

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MEME VE AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA PLATELET /
LENFOSİT ORANI VE NÖTROFİL / LENFOSİT ORANI'NIN
HASTALIKSIZ SAĞKALIM VE GENEL SAĞKALIM ÜZERİNE
ETKİSİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Nurcan İNCE

Trabzon 2018

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MEME VE AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA PLATELET /
LENFOSİT ORANI VE NÖTROFİL / LENFOSİT ORANI'NIN
HASTALIKSIZ SAĞKALIM VE GENEL SAĞKALIM ÜZERİNE
ETKİSİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Nurcan İNCE

Tez Danışmanı Prof. Dr. Feyyaz ÖZDEMİR

Trabzon 2018

ÖNSÖZ

Tıp ve Uzmanlık hayatım boyunca bilimsel bakış açısı, akademik duruşuyla daima örnek olarak gördüğüm, bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren ve tez çalışmamın gerçekleştirilmesinde gerekli imkanları sağlayan, planlanması ve yazımında değerli bilgi ve tecrübeleri ile yol gösteren, tüm yardım ve emekleri için tez danışmanım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Feyyaz ÖZDEMİR'e,

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

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

Bana her aşamada destek ve yardımcı olan değerli asistan arkadaşlarıma,

Tezimin istatistik aşamasında yardımlarını esirgemeyen Halk Sağlığı Anabilim Dalı'ndan arkadaşım Araş. Gör. Dr. Cevriye Ceyda KOLAYLI'ya,

Gösterdikleri tüm sabır, özveri ve emekleri için varlıkları bana destek sağlayan, yaşamın bana sunduğu en güzel armağanlar olan sevgili aileme, annem Serpil İNCE, babam İmdat İNCE ve yol arkadaşlarım Uzm. Dr. Canan İNCE, Phd. Dr. İmran İNCE ve Oğuz İNCE'ye teşekkür ederim.

ÖZET

Meme ve Akciğer Kanserli Hastalarda Platelet / Lenfosit Oranı ve Nötrofil / Lenfosit Oranı'nın Hastaliksız Sağkalım ve Genel Sağkalım Üzerine Etkisi

Giriş ve Amaç: İnflamasyon tümör progresyonunun önemli komponentidir. Nötrofil/Lenfosit oranı (NLR) ve Platelet/Lenfosit oranı (PLR) inflamasyonu yansıtmaktadır. Kanser hastalarında prognoz ile ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar vardır. Bu çalışmada amaç operasyon öncesi NLR ve PLR'nin meme ve akciğer kanserli hastalarda hastaliksız ve genel sağkalım üzerine olan etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Cerrahi tedavi uygulanan ve cerrahi tedavi sonrası takip edilen 105 meme kanserli ve 68 akciğer kanserli hasta çalışmaya alındı. Hastaların operasyon öncesi kan tetkikleri retrospektif olarak değerlendirildi. NLR ve PLR hesaplandı. Bu oranların medyan değerleri belirlendi. Medyan değerler üzerinde ve altında olan hastaların hastaliksız ve genel sağkalım analizleri için Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı.

Bulgular: NLR yüksek olan meme kanserli hastalarda hastaliksız sağkalım (62.8 aya karşılık 73.3 ay) ve genel sağkalım (75.4 aya karşılık 81.2 ay) daha kısaydı. PLR yüksek olan meme kanserli hastalarda hastaliksız sağkalım (66.5 aya karşılık 70.9 ay) daha kısaydı ancak genel sağkalım (79.5 aya karşılık 78.7 ay) daha uzundu. İki grup arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi.

NLR oranı yüksek olan akciğer kanserli hastalarda hastaliksız sağkalım (47,3 aya karşılık 50,8 ay) daha kısaydı ancak genel sağkalım (82,3 aya karşılık 78,2 ay) daha uzundu. PLR yüksek olan akciğer kanserli hastalarda hastaliksız sağkalım (42.8 aya karşılık 55.4 ay) daha kısa ve genel sağkalım (84.5 aya karşılık 76.7 ay) daha uzundu. İki grup arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi.

Sonuç: Meme ve akciğer kanserli hastalarda yüksek NLR ve PLR'nin hastaliksız ve genel sağkalım üzerine etkisi istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Tedavi öncesi NLR ve PLR değerlerinin prognostik değeri net olarak kanıtlanmamış olup, daha fazla hasta sayısının olduğu kapsamlı, çok merkezli prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

SUMMARY

Neutrophil / Lymphocyte Ratio (NLR) and Platelet / Lymphocyte Ratio (PLR) of Effect on Prognosis in Patients with the Breast and Lung Cancer

Introduction and Objective: Inflammation is an important component of tumor progression. Neutrophil to Lymphocyte ratio (NLR) and Platelet to Lymphocyte ratio (PLR) reflect inflammation and there are studies showing that it may be associated with prognosis in cancer patients. The object of this study is to investigate the effect of the preoperative NLR and PLR on disease-free and overall survival in patients with breast and lung cancer.

Materials and Methods: 105 patients with breast cancer and 68 patients with lung cancer who were treated surgically and followed up after surgery were included in the study. Preoperative blood tests of the patients were evaluated retrospectively. NLR and PLR were calculated. Median values of these ratios were determined. The Kaplan-Meier method was used for disease-free and overall survival analysis of patients who were above or below the median.

Results: Disease-free survival (62.8 months versus 73.3 months) and overall survival (75.4 months versus 81.2 months) were shorter in breast cancer patients with high NLR. Disease-free survival (66.5 months versus 70.9 months) was shorter in breast cancer patients with high PLR, but overall survival was longer (79.5 versus 78.7 months). The difference between the two groups was not statistically significant.

Disease-free survival (47.3 months versus 50.8 months) was shorter in lung cancer patients with high NLR, but overall survival was longer (82.3 months versus 78.2). Disease-free survival (42.8 months versus 55.4 months) was shorter in lung cancer patients with high PLR and overall survival was longer (84.5 months versus 76.7 months). The difference between the two groups was not statistically significant.

Conclusion: The effect of high NLR and PLR on disease-free and overall survival in patients with breast and lung cancer was not statistically significant. Prognostic value of NLR and PLR before treatment is not clearly demonstrated, and extensive prospective studies should be performed with multiple centers and more patient.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
ÖZET.....	ii
SUMMARY	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
TABLOLAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Meme Kanseri	3
2.1.1. Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Etyoloji ve Risk Faktörleri.....	3
2.1.3. Tarama Yöntemleri	4
2.1.4. Patoloji	5
2.1.5. Klinik	6
2.1.6. Tanı	7
2.1.7. Evreleme	7
2.1.8. Prognostik Faktörler	10
2.1.9. Tedavi	12
2.2. Akciğer Kanseri.....	20
2.2.1. Epidemiyoloji.....	20
2.2.2. Etyoloji ve Risk Faktörleri.....	21
2.2.3. Tarama Yöntemleri	21
2.2.4. Patoloji.....	22
2.2.5. Klinik	22
2.2.6. Tanı	23
2.2.7. Evreleme	24
2.2.8. Prognostik Faktörler	26
2.2.9. Tedavi	26
2.3. Tümör ve İnflamasyon	32

2.3.1. Kanserde İmmün Yanıt.....	33
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	37
4. BULGULAR.....	39
4.1. Meme Kanserinde Demografik Özellikler	39
4.2. Meme Kanserinde Hastalısız Sağkalım ve Genel Sağkalım Değerleri	42
4.2.1. Hastalısız Sağkalım ve Genel Sağkalım	42
4.2.2. Nötrofil/Lenfosit Oranının Hastalısız Sağkalım ve Genel Sağkalım Üzerine Etkisi	42
4.2.3. Platelet/Lenfosit Oranının Hastalısız sağkalım ve genel Sağkalım Üzerine Etkisi	44
4.2.4. Meme Kanserinde Diğer Prognostik Faktörlerin Hastalısız Sağkalım Üzerine Etkisi	46
4.2.5. Meme Kanserinde Diğer Prognostik Faktörlerin Genel Sağkalım Üzerine Etkisi	49
4.3. Akciğer Kanserinde Demografik Özellikler.....	51
4.4. Akciğer Kanserinde Hastalısız Sağkalım ve Genel Sağkalım Değerleri	54
4.4.1. Hastalısız Sağkalım ve Genel Sağkalım	54
4.4.2. Nötrofil/Lenfosit Oranının Hastalısız Sağkalım ve Genel Sağkalım Üzerine Etkisi	54
4.4.3. Platelet/Lenfosit Oranının Hastalısız Sağkalım ve Genel Sağkalım Üzerine Etkisi	56
4.4.4. Akciğer Kanserinde Diğer Prognostik Faktörlerin Hastalısız Sağkalım Üzerine Etkisi	58
4.4.5. Akciğer Kanserinde Diğer Prognostik Faktörlerin Genel Sağkalım Üzerine Etkisi	60
5. TARTIŞMA	63
6. SONUÇLAR	71
7. KAYNAKLAR	73

KISALTMALAR DİZİNİ

ACCP	: American Collage of Chest Physicians
ALK	: Anaplastik Lenfoma Kinaz
ALP	: Alkalen fosfataz
ASCO	: American Society of Clinical Oncology
ATAC	: Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
COX2	: Siklooksijenaz2 Enzimi
CTL	: Sitotoksik T lenfosit
DFS	: Disease Free Survival
EBUS	: Endobronşiyal Ultrasonografi
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
ER	: Östrojen Reseptörü
GMCSF	: Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor
HR	: Hazard Ratio
IFN- γ	: İnterferon Gama
KHAK	: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
KHDAK	: Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri
LAP	: Lenfadenopati
LHRH	: Luteinizing Hormone-Releasing Hormone
MDS	: Myeloid Derived Supressor Cells
NAKT	: Neoadjuvan Kemoterapi
NK	: Nature Killer
NKT	: Nature Killer T cells
NLO	: Nötrofil Lenfosit Oranı
NO	: Nitrik Oksit
NOS	: Not Otherwise Specified
NSABP	: National Surgical Adjuvant Breast Project Trial
OS	: Overall Survival
PCNA	: Prolifere Hücre Nükleer Antijeni
PDGF	: Trombosit Türevli Büyüme Faktörü

PD-L1	: Programmed death-ligand 1
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
PF4	: Platelet faktörü 4
PFS	: Progression Free Survival
PGE2	: Prostaglandin E2
PLO	: Platelet Lenfosit oranı
PR	: Progesteron Reseptör
PS	: Performance Status
Ptr	: Patolojik Tam Remisyon (pTR)
RFS	: Relapse Free Survival
RT	: Radyoterapi
SABR	: Stereotaktik Ablatif Radyoterapi
SERM	: Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri
TAM	: Tumor Associated Macrophages
TBİA	: Transbronşiyal İğne Aspirasyonu
TDM-1	: Trastuzumab Emtansine
TGF- β	: Transforming Growth Factor-Beta
Th1	: T Helper 1
Th2	: T Helper 2
Treg	: Regülatuar T-hücre
Upa	: Ürokinaz plazminojen aktivatör
VCSS	: Vena Kava Superior Sendromu
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Meme kanserinin histopatolojik sınıflaması	5
Tablo 2. Primer Tumor (T).....	8
Tablo 3. Bölgesel LN (N).....	8
Tablo 4. Patolojik LN (pN)2	9
Tablo 5. Uzak Metastaz (M).....	10
Tablo 6. TNM Sistemine Göre Evreler	10
Tablo 7. Adjuvan Kemoterapi Rejimleri	15
Tablo 8. Metastatik Meme Kanserinde Kullanılan Temel Kemoterapötik Ajanlar.....	19
Tablo 9. Metastatik Meme Kanserinde Kullanılan Temel Kombinasyon Şemaları.....	20
Tablo 10. Akciğer Kanseri Histolojik Sınıflaması	22
Tablo 11. Akciğer Kanserinde 8. TNM Evreleme Sistemi	25
Tablo 12. KHDAK Evreleme	25
Tablo 13. Neoadjuvan ve Adjuvan Tedavi için Kemoterapi Rejimleri.....	28
Tablo 14. Radyoterapi ile Verilen Kemoterapi Rejimleri	28
Tablo 15. Metastatik Hastalarda First-Line Sistemik Tedavi (Adenokarsinom, büyük hücreli karsinom, NOS PS 0-1).....	29
Tablo 16. Metastatik Hastalarda First-line Sistemik Tedavi (Adenokarsinom, Büyük hücreli karsinom, NOS PS2)	30
Tablo 17. Metastatik Hastalarda First-line Sistemik Tedavi (Skvamöz Hücreli Karsinom PS 0-1).....	30
Tablo 18. Metastatik hastalarda first-line sistemik tedavi (Skvamöz Hücreli Karsinom PS 2)	31
Tablo 19. KHAK’de Primer veya Adjuvan Verilen Sistemik Tedaviler (Sınırlı Evre) (4-6 siklus).....	32
Tablo 20. KHAK’de Primer veya Adjuvan Verilen Sistemik Tedaviler (İleri evre) (4-6 siklus)	32
Tablo 21. Meme Kanserinde Demografik Özellikler	41

Tablo 22. Meme Kanseriinde Nötrofil/Lenfosit Oranının Hastaliksız Sağkalım Üzerine Etkisi.....	43
Tablo 23. Meme Kanseriinde Nötrofil/Lenfosit Oranının Genel Sağkalım Üzerine Etkisi.....	44
Tablo 24. Meme Kanseriinde Platelet/Lenfosit Oranının Hastaliksız Sağkalım Üzerine Etkisi.....	45
Tablo 25. Meme Kanseriinde Platelet/Lenfosit Oranının Genel Sağkalım Üzerine Etkisi	46
Tablo 26. Meme Kanseriinde Diğer Prognostik Faktörlere Göre Dağılım ve Hastaliksız Sağkalım Oranları.....	48
Tablo 27. Meme Kanseriinde Diğer Prognostik Faktörlere Göre Dağılım ve Genel Sağkalım Oranları.....	51
Tablo 28. Akciğer Kanseriinde Demografik Özellikler	53
Tablo 29. Akciğer Kanseriinde Nötrofil/Lenfosit Oranının Hastaliksız Sağkalım Üzerine Etkisi.....	55
Tablo 30. Akciğer Kanseriinde Nötrofil/Lenfosit Oranının Genel Sağkalım Üzerine Etkisi.....	56
Tablo 31. Akciğer Kanseriinde Platelet/Lenfosit Oranının Sağkalım Üzerine Etkisi	57
Tablo 32. Akciğer Kanseriinde Platelet/Lenfosit Oranının Genel Sağkalım Üzerine Etkisi.....	58
Tablo 33. Akciğer Kanseriinde Diğer Prognostik Faktörlere Göre Dağılım ve Hastaliksız Sağkalım Oranları.....	60
Tablo 34. Akciğer Kanseriinde Diğer Prognostik Faktörlere Göre Dağılım ve Genel Sağkalım Oranları.....	62

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Premenapozal Metastatik Meme Kanserli Hastalarda Hormonal Tedavi.....	17
Şekil 2. Postmenapozal Metastatik Meme Kanserli Hastalarda Hormonal Tedavi.....	18
Şekil 3. Meme Kanserinde Nötrofil/Lenfosit Oranının Hastalıksız Sağkalım Üzerine Etkisi.....	43
Şekil 4. Meme Kanserinde Nötrofil/Lenfosit Oranının Genel Sağkalım Üzerine Etkisi	44
Şekil 5. Meme Kanserinde Platelet/Lenfosit Oranının Hastalıksız Sağkalım Üzerine Etkisi.....	45
Şekil 6. Meme Kanserinde Platelet/Lenfosit Oranının Genel Sağkalım Üzerine Etkisi	46
Şekil 7. Akciğer Kanserinde Nötrofil/Lenfosit Oranının Hastalıksız Sağkalım Üzerine Etkisi.....	55
Şekil 8. Akciğer Kanserinde Nötrofil/Lenfosit Oranının Genel Sağkalım Üzerine Etkisi.....	56
Şekil 9. Akciğer Kanserinde Platelet/Lenfosit Oranının Hastalıksız Sağkalım Üzerine Etkisi.....	57
Şekil 10. Akciğer Kanserinde Platelet/Lenfosit Oranının Genel Sağkalım Üzerine Etkisi.....	58

1. GİRİŞ

Meme kanseri dünyada ikinci en sık görülen kanserdir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre 2012 yılında 1.67 milyon yeni meme kanseri vakası tespit edilmiştir. Kadınlarda en sık görülen kanserdir. Kadınlarda kanserden ölümlerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır (1). Ülkemizde, Türkiye Birleşik Veri Tabanı 2014 verilerine göre tüm yaş gruplarında meme kanseri kadınlarda %24,9 ile en sık görülen kanserdir. Türkiye Birleşik Veri Tabanı 2014 verilerine göre meme kanserinin yaşa standardize insidans hızı kadınlarda 43/100.000 olarak bildirilmiştir (2).

Meme kanserinde kullanılan evreleme sistemi Tümör-Nod-Metastaz (TNM) evreleme sistemidir. Mevcut sistem 2010 yılında AJCC (American Joint Committee on Cancer) tarafından güncellenmiştir (3). Meme kanserinde cerrahi tedavi, adjuvan hormonal tedavi, adjuvan kemoterapi, radyoterapi ve kemoterapi uygulanmaktadır. Meme kanserinde yaş (4, 5), menapozal durum (4, 5), aksiller lenf nodu tutulumu (6), tümör boyutu (7), histolojik ve nükleer grade (8-10), lenfovasküler invazyon (11), histolojik tip (12), hormon reseptörü durumu (11), HER-2 pozitifliği durumu bilinen prognostik faktörlerdir. Prognostik faktörlerle tedavi planlanmaktadır.

Uluslararası Kanser Ajansı (IARC) tarafından yayınlanan GLOBOCAN 2012 verilerine göre dünyada akciğer kanseri erkeklerde en sık görülen kanser iken, kadınlarda ise 4. sırada yer almaktadır. National Cancer Institute, 2010-2014 verilerine göre akciğer kanseri insidansı 55,8 /100.000 iken akciğer kanserine bağlı mortalite hızı ise 44,7/100.000 olarak tespit edilmiştir (13). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) istatistiklerine göre yılda 1.4 milyon insan akciğer kanserine bağlı ölmektedir (14).

Akciğer kanserinde kullanılan evreleme sistemi Tümör-Nod-Metastaz (TNM) evreleme sistemidir (15). Prognostik faktörler yaş, cinsiyet, pulmoner fonksiyonlar, eşlik eden hastalık varlığı, hastanın performans durumu, tümör evresi, tümör tipi, moleküler biyolojik faktörler ve tedavi ile ilişkili durumlardır (16).

İnflamasyon tümör progresyonunun önemli komponentidir. Maligniteler kronik inflamasyonu indüklemektedir (17, 18). Bundan dolayı tümörün mikro yapısındaki değişikliklerle prognoz arasındaki ilişki incelenmektedir. Tümörün

mikroçevresindeki granülosit ve lenfosit gibi hücreler tümör stromasının önemli bileşeni olup karsinogenezi ve metastaz gelişimini etkilemektedir. Periferik kanda dolaşan granülosit ve lenfosit hücreleri ise bu immün sistem hücreleri ile yakından ilişkilidir (19).

Birçok kanseri içeren büyük kohort çalışmalarında; Nötrofil/Lenfosit oranı (NLR)'nın sağkalımı tahmin etmek için kullanılabileceği ve prognostik değer taşıdığı bildirilmiştir (20). Platelet/Lenfosit oranı (PLR)'nın over kanseri olan hastalar için kötü prognostik faktör olduğu bildirilmiştir (21).

Bu çalışmada Platelet/Lenfosit oranı ve Nötrofil/Lenfosit oranının opere edilmiş meme veya akciğer kanseri olan olgularda hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım üzerine olan etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Kanseri

2.1.1. Epidemiyoloji

Meme kanseri, memenin duktus ve lobüllerini döşeyen epitelyal hücrelerin malign proliferasyonudur (22). Meme kanseri dünyada ikinci en sık görülen kanserdir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre 2012 yılında 1.67 milyon yeni meme kanseri vakası tespit edilmiştir. Kadınlarda en sık görülen kanserdir ve kanserden ölümlerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır (1).

En yüksek yaş bağımlı insidans 100.000'de 99,4 ile Kuzey Amerika'dadır. Doğu Avrupa, Güney Amerika, Güney Afrika ve Doğu Asya'da daha düşük oranlarda görülmektedir. Bu bölgelerde de kadın kanserlerinin en sık görülen tipidir. Güney Afrika hariç Afrika'nın çoğu bölgelerinde ve Asya'nın çoğunda insidansı 100.000'de 30'dan daha düşüktür. En düşük insidans oranı ise 100.000'de 16,5 ile Orta Afrika'dadır. Bu durum kısmen gelişmiş ülkelerdeki tarama programları ile ilişkili bulunmuştur (23). ABD'de son yıllarda meme kanserinin hem sıklığında hem de mortalitesinde düşüş tespit edilmiştir. İnsidanstaki düşüş, son yıllarda postmenapozal hormon replasman tedavisinin terk edilmesi, mortalitedeki düşüş ise tarama programları ile erken evrede yakalanması ile ilişkilendirilmiştir (24, 25).

Ülkemizde, Türkiye Birleşik Veri Tabanı 2014 verilerine göre tüm yaş gruplarında meme kanseri kadınlarda %24,9 ile en sık görülen kanserdir. Türkiye Birleşik Veri Tabanı 2014 verilerine göre meme kanserinin yaşa standardize insidans hızı kadınlarda 43/100.000 olarak bildirilmiştir (2).

2.1.2. Etyoloji ve Risk Faktörleri

Meme kanseri çoğu zaman sporadik olmakla birlikte genetik, endokrin faktörler, diyet ve çevresel faktörler gibi risk faktörleri vardır. Birinci dereceden akrabalarda meme kanseri varlığı riski 2 kat arttırmaktadır (26). Yaş ile birlikte meme kanseri riski artar ve en sık 60'lı yaşlarda görülür. Meme kanseri öyküsü,

beyaz ırk, obezite, erken menarş, geç menopoz, nulliparite, geç ilk doğum, emzirmeme, hormon replasman tedavisi, atipik duktal/lobüler hiperplaziler ve radyasyona maruziyet bilinen risk faktörleridir. Endojen östrojen ve progesterona maruziyet meme kanseri riskinin en önemli kısmını oluşturur. Otuz yaşından sonra tek doğum yapan kadınlarda meme kanseri riski 18 yaşından önce doğum yapan kadınlara göre 2 ile 5 kat fazladır. Erken adet görme (<12 yaş) ve geç adetten kesilme (>55 yaş) meme kanseri riskini artırır. Emzirme üzerine veriler çelişkilidir. Uzun süreli emzirmeler riski azaltabilir (27, 28). Oral kontraseptifler meme kanseri gelişme riskini düşük oranda (1.24 kat) arttırmaktadır. Oral kontraseptif kullanımının bırakılması ile bu risk azalmakta ve 10 yıl sonra ortadan kalmaktadır (29). Alkol ve fiziksel inaktivite ise, riski artırmaktadır (30).

Bazı olgularda BRCA1 ve BRCA2 tümör süpresör genlerinde mutasyonun izlendiği herediter meme ve over kanseri (HMOK) sendromu saptanmaktadır. Bu genlerden birine sahip bireylerde yaşamları boyunca %50-85 meme kanseri gelişimi riski vardır (31). Ayrıca; Li-Fraumani sendromuna yol açan p53 geni, Ataxia-Telenjiektazia sendromuna yol açan ATM, Cowden sendromuna yol açan PTEN genlerine ait mutasyonlar da meme kanseri gelişimi için risk faktörüdür (25, 31).

2.1.3. Tarama Yöntemleri

Amerikan Kanser Derneğine göre meme kanseri taramasında izlenecek yol aşağıdaki gibidir (32).

- 20 yaş üstü kadınlarda her ay kendi kendini muayene,
- 20-40 yaş arası kadınlarda her ay kendi kendini muayene ve 3 yılda bir klinik muayene,
- 35 yaşında baseline mamografi,
- 40-49 yaş arası kadınlarda her ay kendi kendini muayenesi, her yıl klinik muayene ve en az üç adet mamografi,
- 50 yaş üstü kadınlarda her ay kendi kendini muayenesi, her yıl klinik muayene ve mamografi yapılmalıdır.

2.1.4. Patoloji

Heterojen bir hastalık olan meme kanserinde prognozu belirlemek ve tedavi planlaması yapmak için histopatolojik sınıflama yapılması gerekmektedir. İnvaziv meme kanserinin sınıflaması, kanserin ışık mikroskopisindeki morfolojik görünümü esas alınarak yapılmaktadır (33). En sık kullanılan sınıflama Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasıdır (Tablo 1), (34).

Tablo 1. Meme Kanserinin Histopatolojik Sınıflaması

A. EPİTELYAL TÜMÖRLER
Mikroinvaziv Karsinom
1. İnvaziv Meme Karsinomu
İnvaziv Karsinom, Özel Tipi Olmayan
İnvaziv Lobüler Karsinom
Tübüler Karsinom
Kribriform Karsinom
Müsinöz Karsinom
Medüller Özellik Gösteren Karsinom
Apokrin Diferansiyasyon Gösteren Karsinom
Taşlı Yüzük Hücre Diferansiyasyonu Gösteren Karsinom
İnvaziv Mikropapiller Karsinom
Metaplastik Karsinom, Özel Tipi Olmayan
Nadir Görülenler
Nöroendokrin Özellikler Gösteren Karsinom
Sekretuar Karsinom
İnvaziv Papiller Karsinom
Asinik Hücreli Karsinom
Mukoepidermoid Karsinom
Polimorfoz Karsinom
Onkositik Karsinom
Lipid-Rich Karsinom
Glukojen-Rich Berrak Hücreli Karsinom
Sebaseöz Karsinom
2. Epitelyal-Myoepitelyal Tümörler
3. Prekürsör Lezyonlar
4. İntraduktal Profiferatif Lezyonlar
5. Papiller Lezyonlar
6. Benign Epitelyal Proliferasyon
B. MEZENKİMAL TÜMÖRLER
C. FİBROEPİTELYAL TÜMÖRLER
D. METASTATİK TÜMÖRLER
E. LENFOMA

Moleküler ve İmmunohistokimyasal Sınıflama: Farklı özelliklere sahip tümörlerin klinik sonuçları ve tedaviye cevapları farklı olmaktadır. Sorlie ve Perou ve arkadaşları DNA mikroarray kullanarak meme kanserlerini alt tiplere sınıflandırmışlardır. (35, 36)

1. Luminal A (hormon reseptör pozitif ve HER-2 negatif),
2. Luminal B (hormon reseptör pozitif / negatif, HER-2 pozitif/negatif),
3. HER-2 pozitif,
4. Basal-like/bazal/bazaloid (hormon reseptör negatif ve HER-2 negatif, CK5/6 ve/veya EGFR-1 pozitifliği),
5. Null tip veya sınıflandırılmayanlar.

Bazaloid ve HER-2 pozitif tümörlerin kötü prognoza sahip olduğu, luminal özellik taşıyan tümörlerin ise iyi prognoza sahip olduğu tespit edilmiştir (37).

2.1.5. Klinik

Kitle: Meme kanserli kadınların %70 kadarında ilk bulgu memede kitledir. Hastaların %33 kadarı memede palpe ettikleri kitle nedeniyle başvururlar. Tümör 1 mm³'e ulaştığında hematojen yolla yayılabilme özelliği kazanmaktadır (38).

Meme başında ve cildinde çekinti: Tümör Cooper ligamentlerini infiltre etmesi ile deride retraksiyon, lenf akımını azaltması ile meme derisinde portakal kabuğu (Peau D'orange) görünümü oluşmaktadır.

Meme başından akıntı: Meme kanserli kadınların %10 kadarında ilk bulgu meme başında akıntıdır (39).

Meme başı ve areolada ekzematöz lezyon: Meme kanserli hastaların %2'sinde meme başı ve areolada ekzematiform bir lezyon ve erozyon görülür. İleri dönemde ülserasyon gelişebilir (40).

Meme cildinde kızarıklık ve ödem: Meme kanserli hastaların %2-4'ünde meme cildinde kızarıklık, kalınlaşma, ısı artışı, hassasiyet görülmektedir. Bu hastalarda inflamatuvar meme kanseri düşünülmelidir (41).

Memede ağrı: Memede ağrı meme kanseri hastalarında ikinci sık görülen semptomdur (42).

2.1.6 Tanı

Kendi Kendine Meme Muayenesi: (KKMM): KKMM tümörlere ve tümörlere yatkın lezyonların erken tespit edilmesine yardımcı olmaktadır (43).

Memenin Fizik Muayenesi: Amerikan Kanser Derneği erken tanı için 20-40 yaş arasındaki asemptomatik kadınların her 3 yılda bir, 40 yaşından sonra ise her yıl memenin hekim tarafından fizik muayenesini önermektedir (32).

Mamografi: Erken evre meme kanserini saptayan tanı yöntemidir. Bu tanı yöntemiyle memedeki kitle elle hissedilebilecek boyuta gelmeden 2 yıl önce belirlenir (44). Mamografi hem tarama hem de tanı amacıyla kullanılmaktadır.

Meme Ultrasonografi (USG): 30 yaş altı kadınlardaki palpabl kitlelerde ve erkek memesi değerlendirmesinde ilk görüntüleme yöntemidir.

Meme Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG): İnvaziv meme kanserinde meme MRG, lezyon saptama ve evrelemede en duyarlı yöntemdir.

Biyopsi: Kesin tanı yöntemidir.

2.1.7. Evreleme

Meme kanserinde kullanılan evreleme sistemi Tümör-Nod-Metastaz (TNM) evreleme sistemidir. TNM sisteminde; T, primer tümörü; N, bölgesel lenf nodlarını; M, uzak metastazı temsil etmektedir. Mevcut evreleme sistemi 2010 yılında American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından güncellenmiştir (3), (Tablo 2-5).

Tablo 2. Primer Tümör (T)

TX	Primer tümör değerlendirilemez.
T0	Primer tümör kanıtı yok
Tis	Karsinoma in situ
Tis	DCIS
Tis	LCIS
Tis (Paget)	Meme başının Paget hastalığı (Meme parankiminde İnvaziv karsinom ve/veya karsinoma in situ (DCIS ve/veya LCIS) ile ilişkisi yok). Paget hastalığı var olmasına rağmen, Paget hastalığı ile ilişkili meme parankiminin karsinomları parankimal hastalığın karakteristikleri ve boyutuna dayandırılarak sınıflandırılır.
T1	En büyük boyutu ≤ 20 mm
T1mi	Tümör en büyük boyutu ≤ 1 mm
T1a	Tümör en büyük boyutu > 1 mm ancak ≤ 5 mm
T1b	Tümör en büyük boyutu > 5 mm ancak ≤ 10 mm
T1c	Tümör en büyük boyutu > 10 mm ancak ≤ 20 mm
T2	En büyük boyutu > 20 mm ancak ≤ 50 mm
T3	En büyük boyutu > 50 mm
T4	Göğüs duvarı ve/veya cilde (ülserasyon veya deri nodülleri) doğrudan uzantısı olan herhangi bir boyutta tümör (Not: Sadece dermis invazyonu T4 olarak nitelendirilemez.)
T4a	Pektoralis major kası dışında göğüs duvarına yayılım
T4b	Ülserasyon ve/veya aynı memede satellit nodüller ve/veya inflamatuvar karsinom kriterlerine uymayan deride ödem (peau d'orange dahil)
T4c	T4a ve T4b
T4d	İnflamatuvar karsinom
DCIS: Duktal karsinoma in situ; LCIS: Lobüler karsinoma in situ	

Tablo 3. Bölgesel LN (N)

Klinik olarak	
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez (Örneğin daha önce çıkarılmış)
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok.
N1	Hareketli, aynı taraf seviye I, II aksiller lenf nod(lar)ında metastazı
N2	Klinik olarak sabit veya etraf dokulara yapışık aynı taraf seviye I, II aksiller lenf nodlarında metastaz; veya klinik belirgin lenf nodu metastazı yokluğunda klinik olarak tespit edilen aynı taraf internal mamarian lenf nodlarında metastaz.
N2a	Birbirlerine veya diğer yapılara yapışık olan aynı taraf seviye I, II aksiller lenf nodlarında metastaz.
N2b	Klinik belirgin level I, II aksiller lenf nodu metastazı kanıtı yokluğunda klinik olarak tespit edilen sadece aynı taraf internal mamarian lenf nodlarında metastaz.
N3	Seviye I, II aksiller lenf nodu tutulumu olan veya olmayan aynı taraf infraklavikuler lenf nod(ları) veya (seviye III aksiller) metastaz; veya klinik belirgin seviye I, II aksiller lenf nodu metastazı ile birlikte klinik olarak tespit edilen aynı taraf internal mamarian lenf nod(ları) metastazı; veya aksiller ya da internal mamarian lenf nodu tutulumu olan ya da olmayan aynı taraf supraklavikuler lenf nod(lar)da metastaz.
N3a	İpsilateral infraklavikular lenf nod(lar)ında metastaz.
N3b	İpsilateral internal mammaryal lenf nod(lar)ında veya aksiller lenf nod(ları)nda metastaz
N3c	İpsilateral supraklaviküler lenf nod(ları)nda metastaz

Tablo 4. Patolojik LN (pN)2

pNx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez
pN0	Bölgesel lenf nodu metastazı histolojik olarak yok [Not: ITC, 0,2 mm'den büyük olmayan küçük hücre kümeleri, ya da tek bir tümör hücreleri, ya da tek bir histolojik kesitte 200 den az bir hücre kümesi olarak tanımlanır. ITC leri rutin histoloji veya İHK metodlarla tespit edilebilir. Sadece ITC leri içeren nodlar, N sınıflandırmasına göre pozitif nod olarak değerlendirilmezler, fakat toplam nod sayısına dahil edilmelidirler).
pN0 (i-)	Histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı yok, İHK negatif.
pN0 (i +)	Bölgesel lenf nodu (lar) da 0.2 mm'den büyük olmayan malign hücreler (ITC dahil H&E veya İHK ile saptanılır)
pN0 (mol-)	Histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı yok, negatif moleküler bulgular (RT-PCR)
pN0 (mol +)	Pozitif moleküler bulgular (RT-PCR), ama histolojik ya da İHK ile tespit edilen bölgesel lenf nodu metastazı yok.
pN1	Mikrometastaz; veya 1-3 ALN da metastaz; ve/veya klinik olarak tespit edilemeyen ancak SLNB ile saptanılan İMLN (lar) da metastaz
pN1mi	Mikrometastaz (>0.2 mm ve/veya 200 den daha fazla hücreler, ama hiçbiri >2.0 mm değil)
pN1a	1-3 ALN metastazı, en az bir metastaz >2.0 mm
pN1b	Klinik olarak tespit edilemeyen ancak SLNB ile ortaya çıkarılan mikrometastaz veya makrometastazlı İMLN ların da metastaz
pN1c	1-3 ALN metastazı ve klinik olarak saptanılmayan ancak SLNB ile ortaya konulan mikrometastaz veya makrometastazlı İMLN lar da metastaz.
pN2	4-9 ALN da metastaz; veya ALN metastazı yokluğunda klinik olarak tespit edilen İMLN da metastaz
pN2a	4-9 ALN metastazı (en az bir tümör depoziti >2.0 mm)
pN2b	ALN metastazı yokluğunda klinik tespit edilen İMLN da metastaz.
pN3	On veya daha fazla ALN ların da metastaz; veya İKLN larında (seviye III aksiller) metastaz; veya bir veya daha fazla pozitif seviye I, II ALN nun varlığında klinik olarak tespit4 edilen İMLN da metastaz; veya klinik olarak tespit edilemeyen ancak SLNB ile makrometastaz veya mikrometastazlı İMLN ların da ve 3 den fazla ALN larında metastaz; veya aynı taraf SKLN ların da metastaz
pN3a	On veya daha fazla ALN da metastaz (en az bir tümör depoziti >2.0 mm); veya İKLN larda metastaz (seviye III ALN ları)
pN3b	Bir veya fazla pozitif ALN varlığında klinik olarak tespit4 edilen aynı taraf İMLN ların da metastaz; veya klinik olarak tespit edilemeyen ancak SLNB ile tespit edilen makrometastaz veya mikrometastazlı İMLN da ve üçten fazla ALN da metastaz.
pN3c	Aynı taraf SKLN larında metastaz

SLNB: Sentinel lenf nodu biyopsisi; İTC: İzole tümör hücreleri; İHK: İmmünohistokimyasal; H&E: Hematoksilen ve eozin; RT-PCR: Ters transkriptaz-Polimeraz zincir reaksiyonu; ALN: Aksiller lenf nodu; İMLN: İnternal mamarian lenf nodu. SKLN: Supraklavikular lenf nodu; İKLN: İnfraklavikular lenf nodu.

Tablo 5. Uzak Metastaz (M)

M0	Klinik veya radyolojik olarak uzak metastaz kanıtı yok.
cM0 (i +)	Klinik veya radyolojik uzak metastaz kanıtı yok, ancak metastazın semptom veya bulguları olmayan bir hastada dolaşımdaki kan, kemik iliği ya da diğer nonregional nodal dokularda 0,2 mm'den büyük olmayan tümör hücrelerinin moleküler veya mikroskopik olarak depozitlerinin saptanması.
M1	Klasik klinik ve radyolojik yöntemlerle ve/veya histolojik olarak kanıtlanmış 0,2 mm'den daha büyük uzak metastaz saptanması.

Tablo 6. TNM Sistemine Göre Evreler

EVRE	TNM
0	TisN0M0
IA	T1*N0M0
IB	T0N1miM0
	T1*N1miM0
IIA	T0N1**M0
	T1*N1**M0
	T2N0M0
IIB	T2N1M0
	T3N0M0
IIIA	T0N2M0
	T1*N2M0
	T2N2M0
	T3N1M0
	T3N2M0
IIIB	T4N0M0
	T4N1M0
	T4N2M0
IIIC	THerhangiN3M0
IV	THerhangiNHerhangiM1
*T1, T1mi içerir. ** Sadece nodal mikrometastazlı T0 ve T1 tümörler Evre IIA dan çıkarılır Evre IB olarak sınıflandırılır. M0, M0 (i+) içerir.	

2.1.8. Prognostik Faktörler

Yaş ve Menapozal Durum: Yaş ve menopozal durum diğer prognostik faktörlere göre daha az belirleyici faktörlerdir. Bir çalışmada 45-49 yaş arasındaki

hastaların en iyi prognoza sahip olduğu tespit edilmiştir. 35 yaş altı ve çok ileri yaşlarda prognoz daha kötü olduğu tespit edilmiştir (4, 5).

Aksiller Lenf Bezi Tutulumu: Aksiller lenf nodu tutulumu meme kanserinde bilinen en güçlü prognostik faktördür. Aksiller lenf nodu tutulumu ile uzak metastaz arasında ilişki vardır (45-47). Hastaliksız yaşam süresi, nüks, nüks hızı ve tedaviye yanıtızlık pozitif aksiller lenf nodu sayısı ile orantılı bulunmuştur (6).

N₀: Lenf düğümü negatif; 5 yıllık sağkalım %82,8

N₁: 1-3 lenf düğümü tutulumu olan, 5 yıllık sağkalım %73

N₂: 4-9 lenf düğümü tutulumu olan, 5 yıllık sağkalım %45,7

N₃: 10 ve fazla lenf düğümü tutulumu olan, 5 yıllık sağkalım %28,4 (48).

Tümör Boyutu: Aksiller lenf nodu metastazı olmayan hastalarda en güçlü prognostik belirteç tümör büyüklüğüdür. Tümör boyutu arttıkça aksiller nod tutulumundan bağımsız olarak nüks riski artmaktadır (7).

Histolojik ve Nükleer Grade: Histolojik grade önemli bir prognostik faktördür. Üç morfolojik özellik değerlendirilerek grade belirlenmektedir (tubul formasyonu, nükleer pleomorfizm, mitoz sayısı). Grade arttıkça prognoz kötüleşmektedir (8-10).

Lenfovasküler İnvazyon: Lenfovasküler invazyon lenf düğümü tutulumu ile ilişkilidir. Lenf düğümü tutulumundan bağımsız kötü prognostik faktördür (11).

Histolojik Tip: SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) programı ile 160.000 invazif meme kanser hastası incelenmiş. Hastaların %68'i invazif duktal karsinom, %6'sı invazif lobuler karsinom, %4 tubuler, %3 medüller, %2 musinöz, %0.5 inflamatuvar karsinom olarak tespit edilmiştir. Alt tiplere göre 5 yıllık sağkalımları sırasıyla %79, %84, %96, %82, %95, %18'dir. İnvazif duktal karsinomun prognozu kötüdür (12).

Hormon Reseptörleri: ER/PR pozitif olan hastalar, aynı evreli ER/PR negatif hastalarla karşılaştırılmış. Reseptörü pozitif olan hastalarda 5 yıllık hastaliksız sağkalımlarının artmış olduğu tespit edilmiştir (11).

HER-2: HER-2 amplifikasyonu veya overekspresyonu ER reseptör negatifliği, yüksek tümör gradı, tümör proliferasyonunun yüksek düzeyleri ve kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (11).

Moleküler Faktörler: Luminal A'lı tümörlerin endokrin cevabı iyidir ve iyi prognoza sahiptir. Kemoterapiye cevap oranı daha azdır. Luminal B, luminal A'ya göre daha kötü prognoza sahiptir. HER-2 pozitif alt grubundaki tümörlerin prognozu kötüdür. Bazal benzeri tümörler ise tüm gruplar içinde en kötü prognoza sahip olanıdır fakat kemoterapiye cevabı iyidir. Bazal benzeri ve HER 2 pozitif tümörlerin neoadjuvan tedaviye cevap oranı iyidir (49).

Gen ekspresyonu: Retrospektif analizlerde birçok genin ekspresyonu tümör boyutu, grad, nodal tutulum, lenfovasküler invazyon ve hormon reseptör durumu gibi patolojik belirteçlerin kullanımının ötesinde bağımsız olarak prognostik bilgiler verdiği görülmüştür (11).

Diğer faktörler: Tümör proliferasyon belirteçleri mitotik indeks, akım sitometrisi ile S-faz reaksiyonu Timidin işaretleme indeksi, bromodeoksiüridin, Siklinler, Prolifere hücre nükleer antijeni (PCNA), Ki-67, Topoizomeraz- II, MIB-1 dir. American Society of Clinical Oncology (ASCO), tümör belirteçleri toplantısı uzman panel rehberinde hastaların prognoz açısından değerlendirmesinde proliferasyon belirteçlerinin rutin kullanımını önermemektedir (50).

Ürokinaz plazminojen aktivatörünün (uPA) kanser invazyon ve metastazında önemli rol oynadığı (51), yüksek katepsin D seviyelerinin kötü prognoz ile ilişkili olduğu (52, 53) tespit edilmiştir. Ayrıca siyah ırk ve Hispaniklerde sağkalım süresinin beyaz ırka kıyasla daha kısa olduğu tespit edilmiştir (54).

2.1.9. Tedavi

Cerrahi: Meme kanseri cerrahisinde daha önce kullanılan radikal mastektominin yerini zamanla meme koruyucu cerrahi operasyonları almıştır. Meme koruyucu cerrahinin kontrendikasyonları; daha önce radyoterapi uygulanmış memeler, hamilelik, yaygın malign hastalık, yaygın mikrokalsifikasyonlar, aktif kollajen vasküler doku hastalığı ve rölatif olarak multisentrik hastalıktır (55).

Erken Evre Meme Kanseri: Meme kanserinin lokal kontrolündeki dönüm noktalarından birisi National Surgical Adjuvant Breast Project Trial (NSABP) B-06'dır (56). Bu çalışmada meme koruyucu cerrahi ile radyoterapi ve mastektomi uygulamasının sağkalım açısından bir fark olmadığı tespit edilmiştir (57). Meme

koruyucu cerrahi ve mastektomi arasındaki en önemli fark lokal nüks olmuştur. Meme koruyucu cerrahiden sonra lokal nüks %8-20 arasındadır (58).

NSABP B-32 çalışmasının sonuçları incelendiğinde T1 ve küçük T2 tümörlerde sentinel nod negatif vakalarda aksilla diseksiyonu yapılmamasının sağkalımı olumsuz etkilemediği tespit edilmiştir. Sentinel nod pozitif vakalar için aksilla diseksiyonu yapılması gerektiği belirtilmiştir (59).

Yapılan 3 prospektif çalışmada nod negatif vakalarda aksilla diseksiyonu yapıldığında aksiler nüks oranı %0,9-1,4 iken diseksiyon yapılmamış vakalarda bu oran %12,5-18,8 olarak bulunmuştur (59). Günümüzde klinik olarak aksilla negatif vakalarda sentinel nod işaretlemesi ve buna göre aksilla diseksiyonu veya örnekleme yapılması kabul görmüş bir durumdur.

Neoadjuvan kemoterapi alan vakalarda tedavi sonrası aksilla pozitifliği aksilla diseksiyonu için bir endikasyondur. Tedavi sonrası lenf nodu negatif olgular tartışmalıdır. Yüksek yalancı negatiflik bu tür vakalarda temel problemdir (60). Aksiller örnekleme için en az 10 lenf nodu çıkarılmalıdır (61).

İleri Evre Meme Kanserinde Lokal Kontrol: Geleneksel görüş bu vakalarda ancak palyasyon gerektiğinde cerrahi girişim yapılmasıdır. Ancak primer tümörün çıkarılmasının sağkalımı olumlu etkilediğini belirten çeşitli yayınlar mevcuttur (62, 63).

Triple Negatif Olgularda Cerrahi: Meme kanseri olgularının %15-20 sini oluşturmaktadır (64, 65). Bu olgular için meme koruyucu cerrahi ve mastektomi tartışması halen devam etmektedir.

Profilaktik Mastektomi: Profilaktik mastektomi meme kanseri açısından yüksek risk grubunda yer alan vakalarda uygulanmaktadır. İşlem için endikasyonlar: yaygın mikrokalsifikasyon varlığı, atipik hiperplazi, lobuler karsinoma in-situ, multisentrik kontrilateral meme kanseri, kuvvetli aile hikayesi olarak sayılabilir (66). Özellikle BRCA1 ve BRCA2 mutasyonlu kişiler bu yöntemden fayda görmektedir.

Meme Kanserinde Adjuvan Hormonal Tedavi: Hasta yaşı, menopozal durumu, lenf nodu tutulumu ve HER2 durumundan bağımsız olarak ER veya PR pozitif hastalara adjuvan amaçlı hormonoterapi verilmelidir (67,68). ER ve PR her ikisinin de yüksek oranda pozitif, urokinaz plazminojen aktivatör/ PAI-1 düşük,

HER2 negatif ve proliferasyon belirteçlerinin düşük olduğu hastalar hormonal tedaviden en çok yarar görmektedir (69).

Premenopozal Hastalarda Adjuvan Hormonal Tedavi: ER pozitif hastalarda adjuvan tamoksifen kullanımı nüks ve ölüm riskini yılda %39 ve %31 oranında azaltmaktadır (70). Optimal kullanım süresi 5 yıldır.

Premenopozal hastalarda over ablasyonu/supresyonunun rolü henüz net değildir. Over ablasyonu ooferektomi veya overlere radyasyon uygulayarak sağlanır. Over supresyonu ise LHRH agonistleri ile sağlanır. Premenopozal yüksek riskli meme kanseri hastalarında exemestan ve over supresyonu önerilmektedir.

Premenopozal dönemde tek başına aromataz inhibitörü kullanımı östrojen üretimi artışı ile sonuçlanan over reaktivasyonuna neden olmaktadır.

Postmenopozal Hastalarda Adjuvan Hormonal Tedavi: ATAC çalışmasında postmenopozal hormon reseptörü pozitif hastaların adjuvan hormonal tedavisinde Tamoksifen ile Anastrozol karşılaştırılmış ve anastrozol kullananlarda Tamoksifene kıyasla daha az nüks gözlenmiş, ancak sağkalım farkı yaratmamıştır (71).

Bifosfonatların Adjuvan Tedavideki Rolü: Bifosfonatlar, iskeletle ilgili komplikasyonları önlemekte, azaltmakta ve geciktirmektedir. Adjuvan hormonal tedavide bifosfonat kullanımı tedavi rehberlerinde rutin olarak yer almamaktadır.

Meme Kanserinde Adjuvan Kemoterapi: Adjuvan sistemik tedavinin amacı tanı anında var olduğu kabul edilen mikrometastazların ortadan kaldırılması ve meme kanseri nüksünün önlenmesidir.

Yüksek gradeli tümör, tümör boyutu (≥ 2 cm), patolojik lenf nodu ve/veya yüksek 21 gen rekürrens skoru (≥ 31) gibi yüksek riskli hormon reseptörü pozitif erken evre meme kanseri hastalarında adjuvan kemoterapi önerilir (72).

Triple negatif meme kanserli hastalarda tümör boyutu ≥ 0.5 cm ise adjuvan kemoterapi verilmesi önerilmektedir (72).

Tümör boyutu >1 cm üzerinde HER-2 pozitif meme kanserli hastalar adjuvan kemoterapi ve HER-2'ye yönelik terapi kombinasyonu almalıdır. Tümör boyutu ≤ 1 cm HER-2 pozitif meme kanserli hastaların tedavisi tartışmalıdır (72).

Meme kanserinde kullanılan adjuvan kemoterapi rejimleri Tablo 7'de özetlenmiştir (73).

Tablo 7. Adjuvan Kemoterapi Rejimleri

KEMOTERAPİ REJİMİ	İÇERİĞİ
FAC (6 kür)	5-Fluorourasil 500 mg/m ² Doksorubisin 50 mg/m ² Siklofosfamid 500 mg/m ²
FEC (6 kür)	5-Fluorourasil 500 mg/m ² Epirubisin 50 mg/m ² ya da 100mg/m ² Siklofosfamid 500 mg/m ²
AC (4 kür)	Doksorubisin 60 mg/m ² (1. Gün) Siklofosfamid 600 mg/m ² (1. Gün)
EC (8 kür)	Epirubisin 100mg/m ² (1. Gün) Siklofosfamid 830 mg/m ² (1. Gün)
CMF (6 kür)	Siklofosfamid 100mg/m ² PO (1-14 gün) Metotreksat 40mg/m ² (1&8 gün) 5-Fluorourasil 600mg/m ² (1&8 gün)
TAC (6 kür)	Dosetaksel 75 mg/m ² (1. Gün) Doksorubisin 50 mg/m ² (1. Gün) Siklofosfamid 500 mg/m ² (1. Gün)
TC (4 kür)	Dosetaksel 75 mg/m ² (1. Gün) Siklofosfamid 600 mg/m ² (1. Gün)
AC + T	AC (4 kür) ardından Paklitaksel 80mg/m ² /hafta (12 hafta) Ya da Dosetaksel 100 mg/m ² (4 kür)
Trastuzumab (KT'ye ek olarak)	Trastuzumab 2mg/kg/hafta Ya da 6mg/kg/3 hafta

Oncotype DX dahil gen ekspresyon profilleri, yüksek tümör gradı, Her-2 negatifliği ve düşük veya negatif hormon reseptörü gibi özellikler kemoterapiye hassasiyetin göstergesidir (74).

HER-2 Pozitif Meme Kanseri Adjuvan Trastuzumab Tedavisi: HER-2'nin artmış ekspresyonu prognostik, endokrin tedavi ve kemoterapi yanıtı açısından olumsuz bir faktördür. Trastuzumab tedavisinin kemoterapi ile eşzamanlı uygulanması önerilmektedir (75). 1 cm'den büyük tüm meme kanseri hastalarında 1 yıl süreyle kullanılır.

Meme Kanseri Radyoterapi Uygulamaları: Mastektomi sonrası lokal bölgesel yineleme riski yüksek olan büyük (T3) tümörlerde, en az dört aksiller lenf nodu tutulumunda, ekstrakapsüler uzanımda ve yakın/pozitif cerrahi sınır varlığında

göğüs duvarı ve bölgesel lenf nodlarına yönelik adjuvan radyoterapi uygulanmalıdır (76).

Erken evre invaziv meme kanserinde meme koruyucu cerrahi aksiller diseksiyon sonrası lenf nodu negatif hastalarda lenfatik ışınlama yapılmaz. 1-3 lenf nodu pozitifliğinde lenfatik ışınlama konusu halen tartışmalıdır. Meme koruyucu cerrahi yapılan hastalarda tüm memeye 50 Gy radyoterapi sonrası, tümör yatağına 10-16 Gy ek doz uygulaması lokal kontrolü sağlar (77, 78).

Lokal ileri evre meme kanserinde neoadjuvan kemoterapiye tam yanıt olsa bile radyoterapi verilmesi gerektiği yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir.

Meme Kanserinde Neoadjuvan Kemoterapi (NAKT): Meme kanserinde neoadjuvan kemoterapi lokal ileri evre hastalıkta (Lİ) ve meme koruyucu cerrahi yapılması planlanan hastalarda uygulanabilmektedir.

Amaç lokal ileri evre hastalığı operabl hale getirmek, sınırlı cerrahiye imkan sağlamak ve genel sağkalım ve hastalıksız sağkalımı uzatmaya çalışmaktır. Neoadjuvan kemoterapide kullanılan ajanlar, adjuvan kemoterapide kullanılan ajanlarla aynıdır (FAC, FEC, AC). Tedaviye taksan eklenmesi ya da antrasiklin sonrasında ardışık taksan kullanımı ile yanıt oranı artmıştır (79).

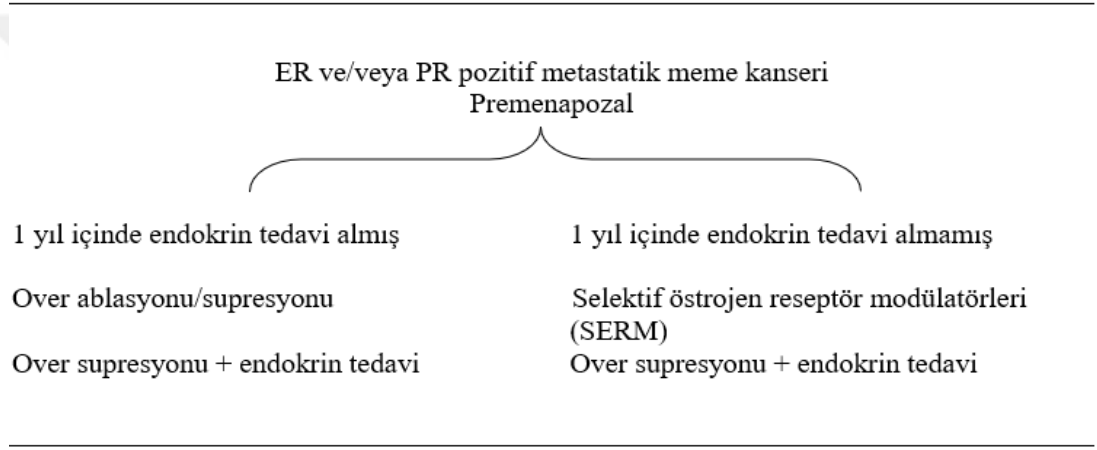
NAKT ye yanıt oranları; reseptör negatif hastalarda, reseptör pozitif hastalara oranla daha yüksek bulunmuştur (80).

Her-2 pozitif meme kanserli hastalarda neoadjuvan kemoterapiye trastuzumab eklenmesi ile genellikle patolojik tam remisyon (pTR) oranları daha iyi saptanmıştır. Bir başka çalışmada ise NAKT'e trastuzumab eklenmesi ile pTR oranları daha yüksek bulunmakla birlikte meme koruyucu cerrahi oranları arasında fark saptanmamıştır. (81). Yapılan çalışmalarda; neoadjuvan kemoterapide tek başına lapatinib veya trastuzumab kullanımına göre kombine kullanımında patolojik tam remisyon oranları daha yüksek bulunmuştur (82). Her-2 pozitif vakalarda antrasiklin sonrasında taksanla beraber trastuzumab kombinasyonu önerilir (83).

NAKT'nin süresi net olmamakla beraber genellikle 4-6 kür önerilmektedir. Neoadjuvan hormonal tedavi; hormon reseptörü pozitif, kemoterapi alamayacak postmenapozal hastalarda tercih edilir. Neoadjuvan tedavi süresi 3-4 ay arası önerilmektedir (80).

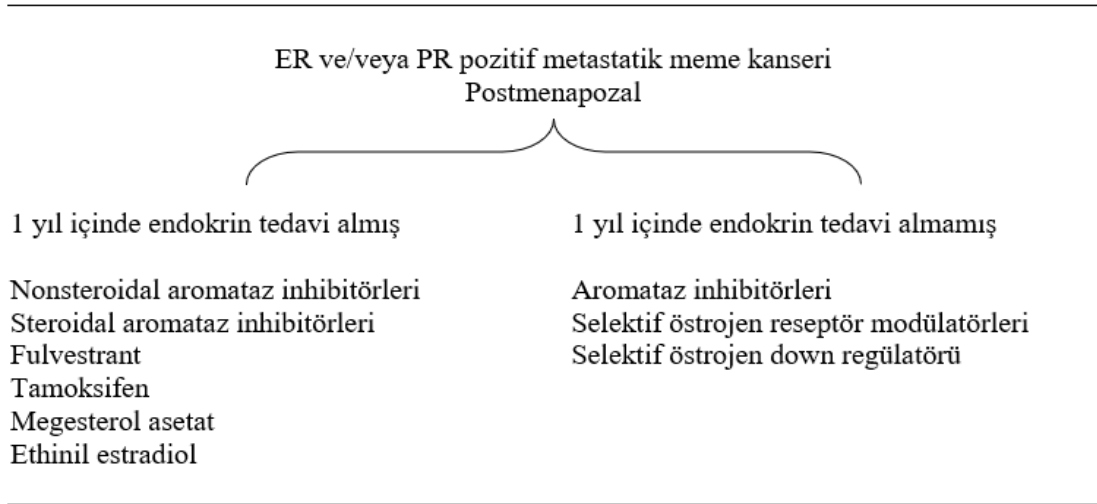
NAKT sonrası meme koruyucu cerrahi; kemoterapi öncesi tümör çapının 40 mm'den küçük olması, AC ve dosetaksel ile kombine tedavi, kemoterapi sonrasında tümör çapının 20 mm'den küçük olması, non lobüler histoloji durumlarında yapılabilir (84).

Metastatik Meme Kanserinde Hormonal Terapi: Metastatik hastalıkta tedavi amacı hastanın yaşam kalitesini artırmak ve komplikasyonları önlemektir. Hastada sadece kemik ve yumuşak doku tutulumu varsa, asemptomatikse, tümör büyüme hızı yavaşsa, hasta adjuvan antiöstrojen tedavi almamış ya da adjuvan hormonal tedaviyi 1 yıldan önce almışsa hormonal tedavi önerilmektedir (85-88)



Şekil 1. Premenapozal Metastatik Meme Kanserli Hastalarda Hormonal Tedavi

Premenapozal hastalarda östrojeni azaltmak amacıyla over ablasyonu (ooferektomi) veya LHRH agonistleri kullanılarak over supresyonu yapılabilir. LHRH agonisti olarak goserelin, leuprolide ve triptorelin kullanılır. SERM olarak ise tamoksifen kullanılmaktadır.



Şekil 2. Postmenapozal Metastatik Meme Kanserli Hastalarda Hormonal Tedavi

Aromataz inhibitörleri steroidal (exemestane) ve nonsteroidal (anastrozole, letrozole) olarak ikiye ayrılmaktadır ve postmenapozal metastatik meme kanserli hastaların 1. basamak ya da ardışık tedavisinde tercih edilmektedirler. Özellikle exemestane, anastrozole ve letrozole sonrası progresse olan vakalarda kullanılabilir. Adjuvan dönemde aromataz inhibitörü almış veya aromataz inhibitörü alıp progresse olan hastalarda başka grup aromataz inhibitörüne geçiş, tamoksifen veya fulvestrant tedavisi de birer seçenek oluşturabilirler.

Metastatik Meme Kanserinde Kemoterapi: Kemoterapi hormon reseptörü negatif kemik ve/veya yumuşak doku metastazları olan hastalarda, hızlı ilerleyen yaygın hastalıkta, visseral metastaz ve tümör ile ilgili semptomları olan hastalarda tercih edilmektedir.

Performans durumu iyi olan, düşük tümör yükü olan, visseral organ tutulumu az olan, adjuvan tedaviyi takiben uzun hastaliksız dönem geçiren hastalar kemoterapiye daha iyi yanıt vermektedirler (89, 90).

Metastatik meme kanseri hastalarında artmış toksisite oranına rağmen, yapılan birçok randomize çalışmada kombinasyon tedavilerinin tek ajan tedavisine oranla ciddi sağkalım yararı sağladığı tespit edilmiştir (91, 92). İlk seçimde kombinasyon rejimi seçilmeli, progresyonda tek ajanlar tercih edilmelidir.

Metastatik meme kanserinde kullanılan kemoterapotik ajanlar tablo 8’da, yaygın olarak kullanılan kombinasyon tedavileri tablo 9’da özetlenmiştir (88).

Tablo 8. Metastatik Meme Kanserinde Kullanılan Temel Kemoterapotik Ajanlar

İLAC	DOZ	YAN ETKİ
ANTRASİKLİNLER		
Dokсорubisin	60-75 mg/m ² q3h	Kardiyotoksisite
Epirubisin	60-90 mg/m ² q3h	Miyelosupresyon
Pegile lipozomal dokсорubisin	50 mg/m ² q38 g	Bulantı/ kusma Alopesi
TAKSANLAR		
Paklitaksel	175 mg/m ² q3h	Alopesi
Dositaksel	60-100 mg/m ² q3h	Miyelosupresyon
Nan-paklitaksel	260 mg/m ² q3h	Nöropati Sıvı retansiyonu Hipersensitivite reaksiyonu Tırnak değışikliği
ANTİ-METABOLİTLER		
5-FU ve türevleri	2-2,5 gr./m ² /g 1-14 günler q21g	Mukozit
Kapesitabine	2500 mg/m ² /g 1-14 günler q21g	İshal El-ayak sendromu
UFT	300 mg/m ² /gün	Bulantı/kusma
Gemsitabine	Muhtelif şemalar	Miyelosupresyon
VİKA ALKALOİDLERİ		
Vinorelbin	25 mg/m ² haftalık	Nöropati
Vinblastine	Muhtelif şemalar	Miyelosupresyon Alopesi
ALKİLEYİCİ AJANLAR		
Siklofosamid	Tek ajan veya kombinasyon olarak muhtelif dozlarda	Miyelosupresyon
Sisplatin		Alopesi
Karboplatin		Bulantı/kusma
Mitomisin		Nöropati Siklofosamid: Mesane toksisitesi Cisplatin: Nefrotoksisite Mitomisin: Hemolitik üremik sendrom
DİĞERLERİ		
Etoposid	Muhtelif şemalar	Bulantı/kusma
Oksabepilon	40 mg/m ² q3h	Miyelosupresyon

Tablo 9. Metastatik Meme Kanserinde Kullanılan Temel Kombinasyon Şemaları

CAF (siklofosfamid/doksorubisin/fluorourasil)
FEC (fluorourasil/epirubisin/siklofosfamid)
FAC (fluorourasil/doxorubicin/siklofosfamid)
AC (doksorubisin/siklofosfamid)
EC (epirubisin/siklofosfamid)
AT (doksorubisin/paklitaksel)
CMF (siklofosfamid/metotreksat/fluorourasil)
Dositaksel- Kapesitabin
Gemsitabin-Paklitaksel
Gemsitabin – Sisplatin

Metastatik meme kanserli hastalarda ardışık üç kemoterapiye hiç cevap alınmadığında veya ECOG performans durumu 3 veya üzeri olduğunda kemoterapi tedavisi kesilip destek tedavisine geçilmesi önerilmektedir (93).

HER2 Pozitif Metastatik Meme Kanserinde Tedavi: HER-2 gen ekspresyonu invaziv meme kanserlerinin %18-25’inde pozitif bulunur (94-98). HER 2/neu eksprese eden tümörler agresif seyirlidir (99, 100). Bu hastalar trastuzumab veya lapatinib gibi Her-2’yi hedefleyen ilaçlar ile tedavi edilebilir.

En sık görülen yan etkisi %5 ile kardiyak disfonksiyondur (101). Trastuzumab, tek başına veya taksanlar (102, 103), kapesitabin (104), vinorelbin (105), platinyum bileşikleri (106) ile kullanıldığında iyi yanıt alınmıştır. Trastuzumab ve antrasiklin kombinasyonundan, artmış kardiyotoksisite oranı nedeniyle kaçınılmalıdır (107).

Metastatik meme kanseri hastalarında Trastuzumab tedavisinin progresyona kadar uygulanması önerilir. Bazı çalışmalarda progresyona rağmen trastuzumab kullanımının devam etmesinin mantıklı olacağı yönünde sonuçlar vardır (108, 109). TDM-1, Trastuzumab sonrası progrese olan hastalarda 2.basamakta endikedir.

2.2. Akciğer Kanseri

2.2.1. Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 2012 yılında akciğer kanserinin toplam 1.8 milyon yeni vaka ile tüm kanserlerin %12.9’unu oluşturduğunu bildirmiştir (1).

Uluslararası Kanser Ajansı (IARC) tarafından yayınlanan GLOBOCAN 2012 verilerine göre dünyada akciğer kanseri erkeklerde en sık görülen kanser iken, kadınlarda ise 4. sırada yer almaktadır. National Cancer Institute, 2010-2014 verilerine göre akciğer kanseri insidansı 55,8 /100.000 iken akciğer kanserine bağlı mortalite hızı ise 44,7/100.000 olarak tespit edilmiştir (13). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) istatistiklerine göre yılda 1.4 milyon insan akciğer kanserine bağlı ölmektedir (14).

Ülkemizde, Türkiye Birleşik Veri Tabanı 2014 verilerine göre tüm yaş gruplarında akciğer kanseri erkeklerde %21,1 ile en sık görülen kanser iken; kadınlarda ise %5 ile 5. sırada yer almaktadır. Türkiye Birleşik Veri Tabanı 2014 verilerine göre akciğer kanserinin yaşa standardize insidans hızı erkeklerde 45,2/100.000, kadınlarda 7,5/100.000 olarak bildirilmiştir (2).

2.2.2. Etyoloji ve Risk Faktörleri

Akciğer kanseri etyolojisinde çevresel faktörler önemli rol oynamaktadır. Sigara çevresel faktörlerin %80-90'ından sorumludur. Ayrıca mesleki maruziyet, radon, arsenik, krom, asbest, silika, kadmiyum nikel maruziyeti, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, hava kirliliği ve pasif sigara içiciliği de etyolojisinde yer alan diğer çevresel faktörlerdir.

Sigara dumanı çoğu karsinojen potansiyeli olan 1000'in üzerinde madde içermektedir (110). Tütün bağımlılığı tüm akciğer kanseri alt tipleri ile ilişkilidir. Sigara içmeyen kişilerde adenokarsinom alt tipi sık görülürken, bu alt tipte bile en büyük risk faktörü sigara içiciliğidir.

2.2.3. Tarama Yöntemleri

Non invaziv ve kolay erişim kolaylığı gibi nedenlerden dolayı ilk tercih edilecek yöntemler olan balgam sitolojisi ve akciğer grafisinin mortaliteyi azaltmadaki etkileri hiçbir randomize çalışmada gösterilememiştir (111-114).

ACCP (American Collage of Chest Physicians) günümüzde; 55-74 yaş arası, 30 paket yıl sigara içmiş, halen içici ya da bırakmış kişilerde yıllık düşük doz BT ile taramayı önermektedir (115).

2.2.4. Patoloji

Akciğer kanseri, küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücre dışı akciğer kanseri (KHDAK) olarak iki gruba ayrılmaktadır. Vakaların %80-85'i KHDAK'dir. KHDAK'nin en sık görülen alt tipleri skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinomdur (116).

KHDAK'nde TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır. Erken evrede (evre I-II) cerrahi, lokal ileri evrede (evre-III) kemoradyoterapi veya seçilmiş olgularda cerrahi, metastatik aşamada (evre-IV) ise palyatif radyoterapi ve sistemik kemoterapi günümüzdeki tedavi yöntemleridir (117).

KHAK evrelendirilmesinde TNM sistemi kullanılsa da, pratikte akciğere sınırlı evre ve yaygın evre olarak evrelendirilir. KHAK'nin tedavisinde çok erken evre dışında cerrahi tedavi uygulanmaz (118).

Akciğer kanserinin histolojik sınıflaması Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2004 yılında yeniden düzenlenmiştir (116):

Tablo 10. Akciğer kanseri histolojik sınıflaması

Adenokarsinom %39
Skuamöz hücreli karsinom %21
Küçük hücreli karsinom %14
Diğer küçük hücreli dışı tipler %19
Diğer (nöroendokrin vb.) %7

2.2.5. Klinik

Öksürük, akciğer kanserinin en sık görülen primer tümör ile ilgili semptomudur. Diğer sık görülen solunumsal semptomlar ise göğüs ağrısı, nefes darlığı ve hemoptizidir. Bu semptomlara ek olarak kilo kaybı, kemik ağrıları, ateş, halsizlik, yutma güçlüğü gibi semptomlar da görülebilir (119).

Santral tümörler, postobstrüktif pnömoniye yol açabilir. Rekürren laringeal sinir tutulumuna bağlı ses kısıklığı, frenik sinir tutulumuna bağlı hıçkırık, diyafragma paralizisi, vena kava superior invazyonuna bağlı vena kava superior sendromu (VCSS) gelişebilir. Apikal bölge yerleşimli tümörlerde Horner sendromu, perikard tutulumuna bağlı kardiyomegali, aritmi, tamponad gelişebilir. Akciğer kanseri malign plevral efüzyonun en sık sebebidir (120).

2.2.6. Tanı

Başlangıçta iyi bir öykü ve fizik muayene yapılmalıdır.

Akciğer grafisi: Görülen kitlenin yeri, kavitasyon gösterip göstermemesi, duvarının düzenli veya düzensiz oluşu, mediastinal LAP'ların tespiti, mediastinal bölgeye invazyon gibi veriler açısından faydalıdır (121).

Balgam Sitolojisi: Flexible bronkoskopi sonrası önemi azalmıştır. Örnek sayısının fazla olması tanı oranını artırdığı belirtilmektedir. Tekrarlayan balgam sitolojilerinin santral yerleşimli tümörlerde %60-80, periferik tümörlerde %15-20 oranında pozitif olduğu tespit edilmiştir (122).

Flexible Fiberoptik Bronkoskopi: En önemli tanı yöntemlerinden biridir. Periferik yerleşimli küçük tümörler dışında tüm vakalara yapılmalıdır.

Perkütan Transtorasik İğne Biyopsisi: Periferik yerleşimli tümörlerde kullanılır.

Transbronşiyal İğne Aspirasyonu (TBİA): Trakea ve büyük hava yollarına komşu lenf nodlarından, nekroze endobronşiyal kitlelerin derin kısımlarından bronkoskopik olarak görülmeyen submukozal veya parankim içindeki kitlelerden örnekler alınabilir.

Endobronşiyal Ultrasonografi-Endoskopik (Özefagial) Ultrasonografi: EBUS rehberliğinde TBİA işlemi mediastinal evreleme amacıyla kullanılmaktadır.

Bilgisayarlı Tomografi (BT): Tedavi planı öncesi rutin yapılmalıdır.

Pozitron Emisyon Tomografi (PET): Metabolik ve fonksiyonel bilgi sağlamaktadır. Bronkoalveolar karsinomda (Lepidik paternli Adenokarsinom), karsinoid tümörlerde, müsinoz adenokarsinomlarda yanlış negatiflik görülebilmektedir (123).

Mediastinoskopi: Lenf nodlarından biyopsi alma ve mediastendeki herhangi bir yapıya invazyonu gösterebilme özelliği ile evrelemeye katkı sağlamaktadır (124).

Torakotomi: Diğer tanı yöntemleriyle %95 oranında akciğer kanseri tanısı konulabilir. Hastaların çok az bir kısmında torakotomi gerekebilir. Ameliyat sırasında şüpheli lenf nodlarından alınan örnekler frozenle incelenir. Cerrahiye uygun hastalarda lenf nodu diseksiyonu ve kitle eksizyonu yapılır (122).

Kemik sintigrafisi: Hastalarda kemik ağrısı, ALP yüksekliği veya hiperkalsemi olması durumunda önerilmektedir. Ancak bu bulgular olmadan da vakaların %30'unda kemik metastazı tespit edilmektedir (125).

2.2.7. Evreleme

Malign hastalıklarda tedaviyi yönlendiren ve prognozu belirleyen en önemli parametrelerden birisi hastalığın evresidir. Tümör Nod Metastaz (TNM) sistemi pek çok kanserde olduğu gibi, Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK) evrelemesi için de kullanılan bir sistemdir.

TNM evreleme sisteminde T primer tümörü, N bölgesel lenf bezlerini ve M uzak metastazı tanımlar (15).

Tablo 11. Akciğer Kanserinde 8. TNM Evreleme Sistemi (166).

T0	Primer tümör belirtisi yok
Tis	Karsinoma in situ
T1	En geniş çapı ≤ 3 cm, akciğer veya visseral plevra ile çevrili, bronkopik olarak lop bronşundan daha proksimale (ana bronşa) invazyon göstermeyen tümör.
T1a	Tümör boyutu ≤ 1 cm
T1b	Tümör boyutu > 1 cm, ≤ 2 cm
T1c	Tümör boyutu > 2 cm, ≤ 3 cm
T2	Tümör boyutu > 3 cm, ≤ 5 cm veya aşağıdaki özelliklerden en az biriyle birlikte olan tümör - Karinaya uzaklığı bakılmaksızın ana bronş invazyonu ancak karina invazyonu yok - Visseral plevra invazyonu - Hiler bölgeye uzanan atelektazi ya da obstrüktif pnömoni oluşturan, akciğerin bir kısmını veya tümünü içeren tümör.
T2a	Tümör boyutu > 3 cm ve ≤ 4 cm
T2b	Tümör boyutu > 4 cm ve ≤ 5 cm
T3	Tümör boyutu > 5 cm ve ≤ 7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine invazyon: Göğüs duvarı (süperior sulkus tümörleri dahil), frenik sinir, parietal plevradan herhangi birine invaze olan tümör veya aynı lobda farklı nodül(ler)
T4	Tümör boyutu > 7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine invazyon: Diyafagma, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, özofagus, rekürren larengal sinir, vertebral kolon, karina, aynı taraf akciğer farklı lobda nodül(ler)
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Aynı taraf peribronsiyal ve/veya aynı taraf hiler lenf nodlarına metastaz ve/veya intrapulmoner lenf bezlerine metastaz veya direk invazyon
N2	Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodlarına metastaz
N3	Karşı taraf mediastinal, hiler, aynı veya karşı taraf supraklavikular veya skalen lenf nodu tutulumu.
M0	Uzak metastaz yok
M1a	Karşı akciğerde ayrı nodül(leri), plevral veya perikardiyal nodüller veya malign plevral veya perikardiyal metastaz
M1b	Tek ekstratorasik organda metastaz (Bölgesel olmayan tek lenf bezi metastazı dahil)
M1c	Tek veya multiple organda multiple ekstratorasik metastaz

Tablo 12. KHDAK Evreleme

EVRE 0	: Tis N0M0
EVRE IA1	: T1a(mi)-a N0M0
EVREIA2	: T1b N0 M0
EVREIA3	: T1c N0 M0
EVRE IB	: T2N0M0
EVRE IIA	: T2bN0M0
EVRE IIB	: T1a-2b N1 M0 ya da T3 N0 M0
EVRE IIIA	: T1a-2bN2M0, T3N1M0, T4 N0-1 M0
EVRE IIIB	: T1a-2b N3M0, T3-4N2M0
EVREIIIC	: T3-4 N3 M0
EVRE IV	: Herhangi T Herhangi N ve M1

2.2.8. Prognostik Faktörler

Prognostik faktörlerin belirlenmesi, akciğer kanseri tedavisinin seçiminde kritik bir öneme sahiptir. Bunlar tümörle, hastayla ve çevre ile ilgili faktörlerdir. Prognostik faktörler yaş, cinsiyet, pulmoner fonksiyonlar, eşlik eden hastalık varlığı, hastanın performans durumu, tümör evresi, tümör tipi, moleküler biyolojik faktörler ve tedavi ile ilişkili durumlardır (16).

2.2.9. Tedavi

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tedavisi: Klinik değerlendirme ile Stage IA (periferal T1ab,N0) tespit edilen hastalarda tedavi öncesi mediastinal lenf nodu tutulumu değerlendirilmelidir. Mediastinal lenf nodu tutulumu negatif olup operable olan hastalara rezeksiyon+ mediastinal lenf nodu diseksiyonu veya sistematik lenf nodu örnekleme yapılmalıdır. Cerrahi sonrası StageIA (periferal T1ab,N0) olan ve rezidü tümörü olmayan hastalar takip edilir. Stage IA mikroskopik veya makroskopik rezidü tümörü olan hastalara tekrar rezeksiyon (tercihen) yapılır veya radyoterapi uygulanır. Stage IA mediastinal lenf nodu tutulumu negatif olup medikal inoperable olan hastalara stereotaktik ablatif radyoterapi (SABR) uygulanır (126).

Klinik değerlendirme ile StageIB (periferal T2a,N0), Stage I (santral T1ab-T2a,N0), Stage II (T1ab-2ab,N1;T2b,N0), Stage IIB (T3,N0), Stage IIIA (T3,N1) tespit edilen ve yapılan tetkiklerde mediastinal lenf nodu tutulumu olmayan operable hastalara rezeksiyon + mediastinal lenf nodu diseksiyonu veya sistematik lenf nodu örnekleme yapılır. Cerrahi sonrası Stage IB (T2a,N0), Stage IIA (T2b,N0) vakalarda rezidü tümör yoksa takip veya yüksek riskli hastalarda kemoradyoterapi uygulanırken, mikroskopik veya makroskopik rezidü tümörü olan hastalarda tekrar operasyon +/- kemoterapi veya +/- radyoterapi uygulanır. Stage IIA (T1ab-T2A, N1), Stage IIB (T3,N0;T2b,N1) hastalarda rezidü tümör yoksa kemoterapi, mikroskopik rezidü tümörü olanlarda rezeksiyon + kemoterapi veya kemoradyoterapi (eş zamanlı veya ardışık), makroskopik rezidü tümörü olanlarda rezeksiyon + kemoterapi veya eş zamanlı kemoradyoterapi uygulanır. Stage IIIA (T1-3,N2;T3,N1) olgularda rezidü

tümör yoksa kemoterapi veya ardışık kemoterapi+ radyoterapi, mikroskopik rezidü tümörü olanlarda kemoradyoterapi (eş zamanlı veya ardışık), makroskopik rezidü tümörü olanlarda eş zamanlı kemoradyoterapi verilir. Stage IB, Stage I, Stage II, Stage IIB, Stage IIIA olup medikal olarak inoperable olan N0 hastalara stereotaktik ablatif radyoterapi (SABR) sonrasında adjuvan kemoterapi, medikal olarak inoperable olan N1 hastalara kemoradyoterapi uygulanır (126).

Klinik değerlendirme ile Stage IIB (T3 invazyon,N0) superior sulkus tümörler preoperatif eş zamanlı kemoradyoterapi takiben operasyon + kemoterapi verilir. Stage IIIA (T4,N0-1;T3,N1) superior sulkus tümörler eğer opere edilecekse operasyon öncesi eş zamanlı kemoradyoterapi verilir. Takiben operasyon için değerlendirilir. Operable ise opere edilir ve kemoterapi verilir. Yeniden değerlendirme sonrasında operable değilse radyoterapi ve kemoterapi verilir. İlk değerlendirmede operable değilse eş zamanlı kemoradyoterapi uygulanır (126).

Klinik değerlendirmede göğüs kafesi, proksimal hava yolu ve mediastinum (T3 invazyon, N0-1; rezektable T4,N0-1) tutulumu olan olgulara cerrahi tedavi yapılır. Rezidü tümör yoksa adjuvan kemoterapi verilir. Bu vakalara cerrahi öncesi eş zamanlı kemoradyoterapi veya kemoterapi verilip opere edildikten sonra rezidü tümör yoksa gözlem, mikroskopik veya makroskopik rezidü tümör varsa tekrar operasyon planlanır (126).

Stage IIIA (T4,N0-1) opere edilemeyen hastalarda eş zamanlı kemoradyoterapi uygulanır Stage IIIA (T1-3,N2) olgular mediastinal örnekleme sonrası N1 vakalara eş zamanlı kemoradyoterapi veya indüksiyon kemoterapisi +/- radyoterapi verilir. Bariz progresyon yoksa cerrahi +/- kemoterapi +/- radyoterapi (verilmediyse); lokal progresyon varsa radyoterapi (verilmediyse) +/- kemoterapi; sistemik progresyon varsa metastatik hastalık gibi tedavi verilir. Mediastinal örnekleme sonrası T3 (invazyon)N2M0 olgulara eş zamanlı kemoradyoterapi verilir (126).

Stage IIIB (T1-3,N3) N3 olan olgulara eş zamanlı kemoradyoterapi uygulanır (126).

Stage IIIB (T4,N2-3) değerlendirmede kontralateral ve ipsilateral lenf nodu negatif olgulara (T4,N0-1) eş zamanlı kemoradyoterapi uygulanır. Kontralateral mediastinal LN negatif, ipsilateral mediastinal lenf nodu pozitif olgulara (T4,N2) eş

zamanlı kemoradyoterapi uygulanır. Kontralateral mediastinal lenf nodu pozitif olgulara (T4,N3) eş zamanlı kemoradyoterapi uygulanır (126).

Stage IV,M1a olgularda lokal tedavi ve sistemik tedavi verilir (126). Stage IV, M1b ve PS 0-1 olan beyin metastazı olan olgulara yalnızca stereotaktik radyoterapi veya radyoterapi sonrası tanı için veya semptomatikse cerrahi rezeksiyon yapılır. Stage IV, M1b ve PS 0-1 ve sınırlı metastazı olan hastalara sistematik kemoterapi verilir (126).

Tablo 13. Neoadjuvan ve Adjuvan Tedavi için Kemoterapi Rejimleri

Cisplatin 50 mg/m ² 1 ve 8. Gün+vinorelbin 25 mg/m ² 1,8,15,22 gün →28 günde bir 4 siklus verilir
Cisplatin 100 mg/m ² 1. Gün +vinorelbin 30 mg/m ² 1,8,15,22 gün →28 günde bir 4 siklus verilir
Cisplatin 75-80 mg/m ² 1+vinorelbin 25-30 mg/m ² 1+8 gün →21 günde bir 4 siklus verilir
Cisplatin 100 mg/m ² 1 Gün+Etoposid 100 mg/m ² 1-3 gün →28 günde bir 4 siklus verilir
Cisplatin 75 mg/m ² 1 Gün+gemsitabin 1250 mg/m ² 1,8 gün →21 günde bir 4 siklus verilir
Cisplatin 75 mg/m ² 1 Gün+doksetaksel 75 mg/m ² 1 gün →21 günde bir 4 siklus verilir
Cisplatin 75 mg/m ² 1 Gün+pemetrexed 500 mg/m ² 1 gün (nonsquamöz için) →21 günde bir 4 siklus verilir

Cisplatin tolerans edemeyen veya komorbiditesi olan hastalar için Paklitaksel 200 mg/m² + karboplatin AUC 6, 21 günde bir kemoterapi rejimi uygulanır (126).

Tablo 14. Radyoterapi ile Verilen Kemoterapi Rejimleri

Cisplatin 50 mg/m ² 1,8,29,36 günler+etoposid 50 mg/m ² 1-5,29-33 +eş zamanlı RT
Cisplatin 100 mg/m ² 1 ve 29. günler+vinblastin 5 mg/m ² /haftalık +eşzamanlı RT
Karboplatin AUC 5 1. Gün + pemetrexed 500 mg/m ² 1. Gün 21 günde bir 4 siklus+ eşzamanlı RT
Cisplatin 75 mg/m ² 1. Gün + pemetrexed 500 mg/m ² 1. Gün 21 günde bir 3 siklus+ eşzamanlı RT -/+ 4 siklus pemetrexed 500 mg/m ²
Paklitaksel 45-50 mg/m ² haftalık; karboplatin AUC 2 + RT -/+ paklitaksel 200 mg /m ² ve karboplatin AUC 6 2 siklus

Ardışık kemoterapi, radyoterapi planlanıyorsa; cisplatin 100 mg/m² 1. ve 29. Gün ve vinblastin 5 mg/m²/haftalık 1, 8, 15, 22 ve 29. gün ve radyoterapi verilebilir. Paklitaksel 200 mg/m² 1. gün ve karboplatin AUC6 3 haftada bir iki siklus verilebilir (126).

Metastatik hastalıkta; EGFR mutasyonu pozitif ise; erlotinib, afatinib, gefitinib verilir. Progresyon varsa T790M mutasyonu varsa osimertinib, T790M negatif ise afatinib ve cetuximab verilebilir (126).

Metastatik hastalıkta; ALK pozitif ise alectinib, crizotinib, ceritinib verilir. Progresyon varsa ceritinib veya alectinib veya brigatinib verilebilir (126).

Metastatik hastalıkta; ROS 1 pozitif ise crizotinib verilebilir (126).

Metastatik hastalıkta; BRAF V600E pozitif ise dabrafenib ve trametinib, dabrafenib, vemurafenib verilebilir (126).

PD-L1 ekspresyonu pozitif ise ve EGFR, ALK, ROS1, BRAF negatif veya bilinmiyorsa pembrolizumab tedavisi verilir (126).

Tablo 15. Metastatik Hastalarda First-Line Sistemik Tedavi (Adenokarsinom, büyük hücreli karsinom, NOS PS 0-1)

Bevacizumab/karboplatin/paklitaksel
Bevacizumab/karboplatin/pemetrexed
Bevacizumab/cisplatin/pemetrexed
Karboplatin/albumin bağlı paklitaksel
Karboplatin/dosetaksel
Karboplatin/etoposid
Karboplatin/gemcitabin
Karboplatin/paklitaksel
Karboplatin/pemetrexed
Cisplatin/dosetaksel
Cisplatin/etoposid
Cisplatin/gemcitabin
Cisplatin/paklitaksel
Cisplatin/pemetrexed
Gemcitabin/dosetaksel
Gemcitabin/vinorelbin
Pembrolizumab/Karboplatin/pemetrexed

Tablo 16. Metastatik Hastalarda First-line Sistemik Tedavi (Adenokarsinom, büyük hücreli karsinom, NOS PS2)

Albumin bağlı paklitaksel
Karboplatin/ Albumin bağlı paklitaksel
Karboplatin/dosetaksel
Karboplatin/etoposid
Karboplatin/gemcitabin
Karboplatin/paklitaksel
Karboplatin/pemetrexed
Dosetaksel
Gemcitabin
Gemcitabin/dosetaksel
Gemcitabin/vinorelbin
Paklitaksel
Pemetrexed

Tablo 17. Metastatik Hastalarda First-line Sistemik Tedavi (Skvamöz hücreli Karsinom PS 0-1)

Karboplatin/ Albumin bağlı paklitaksel
Karboplatin/dosetaksel
Karboplatin/gemcitabin
Karboplatin/paklitaksel
Cisplatin/dosetaksel
Cisplatin/etoposid
Cisplatin/gemcitabin
Cisplatin/paklitaksel
Gemcitabin/dosetaksel
Gemcitabin/vinorelbin

Tablo 18. Metastatik hastalarda first-line sistemik tedavi (Skvamöz Hücreli Karsinom PS 2)

Albumin bağı paklitaksel
Karboplatin/ Albumin bağı paklitaksel
Karboplatin/dosetaksel
Karboplatin/etoposid
Karboplatin/gemsitabin
Karboplatin/paklitaksel
Dosetaksel
Gemsitabin
Gemsitabin/dosetaksel
Gemsitabin/vinorelbin
Paklitaksel

Küçük Hücreli Akciğer Kanseri Tedavisi: Klinik evrelemede T1-2N0 olan hastalara lobektomi ve mediastinal lenf nodu diseksiyonu yapılır. Lenf nodu negatif ise sistemik tedavi verilir. Lenf nodu pozitifse sistemik tedavi ve mediastinal radyoterapi verilir (127).

T1-2,N0 olan sınırlı evre hastalarda veya cerrahi olarak inoperable kabul edilen hastalarda PS (0-2) ise sistemik tedavi ve eş zamanlı radyoterapi verilir. Kansere bağı PS (3-4) olan hastalara sistemik tedavi +/- radyoterapi (ardışık veya eş zamanlı) verilir. İleri evre PS (0-2) ve hastalığına bağı PS (3-4) olan hastalara destek tedaviyi içeren sistemik tedavi verilir. İleri evre lokalize semptomatik durumu (VCSS, lobar obstrüksiyon, kemik metastazı) olan hastalara sistemik tedavi ve semptomatik bölgeye RT verilebilir. İleri evre spinal kord basısı varsa sistemik tedavi öncesi radyoterapi verilir. İleri evre ve semptomatik beyin metastazı olan hastalarda beyine yönelik RT takiben sistemik tedavi verilir. Asemptomatik beyin metastazı olan hastalarda sistemik tedavi sonrası RT uygulanır (127).

Tablo 19. KHAK’de Primer veya Adjuvan Verilen Sistemik Tedaviler (Sınırlı Evre)
(4-6 siklus)

Cisplatin 60 mg/m ² (1 gün) +Etoposid 120 mg/m ² (1,2,3)
Cisplatin 80 mg/m ² (1 gün) +Etoposid 100 mg/m ² (1,2,3)
Karboplatin AUC 5-6 (1 gün) +Etoposid 100 mg/m ² (1,2,3)

Tablo 20. KHAK’de Primer veya Adjuvan Verilen Sistemik Tedaviler (İleri evre)
(4-6 siklus)

Karboplatin AUC 5-6 (1gün) +Etoposid 100 mg/m ² (1,2,3)
Cisplatin 75 mg/m ² (1 gün) +Etoposid 100 mg/m ² (1,2,3)
Cisplatin 80 mg/m ² (1 gün) +Etoposid 80 mg/m ² (1,2,3)
Cisplatin 25 mg/m ² (1,2,3 gün) +Etoposid 100 mg/m ² (1,2,3)
Karboplatin AUC 5 (1 gün) +İrinotekan 50 mg/m ² (1,8,15)
Cisplatin 60 mg/m ² (1 gün) + İrinotekan 60 mg/m ² (1,8,15)
Cisplatin 30 mg/m ² ve İrinotekan 65 mg/m ² (1,8)

Takiplerinde 6 ay veya daha kısa sürede relaps olan ve PS 0-2 olan hastalara topetekan, irinotekan, paklitaksel, docetaksel, temozolomide, nivolumab +/- ipilimumab, vinorelbin, oral etoposid, gemitabine, CAV (siklofosamid/doksorubisin/vinkristin), bendamustine verilebilir. Takiplerinde 6 aydan sonra relaps olan olgulara orijinal rejim verilir (127).

2.3. Tümör ve İnflamasyon

İnflamasyon tümör progresyonunun önemli komponentidir. Kanserlerin çoğu kronik inflamasyon ve infeksiyon durumlarında oluşmaktadır (17). Ayrıca malign hücreler kronik inflamasyonu indüklemektedir (17, 18). Bundan dolayı tümörün mikroçevresindeki değişiklikler ile prognoz arasındaki ilişki incelenmektedir. Tümörün mikroçevresindeki granülosit ve lenfosit gibi hücreler karsinogenezi ve metastaz gelişimini etkilemektedir. Periferik kanda dolaşan granülosit ve lenfosit gibi hücreler ile tümör mikroçevresindeki bu hücreler yakından ilişkilidir (19). Kanser hastalarında sistemik inflamatuvar yanıt gelişimi tam olarak anlaşılammakla birlikte tümör nekrozuna sekonder hipoksi, akut faz proteinlerinin üretimi ve interlökin sentezi bu durumdan sorumlu tutulmaktadır (128).

2.3.1. Kanserde İmmün Yanıt

İmmün sistem; enfeksiyon ajanları, tümörlere ve transplante edilen dokulara karşı immün yanıt oluşturmaktadır (129).

Rudolf Virchow 1863 yılında; tümörlerin lökositlerle infiltre edildiğini fark ederek tümör hücreleri ile lökositler arasında bir ilişki olabileceğini vurgulamıştır. XX. yüzyılın ortalarında, Nobel ödüllü bilim adamı Sir Mac Farlane Burnet ve daha sonraki yıllarda Thomas Lewis, ‘immün gözetim’ kavramını tanımlamışlardır (130). “İmmün gözetim” immün sistem hücrelerinin tümör oluşumunu kontrol etmesine denilmektedir.

İmmün sistemin baskılandığı farelerle yapılan deneylerde, immün sistemi baskılanmış farelerde daha sık ve daha hızlı tümör oluştuğu tespit edilmiştir. INF- γ ’nın baskılanması veya INF- γ ile ilişkili sinyal yollarının bloke edilmesiyle birlikte bazı tümör tiplerinin oluşumundaki artış immün sistemin tümör hücrelerine karşı savunma oluşturabildiğinin kanıtlanmasını sağlamıştır (131).

Bu deneyler; immün sistemin tümörlere karşı yalnızca koruyucu rol oynamadığı, tümör belirli bir aşamaya geldikten sonra tümör oluşumunu kolaylaştırdığı anlaşılmıştır. Böylece immün sistem ve tümör ilişkisini tanımlamak için kullanılan ‘immün gözetim’ terimi yerine Kanserin İmmün Şekillendirilmesi (Immunoediting) kavramı kabul edilmiştir (132).

Kanserin immün şekillendirilmesinin Bertaraf etme (Eliminasyon), Dengeleme (Equilibrium) ve Kaçış (Escape) olmak üzere üç evresi vardır (132).

Bertaraf Etme Evresi (Eliminasyon evresi): İmmün gözetim evresidir. İmmün sistem hücreleri tümör hücrelerine ait yabancı antijenleri tespit ederek yanıt oluşturur. Doğal immün sistem hücrelerinden doğal öldürücü hücreler [natural killer (NK)] üzerindeki NKG20 reseptörü, tümör hücrelerine ait yabancı antijenleri tanır ve aktive olur (133). Doğal öldürücü hücreler (NK) ve Doğal öldürücü T hücreler [Nature Killer T cells (NKT)] tarafından salgılanan INF - γ ; anjiogenezisi ve tümör hücrelerinin büyümesini durdurur, kaspazların ifade edilmesini artırarak apoptozisi uyandır. (134-136). INF- γ , Tip1 yardımcı T hücre (Th1) dönüşümüne neden olarak, sitotoksik T lenfosit (CTL) matürasyonunu ve makrofaj aktivasyonunu kolaylaştırır. Gao ve ark. tarafından T-hücrelerinin önemli bir INF- γ kaynağı olduğu gösterilmiştir

(137). Endojen olarak üretilen Tip-1 IFN'ların tümöre karşı koruyucu görev aldığı gösterilmiştir (138). IFN- γ ve tip 1 INF immün cevabın baskılanmasına yol açan CD4+CD25+ regülatuar T-hücre (Treg) oluşumunu ve/veya aktivasyonunu da azaltmaktadır (134).

Kontrol altına alınan tümör hücresi dendritik hücreler tarafından lenf nodlarına taşınarak lenfositlere sunulur. Tümör antijenlerini tanıyan T lenfositler çoğalarak tümörün bulunduğu yere gider. CD8+ sitotoksik T-hücreler; perforin, granzim B gibi granüllerini ortama salarak veya tümörlerle Fas-FasL bağlantısı kurarak tümörün lizisine neden olurlar. CD4+ T hücreler ise sitokin salgılayarak inflamatuvar yanıtın devamını sağlar. B hücreleri de antikor salgılayarak savunmaya katılır (139). Savunmada yer alan hücrelerin, moleküllerin baskılanması sonucu tümör oluşumunda meydana gelen artışlar; bertaraf etme evresinin varlığını kanıtlamaktadır (140).

Denge Evresi: Tümör hücreleri, immün sistem hücreleri tarafından dengede tutulmaktadır. Bu evre üç şekilde sonuçlanabilir. Tümör bertaraf edilebilir, tümör yaşam boyu dengede kalabilir veya tümör kaçış fazına geçerek ilerleyebilir (129).

Kaçış Evresi: Genetik karakteri değişen hücre, immün sistem tarafından daha az tanınır. Tanınan tümör hücreleri immün sistem tarafından elimine edilir ve geriye immün sistem tarafından tanınmayan tümör hücreleri kalır. Bu olaya tümörün immün sistem tarafından yontulması denir (131). Tümör hücreleri, antijen sunumunda görevli bazı moleküllerini kaybederek antijenlerini sunamaz hale gelir (141). Ayrıca, IFN- γ reseptörleri veya bu reseptörle ilişkili sinyal yolu moleküllerinde de kayıplar olması sebebiyle antiproliferatif ve apoptotik sinyalleri alamaz (140). Ayrıca tümör hücresi; vascular endothelial growth factor (VEGF), transforming growth factor-beta (TGF- β), Prostaglandin E2 (PGE2), interlökin-10 (IL-10), COX2 gibi immün sistemi baskılayan mediatörler salgılamaya başlar (142,143). TGF- β , perforin ve granzim B yapımı ile lenfosit proliferasyonunu durdurur (144). Dendritik hücrelerin maturasyonunu engeller (141). İmmatür dendritik hücrelerin T hücrelerine antijen sunumu sonucu enerjisi gelişir ve efektör T hücreleri Treg' lere dönüşür (141). IL10 gibi sitokinler, T Helper 1 (Th1) yanıtının T Helper 2 (Th2) yanıtına dönüşümüne neden olmaktadır. Bu durum da tümöre karşı savaşa engel olmaktadır (145).

Tümör mikroçevresinde bulunan, granülosit ve makrofaj kolonilerini uyaran faktör [granulocyte macrophage colony stimulating factor (GM-CSF)] makrofajların Tip 2 makrofajlara [tumor associated macrophages (TAM)] dönüşümüne neden olur. TAM'lar ortama VEGF salarak tümör çevresinde diğer TAM'ların toplanmasına yardımcı olur. Ayrıca TAM'lar düşük IL12, yüksek IL10 salgılamaktadır (146). TAM'lar intraselüler patojenleri öldürmede nispeten zayıftır ve tümör büyümesi, anjiyogenezis, lenfanjiyogenezis ve immunsupresyonda rol alırlar (147).

Tümör mikroçevresinde bulunan sitokinler, tümör alanına regülatuar hücrelerin gelmesine veya tümör alanındaki efektör hücrelerin regülatuar hücreye dönüşmesine neden olmaktadır. Bunun en iyi örneği Regülatuar T hücreleri (Treg)'dir. Regülatuar T hücreleri (Treg), IL-10 ve TGF- β gibi sitokinler salarak efektör T-hücre yanıtını baskılamaktadır. Tümör hücrelerinden salınan PGE2 lökosit fonksiyonlarını bozarak immun sistemi baskılamaktadır (140).

Tümör mikroçevresinde bulunan bir diğer hücre grubu da miyeloid kaynaklı baskılayıcı hücrelerdir [myeloid derived suppressor cells (MDSC)]. Miyeloid kaynaklı baskılayıcı hücreler (MDSC); granülosit, monosit, makrofaj ve değişik farklılaşma evresinde olan miyeloid öncüllerin bir arada bulunmasıyla oluşmaktadır (139). Reaktif nitrojen ve oksijen radikalleri üreterek T-hücre aktivasyonunun ve proliferasyonunun baskılanmasına neden olduğu bildirilmektedir (148). Bu hücreler, TAM'lara kaynak oluşturduğu bildirilmektedir. Ayrıca immün tedavilerin başarısızlıkla sonuçlanmasına da yol açtıkları bildirilmektedir (149).

Son zamanlarda kanser prognozunda; inflamasyonun rolünün aydınlatılması büyük ilgi çekmektedir. C-reaktif Protein, trombositoz, nötrofili ve lenfopeni gibi belirteçler ile kanser prognozunun ilişkisi araştırılmaktadır (150). C-reaktif protein ve albümin kombinasyonu kullanılarak elde edilen Değiştirilmiş Glasgow Prognostik skorunun akciğer, gastrointestinal tümör ve renal kanserlerde tümör evresinden bağımsız prognostik değere sahip olduğu gösterilmiştir (151, 152).

Nötrofil Lenfosit Oranı (NLO)'nin prognostik rolü kolon (153), over (154), uroepitelial (155), pankreas (156), böbrek (157) kanserlerinde gösterilmiştir. Ayrıca renal hücreli karsinom, metastatik melanom ve ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan hastalarda tedavi öncesi yüksek Nötrofil Lenfosit Oranı (NLO)'nin kötü prognoz ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (142, 143, 158).

Son çalışmalarda; meme kanserinde tümör gelişimi ve kanser progresyonunda konakçının immun cevabının rolü kanıtlanmıştır (159). Meme kanserli hastalarda, artmış nötrofil sayısı kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (160). Nötrofiller ekstraselüler matriksi yeniden şekillendirerek ve immun sistemin sitolitik aktivitesini baskılayarak ve mutasyon oranını artıran reaktif oksijen radikalleri, NO ve arjinaz sekresyonu sağlayarak tümör büyümesi ve metastaza yardımcı olduğu gösterilmiştir (161-164). Önceki çalışmaların sonuçları, tümör infiltre nötrofillerin tümör büyümesini, anjiyogenezis ve tümör hücresi intravazasyonu artırabileceğini göstermektedir (165-168). Ek olarak, dolaşımdaki nötrofillerin, tümör büyümesini sağlayan inflamatuvar mediatörleri ürettiği ve kanser prognozuyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (156). Aksine, tümörde lenfositlerin varlığı, meme kanserinde kemoterapiye daha iyi yanıt ve daha iyi prognoz ile ilişkilidir (169). Tümör infiltre lenfositler; tümörün büyümesine ve migrasyonuna engel olarak organizmayı tümör hücrelerinden korumaktadır (170). Ayrıca, dolaşımdaki yüksek lenfosit oranı birçok kanser tipinde uzun yaşam süresi ile ilişkili iken dolaşımdaki düşük lenfosit sayısı kanser progresyonu ve kötü prognozla ile ilişkilendirilmiştir (171-175).

Tümör hücreleri veya mikroçevresindeki hücrelerden salınan IL1, IL3, IL6 gibi inflamatuvar sitokinler megakaryositleri stimule ederek platelet artışına neden olmaktadır (176). Trombositler; trombosit türevli büyüme faktörü (PDGF), platelet faktörü 4 (PF4) ve VEGF gibi bazı büyüme faktörleri salgılayarak tümör hücrelerinin proliferasyonunu, adhezyonunu, anjiyogenezi artırarak tümör büyümesi ve metastazı sağlar (177).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma öncesi Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alındı.

Çalışmamızda 2000 ve 2016 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Onkoloji Bilim Dalında meme veya akciğer kanseri tanısı alan ve operasyon sonrası takip edilen toplam 173 hastanın preoperatif kan tetkikleri retrospektif olarak değerlendirildi.

18-70 yaş aralığı dışında olan hastalar, cerrahi tedavi uygulanmamış olan hastalar, dış merkezde cerrahi tedavi uygulanmış olan hastalar, cerrahi sonrası rezidü kitlesi kalan hastalar, tanı anında metastatik olan hastalar, cerrahi tedaviden 3 gün öncesinde tam kan sayımı çalışılmamış olan hastalar, aktif enfeksiyon, eşlik eden hematolojik hastalık, kronik inflamatuvar hastalık ve 2. primer kanseri bulunan hastalar, patoloji preparatları hastanemiz dışında incelenen ya da dış merkezde alınan biyopsileri fakültemiz patoloji bölümüne konsulte edilen hastalar çalışma dışında tutuldu.

Çalışmaya alınan 105 meme kanseri ve 68 akciğer kanseri hastalarının tanı tarihi, yaş, cinsiyet, evre, tümörün lokalizasyonu, vasküler invazyon durumu, perinöral invazyon durumu, hormon reseptör durumu, lenf nodu tutulumu, histopatolojik tip, grade, adjuvan tedavi durumu, nüks yeri, preoperatif nötrofil, lenfosit, trombosit sayıları hastane bilgi yönetim sistemi kullanılarak biyokimya laboratuvarı ve patoloji laboratuvarı kayıtlarından elde edildi.

Nötrofil/Lenfosit oranı; preoperatif nötrofil sayısının ($n/\mu l$) lenfosit sayısına ($n/\mu l$) bölünmesi ile Platelet/Lenfosit oranı ise preoperatif platelet sayısının ($n/\mu l$) lenfosit sayısına ($n/\mu l$) bölünmesi ile elde edildi. Tanı tarihi, patolojik tanı aldığı tarih ya da operasyon öncesi tanısı olmayan hastalarda operasyon zamanı olarak belirlendi. Çalışmanın primer sonlanım noktası DFS olarak belirlendi. DFS; tanı anından nüks gelişene kadar hastaliksız geçen süre olarak tanımlandı. Çalışmanın sekonder sonlanım noktası OS olarak belirlendi. OS; tanı anından herhangi bir nedenle ölüme kadar geçen süre olarak tanımlandı.

Hastaların tümör evrelemesi TNM evrelemesine göre yapıldı (21, 166).

Elde edilen veriler sayısal değerler ile kodlandıktan sonra SPSS programı aracılığı ile analiz edildi. Nötrofil/Lenfosit ve Platelet/Lenfosit oranı için medyan değerler temel alınarak hastalar iki ayrı gruba ayrıldı. Değerlendirme sonuçlarının tamamlayıcı istatistikleri kategorik değişkenler için sayı ve yüzde; sayısal değişkenler için ortanca, standart sapma, minimum ve maksimum olarak verildi. Bağımsız gruplarda sayısal değişkenlerin oranları arasındaki farklar ki kare analizi ile test edildi. Hastalısız sağkalım ve genel sağkalım eğrilerinin elde edilmesi için Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı. Güvenirlik aralığı %95, istatistiksel anlamlılık için p değeri <0,05 olarak belirlendi.



4. BULGULAR

4.1. Meme Kanserinde Demografik Özellikler

Meme kanserli 105 hastanın tanı anında medyan tanı yaşı 49.0 yıl idi (mean 48.7 ± 9.8 yıl). En genç hasta 26, en yaşlı hasta 68 yaşındaydı. Hastaların hepsi kadındı. Meme kanserli hastalar minimum 13 ay, maksimum 88 ay ortalama 50.2 ± 21 ay takip edildi.

Histopatolojik tiplerine göre incelendiğinde; hastaların %79'u (n=83) invaziv duktal karsinom, %8.6'sı (n=9) invaziv lobuler karsinom, %2.9 (n=3) invaziv duktal ve invaziv lobuler karsinom, %1.9 (n=2) müsinöz karsinom, %1'i (n=1) tubuler karsinom, %1'i (n=1) meduller karsinom, %2.9'u (n=3) papiller karsinom, %1.9'u (n=2) apokrin karsinom, %1'i (n=1) invaziv duktal ve invaziv papiller karsinom tipinde idi.

Tümör lokalizasyonuna göre incelendiğinde; %34.3'ü (n=36) üst dış kadranda, %13.3'ü (n=14) alt dış kadranda, %15.2'si (n=16) üst iç kadranda, %8.6'sı (n=9) alt iç kadranda, %18.1'i (n=19) multisentrik, %2.9'u (n=3) orta iç kadranda, %2.9'u (n=3) orta alt kadranda, %2.9'u (n=3) orta dış kadranda, %1.9'u (n=2) subaerolar bölgede idi.

Histolojik grade incelendiğinde; hastaların %21.9'unda (n=23) grade 1, %51.4'ünde (n=54) grade 2, %26.7'sinde (n=28) grade 3 histolojik grade tespit edildi.

Nükleer grade incelendiğinde; hastaların %18.1'inde (n=19) grade 1, %51.4'ünde (n=54) grade 2, %30.5'inde (n=32) grade 3 nükleer grade tespit edildi.

Hastaların %45.7'sinde (n=48) lenfovasküler invazyon mevcut iken, %54.3'ünde (n=57) lenfovasküler invazyon yoktu.

Çalışmamızda yer alan meme kanserli hastaların %72.4'ünde (n=76) östrojen reseptörü pozitif, %57.1'inde (n=60) progesteron reseptörü pozitif, %28.6'sında (n=30) c-erb B2 pozitif tespit edildi.

Meme kanseri hastalarının %35.2'si (n= 37) Evre 1a, %1'i (n=1) Evre 1b, %23.8'i (n=25) Evre 2a, %12.4'ü (n=13) Evre 2b, %17.1'i (n=18) Evre 3a, %10.5'i (n=11) Evre 3c idi.

Meme kanserli hastaların %97.1'inde (n=102) cerrahi sınır sağlamdı. Lenf nodu tutulumuna bakıldığında hastaların %51.4'ünde (n=54) lenf nodu tutulumu yokken, %48.6' sında (n=51) lenf nodu tutulumu var idi.

Hastalarımızın %91.4'ü (n=96) operasyon sonrası adjuvan kemoterapi almıştı. Hastaların %25.7'sinde takip sırasında nüks gelişti. Nüks yerine göre incelendiğinde; %12.4'ünde (n=13) kemikte, %1.9'ünde (n=2) beyinde, %4.8'inde (n=5) akciğerde, %3.8'inde (n=4) karaciğerde, %1'inde (n=1) lenfadenopati, %1'inde (n=1) deride, %1'inde (n=1) peritonda nüks gelişirken %74.3'ünde nüks gelişmemişti.

Hastaların demografik özellikleri tabloda belirtilmiştir (Tablo 20).



Tablo 21. Meme Kanserinde Demografik Özellikler

		Hasta sayısı	Yüzde %0
Cinsiyet	Kadın	105	100
	Erkek	-	0
Evre	Evre 1a	37	35.2
	Evre 1b	1	1
	Evre 2a	25	23.8
	Evre 2b	13	12.4
	Evre 3a	18	17.1
	Evre 3b	11	10.5
Tümör lokalizasyonu	Üst dış kadran	36	34.3
	Alt dış kadran	14	13.3
	Üst iç kadran	16	15.2
	Alt iç kadran	9	8.6
	Multisentrik	19	18.1
	Orta iç	3	2.9
	Orta alt kadranlar	3	2.9
	Orta dış kadran	3	2.9
	Subareolar bölge	2	1.9
Histolojik tip	İnvazif duktal	83	79.0
	İnvazif lobuler	9	8.6
	Duktal/lobuler	3	2.9
	Musinöz	2	1.9
	Tubuler	1	1.0
	Meduller	1	1.0
	Papiler	3	2.9
	Apokrin karsinom	2	1.9
	İnvazif duktal+invazif papiler	1	1.0
	Histolojik grade	1	23
2		54	51.4
3		28	26.7
Nukleer grade	1	19	18.1
	2	54	51.4
	3	32	30.5
Cerrahi sınır	Sağlam	102	97.1
	Sağlam değil	3	2.9
Lenfovasküler invazyon	Var	48	45.7
	Yok	57	54.3
Lenf nodu tutulumu	Yok	54	51.4
	Var	51	48.6
Östrojen reseptörü	Pozitif	76	72.4
	Negatif	29	27.6
Progesteron reseptörü	Pozitif	60	57.1
	Negatif	45	42.9
CERB2 reseptörü	Pozitif	30	28.6
	Negatif	75	71.4
Adjuvan kemoterapi	Almış	96	91.4
	Almamış	9	8.6

Çalışmaya dahil edilen meme kanserli hastaların Platelet/Lenfosit oranı ve Nötrofil/Lenfosit oranı incelendiğinde; Platelet/Lenfosit oranı en az 61.7 iken en fazla 305.0 idi. Ortalama Platelet/Lenfosit oranı 130.7, medyan değer ise 122.3 olarak tespit edildi. Nötrofil/Lenfosit oranı en az 0.7 iken en fazla 7.1 olduğu görüldü. Ortalama Nötrofil/lenfosit oranı 2.05, medyan değer ise 1.9 olarak tespit edildi.

4.2. Meme Kanserinde Hastalısız Sağkalım ve Genel Sağkalım Değerleri

4.2.1. Hastalısız Sağkalım ve Genel Sağkalım

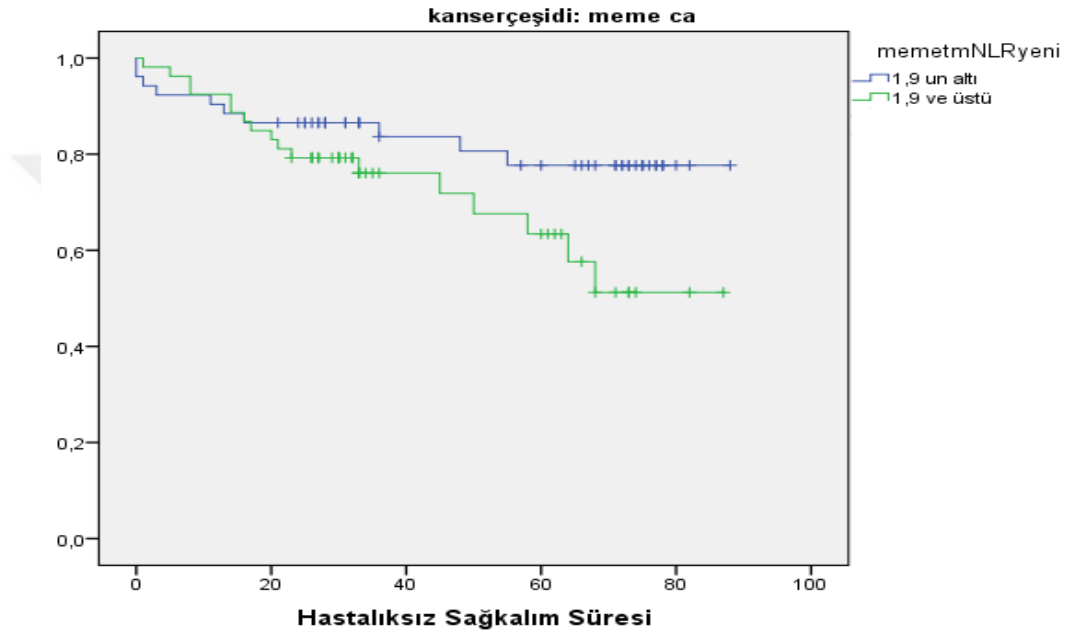
Hastaların %25.7'sinde (n=27) takip sırasında nüks gelişti ve %12.4'ü (n=13) takip sırasında öldü. Hastalısız sağkalım en az 1 ay, en fazla 88 ay olarak bulundu. Ortalama genel hastalısız sağkalım 43.9 ay olarak bulundu. Genel sağkalım en az 13 ay, en fazla 88 ay olarak bulundu. Ortalama genel sağkalım 50.29 ay olarak bulundu.

4.2.2. Nötrofil/Lenfosit Oranının Hastalısız Sağkalım ve Genel Sağkalım Üzerine Etkisi

Nötrofil/Lenfosit oranı medyan değerinin altında (NLR <1.9) olan hastalarda ortalama hastalısız sağkalım 73.3 ay (%95 CI: 65.0-81.5) iken, Nötrofil/Lenfosit oranı medyan değerinin üzerinde (NLR 1.9 ve üzeri) olan hastalarda ortalama hastalısız sağkalım süresi 62.8 ay (%95 CI: 53.7-72.0) olarak bulundu. Hastalısız sağkalımda iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmedi (P= 0.079) (Tablo 21).

Tablo 22. Meme Kanserinde Nötrofil/Lenfosit Oranının Hastaliksız Sağkalım Üzerine Etkisi

Nötrofil/Lenfosit Oranı	Hasta Sayısı (%)	Hastaliksız Sağkalım (Ay) (%95 CI)	p değeri
Medyan Değerin Altı (1.9 altı)	52 (%49.5)	73.3 ay (%95 CI: 65.0-81.5)	0.079
Medyan Değerin Üzeri (1.9 ve üzeri)	53 (%50.5)	62.8 ay (%95 CI: 53.7-72.0)	0.079

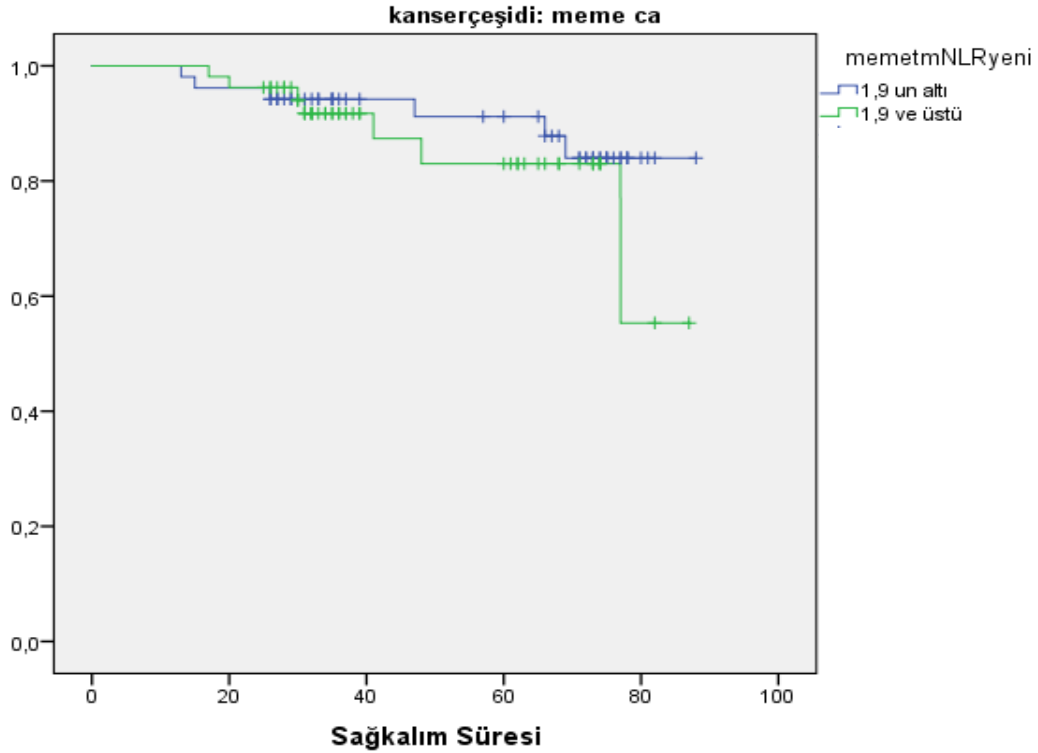


Şekil 3. Meme Kanserinde Nötrofil/Lenfosit Oranının Hastaliksız Sağkalım Üzerine Etkisi

Nötrofil/Lenfosit oranı medyan değer altında (NLR 1.9 altı) olan hastalarda ortalama genel sağkalım 81.2 ay (%95 CI: 76.0-86.4) iken, Nötrofil/Lenfosit oranı medyan değer üzerinde (NLR 1.9 ve üzeri) olan hastalarda ortalama genel sağkalım 75.4 ay (%95 CI: 67.7-83.0) olarak bulundu. Genel sağkalımda iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu ($p=0.436$) (Tablo 24).

Tablo 23. Meme Kanserinde Nötrofil/Lenfosit Oranının Genel Sağkalım Üzerine Etkisi

Nötrofil/Lenfosit Oranı	Hasta Sayısı (%)	Genel Sağkalım(Ay) (%95 CI)	p değeri
Medyan Değerin Altı (1.9 altı)	52 (%49.5)	81.2 ay (%95 C: 76.0-86.4)	0.436
Medyan Değerin Üzeri (1.9 ve üzeri)	53 (%50.5)	75.4 ay (%95 CI: 67.7-83.0)	0.436



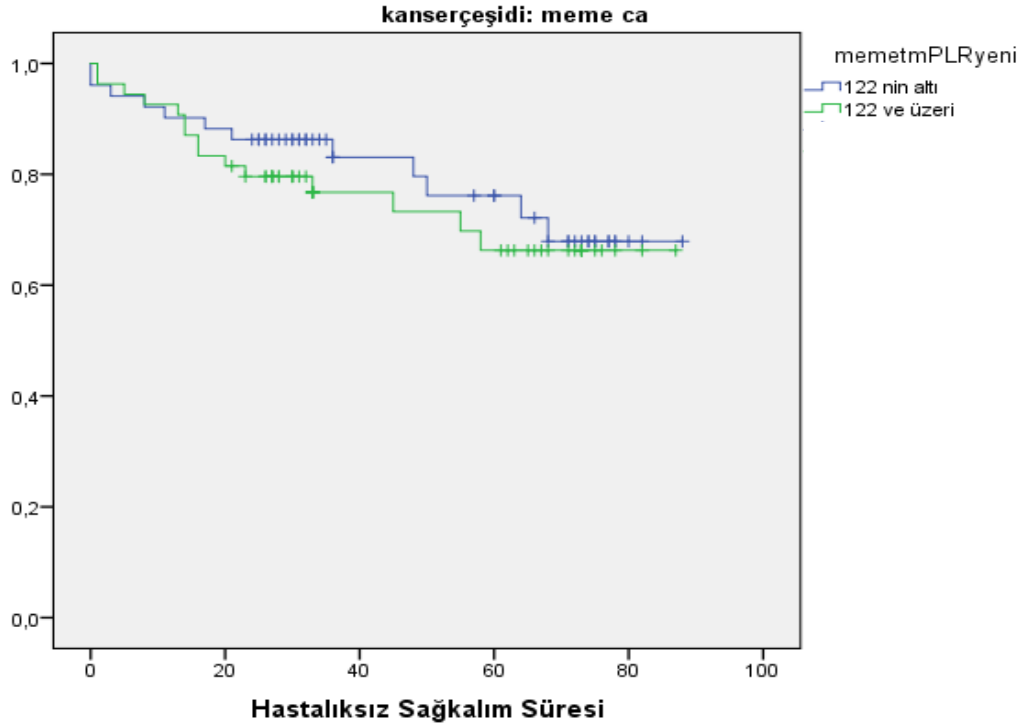
Şekil 4. Meme Kanserinde Nötrofil/Lenfosit Oranının Genel Sağkalım Üzerine Etkisi

4.2.3. Platelet/Lenfosit Oranının Hastalısız sağkalım ve genel Sağkalım Üzerine Etkisi

Platelet/Lenfosit oranı medyan değerin altında (PLR 122 altı) olan hastalarda ortalama hastalısız sağkalım süresi 70.9 ay (%95 CI, 62.4-79.4) iken, Platelet/Lenfosit oranı medyan değerin üzerinde (PLR 122 ve üzerinde) olan hastalarda ortalama hastalısız sağkalım 66.5 ay %95 CI: 57.7-75.3) olarak bulundu. Hastalısız sağkalımda iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmedi (p=0.543) (Tablo 23).

Tablo 24. Meme Kanserinde Platelet/Lenfosit Oranının Hastaliksız Sağkalım Üzerine Etkisi

Platelet/Lenfosit Oranı	Hasta Sayısı (%)	Hastaliksız Sağkalım (Ay) (%95 CI)	p değeri
Medyan Değerin Altı (122 altı)	51 (%47.2)	70.9 ay (%95 CI: 62.4-79.4)	p=0. 543
Medyan Değerin Üstü (122 ve üzeri)	54 (%52.8)	66.5 ay (%95 CI: 57.7-75.3)	p=0. 543

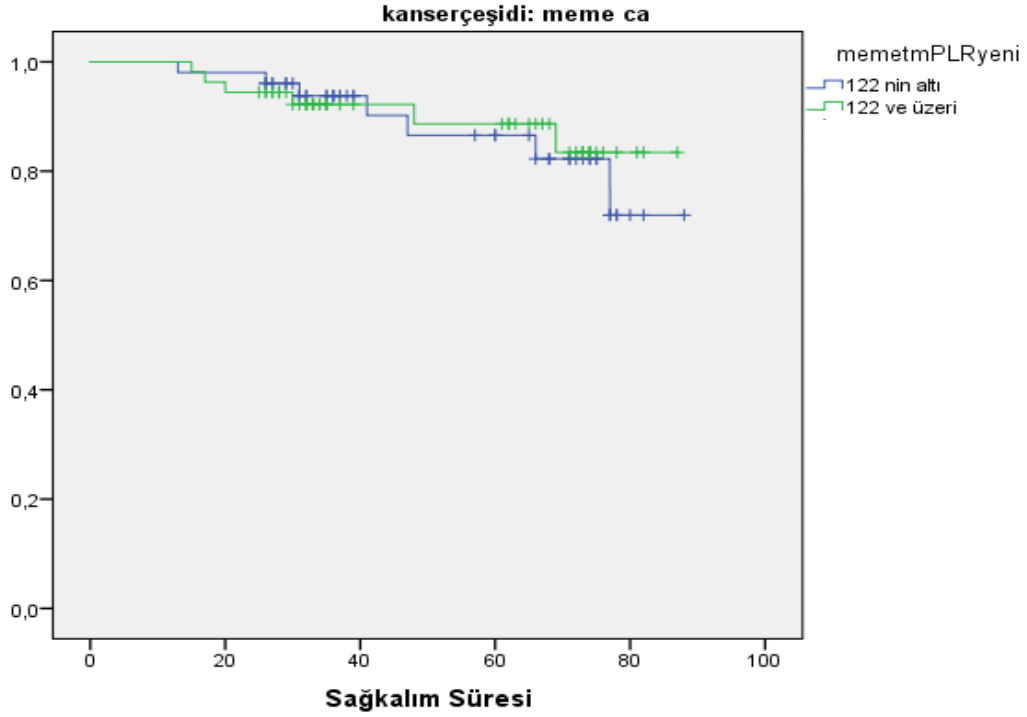


Şekil 5. Meme Kanserinde Platelet/Lenfosit Oranının Hastaliksız Sağkalım Üzerine Etkisi

Platelet/Lenfosit oranı medyan değerin altında (122 altı) olan hastalarda ortalama genel sağkalım 78.7 ay (%95 CI: 72.4-85.0) iken, Platelet/Lenfosit oranı medyan değerin üzerinde (PLR 122 ve üzerinde) olan hastalarda ortalama genel sağkalım 79.5 ay (%95 CI: 73.8-85.1) olarak bulundu. Genel sağkalımda iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu (p=0.816) (Tablo 24).

Tablo 25. Meme Kanserinde Platelet/Lenfosit Oranının Genel Sağkalım Üzerine Etkisi

Platelet/Lenfosit Oranı	Hasta Sayısı (%)	Genel Sağkalım(Ay) (%95 CI)	p değeri
Medyan Değerin Altı (122 altı)	51 (%47.2)	78.7 ay (%95 CI: 72.4-85.0)	0.816
Medyan Değerin Üzeri (122 ve üzeri)	54 (%52.8)	79.5 ay (%95 CI: 73.8-85.1)	0.816



Şekil 6. Meme Kanserinde Platelet/Lenfosit Oranının Genel Sağkalım Üzerine Etkisi

4.2.4. Meme Kanserinde Diğer Prognostik Faktörlerin Hastalıksız Sağkalım Üzerine Etkisi

50 yaş altı hastaların hastalıksız sağkalım süresi 63.0 ay (%95 CI: 55.3-70.7) iken 50 yaş üzeri hastaların hastalıksız sağkalım süresi 71.5 ay idi (%95 CI: 62.5-80.5). İstatiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0.339$).

Meme tümör boyutu 2 cm altında olan hastaların ortalama hastalıksız sağkalım 65.5 ay (%95 CI: 57.3-73.8) iken 2 cm üzerinde olan hastaların ortalama hastalıksız sağkalım 67.7 ay (%95 CI: 59.6-75.9) idi. İstatiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.729$).

Meme tümörü histolojik grade 2 ve altında olan hastaların ortalama hastaliksız sağkalım süresi 70.9 ay (%95 CI: 64.0-77.8) iken 3 ve üzerinde olan hastaların hastaliksız sağkalım süresi 57.4 ay idi (%95 CI: 46.3-68.5). İstatiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.268$).

Meme tümörü nükleer grade 2 ve altında olan hastaların hastaliksız sağkalım süresi 71.8 ay (%95 CI: 64.7-78.8) iken 3 ve üzerinde olan hastaların hastaliksız sağkalım süresi 54.5 ay idi (%95 CI: 44.9– 64.0). İstatiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.116$).

Meme kanseri hastalarında cerrahi sınır sağlam olan grupta hastaliksız sağkalım 68.8 ay (%95 CI: 62.5-75.2) iken cerrahi sınır sağlam olmayanlarda hastaliksız sağkalım 61.6 ay idi (%95 CI: 29.1-94.2). İstatiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.980$).

Lenfovasküler invazyonu olmayan hastalarda hastaliksız sağkalım 76.5 ay (%95 CI: 69.5-83.4) iken lenfovasküler invazyonu olan hastalarda hastaliksız sağkalım 59.0 ay (%95 CI: 49.0–69.0) idi. Fark İstatiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.009$).

Östrojen reseptörü negatif olan hastalarda hastaliksız sağkalım 56.9 ay (%95 CI: 45.9-67.9) iken, östrojen reseptörü pozitif olan hastalarda hastaliksız sağkalım 71.0 ay (%95 CI: 64.1-77.9) idi. İstatiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.299$).

Progesteron reseptörü negatif olan hastalarda hastaliksız sağkalım 64.1 ay (%95 CI: 55.7-72.6) iken, progesteron reseptörü pozitif olan hastalarda hastaliksız sağkalım 69.2 ay (%95 CI: 60.7-77.7) idi. İstatiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.742$).

C-erb B2 reseptörü negatif olan hastalarda hastaliksız sağkalım 72.4 ay (%95 CI: 65.6-79.2) iken, c-erb B2 reseptörü pozitif olan hastalarda hastaliksız sağkalım 54.7 ay (%95 CI: 43.7-65.7) idi. İstatiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.089$).

Adjuvan kemoterapi almamış hastalarda hastaliksız sağkalım 77.3 ay (%95 CI: 59.4-95.1) iken, adjuvan kemoterapi alan hastalarda hastaliksız sağkalım 67.9 ay (%95 CI: 61.3-74.4) idi. İstatiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p= 0.291$).

Lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda hastaliksız sağkalım 79.9 ay (%95 CI: 74.4-85.3) iken lenf nodu tutulumu olan hastalarda hastaliksız sağkalım 56.2 ay (%95 CI: 46.1-66.3) idi. Fark istatiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$).

Düşük evre meme kanseri hastalarında hastaliksız sağkalım 70.8 ay (%95 CI: 63.7-77.9) iken, ileri evre meme kanseri hastalarında hastaliksız sağkalım 64.4 ay (%95 CI: 56.0-72.7) idi. İstatiksel olarak anlamlı fark yoktu(p=0.069).

Meme kanseri hastaları yaş, tümör boyutu, histolojik grade, nükleer grade, östrojen reseptör durumu, progesteron reseptör durumu, c-erb B2 reseptör durumu, adjuvan kemoterapi alması, evrenin hastaliksız sağkalıma etkisi incelendi. İstatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı.

Ancak lenf nodu tutulumu olan hastalarda, lenfovasküler invazyonu olan hastalarda hastaliksız sağkalım istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha kısa bulundu.

Meme kanserli hastalarımızda prognostik faktörlere göre dağılım ve sağkalım oranları tabloda gösterilmiştir (Tablo 25).

Tablo 26. Meme Kanserinde Diğer Prognostik Faktörlerin Hastaliksız Sağkalım Üzerine Etkisi

		Hasta sayısı (%)	Hastaliksız sağkalım (ay) (%95 CI)	p değeri
Yaş	50 yaş altı	57 (54.2)	63.0 (%95 CI: 55.3-70.7)	0.339
	50 yaş üstü	48 (45.8)	71.5 (%95 CI: 62.5-80.5)	
Tümör boyutu	2 cm altı	41 (39)	65.5 (%95 CI: 57.3-73.8)	0.729
	2 cm üstü	64 (61)	67.7 (%95 CI: 59.6-75.9)	
Lenfovasküler invazyon	Var	48 (45.7)	59.0 (%95 CI: 49.0-69.0)	0.009
	Yok	57 (54.3)	76.5 (%95 CI: 69.5-83.4)	
Lenf nodu tutulumu	Var	51(48.5)	56.2 (%95 CI: 46.1-66.3)	0.001
	Yok	54 (51.5)	79.9 (%95 CI: 74.4-85.3)	
Evre	Evre 1	38 (36.1)	70.8 (%95 CI: 63.7-77.9)	0.069
	Evre 2,3	67 (63.9)	64.4 (%95 CI: 56.0-72.7)	
Histolojik Grade	2 ve altı	77 (73.3)	70.9 (%95 CI: 64.0-77.8)	0.268
	3 ve üstü	28 (26.7)	57.4 (%95 CI: 46.3-68.5)	
Adjuvan kemoterapi durumu	Almış	96 (91.4)	67.9 (%95 CI: 61.3-74.4)	0.291
	Almamış	9 (8.6)	77.3 (%95 CI: 59.4-95.1)	
Nükleer Grade	2 ve altı	73 (69.5)	71.8 (%95 CI: 64.7-78.8)	0.116
	3 ve üstü	32 (30.5)	54.5 (%95 CI: 44.9-64.0)	
Cerrahi sınır	Sağlam	102 (97.1)	68.8 (%95 CI: 62.5-75.2)	0.980
	Sağlam olmayan	3 (2.9)	61.6 (%95 CI: 29.1-94.2)	
Östrojen reseptörü	Pozitif	76 (72.3)	71.0 (%95 CI: 64.1-77.9)	0.299
	Negatif	29 (27.7)	56.9 (%95 CI: 45.9-67.9)	
Progesteron reseptörü	Pozitif	60 (57.1)	69.2 (%95 CI: 60.7-77.7)	0.742
	Negatif	45 (42.9)	64.1 (%95 CI: 55.7-72.6)	
C-erb B2 reseptörü	Pozitif	30 (28.6)	54.7 (%95 CI: 43.7-65.7)	0.089
	Negatif	75 (71.4)	72.4 (%95 CI: 65.6-79.2)	

4.2.5. Meme Kanserinde Diğer Prognostik Faktörlerin Genel Sağkalım Üzerine Etkisi

50 yaş altı hastaların yaşam süresi 74.0 (%95 CI: 68.8–79.1) iken 50 yaş üzeri hastaların yaşam süresi 80.7 ay idi (%95 CI: 74.5–86.8). İstatiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.582$).

Meme tümör boyutu 2 cm altında olan hastaların yaşam süresi 73.3 ay (%95 CI: 67.1–79.6) iken 2 cm üzerinde olan hastaların yaşam süresi 79.3 ay idi (%95 CI: 73.8 – 84.7). İstatiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.958$).

Meme tümörü histolojik grade 2 ve altında olan hastaların yaşam süresi 81.6 ay (%95 CI: 77.1–86.1) iken 3 ve üzerinde olan hastaların yaşam süresi 67.1 ay idi (%95 CI: 59.3–74.9). İstatiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.070$).

Meme tümörü nükleer grade 2 ve altında olan hastaların genel sağkalım 83.1 ay (%95 CI: 78.9–87.2) iken 3 ve üzerinde olan hastaların genel sağkalım 62.7 ay idi (%95 CI: 55.7–69.7). Fark istatiksel olarak anlamlı idi ($p=0.002$).

Meme kanseri hastalarında cerrahi sınır sağlam olan grupta genel sağkalım 79.7 ay (%95 CI: 75.3–84.0) iken cerrahi sınır sağlam olmayanlarda genel sağkalım 68.3 ay idi (%95 CI: 46.4–90.2). İstatiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p=0.630$).

Lenfovasküler invazyonu olmayan hastalarda genel sağkalım 83.4 ay (%95 CI: 79.0–87.7) iken lenfovasküler invazyonu olan hastalarda genel sağkalım 73.8 ay idi (%95 CI: 66.3–813). İstatiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.068$).

Lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda genel sağkalım 84.3 ay (%95 CI:80.7-87.9) iken lenf nodu tutulumu olan hastalarda genel sağkalım 72.8 ay idi (%95 CI: 65.1-80.4). Fark istatiksel olarak anlamlı idi ($p=0.004$).

Östrojen reseptörü negatif olan hastalarda genel sağkalım 65.6 ay (%95 CI: 57.4–73.8) iken, östrojen reseptörü pozitif olan hastalarda genel sağkalım 81.6 ay (%95 CI: 77.2–86.0) idi. İstatiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.041$).

Progesteron reseptörü negatif olan hastalarda genel sağkalım 72.8 ay (%95 CI: 66.5–79.1) iken, progesteron reseptörü pozitif olan hastalarda genel sağkalım 80.3 ay (%95 CI: 74.7–85.9) idi. İstatiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.410$).

C-erb B2 reseptörü negatif olan hastalarda genel sağkalım 80.6 ay (%95 CI: 75.9-85.3) iken, C-erb B2 reseptörü pozitif olan hastalarda genel sağkalım 68.8 ay (%95 CI: 61.3-76.4) idi. İstatiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.261$).

Adjuvan kemoterapi almamış hastalarda genel sağkalım 80.2 ay (%95 CI: 67.6-92.7) iken, adjuvan kemoterapi alan hastalarda genel sağkalım 79.0 ay (%95 CI: 74.4-83.7) idi. İstatiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.792$).

Düşük evre meme kanseri hastalarında genel sağkalım 76.6 ay (%95 CI: 72.1-81.1) iken, ileri evre meme kanseri hastalarında genel sağkalım 76.8 ay (%95 CI: 70.9-82.7) idi. İstatiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p= 0.113$).

Meme kanseri hastaları yaş, tümör boyutu, histolojik grade, cerrahi sınır durumu, lenfovasküler invazyonu, progesteron reseptörü, C-erb B2 durumu, adjuvan kemoterapi ve evrenin genel sağkalıma etkisi incelendi. İstatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı.

Ancak nükleer grade yüksek olan hastalarda, lenf nodu tutulumu olan hastalarda, östrojen reseptörü negatif olan hastalarda genel sağkalım istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha kısa bulundu.

Meme kanserli hastalarımızda prognostik faktörlere göre dağılım ve sağkalım oranları tabloda gösterilmiştir (Tablo 26).

Tablo 27. Meme Kanserinde Diğer Prognostik Faktörlerin Genel Sağkalım Üzerine Etkisi

		Hasta sayısı (%)	Genel sağkalım (ay) (%95 CI)	p değeri
Yaş	50 yaş altı	57 (54.2)	74.0 (%95 CI: 68.8-79.1)	0.582
	50 yaş üstü	48 (45.8)	80.7 (%95 CI: 74.5-86.8)	
Tümör boyutu	2 cm altı	41 (39)	73.3 (%95 CI: 67.1-79.6)	0.958
	2 cm üstü	64 (61)	79.3 (%95 CI: 73.8-84.7)	
Lenfovasküler invazyon	Var	48 (45.7)	73.8 (%95 CI: 66.3-81.3)	0.068
	Yok	57 (54.3)	83.4 (%95 CI: 79.0-87.7)	
Lenf nodu tutulumu	Var	51(48.5)	72.8 (%95 CI: 65.1-80.4)	0.004
	Yok	54 (51.5)	84.3 (%95 CI: 80.7-87.9)	
Evre	Düşük evre (evre 1)	38 (36.1)	76.6 (%95 CI: 72.1 81.1)	0.113
	İleri evre (evre 2,3)	67 (63.9)	76.8 (%95 CI: 70.9-82.7)	
Histolojik Grade	2 ve altı	77 (73.3)	81.6 (%95 CI: 77.1-86.1)	0.070
	3 ve üstü	28 (26.7)	67.1 (%95 CI: 59.3–74.9)	
Adjuvan kemoterapi durumu	Almış	96 (91.4)	79.0 (%95 CI: 74.4-83.7)	0.792
	Almamış	9 (8.6)	80.2 (%95 CI: 67.6-92.7)	
Nükleer Grade	2 ve altı	73 (69.5)	83.1(%95 CI: 78.9–87.2)	0.002
	3 ve üstü	32 (30.5)	62.7 (%95 CI: 55.7 69.7)	
Cerrahi sınır	Sağlam	102 (97.1)	79.7 (%95 CI: 75.3–84.0)	0.630
	Sağlam olmayan	3 (2.9)	68.3 (%95 CI: 46.4 90.2)	
Östrojen reseptörü	Pozitif	76 (72.3)	81,6 (%95 CI: 77.2-86.0)	0.041
	Negatif	29 (27.7)	65.6 (%95 CI: 57.4-73.8)	
Progesteron reseptörü	Pozitif	60 (57.1)	80.3 (%95 CI: 74.7-85.9)	0.410
	Negatif	45 (42.9)	72.8 (%95 CI: 66.5-79.1)	
C-erb B2 reseptörü	Pozitif	30 (28.6)	68.8 (%95 CI: 61.3-76.4)	0.261
	Negatif	75 (71.4)	80.6 (%95 CI: 75.9-85.3)	

4.3. Akciğer Kanserinde Demografik Özellikler

Çalışmaya alınan akciğer kanserli 68 hastanın tanı anında medyan tanı yaşı 57.0 yıl idi (ortalama tanı yaşı 56.1 ± 8.1 yıl). En genç hasta 32, en yaşlı hasta 69 yaşındaydı. Hastaların %10.3'ü (n=7) kadın, %89.7'si (n=61) erkek idi. Akciğer kanserli hastalar minimum 3 ay, maksimum 109 ay ortalama 36.6 ± 26 ay takip edildi.

Akciğer kanseri hastalarının %25'i (n= 17) Evre 1a, %8.8'i (n=6) Evre 1b, %35.3'ü (n=24) Evre 2a, %13.2'si (n=9) Evre 2b, %17.6'i (n=12) Evre 3a idi.

Histopatolojik tiplerine göre incelendiğinde; hastaların %48.5'i (n=33) adenokarsinom, %42.6'sı (n=29) squamöz, % 4.4'ü (n=3) squamöz+adenokarsinom, %1.5'i (n=1) mukoepidermoid, %1.5'i (n=1) adenoid kistik karsinom, %1.5'i (n=1) bronsioalveolar karsinom tipinde idi.

Tümör %44.1 (n=30) hastada sağ ac üst lob, %19.1'inde (n=13) sol ac alt lob, %16.2 sinde (n=11) sol ac üst lob, %8.8'inde (n=6) sağ ac alt lob, %4.4 ünde (n=3) sağ ac orta lob, %7.4'ü (n=5) multisentrik idi.

Lenf nodu tutulumu durumuna bakıldığında hastaların %66.2'sinde (n=45) lenf nodu tutulumu yok iken, %33.8'inde (n=23) lenf nodu tutulumu tespit edildi.

Lenfovasküler invazyona bakıldığında hastaların %30.9'unda (n=21) lenfovasküler invazyon mevcut iken, %57.4'sinde (n=39) lenfovasküler invazyon yoktu. Hastaların %97.1'inde (n=66) cerrahi sınır sağlamdı.

Hastalar adjuvan kemoterapi durumları incelendiğinde; hastaların %54.4'ü (n=37) adjuvan tedavi alırken %45.6'sının (n=31) adjuvan tedavi almadığı tespit edildi. Hastaların demografik özellikleri aşağıdaki tabloda belirtilmiştir (Tablo 27).

Tablo 28. Akciğer Kanserinde Demografik Özellikler

		Hasta sayısı	Yüzde %0
Cinsiyet	Kadın	7	10.3
	Erkek	61	89.7
Evre	Evre 1a	17	25
	Evre 1b	6	8.8
	Evre 2a	24	35.3
	Evre 2b	9	13.2
	Evre 3a	12	17.6
Tümör lokalizasyonu	Sağ ac üst lob	30	44.1
	Sağ ac orta lob	3	4.4
	Sağ ac alt lob	6	8.8
	Sol ac üst lob	11	16.2
	Sol ac alt lob	13	19.1
	Multisentrik	5	7.4
Histolojik tip	Adenokarsinom	33	48.5
	Squamöz	29	42.6
	Squamöz+adenokarsinom	3	4.4
	Mukoepidermoid	1	1.5
	Adenoid kistik karsinom	1	1.5
	Bronsioalveolar karsinom	1	1.5
Cerrahi sınır	Sağlam	66	97.1
	Sağlam değil	2	2.9
Lenfovasküler invazyon	Var	21	30.9
	Yok	39	57.4
Lenf Nodu tutulumu	Yok	45	66.2
	Var	23	33.8
Adjuvan kemoterapi	Almış	37	54.4
	Almamış	31	45.6
Adjuvan RT	Almış	13	19.1
	Almamış	55	80.9

Hastaların %47.1'inde (n=32) sırasında nüks gelişti. Nüks yerine göre incelendiğinde; %13.2'sinde (n=9) beyinde, %13.2'sinde (n=9) akciğerde, %4.4'ünde (n=3) sürrenalde, %1.5'inde (n=1) kemik, sürrenal ve akciğerde, %5.9'unda (n=4) lenfadenopati, %5.9'unda (n=4) kemikte, %2.9'unda (n=2) karaciğerde nüks gelişti.

Çalışmaya dahil edilen akciğer kanserli hastaların Platelet/Lenfosit oranı ve Nötrofil/Lenfosit oranı incelendiğinde; Platelet/Lenfosit oranı en az 54.4 iken en fazla 637.5 olduğu görüldü. Ortalama Platelet/Lenfosit oranı 144.3, medyan değer ise

120.0 olarak tespit edildi. Nötrofil/Lenfosit oranı en az 1.1 iken en fazla 16.5 idi. Ortalama Nötrofil/Lenfosit oranı 2.9, medyan değer ise 2.2 olarak tespit edildi.

4.4. Akciğer Kanserinde Hastalısız Sağkalım ve Genel Sağkalım Değerleri

4.4.1. Hastalısız Sağkalım ve Genel Sağkalım

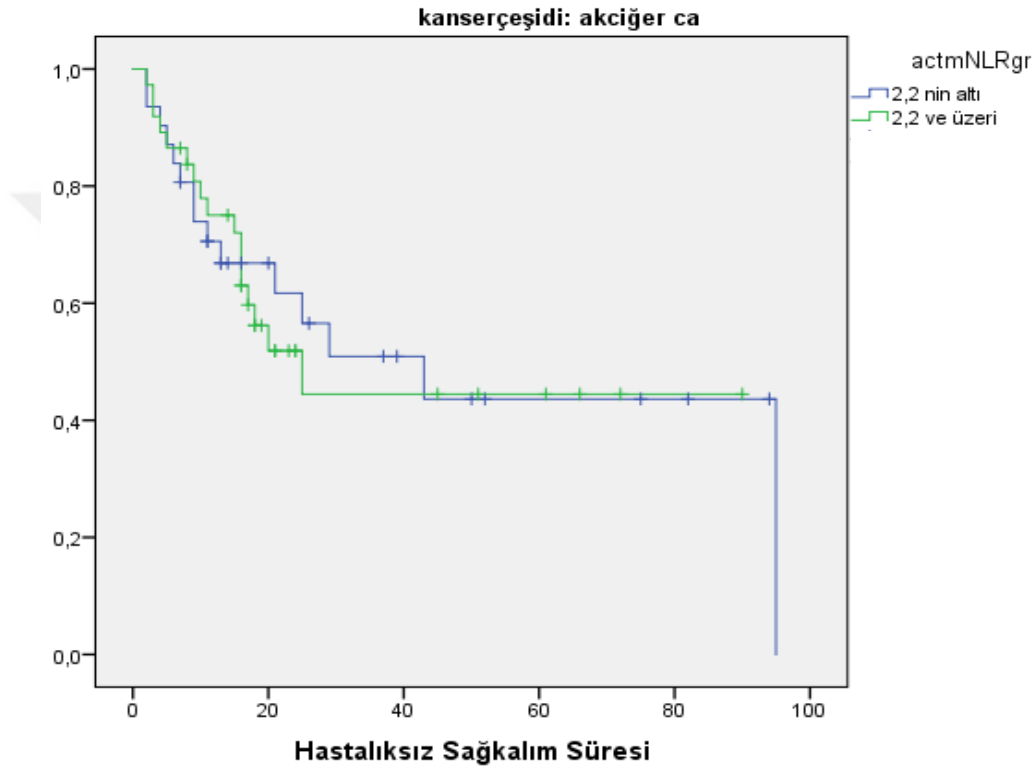
Hastaların %47.1'inde (n=32) takip sırasında nüks gelişti ve %20.6 (n=14) takip sırasında öldü. Hastalısız sağkalım en az 2 ay, en fazla 95 ay olarak bulundu. Ortalama hastalısız sağkalım 24.5 ay olarak bulundu. Genel sağkalım en az 3 ay, en fazla 109 ay olarak bulundu. Ortalama genel sağkalım 36.6 ay olarak bulundu.

4.4.2. Nötrofil/Lenfosit Oranının Hastalısız Sağkalım ve Genel Sağkalım Üzerine Etkisi

Nötrofil/Lenfosit oranı medyan değerinin altında (NLR 2.2) olan hastalarda ortalama hastalısız sağkalım 50.8 ay (%95 CI: 33.9-67.8) iken, Nötrofil/Lenfosit oranı medyan değerinin üzerinde (NLR 2.2 ve üzeri) olan hastalarda ortalama hastalısız sağkalım 47.3 ay (%95 CI: 32.4-62.2) olarak bulundu. Hastalısız sağkalımda iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu (p=0.875) (Tablo 28).

Tablo 29. Akciğer Kanserinde Nötrofil/Lenfosit Oranının Hastalıksız Sağkalım Üzerine Etkisi

Nötrofil/Lenfosit Oran	Hasta Sayısı (%)	Hastalıksız Sağkalım(Ay) (%95 CI)	p değeri
Medyan Değerin Altı (2.2 altı)	31 (%45.6)	50.8 ay (%95 CI: 33.9-67.8)	0.875
Medyan Değerin Üstü (2.2 ve üzeri)	37 (%54.4)	47.3 ay (%95 CI: 32.4-62.2)	0.875

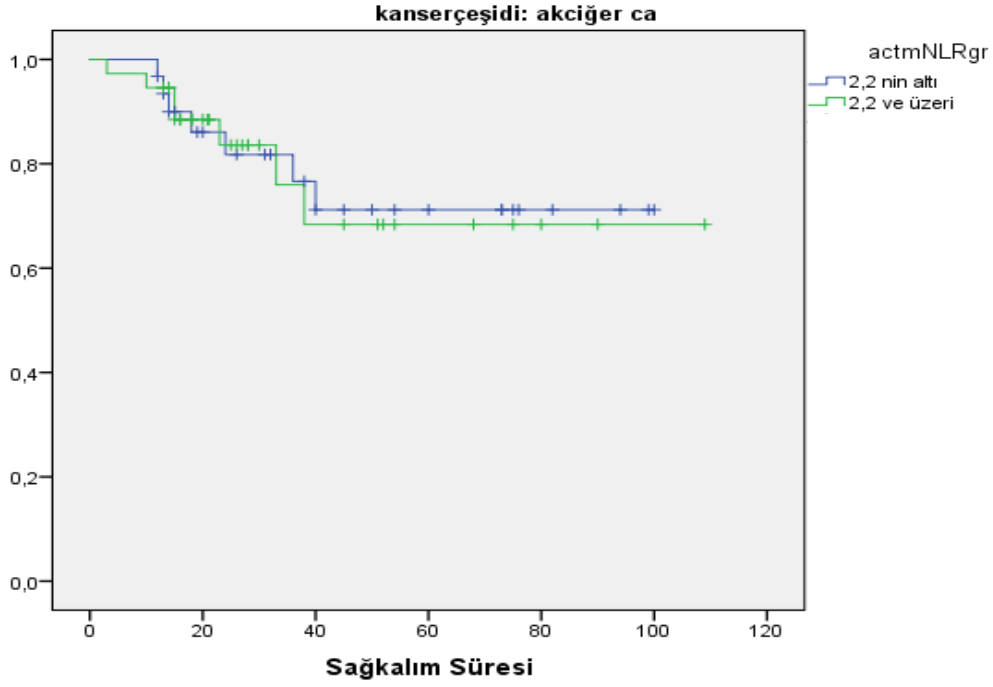


Şekil 7. Akciğer Kanserinde Nötrofil/Lenfosit Oranının Hastalıksız Sağkalım Üzerine Etkisi

Nötrofil/Lenfosit oranı medyan değerinin altında (NLR 2.2 altı) olan hastalarda ortalama genel sağkalım 78.2 ay (%95 CI: 64.3-92.1) iken, Nötrofil/Lenfosit oranı medyan değerinin üzerinde (NLR 2.2 ve üzeri) olan hastalarda ortalama genel sağkalım 82.3 ay (%95 CI: 64.5-100.1) idi. Genel sağkalımda iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu ($p=0.937$) (Tablo 29).

Tablo 30. Akciğer Kanserinde Nötrofil/Lenfosit Oranının Genel Sağkalım Üzerine Etkisi

Nötrofil/Lenfosit Oranı	Hasta Sayısı (%)	Genel Sağkalım(Ay) (%95 CI)	p değeri
Medyan Değerin Altı (2.2 altı)	31 (%45.6)	78.2 ay (%95 CI: 64.3-92.1)	0.937
Medyan Değerin Üzeri (2.2 ve üzeri)	37 (%54.4)	82.3 ay (%95 CI: 64.5-100.1)	0.937



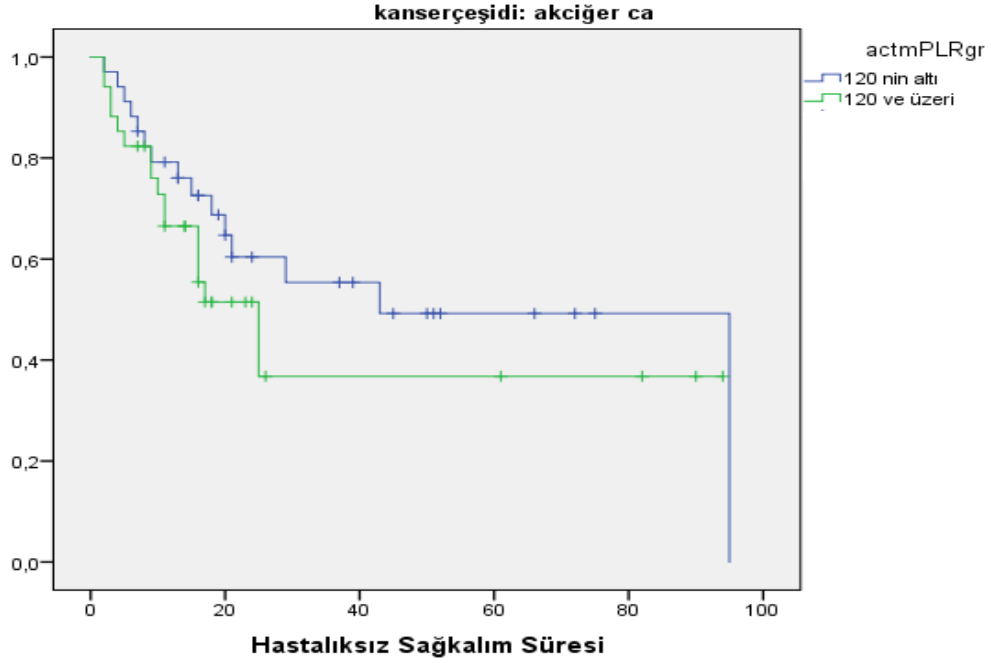
Şekil 8. Akciğer Kanserinde Nötrofil/Lenfosit Oranının Genel Sağkalım Üzerine Etkisi

4.4.3. Platelet/Lenfosit Oranının Hastalısız Sağkalım ve Genel Sağkalım Üzerine Etkisi

Platelet/Lenfosit oranı medyan değerin altında (PLR 120 altı) olan hastalarda ortalama hastalısız sağkalım 55.4 ay (%95 CI: 39.5-71.2) iken, Platelet/Lenfosit oranı medyan değerin üzerinde (PLR 120 ve üzeri) olan hastalarda ortalama hastalısız sağkalım 42.8 ay (%95 CI: 26.1-59.4) olarak bulundu. Genel sağkalımda iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ($p=0.252$) (Tablo 30).

Tablo 31. Akciğer Kanserinde Platelet/Lenfosit Oranının Sağkalım Üzerine Etkisi

Platelet/Lenfosit Oranı	Hasta Sayısı (%)	Genel Sağkalım(Ay) (%95 CI)	p değeri
Medyan Değerin Altı (120 altı)	34 (%50)	55.4 ay (%95 CI: 39.5-71.2)	0.252
Medyan Değerin Üzeri (120 ve üzeri)	34 (%50)	42.8 ay (%95 CI: 26.1-59.4)	0.252

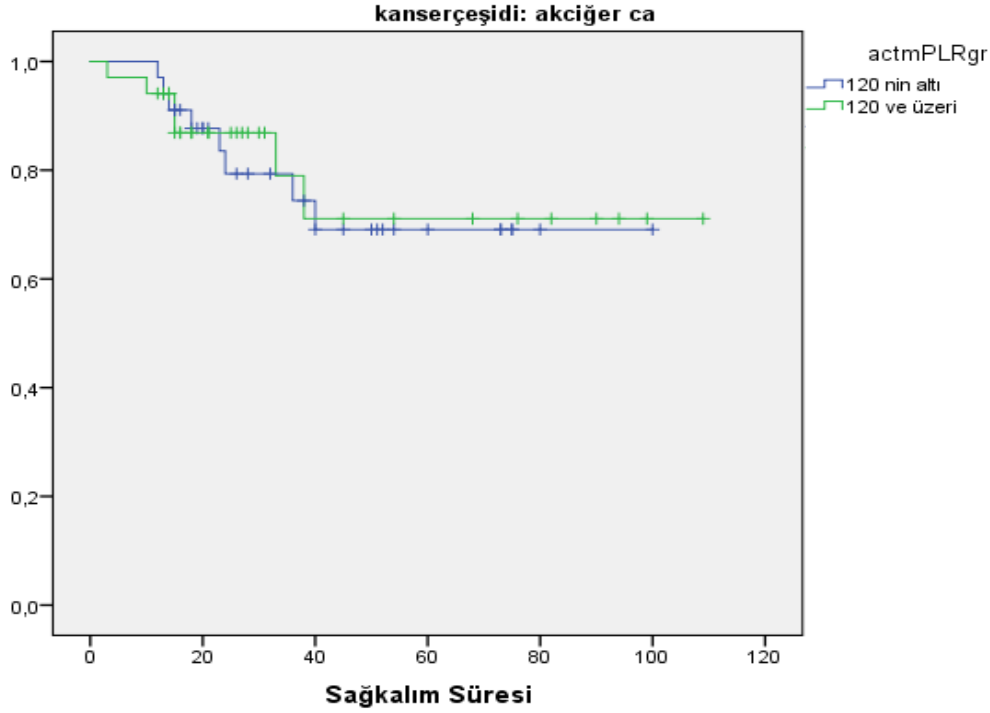


Şekil 9. Akciğer Kanserinde Platelet/Lenfosit Oranının Hastaliksız Sağkalım Üzerine Etkisi

Platelet/Lenfosit oranı medyan değerinin altında (PLR 120 altı) olan hastalarda ortalama genel sağkalım 76.7 ay (%95 CI: 62.9-90.4) iken, Platelet/Lenfosit oranı medyan değerinin üzerinde (PLR 120 ve üzeri) olan hastalarda ortalama genel sağkalım 84.5 ay (%95 CI: 66.7-102.3) olarak bulundu. Genel sağkalımda iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu ($p=0.871$) (Tablo 31).

Tablo 32. Akciğer Kanserinde Platelet/Lenfosit Oranının Genel Sağkalım Üzerine Etkisi

Platelet/Lenfosit Oranı	Hasta Sayısı (%)	Genel Sağkalım(Ay) (%95 CI)	p değeri
Medyan Değerin Altı (120 altı)	34 (%50)	76.7 ay (%95 CI: 62.9-90.4)	0.871
Medyan Değerin Üzeri (120 ve üzeri)	34 (%50)	84.5 ay (%95 CI: 66.7-102.3)	0.871



Şekil 10. Akciğer Kanserinde Platelet/Lenfosit Oranının Genel Sağkalım Üzerine Etkisi

4.4.4. Akciğer Kanserinde Diğer Prognostik Faktörlerin Hastalıksız Sağkalım Üzerine Etkisi

Akciğer kanseri hastalarında cinsiyetin hastalıksız sağkalıma etkisi incelendiğinde; erkek hastalar 49.1 ay (%95 CI: 37.2-61.0) iken kadın hastalarda hastalıksız sağkalım 27.6 ay (%95 CI: 30.6-29.0) idi. İstatiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.295$).

57 yaş altı akciğer kanseri hastaların hastalıksız sağkalım süresi 50.9 ay (%95 CI: 34.5-67.3) iken 57 yaş üzeri hastaların yaşam süresi 47.9 ay idi (%95 CI: 32.1-63.7). İstatiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.630$).

Akciğer kanseri hastalarında tümör boyutu 3 cm altında olan hastaların hastaliksız sağkalım süresi 65.0 ay (%95 CI: 47.7-82.3) iken 3 cm üzerinde olan hastaların hastaliksız sağkalım süresi 38.1 ay (%95 CI: 24.1-52.0) idi. Fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.026$).

Akciğer kanseri hastalarında cerrahi sınır sağlam olan grupta hastaliksız sağkalım 49.6 ay (%95 CI: 37.9-61.3) iken cerrahi sınır sağlam olmayanlarda hastaliksız sağkalım 15.5 ay (%95 CI: 7.8-23.1) idi. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.859$).

Lenfovasküler invazyonu olmayan hastalarda hastaliksız sağkalım 58.3 ay (%95 CI, 42.9-73.8) iken lenfovasküler invazyonu olan hastalarda hastaliksız sağkalım 35.5 ay (%95 CI: 15.6-55.4) idi. İstatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.086$).

Kitleye RT tedavisi almamış olan hastalarda hastaliksız sağkalım 57.8 ay (%95 CI: 45.3-70.3) iken, RT tedavisi alan hastalarda hastaliksız sağkalım 17.1 ay (%95 CI: 8.0-26.2) idi. Fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.002$).

Adjuvan kemoterapi almamış hastalarda hastaliksız sağkalım 63.0 ay (%95 CI: 46.3-79.7) iken, adjuvan kemoterapi alan hastalarda hastaliksız sağkalım 36.3 ay (%95 CI: 21.3-51.4) idi. Fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p= 0.037$).

Lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda hastaliksız sağkalım 46.6 ay (%95 CI: 32.7-60.4) iken lenf nodu tutulumu olan hastalarda hastaliksız sağkalım 56.3 ay idi (%95 CI: 39.3-73.3). İstatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.557$).

Düşük evre akciğer kanseri hastalarında hastaliksız sağkalım 59.5 ay (%95 CI: 39.5-79.5) iken, ileri evre meme kanseri hastalarında hastaliksız sağkalım 44.7 ay (%95 CI: 31.0-58.5) idi. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.159$).

Hastalar yaş, cinsiyet, cerrahi sınır durumu, lenfovasküler invazyon varlığı, lenf nodu tutulumu durumu, evrenin hastaliksız sağkalım üzerine etkisi açısından incelendi. Ancak istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı.

Ancak tümör boyutu büyük olanlarda hastaliksız sağkalım istatistiksel açıdan anlamlı olmak üzere daha kısa bulundu. Adjuvan kemoterapi alan ve kitleye radyoterapi uygulanan hastalarda hastaliksız sağkalım istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha kısa bulundu.

Akciğer kanserli hastalarda prognostik faktörlere göre dağılım ve sağkalım oranları tabloda gösterilmiştir (Tablo 32).

Tablo 33. Akciğer Kanserinde Diğer Prognostik Faktörlerin Hastaliksız Sağkalım Üzerine Etkisi

		Hasta sayısı (%)	Hastaliksız sağkalım (ay) (%95 CI)	p değeri
Cinsiyet	Kadın	7 (10.3)	27.6 (%95 CI: 30.6-29.0)	0.295
	Erkek	61 (89.7)	49.1 (%95 CI: 37.2-61.0)	
Yaş	57 yaş altı	33 (48.5)	50.9 (%95 CI: 34.5-67.3)	0.630
	57 yaş üstü	35 (51.5)	47.9 (%95 CI: 32.1-63.7)	
Tümör boyutu	3 cm altı	31 (45.5)	65.0 (%95 CI: 47.7-82.3)	0.026
	3 cm üstü	37 (54.5)	38.1 (%95 CI: 24.1-52.0)	
Lenfovasküler invazyon	Var	21 (35)	35.5 (%95 CI: 15.6-55.4)	0.086
	Yok	39 (65)	58.3 (%95 CI: 42.9-73.8)	
Lenf nodu tutulumu	Var	23 (33.8)	56.3 (%95 CI: 39.3-73.3)	0.557
	Yok	45 (66.2)	46.6 (%95 CI: 32.7-60.4)	
Evre	Düşük evre (evre 1)	23 (33.8)	59.5 (%95 CI: 39.5-79.5)	0.159
	İleri evre (evre 2,3)	45 (66.2)	44.7 (%95 CI: 31.0-58.5)	
Adjuvan kemoterapi durumu	Almış	37 (54.4)	36.3 (%95 CI: 21.3-51.4)	0.037
	Almamış	31 (45.6)	63.0 (%95 CI: 46.3-79.7)	
Cerrahi sınır	Sağlam	66 (97)	49.6 (%95 CI: 37.9-61.3)	0.859
	Sağlam olmayan	2 (3)	15.5 (%95 CI: 7.8-23.1)	
RT	Alan	13 (19.1)	17.1 (%95 CI: 8.0-26.2)	0.002
	Almayan	55 (80.9)	57.8 (%95 CI: 45.3-70.3)	

4.4.5. Akciğer Kanserinde Diğer Prognostik Faktörlerin Genel Sağkalım Üzerine Etkisi

57 yaş altı akciğer kanseri hastaların yaşam süresi 91.5 ay (%95 CI: 77.1 – 105.8) iken 57 yaş üzeri hastaların yaşam süresi 72.1 ay idi (%95 CI: 57.1–87.0). İstatiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.314).

Akciğer kanseri hastalarında tümör boyutu 3 cm altında olan hastaların yaşam süresi 78.8 ay (%95 CI: 63.7–93.9) iken 3 cm üzerinde olan hastaların yaşam süresi 83.1 ay (%95 CI: 67.7–98.5) idi. İstatiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.969).

Akciğer kanseri hastalarında cerrahi sınır sağlam olan grupta genel sağkalım 84.9 ay (%95 CI: 73.4-96.3) iken cerrahi sınır sağlam olmayanlarda genel sağkalım 15.5 ay idi (%95 CI: 7.8-23.1). Fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.036$).

Lenfovasküler invazyonu olmayan hastalarda genel sağkalım 91.2 ay (%95 CI: 78.3-104.2) iken lenfovasküler invazyonu olan hastalarda genel sağkalım 66.6 ay (%95 CI: 45.6-87.6) idi. İstatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.459$).

Kitleye RT tedavisi almamış olan hastalarda genel sağkalım 88.9 ay (%95 CI: 77.1-100.6) iken, RT tedavisi alan hastalarda genel sağkalım 45.3 ay (%95 CI: 25.3-65.3) idi. Fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.009$).

Adjuvan kemoterapi almamış hastalarda genel sağkalım 93.2 ay (%95 CI: 84.1-102.3) iken, adjuvan kemoterapi alan hastalarda genel sağkalım 69.3 ay (%95 CI: 51.9-86.7) idi. Fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.009$).

Lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda genel sağkalım 88.1 ay (%95 CI: 75.4-100.9) iken lenf nodu tutulumu olan hastalarda genel sağkalım 62.2 ay idi (%95 CI: 42.7-81.7). İstatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.200$).

Düşük evre akciğer kanseri hastalarında genel sağkalım 100.3 ay (%95 CI: 88.9-111.7) iken, ileri evre meme kanseri hastalarında genel sağkalım 69.2 ay (%95 CI: 55.5- 82.9) idi. İstatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p= 0.087$).

Hastalar yaş, lenfovasküler invazyon varlığı, tümör boyutu, lenf nodu tutulumu durumu, evrenin genel sağkalım üzerine etkisi açısından incelendi. Ancak istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı.

Ancak cerrahi sınır sağlam olmayan hastalarda genel sağkalım istatistiksel açıdan anlamlı olmak üzere daha kısa bulundu. Adjuvan kemoterapi alan ve kitleye radyoterapi uygulanan hastalarda genel sağkalım istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha kısa bulundu.

Akciğer kanserli hastalarda prognostik faktörlere göre dağılım ve sağkalım oranları tabloda gösterilmiştir (Tablo 33).

Tablo 34. Akciğer Kanserinde Diğer Prognostik Faktörlerin Genel Sağkalım Üzerine Etkisi

		Hasta sayısı (%)	Genel sağkalım (ay) (%95 CI)	p değeri
Cinsiyet	Kadın	7 (10.3)	27.6 (%95 CI: 30.6-29.0)	0.295
	Erkek	61 (89.7)	49.1(%95 CI: 37.2-61.0)	
Yaş	57 yaş altı	33 (48.5)	91.5(%95 CI: 77.1-105.8)	0.314
	57 yaş üstü	35 (51.5)	72.1(%95 CI: 57.1-87.0)	
Tümör boyutu	3 cm altı	31 (45.5)	78.8 (%95 CI: 63.7-93.9)	0.969
	3 cm üstü	37 (54.5)	83.1 (%95 CI: 67.7-98.5)	
Lenfovasküler invazyon	Var	21 (35)	66.6 (%95 CI: 45.6-87.6)	0.459
	Yok	39 (65)	91.2(%95 CI: 78.3-104.2)	
Lenf nodu tutulumu	Var	23 (33.8)	62.2 (%95 CI: 42.7-81.7)	0.200
	Yok	45 (66.2)	88.1(%95 CI: 75.4-100.9)	
Evre	Düşük evre (evre 1)	23 (33.8)	100.3(%95CI: 88.9-111.7)	0.087
	İleri evre (evre 2,3)	45 (66.2)	69.2 (%95 CI: 55.5- 82.9)	
Adjuvan kemoterapi durumu	Almış	37 (54.4)	69.3 (%95 CI: 51.9-86.7)	0.009
	Almamış	31 (45.6)	93.2 (%95 CI: 84.1-102.3)	
Cerrahi sınır	Sağlam	66 (97)	84.9 (%95 CI: 73.4-96.3)	0.036
	Sağlam olmayan	2 (3)	15.5 (%95 CI: 7.8-23.1)	
RT	Alan	13 (19.1)	45.3 (%95 CI: 25.3-65.3)	0.009
	Almayan	55 (80.9)	88.9 (%95 CI: 77.1-100.6)	

5. TARTIŞMA

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanserdir. Tedavi yöntemlerindeki gelişim ve erken tanı yöntemlerinin kullanılmasıyla son yıllarda çoğu batı ülkelerinde meme kanseriyle ilişkili mortalite azalmıştır. Buna rağmen, kadınlarda kanserden ölümlerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır (1). Ülkemizde, Türkiye Birleşik Veri Tabanı 2014 verilerine göre tüm yaş gruplarında meme kanseri kadınlarda %24,9 ile en sık görülen kanserdir (2). Meme kanserinde yaş (4,5), menapozal durum (4,5), aksiller lenf nodu tutulumu (6), tümör boyutu (7), histolojik ve nükleer grade (8-10), lenfovasküler invazyon (11), histolojik tip (12), hormon reseptörü durumu (11), HER2 pozitifliği durumu bilinen prognostik faktörlerdir.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 2012 yılında akciğer kanserinin toplam 1.8 milyon yeni vaka ile tüm kanserlerin %12.9'unu oluşturduğunu bildirmiştir (1). Uluslararası Kanser Ajansı (IARC) tarafından yayınlanan GLOBOCAN 2012 verilerine göre dünyada akciğer kanseri erkeklerde en sık görülen kanser iken, kadınlarda ise 4. sırada yer almaktadır. National Cancer Institute, 2010-2014 verilerine göre akciğer kanseri insidansı 55,8 /100.000 iken akciğer kanserine bağlı mortalite hızı ise 44,7/100.000 olarak tespit edilmiştir (13). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) istatistiklerine göre yılda 1.4 milyon insan akciğer kanserine bağlı ölmektedir (14). Akciğer kanseri ülkemizde, Türkiye Birleşik Veri Tabanı 2014 verilerine göre tüm yaş gruplarında erkeklerde %21,1 ile en sık görülen kanser iken; kadınlarda ise %5 ile 5. sırada yer almaktadır (2). Prognostik faktörler yaş, cinsiyet, pulmoner fonksiyonlar, eşlik eden hastalık varlığı, hastanın performans durumu, tümör evresi, tümör tipi, moleküler biyolojik faktörler ve tedavi ile ilişkili durumlardır (16).

İnflamasyon tümör progresyonunun önemli komponenti olup kanserlerin çoğu kronik irritasyon, inflamasyon ve infeksiyon durumlarından oluşmaktadır (17). Maligniteler kronik inflamasyonu indüklemektedir (17, 18). Bundan dolayı tümörün mikro yapısındaki değişikliklerle prognoz arasındaki ilişki incelenmektedir. Tümörün mikroçevresindeki granülosit ve lenfosit gibi hücreler tümör stromasının önemli bileşeni olup karsinogenezi ve metastaz gelişimini etkilemektedir. Periferik

kanda dolaşan granülosit ve lenfosit hücreleri ise bu immün sistem hücreleri ile yakından ilişkilidir (19).

Son çalışmalarda; meme kanserinde tümör gelişimi ve kanser progresyonunda konakçının immun cevabının rolü kanıtlanmıştır (159). Meme kanserli hastalarda, artmış nötrofil sayısı kötü prognozu gösterir (160). Ayrıca renal hücreli karsinom, metastatik melanom ve ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan hastalarda tedavi öncesi yüksek nötrofil sayısının sağkalım için kötü prognostik faktör olduğu rapor edilmiştir (142, 143, 158). Nötrofiller ekstraselüler matriksi yeniden şekillendirerek ve immün sistemin sitolitik aktivitesini baskılayarak ve mutasyon oranını artıran reaktif oksijen radikalleri, NO ve arjinaz sekresyonu sağlayarak tümör büyümesi ve metastaza yardımcı olduğu gösterilmiştir (161-164). Önceki çalışmaların sonuçları, tümör infiltrate nötrofillerin tümör büyümesini, anjiyogenezis ve tümör hücresi intravazasyonu artırabileceğini göstermektedir (165-168). Ek olarak, dolaşımdaki nötrofillerin, tümör büyümesini sağlayan inflamatuvar mediatörleri ürettiği ve kanser prognozuyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (156). Aksine, tümörde lenfositlerin varlığı, meme kanserinde kemoterapiye daha iyi yanıt ve daha iyi prognoz ile ilişkilidir (169). Tümör infiltrate lenfositler; tümörün büyümesine ve migrasyonuna engel olarak organizmayı tümör hücrelerinden korumaktadır (170). Ayrıca, dolaşımdaki yüksek lenfosit oranı birçok kanser tipinde uzun yaşam süresi ile ilişkili iken dolaşımdaki düşük lenfosit sayısı kanser progresyonu ve kötü prognozla ile ilişkilendirilmiştir (171-175).

Tümör hücreleri veya mikroçevresindeki hücrelerden salınan IL1, IL3, IL6 gibi inflamatuvar sitokinler megakaryositleri stimule ederek platelet artışına neden olmaktadır (176). Trombositler; trombosit türevli büyüme faktörü (PDGF), platelet faktörü 4 (PF4) ve VEGF gibi bazı büyüme faktörleri salgılayarak tümör hücrelerinin proliferasyonunu, adhezyonunu, anjiyogenezis artırarak tümör büyümesi ve metastazı sağlar (177).

Kanser hastalarında inflamatuvar cevabın olması ve nötrofil, lenfosit ve plateletin bu inflamasyonda etkin rol alması nedeniyle NLR'nin ve PLR'nin inflamatuvar bir belirteç olarak kullanılabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda, NLR'nin ve PLR'nin rezeksiyon uygulanmış meme kanseri ve akciğer kanseri hastalarında prognostik belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağını belirlemek amacıyla yapılmıştır.

Bizim çalışmamızda; meme kanseri hastalarında Nötrofil/Lenfosit oranı medyan değerinin altında olan hastalarda ortalama hastalıksız sağkalım 73.3 ay (%95 CI, 65.0-81.5) iken, Nötrofil/Lenfosit oranı medyan değerinin üzerinde olan hastalarda ortalama hastalıksız sağkalım süresi 62.8 ay (%95 CI, 53.7-72.0) olarak bulundu. Genel sağkalımda iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmedi ($P= 0.079$). Nötrofil/Lenfosit oranı medyan değerinin altında olan hastalarda ortalama genel sağkalım 81.2 ay (%95 CI, 76.0-86.4) iken, Nötrofil/Lenfosit oranı medyan değerinin üzerinde olan hastalarda ortalama genel sağkalım 75.4 ay (%95 CI, 67.7-83.0) olarak bulundu. Genel sağkalımda iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu ($p=0.436$). Çalışmamızda yer alan meme kanserli hastalarda Nötrofil/lenfosit oranı medyan değerinin üzerinde olan grupta hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım süresinin kısa olduğu tespit edildi. Fakat istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu.

Liu X ve arkadaşlarının 5523 meme kanserli hastada tedavi öncesi NLR'nin prognostik rolü üzerine yapmış oldukları bir metaanaliz çalışmasında; tedavi öncesi yüksek Nötrofil/Lenfosit oranının kısa hastalıksız sağkalım ile ilişkili olduğu bulunmuştur (HR=1.72, 95% CI=1.30–2.27, $P <0.001$) (178). Ulaş ve arkadaşlarının HER2 pozitif erken evre meme kanserli hastalarda yapmış olduğu bir çalışmada NLR'nin düşük olması uzun sağkalım ile ilişkili olduğu bulunmuştur (179). Azab ve arkadaşlarının yaptıkları 437 meme kanseri hastasının yer aldığı bir kohort çalışmada; NLR'nin mortalite üzerindeki prognostik etkisinin PLR'den üstün olduğu gösterilmiştir. Mevcut çalışmadaki hasta grubunun heterojenitesi, farklı coğrafik bölge ve ırkları içermesi açısından önemlidir. (180).

Ayrıca; Yao ve arkadaşlarının Çinli meme kanseri hastalarında yaptığı bir çalışmada; yüksek NLR'nin ($NLR > 2.57$) düşük OS ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (182). Liu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yüksek NLR değerinin düşük DFS ve OS ile ilişkili olduğu bulunmuştur (183). Bajin Wei ve arkadaşlarının NLR'nin 7951 meme kanserli hastada prognoza etkisinin değerlendirildiği metaanaliz çalışmasında; yüksek NLR'nin daha kısa DFS (HR =1.46, 95% CI: 1.12–1.90, $P=0.044$) ve OS

(HR =2.03, 95% CI: 1.41–2.93, P<0.001) ile ilişkili olduğu bulunmuştur (184). Nakano K ve arkadaşlarının 167 Japon meme kanserli hastada NLR'nin prognoza etkisinin araştırıldığı bir çalışmada; NLR değeri ≥ 2.5 olan hastalarda erken hastalık nüksü ve erken mortalite tespit edilmiştir (185).

Ancak; Sabine Krenn-Pilko ve arkadaşlarının operasyon öncesi NLR değerinin 762 meme kanserli hastada prognoza etkisinin araştırıldığı çalışmada; tek değişkenli analiz sonucunda yüksek NLR hastalarında kötü DFS tespit edilmiştir (HR 2.08, 95%CI 1.33- 3.26, p=0.001). Ancak yüksek NLR ile OS ilişkisi bulunamamıştır (HR 1.60, 95%CI 0.92-2.78, p=0.098). Çok değişkenli analiz sonucunda yüksek NLR hastalarında kötü DFS tespit edilmiştir (HR 1.96, 95%CI 1.14-3.38, p=0.015) (186). Pingping Zhang ve arkadaşlarının 162 meme kanserli hastada yaptıkları retrospektif çalışmada; tek değişkenli analizde, yüksek NLR'nin hastaliksız sağkalım üzerinde kötü prognostik etkisi olduğu (HR: 1.808 95% CI: 1.021–3.202; P=0.042); OS üzerinde etkisi olmadığı gösterilmiştir. Çok değişkenli analizde, NLR'nin DFS ve OS üzerinde etkisi olmadığı gösterilmiştir (187).

Bizim çalışmamızda; meme kanserli hastalarda Platelet/Lenfosit oranı medyan değerinin altında olan hastalarda ortalama hastaliksız sağkalım süresi 70.9 ay (%95 CI, 62.4-79.4) iken, Platelet/Lenfosit oranı medyan değerinin üzerinde olan hastalarda ortalama hastaliksız sağkalım 66.5 ay (%95 CI, 57.7-75.3) olarak bulundu. Hastaliksız sağkalımda iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmedi (p=0.543). Platelet/Lenfosit oranı medyan değerinin altında olan hastalarda ortalama genel sağkalım 78.7 ay (%95 CI, 72.4-85.0) iken, Platelet/Lenfosit oranı medyan değerinin üzerinde olan hastalarda ortalama genel sağkalım 79.5 ay (%95 CI, 73.8-85.1) olarak bulundu. Genel sağkalımda iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu (p=0.816). Çalışmamızda Platelet/ Lenfosit oranı medyan değerinin üzerinde olan meme kanseri hastalarının daha kısa hastaliksız sağkalıma sahip olduğu tespit edilmiştir.

Hideya Takeuchi ve arkadaşlarının meme kanserli hastalarda preoperatif inflamatuvar belirteçlerinin prognoza etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada 296 hastada preoperatif yüksek PLR'nin kısa DFS ile ilişkili olduğu bulunmuştur (P<0.05). Yüksek NLR ve düşük NLR arasında fark bulunmamıştır (P = 0.11). Tek değişkenli analiz sonucunda, tümör boyutu, lenf nodu tutulumu, nükleer grade, CRP

ve PLR'nin kısa DFS ile ilişkili olduğu bulunmuş. Çok değişkenli analizde, nükleer grade, CRP ve PLR bağımsız olarak kötü prognoz ile ilişkili olduğu bulunmuştur (188). S Krenn-Pilko ve arkadaşlarının 793 meme kanserli hastalarda preoperatif yüksek PLR'nin prognozla ilişkisinin araştırıldığı çalışmada; yüksek PLR'nin hastalığa bağlı mortalite üzerinde kötü prognostik etkisi olduğu gösterilmiştir (HR: 2.03, 95% CI: 1.03–4.02; P=0.042). Çok değişkenli analizde, NLR'nin önemli bir prognostik etkisi saptanmamıştır (HR:1.247, % 95 CL: 0.811-1.918, p = 0.315) (189).

Bizim çalışmamızda; akciğer kanseri hastalarında Nötrofil/Lenfosit oranı medyan değerinin altında olan hastalarda ortalama hastaliksız sağkalım 50,8 ay (%95 CI, 33,9-67,8) iken, Nötrofil/Lenfosit oranı medyan değerinin üzerinde olan hastalarda ortalama hastaliksız sağkalım 47,3 ay (%95 CI, 32,4-62,2) olarak bulundu. Hastaliksız sağkalımda iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu (p=0.875). Nötrofil/Lenfosit oranı medyan değerinin altında olan hastalarda ortalama genel sağkalım 78,2 ay (%95 CI, 64,3-92,1) iken, Nötrofil/Lenfosit oranı medyan değerinin üzerinde olan hastalarda ortalama genel sağkalım 82,3 ay (%95 CI, 64,5-100,1) idi. Genel sağkalımda iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu (p=0.937).

Bizim çalışmamızda; akciğer kanseri hastalarında Platelet/Lenfosit oranı medyan değerinin altında olan hastalarda ortalama hastaliksız sağkalım 55,4 ay (%95 CI, 39,5-71,2) iken, Platelet/Lenfosit oranı medyan değerinin altında olan hastalarda ortalama hastaliksız sağkalım 42,8 ay (%95 CI, 26,1-59,4) olarak bulundu. Hastaliksız sağkalımda iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu (p=0.252). Platelet/Lenfosit oranı medyan değerinin altında olan hastalarda ortalama genel sağkalım 76,7 ay (%95 CI, 62,9-90,4) iken, Platelet/Lenfosit oranı medyan değerinin üzerinde olan hastalarda ortalama genel sağkalım 84,5 ay (%95 CI, 66,7-102,3) olarak bulundu. Genel sağkalımda iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu (p=0.871).

Min Deng ve arkadaşlarının KHAK hastalarında tedavi öncesi NLR ve PLR'nin prognoza etkisinin araştırıldığı çalışmada; yüksek NLR değerinin (NLR \geq 2.65) kısa PFS ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (p<0.001). Ayrıca yüksek NLR değerinin (NLR \geq 2.65) kısa OS ile ilişkili olduğu bulunmuştur. PLR değerinin OS

üzerine etkisi anlamlı bulunmamıştır (190). M H Kang ve arkadaşlarının KHAK hastalarında NLR'nin prognoza etkisinin araştırıldığı çalışmada; yüksek NLR değerinin kısa OS (P = 0.019) ve kısa PFS (P = 0.005) ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Buna karşın tanı anındaki yüksek PLR değerinin OS (P = 0.467) ve PFS (P = 0.205) ile ilişkili olmadığı tespit edilmiştir (191). Yusuke Takahashi ve arkadaşlarının komplet rezeksiyon yapılan akciğer adenokarsinomlu hastalarda NLR'nin prognoza etkisinin araştırıldığı bir çalışmada; yüksek NLR'nin (NLR \geq 2.5) kısa OS (p<0.001) ve kısa DFS (p<0.001) ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Çok değişkenli analizde; yüksek NLR'nin bağımsız prognostik faktör olduğu tespit edilmiştir (HR:1.822, 95% CI 1.133-2.931, p: 0.013), (192). Liqun Wang ve arkadaşlarının 695 akciğer kanseri hastasında PLR ve NLR'nin prognoza etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada; yüksek NLR'nin kısa OS ile ilişkili olduğu bulunmuştur (P=0.041). Buna rağmen düşük ve yüksek PLR arasında OS etkisi açısından fark yoktu (P=0.217), (193). Yu Yu ve arkadaşlarının 7219 akciğer kanseri hastalarda yaptıkları bir metaanaliz çalışmasında; tedavi öncesi yüksek NLR değerinin kısa OS (HR=1.46, 95% CI: 1.30–1.64) ve kısa PFS (HR=1.42, 95% CI: 1.15–1.75) ile ilişkili olduğu bulunmuştur (194).

Ancak; Haidan Lan ve arkadaşlarının KHDAK hastalarında cerrahi öncesi NLR ve PLR'nin prognoza etkisinin araştırıldığı bir kohort çalışmada; hastalar 1 yıl süreyle takip edilmiş ve çalışmaya tüm evreler alınmış. Tek değişkenli analiz sonucunda yüksek PLR (P=0.002) ve NLR'nin (P<0.010) kısa OS ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Yüksek PLR (P<0.017) ise kısa RFS ile ilişkili bulunmuştur. NLR ve RFS ilişkisi bulunamamıştır. Çok değişkenli analiz sonucunda; yüksek PLR'nin (P=0.023) RFS için bağımsız prognostik faktör olduğu tespit edilmiştir. KHDAK hastalarında PLR (P = 0.103), NLR (P = 0.819) ile OS arasında ilişki bulunamamıştır (195). Tiehong Zhang ve arkadaşlarının KHDAK hastalarında operasyon öncesi PLR, NLR oranının prognoza etkisinin araştırıldığı bir çalışmada; tek değişkenli analiz sonucu yüksek NLR'nin (NLR \geq 3.3) kısa DFS (p= 0.007, HR:1.130) ve kısa OS (p:0.000, HR:1.187) ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Yüksek PLR'nin (PLR \geq 190) kısa DFS (p=0.074, HR:1.003) ve kısa OS (p: 0.016, HR:1.004) ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Çok değişkenli analiz sonucuna göre; yüksek NLR'nin kısa

DFS (p=0.007, HR:1.741) ve kısa OS (p: 0.002, HR:2.075) ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. PLR ile OS ve DFS arasında ilişki bulunamamıştır (196).

Cheng Yuan ve arkadaşlarının 1466 KHDAK hastasının yer aldığı bir kohort çalışmada; tek değişkenli analiz sonucuna göre, yüksek NLR değerinin kısa OS ile ilişkili olduğu bulunmuştur (HR: 1.351, p<0.001). Ancak çok değişkenli analiz sonucuna göre anlamlı olmadığı bulunmuştur (p=0.773). Yüksek PLR değerinin kısa OS ile ilişkili olduğu bulunmuştur (p=0.003). Ancak çok değişkenli analiz sonucu anlamlı bulunmamıştır (p=0.661), (197).

Berna Akıncı Ozyurek ve arkadaşlarının akciğer kanseri hastalarında NLR'nin prognostik değerinin araştırıldığı çalışmada; KHDAK hastalarında yüksek NLR'nin (NLR \geq 3) kısa OS ile ilişkili olduğu bulunmuştur (p=0.002). KHAK hastalarında NLR ve OS arasındaki ilişki anlamlı bulunmamıştır (p=0.408), (198).

KHDAK hastalarında NLR ve PLR değerlerinin OS ve DFS üzerindeki etkisi ile ilgili yapılan çalışmalarda farklı sonuçların elde edilmesi; farklı cutt off değerlerinin kullanılmış olmasına bağlı olabilir.

Çalışmamızda meme kanserli hastalarda Nötrofil/Lenfosit oranı medyan değer üzerinde olan hastalarda kısa hastaliksız sağkalım ve kısa genel sağkalıma sahip oldukları tespit edilmiştir. Meme kanserli hastalarda Platelet/Lenfosit oranı medyan değer üzerinde olan hastalarda kısa hastaliksız sağkalıma sahip oldukları tespit edilmiştir. Akciğer kanseri hastalarında Nötrofil/Lenfosit oranı ve Platelet/Lenfosit oranı medyan değer üzerinde olan hastalarda kısa hastaliksız sağkalıma sahip oldukları tespit edilmiştir. Ancak bu farklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Bu durum hasta sayımızın az olması ile ilişkili olabilir. Çok merkezli ve fazla sayıda hasta ile prospektif çalışmalar planlanabilir. Ayrıca yapılan çalışmalarda PLR ve NLR için farklı cutt off değerleri kullanılmıştır. Standaard cutt off değerlerinin bulunmaması sonuçları etkilemiş olabilir. Ayrıca ırklar arasında cutt off değerlerinin farklı olabileceği gösteren çalışmalar mevcuttur. Örneğin Kafkas ırkında yüksek Nötrofil ve düşük lenfosit değerleri tespit edilmiştir. Sigara, alkol kullanımı ile ilgili bilgilere erişilememiştir.

Meme kanseri kadınlarda görülen en sık kanser iken akciğer kanseri kansere bağlı mortalitede en sık görülen kanserdir. Tanı anında tedavimizi yönlendirecek ucuz ve etkili prognostik faktörler önemlidir. Beyaz küre ve alt tipleri olan nötrofil

ile lenfositin sayımı rutin tam kan sayımında yapılmaktadır. Ucuz, kolay ulaşılabilir ve tekrarlanabilir bir yöntemdir. Tedavi öncesi NLR ve PLR değerlerinin prognostik değeri net olarak kanıtlanmamış olup çok merkezli ve daha fazla hasta sayısının olduğu kapsamlı prospektif çalışmalarla desteklendiğinde NLR'nin ve PLR'nin inflamatuvar etkisi kesin gösterilebilir ve klinikte prognostik belirteç olarak kullanılabilir.



6. SONUÇLAR

1. Meme kanserli hastalarda; Nötrofil/Lenfosit oranı medyan değerinin altında olan hastalarda ortalama hastalıksız sağkalım 73.3 ay (%95 CI, 65.0-81.5) iken, Nötrofil/Lenfosit oranı medyan değerinin üzerinde olan hastalarda ortalama hastalıksız sağkalım süresi 62.8 ay (%95 CI, 53.7-72.0) olarak bulundu. Hastalıksız sağkalımda iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmedi (P= 0.079)
2. Meme kanserli hastalarda; Nötrofil/Lenfosit oranı medyan değerinin altında olan hastalarda ortalama genel sağkalım 81.2 ay (%95 CI, 76.0-86.4) iken, Nötrofil/Lenfosit oranı medyan değerinin üzerinde olan hastalarda ortalama genel sağkalım 75.4 ay (%95 CI, 67.7-83.0) olarak bulundu. Genel sağkalımda iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu (p=0.436)
3. Meme kanserli hastalarda; Platelet/Lenfosit oranı medyan değerinin altında olan hastalarda ortalama hastalıksız sağkalım süresi 70.9 ay (%95 CI, 62.4-79.4) iken, Platelet/Lenfosit oranı medyan değerinin üzerinde olan hastalarda ortalama hastalıksız sağkalım 66.5 ay (%95 CI, 57.7-75.3) olarak bulundu. Hastalıksız sağkalımda iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmedi (p=0.543)
4. Meme kanserli hastalarda; Platelet/Lenfosit oranı medyan değerinin altında olan hastalarda ortalama genel sağkalım 78.7 ay (%95 CI, 72.4-85.0) iken, Platelet/Lenfosit oranı medyan değerinin üzerinde olan hastalarda ortalama genel sağkalım 79.5 ay (%95 CI, 73.8-85.1) olarak bulundu. Genel sağkalımda iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu (p=0.816)
5. Akciğer kanserli hastalarda; Nötrofil/Lenfosit oranı medyan değerinin altında olan hastalarda ortalama hastalıksız sağkalım 50,8 ay (%95 CI, 33,9-67,8) iken, Nötrofil/Lenfosit oranı medyan değerinin üzerinde olan hastalarda ortalama hastalıksız sağkalım 47,3 ay (%95 CI, 32,4-62,2) olarak bulundu. Hastalıksız sağkalımda iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu (p=0.875)

6. Akciğer kanserli hastalarda; Nötrofil/Lenfosit oranı medyan değerini altında olan hastalarda ortalama genel sağkalım 78,2 ay (%95 CI, 64,3-92,1) iken, Nötrofil/Lenfosit oranı medyan değerini üzerinde olan hastalarda ortalama genel sağkalım 82,3 ay (%95 CI, 64,5-100,1) idi. Genel sağkalımda iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu ($p=0.937$)
7. Akciğer kanserli hastalarda; Platelet/Lenfosit oranı medyan değerini altında olan hastalarda ortalama hastalıksız sağkalım 55,4 ay (%95 CI, 39,5-71,2) iken, Platelet/Lenfosit oranı medyan değerini üzerinde olan hastalarda ortalama hastalıksız sağkalım 42,8 ay (%95 CI, 26,1-59,4) olarak bulundu. Genel sağkalımda iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ($p=0.252$)
8. Akciğer kanserli hastalarda; Platelet/Lenfosit oranı medyan değerini altında olan hastalarda ortalama genel sağkalım 76,7 ay (%95 CI, 62,9-90,4) iken, Platelet/Lenfosit oranı medyan değerini üzerinde olan hastalarda ortalama genel sağkalım 84,5 ay (%95 CI, 66,7-102,3) olarak bulundu. Genel sağkalımda iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu. ($p=0.871$)

7. KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1; 136(5): E359-86.
2. Şencan İ, Keskinçilic B. Türkiye kanser istatistikleri. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kansere Daire Başkanlığı. [son güncelleme 2017; erişim tarihi 19.06.2017] Available from: http://kanser.gov.tr/Dosya/ca_istatistik/2014-RAPOR._uzun.pdf
3. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York: Springer; 2010.
4. Margolase RG, Fisher B, Hortobagyi GN, Bloomer WD. Neoplasms of the breast. In: Holland, Frei, Bast, Kufe, Pollock, Weichselbaum (eds), *Cancer Medicine*. Ed 5, 1733-1822. B.C Decker Inc, Canada 2000
5. Thor AD, Jeruss JS. Prognostic and predictive markers in breast cancer. In: Bonadonna G, Hortobagyi GN, Gianni AM (eds), *Text Book of Breast Cancer*. Ed 2,63-84. Martin Dunitz United, Kingdom 2001.
6. Tavassoli FA, Deville P. Pathology & Genetics Tumors International Academy Of Pathology, tumors of female genital tract and breast. IARC Presss, Lyon, France 2003; 13-60.
7. Elkin EB, Hudis C, Begg CB, Schrag D. The effect of changes in tumor size on breast carcinoma survival in the U.S.: 1975-1999. *Cancer* 2005; 104(6): 1149-57.
8. Pegram MD, Casciato DA. Chapter 10: Breast Cancer. Casciato DA, Territo MC. *Manual of Clinical Oncology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2009. p.237-64.
9. Arriagada R, Le MG, Dunant A, Tubiana M, Contesso G. Twenty-five years of follow-up in patients with operable breast carcinoma: correlation between clinicopathologic factors and the risk of death in each 5-year period. *Cancer* 2006; 106(4): 743-50.
10. Warwick J, Tabar L, Vitak B, Duffy SW. Time-dependent effects on survival in breast carcinoma: results of 20 years of follow-up from the Swedish Two-County Study. *Cancer* 2004; 100(7): 1331-6.
11. Burstein HJ, Harris JR, Morrow M. Chapter106: Malignant tumors of the breast. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. DeVita, Hellman, and Rosenberg's *Cancer Principles & Practice of Oncology*. 9th ed. Philadelphia USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.p.1401-46.

12. Berg JW, Hutter RVP. Breast Cancer. *Cancer* 1995; 75: 257-269.
13. National Cancer Institute, Surveillance Epidemiology and End Results. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html> (Accessed on July 19, 2017).
14. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *Cancer J Clin Ca* 2014; 64: 9-29.
15. TÜSAD Akciğer Kanseri Çalışma Grubu. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Sekizinci Evreleme Özet Kitabı, Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği, 2016; 2-7.
16. Birim Ö, Kappetein AP, van Klaveren RJ, Bogers AJJC. Prognostic factors in non-small cell lung cancer surgery. *EJSO* 2006; 32: 12-23.
17. Aliustaoglu M, Bilici A, Ustaalioglu BB, Konya V, Gucun M, Seker M, Gumus M. The effect of peripheral blood values on prognosis of patients with locally advanced gastric cancer before treatment. *Med Oncol*. 2010; 27: 1060-5.
18. Hussein MR, Ahmed RA. Analysis of the mononuclear inflammatory cell infiltrates in the non-tumorigenic, pre-tumorigenic and tumorigenic keratinocytic hyperproliferative lesions of the skin. *Cancer Biol Ther*. 2005; 4: 819-21.
19. Pollard JW. Tumour-educated macrophages promote tumour progression and metastasis. *Nat Rev Cancer*. 2004; 4: 71-78.
20. Proctor MJ, McMillan DC, Morrison DS, Fletcher CD, Horgan PG, Clarke SJ. A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in patients with cancer. *Br J Cancer*. 2012; 107(4): 695-9.
21. Raunkaewmanee S, Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Srijaipracharoen S, Thavaramara T. Platelet to lymphocyte ratio as a prognostic factor for epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol*. 2012; 23: 265-73.
22. Lippman ME. Breast Cancer. In: Longo DL, editor. *Harrison's Hematology and Oncology*. New York McGraw Hill; 2010. p. 459-71.
23. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2005; 55(2): 74-108.
24. Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *The oncologist*. 2004; 9(6): 606-16.
25. İçli F. Onkolojik Hastalıklar. In: İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S, editors. *İç Hastalıkları*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2012. p. 1791-3.
26. Garber J. Risk Factors in: Silva EO, Zumda S (Eds.). *Breast cancer*. 3rd ed. Oxford: Elsevier Saunders; 2005. p.26-53.

27. Box BA, Russel CA. Breast Cancer. In: Casciato DA (Ed.). Manual of clinical oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2004. p233-53.
28. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet* 2002; 360(9328): 187-95.
29. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with Breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996; 347(9017): 1713-27.
30. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol.* 2001; 2(3): 133-40.
31. Muss HB. Meme Kanseri ve Benign Lezyonların Ayırıcı Tanısı. In: Goldman L, Ausiello D, editors. *Cecil Medicine*. 23 ed. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2011. p.1501-10.
32. Shapiro S, Venet W, Strax P. Current results of the breast cancer screening randomized trial: the health insurance plan of great New York study, In: screening for breast cancer. Toronto, Sam Huber Publishing, 1998
33. Schnitt SJ, Guidi AJ. Pathology of invasive breast cancer. In: Disease of the breast, editor. Harris JR, Morrow M, Lipmann ME, Osborne CK. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 541.
34. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ. WHO Classification of Tumours of the Breast. 4th ed. Lyon: IARC; 2012.
35. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, Pollack JR, Ross DT, Johnsen H, Akslen LA, Fluge O, Pergamenschikov A, Williams C, Zhu SX, Lønning PE, Børresen-Dale AL, Brown PO, Botstein D., Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000 Aug 17; 406(6797): 747-52.
36. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, Deng S, Johnsen H, Pesich R, Geisler S, Demeter J, Perou CM, Lønning PE, Brown PO, Børresen-Dale AL, Botstein D. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003; 100(14): 8418-23.
37. Hortobagyi GN, Esserman L, Buchholz TA. Neoplasm of the breast. In: Holland JF, Frei E (Eds.). *Cancer medicine*. 7th ed. London: BC Decker Inc; 2006. p. 1584-1643.
38. Spratt JS, Spratt SW. Medical and legal implications of screening and follow-up procedures cancer. *Cancer* 1990; 66: 1351-62.

39. O'grady LF, Lindfords KK. The palpable breast mass in: breast disease. Boston: Brown Co. 1995
40. Rimer BK. Breast Cancer Screening. In Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Hellman S(eds). Diseases of The Breast, Philadelphia. Lippincott Co. 1996
41. Sheen-Chen SM, Chen HS, Chen WJ, et al. Paget disease of the breast an easily overlooked disease. J Surg Oncol 2001; 76: 261-5.
42. MacArthur C, Smith A. The symptom presentation of breast cancer: is pain a symptom? *Journal of Public Health*, Volume 5, Issue 3, 1 August 1983, Pages 220–223
43. Kolak A, Kamińska M, Sygit K, Budny A, Surdyka D, Kukielka-Budny B, Burdan F. Primary and secondary prevention of breast cancer. *Ann Agric Environ Med*. 2017 Dec 23; 24(4): 549-553.
44. Gürbüz C. Kadınlar İçin Meme Sağlığı Bilgileri, Türkiye Meme Vakfı Yayınları, İstanbul, 2003.
45. Coşkun HŞ. Türkiye Klinikleri Tıbbi Onkoloji Özel Dergisi 5. Cilt 2. Sayı Meme Kanseri Özel Sayısı 2012
46. Saez RA, McGuire WL, Clark GM. Prognostic factors in breast cancer. *Semin Surg Oncol* 1989; 5(2): 102-10.
47. Nemoto T, Natarajan N, Bedwani R, Vana J, Murphy GP. Breast cancer in the medial half; results of the 1978 national survey of the American College of Surgeons. *Cancer* 1983; 51(8): 1333-8.
48. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, Redmond CK, Fisher ER, Cruz AB, et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer* 1983; 52(9): 1551-7.
49. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, Ibrahim N, Cristofanilli M, Anderson K, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005; 11(16): 5678-85.
50. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, 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(33): 5287-312.
51. Stephens RW, Brunner N, Janicke F, Schmitt M. The urokinase plasminogen activator system as a target for prognostic studies in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 52(1-3): 99-111.
52. Tandon AK, Clark GM, Chamness GC, Chirgwin JM, McGuire WL. Cathepsin D and prognosis in breast cancer. *N Engl J Med* 1990; 322(5): 297-302.

53. Ferrandina G, Scambia G, Bardelli F, Benedetti Panici P, Mancuso S, Messori A. Relationship between cathepsin-D content and disease-free survival in node-negative breast cancer patients: a meta-analysis. *Br J Cancer* 1997; 76(5): 661-6.
54. Elledge RM, Clark GM, Chamness GC, Osborne CK. Tumor biologic factors and breast cancer prognosis among white, Hispanic, and black women in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86(9): 705-12.
55. Sabel MS. Surgical considerations in early stage breast cancer: lessons learned and future directions. *Semin Radiat Oncol* 2011; 21(1): 10-9.
56. Fisher B, Bauer M, Margolese R, Poisson R, Pilch Y, Redmond C, et al. Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1985; 312(11): 665-73.
57. Tuttle TM, Rueth NM, Abbott A, Virnig BA. Trends in the local treatment of breast cancer: should we be worried? *J Surg Oncol* 2011; 103(4): 313-6.
58. Groot G, Rees H, Pahwa P, Kanagaratnam S, Kinloch M. Predicting local recurrence following breast-conserving therapy for early stage breast cancer: The significance of a narrow (≤ 2 mm) surgical resection margin. *J Surg Oncol* 2011; 103(3): 212-6.
59. Pepels MJ, Vestjens JH, de Boer M, Smidt M, Van Diest PJ, Borm GF, et al. Safety of avoiding routine use of axillary dissection in early stage breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 125(2): 301-13.
60. Croshaw RL, Erb KM, Shapiro-Wright HM, Julian TB. The need for axillary dissection in patients with positive axillary sentinel lymph nodes. *Curr Oncol Rep* 2011; 13(1): 5-10.
61. Tvedskov TF, Jensen MB, Balslev E, Ejlersen B, Kroman N. Stage migration after introduction of sentinel lymph node dissection in breast cancer treatment in Denmark: a nationwide study. *Eur J Cancer* 2011; 47(6): 872-8.
62. Noguchi M, Nakano Y, Noguchi M, Ohno Y, Kosaka T. Local therapy and survival in breast cancer with distant metastases. *J Surg Oncol* 2012; 105(1): 104-10.
63. Sofi AA, Mohamed I, Koumaya M, Kamaluddin Z. Local Therapy in Metastatic Breast Cancer Is Associated With Improved Survival. *Am J Ther* 2011 Aug 4. [Epub ahead of print]
64. De Laurentiis M, Cianniello D, Caputo R, Stanzione B, Arpino G, Cinieri S, et al. Treatment of triple negative breast cancer (TNBC): current options and future perspectives. *Cancer Treat Rev* 2010; 36 Suppl 3: S80-6.

65. Santana-Davila R, Perez EA. Treatment options for patients with triple-negative breast cancer. *J Hematol Oncol* 2010; 3: 42.
66. Zhou WB, Liu XA, Dai JC, Wang S. Metaanalysis of sentinel lymph node biopsy at the time of prophylactic mastectomy of the breast. *Can J Surg* 2011; 54(5): 300-6.
67. Griggs JJ, Somerfield MR, Anderson H, Henry NL, Hudis CA, Khatcheressian JL, et al. American Society of Clinical Oncology endorsement of the cancer care Ontario practice guideline on adjuvant ovarian ablation in the treatment of premenopausal women with early-stage invasive breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29 (29): 3939-42.
68. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Available at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp, accessed February 14, 2012.
69. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ; 10th St. Gallen conference. Progress and promise: Highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* 2007; 18(7): 1133-44.
70. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15 year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365 (9472): 1687-717.
71. Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists Group, Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A, Howell A, Tobias JS, Baum M. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100- month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2008; 9(1): 45-53.
72. Taghian A, El-Gamry M, Merajver S. Overview of the treatment of newly diagnosed, non-metastatic breast cancer. [son güncelleme 15 Ağustos 2017; erişim tarihi 01.02.2018] Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-newly-diagnosed-non-metastatic-breast>
73. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. V.3.2017 [son güncelleme 10 Kasım 2017; erişim tarihi Aralık 2017] Available at https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
74. Sotiriou C, Wirapati P, Loi S, Harris A, Fox S, Smeds J, et al. Gene expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(4): 262-72.

75. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong J, Davidson NE, Geyer CE, et al. Updated results of the combined analysis of NCCTG N9831 and NSABP B-31 adjuvant chemotherapy with/without trastuzumab in patients with HER-2 positive breast cancer. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* June 2007; 25(18 suppl):512.
76. Recht A, Gray R, Davidson NE, Fowble BL, Solin LJ, Cummings FJ, et al. Locoregional failure 10 years after mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen without irradiation. Experience of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999; 17(6): 1689-700.
77. Antonini N, Jones H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, Van den Bogaert W, et al. Effect of age and radiation on local therapy after breast conserving treatment: EORTC trial 22881-10882. *Radiother Oncol* 2007; 82(3): 265-71.
78. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, Van den Bogaert W, Barillot I, et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standart radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 2001; 345(19): 1378-87.
79. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008; 26(5): 778-85.
80. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, Scholl S, Makris A, Valagussa P, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol* 2006; 24(12): 1940-9.
81. Untch M, Muscholl M, Tjulandin S, Jonat W, Meerpohl HG, Lichinitser M, et al. First-line trastuzumab plus epirubicin and cyclophosphamide therapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: cardiac safety and efficacy data from the Herceptin, Cyclophosphamide, and Epirubicin (HERCULES) trial. *J Clin Oncol* 2010; 28(9): 1473-80.
82. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, et al. First Results of the NeoALTTO Trial (BIG 01- 06/EGF 106903): A Phase III, Randomized, Open Label, Neoadjuvant Study of Lapatinib, Trastuzumab, and Their Combination Plus Paclitaxel in Women with HER2-Positive Primary Breast Cancer. Presented at the 33rd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, December 8-12, 2010.
83. Sikov WM, Neoadjuvant therapy for patients with HER2-positive breast cancer. [son güncelleme 2 Ocak 2018; erişim tarihi Ocak 2018] Available from: <https://www.uptodate.com/contents/neoadjuvant-therapy-for-patients-with-her2-positive-breast-cancer?>

84. Loibl S, von Minckwitz G, Raab G, Blohmer JU, Dan Costa S, Gerber B, et al. Surgical procedures after neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer: results of the Gepar Duo trial. *Ann Surg Oncol* 2006; 13(11): 1434- 42.
85. Bodmer A, Castiglione-Gertsch M. Role of hormonal manipulations in patients with hormone-sensitive metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 2011; 47 Suppl 3: S28-37.
86. Mortimer JE, Dehdashti F, Siegel BA, Trinkaus K, Katzenellenbogen JA, Welch MJ. Metabolic flare: indicator of hormone responsiveness in advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19(11): 2797-803.
87. Ravdin PM, Green S, Dorr TM, McGuire WL, Fabian C, Pugh RP, et al. Prognostic significance of progesterone receptor levels in estrogen receptor-positive patients with metastatic breast cancer treated with tamoxifen: results of a prospective Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1992; 10(8): 1284-91.
88. Alanko A, Heinonen E, Scheinin T, Tolppanen EM, Vihko R. Significance of estrogen and progesterone receptors, disease-free interval, and site of first metastasis on survival of breast cancer patients. *Cancer* 1985; 56(7): 1696-700.
89. Hortobagyi GN, Smith TL, Legha SS, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1983; 1: 776-86
90. George SL, Hoogstraten B. Prognostic factors in the initial response to therapy by patients with advanced breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1978; 60: 731-6
91. 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
92. Albain KS, Nag SM, Calderillo-Ruiz G, et al. Gemcitabine plus Paclitaxel versus Paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3950-7
93. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer Version 1.2012, Available from: www.nccn.org.
94. Seidman AD, Berry D, Cirincione C, Harris L, Muss H, Marcom PK, et al. Randomized phase III trial of weekly compared with every- 3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 non overexpressors: final results of Cancer and Leukaemia Group B Protocol 9840. *J Clin Oncol* 2008; 26(10): 1642-9.
95. Wilking U, Skoog L, Elmberger G, Wilking N, Bergh J. HER2 gen amplification (HER2) and hormone receptor expression (ER/PR) in early and metastatic breast cancer (MBC) in the same patient. *J Clin Oncol*, 2007 ASCO Ann Meet Proc Part I 2007; 25(18S). Abstract 1023.

96. Imai K, Takaoka A. Comparing antibody and small-molecule therapies for cancer. *Nat Rev Cancer* 2006; 6(9): 714-27.
97. Schaefer NG, Pestalozzi BC, Knuth A, Renner C. Potential use of humanized antibodies in the treatment of breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006; 6(7): 1065-74.
98. Tokunaga E, Oki E, Nishida K, Koga T, Egashira A, Morita M, et al. Trastuzumab and breast cancer: developments and current status. *Int J Clin Oncol* 2006; 11(3): 19-208.
99. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235:177-82
100. Hynes NE. Amplification and overexpression of the erbB-2 gene in human tumors: its involvement in tumor development, significance as a prognostic factor, and potential as a target for cancer therapy. *Semin Cancer Biol* 1993; 4: 19-26
101. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2639-48
102. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. Randomized Phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4265 -74
103. Gori S, Colozza M, Mosconi AM, et al. Phase II study of weekly paclitaxel and trastuzumab in anthracycline and taxane pretreated patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2004; 90: 36 -40
104. Schaller G, Fuchs I, Gonsch T, et al. Phase II study of capecitabine plus trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2 overexpressing metastatic breast cancer pretreated with anthracyclines or taxanes. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3246 -50
105. Burstein HJ, Harris LN, Marcom PK, et al. Trastuzumab and vinorelbine as first-line therapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: multicenter Phase II trial with clinical outcomes, analysis of serum tumor markers as predictive factors, and cardiac surveillance algorithm. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2889 -95
106. Pegram MD, Pienkowski T, Northfelt DW, et al. Results of two open-label, multicenter Phase II studies of docetaxel, platinum salts, and trastuzumab in HER2-positive advanced breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 759 -69

107. 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
108. Nielsen DL, Andersson M, Kamby C. HER2- targeted therapy in breast cancer. Monoclonal antibodies and tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Treat Rev* 2009; 35(2): 121-36.
109. Guarneri V, Barbieri E, Dieci MV, Piacentini F, Conte P. *Cancer Treat Rev* 2010; 36(Suppl 3): S62-6.
110. Takahashi Y, Horiyama S, Honda C, Suwa K, Nakamura K, Kunitomo M, et al. A chemical approach to searching for bioactive ingredients in cigarette smoke. *Chem Pharm Bull(Tokyo)* 2013; 61(1): 85-9.
111. Stiblo K, Danková D, Drápela J, Galliová J, Jezek Z, Krivánek J, et al. Epidemiological and clinical study of tuberculosis in the district of Kolin, Czechoslovakia. Report for the first 4 years of the study (1961-64). *Bull World Health Organ* 1967; 37(6): 819-74.
112. Doria-Rose VP, Marcus PM, Szabo E, Tockman MS, Melamed MR, Prorok PC. Randomized controlled trials of the efficacy of lung cancer screening by sputum cytology revisited: a combined mortality analysis from the Johns Hopkins Lung Project and the Memorial Sloan-Kettering Lung Study. *Cancer* 2009; 115(21): 5007-17.
113. Oken MM, Hocking WG, Kvale PA, Andriole GL, Buys SS, Church TR, et al. Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. *JAMA* 2011; 306(17): 1865-73.
114. Hocking WG, Hu P, Oken MM, Winslow SD, Kvale PA, Prorok PC, et al. Lung cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102(10): 722-31.
115. Detterbeck FC, Mazzone PJ, Naidich DP, Bach PB. Screening for Lung Cancer: Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2013; 143(5 Suppl): e78S-92S.
116. Travis WD, Brambilla E, Muller-Mermelink HK, Harris CC. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Volume 10, IARC Pres, 2004: 1-344.
117. Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu. Akciğer kanseri tanı ve tedavi rehberi. *Toraks Dergisi* 2006; 7 (Ek 2): 1-37.
118. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest* 2003; 123: 21s-49s.

119. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. American College of Chest Physicians. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132(3): 149-160.
120. Johnston WW. The malignant pleural effusion. *Cancer* 1985; 56:905-9.
121. Metintaş M. Akciğer Kanserinde Görüntüleme Yöntemleri. In: Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A, eds. *Solunum Sistemi ve Hastalıkları. İstanbul Tıp Kitabevi, 2012, Cilt-2, 1361-83.*
122. Schrupp DS, Giaccone G, Kelsey, et al. Non-small cell lung cancer. In: De Vita VT, Lawrence TS, Rozenberg SA, eds. *De Vita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology. Vol 2. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins. 2008: 871-946*
123. Herder GJ, Golding RP, Hoekstra OS, et al. The performance of (18) F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in small solitary pulmonary nodules. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004; 31: 1231-36.
124. Detterbeck FC, Jantz MA, Wallace M, Vansteenkiste J, Silvestri GA. Invasive Mediastinal Staging of Lung Cancer ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). *Chest* 2007; 132: 202-20.
125. Fischer BM, Mortensen J, Langer SW, et al. A prospective study of PET/CT in initial staging of small-cell lung cancer: comparison with CT, bone scintigraphy and bone marrow analysis. *Ann Oncol.* 2007 Feb; 18(2): 338-45.
126. National Comprehensive Cancer Network NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Small Cell Lung Cancer. V.8.2017. [son güncelleme 14 Haziran 2017; erişim tarihi Haziran 2017] Available from: www.nccn.org
127. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Small Cell Lung Cancer. V.3.2017 [son güncelleme 23 Şubat 2017; erişim tarihi Mart 2017] Available from: www.nccn.org.
128. Forrest LM, McMillan DC, McArdle CS, Angerson WJ, Dunlop DJ. Evaluation of cumulative prognostic scores based on the systemic inflammatory response in patients with inoperable non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer.* 2003; 89: 1028-30.
129. Guç D. Kanserde İmmün Yanıt. *Türkiye Klinikleri J Hem Oncol.* 2009; 2(1): 74-8.
130. Zou W. Immunosuppressive networks in the tumour environment and their therapeutic relevance. *Nat Rev Cancer.* 2005; 5(4): 263-74.
131. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity.* 2004; 21(2): 137-48.

132. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol.* 2002; 3(11): 991-8.
133. Buckland J. Tumour Immunology. *Nature Reviews Cancer* 2002; 2: 813.
134. Smyth MJ, Crowe NY, Hayakawa Y, Takeda K, Yagita H, Godfrey DI. NKT cells-conductors of tumor immunity? *Curr Opin Immunol.* 2002; 14(2): 165-71.
135. Xu X, Fu XY, Plate J, Chong AS. IFN-gamma induces cell growth inhibition by Fas-mediated apoptosis: requirement of STAT1 protein for up-regulation of Fas and FasL expression. *Cancer Res.* 1998; 58(13): 2832-7.
136. Luster AD, Leder P. IP-10, a -C-X-C- chemokine, elicits apotent thymus-dependent anti-tumor response in vivo. *J Exp Med.* 1993; 178(3): 1057-65.
137. Gao Y, Yang W, Pan M, Scully E, Girardi M, Augenlicht LH, et al. Gamma delta T cells provide an early source of interferon gamma in tumor immunity. *J Exp Med* 2003; 198(3): 433-42.
138. Dunn GP, Bruce AT, Sheehan KC, Shankaran V, Uppaluri R, Bui JD, et al. A critical function for type I interferons in cancer immunoediting. *Nat Immunol.* 2005; 6(7): 722-9.
139. Yu P, Fu YX. Tumor-infiltrating T lymphocytes: friends or foes? *Lab Invest.* 2006; 86(3): 231-45.
140. Dunn GP, Koebel CM, Schreiber RD. Interferons, immunity and cancer immunoediting. *Nat Rev Immunol.* 2006; 6(11): 836-48.
141. Khong HT, Restifo NP. Natural selection of tumor variants in the generation of "tumor escape" phenotypes. *Nat Immunol.* 2002; 3(11): 999-1005.
142. Schmidt H, Bastholt L, Geertsen P, et al. Elevated neutrophil and monocyte counts in peripheral blood are associated with poor survival in patients with metastatic melanoma: a prognostic model. *Br J Cancer.* 2005; 93: 273-8.
143. Teramukai S, Kitano T, Kishida Y, et al. Pretreatment neutrophil count as an independent prognostic factor in advanced non-small-cell lung cancer: an analysis of Japan Multinational Trial Organisation LC00-03. *Eur J Cancer.* 2009; 45: 1950-8.
144. Whiteside TL. 22. Immune responses to malignancies. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 111(2): 677-86.
145. Zitvogel L, Tesniere A, Kroemer G. Cancer despite immunosurveillance: immunoselection and immunosubversion. *Nat Rev Immunol.* 2006; 6(10): 15-27.

146. Lee CC, Liu KJ, Huang TS. Tumor-Associated Macrophage: Its role in tumor angiogenesis. *J Cancer Mol.* 2006; 2(4): 135-40.
147. Gratchev A, Kzhyshkowska J, Köthe K, Muller-Molinet I, Kannookadan S, Utikal J, et al. M ϕ 1 and M ϕ 2 can be re-polarized by Th2 or Th1 cytokines, respectively, and respond to exogenous danger signals. *Immunobiology.* 2006; 211(6-8): 473-86.
148. Otsuji M, Kimura Y, Aoe T, Okamoto Y, Saito T. Oxidative stress by tumor-derived macrophages suppresses the expression of CD3 zeta chain of T-cell receptor complex and antigen-specific T-cell responses. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996; 93(23): 19-24.
149. Kusmartsev S, Gabrilovich DI. Role of immature myeloid cells in mechanisms of immune evasion in cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 2006; 55(3): 237-45.
150. Asher V, Lee J, Innamaa A, Bali A. Preoperative platelet lymphocyte ratio as an independent prognostic marker in ovarian cancer. *Clin Transl Oncol.* 2011; 13: 499-503.
151. D.C. McMillan, An inflammation-based prognostic score and its role in the nutrition-based management of patients with cancer. *Proc Nutr Soc.* 2008; 67(3): 257–262
152. D.C. McMillan Systemic inflammation, nutritional status and survival in patients with cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2009; (12)3: 223–226.
153. Mallappa S, Sinha A, Gupta S, et al. Preoperative neutrophil to lymphocyte ratio >5 is a prognostic factor for recurrent colorectal cancer. *Colorectal Dis.* 2013; 15(3): 323–328. doi: 10.1111/codi.12008.
154. Cho H, Hur HW, Kim SW, et al. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival after treatment. *Cancer Immunol Immunother.* 2009; 58(1): 15–23. doi: 10.1007/s00262-008-0516-3.
155. Gondo T, Nakashima J, Ohno Y, et al. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio and establishment of novel preoperative risk stratification model in bladder cancer patients treated with radical cystectomy. *Urology.* 2012; 79(5): 1085–91. doi: 10.1016/j.urology.2011.11.070.
156. An X, Ding PR, Li YH, et al. Elevated neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in advanced pancreatic cancer. *Biomarkers.* 2010; 15(6): 516–22.
157. Ohno Y, Nakashima J, Ohori M, et al. Clinical variables for predicting metastatic renal cell carcinoma patients who might not benefit from cytoreductive nephrectomy: neutrophil-to-lymphocyte ratio and performance status. *Int J Clin Oncol.* 2014; 19(1): 139–45.

158. Négrier S, Escudier B, Gomez F, et al. Prognostic factors of survival and rapid progression in 782 patients with metastatic renal carcinomas treated by cytokines: a report from the Groupe Français d'Immunothérapie. *Ann Oncol.* 2002; 13: 1460-8.
159. Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS, et al. The systemic inflammation-based neutrophil lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013; 88(1): 218–30.
160. Noh H, Eomm M, Han A. Usefulness of pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio in predicting disease-specific survival in breast cancer patients. *J Breast Cancer.* 2013; 16: 55–9. 0
161. De Larco JE, Wuertz BR, Furcht LT. The potential role of neutrophils in promoting the metastatic phenotype of tumors releasing interleukin-8. *Clinical Cancer Research.* 2004; 10(15): 4895-900.
162. Rodriguez PC, Ernstoff MS, Hernandez C, Atkins M, Zabaleta J, Sierra R, et al. Arginase I-producing myeloid-derived suppressor cells in renal cell carcinoma are a subpopulation of activated granulocytes. *Cancer research.* 2009; 69(4): 1553-60.
163. Müller I, Munder M, Kropf P, Hänsch GM. Polymorphonuclear neutrophils and T lymphocytes: strange bedfellows or brothers in arms? *Trends in immunology.* 2009; 30(11): 522-30.
164. El-Hag A, Clark R. Immunosuppression by activated human neutrophils. Dependence on the myeloperoxidase system. *The Journal of Immunology.* 1987; 139(7): 2406-13.
165. Houghton AM. The paradox of tumor-associated neutrophils: fueling tumor growth with cytotoxic substances. *Cell cycle.* 2010; 9(9): 1732-7.
166. Jensen HK, Donskov F, Marcussen N, Nordmark M, Lundbeck F, von der Maase H. Presence of intratumoral neutrophils is an independent prognostic factor in localized renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology.* 2009; 27(28): 4709-17.
167. Bekes EM, Schweighofer B, Kupriyanova TA, Zajac E, Ardi VC, Quigley JP, et al. Tumor-recruited neutrophils and neutrophil TIMP-free MMP-9 regulate coordinately the levels of tumor angiogenesis and efficiency of malignant cell intravasation. *The American journal of pathology.* 2011; 179(3): 1455-70.
168. Kusumanto YH, Dam WA, Hospers GA, Meijer C, Mulder NH. Platelets and granulocytes, in particular the neutrophils, form important compartments for circulating vascular endothelial growth factor. *Angiogenesis.* 2003; 6(4): 283-7.

169. Denkert C, Loibl S, Noske A, et al. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010; 28(1): 105–113.
170. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal ACA. *Cancer. J Clin*. 2015; 65: 87-108
171. Leitch E, Chakrabarti M, Crozier J, McKee R, Anderson J, Horgan P, et al. Comparison of the prognostic value of selected markers of the systemic inflammatory response in patients with colorectal cancer. *British journal of cancer*. 2007; 97(9): 1266.
172. Fogar P, Sperti C, Basso D, Sanzari MC, Greco E, Davoli C, et al. Decreased total lymphocyte counts in pancreatic cancer: an index of adverse outcome. *Pancreas*. 2006; 32(1): 22-8.
173. Ray-Coquard I, Cropet C, Van Glabbeke M, Sebban C, Le Cesne A, Judson I, et al. Lymphopenia as a prognostic factor for overall survival in advanced carcinomas, sarcomas, and lymphomas. *Cancer research*. 2009; 69(13): 5383-91.
174. Ege H, Gertz MA, Markovic SN, Lacy MQ, Dispenzieri A, Hayman SR, et al. Prediction of survival using absolute lymphocyte count for newly diagnosed patients with multiple myeloma: a retrospective study. *British journal of haematology*. 2008; 141(6): 792-8.
175. Nieto Y, Nawaz S, Shpall EJ, Bearman SI, Murphy J, Jones RB. Long-term analysis and prospective validation of a prognostic model for patients with high-risk primary breast cancer receiving high-dose chemotherapy. *Clinical cancer research*. 2004; 10(8): 2609-17.
176. Alexandrakis M, Passam F, Perisinakis K, Ganotakis E, Margantinis G, Kyriakou D, et al. Serum proinflammatory cytokines and its relationship to clinical parameters in lung cancer patients with reactive thrombocytosis. *Respiratory medicine*. 2002; 96(8): 553-8.
177. Peterson JE, Zurakowski D, Italiano JE, Michel LV, Connors S, Oenick M, et al. VEGF, PF4 and PDGF are elevated in platelets of colorectal cancer patients. *Angiogenesis*. 2012; 15(2): 265-73.
178. Liu X, Qu JK, Zhang J, Yan Y, Zhao XX, Wang JZ, Qu HY, Liu L, Wang JS, Duan XY. Prognostic role of pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio in breast cancer patients: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Nov; 96(45): e8101.
179. 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: 714–22.

180. 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): 1–11.
181. Dirican A, Kucukzeybek BB, Alacacioglu A, Kucukzeybek Y, Erten C, Varol U, Somali I, Demir L, Bayoglu IV, Yildiz Y, Akyol M, Koyuncu B, Coban E, Ulger E, Unay FC, Tarhan MO. Do the derived neutrophil to lymphocyte ratio and the neutrophil to lymphocyte ratio predict prognosis in breast cancer? *Int J Clin Oncol* 2015; 20(1): 70–81.
182. 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: 1743–1752.
183. Liu C, Huang Z, Wang Q. Usefulness of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in hormone-receptor-negative breast cancer. *Onco Targets Ther* 2016; 9: 4653.
184. Wei B, Yao M, Xing C, Wang W, Yao J, Hong Y, Liu Y, Fu P. The neutrophil lymphocyte ratio is associated with breast cancer prognosis: an updated systematic review and meta-analysis. *OncoTargets and Therapy* 2016; 9: 5567–5575.
185. Nakano K, Hosoda M, Yamamoto M, Yamashita H. Prognostic Significance of Pre-treatment Neutrophil: Lymphocyte Ratio in Japanese Patients with Breast Cancer, *Anticancer Res.* 2014; 34(7): 3819-24.
186. 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 Biology: the Journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine.* 29 Jul 2015; 37(1): 361-368.
187. Zhang P, Zong Y, Liu M, Tai Y, Cao Y, Hu C. Prediction of outcome in breast cancer patients using test parameters from complete blood count. *Molecular and Clinical Oncology.* 2016 March; 4: 918-924.
188. Takeuchi H, Kawanaka H, Fukuyama S, Kubo N, Hiroshige S, Yano T. Comparison of the prognostic values of preoperative inflammation-based parameters in patients with breast cancer. *Plos One.* May 10, 2017; 12(5): e0177137.
189. Krenn-Pilko S, Langsenlehner U, Thurner EM, Stojakovic T, Pichler M, Gerger A, Kapp KS and Langsenlehner T. The elevated preoperative platelet-to-lymphocyte ratio predicts poor prognosis in breast cancer patients. *British Journal of Cancer.* 2014; 110: 2524–2530.

190. Deng M, Ma X, Liang X, Zhu C, Wang M. Are pretreatment neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio useful in predicting the outcomes of patients with small-cell lung cancer? *Oncotarget*. 2017 Jun 6; 8(23): 37200–37207.
191. Kang MH, Go S-I, Song H-N, Lee A, Kim S-H, Kang J-H, Jeong B-K, Kang K M, Ling H, Lee G-W. The prognostic impact of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with small-cell lung cancer. *British Journal of Cancer*. 2014; 111: 452–460.
192. Takahashi Y, Kawamura M, Hato T, Harada M, Matsutani N, Horio H. Neutrophil–Lymphocyte Ratio as a Prognostic Marker for Lung Adenocarcinoma After Complete Resection. *World Journal of Surgery*. February 2016; Volume 40, Issue 2: pp 365–3729.
193. Wang L, Liang D, Xu X, Jin J, Li S, Tian G, Gao Z, Liu C, and He Y. The prognostic value of neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios for patients with lung cancer. *Oncology Letters*. 2017; 14: 6449-6456.
194. Yu Y, Qian L, and Cui J. Value of neutrophil-to-lymphocyte ratio for predicting lung cancer prognosis: A meta-analysis of 7,219 patients. *Mol Clin Oncol*. 2017 Sep; 7(3): 498–506.
195. Lan H, Zhou L, Chi D, Zhou Q, Tang X, Zhu D, Yue J, Liu B. Preoperative platelet to lymphocyte and neutrophil to lymphocyte ratios are independent prognostic factors for patients undergoing lung cancer radical surgery: A single institutional cohort study. *Oncotarget*, 2017; Vol. 8, (No. 21): 35301-35310.
196. Zhang T, Jiang Y, Qu X, Shen H, Liu Q, and J Du J. Evaluation of Preoperative Hematologic Markers as Prognostic Factors and Establishment of Novel Risk Stratification in Resected pN0 Non-Small-Cell Lung Cancer. *PLoS One*. 2014; 9(10): e111494.
197. Yuan C, Li N, Mao X, Liu Z, Ou W, Wang SY. Elevated pretreatment neutrophil/white blood cell ratio and monocyte/lymphocyte ratio predict poor survival in patients with curatively resected non-small cell lung cancer: Results from a large cohort. *Thorac Cancer*. 2017 Jul; 8(4): 350–358.
198. Ozyurek BA, Ozdemirel TS, Ozden SB, Erdogan Y, Kaplan B, Kaplan T. Prognostic Value of the Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) in Lung Cancer Cases. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017; 18(5): 1417–1421.