



T.C.

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HAYDARPAŞA NUMUNE SAğLIK UYGULAMA VE

ARAŞTIRMA MERKEZİ

GENEL CERRAHİ KLİNİğİ

Eğitim Sorumlusu: Prof. Dr. Meryem Günay Gürleyik

**MEME KANSERİNDE NEOADJUVAN TEDAVİYE
YANITI DEğERLENDİRMEDE PLATELET/LENFOSİT
VE NÖTROFİL/LENFOSİT ORANIN PREDİKTİF
DEğERİ**

Dr. Kübra KAYTAZ TEKYOL

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2020



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAYDARPAŞA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ
GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

Eğitim Sorumlusu: Prof. Dr. Meryem Günay Gürleyik

MEME KANSERİNDE NEOADJUVAN TEDAVİYE
YANITI DEĞERLENDİRMEDE PLATELET/LENFOSİT
VE NÖTROFİL/LENFOSİT ORANIN PREDİKTİF
DEĞERİ

Dr. Kübra KAYTAZ TEKYOL

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Meryem Günay Gürleyik

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren ve tez çalışmamın gerçekleştirilmesinde gerekli imkanları sağlayan, planlanmasında tecrübeleri ile yol gösteren, tüm yardım ve emekleri için tez danışmanım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Günay GÜRLEYİK'e, engin bilgi ve tecrübeleri ile bize yol gösteren, ilgi ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocam Op. Dr. Mehmet TALU'ya başta olmak üzere bilgi ve tecrübelerini bizlere aktaran değerli abilerim ve ablalarım olan Doç. Dr. Mehmet Ali UZUN, Op. Dr. Metin Tilki, Doç. Dr. Ali AKTEKİN, Doç. Dr. Erkan ÖZKAN, Doç. Dr. Aysun ŞİMŞEK, Doç. Dr. Cebraail AKYÜZ, Doç. Dr. Hasan ABUOĞLU, Op. Dr. Ali Sürmelioglu, Op. Dr. Gülten ÇİÇEK OKUYAN, Doç. Dr. Oğuzhan SUNAMAK, Doç. Dr. Emre GÜNAY, Op. Dr. Hakan UZUNOĞLU, Doç. Dr. Münire KAYAHAN, Op. Dr. Hakan ÖZDEMİR, Op. Dr. Zehra ÜNAL ÖZDEMİR, Op. Dr. Doğan ERDOĞAN, Op. Dr. İsmal Ege SUBAŞI, Op. Dr. Sevcan ALKAN KAYAOĞLU'na ayrıca asistanlık eğitimimde bir dönem birlikte çalıştığım tecrübe ve bilgileri ile bize yol gösteren değerli hocalarım Prof. Dr. Tolga MÜFTÜOĞLU ve Prof. Dr. Osman YÜCEL'e, Doç. Dr. Hacı Mehmet ODABAŞI, Op. Dr. Rüştü KURT, Op. Dr. Mehmet ASLAN ve Op. Dr. Gülden ÖZDEN'e

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum desteklerini ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma, abilerime ve ablalarıma

Servis ve ameliyathanelerde beraber çalıştığımız tüm hemşire, sekreter ve personellere,

Varlıklarıyla bana her zaman güç veren, sevgisini ve desteğini her daim hissettiğim çok değerli aileme,

İyi günde ve kötü günde her zaman yanımda olan, sonsuz anlayışı ve desteğini esirgemeyen, hayat arkadaşım, sevgili eşim Uzm. Dr. Davut TEKYOL'a ve gelişile hayatıma anlam katan biricik oğlum Ali'ye

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Kübra KAYTAZ TEKYOL

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar	iii
ŞEKİLLER.....	iv
KISALTMALAR	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Meme Kanseri	3
2.1.1 Epidemiyoloji.....	3
2.1.2 Risk Faktörleri	4
2.1.3 Tanı Yöntemleri	7
2.1.4 Meme Kanserinin Histopatolojik Tipleri.....	11
2.1.5 Moleküler Sınıflandırma.....	11
2.1.6 Evreleme	12
2.1.7 Prognostik Faktörler	17
2.1.8. Tedavi	18
2.1.8.1 Cerrahi:.....	18
2.1.8.2 Adjuvan kemoterapi:	19
2.1.8.3 Neoadjuvan kemoterapi:	20
2.1.8.4 Radyoterapi:	21
2.2 İnflamasyon	22
2.2.1 Fizyoloji	22
2.2.2 Kanserde İmmün Yanıt.....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	26
4. BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	44
7. KAYNAKLAR	45
8. ÖZGEÇMİŞ	54

TABLÖLAR

Tablo 1:	AJCC Kanseri Evreleme Kılavuzu, Meme Kanseri Evreleme Sistemi	16
Tablo 2:	Kemoterapi Rejimleri	20
Tablo 3:	Klinikopatolojik Özellikler	30
Tablo 4:	PLR Düzeylerine Göre Klinikopatolojik Özelliklerin Değerlendirilmesi	31
Tablo 5:	PLR Düzeylerine Göre PCR, Meme Yanıtı ve Aksilla Yanıtlarının Değerlendirilmesi	31
Tablo 6:	Moleküler Subtiplere Göre PCR Sonuçları ile PLR Düzeyleri İlişkisi	32
Tablo 7:	Moleküler Subtiplere göre Meme Yanıtı Sonucuna ile PLR Düzeyleri İlişkisi	33
Tablo 8:	Moleküler Subtiplere göre Aksilla Yanıtı Sonucuna ile PLR Düzeyleri İlişkisi	33
Tablo 9:	NLR Ölçümü İçin Tanı Tarama Testleri ve ROC Curve Sonuçları	34
Tablo 10:	NLR Düzeylerine Göre Klinikopatolojik Özelliklerin Değerlendirilmesi	36
Tablo 11:	NLR Düzeylerine Göre PCR, Meme Yanıtı ve Aksilla Yanıtlarının Değerlendirilmesi	36
Tablo 12:	Moleküler Subtiplere Göre PCR Sonuçları ile NLR Düzeyleri İlişkisi ...	37
Tablo 13:	Moleküler Subtiplere Göre Meme Yanıtı Sonucu ile NLR Düzeyleri İlişkisi	37
Tablo 14:	Moleküler Subtiplere Göre Aksilla Yanıtı Sonucuna ile NLR Düzeyleri İlişkisi	37
Tablo 15:	NLR/PLR Kombinasyonunun pCR ile ilişkisi	38

ŞEKİLLER

Şekil 1:	2018 Yılında Dünya Geneline Kadınlarda Kanser İnsidansı ve Mortalitesi	4
Şekil 2:	Yaş Dağılımı.....	28
Şekil 3:	Moleküler Subtiplere Göre Dağılım	29
Şekil 4:	PCR, Memede Tam Yanıt ve Aksillada Tam Yanıt Oranları.....	29
Şekil 5:	PLR Düzeylerine Göre PCR Görülme Oranları Dağılımı	32
Şekil 6:	HER 2 Grubunda PLR Düzeyleri ile Aksillada Tam Yanıt İlişkisi.....	34
Şekil 7:	NLR Ölçümüne İlişkin ROC Eğrisi	35

KISALTMALAR

AJCC	: American Joint Committee on Cancer
BI-RADS	: Breast Imaging Reporting and Data Systems
BMI	: Beden Kitle İndeksi
DCIS	: Duktal Karsinoma in Situ
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ER	: Östrojen Reseptör
FISH	: Fluorescence in situ Hybridisation
HER 2	: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
IFN-γ	: Interferon gama
IL	: Interlökin
KETEM	: Kanser Erken Teşhis Tarama ve Eğitim Merkezleri
LCIS	: Lobuler Karsinoma in Situ
NAK	: Neoadjuvan Kemoterapi
NLR	: Nötrofil Lenfosit Oranı
NSBAP	: National Surgical Adjuvant Breast Project Trial
PCR	: Patolojik Tam Yanıt
PDGF	: Trombosit türevli büyüme faktörü PDGF
PGE2	: Prostaglandin E2
PLR	: Platelet Lenfosit Oranı
PR	: Progesteron Reseptör
SEER	: Surveillance Epidemiology and End Results
TGF-β	: Transforming growth factor-beta
TNM	: Tümör Nod Metastaz
VEGF	: Vasküler endothelial growth faktör

ÖZET

GİRİŞ-AMAÇ: Meme kanserli hastalarda neoadjuvan kemoterapiye (NAK) patolojik tam yanıt, sağ kalımı öngörmek için önemli bir prognostik belirteçtir. Bu çalışmada tedaviye neoadjuvan kemoterapi ile başlanan meme kanserli hastalarda inflamatuvar biyobelirteçlerden; platelet lenfosit oranı (PLR) ve nötrofil lenfosit oranı (NLR) ile pCR (patolojik tam yanıt) memede pCR, aksillada pCR ve moleküler alt tipler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlandı.

GEREÇ-YÖNTEM: Meme kanseri nedeniyle NAK alan ve sonrasında ameliyat edilen 150 kadın hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların NAK'tan hemen önce bakılan tam kan sayımında PLR ve NLR değerleri ele alındı. PLR için cut-off değeri 150 iken NLR için 2,24 olarak belirlendi. İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Anlamlılık en az $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR: Hastaların %34,7'sinde (n=52) patolojik tam yanıt, %42,7'sinde (n=64) memede tam yanıt ve %44'ünde (n=66) aksillada tam yanıt görüldü. Luminal A tümörlerde pCR e hiç rastlanmazken iken Luminal B de %24,5, HER2 grubunda %72,7 üçlü negatif olanlarda ise %29,1 olarak saptanmıştır. PLR düzeylerine göre pCR görülme oranları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.013$; $p<0.05$). Ayrıca PLR düzeylerine göre memede ve aksillada tam yanıt görülme oranları arasında da anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.018$, $p=0.009$; $p<0.05$). Moleküler subtiplerde ise PLR düzeylerine göre pCR görülme oranları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmazken HER2 grubunda düşük PLR e sahip olan hastalarda aksiller patolojik tam yanıt izlenme oranı yüksek PLR e sahip olan hastalara göre daha fazla saptanmıştır ($p=0.019$; $p<0.05$).

NLR düzeylerine göre pCR görülme oranları arasında ise istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır.

SONUÇ: Meme kanserinin NAK ile tedavisinde, düşük PLR düzeyi moleküler subtiplerden bağımsız olarak yüksek kemoterapi duyarlılığını göstermiştir.

PLR düzeyi NAK ın terapötik etkisinin prediktif bir markeri olarak işlev görebilir. HER 2 grubu hastalarda düşük PLR düzeyi aksiller pCR için öngörude katkı sağlayabilir.

ANAHTAR KELİMELEER: Meme kanseri, Neoadjuvan kemoterapi, Platelet lenfosit oranı, Nötrofil lenfosit oranı



ABSTRACT

AIM: Among patients with breast cancer, pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy is an important prognostic predictor of the survival. This study aimed to investigate the relationship between inflammatory biomarkers such as platelet lymphocyte ratio (PLR) and neutrophil lymphocyte ratio (NLR) along with pathological complete response (pCR), pCR in the breast and pCR in the axilla and molecular subtypes among patients with breast cancer who underwent neoadjuvant therapy.

MATERIALS (PATIENTS) AND METHODS: 150 patients with breast cancer who were first administered NAC then operated were evaluated retrospectively. NLR and PLR from complete blood counts done just before starting the NAC treatment were analyzed. The cut-off value was 150 for PLR and 2.24 for NLR. For statistical analysis, NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) was used. Statistical significance was defined as a P value < 0.05.

RESULTS: Pathological complete response was observed in % 34.7 (n = 52) of the patients, pCR in the breast in % 42.7 (n = 64) and in the axilla in % 44 (n = 66). While pCR was not detected in Luminal A tumors, %24.5 of Luminal B tumours result with pCR. pCR rate was % 72.7 in HER 2 enriched tumours and % 29.1 in triple negative tumours. . There was a statistically significant difference between pCR rates according to PLR levels (p = 0.013; p < 0.05). In addition, a statistically significant difference was found between the pCR in breast and pCR axilla according to PLR levels (p=0.018, p=0.009; p<0.05). In molecular subtypes, there was no statistically significant difference pCR incidence rates according to PLR levels, whereas in patients with low PLR in the HER2 group, the axillary pCR rates were higher than in patients with high PLR ((p = 0.019; p < 0.05). Statistically significant difference was not found between pCR incidence rates according to NLR levels.

CONCLUSION: Low PLR level showed high chemotherapy sensitivity independent of molecular subtypes in the treatment of breast cancer with NAC. PLR level can function as a predictive marker of the therapeutic effect of NAC. Low PLR levels in the HER 2 enriched groups can contribute to predictive for axillary pCR.

KEYWORDS: Breast cancer, Neoadjuvant chemotherapy, Platelet lymphocyte ratio, Neutrophil lymphocyte ratio



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri dünyada ikinci en sık görülen kanserdir. Kadınlarda ise en sık görülen kanserdir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre 2012 yılında 1.67 milyon yeni meme kanseri vakası tespit edilmiştir (1). Ülkemizde, Türkiye Birleşik Veri Tabanı 2014 verilerine göre tüm yaş gruplarında meme kanseri kadınlarda %24,9 ile en sık görülen kanserdir. Yine bu verilere göre meme kanserinin insidans hızı kadınlarda 43/100.000 olarak bildirilmiştir (2).

Tüm dünyada ve ülkemizde özellikle son yıllarda meme kanserinin öncelikle tanısında ve bunu izleyerek tedavisinde yaşanan ilerlemeler ile hastaların sağkalımlarına, ve hastalıksız yaşama sürelerine önemli katkılarda bulunulmuştur. Günümüzde meme kanseri sistemik bir hastalık olarak algılanıp, cerrahi tedaviye ek olarak neoadjuvan ve adjuvan sistemik tedaviler gündeme gelmeye başlamıştır. Bu tedaviler daha çok hastalığın evresine tümör subtipine ve hastanın yaşına bakılarak düzenlenmektedir. Cerrahi seçeneklerde ise zaman içinde radikal ameliyatlardan organ koruyucu ameliyatlara yönelim olmaktadır.

Meme kanseri tedavisinde kitle boyutunun küçültülmesi ve meme koruyucu cerrahiye olanak sağlaması nedeni ile neoadjuvan kemoterapi (NAK) kullanılması gittikçe yaygınlaşmaktadır (3).

İnflamasyonun ve inflamatuvar durumu yansıtan belirteçlerin birçok hastalıkla ilişkisi uzun dönemdir araştırılmaktadır. İnflamasyon varlığında, inflamatuvar hücrelerin sayı ve oranlarında değişiklikler olur. Lökositlerin strese karşı verdikleri fizyolojik yanıt; nötrofil sayısında artış ve buna eşlik eden lenfosit sayısında göreceli bir düşüş şeklindedir. Bu fizyolojik mekanizma baz alınarak, nötrofil/lenfosit oranının (NLR) basit bir inflamasyon belirteci olarak görülebileceği öne sürülmektedir (4,5).

Sistemik inflamasyonun tümör progresyonunda önemli bir rol oynadığı iyi bilinmektedir. Birçok çalışma, artmış inflamatuvar belirteçlerin, örneğin trombosit / lenfosit oranı (PLR) ve nötrofil / lenfosit oranı (NLR), farklı solid organ maligniteleri

olan hastalarda kötü prognozu işaret edeceğini göstermektedir. Ayrıca PLR ve NLR oranlarının kemosenzitiviteyle ilgili olabileceğini dair çalışmalar da bulunmaktadır (6-14).

Biz çalışmamızda neoadjuvan kemoterapi alan meme kanseri hastalarında tedaviye yanıtı öngörmede PLR ve NLR değerlerinin yararlı olup olmadığını ve moleküler alt tipler arasındaki ilişkiyi görmeyi amaçladık.



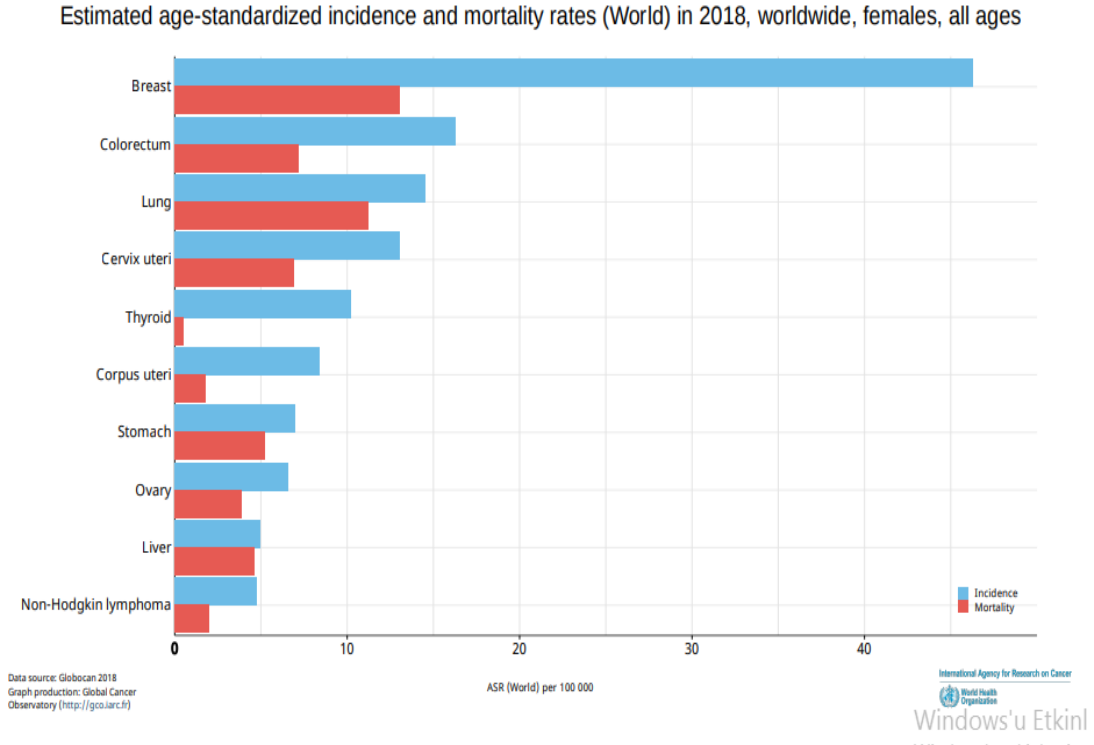
2. GENEL BİLGİLER

2.1 Meme Kanseri

2.1.1 Epidemiyoloji

Meme kanseri dünya genelinde kadınlarda en sık görülen malign hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü, 2018 için 2.088.849 yeni meme kanseri ve 626.679 meme kanserine bağlı ölüm öngörmektedir. Bu veriler ile meme kanseri kadınlarda kansere bağlı ölümlerde ilk sıraya yerleşmektedir (Şekil 1) (15). İnsidans dünyanın farklı coğrafyalarında değişiklik göstermekte olup, insani gelişim endeksi yüksek veya çok yüksek olan bölgelerde 54.4, düşük veya çok düşük olanlarda ise 31.3 olarak öngörülmüşken, genel olarak yaş standardize oran 46.3'tür. Kadınlarda doğum ile 74 yaş arası kümülatif risk ise %5.03 olarak bildirilmektedir. İnsidans oranları; Kuzey Amerika, Avustralya/Yeni Zelanda ve Batı-Kuzey Avrupa'da en yüksek, Asya ve Sahra altı Afrika'da ise en düşüktür. Mortalite için yaş standardize oran %13, kümülatif risk ise %1.41'dir. Genetik ve herediter faktörler, meme kanserinin %5-10'undan sorumlu tutulmakla birlikte uluslar arası ve etnik gruplar arası insidans farkında herediter olmayan faktörlerin temel belirleyici olduğu düşünülmektedir. Düşük riskli popülasyonun yüksek riskli popülasyon bölgelerine göç etmesi durumunda meme kanseri insidans oranlarının sonraki jenerasyonlarda arttığı görülmüştür. Yüksek insani gelişim endeksine sahip ülkelerdeki yüksek insidans menstruasyon, reproduksiyon, eksojen hormon tüketimi, beslenme, antropometri ve benzeri bilinen risk faktör prevelansının yüksek olmasına atfedilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri, Kanada, İngiltere, Fransa ve Avustralya gibi bazı gelişmiş ülkelerde 2000'li yılların başında insidansın azalması postmenapozal hormon replasman tedavisi kullanımındaki azalmaya kısmen bağlanabilir. Meme kanseri için birincil risk faktörleri değiştirilebilir olmayıp, uzun süreli endojen hormona maruziyete bağlı olmakla birlikte uzun süreli emzirmenin artırılması önlem anlamında faydalı olabilir. Türkiye İstatistik Kurumu verilerine göre yıllık yeni meme kanseri sayısı yaklaşık 17.000 olup yaşa göre standardize hız 43/100.000'dir. Türkiye'de de kadınlarda en sık görülen kanser türü olan meme kanseri, kadınlarda

görülen kanserlerin %25'ini oluşturmaya devam etmektedir. Türkiye'de meme kanseri insidansının son 20 yıl içinde yaklaşık iki kat artış gösterdiği görülürken, hastaların sadece %11'inin ileri evrede tanı aldığı tespit edilmiştir (15).



Şekil 1: 2018 Yılında Dünya Geneline Kadınlar Kanser İnsidansı ve Mortalitesi (16)

2.1.2 Risk Faktörleri

Meme kanseri oluşumu için risk oluşturan birçok çevresel bireysel ve herediter faktör bulunmaktadır. Bu risk faktörlerinin mevcudiyetinin belirlenmesi, hastaya göre en uygun tarama, izlem ve tedavi planını geliştirmek için gereklidir (17,18).

Yaş ve Cinsiyet:

Meme kanseri risk değerlendirmesinde ilk dikkate alınan kriterler yaş ve cinsiyettir. Erkek meme kanserinin nadir olması ve kadın cinsiyete göre yaklaşık 1/100 oranında görülmesi, bu hastalığın tedavisinin kadınlar üzerinde odaklanmasına neden olmaktadır. Meme kanseri yirmi yaşın altında nadiren görülmektedir. 30 yaş altındaki meme kanseri vakaları ise toplam vakaların %2'lik bölümünü

oluşturmaktadır. 80 yaş üzerindeki kadınlarda meme kanseri görülme olasılığı %10'dur (19).

Hormonal Riskler:

Meme dokusunun endojen östrojene maruziyeti, meme kanseri oluşma riskini arttırmaktadır . Aynı şekilde bu maruziyetin herhangi bir şekilde azaltılması, meme kanseri oluşum riskini düşürür. Östrojene maruziyeti temsil eden biyolojik olaylardan biri de menstruel siklustur. Yaşam boyu meydana gelen menstruel siklus sayısı, meme kanseri riski ile orantılıdır. Bu nedenle toplam menstruel siklus sayısını arttıran erken menarş, nulliparite, laktasyonun olmaması veya kısa bir dönemde olması, geç menopoz gibi etkenler meme kanseri oluşum riskini artırır. Tam tersi, geç menarş, erken menopoz, multiparite, uzun emzirme dönemleri gibi etkenler de bu riski düşürür. Orta yoğunluktaki egzersizin bazal östrojen düzeyini düşürerek meme kanseri oluşum riskini azalttığı, sedanter hayat ve obezitenin ise arttırdığı gösterilmiştir (20-24). Hormon replasman tedavisi gibi dışarıdan eklenen hormonal yükün de meme kanseri insidansını arttırdığı ortaya konmuştur. Yirminci yüzyıl sonuna kadar bu insidans yükselişi genel olarak hormon replasmanına bağlanıyor iken, son iki dekada yapılan araştırmalarla, uzun süreli kullanım söz konusu olsa bile, tek başına düşük doz östrojenin kullanımında belirgin artmış risk tespit edilmemiştir. Fakat progesteronla kombine haldeki preparatları kullananlarda hem meme kanseri insidansında, hem bu kansere bağlı mortalitede, hem de kanserin lenfatik yayılımında artmış risk tespit edilmiştir (25,26).

Memede Patoloji Varlığı:

Proliferatif olmayan meme lezyonları meme kanseri riskini arttırmaz. Memede duktal hiperplazi, intraduktal papillom, sklerozan adenozis, radyal skar ve gibi atipisiz proliferatif lezyon varlığı genel popülasyonla karşılaştırıldığında 1.5-2 kat gibi meme kanser gelişim riskinde küçük bir artışa eşlik eder. Atipi varlığı ise meme kanseri gelişim riskinde önemli artışa yol açmaktadır (15).

Hereditör Geçiş ve Genetik Riskler:

Ailede meme kanseri hikayesinin olması en önemli risk faktörlerindendir. Vaka sayısına oranla risk artmaktadır. Ailede birden fazla nesilde meme kanseri bulunması hereditör geçiş olasılığını güçlendirirken, genç yaşta kanser vakası oluşumu izlendiğinde risk zirveye ulaşır (27,28). Birinci derecede bir akrabada meme kanseri görülmesi, riski iki katına çıkarır. Aynı derecede iki ayrı akrabada meme kanseri görülmesi ise riski 3 katına çıkarır. Birinci derece erkek akrabalarda meme kanseri tanısı olması riski artırır fakat bunun için bir oran belirlenememiştir. Meme kanseri vakalarının %15 i hereditör geçişli iken %85'i sporadik olarak meydana gelmektedir (28).

Meme kanserine yatkınlık sağlayan özgül genetik mutasyonlar nadir olup tüm meme kanserlerinin sadece %5-6'sı direk olarak *BRCA1*, *BRCA2*, *p53*, *ATM* ve *PTEN* gibi meme kanseri susceptibilite genlerinin aktarılmasına atfedilmektedir. *BRCA 1-2* mutasyonları meme kanseri rölatif riskini 3-7 kat arttırmaktadır (15).

Non-hereditör meme kanseri riski değerlendirebilmek için başlıca Gail ve Claus modellerinden bahsedilebilir. İki testin de hitap ettiği nüfus farklı olduğundan hangisinin kullanılacağı detaylı bir anamnez ile belirlenmelidir.

- **Gail Modeli:** Yalnızca 35 yaş üstü kadınlarda, kuvvetli aile öyküsü olanlarda kullanılabilirken, daha önce invaziv ya da non-invaziv meme kanseri tanısı almış kişilerde kullanılamamaktadır. Sorguladığı değişkenler; ırk, birinci derece akrabalarından meme kanseri öyküsü olanların sayısı, menarş yaşı, ilk doğum yaşı, yapılmış meme biyopsisi sayısı ve atipik hiperplazi varlığı (29).

- **Claus Modeli:** Meme kanserinde genetik yatkınlığı işaret eder, yüksek geçişli genlerin prevalanslarını baz alır. Kuvvetli aile öyküsü olan ama mutasyon saptanmamış kişilerde kullanılır. Sadece aile öyküsünü detaylı inceler, diğer değişkenleri göz ardı eder. Sorguladığı değişkenler; yaş, meme kanseri olan birinci ve ikinci derece akraba sayısı ve bu akrabaların tanı yaşlarıdır (30).

- **Sigara ve Alkol:** Sigara ve alkol kullanımının meme kanseri riskini artırdığını bildiren çalışmalar mevcuttur (31,32).

• **Vücut ağırlığı ve beslenme:** Premenopozal dönemde düşük vücut ağırlığı, postmenopozal dönemde ise artmış vücut ağırlığı meme kanseri riskini artırmaktadır. Ayrıca yağdan zengin beslenmenin de riski artırdığı düşünülmektedir.

• **Radyasyon maruziyeti:** Puberte öncesi ve 30 yaş altında radyasyon maruziyeti, meme kanseri riskini artırmaktadır.

Bu bilgiler ışığında meme kanseri risk faktörleri 2 gruba ayrılır.

1-Major Risk Faktörleri

- a) Kadın cinsiyet
- b) İleri yaş
- c) Birinci derece yakınlarında meme kanseri öyküsü olması
- d) Memede kanser yada atipik hiperplazi öyküsü
- e) BRCA-1 ve BRCA-2 gen mutasyonu

2- Minör Risk Faktörleri

- a) Erken menarş (<12 yaş)
- b) Geç menopoz (>55 yaş)
- c) İlk doğumun 30 yaş üzerinde olması
- d) Alkol ve sigara kullanımı
- e) Yağlı diyet ve dönemlere göre vücut kitle endeksi (BMI) bozuklukları

2.1.3 Tanı Yöntemleri

Meme kanseri taraması

Güncel kılavuzlar ortalama risk altındaki kadınlarda taramaya başlama yaş ve sıklığını yarar-zarar dengesi, maliyet, hastaya bağlı faktörler doğrultusunda değerlendirip öneride bulunmaktadır. Farklı coğrafyalarda yaşayan ve farklı genetik özelliklere sahip kadınların meme yoğunlukları da farklıdır. Dünyanın bazı bölgelerinde meme kanseri yaşı diğerlerinden daha düşükken, kadınların meme yoğunluğu da aynı yaş dönemi için farklılık arzedeabilmektedir. Ülkeler tarama programlarını oluştururken bu verileri iyi değerlendirerek algoritmalarını belirlemek

konumundadır. Genel olarak incelendiğinde 30 yaş altında meme kanseri oranı %0.3'ten azken, 40 yaş altında bu oran %5'in altında, 40-49 yaşlarında ise %19'dur. Bu yüzden tarama mamografisi erken yaşta meme kanseri gelişme riski olan yüksek riskli kadınlar hariç 40 yaşına kadar çoğu kadına önerilmemektedir. Ülkemizde toplum tabanlı meme kanseri tarama programı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu tarafından yürütülmektedir. Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezleri'nce (KETEM) uygulanmakta olan Ulusal Tarama Programı; kadınlarda 40 - 69 yaşları arasında iki yılda bir mamografik taramayı, her kadına doktor tarafından klinik meme muayenesi yapılmasını ve 20 yaşından itibaren her kadına kendi kendine meme muayenesi yapmaları için eğitim hizmeti verilmesini içerecek şekilde uygulanmaktadır (15).

Meme hastalıklarında görüntüleme

Meme hastalıklarında tanı yöntemleri mamografi, ultrasonografi, duktoskopi, duktografi, manyetik rezonans görüntüleme, bilgisayar yardımlı tanı ve radyonükleid görüntüleme bulunmaktadır.

Mamografi

En önemli meme hastalıkları tarama ve görüntüleme yöntemidir. Şikayeti olan hastalarda tanı amaçlı, tanısı olan hastalarda ise tedavi planlanması için ileri tetkik için ve tedavi sonrasında hasta takibi için kullanılır. Mamografinin tarama amacı ile kullanılması ile erken evre meme kanseri hasta oranları artmıştır. Mamografi 40 yaş üzeri hastalarda ele gelen kitlenin tanımlanması için, şikayeti olan hastada ele gelmeyen lezyonların saptanması için faydalıdır. Ele gelen kitlelerin özelliği ultrasonografi ile kontrol edilir. Bazen her iki yöntemin yetersiz kaldığı ya da şüpheli olan durumlarda manyetik rezonans görüntüleme yöntemi kullanılır. Meme kanseri tanısı olan hastalarda mamografi neoadjuvan tedavinin değerlendirilmesi için, mastektomi yapılan hastalarda karşı memenin takibi için, meme koruyucu cerrahi yapılanlarda aynı memenin ve karşı memenin kontrolü için takipte kullanılır. Mamografide gruplaşma ve kümelenme gösteren mikrokalsifikasyon varlığı, spikuler-mikrolobule düzensiz sınırlı kitle varlığı, parankimde distorsiyon, asimetrik dansite artışı, bir önceki mamografide olmayan dansite artışı, deride kalınlaşma, meme başı

retraksiyonu gibi durumlarda meme kanserinden şüphelenilmelidir. Şüpheli durumlarda buyutme mamografisi ya da ek incelemeler yapılabilir.

Ultrasonografi

Ultrasonografi mamografideki lezyonu tanımlamak için kullanıldığı gibi bazı hastalarda ve 40 yaş altında tanı için ilk başvuru olan görüntüleme yöntemidir. Muayenede elen gelen kitle varlığında kitlenin solid-kistik ayırımında yardımcı olur. Mamografide tespit edilemeyen ama elen gelen kitlelerin teyidi için kullanılabilir. Apse varlığında, aksiller lenf nodlarının değerlendirilmesinde faydalıdır. Ultrasonografi eşliğinde hastadan biyopsi alınabildiği gibi apse, kist drenajı da yapılabilir.

Manyetik Rezonans Görüntüleme

Mamografinin tanı koymada yetersiz kaldığı özellikle dens memelerde, bazı hastalarda tarama amaçlı, özellikle meme koruyucu cerrahi veya neoadjuvan tedavi planlanan hastalarda tercih edilebilen bir yöntemdir. Silikon ile onarım yapılan memelerde silikonun ve memelerin durumu ile meme koruyucu cerrahi yapılan hastalarda operasyon alanının değerlendirilmesinde, aksillada pozitif lenf nodu varlığında memede kitle tespit edilemeyen hastalarda primeri odağı tespit edebilmek için kullanılabilir.

Diğer

Pozitron emisyon tomografi ve sestamibi sintimamografi yöntemlerinin de diğer yöntemlerin tanı koymada yetersiz kaldığı durumlarda kullanıldığı rapor edilmektedir (15).

Breast Imaging Reporting and Data Systems:

Breast Imaging Reporting and Data Systems (BI-RADS), meme görüntüleme tetkiklerinde kullanılan ve içinde lezyon için şüphe derecesini, biyopsi yapılması gerekliliğini, takip-tedavi yönünden tavsiyeleri barındıran standardize ortak bir dil olması amacıyla American Collage of Radiology tarafından geliştirilmiştir. Meme yoğunluğu, simetrisi, kitle varsa şekli / kenar düzeni / yoğunluğu / eko paterni,

kalsifikasyon varsa yeri/şekli/dağılımı gibi birçok özelliğin değerlendirilmesi sonucunda meme tetkik sonuçlarını 7 kategoriye ayırır.

- Kategori 0: Ek görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç var (tek yöntem ile kesin karar verilemeyen olgular)
- Kategori 1: Negatif
- Kategori 2: Benign bulgular
- Kategori 3: Muhtemelen benign bulgular (malignite riski <%2)
- Kategori 4: şüpheli bulgular (malignite riski %2-95)
- Kategori 4A: Malignite için düşük derecede şüpheli (malignite riski % 2-10)
- Kategori 4B: Malignite için orta derecede şüpheli (malignite riski % 10-50)
- Kategori 4C: Malignite için ileri derecede şüpheli (malignite riski % 50-95)
- Kategori 5: Yüksek olasılık ile malignite düşündüren bulgular (malignite riski % 95- 99)
- Kategori 6: Malign olduğu bilinen olgular (doku tanısı ile kanıtlanan malignite varlığı) (33).

Doku Tanısı

Muayene ve görüntüleme yöntemleri ile bir ön tanı oluşturulsa da kesin tanı doku tanısı ile konur.

- a) Kesici iğne (Tru-cut) biyopsisi
- b) İnce iğne aspirasyon biyopsisi
- c) Eksizyonel Biyopsi
- d) İnsizyonel Biyopsi

2.1.4 Meme Kanserinin Histopatolojik Tipleri

• Epitelyal Tümörler

- 1) Non-invaziv
 - a) Duktal karsinoma in situ (DCIS)
 - b) Lobular karsinoma in situ (LCIS)
- 2) İnvaziv
 - a) İnvaziv Duktal Karsinom
 - b) İnvaziv Lobuler Karsinom
 - c) Müsinöz Karsinom
 - d) Medüller Karsinom
 - e) Papiller Karsinom
 - f) Tübüler Karsinom
 - g) Apokrin Karsinom
 - h) Sekretuar (Jüvenil) Karsinom
 - i) Adenoid Kistik Karsinom
 - j) Metaplastik Karsinom

3) Meme başının Paget hastalığı

• Non-Epitelyal Tümörler

- a) Lenfoma
- b) Sarkomlar
- c) Metastatik Lezyonlar
- d) Metaplastik Lezyonlar

2.1.5 Moleküler Sınıflandırma

Meme kanserinin immünhistokimyasal özelliklerine (ER, PR, Cerb B2, Ki-67) göre moleküler sınıflaması ilk kez 2000 yılında Perou ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. 4 ana gruptan oluşmaktadır (34).

a) Luminal A: ER(+) ve/veya PR(+), HER2(-) ve Ki-67 değeri düşük* olan grup. Prognozu en iyi olan ve en sık görülen gruptur. Histolojik derecesi genellikle düşüktür. Yaş ilerledikçe görülme sıklığı artar.

b) Luminal B: ER(+) ve/veya PR(+), HER2(+) veya ER(+) ve/veya PR(+), HER2(-) ve Ki-67 değeri yüksek* olan gruptur. ER(+), PR(-) formu daha sık görülür. Luminal A grubuna göre daha hızlı progrese olur ve prognozu daha kötüdür.

c) HER2(+): ER(-) ve PR(-), HER2(+) olan gruptur. Luminal gruba göre daha agresif seyirlidir ve daha genç yaşlarda görülür. Prognozu luminal gruba göre daha kötüdür. Tedavide kullanılan Trastuzumab(Herceptin) prognoz üzerinde etkilidir.

d) Üçlü Negatif: ER(-) ve PR(-), HER2(-) olan gruptur. Diğer gruplara göre daha büyük ve agresif tümörlerle karakterizedir. Prognozu en kötü olan gruptur. Uzak metastazların ve erken dönem yinelenmelerin en sık görüldüğü gruptur.

*Luminal A ve Luminal B alttiplerinin ayrılmasında kullanılan Ki-67 sınır değeri ile alakalı çeşitli çalışmalar mevcut olup, 2015 yılında St.Gallen Uluslararası Meme 9 Konferansında, düşük Ki-67 değeri <%14, yüksek Ki-67 değeri ise >%20 olarak belirlenmiş ve her merkezin, bu değerlere göre kendi ortanca değerini bularak sınır değer kabul edebileceği kararına varılmıştır (35-40).

2.1.6 Evreleme

Meme kanserinde kullanılan evreleme sistemi Tümör-Nod-Metastaz (TNM) evreleme sistemidir. TNM sisteminde; T, primer tümörü; N, bölgesel lenf nodlarını; M, uzak metastazı temsil etmektedir. Mevcut evreleme sistemi 2017 yılında American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından güncellenmiştir (41).

Primer Tümör

Tx Değerlendirilemeyen primer tümör

T0 Primer tümöre ait bulgu yok

Tis İn situ karsinom

Tis (DCIS) Duktal karsinoma in situ

Tis(Paget) İnvaziv kanser ve/veya in situ karsinom ile birlikte olmayan meme başının Paget hastalığı. Paget hastalığı ile parankimal kanser birlikteliği varsa T sınıflaması meme parankiminden kaynaklanan tümöre göre yapılır.

(AJCC 2017 kılavuzunda Lobüler Karsinoma in situ(LCIS) benign kabul edilerek evrelemeden çıkartılmıştır.)

T1 En büyük çapı ≤ 2 cm

T1mic En büyük çapı ≤ 0.1 cm mikroinvaziv tümör

T1a Tümör çapı >0.1 cm, ≤ 0.5 cm

T1b Tümör çapı >0.5 cm, ≤ 1 cm

T1c Tümör çapı > 1 cm, ≤ 2 cm

T2 Tümör çapı > 2 cm, ≤ 5 cm

T3 Tümör çapı > 5 cm

T4 Tümör boyutundan bağımsız göğüs duvarı ve/veya cilt tutulumu. Sadece dermis invazyonu T4 olarak değerlendirilmez.

T4a Göğüs duvarı tutulumu. (Göğüs duvarı tutulumu olmadan, pektoral kas invazyonu yada yapışıklığı T4 kabul edilmemektedir)

T4b İnflamatuvar kanser bulguları bulunmadan, ciltte ülserasyon ve/veya aynı taraf memede satellit nodüler ve/veya ödem (peau d'orange-portakal kabuğu görünümü)

T4c T4a + T4b

T4d İnflamatuvar karsinom

Bölgesel Lenf Nodları (Klinik)

Nx Değerlendirilemiyor

N0 Lenf nodu metastazı yok

N1 Aynı taraf düzey I ve II aksiller lenf nodlarında hareketli metastatik lenf nodları

N1mi Mikrometastaz (yaklaşık olarak 200 hücre, 0,2mm den büyük, 2mm den küçük)

N2 Aynı taraf düzey I ve II aksiller lenf nodlarında yapışık veya fiks lenf nodları veya aksiller lenf nodlarında metastaz olmadan, klinik olarak tespit edilen internal mammaryan lenf nodlarında metastaz.

N2a Aynı taraf düzey I ve II aksiller lenf nodlarında birbirine yapışık, fikse veya diğer yapılara fikse olmuş lenf nodu metastazı

N2b Aksiller lenf nodlarında metastaz olmadan klinik olarak tespit edilen sadece internal mammaryan lenf nodlarında metastaz

N3 Aynı taraf düzey I ve II aksiller lenf nodlarında metastaz olsun ya da olmasın aynı taraf infraklavikuler lenf nodu metastazı (Düzey III); veya aksiller lenf nodu metastazı ile birlikte klinik olarak tespit edilmiş aynı taraf internal mammaryan lenf nodlarında metastaz veya aksiller ya da internal mammaryan lenf nodlarında metastaz olsun ya da olmasın aynı taraf supraklavikuler lenf nodlarında metastaz

N3a Aynı taraf infraklavikuler lenf nodlarında metastaz

N3b Aynı taraf aksiller ve internal mammaryan lenf nodlarında metastaz

N3c Supraklavikuler lenf nodu metastazı

Bölgesel Lenf Nodları (Patolojik)

pNx Değerlendirilemiyor

pN0 Metastaz yok ya da sadece izole tümör hücresi (İTH) mevcut.

(İTH 0.2 mm'den büyük olmayan tek tümör hücreleri veya küçük hücre kümeleri olarak tanımlanmaktadır. Genellikle immünohistokimyasal (İHK) veya moleküler yöntemlerle tespit edilir, fakat H&E boyama ile de saptanabilir. İTH'nin olması malign aktivite olduğu anlamına gelmemektedir.)

pN0(i+) Sadece İTH

pN0(mol+) İTH yok ancak Revers Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu(RT-PCR) ile pozitif moleküler bulgular mevcut.

pN1 Mikrometastazlar veya 1-3 aksiller lenf nodunda metastaz ve/veya klinik olarak negatif internal mammaryan lenf nodlarında SLNB'de tespit edilen mikro ya da makrometastaz

pN1mi Mikrometastaz (yaklaşık olarak 200 hücre, 0,2mm den büyük, 2mm'den küçük)

pN1a 1-3 lenf nodunda, en az bir tanesi 2 mm'den büyük metastaz

pN1b Aynı taraftaki internal mammaryan lenf nodlarında metastazlar(İTH hariç)

pN1c pN1a + pN1b

pN2 4-9 lenf nodunda metastaz veya aksiller lenf nodlarında metastaz olmaksızın klinik olarak tespit edilen internal mammaryan lenf nodlarında metastaz

pN2a 4-9 aksiller lenf nodunda metastaz (en az birinde 2 mm'den daha büyük tümör varlığı)

pN2b Aksiller lenf nodunda metastaz olmaksızın klinik veya patolojik olarak tespit edilen internal mammaryan lenf nodu metastazları

pN3 10 veya daha fazla lenf nodunda metastaz; veya infraklavikuler lenf nodunda metastaz (Düzey III); veya bir ya da daha fazla düzey I, II aksiller lenf nodu metastazı varlığında aynı taraf internal mammaryan lenf nodlarında klinik olarak tespit edilen metastaz; veya klinik olarak tespit edilemeyen, SLNB ile saptanan internal mammaryan lenf nodunda mikro veya makrometastaz ve 3'den fazla aksiller lenf nodunda metastaz; veya aynı taraf supraklavikuler lenf nodlarında metastaz

pN3a 10 ya da daha fazla aksiller lenf nodu metastazı (en az birinde 2 mm'den daha büyük tümör depoziti); veya infraklavikuler lenf nodu metastazı (Düzey III)

pN3b Bir ya da daha fazla aksiller lenf nodu metastazı varlığında aynı taraf internal mammaryan lenf nodlarında klinik olarak tespit edilebilen lenf nodu

metastazı; veya klinik olarak tespit edilmeyen SLNB ile saptanan internal mammaryan lenf nodlarında mikro veya makrometastaz ve 3'den fazla aksiller lenf nodunda metastaz

pN3c Supraklavikuler lenf nodu metastazı

Uzak Metastaz

M0 Uzak metastaza ait klinik ve radyolojik bulgu yok

cM0(i+) Uzak metastaza ait klinik veya radyolojik bulgu yok fakat metastaza ait semptom ve bulgusu olmayan hastada kanda, kemik iliğinde veya bölgesel olmayan lenf nodlarında 0.2 mm'den büyük olmayan moleküler veya mikroskopik olarak saptanmış tümör hücreleri

cM1 Klinik ve radyolojik olarak saptanmış uzak metastaz

pM1 Uzak organlarda, histolojik olarak tanımlanmış herhangi bir metastaz veya bölgesel olmayan lenf nodlarında 0,2mm den büyük metastaz

Tablo 1: AJCC Kanser Evreleme Kılavuzu, Meme Kanseri Evreleme Sistemi (41)

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre IA	T1	N0	M0
Evre IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
Evre IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Evre IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Evre IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Evre IIIC	Herhangi T	N3	M0
Evre IV	Herhangi T	Herhangi N	M1

T0 ve T1 tümörler, sadece nodal mikrometastaz varlığı olması durumunda (N1mi) Evre IB olarak sınıflandırılır.

M0, M0(i+)'ide kapsar.

pM0 doğru bir tanımlama değildir, M0 sadece klinik olarak tanımlanır.

Neoadjuvan tedavi öncesi M1, Evre IV olarak sınıflandırılır. Tedavi sonrası tümör yanıtı olsa dahi hasta Evre IV olarak sınıflandırılmaya devam edilir.

2.1.7 Prognostik Faktörler

Yaş ve Menopozal Durum: Yaş ve menopozal durumun diğer prognostik faktörlere göre prognoza etkisi daha zayıftır. Bir çalışmada 45-49 yaş arasındaki hastaların en iyi prognoza sahip olduğu tespit edilmiştir. 35 yaş altı ve çok ileri yaşlarda prognoz daha kötü olduğu tespit edilmiştir (42-43).

Aksiller Lenf Nodu Tutulumu: Aksiller lenf nodu metastazı meme kanserinde bilinen en önemli prognostik faktördür. Aksiller lenf nodu tutulumu ile uzak metastaz arasında da ilişki vardır. Hastalıksız yaşam süresi, nüks, nüks hızı ve tedaviye yanıtı pozitif aksiller lenf nodu sayısı ile orantılı bulunmuştur (44).

N0: Lenf düğümü negatif; 5 yıllık sağkalım %82,8

N1: 1-3 lenf düğümü tutulumu olan, 5 yıllık sağkalım %73

N2: 4-9 lenf düğümü tutulumu olan, 5 yıllık sağkalım %45,7

N3: 10 ve fazla lenf düğümü tutulumu olan, 5 yıllık sağkalım %28,4 (45).

Tümör Boyutu: Tümör boyutu arttıkça aksiller nod tutulumundan bağımsız olarak nüks riski artmaktadır (46).

Histolojik ve Nükleer Grade: Histolojik grade önemli bir prognostik faktördür. Üç morfolojik özellik değerlendirilerek grade belirlenmektedir (tubul formasyonu, nükleer pleomorfizm, mitoz sayısı). Grade arttıkça prognoz kötüleşmektedir (47-49).

Lenfovasküler İnvazyon: Lenfovasküler invazyon lenf nodu metastazı ile ilişkilidir. Lenf düğümü tutulumundan bağımsız kötü prognostik faktördür (50).

Histolojik Tip: SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) programı ile 160.000 invaziv meme kanser hastası incelenmiş, hastaların %68'i invaziv duktal karsinom, %6'sı invaziv lobüler karsinom, %4 tubuler, %3 medüller, %2 müsinöz, %0,5 inflamatuvar karsinom olarak tespit edilmiştir. Alt tiplere göre 5 yıllık sağ kalımları sırasıyla %79, %84, %96, %82, %95, %18'dir (51).

Hormon Reseptörleri: Hormon reseptör pozitif olan hastalar, aynı evrede hormon reseptör negatif hastalarla karşılaştırılmış. Reseptör pozitif olan hastalarda 5 yıllık hastalıksız sağ kalımlarının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (50).

HER2: HER2 amplifikasyonu veya overekspresyonu, hormon reseptör negatifliği, yüksek tümör gradı, yüksek tümör proliferasyonu kötü prognoz göstergesidir (50).

Tedaviye bağlı faktörler: Yapılan ameliyatın tipi, cerrahi sınır pozitifliği, aksillanın yönetimi, cerrahi ekibin tecrübesi, adjuvan tedavinin başlama zamanlaması ve içeriği gibi faktörlerin kombinasyonu, lokorejyonel yineleme ve sağkalım üzerine etkilidir.

2.1.8. Tedavi

2.1.8.1 Cerrahi: Meme kanseri cerrahisinde daha önce kullanılan radikal mastektominin yerini zamanla meme koruyucu cerrahi operasyonları almıştır. Meme koruyucu cerrahinin kontrendikasyonları; daha önce radyoterapi uygulanmış memeler, hamilelik, yaygın malign hastalık, yaygın mikrokalsifikasyonlar, aktif kollajen vasküler doku hastalığı ve rölatif olarak multisentrik hastalıktır (52). Meme kanserinin lokal kontrolündeki dönüm noktalarından birisi National Surgical Adjuvant Breast Project Trial (NSABP) B-06'dır (53). Bu çalışmada meme koruyucu cerrahi ile radyoterapi ve mastektomi uygulamasının sağkalım açısından bir fark olmadığı tespit edilmiştir (54). Meme koruyucu cerrahi ve mastektomi arasındaki en önemli fark lokal nüks olmuştur. Meme koruyucu cerrahiden sonra lokal nüks %8-20 arasındadır (55).

NSABP B-32 çalışmasının sonuçları incelendiğinde T1 ve küçük T2 tümörlerde sentinel nod negatif vakalarda aksilla diseksiyonu yapılmamasının sağkalımı olumsuz etkilemediği tespit edilmiştir. Sentinel nod pozitif vakalar için aksilla diseksiyonu yapılması gerektiği belirtilmiştir (56).

Yapılan prospektif çalışmalarda aksiler lenf nodu negatif vakalarda aksilla diseksiyonu yapıldığında nüks oranı %0,9-1,4 iken disseksiyon yapılmamış vakalarda bu oran %12,5-18,8 olarak bulunmuştur (56). Günümüzde klinik olarak

aksilla negatif vakalarda sentinel lenf nodu biyopsisi sonucuna göre aksilla diseksiyonu yapılması kabul görmüş bir durumdur.

Neoadjuvan kemoterapi sonrası aksilla pozitifliği aksilla diseksiyonu için endikasyondur. Tedavi sonrası lenf nodu negatif olgularda yüksek yalancı negatiflik oranı temel problemdir (57).

İleri evre meme kanserinde geleneksel görüş ancak palyasyon gerektiğinde cerrahi girişim yapılmasıdır. Ancak primer tümörün çıkarılmasının sağkalımı olumlu etkilediğini belirten çeşitli yayınlar mevcuttur (58,59).

Profilaktik mastektomi meme kanseri açısından yüksek risk grubunda yer alan vakalarda uygulanmaktadır. İşlem için endikasyonlar: yaygın mikrokalsifikasyon varlığı, atipik hiperplazi, lobuler karsinoma in-situ, multisentrik kontrateral meme kanseri, kuvvetli aile hikayesi olarak sayılabilir (60). Özellikle BRCA1 ve BRCA2 mutasyonlu kişiler bu yöntemden fayda görmektedir.

2.1.8.2 Adjuvan kemoterapi: Sistemik tedavi; endokrin tedavi, kemoterapi ve/veya biyolojik tedavi ile meme kanserinin medikal tedavisinin yapılması olarak tanımlanabilir. Tümör karakteristikleri hastaların hangi özgül tip tedaviden fayda göreceğini öngördürür. Hormon reseptör pozitif hastalar endokrin tedaviden fayda görürken, HER2 pozitifliği HER2 hedefli tedavinin de yararlı olacağını gösterir. Erken evre meme kanserinde adjuvan tedaviye; tümör karakteristikleri, hastanın sağlık durumu ve hastanın tercihleri doğrultusunda karar verilir. Hormon reseptör pozitif meme kanserli hastaya endokrin tedavi uygulanır, hastanın adjuvan sistemik tedavi alıp almayacağı hasta ve tümör özelliklerine göre belirlenir. Yüksek tümör gradı, büyük tümör çapı (≥ 2 cm ve üzerinde), patolojik olarak tutulmuş lenf nodları ve/veya yüksek 21-gen rekürens skoru (≥ 31) gibi yüksek risk karakteristikleri varlığında adjuvan sistemik tedavi de önerilebilmektedir. Östrojen/progesteron reseptörleri ve HER2 negatif hastalıkta (üçlü negatif) tümör boyutu ≥ 0.5 cm ise adjuvan kemoterapi önerilir. Zira bu hastalar endokrin tedavi veya HER2 hedefli tedavi adayı olmadıklarından adjuvan tedavi olarak tek seçenekleri radyoterapi öncesi veya sonrası kemoterapidir. Beş milimetreden küçük üçlü negatif meme kanserinde de az da olsa sağkalım avantajı sağladığından çoğu hasta adjuvan

kemoterapi alır. Bir santimetreden büyük HER2 pozitif meme kanserine kemoterapi ve HER2 hedefli tedavi kombinasyonu uygulanırken, bir santimetreden küçük HER2 pozitif kanserlerde çelişki devam etmektedir. Kemoterapi sonrası ÖR pozitif hastalıkta adjuvan endokrin tedavi de uygulanır (15).

Meme kanserinde kullanılan kemoterapi rejimleri Tablo 7’de özetlenmiştir (61).

Tablo 2: Kemoterapi Rejimleri

Kemoterapi Rejimi	İçeriği
FEC (6 kür)	5-Fluorourasil 500 mg/m ² Epirubisin 50 mg/m ² ya da 100mg/m ² Siklofosfamid 500 mg/m ²
FAC (6kür)	5-Fluorourasil 500 mg/m ² Doksorubisin 50 mg/m ² Siklofosfamid 500 mg/m ²
AC (4 kür)	Doksorubisin 60 mg/m ² (1. Gün) Siklofosfamid 600 mg/m ² (1. Gün)
EC (8 kür)	Epirubisin 100mg/m ² (1. Gün) Siklofosfamid 830 mg/m ² (1. Gün)
CMF (6 kür)	Siklofosfamid 100mg/m ² PO (1-14 gün) Metotreksat 40mg/m ² (1&8 gün) 5-Fluorourasil 600mg/m ² (1&8 gün)
TAC (6 kür)	Dosetaksel 75 mg/m ² (1. Gün) Doksorubisin 50 mg/m ² (1. Gün) Siklofosfamid 500 mg/m ² (1. Gün)
TC (4 kür)	Dosetaksel 75 mg/m ² (1. Gün) Siklofosfamid 600 mg/m ² (1. Gün)
AC+T	AC (4 kür) ardından Paklitaksel 80mg/m ² /hafta (12 hafta) Ya da Dosetaksel 100 mg/m ² (4 kür)
TRASTUZUMAB (Kt ye ek olarak)	Trastuzumab 2mg/kg/hafta Ya da 6mg/kg/3 hafta

2.1.8.3 Neoadjuvan kemoterapi: Çoğu lokal ileri evre meme kanseri neoadjuvan sistemik tedavi gerektirir. Tedavinin amacı cerrahi öncesi tümör cevabını görmek ve tümör biyolojisi hakkında bilgi sahibi olmak ve meme koruyucu cerrahiye mümkün kılmaktır.

Neoadjuvan kemoterapide kullanılan ajanlar, adjuvan kemoterapide kullanılan ajanlarla aynıdır. Tedaviye taksan eklenmesi ya da antrasiklin sonrasında ardışık taksan kullanımı ile yanıt oranı artmıştır (62).

NAK a yanıt oranları; hormon reseptör negatif hastalarda, reseptör pozitif hastalara oranla daha yüksek bulunmuştur (63).

Her-2 pozitif meme kanserli hastalarda neoadjuvan kemoterapiye trastuzumab eklenmesi ile genellikle patolojik tam yanıt (pCR) oranları daha iyi saptanmıştır. Bir başka çalışmada ise NAK'a trastuzumab eklenmesi ile pCR oranları daha yüksek bulunmakla birlikte meme koruyucu cerrahi oranları arasında fark saptanmamıştır. (64). Yapılan çalışmalarda; neoadjuvan kemoterapide tek başına lapatinib veya trastuzumab kullanımına göre kombine kullanımında patolojik tam remisyon oranları daha yüksek bulunmuştur (65). Her-2 pozitif vakalarda antrasiklin sonrasında taksanla beraber trastuzumab kombinasyonu önerilir (66).

NAK'ın süresi net olmamakla beraber genellikle 4-6 kür önerilmektedir. Neoadjuvan hormonal tedavi; hormon reseptörü pozitif, kemoterapi alamayacak postmenapozal hastalarda tercih edilir. Neoadjuvan tedavi süresi 3-4 ay arası önerilmektedir (63).

2.1.8.4 Radyoterapi: Meme koruyucu cerrahi sonrası tüm hastalara, mastektomi sonrasında ise aksiller lenf nodu metastazı patolojik olarak saptanmış veya pektoral kas fasyası çıkarılmış olsa dahi derin cerrahi sınır pozitifliği gibi lokal rekürens riski yüksek olan hastalar için radyoterapi endikasyonu mevcuttur. Preoperatif olarak mastektomi sonrası RT olasılığının yüksek olması; mastektomi tipi tercihini, rekonstrüksiyon yaklaşım tercihini ve meme rekonstrüksiyonu için optimal zaman tercihini etkileyen önemli bir faktördür. Mastektomi ve aksiller diseksiyon yapılmış hastalar incelendiğinde aksiller lenf nodu pozitif hastalarda mastektomi sonrası RT uygulamasının rekürenste azalmaya yol açtığı gösterilirken, aksiller lenf nodu negatif hastalar için böyle bir etki gösterilmemiştir. Bu nedenle hastaların preoperatif değerlendirmesi büyük önem taşımaktadır. Bunun doğru ve etkin olarak gerçekleştirilmesinde multidisipliner meme kliniklerinin önemi tartışılmazdır (15).

2.2 İnflamasyon

2.2.1 Fizyoloji

İnflamasyon, iç ve dış uyaranlara karşı başlatılan yaşamın devamlılığı için gerekli olan fakat spesifik olmayan yanıttır. İnflamasyonun amacı, uyarının neden olduğu hücresel yaralanmayı tamir etmek, uyarını sınırlandırarak organizma üzerine olan zararlı etkileri engellemektir. Polimorf nükleer lökositler olarak da isimlendirilen nötrofiller beyaz kan hücrelerinin çoğunluğunu oluşturmakta ve inflamatuvar reaksiyonların erken fazını oluşturmaktadır (67). Lenfositler farklı antijenik determinantlara klonal olarak çeşitlilik gösteren, antijen reseptörleri eksprese eden edinsel immün yanıt hücreleridir. Her bir lenfosit klonu tek bir hücreden köken almakta ve tek bir spesifiteye sahip antijen reseptörü taşımaktadır. Lenfositlerin farklı alt tipleri bulunmaktadır. B lenfositler antikor üretiminden sorumludur ve olgunlaşmalarının erken evreleri kemik iliğinde gerçekleşmektedir. Hücresel immünitinin yapı taşı olan T lenfositleri kemik iliğinden köken almakta ve timusta olgunlaşmaktadır (68).

2.2.2 Kanserde İmmün Yanıt

İmmün sistem; enfeksiyon ajanları, tümörlere ve transplante edilen dokulara karşı immün yanıt oluşturmaktadır (69).

Rudolf Virchow 1863 yılında; tümörlerin lökositlerle infiltre edildiğini fark ederek tümör hücreleri ile lökositler arasında bir ilişki olabileceğini vurgulamıştır. XX. yüzyılın ortalarında, Nobel ödüllü bilim adamı Sir Mac Farlane Burnet ve daha sonraki yıllarda Thomas Lewis, ‘immün gözetim’ kavramını tanımlamışlardır (70). “İmmün gözetim” immün sistem hücrelerinin tümör oluşumunu kontrol etmesine denilmektedir.

İmmün sistemin baskılandığı farelerle yapılan deneylerde, immün sistemi baskılanmış farelerde daha sık ve daha hızlı tümör oluştuğu tespit edilmiştir. IFN- γ ’nın baskılanması veya IFN- γ ile ilişkili sinyal yollarının bloke edilmesiyle birlikte bazı tümör tiplerinin oluşumundaki artış immün sistemin tümör hücrelerine karşı savunma oluşturabildiğinin kanıtlanmasını sağlamıştır (71).

Bu deneyler; immün sistemin tümörlere karşı yalnızca koruyucu rol oynamadığı, tümör belirli bir aşamaya geldikten sonra tümör oluşumunu kolaylaştırdığı anlaşılmıştır. Böylece immün sistem ve tümör ilişkisini tanımlamak için kullanılan ‘immün gözetim’ terimi yerine Kanserin İmmün Şekillendirilmesi (Immunoediting) kavramı kabul edilmiştir (72).

Kanserin immün şekillendirilmesinin Bertaraf etme (Eliminasyon), Dengeleme (Equilibrium) ve Kaçış (Escape) olmak üzere üç evresi vardır (72).

Bertaraf Etme Evresi (Eliminasyon evresi): İmmün gözetim evresidir. İmmün sistem hücreleri tümör hücrelerine ait yabancı antijenleri tespit ederek yanıt oluşturur (73). Doğal öldürücü hücreler (NK) ve Doğal öldürücü T hücreler [Nature Killer T cells (NKT)] tarafından salgılanan IFN- γ ; anjiogenezisi ve tümör hücrelerinin büyümesini durdurur, kaspazların ifade edilmesini artırarak apoptozisi uyarır (74). Kontrol altına alınan tümör hücresi dendritik hücreler tarafından lenf nodlarına taşınarak lenfositlere sunulur. Tümör antijenlerini tanıyan T lenfositler çoğalarak tümörün bulunduğu yere gider. CD8+ sitotoksik T-hücreler; perforin, granzim B gibi granüllerini ortama salarak veya tümörlerle Fas-FasL bağlantısı kurarak tümörün lizisine neden olurlar. CD4+ T hücreler ise sitokin salgılayarak inflamatuvar yanıtın devamını sağlar. B hücreleri de antikor salgılayarak savunmaya katılır (75). Savunmada yer alan hücrelerin, moleküllerin baskılanması sonucu tümör oluşumunda meydana gelen artışlar; bertaraf etme evresinin varlığını kanıtlamaktadır (76).

Denge Evresi: Tümör hücreleri, immün sistem hücreleri tarafından dengede tutulmaktadır. Bu evre üç şekilde sonuçlanabilir. Tümör bertaraf edilebilir, tümör yaşam boyu dengede kalabilir veya tümör kaçış fazına geçerek ilerleyebilir (69).

Kaçış Evresi: Genetik karakteri değişen hücre, immün sistem tarafından daha az tanınır. Tanınan tümör hücreleri immün sistem tarafından elimine edilir ve geriye immün sistem tarafından tanınmayan tümör hücreleri kalır. Bu olaya tümörün immün sistem tarafından yontulması denir (71). Tümör hücreleri, antijen sunumunda görevli bazı moleküllerini kaybederek antijenlerini sunamaz hale gelir (77). Ayrıca, IFN- γ reseptörleri veya bu reseptörle ilişkili sinyal yolu moleküllerinde de kayıplar

olması sebebiyle antiproliferatif ve apoptotik sinyalleri alamaz (76). Ayrıca tümör hücresi; vascular endothelial growth factor (VEGF), transforming growth factor-beta (TGF- β), Prostaglandin E2 (PGE2), interleukin-10 (IL-10), COX2 gibi immün sistemi baskılayan mediatörler salgılamaya başlar (78,79).

Son zamanlarda kanser prognozunda; inflamasyonun rolünün aydınlatılması büyük ilgi çekmektedir. C-reaktif Protein, trombositoz, nötrofili ve lenfopeni gibi belirteçler ile kanser prognozunun ilişkisi araştırılmaktadır (80). C-reaktif protein ve albümin kombinasyonu kullanılarak elde edilen Değiştirilmiş Glasgow Prognostik skorunun akciğer, gastrointestinal tümör ve renal kanserlerde tümör evresinden bağımsız prognostik değere sahip olduğu gösterilmiştir (81,82).

Nötrofil Lenfosit Oranı (NLR)'nin prognostik rolü kolon (83), over (84), uroepitelyal (85), pankreas (86), böbrek (87) kanserlerinde gösterilmiştir. Ayrıca renal hücreli karsinom, metastatik melanom ve ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan hastalarda tedavi öncesi yüksek Nötrofil Lenfosit Oranı (NLR)'nin kötü prognoz ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (78,79,88).

Son çalışmalarda; meme kanserinde tümör gelişimi ve kanser progresyonunda konakçının immün cevabının rolü kanıtlanmıştır (89). Meme kanserli hastalarda, artmış nötrofil sayısı kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (90). Nötrofiller ekstraselüler matriksi yeniden şekillendirerek ve immün sistemin sitolitik aktivitesini baskılayarak ve mutasyon oranını artıran reaktif oksijen radikalleri, NO ve arjinaz sekresyonu sağlayarak tümör büyümesi ve metastaza yardımcı olduğu gösterilmiştir (91-94). Önceki çalışmaların sonuçları, tümör infiltrate nötrofillerin tümör büyümesini, anjiyogenezis ve tümör hücresi intravazasyonu artırabileceğini göstermektedir (95-98). Ek olarak, dolaşımdaki nötrofillerin, tümör büyümesini sağlayan inflamatuvar mediatörleri ürettiği ve kanser prognozuyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (86). Aksine, tümörde lenfositlerin varlığı, meme kanserinde kemoterapiye daha iyi yanıt ve daha iyi prognoz ile ilişkilidir (99). Tümör infiltrate lenfositler; tümörün büyümesine ve migrasyonuna engel olarak organizmayı tümör hücrelerinden korumaktadır (100). Ayrıca, dolaşımdaki yüksek lenfosit oranı birçok kanser tipinde uzun yaşam süresi ile ilişkili iken dolaşımdaki düşük lenfosit sayısı kanser progresyonu ve kötü prognozla ilişkiliendirilmiştir (101-105).

Tümör hücreleri veya mikroçevresindeki hücrelerden salınan IL1, IL3, IL6 gibi inflamatuvar sitokinler megakaryositleri stimule ederek platelet artışına neden olmaktadır (106). Trombositler; trombosit türevli büyüme faktörü (PDGF), platelet faktörü 4 (PF4) ve VEGF gibi bazı büyüme faktörleri salgılayarak tümör hücrelerinin proliferasyonunu, adhezyonunu, anjiyogenezi artırarak tümör büyümesi ve metastazı sağlar (107).

Neoadjuvan tedavi alan üçlü negatif meme kanseri vakalarıyla yapılan kohort çalışmasında PLR prognostik biyobelirteç olabileceği, düşük PLR'li hastalarda daha yüksek patolojik tam yanıt, hastalıksız sağkalım ve total sağkalım oranları bildirilmiştir (108).

Trombosit-lenfosit oranı düşük meme kanseri hastaları moleküler alt tipinden bağımsız olarak neoadjuvan kemoterapi ile tedavi edildiğinde daha yüksek bir tam patolojik yanıt elde edildiği bildirilmiştir (109).

Neoadjuvan kemoterapi öncesi yüksek NLR seviyelerinin neoadjuvan kemoterapiye daha zayıf yanıt ve sonuç olarak daha kötü prognozu işaret edebileceği bildirilmiştir (110).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 2015-2020 yılları arasında meme kanseri nedeniyle neoadjuvan kemoterapi sonrası ameliyat edilen hastalar geriye dönük olarak incelendi. Neoadjuvan kemoterapi öncesi hemogram sonucuna ulaşamayan, aktif enfeksiyonu olan, eşlik eden hematolojik hastalık, kronik inflamatuvar hastalık ve 2. primer kanseri bulunan hastalar çalışma dışı tutuldu. Çalışmaya alınan 150 meme kanseri hastasının, yaş, cinsiyet, NAK öncesi tümör boyutu, NAK sonrası tümör boyutu, NAK öncesi lenf nodu tutulumu durumu, histopatolojik tip, moleküler subtip, nükleer grade, NAK öncesi nötrofil, lenfosit, trombosit sayıları ve postoperatif patoloji raporunda NAK'a tümör yanıtı, hastane bilgi yönetim sistemi kullanılarak biyokimya laboratuvarı ve patoloji laboratuvarı kayıtlarından elde edildi.

Hastaların hemen NAK öncesi tam kan sayımları çalışmada kullanıldı. Nötrofil/Lenfosit oranı; nötrofil sayısının (n/µl) lenfosit sayısına (n/µl) bölünmesi ile Platelet/Lenfosit oranı ise platelet sayısının (n/µl) lenfosit sayısına (n/µl) bölünmesi ile elde edildi. Daha önceki çalışmalar ışığında PLR için cut-off değeri 150 olarak belirlenirken, NLR için cut off noktası hesaplanması düşünüldü. NLR için cut off noktası saptamada ROC analizi ve tanı tarama testleri kullanılmıştır. Cut off noktası 2.24 olarak saptanmıştır. NLR ölçümünün 2.24 kesme değeri için; duyarlılık %73.77, özgüllük %77.53, pozitif kestirim değeri %69.23, negatif kestirim değeri %81.18 ve doğruluk %76.00'dir. Elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %79.2 standart hatası %3.8 olarak saptanmıştır.

Östrojen reseptörü (ER) ve progesteron reseptörünün (PR) ekspresyonu, immünohistokimya ile belirlendi. Olguya bağlı olarak HER2 ekspresyonu immünohistokimya veya flourescent in situ hibridizasyon (FISH) ile belirlendi. 3 + olan vakalar HER2 pozitif olarak değerlendirildi. Moleküler subtipler luminal A, luminal B, HER 2, ve üçlü negatif grup olmak üzere 4 gruba ayrıldı.

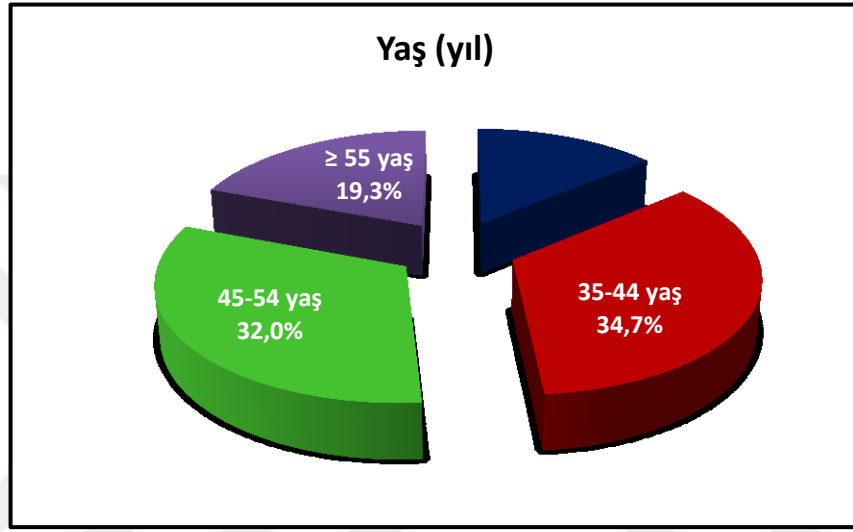
Hastalara NAK rejiminde siklofosamid, 5 fluorourasil antrasiklin ve/veya taksanlar HER 2 eksprese eden gruba kemotreapiye ek trastuzumab verilmiştir.

NAK sonrası opere edilen hastaların postoperatif piyes patoloji raporları incelendi. Tümörün kemoterapi yanıtı Sataloff's kriterlerine göre değerlendirildi. Patolojik tam yanıt geriye memede ya da aksillada invazif hastalığın kalmaması olarak değerlendirildi (ypT0ypN0). Meme ve aksilla yanıtı da ayrı ayrı olarak da değerlendirildi. Memede tam yanıt olanlar ypT0, aksilla tam yanıt olanlar ypN0 olarak kabul edildi.

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk testi ve grafiksel değerlendirmeler ile sınanmıştır. Normal dağılım gösteren nicel verilerin iki grup karşılaştırmalarında Student t Test, normal dağılım göstermeyen verilerin iki grup karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi ve Fisher's Exact test kullanıldı. NLR için cut off belirlemede tanı tarama testleri (duyarlılık, özgüllük, PKD, NKD) ve ROC Curve analizi kullanıldı. Anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışma 150 kadın olgu ile yapılmıştır. Olguların yaşları 18 ile 79 arasında değişmekte olup, ortalama 45.55 ± 10.71 yıldır; %14.0'ü (n=21) 35 yaşın altında iken, %34.7'si (n=52) 35-44 yaş, %32.0'si (n=48) 45-54 yaş aralığında, %19.3'ü (n=29) 55 yaş ve üzerindedir.



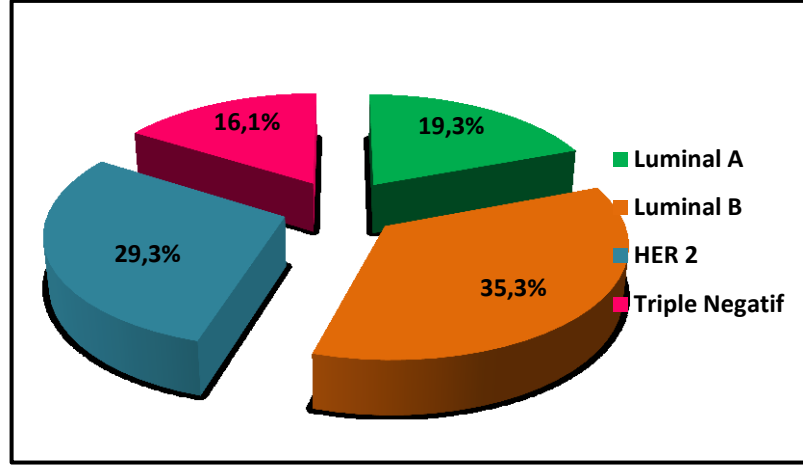
Şekil 2: Yaş Dağılımı

Hastaların NAK öncesi tümör boyutları 8 ile 95 mm arasında değişmekte olup, ortalama 33.14 ± 15.42 mm 'dir.

Histopatolojik olarak yapılan sınıflandırmada hastaların %75.3'ünün (n=113) invazif duktal karsinom , %8.7'sinin (n=13) invazif lobuler karsinom , %16.0'sinin (n=24) spesifik tip (medüller, müsinöz, koloidal, metaplastik apokrin dif. gibi) olduğu görüldü.

Nükleer grade seviyelerine göre dağılımına bakıldığında, 9 hastanın grade 1, 39 hastanın grade 2, 102 hastanın ise grade 3 olduğu görüldü.

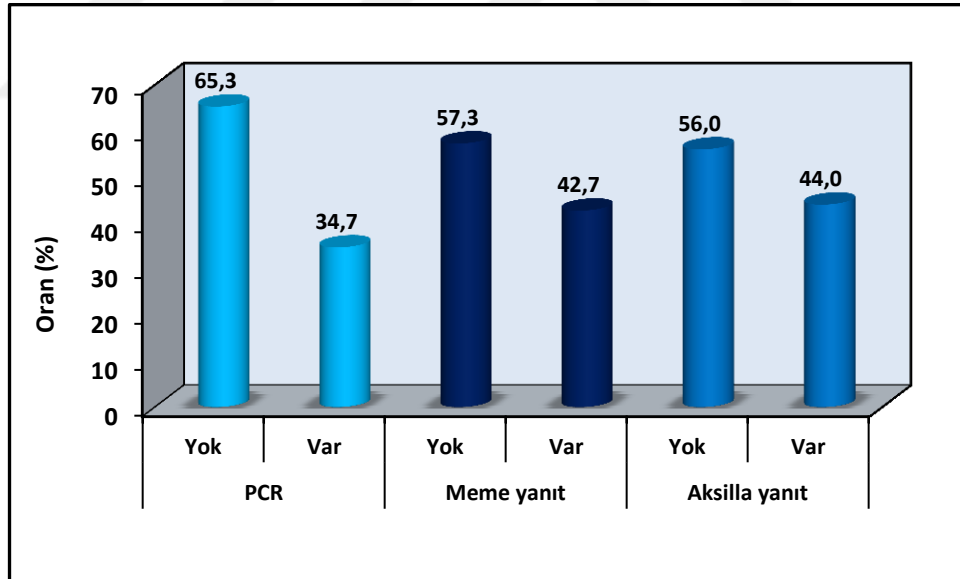
Moleküler subtiplere göre hasta dağılımına bakıldığında ise %19.3'ünün (n=29) Luminal A, %35.3'ünün (n=53) Luminal B, %29.3'ünün (n=44) HER 2 ve %16.1'inin (n=24) üçlü negatif olduğu görüldü.



Şekil 3: Moleküler Subtiplere Göre Dağılım

Hastaların %80 inde (n=120) NAK öncesinde yapılan aksiller lenf nodu biyopsisinde metastaz olduğu saptandı.

Hastaların %34.7'sinde (n=52) patolojik tam yanıt (PCR), %42.7'sinde (n=64) memede tam yanıt ve %44.0'ünde (n=66) aksillada tam yanıt görülmektedir.



Şekil 4: PCR, Memede Tam Yanıt ve Aksillada Tam Yanıt Oranları

Tablo 3: Klinikopatolojik Özellikler

		n (%)
NAK öncesi tümör boyutu (mm)	<i>Ort</i> <i>Range</i>	33,14 8-95
Ki67	<14 ≥14	23 (15,3) 127 (84,7)
NG	1 2 3	9 (6,0) 39 (26,0) 102 (68,0)
Histopatolojik tip	IDK ILK Diğer	113 (75,3) 13 (8,7) 24 (16,0)
NAK öncesi LN tutulumu	Yok Var	30 (20) 120 (80)
Moleküler subtip	Luminal A Luminal B HER 2 Üçlü Negatif	29 (19,3) 53 (35,3) 44 (29,3) 24 (16,1)
PCR	Yok Var	98 (65,3) 52 (34,7)
Memede tam yanıt	Yok Var	86 (57,3) 64 (42,7)
Aksillada tam yanıt	Yok Var	84 (56,0) 66 (44,0)

Hastaların %59.3'ünün (n=89) PLR ölçümü cut-off değer olan 150 altında iken, %40.7'sinin (n=61) 150 ve üzerindedir.

Tablo 4: PLR Düzeylerine Göre Klinikopatolojik Özelliklerin Değerlendirilmesi

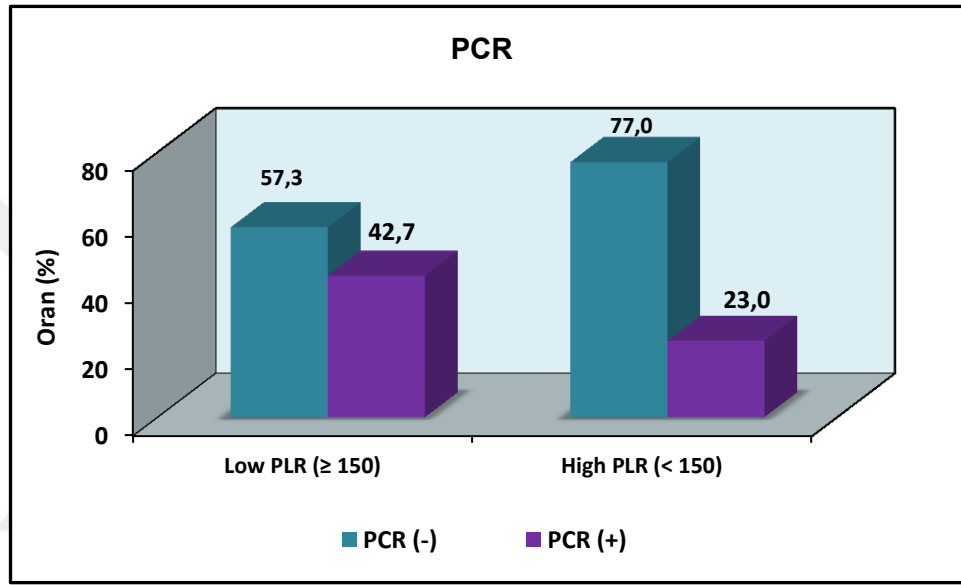
		Low PLR (< 150) (n=89)	High PLR (≥ 150) (n=61)	P
		n (%)	n (%)	
Yaş	<i>Min-Mak</i> (<i>Medyan</i>)	18-77 (46)	25-79 (43)	^a 0,058
	<i>Ort±Ss</i>	46,92±10,87	43,56±10,22	
	< 30 yaş	13 (14,6)	8 (13,1)	
	35-44 yaş	25 (28,1)	27 (44,3)	
	45-54 yaş	29 (32,6)	19 (31,1)	
	≥ 55 yaş	22 (24,7)	7 (11,5)	
NAK öncesi tümör boyutu (mm)	<i>Min-Mak</i> (<i>Medyan</i>)	8-90 (30)	10-95 (30)	^b 0,752
	<i>Ort±Ss</i>	33,12±14,64	33,16±16,62	
Ki67	<14	13 (14,6)	10 (16,4)	^c 0,765
	≥14	76 (85,4)	51 (83,6)	
NG	1	4 (4,5)	5 (8,2)	^c 0,409
	2	26 (29,2)	13 (21,3)	
	3	59 (66,3)	43 (70,5)	
Histopatolojik tip	IDK	65 (73,0)	48 (78,7)	^c 0,442
	ILK	7 (7,9)	6 (9,8)	
	DİĞER	17 (19,1)	7 (11,5)	
NAK öncesi LN tutulumu	Yok	20 (22,5)	11 (18,0)	^c 0,510
	Var	69 (77,5)	50 (82,0)	
Moleküler subtip	Luminal A	17 (19,1)	12 (19,7)	^c 0,538
	Luminal B	29 (32,6)	24 (39,3)	
	HER 2	30 (33,7)	14 (23)	
	Üçlü Negatif	13 (14,6)	11 (18)	

Tablo 5: PLR Düzeylerine Göre PCR, Meme Yanıtı ve Aksilla Yanıtlarının Değerlendirilmesi

		Low PLR (< 150) (n=89)	High PLR (≥ 150) (n=61)	P
		n (%)	n (%)	
PCR	Yok	51 (57,3)	47 (77,0)	^c 0,013*
	Var	38 (42,7)	14 (23,0)	
Meme yanıt	Yok	44 (49,4)	42 (68,9)	^c 0,018*
	Var	45 (50,6)	19 (31,1)	
Aksilla yanıt	Yok	42 (47,2)	42 (68,9)	^c 0,009**
	Var	47 (52,8)	19 (31,1)	

Hastaların PLR düzeylerine göre; yaşları, NAK öncesi tümör boyutları ve Ki-67 düzeyleri, tümör gradeleri, histopatolojik tipleri, NAK öncesi LN tutulumu olup olmaması ve moleküler subtipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Bununla birlikte hastalarda PLR düzeylerine göre PCR

görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.013$; $p<0.05$); PLR 150 nin altında olan grupta PCR görülme oranı PLR 150 ve üzerinde olan grupta PCR görülme oranından daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca PLR düzeylerine göre memede tam yanıt görülme oranları arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.018$; $p<0.05$); PLR nin 150 ve üstünde olduğu grupta meme yanıt oranları, düşük olan gruba göre daha düşük izlenmiştir. Aksilla yanıtı içinde aynı durum geçerlidir ($p=0.009$; $p<0.05$).



Şekil 5: PLR Düzeylerine Göre PCR Görülme Oranları Dağılımı

Tablo 6: Moleküler Subtiplere Göre PCR Sonuçları ile PLR Düzeyleri İlişkisi

SUB TYPE	PLR düzeyleri	PCR (-)	PCR (+)	<i>P</i>
		n (%)	n (%)	
Luminal A (n=29)	Low PLR (< 150)	17 (100)	0	-
	High PLR (≥ 150)	12 (100)	0	
Luminal B (n=53)	Low PLR (< 150)	20 (69,0)	9 (31,0)	^c 0,226
	High PLR (≥ 150)	20 (83,3)	4 (16,7)	
HER 2 (n=44)	Low PLR (< 150)	6 (20,0)	24 (80,0)	^d 0,152
	High PLR (≥ 150)	6 (42,9)	8 (57,1)	
Üçlü Negatif (n=24)	Low PLR (< 150)	8 (61,5)	5 (38,5)	^d 0,386
	High PLR (≥ 150)	9 (81,8)	2 (18,2)	

Tüm moleküler subtiplerde PLR düzeyleri ile PCR arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 7: Moleküler Subtiplere göre Meme Yanıtı Sonucuna ile PLR Düzeyleri İlişkisi

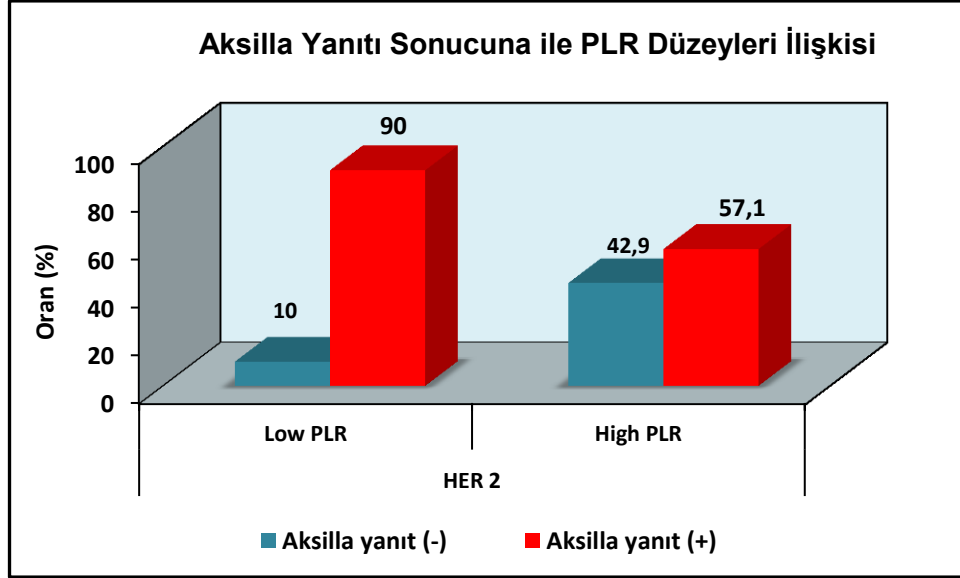
SUB TYPE	PLR düzeyleri	Memede tam yanıt (-)	Memede tam yanıt (+)	P
		n (%)	n (%)	
Luminal A (n=29)	Low PLR (< 150)	16 (94,1)	1 (5,9)	^d 1,000
	High PLR (≥ 150)	11 (91,7)	1 (8,3)	
Luminal B (n=53)	Low PLR (< 150)	17 (58,6)	12 (41,4)	^c 0,111
	High PLR (≥ 150)	19 (79,2)	5 (20,8)	
HER 2 (n=44)	Low PLR (< 150)	5 (16,7)	25 (83,3)	^d 0,434
	High PLR (≥ 150)	4 (28,6)	10 (71,4)	
Üçlü Negatif (n=24)	Low PLR (< 150)	6 (46,2)	7 (53,8)	^d 0,240
	High PLR (≥ 150)	8 (72,7)	3 (27,3)	

Tüm moleküler subtiplerde PLR düzeyleri ile memede tam yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 8: Moleküler Subtiplere göre Aksilla Yanıtı Sonucuna ile PLR Düzeyleri İlişkisi

SUB TYPE	PLR düzeyleri	Aksilla yanıt (-)	Aksilla yanıt (+)	P
		n (%)	n (%)	
Luminal A (n=29)	Low PLR (< 150)	16 (94,1)	1 (5,9)	^d 1,000
	High PLR (≥ 150)	12 (100)	0 (0)	
Luminal B (n=53)	Low PLR (< 150)	16 (55,2)	13 (44,8)	^c 0,394
	High PLR (≥ 150)	16 (66,7)	8 (33,3)	
HER 2 (n=44)	Low PLR (< 150)	3 (10,0)	27 (90,0)	^d 0,019*
	High PLR (≥ 150)	6 (42,9)	8 (57,1)	
Üçlü Negatif (n=24)	Low PLR (< 150)	7 (53,8)	6 (46,2)	^d 0,423
	High PLR (≥ 150)	8 (72,7)	3 (27,3)	

Luminal A, luminal B, üçlü negatif subtiplerde PLR düzeyleri ile aksillada tam yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamasına rağmen, HER 2 grubunda PLR düzeyleri ile aksillada tam yanıt arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p=0.019; p<0.05). PLR düzeyi 150 nin altında olanlarda aksillada tam yanıt görülme oranı 150 ve üzerinde olanlara göre daha yüksek bulunmuştur.



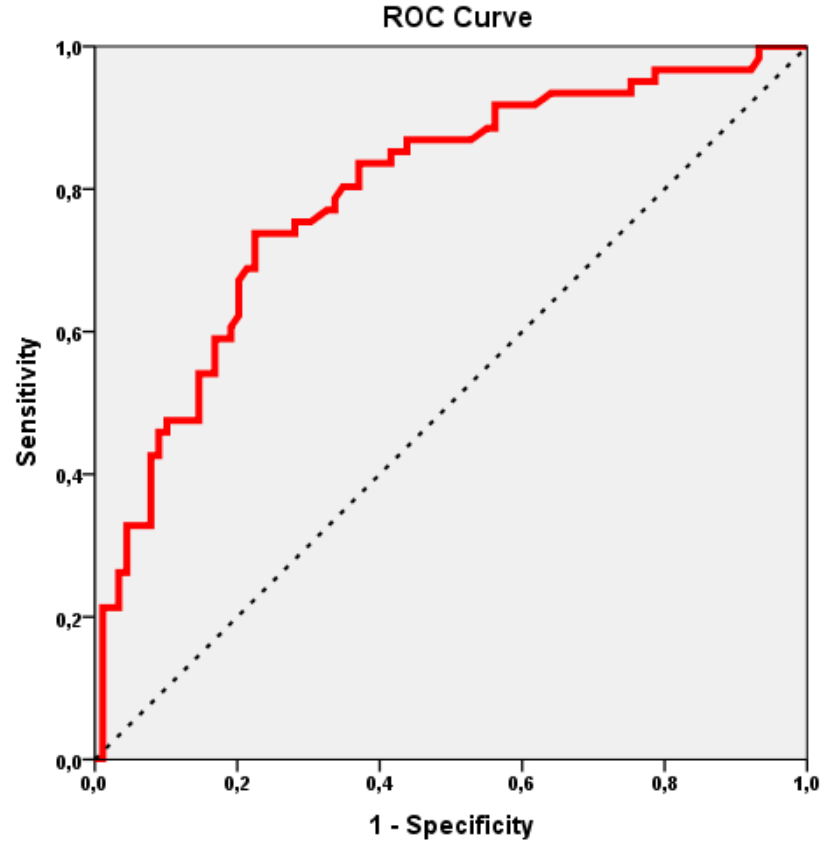
Şekil 6: HER 2 Grubunda PLR Düzeyleri ile Aksillada Tam Yanıt İlişkisi

NLR için cut off noktası saptamada ROC analizi ve tanı tarama testleri kullanılmıştır.

Tablo 9: NLR Ölçümü İçin Tanı Tarama Testleri ve ROC Curve Sonuçları

	Cut off	Diagnostic Scan				ROC Curve		p
		Sensitivite	Spesifisite	Positive Predictive Value	Negative Predictive Value	Area	95% Confidence Interval	
NLR	$\geq 2,24$	73,77	77,53	69,23	81,18	0,792	0,717-0,866	0,001**

NLR ölçümü için cut off noktası 2.24 ve üzeri olarak saptanmıştır. NLR ölçümünün 2.24 kesme değeri için; duyarlılık %73.77, özgüllük %77.53, pozitif kestirim değeri %69.23, negatif kestirim değeri %81.18 ve doğruluk %76.00'dir. Elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %79.2 standart hatası %3.8 olarak saptanmıştır.



Şekil 7: NLR Ölçümüne İlişkin ROC Eğrisi

Hastaların %56.6'sının (n=85) NLR ölçümü cut-off değer olan 2.24 altında iken, %43.4'ünün (n=65) 2.24 ve üzerindedir.

Tablo 10: NLR Düzeylerine Göre Klinikopatolojik Özelliklerin Değerlendirilmesi

		Low NLR (< 2.24) (n=85)	High NLR (≥ 2.24) (n=65)	P
		n (%)	n (%)	
Yaş (yıl)	Min-Mak (Medyan)	30-77 (45)	8-79 (45)	c0,624
	Ort±Ss	45,93±10,60	45,06±10,91	
	< 30 yaş	13 (15,3)	8 (12,3)	
	35-44 yaş	28 (32,9)	24 (36,9)	
	45-54 yaş	25 (29,4)	23 (35,4)	
Ki67	≥ 55 yaş	19 (22,4)	10 (15,4)	
	Ki67< 14	12 (14,1)	11 (16,9)	c0,637
NG	Ki67 ≥ 14	73 (85,9)	54 (83,1)	
	1	2 (2,4)	7 (10,8)	c0,099
	2	23 (27,1)	16 (24,6)	
Patoloji sonucu	3	60 (70,6)	42 (64,6)	
	IDK	66 (77,6)	47 (72,3)	c0,494
	ILK	8 (9,4)	5 (7,7)	
NAK öncesi LN	IDK+ILK	11 (12,9)	13 (20)	
	Yok	17 (20)	14 (21,5)	c0,818
SUB TYPE	Var	68 (80)	51 (78,5)	
	Luminal A	16 (18,8)	13 (20)	c0,735
	Luminal B	28 (32,9)	25 (38,5)	
	HER 2	28 (32,9)	16 (24,6)	
	Triple Negatif	13 (15,3)	11 (16,9)	

Tablo 11: NLR Düzeylerine Göre PCR, Meme Yanıtı ve Aksilla Yanıtlarının Değerlendirilmesi

		Low NLR (< 2.24) (n=85)	High NLR (≥ 2.24) (n=65)	P
		n (%)	n (%)	
PCR	Yok	53 (62,4)	45 (69,2)	c0,380
	Var	32 (37,6)	20 (30,8)	
Memede tam yanıt	Yok	47 (55,3)	39 (60,0)	c0,564
	Var	38 (44,7)	26 (40,0)	
Aksillada tam yanıt	Yok	42 (49,4)	42 (64,6)	c0,063
	Var	43 (50,6)	23 (35,4)	

Hastaların NLR düzeylerine göre; yaşları, NAK öncesi tümör boyutları ve Ki-67 düzeyleri, tümör gradeleri, histopatolojik tipleri, NAK öncesi LN tutulumu olup olmaması ve moleküler subtipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Ayrıca Hastaların NLR düzeyleri ile PCR, memede tam yanıt, aksillada tam yanıt saptanması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$).

Tablo 12: Moleküler Subtiplere Göre PCR Sonuçları ile NLR Düzeyleri İlişkisi

SUB TYPE	NLR düzeyleri	PCR (-)	PCR (+)	p
		n (%)	n (%)	
Luminal A (n=29)	Low NLR (< 2.24)	16 (100)	0	-
	High NLR ($\geq$ 2.24)	13 (100)	0	
Luminal B (n=53)	Low NLR (< 2.24)	21 (75,0)	7 (25,0)	^c 0,933
	High NLR ($\geq$ 2.24)	19 (76,0)	6 (24,0)	
HER 2 (n=44)	Low NLR (< 2.24)	7 (25,0)	21 (75,0)	^d 0,732
	High NLR ($\geq$ 2.24)	5 (31,3)	11 (68,8)	
Üçlü Negatif (n=24)	Low NLR (< 2.24)	9 (69,2)	4 (30,8)	^d 1,000
	High NLR ($\geq$ 2.24)	8 (72,7)	3 (27,3)	

Tüm moleküler subtiplerde NLR düzeyleri ile PCR arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 13: Moleküler Subtiplere Göre Meme Yanıtı Sonucu ile NLR Düzeyleri İlişkisi

SUB TYPE	NLR düzeyleri	Meme yanıt (-)	Meme yanıt (+)	p
		n (%)	n (%)	
Luminal A (n=29)	Low NLR (< 2.24)	15 (93,8)	1 (6,3)	^d 1,000
	High NLR ($\geq$ 2.24)	12 (92,3)	1 (7,7)	
Luminal B (n=53)	Low NLR (< 2.24)	19 (67,9)	9 (32,1)	^c 0,991
	High NLR ($\geq$ 2.24)	17 (68,0)	8 (32,0)	
HER 2 (n=44)	Low NLR (< 2.24)	6 (21,4)	22 (78,6)	^d 1,000
	High NLR ($\geq$ 2.24)	3 (18,8)	13 (81,3)	
Üçlü Negatif (n=24)	Low NLR (< 2.24)	7 (53,8)	6 (46,2)	^d 0,697
	High NLR ($\geq$ 2.24)	7 (63,6)	4 (36,4)	

Tüm moleküler subtiplerde NLR düzeyleri ile memede tam yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 14: Moleküler Subtiplere Göre Aksilla Yanıtı Sonucuna ile NLR Düzeyleri İlişkisi

SUB TYPE	NLR düzeyleri	Aksilla yanıt (-)	Aksilla yanıt (+)	P
		n (%)	n (%)	
Luminal A (n=29)	Low NLR (< 2.24)	15 (93,8)	1 (6,3)	^d 1,000
	High NLR ($\geq$ 2.24)	13 (100)	0 (0)	
Luminal B (n=53)	Low NLR (< 2.24)	15 (53,6)	13 (46,4)	^c 0,284
	High NLR ($\geq$ 2.24)	17 (68,0)	8 (32,0)	
HER 2 (n=44)	Low NLR (< 2.24)	4 (14,3)	24 (85,7)	^d 0,250
	High NLR ($\geq$ 2.24)	5 (31,3)	11 (68,8)	
Üçlü Negatif (n=24)	Low NLR (< 2.24)	8 (61,5)	5 (38,5)	^d 1,000
	High NLR ($\geq$ 2.24)	7 (63,6)	4 (36,4)	

Tüm moleküler subtiplerde NLR düzeyleri ile aksillada tam yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 15: NLR/PLR Kombinasyonunun pCR ile ilişkisi

NLR/PLR	n=150 (%)		pCR (%)	p değeri
high/high	45	(30)	9 (17.3)	0.358
low/high	16	(11)	5 (9.6)	
high/low	20	(13)	11 (21.2)	
low/low	69	(46)	27 (51.9)	

* $p<0.05$ NLR: Nötrofil Lenfosit Oranı PLR: Platelet Lenfosit Oranı PCR: Patolojik Tam Yanıt

NLR/PLR kombinasyonunun pCR için prediktif değerini analiz ettik ve en yüksek pCR (51.9%) oranını lowNLR/lowPLR profile sahip olan hastalarda bulduk ($p<0.05$).

5. TARTIŞMA

Günümüzde meme kanseri, akciğer kanserini de geride bırakarak, kadınlarda en sık görülen ve en çok ölüme neden olan kanser türü haline gelmiştir. GLOBOCAN 2018 verilerine göre, kadınlarda görülen kanserlerin %25'inin ve kansere bağlı kadın ölümlerinin %15'inin nedeninin meme kanseri olduğu görülmektedir (16).

Meme kanserinde neoadjuvan kemoterapi ile tedaviye başlamak meme koruyucu cerrahi şansını artırmakta ve postoperatif nüks riskini azalmaktadır. Neoadjuvan kemoterapi 1980'lerde tanıtıldığından beri Lokal İleri Meme Kanseri hastalarına yaklaşımda standart hale gelmiştir (3).

Patolojik tam yanıt meme kanseri vakalarında çok güçlü bir prognostik faktördür (111). Neoadjuvan kemoterapi ile ilgili son dönemlerde yapılan çalışmalarda PCR nin uzun dönem klinik sonuçları (hastalıksız ve total sağkalım gibi) öngörmedeki önemi ortaya çıkmıştır (112,113).

Bu çalışmada, hastaların %34.7'sinde (n=52) patolojik tam yanıt (PCR), %42.7'sinde (n=64) memede tam yanıt ve %44'ünde (n=66) aksillada tam yanıt görülmektedir. Literatürde %20 ile %40 arasında değişen PCR oranı bu çalışmada da literatür ile uyumlu olarak bulunmuştur (114). Luminal A tümörlerde PCR e hiç rastlanmazken iken Luminal B de %24,5 HER2 grubunda %72,7 üçlü negatif olanlarda ise %29,1 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada olduğu gibi Xiaoxian ve arkadaşlarının ve Cuello Lopez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda da en yüksek PCR oranı HER 2 zengin tümörlerde iken bunu üçlü negatif tümörler ve son olarak luminal tip tümörler takip etmiştir (115,109).

Sistemik inflamasyonun tümör progresyonunda önemli bir rol oynadığı iyi bilinmektedir. Birçok çalışma, artmış inflamatuvar belirteçlerin, örneğin nötrofil / lenfosit oranı (NLR) ve trombosit / lenfosit oranı (PLR), farklı solid organ maligniteleri olan hastalarda kötü prognozu işaret edeceğini göstermektedir. . NLR

ve PLR oranlarının kemosenitiviteyle ilgili olabileceğini dair çalışmalar da bulunmaktadır (6-14).

Son çalışmalarda; meme kanserinde tümör gelişimi ve kanser progresyonunda konakçının immun cevabının rolü kanıtlanmıştır (116). Kanser hastalarında inflamatuvar cevabın olması ve nötrofil, lenfosit ve plateletin bu inflamasyonda etkin rol alması nedeniyle NLR'nin ve PLR'nin inflamatuvar bir belirteç olarak kullanılabileceği düşünülmüştür. Trombosit kaynaklı büyüme faktörleri sıklıkla kanser hücreleri tarafından büyük miktarlarda oluşturulur ve kanser histolojisi üzerinde etkili olur. Primer tümörün büyümesine, invazyonuna, metastazına katkıda bulundukları tespit edilmiştir. Dolayısıyla periferik kanda trombosit sayısı tümör aktivitesinin bir göstergesi olabilirken, tümör büyümesine immün yanıttan sorumlu lenfositler de tümör supresyonunun göstergesi olarak düşünülebilir. Bu da bize düşük PLR grubunda iyi prognoz ve yüksek kemoterapi sensitivitesiyle korele olan yüksek antitümör aktivitesini gösterir. Bizim bu çalışmadaki amacımız neoadjuvan tedavi öncesi tam kan sayımında bakılan PLR ve NLR düzeylerinin tümörün kemoterapiye yanıtını öngörmedeki değerini anlamaktır.

Krenn-Pilko ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yüksek PLR düzeyinin (cut-off: PLR > 292) lenf nodu tutulumu yüksek tümör gradı ile korele olduğu bulunmuş ve diğer klinikopatolojik özellikler ile PLR düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır (10). Asano ve arkadaşlarının Japon populasyonunda yaptığı çalışmada düşük PLR düzeyinin (cut-off: PLR <150) yaş (>56) ve postmenapazol durum ile ilişkili olduğu bulunmuştur (108). Bunun yanında Koh ve arkadaşlarının çalışmasında yüksek PLR düzeyinin (cut off: >215) yaş (>50) ve tümör boyutu (>5 cm) ile korelasyonu izlenmekle beraber lenf nodu tutulumu ve tümör gradı ile ilişkili olmadığı görülmüştür (12). Cuello Lopez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PLR düzeyi ile klinikopatolojik özellikler (yaş, postmenapozal durum, tümör gradı, tümör boyutu, lenf nodu tutulumu, hastalığın evresi gibi) arasında bir korelasyon bulunamamıştır (109). Bu çalışmada da PLR düzeyleri ile yaş, tümör boyutu, tümör gradı, histopatolojik tip, lenf nodu tutulumu, KI-67 düzeyleri, moleküler subtip gibi klinikopatolojik özellikler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Tüm bu çalışmalara bakıldığında PLR ile klinikopatolojik özellikler

arasındaki ilişkide farklı sonuçlara varılmasının nedeni olarak hastalığın heterojenitesi, toplumların özellikleri arasındaki farklılıkları görebiliriz.

Asano ve arkadaşlarının , Cuello Lopez ve arkadaşlarının, Rafee ve arkadaşlarının çalışmalarında düşük PLR gruplarında moleküler subtiplerden bağımsız olarak yüksek PCR oranı saptanmıştır (108,109,12) . Bu çalışmada da PLR düzeylerine göre PCR görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır; PLR 150 nin altında olan grupta PCR görülme oranı PLR 150 ve üzerinde olan grupta PCR görülme oranından daha yüksek bulunmuştur.

Bildiğimiz kadarıyla literatürde memede patolojik tam yanıt ve aksillada patolojik tam yanıtı öngörmede PLR düzeyinin önemini gösteren bir çalışma yayınlanmamıştır. Bu çalışmada düşük PLR grubunda memede ve aksillada tam yanıt görülme oranları daha yüksek saptanmıştır.

Bu çalışmada düşük PLR grubunda moleküler subtiplerden bağımsız olarak PCR oranı yüksek bulunmuştur. Ancak Luminal A, luminal B, üçlü negatif subtiplerde PLR düzeyleri ile aksillada tam yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamasına rağmen, HER 2 grubunda PLR düzeyleri ile aksillada tam yanıt arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. PLR düzeyi 150 nin altında olanlarda aksillada tam yanıt görülme oranı 150 ve üzerinde olanlara göre daha yüksek bulunmuştur. NAK sonrası aksiller değerlendirme ve doğru aksiler cerrahiye karar verme açısından bu bilgi klinik önem arzedebilir.

NLR, son yıllarda inflamasyon için sistematik bir belirteç olarak kullanılmıştır ve bu konu birçok hekimin dikkatini çekmiştir. NLR nin prognostik önemi, birçok kişi tarafından yapılan metaanalizlerde hemen hemen tüm tümör tiplerinde gösterilmiştir (117).

Bu çalışmada NLR düzeyleri ile pCR arasındaki istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu konuda literatürde pek çok çalışma ve metaanaliz yayınlanmıştır. Chen ve arkadaşlarının 215 hastadan oluşan çalışmasında düşük NLR grubunda pCR oranı daha yüksek saptanmıştır (118). Aynı şekilde Asano ve arkadaşlarının 177 hastadan oluşan çalışmasında ve Qian ve arkadaşlarının 180

hastadan oluşan çalışmasında da benzer sonuçlar elde edilmiştir (119,120) . Bu sonuçlardan farklı olarak Eryılmaz ve arkadaşlarının 78 hastadan oluşan çalışmasında ve Suppan ve arkadaşlarının 247 hastadan oluşan çalışmasında bu çalışmada da olduğu gibi NLR ve pCR arasında ilişki saptanmamıştır (121,122). Li ve arkadaşlarının yayınladığı 33 çalışmadan oluşan bir metaanalizde birçok solid kanser tipinde NLR ile pCR arasındaki ilişki incelenmiştir. Mesane kanseri ve rektum kanserinde NLR düzeyleri ile pCR arasında anlamlı ilişki bulunurken meme kanserinde bulunamamıştır (123). Xue ve arkadaşlarının yayınladığı 11 çalışmadan oluşan metatanalizde ise yüksek NLR düzeyinin kötü NAK cevabı ile bağlantılı olduğu görülmesine rağmen hastalısız sağkalımda ve total sağkalımda aynı sonuca ulaşılamamıştır (124).

Graziano ve arkadaşları ve Kim ve arkadaşları NLR ve PLR kombinasyonunun NAK cevabını predikte etmedeki değerini araştırmışlar. NLR ve PLR kombinasyonu NAK ile tedavi edilen hastalarda prognostik bir faktör olarak bulunmuş ve düşük NLR ve PLR kombinasyonunun daha iyi NAK cevabını öngörmede potansiyel bir prediktör olduğu saptanmıştır (125,126) Bizim araştırmamızda da her ikisinin düşük olduğu grupta NAK yanıtı iyi bulunmuştur.

Tüm bu çalışmalarda NLR ve PLR için farklı cut-off değerleri kullanılmıştır.

Bu alışmada PLR için literatürdeki benzer çalışmalar kaynak alınarak cut-off değeri 150 olarak belirlenirken NLR için ROC eğrisi çizilerek cut-off değeri belirlenmiştir. Literatürdeki alışmalar değerlendirildiğinde bazılarında ROC eğrisi çizilerek cut-off değerinin belirlendiği görülürken bazılarında önceki çalışmalarda belirlenen cut-off değerlerinin kullanıldığı görülmüştür. Standart bir cut-off değerinin bulunmaması çalışmaların sonuçlarındaki farklılıkları açıklayabilir. Ayrıca ırklar arasındaki farklı cut-off değerlerinin belirlenmesine ilişkin çalışmalar da mevcuttur. Örneğin Kafkas ırkında yüksek Nötrofil ve düşük lenfosit değerleri tespit edilmiştir. Alkol, sigara kullanımı gibi bazı faktörler de yine hastaların hemogram profilini değiştirebileceğinden cut-off değeri için farklılıklar oluşabilir.

Bu çalışmada bazı kısıtlamalar bulunmaktadır. Bunlardan biri çalışmanın retrospektif olarak yapılmasıdır. Bir diğer kısıtlama ise tek merkezli bir çalışma

olması nedeniyle vaka sayısının az olmasıdır. Ayrıca PLR ve NLR için standardize cut-off değerlerinin olmaması da çalışmanın zayıf noktalarından biridir.



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Meme kanseri kadınlarda görülen en sık görülen ve en çok ölüme neden olan kanserdir. Meme kanseri tedavisinde yeni erada neoadjuvan kemoterapi çok önemli bir yer tutmaktadır. Neoadjuvan kemoterapiye yanıtı etkileyen pek çok faktör bulunmakla beraber prediktif değeri yüksek olan parametreler bulup bunları tedaviyi şekillendirmek için kullanmak fikri çok dikkat çekici bir konudur. Konakçı immun yanıtının prognoz ve tedaviye yanıtta önemli olduğu pek çok çalışma ile bildirilmiştir, immunojenik fenotip ve azalmış immun sistem aktivasyonu pCR öngörmede fayda sağlayacaktır. Bu çalışmada da amaçladığımız tedavi öncesi NLR ve PLR nin kemoterapi yanıtını öngörü değeri birkaç açıdan önem arz etmektedir. NLR ve PLR nin rutin kan sayımından rahatlıkla elde edilebilecek parametreler olması nedeniyle ucuz, tekrarlanabilir ve kolay ulaşılabilir olması bunlardan biridir. NLR ve PLR nin kemoterapi yanıtını öngörü değeri çok merkezli ve daha fazla hasta sayısının olduğu kapsamlı prospektif çalışmalarla desteklendiğinde NLR ve PLR'nin prediktif değeri gösterilebilir ve klinikte prognostik belirteç olarak kullanılabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1; 136(5): E359-86.
2. Şencan İ, Kesinkılıç B. Türkiye kanser istatistikleri. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı. [son güncelleme 2017; erişim tarihi 19.06.2017] Available from: http://kanser.gov.tr/Dosya/ca_istatistik/2014-RAPOR._uzun.pdf
3. Mieog JSD, van der Hage JA, van de Velde CJH. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. *Br J Surg*. 2007;94(10):1189–1200. doi: 10.1002/bjs.5894..
4. Jilma B, Blann A, Pernerstorfer T, et al. Regulation of adhesion molecules during human endotoxemia. No acute effects of aspirin. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:857-63.
5. O'Mahony JB, Palder SB, Wood JJ, et al. Depression of cellular immunity after multiple trauma in the absence of sepsis. *J Trauma* 1984;24:869- 75.
6. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ: Neutrophil- lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg On col* 2005, 91:181-4.
7. Blake-Mortimer JS, Sephton SE, Carlson RW, et al. Cytotoxic T lymphocyte count and survival time in women with metastatic breast cancer. *Breast J* 2004;10:195-9.
8. Xu J, Ni C, Ma C, Zhang L, Jing X, Li C, et al. 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: official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico. 2017; 19(8):989–96.
9. Koh C, Bhoo-Pathy N, Ng K, Jabir R, Tan G, See M, et al. Utility of pre-treatment neutrophil–lymphocyte ratio and platelet–lymphocyte ratio as prognostic factors in breast cancer. *British journal of cancer*.2015; 113(1):150–8.
10. Krenn-Pilko S, Langsenlehner U, Thurner EM, Stojakovic T, Pichler M, Gerger A, et al. The elevated preoperative platelet-to-lymphocyte ratio predicts poor prognosis in breast cancer patients. *British journal of cancer*. 2014; 110(10):2524–30
11. Okuturlar Y, Gunaldi M, Tiken EE, Oztosun B, Inan YO, Ercan T, et al. Utility of peripheral blood parameters in predicting breast cancer risk. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015; 16(6):2409–12.
12. Rafee S, McHugh D, Greally M, Ayodele O, Keegan N, Lim M, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) as predictive biomarkers of pathologic complete response (pCR) in neoadjuvant breast cancer: an Irish Clinical Oncology Group study (ICORG 16–20). *Annals of Oncology*. 2016; 27(suppl 6):1538P.
13. Templeton AJ, Ace O, McNamara MG, Al-Mubarak M, Vera-Badillo FE, Hermanns T, et al. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2014; 23(7):1204–12.

14. Zhu Y, Si W, Sun Q, Qin B, Zhao W, Yang J. Platelet-lymphocyte ratio acts as an indicator of poor prognosis in patients with breast cancer. *Oncotarget*. 2016.
15. Karadeniz Çakmak G. Meme Malign Hastalıkları. In: Eds. Akça T, Karadeniz Çakmak G, Emre A U. Genel Cerrahi (1st ed) Akademisyen Kitabevi Ankara 2019, ss. 421-438
16. World Health Organization I. Estimated number of new cases in 2018 GLOBOCAN web page: World Health Organization, IARC; 2018 [Available from: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2018&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=5&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1].
17. Parkin, D.M., L. Boyd, and L.C. Walker, 16. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010. *Br J Cancer*, 2011. 105 Suppl 2: p. S77-81.
18. Sakorafas, G.H., E. Krespis, and G. Pavlakis, Risk estimation for breast cancer development; a clinical perspective. *Surg Oncol*, 2002. 10(4): p. 183-92.
19. Olson, J.S., *Bathsheba's breast : women, cancer, and history*. 2002, Baltimore: Johns Hopkins University Press.
20. Key, T.J., et al., Circulating sex hormones and breast cancer risk factors in postmenopausal women: reanalysis of 13 studies. *Br J Cancer*, 2011. 105(5): p. 709-22.
21. Bernstein, L., et al., Physical exercise and reduced risk of breast cancer in young women. *J Natl Cancer Inst*, 1994. 86(18): p. 1403-8.
22. Pujol, P., F. Galtier-Dereure, and J. Bringer, Obesity and breast cancer risk. *Hum Reprod*, 1997. 12 Suppl 1: p. 116-25.
23. Blackburn, G.L., et al., Diet and breast cancer. *J Womens Health (Larchmt)*, 2003. 12(2): p. 183-92.
24. Wynder, E.L., et al., Breast cancer: weighing the evidence for a promoting role of dietary fat. *J Natl Cancer Inst*, 1997. 89(11): p. 766-75.
25. Chlebowski, R.T., et al., Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA*, 2003. 289(24): p. 3243-53.
26. Rossouw, J.E., et al., Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 2002. 288(3): p. 321-33.
27. Pharoah, P.D., et al., Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and metaanalysis. *Int J Cancer*, 1997. 71(5): p. 800-9.
28. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast, C., Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet*, 2001. 358-9.
29. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Shairer C, Mulvihill JJ: Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 81(24):1879-86, 1989.

30. Friedenson B. Assessing and managing breast cancer risk: clinical tools for advising patients. *MedGenMed.* ve 15, 6(1):8. Published 2004 Jan.
31. Shield KD, Soerjomataram I, Rehm J. Alcohol Use and Breast Cancer: A Critical Review. *Alcoholism, clinical and experimental research.* 2016;40(6):1166-81.
32. Jones ME, Schoemaker MJ, Wright LB, Ashworth A, Swerdlow AJ. Smoking and risk of breast cancer in the Generations Study cohort. *Breast cancer research : BCR.* 2017;19(1):118.
33. ACR BI-RADS Atlas Fifth Edition. <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/BIRADS/BIRADS-Poster.pdf> (tarihi: 16.01.2018).
34. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000;406(6797):747-52
35. HER2 Status, and Prognosis of Patients With Luminal B Breast Cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute.* 2009;101(10):736-50.16.01.2018).
36. Enrico DH, Hannois AR, Bravo I. Evaluation of the best cut-off point for Ki-67 and progesterone receptor as a prognostic factor in hormone receptor-positive (HR+) breast cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2018;36(15_suppl):e12549-e.
37. Gudlaugsson E, Skaland I, Janssen EA, Smaaland R, Shao Z, Malpica A, et al. Comparison of the effect of different techniques for measurement of Ki67 proliferation on reproducibility and prognosis prediction accuracy in breast cancer. *Histopathology.* 2012;61(6):1134-44.
38. Varga Z, Diebold J, Dommann-Scherrer C, Frick H, Kaup D, Noske A, et al. How reliable is Ki-67 immunohistochemistry in grade 2 breast carcinomas? A QA study of the Swiss Working Group of Breast- and Gynecopathologists. *PloS one.* 2012;7(5):e37379.
39. Jonat W, Arnold N. Is the Ki-67 labelling index ready for clinical use? *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology.* 2011;22(3):500-2.
40. Polley MY, Leung SC, McShane LM, Gao D, Hugh JC, Mastropasqua MG, et al. An international Ki67 reproducibility study. *Journal of the National Cancer Institute.* 2013;105(24):1897-906.
41. Amin MB, Edge SB, American Joint Committee on C. *AJCC cancer staging manual*2017.
42. Margolase RG, Fisher B, Hortobagyi GN, Bloomer WD. Neoplasms of the breast. In: Holland, Frei, Bast, Kufe, Pollock, Weichselbaum (eds), *Cancer Medicine.* Ed 5th, B.C Decker Inc, Canada 2000, ss.1733-1822.
43. Thor AD, Jeruss JS. Prognostic and predictive markers in breast cancer. In: Eds. Bonadonna G, Hortobagyi GN, Gianni AM , *Text Book of Breast Cancer.* Ed 2nd. Martin Dunitz United, Kingdom 2001, ss.63-84.
44. Saez RA, McGuire WL, Clark GM. Prognostic factors in breast cancer. *Semin Surg Oncol* 1989; 5(2): 102-10.
45. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, Redmond CK, Fisher ER, Cruz AB, et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer* 1983; 52(9): 1551-7.
46. Elkin EB, Hudis C, Begg CB, Schrag D. The effect of changes in tumor size on breast carcinoma survival in the U.S.: 1975-1999. *Cancer* 2005; 104(6): 1149-57.

47. Pegram MD, Casciato DA. Chapter 10: Breast Cancer. Casciato DA, Territo MC. Manual of Clinical Oncology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2009, ss.237-264.
48. Arriagada R, Le MG, Dunant A, Tubiana M, Contesso G. Twenty-five years of follow-up in patients with operable breast carcinoma: correlation between clinicopathologic factors and the risk of death in each 5-year period. *Cancer* 2006; 106(4): 743-50.
49. Warwick J, Tabar L, Vitak B, Duffy SW. Timedependent effects on survival in breast carcinoma: results of 20 years of follow-up from the Swedish Two-County Study. *Cancer* 2004; 100(7): 1331-6.
50. Burstein HJ, Harris JR, Morrow M. Malignant tumors of the breast. In: Eds. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer Principles & Practice of Oncology. 9th ed. Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia 2011
51. Berg JW, Hutter RVP. Breast Cancer. *Cancer* 1995; 75: 257-269.
52. Sabel MS. Surgical considerations in early stage breast cancer: lessons learned and future directions. *Semin Radiat Oncol* 2011; 21(1): 10-9.
53. Fisher B, Bauer M, Margolese R, Poisson R, Pilch Y, Redmond C, et al. Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1985; 312(11): 665-73.
54. Tuttle TM, Rueth NM, Abbott A, Virnig BA. Trends in the local treatment of breast cancer: should we be worried? *J Surg Oncol* 2011; 103(4): 313-6.
55. Groot G, Rees H, Pahwa P, Kanagaratnam S, Kinloch M. Predicting local recurrence following breast-conserving therapy for early stage breast cancer: The significance of a narrow (≤ 2 mm) surgical resection margin. *J Surg Oncol* 2011; 103(3): 212-6.
56. Pepels MJ, Vestjens JH, de Boer M, Smidt M, Van Diest PJ, Borm GF, et al. Safety of avoiding routine use of axillary dissection in early stage breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 125(2): 301-13.
57. Croshaw RL, Erb KM, Shapiro-Wright HM, Julian TB. The need for axillary dissection in patients with positive axillary sentinel lymph nodes. *Curr Oncol Rep* 2011; 13(1): 5-10.
58. Noguchi M, Nakano Y, Noguchi M, Ohno Y, Kosaka T. Local therapy and survival in breast cancer with distant metastases. *J Surg Oncol* 2012; 105(1): 104-10.
59. Sofi AA, Mohamed I, Koumaya M, Kamaluddin Z. Local Therapy in Metastatic Breast Cancer Is Associated With Improved Survival. *Am J Ther* 2011 Aug 4.
60. Zhou WB, Liu XA, Dai JC, Wang S. Metaanalysis of sentinel lymph node biopsy at the time of prophylactic mastectomy of the breast. *Can J Surg* 2011; 54(5): 300-6.
61. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. V.3.2017 [son güncelleme 10 Kasım 2017; erişim tarihi Aralık 2017] Available at https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
62. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008; 26(5): 778-85.

63. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, Scholl S, Makris A, Valagussa P, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol* 2006; 24(12): 1940-9.
64. Untch M, Muscholl M, Tjulandin S, Jonat W, Meerpohl HG, Lichinitser M, et al. First-line trastuzumab plus epirubicin and cyclophosphamide therapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: cardiac safety and efficacy data from the Herceptin, Cyclophosphamide, and Epirubicin (HERCULES) trial. *J Clin Oncol* 2010; 28(9): 1473-80.
65. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, et al. First Results of the NeoALTTO Trial (BIG 01-06/EGF 106903): A Phase III, Randomized, Open Label, Neoadjuvant Study of Lapatinib, Trastuzumab, and Their Combination Plus Paclitaxel in Women with HER2-Positive Primary Breast Cancer. Presented at the 33rd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, December 8-12, 2010.
66. Sikov WM, Neoadjuvant therapy for patients with HER2-positive breast cancer. [son güncelleme 2 Ocak 2018; erişim tarihi Ocak 2018] Available from: <https://www.uptodate.com/contents/neoadjuvant-therapy-for-patients-with-her2-positive-breast-cancer?>
67. Kuby J. Overview of the immune system. In Eds. W. H. Freeman and Company, *Immunology* 3rd edition. New York. 2009, 3-24.
68. Abbas AK, Lichtman AH. Hümorale immun yanıtlar: B lenfosit aktivasyonu ve antikor üretimi (Eds). Çeviri editörleri: Camcıoğlu Y, Deniz G. *Temel immünoloji: İmmün sistemin işlev ve bozuklukları*. İstanbul Tıp Kitabevi 2007, ss 123-142
69. Guc D. Kanserde İmmün Yanıt. *Türkiye Klinikleri J Hem Oncol*. 2009; 2(1): 74-8.
70. Zou W. Immunosuppressive networks in the tumour environment and their therapeutic relevance. *Nat Rev Cancer*. 2005; 5(4): 263-74.
71. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity*. 2004; 21(2): 137-48.
72. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol*. 2002; 3(11): 991-8.
73. Buckland J. Tumour Immunology. *Nature Reviews Cancer* 2002; 2: 813.
74. Smyth MJ, Crowe NY, Hayakawa Y, Takeda K, Yagita H, Godfrey DI. NKT cells-conductors of tumor immunity? *Curr Opin Immunol*. 2002; 14(2): 165-71.
75. Yu P, Fu YX. Tumor-infiltrating T lymphocytes: friends or foes? *Lab Invest*. 2006; 86(3): 231-45.
76. Dunn GP, Koebel CM, Schreiber RD. Interferons, immunity and cancer immunoediting. *Nat Rev Immunol*. 2006; 6(11): 836-48.
77. Khong HT, Restifo NP. Natural selection of tumor variants in the generation of "tumor escape" phenotypes. *Nat Immunol*. 2002; 3(11): 999-1005.
78. Schmidt H, Bastholt L, Geertsens P, et al. Elevated neutrophil and monocyte counts in peripheral blood are associated with poor survival in patients with metastatic melanoma: a prognostic model. *Br J Cancer*. 2005; 93: 273-8.

79. Teramukai S, Kitano T, Kishida Y, et al. Pretreatment neutrophil count as an independent prognostic factor in advanced non-small-cell lung cancer: an analysis of Japan Multinational Trial Organisation LC00-03. *Eur J Cancer*. 2009; 45: 1950-8.
80. Asher V, Lee J, Innamaa A, Bali A. Preoperative platelet lymphocyte ratio as an independent prognostic marker in ovarian cancer. *Clin Transl Oncol*. 2011; 13: 499-503.
81. D.C. McMillan, An inflammation-based prognostic score and its role in the nutrition-based management of patients with cancer. *Proc Nutr Soc*. 2008; 67(3): 257–262
82. D.C. McMillan Systemic inflammation, nutritional status and survival in patients with cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009; (12)3: 223–226.
83. Mallappa S, Sinha A, Gupta S, et al. Preoperative neutrophil to lymphocyte ratio >5 is a prognostic factor for recurrent colorectal cancer. *Colorectal Dis*. 2013; 15(3): 323–328.
84. Cho H, Hur HW, Kim SW, et al. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival after treatment. *Cancer Immunol Immunother*. 2009; 58(1): 15–23.
85. Gondo T, Nakashima J, Ohno Y, et al. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio and establishment of novel preoperative risk stratification model in bladder cancer patients treated with radical cystectomy. *Urology*. 2012; 79(5): 1085–91.
86. An X, Ding PR, Li YH, et al. Elevated neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in advanced pancreatic cancer. *Biomarkers*. 2010; 15(6): 516–22.
87. Ohno Y, Nakashima J, Ohori M, et al. Clinical variables for predicting metastatic renal cell carcinoma patients who might not benefit from cytoreductive nephrectomy: neutrophil-to-lymphocyte ratio and performance status. *Int J Clin Oncol*. 2014; 19(1): 139–45.
88. Négrier S, Escudier B, Gomez F, et al. Prognostic factors of survival and rapid progression in 782 patients with metastatic renal carcinomas treated by cytokines: a report from the Groupe Français d'Immunothérapie. *Ann Oncol*. 2002; 13: 1460-8.
89. Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS, et al. The systemic inflammation-based neutrophil lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013; 88(1): 218–30.
90. Noh H, Eomm M, Han A. Usefulness of pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio in predicting disease-specific survival in breast cancer patients. *J Breast Cancer*. 2013; 16: 55–9.
91. De Larco JE, Wuertz BR, Furcht LT. The potential role of neutrophils in promoting the metastatic phenotype of tumors releasing interleukin-8. *Clinical Cancer Research*. 2004; 10(15): 4895-900.
92. Rodriguez PC, Ernstoff MS, Hernandez C, Atkins M, Zabaleta J, Sierra R, et al. Arginase I-producing myeloid-derived suppressor cells in renal cell carcinoma are a subpopulation of activated granulocytes. *Cancer research*. 2009; 69(4): 1553-60.
93. Müller I, Munder M, Kropf P, Hänsch GM. Polymorphonuclear neutrophils and T lymphocytes: strange bedfellows or brothers in arms? *Trends in immunology*. 2009; 30(11): 522-30.
94. El-Hag A, Clark R. Immunosuppression by activated human neutrophils. Dependence on the myeloperoxidase system. *The Journal of Immunology*. 1987; 139(7): 2406-13.

95. Houghton AM. The paradox of tumor-associated neutrophils: fueling tumor growth with cytotoxic substances. *Cell cycle*. 2010; 9(9): 1732-7.
96. Jensen HK, Donskov F, Marcussen N, Nordmark M, Lundbeck F, von der Maase H. Presence of intratumoral neutrophils is an independent prognostic factor in localized renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology*. 2009; 27(28): 4709-17.
97. Bekes EM, Schweighofer B, Kupriyanova TA, Zajac E, Ardi VC, Quigley JP, et al. Tumor-recruited neutrophils and neutrophil TIMP-free MMP-9 regulate coordinately the levels of tumor angiogenesis and efficiency of malignant cell intravasation. *The American journal of pathology*. 2011; 179(3): 1455-70.
98. Kusumanto YH, Dam WA, Hospers GA, Meijer C, Mulder NH. Platelets and granulocytes, in particular the neutrophils, form important compartments for circulating vascular endothelial growth factor. *Angiogenesis*. 2003; 6(4): 283-7.
99. Denkert C, Loibl S, Noske A, et al. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010; 28(1): 105–113.
100. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal ACA. *Cancer*. J Clin. 2015; 65: 87-108
101. Leitch E, Chakrabarti M, Crozier J, McKee R, Anderson J, Horgan P, et al. Comparison of the prognostic value of selected markers of the systemic inflammatory response in patients with colorectal cancer. *British journal of cancer*. 2007; 97(9): 1266.
102. Fogar P, Sperti C, Basso D, Sanzari MC, Greco E, Davoli C, et al. Decreased total lymphocyte counts in pancreatic cancer: an index of adverse outcome. *Pancreas*. 2006; 32(1): 22-8.
103. Ray-Coquard I, Cropet C, Van Glabbeke M, Sebban C, Le Cesne A, Judson I, et al. Lymphopenia as a prognostic factor for overall survival in advanced carcinomas, sarcomas, and lymphomas. *Cancer research*. 2009; 69(13): 5383-91.
104. Ege H, Gertz MA, Markovic SN, Lacy MQ, Dispenzieri A, Hayman SR, et al. Prediction of survival using absolute lymphocyte count for newly diagnosed patients with multiple myeloma: a retrospective study. *British journal of haematology*. 2008; 141(6): 792-8.
105. Nieto Y, Nawaz S, Shpall EJ, Bearman SI, Murphy J, Jones RB. Long-term analysis and prospective validation of a prognostic model for patients with high-risk primary breast cancer receiving high-dose chemotherapy. *Clinical cancer research*. 2004; 10(8): 2609-17.
106. Alexandrakis M, Passam F, Perisinakis K, Ganotakis E, Margantinis G, Kyriakou D, et al. Serum proinflammatory cytokines and its relationship to clinical parameters in lung cancer patients with reactive thrombocytosis. *Respiratory medicine*. 2002; 96(8): 553-8.
107. Peterson JE, Zurakowski D, Italiano JE, Michel LV, Connors S, Oenick M, et al. VEGF, PF4 and PDGF are elevated in platelets of colorectal cancer patients. *Angiogenesis*. 2012; 15(2): 265-73.
108. Asano Y, Kashiwagi S, Onoda N, Noda S, Kawajiri H, Takashima T, et al. Platelet-Lymphocyte Ratio as a Useful Predictor of the Therapeutic Effect of Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. *PloS one*. 2016; 11(7) :e0153459.
109. Cuello-Lopez J, Fidalgo-Zapata A, Lopez-Agudelo L, Vasquez-Trespacios E, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio as a predictive factor of complete pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Plos One*. 2018; 13(11): e0207224

110. Rivas M, Acevedo F, Dominguez F, Galindo H, et al. The Neutrophil to Lymphocyte Ratio Predicts the Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Luminal B Breast Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2018; 20 (7): 2209-2212
111. Viale G. Characterization and clinical impact of residual disease after neoadjuvant chemotherapy. *Breast*. 2013; 22 Suppl 2:S88–91.
112. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014;384(9938):164–72.
113. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer H, Valero V, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007; 25(28):4414–22
114. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012; 30(15):1796–804.
115. Li XB, Krishnamurti U, Bhattarai S, Klimov S, Reid MD, O'Regan R, et al. Biomarkers Predicting Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. *American journal of clinical pathology*. 2016; 145(6):871–8.
116. Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS, et al. The systemic inflammation-based neutrophil lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013; 88(1): 218–30.
117. Templeton AJ, McNamara MG, Seruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocana A, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*. 2014; 106: dju124
118. Chen Y, Chen K, Xiao X, et al . Pretreatment neutrophil-to- lymphocyte ratio is correlated with response to neoadjuvant chemotherapy as an independent prognostic indicator in breast cancer patients: A retrospective study. *BMC Cancer* 2016; 320-32.
119. Asano Y, Kashiwagi S, Onoda N, et al. Predictive Value of Neutrophil/Lymphocyte ratio for efficacy of preoperative chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2016; 23, 1104-10.
120. Qian Y, Tao J, Li X, et al . Peripheral inflammation/immune indicators of chemosensitivity and prognosis in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Onco Targets Ther* 2018;11, 1423–32.
121. Eryilmaz MK, Mutlu H, Salim DK, et al (2014). The neutrophil to lymphocyte ratio has a high negative predictive value for pathologic complete response in locally advanced breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy. *Asian Pac J Cancer Prev*, 15, 7737-40.
122. Suppan C, Bjelic-Radisic V, La Garde M, et al (2015). Neutrophil/Lymphocyte ratio has no predictive or prognostic value in breast cancer patients undergoing preoperative systemic therapy. *BMC Cancer*, 15, 1027-35.
123. Li X, Dai D, Chen B, et al. The value of neutrophil-to-lymphocyte ratio for response and prognostic effect of neoadjuvant chemotherapy in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer* 2018;9:861–71

124. Xue LB, Liu YH, Zhang B, et al. Prognostic role of high neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2019 98:1(e13842)
125. Graziano V, Grassadonia A, Iezzi L, Vici P, Pizzuti L, Barba M, et al. Combination of peripheral neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio is predictive of pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Breast*. 2019;44:33–38.
126. Kim HY, Kim HT, Yoon HK, et al. The Role of Neutrophil-lymphocyte Ratio and Platelet-lymphocyteRatio in Predicting Neoadjuvant Chemotherapy Response in Breast Cancer. *Journal of Breast Cancer*. 2019;22(3): 425–438.



8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Kübra KAYTAZ TEKYOL
Doğum Yeri ve Tarihi : ADAPAZARI / 23.07.1987
İletişim Adresi ve Telefonu : kubrakaytaz@gmail.com
05342317851
Yabancı Dili : İngilizce

II- Eğitim Bilgileri

SBÜ İstanbul Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Genel Cerrahi Kliniği Asistan Doktor (Temmuz 2014-)
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi (2006-2013)
Sakarya Fen Lisesi (2001-2005)

III- Mesleki Deneyimi

SBÜ İstanbul Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Genel Cerrahi Kliniği, Asistan Doktor (Temmuz 2014-)
Ağrı Taşlıçay Toplum Sağlığı Merkezi, Pratisyen Hekim
(Kasım 2013-Ocak 2014)