



Neoadjuvan Tedavi Alan Meme Kanseri Hastalarda Yeni Bir Enflamatuvar Belirteç Olan Serum Kalprotektin Düzeyinin Tedaviye Yanıtta Prediktif Değeri

Predictive Value of Serum Calprotectin Level in Response to Treatment, a New Inflammatory Marker in Patients with Breast Cancer Requesting Neoadjuvant Treatment

✉ Ece BAYDAR¹, ✉ Aliye ÇELİKKOL², ✉ Sibel ÖZKAN GÜRDAL³, ✉ Selçuk ŞEBER⁴

¹Bozüyük Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Bilecik, Türkiye

²Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

³Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

⁴Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

ÖZ

Amaç: Enflamasyon ile kanser arasındaki yakın ilişki vardır. Kalprotektin enflamasyon sırasında salınan bir proteindir. Bu çalışma ile neoadjuvan tedavi alan meme kanserli hastalarda kalprotektin seviyesi ile meme kanseri ilişkisi ve tedavi yanıtı için kalprotektinin prediktif rolünün araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Prospektif bir araştırma olarak dizayn edilen çalışmamızda 69 meme kanseri tanılı hasta ile hasta grubu ve 20 hasta ile kontrol grubu oluşturuldu. Örneklemen tamamından alınan kan tetkiklerinden kalprotektin çalışıldı. Hasta verileri elektronik kayıt sisteminden elde edildi. Çalışmamızda istatistiksel değerlendirmeler IBM Statistical Package for the Social Sciences Statistics 24 adlı paket program kullanılarak yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya 89 hasta (69 kanser, 20 kontrol) dahil edildi. Meme kanseri hastalarının median yaşı 48 [minimum (min): 24-maksimum (maks): 73], kontrol grubunda 44,5 (min: 19-maks: 68) olarak saptandı ve iki grubun yaşları benzerdi ($p=0,599$). Meme kanseri hastalarında kalprotektin düzeylerinin ortalaması $28,63 \pm 30,5$, median 16,5 (min: 6,7-maks: 160,7) saptandı. Kontrol grubunda ortalama $16,09 \pm 6,1$ (min: 8,7-maks: 27,4) olarak görüldü ve 2 grup arasında istatistiksel fark yoktu ($p=0,072$). Ki67 sınıflarına göre kalprotektin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($Z=-20,043$; $p=0,041$). Ki67 sınıfı >20 olanların kalprotektin değerleri, ≤ 20 olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti. Kemoterapi tam yanıtını ön görebilecek parametreler lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Kalprotektin düzeyi ile tam yanıt arasında ilişki yoktu. Yaş artışı ile tam yanıt arasında pozitif bir ilişki vardı.

Sonuç: Hasta ve kontrol grubunun serum kalprotektin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı fakat kalprotektin seviyesi Ki67 düzeyi ile ilişkili bulundu. Bu önemli ilişkisine rağmen kalprotektin ile kemoterapi yanıtı arasında ilişki yoktu. Daha büyük örneklem sayıları ile yapılacak çalışmalar anlamlı bir fark oluşturabilir.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, serum kalprotektin, enflamasyon, tam yanıt

ABSTRACT

Aim: There is a close relationship between inflammation and cancer. Calprotectin is a protein released during inflammation. The aim of this study is to investigate the relationship between breast cancer and calprotectin levels in breast cancer patients receiving neoadjuvant therapy the predictive role of calprotectin in response to treatment.

Materials and Methods: In our prospective study, a patient group with 69 breast cancer patients and a control group with 20 patients were formed. Calprotectin was studied from the blood tests taken from the whole sample. Patient data were obtained from the electronic record system. In our study, statistical evaluations were made using a package program called IBM Statistical Package for the Social Sciences Statistics 24.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Ece BAYDAR, Bozüyük Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Bilecik, Türkiye

Tel.: +90 535 872 84 28 E-posta: ecebaydar@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-8527-936X

Geliş tarihi/Received: 22.08.2022 Kabul tarihi/Accepted: 09.01.2023

Results: Eighty-nine patients (69 cancer, 20 controls) were included in the study. The median age of breast cancer patients was 48 [minimum (min): 24-maximum (max): 73], the control group was 44.5 (min: 19-max: 68) and the ages of the two groups were similar ($p=0.599$). Mean calprotectin levels in breast cancer patients were 28.63 ± 30.5 , median 16.5 (min: 6.7-max: 160.7). The mean in the control group was 16.09 ± 6.1 (min: 8.7-max: 27.4) and there was no statistical difference between the 2 groups ($p=0.072$). A statistically significant difference was found in terms of calprotectin values according to Ki67 classes ($Z=-20.043$; $p=0.041$). Calprotectin values of those with Ki67 class >20 were statistically significantly higher than those with ≤ 20 . Parameters that could predict complete chemotherapy response were evaluated with logistic regression analysis. There was no correlation between calprotectin level and complete response. There was a positive correlation between age increase and complete response.

Conclusion: There was no significant difference between serum calprotectin levels of the patient and control groups, but calprotectin level was found to be associated with Ki67 level. There was no relationship between calprotectin and chemotherapy response. Studies with larger sample numbers may make a significant difference.

Keywords: Breast cancer, serum calprotectin, inflammation, complete response

GİRİŞ

Meme kanseri 2018 yılında en sık tanısı konulan kanserler arasında ikinci sırada bildirilmekte olup kanser kaynaklı kadın ölümlerinin de en sık sebebi olarak karşımıza çıkmaktadır¹. Meme kanseri tedavisinde önemli bir modalite olan neoadjuvan tedavi meme tümörüne yapılacak olan cerrahi operasyonlardan önce uygulanan tüm sistemik tedaviler olarak tanımlanmaktadır². Tartışmalar devam etse de özellikle HER2 pozitif ve triple negatif meme kanserlerinde neoadjuvan kemoterapiye tam yanıt alan hastaların yanıtsız hastalara nazaran daha iyi sonuçlar tecrübe ettiği, daha uzun süre hastalıksız sağkalıma sahip oldukları ve genel sağkalımlarının da daha yüksek olduğu saptanmıştır^{3,4}.

Kalprotektin S100 proteinleri ailesinden S100A8 ve S100A9 alt ünitelerinden oluşan heterodimerik kalsiyum bağlayıcı bir proteindir⁵. Kalprotektinler çok çeşitli tip hücrelerde eksprese edilmekte fakat özellikle nötrofiller, monositler, keratinositler ve erken diferansiyasyon basamağındaki makrofajlar gibi myeloid hücrelerde bolca bulunmaktadır. S100A8/S100A9 aktive edilmiş granülositlerden salıverildikten sonra enflamatuvar süreçlerle ilintili sinyalizasyon yollarını tetikleyen hücre yüzey reseptörlerine sitokin benzeri davranış paterni ile bağlanmakta ve hücre döngüsü ilerlemesi, hücre sağkalımı, proliferasyonu, diferansiyasyonu ve hücre migrasyonu gibi sayısız hücresel süreçte kritik rol almaktadır^{6,7}.

Bu çalışma ile çeşitli neoadjuvan tedaviler alması planlanan meme kanseri tanıli hastaların serum kalprotektin seviyelerinin meme kanseri olmayan hastaların serum kalprotektin seviyeleri ile karşılaştırılması, tanı ile bağlantılı bulunur ise kalprotektin için kesim değeri belirlenmeye çalışılması, meme kanserli grupta kalprotektin seviyesi ile tedaviye alınan cevabın ilişkisinin araştırılması ve enflamatuvar süreçlerle ilintisi halihazırda bilinen diğer kan parametreleri ile kalprotektin ilişkisinin değerlendirilmesi planlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Tıpta uzmanlık tezi olması üzere planlanan bu çalışmada nicel araştırma modellerinden tarama modeli, tarama modellerinin alt türlerinden de ilişkisel tarama modeli kullanılmıştır.

Olguların Seçimi ve Tanımlanması

Çalışmamıza 15.03.2019 ile 19.10.2020 tarihleri arasında Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı ile Genel Cerrahi Anabilim Dalı Meme Polikliniği Birimi'nde başvurusu bulunan 89 hasta dahil edilmiştir. Bu hastalardan ilgili polikliniğe başvurusu sonucu meme kanseri tanısı alan ve hastanemiz multidisipliner konseyinde neoadjuvan tedavi alması planlanan 69 meme kanseri tanıli hasta ile çalışmamızın "hasta kolu" oluşturulurken yine aynı polikliniklere meme kanseri şüphesi ile başvurusu bulunan fakat malign patoloji saptanmayan 20 hasta ile de çalışmamızın "kontrol kolu" oluşturulmuştur. On sekiz yaşından büyük ve çalışma özelinde hazırlanmış çalışmaya katılıma dair onam formunu kabul eden kişiler dahil edilmiştir. Gebe, gönüllü onam formunu imzalamayan, ek malignitesi bulunan, numune alımı ve değerlendirme sırasında enfeksiyon tanısı veya bulgusu bulunan, hematolojik veya romatolojik rahatsızlığı olan kişiler çalışma dışı bırakılmıştır. Hasta verileri hastane arşivinden ve hastane elektronik kayıt sisteminden elde edilmiştir.

Kalprotektin Ölçümü

Hastaların çalışmaya dahil edilmesi kararı verildikten ve yazılı ve sözlü onamları alındıktan sonra hastanın rutin kan tetkiklerinin yanında kalprotektin düzeylerinin çalışılabilmesi için 5 mL venöz kan örneği alındı. Bu tüpler 2000 G'de 20 dakika ve oda sıcaklığında santrifüj edildi. Santrifüjden sonra tüpteki ayırıcı jelinde bölümüne yardımcı olduğu şekilde süpernatant kısım iki mikrotüpe alikotlanarak alındı. Mikrotüplere alınmış olan bu serum örnekleri etiketlenerek toplu analiz zamanına kadar saklanmak üzere -20°C 'de depolandı. Örneklerden serum kalprotektin düzeyi analizi ticari olarak üretilen ve enzime bağlı immünosorbent analizi metodu temeline dayanan kit ile yapılmıştır (Bioassay Technology Laboratory, Cat. No: E4010Hu). Çalışılan kan örneklerinin dahil olduğu grupların bilgisi açısından deneyleri yapan kişinin kör olması sağlanmıştır. Tüm örnekler toplandıktan sonra aynı kit ile beraber analizleri yapılmıştır. Değerlendirme alınan ticari kitin belirtmiş olduğu tüm yönergeler ve deney süreçleri takip edilerek yapılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda istatistiksel değerlendirmeler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) (IBM SPSS Statistics 24) adlı paket program kullanılarak yapılmıştır. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ise median ve standart sapma olarak özetlendi. İki nitel klinik değişken arasındaki karşılaştırma "Mann-Whitney U", "independent sample-t testi" ve "Kruskal-Wallis H" ile analiz edildi. İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde beklenen değer düzeylerine göre "Fisher's exact" ve "Pearson- χ^2 " çapraz tabloları kullanılmıştır. Kalprotektin seviyesinin tedavi yanıtı ilişkisi ROC eğrisi ve ROC-AUC analizi ile değerlendirildi. Kemoterapi yanıtı için prediktif faktör analizlerinde lojistik regresyon modeli kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya 89 hasta (69 kanser, 20 kontrol) dahil edildi. Meme kanseri hastalarının median yaşı 48 [minimum (min): 24-maksimum (maks): 73], kontrol grubunda 44,5 (min: 19-maks: 68) olarak saptandı ve iki grubun yaşları benzerdi ($p=0,599$). Kanser hastalarının %33'ü ER negatif, %46'sı PR negatif ve %54'ü HER2 negatifti (Tablo 1).

Meme kanseri hastalarında kalprotektin düzeylerinin ortalaması $28,63 \pm 30,5$, medyan 16,5 (min: 6,7-maks: 160,7) saptandı. Kontrol grubunda ortalama $16,09 \pm 6,1$ (min: 8,7-maks: 27,4) olarak görüldü ve 2 grup arasında istatistiksel fark yoktu ($p=0,072$). Ki67 sınıflarına göre kalprotektin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($Z=-20,043$; $p=0,041$). Ki67 sınıfı >20 olanların kalprotektin değerleri, ≤ 20 olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir.

Tam yanıtı ön gören kalprotektin seviyesi ROC-curve ile analiz edildiğinde, tanısal olarak tam yanıtı ön görmüyordu ($p=0,587$, AUC: 0,453) (Şekil 1).

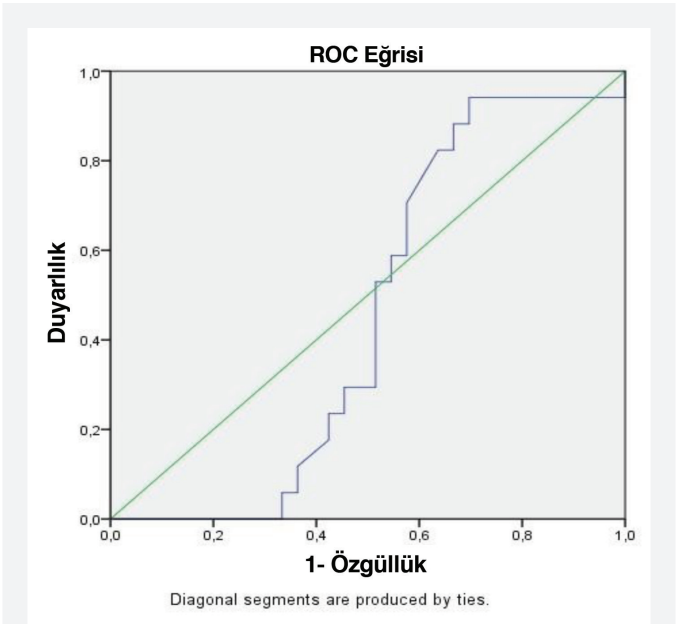
Kemoterapi tam yanıtını ön görebilecek parametreler lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Kalprotektin düzeyi ile tam yanıt arasında ilişki yoktu [Odds oranı (OR): 1,049 %95 güven aralığı (GA): 0,982-1,120, $p=0,153$]. Yaş artması ile tam yanıt arasında pozitif bir ilişki vardı (OR: 1,092 %95 GA: 1,022-1,168, $p=0,010$). Östrojen negatif (OR: 0,284 %95 GA: 0,082-0,984, $p=0,047$) ve progesteron negatif (OR: 0,238 %95 GA: 0,067-0,841, $p=0,026$) daha fazla tam yanıt görülmekteydi (Tablo 2).

TARTIŞMA

Çalışmamızda serum kalprotektin düzeyinin meme kanseri tanısında ve tedaviye yanıtındaki değeri araştırıldı. Yaptığımız analizlerde kalprotektin düzeyinin Ki67'si yüksek olanlarda daha yüksek olduğunu saptadık. Dahil edilen hasta ve kontrol grupları arasında kalprotektin seviyeleri arasında sayısal fark olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken,

Tablo 1. Çalışmaya dahil edilen hastaların klinik ve patolojik özellikleri

	Kanser (n=69)	Kontrol (n=20)
Yaş		
<45	30 (%43)	12 (60)
≥ 45	39 (%57)	8 (%40)
Östrojen		
Negatif	23 (%33)	
Pozitif	46 (%67)	
Progesteron		
Negatif	32 (%46)	
Pozitif	37 (%54)	
Ki67		
<20	26 (%38)	
≥ 20	43 (%62)	
HER2		
Negatif	37 (%54)	
Pozitif	32 (%46)	
Grade		
1	12 (%17)	
2	30 (%43)	
3	27 (%39)	
Tümör tipi		
İnvaziv duktal	59 (%85,5)	
Diğer	10 (%14,5)	



Şekil 1. Tam yanıtı ön görebilecek kalprotektin düzeyinin ROC-curve eğrisi ile cut-off belirlenmesi

tedavi öncesi kalprotektin düzeyi tedavi yanıtını öngöremiyordu. Yaş, östrojen reseptörü ve progesteron reseptörü neoadjuvan kemoterapiye tam yanıt için prediktif özellik ortaya koydu.

Khorrami ve ark.'nın⁸ kalprotektinin meme kanseri tanısı için değerini araştıran çalışmasında kanserli hastaların tanısında serum kalprotektin düzeyinin değerli bir marker olabileceği raporlanmıştır. Gunaldi ve ark.'nın⁹ 2015 yılında yayınlamış oldukları S100A9 ve S100A12 proteinlerinin meme kanseri için tanısasal önemini inceleyen çalışmasına göre, kalprotektin proteininin alt 2 ünitesinden biri olan S100A9 proteini meme kanserini kontrol grubundan ayırt edemedi. Bizim çalışmamızda da kanser ve kontrol grubunda kalprotektin düzeyleri benzerdi ve iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı. Çalışmalar arasındaki bu farklılıklar dahil edilen hastaların histolojik tipleriyle ilişkili olabilir. Gunaldi ve ark.'nın⁹ çalışmasında bizim çalışmamızda olduğu gibi farklı histolojik tipler yer alırken Khorrami ve ark.'nın⁸ çalışması sadece invaziv ductal tiplerden oluşmuştu. Homojen hastaların dahil edildiği ileriki çalışmalar bu duruma açıklık getirecektir.

Hasta ve kontrol grubunun serum kalprotektin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Fakat hasta grupta ortalama $28,63 \pm 30,46$ serum kalprotektin değeri bulunurken kontrol grupta ortalama $16,09 \pm 6,12$ şeklinde bulunmuştur. Çalışmamızda kullanmış olduğumuz serum kalprotektin kitinin tüm prosedürleriyle tamamen aynısını kullanmış olan Zaki ve ark.'nın¹⁰ çalışmasında yer alan 30 hastalık tamamen sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu için ortalama serum kalprotektin değeri $40,03 \pm 1,54$ saptanmıştır. Çalışmamızda yer alan kontrol grubuna göre istatistiksel karşılaştırma analizi yapılmassa da görece yüksek olduğu tarafımızca düşünülmektedir. Fakat bu çalışmada kontrol grubunun çalışmamızdan farklı olarak erkek cinsiyette gönüllü oranı %66,7 ve ortalama yaşı $32,30 \pm 11,43$ şeklinde bizim çalışmamız örneklem dağılımından oldukça farklı dizayndadır¹⁰. Shaik ve ark.'nın¹¹ 2021 yılı güncel yayınında benign meme hastalığı tanısı alınmış dahi olsa sonradan meme kanseri riski yüksek

olan hastaların benign tanı dönemlerinde de enflamatuvar belirteçlerinde belirgin artış olduğu raporlanmıştır. Bu durumun bizim çalışmamız kontrol grubundaki hastaların kalprotektin değerini de içeren enflamatuvar belirteçlerinin, hasta grup ile benzer çıkmasının nedeni olabileceği düşüncesi de akla gelmektedir. Çünkü çalışmamız dizaynında benign tanı alan hastaların belirlenmiş bir süre zarfında bu patolojilerinin maligniteye çevirip çevirmediği şeklinde klinik takibi yapılmamıştır.

Çalışmamızda yer alan hasta ve kontrol grubunun ana değişkenimiz açısından değerlendirilebilmesi için analizler yapılmış olup bu analizlerde yaş açısından farklılık tespit edilmiştir. Hasta grubumuzun yaşı kontrol grubuna göre yüksektir. Bu farklılık sebebiyle yaş değişkeni ile serum kalprotektin değerinin değişimi literatürden incelendiğinde; çoğu çalışmada yaşı etkili bir parametre olmadığı belirtilmektedir. Oosterwijk ve ark.'nın¹² 2020 yılında diabetes mellitus tanılı hastalarda serum kalprotektin düzeylerinin belirleyicileri olabilecek değişkenleri incelediği çalışmasında, yaş değişkeni bu açıdan önemsiz bir parametre olarak belirlenmiştir (yaş için $r = -0,035$, $p = 0,051$). Ek olarak 2019 yılında Zaki ve ark.'na¹⁰ ait psoriasis hastalarında klinik şiddet ile serum kalprotektin seviyeleri arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışmada da yaş değişkeni serum kalprotektin düzeyi ile ilişkili saptanmamıştır ($r = 0,214$; $p = 0,136$).

Çalışmamızda Ki67 değerinin 20 kesim değerine göre iki grup oluşturulduğunda serum kalprotektin değeri, Ki67'si 20 üzeri olanlarda anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Ki67 kemoterapi yanıtı için iyi bilinen prediktörlerin başında gelen markırlardandır^{13,14}. Ki67 genelde sağlıklı memede %3'ten daha az eksprese olduğu düşünülen ve rutin patoloji raporlarında son 10 yıllık süreçte kullanılagelen bir parametredir¹⁵. Aynı zamanda Ki67'nin prognostik olduğunu bildiren çalışmaların sayısı da son zamanlarda artmaktadır^{16,17}. Fakat, bu çalışmada tedavi yanıtı analizimizde Ki67 tedavi yanıtı için prediktör özellik gösteremedi. Yine de Ki67 değerinin yüzdesel artan ekspresyonunun tümörün klinik agresifliği arasında belirgin bir korelasyon olduğu bilindiğinden çalışmamızın sonuçları, tedavilere cevapta veya takipte serum kalprotektin değerleri için ümit değeri taşımaktadır.

Güncel onkoloji kılavuzları luminal meme kanseri subtiplerinin kemoterapi yanıtının daha kötü olduğunu raporlamaktadır¹⁸. Chou ve ark.'nın¹⁹ 2019 yılındaki çalışmasında ve Verdial ve ark.'nın²⁰ 2022 yılında yaptıkları çalışmada lokal ileri evre meme kanserlerinde neoadjuvan kemoterapiye yanıtın prediktörlerinin değerlendirildiği çalışmasında genç yaş, tam yanıtı predikte eder şeklinde belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda da yaş ve hormon reseptörleri tedavi yanıtı için prediktif olarak saptandı. Hormon reseptörü pozitif olanlar ve ileri yaş hastalar tedavile daha kötü yanıt verdiler.

Tablo 2. Neoadjuvan kemoterapi sonrası tam yanıtı ön görmede değişkenlerin lojistik regresyon analizi

Değişken	Kategori	Tek değişkenli analiz	
		OR (%95 GA)	p
Kalprotektin	Sürekli	1.049 (0.982-1.120)	0,153
Yaş	Sürekli	1,092 (1,022-1,168)	0,010
Ki67	≤20/>20	0,392 (0,113-1,364)	0,141
NLR	Sürekli	0,635 (0,336-1,200)	0,162
Östrojen	-/+	0,284 (0,082-0,984)	0,047
Progesteron	-/+	0,238 (0,067-0,841)	0,026
HER2	-/+	1,714 (0,525-5,603)	0,372

İstatistiksel önemi olan p değerleri koyu olarak işaretlendi.
NLR: Nötrofil/lenfosit oranı, GA: Güven aralığı, OR: Odds oranı

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamız ile ilgili bazı limitasyonlar bulunmaktaydı. En önemli limitasyon, çalışmaya dahil edilen hasta sayısının azlığı ve tek merkez dizaynına sahip olunmasıdır. Ayrıca dahil edilen meme kanseri hasta gruplarının heterojen olması da limitasyonumuzdur. Ancak bu çalışmanın kalprotektini, meme kanseri tedavi yanıtı için değerlendiren bildiğimiz kadarıyla ilk çalışma olması önemlidir.

SONUÇ

Sonuç olarak kalprotektin düzeyi, normal popülasyon ile meme kanseri hastaları arasında anlamlı farklılık göstermedi, kalprotektin ile kemoterapi yanıtı arasında ilişki yoktu. İleriki çalışmalarda daha çok hasta sayısı ve daha homojen hasta popülasyonu ile kalprotektin ile meme kanseri tedavi yanıtı arasındaki ilişkinin araştırılması gerekmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (protokol no: 2019.206.11.03, tarih: 26.11.2019).

Hasta Onayı: Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: E.B., S.Ö.G., Konsept: E.B., S.Ş., Dizayn: E.B., Veri Toplama veya İşleme: E.B., A.Ç., S.Ö.G., Analiz veya Yorumlama: E.B., A.Ç., Literatür Arama: E.B., S.Ş., Yazan: E.B.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68:394-424.
2. Masood S. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancers. *Womens Health (Lond)*. 2016;12:480-91.
3. Kaufmann M, von Minckwitz G, Bear HD, Buzdar A, McGale P, Bonnefoi H, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of

neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: new perspectives 2006. *Ann Oncol*. 2007;18:1927-34.

4. Kim MM, Allen P, Gonzalez-Angulo AM, Woodward WA, Meric-Bernstam F, Buzdar AU, et al. Pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab predicts for improved survival in women with HER2-overexpressing breast cancer. *Ann Oncol*. 2013;24:1999-2004.
5. Koy M, Hambruch N, Hussen J, Pfarrer C, Seyfert HM, Schuberth HJ. Recombinant bovine S100A8 and A9 enhance IL-1 β secretion of interferon-gamma primed monocytes. *Vet Immunol Immunopathol*. 2013;155:162-70.
6. Shabani F, Farasat A, Mahdavi M, Gheibi N. Calprotectin (S100A8/S100A9): a key protein between inflammation and cancer. *Inflamm Res*. 2018;67:801-12.
7. Nakatani Y, Yamazaki M, Chazin WJ, Yui S. Regulation of S100A8/A9 (calprotectin) binding to tumor cells by zinc ion and its implication for apoptosis-inducing activity. *Mediators Inflamm*. 2005;2005:280-92.
8. Khorrami S, Tavakoli M, Safari E. Clinical Value of Serum S100A8/A9 and CA15-3 in the Diagnosis of Breast Cancer. *Iran J Pathol*. 2019;14:104-12.
9. Gunaldi M, Okuturlar Y, Gedikbasi A, Akarsu C, Karabulut M, Kural A. Diagnostic importance of S100A9 and S100A12 in breast cancer. *Biomed Pharmacother*. 2015;76:52-6.
10. Zaki AM, Amer MA, Mohamed NMA, Abdelkhalik MAE-s. Evaluation of Serum Level of Calprotectin in Patients with Psoriasis and Its Relation to The Clinical Severity of The Disease. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*. 2019;76:3919-23.
11. Shaik AN, Kiavash K, Stark K, Boerner JL, Ruterbusch JJ, Deirawan H, et al. Inflammation markers on benign breast biopsy are associated with risk of invasive breast cancer in African American women. *Breast Cancer Res Treat*. 2021;185:831-9.
12. Oosterwijk MM, Bakker SJL, Nilsen T, Navis G, Laverman GD. Determinants of Increased Serum Calprotectin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2020;21:8075.
13. Aman NA, Doukoure B, Koffi KD, Kou BS, Traore ZC, Kouyate M, et al. Immunohistochemical Evaluation of Ki-67 and Comparison with Clinicopathologic Factors in Breast Carcinomas. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019;20:73-9.
14. Iriagac Y, Cavdar E, Karaboyun K, Tacar SY, Taskaynatan H, Avci O, et al. A new predictive marker for predicting response after neoadjuvant chemotherapy in hormone receptor positive/HER2-negative patients: a logarithmic model. *JBUON*. 2021;26:2274-81.
15. Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, Hayes MM, Gelmon KA. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol*. 2010;11:174-83.
16. Cavdar E, Iriagac Y, Karaboyun K, Avci O, Oznur M, Seber ES. Prognostic Role of Lymphovascular Invasion and Perineural Invasion in Breast Cancer Treated with Neoadjuvant Chemotherapy. *UHOD*. 2022;32:141-9.
17. Soliman NA, Yussif SM. Ki-67 as a prognostic marker according to breast cancer molecular subtype. *Cancer Biol Med*. 2016;13:496-504.
18. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019;30:1194-220.
19. Chou HH, Kuo WL, Yu CC, Tsai HP, Shen SC, Chu CH, et al. Impact of age on pathological complete response and locoregional recurrence in locally advanced breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Biomed J*. 2019;42:66-74.
20. Verdial FC, Mamtani A, Pawloski KR, Sevilimedu V, D'Alfonso TM, Zhang H, et al. The Effect of Age on Outcomes After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2022;29:3810-9.