

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

LOKAL İLERİ EVRE MEME KANSERLİ
HASTALARDA NEOADJUVAN KEMOTERAPİ
ÖNCESİ VE SONRASI PERİFERİK KAN
EOZİNOFİL/LENFOSİT ORANLARININ
KEMOTERAPİ YANITINA VE PROGNOZA
ETKİSİ

DR. ÖYKÜ ÜNSAL
UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2021

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

LOKAL İLERİ EVRE MEME KANSERLİ
HASTALARDA NEOADJUVAN KEMOTERAPİ
ÖNCESİ VE SONRASI PERİFERİK KAN
EOZİNOFİL/LENFOSİT ORANLARININ
KEMOTERAPİ YANITINA VE PROGNOZA
ETKİSİ

DR. ÖYKÜ ÜNSAL
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. TUĞBA YAVUZŞEN

İZMİR-2021

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	v
TABLolar DİZİNİ	vi
GRAFİKLER DİZİNİ	ix
KISALTMALAR.....	x
ÖZET	xii
SUMMARY	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. MEME KANSERİ İNSİDANSI VE EPİDEMİYOLOJİ.....	3
2.2. MEME KANSERİ RİSK FAKTÖRLERİ	4
2.2.1. Demografik Faktörler	4
2.2.2. Reprodüktif Faktörler	4
2.2.3. Hormonal Faktörler	5
2.2.4. Kalıtsal Faktörler	5
2.2.5. Meme ile İlişkili Faktörler.....	5
2.2.6. Yaşam Tarzı.....	6
2.2.7. Diğer Faktörler	6
2.3. MEME KANSERİNDE TARAMA	7
2.4. MEME KANSERİ KLİNİK BULGULARI VE TANISI	7
2.4.1. Klinik Bulgular	7
2.4.2. Tanı.....	8
2.4.2.1. Mamografi.....	8
2.4.2.2. Ultrasonografi.....	9
2.4.2.3. Manyetik rezonans görüntüleme	9
2.5. MEME KANSERLERİNİN SINIFLANDIRILMASI	9

2.5.1. Histopatolojik Sınıflandırma	9
2.5.2. Moleküler Sınıflandırma	10
2.6. MEME KANSERİNDE EVRELEME	12
2.6.1. AJCC TNM Evreleme Sistemi	12
2.6.1.1. Patolojik ve Klinik Evreleme	12
2.6.1.1.1. Primer Tümör	12
2.6.1.1.2. Bölgesel Lenf Nodları	13
2.6.1.1.3. Uzak Metastaz	15
2.6.1.2. Anatomik Evreleme.....	15
2.7. MEME KANSERİNDE PROGNOSTİK VE PREDİKTİF FAKTÖRLER.....	16
2.8. MEME KANSERİNDE TEDAVİ	17
2.8.1. Lokal Tedaviler	18
2.8.1.1. Cerrahi Tedavi.....	18
2.8.1.2. Radyoterapi	18
2.8.2. Sistemik Tedavi	18
2.8.2.1. Kemoterapi	18
2.8.2.2. Endokrin Tedavi (Hormonoterapi)	19
2.8.2.3. Hedefe Yönelik Tedavi.....	20
2.8.3. DCIS'ta (TisN0M0) Tedavi	20
2.8.4. Metastatik Olmayan Meme Kanserlerinde Tedavi	20
2.8.4.1. Hormon Reseptörü Pozitif, HER2 Negatif Meme Kanserinde Tedavi.....	20
2.8.4.2. HER2 Pozitif Meme Kanserinde Sistemik Tedavi	20
2.8.4.3. Triple Negatif Meme Kanserinde Sistemik Tedavi.....	21
2.8.4.4. Lokal İleri Meme Kanserinde Sistemik Tedavi.....	21
2.8.5. Metastatik Meme Kanserlerinde Sistemik Tedavi	22
2.9. EOZİNOFİL VE LENFOSİT TANIMI, TÜMÖRAL EOZİNOFİLİ VE TÜMÖRÜ İNFİLTRE EDEN LENFOSİTLER (TILs) KAVRAMI	23

2.9.1. Eozinofiller	23
2.9.2. Tümöral Eozinofili	24
2.9.3. Lenfositler.....	25
2.9.4. TILs	25
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	26
3.1. Araştırmanın Tipi	26
3.2. Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Planı	26
3.3. Araştırmanın Evreni, Örneklemi ve Çalışma Grupları.....	26
3.4. Araştırmanın Değişkenleri	26
3.5. Veri Toplama Araçları ve Çalışma Materyali	26
3.5.1. Demografik, Klinik ve Patolojik Verilerin Değerlendirilmesi	27
3.5.2. Laboratuvar verilerinin değerlendirilmesi	28
3.5.3. İzlemdeki verilerin değerlendirilmesi ve takip	29
3.6. Verilerin Değerlendirilmesi	30
3.7. Araştırmanın Sınırlılıkları	31
3.8. Etik Kurul Onayı	31
4. BULGULAR	32
4.1. Demografik, Klinik ve Patolojik Bulgular	32
4.2. Laboratuvar Verileri.....	34
4.3. Patolojik Yanıt Göre Verilerin Karşılaştırılması	36
4.3.1. NAKT alan Lokal İleri Evre Meme Kanserli Hastalarda Patolojik Tam yanıt İçin Parametrelerin Öngörü Değerinin Karşılaştırılması (COX regresyon analizi)	38
4.4. Nüks Olup Olmamasına Göre Verilerin Karşılaştırılması	39
4.4.1. Pozitif Lenf Nodu Sayısının NAKT alan Lokal İleri Evre Meme Kanserli Hastalarda Nüks Gelişimini Öngörme Değerlendirmesi ve Cut-off Değeri Hesaplanması	42

4.4.2. NAKT Öncesi Periferik Kan Lenfosit Yüzdesinin Lokal ileri Meme Kanserli Hastalarda Nüks gelişmesini Öngörme değerlendirmesi ve Cut-off Değeri Hesaplanması.....	43
4.4.3. Progresyonsuz Sağkalım Analizleri.....	44
4.4.4. NAKT Alan Lokal İleri Evre Meme Kanserli Hastalarda NAKT Öncesi ve Sonrası Periferik Kan Eozinofil/Lenfosit Oranının Nüks Gelişimini Öngörme Değerlendirmesi ve Cut-off Değeri Hesaplanması.....	46
4.4.5. NAKT Alan Lokal İleri Evre Meme Kanserli Hastalarda Nüks İçin Parametrelerin Öngörü Değerinin Karşılaştırılması (COX regresyon analizi).....	47
4.5. Mortaliteye Göre Verilerin Karşılaştırılması	48
4.5.1. NAKT Alan Lokal İleri Evre Meme Kanserli Hastalarda NAKT Öncesi ve Sonrası Periferik Kan Eozinofil/Lenfosit Oranının Mortalite Gelişimini Öngörme Değerlendirmesi ve Cut-off Değeri Hesaplanması	52
4.5.2. Genel Sağkalım Analizleri.....	53
4.5.3. NAKT alan Lokal İleri Evre Meme Kanserli Hastalarda Mortalite İçin Parametrelerin Öngörü Değerinin Karşılaştırılması (COX regresyon analizi).....	53
4.6. Periferik Kan Parametrelerinin NAKT ve Nüks Zamanlarına Göre Karşılaştırılması.....	54
4.7. Periferik Kan Parametrelerinin Triple Negatif ve HER2 Pozitif Gruplarda Patolojik Yanıt ile İlişkisinin Değerlendirilmesi.....	55
4.8. Periferik Kan Parametrelerinin Luminal A Tip Meme Kanserli Hastalarda (ER+ ve/veya PR+ ve HER2-) Patolojik Yanıt, Nüks ve Mortalite ile İlişkisinin Değerlendirilmesi	57
5. TARTIŞMA	62
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	66
7. KAYNAKLAR.....	68
8. EKLER.....	81
8.1. Dokuz Eylül Üniversitesi Etik Kurul Onayı.....	81

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince eğitime katkıları bulunan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Fatih DEMİRKAN'a, tezimin oluşturulmasında ve her aşamasında tecrübeleri ve katkıları ile yol gösteren, yakın ilgi ve yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Tuğba YAVUZŞEN ve Prof. Dr. Işıl SOMALI'ya,

Uzmanlık eğitimimin tamamlanmasındaki yardım ve katkılarından dolayı tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Birlikte çalıştığım araştırma görevlisi arkadaşlarıma, özellikle eşkıdemime,

Hayatımın her aşamasında desteğini hissettiğim ve her zaman yanımda olan annem Yasemin ÜNSAL ve babam Hüseyin ÜNSAL'a,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Öykü ÜNSAL

TABLolar 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. LİMK sınıflandırılması

Tablo 6. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Tablo 7. Tümör histolojisi, reseptör durumu ve patolojik yanıt

Tablo 8. NAKT öncesi laboratuvar verileri

Tablo 9. Operasyon öncesi laboratuvar verileri

Tablo 10. Nüks öncesi laboratuvar verileri

Tablo 11. NAKT sonrası patolojik yanıtla göre hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo 12. NAKT sonrası patolojik yanıtla göre tümör histolojisi ve reseptör durumunun karşılaştırılması

Tablo 13. Patolojik yanıtla göre NAKT öncesi periferik kan parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 14. NAKT alan meme kanserli hastalarda patolojik tam yanıt için parametrelerin öngörü değerlerinin tek değişkenli regresyon analizi

Tablo 15. NAKT alan meme kanserli hastalarda patolojik tam yanıt için parametrelerin öngörü değerlerinin çok değişkenli regresyon analizi

Tablo 16. NAKT sonrası nüks olup olmasına göre hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo 17. NAKT sonrası nüks olup olmamasına göre tümör histolojisi ve reseptör durumunun karşılaştırılması

Tablo 18. Nüks olup olmamasına göre NAKT öncesi periferik kan parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 19. Nüks olup olmamasına göre operasyon öncesi periferik kan parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 20. Pozitif lenf nodu sayısının nüks gelişimini öngörme değerlendirmesi

Tablo 21. NAKT öncesi lenfosit yüzdesinin nüks gelişimini öngörme açısından değerlendirilmesi

Tablo 22. Pozitif lenf nodu sayısının PFS'ye etkisinin değerlendirilmesi

Tablo 23. NAKT öncesi lenfosit yüzdesinin PFS'ye etkisinin değerlendirilmesi

Tablo 24. NAKT öncesi ve sonrası periferik kan eozinofil/lenfosit oranının nüks ile ilişkisinin değerlendirilmesi

Tablo 25. Nüks için parametrelerin öngörü değerlerinin tek değişkenli regresyon analizi

Tablo 26. Nüks için parametrelerin öngörü değerlerinin çok değişkenli regresyon analizi

Tablo 27. NAKT sonrası mortalite gruplarına göre hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo 28. NAKT sonrası mortalite gruplarına göre tümör histolojisi ve reseptör durumunun karşılaştırılması

Tablo 29. Mortalite gruplarına göre NAKT öncesi periferik kan parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 30. Mortalite gruplarına göre operasyon öncesi periferik kan parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 31. NAKT öncesi ve sonrası periferik kan eozinofil/lenfosit oranının mortalite ile ilişkisinin değerlendirilmesi

Tablo 32. NAKT alan meme kanserli hastalarda mortalite için parametrelerin öngörü değerlerinin tek değişkenli regresyon analizi

Tablo 33. NAKT alan meme kanserli hastalarda mortalite için parametrelerin öngörü değerlerinin çok değişkenli regresyon analizi

Tablo 34. NAKT öncesi ve operasyon öncesi (NAKT sonrası) periferik kan parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 35. Nüks öncesi ve nüks zamanı periferik kan parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 36. Triple negatif grupta patolojik tam yanıt görülen ve görülmeyen hastalarda periferik kan parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 37. HER2 pozitif grupta patolojik tam yanıt gözlenen ve gözlenmeyen hastalarda NAKT öncesi periferik kan parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 38. Luminal A grubunda patolojik tam yanıt görülen ve görülmeyen hastalarda NAKT öncesi periferik kan parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 39. Luminal A grubunda nüks görülen ve görülmeyen hastalarda periferik kan parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 40. Luminal A grubunda mortalite gözlenen ve gözlenmeyen hastalarda periferik kan parametrelerinin karşılaştırılması

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Roc analiz eğrisinde pozitif lenf nodu sayısının nüks ile ilişkisinin gösterilmesi

Grafik 2. Roc analiz eğrisinde periferik kan lenfosit yüzdesinin nüks ile ilişkisinin gösterilmesi

Grafik 3. NAKT uygulanmış lokal ileri meme kanserli hastaların PFS analizleri (Kaplan Meier analysis)

Grafik 4. NAKT alan lokal ileri evre meme kanserli hastalarda pozitif lenf nodu sayısının PFS'ye etkisinin değerlendirilmesi (Kaplan Meier analysis)

Grafik 5. NAKT öncesi periferik kandaki lenfosit yüzdesinin PFS'ye etkisinin değerlendirilmesi (Kaplan Meier analysis)

Grafik 6. Roc analiz eğrisinde NAKT öncesi ve sonrası periferik kan eozinofil/lenfosit oranının nüks ile ilişkisinin değerlendirilmesi

Grafik 7. Roc analiz eğrisinde NAKT öncesi ve sonrası periferik kan eozinofil/lenfosit oranının mortalite ile ilişkisinin değerlendirilmesi

Grafik 8. NAKT uygulanmış lokal ileri meme kanserli hastaların OS analizleri (Kaplan Meier analysis)

KISALTMALAR

ACR: Amerikan Radyoloji Koleji (American College of Radiology)

ACS: Amerikan Kanser Birliği (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)

BMI: Vücut kitle indeksi

BRCA: BReast CAncer (Meme kanseri)

CDH1: Kadherin 1

DCIS: Duktal karsinoma in situ

ELR: Eozinofil / lenfosit oranı

ER: Östrojen reseptörü

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

ITCs: İzole tümör hücreleri

KKMM: Kendi kendine meme muayenesi

KT: Kemoterapi

LCIS: Lobüler karsinoma in situ

LİMK: Lokal ileri meme kanseri

LMR: Lenfosit / monosit oranı

LN: Lenf nodu

LVI: Lenfovasküler invazyon

MKC: Meme koruyucu cerrahi

MKC: Meme koruyucu cerrahi

MMG: Mamografi

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

NAKT: Neoadjuvan kemoterapi

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

NCI: Ulusal Kanser Enstitüsü (National Cancer Institute)

NLR: Nötrofil / lenfosit oranı

NMR: Nötrofil / monosit oranı

OS: Genel sağkalım (Overall survival)

pCR: Patolojik tam yanıt

PFS: Progresyonsuz sağkalım (Progression free survival)

PLR: Trombosit / lenfosit oranı

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

TILs: Tümörü infiltre eden lenfositler

TNM: Tümör, Nod, Metastaz

TP53: Tümör protein 53

USG: Ultrasonografi

ÖZET

Lokal İleri Evre Meme Kanserli Hastalarda Neoadjuvan Kemoterapi Öncesi Ve Sonrası Periferik Kan Eozinofil/Lenfosit Oranlarının Kemoterapi Yanıtına Ve Prognoza Etkisi

Dr. Öykü Ünsal

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı 35340 İnciraltı/İZMİR

Amaç: Lokal ileri evre meme kanseri (LİMK) tanılı hastalarda neoadjuvan kemoterapi (NAKT) yanıtı ve prognozu öngörmek için daha önce bulunan belirteçlere katkı sağlayabilecek, basit, uygun fiyatlı ve kolay ulaşılabilir bir belirteç olabileceği düşünülerek periferik kan eozinofil/lenfosit oranının (ELR) kemoterapi yanıtı ve prognoza olan etkisi incelendi.

Yöntem: Çalışmaya 18 yaş üzeri, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda 2010-2019 yılları arasında LİMK kanseri tanısı alan ve NAKT verilen 102 kadın hasta dahil edildi. Hastaların retrospektif olarak demografik, klinik, patolojik ve laboratuvar verileri incelendi. Laboratuvar verileri (lökosit sayısı, eozinofil sayı ve yüzdesi, lenfosit sayı ve yüzdesi, ELR ve eozinofilxlenfosit) kemoterapi öncesi, operasyon öncesi ve nüks öncesinde değerlendirildi. Patolojik tam yanıt (pCR), nüks gelişimi ve mortalite için en önemli risk faktörlerini belirlemek amacıyla tek ve çok değişkenli regresyon analizleri uygulandı. Bu faktörlerin PFS (progresyonsuz sağkalım) ve OS (genel sağkalım) üzerine etkilerini belirlemek için Kaplan-Meier sağkalım analiz yöntemi kullanıldı.

Bulgular: Ortalama tanı yaşı $50,8 \pm 13,0$ yıl, takip süresi $41,0 \pm 27,0$ ay; NAKT'den operasyona kadar geçen süre ortalama $7,9 \pm 2,5$ ay olarak hesaplandı. Mortalite oranı %10,8, nüks oranı %14,7, pCR görülme oranı ise %27,5 bulundu. NAKT öncesi ve sonrası ELR ve eozinofil x lenfosit parametrelerinde; pCR, nüks ve mortaliteyi öngörmedeki değeri açısından istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı. pCR için en önemli öngörü değerine sahip klinik ve

patolojik özellikler; pozitif lenf nodu(LN) sayısının az olması (OR=0,342, p=0,04) ve ER negatifliği (OR=2,6, p=0,035) olarak bulundu. Pozitif LN sayısı üç ve üzeri olan hastalarda nüks gelişme riski; 3,8 kat daha fazla (OR=3,8, p=0,008), PFS süresi daha kısa bulundu. NAKT öncesi lenfosit yüzdesi 26,75 ve altı olan hastalarda nüks gelişme riski; 4,2 kat daha fazla (OR=4,2, p=0.016), PFS süresi daha kısa bulundu.

Sonuç: Daha fazla hasta sayısı ve uzun takip süresinde değerlendirme yapıldığında; periferik kan ELR veya eozinofil x lenfosit gibi belirteçlerin, NAKT yanıtını öngörmeye uygun fiyatlı, kolay erişilebilir prediktif ve prognostik belirteçler olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Sözcükler: lokal ileri evre meme kanseri, neoadjuvan kemoterapi, nüks, patolojik tam yanıt, prognostik belirteç

SUMMARY

The Effect of Peripheral Blood Eosinophil to Lymphocyte Ratio Before and After Neoadjuvant Chemotherapy on Chemotherapy Response and Prognosis in Patients with Locally Advanced Stage Breast Cancer

Dr. Öykü Ünsal

Dokuz Eylul University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine

Division of Medical Oncology 35340 İnciralti/İZMİR

Objective: The eosinophil to lymphocyte ratio (ELR) was examined because it was considered to be a simple, affordable and easily accessible marker that can contribute to previously found markers to predict neoadjuvant chemotherapy (NAC) response and prognosis in patients diagnosed with locally advanced breast cancer (LABC).

Methods: Overall 102 female patients over the age of 18 who were diagnosed with LABC and received NAC at the Dokuz Eylul University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Medical Oncology between 2010 and 2019 were included in the study. Demographic, clinical, pathological and laboratory data of the patients were reviewed retrospectively. Laboratory data (leukocyte count, eosinophil count and percentage, lymphocyte count and percentage, ELR and eosinophilxlymphocyte) were evaluated before chemotherapy, before surgery and before recurrence. Univariate and multivariate regression analyzes were performed to determine the most important risk factors for pathological complete response (pCR), recurrence and mortality. Kaplan-Meier survival analysis method was used to determine the effects of these factors on PFS (progression-free survival) and OS (overall survival).

Results: Median age at diagnosis was 50.8 ± 13.0 years, follow-up time was 41.0 ± 27.0 months; the mean time from NAC to operation was calculated as 7.9 ± 2.5 months. The

mortality rate was 10.8%, the recurrence rate was 14.7%, and pCR rate was 27.5%. ELR and eosinophilxlymphocyte parameters before and after NAC; no statistically significant difference was found in terms of the value of pCR in predicting recurrence and mortality. Clinical and pathological features with the most important predictive value for pCR; low number of positive lymph nodes (LN) (OR=0.342, p=0.04) and ER negativity (OR=2.6, p=0.035). Risk of recurrence in patients with positive LN count of three or more; 3.8 times more (OR=3.8, p=0.008), PFS duration was found to be shorter. The risk of recurrence in patients with a lymphocyte percentage of 26.75 and below before NAC; 4.2 times more (OR=4.2,p=0.016), PFS time was found to be shorter.

Conclusion: When the more patient number and the long follow-up period are evaluated; it is thought that markers such as peripheral blood ELR or eosinophilxlymphocyte can be used as affordable, easily accessible predictive and prognostic markers in predicting NAC response.

Keywords: locally advanced breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, pathological complete response, prognostic marker, recurrence

1. GİRİŞ VE AMAC

Meme kanseri, dünyada ve Türkiye’de kadınlarda en sık görülen kanser olup kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenidir(1). Erken tanı ve tedavi stratejileri sayesinde mortalite oranı azalmakta; prognoz ve sağkalım oranları iyileşmektedir(2).

Meme kanserinde kemoterapi duyarlılığını ve prognozu öngören tek bir faktör yoktur. Bilindiği gibi; hormon reseptör durumu, HER2 ekspresyonu, Ki-67 proliferasyon indeksi, tümör evresi, histolojik grade, lenfovasküler invazyon ve moleküler sınıflandırma gibi pek çok faktör kemoterapi yanıtı ve prognoz açısından önem arz etmektedir(3–5).

Patolojik tam yanıt (pCR) ise önemli bir bağımsız prognostik gösterge olarak kabul edilmektedir. Patolojik tam yanıtın en yaygın kabul gören tanımı; memede rezidüel invaziv hastalık bulunmaması ve örneklenen aksiller lenf nodlarında ölçülebilir hastalık bulunmamasını içermektedir(ypT0 / ypN0)(5–7).

Farklı prognostik özellikleri ve tedavideki farklılıkları nedeniyle meme kanseri; metastatik olmayan (erken evre ve lokal ileri evre) ve metastatik olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Lokal ileri evre meme kanseri tanımı heterojen olup; evre IIB(T3N0) ve evre IIIA, IIIB, IIIC meme kanserlerini içermektedir. Lokal ileri evre meme kanserlerinde standart tedavi yaklaşımı neoadjuvan kemoterapi(NAKT) uygulamasıdır(7–9).

NAKT sonrası pCR elde edilen hastalarda, pCR olmayan hastalara göre sağkalım daha yüksek bulunmuştur. Bu nedenle, çok sayıda çalışmada NAKT alan hastalarda pCR elde edilip edilemeyeceğini tahmin etmek için kullanılabilecek klinik ve patolojik özellikler, belirteç olarak kullanılabilecek laboratuvar verileri araştırılmaktadır. Maliyet ve ulaşımındaki zorluk nedeniyle genetik ve moleküler testlerin günlük pratikte kullanımları zor olup, NAKT yanıtını tahmin edebilmek için daha basit, maliyeti uygun ve kolay erişilebilir belirteçlere ihtiyaç vardır(10–12).

Kemoterapi rejimlerinin sadece immünsupresif etkisi bulunmamakta, tümör hücrelerine karşı immün sistemin kısmi aktivasyonu ile immünmodülatör aktivite de hedeflenmektedir(13). Son yıllarda, immün sistemin ve tümör mikroçevresinin de kemoterapi yanıtında rolü olduğu gösterilmiştir. Tümör mikroçevresi genellikle çeşitli lökosit tiplerinden oluşmaktadır(14–17). Ayrıca kemoterapi duyarlılığı; nötrofiller, lenfositler ve eozinofiller dahil olmak üzere periferik dolaşımdaki immün hücrelerden de etkilenmektedir. Bu etki,

grade veya hormon reseptör durumu gibi klasik prognostik ve prediktif belirteçlerden bağımsızdır(15,18–20).

Bir çalışmada NAKT alan meme kanserli hastalarda; nötrofil/lenfosit oranı (NLR), trombosit/lenfosit oranı (PLR), lenfosit/monosit oranı (LMR) ve nötrofil/monosit oranı (NMR) gibi bazı parametrelerin prognostik önemi araştırılmış ve LMR'nin düşük olmasının, NAKT etkinliğinde olumlu bir prediktif faktör olduğu bulunmuştur(21). NAKT ile tedavi edilen 150 İspanyol meme kanserli hasta ile yapılan retrospektif bir çalışmada ise, yüksek LMR ve düşük NLR'nin düşük nüks riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Düşük NLR ayrıca daha uzun sağkalım ile de ilişkili bulunmuştur(19). Başka bir çalışmada ise meme kanserli hastalarda yüksek PLR düzeyi ile daha kısa sağkalım arasında ilişki bulunmuştur(16).

Tüm bu araştırmaların ışığında, çalışmamızda lokal ileri evre meme kanserli hastalarda neoadjuvan kemoterapi öncesi ve sonrası periferik kan eozinofil/lenfosit oranlarının kemoterapi yanıtına ve prognoza etkisi araştırılacaktır. Çalışmamızın amacı tedavi öncesi periferik dolaşımdaki eozinofil sayısının lenfosit sayısına oranının(ELR), NAKT ile tedavi edilen lokal ileri evre meme kanserlerinde tedavi yanıtı ve prognozun bir belirteci olarak kullanımını analiz etmektir. Tümöral dokudaki eozinofilinin tümör immunitesinde büyük rolü olduğunun bulunmasından(22–25) yola çıkarak periferik dolaşımdaki eozinofilinin NAKT yanıtı ve prognoz üzerine olan etkisi araştırılacak; kemoterapi öncesi, operasyon öncesi, nüks öncesi ve nüks zamanı periferik kan eozinofil/lenfosit oranları hesaplanacaktır. Çalışmamızda kemoterapi yanıtını değerlendirmek için patolojik tam yanıt olup olmadığına ve nüks gelişip gelişmediğine bakılacaktır. Prognoz ve sağkalımın tayininde, hastaların son görülme tarihi ve ölüm tarihi değerlendirmeye alınacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MEME KANSERİ İNSİDANSI VE EPİDEMİYOLOJİSİ

Meme kanseri, dünyada ve Türkiye’de kadınlarda en sık görülen kanserdir. Amerika Birleşik Devletleri’nde kadınlarda kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonra ikinci sıradadır(1,26). 20-59 yaş aralığındaki kadınlarda ise kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir(1).

Dünyada her yıl yaklaşık iki milyon yeni vaka tespit edilmekte olup, her yıl yaklaşık yarım milyon kadın hayatını kaybetmektedir(27). Amerika Birleşik Devletleri’nde ise her yıl 260.000’den fazla yeni vaka tespit edilmekte ve 40.000’den fazla kadın hayatını kaybetmektedir(28).

Kadınlarda fertilitede azalma ve vücut ağırlığında artış olması ile birlikte meme kanseri insidansı her yıl %0.5 artmaktadır. Sağlıklı popülasyon içinde bulunan bir kadında yaşamı boyunca meme kanseri gelişme riski %12,9 olup yaşam boyu her sekiz kadından birinin meme kanseri tanısı alacağı bildirilmektedir(1). Meme kanseri insidansı ve mortalitesi yaşla birlikte artar; yeni vakaların yaklaşık %95’i 40 yaş ve üzerindeki kadınlardır(26).

Gelişmiş ülkelerde, gelişmekte olan ülkelere göre meme kanseri insidansı daha yüksektir fakat mortalitesi daha düşüktür(27). Erken tanı ve tedavi stratejileri sayesinde mortalite oranı azalmaktadır(28). Meme kanseri insidansı en yüksek olan ülkeler; Kuzey Amerika, Avustralya / Yeni Zelanda, batı ve kuzey Avrupa olup, en düşük olan ülkeler ise Asya ve Sahra altı Afrika’dır(1). Bu farklılıkların nedeninin sanayileşmenin sonucu olarak; artmış yağ alımı, vücut ağırlığında artış, menarş yaşı, emzirmedeki farklılıklar, daha az gebelik ve ilk doğum yaşının ileri olması gibi toplumsal değişikliklerle ilişkili olduğu bildirilmiştir(28).

Türkiye’de kadınlarda meme kanserinin yaşa göre standardize edilmiş hızı(insidansı) yüz binde 47,7’dir. Tüm yaş gruplarındaki kadınlarda en sık görülen kanserlerin yüzde dağılımlarına bakıldığında ise meme kanseri görülme oranı %25,5’tir. (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2017) (29).

2.2.MEME KANSERİ RİSK FAKTÖRLERİ

2.2.1. Demografik Faktörler

- Cinsiyet: Meme kanseri, genellikle kadınlara özgü bir malignitedir ve erkeklerde nadir görülür. Erkeklerde tüm kanser vakalarının %1'inden azını oluşturur(30). Kadınlarda, erkeklerden 100 kat daha fazla görülmektedir(1).
- Yaş: Cinsiyetten sonra bilinen en önemli risk faktörlerinden biridir(30). Kadınlarda yaş arttıkça meme kanseri insidansı artmaktadır(26,30). İnsidans menopoza kadar yaklaşık her 10 yılda bir ikiye katlanmaktadır(2). Yüksek riskli tümörler genç kadınlarda daha sık görülürken, düşük riskli tümörler yaşlılarda daha yaygındır. Meme kanseri sırasıyla 50 ve 70 yaşlarında iki kez pik yapmaktadır(31).
- Irk: Amerika Birleşik Devletleri'nde meme kanseri insidansı beyaz kadınlarda, siyahi kadınlardan yüksektir. Fakat mortalite oranı siyahi kadınlarda beyazlara göre daha yüksek bulunmuştur(26,32). Farklı etnik kökenlerdeki kadınlarda meme kanseri insidans ve mortalitesinin farklı olmasının nedeni yaşam tarzındaki değişimler (vücut kitle indeksi (BMI), siyahi kadınların genel olarak erken yaşta ve daha fazla sayıda doğum yapması v.b.) ve sağlık hizmetlerine erişim imkanları gibi faktörlere bağlı olabilir(33).

2.2.2. Reprodüktif Faktörler

- Menstrüel durum: Menarş yaşının erken olması ve menopoz yaşının geç olmasının meme kanseri riskini arttırdığı gösterilmiştir(2,34). Bu risk artışı, yaşam boyu üreme hormonlarına daha uzun süre maruz kalma ile ilişkili olabilir ve diğer alt tiplere oranla hormon reseptör pozitif meme kanseriyle daha fazla ilişkili bulunmuştur(35). Ayrıca menopoza geç giren kadınlarda meme kanseri gelişme riski yaşa bağlı risk faktörüne de katkıda bulunur(2). Özellikle menopoza girme yaşının 50 yaş ve üzerinde olması meme kanseri riskinde artışla ilişkili bulunmuştur(30).
- İlk gebelik yaşı ve gebelik sayısı: Doğum sayısının artması meme kanseri riskini azaltırken, ilk gebelik yaşının geç olması meme kanseri riskini arttırmaktadır(30,34)
- Laktasyon: Doğum yapmış kadınlar arasında, emziren kadınlarda hiç emzirmemiş kadınlara göre meme kanseri insidansı daha düşük bulunmuştur(36).

2.2.3. Hormonal Faktörler

Birçok çalışmada oral kontraseptif kullanımının meme kanseri riskini arttırdığı gösterilmiştir(30,37,38).

2.2.4. Kalıtsal Faktörler

- Genetik: Tümörü başlatma ve ilerletme süreçlerinde hem onkogenler hem de anti-onkogenlerdeki mutasyonlar ve anormal amplifikasyonların önemli rolleri vardır(34). Meme kanseri ile ilişkili birçok gen tanımlanmıştır. Ancak kalıtsal meme kanseri vakalarının yaklaşık %40'ı, otozomal dominant kalıtılan BRCA1 ve BRCA2 genlerindeki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır(30,39). Kalıtsal meme kanseri ile ilişkili diğer önemli genler ise TP53 (Li-Fraumeni sendromundan sorumludur), PTEN (Cowden sendromundan sorumludur), CDH1(Herediter diffüz gastrik kanser ve lobüler meme kanserinden sorumludur) ve STK11'dir (Peutz Jeghers sendromundan sorumludur) (40,41).
- Aile öyküsü: İnvaziv meme kanseri tanısı alan hastaların yaklaşık %15'inin birinci derece kadın akrabasında (anne, kız kardeş veya kızında) meme kanseri vardır(41). Meme kanseri tanısı alan birinci derece akrabanın tanı yaşı, meme kanseri riskini etkilemektedir. Birinci derece akraba 30 yaşından önce tanı almış ise meme kanseri riski üç kat, 60 yaşından sonra tanı almış ise 1,5 kat atmıştır(42). Etkilenen birinci derece akrabaların sayısı da meme kanseri riskini etkiler. Aile öyküsü olmayanlar ile karşılaştırıldığında meme kanseri riski, birinci derece akrabalarından birinde kanser olanlar için yaklaşık 1,5 kat; birinci derece akrabalarından iki veya daha fazlasında meme kanseri olanlar için ise 2-4 kat daha fazla bulunmuştur(43).

2.2.5. Meme ile İlişkili Faktörler

- Meme dansitesi (yoğunluğu): Memedeki epitelyal ve stromal dokunun, yoğun olmayan yağ dokuya oranını yansıtır(44). Meme dansitesi büyük oranda kalıtsal olarak belirlenir fakat hormonlardan da etkilenmektedir(45). Meme dansitesinin fazla olması, birçok çalışmada meme kanseri riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur(44).
- Benign meme hastalığı: Benign lezyonların histolojik görünümü meme kanseri riskine artış açısından önem taşımaktadır. Özellikle atipi içeren proliferatif lezyonlar meme kanseri riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur(46).

2.2.6. Yaşam Tarzı

- Obezite: Obezlerde, adipoz dokudaki periferik aromatzasyon yoluyla androjenik öncülerin östrojene dönüşüm oranlarının daha yüksektir(30). Yüksek östrojen seviyeleri de özellikle postmenopozal kadınlarda meme kanseri riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur(47). Ayrıca obezite nedeniyle artan insülin ve insülin benzeri büyüme faktörlerinin, kanser hücrelerinin büyümesini uyarabileceğı düşünölmektedir(30,48).
- Alkol: Alkol tüketim zamanı meme kanseri gelişme riskini etkilemektedir. Menarştan ilk gebeliğı kadar olan dönem, meme dokusunun kanserojenlere duyarlı olduğı zaman dilimidir(49). Bu nedenle meme kanseri riski özellikle ilk doğum ile sonuçlanan gebelik dönemine kadar alkol tüketen kadınlarda artmıştır(30,49,50).
- Sigara: Özellikle postmenopozal ve menarştan ilk gebeliğı kadar olan dönemde aktif sigara kullanan kadınlarda meme kanseri gelişme riskinde artış görölmektedir(30,51).
- Fiziksel Aktivite: Hem premenopozal hem de postmenopozal kadınlarda meme kanseri riskini azaltmaktadır(52). Ayrıca fiziksel aktivitenin meme kanseri mortalite ve morbiditesini azalttığı birçok çalışmada doğrulanmıştır(30).
- Diyet: 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(30,51,53).

2.2.7. Diğer Faktörler

- Gece vardiyasında çalışma: Melatonin miktarında azalmaya neden olmakta, melatonindeki azalma ise östrojen miktarını arttırmaktadır. Bu nedenle gece vardiyasında çalışanlarda özellikle hormon reseptörü pozitif meme kanseri gelişme riskinde artış olmaktadır(30).
- Sosyoekonomik düzey: Sosyoekonomik düzeyin yüksek olması meme kanseri riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur, mortalitede ise azalma ile ilişkilidir(30,54). Sosyoekonomik düzey ile meme kanseri riski ve mortalitesi arasındaki ilişki; ilk doğum yaşı, gebelik sayısı, fiziksel aktivite, diyet, sağlık merkezine ulaşabilme gibi faktörlerdeki farklılıklar ile açıklanabilir(55).
- Hava kirliliğı: Birçok çalışmada meme kanseri riskinde artış ile ilişkisi desteklenmiştir(56).

- Radyasyon: Özellikle 20 yaşın altında radyasyona maruz kalan kadınlarda, daha ileri yaşlarda maruziyeti olan kadınlara göre meme kanseri riski daha fazla artmıştır. Bu meme gelişiminin olduğu dönemde kanserojen ajanların daha etkili olması ile açıklanabilir(57).

2.3. MEME KANSERİNDE TARAMA

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen malignite olup erken tanı aldığında tedavi edilebilir bir kanser türüdür. Bu nedenle erken tanı ve tedavi imkanı sağlaması, sağkalımı iyileştirmesi sebebiyle tarama önerilmektedir(58).

ACS (Amerika Kanser Birliği)'nin önerilerine göre; 20 yaşından itibaren KKMM (kendi kendine meme muayenesi), 20-39 yaş arası her üç yılda bir klinik meme muayenesi, 40 yaşından sonra ise yıllık klinik meme muayenesi ve mamografi ile tarama yapılmalıdır(59).

Ülkemizde de Türkiye Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu'nun yaptığı bir çalışmada 20.000 hasta analiz edilmiş ve ülkemizde nüfus yapısının genç olması, meme kanserli hastaların yaklaşık yarısının 50 yaşın altında olması gibi nedenlerle Sağlık Bakanlığı meme kanseri için taramaya 40 yaşında başlanması ve iki yılda bir yapılmasını önermektedir(60,61).

Bazı yüksek riskli gruplarda ise mamografiye ek olarak yıllık manyetik rezonans görüntüleme yapılması önerilmektedir. Bu riskli grupları; BRCA1 ve BRCA2 mutasyonu taşıyan kadınlar, birinci derece akrabasında BRCA taşıyıcılığı olup henüz test yapılmamış kişiler, çeşitli risk hesaplamalarında yaşam boyu meme kanseri gelişme riski %20-25'ten fazla olanlar, 10-30 yaş arasında göğüs bölgesine terapötik radyoterapi alma öyküsü olanlar, Li-Fraumeni sendromu öyküsü olanlar veya birinci derece akrabaları, Cowden ve Bannayan-Riley-Ruvalcaba sendromu olanlar veya birinci derece akrabaları oluşturmaktadır(62).

2.4. MEME KANSERİ KLİNİK BULGULARI VE TANISI

2.4.1. Klinik Bulgular

Meme kanseri açısından uyarıcı olması gereken alarm semptomlar ve fizik muayene bulguları; memenin tek bir bölgesinde kalınlaşma, ele gelen kitle, meme başında çekinti, memenin deri rengine değişiklik, meme derisinde ülser, kızarıklık veya dem, meme başında belirginleşme, meme başından kanlı ya da seröz akıntı gelmesi ve supraklavikuler veya aksiller lenfadenopatidir(63,64).

Benign durumları meme kanserinden ayırt etmek için anamnez, fizik muayene, radyolojik görüntüleme ve patolojik tanı yöntemlerine başvurulmaktadır(64).

2.4.2. Tanı

Tanısal değerlendirme meme kanseri açısından uyarıcı olan semptomları olan veya taramada anormal bulgu saptanan kadınlarda yapılır; fizik muayene ve tanısal görüntülemeyi içermektedir. Tanısal görüntüleme için ise MMG (mamografi), USG (ultrasonografi) ve gereği halinde meme MRG (manyetik rezonans görüntüleme) yapılmaktadır(65).

Fizik muayene veya tanısal görüntülemede malignite açısından yüksek riskli bir durum var ise patolojik tanı (biyopsi) gerekmektedir. Görüntüleme negatif, fakat fizik muayenede şüpheli durum varsa da biyopsi gereklidir(60,65).

2.4.2.1.Mamografi (MMG)

Meme kanseri taramasında altın standarttır. Meme yapısı X ışını kullanarak iki boyutlu (kraniokaudal ve lateral) olarak görüntülenmektedir(57,60,65). MMG raporlarını standardize etmek amacıyla BI-RADS (Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi) geliştirilmiştir (Tablo 1)(65).

Tablo 1. ACR BI-RADS kategorileri(66)

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

2.4.2.2. Ultrasonografi (USG)

Tarama yöntemi olarak tek başına MMG yerine kullanılmamalıdır. MMG veya MRG ile saptanan şüpheli lezyonların değerlendirilmesi, meme kanseri gelişimi açısından yüksek risk taşımayan 30 yaş altındaki kadınların değerlendirilmesi, gebelik ya da laktasyon dönemindeki kadınlarda tespit edilen şüpheli lezyonların değerlendirilmesi, meme implantları ile ilgili problemlerin değerlendirilmesi, meme biyopsisi gibi girişimsel işlemlere rehberlik ve aksilladaki patolojik lenf nodlarının değerlendirilmesine kullanılmalıdır(60).

2.4.2.3. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)

MMG, USG ve klinik muayenenin yeterli olmadığı durumlarda, tümörün pre-operatif değerlendirilmesinde, meme koruyucu cerrahi (MKC) sonrası izlemde, meme protezi olup ele gelen kitle semptomu olan olgularda MMG ve USG'ye ek olarak, kemoterapi ve/veya radyoterapi sonrasında tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, cerrahi sınır pozitifliği olan hastalarda rezidüel hastalığın değerlendirmesinde kullanılmaktadır(60).

2.5. MEME KANSERLERİNİN SINIFLANDIRILMASI

2.5.1.Histopatolojik Sınıflandırma

Meme malignitelerinin büyük kısmı(yaklaşık %95'i) epitel kaynaklı olup karsinom olarak sınıflandırılır(67,68).

Meme kanserleri histopatolojik sınıflandırmada bazal membranı infiltre edip etmemesine göre adlandırılır; bazal membranı geçmeyenler in situ(non-invaziv) karsinom, infiltre edenler ise invaziv karsinom olarak adlandırılır (**Tablo 2**)(68).

Memenin in situ karsinomları; duktal ya da lobüler olarak adlandırılır. Bu ayrım, lezyonların yerleşiminden ziyade, büyüme paterni ve sitolojik özelliklerine göre yapılmaktadır(67,69).

Tablo 2. Meme karsinomlarının sınıflandırması (68)

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

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 dahil edildiği bir çalışmada meme karsinomu alt tiplerine ait tahmini yüzdeler hesaplanmıştır. Buna göre; invaziv duktal %76, invaziv lobüler %8 duktal/lobüler %7, müsinöz %2,4, tübüler %1,5, medüller %1,2 ve papiller karsinom %1 oranında görülmektedir(67).

2.5.2. Moleküler Sınıflandırma

Meme karsinomları moleküler olarak; luminal A, luminal B, HER2 (insan epidermal büyüme faktör reseptörü 2) pozitif tip, bazal-like (triple-negatif), normal benzeri tip ve claudin-low tip (düşük claudin içeren tip) olmak üzere altı alt tipe ayrılmaktadır (**Tablo 3**)(70,71).

Tablo 3. Meme kanseri alt tipleri (70–72).

ALT TİP	KARAKTERİSTİK	FENOTİP
Luminal A	Yüksek düzeyde ER ekspresyonu, en iyi prognozlu tip, hormonoterapiye iyi yanıt	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	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 iyi	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	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 düşük	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 sistemdir. T primer tümörü, N bölgesel lenf nodlarını, M uzak metastazı temsil etmekte olup bu evreleme sistemi kanserlerin prognoz tayini ve tedavisinin belirlenmesinde kullanılmaktadır(8).

TNM evreleme sistemi 2018 yılında AJCC (American Joint Committee on Cancer) tarafından güncellenmiştir (8.baskı). Yeni güncellemeler; patolojik ve klinik evreleme ile anatomik evreleme gruplarını içermektedir(73).

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(8,73).

2.6.1. AJCC TNM Evreleme Sistemi(73)

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 edilmektedir, evrelemeden çıkarılmıştır(73).

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 fiks 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 fiks 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 öncesinde prognostik ve prediktif faktörleri değerlendirmek; optimal ve bireyselleştirilmiş tedaviye karar vermek ve hastalığın sağkalımını belirlemek açısından önemlidir(74). Prognostik faktörler, tanı anında hastanın sağkalımı ve genellikle metastatik potansiyelini göstermektedir. Prediktif faktörler ise tedaviye yanıtı göstermekte olup tedavi seçimi konusunda fayda sağlamaktadır. Hastaya ait faktörler haricindekiler için patolojik değerlendirme yapılmalıdır(5). Hem prognostik hem de prediktif olan faktörler de bulunmaktadır (hormon reseptör ve HER2)(5,74,75). Prognostik ve prediktif faktörler **Tablo 4**'te açıklanmıştır.

Tablo 4. Meme kanserinde prognostik ve prediktif faktörler(5,74–76).

Aksiller LN tutulumu	Prognozu belirleyen en önemli faktördür. Aksiller LN tutulumu var ise tutulan LN sayısı önemlidir. Tutulan LN sayısı arttıkça prognoz kötüleşir, hastalıksız 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	Kribriform, tübüler, sekretuar ve müsinöz tipler iyi prognozlu; metaplastik, taşlı yüzük hücreli karsinom ve inflamatuvar meme karsinomu kötü prognozludur.
Histolojik grade	Nottingham histolojik grade skora 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 seyirlidir 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(77).

Meme kanserinde tedavi şekli, metastatik olmayan ve metastatik meme kanserlerinde farklıdır(9). Metastatik olmayan meme kanserleri iki kategoriye ayrılmaktadır. 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)(77). Metastatik olmayan meme kanserlerinde tedavinin birincil amacı; memeden ve bölgesel LN'larından tümörü eradike etmek ve nüks gelişmesini engellemektir. Metastatik meme kanserinde ise amaç; yaşam süresinin uzatılması ve palyasyonu sağlamaktır(9).

Meme kanserinde lokal ve sistemik tedaviler uygulanmaktadır. Lokal tedavi; cerrahi tedavi (meme koruyucu cerrahi, mastektomi, sentinel LN biyopsisi veya aksiller LN diseksiyonu) ve radyoterapiyi içermektedir(9,76). Sistemik tedavi ise; kemoterapi (KT) (neoadjuvan, adjuvan veya ikisi birlikte), hedefe yönelik tedavi (HER2 hedefli tedaviler) ve endokrin tedavileri (hormonoterapi) içermektedir. Metastatik meme kanserinde lokal tedaviler, sadece palyasyon amacıyla yapılmakta olup sistemik tedaviler esas tedavi amacı ile uygulanmaktadır(9).

2.8.1. Lokal Tedaviler

2.8.1.1. Cerrahi Tedavi

Meme kanserinde iki farklı cerrahi tedavi yöntemi bulunmaktadır; MKC ve mastektomi. MKC'den sonra genellikle radyoterapi verilmesi gerekmektedir(9,78). Erken evre meme kanserinde sıklıkla MKC (lumpektomi de denir) tercih edilmektedir. MKC'nin kontraendike olduğu durumlar şunlardır: 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(9,76).

Meme kanseri tanılı hastalar preoperatif dönemde aksiller LN tutulumu açısından değerlendirilmelidir. Aksiller LN tutulumu pozitif ise aksiller diseksiyon yapılmalıdır. LN tutulumu negatif olan hastalar, sentinel LN biyopsisi ile değerlendirilmelidir. Sentinel LN biyopsisi; tümörün yayılma olasılığı en yüksek olan LN'dan örneklemeye yapılması işlemidir. Sentinel LN biyopsisi pozitif ise aksiller diseksiyon yapılmalıdır(76).

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(76,78). 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.(9,77,78). Metastatik meme kanserlerinde palyatif tedavi yöntemi olarak uygulanmaktadır(78).

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(77,78). Metastatik hastalıkta ise tümörden kaynaklanan semptomları azaltmak için KT verilebilir, bu palyatif KT olarak adlandırılır(60).

Adjuvan KT; aşkar 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(60,79).

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(60).

Meme kanserinde sık kullanılan KT şemaları şunlardır:(60,80,81)

- ✓ AC: Doksorubisin (Adriamisin), Siklofosfamid
- ✓ TC: Dosetaksel, Siklofosfamid
- ✓ AC→T: Doksorubisin, Siklofosfamid sonrası Dosetaksel ya da Paklitaksel
- ✓ CMF: Siklofosfamid, Metotreksat, 5-Florourasil
- ✓ AT: Adriamisin, Taksan
- ✓ CEF: Siklofosfamid, Epirubisin ve Florourasil
- ✓ FAC: Florourasil, Adriamisin ve Siklofosfamid
- ✓ CAF: Siklofosfamid, Adriamisin ve Florourasil (FAC ile aynı ilaçlar fakat ancak farklı dozlar ve farklı doz aralıkları kullanılır)
- ✓ TAC: Taksan, Adriamisin ve Siklofosfamid
- ✓ FEC→D (Fluorourasil, Epirubisin, Siklofosfamid ardından Dosetaksel)

TC, AC, CMF daha çok düşük riskli meme kanserlerinde kullanılmakta iken, yüksek riskli meme kanserlerinde antrasiklin ve taksan içeren (AC→T gibi) KT şemaları kullanılmaktadır(77,81).

2.8.2.2. Endokrin Tedavi (Hormonoterapi)

ER ve/veya PR pozitif meme kanserli hastalarda adjuvan endokrin tedavi önerilmektedir(78,79,82). Endokrin tedavide; selektif östrojen reseptör modülatörü olan tamoksifen(östrojenin östrojen reseptörüne bağlanmasını yarışmalı olarak inhibe etmektedir) veya aromataz inhibitörleri (anastrozol, eksemestan ve letrozol) kullanılmaktadır(82,83). Tedavi seçimi hastanın menopozal durumuna göre belirlenmektedir. Tamoksifen; premenapozal ve postmenapozal hastalarda kullanılabilmekte iken, aromataz inhibitörleri(Aİ)

postmenopozal/bilateral ooferektomi geçirmiş hastalarda kullanılabilir. Aİ; periferik dokularda androjenin östrojene dönüşümünü inhibe ederek etki ettiğinden premenopozal, fonksiyonel overleri olan hastalarda etkili değildir(60,82).

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 lapatinib'tir. Bu tedaviler bir yıl kullanılmalıdır(78,81).

HER2 varlığının değerlendirilmesinde immünohistokimyasal yöntem (IHC) ve floresan in-situ hibridizasyon (FISH) 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 değerlendirme gereklidir(81,84).

2.8.3. DCIS'ta (TisN0M0) Tedavi

DCIS'ta ise sistemik kemoterapiye gereksinim yoktur; MKC+/- RT veya total mastektomi uygulanmaktadır, hormon reseptörü pozitif ise bu tedavilere hormonoterapi eklenmektedir. LCIS'in tedavi endikasyonu yoktur(60,79).

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 verilirken; daha küçük tümörlerde sadece hormonoterapi yeterlidir(60,79). Aksiller LN tutulumu varsa (üçten fazla) da adjuvan KT verilmesi önerilmektedir(60,76).

2.8.4.2. HER2 Pozitif Meme Kanserinde Sistemik Tedavi

HER2 pozitif meme kanserinde LN pozitif veya tümör boyutu 1 cm'den büyükse trastuzumab ve kemoterapi önerilmektedir. Hormon reseptörü pozitif ise tedaviye

hormonoterapi eklenmelidir. LN tutulumu olmayan ve tümör boyutu ≤ 1 cm olanlarda ise tedavi kararı risk faktörleri değerlendirilerek verilmektedir(81).

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(9,79). Lokal ileri evre triple negatif meme kanserinde neoadjuvan KT(NAKT) önerilmekte olup patolojik tam yanıt (pCR) ile ilişkilidir(9,85).

2.8.4.4. Lokal İleri Meme Kanserinde Sistemik Tedavi

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(7,86). 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(7). LİMK; içeriğindeki tüm grupları kapsayan kesin bir tanımı olmamakla birlikte, operabl ve inoperabl olmak üzere iki şekilde sınıflandırılabilir (**Tablo 5**)

Tablo 5. LİMK sınıflandırılması(7,76,86,87).

Operabl LİMK	İnoperabl LİMK
✓ Evre IIB (T3N0M0) ✓ Evre IIIA (T3N1M0)	✓ Evre IIIA (T0-3N2M0) ✓ Evre IIIB (T4N0-2M0) ✓ Evre IIIC (T1-4N3M0) ✓ İnflamatuvar meme kanseri (T4d)

LİMK tedavisi multidisipliner konsey (radyolog, patolog, genel cerrah, medikal onkolog ve radyasyon onkoloğunun bulunduğu bir konsey olmalıdır) tarafından sistemik ve lokal tedavilerle kombine bir tedavi şeklinde yapılmaktadır(60,88). Günümüzde operabl ve inoperabl LİMK'lerde NAKT standart tedavi uygulamasıdır(7,88–91). LİMK'lerinde NAKT'nin standart tedavi hale gelmesinin nedeni; operabl meme kanserlerinde MKC şansını arttırması, inoperabl ve inflamatuvar meme kanserlerinde ise operabiliteyi sağlaması ve

sağkalımı uzatması olmuştur(7). NAKT'nin amaçları ve avantajları; inoperabl kanseri operabl hale getirmek, MKC'ye olanak sağlamak, olası sistemik hastalığı tedavi etmek, tümörün in-vivo olarak KT duyarlılığını ölçmek, tanı sırasında pozitif olan aksillayı negatif duruma getirerek hastaları aksiller disseksiyon ve komplikasyonlarından korumak, daha az ilaç direnci, hastalıksız sağkalımı ve genel sağkalımı uzatmasıdır(7,86,89).

LİMK tedavisi için genellikle antrasiklin (doksorubisin, epirubisin, idarubisin, daunorubisin) bazlı KT rejimleri önerilmekte olup adjuvan olarak uygulanan KT rejimlerinin hemen hepsi neoadjuvan olarak da uygulanabilmektedir(90,91). Yüksek riskli hastalarda (LN tutulumu olan veya LN tutulumu olmayan triple negatif meme kanseri) antrasiklin ve taksan (paklitaksel, dosetaksel) bazlı kombine tedavi önerilmektedir(91).

LİMK'li hastaların prognozu; tümör boyutu, LN tutulumu ve sayısı, tümör histolojisi ve grade'i, proliferatif indeks, inflamatuvar meme kanserinin varlığı ve hastaya ait faktörlere bağlıdır(86). Reseptör pozitifliğinin prognostik önemi olup olmadığı net değildir(87). Hormon reseptörleri prognostik açıdan değerlendirilmekten ziyade hormonal tedavi kullanılması kararında önemli olup ayrıca reseptör pozitifliği NAKT'ye yanıt açısından belirleyici olabilmektedir(76,88). LİMK'de tedavi başarısı ve sağkalımı belirleyen en önemli faktör patolojik tam yanıtıdır (pCR). Tedavi sonrası pCR görülme olasılığının en yüksek hormon negatif, HER2 pozitif tümörlerde olduğu bildirilmiş olup, bunu triple negatif tümörler izlemektedir(7,76,87).

pCR'ın tek tip standardize bir tanımı yoktur, çeşitli kaynaklarda farklı tanımlar kullanılmaktadır; bu da verilerin rapor edilmesini ve yorumlanmasını zorlaştırmaktadır(7,92). AJCC TNM meme kanseri evreleme sistemi, NAKT'den sonra patolojik aşamayı belirlemek için "y" yi kullanmaktadır. (ypTNM şeklinde belirtilmektedir) NAKT sonrası aksiller LN'larında rezidü tümör olması memede patolojik tam yanıt olsa bile kötü bir prognoza işaret ettiğinden; pCR tanımı hem memede hem de aksiller LN'larında tümör olmamasını içermelidir (NAKT sonrası ypT0ypN0 veya ypT0/is ypN0 olarak tanımlanabilir)(7,88,92).

2.8.5. Metastatik Meme Kanseri 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(76,93).

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 seçiminde önemlidir(93).

Metastatik meme kanserinin temel tedavisi sistemik KT'dir(93). Hormon reseptörü pozitif hastalarda tamoksifen veya AI ile birlikte siklin bağımlı kinaz 4/6 (CDK 4/6) inhibitörleri (palbosiklib, ribosiklib, abemasiklib) kullanılabilir(60). HER2 pozitif hastalarda ise HER2 hedefli tedaviler sistemik KT'ye ek olarak kullanılmaktadır(60,93). Kemik metastazı olan hastalarda sistemik tedaviye bifosfonatlar (zoledronik asit, ibandronik asit gibi) veya denosumab (RANKL inhibitörü) eklenmelidir(93). Son yıllarda BRCA mutasyonu olan hastalarda PARP (poliADP-ribozil polimeraz) inhibitörlerinin (olaparib, talazoparib) tedavide etkili olabileceği gösterilmiştir(60,93).

2.9. EOZİNOFİL VE LENFOSİT TANIMI, TÖMÖRAL EOZİNOFİLİ VE TÜMÖRÜ İNFİLTRE LENFOSİTLER (TILs) KAVRAMI

Lökositler; hem immun 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(20,94).

2.9.1. Eozinofiller

Eozinofiller; kanda, dokularda, akciğer, meme, gastrointestinal sistem ve üreme sisteminde bulunan granülositik lökositlerdir. Eozinofillerin immun sistemde iki ana rolü bulunmaktadır; yabancı maddelerin yok edilmesi (parazit enfeksiyonlarındaki rolü) ve enflamasyonun düzenlenmesi (lenfositlerden salgılanan sitokinlere yanıt verirler, ayrıca antijen sunan hücreler olarak görev yapan eozinofiller, lenfosit işleyişini uyarabilir ve etkileyebilirler)(95,96).

Tüm periferik kan lökositlerinin yaklaşık % 1-5'ini oluştururlar. Kanda mutlak eozinofil sayısı normalde 0-500 hücre/mikrolitredir (milimetreküp 0-500 hücre). Eozinofilinin tanımlanmasında mutlak eozinofil sayısı aşağıdaki sınıflandırma ile kullanılır: eozinofil sayısının 500-1500/mikrolitre olması hafif eozinofili, 1500-5000/mikrolitre olması orta derecede eozinofili, >5000/mikrolitre olması ise ciddi eozinofili olarak kabul edilir. Dokulardaki eozinofiller, periferik kandakinin yüzlerce katında bulunabilir(96). Eozinofili çeşitli bozukluklarda ortaya çıkar. Dünya çapında eozinofilinin en yaygın nedeni paraziter enfeksiyonlar, sanayileşmiş ülkelerde ise en yaygın neden atopik hastalıklardır(97). Ayrıca diğer eozinofili nedenleri; dermatolojik hastalıklar, toksinler, otoimmün bozukluklar, endokrin bozukluklar, tümörlerdir(98).

2.9.2. Tümöral Eozinofili

Eozinofiller, çeşitli sitokinler ve anti-tümör etkileri olan veya tümörün ilerlemesini uyaran majör bazik protein gibi faktörleri salgırlar. Fagositoz yeteneğine sahiptirler ve antijen sunumu, T hücresi aktivasyonu dahil olmak üzere birçok fonksiyonları bulunmaktadır. Mast hücreleri ve T hücreleri ile etkileşime girerler, homeostatik fonksiyonlar sergilerler ve enflamatuvar yanıtların başlatılması ve yayılmasında rol oynarlar. Ayrıca eozinofiller; vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), fibroblast büyüme faktörü-2 (FGF-2) ve interlökin-8 (IL-8) de dahil olmak üzere anjiyogenezi teşvik eden birçok faktörü sentezlediği için anjiyogeneiz yoluyla tümör büyümesini destekleyebileceklerine inanılmaktadır(96). Yapılan son çalışmalarda ise, tümörü infiltre eden eozinofillerin, CD8+ T hücrelerini kanser dokusuna yönlendiren ve tümör vaskülaritesinin azalmasını sağlayan sitokinler salgıladığını ileri sürülmüştür(99).

Kolorektal, meme, over, serviks, oral skuamöz kanser, Hodgkin lenfoma ve prostat kanseri de dahil olmak üzere birçok kanserde tümöral eozinofili gözlenmiştir(14,100–103). Eozinofil infiltrasyonunun Hodgkin lenfomada kötü prognozla ilişkili olduğu kabul edilir, bunun aksine kolorektal, meme ve prostat kanserinde iyi prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir(96).

2.9.3. Lenfositler

Lenfositler, edinsel immun sistemin yapıtaşı olup immun 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(104).

Tüm periferik kan lökositlerinin yaklaşık %20-40'ıdır. Mutlak lenfosit sayısı normal bir erişkinde 1000-4000 lenfosit/mikrolitre dir. 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(104,105). Akut enfeksiyonlar, tüberküloz, Cushing sendromu, steroid kullanımı, kemoterapötik ajanlar, radyasyon, bazı kanserler, immün yetmezlikler, AIDS, SLE lenfopeniye sebep olabilmekteyken; çeşitli viral ve bakteriyel enfeksiyonlar lenfositoz nedeni olabilmektedir(104,106).

2.9.4. TILs

Birçok çalışmada tümörü infiltre eden lenfositler (TILs) ile kemoterapi yanıtı arasında bir ilişki saptanmış olup yüksek bir TIL skoru, pCR ile ilişkilendirilmiştir. pCR olan vakalarda NAKT öncesi TILs, pCR olmayan gruptakilerden anlamlı ölçüde fazla bulunmuştur(22,107). NAKT'den önce ve sonra TILs'in değerlendirilmesi, değerli prognostik bilgiler sağlayabileceği düşünülmekte olup; doğrudan malign dokularda ölçülen TILs, meme kanseri veya diğer malignitelerde kemoterapi yanıtını öngörmeye biyobelirteç olarak vurgulanmıştır(15,16,50,108).

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 2010-2019 yılları arasında lokal ileri evre meme kanseri tanısı ile takip edilen ve neoadjuvan kemoterapi verilen tüm 18 yaş üstü kadın hastalar çalışmaya dahil edildi, veriler retrospektif olarak incelendi.

Araştırmamızın planlaması şu şekilde yapıldı:

- Haziran-Temmuz 2021 → Konu ve kaynak seçimi, tez önerisi sunumu ve kabulü
- Temmuz-Ağustos 2021 → Etik kurul onayı, veri toplama ve veri girişi
- Ağustos-Eylül 2021 → İstatistiksel analizler, tez yazımı

3.3. Araştırmanın Evreni, Örneklemi ve Çalışma Grupları

Çalışmamıza 2010-2019 yılları arasında DEÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda lokal ileri evre meme kanseri tanısı ile takip edilen ve neoadjuvan kemoterapi alan 18 yaş üstü tüm kadın hastalar (102 kadın hasta) dahil edildi.

Çalışmadan dışlama kriterleri olarak; 18 yaşından küçük olmak, gerekli demografik ve klinik bilgilerinin hastane kayıtlarında olmaması ve erkek cinsiyet belirlendi.

3.4. Araştırmanın Değişkenleri

- Bağımsız değişkenler: patolojik tam yanıt, nüks, mortalite
- Bağımlı değişkenler: yaş, histolojik tip, tümör çapı, pozitif lenf nodu sayısı, östrojen reseptörü, progesteron reseptörü, 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 (mm)
- Lenf nodu sayısı: çıkarılan toplam lenf nodu sayısı olarak alındı.
- Pozitif lenf nodu sayısı: çıkarılan toplam lenf nodlarından pozitif olanların sayısı olarak alındı.
- Kemoterapi: EC→T (Epirubisin, Siklofosfamid sonrası Dosetaksel ya da Paklitaksel), FEC→T (Florourasil, Epirubisin, Siklofosfamid sonrası Dosetaksel ya da Paklitaksel), Carbo→T (Karboplatin sonrası Paklitaksel), bilinmiyor ve diğer şeklinde gruplandırıldı, bazı sınıflamalarda değerlendirmenin kolay olması amacıyla T alan grup Taksan bazlı olarak ve kalanlar diğer olarak iki ana gruba ayrıldı.
- Trastuzumab: Trastuzumab alanlar ve almayanlar şeklinde gruplandırıldı.
- Radyoterapi: Radyoterapi alanlar ve almayanlar şeklinde gruplandırıldı.
- Histolojik tip: Duktal, lobüler, mikst ve diğer olarak gruplandırıldı. Hastaların elektronik kayıt sistemindeki patoloji sonuçları retrospektif olarak incelenerek değerlendirildi.
- ER durumu ve PR durumu: Pozitif ve negatif olarak gruplandırıldı.
- 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.
- Triple negatif: Olan ve olmayan şeklinde iki gruba ayrıldı.
- Ki-67 proliferasyon indeksi: Ki-67<%20, Ki-67≥%20 ve bilinmiyor olarak gruplandırıldı.

- Tümörü infiltre eden lenfositler (TIL): Az, orta, çok, bilinmiyor, yok olarak gruplandırıldı.
- Lenfovasküler invazyon: Var, yok ve bilinmiyor olarak gruplandırıldı.
- Perinöral invazyon: Var, yok ve bilinmiyor olarak gruplandırıldı.
- Patolojik yanıt: Patolojik tam yanıt, DCIS lenf nodu negatif, DCIS lenf nodu pozitif, rezidü invaziv karsinom lenf nodu negatif, rezidü invaziv karsinom lenf nodu pozitif ve bilinmiyor şeklinde gruplandırıldı. Patolojik yanıtla göre değerlendirmenin yapıldığı ek analizlerde patolojik yanıt var ve yok şeklinde iki ana gruba ayrıldı.

3.5.2. Laboratuvar verilerinin değerlendirilmesi

Hastaların laboratuvar verileri, ISO 15189 nolu akreditasyonu bulunan DEU 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 ve nüks öncesinde değerlendirilerek birbirleriyle karşılaştırmaları yapıldı. Kemoterapi öncesi parametreler olarak; hastanın kemoterapi almak için DEU Gündüz Tedavi Merkezi ve Kemoterapi Ünitesi'ne kemoterapiden bir gün önce veya aynı gün başvurusunda bakılan hemogram parametreleri değerlendirildi. Kemoterapi sonrası parametreler olarak; hastanın operasyon öncesinde bakılan hemogram parametreleri değerlendirildi. Nüks öncesi parametreler olarak ise; nüks görülmesinden önceki en son bakılan hemogram parametreleri değerlendirildi.

Laboratuvar verileri şu şekilde sınıflandırıldı:

- Kemoterapi öncesi lökosit sayısı ($10^3/\text{ul}$)
- Kemoterapi öncesi eozinofil yüzdesi
- Kemoterapi öncesi eozinofil sayısı ($10^3/\text{ul}$): Hem lökosit sayısı üzerinden eozinofil yüzdesi kullanılarak mutlak eozinofil sayısı, hem de hemogramda counter tarafından sayılmış olan eozinofil sayısı ayrı ayrı değerlendirmeye alındı.
- Kemoterapi öncesi lenfosit yüzdesi
- Kemoterapi öncesi lenfosit sayısı ($10^3/\text{ul}$): Hem lökosit sayısı üzerinden lenfosit yüzdesi kullanılarak mutlak lenfosit sayısı, hem de hemogramda counter tarafından sayılmış olan lenfosit sayısı ayrı ayrı değerlendirmeye alındı.

- Kemoterapi öncesi eozinofil/lenfosit oranı: Kemoterapi öncesi eozinofil sayısı lenfosit sayısına bölünerek elde edildi.
- Kemoterapi öncesi eozinofil x lenfosit: Kemoterapi öncesi eozinofil sayısı lenfosit sayısı ile çarpılarak elde edildi.
- Operasyon öncesi lökosit sayısı ($10^3/\text{ul}$)
- Operasyon öncesi eozinofil yüzdesi
- Operasyon öncesi eozinofil sayısı($10^3/\text{ul}$): Hem lökosit sayısı üzerinden eozinofil yüzdesi kullanılarak mutlak eozinofil sayısı, hem de hemogramda counter tarafından sayılmış olan eozinofil sayısı ayrı ayrı değerlendirmeye alındı.
- Operasyon öncesi lenfosit yüzdesi
- Operasyon öncesi lenfosit sayısı ($10^3/\text{ul}$): Hem lökosit sayısı üzerinden lenfosit yüzdesi kullanılarak mutlak lenfosit sayısı, hem de hemogramda counter tarafından sayılmış olan lenfosit sayısı ayrı ayrı değerlendirmeye alındı.
- Operasyon öncesi eozinofil/lenfosit oranı: Operasyon öncesi eozinofil sayısı lenfosit sayısına bölünerek elde edildi.
- Operasyon öncesi eozinofil x lenfosit: Operasyon öncesi eozinofil sayısı lenfosit sayısı ile çarpılarak elde edildi.
- Nüks öncesi lökosit sayısı ($10^3/\text{ul}$)
- Nüks öncesi eozinofil yüzdesi
- Nüks öncesi eozinofil sayısı ($10^3/\text{ul}$): Hem lökosit sayısı üzerinden eozinofil yüzdesi kullanılarak mutlak eozinofil sayısı, hem de hemogramda counter tarafından sayılmış olan eozinofil sayısı ayrı ayrı değerlendirmeye alındı.
- Nüks öncesi lenfosit yüzdesi
- Nüks öncesi lenfosit sayısı ($10^3/\text{ul}$): Hem lökosit sayısı üzerinden lenfosit yüzdesi kullanılarak mutlak lenfosit sayısı, hem de hemogramda counter tarafından sayılmış olan lenfosit sayısı ayrı ayrı değerlendirmeye alındı.
- Nüks öncesi eozinofil/lenfosit oranı: Nüks öncesi eozinofil sayısı lenfosit sayısına bölünerek elde edildi.

3.5.3. İzlemdaki verilerin değerlendirilmesi ve takip

- Kemoterapi yanıtı: Hastaların KT yanıtlarının değerlendirilmesi için patolojik tam yanıt (pCR) olup olmadığına bakıldı. pCR kavramı, memede ve LN'larında rezidü karsinom bulunmaması olarak değerlendirmeye alındı.

- Prognoz: Prognoz tayininde nüks olup olmaması ve mortalite gelişip gelişmemesine bakıldı.
- Takip süresi: Hastaların son görülme tarihi veya ölüm tarihi değerlendirmeye alındı.
- Sağkalım süresi: Progresyonsuz (nüksüz) sağkalım ve genel sağkalıma bakıldı.

3.6. Verilerin Değerlendirilmesi

Çalışmamızın amacı; NAKT öncesi periferik dolaşımdaki eozinofil sayısının lenfosit sayısına oranının, NAKT alan lokal ileri evre meme kanserlerinde tedavi yanıtı ve prognozu öngören bir belirteç olarak kullanımını analiz etmektir. Tedavi yanıtının değerlendirilmesi için patolojik tam yanıt (pCR) olup olmadığına bakıldı. Prognoz tayininde ise nüks ve mortaliteye bakıldı; PFS ve OS analizleri yapıldı.

Analizler SPSS yazılımı versiyon 25.5 (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 patolojik tam yanıt var ve yok, nüks var ve yok mortalite var ve yok şeklinde gruplandırıldı (Bağımsız değişkenler). Gruplar arasında yaş, histolojik tip, tümör çapı, pozitif lenf nodu sayısı, östrojen reseptörü, progesteron reseptörü, insan epidermal büyüme faktörü reseptörü ve periferik kan parametreleri (bağımlı değişkenler) karşılaştırıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin gruplar arasındaki karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, normal dağılan değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Student-T testi kullanıldı. Bu analizlerin sonuçları ortalama $\pm$ standart sapma, ortanca 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.

NAKT öncesi ve NAKT sonrası periferik kan parametrelerinin karşılaştırılmasında ve nüks öncesi ve nüks sonrası periferik kan parametrelerinin karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanıldı.

Patolojik tam yanıt öngörmede prediktif değere sahip değişkenleri belirlemek için tek değişkenli regresyon analizi uygulandı. Tek değişkenli regresyon analizinde alfa değeri 0,2 den küçük olan değişkenler çok değişkenli regresyon analizine katıldı. Sonuçlar %95 güven aralıkları ile birlikte verildi. P değeri $<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Nüks gelişimi ve mortalite 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 ve mortalite üzerine etkili risk faktörlerinin PFS ve OS üzerine etkilerini belirlemek için sağkalım analizlerinden Kaplan-Meier Survival analiz yöntemi kullanıldı. Tahmin edilen PFS ve OS süreleri ortalama±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

Hasta sayısının az olması, takip süresinin kısa olması, eozinofilisi olan hastalar alınırken alerji ve paraziter enfeksiyon gibi diğer nedenlerin anamnez verileri eksik olduğundan dışlanamamış olması ve hastaların periferik yayma örnekleri saklanmadığından eozinofil ve lenfosit sayılarının periferik yayma ile doğrulamasının yapılamaması 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

“Lokal ileri evre meme kanserli hastalarda neoadjuvan kemoterapi öncesi ve sonrası periferik kan eozinofil/lenfosit oranlarının kemoterapi yanıtına ve prognoza etkisi” isimli çalışmamız, Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 18.08.2021 tarihinde onaylanmıştır (Karar No:2021/23-04, Dosya No:6579-GOA). Onay örneği ekler kısmında sunulmuştur.

4. BULGULAR

4.1. Demografik, Klinik ve Patolojik Bulgular

LİMK tanılı, NAKT alan 102 kadın hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların ortalama tanı yaşı $50,8 \pm 13,0$ yıl olarak hesaplandı. Ortalama takip süresi $41,0 \pm 27,0$ ay olarak bulundu. Takip süresi sonunda mortalite oranı %10,8 (11 hasta) olarak, nüks oranı ise %14,7 (15 hasta) olarak hesaplandı (**Tablo 6**).

Hastaların aldıkları KT rejimlerine bakıldığında, taksan bazlı KT protokolü (Dosetaksel ya da Paklitaksel) uygulanmış olan hastaların oranı %92,2 (94 hasta) olarak bulundu. Trastuzumab alan hasta sayısı 40 (%39,2), radyoterapi uygulanan hasta sayısı ise 86 (%84,3) olarak hesaplandı. Uygulanan KT rejimleri ayrıntılı olarak **Tablo 6**'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Tanı yaşı (yıl) (mean±sd) (min-max)	50,8±13,0 (26,7-82,4)
Nüks oranı (n, %)	15 (%14,7)
Mortalite oranı (n, %)	11 (%10,8)
Takip süresi (ay) (mean±sd) (min-max)	41,0±27,0 (0,3-129,8)
Tümör çapı (mm) (mean±sd) (min-max)	27,2±16,1 (3,0-80,0)
Lenf nodu sayısı (mean±sd) (min-max)	9,7±6,5 (1,0-32,0)
Pozitif lenf nodu sayısı (mean±sd) (min-max)	2,3±3,8 (0,0-28,0)
Kemoterapi (n, %) EC→T FEC→T Carbo→T Bilinmiyor Diğer	76 (%74,5) 18 (%17,6) 3 (%2,9) 2 (%2,0) 3 (%2,9)
KT türü (n, %) Taksan bazlı Diğer	94 (%92,2) 8 (%7,8)
Trastuzumab (n, %) Evet Hayır	40 (%39,2) 62 (%60,8)
Radyoterapi (n, %) Evet Hayır	86 (%84,3) 16 (%15,7)

KT: kemoterapi, EC→T: Epirubisin, Siklofosfamid sonrası Dosetaksel ya da Paklitaksel FEC→T: Florourasil, Epirubisin, Siklofosfamid sonrası Dosetaksel ya da Paklitaksel, Carbo→T: Karboplatin sonrası Paklitaksel

Hastaların patoloji sonuçları retrospektif olarak incelendiğinde; meme kanseri histolojik alt tipleri duktal, lobüler ve mikst olarak gruplandı; bu grupların dışında kalan alt tipler ise diğer grubuna dahil edildi. Duktal tip meme kanserinin görülme oranı %67,6 (69 hasta) olarak hesaplanmış olup bu oran; lobüler tip için %17,6 (18 hasta) mikst tip için %11,8 (12 hasta) ve diğer tipler için %2,9 (3 hasta) olarak hesaplandı (**Tablo 7**).

Hastaların hormon reseptör durumuna bakıldığında, ER pozitif hasta sayısı 70 (%68,6), ER negatif hasta sayısı 32 (%31,4); PR pozitif hasta sayısı 54 (%52,9), PR negatif hasta sayısı 48 (%47,1) olarak hesaplandı (**Tablo 7**).

HER2 varlığı immünohistokimyasal yöntem (IHC) ve floresan in-situ hibridizasyon (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; 25 hasta (%24,5) HER2 pozitif, 77 hasta (%75,5) HER2 negatif bulundu (**Tablo 7**).

Reseptör durumları değerlendirildikten sonra moleküler alt tiplere bakıldığında triple negatif alt tip (ER-, PR-, HER2-) değerlendirmeye alındı ve toplam 17 hasta (%16,7) triple negatif grupta yer aldı (**Tablo 7**).

Ki-67 proliferasyon indeksi <20 olan 21 hasta (%20,6), ≥ 20 olan 69 hasta (%67,6) hesaplanmış olup 12 hastanın ise Ki-67 proliferasyon indeksi sonucuna ulaşılamadı. Ayrıca hastaların TIL, lenfovasküler invazyon ve perinöral invazyon durumları **Tablo 7**'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Hastaların KT yanıtlarının değerlendirilmesi için patolojik tam yanıt (pCR) olup olmadığına bakıldı. pCR kavramı, memede ve LN'larında rezidü karsinom bulunmaması olarak değerlendirmeye alındı. Patolojik yanıt; patolojik tam yanıt, DCIS lenf nodu negatif, DCIS lenf nodu pozitif, rezidü invaziv karsinom lenf nodu negatif ve rezidü invaziv karsinom lenf nodu pozitif olmak üzere beş gruba ayrıldı. Patolojik verilerine ulaşılamayan hastalar ise patolojik yanıt bilinmeyen gruba dahil edildi. Buna göre pCR görülen 28 hasta (%27,5), görülmeyen ise 74 hasta (%72,5) saptandı (**Tablo 7**).

Tablo 7. Tümör histolojisi, reseptör durumu ve patolojik yanıt

Histolojik tip (n, %)	Duktal Lobüler Mikst Diğer	69 (%67,6) 18 (%17,6) 12 (%11,8) 3 (%2,9)
Östrojen reseptörü (ER) (n, %)	+	4 (%3,9)
	++	12 (%11,8)
	+++	54 (%52,9)
	-	32 (%31,4)
Progesteron reseptörü(PR) (n, %)	+	7 (%6,9)
	++	18 (%17,6)
	+++	29 (%28,4)
	-	48 (%47,1)
HER2 (n, %)	+	10 (%9,8)
	++	10 (%9,8)
	+++	21 (%20,6)
	-	61 (%59,8)
HER2 (n, %)	Pozitif	25 (%24,5)
	Negatif	77 (%75,5)
Triple negatif (n, %)	Olan	17 (%16,7)
	Olmayan	85 (%83,3)
Ki-67 proliferasyon indeksi (n, %)	<%20	21 (%20,6)
	≥%20	69 (%67,6)
	Bilinmiyor	12 (%11,8)
Tümörü infiltre eden lenfositler (TIL) (n, %)	Az	29 (%28,4)
	Orta	14 (%13,7)
	Çok	8 (%7,8)
	Bilinmiyor	49 (%48,0)
	Yok	2 (%2,0)
Lenfovasküler invazyon (LVI) (n, %)	Var	55 (%53,9)
	Yok	46 (%45,1)
	Bilinmiyor	1 (%1,0)
Perinöral invazyon (n, %) (PNI)	Var	16 (%15,7)
	Yok	85 (%83,3)
	Bilinmiyor	1 (%1,0)
Patolojik yanıt (n, %)	Patolojik tam yanıt	28 (%27,5)
	DCIS, lenf nodu negatif	10 (%9,8)
	DCIS, lenf nodu pozitif	13 (%12,7)
	Rezidü invaziv karsinom, lenf nodu negatif	10 (%9,8)
	Rezidü invaziv karsinom, lenf nodu pozitif	40 (%39,2)
	Bilinmiyor	1 (%1,0)

4.2. Laboratuvar Verileri

Hastaların NAKT öncesi laboratuvar verileri **Tablo 8**'de ayrıntılı olarak gösterilmektedir. NAKT'den operasyona kadar geçen süre ortalama $7,9 \pm 2,5$ ay olarak hesaplandı.

Tablo 8. NAKT öncesi laboratuvar verileri

Lökosit sayısı (mean±sd) (min-max)	7684,9±2532,2 (500,0-18400,0)
Eozinofil yüzdesi (mean±sd) (min-max)	1,8±1,5 (0,0-7,4)
Eozinofil sayısı (mean±sd) (min-max)	135,2±117,2 (0,0-500)
Lenfosit yüzdesi (mean±sd) (min-max)	28,6±8,6 (1,7-52,8)
Lenfosit sayısı (mean±sd) (min-max)	2199,8±987,0 (180,0-7600,0)
Eozinofil/lenfosit oranı (mean±sd) (min-max)	0,06±0,06 (0,0-0,40)
Eozinofilxlenfosit (mean±sd) (min-max)	324394,4±371196,1 (0,0-1362644,2)
NAKT ile operasyon arası süre (ay) (mean±sd) (min-max)	7,9±2,5 (0,7-19,1)

Hastaların operasyon öncesi laboratuvar verileri **Tablo 9**'da ayrıntılı olarak gösterilmektedir.

Tablo 9. Operasyon öncesi laboratuvar verileri

Lökosit sayısı (mean±sd) (min-max)	6863,7±2175,6 (2700,0-14000,0)
Eozinofil yüzdesi (mean±sd) (min-max)	1,7±1,5 (0,0-6,3)
Eozinofil sayısı (mean±sd) (min-max)	122,4±109,6 (0,0-400,0)
Lenfosit yüzdesi (mean±sd) (min-max)	25,8±9,5 (4,5-54,8)
lenfosit sayısı (mean±sd) (min-max)	1681,4±629,3 (400,0-3600,0)
Eozinofil/lenfosit oranı (mean±sd) (min-max)	0,07±0,06 (0,0-0,27)
Eozinofil x lenfosit (mean±sd) (min-max)	227569,8±278061,2 (0,0-2174627,8)

Nüks görülen hastaların, nüks öncesi laboratuvar verileri **Tablo 10**'da ayrıntılı olarak gösterilmektedir.

Tablo 10. Nüks öncesi laboratuvar verileri

Lökosit sayısı (mean±sd) (min-max)	6580,0±3727,9 (2200,0-16900,0)
Eozinofil yüzdesi (mean±sd) (min-max)	1,6±1,5 (0,0-4,4)
Eozinofil sayısı (mean±sd) (min-max)	76,0±77,3 (0,0-200,0)
Lenfosit yüzdesi (mean±sd) (min-max)	22,7±9,7 (5,7-38,1)
Lenfosit sayısı (mean±sd) (min-max)	1253,3±398,0 (300,0-1800,0)
Eozinofil/lenfosit oranı (mean±sd) (min-max)	0,08±0,09 (0,0-0,33)

4.3. Patolojik Yanıt Göre Verilerin Karşılaştırılması

Hastaların demografik ve klinik özellikleri karşılaştırıldığında; NAKT sonrası patolojik tam yanıt görülen hastalarla, patolojik tam yanıt görülmeyen hastalar karşılaştırıldığında; patolojik tam yanıt görülmeyen hastalarda pozitif lenf nodu sayısı daha yüksek bulundu (2,0 (0,0-28,0) vs 0,0 (0,0-2,0) $p<0,001$) (**Tablo 11**).

Nüks oranı patolojik tam yanıt görülmeyen hastalarda daha yüksekti (sırasıyla %18,9 vs %3,6) fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,051$) (**Tablo 11**).

Gruplar arasında alınan NAKT türüne göre veya RT ve Transtuzumab alan hasta sayıları karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (**Tablo 11**).

Tablo 11. NAKT sonrası patolojik yanıtı göre hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	Patolojik tam yanıt var n=28	Patolojik tam yanıt yok n=74	P değeri
Tanı yaşı (yıl) (mean±sd)	50,3±13,1	50,9±13,0	0,838
Nüks oranı	1 (%3,6)	14 (%18,9)	0,051
Tümör çapı (mm) (mean±sd)	30,4±14,4	26,1±16,6	0,229
LN sayısı (median) (min-max)	6,0 (1,0-21,0)	9,5 (1,0-32,0)	0,035
Pozitif LN sayısı (median) (min-max)	0,0 (0,0-2,0)	2,0 (0,0-28,0)	<0,001
Kemoterapi (n, %)			0,654
EC→T	22 (%78,6)	54 (%73,0)	
FEC→T	5 (%17,9)	13 (%17,6)	
Carbo→T	0 (%0,0)	3 (%4,1)	
Bilinmiyor	1 (%3,6)	1 (%1,4)	
Diğer	0 (%0,0)	3 (%4,1)	
KT türü (n, %)			0,440
Taksan bazlı	27 (%96,4)	67 (%90,5)	
Diğer	1 (%3,6)	7 (%9,5)	
Transtuzumab (n, %)			0,170
Evet	14 (%50,0)	26 (%35,1)	
Hayır	14 (%50,0)	48 (%64,9)	
Radyoterapi (n, %)			0,132
Evet	21 (%75,0)	65 (%87,8)	
Hayır	7 (%25,0)	9 (%12,2)	

Hastaların tümör histolojisi ve reseptör durumunun karşılaştırıldığında; patolojik tam yanıt görülen hastalarda; ER pozitif hasta sayısı ve PR pozitif hasta sayısı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük bulundu ($p=0,003$ ve $0,032$) (**Tablo 12**).

HER2 pozitif hasta yüzdesi, patolojik tam yanıt görülen grupta daha fazlaydı (%39,3 vs %18,9 p=0,033) (**Tablo 12**).

Triple negatif olan hasta yüzdesi, patolojik tam yanıt görülen grupta daha yüksek bulundu (%32,1 vs %10,8, p=0,016). Diğer patolojik özellikler karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (**Tablo 12**).

Tablo 12. NAKT sonrası patolojik yanıtı göre tümör histolojisi ve reseptör durumunun karşılaştırılması

		Patolojik tam yanıt var n=28	Patolojik tam yanıt yok n=74	P değeri
Histolojik tip (n, %)	Duktal Lobüler Mikst Diğer	24 (%85,7) 2 (%7,1) 1 (%3,6) 1 (%3,6)	45 (%60,8) 16 (%21,6) 11 (%14,9) 2 (%2,7)	0,083
ER (n, %)	Pozitif Negatif	13 (%46,4) 15 (%53,6)	57 (%77,0) 17 (%23,0)	0,003
PR (n, %)	Pozitif Negatif	10 (%35,7) 18 (%64,3)	44 (%59,5) 30 (%40,5)	0,032
HER2 (n, %)	Pozitif Negatif	11 (%39,3) 17 (%60,7)	14 (%18,9) 60 (%81,1)	0,033
Triple negatif (n, %)	Olan Olmayan	9 (%32,1) 19 (%67,9)	8 (%10,8) 66 (%89,2)	0,016
Ki-67 (n, %)	<%20 ≥%20 Bilinmiyor	2 (%7,1) 24 (%85,7) 2 (%7,1)	19 (%25,7) 45 (%60,8) 10 (%13,5)	0,050
TIL (n, %)	Az Orta Çok Bilinmiyor Yok	7 (%25,0) 4 (%14,3) 2 (%7,1) 14 (%50,0) 1 (%3,6)	22 (%29,7) 10 (%13,5) 6 (%8,1) 35 (%47,3) 1 (%1,4)	0,993
LVI (n, %)	Var Yok Bilinmiyor	11 (%39,3) 17 (%60,7) 0 (%0,0)	44 (%59,5) 29 (%39,2) 1 (%1,4)	0,127
PNI (n, %)	Var Yok Bilinmiyor	3 (%10,7) 25 (%89,3) 0 (%0,0)	13 (%17,6) 60 (%81,1) 1 (%1,4)	0,671

Patolojik tam yanıt görülen ve görülmeyen hastaların NAKT öncesi periferik kan parametreleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (**Tablo 13**).

Tablo 13. Patolojik yanıtı göre NAKT öncesi periferik kan parametrelerinin karşılaştırılması

	Patolojik tam yanıt var n=28	Patolojik tam yanıt yok n=74	P değeri
Lökosit sayısı (median) (min-max)	7000,0 (1060,0-11200,0)	7500 (500,0-18400,0)	0,087
Eozinofil yüzdesi (median) (min-max)	1,4 (0,0-5,4)	1,4 (0,0-7,4)	0,597
Eozinofil sayısı (median) (min-max)	100,0 (0,0-300,0)	100,0 (0,0-500,0)	0,997
Eozinofil sayısı (mutlak) (median) (min-max)	105,3 (0,0-302,0)	109,8 (0,0-525,0)	0,946
Lenfosit yüzdesi (median) (min-max)	28,6 (16,1-49,0)	28,4 (1,7-52,8)	0,931
Lenfosit sayısı (median) (min-max)	2000,0 (800,0-3700,0)	2100,0 (180,0-7600,0)	0,451
Lenfosit sayısı (mutlak) (median) (min-max)	1960,9 (248,0-3696,0)	2146,0 (119,0-7582,0)	0,275
Eozinofil/lenfosit oranı (median) (min-max)	0,06 (0,0-0,18)	0,05 (0,0-0,40)	0,738
Mutlak eozinofil/lenfosit oranı (median) (min-max)	0,05 (0,0-0,18)	0,05 (0,0-4,35)	0,472
Eozinofil x lenfosit (median) (min-max)	249082,4 (0,0-866124,9)	212457,3 (0,0-2174627,8)	0,934

4.3.1. NAKT alan Lokal İleri Evre Meme Kanseri Hastalarında Patolojik Tam yanıt İçin Parametrelerin Öngörü Değerinin Karşılaştırılması (COX regresyon analizi)

NAKT alan lokal ileri evre meme kanserli hastalarda patolojik tam yanıt görülüp görülmeyeceği ile ilgili öngörü değerine sahip olabilecek, bir önceki istatistiksel analizlerde anlamlı fark saptanan pozitif lenf nodu sayısı, ER durumu, PR durumu, HER2 durumu ve triple negatif tip olup olmaması gibi parametreler tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerle birbirleriyle karşılaştırıldı (**Tablo 14, 15**).

Çok değişkenli regresyon analizine göre, NAKT alan hastalarda patolojik tam yanıt için en önemli öngörü değerine sahip klinik ve patolojik özellikler; pozitif lenf nodu sayısının az olması (pozitif lenf nodu sayısı azaldıkça patolojik tam yanıt olasılığı artıyor (OR=0,342, %95 GA 0,165-0,708, p=0,04)) ve ER negatifliği (ER negatif olan hastalarda patolojik tam yanıt görülme oranı ER pozitif olan hastalara göre 2,6 kat daha fazla (OR=2,6 %95GA 1,5-14,4, p=0,035)) olarak bulunmuştur (**Tablo 15**).

Tablo 14. NAKT alan meme kanserli hastalarda patolojik tam yanıt için parametrelerin öngörü değerlerinin tek değişkenli regresyon analizi

	Univariate analiz (tek değişkenli)			
Parametreler	β	OR	%95 GA	p değeri
Lenf nodu sayısı	-0,073	0,930	0,863-1,002	0,057
Pozitif lenf nodu sayısı	-1,129	0,323	0,166-0,629	0,001
ER Pozitif vs Negatif	1,353	3,869	1,543-9,700	0,004
PR Pozitif vs Negatif	0,971	2,640	1,072-6,504	0,035
HER2 Negatif vs Pozitif	1,020	2,773	1,066-7,217	0,036
Triple negatif Olmayan vs Olan	1,363	3,908	1,326-11,513	0,013

Tablo 15. NAKT alan meme kanserli hastalarda patolojik tam yanıt için parametrelerin öngörü değerlerinin çok değişkenli regresyon analizi

	Multivariate analiz (çok değişkenli model)			
Parametreler	β	OR	%95 GA	p değeri
LN sayısı	0,025	1,026	0,926-1,137	0,627
Pozitif LN sayısı	-1,073	0,342	0,165-0,708	0,004
ER Pozitif vs Negatif	1,254	2,603	1,470-14,448	0,035
PR Pozitif vs Negatif	-0,966	0,381	0,081-1,796	0,222
HER2 Negatif vs Pozitif	1,178	3,249	0,625-16,888	0,161
Triple negatif Olmayan vs Olan	1,544	4,683	0,420-52,211	0,210

4.4. Nüks Olup Olmamasına Göre Verilerin Karşılaştırılması

NAKT sonrası nüks gelişen hastalarla, nüks gelişmeyen hastalar karşılaştırıldığında tanı yaşı, tümör çapı ve lenf nodu sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Nüks gelişen hastalarda pozitif lenf nodu sayısı daha yüksek bulundu (3,0 (0,0-28,0) vs 1,0 (0,0-11,0) p=0,006) (**Tablo 16**).

Nüks gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında; kemoterapi türü açısından, Transtuzumab tedavisi ve RT uygulanan hasta sayıları arasında fark bulunmadı (**Tablo 16**).

Tablo 16. NAKT sonrası nüks olup olmamasına göre hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

		Nüks var n=15	Nüks yok n=87	P değeri
Tanı yaşı (yıl) (mean±sd)		45,4±9,6	51,7±13,3	0,082
Tümör çapı (mm) (mean±sd)		32,5±15,1	26,3±16,1	0,168
LN sayısı (median) (min-max)		11 (2,0-32,0)	8,0 (1,0-25,0)	0,592
Pozitif LN sayısı (median) (min-max)		3,0 (0,0-28,0)	1,0 (0,0-11,0)	0,006
Kemoterapi (n, %)	EC→T FEC→T Carbo→T Bilinmiyor Diğer	6 (%40,0) 7 (%46,7) 1 (%6,7) 1 (%6,7) 0 (%0,0)	70 (%80,5) 11 (%12,6) 2 (%2,3) 1 (%1,1) 3 (%3,4)	0,014
KT türü (n, %)	Taksan bazlı Diğer	13 (%86,7) 2 (%13,3)	81 (%93,1) 6 (%6,9)	0,600
Transtuzumab (n, %)	Evet Hayır	9 (%60,0) 6 (%40,0)	31 (%35,6) 56 (%64,4)	0,090
Radyoterapi (n, %)	Evet Hayır	12 (%80,0) 3 (%20,0)	74 (%85,1) 13 (%14,9)	0,701

NAKT alan nüks gelişen ve nüks gelişmeyen hastalar arasında; ER, PR, HER2 pozitif ve negatif olan hastaların sayıları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (**Tablo 17**).

Gruplar Ki-67 proliferasyon indeksi düzeylerine göre karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı (**Tablo 17**).

Tablo 17. NAKT sonrası nüks olup olmamasına göre tümör histolojisi ve reseptör durumunun karşılaştırılması

		Nüks var n=15	Nüks yok n=87	P değeri
Histolojik tip (n, %).	Duktal Lobüler Mikst Diğer	9 (%60,0) 4 (%26,7) 2 (%13,3) 0 (%0,0)	60 (%69,0) 14 (%16,1) 10 (%11,5) 3 (%3,4)	0,678
ER (n, %)	Pozitif Negatif	9 (%60,0) 6 (%40,0)	61 (%70,1) 26 (%29,9)	0,548
PR (n, %)	Pozitif Negatif	6 (%40,0) 9 (%60,0)	48 (%55,2) 39 (%44,8)	0,277
HER2 (n, %)	Pozitif Negatif	4 (%26,7) 11 (%73,3)	21 (%24,1) 66 (%75,9)	0,833
Triple negatif (n, %)	Olan Olmayan	3 (%20,0) 12 (%80,0)	14 (%16,1) 73 (%83,9)	0,708
Ki-67 (n, %)	<%20 ≥%20 Bilinmiyor	1 (%6,7) 11 (%73,3) 3 (%20,0)	20 (%23,0) 58 (%66,7) 9 (%10,3)	0,252
TIL (n, %)	Az Orta Çok Bilinmiyor Yok	8 (%53,3) 3 (%20,0) 0 (%0,0) 4 (%26,7) 0 (%0,0)	21 (%24,1) 11 (%12,6) 8 (%9,2) 45 (%51,7) 2 (%2,3)	0,102

LVI (n, %)	Var	11 (%73,3)	44 (%50,6)	0,256
	Yok	4 (%26,7)	42 (%48,3)	
	Bilinmiyor	0 (%0,0)	1 (%1,1)	
PNI (n, %)	Var	2 (%13,3)	14 (%16,1)	0,879
	Yok	13 (%86,7)	72 (%82,8)	
	Bilinmiyor	0 (%0,0)	1 (%1,1)	
Patolojik tam yanıt (n, %)	Var	1 (%6,7)	27 (%31,0)	0,062
	Yok	14 (%93,3)	60 (%69,0)	

Nüks gelişen hastalarda kemoterapi öncesi periferik dolaşımdaki lenfosit yüzdeleri nüks gelişmeyen hastalara göre daha düşük bulundu (23,3 (2,5-36,3) vs 28,7 (1,7-52,8) $p=0,016$) (**Tablo 18**).

Diğer kemoterapi öncesi ve operasyon öncesi parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (**Tablo 18, 19**).

Tablo 18. Nüks olup olmamasına göre NAKT öncesi periferik kan parametrelerinin karşılaştırılması

	Nüks var n=15	Nüks yok n=87	P
Lökosit sayısı (median) (min-max)	8500,0 (5100,0-14100,0)	7300 (500,0-18400,0)	0,204
Eozinofil yüzdesi (median) (min-max)	1,3 (0,1-6,2)	1,4 (0,0-7,4)	0,235
Eozinofil sayısı (median) (min-max)	100,0 (0,0-300,0)	100,0 (0,0-500,0)	0,599
Eozinofil sayısı (mutlak) (median) (min-max)	106,6 (6,0-316,0)	110,0 (0,0-525,0)	0,487
Lenfosit yüzdesi (median) (min-max)	23,3 (2,5-36,3)	28,7 (1,7-52,8)	0,016
Lenfosit sayısı (median) (min-max)	2100,0 (1200,0-3100,0)	2100,0 (180,0-7600,0)	0,880
Lenfosit sayısı (mutlak) (median) (min-max)	1910,6 (175,0-3141,0)	2122,0 (119,0-7582,0)	0,499
Eozinofil/lenfosit oranı (median) (min-max)	0,03 (0,0-0,21)	0,05 (0,0-0,40)	0,418
Mutlak eozinofil/lenfosit oranı (median) (min-max)	0,05 (0,0-0,23)	0,05 (0,0-4,35)	0,667
Eozinofil x lenfosit (median) (min-max)	169015,8 (1225,0-567965,1)	212457,3 (0,0-2174627,8)	0,464

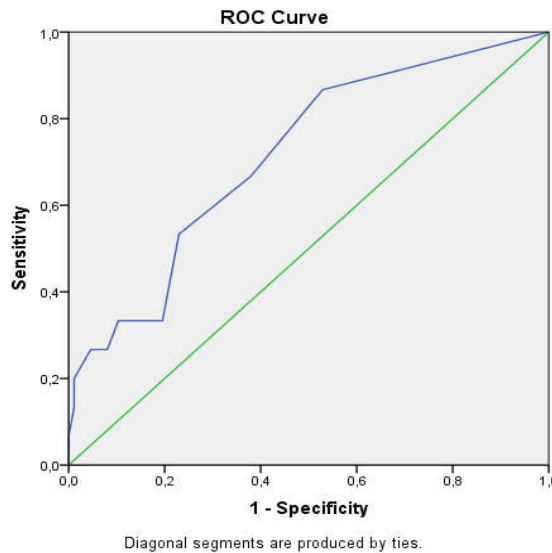
Tablo 19. Nüks olup olmamasına göre operasyon öncesi periferik kan parametrelerinin karşılaştırılması

	Nüks var n=15	Nüks yok n=87	P
Lökosit sayısı (median) (min-max)	5900,0 (2700,0-11600,0)	6500,0 (2900,0-14000,0)	0,237
Eozinofil yüzdesi (median) (min-max)	1,0 (0,0-5,1)	1,5 (0,0-6,3)	0,813
Eozinofil sayısı (median) (min-max)	100,0 (0,0-300,0)	100,0 (0,0-400,0)	0,751
Eosinofil sayısı (mutlak) (median) (min-max)	66,6 (0,0-337,0)	77,9 (0,0-436,0)	0,571
Lenfosit yüzdesi (median) (min-max)	28,3 (12,0-41,8)	26,3 (4,5-54,8)	0,712
Lenfosit sayısı (median) (min-max)	1600,0 (900,0-2400,0)	1700,0 (400,0-3600,0)	0,484
Lenfosit sayısı (mutlak) (median) (min-max)	1494,8 (883,0-2436,0)	1676,0 (419,0-3569,0)	0,453
Eozinofil/lenfosit oranı (median) (min-max)	0,06 (0,0-0,23)	0,06 (0,0-0,27)	0,711
Mutlak eozinofil /lenfosit oranı (median) (min-max)	0,05 (0,0-0,25)	0,06 (0,0-0,27)	0,773
Eozinofilxlenfosit (median) (min-max)	80688,0 (0,0-448755,1)	142155,0 (0,0-1362644,2)	0,357

4.4.1. Pozitif Lenf Nodu Sayısının NAKT alan Lokal İleri Evre Meme Kanserli Hastalarda Nüks Gelişimini Öngörme Değerlendirmesi ve Cut-off Değeri Hesaplanması

Roc analiz eğrisine göre; cut-off değeri 2,5 olarak saptanmış olup (**Grafik 1**) pozitif lenf nodu sayısı üç ve üzeri olan hastalarda nüks gelişme riski pozitif lenf nodu sayısı üçün altında olan hastalara göre 3,8 kat daha fazla olarak bulunmuştur(**Tablo 20**).

Grafik 1. Roc analiz eğrisinde pozitif lenf nodu sayısının nüks ile ilişkisinin gösterilmesi



Sensitivite (Duyarlılık): Pozitif lenf nodu sayısının üç ve üzerinde olmasının nüks görülen hastaların %53,3'ünü belirlediği bulundu (Tablo 20).

Spesifite (Özgüllük): Pozitif lenf nodu sayısının üçün altında olmasının nüks görülmeyen hastaların %77,0'ını belirlediği bulundu (Tablo 20).

Pozitif prediktif değer: Pozitif lenf nodu sayısının üç ve üzerinde olan hastaların içinde nüks görülme olasılığı %28,6 olarak belirlendi (Tablo 20).

Negatif prediktif değer: Pozitif lenf nodu sayısının üçün altında olan hastaların içinde nüks görülmeyen hastaların bulunma olasılığı %90,5 olarak belirlendi (Tablo 20).

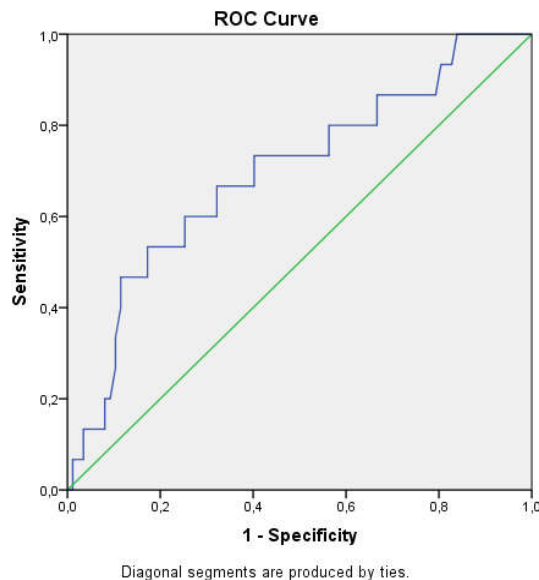
Tablo 20. Pozitif lenf nodu sayısının nüks gelişimini öngörme değerlendirme

	AUC	95%CI	P değeri	Sensitivite	Spesifite	Cut off değeri	PPV	NPV	OR (%95GA)
Pozitif LN sayısı	0.715	0.576-0.854	0.008	%53.3	%77.0	2.5	%28.6	%90.5	3,83 (1,24-11,86)

4.4.2. NAKT Öncesi Periferik Kan Lenfosit Yüzdesinin Lokal ileri Meme Kanserli Hastalarda Nüks gelişmesini Öngörme Değerlendirmesi ve Cut-off Değeri Hesaplanması

Roc analiz eğrisine göre; cut-off değeri 26,75 olarak saptanmış olup (Grafik 2) NAKT öncesi lenfosit yüzdesi 26,75 ve altı olan hastalarda nüks gelişme riski, NAKT öncesi lenfosit yüzdesi 26,75'in üstünde olan hastalara göre 4,2 kat daha fazla bulundu (Tablo 21).

Grafik 2. Roc analiz eğrisinde periferik kan lenfosit yüzdesinin nüks ile ilişkisinin gösterilmesi



Sensitivite (Duyarlılık): NAKT öncesi lenfosit yüzdesinin 26,75 ve altı olmasının nüks görülen hastaların %66,7'sini belirlediği bulundu (**Tablo 21**).

Spesifite (Özgüllük): NAKT öncesi lenfosit yüzdesinin 26,75 üstünde olmasının nüks görülmeyen hastaların %67,8'ini belirlediği bulundu (**Tablo 21**).

Pozitif prediktif değer: NAKT öncesi lenfosit yüzdesi 26,75 ve altı olan hastaların içinde nüks görülme olasılığı %26,3 olarak belirlendi (**Tablo 21**).

Negatif prediktif değer: NAKT öncesi lenfosit yüzdesi 26,75 üstü olan hastaların içinde nüks görülmeyen hastaların bulunma olasılığı %92,2 olarak belirlendi (**Tablo 21**).

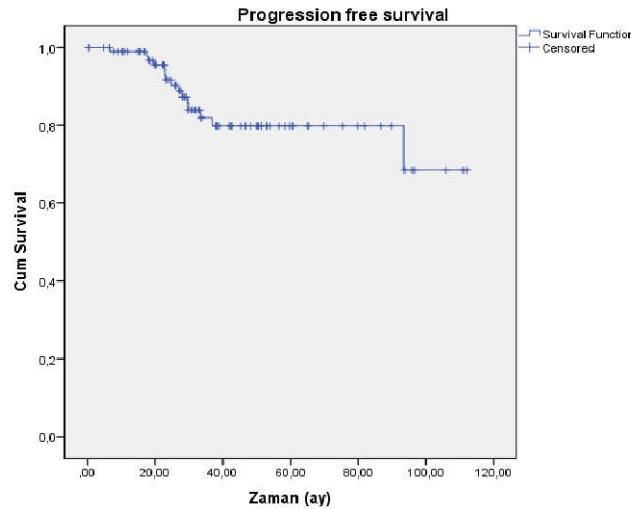
Tablo 21. NAKT öncesi lenfosit yüzdesinin nüks gelişimini öngörme açısından değerlendirilmesi

	AUC	95%CI	P değeri	Sensitivite	Spesifite	Cut off değeri	PPV	NPV	OR (%95GA)
NAKT öncesi lenfosit yüzdesi	0.696	0.547-0.845	0.016	%66.7	%67.8	26,75	%26.3	%92.2	4,21 (1,32-13,50)

4.4.3. Progresyonsuz Sağkalım Analizleri

NAKT alan lokal ileri evre meme kanserli hastaların PFS (progresyonsuz sağkalım) süresi %95 GA ile beraber $92,7 \pm 4,5$ ay (83,7-101,6) olarak bulunmuştur (**Grafik 3**).

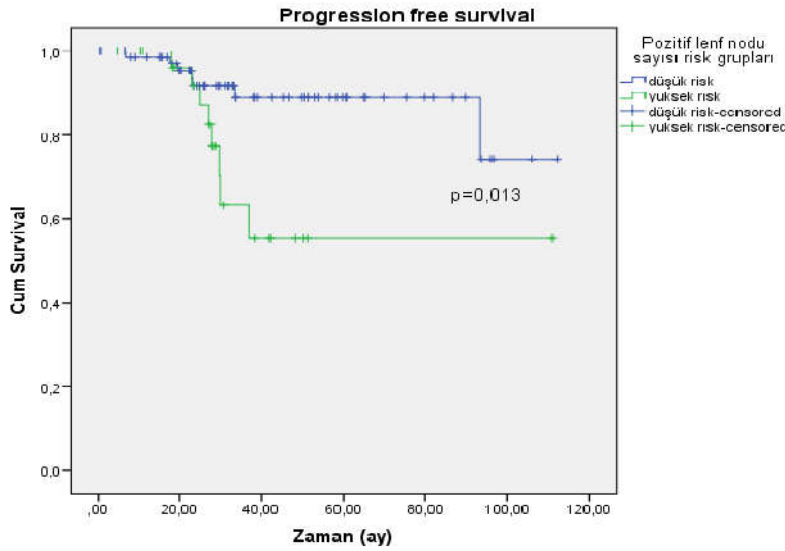
Grafik 3. NAKT uygulanmış lokal ileri meme kanserli hastaların PFS analizleri (Kaplan Meier analysis)



Zaman (ay)	0	20	40	60	80	100	120
No at risk	102	79	34	17	10	3	0
No of events	4	10	0	0	1	0	0

NAKT alan lokal ileri evre meme kanserli hastalarda PFS süresi; pozitif lenf nodu sayısı üç ve üzerinde olan hastalarda, pozitif lenf nodu sayısı üçün altında olan hastalara göre daha kısa ($74,1 \pm 10,2$ ay vs $99,5 \pm 4,5$ ay, $p=0,013$) olarak bulunmuştur (**Grafik 4, Tablo 22**)

Grafik 4. NAKT alan lokal ileri evre meme kanserli hastalarda pozitif lenf nodu sayısının PFS'ye etkisinin değerlendirilmesi (Kaplan Meier analysis)

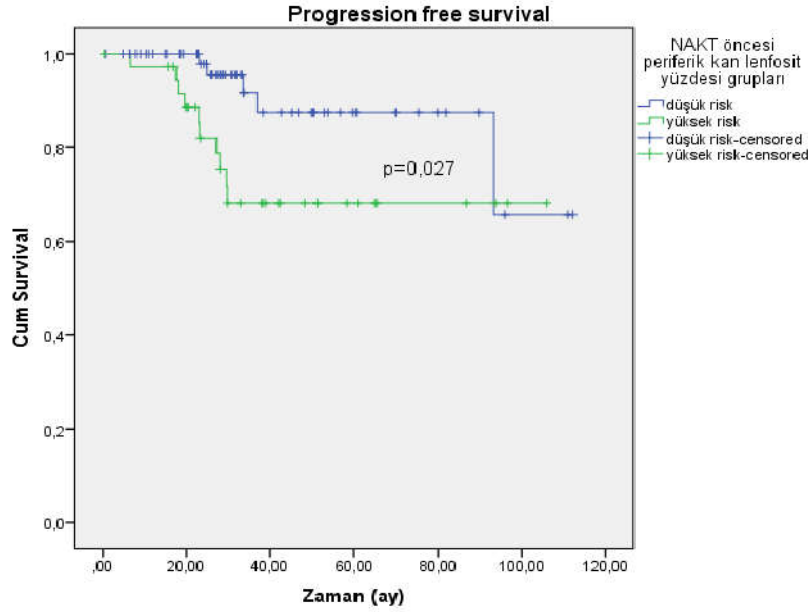


Tablo 22. Pozitif lenf nodu sayısının PFS'ye etkisinin değerlendirilmesi

	PFS (ay)	%95 CI	P
Pozitif LN sayısı			0,013
<3 düşük risk	$99,5 \pm 4,5$	90,6-108,4	
≥ 3 yüksek risk	$74,1 \pm 10,2$	54,0-94,2	

NAKT alan lokal ileri evre meme kanserli hastalarda PFS süresi; periferik kan lenfosit yüzdesi 26,75 ve altında olanlarda, periferik kan lenfosit yüzdesi 26,75'in üstünde olanlara göre daha kısa ($79,5 \pm 7,0$ ay vs $98,1 \pm 5,8$ ay, $p=0,027$) olarak bulunmuştur (**Grafik 5, Tablo 23**)

Grafik 5. NAKT öncesi periferik kandaki lenfosit yüzdesinin PFS'ye etkisinin değerlendirilmesi (Kaplan Meier analysis)



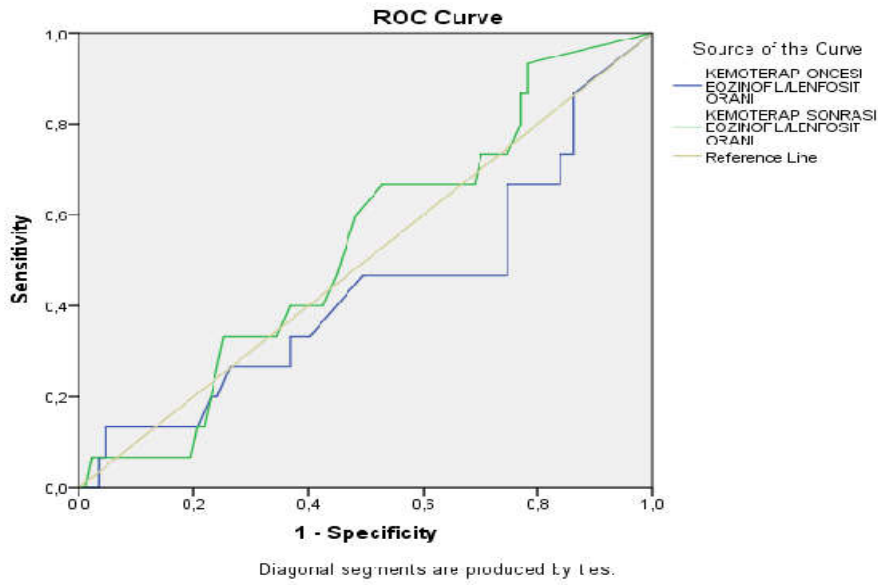
Tablo 23. NAKT öncesi lenfosit yüzdesinin PFS'ye etkisinin değerlendirilmesi

	PFS (ay)	%95 CI	P
NAKT öncesi Lenfosit yüzdesi			0,027
>26,75 düşük risk	98,1±5,8	86,7-109,4	
≤26,75 yüksek risk	79,5±7,0	65,8-93,2	

4.4.4. NAKT Alan Lokal İleri Evre Meme Kanseri Hastalarında NAKT Öncesi ve Sonrası Periferik Kan Eozinofil/Lenfosit Oranının Nüks Gelişimini Öngörme Değerlendirmesi ve Cut-off Değeri Hesaplanması

NAKT öncesi ve sonrası eozinofil/lenfosit oranının nüksü öngörmeye istatistiksel olarak anlamlı değeri saptanmadı, cut-off değeri hesaplanamadı (**Grafik 6, Tablo 24**).

Grafik 6. Roc analiz eğrisinde NAKT öncesi ve sonrası periferik kan eozinofil/lenfosit oranının nüks ile ilişkisinin değerlendirilmesi



Tablo 24. NAKT öncesi ve sonrası periferik kan eozinofil/lenfosit oranının nüks ile ilişkisinin değerlendirilmesi

	AUC	95%CI	P değeri	Sensitivite	Spesifite	Cut off değeri	PPV	NPV	OR (%95 GA)
NAKT öncesi eozinofil / lenfosit	0,434	0,266-0,603	0,419	-	-	-	-	-	-
NAKT sonrası eozinofil / lenfosit	0,530	0,384-0,676	0,713	-	-	-	-	-	-

4.4.5. NAKT Alan Lokal İleri Evre Meme Kanserli Hastalarda Nüks İçin Parametrelerin Öngörü Değerinin Karşılaştırılması (COX regresyon analizi)

NAKT alan lokal ileri evre meme kanserli hastalarda nüks gelişiminde rol alan parametreler arasında tek değişkenli analizde tanı yaşı, pozitif lenf nodu sayısı ve kemoterapi öncesi lenfosit yüzdesinin düşüklüğü yer almaktadır. NAKT öncesi ve sonrası periferik kan eozinofil/lenfosit oranının tek değişkenli regresyon analizinde çok değişkenli modele katılacak düzeyde anlamlı sonuç bulunmadı ($p>0,20$) (Tablo 25).

P değeri $<0,20$ olan parametrelerden oluşturulan modelin çok değişkenli analizinde (Cox regresyon analizi) bu hasta grubunda takip süresince nüks gelişimi için öne çıkan risk

parametreleri pozitif lenf nodu sayısı ve kemoterapi öncesi lenfosit yüzdesinin düşüklüğü olarak gözlense de istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı (Sırasıyla $p=0,076$ ve $p=0,097$) (**Tablo 26**).

Tablo 25. Nüks için parametrelerin öngörü değerlerinin tek değişkenli regresyon analizi

	Univariate analiz (tek değişkenli)			
Parametreler	β	OR	%95 GA	p
Tanı yaşı	-0,042	0,959	0,918-1,002	0,062
Tümör boyutu	0,014	1,014	0,988-1,040	0,296
Pozitif LN sayısı Düşük risk vs Yüksek risk	1,226	3,407	1,223-9,491	0,019
Kemoterapi öncesi lenfosit yüzdesi Düşük risk vs Yüksek risk	1,148	3,151	1,076-9,227	0,036
NAKT öncesi eozinofil/lenfosit	-3,738	0,024	0,000-481,015	0,460
NAKT sonrası eozinofil/lenfosit	-0,824	0,439	0,000-2868,911	0,854

Tablo 26. Nüks için parametrelerin öngörü değerlerinin çok değişkenli regresyon analizi

	Multivariate analiz (çok değişkenli model)			
Parametreler	β	OR	%95 GA	p
Tanı yaşı	-0,036	0,964	0,924-1,007	0,099
Tümör boyutu				
Pozitif LN sayısı Düşük risk vs Yüksek risk	0,975	2,652	0,903-7,792	0,076
Kemoterapi öncesi lenfosit yüzdesi Düşük risk vs Yüksek risk	0,935	2,547	0,844-7,691	0,097
NAKT öncesi eozinofil/lenfosit				
NAKT sonrası eozinofil/lenfosit				

4.5. Mortaliteye Göre Verilerin Karşılaştırılması

Mortalite gelişip gelişmemesine göre hastalar karşılaştırıldığında; gruplar arasında tanı yaşı, tümör çapı, lenf nodu sayısı ve pozitif lenf nodu sayısında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (**Tablo 27**).

Gruplar arasında KT türü (Taksan bazlı olup olmaması), Trastuzumab tedavisi ve radyoterapi uygulanan hasta sayıları arasında fark yoktu. KT rejimlerine bakıldığında ise

mortalite görülmeyen grupta EC→T alan hasta yüzdesi daha fazlaydı (%80,2 vs %27,3, p<0,001) (**Tablo 28**).

Tablo 27. NAKT sonrası mortalite gruplarına göre hastaların demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması

		Mortalite var n=11	Mortalite yok n=91	P
Tanı yaşı (yıl) (mean±sd)		45,4±13,3	51,4±12,8	0,145
Tümör çapı (mm) (mean±sd)		33,9±18,7	26,4±15,6	0,146
LN sayısı (median) (min-max)		9,0 (2,0-17,0)	8,0 (1,0-32,0)	0,713
Pozitif LN sayısı (median) (min-max)		2,0 (0,0-10,0)	1,0 (0,0-28,0)	0,061
Kemoterapi (n, %)	EC→T	3 (%27,3)	73 (%80,2)	<0,001
	FEC→T	6 (%54,5)	12 (%13,2)	
	Carbo→T	2 (%18,2)	1 (%1,1)	
	Bilinmiyor	0 (%0,0)	2 (%2,2)	
	Diğer	0 (%0,0)	3 (%3,3)	
KT türü (n, %)	Taksan bazlı	9 (%81,8)	85 (%93,4)	0,206
	Diğer	2 (%18,2)	6 (%6,6)	
Transtuzumab (n, %).	Evet	7 (%63,6)	33 (%36,3)	0,105
	Hayır	4 (%36,4)	58 (%63,7)	
Radyoterapi (n, %).	Evet	9 (%81,8)	77 (%84,6)	0,810
	Hayır	2 (%18,2)	14 (%15,4)	

ER negatif olan ve HER2 negatif olan hasta sayısı ve yüzdesi mortalite gelişen hasta grubunda daha yüksekti (sırasıyla p=0,026 ve p=0,001) (**Tablo 28**).

Mortalite gelişen grupta ki-67 proliferasyon indeksi %20 ve üzeri olan hasta yüzdesi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşüktü (%45,5 vs %70,3, p=0,026) (**Tablo 28**).

Gruplar arasında tümörlere ait histolojik özellikler karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık bulunmadı (**Tablo 28**).

Tablo 28. NAKT sonrası mortalite gruplarına göre tümör histolojisi ve reseptör durumunun karşılaştırılması

	Mortalite var n=11	Mortalite yok n=91	P
Histolojik tip (n, %)			0,083
Duktal	6 (%54,5)	63 (%69,2)	
Lobüler	3 (%27,3)	15 (%16,5)	
Mikst	2 (%18,2)	10 (%11,0)	
Diğer	0 (%0,0)	3 (%3,3)	
ER (n, %)			0,026
+	2 (%18,2)	2 (%2,2)	
++	0 (%0,0)	12 (%13,2)	
+++	4 (%36,4)	50 (%54,9)	
-	5 (%45,5)	27 (%29,7)	
ER (n, %)			0,314

Pozitif	6 (%54,5)	64 (%70,3)	
Negatif	5 (%45,5)	27 (%29,7)	
PR (n, %)			0,753
+	1 (%9,1)	6 (%6,6)	
++	3 (%27,3)	15 (%16,5)	
+++	2 (%18,2)	27 (%29,7)	
-	5 (%45,5)	43 (%47,3)	
PR (n, %)			0,910
Pozitif	6 (%54,5)	48 (%52,7)	
Negatif	5 (%45,5)	43 (%47,3)	
HER2 (n, %)			0,001
Pozitif	1 (%9,1)	24 (%26,4)	
Negatif	10 (%90,9)	67 (%73,6)	
Triple negatif (n, %)			0,318
Olan	3 (%27,3)	14 (%15,4)	
Olmayan	8 (%72,7)	77 (%84,6)	
Ki-67 (n, %)			0,026
<%20	2 (%18,2)	19 (%20,9)	
≥%20	5 (%45,5)	64 (%70,3)	
Bilinmiyor	4 (%36,4)	8 (%8,8)	
TIL (n, %)			0,265
Az	5 (%45,5)	24 (%26,4)	
Orta	3 (%27,3)	11 (%12,1)	
Çok	0 (%0,0)	8 (%8,8)	
Bilinmiyor	3 (%27,3)	46 (%50,5)	
Yok	0 (%0,0)	2 (%2,2)	
Lenfovasküler invazyon (n,%)			0,144
Var	9 (%81,8)	46 (%50,5)	
Yok	2 (%18,2)	44 (%48,4)	
Bilinmiyor	0 (%0,0)	1 (%1,1)	
Perinöral invazyon (n, %)			0,917
Var	2 (%18,2)	14 (%15,4)	
Yok	9 (%82,8)	76 (%83,5)	
Bilinmiyor	0 (%0,0)	1 (%1,1)	
Patolojik tam yanıt (n, %)			0,149
Var	1 (%9,1)	27 (%29,7)	
Yok	10 (%90,9)	64 (%70,3)	

Mortalite gelişip gelişmemesine göre bakıldığında; NAKT öncesi ve sonrası periferik kan dolaşımındaki parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı(**Tablo 29, 30**).

Tablo 29. Mortalite gruplarına göre NAKT öncesi periferik kan prametrelerinin karşılaştırılması

	Mortalite var n=11	Mortalite yok n=91	P
Lökosit sayısı (median) (min-max)	8500,0 (4000,0-10100,0)	7300 (500,0-18400,0)	0,546
Eozinofil yüzdesi (median) (min-max)	1,1 (0,1-6,2)	1,4 (0,0-7,4)	0,388
Eozinofil sayısı (median) (min-max)	100,0 (10,0-300,0)	100,0 (0,0-500,0)	0,614
Eozinofil sayısı (mutlak) (median) (min-max)	95,7 (7,0-316,0)	110,4 (0,0-525,0)	0,639
Lenfosit yüzdesi (median) (min-max)	26,7 (2,5-34,5)	28,6 (1,7-52,8)	0,240
Lenfosit sayısı (median) (min-max)	2100,0 (1200,0-3000,0)	2100,0 (180,0-7600,0)	0,850
Lenfosit sayısı (mutlak) (median) (min-max)	2101,8 (175,0-3036,0)	2084,5(119,0-7582,0)	0,750
Eozinofil/lenfosit oranı (median) (min-max)	0,03 (0,0-0,21)	0,05 (0,0-0,40)	0,433
Mutlak eozinofil/lenfosit oranı (median) (min-max)	0,04 (0,0-0,23)	0,05 (0,0-4,35)	0,710
Eozinofilxlenfosit (median) (min-max)	169015,8 (1225,0-673596,0)	230164,9 (0,0-2174627,8)	0,718

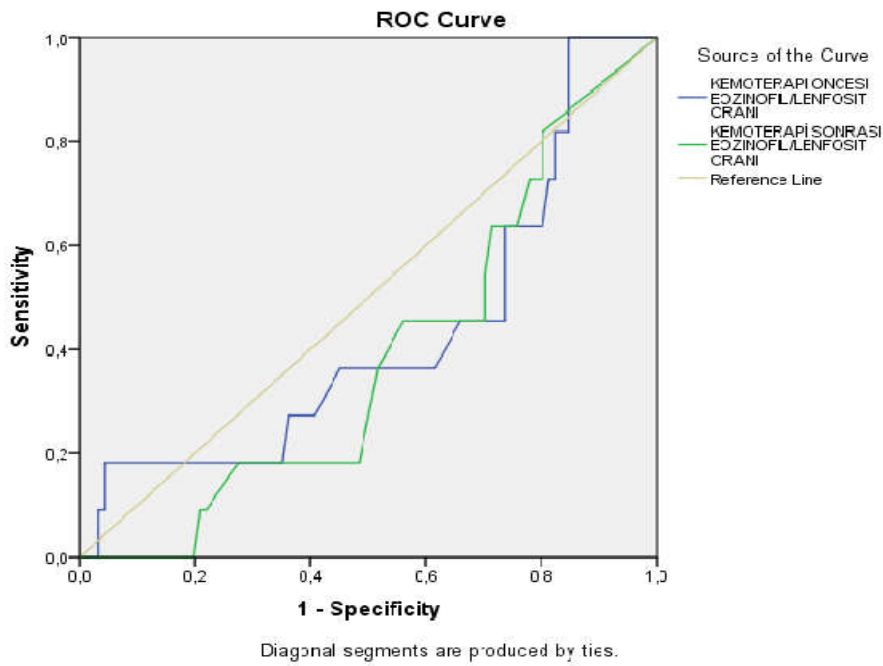
Tablo 30. Mortalite gruplarına göre operasyon öncesi periferik kan prametrelerinin karşılaştırılması

	Mortalite var n=11	Mortalite yok n=91	P
Lökosit sayısı (median) (min-max)	6100,0 (2700,0-11600,0)	6500,0 (2900,0-14000,0)	0,323
Eozinofil yüzdesi (median) (min-max)	0,9 (0,0-2,7)	1,5 (0,0-6,3)	0,205
Eozinofil sayısı (median) (min-max)	100,0 (0,0-200,0)	100,0 (0,0-400,0)	0,199
Eozinofil sayısı (mutlak) (median) (min-max)	66,6 (0,0-157,0)	81,0 (0,0-436,0)	0,124
Lenfosit yüzdesi (median) (min-max)	29,9 (19,2-41,8)	26,2 (4,5-54,8)	0,124
Lenfosit sayısı (median) (min-max)	1700,0 (900,0-2400,0)	1600,0 (400,0-3600,0)	0,347
Lenfosit sayısı (mutlak) (median) (min-max)	1734,2 (883,0-2385,0)	1626,0 (419,0-3569,0)	0,403
Eozinofil/lenfosit oranı (median) (min-max)	0,04 (0,0-0,12)	0,06 (0,0-0,27)	0,199
Mutlak eozinofil/lenfosit oranı (median) (min-max)	0,03 (0,0-0,09)	0,06 (0,0-0,27)	0,066
Eozinofilxlenfosit (median) (min-max)	99553,7 (0,0-271575,7)	136822,4 (0,0-1362644,2)	0,179

4.5.1. NAKT Alan Lokal İleri Evre Meme Kanseri Hastalarında NAKT Öncesi ve Sonrası Periferik Kan Eozinofil/Lenfosit Oranının Mortalite Gelişimini Öngörme Değerlendirmesi ve Cut-off Değeri Hesaplanması

NAKT öncesi ve sonrası eozinofil/lenfosit oranının mortaliteyi öngörmeye istatistiksel olarak anlamlı değeri saptanmadı ve cut-off değeri hesaplanamadı(**Grafik 7, Tablo 31**).

Grafik 7. Roc analiz eğrisinde NAKT öncesi ve sonrası periferik kan eozinofil/lenfosit oranının mortalite ile ilişkisinin değerlendirilmesi



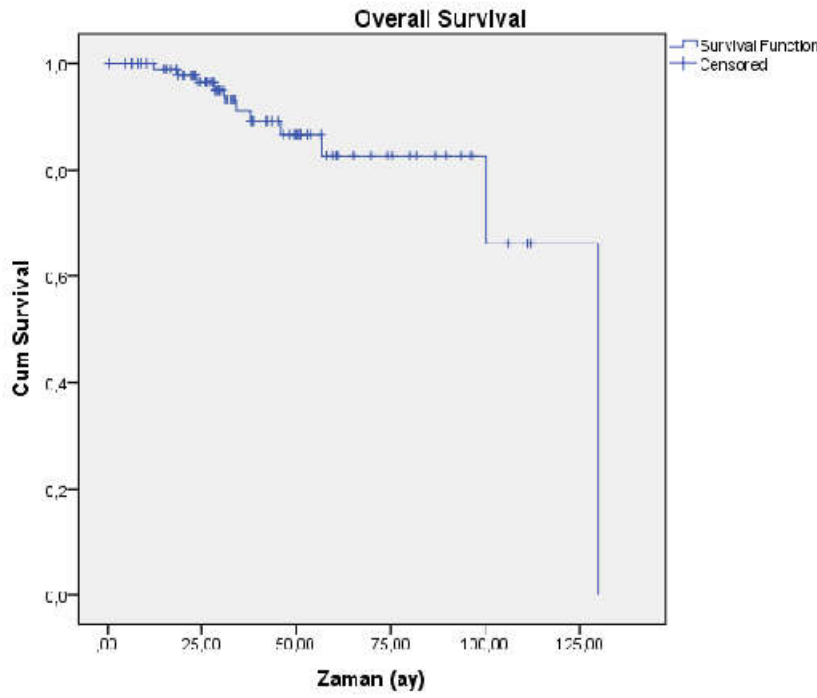
Tablo 31. NAKT öncesi ve sonrası periferik kan eozinofil/lenfosit oranının mortalite ile ilişkisinin değerlendirilmesi

	AUC	95%CI	P değeri	Sensitivite	Spesifite	Cut off	PPV	NPV	OR (%95GA)
NAKT öncesi eozinofil / lenfosit	0.428	0.242-0.613	0.434	-	-	-	-	-	-
NAKT sonrası eozinofil / lenfosit	0.384	0.231-0.537	0.211	-	-	-	-	-	-

4.5.2. Genel Sağkalım Analizleri

NAKT alan lokal ileri evre meme kanserli hastaların OS (genel sağkalım) süresi %95 GA ile beraber $108,9 \pm 6,8$ ay ($95,6-122,2$) olarak bulunmuştur(**Grafik 8**).

Grafik 8. NAKT uygulanmış lokal ileri meme kanserli hastaların OS analizleri (Kaplan Meier analysis)



Zaman(ay)	0	25	50	75	100	125
No at risk	102	73	30	13	5	1
No of events	3	5	1	0	1	1

4.5.3. NAKT alan Lokal İleri Evre Meme Kanserli Hastalarda Mortalite İçin Parametrelerin Öngörü Değerinin Karşılaştırılması (COX regresyon analizi)

NAKT alan lokal ileri meme kanserli hastalarda mortalite gelişmesinde rol alan parametreler arasında tek değişkenli analizde tanı yaşı, tümör çapı, pozitif lenf nodu sayısı ve Ki-67 ≥ 20 yer almaktadır. NAKT öncesi ve sonrası periferik kan eozinofil/lenfosit oranının tek değişkenli regresyon analizinde çok değişkenli modele katılacak düzeyde anlamlı sonuç

bulunmadı ($P>0,20$) (**Tablo 32**). P değeri $<0,20$ olan parametrelerden oluşturulan modelin çok değişkenli analizinde (Cox regresyon analizi); hastalarda takip süresince mortalite gelişimi için öne çıkan risk parametreleri pozitif lenf nodu sayısı ve Ki67 ≥ 20 olarak gözlense de istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı (Sırasıyla $p=0,184$ ve $p=0,176$) (**Tablo 33**).

Tablo 32. NAKT alan meme kanserli hastalarda mortalite için parametrelerin öngörü değerlerinin tek değişkenli regresyon analizi

Parametreler	Univariate analiz (tek değişkenli)			
	β	OR	%95 GA	p
Tanı yaşı	-0,033	0,968	0,918-1,020	0,226
Tümör çapı	0,015	1,015	0,985-1,046	0,333
Pozitif lenf nodu sayısı	0,080	1,083	0,972-1,207	0,150
Ki-67 <20 vs ≥ 20	1057	2,878	0,809-10,237	0,103
NAKT öncesi eozinofil/lenfosit	-7,440	0,001	0,000-1300,506	0,318
NAKT sonrası eozinofil/lenfosit	-9,848	0,000	0,000-30,917	0,246

Tablo 37. NAKT alan meme kanserli hastalarda mortalite için parametrelerin öngörü değerlerinin çok değişkenli regresyon analizi

Parametreler	Multivariate analiz (çok değişkenli model)			
	β	OR	%95 GA	p
Tanı yaşı				
Tümör çapı				
Pozitif lenf nodu sayısı	0,877	2,403	0,659-8,757	0,184
Ki-67 <20 vs ≥ 20	0,899	0,407	0,111-1,496	0,176
NAKT öncesi eozinofil/lenfosit				
NAKT sonrası eozinofil/lenfosit				

4.6. Periferik Kan Parametrelerinin NAKT ve Nüks Zamanlarına Göre Karşılaştırılması

Lokal ileri evre meme kanserli hastalarda; NAKT öncesi ve sonrası periferik kan parametreleri kendi aralarında karşılaştırıldığında lökosit sayısının, lenfosit sayı ve yüzdesinin ve eozinofil x lenfosit değerinin NAKT sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düştüğü görüldü (sırasıyla p değerleri: $<0,001$, $<0,001$, $0,003$ ve $<0,001$) (**Tablo 34**).

Tablo 34. NAKT öncesi ve operasyon öncesi (NAKT sonrası) periferik kan parametrelerinin karşılaştırılması

	NAKT öncesi	NAKT sonrası	P
Lökosit sayısı (median) (min-max)	7300,0 (500,0-18400,0)	6450,0 (2700,0-14000,0)	<0,001
Eosinofil yüzdesi (median) (min-max)	1,4 (0,0-7,4)	1,4 (0,0-6,3)	0,311
Eosinofil sayısı (median) (min-max)	100,0 (0,0-500,0)	100,0 (0,0-400,0)	0,142
Lenfosit yüzdesi (median) (min-max)	28,5 (1,7-52,8)	26,4 (4,5-54,8)	0,003
Lenfosit sayısı (median) (min-max)	2100,0 (180,0-7600,0)	1600,0 (400,0-3600,0)	<0,001
Eozinofil/lenfosit oranı (median) (min-max)	0,05 (0,0-0,40)	0,06 (0,0-0,27)	0,437
Eozinofilxlenfosit (median) (min-max)	224974,7 (0,0-2174627,8)	136614,1 (0,0-1362644,2)	<0,001

Lokal ileri evre meme kanserli hastalarda nüks öncesinde ve nüks zamanı periferik kan parametreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı(**Tablo 35**).

Tablo 35. Nüks öncesi ve nüks zamanı periferik kan parametrelerinin karşılaştırılması

n=15	Nüks öncesi	Nüks zamanı	P
Lökosit sayısı (median) (min-max)	5400,0 (2200,0-16900,0)	5600,0 (900,0-21900,0)	0,776
Eosinofil yüzdesi (median) (min-max)	1,3 (0,0-4,4)	1,3 (0,0-3,7)	0,388
Eosinofil sayısı (median) (min-max)	100,0 (0,0-200,0)	100,0 (0,0-200,0)	0,595
Lenfosit yüzdesi (median) (min-max)	25,2 (5,7-38,1)	23,6 (8,0-56,3)	0,609
Lenfosit sayısı (median) (min-max)	1300,0 (300,0-1800,0)	1500,0 (110,0-6100,0)	0,775
Eozinofil/lenfosit oranı (median) (min-max)	0,07 (0,0-0,33)	0,06 (0,0-0,17)	0,701
Eozinofilxlenfosit (median) (min-max)	30000,0 (0,0-360000,0)	100000,0 (0,0-1220000,0)	0,807

4.7. Periferik Kan Parametrelerinin Triple Negatif ve HER2 Pozitif Gruplarda Patolojik Yanıt ile İlişkisinin Değerlendirilmesi

Triple negatif grupta patolojik tam yanıt görülen ve görülmeyen hastalarda periferik kan parametrelerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı(**Tablo 36**).

Tablo 36. Triple negatif grupta patolojik tam yanıt görülen ve görülmeyen hastalarda NAKT öncesi periferik kan parametrelerinin karşılaştırılması

	Patolojik tam yanıt var n=9	Patolojik tam yanıt yok n=8	P
Lökosit sayısı (median) (min-max)	7300,0 (5900,0-10900,0)	8200,0 (5000,0-18400,0)	0,481
Eozinofil yüzdesi (median) (min-max)	1,3 (0,7-3,3)	0,6 (0,0-5,0)	0,277
Eozinofil sayısı (median) (min-max)	100,0 (100,0-300,0)	55,0 (0,0-300,0)	0,167
Eozinofil sayısı (mutlak) (median) (min-max)	99,4 (52,0-294,0)	50,9 (0,0-250,0)	0,200
Lenfosit yüzdesi (median) (min-max)	27,0 (23,1-34,9)	24,1 (8,6-52,8)	0,236
Lenfosit sayısı (median) (min-max)	2100,0 (1400,0-2900,0)	1950,0 (1500,0-2700,0)	0,606
Lenfosit sayısı (mutlak) (median) (min-max)	2059,1 (1386,0-2943,0)	1963,4 (1487,0-2640,0)	0,606
Eozinofil/lenfosit oranı (median) (min-max)	0,06 (0,04-0,10)	0,02 (0,0-0,13)	0,200
Mutlak eozinofil/lenfosit oranı (median) (min-max)	0,05 (0,03-0,10)	0,03 (0,0-0,13)	0,167
Eosinofilxlenfosit (median) (min-max)	213133,5 (90080,2-866124,9)	99325,3 (0,0-660000,0)	0,277

HER2 pozitif olan NAKT alan lokal ileri meme kanserli hastalarda NAKT sonrası patolojik tam yanıt gözlenen hastaların periferik kan dolaşımındaki lökosit sayıları istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük saptandı(p=0,032). Diğer parametrelerin gruplar arasında karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (**Tablo 37**).

Tablo 37. HER2 pozitif grupta patolojik tam yanıt gözlenen ve gözlenmeyen hastalarda NAKT öncesi periferik kan parametrelerinin karşılaştırılması

	Patolojik tam yanıt var n=11	Patolojik tam yanıt yok n=14	P
Lökosit sayısı (median) (min-max)	6500,0 (1060,0-8700,0)	8750,0 (4600,0-11300,0)	0,032
Eozinofil yüzdesi (median) (min-max)	1,7 (0,0-5,4)	1,1 (0,1-3,9)	0,474
Eozinofil sayısı (median) (min-max)	100,0 (0,0-300,0)	100,0 (0,0-300,0)	0,731
Eozinofil sayısı (mutlak) (median) (min-max)	110,5 (0,0-302,0)	91,9 (6,0-260,0)	0,956
Lenfosit yüzdesi (median) (min-max)	30,6 (16,1-49,0)	28,1 (18,6-46,5)	0,763
Lenfosit sayısı (median) (min-max)	1800,0 (900,0-3400,0)	2250,0 (200,0-4100,0)	0,411

Lenfosit sayısı (mutlak) (median) (min-max)	1803,8 (248,0-3381,0)	2258,0 (1190,0-4092,0)	0,208
Eozinofil/lenfosit oranı (median) (min-max)	0,04 (0,0-0,18)	0,05 (0,0-0,13)	0,934
Mutlak eozinofil/lenfosit oranı (median) (min-max)	0,06 (0,0-0,17)	0,04 (0,01-0,13)	0,381
Eosinofilxlenfosit (median) (min-max)	230164,8 (0,0-627920,4)	213814,8 (7618,6-792211,2)	0,661

Triple negatif ve HER2+ gruplarda hasta sayısı yeterli olmadığından periferik kan parametrelerinin nüks ve mortalite ile ilişkisi değerlendirilemedi.

4.8. Periferik Kan Parametrelerinin Luminal A Tip Meme Kanserli Hastalarda (ER+ ve/veya PR+ ve HER2-) Patolojik Yanıt, Nüks ve Mortalite ile İlişkisinin Değerlendirilmesi

ER+ ve/veya PR+ ve HER2- olan (Luminal A) lokal ileri evre NAKT almış meme kanserli hastalarda; patolojik tam yanıt görülen ve görülmeyen hastaların periferik kan parametrelerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (**Tablo 38**).

Tablo 38. Luminal A grubunda patolojik tam yanıt görülen ve görülmeyen hastalarda NAKT öncesi periferik kan parametrelerinin karşılaştırılması

	Patolojik tam yanıt var n=8	Patolojik tam yanıt yok n=52	P
Lökosit sayısı (median) (min-max)	7000,0 (4500,0-11200,0)	7250,0 (500,0-15600,0)	0,479
Eozinofil yüzdesi (median) (min-max)	1,4 (0,3-3,6)	1,6 (0,0-5,4)	0,896
Eozinofil sayısı (median) (min-max)	150,0 (0,0-300,0)	100,0 (0,0-500,0)	0,723
Eozinofil sayısı (mutlak) (median) (min-max)	135,2 (20,0-263,0)	112,8 (0,0-525,0)	0,957
Lenfosit yüzdesi (median) (min-max)	29,0 (17,5-37,9)	28,8 (1,7-48,6)	0,870
Lenfosit sayısı (median) (min-max)	2000,0 (800,0-3700,0)	2100,0 (180,0-7600,0)	0,836
Lenfosit sayısı (mutlak) (median) (min-max)	1997,0 (788,0-3696,0)	2173,5 (119,0-7582,0)	0,648
Eozinofil/lenfosit oranı (median) (min-max)	0,05 (0,0-0,17)	0,05 (0,0-0,40)	0,586
Mutlak eozinofil/ lenfosit oranı (median) (min-max)	0,04 (0,1-0,18)	0,05 (0,00-4,35)	0,879
Eosinofilxlenfosit (median) (min-max)	367629,2 (21262,5-488727,7)	222604,6 (0,0-2174627,8)	0,896

ER+ ve/veya PR+ ve HER2- olan (Luminal A) lokal ileri evre NAKT almış meme kanserli hastalarda; nüks görülen ve görülmeyen hastaların periferik kan parametrelerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (**Tablo 39**).

Tablo 39. Luminal A grubunda nüks görülen ve görülmeyen hastalarda periferik kan parametrelerinin karşılaştırılması

	Nüks var n=8	Nüks yok n=52	P
Kemoterapi öncesi lökosit sayısı (median) (min-max)	8450,0 (5100,0-14100,0)	7150,0 (500,0-15600,0)	0,253
Kemoterapi öncesi eozinofil yüzdesi (median) (min-max)	0,5 (0,1-5,4)	1,6 (1,3-5,0)	0,602
Kemoterapi öncesi eozinofil sayısı (median) (min-max)	100,0 (10,0-300,0)	100,0 (0,0-500,0)	0,964
Kemoterapi öncesi eozinofil sayısı (mutlak) (median) (min-max)	120,3 (7,0-316,0)	113,0 (0,0-525,0)	0,862
Kemoterapi öncesi lenfosit yüzdesi (median) (min-max)	25,0 (2,5-36,3)	29,2 (1,7-48,6)	0,188
Kemoterapi öncesi lenfosit sayısı (median) (min-max)	2150,0 (1400,0-3100,0)	2100,0 (180,0-7600,0)	0,719
Kemoterapi öncesi lenfosit sayısı (mutlak) (median) (min-max)	2171,4 (175,0-3090,0)	2121,5 (119,0-7582,0)	0,862
Kemoterapi öncesi eozinofil/lenfosit oranı (median) (min-max)	0,04 (0,1-0,21)	0,05 (0,0-0,40)	0,802
Kemoterapi öncesi mutlak eozinofil / mutlak lenfosit oranı (median) (min-max)	0,05 (0,2-0,23)	0,05 (0,00-4,35)	0,794
Kemoterapi öncesi Eosinofil x lenfosit (median) (min-max)	289228,3 (1225,0-454185,6)	237701,2 (0,0-2174627,8)	0,983
Operasyon öncesi lökosit sayısı (median) (min-max)	5850,0 (2700,0-11600,0)	6650,0 (2900,0-14000,0)	0,207
Operasyon öncesi eozinofil yüzdesi (median) (min-max)	0,8 (0,0-3,3)	1,4 (0,0-6,3)	0,500
Operasyon öncesi eozinofil sayısı (median) (min-max)	55,0 (0,0-200,0)	100,0 (0,0-400,0)	0,401
Operasyon öncesi eozinofil sayısı (mutlak) (median) (min-max)	54,4 (0,0-188,0)	68,6 (0,0-436,0)	0,317

Operasyon öncesi lenfosit yüzdesi (median) (min-max)	20,2 (12,0-36,3)	28,9 (4,5-54,8)	0,108
Operasyon öncesi lenfosit sayısı (median) (min-max)	1700,0 (1000,0-2400,0)	1500,0 (600,0-3600,0)	0,711
Operasyon öncesi lenfosit sayısı (mutlak) (median) (min-max)	1724,0 (1026,0-2355,0)	1510,5 (519,0-3569,0)	0,695
Operasyon öncesi eozinofil/lenfosit oranı (median) (min-max)	0,05 (0,0-0,12)	0,7 (0,0-0,27)	0,277
Operasyon öncesi mutlak eozinofil/lenfosit oranı (median) (min-max)	0,04 (0,0-0,10)	0,06 (0,0-0,27)	0,438
Operasyon öncesi eozinofilxlenfosit (median) (min-max)	70760,4 (0,0-345238,7)	123761,8 (0,0-1362644,2)	0,328

ER+ ve/veya PR+ ve HER2- olan (Luminal A) lokal ileri evre NAKT almış meme kanserli hastalarda; mortalite görülen grupta NAKT sonrası(operasyon öncesi) periferik kan lenfosit yüzdesi ortanca değeri mortalite görülmeleyen gruba göre daha yüksek bulundu (sırasıyla 29,9 (20,3-41,8) vs 25,0 (5,9-43,0), p=0,039). Gruplar arası diğer karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (**Tablo 40**).

Tablo 40. Luminal A grubunda mortalite gözlenen ve gözlenmeyen hastalarda periferik kan parametrelerinin karşılaştırılması

	Mortalite var n=7	Mortalite yok n=53	P
Kemoterapi öncesi lökosit sayısı (median) (min-max)	8700,0 (4000,0-14100,0)	7200,0 (500,0-15600,0)	0,573
Kemoterapi öncesi eozinofil yüzdesi (median) (min-max)	1,1 (0,1-6,2)	1,6 (0,0-7,4)	0,369
Kemoterapi öncesi eozinofil sayısı (median) (min-max)	100,0 (10,0-300,0)	100,0 (0,0-500,0)	0,735
Kemoterapi öncesi eozinofil sayısı (mutlak) (median) (min-max)	95,7 (7,0-316,0)	114,0 (0,0-525,0)	0,653
Kemoterapi öncesi lenfosit yüzdesi (median)	26,7 (2,5-34,5)	29,5 (1,7-48,6)	0,123

(min-max)			
Kemoterapi öncesi lenfosit sayısı (median) (min-max)	1800,0 (1200,0-3000,0)	2100,0 (180,0-7600,0)	0,719
Kemoterapi öncesi lenfosit sayısı (mutlak) (median) (min-max)	11766,1 (175,0-3036,0)	2158,4 (119,0-7582,0)	0,782
Kemoterapi öncesi eozinofil/lenfosit oranı (median) (min-max)	0,03 (0,1-0,21)	0,05 (0,0-0,40)	0,572
Kemoterapi öncesi mutlak eozinofil / mutlak lenfosit oranı (median) (min-max)	0,05 (0,2-0,23)	0,05 (0,00-4,35)	0,881
Kemoterapi öncesi Eosinofil x lenfosit (median) (min-max)	169015,8 (1225,0-673596,0)	244247,8 (0,0-2174627,8)	0,685
Operasyon öncesi lökosit sayısı (median) (min-max)	6100,0 (2700,0-11600,0)	6600,0 (2900,0-14000,0)	0,765
Operasyon öncesi eozinofil yüzdesi (median) (min-max)	0,5 (0,0-2,7)	1,7 (0,0-6,3)	0,149
Operasyon öncesi eozinofil sayısı (median) (min-max)	10,0 (0,0-200,0)	100,0 (0,0-400,0)	0,142
Operasyon öncesi eozinofil sayısı (mutlak) (median) (min-max)	31,2 (0,0-157,0)	66,0 (0,0-436,0)	0,137
Operasyon öncesi lenfosit yüzdesi (median) (min-max)	29,9 (20,3-41,8)	25,0 (5,9-43,0)	0,039
Operasyon öncesi lenfosit sayısı (median) (min-max)	2000,0 (1000,0-2400,0)	1500,0 (600,0-3600,0)	0,128
Operasyon öncesi lenfosit sayısı (mutlak) (median) (min-max)	1964,2 (1026,0-2385,0)	1480,9 (519,0-3569,0)	0,120

Operasyon öncesi eozinofil/lenfosit oranı (median) (min-max)	0,01 (0,0-0,12)	0,7 (0,0-0,27)	0,064
Operasyon öncesi mutlak eozinofil/ mutlak lenfosit oranı (median) (min- max)	0,01 (0,1-0,09)	0,06 (0,0-0,27)	0,091
Operasyon öncesi eozinofilxlenfosit (median) (min-max)	66193,9 (0,0-211575,7)	121086,0 (0,0-1362644,2)	0,236



5. TARTIŞMA

Lokal ileri evre meme kanseri tanılı hastalarda standart tedavi rejimi NAKT olup tedavi başarısı ve sağkalımı belirleyen en önemli faktör NAKT sonrası pCR elde edilip edilmemesidir. Bu nedenle, çok sayıda çalışmada NAKT alan hastalarda pCR elde edilip edilemeyeceğini tahmin etmek için kullanılabilecek klinik ve patolojik özellikler, belirteç olarak kullanılabilecek laboratuvar verileri araştırılmaktadır. Maliyet ve ulaşımındaki zorluk nedeniyle genetik ve moleküler testlerin günlük pratikte kullanımları zor olup, NAKT yanıtını tahmin edebilmek için daha basit, maliyeti uygun ve kolay erişilebilir belirteçlere ihtiyaç vardır(10–12).

Çalışmamızda, 2010-2019 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda LİMK tanısı ile takip edilen ve NAKT verilen 102 kadın hastanın verileri retrospektif olarak incelenmiş olup KT öncesi ve sonrası periferik kan eozinofil/lenfosit oranının (ELR) kemoterapi yanıtına ve prognoza olan etkisi araştırıldı. Kemoterapi yanıtı ve prognozun belirleyicisi olarak; pCR, nüks ve mortalite görülüp görülmemesine bakıldı. Progresyonsuz ve genel sağkalım (PFS, OS) analizleri yapıldı. Tümöral eozinofilinin meme kanserinde iyi prognozla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcut olup (96) periferik kandaki eozinofilinin de prognostik önemi olabileceği düşünüldü. ELR'nin hemogram testi verilerinden hesaplanabilir olması ve birçok çalışmada benzer belirteçlerin kullanılarak anlamlı sonuçlar elde edilmesinden yola çıkıldı. ELR'nin yanı sıra; lökosit sayısı, eozinofil sayısı ve yüzdesi, lenfosit sayısı ve yüzdesi, eozinofil x lenfosit gibi periferik kan parametrelerine de bakıldı. Literatürde bu alanda yapılan bir çalışmalardan birinde LMR'nin düşük olmasının, NAKT etkinliğinde olumlu bir prediktif faktör olduğu bulunmuştur(21). Benzer bir diğer çalışmada, yüksek LMR ve düşük NLR'nin düşük nüks riski ve uzun sağkalım ile ilişkili olduğu bulunmuştur(19). Meme kanserli hastalarda yüksek PLR düzeyi ile daha kısa sağkalım arasında ilişki yine başka bir çalışmada bulunmuştur(16).

Çalışmamızda NAKT sonrası pCR elde edilen grupta HER2 pozitif, triple negatif hasta oranı istatistiksel olarak daha yüksek; ER ve/veya PR reseptör pozitif hasta oranı istatistiksel olarak daha düşük bulundu. Literatürde birçok çalışmada benzer şekilde NAKT sonrası pCR görülme olasılığının en yüksek hormon negatif, HER2 pozitif tümörlerde olduğu bildirilmiş olup, bunu triple negatif tümörler izlemektedir(7,76,87,109).

Tek ve çok değişkenli analizlerde NAKT alan hastalarda pCR için en önemli öngörü değerine sahip istatistiksel anlamlı olan iki faktör; pozitif LN sayısının az olması ve ER negatifliği olarak belirlendi. ER negatif olan hastalarda pCR görölme oranı, ER pozitif olan hastalara göre 2,6 kat fazla bulundu. Iwamoto ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada benzer şekilde, tek ve çok değişkenli analizlerde NAKT sonrası yüksek pCR oranını öngören faktörler; tümörün yüksek dereceli olması, ER negatifliği ve NAKT sonrası cN0 olması olarak bulunmuştur(110). Omranipur ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise farklı olarak, NAKT sonrası yüksek pCR oranını öngören faktörler; 50 yaşı altında olmak, PR negatifliği ve yüksek Ki-67 olarak bulunmuştur(109).

İzlemde nüks gelişen LİMK tanımlı NAKT verilen hasta grubunda LN pozitifliği yüksek ve NAKT öncesi periferik kan lenfosit yüzdesi düşük saptandı. Özellikle pozitif LN sayısının üç ve üzerinde olması (3,8 kat) ve NAKT öncesi lenfosit yüzdesinin 26,75 ve altında olması (4,2 kat) nüks riskini arttıran değerler olarak belirlendi. Yapılan birçok çalışmada benzer şekilde meme kanserinde tutulan aksiller LN sayısının fazla olması nüks riskini arttıran bir parametre olarak bulunmuştur (75,111). Ayrıca çalışmalarda yüksek nodal yükün olduğu durumlarda (pozitif LN sayısının ≥ 3 olması) sentinel LN biyopsisi gerekmeden direkt aksiller diseksiyon önerilmiştir, yani tutulan LN sayısı tedavide de belirleyicidir(112,113). Literatürde; meme kanserinde tedavi öncesi lenfopeninin tümör nüksünü öngören bir parametre olduğu ve genel sağkalımda azalma ile ilişkili olduğu ve saptanmıştır(114–116). Yapılan çalışmalarda lenfosit sayıları incelenmiş olup lenfosit yüzdesindeki değişimlerin nüks veya mortalite ile ilişkisine bakılmamıştır. Bu açıdan çalışmamızdaki bulgular periferik kandaki lenfosit sayısının yanı sıra lökositler içinde lenfositlerin yüzde olarak oranının da nüks gelişimi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Literatürde Ownby ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada NAKT öncesi periferik kan lenfosit sayısının düşük olması (<1500 hücre/mm³) PFS’de azalma ile ilişkili bulunmuştur(114). Çalışmamızda da benzer şekilde PFS süresi kısa olan grupta LN pozitifliğinin yüksek olduğu ve NAKT öncesi periferik kan lenfosit yüzdesinin düşük olduğu dikkat çekmekteydi. Birçok çalışmada ise aksiller LN pozitifliği genel sağkalımda azalma ile ilişkili bulunmuştur(110,111). Yine benzer şekilde HER2+ meme kanserli hastalarda KT öncesi periferik kan lenfosit sayısının düşük olması PFS’de azalma ile ilişkili bulunmuştur(108). Çalışmamızda HER2+ grupta değerlendirme yapıldığında, pCR gözlenen

hastaların NAKT sonrası (operasyon öncesi) periferik kandaki lökosit sayıları istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük saptandı. NAKT'den operasyona kadar geçen süre ortalama $7,9 \pm 2,5$ ay olup lökosit sayısındaki düşme KT etkisi olarak değerlendirilmedi. Çalışmamızda triple negatif ve HER2+ gruplarda hasta sayısı yeterli olmadığından periferik kan parametrelerinin nüks ve mortalite ile ilişkisi değerlendirilemedi, pCR ile ilişkisine bakıldı. Afghahi ve arkadaşlarının triple negatif meme kanserli hastalarda yaptığı bir çalışmada NAKT öncesi lenfopeninin meme kanserine özgü sağkalım ve genel sağkalımda azalma ile ilişkili olduğu bulunmuş olup bu sonuç lenfositlerin başlangıç tedavisine yanıtta önemli bir immünolojik faktör olması ile açıklanmış, ayrıca daha yüksek TIL'ler ve daha yüksek periferik lenfosit sayıları arasında doğrudan bir korelasyon bulunmuştur(115). Çalışmamızda triple negatif alt tip içinde değerlendirme yapıldığında; pCR görülen ve görülmeyen hastalarda periferik kan parametrelerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Çalışmamızda NAKT öncesi ve sonrası ELR'nin KT yanıtı ve prognozu öngörmedeki katkısı olup olmadığı incelendiğinde; pCR, nüks ve mortaliteye katkısı açısından istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı. Onesti ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; standart NAKT ile tedavi edilen 112 meme kanserli hastada (79 triple negatif, 33 hormon reseptörü negatif/HER2 pozitif) eozinofil ve lenfosit sayılarının pCR, relaps, hastalıksız ve meme kanserine özgü sağkalım ile ilişkileri incelenmiştir. Tedavi öncesi eozinofil sayısı yüksek olan hastalarda ve lenfosit sayısı yüksek olan hastalarda meme kanserine özgü sağkalımda iyileşme gözlenmiştir. Ayrıca tedavi öncesi eozinofil sayısı yüksek olanlarda pCR oranında artış saptanmıştır. Eozinofil x lenfosit ≥ 35.8 olan hastalarda pCR oranı daha yüksek bulunmuştur (15). Çalışmamızda ise; pCR görülen ve görülmeyen hastaların NAKT öncesi ve sonrası periferik kan parametreleri (özellikle ELR ve eozinofil x lenfosit) arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Ownby ve arkadaşlarının 419 hasta ile yaptığı bir çalışmada; ameliyat öncesi eozinofil sayısı yüksek olan hastalarda (cut-off değeri 55 mm³/hücre alınmıştır) nükse kadar geçen süre düşük eozinofil sayısı olanlara göre daha uzun bulunmuştur. Bu çalışmada hemogram parametreleri ve manuel sayım arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır(114). Çalışmamızda ise operasyon öncesi bakılan eozinofil sayısı, yüzdesi ve mutlak eozinofil

sayısı için nüks ve PFS açısından anlamlı fark saptanmadı. Bu; çalışmamızda nüks gelişen hasta sayısının az olmasından kaynaklanabilir.

Mortalite gelişen hasta grubunda, ER negatif olan ve HER2 negatif olan hasta sayısı ve yüzdesi daha yüksek bulundu. Bu bulgular literatür ile uyumluydu. Bir çalışmada diğer alt tiplerle karşılaştırıldığında; triple negatif tümörlerin en az OS ve PFS'ye sahip olduğu bulunmuştur(117). Yine meme kanseri alt tiplerinin karşılaştırıldığı benzer bir çalışmada mortalitesi en yüksek alt tip triple negatif, en düşük alt tip ise ER/PR+,HER2- alt tip olarak bulunmuştur(118). Yapılan çalışmalarda, HER2+ tümörlerin daha agresif ve daha hızlı yayıldığı belirlenmiş olup HER2 ekspresyonu kötü prognoz göstergesi kabul edilmiştir(70,71). Bizim çalışmamızdaki bulgulara, yapılan yeni çalışmalarla uyumlu olarak(117,118) HER2+ tümörlerin mortalitesinin HER2- tümörlere göre düşük olması HER2 hedefli tedavideki büyük ilerlemelere atfedilebilir.

Çalışmamızda; ER+ ve/veya PR+ ve HER2- olan (Luminal A) grupta; mortalite görülen hastalarda, NAKT sonrası (operasyon öncesi) periferik kan lenfosit yüzdesi, mortalite görülmeyen hastalara göre daha yüksek bulundu. Literatürde bulgularımızla uyumlu çalışma olmayıp bu; çalışmamızdaki Luminal A tipi meme kanserli hasta sayısının az olması ile açıklanabilir (mortalite gelişen 7, mortalite gelişmeyen 53 hasta olmak üzere toplam 60 hasta).

NAKT öncesi ve sonrası periferik kan parametreleri kendi aralarında karşılaştırıldığında lökosit sayısının, lenfosit sayı ve yüzdesinin ve eozinofil x lenfosit değerinin NAKT sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düştüğü görüldü. Bu sonuç, kemoterapi etkisinin kemik iliğini baskılaması ile kan tablosunda yarattığı etkinin uzması şeklinde yorumlanabilir. Aynı parametreleri nüks öncesi ve sonrası değerlendirdiğimizde istatistiksel anlamlılık bulmadık. Aynı şekilde meme kanseri alt tipleri içinde periferik kan parametrelerine baktığımızda patolojik yanıt var-yok, nüks olma-olmama veya mortalite bağımlı değişkenleri dikkate alarak değerlendirdiğimizde hasta sayılarında dağılımların yetersizliği nedeniyle anlamlı istatistiksel sonuçlar elde edemedik.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda, 2010-2019 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda LİMK tanısı ile takip edilen ve NAKT verilen 102 kadın hastanın verileri retrospektif olarak incelenmiş olup;

- ✓ pCR görülen grupta; HER2 pozitif hasta sayısı negatiflerden fazla ($p=0,033$), ER pozitif hasta sayısı negatiflerden az ($p=0,003$), PR pozitif hasta sayısı negatiflerden az ($p=0,032$), triple negatif olan hasta sayısı triple negatif olmayanlardan fazla ($p=0,016$) bulundu.
- ✓ NAKT öncesi ve sonrası ELR ve eozinofil x lenfosit parametrelerinde; pCR, nüks ve mortaliteyi öngörmedeki değeri açısından istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı.
- ✓ NAKT alan hastalarda pCR için en önemli öngörü değerine sahip klinik ve patolojik özellikler; pozitif lenf nodu sayısının az olması ($OR=0,342$, %95 GA 0,165-0,708, $p=0,04$) ve ER negatifliği ($OR=2,6$ %95GA 1,5-14,4, $p=0,035$) olarak bulundu.
- ✓ Pozitif LN sayısı üç ve üzeri olan hastalarda nüks gelişme riski, üçün altında olan hastalara göre 3,8 kat fazla olarak bulundu ($OR=3,8$ %95GA 0.576-0.854, $p=0,008$). PFS süresi ise; pozitif lenf nodu sayısı üç ve üzerinde olan hastalarda, üçün altında olan hastalara göre daha kısa olarak bulundu ($74,1\pm10,2$ vs $99,5\pm4,5$ ay, $p=0,013$).
- ✓ NAKT öncesi lenfosit yüzdesi 26,75 ve altı olan hastalarda nüks gelişme riski, 26,75'in üstünde olan hastalara göre 4,2 kat daha fazla bulundu ($OR=4,2$ %95GA 0.547-0.845, $p=0,016$). PFS süresi ise; lenfosit yüzdesi 26,75 ve altında olanlarda, 26,75'in üstünde olanlara göre daha kısa olarak bulundu ($79,5\pm7,0$ vs $98,1\pm5,8$ ay, $p=0,027$).
- ✓ Mortalite gelişen hasta grubunda; ER negatif hasta sayısı pozitiflerden ve HER2 negatif hasta sayısı pozitiflerden fazla bulundu (sırasıyla $p=0,026$ ve $p=0,001$).
- ✓ NAKT öncesi ve sonrası periferik kan parametreleri kendi aralarında karşılaştırıldığında lökosit sayısının, lenfosit sayı ve yüzdesinin ve eozinofil x lenfosit değerinin NAKT sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düştüğü görüldü (sırasıyla p değerleri: $<0,001$, $<0,001$, 0,003 ve $<0,001$).

Çalışmamızda özellikle nüks ve mortalite gelişen hasta sayılarının az olması (mortalite gelişen 11 hasta, nüks gelişen 15 hasta mevcut), meme kanseri alt tiplerinde sayıların dağılımının homojen olmaması, takip süresinin kısa olması, meme kanseri dışı ölüm

nedenlerinin dışlanamamış olması ve prospektif takip yapılamamış olması önemli sınırlamalardır. Ayrıca eozinofilisi olan hastalar alınırken alerji ve paraziter enfeksiyon gibi diğer nedenlerin anamnez verileri eksik olduğundan dışlanamamış olması; steroid kullanımı gibi lenfopeni yapan nedenler veya viral enfeksiyonlar gibi lenfositoz nedenlerinin dışlanamaması; hastaların periferik yayma örnekleri saklanmadığından eozinofil ve lenfosit sayılarının periferik yayma ile doğrulamasının yapılamaması diğer sınırlılıklardır. Çalışmamızın güçlü yönü; literatürde ELR, lenfosit sayısı ve yüzdesi ayrıca eozinofil x lenfosit değerinin NAKT alan LİMK tanılı hastalarda nüks ve mortaliteyi belirleme açısından iyi bir belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağına ait çok sayıda çalışma bulunmamaktadır; çalışmamız, bu anlamda yapılmış ve literatüre katkıda bulunacak çalışmalardan biri olması açısından değerli bir çalışmadır.

Sonuç olarak, daha fazla sayıda hasta ve daha uzun takip süresinde değerlendirme yapıldığında; periferik kandaki eozinofil sayısı, lenfosit sayısı ve bu hücrelerin ikisini birlikte içeren ELR veya eozinofil x lenfosit gibi kombine belirteçlerin, NAKT yanıtını öngörmeye uygun fiyatlı, kolay erişilebilir bir prediktif ve prognostik belirteçler olarak kullanılabileceği düşünülmektedir. Bunun için yeni ve daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamız yapılacak olan diğer çalışmalara bu açıdan ışık tutmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(1):7–33.
2. Fahad Ullah M. Breast Cancer: Current Perspectives on the Disease Status. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1152:51–64.
3. 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 Jul 5;10:1919–26.
4. 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 151. 2015 Dec 29;15(1):1–8.
5. Simon RM, Paik S HD. Use of archived specimens in evaluation of prognostic and predictive biomarkers. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(21):1446–1452.
6. Ethier JL, Desautels D, Templeton A, Shah PS, Amir E. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res.* 2017 Jan 5;19(1):1–13.
7. Güler N, Karabulut B, Koçdor MA. Lokal İleri Meme Kanseri 2010 İstanbul Konsensus Toplantısı. *J Breast Heal.* 2011;7(2):68–89.
8. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershengwald JE. 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;67(2):93–9.
9. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA.* 2019 Jan 22;321(3):288–300.
10. Eren T, Karacin C, Ucar G, Ergun Y, Yazici O, İmamoglu İ, et al. Correlation between peripheral blood inflammatory indicators and pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer patients. *Medicine*

(Baltimore). 2020 May 29;99(22):e20346.

11. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014;384(9938):164–72.
12. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, André F, Tordai A. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Mar 10;26(8):1275–81.
13. Denkert C, Darb-Esfahani S, Loibl S, Jöhrens IAK. Anti-cancer immune response mechanisms in neoadjuvant and targeted therapy. *Semin Immunopathol*. 2011;33(4):341–51.
14. 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 Jan 1;102(1):96–101.
15. Onesti CE, Josse C, Poncin A, Frères P, Poulet C, Bours V. 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 1;9(72):33719–33.
16. Zhang M, Huang X, Song Y, Gao P, Sun J, Wang Z. High Platelet-to-Lymphocyte Ratio Predicts Poor Prognosis and Clinicopathological Characteristics in Patients with Breast Cancer: A Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2017;2017:11.
17. 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).
18. Ruffell B, Au A, Rugo HS, Esserman LJ, Hwang ES, Coussens LM. Leukocyte composition of human breast cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Feb 21;109(8):2796–801.
19. Losada B, Guerra JA, Malón D, Jara C, Rodriguez L, Barco S De. Pretreatment

- neutrophil/lymphocyte, platelet/lymphocyte, lymphocyte/monocyte, and neutrophil/monocyte ratios and outcome in elderly breast cancer patients. *Clin Transl Oncol*. 2019 Jul 10;21(7):855–63.
20. Yoon CI, Park S, Cha YJ, Lee HS. Associations between absolute neutrophil count and lymphocyte-predominant breast cancer. *The Breast*. 2020 Apr 1;50:141–8.
 21. Peng Y, Chena R, Qua F, Yea Y, Fub Y, Tanga Z, et al. Low pretreatment lymphocyte/monocyte ratio is associated with the better efficacy of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Cancer Biol Ther*. 2020 Feb 1;21(2):189–96.
 22. Lee KH, Kim EY, Yun JS, Park YL, Do S-I, Chae SW, et al. The prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes and hematologic parameters in patients with breast cancer. *BMC Cancer*. 2018 Oct 1;18(1):1–9.
 23. Rana APS, Kaur M, Zonunsanga B, Puri A, Kuka AS. Preoperative Peripheral Blood Count in Breast Carcinoma: Predictor of Prognosis or a Routine Test. *Int J Breast Cancer*. 2015;2015.
 24. Wei Y, Zhang X, Wang G, Zhou Y, Luo M, Wang S, et al. The impacts of pretreatment circulating eosinophils and basophils on prognosis of stage □-□ colorectal cancer. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2018 Oct 1;14(5):243–51.
 25. Holub K, Conill C. The Impact of Inflammatory Biomarkers on Overall Survival of Patients with Pancreatic Cancer Treated with Chemoradiation. Elsevier. 2018;29(5):135.
 26. Coughlin SS. Epidemiology of Breast Cancer in Women. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1152:9–29.
 27. Sharma R. Global, Regional, National Burden of Breast Cancer in 185 Countries: Evidence From Globocan 2018. 2021;187:557–67.
 28. Carioli G, Malvezzi M, Rodriguez T, Bertuccio P, Negri E, Vecchia C La. Trends and predictions to 2020 in breast cancer mortality: Americas and Australasia. *The Breast*. 2018;163–9.

29. Türkyılmaz M, Öztürk M, Dündar S. Türkiye Kanser İstatistikleri. T.C. Halk Sağlığı Kurumu Ankara. 2017. 75–77 p.
30. Momenimovahed Z, Salehiniya H. Epidemiological Characteristics Of And Risk Factors For Breast Cancer In The World. *Breast Cancer (London)*. 2019;11:151.
31. Anderson IJWF, Rosenberg PS. Qualitative age-interactions in breast cancer: a tale of two diseases? *Am J Clin Oncol*. 2008 Oct;31(5):504–6.
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. *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 J Natl Cancer Inst*. 2003 Mar 19;95(6):478–83.
34. Sun Y-S, Zhao Z, Yang Z-N, Xu F, Lu H-J, Zhu Z-Y, et al. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *Int J Biol Sci*. 2017;13(11):1387–97.
35. Gaudet MM, Gierach GL, Carter BD, Luo J, Milne RL, Weiderpass E. Pooled Analysis of Nine Cohorts Reveals Breast Cancer Risk Factors by Tumor Molecular Subtype. *Cancer Res*. 2018 Oct 15;78(20):6011–21.
36. Unar Munguía M, Torres-Mejía G, Colchero MA, Cosío TG de. Breastfeeding Mode and Risk of Breast Cancer: A Dose-Response Meta-Analysis. *J Hum Lact*. 2017 May 1;33(2):422–34.
37. Marchbanks PA, Donald JAM, Wilson HG, Folger SG. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 2002 Jun 27;346(26):2025–32.
38. 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.
39. Cobain EF, Milliron KJ, Merajver SD. Updates on breast cancer genetics: Clinical implications of detecting syndromes of inherited increased susceptibility to breast

- cancer. *Semin Oncol*. 2016 Oct 1;43(5):528–35.
40. Budny A, Starosławska E, Budny B, Wójcik R, Hys M, Budny PKW, et al. Epidemiology and diagnosis of breast cancer. *Pol Merkur Lekarski*. 2019 May 27;46(275):195–204.
 41. Couch FJ, Nathanson KL, Offit K. Two Decades After BRCA: Setting Paradigms in Personalized Cancer Care and Prevention. *Science* (80-). 2014 Mar 28;343(6178):1466–70.
 42. 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):494–501.
 43. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet*. 2001 Oct 27;358(9291):1389–99.
 44. McCormack VA, Silva I dos S. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006 Jun;15(6):1159–69.
 45. Boyd NF, Dite GS, Stone J, Gunasekara A. Heritability of mammographic density, a risk factor for breast cancer. *N Engl J Med*. 2002 Sep 19;347(12):886–94.
 46. Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, Lingle WL, Degnim AC, Ghosh K, et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 2005 Jul 21;353(3):229–37.
 47. Picon-Ruiz M, Morata-Tarifa C, Valle-Goffin JJ, Friedman ER, Slingerland JM. Obesity and adverse breast cancer risk and outcome: Mechanistic insights and strategies for intervention. *CA Cancer J Clin*. 2017 Sep;67(5):378–97.
 48. Kolak A, Kamińska M, Sygit K, Budny A, Surdyka D, Kukielka-Budny B, et al. Primary and secondary prevention of breast cancer. *Ann Agric Environ Med* [Internet]. 2017 Dec 23 [cited 2021 Aug 21];24(4):549–53. Available from: www.aaem.pl

49. Liu Y, Nguyen N, Colditz GA. Links between alcohol consumption and breast cancer: a look at the evidence. *Womens Health (Lond Engl)*. 2015 Jan 1;11(1):65.
50. Romieu I, Scoccianti C, Chaje`s V, Batlle J de, Biessy C, Dossus L, et al. Alcohol intake and breast cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Int J cancer*. 2015 Oct 15;137(8):1921–30.
51. Harvie M, Howell A, Evans DG. Can Diet and Lifestyle Prevent Breast Cancer: What Is the Evidence? https://doi.org/1014694/EdBook_AM201535.e66. 2015 May 14;(35):e66–73.
52. 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 Jan 10;122(5):726–32.
53. 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.
54. Pudrovska T, Anikputa B. The Role of Early-Life Socioeconomic Status in Breast Cancer Incidence and Mortality: Unraveling Life Course Mechanisms. *J Aging Health*. 2011 Sep 28;24(2):323–44.
55. Lundqvist A, Andersson E, Ahlberg I, Nilbert M, Gerdtham U. Socioeconomic inequalities in breast cancer incidence and mortality in Europe a systematic review and meta-analysis. *Eur J Public Health*. 2016 Oct 1;26(5):804–13.
56. White AJ, Bradshaw PT, Hamra GB. Air Pollution and Breast Cancer: a Review. *Curr Epidemiol Reports*. 2018 Mar 27;5(2):92–100.
57. Ronckers CM, Erdmann CA, Land CE. Radiation and breast cancer: a review of current evidence. *Breast Cancer Res*. 2004 Nov 23;7(1):1–12.
58. 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 1;157:103174.
59. 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.
60. 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, editors. Ankara; 2020. 15 p.
 61. Ozmen V, Ozmen T, Dogru V. Breast Cancer in Turkey; An Analysis of 20.000 Patients with Breast Cancer. *Eur J Breast Heal.* 2019;15(3):141–6.
 62. Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD. 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.
 63. Parthasarathy V, Rathnam U. Nipple Discharge: An Early Warning Sign of Breast Cancer. *Int J Prev Med.* 2012 Nov;3(11):810.
 64. McDonald ES, Clark AS, Tchou J, Zhang P, Freedman and GM. Clinical Diagnosis and Management of Breast Cancer. *J Nucl Med.* 2016 Feb 1;57(2):9S-16S.
 65. Cho N, Han W, Han B-K, Bae MS, Ko ES, Seok Jin Nam. 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;3(11):1495–502.
 66. ACR Practice Guideline for Communication: Diagnostic Radiology. *Am Coll Radiol.* 2013;135.
 67. Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *Br J Cancer.* 2005;93(9):1046–52.
 68. Kumar V, Abbas AK AJ. Robbins Basic Pathology 10th Edition. 2017. 713–47 p.
 69. Sinn H-P, 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 (Basel).* 2013;8(2):149–54.
 70. Russell M, Islam S, Paul A, Parveen S, Bhuiyan RZ. Molecular Classification of Breast

Carcinoma by Immuno-histochemical Analysis: A Tertiary Cancer Hospital Outcome in Bangladesh. JMSCR. 2020;8(7):311–23.

71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. Stickeler E. Prognostic and Predictive Markers for Treatment Decisions in Early Breast Cancer. *Breast Care (Basel)*. 2011 Jun;6(3):193–8.
75. Bundred N. Prognostic and predictive factors in breast cancer. *Cancer Treat Rev*. 2001;27(3):137–42.
76. Meme Hastalıkları Dernekler Federasyonu. Meme Hastalıkları El Kitabı. 2012th ed. Özmen V, editor. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2012. 297–303 p.
77. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman K V, Beitsch PD, Whitworth PW, Peter W Blumencranz, A Marilyn Leitch, Sukamal Saha, Linda M McCall MM. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2011;5(6):569–75.
78. Wöckel A, Albert U-S, Janni W, Scharl A, Kreienberg R, Stüber T. The Screening, Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Breast Cancer. *Dtsch Arztebl Int*. 2018 May 4;115(18):316–23.
79. 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. *J Clin Oncol*. 2008;26(8):1275–81.
80. Nitz U, Gluz O, Clemens M. West German Study PlanB Trial: Adjuvant Four Cycles

- of Epirubicin and Cyclophosphamide Plus Docetaxel Versus Six Cycles of Docetaxel and Cyclophosphamide in HER2-Negative Early Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37(10):799–808.
81. Minckwitz G von, Procter M, Azambuja E de, Zardavas D. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(7):122–31.
 82. Smith IE, Dowsett M. Aromatase inhibitors in breast cancer. *N Engl J Med*. 2003;348(24):2431–42.
 83. Albain KS, Barlow WE, Ravdin PM, Farrar WB, Burton G V, Ketchel SJ. Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine-responsive, node-positive breast cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2009;374(9707):2055–63.
 84. 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;131(1):18–43.
 85. Bauer KR, Brown M, Cress RD, Parise CA, Caggiano V. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer Registry. *Cancer*. 2008;109(9):1721–8.
 86. Barni S, Mandalà M, Williams L, Barni S. Locally advanced breast cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2006;18:47–52.
 87. Simos D, Clemons M, Ginsburg OM, Jacobs C. Definition and consequences of locally advanced breast cancer. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2014;8(1):33–8.
 88. Tryfonidis K, Senkus E, Cardoso MJ, Cardoso F. Management of locally advanced breast cancer-perspectives and future directions. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015 Mar 28;12(3):147–62.
 89. Haddad TC, Goetz MP. Landscape of Neoadjuvant Therapy for Breast Cancer. *Ann*

- Surg Oncol. 2015 May 1;22(5):1408.
90. Wuerstlein R, Harbeck N. Neoadjuvant Therapy for Patients with HER2 Positive Breast Cancer. *Rev Recent Clin Trials*. 2017;12(2):81–92.
 91. Chen X, Ye G, Zhang C, Li X, Chen Y. Superior outcome after neoadjuvant chemotherapy with docetaxel, anthracycline, and cyclophosphamide versus docetaxel plus cyclophosphamide. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;142(3):549–58.
 92. Provenzano E, Bossuyt V, Viale G, Cameron D, Badve S, Denkert C, et al. Standardization of pathologic evaluation and reporting of postneoadjuvant specimens in clinical trials of breast cancer: recommendations from an international working group. *Mod Pathol*. 2015 Sep 3;28(9):1185–201.
 93. Chia SK, Speers CH, D'yachkova Y, Kang A, Taylor M, Suzanne, 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;110(5):973.
 94. 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 Feb 22;7(1):1–11.
 95. Weller PF, Lim K. Human Eosinophil-Lymphocyte Interactions. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio Janeiro*. 1997;92:173–82.
 96. Sakkal S, Miller S, Apostolopoulos V, Nurgali K. Eosinophils in Cancer: Favourable or Unfavourable? *Curr Med Chem*. 2016 Jan 20;23(7):650–66.
 97. Scheidegger EP, Debrunner M, Huber AR. Eosinophilia. *Ther Umsch*. 2006 Jan;63(1):83–8.
 98. Larsen RL, Savage NM. How I investigate Eosinophilia. *Int J Lab Hematol*. 2019;41(2):153–61.
 99. Carretero R, Sektioglu IM, Garbi N, Salgado OC, Beckhove P, Hämmerling GJ. Eosinophils orchestrate cancer rejection by normalizing tumor vessels and enhancing infiltration of CD8(+) T cells. *Nat Immunol*. 2015 May 19;16(6):609–17.

100. Dou X, Wang R-B, Yan H-J, Jiang S-M, Meng X-J, Zhu K-L, et al. Circulating Lymphocytes as Predictors of Sensitivity to Preoperative Chemoradiotherapy in Rectal Cancer Cases. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2013;14(6):3881–5.
101. Tada N, Kawai K, Tsuno NH, Ishihara S, Yamaguchi H, Sunami E, et al. Prediction of the preoperative chemoradiotherapy response for rectal cancer by peripheral blood lymphocyte subsets. *World J Surg Oncol* 2015 131. 2015 Feb 7;13(1):1–10.
102. Lestari AAW, Prabawa IPY, Wiranata S, Supadmanaba IGP. High eosinophils lymphocyte ratio (ELR) related with subtype of breast cancer in Sanglah General Hospital, Bali. *Ann Oncol*. 2018;29(9):IX11–2.
103. Hirashima M, Higuchi S, Sakamoto K, Nishiyama T, Okada H. The ratio of neutrophils to lymphocytes and the phenotypes of neutrophils in patients with early gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1998;124(6):329–34.
104. Warny M, Helby J, Nordestgaard BG, Birgens H BS. Incidental lymphopenia and mortality: a prospective cohort study. *CMAJ*. 2020;192(2):E25–33.
105. 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.
106. Tracy I George. Malignant or benign leukocytosis. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr*. 2012;475–84.
107. Bai YG, Gao GX, Zhang H, Zhang S, Liu Y-H, Duan X-N, et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocyte subtypes in residual tumors of patients with triple-negative breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Chin Med J (Engl)*. 2020 Mar 5;133(5):552–60.
108. Miyagawa Y, Araki K, Bun A, Ozawa H, Fujimoto Y, Higuchi T, et al. Significant Association Between Low Baseline Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Improved Progression-free Survival of Patients With Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Treated With Eribulin But Not With Nab-Paclitaxel. *Clin Breast Cancer*. 2018 Oct 1;18(5):400–9.

109. Omranipour R, Jalili R, Yazdankhahkenary A, Assarian A, Mirzania M, Eslami B. Evaluation of Pathologic Complete Response (pCR) to Neoadjuvant Chemotherapy in Iranian Breast Cancer Patients with Estrogen Receptor Positive and HER2 Negative and impact of predicting variables on pCR. *Eur J breast Heal*. 2020 Jun 24;16(3):213–8.
110. Iwamoto N, Aruga T, Horiguchi S, Saita C, Onishi M, Goto R, et al. Predictive factors of an axillary pathological complete response of node-positive breast cancer to neoadjuvant chemotherapy. *Surg Today*. 2020 Feb 1;50(2):178–84.
111. Chang JM, Leung JWT, Moy L, Ha SM, Moon WK. Axillary Nodal Evaluation in Breast Cancer: State of the Art. *Radiology*. 2020 Jun 1;295(3):500–15.
112. Li JW, Tong YY, Jiang YZ, Shui XJ, Shi ZT, Cai Chang. Clinicopathologic and Ultrasound Variables Associated With a Heavy Axillary Nodal Tumor Burden in Invasive Breast Carcinoma. *J Ultrasound Med*. 2019 Jul 1;38(7):1747–55.
113. Lim GH, Upadhyaya VS, Acosta HA, Lim JMA, Allen JC, Leong LCH. Preoperative predictors of high and low axillary nodal burden in Z0011 eligible breast cancer patients with a positive lymph node needle biopsy result. *Eur J Surg Oncol*. 2018 Jul 1;44(7):945–50.
114. Ownby HE, Roi LD, Isenberg RR, Brennan MJ. Peripheral Lymphocyte and Eosinophil Counts as Indicators of Prognosis in Primary Breast Cancer. *Cancer*. 1983;52:126–30.
115. Afghahi A, Purington N, Han SS, Desai M, Pierson E, Mathur MB, et al. Higher Absolute Lymphocyte Counts Predict Lower Mortality from Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer. *Clin Cancer Res*. 2018 Jun 15;24(12):2851–8.
116. Conesa MAV, Garcia-Martinez E, Billalabeitia EG, Benito AC, Garcia TG, Garcia VV. Predictive value of peripheral blood lymphocyte count in breast cancer patients treated with primary chemotherapy. *Breast*. 2012;21(4):468–74.
117. Onitilo AA, Engel JM, Greenlee RT, Mukesh BN. Breast Cancer Subtypes Based on ER/PR and Her2 Expression: Comparison of Clinicopathologic Features and Survival.

Clin Med Res. 2009 Jun 1;7(1–2):4–13.

118. Howlader N, Cronin KA, Kurian AW, Andridge R. Differences in Breast Cancer Survival by Molecular Subtypes in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2018 Jun 1;27(6):619–26.



8. EKLER

8.1. Dokuz Eylül Üniversitesi Etik Kurul Onayı

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2021/23-04 Tarih:18.08.2021	
	Prof.Dr.Tuğba YAVUZŞEN'in sorumlusu olduğu "Lokal İleri Evre Meme Kanseri Hastalarında Neoadjuvan Kemoterapi Öncesi Ve Sonrası Periferik Kan Eozinofil/Lenfosit Oranlarının Kemoterapi Yanıtına ve Prognosa Etkisi" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmanın mevcut haliyle etik yönden uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	
	ETİK KURUL BİLGİLERİ	
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu	
ETİK KURUL ÜYELERİ		
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu Cinsiyet Araştırma ile ilişkili mi?
Prof.Dr.Mehmet Birhan Yılmaz (Başkan)	Kardiyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Erkek E ☐ H ☒
Prof.Dr. Emel Çalıkoğlu (Başkan Yardımcısı)	Preventif Onkoloji	Onkoloji Enstitüsü Kadın E ☐ H ☒
Prof.Dr. Ahmet Okay Çağlayan	Moleküler Tıp	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Erkek E ☐ H ☒
Prof.Dr. Suna Asilsoy	Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları	DEÜ Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Kadın E ☐ H ☒
Doç.Dr.Seher Özyürek	Muskuloskeletal Fizyoterapi	DEÜ Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu Kadın E ☐ H ☒
Doç.Dr.Nil Hacıoğlu Aksay	Tıbbi Farmakoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Kadın E ☐ H ☒
Doç.Dr. Meryem Öztürk Haney	Halk Sağlığı Hemşireliği	Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği Kadın E ☐ H ☒
Doç.Dr. Aylin Özgen Alpaydın	Göğüs Hastalıkları	DEÜ Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Kadın E ☐ H ☒
Doç.Dr. Aliye Akcalı	Periodontoloji	Diş Hekimliği Fakültesi Kadın E ☐ H ☒
Doç.Dr. Şule Özbilgin	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	DEÜ Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü Kadın E ☐ H ☒
Dr.Öğr.Üyesi Özlenen Şimşek Papur	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Kadın E ☐ H ☒
Dr.Öğr.Üyesi Tolga Şahin	Spor Yönetim Bilimleri	Necat Hepkon Spor Bilimleri Fakültesi Erkek E ☐ H ☒
Öğr.Gör.Dr.Kıvanç Yüksel	Biyostatistik ve Tıbbi Bilişim	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Bilişim A.D Erkek E ☐ H ☒