



T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,
BOZYAKA SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

NEOADJUVAN KEMOTERAPİ UYGULANAN MEME KANSERİ
HASTALARINDA PATOLOJİK YANIT ORANLARI İLE
TEDAVİ ÖNCESİ NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI VE
PLATELET/LENFOSİT ORANININ İLİşKİSİ

Dr. Ferhat Tadik

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR/ 2024



T.C.

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,
BOZYAKA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**NEOADJUVAN KEMOTERAPİ UYGULANAN MEME KANSERİ
HASTALARINDA PATOLOJİK YANIT ORANLARI İLE
TEDAVİ ÖNCESİ NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI VE
PLATELET/LENFOSİT ORANININ İLİŞKİSİ**

Dr. Ferhat Tadik

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanları: Doç. Dr. İsmail Demir

Doç. Dr. Ferda Bilgir

İZMİR/ 2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalanma imkanı bulduğum tüm değerli hocalarıma,

Tezimin hazırlanma sürecinde ve uzmanlık eğitimimin her döneminde her zaman desteğini hissettiğim, kendisi ile çalışmaktan büyük onur duyduğum tez danışmanım değerli Doç. Dr. İsmail Demir ve tez sürecinde kıymetli desteklerini sunan tez danışmanım Doç. Dr. Ferda Bilgir hocalarıma,

İyi bir hekim olmam için elinden geleni yapan, bana tıbbi onkoloji alanını sevdiren, mesleki ve insani anlamda örnek aldığım çok değerli Uzm. Dr. Cengiz Yılmaz'a,

Asistanlık dönemimde birlikte çalışma fırsatı bulduğum ve birçok konuda yardımını, desteğini gördüğüm değerli arkadaşım Dr. Berivan Akdoğan'a,

Hayatımın her döneminde destekçim olan değerli ailemin her bir ferdine,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT.....	xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Meme Kanseri Epidemiyolojisi.....	3
2.2. Meme Kanseri Risk Faktörleri	4
2.2.1. Değıştirilemez Risk Faktörleri.....	4
2.2.2. Değıştirilebilir Risk Faktörleri.....	5
2.3. Meme Anatomisi	6
2.4. Meme Kanseri Histopatoloji.....	6
2.4.1. Non-invaziv meme kanseri	7
2.4.2. İnvaziv Meme Kanseri.....	7
2.5. Meme Kanseri Tarama	9
2.6. Meme Kanseri Tanı	11
2.7. Meme Kanseri Evreleme	13
2.8. Meme Kanseri Moleküller Alt Tipler.....	20
2.9. Meme Kanseri Tedavisi.....	21
2.9.1. Metastatik Meme Kanseri Tedavisi	22
2.9.2. Non Metastatik Meme Kanseri Tedavisi	25
2.10. Nötrofil Lenfosit Oranı ve Trombosit Lenfosit Oranı.....	30
3. MATERYAL VE METOT	32
4. BULGULAR.....	34
5.TARTIŞMA	57
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	66
7. KAYNAKLAR	67
8.ÖZGEÇMİŞ	78

9.EKLER.....	79
--------------	----



SİMGELER VE KISALTMALAR

AC: Doksorubisin+ Siklofosfamid

AD: Aksiller disseksiyon

AJCC: American Joint Committee on Cancer

ASCO: American Society of Clinical Oncology

BRCA 1 ve 2: Breast Cancer Gene 1 ve 2

CALGB: Cancer and Leukemia Group B

CDK 4/6: Siklin bağımlı kinaz 4/6

DCIS: Duktal Karsinoma İn Situ

DD: Dose dense

Dtx: Dosetaksel

EBCTCG: Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group

EC: Epirubisin+ Siklofosfamid

ER: Östrojen Reseptörü

FDA: United States Food and Drug Administration

FDG-PET/BT: Fluorodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi

FEC: 5- Fluorourasil+ Epidoksorubisin+ Siklofosfamid

GA: Güven aralığı

GLOBOCAN: Global Cancer Observatory

HER2: İnsan Epidermal Büyüme Faktörü 2

HR: Hormon reseptör

ILC: İnvaziv Lobüler Karsinom

LB: Luminal B

LCIS: Lobüler Karsinoma İn Situ

M: Median

MCV: Ortalama eritrosit hacmi

MPV: Ortalama platelet hacmi

MR: Manyetik Rezonans

NAC: Neoadjuvant Chemotherapy

NAKT: Neoadjuvan kemoterapi

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

NK: Doğal Öldürücü Hücreler

NLR: Nötrofil/Lenfosit Oranı

NSABP: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project

NST: Non Spesifik Tip

OR: Odds Ratio

PARP: Poli-ADP Riboz Polimeraz geni

pCR: Patolojik tam yanıt

PD: Programlanmış hücre ölümü proteini 1

PD-L1: Programlanmış hücre ölümü ligandı 1

PLR: Platelet/Lenfosit Oranı

PM: Parsiyel Mastektomi

PR: Progesteron Reseptörü

Ptx: Paklitaksel

RDW: Kırmızı kan hücresi dağılım genişliği

SEER: Surveillance Epidemiology and End Results

SLNB: Sentinel lenf nodu biyopsisi

SS: Standart sapma

TC: Dosetaksel+ Siklofosfamid

TDLU: Terminal Dukt Lobüler Ünite

T-DM 1: Trastuzumab Emtansin

TM: Total Mastektomi

TN: Triple negatif

TNM: Tümör-Lenf Nodu- Metastaz evrelemesi

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: ACR BI-RADS Sınıflaması.....	11
Tablo 2: T Kategorisi	14
Tablo 3: N Kategorisi.....	15
Tablo 4: M Kategorisi	18
Tablo 5: AJCC 8.Baskı TNM- Stage Eşleşmesi	19
Tablo 6: Demografik Özellikler	34
Tablo 7: Tümör Morfolojik Özellikleri ve Klinik Evrelendirme	35
Tablo 8: Tümör Histopatolojik Özellikleri	36
Tablo 9: Neoadjuvan Kemoterapi ve Klinik Yanıt Durumu.....	38
Tablo 10: Neoadjuvan Kemoterapi Sonrası Memeye ve Aksillaya Uygulanan Cerrahi	38
Tablo 11: Patolojik Yanıt Durumları	39
Tablo 12: Basit Moleküler Alt Tipler ve Detaylı Moleküler Alt Tiplere Göre – Meme, Aksilla ve Genel (Meme + Aksilla) Patolojik Yanıt Oranları.	40
Tablo 13: Genel Patolojik Yanıt Düzeyleri vs. Hematolojik Parametreler.....	41
Tablo 14: İkili logistic regresyon analizi -Genel patolojik yanıt vs. hematolojik parametreler.....	42
Tablo 15: Basit Moleküler alt tiplere göre genel patolojik yanıt düzeyleri vs. hematolojik parametreler.	43
Tablo 16: İkili Logistik Regresyon Analizi; Basit Moleküler alt tiplere göre genel patolojik yanıt düzeyleri vs. hematolojik parametreler.....	44
Tablo 17: Detaylı Moleküler alt tiplere göre Genel Patolojik Yanıt düzeyleri vs. hematolojik parametreler	45
Tablo 18: İkili Logistik Regresyon Analizi; Detaylı Moleküler alt tiplere göre genel patolojik yanıt düzeyleri vs. hematolojik parametreler.....	46
Tablo 19: Primer tümör patolojik yanıt durumu vs. hematolojik parametreler	46
Tablo 20: İkili lojistik Regresyon Analizi - Primer tümör patolojik yanıt durumu vs. hematolojik parametreler	47
Tablo 21: Primer tümörde; Basit moleküler alt tiplere göre patolojik yanıt düzeyleri vs hematolojik parametreler	48

Tablo 22: İkili lojistik Regresyon Analizi - Primer tümörde; Basit moleküler alt tiplere göre patolojik yanıt düzeyleri vs hematolojik parametreler.....	49
Tablo 23: Primer tümörde; Detaylı moleküler alt tiplere göre primer tümör patolojik yanıt düzeyleri vs. hematolojik parametreler	50
Tablo 24: İkili Logistik Regresyon Analizi - Detaylı Moleküler alt tiplere göre primer tümör patolojik yanıt düzeyleri vs. hematolojik parametreler.	50
Tablo 25: Aksiller lenf nodlarında; Patolojik yanıt durumu vs. hematolojik parametreler.....	51
Tablo 26: İkili lojistik Regresyon Analizi – Aksiller lenf nodlarında patolojik yanıt durumu vs. hematolojik parametreler	52
Tablo 27: Aksiller lenf nodlarında; Basit moleküler alt tiplere göre patolojik yanıt düzeyleri vs hematolojik parametreler	53
Tablo 28: İkili Logistik Regresyon Analizi - Aksiller lenf nodlarında; Basit moleküler alt tiplere göre patolojik yanıt düzeyleri vs. hematolojik parametreler	54
Tablo 29: Aksiller lenf nodlarında; Detaylı moleküler alt tiplere göre patolojik yanıt düzeyleri vs. hematolojik parametreler	55
Tablo 30: İkili Logistik Regresyon Analizi - Detaylı Moleküler alt tiplere göre primer tümör patolojik yanıt düzeyleri vs. hematolojik parametreler	56

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: 2020'de Kadın Meme Kanseri için Bölgeye Özel İnsidans ve Ölüm Oranları Yaşa Standardize Edilmiş Oranlar.	3
Şekil 2: Mamografi-Dijital meme tomosentezi çekim tekniği karşılaştırması	10
Şekil 3: Yaş Grupları.....	35
Şekil 4: Primer meme tümörü klinik evresi, Aksiller lenf nodları klinik evresi, Hastalık Klinik Evresi.	36
Şekil 5: Basit ve Detaylı Moleküler Alt Tipler.	37
Şekil 6: Neoadjuvan kemoterapi sonrası operasyon materyelinde memede, aksillada ve genel (meme ve aksilla toplamı) patolojik yanıt düzeyleri	40
Şekil 7: Basit Moleküler Alt Tipler ve Detaylı Moleküler Alt Tiplere Göre – Meme, Aksilla ve Genel (Meme + Aksilla) Patolojik Yanıt Oranları.	41

NEOADJUVAN KEMOTERAPİ UYGULANAN MEME KANSERİ HASTALARINDA PATOLOJİK YANIT ORANLARI İLE TEDAVİ ÖNCESİ NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI VE PLATELET/LENFOSİT ORANININ İLİŞKİSİ

ÖZET

Giriş ve Amaç: Neoadjuvan kemoterapi (NAKT) lokal ileri evre meme kanseri için standart tedavi haline gelmiştir ve NAKT sonrası patolojik tam yanıt (pCR) tedaviye yanıtın önemli bir öngörücüsüdür. Bu çalışmanın amacı neoadjuvan tedavi gören meme kanseri hastalarında nötrofil/lenfosit oranı (NLR) ve platelet/lenfosit oranı (PLR) değerlerinin pCR ile ilişkisini incelemektir.

Materyal ve Metot: Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ekim 2014- Nisan 2022 yılları arasında Medikal Onkoloji kliniğinde takipli neoadjuvan kemoterapi ile tedavi edilen invaziv meme kanseri hastalarının retrospektif analizi yapıldı. Hastaların demografik özellikleri, hemogram parametreleri, tümör karakteristikleri, almış oldukları kemoterapi rejimleri ve cerrahi özellikleri kaydedildi. NLR, periferik kandaki mutlak nötrofil ve lenfosit sayımlarının; PLR ise periferik kandaki mutlak platelet ve lenfosit sayımlarının oranı olarak hesaplandı ve pCR ise meme ve aksiller lenf düğümlerinde rezidü invaziv karsinomun olmaması olarak tanımlandı. İstatiksel analizler için uygun istatistiksel yöntemler kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya NAKT uygulanan 207 invaziv meme kanseri hastası dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 51 ± 10 yıl (min 27- max 75) ve median yaş 50 yıl olarak belirlendi. Hastaların %44'ü klinik olarak erken evrede, %46'sı lokal ileri evrede, %6'sı oligo-metastatik evredeydi ve %4'ünde ise inflamatuvar meme kanseri mevcuttu. Detaylı moleküler alt tiplere göre Luminal A grupta %0, LB-HER2(-) grupta %13, LB-HER2(+) grupta %42, HER2 zengin grupta %68 ve triple negatif grupta ise %37,5 patolojik tam yanıt mevcuttu. NAKT öncesi NLR'nin genel patolojik tam yanıtla ilişkisine bakıldığında; moleküler alt tiplerden bağımsız olarak patolojik tam yanıtla olan ve olmayanlar arasında farklılık yoktu ve patolojik yanıt ile ilişkili değildi ($p=0,715$). Cerrahi öncesi NLR' nin genel patolojik tam yanıtla ilişkisine bakıldığında;

moleküler alt tiplerden bağımsız olarak patolojik tam yanıtı olan ve olmayanlar arasında farklılık yok, patolojik tam yanıt ile ilişkili değildi ($p=0,204$). NAKT öncesi PLR' nin genel patolojik tam yanıtla ilişkisine bakıldığında; moleküler alt tiplerden bağımsız olarak patolojik tam yanıtı olan ve olmayanlar arasında farklılık yoktu ve patolojik yanıt ile ilişkili değildi ($p=0,637$). Cerrahi öncesi PLR' nin genel patolojik tam yanıtla ilişkisine bakıldığında; moleküler alt tiplerden bağımsız olarak patolojik tam yanıtı olan ve olmayanlar arasında farklılık yok, patolojik tam yanıt ile ilişkili değildi ($p=0,851$). Basit ve detaylı moleküler analizlere göre yapılan lojistik regresyon analizinde de NAKT ve cerrahi öncesi NLR ve PLR' nin genel, primer tümöral ve aksiller patolojik tam yanıt ile anlamlı bir ilişkisi saptanmadı.

Sonuç: NAKT ve cerrahi öncesi NLR ve PLR değerlerinin genel pCR, primer tümör pCR ve aksiller pCR ile ilişkisi tüm hastalarda, basit moleküler analiz ve detaylı moleküler analize göre ayrı ayrı değerlendirildiğinde anlamlı bir fark bulunmadı. Bizim çalışma sonuçlarına göre NLR ve PLR değerleri neoadjuvan kemoterapi almış meme kanseri hastalarında sağlam bir tedavi yanıtı ve prognoz öngörücüsü olarak görülmedi.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, neoadjuvan kemoterapi, nötrofil/lenfosit oranı, platelet/lenfosit oranı, patolojik tam yanıt

RELATIONSHIP BETWEEN PATHOLOGIC RESPONSE RATES AND PRE-TREATMENT NEUTROPHIL/LYMPHOCYTE RATIO AND PLATELET/LYMPHOCYTE RATIO IN BREAST CANCER PATIENTS RECEIVING NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY

ABSTRACT

Introduction and Aim: Neoadjuvant chemotherapy (NAC) has become the standard treatment for locally advanced breast cancer and pathologic complete response (pCR) after NAC is a significant predictor of treatment response. This study aims to investigate the relationship between neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and platelet/lymphocyte ratio (PLR) values and pCR in breast cancer patients undergoing neoadjuvant treatment.

Materials and Methods: A retrospective analysis was conducted on invasive breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy at İzmir Bozyaka Training and Research Hospital, Health Sciences University, between October 2014 and April 2022. Patient demographics, hemogram parameters, tumor characteristics, chemotherapy regimens and surgical features were recorded. NLR was calculated as the ratio of absolute neutrophil and lymphocyte counts, PLR as the ratio of absolute platelet and lymphocyte counts and pCR was defined as the absence of residual invasive carcinoma in the breast and axillary lymph nodes. Appropriate statistical methods were used for data analysis.

Results: 207 invasive breast cancer patients, all of who underwent NAC (Neoadjuvant Chemotherapy), were included in the study. The mean age of the patients was 51 ± 10 years (min 27- max 75), with a median age of 50 years. Forty-four percent (44%) of the patients were in the early clinical stage, 46% were in the locally advanced stage, 6% were in the oligo-metastatic stage, and 4% had inflammatory breast cancer. According to detailed molecular subtypes, pathological complete response rates were 0% in Luminal A, 13% in LB-HER2(-), 42% in LB-HER2(+), 68% in HER2-enriched, and 37.5% in triple-negative. Looking at the overall pathological complete response in relation to pre-NAC NLR, irrespective of molecular subtypes, there was no

difference between those who achieved pathological complete response and those who did not, and it was not associated with pathological response ($p=0.715$). Examining the relationship between preoperative NLR and overall pathological complete response, regardless of molecular subtypes, there was no difference between those achieving pathological complete response and those who did not, and it was not associated with pathological response ($p=0.204$). Looking at the relationship between pre-NAC PLR (Platelet-to-Lymphocyte Ratio) and overall pathological complete response, irrespective of molecular subtypes, there was no difference between those achieving pathological complete response and those who did not, and it was not associated with pathological response ($p=0.637$). Examining the relationship between preoperative PLR and overall pathological complete response, regardless of molecular subtypes, there was no difference between those achieving pathological complete response and those who did not, and it was not associated with pathological response ($p=0.851$). According to simple and detailed analyses, in comprehensive logistic regression analysis, no significant relationship was detected between NLR and PLR before NACT and surgery and overall, primary tumoral and axillary pathological complete response.

Conclusion: No significant difference was found in the relationship of NLR and PLR values before NACT and surgery with overall pCR, primary tumor pCR and axillary pCR in all patients, when evaluated separately according to simple molecular analysis and detailed molecular analysis. According to our study results, NLR and PLR values were not seen as a solid predictor of treatment response and prognosis in breast cancer patients who received neoadjuvant chemotherapy.

Keywords: Breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, pathologic complete response

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanserdir ve dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir.(1)

Preoperatif sistemik tedavi yani neoadjuvan tedavi meme kanserinde sadece lokal ileri evre veya inflamatuvar meme kanseri için değil, aynı zamanda erken evre meme kanserinde de primer meme kanseri için bir tedavi seçeneği olarak kabul görmeye başlamıştır.(2)

Neoadjuvan tedavinin temel amacı tümörü küçülterek meme koruyucu cerrahiye olanak sağlamaktır. Ayrıca tedaviye yanıt ve başarı durumunun değerlendirilebilmesine ve yeni ilaçların hastalığın erken dönemlerinde etkinliğinin incelenebilmesine imkan tanır. Kemoterapi yanıtının belirlenmesi için kullanılan bir belirteç olan patolojik tam yanıt (pCR) kavramı da tedavi sürecinde prognostik bilgi verir. Operasyon öncesi durum tedavi erken evrelerinde hastalık klinik progresyonu durumunda tedavi değişim imkanı sağlayabilir.(3)

Kanser biyolojisindeki gelişmeler son yıllarda meme kanseri hastalarında ilaç etkinliği ve klinik sonuç tahmini için değişik faktörlerin belirlenmesi önerilerine yol açmıştır. Bu anlamda periferik kandan bakılan ve inflamatuvar yanıtla yakından ilişkili bazı göstergeler farklı tümörlerde kemoterapi duyarlılığı ve sağkalım için prognostik faktörler olarak geliştirilmiştir. Örneğin NLR mide kanseri, kolorektal kanser ve ürotelyal kanser için önemli bir prognostik faktör olarak kabul edilmiştir; ayrıca kas invazyonu olan mesane kanserinde NLR değeri neoadjuvan kemoterapiye tedavi yanıtı ile ilişkilendirilmiştir. Bu parametrelerin meme kanserinde öngörücü değerleri ve tedavi yanıtı ile ilişki durumları belirsizliklerini korumaktadır.(4)

Platelet lenfosit oranı olan PLR'nin yüksek değerlerinin ise mide kanseri, kolorektal kanser ve pankreas kanseri gibi çeşitli kanserlerde kötü prognozla ilişkili olduğu söylenmektedir. Meme kanserinde de neoadjuvan kemoterapiye duyarlılık arasındaki ilişkisini inceleyen çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalardan birinde düşük PLR değeri meme kanserinde neoadjuvan kemoterapi tedavisine yüksek duyarlılık ile ilişkilendirilmiştir.(5)

Sistemik inflamatuvar yanıtın kolay erişilebilir belirteçleri olan NLR ve PLR oransal değerlerinin birçok güncel çalışması olsa da meme kanserinde standardize edilmiş değerlere ve kabul edilmiş bir prognostik değere henüz sahip değildir.

Çalışmamızın amacı neoadjuvan kemoterapi almış meme kanseri hastalarında NLR ve PLR oransal değerlerinin NAKT ve cerrahi öncesi değerlerinin patolojik tam yanıt ile ilişkisini değerlendirerek kemoterapi duyarlılığı, prognoz ve primer sonlanım hakkında öngöründe bulunabilme şansını değerlendirmektir.

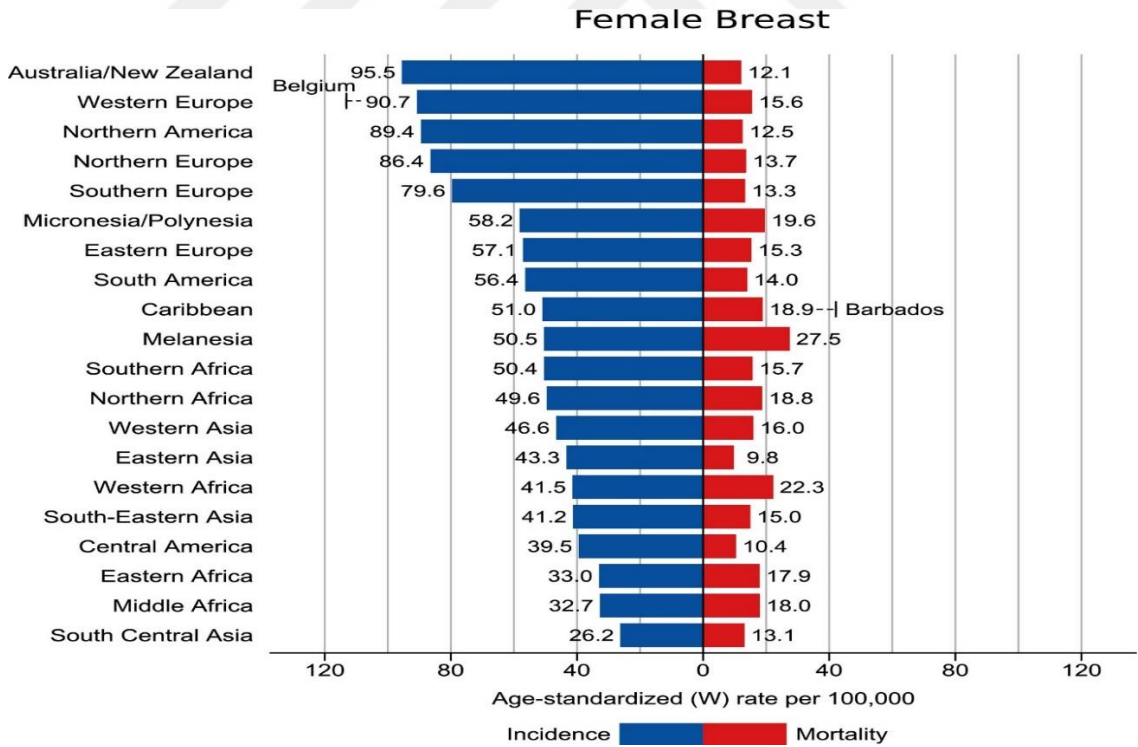


2.GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Kanseri Epidemiyolojisi

Kanser her ülkede önde gelen ölüm nedenlerinden biridir ve ortalama yaşam beklentisinin artmasının önünde önemli bir engeldir. Genel olarak dünya çapında kanser insidansı ve mortalitesi artış göstermektedir.

Dünya geneli kadın cinsiyetinde meme kanseri, 2020 yılı verilerine göre 2,3 milyon yeni vaka ile tüm kanser vakalarının %11,7'sini oluşturarak akciğer kanserini de geride bırakarak tüm kanserler arasında en sık görülen kanser olmuştur. Kadınlarda meme kanseri 4 kanser vakasından 1'inden ve 6 kanser ölümünden 1'inden sorumludur. 110 ülkede kadınlar arası kanser mortalitesinde ilk sırada yer almaktadır. 2020 yılında kadın meme kanseri için bölgeye özel insidans ve mortalite oranları değerlendirilmiştir (şekil 1) (6).



Şekil 1: 2020'de Kadın Meme Kanseri için Bölgeye Özel İnsidans ve Ölüm Oranları Yaşa Standardize Edilmiş Oranlar. (Kaynak: GLOBOCAN 2020)

Meme kanserindeki en önemli risk faktörü yaş olup yaşa özel insidans oranlarına bakıldığında meme kanseri en sık yaşlı kadınlarda görülmektedir. Birleşik Krallık'ta meme kanserinin üçte birinden fazlası 70 yaş üzeri kadınlarda görülmektedir. Daha az gelişmiş ülkelerde ise daha genç nüfus ve daha düşük ortalama yaşam ömrü nedeniyle daha genç yaş başvuruları olur ve genelde 50 yaşın altında tanı konmaktadır.(7)

Amerika'da siyah kadınlarla karşılaştırıldığında beyaz kadınlarda bariz bir insidans üstünlüğü saptanmıştır. Bunun sebebi olarak menopoza sonra hormon replasman tedavilerinin ve mamografi taramalarının beyaz kadınlarda daha yaygın olması öne sürülmüştür. Ancak siyah kadınlarda mortalite beyaz kadınlara göre %40 oranında daha yüksek görülmüştür; bunun nedeni olarak siyah kadınlarda tanı anında daha ileri evre ve yüksek derece meme kanserinin daha yaygın olması gösterilmiştir.(6)

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı 2019 verilerine göre Türkiye'de kadın meme kanseri görülme sıklığı 46/100.000'dir. Kadınlarda görülen her 4 kanserden biri meme kanseridir ve 15-49 yaş grubu meme kanseri vakalarının %42'sini oluşturmaktadır.(8)

2.2. Meme Kanseri Risk Faktörleri

Meme kanserinde değiştirilemez bazı risk faktörleri şu şekilde sıralanabilir; yaş, daha önce meme kanseri öyküsü, ailede meme kanseri öyküsü, cinsiyet, ırk.

Değiştirilebilir bazı risk faktörleri ise şu şekilde sıralanabilir; menstrüasyon durumu, alkol alımı, emzirme durumu, hormon replasman tedavileri, parite, obezite. (9)

2.2.1. Değiştirilemez Risk Faktörleri

Yaş

Yaşlanma meme kanserinin en önemli risk faktörlerinden biridir, 2016 yılında Amerika'da meme kanserine bağlı ölümlerin yaklaşık %99,3' ü 40 yaş üstü kadınlarda rapor edilmiştir.

Aile Öyküsü

Meme kanseri vakalarının toplamda neredeyse dörtte biri aile öyküsü ile ilişkili bulunmuştur. Özellikle kız kardeşinde veya annesinde meme kanseri bulunan kadınlar daha yatkındır. Meme kanserine olan genetik yatkınlık özellikle BRCA 1 (Breast cancer gene 1) ve BRCA 2 (Breast Cancer Gene 2) gen mutasyonlarına bağlanmaktadır. (10)

Cinsiyet

Kadınlarda meme kanseri erkeklere göre 100 kat daha sık görülür. Her yıl Amerika Birleşik Devletleri'nde meme kanseri teşhisi alan kadın sayısı 280.000'den fazla iken meme kanseri teşhisi alan erkek sayısı 3000'den azdır. (11)

İrk

Genel olarak en yüksek meme kanseri insidans oranı Hispanik olmayan beyaz kadınlardadır. 1975-2010 yılları arasında 18 SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) kayıtlarında çalışmaya dahil edilen invaziv meme kanserli 930.910 kadın arasında Hispanik olmayan beyaz kadınlarda meme kanseri insidansı oranı %83,5 ile en yüksek oranı oluştururken, onu siyah (%9,8), Hispanik beyaz (%6,2) ve Amerikan Kızılderili/Alaska Yerlileri (%0,5) takip etmektedir.(12)

2.2.2. Değiştirilebilir Risk Faktörleri

Menarş -Menopoz Durumu

117 epidemiyolojik çalışmadaki 118.964 meme kanserli kadını içeren bireysel katılımcı bir meta-analiz sonucunda erken menarş ve geç menopoz yaşı artmış meme kanseri riski ile ilişkili bulunmuştur.(13)

Alkol Alımı

Çeşitli çalışmalar sonucunda yaşam boyu alkol tüketimi meme kanseri ile ilişkili bulunmuştur. (14)

Emzirme Durumu

27 farklı çalışmayı temsil eden 36.881 vakanın dahil edildiği bir meta-analizde emzirmenin özellikle hormon reseptörü negatif meme kanseri insidansını azalttığı gösterilmiştir.(15)

Obezite

Yapılan çalışmalar yüksek vücut kitle indeksinin menopoza öncesi meme kanseri riskini azaltırken, menopoza sonrası dönemde artan riskle güçlü ilişki olduğunu saptamıştır. Yine obezite ve aşırı kilo tüm nedenlere bağlı meme kanserinde hayatta kalma süresinin kısalması ile ilişkilendirilmiştir.(16)

2.3. Meme Anatomisi

Olgun erişkin memesi dikey ekseninde 2-6.kotlar arasında bulunur. Yatay ekseninde ise sternal kenar ile orta aksiller çizgi arasındadır.

Memenin ana arteriyel beslenmesi internal mammarian arter tarafından sağlanır. Yaklaşık 1/3 'lük bir kısım beslenme ise (özellikle üst dış kadrana) lateral torasik arterler tarafından sağlanır.(17)

Memenin lenfatik drenajı başlıca aksiller lenf nodlarına olur; ancak küçük bir drenaj da internal mammarian lenf nodları ile olur.(18)

Meme başı, meme ucu ve areola, esas olarak üçüncü ila beşinci interkostal sinirlerin ön kutanöz dalları ve yan kutanöz dalları tarafından innerve edilir. Dördüncü interkostal sinirin anterior ve lateral kutanöz dalı meme derisinin, meme ucu ve areola kompleksinin en geniş yüzey alanını innerve eder. (19)

2.4. Meme Kanserinde Histopatoloji

Meme kanserinin farklı immünohistokimyasal profil ve özel klinik gidişatı ve sonlanımı olan birçok histopatolojik alt tipi mevcuttur.

En sık görülen malign meme lezyonları karsinomlardır. Bunun dışında sarkom ve lenfoma da yine memede görülebilir.

Genel olarak meme karsinomları ikiye ayrılır; kanal veya lobüller ile sınırlanmış epitel hücrelerinin invazyon göstermeyen proliferasyonları olan in situ karsinomlar ve meme dokusunda kanal dokusundan stromaya nüfuz eden neoplastik hücrelerin anormal malign proliferasyonları olan infiltratif veya invaziv karsinomlar. Tümörün köken almış olduğu bölgeye göre invaziv veya in situ karsinomlar duktal ve lobüler olarak sınıflandırılır. Kanal kaynaklı kanserlere duktal, lobül kaynaklı kanserlere ise lobüler karsinom ismi verilir.(20)

2.4.1. Non-invaziv meme kanseri

2.4.1.1. Duktal Karsinoma İn Situ

Duktal karsinoma in situ, meme kanallarının lümeninde bulunan neoplastik epitel hücrelerinin premalign proliferasyonu olarak tanımlanır. İnvaziv meme kanserinin bir öncüsü olarak kabul edilir. Hastaların büyük bir kısmına cerrahi tedavi ve sonrasında radyoterapi ve/veya sistemik kemoterapiler tedavide tercih edilmektedir. (21)

2.4.1.2. Lobüler Karsinoma İn Situ

Lobüler karsinoma in situ, meme asinüslerinin çoğunu dolduran neoplastik hücrelerden oluşan, terminal dukt lobüler ünite (TDLU) kaynaklı bir proliferasyondur. LCIS'in varyantlarından olan klasik LCIS, genellikle biyopsi veya cerrahi eksizyon materyalinde rastlantısal olarak saptanır yani genellikle klinik ve mamografik olarak gizlidir. Lokal tedavi sonrası aktif izlem ve kemoprevensiyon klasik LCIS tedavi yönetimi için tercih edilebilir.(22)

2.4.2. İnvaziv Meme Kanseri

İnvaziv meme kanserlerinin büyük çoğunluğunu non spesifik tip (NST) invaziv duktal karsinom (%75-80) ve klasik tip invaziv lobüler karsinom (%10-15)

oluşturmaktadır. Bu alt tipler dışında tübüler, müsinöz, medüller, kribriform, papiller karsinom gibi daha nadir görülen alt tipleri de mevcuttur.(23)

2.4.2.1. İnvaziv Duktal Karsinom

İnvaziv duktal karsinom meme kanserinin en sık görülen histolojik alt türüdür. Çoğunluğu myoepitelyal hücrelerden yoksun yağ dokusu veya fibröz stroma ile çevrili düzensiz şeritlerle karakterize bir yapıdan oluşur.(24)

İnvaziv duktal karsinom sito-mimari özelliklerine göre bir çok alt tipten oluşmakla beraber en sık alt tipi non spesifik tip olarak bilinen alt tipidir ve bu tüm meme invaziv karsinomlarının %40-75' ini oluşturan tiptir.(20)

2.4.2.2. İnvaziv Lobüler Karsinom

İnvaziv lobüler karsinom (ILC), invaziv meme kanserinin ikinci en yaygın histolojik tipidir ve tüm meme kanseri vakalarının %5-10'unu oluşturur. Genellikle daha ileri yaşlarda ortaya çıkma ve multisentrik olma özelliği taşır.

İnvaziv lobüler karsinom sıklıkla lokal ileri evrede yakalandığından tedavisinde neoadjuvan kemoterapi ve endokrin tedavi rol oynar.(25)

2.4.2.3. İnvaziv Tübüler Karsinom

İnvaziv saf tübüler meme karsinomu invaziv meme karsinomlarının %2'den azını oluşturur. Genellikle 50 yaş üzeri kadınlarda görülür ve çok iyi bir prognoza sahiptir.(26)

2.4.2.4. Müsinöz Karsinom

Müsinöz meme karsinomu, büyük miktarda hücre dışı müsin salgısı ile karakterizedir. İki ana alt tipi vardır; daha sık görülen saf müsinöz karsinom ve karışık müsinöz karsinom. Saf ve karışık müsinöz karsinomun ayrımı önemlidir; çünkü saf müsinöz karsinom genellikle daha iyi bir prognoza ve daha düşük lenf nodu metastaz oranlarına sahiptir.(27)

2.4.2.5. Medüller Karsinom

Tüm meme kanserleri göz önüne alındığında medüller karsinomun görülme sıklığı %3-5 olarak gözlenir. Büyük boyutlar, yüksek nükleer derece ve hormon reseptörlüğü

negatifliği gibi birçok kötü prognostik özelliğe rağmen %84 gibi yüksek oranda 10 yıllık sağkalım oranına sahiptir.(28)

2.4.2.6. İnvaziv Kribriform Karsinom

İnvaziv kribriform karsinom invaziv meme karsinomunun nadir görülen bir alt tipidir. Morfolojiye göre saf ve karışık tipler olarak ayrılmıştır. Saf invaziv kribriform karsinomların düşük aksiller metastatik oranlara ve çok iyi bir prognoza sahip olduğu bildirilmektedir. On yıllık sağkalım oranları %90-%100 civarındadır.(29)

2.4.2.7. İnvaziv Papiller Karsinom

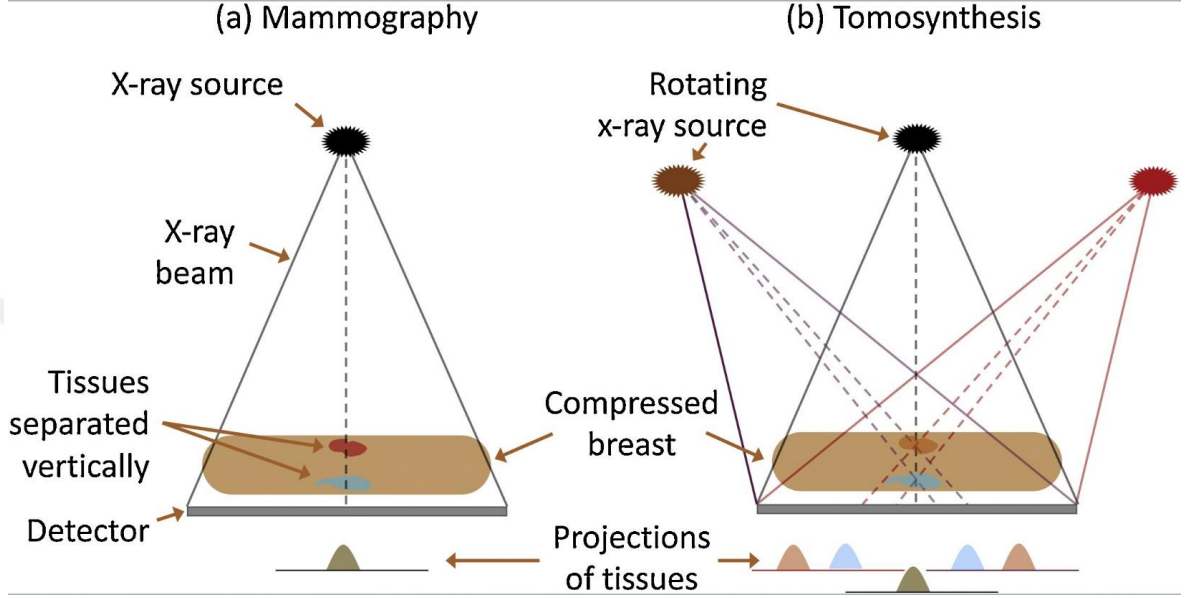
İnvaziv bileşenin %90'ından fazlasında papiller mimari mevcut karsinom invaziv papiller karsinom olarak tanımlanır. 1973-1987 yılları arası SEER kayıtlarında 1364 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada invaziv papiller karsinomunda 5 yıllık göreceli sağkalım oranının %95 olduğu gözlenmiştir.(30)

2.5. Meme Kanseri Tarama

Ağırlıklı olarak 1960-1970'li yıllar arası 39-74 yaşları arası kadınlar arasında yapılmış randomize kontrollü çalışmaların bir meta analizinde mamografik taramanın meme kanseri mortalitesini %22 azalttığı gösterilmiştir.(31) Tarama mamografisinin etkinliği yaş aralığına göre değişir. Yapılan bir çalışmada 40-49 yaş arası kadınlarda mortaliteyi %44, 50-59 yaş arası kadınlarda %40, 60-69 yaş arası kadınlarda ise %42 azalttığı gösterilmiştir. 70 yaş üzeri kadınlarda bu fayda daha az belirgindir.(32) Amerikan Kanser Derneği'nin 2015'ten bu yana güncellenen kılavuzlarında taramanın 40 yaşından sonra başlaması ve 45-54 yaş aralığında yılda bir devam etmesi önerilmektedir. Ardından kadının genel sağlık durumu iyi ve beklenen yaşam ömrü 10 yıl üzerinde ise yılda bir veya iki yılda bir taramanın devam etmesi önerilir.(33)

Günümüzde yaygın olarak tarama amaçlı dijital mamografi kullanılmaktadır. Ancak yoğun meme dokusunda meme kanserini saptamada konvansiyonel mamografi yetersiz kalmaktadır. Günümüzde memenin 3 boyutlu görüntülenmesine olanak tanıyan mamografik yeni bir teknoloji geliştirilmiştir; dijital meme tomosentezi. Dijital meme tomosentezi teknolojisi konvansiyonel 2 boyutlu mamografiye benzer; ancak mamografi ünitesindeki kesitlerin 3 boyutlu görüntülenmesine olanak tanıyan

bir teknoloji içerir. Poplack ve arkadaşlarının 98 kadın üzerinde yapmış olduğu bir çalışmada kadınların %89'unda dijital mamografi ile karşılaştırıldığında tomosentezin görüntü kalitesi olarak eşdeğer veya daha üstün olduğunu göstermiştir.(34) Mamografi ve tomosentezin kendine özel çekim teknikleri vardır (şekil 2).



Şekil 2: Mamografi-Dijital meme tomosentezi çekim tekniği karşılaştırması (35)

Amerikan Kanser Derneği asemptomatik ve risk faktörü bulunmayan kadınlarda sınırlı erişim, yüksek maliyet ve yanlış pozitiflik oranlarından dolayı rutin MR görüntülemesini önermemektedir. BRCA mutasyonu olan hastalarda mamografinin MR ile desteklenmesi duyarlılığı %80-100 arttırmakta iken tek başına mamografi ile değerlendirmede bu oran %25-59 olarak gösterilmiştir.(36)

Mamografiye ek olarak yıllık MR şu durumlarda istenir:

- BRCA 1 ve BRCA 2 mutasyon taşıyıcıları
- BRCA mutasyon taşıyıcılarının BRCA açısından test edilmemiş birinci derece akrabaları
- BRCAPRO ve büyük ölçüde aile öyküsüne bağlı diğer risk modellerinde yaşam boyu riskin %20-25'in üzerinde olması
- 10-30 yaşları arası göğüse radyasyon öyküsü
- Li-Fraumeni sendromu ve birinci derece akrabaları

- Cowden sendromu (37)

Her ne kadar birçok çalışma hereditör faktör olarak BRCA taşıyıcılarını göz önünde bulundursa da yüksek penetrasyonlu diğer germline mutasyonlar için de öneriler geçerlidir. Genel olarak bu hastalar için tarama 25 yaşında başlar ve yılda iki kez klinik meme muayenesi ve yılda bir meme MR görüntülemesini içerir. Yıllık mamografi taramasının 30 yaşında başlaması önerilir. (38)

Erken yaşlarda lenfoma veya diğer kanserler için radyasyon tedavisi gören kadınlar, radyasyon tedavisini tamamladıktan yaklaşık 8-10 yıl sonra başlamak üzere eş zamanlı veya her altı ayda bir dönüşümlü olarak mamografi ve MR ile taranır.(39)

2.6. Meme Kanseri Tanı

Ele gelen bir meme kitlesini değerlendirme yöntemi seçilirken hastanın yaşı göz önünde bulundurulur. 30 yaşın altında ele gelen bir meme kitlesi olan bir kadında ilk tercih edilecek görüntüleme yöntemi meme ultrasonografisi olmalıdır.(40)

30 yaş üzeri ele gelen meme kitlesi olan kadınlarda ise tanısal mamografi tercih edilir. Tanısal mamografide şüpheli bir görüntü olması durumunda şüpheli solid bir kitleyi benign bir kistten ayırmak için ultrasonografi çekimi hedeflenebilir. Şüpheli görüntüleme bulguları olan veya uygun görüntüleme sonrasında ele gelen şüpheli meme kitlesi olan bir hastada bir sonraki aşama biyopsidir. Ele gelen kitlenin ince iğne aspirasyon biyopsisi, tru-cut (core needle) biyopsiye göre daha az invaziv bir işlem olmasına rağmen ince iğne aspirasyon biyopsi örnekleri genellikle analiz için yetersiz sonuç verir ve invaziv ve noninvaziv karsinomu ayıramaz.(41)

Amerikan Radyoloji Derneği mamografiyi standardize etmek için BI-RADS (Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi) adlı sistemi geliştirmiştir. Bu sistemde meme 6 kategoride incelenir (tablo 1).

Tablo 1: ACR BI-RADS Sınıflaması

KATEGORİ	AÇIKLAMA	MEME KANSERİ RİSKİ
BI-RADS		

0	Eksik	Ek tetkik gerekiyor.
1	Negatif	Risk yok/ Minimal risk
2	Benign	Risk yok/ Minimal risk
3	Muhtemelen benign	%0-%2
4	Şüpheli	%2-%95
4A	Düşük şüphe	%2-%10
4B	Orta şüphe	%10-%50
4C	Yüksek şüphe	%50-%95
5	Son derece şüpheli	%95 veya daha yüksek
6	Kanser doğrulanmış	Biyopsi ile kanıtlanmış kanser

Kategori 0’da net bir mamografik sonuç alınamamıştır ve esik mamografi sonuçları veya ek görüntüleme tetkikleri istenir. Kategori 1’de malignite saptanmamış olup rutin mamografi takibi ile izlenir. Kategori 2 benign olarak sonuçlanmış olup rutin mamografi takibi gerektirir. Kategori 3 muhtemel benign bir kitleyi temsil eder ve kısa bir takip aralığı (6 ay) veya sürekli gözetim mamografisi önerilir. Kategori 4 malignite açısından şüpheli bir lezyonu temsil eder ve doku tanısı gerektirir. Kategori 5 malignite açısından son derece şüpheli bir lezyonu temsil eder ve doku tanısı gerektirir. Kategori 6 ise bilinen, biyopsi ile kanıtlanmış malignitedir.(42)

Ultrason eşliğinde veya stereotaktik tru-cut biyopsi örnekler konvansiyonel tarama ve görüntüleme yöntemleri yapıldıktan sonra şüpheli bir lezyon varlığında veya BI-RADS 4 ve 5 lezyonlarını tanımlamak için alınabilir. Tru-cut biyopsi ile alınan doku

miktarı genellikle lezyonu tanımlamak ve kanser teşhisi konusunda ER, PR ve HER2 moleküllerinin immünohistokimyasal analizi için yeterlidir.(41)

2.7. Meme Kanserinde Evreleme

Amerikan Kanser Ortak Komitesi meme kanserini evreleme konusunda bir standardizasyon sağlamak için TNM (Tümör-Lenf Nodu-Metastaz evrelemesi) sınıflamasını geliştirmiştir. Böylece evreleme konusunda evrensel bir dil oluşmuş ve tedavi planlaması konusunda daha etkili bir iletişim sağlanmaktadır.

TNM sınıflamasındaki T kategorisi tümörün boyutunu ve lokorejyonel invazyon durumunu gösterir. Birden fazla kitle varlığında en büyük kitlenin boyutu ve invazyon durumu göz önüne alınır. Tümör boyutu değerlendirmesinde dijital meme tomosentezi ve mamografi özellikle kalsifiye kitle varlığında, ultrasonografi ise mamografik gizli hastalık ve yoğun meme varlığı gibi durumlarda ön plana çıkar. Manyetik rezonans görüntülemenin rutin kullanımı tartışmalı olmakla birlikte invaziv lobüler kanser değerlendirmesi, pektoral kas tutulumu ve çok merkezli tutulumu değerlendirmede önem arz etmektedir.

TNM sınıflamasındaki N kategorisi lenf nodu tutulumunu göstermektedir. Aksiller lenf nodu evrelemesi, lenf nodunun pektoralis minör kasına göre konumuna göre belirlenir. Aksiller lenf nodlarının değerlendirmesinde ultrasonografi tercih edilen bir yöntemdir. Aksiller ve internal mammarian lenf nodları meme MR, göğüs bilgisayarlı tomografisi veya FDG-PET/BT (fluorodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi) ile iyi değerlendirilmektedir. Supraklaviküler lenf nodları ise ultrasonografi veya kesitsel görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilebilir.

TNM sınıflamasındaki M kategorisi uzak metastaz varlığını göstermektedir. En sık uzak metastaz bölgeleri kemik, akciğer, beyin ve karaciğerdir. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) kılavuzlarına göre metastatik hastalık belirti ve semptomu yoksa erken meme kanserinde (T0-3N1M0 veya T1-3N0-1M0) rutin sistemik evreleme gerekliliği yoktur. Klinik evre 3A hastalığı olan veya T2M0 veya üzeri ya da N1M0 veya üzeri hastalık için neoadjuvan kemoterapi düşünen hastalar için göğüs bilgisayarlı tomografisi, abdominopelvik bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme, kemik taraması ve FDG-PET/BT yer almaktadır. İnflamatuvar meme kanseri, tekrarlayan hastalık ve evre 4 hastalıkta da sistemik

görüntüleme önerilmektedir.(43) AJCC (American Joint Committee on Cancer)' ye göre evreleme amaçlı meme kanserinde TNM sınıflaması ve buna uygun stage eşleştirmeleri kullanılır (tablo 2, 3, 4, 5)

American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8.Basım Meme Kanseri TNM Evrelemesi ve Stage Eşleşmesi (Tablo 2,3,4,5) (44) .

Tablo 2: T Kategorisi

T KATEGORİSİ	T KRİTERLERİ
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümöre dair kanıt yok
Tis (DCIS)	Duktal karsinoma in situ
Tis (Paget)	Meme ucunun Paget hastalığı, altta yatan meme parankimindeki invaziv karsinom ve/veya karsinoma in situ (DCIS) ile ilişkili değildir. Paget hastalığıyla ilişkili meme parankimindeki karsinomlar, parankimal hastalığın boyutuna ve özelliklerine göre kategorize edilir, ancak yine de Paget hastalığının varlığına dikkat edilmelidir.
T1	Tümörün en büyük boyutu ≤ 20 mm
T1mi	Tümörün en büyük boyutu ≤ 1 mm
T1a	Tümör > 1 mm ancak en büyük boyutu ≤ 5 mm ($>1,0$ - $1,9$ mm'den 2 mm'ye kadar olan tüm ölçümler yuvarlanır.)
T1b	Tümör > 5 mm fakat en büyük boyutu ≤ 10 mm
T1c	Tümör > 10 mm fakat en büyük boyutu ≤ 20 mm
T2	Tümör > 20 mm fakat en büyük boyutu ≤ 50 mm
T3	Tümörün en büyük boyutu > 50 mm

T4	Göğüs duvarına ve/veya cilde doğrudan yayılan herhangi bir boyuttaki tümör (ülserasyon veya makroskopik nodüller); dermis invazyonu tek başına T4 olarak nitelendirilmez.
T4a	Göğüs duvarına uzanma; Göğüs duvarı yapılarının invazyonu olmadığında pektoralis kasına invazyon veya yapışma T4 olarak nitelendirilmez.
T4b	İnflamatuvar karsinom kriterlerini karşılamayan ciltte ülserasyon ve/veya ipsilateral makroskopik uydu nodülleri ve/veya ödem (peau d'orange dahil)
T4c	Hem T4a hem de T4b mevcut
T4d	İnflamatuvar karsinom

Tablo 3: N Kategorisi

N KATEGORİSİ	N KRİTERLERİ
cN	
cNX	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor (örneğin önceden alınmış)
cN0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok (görüntüleme veya klinik muayene ile)
cN1	Hareketli ipsilateral seviye I ve II aksiller lenf nod (lar) ına metastaz
cN2	Aynı taraftaki seviye I ve II aksiller lenf düğümlerinde klinik olarak sabit veya matlaşmış metastazlar; veya aksiller lenf nodu metastazı olmadığında ipsilateral internal meme lenf nodlarında

cN2a	Aynı taraftaki seviye I ve II aksiller lenf düğümlerinde birbirine (matlaşmış) veya başka yapılara sabitlenmiş metastazlar
cN2b	Aksiller lenf nodu metastazı yokluğunda sadece ipsilateral internal meme lenf nodlarında metastaz
cN3	Seviye I ve II aksiller lenf nodu tutulumu olan veya olmayan aynı taraftaki infraklaviküler (seviye III aksiller) lenf nod (lar) ındaki metastazlar; veya seviye I ve II aksiller lenf nodu metastazı olan aynı taraftaki internal meme lenf nod(lar)ında; Aksiller veya internal meme lenf nodu tutulumu olsun veya olmasın ipsilateral supraklaviküler lenf nodu/nodlarında metastaz veya <i>metastaz</i>
cN3a	İpsilateral infraklaviküler lenf nod (lar) ındaki metastazlar
cN3b	İpsilateral internal meme lenf nod (lar) ında ve aksiller lenf nod(lar)ında metastazlar
cN3c	Aynı taraftaki supraklaviküler lenf nod (lar)ındaki metastazlar
pN	
pNX	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor (örn. patolojik çalışma için çıkarılmamış veya daha önce çıkarılmamış)
pN0	Bölgesel lenf nodu metastazı tanımlanmadı veya yalnızca izole edilmiş tümör hücreleri var
pN0(i+)	Bölgesel lenf nod (lar) ında yalnızca izole edilmiş tümör hücreleri (0,2 mm'den büyük olmayan malign hücre kümeleri)
pN0(mol+)	Ters transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile pozitif moleküler bulgular; hiçbir izole edilmiş tümör hücresi yok

pN1	Mikrometastazlar; veya 1-3 koltuk altı lenf düğümünde metastaz; ve/veya sentinel lenf nodu biyopsisi ile mikrometastaz veya makrometastazlı klinik olarak negatif internal meme lenf nodları
pN1mi	Mikrometastazlar (yaklaşık 200 hücre, 0,2 mm'den büyük, ancak hiçbirisi 2,0 mm'den büyük değil)
pN1a	1-3 aksiller lenf düğümünde metastaz, en az bir metastaz 2,0 mm'den büyük
pN1b	İzole edilmiş tümör hücreleri hariç, ipsilateral internal meme sentinel lenf düğümlerindeki metastazlar
pN1c	pN1a ve pN1b birleşimi
pN2	4-9 koltuk altı lenf düğümlerinde metastazlar; veya aksiller lenf nodu metastazı yokluğunda görüntüleme ile ipsilateral internal meme lenf nodları pozitifliği
pN2a	4-9 aksiller lenf düğümünde metastaz (en az bir tümör birikintisi 2,0 mm'den büyük)
pN2b	Klinik olarak tespit edilen iç meme lenf düğümlerinde mikroskopik doğrulama ile veya doğrulama olmadan metastazlar; patolojik olarak negatif aksiller lenf düğümleri ile
pN3	10 veya daha fazla koltuk altı lenf düğümünde metastaz; veya infraklaviküler (seviye III aksiller) lenf düğümlerinde; veya bir veya daha fazla pozitif seviye I ve II aksiller lenf nodu varlığında görüntüleme ile pozitif ipsilateral internal meme lenf nodları; veya klinik olarak negatif ipsilateral internal meme lenf nodlarında sentinel lenf nodu biyopsisi ile 3'ten fazla koltuk altı lenf nodu ve mikrometastaz veya makrometastaz; veya aynı taraftaki supraklaviküler lenf düğümlerinde

pN3a	10 veya daha fazla koltuk altı lenf düğümünde metastaz (en az bir tümör birikintisi 2,0 mm'den büyük); veya infraklaviküler (seviye III aksiller lenf) düğümlerine metastaz
pN3b	cN2b varlığında pN1a veya pN2a (görüntülemeyle pozitif internal mammarian lenf düğümleri); veya pN1b varlığında pN2a
pN3c	Aynı taraftaki supraklaviküler lenf düğümlerinde metastazlar

Tablo 4: M Kategorisi

M KATEGORİSİ	M KRİTERLERİ
M0	Uzak metastazlara dair klinik veya radyografik kanıt yok
cM0(i+)	Metastazların semptom veya belirtileri olmayan bir hastada tümör hücrelerinin varlığında uzak metastaz olduğuna dair klinik veya radyografik kanıt yok veya dolaşımdaki kanda, kemik iliğinde veya diğer bölgesel olmayan lenf nodu dokusunda mikroskopik olarak veya moleküler teknikler kullanılarak 0,2 mm'den büyük olmayan birikimler mevcut değil.
M1	Klinik ve radyografik yöntemlerle (cM) tespit edilen uzak metastazlar ve/veya 0,2 mm'den (pM) büyük histolojik olarak kanıtlanmış metastazlar

Tablo 5: AJCC 8.Baskı TNM- Stage Eşleşmesi (45)

T evresi	N evresi	M evresi	Stage
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	1A
T0	N1mi	M0	1B
T1	N1mi	M0	1B
T0	N1	M0	2A
T1	N1	M0	2A
T2	N0	M0	2A
T2	N1	M0	2B
T3	N0	M0	2B
T0	N2	M0	3A
T1	N2	M0	3A
T2	N2	M0	3A
T3	N1	M0	3A
T3	N2	M0	3A
T4	N0	M0	3B
T4	N1	M0	3B
T4	N2	M0	3B

Herhangi T	N3	M0	3C
Herhangi T	Herhangi N	M1	4

2.8. Meme Kanseri Moleküller Alt Tipler

Meme kanseri her biri belirli patolojik özelliklere sahip biyolojik olarak çok farklı alt tip içeren heterojen bir malignitedir. Farklı meme kanseri alt tipleri farklı risk faktörlerine, klinik tabloya, histopatolojik özelliklere, sistemik tedavi ve sonlanıma sahiptir. Bu nedenle maligniteyi klinik ve patolojik özelliklerine göre alt tiplere ayırma ihtiyacı doğmuştur. Hormonal reseptörler olan ER, PR; büyüme reseptörü olan HER2 ve proliferasyon durumunu gösteren Ki-67 sınıflandırmada rol oynar.

Östrojen Reseptörü

Östrojen reseptörü meme kanseri sınıflamasında en önemli belirteçlerden biridir. Endokrin tedavi duyarlılığı ve nüks için prognostik öneme sahiptir. ER+ tümörler tüm meme kanseri olgularının %75' ini oluşturur, büyük ölçüde iyi diferansiye olup daha az agresif seyreder.

Progesteron Reseptörü

PR+ tümörler tüm meme kanserlerinin %65-75' ini oluşturur ve pozitifliğinin klinik önemi vardır. ER+ tümörlerin yaklaşık %40' ı PR negatiftir. ER+ ve PR- tümörler metastatik olup Tamoksifen tedavisi alan hastalarda ER+ PR+ tümörlere göre daha düşük bir tedavi yanıtı verir.

İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü 2

HER2 amplifikasyonu veya protein aşırı ekspresyonu uzun yıllardır bilinmektedir ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Klinik öncesi ve klinik analizler HER2 aşırı ekspresyonunun ER+ veya PR+ tümörlerde hormonal tedaviye direnç kazandırdığını öne sürer, bunun sonucu olarak ER+ PR+ HER2+ tümörlerin tek ajanlı hormon tedavisinden pek fayda sağlayamayacağı ileri sürülür.

Bir yandan da HER2+ tümörlerde antrasiklin bazlı tedavi rejimlerinden olumlu yanıt alındığına dair çalışmalar mevcuttur.(46)

Ki-67

Ki-67, G0 hariç hücre döngüsünün tüm evrelerinde eksprese edilen spesifik bir nükleer antijendir ve hücre proliferasyonunun bir belirtecidir.(47)

Özellikle meme kanserinde neoadjuvan yanıtı veya ER+ tümörlerde adjuvan endokrin tedavi yanıtını belirlemek için kullanılmıştır.(46)

Moleküler Alt Gruplar

Meme kanseri temelde hormon reseptör, HER2 düzeyi ve ki 67 ekspresyonuna göre 5 temel moleküler alt tipe ayrılır:

- 1.Luminal A (östrojen reseptör güçlü pozitif, progesteron reseptörü $\geq 20\%$ pozitif, HER2 negatif ve Ki-67 proliferasyon indeksi $< 14\%$),
- 2.Luminal B-HER2 negatif (diğer HER 2-negatif luminal kanserler),
- 3.Luminal B-HER2(+),
- 4.HER2 zengin,
- 5.Triple negatif (ER- PR- HER2 -) (48)

2.9. Meme Kanseri Tedavisi

Meme kanseri tedavisi temel olarak hastalığın evresi ve hastanın menopoz durumuna göre yapılır. Evre 0, invaziv bir tümör olmayıp invaziv kanserlere ilerleme potansiyeli olan in situ duktal karsinomlardır. DCIS tedavisinde lumpektomi ve sonrasında radyoterapi veya mastektomi tedavisi tercih edilebilir. Hormon reseptörü pozitif ise endokrin tedavi verilebilir. İnvaziv meme kanseri tedavi edilirken ilk etapta metastatik ve non-metastatik olarak ayrılır. Erken invaziv evreler ve lokal ileri evreler metastatik olmayan evrelerdir ve neoadjuvan ve adjuvan tedavi seçenekleri mevcuttur. Neoadjuvan tedavide moleküler analiz ve klinik duruma göre kemoterapi, endokrin tedaviler, immünoterapi kullanılabilmektedir. Cerrahi tedavi için lumpektomi veya mastektomi tercih edilebilmektedir. Ameliyat sonrası adjuvan tedavi kemoterapi, radyoterapi, endokrin tedaviler ve immünoterapiyi içerir. Metastatik meme kanseri

tedavi edilebilir; ancak kür şansı yoktur. Tedavide hedef sağkalımı ve yaşam kalitesini iyileştirmektir.(49)

2.9.1. Metastatik Meme Kanseri Tedavisi

Metastatik meme kanserinde tedavi yaklaşımı; tümöral özellikler, daha önce uygulanmış tedaviler, visseral kriz gibi bazı durumlarda organ fonksiyonları, hastanın performans skoru, tercihleri ve komorbid hastalıklarına göre şekillenir.(50)

Metastatik meme kanserinde tedavinin temel hedefleri; hastada yaşam kalitesini arttırmak, hastalığın ilerlemesini geciktirmek ve tedavi ilişkili toksisiteyi en aza indirgeyerek yaşam süresini uzatmaktır.(51)

Metastatik hastalık tanısı konduktan sonra radyografik yöntemlerle yaygınlığı belirlenmelidir. En yaygın başlangıç metastaz alanları konvansiyonel bilgisayarlı tomografi ve kemik görüntülemesi ile belirlenebilen kemik, karaciğer ve akciğer tutulumlarıdır. Litik kemik metastazları gibi kemik görüntülemelerinde saptanması zor durumlar için FDG-PET/BT tanıda kullanılabilir. Santral sinir sistemi tutulumu başlangıç metastatik hastalıkta sık değildir; bu nedenle hastanın semptomları yoksa beyin MR görüntülemesi gerekli değildir.(52)

Triple Negatif Metastatik Meme Kanseri

Tüm meme kanserlerinin yaklaşık %15-20' sini oluşturmaktadır. Diğer meme kanseri alt tipleri ile karşılaştırıldığında triple negatif meme kanseri hastalarının hayatta kalma süresi daha kısa olarak bulunmuştur ve tanı konduktan sonraki ilk 5 yılda ölüm oranı %40'tır. Triple negatif meme kanseri hastalarının %46'sında uzak metastaz görülür ve metastaz sonrası ortalama sağ kalım süresi 13,3 aydır.

Östrojen ve progesteron reseptörü negatif ve aynı zamanda HER2 ekspresyonu olmaması nedeniyle endokrin tedaviye veya moleküler hedefli tedaviye duyarsızdır. Ana tedavi sistemik kemoterapidir. Ulusal kapsamlı kanser ağı kılavuzları taksan, antrasiklin, siklofosfamid, sisplatin ve fluorourasil bazlı kombinasyon rejimlerinin kullanılmasını önermektedir.

İmmünoterapi yine triple negatif metastatik meme kanserinde tercih edilebilecek bir tedavi modalitesidir. Tümöral hücreler bağışıklık sisteminin kontrol noktaları aracılığı ile konakçı bağışıklık sistemi tarafından yok edilmekten kurtulabilir. Dolayısı

ile bağışıklık sistemi kontrol noktalarının inhibisyonu tümör tedavisi için umut vadedicidir.

PD-1 (programlanmış hücre ölümü proteini 1) ve PD-L1 (programlanmış hücre ölümü ligandı 1) sinyal iletiminde görevli protein yapılarıdır. Bir anti PD-1 monoklonal antikor olan Pembrolizumab ve anti PD-L1 monoklonal antikor olan Atezolizumab'ın triple negatif meme kanserinde kullanıldığı klinik çalışmalar mevcuttur.

PARP (PoliADP riboz polimeraz), DNA onarım enzimlerinin bir sınıfıdır ve bu enzim inhibitörlerinin özellikle BRCA 1/2 gen eksikliği mevcut tümörler üzerinde önemli anti tümör etkileri olduğu saptanmıştır.(53)

HER2 Pozitif Metastatik Meme Kanseri

HER2 (İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2) yaklaşık olarak tüm meme kanserlerinin %20' sinde eksprese edilir.

Güncel olarak HER2 pozitif metastatik meme kanseri başlangıç tedavisinde HER2 monoklonal antikorları olan Trastuzumab, Pertuzumab'a ilaveten Taksan kombine tedavisi kullanılır.

Trastuzumab ve Pertuzumab ile Taksan kombine tedavisi sonrası progresyon gözlenen hastalarda antikor-ilaç konjugatı Trastuzumab emtansin (T-DM1) 2.basamak tedavi olarak ortaya çıkmıştır

Pertuzumab, Trastuzumab ve T-DM1 tedavilerine rağmen progresyon gözlenen hastalarda tedavi seçenekleri sınırlıdır. Bu aşamada Kapesitabin ve Lapatinib (tirozin kinaz inhibitörü) kombinasyon tedavisi düşünülebilir. Tek başına Kapesitabin tedavisi ile karşılaştırıldığında bu kombinasyon tedavisinin orta düzeyde fayda gösterdiği saptanmıştır.

Ayrıca pan HER 1,2,4 inhibitörü olan Neratinib, seçici oral HER2 inhibitörü olan Tukatinib ve HER2 reseptörüne Trastuzumab'dan daha yüksek özgüllükle bağlanan kimerik bir monoklonal antikor olan Margetuksimab ile klinik çalışmalar yapılmıştır.(54)

Hormon Reseptör Pozitif Metastatik Meme Kanseri

Hormon reseptörü pozitif metastatik meme kanseri için başlangıç tedavisini ilerleyici bir organ yetmezliği veya visseral kriz olmadıkça genellikle endokrin tedavi oluşturur. 1.hat tedavisinde tek ajanlı kemoterapi ile endokrin tedavinin objektif yanıt oranları benzer düzeydedir. Fakat tüm hormon reseptörü pozitif metastatik meme kanseri hastalarında sonuç itibari ile endokrin tedavi direnci olur ve kemoterapi almak durumunda kalırlar.

Tedavi başlangıcında hastanın menopozal durumu önemlidir. Premenopozal bir kadında ilk tedavi seçeneği genellikle Tamoksifen'dir. Tamoksifen tedavisine LHRH (lüteinizan hormon salgılatıcı hormon) agonisti eklendiğinde sonuç daha etkili olur. LHRH agonistlerinin tamoksifen ile kombinasyon halinde uygulanmasının nedeni , LHRH agonistlerinin bir yandan hipofiz- over fonksiyonunun tamoksifen kaynaklı uyarımını baskılaması, diğer yandan ise LHRH agonistlerinin baskılanmasıdır.(55)

Postmenopozal kadınlarda ise 3.kuşak aromataz inhibitörleri (Örn: Anastrozol, Letrozol, Eksemestan) birinci basamak tedavide tamoksifenden üstün bulunmuştur.(56)

Fulvestrant, tamoksifenden farklı olarak agonistik aktivitesi olmayan bir östrojen reseptör antagonistidir.(57)

Anastrozole direnç mekanizmalarından biri östrojen reseptörlerinin düşük estradiol seviyeleri tarafından kronik uyarımıdır bu nedenle östrojen reseptör düzeyinin Fulvestrant ile azaltılmasının tek başına anastrozol tedavisinden daha etkili olacağı düşünülmekte idi; nitekim prospektif bir çalışmada fulvestrant ve anastrozol kombine tedavisi progresyonsuz sağkalımı uzatmıştır.(58)

CDK 4/6 (Siklin bağımlı kinaz 4/6) birçok kanser hücresi bölünmesinde G1'den S fazına geçiş için önemlidir. Siklin bağımlı kinazların seçici olmayan inhibisyonunun etkinliği yapmış olduğu toksisiteler nedenli sekteye uğrar, daha seçici olan CDK 4/6 inhibisyonunun toksisite riski daha az olup anti tümör tedavi için umut vadeder.(59)

Bir faz 3 çalışmasında daha önce tedavi almamış ER pozitif, HER2 negatif ileri meme kanseri olan hastalar arasında tek başına Letrozol ile karşılaştırıldığında Palbosiklib (Bir CDK4/6 inhibitörü) + Letrozol tedavisinin daha uzun progresyonsuz sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak kombinasyon tedavisinde miyelotoksik etki daha yüksek oranda görülmüş.(60)

Yine randomize, faz 3 bir çalışmada tek başına Letrozol ile bir CDK4/6 inhibitörü olan Ribosiklib ve Letrozol kombinasyonu karşılaştırıldığında progresyonsuz sağkalım süresinin kombine tedavide daha uzun olduğu gösterilmiştir.

2.9.2. Non Metastatik Meme Kanseri Tedavisi

Erken Evre Meme Kanseri

Erken evre meme kanserinde tedavinin amacı lokorejyonel (meme ve rejyonel lenf nodları) tedavi ve sistemik rekürrens riskini azaltmaktan geçer. Lokal tedaviye sistemik tedavi ekleme kararı uzak metastaz gelişme riskine göre verilir. Her hastaya özel multidisipliner bir yaklaşımla tedavi planı oluşturulmalıdır.(61)

Meme Koruyucu Cerrahi

Lokal evre invaziv meme kanseriyle başvuran hastaların çoğunda tümöral rezeksiyon tedavinin ilk adımıdır, hastaya meme koruyucu cerrahi ve mastektomi seçenekleri sunulur. Her iki tedavi seçeneği de köklü tedavilerdir ve 20 yıla yakın takip süresince iki seçeneğin de eşdeğer sağkalım sağladığını gösteren randomize klinik çalışmalar mevcuttur. Daha önce lokorejyonel rekürrens riskinin meme koruyucu cerrahide daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar olsa da güncel çalışmalar rekürrens riskinin meme koruyucu cerrahide daha düşük olduğunu göstermektedir.

Meme koruyucu cerrahi; lumpektomi (tümöral eksizyon) ve ardından adjuvan meme radyoterapisini içerir. Bu cerrahinin yapılabilmesi için hastada kabul edilebilir bir kozmetik sonuçlara negatif cerrahi sınırlara ulaşılabilmesi, hastanın cerrahi sonrası radyoterapi alabilecek olması ve lokal nüks değerlendirmesi için takipli olabilecek bir hasta olması gerekir. Diffüz şüpheli malign kalsifikasyonlar, kozmetik bir sonuçlarla cerrahi yapılamayacak olması ve radyoterapi verilmesine engel durumlar meme koruyucu cerrahi için kontrendikasyon oluşturmaktadır.(62)

Mastektomi

Meme koruyucu cerrahinin 1980’li yıllarda yapılan bazı randomize kontrollü çalışmalardan sonra mastektomiye eşdeğer sağkalım ve yeterli lokal kontrol sağladığı gösterildikten sonra tedavide kullanımı yaygınlaşmıştır. Uzun vadede yapılan çalışmalar da bu durumu doğrulamıştır. Ve son yıllarda erken meme kanserinde meme koruyucu cerrahi sonrası radyoterapi tedavisi mastektomi tedavisine tercih edilir olmuştur.(63)

Hastaların çoğunda uygulanan mastektomi yöntemleri; total mastektomi (basit mastektomi), deri koruyucu mastektomi ve meme başı areolar koruyucu mastektomidir. Mastektomi de meme koruyucu tedavi de erken evre invaziv meme kanserinde kullanılan köklü tedavilerdir ve multimodal tedaviye benzer sağkalım ve nüks sonuçlarına sahip olduğu gösterilmiştir.

Adjuvan Radyoterapi

Meme koruyucu cerrahi öncesi hastaların adjuvan radyoterapiye uygunluğu mutlaka belirlenmelidir. Lumpektomi sonrası cerrahi negatif sınırlar sağlansa bile rezidü mikroskopik hastalık eliminasyonu için adjuvan tüm meme ışınlaması yapılır.(62) Meme koruyucu cerrahi sonrası tüm meme ışınlaması standart bakım haline gelmiştir ve NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project)’ye göre lokal nüks riskini %60-70 oranında azalttığı saptanmıştır.(64)

Mastektomi sonrası radyoterapi uygun şekilde seçilmiş meme kanserli hastalarda sağkalımı artırır ve lokorejyonel nüks riskini azaltır.(65)

Aksiller Değerlendirme

Meme kanseri için aksiller evreleme NSABP B-06’ nın yayınlandığı 2002 yılından beri başlangıç cerrahi tedavinin ayrılmaz bir parçası olmuştur; fakat aksiller lenf nodu disseksiyonu önemli bir morbidite nedeni olmuştur.

Tanı anında klinik veya sonografik olarak şüpheli lenf nodu varlığında görüntüleme eşliğinde biyopsi yapılır. Klinik olarak aksilla negatif olan hastalarda sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) bir standart haline gelmiştir.

Ontario Health (Ontario Kanser Bakımı) ve ASCO (American Society of Clinical Oncology) 70 yaş altı, eşlik eden önemli komorbiditesi olmayan erken evre meme kanserinin evrelemesi için SLNB önermektedir. 70 yaş üzeri klinik olarak nod negatif (T1N0) hormon reseptör pozitif, HER2 negatif olan hastalarda SLNB önerilmemektedir; ancak hormonal terapi için medikal onkolog değerlendirmesi gerekir.

Erken evre meme kanseri, neoadjuvan kemoterapi almamış ve tanı anında sentinel lenf nodu negatif olan kadınlara aksiller lenf nodu disseksiyonu önerilmez. Bazı seçilmiş vakalarda (örneğin mediyal veya santral yerleşimli veya yüksek riskli tümörler) meme ve göğüs duvarına ilaveten en azından supraklaviküler ve ipsilateral internal mammarian lenf nodlarını kapsayacak şekilde lokorejyonel nodal ışınlama verilebilir.(66)

Amerikan Cerrahlar Koleji Onkoloji Grubu Z0011 çalışmasında T1-2 N0 invaziv meme kanseri mevcut ve 1 veya 2 pozitif sentinel nodu bulunan hastalarda aksiller cerrahi yapılmaması durumu aksiller lenf nodu disseksiyonu yapılmasına randomize edilmiştir.2 grup arasında 9.25 yıllık takip periyodu sonrası lokal nüks, nodal nüks veya ortalama sağkalım arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Aksiller lenf nodu disseksiyonu tamamlayıcı cerrahisi 3 veya daha fazla pozitif sentinel nod veya ameliyat esnasında konglomere lenf nodu bulunan hastalarda endikedir.(62)

Sistemik Tedaviler

Endokrin Tedavi

Erken meme kanserinde tüm luminal yani hormon reseptör pozitif hastalara 5-10 yıl boyunca adjuvan endokrin tedavi önerilir. Mevcut kılavuzlara göre herhangi bir ER veya PR boyaması (%1 ve üzeri) pozitif olarak kabul edilir. Endokrin tedavi duyarlılığı direkt hormon reseptör pozitiflik derecesi ile ilişkilendirilmiştir. Premenopozal kadınlarda standart endokrin tedavi Tamoksifen'dir. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group)'nin bir meta-analiz sonucuna göre ER+ hastalarda 5 yıllık Tamoksifen tedavisinin sadece ilk 4 yılda değil 5-9 yıllar arasında da nüksü azalttığı gösterilmiştir. Yine nüks riski yüksek premenopozal hastalarda Tamoksifen

tedavisine ovaryen supresyon tedavisinin (gonadotropik hormon salgılatıcı hormon agonisti) tek başına veya bir aromataz inhibitörü ile eklenmesi etkinliği arttırabilir. Postmenopozal hastalarda ise Tamoksifen ve aromataz inhibitörlerinin her ikisi de 5 yıl boyunca monoterapi olarak veya ardışık olarak kullanılabilir. İlk aşamada aromataz inhibitörleri ile tedavi Tamoksifen tedavisine kıyasla meme kanseri mortalitesini yaklaşık %15 azaltır.

HER2 Hedefli Tedavi

HER2 pozitif invaziv meme kanserli hastalarda bir HER2 monoklonal antikor olan Trastuzumab'ın antrasiklin-taksan rejimine eklenmesi ve tedavinin 1 yıla tamamlanmasının genel sağkalımı önemli ölçüde arttırdığı gözlenmiştir.(67)

Sitotoksik Kemoterapi

Yapılan bir çalışmada adjuvan tedavide antrasiklinlerin kullanımı, metotreksat içeren rejimlerle kıyaslandığında meme kanserinin tekrarlama riskinde orantısız olarak %12, ölüm oranında da %15 azalma sağlamıştır.(68)

Bu veri adjuvan tedavide antrasiklin kullanımını destekler ve en sık kullanılan kombinasyon 4 kür boyunca verilen AC (Doksorubisin+ Siklofosfamid) tedavisidir. Randomize bir çalışmada da evre 1-3 meme kanseri olan kadınlarda 4 kür AC ile başka bir 2 ilaçlı kombinasyon rejimi olan TC (Doksetel+ Siklofosfamid) tedavisini karşılaştırmıştır. 7 yıllık takip sonrası TC rejimi ile hastalıksız sağkalım oranında %6, genel sağkalım oranında ise %5 iyileşme saptanmıştır.(69)

Lokal İleri Evre Meme Kanseri

Lokal ileri evre meme kanserinin evrensel kabul edilen bir tanımı yoktur; ancak önceden sistemik tedavi veya radyoterapi almamış, cerrahi olarak makul şekilde rezeke edilemeyen ve uzak metastaz kanıtı olmayan meme kanseri grubu olarak tanımlanabilir.

Yeni teşhis edilen meme kanserlerinin yaklaşık %5'ini oluşturur, daha az gelişmiş ülkelerde bu oran daha yüksektir.

Lokal kontrol sağlanması durumunda potansiyel olarak kür sağlanabilmektedir. Bu sebeple temiz cerrahi rezeksiyon sağlamak amacı ile preoperatif dönemde tedavi ihtiyaçları vardır. Neoadjuvan sistemik tedavi lokal ileri evre yanıtı en üst düzeyde elde etmek için standart yaklaşımdır. Neoadjuvan sistemik tedavi, kemoterapi, HER2 hedefli tedavi ve endokrin tedaviyi kapsar.(70)

Neoadjuvan Sistemik Tedavi

Lokal ileri evre meme kanserinde neoadjuvan kemoterapi; mevcut tümör evresini düşürmek, kitleyi küçülterek meme koruyucu cerrahiye olanak sağlamak ve kemoterapiye bireysel yanıtı değerlendirmek amacıyla tercih edilen bir tedavi metodudur.(71)

Tümör cerrahi olarak rezeke edilmeden önce verilen sistemik tedaviyi tanımlar, multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Temel olarak cerrahi yapılamayan, lokal ileri evre hasta grubunda tercih edilen bir yöntem olsa da meme koruyucu cerrahi olasılığını arttırabildiği için ameliyat edilebilir tümörlerde de tercih edilebilmektedir.

NSABP tarafından yapılan iki büyük çalışma neoadjuvan kemoterapi ile adjuvan tedaviyi karşılaştırmıştır ve bunun sonucu olarak sistemik tedavi zamanlamasının hastalıksız sağkalım veya ortalama sağkalım arasında anlamlı bir farka neden olmadığı saptanmıştır; fakat patolojik olarak tam yanıt (pCR) sağlanan hastaların rezidüel hastalığı olanlara göre daha iyi bir prognoza sahip olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalardan ve sonraki meta analizlerden elde edilen veriler neoadjuvan kemoterapi alan hastalarda sağlanan patolojik tam yanıt durumunun olumlu sonuçlanabileceğini göstermiştir.

Neoadjuvan sistemik tedavi verilmeden önce ER, PR durumu ve HER2 amplifikasyonu verilecek kemoterapi rejimi, endokrin ve HER2 hedefli tedavi yönlendirmesi için rutin olarak belirlenmektedir. Diğer immünohistokimyasal, morfolojik ve genomik belirteçlerin ise rutin kullanımına ilişkin yeterli kanıtlar bulunmamaktadır.(72)

Triple negatif (ER- PR- HER2-) tümörlerde standart sıralı antrasiklin/taksan içeren rejimin sadece antrasiklin içeren rejimlere üstünlüğü gösterilmiştir. Taksan kısmına Karboplatin eklenmesi CALGB (Cancer and Leukemia Group B) randomize klinik çalışmalarında klinik yanıtı iyileştirmiştir.

HER2 + meme kanserli olgularda kemoterapi rejimine Trastuzumab'ın eklenmesi yanıtı iyileştirmektedir. Trastuzumab'ın yanına Pertuzumab veya Lapatinib eklenerek ikili HER2 blokajı yapılması ise yanıtı ve tam remisyon oranını daha da arttırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle HER2 + lokal ileri evre meme kanserli olgularda ikili HER2 inhibitörü tedavisi önerilmektedir.

Endokrin duyarlılığı yüksek hormon reseptör pozitif tümörler için neoadjuvan endokrin tedavi terapötik bir seçenektir. Endokrin tedavi kemoterapi ile karşılaştırıldığında etkileri daha yavaş olur, bu nedenle ameliyat öncesi en az 6 aylık optimum süreyle tedavi önerilir. (70) Postmenopozal dönemde neoadjuvan tedavide aromataz inhibitörlerinin Tamoksifen'den daha üstün olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. 337 postmenopozal kadın arasında 4 aylık neoadjuvan Letrozol tedavisinin objektif yanıt oranı açısından Tamoksifen'den daha üstün olduğu gösterilmiş. Yine Anastrozol'un lokal ileri veya ameliyat edilebilir meme kanserli postmenopozal kadınlar üzerinde yapılan iki randomize olmayan çalışmasında meme koruyucu cerrahiye izin vererek tümör gerilemesini yüksek oranda sağladığı görülmüştür.(73) Premenopozal kadınlarda neoadjuvan endokrin tedavi rutin olarak önerilmemektedir.(72)

2.10. Nötrofil Lenfosit Oranı ve Trombosit Lenfosit Oranı

Nötrofiller kanser hücreleri ile bütünleşme sonrası transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF-beta) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi sitokin üretimine ve bu durumda kanser hücrelerinin infiltrasyonuna, çoğalmasına ve hatta metastaz durumuna neden olabilmektedir. Lenfositlerin ise sitotoksik hücre ölümünü indüklemeye aracılığıyla kanserin baskılanmasında rol oynadığı bilinmektedir. NLR ve tümör infiltre edici lenfositler arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir ve tümör infiltre edici lenfositlerin meme kanserinde neoadjuvan yanıtla ilişkili olduğu gösterilmiştir. İçerisinde meme kanserli hastaların da bulunduğu farklı malignitelere sahip hastalar ile yapılmış 33 çalışmayı bir araya getiren bir meta-analiz sonucu

belirlenen eşik değerinden daha düşük NLR değerine sahip hastaların neoadjuvan kemoterapi sonrası pCR'ye ulaşma olasılığı daha yüksek bulunmuştur.(74)

Yapılan çalışmalar trombosit aktivasyonunun NK (doğal öldürücü) hücrelerin fonksiyonlarını baskılayabildiğini göstermektedir. Yine diğer çalışmalarda trombositlerin tümör çoğalmasını ve anjiyogenezi tetikleyebildiği görülmüştür.

Meme kanserli hastaların dahil edildiği bir çalışmada yüksek PLR değerine sahip triple negatif meme kanserli hastalarda düzenleyici (regülatör) t hücrelerinin daha yoğun olduğu ve bu durumunun lokal tümör bağışıklığını baskılama üzerinde etkili olabileceği saptanmıştır.(75)

373 hasta ile yapılan bir retrospektif çalışmada ROC eğrisi ile belirlenen eşik değer altındaki NLR ve PLR değerine sahip hastaların bu parametrelerden en az birinin yüksek olduğu hastalara kıyasla daha yüksek bir pCR oranına sahip olduğu görülmüştür.(76)

3. MATERYAL VE METOT

Çalışmaya Ekim 2014- Nisan 2022 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Medikal Onkoloji Kliniğine başvuran, neoadjuvan kemoterapi alan hastalar dahil edildi. Dahil edilen hastalar çeşitli evrelerde olup neoadjuvan kemoterapisini tamamlamış hastalardır.

Hastalar retrospektif olarak tarandı. Hastaların demografik özellikleri, tümör karakteristikleri, uygulanan neoadjuvan kemoterapi rejimleri ve sonrasındaki meme ve aksilla cerrahileri, cerrahi sonrası patolojik yanıt durumlarına hastane bilgi yönetim sistemi verilerinden ulaşıldı.

Tüm hastaların tanıları histopatolojik olarak doğrulandı ve moleküler analiz yapıldı. İmmünohistokimyasal çalışmada ER veya PR'nin $\geq 1\%$ boyanması pozitiflik olarak kabul edildi ve herhangi birinin pozitifliği hormon reseptör pozitifliği olarak değerlendirildi.(77) Hastalar moleküler alt tiplerine göre Luminal A (ER veya PR pozitif, HER2 negatif, Ki-67 $<14\%$), Luminal B- HER2 negatif (ER veya PR pozitif, HER2 negatif, Ki-67 $>14\%$), Luminal B- HER2 pozitif (ER veya PR pozitif, HER2 amplifikasyonu pozitif, Ki-67 herhangi bir oranda), HER2 zengin tip (ER ve PR negatif, non-luminal HER2 pozitif-over eksprese veya amplifikasyonu) ve Triple negatif (ER negatif, PR negatif, HER2 negatif) olarak 5 grupta değerlendirildi.(78). Erken, lokal ileri ve oligometastatik evredeki hastaları kapsayan çalışmamızda verilen kemoterapi rejimleri en sık DD-AC+Taksan (Doksorubisin+Siklofosfamid+Taksan) ve EC+ Taksan (Epirubisin+Siklofosfamid+Taksan) tedavilerini ve ek tedavi olarak HER2+ olan hastalara Trastuzumab tedavisini içeriyordu. Kemoterapi tamamlandıktan sonra tercih edilen cerrahi yöntemler giriş kısmında bahsedildiği gibi mastektomi veya meme koruyucu cerrahi olup aksiller cerrahi sentinel lenf nodu biyopsisi veya aksiller disseksiyonu içermekteydi.

Çalışmanın analizi için gerekli neoadjuvan kemoterapi öncesi ve cerrahi öncesi nötrofil ve lenfosit değerleri /mikrolitre cinsinden, MCV femtolitre cinsinden ve RDW yüzde olarak kaydedildi. Mutlak nötrofil sayısının mutlak lenfosit sayısına oranı NLR ve mutlak trombosit sayısının mutlak lenfosit sayısına oranı PLR olarak isimlendirildi ve ayrı ayrı cerrahi sonrası patolojik yanıtla ilişkisi değerlendirildi.

Çalışmamızın sonlanım noktası hastalarda patolojik tam yanıt durumunun (pCR) değerlendirmesidir. pCR, neoadjuvan kemoterapiye duyarlılığın bir ölçütü olarak kabul edilir ve sağkalım ile ilişkilendirilmiştir. Ancak cerrahi sonrası in situ karsinom varlığının pCR kabul edilip edilmeyeceği halen tartışma konusudur.(79) FDA (United States Food and Drug Administration) tarafından pCR için kabul gören iki tanım;

1. Neoadjuvan tedaviyi takiben tam rezeke edilmiş meme örneği ve örnekleme tüm bölgesel lenf nodlarının hematoksil-eozin ile boyanmasında rezidü invaziv kanserin olmaması (Güncel AJCC'ye göre ypT0/Tis ypN0) veya
2. Neoadjuvan tedaviyi takiben tam rezeke edilmiş meme örneği ve örnekleme tüm bölgesel lenf nodlarının hematoksil-eozin ile boyanmasında rezidü invaziv kanser ve in situ karsinom olmaması (Güncel AJCC'ye göre ypT0 ypN0) (80)

Biz çalışmamızda pCR durumunu ilk tanım olarak değerlendirdik ve hastalarımızı pCR ve non-pCR olarak iki grupta inceledik ve genel olarak hastalarımızı patolojik tam yanıtlı olanlar ve olmayanlar olarak iki grupta değerlendirdik.

İstatistik: İstatistiksel analizler, IBM® SPSS® 26 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) yazılımı ile yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Tanımlayıcı analizlerde, normal dağılan değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılım göstermeyenlerde median ve minimum-maksimum olarak verildi. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde değerleri verilerek tanımlayıcı istatistikleri yapıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson's ya da Fisher's Kesin Ki-Kare testleri uygulandı. Bağımsız gruplar arasında (pCR vs. Non-pCR) ikili karşılaştırmalar için Mann-Whitney U testi uygulandı. Hematolojik parametrelerin patolojik tam yanıt üzerine etkisini araştırmak için lojistik regresyon analizi uygulandı

Etik Kurul: Bu çalışma için hastanemiz klinik araştırmalar etik kurulundan çalışma onayı alınmıştır. (Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, Karar No: 2023/48, Tarih: 12/04/2023)

4. BULGULAR

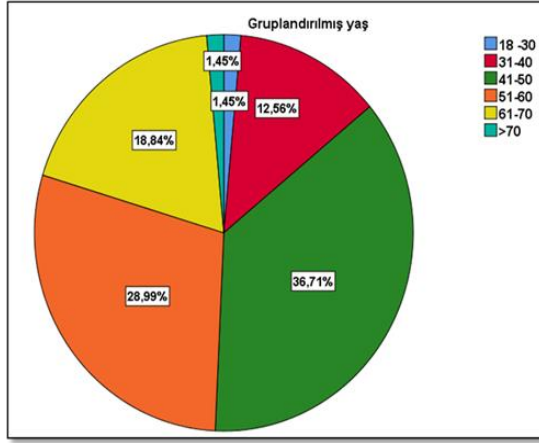
1. GENEL BİLGİLER

a) Hastaların Demografik Özellikleri: Araştırmamıza meme kanseri nedeni ile neoadjuvan kemoterapi almış ve sonrasında opere olmuş 207 kadın hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 51 ± 10 yıl (min 27- max 75) ve median yaş 50 yıl olarak belirlendi. Gruplandırılmış yaşa bakıldığında 18-30 yaş arası 3 hasta (%1,4), 31-40 yaş arası 26 (%12,6), 41-50 yaş arası 76 (%36,7), 51-60 yaş arası 60 (%29,0), 61-70 yaş arası 39 (%18,8) ve 70 üstü yaşta ise 3 (%1,4) hastanın olduğu tespit edildi. Hastaların menopozal durumları incelendiğinde, 85 (%41,1) hasta pre-menopozal, 21 (%10,1) hasta peri-menopozal ve 101 (%48,8) hasta post-menopozal idi (Tablo 6) (Şekil 3).

Tablo 6: Demografik Özellikler

Demografik Özellikler			
Değişkenler	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Yaş (yıl), Ort $\pm$ SS, (min-max), M	51 $\pm$ 10	(27-75)	Median = 50
18 -30	3	1,4	
31-40	26	12,6	
41-50	76	36,7	
51-60	60	29,0	
61-70	39	18,8	
>70	3	1,4	
Menopozal Durum			
Pre-menopoz	85	41,1	
Peri-menopoz	21	10,1	
Post-menopoz	101	48,8	

SS: Standard sapma, M: Median



Şekil 3: Yaş Grupları

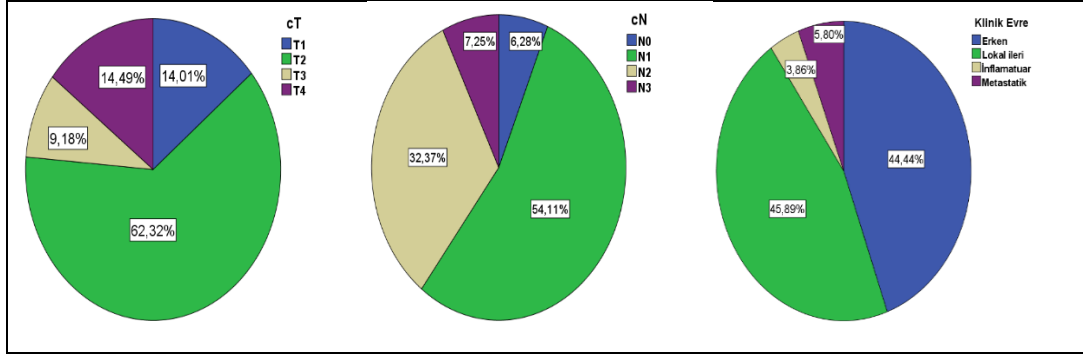
b) Tümör Morfolojik Özellikleri ve Klinik Evrelendirme: Hastaların meme yerleşimli tümör boyutları 5 mm ile 85 mm arasında değişmekteydi. Ortalama tümör boyutu 32 ± 14 mm olup, median tümör boyutu 29 mm idi. Tümörlerin %50'si soliter, %38'i multifokal ve %12'si multisentrik idi. Klinik tümör ve aksiller lenf nodu evrelemesi yapıldığında çoğunluğu cT2 (%62) ve cN1(%54) evrede idi. Hastaların %44'ü klinik olarak erken evrede, %46'sı lokal ileri evrede, %6'sı oligo-metastatik evredeydi ve %4'ünde ise inflamatuvar meme kanseri mevcuttu (Tablo 7) (Şekil 4).

Tablo 7: Tümör Morfolojik Özellikleri ve Klinik Evrelendirme

Tümör Morfolojik Özellikleri ve Klinik Evrelendirme			
Değişkenler	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Tm Boyutu (mm), m $\pm$ SS, (min-max), M	32 $\pm$ 14	(5-85)	Median = 29
Fokalite/Sentrisite			
Tek	104	50,2	
Multisentrik	24	11,6	
Multifokal	79	38,2	
cT			
T1	29	14,0	
T2	129	62,3	
T3	19	9,2	
T4	30	14,5	
cN			
N0	13	6,3	
N1	112	54,1	
N2	67	32,4	
N3	15	7,2	
Klinik Evre			

Erken	92	44,4	
Lokal ileri	95	45,9	
İnflamatuvar	8	3,9	
Oligo- metastatik	12	5,8	

Kısaltmalar: Tm; Tümör, cT0;Primer tümör evresi, cN;Aksiller lenf nodu evresi, m = ortalama, M = Median.



Şekil 4: Primer meme tümörü klinik evresi, Aksiller lenf nodları klinik evresi, Hastalık Klinik Evresi.

c) Tümör Histopatolojik Özellikleri ve Moleküler Alt Tiplendirme:

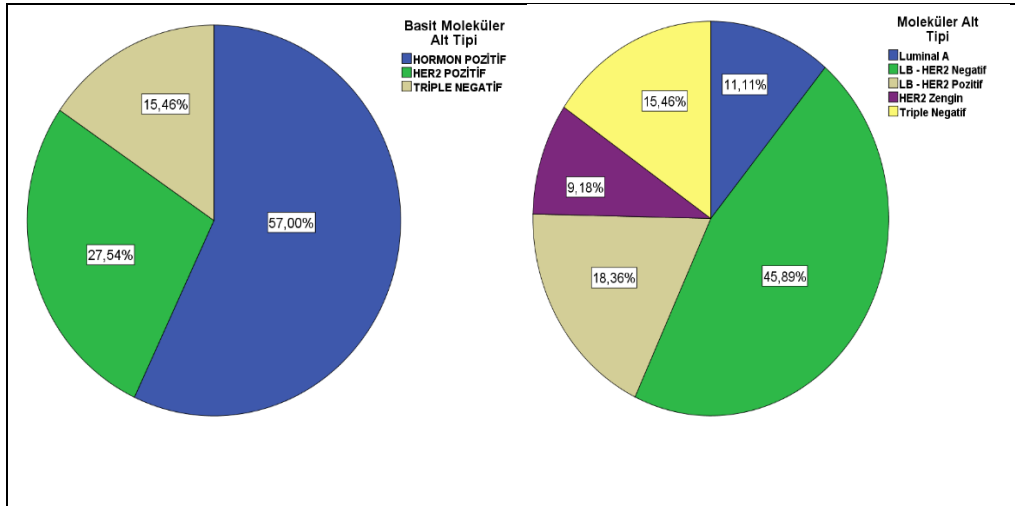
Histopatolojik olarak değerlendirildiğinde tümörlerin çoğunluğu (%89) invaziv duktal karsinom histolojisinde idi. Daha nadir olarak invaziv lobüler karsinom (%6), diğer histolojiler (%4) ve mixed (%1) (invaziv duktal karsinom ve invaziv lobüler karsinom) histoloji mevcuttu. Tümörler basit moleküler alt tiplere göre değerlendirildiğinde %57'si hormon pozitif (n=118), %27,5 HER2 pozitif (n=57) ve %15,5 triple negatif (n=32) idi. Detaylı moleküler alt tiplere göre değerlendirildiğinde %11 Luminal A (n=23), %46 LB-HER2 negatif (n=95), %18 LB-HER2 pozitif (n=38), %9 HER2 zengin (n=19) ve %15,5 triple negatif (n=32) idi. Hastaların %59'unda (n=122) axiller lenf nodlarının biyopsi sonucunda malign olduğu histopatolojik olarak gösterilebilmişti (Tablo 8) (Şekil 5).

Tablo 8: Tümör Histopatolojik Özellikleri

Tümör Histopatolojik Özellikleri			
Değişkenler	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Histolojik Alt Tipi			
İnvaziv Duktal	184	88,9	
İnvaziv Lobüler	12	5,8	
Diğer	9	4,3	
Mixed	2	1,0	
Östrojen Reseptörü (ER)			
Pozitif	151	72,9	
Negatif	56	27,1	
ER yüzdesi, m±SS, (min-max), M	55 ± 40	(0-100)	Median: 70

Progesteron Reseptörü (PR)			
Pozitif	142	68,6	
Negatif	65	31,4	
PR yüzdesi, m±SS, (min-max), M	43 ± 39	(0-100)	Median = 40
HER2			
Pozitif	57	27,5	
Negatif	150	72,5	
HER2 FISH			
Skor 2- Pozitif	11	5,3	
Skor 2- Negatif	19	9,2	
Ki-67 (%), m±SS, (min-max), M	34 ± 20	(5-90)	Median = 30
Tümör Grade			
1	10	4,8	
2	117	56,5	
3	80	38,6	
Basit Moleküler Alt Tip			
Hormon (+)	118	57,0	
HER2 (+)	57	27,5	
Triple Negatif	32	15,5	
Moleküler Alt Tipi			
Luminal A	23	11,1	
LB- HER2 (-)	95	45,9	
LB- HER2 (+)	38	18,4	
HER2 Zengin	19	9,2	
Triple Negatif	32	15,5	
Aksilla biyopsi sonucu			
Yapılmadı	42	20,3	
Malign	122	58,9	
Benign	19	9,2	
Non-diagnostik	24	11,6	

Kısaltmalar: LB:Luminal B, m = ortalama, M = Median.



Şekil 5: Basit ve Detaylı Moleküler Alt Tipler.

d) Neoadjuvan Kemoterapi ve Klinik Yanıt: Hastaların %89’una ardışık antrasiklin ve taksan içeren neoadjuvan kemoterapi, %5’ine sadece antrasiklin bazlı neoadjuvan kemoterapi ve %6’sına ise sadece taksan bazlı neoadjuvan kemoterapi verilmişti. HER2 pozitif hastalık nedeni ile kemoterapiye ek olarak 25 hasta trastuzumab, 32 hasta ise trastuzumab ve pertuzumab almıştı. Neoadjuvan kemoterapi süresince yapılan klinik ve radyolojik değerlendirilmelerde hastaların %89’u tedaviye yanıtı olup, %8’i yanıtı ve %3’ünde progresyon gözlenmişti (Tablo 9).

Tablo 9: Neoadjuvan Kemoterapi ve Klinik Yanıt Durumu

Neoadjuvan Kemoterapi ve Klinik Yanıt Durumu.		
Değişkenler	Sayı (n)	Yüzde (%)
NAKT Rejimi		
EC (q21d) - wPtx	45	21,7
DD AC (q14d)- wPtx	83	40,1
DD AC (q14d)- Dtx (q21d)	42	20,3
AC (q21d)- Taxane	8	3,9
FEC (q21d)- Dtx (q21d)	3	1,4
DD AC (q14d)- DD Ptx	4	1,9
Sadece antrasiklin bazlı kemoterapi	10	4,8
Sadece taksan bazlı kemoterapi	12	5,8
NAKT Rejim- Gruplandırılmış		
Ardışık antrasiklin ve taksan bazlı kemoterapi	185	89,4
Sadece antrasiklin bazlı kemoterapi	10	4,8
Sadece taksan bazlı kemoterapi	12	5,8
ANTI- HER2 Tedavi Uygulandı mı?		
Uygulanmadı	150	72,5
Trastuzumab	25	12,1
Trastuzumab + Pertuzumab	32	15,5
Klinik Yanıt Durumu		
Yanıtı	185	89,4
Yanıtı	16	7,7
Progrese	6	2,9

e) Cerrahi: Neoadjuvan kemoterapi sonrası hastaların %56’sına parsiyel mastektomi, %39’üne sentinel lenf nodu biyopsisi yapılmıştı. Diğer taraftan %44’üne total mastektomi ve %61’ine aksiller diseksiyon uygulanmıştı (Tablo 10).

Tablo 10: Neoadjuvan Kemoterapi Sonrası Memeye ve Aksillaya Uygulanan Cerrahi

Neoadjuvan Kemoterapi Sonrası Memeye ve Aksillaya Uygulanan Cerrahi.		
Değişkenler	Sayı (n)	Yüzde (%)
Memeye Yapılan Cerrahi		
Parsiyel mastektomi (PM)	115	55,6
Total mastektomi (TM)	92	44,4

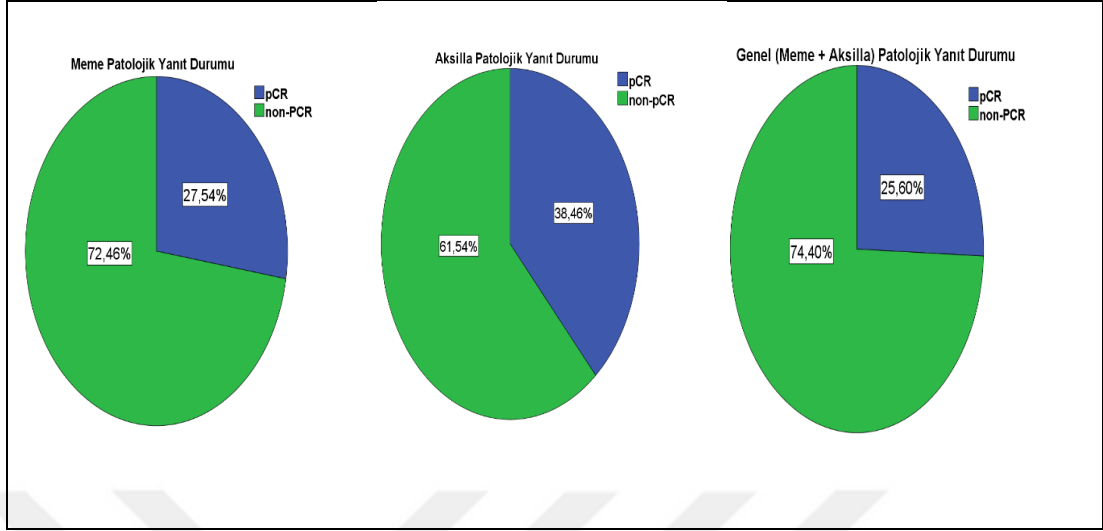
Aksillaya Yapılan Cerrahi		
Sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB)	80	38,6
Aksiller diseksiyon (AD)	127	61,4
Yapılan Cerrahi İşlem		
PM+SLNB	56	27,1
TM+SLNB	25	12,1
PM+AD	59	28,5
TM+AD	67	32,4

f) Patolojik Yanıt (Genel – Primer Tümör – Aksilla Patolojik Yanıtları): Genel patolojik yanıt (primer meme tümörü ve aksiller lenf nodları beraber) değerlendirildiğinde 53 hasta (%25,6) patolojik tam yanıtı idi. Primer meme tümörü tek başına değerlendirildiğinde ise 57 hasta (%27,5) patolojik tam yanıtı, aksiller lenf nodları tek başına değerlendirildiğinde ise 75 hasta (%36,2) patolojik tam yanıtı olduğu saptandı. Tedavi öncesi aksillası cN1 olup biyopsi sonucu benign olduğu gösterilmiş veya cN0 olan tedavi sonrası tam yanıtı olan (ypN0) 12 hastada patolojik yanıtı karar verilemedi. Ancak genel yanıt (ypT+ypN) oranında tam yanıtı olarak değerlendirildi (Tablo 11) (Şekil 6).

Tablo 11: Patolojik Yanıt Durumları

Patolojik Yanıt Durumları		
Değişkenler	Sayı (n)	Yüzde (%)
Primer Tümör Yanıtı -1		
Tam	57	27,5
Tama Yakın	18	8,7
Parsiyel	95	45,9
Yanıtızsız	37	17,9
Primer Tümör Yanıtı -2		
pCR	57	27,5
non-pCR	150	72,5
Aksilla tam yanıtı mı?		
pCR	75	36,2
non-pCR	120	58,0
Bilinmiyor	12	5,8
Genel PR-1 (Tümör+Aksilla)		
Tam	53	25,6
Tama Yakın	14	6,8
Parsiyel	103	49,8
Yanıtızsız	37	17,9
Genel PR -2 (Tümör+Aksilla)		
pCR	53	25,6
non-pCR	154	74,4

Kısaltmalar:PR: Patolojik yanıt, pCR:Patolojik tam yanıt



Şekil 6: Neoadjuvan kemoterapi sonrası operasyon materyelinde memede, aksillada ve genel (meme ve aksilla toplamı) patolojik yanıt düzeyleri

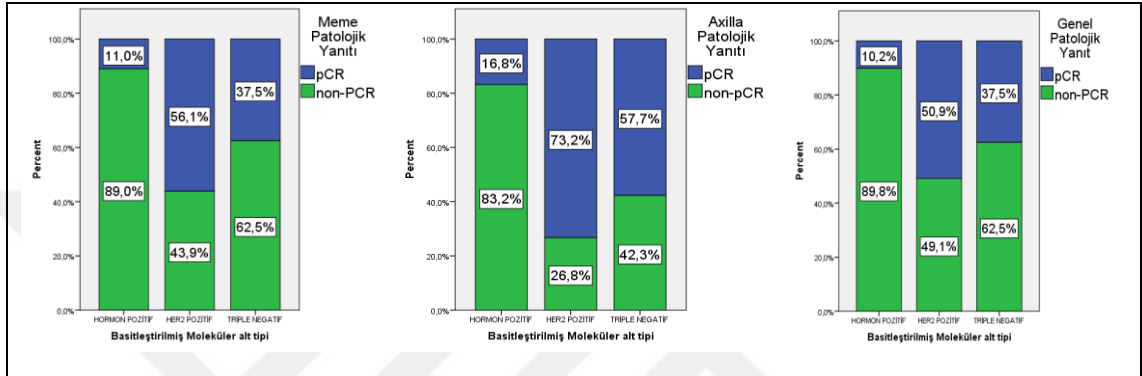
g) Moleküler Alt tiplere Göre Patolojik Yanıtlar: Moleküler alt tiplere göre genel patolojik tam yanıt oranları tablo 12 ve şekil 7’de verilmiştir. Basit moleküler alt tiplere göre; hormon pozitif grupta %10,5, HER2 pozitif grupta %51 ve triple negatif grupta %37,5 patolojik tam yanıt elde edilmiştir. Detaylı moleküler alt tiplere göre Luminal A grupta %0, LB-HER2(-) grupta %13, LB-HER2(+) grupta %42, HER2 zengin grupta %68 ve triple negatif grupta ise %37,5 patolojik tam yanıt elde edilmiştir.

Tablo 12: Basit Moleküler Alt Tipler ve Detaylı Moleküler Alt Tiplere Göre – Meme, Aksilla ve Genel (Meme + Aksilla) Patolojik Yanıt Oranları.

Basit Moleküler Alt Tipler ve Detaylı Moleküler Alt Tiplere Göre – Meme, Aksilla ve Genel (Meme + Aksilla) Patolojik Yanıt Oranları.														
Değişkenler		Meme Patolojik Yanıtı				Aksilla Patolojik Yanıtı				Genel Patolojik Yanıt				
		pCR		non-pCR		pCR		non-pCR		pCR		non-pCR		
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	<i>p</i> *
Basit Moleküler Alt tipler	HR (+)	13	11,0	105	89,0	19	16,8	94	83,2	12	10,2	106	89,8	<i><0,0001</i>
	HER2 (+)	32	56,1	25	43,9	41	73,2	15	26,8	29	50,9	28	49,1	<i><0,0001</i>
	Triple Negatif	12	37,5	20	62,5	15	57,7	11	42,3	12	37,5	20	62,5	<i>0,094</i>
Detaylı Moleküler	Luminal A	0	0	23	100,0	0	0	23	100,0	0	0	23	100,0	<i>0,003</i>

Alt tipler	LB-HER2 (-)	13	13,7	82	86,3	19	21,1	71	78,9	12	12,6	83	87,4	<0,0001
	LB-HER2(+)	19	50,0	19	50,0	22	59,5	15	40,5	16	42,1	22	57,9	0,010
	HER2 zengin	13	68,4	6	31,6	19	100,0	0	,0	13	68,4	6	31,6	<0,0001
	Triple Negatif	12	37,5	20	62,5	15	57,7	11	42,3	12	37,5	20	62,5	0,094

p*: Moleküler alt tiplere göre patolojik yanıt oranlarının karşılaştırılması; Pearson's Ki-Kare analizi uygulandı ve $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlıdır.



Şekil 7: Basit Moleküler Alt Tipler ve Detaylı Moleküler Alt Tiplere Göre – Meme, Aksilla ve Genel (Meme + Aksilla) Patolojik Yanıt Oranları.

SONUÇLAR

1. GENEL (MEME ve AKSİLLER LENF NODLARI KOMBİNE) PATOLOJİK YANIT DÜZEYLERİ ile HEMATOLOJİK PARAMETERLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Patolojik tam yanıt 53 hasta ile tam yanıt olmayan 154 hastanın, NAKT öncesi ve cerrahi öncesi hematolojik parametreler olan nötrofil, lenfosit, trombosit, ortalama eritrosit hacmi (MCV), ortalama trombosit hacmi (MPV), kırmızı kan hücresi dağılım genişliği (RDW), NLR ve PLR değerleri karşılaştırıldı. Her iki grubun parametreleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı, ancak tam yanıt olmayan hastaların NAKT öncesi ortalama RDW değeri tam yanıtlı hastalara göre daha yüksek (13,20 vs. 13,45, $p = 0,051$) bulundu (Tablo 13). İkili lojistik regresyon analizinde RDW’de her bir birim artışın patolojik yanıtta %34 azalma ile ilişkili olduğu (OR:0,658, %95 GA 0,475-0,911, $p=0,012$) saptandı (Tablo 14).

Tablo 13: Genel Patolojik Yanıt Düzeyleri vs. Hematolojik Parametreler

Genel Patolojik Yanıt Düzeyleri vs. Hematolojik Parametreler.							
Değişkenler	Genel patolojik yanıt						
	pCR (n=53)			non-PCR (n=154)			
	m	SS	M	m	SS	M	p
NAKT Öncesi							
Nötrofil	4365	1437	4410	4358	1333	4200	0,943
Lenfosit	2301	592	2330	2269	662	2140	0,545
Trombosit	285472	67111	282000	283429	63730	278500	0,943
MCV	85,31	7,00	86,50	84,95	7,34	86,45	0,708
MPV	10,67	,88	10,70	10,54	1,02	10,40	0,265
RDW	13,47	1,32	13,20	14,01	1,70	13,45	0,051
NLR	2,03	,88	1,85	2,05	,79	1,91	0,776
PLR	130,67	41,73	125,70	133,95	45,45	130,43	0,621
Cerrahi Öncesi							
Nötrofil	3645	1152	3380	3787	1301	3610	0,492
Lenfosit	1857	707	1670	1732	641	1610	0,201
Trombosit	268377	59924	263000	268773	67517	265000	0,804
MCV	86,67	6,80	87,60	86,74	7,01	87,60	0,958
MPV	10,38	,88	10,27	10,24	1,03	10,20	0,250
RDW	15,38	2,43	15,30	15,79	9,88	14,60	0,379
NLR	2,19	,97	1,98	2,39	1,05	2,17	0,171
PLR	162,49	77,74	156,21	170,26	61,57	164,25	0,248
Mann-Whitney U testi analizi uygulandı ve $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlıdır.							

Tablo 14: İkili logistic regresyon analizi -Genel patolojik yanıt vs. hematolojik parametreler

İkili logistic regresyon analizi -Genel patolojik yanıt vs. hematolojik parametreler								
	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
NAKT öncesi								
MCV	-,051	,052	,979	1	,322	,950	,859	1,051
MPV	,025	,234	,011	1	,916	1,025	,648	1,622
RDW	-,418	,166	6,342	1	,012	,658	,475	,911
NLR	,094	,257	,133	1	,715	1,099	,663	1,819
PLR	,003	,006	,223	1	,637	1,003	,992	1,014
Cerrahi Öncesi								
MCV	,002	,045	,002	1	,960	1,002	,917	1,095
MPV	,184	,234	,621	1	,431	1,202	,760	1,902
RDW	-,004	,019	,044	1	,835	,996	,960	1,034
NLR	-,312	,246	1,612	1	,204	,732	,452	1,185
PLR	,001	,004	,035	1	,851	1,001	,993	1,008
Nagelkerke R Square = 0,074								

1a. BASİT MOLEKÜLER ALT TIPLERE GÖRE GENEL PATOLOJİK YANIT DÜZEYLERİ İLE HEMATOLOJİK PARAMETERLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

HR pozitif 118 hasta, HER2 pozitif 57 hasta ve triple negatif 32 hasta kendi içlerinde patolojik tam yanıtı olup olmamalarına göre iki gruba ayrıldı. Her bir grup içerisinde

yer alan patolojik tam yanıtı olan ve olmayan hastaların hematolojik parametreleri karşılaştırıldı. HR pozitif grupta; patolojik tam yanıtı olmayan tam yanıtı hastalara göre NAKT öncesi RDW düzeyi anlamlı olarak daha yüksek (13,45 vs. 12,90, $p=0,040$). NAKT öncesi MCV düzeyi ise istatistiksel anlamlılığa yakın daha düşük (86,45 vs. 88,35, $p=0,051$) saptandı. Yine HR (+) tam yanıtı olmayan hastalarda cerrahi öncesi MCV düzeyi anlamlı olarak daha düşük (87,35 vs. 91,90, $p=0,001$) bulundu. HER2 pozitif grupta; HR (+) grubun aksine tam yanıtı olmayan hastaların cerrahi öncesi MCV düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek (88,25 vs. 84,80, $p=0,022$) saptandı. Triple negatif grubun tam yanıtı olan ve olmayanları arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 15). İkili lojistik regresyon analizi HR (+) grupta cerrahi öncesi MCV yüksekliğinin patolojik tam yanıtta artış ile ilişkili olduğunu (OR:1,340, %95 GA 1,077-1,66, $p=0,009$), HER2(+) grupta ise NAKT öncesi RDW artışının patolojik yanıtta azalma ile ilişkili olduğu (OR:0,354, %95 GA 0,153-0,820, $p=0,015$) gösterdi (Tablo 16).

Tablo 15: Basit Moleküler alt tiplere göre genel patolojik yanıt düzeyleri vs. hematolojik parametreler.

Basit Moleküler alt tiplere göre genel patolojik yanıt düzeyleri vs. hematolojik parametreler.									
Değişkenler	HR (+)			HER2(+)			Triple Negatif		
	pCR (n=12)	Non-PCR (n=106)		pCR (n=29)	Non-PCR (n=28)		pCR (n=12)	Non-PCR (n=20)	
	Median		p	Median		p	Median		p
NAKT Öncesi									
Nötrofil	4295	4055	0,993	4430	4665	0,534	4150	4640	0,392
Lenfosit	2485	2160	0,834	2280	2110	0,463	2325	2200	0,953
Trombosit	248500	275500	0,211	290000	280000	0,429	276000	286500	0,907
MCV	88,35	86,45	0,051	85,40	86,65	0,142	87,40	85,30	0,508
MPV	10,80	10,40	0,536	10,80	10,54	0,492	10,65	10,15	0,340
RDW	12,90	13,45	0,040	13,20	13,40	0,260	13,30	13,65	0,520
NLR	1,76	1,82	0,901	1,86	2,26	0,307	1,82	1,97	0,586
PLR	112,20	125,27	0,236	130,27	134,08	0,886	128,36	139,02	0,640
Cerrahi Öncesi									
Nötrofil	3615	3595	0,855	3340	4270	0,160	3795	3330	0,546
Lenfosit	1735	1615	0,395	1700	1665	0,482	1540	1545	0,938
Trombosit	254000	267500	0,405	272000	259500	0,842	263000	261500	0,907
MCV	91,90	87,35	0,001	84,80	88,25	0,022	87,85	87,75	0,969
MPV	10,85	10,20	0,530	10,20	10,10	0,415	10,35	10,15	0,413
RDW	14,25	14,60	0,712	15,90	15,10	0,425	14,60	14,45	0,815
NLR	1,99	2,15	0,957	1,94	2,42	0,125	2,56	2,20	0,907

PLR	155,17	168,25	0,233	148,37	149,84	0,690	166,23	151,83	0,846
-----	--------	--------	-------	--------	--------	-------	--------	--------	-------

Mann-Whitney U testi analizi uygulandı ve $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 16: İkili Logistik Regresyon Analizi; Basit Moleküler alt tiplere göre genel patolojik yanıt düzeyleri vs. hematolojik parametreler.

İkili Logistik Regresyon Analizi; Basit Moleküler alt tiplere göre genel patolojik yanıt düzeyleri vs. hematolojik parametreler.												
	HR (+)				HER2(+)				TN			
	OR	%95 GA		p	OR	%95 GA		p	OR	%95 GA		p
NAKT öncesi												
MCV	,855	,667	1,094	,213	,918	,758	1,111	,381	,944	,735	1,212	,651
MPV	,569	,188	1,726	,319	,921	,349	2,432	,868	1,930	,642	5,806	,242
RDW	,715	,356	1,434	,345	,354	,153	,820	,015	,639	,256	1,594	,337
NLR	2,222	,778	6,346	,136	,781	,345	1,768	,553	,410	,055	3,036	,383
PLR	,980	,948	1,015	,257	1,007	,987	1,028	,482	1,021	,983	1,061	,285
Cerrahi öncesi												
MCV	1,340	1,077	1,668	,009	,920	,770	1,099	,356	,973	,762	1,242	,826
MPV	1,272	,452	3,575	,649	1,057	,357	3,134	,920	1,517	,589	3,906	,388
RDW	,985	,910	1,067	,715	1,179	,814	1,709	,384	1,234	,664	2,293	,505
NLR	1,286	,524	3,156	,584	,685	,293	1,603	,383	,927	,248	3,456	,910
PLR	,989	,972	1,007	,229	1,002	,984	1,020	,865	,996	,973	1,020	,759
	Nagelkerke R Square=0,272				Nagelkerke R Square=0,332				Nagelkerke R Square=0,155			

1b. DETAYLI MOLEKÜLER ALT TIPLERE GÖRE GENEL PATOLOJİK YANIT DÜZEYLERİ İLE HEMATOLOJİK PARAMETRELERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Hastalar detaylı moleküler alt tiplere göre beş gruba (LA, LB-HER2 negatif, LB-HER2 pozitif, HER2 zengin, Triple negatif) ayrıldı. LA grupta (n=23) patolojik tam yanıtı hasta mevcut değildi ve grup içi karşılaştırma yapılamadı. LB-HER2 negatif grupta; patolojik tam yanıtı olmayan hastaların NAKT öncesi MCV düzeyinin (85.70 vs. 88.35, $p=0,031$) ve cerrahi öncesi MCV düzeyinin (86,70 vs. 91.90, $p < 0.001$) anlamlı olarak daha düşük olduğu, kemoterapi öncesi RDW düzeyleri ise istatistiksel anlamlılığa yakın daha yüksek (13,50 vs. 12,90, $p=0,053$) bulundu (Tablo 17 ve 18). LB-HER2(+) grupta (n=38) tam yanıtı olan hastaların, tam yanıtı olmayan hastalara göre cerrahi öncesi MCV düzeyleri istatistiksel anlamlılığa yakın daha düşük saptandı. Bu grupta tam yanıtı hastalarda cerrahi öncesi NLR düzeyi istatistiksel anlamlı olarak

daha düşük (1,68 vs. 2,42, $p=0,021$) saptandı. HER2 zengin grupta ($n=19$) ise tam yanıtli hastaların MPV düzeyi anlamlı daha düşük saptandı. Triple negatif grubun tam yanıtli olan ve olmayanları arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 17). İkili lojistik regresyon analizi LB-HER2(-), LB-HER2(+) ve TN alt gruplara uygulanabildi. Sadece yukarıdaki bulgularla uyumlu olarak LB-HER2(-) hastalarda cerrahi öncesi MCV yüksekliğinin patolojik tam yanıtla ilişkili olduğu saptandı (OR:1,450, %95 GA 1,111-1,894, $p=0,006$) (Tablo 18).

Tablo 17: Detaylı Moleküler alt tiplere göre Genel Patolojik Yanıt düzeyleri vs. hematolojik parametreler

Detaylı Moleküler alt tiplere göre Genel Patolojik Yanıt düzeyleri vs. hematolojik parametreler												
Değişkenler	LB-HER2 (-)			LB-HER2(+)			HER2 Zengin			Triple Negatif		
	pCR (n=12)	Non-PCR (n=83)		pCR (n=16)	Non-PCR (n=22)		pCR (n=13)	Non-PCR (n=6)		pCR (n=12)	Non-PCR (n=20)	
	Median		p	Median		p	Median		p	Median		p
NAKT Öncesi												
Nötrofil	4295	4080	0,823	4530	4 790	0,261	4230	3955	0,355	4150	4640	0,392
Lenfosit	2485	2130	0,733	2645	2140	0,152	1920	1525	0,293	2325	2200	0,953
Trombosit	248500	278000	0,170	290000	284500	0,657	299000	275500	0,792	276000	286500	0,907
MCV	88,35	85,70	0,031	86,80	88,00	0,344	84,90	86,50	0,160	87,40	85,30	0,508
MPV	10,80	10,40	0,397	10,95	10,20	0,104	10,50	11,65	0,032	10,65	10,15	0,340
RDW	12,90	13,50	0,053	13,15	13,35	0,242	13,20	13,65	0,758	13,30	13,65	0,520
NLR	1,76	2,00	0,771	1,65	2,26	0,063	2,38	2,33	0,792	1,82	1,97	0,586
PLR	112,20	130,10	0,145	111,19	132,40	0,442	176,75	180,56	0,726	128,36	139,02	0,640
Cerrahi Öncesi												
Nötrofil	3615	3800	0,969	3220	4105	0,147	3420	4300	0,599	3795	3330	0,546
Lenfosit	1735	1610	0,367	1955	1680	0,124	1490	1425	0,930	1540	1545	0,938
Trombosit	254000	264000	0,404	268500	266500	0,544	272000	248000	0,254	263000	261500	0,907
MCV	91,90	86,70	0,000	84,95	90,10	0,051	83,20	86,25	0,456	87,85	87,75	0,969
MPV	10,85	10,20	0,443	10,20	10,00	0,103	10,10	11,40	0,104	10,35	10,15	0,413
RDW	14,25	14,50	0,889	16,10	14,80	0,515	15,50	15,45	0,693	14,60	14,45	0,815
NLR	1,99	2,22	0,840	1,68	2,42	0,021	2,13	2,22	0,726	2,56	2,20	0,907
PLR	155,17	169,34	0,206	136,79	149,21	0,137	182,55	175,97	0,483	166,23	151,83	0,846

Mann-Whitney U testi analizi uygulandı ve $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 18: İkili Logistik Regresyon Analizi; Detaylı Moleküler alt tiplere göre genel patolojik yanıt düzeyleri vs. hematolojik parametreler.

İkili Logistik Regresyon Analizi; Detaylı Moleküler alt tiplere göre genel patolojik yanıt düzeyleri vs. hematolojik parametreler.												
	LB-HER2(-)				LB-HER2(+)				TN			
	OR	%95 GA		p	OR	%95 GA		p	OR	%95 GA		p
NAKT öncesi												
MCV	,782	,624	,981	,033	,916	,717	1,170	,482	,935	,756	1,157	,538
MPV	,594	,195	1,809	,360	1,216	,307	4,824	,781	1,914	,644	5,691	,243
RDW	,613	,323	1,164	,135	,388	,143	1,053	,063	,617	,287	1,325	,216
NLR	2,162	,738	6,329	,160	,387	,100	1,500	,170	,415	,057	3,012	,385
PLR	,974	,940	1,009	,140	1,013	,984	1,044	,386	1,021	,983	1,061	,284
Cerrahi öncesi												
MCV	1,450	1,111	1,894	,006	,998	,782	1,273	,986	,973	,763	1,242	,827
MPV	1,132	,415	3,086	,808	4,982	,768	32,326	,092	1,501	,593	3,799	,392
RDW	,983	,905	1,066	,675	1,191	,771	1,839	,431	1,222	,669	2,231	,514
NLR	1,297	,524	3,214	,574	,484	,114	2,045	,323	,925	,248	3,453	,907
PLR	,989	,971	1,008	,273	1,008	,979	1,037	,592	,996	,973	1,020	,752
	Nagelkerke R Square=0,745				Nagelkerke R Square=0,486				Nagelkerke R Square=0,223			
Not: LA grupta tam yanıtlı hasta olmadığından, HER2 zengin grupta kovarians matrisi hesaplanamadığından analize dahil edilememiştir.												

2. PRİMER TÜMÖRDE; PATOLOJİK YANIT DÜZEYLERİ ile HEMATOLOJİK PARAMETERLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Primeri tümörü patolojik tam yanıtlu olan (n=57) hastalar ile patolojik tam yanıtlu olmayan (n=150) hastaların NAKT öncesi ve Cerrahi öncesi hematolojik parametreleri karşılaştırıldı. Primer tümörü patolojik tam yanıtlu olan ve olmayan hastaların ilgili parametreleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 19). İkili lojistik regresyon analizinde RDW artışının pCR’de azalma ile ilişkili olduğu (OR:0,811, %95 GA 0,663-0,993, p=0 ,043) saptandı (Tablo 20). Her bir birim RDW artışı patolojik yanıtta yaklaşık %19 azalma ile ilişkili idi.

Tablo 19: Primer tümör patolojik yanıt durumu vs. hematolojik parametreler

Primer tümör patolojik yanıt durumu vs. hematolojik parametreler			
Değişkenler	Primer Tümör Patolojik Yanıt Durumu		
	pCR (n=57)	Non-PCR (n=150)	

	Mean	SS	Median	Mean	SS	Median	p
NAKT Öncesi							
Nötrofil	4417	1442	4430	4338	1328	4185	0,692
Lenfosit	2322	652	2330	2261	642	2140	0,513
Trombosit	286333	64940	288000	283047	64463	276500	0,780
MCV	85,22	7,04	86,50	84,97	7,34	86,45	0,734
MPV	10,63	,86	10,60	10,55	1,03	10,45	0,493
RDW	13,55	1,36	13,20	13,99	1,70	13,40	0,109
NLR	2,07	,96	1,85	2,04	,75	1,91	0,831
PLR	131,25	43,48	125,70	133,82	44,93	130,43	0,627
Cerrahi Öncesi							
Nötrofil	3652	1151	3380	3789	1305	3610	0,515
Lenfosit	1879	760	1660	1721	614	1610	0,190
Trombosit	268702	58342	264000	268660	68227	265000	0,894
MCV	86,70	6,66	87,60	86,72	7,07	87,60	0,968
MPV	10,36	,86	10,27	10,24	1,04	10,20	0,284
RDW	15,54	2,49	15,30	15,74	10,00	14,60	0,131
NLR	2,19	,97	1,99	2,40	1,06	2,17	0,224
PLR	161,87	76,40	156,21	170,70	61,67	164,25	0,219

Mann-Whitney U testi analizi uygulandı ve $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 20: İkili lojistik Regresyon Analizi- Primer tümör patolojik yanıt durumu vs. hematolojik parametreler

İkili lojistik Regresyon Analizi- Primer tümör patolojik yanıt durumu vs. hematolojik parametreler								
	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
NAKT öncesi								
MCV	-,019	,042	,204	1	,651	,981	,903	1,066
MPV	-,002	,218	,000	1	,994	,998	,651	1,531
RDW	-,209	,103	4,112	1	,043	,811	,663	,993
NLR	,204	,249	,674	1	,412	1,227	,753	1,999
PLR	,001	,005	,069	1	,792	1,001	,991	1,012
Cerrahi öncesi								
MCV	,012	,043	,075	1	,784	1,012	,929	1,102
MPV	,241	,221	1,185	1	,276	1,273	,825	1,964
RDW	-,002	,017	,010	1	,921	,998	,965	1,033
NLR	-,346	,236	2,161	1	,142	,707	,446	1,122
PLR	,001	,004	,170	1	,680	1,001	,994	1,008
Nagelkerke R Square = 0,290								

2a. PRİMER TÜMÖRDE; BASİT MOLEKÜLER ALT TİPLERE GÖRE PATOLOJİK YANIT DÜZEYLERİ İLE HEMATOLOJİK PARAMETERLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

HR pozitif grupta; primer tümörü tam yanıtı olan hastaların cerrahi öncesi MCV düzeyi anlamlı olarak yüksek bulundu (91,8 vs. 87,60, $p=0,005$). HER2 pozitif ve triple negatif gruplarda tam yanıtı olan ve olmayan hastaların hematolojik parametreleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 21). İkili lojistik regresyon analizi sadece cerrahi öncesi MCV artışının HR (+) hastalarda patolojik tam yanıt artışı ile ilişkili olduğunu (OR:1,239, %95 GA:1,021-1,505, $p=0,030$) gösterdi (Tablo 22).

Tablo 21: Primer tümörde; Basit moleküler alt tiplere göre patolojik yanıt düzeyleri vs. hematolojik parametreler

Primer tümörde; Basit moleküler alt tiplere göre patolojik yanıt düzeyleri vs. hematolojik parametreler									
Değişkenler	HR (+)			HER2(+)			Triple Negatif		
	Pcr (n=13)	Non-PCR (n=105)		pCR (n=32)	Non-PCR (n=25)		pCR (n=12)	Non-PCR (n=20)	
	Median		p	Median		p	Median		p
NAKT Öncesi									
Nötrofil	4460	4040	0,843	4530	4700	0,730	4150	4640	0,392
Lenfosit	2480	2160	0,962	2315	2080	0,296	2325	2200	0,953
Trombosit	258000	275000	0,239	290500	276000	0,254	276000	286500	0,907
MCV	88,10	86,50	0,091	85,60	86,50	0,174	87,40	85,30	0,508
MPV	10,60	10,40	0,806	10,50	10,70	0,754	10,65	10,15	0,340
RDW	12,90	13,40	0,090	13,20	13,40	0,398	13,30	13,65	0,520
NLR	1,78	1,81	0,853	1,85	2,45	0,254	1,82	1,97	0,586
PLR	124,39	124,62	0,355	127,99	134,13	0,949	128,36	139,02	0,640
Cerrahi Öncesi									
Nötrofil	3910	3590	0,643	3310	4490	0,088	3795	3330	0,546
Lenfosit	1670	1620	0,429	1700	1680	0,499	1540	1545	0,938
Trombosit	250000	270000	0,283	277000	248000	0,530	263000	261500	0,907
MCV	91,80	87,60	0,005	85,65	88,80	0,063	87,85	87,75	0,969
MPV	10,80	10,20	0,424	10,15	10,10	0,578	10,35	10,15	0,413
RDW	14,30	14,60	0,945	15,95	14,90	0,137	14,60	14,45	0,815
NLR	1,99	2,15	0,853	1,95	2,39	0,119	2,56	2,20	0,907
PLR	154,49	168,94	0,170	155,82	149,37	0,748	166,23	151,83	0,846

Mann-Whitney U testi analizi uygulandı ve $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 22: İkili lojistik Regresyon Analizi- Primer tümörde; Basit moleküler alt tiplere göre patolojik yanıt düzeyleri vs. hematolojik parametreler

İkili lojistik Regresyon Analizi- Primer tümörde; Basit moleküler alt tiplere göre patolojik yanıt düzeyleri vs. hematolojik parametreler												
	HR				HER2				TN			
	OR	%95 GA		p	OR	%95 GA		p	OR	%95 GA		p
NAKT öncesi												
MCV	,873	,728	1,048	,146	,972	,834	1,133	,715	,935	,756	1,157	,538
MPV	,442	,162	1,204	,110	,763	,320	1,816	,541	1,914	,644	5,691	,243
RDW	,777	,470	1,284	,325	,636	,383	1,056	,080	,617	,287	1,325	,216
NLR	2,185	,808	5,909	,124	,907	,406	2,027	,812	,415	,057	3,012	,385
PLR	,982	,954	1,012	,236	1,004	,986	1,023	,648	1,021	,983	1,061	,284
Cerrahi öncesi												
MCV	1,239	1,021	1,505	,030	1,008	,857	1,185	,925	,973	,763	1,242	,827
MPV	1,569	,590	4,170	,366	1,841	,726	4,666	,198	1,501	,593	3,799	,392
RDW	,986	,919	1,058	,687	1,371	,971	1,936	,073	1,222	,669	2,231	,514
NLR	1,362	,613	3,028	,449	,507	,222	1,161	,108	,925	,248	3,453	,907
PLR	,988	,972	1,004	,149	1,007	,989	1,025	,448	,996	,973	1,020	,752
	Nagelkerke R Square= 0,741				Nagelkerke R Square= 0,247				Nagelkerke R Square= 0,223			

2b. PRİMER TÜMÖRDE; DETAYLI MOLEKÜLER ALT TIPLERE GÖRE PATOLOJİK YANIT DÜZEYLERİ İLE HEMATOLOJİK PARAMETERLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

LA grupta (n=23) patolojik tam yanıtlı hasta mevcut değildi ve değerlendirme yapılamadı. LB-HER2 negatif grupta (n=95) ise tam yanıtlı hastaların NAKT öncesi MCV düzeyi istatistiksel anlamlılığa yakın ($p=0,057$), cerrahi öncesi MCV düzeyleri ise istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı (91,80 vs. 86,90, $p=0,002$) (Tablo 23). LB-HER2 pozitif grupta (n=38) tam yanıtlı hastaların tam yanıtlı olmayan hastalara göre NAKT öncesi NLR düzeyi istatistiksel anlamlılığa yakın ($p=0,060$), cerrahi öncesi NLR düzeyleri ise istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptandı (1,69 vs. 2,39, $p=0,024$). HER2 zengin grupta tam yanıtlı hastaların MPV düzeyleri anlamlı olarak daha düşük (10,50 vs. 11,65, $p=0,032$) saptandı (Tablo 23). Triple negatif grupta tam yanıtlı hastalar ile tam yanıtlı olmayan hastalar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. İkili lojistik regresyon analizinde LB-HER2(-) grupta cerrahi öncesi

MCV yüksekliği ile patolojik tam yanıtın ilişkili olduğu (OR:1,287, %95 GA 1,035-1,601, p=0,023) görüldü. LB-HER2(+) grupta ise NAKT öncesi RDW artışı patolojik tam yanıtta azalma (OR:0,309, %95 GA 0,106-0,902, p=0,032), cerrahi öncesi MPV artışı patolojik tam yanıtta artış (OR:6,708, %95 GA 1,062-42,366, p=0,043) ve cerrahi öncesi RDW artışının patolojik tam yanıtta artış (OR:1,686, %95 GA 1,027-2,768, p=0,039) ile ilişkili olduğu saptandı (Tablo 24).

Tablo 23: Primer tümörde; Detaylı moleküler alt tiplere göre primer tümör patolojik yanıt düzeyleri vs. hematolojik parametreler

Primer tümörde; Detaylı moleküler alt tiplere göre primer tümör patolojik yanıt düzeyleri vs. hematolojik parametreler												
Değişkenler	LB-HER2 (-)			LB-HER2(+)			HER2 Zengin			Triple Negatif		
	pCR (n=13)	Non-PCR (n=82)		pCR (n=19)	Non-PCR (n=19)		pCR (n=13)	Non-PCR (n=6)		pCR (n=12)	Non-PCR (n=20)	
	Median		p	Median		p	Median		p	Median		p
NAKT Öncesi												
Nötrofil	4460	4060	0,978	4630	4820	0,350	4230	3955	0,335	4150	4640	0,392
Lenfosit	2480	2145	0,922	2740	2140	0,099	1920	1525	0,293	2325	2200	0,953
Trombosit	258000	281000	0,188	290000	279000	0,343	299000	275500	0,792	276000	286500	0,907
MCV	88,10	85,95	0,057	87,40	86,80	0,343	84,90	86,50	0,160	87,40	85,30	0,508
MPV	10,60	10,40	0,657	10,50	10,20	0,174	10,50	11,65	0,032	10,65	10,15	0,340
RDW	12,90	13,45	0,109	13,20	13,30	0,430	13,20	13,65	0,758	13,30	13,65	0,520
NLR	1,78	1,98	0,991	1,65	2,45	0,060	2,38	2,33	0,792	1,82	1,97	0,586
PLR	124,39	129,55	0,217	109,14	134,03	0,405	176,75	180,56	0,726	128,36	139,02	0,640
Cerrahi Öncesi												
Nötrofil	3910	3785	0,766	3160	4490	0,077	3420	4300	0,599	3795	3330	0,546
Lenfosit	1670	1610	0,395	1890	1680	0,184	1490	1425	0,930	1540	1545	0,938
Trombosit	250000	264500	0,276	285000	254000	0,827	272000	248000	0,254	263000	261500	0,907
MCV	91,80	86,90	0,002	86,20	90,30	0,118	83,20	86,25	0,456	87,85	87,75	0,969
MPV	10,80	10,15	0,338	10,20	10,00	0,160	10,10	11,40	0,104	10,35	10,15	0,413
RDW	14,30	14,45	0,858	16,20	14,70	0,144	15,50	15,45	0,693	14,60	14,45	0,815
NLR	1,99	2,20	0,974	1,69	2,39	0,024	2,13	2,22	0,726	2,56	2,20	0,907
PLR	154,49	169,84	0,147	145,67	149,04	0,226	182,55	175,97	0,483	166,23	151,83	0,846

Mann-Whitney U testi analizi uygulandı ve $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 24: İkili Logistik Regresyon Analizi- Detaylı Moleküler alt tiplere göre primer tümör patolojik yanıt düzeyleri vs. hematolojik parametreler.

İkili Logistik Regresyon Analizi- Detaylı Moleküler alt tiplere göre primer tümör patolojik yanıt düzeyleri vs. hematolojik parametreler.												
	LB-HER2(-)				LB-HER2(+)				TN			
	OR	%95 GA		p	OR	%95 GA		p	OR	%95 GA		p
NAKT öncesi												
MCV	,849	,696	1,036	,107	,816	,629	1,058	,125	,935	,756	1,157	,538
MPV	,485	,177	1,329	,159	,617	,158	2,417	,488	1,914	,644	5,691	,243
RDW	,766	,456	1,286	,313	,309	,106	,902	,032	,617	,287	1,325	,216
NLR	2,059	,757	5,603	,157	,598	,183	1,954	,395	,415	,057	3,012	,385
PLR	,980	,951	1,011	,200	1,013	,985	1,043	,359	1,021	,983	1,061	,284
Cerrahi öncesi												
MCV	1,287	1,035	1,601	,023	1,152	,891	1,489	,279	,973	,763	1,242	,827
MPV	1,436	,551	3,740	,459	6,708	1,062	42,366	,043	1,501	,593	3,799	,392
RDW	,983	,917	1,055	,639	1,686	1,027	2,768	,039	1,222	,669	2,231	,514
NLR	1,321	,582	2,998	,506	,245	,050	1,198	,082	,925	,248	3,453	,907
PLR	,988	,971	1,006	,184	1,008	,981	1,036	,567	,996	,973	1,020	,752
	Nagelkerke R Square=0,697				Nagelkerke R Square=0,480				Nagelkerke R Square=0,223			
Not: LA grupta tam yanıtlı hasta olmadığından, HER2 zengin grupta kovarians matrisi hesaplanamadığından analize dahil edilememiştir.												

3. AKSİLLER LENF NODLARINDA; PATOLOJİK YANIT DÜZEYLERİ ile HEMATOLOJİK PARAMETERLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Aksiller lenf nodları patolojik tam yanıtlı olan (n=75) hastalar ile patolojik tam yanıtlı olmayan (n=120) hastaların hematolojik parametreleri karşılaştırıldı. Tam yanıtlı olan ve olmayan hastaların ilgili parametreleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 25). İkili lojistik regresyon analizinde NAKT öncesi RDW artışının patolojik tam yanıtta azalma ile ilişkili olduğu saptandı (OR:0,816, %95 GA 0,679- 0,982, p=0,031). Her bir birim RDW artışı lenf nodu patolojik yanıtında %18 azalma ile ilişkili idi (Tablo 26).

Tablo 25: Aksiller lenf nodlarında; Patolojik yanıt durumu vs. hematolojik parametreler

Aksiller lenf nodlarında; Patolojik yanıt durumu vs. hematolojik parametreler							
Değişkenler	Aksilla Lenf Nodları Patolojik Yanıt Durumu						
	pCR (n = 75)			non-pCR (n = 120)			
	Mean	SS	Median	Mean	SS	Median	p

NAKT Öncesi							
Nötrofil	4367	1496	4410	4353	1264	4220	0,948
Lenfosit	2247	606	2160	2297	681	2150	0,699
Trombosit	287320	65552	278000	283508	62328	279500	0,819
MCV	84,84	7,26	86,20	84,88	7,20	86,05	0,900
MPV	10,66	,95	10,60	10,56	,99	10,45	0,351
RDW	13,67	1,53	13,20	14,04	1,69	13,50	0,091
NLR	2,07	,83	1,97	2,04	,81	1,83	0,762
PLR	135,48	42,91	131,03	132,84	45,59	126,88	0,611
Cerrahi Öncesi							
Nötrofil	3868	1271	3730	3693	1242	3530	0,365
Lenfosit	1833	698	1660	1727	653	1615	0,333
Trombosit	268107	61466	263000	268108	69355	265000	0,887
MCV	86,33	6,76	87,00	86,67	7,22	87,60	0,800
MPV	10,38	1,00	10,27	10,22	,99	10,20	0,183
RDW	15,30	2,22	15,20	16,00	11,13	14,60	0,394
NLR	2,33	,99	2,11	2,36	1,07	2,17	0,946
PLR	163,10	70,07	162,73	170,76	63,44	161,38	0,495

Mann-Whitney U testi analizi uygulandı ve $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 26: İkili lojistik Regresyon Analizi – Aksiller lenf nodlarında patolojik yanıt durumu vs. hematolojik parametreler

İkili lojistik Regresyon Analizi – Aksiller lenf nodlarında patolojik yanıt durumu vs. hematolojik parametreler								
	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
NAKT öncesi								
MCV	-,017	,040	,185	1	,667	,983	,909	1,063
MPV	,024	,220	,012	1	,913	1,024	,665	1,578
RDW	-,203	,094	4,646	1	,031	,816	,679	,982
NLR	-,117	,251	,218	1	,640	,889	,544	1,454
PLR	,008	,005	2,404	1	,121	1,008	,998	1,018
Cerrahi Öncesi								
MCV	,003	,041	,006	1	,940	1,003	,926	1,086
MPV	,288	,229	1,592	1	,207	1,334	,852	2,088
RDW	-,007	,018	,130	1	,718	,993	,959	1,030
NLR	,020	,201	,010	1	,920	1,020	,688	1,513
PLR	-,003	,003	,766	1	,382	,997	,991	1,004
Nagelkerke R Square = 0,120								

3a. AKSİLLER LENF NODLARINDA; BASİT MOLEKÜLER ALT TIPLERE GÖRE PATOLOJİK YANIT DÜZEYLERİ İLE HEMATOLOJİK PARAMETERLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

HR pozitif grupta; tam yanıtli hastaların cerrahi öncesi MCV düzeyi anlamlı olarak yüksek bulundu (91,00 vs. 87,35, $p=0,049$). HER2 pozitif grupta ise HR grubun aksine tam yanıtli hastaların cerrahi öncesi MCV düzeyleri anlamlı olarak daha düşük bulundu (85,20 vs. 89,90, $p=0,006$). Triple negatif grupta tam yanıtli olan ve olmayan hastaların hematolojik parametreleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 27). İkili lojistik regresyon analizinde anlamlı bulgu saptanmadı (Tablo 28).

Tablo 27: Aksiller lenf nodlarında; Basit moleküler alt tiplere göre patolojik yanıt düzeyleri vs. hematolojik parametreler

Aksiller lenf nodlarında; Basit moleküler alt tiplere göre patolojik yanıt düzeyleri vs. hematolojik parametreler									
Değişkenler	HR (+)			HER2(+)			Triple Negatif		
	pCR (n=19)	Non-PCR (n=94)		pCR (n=41)	Non-PCR (n=15)		pCR (n=15)	Non-PCR (n=11)	
	Median		p	Median		p	Median		p
NAKT Öncesi									
Nötrofil	4030	4090	0,549	4540	4760	0,505	4410	4730	0,678
Lenfosit	2300	2165	0,927	2140	2080	0,846	2250	2420	0,483
Trombosit	263000	276500	0,369	290000	288000	0,517	277000	280000	0,775
MCV	87,90	86,35	0,369	85,50	89,20	0,092	86,50	83,00	0,203
MPV	11,00	10,45	0,489	10,80	10,20	0,146	10,40	10,70	0,716
RDW	13,00	13,50	0,116	13,30	13,30	0,853	13,10	14,00	0,119
NLR	2,00	1,81	0,673	1,95	2,08	0,677	1,97	1,99	0,897
PLR	125,93	123,01	0,976	130,77	136,55	0,846	140,51	132,12	0,659
Cerrahi Öncesi									
Nötrofil	3940	3565	0,185	3440	3700	0,637	3790	3350	0,856
Lenfosit	1520	1625	0,776	1700	1650	0,426	1520	1380	0,876
Trombosit	258000	270500	0,363	265000	254000	0,374	264000	254000	0,586
MCV	91,00	87,35	0,049	85,20	89,90	0,006	88,20	86,80	0,659
MPV	10,60	10,20	0,659	10,20	10,00	0,077	10,40	9,80	0,640
RDW	14,60	14,55	0,960	15,60	14,70	0,459	13,90	15,10	0,323
NLR	2,11	2,15	0,394	2,00	2,02	0,832	2,47	2,32	0,979
PLR	170,25	166,89	0,615	150,31	146,67	0,732	162,73	172,46	0,897

Mann-Whitney U testi analizi uygulandı ve $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 28: İkili Logistik Regresyon Analizi- Aksiller lenf nodlarında; Basit moleküler alt tiplere göre patolojik yanıt düzeyleri vs. hematolojik parametreler

İkili Logistik Regresyon Analizi- Aksiller lenf nodlarında; Basit moleküler alt tiplere göre patolojik yanıt düzeyleri vs. hematolojik parametreler												
	HR (+)				HER2(+)				TN			
	OR	%95 GA		p	OR	%95 GA		p	OR	%95 GA		p
NAKT öncesi												
MCV	,901	,774	1,049	,178	1,055	,880	1,263	,565	,908	,717	1,149	,421
MPV	,975	,418	2,277	,954	1,217	,433	3,418	,710	,699	,157	3,120	,639
RDW	,765	,522	1,120	,168	,895	,473	1,695	,733	,604	,240	1,522	,285
NLR	,706	,237	2,104	,533	,714	,270	1,890	,497	,495	,045	5,394	,564
PLR	1,007	,985	1,030	,524	1,006	,983	1,030	,619	1,040	,994	1,087	,088
Cerrahi Öncesi												
MCV	1,144	,985	1,329	,078	,850	,696	1,039	,112	1,157	,866	1,546	,323
MPV	1,021	,438	2,380	,961	2,438	,773	7,686	,128	1,808	,438	7,467	,413
RDW	,989	,928	1,055	,743	1,000	,656	1,523	,999	,978	,506	1,890	,948
NLR	1,702	,875	3,308	,117	1,043	,394	2,762	,932	1,238	,243	6,301	,797
PLR	,987	,974	1,000	,059	1,007	,985	1,029	,553	,981	,953	1,011	,206
	Nagelkerke R Square=0,578				Nagelkerke R Square=0,507				Nagelkerke R Square=0,322			

3b. AKSİLLER LENF NODLARINDA; DETAYLI MOLEKÜLER ALT TİPLERE GÖRE PATOLOJİK YANIT DÜZEYLERİ İLE HEMATOLOJİK PARAMETERLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

LA grupta (n=23) patolojik tam yanıtı hasta ve HER2 zengin grupta (n=19) tam yanıtı olmayan hasta bulunmadığından değerlendirmeler yapılamadı. LB-HER2(-) grupta (n=90) tam yanıtı hastaların cerrahi öncesi MCV düzeyi anlamlı olarak daha yüksekti (91,00 vs. 86,70, p=0,019). LB HER2(+) grupta ise tam yanıtı hastaların cerrahi öncesi MCV düzeyleri daha düşük saptandı (84,95 vs. 89,90, p=0,020). Triple negatif grupta tam yanıtı hastalar ile tam yanıtı olmayan hastalar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 29). İkili lojistik regresyon analizinde anlamlı ilişki saptanmadı. Sadece LB-HER2(-) grupta cerrahi öncesi MCV düzeyinde yükseklik ile patolojik tam yanıt arasında istatistiksel anlamlılığa yakın ilişki saptandı (Tablo 30).

Tablo 29: Aksiller lenf nodlarında; Detaylı moleküler alt tiplere göre patolojik yanıt düzeyleri vs. hematolojik parametreler

Aksiller lenf nodlarında; Detaylı moleküler alt tiplere göre patolojik yanıt düzeyleri vs. hematolojik parametreler															
Değişke nler	LA			LB-HER2 (-)			LB-HER2(+)			HER2 Zengin			Triple Negatif		
	pCR (n=0)	Non- PCR (n=23)		pCR (n=19)	Non- PCR (n=71)		pCR (n=22)	Non- PCR (n=15)		pCR (n=19)	Non- PCR (n=0)		pCR (n=15)	Non- PCR (n=11)	
	Median		p	Median		p	Median		p	Median		p	Median		p
NAKT Öncesi															
Nötrofil	.	3870		4030	4230	0,348	4665	4760	0,722	4230	.		4410	4730	0,678
Lenfosit	.	2370		2300	2130	0,933	2575	2080	0,122	1850	.		2250	2420	0,483
Trombo sit	.	272000		263000	286000	0,277	290000	288000	0,757	288000	.		277000	280000	0,775
MCV	.	87,40		87,90	85,20	0,220	86,00	89,20	0,205	85,40	.		86,50	83,00	0,203
MPV	.	10,80		11,00	10,40	0,355	10,54	10,20	0,505	11,00	.		10,40	10,70	0,716
RDW	.	13,40		13,00	13,50	0,156	13,25	13,30	0,926	13,40	.		13,10	14,00	0,119
NLR	.	1,67		2,00	2,00	0,426	1,76	2,08	0,252	2,38	.		1,97	1,99	0,897
PLR	.	116,88		125,93	130,10	0,646	111,19	136,55	0,164	176,75	.		140,51	132,12	0,659
Cerrahi Öncesi															
Nötrofil	.	3480		3940	3770	0,297	3390	3700	0,734	3730	.		3790	3350	0,856
Lenfosit	.	1710		1520	1620	0,733	1955	1650	0,061	1490	.		1520	1380	0,876
Trombo sit	.	287000		258000	265000	0,409	286500	254000	0,496	263000	.		264000	254000	0,586
MCV	.	88,30		91,00	86,70	0,019	84,95	89,90	0,020	85,50	.		88,20	86,80	0,659
MPV	.	10,30		10,60	10,20	0,559	10,15	10,00	0,209	10,27	.		10,40	9,80	0,640
RDW	.	15,00		14,60	14,40	0,711	15,90	14,70	0,496	15,50	.		13,90	15,10	0,323
NLR	.	2,08		2,11	2,22	0,524	1,91	2,02	0,439	2,13	.		2,47	2,32	0,979
PLR	.	160,94		170,25	167,55	0,593	147,02	146,67	0,599	182,55	.		162,73	172,46	0,897

Mann-Whitney U testi analizi uygulandı ve $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 30: İkili Logistik Regresyon Analizi- Detaylı Moleküler alt tiplere göre primer tümör patolojik yanıt düzeyleri vs. hematolojik parametreler

İkili Logistik Regresyon Analizi- Detaylı Moleküler alt tiplere göre primer tümör patolojik yanıt düzeyleri vs. hematolojik parametreler.												
	LB-HER2(-)				LB-HER2(+)				TN			
	OR	%95 GA		p	OR	%95 GA		p	OR	%95 GA		p
NAKT öncesi												
MCV	,886	,753	1,043	,147	1,041	,861	1,258	,679	,908	,717	1,149	,421
MPV	1,043	,440	2,474	,924	,735	,191	2,825	,654	,699	,157	3,120	,639
RDW	,771	,521	1,140	,192	,888	,422	1,871	,755	,604	,240	1,522	,285
NLR	,679	,231	1,996	,482	1,012	,354	2,896	,982	,495	,045	5,394	,564
PLR	1,005	,982	1,028	,670	,989	,962	1,017	,450	1,040	,994	1,087	,088
Cerrahi Öncesi												
MCV	1,173	,995	1,382	,057	,903	,733	1,112	,336	1,157	,866	1,546	,323
MPV	,946	,412	2,170	,896	3,043	,659	14,057	,154	1,808	,438	7,467	,413
RDW	,987	,927	1,051	,680	1,011	,645	1,584	,962	,978	,506	1,890	,948
NLR	1,587	,794	3,173	,191	,747	,224	2,485	,634	1,238	,243	6,301	,797
PLR	,987	,973	1,002	,090	1,009	,984	1,034	,481	,981	,953	1,011	,206
	Nagelkerke R Square=0,498				Nagelkerke R Square=0,338				Nagelkerke R Square=0,322			
Not: LA grupta tam yanıtlı hasta olmadığından, HER2 zengin grupta ise tam yanıtlı olmayan hasta olmadığından analize dahil edilememiştir.												

5.TARTIŞMA

Retrospektif olarak yaptığımız bu çalışmada hastanemiz medikal onkoloji kliniğine başvurmuş ve neoadjuvan kemoterapi almış 207 hastanın verilerini değerlendirdik. Meme kanserinde prognostik bir belirteç olan patolojik tam yanıt durumunun bazı inflamasyon belirteçleri olan NLR ve PLR ile ilişkili olup olmadığını inceledik.

Meme kanseri 2020 yılında kadınlar arasında dünya genelinde en sık görülen kanser olmuştur ve kadın mortalitesinde önemli rol oynamaktadır.(6) Meme kanserinin tedavisi klinik evresi, moleküler alt tipler, reseptör durumu gibi faktörlere göre değişir. Lokal ileri evrede neoadjuvan kemoterapi tercih edilen bir tedavi modalitesi olmuştur.(71)

Neoadjuvan kemoterapi, indüksiyon kemoterapisi olarak da bilinir ve tanım olarak cerrahi öncesinde hastaya verilen kemoterapiyi ifade eder. İlk olarak 1970’li yılların başında kullanılmıştır. Büyük tümörleri cerrahi öncesinde küçültme olanağı tanır, meme koruyucu cerrahiye olanak sağlar ve lokal ileri evre meme kanserinin tedavisinde standart yaklaşım olmuştur. Kemoterapiye yanıtı değerlendirmede kullanılan klinik ve patolojik kriterler vardır ve amaç kemoterapi sonrası tam yanıt sağlamaktır. Genel olarak neoadjuvan kemoterapiye yüksek yanıt oranları mevcuttur; ancak yine de kemoterapiye yanıt vermeyen ve kemoterapi sonrası progrese olan hastalar mevcuttur. Yanıtsız hastaların önceden belirlenmesi ve buna göre farklı tedavi planlaması yapılması önem arz etmektedir.(81)

Değişik çalışmalarda farklı moleküler alt tiplerin neoadjuvan kemoterapiye farklı duyarlılıkta olduğu gösterilmiştir.(82) Meme kanseri 4 moleküler alt tipe ayrılarak incelendiğinde neoadjuvan kemoterapi alan hastalar arasında patolojik tam yanıt oranlarına bakılacak olursa en düşük yanıt oranlarının Luminal A alt tipinde olduğu gözlenmiştir. Luminal B grubunun orta düzeyde yanıtı sahip olduğu, HER2 zengin ve triple negatif meme kanserinin ise en yüksek pCR oranına sahip olduğu görülmüştür.(83)

Kanser ilişkili inflamasyonun kanser hastalarında birçok açıdan belirleyici olduğuna dair son dönemde tutarlı kanıtlar mevcuttur. Kanser hastalarında sağkalım tahmini ve tedaviye yanıtı gibi bazı durumları değerlendirmek amaçlı kullanılan sistemik inflamasyon belirteçleri vardır. Sistemik inflamasyonu değerlendirmek için rutin kullanılan parametrelerden biri mutlak nötrofil ve mutlak lenfosit sayısından elde edilen NLR olmuştur. Bugüne kadar birçok çalışmada NLR'nin çeşitli kanserler üzerindeki etkinliği araştırılmıştır. Dolaşımdaki beyaz kan hücrelerinin özellikle de bir lenfopeni ile birlikte görülen nötrofili varlığının sistemik inflamasyonla ilişkili olduğu bilinmektedir. Birçok klinik durumda kanser hastaları için rutin hematolojik parametreler incelenmektedir, bu açıdan da NLR kolay ulaşılabilen ve ucuz bir parametre olarak değerlendirilebilmektedir. Son yıllarda sistemik inflamasyonu gösteren bu hematolojik belirteçlerin malignite hastalarında sağkalımı öngördüğüne dair hipotezler mevcuttur. Guthrie ve arkadaşları tarafından yapılan malignite hastalarının incelendiği sistematik bir derleme sonucu NLR değerinin sistemik inflamasyonun diğer belirteçleri özellikle de C-reaktif protein ve hipoalbuminemi ile ilişkili olduğu görülmüş. Özellikle üst gastrointestinal sistem solid tümörlerinde ileri evrede tümörün evresi NLR ile ilişkili olduğu görülmüş ve NLR değerinin potansiyel olarak daha agresif bir tümör davranışı ile daha ileri bir hastalık evresini yansıtabileceği sonucu çıkarılmıştır. Yine bu derlemede 470 hastaya ait verileri içeren 3 çalışmada hepatoselüler karsinomlu hastalar arasında yüksek NLR değerinin artan nüks ve ölüm riski ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Yine 574 hastayı içeren neoadjuvan kemoterapi sonrası cerrahi uygulanan özofageal kanserli hastalarda NLR'nin genel sağkalım ve nüks durumunu öngörebileceği sonucu çıkarılmış olup patolojik yanıtla ilişkisi arasında farklı çalışmalar arasında tutarsızlık görülmüştür.(84)

NLR immün sistemin 2 ayrı bölümünü temsil eder; litik enzimlerin, serbest oksijen radikallerinin ve sitokin üretiminden sorumlu olan nötrofiller ve adaptif immün sistem hücreleri olan lenfositler.(85)

Son çalışmalar, trombositlerin tümöral ilerlemeyi etkileyecek vasküler endotelial büyüme faktörü ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü gibi çeşitli anjiyojenik faktörler salgıladığını ve tümör hücrelerinin doğal katil hücrelerinden kaçmasını sağlayacak mikropartikülleri serbestleştirdiğini göstermiştir. Aksine lenfositler ise bağışıklık

gözetimi ve immün regülasyonun hücresel temelidir ve tümör hücresi apoptozisinde rol alır. (86)

Trombosit lenfosit oranı olan PLR basit tam kan sayımı ile hesaplanabilecek kolay ulaşılabilir ve ucuz bir testtir. Bu oran birçok klinik durumda inflamasyon derecesi ve mortalite öngörüsü için kullanılabilen bir belirteçtir. Trombositler, proinflamatuvar kemokinler ve sitokinleri salgılar. Aktive olan trombositler aterosklerotik plağın yırtılması veya endotel hücre hasarına yanıt olarak trombüs oluşumunu uyararak aterosklerotik hastalığın oluşumuna neden olabilir. Son dönemde çalışmalar PLR yüksek değerlerinin inflamasyonu, ateroskleroza ve trombosit aktivasyonu yansıtabileceğini göstermektedir.(87)

Malign hücrelerin proliferasyonu ve hayatta kalmasında da tümör mikroçevre inflamasyonu önem arz eder. Periferik kanda bakılan NLR ve PLR oranları sistemik inflamasyonu göstermede önemli bir belirteç olarak görülmektedir.(88) Meme kanserinde de bazı çalışmalarda NLR ve PLR oranlarının prognostik önemi değerlendirilmiştir. Koh ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada tedavi öncesi yüksek NLR ve PLR oranları meme kanserinde daha yüksek mortalite ile ilişkilendirilmiş ve iki parametrenin de ayrı ayrı prognostik belirteçler olduğu gösterilmiştir.(89)

Bu çalışma dışında NLR ve PLR değerlerinin meme kanseri hastalarında tedavi yanıtı, kansere özgü sağkalım, ortalama sağkalım üzerindeki etkileri gibi birçok çerçevede incelenmiştir.

793 metastatik olmayan meme kanseri hastası ile yapılan retrospektif bir çalışmada yaş, tümör evresi, lenf nodu tutulumu, östrojen ve progesteron reseptör durumu, HER2 durumu ve PLR' yi içeren çok değişkenli analizde PLR kansere özgü sağkalım için kötü sonucun bağımsız bir prognostik faktörü olarak değerlendirilmiştir. Yine ortalama sağkalım için yüksek PLR düzeyi bağımsız prognostik faktör olarak değerlendirilmiştir.(90)

2018'de yayınlanan bir çalışma sonucunda antrasiklin ve/veya taksan ardışık neoadjuvan kemoterapilerini almış meme kanseri hastalarında PLR değerlendirilmiştir. PLR düzeyleri yaş, menopoz durumu, başlangıçtaki tümör boyutu,

histolojik derece, aksiller lenf nodu tutulumu, hastalık evresi, östrojen reseptör durumu veya Ki67 ile ilişkili bulunmamıştır. Düşük PLR düzeyine sahip grupta moleküler alt tipten bağımsız olarak patolojik tam yanıt anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. (91)

Asano ve arkadaşları tarafından erken evre meme kanserli neoadjuvan kemoterapi almış 177 hasta incelenmiştir. Bu çalışma sonucunda PLR' nin prognostik bir biyobelirteç olduğu görülmüştür. Bu çalışma analizinde yüksek PLR' nin bağımsız bir olumsuz prognostik faktör olduğu ortaya konmuştur. Ayrıca düşük PLR düzeyi yüksek patolojik tam yanıtla ilişkilendirilmiştir.(5)

Meme kanserinde patolojik tam yanıt yani pCR kavramı genel sağkalım ve hastalıksız sağkalımı tahmin etmede etkili bir etmendir ve kemoterapiye yanıt ile ilişkilendirilmiştir. Tümöre ait farklı özellikler; özellikle de moleküler alt tipler neoadjuvan kemoterapiye verilen yanıtı tahmin etmek amacıyla kullanılır; bunun yanı sıra bazı inflamatuvar belirteçlerin de çeşitli çalışmalarda pCR tahmini üzerindeki etkileri birçok çalışmada değerlendirilmektedir. NLR ve PLR kavramlarının da tümöre bağlı inflamasyon üzerindeki etkileri nedeniyle birçok malignitede kemo-duyarlılığı, sağkalımı etkilediği ve prognostik belirteçler olarak kullanılabileceği öngörülmüştür. Meme kanseri hastalarında neoadjuvan kemoterapi yaygın olarak kullanıldığından tedaviye iyi yanıt verecek hastaların önceden tahmin edilmesi önem arz eder. Bu anlamda rutin kan sayımı ile analiz edilebilen, kolay erişilebilir ve ucuz parametreler olan NLR ve PLR' nin kullanımı henüz standart değerler olmasa da birçok araştırmaya konu olmuştur.(92)

Son çalışmalarda neoadjuvan tedavilere yanıt veren meme kanseri hastalarının sağkalım ve iyi prognoz ile güçlü birliktelik gösterdiği gözlenmiştir. pCR kavramının önemi ise rezidüel invaziv hastalıkla kıyas edildiğinde kemoterapiye tam yanıtlı hastaların hastalıksız ve genel sağkalımının daha iyi olmasından ileri gelir.(93)

Biz çalışmamızda neoadjuvan kemoterapi almış meme kanseri hastalarını basit 3 temel alt grup (hormon pozitif, HER2 pozitif ve triple negatif) ve detaylı 5 moleküler alt tip (luminal a, luminal b-HER2 negatif, luminal b-HER2 pozitif, HER2 zengin tip, triple negatif) olmak üzere ayrı ayrı inceledik. Hastaları genel tam yanıtlı (tümör ve aksilla aynı anda tam yanıtlı), tümör patolojik tam yanıtlı ve aksilla patolojik tam

yanıtlı ve tam yanıtlı olmayanlar olmak üzere gruplandırdık. Aynı ayrı neoadjuvan kemoterapi ve cerrahi öncesi NLR ve PLR oranlarını değerlendirdik. Mann Whitney U ve Lojistik regresyon analizi yaptık. Yapmış olduğumuz değerlendirmede çalışmaya dahil edilen hastaların neoadjuvan kemoterapi ve cerrahi öncesi NLR ve PLR düzeyleri ile patolojik yanıtlar arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Bu anlamda literatürdeki birçok çalışmadan ayrılmaktayız; ancak yine de NLR ve PLR düzeyleri ile patolojik yanıtlar arasında anlamlı ilişki kurulmayan çalışmalar da mevcuttur.

2015'te yayınlanan ve preoperatif sistemik tedavi alan meme kanseri hastaları dahil edilerek yapılan bir çalışmada bizim çalışmamıza benzer olarak NLR düzeyleri ile tedavi yanıtı arasında bir ilişki saptanmamış ve çalışma grubunda sağlam bir prognostik faktör olmadığı sonucuna varılmıştır. (94) Bu çalışma sonuçları bu konuda daha fazla çalışması yapılması gerekliliğini ortaya koymaktadır.

MCV, eritrositlerin ortalama hücre hacmini anlamına gelir ve klinik olarak yaygın kullanılan bir parametredir. Sıklıkla anemi tanısı konurken kullanılan bir parametredir. Yüksek MCV düzeyleri temel olarak makrositik anemide görülür. Bunun da potansiyel nedenleri B12 vitamini ve folik asit eksikliği ayrıca sigara ve alkol kullanımı olabilir. B12 vitamin eksikliği ve makrositozun nedenlerinden birisi de çeşitli malignitelerde görülen yetersiz beslenmedir. Folik asit eksikliği ise DNA metilasyonu için önemli bir durumdur. Tümör oluşumu için DNA metilasyonu önem arz eder. Son zamanlarda bazı çalışmalarda; özellikle baş ve boyun, özofagus ve kolorektal kanserler gibi solid organ malignitelerinde serum MCV düzeyleri ile sağkalım ilişkilendirilmiştir. Gerd Jomrich ve arkadaşları tarafından yapılan pankreatik duktal adenokarsinomlu hastalar üzerinde yapılan bir çalışma sonucu olarak median serum MCV düzeylerinin neoadjuvan tedavi sonrası anlamlı düzeyde arttığı gözlenmiştir. Artan MCV düzeylerinin bir açıklaması olarak kemoterapi verilmesi sırasında gelişen yetersiz fiziksel beslenme gösterilebilir. Makrositer anemi, kırmızı kan hücrelerinin oksijen taşıma kapasitesinin azalmasına neden olarak tümöral dokuda hipoksi gelişmesine neden olabilir. Doku hipoksisi sonucu siklooksijenaz-2 (COX-2) düzeylerinde artış görülür ve yüksek COX-2 düzeyleri tümör hücrelerinin kemoterapötik ajanlara yanıt azalması ile ilişkilendirilmiştir. Nitekim bu çalışmada MCV düzeyleri ile neoadjuvan tedaviye yanıt arasında da ilişki gözlenmiştir.(95)

MCV bir anemi belirticinden öte inflamasyon ve endotel fonksiyonu hakkında da bilgi veren bir göstergedir. Yapılan çalışmalar MCV değerinin 5-Fluorourasil gibi bazı kemoterapötik ajanların etkinliğini de öngörebildiğini göstermiştir. Daniele Borsetto ve arkadaşlarının yapmış olduğu baş-boyun skuamöz hücreli kanserlerinin dahil edildiği bir çalışmada normal hemoglobin düzeylerine sahip hastalarda yüksek MCV düzeylerinin daha kötü progresyonsuz sağkalım ve ortalama sağkalımın prognostik belirteci olarak değerlendirilmiştir.(96)

Son zamanlarda alkol kötüye kullanımı ve folik asit eksikliğinin neden olduğu ameliyat öncesi yüksek MCV düzeylerinin özofagus skuamöz hücreli kanseri hastaları için bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Ayrıca özofagus ve gastroözofageal bileşke adenokarsinomları üzerinde MCV düzeyi ve diğer hematolojik parametrelerin prognostik önemini araştıran bir çalışmada MCV' nin ortalama sağkalım üzerinde bağımsız prognostik etkisinin bulunduğu ve neoadjuvan olarak tedavi edilen hastalarda MCV' nin hastalıksız sağkalım için bağımsız bir prognostik faktör olduğu sonucuna varılmıştır.(97)

Biz çalışmamızda MCV düzeylerinin de patolojik tam yanıtlarla ilişkisini değerlendirdik. NLR ve PLR düzeylerinin patolojik yanıtlarla ilişkisini araştırdığımız gibi MCV düzeylerinin genel patolojik tam yanıt (primer tümör ve aksilla aynı anda patolojik tam yanıt), primer tümör patolojik tam yanıt ve aksilla patolojik tam yanıt olanlar ve olmayanlar olmak üzere inceledik.

Sonuçlarımıza göre NAKT öncesi MCV düzeyleri ayrı ayrı primer tümör veya aksilla yanıtı üzerinde etkili görülmedi ve anlamlı bir farklılık saptanmadı; ancak genel patolojik tam yanıtlar üzerindeki etkisi değerlendirildiğinde LB-HER2 (-) grupta tam yanıtı olmayanlarda daha düşük; ancak regresyon analizinde NAKT öncesi MCV artışı patolojik tam yanıtta azalma ile ilişkili olarak görüldü.

Cerrahi öncesi MCV düzeyleri değerlendirildiğinde genel patolojik yanıt üzerindeki etkiler kapsamında basit moleküler analizde HR (+) tam yanıtı olmayan hastalarda cerrahi öncesi MCV düzeyi anlamlı olarak daha düşük görüldü ve cerrahi öncesi MCV yüksekliğinin patolojik tam yanıtta artış ile ilişkili olduğu saptandı. Detaylı moleküler analizde LB-HER2(-) grupta tam yanıtı olmayanlarda MCV daha

düşüktü ve cerrahi öncesi MCV yüksekliği patolojik tam yanıtta artış ile ilişkili olarak saptandı.

Primer tümörün patolojik yanıtı incelendiğinde; basit moleküler analizde HR (+) tam yanıtlı hastaların cerrahi öncesi MCV düzeyi anlamlı olarak daha yüksek ve cerrahi öncesi MCV artışı patolojik tam yanıtta artışı ile ilişkili olduğu saptandı. Detaylı moleküler analize göre gruplandırıldığında; LB-HER2(-) tam yanıtlılarda MCV daha yüksek ve cerrahi öncesi MCV artışı patolojik tam yanıtta artış ile ilişkili olduğu saptandı.

Literatürde meme kanseri ile ilgili olarak MCV değeri ile patolojik tam yanıt arasındaki ilişkiyi doğrudan değerlendiren bir çalışma mevcut değildir. Ancak kemoterapi sonrası MCV düzeylerinin hangi yönde değiştiğine dair çalışmalar vardır. Bu çalışmalardan birinde ilerlemiş meme kanseri hastalarında metronomik kapesitabin ve siklofosfamid tedavisinin intravenöz Bevacizumab ile kombinasyon kemoterapisi uygulanması sonrası hastaların büyük kısmında hemoglobin seviyelerinde önemli bir düşüş görülmeksizin MCV artışı geliştiği görülmüş ve yine aynı çalışmada hastalarda gelişen bu durumun hastalığın ilerleme riskini yarıya düşürdüğü görülmüştür.(98) Bizim çalışmamızda da bu sonuçlara paralel olarak hastalara neoadjuvan kemoterapi uygulandıktan sonra; yani cerrahi öncesi MCV değerlerindeki artışın hem genel yanıt hem de primer tümör yanıt değerlendirildiğinde basit moleküler analizde HR(+) grupta, detaylı moleküler analizde ise LB-HER2(-) grupta patolojik tam yanıtla korelasyon gösterdiği görüldü. MCV düzeylerindeki artış tümör yanıtını değerlendirmede bir belirteç olarak değerlendirilebilir ama bu ilişkinin belirlenebilmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

RDW (kırmızı kan hücresi dağılım genişliği), kırmızı kan hücrelerinin hacminin heterojenitesini gösteren bir parametredir. Kolay ulaşılabilen ve basit bir parametre olup sıklıkla anemik hastaların ayırıcı tanısında kullanılır. Birçok hastalık ve tümörün prognozunu değerlendirmek amacıyla çalışmalara konu olmuştur. Yüksek RDW değeri akut miyokard infarktüsü, pankreatit, serebral infarktüs, pulmoner emboli, akut böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği gibi hastalıklarda aynı zamanda mide kanseri, hepatoselüler karsinom, özofagus kanseri ve kolorektal kanseri gibi malignitelerde prognoz tahmini için değerlendirilmiştir. 4884 meme kanseri hastasının

dahil edildiği 7 çalışmanın bir meta-analiz sonucu olarak özellikle yalnızca radikal cerrahi geçiren meme kanseri hastalarında yüksek RDW grubunun düşük RDW grubuna göre daha kötü hastalıksız sağkalım ve ortalama sağkalım sonuçlarına sahip olduğu görülmüştür. RDW değerinin kötü prognoz ile ilişkisi net olarak ortaya konamamıştır; ancak bunun için bazı hipotezler mevcuttur. Bunlardan biri oksidatif stres durumunun kırmızı kan hücrelerinin hayatta kalmasını azaltacağı ve buna bağlı olarak RDW değerinde yükselmeye yol açabileceği yönündedir. Başka bir hipotez de kronik inflamasyonun eritrosit membranını bozup RDW değerinde artışa yol açabileceği yönündedir. Mikro ortamdaki bu inflamasyon tümörün büyüüp yayılmasını ve anjiyogenezi ve sonuç olarak metastazı destekleyebilir.(99)

Biz çalışmamızda RDW düzeylerinin de patolojik tam yanıtlarla ilişkisini değerlendirdik. Moleküler alt tiplerden bağımsız olarak yaptığımız regresyon analizinde NAKT öncesi RDW’de her bir birim artışın genel patolojik tam yanıtta %34 azalma ile ilişkili olduğunu gözlemledik. Basit moleküler analize göre ise HER2(+) grupta regresyon analizi, NAKT öncesi RDW artışının genel patolojik yanıtta azalma ile ilişkili olduğunu gösterdi. Primer tümör yanıtı değerlendirildiğinde moleküler alt tiplerden bağımsız olarak yapılan regresyon analizinde RDW değerinde artışın primer tümörde tam yanıt gelişme olasılığında azalma ile ilişkili olduğu saptandı. Detaylı moleküler analizde ise LB-HER2(+) grupta NAKT öncesi RDW artışı patolojik tam yanıtta azalma ile ilişkili olduğu saptandı. Aksilla yanıtı değerlendirildiğinde RDW artışı patolojik tam yanıtta azalma ile ilişkili saptandı. Her bir birim RDW artışı lenf nodu patolojik yanıtında %18 azalma ile ilişkili idi. Cerrahi öncesi RDW değerlerinin regresyon analizinde sadece LB-HER2(+) grubunda RDW artışı primer tümör patolojik tam yanıtında artış ile ilişkili saptandı.

Yoo YC ve arkadaşları tarafından invaziv meme kanserlerinin dahil edildiği bir çalışmada yüksek RDW (>13.5) değerinin ameliyat sonrası mortalite için en yüksek tahmin gücüne sahip olduğunu göstermiştir.(100)

Huang ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada meme kanserli genç kadınlarda yüksek RDW kötü sağkalım için bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca yine yüksek RDW değerinin pozitif lenf nodu metastazı ve daha büyük tümör boyutu ile ilişkili olduğu saptanmıştır. (101) Nitekim bizim

çalışmamızda da RDW artışının lenf nodu patolojik yanıtında azalma ile ilişkili olduğu görüldü. Ancak bu konuda daha fazla çalışma yapılması gerekliliği mevcuttur, henüz RDW'nin prognostik önemi konusunda yeterli kanıt mevcut değildir.

104 meme kanseri, 100 meme hiperplazili hasta ve 100 sağlıklı kişiyi (kontrol grubu) içeren bir başka çalışmada RDW değerinin meme hiperplazili hastalara kıyasla meme kanseri hastalarında daha yüksek olduğu gözlenmiştir.(102)

Bizim bu çalışmadaki amacımız neoadjuvan kemoterapi uygulanmış meme kanseri hastalarında patolojik yanıtı etkileyebilecek bazı parametreleri incelemektir. Meme kanserinde patolojik yanıtı ve verilen kemoterapiye duyarlılığı önceden tahmin edebilecek parametrelere ihtiyaç vardır. Bunun için son dönemde popüler olan, inflamasyon ve tümör ilişkili inflamasyon konusunda yararlanılabilecek NLR ve PLR üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır. Biz de bu parametrelerin meme kanseri hastalarında tedavi yanıtını etkileyip etkilemediğini, anlamlı bir ilişki bulunup bulunmadığını araştırdık. Malignite hastalarında inflamasyon ve buna bağlı parametrelerin önemli olduğu düşünülmektedir. Biz de bu araştırmayı planlarken meme kanseri hastalarında istatistiksel olarak artmış NLR ve PLR değerlerinin prognozu kötü etkileyebileceğini düşündük; nitekim literatürde bunu destekleyen birçok çalışma mevcuttur. Ancak bizim hasta popülasyonunda NLR ve PLR değerleri ile patolojik yanıtlar arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Bu sonuç hasta sayımızın yetersizliğinden, retrospektif bir çalışma olması nedeniyle NLR ve PLR oranlarını değiştirecek komorbid hastalıkların değerlendirilememiş olmasından kaynaklı olabilir. Bizim sonuçlarımızı karşılaştırmak için daha çok sayıda çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır. Retrospektif çalışmalar yerine prospektif çalışmalar yapılması, hastalardan alınan anamnezle demografik veri ve risk faktörlerinin daha iyi irdelenmesi, NLR ve PLR düzeylerini etkileyebilecek enfeksiyon gibi sekonder nedenlerin daha yakından incelenmesi daha sağlıklı sonuçlar ortaya koyabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sistemik inflamatuvar yanıtın hematolojik belirteçleri olan NLR ve PLR farklı kanserlerde sağkalımı tahmin etmede klinik kullanımlara sahip olmuştur. Bizim yaptığımız retrospektif çalışmada neoadjuvan kemoterapi almış invaziv meme kanserli hastalarda güncel inflamasyon belirteçleri olan NLR ve PLR oransal değerlerinin patolojik tam yanıt yani tedaviye yanıt durumu ile anlamlı bir ilişkisi bulunmadı. Bu nedenle bizim hasta grubunda NLR ve PLR sağlam bir prognostik faktör olarak değerlendirilmedi.

Meme kanserinin heterojen olması ve NLR, PLR değerlerini etkileyen birçok faktör olması nedeniyle neoadjuvan kemoterapi alan meme kanseri hasta grubunda sistemik inflamasyon belirteçleri daha yakından incelenmeli ve bu konuda daha fazla sayıda çalışma yapılmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Zavala VA, Serrano-Gomez SJ, Dutil J, Fejerman L. Genetic Epidemiology of Breast Cancer in Latin America. *Genes*. 2019 Feb 18;10(2):153.
2. Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Thompson A, Zackrisson S, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2013 Oct;24 Suppl 6:vi7-23.
3. Provenzano E, Vallier AL, Champ R, Walland K, Bowden S, Grier A, et al. A central review of histopathology reports after breast cancer neoadjuvant chemotherapy in the neo-tango trial. *Br J Cancer*. 2013 Mar 5;108(4):866–72.
4. Qian Y, Tao J, Li X, Chen H, Lu Q, Yang J, et al. Peripheral inflammation/immune indicators of chemosensitivity and prognosis in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *OncoTargets Ther*. 2018; 11:1423–32.
5. Asano Y, Kashiwagi S, Onoda N, Noda S, Kawajiri H, Takashima T, et al. Platelet-Lymphocyte Ratio as a Useful Predictor of the Therapeutic Effect of Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. *PloS One*. 2016;11(7): e0153459.
6. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin [Internet]*. 2021 [cited 2023 Aug 22];71(3):209–49. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.3322/caac.21660>
7. Wilkinson L, Gathani T. Understanding breast cancer as a global health concern. *Br J Radiol*. 2022 Feb 1;95(1130):20211033.
8. Luleci D, Kilic B. Factors Affecting Women’s Participation in Breast Cancer Screening in Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2022 May 1;23(5):1627–34.
9. Nindrea RD, Aryandono T, Lazuardi L. Breast Cancer Risk From Modifiable and Non-Modifiable Risk Factors among Women in Southeast Asia: A Meta-Analysis. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2017 Dec 28;18(12):3201–6.
10. Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, Xu F, Lu HJ, Zhu ZY, et al. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *Int J Biol Sci*. 2017;13(11):1387–97.

11. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*. 2021 Jan;71(1):7–33.
12. Hill DA Prossnitz ER, Royce M, Nibbe A. Temporal trends in breast cancer survival by race and ethnicity: A population-based cohort study. *PloS One*. 2019;14(10): e0224064.
13. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol*. 2012 Nov;13(11):1141–51.
14. Liu Y, Nguyen N, Colditz GA. Links between alcohol consumption and breast cancer: a look at the evidence. *Womens Health Lond Engl*. 2015 Jan;11(1):65–77.
15. Islami F, Liu Y, Jemal A, Zhou J, Weiderpass E, Colditz G, et al. Breastfeeding and breast cancer risk by receptor status--a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2015 Dec;26(12):2398–407.
16. Garcia-Estevez L, Moreno-Bueno G. Updating the role of obesity and cholesterol in breast cancer. *Breast Cancer Res BCR*. 2019 Mar 1;21(1):35.
17. Jesinger RA. Breast anatomy for the interventionalist. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2014 Mar;17(1):3–9.
18. Cody HS. Clinical significance and management of extra-axillary sentinel lymph nodes: worthwhile or irrelevant? *Surg Oncol Clin N Am*. 2010 Jul;19(3):507–17.
19. Smeele HP, Bijkerk E, van Kuijk SMJ, Lataster A, van der Hulst RRWJ, Tuinder SMH. Innervation of the Female Breast and Nipple: A Systematic Review and Meta-Analysis of Anatomical Dissection Studies. *Plast Reconstr Surg*. 2022 Aug 1;150(2):243–55.
20. Makki J. Diversity of Breast Carcinoma: Histological Subtypes and Clinical Relevance. *Clin Med Insights Pathol*. 2015; 8:23–31.
21. Cowell CF, Weigelt B, Sakr RA, Ng CKY, Hicks J, King TA, et al. Progression from ductal carcinoma in situ to invasive breast cancer: revisited. *Mol Oncol*. 2013 Oct;7(5):859–69.
22. Wen HY, Brogi E. Lobular Carcinoma In Situ. *Surg Pathol Clin*. 2018 Mar;11(1):123–45.

23. Jenkins S, Kachur ME, Rechache K, Wells JM, Lipkowitz S. Rare Breast Cancer Subtypes. *Curr Oncol Rep*. 2021 Mar 23;23(5):54.
24. Zhao H, Ming X, Yang Z. DCIS (Ductal carcinoma in situ)-like invasive ductal carcinoma of the breast. *Asian J Surg*. 2022 Oct;45(10):1855–6.
25. Thomas M, Kelly ED, Abraham J, Kruse M. Invasive lobular breast cancer: A review of pathogenesis, diagnosis, management, and future directions of early stage disease. *Semin Oncol* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2023 Nov 7];46(2):121–32. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0093775419300442>
26. S S, M A, I Z, S K, M S, K R. Pure tubular carcinoma of the breast: a case series. *J Med Case Reports* [Internet]. 2023 Jun 27 [cited 2023 Nov 15];17(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37365622/>
27. Marrazzo E, Frusone F, Milana F, Sagona A, Gatzemeier W, Barbieri E, et al. Mucinous breast cancer: A narrative review of the literature and a retrospective tertiary single-centre analysis. *Breast Edinb Scotl*. 2020 Feb; 49:87–92.
28. Martinez SR, Beal SH, Canter RJ, Chen SL, Khatri VP, Bold RJ. Medullary carcinoma of the breast: a population-based perspective. *Med Oncol Northwood Lond Engl*. 2011 Sep;28(3):738–44.
29. Demir S, Sezgin G, Sâri AA, Kucukzeybek BB, Yigit S, Etit D, et al. Clinicopathological analysis of invasive cribriform carcinoma of the breast, with review of the literature. *Ann Diagn Pathol*. 2021 Oct; 54:151794.
30. Zheng YZ, Hu X, Shao ZM. Clinicopathological Characteristics and Survival Outcomes in Invasive Papillary Carcinoma of the Breast: A SEER Population-Based Study. *Sci Rep*. 2016 Apr 7; 6:24037.
31. Tabár L, Yen AMF, Wu WYY, Chen SLS, Chiu SYH, Fann JCY, et al. Insights from the breast cancer screening trials: how screening affects the natural history of breast cancer and implications for evaluating service screening programs. *Breast J*. 2015;21(1):13–20.
32. Coldman A, Phillips N, Wilson C, Decker K, Chiarelli AM, Brisson J, et al. Pan-Canadian study of mammography screening and mortality from breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2014 Nov;106(11): dju261.

33. Oeffinger KC, Fontham ETH, Etzioni R, Herzig A, Michaelson JS, Shih YCT, et al. Breast Cancer Screening for Women at Average Risk: 2015 Guideline Update From the American Cancer Society. *JAMA*. 2015 Oct 20;314(15):1599–614.
34. Patterson SK, Noroozian M. Update on emerging technologies in breast imaging. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. 2012 Nov 1;10(11):1355–62.
35. Sechopoulos I, Teuwen J, Mann R. Artificial intelligence for breast cancer detection in mammography and digital breast tomosynthesis: State of the art. *Semin Cancer Biol*. 2021 Jul; 72:214–25.
36. Warner E, Messersmith H, Causer P, Eisen A, Shumak R, Plewes D. Systematic review: using magnetic resonance imaging to screen women at high risk for breast cancer. *Ann Intern Med*. 2008 May 6;148(9):671–9.
37. Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin*. 2007;57(2):75–89.
38. Robson M, Offit K. Clinical practice. Management of an inherited predisposition to breast cancer. *N Engl J Med*. 2007 Jul 12;357(2):154–62.
39. Ng AK, Garber JE, Diller LR, Birdwell RL, Feng Y, Neuberg DS, et al. Prospective study of the efficacy of breast magnetic resonance imaging and mammographic screening in survivors of Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013 Jun 20;31(18):2282–8.
40. Esserman LJ, Wolverton D, Hylton N. Integration of breast imaging into cancer management. *Curr Oncol Rep*. 2000 Nov;2(6):572–81.
41. Bassett L, Winchester DP, Caplan RB, Dershaw DD, Dowlathshahi K, Evans WP, et al. Stereotactic core-needle biopsy of the breast: a report of the Joint Task Force of the American College of Radiology, American College of Surgeons, and College of American Pathologists. *CA Cancer J Clin*. 1997;47(3):171–90.
42. Fiorica JV. Breast Cancer Screening, Mammography, and Other Modalities. *Clin Obstet Gynecol*. 2016 Dec;59(4):688–709.
43. Teichgraber DC, Guirguis MS, Whitman GJ. Breast Cancer Staging: Updates in the AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition, and Current Challenges for Radiologists, From the AJR Special Series on Cancer Staging. *AJR Am J Roentgenol*. 2021 Aug;217(2):278–90.

44. 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.
45. 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* [Internet]. 2017 [cited 2023 Nov 7];67(4):290–303. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.3322/caac.21393>
46. Dai X, Xiang L, Li T, Bai Z. Cancer Hallmarks, Biomarkers and Breast Cancer Molecular Subtypes. *J Cancer*. 2016;7(10):1281–94.
47. Chen X, He C, Han D, Zhou M, Wang Q, Tian J, et al. The predictive value of Ki-67 before neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Future Oncol Lond Engl*. 2017 Apr;13(9):843–57.
48. Yilmaz C, Cavdar DK. Biomarker Discordances and Alterations Observed in Breast Cancer Treated with Neoadjuvant Chemotherapy: Causes, Frequencies, and Clinical Significances. *Curr Oncol Tor Ont*. 2022 Dec 8;29(12):9695–710.
49. Trayes KP, Cokenakes SEH. Breast Cancer Treatment. *Am Fam Physician*. 2021 Aug 1;104(2):171–8.
50. Cardoso F, Senkus-Konefka E, Fallowfield L, Costa A, Castiglione M, ESMO Guidelines Working Group. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2010 May;21 Suppl 5: v15-19.
51. Mauri D, Polyzos NP, Salanti G, Pavlidis N, Ioannidis JPA. Multiple-treatments meta-analysis of chemotherapy and targeted therapies in advanced breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2008 Dec 17;100(24):1780–91.
52. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MCU, Voduc D, Speers CH, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010 Jul 10;28(20):3271–7.
53. Yin L, Duan JJ, Bian XW, Yu SC. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress. *Breast Cancer Res BCR*. 2020 Jun 9;22(1):61.
54. Kunte S, Abraham J, Montero AJ. Novel HER2–targeted therapies for HER2–positive metastatic breast cancer. *Cancer* [Internet]. 2020 [cited 2023 Nov

- 9];126(19):4278–88. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cncr.33102>
55. Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, Tominaga T, Duchateau L, Sylvester R, et al. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2001 Jan 15;19(2):343–53.
 56. Gibson L, Lawrence D, Dawson C, Bliss J. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2009 Oct 7 [cited 2023 Nov 10];2009(4):CD003370. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7154337/>
 57. Chia S, Gradishar W, Mauriac L, Bines J, Amant F, Federico M, et al. Double-Blind, Randomized Placebo Controlled Trial of Fulvestrant Compared With Exemestane After Prior Nonsteroidal Aromatase Inhibitor Therapy in Postmenopausal Women With Hormone Receptor–Positive, Advanced Breast Cancer: Results From EFECT. *J Clin Oncol* [Internet]. 2008 Apr [cited 2023 Nov 10];26(10):1664–70. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2007.13.5822>
 58. Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, Vandenberg TA, Dakhil SR, Tirumali NR, et al. Overall Survival with Fulvestrant plus Anastrozole in Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 Mar 28 [cited 2023 Nov 10];380(13):1226–34. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6885383/>
 59. O’Leary B, Finn RS, Turner NC. Treating cancer with selective CDK4/6 inhibitors. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2016 Jul [cited 2023 Nov 10];13(7):417–30. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrclinonc.2016.26>
 60. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2016 Nov 17 [cited 2023 Nov 10];375(20):1925–36. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607303>
 61. Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol* [Internet]. 2018 Jan [cited 2023 Nov 10];19(1):27–39. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5757427/>

62. Moo TA, Sanford R, Dang C, Morrow M. Overview of Breast Cancer Therapy. PET Clin [Internet]. 2018 Jul [cited 2023 Nov 11];13(3):339–54. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6092031/>
63. Christiansen P, Mele M, Bodilsen A, Rocco N, Zachariae R. Breast-Conserving Surgery or Mastectomy? Impact on Survival. Ann Surg Open Perspect Surg Hist Educ Clin Approaches. 2022 Dec;3(4): e205.
64. Castaneda SA, Strasser J. Updates in the Treatment of Breast Cancer with Radiotherapy. Surg Oncol Clin N Am. 2017 Jul;26(3):371–82.
65. Latt PM, Tin Tin S, Elwood M, Lawrenson R, Campbell I. Receipt of radiotherapy after mastectomy in women with breast cancer: Population-based cohort study in New Zealand. Asia Pac J Clin Oncol. 2020 Apr;16(2): e99–107.
66. Brackstone M, Baldassarre FG, Perera FE, Cil T, Chavez Mac Gregor M, Dayes IS, et al. Management of the Axilla in Early-Stage Breast Cancer: Ontario Health (Cancer Care Ontario) and ASCO Guideline. J Clin Oncol [Internet]. 2021 Sep 20 [cited 2023 Nov 12];39(27):3056–82. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.21.00934>
67. Harbeck N, Gnant M. Breast cancer. Lancet Lond Engl. 2017 Mar 18;389(10074):1134–50.
68. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. Lancet Lond Engl. 2012 Feb 4;379(9814):432–44.
69. Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, Blum JL, Vukelja SJ, McIntyre KJ, et al. Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2009 Mar 10;27(8):1177–83.
70. Aebi S, Karlsson P, Wapnir IL. Locally advanced breast cancer. Breast Edinb Scotl. 2022 Mar;62 Suppl 1(Suppl 1): S58–62.

71. Xie L, Li X, Wang Q, Zhou J, Shen J, Luo L, et al. Effects of core needle biopsy and subsequent neoadjuvant chemotherapy on molecular alterations and outcome in breast cancer. *OncoTargets Ther.* 2018; 11:677–85.
72. Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, Hwang ES, et al. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2021 May 1;39(13):1485–505.
73. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Blohmer JU, et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2005 Aug 1;23(22):5108–16.
74. Li X, Dai D, Chen B, Tang H, Xie X, Wei W. The value of neutrophil-to-lymphocyte ratio for response and prognostic effect of neoadjuvant chemotherapy in solid tumors: A systematic review and meta-analysis. *J Cancer.* 2018;9(5):861–71.
75. Onagi H, Horimoto Y, Sakaguchi A, Ikarashi D, Yanagisawa N, Nakayama T, et al. High platelet-to-lymphocyte ratios in triple-negative breast cancer associates with immunosuppressive status of TILs. *Breast Cancer Res BCR.* 2022 Oct 10;24(1):67.
76. Graziano V, Grassadonia A, Iezzi L, Vici P, Pizzuti L, Barba M, et al. Combination of peripheral neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio is predictive of pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Breast Edinb Scotl.* 2019 Apr; 44:33–8.
77. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, McKernin SE, Carey LA, Fitzgibbons PL, et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2020 Apr 20;38(12):1346–66.
78. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ, et al. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2011 Aug;22(8):1736–47.

79. Mazouni C, Peintinger F, Wan-Kau S, Andre F, Gonzalez-Angulo AM, Symmans WF, et al. Residual ductal carcinoma in situ in patients with complete eradication of invasive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy does not adversely affect patient outcome. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007 Jul 1;25(19):2650–5.
80. A P, T KE, I M, L H. Relevance of Pathological Complete Response after Neoadjuvant Therapy for Breast Cancer. *Breast Cancer Basic Clin Res [Internet]*. 2016 Jul 25 [cited 2023 Nov 24];10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27478380/>
81. Tewari M, Krishnamurthy A, Shukla HS. Predictive markers of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Surg Oncol*. 2008 Dec;17(4):301–11.
82. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, Ibrahim N, Cristofanilli M, Anderson K, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2005 Aug 15;11(16):5678–85.
83. Viale G. Characterization and clinical impact of residual disease after neoadjuvant chemotherapy. *Breast Edinb Scotl*. 2013 Aug;22 Suppl 2: S88-91.
84. Guthrie GJK, Charles KA, Roxburgh CSD, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013 Oct;88(1):218–30.
85. Lijuan W, Yuting Z, Chaoyang L, Ju Y. Neutrophil-lymphocyte, platelet-lymphocyte and lymphocyte-monocyte ratios may not be useful markers to assess disease activity in rheumatoid arthritis: A STROBE-compliant article. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Nov 12;100(45): e27631.
86. Tan D, Fu Y, Su Q, Wang H. Prognostic role of platelet-lymphocyte ratio in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jun;95(24): e3837.
87. Balta S, Ozturk C. The platelet-lymphocyte ratio: A simple, inexpensive and rapid prognostic marker for cardiovascular events. *Platelets*. 2015;26(7):680–1.
88. Xu J, Ni C, Ma C, Zhang L, Jing X, Li C, et al. Association of neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio with ER and PR in breast

cancer patients and their changes after neoadjuvant chemotherapy. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex*. 2017 Aug;19(8):989–96.

89. Koh CH, Bhoo-Pathy N, Ng KL, Jabir RS, Tan GH, See MH, et al. Utility of pre-treatment neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio as prognostic factors in breast cancer. *Br J Cancer*. 2015 Jun 30;113(1):150–8.

90. Krenn-Pilko S, Langsenlehner U, Thurner EM, Stojakovic T, Pichler M, Gerger A, et al. The elevated preoperative platelet-to-lymphocyte ratio predicts poor prognosis in breast cancer patients. *Br J Cancer*. 2014 May 13;110(10):2524–30.

91. Cuello-López J, Fidalgo-Zapata A, López-Agudelo L, Vásquez-Trespalcacios E. Platelet-to-lymphocyte ratio as a predictive factor of complete pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *PloS One*. 2018;13(11): e0207224.

92. Kaytaz Tekyol K, Gurleyik G, Aktaş A, Aker F, Tanrikulu E, Tekyol D. Pathological Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Breast Cancer: The Relationship Between Inflammatory Biomarkers and Molecular Subtypes. *Cureus [Internet]*. [Cited 2024 Jan 4];13(4): e14774. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8164848/>

93. Li XB, Krishnamurti U, Bhattarai S, Klimov S, Reid MD, O'Regan R, et al. Biomarkers Predicting Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. *Am J Clin Pathol*. 2016 Jun;145(6):871–8.

94. Suppan C, Bjelic-Radisic V, La Garde M, Groselj-Strele A, Eberhard K, Samonigg H, et al. Neutrophil/Lymphocyte ratio has no predictive or prognostic value in breast cancer patients undergoing preoperative systemic therapy. *BMC Cancer*. 2015 Dec 29; 15:1027.

95. Jomrich G, Gruber M, Gruber ES, Mühlbacher J, Radosavljevic S, Wilfing L, et al. Prognostic significance of mean corpuscular volume in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma and multimodal treatment. *J Visc Surg*. 2023 Jun 28; S1878-7886(23)00115-7.

96. Borsetto D, Polesel J, Tirelli G, Menegaldo A, Baggio V, Gava A, et al. Pretreatment High MCV as Adverse Prognostic Marker in Nonanemic Patients with Head and Neck Cancer. *The Laryngoscope*. 2021 Mar;131(3): E836–45.

97. Jomrich G, Hollenstein M, John M, Ristl R, Paireder M, Kristo I, et al. High Mean Corpuscular Volume Predicts Poor Outcome for Patients With Gastroesophageal Adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2019 Apr;26(4):976–85.
98. Dellapasqua S, Bagnardi V, Bertolini F, Sandri MT, Pastrello D, Cancelli G, et al. Increased mean corpuscular volume of red blood cells predicts response to metronomic capecitabine and cyclophosphamide in combination with bevacizumab. *Breast Edinb Scotl*. 2012 Jun;21(3):309–13.
99. Yin JM, Zhu KP, Guo ZW, Yi W, He Y, Du GC. Is red cell distribution width a prognostic factor in patients with breast cancer? A meta-analysis. *Front Surg*. 2023; 10:1000522.
100. Yoo YC, Park S, Kim HJ, Jung HE, Kim JY, Kim MH. Preoperative Routine Laboratory Markers for Predicting Postoperative Recurrence and Death in Patients with Breast Cancer. *J Clin Med*. 2021 Jun 13;10(12):2610.
101. Huang DP, Ma RM, Xiang YQ. Utility of Red Cell Distribution Width as a Prognostic Factor in Young Breast Cancer Patients. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Apr;95(17): e3430.
102. Lu F, Pan S, Qi Y, Li X, Wang J. The Clinical Application Value of RDW, CA153, and MPV in Breast Cancer. *Clin Lab*. 2021 Feb 1;67(2).