



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



**NÜKS VEYA METASTATİK MEME KANSERLİ
HASTALARDA ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ
(MPV) NİN PROGNOSTİK ÖNEMİ**

Dr. Zeynep Sıla GÖKDERE

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Filiz ÇAY ŞENLER**

ANKARA

2021

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**NÜKS VEYA METASTATİK MEME KANSERLİ
HASTALARDA ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ
(MPV) NİN PROGNOSTİK ÖNEMİ**

Dr. Zeynep Sıla GÖKDERE

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Filiz ÇAY ŞENLER**

**ANKARA
HAZİRAN 2021**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Nüks veya Metastatik Meme Kanseri Hastalarda Ortalama Trombosit Hacmi (MPV) nin Prognostik Önemi ” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Tıp fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından, 15.01.2021 tarihinde, İ11-707-20 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Zeynep Sıla GÖKDERE

Tarih:

İmza:

Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin **Turnitin**'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Zeynep Sıla Gökdere
Ödev başlığı: Uzmanlık tezi
Gönderi Başlığı: Nüks veya Metastatik Meme Kanseri Hastalarda Ortalama T...
Dosya adı: TEZ_02.06.2021_1.docx
Dosya boyutu: 382.44K
Sayfa sayısı: 64
Kelime sayısı: 12,254
Karakter sayısı: 79,206
Gönderim Tarihi: 12-Haz-2021 04:58PM (UTC+0300)
Gönderim Numarası: 1605209398

ORJİNALLİK RAPORU

% **11**

BENZERLİK ENDEKSİ

% **9**

İNTERNET KAYNAKLARI

% **3**

YAYINLAR

% **5**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN

Adı, Soyadı	: Dr. Zeynep Sıla Gökdere	Sınav tarihi: 03/08/2021
Anabilim/Bilim Dalı	: İç Hastalıkları AD	
Tez Danışmanı	: Prof. Dr. Filiz Çay Şenler	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Tezin Başlığı: Nüks ve Metastatik Meme Kanseri Hastalarında Ortalama Trombosit Hacmi (MPV) nin Prognostik Önemi

Tezin Niteliği: ☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi

Kaçıncı tez sınavı olduğu: ☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

☒ Kabulüne

☐ Reddine

☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

☒ Oy birliği

☐ Oy çokluğu

ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Filiz ÇAY ŞENLER
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Jüri Üyesi

Prof. Dr. Bülent YALÇIN
Ankara Şehir Hastanesi

Jüri Üyesi

Doç. Dr. Yüksel ÜRÜN
Tıbbi Onkoloji
Bilim Dalı

ÖNSÖZ

Tez çalışma sürecimde derin bilgi ve tecrübesiyle desteğini her daim hissettiren, pandemi döneminin zorluklarına rağmen değerli vaktini benden esirgemeyen kıymetli hocam Prof. Dr. Filiz ÇAY ŞENLER'e sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Ve, uzmanlık eğitimimde büyük emekleri olan tüm hocalarıma ve tezime büyük katkıları olan değerli ağabeyim Dr. Serdar SEZER'e,

Asistanlık dönemimin her aşamasında yanımda olan , mesleki deneyimleri ile her daim yol gösterenim olan sevgili teyzem Dr. Ayşegül BİNBOĞA ÇÖLBEYİ'ne,

Birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım , çok sevdiğim arkadaşım Leyla TATAR başta olmak üzere asistan arkadaşlarıma,

Tarifi olmayan bir sevgi ve emekle, sonsuz destekleriyle bugünümün mimarı olan canım anneme, babama ve biricik kardeşime,

Teşekkürlerimle...

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Özgünlük Raporu	iii
Kabul ve Onay Sayfası	iv
Önsöz	v
İçindekiler	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	vii
Şekiller Dizini	ix
Tablolar Dizini	x
1. TÜRKÇE ÖZET	1
2. ABSTRACT	2
3.GİRİŞ VE AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	5
4.1. Meme Kanseriinde Epidemiyoloji ve Risk faktörleri	5
4.1.1. İnsidans ve Mortalite	5
4.1.2.Meme Kanseriinde Risk Faktörleri	6
4.2. Meme Kanseriinde Tarama Yöntemleri ve Evreleme	9
4.3.Meme Kanseriinde Prognostik ve Prediktif Faktörler	10
4.4. Meme Kanseriinin Histopatolojik ve Moleküler Sınıflaması	12
4.5. Meme Kanseriinde Tedavi Yaklaşımları	13
4.5.1.Cerrahi Tedaviler ve Radyoterapi	13
4.5.2.Kemoterapi	13
4.5.3.Hormonal Tedavi	14
4.5.4.Hedefe Yönelik Tedaviler	14
4.6. Ortalama Trombosit Hacmi (MPV)	15
4.6.1. Karsinomlarda Trombositler ve MPV	16
4.6.2. Meme Kanseriinde MPV	18
5. HASTALAR VE YÖNTEM	20
5.1. İstatistiksel Analiz	20
6. BULGULAR	22
6.1. MPV Yüksekliğine Göre Hastaların Özellikleri	24
6.2. MPV Değeri Ortalamalarına Göre Hastaların Özellikleri	27
6.3. MPV Değerine Göre Sağkalım Sonuçları	28
7. TARTIŞMA	32
8. KISITLILIKLAR	35
9. SONUÇ VE ÖNERİLER	36
10. KAYNAKLAR	37

SİMGELER VE KISALTMALAR

AC	: Doksorubisin Siklofosfamid
ACR	: Amerikan Radyoloji Koleji
AJCC	: Amerikan Kanser Ortak Komitesi
BI-RADS	: Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi
BRCA	: Breast Cancer Gene
CMF	: Siklofosfamid-Metotreksat-Fluorourasil
Ct-DNA	: Dolaşımdaki Tümör Hücre DNA'sı
DCIS	: Duktal Karsinoma İn-Situ
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EC	: Epirubisin- Siklofosfamid
EDTA	: Etilendiamintetra-asetik asit
ER	: Östrojen Reseptörü
fL	: Femtolitre
GA	: Güven Aralığı
GT	: Gimsitabin-Paklitaksel
HER2	: İnsan Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü 2
IARC	: Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı
LHRH	: Luteinize Edici Hormon Salgılatıcı Hormon
LCIS	: Lobüler Karsinoma İn-Situ
MPV	: Mean Platelet Volume
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NCI	: Amerikan Kanser Enstitüsü
NF-κB	: Nuclear Factor kappa B
NOS	: Özel bir tipi olmayan invaziv kanser
PLT	: Trombosit Sayısı
PR	: Progesteron Reseptörü
PTEN	: Phosphatase and Tensin Homolog Gene
PALB2	: Partner And Localizer Of BRCA2
ROC	: Alıcı Operatör Karakteristiği
TGF-β	: Transforming Growth Factor Beta
TDM-1	: Trastuzumab Emtansine
TNM	: Tümör-Lenf Nodu-Metastaz

VEGF : Vasküler Endoteliyal Büyüme Faktörü
USPSTF : United States Preventive Services Task Force



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Uluslararası Kansere Ajansı Kansere Yeni Tanı ve Ölüm Vakaları Dağılım Grafiği (GLOBOCAN 2020)	5
Şekil 2. MPV ile Genel Sağkalım İlişkisi	29
Şekil 3. MPV İçin Optimize Edilmiş Cut-off Değerinin ROC Eğrisi Analizi	30
Şekil 4. ROC Analizi ile Belirlenen MPV Değeri ile Genel Sağkalım İlişkisi	30



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Meme Kanseri Risk Faktörleri (48)	7
Tablo 2. Hastaların Demografik Özellikleri	23
Tablo 3. MPV Yüksekliğine Göre Hastaların Özellikleri	26
Tablo 4. Hastaların Özelliklerine Göre MPV Ortalaması	28
Tablo 5. MPV Değerinden Bağımsız Medyan Genel Sağkalım	31



1. TÜRKÇE ÖZET

MPV(ortalama trombosit hacmi) hemogram parametrelerinden biridir ve trombosit büyüklüğünün en sık kullanılan ölçüsüdür. Trombositler, kanser progresyonu ve metastazında önemli bir role sahiptir. Trombosit fonksiyonları, trombosit boyutuyla doğrudan ilişkilidir. Literatürde, MPV ‘nin meme kanseri de dâhil olmak üzere, farklı kanser türlerinde prognostik öneminin araştırıldığı birçok klinik çalışma bulunmaktadır. MPV değerinin metastatik meme kanserli hastalarda prognostik önemi belirsizdir. Bu çalışmada, nüks veya de novo metastatik meme kanserli hastalarda MPV’nin prognostik önemini araştırmak amaçlanmıştır. 2010-2019 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı’nda nüks veya de novo metastatik meme kanseri ile takipli 18 yaş ve üzeri 200 kadın hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. MPV cut-off değeri 10.5 fL olarak alınmış ve MPV değeri 10,5 fL altında olan hastalarda ortalama sağkalım 48 ay (%95 GA: 38.2-57.8) bulunurken, MPV değeri 10,5fL ve üzerinde olan hastalarda ortalama sağkalım 108 ay (%95 GA: 26.2-189.8) olarak bulunmuştur. Tedavi öncesi yüksek MPV düzeyi ile genel sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0.693$). MPV düzeyi ortalamaları ise kötü prognostik özellikler olarak kabul edilen santral sinir sistemi metastazı, HER 2 ekspresyon pozitifliği, ER negatifliği, birden fazla bölgeye metastaz olan hastalarda anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (sırasıyla $p=0.044$, $p=0.026$, $p=0.035$ ve $p=0.037$). Ancak bu durumun genel sağkalım üzerinde etkisi görülmemiştir. MPV cut-off değeri 10.5 fL olarak alındığında yaş, menopoz durumu, tümörün immünpatolojik özellikleri (ER, PR, HER-2 durumu), metastaz yeri ve sayısı, nüks olanlarda nükse kadar geçen süreye (erken nüks için ≤ 2 yıl, geç nüks için > 2 yıl) bakıldığında iki grup arasında farklılık görülmemiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, tedavi öncesi MPV düzeyi nüks ya da metastatik meme kanserinde açık bir prognostik öneme sahip değildir.

Anahtar Sözcükler: Ortalama trombosit hacmi, metastatik meme kanseri, prognoz

2. ABSTRACT

MPV (mean platelet volume) is one of the hemogram parameters and the most commonly used measure of platelet size. Platelets have an important role in cancer progression and metastasis. Platelet functions are directly related to platelet size. There are many clinical studies in the literature investigating the prognostic significance of MPV in different cancer types, including breast cancer. The prognostic significance of MPV in patients with metastatic breast cancer is uncertain. In this study, it was aimed to investigate the prognostic significance of mean platelet volume (MPV) in patients with recurrent or de novo metastatic breast cancer. For this purpose, 200 female patients aged 18 years and over, who were followed up with recurrent or de novo metastatic breast cancer in Ankara University Faculty of Medicine, Department of Medical Oncology between 2010 and 2019 were evaluated retrospectively. In this study, MPV cut-off value was taken as 10.5 fL, MPV Median survival was 48 months (95% CI: 38.2-57.8) in patients with an MPV value of less than 10.5fL, while patients with an MPV of 10.5fL and above had a median survival of 108 months (95% CI: 26.2-189.8) was found. No correlation was found between high MPV level before treatment and overall survival ($p=0.693$). The mean MPV levels were found to be significantly lower in the presence of poor prognostic features such as central nervous system metastasis, HER 2 expression positivity, ER negativity, and metastasis to more than one site ($p=0.044$, $p=0.026$, $p=0.035$, $p=0.037$). However, this situation did not have an effect on overall survival. When MPV cut-off value is taken as 10.5 fL age menopause status, immunopathological features of the tumor (ER, PR, HER-2 status), location and number of metastases, time to relapse in relapses (early ≤ 2 years for recurrence, > 2 years for late recurrence) no difference was found between the two groups. Based on the results of this study, the pre-treatment MPV level does not have a clear prognostic significance in relapsed or metastatic breast cancer.

Key Words: Mean platelet volume, metastatic breast cancer, prognosis

3.GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türüdür. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre kadınlarda kanserden ölümlerde az gelişmiş ülkelerde ilk, gelişmiş ülkelerde ise ikinci sırada yer almaktadır (1,2). Ülkemizde 2019 yılında Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı tarafından yayınlanan, 2016 yılına ait kanser istatistiklerine göre meme kanserinin kadınlarda yaşa göre standardize hızı 45.6/100.000 vaka olarak bildirilmiştir, tüm yaş gruplarında meme kanseri %24.8 oran ile tüm kanserler arasında ilk sırada yer almaktadır. Bu verilere göre ülkemizde hastaların %12.2'si metastatik evrede tanı almaktadır (3). Ayrıca erken evrede tanı alıp tedavi edilen meme kanserli hastaların yaklaşık % 20'sinde nüks (relaps) izlenmektedir. Nüks riski tanıdan sonraki ikinci yılda zirveye ulaşır, nüks genellikle ilk 5 yıllık süreçte izlenmektedir. Ancak bazı olgularda nüksler 20 yıla kadar uzayan sürelerde görülebilmektedir (6,7). Meme kanseri tedavisindeki ilerlemelere rağmen, çoğu metastatik meme kanseri hastasının yaşam beklentisi halen düşüktür. Metastatik meme kanserinde medyan genel sağkalım yaklaşık 3 yıl, 5 yıllık yaşam beklentisi yaklaşık %25 civarındadır (8). Hastalık, klinik davranış başta olmak üzere, pek çok yönden heterojendir. Bu nedenle, kanser ve hasta özelliklerine göre belirlenen çok sayıda tedavi seçeneği bulunur ve basamaklar şeklinde uygulanır. Nüks ya da de novo metastatik hastalıkta rehberlerde tanımlanan çok sayıda yaşam uzatıcı ve semptom giderici tedavi seçeneği bulunmaktadır. Tedavi yaklaşımına karar vermede kullanılan doğrulanmış klinik ve moleküler prognostik faktörler arasında histolojik grade, yaş, hormon reseptör durumu, HER-2 ekspresyon durumu, Ki 67 değeri, hastalık bölgeleri ve vasküler invazyon gibi tümör ve hasta ile ilgili prognostik ve prediktif özellikler yer alır (6). Erken evre meme kanserinin standart tedavisi cerrahidir. Mikrometastazların tedavisi ve nükslerin önlenmesi amacıyla uygulanan adjuvan tedavide; radyoterapi, kemoterapi, endokrin tedaviler ve biyolojik ajanlar tek başına veya kombine olarak kullanılabilir. Böylece erken evredeki birçok hasta multimodal yaklaşımla iyileşebilir (9).

Trombositler, hemostazı sağlamada, trombüs oluşumunda ve ateroskleroz patogenezi yanında, kanserin progresyonu ve metastazında da önemli bir role sahiptir (10). Trombositlerin hücrel transformasyon, proliferasyon veya anjiyogenez yoluyla meme kanseri ilerlemesine katkıda bulunduğu da doğrulanmış ve trombositoz meme kanserinde kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (11). Trombosit fonksiyonları, trombosit boyutuyla doğrudan ilişkilidir. Mean Platelet Volume (MPV) değeri, trombosit büyüklüğünün en sık kullanılan ölçüsüdür (12).

Bu nedenle ortalama trombosit hacmi (MPV)'nin anjiyogenez veya tümör progresyonuna katkıları ile prognozun değerlendirilmesindeki yararları araştırılmıştır. MPV'nin metastatik meme kanserli hastalarda prognostik önemi hakkında literatürde kısıtlı sayıda veri ve sonuçları çelişkili çalışmalar bulunmaktadır. Çin'de yapılan bir çalışmada, lokal ileri veya metastatik meme kanserli 94 hastanın retrospektif değerlendirmesinde, MPV ile prognoz arasında ilişki saptanmamıştır (13). Metastatik hastalarda karaciğer metastazının varlığı ile MPV arasında bağlantıyı ve dolaylı olarak prognostik bilgiyi destekleyen bir çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada karaciğer metastazı bulunan hastalarda daha düşük bir MPV değeri görülmüştür (14). Sonuç olarak, MPV'nin metastatik meme kanserli hastalardaki prognostik önemi henüz tam olarak aydınlanmamıştır. Eğer MPV bir prognostik parametre olarak belirlenirse, tedavi seçiminde hastaların kanında bakılan bu laboratuvar incelemesi, kolay ulaşılabilirliği, düşük maliyeti ve rutin pratikte kullanıma uygunluğu nedeniyle katkı sağlayabilir.

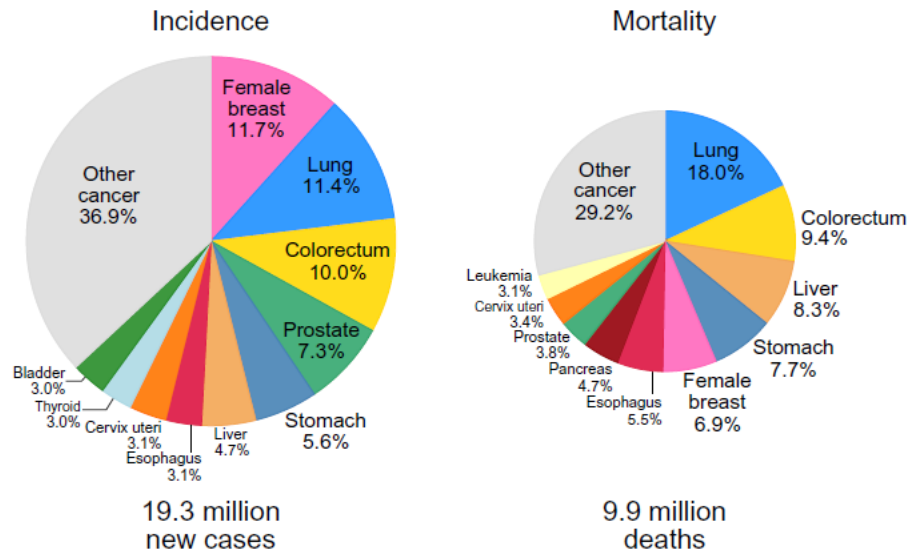
Bu retrospektif çalışmada, nüks veya de novo metastatik meme kanserli hastalarda tedavi öncesi ortalama trombosit hacmi (MPV) nin prognostik önemini araştırmak amaçlanmıştır. Tedavi öncesi MPV değeri ile hastaların sağkalım sonuçları karşılaştırılacaktır ve tümörün immünpatolojik özellikleri (ER, PR, HER-2 durumu), yaş, menopoz durumu, metastaz yeri ve sayısı, nüks olgularda nükse kadar geçen süre gibi sağkalıma etkisi olan prognostik parametreler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Meme Kanserinde Epidemiyoloji ve Risk faktörleri

4.1.1. İnsidans ve Mortalite

Meme kanseri kadınlarda ise en sık görülen kanser türüdür. Amerikan Kanser Enstitüsü (NCI) verilerine göre meme kanseri için 5 yıllık genel sağkalım oranı, erken evrede % 99 ve bölgesel hastalıkta % 86 iken, ileri evre hastalıkta % 27'dir (1,2). Ülkemizde 2019 yılında Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı tarafından yayınlanan, 2016 yılına ait kanser istatistiklerine göre meme kanserinin kadınlarda yaşa göre standardize hızı 45.6/100.000 vaka olarak bildirilmiştir, tüm yaş gruplarında meme kanseri %24.8 oran ile tüm kanserler arasında ilk sırada yer almaktadır (3). Meme kanseri dünyada yıllık 2 milyon yeni tanı ile akciğer kanserinden sonra en sık görülen ikinci kanserdir (4). Kadınlarda, dört kanser vakasından birini ve altı kanser ölümünden birini oluşturmaktadır. DSÖ Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı'nın 2020 yılında 185 ülkede yapılan analizlerle yayınladığı verilere göre, kadınlarda meme kanseri, tüm kanser vakalarının % 11.7'sini oluşturmaktadır, 2.3 milyon yeni vaka görülmüştür (1).



Şekil 1. Uluslararası Kanser Ajansı Kanser Yeni Tanı ve Ölüm Vakaları Dağılım Grafiği (GLOBOCAN 2020)

Amerika Birleşik Devletleri'nde 2021 yılında kadınlarda meme kanseri için yeni vaka sayısının yaklaşık 281.550 kişi ile tüm kanser vakalarının %14.8'ini oluşturması tahmin

edilmektedir (5). Ülkemizde de Türkiye Halk Sağlığı Kurumu 2016 yılına ait kanser istatistiklerinde meme kanseri %24,8 oran ile kadınlarda en sık kanserdir(3). Hastaların %12.2'si ileri evrede tanı almaktadır. Ülkemizde meme kanseri yaş dağılımı incelendiğinde vakaların %34.6'sının 25-49 yaşları arasında olduğu görülmektedir. Ortalama tanı yaşı ise 53 olarak saptanmıştır (3).

Meme kanseri insidansının, gelişmiş ülkelerde %88 oranında gelişmekte olan ülkelere göre daha yüksek olduğu belirtilmektedir. Meme kanseri insidans oranları, gelişmiş ülkelerde 100.000'de 55.9 iken, gelişmekte olan ülkelerde 100.000'de 29.7 şeklindedir. En yüksek meme kanseri insidansına sahip ülkeler Belçika, Avustralya/Yeni Zelanda, Batı Avrupa, Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa ülkeleri olmakla birlikte, Orta Amerika, Doğu ve Orta Afrika, Güney Orta Asya'da en düşük insidans oranları görülmektedir (1). Kadınlarda meme kanseri mortalitesi, gelişmekte olan ülkelerde, gelişmiş ülkelere kıyasla %17 oranında daha fazladır. Meme kanseri, DSÖ 2020 verilerine göre, 685.000 ölümle dünya çapında kanser ölümlerinin önde gelen beşinci nedeni, kadınlarda ise %15.5 oranında kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir (1). Amerikan Kanser Enstitüsü verileri, 2021 yılında tahmini 43.600 ölüm ile meme kanseri nedeniyle ölümlerin dünya üzerindeki kanser ölümlerinin %7.1'ini oluşturacağını öngörmektedir (5).

4.1.2.Meme Kanseri Risk Faktörleri

Meme kanseri için pek çok risk faktörü tanımlanmıştır. Risk faktörleri temel olarak “değiştirilebilen ve değiştirilemeyen risk faktörleri” şeklinde iki ana gruba ayrılabilir. Yaş, ailede meme kanseri öyküsü, erken menarş, geç menopoz gibi uzun süreli östrojen maruziyetine yol açan durumlar, patojenik genetik mutasyonlar (BRCA1, BRCA2, PALB2, TP53 vs.), meme dansitesinin yüksek olması, memenin premalign ve benign lezyonları değiştirilemeyen risk faktörleridir. Sigara ve alkol kullanımı, ilk gebeliğin ileri yaşta olması veya hiç gebe kalmama (48), postmenopozal obezite (59-60), fiziksel inaktivite (62), radyasyon maruziyeti (48), oral kontraseptif ve hormon replasman tedavisi(56-58) ise değiştirilebilen risk faktörleri arasında yer almaktadır. Tablo 1’de meme kanseri risk faktörleri gösterilmiştir.

Tablo 1. Meme Kanseri Risk Faktörleri (48)

Tahmini Görece Risk	Kadınlarda İnvaziv Meme Kanseri İçin Risk Faktörleri
>4	İleri yaş
	Atipik hiperplazi
	Genetik mutasyonlar (BRCA1, BRCA2, PALB2, TP3 gibi)
2.1-4	Duktal karsinoma in situ (DCIS)
	Yüksek östrojen seviyeleri (postmenopozal)
	Memeye yüksek doz radyoterapi maruziyeti
	Meme dansitesi artışı
	≥2 birinci derece akrabada meme kanseri
1.1-2	Erken menarş (<11 yaş)
	Geç menopoz (≥ 55 yaş)
	İlk gebeliğin ileri yaşta olması (>30 yaş)
	Hiç doğum yapmamış olmak
	Yüksek östrojen ve testosteron seviyeleri (premenopozal)
	Obezite (postmenopozal)
	Alkol alımı
	Fiziksel inaktivite
	Ailede over ve endometriyum kanseri
	Atipisiz proliferatif meme lezyonları (duktal hiperplazi, fibroadenom)
	Menopozal uzun dönem hormonoterapi(östrojen +progesteron)
	Oral kontraseptif kullanımı

- **Cinsiyet:** Meme kanseri gelişiminde en önemli risk faktörü cinsiyettir. Meme kanseri esas olarak kadınlarda görülmekte, erkeklerde meme kanseri, kadınlarda görülen olguların %1'i oranında görülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde her sekiz kadından birinde yaşam boyu meme kanserine yakalanma olasılığı bulunmaktadır. Erkek cinsiyette ise bu olasılık 1/1000 oranındadır (49).
- **Yaş:** Meme kanseri insidansı ve ölüm oranları yaşla birlikte artmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada kadınlarda meme kanseri riski 40-50 yaşları arasında 65'te bir, 50-60 yaşları arasında 42'de bir, 60-70 yaşları arasında 28'de bir olarak saptanmıştır (48).

- **Aile öyküsü:** Tüm meme kanserlerinin yaklaşık %20'sinde aile öyküsü bulunmaktadır (50). Birinci derece akrabasında meme kanseri öyküsü olan kadınlarda aile öyküsü bulunmayanlara göre meme kanseri gelişme riski yaklaşık 1.5 kat artmıştır (51). İki ya da daha fazla birinci derece akrabasında meme kanseri öyküsü olanlarda ise risk beş kat artmaktadır (48).
- **Genetik faktörler:** Genetik yatkınlığa sebep olan mutasyonların başında BRCA-1 ve BRCA-2 sayılmaktadır. Ayrıca TP53(p53 tümör supresör gen mutasyonu) , PTEN (Phosphatase and Tensin Homolog Gene), PALB 2(Partner And Localizer Of BRCA2) mutasyonları da diğer genetik mutasyonlara örnek verilebilir (50).
BRCA1veya BRCA 2'deki genetik varyasyonlar, tüm kadın meme kanserlerinin % 5-10' unu ve tüm ailevi meme kanserlerinin% 15-20'sini oluşturmaktadır. BRCA mutasyon taşıyıcıları için yaşam boyu meme kanseri riski yaklaşık %70' tir (48,50). Meme kanserine yatkınlık genlerindeki mutasyonlar, meme kanseri riskini dört kattan fazla artırır (48).
- **Memenin Benign ve Premalign Lezyonları:** Memenin benign lezyonları, non-proliferatif lezyonlar (fibrokistik değişiklikler, basit kistler, hafif hiperplazi gibi), atipisiz proliferatif lezyonlar (duktal hiperplazi, fibroadenom gibi), atipili proliferatif lezyonlar (atipik lobuler hiperplazi, atipik duktal hiperplazi gibi) olmak üzere üç kategoride incelenir (48). Non –proliferatif benign meme lezyonları ile meme kanseri riskinde belirgin artış saptanmazken, proliferatif lezyonlarda meme kanseri gelişme riski artmıştır (52). Atipi bulunmayan proliferatif meme hastalıkları ile meme kanseri riski 1.5-2 kat arasında, duktal karsinoma insitu ile 2.1-4 kat, atipik hiperplazide 4 katın üzerinde artmaktadır (48).
- **Meme Dansitesi:** Meme dansitesi arttıkça meme kanseri riski artmaktadır. Yüksek meme dansitesi, meme tümörlerinin mamografi ile görünümünü maskeleyebilmektedir (53).
- **Hormonal ve Endokrin Faktörler:** Meme kanseri gelişiminde en önemli risk faktörlerinden birisi fazla miktarda östrojen maruziyetidir. Bu nedenle erken menarş (<12 yaş), geç menopoz (>55 yaş) ilk doğum yaşının geç olması ya da hiç doğum yapmama, laktasyon süresinin kısa olması meme kanseri risk faktörlerindendir (54,55).
- **Oral kontraseptif ve hormon replasman tedavisi:** Oral kontraseptif kullanımı (OKS) ile meme kanseri arasındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışma bulunmaktadır (56,57). OKS kullanımı yaşı ile meme kanseri riski arasındaki bağlantının değerlendirildiği bir meta-analizde, OKS kullanım başlangıç yaşındaki her bir yıllık artışın, meme kanseri insidansında % 0.7'lik bir artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir (56). Çoğu çalışmada,

OKS kullanımına özellikle ilk gebelikten önce başlayan kadınlarda meme kanseri riskinde yaklaşık % 20'lik relatif bir artış gösterilmiştir. OKS kesilmesi ile riskin azaldığı ve 10 yıl sonra genel popülasyonla aynı seviyelere geldiği gösterilmiştir (57). Menopozal dönemde başlanmış olan hormon replasman tedavisi, invazif meme kanseri riskini artırmaktadır. Hormonoterapinin bir yıldan daha kısa bir süre kullanılması minimal bir risk artışına sebep olmakta, 1-4 yıllık kullanımda risk artmaktadır, risk hormonoterapi kullanımı sona erdikten sonra 10 yıldan fazla bir süre daha devam etmektedir (58).

- **Obezite ve fiziksel inaktivite:** Obezite, postmenopozal hastalarda meme kanseri riskini artırmaktadır (59). Obez kadınlarda menopoz sonrası hormon reseptörü pozitif meme kanseri riski yaklaşık 1,5-2 kat daha yüksektir (60). Premenopozal kadınlarda, ters bir ilişki gözlemlenmiştir, bu durum kısmen obez kadınlarda daha yüksek amenore oranlarına ve dolayısıyla dolaşımdaki östrojen seviyelerinin azalmasına bağlanmıştır (59,61). Düzenli fiziksel aktivite yapan kadınlarda, fiziksel inaktif olanlara kıyasla %10-%20 daha düşük meme kanseri riski saptanmıştır (62).

4.2. Meme Kanseri Tarama Yöntemleri ve Evreleme

Meme kanseri genellikle mamografi taraması ile saptanmaktadır. Tanıda klinik ve radyolojik değerlendirmeler yapılmakla birlikte, kesin tanı için histopatolojik inceleme gereklidir (63). Meme kanseri erken tanısında mamografi en önemli görüntüleme yöntemidir (64). Amerikan Radyoloji Koleji (ACR) tarafından oluşturulan “Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi (BI-RADS) tüm dünyada ortak bir terminoloji oluşturulmasına imkân sağlamıştır. Mamografide meme dansitesi ile birlikte kitle, kalsifikasyon, yapısal bozulma gibi bulgular değerlendirilmektedir (65). Farklı rehberlerde tarama mamografisine başlangıç için ideal yaş, tarama sıklığı ve taramanın ne zaman sonlandırılacağı ile ilgili farklı öneriler tanımlanmıştır (64,66,67). IARC (Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı) nin önerileri, 50-69 yaş grubunda kadınlar için iki yılda bir mamografi taraması ve taramanın 73 veya 75 yaşına kadar yapılması şeklindedir (66). USPSTF (United States Preventive Services Task Force) kılavuzu ise 50-74 yaş arası kadınlar için iki yılda bir tarama mamografisini önermektedir. Birinci derece akrabasında meme kanseri öyküsü olan, meme kanseri açısından yüksek risk faktörleri taşıyan kadınlarda mamografi taramasına 40 yaşından itibaren başlanılabileceği, 75 yaş ve üzerindeki kadınlarda mamografinin yararlarına ilişkin doğrudan kanıt olmadığı belirtilmiştir (67). ACS (Amerikan Kanser Derneği) nin meme kanseri için

ortalama risk altındaki kadınlara yönelik tarama önerileri en son 2015 yılında güncellenmiştir (48). Öneriler, meme kanseri ve ailede kanser öyküsü olmayan, meme kanseri için BRCA1-BRCA2 gibi yüksek riskli genetik mutasyonlara sahip olmayan ve göğüse radyoterapi alma öyküsü olmayan kişilerde 45-54 yaş arası kadınlarda yıllık tarama (40-44 yaş arası kadınlarda mümkünse yıllık tarama), 55 yaş üstü kadınlarda ise 2 yılda bir tarama ve 10 yıldan uzun yaşam beklentisi olduğu sürece mamografi ile taramanın devam ettirilmesi şeklindedir (48,64). Ülkemizde ise, yüksek risk grubunda olmayan kadınlarda 40-69 yaşları arasında 2 yılda bir mamografi ile tarama önerilmektedir (68).

Mamografi ile meme yoğunluğu fazla olduğunda tümörün saptanması zorlaşır. Bu durumda mamografiye alternatif olarak başka bir görüntüleme yöntemi ile tarama konusunda görüş birliği bulunmamakla birlikte meme MR önerilmektedir (48). Yoğun meme dokusuna sahip kadınlar için, mamografi ile birlikte ultrasonografi kullanımı tek başına mamografiden daha hassas olmakla birlikte, yanlış pozitif sonuçların olasılığı da artmaktadır, bu nedenle meme kanseri taramasında ultrasonografi kullanılması önerilmemektedir (69).

Evreleme, lokal tedavi seçeneklerinin etkin bir şekilde tanımlanmasına ve sistemik tedavi seçeneklerinin belirlenmesine yardımcı olmakta, aynı zamanda prognostik bilgi sağlamaktadır (63). Meme kanseri evrelemesinde Amerika Birleşik Devletleri Kanser Komitesi tarafından belirlenen Tümör-Nod-Metastaz (TNM) sistemi tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. T, primer tümörü; N, bölgesel lenf nodlarını; M, uzak metastazı temsil etmektedir (70). TNM anatomik temelli bir evreleme sistemi iken 2017 yılında yapılan son güncellemede, anatomik evrelemeye bağlı kalınarak tümör derecesi, proliferasyon hızı, östrojen ve progesteron reseptör ekspresyonu, insan epidermal büyüme faktörü 2 (HER2) ekspresyonu ve gen ekspresyonu gibi prognostik biyobelirteçler evreleme sistemine dahil edilmiştir (70). Lobüler karsinom in situ (LCIS) iyi huylu bir durumdur ve AJCC Kanser Evreleme Kılavuzu'nun son güncellemesinde TNM evrelemesinden kaldırılmıştır (63).

4.3.Meme Kanseri Prognostik ve Prediktif Faktörler

Aksiller lenf nodu tutulumu (71), tümör boyutu, histolojik tip ve grade, lenfovasküler invazyon varlığı, hormon reseptör durumu (ER-PR), Ki- 67 proliferasyon indeksi (72),HER2-neu ekspresyon durumu, hasta yaşı ve etnik köken gibi klinik ve patolojik faktörler, meme kanseri için prognostik faktörler olarak belirlenmiştir (73). Ayrıca erken evre hastalıkta genetik profil ve multigen testlerinin de prognostik değeri olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (74).

Aksiller lenf nodu tutulumu prognostik faktörler arasında en önemlisidir (71). Metastatik aksiller lenf düğümlerinin sayısı ile metastaz riski arasında tümör boyutundan bağımsız bir ilişki bulunmaktadır. 24.740 meme kanseri hastasının analiz edildiği bir çalışmada 5 yıllık sağkalım, lenf nodu tutulumu olmayanlarda %96, 1-3 arası lenf nodu tutulumu olanlarda %86, 3'ten fazla lenf nodu tutulumu olanlarda ise %66 olarak saptanmıştır (73,75).

Tümör boyutu arttıkça metastaz olasılığı artmaktadır (71). Beş yıllık genel sağkalımın, tümör boyutu <1 cm olan hastalarda % 100'e yakın olduğu, tümör boyutu 1-3 cm olan hastalarda % 89 ve tümör boyutu 3-5cm olanlarda 86 olduğu geniş örneklem büyüklüğüne sahip retrospektif bir çalışmada gösterilmiştir (73).

Hormon reseptör (ER ve PR) durumu meme kanseri için prognostik aynı zamanda prediktif faktörler arasında yer alır (70). Çalışmalarda, hormon reseptörleri, invaziv meme kanserlerinin yaklaşık %79-84 'ünde pozitif saptanmıştır. HER-2 ise yaklaşık %20 hastada pozitif bulunmaktadır (73). Genellikle HER2 pozitifliği, ER negatif tümörlerde daha sık görülür (75).

Primer tümörde hormon reseptör pozitifliği izlenen hastalar, hormon reseptörü negatif hastalara göre daha iyi bir prognoz göstermektedir. HR pozitif tümörler, HR negatif tümörlerle karşılaştırıldığında genellikle daha yaşlı hastalarda görülürken, daha düşük histolojik grade 'li olma ve viseral organlar yerine kemiğe daha sık metastaz yapma eğilimindedir (75,76).

HER2 ekspresyonu, prognostik önemi ile birlikte klinik pratikte prediktif özelliğinden daha çok faydalanılan bir faktördür. HER 2(+) hastalıkta kullanılan anti-HER2 tedaviler ile sağkalımda belirgin iyileşme yapılan birçok klinik çalışmada gösterilmiştir (77,78).

ER ve PR testleri ve HER 2 ekspresyon durumu ile ilgili, primer tümör ve metastaz/nüks arasında uyumsuzluk görülebilir. Bu nedenle nüks hastalıkta, hormon reseptör durumu ve HER2 durumunun biyopsi tekrarı ile yeniden değerlendirilmesi önerilmektedir (79). Uyumsuzluk oranları, ER-negatif hastalıktan ER-pozitif hastalığa dönüşüm için %3.4 - %60 iken ER-pozitif hastalıktan ER negatif hastalığa dönüşüm için % 7.2 - % 31'dir, HER2 için ise bu oran % 0.7 -% 11 olarak bildirilmiştir (63). Uyumsuzluğun nedenleri olarak, hastalık biyolojisinde değişiklik, önceki tedavinin alt klonlar üzerindeki farklı etkisi, ER, PR ve HER2 testlerindeki yanlış negatif veya yanlış pozitiflik gösterilebilir (63).

Bir proliferasyon belirteci olan Ki-67 erken evre meme kanseri hastalarında sağkalım ve nüks açısından bağımsız bir prognostik faktör olarak belirlenmiştir. 60.000'den fazla hastanın dâhil edildiği bir meta-analizde Ki-67 değeri >%25 olan hastalarda prognoz kötü, Ki-67 değeri < %10 olan hastalarda ise iyi olarak izlenmiştir (72).

Metastatik hastalıkta, prognozu belirleyen faktörler arasında bu faktörlere ek olarak metastaz bölgesi de gösterilebilir. Kemik, lenf bezi, yumuşak doku metastazları daha iyi

prognoza sahipken beyin metastazı, hepatik ve lenfanjitik plevral metastaz yapılan çalışmalarda kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (6,80).

Nüks süresinin de prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Çalışmalarda, beş yıldan uzun sürede metastatik hastalık geliştiren hastaların beş yıl içinde metastaz geliştirenlere göre önemli ölçüde daha iyi prognoza sahip olduğu bildirilmiştir. İki yıldan önce nüks izlenen hastalarda ise en kötü sağkalım oranları saptanmıştır (81,82).

Ayrıca yeni kullanıma giren bir bilgi olarak dolaşımdaki tümör DNA hücrelerinin (ctDNA) erken evre, lokal ileri ve metastatik hastalığı olan meme kanseri hastalarında prognostik bir faktör olduğu gösterilmiştir. Meta-analizlerde, yüksek plazma ct DNA'sının, yüksek nüks riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır (83,84).

4.4. Meme Kanserinin Histopatolojik ve Moleküler Sınıflaması

DCIS ve paget hastalığı insitu karsinomlar içerisinde yer almaktadır. İnvaziv karsinomlar ise, Özel bir tipi olmayan invaziv kanser (NOS), Duktal, lobuler, inflamatuvar, meduller, NOS, lenfoid stroma ile medüller, müsinöz, papiller (ağırlıklı olarak mikropapiller patern), tübüler, skuamöz hücreli, adenoid kistik, sekretuar, kribriform olarak sınıflandırılabilir.

DCIS veya yeni adlandırma ile “özel bir tipi olmayan invaziv kanser” veya başka şekilde sınıflandırılmayan invaziv karsinom en yaygın histolojik tiptir. DCIS, invaziv meme kanserinin öncüsüdür ancak uzun süreli çalışmalarda, tedavi edilmemiş DCIS'li kadınların yalnızca % 20-53'ünde invaziv meme kanserine dönüşüm gerçekleştiği gösterilmiştir (48). İnvaziv meme kanserlerinin yaklaşık % 75'ten fazlasını invaziv duktal karsinom, % 15'ini ise invaziv lobüler karsinom oluşturmaktadır. Diğer alt tipler spesifik morfolojik özellikler gösterir ve yaklaşık %0.5-5 oranıyla nadir görülürler (63). Tübüler, müsinöz, kribriform ve papiller karsinom, genellikle olumlu prognozlarla ilişkilendirilen meme kanseri alt tipleridir. İnflamatuvar meme kanseri ise nadir görülen ancak agresif bir meme kanseri türüdür (48).

Moleküler gen ekspresyon analizi ile farklı patolojik ve klinik özellikler gösteren Luminal A (HR+/HER2-), Luminal B (HR+/HER2+/-), Triple Negatif (bazal benzeri) , HER-2 overekspresyonu (HER-2 zengin tip) olmak üzere 4 ana moleküler tip tanımlanmıştır (48).

4.5. Meme Kanserinde Tedavi Yaklaşımları

Meme kanseri tedavisinde kullanılan yöntemler, cerrahi ve radyoterapi gibi lokal tedaviler; kemoterapi, hormonal tedavi ve hedefe yönelik tedavi gibi sistemik tedaviler olarak iki ana gruba ayrılabilir. Hastalığın evresi seçilecek tedavi yöntemini belirlemede primer faktördür. Erken evre meme kanserinin standart tedavisi cerrahidir. Cerrahi sonrasında ise en önemli basamak, nükslerin önlenmesi için verilen adjuvan tedavilerdir. Adjuvan sistemik tedavide, tümör boyutu, derecesi, lenf nodu tutulumu, ER / PR durumu ve HER-2 reseptörünün ekspresyonu gibi tümör özelliklerine bağlı olarak tedavi planlanmaktadır (9,63,85).

4.5.1.Cerrahi Tedaviler ve Radyoterapi

Meme kanserinde cerrahi tedaviler başlıca meme koruyucu cerrahi (lumpektomi) ve mastektomi olarak sınıflandırılabilir. Bu iki yöntemi karşılaştıran çok merkezli, geniş örneklem büyüklüğüne sahip, birkaç randomize çalışmada, evre I ve evre II hastalarda, meme koruyucu cerrahiye radyoterapi eklendiğinde rekürrens oranları, hastalıksız sağkalım ve genel sağkalımın benzer olduğu gösterilmiştir (86-88).

Meme kanseri tedavisinde radyoterapi, temelde meme koruyucu cerrahi sonrasında rezidüel hastalığın gelişimini önlemek için ve metastatik hastalıkta palyatif amaçlı kullanılmaktadır. Randomize klinik çalışmalarda, mastektomi ve aksiller lenf nodu diseksiyonu sonrası lenf nodu pozitifliği olan kadınlarda radyoterapinin hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım açısından avantaj sağladığı gösterilmiştir (63).

4.5.2.Kemoterapi

Kemoterapi, cerrahi sonrası adjuvan tedavi veya cerrahi öncesi neoadjuvan olarak verilebildiği gibi, metastatik hastalıkta palyatif amaçlı da uygulanabilir (85). Adjuvan kemoterapi ile nüks ve meme kanserinden ölüm riskinin belirgin azaldığı gösterilmiştir (89). Adjuvan kemoterapi için genellikle kombinasyon tedavileri ve metastatik ya da ileri evre hastalıkta daha çok sıralı monoterapi tercih edilmektedir (9). Adjuvan tedavide sık uygulanan kemoterapilerin temelini antrasiklin ve taksan bazlı tedaviler oluşturmaktadır (63). Metastatik, ileri evre veya nüks hastalıkta kullanılan tedavilerden tek ajan olarak tercih edilenler, taksanlar

(paklitaksel, nab-paklitaksel, dosetaksel), antrasiklinler (doksorubisin, lipozomal doksorubisin, epirubisin), kapesitabin, gemsitabin, vinorelbin, eribulin, iksabepilon ve sisplatini içerir (9).

Metastatik hastalıkta, kombine tedavilerden öncelikli seçilecekler arasında doksorubisin / siklofosfamid (AC), epirubisin / siklofosfamid (EC) dosetaksel ve kapesitabin, gemsitabin /paklitaksel (GT), siklofosfamid / metotreksat / florourasil (CMF), gemsitabin / karboplatin; karboplatin/ paklitaksel veya karboplatin /albümine bağlı paklitaksel(nab-paklitaksel),paklitaksel / bevacizumab yer alır (63).

4.5.3.Hormonal Tedavi

Hormonal tedavide “Seçici Östrojen Reseptör Blokörleri”(Tamoksifen), aromataz inhibitörleri (anastrozol, letrozol, eksemestan), LHRH (luteinize edici hormon salgılatıcı hormon) agonistleri (goserelin, leuprolid) veya cerrahi yolla yapılan ovaryan ablasyon uygulanır (85). Tedavi süresi ile ilgili net bir konsensus bulunmamakla birlikte, kılavuzlarda önerilen adjuvan endokrin tedavi süresi en az 5 yıldır (63). 2016 yılında Oxford Üniversitesi’nde yapılan retrospektif bir analizde 5 yıl endokrin tedavi ardından 5 -20. yıllar arasında önemli bir nüks riski olduğu gösterilmiştir. Veriler, hastalıksız sağkalımın iyileştirilmesinde uzatılmış endokrin tedavinin yararını göstermektedir (90).

4.5.4.Hedefe Yönelik Tedaviler

Hedefe yönelik tedavide trastuzumab (Herceptin), lapatinib, neratinib, pertuzumab ve trastuzumab emtansin (TDM-1) gibi anti-HER2 tedaviler kullanılmaktadır (85). HER-2 pozitif hastalıkta preoperatif tedaviden sonra rezidüel hastalık yoksa veya preoperatif tedavi yoksa HER2 hedefli tedavinin (Trastuzumab ± Pertuzumab) bir yıla tamamlanması önerilmektedir. Preoperatif tedaviden sonra rezidüel hastalık varsa, Ado-trastuzumab emtansin kullanılmalıdır (19), bu tedavi toksisite nedeniyle kesilirse, trastuzumab ± pertuzumab ile tedavi bir yıla tamamlanmalıdır (63). Metastatik/nüks hastalıkta mevcut HER-2 hedefli tedavilerin optimal kullanım sırası ve optimal süresi belirsizliğini korumakta, kılavuzlarda hastalık progresyonu, geri dönüşümsüz toksisite gelişene kadar tedavi devamı önerilmektedir (9)

4.6. Ortalama Trombosit Hacmi (MPV)

Mean Platelet Volume (MPV) değeri, trombosit büyüklüğünün en sık kullanılan ölçüsüdür. MPV, hematolojik analizörler tarafından hesaplanır, normal aralık genellikle 7.5 ile 12.0 fl arasında değişmekle birlikte, farklı hematolojik analizörler ve ölçüm yöntemlerin çeşitliliği nedeniyle laboratuvarlar arasındaki MPV referans değerleri farklılık göstermektedir (12,15).

MPV değeri, birçok faktörden etkilenmesi nedeniyle bireyler arası değişkenliğe sahiptir. MPV değerini etkileyen faktörler arasında yaş, cinsiyet, ırk ve etnik köken, genetik faktörler, yaşam tarzı (sigara-alkol kullanımı, fiziksel aktivite, diyet), oral kontraseptif ve antitrombotik ilaç kullanımı sayılabilir (15,17,18).

MPV'nin yaş ve cinsiyetle ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalarda çelişkili sonuçlar alınmıştır (16,17). Yaşam tarzı değişikliğinin MPV üzerindeki etkisinin değerlendirildiği prehipertansif bireylerde yapılan bir çalışmada, 20 haftalık takip sonunda kilo kaybı, diyetle sodyum alımının kısıtlanması, artan fiziksel aktivite, sınırlı alkol alımı ile MPV değerinin önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir (18). Oral kontraseptif ve antitrombotik ilaç kullanımının ise daha yüksek MPV değerleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (17).

MPV, kan alımından sonraki süreye ve kan örnekleme için kullanılan antikoagülana bağlı olarak da değişmektedir. Etilendiamintetra-asetik asit (EDTA) ile antikoagüle edilmiş numunelerde MPV artma eğiliminde iken, sodyum sitrat genellikle ölçüm için daha güvenilirdir (16). MPV değeri, fizyolojik koşullarda trombosit sayısı ile ters orantılıdır (16,20). Artmış bir trombosit döngüsü, trombosit boyutundaki genel bir artış ve olgunlaşmamış trombosit fraksiyonlarında artış ile ilişkilidir. Belirgin şekilde artmış veya anormal trombopoez gibi patolojiler, MPV ve trombosit sayısı arasındaki oranlarda değişikliklere neden olabilir (21). MPV, aynı zamanda trombosit aktivasyonunun ve inflamasyonun bir göstergesidir (15). MPV değeri artmış trombositlerin reaktivitesi daha yüksektir. Bu trombositler daha fazla granül içerir, daha fazla adezyon molekülü eksprese ederek daha hızlı aktivasyona uğrar ve böylece daha kolay trombüs formasyonu oluşturur (20-24).

MPV gibi trombosit parametrelerinin rutin değerlendirilmesi uzun yıllardır mevcuttur ancak klinik önemi tam olarak aydınlatılamamıştır ve tanısal kullanımları sınırlıdır (16). Trombosit indekslerini değerlendirmek için optimal preanalitik ve teknik koşullar zayıf bir şekilde standardize edilmiştir, bu durum MPV'yi değerlendiren çalışmaların genelleştirilmesini ve karşılaştırılabilirliğini sınırlamaktadır (21).

Birkaç klinik çalışmada, akut miyokard enfarktüsü veya strok gibi tromboembolik hastalıklarda MPV artışı saptanmıştır (16,25). MPV artışı venöz tromboembolizm (VTE) için bir prediktör olarak gösterilmiştir (23,24). Kanserli hastalarda ise bu bulgunun aksine, bir meta-analizde azalmış MPV değeri, daha yüksek tromboz riski ve daha kötü sonlanımla ilişkili bulunmuştur ancak bu durumun patofizyolojik mekanizması bilinmemektedir (21). Meta-analizde trombositoz kanser hastalarında VTE için belirlenmiş bir risk faktörü olduğundan, VTE'li hastalarda azalmış MPV düzeylerinin trombositozla ikincil bir bulgu olabileceği yorumu yapılmıştır. MPV düşüklüğü ile VTE arasındaki ilişkinin, pankreas kanserli hastalarda daha belirgin olduğu da gösterilmiştir (27).

Tip 2 diyabet, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, kardiyovasküler hastalıklar ve bazı maligniteler gibi tromboza yatkınlık oluşturan durumlarda MPV'nin arttığı gösterilmiştir (17,19). Aynı zamanda, immün trombositopeni, serebrovasküler hastalıklar, sepsis ve sigara kullanımı ile de MPV'nin arttığı gösterilmiştir. İmmün trombositopeni, sepsis gibi hastalıklarda trombosit döngüsü hızlanmaktadır, MPV artışı buna bağlanmıştır Diyabetik hastalarda ve sigara kullanımında da proinflatuvar sitokinlerin etkisi ile trombosit döngüsünde artış gözlemlenebilir (15, 27-29).

MPV artışının, kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda daha yüksek tromboembolik komplikasyon ve mortalite riski ile ilişkili olduğu da yapılan çalışmalarda gösterilmiş, MPV artışının, koroner arter hastalığı olan hastalarda miyokard enfarktüsü için bağımsız bir risk faktörü olabileceği belirtilmiştir (27).

Otoimmün hastalıklar ile ilgili yapılan çalışmalarda, Psoriatik artrit ve Behçet hastalığında MPV artışı gösterilmiştir (21). Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) hastalarında ise MPV değerinin arttığını ve hastalığın aktif dönemlerinde MPV'nin azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur (15,21). Son yıllarda, MPV'nin romatoid artritli hastalarda, hastalık aktivitesi ile bağlantılı olabileceği hipotezi de öne sürülmektedir; ancak bu konudaki veriler hala tartışmalıdır (30).

Sitotoksik tedavi sonrasındaki kemik iliği aplazisinde, Wiskott-Aldrich Sendromunda, hipersplenizm veya reaktif trombositoz, ülseratif kolit, aktif tüberküloz varlığında düşük MPV değerleri bulunmaktadır (15).

4.6.1. Karsinomlarda Trombositler ve MPV

Trombositler, hücrel hemostazı sağlamada en önemli kan bileşenidir, aynı zamanda inflamasyon ve bağışıklık süreçlerinde de rol alırlar. Trombositlerin kanserin progresyonu ve

metastazında da önemli bir rolü olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (10,31). Trombositler çeşitli anjiojenik ve mitojenik etkili sitokinlerin mevcut olduğu önemli depolardan biridir ayrıca salgıladıkları VEGF (vasküler endoteliyal büyüme faktörü) gibi büyüme faktörleri, serotonin, endostatin gibi çeşitli biyolojik faktörler ve interlökinler ile tümör proliferasyonu ve anjiyogenezle ilişkilendirilebilirler (11-14). Metastaz patogeneğinde ise, trombositlerden salgılanan TGF β 1 vasıtasıyla aktive edilen TGF β / Smad yolu ve doğrudan trombosit-tümör hücre teması üzerine aktive olan NF- κ B yolunun rolü olduğu in vivo olarak gösterilmiştir (31).

Trombosit boyutunun en sık kullanılan ölçüsü olan MPV 'nin farklı kanserlerde prognostik önemi araştırılmış ve çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Birkaç araştırma, MPV'nin etkili bir belirteç olarak belirli kanserler için önemli prognostik bilgiler sağlayabileceğini göstermiştir. MPV düzeyi yüksek olan özefagus kanseri hastalarının sonlanımı daha iyi olmakla birlikte (32), MPV düzeyi yüksek olan mide kanseri (33,34) ve metastatik pankreas kanseri (35) hastalarında genel sağkalımın azaldığı gösterilmiştir. İlginç olarak, MPV düzeyi düşük olan küçük hücreli dışı akciğer kanseri (36,37), renal kanser (38) ve mesane kanserinde (39) daha kötü sonlanım görülmüştür.

Karaciğer metastazı bulunan pankreas kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada yüksek MPV düzeyi, daha kötü sağkalım sonucu ile ilişkili bulunmuştur. MPV ile sağkalım arasındaki ilişkinin mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır (35). Farklı evrelerdeki mide kanserli hastaların sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığı bir çalışmada, mide kanserli hastalarda operasyon öncesi MPV düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş, düşük preoperatif MPV seviyesi, düşük invazyon derinliği, daha az lenf nodu metastazı ve erken tümör evresi gibi klinikopatolojik özelliklerle korelasyon göstermiştir (34).

Opere edilemeyen mide kanseri hastaları ile yapılan bir çalışmada ise benzer sonuç elde edilmiş, düşük bir başlangıç MPV seviyesi, azalmış metastaz ve kemoterapiye daha iyi yanıt ile ilişkilendirilmiştir. Daha yüksek başlangıç MPV'si olan hastalarda, progresyonsuz ve genel sağkalım oranlarında düşüş izlenmiştir (33). Çalışmalarda mide kanserli hastalarda yüksek MPV düzeylerinin sistemik enflamatuvar yanıtın bir sonucu olabileceği yorumu yapılmıştır (33). Erken evre ve uzak metastazı bulunan kolorektal kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada yüksek MPV düzeyinin genel sağkalımda azalma ile ilişkili olumsuz prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (45). Metastatik kolorektal kanserli hastalarla yapılan bir çalışmada ise farklı bir sonuç elde edilmiş, düşük MPV düzeyi genel sağkalımda azalma ile ilişkili bulunmuştur (46).

Lokal ileri evredeki küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (KHDAK), düşük MPV seviyesinin olumsuz sağkalım ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (36,37). Bu durum PLT $\times$ MPV değerinin sabit olması ile açıklanmıştır. Çalışmalarda, trombositozun KHDAK hastalarında

genel sağkalım (OS) için olumsuz bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, düşük MPV seviyesi yani yüksek PLT sayısının kötü prognoza neden olduğu hipotezi kurulmuştur (37).

Literatür incelendiğinde MPV düzeyinin prognostik öneminin araştırıldığı çalışmalarda belirli bir cut-off değerinin belirlenememesi dikkati çekmektedir (15). Farklı kanserlerde tedavi öncesi MPV düzeyinin prognostik ve klinikopatolojik öneminin değerlendirildiği 38 çalışmadan oluşan bir meta-analizde, çalışmalardaki cut-off değerleri 7.4 ile 12.2 fL arasında değişmektedir. Bu değerler birçok çalışmada ROC (Alıcı Operatör Karakteristiği) eğrisi kullanılarak belirlenmiştir. Meta-analizde ROC eğrisi analizi ile cut-off değeri belirlenen çalışmalarda, düşük MPV düzeyi kanserli hastalarda genel sağkalımda azalma ile önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur (47).

İnflamasyon ve tromboz, MPV seviyesinin artmasında ve azalmasında anahtar rol oynayabilir (21). Malignitelerde, sistemik inflamatuvar yanıt ile çok sayıda inflamatuvar sitokin (IL-1, IL-6, TNF- α gibi) trombosit aktivasyonuna ve daha büyük trombositlerin salınımının artmasına neden olarak MPV seviyesini yükseltir (15). İnflamasyon şiddetlendiğinde ise uyaranlara yanıt olarak daha reaktif olan büyük boyutlu trombositlerin seçici tüketimi, MPV seviyesinde düşüşe neden olur (20). Yani, MPV seviyesi büyük ölçüde sistemik inflamasyonun yoğunluğuna bağlıdır. Farklı kanser türlerinde MPV düşüşü için, anjiyogenezde, migrasyonda ve kanser hücrelerinin invazyonunda trombositlerin kullanımı gibi hipotezler de öne sürülmüştür (36-38).

Çalışmalarda, kanser ile ilişkili trombozda MPV düşüşü izlenirken, kanser dışı hastalıklarda görülen trombozlarda MPV artışı görülmüştür, bu durumun patofizyolojisi bilinmemektedir (23,24,26).

4.6.2. Meme Kanserinde MPV

MPV düzeyinin meme kanserli hastalarda prognostik ve prediktif önemi hakkında az sayıda ve genellikle farklı tasarımlarda düzenlenmiş çalışmalar bulunmaktadır. Çalışmalara genellikle erken evre ve lokal ileri evredeki hastalar dahil edilmiştir (40-43). Neoadjuvan tedavi uygulanan lokal ileri evre meme kanseri hastalarında düşük MPV düzeyi ile patolojik tam yanıt arasında ilişki saptanmıştır. ROC (Alıcı Operatör Karakteristiği) eğrisi analizi ile MPV'nin cut off değeri 8.15 fL olarak belirlenmiş, MPV düzeyi <8.15 fL olan hastalarda daha yüksek patolojik tam yanıt oranı saptanmıştır (40). Erken evre meme kanseri hastaları ile yapılan bir çalışmada, MPV cut-off değeri olarak 9fL olarak belirlenmiş, yüksek MPV düzeyi, düşük

progresyonsuz sağkalım oranları ile ilişkili saptanmıştır (41). Benzer bir ilişki, tip 2 diabetes mellitusu olan meme kanserli hastaların olmayanlarla karşılaştırıldığı bir araştırmada, sadece diyabetli hasta grubunda gösterilmiştir (42). Benign meme hastalıkları ile yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada, değişik evrelerdeki meme kanserli kadınlarda MPV değeri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş ve bunun olumsuz prognostik olduğu yorumu yapılmıştır (43). Başka bir çalışmada ise meme kanserli hastalarda MPV artışının nükste izole kemik metastazları açısından prediktif olduğu gösterilmiştir (44). MPV'nin metastatik meme kanserli hastalarda prognostik önemi hakkında literatürde kısıtlı sayıda veri ve sonuçları çelişkili çalışmalar bulunmaktadır. Çin'de yapılan bir çalışmada, lokal ileri veya metastatik meme kanserli 94 hastanın retrospektif değerlendirmesinde, MPV ile prognoz arasında ilişki saptanmamıştır (13). Metastatik hastalarda karaciğer metastazının varlığı ile MPV arasında bağlantıyı ve dolaylı olarak prognostik bilgiyi destekleyen bir çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada karaciğer metastazı bulunan hastalarda daha düşük bir MPV değeri görülmüştür (14). Sonuç olarak, MPV'nin metastatik meme kanserli hastalardaki prognostik önemi henüz tam olarak aydınlanmamıştır.



5. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışmada, 2010-2019 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı tarafından izlenen ve tedavi edilen, nüks veya de novo metastatik meme kanseri tanısı konmuş 200 kadın hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulu onayı alındı.

Araştırmaya dâhil edilen 200 hastanın verileri hastane kayıt sisteminden elde edildi. Hastaların demografik verileri ve kanserle ilişkili klinik dosya bilgileri ile hemogram parametreleri incelendi. Yaş, tanı konulduğunda menopoz durumu, tümörün immünpatolojik özellikleri (ER, PR, HER-2 durumu), metastaz yeri ve sayısı, nüks olanlarda nüks tarihi ve nüks süresi (erken nüks için ≤ 2 yıl, geç nüks için > 2 yıl), ek hastalıklar (hipertansiyon, tip 2 DM, hiperlipidemi, kronik böbrek hastalığı, hipotiroidi, ASKH, KKY, venöz yetmezlik osteoporoz) ve sigara kullanımı, takip süresi, hastaların en son kontrol tarihi, sağkalımları, ölüm durumları ve tarihleri ile ilgili veriler elde edildi. Nüks ya da de novo metastatik hastalıkta tedavi öncesi MPV değerleri dikkate alındı. MPV düzeyi için hastane laboratuvarının üst sınırı eşik değer olarak belirlendi. Ayrıca ROC analizi de yapıldı. Alıcı operatör karakteristiği (ROC) analizine göre optimum kesme değerleri ile duyarlılık ve özgüllük belirlendi. Laboratuvar üst sınırı ve ROC analizi ile belirlenen MPV düzeyleri ile genel sağkalım (OS) açısından prognostik analizler yapıldı.

İlk aşamada nüks ya da metastatik hastalıkta, tedavi öncesi MPV değerine göre sağkalım analizi yapıldı. İkinci aşamada MPV değeri 10.5fl ve üzerinde olan hastalar ile MPV değeri <10.5 fl altında olan hastalar arasında sağkalım analizi yapıldı, bu iki gruptaki hastaların klinik ve patolojik verileri karşılaştırıldı.

Metastaz lokalizasyonları lenf nodu (supraklavikuler, hiler, mediastinal, intraabdominal), santral sinir sistemi (SSS), kemik, karaciğer, akciğer, plevra/periton olarak gruplara ayrıldı.

5.1. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizlerin gerçekleştirilmesinde Statistical Package for Social Sciences (SPSS, Versiyon 25.0) paket programı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılmayan sayısal değişkenlerde ortanca (IQR, çeyreklerarası aralık); ordinal ve kategorik değişkenlerde ise

frekans tabloları kullanılarak verildi. MPV'nin genel sağkalım üzerine etkisini incelemek amacıyla kestirim değeri laboratuvar referans değeri üst sınırı kabul edilmekle birlikte, literatürdeki çalışmalarla karşılaştırmayı kolaylaştırmak için ayrıca ROC analizi de yapıldı. Anlamlı sınır değerlerinin varlığında, bu değerlere ait pozitif olabilirlik oranları ve youden indeksleri hesaplanarak uygun olanı seçildi. Gruplar arasında sayısal değişkenleri karşılaştırmada Mann Whitney U testi, kategorik değişkenleri karşılaştırmada ise yerine göre Ki-kare ya da Fisher testi kullanıldı. MPV değerine göre belirlenen iki grubun sağ kalım üzerine etkisi log rank testi kullanılarak incelendi. Sağkalım sonuçları tanı anında metastatik olan hastalarda tanıdan itibaren, nüks hastalarda ise nüks tarihinden ölüme kadar geçen süre olarak veya ölüm olmayan durumda analizlerin yapıldığı tarih olarak belirlendi. Genel sağkalım hızı Kaplan-Meier sağkalım analizi kullanılarak hesaplandı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak p değeri $< 0,05$ kabul edildi.

6. BULGULAR

Çalışmaya toplam 200 tanı anında metastatik (de novo) veya nüks meme kanseri hastası dâhil edildi. Çalışmadaki hastaların tümü kadındı ve nüks veya metastaz sırasındaki ortalanca yaş 53.5 (27-88) olarak saptandı. Tanı anındaki menopoza durumuna göre, premenopozal ve postmenopozal olmak üzere iki gruba ayrılan 200 hastadan, 98 (%49) hastanın premenopozal, 102 (%51) hastanın postmenopozal dönemde oldukları görüldü. Hastaların 64'ünün (%32) tanıda metastatik ve 136'sının (%68) nüks vakalardan oluştuğu görüldü. Metastaz lokalizasyonları değerlendirildiğinde; 137 hastada kemik (%68.5), 71 hastada karaciğer (%35.5), 51 hastada lenf nodu (%25.5), 44 hastada akciğer (%22), 36 hastada santral sinir sistemi (%18), 31 hastada plevra-periton metastazı (%15.5) izlenmiştir. Nüks hastalarda, nükse kadar geçen süreye bakıldığında, erken nüks 37 (%27.2) hastada, geç nüks 99 (%72.8) hastada izlenmiştir. İmmunopatolojik özelliklere bakıldığında; 168 hasta (%84) ER+, 135 hasta (%67.5) PR +, 71 hasta (%35.5) HER2 + saptandı. Hastaların %46.5 'u hayatta iken %53.5'unun ex olduğu görüldü. Ölen hasta sayısı 107 olarak saptandı. Hastalar MPV değeri 10.5 fl altında olanlar ve 10.5 fL ve üzerinde olanlar olmak üzere 2 grup olarak kategorize edildi. MPV değeri 10.5 fL ve üzerinde olan 30 hasta (%15) ve MPV değeri 10.5 Fl altında olan 170 hasta (%85) verileri ve sağkalım sonuçları değerlendirildi. Hastaların demografik özellikleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Hastaların Demografik Özellikleri

Karakteristik		Sayı (%)
Yaş	Medyan	53.5
	Aralık	27-88
Menopoz Durumu	Premenopoz	98 (49)
	Postmenopoz	102 (51)
Nüks ya da Metastaz Durumu	Nüks	136 (68)
	Metastaz	64 (32)
Nükse kadar geçen süre	Erken nüks (≤ 2 yıl)	37 (27.2)
	Geç nüks (>2 yıl)	99 (72.8)
Ölüm	Var	107 (53.5)
	Yok	93 (46.5)
Metastaz Lokalizasyonu	Kemik	137 (62.5)
	Karaciğer	71 (35.5)
	Lenf nodu	51 (23.3)
	Akciğer	44 (29)
	Santral Sinir Sistemi	36 (24)
	Plevra- Periton	31 (14.2)
ER Durumu	Pozitif	168 (84)
	Negatif	32 (16)
PR Durumu	Pozitif	135 (67.5)
	Negatif	65 (32.5)
HER-2 Durumu	Pozitif	71 (35.5)
	Negatif	129 (64.5)
Ek hastalık ve sigara varlığı	Var	116 (58)
	Yok	84 (42)
Tedavi Öncesi MPV	10.5 altı	170 (85)
	10.5 üstü	30 (15)

6.1. MPV Yüksekliğine Göre Hastaların Özellikleri

Hastalar MPV değeri 10.5 fL altında olanlar ve 10.5fL ve üzerinde olanlar olmak üzere iki grup olarak kategorize edildi. 29-88 yaş aralığındaki kadınlardan oluşan çalışma grubunda, MPV değeri <10.5 fL olan hastalarda nüks ya da metastaz sırasındaki ortalama yaş 53, MPV değeri ≥ 10.5 fL olan hastalarda ortalama yaş 54 olarak görüldü. İki grup yaş açısından değerlendirildiğinde MPV değerine göre istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0.541$). Tanı anındaki menopoz durumu değerlendirildiğinde; MPV<10.5 fL olan grupta 170 hastanın 86'sının premenopozal (%50.6), 84 'ünün postmenopozal (% 49.4) olduğu, MPV ≥ 10.5 fL olan grupta ise 30 hastanın 12 'sinin (%40) premenopozal, 18'inin (%60) postmenopozal olduğu görüldü. İki gruptaki premenopozal ve postmenopozal hasta oranları birbirine benzerdi ($p=0.285$). MPV<10.5fL olan grupta 55 (%32.4) hastanın metastatik, 115(%67.6) hastanın nüks, MPV ≥ 10.5 fL olan grupta ise 9 (%30) hastanın metastatik, 21(%70) hastanın nüks vakalardan oluştuğu görüldü. İki grup arasında nüks ve metastaz oranları benzerdi ($p=0.490$).

Metastaz lokalizasyonları değerlendirildiğinde; MPV değeri 10.5 fL ve üzerinde olan; 5 hastada, MPV değeri 10.5 fL altında olan 31 hastada santral sinir sistemi metastazı izlendi. İki grup arasında SSS metastazı oranları benzerdi (0.837).

MPV düzeyi <10.5fL olan grupta hastaların 115'inde(%67.6), MPV düzeyi ≥ 10.5 fL olan grupta hastaların 22'sinde (%73.3) kemik metastazı saptandı. Hastalar MPV eşik değeri 10.5 fL alınarak kemik metastazı açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.536$).

MPV düzeyi <10.5 fL olan grupta hastaların 63'ünde (% 37.1), MPV düzeyi ≥ 10.5 fL olan grupta hastaların 8'inde (%73.3) karaciğer metastazı saptandı. Hastalar MPV eşik değeri 10.5 fL alınarak karaciğer metastazı açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.273$).

MPV düzeyi <10.5 fL olan grupta hastaların 37'sinde (% 21.8), MPV düzeyi ≥ 10.5 fL olan grupta hastaların 7'sinde (%23.3) akciğer metastazı saptandı. İki grup arasında akciğer metastazı oranları benzerdi ($p=0.848$).

MPV düzeyi <10.5fL olan grupta hastaların 44'ünde (% 25.9), MPV düzeyi ≥ 10.5 fL olan grupta hastaların 7'sinde (%23.3) lenf nodu metastazı saptandı. İki grup arasında lenf nodu metastazı oranları benzerdi ($p=0.76$). MPV düzeyi <10.5fL olan grupta hastaların 28'inde (% 16.5), MPV düzeyi ≥ 10.5 fL olan grupta hastaların 3'ünde (%10) plevra-periton metastazı saptandı. İki grup arasında plevra-periton metastazı oranları benzerdi ($p=0.583$).

Metastaz bölge sayısı değerlendirilmesinde, MPV değeri 10.5 fL alınarak hastalar 2 gruba ayrıldığında istatistiksel anlamlı farklılık görülmedi ($p=0.225$). Nüks hastalarda nükse kadar geçen süreye bakıldığında, MPV değeri <10.5 fL olan grupta ise 115 hastanın 32'sinde (%27.8) erken nüks, 83 hastada (%72.2) geç nüks izlenmiştir. MPV değeri ile nüks hastalarda nüks süresi açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.704$).

Tümörün immünopatolojik özelliklerine bakıldığında; ER reseptör durumu değerlendirmesinde, MPV < 10.5 fL olan grupta 140(%82.4), MPV ≥ 10.5 fL olan grupta 28 (%93.3) hasta ER (+) saptandı. Daha yüksek MPV değeri ile ER (+)'liği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.178$). PR reseptör durumuna bakıldığında, MPV < 10.5 fL olan grupta 114(%67.1), MPV ≥ 10.5 fL olan grupta 21 (%70) hasta PR (+) saptandı. Daha yüksek MPV değeri ile PR(+)' liği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.751$). HER2 ekspresyonu, MPV değeri ≥ 10.5 fL olan 30 hastanın 10'unda (%33.3), MPV değeri <10.5 olan 170 hastanın 61'inde (%35.9) saptanmıştır. Hastalar MPV eşik değeri 10.5 fL alınarak 2 gruba ayrılarak HER2 ekspresyon durumu değerlendirildiğinde de istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır($p=0.788$).

Hastalar ek hastalık varlığı (hipertansiyon, tip 2 DM, hiperlipidemi, kronik böbrek hastalığı, hipotiroidi, ASKH, KKY, venöz yetmezlik osteoporoz) ve sigara kullanımı açısından değerlendirildiğinde ise, MPV < 10.5 fL olan grupta 96 (%56.5), MPV ≥ 10.5 fL olan grupta 20 (%66.7) hastada ek hastalık varlığı ve sigara kullanımı olduğu görülmüştür. Ek hastalık varlığı ve sigara kullanımı açısından 2 grup arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0.297$). Tablo 3'te MPV yüksekliğine göre hastaların özellikleri gösterilmiştir.

Tablo 3. MPV Yüksekliğine Göre Hastaların Özellikleri

	MPV 10.5 altı (n=170)	MPV 10.5 ve üstü (n=30)	p değeri
Yaş, yıl, median (IQR) (min-max)	53 (44-62) (29-84)	54 (44.3-66) (27-88)	0.541
Menopoz durumu			0.285
premenopozal, n (%)	86 (50.6)	12 (40)	
postmenopozal, n (%)	84 (49.4)	18 (60)	
Nüks ya da metastaz durumu			0.490
Nüks varlığı, n (%)	115 (67.6)	21 (70)	
Tanı anında metastaz varlığı, n(%)	55 (85.9)	9 (14.1)	
Erken nüks varlığı, n (%)	32 (27.8)	5 (23.8)	0.704
Geç nüks varlığı, n (%)	83 (72.2)	16 (76.2)	0.704
Nükse kadar süre, yıl, median (IQR)	4(2-8) (0.5-21)	4 (2.5-7) (0.3-11)	0.969
Metastaz bölge sayısı, median (IQR) (min-max)	2 (1-2) (1-5)	1.5 (1-2)(1-5)	0.221
Metastaz bölge grup			0.225
Tek bölge, n (%)	65 (38.2)	15 (50)	
Çok bölge, n (%)	105 (61.8)	15 (50)	
Kemik, n (%)	115 (67.6)	22 (73.3)	0.536
Plevra-Periton, n (%)	28 (16.5)	3 (10)	0.583
Akciğer, n (%)	37 (21.8)	7 (23,3)	0.848
Lenf nodu, n (%)	44 (25.9)	7 (23,3)	0.768
SSS, n (%)	31 (18.2)	5 (16,7)	0.837
Karaciğer, n (%)	63 (37.1)	8 (26,7)	0.273
ER+, n (%)	140 (82.4)	28 (93,3)	0.178
PR+, n (%)	114 (67.1)	21 (70)	0.751
HER2+, n (%)	61 (35.9)	10 (33.3)	0.788
ER+PR+, n (%)	107 (62.9)	20 (66.7)	0.696
Triple negatif, n (%)	20 (11.8)	4 (13.3)	0.764
Ek hastalık ve sigara varlığı, n (%)	96 (56.5)	20 (66.7)	0.297

6.2. MPV Değeri Ortalamalarına Göre Hastaların Özellikleri

MPV ortalamaları değerlendirildiğinde, santral sinir sistemi metastazı olan hastalarda, metastazı olmayan hastalara kıyasla MPV düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptandı. SSS metastazı izlenen 36 hastada MPV değeri ortalama 8.6 fL iken, SSS metastazı izlenmeyen 164 hastada MPV değeri ortalama 9.1 fL olarak görüldü ($p=0.044$).

Kemik metastazı olan hastalarda, metastazı olmayan hastalara kıyasla MPV değeri ortalamasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.187$). Benzer şekilde karaciğer metastazı olan hastalarda ve akciğer metastazı bulunan hastalarda da metastazı olmayan hastalara kıyasla MPV değeri ortalamasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.055$ ve $p=0.781$).

Lenf nodu metastazı bulunan hastalarda, metastazı olmayan hastalara kıyasla MPV değeri ortalamaları değerlendirildiğinde, istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.42$). Plevra ve periton metastazı bulunan hastalarda da metastazı olmayan hastalara kıyasla MPV değeri ortalamalarında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0.882$).

Metastaz bölge sayısı açısından yapılan değerlendirmede tek bölgeye metastazı bulunan hastalarda MPV değeri ortalama 9.2 ± 1.2 fL, birden fazla bölgeye metastazı olan hastalarda MPV değeri ortalama 8.8 ± 1.5 fL olarak saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.037$).

Tümörün immüнопатolojik özelliklerine bakıldığında; ER reseptör durumu değerlendirildiğinde, ER (+) olan hastalarda MPV değeri ortalamaları bakımından ER(-) olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı. ER (+) olan hastalarda MPV değeri ortalama 9.1 ± 1.4 fL iken ER (-) olan hastalarda MPV değeri ortalama 8.5 ± 1.1 fL olarak görüldü ($p=0.035$).

PR reseptör durumu değerlendirildiğinde, PR pozitif olan hastalarda MPV değeri ortalaması, PR negatif olan hastalar ile benzer bulundu ($p=0.221$). HER 2 ekspresyon durumu değerlendirildiğinde, ise HER 2 (+) hastalarda MPV değeri ortalaması, HER 2 negatif gruba göre daha düşük saptanmıştır. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. HER2 pozitif hastalarda MPV değeri ortalama 8.7 ± 1.3 fL iken HER 2 negatif hastalarda MPV değeri ortalama 9.1 ± 1.4 fL olarak görülmüştür ($p=0.026$).

Ek hastalık ve sigara kullanımına göre yapılan değerlendirmede ek hastalık ve sigara kullanımı bulunan 116 (%58) hastada MPV ortalaması 9.1 ± 1.4 fL saptanmıştır, MPV değerleri bakımından ek hastalık ve sigara kullanımı bulunan ve bulunmayan hastalar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0.102$).

Hastaların menopoz, nüks ya da metastatik olma durumları, nüks hastalarda nüks süresi, tümörün immünpatolojik özellikleri, metastaz bölgeleri ve ek hastalık varlığına göre MPV ortalamaları Tablo 4’de gösterilmiştir.

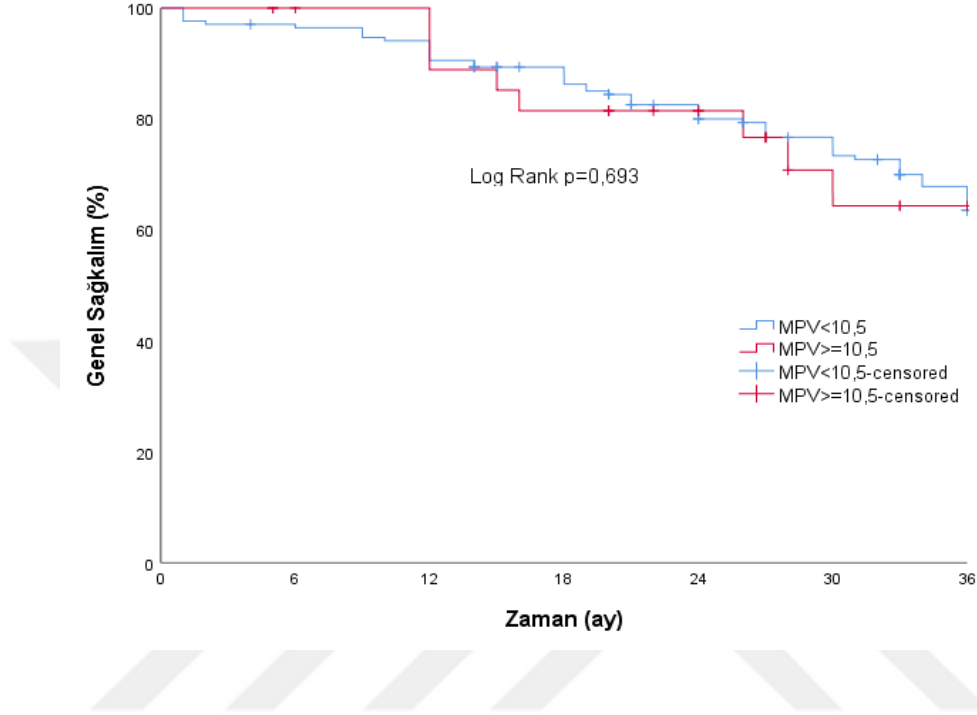
Tablo 4. Hastaların Özelliklerine Göre MPV Ortalaması

	n (%)	MPV, ortalama±SS	p değeri
Premenopozal	98 (49)	8.8±1.3	0.058
Postmenopozal	102 (51)	9.2±1.4	
Nüks yok	64 (32)	9±1.4	0.917
Nüks var	136 (68)	9±1.4	
Erken nüks yok	99 (72.8)	9±1.4	0.254
Erken nüks var	37 (27.2)	8.7±1.3	
Tek bölge metastaz	80 (40)	9.2±1.2	0.037
Çok bölge metastaz	120 (60)	8.8±1.5	
Kemik yok	63 (31.5)	8.8±1.3	0.187
Kemik var	137 (68.5)	9.1±1.4	
Plevra-Periton yok	169 (84.5)	9±1.3	0.882
Plevra-Periton var	31 (15.5)	8.9±1.7	
Akciğer yok	156 (78)	9±1.4	0.781
Akciğer var	44 (22)	8.9±1.4	
Lenf nodu yok	149 (74.5)	9±1.3	0.429
Lenf nodu var	51 (25.5)	8.8±1.6	
SSS yok	164 (82)	9.1±1.4	0.044
SSS var	36 (18)	8.6±1.3	
Karaciğer yok	129 (64.5)	9.1±1.3	0.055
Karaciğer var	71 (35.5)	8.7±1.4	
ER negatif	32 (16)	8.5±1.1	0.035
ER pozitif	168 (84)	9.1±1.4	
PR negatif	65 (32.5)	8.8±1.3	0.221
PR pozitif	135 (67.5)	9.1±1.4	
HER2 negatif	129 (64.5)	9.1±1.4	0.026
HER2 pozitif	71 (35.5)	8.7±1.3	
ER+PR+ yok	73 (36.5)	8.7±1.3	0.064
ER+PR+ var	127 (63.5)	9.1±1.4	
Triple+ yok	176 (88)	9±1.4	0.188
Triple+ var	24 (12)	8.6±1.4	
Ek hastalık ve sigara yok	84 (42)	8.8±1.3	0.102
Ek hastalık ve sigara var	116 (58)	9.1±1.4	

6.3. MPV Değerine Göre Sağkalım Sonuçları

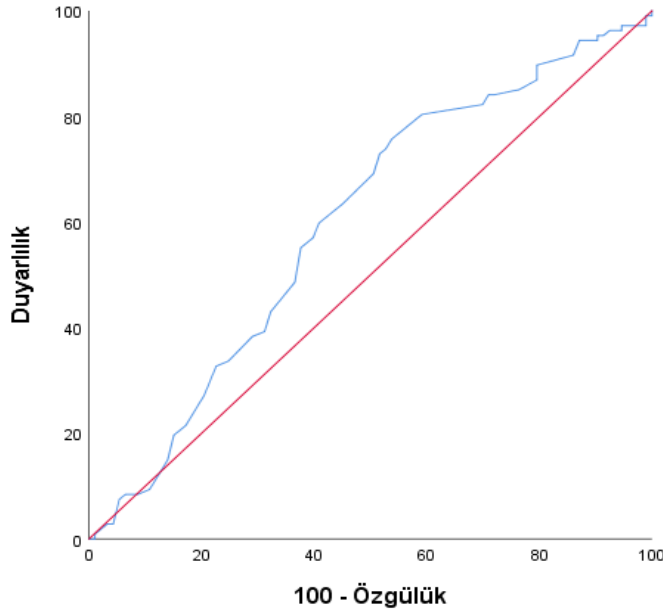
Nüks olan hastalarda ortanca genel sağkalım 54 (%95 GA: 28.9-79.1) ay, olmayanlarda ise 44 (%95 GA: 32.7-55.3) ay olup benzerdi (p=0.079).Şekil 2’de hastaların MPV düzeyine

göre sağkalım analizi verilmiştir. MPV eşik değeri 10.5 fL olarak yapılan değerlendirmede, iki grup arasında genel sağkalım süresine bakıldığında MPV değeri 10,5 fL altında olan hastalarda ortalama sağkalım 48 ay (%95 GA: 38.2-57.8) bulunurken, MPV değeri 10.5fL ve üzerinde olan hastalarda ortalama sağkalım 108 ay (%95 GA: 26.2-189.8) olarak bulundu. İki grup arasında genel sağkalım benzerdi ($p=0.693$).



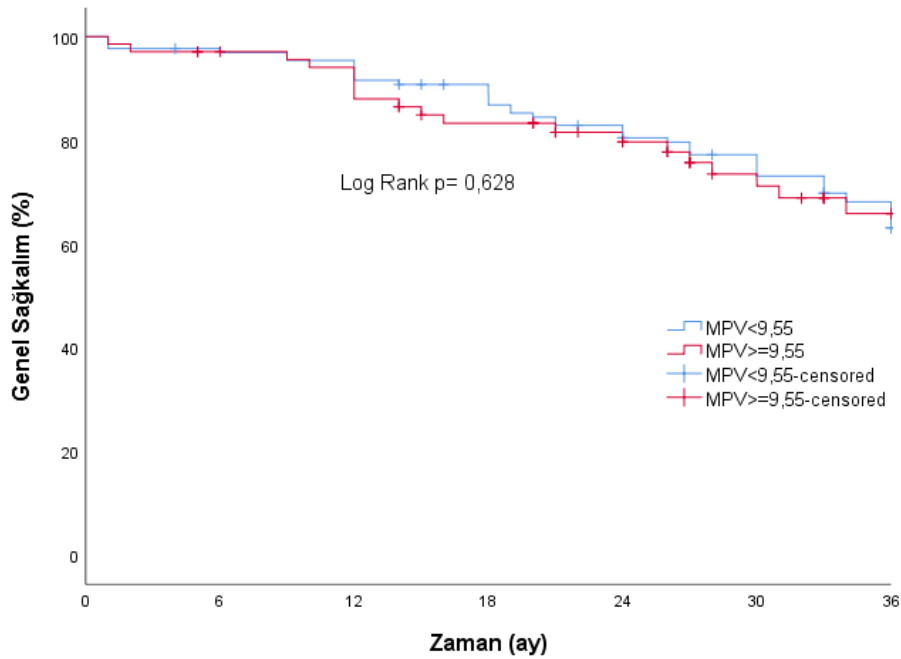
Şekil 2. MPV ile Genel Sağkalım İlişkisi

Genel sağkalım analizinde MPV cut-off değeri belirlemek için ROC analizi kullanıldığında, ideal sınır 9.55 olup; bu değer için duyarlılık %75.7 özgüllük %46.2 pozitif olabilirlik oranı 1.41 youden indeksi ise 0.22'dir (EAA: 0.599 %95 GA 0.519-0.679 $p=0.016$) (Şekil 3).



Şekil 3. MPV İçin Optimize Edilmiş Cut-off Değerinin ROC Eğrisi Analizi

Şekil 4'te hastaların ROC analizi ile belirlenen MPV düzeyine göre sağkalım analizi verilmiştir. MPV eşik değeri ROC analizi ile belirlenen 9.55 fL olarak yapılan değerlendirmede, iki grup arasında genel sağkalım süresine bakıldığında MPV değeri 9.55 fL altında olan hastalarda ortalama sağkalım 45 (%95 GA: 37.4-52.6) ay bulunurken, MPV değeri 9,55 fl ve üzerinde olan hastalarda ortalama sağkalım 84 (%95 GA: 40.4-127.6) ay olup, iki grup arasında genel sağkalım benzerdi ($p=0.628$).



Şekil 4. ROC Analizi ile Belirlenen MPV Değeri ile Genel Sağkalım İlişkisi

Hastaların MPV değerlerinden bağımsız olarak menopoz, nüks ya da metastaz olma durumları, tümörün immünotopatolojik özellikleri, metastaz bölgeleri ve ek hastalık varlığına göre medyan genel sağkalımları tablo 4’te gösterilmiştir. Erken nüks gelişen, SSS(santral sinir sistemi) metastazı olan hasta gruplarında sağkalım süreleri anlamlı olarak daha kısa saptanmıştır.

Tablo 5. MPV Değerinden Bağımsız Medyan Genel Sağkalım

	Ortanca Genel Sağkalım (%95 GA), ay	p değeri
Premenopozal	50 (38-61.2)	0.889
Postmenopozal	45 (29.7-60.3)	
Nüks yok	44 (32.7-55.3)	0.079
Nüks var	54 (28.9-79.1)	
Erken nüks yok	80 (46.7-113.3)	<0.001
Erken nüks var	33 (21.6-44.4)	
Tek bölge metastaz	60 (29.5-90.5)	0.248
Çok bölge metastaz	45 (38.2-51.8)	
Kemik yok	65 (24.1-105.9)	0.126
Kemik var	45 (39.4-50.6)	
Plevra-Periton yok	48 (38.7-57.3)	0.236
Plevra-Periton var	72 (19.6-124.5)	
Akciğer yok	48 (37.5-58.5)	0.442
Akciğer var	65 (21.7-108.3)	
Lenf nodu yok	48 (39.9-56.2)	0.167
Lenf nodu var	64 (29-99)	
SSS yok	60 (41.2-78.8)	0.001
SSS var	34 (24.6-43.5)	
Karaciğer yok	57 (41.1-72.9)	0.224
Karaciğer var	44 (34.6-53.4)	
ER negatif	42 (32.9-51.1)	0.272
ER pozitif	54 (44.4-63.6)	
PR negatif	42 (33.6-50.4)	0.172
PR pozitif	55 (42.6-67.4)	
HER2 negatif	45 (35.3-54.7)	0.164
HER2 pozitif	64 (42.1-85.9)	
ER+PR+ yok	42 (34.2-49.8)	0.122
ER+PR+ var	56 (36.1-75.9)	
Triple+ yok	45 (36.8-53.2)	0.053
Triple+ var	89 (53.2-124.8)	
Ek hastalık yok	48 (38.2-57.8)	0.630
Ek hastalık var	56 (40.1-71.9)	

7. TARTIŞMA

Metastatik meme kanserinde MPV değerinin prognostik önemi belirsiz olup, literatürde farklı metastaz bölgeleri ile MPV değeri arasındaki ilişkinin değerlendirildiği kapsamlı bir çalışma bulunmamaktadır. Literatürde MPV değerinin meme kanserli hastalarda prognostik etkisi ile ilgili, kısıtlı sayıda, farklı tasarımlarda düzenlenmiş, sonuçları çelişkili çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalarla karşılaştırıldığında araştırmamız hasta sayısı, homojen hasta grubu, tek merkezli olması, uzun izlem süresi gibi özellikleri açısından yeterli kabul edilebilir.

Çalışmalar incelendiğinde, MPV düzeyi için belirli bir cut-off değerinin belirlenememesi dikkati çekmektedir. Farklı çalışmalardaki cut-off değerleri 7.4 ile 12.2 fL arasında değişmektedir. Bu değerler birçok çalışmada ROC eğrisi kullanılarak belirlenmiştir (47). Farklı hematolojik analizörler ve ölçüm yöntemlerin çeşitliliği nedeniyle laboratuvarlar arasındaki MPV referans değerleri farklılık göstermektedir, farklı çalışmalarda cut-off değerlerinin farklı olmasında bu durumun da etkisi olabilir (16, 21). Bu nedenle değerlendirmeler yapılırken, MPV'nin değeri laboratuvar referans değeri üst sınırı kabul edilmekle birlikte, literatürdeki çalışmalarla karşılaştırmayı kolaylaştırmak için ayrıca ROC analizi de uygulandı.

Nüks veya de novo metastatik ve nüks meme kanserli 200 hastanın yer aldığı çalışmamızda, hastaların genel sağkalım analizleri yapılırken MPV düzeyi için hem laboratuvar üst sınırı, hem de ROC analizi ile belirlenen cut-off değerleri kullanılmış olmasına rağmen, MPV düzeyi ile genel sağkalım arasında ilişki saptanmamıştır. Ayrıca yaş, menopoza durumu, tanı anında metastaz veya nüks durumu, nüks hastalarda nükse kadar geçen süre, ek hastalık (hipertansiyon, tip 2 DM, hiperlipidemi, kronik böbrek hastalığı, hipotiroidi, ASKH, KKY, venöz yetmezlik, osteoporoz) varlığı ve sigara kullanımı ile MPV düzeyi arasında da ilişki bulunamamıştır. Sadece metastatik hastalıkta kötü prognostik özellikler olarak bilinen ER negatifliği, santral sinir sistemi metastazı, HER-2 ekspresyon pozitifliği, birden fazla bölgeye metastazı bulunan hastalarda MPV ortalaması anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Ancak bu MPV ortalama değerleri, çalışmada belirlediğimiz cut-off değerinin altında olmasına rağmen, hastalarda genel sağkalım açısından avantaj sağlamamaktadır.

Metastatik meme kanserinde MPV değerinin prognostik öneminin değerlendirildiği kısıtlı sayıdaki çalışmalara bakıldığında, bulgularımız bazı sonuçlarla uyumlu bulunmuştur. 2019'da Li ve arkadaşları tarafından karaciğer metastazı olan 211 ve metastazı olmayan 215 meme kanseri hastası ile yapılan araştırmada, karaciğer metastazı bulunan hastalarda daha düşük bir MPV değeri görülmüştür. Ayrıca, karaciğer metastazı olanların postmenopozal HER-2 (+) veya üçlü negatif hastalarda MPV değeri daha düşük saptanmıştır (14). Bizim

bulgularımız ise HER-2 ekspresyon durumu, ER negatifliği değerlendirildiğinde, bu çalışma ile benzer sonuçlara sahiptir. Ancak bu çalışmada olduğu gibi, karaciğer metastazı olan hastalarda, metastazı olmayan hastalara göre MPV değerinde anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Bu sonuç, bizim çalışmamızda karaciğer metastazlı hasta sayısının görece daha az olması ile açıklanabilir.

Çin’de 2018 yılında yapılan bir çalışmada, lokal ileri veya metastatik meme kanserli 94 hastanın retrospektif değerlendirmesinde, yüksek MPV değeri ile genel sağkalım ve meme kanseri prognozu arasında ilişki saptanmamıştır (13). Bizim çalışmamızda da bu çalışmayı destekler nitelikte, MPV değeri ile genel sağkalım arasında ilişki saptanmamıştır.

2015 yılında Gu ve arkadaşları tarafından Çin’de yapılan, benign meme hastalıkları ile farklı evrelerdeki meme kanserli kadın hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada, MPV cut-off değeri 8.45 fL olarak belirlenmiş, yüksek MPV değerinin meme kanseri tanısında yararlı olabileceği, uzak metastaz için prediktif olduğu saptanmıştır. Metastatik hasta sayısı az olan bu çalışmada MPV değerinde artışın olumsuz prognostik olduğu yorumu yapılmıştır (43). Bu, hasta grubunun özellikleri nedeniyle güvenilir bir karşılaştırma çalışması değildir.

Ülkemizden Mutlu ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise 109 neoadjuvan tedavi uygulanan lokal ileri evre meme kanseri hastasında düşük MPV düzeyi ile patolojik tam yanıt arasında ilişki saptanmıştır. ROC eğrisi analizi ile MPV cut off değeri 8,15fL olarak belirlenmiş, MPV düzeyi <8.15 fL olan hastalarda daha yüksek patolojik tam yanıt oranı saptanmıştır. MPV <8.15 fL ve MPV> 8.15 fL grupları arasında ortalama yaş, menopoz durumu, ER, PR ve HER 2 pozitiflik oranları arasında fark bulunmamıştır (40). Bu sonuçlar, öncelikle farklı evrede hastaları içermekte ve daha çok MPV düzeyinin neoadjuvan tedaviye prediktif yönü ile ilişkilidir. Sonuçlarımızla karşılaştırmaya uygun değildir.

Takeuchi ve arkadaşları tarafından, 275 erken evre meme kanseri hastası ile yapılan bir çalışmada, MPV cut-off değeri 9 fL olarak belirlenmiş, yüksek MPV düzeyi, düşük progresyonsuz sağkalım oranları ile ilişkili bulunmuştur. Düşük MPV düzeyi olumlu bir prognostik belirteç olarak yorumlanmıştır. Aynı zamanda MPV düzeyi, progesteron reseptör pozitifliği durumunda ve yaşla birlikte artış göstermiştir (41). Bizim çalışmamız ise sadece metastatik meme kanseri hastaları içermektedir ve bu grupta prognostik faktörler erken evredekinden farklı özellikler içermektedir.

Li ve arkadaşları tarafından yapılan, erken evre ve lokal ileri evredeki meme kanseri hastalarını içeren, tip 2 diabetes mellitusu olan 266 meme kanserli hastanın, tip 2 diyabeti olmayan 264 meme kanseri hastası ile karşılaştırıldığı bir araştırmada preoperatif MPV düzeyi ile genel sağkalım arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. ROC analizi ile MPV cut-off değeri 8 fl olarak belirlenmiştir. Yüksek MPV düzeyi varlığında hastalığa özgü sağkalım ve genel sağkalımda azalma sadece diyabetli hasta grubunda gösterilmiştir (42). Bu çalışma, farklı

evrede hasta içermesi ve tip 2 diabetes mellitusu değişken olarak seçmesi nedeniyle karşılaştırmaya uygun değildir.

Ayrıca, hastaların MPV değerlerinden bağımsız olarak değerlendirilmesinde ise, erken nüks gelişimi ve SSS metastazı varlığı, klasik bilgilere uyumlu şekilde olumsuz prognostik önemde bulunmuştur.



8. KISITLILIKLAR

Retrospektif bir araştırma olması önemli bir kısıtlılıktır. Ayrıca, MPV düzeyi sigara, hipertansiyon, diyabet, dislipidemi, obezite, kardiyovasküler hastalıklar gibi pek çok faktörden etkilenmektedir. Hastaların klinik verileri hastane veri tabanından elde edildiği için hastalarla ilgili bu bilgilerin tamamına ulaşamamış ve değerlendimeye alınamamıştır.



9. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmanın sonuçlarına göre, tedavi öncesi MPV değeri nüks ya da de novo metastatik meme kanserinde prognostik öneme sahip değildir. Tedavi öncesi MPV değeri, yaş, menopoz durumu, nüks ya da tanı anındaki metastaz durumu, metastaz lokalizasyonları, nüks hastalarda nükse kadar geçen süre ve tümörün immunopatolojik özellikleri ilişkili bulunmamıştır.

Araştırmamız MPV değerinin metastatik meme kanseri hastalarında prognostik bir parametre olmadığını göstererek, bu konudaki belirsizliğe karşı bilgi sağlamıştır.



10. KAYNAKLAR

1. Siegel, Mathieu Laversanne, Isabelle Soerjomataram, Ahmedin Jemal, Freddie Bray. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA CANCER J CLIN* 2021;0:1–41
2. Noone AMHN, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA, editors. SEER Cancer statistics review, 1975–2015: National Cancer Institute; 2018
3. T.C Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kansere Daire Başkanlığı Türkiye Kansere İstatistikleri, 2016.Erişim Adresi: http://kanser.gov.tr/Dosya/ca_istatistik/2016-RAPOR._uzun.pdf.
4. World Health Organization International Agency for Research on Cancer. The global cancer observatory 2018 statistics.
5. National Institutes of Health; National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer stat facts: female breast cancer.<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>Accessed May 7, 2021.
6. F. Cardoso et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Annals of Oncology*,2020 Dec;31(12):1623-1649.
7. Colleoni, M., ve ark., Annual Hazard Rates of Recurrence for Breast Cancer During 24 Years of Follow-Up: Results From the International Breast Cancer Study Group Trials I to V. *Journal of Clinical Oncology* ,2016. 34(9):s. 927-35.
8. Cardoso F, Spence D, Mertz S, et al. Global analysis of advanced/metastatic breast cancer: decade report (2005-2015). *Breast* 2018;39:131-138.
9. Cardoso et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 30: 1194–1220, 2019
10. Bambace NM, Holmes CE. The platelet contribution to cancer progression. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2011;9:237-49.
11. Lal I, Dittus K, Holmes CE. Platelets, coagulation and fibrinolysis in breast cancer progression. *Breast Cancer Res* 2013;15:207.
12. Jung-Soo P, Jin Hee S, Guhyun K. Diagnostic and prognostic roles of the mean platelet volume in malignant tumors: a systematic review and meta analysis. *Platelets* 2016, 27: 8, 722- 728

13. Jie Lu Y, Ting Cui M, Wen Liang Z, Jie Wang W, Jiang M, Dan Xu M, et al. Prognostic values of platelet-associated indicators in advanced breast cancer. *Transl Cancer Res* 2019;8(4):1326-1335
14. Li et al. Platelet Volume Is Reduced In Metastasing Breast Cancer: Blood Profiles Reveal Significant Shifts. *Cancer Management and Research* 2019 Oct 24;11:9067-9072.
15. Korniluk A, Koper-Lenkiewicz OM, Kamińska J, et al. Mean platelet volume (MPV): new perspectives for an old marker in the course and prognosis of inflammatory conditions. *Mediators of Inflammation* 2019;2019:9213074
16. P. Noris, F. Melazzini, and C. L. Balduini, "New roles for mean platelet volume measurement in the clinical practice?" *Platelets*, vol. 27, no. 7, pp. 607–612, 2016.
17. M. Panova-Noeva, A. Schulz, M. I. Hermanns et al., "Sex-specific differences in genetic and nongenetic determinants of mean platelet volume: results from the Gutenberg Health Study," *Blood*, vol. 127, no. 2, pp. 251–259, 2016.
18. M. Yazici, A. Kaya, Y. Kaya, S. Albayrak, H. Cinemre, and H. Ozhan, "Lifestyle modification decreases the mean platelet volume in prehypertensive patients," *Platelets*, vol. 20, no. 1, pp. 58–63, 2009.
19. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019;380:617-628.
20. C. B. Thompson and J. A. Jakubowski, "The pathophysiology and clinical relevance of platelet heterogeneity," *Blood*, vol. 72, no. 1, pp. 1–8, 1988.
21. Stefan Handtke, Thomas Thiele. Large and small platelets—(When) do they differ? *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18:1256–1267
22. Martin JF, Bath PM, Burr ML. Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction. *Lancet*. 1991;338:1409–11.
23. S. K. Braekkan, E. B. Mathiesen, I. Njolstad, T. Wilsgaard, J. Stormer, and J. B. Hansen, "Mean platelet volume is a risk factor for venous thromboembolism: the Tromsø study," *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, vol. 8, no. 1, pp. 157–162, 2010.
24. Kovacs S, Csiki Z, Zsori KS, Bereczky Z, Shemirani AH. Characteristics of platelet count and size and diagnostic accuracy of mean platelet volume in patients with venous thromboembolism. A systematic review and meta-analysis. *Platelets*. 2019;30:139-147.
25. Bath P, Algert C, Chapman N, et al. Association of mean platelet volume with risk of stroke among 3134 individuals with history of cerebrovascular disease. *Stroke* 2004; 35: 622–626.

26. Riedl J, Kaider A, Reitter EM, Marosi C, Jager U, Schwarzhinger I, et al. Association of mean platelet volume with risk of venous thromboembolism and mortality in patients with cancer. Results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2014 Apr; 111(4): 670–8.
27. Pafili et al. Mean platelet volume and coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol*.2019 Jul;34(4):390-398.
28. Zaccardi F, Rocca B, Pitocco D, et al. Platelet mean volume, distribution width, and count in type 2 diabetes, impaired fasting glucose, and metabolic syndrome: a meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2015; 31:402–410.
29. Aydemir H, Piskin N, Akduman D, Kokturk F, Aktas E. Platelet and mean platelet volume kinetics in adult patients with sepsis. *Platelets*. 2015;26:331-335.
30. D. A. Kim and T. Y. Kim, “Controversies over the interpretation of changes of mean platelet volume in rheumatoid arthritis,” *Platelets*, vol. 22, no. 1, pp. 79-80, 2011.
31. Labelle M, Begum S, Hynes RO. Direct signaling between platelets and cancer cells induces an epithelial-mesenchymal-like transition and promotes metastasis. *Cancer Cell* 2011;20:576-90.
32. Zhang F, Chen Z, Wang P, Hu X, Gao Y, He J. Combination of platelet count and mean platelet volume (COP-MPV) predicts postoperative prognosis in both resectable early and advanced stage esophageal squamous cell cancer patients. *Tumour Biol*. 2016;37(7):9323–31
33. Lian L, Xia Y-Y,Zhou C, et al. Mean platelet volume predicts chemotherapy response and prognosis in patients with unresectable gastric cancer. *Oncol Lett* 2015;10:3419–24.
34. Shen X-M,Xia Y-Y,Lian L, et al. Mean platelet volume provides beneficial diagnostic and prognostic information for patients with resectable gastric cancer. *Oncol Lett* 2016;12:2501–6.
35. Yin J-B, Wang X, Zhang X, et al. Mean platelet volume predicts survival in pancreatic cancer patients with synchronous liver metastases. *Sci Rep* 2018;8:6014.
36. Inagaki N, Kibata K, Tamaki T, Shimizu T, Nomura S. Prognostic impact of the mean platelet volume/platelet count ratio in terms of survival in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2014;83(1):97–101
37. Sakin A, Secmeler S, Arici S, et al. Prognostic significance of mean platelet volume on local advanced non-small cell lung cancer managed with chemoradiotherapy. *Sci Rep* 2019;9:3959.

38. Yun ZY, Zhang X, Liu YS, Liu T, Liu ZP, Wang RT, Yu KJ. Lower mean platelet volume predicts poor prognosis in renal cell carcinoma. *Sci Rep.* 2017;7(1): 6700- 07
39. Wang X, Cui MM, Xu Y, Liu L, Niu Y, Liu T, Liu ZP, Wang RT, Yu KJ. Decreased mean platelet volume predicts poor prognosis in invasive bladder cancer. *Oncotarget.* 2017;8(40):68115–22
40. Mutlu H, Karayurt M, Yalçın MF, Gündüz Ş, Kıvrak Salim D, Coşkun HS. Mean Platelet Volume as an Independent Predictive Marker for Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Locally Advanced Breast Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016;17(4):2089- 92
41. Takeuchi H, Abe M, Takumi Y, *et al.* The prognostic impact of the platelet distribution width-to- platelet count ratio in patients with breast cancer. *PLoS One* 2017;12:e0189166.
42. Li N, Lv X-H, Wang X, *et al.* Preoperative mean platelet volume predicts survival in breast cancer patients with type 2 diabetes. *Breast Cancer* 2019;26:712–8.
43. Gu M, Zhai Z, Huang L, *et al.* Pre-treatment mean platelet volume associates with worse clinicopathologic features and prognosis of patients with invasive breast cancer. *Breast Cancer* 2016;23:752–60.
44. Tanriverdi, O. *et al.* The mean platelet volume may predict the development of isolated bone metastases in patients with breastcancer: a retrospective study of the Young Researchers Committee of the Turkish Oncology Group (TOG). *J BUON* 21, 840–850(2016).
45. Li N, Yu Z, Zhang X, *et al.* Elevated mean platelet volume predicts poor prognosis in colorectal cancer. *Sci Rep* 2017;7:10261.
46. Chang J, Lin G, Ye M, *et al.* Decreased mean platelet volume predicts poor prognosis in metastatic colorectal cancer patients treated with first-line chemotherapy: results from mCRC biomarker study. *BMC Cancer* 2019;19:15.
47. Chen X, *et al.* Prognostic and clinicopathological significance of pretreatment mean platelet volume in cancer: a meta-analysis. *BMJ Open.*2020 Oct 27;10(10)
48. American Cancer Society. *Breast Cancer Facts and Figures 2019-2020.* Atlanta, GA; 2019
49. Hassett *et al.* Management of Male Breast Cancer Guideline, *Journal of Clinical Oncology*, 2020 Jun 1;38(16):1849-1863
50. Tung *et al.* Management of Hereditary Breast Cancer: ASCO-ASTRO-SSO Guideline. *Journal of Clinical Oncology* .2020 Jun 20;38(18):2080-2106

51. Cancer CGoHFiB. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet*. 2001;358 (9291):1389.
52. Hartmann LC, Degnim AC, Santen RJ, Dupont WD, Ghosh K. Atypical hyperplasia of the breast – risk assessment and management options. *N Engl J Med*. 2015;372(1):78-89.
53. Boyd NF, Guo H, Martin LJ, et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med*. 2007;356(3):227-236.
54. Samavat and Kurzer. Estrogen metabolism and breast cancer. *Cancer Lett*. 2015 January 28; 356(2 0 0): 231–243
55. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *The Lancet Oncology*, 2012. 13(11): s. 1141-1151.
56. Ji, L.W., Jing, C.X., Zhuang, S.L., Pan, W.C., Hu, X.P., 2019. Effect of age at first use of oral contraceptives on breast cancer risk: an updated meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Sep;98(36)
57. Morch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard O. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(23):2228-2239.
58. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet*. 2019;394 (10204):1159-1168
59. Bhardwaj and Brown. Obese Adipose Tissue as a Driver of Breast Cancer Growth and Development: Update and Emerging Evidence. *Front Oncol*. 2021 Mar 30;11:638918.
60. Jiralerspong S, Goodwin PJ. Obesity and Breast Cancer Prognosis: Evidence, Challenges, and Opportunities. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(35):4203-4216.
61. Nelson HD, Zakher B, Cantor A, et al. Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012;156(9):635-648.
62. Kerr J, Anderson C, Lippman SM. Physical activity, sedentary behaviour, diet, and cancer: an update and emerging new evidence. *Lancet Oncol*. 2017;18(8):e457-e471.
63. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Breast Cancer, 2021, 06.05.2021 tarihinde erişildi. Erişim adresi: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>

64. Oeffinger, K.C., et al. Breast cancer screening for women at average risk: 2015 guideline update from the American Cancer Society. *JAMA*, 2015. 314(15): s. 1599-1614.
65. Rao AA, Feneis J, Lalonde C, Ojeda-Fournier H. A Pictorial Review of Changes in the BI-RADS Fifth Edition. *Radiographics* 2016;36:623-39.
66. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D et al. Breast-cancer screening—viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med* 2015;372(24): 2353–2358.
67. Siu AL, Force USPST. Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2016 Feb 16;164(4):279-96.
68. Sağlık Bakanlığı, Meme Kanseri Tarama Programı Ulusal Standartları (Erişim: 15 Aralık 2019) <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-tarama-standartlari/listesi/meme-kanseri-tarama-programi-ulusal-standartlari.html>
69. Lee JM, Arao RF, Sprague BL, et al. Performance of Screening Ultrasonography as an Adjunct to Screening Mammography in Women Across the Spectrum of Breast Cancer Risk. *JAMA Intern Med*. 2019;18:18.
70. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB et al. Breast cancer-major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017; 67(4): 290–303.
71. N J Bundred. Prognostic and predictive factors in breast cancer. *Cancer Treat Rev*. 2001 Jun;27(3):137-42.
72. Fausto Petrelli. G. Viale. M. Cabiddu. S. Barni. Prognostic value of different cut-off levels of Ki-67 in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 64,196 patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2015 Oct;153(3):477-91.
73. Andrea Nicolini, Paola Ferrari, Michael J Duffy. Prognostic and predictive biomarkers in breast cancer: Past, present and future. *Semin Cancer Biol*. 2018 Oct;52(Pt 1):56-73
74. Terri P McVeigh, Michael J Kerin. Clinical use of the Oncotype DX genomic test to guide treatment decisions for patients with invasive breast cancer. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2017 May 29;9:393-400
75. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989;63:181-7.
76. Clark GM, Sledge GW Jr, Osborne CK et al (1987) Survival from first recurrence: relative importance of prognostic factors in 1,015 breast cancer patients. *J Clin Oncol* 5:55–61
77. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005; 353(16):1659-1672

78. Allison et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. *J Clin Oncol*.2020 Apr 20;38(12):1346-1366.
79. Lower et al. Discordance of the estrogen receptor and HER-2/neu in breast cancer from primary lesion to first and second metastatic site. *Breast Cancer - Targets and Therapy* 2017;9
80. Largillier R, Ferrero JM, Doyen J, Barriere J, Namer M, Mari V, Courdi A, Hannoun-Levi JM, Ettore F, Birtwisle-Peyrottes I, et al. Prognostic factors in 1,038 women with metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2008;19(12):2012–9.
81. Planchat E, Durando X, Abrial C et al (2011) Prognostic value of initial tumor parameters after metastatic relapse. *Cancer Invest* 29:635–643
82. A. B. G. Kwast., A. C. Voogd, M. B. E. Menke-Pluijmers, S. C. Linn, G. S. Sonke, L. A. Kiemeney, S. Siesling Prognostic factors for survival in metastatic breast cancer by hormone receptor status. *Breast Cancer Res Treat* (2014) 145:503–511
83. Carolyn Cullinane et al.Association of Circulating Tumor DNA With Disease-Free Survival in Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network Open*.2020 Nov 2;3(11)
84. Bidard FC, Peeters DJ, Fehm T, et al. Clinical validity of circulating tumour cells in patients with metastatic breast cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2014; 15:406.
85. Adrienne G.Waks, Eric P. Winer Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA*.2019 Jan 22;321(3):288-300.
86. Wang, L., ve ark., Breast-conserving therapy and modified radical mastectomy for primary breast carcinoma: a matched comparative study. *Chin J Cancer Res*, 2015. 27(6): s. 545-52.
87. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Darby S, McGale P, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011;378:1707-1716.
88. Fisher B, Anderson S, Bryant J, 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. *N Engl J Med* 2002;347:1233-1241
89. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Peto R, Davies C, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012; 379:432.

90. Pan H, Gray R, Davies C, et al. Predictors of recurrence during years 5-14 in 46,138 women with ER+ breast cancer allocated 5 years only of endocrine therapy (ET) {Abstract}. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstract 505) 2016

