

Neoadjuvan Kemoterapi Alan Üçlü Negatif Meme Kanserinde C-Reaktif Protein/Albümin Oranı, Nötrofil-Lenfosit Oranı ve Prognostik Nutrisyonel İndeksin Tedavi Yanıtını Predikte Etmedeki Rolü

The Role of C-Reactive Protein/Albumin Ratio (CAR), Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR), and Prognostic Nutritional Index (PNI) in Predicting Treatment Response in Triple Negative Breast Cancer Receiving Neoadjuvant Chemotherapy

 Elif Şahin

Kocaeli Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Kocaeli, Türkiye.

ÖZ

Giriş: Bu çalışmada neoadjuvan kemoterapi alan üçlü negatif meme kanseri hastalarında nötrofil-lenfosit oranı (NLR), C-reaktif protein/albumin oranı (CAR) ve prognostik nutrisyonel indeksin (PNİ) tedavi yanıtı üzerindeki prediktif önemini araştırılması amaçlandı.

Yöntem: Standart kemoterapi protokolü ile tedavi edilen, üçlü negatif meme kanseri hastalarının verileri retrospektif olarak incelendi. Cutt-off belirlemede ROC-eğrisi analizleri kullanıldı. Prediktif belirteçler için ikili lojistik regresyon analizinden faydalanıldı. İki yönlü testlerde, p değeri 0.05' in altı istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya 55 hasta dahil edildi. CAR için ideal olduğu düşünülen kestirim değeri 9.86 saptandı. Bu kestirim değeri için sensivite %66.7, spesifite %71.4, AUC=0.696 (%95 güven aralığında 0.556-0.836) idi (p=0.013). NLR ve PNİ için ROC analizi istatistiksel olarak anlamlı değildi. CAR 9.86 üzerinde olan hastalar, altında olan hastalara göre yaklaşık olarak 3.1 kat daha fazla patolojik tam yanıtı sahipti (OR: 3.167 %95 CI: 1.039-9.654, p=0.043). NLR ve PNİ tam yanıt için marker özelliği sağlamıyordu (sırasıyla, OR: 1.096, %95 CI: 0.941-1.276, p=0.23 ve OR: 0.981, %95 CI: 0.91-1.057, p=0.610). Yaş (OR: 1.023 %95 CI: 0.969-1.079, p=0.411), beden kitle indeksi (1.074 %95 CI: 0.938-1.229, p=0.304) ve klinik T-evresi (OR: 1.014 %95 CI: 0.43-2.394, p=0.975) tam yanıtı predikte etmiyordu. Bulgular çok değişkenli analiz ile değerlendirildiğinde sadece ki-67'nin prediktif önemini koruduğu görüldü (OR: 1.046, %95 CI: 1.015-1.079, p=0.004). CAR ise ki-67 karşısında anlamlı prediktif değildi (p=0.263).

Sonuç: Bu çalışmada, üçlü negatif meme kanseri hastalarında CAR'ın neoadjuvan kemoterapi yanıtı için prediktif bir belirteç olabileceği, ancak ki-67 ile birlikte değerlendirildiğinde daha zayıf bir belirteç olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: nötrofil-lenfosit oranı, c-reaktif protein/albumin oranı, üçlü negatif meme kanseri, patolojik yanıt, belirteç, biyomarker

ABSTRACT

Objective: Our aim in this study is to determine whether there is any difference in radiological findings according to age in children followed up for Mycoplasma pneumonia.

Method: Data of TNBC patients treated with standard NACT protocol were analyzed retrospectively. ROC-curve analyzes were used for cutt-off determination. Binary logistic regression analysis was used for predictive markers.

Results: 55 patients were included in the study. The cut-off value, which was thought to be ideal for CAR, was 9.86 [sensitivity: 66.7%, specificity: 71.4%, AUC=0.696 (95% CI 0.556-0.836, p=0.013)]. ROC analysis for NLR and PNI was not statistically significant. Patients with a CAR above 9.86 had an approximately 3.1-fold greater pathological complete response (PCR) than patients with a CAR below 9.86 (OR: 3.167 95% CI: 1.039-9.654, p=0.043). NLR and PNI were not predictive markers for PCR. (OR: 1.096, 95% CI: 0.941-1.276, p=0.23, and OR: 0.981, 95% CI: 0.91-1.057, p=0.610, respectively). Age (OR: 1.023 95% CI: 0.969-1.079, p=0.411), body mass index (1.074 95% CI: 0.938-1.229, p=0.304) and clinical T-stage (OR: 1.014 95% CI: 0.43-2.394, p=0.975) did not predict PCR. When the results were evaluated with multivariate analysis, it was observed that only ki-67 retained its predictive significance (OR: 1.046, 95% CI: 1.015-1.079, p=0.004). CAR was not significantly predictive against ki-67 (p=0.263).

Conclusion: In this study, it was concluded that CAR may be a predictive marker for neoadjuvant chemotherapy response in triple negative breast cancer patients, but it is a weaker marker when evaluated together with ki-67.

Keywords: Neutrophil-lymphocyte ratio, C-reactive protein/albumin ratio, triple negative breast cancer, pathological response, immune system, biomarker

Gönderim Tarihi: 20.08.2023 **Kabul Tarihi:** 21.08.2023

Correspondence: Uzm. Dr. Elif Şahin, Kocaeli Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Kocaeli, Türkiye **E-mail:** dr_elifshahin48@hotmail.com

Atıf/Cite as: Sahin E., The Role of C-Reactive Protein/Albumin Ratio (CAR), Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR), and Prognostic Nutritional Index (PNI) in Predicting Treatment Response in Triple Negative Breast Cancer Receiving Neoadjuvant Chemotherapy. Kocaeli Med J 2023; 12 (2): 276-281. doi: 10.5505/ktd.2023.32855

Copyright © Published by Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kocaeli, Türkiye.

GİRİŞ

Meme tümörleri, köken aldıkları hücrelerin biyolojik özelliklerine göre farklı davranışlar sergilemektedir (1). Tümör biyolojisi sınıflandırmasında klinik olarak en yaygın olarak kullanılan belirteçler östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR) ve insan epidermal büyüme faktör reseptörü 2 (Her-2)'dir. ER, PR ve Her-2 ekspresyon etmeyen meme kanserlerine üçlü negatif meme kanseri denir. Üçlü negatif meme kanserleri genel olarak kemoterapi duyarlı tümörler olup, neoadjuvan kemoterapi (NAKT)'ye iyi yanıt vermeleri beklenir.

Neoadjuvan kemoterapi, aksiller evrenin azaltılması, meme koruyucu tümör cerrahisine olanak sağlaması ve kemoterapi yanıtının önceden değerlendirilmesi açısından güncel tedavi yaklaşımıdır (2). (3) Özellikle üçlü negatif meme kanserinde NAKT ile yüksek oranda patolojik tam yanıt (pathologic complete remission; pCR) elde edilmesi, klinisyenlerin bu tümörlerde neoadjuvan kemoterapi kullanma eğilimini arttırmaktadır. Ayrıca NAKT sonrası patolojik tam yanıt elde edilen üçlü negatif meme kanseri hastalarında hastalısız sağkalım süreleri daha uzun olmaktadır (3).

Üçlü negatif meme kanseri hastalarında patolojik tam yanıtı predikte edecek ucuz ve güvenilir bir marker henüz ortaya konulamamıştır. Prediktif olarak kullanılan genetik testlerin pahalı olması ve yaygın kullanılan proliferasyon belirteci ki-67'nin, immunohistokimyasal yöntemler ile değerlendirme sürecinde patoloji laboratuvarları arasında ciddi farklılıklar görülebilmesi nedeniyle uygun maliyetli, kolay erişilebilir ve merkezler arasında standardize edilebilir prediktif yöntemlere olan ihtiyaç halen devam etmektedir.

Prognostik nutrisyonel indeks (PNI), kanser hastalarının beslenme ve bağışıklık durumlarını değerlendirmek için önemli bir araçtır ve toplam lenfosit sayısı ve serum albümin konsantrasyonu kullanılarak bir formülle hesaplanır [$PNI = (\text{serum albumin düzeyi (g/dl)} \times 10) + (\text{total lenfosit sayısı (mm}^3 \times 0.005)]$ (4). Birçok çalışma PNI'nin çeşitli kanserlerde önemli bir prognostik belirteç olduğunu göstermiştir (5). Yakın zamanda yayınlanan bazı çalışmalar da tedavi öncesi PNI'nin kanser hastalarının sağkalım sonuçları ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (6) (7) (8) (9).

Konağın sistemik inflamatuvar durumu ve tümör mikroçevresindeki inflamatuvar yanıt, tümör hücrelerinin proliferasyonu, invazyonu ve metastazı ile yakından ilişkilidir (10) (11). Literatürde, nötrofil-lenfosit oranı (NLR) ve C-reaktif protein/albumin oranı (CAR) gibi bazı inflamatuvar parametreler, meme kanseri dahil olmak üzere çeşitli solid kanserlerin prognozunu tahmin etmek için yararlı göstergeler olarak bildirilmiştir (12) (13).

Bu çalışmamızda NAKT alan üçlü negatif meme kanseri hastalarında CAR, NLR ve PNI'nin tedavi yanıtını predikte etmekte öneminin araştırılması ve diğer prediktörlerle karşılaştırılması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta özellikleri: Kocaeli Şehir Hastanesinde takip dosyası bulunan, 10 Ocak 2017 ile 1 Mayıs 2023 tarihleri arasında neoadjuvan kemoterapi almış, östrojen reseptör ve progesteron reseptörü negatif (<1), İnsan epidermal büyüme faktör reseptörü 2 (Her-2) negatif meme kanseri hastalarının verileri geçmişe yönelik, hastane kayıtlarından incelendi ve veri tabanına işlendi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri şöyledir;

1) Güncel uygulanan kemoterapi tedavisini almış olmak [4 kür siklofosfamid + doksorobusin (veya epirubisin) sonrası ya 4 siklus boyunca 3 haftada bir docetaxel ya da 12 siklus boyunca haftada bir paklitaksel]

2) Kadın cinsiyete sahip olmak

3) Yalnızca tek memede kanser olması

Başlangıçta metastatik olan hastalar, erkek hastalar ve farklı kemoterapi rejimi alan hastalar çalışmadan dışlandı. Klinik ve patolojik tümör evrelemesi Uluslararası Kanserle Mücadele Birliği (UICC) TNM sınıflandırması, 8. Baskı temel alınarak yapıldı.

Çalışma sonuçlarının işlenmesinde, REMARK referans olarak kullanıldı (14).

Patolojik Değerlendirme: Meme tümörlerinin patolojik özellikleri, NAKT öncesi trucut biyopsi veya eksizyon biyopsisi ile elde edilen örneklerden immünohistokimya (IHC) ile elde edildi. Her-2 boyanmasının IHC ile skor 2+ olarak değerlendirildiği durumlarda, aynı materyal üzerinde ikili in situ hibridizasyon testi yapılmıştır. Östrojen, progesteron, HER-2 ve ki67 sonuçları Olympus CX41 marka mikroskop altında Amerikan Patolojistler Topluluğu (College of American Pathologists) tarafından bildirilen Meme Biyomarker Taslağı'na göre değerlendirildi.

Meme kanseri moleküler alt tipleri Luminal A, Luminal B/HER2-negatif, Luminal B/HER2-pozitif, HER2-zeninleştirilmiş ve üçlü negatif olarak 2011 San Gallen konsensusuna göre tanımlandı (15). Patolojik tam yanıt (pathologic complete remission; pCR) postoperatif cerrahi spesimende rezidüel invaziv tümör olmaması ve lenf nodlarında invaziv tümör olmaması (ypT0 / ypTis, ypN0) olarak tanımlandı. Tmi ve Nmi olan hastalar patolojik evresi T0N0 olsa da bu grup hastalar patolojik tam yanıt olmayan (non-pCR) olarak tanımlandı.

Çalışma sonlanım noktası: Çalışmadaki ana amaç, daha önce validasyonu yapılan prediktif bir marker olarak belirlenen NLR, PNI ve CAR oranlarının, üçlü negatif meme kanserinde tedavi yanıtı üzerindeki etkisi, dolaylı olarak da sağkalım üzerine etkisini incelemektir.

İstatistiksel Analiz: Tüm istatistiksel analizler SPSS istatistik paket programı 24. versiyon (SPSS Inc., Chicago, III) ile gerçekleştirilmiştir. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov Smirnov analizi ile değerlendirilmiştir. Hesaplamalar ile patolojik tam yanıt (PCR) ve diğer klinik-patolojik özellikler arasındaki ilişkiler yüzde olarak verilmiştir. Gruplar arası farklılıkları araştırırken ki-kare testi kullanılmıştır. pCR ve pCR olmayan (non-PCR) ayırımı için belirteçlerin ideal kesim değeri Receiver Operating Characteristic (ROC) analizi ile belirlenmiştir. Tek değişkenli ve çok değişkenli analizler, ikili Lojistik Regresyon analizi ile hesaplanmıştır. Odds Oranı (OR) ilgili %95 güven aralıkları (%95 CI) ile birlikte raporlanmış ve p < 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

SONUÇLAR

Hasta özellikleri ve özelliklere göre tedavi yanıtları: Mevcut çalışmaya neoadjuvan kemoterapi (NAKT) almış ve daha sonra opere olmuş ER negatif, PR negatif ve her-2 negatif olan 55 üçlü negatif meme kanseri hastası dahil edildi.

Hastaların medyan yaşı 47 (minimum: 32 maksimum 70)'di. Yaş kategorize edildiğinde 22 hasta 45 yaş altında, 33 hasta 45 yaş ve üzerindedir. Hastalardan sadece 4 tanesi invaziv duktal dışı (2 lobüler, 1 taşlı yüzük hücreli, 1 müsinoz) histolojiye sahipti. Grade 1 hasta yoktu. Grade-2 28 hasta, grade-3 27 hasta mevcuttu. Tedavi öncesi klinik evre T1, T2-T3 ve T4 şeklinde kategorize edildiğinde sırasıyla 2, 48 ve 5 hasta mevcuttu. 13 hastada klinik olarak lenf nodu negatifi, 42 hasta ise nod pozitif olarak değerlendirildi (Tablo 1).

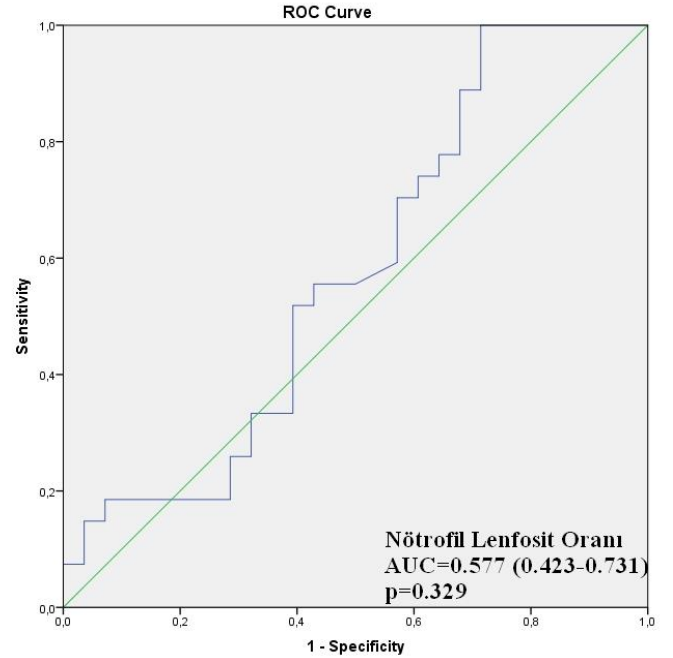
Tablo 1. Hastaların Genel Özellikleri ve Patolojik Tam Yanıt (PCR) Yüzdeleri					
	Toplam	pCR	pCR Yüzdesi	Non-pCR	Non-PCR Yüzdesi
Yaş					
<45	22	9	41%	13	59%
≥45	33	18	55%	15	45%
Histolojik tür					
Diğer	4	2	50%	2	50%
Duktal	51	25	49%	26	51%
Ki67					
<40	20	9	45%	11	55%
≥40	35	18	51%	17	49%
Grade					
Grade 1					
Grade 2	28	12	43%	16	57%
Grade 3	27	18	67%	9	33%
Klinik T evre					
T1	2	0	0%	2	100%
T2-T3	48	25	52%	23	48%
T4	5	2	40%	3	60%
Klinik Node durumu					
Negatif	13	10	77%	3	23%
Pozitif	42	17	40%	25	60%
CAR					
<9.86	24	9	38%	15	63%
≥9.86	31	18	58%	13	42%
NLR					
<3.77	27	12	44%	15	56%
≥3.77	28	15	54%	13	46%
PNİ					
<47.0	27	14	52%	13	48%
≥47.0	28	13	46%	15	54%

CAR: CRP/Albumin oranı, NLR: Nötrofil/lenfosit oranı, PNİ: Prognostik nutrisyonel indeks

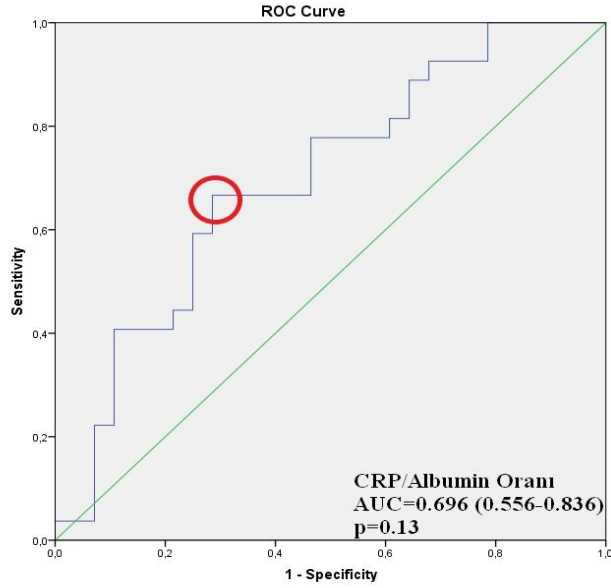
CAR, NLR ve PNI skorlarının ideal kesim değerini belirlemek için ROC analizi uygulandı. CAR için ideal olduğu düşünülen cut-off değeri 9.86 saptandı. Bu kesim değeri için sensitivite %66.7, spesifite %71.4, eğri altında kalan alan (AUC) 0.696 (%95 güven aralığında 0.556-0.836) saptandı ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.013). NLR ve PNI için ROC analizi istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla p=0.329, p=0.578) (Tablo 2, Şekil 1,2,3).

Tablo 2: Receiver Operating Characteristic (ROC) Analizi ile Patolojik Tam Yanıt (PCR) Predikte Eden Değişkenlerin Belirlenmesi					
Değişken	Auc (%95 Güven aralığında)	İdeal cut-off	Cut-off için sensitivite	Cut-off için spesifite	P
Crp/Albumin Oranı	0.696 (0.556-0.836)	9.86	66.7 %	71.4 %	0.013
Nötrofil/Lenfosit Oranı	0.577 (0.423-0.731)	Tespit edilemedi			0.329
Prognostik Nutrisyon İndeksi	0.456 (0.302-0.611)	Tespit edilemedi			0.578

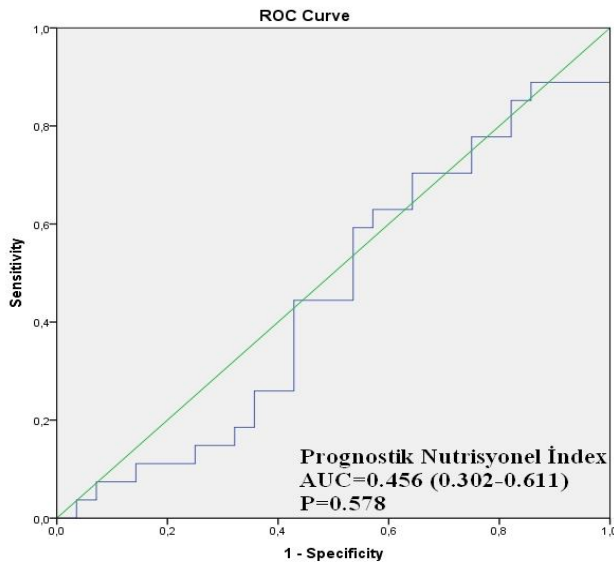
AUC: Eğri altında kalan alan



Şekil 1: Nötrofil-lenfosit oranı (NLR) için ROC analizi



Şekil 2: C-reaktif protein/Albümin oranı (CAR) için ROC analizi



Şekil 3. Prognostik Nutrisyon İndeksi (PNI) için ROC analizi

Patolojik tam yanıtı predikte edici faktörler ikili lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi.

CAR 9.86 üzerinde olan hastalar, altında olan hastalara göre yaklaşık olarak 3.1 kat daha fazla patolojik tam yanıtı sahipti (OR: 3.167 %95 CI: 1.039-9.654, p=0.043). NLR ve PNI tam yanıt için marker özelliği sağlamıyordu (sırasıyla, (OR: 1.096, %95 CI: 0.941-1.276, p=0.237), (OR: 0.981, %95 CI: 0.91-1.057, p=0.610). Yaş (OR:1.023 %95 CI: 0.969-1.079, p=0.411), beden kitle indeksi (1,074 %95 CI: 0.938-1.229, p=0.304) ve klinik T-evresi (OR: 1.014 %95 CI: 0.43-2.394, p=0.975) tam yanıtı predikte etmiyordu. Grade 3 tümörü olan hastalarda, grade 2 olanlara göre yaklaşık 2.6 kat daha fazla PCR elde ediliyordu. Ancak bu istatistiksel anlamlılığı sağlamıyordu (p=0.079). Bulgular çok değişkenli

analiz ile değerlendirildiğinde sadece ki-67 prediktif önemini koruyordu (OR:1.046, %95 CI:1.015-1.079, p=0.004). CAR, ki-67 ile birlikte değerlendirildiğinde anlamlı bir prediktif değildi (p=0.263) (Tablo 3).

Tablo 3. Üçlü Negatif Meme Kanseri Hastalarında Bazı Değişkenlerin Tedavi Yanıtı (Patolojik Tam Yanıt) Üzerindeki Prediktif Etkisinin İkili Lojistik Regresyon Analizi ile Değerlendirilmesi

Değişken	Değişken Türü	Tek Değişkenli Analiz		Çok Değişkenli Analiz	
		OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
Yaş	Sürekli	1.023 (0.969-1.079)	0.411		
BKİ	Sürekli	1.074 (0.938-1.229)	0.304		
Ki-67	Sürekli	1.053 (1.022-1.084)	0.001	1.046 (1.015-1.079)	0.004
Nuclear grade	2/3	2.667 (0.892-7.976)	0.079		
Klinik T-evre	T1/T2-T3/T4	1.014 (0.43-2.394)	0.975		
Tümör türü	Duktal/ Diğer	0.962 (0.126-7.361)	0.970		
Klinik Node	Negatif/ Pozitif	0.204 (0.049-0.852)	0.029	0.242 (0.048-1.221)	0.086
CAR	<9.86/ ≥9.86	3.167 (1.039-9.654)	0.043	2.127 (0.568-7.961)	0.263
NLR	Sürekli	1.096 (0.941-1.276)	0.237		
PNI	Sürekli	0.981 (0.91-1.057)	0.610		

BKİ: Beden Kitle İndeksi CAR: CRP/albumin oranı, NLR: nötrofil/lenfosit oranı, PNI: prognostik nutrisyonel indeks

TARTIŞMA

Bu çalışmada 55 üçlü negatif meme kanseri hastasının verileri, NAKT sonrası patolojik tam yanıt için değerlendirildi. 55 hastanın 27 (%49.1)'sinde patolojik tam yanıt izlendi. CAR için ideal kestirim değeri 9.86 olarak saptandı (sensivite %66.7, spesifite: %71.4, AUC:0.696, p=0.013). NLR ve PNI için ideal kestirim değeri saptanamadı bu yüzden sürekli değişken olarak analizlere katıldı. Tek değişkenli analizde CAR 9.86 üzerinde olan hastalar, altında olan hastalara göre yaklaşık olarak 3.1 kat daha fazla patolojik tam yanıtı sahipti. Bununla birlikte ki-67 ve tedavi

öncesi klinik lenf nodu tutulumu varlığı da patolojik tam yanıt için prediktif marker özelliği sağlıyordu. Ancak çok değişkenli analizde sadece ki-67 artışı ile patolojik tam yanıt arasında pozitif bir ilişki vardı, CAR marker özelliğini devam ettiremiyordu.

Patolojik tam yanıt, üçlü negatif meme kanserinde, sağ kalım için önemli bir belirteç olarak düşünülmektedir (16). Bu yüzden NAKT'nin amaçlarından biri de bu hastalarda patolojik tam yanıt elde etmektir. Oncotype DX® ve MammaPrint™ etkili genomik analizler olup yüksek maliyetler nedeniyle günlük pratiğe uygun değildir (17). Bu nedenle farklı, ucuz ve kolay uygulanabilir teknikler geliştirilmeye çalışılmaktadır. Liu ve ark. yaptıkları çalışmada Luminal B hasta popülasyonunda CAR'ın prognostik bir gösterge olabileceğini gösteriyordu (18). Zhang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise üçlü negatif meme kanseri için NLR ve CAR patolojik tam yanıtı predikte etmiyordu (sırasıyla $p=0.274$, $p=0.167$) (19). Çalışmamızda CAR'ın neoadjuvan kemoterapi yanıtını öngördürücü bir marker olabileceği sonucuna ulaşıldı (OR: 3.167 %95 CI: 1.039-9.654, $p=0.043$).

Lou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada üçlü negatif meme kanserinde NLR'nin bir prediktif marker olduğu ortaya konuldu (20). Asano ve ark.'nın çalışmasında da aynı hastalarda NLR bir prediktif marker özelliği sağlıyordu (21). Ancak bizim çalışmamızda bu sonuçlar valide edilememiştir (OR: 1.096, %95 CI: 0.941-1.276, $p=0.237$).

Yapılan çalışmalarda ki-67 artışı ve ER ile PgR'nin azalması ile yüksek oranda pCR elde edildiği bildirilmiştir. (22) (23) (24). Grade ve ki-67 gibi proliferasyon belirteçleri ile kemoterapi yanıtı arasında pozitif ilişki olduğu daha önce çokça ortaya konulmuştur. Petit ve ark. antrasiklin ile NAKT uygulanmış hastalarda yüksek ki-67 ve hormon negatif olma durumunun da yanıtın bir öngörücüsü olduğunu belirtmişlerdir (25). Billgren ve ark. Ki-67 artışı ile PCR arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur (26). Ancak bütün çalışmalar bu sonuçları desteklememekte ve tartışmalı sonuçlar bildirilmektedir (27) (28) (29). Çalışmamızdaki-67'nin 1 birimlik artışı ile 1.05 kat artmış PCR elde edilebileceği ortaya konulmuştur (OR: 1.053 %95 CI: 1.022-1.084, $p=0.001$). Çok değişkenli analiz ile de ki-67'nin bağımsız güçlü bir marker olduğu saptandı (OR: 1.046, %95 CI: 1.015-1.079, $p=0.004$).

Çalışmamız ile ilgili bazı kısıtlılıklar bulunmaktadır. Birinci kısıtlılık, bu çalışmanın retrospektif datalardan elde edilmesiydi. İkinci kısıtlılık, hasta grubumuzun görece heterojen bir hasta grubu olmasıydı. Diğer bir kısıtlılık ise CRP, nötrofil, albumin ve diğer bazı kan değerlerinin enfeksiyon ve inflamasyon gibi çevresel faktörlerden etkilenebilmesiydi. Çalışmamızı güçlü kılan faktör, aynı hasta grubunda 3 indeksin aynı anda hesaplanmasıydı.

Sonuç olarak çalışmamızda CAR'nin neoadjuvan kemoterapi alan üçlü negatif meme kanseri hastalarındaki-67 ile birlikte kullanılabilecek bir prediktif marker olabileceğini ortaya koyduk.

Gelecekteki daha fazla hasta sayısı olan ve daha homojen hasta gruplarında yapılacak çalışmalar ile bu sonucun valide edilmesi gerekmektedir.

Etik Kurul Onayı: Çalışma için lokal Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (Onay no: GOKAEK 2023/5/52).

Araştırmacıların Katkı Oranı: Konsept, dizayn ve veri toplama tüm yazım aşamalarına kadar çalışmaya ait tüm aşamalar Elif Şahin tarafından yürütülmüştür.

Çıkar Çatışması: Yazar herhangi bir çıkar çatışmasına sahip değildir.

Finansal Destek: Finansal destek alınmadı.

Teşekkür: Veri toplama aşamasında bazı verilere ulaşmama yardım eden ve bilim yolunda manevi desteğini esirgemeyen Kocaeli Şehir Hastanesi Onkoloji Eczacısı, Tıp Fakültesi Farmakoloji ABD Doktora öğrencisi Nihal Kayır'a, tüm haklarından feragat ederek hasta verilerini kullanmama izin veren Kocaeli Şehir Hastanesi Onkoloji Kliniği sorumlusu Doç. Dr. Dinçer Aydın, Doç. Dr. Esmâ Türkmen Bekmez ve Uzm. Dr. Ulaş Işık'a destekleri için içtenlikle teşekkür ederim.

Hasta onamı: Çalışmanın retrospektif dizaynı nedeniyle hasta onamı alınmadı.

KAYNAKLAR

1. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406(6797):747–52.
2. Anderson E. The role of oestrogen and progesterone receptors in human mammary development and tumorigenesis. *Breast Cancer Res*. 2002;4(5):197–201.
3. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, André F, Tordai A, Mejia JA, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(8):1275–81.
4. Onodera T, Goseki N, Kosaki G. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients. *Nihon Geka Gakkai Zasshi*. 1984;85(9):1001–5.
5. Sun K, Chen S, Xu J, Li G, He Y. The prognostic significance of the prognostic nutritional index in cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014;140:1537–49.
6. Miyahara N, Hiratsuka M, Okamoto Y, Teishikata T, Kamohara K. Is the Preoperative Prognostic Nutritional Index a Useful Marker for the Decision to Perform Limited Resection in High-risk Patients With Stage I Non-small Cell Lung Cancer? *Anticancer Res*. 2023 Aug;43(8):3659–64.
7. Zhang X, Liu Y, Mu D. Influence of Prognostic Nutritional Index on the Surveillance After Surgery-Based Systematic Therapy for Breast Cancer. *Am Surg*. 2023 Jul;31348231191200.
8. Du X-J, Tang L-L, Mao Y-P, Guo R, Sun Y, Lin A-H, et al. Value of the prognostic nutritional index and weight loss in predicting metastasis and long-term mortality in nasopharyngeal carcinoma. *J Transl Med*. 2015;13:1–9.

9. Miao J, Xiao W, Wang L, Han F, Wu H, Deng X, et al. The value of the Prognostic Nutritional Index (PNI) in predicting outcomes and guiding the treatment strategy of nasopharyngeal carcinoma (NPC) patients receiving intensity-modulated radiotherapy (IMRT) with or without chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2017;143:1263–73.
10. Chen X, Xu C, Hong S, Xia X, Cao Y, McDermott J, et al. Immune cell types and secreted factors contributing to inflammation-to-cancer transition and immune therapy response. *Cell Rep.* 2019;26(7):1965–77.
11. Fridman WH, Zitvogel L, Sautès-Fridman C, Kroemer G. The immune contexture in cancer prognosis and treatment. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017;14(12):717–34.
12. Cupp MA, Cariolou M, Tzoulaki I, Aune D, Evangelou E, Berlanga-Taylor AJ. Neutrophil to lymphocyte ratio and cancer prognosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. *BMC Med.* 2020;18:1–16.
13. Zhou L, Ma S, Balde AI, Han S, Cai Z, Li Z. A retrospective propensity score matched study of the preoperative C-reactive protein to albumin ratio and prognosis in patients with resectable non-metastatic breast cancer. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* 2019;25:4342.
14. Sauerbrei W, Taube SE, McShane LM, Cavenagh MM, Altman DG. Reporting recommendations for tumor marker prognostic studies (REMARK): an abridged explanation and elaboration. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2018;110(8):803–11.
15. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn H-J. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol.* 2011;22(8):1736–47.
16. Huang M, O’Shaughnessy J, Zhao J, Haiderali A, Cortés J, Ramsey SD, et al. Association of pathologic complete response with long-term survival outcomes in triple-negative breast cancer: a meta-analysis. *Cancer Res.* 2020;80(24):5427–34.
17. Crespo C, Seguí MÁ, Cortés J, Lluch A, Brosa M, Becerra V, et al. Head to Head Economic Evaluation of Two Genomic Profiles of Recurrence Risk for Breast Cancer, Mammprint Versus Oncotype DX, in Spain. *Value Heal.* 2013;16(7):A416–7.
18. Liu X, Guo X, Zhang Z. Preoperative serum hypersensitive-c-reactive-protein (Hs-CRP) to albumin ratio predicts survival in patients with Luminal B subtype breast cancer. *Onco Targets Ther.* 2021;4:137–48.
19. Zhang F, Huang M, Zhou H, Chen K, Jin J, Wu Y, et al. A nomogram to predict the pathologic complete response of neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer based on simple laboratory indicators. *Ann Surg Oncol.* 2019;26:3912–9.
20. Lou C, Jin F, Zhao Q, Qi H. Correlation of serum NLR, PLR and HALP with efficacy of neoadjuvant chemotherapy and prognosis of triple-negative breast cancer. *Am J Transl Res.* 2022;14(5):3240.
21. Asano Y, Kashiwagi S, Onoda N, Noda S, Kawajiri H, Takashima T, et al. Predictive value of neutrophil/lymphocyte ratio for efficacy of preoperative chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2016;23:1104–10.
22. Ács B, Zábó V, Vizkeleti L, Szász AM, Madaras L, Szentmártoni G, et al. Ki-67 as a controversial predictive and prognostic marker in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Diagn Pathol.* 2017;12(1):1–12.
23. Fasching PA, Heusinger K, Haeberle L, Niklos M, Hein A, Bayer CM, et al. Ki67, chemotherapy response, and prognosis in breast cancer patients receiving neoadjuvant treatment. *BMC Cancer.* 2011;11(1):1–13.
24. Petit T, Wilt M, Velten M, Rodier J-F, Fricker J-P, Dufour P, et al. Semi-quantitative evaluation of estrogen receptor expression is a strong predictive factor of pathological complete response after anthracycline-based neo-adjuvant chemotherapy in hormonal-sensitive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;124(2):387–91.
25. Petit T, Wilt M, Velten M, Millon R, Rodier J-F, Borel C, et al. Comparative value of tumour grade, hormonal receptors, Ki-67, HER-2 and topoisomerase II alpha status as predictive markers in breast cancer patients treated with neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy. *Eur J Cancer.* 2004;40(2):205–11.
26. Ann-Marie Billgren Edneia Tani, Nils Wilking, Tommy Fornander, Lambert Skoog, Ann-Marie LER. Proliferating fraction during neoadjuvant chemotherapy of primary breast cancer in relation to objective local response and relapse-free survival. *Acta Oncol (Madr).* 1999;38(5):597–601.
27. Faneyte IF, Schrama JG, Peterse JL, Remijnse PL, Rodenhuis S, Van de Vijver MJ. Breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy: predictive markers and relation with outcome. *Br J Cancer.* 2003;88(3):406–12.
28. Colleoni M, Orvieto E, Nole F, Orlando L, Minchella I, Viale G, et al. Prediction of response to primary chemotherapy for operable breast cancer. *Eur J Cancer.* 1999;35(4):574–9.
29. Sjöström J. Predictive factors for response to chemotherapy in advanced breast cancer. *Acta Oncol (Madr).* 2002;41(4):334–45.