T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

METASTATİK MEME KANSERİNDE B^2 PROGNOSTİK İNDEKSİN PROGNOZ BELİRLEMEDEKİ ROLÜ

DR. MEHMET MERİÇ ÇOBAN

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2023

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

METASTATİK MEME KANSERİNDE B^2 PROGNOSTİK İNDEKSİN PROGNOZ BELİRLEMEDEKİ ROLÜ

DR. MEHMET MERİÇ ÇOBAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. TUĞBA YAVUZŞEN

TEŞEKKÜR

Tezimin oluşturulmasında ve her aşamasında bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen Prof. Dr. Tuğba Yavuzşen'e, Prof. Dr. Işıl Somalı'ya, Uzm. Dr. Mehmet Uzun'a, Uzm. Dr. Özden Özer'e,

Her zaman, her koşulda yanımda olan canım babam, annem ve kardeşime,

Son olarak Dokuz Eylül'ün bana kazandırdığı, başıma gelen en güzel şey olan biricik eşim Damla Sel Çoban'a çok teşekkür ederim.

Mehmet Meriç Çoban – İzmir 2023

İÇİNDEKİLER

TABLOLAR DİZİNİ i

ŞEKİLLER VE GRAFİKLER DİZİNİ iii

KISALTMALAR iv

ÖZET vii

SUMMARY ix

1. GİRİŞ VE AMAÇ 1

2.GENEL BİLGİLER 3

2.1. MEME KANSERİ İNSİDANSI VE EPİDEMİYOLOJİSİ 3

2.2. MEME KANSERİ RİSK FAKTÖRLERİ 3

2.2.1. Değiştirilebilir risk faktörleri 4

2.2.1.1.Gelir, eğitim, sigorta durumu 4

2.2.1.2.Reprodüktif faktörler 4

2.2.1.3.Menapozal hormon kullanımı 5

2.2.1.4.Sigara, alkol, fitness ve beslenme 5

2.2.2. Değiştirilemeyen risk faktörleri 6

2.2.2.1.Yaş 6

2.2.2.2. Irk 6

2.2.2.3. Erken menarş, geç menapoz 7

2.2.2.4. Meme karakteristikleri 7

2.2.2.5. Genetik risk faktörleri 7

2.3. MEME KANSERİNDE TARAMA 9

2.3.1. Ortalama risk grubu için tarama 10

2.3.2. Orta risk grubu için tarama 11

2.3.3. Yüksek risk grubu için tarama 11

2.4. MEME KANSERİ KLİNİK BULGULARI VE TANISI 11

2.4.1. Klinik Bulgular 11

2.4.2. Tanı 11

2.4.2.1. Mamografi 12

2.4.2.2. Ultrasonografi 13

2.4.2.3. Manyetik rezonans görüntüleme 13

2.5. MEME KANSERLERİNİN SINIFLANDIRILMASI 13

2.5.1. Histopatolojik Sınıflandırma 13

2.5.2. Moleküler Sınıflandırma 14

2.6. MEME KANSERİNDE EVRELEME 15

2.6.1. AJCC TNM Evreleme Sistemi 15

2.6.1.1. Patolojik ve Klinik Evreleme 15

2.6.1.1.1. Primer Tümör 15

2.6.1.1.2. Bölgesel Lenf Nodları 16

2.6.1.1.3. Uzak Metastaz 18

2.6.1.2. Anatomik Evreleme 19

2.7. MEME KANSERİNDE PROGNOSTİK FAKTÖRLER 19

2.8. MEME KANSERİNDE TEDAVİ 21

2.8.1. Erken evre meme kanserinde tedavi 21

2.8.2. Lokal ileri meme kanserinde tedavi 22

2.8.3. Metastatik meme kanserinde tedavi 23

2.9. B^2 PROGNOSTİK INDEKS 23

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 25

3.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ 25

3.2. ARAŞTIRMANIN YERİ, ZAMANI VE PLANI 25

3.3. ARAŞTIRMANIN EVRENİ, ÖRNEKLEMİ VE ÇALIŞMA GRUPLARI 25

3.4. ARAŞTIRMANIN DEĞİŞKENLERİ 26

3.5. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI VE ÇALIŞMA MATERYALİ 26

3.5.1. Demografik, Klinik ve Patolojik Verilerin Değerlendirilmesi 26

3.5.2. Laboratuvar verilerinin değerlendirilmesi 28

3.6. VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ 28

3.7. ARAŞTIRMANIN SINIRLILIKLARI 29

3.8. ETİK KURUL ONAYI 29

4. BULGULAR 30

4.1. DEMOGRAFİK, KLİNİK VE PATOLOJİK BULGULAR 30

4.1.1. Meme Kanseri İntrinsik Subtiplerinin Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması 33

4.1.2. Meme Kanseri İntrinsik Subtiplerinde B^2PI Risk Gruplarının Dağılımı .. 35

4.1.3. B^2PI Risk Gruplarının Demografik ve Klinik Özellikleri 36

4.1.4. B^2PI Risk Gruplarında Metastaz Yerlerinin Değerlendirilmesi 37

4.1.5. B^2PI Skoru ile Menapoz İlişkisinin Değerlendirilmesi 38

4.2. SAĞKALIM ANALİZLERİ 38

4.2.1. Demografik Verilerin ve Klinik Özelliklerin Genel Sağkalım Üzerine Etkisi 38

4.2.2. Meme Kanseri İntrinsik Subtiplerinde Genel Sağkalım Değerlendirilmesi 41

4.2.3. Meme Kanseri İntrinsik Subtiplerinde B2PI Risk Gruplarının Genel Sağkalım Üzerine Etkisi 42

4.2.3.1 Triple Negatif Hastalar 42

4.2.3.2 Luminal A Hastalar 43

4.2.3.3 Luminal B HER2+ Hastalar 44

4.2.3.4. Luminal B HER2- Hastalar 46

4.2.3.5 Luminal B (HER2+ ve HER2-) Hastalar 47

4.2.3.6. Luminal A ve Luminal B Hastalar 48

4.2.3.7. HER2+ ER- Hastalar 50

4.2.3.8. Triple Negatif ve HER2+ER- Hastalar 51

4.2.4. B^2PI Risk Gruplarında Genel Sağkalım Değerlendirilmesi 52

4.2.5. B^2PI'in Meme Kanseri İntrinsik Subgruplarında Mortaliteyi Öngörme Gücü 53

4.2.6.CAR, LAR, NLR, PLR, MLR, SII, PIV ve PNI Skorlarının Sağkalım Üzerine Etkisi 54

4.2.7. CAR, LAR, NLR, PLR, MLR, SII, PIV ve PNI Skorlarının Mortaliteyi Öngörme Gücü 55

4.3. B^2PI RİSK SKORU İLE YAŞ, CAR, LAR, PLR, MLR, NLR, SII, PIV, PNI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ (NONPARAMETRİC SPEARMANS CORELATİONS) 56

5. TARTIŞMA 57

6. SONUÇ VE ÖNERİLER 67

7. KAYNAKLAR 68

8. EKLER 88

8.1. DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ ETİK KURUL ONAYI 88

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. ACR BI-RADS kategorileri

Tablo 2. Meme karsinomlarının moleküler sınıflandırılması

Tablo 3. Meme karsinomlarının histopatolojik sınıflandırılması

Tablo 4. B^2 Prognostik İndeks puanlama sistemi

Tablo 5. Demografik veriler, klinik özellikler ve patolojik bulgular

Tablo 6. İntrinsik subtiplerin demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo 7. Meme kanseri intrinsik subtiplerinde B^2PI risk gruplarının dağılımı

Tablo 8. Meme kanseri intrinsik subtiplerinde B^2PI risk gruplarının dağılımı (intrinsik subtipler üç gruba ayrıldığında)

Tablo 9. B^2PI risk gruplarının demografik ve klinik özellikleri

Tablo 10. B^2PI risk gruplarında metastaz yerlerinin değerlendirilmesi

Tablo 11. Menapoz durumu ve B^2PI skoru değerlendirilmesi

Tablo 12. Demografik verilerin ve klinik özelliklerin genel sağkalım üzerine etkisi

Tablo 13. Meme kanseri intrinsik subtiplerinde genel sağkalım değerlendirilmesi

Tablo 14. Triple negatif hastalarda B^2PI'in genel sağkalım üzerine etkisi

Tablo 15. Triple negatif hastalarda B^2PI'in genel sağkalım üzerine etkisinin Cox regresyon analizi

Tablo 16. Luminal A hastalarda B^2PI'in genel sağkalım üzerine etkisi

Tablo 17. Luminal A hastalarda B^2PI'in genel sağkalım üzerine etkisinin Cox regresyon analizi

Tablo 18. Luminal B HER2+ hastalarda B^2PI'in genel sağkalım üzerine etkisi

Tablo 19. Luminal B HER2+ hastalarda B^2PI'in genel sağkalım üzerine etkisinin Cox regresyon analizi

Tablo 20. Luminal B HER2- hastalarda B^2PI'in genel sağkalım üzerine etkisi

Tablo 21. Luminal B HER2- hastalarda B^2PI'in genel sağkalım üzerine etkisinin Cox regresyon analizi

Tablo 22. Luminal B (HER2+ ve HER2-) hastalarda B^2PI'in genel sağkalım üzerine etkisi

Tablo 23. Luminal B (HER2+ ve HER2-) hastalarda B^2PI'in genel sağkalım üzerine etkisinin Cox regresyon analizi

Tablo 24. Luminal A ve B (HER2+ ve HER2-) hastalarda B^2PI'in genel sağkalım üzerine etkisi

Tablo 25. Luminal A ve B (HER2+ ve HER2-) hastalarda B^2PI'in genel sağkalım üzerine etkisinin Cox regresyon analizi

Tablo 26. HER2+ ER- hastalarda B^2PI'in genel sağkalım üzerine etkisi

Tablo 27. HER2+ ER- hastalarda B^2PI'in genel sağkalım üzerine etkisinin Cox regresyon analizi

Tablo 28. Triple negatif ve HER2+ ER- hastalarda B^2PI'in genel sağkalım üzerine etkisi

Tablo 29. Triple negatif ve HER2+ ER- hastalarda B^2PI'in genel sağkalım üzerine etkisinin Cox regresyon analizi

Tablo 30. B^2PI risk gruplarında genel sağkalım değerlendirilmesi

Tablo 31. B^2PI risk gruplarında genel sağkalım değerlendirilmesinin Cox regresyon analizi

Tablo 32. B^2PI'in meme kanseri intrinsik subgruplarında mortaliteyi öngörme gücü (ROC analizi)

Tablo 33. CAR, LAR, NLR, PLR, MLR, SII, PIV ve PNI skorlarının sağkalım üzerine etkisi (Kaplan Meier analiz)

Tablo 34. CAR, LAR, NLR, PLR, MLR, SII, PIV ve PNI skorlarının mortaliteyi öngörme gücü (ROC analizi)

Tablo 35. B^2PI risk skoru ile yaş, CAR, LAR, PLR, MLR, NLR, SII, PIV ve PNI arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi (Nonparametric Speramans Corelations)

ŞEKİLLER VE GRAFİKLER DİZİNİ

Şekil 1. Yaş gruplarına göre genel sağkalım değerlendirilmesi

Şekil 2. ECOG-PS'e göre genel sağkalım değerlendirilmesi

Şekil 3. Tanı anında metastaz varlığına göre genel sağkalım değerlendirilmesi

Şekil 4. Menapoz durumuna göre genel sağkalım değerlendirilmesi

Şekil 5. Meme kanseri intrinsik subtiplerinde genel sağkalım değerlendirilmesi

Şekil 6. Triple negatif hastalarda B^2PI'in genel sağkalım üzerine etkisi

Şekil 7. Luminal A hastalarda B^2PI'in genel sağkalım üzerine etkisi

Şekil 8. Luminal B HER2+ hastalarda B^2PI'in genel sağkalım üzerine etkisi

Şekil 9. Luminal B HER2- hastalarda B^2PI'in genel sağkalım üzerine etkisi

Şekil 10. Luminal B (HER2+ ve HER2-) hastalarda B^2PI'in genel sağkalım üzerine etkisi

Şekil 11. Luminal A ve B (HER2+ ve HER2-) hastalarda B^2PI'in genel sağkalım üzerine etkisi

Şekil 12. HER2+ ER- hastalarda B^2PI'in genel sağkalım üzerine etkisi

Şekil 13. Triple negatif ve HER2+ ER- hastalarda B^2PI'in genel sağkalım üzerine etkisi

Şekil 14. B^2PI risk gruplarında genel sağkalım değerlendirilmesi

Şekil 15. CAR, LAR, NLR, PLR, MLR, SII, PIV ve PNI skorlarının mortaliteyi öngörme gücü (ROC analizi)

KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ACR BI-RADS: American College of Radiology Breast Imaging Reporting and Data System

ACS: American Cancer Society

AJCC: American Joint Committee on Cancer

ARK: Arkadaşları

AUC: Area under curve

BI-RADS: Breast Imaging Reporting and Data System

B^2PI: B^2 Prognostik İndeks

BT: Bilgisayarlı tomografi

CAR: Crp to albumin ratio

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

CI: Confidence interval

DEÜ: Dokuz Eylül Üniversitesi

DFS: Disease Free Survival

DCIS: Duktal karsinoma in situ

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status

ER: Östrojen Reseptörü

FISH: Fluorescence In Situ Hybridization

GA: Güven aralığı

GSK: Genel sağkalım

HER2: Human epidermal growth factor receptor 2

HR: Hazard Ratio

HBYS: Hasta bilgi yönetim sistemi

IHK: İmmünohistokimyasal

ITC: Isolated Tumor Cells

LAR: LDH to albumin ratio

LCIS: Lobüler karsinoma in situ

LN: Lenf Nodu

MRI: Magnetic Resonance Imaging

MBI: Molecular Breast Imaging

MFI: Metastasis Free Interval

MMG: Mamografi

MLR: Monocyte to lymhocyte ratio

NLR: Neutrophil to lymphocyte ratio

PEM: Pozitron emisyon mamografisi

PET: Pozitron emisyon tomografisi

PIV: Pan immune inflammation value

PLR: Platelet to lymphocyte ratio

PNI: Prognostic nutritional index

PR: Progesteron Reseptörü

RR: Rölatif Risk

RT: Radyoterapi

RT-PCR: Real time polymerase chain Reaction

SII: Systemic immune inflamation index

SLNB: Sentinel lenf nodu biyopsisi

TNM: Tümör, Nod, Metastaz Sınıflaması

USG: Ultrasonografi

ÖZET

METASTATİK MEME KANSERİNDE B^2 PROGNOSTİK İNDEKSİN PROGNOZ BELİRLEMEDEKİ ROLÜ

Dr Mehmet Meriç ÇOBAN

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 35330 Balçova/İzmir

Giriş ve Amaç: Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanserdir. Her yıl dünya çapında tahminen 1,67 milyon yeni meme kanseri vakası teşhis edilmektedir ve bu, teşhis edilen tüm kanser vakalarının %25'ini oluşturmaktadır. Meme kanseri heterojen ve kompleks bir hastalıktır. Meme kanserli kadınların %20 ile %30'u senkron veya metakron uzak metastazlar geliştirir ve dünya çapında yılda 400.000 ile 500.000 arası ölüme sebep olur. Metastatik meme kanserinin klinik davranışı hastalığın biyolojik heterojenliğinden ötürü öngörülemezdir. Standart tedavi ile tedavi edilen metastatik meme kanserinde sağkalım; hastalığın agresif gidenlerinde birkaç ay olabilirken, selim gidişatlılarda ise hayat kalitesinde majör limitasyonlar olmadan yıllar ile ifade edilebilir. Bu durum riske dayalı tedavi stratejilerini geliştirmek amacıyla prognostik faktörlerin tanımlanmasının önemini vurgulamaktadır. B^2 Prognostik İndeks (B^2PI) metastatik meme kanseri hastaları için, günlük pratikte kolayca erişilebilen parametrelere dayalı bir klinik karar verme aracıdır. Bu çalışma ile metastatik meme kanserli hastalardaki prognoz B^2PI kullanılarak saptanmaya çalışıldı. Literatürde sadece birkaç örneği olan ülkemizde daha önce çalışılmamış bu skorun tanı anından itibaren hastanın girdiği risk sınıfına göre tedavi planı yapılabilir mi sorusunun cevabına ışık tutmaya çalışıldı. Aynı zamanda daha önce hem meme hem de diğer birçok solid tümörde çalışılmış olan immün inflamasyon temelli; CAR, LAR, PNI, SII, PIV, PLO, NLR, MLR değerlerinin hem metastatik meme kanseri prognoz tayini hem de B^2PI ile korelasyonu değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem: Araştırmanın metodolojisi retrospektif-kesitsel olup; 1 Ocak 2010-1 Ocak 2021 yılları arasında D.E.Ü.T.F. Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda takipli, tanı anında metastatik olan meme kanseri ve tanı anında metastatik olmayıp takiplerinde metastaz gelişen meme kanseri tanılı 176 hasta dahil edildi. Çalışma evreni, dahil olma kriterlerine uyan tüm hastalar olarak belirlendi. Verilere, D.E.Ü.T.F. Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı kayıtlarından ve hastane

dijital arşiv kayıtlarından ulaşıldı. Hastaların klinik, demografik, laboratuvar ve patolojik verileri retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmamızın medyan izlem süresi 50,2±32,8 (1,1-145,4) aydır. Çalışmaya 176 hasta dahil edilmiş olup 111 (tüm hastaların %63,1'i) hasta de novo metastatikti. Hastaların ortalama yaşı 52,9±13,6'ydı. İzlemde 126 hasta (tüm hastaların %71,6'sı) exitus olmuştu. İntrinsik subtiplerin B^2PI ortancaları, B^2PI risk gruplarının her bir intrinsik subtipteki oranları, kemik metastaz oranları, akciğer metastaz oranları, B^2PI'in parametrelerinden olan diğer grubuna dahil olan metastazlar birbirlerinden anlamlı olarak farklı bulundu. B^2PI risk gruplarının, B^2PI'i oluşturan organ parametrelerinden sadece birine ve birden fazlasına metastaz yapma oranları, akciğer metastaz oranları, beyin metastaz oranları, karaciğer metastaz oranları, kemik iliği metastaz oranları, effüzyon metastaz oranları birbirinden anlamlı derecede farklı bulundu. Sağkalım analizlerinde premenapozal hastaların postmenapozallere göre, ECOG-PS 0 olan hastaların ECOG-PS 1 ve 2 olan hastalara göre, tanı anında metastazı olmayanların de novo metastatiklere göre, genel sağkalımı anlamlı derecede yüksek bulundu. İntrinsik subtiplerde B^2PI risk gruplarının genel sağkalım üzerine etkisi incelendiğinde; HER2+ ER- (HER2 aşırı ekspresyonu bulunan subtip) subtip hariç diğer subtiplerde B^2PI risk gruplarının genel sağkalımlarında anlamlı farklılıklar saptandı. B^2PI risk gruplarının genel sağkalımına bakıldığında düşük risk grubunun yüksek risk grubuna, orta risk grubunun yüksek risk grubuna göre median genel sağkalımı anlamlı olarak yüksek saptandı. İmmün inflamasyon temelli olan CAR, LAR, PNI, SII, PIV, PLO, NLR, MLR değerlerinin genel sağkalım üzerine etkisi saptanmadı. B^2PI ile PIV arasında zayıf ama istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu.

Sonuç: Metastatik meme kanseri heterojen bir klinik tablo olması sebebiyle prognoz değişken seyretmektedir. Bu sebeple riske dayalı tedavi stratejileri geliştirmek amacıyla prognostik faktörler tanımlanmalıdır. B^2PI metastatik meme kanseri hastaları için, günlük pratikte kolayca erişilebilen parametrelere dayalı bir klinik karar verme aracı olması sebebiyle prognoz tayini ve tedavi stratejileri geliştirilmesi amacıyla kullanabilir.

Anahtar kelimeler: Metastatik meme kanseri, B^2 prognostik indeks, prognoz, sağkalım

ABSTRACT

THE ROLE OF B^2 PROGNOSTIC INDEX IN DETERMINATION OF PROGNOSIS IN METASTATIC BREAST CANCER

Mehmet Meriç ÇOBAN, MD

Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, 35330 Balçova/Izmir

Introduction and Objective: Breast cancer is the most common cancer in women. An estimated 1,67 million new cases of breast cancer are diagnosed worldwide each year, accounting for 25% of all cancer cases diagnosed. Breast cancer is a heterogeneous and complex disease. Between 20% and 30% of women with breast cancer develop synchronous or metachronous distant metastases, causing 400,000 to 500,000 deaths per year worldwide. The clinical behavior of metastatic breast cancer is unpredictable due to the biological heterogeneity of the disease. Survival in metastatic breast cancer treated with standard therapy; while it may be a few months in aggressive course of disease, it can be expressed in years without major limitations in quality of life in benign course of disease. This highlights the importance of identifying prognostic factors in order to develop risk-based treatment strategies. The B^2 Prognostic Index (B^2PI) is a clinical decision-making tool for patients with metastatic breast cancer, based on parameters that are easily accessible in daily practice. In this study, the prognosis in patients with metastatic breast cancer was tried to be determined by using B^2PI. We tried to shed light on the answer to the question of whether a treatment plan can be made according to the risk class of the patient from the moment of diagnosis with this score, which has not been studied before in our country, which has only a few examples in the literature. At the same time, based on immune inflammation, which has been previously studied in both breast and many other solid tumors; the correlation of CAR, LAR, PNI, SII, PIV, PLO, NLR, MLR values with both metastatic breast cancer prognosis and B^2PI were evaluated.

Material and Method: The methodology of the research is retrospective-sectional. The study included 176 patients with breast cancer that was metastatic at the time of diagnosis and who developed metastasis during follow-up in Dokuz Eylül University Faculty of Medicine Hospital Department of Medical Oncology between January 1, 2010 and January 1, 2021. The study

population was defined as all patients who met the inclusion criteria. Data were obtained from Dokuz Eylül University Faculty of Medicine Hospital Department of Medical Oncology records and hospital digital archive records. The clinical, demographic, laboratory and pathological data of the patients were reviewed retrospectively.

Results: The median follow-up period of our study was 50.2±32.8 (1.1-145.4) months. 176 patients were included in the study, and 111 (63.1% of the patients) patients were de novo metastatic. The mean age of the patients was 52.9±13.6. In the follow-up, 126 patients (71.6% of the patients) died. B^2PI medians of intrinsic subtypes, rates of B^2PI risk groups in each intrinsic subtype, bone metastasis rates, lung metastasis rates, metastases included in the other group, which is one of the parameters of B^2PI, were found to be significantly different from each other. The rates of metastasis to only one or more of the organ parameters constituting B^2PI, lung metastasis rates, brain metastasis rates, liver metastasis rates, bone marrow metastasis rates, and effusion metastasis rates of B^2PI risk groups were found to be significantly different from each other. In the survival analysis, overall survival of premenopausal patients was significantly higher than postmenopausal patients, ECOG-PS 0 patients compared to ECOG-PS 1 and 2 patients, and those without metastases at the time of diagnosis compared to de novo metastatics. When the effect of B^2PI risk groups on overall survival in intrinsic subtypes was examined, significant differences were found in the overall survival of B^2PI risk groups in other subtypes except for the HER2+ ER- (subtype with HER2 overexpression) subtype. When the overall survival of the B^2PI risk groups was considered, the median overall survival of the low-risk group was found to be significantly higher than the high-risk group and the medium-risk group compared to the high-risk group. There was no effect of CAR, LAR, PNI, SII, PIV, PLO, NLR, MLR values, which are based on immune inflammation, on overall survival. A weak but statistically significant relationship was found between B^2PI and PIV.

Conclusion: The prognosis of metastatic breast cancer is variable because of its heterogeneous clinical picture. Therefore, prognostic factors should be defined in order to develop risk-based treatment strategies. B^2PI can be used to determine prognosis and develop treatment strategies for metastatic breast cancer patients, as it is a clinical decision-making tool based on parameters that are easily accessible in daily practice.

Keywords: Metastatic breast cancer, B^2 prognostic index, prognosis, survival

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanserdir. Kadınlardaki kanserden ölümlerinin en önemli sebebidir. 2020 yılında tahmini 2,26 milyon kadının meme kanserinden öldüğü düşünülmektedir (1,2). Günümüzde sistemik tedavilerdeki gelişmeler, destekleyici bakım ve modern tarama teknikleriyle erken teşhis sayesinde meme kanserinden ölüm oranı önemli ölçüde azalmıştır (1).

Morbiditesinin yüksek olmasına rağmen meme kanseri diğer agresif kanserlerden daha iyi prognoza sahiptir. Amerikan Kanser Derneği'ne göre meme kanserinin iki yıllık sağkalım oranı %91 iken 10 yıllık sağkalım oranı %84'tür. Bununla birlikte uzak metastaz gelişmesi durumunda sağkalım oranı büyük oranda azalır. Beş yıllık nispi sağkalım oranı lokalize hastalık için %99, bölgesel hastalık için %86, ileri evre hastalık için %27'ye düşer (3).

Diğer malign tümörlere kıyasla nispeten yüksek iki yıllık sağkalım oranına rağmen, uzak metastaz meme kanseri hastaları arasında uzun zamandır başlıca ölüm nedenidir. Meme kanseri en sık kemik, akciğer ve karaciğere metastaz yapar. Metastatik hastalık geliştikten sonra kullanılan tedavi modaliteleri sistemik kemoterapi, hormonoterapi ve hedefe yönelik tedaviyi içerir. Meme kanseri metastazını daha etkili önlemek ve tedavi etmek için kanserin klinik özellikleri hakkında daha fazla şey öğrenilmelidir. Metastatik meme kanseri hastaları arasındaki hayatta kalma süresi farklılıkları, tümörün patolojik alt tipi, tümör volümü, nodal durum gibi çeşitli klinik göstergeler ile ilişkilidir (4).

Tüm bilimsel ilerlemelere rağmen metastatik meme kanserinin klinik davranışı genel olarak öngörülemezdir. Bu durum metastatik meme kanserindeki biyolojik heterojenitenin ve reseptör değişikliklerinin bir yansımasıdır. Standart tedavi verilen metastatik meme kanserinde sağkalım; hastalığın agresif gidenlerinde birkaç ay olabilirken, selim gidişatlılarda ise hayat kalitesinde majör limitasyonlar olmadan yıllar ile ifade edilebilir. Hatta küçük ama önemli bir yüzdede sağkalım 10 yıl üzerine çıkmaktadır. Bu durum riske dayalı tedavi stratejileri geliştirmek için prognostik faktörlerin tanımlanmasının önemini vurgulamaktadır(5).

B^2 Prognostik İndeks (B^2PI) metastatik meme kanserli hastalar için günlük klinik pratikte kullanılan kolayca erişebilen rutin parametreler ile oluşturulmuş, risk klasifikasyonu sağlayan bir klinik karar verme aracıdır. Toplamda 10 parametre üzerinden hesaplanır. Bu paramereler; tanıdan metastaza kadar geçen süre (MFI), hormon reseptör durumu, karaciğer metastazı varlığı, effüzyon metastazı varlığı, beyin metastazı varlığı, kemik metastazı varlığı, kemik iliği

metastazı varlığı, yumuşak doku metastazı varlığı, akciğer metastazı varlığı ve son olarak skora puansal olarak katkısı olmayan diğer tüm metastatik alanlardır. Hastalar B^2PI'den aldığı sonuca göre üç risk grubuna ayrılır. Skorun 8 ve altındaki olduğu hastalar düşük riskli, skorun 9 ile 14 arasındaki değerleri için orta riskli, skorun 15 ve üzerindeki değerleri için yüksek riskli olarak sınıflandırılır. Bu skor bir Cox regresyon modeli geliştirilerek 942 hastada değerlendirilmiştir. Değerlendirme sonucunda; hormon reseptör durumu (HR), spesifik metastaz bölgeleri, metastaz gelişene kadar geçen süre (MFI) en önemli prognostik faktörler olarak saptanmıştır. B^2PI iki bağımsız doğrulama örneğinde dahili ve harici doğrulamaya tabi tutulmuştur (5).

Bu çalışma ile metastatik meme kanserli hastalardaki prognozu B^2PI kullanarak saptamaya çalıştık. Literatürde birkaç örneği olan ülkemizde daha önce çalışılmamış bu skorun tanı anından itibaren hastanın dahil olduğu risk sınıfına göre tedavi planı yapılabilir mi sorusunun cevabına ışık tutmaya çalıştık. Aynı zamanda metastatik meme kanserlerinin, bazı biyokimyasal belirteçler ve tam kan sayımı kullanarak immün inflamasyon temelli validasyou olan prognostik skorlar ile prognoz tayininin ve tedavi planının yapılıp yapılamayacağını, B^2PI ile bahsi geçen immün inflamasyon skorlarının korelasyonunu araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MEME KANSERİ İNSİDANSI VE EPİDEMİYOLOJİSİ

Dünyada ve Türkiye'de meme kanseri kadınlarda en yaygın görülen kanserdir (6,7). Meme kanseri kadınlarda kansere bağlı mortalitenin en sık sebebidir. 2020 yılında Dünyada yaklaşık 2,2 milyon kadına meme kanseri teşhisi konmuştur ve 2020 yılında yaklaşık 680000 kadının meme kanserinden öldüğü düşünülmektedir (6). Hayatları boyunca 8-10 kadından birinin meme kanserine yakalandığı düşünülmektedir (8).

Sistemik tedavilerdeki gelişmeler, destekleyici bakım önerileri ve daha erken tanı sayesinde meme kanserindeki mortalite önemli ölçüde azalmıştır. 2018 CDC verilerine göre ABD'de kadınlarda meme kanseri insidansı 126,8/100000, mortalitesi ise 19,8/100000 olarak saptanmıştır (1). Türkiye'de ise kadınlarda meme kanseri insidansı 46,6/100000, mortalite 12,9/100000 olarak saptanmıştır (6).

Akciğer ve kolon kanseri gibi birçok kanser türü insidansı azalırken, meme kanseri insidansı yavaşça artmaktadır. Bu yükselişin sebebi net değildir; ancak olası nedenler meme kanserine eşlik eden obezitenin artışı, alkol tüketiminin artışı ve küçük, çok erken evrede meme kanserlerini saptayabilen yüksek hassasiyette görüntüleme tekniklerinin kullanılmaya başlanması olarak sayılabilir (1).

Tek bir kurumdan ve nüfusa dayalı kayıt verilerinden elde edilen bilgilere göre tanı anında metastatik meme kanseri insidansı gelir seviyesi yüksek ülkelerde tüm meme kanseri vakalarının %3 ile %6'sını temsil ederken düşük ve orta gelirli ülkelerde bu oran %10 ile %30 arasında değişmektedir (9).

2.2. MEME KANSERİ RİSK FAKTÖRLERİ

Meme kanseri risk faktörleri günümüz tıbbında yapılan epidemiyolojik çalışmalar ışığında farklı şekillerde gruplandırılabilir. Temelde değiştirilebilen ve değiştirilemeyen risk faktörleri olarak gruplandırıldığında değiştirilebilen risk faktörleri; diyet, fiziksel aktivite, ekzojen hormon maruziyeti gibi faktörler iken değiştirilemeyen faktörler arasında yaş, ırk, cinsiyet, meme karakteristikleri gibi faktörler sayılabilir (10).

2.2.1. Değiştirilebilir Risk Faktörleri

2.2.1.1. Gelir, Eğitim, Sigorta durumu

Tüm dünyada meme kanseri sağkalımları arasında ülkelerin ortalama geliri, insani gelişme endeksine dayalı eşitsizlikler bulunmaktadır. Meme kanserinin mortalite/ insidans oranı insani gelişme indeksi çok yüksek olan ülkelerde; yüksek, orta, düşük olan ülkelere göre daha düşük bulunmuştur. Benzer eşitsizlikler ABD için de geçerlidir. İyi sosyoekonomik koşullarda yaşayan kadınlarda meme kanseri insidansında artış olmasına rağmen beş yıllık sağkalım, daha düşük sosyoekonomik koşullarda yaşayan kadınlara göre daha yüksektir (11,12). Sosyoekonomik düzeyin meme kanseri mortalitesi üzerine etkisi; diyet, ilk parite yaşı, fiziksel aktivite, sağlık hizmetine ulaşabilme gibi çeşitli faktörlerle açıklanabilir (12).

Eğitim seviyesi, kötü meme kanseri sonuçlarıyla ters orantılıdır. Düşük eğitim düzeyine sahip bölgelerde yaşayan kadınlarda; metastatik süreç gelişimi, daha büyük tümör boyutları, triple negatif tümörler, yüksek düzeyli meme kanseri gelişimi daha fazladır. Aynı zamanda sağlık masraflarının sigorta tarafından karşılanması sağlık hizmetlerine erişimi etkileyebilir ve tanı anında meme kanseri evresini etkileyebilir. Sağlık hizmetlerine erişimin azalması kötü sonuçlarla da ilişkilendirilmiştir. Sigortası olmayan kadınlarda meme kanserinden ölüm oranı daha yüksektir (11).

2.2.1.2. Reprodüktif Faktörler

Geç yaşta çocuk sahibi olma, küçük aile boyutu, hormonal kontraseptifler, emzirme süresinin kısalması artmış meme kanseri riski ile ilişkilidir (11,13). Aksine genç yaşta çocuk sahibi olma ve daha fazla çocuk sahibi olma meme kanseri riskini azaltır. İlk doğumun ertelendiği her bir yıl için premenapozal meme kanseri riski %5 artar. Artan parite, genel olarak, uzun vadede bir koruyucu özelliktir. Her tam dönem gebelik, postmenopozal meme kanseri riskinde %12'lik bir azalmaya yol açar. Doğumdan sonra geçici (yaklaşık 10 yıl) bir risk artışı olmasına rağmen, multipar kadınlarda kümülatif meme kanseri insidansı daha düşüktür. Bir yıl veya daha uzun süre emzirme, bir kadının genel meme kanseri riskini azaltır (emzirmenin her 12 ayı için %4 azalır). Hormonal kontraseptiflerle ilgili olarak, daha erken başlangıç yaşı ve daha yüksek östrojen formülasyonları ile ilişkili genel bir risk artışı vardır (11).

2.2.1.3. Menapozal Hormon Kullanımı

1980'li yıllarda postmenapozal hormon kullanımının yaygındı. Bu dönemde yapılan çalışmalarda östrojen ve progesteronun postmenapozal kullanımının meme kanseri riskini arttırdığı tespit edildi (14,15). Menapoz semptomlarını kontrol etmek için iki tür hormonal terapi vardır. Bunlar östrojen ve progesteronun beraber kullanıldığı formülasyonlar ve sadece östrojen içeren formülasyonlar olmak üzere. Kombine östrojen ve progestin tedavisi meme kanseri gelişme riskini artırır. Yüksek risk, en çok, daha uzun süre kullanım ve menopoz başlangıcından hemen sonra tedaviye başlama ile ilişkilidir. Bununla birlikte, artan risk geçici gibi görünmektedir ve tedavinin kesilmesinden beş yıl sonra risk başlangıç seviyesine geri dönmektedir. Sadece östrojen içeren hormon tedavisi ile ilişkili meme kanseri riskini analiz eden çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir (11).

2.2.1.4. Sigara, Alkol, Fitness ve Beslenme

Mevcut bilgilere dayanarak, menopozdan önce sigara içmenin meme kanseri riskini artırdığını gösteren kanıtlar vardır. İlk hamileliklerinden önce sigara içmeye başlayan kadınlarda (%21'e kadar daha yüksek risk) ve ağır, uzun süreli sigara içenlerde (yani 40 paket yıldan fazla) daha fazla risk görülür. Aksine, bazı çalışmalar göstermiştir ki menopozdan sonra sigaraya başlayan kadınlarda, muhtemelen tütünün antiöstrojenik etkisinden dolayı meme kanseri riskinde önemli bir azalma olur (11,16).

Alkol tüketimi artmış meme kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir. Bazı çalışmalarda doza bağlı bir ilişki bulurken, diğerleri uzun süreler boyunca kümülatif ortalama alkol tüketimi ile ilişki bulunmuştur. Spesifik olarak, günde 5-9,9 g (yani haftada 3-6 kadeh şarap) tüketimi, %10'a varan risk artışı ile ilişkili bulunmuştur. Başka çalışmalarda ise yoğun alkol tüketimi ile ilişki bulunmuştur (haftada 10-15 içki için 1.5 RR, haftada 16-21 içki için 2.5 RR). Alkol tüketiminin 40 yaşından önce mi yoksa 40 yaşından sonra mı yaygın olduğu arasında bir fark bulunmamıştır. Tüketilen alkollü içeceğin türü hakkında fark bulunmamıştır. Bu bulguların arkasındaki mekanizma muhtemelen alkolün kandaki östrojen seviyelerini artırma yeteneği ile ilgilidir. Bu nedenle, alkol tüketimine bağlı meme kanserlerinin çoğu ER+ alt tipindedir (11,17).

Düzenli fiziksel aktivite yapan ve yüksek miktarda meyve, sebze tüketen kadınlarda meme kanseri riski azalmaktadır (11,18). Fiziksel aktivite aynı zamanda meme kanseri mortalite ve morbiditesini de azaltır (19). Haftada en az yedi saat yürüyen kadınlar, hareketsiz kadınlara

kıyasla %10-25 daha düşük meme kanseri riskine sahiptir. Bu risk azalışı postmenapozal kadınlar için daha fazladır. Meyve ve sebze tüketimi, plazma karotenoid seviyeleri ile ölçüldüğünde, özellikle obez olmayan kadınlarda meme kanseri riski ile ters orantılı olarak bulunmuştur. Ayrıca, bu kadınlar daha az agresif kanserlere sahip olma eğilimindedir. Bir çalışmada, en düşük çeyreğin üzerindeki plazma alfa karoten seviyelerinin, %40'ın üzerinde daha düşük invaziv meme kanseri riski ile ilişkili olduğunu tespit edilmiştir. Vücut kitle indeksinin meme kanseri riski üzerine olan etkisi menapozal duruma bağlıdır. Premenapozal meme kanseri gelişimi için obezite koruyucu etkiye sahipken, menapoz sonrasında meme kanseri gelişimi riskini arttırır. Bu muhtemelen premenapozal aşırı kilolu ve obez kadınların yaygın olarak yaşadığı ovulasyon eksikliğinden kaynaklanmaktadır. Postmenapozal obez kadınlarda ise adipoz dokudan salınan östrojen miktarının artışından kaynaklanmaktadır. Vücut kitle indeksindeki artış meme kanseri gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olan tip 2 diyabet gelişimiyle yüksek derecede koreledir (11).

2.2.2. Değiştirilemeyen Risk Faktörleri

2.2.2.1. Yaş

Meme kanseri insidansı ve mortalitesi yaşla orantılı olarak artmaktadır. Tüm dünyada bu hastalık 40 yaşında başlayan keskin eğim ile 60 yaş civarında zirve yapmaktadır. Elbette bazı istisnalar da vardır. Örneğin Latin Amerika'da meme kanserlerinin %20-30'u 20-44 yaşları arasında teşhis edilmektedir. Bu oran ABD ve Kanada verileri toplamının kabaca iki katına denk gelmektedir. Benzer bir şekilde tanı anında meme kanseri pik yaşı Asya ve Afrika ülkerinde 40-50 iken batı ülkelerinde 60-70'tir (11).

2.2.2.2. Irk

ABD'de siyah ve beyaz kadınlar arasında uzun süreli meme kanseri sağkalımında önemli farklılıklar vardır. Siyahi kadınlarda beyaz kadınlara göre meme kanseri insidansı biraz daha düşük olmasına rağmen siyahi kadınlar en yüksek beş yıllık meme kanseri mortalitesine sahiptir. 2012 itibariyle, meme kanseri ölüm oranı siyahlarda beyazlara göre %42 daha yüksekti. Siyahi kadınların, hastalığın evresi, tümör karakteristikleri, takip ve diğer meme kanseri risk faktörleri kontrol edildikten sonra bile, tek tip tedaviye rağmen meme kanserinden kurtulma olasılıkları beyaz kadınlara göre daha düşüktür. Bazı siyahi topluluklarda görülen belirgin sosyoekonomik eşitsizliklere ek olarak, genel olarak siyahi kadınların genetik olarak daha agresif bir kanser türüne sahip olma olasılığı daha yüksektir. Siyahi kadınlar diğer ırk ve

etnik kökenlerdeki kadınlara göre en büyük oranda ER-/HER2+ histolojik alt tipte meme kanserine sahiptir. Siyahi kadınlar ABD'deki diğer ırklara/etnik kökenlere kıyasla en küçük lokalize meme kanseri oranına (%53) ve en büyük bölgesel (%35) ve uzak (%8) evre hastalığa sahiptir. Buna karşılık, Asya/Pasifik adalı kadınlar ABD'de en düşük insidansa ve mortaliteye sahiptir. Bu kadınları Alaska yerlileri, Amerikan Kızılderilileri ve Hispanik kadınların insidans ve mortalite oranları yakın olarak takip eder. Bu azınlık gruplarında daha düşük meme kanseri insidansının nedeninin, daha fazla sayıda çocuk, daha küçük yaşta ilk doğum ve daha uzun emzirme süresi dahil olmak üzere üreme modellerindeki çeşitliliği yansıttığı düşünülmektedir. Asyalı/Pasifik adalı kadınların alkol tüketme, obezite oranları daha düşüktür ve her ikisi de daha düşük meme kanseri riski ile ilişkilidir (11).

2.2.2.3. Erken Menarş, Geç Menapoz

Menarşın erken olması, menapozun geç olması meme kanseri riskini arttırmaktadır. Meme kanseri riski, 11 yaşından önce adet görmeye başlayan kızlar arasında 13 yaşında başlayanlara göre yaklaşık %20 daha fazladır. Buna ek olarak 55 yaş ve sonrasında menapoza giren kadınlar 50 ile 64 yaşları arasında menapoza giren kadınlara göre %12 daha fazla meme kanseri riskine sahiptir. Ayrıca bu popülasyonda östrojen reseptörü pozitif karsinomların ve lobüler karsinomların orantısız bir prevalansı vardır. Bu hem endojen hormonların ovaryan sentezinin hem de toplam reprodüktif zamanlarındaki uzamanın meme kanseri gelişimine katkıda bulunan bir rol oynadığını düşündürür (11). Her iki yıllık menarş gecikmesi %10'luk meme kanseri risk azalmasına neden olur (20).

2.2.2.4. Meme Karakteristikleri

Meme kanseri öyküsü olan kadınların, özellikle tanı alma yaşı 40 yaşın altındaysa, hastalığa yeniden yakalanma riski daha yüksektir. 40 yaşından sonra meme kanseri tanısı alan kadınlarda hastalığın tekrarlama riski 1,5 kat iken 40 yaş öncesinde tanı alan kadınlarda bu risk 4,5 kat artmıştır. Benzer olarak duktal karsinoma in situ veya lobuler karsinoma in situ gibi kanser prekürsörü tanısı almış olan kadınlar bu gibi kanser prekürsör lezyon öyküsü olmayan kadınlara göre 8-10 ve 7-12 kat artmış invaziv meme kanseri geliştirme riskine sahiptir. Artmış riskle ilgili diğer önemli ilişkiler, ortalama meme kanseri riskinden 4-5 kat daha yüksek olan atipili proliferatif lezyonlar (yani, atipik duktal hiperplazi ve atipik lobüler hiperplazi) ve ortalama riskten 1,5-2 kat daha yüksek riski olan atipi olmayan proliferatif lezyonlardır (yani, duktal hiperplazi ve fibroadenom) (11). Son olarak, yoğun meme dokusu meme kanseri riskini

artırır. Meme dokusu yoğunluğu stromal ve epitel dokunun yağ dokuya oranıdır. %11–25 meme yoğunluğuna sahip kadınlara kıyasla, %26–50 veya %50'den fazla meme yoğunluğuna sahip kadınlar sırasıyla yaklaşık 1,6 veya 2,3 kat daha yüksek riske sahiptir. Bu sorunu karmaşık hale getiren şey, daha yoğun memelerin meme kanserinin mamografik tespitini bozmasıdır ve bu da daha yüksek riski daha zor bir tanı ile bir araya getirmektedir (11,21).

2.2.2.5. Genetik Risk Faktörleri

BRCA1 DNA tamirinde, hücre siklusunda, transkripsiyonda rol alan 17q kromozomunda bulunun bir gendir (22). BRCA2'de DNA hasar tamirinde görev aldığı düşünülen 13q kromozomunda bulunan bir gendir (23). Kalıtsal meme ve yumurtalık kanseri sendromuna genellikle iki meme kanseri duyarlılık geninden biri olan BRCA1 ve BRCA2'deki genetik mutasyonlar neden olur. Bu genlerdeki mutasyonlar, memede ve overde, pankreas ve prostat gibi diğer organlarda kansere neden olabilir. ABD'de 500 kişiden birinin bu mutasyonlardan birini taşıdığı düşünülmektedir. Meme kanserlerinin yaklaşık %3'ü ve over kanserlerinin %10'u bu gen mutasyonlarından kaynaklanmaktadır. Bu mutasyonları taşıyan kadınların 70 yaşına kadar genel popülasyona göre kansere yakalanma olasılıkları daha yüksektir. Bu risk BRCA1 ile %65 ve BRCA2 ile %45'dir. Yakın akrabalarında triple negatif meme kanseri, premenopozal meme kanseri, over kanseri, çift taraflı meme kanseri veya erkek akrabasında meme kanseri olan kadınlar ya da birçok akrabasında meme kanseri olan kişilerin BRCA1 ve BRCA2'de bir gen mutasyonuna sahip olması muhtemeldir. Askenazi Yahudileri veya Doğu Avrupa kökenli olanlar çok daha yüksek riske sahiptir (40'da 1).

Tümör baskılayıcı genler, insan fonksiyonu ve gelişiminin normal biyofizyolojisi için gereklidir. Tümör baskılayıcı genler, hücre büyümesini ve çoğalmasını düzenlemek ve inhibe etmek için anahtardır. Bu genlerden; DNA onarımında, apoptozu başlatmada, tümör hücre adezyonunu bloke etmede ve metastazı önlemede uzmanlaşmış spesifik proteinler oluşturulur. Bu genlerde mutasyonlar oluşabilir ve bu mutasyonlar sonucunda görevini efektif olarak yerine getiremeyen proteinler oluşur. Mutasyonlar meydana geldiğinde malignite riski artar. Bu mutasyonlar kalıtsal veya sporadik olarak meydana gelebilir.

Kalıtsal BRCA mutasyonuna sahip olanlar aynı zamanda inaktif BRCA alleline de sahiptir. Ergenlik döneminde östrojene bağımlı meme epiteli hızlı hücre replikasyonu ve proliferasyonuna uğrar. Bu değişiklikler, hasarlı DNA'yı tamir edemeyen DNA onarım sistemi üzerinde bir stres oluşturur ve bu nedenle hücre ölümü ile sonuçlanır. Bu işlem sırasında,

DNA'sı hasar görmüş küçük bir hücre popülasyonu, hücresel ölümden kaçacaktır. Bu da mutasyona uğramış ve hasar görmüş DNA'ya dayalı protein üretimi ile sonuçlanır. Hasar görmüş çoklu DNA bölgeleri genellikle hücre döngüsü kontrol noktası aktivasyonundan sorumlu genleri etkileyecektir. Bir hücre bu kontrol noktasını atlayabildiğinde, hücre ölümünden kalıcı olarak kurtulacak ve kontrolsüz hücre çoğalmasına uğrayacaktır. Meme hücrelerinde BRCA1 kaybıyla, bu, tipik olarak meme tümörlerine yol açan mutasyona uğramış p53 kontrol noktası genleri üretilir. Sporadik BRCA mutasyonlarıyla kalıtımsal aktarılan BRCA mutasyonlarında patofizyoloji aynıdır. Östrojen tarafından uyarılan meme epitelinde hızlı çoğalma ile BRCA geninde meydana gelen mutasyonların oranı artar. Sporadik gelişecek malignensi için BRCA allelerinden birinin inaktivasyonu veya hipofonksiyonel bir aktif allel gerekir. Klinik semptomlar ve prezantasyon tipik olarak yaşamın ilerleyen dönemlerinde mutasyonlar ve hücre inaktivasyonu arttıkça ortaya çıkar. BRCA1 geninde hem erkeklerde hem de kadınlarda meme kanseri riskini artıran 1800'den fazla mutasyon tanımlanmıştır. Oluşan bu mutasyonlar vücuttaki her hücrede mevcuttur ve bu nedenle gelecek nesillere aktarılabilir (11).

2.3. MEME KANSERİNDE TARAMA

Her yıl 2,1 milyon kadına meme kanseri teşhisi koyulmakta (24). ABD'de, beş yıllık rölatif sağkalım tanı sonrası lokalize meme kanseri için %98,9, bölgesel kanser için %85,7, uzak kanser için %28,1 ve hastalığın evresi bilinmeyenler için %55,1'dir (25). Erken tanı stratejileri, tanı hizmetlerine erişimi artırarak ve uygun kanser tedavisine imkan sağlayarak doğru tanımlanmış erken evre meme kanserlerinin sayısını artırmayı amaçlamaktadır (24). Erken teşhis, her vaka için en uygun terapötik strateji hakkında fikir verdiği için hastaların sağkalımını iyileştirmenin anahtarıdır (26). Meme kanseri taraması, kanserleri veya prekanseröz patolojileri saptamak ve tedavi etmek için genellikle mamografi ve klinik meme muayenesi ile herhangi bir belirgin semptom ortaya çıkmadan önce test yapılması olarak tanımlanır (24).

Kadınlarda hayat boyu ortalama olarak %15'in altında meme kanseri gelişimi riski vardır. Meme kanseri insidansı yaşla birlikte arttığından, meme kanserinin ne zaman taranacağına karar verilmesinde yaş en önemli faktördür. Meme kanseri insidansı 40 yaş altında oldukça düşüktür, kadınların yaşlanmasıyla birlikte insidans yükselmeye başlar. Meme kanserinin taranmasında kullanılan mamografinin duyarlılığı ve özgüllüğü de yaşa bağlıdır ve yaşlı kadınlarda genç kadınlara göre daha yüksektir (27,28).

2.3.1 Ortalama Risk Grubu İçin Tarama

40 yaş altı ortalama riskli kadınlar için rutin tarama önerilmemektedir. 40 yaşın altındaki kadınlar arasında meme kanseri insidansı düşüktür. Meme kanseri taramasına ilişkin randomize çalışmalar yoktur ve mamografinin performans özellikleri zayıftır. 35 ile 39 yaşları arasındaki 73.335 kadına yapılan ilk tarama mamogramının sonuçlarının gözden geçirildiği bir çalışmanın pozitif prediktif değeri sadece yüzde 1,3 olarak saptanmıştır (29).

40-49 yaş arası kadınlarda meme kanseri taramasına ne zaman başlanacağı ve ne sıklıkla tarama yapılacağı konusunda rehberlerin önerileri değişmektedir. Örneğin, Amerikan Kanser Derneği (ACS), 45 ile 49 yaşları arasındaki kadınlarda meme kanseri gelişimi ve meme kanserinden ölüm riskinin 40-49 yaşlarındaki kadınlara göre 50 ile 54 yaşlarındaki kadınlara daha benzer olduğu bulgusuna dayanarak, rutin mamografi taramasının 45 yaşında başlamasını önermektedir (30–33). ACS, insidans ve mortalite risklerindeki bu benzerliğin, 50 yaşın altındaki kadınlarda daha yüksek yanlış pozitif mamogram oranlarından daha ağır bastığı sonucuna varmıştır. ACS, 55 yaşına kadar yıllık taramanın devam ettirilmesini ve ardından her iki yılda bir olarak devam edilmesini önermektedir (30).

50-74 yaş arasındaki kadınlar için tüm büyük uluslararası gruplarla tutarlı olarak, ortalama riskli kadınlar için mamografi ile meme kanseri taraması yapılmasını önerilmektedir. Bir kadının risk faktörlerine ve tercihine bağlı olarak tipik olarak her bir ile iki yılda bir tarama yapılmaktadır. Çoğu uzman grubu, 50 yaş ve üzeri ortalama risk altındaki kadınlar için mamografi ile rutin tarama yapılmasını önermektedir ve çoğu, taramaya 74 yaşına kadar (en az) devam etmeyi kabul etmektedir. Ancak bu yaş grubu için mamografi tarama sıklığına ilişkin öneriler farklılık göstermektedir (34–38).

75 yaş ve üzeri kadınlar için yaşam beklentisi en az 10 yıl ise tarama önerilmektedir. Bu yaş grubunda olup tarama yaptırmayı seçen kadınların iki yılda bir mamografi ile taranması uygundur. Sağlıklı kadınlarda tarama için net bir üst yaş sınırı veya ideal sıklık yoktur; çünkü meme kanseri insidansı 80'li yaşlara kadar yüksek kalır; ancak kurtarılan yaşam süresi yaşla birlikte azalacaktır. Birkaç uzman grubu tavsiyesi, meme kanseri taramasının hangi yaşta durdurulması gerektiğini açıkça belirtmemektedir. Bazı gruplar yaşam beklentisini dikkate alır ve yaşam beklentisi 5 veya 10 yılın altındaysa taramanın kesilmesini düşünür. Bazı gruplar, taramaya devam edip etmemeyi değerlendirmek için 75 yaşını bir sınır değer olarak kullanır (31,39–41).

2.3.2. Orta Risk Grubu İçin Tarama

Birinci derece akrabalarında meme kanseri öyküsü olan; ancak bilinen bir genetik sendromu olmayan kadınlar orta derecede riskli (yani, yaşam boyu meme kanseri riski yaklaşık yüzde 15 ile 20 oranında) olarak kabul edilir. Bu kadınlar için, mamografi taramasına başlama yaşı ve tarama sıklığı dahil olmak üzere ortalama risk altındaki kadınlarla aynı tarama yaklaşımı önerilmektedir (42).

2.3.3. Yüksek Risk Grubu İçin Tarama

Yüksek riskli kadınlar için (örneğin, BRCA veya diğer yatkınlık genleri olanlar, göğüse radyasyon öyküsü olanlar veya hesaplanmış yaşam boyu meme kanseri geliştirme riski yüzde 20'den fazla olanlar) daha gelişmiş modalitelerile, daha sık olarak, uygun taramanın değerini vurgulamak önemlidir. Bu risk grubu, risk azaltıcı tedavilerin düşünülmesi ve izlemin yoğunlaştırılması amacıyla yüksek risk tarama kliniklerine refere edilmelidir (43)

2.4. MEME KANSERİ KLİNİK ÖZELLİKLERİ

2.4.1. Belirti ve Bulgular

Yaygın görülen belirti ve bulgular: palpe edilebilen meme kitlesi, meme başı akıntısı, meme cildi veya meme ucunda cilt değişiklikleri, memede asimetrik kalınlaşma veya nodülarite, fokal meme ağrısı, aksiller kitle olarak sayılabilir. Bazı kadınlarda bu semptom ve bulgular sonrasında tanı koyulabiliyorken, bazılarında ise herhangi bir belirti veya semptom olmaksızın, tarama sırasında saptanan meme anormallikleri sonucunda meme kanseri tanısı konmaktadır (44).

Yerleşik meme kanseri tarama programları olan ülkelerde, çoğu hasta anormal bir mamogram nedeniyle doktora başvurur. Bununla birlikte, kadınların yüzde 15 kadarına mamogramda tespit edilmeyen bir meme kitlesi (mamografik olarak gizli hastalık) nedeniyle meme kanseri teşhisi konurken, yüzde 30'luk kısım ise mamogramlar arasında saptanan meme kitleleri ile tanı alırlar (45).

2.4.2. Tanı

Meme kanseri tanısı; klinik, meme, lenf nodu muayenesine, görüntüleme yöntemleri ve patolojik değerlendirmenin eklenmesi ile koyulur (8,44). Genel olarak, meme kanseri şüphesi

durumunda önerilen görüntüleme seçenekleri, seçimi hastanın yaşına ve klinik/radyolojik şüphenin derecesine bağlı olan tanısal mamografi ve meme ultrasonografisini (US) içerir. Meme manyetik rezonans görüntüleme (MRI), pozitron emisyon mamografisi (PEM) veya sestamibi taraması (MBI) gibi gelişmiş görüntüleme modalitelerinin rolü çok azdır (46).

2.4.2.1. Mamografi (MMG)

Meme kanserlerinin büyük kısmına anormal bir mamografi sonucu teşhis konulur; ancak tüm mamografik bulgular kanseri temsil etmez. Bir tarama mamogramında anormallik bulunursa, daha ileri değerlendirme için tanısal mamografi ve muhtemelen hedefli US kullanılır. Mamografi meme kanseri tanısında altın standart görüntüleme yöntemidir. Mamografi sonuçlarını standart olarak verebilmek için BI-RADS (Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi) geliştirilmiştir (47).

Tablo 1. ACR BI-RADS kategorileri (48)

Değerlendirme	**Yönetim**	**Malignite İhtimali**
Kategori 0: Yetersiz değerlendirme, karşılaştırma için ek görüntüleme değerlendirmesi ve/veya önceki mamogramlar gerekiyor.	Yeni görüntüleme yapılması ve/veya önceki muayeneler ile karşılaştırma için geri çağırma	Değerlendirilemez
Kategori 1: Negatif	Rutin mamografi taraması	Malignite olasılığı %0
Kategori 2: Benign	Rutin mamografi taraması	Malignite olasılığı %0
Kategori 3: Muhtemelen benign	6 ay aralıklarla mamografi taraması	>0 , ≤%2 malignite olasılığı
Kategori 4: Şüpheli	Doku tanısı	>2 , <%95 malignite olasılığı
Kategori 4A: Düşük malignite şüphesi	Doku tanısı	>2 , ≤%10 malignite olasılığı
Kategori 4B: Malignite için orta derecede şüphe	Doku tanısı	>%10, ≤%50 malignite olasılığı
Kategori 4C: Yüksek malignite şüphesi	Doku tanısı	>50, <%95 malignite olasılığı

Kategori 5: Yüksek derecede malignite düşündürür.	Doku tanısı	≥%95 malignite olasılığı
Kategori 6: Biyopsi ile kanıtlanmış malignite	Klinik olarak uygun olduğunda cerrahi eksizyon	

ACR BI-RADS: American College of Radiology Breast Imaging Reporting and Data System

2.4.2.2. Ultrasonografi (USG)

Ultrasonografi primer tarama yöntemi olarak mamografi yerine kullanılmamalıdır. Dens yapıdaki memede mamografiyi tamamlayıcı tetkik olarak usg kullanılabilir. Meme ultrasonografisi diğer görüntüleme modaliteleriyle saptanan şüpheli lezyonların değerlendirilmesinde, 30 yaş altındaki meme kanseri gelişimi açısından yüksek risk taşımayan kadınlarda, gebelik veya laktasyon döneminde olan kadınlarda şüpheli meme lezyonu tespiti sonrasında, meme implant problemlerinin değerlendirilmesinde, memeye yapılacak girişimsel işlemlerde rehberlik amacıyla, erkek memesinin değerlendirilmesinde, aksiller lenfadenopatilerin değerlendirilmesinde kullanılabilir (49).

2.4.2.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Meme kanseri tanısında ilk tercih olmamalıdır. Meme radyoloğu tarafından MMG ve Meme US ile tanı koyulamadığında önerilmeli ve değerlendirilmelidir. MRG endikasyonları olarak: Preoperatif tümör değerlendirilmesi, diğer modalitelerin tanı koymada yetersiz kalması, meme koruyucu cerrahi sonrasında nüks-skar ayırımı, meme protezi olup protez rüptürü veya ele gelen kitle olması durumunda MMG ve US'ye ek olarak, kemoterapi/radyoterapi sonrasında tedavi yanıtı değerlendirilmesi, cerrahi sınır pozitifliği olan hastalarda rezidüel hastalık değerlendirilmesi olarak sayılabilir (49).

2.5. MEME KANSERLERİNİN SINIFLANDIRILMASI

2.5.1. Moleküler Sınıflandırma

Meme kanserleri eksprese ettikleri Östrojen reseptörü (ER), Progesteron reseptörü (PR), Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) ile proliferasyon indeksleri birlikte değerlendirilerek; Luminal A, Luminal B, HER2 Zengin, Triple Negatif olmak üzere temelde dörde ayrılır (50–53).

Tablo 2. Meme karsinomlarının moleküler sınıflandırılması (50–52)

İntrinsik Subtipler	**İmmünhistokimyasal Fenotip**	**Gen Profilleri**
Luminal A	ER+ ve/veya PR+ ≥20%; HER2-, düşük Ki-67 (<%14)	ER ve luminal epitel ilişkili genlerin yüksek düzey ekspresyonu
Lıminal B, HER2-	ER+ ve/veya PR+ <20%; HER-, herhangi bir Ki-67 değeri	ER ve luminal epitel ilişkili genlerin düşük düzey ekspresyonu, Luminal A'ya göre daha yüksek proliferasyon indeksi
Luminal B, HER2+	ER+ ve/veya PR+ <20%; HER2+/-, yüksek Ki-67 (≥%14)	ER ve luminal epitel ilişkili genlerin düşük düzey ekspresyonu, Luminal A'ya göre daha yüksek HER2 ilişkili gen proliferasyonu
HER2 Zengin	ER−, PR−, HER2+	HER2 ilişkili genlerin yüksek düzey ekspresyonu, ER ilişkili genlerin düşük düzey ekspresyonu
Triple Negatif	ER−, PR−, HER2-	Bazal epitel ve proliferasyon genlerinin yüksek düzey ekspresyonu, HER2 ve ER ilişkili genlerin düşük düzey ekspresyonu

ER: Östrojen Reseptörü, PR: Progesteron Reseptörü, HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

2.5.2. Histopatolojik Sınıflandırma

Meme kanserlerinin %95'i epitel kaynaklı olması sebebiyle karsinomdur. Meme kanseri histolojik olarak ve moleküler olarak sınıflandırılabilir. Meme kanseri histolojik açıdan invaziv ve invaziv olmayan (in situ) olmak üzere ikiye ayrılır. Bu invazyon ayrımı kanser hücrelerinin bazal membranı geçip geçmemesine göre yapılır (53).

Tablo 3. Meme karsinomlarının histopatolojik sınıflandırılması (53)

Non-invaziv karsinomlar (karsinoma in situ)	İnvaziv (infiltratif) karsinomlar
✓ Duktal karsinoma in situ (DCIS) ✓ Lobüler karsinoma in situ (LCIS)	✓ İnvaziv duktal karsinom ✓ İnvaziv lobüler karsinom ✓ Medüller karsinom ✓ Müsinöz karsinom (kolloid karsinom) ✓ Tübüler karsinom ✓ Papiller karsinom ✓ Diğer nadir görülen tipler

2.6. MEME KANSERİNDE EVRELEME

Meme kanseri evrelemesinde uluslararası kanser evreleme sistemi olan TNM (tümör, nod, metastaz) sistemi kullanılır. Primer tümör T, lenf nodu tutulumu N, uzak metastaz durumu ise M ile temsil edilir. 2018 yılında TNM evreleme sisteminin AJCC (American Joint Committee on Cancer) tarafından 8. baskısı çıkarılmıştır. 8. baskıda patolojik, klinik ve anatomik evre gruplarını içermektedir. Patolojik evreleme tümör cerrahisi sonrasında patoloji sonuçlarına göre yapılan evreleme iken klinik evreleme görüntüleme yöntemleri ve fizik muayene esas alınarak yapılır. Bu evreleme sistemleri kanserin prognozu ve tedavi seçiminde önemli rol oynamaktadır (54–58).

2.6.1. AJCC TNM Evreleme Sistemi (57)

2.6.1.1. Patolojik ve Klinik Evreleme

2.6.1.1.1. Primer Tümör (T)

Tx: Primer tümör değerlendirilemez.

T0: Primer tümöre ait kanıt yok.

Tis: Karsinoma in situ

- Tis (DCIS): Duktal karsinoma in situ

- Tis (Paget): İnvaziv karsinom ve/veya DCIS ile ilişkili olmayan meme başı Paget hastalığı

T1: En büyük çapı 20 mm veya daha küçük olan tümör

- T1mi: En büyük çapı 1 mm veya daha küçük
- T1a: 1 mm <Tümör çapı ≤ 5 mm
- T1b: 5 mm <Tümör çapı≤ 10 mm
- T1c: 10 mm <Tümör çapı≤ 20 mm

T2: En büyük çapı 20 mm'den büyük ancak 50 mm'den küçük olan tümör

T3: En büyük çapı 50 mm'den büyük olan tümör

T4: Boyut farketmeksizin tümörün cilt invazyonu ve/veya direkt göğüs duvarı invazyonu yapması (makroskopik cilt nodülleri veya ülserasyon olması) (sadece dermis invazyonu olması T4 kabul edilmez.)

- T4a: Göğüs duvarı tutulumu (Pektoral kas tutulumu olmadan)
- T4b: Meme cildinde ülserasyon ve/veya ipsilateral satellit nodülleri ve/veya meme cildi ödemi (peau d'orange dahil) (İnflamatuar karsinom kriterleri karşılanmamalı)
- T4c: T4a ve T4b'nin birlikte olması
- T4d: İnflamatuar karsinom

TNM evrelemesinin 8. versiyonunda LCIS malign değil bening olarak kabul edilmektedir. Bu sebeple evrelemeden çıkarılmıştır. Primer tümörün evresi (T evresi) klinik ve patolojik olarak aynı kabul edilmektedir.

2.6.1.1.2. Bölgesel Lenf Nodları (N)

Bölgesel lenf nodları patolojik ve klinik olarak sınıflandırılabilir.

Bölgesel Lenf Nodları Patolojik Evreleme:

pNX: Bölgesel LN değerlendirilemez.

pN0: Bölgesel LN metastazı yoktur (radyolojik görüntüleme ve fizik muayenede yoktur.)

- pN0: Bölgesel LN metastazı yoktur; ya da sadece izole tümör hücreleri vardır.

- pN0(i+): Bölgesel lenf nodunda 0.2 mm'den büyük olmayan ITCs (izole tümör hücreleri) vardır. (Bu izole tümör hücreleri Hematoksilen&Eozin veya immünhistokimyasal olarak saptanmıştır.)
- pN0(mol+): Bölgesel lenf nodunda pozitif moleküler bulgular (RT-PCR ile tespit edilen) vardır. ITCs yoktur. (Bu hücreler histolojik veya immünhistokimyasal olarak değil moleküler yöntemler ile tespit edilmiştir.)

pN1: 1–3 arası aksiller LN ve/veya internal mammarian nodlarda mikrometastaz veya metastaz mevcuttur. (klinik olarak saptanamayan, sentinel LN diseksiyonu ile saptanan)

- pN1mi: Mikrometastaz (0.2 mm'den büyük ve 2.0 mm'nin altında veya 200 hücreden fazla)
- pN1a: 1–3 adet aksiller LN'nda metastaz (en az bir metastaz 2 mm'den büyük)
- pN1b: ITCs hariç ipsilateral internal meme sentinel LN metastazı vardır.
- pN1c: pN1a ve pNlb'nin birlikte olması

pN2: 4–9 aksiller LN'nda metastaz veya aksiller LN metastazı olmadığında, görüntüleme ile tespit edilen internal mammarian nodlarda metastaz

- pN2a: 4–9 aksiller LN'nda metastaz (en az bir metastaz 2 mm'den büyüktür.)
- pN2b: Aksiller LN'nda metastaz olmaksızın, klinik olarak tespit edilen internal mammarian nodlarda mikroskopik olarak kanıtlanmış veya kanıtlanmamış metastaz

pN3: ≥10 aksiller LN metastazı veya infraklavikular (seviye III) LN metastazı veya bir veya daha fazla pozitif seviye I, II aksiller LN ile ipsilateral internal mammarian LN ve üçten fazla aksiller LN mikrometastazı ve sentinel LN ile saptanmış makrometastazlar veya ipsilateral supraklavikular LN metastazları

- pN3a: ≥10 aksiller LN'nda metastaz olması (en az bir metastaz 2 mm'den büyüktür.) veya infraklavikular LN (seviye III) metastazı
- pN3b: CN2b varlığında (görüntüleme ile pozitif internal mammarian LN olması) pN1a veya pN2a olması veya pN1b varlığında pN2a olması
- pN3c: İpsilateral supraklavikular LN metastazı bulunmaktadır.

Bölgesel Lenf Nodları Klinik Evreleme:

cNX: Bölgesel LN (lenf nodu) değerlendirilememektedir.

cN0: Bölgesel LN metastazı yok (görüntüleme veya muayene ile gösterilmiş)

cN1: İpsilateral mobil (fikse olmayan) seviye I, II aksiller LN'na metastaz

- cN1mi: Mikrometastaz (yaklaşık 200 hücre, 0.2 mm'den büyük; ancak hiçbiri 2.0 mm'den büyük olmayan).

cN2: Klinik olarak fikse ipsilateral seviye I, II aksiller LN metastazı veya klinik olarak aksiller LN metastazı olmaksızın ipsilateral internal mammarian nodlarda klinik olarak saptanmış metastaz.

- cN2a: Birbirlerine veya çevre yapılara klinik olarak fikse ipsilateral seviye I, II aksiller LN metastazı
- cN2b: Klinik olarak aksiller LN metastazı olmaksızın ipsilateral internal mammarian nodlarda metastaz varlığı

cN3: Klinik olarak seviye I, II aksiller LN tutulumu olsun veya olmasın ipsilateral infraklavikular (seviye III aksiller) LN'na metastaz veya seviye I, II aksiller LN metastazı ile birlikte ipsilateral internal mammarian nodlarda metastaz veya aksiller ya da internal mammarian LN tutulumu olsun veya olmasın ipsilateral supraklavikular nodlarda metastaz

- cN3a: İpsilateral infraklavikular LN metastazı olması
- cN3b: İpsilateral internal mammarian LN ve aksiller LN metastazı olması
- cN3c: İpsilateral supraklavikular LN metastazı olması

2.6.1.1.3. Uzak Metastaz (M)

M0: Klinik veya radyolojik olarak gösterilmiş uzak metastaz yoktur.

- ✓ cM0(i+): Klinik veya radyolojik olarak uzak metastaz kanıtı yoktur; fakat kan dolaşımında, kemik iliğinde veya diğer bölgesel olmayan lenf dokusunda, semptomatik olmayan veya metastaza ait bulgusu olmayan hastada, moleküler veya mikroskopik olarak gösterilmiş 0.2mm'den küçük olan tümör hücre depozitleri olması

cM1: Klinik ve radyolojik olarak saptanmış uzak metastazlar vardır.

pM1: Uzak organlarda histolojik olarak kanıtlanmış herhangi bir metastaz veya bölgesel olmayan LN'nda 0.2 mm'den büyük metastazlar vardır.

2.6.1.2. Anatomik Evreleme

Evre 0: TisN0M0

Evre IA: T1N0M0

Evre IB: T0N1miM0, T1N1miM0

Evre IIA: T0N1M0, T1N1M0, T2N0M0

Evre IIB: T2N1M0, T3N0M0

Evre IIIA: T0N2M0, T1N2M0, T2N2M0, T3N1M0, T3N2M0

Evre IIIB: T4N0M0, T4N1M0, T4N2M0

Evre IIIC: Herhangi bir T, N3, M0

Evre IV: Herhangi bir T, Herhangi bir N, M1

2.7. MEME KANSERİNDE PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Yaş: 35 yaş altı ve 65 yaş üstünde meme kanseri tanısı prognozu kötüleştirir. 35 yaş altında tanı alan hastaların sağkalımı ve progresyonsuz sağkalımı daha kısadır. Yaş tek başına spesifik sistemik veya lokal tedavi seçimi kararını verdirmemelidir (59–64).

Sigara: Sigara içmek meme kanseri için hem risk faktötü hem de kötü prognostik faktördür. Meme kanseri tanısı öncesi veya sonrasında sigara içiyor olmak artmış mortalite ile ilişkilidir. Sigaranın bırakılması prognoz ve sağkalımda iyileşme sağlar (65).

Obezite: Obezite artmış meme kanseri gelişimi riski, ameliyat veya radyoterapinin artmış komplikasyonları ile ilişkilidir. Uygun lokal tedaviye rağmen, obez kadınlar, normal kilolu kadınlara kıyasla lokal rekürrens açısından daha yüksek risk altındadır. Vücut kitle indeksinin >30kg/m2 olması kötü prognozla ilişkilidir (66).

Irk: Meme kanseri prognozundaki ırksal farklılıkların sebebinin sosyoekonomik farklılıklar olması yanında Afrika kökenli Amerikalı'larda görülen meme kanserinin daha agresif biyolojiye sahip olmasıyla da ilişkili olabilir. Siyahilerde beyazlara göre prognoz daha kötüdür (67–69).

Menapoz durumu: Adjuvan kemoterapi alan premenopozal hastalarda, kemoterapinin neden olduğu amenore ve kemoterapiden sonra menstrüel siklusların devam etmemesi, özellikle hormon reseptörü pozitif meme kanseri için artmış sağkalımla ilişkilidir (70).

Histolojik grade: Grade arttıkça metastaz riski artar. Yüksek grade kötü prognoz ile ilişkilidir (71,72).

ER ve PR ekspresyonu: ER ve PR pozitif olan hastalar hormonoterapiye daha iyi yanıt verirken kemoterapi yanıtları daha düşüktür. ER pozitif, PR negatif veya ER negatif, PR pozitif olan meme tümörleri, her iki reseptör pozitif meme kanserlerine göre daha kötü prognoza sahiptir. Hormon reseptörü pozitif olan meme tümörleri daha iyi diferansiye ve daha düşük derecelidir (73–76).

Ki-67: Ki-67'nin yüksek olması, yüksek histolojik grade ve mitotik aktivite ilişkilidir. Aynı zamanda ki-67'nin yüksek olması daha yüksek relaps riski ve daha kötü meme kanseri sonuçlarıyla ilişkilidir (77,78).

HER2 ekspresyonu: HER2 aşırı ekspresyonu kötü prognoz, invazyon, yüksek grade, nüks etme oranı yüksekliği, mortalite oranı yüksek meme kanseri ile ilişkilidir. Sistemik tedavi verilmediği takdirde HER2 aşırı ekspresyonu patolojik olarak nod pozitif ve nod negatif meme kanserinde kötü prognoz ile ilişkilidir (79–83).

Moleküler subtip: ER, PR, HER2 ekspresyonu ve Ki-67 ile belirlenen meme kanseri subtipleri iyi prognozdan kötü prognoza Luminal A > Luminal B > HER2 aşırı ekspresyonu > Triple negatif olarak sıralanır (84–89).

Tümör boyutu: Tümör çapı arttıkça prognoz negatif olarak etkilenir, sağkalım kötüleşir, nüks riski artar, aksiller metastaz riski artar (90–92).

Lenf nodu tutulumu: Güçlü ve bağımsız bir negatif prognostik faktördür. Aksiller ln tutulumu sayısı arttıkça prognoz kötüleşir. Aksiller ln tutulumu için bakılan sentinel nod negatif ise aksiller ln tutulumu olmadığı düşünülür ve aksiller diseksiyona gerek duyulmaz. Aksiller ln tutulumu sayısını belirlemek için en az 10 tane lenf nodu çıkarılmalıdır. Aksiller ln tutulumu arttıkça metastaz riski de artar (93–95).

Lenfovasküler invazyon: Tümör çevresindeki lenf ve kan damarı invazyonu metastaz için prognostik faktördür. Tutulum olması kötü prognozla ilişkilidir. Üçten fazla damarda tümör embolisi görülmesi metastaz ile ilişkilidir (96,97).

Evre: Tümör çapı, lenf nodu tutulumu, uzak metastaz dikkate alınarak yapılan TNM evrelemesi prognoz hakkında bilgi verir ve tedavi planlanmasında yol göstericidir. Evrenin artışı kötü prognoz ile ilişkilidir. AJCC sekizinci baskısında anotomik evreye göre beş yıllık hastalıksız

sağkalım (DFS) oranları; evre 1 için %98 ile %100, evre 2 için %85 ile %98 ve evre 3 hastalık için %70 ile %95 saptanmıştır (98).

Histolojik tip: Meme kanseri histolojik subgrupları arasında prognoz farklıdır. Örnek olarak Müsinöz, kribriform tipler daha iyi prognozluyken, taşlı yüzük hücreli, metaplastik tipler daha kötü prognozludur (99).

2.8. MEME KANSERİNDE TEDAVİ

Meme kanseri cerrahi onkoloji, medikal onkoloji, radyasyon onkolojisini içeren multidisipliner bir yaklaşımla tedavi edilmektedir (100). Yeni tanı koyulmuş bir meme kanseri hastası için öncelikle metastatik mi non-metastatik mi ayrımı yapılır. ABD ve gelişmiş ülkerlerde yeni tanı meme kanseri hastalalarının büyük çoğunluğu metastatik değildir (1). Non-metastatik hastada tedavide temel amaç tümörün memeden, bölgesel lenf nodlarından temizlenmesi ve rekürrensinin engellenmesiyken, metastatik hastalıkta temel amaç sağkalımın uzatılması ve palyasyon sağlanmasıdır. Non-metastatik meme kanseri hastaları iki grupta sınıflandırılabilir. Bu gruplar evre 1, evre 2A ve evre 2B'nin bir kısmını (T2N1) içeren erken evre meme kanseri ve evre 2B'nin bir kısmını (T3N0), evre 3A, evre 3B, evre 3C'yi içeren lokal ileri meme kanseridir. Yaklaşık hastaların %5'i tanı anında metastatiktir (de novo evre 4 meme kanseri) (101).

2.8.1. Erken Evre Meme Kanserinde Tedavi

Erken evre meme kanserinde tedavi genellikle meme ve aksillaya cerrahi ile başlar. Sonrasında yapılan operasyon tipi ve tümör karakteristiklerine göre radyoterapi tedaviye eklenebilir. Tümörün karakteristiklerine göre sistemik kemoterapi ile tedaviye devam edilir. Buna adjuvan kemoterapi denir. HER2 pozitif ve Triple Negatif olan türlerde cerrahi öncesi kemoterapi de düşünülebilir. Buna neoadjuvan tedavi denir (102). Meme kanseri tedavisinde başlangıçta tüm meme dokusunun çıkarılması, buna pektoral kasın da dahil edilmesi gibi cerrahi teknikleri kullanılırken zamanla yapılan çalışmalar sonucunda meme koruyucu cerrahi kavramı ortaya çıkmıştır. Meme koruyucu cerrahi ile tümörün olabilecek en az sağlam meme dokusu dahil edilerek çıkarılması düşünülmüştür. Mastektomiler ile meme koruyucu cerrahiler arasında yapılan sağkalım çalışmalarında hastalıksız ve total sağkalımın benzer olduğu hatta adjuvan tedavilerdeki gelişmelerle birlikte bazı çalışmalarda meme koruyucu cerrahilerin sağkalımının daha fazla olduğu görülmüştür. Postmastektomi RT ise aksiller metastazın olduğu

veya tümörün derin planları invaze ettiği durumlar gibi lokal rekürrens riski yüksek olan durumlarla yapılır (103–110).

Meme kanseri tedavisinde, tedavi süreci için primer tümörün özellikleri ile birlikte aksiller lenf nodu tutulumunun da değerlendirilmesi gerekmektedir. Aksiller lenf nodlarına metastaz riski, tümörün boyutu ve yeri, histolojik derecesi ve primer tümör içinde lenfatik invazyon varlığı ile ilişkilidir. Tanı anında internal mammarian veya supraklaviküler lenf nodu tutulumu görülebilirse de aksiller lenf nodu tutulumu olmadan bu nodların izole olarak tutulumu nadir olarak görülmektedir. Meme kanseri tanısı koyulmasından sonra aksiller lenf nodu değerlendirilmesi ameliyat öncesinde aksillada klinik olarak metastatik olduğundan şüphelenilen lenf nodu olup olmamasına göre değişmektedir. Klinik olarak aksiller metastaz olduğu düşünülen olgularda aksiller ultrason ve buna eşlik eden iğne veya core biyopsi yapılarak, hastalara direkt olarak cerrahi mi yoksa neoadjuvan kemoterapi sonrasında cerrahi yapılacağına karar verilir. Biyopsi sonucu pozitif gelenlerde direkt olarak cerrahi yapılacaksa aksiller diseksiyon da mutlaka yapılmalıdır; ancak önce neoadjuvan kemoterapi sonrasında cerrahi yapılacaksa aksiller durum değerlendirilmesi tekrar yapılmalıdır. Biyopsi sonucu negatif olarak sonuçlanırsa cerrahi öncesinde başka değerlendirmeye gerek yoktur. Klinik olarak aksiller metastaz kuşkusu olmayan hastalarda ameliyat esnasında sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) yapılmalıdır. Bir veya iki patolojik olarak metastaz saptanan sentinel nod olması durumunda aksiller diseksiyon yapılmayabililir. Üç veya daha fazla patolojik olarak pozitif SLN olması durumunda hastaya aksiller diseksiyon yapılır (44,111,112).

Cerrahi sonrasında verilen sistemik tedavi adjuvan tedavi olarak adlandırılır. Adjuvan tedavi kemoterapi, endokrin tedavi, biyolojik tedavilerin tek başlarına veya birlikte kullanılmalarıyla yapılır. Tedavi seçimi tümör karakteristikleri, hastanın performansı ve hasta tercihleri birlikte değerlendirilerek yapılır (102).

2.8.2. Lokal İleri Meme Kanserinde Tedavi

Lokal ileri meme kanserinde tedavi, sistemik ve bölgesel tedavilerin birlikte kullanılmasıyla yapılır. Lokal ileri meme kanseri olguları ve bazı erken evre meme kanseri olgularında (özellikle HER2 pozitif ve Triple Negatif olanlar) öncelikle neoadjuvan tedavi verilir. Neoadjuvan tedavinin amacı ameliyattan önce bir tümör yanıtı oluşturmak ve memenin korunmasına olanak sağlamaktır. Neoadjuvan tedavi aynı zamanda ileride kanserin nüks etmesi durumunda kanserin kemoterapi yanıtı hakkında bilgi sağlar (113–115). Neoadjuvan tedavi

sonrasında tüm hastalara tam bir klinik ve/veya radyolojik yanıt alsalar bile cerrahi yapılmalıdır. Neoadjuvan tedavi sırasında bölgesel progresyonu olan hastalar için de kemoterapi rejimi değiştirmek yerine yine cerrahi ile tedaviye devam edilmelidir (116–118). Neoadjuvan tedavi sonrasında cerrahi yapılan hastalarda tedaviye adjuvan tedavi ile devam edilir. Adjuvan tedavi hastanın ve tümörün karakteristiklerine göre sistemik kemoterapi ve/veya hormonoterapi olabilir (102).

2.8.3. Metastatik Meme Kanserinde Tedavi

Metastatik meme kanseri tedavi edilebilir olarak kabul edilmediğinden, metastatik hastalıkta tedavinin amacı, semptomları veya yan etkileri en aza indirirken ömrü uzatmaktır. ER ve/veya PR pozitif ancak HER2 negatif olan hastalarda tedaviye hormonoterapi ile başlanır. Hormonoterapiden fayda görülmeyen aşamada ise genellikle tek ajan kemoterapiye geçilir. Son dönemde tedavide kullanılmaya başlayan CDK 4-6 inhibitörleri metastatik meme kanseri hastalarında sağkalımı uzatmıştır. Birinci sıra tedavide Letrozol yanına ikinci sıra tedavide Fulvestrant yanına bir oral CDK 4-6 inhibitörü olan Palbosiklip eklenmesi yeni çalışmalarda desteklenmektedir (119,120). HER2 pozitif metastatik meme kanserli hastalar için birinci basamakta Trastuzumab ve Pertuzumab ile birlikte bir taksan kullanılır. İkinci basamak ve sonrasındaki tedavilerde ise Trastuzumab-emtansine, Lapatinib ve Trastuzumab ile başka tek ajan kemoterapötik kombinasyonu kullanılır (121). Triple Negatif metastatik meme kanserli hastalar için tek tedavi şansı ise kemoterapidir. Tedavi kararı ne olursa olsun, metastatik hastalığı olan hastalarda tedaviye yanıt, BT, kemik taraması veya PET/BT dahil olmak üzere klinik ve görüntüleme çalışmaları ile önceden tanımlanmış zaman aralıklarında değerlendirilmelidir (122).

2.9. B^2 PROGNOSTİK İNDEKS (B^2PI)

B^2 Prognostik İndeks (B^2PI), metastatik meme kanseri hastaları için, günlük pratikte kolayca erişilebilen parametrelere dayalı bir klinik karar verme aracıdır. Toplamda 10 parametre üzerinden hesaplanır. Bu paramereler; tanıdan metastaza kadar geçen süre (MFI), hormon reseptör durumu, karaciğer metastazı varlığı, effüzyon metastazı varlığı, beyin metastazı varlığı, kemik metastazı varlığı, kemik iliği metastazı varlığı, yumuşak doku metastazı varlığı, akciğer metastazı varlığı ve son olarak skora puansal olarak katkısı olmayan diğer tüm değerlerdir. Hastalar B^2PI'den aldığı sonuca göre üç risk grubuna ayrılır. Skorun

sekiz ve altındaki olduğu hastalar düşük riskli, skorun dokuz ile 14 arasındaki değerleri için orta riskli, skorun 15 ve üzerindeki değerleri için yüksek riskli olarak sınıflandırılır (5).

Tablo 4. B^2 Prognostik İndeks Puanlama Sistemi (5)

Parametre	**Puan**
Metastaz gelişene kadar geçen süre ≤2 yıl	3
Hormon reseptörü negatif	8
Karaciğer metastazı	7
Effüzyon metastazı	4
Beyin metastazı	8
Kemik metastazı	4
Kemik iliği metastazı	10
Yumuşak doku metastazı	4
Akciğer metastazı	4
Diğer metastazlar	0

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ

Çalışmamız, bir retrospektif-kesitsel çalışmadır.

3.2. ARAŞTIRMANIN YERİ, ZAMANI VE PLANI

Araştırma 1 Ocak 2010- 1 Ocak 2021 yılları arasında D.E.Ü.T.F. Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda takipli, tanı anında metastatik olan meme kanseri ve tanı anında metastatik olmayıp takiplerinde metastaz gelişen meme kanseri tanılı hastaların kayıtlarına ulaşılması planlandı. Çalışma evreni, dahil olma kriterlerine uyan tüm kadın hastalar olarak belirlendi. Verilere, D.E.Ü.T.F. Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı kayıtlarından ve hastane dijital arşiv kayıtlarından ulaşıldı. Veriler retrospektif olarak incelendi.

Araştırmamızın planlaması şu şekilde yapıldı:

Şubat- Eylül 2022: Etik kurul başvurusu, literatür tarama, araştırma önerisi hazırlama, veri toplama ve veri girişi

Ekim- Kasım 2022: Verilerin değerlendirilmesi, istatistiksel analizler

Aralık 2022: Tez/makale yazımı

3.3. ARAŞTIRMANIN EVRENİ, ÖRNEKLEMİ VE ÇALIŞMA GRUPLARI

Çalışmamıza 1 Ocak 2010-1 Ocak 2021 yılları arasında D.E.Ü.T.F. Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda takipli, tanı anında metastatik olan meme kanseri ve tanı anında metastatik olmayıp takiplerinde metastaz gelişen 18 yaşından büyük tüm kadın meme kanseri olguları (176 kadın hasta) dahil edildi. Çalışma evreni, dahil olma kriterlerine uyan tüm hastalar olarak belirlendi. Verilere, D.E.Ü.T.F. Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı kayıtlarından ve hastane dijital arşiv kayıtlarından ulaşıldı. Veriler retrospektif olarak incelendi.

Çalışmadan dışlama kriterleri olarak: Meme kanseri dışında ikinci bir solid ya da hematolojik malignite varlığı, hastanın takiplerinin başka bir onkoloji merkezinde yapılıyor olması, beklenen yaşam süresinin <3 ay olması, HBYS' den sağlıklı veri elde edilememesi, erkek cinsiyet belirlendi.

3.4. ARAŞTIRMANIN DEĞİŞKENLERİ

Sayısal değişkenler: Yaş, ECOG-PS (Eastern Cooperative Oncology Group–Performance Status), tanı yaşı, laboratuvar değerleri, B^2 PI (B^2 prognostik indeks) toplam puan

Kategorik değişkenler: Tanıdan metastaza kadar geçen süre (MFI), hormon reseptör durumu, karaciğer metastazı varlığı, effüzyon metastazı varlığı, beyin metastazı varlığı, kemik metastazı varlığı, kemik iliği metastazı varlığı, yumuşak doku metastazı varlığı, akciğer metastazı varlığı, histolojik alt tip, histolojik grade, lenfovasküler ve perinöral invazyon olup olmaması

Bağımlı değişkenler: Sağkalım süresi

Bağımsız değişkenler: B^2 prognostik indeks

3.5. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI VE ÇALIŞMA MATERYALİ

Verilere Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi elektronik dosya sistemi kayıtları (Probel Hbys), arşiv ve Tıbbi İstatistik bölümündeki arşiv materyalleri taranarak ulaşıldı. Veriler, KVKK gözetilerek hazırlandı ve hasta bilgileri anonimleştirildi. Hastaların laboratuvar verileri, ISO 15189 nolu akreditasyonu bulunan DEÜ Hastanesi merkez laboratuvarından retrospektif olarak alındı.

3.5.1. Demografik, Klinik ve Patolojik Verilerin Değerlendirilmesi

Veriler şu şekilde sınıflandırıldı;

Doğum tarihi

Tanı tarihi

Tanı yaşı

Yaş grubu: Tanı yaşı <40 yaş, 40-65 yaş, >65 yaş olarak üç gruba ayrıldı.

ECOG PS

Menapoz durumu: Premenapozal, postmenapozal ve perimenapozal olarak sınıflandırıldı.

Tümör histolojisi: İnvaziv duktal kanser, invaziv lobüler kanser, mikst tip meme kanseri ve diğer nadir görülen meme kanseri histolojileri olarak sınıflandırıldı.

Tanı anında metastaz durumu: Var, yok olarak sınıflandırıldı.

ER ekpresyon durumu: ER-, ER<%50, ER≥%50 olarak sınıflandırıldı.

PR ekspresyon durumu: PR-, PR<%20, PR≥%20 olarak sınıflandırıldı.

HER2 ekspresyon durumu: HER2- (negatif), immünhistokimyasal olarak HER2+ (HER2++ (iki pozitif) ve HER2+++ (üç pozitif) olanlar HER2 pozitif olarak kabul edildi. HER2+ (bir pozitif) olanlar pozitif olarak kabul edilmedi.), FISH ile HER2+ olarak sınıflandırıldı.

Ki-67 indeksi: <%15, %15-30, >%30 olarak sınıflandırıldı.

Histolojik sınıflama: Luminal A (ER+ ve/veya PR+, HER2-, Ki-67<%14), Luminal B HER2- (ER+ ve/veya PR+, HER2-, Ki-67≥%14), Luminal B HER+(ER+ ve/veya PR+, HER2+), Triple Negatif (ER-, PR-, HER2-), HER2 aşırı ekspresyonu (HER2+, ER-, PR-)

Tümör histolojik grade

Lenf damar invazyonu: Lenf damar invazyonu var, lenf damar invazyonu yok, bilgi yok olarak sınıflandırıldı.

Kan damar invazyonu: Kan damar invazyonu var, kan damar invazyonu yok, bilgi yok olarak sınıflandırıldı.

Perinöral inavazyon: Perinöral invazyon var, perinöral invazyon yok, bilgi yok olarak sınıflandırıldı.

Metastaz tarihi

Kemik metastazı: Var, yok olarak sınıflandırıldı.

Akciğer metastazı: Var, yok olarak sınıflandırıldı.

Beyin metastazı: Var, yok olarak sınıflandırıldı.

Karaciğer metastazı: Var, yok olarak sınıflandırıldı.

Kemik iliği metastazı: Var, yok olarak sınıflandırıldı.

Yumuşak doku metastazı: Var, yok olarak sınıflandırıldı.

Effüzyon metastazı: Var, yok olarak sınıflandırıldı.

Diğer metastazlar: Var, yok olarak sınıflandırıldı.

Metastaz gelişmeden geçen süre (MFI): ≤2 yıl, >2 yıl olarak sınıflandırıldı.

B^2 Prognostik İndeks rakamsal değeri

B^2 Prognostik İndeks risk sınıfı: Düşük risk, orta risk, yüksek risk olarak sınıflandırıldı.

Durum: Eksitus, hayatta olarak sınıflandırıldı.

Eksitus olmuşsa ölüm tarihi

Eksitus olmamışsa son görülme tarihi

Genel sağkalım: Son görülme tarihi ve exitus tarihi kaydedilerek hesaplandı.

3.5.2. Laboratuvar Verilerinin Değerlendirilmesi

Hastaların laboratuvar verileri, ISO 15189 nolu akreditasyonu bulunan DEÜ Hastanesi merkez laboratuvarından retrospektif olarak alınmıştır. Akreditasyon kapsamı içinde bulunan hemogram parametreleri EDTA'lı kanda empedans yöntemiyle Beckman Coulter LH 780 Analyzer- MLTR.505.105 cihazında çalışıldı. Çalışılan parametreler hastaların tanı anında alınan kan tetkiklerinden çalışılmıştır.

Hastaların meme kanseri tanısı aldığı andaki kayıt edilen laboratuvar verileri: Beyaz küre sayısı (10^3/ul), Nötrofil sayısı (10^3/ul), Lenfosit sayısı (10^3/ul), Monosit sayısı (10^3/ul), Platelet sayısı (10^3/ul), Hemoglobin konsantrasyonu (g/dL), Albumin konsantrasyonu (g/dL), LDH düzeyi (U/L), CRP düzeyi (mg/L)

Çalışmamızda değerlendirilen immün inflamasyon temelli skorlamalar literatüre uygun olarak hesaplandı. Çalışmamızda NLR: Nötrofil Lenfosit Oranı, LAR: LDH Albumin Oranı, SII: Sistemik İmmün İnflamasyon Skorlaması, PNI: Prognostik Nutrisyonel İndex, PIV: Pan İmmün İnflamasyon Panel Skorlaması, CAR: CRP Albümin Oranı, PLO: Platelet Lenfosit Oranı, MLO: Monosit Lenfosit Oranı kullanılmıştır. Hesaplamalar her skorlama için parantez içerisinde verilmiştir. NLR (Nötrofil 10*^{3}/uL / Lenfosit 10*^{3}/uL), LAR (LDH U/L / Albümin g/dL), SII [Platelet 10*^{3}/uL x (Nötrofil 10*^{3}/uL / Lenfosit 10*^{3}/uL)], PNI: (10 x Albümin g/dL) + (0.005 x Mutlak Nötrofil sayısı 10*^{3}/uL), CAR: (CRP mg/dL / Albumin g/dL), PIV: [(Nötrofil 10*^{3}/uL x Platelet 10*^{3}/uL x Monosit 10*^{3}/uL) / Lenfosit 10*^{3}/uL], PLO: (Platelet 10*^{3}/uL / Lenfosit 10*^{3}/uL), MLO: (Monosit 10*^{3}/uL / Lenfosit 10*^{3}/uL).

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Analizler SPSS yazılımı v22.0 (IBM, NY, ABD) ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistiklerin yapılmasından sonra, sürekli verilerin normal dağılıp dağılmadığını belirlemek için Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov normallik testleri kullanıldı. Gruplar arasında hastaların demografik ve klinik özellikleri karşılaştırıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin gruplar arasındaki karşılaştırılmasında Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis testi, normal dağılan değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Student-T testi ve One Way ANOVA kullanıldı.

Bu analizlerin sonuçları ortalama ± standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerler olarak sunuldu. Gruplar arasında kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare ve Exact testi kullanıldı. Sonuçlar sayı ve yüzde (%) olarak verildi. Sürekli değişkenler için mortalite öngörüsü için ROC analizi ile AUC değerleri ve Youden index değerleri kullanılarak cut-off değerler hesaplandı. Genel sağkalım değerlendirmeleri Kaplan Meier analiz yöntemi ve Log Rank test kullanılarak yapıldı. Tek değişkenli Cox regresyon analizinde mortalite için risk faktörleri değerlendirildi. Bu risk faktörlerinden istatistiksel olarak anlamlı olan parametreler çok değişkenli Cox regresyon modelinde kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralıkları ile birlikte verildi. Tüm istatistik testlerde p değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.7. ARAŞTIRMANIN SINIRLILIKLARI

Hasta sayısının yetersiz olması, hastane elektronik kayıt arşivinde 2010 öncesinde tanı alan hastaların verilerinin eksik olması sebebiyle bu hastaların çalışmaya dahil edilememesi, takip için dış merkeze gitmiş olan hastaların çalışmaya dahil edilememesi, ECOG 3-4 hastaların onkolojik tedavi almaması, onkoloji polikliniği değil de palyatif merkezlerde izlenmesi sebebiyle çalışmaya dahil edilememesi, bazı hastaların görüntülemelerinin dış merkezde yapılmış olması sebebiyle metastaz yerlerinin saptanamamasından ötürü B^2PI'lerinin hesaplanamaması ve çalışmaya dahil edilememesi çalışmamızın sınırlılıkları olarak değerlendirildi.

3.8. ETİK KURUL ONAYI

"Metastatik meme kanserinde B^2 Prognostik İndeksin prognoz belirlemedeki rolü" isimli çalışmamız, Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 02.02.2022 tarihinde onaylanmıştır (Karar No:2022/04-19, Dosya No:6947-GOA). Onay örneği ekler kısmında sunulmuştur.

4. BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK, KLİNİK VE PATOLOJİK BULGULAR

Tablo 5. Demografik veriler, klinik özellikler ve patolojik bulgular

Yaş mean±sd (min-max)	52,9±13,6 (25,0-88,0)
Yaş grupları n (%)	
<40 yaş	26 (14,8)
40-65 yaş	117 (66,5)
>65 yaş	33 (18,8)
Menapoz durumu n (%)	
Premenapozal	62 (35,2)
Postmenapozal	97 (55,1)
Perimenapozal	17 (9,7)
ECOG n (%)	
0	70 (39,8)
1	92 (52,3)
2	14 (8,0)
Histolojik tip n (%)	
İntraduktal karsinom	80 (45,5)
İnterlobuler karsinom	34 (19,3)
Mikst tip	49 (27,8)
Diğer tipler	13 (7,4)
ER n (%)	
ER-	39 (22,2)
ER<%50	24 (13,6)
ER≥%50	113 (64,2)
PR n (%)	
PR-	73 (41,5)
PR<%20	34 (19,3)
PR≥%20	69 (39,2)
HER2 n (%)	
HER2-	120 (68,2)
IHK+	37 (21,0)

FISH+	19 (10,8)
Ki-67 n (%)	
<15	29 (16,5)
15-30	53 (30,1)
>30	94 (53,4)
Moleküler alt tip n (%)	
Triple negatif	19 (10,8)
Luminal A	25 (14,2)
Luminal B HER2+	36 (20,5)
Luminal B HER2-	77 (43,8)
HER2+ ER-	19 (10,8)
Grade n (%)	
1	11 (6,3)
2	94 (53,4)
3	71 (40,3)
Lenf damar invazyonu n (%)	115 (65,3)
Kan damar invazyonu n (%)	52 (29,5)
Perinöral invazyon n (%)	54 (30,7)
Metastaz durumu n (%)	
Soliter(B^2PI'e dahil edilen organlardan sadece birine metastaz)	77 (43,8)
Multiple(B^2PI'e dahil edilen organlardan birden fazlasına metastaz)	99 (56,3)
Kemik metastazı n (%)	112 (63,6)
Akciğer metastazı n (%)	51 (29,0)
Beyin metastazı n (%)	17 (9,7)
Karaciğer metastazı n (%)	54 (30,7)
Kemik iliği metastazı n (%)	7 (4,0)
Yumuşak doku metastazı n (%)	19 (10,8)
Effüzyon metastazı n (%)	19 (10,8)
Diğer metastazlar n (%)	82 (46,6)

MFI n (%) ≤2 yıl	143 (81,3)
>2 yıl	33 (18,8)
B^2PI skor mean±sd (min-max)	12,1±6,6 (0,0-44,0)
B^2PI risk sınıfı n (%)	
Düşük risk	67 (38,1)
Orta risk	51 (29,0)
Yüksek risk	58 (33,0)
Tanı anında metastaz n (%)	111 (63,1)
İzlem süresi mean±sd (min-max)	50,2±32,8 (1,1-145,4)
Mortalite oranı n (%)	126 (71,6)

ER: Östrojen Reseptörü, PR: Progesterron Reseptörü, HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2, IHK: İmmun histokimyasal, FISH: Fluorescence In Situ Hybridization

Metastatik meme kanseri tanılı 176 hasta çalışmaya dahil edildi. Ortalama yaş 52,9±13,6'du. Hastalar 25 ile 88 yaş aralığındaydı. İzlem süresi ortalaması 50,2±32,8 olup 1,1 ile 145,4 ay arasında değişmekteydi. Hastaların 111'i (hastaların %63,1'i) tanı anında metastatik (de novo metastatik) iken 65'inde (hastaların %36,9'u) sonradan metastaz gelişmişti. Hastaların meme kanseri intrinsik subtiplerine göre dağılımı: 25 hasta (%14,2) Luminal A, 77 hasta (%43,8) Luminal B HER2-, 36 hasta (%20,5) Luminal B HER2+ , 19 hasta (%10,8) HER2+ ER- (HER2 aşırı ekspresyonu olan tip) , 19 hasta (%10,8) Triple Negatif şeklindeydi.

B^2PI skorlamasında sekiz farklı metastaz alanı kullanılır. Çalışmamıza aldığımız totalde 176 metastatik hastanın 77'sinde (%43,8) bu skora dahil edilen metastaz alanlarından sadece birine metastaz olmuştu. 99 hastadaysa (%56,3) skora dahil edilen birden fazla metastaz alanı mevcuttu. 112 hastanın (%63,6) kemik metastazı, 51 hastanın (%29) akciğer metastazı, 17 hastanın (%9,7) beyin metastazı, 54 hastanın karaciğer metastazı (%30,7), 7 hastanın kemik iliği metastazı (%4), 19 hastanın (%10,8) yumuşak doku metastazı, 19 hastanın effüzyon metastazı (%10,8), 82 hastanın (%46,6) ise bu metastaz alanları haricinde skorda diğer olarak adlandırılan metastazları mevcuttu. 143 hastanın (%81,3) metastaz gelişmeden geçen süresi (MFI) 2 yıl ve 2 yılın altıdayken, 33 hastanın (%18,8) metastaz gelişmeden geçen süresi 2 yıl üzerindeydi. Tanı anında metastazı olan hastalar MFI ≤2 yıl grubuna dahil edildi. Hastaların B^2PI skor ortalaması 12,1±6,6 olarak saptandı. Hastaların 67'si (%38,1) B^2PI'e göre düşük risk grubunda, 51'i (%29) orta risk grubunda, 58'i (%33) yüksek risk grubundaydı. İzlem süresince 126 hasta (%71,6) exitus olmuştu.

4.1.1. Meme Kanseri İntrinsik Subtiplerinin Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Tablo 6. İntrinsik subtiplerin demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	Triple negatif N=19	**Luminal A N=25**	**Luminal B HER2+ N=36**	**Luminal B HER2- N=77**	**HER2+ER- N=19**	**P**
Yaş mean±sd	55,0±16,6	54,1±13,9	47,7±10,9	53,8±13,5	56,0±14,0	0,126*
B^2PI skor median (min-max)	15,0 (11,0-30,0)	7,0 (0,0-24,0)	7,0 (0,0-32,0)	11,0 (3,0-44,0)	15,0 (7,0-26,0)	**<0,001**** **P_1<0,001** **P_2<0,001** **P_3=0,001** P_4=1,000 P_5=1,000 P_6=1,000 **P_7=0,021** P_8=0,559 **P_9=0,006** P_{10}=0,221
Metastaz n (%) Soliter Multiple	11 (57,9) 8 (42,1)	16 (64,0) 9 (36,0)	18 (50,0) 18 (50,0)	22 (28,6) 55 (71,4)	10 (52,6) 9 (47,4)	**0,007*****
Kemik metastazı n (%)	6 (31,6)	20,0 (80,0)	23 (63,9)	56 (72,7)	7 (36,8)	**0,001*****
Akciğer metastazı n (%)	10 (52,6)	3 (12,0)	7 (19,4)	29 (37,7)	2 (10,5)	**0,003*****
Beyin metastazı n (%)	3 (15,8)	3 (12,0)	5 (13,9)	5 (6,5)	1 (5,3)	0,579***

Karaciğer metastazı n (%)	5 (26,3)	5 (20,0)	11 (30,6)	28 (36,4)	5 (26,3)	0,583***
Kemik iliği metastazı n (%)	0 (0,0)	2 (8,0)	1 (2,8)	4 (5,2)	0 (0,0)	0,568***
Yumuşak doku metastazı n (%)	1 (5,3)	1 (4,0)	3 (8,3)	13 (16,9)	1 (5,3)	0,231***
Effüzyon metastazı n (%)	2 (10,5)	1 (4,0)	2 (5,6)	13 (16,9)	1 (5,3)	0,219***
Diğer metastazlar n (%)	7 (36,8)	6 (24,0)	16 (44,4)	39 (50,6)	14 (73,7)	**0,017*** **
Mortalite oranı n (%)	15 (78,9)	18 (72,0)	29 (80,6)	52 (67,5)	12 (63,2)	0,522***

ER: Östrojen Reseptörü, PR: Progesteron Reseptörü, HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2, B^2PI: B^2 Prognostik İndeks

P_1: Triple negatif vs Luminal A, P_2: Triple negatif vs Luminal B HER2+, P_3: Triple negatif vs Luminal B HER2-, P_4: Triple negatif vs HER2+ER-, P_5: Luminal A vs Luminal B HER2+, P_6: Luminal A vs Luminal BHER2-, P_7: Luminal A vs HER2+ER-, P_8: Luminal B HER2+ vs Luminal BHER2-, P_9: Luminal B HER2+ vs HER2+ER-, P_{10}: Luminal BHER2- vs HER2+ ER-

**One-Way ANOVA test, ** Kruskal-Wallis test, ***Chi-Square exact test*

B^2PI risk skor medianlarının meme kanseri intrinsik subtipleri için karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Triple Negatif ile Luminal A'nın, Triple Negatif ile Luminal B HER2+'in, Triple Negatif ile Luminal B HER2-'in, Luminal A ile HER2+ ER-'nin, Luminal B HER2+ ile HER2+ ER-'in B^2PI skor median değerleri birbirlerine göre anlamlı derecede farklı bulundu (p değerleri sırasıyla; P<0,001, P<0,001, P=0,001, P=0,021, P=0,006). Luminal gruplar arasında kemik metastazı gelişim oranında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0.001). Bu fark Luminal A, Luminal B HER2+ ve Luminal B HER2- gruplarındaki kemik metastazı yüzdesinin yüksekliğinden kaynaklanmıştır. Luminal gruplar arasında akciğer metastazı gelişim oranında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0.003). Bu fark Triple Negatif ve Luminal B HER2- gruplarındaki akciğer metastazının daha yüksek

olmasından kaynaklanmıştır. Luminal gruplar arasında diğer grubuna dahil edilen metastazların gelişim oranında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0.017). Bu fark Luminal A grubundaki diğer metastazların öteki gruplara göre düşük olmasından kaynaklanmıştır.

4.1.2. Meme Kanseri İntrinsik Subtiplerinde B^2PI Risk Gruplarının Dağılımı

Tablo 7. Meme kanseri intrinsik subtiplerinde B^2PI risk gruplarının dağılımı

	Triple negatif N=19	**Luminal A N=25**	**Luminal B HER2+ N=36**	**Luminal B HER2- N=77**	**HER2+ ER- N=19**	**P**
B^2PI risk grupları n(%)						**<0,001**
Düşük	0 (0,0)	16 (64,0)	20 (55,6)	30 (39,0)	1 (5,3)	
Orta	4 (21,1)	5 (20,0)	10 (27,8)	24 (31,2)	8 (42,1)	
Yüksek	15 (78,9)	4 (16,0)	6 (16,7)	23 (29,9)	10(52,6)	

HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2, B^2PI: B^2 Prognostik İndeks

İntrinsik subtiplerin B^2PI risk gruplarına göre gruplandırması birbirlerinden istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı saptandı. Triple Negatif hastalarda düşük risk grubuna dahil olan bulunmazken, luminal gruplarda düşük risk grubu, orta ve yüksek risk grubuna göre daha fazla oranda saptandı.

Tablo 8. Meme kanseri intrinsik subtiplerinde B^2PI risk gruplarının dağılımı (intrinsik subtipler üç gruba ayrılırsa)

	Triple negative ve HER2+ ER- N=38	**Luminal A N=25**	**Luminal B HER2+ ve Luminal B HER2- N=113**	**P**
B^2PI risk grupları n(%) Düşük	1 (2,6)	16 (64,0)	50 (44,2)	**<0,001**
Orta	12 (31,6)	5 (20,0)	34 (30,1)	
Yüksek	25 (65,8)	4 (16,0)	29 (25,7)	

HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2, B^2PI: B^2 Prognostik İndeks

İntrinsik subgruplar Luminal A, Luminal B (HER2+ ve HER2-), Triple Negatif ve HER2+ ER- olarak üç gruba ayrıldığında da B^2PI risk gruplarına göre gruplandırılması birbirlerinden istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı saptandı. Luminal A ve Luminal B grubunda düşük risk grubu oranı daha yüksek iken Triple Negatif ve HER2+ ER- hastaların birlikte alındığı grupta yüksek risk grubu oranı daha yüksek bulundu.

4.1.3. B^2PI Risk Gruplarının Demografik ve Klinik Özellikleri

Tablo 9. B^2PI risk gruplarının demografik ve klinik özellikleri

	Düşük risk n=67	**Orta risk n=51**	**Yüksek risk n=58**	**P**
Yaş mean±sd	53,0±14,3	50,6±12,9	55,0±13,3	0,240*
CAR median (min-max)	1,1 (0,1-6,1)	1,1 (0,1-12,1)	1,2 (1,1-62,1)	0,336**
LAR median (min-max)	46,3 (24,9-138,1)	45,6 (29,5-188,7)	46,1 (30,2-769,2)	0,311**
NLR median (min-max)	2,2 (0,7-6,0)	2,4 (0,9-19,3)	2,9 (0,9-49,8)	0,360**
PNI median (min-max)	42,0 (35,0-51,0)	42,0 (23,2-47,4)	41,5 (28,4-48,3)	0,892**
PLR median (min-max)	123,2 (36,9-350,0)	129,9 (73,3-390,0)	146,8 (4,9-764,0)	0,394**
MLR median (min-max)	0,25 (0,11-0,56)	0,24 (0,12-1,56)	0,27 (0,06-0,60)	0,279**
SII median (min-max)	621,6 (151,4-2146,9)	697,4 (223,4-6786,0)	848,7 (72,0- 19023,6)	0,171**
PIV median (min-max)	316,0 (60,6-2039,8)	346,4 (67,0-9500,4)	446,3 (60,5-5707,1)	0,074**
Mortalite oranı n (%)	45 (67,2)	33 (64,7)	48 (82,8)	0,068***

CAR: Crp to albumin ratio, LAR: LDH to albumin ratio, NLR: Neutrophil to lymphocyte ratio, PNI: Prognostic nutritional index, PLR: Platelet to lymphocyte ratio, MLR: Monocyte to lymhocyte ratio, SII: Systemic immune inflamation index, PIV: Pan immune inflammation value

**One-Way ANOVA test, ** Kruskal-Wallis test, ***Chi-Square exact test*

B^2PI risk grupları ile dokuzuncu tabloda yer alan immün inflamasyon temelli skorların arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

4.1.4. B^2PI Risk Gruplarında Metastaz Yerlerinin Değerlendirilmesi

Tablo 10. B^2PI risk gruplarında metastaz yerlerinin değerlendirilmesi

	B^2PI düşük risk n=67	**B^2PI orta risk n=51**	**B^2PI yüksek risk n=58**	**P**
Metastaz grup n (%)				**<0,001***
Soliter	45 (67,2)	20 (39,2)	12 (20,7)	
Multiple	22 (32,8)	31 (60,8)	46 (79,3)	
Kemik metastazı n (%)	44 (67,2)	26 (51,0)	42 (72,0)	0,061*
Akciğer metastazı n (%)	8 (11,9)	9 (17,6)	34 (58,6)	**<0,001***
Beyin metastazı n (%)	2 (3,0)	3 (5,9)	12 (20,7)	**0,002***
Karaciğer metastazı n (%)	2 (3,0)	26 (51,0)	26 (44,8)	**<0,001***
Kemik iliği metastazı n (%)	0 (0,0)	1 (2,0)	6 (10,3)	**0,009***
Yumuşak doku metastazı n (%)	8 (11,9)	4 (7,8)	7 (12,1)	0,722*
Effuzyon metastazı n (%)	0 (0,0)	2 (3,9)	17 (29,3)	**<0,001***
Diğer metastazlar n (%)	25 (37,3)	27 (52,9)	30 (51,7)	0,153*

B^2PI: B^2 Prognostik İndeks

**Chi square test ve Exact test*

B^2PI risk grupları, düşük risk grubundan yüksek risk grubuna doğru gittikçe skora dahil olan metastaz alanlarının birden fazlasına metastaz yapma oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede artmıştır. Akciğer, beyin, karaciğer, kemik iliği, effüzyon metastazlarının risk grupları arasındaki farkları istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur.

4.1.5. B^2PI Skoru ile Menapoz İlişkisinin Değerlendirilmesi

Tablo 11. Menapoz durumu ve B^2PI skoru değerlendirmesi

	Premenapozal n=62	**Postmenapozal n=97**	**Perimenapozal n=17**	**P**
B^2PI skoru	11,5±6,4	12,5±6,9	11,9±5,3	0,626*

B^2PI: B^2 Prognostik İndeks

**One-Way ANOVA test*

Premenapozal, perimenapozal ve postmenapozal grupların B^2PI skoru ortalamaları arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0.626).

4.2. SAĞKALIM ANALİZLERİ

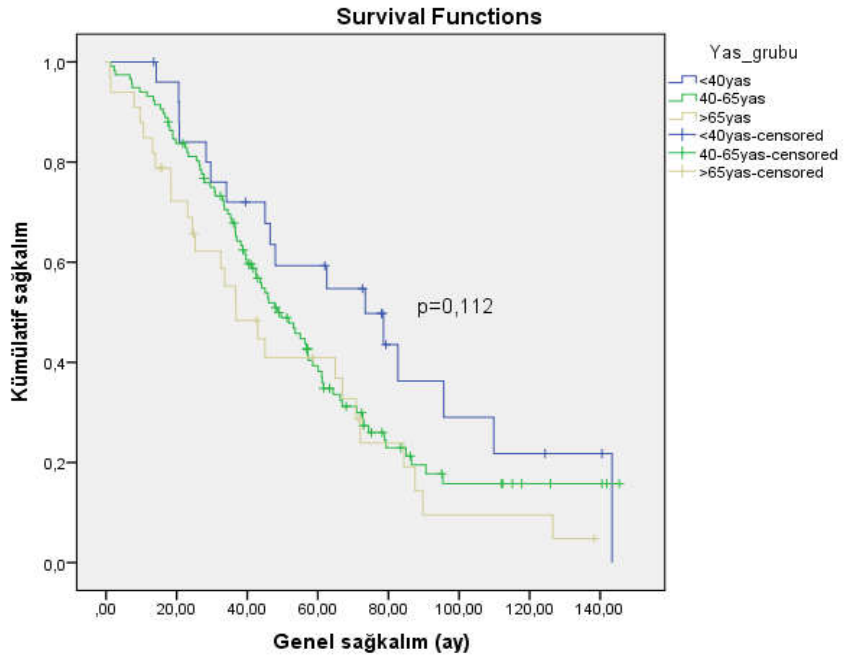
4.2.1. Demografik Verilerin ve Klinik Özelliklerin Genel Sağkalım Üzerine Etkisi

Tablo 12. Demografik verilerin ve klinik özelliklerin genel sağkalım üzerine etkisi

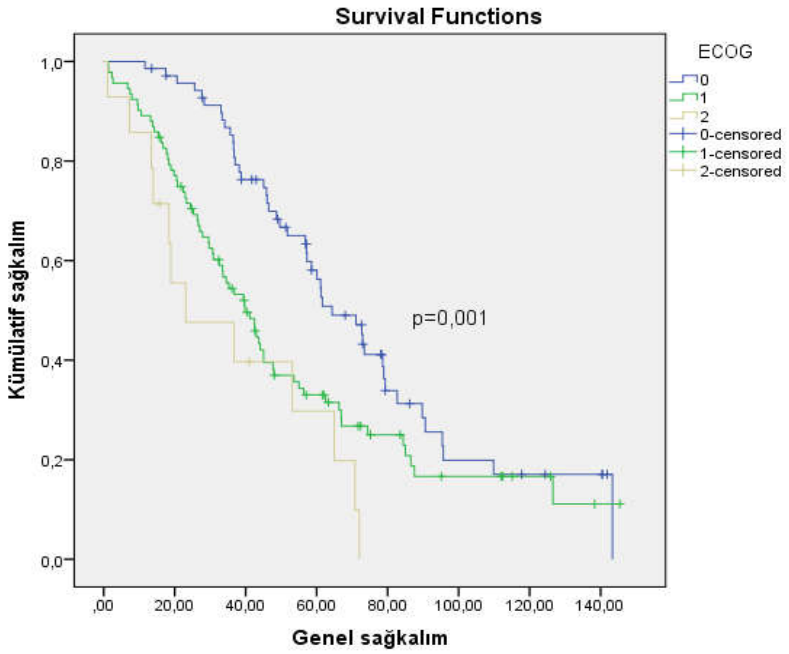
	Median GSK (ay)	**%95 GA**	**P**
Yaş grupları			0,112
<40 yaş	73,4	33,8-113,0	
40-65 yaş	48,7	39,1-58,2	
>65 yaş	36,8	21,1-52,5	
Menapoz durumu			**0,020**
Premenapoz	57,1	43,7-70,5	**Pre vs Post p=0,009**
Postmenapoz	42,5	33,4-51,6	Pre vs Peri p=0,926
Perimenapoz	64,3	21,2-107,5	Peri vs Post p=0,144
ECOG-PS			**0,001**
0	64,3	51,9-76,8	**0 vs 1 p=0,005**
1	39,8	31,7-47,9	**0 vs 2 p<0,001**
2	23,1	0,0-53,5	1 vs 2 p=0,120
Tanı anında metastaz			**0,014**
Var	43,0	34,6-51,4	
Yok	61,6	46,9-76,2	

GSK: Genel sağkalım, GA: Güven aralığı, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status

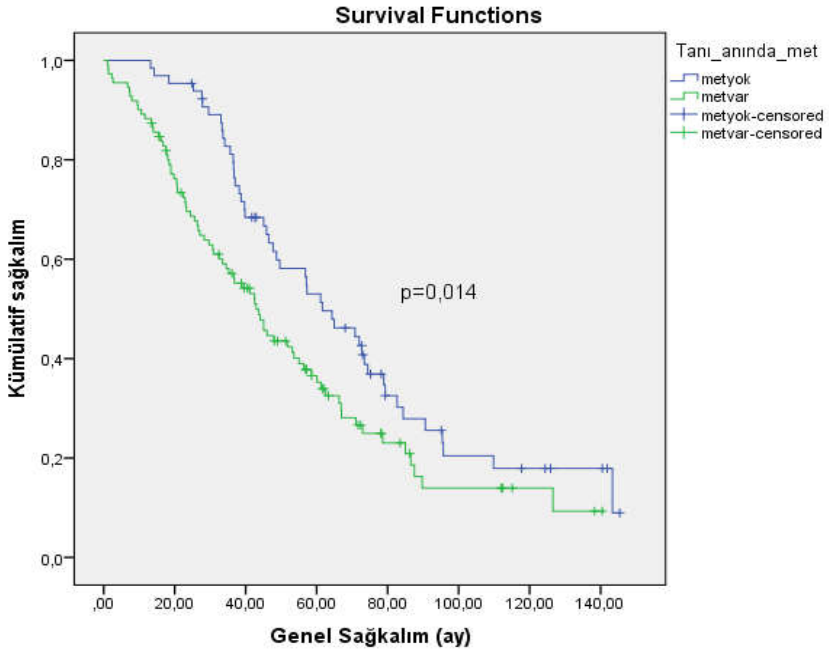
Çalışmamızın median takip süresi 50,2±32,8 (1,1-145,4) aydır. Yapılan sağkalım analizlerinde tüm hasta grupları birlikte değerlendirildiğinde medyan sağkalım 48,7 ay (%95 güven aralığı (GA); 39,5-57,8) olarak saptandı. Artan yaşla beraber genel sağkalımın nümerik olarak azaldığı tespit edildi; ancak bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,112). Menapoz durumuna göre hastaların genel sağkalımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,020). Premenapozal ile Postmenapozal grubun genel sağkalım karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,009). ECOG PS arttıkça genel sağkalımın istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı görüldü (p=0,001). ECOG-PS 0 olan hastalar ile ECOG-PS 1 olan hastaların genel sağkalımlarının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0.005). ECOG-PS 0 olan hastalar ile ECOG-PS 2 olan hastaların genel sağkalımlarının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0.001). ECOG-PS 1 olan hastaların ECOG-PS 2 olan hastalara göre genel sağkalımları daha yüksek olmasına rağmen (ECOG-PS 1 olan hastaların median genel sağkalımı 39,8 ay, ECOG-PS 2 olan hastaların median genel sağkalımı 23,1 ay) istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,120). Hastalara tanı anında metastazı olup olmamasına göre genel sağkalım analizi yapıldığında de novo metastazı olanlarda median genel sağkalım 43,0 ayken (%95 GA; 34,6-51,4) sonradan metastaz gelişen grupta median genel sağkalım 61,6 ay (%95 GA; 46,9-76,2) olarak saptandı. Bu iki grubun median genel sağkalımları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıydı (p=0.014).



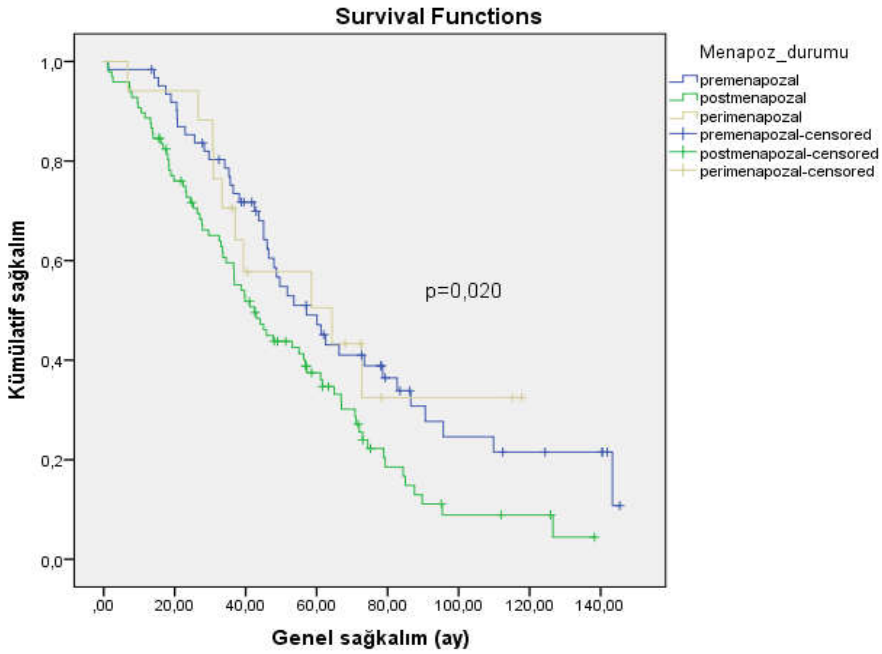
Şekil 1. Yaş gruplarına göre genel sağkalım değerlendirilmesi.



Şekil 2. ECOG-PS'e göre genel sağkalım değerlendirilmesi

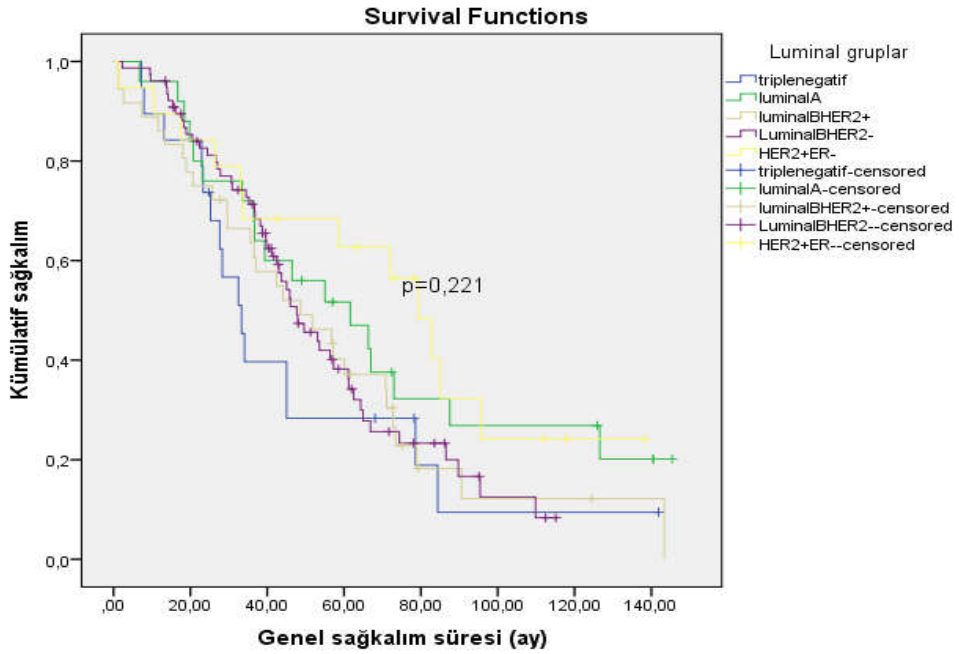


Şekil 3. Tanı anında metastaz varlığına göre genel sağkalım değerlendirilmesi.



Şekil 4. Menapoz durumuna göre genel sağkalım değerlendirilmesi

4.2.2. Meme Kanseri İntrinsik Subtiplerinde Genel Sağkalım Değerlendirilmesi



Şekil 5. Meme Kanseri İntrinsik Subtiplerinde Genel Sağkalım Değerlendirilmesi

Tablo 13. Meme Kanseri İntrinsik Subtiplerinde Genel Sağkalım Değerlendirilmesi

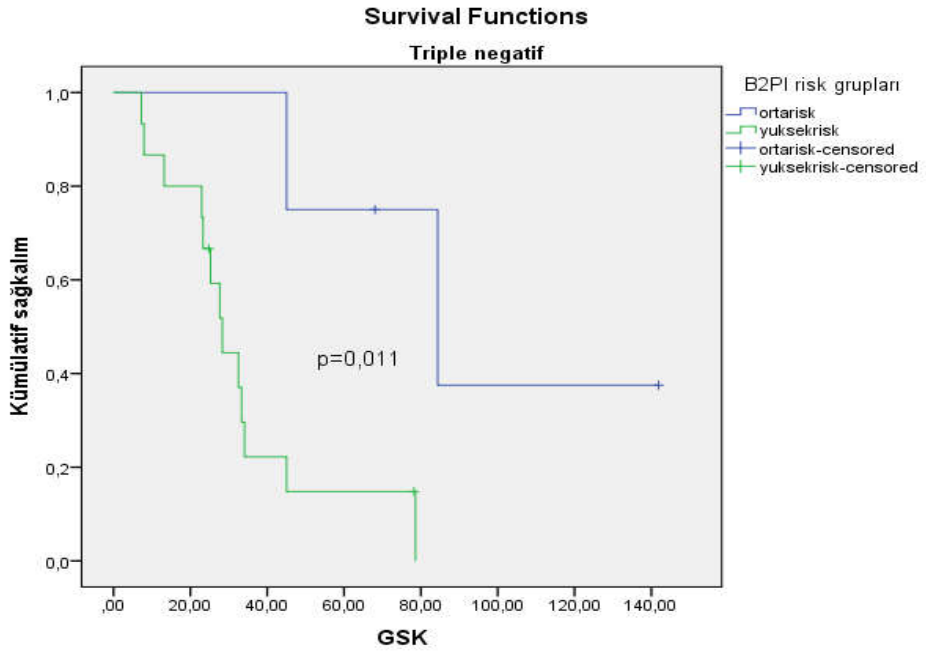
İntrinsik subtipler	Median GSK (ay)	%95 GA	P (log rank test)
Triple negatif	33,3	25,5-41,1	0,221
Luminal A	61,6	32,8-90,4	
Luminal B HER2+	48,7	26,0-71,3	
Luminal B HER2-	47,7	38,3-57,2	
HER2+ER-	79,3	63,1-95,5	
Tüm hastalar	48,7	39,5-57,8	

HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2, GSK: Genel sağkalım, GA: Güven aralığı

İntrinsik subtiplerin median genel sağkalımları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (p=0.221).

4.2.3. Meme Kanseri İntrinsik Subtiplerinde B²PI Risk Gruplarının Genel Sağkalım Üzerine Etkisi

4.2.3.1. Triple Negatif Hastalar



Şekil 6. Triple negatif hastalarda B2PI'in genel sağkalım üzerine etkisi

Tablo 14. Triple negatif hastalarda B^2PI'in genel sağkalım üzerine etkisi

B^2PI risk grupları	**Median GSK (ay)**	**%95 GA**	**P (log rank test)**
Orta risk	84,4	25,5-143,3	**0,011**
Yüksek risk	28,3	23,0-33,7	

GSK: Genel sağkalım, GA: Güven aralığı, B^2PI: B^2 Prognostik İndeks

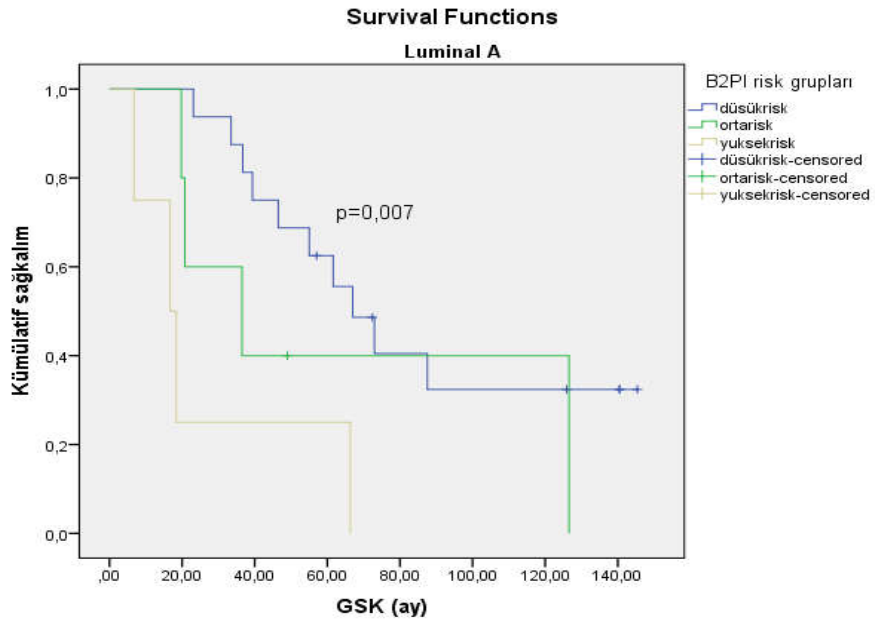
Tablo 15. Triple negatif hastalarda B^2PI'in genel sağkalım üzerine etkisinin Cox regresyon analizi

Triple negatif hastalar	**HR**	**%95 GA**	**P değeri**
B^2PI risk grupları			
Orta risk vs Yüksek risk	9,2	1,2-72,2	**0,035**

GA: Güven aralığı, B^2PI: B^2 Prognostik İndeks

Triple negatif hastalarda B^2PI risk skorunun sağkalımla ilişkisi anlamlı bulundu. Yüksek risk grubundaki hastalar orta risk grubundaki hastalara göre 9,2 kat daha fazla mortalite riskine sahipti (p=0.035).

4.2.3.2 Luminal A Hastalar



Şekil 7. Luminal A hastalarda B2PI'in genel sağkalım üzerine etkisi

Tablo 16. Luminal A hastalarda B^2PI'in genel sağkalım üzerine etkisi

B^2PI risk grupları	**Median GSK (ay)**	**%95 GA**	**P (log rank test)**	**Post-hoc analiz P**
Düşük risk	67,0	48,1-85,9	**0,007**	0,181*
Orta risk	36,5	2,7-70,4		**0,003****
Yüksek risk	16,7	5,3-28,1		0,136***

GSK: Genel sağkalım, GA: Güven aralığı, B^2PI: B^2 Prognostik İndeks

***düşük risk vs orta risk, ** düşük risk vs yüksek risk, *** orta risk vs yüksek risk**

Tablo 17. Luminal A hastalarda B^2PI'in genel sağkalım üzerine etkisinin Cox regresyon analizi

Luminal A hastalar	**HR**	**%95 GA**	**P**
B^2PI risk grupları			**0,017**
Düşük **vs Yüksek**	5,8	1,7-19,9	**0,005**
Düşük **vs Orta**	2,0	0,6-6,5	0,239
Orta **vs Yüksek**	2,9	0,7-12,3	0,151

GA: Güven aralığı, B^2PI: B^2 Prognostik İndeks

Luminal A hastalarda B^2PI risk skoruna göre yüksek riskli olan grubun düşük riskli olan gruba göre genel sağkalımı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu (p=0,003). Yüksek risk grubundaki hastalar düşük risk grubundaki hastalara göre 5,8 kat daha fazla mortalite riskine sahipti.

4.2.3.3 Luminal B HER2+ Hastalar

Tablo 18. Luminal B HER2+ hastalarda B^2PI'in genel sağkalım üzerine etkisi

B^2PI risk grupları	**Median GSK (ay)**	**%95 GA**	**P (log rank test)**	**Post-hoc analiz P**
Düşük risk	70,8	52,7-88,9	**<0,001**	0,080*
Orta risk	25,6	5,0-46,2		**<0,001****
Yüksek risk	11,6	0,0-24,5		0,109***

GSK: Genel sağkalım, GA: Güven aralığı, B^2PI: B^2 Prognostik İndeks

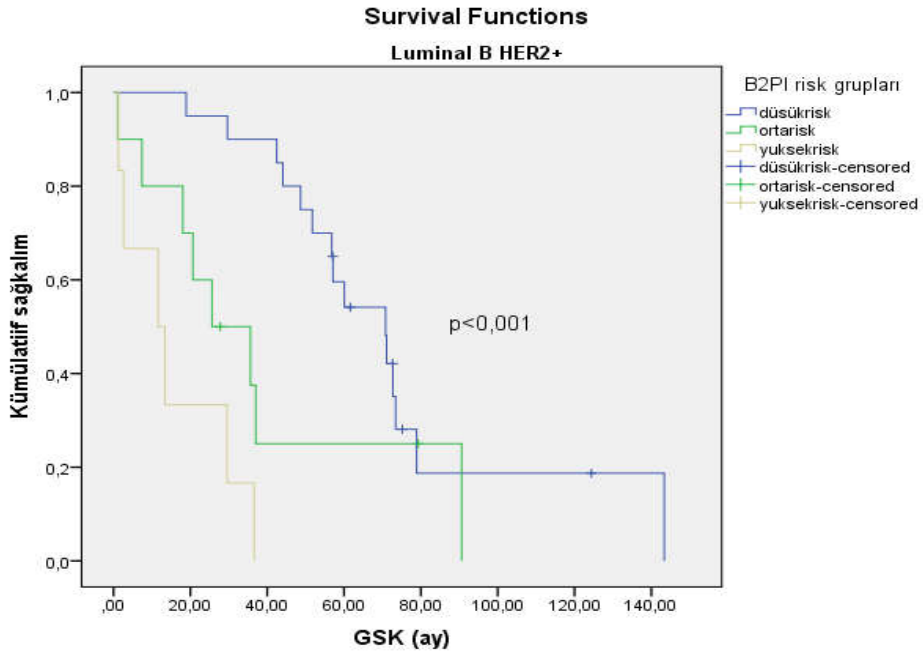
***düşük risk vs orta risk, ** düşük risk vs yüksek risk, *** orta risk vs yüksek risk**

Tablo 19. Luminal B HER2+ hastalarda B^2PI'in genel sağkalım üzerine etkisinin Cox regresyon analizi

Luminal B HER2+ hastalar	**HR**	**%95 GA**	**P**
B^2PI risk grupları			**<0,001**
Düşük **vs Yüksek**	10,4	3,3-32,9	**<0,001**
Düşük **vs Orta**	2,2	0,9-5,5	0,076
Orta **vs Yüksek**	4,6	1,4-15,3	**0,012**

GA: Güven aralığı, B^2PI: B^2 Prognostik İndeks

Luminal B HER2+ hastalarda B^2PI risk skoruna göre yüksek riskli olan grubun düşük riskli olan gruba göre genel sağkalımı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu. Yüksek risk grubundaki hastalar düşük risk grubundaki hastalara göre 10,4 kat daha fazla mortalite riskine sahipti.



Şekil 8. Luminal B HER2+ hastalarda B2PI'in genel sağkalım üzerine etkisi

4.2.3.4. Luminal B HER2- Hastalar

Tablo 20. Luminal B HER2- hastalarda B^2PI'in genel sağkalım üzerine etkisi

B^2PI risk grupları	**Median GSK (ay)**	**%95 GA**	**P (log rank test)**	**Post-hoc analiz P**
Düşük risk	64,3	40,1-88,6	**0,004**	0,827*
Orta risk	53,6	36,1-71,1		**0,002****
Yüksek risk	30,7	18,4-43,1		**0,017*****

GSK: Genel sağkalım, GA: Güven aralığı, B^2PI: B^2 Prognostik İndeks

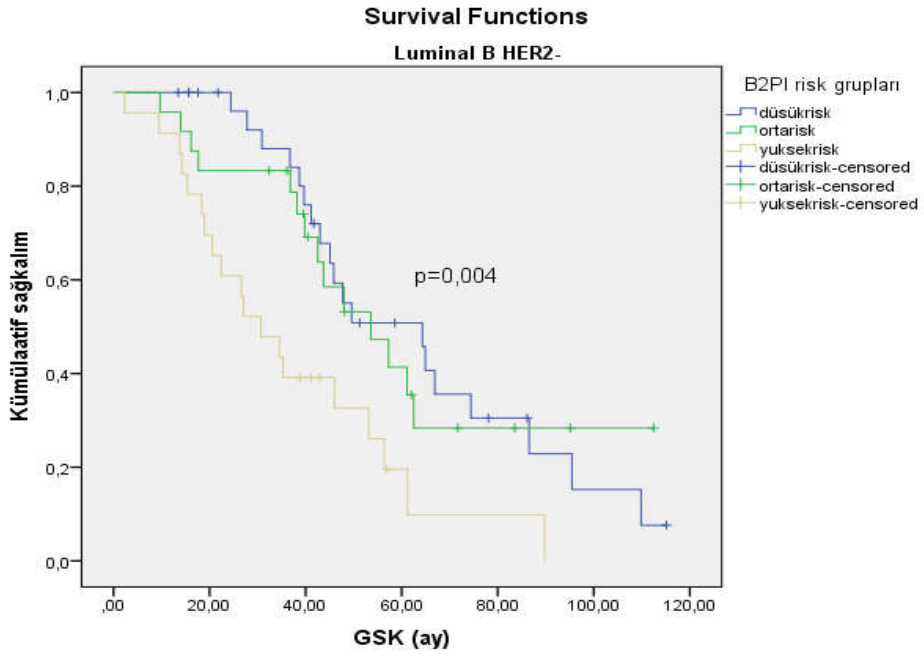
***düşük risk vs orta risk, ** düşük risk vs yüksek risk, *** orta risk vs yüksek risk**

Tablo 21. Luminal B HER2- hastalarda B^2PI'in genel sağkalım üzerine etkisinin Cox regresyon analizi

Luminal B HER2- Hastalar	**HR**	**%95 GA**	**P**
B^2PI risk grupları			**0,006**
Düşük **vs Yüksek**	2,7	1,4-5,2	**0,004**
Düşük **vs Orta**	1,1	0,5-2,1	0,864
Orta **vs Yüksek**	2,5	1,2-5,0	**0,010**

GA: Güven aralığı, B^2 PI: B^2 Prognostik İndeks

Luminal B HER2- hastalarda B^2PI risk skoruna göre yüksek riskli olan grubun düşük riskli olan gruba göre, yüksek risk grubunun orta risk grubuna göre genel sağkalımı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu. Yüksek risk grubundaki hastalar düşük risk grubundaki hastalara göre 2,7 kat, orta risk grubundaki hastalara göre 2,5 kat daha fazla mortalite riskine sahipti.



Şekil 9. Luminal B HER2- hastalarda B2PI'in genel sağkalım üzerine etkisi

4.2.3.5 Luminal B (HER2+ ve HER2-) Hastalar

Tablo 22. Luminal B (HER2+ ve HER2-) hastalarda B^2PI'in genel sağkalım üzerine etkisi

B^2PI risk grupları	**Median GSK (ay)**	**%95 GA**	**P (log rank test)**	**Post-hoc analiz P değerleri**
Düşük risk	64,3	52,9-75,8	**<0,001**	0,194*
Orta risk	43,7	27,8-59,7		**<0,001****
Yüksek risk	27,0	14,4-39,6		**0,007*****

GA: Güven aralığı, B^2PI: B^2 Prognostik İndeks

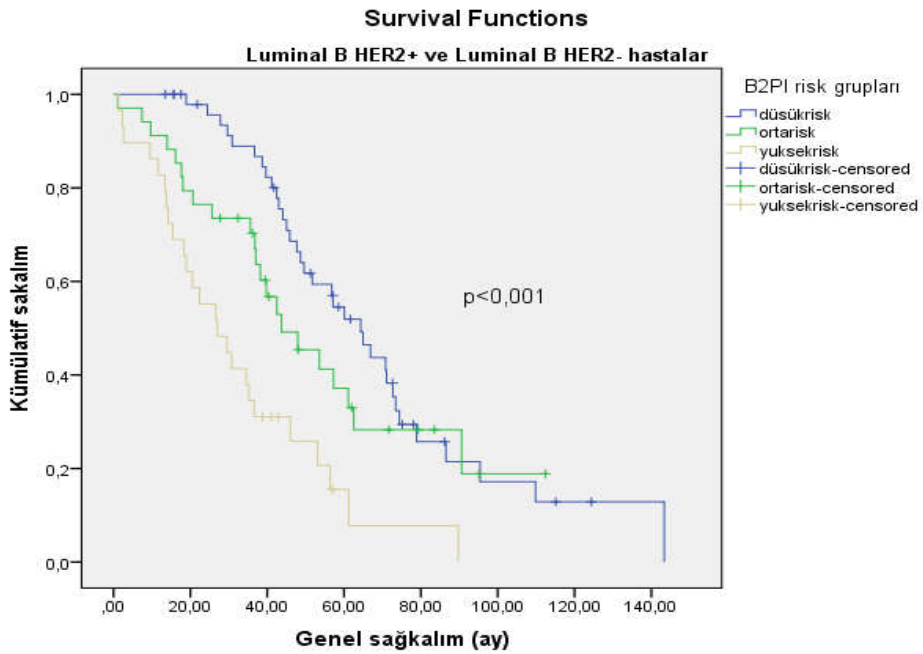
***düşük risk vs orta risk, ** düşük risk vs yüksek risk, *** orta risk vs yüksek risk**

Tablo 23. Luminal B (HER2+ ve HER2-) hastalarda B^2PI'in genel sağkalım üzerine etkisinin Cox regresyon analizi

Luminal B (HER2+ ve HER2-) hastalar	**HR**	**%95 GA**	**P**
B^2PI risk grupları			**<0,001**
Düşük **vs Yüksek**	3,4	2,0-5,9	**<0,001**
Düşük **vs Orta**	1,4	0,8-2,4	0,235
Orta **vs Yüksek**	2,5	1,4-4,4	**0,002**

GA: Güven aralığı, B^2PI: B^2 Prognostik İndeks

Luminal B (HER2+ ve HER2-) hastalarda B^2PI risk skoruna göre yüksek riskli olan grubun düşük riskli olan gruba göre, yüksek risk grubunun orta risk grubuna göre genel sağkalımı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu. Yüksek risk grubundaki hastalar düşük risk grubundaki hastalara göre 3,4 kat, orta risk grubundaki hastalara göre 2,5 kat daha fazla mortalite riskine sahipti.



Şekil 10. Luminal B (HER2+ ve HER2-) hastalarda B2PI'in genel sağkalım üzerine etkisi

4.2.3.6. Luminal A ve Luminal B Hastalar

Tablo 24. Luminal A ve B (HER2+ ve HER2-) hastalarda B^2PI'in genel sağkalım üzerine etkisi

B^2PI risk grupları	**Median GSK (ay)**	**%95 GA**	**P (log rank test)**	**Post-hoc analiz P değerleri**
Düşük risk	64,9	51,9-78,0	**<0,001**	0,071*
Orta risk	43,7	31,0-56,5		**<0,001****
Yüksek risk	26,6	14,7-38,6		**0,003*****

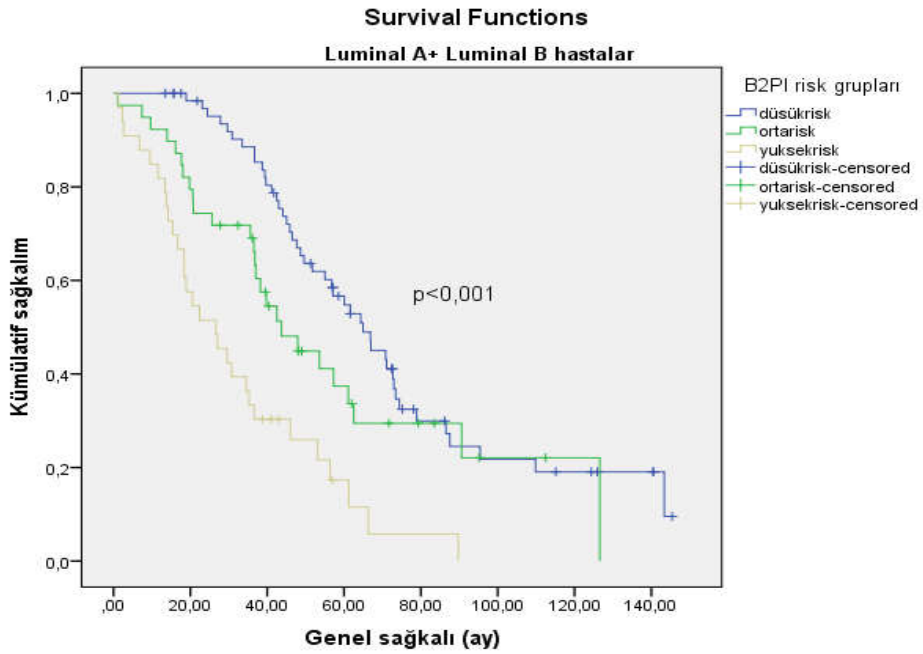
GA: Güven aralığı, B^2PI: B^2 Prognostik İndeks

***düşük risk vs orta risk, ** düşük risk vs yüksek risk, *** orta risk vs yüksek risk**

Tablo 25. Luminal A ve B (HER2+ ve HER2-) hastalarda B^2PI'in genel sağkalım üzerine etkisinin Cox regresyon analizi

Luminal A+ Luminal B hastalar	**HR**	**%95 GA**	**P**
B^2PI risk grupları			**<0,001**
Düşük **vs Yüksek**	3,7	2,3-6,1	**<0,001**
Düşük **vs Orta**	1,5	0,9-2,5	0,093
Orta **vs Yüksek**	2,5	1,4-4,2	**0,001**

GA: Güven aralığı, B^2PI: B^2 Prognostik İndeks



Şekil 11. Luminal A ve B (HER2+ ve HER2-) hastalarda B2PI'in genel sağkalım üzerine etkisi

Luminal A ve Luminal B grubunun tamamı birlikte değerlendirildiğinde B^2PI risk skoruna göre yüksek riskli olan grubun düşük riskli olan gruba göre, yüksek risk grubunun orta risk grubuna göre genel sağkalımı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu. Yüksek risk grubundaki hastalar düşük risk grubundaki hastalara göre 3,7 kat, orta risk grubundaki hastalara göre 2,5 kat daha fazla mortalite riskine sahipti.

4.2.3.7. HER2+ ER- Hastalar

Tablo 26. HER2+ ER- hastalarda B^2PI'in genel sağkalım üzerine etkisi

B^2PI risk grupları	**Median GSK (ay)**	**%95 GA**	**P (log rank test)**
Düşük risk	33,0	--	0,403
Orta risk	82,7	62,1-103,2	
Yüksek risk	79,3	30,5-128,2	

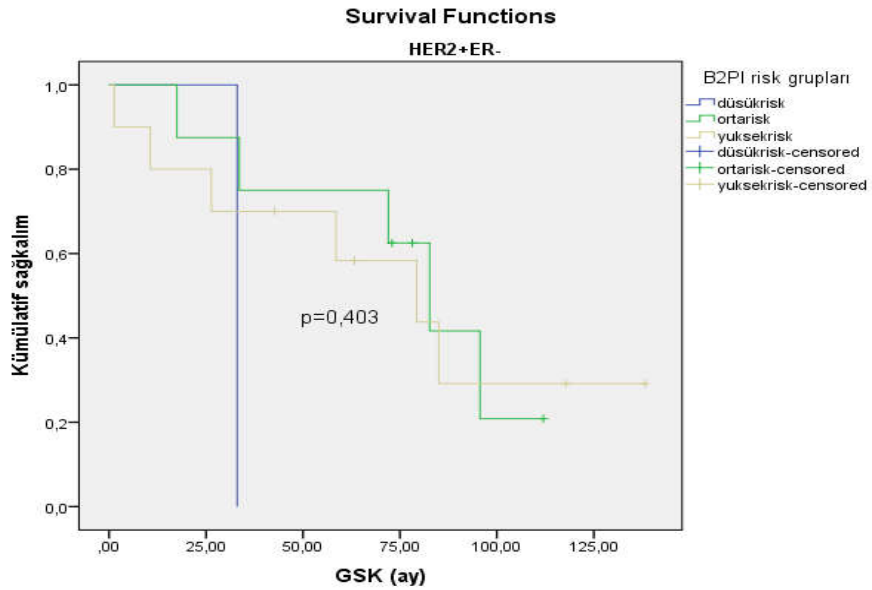
GA: Güven aralığı, B^2PI: B^2 Prognostik İndeks

Tablo 27. HER2+ ER- hastalarda B^2PI'in genel sağkalım üzerine etkisinin Cox regresyon analizi

HER2+ ER- hastalar	**HR**	**%95 GA**	**P**
B^2PI risk grupları			0,459
Düşük **vs Yüksek**	3,8	0,4-35,9	0,250
Düşük **vs Orta**	0,9	0,3-2,9	0,216
Orta **vs Yüksek**	1,1	0,3-3,7	0,840

GA: Güven aralığı, B^2PI: B^2 Prognostik İndeks

HER2+ ER- hastalarda B^2PI risk skoruna göre genel sağkalım karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.



Şekil 12. HER2+ ER- hastalarda B2PI'in genel sağkalım üzerine etkisi

4.2.3.8. Triple Negatif ve HER2+ ER- Hastalar

Tablo 28. Triple negatif ve HER2+ ER- hastalarda B^2PI'in genel sağkalım üzerine etkisi

B^2PI risk grupları	**Median GSK (ay)**	**%95 GA**	**P (log rank test)**	**Post-hoc analiz P değerleri**
Düşük risk	33,0	------	0,103	**0,029***
Orta risk	84,4	69,9-99,8		0,710**
Yüksek risk	33,3	24,3-42,4		0,050***

GSK: Genel sağkalım, GA: Güven aralığı, B^2PI: B^2 Prognostik İndeks

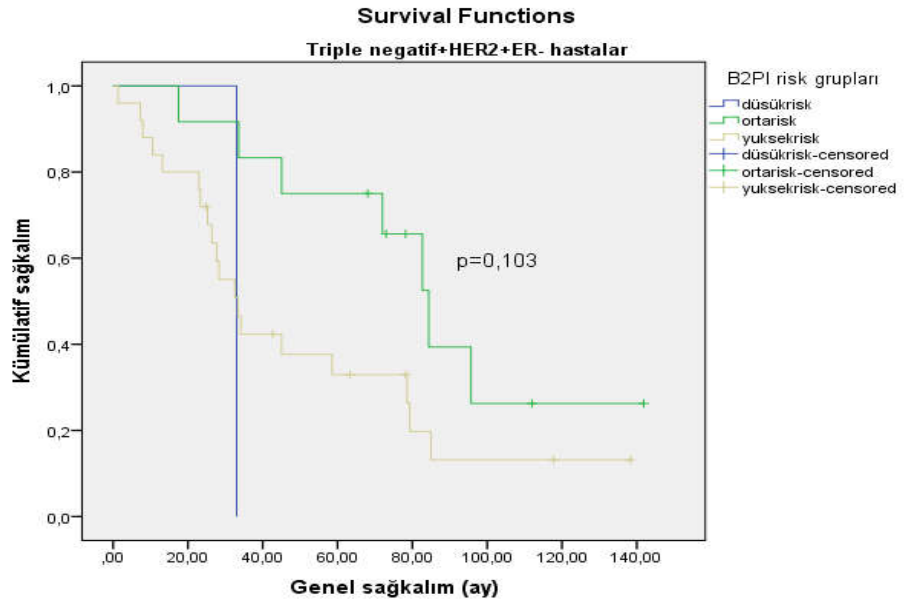
***düşük risk vs orta risk, ** düşük risk vs yüksek risk, *** orta risk vs yüksek risk**

Tablo 29. Triple negatif ve HER2+ ER- hastalarda B^2PI'in genel sağkalım üzerine etkisinin Cox regresyon analizi

Triple negatif+ HER2+ER- hastalar	**HR**	**%95 GA**	**P değeri**
B^2PI risk grupları			0,119
Düşük **vs Yüksek**	0,5	0,1-4,4	0,194
Düşük **vs Orta**	0,2	0,1-2,1	0,593
Orta **vs Yüksek**	2,4	1,0-5,7	**0,053**

GA: Güven aralığı, B^2PI: B^2 Prognostik İndeks

Triple negatif ve HER2+ ER- hastalar birlikte değerlendirildiğinde, B^2PI risk skoruna göre genel sağkalım karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.



Şekil 13. Triple negatif ve HER2+ ER- hastalarda B2PI'in genel sağkalım üzerine etkisi

4.2.4. B^2PI Risk Gruplarında Genel Sağkalım Değerlendirmesi

Tablo 30. B^2PI risk gruplarında genel sağkalım değerlendirmesi

B^2PI risk grupları	**Median GSK (ay)**	**%95 GA**	**P (log rank test)**	**Post-hoc analiz P değerleri**
Düşük risk	64,9	53,8-76,1	**<0,001**	0,478*
Orta risk	53,6	32,9-74,3		**<0,001****
Yüksek risk	28,3	21,2-35,5		**0,002*****

GSK: Genel sağkalım, GA: Güven aralığı, B^2PI: B^2 Prognostik İndeks

***düşük risk vs orta risk, ** düşük risk vs yüksek risk, *** orta risk vs yüksek risk**

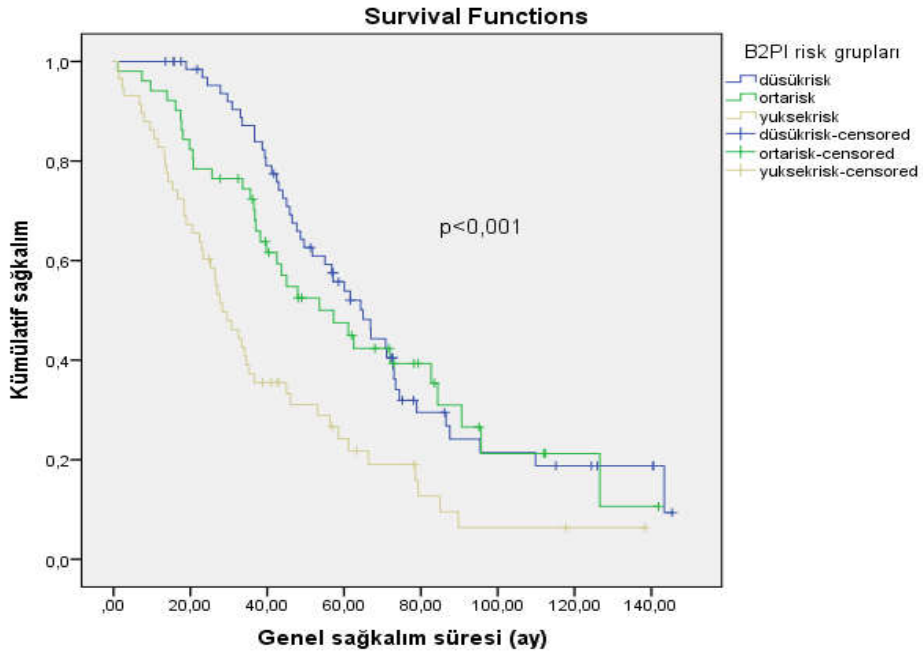
B^2PI risk gruplarında median genel sağkalım birbirinden anlamlı olarak farklı bulundu ($p<0.001$). Median genel sağkalımlar karşılaştırıldığında düşük risk grubunun yüksek risk grubuna göre ve orta risk grubunun yüksek risk grubuna göre median genel sağkalımı anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla $p<0.001$, $p=0.002$).

Tablo 31. B^2PI risk gruplarında genel sağkalım değerlendirilmesinin Cox regresyon analizi

	HR	**%95 GA**	**P değeri**
B^2PI risk grupları			**<0,001**
Düşük **vs Yüksek**	2,4	1,6-3,7	**<0,001**
Düşük **vs Orta**	1,2	0,7-1,8	0,536
Orta **vs Yüksek**	2,1	1,3-3,3	**0,001**

GA: Güven aralığı, B^2PI: B^2 Prognostik İndeks

B^2PI risk gruplarında yüksek riskli hastalar düşük riskli hastalara göre 2,4 kat, yüksek riskli hastalar orta riskli hastalara göre 2,1 kat daha fazla mortalite riskine sahipti (sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,001$). Orta risk grubundaki hastaların düşük risk grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı mortalite riski saptanmadı.



Şekil 14. B2PI risk gruplarında genel sağkalım değerlendirilmesi

4.2.5. B²PI'in Meme Kanseri İntrinsik Subgruplarında Mortaliteyi Öngörme Gücü

Tablo 32. B²PI'in meme kanseri intrinsik subgruplarında mortaliteyi öngörme gücü (ROC analizi)

	AUC	%95 GA	P değeri	Cut-off	Sensitivite%	Spesifisite%
Triple negatif	0,833	0,646-1,000	0,046	15,0	75,0	75,0
Luminal A	0,671	0,437-0,904	0,193	-	-	-
Luminal B HER2+	0,687	0,493-0,881	0,129	-	-	-
Luminal B HER2-	0,597	0,466-0,729	0,169	-	-	-
HER2+ ER-	0,440	0,179-0,701	0,673	-	-	-

AUC: Area under curve, GA: Güven aralığı, HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

B²PI skorunun sadece Triple Negatif hasta grubunda cut-off değer 15'de %75 duyarlılık ve %75 özgünlük ile mortaliteyi öngörme gücüne sahip olduğu bulundu (AUC=0,833 %95GA(0,646-1,000) p=0,046). Diğer meme kanseri intrinsik subgruplarında bu skor için mortaliteyi ön görmede istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır.

4.2.6. CAR, LAR, NLR, PLR, MLR, SII, PIV ve PNI Skorlarının Sağkalım Üzerine Etkisi

Tablo 33. CAR, LAR, NLR, PLR, MLR, SII, PIV ve PNI skorlarının sağkalım üzerine etkisi (Kaplan Meier analiz) (cut-off değer olarak bu parametrelerin ortalamaları alınarak hastalar gruplandırıldı.)

	Median GSK (ay)	%95 GA	P değeri (log rank test)
CAR			0,057
<3,0	49,6	38,6-60,6	
>3,0	26,6	0,0-57,1	
NLR			0,798
<3,2	55,0	43,8-66,2	
>3,2	43,0	29,3-56,7	
PNI			0,407
<41,7	45,1	38,9-51,2	
>41,7	55,0	39,9-70,0	
LAR			0,070
<63,7	56,8	45,6-68,0	
>63,7	35,3	23,1-47,5	
PLR			0,738
<150,1	53,6	40,8-66,4	
>150,1	45,1	37,6-52,6	
MLR			0,653
<0,29	48,7	38,2-59,2	
>0,29	45,1	31,6-58,5	
SII			0,357
<994,7	58,8	44,3-69,3	
>994,7	38,7	29,4-48,0	
PIV			0,505
<575,3	55,0	43,5-66,5	
>575,3	43,7	34,6-52,9	

CAR: Crp to albumin ratio, LAR: LDH to albumin ratio, NLR: Neutrophil to lymphocyte ratio, PNI: Prognostic nutritional index, PLR: Platelet to lymphocyte ratio, MLR: Monocyte to lymhocyte ratio, SII: Systemic immune inflamation index, PIV: Pan immune inflammation value, GSK: Genel sağkalım, GA: Güven aralığı

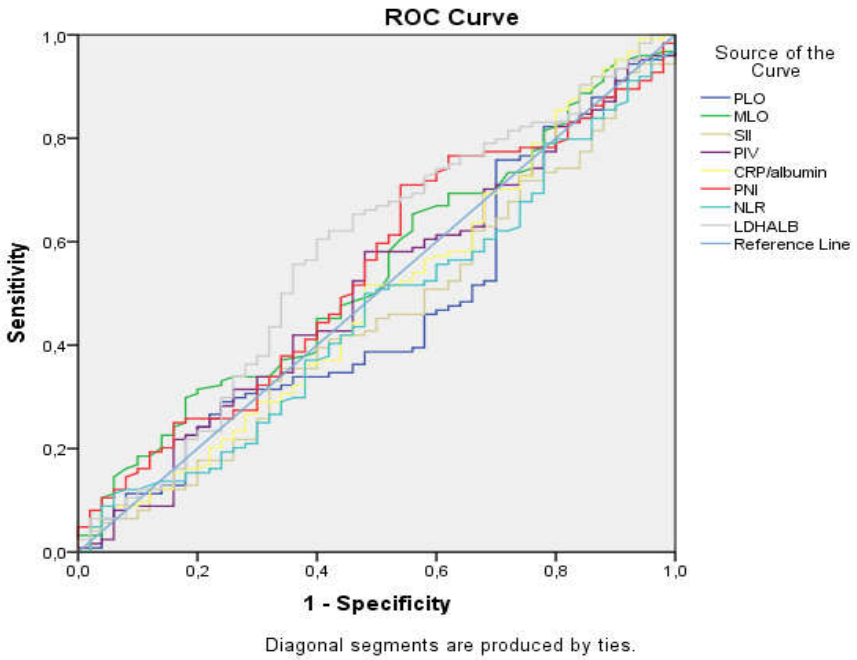
4.2.7. CAR, LAR, NLR, PLR, MLR, SII, PIV ve PNI Skorlarının Mortaliteyi Öngörme Gücü

Tablo 34. CAR, LAR, NLR, PLR, MLR, SII, PIV ve PNI skorlarının mortaliteyi öngörme gücü (ROC analizi)

	AUC (%95GA)	**P değeri**	**Cut-off değer**
CAR	0,491 (0,394-0,635)	0,860	-
NLR	0,463 (0,369-0,557)	0,446	-
PNI	0,542 (0,448-0,635)	0,391	-
PLR	0,463 (0,368-0,559)	0,450	-
MLR	0,540 (0,477-0,633)	0,412	-
SII	0,455 (0,361-0,548)	0,348	-
PIV	0,506 (0,412-0,601)	0,894	-
LAR	0,576 (0,579-0,672)	0,118	-

CAR: Crp to albumin ratio, LAR: LDH to albumin ratio, NLR: Neutrophil to lymphocyte ratio, PNI: Prognostic nutritional index, PLR: Platelet to lymphocyte ratio, MLR: Monocyte to lymhocyte ratio, SII: Systemic immune inflamation index, PIV: Pan immune inflammation value, AUC: Area under curve, GA: Güven aralığı

CAR, LAR, NLR, PLR, MLR, SII, PIV ve PNI skorlarının mortalite için prediktif değeri yok. Eğri altında kalan alanlar (AUC değerleri) için p değerleri >0,05



Şekil 15. CAR, LAR, NLR, PLR, MLR, SII, PIV ve PNI skorlarının mortaliteyi öngörme gücü (ROC analizi)

4.3. B^2PI RİSK SKORU İLE YAŞ, CAR, LAR, PLR, MLR, NLR, SII, PIV VE PNI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ (Nonparametric Spearmans Corelations)

Tablo 35. B^2PI risk skoru ile yaş, CAR, LAR, PLR, MLR, NLR, SII, PIV ve PNI arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi (Nonparametric Spearmans Corelations)

	CAR	**NLR**	**PNI**
B^2PI risk skoru	rho=0,126 p=0,099	rho=0,110 p=0,148	rho=-0,031 p=0,686
B^2PI risk skoru	**LAR**	**PLR**	**MLR**
	rho=0,120 p=0,116	rho=0,096 p=0,209	rho=-0,056 p=0,462
B^2PI risk skoru	**SII**	**PIV**	
	rho=0,137 p=0,072	rho=0,164 ***p=0,031***	

CAR: Crp to albumin ratio, LAR: LDH to albumin ratio, NLR: Neutrophil to lymphocyte ratio, PNI: Prognostic nutritional index, PLR: Platelet to lymphocyte ratio, MLR: Monocyte to lymhocyte ratio, SII: Systemic immune inflamation index, PIV: Pan immune inflammation value, B^2PI: B^2 Prognostik İndeks

B^2PI skoru ile PIV arasında zayıf ama istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu (rho=0,164 p=0,031).

5. TARTIŞMA

Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kanser Enstitüsü'ne göre kadınlarda meme kanseri en sık 65-74 yaşları arasında teşhis edilir ve ortanca tanı yaşı 63'tür. Yaş grubuna göre yeni vaka yüzdelerine bakıldığında 45-64 yaş tüm vakaların %44,4'ünü oluşturmaktadır (123). Çalışmamızda meme kanseri tanısı ortalama yaşı 52,9±13,6, meme kanseri tanısı ortanca yaşı ise 51 olarak saptandı. Hastaların %66,5'i 40-65 yaş grubundaydı.

Çalışmamızda postmenapozal hasta yüzdesi %55,1'di. Literatürde de meme kanseri görülme sıklığı postmenapozal kadınlarda daha yüksektir (124). Menapoz durumuna göre B^2PI skoru ortalamaları arasında anlamlı fark saptanmazken hastaların genel sağkalımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. Çalışmamızda ECOG-PS 0-1-2 hastalar dahil edildi, 3-4 olanlar dahil edilmedi. ECOG-PS arttıkça genel sağkalımın azaldığı görüldü. ECOG-PS 0-1-2 arasındaki genel sağkalım farkı istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Literatürde de ECOG-PS'in sağkalım ile kuvvetli ilişkisinin mevcut olduğu görüldü (125,126).

Meme kanseri histolojik subtiplerinin dağılımı çalışmamızda %45,5 invaziv duktal, %19,3 invaziv lobüler, %27,8 mikst tip karsinom ve %7,4 diğer tipler şeklindeydi. İnvaziv duktal karsinomun en fazla oranda olması literatür ile uyumluydu (127,128). Li ve ark. yaptığı 135157 hastalık popülasyon çalışmasında invaziv duktal %76, invaziv lobüler karsinom %8, mikst tip (duktal/lobüler) %7 ve diğer nadir görülen tipler ise toplamda %6,1 saptanmıştır (128). Çalışmamızda mikst tip karsinom yüzdesi literatüre göre yüksek saptandı. Li ve ark. yaptığı çalışmada lobüler, mikst tip (duktal+lobüler) ve inflamatuar tip meme kanserinin invaziv duktal tipe göre istatistiksel olarak evre 3-4 olarak teşhis edilmesi daha olasıyken; müsinöz, komedo, tübüler ve medüller tip meme kanserinin invaziv duktal tipe göre istatistiksel olarak evre 3-4 olarak teşhis edilmesi daha nadir olarak saptanmıştır (128). Yukarıdaki yayındaki yoruma ek olarak çalışmamızda ayrıca de novo metastatik hasta oranı daha yüksek olması sebebiyle mikst tip meme kanseri oranının daha yüksek saptandığını düşünmekteyiz. Çalışmamızda hastalar ki-67 değerlerine göre 3 gruba (<%15, %15-30, >30) ayrıldı. Grupların oranları sırasıyla %16,5, %30,1 ve %53,4 olarak saptandı. Zhang ve ark. de novo metastatik meme kanseri tanılı hastalarda yaptığı çalışmada hastaların %68,4'ünde ki-67≥20 saptanmıştır (129). Çalışmamızda da de novo metastatik hastaların yüzdesinin yüksek olması ki67>%30 grup oranın yüksekliğiyle korele saptandı.

Çalışmamızda hastalar <40 yaş, 40-65 yaş, >65 yaş olarak gruplandı. Yaş arttıkça genel sağkalım azaldı; ama bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Literatürde bu konuda çelişkili bilgiler bulunmakta; Sighoko ve ark. yaptığı çalışmada bakılan mortalite oranının, yaş arttıkça azaldığı saptanmıştır (130). Başka bir çalışmada yaşa bağlı düzeltilmiş meme kanseri spesifik mortalite grafiğinin parabolik bir fonksiyon oluşturduğu görülmüş bu parabolün en dip noktasının yaklaşık 45 yaş olduğu, mortalitenin 18 yaşından 45 yaşına gidildikçe azaldığı, 45 yaşından sonra arttığı, 30 yaşındaki bir kadının yaşa bağlı düzeltilmiş meme kanseri spesifik mortalitesinin 60 yaşında bir kadına yaklaşık olarak eşit olduğu saptanmıştır (131). Zuo ve ark. yaptığı çalışmada 25 yaş sonrasında meme kanserinin yaşa spesifik mortalitesinin artmaya başladığı ve 85 yaş ve üzerinde pik yaptığı saptanmıştır (132). Tan ve ark. yaptığı çalışmada ise hastalar <40, 40-59, ≥60 yaş olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Genel sağkalıma bakıldığında yüksekten düşüğe doğru; 40-59 yaş en yüksek sağkalım, <40 yaş hastaların sağkalımı 40-59 yaş grubuna göre daha düşük, ≥60 yaş grubunda ise genel sağkalım en düşük saptanmıştır. Yaş grupları arasındaki genel sağkalım farkı istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (133). Tanı yaşının sağkalım ile ilişkisinin literatürde çelişkili sonuçlarının olmasının; seçilen hasta grubu, örneklem büyüklüğü, tanı ve tedavi imkanlarının bölgeden bölgeye farklılık göstermesi sebebiyle olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda 111 hastanın (%63,1) de novo metastazı mevcuttu. Tanı anında metastazı olmayan hastaların olanlara göre genel sağkalımı anlamlı olarak yüksekti. Dawood ve ark. yaptığı 3524 metastatik meme kanseri tanılı hastaların dahil edildiği çalışmada de novo metastatik grubun (%18,2) genel sağkalımı 39,2 ay, sonradan metastaz gelişen hastaların genel sağkalımı 27,2 ay olarak bulunmuş ve aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı saptanmıştır (134). Seltzer ve ark. yaptığı metastatik meme kanserli hastaların klinikopatolojik özelliklerinin karşılaştırıldığı çalışmada de novo metastatik ile sonradan metastaz gelişen meme kanserli hastaların genel sağkalımları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla 36 ve 12 ay) (135). Tripathy ve ark. yaptığı HER2+ metastatik meme kanserli 977 hastanın dahil edildiği çalışmada, de novo metastatik olanların sonradan metastaz gelişenlere göre daha uzun progresyonsuz ve genel sağkalıma sahip olduğu bulunmuştur (136). Çalışmamızda de novo metastatik hastaların genel sağkalımının daha düşük olmasını hem hastaya sayısı kısıtlığı dağılımlarındaki dengesizlikle açıklamaktayız.

Triple negatif hastalar B^2PI risk sınıflamasına göre sınıflandığında hastalar orta ve yüksek risk grubuna dahildi. Düşük risk grubuna dahil olan hiçbir hasta yoktu. Orta risk grubuna dahil olan hastaların median genel sağkalımı yüksek risk grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Cox

regresyon analizine göre yüksek risk grubu orta risk grubuna göre 9,2 kat daha fazla mortalite riskine sahipti. B^2PI eksternal validasyonun yapıldığı çalışmamızın kaynaklarından olan Stueber ver ark. çalışmada HER2+ ER- veya triple negatif olan grubun B^2PI risk sınıflamasına göre yapılan sağkalım analizinde de orta risk grubundaki median genel sağkalımın yüksek risk grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunması literatür ile uyumluydu (5).

Luminal A hastalar B^2PI risk sınıflaması ile gruplandığında düşük risk grubunun median genel sağkalımı yüksek risk grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Yüksek risk grubundaki hastalar düşük risk grubuna göre 5,8 kat daha fazla mortalite riskine sahipti. Stueber ve ark. yaptığı çalışmada, Luminal A grupta B^2PI risk grupları arasında düşük riskten yüksek riske gittikçe median genel sağkalımın düştüğü görüldü. Yüksek risk grubu düşük risk grubuna göre 2,11 kat daha fazla mortalite riskine sahipti. Çalışmamızda düşük risk grubu ile orta risk grubu arasında median genel sağkalım açısından anlamlı fark yoktu; ancak Stueber ve ark. çalışmasında orta risk grubu düşük risk grubuna göre 1,49 kat daha fazla mortalite riskine sahipti. Çalışmamız Stueber ve ark. yaptığı çalışma ile median genel sağkalımın risk grubuna göre değerlendirilmesi açısından benzerdi. Cox regresyon analizi yapıldığında ise sadece yüksek risk grubunun düşük risk grubuna göre risk artışı literatür ile uyumlu saptandı (5).

Luminal B HER2+ hastalar B^2PI risk sınıflaması ile gruplandığında düşük risk grubunun median genel sağkalımı yüksek risk grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Yüksek risk grubundaki hastalar düşük risk grubuna göre 10,4 kat daha fazla mortalite riskine sahipti. Luminal B HER2- hastalar B^2PI risk sınıflaması ile gruplandığında düşük risk grubunun median genel sağkalımı yüksek risk grubuna göre, orta risk grubunun median genel sağkalımı yüksek risk grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Yüksek risk grubundaki hastalar düşük risk grubuna göre 2,7 kat, orta risk grubuna göre 2,5 kat daha fazla mortalite riskine sahipti. Luminal B HER+ ve HER- hastalar birlikte B^2PI risk sınıflaması ile gruplandığında düşük risk grubunun median genel sağkalımı yüksek risk grubuna göre, orta risk grubunun median genel sağkalımı yüksek risk grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Yüksek risk grubundaki hastalar düşük risk grubuna göre 3,4 kat, orta risk grubuna göre 2,5 kat daha fazla mortalite riskine sahipti. Stueber ve ark. yaptığı çalışmada Luminal B HER2+ ve HER2- hastalar beraber değerlendirilmiş. Düşük riskten yüksek riske doğru gidildiğinde median genel sağkalım anlamlı olarak azalmış. Orta risk grubundaki hastalar düşük risk grubuna göre 1,21 kat, yüksek risk grubundaki hastalar düşük risk grubuna göre 1,61 kat daha fazla mortalite riskine sahip olduğu saptanmıştır (5). Çalışmamız Stueber ve ark. yaptığı çalışma ile tüm Luminal B hastaların B^2PI risk sınıfına göre bakılan median genel sağkalımları açısından uyumluydu.

Luminal A ve tüm Luminal B hastalar birlikte B^2PI risk sınıflaması ile gruplandığında düşük risk grubunun median genel sağkalımı yüksek risk grubuna göre, orta risk grubunun median genel sağkalımı yüksek risk grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Yüksek risk grubundaki hastalar düşük risk grubuna göre 3,7 kat, düşük risk grubuna göre 2,5 kat daha fazla mortalite riskine sahipti. Stueber ve ark. yaptığı çalışmada tüm luminal hastaların gruplandırılıp B^2PI risk sınıflamasına göre median genel sağkalımı değerlendirilmemişti (5). Çalışmamızda tüm luminal gruplardaki hastaların B^2PI risk sınıfına göre median genel sağkalımı; Luminal A, Luminal B HER2+, Luminal B HER2-, Luminal B (HER2+ ve HER2- tüm hastalar birlikte) hastalarda olduğu gibi risk gruplarında düşük riskten yüksek riske gidildikçe anlamlı olarak azalmaktaydı. Bu da B^2PI risk sınıflamasının luminal tip metastatik meme kanserinde kullanılabileceğini destekleyici olarak düşünülmektedir.

HER2+ ER- ve tüm non-luminal hastaların (HER2+ ER- ve Triple negatif hastalar tek grup olarak değerlendirildiğinde) B^2PI risk skoruna göre median genel sağkalım karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Triple Negatif hastalar tek başına değerlendirildiğinde B^2PI risk skoruna göre median genel sağkalım anlamlı olarak farklı bulunmuştu. Non-luminal hasta grubunda B^2PI risk skoruna göre median genel sağkalım karşılaştırılmasının istatistiksel olarak anlamsız saptanmasının sebebi HER2+ ER- hasta grubu olarak düşünüldü.

Çalışmamıza dahil olan tüm hastalar moleküler subtip ayrımı yapılmaksızın B^2PI risk gruplarına göre gruplandırılıp median genel sağkalımlarına bakıldığında, median genel sağkalımlar istatistiksel olarak birbirinden farklı bulundu. Düşük, orta ve yüksek risk grubunun median genel sağkalımı sırası ile 64,9, 53,6 ve 28,3 ay bulundu. Düşük risk grubunun yüksek risk grubuna ve orta risk grubunun yüksek risk grubuna göre median genel sağkalımı anlamlı olarak yüksekti. Yüksek risk grubunun düşük risk grubuna göre 2,4 kat, orta risk grubuna göre ise 2,1 kat daha fazla mortalite riski mevcuttu. B^2PI risk skorunun tanımlandığı Regierer ve ark. yaptığı çalışmada median genel sağkalımlar düşük, orta ve yüksek risk grubunda sırası ile 38, 31 ve 16 ay olarak saptanmıştı. Orta risk grubunun düşük risk grubuna göre 1,36 kat, yüksek risk grubunun düşük risk grubuna göre 2,62 kat daha fazla mortalite riski mevcuttu. B^2PI risk skorunun eksternal validasyonunun yapıldığı Stueber ve ark. yaptığı çalışmada ise median genel sağkalımlar; düşük, orta ve yüksek risk grubunda sırası ile 61, 38 ve 22 aydı. Orta risk grubunun düşük risk grubuna göre 1,76 kat, yüksek risk grubunun düşük risk grubuna göre 3,54 kat daha fazla mortalite riski mevcuttu. Çalışmamızda B^2PI risk skorunda göre median genel sağkalımlar ve risk grupları arasındaki mortalite riski artışı benzerdi (5,137).

Çalışmamızda meme kanseri intrinsik subtiplerinin ortalama yaşları Triple Negatif grupta 55,0±16,6 , Luminal A grupta 54,1±13,9 , Luminal B HER2+ grupta 47,7±10,9 , Luminal B HER2- grupta 53,8±13,5 , HER2+ ER- grupta 56,0±14,0 saptanmış olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Literatürde bu konu ile ilgili çelişkili yayınlar bulunmaktadır. F.K. Al-thoubaity'in yaptığı çalışmada 50 yaş altındaki hastalarda HER2+ ve Triple Negatif tümör oranı daha fazla saptanmıştır (138). Rahmawati Y ve ark., Kakudji ve ark. yaptığı çalışmalarda hasta yaşı ile meme kanseri moleküler subtipleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (139).

Çalışmamızda B^2PI risk skor medianlarının meme kanseri intrinsik subtipleri için karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Sırası ile Triple negatif ile Luminal A'nın, Triple negatif ile Luminal B HER2+'in, Triple negatif ile Luminal B HER2-'in, Luminal A ile HER2+ ER-'nin, Luminal B HER2+ ile HER2+ ER-'in B^2PI skor median değerleri birbirlerine göre anlamlı derecede farklı bulundu. İntrinsik subtiplerin B^2PI risk gruplarına göre gruplandırması birbirlerinden istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı saptandı. Triple negatif hastalarda düşük risk grubu bulunmazken, luminal gruplarda düşük risk, orta ve yüksek riske göre fazla oranda saptandı. Non-luminal gruplarda (Triple negatif ve HER2+ ER-) yüksek risk grubu oranı orta ve düşük risk grubuna göre daha fazlaydı. Çalışmamızdaki meme kanseri intrinsik subtiplerinin B^2PI risk grupları dominansları ve B^2PI risk skor medianlarının meme kanseri intrinsik subtiplerdeki farklılıkları literatür ile uyumluydu (5).

Çalışmamızda meme kanseri intrinsik subgrupları arasında kemik metastazı gelişim oranında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Bu fark Luminal A, Luminal B HER2+ ve Luminal B HER2- gruplarındaki kemik metastazı yüzdesinin yüksekliğinden kaynaklanmıştır. İntrinsik gruplar arasında akciğer metastazı gelişim oranında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Bu fark Triple negatif ve Luminal B HER2- gruplarındaki akciğer metastazının daha yüksek olmasından kaynaklanmıştır. İntrinsik subgruplar arasında diğer grubuna dahil edilen metastazların gelişim oranında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Bu fark Luminal A grubundaki diğer grubuna dahil edilen metastazların öbür gruplara göre düşük olmasından kaynaklanmıştır. Literatürde Luminal A, Luminal B HER2+, Luminal B HER2- tip meme kanserinde kemik metastazının diğer moleküler tiplere (non-luminal tipler) göre daha yüksek olduğu görüldü (140,141). Literatürde akciğer metastazının Triple Negatif tipte diğer moleküler subtiplere göre daha yüksek olduğu görüldü (141,142). Çalışmamızda da Triple negatif hasta grubunun %52,6'sında akciğer metastazı olduğu ve bu oranın diğer tüm moleküler subtiplerden daha yüksek olduğu görüldü.

Çalışmamızda B^2PI'in tanımlandığı ve eksternal validasyonunun yapıldığı sırasıyla Regierer ve ark., Stueber ve ark. yaptığı çalışmalarla uyumlu olarak risk grupları arasında akciğer metastazı, beyin metastazı, karaciğer metastazı, kemik iliği metastazı, effüzyon metastazı varlığı istatistiksel olarak anlamlı olarak farklı bulundu. Akciğer, beyin, kemik iliği, effüzyon metastazları düşük risk grubundan yüksek risk grubuna doğru artış gösterirken, karaciğer metastazının en fazla orta risk grubunda, sonrasında ise yüksek risk grubu ve en az olarak da düşük risk grubunda olduğu saptandı. Çalışmamızın, Regierer ve ark., Stueber ve ark. yaptığı çalışmalarla arasında hem akciğer, beyin, kemik iliği ve effüzyon metastazının risk grupları arasında dağılımı hem de karaciğer metastazının orta risk grubunda yüksek risk grubuna göre daha fazla olması açısından uyumluluk mevcuttu (5,137). Çalışmamızda Regierer ve ark., Stueber ve ark. yaptığı çalışmalarla uyumsuz olarak kemik ve yumuşak doku metastazlarının risk grupları arasında dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmamızda immün inflamasyon temelli prognostik skorların metastatik meme kanserindeki prognostik önemini de inceledik. Bu skorlardan CAR, LAR, NLR, PLR, MLR, SII, PNI ve PIV'nın sağkalım üzerine olan etkisi incelendi. Cut-off değerleri olarak bu parametrelerin ortalamaları alınarak hastalar gruplandırıldı. Bu skorlardan hiçbirinin genel sağkalım üzerine etkisi gösterilemedi. Aynı zamanda bu skorların mortaliteyi öngörme ROC analizi yapılarak değerlendirildiğinde mortalite içinde prediktif değeri saptanmadı. Yine bu skorların median değerlerinin B^2PI risk grupları ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Ek olarak B^2PI risk skoru ile CAR, LAR, PLR, NLR, SII, PIV ve PNI arasındaki ilişki Nonparametric Spearman's Corelations testi ile incelendiğinde sadece PIV ile B^2PI skoru arasında zayıf ama istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. Literatürde B^2PI ile immün inflamasyon temelli; CAR, LAR, PLR, NLR, SII, PIV ve PNI skorlarının ilişkisini inceleyen çalışma mevcut değildir. Hasta sayımızın kısıtlı olması sebebiyle immün inflamasyon temelli bu skorların sağkalım üzerine etkisinin saptanamadığını düşünmekteyiz.

Feng ve ark. özefagus skuamöz hücreli kanserli hastalarda yaptıkları çalışmada LAR'ın mortalite ile anlamlı ilişkisi bulunmuştur (143). Hu ve ark. yatığı çalışmada LAR kolorektal kanser genel sağkalımı için önemli bir prognostik faktör olarak değerlendirilmiştir (144). Gan ve ark. yaptığı çalışmada LAR'ın hepatoselüler karsinomda hem genel sağkalımda hem de hastalıksız sağkalımda kullanılabilecek bir prognostik indeks olduğu saptanmıştır (145). Aday ve ark. yaptığı çalışmada LAR'ın kolorektal kanserli hastalarda hem genel sağkalım hem de hastalıksız sağkalım ile ilişkisi tespit edilmiştir (146). LAR'ın metastatik meme kanserinde

daha önce yapılmış bir çalışması literatürde bulunmamaktadır. Çalışmamızda metastatik meme kanserinde genel sağkalımla ilişkisi bulunmamıştır.

Zhou ve ark. yaptığı çalışmada CAR'ın preoperatif non-metastatik meme kanserinde prognoz için bağımsız bir faktör olduğu saptanmıştır (147). Wu ve ark. yaptığı 10203 hasta içeren metaanalizinde CAR yüksekliği genel sağkalımda ve hastalıksız sağkalımda azalma ile ilişkili bulunmuştur (148). Liu ve ark. yaptığı çalışmada preoperatif olarak hesaplanan CAR ile Luminal B tip meme kanseri prognozu arasında ilişki saptanmıştır (149). Cui ve ark. 10556 hasta içeren metaanalizinde CAR solid tümörlerde; tümör tipinden, saptanma zamanından, cut-off değerinden, örneklem büyüklüğü ve bölgesinden bağımsız olarak güçlü bir prognostik faktör olarak bulunmuştur (150). Alkurt ve ark. yaptığı çalışmada CAR'ın gastrik kanser hastalarında bağımsız olarak genel sağkalımla ilişkisi saptanmıştır (151). Sun ve ark. yaptığı çalışmada CAR'ın metastatik nazofaringeal karsinom için bağımsız bir prognostik faktör olduğu saptanmıştır (152). Fang ve ark. yaptığı jinekolojik kanseri olan 1847 hastayı içeren metaanalizinde tedavi öncesi saptanan yüksek CAR kötü genel sağkalım, hastalıksız ve progresyonsuz sağkalımla ilişkili olarak bulunmuştur. Bu çalışmada aynı zamanda CAR yüksekliğinin evre 3-4 jinekolojik kanserlerle ilişkisi bulunmuştur (153). CAR daha önce metastatik meme kanserinde çalışılmamış olup bizim yaptığımız çalışmada da genel sağkalımla ve B^2PI risk grupları ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

Cupp ve ark. yaptığı sistematik derlemeler ve metaanalizlerin toplandığı geniş ölçekli bir çalışmada sunulan kantitatif kanıtlar, geniş bir tanı yelpazesinde kanser hastalarında yüksek NLR ile kötü sonuçlar arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Özellikle prostat kanseri, kasa invazyonu olmayan mesane kanseri ve nazofarenks kanseri için NLR ile genel sağkalım arasındaki ilişkiye yönelik kanıtlar diğer kanser tiplerine göre daha güçlüdür (154). Kim ve ark. yaptığı 600 Triple Negatif meme kanserli hasta içeren çalışmada tedavi sırasında preoperatif döneme göre NLR yükselişinin olması kötü prognozu gösterdiği ve tedavi revizyonu yapılması gerektiği gösterilmiştir (155). Tianinen ve ark. yaptığı 209 meme kanseri hastasının dahil edildiği çalışmada yüksek NLR kötü genel sağkalım ve kötü meme kanseri spesifik sağkalımla ilişkili olarak bulunmuştur (156). Faria ve ark. meme kanseri hastalarında NLR kullanımı ile ilgili yaptığı literatür taramasında operasyon ve/veya tedavi öncesinde bakılan NLR'nin hem genel sağkalım hem de hastalıksız sağkalım ile ilişkili bir prognostik faktör olduğu saptanmıştır (157). Van Berckelaer ve ark. inflamatuar meme kanseri hastalarında yaptıkları çalışmada yüksek NLR'nin daha kötü prognoza sahip olduğu gösterilmiştir (158). Miyagawa ve ark. yaptığı kemoterapi alan lokal ileri ve metastatik meme kanserli 179 hastanın dahil edildiği çalışmada tanı anında bakılan NLR'nin düşük olması daha iyi prognoz ile ilişkili olarak

saptanmıştır (159). NLR metastatik meme kanserinde daha önce çalışılmış olup bizim çalışmamızda genel sağkalımla ve B^2PI risk grupları ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

Zhang ve ark. yaptığı 5542 meme kanseri tanılı hastanın dahil edildiği metaanalizinde yüksek PLR kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (160). Gong ve ark. yaptığı 7484 meme kanseri hastasının dahil edildiği metaanalizinde yüksek PLR; kötü prognoz, lenf nodu metastazı için yüksek risk, ileri TNM evresi ve uzak metastaz ile ilişkili bulunmuştur (161). Kim ve ark. 533 meme kanseri hastasında tedavi öncesi bakılan PLR ve ilk tedaviden sonra 24. ile 36. aylar arasında bakılan PLR'leri analiz ederek yaptığı çalışmada tutarlı PLR yüksekliği geç metastaz (tedaviden 2 yıl sonrası) açısından daha kötü prognozu gösterdiği saptanmıştır (162). Al Jarroudi ve ark. yaptığı 102 inflamatuar non-metastatik meme kanserli hastanın dahil edildiği çalışmada yüksek PLR düşük hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (163). Koyama ve ark. yaptığı 120 hastadan oluşan kemoterapi verilen HER2- metastatik meme kanserli hastanın dahil edildiği çalışmada PLR genel sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (164). Orlandini ve ark. yaptığı 1664 evre 1-3 meme kanseri hastalarının dahil edildiği çalışmada PLR'nin sağkalımla ilişkisi saptanmamıştır (165). Literatürde PLR'nin meme kanseri için prognostik öneminin gösteren ve gösterilememiş çalışmalar mevcuttur. Bizim çalışmamızda PLR'nin genel sağkalımla ve B^2PI risk grupları ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

Deng ve ark. yaptığı çalışmada düşük MLR'nin mastektomi yapılmış lenf nodu pozitif meme kanserli hastalarda iyi prognoz ile ilişkili olduğu saptanmıştır (166). Huszno J ve Kolosza Z. yapmış olduğu 436 meme kanseri tanılı hastanın dahil edildiği çalışmada yüksek MLR'nin genel sağkalımla ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı saptanmamış; ancak yüksek MLR değeri olup lenf nodu metastazı olan hastalarda genel sağkalım daha kısa olarak saptanmıştır (167). Tianinen ve ark. yaptığı 209 meme kanseri hastasının dahil edildiği çalışmada yüksek MLR daha kötü genel sağkalım ve daha kötü meme kanseri spesifik sağkalımla ilişkili olarak bulunmuştur (156). De Giorgi ve ark. metastatik meme kanseri tanılı 516 hastada yaptığı çalışmada MLR genel sağkalımla ilişkili bulunmuştur (168). Gerratana ve ark. yaptığı 396 metastatik meme kanseri tanılı hastanın dahil edildiği çalışmada yüksek MLR kötü prognoz ile ilişkili olarak saptanmıştır (169). Bizim çalışmamızda MLR'nin genel sağkalımla ve B^2PI risk grupları ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Literatürde MLR ile B^2PI'in ilişkisi ile ilgili çalışma bulunmamaktadır.

Li ve ark. yaptığı çalışmada 784 operable meme kanserli hastada preop olarak bakılan SII değer yüksekliği hem hastalıksız sağkalım hem de genel sağkalım açısından kötü prognostik olarak saptanmıştır. Subgrup analizlerinde de moleküler subtiplerin tamamında SII ile prognoz arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (170). Zhang ve ark. yaptığı 2642 hastanın dahil edildiği metaanalizinde SII yüksekliği daha düşük genel sağkalım, kötü hastalıksız ve rekürrenssiz sağkalım ile ilişkili olarak bulunmuştur (171). Ji ve ark. yaptığı 2724 hastanın dahil edildiği metaanalizinde yüksek SII meme ve jinekolojik kanserlerde düşük genel sağkalımla ilişkili bulunmuştur (172). Zhu ve ark. 785 meme kanseri tanılı hastada yaptığı çalışmada düşük SII'nın yüksek SII'ya göre daha yüksek ortanca hastalıksız ve genel sağkalıma sahip olduğu tespit edilmiştir. Aynı zamanda düşük SII grubunda olanlar erken veya ileri meme kanseri olmaları, farklı moleküler subtiplerde olmaları, lenf damar invazyonu olması veya olmaması fark etmeksizin yüksek SII grubunda olanlara göre daha yüksek hastalıksız ve genel sağkalıma sahip olduğu bulunmuştur (173). Zheng ve ark. yaptığı 2415 kanser hastasının dahil edildiği (698 hasta meme kanseri tanılı) çalışmada SII'inin genel sağkalımla ilişkisi saptanmıştır (174). Liu ve ark. 160 Triple Negatif meme kanseri tanılı hastada yaptığı çalışmada SII'nın bağımsız bir prognostik faktör olduğu saptanmıştır (175). Bizim çalışmamızda SII'nın genel sağkalımla ve B^2PI risk grupları ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Literatürde SII ile B^2PI'in ilişkisi ile ilgili çalışma bulunmamaktadır.

Demir ve ark. 40 yaş altı meme kanseri hastalarında yaptığı çalışmada PIV yüksek olan gruptaki hastaların yaş ortalaması daha küçük ve klinik tümör evreleri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. PIV yüksek olan grupta sağkalım daha düşük olduğu görülmüş; ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (176). Guven ve ark. yaptığı 4942 hastanın dahil edildiği metaanalizinde yüksek PIV'a sahip olan hastalar düşük hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı artmış ölüm riski aynı zamanda artmış progresyon ile ilişkili bulunmuştur (177). Kayıkçıoğlu ve ark. yaptığı 91 metastatik meme kanseri tanılı hastanın dahil edildiği çalışmada PIV'ın progresyonsuz sağkalım için bağımsız bir prognostik faktör olduğu saptanmıştır (178). Ligorio ve ark. 57 hastalık ileri evre meme kanserli HER2+ birinci sıra tedavi alan hastalarda yaptığı çalışmada yüksek PIV kötü genel sağkalım ile ilişkili olduğu bulunmuştur (179). Bizim çalışmamızda PIV'ın genel sağkalımla ilişkisi saptanmadı; ancak B^2PI skoru ile PIV arasında zayıf ama istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. Literatürde PIV ile B^2PI'in ilişkisi ile ilgili çalışma bulunmamaktadır.

Chen ve ark. yaptığı 785 meme kanseri tanılı hastanın dahil edildiği çalışmada neoadjuvan tedavi öncesinde bakılan PNI'i yüksek olan hastaların düşük hastalara göre daha uzun

hastalıksız ve genel sağkalıma sahip olduğu bulunmuştur. Yüksek PNI'i olanların hastalıksız ve genel sağkalımının daha uzun olması hem erken hem de ileri evre meme kanserli hastalar için özellikle de ileri evre meme kanserli hastalar için geçerli olduğu görülmüştür (180). Oba ve ark. kemoterapi alan metastatik meme kanserli hastalarda yaptığı çalışmada yüksek PNI daha iyi progresyonsuz ve genel sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (181). Yamamoto ve ark. yaptığı çalışmada PNI<40 olması tedavi edilen metastatik meme kanseri tanılı hastalarda kötü genel sağkalımın bağımsız bir prediktörü olarak saptanmıştır (182). Literatürde PNI ile B^2PI'in ilişkisi ile ilgili çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızın kısıtlılıklarını; retrospektif olması, tek merkez olması, hasta sayısının az olması olarak değerlendirirken, güçlü yönleri olarak literatürde B^2PI'in kullanılarak prognostik ve prediktif olarak yol göstermesi açısından inflamasyon temelli belirteçlerle birlikte değerlendirildiği bir çalışma olduğunu söyleyebiliriz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak metastatik meme kanseri hem klinik davranış hem de histopatolojik olarak heterojen yapıya sahip olması sebebiyle prognoz vakalar arasında ciddi farklılıklar göstermektedir. Bu durum riske dayalı tedavi stratejileri geliştirmek amacıyla prognostik faktörlerin tanımlanmasının önemini vurgulamaktadır. B^2PI metastatik meme kanseri hastaları için, günlük pratikte kolayca erişilebilen parametrelere dayalı bir klinik karar verme aracıdır. Literatürde B^2PI ile ilgili toplamda iki çalışma bulunmaktadır. Biz de bu sebeple B^2PI'i kendi kliniğimizdeki hastalar üzerinde çalıştık; ancak hasta sayımızın yetersiz ve inhomojen olması sebebiyle literatür ile hem uyumlu hem de uyumsuz bulgular elde ettik. Aynı zamanda birçok solid tümörde çalışılmış olan immün inflamasyon temelli CAR, LAR, MLR, NLR, PLR, SII, PIV ve PNI değerlerinin hem metastatik meme kanserli hasta grubumuz üzerindeki prognostik değeri hem de B^2PI ile olan ilişkisini değerlendirdik. İnanıyoruz ki daha geniş hasta popülasyonu ve çok merkezli yapılacak daha uzun takip süreli yeni çalışmalar ile B^2PI'in kolay erişilebilir, düşük maliyetli prognostik ve prediktif bir skorlama sistemi olduğu daha net gösterilecektir. Çalışmamız yeni yapılacak çalışmalara bu açıdan yol göstericidir.

7. KAYNAKLAR

1. el Masri J, Phadke S. Breast Cancer Epidemiology and Contemporary Breast Cancer Care: A Review of the Literature and Clinical Applications. 2022; Available from: http://journals.lww.com/clinicalobgyn

2. Wilkinson L, Gathani T. Understanding breast cancer as a global health concern. Vol. 95, British Journal of Radiology. British Institute of Radiology; 2022.

3. Wang R, Zhu Y, Liu X, Liao X, He J, Niu L. The Clinicopathological features and survival outcomes of patients with different metastatic sites in stage IV breast cancer. BMC Cancer. 2019 Nov 12;19(1).

4. Chen MT, Sun HF, Zhao Y, Fu WY, Yang LP, Gao SP, et al. Comparison of patterns and prognosis among distant metastatic breast cancer patients by age groups: A SEER population-based analysis. Sci Rep. 2017 Dec 1;7(1).

5. Stueber TN, Wischnewsky M, Leinert E, Diessner J, Bartmann C, Stein RG, et al. B2 Prognostic Score: External Validation of a Clinical Decision-making Tool for Metastatic Breast Cancer. Clin Breast Cancer. 2019 Oct 1;19(5):333–9.

6. Cancer Today [Internet]. [cited 2022 Sep 22]. Available from: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2020&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmsc=0&include_nmsc_other=0&projection=natural-earth&color_palette=default&map_scale=quantile&map_nb_colors=5&continent=0&show_ranking=0&rotate=%255B10%252C0%255D

7. Siegel Rebecca L., Miller Kimberly D., Fuchs Hannah E., Jemal Ahmedin. Cancer Statistics, 2021. CA CANCER J CLIN. 2021;71(1):7–33.

8. Harbeck N, Gnant M. Breast cancer. Vol. 389, The Lancet. Lancet Publishing Group; 2017. p. 1134–50.

9. Daily K, Douglas E, Romitti PA, Thomas A. Epidemiology of De Novo Metastatic Breast Cancer. Clin Breast Cancer. 2021 Aug 1;21(4):302–8.

10. Ahmad A, editor. Breast Cancer Metastasis and Drug Resistance [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019. (Advances in Experimental Medicine and Biology; vol. 1152). Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-20301-6

11. Winters S, Martin C, Murphy D, Shokar NK. Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening. In: Progress in Molecular Biology and Translational Science. Elsevier B.V.; 2017. p. 1–32.

12. Lundqvist A, Andersson E, Ahlberg I, Nilbert M, Gerdtham U. Socioeconomic inequalities in breast cancer incidence and mortality in Europe - A systematic review and meta-analysis. Eur J Public Health. 2016 Oct 1;26(5):804–13.

13. Ahmad Aamir. Breast Cancer Metastasis and Drug Resistance [Internet]. Ahmad A, editor. Cham: Springer International Publishing; 2019. (Advances in Experimental Medicine and Biology; vol. 1152). Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-20301-6

14. v Beral, D Bull, R Doll, T Key, R Peto, G Reeves. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborativereanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705women with breast cancer and 108 411 women without breastcancer. THE LANCET. 1997 Oct 11;350:1047–59.

15. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, et al. Influence of Estrogen Plus Progestin on Breast Cancer and Mammography in Healthy Postmenopausal Women. JAMA. 2003 Jun 25;289(24).

16. Jones ME, Schoemaker MJ, Wright LB, Ashworth A, Swerdlow AJ. Smoking and risk of breast cancer in the Generations Study cohort. Breast Cancer Research. 2017 Nov 22;19(1).

17. Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, Ghissassi F el, Bouvard V, et al. Policy Watch Carcinogenicity of alcoholic beverages. The Lancet [Internet]. 2007 Apr;8:292–3. Available from: http://oncology.thelancet.comVol8

18. Guo W, Fensom GK, Reeves GK, Key TJ. Physical activity and breast cancer risk: results from the UK Biobank prospective cohort. Br J Cancer. 2020 Mar 3;122(5):726–32.

19. Momenimovahed Z, Salehiniya H. Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. Vol. 11, Breast Cancer: Targets and Therapy. Dove Medical Press Ltd.; 2019. p. 151–64.

20. Lynn C. Hartmann MD, homas A. Sellers PhD, Marlene H. Frost PhD, Wilma L. Lingle PhD, Amy C. Degnim MD, Karthik Ghosh MD, et al. Benign Breast Disease and the Risk of Breast Cancer. N Engl J Med. 2005 Jun 21;353(3).

21. McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: A meta-analysis. Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention. 2006 Jun;15(6):1159–69.

22. Hall JM, Lee MK, Newman B, Morrow JE, Anderson LA, Huey B, et al. Linkage of Early-Onset Familial Breast Cancer to Chromosome 17q21. Science (1979) [Internet]. 1990;250. Available from: www.sciencemag.org

23. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. PNAS. 2001 Sep 11;98(19).

24. Preventing cancer [Internet]. [cited 2022 Sep 30]. Available from: https://www.who.int/activities/preventing-cancer

25. Female Breast Cancer — Cancer Stat Facts [Internet]. National Cancer Institute. [cited 2022 Sep 30]. Available from: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html

26. Rivera-Franco MM, Leon-Rodriguez E. Delays in Breast Cancer Detection and Treatment in Developing Countries. Breast Cancer (Auckl) [Internet]. 2018;12:1–5. Available from: https://doi.org/10.1177/1178223417752677

27. Armstrong K, Moye E, Williams S, Berlin JA, Reynolds EE. Screening Mammography in Women 40 to 49 Years of Age: A Systematic Review for the American College of Physicians. Ann Intern Med [Internet]. 2007 Apr 3;146(7). Available from: www.cebm.net/levels_of

28. Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatsos C, Chan BK, Humphrey L. Screening for breast cancer: An update for the U.S. Preventive Services Task Force. Vol. 151, Annals of Internal Medicine. American College of Physicians; 2009. p. 727–37.

29. Yankaskas BC, Haneuse S, Kapp JM, Kerlikowske K, Geller B, Buist DSM. Performance of first mammography examination in women younger than 40 years. J Natl Cancer Inst. 2010 May;102(10):692–701.

30. Miglioretti DL, Zhu W, Kerlikowske K, Sprague BL, Onega T, Buist DSM, et al. Breast tumor prognostic characteristics and biennial vs annual mammography, age, and menopausal status. JAMA Oncol. 2015 Nov 1;1(8):1069–77.

31. Myers ER, Moorman P, Gierisch JM, Havrilesky LJ, Grimm LJ, Ghate S, et al. Benefits and harms of breast cancer screening: A systematic review. Vol. 314, JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical Association; 2015. p. 1615–34.

32. Oeffinger KC, Fontham ETH, Etzioni R, Herzig A, Michaelson JS, Shih YCT, et al. Breast cancer screening for women at average risk: 2015 Guideline update from the American cancer society. Vol. 314, JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical Association; 2015. p. 1599–614.

33. Oeffinger KC, Fontham ETH, Etzioni R, Herzig A, Michaelson JS, Shih YCT, et al. Breast cancer screening for women at average risk: 2015 Guideline update from the American cancer society. Vol. 314, JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical Association; 2015. p. 1599–614.

34. Wilt TJ, Harris RP, Qaseem A, Biebelhausen J, Desai S, Feinberg L, et al. Screening for cancer: Advice for high-value care from the American college of physicians. Vol. 162, Annals of Internal Medicine. American College of Physicians; 2015. p. 718–25.

35. Albert L. Siu. Screening for breast cancer: U.S. Preventive services task force recommendation statement. Vol. 164, Annals of Internal Medicine. American College of Physicians; 2016. p. 279–96.

36. Albert L. Siu. Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement [Internet]. Vol. 164, Annals of Internal Medicine. American College of Physicians; 2016. p. 279–96. Available from: www.annals.org

37. Qaseem A, Snow V, Sherif K, Aronson M, Weiss KB, Owens DK. Screening Mammography for Women 40 to 49 Years of Age: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med [Internet]. 2007 Apr 3;146(7). Available from: http://bcra.nci

38. Recommendations on screening for breast cancer in average-risk women aged 40-74 years. CMAJ Canadian Medical Association Journal. 2011 Nov 22;183(17):1991–2001.

39. Walter LC, Covinsky KE. Cancer Screening in Elderly Patients A Framework for Individualized Decision Making. JAMA [Internet]. 2001 Jun 6;285(21). Available from: http://jama.jamanetwork.com/

40. Walter LC, Schonberg MA. Screening mammography in older women: A review. Vol. 311, JAMA. American Medical Association; 2014. p. 1336–47.

41. Schonberg MA, Kistler CE, Pinheiro A, Jacobson AR, Aliberti GM, Karamourtopoulos M, et al. Effect of a Mammography Screening Decision Aid for Women 75 Years and Older: A Cluster Randomized Clinical Trial. In: JAMA Internal Medicine. American Medical Association; 2020. p. 831–42.

42. Elmore JG, Reisch LM, Barton MB, Barlow WE, Rolnick S, Harris EL, et al. Efficacy of breast cancer screening in the community according to risk level. J Natl Cancer Inst. 2005 Jul 20;97(14):1035–43.

43. Joann G Elmore MM, Christoph I Lee MM. Screening for breast cancer: Strategies and recommendations - UpToDate [Internet]. 2022 [cited 2022 Dec 8]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/screening-for-breast-cancer-strategies-and-recommendations?search=breast%20cancer%20screening&source=search_result&selectedTitle=1~131&usage_type=default&display_rank=1#H2980720638

44. Rashmi Kumar N, Berardi R, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, et al. NCCN Guidelines Version 4.2022 Breast Cancer [Internet]. 2022. Available from: https://www.nccn.

45. Esserman LJ, Shieh Y, Rutgers EJT, Knauer M, Retèl VP, Mook S, et al. Impact of mammographic screening on the detection of good and poor prognosis breast cancers. Vol. 130, Breast Cancer Research and Treatment. 2011. p. 725–34.

46. Yucel EK. Introducing the New JACR Appropriateness Criteria Supplement. Journal of the American College of Radiology. 2017 May 1;14(5):S1.

47. Cho N, Han W, Han BK, Bae MS, Ko ES, Nam SJ, et al. Breast cancer screening with mammography plus ultrasonography or magnetic resonance imaging in women 50 years or younger at diagnosis and treated with breast conservation therapy. JAMA Oncol. 2017 Nov 1;3(11):1495–502.

48. American College of Radiology. ACR BI-RADS® ATLAS-MAMMOGRAPHY. In: ACR BI-RADS® ATLAS-MAMMOGRAPHY. 2013. p. 121–40.

49. Meme Kanseri Korunma, Tarama, Tanı, Tedavi ve İzlem Klinik Rehberi. 2020;

50. Weigelt B, Geyer FC, Reis-Filho JS. Histological types of breast cancer: How special are they? Vol. 4, Molecular Oncology. John Wiley and Sons Ltd; 2010. p. 192–208.

51. Prat A, Pineda E, Adamo B, Galván P, Fernández A, Gaba L, et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. Breast. 2015 Nov 1;24:S26–35.

52. Tsang JYS, Tse GM. Molecular Classification of Breast Cancer. Adv Anat Pathol [Internet]. 2020 Jan;27(1). Available from: www.anatomicpathology.com

53. Vinay Kumar MMFrcp, Abul K. Abbas M, Jon C. Aster MP. Robbins Basic Pathology. 10th ed. 2018.

54. Zhu H, Doğan BE. American Joint Committee on Cancer's Staging System for Breast Cancer, Eighth Edition: Summary for Clinicians. Eur J Breast Health. 2021 Jun 25;17(3):234–8.

55. Gabriel N. Hortobagyi M, Stephen B. Edge M, Armando Giuliano M. New and Important Changes in the TNM Staging System for Breast Cancer. American Society of Clinical Oncology. 2018.

56. Cserni G, Chmielik E, Cserni B, Tot T. The new TNM-based staging of breast cancer. Vol. 472, Virchows Archiv. Springer Verlag; 2018. p. 697–703.

57. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin. 2017 Jul 8;67(4):290–303.

58. Sawaki M, Shien T, Iwata H. TNM classification of malignant tumors (Breast Cancer Study Group). Vol. 49, Japanese Journal of Clinical Oncology. Oxford University Press; 2019. p. 228–31.

59. Bastiaannet E, Liefers GJ, de Craen AJM, Kuppen PJK, van de Water W, Portielje JEA, et al. Breast cancer in elderly compared to younger patients in the Netherlands: Stage at diagnosis, treatment and survival in 127,805 unselected patients. Breast Cancer Res Treat. 2010 Dec;124(3):801–7.

60. Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, Acharya CR, Foekens JA, Zhang Y, et al. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. Journal of Clinical Oncology. 2008;26(20):3324–30.

61. Fredholm H, Eaker S, Frisell J, Holmberg L, Fredriksson I, Lindman H. Breast cancer in young women: Poor survival despite intensive treatment. PLoS One. 2009 Nov 11;4(11).

62. Billena C, Wilgucki M, Flynn J, Modlin L, Tadros A, Razavi P, et al. 10-Year Breast Cancer Outcomes in Women ≤35 Years of Age. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2021 Mar 15;109(4):1007–18.

63. Eaker S, Dickman PW, Bergkvist L, Holmberg L. Differences in management of older women influence breast cancer survival: Results from a population-based database in Sweden. PLoS Med. 2006 Mar;3(3):321–8.

64. van de Water W, Markopoulos C, Cornelis P, van de Velde JH, Seynaeve C, Hasenburg A, et al. Association Between Age at Diagnosis and Disease-Specific Mortality Among Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. JAMA. 2012 Feb 8;307(6).

65. Passarelli MN, Newcomb PA, Hampton JM, Trentham-Dietz A, Titus LJ, Egan KM, et al. Cigarette smoking before and after breast cancer diagnosis: Mortality from breast cancer and smoking-related diseases. Journal of Clinical Oncology. 2016 Apr 20;34(12):1315–22.

66. Lee K, Kruper L, Dieli-Conwright CM, Mortimer JE. The Impact of Obesity on Breast Cancer Diagnosis and Treatment. Vol. 21, Current Oncology Reports. Current Medicine Group LLC 1; 2019.

67. Silber JH, Rosenbaum PR, Clark AS, Giantonio BJ, Ross RN, Teng Y, et al. Characteristics associated with differences in survival among black and white women with breast cancer. JAMA. 2013 Jul 24;310(4):389–97.

68. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, et al. Race, Breast Cancer Subtypes, and Survival in the Carolina Breast Cancer Study. JAMA [Internet]. 2006 Jun 7;295(21). Available from: http://jama.jamanetwork.com/

69. Keenan T, Moy B, Mroz EA, Ross K, Niemierko A, Rocco JW, et al. Comparison of the genomic landscape between primary breast cancer in African American versus white women and the

association of racial differences with tumor recurrence. Journal of Clinical Oncology. 2015 Nov 1;33(31):3621–7.

70. Swain SM, Jeong JH, Geyer CE, Costantino JP, Pajon ER, Fehrenbacher L, et al. Longer Therapy, Iatrogenic Amenorrhea, and Survival in Early Breast Cancer. New England Journal of Medicine. 2010 Jun 3;362(22):2053–65.

71. Elston CW, Ellis O. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up Pathological prognostic factors in breast cancer. 1. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. Vol. 19, Histopathology. 1991.

72. Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AHS, Elston CW, Grainge MJ, Hodi Z, et al. Prognostic significance of nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. Journal of Clinical Oncology. 2008;26(19):3153–8.

73. Ferrero-Poüs M, Trassard M, le Doussal V, Hacène K, Tubiana-Hulin M, Spyratos F. Comparison of Enzyme Immunoassay and Immunohistochemical Measurements of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer Patients. Vol. 9, Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology. 2001.

74. Li Y, Yang D, Yin X, Zhang X, Huang J, Wu Y, et al. Clinicopathological Characteristics and Breast Cancer-Specific Survival of Patients With Single Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. JAMA Netw Open. 2020 Jan 3;3(1):e1918160.

75. Chu KC, Anderson WF, Fritz A, Ries LAG, Brawley OW. Frequency Distributions of Breast Cancer Characteristics Classified by Estrogen Receptor and Progesterone Receptor Status for Eight Racial/Ethnic Groups. Cancer. 2001 Jul 1;92(1).

76. Knoop AS, Ren S, Bentzen M, Nielsen MM, Rasmussen BB, Rose C. A DJUVANT ANTIESTROGEN therapy with tamox. Vol. 19, J Clin Oncol. 2001.

77. de Azambuja E, Cardoso F, de Castro G, Colozza M, Mano MS, Durbecq V, et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: A meta-analysis of published studies involving 12 155 patients. Br J Cancer. 2007 May 21;96(10):1504–13.

78. Stuart-Harris R, Caldas C, Pinder SE, Pharoah P. Proliferation markers and survival in early breast cancer: A systematic review and meta-analysis of 85 studies in 32,825 patients. Breast. 2008;17(4):323–34.

79. Chia S, Norris B, Speers C, Cheang M, Gilks B, Gown AM, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 overexpression as a prognostic factor in a large tissue microarray series of node-negative breast cancers. Journal of Clinical Oncology. 2008 Dec 10;26(35):5697–704.

80. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, Mcguire WL. Human Breast Cancer:Correlation of Relapse and Survival with Amplification oft he HER-2/neu Oncogen. Science (1979). 1987 Jan 9;

81. Tandon AK, Clark GM, Chamness GC, Ullrich A, Mcguire WL. HER-2/neu Oncogene Protein and Prognosis in Breast Cancer. Journal of Clinical Oncology. 2019;7(8).

82. Gusterson BA, Gelber RD, Goldhirsch A, Price KN, Save-Soderborgh J, Anbazhagan R, et al. Prognostic Importance of c-erbB-2 Expression in Breast Cancer. Vol. 10, J Clin Oncol. 1992.

83. Fragomeni SM, Sciallis A, Jeruss JS. Molecular Subtypes and Local-Regional Control of Breast Cancer. Vol. 27, Surgical Oncology Clinics of North America. W.B. Saunders; 2018. p. 95–120.

84. Sørlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. PNAS [Internet]. 2003 Jul 8;100(14). Available from: www.stanford.edubreastcancer

85. Sotiriou C, Neo SY, Mcshane LM, Korn EL, Long PM, Jazaeri A, et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. PNAS [Internet]. 2003 Sep 2;100(18). Available from: www.pnas.orgcgidoi10.1073pnas.1732912100

86. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. PNAS [Internet]. 2001 Sep 11;98(19). Available from: www.winstat.com

87. Prat A, Chaudhury A, Solovieff N, Paré L, Débora Martinez ;, Chic N, et al. Correlative Biomarker Analysis of Intrinsic Subtypes and Efficacy Across the MONALEESA Phase III Studies. J Clin Oncol [Internet]. 2021;39:1458–67. Available from: https://doi.

88. Voduc KD, Cheang MCU, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. Journal of Clinical Oncology. 2010 Apr 1;28(10):1684–91.

89. Loi S, Haibe-Kains B, Desmedt C, Lallemand F, Tutt AM, Gillet C, et al. Definition of clinically distinct molecular subtypes in estrogen receptor-positive breast carcinomas through genomic grade. Journal of Clinical Oncology. 2007 Apr 1;25(10):1239–46.

90. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of Tumor Size, Lymph Node Status, and Survival in 24,740 Breast Cancer Cases. Vol. 63, Cancer. 1989.

91. Fisher B, Slack NH, Bross IDJ. CANCER OF T H E BREAST: SIZE OF NEOPLASM AND PROGNOSIS. Cancer. 1969 Nov;24(5).

92. S.Koscielny, M.Tubiana, M.G.Le, A.J.Valleron, H.Mouriesse, G.Contesso, et al. Breast cancer: Relationship between the size of the primary tumour and the probability of metastatic dissemination. Vol. 49, Br. J. Cancer. 1984.

93. Andersson Y, Frisell J, Sylvan M, de Boniface J, Bergkvist L. Breast cancer survival in relation to the metastatic tumor burden in axillary lymph nodes. Journal of Clinical Oncology. 2010 Jun 10;28(17):2868–73.

94. N. J. Bundred. Prognostic and predictive factors in breast cancer. Cancer Treat Rev. 2001;27:137–42.

95. Stickeler E. Prognostic and predictive markers for treatment decisions in early breast cancer. Vol. 6, Breast Care. 2011. p. 193–8.

96. Pinder SE, Ellis IO, Galea M, O'rouke S, Blamey RW, Elston CW. Pathological prognostic factors in breast cancer. 111. Vascular invasion: relationship with recurrence and survival in a large study with long-term follow-up. Vol. 24, Histopathology. 1994.

97. Viale G, Giobbie-Hurder A, Gusterson BA, Maiorano E, Mastropasqua MG, Sonzogni A, et al. Adverse prognostic value of peritumoral vascular invasion: Is it abrogated by adequate endocrine adjuvant therapy? Results from two international breast cancer study group randomized trials of chemoendocrine adjuvant therapy for early breast cancer. Annals of Oncology. 2010;21(2):245–54.

98. Giuliano AE, Edge SB, Hortobagyi GN. Eighth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Breast Cancer. Vol. 25, Annals of Surgical Oncology. Springer New York LLC; 2018. p. 1783–5.

99. Theodoros Foukakis MP, Jonas Bergh MPF. Prognostic and predictive factors in early, non-metastatic breast cancer - UpToDate [Internet]. 2022 [cited 2022 Oct 9]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/prognostic-and-predictive-factors-in-early-non-metastatic-breast-cancer?search=breast%20cancer%20prognosis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H103673130

100. Kesson EM, Allardice GM, George WD, Burns HJG, Morrison DS. Effects of multidisciplinary team working on breast cancer survival: Retrospective, comparative, interventional cohort study of 13 722 women. BMJ (Online). 2012 May 12;344(7856).

101. Alphonse Taghian MP, Sofia D Merajver MP. Overview of the treatment of newly diagnosed, invasive, non-metastatic breast cancer - UpToDate [Internet]. 2022 [cited 2022 Oct 13]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-newly-diagnosed-invasive-non-metastatic-breast-cancer?search=breast%20cancer%20treatment&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

102. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. Vol. 321, JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical Association; 2019. p. 288–300.

103. van Maaren MC, de Munck L, de Bock GH, Jobsen JJ, van Dalen T, Linn SC, et al. 10 year survival after breast-conserving surgery plus radiotherapy compared with mastectomy in early breast cancer in the Netherlands: a population-based study. Lancet Oncol. 2016 Aug 1;17(8):1158–70.

104. Agarwal S, Pappas L, Neumayer L, Kokeny K, Agarwal J. Effect of breast conservation therapy vs mastectomy on disease-specific survival for early-stage breast cancer. JAMA Surg. 2014 Mar;149(3):267–74.

105. Hwang ES, Lichtensztajn DY, Gomez SL, Fowble B, Clarke CA. Survival after lumpectomy and mastectomy for early stage invasive breast cancer: The effect of age and hormone receptor status. Cancer. 2013 Apr 1;119(7):1402–11.

106. Hartmann-Johnsen OJ, Kåresen R, Schlichting E, Nygård JF. Survival is Better After Breast Conserving Therapy than Mastectomy for Early Stage Breast Cancer: A Registry-Based Follow-

up Study of Norwegian Women Primary Operated Between 1998 and 2008. Ann Surg Oncol. 2015 Nov 1;22(12):3836–45.

107. Litière S, Werutsky G, Fentiman IS, Rutgers E, Christiaens MR, Limbergen E van, et al. Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I–II breast cancer: 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial. Lancet Oncol [Internet]. 2012 Apr 13;13:412–9. Available from: http://research.nki.nl/ibr/BCT-

108. Ernard B, Isher F, Nderson TA, Ohn J, Ryant B, Argolese IGM, et al. TWENTY-YEAR FOLLOW-UP OF A RANDOMIZED TRIAL COMPARING TOTAL MASTECTOMY, LUMPECTOMY, AND LUMPECTOMY PLUS IRRADIATION FOR THE TREATMENT OF INVASIVE BREAST CANCER A BSTRACT [Internet]. Vol. 347, N Engl J Med. 2002. Available from: www.nejm.org

109. Mberto U, Eronesi V, Atale N, Ascinelli C, Uigi L, Ariani M, et al. The New England Journal of Medicine TWENTY-YEAR FOLLOW-UP OF A RANDOMIZED STUDY COMPARING BREAST-CONSERVING SURGERY WITH RADICAL MASTECTOMY FOR EARLY BREAST CANCER A BSTRACT Background We conducted 20 years of follow-up [Internet]. Vol. 347, N Engl J Med. 2002. Available from: www.nejm.org

110. Blichert-Toft M, Nielsen M, Düring M, Møller S, Rank F, Overgaard M, et al. Long-term results of breast conserving surgery vs. mastectomy for early stage invasive breast cancer: 20-Year follow-up of the Danish randomized DBCG-82TM protocol. Acta Oncol (Madr). 2008;47(4):672–81.

111. Lyman GH, Temin S, Edge SB, Newman LA, Turner RR, Weaver DL, et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. Vol. 32, Journal of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology; 2014. p. 1365–83.

112. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman K v, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary Dissection vs No Axillary Dissection in Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2011;305(6).

113. Reina Sofi H, Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, et al. Effi cacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, infl ammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2

trial. Articles Lancet Oncol [Internet]. 2012;13:25–32. Available from: www.thelancet.com/oncology

114. Koolen BB, Valdés Olmos RA, Elkhuizen PHM, Vogel W v., Vrancken Peeters MJTFD, Rodenhuis S, et al. Locoregional lymph node involvement on 18F-FDG PET/CT in breast cancer patients scheduled for neoadjuvant chemotherapy. Breast Cancer Res Treat. 2012 Aug;135(1):231–40.

115. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): A prospective, multicentre cohort study. Lancet Oncol. 2013 Jun;14(7):609–18.

116. Meme Kanseri Korunma, Tarama, Tanı, Tedavi ve İzlem Klinik Rehberi. 2020;

117. Tryfonidis K, Senkus E, Cardoso MJ, Cardoso F. Management of locally advanced breast cancer-perspectives and future directions. Vol. 12, Nature Reviews Clinical Oncology. Nature Publishing Group; 2015. p. 147–62.

118. Haddad TC, Goetz MP. Landscape of Neoadjuvant Therapy for Breast Cancer. Ann Surg Oncol. 2015 May 1;22(5):1408–15.

119. Turner NC, Ro J, André F, Loi S, Verma S, Iwata H, et al. Palbociclib in Hormone-Receptor–Positive Advanced Breast Cancer. New England Journal of Medicine. 2015 Jul 16;373(3):209–19.

120. Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): A randomised phase 2 study. Lancet Oncol. 2015;16(1):25–35.

121. Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. New England Journal of Medicine. 2015 Feb 19;372(8):724–34.

122. McDonald ES, Clark AS, Tchou J, Zhang P, Freedman GM. Clinical diagnosis and management of breast cancer. Journal of Nuclear Medicine. 2016 Feb 1;57:9S-16S.

123. Female Breast Cancer — Cancer Stat Facts [Internet]. [cited 2022 Dec 16]. Available from: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html

124. Javed S, Ali M, Sadia S, Aslam MA, Masood AI, Shaikh RS, et al. Combined effect of menopause age and genotype on occurrence of breast cancer risk in Pakistani population. Maturitas. 2011 Aug;69(4):377–82.

125. Survival and Prognostic Factors of Metastatic Breast Cancer - PubMed [Internet]. [cited 2022 Dec 16]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29927171/

126. Khanfir A, Lahiani F, Bouzguenda R, Ayedi I, Daoud J, Frikha M. Prognostic factors and survival in metastatic breast cancer: A single institution experience. Reports of Practical Oncology and Radiotherapy [Internet]. 2013 [cited 2022 Dec 25];18(2):127–32. Available from: www.sciencedirect.com

127. Erić I, Erić AP, Kristek J, Koprivčić I, Babić M. BREAST CANCER IN YOUNG WOMEN: PATHOLOGIC AND IMMUNOHISTOCHEMICAL FEATURES. Acta Clin Croat. 2018;57(3):497.

128. Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. Br J Cancer [Internet]. 2005 [cited 2022 Dec 25];93:1046–52. Available from: www.bjcancer.com

129. Zhang L, Li Z, Zhang J, Wu Y, Zhu Y, Tong Z. De novo metastatic breast cancer: Subgroup analysis of molecular subtypes and prognosis. Oncol Lett. 2020;19(4):2884–94.

130. Sighoko D, Hunt BR, Irizarry B, Watson K, Ansell D, Murphy AM. Disparity in breast cancer mortality by age and geography in 10 racially diverse US cities. Cancer Epidemiol. 2018 Apr 1;53:178–83.

131. Johnson HM, Irish W, Muzaffar M, Vohra NA, Wong JH. Quantifying the relationship between age at diagnosis and breast cancer-specific mortality. Breast Cancer Res Treat [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2022 Dec 16];177(3):713–22. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s10549-019-05353-2

132. Zuo TT, Zheng RS, Zeng HM, Zhang SW, Chen WQ. Female breast cancer incidence and mortality in China, 2013: breast cancer incidence and mortality. 2017 [cited 2022 Dec 25]; Available from: http://data.stats.gov.cn/

133. Tan KF, Adam F, Hussin H, Mohd Mujar NM. A comparison of breast cancer survival across different age groups: A multicentric database study in Penang, Malaysia. Epidemiol Health. 2021;43.

134. Dawood S, Broglio K, Ensor J, Hortobagyi GN, Giordano SH. Survival differences among women with de novo stage IV and relapsed breast cancer. Annals of Oncology. 2010;21(11):2169–74.

135. Seltzer S, Corrigan M, O'Reilly S. The clinicomolecular landscape of de novo versus relapsed stage IV metastatic breast cancer. Exp Mol Pathol. 2020 Jun 1;114.

136. Tripathy D, Brufsky A, Cobleigh M, Jahanzeb M, Kaufman PA, Mason G, et al. De Novo Versus Recurrent HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: Patient Characteristics, Treatment, and Survival from the SystHERs Registry. Product Development [Internet]. 2019 [cited 2022 Dec 25]; Available from: http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0446

137. Regierer AC, Wolters R, Ufen MP, Weigel A, Novopashenny I, Köhne CH, et al. An internally and externally validated prognostic score for metastatic breast cancer: Analysis of 2269 patients. Annals of Oncology. 2014 Mar;25(3):633–8.

138. Al-thoubaity FK. Molecular classification of breast cancer: A retrospective cohort study. Annals of Medicine and Surgery. 2020 Jan 1;49:44–8.

139. Rahmawati Y, Setyawati Y, Widodo I, Ghozali A, Purnomosari D. Molecular subtypes of Indonesian breast carcinomas - Lack of association with patient age and tumor size. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2018 Jan 1;19(1):161–6.

140. Pulido C, Vendrell I, Ferreira AR, Casimiro S, Mansinho A, Alho I, et al. Bone metastasis risk factors in breast cancer. Vol. 11, ecancermedicalscience. Cancer Intelligence; 2017.

141. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MCU, Voduc D, Speers CH, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. J Clin Oncol [Internet]. 2010 Jul 10 [cited 2022 Dec 20];28(20):3271–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20498394/

142. Jin L, Han B, Siegel E, Cui Y, Giuliano A, Cui X. Breast cancer lung metastasis: Molecular biology and therapeutic implications. Vol. 19, Cancer Biology and Therapy. Taylor and Francis Inc.; 2018. p. 858–68.

143. Feng JF, Wang L, Yang X, Jiang YH. Prognostic value of lactate dehydrogenase to albumin ratio (LAR) in patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma. Cancer Manag Res. 2019;11:7243–51.

144. Hu Y, Zhou Y, Cao Y, Wang H, Yang Y, Jiang R, et al. Nomograms based on lactate dehydrogenase to albumin ratio for predicting survival in colorectal cancer. Int J Med Sci. 2022;19(6):1003–12.

145. Gan W, Zhang MX, Wang JX, Fu YP, Huang JL, Yi Y, et al. Prognostic impact of lactic dehydrogenase to albumin ratio in hepatocellular carcinoma patients with child–pugh I who underwent curative resection: A prognostic nomogram study. Cancer Manag Res. 2018;10:5383–94.

146. Aday U, Böyük A, Akkoç H. The prognostic significance of serum lactate dehydrogenase-to-albumin ratio in colorectal cancer. Ann Surg Treat Res. 2020 Sep 1;99(3):161–70.

147. Zhou L, Ma S, Balde AI, Han S, Cai Z, Li Z. A retrospective propensity score matched study of the preoperative c-reactive protein to albumin ratio and prognosis in patients with resectable non-metastatic breast cancer. Medical Science Monitor. 2019;25:4342–52.

148. Wu J, Tan W, Chen L, Huang Z, Mai S. Clinicopathologic and prognostic significance of C-reactive protein/albumin ratio in patients with solid tumors: an updated systemic review and meta-analysis. Oncotarget [Internet]. 2018 Mar 3 [cited 2022 Dec 21];9(17):13934. Available from: /pmc/articles/PMC5862627/

149. Liu X, Guo X, Zhang Z. Preoperative Serum Hypersensitive-c-Reactive-Protein (Hs-CRP) to Albumin Ratio Predicts Survival in Patients with Luminal B Subtype Breast Cancer. 2021 [cited 2022 Dec 21]; Available from: https://doi.org/10.2147/OTT.S320111

150. Cui X, Jia Z, Chen D, Xu C, Yang P. The prognostic value of the C-reactive protein to albumin ratio in cancer: An updated meta-analysis. Medicine (United States). 2020;99(14).

151. Alkurt EG, Durak D, Turhan VB, Sahiner IT. Effect of C-Reactive Protein-to-Albumin Ratio on Prognosis in Gastric Cancer Patients. 2022;

152. Sun P, Chen C, Xia Y, Bi X, Liu P, Zhang F, et al. The Ratio of C-Reactive Protein/Albumin is a Novel Inflammatory Predictor of Overall Survival in Cisplatin-Based Treated Patients with Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma. 2017 [cited 2022 Dec 22]; Available from: https://doi.org/10.1155/2017/6570808

153. Fang Y, Zheng T, Zhang C. Prognostic Role of the C-Reactive Protein/Albumin Ratio in Patients With Gynecological Cancers: A Meta-Analysis. Vol. 11, Frontiers in Oncology. Frontiers Media S.A.; 2021.

154. Cupp MA, Cariolou M, Tzoulaki I, Aune D, Evangelou E, Berlanga-Taylor AJ. Neutrophil to lymphocyte ratio and cancer prognosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. BMC Med. 2020 Dec 1;18(1).

155. Kim JH, Son NH, Lee JS, Mun JE, Kim JY, Park HS, et al. Time-sequencing of the neutrophil-to-lymphocyte ratio to predict prognosis of triple-negative breast cancer. Cancers (Basel). 2021 Jul 2;13(14).

156. Tiainen S, Rilla K, Hämäläinen K, Oikari S, Auvinen P. The prognostic and predictive role of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and the monocyte-to-lymphocyte ratio in early breast cancer, especially in the HER2+ subtype. Breast Cancer Res Treat. 2021 Jan 1;185(1):63–72.

157. Faria SS, Fernandes PC, Silva MJB, Lima VC, Fontes W, Freitas R, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio: A narrative review. Vol. 10, ecancermedicalscience. Cancer Intelligence; 2016.

158. van Berckelaer C, van Geyt M, Linders S, Rypens C, Trinh XB, Tjalma WAA, et al. A high neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio are associated with a worse outcome in inflammatory breast cancer. Breast. 2020 Oct 1;53:212–20.

159. Miyagawa Y, Yanai A, Yanagawa T, Inatome J, Egawa C, Nishimukai A, et al. Baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio and c-reactive protein predict efficacy of treatment with bevacizumab plus paclitaxel for locally advanced or metastatic breast cancer [Internet]. Vol. 11, Oncotarget. 2020. Available from: www.oncotarget.com

160. Zhang M, Huang XZ, Song YX, Gao P, Sun JX, Wang ZN. High Platelet-to-Lymphocyte Ratio Predicts Poor Prognosis and Clinicopathological Characteristics in Patients with Breast Cancer: A Meta-Analysis. 2017 [cited 2022 Dec 22]; Available from: https://doi.org/10.1155/2017/9503025

161. Gong Z, Xin R, Li L, Lv L, Wu X. Platelet-to-lymphocyte ratio associated with the clinicopathological features and prognostic value of breast cancer: A meta-analysis. International Journal of Biological Markers [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2022 Dec 22]; Available from: https://us.sagepub.com/en-us/nam/open-access-at-sage

162. Kim JY, Jung EJ, Kim JM, Lee HS, Kwag SJ, Park JH, et al. Dynamic changes of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio predicts breast cancer prognosis. [cited 2022 Dec 22]; Available from: https://doi.org/10.1186/s12885-020-07700-9

163. al Jarroudi O, el Bairi K, Abda N, Zaimi A, Jaouani L, Chibani H, et al. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios as predictors of outcomes in inflammatory breast cancer. https://doi.org/102217/bmm-2020-0717 [Internet]. 2021 Sep 6 [cited 2022 Dec 22];15(14):1289–98. Available from: https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/bmm-2020-0717

164. Koyama Y, Kawai S, Uenaka N, Okazaki M, Asaoka M, Teraoka S, et al. Absolute Lymphocyte Count, Platelet-to-Lymphocyte Ratio, and Overall Survival in Eribulin-treated HER2-negative Metastatic Breast Cancer Patients. [cited 2022 Dec 22]; Available from: www.iiar-anticancer.org

165. Orlandini LF, Pimentel FF, de Andrade JM, dos Reis FJC, de Mattos-Arruda L, Tiezzi DG. Obesity and high neutrophil-to-lymphocyte ratio are prognostic factors in non-metastatic breast cancer patients. [cited 2022 Dec 22]; Available from: https://doi.org/10.1590/1414-431X2021e11409

166. Deng JP, Hua X, Long ZQ, Zhang WW, Lin HX, He ZY. Prognostic value of skeletal muscle index and monocyte-to-lymphocyte ratio for lymph node-positive breast cancer patients after mastectomy. Ann Transl Med [Internet]. 2019 [cited 2022 Dec 22];7(23):775. Available from: http://dx.doi.org/10.21037/atm.2019.11.37

167. Huszno J, Kolosza Z. Prognostic value of the neutrophil-lymphocyte, platelet-lymphocyte and monocyte-lymphocyte ratio in breast cancer patients. Oncol Lett. 2019;18(6):6275–83.

168. de Giorgi U, Mego M, Scarpi E, Giordano A, Giuliano M, Valero V, et al. Association between circulating tumor cells and peripheral blood monocytes in metastatic breast cancer. Ther Adv Med Oncol. 2019 Aug 1;11.

169. Gerratana L, Basile D, toffoletto B, Bulfoni M, Zago S, Magini A, et al. Biologically driven cut-off definition of lymphocyte ratios in metastatic breast cancer and association with exosomal subpopulations and prognosis. [cited 2022 Dec 22]; Available from: https://doi.org/10.1038/s41598-020-63291-2

170. Li W, Ma G, Deng Y, Chen W, Liu Z, Chen F, et al. Systemic Immune-Inflammation Index Is a Prognostic Factor for Breast Cancer Patients After Curative Resection. Front Oncol. 2021 Dec 1;11.

171. Zhang Y, Sun Y, Zhang Q. Prognostic value of the systemic immune-inflammation index in patients with breast cancer: a meta-analysis. [cited 2022 Dec 23]; Available from: https://doi.org/10.1186/s12935-020-01308-6

172. Ji Y, Wang H. Prognostic prediction of systemic immune-inflammation index for patients with gynecological and breast cancers: A meta-analysis. Vol. 18, World Journal of Surgical Oncology. BioMed Central Ltd; 2020.

173. Zhu M, Chen L, Kong X, Wang X, Li X, Fang Y, et al. The Systemic Immune-Inflammation Index is an Independent Predictor of Survival in Breast Cancer Patients. Cancer Manag Res. 2022;14:775–820.

174. Zheng K, Liu X, Ji W, Lu J, Cui J, Li W. The Efficacy of Different Inflammatory Markers for the Prognosis of Patients with Malignant Tumors. 2021 [cited 2022 Dec 23]; Available from: https://doi.org/10.2147/JIR.S334941

175. Liu J, Shi Z, Bai Y, Liu L, Cheng K. Prognostic significance of systemic immune-inflammation index in triple-negative breast cancer. 2019 [cited 2022 Dec 23]; Available from: http://doi.org/10.2147/CMAR.S197623

176. Demir H, Demirci A, Karagoz Eren S, Beypinar I, Davarcı SE, Baykara M. A New Prognostic Index in Young Breast Cancer Patients. Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan [Internet]. [cited 2022 Dec 23];2022(01):86–91. Available from: https://doi.org/10.29271/jcpsp.2022.01.86

177. Guven DC, Sahin TK, Erul E, Kilickap S, Gambichler T, Aksoy S. The Association between the Pan-Immune-Inflammation Value and Cancer Prognosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 14, Cancers. MDPI; 2022.

178. Kayıkçıoğlu E, Onder AH. The Pan-Immune-Inflammation-Value Predicts the Survival of Patients with Estrogen Receptor-Positive,Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)—Negative Metastatic Breast Cancer Breast Cancer Treated with CDK4/6 inhibitors. Chronicles of Precision Medical Researchers [Internet]. 2022 Oct 15 [cited 2022 Dec 23];3(3). Available from: https://chronpmr.com/index.php/cpmr/article/view/145-149

179. Ligorio F, Fucà G, Zattarin E, Lobefaro R, Zambelli L, Leporati R, et al. The pan-immune-inflammation-value predicts the survival of patients with human epidermal growth factor receptor 2 (Her2)—positive advanced breast cancer treated with first-line taxane-trastuzumab-pertuzumab. Cancers (Basel). 2021 Apr 2;13(8).

180. Chen L, Bai P, Kong X, Huang S, Wang Z, Wang X, et al. Prognostic Nutritional Index (PNI) in Patients With Breast Cancer Treated With Neoadjuvant Chemotherapy as a Useful Prognostic Indicator. Front Cell Dev Biol. 2021 Mar 30;9.

181. OBA T, MAENO K, ONO M, ITO T, KANAI T, ITO KI. Prognostic Nutritional Index Is Superior to Neutrophil-to-lymphocyte Ratio as a Prognostic Marker in Metastatic Breast Cancer Patients Treated With Eribulin. Anticancer Res [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2022 Dec 23];41(1):445–52. Available from: https://ar.iiarjournals.org/content/41/1/445

182. Yamamoto S, Adachi S, Wada T, Narui K, Kimura A, Oshi M, et al. The Modified Glasgow Prognostic Score and Prognostic Nutritional Index as Prognostic Markers in Patients With Metastatic Breast Cancer Treated With Eribulin. In Vivo (Brooklyn) [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2022 Dec 23];36(4):1854–9. Available from: https://iv.iiarjournals.org/content/36/4/1854