

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ANTRASİKLİN (DOKSORUBİSİN, EPİRUBİSİN) İLE TEDAVİ EDİLEN
MEME KANSERİ HASTALARINDA NÖTROFİL/LENFOSİT DEĞERİNİN
PROGNOZA ETKİSİ**

Dr. Eldeniz YUNUSOV

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Hüseyin ENGİN

ZONGULDAK

2019

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ANTRASİKLİN (DOKSORUBİSİN, EPİRUBİSİN) İLE TEDAVİ EDİLEN
MEME KANSERİ HASTALARINDA NÖTROFİL/LENFOSİT DEĞERİNİN
PROGNOZA ETKİSİ**

Dr. Eldeniz YUNUSOV

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Hüseyin ENGİN

ZONGULDAK

2019

TEZ ONAY TUTANAĞI


Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Başlığı : Antrasiklin (Doksorubisin, Epirubisin) ile Tedavi Edilen Meme Kanseri Hastalarında Nötrofil/Lenfosit Değerinin Prognoza Etkisi

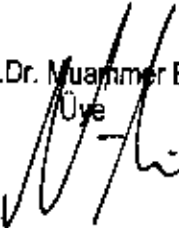
Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Eldaniz YUNUSOV

Tez Savunma Tarihi : 02/12/2019

Tez Danışmanı : Prof.Dr. Hüseyin ENGİN


Prof.Dr. Hüseyin ENGİN
Jüri Başkanı

Doç.Dr. Muammer BİLİCİ
Üye



Doç.Dr. Cemil BİLİR
Üye



UYGUNDUR



TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve birikimleriyle yetişmeme katkıda bulunan başta Tıp Fakültesi Dekanımız Prof. Dr. Murat CAN, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Şehmus ERTOP'a,

Asistanlık eğitimim boyunca yoğun çalışma temposuna rağmen her zaman bize vakit ayıran, sabırlı ve hoşgörülü davranışlarını örnek aldığım bilgi ve tecrübeleriyle tez çalışmamın planlaması ve yürütülmesindeki yardım aldığım tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Hüseyin ENGİN'e,

Bizi her zaman sabırla dinleyen ve bilgisini esirgemeyen, tez sürecinde desteğini gördüğüm Uzm. Dr. Gökçen Tuğba ÇEVİK'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca her alanda yardımını esirgemeyen, yetişmemde büyük emeği olan diğer hocalarıma,

Rotasyon eğitimim boyunca akademik bilgi ve tecrübelerini aktararak bilimsel gelişimime katkısı olan değerli hocalarıma,

Tanıdığım ve birlikte çalıştığım için kendimi şanslı hissettiğim, düşüncelerine önem verdiğim Dr. Utku ŞENTOSUN'a,

Doktorluk mesleğini tüm vicdanı ile yapan, birlikte güzel anılar biriktirdiğim ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen Dr. İhsan AYHAN'a,

Tezimin istatistik aşamasında yardımlarını esirgemeyen Halk Sağlığı Anabilim Dalı'ndan Araş. Gör. Dr. Ayşegül EKEMEN'e,

Bana her aşamada destek ve yardımcı olan değerli asistan arkadaşlarıma,

Tüm hayatım boyunca bana her zaman değer ve destek veren, kararlarıma saygı duyan, her zaman yanımda olan anneme, babama ve kardeşime teşekkürler.

Zonguldak 2019

Dr. Eldeniz YUNUSOV

ÖZET

Eldeniz YUNUSOV, Antrasiklin (Doksorubisin, Epirubisin) ile Tedavi Edilen Meme Kanseri Hastalarında Nötrofil/Lenfosit Değerinin Prognoza Etkisi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2019

Amaç: Bu çalışmada, kemoterapiye yanıtta NLO'nun prediktif ve prognostik değeri hakkında kanıt sağlamak için antrasiklinli kemoterapi ile tedavi edilen meme kanseri hastalarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı polikliniğine 2013-2019 yılları arasında başvuran meme kanseri tanısı alan toplam 150 hastanın kemoterapi öncesi kan tetkikleri ve patoloji sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun olan 150 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların kemoterapi tedavi öncesi bakılan nötrofil/lenfosit oranı (NLO), yaş, vücut kitle indeksi, ca 15-3 düzeyi, Her2 ve ki-67 durumu, hormon reseptör durumu, histopatolojik tip ve menopoz durumu kaydedildi. İstatistiksel değerlendirme SPSS 19.0 programı kullanılarak yapılmıştır. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ile incelenmiş, sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler aritmetik ortalama±standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum), kategorik yapıdaki veriler için sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Kategorik yapıdaki değişkenler bakımından gruplar arasındaki farklılıklar Ki-kare testi ile incelenmiştir. İki grubun ortalamasının karşılaştırılmasında parametrik test varsayımları sağlandığında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, sağlanmadığında ise Kruskal Wallis Varyans Analizi kullanılmıştır. $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya katılan 150 hastanın tamamı kadındır. Çalışmaya dahil edilen meme kanserli hastaların Nötrofil/Lenfosit oranı (NLO) en az 0.75 iken en fazla 17,6 olduğu görülmüştür. Ortalama Nötrofil/lenfosit oranı $2,3 \pm 1,6$ olarak tespit edilmiştir. Nötrofil değeri ortalama $4,7 \pm 1,5 \times 10^3 /\mu\text{L}$ olarak bulunmuştur. Nötrofil değeri en düşük ve en yüksek değeri sırasıyla sırasıyla $2,1 \times 10^3 /\mu\text{L}$ ve $8,6 \times 10^3 /\mu\text{L}$ olarak bulunmuştur. Lenfosit değeri ortalama $2,3 \pm 0,8 \times 10^3 /\mu\text{L}$ olarak bulunmuştur. Lenfosit

değeri en düşük ve en yüksek değeri sırasıyla $0,3 \times 10^3 /\mu\text{L}$ ve $5,9 \times 10^3 /\mu\text{L}$ olarak bulunmuştur. Hastalarımızın kemoterapi sonrası yanıt oranlarına bakıldığında %81,3 (n=122) olguda regresyon, %13,3 (n=20) olguda stabil hastalık ve %5,3'ü (n=8) olguda progresyon şeklindedir. Kemoterapi sonrası yanıt oranlarında regresyon görülen hastaların ortalama nötrofil/lenfosit oranı $2,38 \pm 1,76$, nötrofil değeri ortalama $4,6 \pm 1,44 \times 10^3 /\mu\text{L}$, lenfosit değeri ortalama $2,25 \pm 0,8 \times 10^3 /\mu\text{L}$, stabil hastalık görülen hastaların ortalama nötrofil/lenfosit oranı $1,99 \pm 0,71$, nötrofil değeri ortalama $4,81 \pm 1,69 \times 10^3 /\mu\text{L}$, lenfosit değeri ortalama $2,47 \pm 0,57 \times 10^3 /\mu\text{L}$, progresyon görülen hastaların ortalama nötrofil/lenfosit oranı $2,3 \pm 0,72$, nötrofil değeri ortalama $5,36 \pm 1,8 \times 10^3 /\mu\text{L}$, lenfosit değeri ortalama $2,45 \pm 0,99 \times 10^3 /\mu\text{L}$ olarak bulunmuştur. Kemoterapi sonrası yanıt oranlarına göre (regresyon, stabil hastalık veya progresyon) karşılaştırıldığında nötrofil, lenfosit, nötrofil-lenfosit oranı ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,496, p=0,269, p=0,631).

Kemoterapi sonrası yanıt oranlarında regresyon görülen hastaların %58,2'sinde (n=71) NLO 2,3'ün altında, %41,8'inde (n=51) NLO 2,3 ve üzerinde, stabil hastalık görülen hastaların %70'inde (n=14) NLO 2,3'ün altında, %30'unda (n=6) NLO 2,3 ve üzerinde, progresyon görülen hastaların %50'sinde (n=4) NLO 2,3'ün altında, %50'sinde (n=4) NLO 2,3 ve üzerinde saptanmıştır. Hastaların kemoterapi sonrası yanıt oranları ile NLO arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,523).

Sonuç: Çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler ile NLO ile prognoz arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bizim çalışmamızın retrospektif, tek merkezli ve hasta sayısının yetersiz olması gibi kısıtlamaları mevcuttur. Daha geniş hasta sayıları ile yapılacak çalışmalarla NLO'nun gelecekte önemli bir belirteç olarak kullanılabileceği kanaatindeyiz. Daha kapsamlı çalışmaların yapılması meme kanseri hastalarında tedavi öncesi bakılan nötrofil/lenfosit oranının aydınlatılmasında faydalı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Antrasiklin, Nötrofil/Lenfosit oranı, Meme kanseri

ABSTRACT

Eldeniz YUNUSOV, The Effect of Neutrophil / Lymphocyte Value on Prognosis in Breast Cancer Patients Treated with Anthracycline (Doxorubicin, Epirubicin), Zonguldak Bülent Ecevit University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Thesis, Zonguldak, 2019.

Aim: The aim of this study was to evaluate breast cancer patients treated with anthracycline chemotherapy to provide evidence about the predictive and prognostic value of NLR in response to chemotherapy.

Method: Pre-chemotherapy blood tests and pathology results of 150 patients admitted to Zonguldak Bülent Ecevit University, Medical Faculty, Health Application and Research Center, Medical Oncology Department outpatient clinic between 2013-2019 were retrospectively evaluated. 150 patients who met the inclusion criteria were included in the study. Neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), age, body mass index, ca 15-3 level, Her2 and ki-67 status, hormone receptor status, histopathological type and menopause status were recorded before chemotherapy treatment. Statistical analysis was performed using SPSS 19.0 program. The normal distribution of numerical variables was examined by Shapiro-Wilk test. Descriptive statistics for numerical variables were expressed as arithmetic mean \pm standard deviation and median (minimum-maximum) and numbers and percentages for categorical data. Differences between the groups in terms of categorical variables were examined by Chi-square test. When parametric test assumptions were provided, the significance test of the difference between the two means was used for comparison of the mean of the two groups, and Kruskal Wallis Analysis of Variance was used. $p < 0.05$ was considered significant.

Results: All 150 patients were female. The neutrophil / lymphocyte ratio (NLR) of the breast cancer patients included in the study was 0.75 at lowest and 17.6 at highest. The mean neutrophil/lymphocyte ratio was 2.3 ± 1.6 . The mean neutrophil value was determined as $4.7 \pm 1.5 \times 10^3 / \mu\text{L}$. The lowest and highest neutrophil values were $2.1 \times 10^3 / \mu\text{L}$ and $8.6 \times 10^3 / \mu\text{L}$, respectively. The mean lymphocyte value was $2.3 \pm 0.8 \times 10^3 / \mu\text{L}$. The lowest and highest lymphocyte values were $0.3 \times 10^3 / \mu\text{L}$ and $5.9 \times 10^3 / \mu\text{L}$, respectively. When the response rates of our patients after chemotherapy

were examined, 81.3% (n = 122) patients had regression, 13.3% (n = 20) patients had stable disease and 5.3% (n = 8) patients had progression. The mean neutrophil/lymphocyte ratio was 2.38 ± 1.76 , the neutrophil value was $4.6 \pm 1.44 \times 10^3 / \mu\text{L}$, and the lymphocyte value was $2.25 \pm 0.8 \times 10^3 / \mu\text{L}$. The mean neutrophil/lymphocyte ratio of patients with stable disease was 1.99 ± 0.71 , the mean neutrophil value was $4.81 \pm 1.69 \times 10^3 / \mu\text{L}$, the mean lymphocyte value was $2.47 \pm 0.57 \times 10^3 / \mu\text{L}$, The mean neutrophil / lymphocyte ratio was 2.3 ± 0.72 , the mean neutrophil value was $5.36 \pm 1.8 \times 10^3 / \mu\text{L}$ and the mean lymphocyte value was $2.45 \pm 0.99 \times 10^3 / \mu\text{L}$. When chemotherapy response rates (regression, stable disease or progression) were compared, no significant difference was found between neutrophil, lymphocyte, neutrophil-lymphocyte ratio averages ($p = 0.496$, $p = 0.269$, $p = 0.631$). In 58.2% (n = 71) of patients with regression after chemotherapy, NLR was below 2.3, in 41.8% (n = 51) of patients with NLR 2.3 and above, 70% of patients with stable disease (n = 14) NLR below 2.3, 30% (n = 6) NLR 2.3 and above, 50% (n = 4) of patients with progression below NLR 2.3, 50% (n = 4) NLR was found to be 2.3 and above. There was no significant difference between the response rates of patients after chemotherapy and NLR ($p = 0.523$).

Conclusion: No significant difference was found between NLR and prognosis in our study. Our study has limitations such as it is retrospective, single centered and it has an insufficient number of patients. We believe that NLR may be used as an important marker in the future with studies with a larger number of patients. More comprehensive studies will be helpful in elucidating the neutrophil/lymphocyte ratio before treatment in breast cancer patients.

Keywords: Anthracycline, Neutrophil/Lymphocyte ratio, Breast cancer

İçindekiler	Sayfa
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Epidemiyoloji	3
2.2. Etyoloji ve Risk Faktörleri	4
2.2.1. Yaş	4
2.2.2. Cinsiyet	4
2.2.3. Vücut Kitle İndeksi	4
2.2.4. Irk ve Etnik Köken	5
2.2.5. Sosyoekonomik Düzey	5
2.2.6. Oral kontraseptif (OKS) ve Hormon Replasman Tedavisi (HRT)	5
2.2.7. Doğum ve Emzirme	5
2.2.8. Ailede Meme Kanseri Öyküsü	6
2.2.9. Karşı Meme	6
2.2.10. Diğer Faktörler	6
2.3. Tarama	6
2.4. Klinik Özellikler	8
2.5. Tanı	8
2.6. Histopatolojik Alt Tipler	9
2.6.1. Duktal Karsinoma In Situ (DCIS)	9
2.6.2. Lobüler Karsinoma In Situ (LCIS)	10
2.6.3. İnvaziv Duktal Karsinom	10
2.6.4. İnvaziv Lobüler Karsinom	11
2.6.5. Müsinoz Karsinom	11
2.6.6. Medüller Karsinom	11
2.6.7. Papiller Karsinom	12

2.6.8. Tübüler Karsinom	12
2.6.9. İnflamatuvar Karsinom	12
2.6.10. Diğer Nadir Görülen Tipler	12
2.6.11. Meme Başının Paget Hastalığı	13
2.7. Evreleme	13
2.8. Moleküler Ve İmmunohistokimyasal Sınıflama	18
2.9. Prognostik Ve Prediktif Faktörler	18
2.9.1. Aksiller Lenf Bezi Tutulumu	19
2.9.2. Tümör Boyutu	19
2.9.3. Histopatolojik Tip	19
2.9.4. Histolojik Grade	19
2.9.5. Lenfovasküler İnvazyon	20
2.9.6. Hormon Reseptör Durumu	20
2.9.7. Proliferasyon Oranı (Kİ-67 oranı)	20
2.9.8. İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptör- 2 (HER2) Ekspresyonu	20
2.10. Tedavi	20
2.10.1. Cerrahi Tedavi	21
2.10.2. Radyoterapi	21
2.10.3. Hormonal Tedavi	22
2.10.4. Sistemik Kemoterapi	23
2.10.5. Hedefe Yönelik Tedavi	24
2.11. Antrasiklinlerin Tedavideki Yeri	24
2.12. Nötrofil Lenfosit Oranı	25
2.13. NLO'nun Meme Kanserindeki Yeri	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	38
7. KAYNAKLAR	40
8. EKLER	56
Ek 1: Etik Kurul Onayı	56

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simge/ Kısaltmalar	Açıklamalar
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AJCC	American Joint Committee on Cancer
BI-RADS	Breast Imaging Report And Data System
BRCA	Breast Cancer Susceptibility (Meme kanserine yatkınlık geni)
DCIS	Duktal Karsinoma İn situ
ER	Estrogen Receptor (Östrojen reseptör)
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
FDG-PET	Florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi
FSH	Folikül uyarıcı hormon
GnRH	Gonadotropin releasing hormon
HER-2 (Cerb-B2)	Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü Tip-2
HRT	Hormone Replacement Therapy (Hormon replasman tedavisi)
IL	İnterlökin
İİAB	İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
İLK	İnvaziv Lobüler Karsinom
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KT	Kemoterapi
LCIS	Lobüler Karsinoma İn situ
LH	Luteinleştirici hormon
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NLO	Nötrofil Lenfosit Oranı
NO	Nitrik Oksit
OKS	Oral Kontraseptif
PR	Progesteron Receptor (Progesteron reseptör)
PTEN	Phosphatase and tensin homolog
RT	Radyoterapi
SLNB	Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi

SPSS	Statistical Package for Social Sciences
TEMD	Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TNM	Tumor-Nod-Metastase
USG	Ultrasonografi
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
WHO	World Health Organisation (Dünya Sağlık Örgütü)



TABLolar DİZİNİ

Tablonun Numarası	Tablonun Başlığı	Sayfa No:
1	BIRADS sınıflaması	7
2	Primer tümörün T sınıflaması	14
3	Bölgesel lenf nodu N sınıflaması	15
4	Patolojik lenf nodu N sınıflaması	16
5	Metastaz durumu M sınıflaması	17
6	Meme kanserinde AJCC evreleme sistemi	17
7	Aromataz inhibisyonu yapabilen ilaçların özellikleri	23
8	Hastaların yaş, ki-67, ca 15-3, nötrofil, lenfosit, nötrofil lenfosit oranı parametrelerinin dağılımlar	31
9	Hastaların menopoz durumu, vücut kitle indeksi, histopatolojik tip, hormon reseptör durumu, cerb-B2 ekspresyonu, ca 15-3 parametrelerinin dağılımları	31
10	Kemoterapi sonrası yanıt oranlarının meme kanseri hastalarında menopozal durum, hormon reseptör durumu, cerb-B2 ekspresyonu, ca 15-3 düzeyi, nötrofil/lenfosit oranı bakımından karşılaştırılması	34

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri dünyada kadınlarda en sık tanısı konan malignitedir ve kansere bağlı ölümün ikinci sık sebebidir (1). Her yıl bir milyondan fazla hasta meme kanseri tanısı almaktadır (2). Ülkemizde de meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türüdür. Her yıl yaklaşık 17.000 kadına meme kanseri teşhisi konulmaktadır (3).

Meme kanserinin etiolojisinde ailede meme kanseri öyküsü olması, cinsiyet, vücut ağırlığı, sosyoekonomik düzey, yaş, ırk, egzersiz, alkol, sigara, radyasyon, karşı meme, oral kontraseptif (OKS) ve hormon replasman tedavisi (HRT), menarş, menopo ve doğum zamanı gibi faktörler sorumlu tutulmaktadır (4).

Meme kanserinin kısa ve uzun dönem prognozu yaş, hastalığın evresi gibi tümör faktörlerine ve histolojik grade, reseptör durumu gibi biyolojik faktörlere bağlıdır. Buna rağmen, benzer prognostik faktörlere sahip hastalarda tedavi sonrası farklı klinik sonuçlar görülmesi nedeniyle meme kanserinin davranışı tahmin edilememektedir (5). Tümör mikroçevresindeki inflamatuvar hücrelerin ve mediyatörlerin kanser davranışında önemli rol aldığı ve davranıştaki değişkenliğin bir kısmı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (6). Sistemik inflamasyonun bir göstergesi olan yüksek nötrofil/lenfosit oranı (NLO) varlığı, çeşitli kanserlerde kötü prognostik bir faktör olarak kabul edilmiştir (7). Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda NLO'nun anjiyografi veya appendektomi gibi bazı tıbbi girişimlerde oluşabilecek morbidite ve mortalitenin hesaplanmasında, bazı kanser türlerinde prognoz tahmin edilmesinde kullanılabileceği yönünde bulgulara ulaşılmıştır (8).

Meme kanseri tedavisi aralarında medikal onkologların, cerrahi onkologların ve radyasyon onkologlarının bulunduğu multidisipliner bir ekip tarafından yapılmalıdır. Meme kanseri tedavisi hastanın performans durumuna, hastalık evresine, hormon reseptör durumu ve diğer sonuçlara göre şekillenir (9). Antrasiklin içeren kemoterapi rejimleri meme kanseri tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (10). Antrasiklinler 5 yılda %3 ve 10 yılda %4 mutlak sağkalım avantajı ile siklofosamid, metotreksat ve fluorourasil kemoterapiden önemli ölçüde daha etkilidir (11).

Çalışmamızda 2013-2019 yılları arasında Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalında antrasiklinli kemoterapi rejimleri ile tedavi edilen meme kanseri hastalarında tedavi öncesi

nötrofil/lenfosit oranı (NLO), yaş, vücut kitle indeksi, ca 15-3 düzeyi, cerb-B2 (Her2/Neu) ekspresyonu, ki-67 indeksi, hormon reseptör durumu, histopatolojik tipi ve menoz durumu bakılarak tedavi sonrası yanıtta etkisini değerlendirmeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

Meme kanseri dünyada kadınlarda en sık tanısı konan malignitedir ve kansere bağlı ölümün ikinci sık sebebidir (1). Her yıl bir milyondan fazla hasta meme kanseri tanısı almaktadır (2). Dünya genelinde yılda yaklaşık 2.1 milyon kadına yeni tanı meme kanseri teşhisi konulacağı, yaklaşık her dört kadından birinin meme kanseri tanısı alacağı öngörülmüştür. Kadınlarda bakılan kanser mortalitesinde ise %15 ile meme kanserinin, akciğer kanserinin de önünde en fazla mortalite oranına sahip olduğu görülmüştür (12).

İnsidans oranları Kuzey Amerika, Avustralya / Yeni Zelanda, Batı ve Kuzey Avrupa'da yüksek, Orta ve Doğu Avrupa, Latin Amerika ve Karayipler'de orta, Afrika'nın büyük bir kısmı ve Asya'da düşüktür (1). Bu durum toplumlar arası meme kanseri risk faktörlerindeki farklılıklar kadar ülkelerin tarama programları, erken tanıya ulaşma imkanları arasındaki farklılıklarını da yansıtmaktadır (13). ABD'de son yıllarda meme kanserinin hem sıklığında hem de mortalitesinde düşüş tespit edilmiştir. İnsidanstaki düşüş, son yıllarda postmenopozal hormon replasman tedavisinin terk edilmesi, mortalitedeki düşüş ise tarama programları ile erken evrede yakalanması ile ilişkilendirilmiştir (14). Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser olmasına karşın Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü'nün çok veritabanlı programı çerçevesinde diğer kanser türlerinden farklı olarak meme kanserinde tarama programlarının yaygınlaşması ve hastaların daha da bilinçli olmaları nedeniyle sağ kalım oranları daha iyidir (15).

Ülkemizde de meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türüdür. Her yıl yaklaşık 17.000 kadına meme kanseri teşhisi konulmaktadır (16). Tanı konulan her 4 kadın kanserinden 1'i meme kanseridir. Ülkemizde meme kanseri tanısı alan kadınların %44,5'i 50-69 yaş arasında olduğu, %40,4 ünün ise 25-49 yaş aralığında yer aldığı görülmektedir (3).

2.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Meme kanserinin etiyojisi genetik ve çevresel pek çok faktöre bağı, multifaktöriyel bir hastalıktır. Bu faktörler; ailede meme kanseri öyküsü olması, cinsiyet, vücut ağırlığı, sosyoekonomik düzey, yaş, ırk, egzersiz, alkol, sigara, radyasyon, karşı meme, oral kontraseptif (OKS) ve hormon replasman tedavisi (HRT), menarş, menopoz ve doğum gibi faktörlerdir. Bu risk faktörlerinin mevcudiyetinin belirlenmesi, hastaya göre en uygun tarama ve izlem planını geliştirmek için gereklidir. Birden çok tedavi seçenekleri bulunması durumunda yapılacak tercihler de yine bu risk faktörleri temel alınarak belirlenen tedavi protokollerine göre gerçekleşir (4).

2.2.1. Yaş

Meme kanseri riski yaşla birlikte artmaktadır ve en sık 60'lı yaşlarda görülür (17). Ülkemizde meme kanseri tanısı alan kadınların %44,5'i 50-69 yaş arasında, %40,4 ü ise 25-49 yaş aralığında yer almaktadır (3).

2.2.2. Cinsiyet

Meme kanseri kadınlarda erkeklere göre 100 kat daha fazla görülmektedir. Erkek meme kanserinin nadir olması ve kadın cinsiyete göre yaklaşık 1/100 oranında görülmesi, bu hastalığın tedavisinin kadınlar üzerinde odaklanmasına neden olmaktadır (17).

2.2.3. Vücut Kitle İndeksi

Vücut kitle indeksindeki değişiklikler meme kanseri riskini etkilemektedir (18). Postmenopozal olgularda obezite ile birlikte meme kanseri görülme sıklığında artış olduğu görülmektedir. Premenopozal kadınlarda ise artmış beden kitle indeksi meme kanseri riskinde azalmaya neden olmaktadır (19).

2.2.4. Irk ve Etnik Köken

Meme kanseri beyaz ırkta, Latin Amerika ve Afrikalılara oranla daha sık görülmektedir. Afrika kökenli Amerikalı kadınlarda meme kanserinden ölüm riski, beyaz kadınlara göre daha yüksektir. Ayrıca Afrika kökenli Amerikalı kadınlarda meme kanserleri beyaz kadınlara oranla daha büyük (>5 cm) ve agresif olma eğilimindedir (20).

2.2.5. Sosyoekonomik Düzey

Sosyoekonomik düzeyi yüksek olan kadınlarda meme kanseri görülme sıklığının daha fazla olduğu belirtilmektedir. Bu özelliğe sahip olan ailelerin kızları daha iyi beslendikleri için daha erken yaşta gelişmekte ve bunun sonucu olarak da daha erken yaşta adet görmeye başlamaktadır. Ayrıca bu çocuklar büyüdükleri zaman eğitim ve iş nedeniyle daha ileri yaşta evlendikleri için ileri yaşta çocuk sahibi olmaları söz konusu olmaktadır (21).

2.2.6. Oral kontraseptif (OKS) ve Hormon Replasman Tedavisi (HRT)

Hormon replasman tedavisi gibi dışarıdan eklenen hormonal yükün de meme kanseri insidansını arttırdığı ortaya konmuştur. Hormon replasman tedavisinin süresi ve kullanılan preparatın tipi meme kanseri riskini belirlemede önemlidir. Progesteronla kombine haldeki preparatları kullananlarda hem meme kanseri insidansında, hem bu kansere bağlı mortalitede, hem de kanserin lenfatik yayılımında artmış risk tespit edilmiştir (22, 23).

2.2.7. Doğum ve Emzirme

Endojen östrojen ve progesterona maruziyet meme kanseri riskinin en önemli kısmını oluşturur. Nullipar kadınlarda meme kanseri riski doğum yapmış kadınlara oranla daha fazladır. Çalışmalar artan gebelik sayısı ile azalmış bir riske işaret etmesine rağmen,

multiparitenin meme kanserine karşı koruma sağladığı tartışmalıdır (24-26). Emzirme üzerine veriler çelişkilidir. Uzun süreli emzirmeler riski azaltabilir (27).

2.2.8. Ailede Meme Kanseri Öyküsü

Birinci dereceden akrabalarda meme kanseri varlığı riski 2 kat artırmaktadır. Birinci dereceden akraba iki kişide meme kanseri varsa risk 4–6 kat artmıştır. Birinci derece akrabalarda meme kanseri olan kadınların sayısı arttıkça ve meme kanseri tanısı aldıkları yaş azaldıkça risk artmaktadır (28). DNA tamir kontrolü ve hücre büyüme kontrolünde saptanan mutasyonlar (BRCA1, BRCA2, p53, ATM, CHEK 2, PTEN) kalıtsal meme kanserine neden olmaktadır (29).

2.2.9. Karşı Meme

Daha öncesinde duktal karsinoma in situ veya invaziv meme kanseri tanısı almış olmak karşı memede invaziv meme kanseri gelişme riskini artırmaktadır (30). Kontralateral memede kanser gelişme insidans hızı yılda % 0.7 - % 1.8 arasında değişmektedir (31, 32). İpsilateral memede rekürren meme kanseri gelişme riski ise 10 yılda yaklaşık %10 civarındadır (33).

2.2.10. Diğer Faktörler

Erken adet görme (<12 yaş) ve geç adetten kesilme (>55 yaş) meme kanseri riskini artırır (27). Alkol, sigara, fiziksel inaktivite riski artırmaktadır (34). Göğüs bölgesinin iyonize radyasyona maruziyeti meme kanseri riskini artırmaktadır. Ancak 45 yaşından sonra bu riskin artmadığı gösterilmiştir (35).

2.3. Tarama

Meme kanserinde tarama ile erken evrede tedaviye olanak sağlanmakta ve meme kanserinden ölüm oranları azalmaktadır (36, 37). Tarama ve erken tanı memenin korunması, yaşam kalitesinin artması, kişi ve çevresindekilerde ortaya çıkabilecek

psikolojik bozukluların azalması, ülke ekonomisi için daha ucuz olması gibi avantajlara sahiptir (38). Kadınların, memelerini 'kendi kendine meme muayenesi' yöntemi ile kontrol etmeleri hem ucuz hem de risksiz bir yöntemdir. Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation-WHO) kendi kendine meme muayenesini tarama yöntemi olarak değil, kadınları güçlendirme, öz farkındalık ve risk altındaki kadınlar arasında bilinçlenmenin bir yolu olarak önermektedir (39, 40). Klinik meme muayenesi, hekim tarafından yapılan muayenedir. Klinik meme muayenesinin ise meme kanseri taramasında tek yöntem olarak kullanılmaması konusunda görüş birliği olup, ek tarama yöntemi olarak kullanılıp kullanılmayacağı konusunda farklı görüşler vardır (41).

Mamografi, erken evrede meme kanserini saptayan ve asemptomatik kadınlarda taramada kullanılan memedeki kitleleri radyolojik olarak görüntüleyen en önemli tanı yöntemidir. Mamografi ile memedeki kitle elle hissedilebilecek boyuta gelmeden 2 yıl önce belirlenebilmektedir (42). Ultrasonografinin ise yaş gruplarına göre duyarlılığı değişse de genellikle mamografi ile kombine kullanılmaktadır. Mamografi ile ultrasonografinin birlikte duyarlılığı %52 fakat mamografi ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) birlikteliğinde duyarlılık %92,7 olarak bulunmuştur. Bu yüzden yüksek riskli hastalarda mamografiye ek olarak ultrasonografi yerine MRG tercih edilmelidir. Ayrıca MRG kanseri duktal karsinoma in situ aşamasında saptayabilmektedir (43, 44).

Tarama mamografilerinde saptanan nonpalpabl lezyonların izlem protokollerinin belirlenmesi amacıyla "American College of Radiology" tarafından BIRADS sınıflaması (Breast Imaging Reporting and Data System) geliştirilmiştir (Tablo 1) (45).

Tablo 1: BIRADS sınıflaması

BIRADS 0: Yetersiz. Ek görüntülemeye gereksinim vardır.
BIRADS 1: Olağan meme görüntüleme bulguları
BIRADS 2: Benign görüntüleme bulguları
BIRADS 3: Muhtemel benign bulgular
BIRADS 4: Malignite açısından şüpheli bulgular
BIRADS 5: Muhtemel malign bulgular
BIRADS 6: Biyopsi ile malignite saptanmış lezyon

Ülkemizde 40-69 yaş arası tüm kadınlara meme kanserinin erken evrede teşhisi amacıyla ayda bir kendi kendine meme muayenesi, yılda bir klinik meme muayenesi, 2 yılda bir mamografi ile tarama önerilmektedir. 20 yaşından sonra her kadına kendi kendine meme muayenesi için danışmanlık hizmeti de verilmektedir (46).

2.4. Klinik Özellikler

Meme kanseri tarama programlarının yapıldığı ülkelerde hastaların büyük bir kısmına anormal mamografi bulguları ile tanı koyulmaktadır (47). Rutin tarama mamografilerine alınmayan meme kanserli kadınların %70 kadarında ilk bulgu memede bir kitlenin varlığıdır. Kanser nedeniyle oluşan kitlelerin büyük bir kısmı (%45) üst-dış kadranda. Bunu %25 ile santral kadranda takip eder, üst-iç kadranda %15, alt dış kadranda %5'tir. Bu dağılım meme kadranslarının ihtiva ettiği meme dokusu ile paralellik gösterir. Lokal ileri evre meme kanserinde aksiller lenfadenopati, ciltte eritem, kalınlaşma ve portakal kabuğu görünümü olabilir (48). Metastatik meme kanserinde ise yayıldığı organa özel belirti ve bulgular, kemik ağrısı, karın ağrısı, sarılık, nefes darlığı ve öksürük gibi semptomlar görülebilmektedir (49).

2.5. Tanı

Meme kanseri tanısı görüntüleme yöntemleri ile fizik muayene kombinasyonuna dayanır, kesin tanı patolojik olarak netleşir. Klinik muayene, meme ve bölgesel lenf nodlarının palpasyonunu ve uzak metastazların değerlendirilmesini içerir. Görüntüleme yöntemleri meme ve bölgesel lenf nodlarının bilateral mamografi ve ultrasonografisinden oluşur (50). Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) rutin olarak önerilmemektedir, ancak BRCA mutasyonu ile ilişkili ailesel meme kanseri öyküsü, meme implantı, multifokalite/multisentrite şüphesi (özellikle lobüler meme kanserinde) veya görüntüleme yöntemleri ile klinik muayene arasında tutarsızlık olması durumunda tercih edilir (51). Görüntüleme sonrasında, tedavi öncesi primer tümörün patolojik değerlendirmesi, tutulmadan şüpheleniliyorsa aksiller lenf nodlarının histopatolojik değerlendirilmesi amacıyla biyopsi yapılmalıdır. Tıbbi özgeçmiş, meme / over veya diğer kanserler ile ilgili aile öyküsü, fizik muayene, tam

kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, alkalen fosfataz ve kalsiyum seviyeleri diğer değerlendirilmelerdir. Hastanın menopozal durumunu değerlendirmek amacıyla serum estradiol ve follikül stimulan hormon seviyesini ölçmek gerekir. Antrasiklinlerle neo-adjuvan tedavi planlanan hastalarda, kardiyak fonksiyonun ekokardiyografi ile değerlendirilmesi esastır (52). Patolojik tanı, tercihen ultrasonografi eşliğinde yapılır. İnce iğne aspirasyon biyopsisi, trucut biyopsi, tel ile işaretli biyopsi, insizyonel ve eksizyonel biyopsi yöntemleri histopatolojik tanıda kullanılan yöntemlerdir. Patolojik rapor hormon reseptörü statüsünü, histolojik tipi, immünohistokimyasal değerlendirmesini, insan epidermal büyüme faktörü 2 reseptörü (HER2) gen ekspresyonu değerlendirmesini içermelidir (53).

2.6. Histopatolojik Alt Tipler

Tümörün histopatolojik tipinin belirlenmesi tedavi planlanması açısından çok önemlidir. Meme kanserlerinin çoğu duktal ya da lobüler kaynaklı glandüler epitel tümörleridir, diğer nadir görülen tümörler ise skuamoz hücreli karsinom, sarkom, lenfoma, phylloides tümördür. Biyolojik davranış ve mikroskopik görünümüne göre başlıca iki gruba ayrılırlar (54). İn situ karsinomlarda tümör hücreleri duktus ya da lobüle sınırlıdır ve stromal invazyon görülmez. İnvaziv karsinomlarda tümör hücreleri bazal membranı aşarak stromaya invazyon gösterir.

2.6.1. Duktal Karsinoma In Situ (DCIS)

En çok görülen noninvaziv meme kanseri türüdür. Daha çok postmenopozal kadınlarda görülürler. Müdahale edilmediği takdirde 10 yıllık izlemde DCIS tespit edilen bölgede %30-50 oranında invaziv duktal karsinom gelişir. Basit mastektomi ile %99 kür sağlansa da güncel yaklaşım, meme koruyucu cerrahi sonrası radyoterapi önerilmektedir (55).

2.6.2. Lobüler Karsinoma In Situ (LCIS)

Sadece kadınlarda görülür. Genellikle premenopozal kadınlarda ortaya çıkar. ER ve PR pozitif, C-erbB-2 negatif bulunur. LCİS saptanan hastalarda hayat boyu invaziv karsinom gelişme riski her yıl % 1 oranındadır. Gelişen invaziv karsinomlar duktal ya da lobüler olabilir (56).

2.6.3. İnvaziv Duktal Karsinom

En sık görülen meme kanseri tipidir, invaziv karsinomların %75'ini oluşturur. Prognozunu aksiler lenf nodu tutulumu, tümör boyutu, patolojik özellikleri, tümörün greydi ve lenfovasküler tutulum belirler (57). Bu tümörlerin mikroskopik özellikleri oldukça değişkenlik göstermektedir. İyi diferansiye tümörler minimal hücrel atipi gösteren tübüler yapılardan oluşmakta ve bu nedenle sklerozan adenozis, radial skar gibi benign psödoinfiltratif lezyonlar ile ayırıcı tanı güçlüğü oluşturabilmektedir. Bu tür invaziv duktal karsinomlar tipik olarak östrojen ve progesteron reseptörü pozitif olup HER-2/neu (cerb-B2) overekspresyonu göstermezler. Az diferansiye invaziv duktal karsinomlar ise, büyük pleomorfik hücrelerden oluşan irili ufaklı kitleler şeklindedir ve hormon reseptör ekspresyonu daha az, buna karşın HER-2/neu overekspresyonu daha fazladır. İnvaziv duktal karsinomların çoğu bu iki grup arasında kalan orta derecede diferansiye formlardır. Duktal karsinomlarda tümör hücreleri genel olarak, lobüler karsinom hücrelerine göre daha büyük ve pleomorfik, daha geniş sitoplazmalı ve nukleolleri belirgindir. Olguların %60'ında kalsifikasyon ve nekroz görülür. Özellikle az diferansiye formlarda yaygın nekroz sonucu psödokist gelişebilir. Stromadaki lenfoplazmositer hücre yanıtı ve desmoplazi değişkendir. İltihabi hücre yanıtı fazla olan tümörlerin medüller karsinomlar ile karıştırılmaması gereklidir. İnvaziv duktal karsinomların %70-80'inde östrojen reseptörü, %60-70'inde progesteron reseptörü, %15- 30'unda HER-2/neu pozitifdir (58).

2.6.4. İnvaziv Lobüler Karsinom

Tüm invaziv meme karsinomlarının %5-15'ini oluşturmaktadır ve hormon replasman tedavisi alan kadınlarda daha sık görülmektedir. Diğer tip invaziv meme karsinomlarına göre daha yüksek oranda bilateral ve multisentrik olurlar. İLK, mammografi ile saptanamayan en sık invaziv kanser türüdür. Makroskopik olarak sert kıvamlı düzensiz sınırlı kitle oluşturabildikleri gibi, belirgin bir kitle olmaksızın sınırları belirsiz bir endürasyon şeklinde de görülebilirler. Histolojik alt tipler İLK'nın prognozunu belirlemektedir. Klasik tipe göre tubülobüler tip daha iyi, pleomorfik ve solid tip ise daha kötü prognoz göstermektedir. İLK'lerin %70-95'i ER, %60-70'i PR pozitifdir. Pleomorfik tip dışında cerb-B2 genellikle negatiftir (59-61).

2.6.5. Müsinoz Karsinom

Az görülen bir tip olup meme karsinomlarının %1-6'sını oluşturur. Daha çok ileri yaş kadınlarda görülür ve prognozu iyidir. Makroskopik olarak yumuşak kıvamlı ve iyi sınırlıdır, kesit yüzeyi parlak ve jelatinöz görünümündedir. İyi sınırlı olmaları nedeni ile klinik, radyolojik ve makroskopik olarak benign meme lezyonlarını taklit edebilirler. Histopatolojik incelemede geniş ekstrasellüler müsün gölleri içinde yüzen uniform hücrelerden oluşan küçük hücre adaları ve glandüler yapılar görülür. Hormon reseptörleri genellikle pozitif, HER-2/neu negatiftir (58).

2.6.6. Medüller Karsinom

Meme kanserinin %1-5 ini oluşturur. 50 yaşından küçük kadınlarda daha sık görülür. Makroskopik olarak lezyonlar fibroadenomlara benzeyen iyi sınırlı, lobüle, grimsi-beyaz renkte, yumuşak ve homojen kıvamda kitlelerdir. Hastaların çoğu büyük ele gelen bir kitle ve aksiller lenfadenopati ile başvurur. Genelde yüksek grade olma eğilimindedir ve ER, PR, Her2 negatif olarak görülür (62).

2.6.7. Papiller Karsinom

İnvaziv meme karsinomlarının nadir görülen bir tipidir. Makroskopik olarak genellikle iyi sınırlıdır. Fibrovasküler koku olan papiller yapılarının varlığı karakteristik mikroskopik özelliğidir. Prognozu genellikle iyidir (58).

2.6.8. Tübüler Karsinom

Meme karsinomlarının %2'sini oluşturmaktadır. Ancak günümüzde mamografinin tarama amaçlı kullanımı ve yeni tekniklere bağılı olarak, 1 cm'den küçük tümörlerin %10'unun tubuler karsinom olduğu gösterilmiştir. Makroskopik olarak düzensiz sınırlı, çevreye doğru yıldızlı uzantıları olan sert kıvamlı kitle oluşturur ve çoğunun çapı 1 cm'nin altındadır. Bu tümörlerin %90'nda östrojen reseptörü, %75'inde progesteron reseptörü pozitif, %95'inden fazlasında ise HER-2/neu negatiftir. Tubuler karsinomda prognoz çok iyidir ve multifokal olgular dışında aksiller metastaz genellikle %10'dan azdır (58).

2.6.9. İnflamatuar Karsinom

İnflamatuar meme kanseri meme derisinin tutulumu ile kendini gösteren en agresif meme kanseri tipidir. Non-inflamatuar meme kanserlerine göre daha erken yaşta görülür. Tanı anında %75'inde aksiller lenf tutulumu vardır. Cilt tutulumu, hızlı progresyon, kötü prognoz en önemli özelliklerindedir. Ortalama yaşam süresi 2.9 yıldır (63).

2.6.10. Diğer Nadir Görülen Tipler

Apokrin karsinom, sekretuar karsinom, metaplastik karsinom, adenoid kistik karsinom; meme kanserinin daha nadir görülen histolojik alt tipleridir.

2.6.11. Meme Başının Paget Hastalığı

Meme başı ya da areoler epidermis hücrelerinden kaynaklanan özel bir malignite alt grubudur. Klinik olarak meme derisinde eritem ve ülserasyonlarla seyirlidir. Mamografi olarak olguların büyük bölümünde meme başında anormallik izlenmez. Meme başı ve areolada bazen fokal değişiklikler izlenebilir ancak Paget hastalığında mamografi incelemenin temel amacı altta yatan ve tabloyu oluşturan meme karsinomunu dışlamaktır. Meme MRG incelemede var olan lezyonun kontrast tutulum paterni hiç kontrast tutulumu olmaması ile malign tip yoğun ve hızlı kontrast tutulum paterni arasında değişiklik göstermektedir. Tanı meme başından sürüntü örneği veya biyopsi ile konur (64).

2.7. Evreleme

Meme kanserinin evrelendirilmesi, primer tümör (T), bölgesel lenf nodları (N) ve uzak metastazların (M) değerlendirilmesi olarak yapılır. Meme kanseri evrelemede TNM (Tümör, lenf nodu, metastaz) sistemi kullanılmaktadır (65). Erken evre meme kanserinde rutin evreleme değerlendirmeleri lokal bölgesel hastalığa yöneliktir, asemptomatik uzak metastazlar çok nadirdir (66). Toraks bilgisayarlı tomografi (BT), abdominal ultrasonografi veya BT taraması ve kemik taraması gibi ek görüntülemelere klinik olarak pozitif aksiller düğümleri, büyük tümörleri (örn. >5 cm) veya metastaz varlığını gösteren klinik bulguları, semptomları veya laboratuvar değerleri olan hastalar için düşünülmelidir. Florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET) / CT gibi fonksiyonel ve anatomik bilgileri birleştiren çift görüntüleme yöntemleri konvansiyonel yöntemler yetersiz olduğunda yararlı olabilir (67). Tablo 2'de cerrahi numunenin postoperatif patolojik evrelendirmesi çıkarılan tümör sayısı, yeri, boyutu, çıkarılan pozitif lenf nodlarının sayısına göre yapılmıştır (68, 69).

Tablo 2: Primer tümörün T sınıflaması

TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümöre ait kanıt yok
Tis	Karsinoma in situ
Tis (DCIS)	Karsinoma in situ
Tis (LCIS)	Lobüler karsinoma in situ
Tis (Paget)	Meme başının, altta yatan meme dokusunun invaziv karsinomu ve/veya karsinoma in situ (DCIS ve/veya LCIS) tanısıyla ilişkili olmayan Paget hastalığı. Altta yatan parenkimin Paget hastalığı ile ilişkili karsinomları, boyuta göre sınıflandırılmalı ancak Paget hastalığının varlığı işaret edilmelidir.
T1	Tümörün en büyük çapı ≤ 20 mm
T1mi	Tümörün en büyük çapı ≤ 1 mm
T1a	Tümörün en büyük çapı >1 mm fakat ≤ 5 mm
T1b	Tümörün en büyük çapı >5 mm fakat ≤ 10 mm
T1c	Tümörün en büyük çapı >10 mm fakat ≤ 20 mm
T2	Tümörün en büyük çapı >20 mm fakat ≤ 50 mm
T3	Tümörün en büyük çapı >50 mm
T4	Herhangi bir boyuttaki tümörün direkt göğüs duvarı ve/veya cilt (ülserasyon veya cilt nodülleri) tutulumu vardır. Tek başına dermis invazyonu T4 olarak nitelendirilmez.
T4a	Yalnızca pektoral kas yapışıklığını/invazyonunu içermeyen göğüs duvarı tutulumu vardır.
T4b	İnflamatuar karsinom için gerekli olan özellikleri karşılamayan, cilt ülserasyon ve/veya ipsilateral satellit nodülleri ve/veya ödemi (peaud'orange dahil) vardır
T4c	Hem T4a hem de T4b
T4d	İnflamatuar karsinom

Tablo 3: Bölgesel lenf nodu N sınıflaması

NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor (önceden çıkarılmış, vs.)
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	İpsilateral mobil level I, II aksiller lenf nod(lar)a metastaz
N2	İpsilateral, klinik olarak fiks veya yığın yapmış level I, II aksiller lenf nodu metastazı veya klinik olarak aksiller lenf nodu metastazına ait kanıt olmayıp, ipsilateral internal mammarian nodlarında klinik olarak saptanmış metastaz
N2a	İpsilateral birbirlerine veya diğer yapılara fiks level I, II aksiller lenf nodu metastazı
N2b	Klinik olarak aksiller lenf nodu metastazına ait kanıt olmayıp sadece ipsilateral internal mammarial nodlarında klinik olarak saptanmış metastaz
N3	Level I, II aksiller lenf nodu tutulumu olsun veya olmasın ipsilateral infraklavikular (level III aksiller) lenf nod(lar)a metastaz veya klinik olarak level I, II aksiller lenf nodu metastazı kanıtı ile birlikte ipsilateral internal mammarial nod(lar)da klinik olarak saptanmış metastaz veya aksiller veya internal mammarian lenf nodu tutulumu olsun veya olmasın ipsilateral supraklavikular nod(lar)a metastaz.
N3a	İpsilateral infraklavikular lenf nod(lar)a metastaz
N3b	İpsilateral internal mammarial nod(lar)a ve aksiller lenf nod(lar)a metastaz
N3c	İpsilateral supraklavikular nod(lar)a metastaz

Tablo 4: Patolojik lenf nodu N sınıflaması

pNx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilememektedir
pN0	Bölgesel lenf nodu metastazı histolojik olarak tanımlanmamıştır.
pN0(i-)	Histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı yok, IHK negatif.
pN0(i+)	Bölgesel lenf nod(lar)da 0,2 mm daha büyük olmayan malign hücreler
pN0(mol-)	Bölgesel lenf nodu metastazı histolojik olarak yok, moleküler bulgular negatiftir
pN0(mol+)	Moleküler bulgular pozitifdir, ancak bölgesel lenf nodu metastazı saptanmamıştır.
pN1	Mikrometastazlar veya 1-3 adet aksiller lenf nodu metastazı ve/veya SLNB ile saptanmış ancak klinik olarak saptanmamış, intmammarial lenf nodu metastazı var.
pN1mi	Mikrometastazları vardır (0,2 mm'den büyük ve/veya hiçbiri 2,0 mm'den daha büyük olmayan 200'den fazla hücre)
pN1a	1-3 adet aksiller lenf nodu metastazı, 2,0 mm'den daha büyük olan en az bir adet metastazı vardır
pN1b	İnt. Mammarian nodlarında mikrometastazları veya SLNB'de saptanan fakat klinik olarak saptanmamış makrometastazları vardır
pN1c	1-3 adet aksiller lenf nodu ve int. mammarial lenf nodu mikrometastazları veya SLNB'de saptanan fakat klinik olarak saptanmamış makrometastazları vardır
pN2	4-9 adet aksiller lenf nodu veya aksiller lenf nodu yokluğunda klinik olarak saptanmış intmammarial lenf nodu metastazı vardır.
pN2a	4-9 adet aksiller lenf nodu metastazı (2 mm'den daha büyük en az bir tümör depoziti)
pN2b	Aksiller lenf nodu negatif, klinik olarak saptanmış intmammarial lenf nodu metastazı
pN3	10 veya daha fazla aksiller lenf nodu veya infraklavikular (level III aksiller) lenf nodu veya bir veya daha fazla pozitif level I, II aksiller lenf nodu varlığında klinik olarak saptanmış ipsilateral internal mammarian lenf nodu veya 3'ten daha fazla aksiller lenf nodu mikrometastazı veya sentinel lenf nodu ile saptanmış fakat klinik olarak saptanmamış makrometastazları veya ipsilateral supraklavikular lenf nodu metastazları vardır.
pN3a	10 veya daha fazla aksiller lenf nodu (2,0 mm'den daha büyük olan en az bir adet tümör depoziti) veya infraklavikular (level III aksiller) lenf nodu metastazı vardır
pN3b	Bir veya daha fazla aksiller lenf nodu varlığında klinik olarak saptanmış, ipsilateral internal mammarian lenf nodu metastazı veya 3'ten fazla aksiller lenf nodu ve internal mammarial lenf nodu mikrometastazı veya SLNB ile saptanmış fakat klinik olarak saptanmamış makrometastazları vardır
pN3c	İpsilateral supraklavikular lenf nodu metastazları vardır

Tablo 5: Metastaz durumu M sınıflaması

M0	Uzak metastazın klinik veya radyografik kanıtı yok
cM0(i+)	Klinik veya radyografik uzak metastaz kanıtı yoktur fakat metastaza ait semptom ve bulgusu olmayan hastada kan dolaşımında, kemik iliğinde veya diğer bölgesel olmayan lenf nodlarında 0,2 mm daha büyük olmayan moleküler depozitler veya mikroskopik olarak saptanmış tümör hücreleri vardır.
M1	Klasik klinik ve radyografik yöntemlerle belirlenen ve/veya histolojik olarak kanıtlanmış 0,2 mm'den büyük saptanabilir uzak metastazlar vardır.

Tablo 6: Meme kanserinde AJCC evreleme sistemi

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

2.8. Moleküler Ve İmmunohistokimyasal Sınıflama

Meme kanserinin biyolojisini TNM evrelemesi ile açıklamak zordur. TNM sınıflamasında aynı grupta olan tümörler farklı klinik seyirler gösterebilmektedir. Tümörün histolojik tipi, grade derecesi, ER/PR durumu ve Her2 varlığının hastalığın klinik seyri ve tedaviye yanıtı üzerindeki etkileri bilindiği için meme kanserinde yeni sınıflamalar oluşturuldu. Çalışmalarla şekillenerek gen ekspresyon profillerine göre; birbirinden farklı patolojik ve klinik özellikler gösteren ve yaşam süreleri açısından da farklı olan gruplar tanımlandı (70, 71). Bunlar “lüminal A, lüminal B, human epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) eksprese eden, bazal-like ve null tip” tir. Bu moleküler sınıflama ile meme kanserlerinde gözlenen heterojenitenin moleküler temeli ortaya koyulmakta, hasta takibinde ve tedavi seçiminde önemli rol oynayan prognostik bilgiler elde edilmektedir (72).

Luminal A: En sık görülen tiptir. ER/PR pozitif, HER2/neu negatiftir. En iyi prognoza sahip olan tiptir(73, 74).

Luminal B: ER/PR pozitif, HER2/ neu ekspresyonu değişken (+ya da-) olan bu tipin Luminal A'ya göre prognozu daha kötüdür. Kendisi de iki subgruba ayrılmaktadır. Luminal B1 HER2 negatif ve ki-67>%14'tür. Luminal B2 HER2 pozitifdir(73, 74).

HER2 pozitif grup: ER/PR negatif, HER2/neu pozitif olan bu grup agresif seyirli, yüksek dereceli ve lenf noduna metastaz yapma riski yüksektir. Hedefe yönelik tedavi şansı mevcuttur (73, 74).

Bazal benzeri: ER/PR ve HER2/neu negatif (triple negatif) olan bu grup genellikle kötü prognozludur. Endokrin tedaviye ya da hedefe yönelik tedavi şansı bulunmamaktadır (75).

2.9. Prognostik Ve Prediktif Faktörler

Meme kanserinde tedavi öncesinde prognostik ve prediktif faktörleri değerlendirmek önemlidir. Prognostik faktörler, hasta popülasyonunun beklenen sonuçları, hastalığın akıbeti ile ilgili bilgi sağlayan verilerdir. Prediktif faktörler ise, tümörün verilen tedaviye yanıtı ile ilgili bilgi sağlayan verilerdir. Prognostik ve prediktif faktörler

patolojik değerlendirme ile belirlenmektedir. Aksiller lenf bezi tutulumu, tümör boyutu, tümör histolojisi, histolojik grade, lenfovasküler invazyon, hormon reseptör durumu, proliferasyon oranı (Kİ-67 oranı), insan epidermal büyüme faktörü reseptör-2 (HER2) ekspresyonu önemli prognostik ve prediktif faktörlerdir (76).

2.9.1. Aksiller Lenf Bezi Tutulumu

Meme kanserinde aksiller lenf bezi tutulumu ve tutulan lenf bezi sayısı en önemli prognostik faktördür. Lenf nodu metastazı olmayanlara göre mortalite 4-8 kat daha fazladır. Tutulan lenf nodu sayısı ile klinik seyir arasında doğrudan ilişki mevcuttur (77).

2.9.2. Tümör Boyutu

Lenf nodu metastazı olmayan hastalıkta en güçlü ve tutarlı prognoz belirleyici tümör büyüklüğüdür. Tümör çapı ile aksiller lenf nodu tutulumu korelasyon göstermekte fakat bağımsız olarak da önemli bir faktördür (78, 79).

2.9.3. Histopatolojik Tip

Patolojik olarak belirlenen histolojik hücre tipi prognoz açısından önemlidir. İnvaziv duktal karsinom en sık görülen meme kanseri tipi olsa da tubüler, papiller, musinöz ve medüller tipleri daha olumlu prognoza sahiptir. İnflamatuvar meme kanserleri ise en kötü prognoza sahip olan meme kanseridir (80).

2.9.4. Histolojik Grade

Histolojik grad'ın meme karsinomunun değerlendirilmesinde prognostik önemi vardır. Grade arttıkça tümörün nüks etme ve metastaz yapma olasılığı artmaktadır (81, 82).

2.9.5. Lenfovasküler İnvazyon

Lenfovasküler invazyon kötü bir prognostik faktördür. Lenf nodu metastazı olasılığı yüksektir. Lenf bezi tutulumu negatif olan hastalarda da bağımsız bir prognostik faktör olarak kabul edilmektedir (83, 84).

2.9.6. Hormon Reseptör Durumu

Östrojen reseptörü (ER) ve progesteron reseptörü (PR) meme kanserinde prognostik ve prediktif faktördür. ER ve PR pozitifliği hormonal tedaviye yanıtın en önemli belirleyici faktörüdür, hormonoterapi verilmesi ile nüks ve sağkalım açısından anlamlı bir fayda sağlanmaktadır (85).

2.9.7. Proliferasyon Oranı (Ki-67 oranı)

Ki-67 ekspresyonu, meme kanserinin büyümesi ve invazyonu ile yakından ilişkilidir: Ki-67 pozitif meme kanserleri, büyümede daha aktif, invazyonda daha agresif ve daha fazla metastatiktir. Meme kanseri için cut-off değeri %5 ile %30 arasında değişmektedir (86).

2.9.8. İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptör- 2 (HER2) Ekspresyonu

Epidermal growth faktör reseptör ailesinden bir protoonkogendir. Meme kanserli hastaların %20-30'unda HER2 pozitifliği bulunmakta olup, meme kanseri için prognostik ve prediktif özelliği vardır. Trastuzumabın kullanıma girmesinden sonra HER 2 pozitif hastaların tedavi başarısı artmıştır (87, 88).

2.10. Tedavi

Meme kanseri tedavisi, metastatik olmayan (erken evre meme kanseri ve lokal ileri evre meme kanseri) ve metastatik meme kanseri tanısına göre yapılmaktadır. Metastatik olmayan meme kanserinde tedavinin amacı, memeden ve bölgesel lenf

bezlerinden tümörü eradike etmek ve nüksü önlemektir. Metastatik olmayan meme kanserinde lokal tedavi ve sistemik tedavi yapılmaktadır. Lokal tedavi; meme koruyucu cerrahi, mastektomi, aksiller lenf bezi örnekleme veya diseksiyonu ve radyoterapiyi (RT) içermektedir. Sistemik tedavi preoperatif (neoadjuvan), postoperatif (adjuvan) veya neoadjuvan ve adjuvan şeklinde birlikte verilebilmektedir. Sistemik tedavi; hormon reseptörü pozitif hastalara verilen endokrin tedavileri, HER-2 pozitif olan hastalara verilen HER-2 hedefli tedavileri ve sistemik kemoterapötik tedavileri kapsamaktadır. Metastatik meme kanserinde tedavide yaşam süresinin uzatılması ve semptomların palyasyonu amaçlanmaktadır. Metastatik meme kanserinde lokal tedaviler (cerrahi ve radyoterapi) sadece palyasyon amacıyla yapılmaktadır (89).

2.10.1. Cerrahi Tedavi

Primer meme kanserinin cerrahi tedavisindeki en büyük değişiklik, 30 yıl önce başlayan meme koruyucu cerrahi sonrasında olmuştur. Batı Avrupa'da, yeni teşhis edilen kanserlerin %60-80'i meme koruyucu cerrahi [lokal geniş eksizyon ve radyoterapi (RT)] için uygundur. Bazı hastalarda tümör boyutu tümörün multisentrik olması, çoklu rezeksiyon sonrası negatif cerrahi sınır elde etme, memeye daha önceden radyoterapi yapılmış olması, radyoterapiye kontrendike diğer durumların olması veya hasta seçimi nedeniyle mastektomi yapılır (90). Erken evre invaziv meme karsinomunda Sentinal Lenf Nodu Biyopsisi (SLNB) önem kazanmaktadır. SLNB, bölgesel lenf nodüllerine metastaz olup olmadığını değerlendirmek için sıklıkla yapılmaktadır. Aksillası klinik olarak negatif invaziv meme kanseri olan hastalarda rutin aksiller lenf nodu diseksiyonundan kaçınılması amacıyla sentinel lenf nodu biyopsisi geliştirilmiştir (91).

2.10.2. Radyoterapi

Meme koruyucu cerrahi yapılmış tüm hastalara postoperatif meme ışınlanması yapılmaktadır. Mastektomi uygulanan hastalara aksiller lenf bezi tutulumu olması, cerrahi sonrası rezidü tümör varlığı, tümör boyutunun 5 cm'den büyük veya T3-T4

olması ve büyük nodal kapsül dışına yayılması durumunda radyoterapi verilmektedir. Radyoterapinin hem lokal kontrolü arttırdığı, hem de genel sağkalımı uzattığı bilinmektedir. Radyoterapi tek başına 10 yıllık izlemde nüks riskini %15 ,15 yıllık izlemde ölüm riskini %4 azaltmaktadır (92, 93).

2.10.3. Hormonal Tedavi

Hormon reseptör pozitifliği saptanan hastalarda kemoterapi veya hedefe yönelik tedaviden bağımsız olarak hormonal tedavi kullanılmaktadır (94). Hormon tedavisinin amacı, hormon reseptörü içeren kanser tiplerindeki hormonun etkisini elimine ederek kanser gelişimini önlemektir. Tamoksifen, "Gonadotropin-releasing hormone" analogları, aromataz inhibitörleri en sık kullanılan ajanlardır. Ajan seçimi, öncelikle hastanın menopoz durumu ile belirlenir. Menopoz öncesi dönemde hormon reseptör pozitif hastalarda tamoksifen ve "Gonadotropin-releasing hormone" analoglarının hem adjuvan hem de metastatik hastalarda etkinliği gösterilmiştir. Menopoz sonrası dönemde aromataz inhibitörleri (anastrozol, letrozol, eksamestan) ve tamoksifen kullanılabilir. Postmenopozal hastalarda aromataz inhibitörleri hem metastatik hastalıkta ve hem de adjuvan tedavide tamoksifenden daha etkin görülmektedir (95).

Antiöstrojen tedavi; Bu amaçla, tamoksifen klinikte sıklıkla kullanılan bir ilaçtır. Tamoksifen meme kanserindeki östrojen reseptörlerine bağlanarak östrojeni bloke eder. Premenopozal östrojen reseptör pozitif hastaların adjuvan tedavisinde tamoksifen standart endokrin tedavi olarak kullanılmaktadır (96).

Aromataz inhibitörleri; Aromataz inhibitörleri, primer olarak postmenopozal meme kanserli olgularda kullanılmakla birlikte aynı zamanda etki mekanizması da antiöstrojenlerden farklıdır. Aromataz, östrojen üretiminde son basamağı katalize ederek androjenlerin östrojenlere dönüşmesini sağlayan sitokrom P450 hemoprotein içeren bir enzimdir. Aİ'leri androjenlerin östrojenlere dönüşmesini bloke eder (97).

Aromataz inhibisyonu yapan bir çok ilaç kullanımdadır. Tablo 7 'de, çeşitli aromataz inhibitörlerinin sınıflaması ve aromataz inhibisyon etkinlikleri sunulmuştur. Üçüncü kuşak ilaçlarda, bu etkinin daha fazla olduğu dikkat çekicidir (98).

Tablo 7: Aromataz inhibisyonu yapabilen ilaçların özellikleri.

İlaç adı	Kuşak	Aromataz inhibisyon etkinliği (%)	Steroid inhibisyonu
Aminoglutetimid	1	90	+
Megesterol asetat	1	90	+
Formesiane	2	92	+
Fadrozole	2	93	-
Anastrozole	3	93	-
Letrozole	3	99	-
Exemestane	3	98	+

GnRH analogları; Gonadotropin-releasing hormonu (GnRH) meme kanserlerinde başarı ile uygulanmaktadır. Bu hormonların yardımı sayesinde premenopozal hastalar için oofektomi gerekmemektedir. GnRH analogu verilerek hastalarda medikal reversibl kastrasyon meydana getirilir. LH-RH hipotalamusta sentezlenir ve hipofiz portal sistemi aracılığı ile bu organa gelerek LH ve FSH salınımına neden olur. Bu analoglar ise buradaki reseptörleri bloke ederek LH ve FSH'nın hipofizden sekresyonunu önler ve gonadlara olan stimülasyonu ortadan kaldırır. Östrojen veya testosteron (prostat kanseri) yapımı bunun neticesi olarak durur. İlk enjeksiyondan 3 hafta sonra blokaj ortaya çıkmaktadır. Tedavinin 8.haftasında hastaların %80'inde östrojen düzeyi postmenopozal seviyelere inmektedir. Leuprorelin, triptorelin, nafarelin, buserelin, goserelin bu nedenle kullanılan GnRH analoglarıdır. İki yıl süreyle kullanılması önerilmektedir (94).

2.10.4. Sistemik Kemoterapi

Kemoterapi; tek başına ya da birkaç kemoterapötik ilacın birden kanser hücrelerini yok etmek amacıyla kullanılan tedavi yöntemidir. Cerrahiden sonra verilen KT adjuvan KT olarak adlandırılır. Adjuvan KT; aşikar bir metastazı saptanmamış ancak memeyi aşarak lenf nodu tutulumu yapmış ya da mikrometastatik meme kanserlerinde gelecekteki rekürrens riskini azaltmak amacıyla kullanılır. KT eğer operasyon öncesi veriliyorsa neoadjuvan KT olarak isimlendirilir. Neoadjuvan KT; tümör dokusunun cerrahi açıdan büyüklüğünü azaltıp kolay çıkarılabilir hale getirmek için kullanılır.

Kemik ve/veya yumuşak doku metastazları olan hastalarda, hızlı ilerleyen yaygın hastalıkta, metastaz ve tümör ile ilgili semptomları olan hastalarda sağ kalım süresini uzatmak, semptomları baskılamak, yaşam kalitesini arttırmak amacıyla verilen KT palyatif KT olarak isimlendirilir (99).

2.10.5. Hedefe Yönelik Tedavi

Hedefe yönelik tedavi özellikle HER-2 hedefli tedaviyi içermektedir. Trastuzumab FDA onayı alan ilk HER-2 hedefli monoklonal antikordur. Trastuzumab genellikle iyi tolere edilir, ancak (genellikle geri dönüşümlü) kalp fonksiyon bozukluğu gelişebilir. Kardiyotoksitesinden dolayı, trastuzumab antrasiklinlerle birlikte uygulanmamalıdır. Taksanlarla kombinasyonun güvenli olduğu ve ardışık tedaviden daha etkili olduğu gösterilmiştir. Trastuzumab tedavisi 1 yıl verilmesi gerekmektedir (100).

2.11. Antrasiklinlerin Tedavideki Yeri

Meme kanseri hastalarında yaygın olarak kullanılan kemoterapi rejimlerinin başında antrasiklin bazlı kemoterapiler gelmektedir (101). Bu grupta daktinomisin, daunorubisin, doksorubisin, epirubisin, idarubisin, mitoksantron bulunmaktadır. Kanser tedavisinde; meme kanseri başta olmak üzere, lenfomalar, sarkomlar, lösemiler, tiroid, mesane, akciğer kanseri gibi toplumdaki kanser vakalarının büyük çoğunluğunda kullanılmaktadır (102). 5-fluorourasil, doksorubisin ve siklofosfamid (FAC); 5-fluorourasil, epirubisin ve siklofosfamid (FEC); ve doksorubisin, siklofosfamid (AC) meme kanserinde kullanılan antrasiklinli kemoterapi rejimleridir. Oxford genel bilgilerine göre, 6 aylık adjuvan antrasiklin bazlı kemoterapiler 50 yaş altındaki kadınlar için meme kanseri ölüm oranını %38, 50-69 yaş kadınlar için %20 azalttığını göstermektedir. Antrasiklinler 5 yılda %3 ve 10 yılda %4 mutlak sağkalım avantajı ile siklofosfamid, metotreksat ve fluorourasil kemoterapiden önemli ölçüde daha etkilidir (11). 70 yaş ve üstü kadınlarda 50-69 yaşları arasındaki kadınlara benzer bir risk azalması olduğu görülmüştür (103-105). Bununla birlikte, klinik

denemelerdeki yaşlı kadınların sayısının azlığı nedeniyle 70 yaş ve üstü kadınlarda kemoterapinin yararına ilişkin kesin sonuçlar elde edilememiştir (106).

Antrasiklin içeren rejimlerle uygulanan neoadjuvan tedavi başarısı bir çok çalışmada gösterilerek, meme koruyucu cerrahiye gidebilen kadın sayısının artmasına neden olmuştur. 1978'de doksorubisin ve vinkristin ile neoadjuvan olarak tedavi edilen 110 inoperable meme kanseri hastasının değerlendirildiği bir çalışmada, hastaların %16'sında tam yanıt, % 55'inde kısmi yanıt elde edildiği gösterilmiştir (107). Ulusal Cerrahi Adjuvan Meme Projesi (NSABP B-27) çalışmasında, neoadjuvan 4 siklus AC KT sonrası dosetaksel ile tedaviye devam eden grupta patolojik tam yanıt oranları %26.1 iken yalnız AC için bu oran % 13.7 tespit edilmiş ve meme koruyucu operasyon oranlarının arttığı gösterilmiştir (108).

Bu grubun en sık gözlenen yan etkileri diğer anti-tümör ilaçlara benzer şekilde, kemik iliği baskılanması, saçlarda dökülme, mukozit, bulantı-kusma ve deri pigmentasyonunda artıştır (109). Antrasiklinle ilişkili kardiyotoksisite ise antrasiklinler kullanılmaya başlandığından beri bilinmektedir ve ciddi kardiyotoksisite riskine karşı klinik faydalar ön plana çıkmaktadır (110-114). Ulusal Cerrahi Adjuvan Meme Projesi (NSABP B-31) çalışmasında, 4 kür doksorubisin ve siklofosfamid ile tedavi edilen hastaların %17'sinde asemptomatik kalp hastalığı gelişmiş, sol ventrikul ejeksiyon fraksiyonu %55 altında olan hastaların ejeksiyon fraksiyonunda ortalama %10'luk düşüş saptanmıştır (115). Semptomatik konjestif kalp yetmezliği (KKY), alınan kümülatif doza bağlı olarak %5-%48'lik bir insidans ile antrasiklin bazlı kemoterapinin en ciddi ve korkulan komplikasyonudur. 500 mg /m²'nin altındaki dozlar daha güvenli kabul edilse de, düşük kümülatif dozlarda da kardiyomyopati görülür (114). Özellikle, meme kanseri hastalarında bu etki yaşlı hastalarda ve kadınlarda daha belirgindir (110, 116, 117).

2.12. Nötrofil Lenfosit Oranı

İmmün sistemin bir çok hastalık üzerindeki rolü son zamanlarda farklı çalışmalarda araştırılmış ve lökosit sayıları dahil olmak üzere bazı hematolojik parametreler çeşitli hastalıklarda hem tanısal hem de prognostik faktörler olarak gösterilmiştir (118, 119). Lökositlerin strese karşı verdikleri fizyolojik yanıt olarak nötrofil sayısında artış ve

lenfosit sayısında bir düşüş olduğundan, bu iki alt grubun birbirine oranı bir inflamasyon belirteci olarak kullanılmaktadır. Nötrofil/lenfosit oranı (NLO), tam kan sayımındaki nötrofil ve lenfosit değerleri kullanılarak hesaplanan ve günümüzde popülaritesi günden güne artan bir göstergedir. NLO genellikle subklinik inflamasyonun göstergesi olarak kabul edilmektedir (120). Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda NLO'nun anjiyografi veya appendektomi gibi bazı tıbbi girişimlerde oluşabilecek morbidite ve mortalitenin hesaplanmasında, bazı kanser türlerinde prognoz tahmin edilmesinde kullanılabileceği yönünde bulgulara ulaşılmıştır (8). Nötrofil/ lenfosit oranı (NLO), hem KAH'da hem de kardiyak yetmezlikte prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (121, 122). Bazı epidemiyolojik çalışmalar, NLO'nun obezite ve hipertansiyon gibi sık görülen hastalıklarla bağlantılı olduğunu göstermiştir. Çalışmalar aynı zamanda anormal bir NLO'nun otoimmün hastalıklar ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Hu ve arkadaşları NLO seviyesinin Sjögren sendromunda arttığını ve hastalığın aktivitesi ile pozitif korele olduğunu bildirmiştir (123, 124). Kronik obstrüktif akciğer hastalığının akut alevlenmesinin şiddetini ve tanısını değerlendirmede nötrofil / lenfosit oranının (NLO) yararı birkaç çalışmada araştırılmış ve NLO'nun atak şiddeti, asidoz durumu, solunum fonksiyonları ile korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (125, 126). Kanser tanılı hastalarda NLO yüksek ise kanserin kötü prognozla seyrettiği tespit edilmiş ancak arasındaki ilişkiye ait mekanizma henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bununla birlikte etiyolojisinde tümör hücrelerinin granülosit koloni stimulan faktör, interlökin-1, interlökin-6, tümör nekrotizan faktör-alfa gibi myeloid büyüme faktörleri salgılayarak beyaz küre ve nötrofil yüksekliğine sebep olarak NLO'yu artırdığı düşünülmektedir (127).

2.13. NLO'nun Meme Kanserindeki Yeri

Meme kanserinde tümör gelişimi ve kanser progresyonunda konakçının immün cevabının rolü kanıtlanmıştır (7). Bir çok inflamatuvar faktör meme kanserinde prognoz ile ilişkilidir. Preoperatif C-reaktif protein seviyesi, lenf nodu negatif meme kanserinde hastalısız sağkalım ve genel sağkalımın bağımsız prognostik bir faktördür (128). Yüksek interlökin (IL)-6 ve IL-8 düzeylerine sahip olan insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) negatif olan hastalar daha kısa nüksüz sağkalıma

sahiptir (129). IL-6 ve tümör nekroz faktörü-a'nın birlikte ekspresyonu diğer faktörlerden bağımsız olarak meme kanseri cerrahisinde kullanılabilen prediktif faktördür (130). Preoperatif NLO'nun meme kanseri hastalarında prognostik değeri tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda düşük NLO'a sahip hastaların daha iyi prognoz gösterdiği, diğer çalışmalarda ise ilişki gösterilmediği saptanmıştır (131, 132). Meme kanseri hastalarında, yüksek NLO ile artmış mortalite arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar da bulunmuştur (133-135). Bilgiler ışığında; antrasiklin ile tedavi edilen meme kanseri hastalarında NLO'nun prognozu tahmin etmedeki gücü tedavide önemli yer alabilir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, meme kanseri tanısı alan hastalarda kemoterapi tedavi öncesi bakılan nötrofil/lenfosit oranı (NLO), yaş, vücut kitle indeksi, ca 15-3 düzeyi, Her2 ve ki-67 durumu, hormon reseptör durumu, histopatolojik tip ve menopoiz durumunun yanıtta etkisini araştırmak amacıyla yapılmıştır.

Çalışma öncesi Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alınmıştır.

Çalışmamızda 2013-2019 yılları arasında Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Onkoloji Bilim Dalında meme kanseri tanısı alan toplam 150 hastanın kemoterapi öncesi kan tetkikleri ve patoloji sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri olarak;18 yaşından büyük ve 80 yaşından küçük olan, hastanemiz tıbbi onkoloji polikliniğine başvuran meme kanseri tanısı (biyopsi ile patolojik tanısı olan) konulmuş, meme kanseri dışında eşlik eden malignitesi olmayan, meme kanseri nedeniyle antrasiklinli kemoterapi rejimleri ile tedavi edilmiş, tedavi öncesi tanı amaçlı tetkikleri tamamlanmış hastalar belirlenmiştir.

18-80 yaş aralığı dışında olan hastalar, tedavi öncesinde tam kan sayımı hastanemiz dışında incelenen hastalar, aktif enfeksiyon, eşlik eden hematolojik hastalık, kronik inflamatuvar ve otoimmün hastalık ve meme kanseri dışında ek malignitesi olan hastalar, patoloji preparatları hastanemiz dışında incelenen ya da dış merkezde alınan biyopsileri fakültemiz patoloji bölümünde incelenmeyen hastalar çalışma dışında tutulmuştur.

Çalışmaya katılan 150 hastanın tamamı kadındır. Yaş, vücut kitle indeksi, ca 15-3 düzeyi, Her2 ve ki-67 durumu, hormon reseptör durumu, histopatolojik tip, menopoiz durumu kaydedilmiştir. Çalışmanın birincil hedefi olan nötrofil/lenfosit oranı için; tedavi başlamadan önce alınan kan örneği ile çalışılan hemogram değerlerindeki nötrofil ve lenfosit sayıları kaydedilerek oranlanmıştır. Çalışmaya katılan hastaların vücut kitle indeksi (VKİ) kg/m^2 formülü ile hesaplanmıştır. Hastaların Obezite açısından VKİ (kg/m^2)'e göre gruplandırılmasında "TEMĐ Obezite, Lipid Metabolizması, Hipertansiyon Çalışma Grubu" tarafından hazırlanan

“2019 Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu’ndan” yararlanılmıştır. Zayıf: VKİ <18,5; Normal: 18,5-24,9; Fazla kilolu: 25,0-29,9; Obezite: 30,0-39,9; Morbid obezite \geq 40 olacak şekilde sınıflandırılmıştır.

İstatistiksel değerlendirme SPSS 19.0 programı kullanılarak yapılmıştır. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ile incelenmiş, sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler aritmetik ortalama \pm standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum), kategorik yapıdaki veriler için sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Kategorik yapıdaki değişkenler bakımından gruplar arasındaki farklılıklar Ki-kare testi ile incelenmiştir. İki grubun ortalamasının karşılaştırılmasında parametrik test varsayımları sağlandığında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, sağlanmadığında ise Kruskal Wallis Varyans Analizi kullanılmıştır. $P<0.05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya katılan 150 hastanın tamamı kadındır. Hastaların yaş aralığı 30–79 olup, yaş ortalaması $50,7 \pm 11,3$ olarak bulunmuştur (Tablo 8). Çalışma popülasyonunun 69 kişisi (%46) premenopozal iken, geri kalan 81 (%54) postmenopozal vakalardan oluşmaktadır (Tablo 9).

Çalışmadaki hastaların ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) $29,9 \pm 5,8$ (kg/m²) olarak bulunmuştur. Hastaların %1'i (n=1) zayıf kilolu: VKİ <18,5, %20,7'si (n=31) normal: 18,5-24,9, %32,7'si (n=49) fazla kilolu: 25,0-29,9, %39,3'ü (n=59) obez:30,0-39,9, %6,7'si (n=10) morbid obez: VKİ ≥ 40 olarak saptanmıştır (Tablo 9).

Histopatolojik tiplerine göre incelendiğinde; hastaların %96'sı (n=144) invaziv duktal karsinom, %2'si (n=3) invaziv lobüler karsinom, %1,3 (n=2) müsinöz karsinom, %1'i (n=1) spindle hücreli karsinom tipindedir (Tablo 9).

Çalışmamızda yer alan meme kanserli hastaların %71,3'ünde (n=107) östrojen reseptörü pozitif, %71,3'ünde (n=107) progesteron reseptörü pozitif, %24,7'sinde (n=37) cerb-B2 pozitif tespit edilmiştir (Tablo 9). Ki-67 değeri ortalama $23,3 \pm 20,4$, değeri %0-%90 arasında değişmektedir. Hastaların ortalama ca 15-3 değeri 21 ± 38 U/mL olarak bulunmuştur (Tablo 8). Ca 15-3 değeri 132 hastada (%88) <30 U/mL, 18 hastada (%12) ≥ 30 U/mL olarak saptanmıştır (Tablo 9).

Çalışmaya dahil edilen meme kanserli hastaların Nötrofil/Lenfosit oranı (NLO) en az 0.75 iken en fazla 17,6 olduğu görülmüştür. Ortalama Nötrofil/lenfosit oranı $2,3 \pm 1,6$ olarak tespit edilmiştir. Nötrofil değeri ortalama $4,7 \pm 1,5 \times 10^3$ / μ L olarak bulunmuştur. Nötrofil değeri en düşük ve en yüksek değeri sırasıyla sırasıyla $2,1 \times 10^3$ / μ L ve $8,6 \times 10^3$ / μ L olarak bulunmuştur. Lenfosit değeri ortalama $2,3 \pm 0,8 \times 10^3$ / μ L olarak bulunmuştur. Lenfosit değeri en düşük ve en yüksek değeri sırasıyla $0,3 \times 10^3$ / μ L ve $5,9 \times 10^3$ / μ L olarak bulunmuştur. Hastalarımızın kemoterapi sonrası yanıt oranlarına bakıldığında %81,3 (n=122) olguda regresyon, %13,3 (n=20) olguda stabil hastalık ve %5,3'ü (n=8) olguda progresyon şeklindedir (Tablo 8).

Tablo 8: Hastaların yaş, ki-67, ca 15-3, nötrofil, lenfosit, nötrofil lenfosit oranı parametrelerinin dağılımları

	Minimum	Maksimum	Ortalama ± SS
Yaş	30	79	50,7±11,3
Ki-67 değeri (%)	0	90	%23,3±20,4
Ca 15-3 değeri (U/mL)	3,4	392,7	21±38
Nötrofil (x 103 /µL)	2,1	8,6	4,7±1,5
Lenfosit (x 103 /µL)	0,3	5,9	2,3±0,8
Nötrofil/Lenfosit oranı (NLO)	0.75	17,6	2,3±1,6

Tablo 9: Hastaların menopoz durumu, vücut kitle indeksi, histopatolojik tip, hormon reseptör durumu, cerb-B2 ekspresyonu, ca 15-3 parametrelerinin dağılımları

		Sayı (%)
Menopoz durumu	premenopozal	69 (46)
	postmenopozal	81 (54)
Vücut kitle indeksi (VKİ) (kg/m ²)	zayıf kilolu: <18,5	1 (1)
	normal: 18,5-24,9	31 (20.7)
	fazla kilolu: 25,0-29,9	49 (32.7)
	obez:30,0-39,9	59 (39.3)
	morbid obez: ≥40	10 (7.7)
Histopatolojik tip	invaziv duktal karsinom	144 (96)
	invaziv lobüler karsinom	3 (2)
	müsinöz karsinom	2 (1.3)
	spindle hücreli karsinom	1 (1)
Östrojen reseptör durumu	pozitif	107 (71.3)
	negatif	43 (28,7)
Progesteron reseptör durumu	pozitif	107 (71.3)
	negatif	43 (28,7)
Cerb-B2 ekspresyonu	pozitif	37 (24,7)
	negatif	113 (75.3)
Ca 15-3 değeri (U/mL)	<30	132 (88)
	≥30	18 (12)

Kemoterapi sonrası yanıt oranlarında regresyon görülen hastaların yaş ortalaması 50,8±11,5, ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) 29,7±5,88 (kg/m²), ortalama ca 15-3 değeri 19,7±24,8U/mL, ki-67 değeri ortalama %23,7±20,2, ortalama nötrofil/lenfosit oranı 2,38±1,76, nötrofil değeri ortalama 4,6±1,44 x 10³ /μL, lenfosit değeri ortalama 2,25±0,8 x 10³ /μL olarak bulunmuştur. Stabil hastalık görülen hastaların yaş ortalaması 51,4±11,3, ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) 30,27±5,18 (kg/m²), ortalama ca 15-3 değeri 30,36±85,4 U/mL, ki-67 değeri ortalama %17,35±16,94, ortalama nötrofil/lenfosit oranı 1,99±0,71, nötrofil değeri ortalama 4,81±1,69 x 10³ /μL, lenfosit değeri ortalama 2,47±0,57 x 10³ /μL olarak bulunmuştur. Progresyon görülen hastaların yaş ortalaması 48±7,63, ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) 30,19±6,85 (kg/m²), ortalama ca 15-3 değeri 18,2±8,38 U/mL, ki-67 değeri ortalama %32±29,23, ortalama nötrofil/lenfosit oranı 2,3±0,72, nötrofil değeri ortalama 5,36±1,8 x 10³ /μL, lenfosit değeri ortalama 2,45±0,99 x 10³ /μL olarak bulunmuştur. Hastalar kemoterapi sonrası yanıt oranlarına göre (regresyon, stabil hastalık veya progresyon) karşılaştırıldığında yaş, VKİ, ca 15-3 değeri, ki-67 değeri, nötrofil, lenfosit, nötrofil/lenfosit oranı ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,801, p=0,951, p=0,097, p=0,268, p=0,496, p=0,269, p=0,631). Kemoterapi sonrası yanıt oranlarında regresyon görülen hastaların %96,7'si (n=118) invaziv duktal karsinom, %2,5'i (n=3) invaziv lobüler karsinom, %1'i (n=1) spindle hücreli karsinom tipinde, stabil hastalık görülen hastaların %95'i (n=19) invaziv duktal karsinom, %5'i (n=1) müsinöz karsinom tipinde, progresyon görülen hastaların %87,5'i (n=7) invaziv duktal karsinom, %12,5'i (n=1) müsinöz karsinom tipinde saptanmıştır.

Kemoterapi sonrası yanıt oranlarında regresyon görülen hastaların 55'i (%45,1) premenopozal iken, geri kalan 67'si (%54,9) postmenopozal, stabil hastalık görülen hastaların 10'i (%50) premenopozal, geri kalan 10'u (%50) postmenopozal, progresyon görülen hastaların 4'ü (%50) premenopozal iken, geri kalan 4'ü postmenopozal vakalardan oluşmaktadır. Hastaların kemoterapi sonrası yanıt oranları ile menopozal durumu arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,895) (Tablo 10).

Kemoterapi sonrası yanıt oranlarında regresyon görülen hastaların %71,3'ünde (n=87), stabil hastalık görülen hastaların %80'inde (n=16), progresyon görülen hastaların %50'sinde (n=4) östrojen reseptörü pozitif tespit edilmiştir. Hastaların

kemoterapi sonrası yanıt oranları ile östrojen reseptör durumu arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,284) (Tablo 10).

Kemoterapi sonrası yanıt oranlarında regresyon görülen hastaların %69,7'sinde (n=85), stabil hastalık görülen hastaların %80'inde (n=16), progresyon görülen hastaların %75'inde (n=6) progesteron reseptörü pozitif tespit edilmiştir. Hastaların kemoterapi sonrası yanıt oranları ile progesteron reseptör durumu arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,621) (Tablo 10).

Kemoterapi sonrası yanıt oranlarında regresyon görülen hastaların %77'sinde (n=94) cerb-B2 negatif, %23'ünde (n=28) pozitif, stabil hastalık görülen hastaların %65'inde (n=13) cerb-B2 negatif, %35'inde (n=7) pozitif, progresyon görülen hastaların %75'inde (n=6) cerb-B2 negatif, %25'inde (n=2) pozitif saptanmıştır. Hastaların kemoterapi sonrası yanıt oranları ile cerb-B2 ekspresyonu arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,511) (Tablo 10).

Kemoterapi sonrası yanıt oranlarında regresyon görülen hastaların %1'i (n=1) zayıf kilolu, %20,5'i (n=25) normal kilolu, %31,1'i (n=38) fazla kilolu, %40,2'si (n=49) obez, %7,4'ü (n=9) morbid obez olarak saptanmıştır. Stabil hastalık görülen hastaların %20'si (n=4) normal kilolu, %40'i (n=8) fazla kilolu, %35'i (n=7) obez, %5'i (n=1) morbid obez olarak saptanmıştır. Progresyon görülen hastaların %25'i (n=2) normal kilolu, %37,5'i (n=3) fazla kilolu, %37,5'i (n=3) obez olarak saptanmıştır. Hastaların kemoterapi sonrası yanıt oranları ile VKİ sınıfları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,991) (Tablo 10).

Kemoterapi sonrası yanıt oranlarında regresyon görülen hastaların %86,9'ünde (n=106) ca 15-3 değeri <30 U/mL, %13,1'inde (n=16) ≥30 U/mL, stabil hastalık görülen hastaların %95'inde (n=19) ca 15-3 değeri <30 U/mL, %5'inde (n=1) ≥30 U/mL, progresyon görülen hastaların %87,5'nde (n=7) ca 15-3 değeri <30 U/mL, %12,5'inde (n=1) ≥30 U/mL saptanmıştır. Hastaların kemoterapi sonrası yanıt oranları ile ca 15-3 değeri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,585) (Tablo 10).

Kemoterapi sonrası yanıt oranlarında regresyon görülen hastaların %58,2'sinde (n=71) NLO 2,3'ün altında, %41,8'inde (n=51) NLO 2,3 ve üzerinde, stabil hastalık görülen hastaların %70'inde (n=14) NLO 2,3'ün altında, %30'unda (n=6) NLO 2,3 ve üzerinde, progresyon görülen hastaların %50'sinde (n=4) NLO 2,3'ün altında, %50'sinde (n=4) NLO 2,3 ve üzerinde saptanmıştır. Hastaların

kemoterapi sonrası yanıt oranları ile NLO arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,523) (Tablo 10).

Tablo 10: Kemoterapi sonrası yanıt oranlarının meme kanseri hastalarında menopozal durum, hormon reseptör durumu, cerb-B2 ekspresyonu, ca 15-3 düzeyi, nötrofil/lenfosit oranı bakımından karşılaştırılması

		Kemoterapi sonrası yanıt			
		Regresyon Sayı (%)	Stabil hastalık Sayı (%)	Prgresyon Sayı (%)	P değeri
Menopoz durumu	premenopozal	55 (45,1)	10 (50)	4 (50)	0,895
	postmenopozal	67 (54,9)	10 (50)	4 (50)	
Östrojen reseptörü	pozitif	87 (71,3)	16 (80)	4 (50)	0,284
	negatif	35 (28,7)	4 (20)	4 (50)	
Progesteron reseptörü	pozitif	85 (69,7)	16 (80)	6 (75)	0,621
	negatif	37 (30,3)	4 (20)	2 (25)	
Cerb-B2ekspresyonu	pozitif	28 (23)	7 (35)	2 (25)	0,511
	negatif	97 (77)	13 (65)	6 (75)	
Vücut kitle indeksi (VKİ)(kg/m ²)	zayıf kilolu:<18,5	1 (1)	0	0	0,991
	normal: 18,5-24,9	25 (20,5)	4 (20)	2 (25)	
	fazla kilolu: 25,0-29,9	38 (31,1)	8 (40)	3 (37,5)	
	obez:30,0-39,9	49 (40,2)	7 (35)	3 (37,5)	
	morbid obez: ≥40	9 (7,4)	1 (5)	0	
Ca 15-3 değeri (U/mL)	<30	106(86,9)	19 (95)	7 (87,5)	0,585
	≥30	16 (13,1)	1 (5)	1 (12,5)	
Nötrofil/Lenfosit oranı (NLO)	<2,3	71 (58,2)	14 (70)	4 (50)	0,523
	≥2,3	51 (41,8)	6 (30)	4 (50)	

5. TARTIŞMA

İnflamasyon meme kanseri gelişimi, tümör anjiyogenezi ve ilerlemesinde rol oynar. Yakın zamanda yapılan çalışmalar, inflamasyonun tedavi sırasındaki tedaviye dirençten de sorumlu olabileceğini ve hatta tümör infiltre nötrofillerin meme kanserinde nüks ve metastaz sürecine dahil olabileceğini ve anjiogenezis ve tümör hücresi intravazasyonu artırabileceğini göstermiştir (136-138). Ancak, birkaç tümör tipinde infiltre lenfositlerin varlığının, kemoterapiye daha iyi yanıt ve daha iyi prognoz ile ilişkili kabul edilebileceği gösterilmiştir. Meme kanserinde tümör infiltrasyonlu lenfositler, daha iyi bir sağkalım, antrasiklin bazlı kemoterapiye daha iyi yanıt vermenin yanı sıra neoadjuvan kemoterapiye daha iyi yanıt vermeye ilişkilidir (139, 140).

Bu çalışmada, kemoterapiye yanıtta NLO'nun prediktif ve prognostik değeri hakkında kanıt sağlamak için antrasiklinli kemoterapi ile tedavi edilen meme kanseri hastalarını inceledik.

Çalışmamızda hastaların tedavi öncesi ilk başvurularında alınan hemogram değerlerindeki nötrofil ve lenfosit sayıları, Nötrofil/Lenfosit oranları her hasta için hesaplanarak kaydedilmiştir. NLO ile kemoterapi sonrası yanıt arasındaki ilişki irdelenmiştir. NLO için median değer 2,3 olarak hesaplanmıştır. Her ne kadar NLO <2,3 olan hasta grubundaki regresyon sayısı, NLO \geq 2,3 olan hasta grubundan fazla olsa da, iki grup arasında kemoterapi sonrası yanıt açısından istatistiksel olarak fark saptanmamıştır (p=0,523).

Bugüne kadar, az sayıda çalışma tedavi öncesi NLO'nun kemoterapiye yanıt için prediktif ve prognostik olup olmadığını incelemektedir. Eryılmaz ve arkadaşları da kemoterapiye yanıt ile tedavi öncesi NLO değeri arasında ilişki olmadığını göstermiştir (141). Yi Chen ve arkadaşları ise NLO \geq 2.06 olan hastaların neoadjuvan kemoterapiye zayıf yanıt gösterdiğini, NLO <2.06 olan hastaların NLO \geq 2.06 olanlara göre daha yüksek yanıt oranı gösterdiğini saptamıştır (142). Bu çelişkili sonuçların ana nedenleri, hasta sayılarındaki değişkenlikler ve farklı tedavi seçeneklerinin kullanıldığı hasta gruplarının karşılaştırılmasıdır.

NLO ile kötü prognoz arasındaki ilişki karmaşıktır. Artan kanıtlar kanser progresyonunun sistemik inflamatuvar yanıtta etkilendiğini göstermektedir (143).

Yüksek bir NLO, kanser tarafından tetiklenen sistemik inflamatuvar yanıtın bir parçası olarak ortaya çıkan nispi bir nötrofil ve lenfopeniden kaynaklanmaktadır (144-147). Nötrofiller reaktif oksijen radikalleri, nitrik oksit (NO) ve arjinaz sekresyonu sağlayarak tümör büyümesini ve metastazı destekleyen hücre dışı matrisin yeniden şekillenmesine yardımcı olur (148-150). Ek olarak, nötrofiller vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), büyüme faktörlerini, proteazları ve anti-apoptotik markerleri içeren inflamatuvar belirteçleri aktive ederek tümör büyümesini ve ilerlemesini artırır (151, 152). Öte yandan, lenfositik cevap, kanser ilerlemesini kontrol etmenin ana bileşenidir. Neoadjuvan kemoterapi alan meme kanseri hastalarında artmış lenfosit infiltrasyonu, yüksek tedaviye yanıt oranı ve daha iyi prognoz ile koreledir (153-155).

Çalışmamızda kemoterapi sonrası yanıt ile yaş, VKİ, ca 15-3 değeri, ki-67 değeri, menopoz durumu, östrojen reseptör durumu, progesteron reseptör durumu, cerb-B2 ekspresyonu arasında da istatistiksel olarak anlamlı şekilde ilişkili bulunmamıştır (p=0,801, p=0,991, p=0,585, p=0,268, p=0,895. p=0,284, p=0,621, p=0,511).

Önceki çalışmalarda kemoterapiden elde edilecek yanıtı önceden tahmin edebilmek için ER, PR, cerb-B2, p53, Ki-67 ve tümör belirteçleri gibi parametreler incelenmiştir.

Makris ve arkadaşları cerb-B2 pozitif olan hastaların negatif olanlara göre kemoterapiye yanıt oranlarının daha düşük olduğunu ileri sürmüşlerdir (%57 vs %93), ancak bu çalışmada antrasiklin içermeyen bir kemoterapi protokolü uygulanmıştır (156). Jarvinen ve arkadaşları ise epirubisin kullanarak cerbB-2 pozitif ve negatif olan hastalarda, sırasıyla, %32 ve %65 oranında yanıt elde etmişlerdir (157). Kemoterapide yanıtı belirlemeye yönelik araştırılan parametrelerden bir diğeri de steroid hormon reseptörleridir. Yapılan çalışmalarda ER/PR negatif olan hastalarda kemoterapiye yanıtın daha yüksek oranda olduğu bildirilmiştir (158, 159).

Son zamanlarda meme kanseri hastalarında, NLO'nun sağkalım ve mortalite üzerindeki rolünü araştıran çalışmalar mevcuttur.

Noh ve arkadaşlarının yaptığı çalışma NLO'su 2,5'e eşit veya daha yüksek olan hastaların, NLO'su 2,5'ten düşük olanlara göre 5 yıllık ve 10 yıllık hastaliksız sağkalım oranlarının anlamlı derecede düşük olduğunu göstermiştir. Ayrıca, NLO'nun 2.5'e eşit

veya daha yüksek olduğu hastalar, ileri T evresi, genç yaş, pozitif cerb-B2 durumu ve daha yüksek mortalite ile ilişkili bulunmuştur (135).

Liu X ve arkadaşlarının 5523 meme kanserli hastada tedavi öncesi NLO'nun prognostik rolü üzerine yapmış oldukları bir meta-analiz çalışmasında; tedavi öncesi yüksek NLO'nun kısa hastaliksız sağkalım ile ilişkili olduğu saptanmıştır (160).

Yao ve arkadaşlarının Çinli meme kanseri hastalarında yaptığı bir çalışmada; yüksek NLO'nun ($NLO > 2.57$) düşük sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (161).

Nakano K ve arkadaşlarının 167 Japon meme kanserli hastada NLO'nun prognoza etkisinin araştırıldığı bir diğer çalışmada ise NLO değeri ≥ 2.5 olan hastalarda erken hastalık nüksü ve erken mortalite tespit edilmiştir (162).

Öte yandan, Azab ve meslektaşları NLO'nun prognostik faktörünü araştıran 400'den fazla meme kanseri hastasını değerlendirmiş, analizlerine kayıtlı hastaları dört grupta incelemiştir; en yüksek NLO'nun olduğu grup ($NLO > 3.3$), en düşük NLO'nun sahip olduğu gruba ($NLO < 1.8$) kıyasla daha yüksek 1 yıllık ve 5 yıllık mortalite oranlarına sahip bulunmuştur (134).

Bu çalışmalarda olduğu gibi çalışmanın daha geniş vaka serileri ile yapılması önem kazanmaktadır. Bizim çalışmamızın retrospektif, tek merkezli ve hasta sayısının yetersiz olması gibi kısıtlamaları mevcuttur. Çalışmamızın süresinin kısıtlılığı nedeniyle tüm sağkalım ve hastaliksız sağkalım verilememiştir, hastaların tamamının yaşadığı tespit edilmiştir. Bu durum istatistiksel olarak anlamlandırılmamıştır ancak hasta takiplerimiz devam etmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmaya 150 kadın hasta dahil edilmiştir;

✓ Çalışmaya katılan hastaların yaş aralığı 30–79 olup, yaş ortalaması $50,7 \pm 11,3$ olarak bulunmuştur. Kemoterapi sonrası yanıt oranlarına göre karşılaştırıldığında (regresyon, stabil hastalık veya progresyon) yaş ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,801$).

✓ 69 hasta (%46) premenopozal iken, geri kalan 81 hasta (%54) postmenopozal bulunmuştur. Hastaların kemoterapi sonrası yanıt oranları ile menopoz durumu arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,895$).

✓ Çalışmadaki hastaların ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) $29,9 \pm 5,8$ (kg/m²) olarak bulunmuştur. Kemoterapi sonrası yanıt oranlarına göre karşılaştırıldığında (regresyon, stabil hastalık veya progresyon) VKİ ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,951$). Hastaların %1'i (n=1) zayıf kilolu: VKİ <18,5, %20,7'si (n=31) normal: 18,5-24,9, %32,7'si (n=49) fazla kilolu: 25,0-29,9, %39,3'ü (n=59) obez:30,0-39,9, %6,7'si (n=10) morbid obez: VKİ ≥ 40 olarak saptanmıştır. Hastaların kemoterapi sonrası yanıt oranları ile VKİ sınıfları arasında da anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,991$).

✓ Çalışmamızdaki hastaların %71,3'ünde (n=107) ER pozitif, %71,3'ünde (n=107) PR pozitif, %24,7'sinde (n=37) cerb-B2 pozitif tespit edilmiştir. Ki-67 değeri ortalama $23,3 \pm 20,4$, ca 15-3 değeri 21 ± 38 U/mL olarak bulunmuştur. Ca 15-3 değeri 132 hastada (%88) <30 U/mL, 18 hastada (%12) ≥ 30 U/mL olarak saptanmıştır. Hastaların kemoterapi sonrası yanıt oranları ile östrojen, progesteron reseptör durumu, cerb-B2 ekspresyonu arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,284$, $p=0,621$, $p=0,511$). Kemoterapi sonrası yanıt oranlarına göre karşılaştırıldığında (regresyon, stabil hastalık veya progresyon) ca 15-3 değeri, ki-67 değeri ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,097$, $p=0,268$). Hastaların kemoterapi sonrası yanıt oranları ile ca 15-3 değeri arasında da anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,585$).

✓ Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama nötrofil/lenfosit oranı (NLO) $2,3 \pm 1,6$ nötrofil değeri ortalama $4,7 \pm 1,5 \times 10^3 /\mu\text{L}$, lenfosit değeri ortalama $2,3 \pm 0,8 \times 10^3 /\mu\text{L}$ olarak bulunmuştur. Kemoterapi sonrası yanıt oranlarına göre karşılaştırıldığında

(regresyon, stabil hastalık veya progresyon) nötrofil, lenfosit, NLO ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,496, p=0,269, p=0,631).

✓ NLO için median değer 2,3 olarak hesaplanarak kemoterapi sonrası yanıt arasındaki ilişkiyi incelediğimizde, NLO <2,3 olan hasta grubundaki regresyon sayısı, NLO \geq 2,3 olan hasta grubundan fazla olsa da, iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır (p=0,523).

✓ Bu çalışmada, kemoterapiye yanıtta NLO'nun prediktif ve prognostik değeri hakkında kanıt sağlamak için antrasiklinli kemoterapi ile tedavi edilen meme kanseri hastalarını inceledik. Elde ettiğimiz veriler ile NLO ile prognoz arasında anlamlı farklılık saptanmamasına rağmen, daha geniş hasta sayıları ile yapılacak çalışmalarla NLO'nun gelecekte önemli bir belirteç olarak kullanılabileceği kanaatindeyiz. Çalışmamızın süresinin kısıtlılığı nedeniyle sağkalım verilememiştir ancak hasta takiplerimiz devam etmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. CA: a cancer journal for clinicians, Global cancer statistics, 2012. 2015;65(2):87-108.
2. Ziegler RG, Fuhrman BJ, Moore SC, Matthews CE. Epidemiologic studies of estrogen metabolism and breast cancer. 2015;99:67-75.
3. Şencan İ, Keskinçılıç B. TC Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Türkiye kanser istatistikleri. 2017.
4. Sakorafas GH, Krespis E, Pavlakis G. Surgical Oncology, Risk estimation for breast cancer development; a clinical perspective. 2002;10(4):183-92.
5. Masood S. Clinics in laboratory medicine, Prognostic/predictive factors in breast cancer. 2005;25(4):809-25.
6. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. 2011;144(5):646-74.
7. Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ. Critical reviews in oncology/hematology, The systemic inflammation-based neutrophil–lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. 2013;88(1):218-30.
8. Duffy B, Gurm HS, Rajagopal V, Gupta R, Ellis SG, Bhatt DL. The American journal of cardiology, Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality after percutaneous coronary intervention. 2006;97(7):993-6.
9. Wilson A, Marotti L, Bianchi S, Biganzoli L, Claassen S, Decker T. The requirements of a specialist Breast Centre. 2013;49(17):3579-87.
10. Turner N, Biganzoli L, Di Leo A. The Lancet Oncology, Continued value of adjuvant anthracyclines as treatment for early breast cancer. 2015;16(7):e362-e9.
11. The Lancet, Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. 2005;365(9472):1687-717.

12. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. CA: a cancer journal for clinicians, Global cancer statistics 2018: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. 2018;68(6):394-424.
13. Schottenfeld D, Fraumeni Jr JF. Cancer epidemiology and prevention: Oxford University Press; 2006.
14. Cianfrocca M, Goldstein LJ. The oncologist, Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. 2004;9(6):606-16.
15. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T. Cancer statistics, 2008. 2008;58(2):71-96.
16. Yazici O, Özdemir N. Türkiye Klinikleri Medical Oncology-Special Topics, Meme Kanserinde Epidemiyolojik Veriler, Risk Faktörleri, Risk Azaltıcı Yaklaşımlar. 2018;11(1):1-7.
17. Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer statistics (2017) CA Cancer J Clin 67 (1): 7–30. PMID; 2017.
18. Hunter DJ, Spiegelman D, Adami H-O, Beeson L, Van Den Brandt PA, Folsom AR. Cohort studies of fat intake and the risk of breast cancer—a pooled analysis. 1996;334(6):356-61.
19. Van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun S-S, Adami H-O, Beeson L, Folsom AR. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. 2000;152(6):514-27.
20. Stuckey A. Clinical obstetrics and gynecology, Breast cancer: epidemiology and risk factors. 2011;54(1):96-102.
21. Wang D, DeStavola B, Allen D, Fentiman I, Bulbrook R, Hayward J. Breast cancer risk is positively associated with height. 1997;43(2):123-8.
22. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. 2003;289(24):3243-53.

23. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. 2002;288(3):321-33.
24. Wei EK, Colditz GA, Giovannucci EL, Fuchs CS, Rosner BA. American journal of epidemiology, Cumulative risk of colon cancer up to age 70 years by risk factor status using data from the Nurses' Health Study. 2009;170(7):863-72.
25. Kelsey JL, Gammon MD, John EM. Reproductive factors and breast cancer. 1993;15(1):36.
26. Warner ET, Colditz GA, Palmer JR, Partridge AH, Rosner BA, Tamimi RM. Breast cancer research and treatment, Reproductive factors and risk of premenopausal breast cancer by age at diagnosis: are there differences before and after age 40? 2013;142(1):165-75.
27. Ventura S, Taffel S. Lancet, Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer Breast Cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96,973 women without the disease. 2002;360(9328):187-95.
28. Beral V, Bull D, Doll R, Peto R, Reeves G. Lancet, Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast C. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58 209 women with breast cancer and 101 986 women without the disease. 2001;358(9291):1389-99.
29. Peshkin B, Isaacs C. UpToDate, Overview of hereditary breast and ovarian cancer syndromes. 2017.
30. Nichols HB, de González AB, Lacey Jr JV, Rosenberg PS, Anderson WF. Journal of Clinical Oncology, Declining incidence of contralateral breast cancer in the United States from 1975 to 2006. 2011;29(12):1564.

31. Hankey BF, Curtis RE, Naughton MD, Boice Jr JD, Flannery JT. Journal of the National Cancer Institute, A retrospective cohort analysis of second breast cancer risk for primary breast cancer patients with an assessment of the effect of radiation therapy. 1983;70(5):797-804.
32. Banelli B, Casciano I, Di Vinci A, Gatteschi B, Levaggi A, Carli F. Pathological and molecular characteristics distinguishing contralateral metastatic from new primary breast cancer. 2009;21(6):1237-42.
33. Cil T, Fishell E, Hanna W, Sun P, Rawlinson E, Narod SA. Mammographic density and the risk of breast cancer recurrence after breast-conserving surgery. 2009;115(24):5780-7.
34. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. The lancet oncology, Epidemiology of breast cancer. 2001;2(3):133-40.
35. John EM, Kelsey JL. Epidemiologic reviews, Radiation and other environmental exposures and breast cancer. 1993;15(1):157-62.
36. Welch HG, Prorok PC, O'Malley AJ, Kramer BS. New England Journal of Medicine, Breast-cancer tumor size, overdiagnosis, and mammography screening effectiveness. 2016;375(15):1438-47.
37. Bleyer A, Welch HG. New England Journal of Medicine, Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence. 2012;367(21):1998-2005.
38. Özmen V, Fidaner C, Aksaz E, Bayol Ü, Dede İ, Göker E. Türkiye'de Meme Kanseri Erken Tani Ve Tarama Programlarının Hazırlanması" Sağlık Bakanlığı meme kanseri erken tanı ve tarama alt kurulu raporu". 2009;5(3).
39. Petitti DB, DeWitt TG, Dietrich AJ, Gregory K, Grossman D. Screening for breast cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. 2009;151(10):716.
40. Walter LC, Covinsky KE. Jama, Cancer screening in elderly patients: a framework for individualized decision making. 2001;285(21):2750-6.

41. Klarenbach S, Sims-Jones N, Lewin G, Singh H, Thériault G, Tonelli M. Recommendations on screening for breast cancer in women aged 40–74 years who are not at increased risk for breast cancer. 2018;190(49):E1441.
42. Gürbüz C. İstanbul: Türkiye Meme Vakfı Yayınları, Kadınlar için meme sağlığı bilgileri. 2003:4-47.
43. Demirkazık FB. Yüksek Riskli Kadına Yaklaşım: Risk Nedir? Nasıl Hesaplanır? Yüksek Riskte Ne Yapılmalı? 2014.
44. Warner E, Messersmith H, Causer P, Eisen A, Shumak R, Plewes DJAoim. Systematic review: using magnetic resonance imaging to screen women at high risk for breast cancer. 2008;148(9):671-9.
45. American College of Radiology J Reston VACoR. ACR BI-RADS atlas: breast imaging reporting and data system. 2013;2014:37-78.
46. Rehberi. Doğum Öncesi Bakım Yönetim, TC Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Ankara; 2014.
47. Esserman LJ, Shieh Y, Rutgers EJ, Knauer M, Retel VP, Mook S. Impact of mammographic screening on the detection of good and poor prognosis breast cancers. 2011;130(3):725-34.
48. Bakanlığı S, Kartal LK, Yayla Şuda. Meme kanserli hastalarda serum leptin düzeyleri ve histopatolojik parametrelerle ilişkisi.
49. Coleman RE. Clinical cancer research, Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. 2006;12(20):6243s-9s.
50. Perry N, Broeders M, De Wolf C, Törnberg S, Holland R, Von Karsa L. European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis 4th edn (Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities). 2006.
51. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, Decker T, Federico M, Gilbert FJ. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. 2010;46(8):1296-316.

52. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2015;26(suppl_5):v8-v30.
53. Hammond MEH. Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology, ASCO-CAP guidelines for breast predictive factor testing: an update. 2011;19(6):499-500.
54. Pathol WHO. Am J Clin Pathol, The World Health Organization histological typing of breast tumors. 1982;78:806-16.
55. Meijnen P, Oldenburg HS, Peterse JL, Bartelink H, Emiel JT. Annals of Surgical Oncology, Clinical outcome after selective treatment of patients diagnosed with ductal carcinoma in situ of the breast. 2008;15(1):235-43.
56. Foote Jr FW, Stewart FW. The American journal of pathology, Lobular carcinoma in situ: a rare form of mammary cancer. 1941;17(4):491.
57. Fukuda R, Hirota K, Fan F, Jung YD, Ellis LM, and Semenza GL. Insulin-like growth factor, 2002;1:38205-11.
58. Kanseri M. Meme Karsinomu Patolojisi.
59. Bane AL, Tjan S, Parkes RK, Andrulis I, O'Malley FP. Modern pathology, Invasive lobular carcinoma: to grade or not to grade. 2005;18(5):621.
60. Gonzalez MA, Pinder SE. Invasive carcinoma: other histologic prognostic factors—size, vascular invasion and prognostic index. Breast Pathology: Elsevier; 2006. p. 235-40.
61. Middleton L, Palacios D, Bryant B, Krebs P, Otis C, Merino MJTAjosp. Pleomorphic lobular carcinoma: morphology, immunohistochemistry, and molecular analysis. 2000;24(12):1650-6.
62. Rosai J. Ackerman's surgical pathology, Stromal tumors. 1996.
63. Keskin S, Saip P. Turkish Journal of Oncology/Türk Onkoloji Dergisi, İnflamatuvar meme kanseri. 2011;26(2).

64. Frei KA, Bonel HM, Pelte M-F, Hylton NM, Kinkel K. Investigative radiology, Paget disease of the breast: findings at magnetic resonance imaging and histopathologic correlation. 2005;40(6):363-7.
65. Böcker W. Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie, WHO classification of breast tumors and tumors of the female genital organs: pathology and genetics. 2002;86:116-9.
66. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. 2007;25(33):5287-312.
67. Robertson IJ, Hand F, Kell MR. The Breast, FDG-PET/CT in the staging of local/regional metastases in breast cancer. 2011;20(6):491-4.
68. In A. Cancer Staging Manual. Edited by Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A: Springer; 2010.
69. Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Thompson A, Zackrisson S. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2013;24(suppl_6):vi7-vi23.
70. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron J, Nobel A. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. 2003;100(14):8418-23.
71. Pusztai L, Ayers M, Stec J, Clark E, Hess K, Stivers D. Gene expression profiles obtained from fine-needle aspirations of breast cancer reliably identify routine prognostic markers and reveal large-scale molecular differences between estrogen-negative and estrogen-positive tumors. 2003;9(7):2406-15.
72. Tang P, Skinner KA, Hicks DG. Diagnostic Molecular Pathology, Molecular classification of breast carcinomas by immunohistochemical analysis: are we ready? 2009;18(3):125-32.
73. Correa Geyer F, Reis-Filho JS. International journal of surgical pathology, Microarray-based gene expression profiling as a clinical tool for breast cancer management: are we there yet? 2009;17(4):285-302.

74. Schnitt SJ. International journal of surgical pathology, Will molecular classification replace traditional breast pathology? 2010;18(3_suppl):162-6.
75. Fulford LG, Reis-Filho JS, Ryder K, Jones C, Gillett CE, Hanby A. Basal-like grade III invasive ductal carcinoma of the breast: patterns of metastasis and long-term survival. 2007;9(1):R4.
76. Stickeler E. Breast Care, Prognostic and predictive markers for treatment decisions in early breast cancer. 2011;6(3):193-8.
77. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, Redmond CK, Fisher ER, Cruz AB. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. 1983;52(9):1551-7.
78. Barth A, Craig PH, Silverstein MJ. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society, Predictors of axillary lymph node metastases in patients with T1 breast carcinoma. 1997;79(10):1918-22.
79. Seidman JD, Schnaper LA, Aisner SC. Cancer, Relationship of the size of the invasive component of the primary breast carcinoma to axillary lymph node metastasis. 1995;75(1):65-71.
80. Cariati M, Bennett-Britton T, Pinder S, Purushotham A. Surgical oncology, "Inflammatory" breast cancer. 2005;14(3):133-43.
81. Eble JN, Tavassoli FA, Devilee P. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs: Iarc; 2003.
82. Elston CW, Ellis IOJH. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. CW Elston & IO Ellis. Histopathology 1991; 19; 403-410: Author Commentary. 2002;41(3a):151.
83. Fisher ER, Sass R, Fisher B, Gregorio R, Brown R, Wickerham L. Pathologic findings from the national surgical adjuvant breast project (protocol 6). Relation of local breast recurrence to multicentricity. 1986;57(9):1717-24.

84. Rakha EA, Martin S, Lee AH, Morgan D, Pharoah PD, Hodi Z. The prognostic significance of lymphovascular invasion in invasive breast carcinoma. 2012;118(15):3670-80.
85. Allred DC, Carlson RW, Berry DA, Burstein HJ, Edge SB, Goldstein LJ. NCCN Task Force Report: estrogen receptor and progesterone receptor testing in breast cancer by immunohistochemistry. 2009;7(Suppl_6):S-1-S-21.
86. De Azambuja E, Cardoso F, de Castro Jr G, Colozza M, Mano MS, Durbecq V. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12 155 patients. 2007;96(10):1504.
87. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. 2005;353(16):1659-72.
88. Slamon D. New England Journal of Medicine, Leyland--Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. 2001;344(11):783-92.
89. Waks AG, Winer EPJJ. Breast cancer treatment: a review. 2019;321(3):288-300.
90. Eur J Surg Oncol. Surgical guidelines for the management of breast cancer, Association of breast surgery at Baso. 2009;35(Suppl. 1):1-22.
91. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Annals of surgery, Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. 1994;220(3):391.
92. Kyndi M, Overgaard M, Nielsen HM, Sørensen FB, Knudsen H, Overgaard JJR. High local recurrence risk is not associated with large survival reduction after postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer: a subgroup analysis of DBCG 82 b&c. 2009;90(1):74-9.
93. The Lancet. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. 2011;378(9804):1707-16.

94. Altınbaş M. Hormonal treatment of breast cancer.
95. Cinieri S, Orlando L, Fedele P, Cusmai A, D'Amico M, Rizzo P. Adjuvant strategies in breast cancer: new perspectives, questions and reflections at the end of 2007 St Gallen International Expert Consensus Conference. 2007;18(suppl_6):vi63-vi5.
96. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, Coates A, Forbes J, Bliss J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. 2009;28(3):509-18.
97. Goss P, Yow O. Current Oncology, An overview of aromatase inhibitors in the treatment of metastatic breast cancer. 2001;8(2):1-9.
98. Tireli M, Güçlü C, Yıldırım A. İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dergisi, Aromataz İnhibitörleri.13(1):1-6.
99. Stewart B, Kleihues P. Lancet, World Cancer Report IARC Press. 2003;188:193.
100. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong J-H, Sledge G, Geyer Jr CE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2–positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. 2014;32(33):3744.
101. Raj S, Franco VI, Lipshultz SE, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity: a review of pathophysiology, diagnosis, and treatment. 2014;16(6):315.
102. Jones RB, Holland JF, Bhardwaj S, Norton L, Wilfinger C, Strashun AJ. Journal of Clinical Oncology, A phase I-II study of intensive-dose adriamycin for advanced breast cancer. 1987;5(2):172-7.
103. Muss HB, Woolf S, Berry D, Cirincione C, Weiss RB, Budman D. Adjuvant chemotherapy in older and younger women with lymph node–positive breast cancer. 2005;293(9):1073-81.
104. Giordano SH, Duan Z, Kuo Y-F, Hortobagyi GN, Goodwin JS. Journal of Clinical Oncology, Use and outcomes of adjuvant chemotherapy in older women with breast cancer. 2006;24(18):2750-6.

105. Ibrahim N, Buzdar A, Asmar L, Theriault R, Hortobagyi G. Annals of oncology, Doxorubicin-based adjuvant chemotherapy in elderly breast cancer patients: The MD Anderson experience, with long-term follow-up. 2000;11(12):1597-601.
106. Lewis JH, Kilgore ML, Goldman DP, Trimble EL, Kaplan R, Montello MJ. Participation of patients 65 years of age or older in cancer clinical trials. 2003;21(7):1383-9.
107. De Lena M, Zucali R, Viganotti G, Valagussa P, Bonadonna G. JCO, pharmacology. Combined chemotherapy-radiotherapy approach in locally advanced (T 3b-T 4) breast cancer. 1978;1(1):53-9.
108. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A. Preoperative chemotherapy: updates of national surgical adjuvant breast and bowel project protocols B-18 and B-27. 2008;26(5):778-85.
109. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles & practice of oncology: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
110. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL, Von Hoff AL, Rozenzweig M. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. 1979;91(5):710-7.
111. Lefrak EA, Piŕha J, Rosenheim S, Gottlieb JA. A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. 1973;32(2):302-14.
112. Gilladoga AC, Manuel C, Tan CT, Wollner N, Sternberg SS, Murphy ML. The cardiotoxicity of adriamycin and daunomycin in children. 1976;37(S2):1070-8.
113. Minow RA, Benjamin RS, Lee ET, Gottlieb JA. Adriamycin cardiomyopathy—risk factors. 1977;39(4):1397-402.
114. Rinehart JJ, Lewis RP, Balcerzak SP. Annals of internal medicine, Adriamycin cardiotoxicity in man. 1974;81(4):475-8.
115. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer Jr CE, Davidson NE. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. 2005;353(16):1673-84.

116. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society, Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. 2003;97(11):2869-79.
117. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Mone SM, Goorin AM, Sallan SE, Sanders SP. Female sex and higher drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. 1995;332(26):1738-44.
118. Teramukai S, Kitano T, Kishida Y, Kawahara M, Kubota K, Komuta K. Pretreatment neutrophil count as an independent prognostic factor in advanced non-small-cell lung cancer: an analysis of Japan Multinational Trial Organisation LC00-03. 2009;45(11):1950-8.
119. Yamanaka T, Matsumoto S, Teramukai S, Ishiwata R, Nagai Y, Fukushima MJO. The baseline ratio of neutrophils to lymphocytes is associated with patient prognosis in advanced gastric cancer. 2007;73(3-4):215-20.
120. Zahorec R. Bratislavske lekarske listy, Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. 2001;102(1):5-14.
121. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers E-K, Eagle KA, Gurm HS. The American journal of cardiology, Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. 2008;102(6):653-7.
122. Uthamalingam S, Patvardhan EA, Subramanian S, Ahmed W, Martin W, Daley M. Utility of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term outcomes in acute decompensated heart failure. 2011;107(3):433-8.
123. Hu Z-D, Sun Y, Guo J, Huang Y-L, Qin B-D, Gao Q. Red blood cell distribution width and neutrophil/lymphocyte ratio are positively correlated with disease activity in primary Sjögren's syndrome. 2014;47(18):287-90.
124. Sen BB, Rifaioğlu EN, Ekiz O, Inan MU, Sen T, Sen N. Neutrophil to lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in psoriasis. 2014;33(3):223-7.

125. Duman D, Aksoy E, Agca MC, Kocak ND, Ozmen I, Akturk UA. The utility of inflammatory markers to predict readmissions and mortality in COPD cases with or without eosinophilia. 2015;10:2469.
126. Saltürk C, Karakurt Z, Adiguzel N, Kargin F, Sari R, Celik ME. Does eosinophilic COPD exacerbation have a better patient outcome than non-eosinophilic in the intensive care unit? 2015;10:1837.
127. Kwon H-C, Kim SH, Oh SY, Lee S, Lee JH, Choi H-J. Clinical significance of preoperative neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio in patients with operable colorectal cancer. 2012;17(3):216-22.
128. Sicking I, Edlund K, Wesbuer E, Weyer V, Battista MJ, Lebrecht A. Prognostic influence of pre-operative C-reactive protein in node-negative breast cancer patients. 2014;9(10):e111306.
129. Cho YA, Sung M-K, Yeon J-Y, Ro J, Kim JJC. Association to joKC. Prognostic role of interleukin-6, interleukin-8, and leptin levels according to breast cancer subtype. 2013;45(3):210.
130. Tripsianis G, Papadopoulou E, Anagnostopoulos K, Botaitis S, Katotomichelakis M, Romanidis K. Coexpression of IL-6 and TNF- α : prognostic significance on breast cancer outcome. 2014;61(2):205-12.
131. Koh C, Bhoo-Pathy N, Ng K, Jabir R, Tan G, See M. Utility of pre-treatment neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio as prognostic factors in breast cancer. 2015;113(1):150.
132. Cihan YB, Arslan A, Cetindag MF, Mutlu H. Asian Pac J Cancer Prev, Lack of prognostic value of blood parameters in patients receiving adjuvant radiotherapy for breast cancer. 2014;15(10):4225-31.
133. Azab B, Shah N, Radbel J, Tan P, Bhatt V, Vonfrolio S. Pretreatment neutrophil/lymphocyte ratio is superior to platelet/lymphocyte ratio as a predictor of long-term mortality in breast cancer patients. 2013;30(1):432.
134. Azab B, Bhatt VR, Phookan J, Murukutla S, Kohn N, Terjanian T. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting short-and long-term mortality in breast cancer patients. 2012;19(1):217-24.

135. Noh H, Eomm M, Han A. Journal of breast cancer, Usefulness of pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio in predicting disease-specific survival in breast cancer patients. 2013;16(1):55-9.
136. Jiang X, Shapiro DJ, endocrinology c. The immune system and inflammation in breast cancer. 2014;382(1):673-82.
137. Fainaru O, Almog N, Yung CW, Nakai K, Montoya-Zavala M, Abdollahi A. Tumor growth and angiogenesis are dependent on the presence of immature dendritic cells. 2010;24(5):1411-8.
138. Joanne LY, Rak JW. Breast Cancer Research, Host microenvironment in breast cancer development Inflammatory and immune cells in tumour angiogenesis and arteriogenesis. 2003;5(2):83.
139. Mahmoud SM, Paish EC, Powe DG, Macmillan RD, Grainge MJ, Lee AH. Tumor-infiltrating CD8+ lymphocytes predict clinical outcome in breast cancer. 2011;29(15):1949-55.
140. West NR, Milne K, Truong PT, Macpherson N, Nelson BH, Watson PH. Breast cancer research, Tumor-infiltrating lymphocytes predict response to anthracycline-based chemotherapy in estrogen receptor-negative breast cancer. 2011;13(6):R126.
141. Eryilmaz MK, Mutlu H, Salim DK, Musri FY, Tural D, Coskun HS. Asian Pac J Cancer Prev, The neutrophil to lymphocyte ratio has a high negative predictive value for pathologic complete response in locally advanced breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy. 2014;15(18):7737-40.
142. Chen Y, Chen K, Xiao X, Nie Y, Qu S, Gong C. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio is correlated with response to neoadjuvant chemotherapy as an independent prognostic indicator in breast cancer patients: a retrospective study. 2016;16(1):320.
143. Balkwill F, Mantovani A. The Lancet, Inflammation and cancer: back to Virchow? 2001;357(9255):539-45.

144. Gomez D, Farid S, Malik H, Young A, Toogood G, Lodge J. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic predictor after curative resection for hepatocellular carcinoma. 2008;32(8):1757-62.
145. Hung H-Y, Chen J-S, Yeh CY, Changchien C-R, Tang R, Hsieh P-S. Effect of preoperative neutrophil-lymphocyte ratio on the surgical outcomes of stage II colon cancer patients who do not receive adjuvant chemotherapy. 2011;26(8):1059-65.
146. Mallappa S, Sinha A, Gupta S, Chadwick S. Colorectal Disease, Preoperative neutrophil to lymphocyte ratio > 5 is a prognostic factor for recurrent colorectal cancer. 2013;15(3):323-8.
147. Shimada H, Takiguchi N, Kainuma O, Soda H, Ikeda A, Cho A. High preoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts poor survival in patients with gastric cancer. 2010;13(3):170-6.
148. Larco J, Wuertz B. Clinical Cancer Research, Furcht LT The potential role of neutrophils in promoting the metastatic phenotype of tumors releasing interleukin 8. 2004;10(15):4895.
149. Rodriguez PC, Ernstoff MS, Hernandez C, Atkins M, Zabaleta J, Sierra R. Arginase I-producing myeloid-derived suppressor cells in renal cell carcinoma are a subpopulation of activated granulocytes. 2009;69(4):1553-60.
150. Müller I, Munder M, Kropf P, Hänsch GM. Trends in immunology, Polymorphonuclear neutrophils and T lymphocytes: strange bedfellows or brothers in arms? 2009;30(11):522-30.
151. Jung MR, Park YK, Jeong O, Seon JW, Ryu SY, Kim DY. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts poor survival following resection in late stage gastric cancer. 2011;104(5):504-10.
152. Wa D. Platelets and granulocytes, in particular the neutrophils, form important compartments for circulating vascular endothelial growth factor. angiogenesis. hospers Ga, Meijer C, Mulder Nh. 2003;6:283-7.

153. Lee HJ, Seo J-Y, Ahn J-H, Ahn S-H, Gong G. Journal of breast cancer, Tumor-associated lymphocytes predict response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. 2013;16(1):32-9.
154. Ono M, Tsuda H, Shimizu C, Yamamoto S, Shibata T, Yamamoto H. Tumor-infiltrating lymphocytes are correlated with response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer. 2012;132(3):793-805.
155. Denkert C, Loibl S, Noske A, Roller M, Muller B, Komor M. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. 2010;28(1):105-13.
156. Makris A, Powles T, Dowsett M, Osborne C, Trott P, Fernando I. Prediction of response to neoadjuvant chemoendocrine therapy in primary breast carcinomas. 1997;3(4):593-600.
157. Järvinen T, Holli K, Kuukasjärvi T, Isola J. British journal of cancer, Predictive value of topoisomerase II α and other prognostic factors for epirubicin chemotherapy in advanced breast cancer. 1998;77(12):2267.
158. Colleoni M, Minchella I, Mazzarol G, Nole F, Peruzzotti G, Rocca A. Response to primary chemotherapy in breast cancer patients with tumors not expressing estrogen and progesterone receptors. 2000;11(8):1057-9.
159. Colleoni M, Zariw D, Gelber R, Viale G, Luini A, Veronesi P. Preoperative systemic treatment: prediction of responsiveness. 2003;12(6):538-42.
160. Liu X, Qu J-K, Zhang J, Yan Y, Zhao X-X, Wang J-Z. Prognostic role of pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio in breast cancer patients: A meta-analysis. 2017;96(45).
161. Yao M, Liu Y, Jin H, Liu X, Lv K, Wei H. Prognostic value of preoperative inflammatory markers in Chinese patients with breast cancer. 2014;7:1743.
162. Nakano K, Hosoda M, Yamamoto M, Yamashita H. Anticancer research, Prognostic significance of pre-treatment neutrophil: lymphocyte ratio in Japanese patients with breast cancer. 2014;34(7):3819-24.

8. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı



T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

TOPLANTI TARİHİ : 14/02/2019
TOPLANTI NO : 2019/04

KARARLAR :

- 9- Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 2019-29-14/02 Protokol no'lu "Antrasiklin (Doksorubisin, Epirubisin) ile Tedavi Edilen Meme Kanseri Hastalarında Nötrofil/Lenfosit Değerinin Prognosa Etkisi" konulu çalışmasının Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

Prof. Dr. Günnur ÖZBAKIŞ DENGİZ
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı