



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PERİFERİK KAN PARAMETRELERİ İLE METASTATİK MEME
KANSERİNDE SİKLİN BAĞIMLI KİNAZ 4/6 (CDK 4/6)
İNHİBİTÖRLERİNE TEDAVİ YANITI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
ARAŞTIRILMASI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Mert MUNİS**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Aydın AYTEKİN**

**GAZİANTEP
KASIM-2025**



T.C.

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PERİFERİK KAN PARAMETRELERİ İLE METASTATİK MEME
KANSERİNDE SİKLİN BAĞIMLI KİNAZ 4/6 (CDK 4/6)
İNHİBİTÖRLERİNE TEDAVİ YANITI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Mert MUNİS

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Aydın AYTEKİN

GAZİANTEP

KASIM-2025

TEZ ONAY SAYFASI

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PERİFERİK KAN PARAMETRELERİ İLE METASTATİK MEME KANSERİNDE
SİKLİN BAĞIMLI KİNAZ 4/6 (CDK 4/6) İNHİBİTÖRLERİNE TEDAVİ YANITI
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Mert MUNİS

17/11/2025

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

Prof. Dr. Şevki Hakan EREN

Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının Tıpta Uzmanlık derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Mustafa ARAZ

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile Tıpta Uzmanlık tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

Doç. Dr. Aydın AYTEKİN

Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Mustafa ARAZ
2. Doç. Dr. Aydın AYTEKİN
3. Doç. Dr. Mehmet Fatih ERDUR

YEDEK JÜRİ

1. Prof. Dr. Vahap OKAN
2. Dr Öğr. Gör. Kemal Ozan LÜLE

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi birikimi, tecrübesi ve akademik duruşuyla daima örnek aldığım İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Mustafa ARAZ'A ve üzerimde emeği olan tüm saygıdeğer hocalarıma;

Tezimin her aşamasında gerek hekimliğiyle gerek öğretici kişiliğiyle ve gerek yardımsever tavırlarıyla hep yanımda olan sevgili tez hocam Doç. Dr. Aydın AYTEKİN'E;

Asistanlık hayatımı birlikte geçirmekten mutluluk duyduğum, güzel anılar biriktirdiğim çalışma arkadaşlarıma;

Beni yetiştiren, bugünlere gelmemi sağlayan ve her kararımda koşulsuz arkamda duran anneme, babama ve kardeşlerime;

Son olarak hayatıma girdiği günden beri her adımında yanımda olan ve bana sonsuz güven veren canım eşim Hayriye Sultan MUNİS'E;

SONSUZ TEŞEKKÜRLERİMLE...

KASIM -2025

Dr. Mert MUNİS

ÖZET

MUNİS M, PERİFERİK KAN PARAMETRELERİ İLE METASTATİK MEME KANSERİNDE SIKLIN BAĞIMLI KİNAZ 4/6 (CDK 4/6) İNHİBİTÖRLERİNE TEDAVİ YANITI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI, GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI, TIPTA UZMANLIK TEZİ, GAZİANTEP, 2025

Amaç:Bu çalışma, metastatik meme kanseri hastalarında CDK4/6 inhibitör tedavisi öncesi ve sonrası periferik kan parametrelerini değerlendirerek, bu parametrelerin tedavi yanıtıyla ilişkisini incelemeyi amaçlamaktadır. Meme kanseri kadınlarda en sık görülen malignite olup, metastatik evrede sağkalım belirgin şekilde düşmektedir. CDK4/6 inhibitörleri (palbosiklib, ribosiklib, abemasiklib) hücre döngüsünü durdurarak etkili bir tedavi seçeneği sunmakta, ancak yanıt bireyler arasında farklılık göstermektedir. Ayrıca, klasik tümör belirteçlerine ek olarak beslenme ve bağışıklık durumunu yansıtan Prognostik Beslenme İndeksi (PNI) gibi yeni biyobelirteçlerin tedavi yanıtını öngörmede yararlı olabileceği düşünülmektedir.

Gereç ve Yöntem:Bu retrospektif kohort çalışmada, Gaziantep Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'nde metastatik meme kanseri tanısı alan CDK4/6 inhibitör tedavisi öncesi ve sonrası periferik kan parametrelerini 186 hastada değerlendirildi. Rutin bakılan demografik, biyokimyasal ve histolojik parametreler:yaş,cinsiyet, hastalık yaşı, lökosit (wbc), nötrofil (neu), lenfosit (leu), nötrofil/lenfosit oranı (leu/neu), platelet (plt), platelet/lenfosit oranı (plt/leu), monosit (mono), lenfosit/monosit oranı (leu/mono), hemogloblin (hgb), Crp, Albumin, CEA, CEA 15-3,Kalsiyum, LDH, PNI (Prognostik Nutrisyon İndeksi incelenmiştir.

Bulgular:Bu çalışmada, 186 katılımcıya ait veriler IBM SPSS Statistics 23 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Verilerin normal dağılım durumuna göre uygun parametrik (Bağımlı/Bağımsız Örneklem T Testi, Tek Yönlü ANOVA, Pearson Korelasyon) veya parametrik olmayan (Wilcoxon, Mann-Whitney U, Kruskal-Wallis) testler uygulanmıştır. Kategorik değişkenler için Ki-Kare Testi, sağkalım analizleri için ROC analizi, anlamlı bulunan değişkenler için ise tekli ve çoklu lojistik regresyon analizleri yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

Sonuç:Bu çalışma, metastatik meme kanserinde CDK4/6 inhibitörlerine (palbosiklib, ribosiklib) verilen yanıtın periferik kan parametreleriyle ilişkili olduğunu göstermektedir. Özellikle WBC, NEU, NEU/LEU oranı, kalsiyum, CEA, CA15-3, PNI ve albümin değerleri tedavi yanıtıyla bağlantılı bulunmuştur. Bulgular, inflamasyon ve immün-nutrisyon göstergelerinin olası prognostik ve prediktif biyobelirteçler olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler:CDK4/6 inhibitör, Hematolojik Parametreler, Meme kanseri

ABSTRACT

MUNIS M, INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN PERIPHERAL BLOOD PARAMETERS AND RESPONSE TO CYCLIN-DEPENDENT KINASE 4/6 (CDK4/6) INHIBITOR THERAPY IN METASTATIC BREAST CANCER, GAZİANTEP UNIVERSITY FACULTY OF MEDİCİNE, DEPARTMENT OF INTERNAL MEDİCİNE, MEDICAL SPECIALTY THESIS, GAZİANTEP, 2025

Objective: This study aims to evaluate pre- and post-treatment peripheral blood parameters in patients with metastatic breast cancer receiving CDK4/6 inhibitor therapy and to investigate their association with treatment response. Breast cancer is the most common malignancy among women, and survival significantly decreases at the metastatic stage. CDK4/6 inhibitors (palbociclib, ribociclib, abemaciclib) act by arresting the cell cycle and represent an effective therapeutic option; however, treatment response varies among individuals. In addition to classical tumor markers, novel biomarkers reflecting nutritional and immune status—such as the Prognostic Nutritional Index (PNI)—may be useful in predicting treatment response.

Materials and Methods: In this retrospective cohort study, peripheral blood parameters before and after CDK4/6 inhibitor treatment were evaluated in 186 patients diagnosed with metastatic breast cancer and followed at the Gaziantep University Medical Oncology Clinic. The routinely assessed demographic, biochemical, and histological parameters included: age, sex, disease duration, white blood cell (WBC), neutrophil (NEU), lymphocyte (LEU), neutrophil/lymphocyte ratio (NEU/LEU), platelet (PLT), platelet/lymphocyte ratio (PLT/LEU), monocyte (MONO), lymphocyte/monocyte ratio (LEU/MONO), hemoglobin (HGB), C-reactive protein (CRP), albumin, CEA, CA15-3, Calcium, LDH and Prognostic Nutritional Index (PNI).

Results: All data were analyzed using IBM SPSS Statistics 23. Depending on data distribution, appropriate parametric (Independent/Paired Samples t-test, One-way ANOVA, Pearson Correlation) or nonparametric (Wilcoxon, Mann–Whitney U, Kruskal–Wallis) tests were applied. The Chi-square test was used for categorical variables, ROC analysis for survival evaluation, and significant variables were further assessed with univariate and multivariate logistic regression. A p-value of <0.05 was considered statistically significant.

Conclusion: This study demonstrated that in metastatic breast cancer, response to CDK4/6 inhibitors (palbociclib, ribociclib) is associated with peripheral blood parameters. Specifically, WBC, NEU, NEU/LEU ratio, calcium, CEA, CA15-3, PNI, and albumin values were correlated with treatment response. These findings suggest that inflammatory and immuno-nutritional markers may serve as potential prognostic and predictive biomarkers in CDK4/6 inhibitor therapy.

Keywords: Breast Cancer, CDK4/6 inhibitor, Hematological Parameters

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY SAYFASI

TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGE VEKISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER.....	xii
TABLolar	xiii
1. GİRİŞVEAMAÇ	1
2. GENELBİLGİLER.....	3
2.1. Meme Kanseri	3
2.1.1. Epidemiyoloji ve Sıklık.....	3
2.1.2. Risk Faktörleri	3
2.1.3. Epidemiyoloji	5
2.1.4. Patofizyoloji	5
2.1.5. Histopatoloji	6
2.1.6. Anamnez ve Fizik Muayene	6
2.1.7. Evreleme	7
2.1.8. Tanı Yöntemleri.....	8
2.1.9. Tedavi Yöntemleri.....	10
3. GEREÇVEYÖNTEM	30
3.1. Hasta Seçimi ve Çalışma Hedefleri.....	30
3.2. Çalışılan Parametreler	30
3.3. İstatistik	30
4. BULGULAR	32
4.1. Tanımlayıcı Bulgular.....	32
4.2. Normallik Bulguları	35
4.3. Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Değişkenlerin Karşılaştırma Bulguları.....	38
4.4. Nötropeni, Trombositopeni ve Anemi Değişkenlerinin, Yanıt ve Sağ Kalım Değişkenleriyle Karşılaştırma Bulguları	42
4.5.Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Değişkenlerin, Sağ Kalım Değişkenine Göre	

Eşik Değer Bulguları	45
4.6. CDK (4/6 Tedavisine En İyi Yanıt) Değişkeninin Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Değişkenlerle Karşılaştırma Bulguları	49
4.7. CBR (Clinical Benefit Rate:1+2+3) Değişkeninin Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Değişkenlerle Karşılaştırma Bulguları	56
4.8. ORR (Objective Response Rate:1+2) Değişkeninin Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Değişkenlerle Karşılaştırma Bulguları	62
4.9. PFS (Progresyon Free Survival) Değişkeninin Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Değişkenlerle Karşılaştırma Bulguları	68
4.10. OS (Overall Survival) Değişkeninin Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Değişkenlerle Karşılaştırma Bulguları	70
5. TARTIŞMA.....	75
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	81
7. KAYNAKLAR.....	82
EKLER	
Ek-1. Tez İntihal Raporu	
Ek-2. Etik Kurul Onay Sayfası	
Ek-3. Öz Geçmiş	
Ek-4. Tez Danışmanı Tez Kontrol Formu	

SİMGE VEKISALTMALAR

AC:	Adriamisin, Siklofosfamid
ACOG:	Amerikan Kadın Doğum Uzmanları ve Jinekologlar Koleji
AGR:	Albumin Globulin Oranı
Aİ:	Aromataz inhibitörleri
ANC:	Mutlak Nötrofil Sayısı
ANT:	Antrasiklin
ASCO:	Amerikan Klinik Onkoloji Derneği
BC:	Meme Kanseri
BNP:	B tipi Natriüretik Peptit
CAR:	CRP (C reaktif protein) ve albümin oranı
CAR:	CRP Albumin Oranı
CDK 4/6 inhibitörleri:	siklin bağımlı kinaz 4/6 inhibitörleri
CISNE:	Stabil Febril Nötropeninin Klinik İndeksi
CVD:	Kardiyo vasküler Hastalık
DCIS:	Duktal karsinoma in situ
DFS:	Hastalıksız Sağkalım
d-NLR:	Türetilmiş nötrofil-lenfosit oranı
ER:	Östrojen Reseptörü
ER:	Östrojen Reseptörü
ESBL:	Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz
ESMO:	Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği
FDA:	Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
FN:	Febril Nötropeni
GnRH:	Gonadotropin salgılatıcı hormon

GNRI: Geriatrik nutrisyonel risk indeks

HALP: Hemoglobin, Albumin, Lenfosit, Trombosit Skoru

HBB: Hafif Bilişsel Bozukluk

HCG: İnsan koryonik gonadotropini

HER 2: İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü

HER2: Human Epidermal growth factor Receptor 2 (İnsan Epidermal Büyüme faktörü reseptörü 2)

HF: Kalp Yetmezliği

HR: Hormon Reseptörü

HR: Risk Oranı

HRT: Hormon replasman tedavisi

IDC: İnvaziv (infiltratif) duktal karsinom

IDSA: Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği

ILC: İnvazif lobüler karsinom

İDFS: İnvaziv Hastalık Özgür Sağkalım

KİKB: Kemoterapi ile ilişkili kognitif fonksiyonlarda bozukluklar

LCIS: Lobüler karsinoma in situ

LHRH: Luteinize edici hormon salgılatıcı hormon

MASCC: Çok Uluslu Kanser Destekleyici Bakım Derneği

MIR: Meme Kanseri Mortalite İnsidans Oranı

MK: Meme kanseri

MMK: Metastatik Meme Kanseri

MoCA: Montreal Bilişsel Değerlendirme

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

MRSA: Metisilin Dirençli Stafilokok Aureus

NCI: Ulusal Kanser Enstitüsü

NLR:	Nötrofil-lenfosit oranı
NLR:	Nötrofil Lenfosit Oranı
NPA:	Nötropenik Ateş
OKS:	Oral kontraseptif
OS:	Genel Sağkalım
PFS:	İlerleme Olmadan Sağkalım
PI3K:	Fosfatidilinositol-3–kinaz
PLR:	Platelet Lenfosit Oranı
PNI:	Prognostik nütrisyonel indeks
PR:	Progesteron Reseptörü
RB1:	Retinoblastoma ilişkili protein 1
ROC Skoru:	Receiver Operating Characteristic score
SERM:	Seçici östrojen reseptör modülatörleri
SII:	Sistemik immün-inflamasyon indeksi
TAC:	Dosetaksiel, Adriamisin, Siklofosfamid
TC:	Dosetaksiel, Siklofosfamid
T-DM1:	Trastuzumap Emtansine
TNBC:	Üçlü negatif meme kanseri
TTF:	Tedavi Başarısızlığı Süresi
VEX:	Vinorelbin, Siklofosfamid, Kapesitabin
VKİ:	Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Hücre döngüsü	15
Şekil 2.2. Hücre döngüsünde siklin seviyeleri	16
Şekil 2.3. Hücre döngüsünde CDK'ların rolü	17
Şekil 2.4. Rb'nın hücre döngüsündeki rolü	19
Şekil 2.5. CDK4 / 6 ilişkili inhibitör protein aileleri	20
Şekil 2.6. CDK4 / 6 ilişkili inhibitör proteinlerin hücre döngüsündeki rolü	21
Şekil 2.7. Kontrolsüz çoğalmayan hücrenin mekanizması	22
Şekil 2.8. Kontrolsüz çoğalan hücrenin mekanizması	23
Şekil 2.9. CDK4 / 6 inhibitörlerinin hücre döngüsündeki rolü	24
Şekil 2.10. Pablosiklib yapısı	26
Şekil 2.11. Ribosiklib yapısı	27
Şekil 2.12. Abemasiklib yapısı	27
Şekil 2.13. Trilasiklib Yapısı	28
Şekil 4.1. Tedavi Öncesi Değişkenlerin ROC Eğrileri	48
Şekil 4.2. Tedavi Sonrası Değişkenlerin ROC Eğrileri	49

TABLOLAR

Tablo 4.1. Kategorik Değişkenlerin Tanımlayıcı Bulguları.....	33
Tablo 4.2. Sürekli Değişkenlerin Tanımlayıcı Bulguları	34
Tablo 4.3. Normallik Bulguları	36
Tablo 4.4. Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Sürekli Değişkenlerin Karşılaştırma Bulguları.....	39
Tablo 4.5. Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Kategorik Değişkenlerin Karşılaştırma Bulguları.....	41
Tablo 4.6. Nötropeni, Trombositopeni ve Anemi Değişkenlerinin, Yanıt Değişkeniyle Karşılaştırma Bulguları	42
Tablo 4.7. Nötropeni, Trombositopeni ve Anemi Değişkenlerinin, Sağ Kalım Değişkeniyle Karşılaştırma Bulguları	44
Tablo 4.8. Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Değişkenlerin ROC Analizi Bulguları	45
Tablo 4.9. CDK Değişkeninin Tedavi Öncesi Sürekli Değişkenlerle Karşılaştırma Bulguları.....	50
Tablo 4.10. CDK Değişkeninin Tedavi Sonrası Sürekli Değişkenlerle Karşılaştırma Bulguları.....	53
Tablo 4.11. CBR Değişkeninin Tedavi Öncesi Sürekli Değişkenlerle Karşılaştırma Bulguları.....	57
Tablo 4.12. CBR Değişkeninin Tedavi Sonrası Sürekli Değişkenlerle Karşılaştırma Bulguları.....	59
Tablo 4.13. CBR Değişkeninin Tedavi Öncesi Kategorik Değişkenlerle Karşılaştırma Bulguları	61
Tablo 4.14. ORR Değişkeninin Tedavi Öncesi Sürekli Değişkenlerle Karşılaştırma Bulguları.....	63
Tablo 4.15. ORR Değişkeninin Tedavi Sonrası Sürekli Değişkenlerle Karşılaştırma Bulguları.....	65
Tablo 4.16. ORR Değişkeninin Tedavi Öncesi Kategorik Değişkenlerle Karşılaştırma Bulguları	67
Tablo 4.17. PFS Değişkeninin Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Sürekli Değişkenlerle Karşılaştırma Bulguları	68

Tablo 4.18. OS Değişkeninin Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Sürekli Değişkenlerle Karşılaştırma Bulguları	71
--	----

1. GİRİŞVEAMAÇ

Son dönemlerde kanser tespit ve tedavisinde meydana gelen ilerlemeler, meme kanseri hastalarının sayısında artışa yolaçmıştır. Meme kanserinin 5 yıllık sağ kalım oranı % 90'a ulaşmıştır. Meme kanserinin sistemik tedavisi, kemoterapi, hedefli tedavi, endokrin tedavi ve immünoterapiyi içeren olgun bir sisteme dönüşmüştür (1). Tedavi kanser alt tipine, tümör evresine ve kanserin tekrarlama riskine bağlı olarak değişir. Tedavi seçenekleri cerrahi, kemoterapi, hedefe yönelik ve bağışıklık tedavisi, radyoterapi, ve endokrin tedavisi olarak belirlenmektedir (2).

Meme kanseri, dünya genelinde kadınlarda en sık görülen malignite olup, kansere bağlı ölümler arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Erkeklerde nadir görülmekle birlikte, tüm meme kanserlerinin yaklaşık % 1'ini oluşturmaktadır. Erken evrede tanı alan hastalarda beş yıllık sağkalım oranı % 99 iken, uzak metastaz varlığında bu oran yaklaşık % 26'ya düşmektedir. Tanı anında metastatik hastalık saptanan olgular, tüm meme kanseri vakalarının % 5-7'sini oluştururken, başlangıçta metastatik olmayan hastaların yaklaşık % 30'unda ilerleyen dönemlerde metastaz gelişmektedir. Bu nedenle metastatik meme kanseri, gerek prognoz gerekse tedavi yönetimi açısından önemli bir klinik sorundur.

Metastatik meme kanseri hastalarında, son yıllarda Siklin Bağımlı Kinaz 4/6 (CDK4/6) inhibitörleri ile tedavi, önemli bir ilerleme sağlamıştır. Palbosiklib, ribosiklib ve abemasiklib gibi CDK4/6 inhibitörleri, hücre döngüsünün G1 fazında duraksama oluşturarak mitozu engeller ve böylece tümör hücre proliferasyonunu baskılar. Üç CDK4/6 inhibitörü benzer etkinlik profillerine sahip olmakla birlikte; beyin penetrasyonu, yan etki profilleri ve dozlama sıklıkları açısından farklılıklar gösterebilir. Bu farklılıklar, hasta bazında kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının önemini ortaya koymaktadır.

Bununla birlikte, metastatik meme kanserinde CDK4/6 inhibitörlerine verilen yanıt her hastada farklılık gösterebilmektedir. Bu nedenle tedaviye verilecek yanıtın önceden tahmin edilebilmesi, hem klinik karar sürecinin optimize edilmesi hem de gereksiz toksisite ve maliyetin önüne geçilmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

Günümüzde klasik tümör belirteçleri olan karsinoembriyonik antijen (CEA) ve kanser antijeni 15-3 (CA15-3) metastatik meme kanserinde hastalığın seyrinin

izlenmesinde klinik olarak kullanılmaktadır; ancak bu belirteçlerin tedavi yanıtını öngörmedeki etkinliği sınırlıdır. Bu nedenle, kolay ulaşılabilir, ucuz ve tekrarlanabilir biyobelirteçlerin araştırılması klinik açıdan önem kazanmaktadır.

Son yıllarda periferik kan parametrelerinden türetilen basit immün-beslenme indeksleri, birçok kanser türünde sağkalım ve tedavi yanıtı ile ilişkilendirilmiştir. Prognostik Beslenme İndeksi (PNİ), serum albümin düzeyi ve lenfosit sayısı kullanılarak hesaplanan, hastanın beslenme ve immün durumunu yansıtan pratik bir biyobelirteçtir. Bu parametrelerin metastatik meme kanserinde tedavi yanıtını ve prognozu öngörmede kullanılabilirliği giderek daha fazla araştırılmaktadır.

Bu bilgiler ışığında, çalışmamızın amacı; metastatik meme kanseri tanısı almış ve CDK4/6 inhibitör tedavisi uygulanmış hastalarda, tedavi öncesi ve sonrası periferik kan sayımı parametrelerini değerlendirmek ve bu parametreler ile tedavi yanıtı arasındaki ilişkiyi araştırmaktır. Böylece, tedavi yanıtını öngörebilecek potansiyel hematolojik ve biyokimyasal belirteçlerin belirlenmesi hedeflenmektedir.

2. GENELBİLGİLER

2.1. Meme Kanseri

2.1.1. Epidemiyoloji ve Sıklık

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen malignite olup, dünya genelinde kadınlarda kansere bağlı ölümlerin en önemli nedenlerinden biridir. En sık olarak duktal epitelden kaynaklanmakla birlikte, lobüler yapılardan da köken alabilir. Hastalığın gelişiminde birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Gelişmiş ülkelerde uygulanan rutin tarama programları sayesinde erken evrede tanı oranı artarken, gelişmekte olan ülkelerde tanı genellikle hastaların memede fark ettikleri kitle veya meme başı akıntısı gibi klinik belirtiler sonucunda konulmaktadır. Tanıda fizik muayene, görüntüleme yöntemleri ve biyopsi birlikte kullanılır. Tedavi planı ise tümörün evresi, histolojik tipi ve biyolojik özelliklerine göre belirlenir; cerrahi, kemoterapi, radyoterapi, hormonoterapi, immünoterapi ve hedefe yönelik ajanlar bu tedavi seçenekleri arasında yer alır (1,2).

2.1.2. Risk Faktörleri

Cinsiyet: Meme kanseri riskinin en önemli belirleyicisi kadın cinsiyetidir. Kadınlarda yaşam boyu meme kanserine yakalanma riski yaklaşık 1/8 iken, erkeklerde bu oran 1/1000 civarındadır.

Yaş: Hastalığın görülme sıklığı yaşla birlikte artar; 40 yaşında risk 1/217 iken, 80 yaşında 1/10'a yükselir.

Boy ve vücut ağırlığı: Uzun boylu kadınlarda, özellikle postmenopozal dönemde meme kanseri riskinin bir miktar arttığı bilinmektedir. Menopoz sonrası dönemde yüksek vücut kitle indeksi (VKİ), yağ dokusunda artan aromataz aktivitesi nedeniyle östrojen üretimini artırarak riski yükseltir. Buna karşılık, premenopozal dönemde yüksek VKİ, hormonal düzeylerdeki farklılıklar nedeniyle koruyucu etki gösterebilir.

Kişisel tıbbi öykü: Daha önce atipik hücreli proliferasyon saptanan meme biyopsileri veya meme, over ya da endometrium kanseri öyküsü, ileride meme kanseri gelişme olasılığını artırır.

Üreme öyküsü: Erken menarş (<12 yaş) ve geç menopoz (>55 yaş), yumurtlama döngülerinin sayısını artırarak riski yükseltir. İlk doğum ileri yaşta (>35 yaş) olması veya hiç doğum yapılmamış olması da riski artıran diğer faktörlerdendir. Gebelik, meme epitel hücrelerinin olgunlaşmasını sağlarken aynı zamanda hormonal değişiklikler nedeniyle kısa süreli risk artışı da oluşturabilir.

Hormon ve ilaç maruziyeti: Menopoz sonrası dönemde östrojen-progesteron kombinasyonu içeren hormon replasman tedavileri meme kanseri riskini artırabilir. Buna karşın, oral kontraseptiflerin risk üzerindeki etkisi sınırlıdır.

Radyasyon maruziyeti: Özellikle gelişme çağında radyasyon alımı, meme dokusunda kanserleşme riskini belirgin biçimde artırır.

Sigara ve alkol: Sigara kullanımı, özellikle genç yaşta ve ilk gebelik öncesi dönemde başladığında riski artırır. Sigara dumanındaki çok sayıda kanserojen, meme dokusunda genetik hasara yol açabilir. Alkol tüketimi de karaciğer metabolizmasını etkileyerek ve östrojen düzeylerini artırarak meme kanseri gelişimine katkıda bulunur.

Aile öyküsü ve genetik yatkınlık: Birinci derece akrabalarda meme kanseri öyküsü bulunması, özellikle erken yaşta veya bilateral olgularda riski belirgin şekilde artırır. Kalıtsal meme kanserlerinin önemli bir kısmı, BRCA1 ve BRCA2 genlerindeki germ hattı mutasyonlarıyla ilişkilidir. Bu mutasyonları taşıyan kadınlarda yaşam boyu meme kanseri riski % 50–80 arasında değişmektedir.

BRCA1 geni 17. kromozomda yer alır ve DNA onarımında görevli tümör baskılayıcı bir gendir. Bu gendeki mutasyonlar genellikle üçlü negatif (ER, PR, HER2 negatif) ve yüksek dereceli tümörlerle ilişkilidir. BRCA2 geni ise 13. kromozomda bulunur ve homolog rekombinasyon yoluyla DNA hasarının onarılmasında rol oynar. Mutasyonları, genellikle östrojen ve progesteron reseptör pozitif tümörlerle ilişkilidir. Her iki genin kaybı, hücrelerin radyasyon gibi DNA hasarına karşı daha duyarlı hale gelmesine neden olur (1,2).

Diğer genetik sendromlar:

Li-Fraumeni sendromu: TP53 gen mutasyonu ile karakterize olup erken yaşta meme kanseri, sarkom, beyin tümörü ve lösemi gibi malignitelerle seyreder.

Cowden sendromu: PTEN gen mutasyonu ile ilişkili olup meme, tiroid ve endometriyum kanserleri ile mukokutanöz lezyonlarla karakterizedir.

Bu faktörlerin her biri, meme kanseri gelişiminde tek başına veya birlikte etkili olabilir. Genetik yatkınlık, hormonal etmenler ve çevresel maruziyetler arasındaki etkileşim, bireysel riskin belirlenmesinde önemli rol oynar.

2.1.3. Epidemiyoloji

2.1.3.1. Epidemiyoloji

İnvaziv meme kanseri, 2020 yılı itibarıyla kadınlarda görülen yeni kanser olgularının yaklaşık % 11,7'sini oluşturarak, küresel düzeyde en sık rastlanan malignite olmaya devam etmektedir (3). Hastalığın görülme sıklığı yaşla birlikte artış göstermektedir. Örneğin, 20–24 yaş aralığında 100.000 kadında yaklaşık 1,5 olgu bildirilirken, 75–79 yaş grubunda bu oran 100.000'de 421'e kadar yükselmektedir. Olguların yaklaşık % 95'i 40 yaş üzerindeki kadınlarda görülmektedir. Tanı konulan bireylerin ortalama yaşı 61'dir. 2000'li yıllara kadar insidans oranlarında belirgin bir artış izlenmiş, bu dönemden sonra ise özellikle 50 yaş altı kadınlarda azalma eğilimi dikkat çekmiştir.

2.1.4. Patofizyoloji

Meme kanserlerinin büyük çoğunluğu (% 90–95) sporadik özellik taşıırken, yalnızca % 5–10'unda tanımlanabilir bir kalıtsal genetik mutasyon bulunmaktadır. (61) En sık ilişkili genetik bozukluklar BRCA1 ve BRCA2 mutasyonlarıdır. Meme karsinogeneğinde genetik yatkınlık, çevresel etkenler, hormonal faktörler ve kişisel özellikler karmaşık bir etkileşim içinde rol oynar. En sık görülen histolojik tipler invaziv duktal karsinom ve invaziv lobüler karsinomdur.

Meme kanseri moleküler profiline göre çeşitli alt tiplere ayrılır:

Luminal A: Hormon reseptörü pozitif (ER/PR+), HER2 negatif

Luminal B: Hormon reseptörü pozitif, HER2 pozitif veya yüksek proliferasyon indeksli

HER2 zengin: HER2 pozitif, hormon reseptörü negatif

Bazal benzeri (Üçlü negatif): ER, PR ve HER2 ekspresyonu olmayan tip

Hormon reseptör pozitif (luminal A ve B) tümörler genellikle daha yavaş ilerleyen, prognozu daha iyi neoplazmlardır. Buna karşılık HER2 pozitif ve üçlü negatif tümörler daha agresif seyir gösterir. Ancak HER2 hedefli tedaviler (ör. trastuzumab) sonrası bu grup hastalarda sağkalım oranları belirgin ölçüde iyileşmiştir (4-6).

2.1.5. Histopatoloji

Meme kanserleri histolojik olarak in situ ve invaziv olmak üzere iki ana gruba ayrılır.

İn situ lezyonlar:

Duktal karsinoma in situ (DCIS), süt kanallarını döşeyen hücrelerin malign transformasyonu sonucu gelişir; ancak bazal membranı aşmadığından çevre dokuya veya uzak organlara metastaz yapmaz. Bu nedenle “evre 0” veya “preinvaziv kanser” olarak adlandırılır.

Lobüler karsinoma in situ (LCIS) ise memenin lobüllerinde hücresel proliferasyonla karakterizedir; invaziv bir özellik göstermez ancak ileride gelişebilecek karsinomlar için risk belirteçidir.

İnvaziv lezyonlar:

İnvaziv duktal karsinom (IDC) en yaygın tip olup, olguların yaklaşık % 80’ini oluşturur. Tümör, süt kanallarından çevre meme dokusuna ve sonrasında lenfatik ya da hematolojik yolla uzak organlara yayılabilir.

İnvaziv lobüler karsinom (ILC), süt üreten lobüllerde başlar ve iki memede birden gelişebilme olasılığı IDC’ye göre daha fazladır. Görüntüleme yöntemlerinde saptanması daha güç olabilir.

Bazı özel histolojik alt tipler daha iyi prognoza sahipken (ör. müsinöz, tübüler, medüller), bazıları daha agresif seyirlidir (ör. metaplastik, mikropapiller, karışık tip).

Daha nadir görülen varyantlar arasında inflamatuvar meme kanseri, Paget hastalığı, filloid tümörler ve anjiyosarkomlar yer alır. İnvaziv inflamatuvar tip, genellikle hızlı ilerleyen ve ciltte “portakal kabuğu” görünümü ile karakterizedir. Paget hastalığı meme başı ve areola tutulumu ile seyreder. Filloid tümörler stromal kökenli olup çoğu benign karakterdedir. Anjiyosarkomlar ise meme veya cilt damarlarından gelişen nadir sarkomlardır (5,6).

2.1.6. Anamnez ve Fizik Muayene

Amerikan Kadın Doğum Uzmanları ve Jinekologlar Koleji (ACOG), meme kanseri risk değerlendirmesinin belirli aralıklarla yapılmasını önermektedir. (7) Olguların çoğu belirti göstermeksizin saptanır; genellikle tarama mamografisi sırasında lezyon fark edilir. Kitle boyutu arttığında hastalar memede sertlik,

dolgunluk veya kitle hissinden yakınabilir. Meme ağrısı ise nadir (% 5 civarında) bir semptomdur (8).

İleri evre olgularda deri çekintisi, ülserasyon, aksiller lenf nodu büyümesi veya uzak metastaz bulguları görülebilir. İnvaziv inflamatuvar tipler, bazen meme apsesiyle karıştırılabilecek kızarıklık ve ödemle prezente olabilir (9).

Muayene, farklı pozisyonlarda (oturur, ayakta ve yatar) yapılmalı; meme derisi, başı ve çevresi dikkatlice incelenmelidir. Lenfatik yayılım açısından aksilla, supraklaviküler ve servikal bölgeler de değerlendirilmelidir.

ACOG'a göre, 25–39 yaş arası kadınlarda her 1–3 yılda bir, 40 yaş üzerindeki kadınlarda ise her yıl klinik meme muayenesi yapılması uygundur. Yüksek riskli bireylerde bu muayene aralıklarının kısaltılması önerilir (10).

2.1.7. Evreleme

Meme kanseri evrelemesi hem klinik hem de patolojik verilere dayanır. Klinik evreleme; fizik muayene, mamografi, ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme ve gerektiğinde PET/BT bulgularına göre yapılır. Cerrahi sonrası elde edilen histopatolojik evreleme ise primer tümörün ve bölgesel lenf nodlarının mikroskopik incelemesiyle belirlenir.

Evreleme sistemi, hastalığın yayılım derecesini tanımlayarak tedavi planlaması ve prognoz tahmini açısından standart bir referans oluşturur. En yaygın kullanılan sınıflama AJCC (American Joint Committee on Cancer) 8. Baskı (2017) TNM evreleme sistemidir (11). Bu sistemde tümör boyutu (T), bölgesel lenf nodu tutulumu (N) ve uzak metastaz (M) kriterleri esas alınır.

Meme kanseri TNM sınıflaması, tümörün (T), lenf nodu tutulumu (N) ve uzak metastaz (M) durumuna göre hastalığın evresini belirleyen uluslararası bir sistemdir. T (tümör), primer tümörün boyutunu ve çevre dokulara yayılımını ifade eder; Tis (in situ) erken evreyi, T1–T4 ise artan tümör boyutu ve invazyon derecelerini tanımlar. N (nod), bölgesel lenf nodu tutulumunu gösterir; N0 lenf nodu tutulumu olmadığını, N1–N3 ise sırasıyla artan aksiller, internal mamarian veya supraklaviküler nod metastazlarını belirtir. M (metastaz), uzak organ tutulumunu değerlendirir; M0 metastaz yokken, M1 uzak organlara (örneğin kemik, karaciğer, akciğer) metastaz varlığını gösterir. Bu sınıflamaya göre, Evre 0 in situ kanseri, Evre I–III lokal ve bölgesel hastalıkları, Evre IV ise uzak metastatik evreyi temsil eder.

TNM sistemi, hastalığın prognozunun belirlenmesinde, tedavi stratejisinin seçilmesinde ve klinik araştırmalarda standardizasyon sağlanmasında temel bir referans olarak kullanılmaktadır.

Tümör derecesi, kanser hücrelerinin normal hücrelerden ne kadar farklılaştığını ve buna bağlı olarak tümörün ne kadar agresif davrandığını gösteren önemli bir histopatolojik parametredir. Derece yükseldikçe, kanserin büyüme ve metastaz yapma eğilimi artar. Bu nedenle, tümörün histolojik derecesi prognoz ve tedavi planlamasında kritik bir rol oynar.

İnvaziv meme karsinomlarının değerlendirilmesinde Nottingham kombine histolojik derece (Scarff-Bloom-Richardson sisteminin modifiye edilmiş hali) yaygın olarak kullanılmaktadır ve Amerikan Patologlar Koleji tarafından önerilmektedir. Bu sistemde tümör, üç morfolojik özellik açısından değerlendirilir: tübül oluşumu, nükleer pleomorfizm ve mitotik aktivite. Her özellik 1 ile 3 arasında puanlanır ve toplam puan 3–9 arasında değişir.

3–5 puan: Düşük derece (G1)

6–7 puan: Orta derece (G2)

8–9 puan: Yüksek derece (G3)

Derecelendirme, tümörün biyolojik davranışını anlamak için objektif kriterlerle yapılmalı; yalnızca subjektif değerlendirmelere dayanılmamalıdır.

Ayrıca duktal karsinoma in situ (DCIS) olgularında değerlendirme nükleer derece üzerinden yapılır ve bu durumda genellikle nükleer derece 1 olarak sınıflandırılır (6-11).

2.1.8. Tanı Yöntemleri

Meme kanseri tanısında ilk basamak ve en sık kullanılan yöntem mamografidir. Mamografi ile şüpheli kitleler, mikrokalsifikasyonlar ve doku yapısındaki bozulmalar saptanabilir. Tarama sırasında şüpheli bir lezyon görülmesi durumunda, daha ayrıntılı inceleme için tanısal mamografi yapılır.

Ancak mamografinin bazı sınırlamaları vardır; özellikle yoğun meme dokusuna sahip genç kadınlarda görüntü kalitesi düşük olabilir. Bu gibi durumlarda meme ultrasonografisi ek bir yöntem olarak kullanılır ve aynı zamanda biyopsi işlemlerine rehberlik etme avantajına sahiptir.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ise meme kanserinin tanı ve

evrelemesinde en duyarlı yöntemlerden biridir. Ancak maliyetli ve zaman alıcı olması nedeniyle her hastada rutin kullanılmaz. MRG; aksiller lenf nodu tutulumu, bilateral veya multifokal tümörler, Paget hastalığı, neoadjuvan tedavi sonrası kalıntı hastalık ve nüks olasılığı bulunan durumlarda tercih edilir.

Tüm görüntüleme yöntemleri sonucunda elde edilen bulgular, BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) sınıflandırmasına göre değerlendirilir. BI-RADS sistemi, 0'dan 6'ya kadar olan kategorilerle, görüntüde saptanan lezyonların malignite olasılığını belirler ve buna göre klinik yaklaşımın şekillenmesini sağlar(4,8-11).

2.1.8.1. Doku Biyopsisi

Meme dokusunda şüpheli bir lezyon saptandığında, kesin tanının konulabilmesi için görüntüleme eşliğinde yapılan doku biyopsisi gereklidir. Bu amaçla en sık tercih edilen yöntem, stereotaktik kor (çekirdek) iğne biyopsisidir, çünkü bu yöntem hem yeterli miktarda doku örneği sağlar hem de tanısal doğruluğu yüksektir (12-14). İnce iğne aspirasyon biyopsisine kıyasla kor biyopsi, hücre morfolojisinin yanı sıra dokunun mimarisini de değerlendirme olanağı sunduğundan daha fazla bilgi verir ve bu nedenle mümkün olduğunda tercih edilmelidir (15).

Klinik olarak pozitif lenf nodu saptanan olgularda, ultrasonografi eşliğinde kor iğne biyopsisi uygulanır. Ayrıca biyopsi işlemi sırasında, lezyonun veya lenf nodu bölgesinin sonradan tanımlanmasını kolaylaştırmak için radyografik belirteç (marker) yerleştirilmesi önerilir. Bu işaretleme, özellikle cerrahi planlama ve tedavi sonrası izlem açısından büyük kolaylık sağlar.

Elde edilen meme dokusu örnekleri, patolojik inceleme için laboratuvara gönderilir. Bu incelemelerde tümörün histopatolojik tipi, hormon reseptör durumu (ER, PR) ve HER2 ekspresyonu değerlendirilir. Bu parametreler, hastalığın biyolojik davranışını anlamak ve uygun tedavi planını belirlemek açısından hayati öneme sahiptir.

2.1.8.2. Evreleme Görüntüleme

Meme kanseri tanısı konan hastalarda, sistemik yayılımı değerlendirmek amacıyla yapılan laboratuvar ve görüntüleme testleri, yalnızca klinik bulgu veya semptom varlığında önerilmektedir. Semptomsuz, cerrahi olarak tedavi edilebilir erken evre hastalarda rutin ileri görüntüleme yapılması genellikle gerekli değildir.

Ancak, baş ağrısı, kemik ağrısı, karın şişliği veya nefes darlığı gibi metastaz şüphesi uyandıran belirtiler mevcutsa, ilgili bölgelere yönelik görüntüleme yapılmalıdır. Bu durumlarda beyin MRG, toraks BT, karın ve pelvis BT veya kemik sintigrafisi gibi tetkikler uygulanabilir.

Eğer hastaya neoadjuvan (cerrahi öncesi) kemoterapi planlanıyorsa, karaciğer fonksiyon testleri, tam kan sayımı ve kapsamlı metabolik panel gibi laboratuvar tetkikleri ile birlikte bazal düzeylerin belirlenmesi gerekir.

İleri evre veya inflamatuvar meme kanseri, göğüs duvarı invazyonu veya geniş lenf nodu tutulumu gibi durumlarda, toraks, abdomen ve pelvis BT'ye ek olarak FDG-PET/BT veya kemik sintigrafisi sıklıkla tercih edilir (16). Bu yöntemler, metastatik yayılımın saptanmasında ve tedavi stratejisinin belirlenmesinde önemli katkı sağlar.

2.1.9. Tedavi Yöntemleri

2.1.9.1. Meme Kanserinde Cerrahi, Neoadjuvan ve Adjuvan Tedavi

Yaklaşımları

Meme kanserinin cerrahi olarak tedavi edilebilir olması, multidisipliner bir tedavi planlamasını zorunlu kılar. Malign bir tümörün varlığı biyopsi ile doğrulandıktan sonra, uygun cerrahi yöntemin seçimi öncesinde hastayla farklı tedavi seçenekleri ayrıntılı biçimde görüşülmelidir. Bu seçenekler arasında meme koruyucu cerrahi ve modifiye radikal mastektomi (I ve II. düzey aksiller diseksiyonla birlikte tüm meme dokusunun çıkarılması) yer alır. Cerrahi işlem, rekonstrüksiyon uygulanarak veya uygulanmadan yapılabilir.

Tedavi yaklaşımının belirlenmesinde, tümörün evresi, histolojik derecesi, moleküler özellikleri (örneğin ER, PR, HER2 durumu) ve tümörün üçlü negatif olup olmaması gibi biyolojik faktörler dikkate alınır (80,81).

2.1.9.2. Primer Tümörün Cerrahi Evrelemesi

Cerrahi yaklaşımın seçimi; tümörün boyutu, lokalizasyonu, memenin büyüklüğü, görüntüleme bulguları (mamografi veya MRG gibi) ve hastanın kozmetik beklentileri doğrultusunda şekillenir (17).

Meme koruyucu cerrahi, radyoterapiyle birlikte uygulandığında birçok invaziv meme kanseri tipinde etkili bir yöntemdir (18). Bununla birlikte, inflamatuvar meme kanseri, histolojik alt tipten bağımsız olarak meme koruyucu cerrahi için

kontrendikedir. Multifokal tümör varlığı veya kollajen vasküler hastalık öyküsü bulunan olgularda da göreceli kontrendikasyon söz konusudur. Geçmişte memeye radyoterapi uygulanmış olması, yeniden meme koruyucu cerrahi yapılmasına engel olarak değerlendirilirdi; ancak son yıllarda yapılan çalışmalar, tekrarlanan radyoterapinin artık mutlak bir engel teşkil etmediğini ortaya koymuştur (19).

2.1.9.3. Neoadjuvan Tedavi

Hormon Reseptörü Pozitif (HR+) Erken Evre Meme Kanseri

Neoadjuvan tedavinin temel amacı, cerrahi öncesinde tümörün boyutunu küçülterek memenin korunmasına olanak tanımaktır. Çoğu hastada kemoterapi tercih edilirken, postmenopozal veya çoklu komorbiditeleri olan ve kemoterapiye uygun olmayan hastalarda endokrin tedavi seçeneği değerlendirilebilir.

Cerrahi sonrası uygulanacak adjuvan tedavi kararında Oncotype DX, MammaPrint veya Prosigna gibi gen ekspresyon analizleri rehberlik edebilir. Östrojen reseptör ekspresyonu % 10'un üzerinde olan tüm hastalar adjuvan endokrin tedavi açısından değerlendirilmelidir. Nüks riski yüksek olgularda CDK4/6 inhibitörleri ek tedavi seçeneği olarak gündeme gelir (20).

Neoadjuvan endokrin tedavi, özellikle kemoterapiye uygun olmayan postmenopozal kadınlar için önerilmektedir. Bu durumda letrozol veya anastrozol tedavileri tercih edilir.

Neoadjuvan kemoterapi rejimleri arasında, doz yoğun doksorubisin ve siklofosfamid ardından paklitaksel protokolü en sık kullanılan yöntemdir. Aşırı duyarlılık durumlarında dosetaksel veya albümin bağlı paklitaksel alternatif olarak kullanılabilir.

2.1.9.4. Adjuvan Tedavi

Adjuvan tedavinin amacı, cerrahi sonrası vücutta kalabilecek mikrometastatik hücrelerin yok edilmesini sağlamaktır.

2.1.9.4.1. ER+ Erken Evre Meme Kanserinde Adjuvan Endokrin Tedavi

Hormon reseptörü pozitif (ER+ veya PR+) invaziv meme kanserlerinde tamoksifen veya aromataz inhibitörleri (AI) tercih edilir. Tedavi seçimi, menopoz durumu ve ilaçların yan etki profiline göre yapılır.

Tamoksifen'in hastalık nüks riskini yaklaşık % 40, ölüm riskini ise % 30 azalttığı bildirilmiştir (21). Aromataz inhibitörleri (anastrozol, letrozol, eksemestan)

özellikle postmenopozal kadınlarda etkilidir ve tamoksifene göre nüks riskini yaklaşık % 20 daha fazla azaltır (22–25).

Premenopozal kadınlarda tamoksifen tek başına veya GnRH agonistleri (ör. goserelin) ile kombine olarak kullanılabilir. Postmenopozal olgularda ise aromataz inhibitörleri tek başına veya 2–5 yıl tamoksifen sonrası idame olarak uygulanabilir.

2.1.9.4.2. Adjuvan CDK4/6 İnhibitör Tedavisi

Yüksek nüks riski taşıyan hastalarda CDK4/6 inhibitörleri adjuvan endokrin tedaviye eklenebilir:

- **Abemaciclib**, 2 yıl süreyle endokrin tedaviyle birlikte verilir.
- **Ribociclib**, 3 yıl boyunca endokrin tedaviyle birlikte uygulanır.
- **Palbociclib**, aromataz inhibitörü veya fulvestrant ile kombine biçimde kullanılabilir (26,27).

Ayrıca BRCA1/2 mutasyonu bulunan ve yüksek nüks riski taşıyan olgularda olaparib adjuvan tedavi olarak önerilmektedir (28).

2.1.9.4.3. HER2 Pozitif Erken Evre Meme Kanseri

HER2 pozitif, T2 veya nod pozitif olgularda **neoadjuvan tedavi** tercih edilir. Bu yaklaşım, tümörün tedaviye yanıtını gözlemlene ve adjuvan protokolü kişiselleştirme avantajı sağlar. Kullanılan kombinasyonlar arasında:

- Paklitaksel + Trastuzumab,
- Doksorubisin ardından paklitaksel (AC-P),
- AC + dosetaksel + trastuzumab,
- Dosetaksel/karboplatin/trastuzumab (TCH) ± pertuzumab,
- Paklitaksel/trastuzumab/pertuzumab protokolleri bulunur.

Ameliyat sonrası rezidüel hastalık varlığında Ado-trastuzumab emtansin (T-DM1) adjuvan tedavide tercih edilir (29).

2.1.9.4.4. Üçlü Negatif Erken Evre Meme Kanseri

Üçlü negatif tümörlerde (T1c ve üzeri veya nod pozitif olgular) neoadjuvan tedavi ilk seçenek olarak değerlendirilir. Neoadjuvan yanıtın değerlendirilmesi, nüks riskini öngörmede önemlidir.

Pembrolizumab + kemoterapi kombinasyonu ve ardından adjuvan pembrolizumab uygulaması ile ilgili olumlu sonuçlar bildirilmiştir (30).

Önerilen kemoterapi protokolleri arasında:

- Doksorubisin + paklitaksel veya dosetaksel + siklofosfamid (TC),
- Kapesitabin veya olaparib (BRCA mutasyonlu olgular),
- Talazoparib gibi PARP inhibitörleri yer alır (31).

Radyoterapi

Radyoterapi, erken evreden ileri evreye kadar meme kanseri tedavisinin vazgeçilmez bir bileşenidir. Meme koruyucu cerrahi yapılan hastalarda radyoterapi standart uygulamadır (32,33). Ayrıca ileri evre veya metastatik olgularda **palyatif amaçla** da kullanılmakta; kemik, beyin veya yumuşak doku metastazlarına bağlı ağrı ve fonksiyon kaybını hafifletmektedir (34,35). Tek dozlu palyatif radyoterapi, ağrı kontrolünde kemoterapiye kıyasla daha etkili ve maliyet açısından daha avantajlıdır.

Metastatik Meme Kanseriinde Sistemik Tedavi

Metastatik hastalıkta tedavi, tümörün biyolojisi, metastaz bölgesi, hastanın performansı ve önceki tedavi yanıtlarına göre belirlenir.

Hormon reseptörü pozitif olgularda tamoksifen, toremifen, fulvestrant ve aromataz inhibitörleri temel tedavi ajanlarıdır (8,10–12). Premenopozal hastalarda bu ilaçlar GnRH agonistleri ile birlikte uygulanabilir.

Yumurtalık fonksiyonunun baskılanması (cerrahi ooferektomi, radyoterapi veya GnRH agonistleriyle geçici baskılama) östrojen üretimini azaltarak hastalığın ilerlemesini yavaşlatır. (ör. goserelin, löprolid)

Östrojen üretimini engelleyen aromataz inhibitörleri (anastrozol, letrozol, eksemestan) postmenopozal kadınlarda tercih edilir. Östrojenin etkisini bloke eden SERM'ler (tamoksifen, toremifen) ve saf antiöstrojen olan fulvestrant, östrojen reseptörüne bağlanarak hücresel proliferasyonu engeller.

Hormon reseptörü pozitif, HER2 negatif ileri veya metastatik olgularda CDK4/6 inhibitörleri (palbosiklib, ribosiklib, abemaciclib) endokrin tedaviyle birlikte etkinlik göstermektedir. (13–15). Bu ajanlar hücre döngüsünde G1-S geçişini düzenleyerek tümör hücrelerinin çoğalmasını baskılar (15–19).

CDK4/6 İnhibitörlerinin Yan Etkileri

Bu ilaç grubuna bağlı olarak yorgunluk, bulantı, ishal, anemi ve nötropeni gibi yan etkiler görülebilir. Ancak genel olarak bu yan etkiler, klasik kemoterapiye göre daha hafif seyretmektedir (36). İlaçlara özgü olarak; Abemaciclib için en sık yan etki diyare (% 87), Palbociclib için nötropeni (% 84), Ribociclib için QT

uzaması (% 12) ve hepatotoksisite (% 27) bildirilmiştir (104).

Bu ajanlar sitokrom P450 (CYP) enzimi ile metabolize edildiğinden, CYP'yi indükleyen veya inhibe eden ilaçlarla birlikte kullanımlarında dikkatli olunmalı, gerekirse doz azaltılmalıdır (37).

Hedefe Yönelik Tedavi Ajanları

Meme kanserinde kullanılan hedefe yönelik ajanlar arasında:

- **CDK4/6 inhibitörleri** (palbosiklib, ribosiklib, abemasiclib),
- **PI3K inhibitörleri** (alpelisib, inavolisib),
- **mTOR inhibitörleri** (everolimus),
- **PARP inhibitörleri** (olaparib) bulunmaktadır (38,39).

Bu ajanlar, tümörün moleküler profiline göre seçilmekte ve özellikle PIK3CA mutasyonlu veya BRCA1/2 mutasyonu taşıyan olgularda yüksek etkinlik göstermektedir.

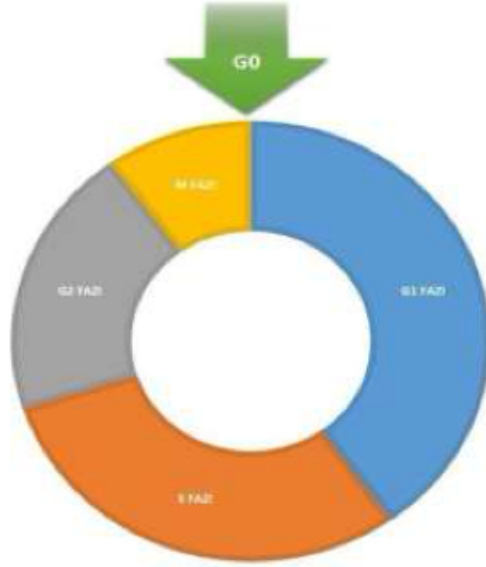
Siklin Bağımlı Kinaz 4/6 ve İnhibitörleri

Siklin proteinleri, hücre döngüsünün düzenlenmesinde temel rol oynayan başlıca denetleyici moleküller arasında yer alır. Bu protein ailesi, hücresel proliferasyonun koordinasyonunda görev alarak hücrelerin belirli evreler arasında geçişini kontrol eder. İnsanlar ve birçok ökaryotik organizmada, fonksiyonel olarak dört ana siklin sınıfı tanımlanmıştır: G1 siklinleri, G1/S geçişinde etkili siklinler, DNA sentez fazıyla ilişkili S siklinleri ve mitotik süreci yöneten M siklinleri (40).

Her siklin tipi, hücre döngüsünün belirli bir fazı veya fazlar arası geçişiyle doğrudan ilişkilidir. Bu proteinlerin miktarı, hücre döngüsü boyunca dinamik olarak değişir; belirli fazlarda sentezleri artarken, faz sonlarında ise proteazom aracılı yıkımla ortadan kaldırılır. Bu ritmik döngü, hücre döngüsünün düzenli ilerlemesini ve gerekli biyokimyasal olayların zamanlamasının sağlanmasını mümkün kılar (41).

Sikline bağımlı kinazlar (CDK'lar), bu sürecin en önemli enzimatik düzenleyicileri olup siklinlerle kompleks oluşturarak aktif hale gelirler. CDK'lar yalnızca hücre döngüsünün ilerleyişinde değil, aynı zamanda RNA polimeraz II'nin fosforilasyonu yoluyla transkripsiyonun kontrolünde de görev alırlar. Genetik mutasyonlar, epigenetik değişiklikler veya sinyal yollarındaki düzensizlikler sonucu CDK aktivitesinin artması, birçok insan kanserinde gözlenen kontrolsüz hücre çoğalmasının temel nedenlerinden biridir. Bu nedenle CDK inhibisyonu, kanser

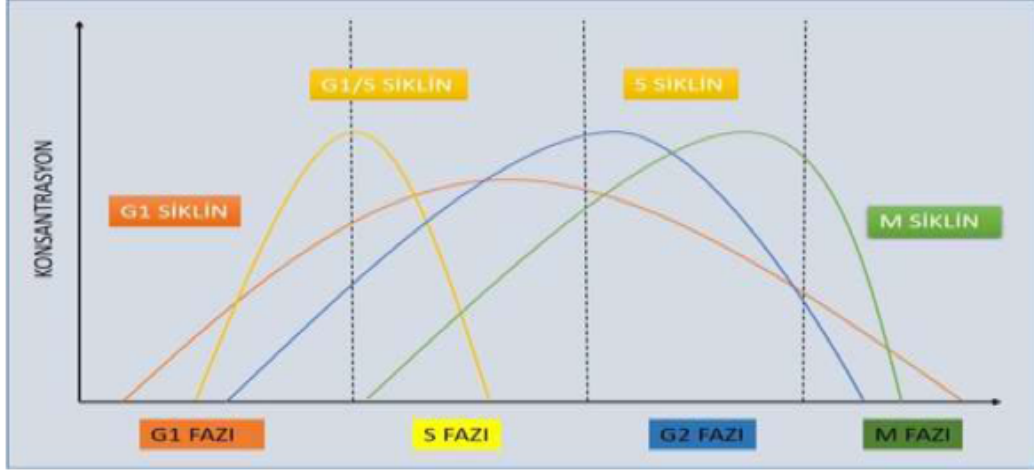
hücrelerinde döngüsel duraklama (G1 fazında arrest) ve apoptozun tetiklenmesi açısından terapötik bir strateji olarak değerlendirilmektedir (42).



Şekil 2.1. Hücre döngüsü

Sikline bağımlı kinazlar (CDK'lar), hücre döngüsünün ilerlemesi, gen transkripsiyonunun düzenlenmesi ve sinir hücrelerinde çeşitli fonksiyonların sürdürülmesi gibi temel biyolojik süreçlerde görev alan, memelilerde bulunan serin/treonin kinaz ailesinin katalitik bileşenleridir. Bu enzimler tek başlarına inaktif hâlde bulunurlar ve işlev kazanabilmeleri için düzenleyici nitelikteki bir siklin molekülüyle kompleks oluşturmaları gerekir. Dolayısıyla, "CDK" terimi genellikle aktif hâle gelmiş, yani siklinle birleşmiş heterodimerik formu ifade etmektedir.

Hücre döngüsünün farklı evrelerinde belirli siklin türleri sentezlenerek CDK'lara bağlanır ve bu etkileşim, döngünün o fazına özgü biyokimyasal olayların başlatılmasını sağlar. Siklin-CDK kompleksinin etkinliği faz geçişleri için kritik öneme sahiptir. Ancak döngüdeki görev tamamlandığında, siklinlerin düzeyi proteazomal yıkımla hızlı biçimde düşer ve böylece CDK aktivitesi sonlandırılır. Bu dinamik denge, hücre döngüsünün kontrollü biçimde ilerlemesini garanti altına alır (Şekil 2.2) (43).



Şekil 2.2.Hücre döngüsünde siklin seviyeleri

G1 fazı, hücre döngüsünün başlangıç evresi olup hücrenin bir sonraki aşama olan S fazına geçebilmesi için gerekli biyolojik hazırlıkların ve kontrol süreçlerinin yürütüldüğü dönemi temsil eder. Hücreler, eğer aktif olarak proliferasyon halindeyseler sitokinez tamamlandıktan sonra (M/G1 geçişi), ya da daha önce döngü dışına çıkmışlarsa durağan faz olarak bilinen G0 evresinden (G0/G1 geçişi) bu faza girerler. Hücre kültürü çalışmaları, mitojenik uyarının ardından birkaç saat içinde hücrelerin mitojenlerden bağımsız hale geldiğini göstermiştir. Mitogenlerin ortamdaki uzaklaştırılması durumunda ise hücrelerin yeniden G0 fazına döndüğü bilinmektedir. Bu bağımlılıktan bağımsızlığa geçilen dönüm noktası, “kısıtlama noktası (R noktası)” olarak tanımlanır. R noktası, G1 fazının erken ve geç evreleri arasındaki sınırı belirler ve hücrenin yeni bir DNA replikasyon döngüsüne geri dönüşsüz biçimde girdiği eşiği temsil eder. Bu geçişin hassas bir biçimde düzenlenmesi, hücre proliferasyonunun fizyolojik sınırlar içinde kalmasını ve kontrolsüz hücre büyümesiyle karakterize hiperplastik ya da neoplastik süreçlerin önlenmesini sağlar (44).

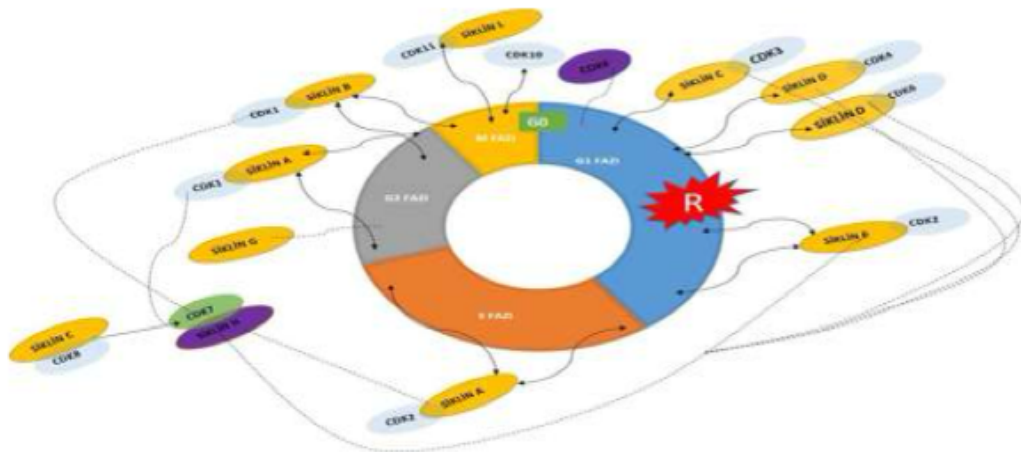
Hücre Döngüsünde CDK4/6 ve Diğer CDK’ların Rolü

Hücre döngüsünün ilerlemesinde başlıca rol oynayan CDK’lar; CDK1, CDK2, CDK3, CDK4 ve CDK6’dır. Bununla birlikte, CDK7, CDK8, CDK9, CDK10 ve CDK11 daha çok DNA sentezi, transkripsiyon ve diğer hücresel işlevlerin düzenlenmesinde etkindir; CDK5 ise postmitotik hücrelerde, özellikle nöronal fonksiyonlarda görev yapar (45).

CDK4–Siklin D, CDK6–Siklin D ve CDK3–Siklin C kompleksleri, retinoblastoma proteini (pRb)’nin fosforilasyonu aracılığıyla G0’dan G1’e geçişi ve G1’in erken dönemlerindeki olayları düzenler. CDK2–Siklin E kompleksi, mitojen bağımsız pRb fosforilasyonunu tamamlayarak G1/S geçişini kolaylaştırır ve DNA replikasyonunun başlamasında görev alır. Bu aşamadan sonra CDK2, S fazı boyunca Siklin A ile etkileşir.

CDK1, sırasıyla Siklin A ve Siklin B ile birleşerek S/G2 ve G2/M geçişleri sırasında hücre bölünmesi için gerekli mekanizmaları aktive eder. CDK7 tarafından yürütülen CDK aktivasyon kinazı (CAK), tüm hücre döngüsü CDK’larının fosforilasyonunu sağlar; aynı zamanda genel transkripsiyon faktör kompleksinin bir parçasıdır. CDK8, transkripsiyon döngüsünün çeşitli aşamalarında gen ekspresyonunun düzenlenmesine katkıda bulunur. CDK9, RNA Polimeraz II’nin C-terminal ucundaki alanı fosforile ederek transkripsiyonel elongasyonu destekler.

CDK10 ve CDK11, nöron gelişimi sırasında apoptotik süreçlerin baskılanmasında rol oynar; ayrıca beyin, göz, karaciğer ve peritoneal dokularda histon fosforilasyonu gibi mekanizmalarda işlev gösterir. Bu kinazların mitoz sürecinde de görev aldığı düşünülmekte, ancak aktif oldukları spesifik evreler tam olarak tanımlanamamıştır. Hücrenin G1 fazına girişinde Siklin F, DNA hasar yanıtı ve G2/M geçişinde ise Siklin G etkin rol oynar (Şekil 2.3) (46).



Şekil 2.3.Hücre döngüsünde CDK'ların rolü

G1 fazının erken döneminde gerçekleşen en kritik olaylardan biri, hücre dışından gelen büyüme sinyallerinin etkisiyle D tipi siklinlerin sentezlenmesidir

(111). D tipi siklinler (Siklin D1, D2 ve D3), sinyal iletim yollarının son halkasında yer alır ve CDK4 ile CDK6 enzimlerinin katalitik aktivasyonunu sağlayarak hücre döngüsünün ilerlemesini mümkün kılar. Bu şekilde oluşan Siklin D–CDK4/6 kompleksleri, hücrenin G1 fazındaki “R noktası”nı geçmesini ve döngüde ilerlemesini sağlar. Bu ilerleme iki ana mekanizma aracılığıyla gerçekleşir:

İlk mekanizmada Siklin D–CDK4/6 kompleksi, retinoblastoma proteini (pRb)’yi fosforile eder. Bu fosforilasyon, E2F transkripsiyon faktörlerinin aktif hale gelmesini sağlar; böylece E2F, Siklin E1 sentezini uyaran genlerin ekspresyonunu başlatır. İkinci mekanizmada ise bu kompleks, hücre döngüsünü baskılayan CIP/KIP ailesine ait inhibitör proteinlerle etkileşir. Normalde bu inhibitörler, Siklin E–CDK2 kompleksinin aktivitesini engelleyerek G1 ilerlemesini durdururlar. Ancak Siklin D–CDK4/6–CIP/KIP üçlü kompleksinin oluşumu, bu inhibitörlerin etkisiz hale gelmesini sağlayarak Siklin E–CDK2 aktivitesinin devam etmesine ve hücrenin G1 fazında ilerlemesine katkıda bulunur (Şekil 2.3) (47,48).

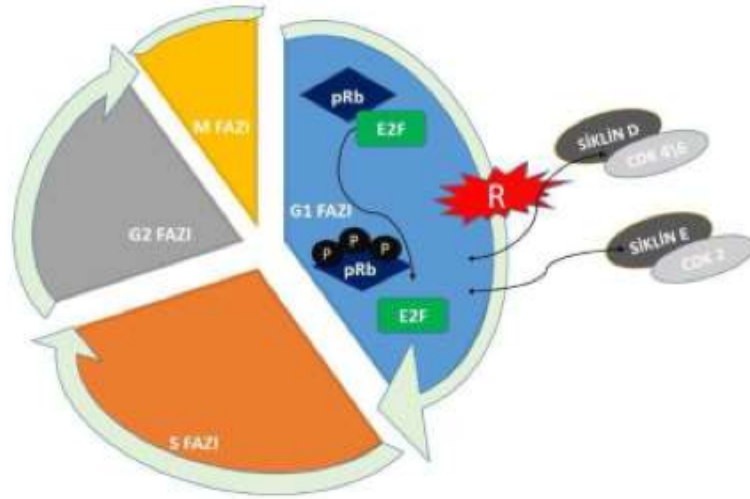
D tipi siklinler (D1, D2 ve D3), dış mitojenik sinyallerin doğrudan hedefidir. Büyüme faktörleri ve diğer mitojenler, bu siklinlerin ekspresyonunu artırarak CDK4/6 seviyelerinin hücre içinde yükselmesine yol açar (112). Bu nedenle, G1 fazında D tipi siklinlerin antikorlarla inhibisyonu hücrelerin S fazına geçişini engellerken, tersine bu siklinlerin aşırı ekspresyonu G1/S geçişinin hızlanmasına neden olur (49).

Hücre Döngüsünde CDK İlişkili İnhibitör Proteinler ve İşlevleri

Hücre döngüsünün düzenlenmesinde pRb proteini, G1 fazından S fazına geçişte kilit bir kontrol noktası görevi görür. pRb’nin gen ekspresyonunu düzenleyebilme kapasitesi, büyük ölçüde fosforilasyon durumuna bağlıdır. Hipofosforile haldeki pRb, E2F transkripsiyon faktörleri gibi proteinlerle sıkı biçimde bağlanarak bu faktörlerin DNA üzerindeki hedef genleri aktive etmesini engeller. Böylece pRb, E2F’ye bağlı genlerin transkripsiyonunu baskılar ve hücrenin S fazına geçişini durdurur.

Buna karşın, pRb’nin Siklin/CDK kompleksleri tarafından fosforilasyonu, E2F’nin serbest kalmasını sağlar. Bu serbestleşme, DNA sentezi için gerekli genlerin ekspresyonunun başlamasına neden olur. Özellikle G1 fazında aktif olan Siklin–CDK kompleksleri, pRb’nin bu fosforilasyonunu gerçekleştirerek hücrenin

replikasyon sürecine geçmesine aracılık eder (50).



Şekil 2.4. Rb'nin hücre döngüsündeki rolü

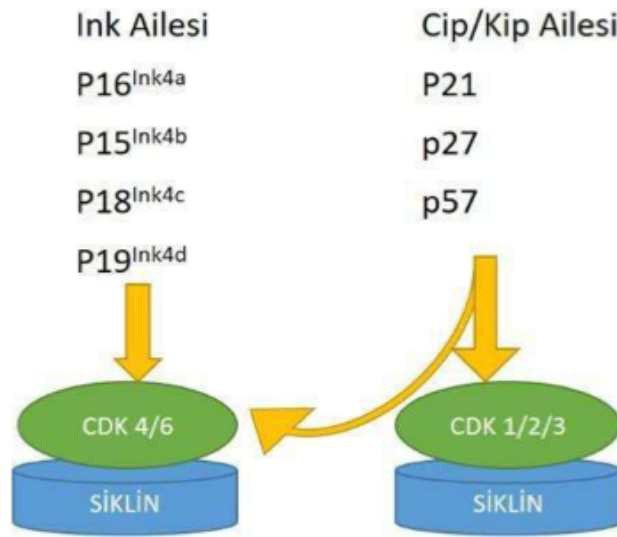
pRb'nin fosforilasyon süreci, tek bir enzim tarafından değil, farklı Siklin/CDK komplekslerinin koordineli etkileşimiyle gerçekleşmektedir. Her bir kompleks, pRb proteininin belirli fosforilasyon bölgelerini hedef alarak kademeli bir fosforilasyon zinciri oluşturur (51). Bu çok aşamalı süreç, hücre döngüsünün sağlıklı ilerlemesi açısından büyük önem taşır.

Hücre döngüsündeki en kritik kontrol aşaması olan R noktası (Restriction Point) geçişi, Rb protein ailesinin üç üyesi olan pRb, p107 ve p130 tarafından düzenlenir (52). G1 fazının başlarında bu proteinler, fosforile edilmemiş (aktif) formlarında bulunurlar ve bu durumda birçok farklı düzenleyici proteini kendilerine bağlayabilirler. Bu bağlanma, söz konusu proteinlerin fonksiyonlarını baskılayarak hücre döngüsünün erken evrelerinde proliferasyonu sınırlar. pRb'nin bu proteinlerle etkileşimi, onların fizyolojik hedeflerinden uzaklaştırılmasına veya inaktif kompleksler oluşturulmasına neden olur; bu da hücre replikasyonunun geçici olarak durdurulmasını sağlar (53).

G1 fazı ilerledikçe, pRb ve diğer Rb proteinleri D tipi siklin-CDK4/6 kompleksleri ve daha sonra E tipi siklin-CDK2 kompleksleri tarafından ardışık olarak fosforile edilir. Bu fosforilasyon süreci, Rb proteinlerinin işlevsel olarak inaktive olmasına yol açar (Şekil 4). Sonuç olarak, daha önce pRb tarafından

baskılanan transkripsiyon faktörleri serbest kalır ve hücrenin G1/S geçişini başlatan genlerin aktivasyonu sağlanır.

Rb proteinlerinin inaktive olmasıyla birlikte, G2/M veya G0 fazlarında pasif durumda bekleyen birçok hücresel düzenleyici protein serbestleşir ve aktif hale geçer. Böylece hücre döngüsünün devamı için gerekli protein sentezi ve DNA replikasyonu başlar. Bu nedenle, Rb proteininin fosforilasyon seviyesi ile hücre çoğalması arasındaki ilişki oldukça belirgindir; pRb'nin fosforilasyon derecesi, hücrenin replikasyona hazır olup olmadığının biyokimyasal bir göstergesi olarak kabul edilir (54).



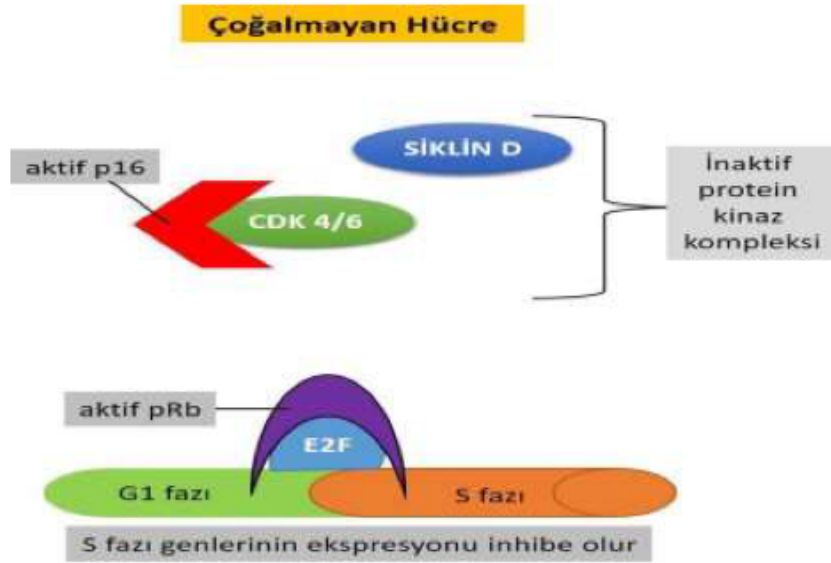
Şekil 2.5.CDK4 / 6 ilişkili inhibitör protein aileleri

CIP/KIP protein ailesi, üç üyeden oluşur: p21^{CIP1}, p27^{KIP1} ve p57^{KIP2}. Bu proteinler, CDK–Siklin komplekslerine bağlanarak onların katalitik aktivitelerini engeller ve böylece G1/S geçişini bloke eder. Hücre döngüsünün kontrolü dışında, bu proteinler apoptozun düzenlenmesi, sitoplazmik iskeletin yeniden yapılandırılması ve transkripsiyonel kontrol gibi çeşitli hücresel süreçlerde de görev alır. Dolayısıyla CIP/KIP ailesi, yalnızca döngü durdurucu değil, aynı zamanda çok yönlü hücresel düzenleyiciler olarak da işlev görür (55).

Buna karşın, INK4 (Inhibitors of CDK4) ailesi üyeleri, özellikle CDK4 ve CDK6 komplekslerini hedef alır. Bu inhibitörler, CDK'ların siklin D ile birleşmesini engelleyerek pRb fosforilasyonunu dolaylı olarak durdurur ve hücrenin G1 fazında kalmasını sağlar. Hem INK4 hem de CIP/KIP proteinleri, tümör baskılayıcı

gruplarını uzaklaştırır ve pRb yeniden aktif hale gelerek döngünün durmasını sağlar (Şekil 2.7).

Ancak kanser hücrelerinde bu mekanizma bozulmuştur. G1 fazının ilerleyişi ve S fazına geçişin kontrolü kaybolur. CDK4/6 aktivitesindeki artış, D tipi siklinlerin aşırı ekspresyonu, ya da pRb genindeki mutasyon ve delesyonlar, sistemin düzenleyici yapısını ortadan kaldırır. Ayrıca tümör baskılayıcı p16^{INK4a}'nın anormal düzeyde ekspresyonu bile, aşırı aktif CDK4/6 komplekslerini baskılamakta yetersiz kalabilir. Bunun sonucunda hücre döngüsü kontrolsüz biçimde devam eder, proliferasyon durdurulamaz ve neoplastik (kanseroz) dönüşüm gerçekleşir (Şekil 8) (58).

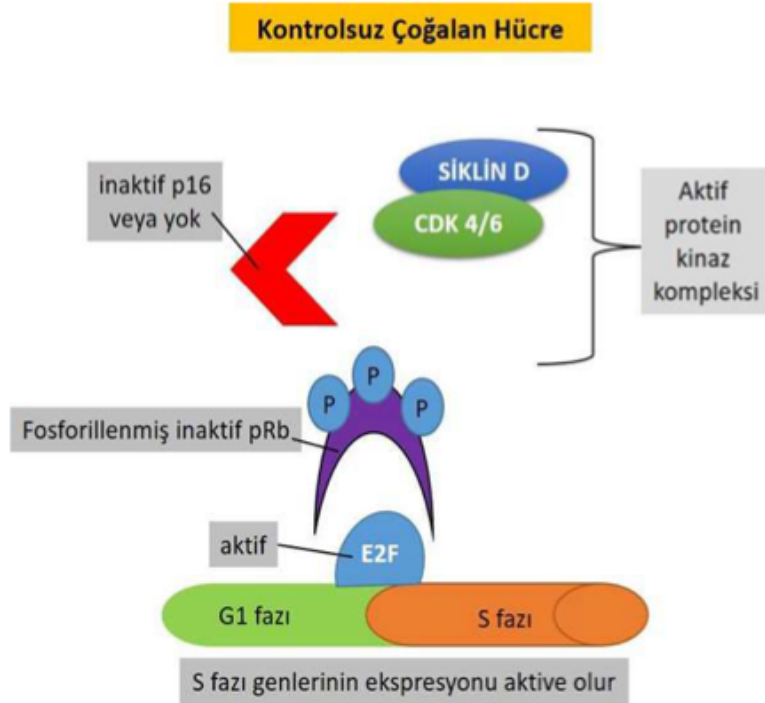


Şekil 2.7.Kontrolsüz çoğalmayan hücrenin mekanizması

CDK4, birçok farklı tümör tipinde ve tümör hücre hatlarında çoğalma (amplifikasyon) gösteren ve aşırı ekspresyona uğrayan bir kinazdır (59). Bu artış özellikle gliomlar (60), sarkomlar (61), meme kanserleri (62) ve servikal karsinomlar (63) gibi çeşitli solid tümörlerde belirgindir. Benzer şekilde, CDK6 geni de belirli malignitelerde genomik düzeyde çoğalma eğilimi gösterir. Özellikle yassı epitel hücreli karsinomlar, gliomlar (64) ve lenfoid tümörlerde (65) CDK6 amplifikasyonu sıkça gözlemlenmiştir. Ayrıca, kromozomal translokasyon olaylarının, bazı lenfoid malignitelerde CDK6'nın anormal derecede yüksek ekspresyonuna yol açtığı da bildirilmiştir.

Bu bulgular, hem CDK4 hem de CDK6'nın, hücre döngüsü kontrolündeki

bozulma yoluyla tümör gelişiminde kritik bir onkojenik rol oynadığını desteklemektedir.



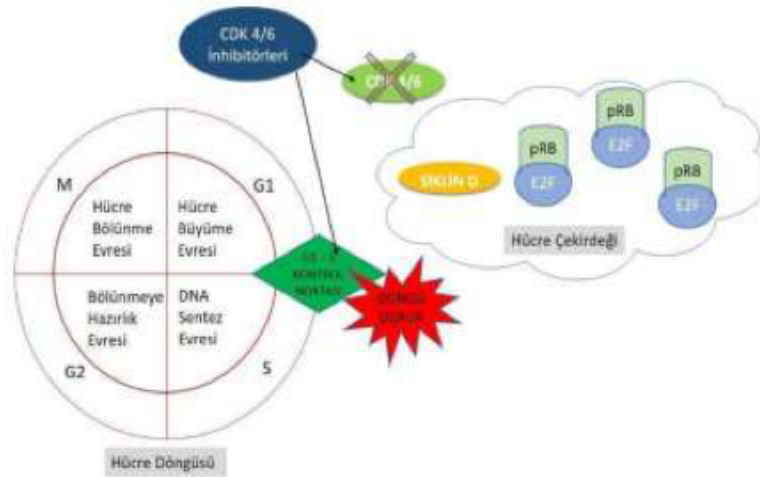
Şekil 2.8.KontROLSUZ çoğalan hücrenin mekanizması

CDK4/6 inhibitörleri, kanser tedavisinde önemli bir terapötik hedef haline gelmiştir. Bu inhibitörlerin antitümör potansiyelini belirleyen üç temel biyolojik özellik bulunmaktadır. İlk olarak, CDK4/6 inhibitörleri hücre döngüsünü G1 veya G2/M fazlarında durdurarak, tümör hücrelerinin proliferasyonunu güçlü biçimde baskılar (Şekil 2.9). İkinci olarak, bu ajanlar tek başlarına veya kemoterapi, hedefe yönelik tedaviler ve radyoterapi gibi diğer tedavi yöntemleriyle kombine edildiğinde apoptozu indükleyebilirler. Üçüncü olarak ise, CDK aktivitesinin baskılanması bazı durumlarda tümör hücrelerinin farklılaşmasını teşvik ederek, malign fenotipin geri dönüşünü destekleyebilir (66,67).

İlk geliştirilen CDK inhibitörleri, genellikle spesifiklikten yoksun, yani çok sayıda CDK izoformunu hedefleyen “pan-inhibitörler” olarak adlandırılmıştır. Bu bileşikler prelinik modellerde geniş etki yelpazesi sergilese de, klinik kullanıma geçişte iki temel engel ile karşılaşmışlardır. Birincisi, tek başına kullanıldıklarında sınırlı terapötik etkinlik göstermeleri, yani monoterapi olarak beklenen antitümör

yanıtı verememeleridir (68). İkincisi ise, bu inhibitörlerin hedef dışı etkileşimlerinden kaynaklanan belirgin sistemik toksisiteler göstermesidir (69). Bu nedenle birçok pan-CDK inhibitörü, faz II klinik çalışmalardan ileriye taşınamamıştır.

Modern yaklaşımlarda, CDK inhibitörlerinin seçicilik profili klinik başarı açısından kritik bir parametre olarak kabul edilmektedir. Hücre biyolojisinde belirli bir CDK izoformunun işlevini analiz etmek amacıyla kullanılan inhibitörlerde yüksek seçicilik arzu edilirken, kanser gibi çoklu yolların bozulduğu kompleks hastalıklarda mutlak seçicilik her zaman avantaj sağlamayabilir. Zira, çoklu CDK hedeflerine karşı orta düzeyde etki gösteren inhibitörler, hücresel proliferasyonu ve hayatta kalma sinyalleşmesini aynı anda baskılayarak daha geniş terapötik yanıtlar oluşturabilir. Bu bağlamda, CDK inhibitörlerinin hedef profillerinin net biçimde tanımlanması, hem istenen antitümör etkinliğin hem de istenmeyen toksik etkilerin ayrıştırılmasına olanak sağlar. Dolayısıyla, hangi CDK izoformlarının baskılanmasının faydalı, hangilerinin ise zararlı sonuçlar doğurduğunun belirlenmesi, gelecekte daha güvenli ve etkili CDK4/6 inhibitörlerinin geliştirilmesi için yol gösterici olacaktır (70).



Şekil 2.9. CDK4 / 6 inhibitörlerinin hücre döngüsündeki rolü

Çoğu tümör hücresinde, retinoblastoma proteini (Rb) fonksiyonel olarak

korunur, fakat CDK4/6 kinaz aktivitesi yükselmiştir. Preklinik veriler, CDK4/6 aktivitesinin ortadan kaldırılmasının, D-siklin bağımlı tümörlerde tümör büyümesini tamamen durdurabileceğini göstermektedir. İlginç olarak, sağlıklı hücreler CDK1 eksikliğinde olumsuz etkilenirken, CDK4/6 eksikliği bu hücreler tarafından tolere edilebilmektedir (71).

ER pozitif / HER2 negatif alt tip, en sık rastlanan meme kanseri türüdür ve endokrin tedavi (ET) bu kanserlerin tedavisinde temel stratejiyi oluşturur. Antiöstrojen tedavileri başlangıçta etkin olsa da, hastaların yaklaşık yarısı yaşamları boyunca ET'ye direnç geliştirir; bu durum hastalık nüksüne ve sınırlı klinik faydaya yol açar (135). Bu klinik zorluklar nedeniyle CDK4/6 inhibitörleri, ER pozitif / HER2 negatif meme kanseri bakımında ET ile kombinasyon halinde kullanılmakta ve tek başına antiöstrojen tedavisine kıyasla ilerlemiş hastalığı olan hastalarda sağkalımı ve progresyonsuz sağkalımı belirgin şekilde iyileştirmektedir (72,73).

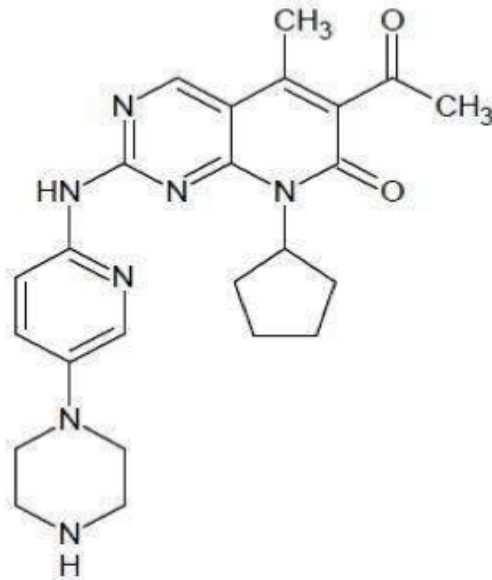
CDK4/6 yolağının kanserde kritik bir rol oynaması ve proliferasyon üzerindeki merkezi etkisi, bu kinazların seçici inhibisyonunu cazip bir tedavi stratejisi hâline getirmiştir. Bu bağlamda, seçici CDK4/6 inhibitörleri, pan-CDK inhibitörlere kıyasla daha geniş bir terapötik pencere sunabilir (74).

Etki mekanizması açısından palbosiklib, CDK4/6'nın N ve C terminal loblarında bulunan ATP bağlayıcı cep ile etkileşir. Bu inhibitörler, hidrofobik etkileşimler ve hidrojen bağları aracılığıyla ATP ile rekabet eder ve böylece Rb ve ilişkili proteinlerin fosforilasyonunu engeller. Sonuç olarak S-faz siklinleri ve mitotik düzenleyici genlerin ekspresyonu baskılanır; DNA replikasyonu ve nükleotid biyosentezi azalır, G1/S geçişi durur. Rb pozitif meme kanseri hücrelerinde, palbosiklib DNA'ya timidin eklenmesini de engelleyebilir (75).

Palbosiklib, pan-CDK inhibitörlerinin aksine, ATP bağlanma cebine yüksek afiniteli olarak bağlanır ve böylece daha geniş bir bağlanma arayüzü oluşturarak etkinliğini artırır (76).

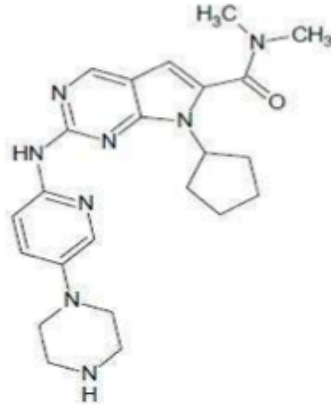
Seçici CDK4/6 inhibitörleri arasında yer alan palbosiklib (PD 0332991), 2013 Nisan'da ER pozitif / HER2 negatif meme kanseri için FDA onayı almıştır. Bu ajan CDK4/6'ya özgüdür ve diğer 36 kinaz üzerinde minimal veya hiçbir aktivite göstermez. Rb negatif meme kanseri hücrelerinde etkinlik göstermemektedir. Faz II klinik çalışmalarda, palbosiklib ve letrozol kombinasyonu, sadece letrozol

kullanımıyla karşılaştırıldığında hastalık progresyon riskini % 51 oranında azaltmıştır. Klinik uygulamada kemoterapi ve radyoterapi ile kombine edilmekte ve östrojen reseptörüne kazanılmış tamoksifen direncini yeniden duyarlı hâle getirebilmektedir (15).



Şekil 2.10. Pablosiklib yapısı

Ribosiklib (LEE011), östrojen reseptörü pozitif ve HER2 negatif meme kanseri tedavisinde kullanılmak üzere Mart 2017’de FDA onayı almıştır. Bunun yanı sıra, manto hücreli lenfoma, liposarkom, melanom, akciğer ve pankreas kanserleri gibi farklı malignitelerde etkinliğini değerlendiren faz çalışmaları halen sürmektedir. Yapılan prelinik araştırmalarda ribosiklibin, 3-fosfoinositid bağımlı protein kinaz 1 (PDK1) inhibitörü olan GSK2334470 ile birlikte kullanıldığında, meme kanseri hücrelerinin çoğalmasını anlamlı şekilde baskıladığı gösterilmiştir. Ayrıca akciğer karsinomu hücre hatları ve primer tümör dokularında yapılan karşılaştırmalı analizlerde, ribosiklibin CDK4/6 enzimlerine karşı palbosiklibe oranla daha güçlü bir seçicilik sergilediği saptanmıştır (77).

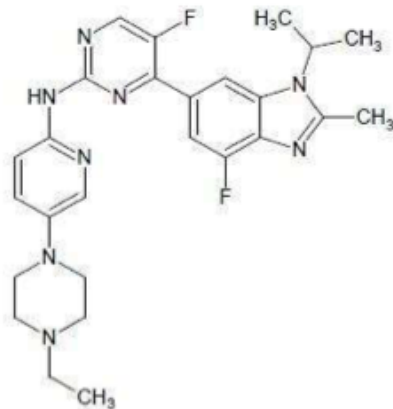


Şekil 2.11. Ribosiklib yapısı

Abemasiklib (Şekil 2.12); LY2835219 koduyla ER pozitif / HER2 negatif meme kanseri tedavisi için 2018 Şubat ayında FDA onayı almıştır. Abemasiklib CDK4'e karşı CDK6'ya göre 14 kat daha etkili olduğu bildirilmiştir.

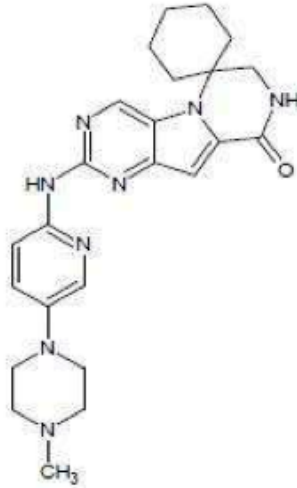
Palbosiklib ve ribosiklibe kıyasla 5 kat daha aktiftir. Diğer CDK4 / 6 inhibitörlerinden farkı kan beyin bariyerini geçebilmesidir. Abemasiklibin LogP değeri ribosiklib ve palbosiklibin yaklaşık 2 katı bu da ATP yarığına bağlanma kolaylığı sağlamaktadır (78).

Lys43 ile oluşturduğu hidrojen bağı abemasiklibi CDK4 / 6 ya karşı daha az seçici yapar ve bunun sonucunda CDK 9 inhibisyonu gerçekleşir (79).



Şekil 2.12. Abemasiklib yapısı

Trilasiklib (Şekil 2.13); üçlü negatif meme kanseri hastaları için gemsitabin ve karboplatin ile kombinasyon halinde, faz III çalışmalarını bitirmiş en yeni CDK4 / 6 inhibitörüdür (143). Diğer inhibitörlerden farkı reseptöre bağlanırken ATP yarışmalı değildir (144). G1T2812 koduyla 2021 Şubat ayında FDA onayı almıştır (80).



Şekil 2.13.Trilasiklib Yapısı

CDK4/6 inhibitörlerinin klinikteki önemi ve terapötik kullanımı

ER pozitif meme kanseri yönetiminde çeşitli endokrin tedavi seçenekleri mevcut olsa da, çoğu hasta bu tedavilere yanıt vermekte yetersiz kalmaktadır. Bu noktada, CDK4/6 inhibitörleri, özellikle endokrin tedaviye direnç gelişen olgularda kritik bir strateji olarak öne çıkar. Palbosiklib ile yapılan erken klinik araştırmalar, tek başına uygulandığında yanıt oranının toplam popülasyonda yalnızca % 5 civarında olduğunu göstermiştir. Bu düşük etkinlik, palbosiklib'in endokrin tedavi ile kombinasyon halinde araştırılmasını teşvik etmiştir (81).

CDK4/6 inhibitörlerinin antitümör etkinliği büyük ölçüde aktif Rb proteininin varlığına bağlıdır. Bu nedenle, palbosiklib, letrozol ile birlikte uygulandığında ER pozitif / HER2 negatif ileri evre meme kanseri hastaları için FDA'dan hızlandırılmış onay almıştır (82).

Kanser hücrelerinde hücre döngüsü bozukluğu ve tedavilere karşı direnç,

terapötik olarak spesifik hedeflere yönelmenin gerekliliğini ortaya koyar. CDK ailesi, özellikle CDK4/6, bu hedefler arasında ön plana çıkar; çünkü kanser hücrelerinde CDK4/6 aktivitesi hiperaktif hale gelerek mitotik kontrolün kaybolmasına yol açar. Seçici CDK4/6 inhibitörleri, döngünün G1 fazında durdurulmasını sağlayarak hücrelerin mitoz öncesi ilerlemesini engeller. Preklinik ve klinik çalışmalarda, bu seçici inhibitörlerin pan-CDK inhibitörlerine kıyasla yan etkilerinin daha düşük olduğu ve sağlıklı hücreleri koruduğu gösterilmiştir. CDK4/6 aktivitesinin seçici şekilde inhibisyonu, özellikle ER pozitif meme kanserinde umut vadeden bir terapötik yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Bu strateji, hücre proliferasyonunu sınırlayarak, endokrin tedaviye dirençli tümörlerde yeni bir tedavi penceresi açmaktadır (83,84).

3. GEREÇVEYÖNTEM

Bu çalışma, retrospektif bir kohort dizaynına sahip olup, metastatik meme kanseri hastalarında CDK4/6 inhibitör tedavisi öncesi ve sonrası periferik kan parametrelerini değerlendirerek, bu parametrelerin tedavi yanıtıyla ilişkisini incelemeyi amacıyla gerçekleştirilmiştir. Çalışmamız Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi (GÜTF) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 16.06.2025 tarih ve 2025/116 nolu kararı ile onay alınmıştır.

3.1. Hasta Seçimi ve Çalışma Hedefleri

Çalışmaya Gaziantep Üniversitesinde Araştırmaya dahil edilme kriterleri kapsamında, metastatik meme kanseri tanısı almış, CDK4/6 reseptör inhibitörü (palbosiklib, ribosiklib) tedavisi uygulanmış, klinik ve tedavi verilerine eksiksiz olarak ulaşılabilen ve 18 yaşından büyük olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Bu kriterler, araştırmanın hedef popülasyonunu doğru şekilde tanımlamak ve elde edilecek verilerin güvenilirliğini artırmak amacıyla belirlenmiştir.

Çalışmadan dışlanma kriterleri ise, metastatik meme kanseri tanısı bulunmayan, CDK4/6 inhibitör tedavisi almamış veya 18 yaşından küçük olan bireyleri kapsamaktadır. Bu dışlama kriterleri, çalışmanın homojen bir hasta grubunda yürütülmesini sağlamak ve olası karıştırıcı faktörleri en aza indirmek amacıyla uygulanmıştır.

Çalışma, Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'nın 18/06/2025 tarihli ve 2025/116karar no'lu etik kurul onayı sonrası başlatıldı. Hastaların verilerine iç hastalıkları ve Tıbbi Onkoloji kliniği arşivindeki hasta dosyalarından ve hastane otomasyon sisteminden ulaşıldı.

3.2. Çalışılan Parametreler

Hastanın yaşı, evresi, Rutin bakılan demografik, biyokimyasal ve histolojik parametreler: cinsiyet, hastalık yaşı, lökosit (wbc), nötrofil (neu), lenfosit (leu), nötrofil/lenfosit oranı (leu/neu), platelet (plt), platelet/lenfosit oranı (plt/leu), monosit (mono), lenfosit/monosit oranı (leu/mono), hemogloblin (hgb), Crp, Albumin, CEA, CEA 15-3, Kalsiyum, LDH, PNI (Prognostik Nutrisyon İndeksi) not edildi.

3.3. İstatistik

Çalışma kapsamında; 186 katılımcıya ait veriler, IBM SPSS Statistics 23

paket programı ile analiz edilmiş ve analiz sürecinde hepsianaliz.com analiz ve danışmanlık şirketinden profesyonel destek alınmıştır. Analizler öncesinde tüm değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerine bakılmış ve analiz edilecek sürekli değişkenlere Normallik Testleri yapılarak analizlerde kullanılacak yöntemlerin parametrik veya parametrik olmayan yöntemler olmasına karar verilmiştir.

Analiz sürecinde; tTedavi öncesi ve tedavi sonrası normal dağılan sürekli değişkenlerin karşılaştırmalarda parametrik bir yöntem olan Bağımlı Örneklem T Testi, normal dağılmayan sürekli değişkenlerin karşılaştırmalarda parametrik olmayan bir yöntem olan Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi kullanılmış,

İki kategoriden oluşan değişkenlerle, tedavi öncesi ve tedavi sonrası normal dağılan sürekli değişkenlerin karşılaştırmalarda parametrik bir yöntem olan Bağımsız Örneklem T Testi, normal dağılmayan sürekli değişkenlerin karşılaştırmalarda parametrik olmayan bir yöntem olan Mann Whitney U Testi kullanılmış,

Üç ve daha fazla kategoriden oluşan değişkenlerle, tedavi öncesi ve tedavi sonrası normal dağılan sürekli değişkenlerin karşılaştırmalarda parametrik bir yöntem olan Tek Yönlü Anova Testi, normal dağılmayan sürekli değişkenlerin karşılaştırmalarda parametrik olmayan bir yöntem olan Kruskal Wallis Testi kullanılmış,

Normal dağılan sürekli değişkenlerin birbirleriyle karşılaştırmalarında parametrik bir yöntem olan Pearson Korelasyon Analizi yöntemi kullanılmış, kategorik değişkenlerin karşılaştırmalarında Ki Kare Testi kullanılmış, sağ kalım durumuna göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası sürekli değişkenlerin eşik değerlerinin belirlenebilmesi için ROC Analizleri yapılmış,

Karşılaştırmalarda istatistiki olarak anlamlı farklılık bulunan değişkenler için Tekli ve Çoklu Lojistik Regresyon Analizler yapılmıştır.

Tüm analizlerde anlamlılık (p) değeri 0,05 olarak kabul edilmiş ve p değerinin 0,05'den küçük olduğu analiz bulgularında istatistiki bir anlamlılık olduğu, aksi durumda istatistiki olarak anlamlılık olmadığı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 186 metastatik meme kanseri hastası dahil edilmiştir. Katılımcıların % 99,5'i kadın, % 0,5'i erkektir. Hastaların % 41,4'ünde en az bir komorbidite mevcutken, % 58,6'sında ek hastalık bulunmamaktadır. Tanı anındaki evre dağılımına bakıldığında, olguların % 58,6'sı evre 4, % 37,1'i evre 3 ve % 4,3'ü evre 2 olarak saptanmıştır. Tanı anında metastaz varlığı % 58,6 oranında görülmüştür. CDK4/6 inhibitör tedavisine en iyi yanıt açısından hastaların % 23,1'i tam yanıt, % 51,6'sı parsiyel yanıt, % 11,8'i stabil hastalık, % 13,4'ü ise progresyon göstermiştir. Klinik fayda oranı (CBR) % 86,6, objektif yanıt oranı (ORR) ise % 74,7 olarak bulunmuştur. Takip sonunda hastaların % 61,8'inin yaşadığı, % 38,2'sinin ise eksitus olduğu belirlenmiştir.

4.1. Tanımlayıcı Bulgular

Tanımlayıcı bulgulara; kategorik ve sürekli değişkenler olarak ayrı ayrı bakılmıştır. Bu bağlamda kategorik değişkenlerin tanımlayıcı bulguları Tablo 4.1'de olduğu gibidir.

Tablo 4.1.Kategorik Değişkenlerin Tanımlayıcı Bulguları

Değişkenler	Kategoriler	Sayı (n)	Oran (%)
Cinsiyet	Kadın	185	99,5
	Erkek	1	0,5
	Toplam	186	100,0
Komorbite	Var	77	41,4
	Yok	109	58,6
	Toplam	186	100,0
Tanıda Evre	1	0	0,0
	2	8	4,3
	3	69	37,1
	4	109	58,6
	Toplam	186	100,0
Tanı Anında Metastaz	Var	113	60,8
	Yok	73	39,2
	Toplam	186	100,0
CDK 4/6 Tedavisine En İyi Yanıt	Tam Yanıt	43	23,1
	Parsiyel Yanıt	96	51,6
	Stabil Hastalık	22	11,8
	Progrese Hastalık	25	13,4
	Toplam	186	100,0
CBR (Clinical Benefit Rate:1+2+3)	Var	161	86,6
	Yok	25	13,4
	Toplam	186	100,0
ORR (Objective Response Rate:1+2)	Var	139	74,7
	Yok	47	25,3
	Toplam	186	100,0
Hastanın Son Durumu	Exitus	71	38,2
	Yaşıyor	115	61,8
	Toplam	186	100,0

Tablo 4.1'e göre; katılımcıların 185 (% 99,5) katılımcının kadın, 1 (% 0,5) katılımcının erkek olduğu, komorbite bulunma durumuna bakıldığında 77 (% 41,4) katılımcıda olmasına karşın 109 (% 58,6) katılımcıda olmadığı, tanıda evrelere bakıldığında 1.evre hiç katılımcı olmadığı, 2. evre 8 (% 4,3) katılımcı, 3. evre 69 (% 37,1) katılımcı, 4. evre 109 (% 58,6) katılımcı olduğu, tanı anında metastaz durumunun 113 (% 60,8) katılımcıda olmasına karşın 73 (% 39,2) katılımcıda olmadığı,

CDK 4/6 tedavisine en iyi yanıt durumuna bakıldığında 43 (% 23,1) katılımcıda tam yanıt, 96 (% 51,6) katılımcıda parsiyel yanıt, 22 (% 11,8) katılımcıda stabil hastalık, 25 (% 13,4) katılımcıda progresse hastalık olduğu, CBR (Clinical Benefit Rate:1+2+3) durumunun 161 (% 86,6) katılımcıda olmasına karşın 25 (% 13,4) katılımcıda olmadığı, ORR (Objective Response Rate:1+2) durumunun 139 (% 74,4) katılımcıda olmasına karşın 47 (% 25,3) katılımcıda olmadığı, hastaların son durumuna bakıldığında ise 71 (% 38,2) hastanın exitus, 115 (% 61,8) hastanın ise yaşadığı görülmüştür.

Katılımcılara ait sürekli değişkenlerin tanımlayıcı bulguları Tablo 4.2'de olduğu gibidir.

Tablo 4.2. Sürekli Değişkenlerin Tanımlayıcı Bulguları

Değişkenler	n	min	max	μ	$\bar{x}$	ss
Yaş (Yıl)	186	28	86	53,50	54,42	13,173
PFS (Progresyon Free Survival) CDK 4/6 Başlangıcından Progresyona Kadar Geçen Süre (Ay)	185	1	59	13,00	17,39	13,635
OS (Overall Survival) CDK 4/6 Başlangıcından Hastanın Ex Olduğu Zamana Kadar Geçen Süre (Ay)	185	3	61	22,00	24,52	14,131

n: Sayı, min: Minimum, max: Maksimum, μ : Medyan, $\bar{x}$: Ortalama, ss: Standart Sapma

Tablo 4.2'ye göre; katılımcıların 28 ile 86 yaş arasında olduğu, yaşlarının medyanının 53,50 yıl olduğu, yaş ortalamasının 54,42 olduğu, standart sapmasının 13,173 olduğu, PFS (Progresyon Free Survival CDK 4/6 başlangıcından progresyona kadar geçen sürenin 1 ile 59 ay arasında olduğu, medyanının 13,00 ay olduğu, ortalamasının 17,39 ay olduğu, standart sapmasının 13,635 olduğu, OS (Overall Survival) CDK 4/6 başlangıcından hastanın ex olduğu zamana kadar geçen sürenin 3 ile 61 ay arasında olduğu, medyanının 22,00 ay olduğu, ortalamasının 24,52 ay olduğu ve standart sapmasının 14,131 olduğu görülmüştür.

4.2. Normallik Bulguları

Karşılaştırmalarında kullanılacak sürekli değişkenlerin analizlerinde kullanılacak yöntemlerin parametrik veya nonparametrik olmasına karar verebilmek ve dağılımlarını görebilmek için ilk olarak Normallik Testleri yapılmış ve elde edilen bulgular Tablo 4.3'te belirtilmiştir.

Tablo 4.3. Normallik Bulguları

	Değişkenler	Kolmogorov Smirnov	Shapiro Wilk	Çarpıklık (Skewness)	Basıklık (Kurtosis)
		p	p		
Tedavi Öncesi	WBC	0,020	0,000	0,983	2,917
	NEU	0,001	0,000	1,630	5,883
	LEU	0,024	0,000	0,894	1,868
	NEU/LEU	0,000	0,000	5,759	48,774
	PLT	0,011	0,000	0,771	1,946
	PLT/LEU	0,000	0,000	2,453	8,624
	MONO	0,000	0,000	1,012	3,580
	LEU/MONO	0,000	0,000	3,659	21,548
	HGB	0,000	0,000	1,438	0,069
	CRP	0,000	0,000	6,459	53,030
	ALBUMİN	0,000	0,000	-1,037	3,461
	KALSİYUM	0,000	0,000	0,605	5,311
	LDH	0,000	0,000	1,585	4,379
	CEA	0,000	0,000	5,030	28,242
	CA 15-3	0,000	0,000	8,859	90,157
	PNI	0,200	0,004	-0,535	1,593

Tablo 4.3.(Dvamu). Normallik Bulguları

	Değişkenler	Kolmogorov Smirnov	Shapiro Wilk	Çarpıklık (Skewness)	Basıklık (Kurtosis)
		p	p		
Tedavi Sonrası	WBC	0,000	0,000	2,160	7,738
	NEU	0,000	0,000	2,930	14,372
	LEU	0,001	0,000	1,139	1,969
	NEU/LEU	0,000	0,000	5,187	41,954
	PLT	0,030	0,000	0,846	2,289
	PLT/LEU	0,000	0,000	2,772	12,811
	MONO	0,000	0,000	1,920	6,775
	LEU/MONO	0,000	0,000	2,132	8,816
	HGB	0,000	0,000	1,215	-0,530
	CRP	0,000	0,000	4,432	22,805
	ALBUMİN	0,000	0,000	-1,130	2,386
	KALSİYUM	0,000	0,000	0,536	4,702
	LDH	0,000	0,000	5,085	29,255
	CEA	0,000	0,000	4,714	23,529
	CA 15-3	0,000	0,000	5,843	39,912
	PNI	0,019	0,000	-0,862	2,427
	PFS (Progresyon Free Survival)	0,000	0,000	1,250	0,847
	OS (Overall Survival)	0,000	0,000	0,665	-0,232

Tablo 4.3'te yer alan Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilk Testi bulgularına göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası sürekli değişkenlerin tümünün normal dağılmadığı görülmüştür. Ancak verilerin normal dağılıp dağılmadığına karar verilirken çarpıklık (skewness) ve basıklık (kurtosis) değerlerine de bakılmalıdır. Bu bağlamda literatürde kabul görmüş bir yaklaşım olan Tabachnik ve Fidell (2013)'e göre; çarpıklık ve basıklık değerlerinin -1,50 ile +1,50 arasında olması durumunda, verilerin dağılımlarının normal olduğu kabul edilmektedir. Bu durumda çarpıklık ve basıklık değerlerine göre ise sadece tedavi öncesi ve sonrası HGB değerleri ile PFS (Progresyon Free Survival) ve OS (Overall Survival) sürelerinin nin normal dağıldığı, diğer tüm değişkenlerin ise normal dağılmadığı görülmüştür.

4.3. Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Değişkenlerin Karşılaştırma Bulguları

Normal dağılım sergileyen HGB değişkenlerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlerinin karşılaştırmalarında parametrik bir yöntem olan Bağımlı Örneklem T Testi yöntemi kullanılmış, normal dağılım sergilemeyen diğer değişkenlerin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlerinin karşılaştırmalarında ise parametrik olmayan bir yöntem olan Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi yöntemi kullanılmış ve elde edilen bulgular Tablo 4.4'de belirtilmiştir.

Tablo 4.4. Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Sürekli Değişkenlerin Karşılaştırma Bulguları

Değişkenler	Tedavi Durumu	n	$\bar{x}$	ss	sıra $\bar{x}$	p
WBC	Tedavi Öncesi	186	7086,93	3011,335	101,12	0,000 (2)
	Tedavi Sonrası	186	5096,83	2856,422	70,98	
NEU	Tedavi Öncesi	186	4497,31	2461,017	99,38	0,000 (2)
	Tedavi Sonrası	186	2952,15	2328,429	74,27	
LEU	Tedavi Öncesi	186	1911,72	786,220	101,22	0,000 (2)
	Tedavi Sonrası	186	1524,09	705,532	69,13	
NEU/LEU	Tedavi Öncesi	186	2,7115	2,46675	92,07	0,000 (2)
	Tedavi Sonrası	186	2,2089	2,09750	96,50	
PLT	Tedavi Öncesi	186	279591,40	94849,039	104,28	0,000 (2)
	Tedavi Sonrası	186	230731,18	98694,192	70,63	
PLT/LEU	Tedavi Öncesi	186	170,8586	99,58417	90,27	0,205 (2)
	Tedavi Sonrası	186	180,8156	121,08542	96,28	
MONO	Tedavi Öncesi	186	549,25	247,405	95,11	0,003 (2)
	Tedavi Sonrası	186	499,57	294,754	84,78	
LEU/MONO	Tedavi Öncesi	186	4,1596	2,76719	98,27	0,052 (2)
	Tedavi Sonrası	186	3,7268	2,20535	87,58	
HGB	Tedavi Öncesi	186	9609,25	18681,963	-	0,033 (1)
	Tedavi Sonrası	186	11088,78	19660,632	-	

Tablo 4.4.(Devamı) Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Sürekli Değişkenlerin Karşılaştırma Bulguları

Değişkenler	Tedavi Durumu	n	$\bar{x}$	ss	sıra $\bar{x}$	p
CRP	Tedavi Öncesi	186	13,24	27,679	82,52	0,601 (2)
	Tedavi Sonrası	186	16,32	34,325	87,39	
Albumin	Tedavi Öncesi	186	40,04	3,809	89,84	0,157 (2)
	Tedavi Sonrası	186	39,38	4,506	80,51	
Kalsiyum	Tedavi Öncesi	186	9,48	0,677	98,25	0,000 (2)
	Tedavi Sonrası	186	9,06	1,137	78,05	
LDH	Tedavi Öncesi	186	213,96	61,162	67,16	0,000 (2)
	Tedavi Sonrası	186	434,31	637,110	102,57	
CEA	Tedavi Öncesi	186	25,78	77,683	64,33	0,235 (2)
	Tedavi Sonrası	186	50,03	157,652	70,23	
CA 15-3	Tedavi Öncesi	186	106,83	350,045	91,11	0,331 (2)
	Tedavi Sonrası	186	192,93	561,520	89,08	
PNI	Tedavi Öncesi	186	49,6016	5,72945	102,98	0,000 (2)
	Tedavi Sonrası	186	47,0022	5,72652	73,60	

n: Sayı, $\bar{x}$: Ortalama, ss: Standart Sapma, sıra $\bar{x}$: Sıra Ortalaması, p:% 95 güven aralığında anlamlılık değeri,(1): Bağımlı Örneklem T Testi, (2): Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi

Tablo 4.4'e göre; WBC, NEU, LEU, NEU/LEU, PLT, MONO, HGB, Kalsiyum, LDH ve PNI değişkenlerinin, tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlerinin istatistiki olarak anlamlı şekilde farklılaştığı görülmüştür ($p<0,05$). Farklılaşmaların sebeplerine bakıldığında; WBC, NEU, LEU, PLT, MONO, Kalsiyum ve PNI değişkenlerinin tedavi öncesi değerlerinin tedavi sonrası değerlere göre daha yüksek olmasına karşın NEU/LEU, HGB ve LDH değişkenlerinin tedavi sonrası değerlerin daha yüksek olduğu görülmüştür.

Kategorik olarak tanımlanmış olan tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişkenlerin karşılaştırmalarında parametrik olmayan bir yöntem olan Ki Kare Testi yöntemi kullanılmış ve elde edilen bulgular Tablo 4.5.'te belirtilmiştir.

Tablo 4.5. Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Kategorik Değişkenlerin Karşılaştırma Bulguları

		Tedavi Öncesi					
		Var		Yok	Toplam	p	
Nötropeni							
	Nötropeni	Var	n	4	46	50	0,882
			%	8,0%	92,0%	100,0%	
		Yok	n	10	126	136	
			%	7,4%	92,6%	100,0%	
Trombositopeni							
Tedavi Sonrası	Trombositopeni	Var	n	4	24	28	0,011
			%	14,3%	85,7%	100,0%	
		Yok	n	5	153	158	
			%	3,2%	96,8%	100,0%	
Anemi							
	Anemi	Var	n	39	64	103	0,000
			%	37,9%	62,1%	100,0%	
		Yok	n	12	71	83	
			%	14,5%	85,5%	100,0%	

n: Sayı, % : Oran, p:% 95 güven aralığında anlamlılık değeri

Tablo 4.5'e göre; sadece Trombositopeni ve Anemi değişkenlerinin, tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlerinin istatistiki olarak anlamlı şekilde farklılaştığı görülmüştür ($p<0,05$). Buna göre; her iki değişkenin de değerlerinin tedavi sonrası düştüğü görülmüştür.

4.4. Nötropeni, Trombositopeni ve Anemi Değişkenlerinin, Yanıt ve Sağ Kalım Değişkenleriyle Karşılaştırma Bulguları

Nötropeni, Trombositopeni ve Anemi değişkenlerinin, Yanıt değişkeniyle karşılaştırma bulgularına parametrik olmayan bir yöntem olan Ki Kare Testi ile bakılmış ve elde edilen bulgular Tablo 4.6'da belirtilmiştir.

Tablo 4.6. Nötropeni, Trombositopeni ve Anemi Değişkenlerinin, Yanıt Değişkeniyle Karşılaştırma Bulguları

		CDK 4/6 Tedavisine En İyi Yanıt				Toplam	p
		Tam Yanıt	Parsiyel Yanıt	Stabil Hastalık	Progrese Hastalık		
Tedavi Öncesi	Nötropeni	n	4	5	3	2	14
		Var					
		%	28,6%	35,7%	21,4%	14,3%	100,0%
							0,547
	Yok	n	39	91	19	23	172
		%	22,7%	52,9%	11,0%	13,4%	100,0%
Tedavi Öncesi	Trombositopeni	n	3	4	1	1	9
		Var					
		%	33,3%	44,4%	11,1%	11,1%	100,0%
							0,905
	Yok	n	40	92	21	24	177
		%	22,6%	52,0%	11,9%	13,6%	100,0%
Tedavi Öncesi	Anemi	n	13	23	6	9	51
		Var					
		%	25,5%	45,1%	11,8%	17,6%	100,0%
							0,643
	Yok	n	30	73	16	16	135
		%	22,2%	54,1%	11,9%	11,9%	100,0%

Tablo 4.6 (Devamı). Nötropeni, Trombositopeni ve Anemi Değişkenlerinin, Yanıt Değişkeniyle Karşılaştırma Bulguları

		CDK 4/6 Tedavisine En İyi Yanıt					Topla m	p
		Tam Yanıt	Parsiyel Yanıt	Stabil Hastalık	Progrese Hastalık			
Tedavi Sonras	Nötropeni	n	15	28	3	4	50	0,163
		Var						
		%	30,0 %	56,0%	6,0%	8,0%	100,0 %	
	Yok	n	28	68	19	21	136	
		%	20,6 %	50,0%	14,0%	15,4%	100,0 %	
Tedavi Sonras	Trombositopeni	n	3	16	5	4	28	0,331
		Var						
		%	10,7 %	57,1%	17,9%	14,3%	100,0 %	
	Yok	n	40	80	17	21	158	
		%	25,3 %	50,6%	10,8%	13,3%	100,0 %	
Tedavi Sonras	Anemi	n	23	50	11	19	103	0,169
		Var						
		%	22,3 %	48,5%	10,7%	18,4%	100,0 %	
	Yok	n	20	46	11	6	83	
		%	24,1 %	55,4%	13,3%	7,2%	100,0 %	

n: Sayı, % : Oran, p:% 95 güven aralığında anlamlılık değeri

Tablo 4.6'ya göre; tedavi öncesi ve tedavi sonrası Nötropeni, Trombositopeni ve Anemi değişkenlerinin hiçbirinin, yanıt değişkenine göre istatistiki olarak anlamlı şekilde farklılaşmadığı görülmüştür ($p>0,05$).

Nötropeni, Trombositopeni ve Anemi değişkenlerinin, Sağ Kalım değişkeniyle karşılaştırma bulgularına parametrik olmayan bir yöntem olan Ki Kare Testi ile bakılmış ve elde edilen bulgular Tablo 4.7.'de belirtilmiştir.

Tablo 4.7. Nötropeni, Trombositopeni ve Anemi Değişkenlerinin, Sağ Kalım Değişkeniyle Karşılaştırma Bulguları

			Hastanın Son Durumu		Toplam	p
			Exitus	Yaşıyor		
Tedavi Öncesi	Nötropeni	Var	n	6	8	14
			%	42,9%	57,1%	100,0%
		Yok	n	65	107	172
			%	37,8%	62,2%	100,0%
	Trombositopeni	Var	n	4	5	9
			%	44,4%	55,6%	100,0%
		Yok	n	67	110	177
			%	37,9%	62,1%	100,0%
	Anemi	Var	n	21	30	51
			%	41,2%	58,8%	100,0%
		Yok	n	50	85	135
			%	37,0%	63,0%	100,0%
Tedavi Sonrası	Nötropeni	Var	n	7	43	50
			%	14,0%	86,0%	100,0%
		Yok	n	64	72	136
			%	47,1%	52,9%	100,0%
	Trombositopeni	Var	n	18	10	28
			%	64,3%	35,7%	100,0%
		Yok	n	53	105	158
			%	33,5%	66,5%	100,0%
	Anemi	Var	n	46	57	103
			%	44,7%	55,3%	100,0%
		Yok	n	25	58	83
			%	30,1%	69,9%	100,0%

n: Sayı, % : Oran, p:% 95 güven aralığında anlamlılık değeri

Tablo 4.7'ye göre; Nötropeni, Trombositopeni ve Anemi değişkenlerinin sadece tedavi sonrası değerlerinin, sağ kalım değişkenine göre istatistiki olarak anlamlı şekilde farklılaştığı görülmüştür ($p<0,05$). Buna göre; yaşama oranlarının, tedavi sonrası nötropeni olan, ancak trombositopeni ve anemi olmayan katılımcılarda daha yüksek olduğu görülmüştür.

4.5.Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Değişkenlerin, Sağ Kalım Değişkenine Göre Eşik Değer Bulguları

Katılımcıların tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişkenlerinin, sağ kalım değişkenine göre eşik değerlerinin belirlenebilmesi için ROC Analizleri yapılmış ve elde edilen bulgular Tablo 4.8’de belirtilmiştir.

Tablo 4.8. Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Değişkenlerin ROC Analizi Bulguları

	Değişkenler	AUC	Alt Sınır	Üst Sınır	Eşik Değer	Duyarlılık	Özgüllük	p
Tedavi Öncesi	WBC	0,461	0,376	0,546	-	-	-	0,372
	NEU	0,471	0,385	0,557	-	-	-	0,513
	LEU	0,500	0,415	0,585	-	-	-	0,999
	NEU/LEU	0,469	0,382	0,556	-	-	-	0,478
	PLT	0,522	0,438	0,607	-	-	-	0,607
	PLT/LEU	0,529	0,444	0,613	-	-	-	0,509
	MONO	0,393	0,309	0,478	535,00	0,400	0,394	0,015
	LEU/MON O	0,587	0,503	0,672	3,63	0,565	0,563	0,045
	HGB	0,444	0,358	0,530	-	-	-	0,198
	CRP	0,458	0,371	0,546	-	-	-	0,338
	Albumin	0,498	0,411	0,585	-	-	-	0,963
	Kalsiyum	0,540	0,453	0,627	-	-	-	0,359
	LDH	0,542	0,456	0,629	-	-	-	0,333
	CEA	0,336	0,258	0,414	3,50	0,357	0,437	0,000
	CA 15-3	0,424	0,337	0,510	-	-	-	0,081
	PNI	0,491	0,405	0,577	-	-	-	0,840

Tablo 4.8.(Devamı) Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Değişkenlerin ROC Analizi Bulguları

	Değişkenler	AUC	Alt Sınır	Üst Sınır	Eşik Değer	Duyarlılık	Özgüllük	p
Tedavi Sonrası	WBC	0,291	0,216	0,366	4540,00	0,339	0,338	0,000
	NEU	0,269	0,196	0,343	4540,00	0,339	0,338	0,000
	LEU	0,514	0,429	0,600	-	-	-	0,744
	NEU/LEU	0,280	0,204	0,355	2455,00	0,339	0,338	0,000
	PLT	0,503	0,411	0,594	-	-	-	0,954
	PLT/LEU	0,524	0,434	0,613	-	-	-	0,587
	MONO	0,264	0,189	0,340	225500,00	0,470	0,465	0,000
	LEU/MONO	0,735	0,663	0,808	445,00	0,348	0,324	0,000
	HGB	0,510	0,418	0,602	-	-	-	0,818
	CRP	0,308	0,226	0,391	6,50	0,322	0,380	0,000
	Albumin	0,748	0,672	0,824	39,50	0,730	0,676	0,000
	Kalsiyum	0,692	0,611	0,773	9,05	0,617	0,634	0,000
	LDH	0,234	0,159	0,308	258,50	0,304	0,310	0,000
	CEA	0,174	0,112	0,235	4,50	0,217	0,239	0,000
	CA 15-3	0,283	0,201	0,364	32,50	0,348	0,338	0,000
	PNI	0,683	0,602	0,764	46,98	0,661	0,662	0,000

AUC: Örneklemen Ayrım Gücü, p:% 95 güven aralığında anlamlılık değeri

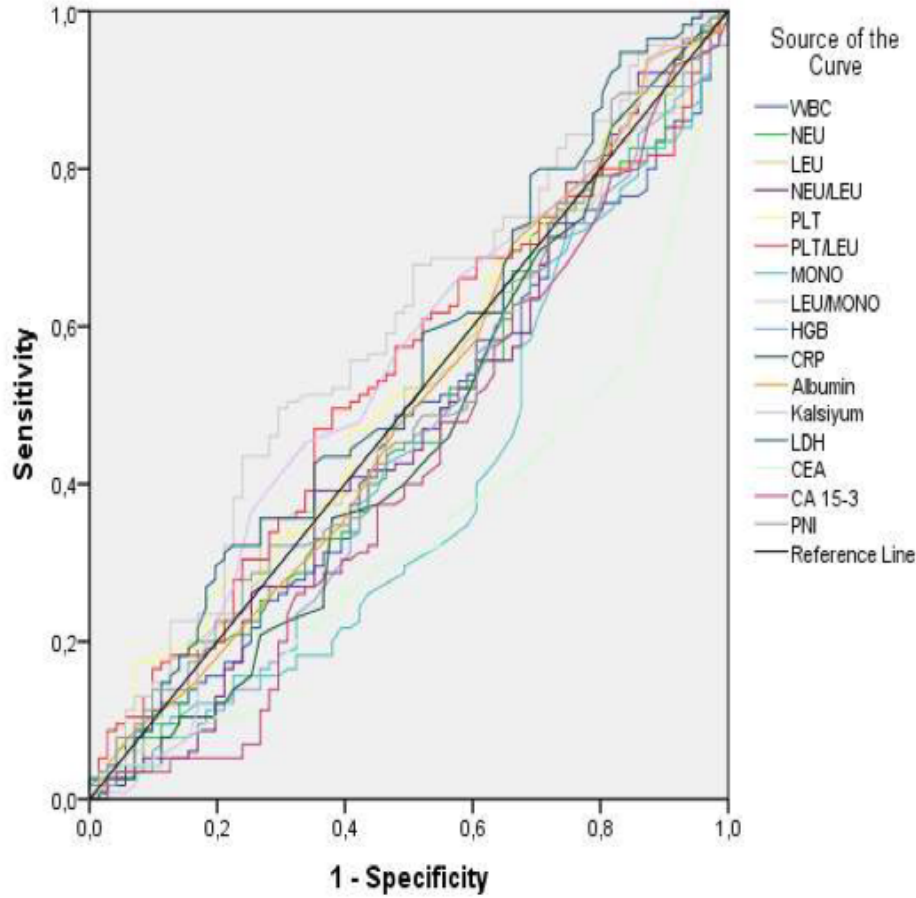
Tablo 4.8'e göre; katılımcıların tedavi öncesi değişkenlerinden sadece MONO, LEU/MONO ve CEA değerleri için, tedavi sonrası değişkenlerden ise WBC, NEU, NEU/LEU, MONO, LEU/MONO, CRP, Albumin, Kalsiyum, LDH, CEA, CA 15-3 ve PNI değerleri için eşik değer (cut off) belirlemenin istatistiki olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Bu bağlamda;

Tedavi öncesi değişkenlerden, MONO değişkeninin eşik değerin 535,00 $10^3/\mu\text{L}$ olduğu, bu değerin örneklemi ayırım gücünün % 39,3 olduğu, bu değerin duyarlılığının % 40,0 olduğu, özgüllüğünün % 39,4 olduğu, LEU/MONO değişkeninin eşik değerin 3,63 olduğu, bu değerin örneklemi ayırım gücünün % 58,7 olduğu, bu değerin duyarlılığının % 56,5 olduğu, özgüllüğünün % 56,3 olduğu, CEA değişkeninin eşik değerin 3,50 ng/mL olduğu, bu değerin örneklemi ayırım gücünün % 33,6 olduğu, bu değerin duyarlılığının % 35,7 olduğu, özgüllüğünün % 43,7 olduğu,

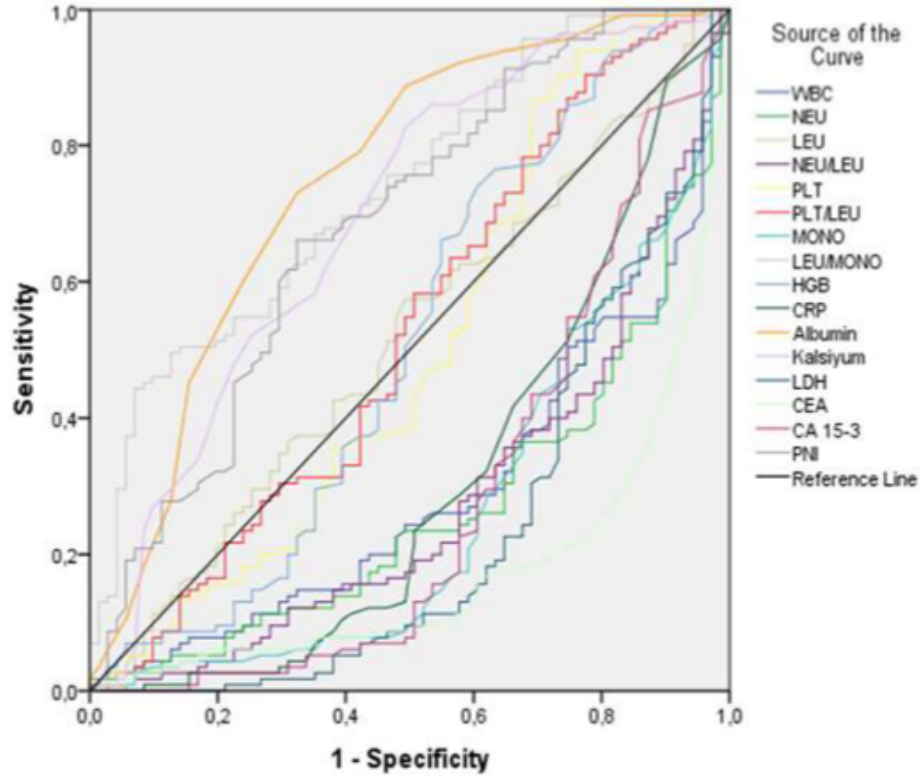
Tedavi sonrası değişkenlerden, WBC değişkeninin eşik değerin 4540,00 / mm^3 olduğu, bu değerin örneklemi ayırım gücünün % 29,1 olduğu, bu değerin duyarlılığının % 33,9 olduğu, özgüllüğünün % 33,8 olduğu, NEU değişkeninin eşik değerin 4540,00 / mm^3 olduğu, bu değerin örneklemi ayırım gücünün % 26,9 olduğu, bu değerin duyarlılığının % 33,9 olduğu, özgüllüğünün % 33,8 olduğu, NEU/LEU değişkeninin eşik değerin 2455,00 / mm^3 olduğu, bu değerin örneklemi ayırım gücünün % 28,0 olduğu, bu değerin duyarlılığının % 33,9 olduğu, özgüllüğünün % 33,8 olduğu, MONO değişkeninin eşik değerin 225500,00 / mm^3 olduğu, bu değerin örneklemi ayırım gücünün % 26,4 olduğu, bu değerin duyarlılığının % 47,0 olduğu, özgüllüğünün % 46,5 olduğu, LEU/MONO değişkeninin eşik değerin 445,00 olduğu, bu değerin örneklemi ayırım gücünün % 73,5 olduğu, bu değerin duyarlılığının % 34,8 olduğu, özgüllüğünün % 32,4 olduğu, CRP değişkeninin eşik değerin 6,50 mg/L olduğu, bu değerin örneklemi ayırım gücünün % 30,8 olduğu, bu değerin duyarlılığının % 32,2 olduğu, özgüllüğünün % 38,0 olduğu, Albümin değişkeninin eşik değerin 39,50 g/L olduğu, bu değerin örneklemi ayırım gücünün % 74,8 olduğu, bu değerin duyarlılığının % 73,0 olduğu, özgüllüğünün % 67,6 olduğu, Kalsiyum değişkeninin eşik değerin 9,05 mg/dL olduğu, bu değerin örneklemi ayırım gücünün % 69,2 olduğu, bu değerin duyarlılığının % 61,7 olduğu, özgüllüğünün % 63,4 olduğu, LDH değişkeninin eşik değerin 258,50 U/L olduğu, bu değerin örneklemi

ayrım gücünün % 23,4 olduğu, bu değerin duyarlılığının % 30,4 olduğu, özgüllüğünün % 31,0 olduğu, CEA değişkeninin eşik değerin 4,50 ng/mL olduğu, bu değerin örneklemi ayrım gücünün % 17,4 olduğu, bu değerin duyarlılığının % 21,7 olduğu, özgüllüğünün % 23,9 olduğu, CA 15-3 değişkeninin eşik değerin 32,50 U/mL olduğu, bu değerin örneklemi ayrım gücünün % 28,3 olduğu, bu değerin duyarlılığının % 34,8 olduğu, özgüllüğünün % 33,8 olduğu, PNI değişkeninin eşik değerin 46,98 olduğu, bu değerin örneklemi ayrım gücünün % 68,3 olduğu, bu değerin duyarlılığının % 66,1 olduğu, özgüllüğünün % 66,2 olduğu görülmüştür.

ROC Analizi bulgularına göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişkenlerin ROC Eğrileri Şekil 4.1 ve Şekil 4.2’de olduğu gibidir.



Şekil 4.1. Tedavi Öncesi Değişkenlerin ROC Eğrileri



Şekil 4.2. Tedavi Sonrası Değişkenlerin ROC Eğrileri

4.6. CDK (4/6 Tedavisine En İyi Yanıt) Değişkeninin Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Değişkenlerle Karşılaştırma Bulguları

CDK değişkeninin tedavi öncesi ve tedavi sonrası kategorik değişkenlerle karşılaştırma bulgularına 3.başlık altında bakıldığından burada tekrar bakılmamıştır.

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası sürekli değişkenlerden, normal dağılım sergileyen HGB değişkenlerinin CDK değişkeni ile karşılaştırmalarında parametrik bir yöntem olan Tek Yönlü Anova Testi yöntemi kullanılmış, normal dağılım sergilemeyen diğer değişkenlerin karşılaştırmalarında ise parametrik olmayan bir yöntem olan Kruskal Wallis Testi yöntemi kullanılmıştır. Bu bağlamda CDK değişkeninin tedavi öncesi sürekli değişkenlerle karşılaştırma bulguları Tablo 4.9’da belirtilmiştir.

Tablo 4.9. CDK Değişkeninin Tedavi Öncesi Sürekli Değişkenlerle Karşılaştırma Bulguları

Değişkenler	Yanıt Durumu	n	$\bar{x}$	ss	sıra $\bar{x}$	p	Post Hoc (LSD)
WBC	Tam Yanıt	43	7277,21	3253,333	98,74	0,151 ⁽²⁾	-
	Parsiyel Yanıt	96	6897,39	2655,639	90,02		
	Stabil Hastalık	22	6799,09	4217,632	78,25		
	Progrese Hastalık	25	7740,80	2677,192	111,28		
NEU	Tam Yanıt	43	4525,12	2208,440	97,40	0,112 ⁽²⁾	-
	Parsiyel Yanıt	96	4315,00	2241,468	89,41		
	Stabil Hastalık	22	4429,55	3734,934	79,89		
	Progrese Hastalık	25	5209,20	2321,933	114,48		
LEU	Tam Yanıt	43	2171,40	953,816	109,74	0,143 ⁽²⁾	-
	Parsiyel Yanıt	96	1871,25	709,066	90,39		
	Stabil Hastalık	22	1776,36	889,733	86,14		
	Progrese Hastalık	25	1739,60	561,171	84,00		
NEU/LEU	Tam Yanıt	43	2,3105	1,45943	85,85	0,114 ⁽²⁾	-
	Parsiyel Yanıt	96	2,5166	1,53529	91,99		
	Stabil Hastalık	22	3,8099	5,70041	88,23		
	Progrese Hastalık	25	3,1832	1,90683	117,10		
PLT	Tam Yanıt	43	299651,16	110326,546	108,47	0,073 ⁽²⁾	-
	Parsiyel Yanıt	96	269322,92	89147,600	85,45		
	Stabil Hastalık	22	262545,45	77465,647	86,41		
	Progrese Hastalık	25	299520,00	97541,068	104,92		
PLT/LEU	Tam Yanıt	43	163,7798	109,18663	87,81	0,257 ⁽²⁾	-
	Parsiyel Yanıt	96	163,4036	82,45313	90,56		
	Stabil Hastalık	22	205,0307	164,90968	95,36		
	Progrese Hastalık	25	181,5899	58,06472	112,92		

Tablo 4.9.(Devamı) CDK Değişkeninin Tedavi Öncesi Sürekli Değişkenlerle Karşılaştırma Bulguları

Değişkenler	Yanıt Durumu	n	$\bar{x}$	ss	sıra $\bar{x}$	p	Post Hoc (LSD)
MONO	Tam Yanıt	43	567,91	256,381	100,73	0,003 ⁽²⁾	Stabil Hastalık< Tam Yanıt, Progrese Hastalık
	Parsiyel Yanıt	96	545,10	234,579	91,66		
	Stabil Hastalık	22	439,55	274,945	60,91		
	Progrese Hastalık	25	629,60	233,193	116,80		
LEU/ MONO	Tam Yanıt	43	4,7972	3,96104	103,02	0,031 ⁽²⁾	Progrese Hastalık< Stabil Hastalık, Tam Yanıt
	Parsiyel Yanıt	96	3,8892	1,91540	92,17		
	Stabil Hastalık	22	5,0263	3,30099	109,52		
	Progrese Hastalık	25	3,3383	2,25818	68,14		
HGB	Tam Yanıt	43	6408,24	16071,069	-	0,059 ⁽¹⁾	-
	Parsiyel Yanıt	96	9545,10	18679,742	-		
	Stabil Hastalık	22	6253,47	16075,328	-		
	Progrese Hastalık	25	18314,44	22877,922	-		
CRP	Tam Yanıt	43	14,58	30,769	83,00	0,041 ⁽²⁾	Progrese Hastalık> Tam Yanıt, Parsiyel Yanıt, Stabil Hastalık
	Parsiyel Yanıt	96	12,79	31,001	91,05		
	Stabil Hastalık	22	10,18	14,043	93,82		
	Progrese Hastalık	25	15,36	15,963	120,70		
Albumin	Tam Yanıt	43	39,65	3,605	87,97	0,007 ⁽²⁾	Progrese Hastalık< Parsiyel Yanıt, Stabil Hastalık
	Parsiyel Yanıt	96	40,71	3,108	102,81		
	Stabil Hastalık	22	40,36	5,160	99,41		
	Progrese Hastalık	25	37,88	4,531	62,06		
Kalsiyum	Tam Yanıt	43	9,62	0,449	108,03	0,133 ⁽²⁾	-
	Parsiyel Yanıt	96	9,41	0,590	87,31		
	Stabil Hastalık	22	9,70	1,103	101,89		
	Progrese Hastalık	25	9,29	0,776	84,90		

Tablo 4.9.(Devamı) CDK Değişkeninin Tedavi Öncesi Sürekli Değişkenlerle Karşılaştırma Bulguları

Değişkenler	Yanıt Durumu	n	$\bar{x}$	ss	sıra $\bar{x}$	p	Post Hoc (LSD)
LDH	Tam Yanıt	43	216,84	48,650	100,95	0,388 ⁽²⁾	-
	Parsiyel Yanıt	96	210,90	55,912	92,31		
	Stabil Hastalık	22	219,77	55,205	100,45		
	Progrese Hastalık	25	215,68	97,805	79,12		
CEA	Tam Yanıt	43	34,56	110,063	90,43	0,070 ⁽²⁾	-
	Parsiyel Yanıt	96	11,50	30,044	87,24		
	Stabil Hastalık	22	39,41	91,709	98,80		
	Progrese Hastalık	25	53,56	111,615	118,16		
CA 15-3	Tam Yanıt	43	76,88	173,775	87,83	0,133 ⁽²⁾	-
	Parsiyel Yanıt	96	101,65	410,163	92,32		
	Stabil Hastalık	22	98,86	168,836	84,07		
	Progrese Hastalık	25	185,28	438,879	116,08		
PNI	Tam Yanıt	43	50,508 1	5,93543	98,09	0,029 ⁽²⁾	Progrese Hastalık< Tam Yanıt, Parsiyel Yanıt
	Parsiyel Yanıt	96	50,064 6	4,88701	97,86		
	Stabil Hastalık	22	49,245 5	7,86852	99,64		
	Progrese Hastalık	25	46,578 0	5,54142	63,44		

n: Sayı, $\bar{x}$: Ortalama, ss: Standart Sapma, sıra $\bar{x}$: Sıra Ortalaması, p:% 95 güven aralığında anlamlılık değeri,(1): Tek Yönlü Anova Testi, (2): Kruskal Wallis Testi

Tablo 4.9'a göre; tedavi öncesi değişkenlerden sadece MONO, LEU/MONO, CRP, Albumin ve PNI değişkenlerinin, CDK değişkenine göre istatistiki olarak anlamlı şekilde farklılaştığı görülmüştür ($p<0,05$). Farklılaşmaların sebeplerine bakıldığında; Progrese Hastalık olan katılımcıların MONO ve CRP değerlerinin diğer yanıtlara göre yüksek olmasına karşın, LEU/MONO, Albumin ve PNI değerlerinin diğer yanıtlara göre düşük olduğu görülmüştür.

CDK değişkeninin tedavi sonrası sürekli değişkenlerle karşılaştırma bulguları

Tablo 4.10'da belirtilmiştir.

Tablo 4.10. CDK Değişkeninin Tedavi Sonrası Sürekli Değişkenlerle Karşılaştırma Bulguları

Değişkenler	Yanıt Durumu	n	$\bar{x}$	ss	sıra $\bar{x}$	p	Post Hoc (LSD)
WBC	Tam Yanıt	43	4167,44	1792,674	76,19	0,001 ⁽²⁾	Progrese Hastalık> Tam Yanıt, Parsiyel Yanıt
	Parsiyel Yanıt	96	5030,00	3157,221	89,70		
	Stabil Hastalık	22	5608,64	2854,411	104,98		
	Progrese Hastalık	25	6501,60	2611,943	127,76		
NEU	Tam Yanıt	43	2085,58	1295,272	69,37	0,001 ⁽²⁾	Tam Yanıt< Parsiyel Yanıt, Stabil Hastalık, Progrese Hastalık
	Parsiyel Yanıt	96	2987,19	2588,538	93,37		
	Stabil Hastalık	22	3330,91	2059,951	109,68		
	Progrese Hastalık	25	3974,80	2459,304	121,26		
LEU	Tam Yanıt	43	1546,05	614,023	97,69	0,594 ⁽²⁾	-
	Parsiyel Yanıt	96	1476,25	690,850	89,76		
	Stabil Hastalık	22	1582,27	977,007	89,23		
	Progrese Hastalık	25	1618,80	655,994	104,44		
NEU/LEU	Tam Yanıt	43	1,4883	,97803	66,12	0,001 ⁽²⁾	Stabil Hastalık> Progrese Hastalık> Parsiyel Yanıt> Tam Yanıt
	Parsiyel Yanıt	96	2,1194	1,35430	98,13		
	Stabil Hastalık	22	2,6026	1,70892	110,07		
	Progrese Hastalık	25	3,4457	4,44137	108,24		
PLT	Tam Yanıt	43	231976,74	81691,781	92,71	0,852 ⁽²⁾	-
	Parsiyel Yanıt	96	226156,25	98276,230	90,99		
	Stabil Hastalık	22	230454,55	102071,743	98,30		
	Progrese Hastalık	25	246400,00	125361,810	100,28		

Tablo 4.10.(Devamı) CDK Değişkeninin Tedavi Sonrası Sürekli Değişkenlerle Karşılaştırma Bulguları

Değişkenler	Yanıt Durumu	n	$\bar{x}$	ss	sıra $\bar{x}$	p	Post Hoc (LSD)
PLT/LEU	Tam Yanıt	43	169,2824	84,06323	91,07	0,860 ⁽²⁾	-
	Parsiyel Yanıt	96	182,1544	121,42863	96,73		
	Stabil Hastalık	22	187,8746	150,16770	88,20		
	Progrese Hastalık	25	189,2996	148,95482	89,92		
MONO	Tam Yanıt	43	428,60	231,995	79,84	0,000 ⁽²⁾	Progrese Hastalık> Stabil Hastalık> Parsiyel Yanıt> Tam Yanıt
	Parsiyel Yanıt	96	452,92	237,274	86,86		
	Stabil Hastalık	22	598,64	449,511	103,20		
	Progrese Hastalık	25	713,60	318,458	133,96		
LEU/ MONO	Tam Yanıt	43	4,1829	1,95607	109,14	0,017 ⁽²⁾	Progrese Hastalık< Tam Yanıt, Parsiyel Yanıt
	Parsiyel Yanıt	96	3,9118	2,49575	95,42		
	Stabil Hastalık	22	3,1897	1,57113	83,93		
	Progrese Hastalık	25	2,7047	1,45479	67,66		
HGB	Tam Yanıt	43	7469,47	17112,436	-	0,064 ⁽¹⁾	-
	Parsiyel Yanıt	96	10980,42	19643,642	-		
	Stabil Hastalık	22	8325,09	18050,833	-		
	Progrese Hastalık	25	20162,14	23201,938	-		
CRP	Tam Yanıt	43	4,77	3,198	71,26	0,009 ⁽²⁾	Progrese Hastalık> Tam Yanıt
	Parsiyel Yanıt	96	16,85	34,219	95,88		
	Stabil Hastalık	22	20,36	42,920	109,14		
	Progrese Hastalık	25	30,56	48,488	108,88		

Tablo 4.10.(Devamı) CDK Değişkeninin Tedavi Sonrası Sürekli Değişkenlerle Karşılaştırma Bulguları

Değişkenler	Yanıt Durumu	n	$\bar{x}$	ss	sıra $\bar{x}$	p	Post Hoc (LSD)
Albumin	Tam Yanıt	43	41,37	2,691	116,83	0,000 ⁽²⁾	Tam Yanıt> Parsiyel Yanıt> Stabil Hastalık> Progrese Hastalık
	Parsiyel Yanıt	96	39,89	4,425	100,11		
	Stabil Hastalık	22	38,27	4,930	81,00		
	Progrese Hastalık	25	35,00	3,979	38,98		
Kalsiyum	Tam Yanıt	43	9,38	0,747	118,59	0,001 ⁽²⁾	Progrese Hastalık< Tam Yanıt Parsiyel Yanıt
	Parsiyel Yanıt	96	9,08	1,191	91,51		
	Stabil Hastalık	22	8,93	1,318	80,20		
	Progrese Hastalık	25	8,54	1,176	69,70		
LDH	Tam Yanıt	43	319,56	407,374	78,98	0,063 ⁽²⁾	-
	Parsiyel Yanıt	96	440,70	684,581	93,14		
	Stabil Hastalık	22	612,45	969,437	99,18		
	Progrese Hastalık	25	450,40	328,536	114,86		
CEA	Tam Yanıt	43	19,84	82,801	73,77	0,000 ⁽²⁾	Progrese Hastalık> Stabil Hastalık> Parsiyel Yanıt> Tam Yanıt
	Parsiyel Yanıt	96	28,97	111,007	87,66		
	Stabil Hastalık	22	114,09	211,336	113,11		
	Progrese Hastalık	25	126,44	280,139	132,60		
CA 15-3	Tam Yanıt	43	35,72	88,283	65,99	0,000 ⁽²⁾	Progrese Hastalık> Parsiyel Yanıt> Stabil Hastalık> Tam Yanıt
	Parsiyel Yanıt	96	158,83	431,529	99,28		
	Stabil Hastalık	22	230,00	396,687	86,80		
	Progrese Hastalık	25	561,64	1161,996	124,52		
PNI	Tam Yanıt	43	49,1023	4,01324	114,30	0,000 ⁽²⁾	Tam Yanıt> Parsiyel Yanıt> Stabil Hastalık> Progrese Hastalık
	Parsiyel Yanıt	96	47,2667	5,84920	96,34		
	Stabil Hastalık	22	46,1841	6,55657	84,25		
	Progrese Hastalık	25	43,0940	5,18128	54,96		

n: Sayı, $\bar{x}$: Ortalama, ss: Standart Sapma, sıra $\bar{x}$: Sıra Ortalaması, p:% 95 güven aralığında anlamlılık değeri,(1): Tek Yönlü Anova Testi, (2): Kruskal Wallis Testi

Tablo 4.10'a göre; tedavi öncesi değişkenlerden WBC, NEU, NEU/LEU, MONO, LEU/MONO, CRP, Albumin, Kalsiyum, CEA, CA 15-3 ve PNI değişkenlerinin, CDK değişkenine göre istatistiki olarak anlamlı şekilde farklılaştığı görülmüştür ($p<0,05$). Farklılaşmaların sebeplerine bakıldığında; anlamlı farklılık olan tüm değişkenlerde yanıtlara göre farklılıklar olduğu ve bu farklılıkların Post Hoc sütununda yer aldığı görülmüştür.

4.7. CBR (Clinical Benefit Rate:1+2+3) Değişkeninin Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Değişkenlerle Karşılaştırma Bulguları

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası sürekli değişkenlerden, normal dağılım sergileyen HGB değişkenlerinin CBR değişkeni ile karşılaştırmalarında parametrik bir yöntem olan Bağımsız Örneklem T Testi yöntemi kullanılmış, normal dağılım sergilemeyen diğer değişkenlerin karşılaştırmalarında ise parametrik olmayan bir yöntem olan Mann Whitney U Testi yöntemi kullanılmıştır. Bu bağlamda CBR değişkeninin tedavi öncesi sürekli değişkenlerle karşılaştırma bulguları Tablo 4.11'de belirtilmiştir.

Tablo 4.11. CBR Değişkeninin Tedavi Öncesi Sürekli Değişkenlerle Karşılaştırma Bulguları

Değişkenler	CBR Durumu	n	$\bar{x}$	ss	sıra $\bar{x}$	p
WBC	Var	161	6985,40	3054,956	90,74	0,076 ⁽²⁾
	Yok	25	7740,80	2677,192	111,28	
NEU	Var	161	4386,77	2470,376	90,24	0,036 ⁽²⁾
	Yok	25	5209,20	2321,933	114,48	
LEU	Var	161	1938,45	813,721	94,98	0,343 ⁽²⁾
	Yok	25	1739,60	561,171	84,00	
NEU/LEU	Var	161	2,6383	2,53970	89,84	0,018 ⁽²⁾
	Yok	25	3,1832	1,90683	117,10	
PLT	Var	161	276496,89	94356,712	91,73	0,254 ⁽²⁾
	Yok	25	299520,00	97541,068	104,92	
PLT/LEU	Var	161	169,1922	104,59457	90,48	0,053 ⁽²⁾
	Yok	25	181,5899	58,06472	112,92	
MONO	Var	161	536,77	247,893	89,88	0,020 ⁽²⁾
	Yok	25	629,60	233,193	116,80	
LEU/MONO	Var	161	4,2871	2,82261	97,44	0,011 ⁽²⁾
	Yok	25	3,3383	2,25818	68,14	
HGB	Var	161	8257,52	17645,404	-	0,044 ⁽¹⁾
	Yok	25	18314,44	22877,922	-	
CRP	Var	161	12,91	29,100	89,28	0,006 ⁽²⁾
	Yok	25	15,36	15,963	120,70	

Tablo 4.11.(Devamı) CBR Değişkeninin Tedavi Öncesi Sürekli Değişkenlerle Karşılaştırma Bulguları

Değişkenler	CBR Durumu	n	$\bar{x}$	ss	sıra $\bar{x}$	p
Albumin	Var	161	40,38	3,585	98,38	0,002 ⁽²⁾
	Yok	25	37,88	4,531	62,06	
Kalsiyum	Var	161	9,50	,658	94,84	0,390 ⁽²⁾
	Yok	25	9,29	,776	84,90	
LDH	Var	161	213,70	53,758	95,73	0,151 ⁽²⁾
	Yok	25	215,68	97,805	79,12	
CEA	Var	161	21,47	70,496	89,67	0,013 ⁽²⁾
	Yok	25	53,56	111,615	118,16	
CA 15-3	Var	161	94,65	334,176	89,99	0,024 ⁽²⁾
	Yok	25	185,28	438,879	116,08	
PNI	Var	161	50,0711	5,63022	98,17	0,003 ⁽²⁾
	Yok	25	46,5780	5,54142	63,44	

n: Sayı, $\bar{x}$: Ortalama, ss: Standart Sapma, sıra $\bar{x}$: Sıra Ortalaması, p:% 95 güven aralığında anlamlılık değeri, (1): Bağımsız Örneklem T Anova Testi, (2): Mann Whitney U Testi

Tablo 4.11'e göre; tedavi öncesi değişkenlerden NEU, NEU/LEU, MONO, LEU/MONO, HGB, CRP, Albumin, CEA, CA 15-3 ve PNI değişkenlerinin, CBR değişkenine göre istatistiki olarak anlamlı şekilde farklılaştığı görülmüştür ($p < 0,05$). Farklılaşmaların sebeplerine bakıldığında; tedavi öncesi LEU/MONO, Albumin ve PNI değerlerinin CBR olan katılımcılarda daha yüksek olmasına karşın NEU, NEU/LEU, MONO, HGB, CRP, CEA ve CA 15-3 değerlerinin ise CBR olmayan katılımcılarda daha yüksek olduğu görülmüştür.

CBR değişkeninin tedavi sonrası sürekli değişkenlerle karşılaştırma bulguları

Tablo 4.12’de belirtilmiştir.

Tablo 4.12. CBR Değişkeninin Tedavi Sonrası Sürekli Değişkenlerle Karşılaştırma Bulguları

Değişkenler	CBR Durumu	n	$\bar{x}$	ss	sıra $\bar{x}$	p
WBC	Var	161	4878,70	2838,037	88,18	0,001 ⁽²⁾
	Yok	25	6501,60	2611,943	127,76	
NEU	Var	161	2793,35	2274,356	89,19	0,006 ⁽²⁾
	Yok	25	3974,80	2459,304	121,26	
LEU	Var	161	1509,38	713,712	91,80	0,275 ⁽²⁾
	Yok	25	1618,80	655,994	104,44	
NEU/LEU	Var	161	2,0169	1,36087	91,21	0,141 ⁽²⁾
	Yok	25	3,4457	4,44137	108,24	
PLT	Var	161	228298,14	94132,078	92,45	0,499 ⁽²⁾
	Yok	25	246400,00	125361,810	100,28	
PLT/LEU	Var	161	179,4982	116,66809	94,06	0,721 ⁽²⁾
	Yok	25	189,2996	148,95482	89,92	
MONO	Var	161	466,34	277,441	87,22	0,000 ⁽²⁾
	Yok	25	713,60	318,458	133,96	

Tablo 4.12.(Devamı) CBR Değişkeninin Tedavi Sonrası Sürekli Değişkenlerle Karşılaştırma Bulguları

Değişkenler	CBR Durumu	n	$\bar{x}$	ss	sıra $\bar{x}$	p
LEU/MONO	Var	161	3,8855	2,26217	97,51	0,010 ⁽²⁾
	Yok	25	2,7047	1,45479	67,66	
HGB	Var	161	9679,87	18743,720	-	0,040 ⁽¹⁾
	Yok	25	20162,14	23201,938	-	
CRP	Var	161	14,11	31,194	91,11	0,124 ⁽²⁾
	Yok	25	30,56	48,488	108,88	
Albumin	Var	161	40,06	4,199	101,97	0,000 ⁽²⁾
	Yok	25	35,00	3,979	38,98	
Kalsiyum	Var	161	9,14	1,114	97,20	0,017 ⁽²⁾
	Yok	25	8,54	1,176	69,70	
LDH	Var	161	431,81	673,123	90,18	0,033 ⁽²⁾
	Yok	25	450,40	328,536	114,86	
CEA	Var	161	38,16	126,142	87,43	0,000 ⁽²⁾
	Yok	25	126,44	280,139	132,60	
CA 15-3	Var	161	135,68	370,805	88,68	0,002 ⁽²⁾
	Yok	25	561,64	1161,996	124,52	
PNI	Var	161	47,6090	5,57970	99,48	0,000 ⁽²⁾
	Yok	25	43,0940	5,18128	54,96	

n: Sayı, $\bar{x}$: Ortalama, ss: Standart Sapma, sıra $\bar{x}$: Sıra Ortalaması, p:% 95 güven aralığında anlamlılık değeri,(1): Bağımsız Örneklem T Anova Testi, (2): Mann Whitney U Testi

Tablo 4.12'ye göre; tedavi sonrası değişkenlerden WBC, NEU, MONO, LEU/MONO, HGB, Albumin, Kalsiyum, LDH, CEA, CA 15-3 ve PNI değişkenlerinin, CBR değişkenine göre istatistiki olarak anlamlı şekilde farklılaştığı

görülmüştür ($p<0,05$). Farklılaşmaların sebeplerine bakıldığında; tedavi öncesi LEU/MONO, Albumin, Kalsiyum ve PNI değerlerinin CBR olan katılımcılarda daha yüksek olmasına karşın WBC, NEU, MONO, HGB, LDH, CEA ve CA 15-3 değerlerinin ise CBR olmayan katılımcılarda daha yüksek olduğu görülmüştür.

CBR değişkeninin tedavi öncesi kategorik değişkenlerle karşılaştırma bulguları Tablo 4.13'te belirtilmiştir.

Tablo 4.13. CBR Değişkeninin Tedavi Öncesi Kategorik Değişkenlerle Karşılaştırma Bulguları

				CBR		Toplam	p
				Var	Yok		
Tedavi Öncesi	Nötropeni	Var	n	12	2	14	0,923
			%	85,7%	14,3%	100,0%	
		Yok	n	149	23	172	
			%	86,6%	13,4%	100,0%	
	Trombositopeni	Var	n	8	1	9	0,834
			%	88,9%	11,1%	100,0%	
		Yok	n	153	24	177	
			%	86,4%	13,6%	100,0%	
	Anemi	Var	n	42	9	51	0,301
			%	82,4%	17,6%	100,0%	
		Yok	n	119	16	135	
			%	88,1%	11,9%	100,0%	
Tedavi Sonrası	Nötropeni	Var	n	46	4	50	0,187
			%	92,0%	8,0%	100,0%	
		Yok	n	115	21	136	
			%	84,6%	15,4%	100,0%	
	Trombositopeni	Var	n	24	4	28	0,887
			%	85,7%	14,3%	100,0%	
		Yok	n	137	21	158	
			%	86,7%	13,3%	100,0%	
	Anemi	Var	n	84	19	103	0,026
			%	81,6%	18,4%	100,0%	
		Yok	n	77	6	83	
			%	92,8%	7,2%	100,0%	

n: Sayı, % : Oran, p:% 95 güven aralığında anlamlılık değeri

Tablo 4.13'e göre; sadece tedavi sonrası Anemi değişkeninin, CBR değişkenine göre istatistiki olarak anlamlı şekilde farklılaştığı görülmüştür ($p<0,05$). Buna göre; tedavi sonrası anemi olmayan katılımcılarda, CBR olma oranlarının arttığı, CBR olmama oranını ise azaldığı görülmüştür.

4.8. ORR (Objective Response Rate:1+2) Değişkeninin Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Değişkenlerle Karşılaştırma Bulguları

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası sürekli değişkenlerden, normal dağılım sergileyen HGB değişkenlerinin ORR değişkeni ile karşılaştırmalarında parametrik bir yöntem olan Bağımsız Örneklem T Testi yöntemi kullanılmış, normal dağılım sergilemeyen diğer değişkenlerin karşılaştırmalarında ise parametrik olmayan bir yöntem olan Mann Whitney U Testi yöntemi kullanılmıştır. Bu bağlamda ORR değişkeninin tedavi öncesi sürekli değişkenlerle karşılaştırma bulguları Tablo 4.14'te belirtilmiştir.

Tablo 4.14. ORR Değişkeninin Tedavi Öncesi Sürekli Değişkenlerle Karşılaştırma Bulguları

Değişkenler	ORR Durumu	n	$\bar{x}$	ss	sıra $\bar{x}$	p
WBC	Var	139	7004,09	2850,716	92,42	0,637 ⁽²⁾
	Yok	47	7331,91	3465,241	96,70	
NEU	Var	139	4376,33	2226,050	91,74	0,443 ⁽²⁾
	Yok	47	4855,11	3052,401	98,71	
LEU	Var	139	1958,78	805,370	95,90	0,295 ⁽²⁾
	Yok	47	1772,55	716,703	86,39	
NEU/LEU	Var	139	2,4620	1,51375	90,49	0,190 ⁽²⁾
	Yok	47	3,4493	4,10525	102,39	
PLT	Var	139	279035,97	96840,928	92,82	0,766 ⁽²⁾
	Yok	47	281234,04	89681,371	95,52	
PLT/LEU	Var	139	164,6398	91,94003	90,22	0,153 ⁽²⁾
	Yok	47	189,2504	118,58429	103,19	
MONO	Var	139	550,43	240,838	93,82	0,888 ⁽²⁾
	Yok	47	545,74	268,593	92,54	
LEU/MONO	Var	139	4,1682	2,73580	95,46	0,393 ⁽²⁾
	Yok	47	4,1341	2,88808	87,70	

Tablo 4.14.(Devamı) ORR Değişkeninin Tedavi Öncesi Sürekli Değişkenlerle Karşılaştırma Bulguları

Değişkenler	ORR Durumu	n	$\bar{x}$	ss	sıra $\bar{x}$	p
HGB	Var	139	8575,14	17915,483	-	0,230 ⁽¹⁾
	Yok	47	12667,58	20687,400	-	
CRP	Var	139	13,32	30,833	88,43	0,027 ⁽²⁾
	Yok	47	13,00	15,136	108,50	
Albumin	Var	139	40,38	3,293	98,22	0,039 ⁽²⁾
	Yok	47	39,04	4,943	79,54	
Kalsiyum	Var	139	9,48	0,560	94,36	0,707 ⁽²⁾
	Yok	47	9,47	0,950	90,96	
LDH	Var	139	213,01	53,563	95,45	0,396 ⁽²⁾
	Yok	47	216,77	80,166	87,73	
CEA	Var	139	18,60	66,507	88,15	0,018 ⁽²⁾
	Yok	47	47,02	101,901	109,32	
CA 15-3	Var	139	93,78	353,677	90,88	0,254 ⁽²⁾
	Yok	47	145,43	339,839	101,24	
PNI	Var	139	50,1752	5,22763	97,60	0,074 ⁽²⁾
	Yok	47	47,9053	6,78982	81,36	

n: Sayı, $\bar{x}$: Ortalama, ss: Standart Sapma, sıra $\bar{x}$: Sıra Ortalaması, p:% 95 güven aralığında anlamlılık değeri,(1): Bağımsız Örneklem T Anova Testi, (2): Mann Whitney U Testi

Tablo 4.14'e göre; tedavi öncesi değişkenlerden sadece CRP, Albumin ve CEA değişkenlerinin, ORR değişkenine göre istatistiki olarak anlamlı şekilde farklılaştığı görülmüştür ($p<0,05$). Farklılaşmaların sebeplerine bakıldığında; tedavi öncesi CRP ve CEA değerlerinin ORR olmayan katılımcılarda daha yüksek olmasına

karşın Albumin değerlerinin ise ORR olan katılımcılarda daha yüksek olduğu görülmüştür.

ORR değişkeninin tedavi sonrası sürekli değişkenlerle karşılaştırma bulguları Tablo 4.15'te belirtilmiştir.

Tablo 4.15. ORR Değişkeninin Tedavi Sonrası Sürekli Değişkenlerle Karşılaştırma Bulguları

Değişkenler	ORR Durumu	n	$\bar{x}$	ss	sıra $\bar{x}$	p
WBC	Var	139	4783,81	2831,716	86,06	0,001 ⁽²⁾
	Yok	47	6022,55	2754,350	115,49	
NEU	Var	139	2727,41	2310,166	86,42	0,002 ⁽²⁾
	Yok	47	3616,81	2278,066	114,44	
LEU	Var	139	1496,83	667,537	92,10	0,542 ⁽²⁾
	Yok	47	1604,68	810,077	97,64	
NEU/LEU	Var	139	1,9509	1,33072	88,52	0,030 ⁽²⁾
	Yok	47	2,9719	3,40371	108,22	
PLT	Var	139	230410,07	94110,235	92,72	0,735 ⁽²⁾
	Yok	47	231680,85	112260,781	95,80	
PLT/LEU	Var	139	181,3228	114,92155	96,00	0,275 ⁽²⁾
	Yok	47	179,3154	139,07365	86,10	
MONO	Var	139	447,99	236,116	85,31	0,000 ⁽²⁾
	Yok	47	652,13	387,730	117,73	
LEU/MONO	Var	139	3,9847	2,34829	99,29	0,012 ⁽²⁾
	Yok	47	2,9639	1,49024	76,38	
HGB	Var	139	9894,54	18905,853	-	0,185 ⁽¹⁾
	Yok	47	14620,67	21568,866	-	

Tablo 4.15 (Devamı). ORR Değişkeninin Tedavi Sonrası Sürekli Değişkenlerle Karşılaştırma Bulguları

Değişkenler	ORR Durumu	n	$\bar{x}$	ss	sıra $\bar{x}$	p
CRP	Var	139	13,22	29,045	88,33	0,024 ⁽²⁾
	Yok	47	25,49	45,745	108,78	
Albumin	Var	139	40,35	4,018	105,41	0,000 ⁽²⁾
	Yok	47	36,51	4,685	58,28	
Kalsiyum	Var	139	9,13	1,068	98,62	0,025 ⁽²⁾
	Yok	47	8,84	1,310	78,35	
LDH	Var	139	397,21	609,104	88,52	0,030 ⁽²⁾
	Yok	47	544,04	709,206	108,22	
CEA	Var	139	27,33	103,657	83,64	0,000 ⁽²⁾
	Yok	47	117,15	248,119	122,65	
CA 15-3	Var	139	126,29	372,376	89,20	0,061 ⁽²⁾
	Yok	47	390,02	893,853	106,22	
PNI	Var	139	47,8367	5,40023	101,92	0,000 ⁽²⁾
	Yok	47	44,5340	6,00576	68,59	

n: Sayı, $\bar{x}$: Ortalama, ss: Standart Sapma, sıra $\bar{x}$: Sıra Ortalaması, p:% 95 güven aralığında anlamlılık değeri,(1): Bağımsız Örneklem T Anova Testi, (2): Mann Whitney U Testi

Tablo 4.15'e göre; tedavi sonrası değişkenlerden WBC, NEU, NEU/LEU, MONO, LEU/MONO, CRP, Albumin, Kalsiyum, LDH, CEA ve PNI değişkenlerinin, ORR değişkenine göre istatistiki olarak anlamlı şekilde farklılaştığı görülmüştür ($p < 0,05$). Farklılaşmaların sebeplerine bakıldığında; tedavi öncesi LEU/MONO, Albumin, Kalsiyum ve PNI değerlerinin ORR olan katılımcılarda daha yüksek olmasına karşın WBC, NEU, NEU/LEU, MONO, CRP, LDH ve CEA değerlerinin ise ORR olmayan katılımcılarda daha yüksek olduğu görülmüştür.

ORR değişkeninin tedavi öncesi kategorik değişkenlerle karşılaştırma bulguları Tablo 4.16'da belirtilmiştir.

Tablo 4.16. ORR Değişkeninin Tedavi Öncesi Kategorik Değişkenlerle Karşılaştırma Bulguları

				ORR		Toplam	p
				Var	Yok		
Tedavi Öncesi	Nötropeni	Var	n	9	5	14	0,350
			%	64,3%	35,7%	100,0%	
		Yok	n	130	42	172	
			%	75,6%	24,4%	100,0%	
	Trombositopeni	Var	n	7	2	9	0,829
			%	77,8%	22,2%	100,0%	
		Yok	n	132	45	177	
			%	74,6%	25,4%	100,0%	
	Anemi	Var	n	36	15	51	0,424
			%	70,6%	29,4%	100,0%	
		Yok	n	103	32	135	
			%	76,3%	23,7%	100,0%	
Tedavi Sonrası	Nötropeni	Var	n	43	7	50	0,032
			%	86,0%	14,0%	100,0%	
		Yok	n	96	40	136	
			%	70,6%	29,4%	100,0%	
	Trombositopeni	Var	n	19	9	28	0,364
			%	67,9%	32,1%	100,0%	
		Yok	n	120	38	158	
			%	75,9%	24,1%	100,0%	
	Anemi	Var	n	72	31	103	0,091
			%	69,9%	30,1%	100,0%	
		Yok	n	67	16	83	
			%	80,7%	19,3%	100,0%	

n: Sayı, % : Oran, p:% 95 güven aralığında anlamlılık değeri

Tablo 4.16'ya göre; sadece tedavi sonrası Nötropeni değişkeninin, ORR değişkenine göre istatistiki olarak anlamlı şekilde farklılaştığı görülmüştür ($p < 0,05$). Buna göre; tedavi sonrası nötropeni olan katılımcılarda, ORR olma oranlarının arttığı görülmüştür.

4.9. PFS (Progresyon Free Survival) Değişkeninin Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Değişkenlerle Karşılaştırma Bulguları

PFS değişkeni normal dağılım sergilediği için bu değişken ile tedavi öncesi ve tedavi sonrası sürekli değişkenlerle yapılan karşılaştırmasında parametrik bir korelasyon analiz yöntemi olan Pearson Korelasyon Analizi yöntemi kullanılmış ve elde edilen bulgular Tablo 4.17’de belirtilmiştir.

Tablo 4.17. PFS Değişkeninin Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Sürekli Değişkenlerle Karşılaştırma Bulguları

Değişkenler		PFS	
		Tedavi Öncesi	Tedavi sonrası
WBC	r	-0,100	-0,237
	p	0,178	0,001
	n	185	185
NEU	r	-0,099	-0,211
	p	0,180	0,004
	n	185	185
Nötropeni	r	-0,062	-0,099
	p	0,399	0,181
	n	185	185
LEU	r	-0,006	-0,113
	p	0,936	0,125
	n	185	185
NEU/LEU	r	-0,062	-0,158
	p	0,399	0,031
	n	185	185
PLT	r	-0,037	0,084
	p	0,613	0,258
	n	185	185
Trombositopeni	r	0,032	0,113
	p	0,661	0,125
	n	185	185
PLT/LEU	r	0,038	0,073
	p	0,604	0,325
	n	185	185
MONO	r	-0,018	-0,298
	p	0,804	0,000
	n	185	185

Tablo 4.17.(Devamı) PFS Değişkeninin Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Sürekli Değişkenlerle Karşılaştırma Bulguları

	r	-0,042	0,182
LEU/MONO	p	0,567	0,013
	n	185	185
	r	0,016	0,005
HGB	p	0,831	0,946
	n	185	185
	r	-0,018	0,020
Anemi	p	0,811	0,785
	n	185	185
	r	0,007	-0,191
CRP	p	0,925	0,009
	n	185	185
	r	0,079	0,346
Albumin	p	0,286	0,000
	n	185	185
	r	-0,042	0,161
Kalsiyum	p	0,569	0,028
	n	185	185
	r	-0,030	-0,124
LDH	p	0,685	0,094
	n	185	185
	r	-0,059	-0,193
CEA	p	0,422	0,008
	n	185	185
	r	-0,099	-0,203
CA 15-3	p	0,180	0,006
	n	185	185
	r	0,048	0,203
PNI	p	0,513	0,006
	n	185	185

r:Korelasyon katsayısı, n:Sayı, p:% 95 güven aralığında anlamlılık değeri

Tablo 4.17'ye göre; tedavi öncesi hiçbir değişken ile PFS değişkeni arasında istatistiki olarak anlamlı bir korelasyon olmamasına karşın, tedavi sonrası WBC, NEU, NEU/LEU, MONO, LEU/MONO, CRP, Albumin, Kalsiyum, CEA, CA 15-3 ve PNI değişkenleri ile PFS değişkeni arasında istatistiki olarak anlamlı korelasyonlar olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Bu bağlamda;

Tedavi sonrası, WBC değişkeni ile 0,237 büyüklüğünde, NEU değişkeni ile 0,211 büyüklüğünde, NEU/LEU değişkeni ile 0,158 büyüklüğünde, MONO değişkeni ile 0,298 büyüklüğünde, CRP değişkeni ile 0,191 büyüklüğünde, CEA değişkeni ile 0,193 büyüklüğünde, CA 15-2 değişkeni ile 0,203 büyüklüğünde negatif korelasyonlar olduğu, LEU/MONO değişkeninin 0,182 büyüklüğünde, Albumin değişkeni ile 0,346 büyüklüğünde, Kalsiyum değişkeni ile 0,161 büyüklüğünde, PNI değişkeni ile 0,203 büyüklüğünde pozitif korelasyonlar olduğu, diğer bir anlatımla PFS süresini, WBC değerinin % 23,7 oranında, NEU değerinin % 21,1 oranında, NEU/LEU değerinin % 15,8 oranında, MONO değerinin % 29,8 oranında, CRP değerinin % 19,1 oranında, CEA değerinin % 19,3 oranında ve CA 15-3 değerinin % 20,3 oranında azaltmasına karşın LEU/MONO değerinin % 18,2 oranında, Albumin değerinin % 34,6 oranında, Kalsiyum değerinin % 16,1 oranında ve PNI değerinin ise % 20,3 oranında artırdığı görülmüştür.

4.10. OS (Overall Survival) Değişkeninin Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Değişkenlerle Karşılaştırma Bulguları

OS değişkeni normal dağılım sergilediği için bu değişken ile tedavi öncesi ve tedavi sonrası sürekli değişkenlerle yapılan karşılaştırmasında parametrik bir korelasyon analiz yöntemi olan Pearson Korelasyon Analizi yöntemi kullanılmış ve elde edilen bulgular Tablo 4.18'de belirtilmiştir.

Tablo 4.18. OS Değişkeninin Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Sürekli Değişkenlerle Karşılaştırma Bulguları

Değişkenler		OS	
		Tedavi Öncesi	Tedavi sonrası
WBC	r	-0,107	-0,098
	p	0,148	0,185
	n	185	185
NEU	r	-0,127	-0,083
	p	0,084	0,260
	n	185	185
Nötropeni	r	-0,071	0,018
	p	0,340	0,804
	n	185	185
LEU	r	0,025	-0,044
	p	0,732	0,550
	n	185	185
NEU/LEU	r	-0,104	-0,130
	p	0,159	0,077
	n	185	185
PLT	r	-0,067	0,075
	p	0,362	0,307
	n	185	185
Trombositopeni	r	0,037	0,113
	p	0,618	0,125
	n	185	185

Tablo 4.18.(Devamı) OS Değişkeninin Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Sürekli Değişkenlerle Karşılaştırma Bulguları

Değişkenler		OS	
		Tedavi Öncesi	Tedavi sonrası
PLT/LEU	r	-0,013	-0,007
	p	0,861	0,921
	n	185	185
MONO	r	0,005	-0,162
	p	0,945	0,028
	n	185	185
LEU/MONO	r	-0,050	0,045
	p	0,495	0,539
	n	185	185
HGB	r	0,017	0,006
	p	0,820	0,940
	n	185	185
Anemi	r	0,035	-0,017
	p	0,637	0,822
	n	185	185
CRP	r	-0,067	-0,202
	p	0,365	0,006
	n	185	185

Tablo 4.18.(Devamı) OS Değişkeninin Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Sürekli Değişkenlerle Karşılaştırma Bulguları

Değişkenler		OS	
		Tedavi Öncesi	Tedavi sonrası
Albumin	r	0,211	0,355
	p	0,004	0,000
	n	185	185
Kalsiyum	r	0,015	0,152
	p	0,842	0,039
	n	185	185
LDH	r	-0,045	-0,085
	p	0,547	0,251
	n	185	185
CEA	r	-0,114	-0,132
	p	0,123	0,073
	n	185	185
CA 15-3	r	-0,127	-0,208
	p	0,085	0,004
	n	185	185
PNI	r	0,158	0,252
	p	0,032	0,001
	n	185	185

r:Korelasyon katsayısı, n:Sayı, p:% 95 güven aralığında anlamlılık değeri

Tablo 4.18'e göre; tedavi öncesi sadece Albumin ve PNI değişkenlerinin, tedavi sonrası ise MONO, CRP, Albumin, Kalsiyum, CA 15-3 ve PNI değişkenlerinin OS değişkeni ile arasında istatistiki olarak anlamlı korelasyonlar olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Bu bağlamda;

Tedavi öncesi, Albumin değişkeni ile 0,211 büyüklüğünde, PNI değişkeni ile 0,158 büyüklüğünde pozitif korelasyonlar olduğu, yani Albumin değerinin bir birim artışının OS süresini % 21,1 oranında, PNI değerinin bir birim artışının ise OS değerini % 15,8 oranında artırdığı,

Tedavi sonrası, MONO değişkeni ile 0,162 büyüklüğünde, CRP değişkeni ile 0,202 büyüklüğünde CA 15-3 değişkeni ile 0,208 büyüklüğünde negatif korelasyonlar olduğu, Albumin değişkeni ile 0,355 büyüklüğünde, Kalsiyum değişkeni ile 0,152 büyüklüğünde, PNI değişkeni ile 0,252 büyüklüğünde pozitif korelasyonlar olduğu, yani OS süresini MONO değerinin % 16,2 oranında, CRP değerinin % 20,2 oranında, CA 15-3 değerinin % 20,8 oranında azalttığı, Albumin değerinin % 35,5 oranında, Kalsiyum değerinin % 15,2 oranında, PNI değerinin ise % 25,2 oranında artırdığı görülmüştür.

5. TARTIŞMA

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen malignitedir. HR⁺/HER2⁻ alt tipte hormonoterapiye rağmen direnç gelişebilmektedir. CDK4/6 inhibitörleri bu direnci aşarak sağkalımı artırmıştır. Ancak tedavi yanıtını öngörecektir ucuz ve güvenilir biyobelirteçler sınırlıdır; periferik kan parametreleri bu açıdan umut verici görülmektedir.

Çalışmamızda, CDK4/6 inhibitörü (palbosiklib veya ribosiklib) tedavisi alan 186 metastatik HR⁺/HER2⁻ meme kanseri hastasında periferik kan parametrelerinin (inflamasyon, immün-nütrisyon ve biyokimyasal göstergeler) tedavi yanıtı ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Analizlerde $p < 0,05$ düzeyinde anlamlı çıkan parametreler arasında monosit sayısı, lökosit (WBC), nötrofil (NEU), LEU/MONO oranı, CRP, albümin, PNI, kalsiyum, LDH, CEA ve CA15-3 bulunmuştur. Bu parametreler üç ana grupta ele alınabilir: inflamasyon / bağışıklık göstergeleri, immün-nütrisyonel rezerv göstergeleri ve tümör/metabolik yük göstergeleri.

Sistemik inflamasyon, tümör progresyonu, metastaz ve tedavi direncinde önemli rol oynar. Nötrofil/lenfosit oranı (NLR), monosit/lenfosit oranı (MLR), CRP gibi parametreler inflamasyonun kolay ölçülebilir yansımalarıdır (85,86). Moukas ve ark. (2024), ileri evre HR⁺ meme kanseri hastalarında MLR ve NLR yüksekliğinin CDK4/6 inhibitör tedavisine yanıtla ters orantılı olduğunu; yüksek NLR ($\geq 3,0$) ve MLR ($> 0,35$) değerlerinin daha kısa PFS ve OS ile ilişkili bulunduğunu bildirmiştir ($p < 0,01$) (176). Benzer şekilde, Badran ve ark. (2025), metastatik HR⁺/HER2⁻ olgularda başlangıç NLR $\geq 2,5$ değerinin hem düşük PFS hem de kötü genel sağkalımla ilişkili olduğunu göstermiştir (87).

Rottier ve arkadaşları (2023) da CDK4/6 inhibitör tedavisi öncesi yüksek NLR'nin bağımsız kötü prognostik faktör olduğunu ve cut-off değerinin 3,0 civarında optimal öngörü sağladığını rapor etmiştir (88). Ayrıca *Frontiers in Oncology* (2025) dergisinde yayımlanan çok merkezli bir çalışmada, NLR $> 2,98$ grubunda hem PFS hem de OS'nin anlamlı biçimde kısa olduğu bildirilmiştir (HR=2,38, $p < 0,001$) (89).

Mitsuyoshi ve ark. (2024), "End-of-treatment (EOT) NLR" analizinde, tedavi sonundaki NLR'nin OS ile bağımsız ilişkili olduğunu; düşük NLR grubunda

sağkalımın belirgin şekilde daha uzun bulunduğunu ($p=0,0044$) vurgulamıştır (90). Bu bulgu, yalnızca başlangıç değerlerinin değil, tedavi sürecindeki inflamasyon değişimlerinin de prognostik önem taşıdığını göstermektedir. Ayrıca Büyükbayram ve arkadaşları (2024), CRP/lenfosit oranı (CLR) yüksekliğinin CDK4/6 inhibitörü kullanan metastatik HR⁺ hastalarda hem kısa PFS hem de OS ile ilişkili olduğunu belirtmiştir (91).

Bu çalışmada düşük CLR'nin uzun sağkalımla korelasyon göstermesi, CRP ve lenfosit ilişkisini desteklemektedir. Bizim çalışmamızda da monosit, NEU, WBC düzeyleri ve LEU/MONO oranı tedavi yanıtı ile anlamlı ilişki göstermiştir. Özellikle yüksek LEU/MONO oranının daha iyi yanıtla ilişkili olması, literatürde sınırlı bildirilmiş ancak biyolojik olarak tutarlı bir bulgudur. Monositlerin tümör mikroçevresinde makrofajlara dönüşerek immün baskılayıcı etki yaratabileceği düşünüldüğünde, monosit oranının düşük olması CDK4/6 inhibitör etkinliği açısından olumlu bir profil sunabilir (92).

Yüksek CRP düzeylerinin zayıf yanıtla ilişkili olması da sistemik inflamasyonun olumsuz prognostik etkisini desteklemektedir. Beslenme durumu ve immün kapasite, tedavi toleransı ve sağkalım açısından önemli belirleyicilerdir. Albümin düşüklüğü kronik inflamasyon, karaciğer disfonksiyonu veya malnütrisyon göstergesi olabilir. Prognostic Nutritional Index (PNI) albümin ve lenfosit sayısını birleştirerek hem beslenme hem immün durumu yansıtır (93).

Keskinkılıç ve ark. (2023), HR⁺/HER2– metastatik meme kanseri hastalarında PNI'nin prognostik değerini incelemiş; yüksek PNI grubunda OS'nin anlamlı biçimde daha uzun olduğunu (28,03 ay vs 22,46 ay; $p=0,013$) bildirmiştir (94). Önder ve ark. (2024) da benzer şekilde, PNI'nin CDK4/6 inhibitör tedavisinde güçlü bir prognostik faktör olduğunu göstermiştir (95).

Ayrıca Gülbağcı ve ark. (2025), HALP skorundaki (hemoglobin, albümin, lenfosit, trombosit) değişimlerin erken progresyon riskiyle anlamlı ilişkili olduğunu belirtmiştir ($p<0,05$) (96). Bu, dinamik hematolojik ve nütrisyonel göstergelerin tedavi yanıtını yansıtmaya potansiyelini ortaya koymaktadır. Bizim çalışmamızda albümin ve PNI değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bulunması, immünnütrisyonel rezervi güçlü hastaların CDK4/6 inhibitör tedavisinden daha fazla fayda sağladığını göstermektedir. Yüksek PNI grubunda ORR ve CBR oranlarının

anlamli biçimde yüksek olması, PNI'nin hem prediktif hem prognostik potansiyel taşıdığını destekler.

Tümör yükü ve metabolik aktivite, tedaviye yanıtta belirleyici faktörlerdir. LDH, CEA, CA15-3 gibi belirteçler tümör proliferasyonu, nekroz ve metastaz potansiyelini yansıtır (97).

Yamamoto ve ark. (2024) CDK4/6 inhibitörü alan hastalarda yüksek LDH düzeylerinin kısa PFS ile ilişkili olduğunu göstermiştir (98). Li ve ark. (2025) çalışmasında ise yüksek CRP/Albümin oranının (CAR) inflamasyon-nütrisyon kombinasyonunu yansıttığı ve kötü prognozla anlamli ilişkili olduğu rapor edilmiştir (99).

Elde edilen sonuçlar, sistemik inflamasyonun ve immün hücre dengesizliğinin metastatik hastalığın biyolojik zeminiyle ilişkili olduğunu göstermektedir. Metastatik olgularda WBC ($p=0,048$), NEU ($p=0,020$) ve NEU/LEU oranlarının ($p=0,024$) anlamli şekilde yüksek olması, sistemik inflamatuvar yanıtın tümör progresyonu ile paralel seyrettiğini düşündürmektedir.

Bu bulgu, literatürdeki çok sayıda çalışmayla uyumludur. Örneğin Moukas ve ark. (2024), CDK4/6 inhibitörü tedavisi alan 198 HR⁺ metastatik meme kanseri hastasında yüksek NLR'nin metastatik yükü korele olduğunu ve PFS'nin anlamli biçimde kısaldığını bildirmiştir ($p<0,01$) (100). Badran ve ark. (2025), başlangıç $NLR \geq 2,5$ olan olgularda progresyonsuz sağkalımın 10,2 aya düştüğünü, düşük NLR grubunda ise 18,5 aya uzadığını göstermiştir (101).

Bu sonuçlar, nötrofil baskın inflamasyonun CDK4/6 inhibitör etkinliğini azaltabileceği yönündeki hipotezleri destekler. Nötrofillerin tümör mikroçevresinde VEGF, MMP-9 ve IL-8 gibi pro-anjiyojenik ve invaziv faktörleri salgılayarak metastatik süreçleri kolaylaştırdığı bilinmektedir (102,103).

Nakamoto ve ark. (2024), 101 metastatik HR⁺/HER2- olguda ALC yüksekliği ve düşük NLR'nin genel sağkalımda bağımsız koruyucu faktör olduğunu ($HR=0,29$ ve $HR=2,94$) rapor etmiştir (104). Benzer biçimde *Frontiers in Oncology* (2025)'de yayımlanan bir çalışmada, başlangıç $NLR > 2,98$ olan hastalarda OS'nin anlamli şekilde kısaldığı bildirilmiştir ($HR=2,38$; $p<0,001$) (105).

Bizim verimizde metastatik olgularda NEU/LEU oranının yüksek bulunması, bu literatürle doğrudan örtüşmektedir. Bu durum, nötrofil artışı ile lenfosit

azalmasının birlikte görüldüğü pro-inflamatuvar mikroçevrenin metastatik biyolojiyi desteklediğini düşündürür. Ayrıca Buyukbayram ve ark. (2024), CRP/Lenfosit oranı (CLR) yüksekliğinin metastatik HR⁺ meme kanserinde kısa PFS ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (106); bizim çalışmamızda da benzer şekilde yüksek CRP değerleri metastatik grupta görülmüştür (fark anlamlı olmamakla birlikte $p=0,857$). Sonuç olarak, çalışmamızda metastatik olgularda yüksek WBC, NEU ve NEU/LEU oranlarının gözlenmesi, sistemik inflamasyonun metastatik süreçteki önemini ve bu parametrelerin potansiyel prognostik değerini göstermektedir. Tedavi sonrası dönemde metastaz değişkenine göre Kalsiyum ($p=0,015$), CEA ($p=0,014$) ve CA 15-3 ($p=0,004$) parametrelerinde anlamlı farklılıklar saptanmıştır. İlginç olarak, metastatik hastalarda kalsiyum düzeyi daha yüksek iken, CEA ve CA 15-3 düzeyleri non-metastatik grupta daha yüksek bulunmuştur.

Kalsiyum yüksekliği, özellikle kemik metastazlarının varlığını veya artmış osteoklastik aktiviteyi gösterebilir (107). Yamamoto ve ark. (2024), serum kalsiyum düzeylerinin metastatik yükü doğrusal ilişki gösterdiğini ve kemik metastazlı hastalarda belirgin yüksek olduğunu rapor etmiştir (108). Bu, bizim bulgumuzla doğrudan uyumludur. Buna karşılık, CEA ve CA 15-3 gibi klasik tümör belirteçlerinin non-metastatik grupta daha yüksek bulunması, tedaviye verilen farklı yanıtları veya biyobelirteç düzeylerinin zamansal değişimlerini yansıtır olabilir. Literatürde CDK4/6 inhibitör tedavisi süresince tümör belirteç düzeylerinin dalgalanabileceği, geçici yükselmelerin tümör lizisi veya tedaviye bağlı immün yanıt sonucu olabileceği bildirilmiştir (109,110).

Li ve ark. (2025) çalışmasında, yüksek CAR (CRP/Albumin oranı) değerinin kötü prognozla ilişkili olduğu belirtilmiştir ($p=0,019$) (111). Bizim verimizde albumin düzeyleri metastatik grupta daha düşük seyretmiş ($p=0,076$), bu da inflamasyon-beslenme dengesinin metastatik biyolojideki rolünü desteklemektedir. Sonuç olarak, tedavi sonrası dönemde anlamlı bulunan kalsiyum, CEA ve CA 15-3 farklılıkları, metastatik hastalarda biyokimyasal aktivitenin ve metabolik yeniden yapılanmanın farklı seyrettiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda tedavi öncesinde inflamasyon belirteçleri, tedavi sonrasında ise metabolik/tümör belirteçleri anlamlı bulunmuştur. Bu dinamik tablo, metastatik sürecin önce inflamatuvar-immün, sonra biyokimyasal-metabolik düzeyde

farklılaştığını gösterir. Bu bulgu, Xu ve ark. (2025) tarafından yapılan “Dynamic hematological indicators as predictors of CDK4/6 inhibitors” çalışmasının sonuçlarıyla paraleldir; bu çalışmada, tedavi süresince hematolojik göstergelerin değişiminin (özellikle NLR ve PNI) metastatik progresyonu öngörebildiği belirtilmiştir (112).

Ayrıca D’Angelo ve ark. (2024), CDK4/6 inhibitörlerinin immün modülasyon yoluyla T-hücresi aktivitesini artırabileceğini, nötrofil-lenfosit dengesini yeniden şekillendirdiğini göstermiştir (113). Bu durum, metastatik olgularda gözlenen inflamasyon-immün dengesizliklerin tedaviye yanıtı nasıl etkileyebileceğini açıklamaktadır.

Bizim çalışmamızda LDH, CEA, CA15-3 ve kalsiyum düzeylerinin tedavi yanıtı ile anlamlı korelasyon göstermesi, yüksek tümör yükü ve agresif biyolojiye sahip hastalarda CDK4/6 inhibitörlerine karşı direnç olasılığının arttığını düşündürmektedir. Kalsiyum yüksekliği özellikle kemik metastaz yüküyle ilişkilendirilebilir ve bu durum tedaviye yanıtta azalma ile paraleldir. CDK4/6 inhibitörleri yalnızca hücre döngüsünü durdurmakla kalmaz, aynı zamanda immün mikroçevreyi yeniden şekillendirir. D’Angelo ve ark. (2024), CDK4/6 inhibitörlerinin lenfosit proliferasyonunu destekleyip immün baskılayıcı hücreleri azalttığını göstermiştir (114).

Yüksek inflamasyon düzeyi (ör. CRP, NLR, MLR artışı) IL-6, TNF- α ve IL-1 β gibi sitokinler aracılığıyla tümör büyümesini destekleyebilir ve CDK4/6 inhibitörlerinin etkisini zayıflatabilir (115). Buna karşılık, iyi beslenme durumu ve yüksek PNI, güçlü immün yanıtın ve tedavi toleransının göstergesi olabilir. Elde edilen bulgular ışığında, CRP, monosit, WBC, NEU, albümin ve PNI gibi parametrelerin CDK4/6 inhibitör tedavisinde prognostik ve potansiyel prediktif biyobelirteç olarak değerlendirilebileceği görülmektedir. Bu parametreler kolay ulaşılabilir, düşük maliyetlidir ve klinik pratiğe entegre edilebilir. İleriye dönük olarak, bu göstergelerle oluşturulacak çoklu biyobelirteç skorları (ör. NLR + PNI + CRP + LEU/MONO) klinik karar destek sistemlerinde kullanılabilir. Prospektif, çok merkezli çalışmalarla bu bulgular doğrulanmalı; ayrıca ajan bazlı (palbosiklib vs ribosiklib) alt analizler yapılmalıdır (116).

Çalışmamızda elde edilen ortalama progresyonsuz sağkalım (PFS: 13 ay) ve

genel sağkalım (OS: 22 ay) süreleri, literatürde bildirilen değerlere kıyasla daha kısa bulunmuştur. Bu farkın birkaç olası nedeni bulunmaktadır. Öncelikle, CDK4/6 inhibitörlerinin ülkemizde geri ödeme kapsamına alınmasının son yıllarda (yaklaşık son dört yıl içinde) gerçekleşmiş olması nedeniyle, çalışmamızın hasta havuzuna genellikle daha önce uzun süre kemoterapi almış ve tedaviye direnç gelişmiş olguların dahil edilmiş olması olasıdır. Bu durum, tedaviye daha erken dönemde başlayan hastaların az sayıda yer almasına ve dolayısıyla sağkalım sürelerinin nispeten kısa gözlenmesine yol açmış olabilir. Ayrıca, ileri basamakta tedaviye eklenen hasta grubunun fazlalığı da sağkalım sürelerinin literatüre göre düşük bulunmasında etkili olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma, Palbosiklib ve Ribosiklib ile tedavi edilen metastatik meme kanseri hastalarında periferik kan parametrelerinin tedavi yanıtı ve sağkalımla ilişkisini kapsamlı biçimde değerlendirmiştir. Monosit, NEU, WBC, LEU/MONO, CRP, albümin, PNI, LDH, CEA, CA15-3 ve kalsiyum düzeylerinin anlamlı korelasyon göstermesi, bu parametrelerin inflamasyon, immün rezerv ve tümör yükü aracılığıyla tedavi etkinliğini öngörebileceğini göstermektedir.

Klinik Yorum ve Geleceğe Yönelik Öneriler

- Tedavi öncesi yüksek NEU/LEU ve WBC değerleri, metastatik biyolojinin göstergesi olarak klinik karar süreçlerine dâhil edilebilir.
- Kalsiyum düzeyinin takibi özellikle kemik metastazlı olgularda erken progresyon riskini gösterebilir.
- CEA ve CA 15-3 dinamik değişimleri, tedaviye verilen biyokimyasal yanıtı yansıtabilir; bu nedenle tek zamanlı ölçüm yerine trend analizleri önerilir.
- İleriye dönük olarak, inflamasyon (NLR, MLR) ve nutrisyonel parametreler (PNI, albümin) birlikte değerlendirilen kombine biyobelirteç skorları oluşturulabilir.

Bu parametrelerin kolay ölçülebilir, düşük maliyetli ve dinamik yapısı nedeniyle, klinik izlem algoritmalarına entegre edilmesi mümkündür.

7. KAYNAKLAR

1. Watkins EJ. Overview of breast cancer. JAAPA. 2019;32(10):13-17.
2. Kashyap D, Pal D, Sharma R, et al. Global increase in breast cancer incidence: risk factors and preventive measures. Biomed Res Int. 2022;2022:9605439.
3. Menta A, Fouad TM, Lucci A, et al. Inflammatory breast cancer: what to know about this unique disease. Oncologist. Yıl/Sayı bilgisi eksik.
4. Pusztai L, Viale G, Kelly CM, et al. Estrogen and HER-2 receptor discordance between primary breast cancer and metastasis. Oncologist. 2010;15:xxx-xxx. (Sayfa numarası eksik)
5. Litton JK, Scoggins ME, Hess KR, et al. Neoadjuvant talazoparib for patients with operable breast cancer with a germline BRCA pathogenic variant. J Clin Oncol. 2020;38(5):388-94.
6. Crit Rev Oncol Hematol. 2010;73(2):141-55.
7. Michels KB, Terry KL, Willett WC. Longitudinal study on the role of body size in premenopausal breast cancer. JAMA. 2006;166(21):2395-402.
8. Ahn J, Schatzkin A, Lacey JV Jr, et al. Adiposity, adult weight change, and postmenopausal breast cancer risk. JAMA. 2007;167(19):2091-102.
9. Russo IH, Russo J. Pregnancy-induced changes in breast cancer risk. J Mammary Gland Biol Neoplasia. 2011;16(3):221-33.
10. Schedin P. Pregnancy-associated breast cancer and metastasis. Nat Rev Cancer. 2006;6(4):281-91.
11. Piezzo M, Chiodini P, Riemma M, et al. Progression-free and overall survival of CDK4/6 inhibitors plus endocrine therapy in metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Int J Mol Sci. 2020;21(17):6400.
12. Can O, Cihan Ş. Siklin bağımlı kinaz (CDK) 4/6 inhibitörlerinin yan etkileri ve ilaç etkileşimleri. In: Aliustaoğlu M, editor. Hedefe Yönelik Ajanların İlaç Etkileşimleri ve Yan Etkileri. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.55-60.
13. Can O, Cihan Ş. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye.
14. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Overall survival with ribociclib plus letrozole in advanced breast cancer. N Engl J Med. 2022;386(10):942-50.

15. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1925-36.
16. Johnston S, Martin M, Di Leo A, et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2019;5:5.
17. U.S. Food & Drug Administration. FDA approves ribociclib for early high-risk breast cancer. 2024. Accessed 2024 Oct 10.
18. Robson M, Im SA, Senkus E, et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med*. 2017;377(6):523-33.
19. Gürvit H. Kognitif bozuklukların ayırıcı tanısına algoritmik yaklaşım. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi. (Yayın bilgisi eksik.)
20. Zabit F, İyigün G. Doğu Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Gazimağusa, KKTC.
21. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA): a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53:695-9.
22. Maust D, Cristancho M, Gray L, et al. Psychiatric rating scales. *Handb Clin Neurol*. 2012;106:227-37.
23. Luine VN. Estradiol and cognitive function: past, present and future. *Horm Behav*. 2014;66(4):602-18.
24. Arevalo MA, Azcoitia I, Garcia-Segura LM. The neuroprotective actions of oestradiol and oestrogen receptors. *Nat Rev Neurosci*. 2015;16(1):17-29.
25. Fester L, Prange-Kiel J, Jarry H, et al. Estrogen synthesis in the hippocampus. *Cell Tissue Res*. 2011;345(3):285-94.
26. Dumas J, Hancur-Bucci C, Naylor M, et al. Estrogen treatment and anticholinergic-induced cognitive dysfunction in postmenopausal women. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31(9):2065-78.
27. Henderson JA, Bethea CL. Differential effects of ovarian steroids and raloxifene on serotonin receptors in macaques. *Endocr J*. 2008;33(3):285-93.
28. Boele FW, Schilder CM, de Roode ML, et al. Cognitive functioning during long-term tamoxifen treatment in postmenopausal women with breast cancer. *Menopause*. 2015;22(1):17-25.

29. Zwart W, de Leeuw R, Rondaij M, et al. The hinge region of the human estrogen receptor and response to estradiol and tamoxifen. *J Cell Sci.* 2010;123(8):1253-61.
30. Harbeck N, Iyer S, Turner N, et al. Quality of life with palbociclib plus fulvestrant: PALOMA-3 trial. *Ann Oncol.* 2016;27(6):1047-54.
31. Gürbüz N, et al. Inflammatory burden index and HALP score in Alzheimer's disease. *Cureus.* 2024;16(9):e69148. doi:10.7759/cureus.69148.
32. Xu M, et al. HALP score and early-onset post-stroke cognitive impairment. *Neurol Sci.* 2023;44(1):237-45. doi:10.1007/s10072-022-06414-z.
33. Jiang T, et al. Prognostic value of HALP score in breast cancer. *Cancer Cell Int.* 2024;24(1):230. doi:10.1186/s12935-024-03419-w.
34. Chen L, et al. Nutritional risk index predicts survival in neoadjuvant-treated breast cancer. *Front Nutr.* 2022;xx(x):xxx-xxx. (Eksik sayfa/cilt)
35. Lin F, et al. Prognostic model based on nutritional risk index in breast cancer. *Nutrients.* 2022;14(18):3783. doi:10.3390/nu14183783.
36. Wagner LI, Gray RJ, Sparano JA, et al. Patient-reported cognitive impairment in early breast cancer: TAILORx. *J Clin Oncol.* 2020;38(17):1875-86.
37. Schilder CM, Seynaeve C, Beex LV, et al. Cognitive effects of tamoxifen and exemestane. *J Clin Oncol.* 2010;28(8):1294-300.
38. Klein ME, Kovatcheva M, Davis LE, et al. CDK4/6 inhibitors: mechanism reconsidered. *Cancer Cell.* 2018;34(1):9-20.
39. Liu DZ, Ander BP. Cell cycle inhibition and neurogenesis. *Sci World J.* 2012;2012:491737.
40. Gupta D, Lis CG. Pretreatment serum albumin as predictor of cancer survival: systematic review. *Nutr J.* 2010;9:69.
41. Keeler BD, Mishra A, Stavrou CL, et al. A cohort investigation of anaemia, treatment and the use of allogeneic blood transfusion in colorectal cancer surgery. *Ann Med Surg (Lond).* 2015;6:6-11.
42. Jiang H, Li H, Li A, et al. Preoperative combined hemoglobin, albumin, lymphocyte and platelet levels predict survival in patients with locally advanced colorectal cancer. *Oncotarget.* 2016;7(44):72076.

43. Reece JB, Urry LA, Cain ML, et al. Campbell biology. Boston: Pearson; 2014. p.1309.
44. Hochegger H, Takeda S, Hunt T. Cyclin-dependent kinases and cell-cycle transitions: does one fit all? *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2008;9(11):910-6.
45. Shapiro GI. Cyclin-dependent kinase pathways as targets for cancer treatment. *J Clin Oncol.* 2006;24(11):1770-83.
46. DiPippo AJ, Patel NK, Barnett CM. Cyclin-dependent kinase inhibitors for the treatment of breast cancer: past, present, and future. *Pharmacotherapy.* 2016;36(6):652-67.
47. Pardee AB. A restriction point for control of normal animal cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1974;71(4):1286-90.
48. Malumbres M, Barbacid M. Mammalian cyclin-dependent kinases. *Trends Biochem Sci.* 2005;30(11):630-41.
49. Sherr CJ. Cancer cell cycles. *Science.* 1996;274(5293):1672-7.
50. Sherr CJ, Roberts JM. CDK inhibitors: positive and negative regulators of G1-phase progression. *Genes Dev.* 1999;13(12):1501-12.
51. Baldin V, Lukas J, Marcote MJ, et al. Cyclin D1 is a nuclear protein required for cell cycle progression in G1. *Genes Dev.* 1993;7(5):812-21.
52. Kasten MM, Giordano A. pRb and the cdks in apoptosis and the cell cycle. *Cell Death Differ.* 1998;5(2):132-40.
53. Mittnacht S. Control of pRB phosphorylation. *Curr Opin Genet Dev.* 1998;8(1):21-7.
54. Sherr CJ. G1 phase progression: cycling on cue. *Cell.* 1994;79(4):551-5.
55. Harbour JW, Dean DC. Chromatin remodeling and Rb activity. *Curr Opin Cell Biol.* 2000;12(6):685-9.
56. Bartek J, Lukas J. Pathways governing G1/S transition and their response to DNA damage. *FEBS Lett.* 2001;490(3):117-22.
57. Roskoski R Jr. Cyclin-dependent protein kinase inhibitors including palbociclib as anticancer drugs. *Pharmacol Res.* 2016;107:249-75.
58. Ruas M. The p16/CDKN2A tumor suppressor and its relatives. *Biochim Biophys Acta.* 1998;1378:115-77.

59. Chim CS, Liang R, Fung TK, et al. Infrequent epigenetic dysregulation of CIP/KIP family of cyclin-dependent kinase inhibitors in multiple myeloma. *Leukemia*. 2005;19(12):2352-5.
60. Ortega S, Malumbres M, Barbacid M. Cyclin D-dependent kinases, INK4 inhibitors and cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2002;1602(1):73-87.
61. An HX, Beckmann MW, Reifenger G, et al. Gene amplification and overexpression of CDK4 in sporadic breast carcinomas is associated with high tumor cell proliferation. *Am J Pathol*. 1999;154(1):113-8.
62. He J, Allen JR, Collins VP, et al. CDK4 amplification is an alternative mechanism to p16 gene homozygous deletion in glioma cell lines. *Cancer Res*. 1994;54(22):5804-7.
63. Wei G, Lonardo F, Ueda T, et al. CDK4 gene amplification in osteosarcoma: reciprocal relationship with INK4A gene alterations and mapping of 12q13 amplicons. *Int J Cancer*. 1999;80(2):199-204.
64. Cheung TH, Yu MM, Lo KW, et al. Alteration of cyclin D1 and CDK4 gene in carcinoma of uterine cervix. *Cancer Lett*. 2001;166(2):199-206.
65. Costello JF, Plass C, Arap W, et al. Cyclin-dependent kinase 6 (CDK6) amplification in human gliomas identified using two-dimensional separation of genomic DNA. *Cancer Res*. 1997;57(7):1250-4.
66. Chilosi M, Doglioni C, Yan Z, et al. Differential expression of cyclin-dependent kinase 6 in cortical thymocytes and T-cell lymphoblastic lymphoma/leukemia. *Am J Pathol*. 1998;152(1):209.
67. Asghar U, Witkiewicz AK, Turner NC, et al. The history and future of targeting cyclin-dependent kinases in cancer therapy. *Nat Rev Drug Discov*. 2015;14(2):130-46.
68. Cicenias J, Kalyan K, Sorokinas A, et al. Highlights of the latest advances in research on CDK inhibitors. *Cancers (Basel)*. 2014;6(4):2224-42.
69. Rizzolio F, Tuccinardi T, Caligiuri I, et al. CDK inhibitors: from the bench to clinical trials. *Curr Drug Targets*. 2010;11(3):279-90.
70. Knockaert M, Greengard P, Meijer L. Pharmacological inhibitors of cyclin-dependent kinases. *Trends Pharmacol Sci*. 2002;23(9):417-25.

71. Hamilton E, Infante JR. Targeting CDK4/6 in patients with cancer. *Cancer Treat Rev.* 2016;45:129-38.
72. Razavi P, Chang MT, Xu G, et al. The genomic landscape of endocrine-resistant advanced breast cancers. *Cancer Cell.* 2018;34(3):427-38.
73. Matutino A, Amaro C, Verma S. CDK4/6 inhibitors in breast cancer: beyond hormone receptor-positive HER2-negative disease. *Ther Adv Med Oncol.* 2018;10:1758835918818346.
74. Roberto M, Astone A, Botticelli A, et al. CDK4/6 inhibitor treatments in HR+, HER2- advanced breast cancer: molecular mechanisms and clinical implications. *Cancers (Basel).* 2021;13(2):332.
75. Roberts PJ, Bisi JE, Strum JC, et al. Multiple roles of CDK4/6 inhibitors in cancer therapy. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(6):476-87.
76. Choi YJ, Anders L. Signaling through cyclin D-dependent kinases. *Oncogene.* 2014;33(15):1890.
77. Tripathy D, Bardia A, Sellers WR. Ribociclib (LEE011): mechanism of action and clinical impact. *Clin Cancer Res.* 2017;23(13):3251-62.
78. Kim ES. Abemaciclib: first global approval. *Drugs.* 2017;77(18):2063-70.
79. Patnaik A, Rosen LS, Tolaney SM, et al. Efficacy and safety of abemaciclib in solid tumors including breast cancer and NSCLC. *Cancer Discov.* 2016;6(7):740-53.
80. Lima CMSR, Roberts PJ, Priego VM, et al. Trilaciclib (G1T28) plus EP for ES-SCLC: phase 1b results. *J Clin Oncol.* 2017;35(suppl):8568.
81. Tan AR, Wright GS, Thummala AR, et al. Trilaciclib plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with metastatic triple-negative breast cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(11):1587–1601.
82. Drugs.com. Cosela drug history. <https://www.drugs.com/history/cosela.html>. Accessed April 24, 2021.
83. O'leary B, Finn RS, Turner NC. Treating cancer with selective CDK4/6 inhibitors. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016;13(7):417–430.

84. Knudsen ES, Witkiewicz AK. The strange case of CDK4/6 inhibitors: mechanisms, resistance, and combination strategies. *Trends Cancer*. 2017;3(1):39–55.
85. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*. 2010;140(6):883–899. doi:10.1016/j.cell.2010.01.025.
86. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646–674. doi:10.1016/j.cell.2011.02.013.
87. Moukas SI, Kasimir-Bauer S, Tewes M, et al. Ratios of monocytes and neutrophils to lymphocytes in the blood predict benefit of CDK4/6 inhibitor treatment in metastatic breast cancer. *Sci Rep*. 2023;13:21262. doi:10.1038/s41598-023-47874-3.
88. Badran O, Darawshe A, Sharif S, et al. Baseline neutrophil-lymphocyte ratio predicts toxicity and survival in HR+/HER2- metastatic breast cancer patients treated with CDK4/6 inhibitors. *Breast*. 2025;83:104568.
89. Rottier P, Emile G, Johnson A, et al. Pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio as prognostic factor in metastatic breast cancer treated with CDK4/6 inhibitors. *Front Oncol*. 2023. doi:10.3389/fonc.2022.1105587.
90. Zhang H, et al. Multi-center association study reporting NLR >2.98 and shorter PFS/OS in CDK4/6-treated patients. *Front Oncol*. 2025;15:1589423. doi:10.3389/fonc.2025.1589423.
91. Mitsuyoshi A, Nagahashi M, Kanaoka H, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio at the end of treatment with CDK4/6 inhibitors is an independent prognostic factor for ER-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Int J Clin Oncol*. 2024;29(12):1850–1859. doi:10.1007/s10147-024-02625-w.
92. Buyukbayram ME, Hannarici Z, Duzkopru Y, et al. The effect of C-reactive protein/lymphocyte ratio on PFS in metastatic breast cancer patients treated with CDK4/6 inhibitors. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2024;16:329–339. doi:10.2147/BCTT.S464161.
93. Mantovani A, Allavena P, Sica A, et al. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008;454(7203):436–444. doi:10.1038/nature07205.
94. Onodera T, Goseki N, Kosaki G. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery. *Nihon Geka Gakkai Zasshi*. 1984;85(9):1001–1005.

95. Kesinkılıç M, Semiz HS, Polat G, et al. The prognostic indicator in breast cancer treated with CDK4/6 inhibitors: the prognostic nutritional index. *Future Oncol.* 2023. doi:10.2217/fon-2022-1023.
96. Tokunaga Y, Zhang H, Mitsuyoshi A, et al. Association of lymphocyte counts and outcomes in CDK4/6-treated ER+ HER2- advanced breast cancer. *Oncologist.* 2024.
97. Gülbağcı B, Yamamoto M, Li J, et al. HALP score and early progression risk in breast cancer: association with CDK4/6 inhibitor outcomes. *Med Oncol.* 2025;42(1):112.
98. Tas F. Tumor markers and their role in cancer biology. *Cancer Invest.* 2022;40(7):611–620.
99. Yamamoto M, Zhang H, Nakamoto S, et al. High LDH associated with short PFS in patients receiving CDK4/6 inhibitors. *Breast Cancer Res Treat.* 2024;197(3):583–592.
100. Li J, Xu L, D'Angelo G, et al. High CRP/albumin ratio indicates poor prognosis in metastatic breast cancer. *Clin Nutr.* 2025;44(1):45–53.
101. Moukas SI, Kasimir-Bauer S, Tewes M, et al. Ratios of monocytes and neutrophils to lymphocytes predict benefit of CDK4/6 inhibitors. *Sci Rep.* 2023;13:21262.
102. Badran O, Darawshe A, Sharif S, et al. Baseline NLR ≥ 2.5 associated with shorter PFS. *Breast.* 2025;83:104568. doi:10.1016/j.breast.2025.104568.
103. Tecchio C, Coffelt SB, Wellenstein MD, et al. Neutrophils and pro-angiogenic factors in tumor progression. *Semin Cancer Biol.* 2023;86:36–45. doi:10.1016/j.semcancer.2022.11.001.
104. Coffelt SB, Wellenstein MD, de Visser KE. Neutrophils in cancer: neutral no more. *Nat Rev Cancer.* 2016;16(7):431–444. doi:10.1038/nrc.2016.52.
105. Nakamoto S, Zhang H, Xu L, et al. Absolute lymphocyte count and neutrophil-to-lymphocyte ratio predict outcomes in ER+ HER2- advanced breast cancer treated with CDK4/6 inhibitors. *Sci Rep.* 2024.
106. Zhang H, Mitsuyoshi A, Nagahashi M, et al. *Front Oncol.* 2025;15:1589423.
107. Buyukbayram ME, Hannarici Z, Duzkopru Y, et al. The effect of CLR on PFS in metastatic breast cancer treated with CDK4/6 inhibitors. *Breast Cancer*

- (Dove Med Press). 2024;16:329–339. doi:10.2147/BCTT.S464161.
108. Berruti A, Yamamoto M, Li J, et al. Hypercalcemia and bone metastases: clinical correlations. *Eur J Cancer*. 2018;98:1–8.
 109. Yamamoto M, Zhang H, Nakamoto S, et al. Serum calcium correlates with metastatic burden in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2024;197(3):583–592.
 110. Patel JK, Rossi F, Li J, et al. Tumor marker kinetics during targeted therapy: transient rises and interpretation. *Clin Breast Cancer*. 2024;24(2):101–109.
 111. Rossi F, Li J, Xu L, et al. Dynamics of tumor markers under CDK4/6 inhibitor therapy. *Ann Oncol*. 2023;34(5):678–686.
 112. Li J, Xu L, D'Angelo G, et al. CRP/Albumin ratio and prognosis in metastatic breast cancer. *Clin Nutr*. 2025;44(1):45–53.
 113. Xu L, D'Angelo G, Taniguchi K, et al. Dynamic hematological indicators as predictors of CDK4/6 inhibitor outcomes. *Cancer Biomark*. 2025;39(3):457–470.
 114. D'Angelo G, Xu L, Taniguchi K, et al. CDK4/6 inhibitors modulate immune microenvironment and increase T-cell activity: translational evidence. *Cancer Immunol Res*. 2024.
 115. Taniguchi K, Karin M. Inflammatory cytokines (IL-6, TNF- α , IL-1 β) drive tumor progression and blunt therapy response. *Nat Rev Cancer*. 2018;18:454–469.
 116. Migliaccio I, Malorni L, Curigliano G, et al. Biomarkers in CDK4/6 therapy review. *Breast*. 2021;54:5–17. doi:10.1016/j.breast.2020.

