

T.C.

**BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**



**MEME KANSERİ TANILI HASTALARDA YÜKSEK PAN
İMMUN İNFLAMASYON DEĞERİ (PIV)'NİN PROGNOZ
ÜZERİNE ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

SEMANUR YURUM

TEZ DANIŞMANI DOÇ.DR. NADİRE KÜÇÜKÖZTAŞ

BOLU, EKİM - 2023

KABUL VE ONAY SAYFASI

Semanur YURUM tarafından hazırlanan “**Meme Kanseri Tanılı Hastalarda Yüksek Pan İmmun İnflamasyon Değeri (PIV)’nin Prognoz Üzerine Etkisi**”

adlı tez çalışması jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği/ oy çokluğuyla kabul edilmiştir.

31/10/2023

Jüri Üyeleri

İmza

Danışman

Doç. Dr. Nadire KÜÇÜKÖZTAŞ

.....

Üye

Prof. Dr. Muhittin ERTİLAV

.....

Üye

Doç. Dr. Tuba TASLAMACIOĞLU DUMAN

.....

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Onayı

Prof. Dr. İbrahim KÜRTÜL

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Bu çalışma için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik_Araştırmalar Etik Kurulundan 2023/119 sayısı ile etik izin alınmıştır.

.....
SEMANUR YURUM

ÖZET

MEME KANSERİ TANILI HASTALARDA YÜKSEK PAN İMMÜN İNFLAMASYON DEĞERİ (PIV)’NİN PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ”

TIPTA UZMANLIK TEZİ

SEMANUR YURUM

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

(TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. NADİRE KÜÇÜKÖZTAŞ)

BOLU, EKİM - 2023

(XIII+77)

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanserdir; 2020 yılında dünya çapında 2.26 milyondan fazla kişi meme kanseri tanısı almıştır ve yaklaşık 685 bin kişi bu nedenle kaybedilmiştir. Meme kanseri farklı davranışlara ve farklı moleküler alt tiplere sahip heterojen bir hastalıktır. TNM evrelemesi, grade, geleneksel prognostik göstergeler; bireyselleştirilmiş tedavinin temelidir. Birçok çalışmada inflamasyon ve immün yanıt da dahil olmak üzere tümör ve konakçı arasındaki etkileşimin tümör progresyonu ve prognozunda önemli bir rol oynadığını bildirilmiştir. Pan-immün inflamasyon değeri (PIV), periferik kan sayımındaki tüm immün-inflamatuvar hücreleri (nötrofil sayısı x trombosit sayısı x monosit sayısı)/lenfosit sayısı) içeren yakın zamanda önerilen bir puanlama sistemidir. Çalışmamızda amaç meme kanseri tanılı hastalarda başlangıçta PIV’in yüksek olmasının prognoz üzerine etkisini incelemektir. Çalışmamıza meme kanseri tanılı 134 kadın hasta dahil edildi ve yaş ortalaması 53’tü. Hastaların 85 (%63,4) ‘inde lenf nodu metastazı mevcuttu, 37 (27,6) hastanın takibinde nüks gelişmişti. Hastaların 30 (%22,4) ‘u hastalık ilişkili nedenlerle kaybedilmişti. PIV için ROC analizi yapıldı. Kesme değeri olarak 296,5 belirlendi. Hastaların 53 (%39,6)’ü PIV >296,5, 81 (%60,4)’i <296,5 idi. Sonuç; meme kanseri tanılı hastalarda başlangıçta yüksek pan immune inflamasyon değeri(PIV) daha kötü genel sağkalım ve daha kötü rekürrensiz sağkalımla ilişkilidir. Bu konuda daha kapsamlı, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

ANAHTAR KELİMELER: Meme Kanseri, İnflamasyon, Prognoz, Sağkalım

ABSTRACT

THE EFFECT OF HIGH PAN IMMUNE INFLAMMATION VALUE (PIV) ON PROGNOSIS IN PATIENTS DIAGNOSED WITH BREAST CANCER

THESIS IN MEDICINE

SEMANUR YURUM

BOLU ABANT IZZET BAYSAL UNIVERSITY

INSTITUTE OF GRADUATE STUDIES

INTERNAL MEDICINE

(SUPERVISOR: ASS.PROF.DR. NADİRE KÜÇÜKÖZTAŞ)

BOLU, OCTOBER 2023

(XIII + 77)

Breast cancer is the most common cancer in women; In 2020, more than 2.26 million people worldwide were diagnosed with breast cancer and approximately 685 thousand people died due to this reason. Breast cancer is a heterogeneous disease with different behaviors and different molecular subtypes. TNM staging, grade, traditional prognostic indicators; It is the basis of individualized treatment. Many studies have reported that the interaction between tumor and host, including inflammation and immune response, plays an important role in tumor progression and prognosis. Pan-immune inflammation value (PIV) is a recently proposed scoring system that includes all immuneinflammatory cells in the peripheral blood count (neutrophil count x platelet count x monocyte count)/lymphocyte count). The aim of our study is to examine the effect of initially high PIV on prognosis in patients diagnosed with breast cancer. 134 female patients diagnosed with breast cancer were included in our study and the average age was 53. Lymph node metastasis was present in 85 (63.4%) of the patients and recurrence occurred during follow-up in 37 (27.6) patients. 30 (22.4%) of the patients died due to disease-related reasons. ROC analysis was performed for PIV. The cut-off value was determined as 296.5. PIV of 53 (39.6%) of the patients was >296.5, and 81 (60.4%) was <296.5. Conclusion; In patients diagnosed with breast cancer, higher PIV at baseline is associated with worse overall survival and worse recurrence-free survival. More comprehensive, multicenter studies are needed on this subject.

KEYWORDS: Breast Cancer, İnflammation, Prognosis, Survival

İÇİNDEKİLER

Sayfa

KABUL VE ONAY SAYFASI.....	ii
ETİK BEYAN	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
TABLO LİSTESİ	ix
KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ	xi
TEŞEKKÜR	xiii
1. GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
2.1 MEME KANSERİ EPİDEMİYOLOJİ	3
2.2 MEME KANSERİ RİSK FAKTÖRLERİ	5
2.2.1 Yaş	5
2.2.2 Cinsiyet	5
2.2.3 Menarş-Menopoz Öyküsü	5
2.2.4 Östrojen-OKS kullanımı	5
2.2.5 Etnik köken	6
2.2.6 Aile öyküsü	6
2.2.7 Gebelik ve emzirme	6
2.2.8 Genetik	6
2.2.9 Diyet, obezite ve fiziksel aktivite	7
2.3 MEME KANSERİ TANI	8
2.4 MEME KANSERİ PATOLOJİK SINIFLANDIRMA	9
2.5 MEME KANSERİ EVRELEME.....	11
2.6 MEME KANSERİ PREDİKTİF VE PROGNOSTİK FAKTÖRLER	24
2.6.1 Grade	24
2.6.2 Östrojen (ER), Progesteron (PR) ve HER-2/Neu (C-erbB-2)	24
2.6.3 CA 15-3 ve CEA	24
2.6.4 Proliferasyon	25
2.6.5 İmmunohistokimyasal Sınıflandırma	25
2.7 MEME KANSERİ TEDAVİ	26
2.7.1 Cerrahi Tedavi	26
2.7.2 Radyoterapi.....	27
2.7.3 Hormonal Tedavi	28
2.7.4 Kemoterapi	29
2.8 PAN İMMUN İNFLAMASYON DEĞERİ (PIV)	32

3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1 Çalışma Gruplarının Seçimi ve Çalışma Tasarımı	34
3.2 Dahil olma kriterleri ve Dışlama kriterleri	34
3.3 Biyokimyasal veriler	34
3.4 Görüntüleme yöntemleri	35
3.5 İstatiksel analiz	35
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	62
7. KAYNAKLAR	66



ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1: 2020 yılında tüm yaş gruplarında meme kanserinin tahmini yeni vaka sayısı (18).	3
Şekil 2.2: 2020 yılında tüm yaş gruplarında meme kanserinin tahmini 5 yıllık prevelansı(19).	4
Şekil 2.3: 2020 yılında tüm yaş gruplarında meme kanseri nedenli tahmini ölüm sayısı (20).	4
Şekil 4.1: PIV değerinin ROC analizi	48
Şekil 4.2: Survival analizi 1	50
Şekil 4.3: Survival analizi 2	50
Şekil 4.4: Survival analizi 3	51
Şekil 4.5: Survival analizi 4	51
Şekil 4.6: Nüks survival analizi	53

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 2.1: Meme tümörlerinin WHO sınıflandırması(43)	9
Tablo 2.2: Meme kanseri TNM evrelemesi (AJCC UICC 2010) (46), Tümör boyutu	12
Tablo 2.3: Lenf nodları klinik sınıflandırması (cN)	12
Tablo 2.4: Lenf nodları patolojik sınıflandırılması (pN)	13
Tablo 2.5: Uzak metastaz (M)	14
Tablo 2.6: Anatomik evre grupları	14
Tablo 2.7: Klinik prognostik evre grupları (48)	15
Tablo 2.8: Patolojik prognostik evre grupları(48)	19
Tablo 4.1: Hastaların menopoz durumu, aile öyküsü, ek hastalıklar öyküsü, sigara kullanım öyküsüne göre dağılımı	36
Tablo 4.2: Hastaların başvuru şikayetlerine göre dağılımı	37
Tablo 4.3: Hastaların operasyon öyküsüne göre dağılımı	37
Tablo 4.4: Hastaların lenf nodu metastazı, takibinde nüks durumu, exitus oranlarının dağılımı	38
Tablo 4.5: Hastaların metastaz varlığı, aksilla lenf nodu metastazı ve uzak organ metastazı durumuna göre dağılımı	38
Tablo 4.6: Hastaların histolojik tiplerine göre dağılımı	39
Tablo 4.7: Hastaların grade ve evrelemesine göre dağılımı	40
Tablo 4.8: Hastaların ER, PR ve HER 2 durumuna göre dağılımı	42
Tablo 4.9: Hastaların neoadjuvan, adjuvan tedavi, radyoterapi, endokrin tedavi almalarına yönelik dağılımı.....	43
Tablo 4.10: Hastaların yaş, ilk mammografide veya ultrasonografide tümör boyutu, tümör boyutu, lenf nodu sayısı, Ki-67 sayısı, CA 15-3 değeri, plt, neu, lym, mono, wbc, PIV, albumin, crp değerlerinin mean-median değerleri	43
Tablo 4.11: Hastaların PIV, CA 15-3, Ki-67, plt,neu,mono, wbc, lym, Crp korelasyon analizi	44
Tablo 4.12: Mortaliteye göre hastaların PIV, Ki-67, plt, neu, mono, wbc, lym, Crp korelasyon analizi	45
Tablo 4.13: Mortaliteye göre hastaların menopoz durumu, aile öyküsü, ek hastalık öyküsü ve sigara içme durumu ile korelasyon analizi	46
Tablo 4.14: Mortaliteye göre hastaların nüks, lenf nodu metastazı, neoadjuvan kemoterapi, adjuvan kemoterapi, radyoterapi ve endokrin tedavi durumu ile korelasyon analizi	47
Tablo 4.15: ROC sonucuna göre PIV dağılımı	48
Tablo 4.16: Survival Analizi	49
Tablo 4.17: Cox Regresyon Analizi	52
Tablo 4.18: Nüks Survival Analizi	52
Tablo 4.19: ER pozitif PR pozitif HER 2 negatif, hormon tedavisi alan hastaların mortalite ve survey analizi	53

Tablo 4.20: ER pozitif PR pozitif HER 2 negatif, hormon tedavisi alan hastaların PIV ile ilişkili analizi	53
Tablo 4.21: Ki-67 değeri ile sağkalım ve mortalite analizi	54
Tablo 4.22: Ki- 67 değeri %20 den düşük ve yüksek olanların PIV ile ilişkili analizi	54
Tablo 4.23: Hastaların HER 2 pozitif veya negatif olma durumunun mortalite ve sağkalım analizi	54
Tablo 4.24: Hastaların HER 2 pozitif veya negatif olma durumun PIV ile ilişkili analizi	54



KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AC	: Doksorubisin ve Siklofosfamid
ACS	: American Cancer Society (Amerikan Kanser Derneği)
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
ALND	: Aksiller Lenf Nodu Disseksiyonu
ATM	: Ataksi Telenjektazi Mutated
BRCA	: Breast Cancer Susceptibility
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CA 15-3	: Kanser Antijeni 15-3
CEA	: Karsinoembriyonik Antijen
CMF	: Siklofosfamid, Metotreksat ve 5-Fluorourasil
CNB	: Core Needle Biopsy (Çekirdek İğne Biyopsisi)
CRP	: C Reaktif Protein
EBCTCG	: Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group
EC	: Epirubisin ve Siklofosfamid
ER	: Östrojen reseptörü (Estrogen Receptor)
FAC	: 5-Fluorourasil, Doksorubisin, Siklofosfamid
FEC	: 5-Fluorourasil, Epirubisin, Siklofosfamid
FISH	: Fluorescence in situ Hybridisation
FSH	: Folikül Stimüle Edici Hormon
GLOBOCAN	: Global Cancer Observatory
HER-2	: Human Epidermal Growth Factor Receptor-2
IARC	: Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı
IL	: İnterlökin
IMN	: İnternal Mammaryan Lenf Nodu
İHK	: İmmunohistokimya
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
KOAH	: Kronik Obstriktif Akciğer Hastalığı
LH	: Lüteinizan Hormon
LH-RH	: Luteinizan Hormon Salgılayan Hormon
LYM	: Lenfosit
MKC	: Meme Koruyucu Cerrahi
MONO	: Monosit

MKG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRM	: Modifiye Radikal Mastektomi
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
NEU	: Nötrofil
P53	: Protein 53
PET/BT	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PIV	: Pan Immun Inflammation Value
PLT	: Platelet
PR	: Progesteron reseptörü
RM	: Radikal Mastektomi
RT	: Radyoterapi
SERM	: Selektif Östrojen Reseptör Modölatörü
SLN	: Sentinel Lenf Nodu
TDM 1	: Trastuzumab Emtansine
USG	: Ultrasonografi
WBC	: Beyaz Kan Hücresi
WHO	: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

TEŞEKKÜR

Tez araştırmamı destekleyen, yapımı ve yazımı sırasında katkılarını ve yardımlarını esirgemeyen, fikir ve görüşlerinden yararlandığım tecrübeleri ile yol gösteren sevgili hocam Doç. Dr. Nadire KÜÇÜKÖZTAŞ a teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, deneyim ve desteğini esirgemeyen, birlikte çalışmaktan onur duyduğum değerli hocalarım Prof. Dr. Muhittin ERTİLAV, Prof. Dr. Hikmet TEKÇE, Doç. Dr. Güray CAN, Doç. Dr. Tuba TASLAMACIOĞLU DUMAN, Doç. Dr. Müjgan GÜRLER, Dr. Öğr. Üyesi Murat TAŞCI, Doç. Dr. Gülali AKTAŞ, Doç. Dr. Mehmet Ali KÖSEKLİ ve diğer tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Bilgi ve tecrübeleriyle kendilerinden çok şey öğrendiğim uzmanlarımıza teşekkür ederim.

Çalışma hayatım ve eğitim sürecim boyunca her zaman yanımda olan, daima destek olan, birlikte olmaktan mutluluk duyduğum canım arkadaşlarım Dr Havva ÇAKIR, Dr Didar NACAĞI, Dr Mehtap KAYNAK, Dr Büşra DEDEMEN, Dr Duygu BARUT YARAŞ, Dr Shirin SABBAH' a çok teşekkür ederim.

Her koşulda yanımda olan, desteğini her zaman hissettiğim Okan ATAY'a teşekkür ederim.

Hayatım boyunca her an yanımda olan desteğini, sevgisini esirgemeyen, bugünlere gelmemi sağlayan canım babam Sinan YURUM a, canım annem Gülümser YURUM' a, canım abim ve eşi Fatih YURUM ve İlknur YURUM' a teşekkür ederim.

Semanur YURUM, 2023

1. GİRİŞ

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanserdir; 2020 yılında dünya çapında 2.26 milyondan fazla kişi meme kanseri tanısı almıştır ve yaklaşık 685 bin kişi bu nedenle kaybedilmiştir (1). Meme kanseri, Aralık 2020'de Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC) tarafından yayınlanan istatistiklere bakıldığında, dünyada teşhis edilen en yaygın kanser türü olan akciğer kanserini de geride bıraktı (2). Meme kanseri için risk faktörleri arasında yaş, ırk, menarş öyküsü, reproduktif patern, hormon kullanımı, alkol kullanımı, tütün kullanımı, diyet, fiziksel aktivite sayılabilir. Ayrıca BRCA 1 ve BRCA 2 tümör baskılayıcı gen mutasyonları, meme kanseri gelişimi ile anlamlı derecede ilişkilidir (3).

TNM (primer tümör büyüklüğü: T; bölgesel lenf nodlarının tutulumu: N; uzak metastaz varlığı: M) evrelemesi, patolojik derecelendirme, geleneksel prognostik göstergeler; bireyselleştirilmiş tedavinin temelidir (4). Meme kanserinde prognostik evrelemede tümör büyüklüğü, lenf nodu metastazı, uzak metastaz varlığı, grade, ER (Östrojen reseptörü; proliferasyon ve diferansiyasyonu düzenleyen nükleer transkript faktörüdür), PR (progesteron reseptörü; östrojen regülatör gendir) ve HER2 (İnsan epidermal büyüme faktör reseptörü-2) değerlerine bakılır (5).

Meme kanserinde mevcut terapötik modalitelerin başında kemoterapi, radyasyon tedavisi, hormonal tedavi ve cerrahi mevcuttur. Ayrıca immün kontrol noktası blokajları, aşılar ve diğer tedavi stratejileriyle kombinasyonlar da son zamanlarda ortaya çıkmıştır (6).

Kişiselleştirilmiş tıp, kişisel ve hastalığın özelliklerine göre kişiye yönelik ve uygun tedavi sağlama açısından göz önüne alındığında, meme kanseri tanılı hastalar için hayati öneme sahiptir. Bu düşünce ile, her hastada meme kanserinin başlangıcını ve ilerlemesini anlamaya yardımcı olan tümör boyutu, lenf nodu özellikleri ve HER2 gibi çeşitli histopatolojik ve moleküler faktörlerin anlaşılması gerekir (7).

Birçok translasyonel tıp çalışması, inflamasyon ve immün yanıt da dahil olmak üzere tümör ve konakçı arasındaki etkileşimin tümör progresyonu ve prognozunda önemli bir rol oynadığını bildirmiştir (8). İnflamatuvar yanıt başlangıç,

malign transformasyon, invazyon ve metastaz dahil olmak üzere tümör gelişiminin farklı aşamalarında belirleyici rol oynar. İnflamasyon ayrıca bağışıklık gözetimini ve tedaviye yanıtları da etkiler (9). Birçok çalışma C-reaktif proteinin yüksek seviyeleri, albümin düşüklüğü veya lenfosit, nötrofil ve trombosit sayıları gibi biyokimyasal veya hematolojik belirteçler kullanarak sistemik inflamatuvar yanıtın rolünü değerlendirmiştir. Glasgow Prognostik Skoru, nötrofil- lenfosit oranı ve trombosit- lenfosit oranı gibi basit inflamasyona dayalı prognostik skorları elde etmek için bu değerlerin kombinasyonları kullanılmıştır (10).

Son zamanlarda, pan immun inflamasyon değeri (PIV) (nötrofil sayısı $\times$ trombosit sayısı $\times$ monosit sayısı)/lenfosit sayısı.), kanser hastalarında klinik sonuçların yeni ve daha güçlü bir belirleyicisi olarak önerilmiştir (11). Bir çalışmada; PIV, birinci basamak tedavi ile tedavi edilen metastatik kolorektal kanserli hastalarda diğer iyi bilinen immun inflamatuvar belirteçlerden daha iyi performans göstererek sağkalım sonuçlarının güçlü bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (12). Yapılan diğer bir çalışmada; operatif meme kanseri olan hastalarda PIV'nin yeni bir prognostik indeks olduğu doğrulanmıştır (13).

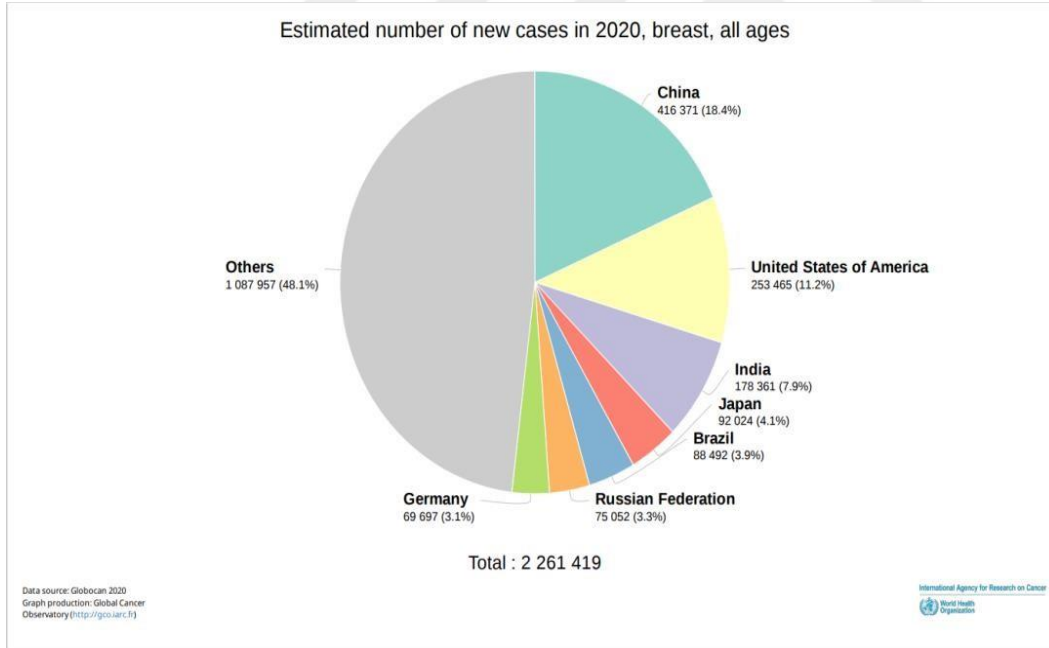
Biz çalışmamızda Abant İzzet Baysal Üniversitesi 2012 ve 2022 yılları arasında retrospektif olarak onkoloji kliniğinde 'meme kanseri tanılı hastalarda yüksek pan immun inflamasyon değeri (PIV)' nin prognoz üzerine etkisi'ni araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 MEME KANSERİ EPİDEMİYOLOJİ

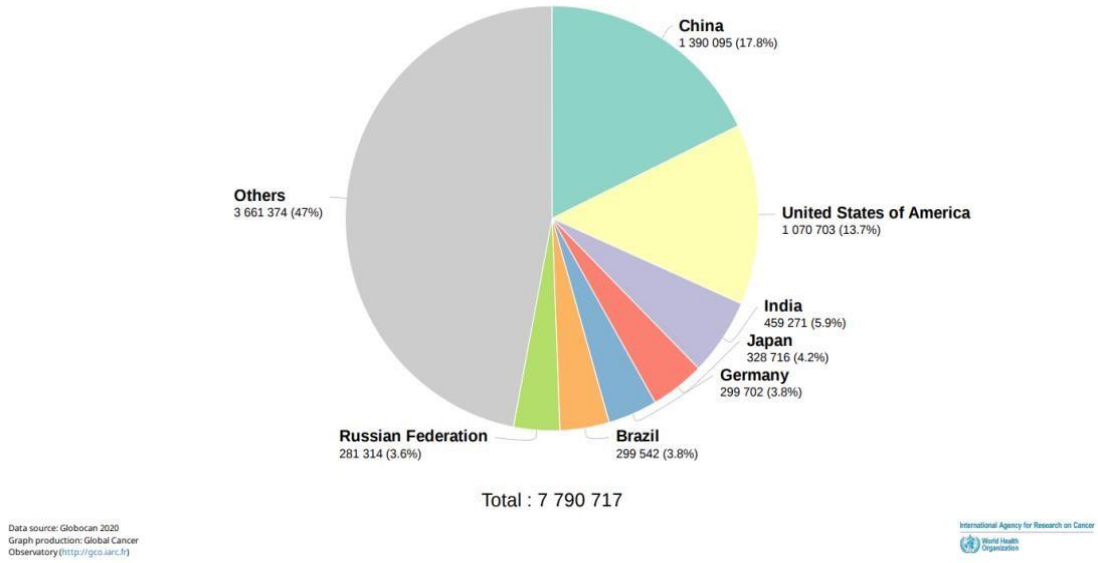
Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanserdir ve dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorunudur (14).

Meme kanseri insidansı 1960 yılından bu yana tüm ülkelerde artmıştır (15). Gelişmiş ülkelerde meme kanseri insidansı daha yüksek seyrederken, daha az gelişmiş ülkelerde mortalite daha yüksektir (16). Bu durumun nedeninin; değişken risk faktörleri ve meme kanseri erken tanı konulmasında ve tedaviye ulaşmadaki farklılıklardan kaynaklanması muhtemeldir (3). Amerika Birleşik Devletleri'nde meme kanseri insidansı ve ölüm oranları yaşla birlikte artmaktadır. Örneğin; Amerikalı kadınlar için ortalama tanı yaşı 61'dir. Meme kanserinden ortalama ölüm yaşı genel olarak 68'dir (17).



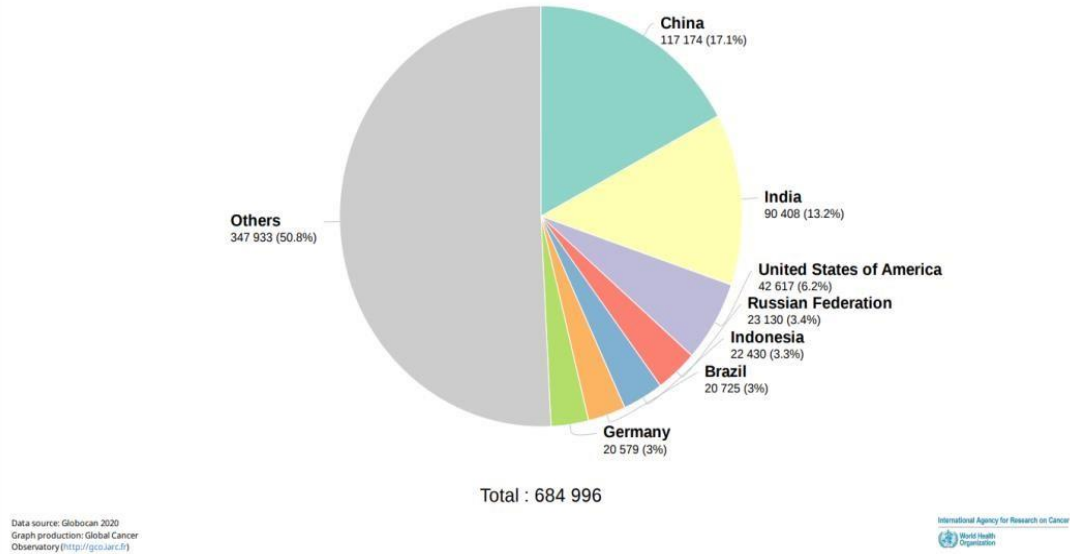
Şekil 2.1: 2020 yılında tüm yaş gruplarında meme kanserinin tahmini yeni vaka sayısı (18).

Estimated number of prevalent cases (5-year) in 2020, breast, all ages



Şekil 2.2: 2020 yılında tüm yaş gruplarında meme kanserinin tahmini 5 yıllık prevalansı (19).

Estimated number of deaths in 2020, breast, all ages



Şekil 2.3: 2020 yılında tüm yaş gruplarında meme kanseri nedenli tahmini ölüm sayısı (20).

2.2 MEME KANSERİ RİSK FAKTÖRLERİ

2.2.1 Yaş

Meme kanserinin en önemli risk faktörlerinden biri yaşlanmadır, çünkü meme kanseri görülme sıklığı artan yaş ile ilişkilidir (21). 50 yaş üstü kadınlarda meme kanseri insidansının daha yüksek olduğu bilinmektedir (22). 40 yaş altında meme kanseri tanısı alan hastalar; gelişmiş ülkelerde hastaların yalnızca %5 ila 7'sini oluşturur. Taramanın rutin olmadığı ve nüfus ortalaması çok daha genç olan Afrika ve Orta Doğu gibi daha az gelişmiş ülkelerde, hastaların daha yüksek bir oranı 40 yaşın altında teşhis edilmektedir ve bu oran %20'ye kadar çıkabilmektedir (23).

2.2.2 Cinsiyet

Meme kanseri hem erkek hem de kadınları etkiler; Bununla birlikte, prevalansı erkeklere kıyasla kadınlarda daha fazladır. Genel olarak, kadınlar erkeklerden 100 kat daha fazla meme kanseri tehlikesi altındadır (22) .

2.2.3 Menarş-Menopoz Öyküsü

Erken menarş ve geç menopozun yaşam boyu meme kanseri riskini arttırdığı gösterilmiştir. Artan bu risk menarştaki her 2 yıllık gecikme için risk % 10 oranında azalır. Menopoz 55 yaşından sonra ortaya çıktığında ise risk iki kat daha yüksektir. Her iki durum da gösteriyor ki; meme kanseri riski östrojene ömür boyu maruziyetin artması ile ilişkilidir (24).

2.2.4 Östrojen-OKS kullanımı

Meme kanseri için belirlenmiş birçok risk faktörü endokrin mekanizma yolu ile açıklanabilir. Serum östrojen seviyeleri meme kanseri tanılı hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksektir. Oral kontraseptiflerin aktif kullanımı ve uzun süreli kullanımında, aktif veya yakın zamanda hormon replasman tedavisi alanlarda meme kanseri riski orta derecede artar (25).

2.2.5 Etnik köken

Farklı etnik gruplardan kadınlar arasında meme kanserinin klinik seyrinde ve meme kanserinin biyolojisinde belirgin farklılıklar olduğu görülmektedir (26). Tarihsel olarak, meme kanseri insidans oranları Afrikalı Amerikalı kadınlar için Beyaz/Avrupalı Amerikalı kadınlara kıyasla daha düşüktür ancak son zamanlarda Afrikalı Amerikalı kişilerde de insidans oranları da artmaktadır (27).

2.2.6 Aile öyküsü

Ailesinde meme kanseri öyküsü olan kadınların hastalık riski diğerlerine göre daha yüksektir. Birinci derece akrabalarda meme kanserinin önemine ilişkin 52 epidemiyolojik çalışmanın birleştirilmiş verilerine dayanan bir çalışmada; Meme kanserine yakalanan dokuz kadından sekizinin aile öyküsü olmadığı , birinci derece akrabalarında meme kanseri öyküsü olan kadınların bu hastalığa yakalanma riskinin daha yüksek olmasına rağmen, çoğunun hayatı boyunca meme kanserine yakalanmayacağını ve meme kanseri gelişenlerin çoğunda ise kanser tanısı konulduğunda 50 yaşın üzerinde olacağından bahsetmektedir. Meme kanserinin yaygın olduğu ülkelerde, birinci derece akrabalarından biri etkilenen kadınlarda yaşam boyu meme kanseri görülme sıklığı %5,5, iki akrabası etkilenen kadınlarda ise %13,3'tür, şeklinde bahsetmektedir (28).

2.2.7 Gebelik ve emzirme

Hamilelik ve emzirme, meme kanserine karşı etkili koruyucu faktörlerdendir. Toplam emzirme süresi ve süresini tamamlamış gebelik sayısı ile; meme kanseri riskinde orantılı bir azalma görülür (29).

2.2.8 Genetik

Tüm meme kanseri tanısı alan hastaların %25-40'ı ve 35 yaşın altındaki kadınlarda görülen meme kanserlerinin yaklaşık %5-10'u kalıtsal bir neden ile ilişkilendirilebilir. Bu kanserlerin %60-75'i BRCA1 veya BRCA2 genindeki kalıtsal bir mutasyondan

kaynaklanmaktadır. Zararlı BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyonları açısından değerlendirilen ve testi pozitif saptanan kadınların meme ve over kanserine yakalanma riski daha yüksektir. Diğer bir açıdan BRCA1 ve BRCA2 mutasyon taşıyıcıları yaşam boyu %60-80 meme kanseri riskine ve yaşam boyu %40'a kadar over kanseri riskine sahiptir (30). Ayrıca p53 genindeki, ATM (ataksi telenjiyektazi mutated) genindeki ve diğer genlerdeki germline mutasyonları da meme kanserine neden olabilmektedir (31).

2.2.9 Diyet, obezite ve fiziksel aktivite

Diyet, obezite ve fiziksel aktivite dahil olmak üzere yaşam tarzı faktörlerinin daha yüksek meme kanseri riski ile ilişkili olabileceğine dair kanıtlar artmaktadır (32). Ayrıca artık güçlü veriler, obeziteyi postmenopozal kadınlarda östrojen reseptörü pozitif meme kanseri de dahil olmak üzere 13 farklı kanser türünün gelişimiyle ilişkilendirmektedir (33). Epidemiyolojik çalışmalarda da obezite ile postmenopozal meme kanseri riski arasında pozitif bağlantı izlenmiştir. Premenopozal meme kanseri tanılı kadınlarla ilgili çoğu çalışma obezite ile arasında benzer bir ilişki belirleyememiş olsa da, hem premenopozal hem de postmenopozal meme kanseri için prognoz, obez hastalarda normal kilolu hastalara göre önemli ölçüde daha kötüdür (34).

Son yıllarda, çeşitli çalışmalar spesifik bazı gıdalar (yani alkol, meyve, sebze, et, soya gıdası) ile meme kanseri gelişimi arasındaki ilişkiyi değerlendirmiştir. Genel popülasyona yönelik yapılan diyet kılavuzlarıyla örtüşecek şekilde, çoğunlukla meyve, sebze, kepekli tahıllar, kümes hayvanları ve balıkların tüketimine ve daha az olacak şekilde kırmızı et, rafine gıdalar, tatlılar ve yüksek yağlı süt ürünleri tüketimine dayanan sağlıklı bir diyet düzeninin benimsenmesi, erken evre meme kanseri tanısı alan kadınların genel prognozunu ve sağkalımını iyileştirebilir (evre I, evre II veya evre IIIA) (32). Özellikle alkol alımı ile istatistiksel güçlü bir ilişki kurulmuştur. Verilerin çoğu, alkol tüketiminin hem premenopozal hem de postmenopozal kadınlarda meme bezi tümörü riskini artırdığını göstermektedir (35).

Fiziksel aktivite ve sporun kanser hastalarında faydaları fizyolojik ve beraberinde psikolojiktir (36). Örneğin; evre 4 meme kanseri olan 125 kadın hastanın dahil edildiği bir çalışma; ilerlemiş meme kanseri tanılı kadın hastalar arasında, yürüme veya orta düzeyde

fiziksel aktivitede bulunma gibi basit, ucuz ve yaşam tarzını iyileştiren aktivitelerin ölüm oranlarını azaltabileceği ve sağkalım süresini uzatabileceğine dair veriler sunmaktadır (37).

2.3 MEME KANSERİ TANI

Bir hastanın tanısıl incelemesinde fizik muayene, mamografi veya ultrason genellikle lokal-bölgesel evreleme için yeterli olacaktır. Mamografi veya ultrason belirsiz bulgular veriyorsa genç hasta, genetik bir mutasyon veya multifokal hastalıktan şüpheleniliyorsa meme MRG önerilir (38).

Metastaz şüphesine yönelik semptom olmayan ve klinik evre I veya II meme kanseri olan hastalarda evreleme için akciğer grafisi ve rutin laboratuvar kan testleri yeterli olacaktır. İleri evre (evre IIIB/C veya IV) hastalık şüphesi için, Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı kılavuzları (NCCN versiyon 1.2015) toraks, batin ve pelvis BT / MRG ile birlikte toraks BT'sinin yanı sıra tüm vücut kemik taraması veya sodyum florür PET/BT'yi önermektedir. 18 F-FDG PET/BT, evre I, II hastalığın evrelemesinde endike değildir ancak evre IIIB/C veya IV hastalığın değerlendirilmesi için kullanılması isteğe bağlıdır (38).

Ayrıca yapılan 4305 hastanın dahil edildiği 41 çalışma genelinde, tüm vücut PET/BT'nin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla 0,93 (%95 güven aralığı, 0,88-0,96) ve 0,96 (%95 güven aralığı, 0,95-0,96) olmuştur. Alt grup analizinde de meme kanseri duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla, 0,97 (%95 GA, 0,93–0,99) ve 0,95 (%95 GA, 0,90–0,97). Sonuç olarak; Tüm vücut PET/BT'si, başta baş boyun kanseri, meme kanseri ve akciğer kanseri olmak üzere çeşitli kanser tanılarına sahip hastalarda uzak malignitelerin değerlendirilmesinde tanısıl performansının

mükemmel olduğu saptanmıştır (39). Tanıda, tercihen ultrason veya stereotaktik kılavuzluk yoluyla elde edilen kor iğne biyopsisi kullanılmalıdır. Herhangi bir tedaviye başlamadan önce kor iğne biyopsisi (eğer bu mümkün olmayacaksa en azından karsinomu gösteren ince iğne aspirasyonu) alınmalıdır (40).

Son yirmi yılda başlıca ilerlemelerden biri, perkütanöz iğne biyopsisi (CNB), stereotaktik biyopsi ve vakum yardımcı biyopsi teknikleri kullanılarak meme kanserinin ameliyathane dışında tanı konulabilmesi olmuştur. Eksizyonel biyopsinin tanıda kullanılması, kanser tanısı vakalarında net sınırlar oluşturmak amacıyla sıklıkla tekrar ameliyat gerektirir ve bu durum perkütan biyopsiyi tercih etmeye teşvik eder (41).

2.4 MEME KANSERİ PATOLOJİK SINIFLANDIRMA

Meme kanseri, klinik özelliklere, tümör belirteçlerinin ekspresyonuna ve histolojik tipine göre çeşitli şekillerde sınıflandırılabilir. İnvaziv meme kanserinin en yaygın iki histolojik türü duktal ve lobüler karsinomlardır ve ABD'deki tüm vakaların sırasıyla yaklaşık %75 ve %15'ini oluşturur. Vakaların yaklaşık % 10'unu oluşturan müsinöz, tübüler, komedo, inflamatuvar, medüller ve papiller karsinomlar dahil olmak üzere daha nadir görülen histolojik meme kanseri tipleri hakkında çok daha az şey bilinmektedir (42).

Tablo 2.1: Meme tümörlerinin WHO sınıflandırması(43)

Epitelyal tümörler
-Mikroinvaziv karsinom
İnvaziv meme kanseri
-Özel tip olmayan invaziv karsinom (NST)
-İnvaziv lobtiller karsinom
-Tubuler karsinom
-Kribriform karsinom
-Müsinöz karsinom
-Medüller özelliklere sahip karsinom
-Apokrin farklılaşması olan karsinom
-Taşlı yüzük farklılaşması olan karsinom
-İnvaziv mikropapiller karsinom
-Metaplastik karsinom

Tablo 2.1: Devamı

Nadir tipler
-Nöroendokrin özellikleri olan karsinom
-Sekretuar karsinom
-İnvaziv papiller karsinom
-Asinik hücreli karsinom
-Mukoepidermoid karsinom
-Polimorfov karsinom
-Onkositik karsinom
-Yağdan zengin karsinom
-Glikojenden zengin şeffaf hücreli karsinom
-Sebaceous karsinom
-Tükürtük bezi/deri adneksiyal tip tümörler

Prekürsör lezyonlar
-Duktal karsinoma insitu
-Lobüler neoplazm
-Lobüler karsinoma insitu
-Klasik lobüler karsinoma insitu
-Pleomorfik lobüler karsinoma insitu
-Atipik lobüler hiperplazi
Intraduktal proliferatif lezyonlar
Epitelyal-myoepitelyal lezyonlar
Papiller lezyonlar
Mezenkimal tümörler

Tablo 2.1: Devamı

Fibroepitelyal tümörler
-Fibroadenom
-Filloides tümör
-Hamartom
Meme ucu tümörleri
-Nipple adenom
-Siringomatöz adenom
-Meme ucunun Paget hastalığı
Malign lenfoma
Metastatik tümörler
Erkek memesindeki tümörler
-Jinekomasti
-İnvaziv karsinom
-İnsitu karsinom
Klinik paternler
-İnflamatuvar karsinom
-Bilateral meme kanseri

2.5 MEME KANSERİ EVRELEME

Amerikan Kanser Ortak Komitesi'nin (AJCC) evreleme kılavuzu, kanser tanılı hastaları sınıflandırmak, prognozu ve en iyi tedavi yaklaşımlarını belirlemek için referans noktası haline geldi (44). Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) TNM evreleme sistemi tüm dünyada kullanılmaktadır. AJCC TNM evreleme sisteminin sekizinci baskısı biyobelirteçleri anatomik tanımlarla birleştirmiştir. Meme kanseri evrelemede, tümör boyutu, bölgesel lenf nodu tutulumu ve uzak metastazların anatomik değerlendirmesine; östrojen reseptörü (ER) ve progesteron reseptörü (PR) ekspresyonu, HER2 ekspresyonu ve/veya amplifikasyonu ve histolojik derecesi de eklenmiştir (45).

Tablo 2.2: Meme kanseri TNM evrelemesi (AJCC UICC 2010) (46)

Tx	Primer tümör değerlendirilemedi
To	Primer tümöre ait bilgi yok
Tis (DCIS)	Duktal karsinoma in situ
Tis (Paget)	Meme başının altta yatan meme parankiminde invaziv karsinom ve/veya karsinoma in situ (DCIS) ile ilişkili olmayan Paget hastalığı. Paget hastalığı ile ilişkili meme parankimindeki karsinomları sınıflandırılırken parankimal hastalığın karakteristik özelliği ve boyutu baz alınmalıdır. Paget hastalığının varlığı belirtilmelidir.
T1	Tümör en büyük boyutu ≤ 20 mm
T1mi	Tümör en büyük boyutu ≤ 1 mm (mikroinvaziv karsinom)
T1a	Tümör en büyük boyutu > 1 mm ama ≤ 5 mm
T1b	Tümör en büyük boyutu > 5 mm ama ≤ 10 mm
T1c	Tümör en büyük boyutu >10 mm ama ≤ 20 mm
T2	Tümör en büyük boyutu >20 mm ama ≤ 50 mm
T3	Tümör en büyük boyutu >50 mm
T4	Herhangi boyuttaki tümörün direkt göğüs duvarı ve /veya cilt tutulumu, Tek başına dermis invazyonu T4 olarak adlandırılmaz
T4a	Göğüs duvarı tutulumu, göğüs duvarı invazyonu olmadan pektoral kasa invazyon veya adhezyon T4 olarak adlandırılmaz
T4b	İnflamatuvar karsinom için gerekli özellikleri karşılamayan, cilt ülserasyonu ve/veya ipsilateral makroskopik satelit nodülleri ve / veya ödemi
T4c	Hem T4a hem de T4b varlığı
T4d	İnflamatuvar karsinom

Tablo 2.3: Lenf nodları klinik sınıflandırması (cN)

cNx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi (örneğin, önceden çıkarılmış olduğu durumlarda)
cN0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
cN1	Mobil ipsilateral level I, II aksiller lenf nod(lar)ına metastaz
cN2	İpsilateral klinik olarak fiks veya küme yapmış level I, II aksiller lenf nodlarında metastaz; veya aksiller lenf nodu metastazı olmadan ipsilateral internal mammarian lenf nod(lar)ına metastaz
cN2a	İpsilateral birbirine veya diğer yapılara fiks level I, II aksiller lenf nod(lar)ına metastaz
cN2b	Aksiller lenf nodu metastazı olmadan ipsilateral internal mammarian lenf nod(lar)ına metastaz
cN3	Level I, II aksiller lenf nodu tutulumu olsun veya olmasın ipsilateral infraklaviküler (level III aksiller) lenf nod(lar)ında metastaz level I, II aksiller lenf nodu metastazı ile olan ipsilateral internal mammarian lenf nod(lar)ına metastaz; veya aksiller veya internal mammarian lenf nodu tutulumu olsun veya olmasın ipsilateral supraklaviküler lenf nodlarında metastaz
cN3a	İpsilateral infraklaviküler lenf nod(lar)ında metastaz
cN3b	İpsilateral internal mammarian lenf nod(lar)ında ve aksiller lenf nod(lar)ında metastaz
cN3c	İpsilateral supraklaviküler lenf nod(lar)ında metastaz

Tablo 2.4: Lenf nodları patolojik sınıflandırılması (pN)

pNX	Bölgesel lenf nodu saptanmadı
pN0	Histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı saptanmadı
pN0 (i+)	İmmünohistokimya (İHK) ile pozitif saoptanan, 0.2 mm'den büyük olmayan malign hücreler
pN0 (i-)	Histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı saptanmadı. Negatif immünohistokimya (İHK)
pN0 (mol+)	Histolojik bölgesel lenf nodu metastazı yok, pozitif moleküler bulgular (RT-PCR)
pN0 (mol-)	Histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı yok, negatif moleküler bulgular (RT-PCR)
pN1	1-3 arası aksiller lenf nodlarında ve/veya sentinel lenf nodu biyopsisi ile metastazı saptanan ancak klinik olarak saptanamayan internal meme nodlarında metastaz
pN1mi	Mikrometastaz (> 0.2 mm ve/veya 200'den fazla hücre, < 2.0 mm)
pN1a	1-3 adet aksiller lenf nodunda metastaz
pN1b	Sentinel lenf nodu diseksiyonu ile internal mammaryan lenf nodlarında mikroskopik hastalık olarak saptanan metastaz, fakat klinik olarak belirgin değildir**
pN1c	1-3 adet aksiller lenf nodunda ve internal mammaryan nodlarda sentinel lenf nodu diseksiyonu ile mikroskopik olarak saptanan metastaz, fakat klinik olarak belirgin değildir**
pN2	4-9 aksiller lenf nodunda metastaz veya aksiller lenf nodu metastazı olmadığında internal mammaryan lenf nodlarında klinik olarak belirgin* metastaz
pN2a	4-9 aksiller lenf nodunda metastaz (2.0 mm den büyük en az bir tümör odağı)
pN2b	Aksiller lenf nodu metastazı olmadan, internal mammaryan lenf nodlarında klinik olarak belirgin* metastaz

pN3	10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda metastaz veya infraklaviküler (level III aksiller) lenf nodlarında veya klinik olarak tespit edilen bir veya daha fazla pozitif level I, II aksiller lenf nodu varken ipsilateral internal mammaryan lenf nodları veya üçten fazla aksiller lenf nodunda ve sentinel lenf nodu biyopsisi ile mikrometastaz veya makrometastaz saptanan ancak klinik olarak saptanamayan internal mammaryan lenf nodlarında veya ipsilateral supraklaviküler lenf nodlarında metastaz
pN3a	10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda metastaz (en az bir adet 2.0 mm'den büyük tümör odağı); veya infraklaviküler (level III aksiller lenf) nod(lar)ı metastaz
pN3b	Klinik olarak saptanan bir veya daha fazla pozitif aksiller lenf nodu varken ipsilateral internal mammaryan lenf nodları veya üçten fazla aksiller lenf nodunda ve sentinel lenf nodu biyopsisi ile mikrometastaz veya makrometastaz saptanan ancak klinik olarak saptanamayan internal mammaryan lenf nodlarında metastaz
pN3c	İpsilateral supraklaviküler lenf nodlarında metastaz

RT-PCR : ters transkriptaz/ polimeraz zincir reaksiyonu

* Görüntüleme metodları (lenfosintigrafi hariç) veya klinik muayene ile veya patolojik olarak açıkça saptanan metastaz durumunda 'klinik olarak belirgin' terimi kullanılır.

** Görüntüleme metodları (lenfosintigrafi hariç) veya klinik muayene ile saptanamayan metastazlarda 'klinik olarak belirgin olmayan' terimi kullanılır.

Tablo 2.5: Uzak metastaz (M)

cM0	Uzak metastaza ait klinik veya radyografik kanıt yok
cM0(i+)	Uzak metastaza ait klinik veya radyografik kanıtı yoktur, ancak kanda, kemik iliğinde veya bölgesel olmayan lenf nodlarında mikroskopik veya moleküler tekniklerle kanıtlanan 0,2mm'den büyük olmayan tümör hücreleri veya depozitleri
cM1	Klinik ve radyografik yöntemlerle kanıtlanan ve/veya histolojik olarak 0.2mm'den büyük olduğu kanıtlanmış uzak metastaz

Meme kanserinde prognostik ve prediktif biyolojik belirteçlerin daha iyi anlaşılması; bu belirteçlerin son güncellenen AJCC Meme kanseri evrelemesinde yer almasına neden olmuştur. AJCC son güncellemesinde üç evre grubu vardır. Bunlar; anatomik, klinik prognostik ve patolojik prognostik evre gruplarıdır (47).

Tablo 2.6: Anatomik evre grupları

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

Tablo 2.7: Klinik prognostik evre grupları (48)

TNM	Grade	HER2	ER	PR	Evre
Tis N0 M0	Herhangi	Herhangi	Herhangi	Herhangi	0
T1*N0M0 T0N1miM0 T1N1miM0	G1	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IA
				Negatif	
			Negatif	Pozitif	
				Negatif	
		Negatif	Pozitif	Pozitif	
				Negatif	
			Negatif	Pozitif	
				Negatif	IB
	G2	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IA
				Negatif	
			Negatif	Pozitif	
				Negatif	
		Negatif	Pozitif	Pozitif	
				Negatif	
			Negatif	Pozitif	
				Negatif	IB
	G3	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IA
				Negatif	
			Negatif	Pozitif	
				Negatif	
		Negatif	Pozitif	Pozitif	
				Negatif	IB

			Negatif	Pozitif	
				Negatif	



Tablo 2.7

: Devamı

TNM	Grade	HER2	ER	PR	Evre
T0N1**M0 T1*N1**M0 T2N0M0	G1	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IB
				Negatif	
		Negatif	Negatif	Pozitif	IIA
				Negatif	
			Pozitif	Pozitif	IB
				Negatif	
	G2	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IB
				Negatif	
			Negatif	Pozitif	IIA
		Negatif		Negatif	
			Pozitif	Pozitif	IB
				Negatif	
			Negatif	Pozitif	IIA
				Negatif	IIB
	G3	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IB
				Negatif	
			Negatif	Pozitif	IIA
		Negatif		Negatif	
			Pozitif	Pozitif	IB
				Negatif	
			Negatif	Pozitif	IIA
				Negatif	IIB

TNM	Grade	HER2	ER	PR	Evre
T2N1***M0 T3N0M0	G1	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IB
				Negatif	IIA
		Negatif	Negatif	Pozitif	IIB
			Pozitif	Negatif	IIA
	G2	Pozitif	Negatif	Pozitif	IIB
				Negatif	
			Pozitif	Pozitif	IIA
		Negatif		Negatif	IIB
			Pozitif	Pozitif	IIA
			Negatif	Negatif	IIB
	G3	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IB
			Negatif	Pozitif	IIB

		Negatif	Pozitif	Negatif	IIIA
				Pozitif	
		Negatif	Negatif	Pozitif	IIIB
				Negatif	

Tablo 2. : Devamı

TNM	Grade	HER2	ER	PR	Evre
			Pozitif	Pozitif Negatif	IIA
T0N2M0 T1*N2M0 T2N2M0 T3N1***M0 T3N2M0	G1	Pozitif	Negatif	Pozitif	IIIA
				Negatif	
		Negatif	Pozitif	Pozitif Negatif	IIA
			Negatif	Pozitif	IIIA
				Negatif	IIIB
			Pozitif	Pozitif	IIA
	G2	Pozitif	Negatif	Negatif	IIIA
				Pozitif	IIA
			Pozitif	Negatif	IIIA
				Pozitif	IIA
		Negatif	Negatif	Pozitif	IIIA
				Negatif	IIIB
	G3	Pozitif	Pozitif	Pozitif Negatif	IIIB
			Negatif	Pozitif	IIIA
				Negatif	
			Pozitif	Pozitif	IIIB
		Negatif	Negatif	Negatif	
				Pozitif	IIIC

Tablo 2.7

: Devamı

TNM	Grade	HER2	ER	PR	Evre
T4N0M0 T4N1***M0 T4N2M0 Herhangi TN3M0	G1	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IIIA
				Negatif	IIIB
		Negatif	Negatif	Pozitif	
				Negatif	
			Pozitif	Pozitif	
			Negatif	Negatif	IIIC
	G2	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IIIA
				Negatif	IIIB
		Negatif	Negatif	Pozitif	
				Negatif	
			Pozitif	Pozitif	
			Negatif	Negatif	IIIC
	G3	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IIIB
				Negatif	
		Negatif	Negatif	Pozitif	
				Negatif	
			Pozitif	Pozitif	IIIC
			Negatif	Negatif	
Herhangi T Herhangi N M1	Herhangi	Herhangi	Herhangi	Herhangi	IV

*T1, T1mi'yi içerir.

**N1, N1mi'yi içermez. T1 N1mi M0 ve T0 N1mi M0 kanserleri, aynı prognostik faktör durumuna sahip T1 N0 M0 kanserleri ile prognostik evrelemeye dahil edilir.

***N1, N1mi'yi içerir. T2, T3 ve T4 kanserleri ve N1mi, sırasıyla T2 N1, T3 N1 ve T4 N1 ile prognostik evrelemeye dahil edilir



Tablo 2.**Tablo 2.8:** Patolojik prognostik evre grupları (48)

TNM	Grade	HER2	ER	PR	Evre
Tis N0 M0	Herhangi	Herhangi	Herhangi	Herhangi	0
T1N0M0 T0N1miM0 T1*N1miM0	G1	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IA
				Negatif	
		Negatif	Negatif	Pozitif	
				Negatif	
		Negatif	Pozitif	Pozitif	
				Negatif	
	G2	Pozitif	Pozitif	Pozitif	
				Negatif	
		Negatif	Negatif	Pozitif	
				Negatif	
		Negatif	Pozitif	Pozitif	
				Negatif	
	G3	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IA
				Negatif	
		Negatif	Negatif	Pozitif	
				Negatif	
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IB
				Negatif	

8: Devamı

TNM	Grade	HER2	ER	PR	Evre	
T0N1**M0 T1*N1**M0 T2N0M0	G1	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IA	
				Negatif	IB	
			Negatif	Pozitif		IIA
				Negatif		
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IA	
				Negatif	IB	
			Negatif	Pozitif		IIA
				Negatif	Negatif	
	G2	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IA	
				Negatif	IB	
			Negatif	Pozitif		IIA
				Negatif	Negatif	
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IA	
				Negatif	IIA	
			Negatif	Pozitif		
				Negatif	Negatif	
		G3	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IA
					Negatif	IIA
				Negatif	Pozitif	
					Negatif	Negatif
	Negatif		Pozitif	Pozitif	IB	
				Negatif	IIA	
			Negatif	Pozitif		
				Negatif	Negatif	

Tablo 2.**Tablo 2.8:** Devamı

TNM	Grade	HER2	ER	PR	Evre	
T2N1***M0 T3N0M0	G1	Pozitif	Pozitif	Pozitif Negatif	IA	
			Negatif	Pozitif Negatif	IIB	
			Pozitif	Pozitif Negatif	IA	
		Negatif	Negatif	Pozitif	IIB	
				Negatif Pozitif	IB	
			Pozitif	Negatif	IIB	
	G2	Pozitif	Negatif	Pozitif Negatif		IIB
			Pozitif	Pozitif Negatif		IB
			Negatif	Pozitif Negatif		IIB
		G3	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IB
					Negatif	Pozitif Negatif
				Negatif	Pozitif	Pozitif
	Negatif		Negatif Pozitif		IIB	
			Negatif		Negatif	IIIA



Tablo 2.8: Devamı

TNM	Grade	HER2	ER	PR	Evre
T0N2M0 T1*N2M0 T2N2M0 T3N1***M0 T3N2M0	G1	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IB
			Negatif	Negatif	IIIA
				Pozitif	
		Negatif	Pozitif	Negatif	
				Pozitif	IB
			Negatif	Negatif	IIIA
	G2	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IB
			Negatif	Negatif	IIIA
				Pozitif	
		Negatif	Pozitif	Negatif	
				Pozitif	IB
			Negatif	Negatif	IIIA
	G3	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IIA
			Negatif	Negatif	IIIA
				Pozitif	
		Negatif	Pozitif	Negatif	
				Pozitif	IIB
			Negatif	Negatif	IIIA
			Negatif	Pozitif	IIIC
				Negatif	

Tablo 2.8: Devamı

TNM	Grade	HER2	ER	PR	Evre
T4N0M0 T4N1***M0 T4N2M0 Herhangi TN3M0	G1	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IIIA
				Negatif	IIIB
		Negatif	Pozitif	Pozitif	
			Negatif	Negatif	
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IIIA
				Negatif	IIIB
	G2	Pozitif	Pozitif	Pozitif	
				Negatif	
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IIIB
			Negatif	Negatif	IIIC
		Negatif	Pozitif	Pozitif	
			Negatif	Negatif	
	G3	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IIIB
				Negatif	
		Negatif	Pozitif	Pozitif	
			Negatif	Negatif	IIIC
		Negatif	Pozitif	Pozitif	
			Negatif	Negatif	
Herhangi T Herhangi N M1	Herhangi	Herhangi	Herhangi	Herhangi	IV

*T1, T1mi'yi içerir.

**N1, N1mi'yi içermez. T1 N1mi M0 ve T0 N1mi M0 kanserleri, aynı prognostik faktör durumuna sahip T1 N0 M0 kanserleri ile prognostik evrelemeye dahil edilir

***N1, N1mi'yi içerir. T2, T3 ve T4 kanserleri ve N1mi, sırasıyla T2 N1, T3 N1 ve T4 N1 ile prognostik evrelemeye dahil edilir.

2.6 MEME KANSERİ PREDİKTİF VE PROGNOSTİK FAKTÖRLER

2.6.1 Grade

Scarff-Bloom-Richardson derecelendirme sistemi; tübül oluşumu, nükleer pleomorfizm ve mitotik aktivitelerin her biri 1-3 arasında puanlanır ve eklenir. 3-5 puan alan tümörler ‘grade 1’ (iyi diferansiye), 6-7 puan alanlar ‘grade 2’ (orta derecede diferansiye), 8-9 puan alanlar ‘grade 3’ (kötü diferansiye) olarak belirlenir. Histolojik derecelendirme prognostik öneme sahiptir (43).

2.6.2 Östrojen (ER), Progesteron (PR) ve HER2/Neu (C-erbB-2)

Meme karsinomlarının yaklaşık %70'i steroid hormon reseptörlerini eksprese eder (49). Tümördeki östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2'nin (HER2) durumu meme kanserinin tedavisini etkiler. ER ve/veya PR pozitif meme kanserleri, tüm meme kanserlerinin büyük çoğunluğunu oluşturur. Literatüre göre steroid hormon reseptör ekspresyonu yüksek olan meme tümörleri daha az agresif olup daha iyi prognoza sahiptir (50).

Proto-onkogen HER2/neu (C-erbB-2), kromozom 17q'ye lokalize edilmiştir ve bir transmembran tirozin kinaz büyüme faktörü reseptörünü kodlar (51). HER2 proto-onkogeninin amplifikasyonu, insan meme kanserlerinin %10-30'unda tespit edildiği ve buna kanser hücre membranındaki proteininin aşırı ekspresyonunun eşlik ettiği gösterilmiştir (52). Meme kanserlerinde c-erbB2 onkogeninin amplifikasyonu kötü prognoz ile ilişkilidir (53). Aynı zamanda, kanser vakalarının %15-25'ini oluşturan üçlü negatif alt tip, kötü prognoz, agresif histoloji ve standart endokrin tedavisine direnç ile bağlantılı olarak en kötü prognoza sahiptir (50).

2.6.3 CA 15-3 ve CEA

Tümör belirteçleri birçok malignitenin tanısında, takibinde ve prognozunda önemli rol oynamaktadır. Çoğu çalışma, karsinoembriyonik antijenin (CEA) ve kanser antijeni 15-3'ün (CA15-3) meme kanseri tanısındaki rolüne odaklanmaktadır (54).

MUC-1 proteininin çözünebilir formlarını tespit eden CA 15-3, meme kanseri tanıli hastalarda en yaygın kullanılan serum tümör belirteçidir. Temel kullanımı metastatik hastalığı olan hastalarda tedavi izlemi yapılması içindir. Ayrıca mevcut radyolojik prosedürler kullanılarak değerlendirilemeyen hastalığı olan hastalarda tedavinin izlenmesi, invaziv meme kanseri nedeniyle ameliyat olmuş asemptomatik kadınların postoperatif gözetiminde de kullanılabilir (55).

2.6.4 Proliferasyon

Meme kanserinde proliferasyon önemli bir olumsuz prognostik faktördür (43). Hücrelerin proliferatif aktivitesinin belirlenmesine yönelik yöntemlerden biri, hücre döngüsüne ait antijenlerin immünohistokimyasal tespitidir. Örneğin Ki67 bir hücre popülasyonunun büyüme fraksiyonunu değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan standart çoğalma belirteçlerindendir. G0 fazında sessiz veya dinlenen hücrelerde olmaması ve çoğalan tüm hücrelerde evrensel ekspresyonu; Ki67 proteininin belirli bir hücre popülasyonunun büyüme fraksiyonunu belirlemek için mükemmel bir belirteç haline getirir (56).

2.6.5 İmmunohistokimyasal Sınıflandırma

Son yıllarda DNA mikroarray ve immünohistokimya (İHK) yöntemleriyle çalışmalar yapılmakta olup sonucunda biyolojik ve klinik yönden meme kanserinin heterojen bir hastalık olduğu belirtilmiştir. Henüz netleşen kesin sınırlar yoktur ancak çalışmalarda en sık kullanılan sınıflama 5 alt tipi içerir. Bunlar “lüminal A, lüminal B, human epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) eksprese eden, bazal benzeri ve normal benzeri” tir. Bu moleküler sınıflandırma ile heterojenitenin ön planda olduğu meme kanserinde moleküler temeli ortaya çıkarmakta, hasta takibinde ve tedavi seçiminde önem arz eden prognostik bilgiler tespit edilmektedir (57).

-Luminal A; en yaygın alt tiptir ve tüm meme kanserlerinin %50-60'ını temsil eder. Tipik olarak meme kanallarının luminal epitelinde eksprese edilen ER ile aktive olan genlerin ekspresyonu ile karakterizedir (43).

-Luminal B; tüm meme kanserlerinin %10-20'sini temsil eder. Luminal A tümörleriyle karşılaştırıldığında daha agresif, daha yüksek histolojik derece, daha yüksek proliferasyon oranı ve daha kötü prognoz teşkil eder. Luminal B tümörleri daha sık (%16,4-20,8) HER2 pozitifliği gösterir (43).

-Human epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) eksprese eden; RNA ve protein düzeyinde HER2'nin, HER2 ile ilişkili genlerin, proliferasyon ile ilişkili genlerin yüksek ekspresyonu, luminal ile ilişkili genlerin orta düzeyde ekspresyonu ve bazal ile ilişkili genlerin düşük ekspresyonu ile karakterize edilir. HER2 eksprese eden meme kanseri agresiftir ve kötü bir prognoz taşır (43).

-Meme kanserlerinin yaklaşık %15'i bazal benzeri olarak sınıflandırılır. Bu alt tip, tipik olarak cildin bazal tabakasından eksprese edilen proliferasyonla ilgili genlerin ve keratinlerin yüksek ekspresyonu ve lümenle ilişkili genlerin çok düşük ekspresyonu ile karakterizedir. Bazal benzeri tümörler genellikle yüksek dereceli ve ER, PR, HER2 ekspresyonunun olmaması ile karakterizedir (43).

-Normal benzeri tip; Bu alt tip yeterince karakterize edilmemiştir ve klinik önemi belirsizliğini korumaktadır (43).

2.7 MEME KANSERİ TEDAVİ

Meme kanseri tedavisi, neoadjuvan kemoterapi, ameliyat edilebilir tümörlerde cerrahi, radyoterapi ve adjuvan kemoterapi ve/veya endokrin tedavisinin kombinasyonundan oluşan multimodal bir stratejiyi içerir (58).

2.7.1 Cerrahi Tedavi

Meme kanseri tedavisinde; tıbbi, cerrahi ve radyasyon onkolojisi uzmanları ile oluşan bir ekip ile multidisipliner yaklaşım gerektirir (59). Cerrahinin temel hedefleri, iyi bir kozmetik

sonuç ve meme kanserinin lokal kontrolünü sağlamak olduğundan standart bir teknik tarif edilmemektedir. Evre I ve II meme kanseri tanılı hastalarda meme koruyucu cerrahi (MKC) ve ardından radyoterapi (RT) son zamanlarda kabul gören kombine bir tedavi yöntemidir. Mastektomi ile MKC arasındaki tercihi; zorunlu durumlar, hastanın mevcut durumu ve hastanın kişisel tercihi belirler (60). Evre III meme kanserinde tipik olarak, meme koruyucu cerrahiyi kolaylaştırmak amacı ile tümör boyutunu küçültmek için indüksiyon kemoterapisi gerekir. İnflamatuvar meme kanseri, evre III olarak kabul edilmesine rağmen daha agresiftir ve meme koruyucu cerrahi yerine indüksiyon kemoterapisi sonrası mastektominin yanı sıra aksiller lenf nodu diseksiyonu ve göğüs duvarına yönelik radyoterapi gerektirir. Tekrar eden veya metastatik (evre IV) meme kanseri olan kadınlarda prognoz kötüdür ve tedavisi; ağrının azalması, yaşam süresinde faydalar ve tedavi nedenli zararlar arasında denge kurularak sağlanmaktadır (61)

MKC, tümörün eksizyonunu (lumpektomi) ve sonrasında adjuvan tüm meme ışınlamasını kapsar (62).

Mastektomi; total mastektomi (basit mastektomi), deri koruyucu mastektomi ve meme başı areolar koruyucu mastektomi hastaların çoğunluğu için olan seçeneklerdir (62).

Aksiller lenf nodu diseksiyonu (ALND), radikal mastektominin tanımından itibaren meme kanseri cerrahisinde yer almıştır. ALND, nodal metastazları güvenilir bir şekilde tanımlar ve bölgesel kontrolü sağlar (63).

SLN, lenf kaynaklı metastatik hücreleri alan ilk lenf düğümünü temsil eder. Dolayısıyla, primer tümörden doğrudan lenfatik drenaja sahip lenf düğümleridir (64). Sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB), primer ve opere edilebilir (T1, T2 ve seçilmiş T3), klinik olarak lenf nodu negatif (N0) meme kanseri tanılı hastaların aksiller evrelemesinde uluslararası standart teknik haline gelmiştir. 2005 yılında Amerikan Klinik Onkoloji Derneği; SLNB'nin erken evre meme kanseri tanılı olan geniş bir hasta grubu için aksiller lenf nodu durumunu kabul edilebilir bir doğrulukla değerlendirdiğini belirtti. SLNB negatifse, koltuk altının geri kalanının hastalıksız olduğu varsayılabilir ve dolayısıyla SLNB, aksillanın doğru bir şekilde evrenmesi ve aksiller lokal nüksün en aza indirilmesi açısından geleneksel seviye I ve II aksiller lenf nodu diseksiyonuna eşdeğerdir (65).

2.7.2 Radyoterapi

Adjuvan radyasyon tedavisinin sadece lokal bölgesel nüksleri azaltmakla kalmadan, aynı zamanda erken evreden lokal ilerlemiş meme kanserine kadar sağkalımı iyileştirdiği gösterilmiştir ve onlarca yıldır standart tedavi paradigmasının bir parçası olmuştur. Bununla birlikte, son birkaç yılda meme kanseri için radyasyon tedavisinin kullanımı hastalığın tüm aşamalarında gelişmiştir (66).

Erken Meme Kanseri Araştırmacıları İşbirliği Grubu (EBCTCG) tarafından yapılan metaanaliz, tüm meme radyoterapisinden sonra bölgesel nüksetme ve ölüm riskinin azaldığını göstermiştir (67).

Meme koruyucu cerrahi ve sonrasında radyasyon tedavisi, erken evre meme kanserlerinin çoğunda organın korunmasına olanak tanıyan, yaygın olarak kabul gören standart bir tedavi yaklaşımıdır. Mastektomi sonrası radyasyon tedavisi ise uygun endikasyonlar için ilerlemiş meme kanserinin tedavisinde yaygın olarak kabul edilen bir tedavi standardı olmaya devam etmektedir (68).

İnternal mammaryan lenf nodları (IMN) de dahil olmak üzere nodal ışınlama, yüksek riskli meme kanserinde sağkalımı artırır; pozitif aksiller lenf nodları veya merkezi ve medial tümörleri olan hastalarda kansere özgü sağkalımın arttığına dair level I düzeyinde kanıt vardır (69).

2.7.3 Hormonal Tedavi

Meme kanserlerinin çoğu hormona bağımlıdır (70). Hormon reseptörü pozitif meme neoplazmı olan tüm hastalar için hormon tedavisi zorunludur (71). Hormona sensitif meme kanseri tanımlı hastalarda endokrin tedavinin klinik faydaları iyi bilinmekte olup uzun yıllar boyunca beş yıl adjuvan tamoksifen tedavisi altın standart olmuştur (72).

Hormon reseptörü pozitif meme kanserinde; estron, estradiol ve estriol içeren endojen östrojene maruz kalma, östrojen reseptörünün dimerizasyonu ile sonuçlanır ve östrojenle düzenlenen gen transkripsiyonunu destekler. Endokrin tedavi, östrojenin reseptör düzeyindeki etkisini bloke ederek veya östrojen üretimini inhibe ederek etki eder. Günümüze dek çeşitli endokrin tedavi sınıfları geliştirilmiştir ve bunlar arasında selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM), aromataz inhibitörleri, luteinize edici hormon salgılayan agonistler, yüksek doz östrojenler ve hedefe yönelik tedaviler bulunur (73).

Tamoksifen; Tamoksifenin aromatik çekirdeği, en basit alken olan etilen ile köprülenen üç fenil grubundan oluşur. Bir dimetilamin fonksiyonu ve bir etil kısımdan oluşan belirgin bir kısım olan aminoetoksi yan zinciri, östrojen reseptörüne yüksek afiniteli bağlanma için gereklidir. Östrojen reseptörüne nanomolar afinitesi olan tamoksifen aynı zamanda Seçici Östrojen Reseptör Modülatörü (SERM) olarak da anılır (74). Daha fazla deneyim, tamoksifenin hem premenopozal (<50 yaş) hem de postmenopozal (>50 yaş) kadınlarda eşit derecede etkili olduğunu göstermiştir (75).

Luteinize edici hormon salgılayan hormon agonistleri, hipofiz bezindeki luteinizan hormon (LH) salgılayan agonist reseptörlerine bağlanarak premenopozal kadınlarda steroidogenezi baskılar ve ilk birkaç gün içinde folikül uyarıcı hormon (FSH) ve luteinizan hormon (LH) üretiminin uyarılmasına yol açar. Zamanla ligand-reseptör kompleksleri kümelenir ve hücre içinde tutulur, bu da yüzeydeki reseptör sayısında azalmaya yol açar. Bunun sonucunda FSH ve LH 21 gün içinde postmenopozal duruma düşer (73).

LH-RH agonisti, premenopozal hastalar için birinci basamak tedavi olarak kullanılır. LHRH agonisti beraberinde tamoksifen kullanımı, LH-RH agonisti veya tek başına tamoksifenden daha yüksek bir yanıt oranı ve daha uzun süreli sağkalım göstermiştir. İki yeni aromataz inhibitörü, anastrozol ve letrozol, birinci basamak tedavi olarak tamoksifene eşit veya daha yüksek bir yanıt oranı ve daha uzun bir progresyon gösterdiğinden, bunlar tamoksifen yerine birinci basamak tedavi olarak kullanılabilir (76).

2.7.4 Kemoterapi

Neoadjuvan tedavi; Neoadjuvan kemoterapinin temel amaçları tümör boyutunu küçültmek, memenin koruma oranını arttırmak, tedavi yanıtını belirlemek ve biyolojik özellikleri kullanarak yeni bir tedavi geliştirmektir (77). Neoadjuvan kemoterapinin lokal olarak ilerlemiş ve opere edilemeyen meme kanseri tanımlı hastalarda büyük klinik değere sahip olduğu gösterilmiştir. Neoadjuvan tedavi ile lokal ileri evre ve opere edilemeyen bir meme tümörü ameliyat edilebilir bir tümöre dönüşebilir (78).

Adjuvan kemoterapi; Polikemoterapi kürlerinden oluşan adjuvan kemoterapi, meme kanserinin tekrarlama riskini azaltmak ve sağkalımı iyileştirmek için köklü bir stratejidir. Triple negatif, HER2 pozitif meme kanseri tanımlı hastaların büyük çoğunluğunda ve yüksek riskli hormon reseptör pozitif saptanan HER2 negatif tümörlerde kemoterapi önerilmektedir(43).

Sitotoksik ajanlar ile sistemik kemoterapi veya endokrin tedavi, onlarca yıldır metastatik meme kanseri için temel tedavi stratejisi olmuştur ve tedavi rejimlerinin önemli bir bileşeni olmaya devam etmektedir (58).

Prospektif bir klinik çalışma ile test edilen ilk kombinasyon adjuvan kemoterapi rejimi siklofosfamid, metotreksat ve 5-fluorourasil (5-FU) (CMF) tedavilerini içeriyordu (58).

Meme kanseri teşhis edildiğinde büyük ölçüde tamoksifen kullanımına, östrojen reseptörü durumuna, lenf nodu durumuna ve tümör özelliklerine bakılmaksızın; yaklaşık 6 ay boyunca antrasiklin bazlı polikemoterapi (örneğin, FAC (fluorourasil, doksorubisin, siklofosfamid) veya FEC (fluorourasil, epirubisin, siklofosfamid) ile) verilmesi, tanı anında 50 yaşın altındaki kadınlar için yıllık meme kanseri ölüm oranını yaklaşık %38 ve tanı anında 50-69 yaş arasında ki hastalar için ölüm oranını yaklaşık %20 azaltır. Bu tür rejimler CMF kemoterapisinden önemli ölçüde daha etkilidir (79). Polikemoterapi tek ajanlara, antrasiklin içeren rejimler ise CMF'ye üstündür (80).

Antasiklinler; sitotoksik antibiyotikler olarak da bilinir ve radyoterapiyle birlikte adjuvan tedavi olarak kullanılır. Antrasiklin örnekleri; aklarubisin, daunorubisin, adriamisin (doksorubisin), epirubisin ve idarubisindir (81). Antrasiklinlerle tedavi, metastatik hastalığı olan hastaların yanıt oranında, remisyon süresinde ve hayatta kalmasında bir artışla ilişkilidir; tam yanıt verenlerin yaklaşık %20'si, tam yanıt elde edildikten 10 yıl sonra hala hastalıksız takip edilir (82).

Antrasiklinler standart adjuvan kemoterapidir. Ancak son zamanlarda yayınlanan kanıtlar, antrasiklin rejimlerine taksanların eklenmesinin hastanın hayatta kalmasına fayda sağlayabileceğini ve taksanların, lenf nodu pozitif, hormon reseptörü negatif meme kanserinde geçerli bir terapötik seçenek olduğunu göstermektedir (83). Taksan kombinasyonlarının 4 kür doksorubisin ve siklofosfamid (AC) veya epirubisin ve siklofosfamid (EC) ardından 4 kür dosetaksel veya 4 kür AC/EC ardından 12 kür pakitaksiel gibi optimize edilmiş programlarının kabul edilebilir yan etki oranları ile oldukça etkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, taksan içeren rejimler artık çoğu endikasyonda standart olarak kabul edilmektedir(84). Fossati'nin meta-analizi ve metastatik meme kanserinde birinci basamak kemoterapiye yönelik farklı yaklaşımları değerlendiren randomize çalışmaların sistematik bir incelemesi, polikemoterapi

ile ölüm riskinin tek ajan tedavisine göre %28, antrasiklin içeren rejimlerin antrasiklin içermeyen rejimlere göre %4, taksan içeren rejimlerin %10 azaldığı görülmüştür (82).

Meme kanseri tedavisine yönelik hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesinde son 25 yılda önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Anti-HER2 antikoru trastuzumabın kabulünün ardından, 1998 yılında HER2'ye yönelik ilaçlarda gelişmeler devam etmiştir. Son 10 yılda, tümör büyümesini tetiklediği gösterilen diğer yolları hedef alan tedavi çeşitlerinde de önemli bir gelişmeler vardır (85).

İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü-2 (HER2) pozitif saptanan meme kanserleri, tüm meme kanserlerinin yaklaşık %15'ini oluşturur ve daha yaygın olan hormon reseptörü pozitif, HER2 negatif saptanan meme kanserlerine göre daha genç hastalarda ve daha ileri bir aşamada teşhis edilme olasılığı daha yüksektir. Bununla beraber, özellikle HER2 reseptörünü hedef alan tedaviler hem erken hem de ileri evre hastalığı olan hastalarda hayatta kalma oranlarını önemli ölçüde iyileştirmiştir. Şu anda, ileri ve/veya erken meme kanserinin tedavisi için çeşitli anti-HER2 tedavileri onaylanmıştır (86). Trastuzumab, HER2'nin dış alanını tanıyan insanlaştırılmış bir monoklonal antikordur (87). Trastuzumab, HER2'yi aşırı eksprese eden metastatik meme kanseri tanılı hastalarda birinci basamak kemoterapinin klinik yararını artırır (88). Yakın zamanda sunulan faz III klinik deney, HER2'yi aşırı eksprese eden primer tümörleri olan hastalarda anti-HER2 antikorlarının tek başına veya sitotoksik kemoterapi ile kombinasyon halinde hastalara sistemik uygulanmasının, metastatik meme kanseri tanılı hastalarda nüks süresini ve genel tedavi yanıt oranlarını artırabileceğine dair kanıtlar sunmuştur (89). Meme kanseri tanılı 469 hasta içinde sadece kemoterapi verilen grup ile kombinasyon tedavisi verilen grupların karşılaştırıldığı bir çalışmada; Trastuzumab bazlı kombinasyon tedavisinin, ortalama 30 aylık takipte göreceli ölüm riskini yüzde 20 oranında azaltması açısından etkili olduğu gösterilmiştir (90).

Pertuzumab; farklı alanlara bağlanarak trastuzumab'ın tamamlayıcı etki mekanizmalarına sahip insanlaştırılmış bir monoklonal antikordur. Trastuzumab transmembran alanına yakın bağlanarak HER2 dimerizasyonunu inhibe ederken, pertuzumab dimerizasyon alanına bağlanarak HER2'nin diğer HER ailesi reseptörleri ile heterodimerizasyonunu inhibe eder. Her iki antikor da antikora bağımlı hücre aracılı sitotoksiteyi indükler. Pertuzumab, HER2 pozitif saptanan meme kanserinin tedavisi için trastuzumab ve kemoterapiye eklendiğinde, preoperatif

patolojik tam yanıt oranını artırır ve metastatik hastalığı olan hastalarda ise genel sağkalımı artırır (91).

Yeni tanı almış HER2 pozitif saptanan metastatik meme kanseri için standart tedavi, bir taksan ile birlikte pertuzumab ve trastuzumabdır. Bu tedaviden sonra hastalığı ilerleyen hastalar için standart ikinci basamak tedavi ise trastuzumab emtansindir (92). Trastuzumab emtansin (T-DM1) bir antikor-ilaç konjugatıdır (93).

Trastuzumab deruxtecan, tetrapeptid bazlı bölünebilir bir bağlayıcı aracılığıyla bir topoizomera I inhibitörü yüküne bağlanan insanlaştırılmış bir anti-HER2 monoklonal antikorundan oluşan bir antikor-ilaç konjugatıdır (92). Trastuzumab emtansine'den farklı olarak, trastuzumab deruxtecan, hücre zarını kolayca geçen serbest bir yüke sahiptir, bu da potansiyel olarak hedef ekspresyonundan bağımsız olarak komşu tümör hücreleri üzerinde güçlü bir sitotoksik etkiye neden olur, ayrıca serbest bırakılan bu yük, sistemik maruziyeti en aza indirmek için kısa bir yarı ömre sahiptir (94).

2.8 PAN İMMÜN İNFLAMASYON DEĞERİ (PIV)

Pan-immün inflamasyon değeri (PIV), periferik kan sayımındaki tüm immün-inflamatuar hücreleri (nötrofil sayısı x trombosit sayısı x monosit sayısı)/lenfosit sayısı) içeren yakın zamanda önerilen bir puanlama sistemidir. PIV'in kolon ve meme kanseri gibi bazı malignitelerde yararlı bir prognostik biyobelirteç olduğu kanıtlanmıştır (95).

Son epidemiyolojik ve klinik çalışmalar, inflammatuar yanıtların meme tümörleri ile ilişkili olduğunu bulmuştur. İnflamasyon, tümör mikro ortamının bir parçasını oluşturur ve inflammatuar hücrelerdeki değişiklikler, meme kanseri hücresi proliferasyonu, istila, bağışıklığın azalması, metastaz vb. dahil olmak üzere tümörün progresyonunu etkiler (96).

Son on yılda, birkaç grup, in vivo tümör büyüme modellerini kullanarak, tümör hücreleri tarafından in vitro olarak uygunsuz veya ektopik interlekin 8(IL-8) salınımı ile tümörün büyüme ve metastatik potansiyelleri arasında doğrudan bir korelasyon olduğunu göstermiştir. IL-8 güçlü bir nötrofil kemoatraktanıdır (97). Nötrofillerin, kanser çoğalmasını teşvik eden ve bağışıklık hücrelerinin aracılık ettiği sitotoksik aktiviteyi baskılayan sitokinler ürettiği gösterilmiştir. Tümörle ilişkili makrofajların birincil kaynağı olan monositler, kanserin

ilerlemesinde önemli bir role sahiptir. Trombositler, tümör proliferasyonunu ve anjiyogenezi uyaran fibroblast büyüme faktörü, trombosit kaynaklı büyüme faktörü ve vasküler endotelial büyüme faktörünü içeren büyüme faktörlerini salgılar (98). Periferik kan, lökositler, nötrofiller, lenfositler, monositler, trombositler ve türetilmiş oranların incelenmesi birçok malign hücrenin inflamatuvar durumunu yansıtabilir (96).

Metastatik kolorektal kanserli 229 hastanın dahil edildiği çok merkezli randomize bir çalışmada PIV, birinci basamak tedaviyle tedavi edilen metastatik kolorektal kanserli hastalarda diğer iyi bilinen immun inflamatuvar biyobelirteçlere göre daha iyi performansa sahip, sağkalım sonuçlarının güçlü bir belirleyicisi olduğu sonucuna varılmıştır (99).

4942 hastayı kapsayan 15 çalışmanın dahil edildiği birleştirilmiş bir analizde, daha yüksek PIV düzeyine sahip hastaların, daha düşük PIV düzeyine sahip olanlara göre anlamlı derecede ölüm riskinin ve progresyonun daha yüksek olduğu saptanmıştır (100).

Birinci basamak sistemik tedavi başlanan metastatik melanom tanılı toplam 228 hastanın dahil edildiği bir çalışmada; immunoterapi verilen 119 hastada başlangıçtaki yüksek PIV, immünoterapiye birincil dirençle ilişkilendirildi. Hedefe yönelik tedavi ile tedavi edilen 109 hastanın; başlangıç PIV'i yüksek olan hastalarda düşük başlangıç PIV olan hastalara kıyasla birinci basamak hedefe yönelik tedaviye anlamlı derecede düşük yanıt oranı gözlenmiştir. İmmünoterapi ile tedavi edilen hastalarda gözlenene benzer şekilde, başlangıçta yüksek PIV, birinci basamak hedefe yönelik tedavide birincil direnç ile ilişkilendirilmiştir(101).

Triple negative meme kanseri tanılı 78 hastanın dahil edildiği bir çalışmada başlangıçta yüksek PIV olanların, düşük PIV olanlara kıyasla daha kötü genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (102).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Gruplarının Seçimi ve Çalışma Tasarımı

Bu çalışmamıza Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniğine 01.01.2012 ve 31.12.2022 tarihleri arasında başvuran 134 meme kanseri tanılı hasta dahil edildi. Çalışma, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'nun 25.04.2023 tarihli ve 2023/119 karar numaralı onayı ile gerçekleştirildi. Çalışmamıza meme kanseri tanılı hastalar retrospektif olarak dahil edildi.

Çalışma Bolu İl Sağlık Müdürlüğü, 19.07.2023 tarihli E-38244951-604.01.01-220081353 sayı ile Bilimsel Araştırma Komisyon Kararı ve Araştırma İzni Valilik Oluru ile yapılması uygun görülmüştür.

PIV (Pan immün inflamasyon değeri), (nötrofil sayısı (neu) x trombosit sayısı (plt) x monosit sayısı (mono) / lenfosit sayısı (lym)) olarak hesaplandı.

3.2 Dahil olma kriterleri ve Dışlama kriterleri

Çalışmamıza Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniğine 01.01.2012 ve 31.12.2022 tarihleri arasında başvuran 18 yaş ve üzeri meme kanseri tanılı kadın hastalar dahil edilmiştir.

Çalışmaya; akut enfeksiyon durumu, hematolojik hastalık öyküsü, onkolojik başka malignite öyküsü, otoimmün hastalık öyküsü olan hastalar dahil edilmemiştir.

3.3 Sosyodemografik ve Biyokimyasal Veriler

Hastaların yaş, cinsiyet, özgeçmiş, soygeçmiş, sigara kullanma öyküsü, menopoz durumları, başvuru şikayetleri, tanı tarihi, nüks tarihi, ölüm tarihi, patoloji verileri (tümör çapı, patolojik tanı, grade, östrojen reseptörü (ER) ve progesteron reseptörü (PR), HER2 durumu, Ki-67 değeri, çıkarılan lenf nodu sayısı), operasyon öyküsü, operasyon türü, alınan tedaviler (hormonoterapi, kemoterapi, radyoterapi öyküsü), biyokimyasal laboratuvar verileri (beyaz küre sayısı (wbc), platelet sayısı (plt), nötrofil sayısı (neu), monosit sayısı (mono), lenfosit sayısı (lym), CA 15-3, albümin, CRP) poliklinik dosyalarından ve bilgisayar kayıtlarından incelenerek kaydedildi.

3.4 Görüntüleme yöntemleri

Retrospektif yapılan çalışmamızda hastaların tanı anında ve takibinde mammografi, meme, abdomen ultrasonografi, BT, MR, PET/BT sonuçları kaydedildi.

3.5 İstatistiksel analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 25.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki

Kare test ya da Fisher test istatistiği kullanıldı. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında dağılımlar kontrol edilerek, parametrik dağılım gösteren değişkenler için tek yönlü varyans analizi Anova ya da bağımsız grup t testi, parametrik dağılım göstermeyen değişkenler için de Kruscal Wallis testi ya da Mann Whitney U testi kullanıldı. Sağkalım eğrisi için Kaplan-Meier yöntemi ve gruplar arasındaki sağkalım farklılıklarını hesaplamak için Long-rank testi uygulandı.

Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.



4. BULGULAR

Çalışmaya meme kanseri tanılı 134 kadın hasta dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 53.0 ± 12.4 yıldır. (Minimum 26 yaş, maksimum 86 yaş).

Hastaların %17.9 (24 hasta)'unda ailesinde malignite öyküsü vardı. Soygeçmişte malignite öyküsü olan hastalardan 10 (%41.6) hastanın birinci ve ikinci derece akrabalarında meme kanseri öyküsü mevcut idi. 59 (%44) hastada ek hastalık öyküsü mevcut. Ek hastalıklar diyabetes mellitus, hipertansiyon, astım, KOAH, ülseratif kolit, KBY, hipotiroidi, koroner arter hastalığı, hiperlipidemi, bipolar bozukluk, SVO şeklinde idi. 10 (%7,5) hastada sigara kullanma öyküsü mevcuttu. 54 (%40.3) hasta premenopozal, 80 (%59.7) hasta postmenopozal idi.

Tablo 4.1: Hastaların menopoz durumu, aile öyküsü, ek hastalıklar öyküsü, sigara kullanım öyküsüne göre dağılımı

	n	%
Menopoz		
Post	80	59,7
Pre	54	40,3
Aile Öyküsü		
Yok	110	82,1
Var	24	17,9
Ek Hastalık		
Yok	75	56
Var	59	44
Sigara		
Yok	124	92,5
Var	10	7,5

Hastaların 111 (%82.8)' inin hastaneye başvuru şikayeti kendi kendine muayene ile fark ettikleri memede kitle nedeni idi. 10 (%7,5) 'u ulusal tarama programı ile çekilen mammografi sonucu ile, 13 (%9.7)'ü memede ağrı, ciltte değişiklik, yara, akıntı, koltuk altında ele gelen kitle, yaygın kemik ağrısı, bel ağrısı, ayaklarda güçsüzlük, his kaybı şikayetleri ile hastaneye başvurmuş.

Tablo 4.2: Hastaların başvuru şikayetlerine göre dağılımı

	n	%
Basvuru Şikayeti		
Memede ağrı	5	3,7
Memede ağrı ve ciltte değişiklik	1	0,7
Koltuk altında ele gelen kitle	2	1,5
Bel ağrısı	1	0,7
Ayaklarda güçsüzlük, his kaybı	1	0,7
Yaygın kemik ağrısı	1	0,7
Memede ele gelen kitle	111	82,8
Memeden kanlı akıntı gelmesi	1	0,7
Memede cilt değişikliği, ciltte yara	1	0,7
Rutin Tarama	10	7,5

Hastaların 126 (% 94)' sı opere olmuş, 8 (%6) 'i opere olmamıştır. Hastaların çoğunluğu (63 kişi (%47'si)) modifiye radikal mastektomi operasyonu olmuştu.

Tablo 4.3: Hastaların operasyon öyküsüne göre dağılımı

	n	%
Operasyon öyküsü		
Mastektomi	1	0,7
Mastektomi+ Aksiller lenf nodu diseksiyonu (ALND)	36	26,9

Meme koruyucu cerrahi (MKC) + ALND	23	17,2
Modifiye radikal mastektomi (MRM)+ ALND	63	47,0
Radikal mastektomi (RM)+ ALND	3	2,2
Yok	8	6,0

Hastaların 85 (%63,4) ‘inde lenf nodu metastazı mevcut idi, 37 (27,6) hastanın takibinde nüks gelişmiştir. Hastaların 30 (%22,4) ‘u hastalık ilişkili nedenlerle kaybedilmiştir.

Tablo 4.4: Hastaların lenf nodu metastazı, takibinde nüks durumu, exitus oranlarının dağılımı

	n	%
Nüks	37	27,6
Exitus	30	22,4
Lenf nodu metastazı	85	63,4

Hastaların 49 (%36,5) ‘unda lenf nodu veya uzak organ metastazı yoktu. 67 (%50)’sinde yalnız aksilla lenf nodu metastazı vardı. 18 (%13,4) ‘inde uzak organ metastazı (mediastinal lenf nodu metastazı, parasternal lenf nodu, karaciğer, akciğer, kemik, adrenal bez, beyin metastazı) mevcut idi.

Tablo 4.5: Hastaların metastaz varlığı, aksilla lenf nodu metastazı ve uzak organ metastazı durumuna göre dağılımı

	n	%
Uzak organ metastazı	18	13,4
Yalnız aksilla lenf nodu metastazı	67	50
Metastaz Yok	49	36,5

Hastaların 99 (%73,8)' unun patolojik tanısı duktal karsinom idi. 14 (%10,5)'ü lobüler karsinom idi. Geri kalan hastaların %15,7 'sinin patolojik tanılarını; kribriform, medüller, musinöz, pleomorfik, papiller, nöroendokrin diferansiasyon gösteren karsinom vs.. oluşturmaktadır.

Tablo 4.6: Hastaların histolojik tiplerine göre dağılımı

	n	%
Az Diferensiye Karsinom	1	0,7
Duktal Karsinom	99	73,8
Duktal Karsinom(Metaplastik)	1	0,7
Duktal Karsinom+Lobüler Karsinom (İkili Kombine)	3	2,1
Duktal Karsinom+Müsinöz Komponent içeren karsinom	1	0,7
İnfiltratif Karsinom	1	0,7
İnflamatuvar Meme Karsinomu	1	0,7
İntraduktal Komedokarsinom	1	0,7
Kribriform Karsinom	1	0,7
Kribriform+Tubuler Karsinom	1	0,7
Lobüler Karsinom	14	10,5
Medüller Karsinom	1	0,7
Duktal Karsinom+Mikropapiller Karsinom	1	0,7
Musinöz Karsinom	4	3
Nöroendokrin Diferansiasyon Gösteren Karsinom	1	0,7

Papiller Karsinom	1	0,7
Pleomorfik Karsinom	1	0,7
Spesifiye Edilemeyen Nos, İnvaziv Karsinom+Musinöz özellikli Duktal Karsinom	1	0,7

Hastaların 18 (13.4) 'i tanı anında uzak metastazı mevcut idi, evre 4 olarak değerlendirildi. Klinik evrelemede hastaların çoğu %30,5 'i evre 2A olarak değerlendirildi. Sonrasında sırasıyla %15,7 'si evre 1B, %14,2'si evre 1A idi.

Tablo 4.7: Hastaların grade ve evrelemesine göre dağılımı

	n	%
T Evre		
Tx	4	3
T1A	1	0,7
T1B	7	5,2
T1C	26	19,4
T2	77	57,5
T3	10	7,5
T4A	2	1,5
T4B	3	2,2
T4D	3	2,2
N Evre		
Nx	7	5,2

N0	49	36,5
N1	31	23,1
N1mi	3	2,2
N2	13	9,7
N2a	13	9,7
N3	8	6,0
N3a	10	7,5
M Evre		
M0	116	86,6
M1	18	13,4

	n	%
Anatomik Evre		
Evre 1A	18	13,4
Evre 1B	2	1,5
Evre 2A	33	24,6
Evre 2B	21	15,6
Evre 3A	25	18,7
Evre 3B	3	2,2
Evre 3C	14	10,5

Evre 4	18	13,4
Grade		
Gx	8	6,0
G1	18	13,4
G2	77	57,4
G3	31	23,1
Klinik Evre		
Evre 1A	19	14,2
Evre 1B	21	15,7
Evre 2A	41	30,5
Evre 2B	5	3,7
Evre 3A	11	8,2
Evre 3B	15	11,2
Evre 3C	4	3
Evre 4	18	13,4

Hastaların 113 (%84,3)'ü ER pozitif, 21 (%15,7)'i ER negatif idi. 102 (%76,1) 'si PR pozitif, 32 (%23,9)'si PR negatif idi. Hastaların 99 (%73,8)'unda HER 2 negatif, immunohistokimyasal ve FISH yöntemi ile 35 (%26.2)' i HER 2 pozitif saptanmıştır.

Tablo 4.8: Hastaların ER, PR ve HER 2 durumuna göre dağılımı

	n	%
ER		

NEGATİF	21	15,7
ORTA DERECEDE POZİTİF	27	20,1
ŞİDDETLİ DERECEDE POZİTİF	82	61,2
ZAYIF DERECEDE POZİTİF	4	3,0
PR		
NEGATİF	32	23,9
ORTA DERECEDE POZİTİF	32	23,9
ŞİDDETLİ DERECEDE POZİTİF	51	38,1
ZAYIF DERECEDE POZİTİF	19	14,2
HER 2		
NEGATİF	99	73,8
İMMUNOHİSTOKİMYASAL POZİTİF	26	19,4
FISH POZİTİF	9	6,7

Tablo 4.9: Hastaların neoadjuvan, adjuvan tedavi, radyoterapi, endokrin tedavi almalarına yönelik dağılımı

	n	%
Neoadjuvan kemoterapi		

Neoadjuvan tedavi almayanlar	118	88,1
Neoadjuvan tedavi alanlar	16	11,9
Adjuvan kemoterapi		
Adjuvan tedavi almayanlar	22	16,4
Adjuvan tedavi alanlar	112	83,6
Radyoterapi		
Radyoterapi almayanlar	35	26,1
Radyoterapi alanlar	99	73,9
Endokrin Tedavi		
Endokrin tedavi almayanlar	20	14,9
Endokrin tedavi alanlar	114	85,1

Tablo 4.10: Hastaların yaş, ilk mammografide veya ultrasonografide tümör boyutu, tümör boyutu, lenf nodu sayısı, Ki-67 sayısı, CA 15-3 değeri, plt, neu, lym, mono, wbc, PIV, albumin, crp değerlerinin mean-median değerleri

	Total (n=134)	
	Mean±SD	Median (Min-Max)
Yaş	53,0±12,4	51(26-86)
İlk mammografi veya ultrasonografide tümör boyutu	2,46±1,4	2,1(0,5-10)
Tümör boyutu	3,4±4,9	2,5(0,6-55,0)
Lenf nodu sayısı	8,1±9,7	4(1-51)
Ki-67	0,27±0,2	0,2(0,01-0,8)
CA 15-3	2,94±34,6	14,5(4,8-195)
Plt	272,8±69,4	262(152-545)
Neu	4,35±1,6	4,13(0,5-11,9)
Mono	0,53±0,5	0,46(0,02-6,5)
Lym	2,03±0,8	1,92(0,5-4,3)
PIV	367,6±458,7	251,2(9,6-4629,7)
Wbc	7,1±1,9	6,8(2,1-14,5)
Albümin	4,3±0,3	4,3(3,3-5,0)
Crp	3,5±4,8	0,85(0,1-19,0)

PIV ile plt, neu, mono, wbc ve crp arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Hastanın PIV değeri artmışsa plt(p:0,0001), neu(p:0,0001), mono(p:0,0001), wbc (p:0,0001) ve crp(p:0,031) değerlerinin de istatistik olarak anlamlı olarak artması beklenir.

PIV ile lym ve albümin arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Hastanın PIV değeri artmışsa lym(p:0,001) ve albumin(p:0,027) değerlerinin istatistik olarak anlamlı olarak azalması beklenir.

Tablo 4.11: Hastaların PIV, CA 15-3, Ki-67, plt,neu,mono, wbc, lym, Crp korelasyon analizi

		CA 15-3	PIV	Plt	Neu	Mono	Lym	Wbc	Albümin	Crp
Ki-67	r	-0,02	-0,03	0,07	0,01	0,04	0,05	0,02	0,08	-0,02
	p	0,847	0,790	0,471	0,881	0,661	0,586	0,855	0,491	0,907
CA15-3	r		-0,04	-0,02	0,06	-0,05	-0,02	0,02	0,28	-0,04
	p		0,694	0,797	0,523	0,577	0,790	0,794	0,006	0,797
PIV	r			0,50	0,69	0,58	-0,28	0,49	-0,22	0,30
	p			0,0001	0,0001	0,0001	0,001	0,0001	0,027	0,031
Plt	r				0,30	0,24	0,16	0,35	-0,09	0,09
	p				0,001	0,018	0,057	0,0001	0,339	0,517
Neu	r					0,32	0,09	0,87	-0,16	0,44
	p					0,0001	0,320	0,0001	0,094	0,001
Mono	r						0,26	0,43	-0,13	-0,01
	p						0,002	0,0001	0,165	0,926
Lym	r							0,50	-0,01	-0,03
	p							0,0001	0,960	0,804
Wbc	r								-0,17	0,33
	p								0,077	0,016
Albümin	r									-0,32
	p									0,039

Correlation Coefficient

Exitus olan ve sağ hastaların sonuçlarını karşılaştırdığımızda; gruplar arasında ilk usg/mamografi de tümör boyutu, mono ve PIV değerleri arasında

istatistik olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Exitus olan hastaların sağ olan hastalara göre ilk usg/mamografi de tümör boyutu(p:0,023), mono(p:0,04) ve PIV (p:0,03) değerlerinin istatistik olarak anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Tablo 4.12: Mortaliteye göre hastaların PIV, Ki-67, plt, neu, mono, wbc, lym, Crp korelasyon analizi

	Sağ (n=104)		Ex (n=30)		
	Mean±SD	Median (MinMax)	Mean±SD	Median (MinMax)	p
Yaş	52,3±11,5	51(26-76)	55,6±15,3	56(28-86)	0,201
İlk mamografi-usg'de tümör çapı	2,31±1,1	2,1(0,5-7,0)	2,98±2,1	2,45(1,0-10,0)	0,023
Tümör boyutu	3,3±5,4	2,5(0,6-55)	3,7±2,5	2,9(1-13)	0,096
Lenf nodu sayısı	6,8±8,7	3(1-51)	10,9±11,3	6,5(1-37)	0,345
Ki-67	0,26±0,2	0,2(0,01-0,8)	0,33±0,2	0,3(0,01-0,8)	0,101
Plt	275,2±71,7	261(152-545)	264,7±61,1	264(154-389)	0,723
Neu	4,26±1,4	4,1(0,5-8,5)	4,67±2,1	4,4(2,1-11,9)	0,217
Mono	0,47±0,2	0,43(0,021,01)	0,75±1,1	0,51(0,19-6,5)	0,040
Lym	2,09±0,8	2(0,5-4,3)	1,86±0,8	1,76(0,6-3,8)	0,135
PIV	305,5±233,0	222,3(9,61015,9)	582,8±842,7	364,6(76,04629,7)	0,030
Wbc	7,0±1,8	6,7(2,1-12,2)	7,3±2,3	7,5(3,1-14,5)	0,471
Albümin	4,3±0,3	4,4(3,3-5,0)	4,2±0,2	4,2(3,8-4,6)	0,104
Crp	3,0±3,9	0,7(0,1-13,0)	4,7±6,2	2,6(0,1-19,0)	0,500

Tablo 4.13: Mortaliteye göre hastaların menopoz durumu, aile öyküsü, ek hastalık öyküsü ve sigara içme durumu ile korelasyon analizi

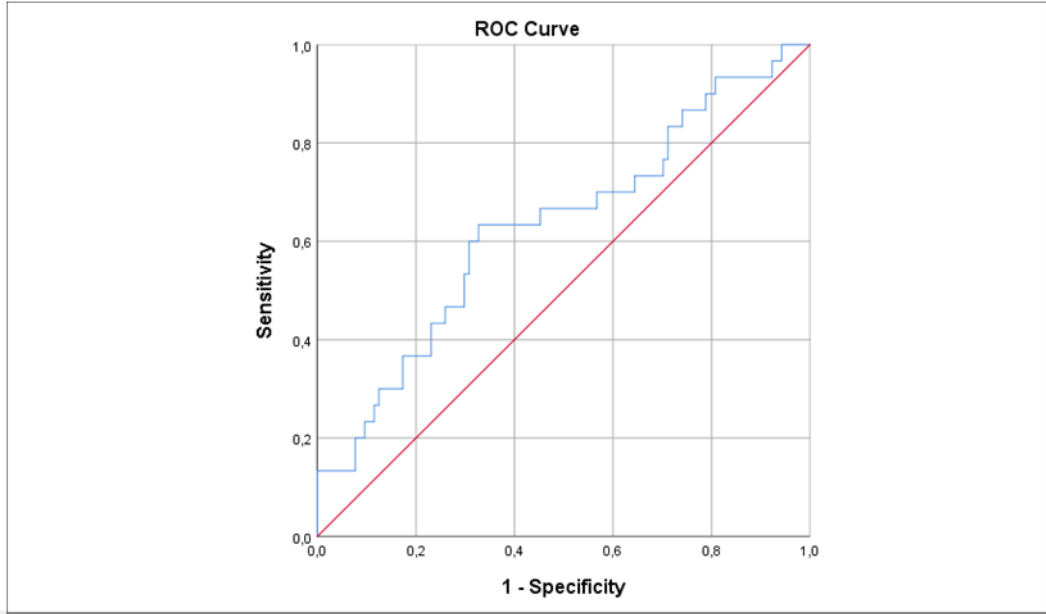
	Sağ (n=104)		Ex (n=30)		
	n	%	n	%	p
Menopoz					
Post	59	56,7	21	70,0	0,212
Pre	45	43,3	9	30,0	
Aile Öyküsü					
Yok	85	81,7	25	83,3	1,000
Var	19	18,3	5	16,7	
Ek hastalık öyküsü					
Yok	60	57,7	15	50,0	0,533
Var	44	42,3	15	50,0	
Sigara					
Yok	97	93,3	27	90,0	0,693
Var	7	6,7	3	10,0	

Exitus olan ve sağ hastaların sonuçlarını karşılaştırdığımızda; gruplar arasında menopoz durumu(p:0,212), aile öyküsü(p:1,0), ek hastalık öyküsü(p:0,53) ve sigara içme durumu(p:0,69) arasında istatistik olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Tablo 4.14: Mortaliteye göre hastaların nüks, lenf nodu metastazı, neoadjuvan kemoterapi, adjuvan kemoterapi, radyoterapi ve endokrin tedavi durumu ile korelasyon analizi

	Sağ (n=104)		Ex (n=30)		
	n	%	n	%	p
Nüks					
Yok	92	88,5	5	16,7	0,0001
Var	12	11,5	25	83,3	
Lenf nodu metastazi					
Yok	45	43,3	4	13,3	0,002
Var	59	56,7	26	86,7	
Neoadjuvan kemoterapi					
Yok	96	92,3	22	73,3	0,009
Var	8	7,7	8	26,7	
Adjuvan kemoterapi					
Yok	14	13,5	8	26,7	0,098
Var	90	86,5	22	73,3	
Radyoterapi					
Yok	26	25,0	9	30,0	0,639
Var	78	75,0	21	70,0	
Endokrin tedavi					
Yok	11	10,6	9	30,0	0,017
Var	93	89,4	21	70,0	

PIV için ROC analizi yapıldı. Eğer hastanın PIV değeri> 296.5 ise hasta %63.0 (%95 GA 0,51-0,75) olasılık, % 63.3 sensitivite, % 66.3 spesifite ile exitus olması beklenir. (Şekil 4.1)



Şekil 4.1: PIV değerinin ROC analizi

Tablo 4.15: ROC sonucuna göre PIV dağılımı

	n	%
PIV grup		
<296,5	81	60,4
>296,5	53	39,6

Çalışmaya dahil edilen hastaların tahmini yaşam süresinin $9.4 \pm 0,3$ yıl 5 yıllık surveyinin %83,7, 10 yıllık surveyinin de %62,5 olduğu saptanmıştır. (Şekil 4.2)

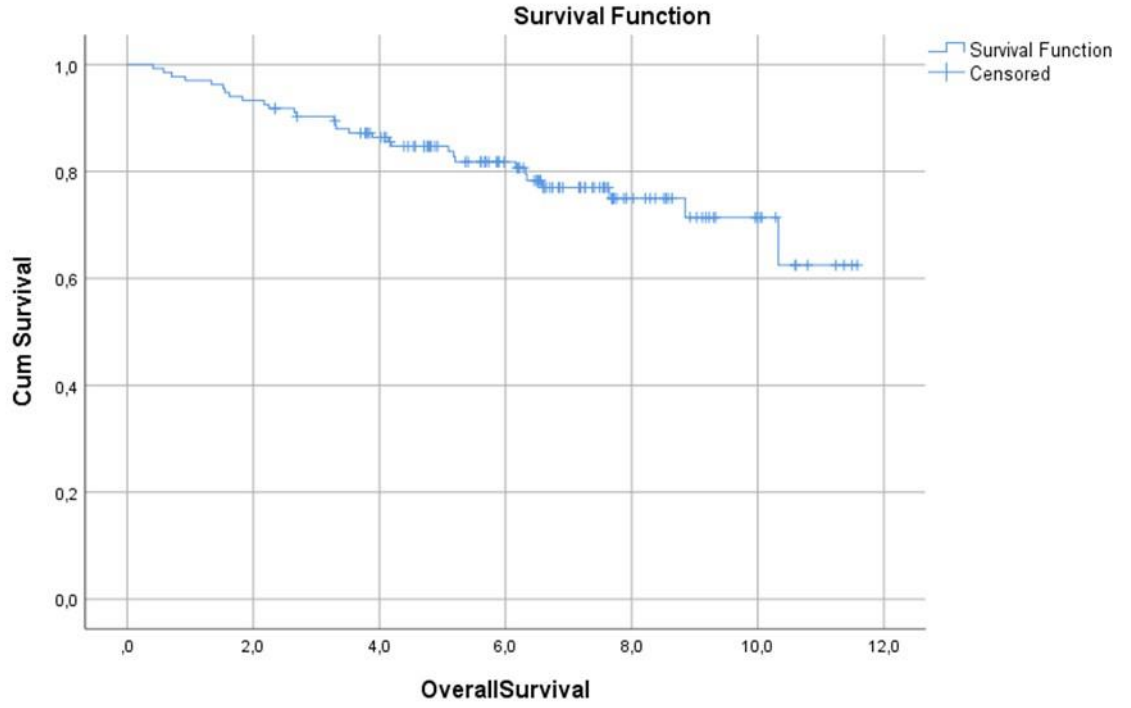
PIV gruba göre hastaların surveyi değerlendirildiğinde, PIV<296,5 olanların 5 yıllık surveyi %90,7, >296,5 olanların ise %70,8 olarak saptanmıştır. PIV<296,5 olanların 10 yıllık surveyi %66,5, >296,5 olanların ise %53,7 olarak saptanmıştır. (Şekil 4.3, 4.4, 4.5)

Tablo 4.16: Survival Analizi

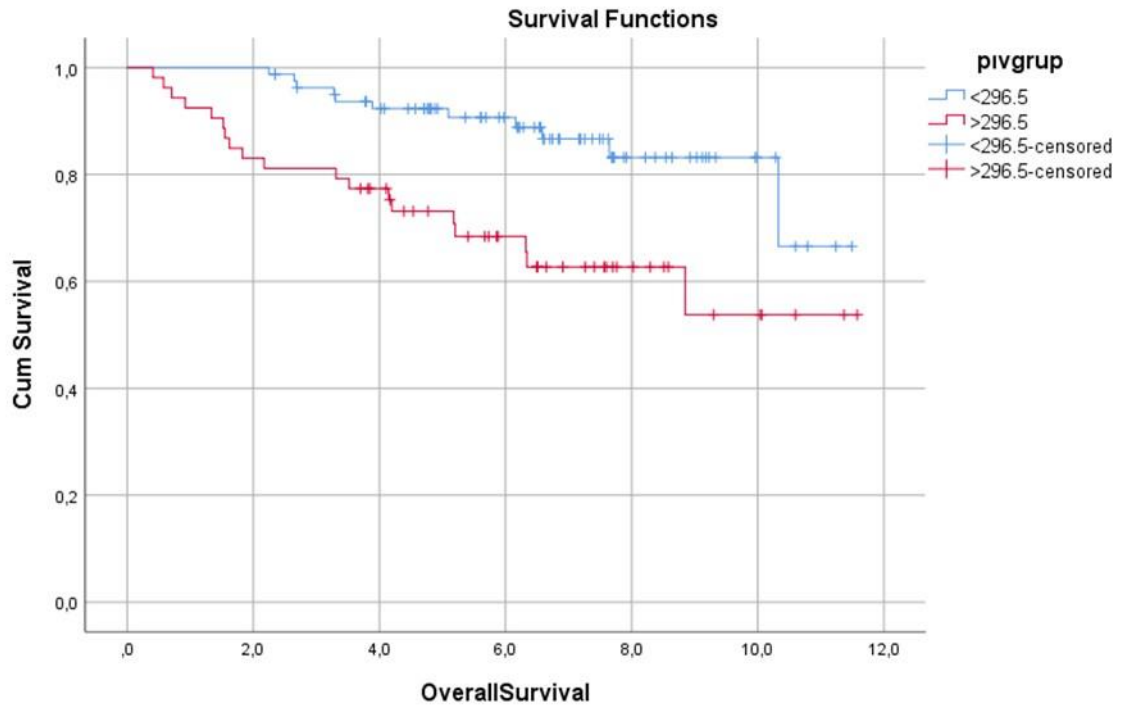
	Estimate Mean ^a	Std. Error	95% Confidence Interval		1.year survivor %	3.year survivor %	5.year survivor %	10.year survivor %	p
			Lower Bound	Upper Bound					
Overall Survival (ay)	9,4	0,3	8,8	10,1	96,3	89,5	83,7	62,5	-
Rekurence Free Survival (ay)									-

PIV grup									
<296,5	10,0	0,4	9,5	10,9	98,8	94,9	90,7	66,5	0,002
>296,5	8,2	0,6	6,9	9,4	98,1	79,2	70,8	53,7	
Lenf nodu metastazı									
Yok	10,7	0,3	10,0	11,3	97,9	95,8	92,4	88,2	0,003
Var	8,6	0,5	7,7	9,5	94,1	83,5	76,8	46,3	
Neoadjuvan kemoterapi									
Yok	9,8	0,3	9,1	10,5	95,7	91,5	86,8	66,5	0,002
Var	6,4	0,9	4,5	8,3	81,3	68,2	54,5	43,6	
Endokrin tedavi									
Yok	5,8	0,9	4,1	7,6	85,0	60,0	55,0	55,0	0,001
Var	9,9	0,3	9,2	10,5	98,2	94,7	88,8	65,2	

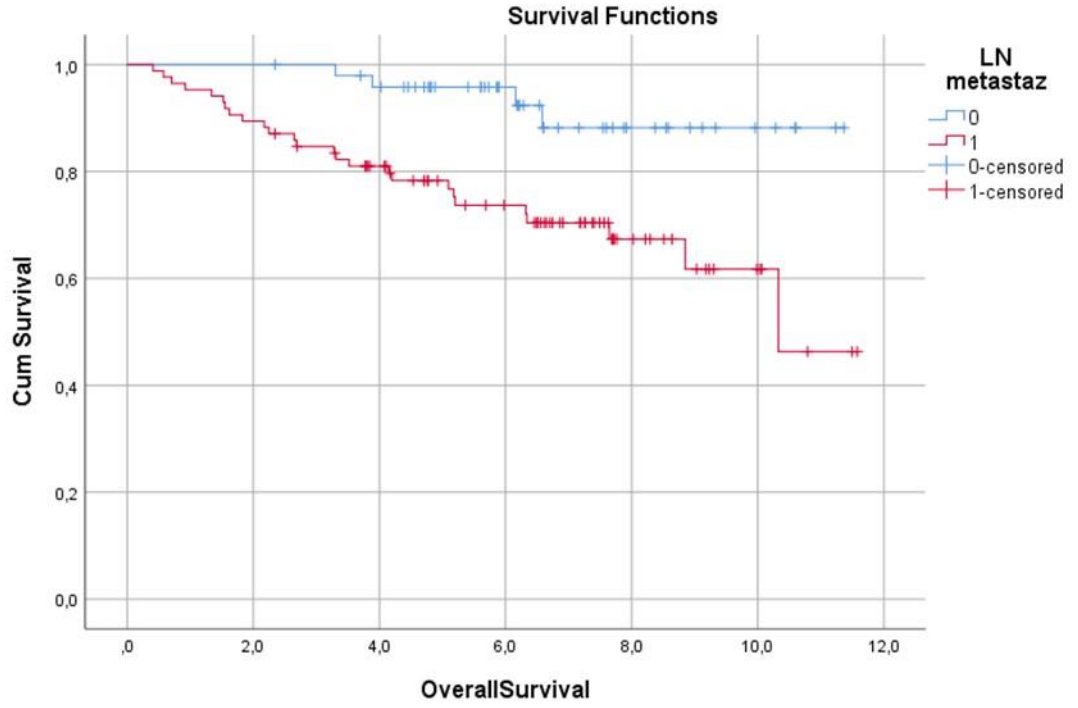
Hastaların genel sağkalımı lenf nodu metastazı varlığına, neoadjuvan ve endokrin tedavi alma durumu ile ilişkili olduğu saptandı. Lenf nodu metastazı olan(p:0,003), neoadjuvan kemoterapi alan(p:0,002) ve endokrin tedavi almayan(p:0,001) hastaların diğerlerine göre genel sağkalımı daha düşük olduğu saptandı.



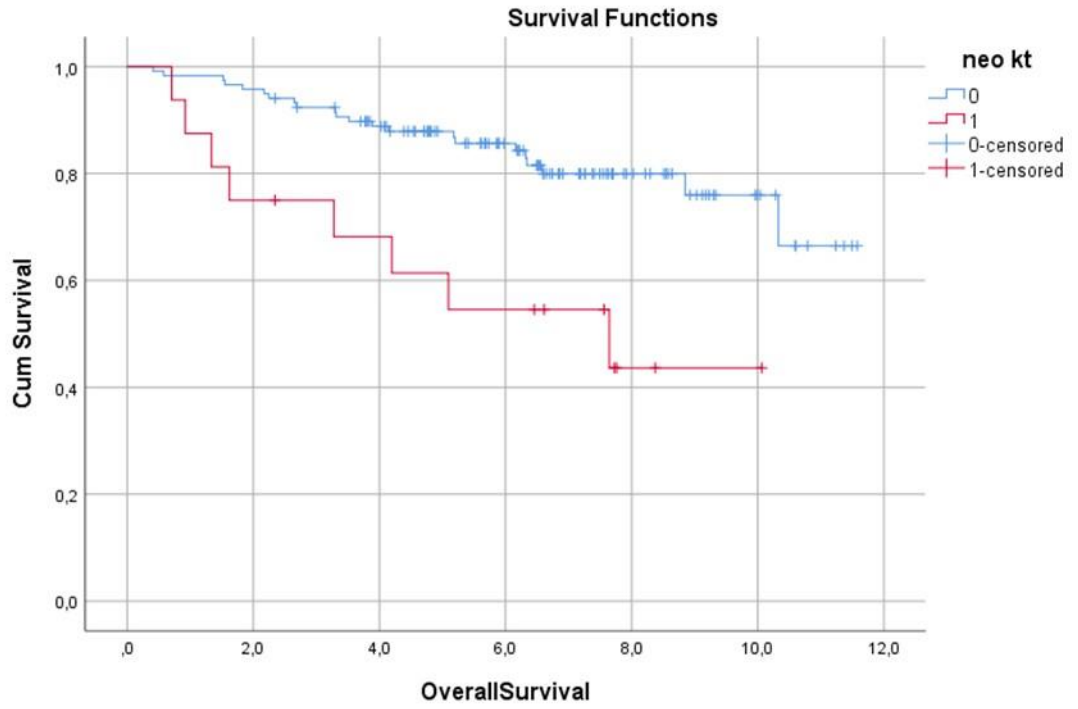
Şekil 4.2: Survival analizi 1



Şekil 4.3: Survival analizi 2



Şekil 4.4: Survival analizi 3



Şekil 4.5: Survival analizi 4

Univariate analizlerde istatistik olarak anlamlı çıkan değişkenler üzerinden hastanın surveyini etkileyen bağımsız risk faktörlerini belirlemek için cox regresyon analizi yapıldı. Sebep değil sonuç ilişkisini temsil eden radyoterapi, neoadjuvan kemoterapi, endokrin tedavi bu analize eklenmedi.

Sonuç olarak cox regresyon analizi sonucunu incelediğimizde hastanın PIV değerinin >296.5 olması, lenf nodu(LN) metastazı olması ve ilk mammografi / usg'de tümör çapının yüksek olmasının hastanın surveyini etkilediği saptanmıştır.

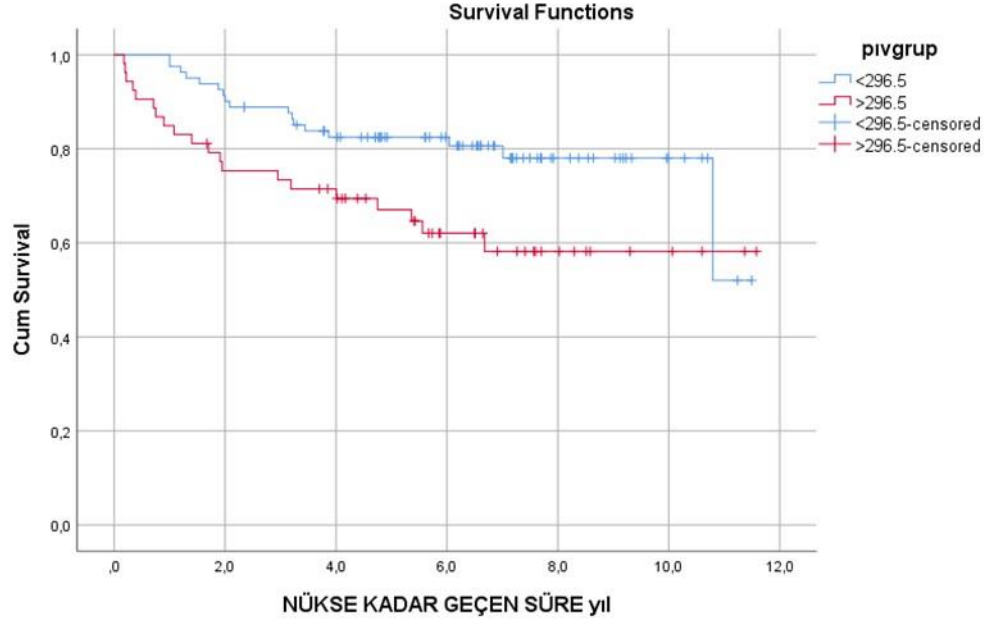
Tablo 4.17: Cox Regresyon Analizi

	B	SE	Wald	df	p	Hazard Ratio	95,0% CI for Hazard Ratio	
							Lower	Upper
Mono	0,13	0,16	9,62	1	0,431	1,14	0,82	1,58
PIV grup	0,95	0,39	5,87	1	0,015	2,58	1,19	5,58
LN metastazı	1,22	0,54	5,05	1	0,025	3,39	1,17	9,83
İlk mammografi usg'de tümör çapı	,191	0,09	4,28	1	0,039	1,21	1,01	1,45

Hastaların nüks survival analizinde; PIV>296.5 olanların 5 yıllık rekürrens olmadan surveyinin %64,6, <296.5 olanların ise %80,6 olduğu saptanmıştır. (**Şekil 4.6**)

Tablo 4.18:Nüks Survival Analizi

	Estimate Mean ^a	Std. Error	95% Confidence Interval		1.year survivor %	3.year survivor %	5.year survivor %	10.year survivor %	p
			Lower Bound	Upper Bound					
Rekurence Free Survival (yıl)	8,8	0,4	8,1	9,6	92,5	82,0	75,4	56,2	-
PIV grup									
<296,5	9,5	0,4	8,6	10,3	97,5	87,6	80,6	52,0	0,020
>296,5	7,8	0,4	8,1	9,6	83,0	71,5	64,6	58,2	



Şekil 4.6: Nüks survival analizi

ER pozitif PR pozitif HER 2 negatif, hormon tedavisi alan hastaların mortalite ya da survey ile istatistik olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.(p:0,534)

Tablo 4.19: ER pozitif PR pozitif HER 2 negatif, hormon tedavisi alan hastaların mortalite ve survey analizi

	Sağ		Ex		p
	n	%	n	%	
Hormon Tedavisi Alan Hastalar (ER + PR+ HER 2 -)					
Hayır	36	34,6	15	50,0	0,140
Evet	68	65,4	15	50,0	

Tablo 4.20: ER pozitif PR pozitif HER 2 negatif, hormon tedavisi alan hastaların PIV ile ilişkili analizi

Hormon tedavisi alan hastalar (ER+ PR+ HER 2 -)	N	Mean	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum
0	51	334,3	268,9	232,2	9,59	1439,9
1	83	388,1	544,07	254,7	39,06	4629,7

p=0.534

Hastaların ki-67 değerleri %20 sınır değer kabul edilerek yüksek ve düşük olanların mortalite ve survey ile istatistik anlamlı bir ilişki saptanmadı.(p:0,437)

Tablo 4.21: Ki-67 değeri ile sağkalım ve mortalite analizi

	Sağ		Ex		
	n	%	n	%	p
Ki-67					
,<20	47	62,7	11	44,0	0,110
>20	28	37,3	14	56,0	

Tablo 4.22: Ki- 67 değeri %20 den düşük ve yüksek olanların PIV ile ilişkili analizi

	N	Mean	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum
Ki-67						
,<20	58	326,9811	290,66633	237,2003	9,59	1439,90
>20	42	373,3349	296,14454	264,4243	76,03	1114,82
Total	100	346,4497	292,39279	251,2322	9,59	1439,90

p=0,437

Hastaların HER 2 pozitif ve negatif olma durumlarının mortalite ve survey ile istatistik anlamlı bir ilişki saptanmadı. (p:0,262)

Tablo 4.23: Hastaların HER 2 pozitif veya negatif olma durumunun mortalite ve sağkalım analizi

	Sağ		Ex		
	n	%	n	%	p
HER 2					
-	74	71,2	24	80,0	0,486
+	30	28,8	6	20,0	

Tablo 4.24: Hastaların HER 2 pozitif veya negatif olma durumunun PIV ile ilişkili analizi

	Mean	N	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum
HER 2 -	394,6399	98	517,01441	262,0480	39,06	4629,74
HER 2 +	294,0624	36	225,90100	213,6719	9,59	1114,82
Total	367,6191	134	458,67499	251,2322	9,59	4629,74

P=0.262

5. TARTIŞMA

Meme kanseri tüm dünyada kadınları etkileyen yaygın bir kanserdir (103). Dünya çapında yaklaşık 8 kadından 1'inin yaşam boyu meme kanserine yakalanma riski vardır (21). Meme kanseri için risk faktörleri arasında ileri yaş, ırk, menarş öyküsü, doğum, gebelik öyküsü, hormon kullanımı, alkol kullanımı, tütün kullanımı, diyet, fiziksel aktivite ve obezite yer alır (3). 50 yaş üstü kadınlarda meme kanseri insidansının daha yüksektir (22). 40 yaşından itibaren düzenli tarama mamografisi, ortalama riskli kadınlarda meme kanseri mortalitesini azaltmaktadır (104).

Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2020 yılı meme kanseri insidansı 40 yaş üstü yaklaşık 2 milyar kişi iken 40 yaş altı 250 bin kişi olduğu tahmin edilmekte (18). Bizim çalışmamızda da hastaların yaş ortalaması 53.0 ± 12.4 yıldır (Minimum 26 yaş, maksimum 86 yaş). Çalışmamızda meme kanseri tanılı 40 yaş altı 19 kişi (% 14,2), 40 yaş ve üstü 115 kişi (% 85,8) mevcuttu.

Lena U Rosenberg ve arkadaşlarının 3065 hastanın dahil olduğu bir vaka çalışmasında da hastaların %61,5'I duktal karsinom histolojik alt tipi mevcuttu (105). P Bertheau ve arkadaşlarının yaptığı 191 hastanın dahil olduğu bir çalışmada da hastaların %83'ü duktal karsinom histolojik alt tipi mevcuttu (106). Bizim çalışmamızda da histolojik alt tiplerin dağılımı benzerdi, hastaların 99 (%73,8)'u duktal karsinom histolojisine sahipti.

Her hasta için belirlenmesi gereken erken evre meme kanserinde rutin pratikte kullanılan üç ana prognostik belirleyici, lenf nodu (LN) durumu, tümör boyutu ve histolojik derecedir (107). Pim JM Dings ve arkadaşlarının Hollanda'da yaptığı bir çalışmada metastatik lenf nodu sayısı genel sağkalım ile korele olduğu

1-3, 4-9 ve 10 veya daha fazla pozitif lenf nodu olan hastalar için sırasıyla 5 yıllık genel sağkalım %84, %72 ve %55 ($P<0,001$) saptanmış (108). Mia Voordeckers ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada aksiller lenf nodu diseksiyonunda pozitif lenf nodu yüzdesi sağkalım açısından önemli bir prognostik faktör olduğu saptanmıştır (109). Çalışmamızda lenf nodu metastazı olan 85 (%63,4), olmayan 49 (%36,6) hasta vardır, Lenf nodu metastazı olan hastaların mortalite oranı yüksek saptanmıştır ($p:0,002$).

Tümör boyutunun dağılımını inceleyen Inga Marijanović ve arkadaşları 2 cm'yi aşan ileri evre tümörler için test edilen hasta sayısı istatistiksel olarak daha yüksek olduğunu saptadı. ($p<0,001$) Çalışmada tümör >2 cm ancak en büyük boyutu ≤ 5 cm (T2) tümör çapı ile başvuran toplam hasta sayısı %52,24'tü (110). CL Carter ve arkadaşlarının bir çalışmasında da 24.740 hasta dahil edilmiş olup, tümör boyutu arttıkça lenf nodu durumundan, lenf nodu tutulumu arttıkça tümör boyutundan bağımsız olarak sağkalım oranının azaldığı saptandı (111). Z Z Shen'in yaptığı bir çalışmada; lenf nodu tutulumu olmadan tümör boyutundan dolayı sağkalım oranının azaldığını ve 1-3 ile 4-6 lenf nodu tutulumu olduğunda, tümör boyutu 5 cm'den büyük ise sağkalımda anlamlı farklılık olduğu saptandı (112). Bizim çalışmamızda da tümör boyutu 2 cm'den büyük ancak 5 cm'yi geçmeyen (T2) hasta sayısı 77 (%57,5) idi.

Çalışmamızda exitus olan hastaların sağ olan hastalara göre ilk usg/mamografi de tümör boyutunun istatistik olarak anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. ($p:0,023$)

Tümördeki östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR) ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2'nin (HER2) durumu meme kanserinin tedavisini ve prognozunu etkiler. Tüm meme kanserlerinde ER ve/veya PR pozitif meme kanserleri büyük çoğunluğu oluşturur (50).

Lv Z, Zhang W ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yaşlı metastatik meme kanseri tanılı hastalarda diğer yaşlı gruplarla karşılaştırıldığında HR+/Her2- tipinin oranı daha yüksekti ($p <0,001$), sonrasında daha düşük oranda HR+/Her2+ ($p <0,001$) ve HR-/Her2+ ($p < 0,001$) tipi mevcuttu (113). Celal Poorolajal ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada tanı konmuş 1622 meme kanseri tanılı

hastanın dahil edildiği çalışmada ER+/PR+/HER2- alt tipi %51,5 oranı ile meme kanseri hücrelerinde en sık görülen formuydu (114). Bizim çalışmamızda da hastaların dağılımı benzerdi, 113 (%84,3)'ü ER pozitif, 21 (%15,7)'i ER negatif idi. 102 (%76,1) 'si PR pozitif, 32 (%23,9)'si PR negatif idi. Hastaların 99 (%73,8)'unda HER 2 negatif, 35 (%26,2)'i HER 2 pozitif saptanmıştır.

Hormona duyarlı meme kanseri tanılı hastalarda endokrin tedavinin klinik faydaları iyi bilinmektedir ve hormon reseptörü pozitif meme kanseri olan tüm hastalar için hormon tedavisi zorunludur (70,71)

Erken Meme Kanseri Araştırmacıları İşbirliği Grubu (EBCTCG)'nun yayınladığı bir çalışmada yalnızca ER pozitif hastalık için, yaklaşık 5 yıllık adjuvan tamoksifen tedavisi, kemoterapi kullanımı, yaş, progesteron reseptör durumu veya diğer tümör özelliklerinden büyük ölçüde bağımsız olarak yıllık meme kanseri ölüm oranını %31 azaltmaktadır (115).

T Delozier ve arkadaşlarının yaptığı randomize kontrollü bir çalışmada primer meme kanseri tanısı olan, cerrahi, radyoterapi görmüş ve/veya adjuvan kemoterapi almış ancak iki yıldan daha uzun bir süre önce hormon tedavisi almayan hastalardan bir gruba tamoksifen başlanmış, bir gruba ise başlanmamış, tedavi verilmemiş, Çalışmanın sonucunda cerrahi, radyoterapi ve/veya adjuvan kemoterapiden hemen sonra adjuvan tamoksifen almayan kadınlarda, tedaviye ameliyattan iki veya daha fazla yıl sonra başlansa bile, daha sonra uzun süreli tamoksifen uygulanması nüks ve ölüm oranını azalttığı saptanmıştır (116).

Shannon Puhalla ve arkadaşlarının yaptığı kapsamlı incelemede mevcut verilerin, seçilmiş hasta popülasyonlarında endokrin tedavinin kemoterapiye önemli bir alternatif olabileceğini ve diğer popülasyonlarda hormonal tedavi ve kemoterapi stratejilerinin kombinasyonu ile sonuçlarda iyileşmeler görüldüğünü göstermektedir (117).

Bizim çalışmamızda da 20 (% 15) hasta endokrin tedavi almamıştır, 114 (%85) hasta ise endokrin tedavi almıştır. Endokrin tedavi alma durumlarına göre hastaların surveyi değerlendirildiğinde, endokrin tedavi alanların 5 yıllık surveyi

%88 almayanların ise % 55 olarak saptanmıştır. Literatüre benzer şekilde endokrin tedavi almak survey ile ilişkilidir. (p:0,001)

HER2 pozitif meme kanseri, 1980'lerde tanımlanan agresif bir alt tiptir. Ancak HER2'yi hedef alan tedavilerin geliştirilmesi ile sonuçlar iyileştirilmiştir (118). Bununla birlikte, tedavideki bu gelişmelerle birlikte HER2 pozitif grupta hayatta kalma oranları artmaya devam etmektedir ve ortalama hayatta kalma süresi artık 57 ayı geçmektedir (119).

Örneğin Adrienne G Waks ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada meme kanseri, ER, PR ve HER2'nin varlığına veya yokluğuna bağlı olarak 3 ana alt tipe ayrılmıştır. Yapılan karşılaştırmada genel sağkalım metastatik üçlü negatif meme kanseri için yaklaşık 1 yıl iken hormon reseptör pozitif/HER2 negatif ve hormon reseptör pozitif/HER2 negatif meme kanseri için ise yaklaşık 5 yıldır. İlişkili neden olarak ise HER2 pozitif tümörleri olan hastalar, kemoterapiyle birlikte HER2 hedefli antikor veya küçük molekülü inhibitör tedavi alır ve üçlü negatif tümörleri olan hastalar yalnızca kemoterapi alırlar şeklinde açıklanmıştır (120).

İveta Kolarova ve arkadaşlarının yayınladığı bir makalede de hormon pozitif beraberinde HER2 pozitif meme kanserlerinin olumlu prognozunu; hormonal tedavi, anti-HER2 ajanları ve sitotoksik ilaçları kapsayan fazla sayıda mevcut tedavi seçeneklerinin olması nedenli olabileceği belirtilmiştir (121).

Bizim çalışmamızda da hastaların HER 2 pozitif ve negatif olma durumlarının mortalite ve survey ile istatistik anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. (p:0,262) Bu durumun nedeni HER2'ye yönelik başarılı tedavi uygulamaları olabilir.

Son epidemiyolojik ve klinik çalışmalar, inflamatuvar yanıtların meme tümörleri ile ilişkili olduğunu bulmuştur. İnflamasyon, tümör mikro ortamının bir

parçasını oluşturur ve inflamatuvar hücrelerdeki değişiklikler, meme kanseri hücresi proliferasyonu, istila, bağışıklığın azalması, metastaz vb. dahil olmak üzere tümörün progresyonunu etkiler (96).

Sistemik inflamatuvar göstergeler son zamanlarda çeşitli kanser türlerinde güvenilir ve kolayca gerçekleştirilebilen prognostik belirteçler olarak tanıtılmıştır. Giderek artan kanıtlar, kanserin gelişiminde, ilerlemesinde, metastazında ve tedavi direncinde inflamasyonun rolünü desteklemektedir. Dolaşımdaki inflamatuvar hücrelerin sayısına bağlı olarak bazı birleşik indeksler hesaplanmış ve sistemik inflamasyonu değerlendirmek için basit parametreler önerilmiştir (122).

Periferik kan, lökositler, nötrofiller, lenfositler, monositler, trombositler ve türetilmiş NLR (dNLR), PLR, LMR vb.'nin incelenmesi birçok malign hücrenin inflamatuvar durumunu yansıtabilir. Bu yaygın periferik kan belirteçlerinin meme kanseri hastalarının tedavisi ve prognozu ile ilişkili olduğu görülebilir ancak spesifik etki mekanizması hala belirsizdir (96). Türetilen skorlar genellikle nötrofiller, trombositler ve monositler gibi pro-inflamatuvar hücrelerin sayısının, tümör çevresindeki anti-kanser bağışıklığının ana itici güçleri olan lenfositlere bölünmesini içerir. Nötrofil-lenfosit oranı (NLR) ve trombosit-lenfosit oranı (PLR) ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır ve bu indeksler (NLR ve PLR) sadece iki immün-inflamatuvar hücrenin sayısını değerlendirmiş olsa da, sürekli olarak daha yüksek NLR veya PLR'ler ile daha kötü sağkalımlar bildirmişlerdir. Bu sorun, lenfositlere ek olarak nötrofil, trombosit ve monosit seviyelerini içeren bir denklem olan pan-immün-inflamasyon değeri (PIV) adlı yeni bir skorun geliştirilmesine neden olmuştur (123).

Bu noktada; normal ve anormal koşullar arasında ayırım yapmak için PIV'in kesme değerinin belirlenmesi kritik öneme sahiptir. ROC eğrisi, tanı yöntemini ve en iyi tanı performansını gösteren en iyi eşik değerini belirlemek için kullanılan

istatistiksel bir yöntemdir (124). Bizim çalışmamızda da PIV değerini belirlemek için ROC analizi kullanılmıştır.

Xiao-Chuan Yang ve arkadaşlarının kolorektal kanser tanılı 1879 hastada yaptığı bir çalışmada başlangıçta yüksek PIV grubundaki hastaların genel sağkalımının (HR = 2.09; % 95 CI: 1.67-2.61; $P < 0.0001$) ve progresyonsuz sağkalımının (HR = 1.82; % 95 CI: 1.49-2.22; $P < 0.0001$) daha kötü olduğunu gösterdi (125). Zengming Wang ve arkadaşlarının küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanılı hastalarda yaptığı bir çalışmada yüksek PIV grubunda Düşük PIV grubuna göre anlamlı olarak genel sağkalımda önemli bir fark olduğunu gösterdi. ($P < 0.001$) PIV'in akciğer kanseri hastalarının postoperatif iyi bir prediktörü olduğunu göstermiştir (126). Yoshifumi Baba ve arkadaşlarının özafagus kanseri tanılı hastalarda yaptığı diğer bir çalışmada da PIV için, özofagus kanserinde prognostik bir biyobelirteç olarak rolü desteklendi (127).

Xiaoyan Qi ve arkadaşlarının meme kanseri tanılı 2953 hasta ile yaptığı çalışmada sonuçlar, PIV düzeyi yüksek olan hastaların anlamlı olarak daha kısa bir genel sağkalım (HR: 2.045, %95 CI: 1.355-3.086, $p = 0.001$) ve progresyonsuz sağkalıma (HR: 1.466, %95 CI: 1.163-1.848, $p = 0.001$) sahip olduğunu gösterdi (128). Deniz Can Güven ve arkadaşlarının içerisinde meme kanseri dahil kolorektal kanser, melanom vs birçok kanser tanılı 4924 hastayı kapsayan, 15 çalışmanın dahil edildiği meta analizde daha yüksek PIV düzeyine sahip hastalarda, daha düşük PIV düzeyine sahip olanlara göre ölüm riski önemli ölçüde arttığı saptandı (HR: 2.00, % 95 CI: 1.51–2.64, $p < 0.001$) (123). Fei Lin ve arkadaşlarının yaptığı meme kanseri tanılı hastalarda 3 yıllık genel sağkalım oranları düşük ve yüksek PIV grubunda sırasıyla %86.29 ve %80.26; 5 yıllık genel sağkalım oranları düşük ve yüksek PIV grubunda sırasıyla %71.55 ve %62.50 idi (tehlike oranı (HR): 1.737, %95 CI: 1.096–2.755, log-rank testi, $p = 0.016$). Çalışma PIV'in, opere edilebilir meme kanserli hastalarda genel sağkalımın bağımsız bir prediktörü olabileceğini saptamıştır (13).

Biz de çalışmamızda yüksek pan immün inflamasyon değerinin meme kanseri tanılı hastalarda prognoz tayininde kullanılabilirliği araştırmayı hedefledik. PIV

için ROC analizi yapıldı. Kesme değeri olarak 296,5 belirlendi. Hastaların 53 (%39,6)'ü PIV >296,5, 81 (%60,4)'i <296,5 idi. Çalışmamıza göre eğer hastanın PIV değeri > 296.5 ise hasta %63.0 (%95 GA 0,51-0,75) olasılık, % 63.3 sensitivite, % 66.3 spesifite ile exitus olması beklenir. PIV kesme değerine göre gruplandırıldığında, hastaların genel sağkalım analizi gruplara göre değerlendirildiğinde, PIV<296.5 olanların 3,5,10 yıllık surveyi sırasıyla %94,9, %90.7, %66,5, >296.5 olanların ise sırasıyla %79,2, %70.8, %53,7 olarak saptanmıştır. (p:0,002)

Bağımsız risk faktörlerini belirlemek için cox regresyon analizi yapıldı ve sonuç olarak incelediğimizde hastanın PIV değerinin >296.5 olmasının hastanın surveyini etkilediği saptanmıştır. (p:0,015)

Hastaların nüks survival analizinde; PIV>296.5 olanların 5 yıllık rekürrens olmadan surveyinin %64,6, <296.5 olanların ise %80,6 olduğu saptanmıştır. 10 yıllık rekürrens olmadan surveyinin >296,5 olanların ve <296,5 olanların oranları sırasıyla %58, %52 şeklindedir. (p:0,02)

Çalışmamızın kısıtlılıklarından biri retrospektif çalışma olmasının getirdiği dezavantajlardan kaynaklanmaktadır. Diğerleri ise örneklem Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Hastanesi onkoloji kliniğine başvuran hastalardan seçilmesi nedenli tek merkezli bir çalışma olması ve çalışma grubunun görece sayısal azlığıdır.

Ancak kısıtlılıklarımıza rağmen PIV üzerinde yeterli çalışma yapılmamış olması, günümüzün yaygın sağlık problemlerinden olan meme kanserinde PIV'in yerinin tam olarak aydınlatılmamış olması nedenli PIV araştırılmaya açık bir konudur ve bizim çalışmamız PIV'in prognostik bir belirteç olabilmesi açısından literatüre sunulmuş bir çalışma olup; PIV'in prognostik bir değer olabileceği yönüyle literatüre katkı sağlamıştır. Bu konuda daha büyük çaplı ve çok merkezli daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmaya meme kanseri tanılı 134 kadın hasta dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 53.0 ± 12.4 yıldır. (Minimum 26 yaş, maksimum 86 yaş).
2. Hastaların %17.9 (24 hasta)'unda ailesinde malignite öyküsü vardı. Soygeçmişte malignite öyküsü olan hastalardan 10 (%41.6) hastanın birinci ve ikinci derece akrabalarında meme kanseri öyküsü mevcuttu. 59 (%44) hastada ek hastalık öyküsü mevcut idi. Ek hastalıklar diyabetes mellitus, hipertansiyon, astım, KOAH, ülseratif kolit, KBY, hipotiroidi, koroner arter hastalığı, hiperlipidemi, bipolar bozukluk, SVO şeklinde idi. 10 (%7,5) hastada sigara kullanma öyküsü mevcuttu. 54 (%40.3) hasta premenopozal, 80 (%59.7) hasta postmenopozal idi.
3. Hastaların 111 (%82.8)'inin hastaneye başvuru şikayeti kendi kendine muayene ile fark ettikleri memede kitle nedeni idi. 10 (%7,5) 'u ulusal tarama programı ile çekilen mammografi sonucu ile, 13 (%9.7)'ü memede ağrı, ciltte değişiklik, yara, akıntı, koltuk altında ele gelen kitle, yaygın kemik ağrısı, bel ağrısı, ayaklarda güçsüzlük, his kaybı şikayetleri ile hastaneye başvurmuş.
4. Hastaların 126 (% 94)'sı opere olmuş, 8 (%6) 'i opere olmamıştır. Hastaların çoğunluğu (63 kişi (%47'si)) modifiye radikal mastektomi operasyonu olmuştu.
5. Hastaların 85 (%63,4) 'inde lenf nodu metastazı mevcut idi, 37 (27,6) hastanın takibinde nüks gelişmiştir. Hastaların 30 (%22.4) 'u hastalık ilişkili nedenlerle kaybedilmiştir.
6. Hastaların 49 (%36,5) 'unda lenf nodu veya uzak organ metastazı yoktu. 67 (%50)'sinde yalnız aksilla lenf nodu metastazı vardı. 18 (%13,4) 'inde uzak organ metastazı (mediastinal lenf nodu metastazı, parasternal lenf nodu, karaciğer, akciğer, kemik, adrenal bez, beyin metastazı) mevcut idi.
7. Hastaların 99 (%73,8) 'unun patolojik tanısı duktal karsinom idi. 14 (%10,5)'ü lobüler karsinom idi. Geri kalan hastaların %15,7 'sinin patolojik

tanılarını; kribriform, medüller, musinöz, pleomorfik, papiller, nöroendokrin diferansiasyon gösteren karsinom vs.. oluşturmaktadır.

8. Hastaların 18 (13.4) 'i tanı anında uzak metastazı mevcut idi, evre 4 olarak değerlendirildi. Klinik evrelemede hastaların çoğu %30,5 'i evre 2A olarak değerlendirildi. Sonrasında sırasıyla %15,7 'si evre 1B, %14,2'si evre 1A idi.
9. Hastaların 113 (%84,3)'si ER pozitif, 21 (%15,7)'si ER negatif idi. 102 (%76,1) 'si PR pozitif, 32 (%23,9)'si PR negatif idi. Hastaların 99 (%73,8)'unda HER 2 negatif, immunohistokimyasal ve FISH yöntemi ile 35 (%26.2)' i HER 2 pozitif saptanmıştır.
10. PIV: (nötrofil sayısı x trombosit sayısı x monosit sayısı)/lenfosit sayısı şeklinde hesaplanmıştır. PIV için ROC analizi yapıldı. Kesme değeri olarak 296,5 belirledik. Hastaların 53 (%39,6)'ü PIV >296,5, 81 (%60,4)'i <296,5 idi.
11. PIV ile plt, neu, mono, wbc ve crp arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Hastanın PIV değeri artmışsa plt(p:0,0001), neu(p:0,0001), mono(p:0,0001), wbc (p:0,0001) ve crp(p:0,031) değerlerinin de istatistik olarak anlamlı olarak artması beklenir.
12. PIV ile lym ve albümin arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Hastanın PIV değeri artmışsa lym(p:0,001) ve albumin(p:0,027) değerlerinin istatistik olarak anlamlı olarak azalması beklenir.
13. Exitus olan ve sağ olan hastaların sonuçlarını karşılaştırdığımızda; gruplar arasında ilk usg/mamografi de tümör boyutu, mono ve PIV değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Exitus olan hastaların sağ olan hastalara göre ilk usg/mamografi de tümör boyutu(p:0,023), mono(p:0,04) ve PIV (p:0,03) değerlerinin istatistik olarak anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır.
14. Exitus olan ve sağ olan hastaların sonuçlarını karşılaştırdığımızda; gruplar arasında menopoz durumu(p:0,212), aile öyküsü(p:1,0), ek hastalık öyküsü(p:0,53) ve sigara içme durumu(p:0,69) arasında istatistik olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.
15. Hastaların genel sağkalımının lenf nodu metastazı varlığına, neoadjuvan ve endokrin tedavi alma durumu ile ilişkili olduğu saptandı. Lenf nodu

metastazı olan(p:0,003), neoadjuvan kemoterapi alan(p:0,002) ve endokrin tedavi almayan(p:0,001) hastaların diğerlerine göre genel sağkalımı daha düşük olduğu saptandı.

16. Eğer hastanın PIV değeri > 296.5 ise hasta %63.0 (%95 GA 0,51-0,75) olasılık, % 63.3 sensitivite, % 66.3 spesifite ile exitus olması beklenir.
17. Çalışmaya dahil edilen hastaların tahmini yaşam süresinin $9.4 \pm 0,3$ yıl 5 yıllık surveyinin %83.7, 10 yıllık surveyinin de %62.5 olduğu saptanmıştır.
18. PIV kesme değerine göre gruplandırıldığında, hastaların genel sağkalım analizi gruplara göre değerlendirildiğinde, PIV<296.5 olanların 3,5,10 yıllık surveyi sırasıyla %94,9, %90.7, %66,5, >296.5 olanların ise sırasıyla %79,2, %70.8, %53,7 olarak saptanmıştır(p:0,002)
19. Univariate analizlerde istatistik olarak anlamlı çıkan değişkenler üzerinden hastanın surveyini etkileyen bağımsız risk faktörlerini belirlemek için cox regresyon analizi yapıldı. Sebep değil sonuç ilişkisini temsil eden radyoterapi, neoadjuvan kemoterapi, endokrin tedavi bu analize eklenmedi.
20. Sonuç olarak cox regresyon analizi sonucunu incelediğimizde hastanın PIV değerinin >296.5 olması(p:0,015), lenf nodu(LN) metastazı olması(p:0,025) ve ilk mammografi / usg'de tümör çapının yüksek olması(p:0,039)'nın hastanın surveyini etkilediği saptanmıştır.
21. Hastaların nüks survival analizinde; PIV>296.5 olanların 5 yıllık rekürrens olmadan surveyinin %64,6, <296.5 olanların ise %80,6 olduğu saptanmıştır. 10 yıllık rekürrens olmadan surveyinin >296,5 olanların ve <296,5 olanların oranları sırasıyla %58, %52 şeklindedir (p:0,02).
22. ER pozitif PR pozitif HER 2 negatif, hormon tedavisi alan hastaların mortalite ya da survey ile istatistik olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.(p:0,534)
23. Hastaların ki-67 değerleri %20 sınır değer kabul edilerek yüksek ve düşük olanların mortalite ve survey ile istatistik anlamlı bir ilişki saptanmadı.(p:0,437)
24. Hastaların HER 2 pozitif ve negatif olma durumlarının mortalite ve survey ile istatistik anlamlı bir ilişki saptanmadı.(p:0,262)

Çalışmamızda meme kanseri tanılı hastalarda yükek pan immun inflamasyon değeri (PIV)'nin prognoz üzerine etkisini araştırdık.

Meme kanseri tanılı hastalarda yeni nesil periferik kan bazlı biyobelirteçlerden olan pan immun inflamasyon değerinin başlangıçta yüksek olması daha kötü genel sağkalım ve daha kötü rekürrens olmadan sağkalımı göstermiş olduğunu saptadık. Çalışmamıza göre PIV'in meme kanseri tanılı hastalarda prognostik önemi mevcuttur ve prognoz tayininde kullanılabilir olduğunu düşünmekteyiz.

Bu konuda geniş çaplı, daha kapsamlı ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Breast cancer [Internet]. [cited 2023 Oct 1]. Available from: <https://www.who.int/newsroom/fact-sheets/detail/breast-cancer>
2. Breast cancer now most common form of cancer: WHO taking action [Internet]. [cited 2023 Oct 1]. Available from: <https://www.who.int/news/item/03-02-2021-breast-cancer-nowmost-common-form-of-cancer-who-taking-action>
3. Winters S, Martin C, Murphy D, Shokar NK. Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening. Prog Mol Biol Transl Sci [Internet]. 2017 [cited 2023 Oct 1];151:1–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29096890/>
4. Li J, Chen Z, Su K, Zeng J. Clinicopathological classification and traditional prognostic indicators of breast cancer. Int J Clin Exp Pathol [Internet]. 2015 [cited 2023 Oct 1];8(7):8500–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26339424/>
5. (PDF) MEME KANSERİNDE TANI VE KLİNİK EVRELEME [Internet]. [cited 2023 Oct 1]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/362685688_MEME_KANSERİNDE_TANI_VE_KLINIK_EVRELEME
6. Singh K, Yadav D, Jain M, Singh PK, Jin JO. Immunotherapy for Breast Cancer Treatment: Current Evidence and Therapeutic Options. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets [Internet]. 2022 Apr 27 [cited 2023 Oct 1];22(2):212–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33902424/>
7. Nguyen HM, Dao MQ, La HT. Performance of survivin mRNA as a biomarker for breast cancer among Vietnamese women. Heliyon [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2023 Oct 1];5(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30957048/>
8. Zhang M, Huang XZ, Song YX, Gao P, Sun JX, Wang ZN. High Platelet-to-Lymphocyte Ratio Predicts Poor Prognosis and Clinicopathological Characteristics in Patients with Breast Cancer: A Meta-Analysis. Biomed Res Int [Internet]. 2017 [cited 2023 Oct 1];2017. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29082257/>
9. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. Cell [Internet]. 2010 Mar [cited 2023 Oct 1];140(6):883–99. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20303878/>
10. Roxburgh CSD, McMillan DC. Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer. Future Oncol [Internet]. 2010 [cited 2023 Oct 1];6(1):149–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20021215/>
11. Ligorio F, Fucà G, Zattarin E, Lobefaro R, Zambelli L, Leporati R, et al. The Pan-ImmuneInflammation-Value Predicts the Survival of Patients with Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive Advanced Breast Cancer Treated with First-Line TaxaneTrastuzumab-Pertuzumab. Cancers (Basel) [Internet]. 2021 Apr 2 [cited 2023 Oct 1];13(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33921727/>

12. Fucà G, Guarini V, Antoniotti C, Morano F, Moretto R, Corallo S, et al. The Pan-ImmuneInflammation Value is a new prognostic biomarker in metastatic colorectal cancer: results from a pooled-analysis of the Valentino and TRIBE first-line trials. *Br J Cancer* [Internet]. 2020 Aug 4 [cited 2023 Oct 1];123(3):403–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32424148/>
13. Lin F, Zhang LP, Xie SY, Huang HY, Chen XY, Jiang TC, et al. Pan-Immune-Inflammation Value: A New Prognostic Index in Operative Breast Cancer. *Front Oncol* [Internet]. 2022 Apr 13 [cited 2023 Oct 1];12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35494034/>
14. Zavala VA, Serrano-Gomez SJ, Dutil J, Fejerman L. Genetic Epidemiology of Breast Cancer in Latin America. *Genes (Basel)* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2023 Oct 1];10(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30781715/>
15. Ursin G, Bernstein L, Pike MC. Breast cancer. *Cancer Surv* [Internet]. 1994 [cited 2023 Oct 1];19–20:241–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7534629/>
16. Ghoncheh M, Pournamdar Z, Salehiniya H. Incidence and Mortality and Epidemiology of Breast Cancer in the World. *Asian Pac J Cancer Prev* [Internet]. 2016 [cited 2023 Oct 1];17(S3):43–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27165206/>
17. Grabinski VF, Brawley OW. Disparities in Breast Cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2023 Oct 1];49(1):149–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35168767/>
18. Cancer Today [Internet]. [cited 2023 Oct 1]. Available from: https://gco.iarc.fr/today/online-analysispie?v=2020&mode=population&mode_population=countries&population=900&populations=900&key=total&sex=2&cancer=20&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=7&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&half_pie=0&donut=0
19. Cancer Today [Internet]. [cited 2023 Oct 1]. Available from: https://gco.iarc.fr/today/online-analysispie?v=2020&mode=population&mode_population=countries&population=900&populations=900&key=total&sex=2&cancer=20&type=2&statistic=5&prevalence=1&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=7&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&half_pie=0&donut=0
20. Cancer Today [Internet]. [cited 2023 Oct 1]. Available from: https://gco.iarc.fr/today/online-analysispie?v=2020&mode=population&mode_population=countries&population=900&populations=900&key=total&sex=2&cancer=20&type=1&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=7&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&half_pie=0&donut=0

21. Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, Xu F, Lu HJ, Zhu ZY, et al. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *Int J Biol Sci* [Internet]. 2017 [cited 2023 Oct 1];13(11):1387–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29209143/>
22. Akram M, Iqbal M, Daniyal M, Khan AU. Awareness and current knowledge of breast cancer. *Biol Res* [Internet]. 2017 [cited 2023 Oct 1];50(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28969709/>
23. Azim HA, Partridge AH. Biology of breast cancer in young women. *Breast Cancer Res* [Internet]. 2014 Aug 27 [cited 2023 Oct 1];16(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25436920/>
24. Falkenberry SS, Legare RD. Risk factors for breast cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am* [Internet]. 2002 [cited 2023 Oct 1];29(1):159–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11892864/>
25. Hulka BS, Moorman PG. Breast cancer: Hormones and other risk factors. *Maturitas* [Internet]. 2001 Feb 28 [cited 2023 Oct 1];38(1):103–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11311599/>
26. Verma R, Bowen RL, Slater SE, Mihaimeed F, Jones JL. Pathological and epidemiological factors associated with advanced stage at diagnosis of breast cancer. *Br Med Bull* [Internet]. 2012 Sep [cited 2023 Oct 1];103(1):129–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22864058/>
27. Martini R, Newman L, Davis M. Breast cancer disparities in outcomes; unmasking biological determinants associated with racial and genetic diversity. *Clin Exp Metastasis* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2023 Oct 1];39(1):7–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33950410/>
28. Beral V, Bull D, Doll R, Peto R, Reeves G, Skegg D, et al. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet* [Internet]. 2001 Oct 27 [cited 2023 Oct 1];358(9291):1389–99. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11705483/>
29. Migliavacca Zucchetti B, Peccatori FA, Codacci-Pisanelli G. Pregnancy and Lactation: Risk or Protective Factors for Breast Cancer? *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2020 [cited 2023 Oct 1];1252:195–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32816282/>
30. Uyei A, Peterson SK, Erlichman J, Broglio K, Yekell S, Schmeler K, et al. Association between clinical characteristics and risk-reduction interventions in women who underwent BRCA1 and BRCA2 testing: a single-institution study. *Cancer* [Internet]. 2006 Dec 15 [cited 2023 Oct 1];107(12):2745–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17109443/>
31. Adem C, Reynolds C, Soderberg CL, Slezak JM, McDonnell SK, Sebo TJ, et al. Pathologic characteristics of breast parenchyma in patients with hereditary breast carcinoma, including BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Cancer* [Internet]. 2003 Jan 1 [cited 2023 Oct 1];97(1):1–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12491499/>
32. De Cicco P, Catani MV, Gasperi V, Sibilano M, Quaglietta M, Savini I. Nutrition and Breast

- Cancer: A Literature Review on Prevention, Treatment and Recurrence. *Nutrients* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2023 Oct 1];11(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31277273/>
33. Brown KA. Metabolic pathways in obesity-related breast cancer. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2023 Oct 1];17(6):350–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33927368/>
 34. Ligibel JA, Strickler HD. Obesity and its impact on breast cancer: tumor incidence, recurrence, survival, and possible interventions. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* [Internet]. 2013 May [cited 2023 Oct 1];(33):52–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23714455/>
 35. Starek-Świechowicz B, Budziszewska B, Starek A. Alcohol and breast cancer. *Pharmacol Rep* [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2023 Oct 1];75(1):69–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36310188/>
 36. Bouillet T, Bigard X, Bami C, Chouahnia K, Copel L, Dauchy S, et al. Role of physical activity and sport in oncology: scientific commission of the National Federation Sport and Cancer CAMI. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2023 Oct 1];94(1):74–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25660264/>
 37. Palesh O, Kamen C, Sharp S, Golden A, Neri E, Spiegel D, et al. Physical Activity and Survival in Women With Advanced Breast Cancer. *Cancer Nurs* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2023 Oct 1];41(4):E31–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28727578/>
 38. McDonald ES, Clark AS, Tchou J, Zhang P, Freedman GM. Clinical Diagnosis and Management of Breast Cancer. *J Nucl Med* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2023 Oct 1];57 Suppl 1:9S–16S. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26834110/>
 39. Xu G, Zhao L, He Z. Performance of whole-body PET/CT for the detection of distant malignancies in various cancers: a systematic review and meta-analysis. *J Nucl Med* [Internet]. 2012 Dec 1 [cited 2023 Oct 1];53(12):1847–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23073605/>
 40. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2023 Oct 1];26 Suppl 5:v8–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26314782/>
 41. Klimberg VS, Rivere A. Ultrasound image-guided core biopsy of the breast. *Chin Clin Oncol* [Internet]. 2016 [cited 2023 Oct 1];5(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27197513/>
 42. Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *Br J Cancer* [Internet]. 2005 Oct 31 [cited 2023 Oct 1];93(9):1046–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16175185/>
 43. Practical Medical Oncology Textbook (UNIPA Springer Series) (Antonio Russo, Marc Peeters, Lorena Incorvaia etc.) (z-lib.org).pdf - Google Drive [Internet]. [cited 2023 Oct 3]. Available from: <https://drive.google.com/file/d/1LmMxbuRLnEEYbNpBTIqvd0sbjLw5UF5E/view?pli=1>

44. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a populationbased to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2017 Mar [cited 2023 Oct 1];67(2):93–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28094848/>
45. Hortobagyi GN, Edge SB, Giuliano A. New and Important Changes in the TNM Staging System for Breast Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* [Internet]. 2018 May [cited 2023 Oct 1];38(38):457–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30231399/>
46. Tumor, node, metastasis (TNM) staging classification for breast cancer - UpToDate [Internet]. [cited 2023 Oct 1]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/tumor-node-metastasis-tnm-staging-classificationfor-breast-cancer>
47. (PDF) MEME KANSERİNDE TANI VE KLİNİK EVRELEME [Internet]. [cited 2023 Oct 2]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/362685688_MEME_KANSERİNDE_TANI_VE_KLINIK_EVRELEME
48. Dwyer, Mary. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer NCCN.org NCCN Guidelines for Patients® available at www.nccn.org/patients. 2023 [cited 2023 Oct 3]; Available from: <https://www.nccn.org>.
49. Fabris VT, Spring L, Helguero LA. Editorial: Steroid hormone receptors and cell cycle in breast cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2023 [cited 2023 Oct 4];14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37124761/>
50. Khalaf H, Mohammed A, Shukur S, Alhalabi N, Almothafar B, Hassan M, et al. Breast cancer: age incidence, hormone receptor status and family history in Najaf, Iraq. *J Med Life* [Internet]. 2022 [cited 2023 Oct 4];15(10):1318. Available from: [/pmc/articles/PMC9675305/](https://pmc/articles/PMC9675305/)
51. Ross JS, Fletcher JA. The HER-2/neu oncogene in breast cancer: Prognostic factor, predictive factor, and target for therapy. *Stem Cells*. 1998;16(6):413–28.
52. Tsuda H. Prognostic and predictive value of c-erbB-2 (HER-2/neu) gene amplification in human breast cancer. *Breast Cancer* [Internet]. 2001 Jan [cited 2023 Oct 4];8(1):38–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11180764/>
53. Lai LC. Role of steroid hormones and growth factors in breast cancer. *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 2002 [cited 2023 Oct 4];40(10):969–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12476934/>
54. Wang W, Xu X, Tian B, Wang Y, Du L, Sun T, et al. The diagnostic value of serum tumor markers CEA, CA19-9, CA125, CA15-3, and TPS in metastatic breast cancer. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2023 Oct 4];470:51–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28457854/>
55. Duffy MJ, Evoy D, McDermott EW. CA 15-3: uses and limitation as a biomarker for breast cancer. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2010 Dec 14 [cited 2023 Oct 4];411(23–24):1869–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20816948/>

56. Juríková M, Danihel Ľ, Polák Š, Varga I. Ki67, PCNA, and MCM proteins: Markers of proliferation in the diagnosis of breast cancer. *Acta Histochem* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2023 Oct 4];118(5):544–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27246286/>
57. Kilitçi A, Özyalvaçlı G, Yılmaz F, Boran Ç, Astarıcı HM. İNVAZİV MEME KARSİNOMU TANILI OLGULARDA İMMÜNOHİSTOKİMYASAL YÖNTEMLE MOLEKÜLER SUBTİPLENDİRME VE SUBTİPLERİN PROGNOSTİK FAKTÖRLERLE İLİŞKİSİ. *NWSA Academic Journals* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2023 Oct 4];1–10. Available from: https://www.researchgate.net/publication/330960531_INVAZIV_MEME_KARSINOMU_TANILI_OLGULARDA_IMMUNOHISTOKIMYASAL_YONTEMLE_MOLEKULER_SUBTIPLENDIRME_VE_SUBTIPLERIN_PROGNOSTIK_FAKTORLERLE_ILISKISI
58. Fisusi FA, Akala EO. Drug Combinations in Breast Cancer Therapy. *Pharm Nanotechnol* [Internet]. 2019 Jan 22 [cited 2023 Oct 6];7(1):3–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30666921/>
59. Breast Cancer Treatment - PubMed [Internet]. [cited 2023 Oct 5]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34383430/>
60. (PDF) Evre I ve II meme kanserli hastalarda mastektomi mi, meme koruyucu cerrahi mi? [Internet]. [cited 2023 Oct 5]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/284023399_Evre_I_ve_II_meme_kanserli_hastalarda_mastektomi_mi_meme_koruyucu_cerrahi_mi
61. MAUGHAN KL, LUTTERBIE MA, HAM PS. Treatment of Breast Cancer. *Am Fam Physician* [Internet]. 2010 Jun 1 [cited 2023 Oct 5];81(11):1339–46. Available from: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2010/0601/p1339.html>
62. Moo TA, Sanford R, Dang C, Morrow M. Overview of Breast Cancer Therapy. *PET Clin* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2023 Oct 5];13(3):339–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30100074/>
63. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman K V., Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Sentinel Lymph Node Dissection With and Without Axillary Dissection in Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 2011 Feb 2 [cited 2023 Oct 5];305(6):569. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20087958/>
64. Giammarile F, Vidal-Sicart S, Paez D, Pellet O, Enrique EL, Mikhail-Lette M, et al. Sentinel Lymph Node Methods in Breast Cancer. *Semin Nucl Med* [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2023 Oct 5];52(5):551–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35241267/>
65. Schwartz GF, Tannebaum JE, Jernigan AM, Palazzo JP. Axillary sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for carcinoma of the breast. *Cancer* [Internet]. 2010 Mar 1 [cited 2023 Oct 5];116(5):1243–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20087958/>
66. Shah C, Bauer-Nilsen K, McNulty RH, Vicini F. Novel radiation therapy approaches for breast cancer treatment. *Semin Oncol* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2023 Oct 5];47(4):209–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32513420/>

67. Rogé M, Thureau S, Dampierre J, Dubray B, Rivera S. [Prophylactic nodal radiotherapy for breast cancer]. *Cancer Radiother* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2023 Oct 5];23(8):904–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31594695/>
68. Castaneda SA, Strasser J. Updates in the Treatment of Breast Cancer with Radiotherapy. *Surg Oncol Clin N Am* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2023 Oct 5];26(3):371–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28576177/>
69. Pfeffer RM. Radiotherapy for Breast Cancer: Curing the Cancer While Protecting the Heart. *Isr Med Assoc J*. 2018 Sep;20(9):582–3.
70. Gompel A. [Hormone and breast cancer]. *Presse Med* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2023 Oct 5];48(10):1085–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31662219/>
71. Drăgănescu M, Carmocan C. Hormone Therapy in Breast Cancer. *Chirurgia (Bucur)* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2023 Oct 5];112(4):413–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28862117/>
72. Abrial C, Mouret-Reynier MA, Curé H, Feillel V, Leheurteur M, Lemery S, et al. Neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer. *The Breast*. 2006 Feb 1;15(1):9–19.
73. Reinbolt RE, Mangini N, Hill JL, Levine LB, Dempsey JL, Singaravelu J, et al. Endocrine therapy in breast cancer: the neoadjuvant, adjuvant, and metastatic approach. *Semin Oncol Nurs* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2023 Oct 5];31(2):146–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25951743/>
74. Morad SAF, Cabot MC. Tamoxifen regulation of sphingolipid metabolism--Therapeutic implications. *Biochim Biophys Acta* [Internet]. 2015 May 27 [cited 2023 Oct 5];1851(9):1134–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25964209/>
75. Stuart-Harris R, Davis A. Optimal adjuvant endocrine therapy for early breast cancer. *Womens Health (Lond)* [Internet]. 2010 May [cited 2023 Oct 6];6(3):383–98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20426605/>
76. Sonoo H, Kurebayashi J. [Endocrine therapy for advanced or recurrent breast cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2001 Jul;28(7):909–16.
77. Takada M, Toi M. [Primary systemic chemotherapy for breast cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2007 Nov;34(11):1730–4.
78. Wang H, Mao X. Evaluation of the Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *Drug Des Devel Ther* [Internet]. 2020 [cited 2023 Oct 6];14:2423–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32606609/>
79. 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*. 365(9472):1687–717.
80. Guarneri V, Conte PF. The curability of breast cancer and the treatment of advanced disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2004 [cited 2023 Oct 7];31 Suppl 1(SUPPL. 1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15107948/>
81. Stebbing J, Delaney G, Thompson A. Breast cancer (non-metastatic). *BMJ Clin Evid* [Internet]. 2007 [cited 2023 Oct 7];2007. Available from: [/pmc/articles/PMC2943780/](https://pmc/articles/PMC2943780/)

82. Pronzato P, Rondini M. First line chemotherapy of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* [Internet]. 2006 May [cited 2023 Oct 7];17 Suppl 5(SUPPL. 5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16807448/>
83. Harbeck N. [Adjuvant chemotherapy in primary carcinoma of the breast]. *Zentralbl Gynakol* [Internet]. 2003 Sep [cited 2023 Oct 6];125(9):322–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14569511/>
84. Thomssen C, Scharl A, Harbeck N. AGO Recommendations for Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer. Update 2011. *Breast Care* [Internet]. 2011 Aug [cited 2023 Oct 7];6(4):299. Available from: [/pmc/articles/PMC3225216/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21111111/)
85. Jacobs AT, Martinez Castaneda-Cruz D, Rose MM, Connelly L. Targeted therapy for breast cancer: An overview of drug classes and outcomes. *Biochem Pharmacol*. 2022 Oct 1;204:115209.
86. Jerusalem G, Lancellotti P, Kim SB. HER2+ breast cancer treatment and cardiotoxicity: monitoring and management. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2019 Sep 15 [cited 2023 Oct 7];177(2):237. Available from: [/pmc/articles/PMC6661020/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31111111/)
87. Gutierrez C, Schiff R. HER2: Biology, Detection, and Clinical Implications. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2011 Jan 1 [cited 2023 Oct 7];135(1):55–62. Available from: <https://doi.org/10.5858/2010-0454-RAR.1>
88. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* [Internet]. 2001 Mar 15 [cited 2023 Oct 7];344(11):783–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11248153/>
89. Ross JS, Fletcher JA. The HER-2/neu Oncogene in Breast Cancer: Prognostic Factor, Predictive Factor, and Target for Therapy. *Stem Cells* [Internet]. 1998 Nov 1 [cited 2023 Oct 7];16(6):413–28. Available from: <https://doi.org/10.1002/stem.160413>
90. Ennis S, Lamon DJ, Rian Eyland -j, Ones BL, Teven Hak SS, Ank Uchs HF, Irginia Aton VP, Harm PD, et al. Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2. <https://doi.org/10.1056/NEJM200103153441101> [Internet]. 2001 Mar 15 [cited 2023 Oct 7];344(11):783–92. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM200103153441101>
91. Minckwitz G von, Procter M, Azambuja E de, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Jul 7 [cited 2023 Oct 7];377(2):122. Available from: [/pmc/articles/PMC5538020/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28111111/)
92. Cortés J, Kim SB, Chung WP, Im SA, Park YH, Hegg R, et al. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2022 Mar 24 [cited 2023 Oct 7];386(12):1143–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35320644/>
93. Barok M, Joensuu H, Isola J. Trastuzumab emtansine: mechanisms of action and drug resistance. *Breast Cancer Res* [Internet]. 2014 Mar 5 [cited 2023 Oct 7];16(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24887180/>

94. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim SB, Tamura K, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Feb 13 [cited 2023 Oct 7];382(7):610–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31825192/>
95. Baba Y, Nakagawa S, Toihata T, Harada K, Iwatsuki M, Hayashi H, et al. Pan-immuneinflammation Value and Prognosis in Patients With Esophageal Cancer. *Ann Surg Open*. 2022 Mar;3(1):e113.
96. Chen L, Kong X, Yan C, Fang Y, Wang J. The Research Progress on the Prognostic Value of the Common Hematological Parameters in Peripheral Venous Blood in Breast Cancer. *Onco Targets Ther* [Internet]. 2020 [cited 2023 Oct 7];13:1397–412. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32104003/>
97. De Larco JE, Wuertz BRK, Furcht LT. The potential role of neutrophils in promoting the metastatic phenotype of tumors releasing interleukin-8. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2004 Aug 1 [cited 2023 Oct 7];10(15):4895–900. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15297389/>
98. Yamanouchi K, Maeda S. The Efficacy of Inflammatory and Immune Markers for Predicting the Prognosis of Patients with Stage IV Breast Cancer. *Acta Med Okayama* [Internet]. 2023 [cited 2023 Oct 7];77(1):37–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36849144/>
99. Fucà G, Guarini V, Antoniotti C, Morano F, Moretto R, Corallo S, et al. The Pan-ImmuneInflammation Value is a new prognostic biomarker in metastatic colorectal cancer: results from a pooled-analysis of the Valentino and TRIBE first-line trials. *Br J Cancer* [Internet]. 2020 Aug 4 [cited 2023 Oct 7];123(3):403–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32424148/>
100. Guven DC, Sahin TK, Erul E, Kilickap S, Gambichler T, Aksoy S. The Association between the Pan-Immune-Inflammation Value and Cancer Prognosis: A Systematic Review and MetaAnalysis. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2023 Oct 7];14(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35681656/>
101. Fucà G, Beninato T, Bini M, Mazzeo L, Di Guardo L, Cimminiello C, et al. The Pan-Immune-Inflammation Value in Patients with Metastatic Melanoma Receiving First-Line Therapy. *Target Oncol* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2023 Oct 7];16(4):529–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34076798/>
102. Provenzano L, Lobefaro R, Ligorio F, Zattarin E, Zambelli L, Sposetti C, et al. The panimmune-inflammation value is associated with clinical outcomes in patients with advanced TNBC treated with first-line, platinum-based chemotherapy: an institutional retrospective analysis. *Ther Adv Med Oncol* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2023 Oct 7];15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37063779/>
103. Barzaman K, Karami J, Zarei Z, Hosseinzadeh A, Kazemi MH, Moradi-Kalbolandi S, et al. Breast cancer: Biology, biomarkers, and treatments. *Int Immunopharmacol*. 2020 Jul;84:106535.
104. Practice Bulletin No. 179 Summary: Breast Cancer Risk Assessment and Screening in Average-Risk Women. *Obstetrics and gynecology*. 2017 Jul;130(1):241–3.

105. Rosenberg LU, Magnusson C, Lindström E, Wedrén S, Hall P, Dickman PW. Menopausal hormone therapy and other breast cancer risk factors in relation to the risk of different histological subtypes of breast cancer: a case-control study. *Breast Cancer Res.* 2006;8(1):R11.
106. Bertheau P, Steinberg SM, Cowan K, Merino MJ. Breast cancer in young women: clinicopathologic correlation. *Semin Diagn Pathol.* 1999 Aug;16(3):248–56.
107. Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F, Dabbs DJ, Decker T, Eusebi V, et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *Breast Cancer Res.* 2010;12(4):207.
108. Dings PJM, Elferink MAG, Strobbe LJA, de Wilt JHW. The prognostic value of lymph node ratio in node-positive breast cancer: a Dutch nationwide population-based study. *Ann Surg Oncol.* 2013 Aug;20(8):2607–14.
109. Voordeckers M, Vinh-Hung V, Van de Steene J, Lamote J, Storme G. The lymph node ratio as prognostic factor in node-positive breast cancer. *Radiother Oncol.* 2004 Mar;70(3):225–30.
110. Marijanović I, Kraljević M, Jović Zlatović J, Buhovac T, Pavleković G. Tumour Size Distribution of Invasive Breast Cancer in a One-Year Period: Case Study Herzegovina. *Psychiatr Danub.* 2020 Nov;32(Suppl 4):520–7.
111. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer.* 1989 Jan 1;63(1):181–7.
112. Shen ZZ. [Relation of tumor size, lymph node status and prognosis in breast cancer]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 1991 Sep;29(9):554–7, 589.
113. Lv Z, Zhang W, Zhang Y, Zhong G, Zhang X, Yang Q, et al. Metastasis patterns and prognosis of octogenarians with metastatic breast cancer: A large-cohort retrospective study. *PLoS One.* 2022;17(2):e0263104.
114. Poorolajal J, Nafissi N, Akbari ME, Mahjub H, Esmailnasab N, Babaee E. Breast Cancer Survival Analysis Based on Immunohistochemistry Subtypes (ER/PR/HER2): a Retrospective Cohort Study. *Arch Iran Med.* 2016 Oct;19(10):680–6.
115. 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.* 365(9472):1687–717.
116. Delozier T, Switsers O, Génot JY, Ollivier JM, Héry M, Namer M, et al. Delayed adjuvant tamoxifen: ten-year results of a collaborative randomized controlled trial in early breast cancer (TAM-02 trial). *Ann Oncol.* 2000 May;11(5):515–9.
117. Puhalla S, Brufsky A, Davidson N. Adjuvant endocrine therapy for premenopausal women with breast cancer. *Breast.* 2009 Oct;18 Suppl 3(0 3):S122–30.
118. Cesca MG, Vian L, Cristóvão-Ferreira S, Pondé N, de Azambuja E. HER2-positive advanced breast cancer treatment in 2020. *Cancer Treat Rev.* 2020 Aug;88:102033.
119. Bredin P, Walshe JM, Denduluri N. Systemic therapy for metastatic HER2-positive breast cancer. *Semin Oncol.* 2020 Oct;47(5):259–69.

120. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA*. 2019 Jan 22;321(3):288–300.
121. Kolarova I, Vanasek J, Odratzka K, Melichar B, Ryska A, Petera J, et al. Therapeutic significance of hormone receptor positivity in patients with HER-2 positive breast cancer. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2019 Dec;163(4):285–92.
122. Cho U, Park HS, Im SY, Yoo CY, Jung JH, Suh YJ, et al. Prognostic value of systemic inflammatory markers and development of a nomogram in breast cancer. *PLoS One*. 2018;13(7):e0200936.
123. Guven DC, Sahin TK, Erul E, Kilickap S, Gambichler T, Aksoy S. The Association between the Pan-Immune-Inflammation Value and Cancer Prognosis: A Systematic Review and MetaAnalysis. *Cancers (Basel)*. 2022 May 27;14(11).
124. Nahm FS. Receiver operating characteristic curve: overview and practical use for clinicians. *Korean J Anesthesiol*. 2022 Feb;75(1):25–36.
125. Yang XC, Liu H, Liu DC, Tong C, Liang XW, Chen RH. Prognostic value of pan-immuneinflammation value in colorectal cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol*. 2022;12:1036890.
126. Wang Z, Ren D, Chen S, Duan G. Pan-immune-inflammation value is an independent prognostic factor in patients with non-small cell lung cancer and nomogram prognostic model established. *Asian J Surg*. 2023 Jul 5;
127. Baba Y, Nakagawa S, Toihata T, Harada K, Iwatsuki M, Hayashi H, et al. Pan-immuneinflammation Value and Prognosis in Patients With Esophageal Cancer. *Ann Surg Open*. 2022 Mar;3(1):e113.
128. Qi X, Qiao B, Song T, Huang D, Zhang H, Liu Y, et al. Clinical utility of the pan-immuneinflammation value in breast cancer patients. *Front Oncol*. 2023;13:1223786.

