

**T.C.**  
**SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ**  
**ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**MEME KANSERİ TANILI HASTALARDA**  
**HORMONOTERAPİNİN MPV İLE İLİŞKİSİNİN**  
**DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Saadet SİM YILDIRIM**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Ahmet ALACACIOĞLU**

**İZMİR, 2018**

## **TEŞEKKÜR**

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde, değerli bilgilerini benimle paylaşan, kendisine ne zaman danışsam bana zaman ayırıp sabırla ve büyük bir ilgiyle bana faydalı olabilmek için elinden gelenden fazlasını sunan, her sorun yaşadığımda yanına çekinmeden gidebildiğim, samimiyetini benden esirgemeyen ve gelecekteki mesleki hayatımda da bana verdiği değerli bilgilerden faydalanacağımı düşündüğüm sayın hocam Prof. Dr. Ahmet ALACACIOĞLU'na,

Çalışmamda kaynak, gereç, yöntemde ve her ihtiyacım olduğunda bana yol gösteren, yardımını esirgemeyen değerli arkadaşım Tıbbi Onkoloji Araşt. Gör. Dr. Halil TAŞKAYNATAN'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bana iyi bir hekim olmayı, iyi bir klinisyen olmayı sabırla öğretmeye çalışan, derin klinik tecrübelerini fedakarlıklarla benimle paylaşan, iyi bir dahiliye hekimi olma yolunda temeli sağlam kurmam için bizzat destek olan sayın hocalarım Prof. Dr. Servet AKAR'a, Doç. Dr. Dilek Ersil SOYSAL'a ve Uzm. Dr. Mehmet Sonbahar'a,

Çalışmamda ve uzmanlık sürecimde desteklerini esirgemeyen sayın hocam Prof.Dr.Yüksel KÜÇÜKZEYBEK'e,

Hayatta her zaman en büyük destekçim sevgili anneme,

Zorluklar karşısında her daim yanımda desteğiyle yer alan ve bu desteği çalışmam boyunca da sabırla gösteren, onkoloji birikimine her zaman danıştığım sevgili eşim Tıbbi Onkoloji Uzmanı Dr. Serkan YILDIRIM'a sonsuz teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

**Dr. Saadet SİM YILDIRIM**

**Temmuz 2018**

## İÇİNDEKİLER

<b>SİMGELER DİZİNİ .....</b>	<b>V</b>
<b>TABLolar DİZİNİ .....</b>	<b>VI</b>
<b>1.GİRİŞ .....</b>	<b>1</b>
<b>2.GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>2</b>
2.1.Prognostik Faktörler .....	2
2.1.1.Erken Evre Hastalıkta Prognostik Faktörler .....	2
2.1.1.1.Hastaya Bağlı Faktörler .....	2
2.1.1.2. Patolojik Faktörler.....	4
2.1.1.3.Tümör Dokusu Belirteçleri.....	5
2.1.1.4.Genomik Profiller.....	6
2.1.1.5. Gen Ekspresyon Profilleri .....	8
2.1.1.6. Proliferasyon Markerleri .....	10
2.1.1.7. Dissemine ve Dolaşan Tümör Hücreleri .....	11
2.1.2. Metastatik Hastalıkta Prognostik Faktörler .....	12
2.1.2.1.Klinik Faktörler .....	12
2.1.2.2. Dolaşan Tümör Hücreleri.....	12
2.2.Prediktif Faktörler .....	13
2.2.1.Östrojen Reseptörü Pozitifliği .....	13
2.2.2. Human Epidermal Growth Faktör Reseptör 2 .....	14
<b>3. AMAÇ .....</b>	<b>16</b>
<b>4.GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>17</b>
4.1.İstatistiksel Analiz .....	17
<b>5.BULGULAR.....</b>	<b>18</b>
<b>6. TARTIŞMA .....</b>	<b>24</b>

<b>ÖZET</b> .....	<b>25</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>27</b>
<b>KAYNAKLAR</b> .....	<b>29</b>



## **SİMGELER DİZİNİ**

<b>CTC</b>	: Circulating tumor cells
<b>ER</b>	: Estrogen Receptor
<b>GnRH</b>	: Gonadotropin releasing hormone
<b>HER2</b>	: Hormon epidermal growth faktör 2
<b>IHC</b>	: Immuno Histo Chemical
<b>ISH</b>	: İn Situ Hybridization
<b>LDH</b>	: Laktat dehidrojenaz
<b>MPV</b>	: Mean Platelet Volume
<b>PAM50</b>	: Predictor Analysis of Microarray
<b>RS</b>	: Recurrence Score
<b>TNM</b>	: Tümör-nod-metastaz
<b>UPA</b>	: Urokinase plasminogen activator

## **TABLULAR DİZİNİ**

Tablo 1 .....	19
Tablo 2. ....	23

## **GRAFİKLER DİZİNİ**

Grafik 1 .....	20
Grafik 2 .....	21
Grafik 3 .....	22



## 1.GİRİŞ

Global olarak meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanserdir ve kadınlarda kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer alır. Kırk ile elli yaş arasındaki kadınlarda en sık ölüm sebebidir. Meme kanseri, aralarında medikal onkologların, cerrahi onkologların ve radyasyon onkologlarının bulunduğu multidisipliner bir ekip tarafından tedavi edilmesi gerekmektedir ve böyle bir ekip tarafından tedavi edilen hastalarda mortalite oranları düşmektedir(1).

Adjuvant sistemik tedavilerin sıkça kullanılması ile birlikte meme kanseri mortalitesi azalmaktadır(2-5). Mortalitedeki azalmanın yanında çoğu hasta uygun olan tedavileri alamamaktadır. Bazı hastalar gereksiz olarak fazla tedavi edilirken bazıları ihtiyacı olduğu halde tedavi edilmemektedir. Bunu engellemek ve tedaviye gereksinimi olan hastaları belirlemek için bazı prediktif ve prognostik faktörler ortaya konmuştur. Prognostik faktörler tanı anında tedaviden bağımsız olarak sağkalımı ya da klinik gidişi etkileyen faktörler olarak tanımlanabilirken, prediktif faktörler tedaviye verilen yanıtı etkileyen faktörler olarak tanımlanabilirler(6-7).

Hormon reseptör (östrojen reseptörü ve/veya progesteron reseptörü) pozitif tip meme kanseri, tüm meme kanseri tipleri içinde %75 oran ile en sık görülen tiptir. Bu sebeple hormonoterapi meme kanseri tedavisinde önemli yer teşkil etmektedir. Hormonoterapi ajanları tamoksifen ve aromataz inhibitörleridir. Tamoksifen, östrojen reseptörünün (ER) kompetitif antagonizması ile meme kanseri hücrelerinin büyümesini engelleyen bir selektif östrojen reseptör modülatörü (SERM) dür. Aromataz inhibitörleri ise, periferal androjenin östrojene dönüşümünü inhibe etki eder.

Tamoksifen ve aromataz inhibitörlerinin birçok yan etkisi mevcuttur. Tamoksifen derin ven trombozu ve endometrium kanserinin artmış insidansı ile ilişkilidir. Parsiyel östrojen agonisti olması ile trombovasküler yan etkiler arasındaki ilişki halen net olarak açıklanamamıştır. (8-11).

Aromataz inhibitörleri ise daha düşük venöz tromboz ve endometrial kanser riski ile ilişkilidir.(12)

Platelet en önemli görevinin hemostaz olduğu bilinen bir kan bileşenidir (13). Plateletler trombüs oluşumunda ve ateroskleroz patogeneğinde önemli rol oynar.

Çeşitli genler, hastalıklar, risk faktörleri ve tedaviler trombosit aktivasyonunu etkiler(14-15). Plateletlerin tromboz sürecindeki rolünü birçok çalışma tanımlamıştır (16). Büyük plateletlerin metabolik ve enzimatik aktiviteleri tromboza potansiyel olarak daha duyarlıdır (17-18).

Platelet büyüklüğü ve dansitesi kişiden kişiye değişebilir. Mean Platelet Volume (MPV) platelet büyüklüğünün en sık olarak kullanılan ölçüsüdür ve trombosit reaktivitesi için potansiyel bir belirteçtir. Birçok çalışma yüksek MPV değerlerinin vasküler trombotik hastalık ile ilişkili olduğunu ve risk faktörlerinden biri olduğunu düşündürmektedir(19-22).





## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1.Prognostik Faktörler**

#### **2.1.1.Erken Evre Hastalıkta Prognostik Faktörler**

##### **2.1.1.1.Hastaya Bağlı Faktörler**

Hastaya bağlı faktörlerden birisi yaştır. Tanı anında çok genç olmak ve çok yaşlı olmak kötü prognozla ilişkilidir(23). Yaşın prognoza olan etkisi bazı klinik çalışmalarda gösterilmiştir. Örneğin bir klinik araştırmaya göre 35 yaş altı hastaların 5 yıllık sağkalım oranı %74 iken, 35-69 yaş arası hastaların %83-85 olarak bulunmuştur(24). Yapılan diğer çalışmalara göre ise 65 yaşın üstündeki hastalarda meme kanserine bağlı ölüm oranları diğer yaş gruplarına göre yüksek olarak bulunmuştur(25-27).

Diğer bir hastaya bağlı faktör kemoterapi ilişkili amenoneredir. Erken evre hastalıkta meme cerrahisi sonrası kemoterapiye bağlı amenore gelişen hastalarda diğer prognostik faktörlerden bağımsız olarak amenore gelişmeyen hastalara göre uzun dönem hastaliksız sağkalımları daha iyi olarak saptanmıştır(28). Bu prognostik faktör yalnızca hormon reseptörü pozitif meme kanseri için geçerlidir.

İrksal olarak özellikle siyah ırkta hastalığın daha kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Özellikle afro-amerikan hastaların prognozu diğer ırklara göre daha kötü bulunmuştur. Bunun sebebi ise, siyah ırkta agresif özelliklere sahip olan triple negatif hasta grubunun daha fazla yer tutması gösterilmiştir(29).

Sigara içmek hem tanı öncesi hem de tanı sonrası kötü prognostiktir. Yirmi binden fazla hastanın katıldığı retrospektif bir çalışmada, sigara içen hastalardaki ölüm oranları hiç sigara içmemiş hastalardaki ölüm oranlarına göre daha yüksek olarak bulunmuştur. Ayrıca tanı sonrası sigarayı bırakanların ölüm oranları ise tanı sonrası sigara içmeye devam edenlere göre daha iyi olarak saptanmıştır. Bu da göstermiştir ki tanıdan sonra sigara bırakmanın sağ kalıma olumlu yönde etkisi vardır(30).

### 2.1.1.2. Patolojik Faktörler

Patolojik faktörlerin başında meme kanserinin evresi gelir. Evreleme Tümör-Nod-Metastaz(TNM) sistemine göre yapılır. Anatomik evrelere göre 5 yıllık sağkalımlar evre yükseldikçe düşmektedir(31).

Tümör boyutu TNM sınıflamasındaki T'yi temsil eder ve tanım olarak primer meme kanserinin ölçülebilen en yüksek çapıdır. Tümör boyutu önemli bir prognostik faktördür. Daha önce yapılan retrospektif analiz sonuçlarına göre tümör boyutu 2 cm altındaki hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranı yaklaşık %90, tümör boyutu 2-5 cm olan hastaların yaklaşık %80, 5cm üzerindeki tümörlerde yaklaşık %63 olarak saptanmıştır(32). Tümör boyutu lenf nodu tutulumu ile koreledir. Tümör boyutu arttıkça nodal tutulum oranları yükselir ancak bu iki faktörün prognostik değerleri birbirinden bağımsızdır. Bu iki faktörün bir biri ile korelasyonu ve bu iki faktörün prognozla olan ilişkisi triple negatif meme kanseri alt grubunda çok zayıftır(33). Tümörün multisentrik (invaziv tümörün farklı kadranslarda bulunması), multifokal (aynı kadranda birden çok odakta invaziv tümör olması) olmasının prognoz üzerindeki önemi tartışmalıdır. Bazı kaynaklara göre multifokalite ve multisentrisite prognoz üzerine olumsuz etkili iken bazı kaynaklara göre prognoza etkisi yoktur(34). Şuan kullanımda olan TNM sınıflamasına göre tümör boyutu halen en büyük tümör odağının çapıdır. Multisentrisite ve multifokalite TNM sınıflamasında yer almamaktadır.

Nodal tutulum meme kanseri ile ilişkili olarak ipsilateral lenf nodlarının tümöral infiltrasyonudur. Prognozla çok güçlü şekilde ilişkilidir. Erken evre hastalarda yapılan çalışmalarda lenf nodu tutulumu olan hastaların prognozu lenf nodu tutulumu olmayan hastalara göre daha kötüdür. 2 cm altındaki küçük tümörlerde dahi prognozu olumsuz etkilemektedir. 25000 meme kanserinin analizinde 5 yıllık sağkalımlar lenf nodu tutulumu olmayanlarda %96, 1-3 arası lenf nodu tutulumu olanlarda %86, 3ten fazla olanlarda %66 olarak saptanmıştır(35). Nodal makrometastatik tutulumunun (lenf nodunda 2 mm den fazla tümör olması) prognoz üzerindeki etkisi kanıtlanmış olsa da mikrometastatik tutulum (lenf nodunda 2 mm den küçük tümör olması-N1mic) ve lenf nodunda izole tümör hücrelerinin olmasının(N0itc) prognoz üzerine etkisi makrometastaz kadar net

değildir. Bu konuyla ilgili yapılan 3 çalışmaya göre mikrometastatik tutulum olan hastaların 5 yıllık sağ kalım verileri nodal tutulumu olmayan hastalara göre daha kötüyken izole tümör hücrelerinin olmasının sağ kalım üzerine etkisi yoktur(36-38).

Tümör morfolojisi meme kanseri prognozu üzerinde etkilidir. Meme kanseri hastalarının %70'i invaziv duktal karsinom, %10 kadarı invaziv lobüler karsinomdur. Bu histolojik alt tiplerin prognoza etkisi zaman ile değişmektedir. 9000 hastanın uzun dönem analizinin yapıldığı bir çalışmada ilk altı yıl invaziv duktal karsinom nüks riski invaziv lobüler karsinoma göre %16 fazlayken, altı yıldan sonra invaziv lobüler karsinomun nüks riski %54 daha fazla bulunmuştur(39). Diğer subtiplerin de prognoza etkisi gösterilmiştir. Tübüler, papiller, müsinöz, medüller ve adenoid kistik karsinom iyi prognoza sahipken mikropapiller ve metaplastik karsinom görece olarak daha kötü prognoza sahiptir.

Histolojik grade meme kanserinde çeşitli yöntemler kullanılarak hesaplanır. Çeşitli sistemler kullanılmakla birlikte genellikle nükleer polimorfizm, mitotik aktivite ve tubül formasyon dikkate alınarak hesaplama yapılır. Bu hesaplama göre ortaya çıkan histolojik grade orijinal kaynaklara göre prognostiktir. Ancak grade 2 tümörlerin prognozu hakkında çok bilgi sahibi olunamaması nedeniyle mevcut TNM sisteminde histolojik grade yoktur. Bu sebeple histolojik grade net bir prognostik veri değildir(40-42).

Peritümöral lenfovasküler invazyon varlığı özellikle yüksek dereceli tümörlerde prognostik olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Ancak diğer prognostik verilerin olmadığı durumlarda tek başına peritümöral lenfovasküler invazyonun kötü prognozla ilişkisi net olarak gösterilememiştir(43-44).

### **2.1.1.3.Tümör Dokusu Belirteçleri**

Tümör dokusu belirteçlerinden en önemlileri hormon reseptörleridir. Östrojen ve progesteron reseptörlerinin pozitif olması hastanın prognozunu ve tedavisini etkilemektedir. Bu reseptörlerden herhangi birinin pozitif olması durumunda hastalar adjuvant endokrin tedavi adayı olmaktadır. Mevcut dataya göre hormon reseptörlerinin pozitif olması genel sağ kalım ve hastaliksız sağ kalım üzerine olumlu etkilidir(45-47). Ancak hormon reseptör pozitifliğinin nüks üzerine etkisi zaman

bağımlıdır. Diğer subtipler erken dönemde nüks etme eğilimindeyken hormon pozitif grubun nüks olasılığı ilk beş yılda rölatif olarak daha düşüktür. Uzun süreli takiplere bakıldığında hormon reseptörü pozitif grubun nüks riskinin ilerleyen yıllarda da devam ettiği ve diğer subtiplere göre daha fazla olduğu görülmektedir(48-49).

Nedeni bilinmemekle birlikte hormon pozitif meme kanserinin metastaz yaptığı yerler hormon negatif meme kanserinden farklıdır. Hormon pozitif meme kanseri genellikle kemik, yumuşak doku ve reproduktif/genital trakta metastaz yapma eğilimindedir. Hormon negatif olan meme kanserli hastaların metastaz yerleri ise beyin ve karaciğer gibi daha kısa yaşam beklentisinin olduğu bölgelerdir(50). Hormon pozitif meme kanseri genelde diğer türlere göre daha iyi diferansiyedir. Ayrıca kötü prognozla ilişkili olan genlerde mutasyon daha az oranda görülür( p53, her 1,her2)(51-52). Östrojen reseptörünün yanında progesteron reseptörü de prognostiktir ve bu etkisi östrojen reseptöründen bağımsızdır. Metastatik olmayan hastalarda yapılan bir metaanalizde diğer tüm faktörlerden bağımsız olarak progesteron reseptörünün varlığı hastalısız sağkalım ve nüks oranları üzerine olumlu etki yapmıştır(53-54).

Human epidermal growth faktör reseptör 2(HER2) amplifikasyonu meme kanserinde rutin bakılması önerilen bir parametredir. HER2 amplifikasyonu eğer hasta trastuzumab ve kemoterapi ile tedavi edilmiyorsa kötü prognozla ilişkilidir. Şuan bu yolakla ilgili sistemik tedavi seçenekleri nedeniyle bu HER2 daha çok prediktif bir faktördür ancak kötü prognostik olduğu tartışmalıdır(55-56).

#### **2.1.1.4.Genomik Profiller**

Hücre büyümesi, ölümü, farklılaşmasını kontrol eden çok sayıda gen olması ve meme kanserinin sellüler, moleküler heterojenitesi belirli bir konseptte multipl genetik analizleri çalışmanın önemini göstermiştir. Gen profillemeye yöntemleri meme kanseri hücresinde binlerce genin analiz edilebilmesini sağlamıştır.

Gen ekspresyon çalışmaları biri birinden prognoz ve terapötik hedefler olarak ayrılan alttiplerin belirlenmesini sağlamıştır(57-65). Östrojen reseptörü ve hormonal diferansiyasyon ile olan genlerin ağırlıkta olduğu luminal alt gruplar, HER2

reseptörünü oluşturan alt grup ve kendine özgü proliferasyon genlerinin oluşturduğu bazal alt grup olarak kabaca sınıflanabilir.

Luminal alt gruplar A ve B olmak üzere ikiye ayrılır. Bu alt gruplarda olan meme kanseri hücreleri memenin luminal epitel hücrelerine benzer hücre yüzey ekspresyonlarına sahiptir. Örneğin hem luminal meme kanserleri hem de meme luminal epiteli sitokeratin 8 ve 18 i eksprese eder. Bu nedenle bu meme kanseri alt grubuna luminal grup denilmiştir ve klinik özellik olarak östrojen reseptörü pozitif olarak boyanırlar. Luminal alt gruplar en sık karşılaşılan meme kanseri alt grubudurlar ve östrojen reseptörü, progesteron reseptörü, östrojen aktivasyonu ile ilgili diğer genlerin aktivasyonu ile karakterizedirler. Bu alt grubun iki üyesi luminal A ve luminal B tümörler birbiri ile yakın görünmekle birlikte davranışları açısından farklar vardır.

Luminal A tümörler meme kanserlerinin yaklaşık %40'ını oluşturur. Östrojen reseptörü ile alakalı genler yüksek, HER 2 ve proliferasyonla ilgili genleri düşük olarak eksprese olurlar. Bu grup meme kanserleri içinde en iyi prognoza sahip olan gruptur. Prognoz iyi olmakla birlikte çoğu meme kanseri ölümü hormon pozitif, HER 2 negatif tümörlere bağlı olmaktadır(66-68).

Luminal B tümörler yaklaşık olarak meme kanserinin %20'sini oluşturur. Östrojen reseptörü ile ilgili genler luminal A tümörlere göre daha az eksprese olurken, HER 2 ile ilişkili genler değişken, proliferasyon ile ilgili olan genler ise daha fazla eksprese olur. Luminal A kanserlere göre prognozları daha kötüdür(69).

HER2 zengin grup tüm meme kanserlerinin %15-20 'sini oluşturur. HER 2 ve proliferasyon ile ilgili genler yüksek eksprese olurken luminal ve bazal genler düşük eksprese olur. Bu nedenle bu tümörlerin çoğu östrojen reseptörü ve progesteron reseptörü negatif HER 2 pozitifdir. Ancak bu alt grup klinik olarak HER 2 pozitif grupla karıştırılmamalıdır. Klinik olarak HER2 pozitif grubun yaklaşık %50'si genetik olarak HER 2 zengin grubundadır. Genetik HER2 zengin grubun yaklaşık %30'u klinik olarak HER2 negatifdir. Bu klinik olarak HER2 negatif grubun HER2 reseptörü ile ilgili tedavi alması ile ilgili çalışmaları devam etmekle birlikte ek mutasyonlar nedeniyle reseptör pozitifliği olamadığı düşünülmektedir.

Hem östrojen reseptörü hem de HER 2 negatif olan gruplar mevcuttur. Bunlar bazal benzeri, düşük klaudin, interferon zengin gibi gruplardır. Bu gruplar klinik olarak triple negatif grup içindedirler. Klinik olarak östrojen reseptörü, progesteron reseptörü ve HER2 negatif olan gruba triple negatif denmektedir ve klinik olarak bu grubun çoğunluğu bazal benzeri alt grubuna dahildir. Bu gruplar en kötü prognoza sahip meme kanseri alt grubunu oluştururlar.

#### **2.1.1.5. Gen Ekspresyon Profilleri**

DNA ve RNA inceleyebilen tekniklerin gelişmesi ve binlerce genin ekspresyon oranlarına bakılabilmesi biyoloji tabanlı prognostik profillerin oluşmasına yol açtı. Bu prognostik gen profillerinin bazıları valide edilerek klinik kullanıma sunuldu. Klinik kullanıma sunulan bu profiller şunlardır: Recurrence Score(RS), EndoPredict, Predictor Analyzis of Microarray 50 (PAM 50), Amsterdam 70(Mammaprint) ve Breast Cancer Index(70-71).

Recurrence Skore(Oncotype Dx) en çok çalışılan ve en çok valide edilebilmiş olan prognostik gen profilidir ve meme kanseri nedeniyle opere olmuş olan hastaların adjuvant kemoterapiden alacağı faydayı göstermektedir. Şu an hormon reseptörü pozitif, HER2 negatif ve lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda onayı bulunmaktadır. Üçe kadar lenf nodu pozitif hormon reseptörü pozitif meme kanserinde kullanımına dair çalışmalar mevcuttur ancak bu endikasyonda kullanım halen kısıtlıdır. Bu skora sistemi literatürde tanımlanmış proliferasyondan sorumlu olduğu düşünülen 250 genden 21 tanesinin seçilimi ile oluşturulmuştur(72). Nod negatif, östrojen reseptörü pozitif hasta grubunun adjuvant kemoterapiden göreceği faydayı ön gördüğünden prognostik olduğu kadar prediktiftir. Bu skora sisteminde adjuvant kemoterapiyi atlama için alınan eşik değer çalışmalara göre değişmektedir. Genellikle bu sınır 18 olarak değerlendirilmektedir ve bu skorun altındaki hastalarda adjuvant kemoterapinin katkısı çok sınırlıdır(73-76).

RS prognostik bir göstergedir. TAILOR-X çalışmasının sonuçlarına göre hormon pozitif, nod negatif ve HER2 negatif popülasyonunda RS <10 olan hastaların beş yıllık hastalısız sağ kalım oranı %95, metastaz yapmama %99 ve genel sağ kalım %98 olarak bulunmuştur(77). PLAN B çalışmasına alınan 2600 hastanın

sonuçlarına göre hormon pozitif, N0-1, HER2 negatif, RS<11 ve kemoterapi almamış hastalarda 5 yıllık sağ kalım %98 iken RS 11-25 arası kemoterapi almış hastalarda %98, RS>25 kemoterapi almış hastalarda %95 olarak saptanmıştır(78). Bu sonuçlara bakılarak düşük RS olan hastaların adjuvant kemoterapiden minimal fayda sağlayacağı söylenebilir.

Yine PLAN B çalışmasına bakıldığında sınırlı nod pozitif hasta grubunda da RS kullanılabilir. Nod pozitif hastalıkta da düşük RS varlığında kemoterapi kullanılmayabilir. Ancak nod pozitif hastalıkta RS validasyonu nod negatif hastalıktaki kadar sağlıklı değildir(79).

The Predictor Analysis of Microarray 50(PAM 50) 50 genin incelendiği bir analizdir. Bu genler kullanılarak hastalara bir nüks skoru verilmektedir ve bu risk skoruna göre hastalar yüksek, orta ve düşük risk olmak üzere 3 kategoriye ayrılmaktadır. Yüksek analitik validitenin olduğu bu test formalin ile fikse edilmiş tümör dokusundan çalışılmaktadır(80-81). Bu testin sonucu RS kadar valide edilmiş olmasa da hormon pozitif nod negatif hastalarda prognostiktir.

Amsterdam 70 gen prognostik profili(Mamaprint) yine kullanılan diğer bir testtir. MINDACT çalışması sonuçlarına göre bu test hormon pozitif, nod negatif yada sınırlı nod pozitif(N1), HER2 negatif meme kanseri hastalarında kemoterapinin atlanıp atlanmayacağı hakkında bilgi vermektedir. Bu testte diğerleri gibi triple negatif yada HER 2 pozitif grupta kullanılmamalıdır çünkü kullanımlarına dair klinik data yoktur. MINDACT çalışması %80 i nod negatif olan 6693 hasta üzerinde yapılmıştır. Hastaların risk skorlaması iki farklı yöntemle belirlenmiştir. Birincisinde Mamaprint ile dokular incelenmiş, ikincisinde ise klinik veriler kullanılmıştır(adjuvantonline). Bu iki yöntemin uyumsuz olduğu gruplar(klinik olarak yüksek risk ve Mamaprint testine göre düşük risk) iki kola ayrılmış ve bir gruba adjuvant kemoterapi verilirken diğer gruba verilmemiştir. Adjuvant kemoterapi verilen grup ile verilmeyen gruplar incelendiğinde 5 yıllık metastazsız takip oranı istatistik olarak benzer bulunmuştur(%95.9-%94.4). Bu çalışmanın sonucuna göre kemoterapinin yararı dışlanmasa da Mamaprint testinin prognostik olduğu kanıtlanmıştır(82).

### 2.1.1.6. Proliferasyon Markerleri

Meme kanserinde patolojik olarak proliferasyon oranı prognostik olarak değerlendirilmektedir. Proliferasyon oranını belirlemek için çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Geleneksel olarak en fazla kullanılan yöntem Ki 67 indeksidir.

Erken evre meme kanseri prognozu ile Ki 67 düzeyi arasındaki ilişki çok kez araştırılmıştır. Klinik çalışmaların heterojenitesi ve Ki 67 standart bir yöntem ile belirlenmemesine karşın iki büyük metaanaliz sonucunda Ki 67 indeksinin bağımsız bir prognostik veri olduğu gösterilmiştir(83-85). Örneğin 46 çalışmanın dahil edildiği 12000 den fazla hastanın incelendiği metaanalize göre yüksek Ki 67 düzeyi nod pozitif- nod negatif hastaların tümünde yüksek relaps ve daha kötü meme kanseri sağ kalımı ile ilişkili bulunmuştur. Ancak bu pozitif sonuca karşın yöntemin heterojenitesi nedeniyle bir çok klavuza göre Ki 67 değeri prognostik bir veri olarak değerlendirilmemektedir.

Ürokinaz plasminojen aktivatör(UPA) bir serin proteazıdır ve kanser invazyon ve metastazında önemli roller üstlendiği düşünülmektedir. UPA reseptörüne bağlandığında tümör hücrelerinin invazyonu sırasında ekstraselüler matriksi plasminojeni plazmine çevirerek degrade ettiği düşünülmektedir. UPA, UPA reseptörü ve plasminojen aktivatör inhibitörünün(PAİ-1) tümörde fazla miktarda gösterilmesinin kötü prognozla ilişkili olduğu ancak PAİ-2 nin fazla miktarda gösterilmesinin ise iyi prognozla ilişkili olduğu düşünülmektedir(85-89). ASCO klavuzuna göre bu belirteçler adjuvant tedavi kararı vermede kullanılabilir testler arasında geçmektedir. Ancak adjuvant tedavi kararında yalnızca hormon pozitif grupta kullanılabilirler. Triple negatif ve HER2 pozitif grupta kullanılmalarına dair veri yoktur. UPA-UPAR-PAİ1 parametrelerinin kullanımıyla ilgili pozitif sonuçlar olmasına karşın bu yöntemlerin kullanılmasında bazı zorluklar vardır. Fazla doku ile çalışılması gerekliliği ve ELİSA yönteminin kullanılması bu yöntemlerin yaygın olarak kullanılmasına engel olmaktadır.

Somatik P53 mutasyonu bir çok çalışmada kullanılmış bir veridir ve bu somatik mutasyon meme kanserli hastaların yaklaşık %20-30 unda bulunmaktadır. Germline P53 mutasyonu ise multipl kanser sendromları ilişkilidir ve nadir olarak karşılaşılmaktadır. Uygun klinik öyküsü olanlar dışında germline P53 mutasyonun



çalışılması önerilmemektedir(90-91). Somatik P53 mutasyonun prediktif olmadığı düşünülmele birlikte bu mutasyona sahip meme kanseri hastalarının prognozunun tümör boyutu, nodal durum ve hormon reseptörleri pozitifliğinden bağımsız olarak daha kötü olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir. Örneğin 1800 meme kanserinin incelendiği bir çalışmada somatik P53 mutasyonu olan hastaların 10 yıllık meme kanserine bağlı ölüm oranlarının P53 mutasyonu olmayanlara göre iki kat fazla olduğu saptanmıştır. Ancak P53 mutasyonun gösterilmesi ile ilgili bazı sorunlar da bulunmaktadır. Bu yöntemin yanlış pozitiflik ve yanlış negatiflik oranları yüksektir. Bu nedenle rutin olarak tüm hastalara bakılması önerilmemektedir.

Solübl ekstrasellüler HER 2 domain yaklaşık 20 yıldır çalışılan bir parametredir ve HER 2 pozitif kanserlerde immünhistokimyaya bir alternatif olarak ortaya çıkmıştır. Ancak bu konuda yeterli veri mevcut değildir. Bunun yanında diğer bazı proliferasyon markerleri de mevcuttur. NM23, E-kadherin, doku metalloproteinazları, osteopontin bunlara örnektir. Ancak rutin pratikte kullanımları yoktur ve klinik araştırmalar çerçevesinde kullanılmaktadırlar(92).

#### **2.1.1.7. Dissemine ve Dolaşan Tümör Hücreleri**

Dissemine ve dolaşan tümör hücreleri meme kanserinde metastastaz gelişmesinde önemli role sahiptir. Aşıkarak metastaz ortaya çıkmadan önce bu hücrelerin tespit edilmesi metastaz gelişmesini öngörebilmektedir. Şuan rutin olarak kullanılmamaktadır. Ancak hastaların prognozları ile alakalı olarak güçlü bilgiler sunabilmektedir. Dissemine tümör hücreleri en çok kemik iliğinde gösterilebildiği için rutin olarak evrelemede kemik iliğinde dissemine tümör hücresi tespiti önerilmemekle birlikte bazı ülkelerde seçilmiş hasta grubunda bu işlem yapılmaktadır. Yapılan çalışmalarda erken evrede kemik iliğinde dissemine tümör hücrelerinin bulunmasının sağ kalımı ve relapsı arttırdığı gösterilmiştir. Ancak kemik iliğinde bu hücrelerin saptanması mutlak olarak metastaz gelişeceğini göstermemektedir. Sadece hastaların %30-50 sinde aşıkarak metastaz ortaya çıkmaktadır. Bu sebepten dolayı güçlü bir prognostik faktör olmakla birlikte dissemine tümör hücrelerinin kemik iliğinde aranması önerilmemektedir.

Dolaşan tümör hücrelerinin(circulating tumor cells-CTC) periferik kanda bulunması yeni tanı knulmuş meme kanseri hastalarında kötü prognozla ilişkilidir. Ancak CTC nin yeni tanı almış hastalarda tedaviyi yönlendirmesi ile ilgili kanıt yeterli değildir. CTC bakılmasının faydası bazı klinik araştırmalarda gösterilmiştir. Örneğin evre 1-3 arası 300 meme kanseri olan kadının incelendiği bir çalışmaya göre adjuvant kemoterapi ve cerrahi öncesi bakılan CTC %24 hastada tespit edilmiştir. Bu tespit edilen hasta grubunun mortalite ve nüks riski tespit edilmeyen gruba göre anlamlı olarak kötü çıkmıştır. Bu alanda çalışmalara ihtiyaç vardır ve şuan adjuvant tedavi belirlenmesinde CTC bakmanın rolü henüz netleşmemiştir(93).

## **2.1.2. Metastatik Hastalıkta Prognostik Faktörler**

### **2.1.2.1.Klinik Faktörler**

Metastatik hastalıkta prognozu belirleyen en önemli veriler klinikdir. Klinik olarak hastanın ne zaman relaps olduğu önemlidir.2 yıldan önce relaps olan hastaların prognozu 2 yıldan sonra relaps olan hastalara göre daha kötüdür(94-95).

Metastaz yeri yine prognozu belirleyen faktörlerdendir. Kemik, lenf bezi, yumuşak doku metastazları daha iyi bir prognoza sahipken hepatik ve lenfanjitik plevral metastaz kötü prognozla ilişkilidir. Lenfanjitik akciğer metastazı, belirgin karaciğer metastazı, kemik iliği tutulumu ve menenjitik karsinomatoz visseral kriz olarak değerlendirilir ve özellikle hormon reseptörü pozitif olan grupta tedavi kararını etkilerler.

Kilo kaybı, kötü performans skoru, yüksek laktat dehidrogenez(Ldh) kötü prognozla ilişkilidir. 35 yaş altı olmak erken evre meme kanserinde prognoztik bir faktör olmakla birlikte metastatik hatsalıkta böyle bir veri yoktur. Ayrıca nüks öncesi hastalık evresinin prognozu etkilediğine dair bir veri yoktur(96-97).

### **2.1.2.2. Dolaşan Tümör Hücreleri**

Dolaşan tümör hücreleri(CTC) prognostik olmakla birlikte tedaviyi henüz yönlendirmemektedir. Yapılan çalışmalarda CTC varlığı yada  $\geq 5/7.5$  mL olması hastaların prognozunu olumsuz etkilemektedir. 1900 hasta üzerinde yapılan bir

analizin sonuçlarına göre CTC saptanan olguların progresyonsuz ve genel sağ kalımları saptanamayan olgulara göre istatistiki anlamlı olarak daha düşüktür(98).

SWOG 0500 çalışmasında 595 metastatik meme kanserli olgu prospektif olarak incelenmiştir. Hastalara başlangıç ve bir kür kemoterapi sonrası CTC ölçümleri yapılmış ve kemoterapi sonrası CTC değerlerinde düşme olmayan olgular iki kola ayrılmış. Bir kola farklı bir kemoterapi verilirken ikinci gruba aynı kemoterapi rejimi ile devam edilmiş. Bu iki kol arasında anlamlı bir genel sağ kalım farkı bulunamamıştır(12.5- 10.7). Ancak başlangıçta CTC negatif olan, kemoterapi ile CTC negatifleşen ve kemoterapiye rağmen persistan olarak pozitif CTC olan olgular karşılaştırıldığında genel sağ kalımlar sırasıyla 35, 23, 13 aydır. Sonuç olarak prognostik değeri tartışılmaz olan bu yöntem halen tedavi değişikliğinde kullanılmamalıdır(99).

## **2.2.Prediktif Faktörler**

Prediktif faktörler tedaviyi yönlendiren faktörlerdir ve meme kanserinde tedaviden fayda görmeyecek bir grubu belirleyip potansiyel toksik ajanlardan bu grubu korumak için kullanılırlar. Prognostik faktörleri belirlemedeki başarı prediktif faktörlerde gösterilememiştir. Günümüzde kullanılan halen iyi anlaşılmış iki tane prediktif faktör vardır. Bunlar östrojen reseptör varlığı HER 2 pozitifliğidir. Bazı gene ekspresyon profilleri erken evrede kemoterapiyi predikte edebilmektedir. Bu konu bir önceki başlıkta anlatılmıştır.

### **2.2.1.Östrojen Reseptörü Pozitifliği**

Östrojen reseptörü(ER) pozitifliği prognostik bir faktör olmasının yanında prediktiftir. Klinikte hangi hastaların endokrin tedavi adayı olduğunu göstermektedir. Progesteron reseptörü pozitifliği ile de endokrin tedavi predikte edilebilir ancak bu reseptör östrojen reseptörüne çok bağımlıdır. Bu sebeple ayrı bir prediktif faktör olarak kabul edilmemektedir.

Östrojen reseptörünün prediktifliği gösteren bir çok klinik çalışma vardır. EBCTCG çalışması bunlardan biridir. 15 yıllık takipte ER pozitif olan gruptan

adjuvant olarak tamoksifen verilmesi rekürrens riskini %39, ölüm oranını %30 düşürmüştür. Bu etki yaş, progesteron reseptörü, adjuvant kemoterapi kullanılması, nodal durumdan bağımsızdır. ER negatif olan gruptan ise adjuvant tamoksifenin hastalara bir katkısı bulunamamıştır. Tamoksifen yanında gonadotropin-releasing-hormon(GnRH) agonistlerinin de ER pozitif olgularda kullanımı söz konusudur. Premenapoz bütün hastalarda kullanımı ile net bir veri yokken nodal tutulumu olan, klinikte yüksek riskli olan erken evre meme kanserinde kullanımı çoğu klavuz tarafından önerilmektedir(100-104).

Erken evre hastalıkta olduğu gibi metastatik hastalıktada ER prediktif bir faktördür. Metastatik hastalarda ER reseptörü pozitif olan grupta endokrin tedaviler kullanılabilir. Visseral krizi olmayan hastalarda tedaviye endokrin tedaviye başlanması önerilmektedir. Özellikle hormonal tedaviye yanıtı iyi olan ve en az 6 ay bu tedavileri alabilen olgulara ikinci sıra tedavi olarak diğer bir endokrin tedavi ajanı önerilmektedir.

Sonuç olarak bütün meme kanserli hastalarda metastatik ya da erken evre ayırımı yapılmaksızın ER reseptör tayini yapılmalıdır.

### **2.2.2. Human Epidermal Growth Faktör Reseptör 2**

Human epidermal growth faktör reseptör 2(HER2) pozitifliği meme kanserinde kullanılan diğer bir prediktif faktördür. Özellikle HER2 reseptör blokleri trastuzumabın klinik kullanıma girmesiyle HER 2 pozitif hastaların klinik gidişatı çok değişmiştir. Daha önce prognozu kötü olan bu grubun HER 2 hedefli ajanların klinik kullanımı ile birlikte tedavi başarısı artmıştır.

Klinikte HER2 pozitifliği saptayabilmek için değişik yöntemler kullanılmaktadır. Bunlardan en sık kullanılan yöntem immünohistokimyasal(İHC) yöntemidir. İncelenen tümör hücrelerinin %10 veya daha fazlasında intens membran boyanma mevcut ise bu hastalar 3+ olarak raporlanırlar ve HER2 pozitif olarak değerlendirilirler. +3 sonuca göre %10 veya fazla hücrede daha zayıf boyanma varsa ya da intensif boyanma %10 altındaysa bu grup hastalar +2 olarak değerlendirilirler. Klinik olarak bu hastalar HER2 pozitif denebilmesi için ileri tetkike ihtiyaç vardır. Bu hastalara ikincil bir yöntem olarak in situ hibridzasyon(ISH) yapılmalıdır. İHC ile

0 veya +1 olan hastalar negatif olarak değerlendirilmektedir ve ileri tetkike gerek yoktur.

Erken evre HER 2 pozitif hastalarda adjuvant olarak trastuzumab ve diğer bir anti-HER2 ajan pertuzumab kullanıma dair veriler vardır. Adjuvant trastuzumabın sağ kalımı ve progresyonsuz sağ kalımı arttırdığında dair birçok çalışma yapılmıştır ve şuan klinik standarttır. Ancak adjuvant trastuzumab yanında pertuzumab kullanıma dair yapılan büyük çaplı prospektif çalışma sonucuna göre pertuzumab eklenmesi yüksek riskli hasta grubunda hastalısız sağ kalım kazanımı sağlamakla birlikte düşük risk grubunda bu başarıyı gösterememiştir.

Metastatik HER2 pozitif hastalarda da anti HER2 tedavi kullanımı hayatidir. Metastatik hastalarda metastaz ile primer tümörün biyolojilerinin farklı olabileceği unutulmamalıdır. Özellikle tedavi altında yeni gelişen metastatik alanlara biyopsi yapılması ve biyolojisinin incelenmesi önerilmektedir. Çünkü metastaz ile primer arasındaki diskordans tedaviyi direkt etkilemektedir.

Sonuç olarak HER 2 tayini bütün meme kanseri hastalarına yapılmalıdır. Adjuvant ve metastatik hastalık farketmeksizin bu reseptöre yönelik verilen ajanların hastalığın prognozunu ve gidişatını direkt olarak etkilediği bir çok klinik çalışmada gösterilmiştir.

### 3. AMAÇ

Hormonoterapi meme kanserli olgularda nüks ve metastazı önlemek için kullanılan bir tedavidir. Önceki çalışmalar tamoksifen ve aromataz inhibitörlerinin vasküler tromboz gibi ciddi yan etkilere neden olabileceğini göstermiştir. Mean Platelet Volume (MPV) tromboz ve kardiyovasküler olaylar sırasında arttığı bilinen bir hematolojik parametredir. Biz bu çalışmamızda adjuvant hormonoterapi ile tedavi edilen hastaların MPV değerlerinde meydana gelen değişiklikleri araştırdık.



#### **4.GEREÇ VE YÖNTEM**

Çalışma öncesinde gerekli etik kurul onayı alındı ve sonrasında çalışma başlatıldı. Bu çalışmada, 2006-2012 yılları arasında İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi katip çelebi üniversitesi medikal onkoloji kliniğine başvuran hastalar retrospektif olarak incelendi. Patolojik olarak konfirme edilmiş invaziv meme kanseri olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Hastaların preoperatif ya da eğer neoadjuvan tedavi aldı ise neoadjuvan kemoterapi öncesi tam kan sayımı (lökosit, nötrofil, lenfosit, RDW, MPV) analizleri yapıldı. Akut ya da kronik enfeksiyon (otoimmün hastalıklar, hepatit, tüberküloz), kronik hematolojik hastalıklar, kronik vasküler hastalıklar (serebrovasküler hastalıklar, derin ven trombozu) antikoagülan, antiagregan ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar kullanan, son 3 ay içinde kan transfüzyonu yapılan hastalar ve tanı sırasında metastatik olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastanemizde tam kan sayımı için bir otomasyon sistemi kullanılmış ve empedans tabanlı analizör (CELL-DYN 3700) ile gerçekleştirilmiştir. Analizörün kalibrasyonu, kontrol kanını kullanarak günde iki defa gerçekleştirildi.

##### **4.1.İstatistiksel Analiz**

Tüm istatistiksel analizler, Windows için SPSS 20.0 sürümü kullanılarak gerçekleştirildi. P değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. MPV değerleri Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. İki grup arasındaki farkı belirlemek için Fisher's exact test kullanıldı. Sağkalım analizlerinde "Kaplan-Meier metodu" kullanıldı ve grupların sağkalımı log-rank test ile karşılaştırıldı. Univariate analiz ile tanımlanan her bir belirgin prediktörün etkisi Cox proportional hazards model kullanılarak multivariate analiz ile değerlendirildi.

## 5.BULGULAR

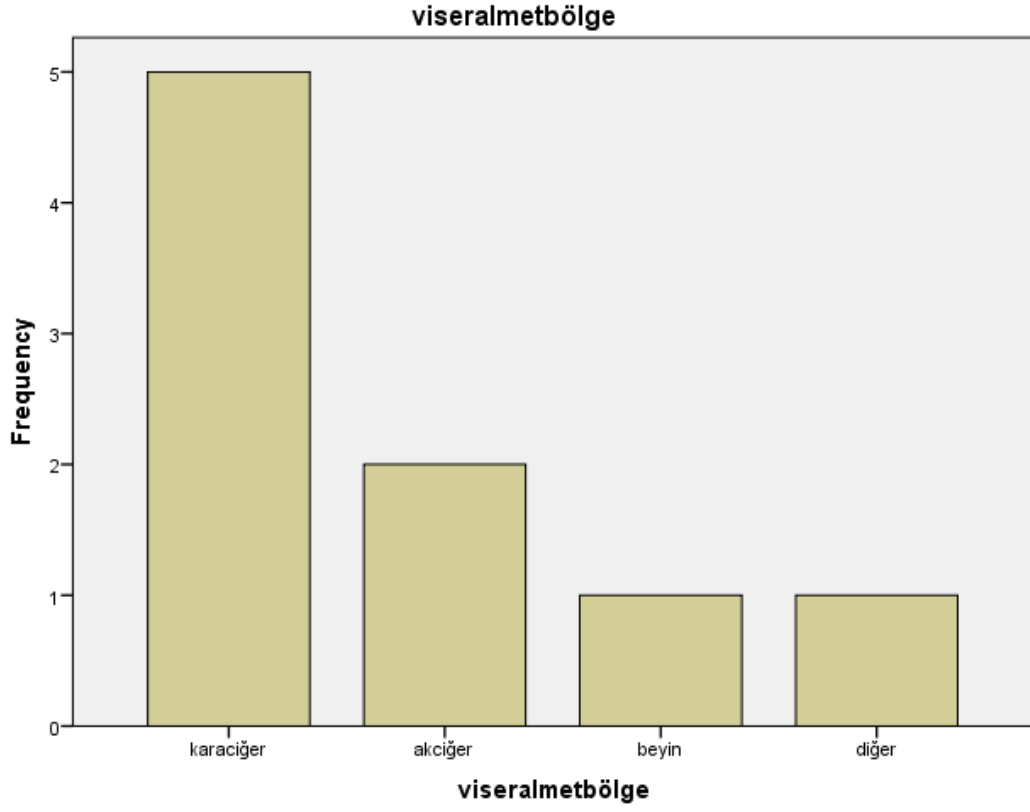
Çalışmaya toplam 318 meme kanseri hasta alındı. Bu hastalar opere olmuş ve sonrasında izleme alınmış hastalar idi. Metastatik ve nüks olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmadaki hastaların tümü kadındı ve ortalama yaş 50 olarak saptandı. 27-82 yaş aralığındaki kadınlardan oluşan çalışma popülasyonununun 151 kişisi (% 47.5) premenapoz iken geri kalan 167 (%52.5) post menapozal vakalardan oluşmakta idi. Takipte hastaların 300 (%94.3) ünde lokal nüks ya da metastaz saptanmazken 15(%4.7) hastada uzak metastaz 3(%0.7) hastada ise lokal nüks saptanmıştır. Hastaların %95.9 u hayatta iken % 4.1 i ex olmuştur. Ex olan hasta sayısı 13 olarak saptandı. Hastaların patolojik özelliklerine bakacak olursak 212'si(%66.7) invazif duktal karsinom, 31 tanesi(%9.7) invaziv lobüler karsinom, 49 tanesi(%15.4) miks tip olarak saptandı. Hastaların büyük çoğunluğu histolojik grade 1-2 idi. Ortalama %85 grade 1-2 iken % 15 grade 3 olarak belirlendi. Evrelemeleri yapıldığında hastalardan 74 kişi(%23.2) evre 1, 170 kişi(%53.5) evre 2, 74 kişi(%24.3) evre 3 olarak değerlendirildi. Hastaların demografik verileri tablo 1 de incelenmiştir.



**Tablo 1:** Hasta özellikleri

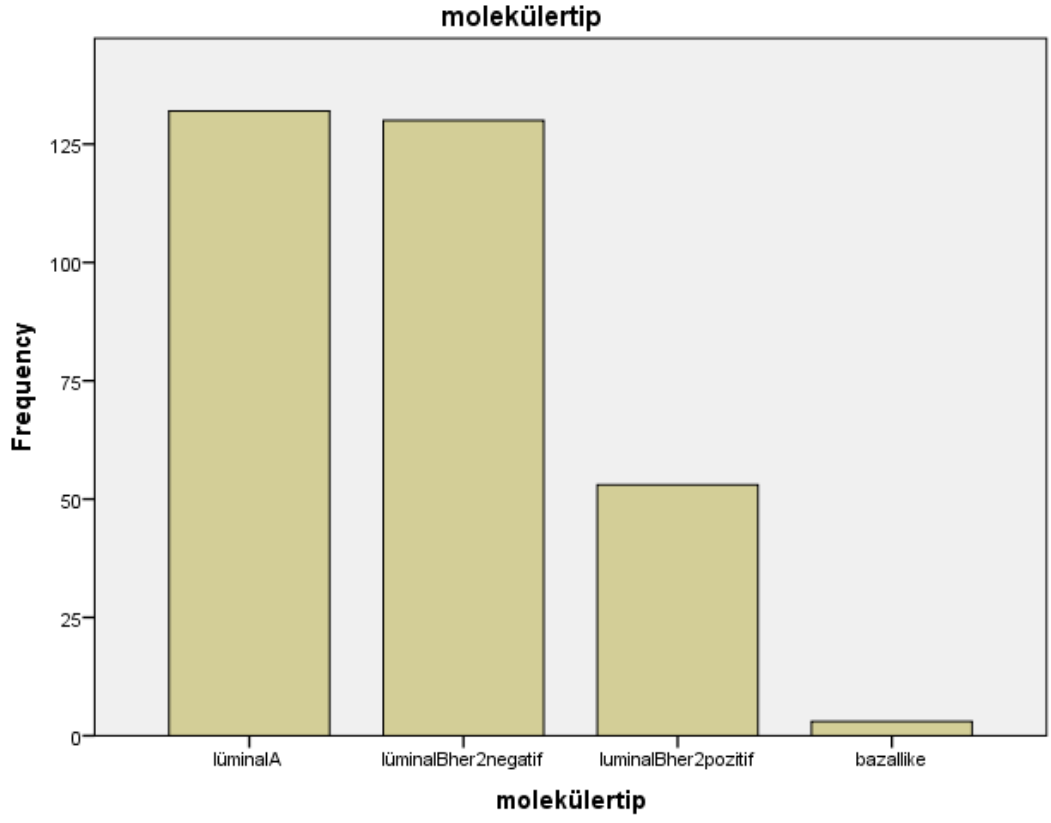
<b>Karakteristik</b>		<b>Tüm: 318 (%)</b>
<b>Yaş</b>	Median Aralık	50 27-82
<b>Menapoz durumu</b>	Premenopoz Postmenopoz	151(47,5) 167(52,5)
<b>Metastaz durumu</b>	Yok Lokal nüks Uzak metastaz	300(94,3) 3(0,9) 15(4,7)
<b>Ölüm</b>	Var Yok	13(95,9) 305(4,1)
<b>Hücre grade</b>	Grade 1 Grade 2 Grade 3	49(15,4) 224(70,4) 45(14,2)
<b>Histoloji</b>	İnvaziv duktal İnvaziv lobuler Miks diğer	212(66,7) 31(9,7) 49(15,4) 26(8,2)
<b>Vasküler invazyon</b>	Var Yok	33(10,4) 30(9,4)
<b>Evre</b>	Evre 1 Evre 2 Evre 3	74(23,2) 170(53,5) 74(23,3)
<b>Adjuvant kemoterapi</b>	Yok Ac Ac + taksan Fec Tac Tc Cmf	36(11,3) 34(10,7) 8(2,5) 123(38,7) 114(35,5) 2(0,6) 1(0,3)
<b>Adjuvant herceptin</b>	Var Yok	41(12,9) 277(87,1)
<b>Adjuvant RT</b>	Var Yok	272(85,5) 46(14,5)
<b>Hormon</b>	Tamoksifen Aromataz inhibitörü Switch Eksemestan Aromataz inhibitörü sonrası tamoksifen	73(23) 149(46,9) 87(27,4) 2(0,6) 6(1,9)
<b>Metastaz yeri</b>	Kemik+yumuşak doku Visseral Kemik	5(1,6) 5(1,6) 4(1,3)
<b>Metastaz visseral bölge</b>	Karaciğer Akciğer Beyin Diğer	5(1,6) 2(0,6) 1(0,3) 1(0,3)

Hastaların 12 tanesinde uzak metastaz gelişmiş olup bu hastaların visseral organ metastaz dağılımları grafik-1 de incelenmiştir.



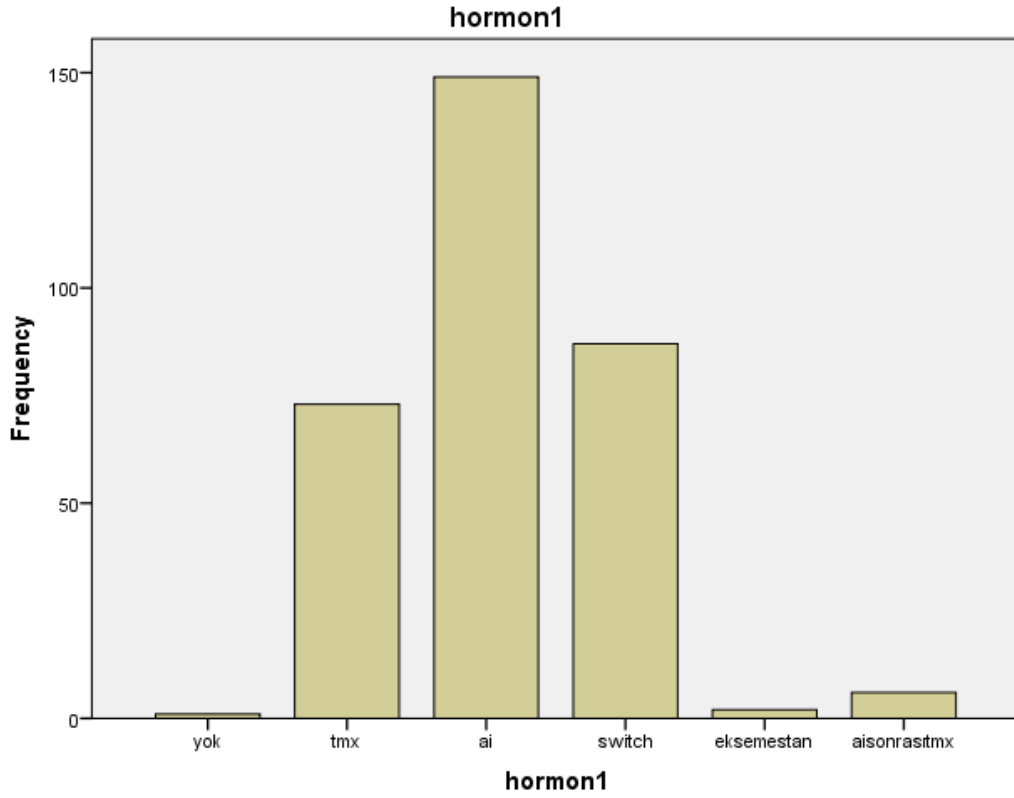
**Grafik 1**

Hastaların 132 tanesi luminal a, 130 tanesi luminal b, 53 tanesi her 2 pozitif hormon negatif, 3 tanesi ise bazal like yani triple negatif saptandı (grafik 2).



**Grafik 2**

Hastalar adjuvant hormonoterapi durumlarına göre sınıflandırıldığında %0.3 ü hormonoterapi adayı değilken, %23 hasta tamoksifen, %46.9 letrozol veya anastrozol, %0.6 sı ekzemestan tedavileri almışlardı. %27.4 hasta tamoksifen alırken letrozol veya anastrozol tedavisine, %1.6 hastada ise letrozol veya anastrozol kullanan olgularda tamoksifen tedavine geçilmiştir(grafik-3).



**Grafik 3**

Hastaların hormonoterapi aldığı dönemlerde MPV takibi yapılmıştır. Hormonoterapinin sıfırncı, birinci, beşinci yıllarında MPV değerleri bakılmıştır. Bu bakılan değerler yıllara göre ve hormonoterapi ajanlarına göre tabakalandırılmıştır. Bu sonuçlara göre adjuvant tamoksifen kullanan hastaların başlangıç MPV değeri ortalama 8.25, birinci yıl sonunda 8.61, beşinci yıl sonunda 9.8 olarak bulunmuştur. Tamoksifene göre yapılan değerlendirmede MPV değerlerindeki artış istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur( $p < 0.005$ ).

Letrozol veya anastrozol alan grupta(aromataz inhibitörü) başlangıç MPV ortalama 8.41, birinci yıl 8.28, beşinci yıl 9.49 olarak bulunmuştur. Aromataz inhibitörlerine göre yapılan değerlendirmede MPV değerindeki artış istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur( $p<0.005$ ).

Tamoksifen alırken takipte aromataz inhibitörüne geçilmiş hastalarda(switch) başlangıç MPV değeri ortalama 8.07, birinci yıl 8.48, beşinci yıl 9.64 olarak bulunmuştur. Bu hastalarda yapılan değerlendirmede MPV değerinde artış istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur( $p<0.005$ ).

Tüm hastalar hangi hormonterapi ajanı aldığına bakılmaksızın incelendiğinde bütün popülasyonda başlangıç MPV değeri 8.27, birinci yıl 8.41, beşinci yıl 9.61 olarak bulunmuştur. Bu değerlerler kıyaslandığında MPV değerindeki artış istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur( $p:0.004$ ). Bu bilgiler tablo-2’de gösterilmiştir.

**Tablo 2.**

	<b>MPV Başlangıç</b>	<b>MPV 1.yıl</b>	<b>MPV 5.yıl</b>	<b>P Değeri</b>
<b>Tamoksifen</b>	8.25	8.61	9.8	<0.005
<b>Aromataz İnhibitörü</b>	8.41	8.28	9.49	<0.005
<b>Switch</b>	8.07	8.48	9.64	<0.005
<b>Tüm hastalar</b>	8.27	8.41	9.61	0.004

## 6. TARTIŞMA

Plateletler trombozda çok kritik rol oynamaktadırlar. Salgılanan bazı faktörler nedeniyle plateletler aktive olurlar ve von willebrand faktör, glikoprotein 2b/3a, fibronektin gibi adhezyon moleküllerini eksprese ederler. Bunlar da bir çapa gibi işlev görerek diğer trombositlerin agregasyonunu sağlarlar(105-106). Bu agregasyon sonucu trombüs formasyonu oluşur.

Bu platelet fonksiyonları trombosit boyutuyla direkt olarak alakalıdır. Daha büyük trombositler daha fazla granül içerir, daha fazla adezyon molekülü eksprese eder, endojen ve eksojen uyarılara daha çabuk reaksiyon gösterir ve daha kolay trombüs formasyonu oluşturur(107-108).

MPV hemogram parametrelerinden biridir. Ucuz bakılması kolay bir parametredir. Biz bu çalışmamızda meme kanserli 318 hastada hormonoterapi başlangıcında, birinci yıl ve beşinci yılda MPV değerlerinin bütün tedavi modalitelerinde istatistiki olarak anlamlı bir şekilde arttığını gördük.

Çalışmamız sonucunda hormonoterapi ile MPV'nin yıllar içinde arttığını gördük. Bu durum hormonoterapi ajanlarının tromboza olan eğilimi arttırmasından olabilir. MPV nin yıllar içinde artması tromboz ile MPV arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermektedir. Tamoksifen ile bilinen tromboemboliye eğilim dışında bizim çalışmamızda aromataz inhibitörleriyle de bu eğilim olduğu görüldü.

Bizim çalışmamızın kısıtlı yanı retrospektif bir çalışma olması nedeni ile tromboembolik hadiselerin araştırılması için yeterli verilere ulaşılammış olmasıdır.

Sonuç olarak yüksek MPV tromboemboli yatkınlığını gösteren bir parametre olarak kullanılabilir. Halen belirli bir cut-off değeri olmamakla birlikte hormonoterapi süresince MPV'de artış görülen ya da bazalde yüksek değere sahip olan hastalarda tromboemboli riskinin artmış olabileceği göz önünde bulundurulması uygundur.

## ÖZET

### **MEME KANSERİ TANILI HASTALARDA HORMONOTERAPİNİN MPV İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Giriş:** Tamoksifen ve aromataz inhibitörlerinin birçok çalışmaya göre vasküler tromboz gibi ciddi yan etkileri olduğu bilinmektedir. Mean Platelet Volume (MPV) trombozda arttığı bilinen bir hematolojik parametredir.

**Amaç:** Biz bu çalışmada adjuvan hormonoterapi ile tedavi edilen hastaların MPV değerlerinde meydana gelen değişiklikleri araştırdık.

**Materyal-metod:** İKÇÜ AEAH'de tıbbi onkoloji polikliniğine başvuran meme kanseri tanılı hastaların tam kan sayımları adjuvan hormonoterapi başlangıcında, tedavinin 1. ve 5. yılında retrospektif olarak incelendi. Tam kan sayımı empedans tabanlı analizör (CELL-DYN 3700) ile gerçekleştirilmiştir. MPV değerleri Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. İki grup arasındaki farkı belirlemek için Fisher's exact test kullanıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya toplam 318 meme kanseri hasta alındı. Bu hastalar opere olmuş ve sonrasında izleme alınmış hastalar idi. Adjuvan hormonoterapiye başlangıçta, 1.yılda ve 5.yılda bakılan MPV değerleri yıllara ve hormonoterapi alt gruplarına göre tabakalandırıldı. Bu sonuçlara göre adjuvant tamoksifen kullanan hastaların başlangıç MPV değeri ortalama 8.25, birinci yıl sonunda 8.61, beşinci yıl sonunda 9.8 olarak bulunmuştur. Tamoksifene göre yapılan değerlendirmede MPV değerlerindeki artış istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur( $p<0.005$ ). Letrozol veya anastrozol alan grupta (aromataz inhibitörü) başlangıç MPV ortalama 8.41, birinci yıl 8.28, beşinci yıl 9.49 olarak bulunmuştur. Aromataz inhibitörlerine göre yapılan değerlendirmede MPV değerindeki artış istatistiki olarak anlamlı

bulunmuştur( $p<0.005$ ). Tamoksifen alırken takipte aromataz inhibitörüne geçilmiş hastalarda(switch) başlangıç MPV değeri ortalama 8.07, birinci yıl 8.48, beşinci yıl 9.64 olarak bulunmuştur. Bu hastalarda yapılan değerlendirmede MPV değerinde artış istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur( $p<0.005$ ). Tüm hastalar hangi hormonoterapi ajanı aldığına bakılmaksızın incelendiğinde bütün popülasyonda başlangıç MPV değeri 8.27, birinci yıl 8.41, beşinci yıl 9.61 olarak bulunmuştur. Bu değerlerler kıyaslandığında MPV değerindeki artış istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur( $p:0.004$ ).

**Sonuç:** Bu çalışma 5 yıl boyunca adjuvan hormonoterapi alan hastalarda MPV'nin artışını göstermektedir. Bu MPV artışı hormonoterapi alan meme kanseri hastalarında tromboz gibi ciddi yan etkilerin tahminini mümkün kılabilir.

**Anahtar kelimeler:** meme kanseri, adjuvan hormonoterapi, MPV, tamoksifen, aromataz inhibitörleri, tromboz



## ABSTRACT

### ASSESSMENT OF THE RELATIONSHIP BETWEEN MPV AND HORMONOTHERAPY IN PATIENTS WITH BREAST CANCER

**Introduction:** Tamoxifen and aromatase inhibitors are known to have serious side effects, such as vascular thrombosis, in many studies. Mean Platelet Volume (MPV) is a hematological parameter known to increase in thrombosis.

**Objectives:** In this study, we investigated changes in the MPV of patients treated with adjuvant hormone therapy.

**Materials and Methods:** Full blood counts of patients diagnosed with breast cancer who applied to the medical oncology polyclinic at İKÇÜ AEAH were retrospectively examined at the beginning of adjuvant hormone therapy and at the 1st and 5th years of treatment. Complete blood count was performed with an impedance based analyzer (CELL-DYN 3700). MPV values were compared using the Mann-Whitney U test. Fisher's exact test was used to determine the difference between the two groups. A total of 318 breast cancer patients were included in the study. Adjuvant hormone therapy was stratified according to years and hormone therapy subgroups for MPV values at initially, 1st and 5th years. According to these results, the mean MPV of the patients using adjuvant tamoxifen was found to be 8.25, 8.61 at the end of the first year and 9.8 at the end of the fifth year. The increase in MPV values according to tamoxifen was statistically significant ( $p < 0.005$ ). In the group receiving letrozole or anastrozole (aromatase inhibitor), the mean initial MPV was found to be 8.41, 8.28 in the first year and 9.49 in the fifth. The increase in the MPV value was statistically significant ( $p < 0.005$ ) compared to the aromatase inhibitors. The mean initial MPV of patients who switched to aromatase inhibitors after taking Tamoxifen was 8.07, 8.48 in the first year, and 9.64 in the fifth. The mean MPV was 8.07, the first year was 8.48, and the fifth was 9.64. The increase in the MPV value was found

statistically significant ( $p < 0.05$ ). Regardless of which hormone therapy agent was taken, all patients had an initial MPV of 8.27, a first year of 8.41, and a fifth year of 9.61. When these values were compared, the increase in MPV value was statistically significant ( $p: 0.004$ ).

**Results:** This study shows an increase in MPV in patients receiving adjuvant hormone therapy for 5 years. This MPV increase can make it possible to predict serious side effects such as thrombosis in breast cancer patients receiving hormonotherapy.

**Key words:** breast cancer, adjuvant hormonotherapy, MPV, tamoxifen, aromatase inhibitors, thrombosis



## **KAYNAKLAR**

1. Kesson EM, Allardice GM, George WD, et al. Effects of multidisciplinary team working on breast cancer survival: retrospective, comparative, interventional cohort study of 13 722 women. *BMJ* 2012; 344:e2718.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Peto R, Davies C, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012; 379:432.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, et al. 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.
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011; 378:1707.
5. Forouzanfar MH, Foreman KJ, Delossantos AM, et al. Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *Lancet* 2011; 378:1461.
6. Gasparini G, Pozza F, Harris AL. Evaluating the potential usefulness of new prognostic and predictive indicators in node-negative breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:1206.
7. Hayes DF, Trock B, Harris AL. Assessing the clinical impact of prognostic factors: when is "statistically significant" clinically useful? *Breast Cancer Res Treat* 1998; 52:305.
8. Martin JF, Bath PMW, Burr ML. Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction. *Lancet*. 1991;338(8780):1409–11.
9. Endler G, Klimesch A, Sunder-Plassmann H, Schillinger M, Exner M, Mannhalter C, et al. Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial

- infarction but not for coronary artery disease. *Br J Haematol.* 2002;117(2):399–404.
10. D'ERASMO E, ALIBERTI G, CELI FS, ROMAGNOLI E, VECCI E, MAZZUOLI GF. Platelet count, mean platelet volume and their relation to prognosis in cerebral infarction. *J Intern Med.* 1990;227(1):11–4.
  11. Senaran H, Ileri M, Altinbas A, Kosar A, Yetkin E, Ozturk M, et al. Thrombopoietin and mean platelet volume in coronary artery disease. *Clin Cardiol.* 2001;24(5):405–8.
  12. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Dowsett M, Forbes JF, Bradley R, Ingle J, Aihara T, Bliss J, Boccardo F, Coates A, Coombes RC, Cuzick J, Dubsy P, Gnani M, Kaufmann M, Kilburn L, Perrone F, Rea D, Thürlimann B, van de Velde C, Pan H, Peto R, Davies C, Gray R
  13. Mangalpally KKR, Siqueiros-Garcia A, Vaduganathan M, Dong JF, Kleiman NS, Guthikonda S. Platelet activation patterns in platelet size sub-populations: Differential responses to aspirin in vitro. *J Thromb Thrombolysis.* 2010;30(3):251–62.
  14. Rabbani LRE, Loscalzo J. Recent observations on the role of hemostatic determinants in the development of the atherothrombotic plaque. *Atherosclerosis.* 1994;105(1):1–7.
  15. Hofstetter A, Schutz Y, Jéquier E, Wahren J. *The New England Journal of Medicine* Downloaded from nejm.org at UC SHARED JOURNAL COLLECTION on March 8, 2015. 2009;2015.
  16. Kim SJ, Jenne CN. Role of platelets in neutrophil extracellular trap (NET) production and tissue injury. *Semin Immunol .* 2016;28(6):546–54.
  17. Karpatkin S. Heterogeneity of human platelets. *J Clin Invest [Internet].* 1969;48(6):1083–7.
  18. Kamath S, Blann AD, Lip GYH. Platelet activation: Assessment and quantification. *Eur Heart J.* 2001;22(17):1561–71.

19. Martin JF, Bath PMW, Burr ML. Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction. *Lancet*. 1991;338(8780):1409–11.
20. Endler G, Klimesch A, Sunder-Plassmann H, Schillinger M, Exner M, Mannhalter C, et al. Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. *Br J Haematol*. 2002;117(2):399–404.
21. D'ERASMO E, ALIBERTI G, CELI FS, ROMAGNOLI E, VECCI E, MAZZUOLI GF. Platelet count, mean platelet volume and their relation to prognosis in cerebral infarction. *J Intern Med*. 1990;227(1):11–4.
22. Senaran H, Ileri M, Altinbas A, Kosar A, Yetkin E, Ozturk M, et al. Thrombopoietin and mean platelet volume in coronary artery disease. *Clin Cardiol*. 2001;24(5):405–8.
23. Adami HO, Malke B, Holmberg L, et al. The relation between survival and age at diagnosis in breast cancer. *N Engl J Med* 1986; 315:559.
24. Fredholm H, Eaker S, Frisell J, et al. Breast cancer in young women: poor survival despite intensive treatment. *PLoS One* 2009; 4:e7695.
25. Bastiaannet E, Liefers GJ, de Craen AJ, et al. Breast cancer in elderly compared to younger patients in the Netherlands: stage at diagnosis, treatment and survival in 127,805 unselected patients. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 124:801.
26. Eaker S, Dickman PW, Bergkvist L, et al. Differences in management of older women influence breast cancer survival: results from a population-based database in Sweden. *PLoS Med* 2006; 3:e25.
27. van de Water W, Markopoulos C, van de Velde CJ, et al. Association between age at diagnosis and disease-specific mortality among postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer. *JAMA* 2012; 307:590.
28. Swain SM, Jeong JH, Geyer CE Jr, et al. Longer therapy, iatrogenic amenorrhea, and survival in early breast cancer. *N Engl J Med* 2010; 362:2053.
29. Keenan T, Moy B, Mroz EA, et al. Comparison of the Genomic Landscape Between Primary Breast Cancer in African American Versus White Women and

the Association of Racial Differences With Tumor Recurrence. *J Clin Oncol* 2015; 33:3621.

30. Passarelli MN, Newcomb PA, Hampton JM, et al. Cigarette Smoking Before and After Breast Cancer Diagnosis: Mortality From Breast Cancer and Smoking-Related Diseases. *J Clin Oncol* 2016; 34:1315.
31. Newman LA. Epidemiology of locally advanced breast cancer. *Semin Radiat Oncol* 2009; 19:195.
32. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63:181.
33. Foulkes WD, Grainge MJ, Rakha EA, et al. Tumor size is an unreliable predictor of prognosis in basal-like breast cancers and does not correlate closely with lymph node status. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 117:199.
34. Lynch SP, Lei X, Chavez-MacGregor M, et al. Multifocality and multicentricity in breast cancer and survival outcomes. *Ann Oncol* 2012; 23:3063.
35. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63:181.
36. Andersson Y, Frisell J, Sylvan M, et al. Breast cancer survival in relation to the metastatic tumor burden in axillary lymph nodes. *J Clin Oncol* 2010; 28:2868.
37. de Boer M, van Dijck JA, Bult P, et al. Breast cancer prognosis and occult lymph node metastases, isolated tumor cells, and micrometastases. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102:410.
38. 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.
39. Pestalozzi BC, Zahrieh D, Mallon E, et al. Distinct clinical and prognostic features of infiltrating lobular carcinoma of the breast: combined results of 15 International Breast Cancer Study Group clinical trials. *J Clin Oncol* 2008; 26:3006.

40. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991; 19:403.
41. Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AH, et al. Prognostic significance of Nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. *J Clin Oncol* 2008; 26:3153.
42. Singletary SE, Allred C, Ashley P, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:3628.
43. Ejlertsen B, Jensen MB, Rank F, et al. Population-based study of peritumoral lymphovascular invasion and outcome among patients with operable breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101:729.
44. Viale G, Giobbie-Hurder A, Gusterson BA, et al. Adverse prognostic value of peritumoral vascular invasion: is it abrogated by adequate endocrine adjuvant therapy? Results from two International Breast Cancer Study Group randomized trials of chemoendocrine adjuvant therapy for early breast cancer. *Ann Oncol* 2010; 21:245.
45. Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, Allred DC. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17:1474.
46. Pertschuk LP, Kim DS, Nayer K, et al. Immunocytochemical estrogen and progesterin receptor assays in breast cancer with monoclonal antibodies. Histopathologic, demographic, and biochemical correlations and relationship to endocrine response and survival. *Cancer* 1990; 66:1663.
47. Bartlett JM, Brookes CL, Robson T, et al. Estrogen receptor and progesterone receptor as predictive biomarkers of response to endocrine therapy: a prospectively powered pathology study in the Tamoxifen and Exemestane Adjuvant Multinational trial. *J Clin Oncol* 2011; 29:1531.

48. Colzani E, Liljegren A, Johansson AL, et al. Prognosis of patients with breast cancer: causes of death and effects of time since diagnosis, age, and tumor characteristics. *J Clin Oncol* 2011; 29:4014.
49. Colleoni M, Sun Z, Price KN, et al. Annual Hazard Rates of Recurrence for Breast Cancer During 24 Years of Follow-Up: Results From the International Breast Cancer Study Group Trials I to V. *J Clin Oncol* 2016; 34:927.
50. Insa A, Lluch A, Prosper F, et al. Prognostic factors predicting survival from first recurrence in patients with metastatic breast cancer: analysis of 439 patients. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 56:67.
51. Bolla M, Chedin M, Souvignet C, et al. Estimation of epidermal growth factor receptor in 177 breast cancers: correlation with prognostic factors. *Breast Cancer Res Treat* 1990; 16:97.
52. Pawlowski V, Révillion F, Hebbar M, et al. Prognostic value of the type I growth factor receptors in a large series of human primary breast cancers quantified with a real-time reverse transcription-polymerase chain reaction assay. *Clin Cancer Res* 2000; 6:4217.
53. Clark GM, McGuire WL, Hubay CA, et al. Progesterone receptors as a prognostic factor in Stage II breast cancer. *N Engl J Med* 1983; 309:1343.
54. Purdie CA, Quinlan P, Jordan LB, et al. Progesterone receptor expression is an independent prognostic variable in early breast cancer: a population-based study. *Br J Cancer* 2014; 110:565.
55. Harris L, Fritsche H, Mennel R, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:5287.
56. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:118.



57. Prat A, Parker JS, Karginova O, et al. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast Cancer Res* 2010; 12:R68.
58. Abd El-Rehim DM, Pinder SE, Paish CE, et al. Expression of luminal and basal cytokeratins in human breast carcinoma. *J Pathol* 2004; 203:661.
59. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406:747.
60. Perreard L, Fan C, Quackenbush JF, et al. Classification and risk stratification of invasive breast carcinomas using a real-time quantitative RT-PCR assay. *Breast Cancer Res* 2006; 8:R23.
61. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98:10869.
62. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100:8418.
63. Sotiriou C, Neo SY, McShane LM, et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100:10393.
64. Yu K, Lee CH, Tan PH, Tan P. Conservation of breast cancer molecular subtypes and transcriptional patterns of tumor progression across distinct ethnic populations. *Clin Cancer Res* 2004; 10:5508.
65. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2012; 490:61.
66. Fan C, Oh DS, Wessels L, et al. Concordance among gene-expression-based predictors for breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:560.
67. Hu Z, Fan C, Oh DS, et al. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. *BMC Genomics* 2006; 7:96.

68. Loi S, Haibe-Kains B, Desmedt C, et al. Definition of clinically distinct molecular subtypes in estrogen receptor-positive breast carcinomas through genomic grade. *J Clin Oncol* 2007; 25:1239.
69. Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, et al. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol* 2010; 28:1684.
70. Harris LN, Ismaila N, McShane LM, et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2016; 34:1134.
71. Krop I, Ismaila N, Andre F, et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol* 2017; 35:2838.
72. 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.
73. 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.
74. Paik S, Tang G, Shak S, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:3726.
75. Mamounas EP, Tang G, Fisher B, et al. Association between the 21-gene recurrence score assay and risk of locoregional recurrence in node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20. *J Clin Oncol* 2010; 28:1677.
76. Dowsett M, Cuzick J, Wale C, et al. Prediction of risk of distant recurrence using the 21-gene recurrence score in node-negative and node-positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen: a TransATAC study. *J Clin Oncol* 2010; 28:1829.
77. 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.

- 78.** Gluz O, Nitz UA, 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.
- 79.** Mamounas EP, Liu Q, Paik S, et al. 21-Gene Recurrence Score and Locoregional Recurrence in Node-Positive/ER-Positive Breast Cancer Treated With Chemo-Endocrine Therapy. *J Natl Cancer Inst* 2017; 109.
- 80.** Parker JS, Mullins M, Cheang MC, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol* 2009; 27:1160.
- 81.** Nielsen TO, Parker JS, Leung S, et al. A comparison of PAM50 intrinsic subtyping with immunohistochemistry and clinical prognostic factors in tamoxifen-treated estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2010; 16:5222.
- 82.** Mook S, Knauer M, Bueno-de-Mesquita JM, et al. Metastatic potential of T1 breast cancer can be predicted by the 70-gene MammaPrint signature. *Ann Surg Oncol* 2010; 17:1406.
- 83.** Luporsi E, André F, Spyratos F, et al. Ki-67: level of evidence and methodological considerations for its role in the clinical management of breast cancer: analytical and critical review. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 132:895.
- 84.** de Azambuja E, Cardoso F, de Castro G Jr, et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br J Cancer* 2007; 96:1504.
- 85.** Stuart-Harris R, Caldas C, Pinder SE, Pharoah P. Proliferation markers and survival in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 85 studies in 32,825 patients. *Breast* 2008; 17:323.
- 86.** Stephens RW, Brünner N, Jänicke F, Schmitt M. The urokinase plasminogen activator system as a target for prognostic studies in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 52:99.
- 87.** Malmström P, Bendahl PO, Boiesen P, et al. S-phase fraction and urokinase plasminogen activator are better markers for distant recurrences than

- Nottingham Prognostic Index and histologic grade in a prospective study of premenopausal lymph node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19:2010.
- 88.** Foekens JA, Peters HA, Look MP, et al. The urokinase system of plasminogen activation and prognosis in 2780 breast cancer patients. *Cancer Res* 2000; 60:636.
- 89.** Chappuis PO, Dieterich B, Sciretta V, et al. Functional evaluation of plasmin formation in primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19:2731.
- 90.** Petitjean A, Mathe E, Kato S, et al. Impact of mutant p53 functional properties on TP53 mutation patterns and tumor phenotype: lessons from recent developments in the IARC TP53 database. *Hum Mutat* 2007; 28:622.
- 91.** Petitjean A, Achatz MI, Borresen-Dale AL, et al. TP53 mutations in human cancers: functional selection and impact on cancer prognosis and outcomes. *Oncogene* 2007; 26:2157.
- 92.** Tuck AB, O'Malley FP, Singhal H, et al. Osteopontin expression in a group of lymph node negative breast cancer patients. *Int J Cancer* 1998; 79:502.
- 93.** Rack B, Schindlbeck C, Jückstock J, et al. Circulating tumor cells predict survival in early average-to-high risk breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106.
- 94.** Hortobagyi GN, Smith TL, Legha SS, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1983; 1:776.
- 95.** Clark GM, Sledge GW Jr, Osborne CK, McGuire WL. Survival from first recurrence: relative importance of prognostic factors in 1,015 breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1987; 5:55.
- 96.** Emi Y, Kitamura K, Shikada Y, et al. Metastatic breast cancer with HER2/neu-positive cells tends to have a morbid prognosis. *Surgery* 2002; 131:S217.
- 97.** Ismail-Khan R, Bui MM. A review of triple-negative breast cancer. *Cancer Control* 2010; 17:173.

98. Bidard FC, Peeters DJ, Fehm T, et al. Clinical validity of circulating tumour cells in patients with metastatic breast cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2014; 15:406.
99. Harris L, Fritsche H, Mennel R, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:5287.
100. LHRH-agonists in Early Breast Cancer Overview group, Cuzick J, Ambroisine L, et al. Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *Lancet* 2007; 369:1711.
101. Davidson NE, O'Neill AM, Vukov AM, et al. Chemoendocrine therapy for premenopausal women with axillary lymph node-positive, steroid hormone receptor-positive breast cancer: results from INT 0101 (E5188). *J Clin Oncol* 2005; 23:5973.
102. Arriagada R, Lê MG, Spielmann M, et al. Randomized trial of adjuvant ovarian suppression in 926 premenopausal patients with early breast cancer treated with adjuvant chemotherapy. *Ann Oncol* 2005; 16:389.
103. International Breast Cancer Study Group (IBCSG), Castiglione-Gertsch M, O'Neill A, et al. Adjuvant chemotherapy followed by goserelin versus either modality alone for premenopausal lymph node-negative breast cancer: a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:1833.
104. Moore HC, Unger JM, Phillips KA, et al. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2015; 372:923.
105. Karpatkin S, Pearlstein E, Ambrogio C, Collier BS. Role of adhesive proteins in platelet tumor interaction in vitro and metastasis formation in vivo. *J Clin Invest*. 1988;81:1012–9.
106. Biggerstaff JP, Seth N, Amirkhosravi A, Amaya M, Fogarty S, Meyer TV, et al. Soluble fibrin augments platelet/tumor cell adherence in vitro and in vivo, and enhances experimental metastasis. *Clin Exp Metastasis*. 1999;17:723–30.

- 107.** Jakubowski JA, Thompson CB, Vaillancourt R, Valeri CR, Deykin D. Arachidonic acid metabolism by platelets of differing size. *Br J Haematol.* 1983;53:503–11.
- 108.** Martin JF, Bath PM, Burr ML. Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction. *Lancet.* 1991;338:1409–11.

