

**T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**MEME KANSERİNDE PLATELET/LENFOSİT  
ORANININ PROGNOSTİK ÖNEMİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. İnci Miray ŞAHBUDAK**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Yüksel KÜÇÜKZEYBEK**

**İZMİR  
EKİM-2019**

**T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**MEME KANSERİNDE PLATELET/LENFOSİT  
ORANININ PROGNOSTİK ÖNEMİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. İnci Miray ŞAHBUDAK**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Yüksel KÜÇÜKZEYBEK**

**İZMİR  
EKİM-2019**

## TEZ ONAYI

Prof. Dr. Yüksel KÜÇÜKZEYBEK danışmanlığında, Dr. İnci Miray ŞAHBUDAK tarafından hazırlanan “MEME KANSERİNDE PLATELET/LENFOSİT ORANININ PROGNOSTİK ÖNEMİ” başlıklı çalışma jürimiz tarafından TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

Prof. Dr. Yüksel KÜÇÜKZEYBEK  
Izmir Atatürk Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları ve Onkoloji Kliniği  
İç Hastalıkları ve Onkoloji Uzmanı  
Tic. Sic. No: 94906

ÜYE

Dokuz Eylül Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
Tıbbi Onkoloji Kliniği  
Prof. Dr. Şişli YONAL  
İç Hast. ve Tıbbi Onkoloji Uzmanı  
Dış. No: 7466 (Tic. No: 79956)  
Tıbbi Onk. Tesis No: 30277-79956

ÜYE

TC SAĞLIK BAKANLIĞI  
Anadolu Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Kanser Genel Hastalıkları Kliniği  
Dr. İnci Miray ŞAHBUDAK

Yukarıdaki imzaların adı geçen eğitim sorumlularına ait olduğunu onaylarım.

04.11.2019

DEKAN

TC SAĞLIK BAKANLIĞI  
Anadolu Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Kanser Genel Hastalıkları Kliniği  
Dr. İnci Miray ŞAHBUDAK

## **BEYAN**

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması sırasında elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

**Dr. İnci Miray ŞAHBUDAK**



## TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasında fikirleri ve yol göstericiliği ile desteklerini esirgemeyen, tez danışmanım sayın Prof. Dr. Yüksel KÜÇÜKZEYBEK'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyiminden yararlandığım ve disiplinli çalışma aşkını kendime rol model aldığım anabilim başkanımız sayın Prof. Dr. Servet AKAR'a,

Uzmanlık eğitimim süresince yollarımın kesiştiği ve kendilerinden muhakkak bir şeyler öğrendiğim tüm Yandal uzmanlarına ve anabilim dalımızda uzmanlık eğitimi alan diğer arkadaşlarıma,

Son olarak bugünlere gelmemdeki katkıları yadsınamaz olan ve hayatım boyunca benim için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan annem Bakiye ŞAHBUDAK, babam Mehmet Nuri ŞAHBUDAK'a, üzerimde büyük emekleri olan anneannem Feriştah ve dedem Fettah ÇÖLLÜOĞLU 'na

Tüm kalbimle teşekkür ederim....

## İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR DİZİNİ .....	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	V
TABLolar DİZİNİ .....	VII
1-GİRİŞ.....	1
2-GENEL BİLGİLER .....	2
2.1 Meme Kanseri Epidemiyolojisi.....	2
2.2 Meme Kanseri Etiyolojisi ve Risk Faktörleri.....	2
2.3 Meme Kanseri Patolojik Sınıflandırma.....	3
2.4 Meme Kanseri Moleküler Sınıflama.....	4
2.5 Meme Kanseri Tedavi.....	5
2.5.1 Erken Evre Meme Kanseri Tedavi Konseptleri.....	5
2.5.2 Erken Evre Meme Kanseri Lokal Tedavi.....	6
2.5.2.1 Cerrahi.....	6
2.5.2.2 Radyoterapi.....	8
2.5.3 Erken Evre Meme Kanseri Sistemik Tedavi.....	9
2.5.3.1 Sistemik Tedavinin Endikasyonları .....	9
2.5.3.2 Endokrin Tedavi.....	10
2.5.3.3 Kemoterapi.....	12
2.5.4 HER-2 Pozitif Hastalığın Yönetimi.....	15
2.5.5 Kemik Stabilize Edici İlaçlar.....	16
2.5.6 Erken Evre Meme Kanseri Açısından Özel Durumlar.....	17
2.5.7 Metastatik Meme Kanseri Tedavi Konseptleri.....	18
2.5.8 Endokrin-duyarlı Metastatik Meme Kanseri.....	20
2.5.9 HER2-Pozitif Metastatik Meme Kanseri Yönetimi. ....	22
2.5.10 Metastatik Meme Kanseri Açısından Kemoterapi.....	22
2.6 Meme Kanseri Prognostik Faktörler.....	23
2.7 Meme Kanseri ve İnflamasyon İlişkisi.....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	26
3.1 Veri Analiz Yöntemi.....	26

4. BULGULAR.....	39
4.1 Hastaların Demografik Özellikleri.....	39
4.2 Progresyonsuz Sağkalım ve Genel Sağkalım.....	43
5. TARTIŞMA.....	56
6. SONUÇLAR.....	60
7. ÖZET.....	61
8. ABSTRACT.....	62
9. KAYNAKLAR.....	63



## KISALTMALAR DİZİNİ

- ABC:** Advanced Breast Cancer Conference (İleri Meme Kanseri Konferansı)
- AC:** Antrasiklin ve siklofosfamid
- BCY:** Breast Cancer in Young Women (Genç Kadınlarda Meme Kanseri)
- BT:** Bilgisayarlı Tomografi
- CDK:** Siklin bağımlı kinaz
- EC:** Epirubisin ve siklofosfamid
- EORTC:** Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Birliği/European Organisation for Research and Treatment of Cancer
- ER:** Östrojen Reseptörü
- FEC:** 5-florourasil, epirubisin ve siklofosfamid
- LHRH:** Luteinizing hormone-releasing hormone (Lüteinleştirici hormon salgılama hormonu)
- MR:** Manyetik Rezonans
- NLR:** Nötrofil/lenfosit oranı
- PgR:** Progesteron Reseptörü
- PLR:** Platelet/Lenfosit Oranı
- SIOP:** International Society of Geriatric Oncology (Uluslararası Geriatrik Onkoloji Derneği)
- TAC:** Docetaksel, doksorubisin ve siklofosfamid
- TC:** Docetaksel ve siklofosfamid
- TCH:** Doksetaksel, karboplatin ve trastuzumab



## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Tüm Hastalarda Genel Sağkalım Açısından PLR Oranına Ait ROC Eğrisi.....	27
Şekil 2. Tüm Hastalarda Progresyonsuz Sağkalım Açısından PLR Oranına Ait ROC.....	28
Şekil 3. Luminal A Moleküler Tip Alt Grubunda Genel Sağkalım Açısından PLR Oranına Ait ROC Eğrisi.....	29
Şekil 4. Luminal A Moleküler Tip Alt Grubunda Progresyonsuz Sağkalım Açısından PLR Oranına Ait ROC Eğrisi.....	30
Şekil 5. Lüminal B HER2 Negatif Moleküler Tip Alt Grubunda Genel Sağkalım Açısından PLR Oranına Ait ROC Eğrisi.....	31
Şekil 6. Lüminal B HER2 Negatif Moleküler Tip Alt Grubunda Progresyonsuz Sağkalım Açısından PLR Oranına Ait ROC Eğrisi.....	32
Şekil 7. Lüminal B HER2 Pozitif Moleküler Tip Alt Grubunda Genel Sağkalım Açısından PLR Oranına Ait ROC Eğrisi.....	33
Şekil 8. Lüminal B HER2 Pozitif Moleküler Tip Alt Grubunda Progresyonsuz Sağkalım Açısından PLR Oranına Ait ROC Eğrisi.....	34
Şekil 9. HER2 Moleküler Tip Alt Grubunda Genel Sağkalım Açısından PLR Oranına Ait ROC Eğrisi.....	35
Şekil 10. HER2 Moleküler Tip Alt Grubunda Progresyonsuz Sağkalım Açısından PLR Oranına Ait ROC Eğrisi.....	36
Şekil 11. Bazal Moleküler Tip Alt Grubunda Genel Sağkalım Açısından PLR Oranına Ait ROC Eğrisi.....	37
Şekil 12. Bazal Moleküler Tip Alt Grubunda Progresyonsuz Sağkalım Açısından PLR Oranına Ait ROC Eğrisi.....	38
Şekil 13. Tüm Hastalarda Platelet/Lenfosit Oranının Progresyonsuz Sağ Kalım Üzerine Etkisi.....	44
Şekil 14. Tüm Hastalarda Platelet/Lenfosit Oranının Genel Sağ Kalım Üzerine Etkisi.....	45
Şekil 15. Luminal A Moleküler Tip Alt Grubunda Platelet/Lenfosit Oranının Progresyonsuz Sağ Kalım Üzerine Etkisi.....	46

Şekil 16. Lüminal A Moleküler Tip Alt Grubunda Platelet/Lenfosit Oranının Genel Sağ Kalım Üzerine Etkisi.....	47
Şekil 17. Lüminal B HER2 Negatif Moleküler Tip Alt Grubunda Platelet/Lenfosit Oranının Progresyonsuz Sağ Kalım Üzerine Etkisi.....	48
Şekil 18. Lüminal B HER2 Negatif Moleküler Tip Alt Grubunda Platelet/Lenfosit Oranının Genel Sağ Kalım Üzerine Etkisi.....	49
Şekil 19. Lüminal B HER2 Pozitif Moleküler Tip Alt Grubunda Platelet/Lenfosit Oranının Progresyonsuz Sağ Kalım Üzerine Etkisi.....	50
Şekil 20. Lüminal B HER2 Pozitif Moleküler Tip Alt Grubunda Platelet/Lenfosit Oranının Genel Sağ Kalım Üzerine Etkisi.....	51
Şekil 21. HER2 Moleküler Tip Alt Grubunda Platelet/Lenfosit Oranının Progresyonsuz Sağ Kalım Üzerine Etkisi.....	52
Şekil 22. HER2 Moleküler Tip Alt Grubunda Platelet/Lenfosit Oranının Genel Sağ Kalım Üzerine Etkisi.....	53
Şekil 23. Bazal Moleküler Tip Alt Grubunda Platelet/Lenfosit Oranının Progresyonsuz Sağ Kalım Üzerine Etkisi.....	54
Şekil 24. Bazal Moleküler Tip Alt Grubunda Platelet/Lenfosit Oranının Genel Sağ Kalım Üzerine Etkisi.....	55

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Hastaların Demografik Özellikleri.....	39
Tablo 2. Hastaların Kullandıkları Tedaviler.....	40
Tablo 3. Hastaların Preoperatif Lenfosit, Platelet Sayıları ve Platelet/Lenfosit Oranları.....	40
Tablo 4. Hastaların Moleküler Alt Tıpe Göre Preoperatif Lenfosit, Platelet Sayıları ve Platelet/Lenfosit Oranları Açısından Karşılaştırılması.....	41
Tablo 5. Hastaların Metastaz, Progresyon ve Exitus Durumları.....	43
Tablo 6. Tüm Hastalarda Platelet/Lenfosit Oranının Progresyonsuz Sağ Kalım Üzerine Etkisi.....	44
Tablo 7. Tüm Hastalarda Platelet/Lenfosit Oranının Genel Sağ Kalım Üzerine Etkisi.....	45
Tablo 8. Lüminal A Moleküler Tıpe Alt Grubunda Platelet/Lenfosit Oranının Progresyonsuz Sağ Kalım Üzerine Etkisi.....	46
Tablo 9. Lüminal A Moleküler Tıpe Alt Grubunda Platelet/Lenfosit Oranının Genel Sağ Kalım Üzerine Etkisi.....	47
Tablo 10. Lüminal B HER2 Negatif Moleküler Tıpe Alt Grubunda Platelet/Lenfosit Oranının Progresyonsuz Sağ Kalım Üzerine Etkisi.....	48
Tablo 11. Lüminal B HER2 Negatif Moleküler Tıpe Alt Grubunda Platelet/Lenfosit Oranının Genel Sağ Kalım Üzerine Etkisi.....	49
Tablo 12. Lüminal B HER2 Pozitif Moleküler Tıpe Alt Grubunda Platelet/Lenfosit Oranının Progresyonsuz Sağ Kalım Üzerine Etkisi.....	50
Tablo 13. Lüminal B HER2 Pozitif Moleküler Tıpe Alt Grubunda Platelet/Lenfosit Oranının Genel Sağ Kalım Üzerine Etkisi.....	51
Tablo 14. HER2 Moleküler Tıpe Alt Grubunda Platelet/Lenfosit Oranının Progresyonsuz Sağ Kalım Üzerine Etkisi.....	52
Tablo 15. HER2 Moleküler Tıpe Alt Grubunda Platelet/Lenfosit Oranının Genel Sağ Kalım Üzerine Etkisi.....	53
Tablo 16. Bazal Moleküler Tıpe Alt Grubunda Platelet/Lenfosit Oranının Progresyonsuz Sağ Kalım Üzerine Etkisi.....	54
Tablo 17. Bazal Moleküler Tıpe Alt Grubunda Platelet/Lenfosit Oranının Genel Sağ Kalım Üzerine Etkisi.....	55

## 1-GİRİŞ

Meme kanseri, memenin duktus ve lobüllerini döşeyen epitelyal hücrelerin malign proliferasyonudur (1). Meme kanseri dünyada en sık görülen ikinci kanser olup, ülkemizde kadınlarda tüm yaş grupları açısından yaklaşık %25 ile en sık görülen kanserdir (2).

Son zamanlarda kanser prognozunda; inflamasyonun rolünün aydınlatılması büyük ilgi çekmektedir. C-reaktif protein, trombositoz, nötrofil ve lenfopeni gibi belirteçler ile kanser prognozunun ilişkisi araştırılmaktadır. Ayrıca, tümör hücreleri veya mikro çevresindeki hücrelerden salınan IL1, IL3, IL6 gibi inflamatuvar sitokinler megakaryositleri stimule ederek platelet artışına neden olmaktadır (3). Kanser hastalarında inflamatuvar bir cevabın bulunması ve lenfosit ve plateletlerin bu inflamasyonda etkin rol alması nedeniyle platelet/lenfosit oranının (PLR) prognostik bir belirteç olarak kullanılabilceği düşünülmektedir.

PLR, çeşitli solid tümörlerin prognozunu değerlendirmek amacıyla periferik kandan elde edilen ulaşılması kolay ve maliyet açısından etkin bir belirleyici olarak tanımlanmaktadır ve son zamanlarda inflamasyon ve bağışıklıkla ilgili bir prognostik skor haline gelmiştir (4).

Yapılan çalışmalarda artmış PLR'nin kolorektal kanser açısından kötü prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (5,6). Yine bazı çalışmalarda, artmış PLR'nin mide kanseri ve akciğer kanserinde kötü prognoz açısından iyi bir belirleyici olduğu savunulmaktadır (7,8). Bununla birlikte, PLR ile meme kanseri prognozu arasındaki ilişki tartışmalıdır (4,9,10).

Bu çalışma ile ulaşılması beklenen temel hedef PLR'nin meme kanseri olgularında prognostik faktör olup olmadığının araştırılmasıdır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1 Meme Kanseri Epidemiyolojisi**

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen malignitedir ve akciğer ve kolon kanseri ile birlikte dünya çapında en yaygın görülen üç kanserden biridir. 2012 yılında dünya genelinde yaklaşık 1,7 milyon kişiye meme kanseri tanısı konulmuş ve yaklaşık yarım milyon kişi bu hastalıktan ölmüştür (11,12). Sekiz ila on kadından birinin yaşamları boyunca meme kanseri geçireceği düşünülmektedir. Kuzey Amerika ve Avrupa Birliği'nde meme kanserinden ölüm oranı azalmıştır ve bu azalış çoğunlukla erken teşhis ve etkili sistemik tedavilerden kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte, meme kanseri halen daha az gelişmiş ülkelerde kanserden ölümün en sık, daha gelişmiş ülkelerde ise akciğer kanserinin ardından ikinci sırada yer alan nedenidir. Büyük olasılıkla yaşam tarzı farklılıkları ve başlatılan tarama programları nedeniyle Güney Amerika, Afrika ve Asya'da meme kanseri insidansı artmaktadır. Bu bölgelerdeki meme kanserinden ölüm oranı, kısmen en gelişmiş tanı ve tedaviye erişimin yetersizliği nedeniyle arttığı düşünülmektedir (12).

Ülkemizde, Türkiye Birleşik Veri Tabanı 2015 verilerine göre tüm yaş gruplarında meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanserdir. Tanı konulan her dört kadın kanserinden biri meme kanseridir. Bir yıl içinde toplam 17.183 kadına meme kanseri teşhisi konulmuştur. Yine aynı verilere göre meme kanserinin yaşa standardize insidans hızı kadınlarda 43,8/100.000 olarak bildirilmiştir (2).

### **2.2 Meme Kanseri Etiyolojisi ve Risk Faktörleri**

Meme kanserinin etiyolojisi genetik, beslenme ve hormonal dengesizlik gibi pek çok faktöre bağlıdır. Meme kanserinin etiyolojisinde östrojenlerin meme epitelindeki proliferatif etkisine bağlı olarak DNA'nın hatalı replikasyon olasılığının arttığı düşünülmektedir. Premenopozal kadınlarda; erken adet görme, düzenli ovülasyon ve geç menopoza; postmenopozal kadınlarda ise obezite ve hormon replasman tedavileri östrojen maruziyetini artıran faktörlerdir. Adet görme yaşının her iki yıllık gecikmesinin risk oranı %10 azalttığı bildirilmiştir (13). Menapoza yaşından 45 yaşından önce menopoza girenlerde meme kanseri riski, 55 yaşından sonra menopoza girenlere oranla %50 daha az bulunmuştur. Benzer şekilde 40 yaş

öncesi yumurtalıkların bilateral eksizyonunun, yaşam boyu meme kanseri gelişme riskini %50 oranında azalttığı öne sürülmüştür.

Gebelik, meme dokusunun somatik mutasyonlara duyarlılığını azaltmaktadır bu nedenle özellikle erken yaşta ve sayıca çok gebelik yaşayanlarda riskin azalması, ilk gebeliğini 30 yaşından sonra yapanlarda veya hiç doğum yapmayanlarda ise riskin artması beklenmektedir (13).

Vücut kompozisyonundaki değişikliklerin de meme kanseri riskini etkilediği düşünülmektedir (14). Premenopozal dönemde over kaynaklı olan östrojen, postmenopozal dönemde periferik yağ dokuda bulunan androjenlerden aromataz enzimi aracılığı ile oluşturulmaktadır (13). Postmenopozal hastalarda obezite ile birlikte meme kanseri görülme sıklığında artış olduğu görülmekle birlikte, obezitenin meme kanserinin prognozu üzerine etkisi açık değildir.

Etnik kökeni farklı olan kadınlarda meme kanseri görülme insidansının farklılık gösterdiği ve beyaz ırk kökenli kadınlarda, Latin Amerika ve Afrika kökenli kadınlara oranla daha sık meme kanseri görüldüğü bildirilmiştir (15). Kalıtsal risk faktörleri de meme kanseri gelişimi açısından önemli bulunmuştur (16). Ailesinde birinci ya da ikinci dereceden akrabalarında meme kanseri olanlar, normal popülasyona oranla daha fazla meme kanseri riskine sahiptir ve aile bireyleri ile akrabalarda görülen kanser ne kadar erken yaşta meydana gelirse, kişide görülme riski de o kadar artmaktadır (16). BRCA1 ve BRCA2 tümör süpresör genlerin herhangi birinde mutasyon olması halinde meme ve over kanseri riski artar. Özellikle erken yaşta (<40 yaş) veya iki taraflı ortaya çıkan meme kanseri, herhangi bir yaşta ortaya çıkan over kanseri, aynı hastada meme ve over kanseri birlikteliği ve erkeklerde meme kanseri gibi durumlarda BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları düşünülmelidir.

### **2.3 Meme Kanserinde Patolojik Sınıflandırma**

En sık kullanılan tanısal sınıflandırma sistemi Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırmasıdır (17). Bu sınıflandırmaya göre memenin tümörleri aşağıdaki ana başlıklarda değerlendirilir.

- Epitelyal Tümörler
- İnvaziv Meme Karsinoması
- Epitelyal-myoepitelyal Tümörler
- Prekursör Lezyonlar
- İntraduktal Proliferatif Lezyonlar
- Papiller Lezyonlar
- Bening Epitelyal Proliferasyonlar
- Mezenşimal Tümörler
- Fibroepitelyal Tümörler
- Meme Ucunun Tümörleri
- Metastatik Tümörler
- Erkek Meme Tümörleri
- Klinik Paternler

## 2.4 Meme Kanserinde Moleküler Sınıflama

Meme kanseri farklı histolojik alt tiplerden oluşan heterojen bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır. Perou, Sørlie ve ark. çığır açan çalışmaları sonrası meme kanserinin klinik olarak lüminal A, lüminal B, HER2 bakımından zengin ve bazal benzeri olmak üzere en az dört farklı moleküler alt tipten oluştuğu düşünülmektedir (18,19). Bununla birlikte, bilimsel olarak, gen kopya numarası ve ekspresyon analizleri kullanılarak on taneye kadar farklı moleküler alt tip tanımlanmıştır (20).

Formalinle sabitlenmiş parafine gömülmüş tümör örneklerinde, dört orijinal alt tip, Prosigna (NanoString Technologies) veya Blueprint (Agendia) gibi bir multigen çalışma ile doğrudan veya immünohistokimyasal olarak belirlenmiş steroid hormon reseptörü (östrojen reseptörü [ER], progesteron reseptörü [PgR]) ve HER2 durumu gibi yollarla belirlenebilir (21,22):

- Lüminal A-benzeri alt tip (ER, PgR veya her ikisi de pozitif, HER2 negatif, düşük proliferasyon);
- Lüminal B-benzeri alt tip (ER, PgR veya her ikisi de pozitif, HER2 negatif, yüksek proliferasyon);
- Lüminal olmayan HER2 alt tipi (HER2 pozitif, ER ve PgR negatif)
- Lüminal HER2 alt tipi (HER2 pozitif, ER, PgR veya her ikisi de pozitif);
- Bazal benzeri alt tip (HER2, ER ve PgR negatif; üçlü negatif meme kanseri).

Günlük klinik uygulamada, standart olmayan yerel Ki67 değerleri ile değerlendirilen proliferasyona dayanarak lüminal A ve lüminal B tümörleri arasında

ayrım yapmak zordur. %10 veya daha düşük değerler genellikle düşük riskli olarak kabul edilirken %20 ile %29 arasındaki değerler yüksek proliferasyon için minimum bir kriter olarak kabul edilir (22). Ancak, prospektif olarak cut-off değeri gösterilmediği için, Ki67 açısından uluslararası standardizasyon hala eksiktir ve sonuçlar açısından laboratuvarlar arası değişkenlik oldukça yüksektir (23).

## **2.5 Meme Kanserinde Tedavi**

### **2.5.1 Erken Evre Meme Kanserinde Tedavi Konseptleri**

Belirlenebilir uzak metastazları olmayan erken evre meme kanseri, potansiyel olarak tedavi edilebilir bir hastalıktır. Teşhisten sonra, tedavi planına multidisipliner bir ekip toplantısında karar verilmelidir (tümör kurulu). Başlangıçta hastanın talebi olsa bile primer cerrahi ve tümörün çıkarılması, her hasta için en iyi seçenek olmayabilir. Üçlü negatif meme kanseri veya HER2-pozitif hastalık gibi bazı kesin biyolojik tümör alt tipleri için, multidisipliner ekip toplantısı önerisi ve hasta ile paylaşılan karar verme sürecinde primer sistemik tedavi daha uygun olabilir (24).

Tedavi planına son halini vermeden önce, klinik muayene ve ayrıntılı meme görüntülemenin (mamografi, meme ultrasonu) tamamlanması gerekmektedir. Malignite tanısı genellikle çekirdek biyopsi ile doğrulanır. Memede manyetik rezonans (MR) görüntüleme yapılmasının kalıtsal meme kanserleri, lobüler histoloji ve şüpheli multisentrik hastalık gibi belirli durumlarla sınırlı kalması gerekmektedir (24). Büyük bir meta-analizde (iki randomize çalışma ve yedi karşılaştırmalı kohortta toplam 3112 hasta içeren) preoperatif MR görüntüleme kullanmanın kâr zarar oranının iyi olmadığı belirtilmiştir (25). Bu çalışmanın sonuçlarına göre, cerrahi öncesi MR görüntüleme yapmak başlangıç tedavisi olarak mastektomi kararı verilmesi açısından büyük etkiye sahiptir (preoperatif MR görüntüleme yapılanlar için mastektomi oranı %16,4, yapılmayanlar için %8,1;  $p<0,001$ ).

Evreleme ve metastazların araştırılması sadece semptomatik hastalarda veya nüks riski yüksek olan hastalarda gereklidir. Asemptomatik hastalarda metastaz prevalansı büyük tümörlerde (çap  $>5$  cm [%15]) veya yaygın nodal hastalığı olan hastalarda ( $>$ üç lenf nodu tutulumu [%4]) yüksektir (26). Rutin evreleme incelemeleri



akciğer grafisi, abdominal ultrason ve kemik taramasından oluşmaktadır. Yine de bilgisayarlı tomografi (BT) taramaları, yüksek duyarlılıkları nedeniyle yüksek riske sahip veya semptomatik hastalar için daha uygun olabilir.

Erken evre meme kanserinde nihai multidisipliner tedavi planı moleküler alt tip, bölgesel tümör yükü ve hastaların isteklerine dayanmaktadır.

## **2.5.2 Erken Evre Meme Kanserinde Lokal Tedavi**

### **2.5.2.1 Cerrahi**

Memenin korunması, meme kanserinde çoğu klinik durum açısından cerrahi bakım standardı olarak belirlenmiştir (27). Cerrahi tekniklerdeki gelişmeler (onkoplastik prosedürler) ve multidisipliner yaklaşımların (primer sistemik tedavi) yanı sıra özelleşmiş ve sertifikalı meme ünitelerinde devam eden tedaviler, kadınların bu tür organ kurtaran cerrahi yaklaşımlarına erişimlerini arttırmıştır (28,29).

Düzenli sınırlar elde etme temel prensibi cerrahi bakım standardı olmaya devam ederken, 2012'den bu yana elde edilen kanıtlar, dokuyu milimetreler kapsamında temizleyen cerrahi mücadele yerine en gelişmiş strateji olarak “no ink on tumor” stratejisini benimsemektedir (30-31). Bu strateji hem tanısal hem de terapatik açıdan çok büyük etkilere sahiptir.

Meme koruyucu cerrahi, günümüzde onkoplastik cerrahi tekniklerdeki ilerlemeler ve neoadjuvan tümör küçültücü ilaç tedavilerinin artmış başarısı nedeniyle daha önce primer mastektomiye yol açan birçok klinik durum açısından teknik olarak uygulanabilir (32). Bununla birlikte, özellikle ABD'de gönüllü kontralateral (profilaktik) mastektomilerdeki artış dikkat çekici bir gelişmedir (33). Sonuçta hastanın tercihini kabul etmek doğru olmakla birlikte, hekimler hastaları seçenekler ve sonuçlar hakkında tarafsız ve eksiksiz bir şekilde bilgilendirmek konusunda net bir etik sorumluluğa sahiptir. Kontralateral mastektominin mortaliteyi düşürmediği ve sağkalımı iyileştirmedeğine dair açık kanıtlar bulunduğundan hastanın meydana gelebilecek nüklere ilişkin korkusu ameliyatların yapılması için iyi bir belirleyici değildir (34,35).

Neoadjuvan sistemik tedavi, hastanın bir kemoterapi endikasyonuna sahip olması şartıyla, tümör büyüklüğü veya tümörün memeye oranı nedeniyle primer meme korunmasının mümkün olmadığı durumlarda standart bir tedavi olarak ortaya çıkmıştır (36). Tümör biyolojisine bağlı olarak hem sitotoksik kemoterapi hem de endokrin tedavisi hedefe yönelik kullanılır (37). HER2 pozitif hastalık ve üçlü negatif meme kanseri için, patolojik tam cevap yüksektir (%60 veya daha fazla) ve uzun vadeli sonuçlarla ilişkilidir, bununla birlikte, lüminal meme kanseri açısından sonuçlar daha az kesindir (38,39). Hastaların %50'sinden fazlasında patolojik tam yanıt alınmasına izin veren alt tiplerde bile, kalan tümörün çıkarılması veya patolojik tam yanıtın doğrulanması için cerrahi gerekli olmaya devam etmektedir. Buna rağmen, yüksek bir patolojik tam cevap oluşumu ve kanıtlanmış uzun vadeli fayda açısından özellikle HER2-pozitif alt tipte, optimum primer tedavi yaklaşımının belirlenmesi açısından cerrahi daha arka planda kalmaktadır. Bazı klinisyenler, tümör boyutundan bağımsız olarak (çoğu uzman makul bir sınır olarak 1 cm önerir) tüm HER2-pozitif tümörler için birincil sistemik tedaviyi (kemoterapiye ek anti-HER2 tedavisi) savunmaktadır. Ancak, basit lokal tümör redüksiyonu için aşırı tedaviden kaçınılması gerekir ve neoadjuvan sistemik tedavi, sadece adjuvan ortamda aynı tedavi belirtilmişse uygulanmalıdır.

Neoadjuvan kemoterapi sonrası yapılan cerrahi önemli ölçüde değişmiş ve primer sistemik tedaviyi takiben 'no ink on tumour' cerrahisine geçiş yapılmıştır (40). Ancak, tüm tümörler eş zamanlı olarak küçülmez ve neoadjuvan endokrin tedavisinden sonra, sınırların değerlendirilmesi özellikle zor olabilir (41). 'No ink on tumour' cerrahisi açısından kesin net sınırların elde edilmesi gerekmektedir. Daha önceki çalışmalarda bildirildiği üzere, patolojik tam yanıt sonrası mastektomilerden mümkün olduğunca kaçınılmalıdır (38,42).

Preoperatif MR görüntülemenin değeri tartışmalıdır. Her ne kadar multidisipliner bir ortamda yüksek kaliteli MR görüntüleme cerrahi planlamayı net olarak iyileştirebilse de çok merkezli lezyonları saptamadaki özgüllüğünün yetersiz olması gereksiz yere artmış mastektomi oranlarına neden olabileceği konusundaki

endişelere yol açmaktadır (43,44). Çok merkezli bir tümöre cerrahi planlanmadan önce biyopsi ile tanı konulması gerekir ve sadece MR görüntülemeye dayanan bir mastektomi endikasyonu yanlıştır.

Son yirmi yılda, aksiller cerrahi önemli ölçüde değişmiştir. Seviye I/II lenf nodu diseksiyonu her ne kadar standart bir yaklaşım olarak kullanılmış olsa da artık sentinel nod prosedürü en modern yaklaşımdır ve negatif nodları olan hastaları aksiller cerrahinin gereksiz ve önlenebilir yan etkilerinden kurtarır (45,46). Sentinel nodları güvenilir bir şekilde tespit etmek için çeşitli yöntemler bulunmuş ve klinik uygulamada kullanılmıştır (45,47,48). Neoadjuvan sistemik tedaviden sonra aksiller cerrahi konusu tartışmalıdır: tedavi öncesi sentinel nod biyopsisi bir seçenek olarak karşımıza çıkmakla birlikte tedavi sonrası sentinel nod cerrahisi daha az güvenilirdir (49). Daha iyi veya kötü hastalık yanıtı alınması ve cerrahi stratejiler üzerine etkileri ile ilgili farklılıklar halen belirsizliğini sürdürmektedir (50). Dahası, sınırlı sayıda pozitif sentinel nodu olan hastalarda aksiller diseksiyonun uygulanması ihtiyacı hala büyük bir tartışma konusu olarak karşımıza çıkmaktadır.

#### **2.5.2.2 Radyoterapi**

Pozitif sentinel bir nod ile mücadele etmenin başka bir seçeneği, aksiller radyoterapidir. AMAROS çalışması, bu tekniği aksiller lenf nodu diseksiyonu yerine, eşit etkili bir seçenek olarak karşımıza çıkarmaktadır (51). Bununla birlikte, diseksiyon grubunda yara enfeksiyonları görülebileceği ve omuz mobilitesinin etkilenebileceği akılda tutulmalıdır.

Meme kanseri açısından hastanın problemlerini azaltmak için kısmi meme ışınlaması veya hipofraksiyone radyoterapi gibi daha az invazif stratejiler geliştirilmeye çalışılmıştır (52-54). Yine aynı bağlamda intraoperatif radyoterapi destek veya tek başına radyasyon tedavisi olarak kullanılmıştır (55,56). Düşük riskli durumlarda meme koruyucu cerrahiden sonra radyoterapiyi atlamayı amaçlayan çalışmalar ikna edici sonuçlar vermemiştir. Bununla birlikte, gelecekte bu tür bir grubun tanımlanması beklenmektedir (57).

Son dönemde yapılan öncü çalışmalara dayanarak, şu anki klinik uygulama, radyoterapi alanlarını aksillar, supraklaviküler ve parasternal radyasyon alanlarına genişletme eğilimindedir. EORTC çalışması sınırda bir klinik anlamlılık ile 5-yıllık sağkalım oranlarında bir iyileşme bildirmiştir (nodal ışınlama grubu: %82,3; kontrol grubu: %80,7,  $p=0,06$ ) (58). MA-20 çalışmasında nod pozitif veya yüksek riskli nod negatif meme kanseri olan kadınlar arasında, tüm meme ışınlamaya bölgesel nodal ışınlamanın eklenmesinin genel sağkalımı iyileştirmediği, ancak meme kanserinin tekrarını azalttığı bildirilmiştir (59). Bu iki çalışmanın ve bir Fransa çalışmasının meta analizi hem genel hem de metastazsız sağkalım açısından anlamlı sonuçlar bildirmiştir. Bu anlamda genişletilmiş radyoterapi yaklaşımlarının kullanılması ivme kazanmaktadır (60).

### **2.5.3 Erken Evre Meme Kanserinde Sistemik Tedavi**

#### **2.5.3.1 Sistemik Tedavinin Endikasyonları**

En sık görülen tümör biyolojisi HER2-negatif lüminal tümörlerdir (yaklaşık %70) ve neoadjuvan veya adjuvan kemoterapi endikasyonu proliferasyon, tümör derecesi veya lenf nodu tutulumu gibi kriterlere bağlıdır. Sadece birkaç meme kanseri merkezi rutin olarak bir multigen çalışmalar ile moleküler alt tipi belirlediğinden, luminal A biyolojisini luminal B'den ayırmak için çoğunlukla immünohistokimya kullanılır. Ancak, %10 ile %30 arasındaki bir Ki67 değerine sahip, hormon reseptör pozitif olan tümörlerde, bu ayırım kolayca yapılamaz. Bu nedenle, tekrarlama riskini ve kemoterapiye yanıtı değerlendirmek için başka kriterlere ihtiyaç vardır.

Genel olarak, 10 yıl boyunca %10'dan fazla nüks riski tahmin edilen hastalar neoadjuvan veya adjuvan kemoterapi için potansiyel adaylar olarak görülmektedir. Lüminal tümörleri olan orta riskli hastalarda (pN0-1), çeşitli multigen analizleri (örneğin, Endopredict [Myriad Genetics], MammaPrint [Agendia], Oncotype DX [Genomic Health], Prosigna) risk değerlendirmesi için doğrulanmış, birkaçı da kemoterapi cevabının tahmini için onaylanmıştır (61-64). Bu analizlerin çoğu, sadece erken nüks riski (ilk 5 yıl) hakkında değil, aynı zamanda geç nüks riski (>5 yıl) hakkında da bilgi verir. Test validasyonu açısından prospektif çalışma sonuçları sadece

Oncotype DX ve MammaPrint için bulunmaktadır (65,66). Diğer tüm multigen analizleri sadece retrospektif olarak doğrulanmıştır.

uPA/PAI-1'in prognostik ve prediktif katkısı için protein bazlı ELİSA tetkikinin (Femtele [American Diagnostica/Sekisui]) kullanılabilirliği EORTC (Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Birliği/European Organisation for Research and Treatment of Cancer) grubunun havuz analizi ve başka bir prospektif çalışma ile yüksek kanıt düzeyinde valide edilmiştir (67,68). Bu test multigen analizlerinin aksine, taze dondurulmuş tümör dokusu gerektirir (69). Son olarak prognoz, PREDICT algoritması gibi klinik verileri kullanan prognoz araçları kullanılarak da belirlenebilir (70).

### **2.5.3.2 Endokrin Tedavi**

Tüm lüminal, diğer bir deyişle hormon reseptörü pozitif (ER veya PgR pozitif veya her ikisinde pozitif) erken evre meme kanseri tiplerinde, 5-10 yıl boyunca adjuvan endokrin tedavi standart olarak kabul edilmektedir. Güncel kılavuzlar, herhangi bir miktarda ER veya PgR boyanmasının ( $\geq 1\%$ ) pozitif olduğunu kabul etmektedir ve endokrin duyarlılığı, hormon reseptörü pozitifliği derecesi ile doğrudan ilişkilidir (71). Premenopozal hastalarda günde 20 mg tamoksifen standart endokrin tedavidir. Erken Evre Meme Kanseri Çalışmacıları İş Birliği Grubu (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group/EBCTCG) tarafından yapılan meta analiz, beş yıllık tamoksifen tedavisinin sadece ilk dört yıldaki rekürrensi azaltmakla kalmayıp (risk oranı 0,53;  $p < 0,0001$ ), ayrıca ER-pozitif hastalığı olan hastalarda 5-9 yıllar arasında da rekürrensi azalttığını göstermiştir (risk oranı 0,68;  $p < 0,0001$ ) (71). Bu etkinin PgR durumu, yaş, nodal durum ve kemoterapi kullanımından bağımsız olduğu bulunmuştur.

Nüks açısından yüksek riskte olan (örn; yaş  $\leq 35$ ), premenopozal hastalarda tamoksifene ovaryen suprese edici ilaçların (gonadotropin salgılayan hormon agonisti [GnRH]) eklenmesi veya bir aromataz inhibitörü ile birlikte GnRH'nin verilmesi, SOFT ve TEXT çalışması sonuçlarına göre etkinliği arttırmaktadır (72,73). Şimdiye kadar, SOFT ve TEXT çalışmalarından elde edilen veriler, sadece tamoksifenli GnRH veya aromataz inhibitörlü GnRH kullanımının sadece progresyonsuz sağ kalım

açısından avantajını göstermektedir, fakat genel hayatta kalma açısından bir üstünlük saptanmamıştır (72,73). ABCSG 12 çalışmasının son sonuçları premenopozal hastalarda üç yıl sonunda, aromataz inhibitörü ve GnRH kullanımının, tamoksifen ve GnRH kullanımına kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bir mortaliteye sebep olduğunu göstermiştir (74). Bu nedenle premenopozal hastalarla aromataz inhibitörü ve GnRH endikasyonu ve ilgili yan etki profilleri dikkatlice tartışılmalıdır (74).

Menopoz sonrası hastalarda, tamoksifen ve aromataz inhibitörleri beş yıl boyunca monoterapi veya sırayla kullanım açısından geçerli tedavi seçenekleridir. Sıralı kullanımda, aromataz inhibitörleri tamoksifen ile karşılaştırıldığında nüksleri yaklaşık %30 oranında azaltır, ancak ölüm oranlarını düşürmez. Aromataz inhibitörlerinin ilk sırada kullanıldığı beş yıllık tedavi, tamoksifenin ilk sırada kullanıldığı beş yıllık tedaviye kıyasla meme kanseri mortalitesini yaklaşık %15 oranında azaltır (75). Menopoz sonrası relaps açısından yüksek riskte olan veya lobüler bir histolojisi olan hastalarda aromataz inhibitör tedavisi ilk sırada tercih edilir (76). Diğer tüm hastalarda, her iki seçeneğin de ayrı yan etki paternleri olduğundan, tercih ve sıralamanın hasta bazlı kararlaştırılması gerekir. EBCTCG meta-analizinde aromataz inhibitörü kullananlarda tamoksifene kıyasla daha az endometriyal kanser bildirilmişken (10 yıllık insidans açısından aromataz inhibitörü: %0,4; tamoksifen: %1,2), daha fazla kemik kırığının oluştuğu bulunmuştur (5 yıllık risk açısından aromataz inhibitörü: %8,2; tamoksifen: %5,5) (75). Meme kanseri dışında mortalite açısından aromataz inhibitörü ve tamoksifen benzer bulunmuştur.

Şimdiye kadar, çalışmalardan elde edilen veriler aromataz inhibitörlerinin ilk sırada veya uzatılmış adjuvan tedavide beş yıl boyunca kullanımını desteklemiştir (76,77). Avustralya LATER çalışmasının sonuçları, kadınlarda dört yıl veya daha sonra başlanan geç letrozol tedavisinin geç invaziv meme kanserini önemli ölçüde azalttığını göstermiştir (78). MA17.R çalışmasının sonuçları, beş yıl tamoksifen kullanımını sonrasında, letrozol ile toplamda beş ila 10 yıl uzatılmış adjuvan tedavinin, menopoz sonrası hastalarda, progresyonsuz sağkalım ve özellikle kontralateral hastalıktan korunma açısından faydalı etkisi olduğunu göstermiştir (79). ATLAS çalışması, tamoksifenin beş yıl daha uzatılıp toplamda 10 yıla kadar devam etmesinin

meme kanseri tekrarını ve ölüm oranını önemli ölçüde azalttığını göstermiştir (80). Araştırmacılar, 10 yıllık tamoksifenin, beş yıllık tamoksifen ile kıyaslandığında tanıdan sonraki ikinci on yılda meme kanseri mortalitesini neredeyse yarıya indirdiği sonucuna varmıştır. Bununla birlikte, daha uzun tamoksifen tedavisi aynı zamanda artan yan etkilerle de ilişkili olduğu için bu sonuç tartışmalıdır, önceki bazı çalışmalarda daha uzun süreli tamoksifen tedavisi süresiyle daha iyi sonuçlar elde edildiği bildirilmemiştir (81,82).

Adjuvan endokrin tedaviyi beş yılın ötesine uzatırken, potansiyel risklerin ve faydaların dikkatli bir şekilde dengelenmesi gerekmektedir (83). Multigen analizleri uzun vadeli nüks riskini de değerlendirebilir ve bu nedenle adjuvan endokrin tedavinin süresi hakkında karar vermede yardımcı olabilir (84).

Eğer kemoterapi de uygulanacaksa, adjuvan endokrin tedavisi kemoterapiye ardışık olarak verilmelidir (85).

### **2.5.3.3 Kemoterapi**

Erken evre meme kanserinde preoperatif kemoterapi, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım açısından postoperatif kemoterapiyle aynı derecede etkilidir (86). Bununla birlikte, neoadjuvan kemoterapi, yalnızca hastanın adjuvan kemoterapi için bir endikasyonu varsa uygulanmalıdır. Her ne kadar yüksek nodal tutulum yüksek nüks riskiyle ilişkili olsa da sentinel lenf nodlarındaki mikrometastazların sonuç üzerinde etkisi azdır ve klinik karar vermede göz ardı edilebilirler (87,88).

Neoadjuvan kemoterapi, uygulama sonrası daha iyi ameliyat edilebilirlik avantajının yanısıra, özellikle üçlü negatif meme kanseri ve HER2-pozitif hastalığı olan hastalarda önerilmektedir. Bu alt tiplerde, patolojik tam yanıt ile hasta sonucu iyi bir korelasyonuna sahiptir (39). Neoadjuvan ortamda, doz yoğunluğunu korumak için tüm kemoterapi ameliyattan önce verilmelidir; bu nedenle, sandviç kemoterapiden klinik çalışmalar dışında kaçınılması gerekir.

Adjuvan kemoterapiye, ameliyattan sonraki ilk birkaç hafta içinde başlanmalıdır, çünkü 3-4 hafta sonrası geçirilen her bir hafta sonuçları olumsuz yönde etkileyebilir (89). Ancak tüm çalışmalarda bu tür bir dar zamanın kullanılmadığı görülmektedir. 2016 yılında, toplum temelli bir analiz, ameliyatla adjuvan kemoterapinin başlangıcı arasındaki 91 günden daha uzun süren gecikmelerin, özellikle üçlü negatif meme kanserinde, negatif bir sonuç ile ilişkili olduğunu göstermiştir (90).

Erken evre meme kanserinde güncel kemoterapi standartları, 18 ila 24 haftalık bir süre boyunca bir kombinasyon halinde veya sırayla verilen antrasilinler ve taksanlardır. Genellikle, önerilen rejimler neoadjuvant ve adjuvan rejimler arasında farklılık göstermez. EBCTCG meta analizi, antrasiklin ve taksan içeren kemoterapinin 10 yıllık meme kanseri mortalitesini yaklaşık üçte bir oranında azalttığını öne sürmektedir (91). Antrasiklin ve taksanları sırayla kullanmak, kombinasyon olarak kullanmak kadar etkilidir (92,93). Dört kez antrasiklin ve ardından dört kez docetaksel kullanmak, aynı ilaçların (altı kez TAC [docetaksel, doksorubisin ve siklofosfamid]) kombinasyonu olarak kullanılması ile eşit derecede etkilidir, ancak farklı bir toksisite paternine sahiptir (94). TAC, yüksek febril nötropeni oranı nedeniyle granüosit-koloni uyarıcı faktör desteği gerektirir. Dört antrasiklin döngüsünden sonra, haftalık paklitaksel ve üç haftalık docetaksel, tercih edilen taksan rejimleridir (95). Bir EC (epirubisin ve siklofosfamid)-paclitaksel dizisine 5-florourasil ilavesinin etkinliği veya hasta sonuçlarını iyileştirmediği bildirilmiştir (96). Benzer şekilde, kapasitabin veya gemitabin gibi başka ilaçların bir antrasiklin-taksan rejimine eklenmesi, faz 3 çalışmalarında başarılı olamamıştır (93,97).

Antrasiklin içermeyen docetaksel ve siklofosfamid (TC) kombinasyonunun dört kez kullanılması, antrasiklin ve siklofosfamid (AC) kombinasyonunun dört kez kullanılmasından progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım açısından daha üstün bulunmuştur (98). Başka bir çalışmada altı döngü TC ile antrasiklini takiben paclitacel veya docetaksel kullanımı karşılaştırılmış ve rejimlerin birbirlerine göre üstün olmadıkları bulunmuştur (99). Bu nedenle, 4-6 döngü şeklinde TC kullanılması tüm



hastalar açısından standart değildir, fakat antrasiklinden sakınılması gereken durumlarda etkili bir kemoterapi seçeneğidir.

Nod pozitif yüksek riskli hastalıkta yapılan birkaç çalışmanın sonuçları, erken evre meme kanserinde doz yoğun (dose-dense) kemoterapinin, standart aralıklı kemoterapiye kıyasla sonucu iyileştirdiğini göstermiştir. GIM çalışmasında (2091 nod pozitif hasta), bir antrasiklin-taksan (FEC-paklitaksel veya EC-paklitaksel) uygulamasının doz yoğun (her 14 günde bir) uygulanması, standart uygulama süresi ile (her 21 günde bir) karşılaştırıldığında beş yıllık progresyonsuz sağkalımı ve genel sağkalımı önemli ölçüde iyileştirdiği bildirilmiştir (96). Dörtten fazla lenf nodu olan hastalarda, doz yoğun (dose-dense) ve dozajı yoğunlaştırılmış (dose-intensified) epirubisin, paklitaksel ve siklofosamid (IDD-ETC), nüks ve mortalite açısından önemli bir düşüşe yol açmış, fakat her 21 günde bir uygulanan EC-paklitaksel tedavisinden daha fazla hematolojik ve hematolojik olmayan toksisiteye neden olmuştur (100). CALGB 9741 çalışmasında, her 14 günde bir doz yoğun EC-paklitaksel uygulanmasının 21 güne kıyasla benzer bir üstünlüğe sahip olduğu görülmüştür (92). MA21 çalışmasında doz yoğun ve dozajı yoğunlaştırılmış EC ve bunu takiben haftalık olarak paklitaksel kullanımı, standart üç haftalık AC-paklitaksel kullanımından üstün ancak CEF'ye eşdeğer bulunmuştur (101).

Erken evre meme kanseri açısından kemoterapi çalışmalarından elde edilen veriler 70 yaşına kadar olan hastalar için mevcuttur, bununla birlikte, yaşlılarda kemoterapi belirlenirken biyolojik yaş kronolojik yaştan daha önemlidir. Fiziksel olarak uygun ileri yaştaki hastalar açısından standart kemoterapiler tercih edilebilir (102). Uluslararası Geriatrik Onkoloji Derneği (International Society of Geriatric Oncology-SIOG) tarafından belirtildiği gibi, doz ve zamanlama yaşlı bir hastanın özel gereksinimlerine göre uyarlanabilir (103).

Üçlü negatif meme kanserli hastalar için, antrasiklin ve taksan içeren standart rejimler, tercihen neoadjuvan tedavi olarak kullanılmalıdır. 2014'ten bu yana, çalışmalar neoadjuvan antrasiklin-taksan kombinasyonuna veya sıralı kullanımına platin eklenmesinin patolojik tam yanıtı iyileştirdiğini göstermiştir (104-106).

GeparSixto çalışması, antrasiklin-taksan kombinasyonuna haftalık karboplatin eklendiğinde progresyonsuz sağkalım avantajı ortaya çıktığını göstermiştir (107). Metastatik meme kanserinde prelinik veriler ve TNT çalışmasından elde edilen veriler platin kullanmanın yararının BRCA1/2 mutasyon taşıyıcılarında en yüksek olabileceğini düşündürürken, GeparSixto çalışmasında yapılan açıklayıcı analizler, platin kullanımının wild-type BRCA hastalarında da fayda ortaya çıkarabileceğini göstermektedir (108). Bununla birlikte, platin toksisiteye katkıda bulunduğu ve patolojik tam yanıt ve potansiyel sağkalım faydası ile ilgili çelişkili veriler bulunduğu, üçlü negatif meme kanserli tüm hastalarda platinin standart kemoterapiye eklenmesi tartışılmalıdır (106, 109). BRCA1/2 mutasyonları, üçlü negatif meme kanserli seçilmemiş hastaların %10'undan fazlasında görülür ve 40 yaşın altındaki hastalarda daha yüksek mutasyon oranları saptanmaktadır (110).

#### **2.5.4 HER-2 Pozitif Hastalığın Yönetimi**

Antrasiklin-taksan kemoterapisine trastuzumab ilave edilmesi ve daha sonra antikor tedavisinin bir yıla kadar sürdürülmesi, genel sağkalım oranını büyük ölçüde iyileştirirken, trastuzumabın taksan ile eşzamanlı olarak uygulanması daha etkin görünmektedir (111,112). HER2-pozitif hastalıkta antrasiklinlerin rolü tartışılmalıdır. Doseksel, karboplatin ve trastuzumab (TCH), antrasiklin-taksan sıralaması yerine kullanılabilir antrasiklin içermeyen bir alternatiftir. TCH ile kardiyak toksisite anlamlı derecede daha azdır, ancak aynı zamanda etkinlik antrasiklin-taksan sıralaması artı trastuzumab'a göre daha düşüktür (113). Bu sonuç, uzun vadeli (10 yıllık) verilerle doğrulanmıştır, TCH bu nedenle HER2-pozitif hastalık için, özellikle kalp komorbiditesi olan hastalar açısından geçerli bir seçenek teşkil eder (114). Erken evre meme kanseri olan hastalarda standart trastuzumab tedavisi süresi toplamda bir yıldır. HERA çalışmasının sonuçları, iki yıllık trastuzumab kullanımının, bir yıllık trastuzumab kullanımı ile karşılaştırıldığında etkinliği iyileştirmediğini göstermiştir (115).

Adjuvan trastuzumabın tedavi yararı tümör boyutundan bağımsızdır (116). Bununla birlikte, düşük riskli hastaların aşırı tedavisi önemli bir klinik sorundur ve HER2-pozitif tümörü olan tüm hastaların, kombinasyon kemoterapisine (veya çift

antikor blokajlı neoadjuvan tedavi) ihtiyacı yoktur. Tümör çapları 3 cm'ye kadar olan nod-negatif hastalarda, 12 kez haftalık paclitaksel ve trastuzumab kullanımı %98,7 (% 95CI 97,6–99,8) oranında invazif hastalık olmadan 3-yıllık bir sağkalım ortaya çıkarmıştır ve dolayısıyla bu düşük riskli grup için bir seçenek olarak düşünülebilir. 406 hastanın sadece 12'sinde (iki uzak metastaz, dört lokal nüks, dört kontralateral meme kanseri ve iki meme dışı kanser ölümü) üç yılda invaziv hastalık gelişmiştir (117). HER2-pozitif luminal erken evre meme kanseri için, sistemik kemoterapi olmadan endokrin terapi-trastuzumab kombinasyonu ile ilgili veri bulunmamaktadır.

Patolojik tam cevap, HER2-pozitif hastalıkta, (özellikle HER2-pozitif, hormon-reseptör-negatif tip) hasta sonuçları ile ilişkili olduğundan, bu hastalar için neoadjuvan tedavi tercih edilen bir seçenek haline gelmiştir (39,118). Bazı ülkelerde kemoterapiyle birlikte pertuzumab ve trastuzumab kullanımı ile ikili blokaj halihazırda mevcuttur, ancak yalnızca neoadjuvan biçimde kullanılır. Neoadjuvan kullanımda bir antrasiklin-taksan kemoterapisi kullanıldığında, antrasikline trastuzumab ilave edilmesi patolojik tam yanıtı iyileştirmez ve bu nedenle isteğe bağlıdır (119).

Neoadjuvan kullanımda ikili anti-HER2 blokajı, vertikal HER2 blokajı (trastuzumab ve lapatinib) ve ikili antikör bazlı (horizontal) HER2 blokajı (trastuzumab ve pertuzumab) şeklinde incelenmiştir. İkili vertikal blokaja ilişkin neoadjuvan sonuçlar tartışmalıdır: bu şekilde kullanım NSABP B-41 ve CALGB 40601 çalışmalarında tek başına trastuzumab kullanımına kıyasla belirgin şekilde daha iyi bir patolojik tam cevap ortaya çıkarmamıştır (120,121). Benzer şekilde, standart adjuvan kemoterapisi kullanan ALTTO çalışması, adjuvan kullanımda tek başına trastuzumab ve lapatinib ile trastuzumabın sıralı veya kombine kullanımını karşılaştırdığında sağkalımla ilgili bir avantaj elde edememiştir. Dolayısıyla, vertikal HER2 blokajının, erken evre meme kanserli hastalarda klinik rolü yoktur. Buna karşılık, iki anti-HER2 antikörünün kombinasyonu, trastuzumab ve pertuzumab antikörleri, HER2-pozitif erken evre meme kanseri için önemli bir terapi seçeneğini oluşturur.

### **2.5.5 Kemik Stabilize Edici İlaçlar**

Erken evre meme kanserinde, adjuvan endokrin tedavilerinin (özellikle aromataz inhibitörü) kemik üzerindeki yan etkilerini önlemek veya tedavi etmek için başlangıçta bifosfonatlar kullanılmaktadır (122). Güncel kılavuzlar, uygunsu adjuvan tedavinin başlangıcında ve bifosfonat tedavisinin başlangıcında risk değerlendirmesini önermektedir (123,124). Bu öneri hem premenopozal hem de postmenopozal kadınlarda tedavi kaynaklı kemik kaybının önlenmesi ve tedavisi için adjuvan bifosfonatların yararlılığını gösteren birkaç çalışmaya dayanmaktadır (125,126).

Bununla birlikte, adjuvan bifosfonatlar sadece kemik kaybını önlemez, aynı zamanda kemik ve hatta diğer başka metastazları da önleyebilir. Antikanser etkinin daha çok sitotoksik etkiyle ya da kemik iliği ortamı üzerindeki dolaylı etkiler nedeniyle olup olmadığı halen tartışmalıdır (127). Birkaç büyük klinik araştırma, oral ve intravenöz adjuvan bifosfonatlar açısından yararlı sonuçlar bildirmişlerdir (128). Faydalı etkiler, postmenopozal hastalar veya overyan supresyon uygulanan premenopozal hastalarla sınırlı görünmektedir (129-131). Preklinik veriler ayrıca, adjuvan antiresorptif tedavinin etkinliğini belirlemede menopozal durumun önemli olabileceğini öne sürmektedir (132).

Adjuvan bifosfonatlar hakkındaki tartışmalar geniş bir EBCTCG meta-analizi sonrası çözümlenmiş gibi görünmektedir, bu meta-analizin sonuçlarına göre adjuvan bisfosfonatlar kemik metastazını azaltmakta ve meme kanseri sağkalımını sadece postmenopozal kadınlar açısından arttırmaktadır (133).

### **2.5.6 Erken Evre Meme Kanseri Açısından Özel Durumlar**

Erken evre meme kanserinde çok yaşlı hastalar veya hamile hastalar gibi özel durumlar açısından kanıtlar yetersizdir. Genel olarak, meme kanseri olan genç ve yaşlı hastaların tedavisinde, eşlik eden hastalıklar ve kişisel durumlar nedeniyle hastaya özgü kişiselleştirmeye ihtiyaç duyulmadığı sürece standart hastalık yönetimi takip edilmelidir.

Yüksek gelirli ülkelerdeki tüm hastaların %7'sinden daha azını oluşturan genç hastalar (<40 yıl) için iki yılda bir uluslararası bir uzlaşma konferansı (genç kadınlarda

meme kanseri [breast cancer in young women-BCY]) uluslararası standartları belirlemektedir (134). Özellikle aile planlaması ve doğurganlığın korunması, bu hastalarda tedavi konsepti belirlenmeden önce ele alınması gereken konulardır (135). Dahası, aile öyküsü olmasa bile genç hastalarda (<35 yaş) genetik testlerin dikkate alınması gerekir. Genç kadınlar hamilelikte meme kanseri ile karşılaşılırsa, gebelik onkolojik bir bakış açısıyla sonuna kadar devam ettirilebilir. Evreleri takip eden prognoz, hamile olan veya olmayan kadınlarda benzerdir ve bu nedenle, tedavi mümkün olduğu kadar kılavuzlara yakın olmalıdır (136). Radyoizotop bazlı sentinel lenf nodu biyopsisini içeren cerrahi ve kemoterapi (sadece ikinci ve üçüncü trimester) gebelik sırasında uygulanabilir; radyoterapi, endokrin tedavi ve antikor tedavisinin doğum sonrasına kadar ertelenmesi gerekir. Kadın hastalıkları ve doğum uzmanlarını içeren multidisipliner bir yönetim, anne ve çocuk açısından başarılı bir sonuç için anahtardır.

Yetmiş yaşından büyük hastalar, Avrupa ülkelerinde meme kanseri olan hastaların neredeyse üçte birini oluşturur (137). Bireysel komorbiditeler ve genel yaşam beklentisi önemli ölçüde farklılık gösterebileceğinden, SIOG ve EUSOMA tarafından özel yönetim önerileri bulunmaktadır (138).

BRCA1 ve BRCA2 açısından genetik tarama, güçlü aile öyküsü, üçlü negatif meme kanseri veya 35 yaşından genç hastalar gibi ilgili ulusal kılavuz kriterlerini karşılayan tüm hastalara önerilmelidir. Tedavi şansı ile ilgili olarak, BRCA1/2-mutasyon taşıyıcılarının tedavisinin, sporadik meme kanserli hastalarınkinden farklı olması gerekmez: bireysel tümör yükü ile belirtildiği üzere bölgesel tedavi uygulanabilir. Bununla birlikte, profilaktik mastektomilerle ilgili hasta tercihleri, bölgesel tedavi konseptini kararlaştırmadan önce tartışılması gerektiğinden hastalar kontralateral hastalık açısından bireysel riskler konusunda bilgilendirilmelidir (139). Bu işlem, örneğin meme koruyucu tedaviden sonra adjuvan radyoterapi gibi olası gereksiz prosedürlerden kaçınılmasına yardımcı olur. Ayrıca, PARP inhibitörleri ile erken evre meme kanserinde devam eden klinik çalışmalar, risk altındaki hastalarda hastalık sırasında mümkün olan en erken zamanda BRCA testini önermektedir.

### 2.5.7 Metastatik Meme Kanserinde Tedavi Konseptleri

Erken evre meme kanserinin aksine, metastatik meme kanserinde şu anda var olan tedavilerle kür sağlanamaz. 1996 tarihli verilere dayanarak, uzun süreli hayatta kalanlar var olmakla birlikte bu çok nadirdir (%5'ten az) (140). Genel olarak sağkalım avantajı göstermiş olan mevcut tedavilerle bu yüzdenin değişip değişmeyeceği veya ne yönde değişeceği henüz bilinmemektedir.

Günümüzde, metastatik meme kanserli hastalar, 10-20 yıl önceki hastalardan büyük ölçüde farklıdır ve genellikle hali hazırda etkin adjuvan tedaviler almış oldukları için tedavileri çok daha zorludur. Sonuç olarak, birkaç yıl önce başlayan tedavi çalışmalarının sonuçları mevcut hastalara tamamen aktarılamayabilir. Bununla birlikte, 2012'den beri, özellikle HER2-pozitif hastalıkta yayınlanan çalışmalar, sadece progresyonsuz sağkalım süresinin değil, aynı zamanda genel sağkalım süresinin de arttığını göstermiştir (141,142). Bu sonuçlar, uzun bir süre boyunca ardışık tedavilerle kontrol edilen metastatik meme kanserinin kronik bir hastalık olarak tanımlanmasının en azından belirli alt gruplar için kabul edilebilir olduğunu göstermektedir.

Sağkalım süresinin uzamasının yanı sıra, metastatik meme kanserindeki terapötik hedefler yaşam kalitesinin korunması ve semptomların hafifletilmesidir. Metastatik meme kanserinde tedavi genellikle erken evre meme kanserinde olduğundan daha bireyseldir, çünkü hastalar tercihleri, almış oldukları ön tedavileri ve önceki tedavilerden kalan yan etkileri açısından birbirinden farklıdır. Tümör biyolojisi, önceki tedavilere cevap verme süresi ve ilişkili semptomlarla birlikte tümör yükü de göz önünde tutularak önemlidir. Tedaviye en başından itibaren multidisipliner bir takım tarafından karar verilmesi gerekir.

İki yılda bir Lizbon, Portekiz'de yapılan İleri Evre Meme Kanseri Konferansı (Advanced Breast Cancer Conference-ABC), metastatik meme kanserinin tanı ve tedavisi açısından kanıta dayalı uluslararası ve multidisipliner uzlaşma kılavuzları sunmaktadır. Genel olarak, sistemik tedavi metastatik meme kanserinde ilk tedavi seçeneğidir ve belirli durumlarda (örn; primer metastatik hastalık, semptomatik kemik veya beyin metastazları) bölgesel tedavi (örn; cerrahi, radyoterapi) eklenebilir (143).

Klinik olarak mümkünse, meme kanseri histolojisini doğrulamak ve tümör biyolojisini tekrar belirlemek için ilk metastatik bölgenin biyopsisi önerilir (ER, PgR ve HER2) (143). Tümörün heterojenitesi veya sadece yöntemlerle ilgili sorunlar nedeniyle primer tümör ile metastaz arasında histoloji farklılık gösterebilir. Çok sayıda retrospektif çalışmada, %30–40 kadar yüksek uyumsuzluk oranları bildirilmiştir. Prospektif çalışmalarda bu oranlar biraz daha düşük görünmekte ve tedavi değişikliklerine yaklaşık %15 oranında yol açmaktadır. Metastazlar arasında bile görülebilecek potansiyel heterojenlik nedeniyle, bir tedavi hedefinin belirlenmesi tedavi seçimi açısından önemlidir. Hedefe ulaşılamaması durumunda, hedefe yönelik tedaviyi bırakmadan önce, metodolojik sorunların ilk sırada ele alınması gerekir.

Bifosfonatlar veya denosumab gibi kemik modifiye edici ilaçların ilk kemik metastazı görülmesinden tolere edilemeyen toksik etkiler ortaya çıkana kadar kullanımı tedavi için standarttır. Bu ilaçların programları, erken evre meme kanseri tedavisinden farklı uygulanır. Denosumabın iskeletle ilişkili olayları önlemede bifosfonatlardan daha etkili olduğu gösterilmiş olmasına rağmen, sağkalım avantajı bildirilmemiştir (144).

### **2.5.8 Endokrin-duyarlı Metastatik Meme Kanseri**

Uluslararası kılavuzlar, viseral kriz veya kemoterapi gerektiren yaşamı tehdit eden başka bir durum olmadığı sürece, HER2 negatif lüminal metastatik meme kanseri olan hastalarda endokrin tedavisini ilk tedavi seçeneği olarak önermektedir (143). Semptomlar, en iyi yanıt alınana kadar yaklaşık 3-4 ay beklemeye izin veriyorsa, endokrin tedavisi genellikle uygulanabilir. Metastatik meme kanseri açısından endokrin ilaçlar arasında tamoksifen, aromataz inhibitörleri, fulvestrant ve progesterinler bulunur. İdeal olarak, bu ilaçların her biri progresyon veya tolere edilemeyen toksik etkiler ortaya çıkana kadar sırayla verilir. Aromataz inhibitörleri, menopoz sonrası kadınlarda tercih edilen birinci basamak tedaviyi oluşturmaktadır, bununla birlikte, faz 2 FIRST çalışması, 1 mg anastrozol'a karşı 500 mg fulvestrant'ın genel sağkalım üzerine daha fazla yarar sağladığını öne sürmüştür (144). Doğrulamayı faz 3 FALCON çalışmasının sonuçları, birinci basamakta 1 mg anastrozol yerine 500

mg fulvestrant kullanımının progresyonsuz sağkalım avantajı göstermiştir (ancak genel sağkalım avantajı bulunmamaktadır) (145). Premenopozal hastalar açısından, overin tüm endokrin seçenekler ile (tamoksifen ile bile) baskılanması önerilmektedir (146).

Endokrin tedaviye hedefe yönelik tedaviler eklenerek progresyonsuz sağkalım süresinin uzatıldığı gösterilmiştir. Postmenopozal hastalarda non-steroid bir aromataz inhibitörünün başarısızlığından sonra M-TOR inhibitörü olan everolimusun, progresyonsuz sağkalımı 4-6 ay kadar arttırdığı, bununla birlikte, genel sağkalım üzerine ek bir etkisi olmadığı bildirilmiştir (147). Siklin bağımlı kinaz 4/6 (CDK 4/6) inhibitörü palbosiklibin, letrozol ile birlikte kullanıldığında metastatik meme kanseri açısından önceden sistemik tedavi uygulanmayan menopoz sonrası hastalarda progresyonsuz sağkalımı iyileştirdiği gösterilmiştir (148). Faz 3 PALOMA 2 çalışması bu kombinasyonun progresyonsuz sağkalım avantajını doğrulamıştır (medyan progresyonsuz sağkalım letrozol ve palbosiklib için 24,8 ay, sadece letrozol için 15,5 ay,  $p < 0,0001$ ). PALOMA 3 çalışmasında önceki endokrin tedavisi sonrası progresyon veya relaps gösteren hastalarda pabosiklibin fulvestrant ile birlikte sadece fulvestranta göre daha iyi olduğunu bildirilmiştir (149). Aynı çalışmada premenopozal hastalara ek olarak goserelin verilmiştir; bununla birlikte palbosiklibin etki büyüklüğü menopoz öncesi ve menopoz sonrası hastalarda benzer bulunmuştur (149). Herhangi bir CDK 4/6 inhibitörü açısından standart tedaviye karşı genel bir sağkalım avantajı rapor edilmemiştir. Ribociclib ve abemaciclib, klinik çalışmalarda değerlendirilen iki ek CDK 4/6 inhibitörüdür. Ribociclib birinci basamak kayıt çalışmasından elde edilen veriler, letrozol artı ribociclib kullanımının sadece letrozol kullanımına karşı önemli bir progresyonsuz sağkalım avantajı gösterdiğini bildirmektedir (150).

Umut verici kanıtlar göz önüne alındığında, endokrin tedavisi ve hedefe yönelik bir ilaç tedavisi birlikteliğinin lüminal metastatik meme kanserli hastaların tedavisinde çok büyük olasılıkla gelecek tedaviyi oluşturacağı öngörülmektedir. Bununla birlikte, ER ve PgR'nin yanı sıra, hasta seçimi açısından biyolojik belirteçler hala eksiktir. Yeni terapötik yaklaşımlar açısından bir sağkalım avantajı gösterilmediği



sürece, endokrin monoterapisi, özellikle önceki endokrin terapisine iyi yanıt veren ve yavaş ilerleyen hastalıklarda hala geçerli bir seçenektir.

### **2.5.9 HER2-Pozitif Metastatik Meme Kanserinin Yönetimi**

HER2 pozitif metastatik meme kanseri olan hastalarda anti-HER2 tedavisi mümkün olduğunca erken önerilir. Her ne kadar trastuzumab veya lapatinibin endokrin tedavisi (aromataz inhibitörü) ile birlikte etkinliği menopoz sonrası hastalar açısından birkaç faz 2-3 çalışmada gösterilmiş olsa da kemoterapi ile kombinasyon şu anda genel sağkalım avantajı nedeniyle erken tedavi basamaklarında önerilmektedir.

Öncül verilere dayanarak, trastuzumab artı taksan kemoterapisi, en az on yıl boyunca birinci basamak standart olmuştur (151). CLEOPATRA çalışmasının sonuçları, HER2-pozitif hastalığın birinci basamak tedavisinde, dosetaksele ek trastuzumab ve pertuzumab lehine, medyan 15,7 ay daha fazla genel sağkalım avantajı göstermiştir (141). Bu nedenle bu kombinasyon yeni birinci basamak standart haline gelmiştir. MARIANNE çalışmasının sonuçları, TDM-1'in (pertuzumab ile) birinci basamak kullanılan taksan+trastuzumabtan daha az etkili ya da üstün olmadığını göstermiştir (152). Pertuzumab eklenmesi genel çalışma popülasyonunda TDM-1'in etkinliğini arttırmamıştır.

İkinci basamak tedavide, faz 3 EMILIA çalışmasına göre taksan ve trastuzumab ile tedavi veya adjuvan trastuzumab ( $\leq 6$  ay) sonrasında hızlı progresyon sonrası, TDM-1, lapatinib ve kapesitabinden daha etkili bulunmuştur (142). Sonuç olarak, TDM-1 ikinci basamak standart haline gelmiştir.

HER2-pozitif metastatik meme kanserli hastalarda kanıta dayalı daha ileri basamak tedavi seçenekleri arasında lapatinib ve kapesitabin, lapatinib ve trastuzumab, progresyon sonrası kemoterapi ve trastuzumab veya trastuzumab ve pertuzumab bulunur (153-156). Bir hasta için metastatik meme kanserinde anti-HER2 tedavilerinin sırası, bilimsel kanıtlara ve tedavi ortamındaki onay ve geri ödemeye bağlı değişiklik gösterebilir.

### **2.5.10 Metastatik Meme Kanseri Açısından Kemoterapi**

Kemoterapi, üçlü negatif meme kanserinde, lüminal hastalıkta endokrin seçenekler tükendikten sonra veya yaşamı tehdit eden durumlarda veya yüksek derecede semptomatik olan hastalarda hızlı bir cevap gerektiğinde, daima endikedir. Hastanın semptomları kombinasyon biçiminde bir kemoterapiye ihtiyaç duymuyorsa, kombinasyon kemoterapileri sağkalım süresini uzatmadığından sıralı mono-kemoterapiler önerilir (157). Mono-kemoterapi, progresyona veya tolere edilemez toksik etkiler görülene kadar verilebilirken, kombinasyon kemoterapisi toksisite nedeniyle genellikle en iyi cevap elde edilene kadar verilir.

Birkaç bileşik kanıta dayalıdır. Optimal bir sıralama bilinmemektedir ve rejimlerin ve ilaçların seçimi, program ve yan etki paterninin yanı sıra önceki tedaviler ve kalıntı toksik etkiler açısından hasta tercihlerine bağlıdır. Adjuvan ortamda daha önceden verilmemişse, metastatik meme kanserli hastalar, antrasiklinler ve taksanlar almalıdır. İyi bir başlangıç cevabı ve uzun süre progresyon görülmeyen bir aralığın (>12 ay) ardından, antrasiklinler ve taksanları tekrar kullanmak mümkündür. Bununla birlikte, serbest antrasiklinler açısından, kardiyotoksik etkilerden kaçınmak için kümülatif doz sınırlarının dikkate alınması gerekir.

Anti-VEGF antikoru bevacizumab, progresyonsuz sağkalımı artırırken (ortanca progresyonsuz sağkalım bevacizumab için 9,2 ay; plasebo veya bevacizumab yokken 6,7 ay; 2447 hastanın meta-analizi) paklitaksel veya kapesitabin gibi birinci basamak kemoterapi ile birlikte verildiğinde toplam sağkalımı arttıramaz.

### **2.6 Meme Kanserinde Prognostik Faktörler**

Prognostik faktörler, büyüme, invazyon gibi metastatik potansiyelin göstergeleri olmakla birlikte, prognozun belirlenmesinde rutin patolojik değerlendirme temeldir. Klasik prognostik faktörler; evre, aksiller lenf nodu tutulumu, tümör boyutu, tümörün histolojik tipi ve grade'i, nükleer grade, lenfovasküler invazyon, deri ve meme başı invazyonu olarak karşımıza çıkmaktadır. Yaş bağımsız prognostik bir parametre olarak incelenmektedir. Genç hastaların yaşlılara göre kötü prognoza sahip oldukları ve en kötü prognozun 30 yaş altı hastalarda gözlendiği

bildirilmiştir. Prognozun kötü seyretme riski, 45-50 yaş hastalara göre 30 yaş altı hastalarda iki kat artmıştır (158).

En önemli prognostik değişken, tümörün evresi olarak bildirilmiştir (159). Tümör boyutunun; lenf nodu tutulumu ve hastalığın prognozuyla yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. Tüm meme kanseri tiplerinde tümör çapı büyüdükçe yaşam süresi kısalmaktadır. Tümör çapının iki cm ya da daha küçük olduğu olgularda prognoz belirgin olarak daha iyi bulunmuştur (160). Meme kanserinde evreyi ve dolayısıyla prognozu belirleyen en önemli faktör ise aksiller lenf nodu tutulumu ve metastatik lenf nodu sayısıdır. Aksiller lenf nodu metastazı olmayan hastalarda, 10 yıllık progresyonsuz yaşam %70-80 olarak tahmin edilirken, aksiller lenf nodu metastazı varlığında bu oran yaklaşık %30 olarak hesaplanmıştır. Tutulan lenf nodu sayısının artması sistemik metastaz riskini arttırmaktadır. Metastatik lenf nodu sayısı kadar, metastatik lezyonun çapı ve lenf nodu çevresi yumuşak dokuya invazyon da prognozu olumsuz yönde etkileyen faktörlerdendir (160,161).

## **2.7 Meme Kanseri ve İnflamasyon İlişkisi**

Kanserin ilerlemesinin ve prognozunun konağın tümör mikro çevresindeki inflamatuvar cevaptan etkilendiği düşünülmektedir (162). Sistemik inflamatuvar cevabın bileşenleri olarak, lenfositler, nötrofiller ve plateletlerin kanser ve tümör ilerlemesinde önemli bir rol oynadığı giderek daha fazla kabul edilmektedir (163-165). Bugüne kadar, nötrofil/lenfosit oranı (NLR), PLR ve Glasgow Prognostik Skoru gibi periferik kan kaynaklı inflamasyona dayalı skorlar kanserde prognostik belirteçler olarak öne sürülmüştür (166-168).

PLR, çeşitli solid tümörlerin prognozunu değerlendirmek amacıyla periferik kandan elde edilen ulaşılması kolay ve maliyet açısından etkin olarak tanımlanmaktadır ve son zamanlarda inflamasyon ve bağışıklıkla ilgili bir prognostik skor haline gelmiştir (4). Bunun sebebi olarak, tümör hücreleri veya mikro çevresindeki hücrelerden salınan IL1, IL3, IL6 gibi inflamatuvar sitokinlerin megakaryositleri stimule ederek platelet artışına neden olduğu öne sürülmektedir (3).

Yapılan çalışmalarda artmış PLR'nin kolorektal kanser açısından kötü prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (5,6). Yine bazı çalışmalarda, artmış PLR'nin mide kanseri ve akciğer kanserinde kötü prognoz açısından iyi bir belirleyici olduğu savunulmaktadır (7,8). Bununla birlikte, PLR ile meme kanseri prognozu arasındaki ilişki tartışmalıdır (4,9,10).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamızda 2006-2013 yılları arasında İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi onkoloji polikliniğine başvuran ve meme kanseri tanısı alan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Dahil edilme kriteri olarak meme kanseri tanısı ile takip ediliyor olmak ve 18 yaş üzeri olmak kabul edilirken, farklı bir kanser tanısına sahip hastalar çalışmadan dışlandı. Hastaların tanı anındaki yaş, takip süresi, tanı anındaki evresi, ER, PR, moleküler tipi, menapoz durumu, almış oldukları tedaviler, metastaz, progresyon, exitus durumları ve tarihleri ile preoperatif platelet ve lenfosit değerleri not edildi. Moleküler tipler belirlenirken aşağıdaki özellikler kullanıldı:

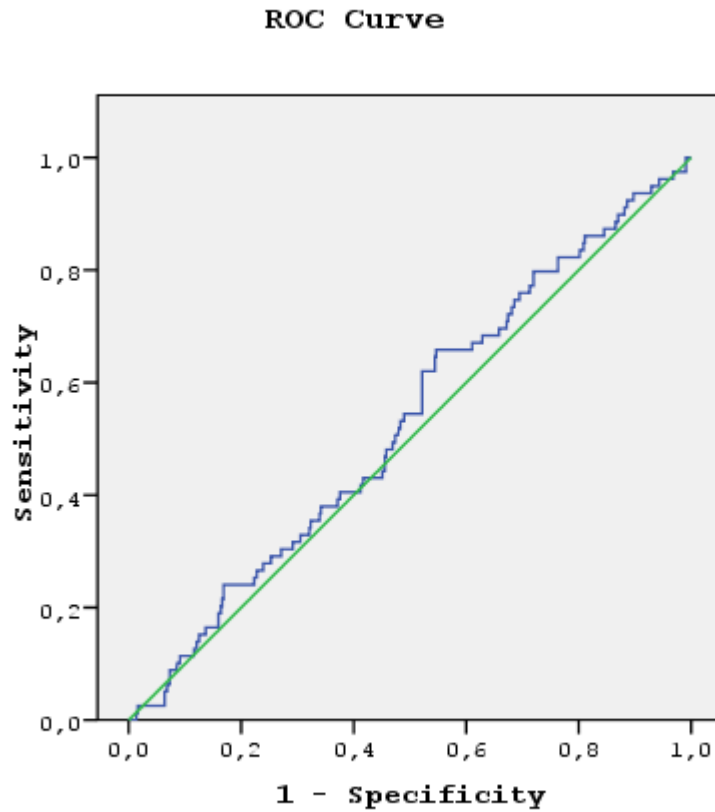
- Luminal A (ER+ ve/veya PR+, düşük Ki67 (<%20) ve HER2-)
- Luminal B HER2 Pozitif (ER+ ve/veya PR+, yüksek Ki67 ve HER2+)
- Luminal B HER2 Negatif (ER+ ve/veya PR+, yüksek Ki67 ve HER2-)
- Luminal olmayan HER2 (ER-, PR- ve HER2+)
- Bazal tip (ER-, PR- ve HER2-)

#### 3.1 Veri Analiz Yöntemi

İstatistiksel analizler için SPSS-25 yazılım programı kullanıldı. Tanımlayıcı veriler ortalama  $\pm$  standart sapma, medyan ve minimum-maksimum değerler olarak gösterildi. Frekans belirtilen durumlar yüzde (%) ile ifade edildi. Hastaların preoperatif hemogramları baz alınarak platelet sayısının lenfosit sayısına oranı (PLR) hesaplandı. ROC eğrisine göre tüm hastalar için bir cut-off değeri hesaplanmaya çalışıldı. Bununla birlikte, ROC analizi sonucunun PLR oranının genel sağkalım ve progresyonsuz sağ kalım açısından anlamlı bir cut-off değeri sağlayamayacağı belirlendi (Şekil 1 ve Şekil 2). Daha sonrasında, tüm alt gruplar için ROC eğrisine göre bir cut-off değeri hesaplanmaya çalışıldı. Bununla birlikte, hiçbir alt grupta ROC analizi sonucunun PLR oranının genel sağkalım ve progresyonsuz sağ kalım açısından anlamlı bir cut-off değeri sağlayamayacağı belirlendi (Şekil 3-12). Bu nedenle hastalar PLR oranlarına ait medyan değerlere göre medyan değer altında kalanlar ve medyan

değerin üstüne çıkanlar olmak üzere iki grupta incelendi. Genel sağkalım; tanı anından ölüme kadar geçen süre olarak veya ölüm olmayan durumda analizlerin yapıldığı tarihe kadar belirlenirken, progresyonsuz sağkalım; tanı tarihinden hastalık progresyon bulgularının tespit edildiği veya exitus olduğu zamana kadar geçen süre olarak, takibe gelmeyen hastalarda ise son görüldüğü tarihe kadar geçen süre olarak hesaplandı. Sağkalım analizlerinde 'Kaplan-Meier metodu' kullanıldı ve grupların sağkalımı log-rank ile karşılaştırıldı. p değerinin <0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

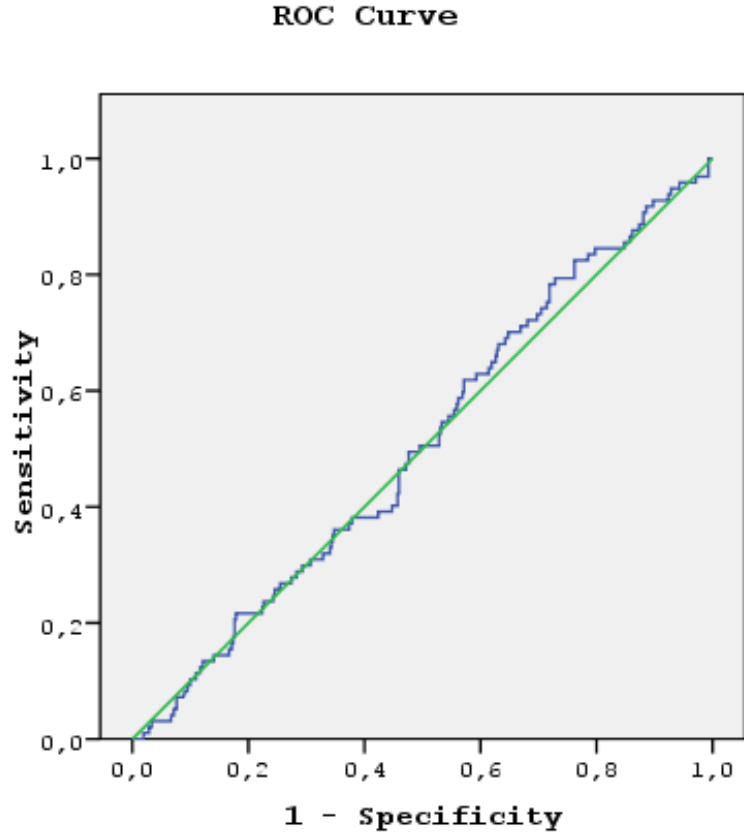
Şekil 1. Tüm Hastalarda Genel Sağkalım Açısından PLR Oranına Ait ROC Eğrisi



Diagonal segments are produced by ties.

Area	Standard Error	Asymptomatic Significance	Asymptomatic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
0,529	0,035	0,410	0,461	0,597

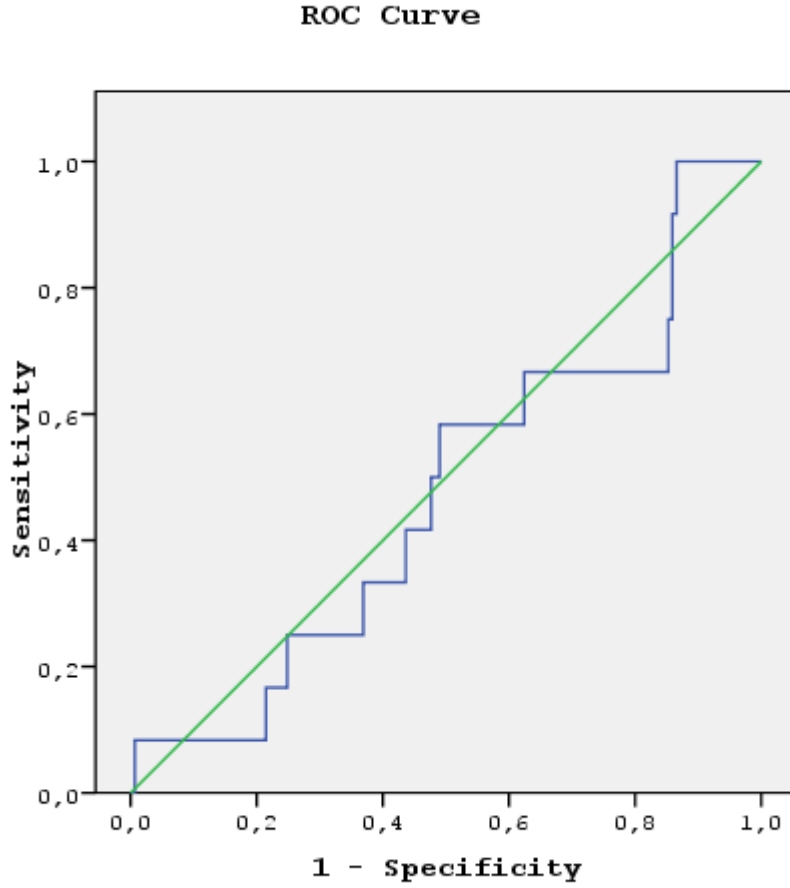
Şekil 2. Tüm Hastalarda Progresyonsuz Sağkalım Açısından PLR Oranına Ait ROC Eğrisi



Diagonal segments are produced by ties.

Area	Standard Error	Asymptomatic Significance	Asymptomatic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
0,508	0,032	0,806	0,446	0,570

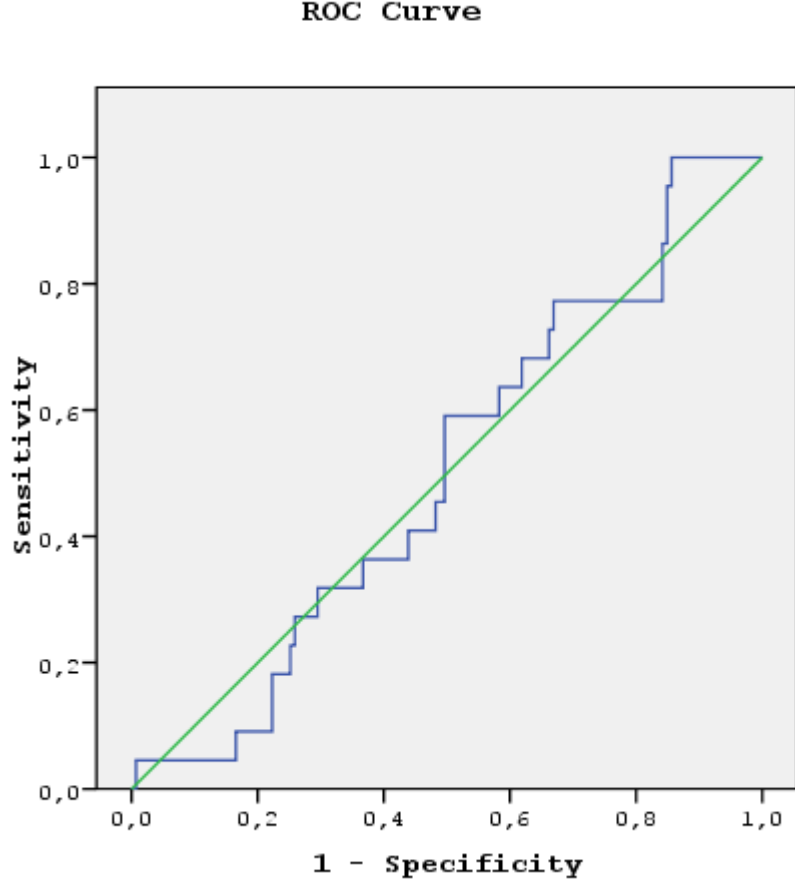
Şekil 3. Luminal A Moleküler Tıp Alt Grubunda Genel Sağlık Açısından PLR Oranına Ait ROC Eğrisi



Area	Standard Error	Asymptomatic Significance	Asymptomatic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
0,475	0,085	0,772	0,309	0,641

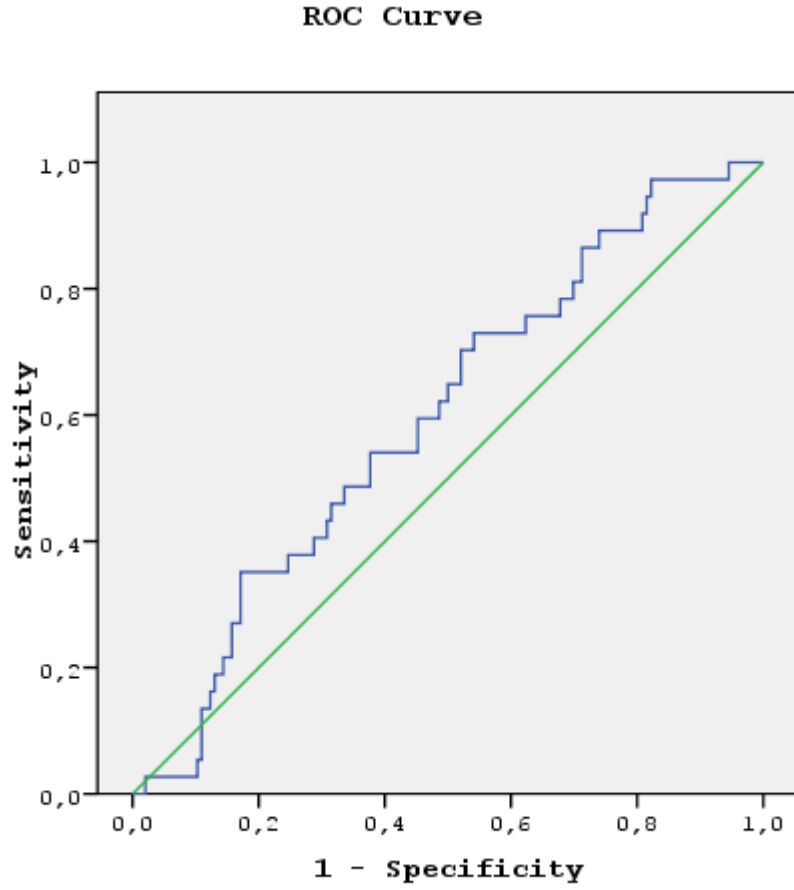


Şekil 4. Luminal A Moleküler Tip Alt Grubunda Progresyonsuz Sağkalım Açısından PLR Oranına Ait ROC Eğrisi



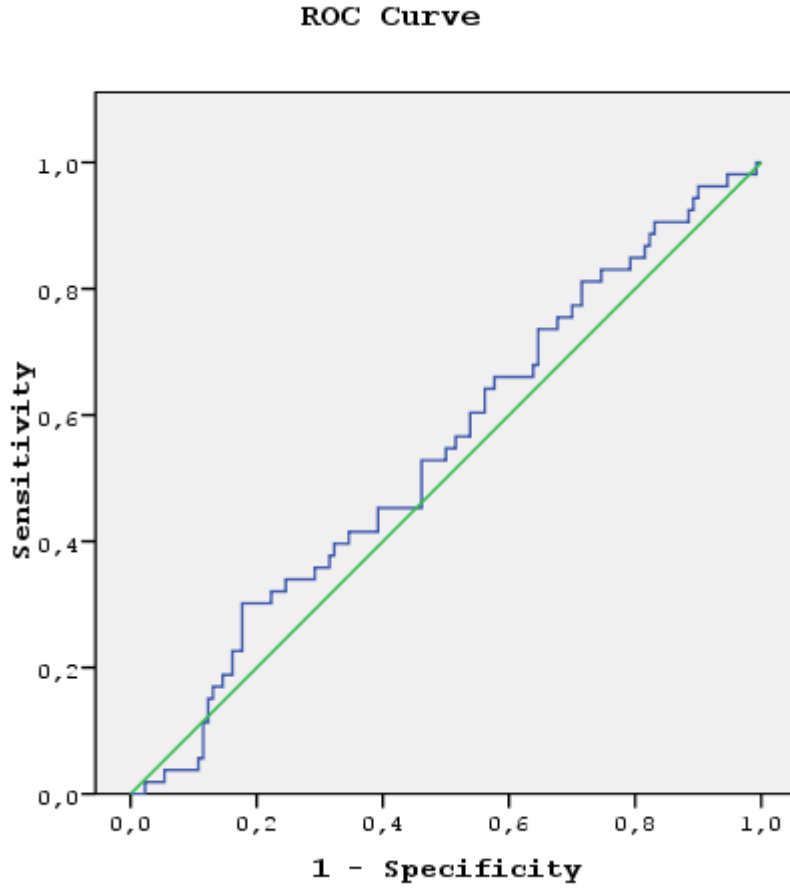
Area	Standard Error	Asymptomatic Significance	Asymptomatic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
0,501	0,060	0,984	0,383	0,619

Şekil 5. Lüminal B HER2 Negatif Moleküler Tip Alt Grubunda Genel Sağkalım Açısından PLR Oranına Ait ROC Eğrisi



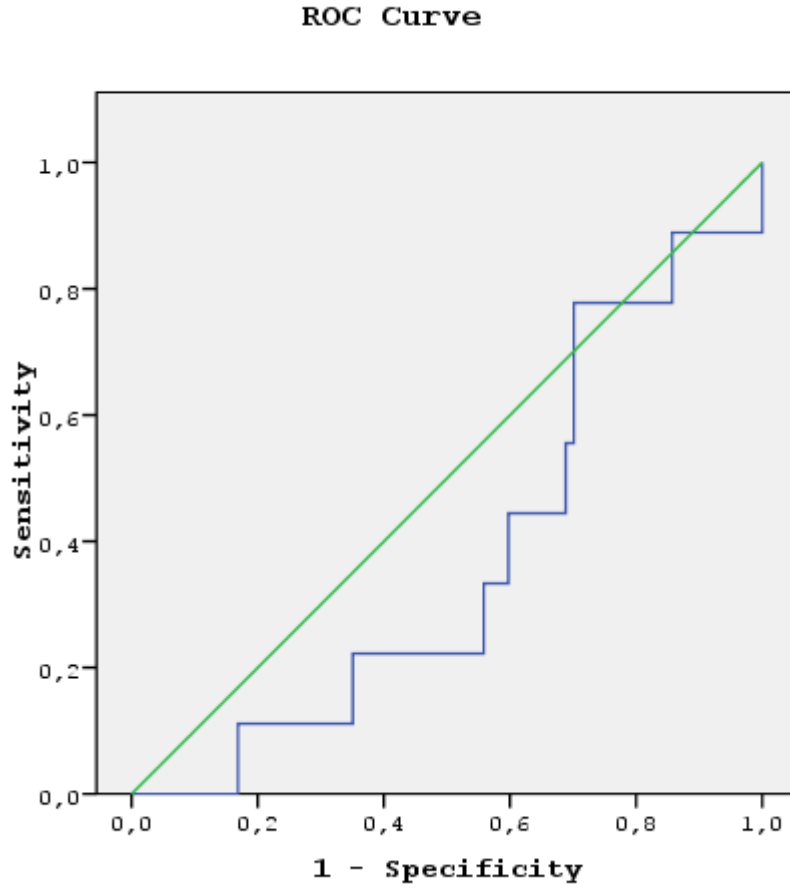
Area	Standard Error	Asymptotic Significance	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
0,596	0,049	0,072	0,499	0,693

Şekil 6. Lüminal B HER2 Negatif Moleküler Tip Alt Grubunda Progresyonsuz Sağkalım Açısından PLR Oranına Ait ROC Eğrisi



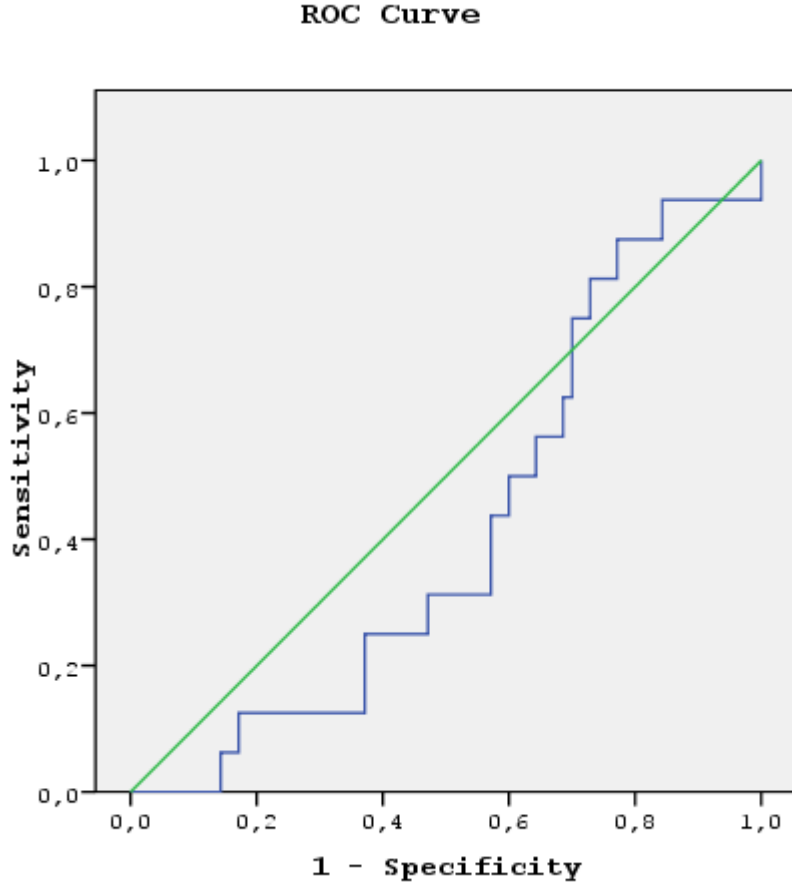
Area	Standard Error	Asymptomatic Significance	Asymptomatic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
0,542	0,046	0,371	0,451	0,633

Şekil 7. Lüminal B HER2 Pozitif Moleküler Tip Alt Grubunda Genel Sağkalım Açısından PLR Oranına Ait ROC Eğrisi



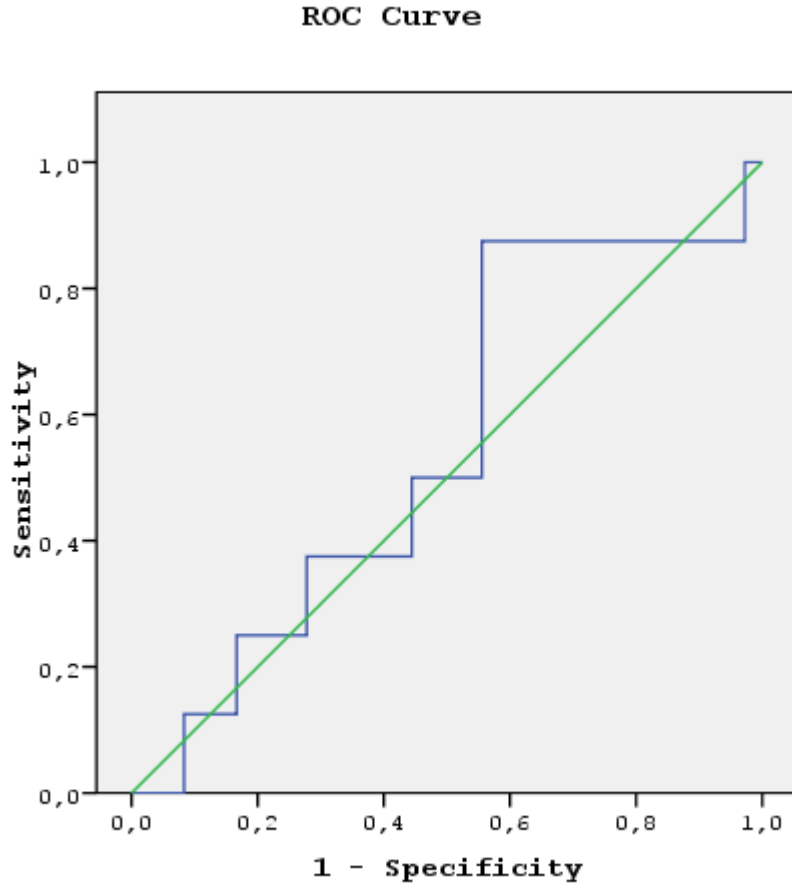
Area	Standard Error	Asymptotic Significance	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
0,375	0,087	0,222	0,204	0,546

Şekil 8. Lüminal B HER2 Pozitif Moleküler Tip Alt Grubunda Progresyonsuz Sağkalım Açısından PLR Oranına Ait ROC Eğrisi



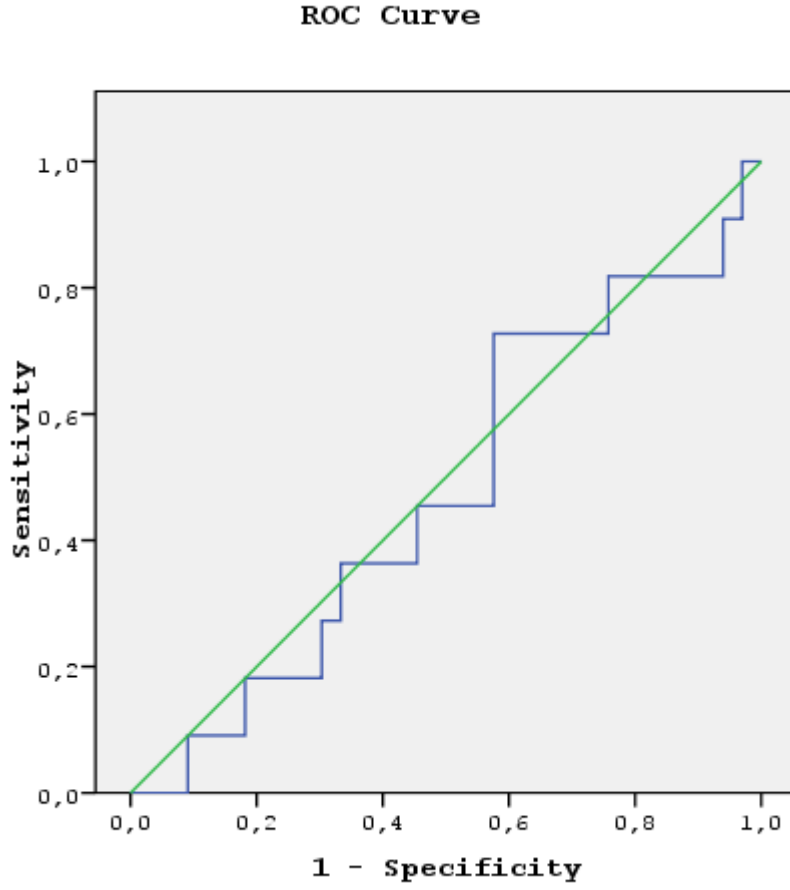
Area	Standard Error	Asymptomatic Significance	Asymptomatic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
0,416	0,070	0,297	0,279	0,553

Şekil 9. HER2 Moleküler Tip Alt Grubunda Genel Sağlıkım Açısından PLR Oranına Ait ROC Eğrisi



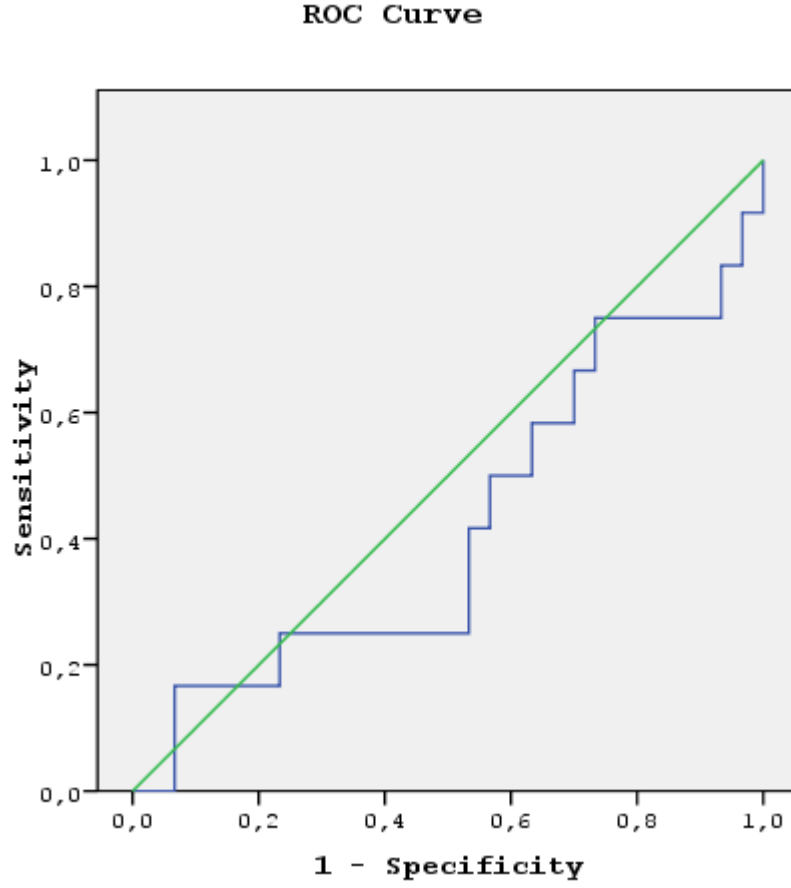
Area	Standard Error	Asymptotic Significance	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
0,549	0,109	0,670	0,336	0,761

Şekil 10. HER2 Moleküler Tıp Alt Grubunda Progresyonsuz Sağkalım Açısından PLR Oranına Ait ROC Eğrisi



Area	Standard Error	Asymptomatic Significance	Asymptomatic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
0,477	0,100	0,818	0,281	0,672

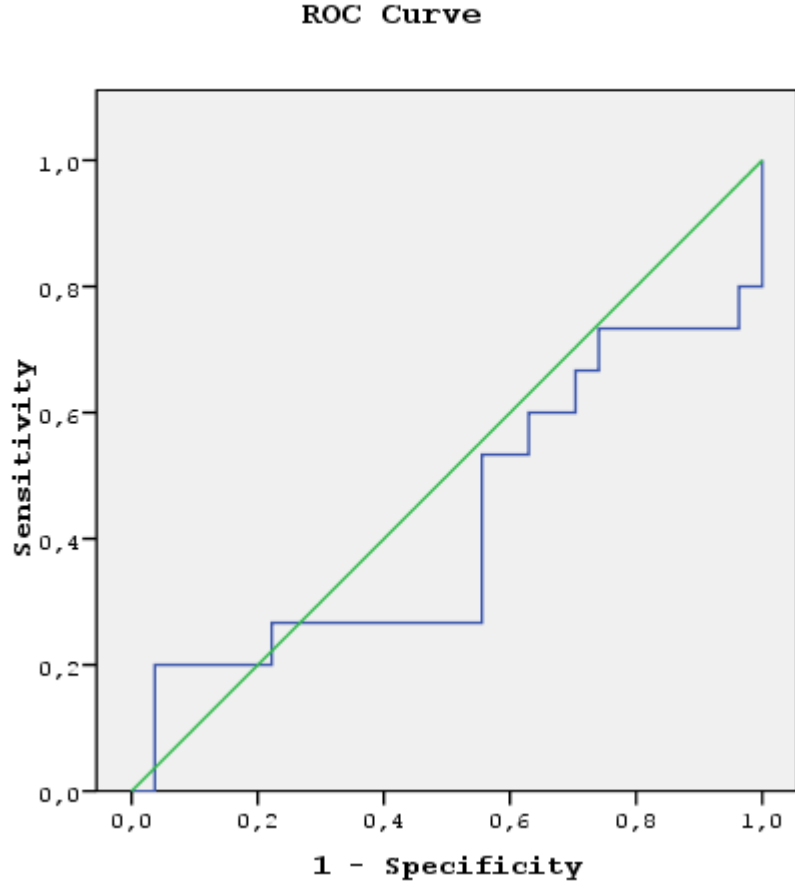
Şekil 11. Bazal Moleküler Tip Alt Grubunda Genel Sağkalım Açısından PLR Oranına Ait ROC Eğrisi



Area	Standard Error	Asymptomatic Significance	Asymptomatic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
0,419	0,103	0,419	0,218	0,620



Şekil 12. Bazal Moleküler Tip Alt Grubunda Progresyonsuz Sağkalım Açısından PLR Oranına Ait ROC Eğrisi



Area	Standard Error	Asymptomatic Significance	Asymptomatic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
0,427	0,100	0,439	0,232	0,623

## 4. BULGULAR

### 4.1 Hastaların Demografik Özellikleri

Tüm verilerine ulaşılan 518 kadın hasta çalışmaya dahil edildi. Tanı zamanındaki medyan yaşı 50 yıl (minimum-maksimum: 27-81 yıl) olarak belirlendi. Hastaların medyan takip süresi 101,24 ay (minimum-maksimum: 9-152 ay) olarak belirlendi. Hastaların tanı anındaki evreleri incelendiğinde çoğunun Evre 2A olduğu tespit edildi (%53,1). En fazla görülen moleküler alt tip Lüminal B HER2 negatif (%35,3) olarak belirlendi. Tanı anında post-menapozal ve pre-menapozal kadınların sayısının yakın olduğu saptandı (post-menapozal: 271; premenapozal: 243). Hastaların demografik özellikleri Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1. Hastaların Demografik Özellikleri

n=518	Ortalama ± Standart Sapma	Medyan (Minimum-Maksimum)
<b>Tanı Yaşı (yıl)</b>	51,81 ± 10,97	50 (27-81)
<b>Takip Süresi (ay)</b>	99,04 ± 25,84	101,24 (9-152)
<b>ER+ (n, (%))</b>	375 (72,4)	
<b>PR+ (n, (%))</b>	387 (74,7)	
<b>Tanı Anındaki Evre (n, (%))</b>		
1A	108 (20,8)	
1B	3 (0,6)	
2A	163 (31,5)	
2B	112 (21,6)	
3A	93 (18)	
3B	2 (0,4)	
3C	37 (7,1)	
<b>Moleküler Tip</b>		
Lüminal A	161 (31,1)	
Lüminal B HER2 Negatif	183 (35,3)	
Lüminal B HER2 Pozitif	86 (16,6)	
HER2	44 (8,5)	
Bazal Tip	42 (8,1)	
<b>Menapoz Durumu (n, (%))</b>		
Post-menapoz	271 (52,3)	
Pre-menapoz	243 (46,9)	

Hastaların çok büyük bir bölümünün (%91,7) kemoterapi aldığı belirlendi. Benzer şekilde hastaların büyük bir bölümüne (%88,2) cerrahi sonrası radyoterapi uygulandığı görüldü. Kullanılan tedavi modaliteleri Tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo 2. Hastaların Kullandıkları Tedaviler (n=518)

<b>Kemoterapi (n, (%))</b>	
AC (antrasiklin ve siklofosfamid)	66 (%12,7)
AC+Taksan	33 (%6,4)
FEC (5-florourasil, epirubisin ve siklofosfamid)	180 (%34,7)
FEC+Taksan	8 (%1,5)
TAC (docetaksel, doksorubisin ve siklofosfamid)	180 (%34,7)
Diğer	3 (%0,6)
Yok	48 (%9,3)
<b>Herceptin (n, (%))</b>	
Var	112 (%21,6)
Yok	405 (%78,2)
<b>Radyoterapi (n, (%))</b>	
Var	457 (%88,2)
Yok	61 (%11,8)
<b>LHRH (Lüteinleştirici hormon salgılayıcı hormonu) (n, (%))</b>	
Var	442 (%85,3)
Yok	74 (%14,3)

Hastaların preoperatif lenfosit, platelet sayıları ve platelet/lenfosit oranları Tablo 3’te verilmiştir. Tüm hastalar açısından ortalama platelet/lenfosit oranı 135,75  $\pm$  60,04, medyan değeri ise 124,11 olarak tespit edildi.

Tablo 3. Hastaların Preoperatif Lenfosit, Platelet Sayıları ve Platelet/Lenfosit Oranları

<b>n: 518</b>	<b>Ortalama <math>\pm</math> Standart Sapma</b>	<b>Medyan</b>	<b>Minimum-Maksimum</b>
<b>Lenfosit</b>	2350,51 $\pm$ 788,46	2260	9-6180
<b>Platelet</b>	289353,80 $\pm$ 75337,68	282000	6570-645000
<b>Platelet/Lenfosit Oranı</b>	135,75 $\pm$ 60,04	124,11	15,31-730

Hastalar moleküler alt tiplere göre preoperatif lenfosit sayıları, platelet sayıları ve platelet/lenfosit oranları açısından karşılaştırıldığında Lüminal A grubu hastaların, Lüminal B HER2 Negatif ve HER2 tip hastalara göre daha fazla lenfosit sayısına sahip oldukları görülürken, platelet sayısı ve platelet/lenfosit oranı açısından alt tipler arasında bir farklılık saptanmadı (Tablo 4).

Tablo 4. Hastaların Moleküler Alt Tipe Göre Preoperatif Lenfosit, Platelet Sayıları ve Platelet/Lenfosit Oranları Açısından Karşılaştırılması

Moleküler Tip	Platelet	Lenfosit	Platelet/Lenfosit Oranı
Lüminal A (n: 161)	291000 (242000/343000)	2360 (1990/2940)	117,5 (95,3/153,9)
Lüminal B HER2 Negatif (n: 183)	279000 (243000/324000)	2170 (1760/2730)	126,9 (102,6/164,4)
Lüminal B HER2 Pozitif (n: 86)	281000 (253000/319000)	2265 (1920/2670)	121,9 (105,5/156,3)
HER2 (n: 44)	271500 (239500/309000)	2130 (1740/2470)	137,4 (110,9/166,5)
Bazal Tip (n: 42)	283000 (244000/333000)	2315 (1680/2590)	128,4 (108,5/159,7)
		<b>0,018</b>	
		<b>p1: 0,006**</b>	
		p2: 0,132	
		<b>p3: 0,006**</b>	
		p4: 0,077	
p*	0,641	p5: 0,338	0,175
		p6: 0,462	
		p7: 0,973	
		p8: 0,118	
		p9: 0,479	
		p10: 0,479	

\*Kruskal-Wallis Analizi, \*\* Mann-Whitney U Testi, p1: Lüminal A vs. Lüminal B HER2 Negatif, p2: Lüminal A vs. Lüminal B HER2 Pozitif, p3: Lüminal A vs. HER2, p4: Lüminal A vs. Bazal Tip, p5: Lüminal B HER2 Negatif vs. Lüminal B HER2 Pozitif, p6: Lüminal B HER2 Negatif vs. HER2, p7: Lüminal B HER2 Negatif vs. Bazal Tip, p8: Lüminal B HER2 Pozitif vs. HER2, p9: Lüminal B HER2 Pozitif vs. Bazal Tip, p10: HER2 vs. Bazal Tip

Hastalar tanı anındaki evrelere göre preoperatif lenfosit sayıları, platelet sayıları ve platelet/lenfosit oranları açısından karşılaştırıldığında hiçbir parametrede tanı anındaki evrelere göre bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Tanı anındaki evre ile platelet/lenfosit oranı arasında zayıf fakat anlamlı bir ilişki saptandı ( $\rho: 0,104$ ,  $p: 0,018$ ).

Hastalar ER pozitif (n: 375) ve ER negatif (n: 141) olarak ikiye ayrılıp preoperatif lenfosit sayıları, platelet sayıları ve platelet/lenfosit oranları açısından karşılaştırıldığında, gruplar arasında yalnızca ER pozitif hastalarda lenfosit sayıları daha yüksek olacak şekilde istatistiksel olarak bir fark tespit edildi ( $p: 0,048$ ). Preoperatif platelet sayıları ( $p: 0,539$ ) veya platelet/lenfosit oranı ( $p: 0,079$ ) açısından gruplar arasında istatistiksel bir fark saptanmadı.

Hastalar PR pozitif (n: 387) ve PR negatif (n: 130) olarak ikiye ayrılıp preoperatif lenfosit sayıları, platelet sayıları ve platelet/lenfosit oranları açısından karşılaştırıldığında, gruplar arasında gruplar arasında istatistiksel açıdan bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

#### 4.2 Progresyonsuz Sağkalım ve Genel Sağkalım

İncelenen tarihler arasında progresyon gösteren hastaların oranının %22,8, exitus olan hastaların oranının %15,3 olduğu görüldü. Hastaların çoğunda (%83,8) metastaz gelişmediği belirlendi (Tablo 5). Hastaların sağ kalım analizleri yapılırken ROC eğrisine göre bir cut-off değeri belirlenemediğinden, hastalar PLR medyan değeri göz önüne alınarak 124 altı ve üstü olmak üzere iki grupta incelendi. Medyan PLR değeri 124 altı olan hastaların 5-yıllık progresyonsuz sağ kalım oranı %90,7, 124 üstü olan hastaların 5-yıllık progresyonsuz sağ kalım oranı %84,8 olarak belirlendi. Genel sağkalım açısından 5-yıllık sağ kalım oranı medyan PLR değeri 124 altı olan hastalarda %96,9, 124 üstü olan hastalarda %90,7 olarak belirlendi. PLR'nin progresyonsuz sağ kalım üzerine etkisi iki grup arasında farklı bulunmadı (Tablo 6, Şekil 13,  $p>0,05$ ). Benzer şekilde PLR'nin genel sağ kalım üzerine etkisi iki grup arasında benzer olarak tespit edildi (Tablo 7, Şekil 14,  $p>0,05$ ) Tüm alt gruplarda PLR'nin progresyonsuz sağ kalım ve genel sağ kalım üzerine etkisi ilgili medyan değerler kullanılarak değerlendirildi, bununla birlikte hiçbir alt grupta ilgili medyan değere göre ayrılan gruplar arasında bir fark tespit edilmedi (Tablolar 8-17, Şekiller 15-24,  $p>0,05$ ).

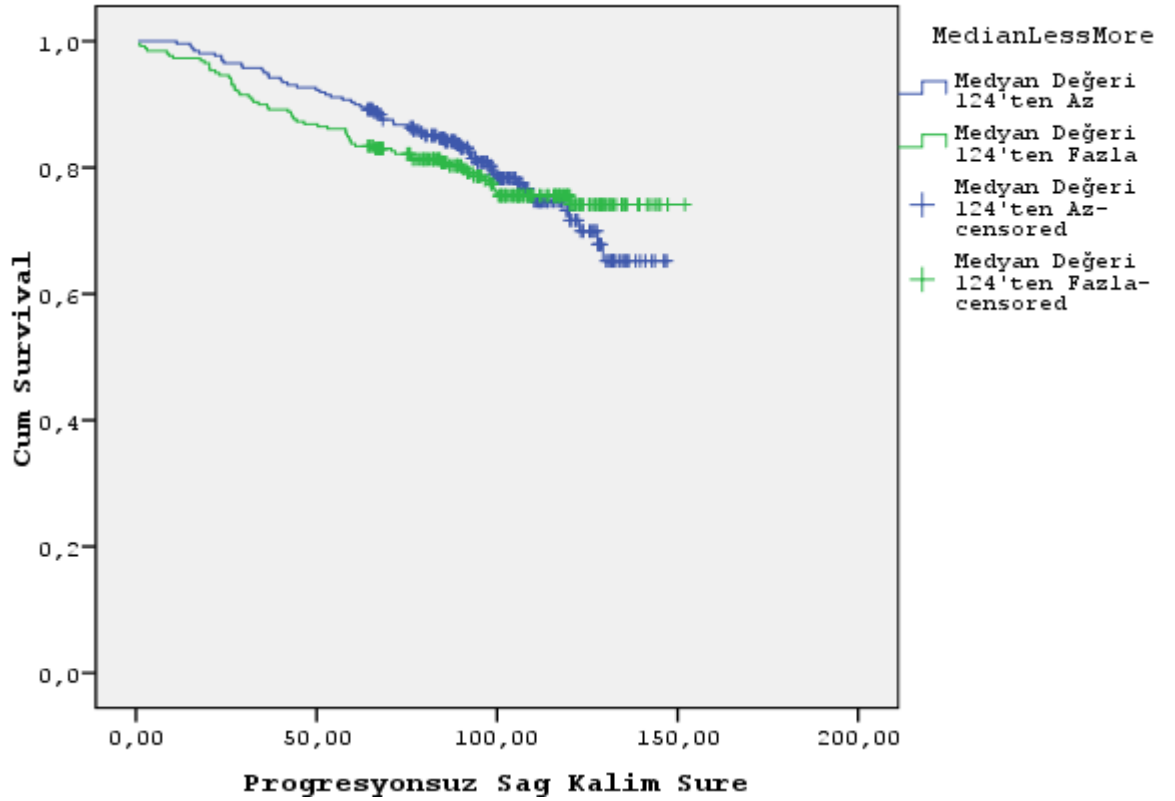
Tablo 5. Hastaların Metastaz, Progresyon ve Exitus Durumları

<b>Metastaz Durumu (n, (%))</b>	
Lokal Nüks	9 (%1,7)
Uzak Metastaz	75 (%14,5)
Yok	434 (%83,8)
<b>Progresyon (n, (%))</b>	
Var	118 (%22,8)
Yok	400 (%77,2)
<b>Exitus (n, (%))</b>	
Var	79 (%15,3)
Yok	439 (%84,7)

Tablo 6. Tüm Hastalarda Platelet/Lenfosit Oranının Progresyonsuz Sağ Kalım Üzerine Etkisi

Platelet/Lenfosit Oranı	Hasta Sayısı	Progresyon Gösteren Hasta Sayısı	Progresyonsuz Sağ Kalım (ay) (%95 CI)	p değeri
Medyan Değeri 124 ve Altı	259	59 (%22,8)	124,91 (119,93-129,89)	0,848
Medyan Değeri 124 ve Üstü	259	59 (%22,8)	126,64 (120,84-132,45)	

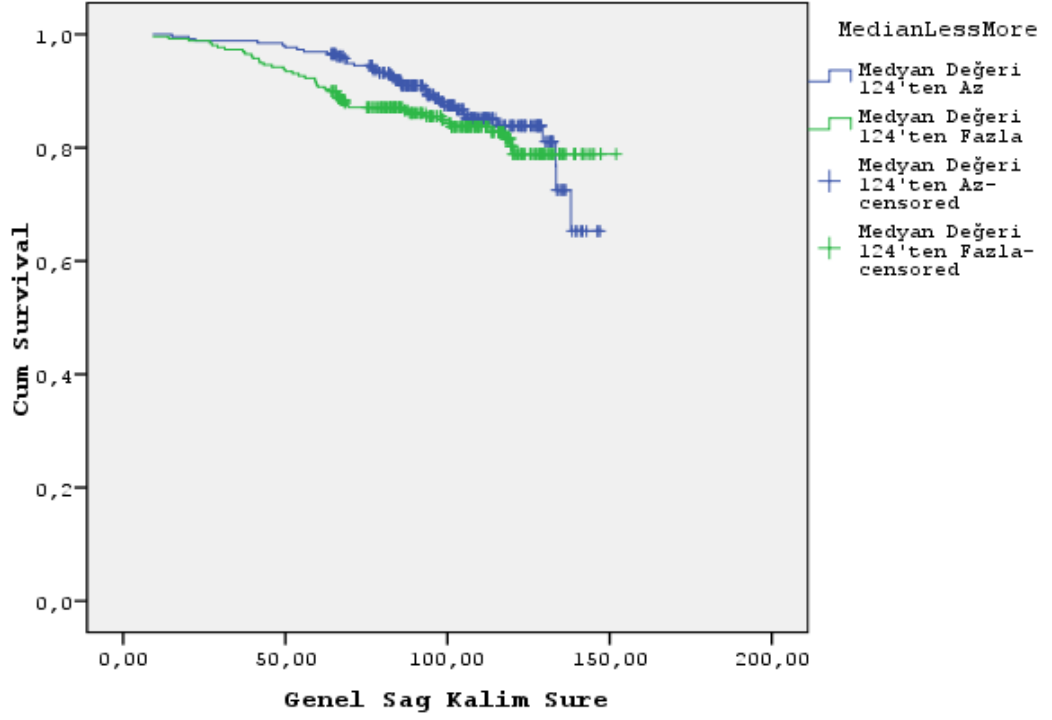
Şekil 13. Tüm Hastalarda Platelet/Lenfosit Oranının Progresyonsuz Sağ Kalım Üzerine Etkisi



Tablo 7. Tüm Hastalarda Platelet/Lenfosit Oranının Genel Sağ Kalım Üzerine Etkisi

Platelet/Lenfosit Oranı	Hasta Sayısı	Exitus Olan Hasta Sayısı	Genel Sağ Kalım (Ay) (%95 CI)	p değeri
Medyan Değeri 124 ve Altı	259	36 (%23,9)	133,92 (129, 96-137,88)	0,377
Medyan Değeri 124 ve Üstü	259	43 (%26,6)	135,04 (130,36-139,72)	

Şekil 14. Tüm Hastalarda Platelet/Lenfosit Oranının Genel Sağ Kalım Üzerine Etkisi

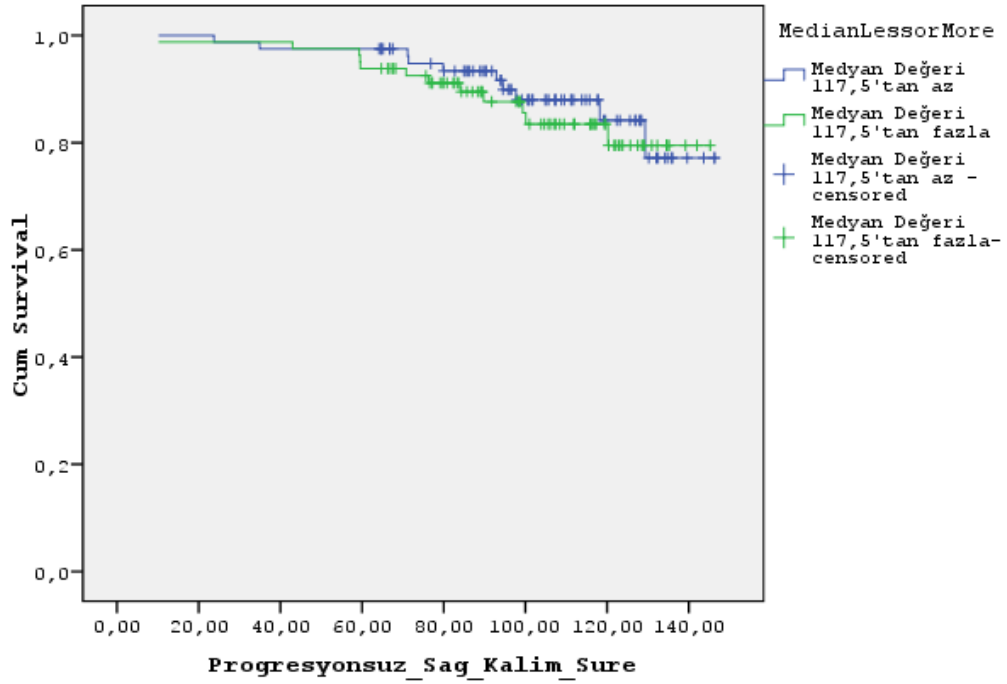




Tablo 8. Luminal A Moleküler Tip Alt Grubunda Platelet/Lenfosit Oranının Progresyonsuz Sağ Kalım Üzerine Etkisi

Platelet/Lenfosit Oranı	Hasta Sayısı	Progresyon Gösteren Hasta Sayısı	Progresyonsuz Sağ Kalım (ay) (%95 CI)	p değeri
Medyan Değeri 117,5 ve Altı	80	10 (%12,5)	135,40 (129,05-141,76)	0,584
Medyan Değeri 117,5 ve Üstü	81	12 (%14,8)	132,25 (125,42-139,09)	

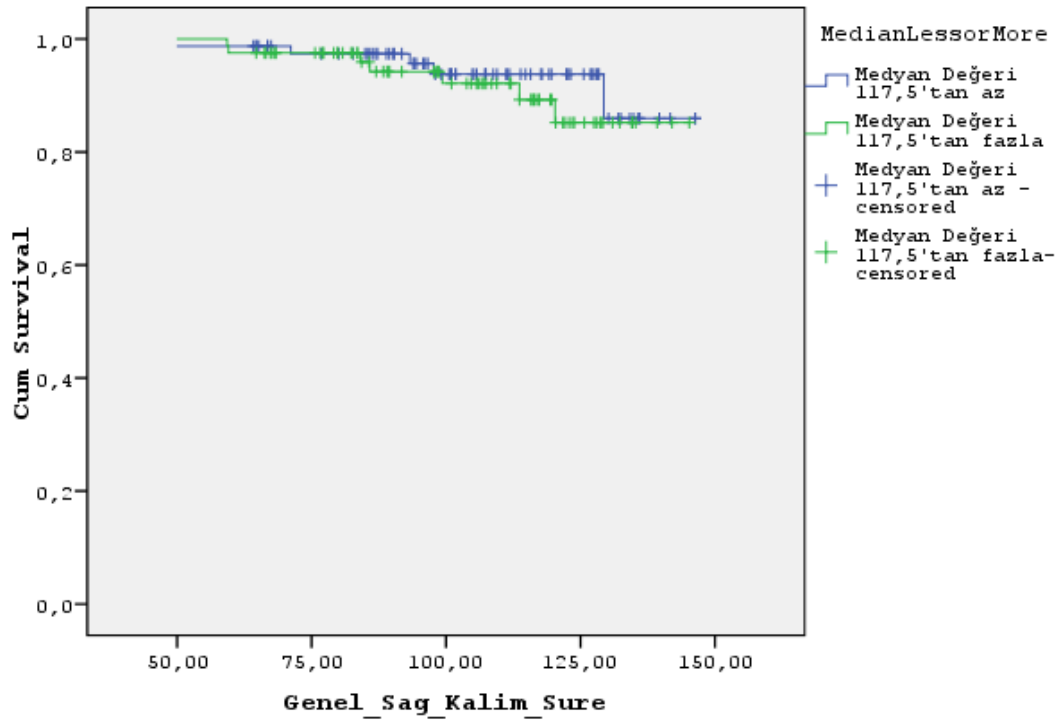
Şekil 15. Luminal A Moleküler Tip Alt Grubunda Platelet/Lenfosit Oranının Progresyonsuz Sağ Kalım Üzerine Etkisi



Tablo 9. Luminal A Moleküler Tip Alt Grubunda Platelet/Lenfosit Oranının Genel Sağ Kalım Üzerine Etkisi

Platelet/Lenfosit Oranı	Hasta Sayısı	Exitus Olan Hasta Sayısı	Genel Sağ Kalım (Ay) (%95 CI)	p değeri
Medyan Değeri 117,5 ve Altı	80	5 (%6,2)	140,93 (136,37-145,50)	0,500
Medyan Değeri 117,5 ve Üstü	81	7 (%8,6)	135,04 (133,33-143,11)	

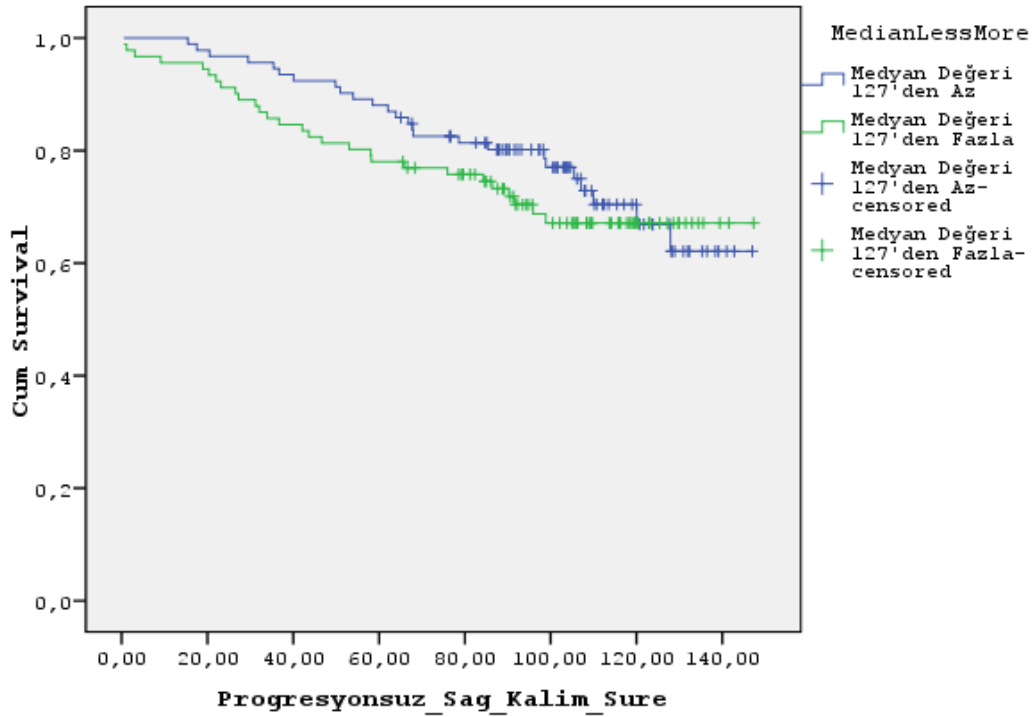
Şekil 16. Luminal A Moleküler Tip Alt Grubunda Platelet/Lenfosit Oranının Genel Sağ Kalım Üzerine Etkisi



Tablo 10. Lüminal B HER2 Negatif Moleküler Tip Alt Grubunda Platelet/Lenfosit Oranının Progresyonsuz Sağ Kalım Üzerine Etkisi

Platelet/Lenfosit Oranı	Hasta Sayısı	Progresyon Gösteren Hasta Sayısı	Progresyonsuz Sağ Kalım (ay) (%95 CI)	p değeri
Medyan Değeri 127 ve Altı	92	25 (%27,2)	121,87 (113,34-130,40)	0,423
Medyan Değeri 127 ve Üstü	91	28 (%30,8)	114,87 (104,50-125,24)	

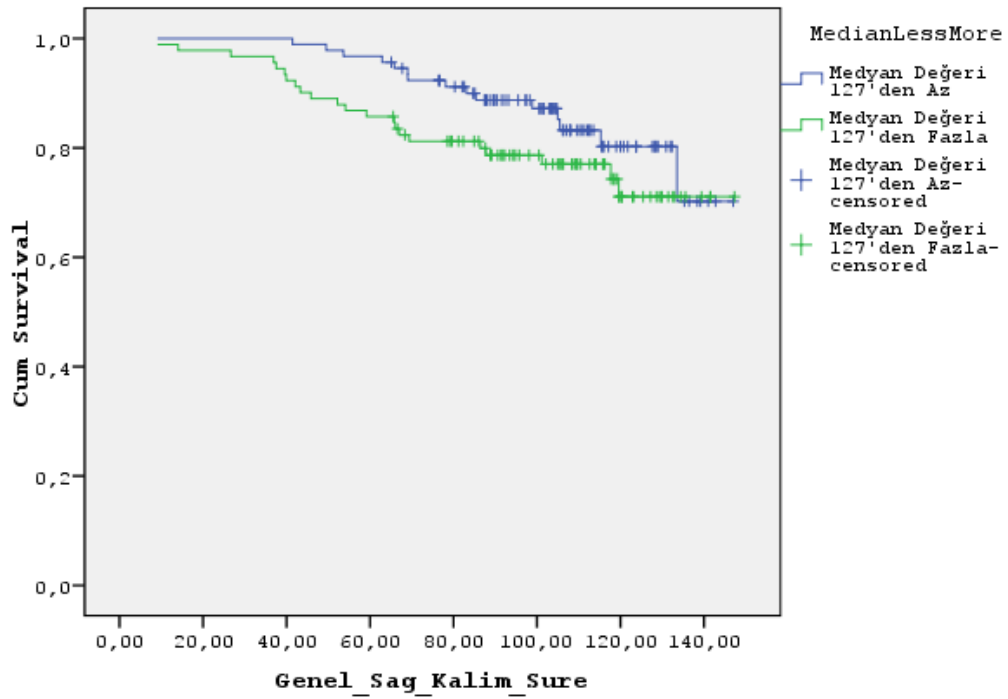
Şekil 17. Lüminal B HER2 Negatif Moleküler Tip Alt Grubunda Platelet/Lenfosit Oranının Progresyonsuz Sağ Kalım Üzerine Etkisi



Tablo 11. Lüminal B HER2 Negatif Moleküler Tip Alt Grubunda Platelet/Lenfosit Oranının Genel Sağ Kalım Üzerine Etkisi

Platelet/Lenfosit Oranı	Hasta Sayısı	Exitus Olan Hasta Sayısı	Genel Sağ Kalım (Ay) (%95 CI)	p değeri
Medyan Değeri 127 ve Altı	92	15 (%26,3)	133,21 (126,85-139,57)	0,160
Medyan Değeri 127 ve Üstü	91	22 (%24,2)	124,17 (115,55-132,79)	

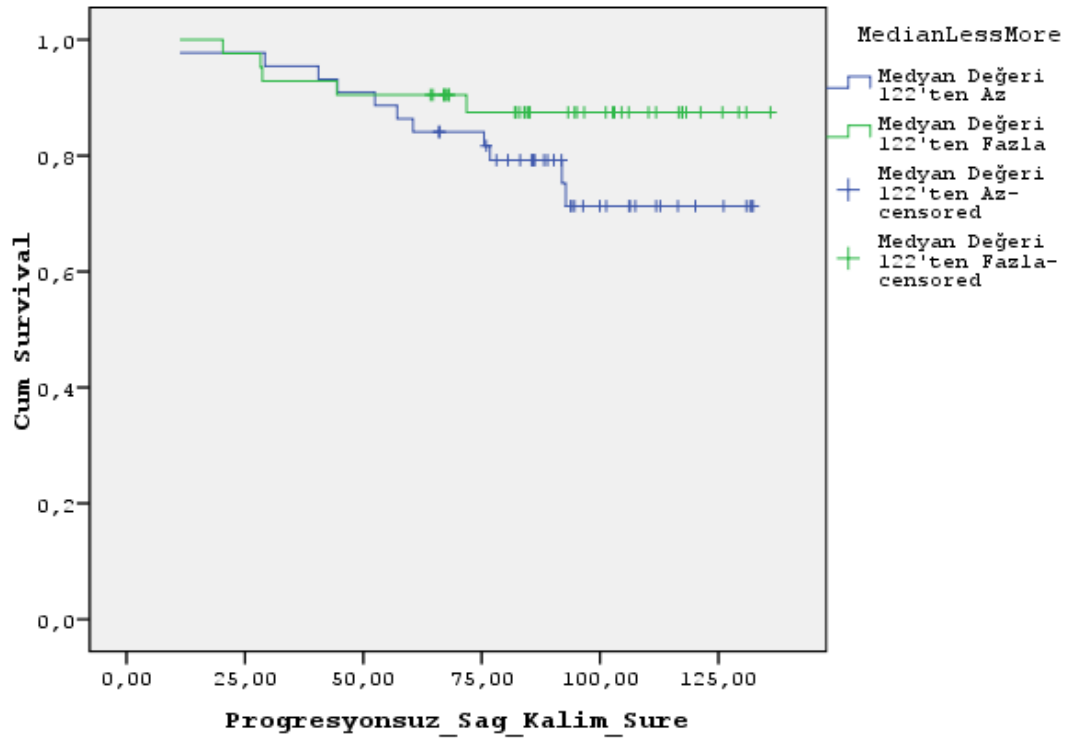
Şekil 18. Lüminal B HER2 Negatif Moleküler Tip Alt Grubunda Platelet/Lenfosit Oranının Genel Sağ Kalım Üzerine Etkisi



Tablo 12. Lüminal B HER2 Pozitif Moleküler Tip Alt Grubunda Platelet/Lenfosit Oranının Progresyonsuz Sağ Kalım Üzerine Etkisi

Platelet/Lenfosit Oranı	Hasta Sayısı	Progresyon Gösteren Hasta Sayısı	Progresyonsuz Sağ Kalım (ay) (%95 CI)	p değeri
Medyan Değeri 122 ve Altı	44	11 (%25)	112,07 (101,44-122,70)	0,168
Medyan Değeri 122 ve Üstü	42	5 (%12,9)	124,00 (114,05-133,9)	

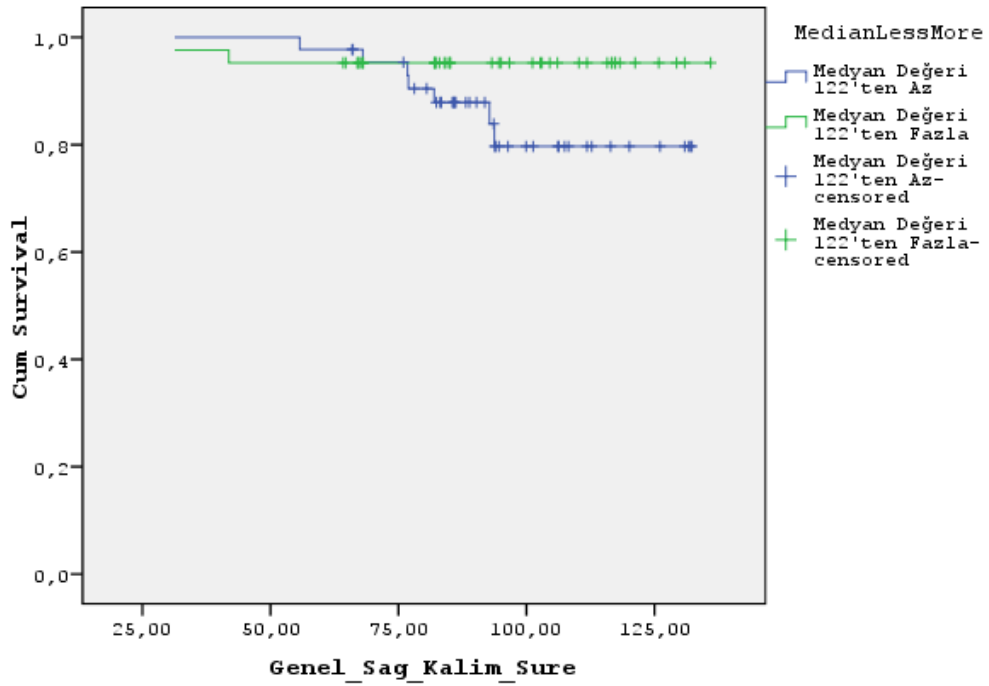
Şekil 19. Lüminal B HER2 Pozitif Moleküler Tip Alt Grubunda Platelet/Lenfosit Oranının Progresyonsuz Sağ Kalım Üzerine Etkisi



Tablo 13. Lüminal B HER2 Pozitif Moleküler Tip Alt Grubunda Platelet/Lenfosit Oranının Genel Sağ Kalım Üzerine Etkisi

Platelet/Lenfosit Oranı	Hasta Sayısı	Exitus Olan Hasta Sayısı	Genel Sağ Kalım (Ay) (%95 CI)	p değeri
Medyan Değeri 122 ve Altı	44	7 (%15,9)	121,82 (114,75-128,90)	0,125
Medyan Değeri 122 ve Üstü	42	2 (%4,8)	131,25 (124,84-137,66)	

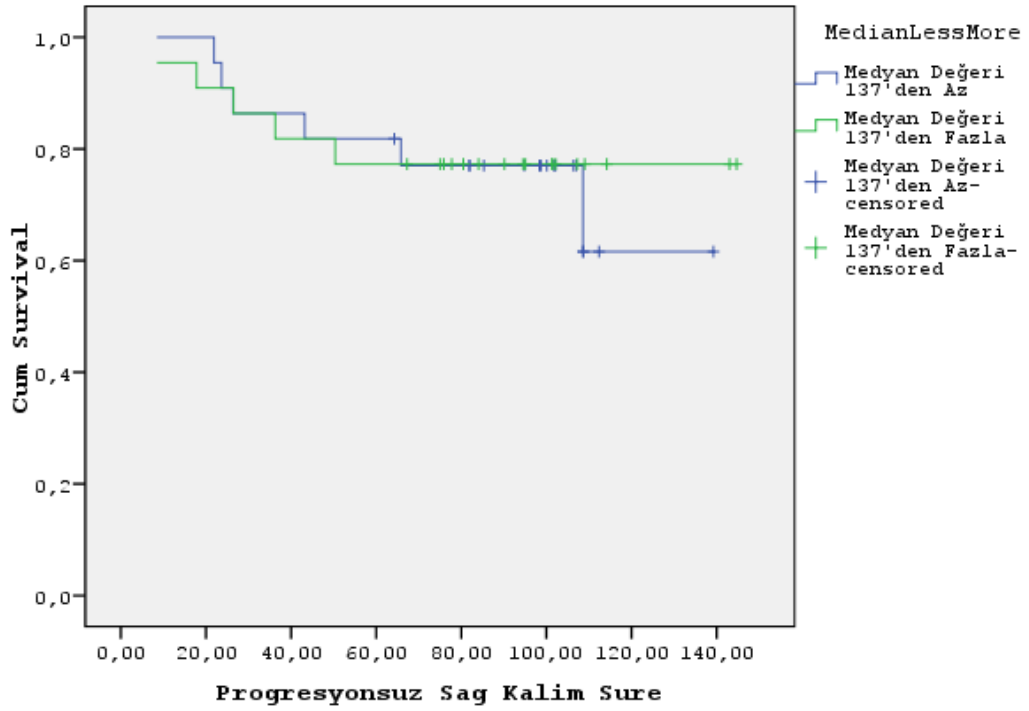
Şekil 20. Lüminal B HER2 Pozitif Moleküler Tip Alt Grubunda Platelet/Lenfosit Oranının Genel Sağ Kalım Üzerine Etkisi



Tablo 14. HER2 Moleküler Tip Alt Grubunda Platelet/Lenfosit Oranının Progresyonsuz Sağ Kalım Üzerine Etkisi

Platelet/Lenfosit Oranı	Hasta Sayısı	Progresyon Gösteren Hasta Sayısı	Progresyonsuz Sağ Kalım (ay) (%95 CI)	p değeri
Medyan Değeri 137 ve Altı	22	6 (%27,3)	110,92 (91,67-130,17)	0,811
Medyan Değeri 137 ve Üstü	22	5 (%22,7)	118,15 (97,50-138,80)	

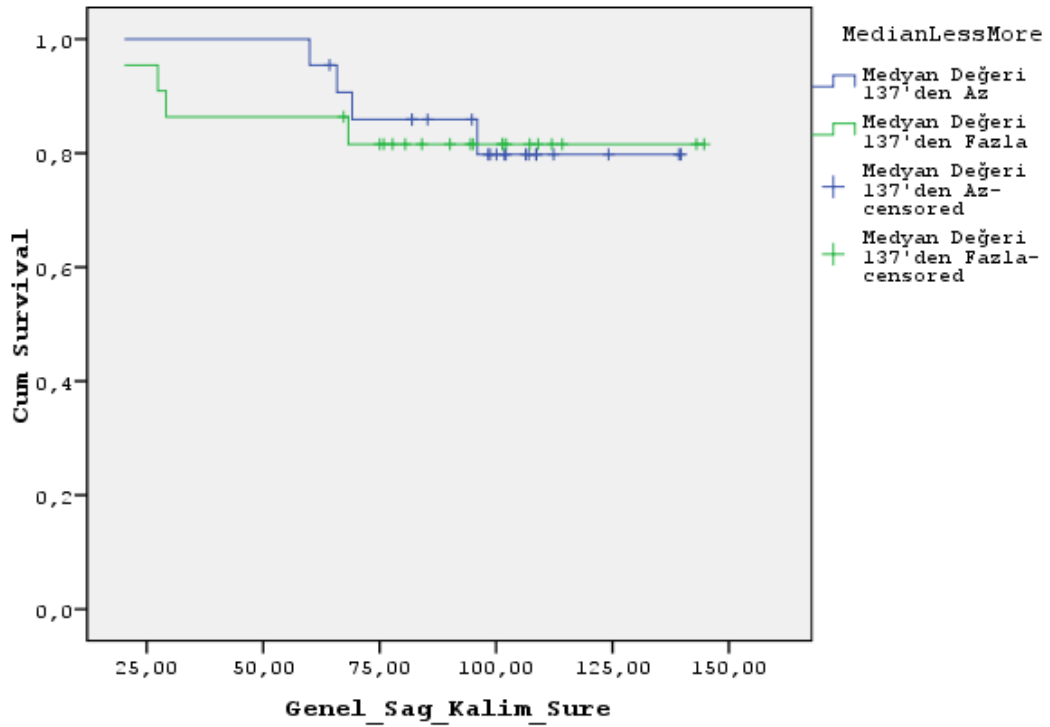
Şekil 21. HER2 Moleküler Tip Alt Grubunda Platelet/Lenfosit Oranının Progresyonsuz Sağ Kalım Üzerine Etkisi



Tablo 15. HER2 Moleküler Tip Alt Grubunda Platelet/Lenfosit Oranının Genel Sağ Kalım Üzerine Etkisi

Platelet/Lenfosit Oranı	Hasta Sayısı	Exitus Olan Hasta Sayısı	Genel Sağ Kalım (Ay) (%95 CI)	p değeri
Medyan Değeri 137 ve Altı	22	4 (%19,2)	126,52 (114,78-138,26)	0,868
Medyan Değeri 137 ve Üstü	22	4 (%19,2)	124,78 (106,88-142,68)	

Şekil 22. HER2 Moleküler Tip Alt Grubunda Platelet/Lenfosit Oranının Genel Sağ Kalım Üzerine Etkisi

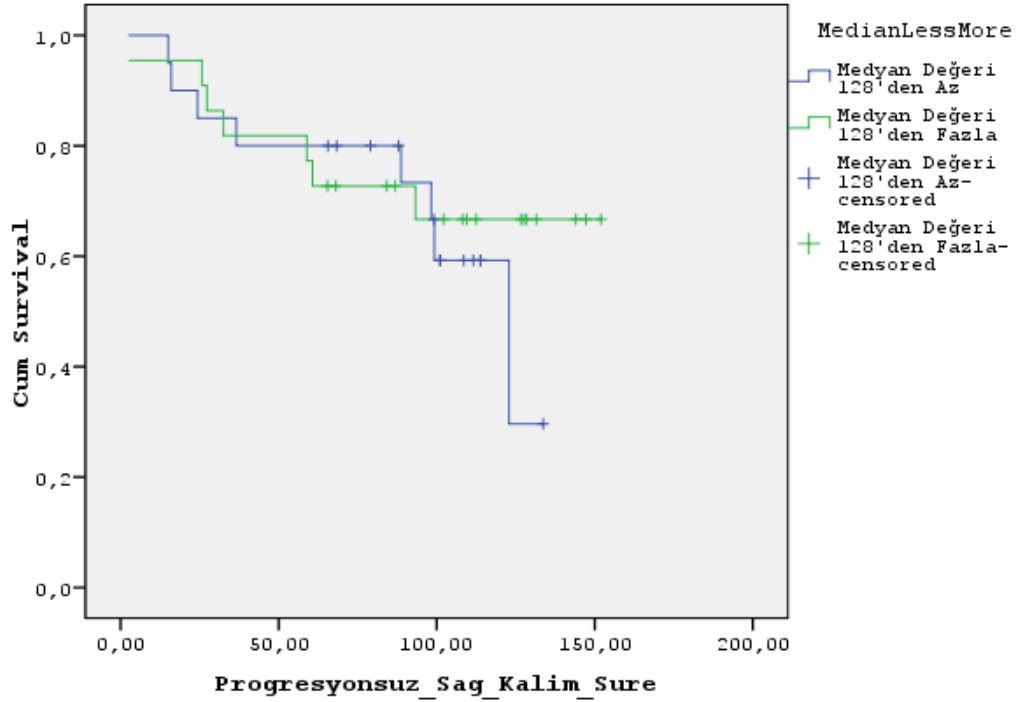




Tablo 16. Bazal Moleküler Tip Alt Grubunda Platelet/Lenfosit Oranının Progresyonsuz Sağ Kalım Üzerine Etkisi

Platelet/Lenfosit Oranı	Hasta Sayısı	Progresyon Gösteren Hasta Sayısı	Progresyonsuz Sağ Kalım (ay) (%95 CI)	p değeri
Medyan Değeri 128 ve Altı	20	8 (%40)	100,45 (81,59-119,30)	0,555
Medyan Değeri 128 ve Üstü	22	7 (%31,8)	116,44 (94,03-138,8520)	

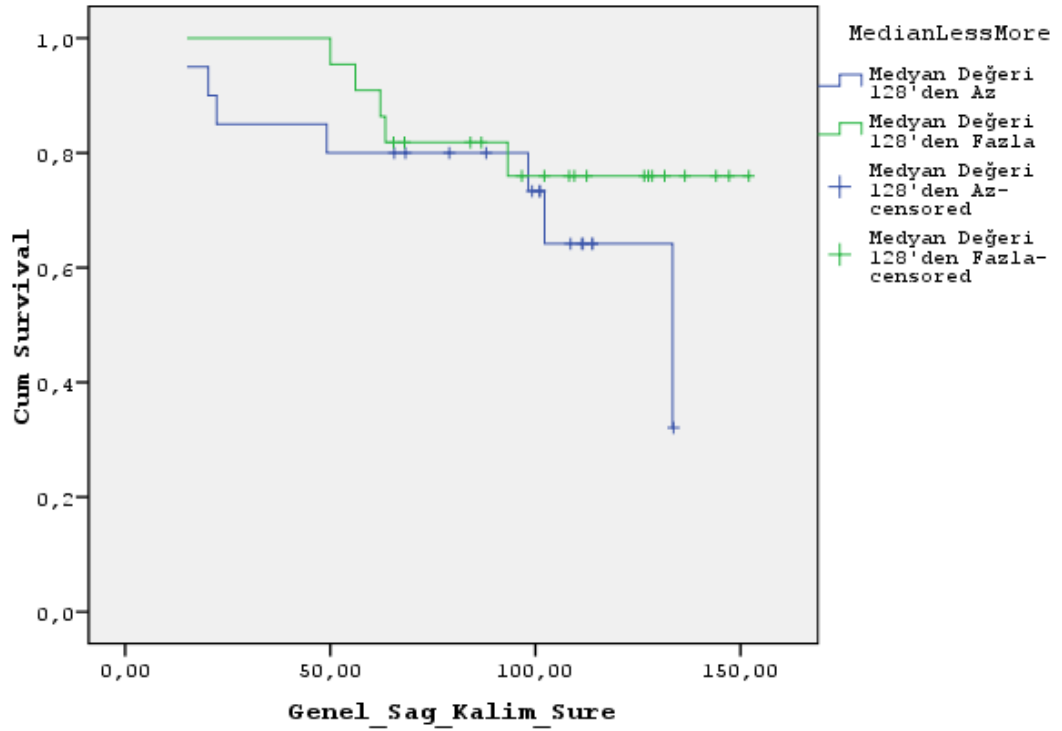
Şekil 23. Bazal Moleküler Tip Alt Grubunda Platelet/Lenfosit Oranının Progresyonsuz Sağ Kalım Üzerine Etkisi



Tablo 17. Bazal Moleküler Tip Alt Grubunda Platelet/Lenfosit Oranının Genel Sağ Kalım Üzerine Etkisi

Platelet/Lenfosit Oranı	Hasta Sayısı	Exitus Olan Hasta Sayısı	Genel Sağ Kalım (Ay) (%95 CI)	p değeri
Medyan Değeri 128 ve Altı	20	7 (%35)	106,97 (88,01-125,93)	0,320
Medyan Değeri 128 ve Üstü	22	5 (%22,7)	131,48 (115,58-147,38)	

Şekil 24. Bazal Moleküler Tip Alt Grubunda Platelet/Lenfosit Oranının Genel Sağ Kalım Üzerine Etkisi



## 5. TARTIŞMA

Bu çalışma literatürde bazı kanser türleri için prognostik bir faktör olduğu belirtilen platelet/lenfosit oranının (PLR) meme kanseri olgularında prognostik faktör olup olmadığını retrospektif olarak araştırmak amacıyla yapılmıştır. Bunu ortaya koyabilmek amacıyla hastalarda PLR açısından bir cut-off değeri belirlenmeye çalışılmış, fakat analizler sonucu böyle bir değere ulaşılamamıştır. Bu nedenle PLR'nin progresyonsuz ve genel sağ kalım üzerine etkisi çalışmamızda PLR medyan değeri kullanılarak incelenmiştir. Çalışmamızın sonuçlarına göre PLR'nin progresyonsuz sağ kalım ve genel sağ kalım üzerine bir etkisi belirlenememiştir.

Çalışmamıza alınan 518 kadın hastada medyan PLR değeri, 124,11 olarak tespit edilmiştir. Bu nedenle olgular PLR değeri ortalamadan düşük (124 ve altı) ve ortalamadan yüksek (124 ve üstü) olmak üzere iki grupta değerlendirilmiştir. Literatür incelendiğinde PLR değeri açısından cut-off değeri olarak bir fikir birliği olmadığı dikkati çekmektedir. Şimdiye kadar yayınlanan çalışmalar incelendiğinde 107,64, 160, 161, 185, 200, 292 gibi farklı değerlerin cut-off olarak kullanıldığı görülmektedir (9, 10, 169-172). Koh ve ark. 2015 yılında yayınlamış oldukları çalışmalarında cut-off değeri olarak 185 değeri kullanıldığında 292 değeri kullanımına göre PLR'nin daha anlamlı sonuçlar vereceğini bildirmiştir (173). Zhang ve ark. yapmış oldukları meta-analizde 180 değerinin cut-off alınmasını önermiştir (4). Bununla birlikte, çalışmaların farklı ırklar açısından cut-off değerleri önerdiğini göz önüne alınarak çalışmamızda cut-off değeri olarak medyan PLR değerini kullanmayı tercih ettik. Literatürde önerildiği üzere daha yüksek bir cut-off değeri kullanmak prognozun belirlenmesinde daha değerli ve yararlı olabilir. Buna rağmen, farklı ırklar açısından belirli bir cut-off değeri oluşturulması gelecekteki çalışmalarla mümkün olacak gibi görünmektedir.

Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde çalışmalar arasında büyük miktarda heterojenite olduğu görülmektedir. Genellikle ülkemizden yapılan çalışmalarda PLR'nin meme kanserli hastalarda prognostik bir rolü olmadığı dikkati çekmektedir. Literatürde Türkiye kaynaklı çalışmalar incelendiğinde çalışmamızın sonuçlarına benzer olarak, Ulaş ve ark. ve Cihan ve ark. çalışmaları ile Dr. Nurcan İnce'nin tez

çalışmasında meme kanserli hastalarda PLR prognostik açıdan anlamlı bulunmamıştır (10, 170, 174).

Cihan ve ark. 2014 yılında yayınladıkları ve Kayseri'deki 350 meme kanserli hastayı dahil ettikleri çalışmalarında cut-off değeri olarak 160'ı kullanarak PLR'nin prognostik rolü bulunmadığı sonucuna varmışlardır (10).

2018 yılında Dr. Nurcan İnce tarafından yapılan uzmanlık tez çalışmasında meme ve akciğer kanserli hastalarda PLR'nin hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım üzerine etkisi Karadeniz Bölgesi'ndeki hastalarda araştırılmıştır. Bu çalışmada meme kanserli hastalarda PLR medyan değeri 122 olarak kullanılmış ve hastaların progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım oranları incelenmiştir. Çalışmacılar PLR değeri 122'nin altında olan hastalarda ortalama progresyonsuz sağkalım süresini 70,9 ay (%95 CI, 62,4-79,4), üzerinde olan hastalarda ise ortalama 66,5 ay (%95 CI, 57,7-75,3) olarak belirlemişlerdir. Çalışmamızda bu değerler medyan değer altı için 124,91 ay (%95 CI, 119,93-129,89 ay) ve medyan değer üstü için 126,64 ay (%95 CI, 120,84-132,45 ay) olarak karşımıza çıkmaktadır. Çalışmalarımız arasındaki farklılıkların bölgesel yaşam biçimlerinden kaynaklanıyor olabileceğini düşünmekteyiz. Progresyonsuz sağkalım süresi açısından görülen bu farka rağmen, çalışmacılar sonuçlarımıza benzer şekilde PLR'nin progresyonsuz sağ kalım üzerine bir etkisi olmadığını bildirmişlerdir (174).

Dr. İnce'nin tez sonuçlarına göre genel sağkalım incelendiğinde PLR değeri medyan değer altıda olan hastalarda ortalama genel sağkalım 78,7 ay (%95 CI, 72,4-85,0) iken, üzerinde olan olan hastalarda 79,5 ay (%95 CI, 73,8-85,1) bulunmuştur. Çalışmamızda bu süreler de benzer şekilde yüksek 133,92 (%95 CI, 129,96-137,88) ve 135,04 (%95 CI, 130,36-139,72) bulunmuştur. Çalışmalarımız arasındaki süre farkına rağmen çalışmacılar çalışmamızda elde ettiğimiz sonuca benzer biçimde PLR'nin genel sağkalım üzerine anlamlı bir etkisini bulamamışlardır (174).

2015 yılında Ulaş ve ark. HER2+ olup adjuvan trastuzumab ile tedavi gören 187 hastayı incelemişler ve cut-off değerini 161 olarak belirledikleri PLR'nin prognostik bir değeri olmadığını bildirmişlerdir (170). Buna rağmen, Gündüz ve ark. PLR değerini 200 kullanarak aynı özellikli (HER2+ olup adjuvan trastuzumab ile tedavi gören) 62 hastada PLR'nin prognostik bir değeri olduğunu savunmuşlardır (172). Çalışmalar arasındaki farkın hasta sayısı ve PLR'nin cut-off değerinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Bu nedenle sınırları daha iyi çizilmiş ve çok sayıda hastayı içeren bir çalışmada PLR'nin Türk toplumu açısından prognostik değeri daha iyi anlaşılabilir. Bu nedenle, Türkiye'deki hastalarda PLR değerinin meme kanserli hastalarda prognostik değerini tam anlamıyla ortaya koyabilecek çok merkezli ve metodolojisi iyi belirlenmiş çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu düşünmekteyiz.

Sonuçlarımıza benzer olarak Yao ve ark. 2014 yılında yapmış oldukları çalışmada 608 Çinli meme kanserli kadında PLR'nin prognoz üzerine etkisine bakmışlar ve progresyonsuz sağ kalım ve genel sağ kalım açısından PLR'nin prognostik bir faktör olmadığını bildirmişlerdir. Çalışmacılar PLR değeri açısından cut-off değeri olarak 107,64 değerini ROC eğrisi kullanarak belirlediklerini bildirmişlerdir (169).

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçların aksine, literatürde yüksek PLR değerinin kötü prognozu belirlediği ile ilgili yayınlar da bulunmaktadır (4). Zhang ve ark. 2017 yılında yayınladıkları 5542 meme kanseri hastasını içeren 12 çalışmayı inceledikleri meta-analize göre yüksek PLR değerleri hem progresyonsuz sağkalım hem de genel sağkalım açısından kötü prognozla ilişkilidir (4). Bununla birlikte bu etki ER+ ve PR+ hastalarda anlamlı olarak gözlenmiştir. Çalışmamızda PLR'nin prognostik bir faktör çıkmamasının nedeni ER- ve PR- hastaların ER+ ve PR+ hastalarla birlikte incelenmesi ve hasta grubunun heterojen olması olabilir.

Krenn-Pilko ve ark. tarafından Avusturya'da 793 meme kanserli hastada yapılan çalışmada preoperatif yüksek PLR'nin hastalığa bağlı mortalite üzerinde kötü bir prognostik etkisi olduğu gösterilmiştir (9). Cho ve ark. tarafından Güney Kore'de 2018 yılında yayınlanan bir çalışmada da meme kanserli hastalarda nötrofil/lenfosit oranı, derive nötrofil/lenfosit oranı, platelet/lenfosit oranı ve lenfosit/monosit oranı

belirteçlerini kullanarak oluşturulan bir monogram ile sağ kalım belirlenmeye çalışılmıştır. Bu çalışmada PLR'nin sağ kalımı en iyi belirleyen belirteç olduğu, bununla birlikte, PLR'yi içeren bu tür bir nomogramın bireysel sağkalım olasılığını doğru bir şekilde belirleyebileceği savunulmuştur (175).

Bazı yazarlar PLR'nin farklı meme kanseri alt tiplerinde anlamlı prognostik bir faktör olabileceğini öne sürmüştür (4). Bununla birlikte, ülkemizden yapılan bir çalışmada PLR oranının farklı meme kanseri alt tipleri arasında farklılık göstermediği bildirilmiştir (176). Çalışmamızda da benzer olarak moleküler alt tipler açısından PLR oranının gruplar arasında değişkenlik göstermediği bulunmuştur.

Bir inflamasyon belirteci olması nedeniyle PLR'nin belirlenmesinde bakteriyel hastalıklar, viral enfeksiyonlar ve oral ilaçların da etkisi bulunmaktadır. Literatür incelendiğinde çalışmamız da dahil olmak üzere hiçbir çalışmada eşlik eden bu faktörlere dikkat edilmediği göze çarpmaktadır. Dahası literatürde yapılan çalışmaların hepsinin retrospektif bir dizayna sahip olması elde edilen sonuçların güvenilirliği açısından kuşkuları da beraberinde getirmektedir.

Sonuç olarak meme kanserli hastalarda literatürdeki kanıtların heterojenliği, Türk toplumu açısından PLR'nin prognostik değeri ile ilgili bildirilmiş çelişkili kanıtlar bulunması ve belirli bir cut-off değerinin henüz belirlenmemiş olması nedeniyle Türkiye'nin her bölgesini kapsayan çok merkezli ve sınırları iyi belirlenmiş hasta grupları ile yapılacak ileriki çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

## 6. SONUÇLAR

Bu çalışma meme kanserli hastalarda platelet/lenfosit oranının progresyonsuz sağ kalım ve genel sağ kalım üzerine prognostik bir etkisi olmadığını bulmuştur. Bununla birlikte, PLR açısından Türk toplumu için belirlenmiş bir cut-off değeri bulunmaması ve dahil edilen hastaların farklı klinik özelliklere sahip olması çalışmanın sonuçlarının dikkatle yorumlanması gerektiğini düşündürmektedir.



## 7. ÖZET

### Meme Kanserinde Platelet/Lenfosit Oranının Prognostik Önemi

**Amaç:** Meme kanseri kadınlarda en sık görülen malignitedir ve dünya çapında en yaygın görülen üç kanserden biridir. Kanser hastalarında inflamatuvar cevabın olması ve lenfosit ve plateletlerin bu inflamasyonda etkin rol alması nedeniyle platelet/lenfosit oranının (PLR) prognostik bir belirteç olarak kullanılabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte, PLR ile meme kanseri prognozu arasındaki ilişki tartışmalıdır. Bu nedenle bu çalışmanın amacı PLR'nin meme kanseri olgularında prognostik faktör olup olmadığının araştırılmasıdır.

**Yöntem:** İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi onkoloji polikliniğinde 2006-2013 yılları arasında meme kanseri tanısı alan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların preoperatif hemogramları baz alınarak PLR hesaplandı. Yapılan ROC analizine göre PLR açısından genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım için anlamlı bir cut-off değeri sağlanamayacağı belirlendi. Bu nedenle hastalar PLR oranlarına ait medyan değerlere göre iki grupta incelendi.

**Bulgular:** PLR medyan değeri 124,11 olarak saptandı. Kaplan-Meier metodu kullanılarak yapılan sağkalım analizleri sonucunda PLR'nin progresyonsuz sağkalım veya genel sağkalım üzerine bir etkisi belirlenemedi ( $p>0,05$ ).

**Sonuç:** Meme kanserli hastalarda literatürdeki kanıtların heterojenliği, Türk toplumu açısından PLR'nin prognostik değeri ile ilgili çelişkili kanıtlar bulunması ve belirli bir cut-off değerinin bulunmaması nedeniyle Türkiye'nin her bölgesini kapsayan çok merkezli ve özellikleri iyi belirlenmiş hasta gruplarını içerecek ileriki çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Meme kanseri, platelet/lenfosit oranı, prognoz



## 8. ABSTRACT

### **The Prognostic Value of Platelet/Lymphocyte Ratio in Breast Cancer**

**Background:** Breast cancer is the most common malignancy in women and is one of the three most common cancers worldwide. As cancer patients have an inflammatory response and lymphocytes and platelets play an active role in this inflammation, it is thought that platelet/lymphocyte ratio (PLR) can be used as a prognostic marker. However, the relationship between PLR and breast cancer prognosis is controversial. Therefore, the aim of this study is to investigate whether PLR is a prognostic factor in breast cancer patients.

**Method:** The files of the patients who were diagnosed with breast cancer between 2006-2013 at the İzmir Katip Çelebi University Atatürk Training and Research Hospital oncology clinic were reviewed retrospectively. PLR was calculated based on the preoperative hemograms of the patients. According to the ROC analysis, it was determined that a significant cut-off value could not be obtained for PLR regarding overall survival and disease-free survival. Therefore, patients were evaluated in two groups according to PLR median values.

**Results:** The median value of PLR was 124.11. Survival analysis using the Kaplan-Meier method did not determine the effect of PLR on disease-free survival or overall survival ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** Due to the heterogeneity of the evidence in the literature, conflicting evidence on the prognostic value of PLR for Turkish population, and a lack of certain cut-off value, further multicenter studies which will cover all regions of Turkey including well-defined patient groups are needed.

**Keywords:** Breast cancer, platelet / lymphocyte ratio, prognosis

## 9. KAYNAKLAR

1. Lippman ME. Breast Cancer. In: Longo DL, editor. Harrison's Hematology and Oncology. New York McGraw Hill; 2010. p. 459-71.
2. Kara F, İltter H, Keskinçılıç B. Türkiye Kanser İstatistikleri 2015. Halk Sağlığı Genel M¼d¼rl¼ę¼, Sağlık Bakanlığı, Ankara, 2018.
3. Alexandrakis MG, Passam FH, Perisinakis K, Ganotakis E, Margantinis G, Kyriakou DS, Bouros D. Serum proinflammatory cytokines and its relationship to clinical parameters in lung cancer patients with reactive thrombocytosis. *Respir Med* 2002; 96(8): 553-8.
4. Zhang M, Huang XZ, Song YX, Gao P, Sun JX, Wang ZN. High Platelet-to-Lymphocyte Ratio Predicts Poor Prognosis and Clinicopathological Characteristics in Patients with Breast Cancer: A Meta-Analysis. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 9503025.
5. Chen N, Li W, Huang K, Yang W, Huang L, Cong T, Li Q, Qiu M. Increased platelet-lymphocyte ratio closely relates to inferior clinical features and worse long-term survival in both resected and metastatic colorectal cancer: an updated systematic review and meta-analysis of 24 studies. *Oncotarget* 2017; 8(19): 32356–69.
6. You J, Zhu GQ, Xie L, Liu WY, Shi L, Wang OC, Huang ZH, Braddock M, Guo GL, Zheng MH. Preoperative platelet to lymphocyte ratio is a valuable prognostic biomarker in patients with colorectal cancer. *Oncotarget* 2016; 7(18): 25516-27.
7. Gu X, Gao XS, Cui M, Xie M, Peng C, Bai Y, Guo W, Han L, Gu X, Xiong W. Clinicopathological and prognostic significance of platelet to lymphocyte ratio in patients with gastric cancer. *Oncotarget* 2016; 7(31): 49878-87.
8. Gu X, Sun S, Gao XS, Xiong W, Qin S, Qi X, Ma M, Li X, Zhou D, Wang W, Yu H. Prognostic value of platelet to lymphocyte ratio in non-small cell lung cancer: evidence from 3,430 patients. *Sci Rep* 2016; 6: 23893.
9. Krenn-Pilko S, Langsenlehner U, Stojakovic T, Pichler M, Gerger A, Kapp KS, Langsenlehner T. The elevated preoperative derived neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts poor clinical outcome in breast cancer patients. *Tumour Biol* 2016; 37(1): 361-8.
10. Cihan YB, Arslan A, Cetindag MF, Mutlu H. Lack of prognostic value of blood parameters in patients receiving adjuvant radiotherapy for breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15(10): 4225-31.

11. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359–86.
12. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87–108.
13. Ewertz M, Duffy SW, Adami HO. Age at first birth, parity and risk of breast cancer: a meta-analysis of studies from the Nordic countries. *Int J Cancer* 1990; 46: 597.
14. Hunter DJ, Spiegelman D, Adami HO. Cohort studies of fat intake and the risk of breast cancer—a pooled analysis. *N Engl J Med* 1996; 334: 356-61.
15. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol* 2001; 2: 133.
16. Phillips KA, Andrulis IL, Goodwin PJ. Current perspectives on BRCA1- and BRCA2-associated breast cancers. *Intern Med J* 2001; 31: 349.
17. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ. *WHO Classification of Tumours of the Breast*. 4th ed. Lyon: IARC; 2012.
18. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406: 747–52.
19. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 10869–74.
20. Curtis C, Shah SP, Chin SF, et al, for the METABRIC Group. The genomic and transcriptomic architecture of 2000 breast tumours reveals novel subgroups. *Nature* 2012; 486: 346–52.
21. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al, for the Panel members. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 2013;24: 2206–23.
22. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al, for the Panel Members. Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol* 2015; 26: 1533–46.

23. Polley MY, Leung SC, McShane LM, et al, for the International Ki67 in Breast Cancer Working Group of the Breast International Group and North American Breast Cancer Group. An international Ki67 reproducibility study. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: 1897–906.
24. Harbeck N, Gnant M. Breast cancer. *Lancet*. 2017; 389(10074): 1134-50.
25. Houssami N, Turner R, Morrow M. Preoperative magnetic resonance imaging in breast cancer: meta-analysis of surgical outcomes. *Ann Surg* 2013; 257: 249–55.
26. Gerber B, Seitz E, Müller H, et al. Perioperative screening for metastatic disease is not indicated in patients with primary breast cancer and no clinical signs of tumor spread. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 82: 29–37.
27. McLaughlin SA. Surgical management of the breast: breast conservation therapy and mastectomy. *Surg Clin North Am* 2013; 93: 411–28.
28. Mansfield L, Agrawal A, Cutress RI. Oncoplastic breast conserving surgery. *Gland Surg* 2013; 2: 158–62.
29. Kiderlen M, Ponti A, Tomatis M, et al. Variations in compliance to quality indicators by age for 41 871 breast cancer patients across Europe: a European Society of Breast Cancer Specialists database analysis. *Eur J Cancer* 2015; 51: 1221–30.
30. Morrow M, Harris, JR, Schnitt SJ. Surgical margins in lumpectomy for breast cancer—bigger is not better. *N Engl J Med* 2012; 367: 79–82.
31. Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML, Morrow M. The association of surgical margins and local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 717.
32. Haloua MH, Krekel NM, Winters HA, et al. A systematic review of oncoplastic breast-conserving surgery: current weaknesses and future prospects. *Ann Surg* 2013; 257: 609–20.
33. Yao K, Winchester DJ, Czechura T, et al. Contralateral prophylactic mastectomy and survival: report from the National Cancer Data Base, 1998–2002. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 142: 465–76.
34. Kurian AW, Lichtensztajn DY, Keegan TH, et al. Use of and mortality after bilateral mastectomy compared with other surgical treatments for breast cancer in California, 1998–2011. *JAMA* 2014; 312: 902–14.

35. Jatoi I. Postmastectomy radiotherapy in patients with breast cancer. *Lancet* 2014; 384: 1844–45.
36. Schmidt M. Chemotherapy in early breast cancer: when, how and which one? *Breast Care (Basel)* 2014; 9: 154–60.
37. Teshome M, Hunt KK. Neoadjuvant therapy in the treatment of breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2014; 23: 505–23.
38. de Azambuja E, Holmes AP, Piccart-Gebhart M, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): survival outcomes of a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial and their association with pathological complete response. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1137–46.
39. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014; 384: 164–72.
40. Kümmel S, Holtschmidt J, Loibl S. Surgical treatment of primary breast cancer in the neoadjuvant setting. *Br J Surg* 2014; 101: 912–24.
41. Buchholz TA, Mittendorf EA, Hunt KK. Surgical considerations after neoadjuvant chemotherapy: breast conservation therapy. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2015; 2015: 11–14.
42. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 25–32.
43. Sung JS, Li J, Da Costa G, et al. Preoperative breast MRI for early-stage breast cancer: effect on surgical and long-term outcomes. *AJR Am J Roentgenol* 2014; 202: 1376–82.
44. Gonzalez V, Sandelin K, Karlsson A, et al. Preoperative MRI of the breast (POMB) influences primary treatment in breast cancer: a prospective, randomized, multicenter study. *World J Surg* 2014; 38: 1685–93.
45. Krag DN, Julian TB, Harlow SP, et al. NSABP-32: phase III, randomized trial comparing axillary resection with sentinel lymph node dissection: a description of the trial. *Ann Surg Oncol* 2004;11: 208S–10.

46. Reimer T, Hartmann S, Stachs A, Gerber B. Local treatment of the axilla in early breast cancer: concepts from the national surgical adjuvant breast and bowel project B-04 to the planned intergroup sentinel mamma trial. *Breast Care (Basel)* 2014; 9: 87–95.
47. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011; 305: 589.
48. Ahmed M, Purushotham AD, Horgan K, Klaase JM, Douek M. Meta-analysis of superficial versus deep injection of radioactive tracer and blue dye for lymphatic mapping and detection of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Br J Surg* 2015; 102: 169–81.
49. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol* 2013; 14: 609–18.
50. King TA, Morrow M. Surgical issues in patients with breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2015; 12: 335–43.
51. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981–22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1303–10.
52. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 513–20.
53. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1086–94.
54. Marta GN, Macedo CR, Carvalho Hde A, Hanna SA, da Silva JL, Riera R. Accelerated partial irradiation for breast cancer: systematic review and meta-analysis of 8653 women in eight randomized trials. *Radiother Oncol* 2015; 114: 42–49.
55. Sedlmayer F, Reitsamer R, Fussl C, et al. Boost IORT in breast cancer: body of evidence. *Int J Breast Cancer* 2014; 2014: 472516.

56. Maluta S, Dall'Oglio S, Goer DA, Marciai N. Intraoperative electron radiotherapy (IOERT) as an alternative to standard whole breast irradiation: only for low-risk subgroups? *Breast Care (Basel)* 2014; 9: 102–06.
57. van de Water W, Bastiaannet E, Scholten AN, et al. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy in older breast patients with early stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 786–94.
58. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, et al. Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 317–27.
59. Whelan TJ, Olivotto IA, Parulekar WR, et al. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 307–16.
60. Budach W, Bölke E, Kammers K, Gerber PA, Nestle-Krämling C, Matuschek C. Adjuvant radiation therapy of regional nodes in breast cancer—a meta-analysis of randomized trials—an update. *Radiat Oncol* 2015; 10: 258.
61. Filipits M, Rudas M, Jakesz R, et al, for the EP Investigators. A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 6012–20.
62. van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1999–2009.
63. Paik S, Shak S, Tang G, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 2817–26.
64. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, et al, for the International Ki-67 in Breast Cancer Working Group. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 1656–64.
65. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Prospective validation of a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 2005–14.
66. Gluz O, Nitz U, Christgen M, et al. West German Study Group Phase III PlanB Trial: first prospective outcome data for the 21-gene recurrence score assay and concordance of prognostic markers by central and local pathology assessment. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2341–49.

67. Harbeck N, Schmitt M, Meisner C, et al, for the Chemo-N 0 Study Group. Ten-year analysis of the prospective multicentre Chemo-N0 trial validates American Society of Clinical Oncology (ASCO)-recommended biomarkers uPA and PAI-1 for therapy decision making in nodenegative breast cancer patients. *Eur J Cancer* 2013; 49: 1825–35.
68. Look MP, van Putten WL, Duffy MJ, et al. Pooled analysis of prognostic impact of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor PAI-1 in 8377 breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 116–28.
69. Jacobs VR, Kates RE, Kantelhardt E, et al. Health economic impact of risk group selection according to ASCO-recommended biomarkers uPA/PAI-1 in node-negative primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 138: 839–50.
70. Wishart GC, Rakha E, Green A, et al. Inclusion of KI67 significantly improves performance of the PREDICT prognostication and prediction model for early breast cancer. *BMC Cancer* 2014; 14: 908.
71. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011; 378: 771–84.
72. Pagani O, Regan MM, Walley BA, et al, for the TEXT and SOFT Investigators; International Breast Cancer Study Group. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2014; 371: 107–18.
73. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, et al, for the SOFT Investigators; International Breast Cancer Study Group. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 436–46.
74. Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, et al, for the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group, Vienna, Austria. Zoledronic acid combined with adjuvant endocrine therapy of tamoxifen versus anastrozol plus ovarian function suppression in premenopausal early breast cancer: final analysis of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 12. *Ann Oncol* 2015; 26: 313–20.
75. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* 2015; 386: 1341–52.



76. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol* 2010; 28: 509–18.
77. Jin H, Tu D, Zhao N, Shepherd LE, Goss PE. Longer-term outcomes of letrozole versus placebo after 5 years of tamoxifen in the NCIC CTG MA.17 trial: analyses adjusting for treatment crossover. *J Clin Oncol* 2012; 30: 718–21.
78. Zdenkowski N, Green M, Boyle FM, et al, for the Australia and New Zealand Breast Cancer Trials Group. Final analysis of a randomized comparison of letrozole (Let) vs observation (Obs) as late reintroduction of adjuvant endocrine therapy (AET) for postmenopausal women with hormone receptor positive (HR+) breast cancer (BC) after completion of prior AET: ANZBCTG 0501 (LATER). *J Clin Oncol* 2015; 33 (suppl): 514.
79. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, et al. A randomized trial (MA.17R) of extending adjuvant letrozole for 5 years after completing an initial 5 years of aromatase inhibitor therapy alone or preceded by tamoxifen in postmenopausal women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34 (suppl): LBA1.
80. Davies C, Pan H, Godwin J, et al, for the Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter (ATLAS) Collaborative Group. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013; 381: 805–16.
81. Land SR, Walcott FL, Liu Q, Wickerham DL, Costantino JP, Ganz PA. Symptoms and QOL as predictors of chemoprevention adherence in NRG Oncology/NSABP Trial P-1. *J Natl Cancer Inst* 2015; 108: djv365.
82. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1371–88.
83. Blok EJ, Derks MG, van der Hoeven JJ, van de Velde CJ, Kroep JR. Extended adjuvant endocrine therapy in hormone-receptor positive early breast cancer: current and future evidence. *Cancer Treat Rev* 2015; 41: 271–76.
84. Knauer M, Filipits M, Dubsy P. Late recurrences in early breast cancer: for whom and how long is endocrine therapy beneficial? *Breast Care (Basel)* 2014; 9: 97–100.

85. Albain KS, Barlow WE, Ravdin PM, et al, for the Breast Cancer Intergroup of North America. Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine-responsive, node-positive breast cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 2055–63.
86. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008; 26: 778–85.
87. Weaver DL, Ashikaga T, Krag DN, et al. Effect of occult metastases on survival in node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 412–21.
88. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, et al, for the International Breast Cancer Study Group Trial 23–01 investigators. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23–01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 297–305.
89. Downing A, Twelves C, Forman D, Lawrence G, Gilthorpe MS. Time to begin adjuvant chemotherapy and survival in breast cancer patients: a retrospective observational study using latent class analysis. *Breast J* 2014; 20: 29–36.
90. Chavez-MacGregor M, Clarke CA, Lichtensztajn DY, Giordano SH. Delayed initiation of adjuvant chemotherapy among patients with breast cancer. *JAMA Oncol* 2016; 2: 322–29.
91. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012; 379: 432–44.
92. Citron ML, Berry DA, Cirincione C, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1431–39.
93. Swain SM, Tang G, Geyer CE Jr, et al. Definitive results of a phase III adjuvant trial comparing three chemotherapy regimens in women with operable, node-positive breast cancer: the NSABP B-38 trial. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3197–204.

94. Eiermann W, Pienkowski T, Crown J, et al. Phase III study of doxorubicin/cyclophosphamide with concomitant versus sequential docetaxel as adjuvant treatment in patients with human epidermal growth factor receptor 2-normal, node-positive breast cancer: BCIRG-005 trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3877–84.
95. Sparano JA, Zhao F, Martino S, et al. Long-term follow-up of the E1199 phase iii trial evaluating the role of taxane and schedule in operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2353–60.
96. Del Mastro L, De Placido S, Bruzzi P, et al, for the Gruppo Italiano Mammella (GIM) investigators. Fluorouracil and dose-dense chemotherapy in adjuvant treatment of patients with early-stage breast cancer: an open-label, 2 × 2 factorial, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2015; 385: 1863–72.
97. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Huovinen R, et al. Adjuvant capecitabine, docetaxel, cyclophosphamide, and epirubicin for early breast cancer: final analysis of the randomized FinXX trial. *J Clin Oncol* 2012; 30: 11–18.
98. Jones S, Holmes FA, O’Shaughnessy J, et al. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1177–83.
99. Blum JL, Flynn PJ, Yothers G, et al. Interim joint analysis of the ABC (anthracyclines in early breast cancer) phase III trials (USOR 06–090, NSABP B-46I/USOR 07132, NSABP B-49 NRG Oncology) comparing docetaxel + cyclophosphamide (TC) v anthracycline/taxane-based chemotherapy regimens (TaxAC) in women with high-risk, HER2-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34 (suppl): 1000.
100. Moebus V, Jackisch C, Lueck HJ, et al. Intense dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin, paclitaxel, and cyclophosphamide compared with conventionally scheduled chemotherapy in high-risk primary breast cancer: mature results of an AGO phase III study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2874–80.
101. Burnell M, Levine MN, Chapman JA, et al. Cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil versus dose-dense epirubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel in node-positive or high-risk node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 77–82.

102. Muss HB, Berry DA, Cirincione CT, et al, for the CALGB Investigators. Adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 2055–65.
103. Biganzoli L, Aapro M, Loibl S, Wildiers H, Brain E. Taxanes in the treatment of breast cancer: have we better defined their role in older patients? A position paper from a SIOG Task Force. *Cancer Treat Rev* 2016; 43: 19–26.
104. Ando M, Yamauchi H, Aogi K, et al. Randomized phase II study of weekly paclitaxel with and without carboplatin followed by cyclophosphamide/epirubicin/5-fluorouracil as neoadjuvant chemotherapy for stage II/IIIA breast cancer without HER2 overexpression. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 145: 401–09.
105. von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 747–56.
106. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol* 2015; 33: 13–21.
107. von Minckwitz G, Loibl S, Schneeweiss A, et al. Early survival analysis of the randomized phase II trial investigating the addition of carboplatin to neoadjuvant therapy for triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto). Thirty-Eighth Annual CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium; San Antonio, TX; Dec 8–12, 2015; S2–04.
108. von Minckwitz G, Hahnen E, Fasching PA, et al, for the GBG and AGO-B Study Groups. Pathological complete response (pCR) rates after carboplatin-containing neoadjuvant chemotherapy in patients with germline BRCA (gBRCA) mutation and triple-negative breast cancer (TNBC): results from GeparSixto. *J Clin Oncol* 2014; 32 (suppl): 1005.
109. Alba E, Chacon JI, Lluch A, et al. A randomized phase II trial of platinum salts in basal-like breast cancer patients in the neoadjuvant setting. Results from the GEICAM/2006–03, multicenter study. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 136: 487–93.

110. Couch FJ, Hart SN, Sharma P, et al. Inherited mutations in 17 breast cancer susceptibility genes among a large triple-negative breast cancer cohort unselected for family history of breast cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 304–11.
111. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, 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. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3744–52.
112. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, et al. Sequential versus concurrent trastuzumab in adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4491–97.
113. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al, for the Breast Cancer International Research Group. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 1273–83.
114. Slamon DJ, Eiermann W, Robert NJ, et al, for the BCIRG-006 Investigators. Ten year follow-up of BCIRG-006 comparing doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel (AC→T) with doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC→TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2+ early breast cancer. *Cancer Res* 2016; 76 (suppl 4): S5–04.
115. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, for the Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2013; 382: 1021–28.
116. O’Sullivan CC, Bradbury I, Campbell C, et al. Efficacy of adjuvant trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive early breast cancer and tumors  $\leq 2$  cm: a meta-analysis of the randomized trastuzumab trials. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2600–08.
117. Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 134–41.
118. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1796–804.

119. Buzdar AU, Suman VJ, Meric-Bernstam F, et al, for the American College of Surgeons Oncology Group investigators. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide (FEC-75) followed by paclitaxel plus trastuzumab versus paclitaxel plus trastuzumab followed by FEC-75 plus trastuzumab as neoadjuvant treatment for patients with HER2-positive breast cancer (Z1041): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1317–25.
120. Robidoux A, Tang G, Rastogi P, et al. Lapatinib as a component of neoadjuvant therapy for HER2-positive operable breast cancer (NSABP protocol B-41): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1183–92.
121. Carey LA, Berry DA, Cirincione CT, et al. Molecular heterogeneity and response to neoadjuvant human epidermal growth factor receptor 2 targeting in CALGB 40601, a randomized phase III trial of paclitaxel plus trastuzumab with or without lapatinib. *J Clin Oncol* 2016; 34: 542–49.
122. Gnant M. Role of bisphosphonates in postmenopausal women with breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2014; 40: 476–84.
123. Coleman R, Body JJ, Aapro M, et al. Bone health in cancer patient: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2014; 25 (suppl 3): 124–37.
124. Hadji P, Aapro MS, Body JJ, et al. Management of aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with breast cancer: practical guidance for prevention and treatment. *Ann Oncol* 2011; 22: 2546–55.
125. Coleman R, de Boer R, Eidtmann H, et al. Zoledronic acid (zoledronate) for postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole (ZO-fast study): final 60-month results. *Ann Oncol* 2013; 24: 398–405.
126. Paterson AH, Anderson SJ, Lembersky BC, et al. Oral clodronate for adjuvant treatment of operable breast cancer (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol B-34): a multicentre, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 734–42.
127. Gnant M, Clezardin P. Direct and indirect anticancer activity of bisphosphonates: a brief review of published literature. *Cancer Treat Rev* 2012; 38: 407–15.
128. Coleman R, Gnant M, Morgan G, Clezardin P. Effects of bone-targeted agents on cancer progression and mortality. *JNCI* 2012; 104: 1059–67.

129. Coleman RE, Marshall H, Cameron D, et al, for the AZURE Investigators. Breast-cancer adjuvant therapy with zoledronic acid. *N Engl J Med* 2011; 365: 1396–405.
130. von Minckwitz G, Möbus V, Schneeweiss A, et al. German adjuvant intergroup node-positive study: a phase III trial to compare oral ibandronate versus observation in patients with high-risk early breast cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3531–39.
131. Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 679–91.
132. Ottewill, PD, Wang N, Brown HK, et al. Zoledronic acid has differential antitumor activity in the pre- and postmenopausal bone microenvironment in vivo. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 2922–32.
133. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Coleman R, Powles T, Paterson A, et al. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2015; 386: 1353–61.
134. Partridge AH, Pagani O, Abulkhair O, et al. First international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY1). *Breast* 2014; 23: 209–20.
135. Peccatori FA, Pup LD, Salvagno F, et al. Fertility preservation methods in breast cancer. *Breast Care (Basel)* 2012; 7: 197–202.
136. Loibl S, Han SN, von Minckwitz G, et al. Treatment of breast cancer during pregnancy: an observational study. *Lancet Oncol* 2012; 13: 887–96.
137. Ring A, Reed M, Leonard R, et al. The treatment of early breast cancer in women over the age of 70. *Br J Cancer* 2011; 105: 189–193.
138. Biganzoli L, Wildiers H, Oakman C, et al. Management of elderly patients with breast cancer: updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA). *Lancet Oncol* 2012; 13: e148–60.
139. Graeser MK, Engel C, Rhiem K, et al. Contralateral breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5887–92.
140. Greenberg PA, Hortobagyi GN, Smith TL, Ziegler LD, Frye DK, Buzdar AU. Long-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2197–205.

141. Swain SM, Baselga J, Kim SB, et al, for the CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 724–34.
142. Verma S, Miles D, Gianni L, et al, for the EMILIA Study Group. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 367: 1783–91.
143. Cardoso F, Costa A, Norton L, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Breast* 2014; 23: 489–502.
144. Ellis MJ, Llombart-Cussac A, Feltl D, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for the first-line treatment of advanced breast cancer: overall survival analysis from the phase II FIRST study. *J Clin Oncol* 2015; 33: 3781–87
145. Ellis MJ, Bondarenko I, Trishkina E, et al. FALCON: a phase III randomised trial of fulvestrant 500 mg vs. anastrozole for hormone receptor-positive advanced breast cancer. *Ann Oncol* 2016; 27 (suppl 6): v552–587.
146. Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, et al; for the Combined Hormone Agents Trialists' Group and the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol* 2001; 19: 343–53.
147. Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, et al. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2†. *Ann Oncol* 2014; 25: 2357–62.
148. Finn RS, Crown JP, Lang I, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 25–35.
149. Turner NC, Ro J, André F, et al. Palbociclib in hormone-receptorpositive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 209–19.



150. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Ribociclib as first-line therapy for hr-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1738–48.
151. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783–92.
152. Ellis PA, Barrios C, Eiermann W, et al. Phase III, randomized study of trastuzumab emtansine (T-DM1) ± pertuzumab (P) vs. trastuzumab + taxane (HT) for first-line treatment of HER2-positive MBC: Primary results from the MARIANNE study. *J Clin Oncol* 2015; 33 (suppl): 507.
153. Cameron D, Casey M, Oliva C, Newstat B, Imwalle B, Geyer CE. Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial. *Oncologist* 2010; 15: 924–34.
154. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2585–92.
155. von Minckwitz G, Schwedler K, Schmidt M, et al; GBG 26/BIG 03–05 study group and participating investigators. Trastuzumab beyond progression: overall survival analysis of the GBG 26/BIG 3–05 phase III study in HER2-positive breast cancer. *Eur J Cancer* 2011; 47: 2273–81.
156. Cortés J, Fumoleau P, Bianchi GV, et al. Pertuzumab monotherapy after trastuzumab-based treatment and subsequent reintroduction of trastuzumab: activity and tolerability in patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1594–600.
157. Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P, et al. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol* 2003; 21: 588–92.
158. William C. Wood, Hyman B. Muss, Lawrence J. Solin, Olufunmilayo I. Olopade. *Cancer of the Breast: Section 2: DeVita V T. Cancer, Principles and Practice of Oncology. 7th. Edition, Philadelphia USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 1399-1487.*

159. Anthony S. Fauci, Eugene Braunwald, Dennis L. Kasper Breast Cancer Harrison's Principles of internal Medicine 17th Ed. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc. 2008.
160. Elston CW, Ellis JO. Pathological prognostic factors in breast cancer: Experience from a long study with long-term follow up. *Histopathology* 1991; 19: 403-410.
161. Cianfrocca M, Goldstein J L. Prognostic and predictive marker of early stage breast cancer. *The Oncologist* 2004; 9: 606-16.
162. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144(5): 646-74.
163. DeNardo DG, Coussens LM. Inflammation and breast cancer. Balancing immune response: crosstalk between adaptive and innate immune cells during breast cancer progression. *Breast Cancer Res* 2007; 9(4): 212.
164. Gregory AD, Houghton AM. Tumor-associated neutrophils: new targets for cancer therapy. *Cancer Res* 2011; 71(7): 2411-6.
165. Lal I, Dittus K, Holmes CE. Platelets, coagulation and fibrinolysis in breast cancer progression. *Breast Cancer Res* 2013; 15(4): 207.
166. Roxburgh CS, McMillan DC. Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer. *Future Oncol* 2010; 6(1): 149-63.
167. Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D, Balmer SM, Fletcher CD, O'Reilly DS, Foulis AK, Horgan PG, McMillan DC. A comparison of inflammation-based prognostic scores in patients with cancer. A Glasgow Inflammation Outcome Study. *Eur J Cancer* 2011; 47(17): 2633-41.
168. Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013; 88(1): 218-30.
169. Yao M, Liu Y, Jin H, Liu X, Lv K, Wei H, Du C, Wang S, Wei B, Fu P. Prognostic value of preoperative inflammatory markers in Chinese patients with breast cancer. *Onco Targets Ther* 2014; 7: 1743-52.
170. Ulas A, Avci N, Kos T, Cubukcu E, Olmez OF, Bulut N, Degirmenci M. Are neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio associated with prognosis

in patients with HER2-positive early breast cancer receiving adjuvant trastuzumab? J BUON 2015; 20(3): 714-22.

171. Azab B, Shah N, Radbel J, Tan P, Bhatt V, Vonfrolio S, Habeshy A, Picon A, Bloom S. Pretreatment neutrophil/lymphocyte ratio is superior to platelet/lymphocyte ratio as a predictor of long-term mortality in breast cancer patients. Med Oncol 2013; 30(1): 432.

172. Gündüz S, Göksu SS, Arslan D, Tatli AM, Uysal M, Gündüz UR, Sevinç MM, Coşkun HS, Bozcuk H, Mutlu H, Savas B. Factors affecting disease-free survival in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer who receive adjuvant trastuzumab. Mol Clin Oncol 2015; 3(5): 1109-12.

173. Koh CH, Bhoo-Pathy N, Ng KL, Jabir RS, Tan GH, See MH, Jamaris S, Taib NA. Utility of pre-treatment neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio as prognostic factors in breast cancer. Br J Cancer 2015; 113(1): 150-8.

174. İnce N. Meme ve Akciğer Kanserli Hastalarda Platelet Lenfosit Oranı ve Nötrofil Lenfosit Oranının Hastalısız Sağ Kalım ve Genel Sağ Kalım Üzerine Etkisi. [Uzmanlık Tezi]. Trabzon: Karadeniz Teknik Üniversitesi; 2018.

175. Cho U, Park HS, Im SY, Yoo CY, Jung JH, Suh YJ, Choi HJ. Prognostic value of systemic inflammatory markers and development of a nomogram in breast cancer. PLoS One 2018; 13(7): e0200936.

176. Yersal Ö, Çetinküner S, Aktimur R, Aziret M, Özdaş S, Erdem H, Yildirim K. Neutrophil/Lymphocyte and Platelet/Lymphocyte Ratios are Not Different among Breast Cancer Subtypes. Asian Pac J Cancer Prev 2017; 18(8): 2227-31.