) in canine mammary tumours. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*, 110(1-2), 76-82. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2008.02.005>
- Queiroga, F. L., Raposo, T., Carvalho, M. I., Prada, J., & Pires, I. (2011) Canine mammary tumours as a model to study human breast cancer: Most recent findings. *In Vivo*, 25(3), 455-466.
- Rao, N. A. S., van Wolferen, M. E., Gracanin, A., Bhatti, S. F. M., Król, M., Holstege, F. C., & Mol, J. A. (2009). Gene expression profiles of progestin-induced canine mammary hyperplasia and spontaneous mammary tumors. *Journal of physiology and pharmacology*, 60(1), 735-784.
- Raposo, T. P., Beirão, B. C., Pang, L. Y., Queiroga, F. L., & Argyle, D. J. (2015). Inflammation and cancer: Till death tears them apart. *Veterinary Journal*, 205(2), 161-174. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2015.04.015>
- Rasotto, R., Berlato, D., Goldschmidt, M. H., & Zappulli, V. (2017). Prognostic significance of canine mammary tumor histologic subtypes: An observational cohort study of 229 cases. *Veterinary Pathology*, 54(4), 571-578. <https://doi.org/10.1177/0300985817698208>
- Ray-Coquard, I., Cropet, C., Van Glabbeke, M., Sebban, C., Le Cesne, A., Judson, I., ... & European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. (2009). Lymphopenia as a prognostic factor for overall survival in advanced carcinomas, sarcomas, and lymphomas. *Cancer Research*, 69(13), 5383–5391. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-3845>
- Rejec, A., Butinar, J., Gawor, J., & Petelin, M. (2017). Evaluation of complete blood count indices (NLR, PLR, MPV/PLT, and PLCRi) in healthy dogs, dogs with

- periodontitis, and dogs with oropharyngeal tumors as potential biomarkers of systemic inflammatory response. *Journal of Veterinary Dentistry*, 34(4), 231–240. <https://doi.org/10.1177/0898756417731775>
- Rivas, M., Acevedo, F., Dominguez, F., Galindo, H., Camus, M., Oddo, D., ... & Sanchez, C. (2019). The neutrophil to lymphocyte ratio predicts the response to neoadjuvant chemotherapy in luminal B breast cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 20(7), 2209–2212. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2019.20.7.2209>
- Rodrigues, H., Carvalho, M. I., Pires, I., Prada, J., & Queiroga, F. L. (2016). Clinicopathological significance of caspase-3 and Ki-67 expression in canine mammary gland tumours. *Acta Veterinaria Hungarica*, 64(1), 78–89. <https://doi.org/10.1556/004.2016.009>
- Rodríguez, J., Santana, Á., Herráez, P., Killick, D. R., & de Los Monteros, A. E. (2022). Epidemiology of canine mammary tumours on the Canary Archipelago in Spain. *BMC Veterinary Research*, 18(1), 268. <https://doi.org/10.1186/s12917-022-03363-9>
- Roxburgh, C. S., & McMillan, D. C. (2010). Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer. *Future Oncology*, 6(1), 149–163. <https://doi.org/10.2217/fon.09.136>
- Roxburgh, C. S. D., & McMillan, D. C. (2014). Cancer and systemic inflammation: treat the tumour and treat the host. *British Journal of Cancer*, 110(6), 1409–1412. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.90>
- Russo, J. & Russo, I. H. (2006) The role of estrogen in the initiation of breast cancer. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 102(1-5), 89–96. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2006.09.004>
- Saavedra, P. V., García, A. L., López, S. Z., & Couto, G. (2011). Hemostatic abnormalities in dogs with carcinoma: a thromboelastographic characterization of hypercoagulability. *Veterinary Journal*, 190(2), e78–e83. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2011.02.025>
- Salas, Y., Márquez, A., Diaz, D., & Romero, L. (2015). Epidemiological study of mammary tumors in female dogs diagnosed during the period 2002–2012: A growing animal health problem. *Plos One*, 10(5), e0127381. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127381>
- Santos, M., Correia-Gomes, C., Marcos, R., Santos, A., De Matos, A., Lopes, C., & Dias-Pereira, P. (2015). Value of the Nottingham Histological Grading Parameters and Nottingham Prognostic Index in canine mammary carcinoma. *Anticancer Research*, 35(7), 4219–4227.
- Santos, A. A., Lopes, C. C., Ribeiro, J. R., Martins, L. R., Santos, J. C., Amorim, I. F., ... & Matos, A. J. (2013). Identification of prognostic factors in canine mammary malignant tumours: a multivariable survival study. *BMC Veterinary Research*, 9, 1. <https://doi.org/10.1186/1746-6148-9-1>
- Santos, M., Marcos, R., & Faustino, A. M. R. (2010). Histological study of canine mammary gland during the oestrous cycle. *Reproduction in Domestic Animals*, 45, e146–e154. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0531.2009.01536.x>
- Sarli, G., Preziosi, R., Benazzi, C., Castellani, G., & Marcato, P. S. (2002). Prognostic value of histologic stage and proliferative activity in canine malignant mammary tumors. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 14(1), 25–34. <https://doi.org/10.1177/104063870201400106>

- Sasaki, A., Kai, S., Endo, Y., Iwaki, K., Uchida, H., Tominaga, M., ... & Kitano, S. (2007). Prognostic value of preoperative peripheral blood monocyte count in patients with colorectal liver metastasis after liver resection. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 11(5), 596-602. <https://doi.org/10.1007/s11605-007-0140-0>
- Sassi, F., Benazzi, C., Castellani, G., & Sarli, G. (2010). Molecular-based tumour subtypes of canine mammary carcinomas assessed by immunohistochemistry. *BMC Veterinary Research*, 6, 5. <https://doi.org/10.1186/1746-6148-6-5>
- Schmidt, H., Suciu, S., Punt, C. J., Gore, M., Kruit, W., Patel, P., ... & EORTC 18951 (2007). Pretreatment levels of peripheral neutrophils and leukocytes as independent predictors of overall survival in patients with American Joint Committee on Cancer Stage IV Melanoma: results of the EORTC 18951 Biochemotherapy Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 25(12), 1562-1569. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.0274>
- Seretis, C., Seretis, F., Lagoudianakis, E., Politou, M., Gemenetzi, G., & Salemis, N. S. (2012). Enhancing the accuracy of platelet to lymphocyte ratio after adjustment for large platelet count: a pilot study in breast cancer patients. *International Journal of Surgical Oncology*, 2012, 653608.
- Sevgisunar, N., & Şahinduran, Ş. (2014). Hayvanlarda akut faz proteinleri, kullanım amaçları ve klinik önemi. *Mehmet Akif Ersoy University Journal of Health Sciences Institute*, 2(1), 50-72.
- Shafiee, R., Javanbakht, J., Atyabi, N., Kheradmand, P., Kheradmand, D., Bahrami, A., ... & Khadivar, F. (2013). Diagnosis, classification and grading of canine mammary tumours as a model to study human breast cancer: an Clinicocytohistopathological study with environmental factors influencing public health and medicine. *Cancer Cell International*, 13, 79. <https://doi.org/10.1186/1475-2867-13-79>
- Shinoda, H., Legare, M. E., Mason, G. L., Berkbighler, J. L., Afzali, M. F., Flint, A. F., & Hanneman, W. H. (2014). Significance of ER α , HER2, and CAV1 expression and molecular subtype classification to canine mammary gland tumor. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 26(3), 390-403. <https://doi.org/10.1177/1040638714527289>
- Simon, D., Schoenrock, D., Nolte, I., Baumgärtner, W., Barron, R., & Mischke, R. (2009). Cytologic examination of fine-needle aspirates from mammary gland tumors in the dog: diagnostic accuracy with comparison to histopathology and association with postoperative outcome. *Veterinary Clinical Pathology*, 38(4), 521-528. <https://doi.org/10.1111/j.1939-165X.2009.00150.x>
- Simon, D., Schoenrock, D., Baumgärtner, W., & Nolte, I. (2006). Postoperative adjuvant treatment of invasive malignant mammary gland tumors in dogs with doxorubicin and docetaxel. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(5), 1184-1190. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2006\)20\[1184:patimm\]2.0.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2006)20[1184:patimm]2.0.co;2)
- Skor, O., Fuchs-Baumgartinger, A., Tichy, A., Kleiter, M., & Schwendenwein, I. (2017). Pretreatment leukocyte ratios and concentrations as predictors of outcome in dogs with cutaneous mast cell tumours. *Veterinary and Comparative Oncology*, 15(4), 1333-1345.
- Sleeckx, N., de Rooster, H., Veldhuis Kroeze, E. J. B., Van Ginneken, C., & Van Brantegem, L. (2011). Canine mammary tumours, an overview. *Reproduction in Domestic Animals*, 46, 1112-1131. <https://doi.org/10.1111/j.1439->

0531.2011.01816.x

- Song, D., Li, X., & Zhang, X. (2022). Expression and prognostic value of ratios of platelet lymphocyte, neutrophil lymphocyte and lymphocyte monocyte in breast cancer patients. *American Journal of Translational Research*, 14(5), 3233-3239.
- Sorenmo K. (2003). Canine mammary gland tumors. *Small Animal Practice*, 33(3), 573-596. [https://doi.org/10.1016/s0195-5616\(03\)00020-2](https://doi.org/10.1016/s0195-5616(03)00020-2)
- Sorenmo, K. U., Kristiansen, V. M., Cofone, M. A., Shofer, F. S., Breen, A. M., Langeland, M., ... & Goldschmidt, M. H. (2009). Canine mammary gland tumours; a histological continuum from benign to malignant; clinical and histopathological evidence. *Veterinary and Comparative Oncology*, 7(3), 162-172. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2009.00184.x>
- Sorenmo, K., Rasotto, R., Zappulli, V., & Goldschmidt M. H. (2011) Development, anatomy, histology, lymphatic drainage, clinical features, and cell differentiation markers of canine mammary gland neoplasms. *Veterinary Pathology*, 48(1), 85-97. <https://doi.org/10.1177/0300985810389480>
- Sorenmo, K. U., Worley, D. R. & Goldschmidt, M. H. (2013). Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology. *Tumors of the mammary gland*. (s.538-556). Saunders/Elsevier Inc.
- Sorenmo, K.U., Worley, D.R., & Zappulli, V. (2019). Tumors of the Mammary Gland. In Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology. (s. 604-625). Saunders/Elsevier Inc.
- Sottnik, J. L., Rao, S., Lafferty, M. H., Thamm, D. H., Morley, P. S., Withrow, S. J., & Dow, S. W. (2010). Association of blood monocyte and lymphocyte count and disease-free interval in dogs with osteosarcoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24(6), 1439-1444. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2010.0591.x>
- Sökmen, F. C., & Karacin, C. (2021). The role of peripheral blood inflammatory markers in the staging of breast cancer. *Eastern Journal Medicine*, 26 (1): 171-174. <https://doi.org/10.5505/ejm.2021.71542>
- Stockhaus, C., Kohn, B., Rudolph, R., Brunnberg, L., & Giger, U. (1999). Correlation of haemostatic abnormalities with tumour stage and characteristics in dogs with mammary carcinoma. *The Journal of Small Animal Practice*, 40(7), 326-331. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1999.tb03090.x>
- Sun, Y., Li, W., Li, A. J., Su, H., Yue, J., & Yu, J. (2019). Increased systemic immune-inflammation index independently predicts poor survival for hormone receptor-negative, HER2-positive breast cancer patients. *Cancer Management and Research*, 11, 3153-3162. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S190335>
- Şennazlı G., Yıldırım F., Arun SS., & Aydın, G., (2015). Immunopathologic evaluation of estrogen receptor, progesterone receptor, and Ki-67 antibody expressions in canine mammary tumours. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 21(3): 319-326. http://vetdergi.kafkas.edu.tr/extdocs/2015_3/319-326.pdf
- Takeuchi, H., Kawanaka, H., Fukuyama, S., Kubo, N., Hiroshige, S., & Yano, T. (2017). Comparison of the prognostic values of preoperative inflammation-based parameters in patients with breast cancer. *Plos One*, 12(5), e0177137. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177137>
- Tao, M., Chen, S., Zhang, X., & Zhou, Q. (2017). Ki-67 labeling index is a predictive marker for a pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: A meta-analysis. *Medicine*, 96(51), e9384.

<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000009384>

- Taşçene, N. (2017). Akut faz proteinlerinin hayvanlarda önemi. *Lalahan Hayvancılık Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 57(1), 52-60.
- Tavasoly, A., Golshahi, H., Rezaie, A., & Farhadi, M. (2013). Classification and grading of canine malignant mammary tumors. *Veterinary Research Forum*, 4(1), 25-30.
- Tecles, F., Caldín, M., Zanella, A., Membiela, F., Tvarijonaviciute, A., Subiela, S. M., & Cerón, J. J. (2009). Serum acute phase protein concentrations in female dogs with mammary tumors. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 21(2), 214-219. <https://doi.org/10.1177/104063870902100206>
- Teramukai, S., Kitano, T., Kishida, Y., Kawahara, M., Kubota, K., Komuta, K., ... & Fukushima, M. (2009). Pretreatment neutrophil count as an independent prognostic factor in advanced non-small-cell lung cancer: an analysis of Japan Multinational Trial Organisation LC00-03. *European Journal of Cancer*, 45(11), 1950-1958. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2009.01.023>
- Tham, T. M., Iyengar, K. R., Taib, N. A., & Yip, C. H. (2009). Fine needle aspiration biopsy, core needle biopsy or excision biopsy to diagnose breast cancer - which is the ideal method? *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 10(1), 155-158.
- Torres, C.G., Iturriaga, M.P., & Cruz, P. (2021). Hormonal carcinogenesis in canine mammary cancer: Molecular mechanisms of estradiol involved in malignant progression. *Animals*, 11(3), 608. <https://doi.org/10.3390/ani11030608>
- Tran, C. M., Moore, A. S., & Frimberger, A. E. (2016). Surgical treatment of mammary carcinomas in dogs with or without postoperative chemotherapy. *Veterinary and Comparative Oncology*, 14(3), 252-262. <https://doi.org/10.1111/vco.12092>.
- Tuohy, J. L., Lascelles, B. D., Griffith, E. H., & Fogle, J. E. (2016). Association of Canine Osteosarcoma and Monocyte Phenotype and Chemotactic Function. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(4), 1167-1178. <https://doi.org/10.1111/jvim.13983>
- Ulas, A., Avci, N., Kos, T., Cubukcu, E., Olmez, O. F., Bulut, N., & Degirmenci, M. (2015). Are neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio associated with prognosis in patients with HER2-positive early breast cancer receiving adjuvant trastuzumab? *Journal of The Balkan Union of Oncology*, 20(3), 714-722.
- Uribe-Querol, E., & Rosales, C. (2015). Neutrophils in cancer: Two sides of the same coin. *Journal of Immunology Research*, 2015, 983698. <https://doi.org/10.1155/2015/983698>
- Uribe-Querol, E., Romero-Romero, L., Govezensky, T., & Rosales, C. (2023). Neutrophil to lymphocyte ratio and principal component analysis offer prognostic advantage for dogs with mammary tumors. *Frontiers in Veterinary Science*, 10, 1187271. <https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1187271>
- Ustundag, Y., Huysal, K., Karadag Gecgel, S., & Unal, D. (2018). Relationship between C-reactive protein, systemic immuneinflammation index, and routine hemogram-related inflammatory markers in low-grade inflammation. *International Journal of Medical Biochemistry*, 1(1), 24-28. <https://doi.org/10.14744/ijmb.2017.08108>
- Vascellari, M., Capello, K., Carminato, A., Zanardello, C., Baioni, E., & Mutinelli, F. (2016). Incidence of mammary tumors in the canine population living in the Veneto region (Northeastern Italy): Risk factors and similarities to human breast

- cancer. *Preventive Veterinary Medicine*, 126, 183-189. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2016.02.008>
- Vazquez, E., Lipovka, Y., Cervantes-Arias, A., Garibay-Escobar, A., Haby, M. M., Queiroga, F. L., & Velazquez, C. (2023). Canine mammary cancer: State of the art and future perspectives. *Animals*, 13(19), 3147. <https://doi.org/10.3390/ani13193147>
- Ventikaraman, A. R., (2002) Cancer susceptibility and the functions of BRCA1 and BRCA2. *Cell*, 108(2), 171–182. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(02\)00615-3](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(02)00615-3)
- Veterinary cooperative oncology group - common terminology criteria for adverse events (VCOG-CTCAE) following chemotherapy or biological antineoplastic therapy in dogs and cats v1.1. (2016). *Veterinary and Comparative Oncology*, 14(4), 417–446. <https://doi.org/10.1111/vco.283>
- Wang, C., Jin, S., Xu, S., & Cao, S. (2020). High systemic immune-inflammation index (SII) represents an unfavorable prognostic factor for small cell lung cancer treated with etoposide and platinum-based chemotherapy. *Lung*, 198(2), 405–414. <https://doi.org/10.1007/s00408-020-00333-6>
- Wang, H., & Mao, X. (2020). Evaluation of the efficacy of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Drug Design, Development and Therapy*, 14, 2423-2433. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S253961>
- Wang, L., Wang, X., Guo, E., Mao, X., & Miao, S. (2022). Emerging roles of platelets in cancer biology and their potential as therapeutic targets. *Frontiers in oncology*, 12, 939089. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.939089>
- Wariss, B. R., de Souza Abrahão, K., de Aguiar, S. S., Bergmann, A., & Thuler, L. C. S. (2017). Effectiveness of four inflammatory markers in predicting prognosis in 2374 women with breast cancer. *Maturitas*, 101, 51-56. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.04.015>
- Watabe, A., Fukumoto, S., Komatsu, T., Endo, Y., & Kadosawa, T. (2011). Alterations of lymphocyte subpopulations in healthy dogs with aging and in dogs with cancer. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 142(3-4), 189-200. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2011.05.008>
- Wen, J., Ye, F., Huang, X., Li, S., Yang, L., Xiao, X., & Xie, X. (2015). Prognostic Significance of Preoperative Circulating Monocyte Count in Patients With Breast Cancer: Based on a Large Cohort Study. *Medicine*, 94(49), e2266. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002266>
- Xu, J., Ni, C., Ma, C., Zhang, L., Jing, X., Li, C., ... & Qu, X. (2017). Association of neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio with ER and PR in breast cancer patients and their changes after neoadjuvant chemotherapy. *Clinical & Translational Oncology*, 19(8), 989-996. <https://doi.org/10.1007/s12094-017-1630-5>
- Xuan, Q., Yang, Y., Ji, H., Tang, S., Zhao, J., Shao, J., & Wang, J. (2019). Combination of the preoperative albumin to globulin ratio and neutrophil to lymphocyte ratio as a novel prognostic factor in patients with triple negative breast cancer. *Cancer Management and Research*, 11, 5125-5131. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S195324>
- Yamanaka, T., Matsumoto, S., Teramukai, S., Ishiwata, R., Nagai, Y., & Fukushima, M. (2007). The baseline ratio of neutrophils to lymphocytes is associated with patient prognosis in advanced gastric cancer. *Oncology*, 73(3-4), 215-220. <https://doi.org/10.1159/000127412>

- Yang, G., Liu, P., Zheng, L., & Zeng, J. (2022). Novel peripheral blood parameters as predictors of neoadjuvant chemotherapy response in breast cancer. *Frontiers in Surgery*, 9, 1004687. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.1004687>
- Yang, S. H., Tey, M. L., Zhou, S., Nitar, P., Mariyah, H., Sim, Y., ... & Wong, R. X. (2024). Correlation of neutrophil-lymphocyte and albumin-globulin ratios with outcomes in patients with breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy or upfront surgery. *Journal of Breast Cancer*, 27(2), 105-120. <https://doi.org/10.4048/jbc.2023.0242>
- Yang, Z., Zhang, B., Hou, L., Xie, Y., & Cao, X. (2014). Pre-operative prognostic nutritional index predicts the outcomes for triple-negative breast cancer. *Tumour biology*, 35(12), 12165-12171. <https://doi.org/10.1007/s13277-014-2524-6>
- Youn, J. I., Nagaraj, S., Collazo, M., & Gabrilovich, D. I. (2008). Subsets of myeloid-derived suppressor cells in tumor-bearing mice. *Journal of Immunology*, 181(8), 5791-5802. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.8.5791>
- Zenan, H., Zixiong, L., Zhicheng, Y., Mei, H., Xiongbai, Y., Tiantian, W., ... & Changchang, J. (2019). Clinical prognostic evaluation of immunocytes in different molecular subtypes of breast cancer. *Journal of Cellular Physiology*, 234(11), 20584-20602. <https://doi.org/10.1002/jcp.28662>
- Zhang, K., Hua, Y. Q., Wang, D., Chen, L. Y., Wu, C. J., Chen, Z., ... & Chen, H. (2019). Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients with advanced pancreatic cancer. *Journal of Translational Medicine*, 17, 1-8. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-1782-x>
- Zhang, W., Shen, Y., Huang, H., Pan, S., Jiang, J., Chen, W., ... & Ni, C. (2020a). A Rosetta Stone for Breast Cancer: Prognostic Value and Dynamic Regulation of Neutrophil in Tumor Microenvironment. *Frontiers in Immunology*, 11, 1779. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01779>
- Zhang, Y., Sun, Y., & Zhang, Q. (2020b). Prognostic value of the systemic immune-inflammation index in patients with breast cancer: a meta-analysis. *Cancer Cell International*, 20, 224. <https://doi.org/10.1186/s12935-020-01308-6>
- Zheng, H. H., Du, C. T., Yu, C., Zhang, Y. Z., Huang, R. L., Tang, X. Y., & Xie, G. H. (2022). Epidemiological Investigation of Canine Mammary Tumors in Mainland China Between 2017 and 2021. *Frontiers in Veterinary Science*, 9, 843390. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.843390>
- Zhong, J. H., Huang, D. H., & Chen, Z. Y. (2017). Prognostic role of systemic immune-inflammation index in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*, 8(43), 75381-75388. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18856>
- Zhu, Y., Si, W., Sun, Q., Qin, B., Zhao, W., & Yang, J. (2017). Platelet-lymphocyte ratio acts as an indicator of poor prognosis in patients with breast cancer. *Oncotarget*, 8(1), 1023-1030. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13714>

7. SİMGELER VE KISALTMALAR

AC	: Doksorubisin + Siklofosamid
AGO	: Albümin/Globülin Oranı
ALB	: Albümin
ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BAS	: Bazofil
BUN	: Kan Üre Nitrojen
Ca	: Kalsiyum
CDK	: Siklin-Dependent Kinaz
CD4+Th1	: CD4+ T Yardımcı Hücre 1
COX2	: Siklooksijenaz-2
CR	: Tam Cevap
CRE	: Kreatinin
CTL	: Sitolitik T Hücresi
GH	: Büyüme Hormonu
GLOB	: Globülin
GLU	: Glikoz
IFN γ	: İnterferon Gama
IGF	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IP	: İnorganik Fosfor
DC	: Dendritik Hücre
EGF	: Epidermal Büyüme Faktörü
EGFR-2	: Epidermal Growth Factor Receptor 2
EOS	: Eozinofil
ER	: Östrojen Reseptörü
E ₂	: 17 β Estradiol
FNA	: İnce İğne Biyopsisi
G	: Gauge
GH	: Büyüme Hormonu
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
HCT	: Hematokrit
HER2	: Epidermal Büyüme Faktörü 2
HGB	: Hemoglobin
IBD	: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
IGF-I	: İnsülin Büyüme Faktörü I
IL-12	: İnterlökin-12
İMİK	: İnsan Meme Kanseri
KMT	: Köpek Meme Tümörü
LMO	: Lenfosit/Monosit Oranı
LYM	: Lenfosit
MCH	: Mean Corpuscular Hemoglobin
MCHC	: Mean Corpuscular Hemoglobin Konsantrasyonu
MCV	: Mean Corpuscular Volume
MIF	: Makrofaj Migrasyon İnhibisyon Faktörü
MON	: Monosit
NAK	: Neoadjuvan Kemoterapi

NET	: Nötrofil Ekstraselüler Tuzak
NEU	: Nötrofil
NK	: Doğal Öldürücü
NLO	: Nötrofil/Lenfosit Oranı
OHE	: Ovaryohisterektomi
pCR	: Patolojik Tam Cevap
PD	: İlerleyen Hastalık
PgR	: Progesteron Reseptörü
PLT	: Trombosit
PNI	: Prognostik Nutrisyonel İndeks
PR	: Parsiyel Cevap
RBC	: Red Blood Cell
RNI	: Reaktif Azot Ara Ürünleri
RNS	: Reaktif Azot Türleri
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
SD	: Stabil Hastalık
SII	: Sistemik İmmun-İnflamasyon İndeks
TAM	: Tümör İlişkili Makrofaj
TAN	: Tümör İlişkili Nötrofil
TBIL	: Total Bilirubin
TCHO	: Total Kolesterol
TGF	: Dönüştürücü Büyüme Faktörü
TLO	: Trombosit/Lenfosit Oranı
TP	: Total Protein
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
WBC	: White Blood Cell
WHO	: World Health Organisation

8. EKLER

T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
Görükle Yerleşkesi, 16059 Nilüfer/ BURSA-TÜRKİYE
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN ADI	<i>Köpek meme tümörlerinde sistemik inflamatuvar belirteçlerin neoadjuvan kemoterapiye cevabı tahmin etmede prognostik değerinin belirlenmesi</i>
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ KURUMU	Prof. Dr. Deniz NAK BUU Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji AD
	YARDIMCI ARAŞTIRICILAR	Doç. Dr. M. Özgür ÖZYİĞİT Dr. Öğr. Zeynep M. MUTLU
	ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ	Zeynep M. MUTLU'nun Doktora Tez Projesi
	ARAŞTIRMANIN SÜRESİ	Mart 2020 – Ağustos 2023
	KULLANILACAK HAYVAN TURU VE SAYISI	60 Adet Dişi Köpek

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Tarihi
	ARAŞTIRMA BAŞVURU FORMU	30.01.2020

KARAR BİLGİLERİ	Karar No : 2020 - 03 / 03	Tarih : 12.02.2020
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma projesi gerekçe, amaç ve yöntemler dikkate alınarak görüşüldü ve ilgili belgeler incelendi. Projenin etik açıdan uygun olduğuna, çalışmanın aşağıdaki hususlar dikkate alınarak yürütülmesine ve sorumlu araştırmacıya iletilmesine oy birliği/oy çokluğu ile karar verildi. 1) Projede herhangi bir değişiklik gerektiğinde kurulumuzdan onay alınması, 2) Projede çalışacağı bildirilen araştırmacılar değişikliği olduğunda kurulumuzdan onay alınması, 3) Deney hayvanları üzerinde yapılacak girişimin başlangıç ve bitiş tarihinin bildirilmesi, 4) Çalışma süresinde tamamlanamaz ise ek süre talebinde bulunulması, 5) Çalışma tamamlandığında sonuç raporunun gönderilmesi.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÜYELER

Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	İlişki (*)	İmza		Düşünceler
				Kabul	Ret	
Prof. Dr. Gökhan GÖKTALAY Başkan	Tıp- Farmakoloji	Tıp Fakültesi	☐ E ☒ H			
Prof. Dr. Erdoğan ŞENDEMİR Üye	Tıp- Anatomi	Tıp Fakültesi	☐ E ☒ H			
Dr Öğr. Üyesi Sezer ERER KAFA Üye	Tıp - Tıp Tarihi ve Etik	Tıp Fakültesi	☐ E ☒ H			
Prof. Dr. Murat YALÇIN Üye	Veteriner-Fizyoloji	Veteriner Fakültesi	☐ E ☒ H			
Doç. Dr. Özgür ÖZYİĞİT Üye	Veteriner-Patoloji	Veteriner Fakültesi	☒ E ☐ H			
Prof. Dr. Aydın İPEK Üye	Ziraat- Zootekni	Ziraat Fakültesi	☐ E ☒ H			
Prof. Dr. Nilüfer ÇİNKILIÇ Üye	Fen Edebiyat - Biyoloji	Fen Edebiyat Fakültesi	☐ E ☒ H			
Asiye Işıl SEZER Üye	Sivil Toplum Kuruluş Üyesi	Dış Hekimi	☐ E ☒ H			
Filiz KUNLAR Üye	Sivil Üye	Emekli	☐ E ☒ H			
Faruk KÜÇÜKYILDIZ Üye	Veteriner Hekim	BUÜ-DEHYUAM	☐ E ☒ H			

9. TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın hayata geçirilmesi ve tüm aşamalarında bana yol gösteren, desteğini eksik etmeyen değerli tez danışmanım Prof. Dr. Deniz NAK, doktora eğitimim boyunca akademik gelişimimdeki ve çalışmalarımındaki desteklerinden dolayı hocalarım Prof. Dr. Yavuz NAK, Prof. Dr. Musa Özgür ÖZYİĞİT ve Prof. Dr. Sezgin ŞENTÜRK'e, tüm doktora sürecim boyunca tüm çalışmalarına destek olan, oda arkadaşım, doktora kardeşim Dr. Veteriner Hekim F. Ecem KURUOĞLU'na, tez materyellerimin alımı ve işlenmesi sürecinde emeği geçen ve yardımlarını esirgemeyen Dr. Veteriner Hekim Zehra AVCI KÜPELİ'ye, tezimin iyileştirilmesinde katkı sağlayan Veteriner Hekim Talha AVCILAR ve Veteriner Hekim Eyüphan PETEK'e, hem lisans hem doktora sürecinde sınırsız destek sağlayan Dr. Veteriner Hekim Emine BEKİL, Veteriner Hekim Tuğçe ALBAYRAK ve Dr. Veteriner Hekim Merve YILDIZ'a, tez materyallerimin oluşturulmasında destek olan Veteriner Hekim Serkan ALBAY'a teşekkürlerimi sunarım. Son olarak beni dünyaya getiren annem Müzeyyen EKİCİ'ye, babam Necati EKİCİ'ye ve kızım İnci Zehra MUTLU'ya sonsuz teşekkür ederim.