

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HORMON RESEPTÖRÜ POZİTİF ERKEN EVRE
MEME KANSERLİ HASTALARDA COP-
LMR(TROMBOSİT SAYISI VE LENFOSİT/MONOSİT
ORANI), Ki-67 PROGNOSTİK İNDEKSİ ve
NOTTINGHAM PROGNOSTİK İNDEKSİNİN
PROGNOZA ETKİSİ**

DR. AYSU OKUMUŞ
UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2023

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HORMON RESEPTÖRÜ POZİTİF ERKEN EVRE
MEME KANSERLİ HASTALARDA COP-
LMR(TROMBOSİT SAYISI VE LENFOSİT/MONOSİT
ORANI), Ki-67 PROGNOSTİK İNDEKSİ ve
NOTTINGHAM PROGNOSTİK İNDEKSİNİN
PROGNOZA ETKİSİ**

DR. AYSU OKUMUŞ
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. TUĞBA YAVUZŞEN

TEŞEKKÜR

Hayatım boyunca bana destek olan, beni yetiştiren ve bugünlere gelmeme vesile olan annem Şenay OKUMUŞ, babam Reis OKUMUŞ'a ve manevi desteğini ve sevgisini her zaman hissettiren ve hep yanımda olan canım kardeşim Aykut OKUMUŞ'a çok teşekkür ederim. İyi ki benim ailemsiniz.

Asistanlık sürecim boyunca beraber çalıştığım, güzel zamanlar geçirdiğimiz, zor günlerde birbirimize destek olduğumuz eşkıdemlerime destek ve yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince eğitimime katkıları bulunan, tezimin oluşturulmasında ve her aşamasında tecrübeleri ve katkıları ile yol gösteren, yakın ilgi ve yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Işıl SOMALI, Prof. Dr. Tuğba YAVUZŞEN, Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin Salih SEMİZ'e, ve Uzm. Dr. Merve KESKİNKILIÇ'a, ve halk sağlığı bölümünden Dr. Neslişah ŞİYYE'ye

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Aysu OKUMUŞ

İÇİNDEKİLER

<u>TABLolar DİZİNİ</u>	i
<u>GRAfİKLER DİZİNİ</u>	ii
<u>KISALTMALAR</u>	iii
<u>ÖZET</u>	v
SUMMARY	vii
<u>1.GİRİŞVEAMAC</u>	1
<u>2.GENELBİLGİLER</u>	4
<u>2.1. MEME KANSERİ İNSİDANSI VE EPİDEMİYOLOJİ</u>	4
<u>2.2. MEME KANSERİ RİSK FAKTÖRLERİ</u>	4
2.2.1. Demografik Faktörler.....	4
2.2.2. Reprodüktif Faktörler.....	5
2.2.3. Hormonal Faktörler.....	5
2.2.4. Kalıtsal Faktörler.....	6
2.2.5. Meme ile İlişkili Faktörler.....	7
2.2.6. Yaşam Tarzı.....	7
2.2.7. Diğer Faktörler.....	8
<u>2.3. MEME KANSERİNDE TARAMA</u>	8
<u>2.4. MEME KANSERİ KLİNİK BULGULARI VE TANISI</u>	9
2.4.1. Klinik Bulgular.....	9
2.4.2. Tanı.....	10
2.4.2.1. Mamografi.....	10
2.4.2.2. Ultrasonografi.....	11
2.4.2.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	11
2.4.2.4. Pozitron Emisyon Tomografisi.....	11

<u>2.5. MEME KANSERLERİNİN SINIFLANDIRILMASI</u>	12
2.5.1. Histopatolojik Sınıflandırma.....	12
2.5.2. Moleküler Sınıflandırma.....	12
<u>2.6. MEME KANSERİNDE EVRELEME</u>	14
2.6.1. AJCC TNM Evreleme Sistemi	14
2.6.1.1. Patolojik ve Klinik Evreleme.....	14
2.6.1.1.1. Primer Tümör.....	14
2.6.1.1.2. Bölgesel Lenf Nodları.....	15
2.6.1.1.3. Uzak Metastaz.....	17
2.6.1.2. Anatomik Evreleme.....	18
<u>2.7. MEME KANSERİNDE PROGNOSTİK VE PREDİKTİF FAKTÖRLER</u>	18
<u>2.8. MEME KANSERİNDE TEDAVİ</u>	19
2.8.1. Lokal Tedaviler.....	20
2.8.1.1. Cerrahi Tedavi.....	20
2.8.1.2. Radyoterapi.....	21
2.8.2. Sistemik Tedavi	21
2.8.2.1. Kemoterapi.....	21
2.8.2.2. Endokrin Tedavi (Hormonoterapi).....	22
2.8.2.3. Hedefe Yönelik Tedavi.....	22
2.8.3. DCIS'ta (TisN0M0) Tedavi.....	23
2.8.4. Metastatik Olmayan Meme Kanserlerinde Tedavi.....	23
2.8.4.1. Hormon Reseptörü Pozitif, HER2 Negatif Meme Kanserinde Tedavi.....	23
2.8.4.2. HER2 Pozitif Meme Kanserinde Sistemik Tedavi.....	23
2.8.4.3. Triple Negatif Meme Kanserinde Sistemik Tedavi.....	23
2.8.5. Metastatik Meme Kanserlerinde Sistemik Tedavi.....	24

2.9. MONOSİT, LENFOSİT, PLATELET, NOTTINGHAM PROGNOSTİK İNDEKSİ ve Ki-67

<u>TANIMI</u>	24
2.9.1. Monositler.....	25
2.9.2. Lenfositler.....	25
2.9.3. Plateletler.....	26
2.9.4. Platelet Sayısı ve Lenfosit/Monosit Oranı (COP-LMR).....	26
2.9.5. Nottingham Prognostik İndeksi	27
2.9.6. Ki67.....	27

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....29

3.1. Araştırmanın Tipi.....	29
3.2. Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Planı.....	29
3.3. Araştırmanın Evreni, Örneklemi ve Çalışma Grupları.....	29
3.4. Araştırmanın Değişkenleri.....	29
3.5. Veri Toplama Araçları ve Çalışma Materyali.....	30
3.5.1. Demografik, Klinik ve Patolojik Verilerin Değerlendirilmesi	30
3.5.2. Laboratuvar verilerinin değerlendirilmesi.....	31
3.5.3. İzlemdeki verilerin değerlendirilmesi ve takip.....	32
3.6. Verilerin Değerlendirilmesi.....	33
3.7. Araştırmanın Sınırlılıkları.....	34
3.8. Etik Kurul Onay.....	34

4. BULGULAR.....35

4.1. Demografik, Klinik ve Patolojik Bulgular.....	35
4.2. Laboratuvar Verileri.....	36
4.3. Metastatik Özellikler.....	37
4.4. Subtipe Göre Verilerin Karşılaştırılması.....	38
4.5. Nüks Durumuna Göre Verilerin Karşılaştırılması.....	42

4.5.1.Erken Evre Meme Kanserli Hastalarda Nüks Gelişmesi Açısından Parametrelerin Öngörü Değerinin Karşılaştırılması (COX regresyon analizi).....	45
---	----

4.5.2. Operasyon Öncesi, Sonrası, Tedavi Sonrası 6. Ay ve 1. Yıl COP-LMR Değerlerinin Metastaz Gelişimini Öngörme Değerlendirmesi ve Cut-off Değeri Hesaplanması.....	47
---	----

4.6.Hastalıksız Sağkalım Analizleri.....	48
--	----

<u>5. TARTIŞMA</u>	53
---------------------------------	-----------

<u>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</u>	57
--	-----------

<u>7. KAYNAKLAR</u>	58
----------------------------------	-----------

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. ACR BI-RADS kategorileri

Tablo 2. Meme karsinomlarının sınıflandırması

Tablo 3. Meme kanseri alt tipleri

Tablo 4. Meme kanserinde prognostik ve prediktif faktörler

Tablo 5. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Tablo 6. Tümör histolojisi, reseptör durumu

Tablo 7. Operasyon öncesi, tedavi öncesi, tedavi sonrası 6. Ay ve 1. yıl laboratuvar verileri

Tablo 8. Metastaz durumunun subtipi göre özellikleri

Tablo 9. Subtipi göre hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo 10. Subtipi göre tümör histolojisi ve reseptör durumunun karşılaştırılması

Tablo 11. Subtipi göre operasyon öncesi, tedavi öncesi, tedavi sonrası 6. Ay ve 1. yıl periferik kan parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 12. Subtipi göre COP-LMR değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 13. Nükse göre tümör histolojisi ve reseptör durumunun karşılaştırılması

Tablo 14. Nükse göre operasyon öncesi periferik kan parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 15. Nükse göre COP-LMR değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 16. Erken evre meme kanserli hastalarda metastaz durumu için parametrelerin öngörü değerlerinin tek değişkenli regresyon analizi

Tablo 17. Erken evre meme kanserli hastalarda metastaz durumu için parametrelerin öngörü değerlerinin çok değişkenli regresyon analizi

Tablo 18. COP-LMR'nin DFS'ye etkisinin risk gruplarına göre değerlendirilmesi

Tablo 19. KLP indeksinin DFS'ye etkisinin risk gruplarına göre değerlendirilmesi

Tablo 20. NPI indeksinin DFS'ye etkisinin risk gruplarına göre değerlendirilmesi

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1.Subtipe göre DFS değerlendirmesi

Grafik 2: EEMK'li hastalarda KLP indeksinin DFS'ye etkisinin değerlendirilmesi
(Kaplan Meier analizi)

Grafik 3: EEMK'li hastalarda KLP indeksinin DFS'ye etkisinin değerlendirilmesi
(Kaplan Meier analizi)



KISALTMALAR

ACR: Amerikan Radyoloji Koleji (American College of Radiology)

ACS: Amerikan Kanser Birliđi (American Cancer Society)

Aİ: Aromataz inhibitörleri

AJCC: Amerikan Ortak Kanser Komitesi (American Joint Committee on Cancer)

ASCO: Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (American Society of Clinical Oncology)

BI-RADS: Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi (Breast Imaging Reporting and Data System)

BRCA: Meme Kanseri (BReast CAncer)

BMI: Vücut kitle indeksi

CCR2: CC-kemokin reseptörü 2

CDH1: Kadherin 1

COP-LMR: Combination of PLT count and lymphocyte to monocyte ratio

CX3CR1: CX3 C-kemokin reseptörü 1

DCIS: Duktal karsinoma in situ

DFS: Hastalıksız sağkalım (Disease free survival)

EEMK: Erken evre meme kanseri

ER: Östrojen reseptörü

HER2: İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (Human epitelial growth factor receptor 2)

IGF: İnsülin benzeri büyüme faktörü (Insulin like growth factor)

ITCs: İzole tümör hücreleri (Isolated tumor cells)

KKMM: Kendi kendine meme muayenesi

KPI: Ki-67 prognostik indeksi

KT: Kemoterapi

LCIS: Lobüler karsinoma in situ (Lobuler carcinoma insitu)

LİMK: Lokal ileri meme kanseri

LMR: Lenfosit / monosit oranı (lymphocyte to monocyte ratio)

LN: Lenf nodu

LVI: Lenfovasküler invazyon

MKC: Meme koruyucu cerrahi

MMG: Mamografi

MR: Manyetik rezonans

NAKT: Neoadjuvan kemoterapi

NCCN: Ulusal Kanser Merkezi Ağı (National Cancer Center Network)

NCI: Ulusal Kanser Enstitüsü (National Cancer Institute)

NPI: Nottingham Prognostik indeksi

OS: Genel sağkalım (Overall survival)

PR: Progesteron reseptörü

PTEN: Protein tirozin fosfataz ve tensin holomoğu

RT: Radyoterapi

SEER: Sürveyans, Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar (The Surveillance, Epidemiology, and End Results)

STK11: Serin-treonin kinaz 11

TNM: Tümör, Nod, Metastaz

TP53: Tümör protein 53

USG: Ultrasonografi

ÖZET

Hormon reseptörü pozitif erken evre meme kanserli hastalarda cop-lmr(trombosit sayısı, lenfosit/monosit oranı), ki-67 prognostik indeksi ve nottingham prognostik indeksinin prognoza etkisi

Dr. Aysu OKUMUŞ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı 35340 İnciraltı/İZMİR

Amaç: Hormon reseptörü pozitif, erken evre meme kanserli hastalarda prognozu ön görmede daha önce saptanan belirteçlere katkı sağlayabilecek, basit, uygun fiyatlı ve kolay ulaşılabilir bir belirteç olabileceği düşünülerek periferik kan lenfosit/monosit oranı, trombosit sayısı (COP-LMR) ve patoloji sonuçları kullanılarak hesaplanan Nottingham Prognostik İndeksi (NPI), Ki-67 prognostik indeksinin (KLP) prognozla ilişkisi incelendi.

Yöntem: Çalışmaya 18 yaş üzeri, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda 2010-2020 yılları arasında erken evre meme kanseri (EEMK) tanısı alan ve neoadjuvan kemoterapi (NAKT) verilmeyen 321 kadın hasta dahil edildi. Hastaların retrospektif olarak demografik, klinik, patolojik ve laboratuvar verileri incelendi. Laboratuvar verileri (lökosit, lenfosit sayısı, trombosit sayısı ve lenfosit/monosit oranı) operasyon öncesi, tedavi öncesi, tedavi sonrası 6. ayda ve tedavi sonrası 1. yılda değerlendirildi. Nüks gelişimi ve mortalite için en önemli risk faktörlerini belirlemek amacıyla tek ve çok değişkenli regresyon analizleri uygulandı. Bu faktörlerin hastalıksız sağkalım (DFS) üzerine etkilerini belirlemek için Kaplan-Meier sağkalım analiz yöntemi kullanıldı.

Bulgular: Ortalama tanı yaşı $53,8 \pm 13,0$ yıl, takip süresi $56,6 \pm 29,2$ ay olarak hesaplandı. Mortalite oranı %6,2, nüks oranı %9,3 bulundu. Operasyon öncesi, tedavi öncesi, tedaviden sonraki 6. ay ve 1. yıl bakılan platelet sayısı, lenfosit/monosit oranı ve COP-LMR parametrelerinde nüksü öngörme açısından Luminal A ve B gruplarında

istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Patolojik verilere göre hesaplanan KLP ve NPI indekslerinin DFS öngörmede istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. DFS için önemli öngörü değerine sahip klinik ve patolojik özellikler; KLP ve NPI indeksi olarak bulundu. Tedavi öncesi laboratuvar verileri değerlendirildiğinde PLT sayısının düşük olmasıyla nüks gelişmesi arasında literatürün tersine istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Aynı şekilde tedavi öncesi COP-LMR ye göre hastalar iyi, orta, kötü grup olarak ayrılıp nükse göre analiz yapıldığında beklenenin tersine istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,032$). Nükse göre yapılan değerlendirmede KLP ve NPI indeksleri düşük, orta ve yüksek riskli gruplara ayrılıp nükse göre analiz yapıldığında her iki indeks için de iyi ve kötü grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla $p=0,001$ ve $p=0,005$). KLP ve NPI indeksine göre yapılan DFS analizinde risk gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $p=0,015$ ve $p=0,03$). Tek değişkenli regresyon analizine göre hastalar KLP indeksine göre iyi ve orta grup kötü gruba göre kıyaslandığında, kötü grubun riski iyi ve orta gruba göre 2,83 kat artmış saptandı ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,009$). Aynı şekilde NPI indeksine göre iyi grup orta ve kötü gruba göre kıyaslandığında, kötü ve orta grubun riski iyi gruba göre 2,85 kat artmış saptandı ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,022$).

Sonuç: Daha fazla hasta sayısı ve uzun takip süresinde değerlendirme yapıldığında; platelet sayısı, lenfosit/ monosit oranı gibi laboratuvar verileri kullanılarak hesaplanan belirteçlerin prognoz tayininde kullanılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olup patolojik veriler kullanılarak hesaplanan NPI ve KLP indekslerinin hastalarda prognozu öngörmede uygun fiyatlı, kolay erişilebilir prediktif ve prognostik belirteçler olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Sözcükler: erken evre meme kanseri, nüks, patolojik tam yanıt, prognostik belirteç

SUMMARY

THE EFFECT OF COP-LMR (THROMBOCYTE COUNT AND LYMPHOCYTE/MONOCYTE RATIO), Ki-67 PROGNOSTIC INDEX AND NOTTINGHAM PROGNOSTIC INDEX ON PROGNOSIS IN PATIENTS WITH HORMONE RECEPTOR POSITIVE EARLY STAGE BREAST CANCER

Dr. Aysu Okumuş

Dokuz Eylul University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine

Division of Medical Oncology 35340 İnciralti/İZMİR

Objective: NPI and KLP prognostic indices were calculated using peripheral blood lymphocyte/monocyte ratio, platelet count and pathology results, considering that it could be a simple, affordable and easily accessible marker that could contribute to previously determined markers in predicting prognosis in patients diagnosed with early stage breast cancer.

Methods: A total of 321 female patients over the age of 18 who were diagnosed with ESBC cancer in Dokuz Eylul University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Department of Medical Oncology between 2010 and 2020 and who were not given NACT were included in the study. Demographic, clinical, pathological and laboratory data of the patients were reviewed retrospectively. Laboratory data (leukocyte, lymphocyte count, platelet count and lymphocyte/monocyte ratio) were evaluated before the operation, before the treatment, at the 6th month after the treatment, and at the 1st year after the treatment. Univariate and multivariate regression analyzes were performed to identify the most important risk factors for recurrence and mortality. Kaplan-Meier survival analysis method was used to determine the effects of these factors on DFS (disease-free survival).

Results: The mean age at diagnosis was 53.8 ± 13.0 years, and the follow-up period was 56.6 ± 29.2 months. The mortality rate was 6.2% and the recurrence rate was 9.3%. There was no statistically significant difference in Luminal A and B groups in terms

of predicting recurrence and mortality in platelet count, lymphocyte/monocyte ratio and COP-LMR parameters measured before the operation, before the treatment, at the 6th month and 1st year after the treatment. There was a statistically significant difference in predicting progression-free survival (DFS) in KLP and NPI indices calculated according to pathological data. Clinical and pathological features of significant predictive value for DFS; KLP and NPI index were found. When the pre-treatment laboratory data were evaluated, a statistically significant difference was found between the low number of PLT and the development of recurrence, contrary to the literature($p=0.032$). When the KLP and NPI indices were divided into low, medium and high risk groups in the evaluation made according to recurrence, and the analysis was performed according to recurrence, a statistically significant difference was found between the good and bad groups for both indices ($p=0.001$ and $p=0.005$, respectively). In the analysis of progression-free survival performed according to the KLP and NPI index, it was found to be statistically significant according to the risk groups ($p=0.015$ and $p=0.03$, respectively). According to univariate regression analysis, when the patients were compared to the good and moderate groups according to the KLP index, the risk of the bad group was found to be 2.83 times higher than the good and moderate groups, and this was statistically significant ($p=0.009$). Likewise, when the good group was compared with the moderate and bad groups according to the NPI index, the risk of the bad and moderate groups was found to be 2.85 times higher than the good group, and this was statistically significant ($p=0.022$).

Conclusion: When more number of patients and long follow-up period are evaluated; more studies are needed to use markers calculated using laboratory data such as platelet count, lymphocyte/monocyte ratio in the determination of prognosis, and it is thought that NPI and CLP indices calculated using pathological data can be used as affordable, easily accessible predictive and prognostic markers in predicting prognosis in patients.

Keywords: early stage breast cancer, adjuvant chemotherapy, hormone therapy, disease free survival, prognostic marker, recurrence

1. GİRİŞ VE AMAC

Meme kanseri, dünyada ve Türkiye’de kadınlarda en sık kanser tipi olup kansere bağlı ölümlerin önemli bir nedenidir(1). Erken tanı ve tedavi yöntemleri sayesinde mortalite oranı azalmakta olup prognoz ve sağkalım yüzdelerinde iyileşme görülmektedir(2).

Meme kanserinde kemoterapi duyarlılığını ve prognozu öngören tek bir faktör olmadığı bilinmekte olup; hormon reseptör pozitiflik durumu, insan epidermal büyüme faktörü 2 (HER2) ekspresyonu, Ki-67 proliferasyon indeksin yüzdesi, lenfovasküler invazyon, tümörün evresi, histolojik grade ve moleküler sınıflandırma gibi pek çok faktör kemoterapi yanıtı ve prognoz açısından büyük öneme sahiptir(3–5).

Farklı prognostik özellikleri ve tedavideki farklılıkları nedeniyle meme kanseri; non-metastatik (erken evre ve lokal ileri evre) ve metastatik olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Erken evre meme kanseri evre 1A, 2A ve 2B (T2N1) meme kanseri hastalarını içermektedir. Genel olarak, erken evre meme kanseri olan hastalar, radyoterapi (RT) ile veya radyoterapi olmadan meme ve bölgesel düğümlerine yönelik cerrahi (lumpektomi veya mastektomi) geçirirler. Lokal tedaviyi takiben tümör boyutu, derecesi, tutulan lenf düğümlerinin sayısı, östrojen (ER) ve progesteron (PR) reseptörlerinin durumu ve HER2 ekspresyonu gibi temel tümör özelliklerine dayalı olarak adjuvan sistemik tedavi önerilebilir(6).

Hormon reseptörü (HR) pozitif erken meme kanserleri için adjuvan tedavi seçenekleri, hormonoterapi ve kemoterapiye odaklanır. Optimal tedavi seçimi, bireyin hastalığın tekrarlama riskinin doğru bir şekilde değerlendirilmesini gerektirir. Daha yüksek bir nüks riski ve daha kötü bir prognoz, büyük tümör boyutu, artan sayıda düğüm, yüksek histolojik derece ve vasküler invazyon ile ilişkilidir(7).

Hormon reseptörü pozitif meme kanserleri, oldukça heterojen bir malignite grubu oluşturur. Bu malignitelerin hem erken hem de geç nüks riski vardır, hastalık nükslerinin en az yarısı ilk tanıdan 5 yıl sonra ortaya çıkar ve tanıdan 10 yıl sonra saptanan nüksler nadir değildir. Tümör derecesindeki varyasyonlar, hormon

reseptörlerinin ekspresyonu ve proliferatif genler (örn. Ki-67) ve genomik değişiklikler, tümü erken evre HR-pozitif meme kanserlerinin çeşitliliğine katkıda bulunur. Bu özellikler, intrinsik alt tiplerle (luminal A ve B) yakından ilişkilidir ve nüks riski ve sistemik tedavilere duyarlılık hakkında değerli bilgiler sağlayabilir(8).

Klinik faktörlere ek olarak birkaç biyobelirteç rekürrens riskinin belirlenmesinde ve uygun adjuvan tedavide önemlidir. ER, PR ve HER2 biyobelirteçlerinin ifadesi, hastalık alt tipini tanımlar ve prognozu bildirir. ER ve PR ekspresyonu, immünohistokimya (IHC) kullanılarak değerlendirilir ve hücrelerin $\geq 1\%$ 'i marker boyaması gösteriyorsa tümörler pozitif olarak kabul edilir. Yüksek ER ve/veya PR ekspresyonu, hormonoterapiden fayda sağlamak için öngörücüdür ve bu belirteçlerin eksikliği kötü bir prognostik belirteç olarak kabul edilir(9).

ER ve PR ekspresyonu, IHC kullanılarak değerlendirilir ve hücrelerin $\geq 1\%$ 'i marker boyaması gösteriyorsa tümörler pozitif olarak kabul edilir. Yüksek ER ve/veya PR ekspresyonu, endokrin tedavisinden fayda sağlamak için öngörücüdür ve bu belirteçlerin eksikliği kötü bir prognostik belirteç olarak kabul edilir(10).

Ki67, hücre proliferasyon hızı için bir biyobelirteçtir ve HR-pozitif, HER2-negatif meme kanserlerinde prognostiktir. Ki-67 seviyeleri, luminal A benzeri tümörlere karşılık gelen düşük Ki67 ve luminal B benzeri tümörlere karşılık gelen yüksek Ki-67 ile luminal benzeri tümörlerin IHC tanımına dahil edilmiştir(7).

ER pozitif ve HER2 negatif olan meme kanserleri, 50 yaş altındaki kadınlarda meme kanseri vakalarının %65'ini, daha ileri yaştaki kadınlarda vakaların %75'ini oluşturan; meme kanserlerinin en yaygın alt kümesidir(11). ER'ye östrojen bağlanması, reseptör tarafından düzenlenen transkripsiyonu uyarır, bu da sırayla tümör hücresi büyümesini ve proliferasyonunu destekler. ER-pozitif tümörler için hormon bazlı tedaviler östrojen üretimini tüketir, ER sinyalini keser, ER'yi bozar veya ER tarafından düzenlenen sinyalleşme veya çoğalma yollarını değiştirir(9).

Östrojen reseptörü pozitif kanserler için nüks oranları uzun yıllar boyunca nispeten sabittir ve tümörler uzun bir zaman diliminde nüks edebilir. Nükslerin en az yarısı tanıdan 5 yıl sonra ortaya çıkar ve 10 yıldan sonra görülen nüksler nadir değildir(12,13). Erken nüks (tanıdan sonraki ilk 5 yıl içinde) ve geç nüks (tanıdan

sonraki 5 yıldan fazla) için risk faktörleri büyük ölçüde aynıdır; risk faktörleri daha yüksek nodal ve tümör evresi, daha yüksek derece ve olumsuz genomik testleri içerir(14).

Kemoterapi rejimlerinin sadece immünsupresif etkisi bulunmamakta olup, KT ile tümör hücrelerine karşı immün sistemin kısmi aktivasyonu sonucu immünmodülatör aktivite de hedeflenmektedir(15). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, immün sistem ve tümör mikroçevresinin de kemoterapi yanıtında rolü olduğu saptanmıştır. Tümör mikroçevresi çeşitli lökosit tiplerinden oluşmaktadır(16–19). Ayrıca kemoterapi duyarlılığı; platelet, lenfosit ve monositler dahil olmak üzere periferik dolaşımda bulunan diğer hücrelerden de etkilenmektedir. Bu etki histolojik grade, hormon reseptör pozitifliği gibi prognostik ve prediktif belirteçlerden bağımsız olarak ortaya çıkmaktadır(16,20–22).

Erken evre meme kanseri için sistemik terapi, sitotoksik kemoterapi ve endokrin ve anti-HER2 terapileri dahil hedefe yönelik tedavilerden oluşur. Erken evre hastalık için cerrahi tedavinin temel taşı olmaya devam ederken, sistemik tedavideki ilerlemeler mikrometastatik hastalığı ortadan kaldırarak nüks riskini azaltabilir(23).

Tüm bu araştırmaların yol göstermesiyle beraber, çalışmamızda hormon reseptörü pozitif, erken evre meme kanserli hastalarda prognozu öngörmeye NPI, KLP prognostik indeksi ve platelet sayısı ve lenfosit/monosit oranının etkisi araştırılacaktır. Çalışmamızın amacı Luminal A ve B meme kanserli hastalarda tanı anında KLP ve NPI indeksinin prognozu öngörmeye etkisi ve operasyon öncesi, tedavi öncesi, tedavi sonrası 6. Ay ve 1 yılda bakılan trombosit sayısı ve lenfosit/monosit oranının sağkalım üzerindeki etkisini değerlendirmektir. Prognostik tayininde, hastaların son görülme tarihi ve nüks durumu değerlendirmeye alınacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MEME KANSERİ İNSİDANSI VE EPİDEMİYOLOJİSİ

Meme kanseri, dünyada ve Türkiye’de kadınlarda en sık görülen kanser tipi olup Amerika Birleşik Devletleri’nde kadınlarda kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada gelmektedir(1,24). Dünya genelinde her yıl 1,5 milyondan fazla kadın (tüm kanserli kadınların %25’i) meme kanserine yakalanmakta olup yapılan çalışmalar meme kanserinin 2015 yılında yaklaşık 570.000 ölüme sebep olduğunu göstermiştir(25).

Kadınlarda fertilitede azalma ve vücut ağırlığında artış olması meme kanseri insidansını her yıl %0.5 oranında arttırmaktadır. Sağlıklı bir kadında yaşamı boyunca meme kanseri gelişme riski %12,9 olup her sekiz kadından birinin meme kanseri tanısı alacağı öngörülmüştür(1). Meme kanseri insidansı ve mortalitesi yaşla birlikte artmakta olup yeni vakaların yaklaşık %95’i 40 yaş ve üzerindeki kadınlardan oluşmaktadır(24).

Gelişmiş ülkelerde, gelişmekte olan ülkelere göre meme kanseri insidansının daha yüksek fakat mortalitesinin daha düşük olduğu saptanmıştır(26). Bu farklılıkların nedeninin sanayileşmenin sonucu olarak; vücut ağırlığında ve tüketilen yağ miktarında artış, menarş yaşı, emzirmedeki farklılıklar, daha az gebelik ve ilk doğum yaşının ileri olması gibi toplumsal değişikliklerle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Erken tanı ve tedavi stratejileri sayesinde mortalite oranının azaldığı görülmüştür(27). Türkiye’de kadınlarda meme kanserinin insidansı yüz binde 47,7 olup tüm yaş gruplarındaki kadınlarda en sık görülen kanserlerin yüzdelik dağılımları değerlendirildiğinde ise meme kanseri görülme oranı %25,5’tir(28).

2.2. MEME KANSERİ RİSK FAKTÖRLERİ

2.2.1. Demografik Faktörler

Cinsiyet: Meme kanseri, çoğunlukla kadınlarda sık görülen bir malignite olup erkeklerde nadir görülür ve erkeklerde tüm kanser vakalarının %1’inden azını

oluşturmaktadır(29). Kadınlarda, erkeklerden 100 kat daha fazla görüldüğü bildirilmiştir(1).

Yaş: Kadınlarda yaşla beraber meme kanseri insidansı da artmaktadır(24,29). İnsidans oranları 40 yaş ve üzeri hastalarda en yüksektir; 12 yaşla birlikte risk artmakta olup yaşam boyu risk %12.5'tur(30). Meme kanserinin 50 ve 70 yaşlarında iki kez pik yaptığı bilinmektedir. Yüksek riskli tümörler genç kadınlarda daha sık olup düşük riskli tümörler yaşlı hastalarda daha yaygındır(31).

İrk: Amerika Birleşik Devletleri'nde meme kanseri insidansı beyaz kadınlarda, siyahi kadınlardan yüksek olmasına rağmen mortalite oranı siyahi kadınlarda daha yüksek bulunmuştur(24,32). Farklı etnik kökenlerdeki kadınlarda meme kanseri insidans ve mortalitesinin farklı olmasının nedeninin yaşam biçimindeki farklılıklar, vücut kitle indeksi, siyahi kadınların erken yaşta ve fazla sayıda doğum yapması, sağlık hizmetlerine erişim imkanları gibi faktörlere bağlı olabileceği düşünülmektedir(33).

2.2.2. Reprodüktif Faktörler

Menstrüel durum: Erken menarş, geç menopoz, ilk gebeliğin geç yaşı gibi üreme faktörleri meme kanseri riskini artırabilir. Menopozda her 1 yıllık gecikme meme kanseri riskini %3 oranında artırır(34,35). Menopoz zamanlamasının meme kanseri riskini önemli ölçüde etkilediği gösterilmiştir. Özellikle menopoza girme yaşının 50 yaş ve üzerinde olması meme kanseri riskinde artışla ilişkili bulunmuştur(29).

İlk gebelik yaşı ve gebelik sayısı: Multiparite meme kanseri riskini azaltmakta olup ilk gebelik yaşının geç olması meme kanseri riskini arttırmaktadır(29,36).

Laktasyon: Doğum yapmış kadınlarda yapılan çalışmalarda emziren kadınlarda hiç emzirmemiş kadınlara göre meme kanseri insidansı daha düşük bulunmuştur(37).

2.2.3. Hormonal Faktörler

Yapılan çalışmalarda oral kontraseptif kullanımının meme kanseri riskini arttırdığı gösterilmiştir(29,38,39). Östrojenin kanserojen etkileri 2 yol olarak öne sürülmüştür. Birincisi, gen ekspresyonunu değiştiren, proliferasyonu ve dolayısıyla mutasyon olasılığını artıran ER aracılığıyla aktif sinyalleme içerir. İkinci yol, östrojenin kinon metabolitlerine oksidatif metabolizmasını içerir. Bu kinon

metabolitleri daha sonra pürin giderici DNA eklentileri oluşturabilir veya alternatif olarak oksitlenebilir ve katekollere indirgenerek reaktif oksijen türleri oluşturarak DNA'da oksidatif hasara neden olabilir. Bu nedenle, bir kadının hayatında östrojene uzun süre maruz kalmak teorik olarak meme kanseri geliştirme riskini artırmaktadır(40,41).

2.2.4. Kalıtsal Faktörler

Genetik: Meme kanseri ile ilişkili birçok gen tespit edilmiştir. Kadınlarda meme kanseri vakalarının %5 ila %10'unda kalıtsal etkiler rol oynar(42,43). Tümörün başlama ve ilerleme süreçlerinde hem onkogenler hem de anti-onkogenlerdeki mutasyonlar ve anormal amplifikasyonlar önemli rol oynamaktadır(36). Meme kanserine genetik yatkınlık, meme kanseri geni 1 ve 2 (BRCA1 ve BRCA2) genlerindeki (OMIM #604370 16 ve #612555 17) germline zararlı varyantlarla ilişkilidir. Yaşam boyu meme kanseri riski, BRCA1 varyant taşıyıcıları için %80 ila %90 ve BRCA2 varyant taşıyıcıları için %60 ila %85 arasında değişmektedir(44). Artmış meme kanseri riski ile ilişkili diğer kalıtsal kanser sendromları:Li-Fraumeni sendromu (TP53'te germline varyantı), Ataksi-telanjiectazi (ATM'deki germ hattı varyantı) , Bannayan-Riley-Ruvalcaba sendromu (PTEN'deki germline varyantları), Cowden sendromu(yaşam boyu meme kanseri riskinin %25 ile %50 arasında olduğu tahmin edilmektedir), Peutz-Jeghers sendromu (STK11'deki germline varyantı),Nörofibromatoz (NF1'de germline varyantı) olarak sıralanabilir(45–47).

Aile öyküsü: Ailede meme kanseri öyküsü, hastanın yaşam boyu meme kanseri riskinde önemli bir rol oynar. Meme kanseri olan birinci derece bir akrabaya sahip olmak, meme kanseri riskinin üç katına çıkmasıyla ilişkilendirilmiştir(48). İnvaziv meme kanseri tanısı alan hastaların yaklaşık %15'inin birinci derece kadın akrabasında (anne, kız kardeş veya kızında) meme kanseri vardır(49). Meme kanseri tanısı alan birinci derece akrabanın tanı yaşının meme kanseri riskini etkilediği gösterilmiştir. Birinci derece akraba 30 yaşından önce tanı almış ise meme kanseri riski üç kat, 60 yaşından sonra tanı almış ise 1,5 kat artmış olarak saptanmıştır(50).

2.2.5. Meme ile İlişkili Faktörler

Meme dansitesi (yoğunluğu): Yüksek dansiteye sahip hastalarda yoğunluk derecesi ile orantılı olarak risk artar. Hafifçe artan meme yoğunluğunda en düşük yoğunluğa kıyasla yaklaşık 1,8 artmış risk, çok yoğun göğüsler için en düşük yoğunluğa kıyasla yaklaşık 4,6 artmış risk mevcuttur(42).

Benign meme hastalığı: Benign lezyonların histolojik olarak görünümü meme kanseri riskinde artış açısından önemlidir. Özellikle atipili proliferatif lezyonların meme kanseri riskini arttırdığı bulunmuştur(51).

2.2.6. Yaşam Tarzı

Obezite: Obezite ve düşük fiziksel aktivite, daha yüksek meme kanseri riski ile ilişkilidir ve meme kanseri teşhisi konduktan sonra kilo alımı, daha yüksek nüks riski ile ilişkili bulunmuştur. Meme kanserli 2148 premenopozal ve postmenopozal kadını içeren bir çalışmada Vücut kitle indeksi(BMI) 25'in üstünde olan postmenopozal kadınların normal kilolu kadınlara göre önemli ölçüde daha yüksek ER-pozitif tümör yüzdesine sahip olduğu bulunmuştur. (%87'ye karşı %75). Hem premenopozal hem de postmenopozal meme kanserlerinde en az 24 olan BMI'nin daha büyük tümör boyutu ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu saptanmıştır. Obezite, normal veya düşük kilolu kadınlara göre daha fazla sayıda metastatik aksiller düğüm ve vasküler boşluk invazyonu ile ilişkilidir. Aynı çalışmada BMI'nin nükleer derece, Her-2 aşırı ekspresyonu, Ki-67 ekspresyonu veya lenfatik invazyon ile anlamlı şekilde ilişkili olmadığı bulunmuştur(52). Aşırı vücut yağını meme kanseri riskindeki artışla ilişkilendiren mekanizmanın, bilinen mitojenler ve antiapoptotik proteinler olan insülin ve insülin benzeri büyüme faktörleri (IGF) ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Kronik hiperinsülinemi, IGF'ye bağlanan proteinlerin konsantrasyonunu azaltarak dolaşımdaki IGF seviyelerini etkili bir şekilde artırır(53). Dolaşımdaki toplam IGF-I, menopoz öncesi meme kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir(54).

Alkol: Alkol tüketimi meme kanseri gelişme riskini etkilemektedir. Doz bağımlı bir şekilde artan risk ile ilişkili olup tüketim ne kadar fazlaysa risk de o kadar yüksektir. Haftada 3 ila 6 içkide risk artışı yaklaşık 1.15'tir(55). Tüketilen her gün ilave 10 gram alkol ile meme kanseri riskinin %7 arttığı tahmin edilmektedir(56).

Sigara: Yapılan bazı çalışmalar sigara içimi ile meme kanseri gelişimi arasında pozitif bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur(57). Özellikle menopoz sonrası ve menarştan ilk gebeliğe kadar olan dönemde aktif sigara kullanımı olan kadınlarda meme kanseri gelişme riskinde artış olduğu görülmüştür(29,58).

Fiziksel Aktivite: Yeterli fiziksel aktivitenin meme kanseri riskini önemli ölçüde azalttığı görülmüştür(57). Premenopozal ve postmenopozal kadınlarda meme kanseri riskini azaltmaktadır(59).

Diyet: yapılan birçok çalışmada, meme kanseri riskinde artış ile ilişkili olan beslenme çeşitleri; etten zengin beslenme, düşük çoklu doymamış ve doymuş yağ asidinden zengin gıdalarla beslenme olarak belirtilmiştir(29,58,60). Meyve ve sebze alımının meme kanserine karşı önemli bir koruyucu etkisi olduğu saptanmıştır(57)

2.2.7. Diğer Faktörler

Radyasyon: Memenin terapötik radyasyona maruz kalması, maruziyetten 10 yıl sonra başlayan ve yaşam boyu devam eden meme kanseri gelişme riskinin artmasıyla ilişkilidir(61).

Vardiyalı çalışma: Ağırlıklı olarak gece saatlerinde çalışma melatonin miktarında azalmaya neden olup melatonindeki azalma ise östrojen miktarını arttırmaktadır. Bu nedenle gece vardiyasında çalışanlarda özellikle hormon reseptörü pozitif meme kanseri gelişme riskinde artış olduğu görülmektedir(29).

Sosyoekonomik düzey: Sosyoekonomik düzeyin yüksek olması meme kanseri riskinde artışa neden olmasına rağmen mortalitede azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır(29,62).

Hava kirliliği: Birçok çalışmada meme kanseri riskinde artış ile ilişkisi olduğu görülmüştür(63).

2.3 MEME KANSERİNDE TARAMA

Meme kanseri dünyada kadınlarda en sık görülen malignite olmakla birlikte erken tanı aldığı durumda tedavi edilebilir bir kanserdir. Erken tanı konulduğunda tedavi imkanı sağlanması ve sağkalımı iyileştirmesi nedeniyle meme kanserinde tarama yapılması önerilmektedir(64). Amerikan Kanser Derneği (ACS)'nin önerileri

doğrultusunda 20 yaşından itibaren kendi kendine meme muayenesi (KKMM), 20-39 yaş arası her üç yılda bir klinik meme muayenesi, 40 yaşından sonra ise yıllık klinik meme muayenesi ve mamografi(MMG) ile tarama yapılması gerekmektedir(65).

Ülkemizde Türkiye Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu'nun yaptığı bir çalışmaya göre 20.000 hastanın analizi sonucu ülkemizin genç nüfusa sahip olması, meme kanseri tanısı alan hastaların neredeyse yarısının 50 yaşın altında olması gibi nedenlerden dolayı Sağlık Bakanlığı meme kanseri taramasına 40 yaşında başlanmasını ve iki yılda bir yapılmasını önermektedir(66,67).

Yüksek riskli gruplarda ise mamografiye ek olarak yıllık Manyetik Rezonans (MR) görüntüleme yapılması önerilmektedir. Bu riskli gruplar; BRCA1 ve BRCA2 mutasyonu taşıyan kadınlar, birinci derece akrabasında BRCA taşıyıcılığı olup henüz test yapılmamış kişiler, 10-30 yaş arasında göğüs bölgesine terapötik radyoterapi alma öyküsü olanlar, çeşitli risk hesaplamalarında yaşam boyu meme kanseri gelişme riski %20-25'ten fazla olanlar, Li-Fraumeni sendromu öyküsü olanlar veya birinci derece akrabaları, Cowden ve Bannayan-Riley-Ruvalcaba sendromu olanlar veya birinci derece akrabaları oluşturmaktadır(68). MR görüntülemesi ayrıca ele gelmeyen lezyonlarda ve birincil odak kanıtı olmayan aksiller metastazlarda birincil odakların belirlenmesi ve neoadjuvan kemoterapiye yanıtın değerlendirilmesi için de kullanılmaktadır(69).

2.4 MEME KANSERİ KLİNİK BULGULARI VE TANISI

2.4.1. Klinik Bulgular

Meme kanserinden şüphelenilmesi gereken fizik muayene bulguları; memenin tek bir bölgesinde kalınlaşma, ele gelen kitle, meme başında belirginleşme, memenin deri renginde değişiklik, meme başında çekinti, meme derisinde ülser, kızarıklık veya ödem, meme başından kanlı ya da seröz akıntı gelmesi ve supraklavikuler veya aksiller lenfadenopatidir(70,71).

2.4.2. Tanı

Tanısal değerlendirme meme kanseri için alarm semptomları olan veya tarama sonucunda anormal bulgu saptanan kadınlarda yapılır. Tanısal görüntüleme için MMG, Ultrasonografi(USG) ve gereklilik halinde meme MR ve Pozitron Emisyon Tomografi (PET) yapılmaktadır(72). Ancak meme kanserlerinin belli bir oranı (%11) mamografide görülmediği için fizik muayene önemini korumaktadır(73). Fizik muayene veya görüntülemelerde malignite açısından yüksek riskli bir durum varsa patolojik tanı gerekmektedir. Görüntülemeler negatif ama fizik muayenede şüpheli durum varsa da biyopsi gerekliliği mevcuttur(67,74).

2.4.2.1.Mamografi (MMG)

Meme kanseri taramasında altın standart görüntüleme yöntemidir. Meme yapısı X ışını kullanarak iki boyutlu (kraniokaudal ve lateral) olarak görüntüleme yapılmaktadır(67,74,75). Meme dokusu yoğun olmayan kadınlarda mamografi en önemli tanı aracı olmaya devam etmektedir. Menopozdan sonra, mamografi genellikle küçük, ele gelmeyen lezyonları keşfetmek için en iyi yöntemdir(76). MMG raporlarının standardizasyonu amacıyla BI-RADS (Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi) geliştirilmiştir (Tablo 1)(74).

Tablo 1. ACR BI-RADS kategorileri(77)

Değerlendirme	Yönetim
Kategori 0: Yetersiz değerlendirme	Eski görüntülemelerle kıyaslama ya da yeni ek inceleme istenmesi önerilir.
Kategori 1: Negatif	Rutin mamografi takibi
Kategori 2: Benign	Rutin mamografi takibi
Kategori 3: Muhtemel benign	6 ayda bir mamografi yapılması önerilir.
Kategori 4: Şüpheli 4a: Düşük şüphe 4b: Orta dereceli şüphe 4c: Yüksek şüphe	Doku tanısı gerekmektedir.
Kategori 5: Yüksek olasılıkla malign	Doku tanısı gerekmektedir.
Kategori 6: Bilinen (biyopsiyle kanıtlanmış) malignite	Uygun tedavi planlanmalıdır.

2.4.2.2. Ultrasonografi (USG)

Tarama yöntemi olarak tek başına MMG yerine kullanılması önerilmemektedir. Ultrasonografi yoğun memeli kadınlarda küçük tümörleri teşhis etmek ve katı lezyonları kistik lezyonlardan ayırt etmek için en etkili prosedürdür(78). Mikrokalsifikasyonları tanımlayabilmesine rağmen meme yoğunluklarını ayırt etmede iyi değildir ve belirli lobüler invaziv karsinomları , meme ucunun Paget hastalığını , inflamatuvar karsinomu ve özellikle periferik, küçük karsinomları tanımlamada güçlük çeker(79). MMG veya MR ile saptanan şüpheli lezyonlarda, meme kanseri gelişimi açısından yüksek risk taşımayan 30 yaş altındaki kadınların değerlendirilmesinde, meme implantları ile ilgili problemlerde, gebelik ya da laktasyon dönemindeki kadınlarda tespit edilen şüpheli lezyonlarda, meme biyopsisi gibi girişimsel işlemlere rehberlik ve aksilladaki patolojik lenf nodlarının değerlendirilmesinde kullanılmalıdır(67).

2.4.2.3. Manyetik rezonans görüntüleme (MR)

MR, geleneksel tanı prosedürlerinden sonra esas olarak bir problem çözme yöntemi olarak kullanılır. Teknik oldukça hassastır ve esas olarak yüksek riskli, BRCA pozitif hastaların taranması için kullanılır. Ayrıca ele gelmeyen lezyonlarda ve birincil odak kanıtı olmayan aksiller metastazlarda birincil odakların belirlenmesi ve neoadjuvan kemoterapiye yanıtın değerlendirilmesi için de yararlıdır(80). Dinamik, kontrastlı MR'de, hastalara bir kontrast madde verilmeden önce ve sonra görüntüler alınır. Malign lezyonlar genellikle kontrast maddenin hızlı alımı ve eliminasyonu ile oldukça geçirgendir, oysa iyi huylu lezyonlar yavaş yükselen, kalıcı kontrast kinetiğine sahiptir(81). MR'nin tanı doğruluğu iyi olmasına rağmen, yanlış pozitif vaka oranı hala yüksektir ve MR bulguları meme cerrahisi için tek endikasyon olarak kabul edilmemelidir(82,83).

2.4.2.4. Pozitron Emisyon Tomografisi(PET)

PET şu aşamada herhangi bir uzak organda saptanmamış metastatik odakları keşfetmek için kullanılmaktadır ve ameliyat öncesi evreleme sürecinde aksiller düğümlerin durumunu değerlendirebilir. Bununla birlikte, PET, düşük dereceli lezyonları ve 5 mm'den küçük tümörleri tanımlamada başarısız olabilir(84). PET,

meme kanseri tanısını koymak için rutin olarak önerilmese de, primer tümörün bazı histopatolojik özellikleri hakkında önemli bilgiler verebilir. Çeşitli raporlar, tümör hücreleri tarafından FDG alımının kapsamının, tümör derecesi ve alt tipleriyle ilişkili olduğunu göstermiştir(85).

2.5. MEME KANSERLERİNİN SINIFLANDIRILMASI

Meme kanserleri heterojendir, değişken morfolojik ve biyolojik özellikler gösterir; bu yüzden farklı klinik yaklaşımlarla tedavi düzenlenir. Kanser sınıflandırması, onkolojik karar vermeyi kolaylaştırmak için hastalığın doğru teşhisini ve tümör davranışının tahmin edilmesini amaçlar(86).

2.5.1.Histopatolojik Sınıflandırma

Meme malignitelerinin yaklaşık %95'i epitel kaynaklı olup karsinom olarak sınıflandırılmaktadır(87,88).

Meme kanserleri histopatolojik sınıflandırmada bazal membranı infiltre edip etmemesine göre isimlendirilir. Bazal membranı geçmeyenler non-invaziv olup in situ karsinom, geçenler ise invaziv karsinom olarak adlandırılır (**Tablo 2**)(88).

Memenin in situ karsinomları; duktal ve lobüler olarak iki gruba ayrılmaktadır. Bu ayrım, lezyonların yerleşiminden çok büyüme paterni ve sitolojik özelliklerine göre yapılmaktadır(87,89). Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI)'nın; Sürveyans, Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar (SEER) veri tabanından elde edilen; 1992 ve 2001 yılları arasında meme kanseri tanısı alan 135.157 kadının olduğu bir çalışmada meme karsinomu alt tiplerine ait tahmini yüzdeler hesaplanmış olup buna göre; invaziv duktal %76, invaziv lobüler %8, duktal/lobüler %7, müsinöz %2,4, tübüler %1,5, medüller %1,2 ve papiller karsinomun %1 oranında görüldüğü saptanmıştır(87).

2.5.2. Moleküler Sınıflandırma

Meme karsinomları moleküler olarak bakıldığında; luminal A, luminal B, HER2 pozitif tip, bazal-like (triple-negatif), claudin-low tip (düşük claudin içeren tip) ve normal benzeri tip olmak üzere altı alt tipe ayrılmaktadır (**Tablo 3**)(90,91).

Tablo 2. Meme karsinomlarının sınıflandırması (92)

Non-invaziv karsinomlar	İnvaziv (infiltratif) karsinomlar
✓ <u>Duktal karsinoma in situ (DCIS)</u>	✓ <u>İnvaziv duktal karsinom</u>
✓ <u>Lobüler karsinoma in situ (LCIS)</u>	✓ <u>İnvaziv lobüler karsinom</u>
	✓ <u>Medüller karsinom</u>
	✓ <u>Müsinöz karsinom (kolloid karsinom)</u>
	✓ <u>Tübüler karsinom</u>
	✓ <u>Papiller karsinom</u>
	✓ <u>Diğer nadir görülen tipler</u>

Tablo 3. Meme kanseri alt tipleri(90,93).

ALT TİP	KARAKTERİSTİK	FENOTİP
Luminal A	Yüksek düzeyde ER ekspresyonu, en iyi prognozlu tip, hormonoterapiye iyi yanıt verir.	ER+ ve/veya PR+; HER2-, düşük Ki-67
Luminal B	Düşük düzeyde ER ekspresyonu, luminal A ile karşılaştırıldığında daha yüksek tümör hücresi proliferasyon oranı ve daha kötü prognoz gösterir.	ER+ ve/veya PR+; HER2+/-, yüksek Ki-67
HER2 pozitif veya HER2 zengin tip	HER2'nin yüksek düzeyde ekspresyonu, HER2 hedefli tedavilerin bulunmasından sonra prognozu daha iyi seyretmiştir.	ER-,PR-,HER2+
Triple-negatif veya bazal-like tip	Bazal sitokeratin ekspresyonu pozitif, ancak luminal ve HER2 ile ilgili genlerin ekspresyonu negatif, yüksek tümör hücresi proliferasyon hızı ve kötü prognoz gösterir.	ER-, PR-, HER2-, sitokeratin 5/6+ ve/veya EGFR+
Normal benzeri tip	Moleküler ekspresyon açısından normal meme ile benzer, normal hücrelerden bulaş konusunda şüpheli bir durumdur	Tüm belirteçler negatif (ER-, PR-, HER2-, sitokeratin 5/6- ve EGFR-).
Claudin-low tip(düşük claudin içeren tip)	Hücre-hücre yapışmasında rol oynayan claudin proteinlerinin ekspresyonu düşük, bazal sitokeratin ekspresyonu düşüktür.	ER-, PR-, HER2-, claudin düşük düzeyde, sitokeratin 5/6 + veya -

2.6. MEME KANSERİNDE EVRELEME

TNM (Tümör, nod, metastaz) evreleme sistemi, kanserlerin evresinin belirlenmesinde kullanılan uluslararası bir sistem olup; T primer tümörü, N bölgesel lenf nodlarını, M uzak metastazı temsil etmektedir. Bu evreleme sistemi kanserlerin prognoz tayininde ve tedavisinin karar verilmesinde kullanılmaktadır(94). TNM evrelemesi 2018 yılında Amerikan Ortak Kanser Komitesi(AJCC) tarafından güncellenmiştir. Yeni güncellemelerin içinde patolojik ve klinik evreleme ile anatomik evreleme grupları yer almaktadır(95). Klinik evreleme; fizik muayene ve görüntüleme yöntemleri kullanılarak yapılmakta, patolojik evreleme cerrahi rezeksiyondan elde edilen veriler kullanılarak yapılmaktadır. İki evreleme sistemi de prognoz açısından önemli olup klinik evreleme; özellikle neoadjuvan tedavi önerileri belirlemek açısından primer tedavi seçiminde önemlidir(94,95).

AJCC TNM Evreleme Sistemi(95)

2.6.1.1. Patolojik ve Klinik Evreleme

2.6.1.1.1. Primer Tümör (T)

Tx: Primer tümör değerlendirilememektedir

T0: Primer tümör bulgusu yok

Tis: Karsinoma in situ

- Tis (DCIS): Duktal karsinoma in situ
- Tis (Paget): İnvaziv karsinom ve/veya DCIS ile ilişkili olmayan meme başı paget hastalığı

T1: En büyük çapı 20 mm veya daha az olan tümör

- T1mi: En büyük çapı 1 mm veya daha az olan mikroinvazyon
- T1a: $1\text{ mm} < \text{Tümör çapı} \leq 5\text{ mm}$
- T1b: $5\text{ mm} < \text{Tümör çapı} \leq 10\text{ mm}$
- T1c: $10\text{ mm} < \text{Tümör çapı} \leq 20\text{ mm}$

T2: En büyük çapı 20 mm'den büyük olan ancak 50 mm'yi geçmeyen tümör

T3: En büyük çapı 50 mm'den büyük olan tümör

T4: Tümörün boyut farketmeksizin tümörün direkt göğüs duvarı ve/veya cilt invazyonu yapması (ülserasyon veya makroskopik cilt nodülleri vardır)

- T4a: Pektoral kas tutulumu olmadan göğüs duvarı tutulumu
- T4b: Meme cildinde ülserasyon ve/veya ipsilateral satellit nodülleri ve/veya meme cildi ödemi (peau d'orange dahil) (İnflamatuvar karsinom kriterlerini karşılamamalı)
- T4c: T4a+T4b olması
- T4d: İnflamatuvar karsinom

Primer tümör evrelemesi klinik ve patolojik olarak ayrılmamaktadır. Yeni güncellemede LCIS benign olarak kabul edildiği için evrelemeden çıkarılmıştır(95).

2.6.1.1.2. Bölgesel Lenf Nodları (N)

Bölgesel Lenf Nodları Klinik Evreleme:

cNX: Bölgesel LN(lenf nodu) değerlendirilememektedir

cN0: Bölgesel LN metastazı yok (görüntüleme veya muayene ile gösterilmiş)

cN1: İpsilateral mobil (hareketli) seviye I, II aksiller LN'na metastaz

- cN1mi: Mikrometastaz (yaklaşık 200 hücre, 0.2 mm'den büyük, ancak hiçbirisi 2.0 mm'den büyük olmamalı).

cN2: Klinik olarak fikse ipsilateral seviye I, II aksiller LN metastazı veya klinik olarak aksiller LN metastazı olmaksızın ipsilateral internal mammarian nodlarda klinik olarak saptanmış metastaz.

- cN2a: Birbirlerine veya çevre yapılara klinik olarak fikse ipsilateral seviye I, II aksiller LN metastazı
- cN2b: Klinik olarak aksiller LN metastazı olmaksızın ipsilateral internal mammarian nodlarda metastaz varlığı

cN3: Klinik olarak seviye I, II aksiller LN tutulumu olsun veya olmasın ipsilateral infraklavikular (seviye III aksiller) LN'na metastaz veya seviye I, II aksiller LN metastazı ile birlikte ipsilateral internal mammarian nodlarda metastaz veya aksiller veya internal mammarian LN tutulumu olsun veya olmasın ipsilateral supraklavikular nodlarda metastaz.

- cN3a: İpsilateral infraklavikular LN metastazı olması
- cN3b: İpsilateral internal mammarian LN ve aksiller LN metastazı olması
- cN3c: İpsilateral supraklavikular LN metastazı olması

Bölgesel Lenf Nodları Patolojik Evreleme:

pNX: Bölgesel LN değerlendirilememektedir

pN0: Bölgesel LN metastazı yoktur

- pN0: Bölgesel LN metastazı yoktur; ya da sadece izole tümör hücreleri vardır (izole tümör hücreleri:0.2 mmden büyük olmayan malign hücre kümeleri)
 - pN0(i+): Bölgesel lenf nodunda ITCs (izole tümör hücreleri) vardır
 - pN0(mol+): Bölgesel lenf nodunda pozitif moleküler bulgular vardır, ITCs yoktur

pN1: 1–3 arası aksiller LN ve/veya internal mammarian nodlarda mikrometastaz veya metastaz (sentinel LN diseksiyonu ile saptanan, klinik olarak saptanamayan)

- pN1mi: Mikrometastaz (0.2 mm'den büyük ve 2.0 mm'nin altında veya 200 hücreden fazla)
- pN1a: 1–3 adet aksiller LN'nda metastaz (en az bir metastaz 2 mm den büyük)
- pN1b: ITCs hariç ipsilateral internal meme sentinel LN metastazı
- pN1c: pN1a+pN1b

pN2: 4–9 aksiller LN’nda metastaz veya aksiller LN metastazı olmadığında internal mammarian nodlarda metastaz

- pN2a: 4–9 aksiller LN’nda metastaz (en az bir metastaz >2 mm)
- pN2b: Aksiller LN’nda metastaz olmaksızın internal mammarian nodlarda metastaz

pN3: ≥ 10 aksiller LN metastazı veya infraklavikular (seviye III) LN metastazı veya bir veya daha fazla pozitif seviye I, II aksiller LN ile ipsilateral internal mammarian LN ve üçten fazla aksiller LN mikrometastazı ve sentinel LN ile saptanmış makrometastazlar veya ipsilateral supraklavikular LN metastazları

- pN3a: ≥ 10 aksiller LN’nda metastaz olması (en az bir metastaz >2 mm) veya infraklavikular LN (seviye III) metastazı
- pN3b: CN2b varlığında pN1a veya pN2a; veya pN1b varlığında pN2a
- pN3c: İpsilateral supraklavikular LN metastazı bulunmaktadır

2.6.1.1.3. Uzak Metastaz (M)

M0: Klinik veya radyolojik uzak metastaz kanıtı yoktur

- ✓ cM0(i+): Klinik veya radyolojik olarak uzak metastaz kanıtı yok; kan dolaşımı, kemik iliği veya bölgesel olmayan LN’da 0.2 mm’den büyük olmayan moleküler depozitler veya mikroskopik tümör hücreleri bulunmaktadır

cM1: Klinik ve radyolojik olarak saptanmış uzak metastazlar vardır

pM1: Uzak organlarda histolojik olarak kanıtlanmış herhangi bir metastaz veya bölgesel olmayan LN’da 0.2 mm’den büyük metastazlar vardır

2.6.1.2. Anatomik Evreleme

Evre 0: TisN0M0

Evre IA: T1N0M0

Evre IB: T0N1miM0, T1N1miM0

Evre IIA: T0N1M0, T1N1M0, T2N0M0

Evre IIB: T2N1M0, T3N0M0

Evre IIIA: T0N2M0, T1N2M0, T2N2M0, T3N1M0, T3N2M0

Evre IIIB: T4N0M0, T4N1M0, T4N2M0

Evre IIIC: Herhangi bir T N3 M0

Evre IV: Herhangi bir T Herhangi bir N M1

2.7.MEME KANSERİNDE PROGNOSTİK VE PREDİKTİF FAKTÖRLER

Meme kanserinde tedavi planlanmadan önce prognostik ve prediktif faktörleri değerlendirmek, optimal ve bireysel tedaviye karar vermek ve hastalığın sağkalımını öngörmek açısından önemlidir(72).

Prognostik faktörler, tanı anında hastanın sağkalımı ve genellikle metastatik potansiyeli hakkında bilgi verir. Prediktif faktörler ise tedaviye yanıt hakkında yol gösterici olup tedavi seçimi konusunda yarar sağlamaktadır. Hastaya ait faktörler haricindeki faktörler için patolojik değerlendirme yapılması gerekmektedir(4). Hem prognostik hem de prediktif olan faktörler de bulunmaktadır (hormon reseptör ve HER2)(4,72,73).

Prognostik ve prediktif faktörler **Tablo 4**'te açıklanmıştır.

Tablo 4. Meme kanserinde prognostik ve prediktif faktörler(4,72,73,96).

Aksiller LN tutulumu	Prognozu belirleyen en önemli faktördür. Aksiller LN tutulumu var ise tutulan LN sayısı önemlidir. Tutulan LN sayısı arttıkça prognoz kötüleşir, hastalıklı sağkalım oranı ve tedaviye yanıt azalır. Aksiller LN tutulumu ve sayısının belirlenmesi için en az 10 LN çıkarılmalıdır. Sentinel nod negatif ise aksiller diseksiyona gerek yoktur, aksiller LN tutulumu olmadığı kabul edilir.
Tümör çapı	Tanı anındaki tümör çapı arttıkça prognoz kötüleşir, nüks riski artar ve sağkalım azalır. Tümör çapı arttıkça aksiller LN tutulma olasılığı da artış gösterir.
Histolojik sınıflandırma	Kribriiform, tübüler, sekretuar ve müsinöz tipler iyi prognozlu; metaplastik, taşlı yüzük hücreli karsinom ve inflamatuvar meme karsinomu kötü prognozludur.
Histolojik grade	Nottingham histolojik grade skorumu sistemine göre belirlenir. Tübül formasyonu, nükleer pleomorfizm ve mitoz sayısı değerlendirilir. Yüksek dereceli tümörler agresif ilerler ve mortalitesi yüksektir. LN tutulumu olmayan hastalarda prognozun belirlenmesinde değerlidir.
Lenfovasküler invazyon(LVI)	Diğer prognostik faktörlerle (tümör çapı, grade, LN tutulumu, histoloji, ER pozitifliği) ilişkili bulunmuştur fakat bunlardan bağımsız olarak da kötü prognozla ilişkilidir.
Hormon reseptör durumu (ER ve PR)	Hem prognostik hem prediktif faktördür. ER ve/veya PR pozitif tümörler daha az agresif ve düşük derecelidir. Bu hastalarda hormonoterapi verilmesi; sağkalımı arttırmakta, nüks olasılığını azaltmaktadır.
HER2 ekspresyonu	Hem prognostik hem prediktif faktördür. HER2 aşırı ekspresyonu kötü prognoz göstergesidir, bu tümörler daha agresiftir ve daha hızlı yayılırlar. HER2 bazlı hedef tedavilere yanıt açısından ise prediktif belirleyici faktördür.
Tümör proliferasyon hızı	Yüksek Ki-67 ekspresyonu kötü prognozla ilişkilidir. Ki-67 ekspresyonu yüksek olan tümörler agresif seyirli ve nüks olasılığı fazladır; bu tümörlerde sistemik kemoterapi uygulanmalıdır.
Moleküler sınıflandırma	En sık görülen ve en iyi prognozlu olan Luminal A; en kötü prognozlu ise triple negatif tiptir. Triple negatif tip; daha genç yaşlarda ve BRCA mutasyonu olanlarda daha fazla görülmektedir.
Yaş ve ırk gibi hastaya bağlı özellikler	Tanı anında hem <35 yaş hem de >65 yaş kötü prognozla ilişkilidir. Siyahi ırk kötü prognozla ilişkilidir.

2.8.MEME KANSERİNDE TEDAVİ

Meme kanseri tedavisi; genel cerrahi, medikal onkoloji, radyasyon onkolojisi, radyoloji, nükleer tıp, patoloji ve tıbbi genetik bölümlerini içeren multidisipliner ekip tarafından planlanmakta olup bu ekibe tedavinin farklı süreçlerinde fizyoterapistlerin, beslenme ve diyet uzmanlarının ve psikologların da dahil olması önemlidir(97).

Meme kanserinde tedavi şekli, metastatik olan ve olmayan meme kanserlerinde farklılık göstermektedir(98). Metastatik olmayan meme kanserleri iki kategoriye ayrılır. Birincisi; erken evre meme kanseri (evre I, IIA veya evre IIB (T2N1)), ikincisi lokal ileri evre meme kanseridir (evre IIB(T3N0) ve evre IIIA,IIIB,IIIC)(97).

Metastatik olmayan meme kanserlerinde tedavinin temel amacı; memeden ve bölgesel LN'larından tümörü temizlemek ve nüks gelişmesini engellemektir. Metastatik meme kanserinde ise amaç; yaşam süresinin uzatılması ve palyasyonu sağlamaktır(98). Meme kanserinde lokal ve sistemik tedaviler uygulanmaktadır. Lokal tedavi olarak cerrahi tedaviler (meme koruyucu cerrahi, mastektomi, sentinel lenf nodu(LN) biyopsisi veya aksiller LN diseksiyonu) ve radyoterapi uygulanmaktadır(96,98). Sistemik tedavi ise; kemoterapi (KT) (neoadjuvan, adjuvan veya ikisi birlikte), hedefe yönelik tedavi (HER2 hedefli tedaviler) ve endokrin tedavilerden (hormonoterapi) oluşur. Metastatik meme kanserinde lokal tedaviler palyatif uygulama amacıyla yapılmakta olup sistemik tedaviler esas tedavi amacı ile uygulanmaktadır(98).

2.8.1. Lokal Tedaviler

2.8.1.1. Cerrahi Tedavi

Meme kanseri iki farklı cerrahi tedavi yöntemden oluşmaktadır: meme koruyucu cerrahi(MKC) ve mastektomi. MKC'den sonra genellikle radyoterapi verilmesi gerekmektedir(98,99). Erken evre meme kanserlerinde sıklıkla MKC(lumpektomi) tercih edilmektedir. Memenin korunması günümüzde en popüler tedavidir çünkü çoğu karsinomun boyutu sınırlıdır ve büyük primer tümörler kemoterapi ile boyut olarak küçültülebilir. Çoğu meme kanseri merkezinde konservatif cerrahi, tüm ameliyatların %75-85'ini oluşturur. Çok merkezli invaziv karsinomlar , yaygın intraduktal karsinomlar , inflamatuvar karsinomlar ve neoadjuvan kemoterapi ile boyutu yeterince küçültülmemiş büyük primer karsinomlarda meme bezinin tamamen çıkarılması gerekir(100). MKC'nin kontraendike olduğu durumlar içinde: meme görüntülemesinde memede diffüz mikrokalsifikasyon olması, multisentrik tümör varlığı, memenin tümöre göre küçük boyutta olması (cerrahi sonrası kalacak olan meme dokusu açısından uygun değildir), daha önce MKC uygulanmış hastada cerrahi sınır pozitifliği olması, skleroderma gibi bağ doku hastalığı varlığı ve radyoterapi verilmesinin kontraendike olduğu durumlar yer almaktadır(96,98). Meme kanserli hastalar preoperatif dönemde aksiller LN tutulumu açısından değerlendirilmelidir. Aksiller LN tutulumu pozitif ise aksiller diseksiyon da yapılmalıdır. LN tutulumu negatif olan hastalar, sentinel LN biyopsisi ile

değerlendirilmelidir. Sentinel LN biyopsisi; tümörün yayılma olasılığı en yüksek olan LN'dan örnekleme yapılması işlemidir. Sentinel LN biyopsisi pozitif ise aksiller diseksiyon yapılmalıdır(96). Aksiller nodların cerrahisi artık sentinel lenf nodu biyopsisinin sonuçlarına bağlıdır. Eğer sentinel LN biyopsisi negatifse gereksiz aksiller diseksiyondan kaçınılabılır(101).

2.8.1.2. Radyoterapi(RT)

Meme kanserinde RT, cerrahi sonrasında kalan tümör hücrelerini yok etmek ve bölgesel nüksü önlemek amaçlı verilmektedir. RT, MKC sonrasında memeye; mastektomi sonrasında ise göğüs duvarı ve bölgesel LN'larına verilebilmektedir(96,99). Gelişmiş ülkelerin çoğunda, erken evre meme kanserli hastalar için mevcut bakım standardı meme koruyucu cerrahi ve ardından 5-6 haftalık postoperatif radyoterapiden oluşmaktadır. Bu protokolle tedavi edilen kadınlar, mastektomi ile tedavi edilenlere benzer prognoza sahiptir. Günlük pratikte memenin tamamına radyoterapi uygulanmaktadır. Yeterli lokal kontrol oranları ve iyi kozmetik sonuçların olasılıkları, geleneksel fraksiyonlamanın kullanımıyla yüksektir(102). MKC sonrasında RT standart tedavi olarak verilirken; mastektomi sonrası bazı durumlarda (üçten fazla aksiller LN tutulumu olması, mastektomi sonrası T3-T4 tümör, deri-fasya tutulumu) verilmesi gerekmektedir(97,99). Metastatik meme kanserlerinde palyatif tedavi yöntemi olarak uygulanabilmektedir(99).

2.8.2. Sistemik Tedavi

2.8.2.1. Kemoterapi(KT)

Adjuvan KT; postoperatif dönemde (cerrahi sonrasında) verilen kemoterapi, neoadjuvan KT ise preoperatif dönemde (cerrahi öncesinde) verilen kemoterapidir(97,99). Metastatik hastalıkta ise tümörden kaynaklanan semptomları azaltmak için KT verilebilir ve palyatif KT olarak adlandırılır(67).

Adjuvan KT saptanan metastazı olmayıp LN tutulumu yapmış ya da mikrometastatik meme kanserlerinde rekürrens riskini azaltmak amacıyla

verilmektedir. Neoadjuvan KT ise cerrahi öncesi tümörü küçülterek daha kolay çıkarılabilir hale getirmek amacıyla verilmektedir(67,103).

Sistemik KT; tümör histolojisi, tümör çapı, LN tutulumu, grade, proliferatif indeks, lenfovasküler invazyon gibi prognostik faktörler, genetik ve moleküler özellikler ve hastaya ait yaş, menopozal durum, komorbiditeler gibi faktörlere göre planlanmaktadır(67).

2.8.2.2. Endokrin Tedavi (Hormonoterapi)

ER ve/veya PR pozitif meme kanserli hastalarda adjuvan endokrin tedavi önerilmektedir(99,103,104). Endokrin tedavide; selektif östrojen reseptör modülatörü olan tamoksifen(östrojenin östrojen reseptörüne bağlanmasını yarışmalı olarak inhibe etmektedir) veya aromataz inhibitörleri (anastrozol, eksemestan ve letrozol) kullanılmaktadır(104,105). Tedavi seçimi hastanın menopozal durumuna göre belirlenmektedir. Tamoksifen; premenapozal ve postmenapozal hastalarda kullanılabilir iken, aromataz inhibitörleri(Aİ) postmenopozal veya bilateral ooferektomi geçirmiş hastalarda kullanılabilir. Aİ; periferik dokularda androjenin östrojene dönüşümünü inhibe ederek etkisini gösterdiği için premenopozal ve fonksiyonel overleri olan hastalarda etkili değildir(67,104).

2.8.2.3. Hedefe Yönelik Tedavi

Özellikle HER2 hedefli tedavileri içermektedir. HER2 pozitif hastalarda, adjuvan veya neoadjuvan HER2 hedefli tedaviler önerilmektedir. HER2 hedefli tedaviler: trastuzumab, pertuzumab, neratinib, trastuzumab-emtansin (T-DM1) ve lapatinibten oluşmaktadır. Bu tedaviler bir yıl süreyle kullanılmaktadır(99,106).

HER2 varlığının değerlendirilmesinde IHC ve FISH yöntemleri kullanılmaktadır. HER2 değerlendirmesi için Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO) ve Amerikan Patologlar Koleji tarafından ortak bir algoritma geliştirilmiştir. IHC yöntem ile membran boyanması 0-3 arasında skorlanır. HER2 (3+) saptanan hastalar pozitif; (0) ve (1+) saptanan hastalar negatif kabul edilmelidir. HER2 (2+) saptanan vakalarda FISH yöntemiyle ikincil değerlendirme gereklidir(106,107).

2.8.3. DCIS'ta (TisN0M0) Tedavi

DCIS'ta ise sistemik kemoterapiye ihtiyaç yoktur. MKC+/- RT veya total mastektomi uygulanmaktadır, hormon reseptörü pozitif ise bu tedavilere ek hormonoterapi verilmektedir. LCIS'in tedavi endikasyonu yoktur(67,103).

2.8.4. Metastatik Olmayan Meme Kanserlerinde Tedavi

2.8.4.1. Hormon Reseptörü Pozitif, HER2 Negatif Meme Kanserinde Tedavi

Tümör çapı 5 mm'nin üzerinde olan hormon reseptörü pozitif meme kanserlerinde adjuvan KT sonrasında hormonoterapi verilmesi tercih edilirken daha küçük tümörlerde sadece hormonoterapi yeterlidir(67,103). Aksiller LN tutulumu varsa (üçten fazla) yine adjuvan KT verilmesi önerilmektedir(67,96).

2.8.4.2. HER2 Pozitif Meme Kanserinde Sistemik Tedavi

HER2 pozitif meme kanserinde LN pozitif veya tümör boyutu 1 cm'den büyükse kemoterapi ve trastuzumab önerilmektedir. Hormon reseptörü pozitif ise tedaviye hormonoterapi eklenmelidir. LN tutulumu olmayan ve tümör boyutu ≤ 1 cm olanlarda ise tedavi kararının risk faktörleri değerlendirilerek verilmesi önerilmektedir(106).

2.8.4.3. Triple Negatif Meme Kanserinde Sistemik Tedavi

Triple negatif meme kanserinde adjuvan KT standart tedavi yaklaşımıdır. Adjuvan hormonoterapi veya HER2 hedefli tedavinin yeri yoktur. Tümör çapı 5 mm'nin üzerinde veya LN tutulumu varsa adjuvan KT önerilmektedir(98,103).

Lokal ileri meme kanseri (LİMK) heterojen bir hastalık grubunu içermektedir. Esas olarak klinik evre III(IIIA, IIIB ve IIIC) meme kanserlerini tanımlamakta olup bu grup içinde yavaş seyirli tümörler olabildiği gibi agresif tümörler de bulunmaktadır(108,109). Son yıllarda cerrahiye uygun fakat memeye oranla tümör

boyutunun büyük olduğu ve mastektomi gerektiren çoğu evre II ve evre IIB meme kanseri, LİMK olarak sınıflandırılmaktadır(108).

LİMK tedavisinin multidisipliner konsey (radyolog, patoloğ, genel cerrah, medikal onkoloğ ve radyasyon onkoloğının bulunduğu bir konsey olmalıdır) tarafından sistemik ve lokal tedavilerle kombine bir tedavi şeklinde yapılması gerekmektedir(110).

2.8.5. Metastatik Meme Kanseriinde Sistemik Tedavi

Metastatik meme kanseri (evre IV) vakalarının çoğunda tedavi başarısı düşük ve kür şansı olmadığından tedavide öncelikli amaç yaşam kalitesinin artırılması, palyasyonun sağlanması ve hastalığın ilerlemesinin durdurulması olmaktadır. Son yıllarda hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapinin ortaya çıkışı ile sağkalımda uzama görülmektedir. Diğer meme kanseri evrelerinde olduğu gibi, metastatik kanserlerde de hormon reseptör durumu ve HER2 ekspresyonu gibi biyolojik belirteçler hem prognostik hem de prediktif değere sahiptir ve tedavi planlanmasında önemli yere sahiptir. Metastatik meme kanserinin temel tedavisi sistemik KT'dir (111). Hormon reseptörü pozitif hastalarda tamoksifen veya AI ile birlikte siklin bağımlı kinaz 4/6 (CDK 4/6) inhibitörleri (palbosiklib, ribosiklib, abemasiklib) kullanılabilir. HER2 pozitif hastalarda ise HER2 hedefli tedaviler sistemik KT'ye ek olarak kullanılmaktadır. Kemik metastazı olan hastalarda sistemik tedaviye bifosfonatlar (zoledronik asit, ibandronik asit gibi) veya denosumab (RANKL inhibitörü) eklenmelidir. Son yıllarda BRCA mutasyonu olan hastalarda PARP (poliADP-ribozil polimeraz) inhibitörlerinin (olaparib, talazoparib) tedavide etkili olabileceği gösterilmiştir(67,111).

2.9. LENFOSİT, MONOSİT, PLATELET, NOTTINGHAM PROGNOSTİK İNDEKSİ VE Kİ-67 TANIMI

Lökositler; hem immün sistem hem de enflamatuar işlevlerde rol oynar. İki ana lökosit tipi vardır: granüler ve agranüler. Granüler lökositler arasında eozinofiller, nötrofiller ve bazofiller bulunurken; sitoplazmik granüller içermeyen agranüler

lökositler arasında monositler ve lenfositler bulunur. Genel olarak, lökositler, anormal hücrelerden ve mikroorganizmalardan salınan makromoleküllere immün yanıtta önemli bir rol oynarlar(22,112).

2.9.1. Monositler

Monositler, kan dolaşımında dolaşan ve sabit durumda ve inflamasyon sırasında artan oranlarda dokulara giden doğal bağışıklık hücrelerinin büyük bir popülasyonunu oluşturan mononükleer fagositlerdir. Bu hücreler, doku homeostazını desteklemede, patojenlere karşı konak tepkilerini başlatma ve yaymada ve aşırı doku hasarı oluşmadan önce bağışıklık tepkilerini çözmede kilit rol oynar(113). Son zamanlarda, monositler, kanser gelişimi ve ilerlemesinin önemli düzenleyicileri olarak ortaya çıkmıştır ve farklı alt kümelerin tümör büyümesini sağlamada ve kanserli hücrelerin metastatik yayılmasını önlemede karşıt rollere sahip olduğu görülmektedir. Klasik monositler doğrudan kemik iliğinden salınır ve dolaşımdaki monositlerin %80-95'ini oluşturur. Yüksek seviyelerde CC-kemokin reseptörü 2 (CCR2) ve düşük seviyelerde CX3 C-kemokin reseptörü 1 (CX3CR1) ifade ederler. Klasik monositlerin küçük bir yüzdesi dolaşımda ara monositlere farklılaşır. Ara monositler, dolaşımdaki monositlerin %2 ila %11'ini oluşturur ve orta düzeyde CCR2 ve yüksek düzeyde CX3CR1 ifade eder. Ara monositler ayrıca klasik olmayan monositlere farklılaşabilir. Bunlar, dolaşımdaki monositlerin % 2 ila %8'ini oluşturur ve düşük seviyelerde CCR2 ve yüksek seviyelerde CX3 ifade eder. CR1. Klasik ve ara monositler, CCL2 ve CCL5 tarafından inflamasyon bölgelerine alınır. İşlevleri çeşitli ve yerel çevresel uyarılara bağlı olmasına rağmen, genellikle klasik monositlerin fagositoza katıldığı ve anjiyogenezi desteklediği düşünülmektedir. Ara monositler ise proinflamatuvar sitokinler (örneğin IL-1 β ve TNF-a) üretir ve antijen sunumunda rol oynayabilir(114).

2.9.2. Lenfositler

Lenfositler, edinsel immün sistemin yapı taşı olup immün sistemde çok fazla fonksiyonları bulunmaktadır. Lenfosit farklılaşması ve olgunlaşması, kemik iliği ve sekonder lenfoid organlarda (LN, dalak, timus) yer alan ve yaşam boyu süren karmaşık bir dizi süreci içermektedir. Tüm periferik kan lökositlerinin yaklaşık %20-40'ıdır. Mutlak lenfosit sayısı normal bir erişkinde 1000-4000 lenfosit/mikrolitredir. Lenfopeni, periferik kan lenfosit sayısındaki azalmayı ifade eder (yetişkinlerde mutlak

lenfosit sayısının <1000 hücre/mikrolitre olması). Lenfositoz ise, periferik kan lenfosit sayısında artış olması anlamına gelmekte olup yetişkinlerde mutlak lenfosit sayısının >4000 hücre/mikrolitre olmasıdır(115). Akut enfeksiyonlar, tüberküloz, Cushing sendromu, steroid kullanımı, kemoterapötik ajanlar, radyasyon, bazı kanserler, immün yetmezlikler, AİDS, lupus lenfopeniye sebep olabilmekteyken; çeşitli viral ve bakteriyel enfeksiyonlar lenfositoz nedeni olabilmektedir(115,116).

2.9.3. Plateletler

Hemostazın sürdürülmesindeki rollerinin yanında trombositler kanserin ilerlemesine ve metastatik yayılmasında merkezi bir rol oynar(117). Malign neoplaziler, büyümeleri için gerekli besinlere erişime izin vererek anjiyogenezi indükler. Olgunlaşmamış damarların oluşumu, tümör ile ilişkili vasküler özelliktir ve trombosit agonisti, kollajen veya doku faktörü gibi varlıkların açığa çıkmasını sağlar. Aktive trombositler, tümör mikro ortamını Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü, Platelet Derive Faktör, Fibroblast Büyüme Faktörü, IGF, Epitelial Büyüme Faktörü gibi sitokinler salgılayarak tümörün lehine olarak modüle eder(118). Plateletler primer tümör büyümesini modüle etmenin yanı sıra metastaz patofizyolojisinde de belirleyici bir rol oynar(119). Dolaşımdaki tümör hücrelerini damarlara tutunmalarına yardımcı olurlar, bu durum da kan dolaşımından ekstrasvazyonlarını ve daha sonra uzak dokulara yayılmalarını kolaylaştırır(120). Ayrıca, kanser hücreleri trombin üretebildiği saptanmıştır. Trombin, pıhtılaşma kaskadı sırasında trombosit aktivasyonunu başlatmanın ve fibrinojeni fibrine dönüştürmenin yanı sıra tümör büyümesinde, anjiyogeneizde ve metastatik yayılmada da rol oynar(121).

2.9.4. Platelet Sayısı ve Lenfosit/Monosit Oranı (COP-LMR)

Tek biyobelirteçlerle karşılaştırıldığında, lenfosit,monosit ve platelet sayılarının çeşitli kombinasyonlarının yüksek prognostik değerlere sahip olduğu saptanmıştır(122). PLT sayısı ve lenfosit monosit oranının bir kombinasyonu, kısaca PLT ve lenfosit monosit oranı (COP-LMR), yakın zamanda akciğer kanserinde yeni bir prognoz belirteci olarak tanımlanmıştır(123). COP-LMR, reaktif trombositoz ve

LMR gibi hücreyel enflamasyona dayalı prognostik belirteçler kullanılarak hastaların sınıflandırılmasını doğrulama girişimlerinden türetilmiştir. COP-LMR = 1 veya 2 olan hastaların daha yüksek bir oranı, COP-LMR = 0 olan hastalardan daha büyük tümörlere sahip olma eğilimindedir; tümör boyutu ise tümörün ilerlemesini, yüksek riski ve kötü prognozu yansıtır(124).

2.9.5. Nottingham Prognostik İndeksi (NPI)

Nottingham Prognostik İndeksi (NPI), tümörün nodal durumunu, tümör boyutunu ve histolojik dereceyi birleştirerek meme kanserlerinin metastatik davranışını, büyüme hızını ve genetik paternini yansıtır(125). Histolojik derece, uygun tedavi için hastaları tek tek sınıflandırmak için kullanılan tümör boyutu ve lenf nodu evresi ile birlikte çok faktörlü Nottingham prognostik indeksinin bir parçasını oluşturur. Nottingham Prognostik İndeksi (NPI), Haybittle tarafından 1982'de tanımlandı ve başlangıçta birincil olarak meme kanseri için tasarlandı. Tümör boyutunu, nodal evreyi ve tümörün histolojik derecesini dikkate alarak oluşturulan denklemde ve NPI değerleri temelinde, hastalar orijinal makaleye göre kategori I (iyi prognoz), kategori II (orta prognoz) ve kategori III (kötü prognoz) olarak üç prognostik kategoriye ayrılıp değerlendirilmiştir(126).

2.9.6. Ki67

Ki67 antijeni ilk olarak Gerdes ve arkadaşları tarafından 1980'lerin başında, bir Hodgkin lenfoma türevli hücre hattından nükleer antijene karşı bir fare monoklonal antikoru kullanılarak tanımlandı(127).

Ki67 değeri, farklı hücre döngüsü aşamaları boyunca değişir. Ki67 seviyeleri G1 ve S fazlarında düşüktür ve mitozda pik seviyelerine çıkar. Daha sonra mitotik fazda (anafaz ve telofaz), Ki67 seviyelerinde keskin bir düşüş meydana gelir(128).

Genel olarak skrolama sistemleri, antikor tarafından boyanan tümör hücrelerinin yüzdesine dayanır. Bir yöntemde patolog, 10x10 materyal kullanarak standart bir ışık mikroskobu 40'lık büyütme objektif ile boyanmış bölümü inceler ve Ki67 skoru, nükleer boyama ile toplam tümör hücresi sayısının yüzdesi olarak

tanımlanır. Bu, on yüksek güçlü alanda ($\times 40$) nükleer boyama ile en az 1000 tümör hücresinin sayılmasını gerektirir(129).

Birçok çalışma, Ki67'nin meme kanseri için prognostik bir belirteç olarak olası kullanımını araştırmıştır. Cheang ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada luminal A ve B alt tiplerini ayırmada KLP prognostik indeksi kullanılmış ve Ki67 seviyeleri en az %14 olan grup luminal B, %14'ün altında olan grup Luminal A olarak alınıp değerlendirildiğinde luminal B'nin A'ya kıyasla hem meme kanseri nüksü hem de ölüm açısından daha kötü bir prognoza sahip olduğunu bulmuştur(130).



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Araştırmanın Tipi

Çalışmamız, bir retrospektif kohort çalışmasıdır.

3.2. Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Planı

Dokuz Eylül Üniversitesi (DEÜ) Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda 2010-2020 yılları arasında hormon reseptörü pozitif erken evre meme kanseri tanısı ile takip edilen ve neoadjuvan kemoterapi almamış ve tanı anında metastatik olmayan tüm 18 yaş üstü kadın hastalar çalışmaya dahil edildi, veriler retrospektif olarak incelendi.

Araştırmamızın planlaması şu şekilde yapıldı:

- Mart-Temmuz 2021 → Konu ve kaynak seçimi, tez önerisi sunumu ve kabulü
- Temmuz 2021- Şubat 2022 → Etik kurul onayı, veri toplama ve veri girişi
- Mart-Kasım 2022 → İstatistiksel analizler, tez yazımı

3.3. Araştırmanın Evreni, Örneklemi ve Çalışma Grupları

Çalışmamıza 2010-2020 yılları arasında DEÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda arasında hormon reseptörü pozitif erken evre meme kanseri tanısı ile takip edilen ve NAKT almamış ve tanı anında metastatik olmayan tüm 18 yaş üstü kadın hastalar (321 kadın hasta) dahil edildi.

Çalışmadan dışlama kriterleri olarak; 18 yaşından küçük olmak, gerekli demografik ve klinik bilgilerinin hastane kayıtlarında olmaması, tanı anında metastatik olması, NAKT alması ve erkek cinsiyet belirlendi.

3.4. Araştırmanın Değişkenleri

- Bağımsız değişkenler: nüks, mortalite
- Bağımlı değişkenler: yaş, histolojik tip, tümör çapı, östrojen reseptörü, progesteron reseptörü, pozitif lenf nodu sayısı, insan epidermal büyüme faktörü reseptörü ve periferik kan parametreleri

3.5. Veri Toplama Araçları ve Çalışma Materyali

Verilere DEÜ Hastanesi elektronik dosya sistemi kayıtları (Probel Hbys) ve Arşiv ve Tıbbi İstatistik Bölümündeki arşiv materyalleri taranarak ulaşıldı. Veriler, KVKK gözetilerek hazırlandı ve hasta bilgileri anonimleştirildi. Hastaların laboratuvar verileri, ISO 15189 nolu akreditasyonu bulunan DEÜ Hastanesi merkez laboratuvarından retrospektif olarak alındı.

3.5.1. Demografik, Klinik ve Patolojik Verilerin Değerlendirilmesi

Veriler şu şekilde sınıflandırıldı;

- Tanı yaşı (yıl)
- Nüks oranı
- Mortalite oranı
- Takip süresi (ay)
- Tümör çapı (cm)
- Lenf nodu sayısı: çıkarılan toplam lenf nodu sayısı olarak alındı.
- Pozitif lenf nodu sayısı: çıkarılan toplam lenf nodlarından pozitif olanların sayısı olarak alındı.
- Histolojik tip: Luminal A ve luminal B olarak gruplandırıldı. Hastaların elektronik kayıt sistemindeki patoloji sonuçları retrospektif olarak incelenerek değerlendirildi. ER pozitif, PR pozitif veya negatif, HER2 negatif ve ki-67 %14'ün altında olan hastalar Luminal A; ER pozitif veya negatif, PR pozitif veya negatif, HER2 pozitif veya negatif ve ki-67 %14 ve üstü olan hastalar Luminal B grubu olarak alındı.
- ER durumu ve PR durumu: Pozitif ve negatif olarak gruplandırıldı. %1 ve üzeri pozitif olanlar pozitif, diğerleri negatif kabul edildi.
- HER2 durumu: HER2 varlığı immünohistokimyasal yöntem (IHC) ve floresan in-situ hibridizasyon (FISH) yöntemleri kullanılarak değerlendirmeye alındı. HER2 (3+) saptanan hastalar pozitif; (0) ve (1+) saptanan hastalar negatif kabul

edildi. HER2 (2+) saptanan hastalar ise FISH yöntemiyle yapılan ek değerlendirme ile pozitif ve negatif olarak gruplandırıldı.

- Ki-67 proliferasyon indeksi: Ki-67<%14 ve Ki-67≥%14 olarak gruplandırıldı.

3.5.2. Laboratuvar verilerinin değerlendirilmesi

Hastaların laboratuvar verileri, ISO 15189 nolu akreditasyonu bulunan DEÜ Hastanesi merkez laboratuvarından retrospektif olarak alınmıştır. Akreditasyon kapsamı içinde bulunan hemogram parametreleri EDTA'lı kanda empedans yöntemiyle Beckman Coulter LH 780 Analyzer-MLTR.505.105 cihazında çalışılmaktadır.

Parametreler kemoterapi öncesi, operasyon öncesi tedavi öncesi, tedavi sonrası 6. Ay ve 1. yılda değerlendirilerek birbirleriyle karşılaştırmaları yapıldı. Kemoterapi öncesi parametreler olarak; hastanın kemoterapi almak için DEÜ Gündüz Tedavi Merkezi'ne kemoterapiden bir gün önce veya aynı gün başvurusunda bakılan hemogram parametreleri değerlendirildi. Kemoterapi sonrası parametreler olarak; hastanın operasyon öncesinde, operasyon sonrasında, tedavi sonrası 6. ayda ve tedavi sonrasında 1. yılda bakılan hemogram parametreleri değerlendirildi. PLT ve LMR'nin cut-off değerlerine ROC eğrisi analizi ile karar verildi. COP-LMR, elde edilen veriler temelinde hesaplandı. Cut-off değerlerine göre hem yüksek PLT hem de düşük LMR'si olan hastalara 2 puan verildi ve parametrelerden birine sahip olan veya hiçbir parametreye sahip olmayan hastalara sırasıyla 1 veya 0 puan verildi. KLP ve NPI indeksleri için Ki-67 yüzdesi, tümör çapı ve pozitif lenf nodu sayısı değerleri kullanıldı.

Laboratuvar verileri şu şekilde sınıflandırıldı:

- Operasyon öncesi lökosit sayısı ($10^3/\text{ul}$)
- Tedavi öncesi lökosit sayısı ($10^3/\text{ul}$)
- Tedavi sonrası 6. ay lökosit sayısı ($10^3/\text{ul}$)
- Tedavi öncesi 1. yıl lökosit sayısı $10^3/\text{ul}$)
- Operasyon öncesi lenfosit sayısı ($10^3/\text{ul}$)

- Tedavi öncesi lenfosit sayısı ($10^3/\text{ul}$)
- Tedavi sonrası 6. ay lenfosit sayısı ($10^3/\text{ul}$)
- Tedavi öncesi 1. yıl lenfosit sayısı ($10^3/\text{ul}$)
- Operasyon öncesi monosit sayısı ($10^3/\text{ul}$)
- Tedavi öncesi monosit sayısı ($10^3/\text{ul}$)
- Tedavi sonrası 6. ay monosit sayısı ($10^3/\text{ul}$)
- Tedavi sonrası 1. yıl monosit sayısı ($10^3/\text{ul}$)
- Operasyon öncesi platelet sayısı ($10^3/\text{ul}$)
- Tedavi öncesi platelet sayısı ($10^3/\text{ul}$)
- Tedavi sonrası 6. ay platelet sayısı ($10^3/\text{ul}$)
- Tedavi sonrası 1. yıl platelet sayısı ($10^3/\text{ul}$)
- Operasyon öncesi lenfosit/monosit oranı
- Tedavi öncesi lenfosit/monosit oranı
- Tedavi sonrası 6. ay lenfosit/monosit oranı
- Tedavi sonrası 1. yıl lenfosit/monosit oranı

3.5.3. İzlemdaki verilerin değerlendirilmesi ve takip

- Prognoz: Prognoz tayininde nüks olup olmaması ve mortalite gelişip gelişmemesine bakıldı.
- Takip süresi: Hastaların son görülme tarihi veya ölüm tarihi değerlendirmeye alındı.
- Sağkalım süresi: Hastalıksız sağkalıma bakıldı. Genel sağkalım analizi ölen hasta sayısının az olması ve hastaların takip sürelerinin devam etmesi nedeniyle yapılmadı.

3.6. Verilerin Değerlendirilmesi

Çalışmamızın amacı; EEMK li hastalarda operasyon öncesi, tedavi öncesi, tedavi sonrası 6. ay ve 1. yılda bakılan platelet sayısı ve lenfosit monosit oranının kullanılmasıyla oluşturulan COP-LMR indeksinin ve hastaların patolojik verileri (ki-67 yüzdesi, tümör çapı, pozitif lenf nodu sayısı) kullanılarak oluşturulan KLP ve NPI indekslerinin prognozu öngören bir belirteç olarak kullanımını analiz etmektir. Hastalar Luminal A ve B grubu olarak sınıflandırılırken ER pozitif, PR pozitif veya negatif, HER2 negatif ve ki-67 %14'ün altında olan hastalar Luminal A; ER pozitif veya negatif, PR pozitif veya negatif, HER2 pozitif veya negatif ve ki-67 %14 ve üstü olan hastalar Luminal B grubu olarak alındı. COP-LMR hesaplanırken platelet ve lenfosit/monosit oranının cut-off değeri ROC analizi ile hesaplandı. Buna göre platelet sayısı cut-off değerinin üstünde ve lenfosit/monosit oranı cut-off değerinin altında olan hastalar yüksek riskli; platelet sayısı cut-off değerinin altında ve lenfosit/monosit oranı cut-off değerinin üstünde olan hastaları düşük riskli; bunun dışında kalan hastalar da orta riskli olarak sınıflandırıldı.

NPI skoru hesaplanırken $0,2 \times \text{tümör çapı(cm)} + \text{Grade (1-3)} + \text{LN(1-3)}$ (1, 2, 3 sırasıyla 0, 1-3, ve 4'ten fazla lenf nodu tutulumu) formülü kullanıldı. NPI skoruna göre hastalar ≤ 3.4 , $3.4-5.4$ ve > 5.4 olarak sırasıyla düşük, orta veya yüksek riskli olarak gruplandırıldı. KLP indeksi hesaplanırken $1.0 \times \text{Ki-67 LI (0/1)} + 1.5 \times \text{LN (0/1)} + 1.0 \times \text{PR durumu (0/1)}$ formülü kullanıldı. Ki-67 %30 ve üstü olanlar 1 diğerleri 0 olarak puanlandı. KLP sonucuna göre 0-1.5 düşük riskli, 2-2.5 orta riskli 3.5 olanlar yüksek riskli olarak sınıflandırıldı. Prognoz tayininde nüks ve mortaliteye bakıldı; DFS analizi yapıldı. OS analizi ölen hasta sayısının az olması ve hastaların takiplerinin devam etmesinden dolayı yapılmadı.

Analizler SPSS yazılımı versiyon 24 (IBM, NY, ABD) ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistiklerin yapılmasından sonra, sürekli verilerin normal dağılıp dağılmadığını belirlemek için Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov normallik testleri kullanıldı. Hastalar luminal A ve B şeklinde gruplandırıldı (Bağımsız değişkenler). Gruplar arasında yaş, histolojik tip, tümör çapı, östrojen reseptörü, progesteron reseptörü, Ki-67 yüzdesi, evresi, insan epidermal büyüme faktörü reseptörü ve periferik kan

parametreleri (bağımlı değişkenler) karşılaştırıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin gruplar arasındaki karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, normal dağılım gösteren değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Student-T testi kullanıldı. Bu analizlerin sonuçları ortalama $\pm$ standart sapma ve minimum-maximum değerler olarak sunuldu. Gruplar arasında kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare ve Fisher's exact testi kullanıldı. Sonuçlar sayı ve yüzde (%) olarak verildi.

Nüks gelişimi için en önemli risk faktörlerini belirlemek amacıyla tek değişkenli regresyon analizi uygulandı. Tek değişkenli regresyon analizinde alfa değeri 0,2 den küçük olan parametreler çok değişkenli regresyon analizine (Cox regresyon analizi) katıldı. Sonuçlar %95 güven aralıkları ile birlikte verildi. P değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Regresyon analizleri sonucunda risk faktörleri olarak belirlenen parametreler için ROC analizleri uygulandı. AUC ve Youden index oranları kullanılarak cut-off değerler belirlendi. Bu cut-off değerler için sensitivite ve spesifisite oranları belirlendi. Cut-off değerler kullanılarak hastalar yüksek riskli ve düşük riskli gruplara ayrıldı.

Nüks üzerine etkili risk faktörlerinin DFS üzerine etkisini belirlemek için sağkalım analizlerinden Kaplan-Meier Survival analiz yöntemi kullanıldı. Tahmin edilen DFS süresi ortalama $\pm$ standart sapma olarak %95 güven aralıkları ile birlikte verildi. Tüm istatistiksel analizlerde p değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.7. Araştırmanın Sınırlılıkları

Çalışmaya dahil edilen hasta popülasyonunda ölüm ve nüks sayılarının görece az olması, takip süresinin kısa olması, çalışmamızın sınırlılıklarıdır. Ayrıca hastane elektronik kayıt sistemindeki verilerin eksik olması nedeniyle 2010 yılından önce tanı alan hastalar çalışmaya dahil edilememiştir.

3.8. Etik Kurul Onayı

“Hormon reseptörü pozitif erken evre meme kanserli hastalarda cop-lmr, ki-67 prognostik indeksi ve nottingham prognostik indeksinin prognoza etkisi” isimli çalışmamız, DEÜ Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 09.03.2022 tarihinde onaylanmıştır (Karar No:2022/09-12 , Dosya No:7035-GOA). Onay örneği ekler kısmında sunulmuştur.

4. BULGULAR

4.1. Demografik, Klinik ve Patolojik Bulgular

Erken evre meme kanseri tanılı NAKT almayan ve tanı tanında metastatik olmayan 321 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama tanı yaşı $53,8 \pm 13,0$ yıl olarak hesaplandı. Ortalama takip süresi $56,6 \pm 29,2$ ay olarak bulundu. Takip süresi sonunda mortalite oranı %6,2 (20 hasta) olarak, nüks oranı ise %9,3 (30 hasta) olarak hesaplandı. Hastaların aldığı tedavi rejimlerine bakıldığında kemoterapi alan hastaların sayısı 235 (%73,2), almayan hastaların sayısı 86 (%26,8) olarak saptandı. Kemoterapi sonrasında tüm hastalara hormonoterapi verilmiş olup tamoksifen verilen hastalar 143 (%44,5), aromataz inhibitörü verilen hastalar 178 (%55,5) olarak hesaplandı (**Tablo 5**).

Tablo 5. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Özellik	Değer
Tanı yaşı (yıl) (mean $\pm$ sd) (min-max)	$53,8 \pm 13,0$ (26,5-87,6)
Nüks oranı (n, %)	30 (%9,3)
Mortalite oranı (n, %)	20 (%6,2)
Takip süresi (ay) (mean $\pm$ sd) (min-max)	$56,6 \pm 29,2$ (11,4-136,6)
Tümör çapı (cm) (mean $\pm$ sd) (min-max)	$2 \pm 0,98$ (0,25-7)
Kemoterapi (n, %)	
Almış	235 (%73,2)
Almamış	86 (%26,8)
HRT türü (n, %)	
Tamoksifen	143 (%44,5)
Aromataz inhibitörü	178 (%55,5)

HRT: Hormonoterapi

Hastaların %34,9'u (112 hasta) Luminal A iken; %65,1'i (209 hasta) Luminal B idi. Luminal B grubundaki hastaların %22,9 'u (48 hasta) HER2 pozitif , %77,1'i (161 hasta) HER2 negatifti (**Tablo 6**).

Hormon reseptör pozitifliği %1 ve üstü olan hastalar hormon reseptör pozitif olarak kabul edildi. ER pozitif hasta sayısı 320 (%99,7), ER negatif hasta sayısı 1 (%0,3); PR pozitif hasta sayısı 271 (%84,4), PR negatif hasta sayısı 50 (%15,6) olarak hesaplandı (**Tablo 6**).

HER2 varlığı IHC ve FISH yöntemler kullanılarak değerlendirmeye alındı. HER2 (3+) saptanan hastalar pozitif; (0) ve (1+) saptanan hastalar negatif kabul edildi.

HER2 (2+) saptanan hastalar ise FISH yöntemiyle yapılan ek değerlendirme ile pozitif ve negatif olarak gruplandırıldı. Tüm bu değerlendirmelere göre; 48 hasta (%15) HER2 pozitif, 273 hasta (%15) HER2 negatif bulundu. Ki-67 proliferasyon indeksi ≤ 14 olan 112 hasta (%34,9), ≥ 14 olan 209 hasta (%65,1) saptandı (**Tablo 6**).

Tablo 6. Tümör histolojisi, reseptör durumu

Özellik	Değer (n, %)
Subtip (n, %)	
Luminal A	112(%34,9)
Luminal B	209(%65,1)
ER pozitifliği	
%1 ve üstü	320(%99,7)
%1'in altı	1(%0,3)
PR pozitifliği	
%1 ve üstü	271(%84,4)
%1'in altı	50(%15,6)
HER 2 pozitifliği	
Evet	48 (%15)
Hayır	273 (%85)
Ki-67 proliferasyon indeksi	
%14'ün altı	112 (%34,9)
%14 ve üstü	209 (%65,1)

ER: Östrojen reseptörü, PR: Progesteron reseptörü, HER2: İnsan epidermal büyüme faktör reseptörü

2

4.2. Laboratuvar Verileri

Hastaların operasyon öncesi, tedavi öncesi, tedavi sonrası 6. ay ve 1. yıl laboratuvar verileri **Tablo 7**'de ayrıntılı olarak gösterilmektedir.

Tablo 7. Operasyon ve tedavi öncesi, tedavi sonrası 6. ay ve 1. yıl laboratuvar verileri

Laboratuvar verileri	Ortalama±Standart sapma	Ortanca (min-max)
Operasyon öncesi Lökosit sayısı (10^3 / μ L)	7,97 $\pm$ 2,10	7,70(3,90-22,00)
Operasyon öncesi Lenfosit sayısı (10^3 / μ L)	2,27 $\pm$ 0,69	2,20(0,60-4,60)
Operasyon öncesi Monosit sayısı (10^3 / μ L)	0,56 $\pm$ 0,38	0,50(0,10-6,60)
Operasyon öncesi Lenfosit/monosit oranı	4,37 $\pm$ 1,42	4,25(0,56-9)
Operasyon öncesi Platelet sayısı (10^3 / μ L)	285,97 $\pm$ 70,81	280,00(960,0-558,0)
Tedavi öncesi Lökosit sayısı(10^3 / μ L)	7,55 $\pm$ 2,04	7,30(0,50-15,60)
Tedavi öncesi Lenfosit sayısı(10^3 / μ L)	2,20 $\pm$ 0,83	2,10(0,60-10,60)
Tedavi öncesi Monosit sayısı (10^3 / μ L)	0,60 $\pm$ 0,68	0,5(0,10-8,20)
Tedavi öncesi Lenfosit/monosit oranı	4,52 $\pm$ 2,86	4,2(0,11-35,33)

Tedavi öncesi Platelet sayısı (10^3 / μ L)	284,16 $\pm$ 76,92	274,00(109,0-590,0)
Tedavi sonrası 6. Ay Lökosit sayısı (10^3 / μ L)	6,17 $\pm$ 2,22	5,70(1,80-20,40)
Tedavi sonrası 6. Ay Lenfosit sayısı (10^3 / μ L)	1,54 $\pm$ 0,61	1,40(0,40-3,60)
Tedavi sonrası 6. Ay Monosit sayısı (10^3 / μ L)	0,55 $\pm$ 0,59	0,50(0,10-8,40)
Tedavi sonrası 6. Ay Lenfosit/monosit oranı	3,44 $\pm$ 1,86 (0,13-14,5)	3,16(0,13-14,50)
Tedavi sonrası 6. Ay Platelet sayısı (10^3 / μ L)	269,06 $\pm$ 78,24	261,00(310,00-583,00)
Tedavi sonrası 1. Yıl Lökosit sayısı (10^3 / μ L)	6,24 $\pm$ 1,82	6,00(2,70-13,60)
Tedavi sonrası 1. Yıl Lenfosit sayısı (10^3 / μ L)	1,72 $\pm$ 0,60	1,70(0,30-4,40)
Tedavi sonrası 1. Yıl Monosit sayısı (10^3 / μ L)	0,48 $\pm$ 0,29	0,40(0,10-4,90)
Tedavi sonrası 1. Yıl Lenfosit/monosit oranı	3,89 $\pm$ 1,56 (0,22-11)	3,71(0,22-11)
Tedavi sonrası 1. Yıl Platelet sayısı (10^3 / μ L)	253,60 $\pm$ 72,24	247,00(96,00-624,00)

4.3. Metastatik Özellikler

Takipte hastaların %9.3'ünde (30 hasta) metastaz saptandı. Luminal A grubunda 3 hastada (%2.7) metastaz saptanırken Luminal B grubunda 27 hastada (%12.9) hastada metastaz saptandı. Metastaz yerlerine bakıldığında 13 hastada karaciğer metastazı, 12 hastada kemik metastazı, 1 hastada beyin metastazı, 4 hastada uzak lenf nodu metastazı, 4 hastada ise diğer organlara metastaz ortaya çıkmıştır (Tablo 8).

Tablo 8. Metastaz durumunun subtipte göre özellikleri

Metastaz Yeri	Luminal A n=3	Luminal B n=27
Karaciğer	1(%0,9)	12(%5.7)
Kemik	2(%1.8)	10(%4.8)
Beyin	0(%0)	1(%0,5)
Uzak lenf nodu	0(%0)	4(%1.9)
Diğer organ metastazı	1(%0,9)	3(%1.4)
Multipl metastaz	1(%0,9)	7(%3,3)
Toplam	3(%2,67)	27(%12,9)

4.4. Subtipte Göre Verilerin Karşılaştırılması

Hastaların demografik ve klinik özellikleri karşılaştırıldığında; EEMK hastalarda luminal A ve luminal B grubunda KLP ve NPI indekslerinde istatistiksel

olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla $<0,001$, $<0,001$) (Tablo 9). KLP indeksine göre değerlendirildiğinde tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık mevcuttu. NPI indeksine göre değerlendirildiğinde hem Luminal A'da hem luminal B'de düşük ve orta riskli gruplar arasında anlamlı fark saptanırken orta ve yüksek riskli gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Nüks Luminal B grubu hastalarda daha yüksekti (sırasıyla %2,6 vs %12,9) ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,003$) (Tablo 9).

Hastaların son durumlarına bakıldığında Luminal A ve B grupları arasında istatistiksel anlamlılık yoktu (Tablo 9).

Gruplar arasında KT alıp almamasına göre hasta sayıları karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark bulundu ($p<0,001$) (Tablo 9).

Hastalar aldıkları hormonoterapi çeşitlerine göre kıyaslandığında tamoksifen ve aromataz inhibitörü kullanımı ile subtip arasında anlamlı farklılık saptandı ($p=0,02$) (Tablo 9).

Tablo 9. Subtipe göre hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

Özellik	Luminal A n=112	Luminal B n=209	P değeri
Tanı yaşı (yıl) (mean±sd)	57,61±13,23	51,81±12,55	$<0,001$
Metastaz gelişen hastalar	3 (%2,6)	27 (%12,9)	$0,003$
Son durum			
Sağ	107(%95,5)	194(%92,8)	0,338
Eksitus	5(%4,5)	15(%7,2)	
Tümör çapı (cm) (mean±sd)	1,62±0,81	2,2±1,01	$<0,001$
KT durumu (n, %)			
Evet	51 (%45,5)	184 (%88)	$<0,001$
Hayır	61 (%55,5)	25 (%22)	
HRT cinsi			
Tamoksifen	40(%35,7)	103(%49,2)	$0,02$
Aromataz inhibitörü	72(%64,3)	106(%50,8)	
KLP risk			
Düşük	82(%73,3)	81(%38,7)	$<0,001$
Orta	30(%26,7)	92(%44,1)	
Yüksek	0(%0)	36(%17,2)	
NPI risk			
Düşük	80(%71,4)	64(%30,6)	$<0,001$
Orta	28(%25)	115(%55)	
Yüksek	4(%3,6)	30(%14,4)	

HRT:Hormonoterapi, KLP: Ki-67 Prognostic index, NPI:Nottingham Prognostic Index

Hastaların tümör histolojisi ve reseptör durumunun karşılaştırıldığında Luminal A grubundaki tüm hastalarda ER pozitif. Luminal B grubunda 1 hasta ER negatif. PR açısından değerlendirildiğinde Luminal A grubunda 98 hasta (%87,5) pozitif iken Luminal B grubunda 173 hasta pozitif (%82,8) saptandı. ER ve PR durumunun subtip ile olan ilişkisine bakıldığında her iki reseptörde anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0,463$, $p=0,266$) (Tablo 10).

Luminal B grubunda HER2 pozitif hasta yüzdesi %23 (48 hasta) olarak hesaplandı. Luminal A grubunda HER2 pozitif hasta yoktu ($p <0,001$) (Tablo 10).

Luminal A ve B grubunda evreye göre dağılıma bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$) (Tablo 10). Evre 1 hastaların çoğunluğunu Luminal A hastaları oluşturmaktaydı(%57). Evre 2 hasta grubunun çoğunluğu ise Luminal B hastaları içermektedir(%54,5). Hem Luminal A'da hem luminal B'de evreye göre hasta dağılımında evre 1 ve 2 arasında anlamlı fark saptanırken evre 2 ve 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 10. Subtipe göre tümör histolojisi ve reseptör durumunun karşılaştırılması

Tümör Histolojisi ve reseptör durumu		Luminal A n=112 (n, %)	Luminal B n=209 (n, %)	P değeri
ER	%1 ve üstü %1'in altı	112 (%100) 0 (%0)	208 (%99,6) 1 (%0,4)	0,463
PR	%1 ve üstü %1'in altı	98 (%87,5) 14 (%12,5)	173 (%82,8) 36 (%17,2)	0,266
HER2	Pozitif Negatif	0 (%0) 112 (%100)	48 (%23) 161 (%77)	<0,001
Evre	1 2 3	64 (%57,1) 38 (%33,9) 10 (%9)	71 (%34) 114 (%54,5) 24 (%11,5)	<0,001

ER: Östrojen reseptörü, PR: Progesteron reseptörü, HER2: İnsan epidermal büyüme faktör reseptörü

2

Subtipe göre operasyon öncesi, tedavi sonrası 6. ay ve 1. yıl bakılan lökosit, lenfosit, monosit, platelet sayıları, lenfosit monosit oranında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı. Tedavi öncesi bakılan lökosit, lenfosit, monosit, platelet

sayılarında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı. Lenfosit/monosit oranında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (**p=0,03**) (**Tablo 11**).

Tablo 11. Subtipe göre operasyon ve tedavi öncesi, tedavi sonrası 6. ay ve 1. yıl periferik kan parametrelerinin karşılaştırılması

Laboratuvar değerleri	Luminal A n=112 (median) (min- max)	Luminal B n=209 (median) (min- max)	P değeri
Operasyon öncesi Lökosit sayısı (10^3 / μ L)	7,70(4,70-14,90)	7,60(3,90-22,00)	0,720
Operasyon öncesi Lenfosit sayısı (10^3 / μ L)	2,20(0,70-4,00)	2,20(0,60-4,60)	0,913
Operasyon öncesi Monosit sayısı (10^3 / μ L)	0,50-(0,10-6,60)	0,50(0,10-1,40)	0,324
Operasyon öncesi Platelet sayısı (10^3 / μ L)	281,00(96,00- 492,00)	279,00(126-558)	0,504
Operasyon öncesi Lenfosit/monosit oranı	4,20(0,56-8,00)	4,25(1,14-9,00)	0,431
Tedavi öncesi Lökosit sayısı (10^3 / μ L)	7,00(2,60-15,60)	7,60(0,50-13,10)	0,228
Tedavi öncesi Lenfosit sayısı (10^3 / μ L)	2,00(0,70-10,60)	2,20(0,60-4,30)	0,066
Tedavi öncesi Monosit sayısı (10^3 / μ L)	0,50(0,10-7,70)	0,50(0,10-8,20)	0,793
Tedavi öncesi Platelet sayısı (10^3 / μ L)	281,00(109,00- 576,00)	273,00(132,00- 590,00)	0,644
Tedavi öncesi Lenfosit/monosit oranı	4,00(0,44-35,33)	4,40(0,11-25,00)	0,03
Tedavi sonrası 6. Ay Lökosit sayısı (10^3 / μ L)	5,90(2,10-12,00)	5,70(1,80-20,40)	0,265
Tedavi sonrası 6. Ay Lenfosit sayısı (10^3 / μ L)	1,50(0,40-3,40)	1,40(0,40-3,60)	0,081
Tedavi sonrası 6. Ay Monosit sayısı (10^3 / μ L)	0,50(0,30-6,50)	0,50(0,10-8,40)	0,402
Tedavi sonrası 6. Ay Platelet sayısı (10^3 / μ L)	255,50(45,00- 553,00)	263,00(31,00- 583,00)	0,579
Tedavi sonrası 6. Ay Lenfosit/monosit oranı	3,29(0,31-8,50)	3(0,13-14,50)	0,615
Tedavi sonrası 1. yıl Lökosit sayısı (10^3 / μ L)	6,30(2,80-11,90)	5,80(2,70-13,60)	0,206
Tedavi sonrası 1. yıl Lenfosit sayısı (10^3 / μ L)	1,70(0,50-4,10)	1,60(0,30-4,40)	0,145
Tedavi sonrası 1. yıl Monosit sayısı (10^3 / μ L)	0,50(0,20-4,90)	0,40(0,10-1,10)	0,071
Tedavi sonrası 1. yıl Platelet sayısı (10^3 / μ L)	254,00(124,00- 624,00)	240,00(96,00- 612,00)	0,061
Tedavi sonrası 1. yıl Lenfosit/monosit oranı	3,66(0,22-7,75)	3,75(1,00-11,00)	0,890

Operasyon öncesi, tedavi öncesi, tedavi sonrası 6. ay ve tedavi sonrası 1. yıl COP-LMR değerleri Luminal A ve B de karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Tedavi sonrası 6. aydaki COP-LMR değerine göre hastalar

düşük+orta ve yüksek riskli olarak iki grup olarak kıyaslandığında subtipi göre anlamlı fark saptandı ($p=0,037$) (Tablo 12).

Tablo 12. Subtipi göre COP-LMR değerlerinin karşılaştırılması

COP-LMR değeri	Luminal A n=112 (n, %)	Luminal B n=209 (n, %)	P değeri
Operasyon öncesi 0(düşük risk) 1(orta risk) 2 (yüksek risk)	34(%30.4) 50(%44.6) 28(%25)	56(%26.9) 90(%43) 63(%30.4)	0,591
Operasyon sonrası 0(düşük risk) 1(orta risk) 2 (yüksek risk)	14(%12,5) 66(%58.9) 32(%28,6)	48(%23) 107(%51,2) 54(%25,8)	0,076
Tedavi sonrası 6. ay 0(düşük risk) 1(orta risk) 2 (yüksek risk)	26(%23,2) 68(%60,7) 18(%16,1)	44(%21) 110(%52,7) 55(%26,3)	0,112
Tedavi sonrası 6. ay 0(düşük)+1(orta risk) 2 (yüksek risk)	94(%83.9) 18(%16,1)	154(%73.7) 55(%26.3)	0,037
Tedavi sonrası 1. yıl 0(düşük risk) 1(orta risk) 2 (yüksek risk)	22(%19,6) 57(%50,9) 33(%29,5)	55(%26,3) 108(%51,7) 46(%22,0)	0,222

4.5. Nüks Durumuna Göre Verilerin Karşılaştırılması

Hastaların nüks durumuna göre histolojik ve reseptör durumu karşılaştırıldığında Ki-67'nin %14 ve üzerinde olması, HER-2 pozitifliği ve yüksek riskli evrenin nüks gelişmesiyle istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**sırasıyla $p=0,003$, $p<0,001$, $p<0,001$**) (Tablo 13).

KLP ve NPI indeksleri düşük, orta ve yüksek riskli gruplara ayrılıp nükse göre analiz yapıldığında her iki indeks için de düşük ve yüksek riskli grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (**sırasıyla $p=0,001$, $p=0,005$**) (Tablo 13).

Tablo 13. Nükse göre tümör histolojisi ve reseptör durumunun karşılaştırılması

Tümör histolojisi/ reseptör durumu	Nüks var n=30	Nüks yok n:291	P değeri
PR %1 ve üstü %1'in altı	23(%76,7) 7(%23,3)	248(%85,2) 43(%14,8)	0,218
HER2 Pozitif Negatif	15(%50) 15(%50)	33(%11,3) 258(%88,7)	<0,001
Ki-67 %14'ün altı %14 ve üstü	3(%10,0) 27(%90,0)	182(%62,5) 109(%37,5)	0,003
Evre 1 2 3	9(%30,0) 11(%36,7) 10(%33,3)	126(%43,3) 141(%48,4) 24(%8,3)	<0,001
KLP risk Düşük Orta Yüksek	9(%30,0) 12(%40,0) 9(%30,0)	154(%52,9) 110(%37,8) 27(%9,3)	0,001
NPI risk Düşük Orta Yüksek	6(%20,0) 17(%56,7) 7(%23,3)	138(%47,4) 126(%43,3) 27(%9,3)	0,005

ER: Östrojen reseptörü, PR: Progesteron reseptörü, HER2: İnsan epidermal büyüme faktör reseptörü
2, KLP: Ki-67 Prognostic index , NPI: Nottingham Prognostic Index

Nükse göre operasyon öncesi ve tedavi sonrası 1. yılda bakılan lökosit, lenfosit, monosit, platelet sayıları, lenfosit monosit oranında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı. Tedavi öncesinde bakılan platelet sayısının düşük olmasıyla nüks arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken (**p=0,006**) lökosit, lenfosit, monosit, sayıları, lenfosit monosit oranında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı. Tedavi sonrası 6. ayda bakılan lökosit sayısının düşük olması ve monosit sayısının yüksek olmasıyla nüks arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken (**sırasıyla p=0,04, p=0,038**) platelet sayısı ve lenfosit monosit oranında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (**Tablo 14**).

Tablo 14. Nükse göre operasyon öncesi periferik kan parametrelerinin karşılaştırılması

Operasyon öncesi laboratuvar değerleri	Nüks var n=30 (median) (min-max)	Nüks yok n=291 (median) (min-max)	P değeri
Operasyon öncesi Lökosit sayısı (10^3 / μ L)	7,20(5,10-10,80)	7,60(3,90-22,00)	0,148
Operasyon öncesi Lenfosit sayısı (10^3 / μ L)	2,10(1,10-3,30)	2,20(0,60-4,60)	0,253
Operasyon öncesi Monosit sayısı (10^3 / μ L)	0,50(0,30-0,90)	0,50(,010-6,60)	0,050
Operasyon öncesi Platelet sayısı (10^3 / μ L)	266,50(96,00-554,00)	281,00(104,00-558,00)	0,115
Operasyon öncesi Lenfosit/monosit oranı	4,20(2,22-9,00)	4,25(0,56-8,75)	0,739
Tedavi öncesi Lökosit sayısı (10^3 / μ L)	7,00(4,60-11,00)	7,40(0,50-15,60)	0,127
Tedavi öncesi Lenfosit sayısı (10^3 / μ L)	2,30(1,10-2,60)	2,10(1,10-3,30)	0,66
Tedavi öncesi Monosit sayısı (10^3 / μ L)	0,45(0,30-0,90)	0,50(,010-8,20)	0,660
Tedavi öncesi Platelet sayısı (10^3 / μ L)	244,50(109,00-370,00)	278,00(133,00-590,00)	0,006
Tedavi öncesi Lenfosit/monosit oranı	4,62(2,17-35,33)	4,16(0,11-25,00)	0,104
Tedavi sonrası 6. Ay Lökosit sayısı (10^3 / μ L)	5,00(3,10-9,20)	7,00(4,60-11,00)	0,040
Tedavi sonrası 6. Ay Lenfosit sayısı (10^3 / μ L)	1,40(0,60-3,10)	1,40(0,40-3,60)	0,609
Tedavi sonrası 6. Ay Monosit sayısı (10^3 / μ L)	0,40(0,10-1,30)	0,50(,010-8,40)	0,038
Tedavi sonrası 6. Ay Platelet sayısı (10^3 / μ L)	241,00(126,00-525,00)	263,00(31,00-583,00)	0,187
Tedavi sonrası 6. Ay Lenfosit/monosit oranı	3,25(1,22-14,00)	3,00(0,13-14,50)	0,276
Tedavi sonrası 1. yıl Lökosit sayısı (10^3 / μ L)	5,40(3,70-11,80)	6,10(2,70-13,60)	0,091
Tedavi sonrası 1. yıl Lenfosit sayısı (10^3 / μ L)	1,55(0,60-3,20)	1,70(0,30-4,40)	0,210
Tedavi sonrası 1. yıl Monosit sayısı (10^3 / μ L)	0,40(0,10-1,10)	0,40(,020-4,90)	0,751
Tedavi sonrası 1. yıl Platelet sayısı (10^3 / μ L)	228,50(96,00-612,00)	250,00(123,00-624,00)	0,058
Tedavi sonrası 1. yıl Lenfosit/monosit oranı	3,37(1,36-10,00)	3,75(0,22-11,00)	0,276

Nükse göre COP-LMR değerleri kıyaslandığında tedavi öncesi COP-LMR ye göre hastalar iyi, orta, kötü grup olarak ayrıldığında beklenenin tersine istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p=0,032**). Düşük riskli grupta nüks oranı daha fazlaydı. Operasyon öncesi, tedavi sonrası 6. Ay ve 1. Yılda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (**Tablo 15**).

Tablo 15. Nüksle göre COP-LMR değerlerinin karşılaştırılması

COP-LMR değeri	Nüks var n=30 (n, %)	Nüks yok n=291 (n, %)	P değeri
Operasyon öncesi 0(düşük risk) 1(orta risk) 2 (yüksek risk)	10(%33,3) 11(%36,7) 9(%30,0)	80(%27,5) 129(%44,3) 82(%28,2)	0,695
Tedavi öncesi 0(düşük) 1(orta risk) 2 (yüksek risk)	10(%33,3) 17(%56,7) 3(%10,0)	52(%17,9) 156(%53,6) 83(28,5)	0,032
Tedavi sonrası 6. Ay 0(düşük risk) 1(orta risk) 2 (yüksek risk)	10(%33,3) 14(%46,7) 6(%20,0)	60(%20,6) 164(%56,4) 67(%23,0)	0,274
Tedavi sonrası 1. Yıl 0(düşük risk) 1(orta risk) 2 (yüksek risk)	22(%19,6) 57(%50,9) 33(%29,5)	55(%26,3) 108(%51,7) 46(%22,0)	0,222

COP-LMR: A combination of PLT count and lymphocyte to monocyte ratio

4.5.1. Erken Evre Meme Kanserli Hastalarda Nüks Gelişmesi Açısından Parametrelerin Öngörü Değerinin Karşılaştırılması (COX regresyon analizi)

Erken evre meme kanserli hastalarda metastaz olup olmayacağı ile ilgili öngörü değerine sahip olabilecek, bir önceki istatistiksel analizlerde anlamlı fark saptanan HER2 durumu, evre, COP-LMR, KLP ve NPI indeksleri gibi parametreler tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerle birbirleriyle karşılaştırıldı (**Tablo 25**).

Tek değişkenli regresyon analizine göre evreye göre bakıldığında evre 3 olan hastaların riski evre 1 ve 2 olanlara göre 2,04 kat olarak artmış bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı (**p<0,001**). HER2 pozitif olan hastalar negatif olanlara göre 4,83 kat artmış riske sahipti (**p<0,001**) (**Tablo 25**).

Hastalar KLP indeksine göre iyi ve orta grup kötü gruba göre kıyaslandığında, kötü grubun riski iyi ve orta gruba göre 2,83 kat artmış saptandı ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulundu (**p=0,009**) (**Tablo 25**).

Hastalar NPI indeksine göre iyi grup orta ve kötü gruba göre kıyaslandığında, kötü ve orta grubun riski iyi gruba göre 2,85 kat artmış saptandı ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulundu (**p=0,022**) (**Tablo 25**).

Tablo 16. Erken evre meme kanserli hastalarda metastaz durumu için parametrelerin öngörü değerlerinin tek değişkenli regresyon analizi

Parametreler	Univariate analiz (tek değişkenli)			
	β	OR	%95 GA	p değeri
Evre 1 ve 2 vs. 3	0,71	2,04	1,39-2,98	<0,001
Subtip A vs. B	1,33	3,79	1,14-12,52	0,029
KLP İyi ve orta vs. kötü	1,04	2,83	1,29-6,20	0,009
NPI İyi vs. orta ve kötü	1,04	2,85	1,16-6,99	0,022
HER2 Negatif vs Pozitif	1,57	4,83	2,35-9,91	<0,001

R2: İnsan epidermal büyüme faktör reseptörü-2

Çok değişkenli regresyon analizinde veriler incelendiğinde HER-2 pozitifliğinde ve evrede(evre 1 ve 2 evre 3 ile karşılaştırıldığında) istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (**Tablo 17**) .

Tablo 17. Erken evre meme kanserli hastalarda metastaz durumu için parametrelerin öngörü değerlerinin çok değişkenli regresyon analizi

Parametreler	Multivariate analiz (çok değişkenli)			
	β	OR	%95 GA	p değeri
KLP İyi ve orta vs. kötü	0,012	1,01	0,415-2,47	0,97
NPI İyi vs. orta ve kötü	0,187	1,20	0,44-3,28	0,71
HER2 Negatif vs Pozitif	1,355	3,87	1,78-8,40	0,001
Subtip A vs. B	0,860	2,36	0,64-8,72	0,19
Evre 1 ve 2 vs. 3	1,480	4,39	1,83-10,48	0,001

KLP: Ki-67 Prognostic index , NPI:Nottingham Prognostic Index, HER2: İnsan epidermal büyüme faktör reseptörü-2

4.5.2. Operasyon Öncesi, Sonrası, Tedavi Sonrası 6. Ay ve 1. Yıl COP-LMR Değerlerinin Metastaz Gelişimini Öngörme Değerlendirmesi ve Cut-off Değeri Hesaplanması

ROC analiz eğrisine göre operasyon öncesi platelet değerinin anlamsız saptanması üzerine ortalama değer alınmış olup 280 bin olarak belirlenmiştir. Aynı şekilde lenfosit/monosit oranının da roc eğrisine göre anlamsız saptanması üzerine ortalama değer alınmış ve 4,25 olarak belirlenmiştir.

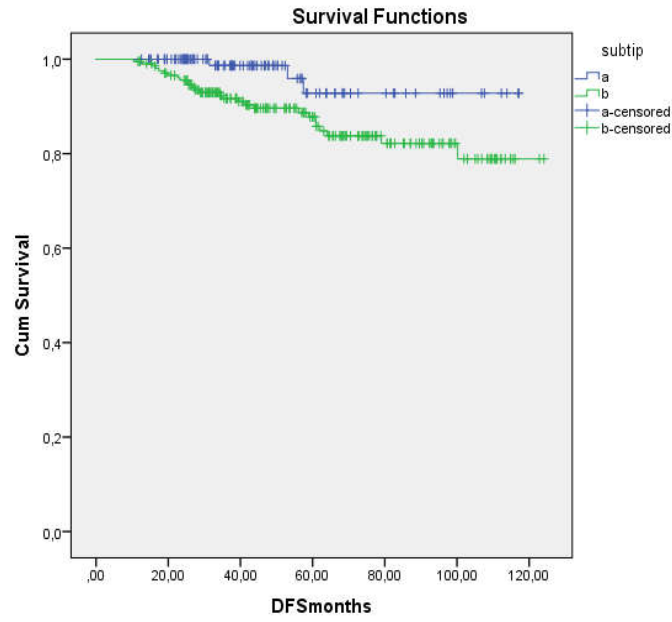
Tedavi öncesi platelet sayısı ve lenfosit/monosit oranı için Roc eğrisi analizi anlamlı olarak saptanmış olup($p=0,06$) bu değerler sırasıyla 261500 ve 4,2 olarak belirlenmiştir (sensitivite: %67, spesifite:%33).

ROC analiz eğrisine göre tedavi sonrası 6. ay platelet sayısı ve lenfosit/monosit oranının anlamsız saptanması üzerine ortalama değerler alınmış olup sırasıyla 261000 ve 3,17 olarak belirlenmiştir. Aynı şekilde tedavi sonrası 1. yıl platelet sayısı ve lenfosit/monosit oranının roc eğrisi analizine göre anlamsız saptanması üzerine ortalama değerler alınmış olup sırasıyla 247000 ve 3,71 olarak belirlenmiştir.

4.6. Hastalısız Sağkalım Analizleri

Erken evre meme kanserli hastaların ortalama DFS süresi $111,72 \pm 2,14$ ay (%95 GA: 107,52-115,93 ay) olarak hesaplanmıştır.

Luminal A ve B grubu hastalar DFS açısından kıyaslandığında anlamlı fark mevcuttu ($p=0,019$) (**Grafik 1**). Luminal A grubunun ortalama DFS süresi $112,40 \pm 2,71$ ay (%95 GA: 107,09-117,71 ay), Luminal B grubunun ortalama DFS süresi $108,77 \pm 2,72$ ay (%95 GA: 103,44-114,11 ay) olarak hesaplandı.



Grafik 1.Subtipe göre DFS değerlendirmesi

Operasyon öncesi, tedavi öncesi, tedavi sonrası 6. ay ve 1. yıl COP-LMR değerine göre yapılan hastalıksız sağ kalım analizi risk gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış olup buna ilişkin düşük, orta ve yüksek riskli grupların analiz sonuçları **Tablo 18**'de yer almaktadır.

Tablo 18. COP-LMR'nin DFS'ye etkisinin risk gruplarına göre değerlendirilmesi

COP-LMR ye göre risk grupları	DFS (ay)	%95 CI	P değeri
Operasyon öncesi			0,552
Düşük riskli	103,00±4,12	94,92-111,09	
Orta riskli	114,52±2,76	109,11-119,93	
Yüksek riskli	104,06±3,74	96,71-111,40	
Tedavi öncesi			0,066
Düşük riskli	98,76±4,55	89,84-107,68	
Orta riskli	105,204±2,72	99,86-110,54	
Yüksek riskli	119,51±2,59	114,42-124,59	
Tedavi sonrası 6. ay			0,066
Düşük riskli	100,19±4,76	90,85-109,53	
Orta riskli	114,06±2,55	109,04-119,07	
Yüksek riskli	102,68±3,25	96,308-115,93	
Tedavi sonrası 1. yıl			0,907
Düşük riskli	104,82±3,81	97,34-112,30	
Orta riskli	110,98±3,24	104,62-117,34	
Yüksek riskli	108,10±3,47	101,29-114,91	

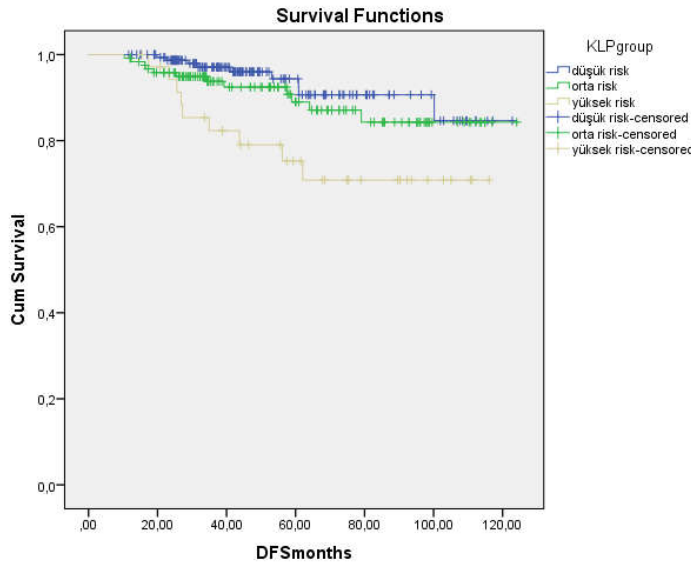
COP-LMR: A combination of PLT count and lymphocyte to monocyte ratio, DFS:Hastalıksız sağkalım

Erken evre meme kanserli hastalarda KLP indeksine göre yapılan hastalıksız sağ kalım analizi risk gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup ($p=0,015$) buna ilişkin düşük, orta ve yüksek riskli grupların analiz sonuçları **Tablo 19** ve **Grafik 2**'de yer almaktadır.

Tablo 19. KLP indeksinin DFS'ye etkisinin risk gruplarına göre değerlendirilmesi

KLP indeksine göre risk grupları	DFS (ay)	%95 CI	P
Düşük riskli	114,32±2,77	108,89-119,75	0,015
Orta riskli	111,80±3,34	105,25-118,35	
Yüksek riskli	93,13±6,55	80,28-105,98	

KLP: Ki-67 Prognostic index, DFS: Hastalıksız sağkalım



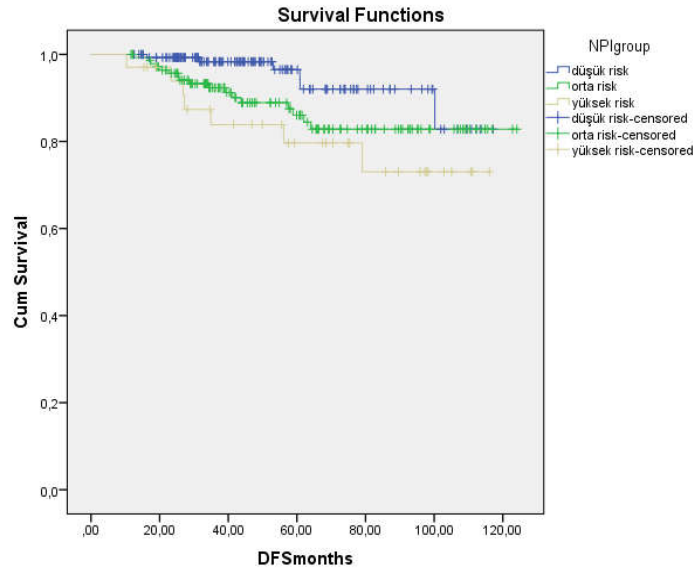
Grafik 2: EEMK'li hastalarda KLP indeksinin DFS'ye etkisinin değerlendirilmesi (Kaplan Meier analizi)

Erken evre meme kanserli hastalarda NPI indeksine göre yapılan hastalıksız sağ kalım analizi risk gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup ($p=0,03$) buna ilişkin düşük, orta ve yüksek riskli grupların analiz sonuçları **Tablo 20** ve **Grafik 3**'te yer almaktadır.

Tablo 20. NPI indeksinin DFS'ye etkisinin risk gruplarına göre değerlendirilmesi

NPI indeksine göre risk grupları	DFS (ay)	%95 CI	P değeri
Düşük riskli	110,35±2,69	105,07-115,64	0,03
Orta riskli	109,63±3,25	103,24-116,01	
Yüksek riskli	96,41±6,55	83,57-109,25	

NPI: Nottingham Prognostic Index, DFS: Hastalıksız sağkalım



Grafik 3: EEMK'li hastalarda KLP indeksinin DFS'ye etkisinin değerlendirilmesi (Kaplan Meier analizi)

5. TARTIŞMA

Meme kanseri, dünyada kadınlar arasında en sık saptanan malignite ve kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenidir. EEMK hastaları için multidisipliner yaklaşım önemlidir. Birçok inflamasyon göstergesinin çeşitli kanserlerde prognozla ilişkili olduğunu gösteren, trombosit (PLT) ve lenfosit-monosit oranı (COP-LMR) kombinasyonunun akciğer kanserinde prognostik için sistemik bir inflamatuvar belirteç olarak değerlendirildiği çalışmalar mevcuttur(131); ancak bunun meme kanseri hastaları arasındaki prognostik rolü belirsizliğini korumaktadır. Tek biyobelirteçlerle karşılaştırıldığında, bu parametrelerin ikna edici öngörülebilirlik kombinasyonlarının yüksek prognostik değerlere sahip olduğu varsayılmıştır(121,131,132). Akciğer kanserli hastalarda yapılan birkaç çalışmada COP-LMR'nin hastaların sağkalımını tahmin etmek için kullanılabileceğini ve PLT veya LMR'den üstün olduğu saptanmıştır(123,133). Maliyet ve ulaşımındaki zorluk nedeniyle genetik ve moleküler testlerin günlük pratikte kullanımları zor olup, EEMK'li hastaların prognozunu tahmin edebilmek için daha basit, maliyeti uygun ve kolay erişilebilir belirteçlere ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda, 2010-2020 yılları arasında EEMK tanısı ile takip edilen, NAKT almamış 321 kadın hastanın verileri retrospektif olarak incelenmiş olup operasyon öncesi, tedavi öncesi, tedavi sonrası 6. ay ve 1. yıl periferik lenfosit/monosit oranı ve PLT sayısının kombinasyonu olan COP-LMR değeri ve patolojik verilere dayanarak oluşturulan KLP ve NPI indekslerinin prognoza olan etkisi araştırıldı.

Lenfosit/monosit oranının, sistemik inflamasyonu yansıttığı hepatoselüler, endometriyal, meme ve gastrointestinal kanserler dahil olmak üzere birçok malignitede prognostik bir belirteç olduğu gösterilmiştir. Birkaç çalışma meme kanserinde düşük lenfosit/monosit oranının meme kanseri hastalarında kötü OS ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu gösterdi(134,135).

Sitokin ve büyüme faktörlerinin rezervuarı olan PLT, çeşitli sitokinler salgılayarak tümör büyümesini uyarabilir. PLT'deki kapsamlı membran reseptörleri, kanser hücre agregasyonunu, immün kaçışı ve tümörün ilerlemesini destekleyebilir(136). Meme kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada tedavi öncesi

yüksek PLT sayısının aşırı HER2 ekspresyonu ve prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(137).

Liu ve arkadaşlarının opere edilen küçük hücre dışı akciğer kanserli hastalarda COP-LMR'nin prognoza etkisini araştıran çalışmasında preoperatif COP-LMR'nin DFS ve OS ile anlamlı ilişkili olduğunu, buna karşın PLT ve LMR'nin DFS ve OS'yi öngörmede anlamlı faktörler olmadığını ortaya göstermiştir(123) Deng ve arkadaşlarının yaptığı küratif rezeksiyon uygulanan meme kanserli hastalarda yüksek PLT sayısının ve düşük lenfosit/monosit oranının kötü prognozla ilişkili olduğunu gösteren bir çalışmada daha yüksek preoperatif COP-LMR skorunun daha kötü bir prognoza işaret ettiğini gösterilmiştir(138). Bu çalışmada meme kanseri alt tipine göre alt grup analizi, yükselmiş bir COP-LMR'nin hem luminal A hem de luminal B alt tiplerinde kötü prognoz ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu ortaya koymuş olup HER2-pozitif meme kanseri hastalarında ve TNBC hastalarında sağkalım için COP-LMR'nin bağımsız bir prognostik faktör olmadığını göstermiştir(138). Çalışmamızda nüks Luminal B grubunda daha fazla saptandı. Operasyon öncesi, tedavi öncesi, tedavi sonrası 6. ay ve tedavi sonrası 1. yıl COP-LMR değerlerine göre hastalar düşük, orta ve yüksek riskli olarak gruplandırıldığında gruplar ile subtip arasında anlamlı farklılık gözlenmedi. Tedavi sonrası 6. aydaki COP-LMR değerine göre hastalar düşük+orta ve yüksek riskli olarak iki grup olarak kıyaslandığında subtip göre anlamlı fark saptandı. Nüks için bakılan parametrelerden HER-2 pozitifliği, ileri evre olması, Ki-67'nin yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Nükse göre bakılan operasyon öncesi laboratuvar parametrelerinde anlamlı farklılık yoktu. Tedavi öncesi laboratuvar verileri değerlendirildiğinde PLT sayısının düşük olmasıyla nüks gelişmesi arasında literatürün tersine istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Aynı şekilde tedavi öncesi COP-LMR ye göre hastalar iyi, orta ve kötü grup olarak ayrıldığında ve nükse göre analiz yapıldığında beklenenin tersine istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Düşük riskli grupta nüks oranı daha fazlaydı. Bu sonuçların hasta gruplarının dengesiz dağılması, nüks eden hasta sayısının az olmasıyla ilişkili olabileceği düşünüldü. Tedavi sonrası 6. ayda bakılan laboratuvar verilerinde monosit sayısının artması ve lökosit sayısının azalmasıyla nüks arasında anlamlı ilişki bulundu. Operasyon öncesi, tedavi öncesi, tedavi sonrası 6. ay ve 1. yıl COP-LMR değerine göre yapılan hastalıksız sağ kalım analizi risk gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu

durumun kemoterapi alan hastalardan bazılarının tedavisinin bitmemiş olmamasından dolayı kemoterapinin 6. ayında ve 1. yılında bakılan platelet, lenfosit ve monosit değerlerinin kemoterapiden etkilenmesinin de sebep olabileceği düşünüldü.

Tek değişkenli regresyon analizine göre evreye göre 3. evrede olan hastaların riski 1. ve 2. evrede olanlara göre 2,04 kat olarak artmış bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı. HER2 pozitif olan hastalar negatif olanlara göre 4,83 kat artmış riske sahipti. Çok değişkenli regresyon analizinde veriler incelendiğinde evrede ve HER-2 pozitifliğinde istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu.

Ki-67 antijeni, polimeraz I-bağımlı ribozomal RNA sentezinin erken aşamalarında tanımlanmıştır. Yapılan çalışmalar, Ki-67'nin meme kanseri ve diğer malignitelerle son derece ilişkili olduğunu göstermiştir. Cheang ve arkadaşlarının ER, PR, HER2 ve Ki-67 dahil olmak üzere, luminal A ve B alt tiplerini 50 genlik bir ekspresyon profili ile tanımlanana benzer şekilde ayırabilen bir immün panel icat etmişlerdir. Bu panelde luminal B alt grubunu luminal A'dan ayırt etmek için %14'lük bir Ki-67 indeksi alınmıştır(130).

Tava ve arkadaşlarının HER-2 negatif luminal B meme kanserli hastalarda Ki-67 nin prognoza etkisini saptamak için yapılan çalışmada NPI ve KLP indekslerinin prognoza etkisi araştırılmıştır. Çalışmada pozitif lenf nodu durumu, negatif PR durumu ve yüksek Ki-67 (>%30) indeksi HER-2 negatif luminal B alt tipi için olumsuz prognostik faktörleri olarak bulunmuş ve bu prognostik faktörlerden oluşan KLP indeksi, opere edilebilir luminal B HER-2-negatif alt tipini hedeflediğinde NPI indeksinden prognostik değerlendirme olarak daha anlamlı saptanmıştır(139). Çalışmamızda luminal A ve luminal B grubunda KLP ve NPI indekslerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. KLP indeksinde tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık mevcuttu. NPI indeksine göre değerlendirildiğinde hem Luminal A'da hem luminal B'de düşük ve orta riskli gruplar arasında anlamlı fark saptanırken orta ve yüksek riskli gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Nükse göre yapılan değerlendirmede KLP ve NPI indeksleri düşük, orta ve yüksek riskli gruplara ayrılıp nükse göre analiz yapıldığında her iki indeks için de iyi ve kötü grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Bizim çalışmamızda da KLP indeksi nüks gelişmesi açısından NPI indeksine göre daha duyarlı saptandı. Erken evre

meme kanserli hastalarda KLP indeksine göre yapılan hastalıksız sağ kalım analizi risk gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup, NPI indeksine göre yapılan DFS analizi de risk gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ve KLP indeksi DFS'ye göre yapılan analizde de NPI indeksine göre daha anlamlı saptanmıştır. Tek değişkenli regresyon analizine göre hastalar KLP indeksine göre iyi ve orta grup kötü gruba göre kıyaslandığında, kötü grubun riski iyi ve orta gruba göre 2,83 kat artmış saptandı ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Aynı şekilde NPI indeksine göre iyi grup orta ve kötü gruba göre kıyaslandığında, kötü ve orta grubun riski iyi gruba göre 2,85 kat artmış saptandı ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Ölen hasta sayısının az olması ve hastaların takip sürelerinin devam etmesi nedeniyle genel sağkalım analizleri yapılmadı.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Erken evre meme kanserli hastalarda yapılan bu çalışmada takipte KLP ve NPI indeksinin nüks gelişimiyle ilişkili olduğu saptandı. Tedavi öncesi laboratuvar verileri değerlendirildiğinde PLT sayısının düşük olmasıyla nüks gelişmesi arasında literatürün tersine istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Aynı şekilde tedavi öncesi COP-LMR ye göre hastalar iyi, orta, kötü grup olarak ayrıldığında ve nükse göre analiz yapıldığında beklenenin tersine istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Bu durumun sebebinin dağılımı ve nüks eden hasta sayısının az olması, meme kanseri alt tiplerinde sayıların dağılımının homojen olmaması, takip süresinin kısa olması, ve prospektif takip yapılamamış olması olarak düşünüldü. Daha fazla hasta sayısı ve uzun takip süresinde değerlendirme yapıldığında; platelet sayısı, lenfosit/monosit oranı gibi laboratuvar verileri kullanılarak hesaplanan belirteçlerin prognozu tahmin etmede kullanılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu ve patolojik veriler kullanılarak hesaplanan NPI ve KLP indekslerinin ilerleyen dönemlerde hastalarda prognozu öngörmede uygun fiyatlı, kolay erişilebilir prediktif ve prognostik belirteçler olarak kullanılabileceği düşünülmektedir. Literatürde laboratuvar ve patoloji verilerinin birlikte değerlendirildiği az sayıda çalışma mevcut olup çalışmamız bu açıdan literatüre katkı sağlamaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*. 2021 Jan 12;71(1):7–33.
2. Fahad Ullah M. Breast Cancer: Current Perspectives on the Disease Status. In 2019. p. 51–64.
3. Suppan C, Bjelic-Radisic V, la Garde M, Groselj-Strele A, Eberhard K, Samonigg H, et al. Neutrophil/Lymphocyte ratio has no predictive or prognostic value in breast cancer patients undergoing preoperative systemic therapy. *BMC Cancer*. 2015 Dec 29;15(1):1027.
4. Simon RM, Paik S, Hayes DF. Use of Archived Specimens in Evaluation of Prognostic and Predictive Biomarkers. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2009 Nov 4;101(21):1446–52.
5. Zhao L, Chen H, Hu B, Zhang H, Lin Q. Prognostic significance of Ki67 expression and the derived neutrophil-lymphocyte ratio in nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Manag Res*. 2018;10:1919–26.
6. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-Year Follow-up of a Randomized Study Comparing Breast-Conserving Surgery with Radical Mastectomy for Early Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2002 Oct 17;347(16):1227–32.
7. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2019 Aug;30(8):1194–220.
8. Burstein HJ. Systemic Therapy for Estrogen Receptor–Positive, HER2-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2020 Dec 24;383(26):2557–70.
9. Nielsen TO, Leung SCY, Rimm DL, Dodson A, Acs B, Badve S, et al. Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Updated Recommendations From the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2021 Jul 1;113(7):808–19.
10. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, McKernin SE, Carey LA, Fitzgibbons PL, et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2020 Apr 20;38(12):1346–66.
11. Howlader N, Altekruse SF, Li CI, Chen VW, Clarke CA, Ries LAG, et al. US Incidence of Breast Cancer Subtypes Defined by Joint Hormone Receptor and HER2 Status. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2014 May;106(5).
12. Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *New England Journal of Medicine*. 2017 Nov 9;377(19):1836–46.

13. Ruhstaller T, Giobbie-Hurder A, Colleoni M, Jensen MB, Ejlersen B, de Azambuja E, et al. Adjuvant Letrozole and Tamoxifen Alone or Sequentially for Postmenopausal Women With Hormone Receptor–Positive Breast Cancer: Long-Term Follow-Up of the BIG 1-98 Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2019 Jan 10;37(2):105–14.
14. Sestak I, Dowsett M, Zabaglo L, Lopez-Knowles E, Ferree S, Cowens JW, et al. Factors Predicting Late Recurrence for Estrogen Receptor–Positive Breast Cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2013 Oct 2;105(19):1504–11.
15. Denkert C, Darb-Esfahani S, Loibl S, Anagnostopoulos I, Jöhrens K. Anti-cancer immune response mechanisms in neoadjuvant and targeted therapy. *Semin Immunopathol*. 2011 Jul 17;33(4):341–51.
16. Onesti CE, Josse C, Poncin A, Frères P, Poulet C, Bours V, et al. Predictive and prognostic role of peripheral blood eosinophil count in triple-negative and hormone receptor-negative/HER2-positive breast cancer patients undergoing neoadjuvant treatment. *Oncotarget*. 2018 Sep 14;9(72):33719–33.
17. Ferro M, Musi G, Serino A, Cozzi G, Mistretta FA, Costa B, et al. Neutrophil, Platelets, and Eosinophil to Lymphocyte Ratios Predict Gleason Score Upgrading in Low-Risk Prostate Cancer Patients. *Urol Int*. 2019;102(1):43–50.
18. Zhang M, Huang X zhang, Song Y xi, Gao P, Sun J xu, Wang Z ning. High Platelet-to-Lymphocyte Ratio Predicts Poor Prognosis and Clinicopathological Characteristics in Patients with Breast Cancer: A Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2017;2017:1–11.
19. Liu T, Larionova I, Litviakov N, Riabov V, Zavyalova M, Tsyganov M, et al. Tumor-associated macrophages in human breast cancer produce new monocyte attracting and pro-angiogenic factor YKL-39 indicative for increased metastasis after neoadjuvant chemotherapy. *Oncoimmunology*. 2018 Jun 3;7(6).
20. Ruffell B, Au A, Rugo HS, Esserman LJ, Hwang ES, Coussens LM. Leukocyte composition of human breast cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2012 Feb 21;109(8):2796–801.
21. Losada B, Guerra JA, Malón D, Jara C, Rodriguez L, del Barco S. Pretreatment neutrophil/lymphocyte, platelet/lymphocyte, lymphocyte/monocyte, and neutrophil/monocyte ratios and outcome in elderly breast cancer patients. *Clinical and Translational Oncology*. 2019 Jul 30;21(7):855–63.
22. Yoon CI, Park S, Cha YJ, Lee HS, Bae SJ, Cha C, et al. Associations between absolute neutrophil count and lymphocyte-predominant breast cancer. *The Breast*. 2020 Apr;50:141–8.
23. Apuri S. Neoadjuvant and Adjuvant Therapies for Breast Cancer. *South Med J*. 2017 Oct;110(10):638–42.
24. Coughlin SS. Epidemiology of Breast Cancer in Women. In 2019. p. 9–29.

25. McGuire S. World Cancer Report 2014. Geneva, Switzerland: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, WHO Press, 2015. *Advances in Nutrition*. 2016 Mar 1;7(2):418–9.
26. Sharma R. Global, regional, national burden of breast cancer in 185 countries: evidence from GLOBOCAN 2018. *Breast Cancer Res Treat*. 2021 Jun 30;187(2):557–67.
27. Carioli G, Malvezzi M, Rodriguez T, Bertuccio P, Negri E, la Vecchia C. Trends and predictions to 2020 in breast cancer mortality: Americas and Australasia. *The Breast*. 2018 Feb;37:163–9.
28. Türkyılmaz M, Öztürk M, Dünder S. Türkiye Kanseri İstatistikleri.; 2017.
29. Momenimovahed Z, Salehiniya H. <p>Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world</p>. *Breast Cancer: Targets and Therapy*. 2019 Apr;Volume 11:151–64.
30. Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, et al. Breast Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2020 Apr;18(4):452–78.
31. Jatoi I, Anderson WF. Qualitative age interactions in breast cancer studies: a mini-review. *Future Oncology*. 2010 Nov;6(11):1781–8.
32. Richardson LC, Henley SJ, Miller JW, Massetti G, Thomas CC. Patterns and Trends in Age-Specific Black-White Differences in Breast Cancer Incidence and Mortality – United States, 1999–2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016 Oct 14;65(40):1093–8.
33. Palmer JR, Wise LA, Horton NJ, Adams-Campbell LL, Rosenberg L. Dual Effect of Parity on Breast Cancer Risk in African-American Women. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2003 Mar 19;95(6):478–83.
34. Dall GV, Britt KL. Estrogen Effects on the Mammary Gland in Early and Late Life and Breast Cancer Risk. *Front Oncol*. 2017 May 26;7.
35. Horn J, Vatten L. Reproductive and hormonal risk factors of breast cancer: a historical perspective. *Int J Womens Health*. 2017 Apr;Volume 9:265–72.
36. Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, Xu F, Lu HJ, Zhu ZY, et al. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *Int J Biol Sci*. 2017;13(11):1387–97.
37. Unar-Munguía M, Torres-Mejía G, Colchero MA, González de Cosío T. Breastfeeding Mode and Risk of Breast Cancer: A Dose–Response Meta-Analysis. *Journal of Human Lactation*. 2017 May 14;33(2):422–34.
38. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, Folger SG, Mandel MG, Daling JR, et al. Oral Contraceptives and the Risk of Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2002 Jun 27;346(26):2025–32.

39. Beaber EF, Buist DSM, Barlow WE, Malone KE, Reed SD, Li CI. Recent Oral Contraceptive Use by Formulation and Breast Cancer Risk among Women 20 to 49 Years of Age. *Cancer Res.* 2014 Aug 1;74(15):4078–89.
40. Lavigne JA, Goodman JE, Fonong T, Odwin S, He P, Roberts DW, et al. The effects of catechol-O-methyltransferase inhibition on estrogen metabolite and oxidative DNA damage levels in estradiol-treated MCF-7 cells. *Cancer Res.* 2001 Oct 15;61(20):7488–94.
41. The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. 2014.
42. McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast Density and Parenchymal Patterns as Markers of Breast Cancer Risk: A Meta-analysis. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention.* 2006 Jun 1;15(6):1159–69.
43. 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. *The Lancet.* 2001 Oct;358(9291):1389–99.
44. Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Average Risks of Breast and Ovarian Cancer Associated with BRCA1 or BRCA2 Mutations Detected in Case Series Unselected for Family History: A Combined Analysis of 22 Studies. *The American Journal of Human Genetics.* 2003 May;72(5):1117–30.
45. Daly MB, Pal T, Berry MP, Buys SS, Dickson P, Domchek SM, et al. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network.* 2021 Jan 6;19(1):77–102.
46. Hobert JA, Eng C. PTEN hamartoma tumor syndrome: An overview. *Genetics in Medicine.* 2009 Oct;11(10):687–94.
47. PDQ Cancer Genetics Editorial Board. Levels of Evidence for Cancer Genetics Studies (PDQ®): Health Professional Version. 2002.
48. Goldgar DavidE, Easton DouglasF, Cannon-Albright LisaA, Skolnick MH. Systematic Population-Based Assessment of Cancer Risk in First-Degree Relatives of Cancer Proband. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute.* 1994 Nov 2;86(21):1600–8.
49. Couch FJ, Nathanson KL, Offit K. Two Decades After *BRCA*: Setting Paradigms in Personalized Cancer Care and Prevention. *Science (1979).* 2014 Mar 28;343(6178):1466–70.
50. Braithwaite D, Miglioretti DL, Zhu W, Demb J, Trentham-Dietz A, Sprague B, et al. Family History and Breast Cancer Risk Among Older Women in the Breast Cancer Surveillance Consortium Cohort. *JAMA Intern Med.* 2018 Apr 1;178(4):494.
51. Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, Lingle WL, Degnim AC, Ghosh K, et al. Benign Breast Disease and the Risk of Breast Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2005 Jul 21;353(3):229–37.

52. Biglia N, Peano E, Sgandurra P, Moggio G, Pecchio S, Maggiorotto F, et al. Body mass index (BMI) and breast cancer: impact on tumor histopatologic features, cancer subtypes and recurrence rate in pre and postmenopausal women. *Gynecological Endocrinology*. 2013 Mar 23;29(3):263–7.
53. Renehan AG, Frystyk J, Flyvbjerg A. Obesity and cancer risk: the role of the insulin–IGF axis. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2006 Oct;17(8):328–36.
54. Renehan AG, Zwahlen M, Minder C, O'Dwyer ST, Shalet SM, Egger M. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *The Lancet*. 2004 Apr;363(9418):1346–53.
55. Chen WY, Rosner B, Hankinson SE, Colditz GA, Willett WC. Moderate Alcohol Consumption During Adult Life, Drinking Patterns, and Breast Cancer Risk. *JAMA*. 2011 Nov 2;306(17):1884.
56. Alcohol, tobacco and breast cancer – collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58 515 women with breast cancer and 95 067 women without the disease. *Br J Cancer*. 2002 Nov 12;87(11):1234–45.
57. Poorolajal J, Heidaramoghis F, Karami M, Cheraghi Z, Gohari-Ensaf F, Shahbazi F, et al. Factors for the Primary Prevention of Breast Cancer: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *J Res Health Sci*. 2021 Jul 20;21(3):e00520–e00520.
58. Harvie M, Howell A, Evans DG. Can Diet and Lifestyle Prevent Breast Cancer: What Is the Evidence? *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2015 May;(35):e66–73.
59. Guo W, Fensom GK, Reeves GK, Key TJ. Physical activity and breast cancer risk: results from the UK Biobank prospective cohort. *Br J Cancer*. 2020 Mar 3;122(5):726–32.
60. Taylor EF, Burley VJ, Greenwood DC, Cade JE. Meat consumption and risk of breast cancer in the UK Women's Cohort Study. *Br J Cancer*. 2007 Apr 10;96(7):1139–46.
61. Adams-Campbell LL, Makambi KH, Frederick WAI, Gaskins M, DeWitty RL, McCaskill-Stevens W. Breast Cancer Risk Assessments Comparing Gail and CARE Models in African-American Women. *Breast J*. 2009 Sep;15:S72–5.
62. Pudrovska T, Anikputa B. The Role of Early-Life Socioeconomic Status in Breast Cancer Incidence and Mortality. *J Aging Health*. 2012 Mar 28;24(2):323–44.
63. White AJ, Bradshaw PT, Hamra GB. Air Pollution and Breast Cancer: a Review. *Curr Epidemiol Rep*. 2018 Jun 27;5(2):92–100.
64. Barba D, León-Sosa A, Lugo P, Suquillo D, Torres F, Surre F, et al. Breast cancer, screening and diagnostic tools: All you need to know. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021 Jan;157:103174.
65. Smith RA, Cokkinides V, von Eschenbach AC, Levin B, Cohen C, Runowicz CD, et al. American Cancer Society Guidelines for the Early Detection of Cancer. *CA Cancer J Clin*. 2002 Jan 1;52(1):8–22.

66. Ozmen V, Ozmen T, Dogru V. Breast Cancer in Turkey; An Analysis of 20.000 Patients with Breast Cancer. *European Journal of Breast Healt*. 2019 Jul 2;15(3):141–6.
67. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Meme Kanseri Korunma, Tarama, Tanı, Tedavi ve İzlem Klinik Rehberi. Türkiye Cu. (T.C. Sağlık Bakanlığı S, Müdürlüğü HG, eds.); 2020.
68. Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, et al. American Cancer Society Guidelines for Breast Screening with MRI as an Adjunct to Mammography. *CA Cancer J Clin*. 2007 Mar 1;57(2):75–89.
69. Bassett LW. IMAGING OF BREAST MASSES. *Radiol Clin North Am*. 2000 Jul;38(4):669–91.
70. Parthasarathy V, Rathnam U. Nipple discharge: an early warning sign of breast cancer. *Int J Prev Med*. 2012 Nov;3(11):810–4.
71. McDonald ES, Clark AS, Tchou J, Zhang P, Freedman GM. Clinical Diagnosis and Management of Breast Cancer. *Journal of Nuclear Medicine*. 2016 Feb 1;57(Supplement 1):9S-16S.
72. Stickeler E. Prognostic and Predictive Markers for Treatment Decisions in Early Breast Cancer. *Breast Care*. 2011;6(3):193–8.
73. Bundred NJ. Prognostic and predictive factors in breast cancer. *Cancer Treat Rev*. 2001 Jun;27(3):137–42.
74. Cho N, Han W, Han BK, Bae MS, Ko ES, Nam SJ, et al. Breast Cancer Screening With Mammography Plus Ultrasonography or Magnetic Resonance Imaging in Women 50 Years or Younger at Diagnosis and Treated With Breast Conservation Therapy. *JAMA Oncol*. 2017 Nov 1;3(11):1495.
75. Ronckers CM, Erdmann CA, Land CE. Radiation and breast cancer: a review of current evidence. *Breast Cancer Research*. 2004 Feb 23;7(1):21.
76. Benson SRC, Blue J, Judd K, Harman JE. Ultrasound is now better than mammography for the detection of invasive breast cancer. *The American Journal of Surgery*. 2004 Oct;188(4):381–5.
77. Kushner DC, Lucey LL. Diagnostic radiology reporting and communication: The ACR Guideline. *Journal of the American College of Radiology*. 2005 Jan;2(1):15–21.
78. Helvie MA, Chan HP, Adler DD, Boyd PG. Breast thickness in routine mammograms: effect on image quality and radiation dose. *American Journal of Roentgenology*. 1994 Dec;163(6):1371–4.
79. Gordon PB, Goldenberg SL. Malignant breast masses detected only by ultrasound. A retrospective review. *Cancer*. 1995 Aug 15;76(4):626–30.
80. *The Breast*. Elsevier; 2018.
81. Kneeshaw PJ, Turnbull LW, Drew PJ. Current applications and future direction of MR mammography. *Br J Cancer*. 2003 Jan 28;88(1):4–10.

82. Heywang-Köbrunner SH, Bick U, Bradley Jr. WG, Boné B, Casselman J, Coulthard A, et al. International investigation of breast MRI: results of a multicentre study (11 sites) concerning diagnostic parameters for contrast-enhanced MRI based on 519 histopathologically correlated lesions. *Eur Radiol.* 2001 Mar 28;11(4):531–46.
83. Szabo BK, Aspelin P, Kristoffersen Wiberg M, Bone B. Dynamic MR Imaging Of The Breast. Analysis of kinetic and morphologic diagnostic criteria. *Acta radiol.* 2003 Jul;44(4):379–86.
84. Prospective multicenter study of axillary nodal staging by positron emission tomography in breast cancer: a report of the staging of breast cancer with PET study group. *The Women's Oncology Review.* 2004 Jun;4(2):151–2.
85. An YS, Kang DK, Jung YS, Han S, Kim TH. Tumor metabolism and perfusion ratio assessed by 18F-FDG PET/CT and DCE-MRI in breast cancer patients: Correlation with tumor subtype and histologic prognostic factors. *Eur J Radiol.* 2015 Jul;84(7):1365–70.
86. Tsang JYS, Tse GM. Molecular Classification of Breast Cancer. *Adv Anat Pathol.* 2020 Jan;27(1):27–35.
87. Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *Br J Cancer.* 2005 Oct 20;93(9):1046–52.
88. Kumar V, Abbas AK AJC. Robbins Basic Pathology 10th Edition.; 2017. In.
89. Sinn HP, Kreipe H. A Brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors, 4th Edition, Focusing on Issues and Updates from the 3rd Edition. *Breast Care.* 2013;8(2):149–54.
90. Russell DMd. Molecular Classification of Breast Carcinoma by Immuno-histochemical Analysis: A Tertiary Cancer Hospital Outcome in Bangladesh. *Journal of Medical Science And clinical Research.* 2020 Jul 16;08(07).
91. Peddi PF, Ellis MJ, Ma C. Molecular Basis of Triple Negative Breast Cancer and Implications for Therapy. *Int J Breast Cancer.* 2012;2012:1–7.
92. Kumar V, Abbas AK AJC. Robbins Basic Pathology 10th Edition. 2017. 713–47 p.
93. Cheang MCU, Martin M, Nielsen TO, Prat A, Voduc D, Rodriguez-Lescure A, et al. Defining Breast Cancer Intrinsic Subtypes by Quantitative Receptor Expression. *Oncologist.* 2015 May 1;20(5):474–82.
94. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017 Mar;67(2):93–9.
95. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017 Jul 8;67(4):290–303.

96. Meme Hastalıkları Dernekler Federasyonu. Meme Hastalıkları El Kitabı. 2012th ed. (Özmen V, ed.). Güneş Tıp Kitabevi; 2012.
97. Giuliano AE. Axillary Dissection vs No Axillary Dissection in Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis. *JAMA*. 2011 Feb 9;305(6):569.
98. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment. *JAMA*. 2019 Jan 22;321(3):288.
99. Wöckel A, Albert US, Janni W, Scharl A, Kreienberg R, Stüber T. The Screening, Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Breast Cancer. *Dtsch Arztebl Int*. 2018 May 4;
100. Veronesi U, Saccozzi R, del Vecchio M, Banfi A, Clemente C, de Lena M, et al. Comparing Radical Mastectomy with Quadrantectomy, Axillary Dissection, and Radiotherapy in Patients with Small Cancers of the Breast. *New England Journal of Medicine*. 1981 Jul 2;305(1):6–11.
101. Giuliano AE, Barth AM, Spivack B, Beitsch PD, Evans SW. Incidence and predictors of axillary metastasis in T1 carcinoma of the breast. *J Am Coll Surg*. 1996 Sep;183(3):185–9.
102. Veronesi U, Boyle P, Goldhirsch A, Orecchia R, Viale G. Breast cancer. *Lancet*. 365(9472):1727–41.
103. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, André F, Tordai A, Mejia JA, et al. Response to Neoadjuvant Therapy and Long-Term Survival in Patients With Triple-Negative Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2008 Mar 10;26(8):1275–81.
104. Smith IE, Dowsett M. Aromatase Inhibitors in Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2003 Jun 12;348(24):2431–42.
105. Albain KS, Barlow WE, Ravdin PM, Farrar WB, Burton G v, Ketchel SJ, et al. Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine-responsive, node-positive breast cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2009 Dec;374(9707):2055–63.
106. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2017 Jul 13;377(2):122–31.
107. Wolff AC, Hammond MEH, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2007 Jan 1;131(1):18–43.
108. Güler N, Karabulut B, Koçdor MA. Lokal İleri Meme Kanseri 2010 İstanbul Konsensus Toplantısı. *J Breast Health*. 2011;7(2):68-89.
109. Barni S, Mandalà M, Williams L, Barni S. Locally advanced breast cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2006;18:47-52.

110. Tryfonidis K, Senkus E, Cardoso MJ, Cardoso F. Management of locally advanced breast cancer—perspectives and future directions. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015 Mar 10;12(3):147–62.
111. Chia SK, Speers CH, D'yachkova Y, Kang A, Malfair-Taylor S, Barnett J, et al. The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer. *Cancer*. 2007 Sep 1;110(5):973–9.
112. Li Z, Hong N, Robertson M, Wang C, Jiang G. Preoperative red cell distribution width and neutrophil-to-lymphocyte ratio predict survival in patients with epithelial ovarian cancer. *Sci Rep*. 2017 Mar 22;7(1):43001.
113. Shi C, Pamer EG. Monocyte recruitment during infection and inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2011 Nov 10;11(11):762–74.
114. Qian BZ, Li J, Zhang H, Kitamura T, Zhang J, Campion LR, et al. CCL2 recruits inflammatory monocytes to facilitate breast-tumour metastasis. *Nature*. 2011 Jul 8;475(7355):222–5.
115. Warny M, Helby J, Nordestgaard BG, Birgens H, Bojesen SE. Lymphopenia and risk of infection and infection-related death in 98,344 individuals from a prospective Danish population-based study. *PLoS Med*. 2018 Nov 1;15(11):e1002685.
116. George TI. Malignant or benign leukocytosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:475–84.
117. BAMBACE NM, HOLMES CE. The platelet contribution to cancer progression. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011 Feb;9(2):237–49.
118. Kisucka J, Butterfield CE, Duda DG, Eichenberger SC, Saffaripour S, Ware J, et al. Platelets and platelet adhesion support angiogenesis while preventing excessive hemorrhage. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2006 Jan 24;103(4):855–60.
119. Labelle M, Begum S, Hynes RO. Direct Signaling between Platelets and Cancer Cells Induces an Epithelial-Mesenchymal-Like Transition and Promotes Metastasis. *Cancer Cell*. 2011 Nov;20(5):576–90.
120. Chen MB, Whisler JA, Fröse J, Yu C, Shin Y, Kamm RD. On-chip human microvasculature assay for visualization and quantification of tumor cell extravasation dynamics. *Nat Protoc*. 2017 May 30;12(5):865–80.
121. Nierodzik ML, Karparkin S. Thrombin induces tumor growth, metastasis, and angiogenesis: Evidence for a thrombin-regulated dormant tumor phenotype. *Cancer Cell*. 2006 Nov;10(5):355–62.
122. Lu A, Li H, Zheng Y, Tang M, Li J, Wu H, et al. Prognostic Significance of Neutrophil to Lymphocyte Ratio, Lymphocyte to Monocyte Ratio, and Platelet to Lymphocyte Ratio in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma. *Biomed Res Int*. 2017;2017:1–6.

123. Liu W, Ha M, Yin N. Combination of platelet count and lymphocyte to monocyte ratio is a prognostic factor in patients undergoing surgery for non-small cell lung cancer. *Oncotarget*. 2017 Sep 22;8(42):73198–207.
124. Yamamoto K, Awogi T, Okuyama K, Takahashi N. Nuclear localization of alkaline phosphatase in cultured human cancer cells. *Medical Electron Microscopy*. 2003 Mar 1;36(1):47–51.
125. Albergaria A, Ricardo S, Milanezi F, Carneiro V, Amendoeira I, Vieira D, et al. Nottingham Prognostic Index in Triple-Negative Breast Cancer: a reliable prognostic tool? *BMC Cancer*. 2011 Dec 15;11(1):299.
126. Haybittle JL, Blamey RW, Elston CW, Johnson J, Doyle PJ, Campbell FC, et al. A prognostic index in primary breast cancer. *Br J Cancer*. 1982 Mar;45(3):361–6.
127. Gerdes J, Schwab U, Lemke H, Stein H. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int J Cancer*. 1983 Jan 15;31(1):13–20.
128. Beresford MJ, Wilson GD, Makris A. Measuring proliferation in breast cancer: practicalities and applications. *Breast Cancer Research*. 2006 Dec 30;8(6):216.
129. Jones RL, Salter J, A'Hern R, Nerurkar A, Parton M, Reis-Filho JS, et al. Relationship between oestrogen receptor status and proliferation in predicting response and long-term outcome to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2010 Jan 27;119(2):315–23.
130. Cheang MCU, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 Index, HER2 Status, and Prognosis of Patients With Luminal B Breast Cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2009 May 20;101(10):736–50.
131. Song S, Li C, Li S, Gao H, Lan X, Xue Y. Derived neutrophil to lymphocyte ratio and monocyte to lymphocyte ratio may be better biomarkers for predicting overall survival of patients with advanced gastric cancer. *Onco Targets Ther*. 2017 Jun;Volume 10:3145–54.
132. Diem S, Schmid S, Krapf M, Flatz L, Born D, Jochum W, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte ratio (NLR) and Platelet-to-Lymphocyte ratio (PLR) as prognostic markers in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with nivolumab. *Lung Cancer*. 2017 Sep;111:176–81.
133. Lim JU, Yeo CD, Kang HS, Park CK, Kim JS, Kim JW, et al. Prognostic value of platelet count and lymphocyte to monocyte ratio combination in stage IV non-small cell lung cancer with malignant pleural effusion. *PLoS One*. 2018 Jul 13;13(7):e0200341.
134. Marín Hernández C, Piñero Madrona A, Gil Vázquez PJ, Galindo Fernández PJ, Ruiz Merino G, Alonso Romero JL, et al. Usefulness of lymphocyte-to-monocyte, neutrophil-to-monocyte and neutrophil-to-lymphocyte ratios as prognostic markers in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Clinical and Translational Oncology*. 2018 Apr 7;20(4):476–83.

135. Hu R jin, Liu Q, Ma J ying, Zhou J, Liu G. Preoperative lymphocyte-to-monocyte ratio predicts breast cancer outcome: A meta-analysis. *Clinica Chimica Acta*. 2018 Sep;484:1–6.
136. Menter DG, Tucker SC, Kopetz S, Sood AK, Crissman JD, Honn K v. Platelets and cancer: a casual or causal relationship: revisited. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2014 Mar 3;33(1):231–69.
137. Gu ML, Yuan CJ, Liu XM, Zhou YC, Di SH, Sun FF, et al. Pre-treatment Elevated Platelet Count Associates with HER2 Overexpression and Prognosis in Patients with Breast Cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2015 Aug 3;16(13):5537–40.
138. Deng Y, Li W, Liu X, Ma G, Wu Q, Chen F, et al. The combination of platelet count and lymphocyte to monocyte ratio is a prognostic factor in patients with resected breast cancer. *Medicine*. 2020 May;99(18):e18755.
139. Pan C, Bhandari A, Liu Y, Xia E, Lin L, Lv S, et al. KLP-PI: a new prognostic index for luminal B HER-2-negative breast cancer. *Hum Cell*. 2019 Apr 17;32(2):172–84.