



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MEME KANSERİ TANILI HASTALARDA OBEZİTE İLİŞKİLİ
SARKOPENİNİN SAĞ KALIM ÜZERİNE ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. HÜLYA ARSLAN KAR

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. PERRAN FULDEN YUMUK

İSTANBUL 2020





T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MEME KANSERİ TANILI HASTALARDA OBEZİTE İLİŞKİLİ
SARKOPENİNİN SAĞ KALIM ÜZERİNE ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. HÜLYA ARSLAN KAR

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. PERRAN FULDEN YUMUK

İSTANBUL 2020

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmemiş bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Hülya ARSLAN KAR

İmza

TEŞEKKÜR

Tezimin planlaması ve sonlanmasına kadar her adımda bana destek olan hocam ve tez danışmanım sayın Prof. Dr. Perran Fulden Yumuk’a, çalışmanın kritik aşamalarından biri olan radyolojik değerlendirme ve ölçüm analizlerinde desteklerini esirgemeyen Radyoloji Anabilim Dalı’ndan Uzm. Dr. Onur Buğdaycı’ya ve verilerin istatistiksel analizinde sabırla bana yardım eden sayın Doç. Dr. Mehmet Akif Öztürk’e saygılarımı ve teşekkürlerimi sunuyorum. Tez sürecimde katkılarını esirgemeyen Uzm. Dr. Tuğba Başoğlu Tüylü’ye ve Radyoloji Anabilim Dalı’ndan asistan arkadaşım Dr. Meltem Kurşun’a teşekkür ediyorum.

Dört yıllık asistanlık hayatım boyunca mesleki eğitimimde, bilgi ve deneyimleri ile yanımda olmuş olan tüm Marmara Üniversitesi Tıp fakültesi İç Hastalıkları A.B.D. hocalarıma teşekkür ediyor ve saygılarımı sunuyorum.

Benim için vazgeçilmez olan Dahiliye ‘yi bana daha da sevdiren Marmara Dahiliye ile kazandığım başta dostalarım Dr. Ebru Engin’e, Dr.Hülya Karadağ’a, Dr.Hale Jafarova Yanık’a, Dr.Tuba Kıratlı Yolcu’ya,Dr. Hacer Şahika Yıldız’a,Dr. Naime Afşar Satış’a, her daim beraber yol aldığım eş kıdemlerime , her zaman yol göstericim olan kıdemlilerime, kahrımı çeken çömezlerime bana her daim sonsuz destekte bulundukları için çok teşekkür ediyorum.

Hayatıma girdiği andan itibaren hayatımı sayısız güzelliklerle dolduran sevgili eşim Burhan Kar’a ve hayatımın her anında sonsuz destekleri ile yanımda olan babam Efendi Arslan’a, annem Elif Arslan’a , kardeşlerim Kevser ve Yusuf Arslan’a sonsuz teşekkürlerimi ve sevgilerimi sunuyorum.

KISALTMALAR

ACR: Amerikan Radyoloji Koleji
AJCC: “American Joint Committee on Cancer”
ALN: Aksiller lenf nodu
ALP: Alkalen Fosfataz
ALT: Alanin aminotransferaz
ASCO: “American Society of Clinical Oncology”
AUC: Eğri altında kalan alan
BI-RADS: “The Breast Imaging Reporting and Data System”
BT: Bilgisayarlı tomografi
CA: Karsinojenik antijen
CEA: Karsinoembriyonik antijen
CRP: C-Reaktif Protein
DCIS: Duktal karsinoma in-situ
DEXA: Dual enerji X-ray absorbsiyometri
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
ECE: Ekstrakapsüler ekstansiyon
ECOG: “Eastern Cooperative Oncology Group”
EPIC: “European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition”
ER: Östrojen reseptörü
EUGMS: Avrupa Birliği Geriatri Derneği
EWGSOP: “European Working Group on Sarcopenia in Older People”
G: Grad
GA: Güven Aralığı
GH: Büyüme hormonu
GİS: Gastrointestinal sistem
GS: Genel Sağ kalım
HER2: İnsan epidermal büyüme faktörü 2
Hgb: Hemoglobin
HR: Hormon reseptörü
HS: Hastalıksız sağkalım
IBC: İnflamatuvar meme kanseri
IGF-1: İnsülin Benzeri büyüme faktörü
IMLN: İnternal mammarian lenf nodu

ITC: İzole tümör hücrelerinin
İDK: İnvaziv duktal karsinom
İKK: İskelet kas kütlesi
İKLN: İnfraklaviküler lenf nodu,
İL-6: İnterlökin-6
İLK: İnvaziv lobüler karsinom
KT: Kemoterapi
L4PS/B: L4 Paraspinal kas alanı / boy
LDH: Laktat Dehidrogenaz
LI: Lenfatik invazyon
LN: Lenf nodu
Min.-Mak.: Minimum-maksimum;
MMCI: “Muscle Mass and Composition Index”
MRG: Manyetik rezonans görüntüleme
NCCN: “National Comprehensive Cancer Network”
NLR: Nötrofil Lenfosit Oranı
PD: Progresif hastalık
PET/BT: Pozitron emisyon tomografi/Bilgisayarlı tomografi
PFS1: Progresyonsuz sağ kalım 1
PI: Psoas İndeks
PNI: Perinöral invazyon
PR: Progesteron reseptörü
PSI: Paraspinal İndeks
PTLY: Peritümöral lenfositler yanıt
SD: Standart sapma
SEER: Ulusal Kanser Enstitüsü'nün Sürveyans, Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar
SKLN: Supraklaviküler lenf nodu
SLNB: Sentinel lenf nodu biyopsisi
SMI: “Skeletal Muscle Index”
TNF: Tümör nekrozis faktör
TNM: Tümör, Nod, Metastaz
USG: Ultrasonografi
VI: Vasküler invazyon
VKİ: Vücut Kütle İndeksi
VYA: Vücut Yüzey Alanı

TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 1: Dünyada meme kanseri ilişkili risk faktörleri (3).....	5
Tablo 2: ACR BI-RADS kategorileri (71).....	12
Tablo 3: AJCC TNM Kanser Evrelemesi versiyon 8 (73).....	13
Tablo 4: AJCC Anatomik evreleme grupları (73).....	15
Tablo 5: Prevalanslar, prognozlar ve sistemik tedavi seçenekleri (75).....	17
Tablo 6: DSÖ VKİ (kg/m ²) sınıflaması (94)	22
Tablo 7: Obezitenin yol açtığı hastalıklar (97).....	22
Tablo 8: Etiyolojiye göre sarkopeninin sınıflandırılması (12).	28
Tablo 9 : Hasta bilgi formu	31
Tablo 10: Demografik veriler ve laboratuvar verileri	37
Tablo 11: Başvuru evresi ve ECOG PS durumu.....	38
Tablo 12: Tümör histolojisi.....	38
Tablo 13: Çalışma yapıldığı dönemde erken evre olan hastaların tümör özellikleri.....	39
Tablo 14: Primer meme cerrahisi.....	40
Tablo 15: HR durumu, HER2 durumu, Ki67 %'si.....	41
Tablo 16: Tedavi tipleri.....	42
Tablo 17: Metastaz özellikleri.....	43
Tablo 18: Sarkopeni – obeziteye göre hasta dağılımı	43
Tablo 19: Hastaların sarkopeni için SMI ölçümleri ve olası indeksler	44
Tablo 20: Sarkopeni varlığını tahmin etmede L4 kas ölçümleri.....	45
Tablo 21: Sarkopeni varlığını tahmin etmede L4 paraspinal kas ölçümleri.....	46
Tablo 22: L4 paraspinal alan/boy(cm ² /m), sarkopeni ilişkisi.....	47
Tablo 23: Erken evre hastalarda, L4 paraspinal alan/boy ölçümü – sağ kalım ilişkisi	47
Tablo 24: Metastatik hastalarda L4paraspinal kas alanı/boy ölçümü-sağkalım ilişkisi	48
Tablo 25: Erken evre hastaların demografik özellikleri-HS ilişkisi.....	49
Tablo 26: Erken evre hastalarda labaratuvar - HS ilişkisi	50
Tablo 27: Tümör özellikleri - HS ilişkisi	52
Tablo 28: Başvuruda erken evre olan hastaların HS - Cox regresyon analiz.....	55
Tablo 29: Metastatik hastaların demografik özelliklerinin - PFS1 ilişkisi.....	56
Tablo 30: Metastatik hastalarda labaratuvar verileri - PFS1 ilişkisi	57
Tablo 31: Metastatik hastalarda tümör özellikleri - PFS1 ilişkisi	59
Tablo 32: Metastatik hastalarda PFS1 için cox regresyon analizi	60
Tablo 33: Metastatik hastalarda demografik özellikler - GS ilişkisi.....	62
Tablo 34: Metastatik hastalarda labaratuvar - GS ilişkisi	63
Tablo 35: Metastatik hastalarda tümör özellikleri - GS ilişkisi	66
Tablo 36: Metastatik hastalarda - GS cox regresyon analizi.....	68
Tablo 37: Kanser hastalarında sarkopeni – sağ kalım, toksisite araştırılan bazı çalışmalar ve ölçüm yöntemleri (kullanılan cut-off lar).....	72

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2018 Dünya Genelinde Tüm Kanserlerde Tüm Yaşlardaki Her İki Cinsiyetteki Tahmini Yeni Vaka Sayısı (1).	3
Şekil 2. DSÖ 2018 Verilerine Göre; Dünya Genelinde, Tüm Kanserlerde, Tüm Yaşlardaki, Sırasıyla Her İki Cinsiyetteki ve Kadınlardaki Kansere Nedenli Tahmini Ölüm Oranları (1)..	3
Şekil 3. Türkiye Tüm Yaş Gruplarındaki; Sırasıyla Erkek ve Kadınlardaki En Sık Görülen Bazı Kanserlerin Grup İçindeki Yüzde Dağılımları (2).	4
Şekil 4: Sarkopeni oluşum mekanizmaları (12).....	27
Şekil 5: Çalışma örnekleme	33
Şekil 6: A. SMI<38,5 cm ² /m ² olan sarkopenik hasta; B. >38,5 cm ² /m ² olan sarkopenik olmayan hasta (Mavi renkli alanlar hastaların İKK'sini göstermektedir).	35
Şekil 7: L4 kas alan ölçümlerinin ROC grafiği	45
Şekil 8: L4 paraspinal kas alan ölçüm ROC grafiği	46
Şekil 9 :A. L4 paraspinal kas alanı /boy; B. ECOG PS ile HS ilişkisi (Kaplan-Meier grafiği)	50
Şekil 10: Başvuruda metastazı olmayan hastalarda CEA - HS ilişkisi (Kaplan-Meier grafiği)	52
Şekil 11: Başvuruda metastazı olmayan hastalar için A. HR durumu; B. Metastatik LN sayısı C. Vasküler İnvazyon; D. Multifokalite LN ile HS ilişkisi (Kaplan-Meier Grafiği).....	54
Şekil 12: Metastatik hastalarda A. L4 parasipinal kas alanı /boy; B. Tanı yaşı ile PFS1 ilişkisi (Kaplan-Meier Grafiği)	57
Şekil 13: Metastatik hastalarda A. primer meme cerrahisi; B. karaciğer metastazı ile PFS1 ilişkisi (Kaplan-Meier Grafiği)	60
Şekil 14: Metastatik hastalarda A. L4 paraspinal alan / boy; B. VKİ; C. ECOG PS ile GS ilişkisi (Kaplan-Meier Grafiği)	63
Şekil 15: Metastatik hastalarda WBC - GS ilişkisi (Kaplan-Meier Grafiği)	64
Şekil 16: Metastatik hastalarda A. De-novo metastaz varlığı; B. Metastatik bölge sayısının 1 veya üstünde olması; C. Primer meme cerrahisi olması ile GS ilişkisi (Kaplan-Meier Grafiği)	67
Şekil 17: L4 paraspinal alan/boy ile GS ilişkisi(Kaplan-Meier Grafiği)	68

ÖZET

AMAÇ: Meme kanseri en sık görülen ve ölüme neden olan kadın kanseridir. Meme kanseri prognozu obezite ve vücut kompozisyonları bileşenleri ile yakın ilişki göstermektedir. Çalışmamızda meme kanseri tanılı hastalarda obezite ve sarkopeninin sağ kalım üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

METOD: Çalışmamıza Ocak 2012- Aralık 2017 tarihleri arasında meme kanseri tanısı almış, Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Polikliniği'nde takip edilen, tedavi öncesinde evreleme amacıyla çekilmiş BT veya PET/BT'si olan, tüm verilerine ulaşılabilen 176 kadın hasta dahil edildi. Vücut kütle indeksi (VKİ) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ olan hastalar obez kabul edildi. Sarkopeniyi değerlendirmek için, mevcut olan PET/BT ve abdomen BT görüntüleri kullanıldı. L3 vertebra iskelet kas alanının boyun karesine bölünmesi ile oluşturulan "Skeletal Muscle Index" (SMI) (cm^2/m^2) hesaplandı. Beraberinde total kasların dansitesi ve dansitenin standart sapması (SD) hesaplandı. İskelet kası dansitesini ayırmak için -29 ile +150 HU arasındaki dansite değerleri kullanıldı. Hastaların 138'inde L3 SMI, 176'sında L4 psoas kas alanı ve 173'ünde L4 paraspinal kas alanı hesaplandı. İstatistiksel analiz için SPSS (version 23.0: SPSS) programı kullanıldı. Antropometrik veriler ve klinikopatolojik özelliklerin sağ kalıma etkilerinin analizinde Kaplan-Meier yöntemi ve tek değişkenli analizde log-rank testi kullanıldı.

BULGULAR: Çalışmaya katılan 176 hastanın tamamı kadın olup başvuruda medyan yaş 51'di, ve VKİ ortalama $30,3 \pm 5,6 \text{ kg/m}^2$ (min.-maks.:19-45,3) olarak hesaplandı. Hastalarımızın %45'i obez olup, 25 hasta sarkopenikti. Sarkopenik hastaların 5'i (%20) obez olup, diğer %80'i obez değildi. 173 hastanın verisinden ROC analizi kullanarak hesaplanan L4 paraspinal kas alanı/boy (L4PS/B) (cm^2/m) SMI'yı en iyi tahmin ettiren parametre olduğu bulundu. Hasta grubumuzda sarkopeni tanısı için L4PS/B değeri $\leq 4,89 \text{ cm}^2/\text{m}$ olması kabul edildi.

Metastatik meme kanseri hastalarında hem tek, hem çok değişkenli analizde L4PS/B (cm^2/m) $\leq 4,89 \text{ cm}^2/\text{m}$ olması (sarkopenik), sarkopeni olmayan gruba kıyasla anlamlı daha uzun genel sağ kalım (GS) görüldü (p:0,009; HR:7,75; %95GA:1,66-36,1). Hem tek değişkenli hem çok değişkenli analizlerde L4PS/B parametresinin $> 4,89 \text{ cm}^2/\text{m}$

olması erken evre hastaların hastalıksız sağkalımında (HS) ve metastatik hastaların 1. progresyonsuz sağkalımında (PFS1) kısıalma doğrultusunda trend gösterdi. Çalışma verilerinin kendi içersinde tutarlıydı. Obezite varlığı hasta grubumuzda sağ kalımları etkilememiştir. Metastatik hastalarda primer meme cerrahisi yapılması PFS1’de anlamlı kısıalmaya neden olan bağımsız bir prognostik faktördü (p:0,01; HR:19,2; %95GA: 1,891-195,16).

SONUÇ: Çalışmamızda obezitenin sağ kalımları etkilemediği görüldü. Fakat sarkopeni sağ kalıma etkisi olan bağımsız bir prognostik faktördü. Metastatik sarkopenik hastalarda, sarkopenik olmayan gruba kıyasla anlamlı daha uzun GS görüldü. Burada hasta popülasyonumuzun diğer çalışmalara kıyasla nispeten daha genç yaşta ve kadın olmaları sarkopeniyi etkileyen diğer hormonal süreçlerin varlığı neden olarak düşünülebilir. Daha homojen bir hasta grubunda ve daha fazla sayıda hasta ile ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğu açıktır.

ANAHTAR KELİMELEER: Sarkopeni, obezite, meme kanseri, paraspinal alan.

ABSTRACT:

OBJECTIVE: Breast cancer is the most common and deathly female cancer. obesity and body composition components is closely related with breast cancer prognosis. In our study, we aimed to investigate the prognostic effects of obesity and sarcopenia on survival in patients with breast cancer.

METHODS: Our study included 176 female patients who were diagnosed with breast cancer and followed up at Marmara University Pendik Training and Research Hospital Medical Oncology Outpatient Clinic between January 2012 and December 2017, with CT or PET / CT taken for staging before treatment, and all data were available. Patients with a body mass index (BMI) ≥ 30 kg / m² were considered obese. Available PET / CT and abdomen CT images were used to assess sarcopenia. The “Skeletal Muscle Index” (SMI) (cm² / m²), which was calculated by dividing the L3 vertebra skeletal muscle area to the hights’ square. Along with this, the density of the total muscles and the standard deviation of the density (SD) were calculated. Density values between -29 and +150 HU were used to separate skeletal muscle density. We can reach the data to calculate L3 SMI in 138 patients, L4 psoas muscle area in 176, and L4 paraspinal muscle area in 173. SPSS (version 23.0: SPSS) program was used for statistical analysis. Kaplan-Meier method was used to analyze the effects of anthropometric data and clinicopathological features on survival, and the log-rank test was used for univariate analysis.

RESULTS: All 176 patients who participated in the study were women, median age was 51 at the time of presentation, and median BMI was 30.3 ± 5.6 kg/m² (min.-max.:19-45.3). Fortyfive percent of our patients were obese and 25 patients were sarcopenic. Five (20%) of sarcopenic patients were also obese, and rest were not obese. ROC analysis from 173 patients' data showed L4 paraspinal muscle area / length (L4PS / B) (cm²/m) to be the best predictor of SMI. L4PS / B value ≤ 4.89 cm²/m was accepted for the diagnosis of sarcopenia in our patient group. Sarcopenic metastatic breast cancer patients (L4PS / B ≤ 4.89 cm²/m) showed significantly longer overall survival (GS) compared to non-sarcopenia group (p: 0,009; HR: 7,75; 95% CI: 1,66-36,1) in both univariate and multivariate analyzes. Disease-free survival (HS) in early-stage

patients and 1st progression-free survival (PFS1) in metastatic patients with L4PS / B parameter $> 4.89 \text{ cm}^2/\text{m}$ had a trend towards shorter survivals than sarcopenic group in both univariate and multivariate analyzes. The study data were consistent within themselves. Presence of obesity did not effect survival in our patient group. Performing primary breast surgery in metastatic patients was an independent prognostic factor causing significant shortening in PFS1 (p: 0.01; HR: 19,2; 95%: 1,891-195,16).

CONCLUSION: Obesity did not affect survival in our study population. But sarcopenia was an independent prognostic factor on survival. Sarcopenic metastatic breast cancer patients had a significantly longer GS compared to non-sarcopenic group. Here, the fact that our patient population is being relatively young compared to other studies and female might be causing the existence of other hormonal processes that effect sarcopenia. It is clear that further studies are needed with more homogeneous and increased number of patients.

KEYWORDS: Sarcopenia, obesity, breast neoplasms, paraspinal area.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
KISALTMALAR	iii
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT:	ix
1 GİRİŞ ve AMAÇ	1
2 GENEL BİLGİLER	2
2.1 Meme Kanseri İnsidans ve Epidemiyolojisi	2
2.2 Meme Kanseri Etyolojisi ve Risk Faktörleri	4
2.3 Meme Kanserinin Patolojisi ve Patogenezi	8
2.3.1 Histolojik alt tipler	9
2.3.2 Moleküler alt tipler	10
2.4 Meme Kanseriinde Klinik Bulgular ve Fizik Muayene	11
2.5 Meme Kanseriinde Tanı ve Değerlendirme	11
2.6 Meme Kanseriinde Evreleme	12
2.7 Meme Kanseriinde Tedavi	16
2.8 Meme Kanseriinde Prognostik ve Prediktif Faktörler ve Prognoz	18
2.8.1 Prognostik faktörler	19
2.8.2 Prediktif faktörler	21
2.9 Obezite ve Meme Kanseri	22
2.9.1 Premenopozal kadınlarda obezite ve meme kanseri riski	23
2.9.2 Postmenopozal kadınlarda obezite ve meme kanseri riski	24
2.9.3 Obez hastalarda meme kanseri mortalitesindeki artış	25
2.9.4 Meme kanseriinde kemoterapi ve radyoterapiye yanıtta obezitenin etkisi	25
2.10 Sarkopeni	25
2.10.1 Sarkopeninin patogenezi	26
2.10.2 Sarkopeninin sınıflandırılması	27
2.10.3 Kas kütleinin değerlendirilmesi	28
2.11 Sarkopeni ve Meme Kanseri	29

2.12	Sarkopenik obezite ve meme kanseri	30
3	GEREÇ VE YÖNTEMLER	30
3.1	Örneklemin Tanımlanması	30
3.2	Görüntüleme analizi	33
3.3	Çalışmanın tasarımı ve kullanılan istatistiksel indeksler	34
3.5	İstatistiksel Değerlendirme.....	35
4	BULGULAR	36
4.1.	Demografik Veriler	36
4.1.1	Başlangıç Demografik ve Laboratuvar Bulguları.....	36
4.1.2	Kas ölçümlerine ait tanımlayıcı veriler	43
4.2	Görüntüleme Analizleri.....	44
4.2.1	SMI'nin değerlendirilmesi	44
4.2.2	Tahmini ölçüm değeri belirleme ve sağ kalım analizi.....	44
4.3	Sağ kalım Analizleri.....	48
4.3.1	Başvuru anında erken evre meme kanserli hastalarda tek değişkenli HS (hastalıksız sağkalım) analizi	48
4.3.2	Başvuru anında erken evre meme kanseri hastalarında çok değişkenli (Cox regresyon) HS analizi.....	54
4.3.3	Metastatik evre (de novo veya izlemde metastatik) meme kanseri olan hastalarda, 1. progresyonsuz sağkalımı (PFS1) - Tek değişken analiz	55
4.3.4	Metastatik meme kanseri hastalarında ilk seri tedavi ile sağlanan PFS1'i etkileyen bağımsız faktörler (cox regresyon analizi)	60
4.3.5	Metastatik evre (de novo veya izlemde metastatik) meme kanseri olan hastalarda GS - Tek değişken analiz	61
4.3.6	Metastatik meme kanseri hastalarında, genel sağ kalımı etkileyen bağımsız faktörler (cox regresyon analizi).....	67
5	TARTIŞMA	69
6	KAYNAKLAR	76

1 GİRİŞ ve AMAÇ

Meme kanseri, dünyada kadınlarda en sık görülen ve en çok kanser ölümüne neden olan kanserdir (1). Türkiye Kanser İstatistikleri 2015 verisine göre de meme kanseri ülkemizde görülen en sık kadın kanserleridir ve kadınlarda tanı konulan her 4 kanserden 1'i meme kanseridir (2).

Etyolojide cinsiyet, artan hasta yaşı, genç yaşta ailede meme kanseri öyküsü, erken menarş, geç menopoz, ilk canlı doğumda ileri yaş, sigara ve alkol kullanımı ve bazı gruplarda obezite, uzun süreli hormon replasman tedavisi, terapötik göğüs duvarı ışınlamasına daha önce maruz kalma, iyi huylu proliferatif meme hastalığı, mamografide artmış meme dansitesi ve BRCA1 / 2 genleri gibi genetik mutasyonlar olmak üzere çok sayıda risk faktörü mevcuttur (3).

Obezite [vücut kütle indeksi (VKİ) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$] ve enerji dengesi ile ilgili faktörler meme, endometrial, prostat ve kolorektal kanserler dahil olmak üzere birçok kanserdeki mortalite ve morbidite sonuçlarıyla ilişkilendirilmiştir. VKİ ile ilişkili meme kanseri riski menopozal duruma göre farklılık gösterir (4). Obezite postmenopozal östrojen reseptörü (ER) pozitif meme kanseri riskini ve mortalitesini artırır. Premenopozal obezlerde meme kanseri riski azaldığına dair veriler vardır, ancak bu yargı tüm çalışmalarda desteklenmemektedir (5, 6).

Sarkopeni ileri yaşla iskelet kas kütlesi (İKK) ve kas gücü kaybı olarak tanımlanmıştır ve kanser hastalarında önemli bağımsız bir prognostik risk faktörü olarak kabul edilmektedir (7). Kanser İKK kaybına, protein katabolizmasının artmasına ve sonuçta ters klinik sonuçlara yol açabilmektedir (8). Önceki çalışmalar sarkopeninin pankreas, böbrek, solunum ve gastrointestinal kanserlerde kemoterapi (KT) toksisitesini ve genel sağ kalımı (GS) olumsuz yönde etkilediğini göstermiştir (9).

Obezite ve sarkopeninin birlikte görülmesi olarak tanımlanan sarkopenik obezite ise dünya çapında prevalansı artan majör bir sağlık problemidir (10). Feliciano ve ark.nın yaptığı bir çalışmada toplam yağ dokusu yüksek olan hastalar düşük olanlarla karşılaştırıldığında mortalitenin daha yüksek olduğu göstermiştir. En yüksek mortalite sarkopenik obezlerde (hem sarkopeni hem de yüksek toplam adipoz dokusu olanlarda)

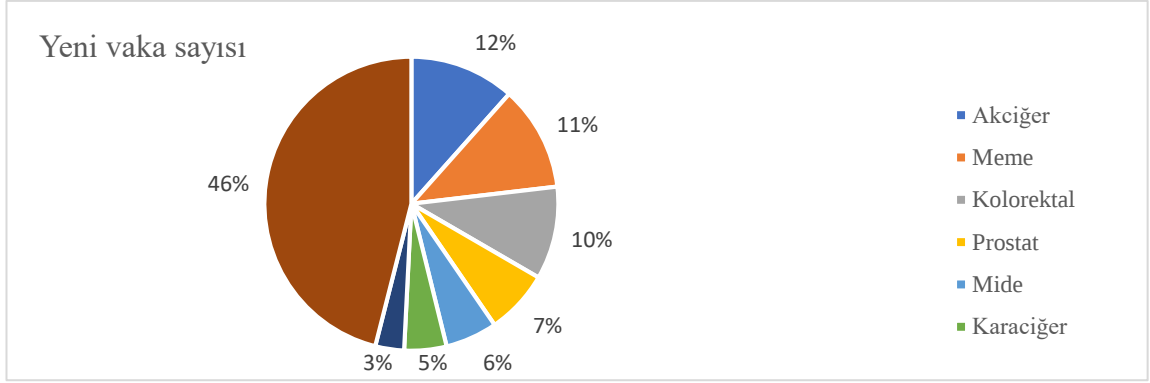
görülmüştür. Tek başına VKİ ile mortalite arasında zayıf bir ilişki saptanmıştır. Bu durum bazı hastalarda olumsuz sonuçlar doğuracak şekilde yanlış sınıflandırmalara neden olmuştur. Obezitenin sarkopeni ile beraber değerlendirilmesinin daha doğru olacağı belirtilmiştir (11).

Sarkopenik obezite sarkopeninin ve obezitenin bir arada bulunması olarak tanımlanır (12). Prado ve ark. rı gastrointestinal sistem (GİS) ve solunum yolu tümörlerini incelemiş olup sarkopenik obezitenin, incelenen kanserlerden özellikle kolorektal kanserde sağ kalımda anlamlı kısalma ile ilişkili olduğunu bulmuştur (9). Yapılan literatür araştırmasında bazı çalışmalarda sarkopeninin meme kanserinde sağ kalım üzerine olumsuz etkisi olmasına rağmen etkisiz olabileceğini ya da şüpheli olduğunu gösteren çalışmalara rastlandı(13, 14). Çalışmamızda merkezimizde tedavi edilen meme kanseri tanımlı hastalar obezite ($VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$), ve sarkopeni ($SMI < 35.5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ve diğer sarkopeni indeksleri) açısından incelenmiş olup tıbbi onkoloji poliklinik kayıtlarında mevcut olan sosyo-demografik verileri, labarotuvan sonuçları, klinik takip parametreleri, tedavi yanıtları ve sağ kalım bilgileri retrospektif olarak kayıt edilmiştir. Toplanan veriler üzerinden meme kanseri tanımlı hastalarda sarkopeni göstergesi olarak kullanılabilir farklı indeksler bulunması, ve obezite ile sarkopeninin sağ kalım üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

2 GENEL BİLGİLER

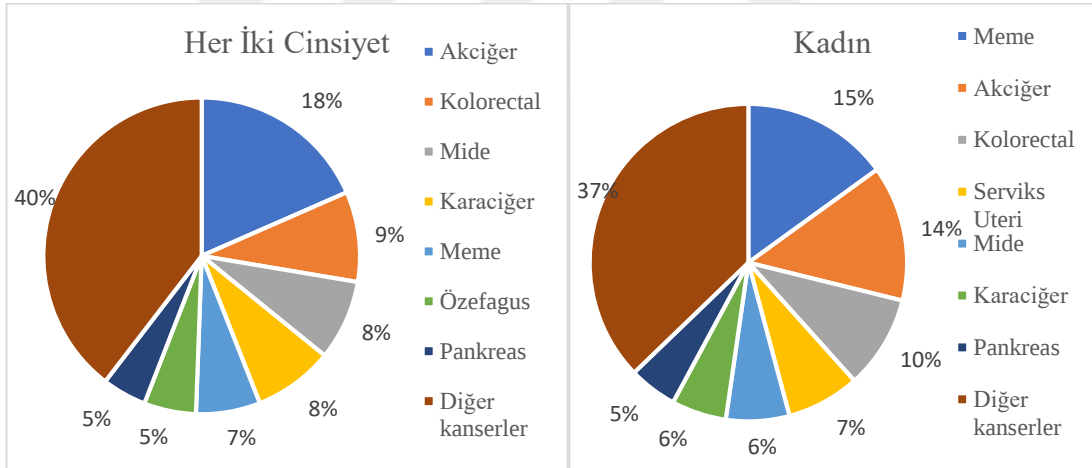
2.1 Meme Kanseri İnsidans ve Epidemiyolojisi

Meme kanseri dünyada kadınlarda en sık görülen ve en çok kanser ölümüne neden olan kanserdir (1). Türkiye Kanser İstatistikleri 2015 verisine göre de meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanserdir ve tanı konulan her 4 kadın kanserden 1'i meme kanseridir (2). ABD'de her kadında yaşam boyu meme kanseri gelişme riski % 12,4 olarak saptanmıştır (15). İnsidans oranları en yüksek Kuzey Amerika, Avustralya / Yeni Zelanda'da, en düşük Asya ve Sahra altı Afrika'dadır (16). Bu uluslararası farklılıklar muhtemelen sanayileşmenin bir sonucu olarak toplumsal değişimlerle ilişkilidir (örneğin yağ alımı, vücut ağırlığı, menarş yaşı veya emzirme değişiklikleri, daha az gebelik ve ileri yaşta ilk doğum). **Şekil 1**'de dünya genelinde her iki cinsiyetteki yeni kanser vaka sayısı oranları gösterilmiştir.



Şekil 1. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2018 Dünya Geneline Tumor Kanserlerde Tumor Yaşlardaki Her İki Cinsiyetteki Tahmini Yeni Vaka Sayısı (1).

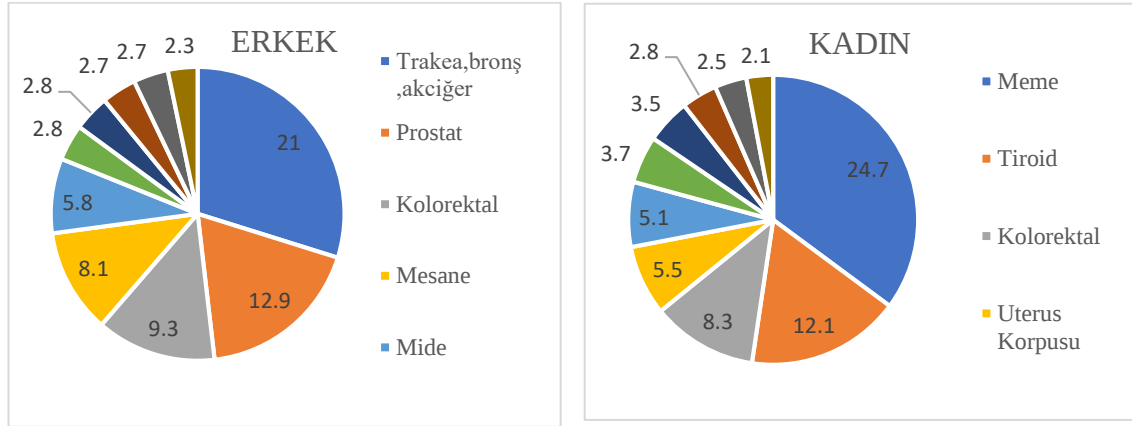
Kanser hem erkeklerde, hem de kadınlarda kalp ve damar hastalıklarından sonra ikinci en sık ölüm nedenidir (17). En fazla ölüm erkeklerde akciğer, prostat ve kolorektal kanser, kadınlarda meme, akciğer ve kolorektal kanserlerinden kaynaklanmaktadır (Şekil 2) (1).



Şekil 2. DSÖ 2018 Verilerine Göre; Dünya Geneline, Tumor Kanserlerde, Tumor Yaşlardaki, Sırasıyla Her İki Cinsiyetteki ve Kadınlardaki Kanser Nedenli Tahmini Ölüm Oranları (1).

Ülkemizde 2015 yılında yaşa standardize edilmiş kanser hızı (insidansı) erkeklerde yüz binde 247,6; kadınlarda ise yüz binde 177,5'tir. Toplamda kanser insidansı ise yüz binde 212,6'dır. Türkiye'de 2015 yılında toplam 167.463 kişiye yeni kanser tanısı konmuştur. Ülkemizde görülen ilk 5 kanser türü dünyadaki ve diğer gelişmiş ülkelerdeki örüntü ile benzerlik göstermektedir (Şekil 3). Ülkemizde meme kanseri tanısı alan kadınların %44,5'inin 50-69 yaş arasında olduğu, %40,6'sının ise 25-49 yaş

aralığında yer aldığı görülmektedir. Hastalar ortalama 53 yaşında meme kanseri tanısı almıştır (2).



Şekil 3. Türkiye Tümü Yaş Gruplarındaki; Sırasıyla Erkek ve Kadınlardaki En Sık Görülen Bazı Kanserlerin Grup İçindeki Yüzde Dağılımları (2).

2.2 Meme Kanseri Etiyolojisi ve Risk Faktörleri

Meme kanserinin insidans oranı dünya genelinde gelişmiş ülkelerde daha yüksektir, ve bu oran ırk ve etnik kökene göre büyük ölçüde değişmektedir (18). Gelişmiş ülkelerde yaşlı nüfusun artmasıyla yaşlılarda meme kanseri görülme sıklığı da artmaktadır (19).

Meme kanseri vakalarının büyük çoğunluğunun etiyojisi bilinmemektedir. Bununla birlikte, hastalık için çok sayıda risk faktörü mevcuttur. Bunlar cinsiyet, artan hasta yaşı, genç yaşta ailede meme kanseri öyküsü, erken menarş, geç menopo, ileri yaşta ilk canlı doğumunu yapma, uzun süreli hormon replasman tedavisi, daha önce terapötik göğüs duvarı ışınlamasına maruz kalma, iyi huylu proliferatif meme hastalığı, mamografide artmış meme dansitesi ve BRCA1/2 genleri gibi genetik mutasyonlardır. Kadın cinsiyeti ve artan hasta yaşı dışında, bu risk faktörleri sadece az sayıda meme kanseri ile ilişkilidir (20).

Risk faktörlerine daha ayrıntılı bakacak olursak; demografik, reproduktif, hormonal, kalıtsal, meme ilişkili nedenler ve hayat tarzı değişiklikleri ile hava kirliliği, gece shiftinde çalışmak, diyabet, radyasyon gibi diğer nedenler olarak sıralanabilir.

Demografik nedenlerden; kadın cinsiyet önemli bir nedendir. Meme kanseri genellikle kadınlara özgü bir hastalıktır. Erkeklerde nadir görülen bir malignite olup, tüm kanser vakalarının % 1'inden daha azını oluşturur (21). Hormonal dengesizlik, radyasyona maruz kalma ve ailede meme kanseri öyküsü olan yaşlı erkeklerde meme kanseri daha sık görülür, ve en yaygın risk faktörü BRCA2 gen mutasyonu varlığıdır (21, 22). Cinsiyetten sonra yaş, meme kanseri için bilinen en önemli risk faktörüdür (22). Meme kanseri insidansı yaşla birlikte önemli ölçüde artar ve menopoza çağında zirveye ulaşır, daha sonra yavaş yavaş azalır veya sabit kalır (23). Bununla birlikte, genç kadınlarda görülen meme kanserleri daha büyük boyutta, ileri evrelerde ve sık lenf nodu tutulumu ile birlikte olup daha kısa sağ kalım gösterir (24).

Reprodüktif faktörler ve meme kanseri arasındaki ilişki; ergenlik çağında başlayan ve aylık döngülerde devam eden over hormonlarının etkisi ile ilişkilidir. Bazı vaka kontrol çalışmaları erken menarşta meme kanseri riskinin iki kat arttığını gösterirken (25), bazı çalışmalarda meme kanseri ile menstrüel siklus arasında ilişki bulunamamıştır (26-28). 50 yaş sonrası menopoza meme kanseri riskinde artış ile ilişkilidir (23, 29, 30). Doğum yapan kadınlar arasında artan doğum sayısı ile meme kanseri riski azalır (23, 31). İlk doğumları sırasında daha ileri yaştaki kadınlar, meme kanseri için daha fazla risk taşımaktadır (25). Çalışmaların sonuçları, tam dönem gebeliğin koruyucu bir faktör olarak kabul edildiğini göstermiştir (29, 31). Tablo 1’de dünyada meme kanseri ilişkili risk faktörleri özetlenmiştir.

Tablo 1: Dünyada meme kanseri ilişkili risk faktörleri (3).

RİSK FAKTÖRLERİ		Koruyucu	Predispozan	Tartışmalı
Demografik	Kadın cinsiyet		•	
	Yaş		•	
	Kan grubu			•
Reprodüktif	Menarj yaşı			•
	Geç menopoza		•	
	Tam zamanlı gebelik	•		
	Düşük			•
	Ovulatuvar menstrüel siklus	•		
	Gebelik karakteristikleri	•		
Hormonal	Hormonal koruyucu yöntemler		•	

	Ovulasyonu uyaran ilaçlar		•	
	Postmenepozal hormonal terapi		•	•
Kalıtsal	Genetik faktörler		•	
	Ailede pozitif meme kanseri öyküsü		•	
Meme ilişkili	Emzirme	•		
	Yüksek meme yoğunluğu			•
	Benign meme hastalıkları		•	
Hayat tarzı	Obezite ve fazla kilo		•	
	Alkol marziyeti		•	
	Sigara		•	
	Kahve			•
	Diyet		•	
	Fazla fiziksel aktivite	•		
	Vitamin D	•		
	Uyku süresi			•
Diğerleri	Hava kirliliği		•	
	Gece shifti		•	
	Sosyoekonomik statü		•	
	Diyabet		•	
	Radyasyon		•	

Hormonal nedenlerden; oral kontaseptif kullanımının birkaç çalışma dışında meme kanseri gelişme riski ile ilişkili bulunmuştur (30, 32, 33).

Kalıtsal faktörlerden; çeşitli genetik faktörler meme kanseri insidansını artırsa da, kalıtsal meme kanseri vakalarının yaklaşık % 40'ı baskın otozomal dominant geçen BRCA1 ve BRCA2 genlerindeki mutasyonlar nedeniyle ortaya çıkar (34). Ailede meme kanseri öyküsü majör risk faktörlerinden biridir (35, 36). Çalışmalarda ailede meme kanseri öyküsü olan (50 yaşından küçük tanı alan 2 veya daha fazla vaka, veya herhangi bir yaşta tanı alan 3 veya daha fazla vaka) kadınların; BRCA mutasyonları açısından negatif olsalar dahi meme kanseri olma olasılığının yaklaşık 4 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (37).

Meme ile ilişkili faktörlerden; meme dansitesinin fazla olması çok sayıda çalışmada meme kanseri için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (38). Emzirme

meme kanserine karşı koruyucu bir faktördür (39) ve laktasyonun koruyucu etkisi emzirme süresinin uzaması ile artar (30). Benign meme hastalıkları meme kanseri için önemli bir risk faktörüdür (40). Benign meme hastalıklarının, ER pozitif ve ER negatif invaziv meme kanseri riskinde artış ile ilişkili olduğunu ve bu artışın oranının farklı yaşlarda farklı olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (41).

Hayat tarzı değişiklikleri; obezite,alkol kullanımı, sigara, diyet, fiziksel aktivite gibi değişkenleri içermektedir. “European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition” (EPIC) sonuçları alkol maruziyeti ile hormon reseptörü (HR) pozitif ve HR negatif meme tümörleri arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bu çalışmanın sonuçları, alkol tüketimi zamanının meme kanseri gelişme riskini etkileyebileceğini ve meme kanseri gelişme riskinin ilk doğumla sonuçlanan hamilelikten önce alkol tüketenler arasında daha yüksek olduğunu göstermiştir (42). Sigara kullanımı açısından özellikle postmenopozal kadınlarda aktif sigara kullanımı ve doğum öncesi sigara kullanımı meme kanseri gelişme riski ile ilişkilidir (43). Yapılan fiziksel aktivite, aktivite ile orantılı olarak hem premenopozal, hem de postmenopozal kadınlarda meme kanseri riskini azaltmaktadır (44).

Obezite; DSÖ’ye göre VKİ ≥ 30 kg / m² olarak tanımlanmakta olup dünya çapında 600 milyondan fazla yetişkini veya dünya nüfusunun %13’ünü etkilemektedir (45). Obezite meme kanseri gelişimi için yüksek risk, özellikle postmenopozal kadınlarda olmak üzere ve tüm yaş gruplarından kadınlar için kötü hastalık sonuçları ile ilişkili bulunmuştur. Obezite postmenopozal ER pozitif meme kanseri riskini ve mortalitesini arttırır. Obezitede artan östrojenler ve enflamatuvar medyatörler agresif meme kanseri gelişimine katkıda bulunurlar (46). Meme kanserinin yaklaşık %20 kadarı 50 yaş altı kadınlarda saptanmaktadır ve yapılan çalışmalarda obezite ile premenopozal meme kanseri riski arasında ters bir ilişki saptanmıştır (47, 48). Obez premenopozal kişilerde meme kanseri riski azalmaktadır ancak bu bulguyu desteklemeyen çalışmalar da vardır (5, 6).

Diyet, beslenme ve meme kanseri arasındaki ilişki birçok çalışmada ele alınmıştır. Vejeteryan olmayan diyetle beslenme, total alınan yağ miktarından ziyade düşük çoklu doymamış ve doymuş yağ asidi ile beslenme, etten zengin beslenme meme kanseri gelişme riski ile ilişkili bulunmuştur (25, 49, 50).

Gece vardiyasında çalışmanın; özellikle 20 yılın üzerinde bu şekilde çalışanlarda olmak üzere meme kanseri riskini artırdığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Kesintili gece gündüz döngüsü melatonin miktarını azaltmakta bu da meme kanseri gelişme riskini artırmaktadır (51). Melatonindeki bu azalış reproduktif hormon olan östrojen miktarını artırmakta ve bu da HR pozitif tümörlerin gelişimine neden olmaktadır. Bir meta-analizde vardiyalı çalışmanın meme kanseri riskini % 48'e kadar artırdığını gösterilmiştir (51).

Sosyoekonomik durumun meme kanseri insidansındaki rolü de çalışmalarda üzerinde durulan bir diğer konudur. Yüksek sosyoekonomik durum ile meme kanseri arasında ilişki bulunmuştur (25, 52). Bunun ilk doğum yaşının ileri olması, hareketsiz yaşam tarzı ve yüksek yağlı diyet gibi faktörlerin kadınların adet döngüsünü doğrudan veya dolaylı olarak etkilemesine bağlı olduğu düşünülmektedir. Ancak meme kanseri tanısına erişim ve önleme olanağı ise bu grupta daha yüksektir (25, 53). Eğitim düzeyi ve istihdam durumu meme kanseri insidansını etkileyen önemli sosyoekonomik değişkenlerdendir. Yaşam tarzı, diyet ve çevresel faktörlerdeki farklılıklar nedeniyle, kentsel alanlarda yaşamak meme kanseri gelişme riskini arttırmakla ilişkilidir (54). Düşük sosyal sınıflarda ise vitamin C, retinol ve karoten az alımı östrojen ve prolaktin düzeyini değiştirerek meme kanseri insidansını değiştirmektedir. Sosyoekonomik durum relaps veya ölümden hastanın sonucunu önemli şekilde değiştirmekte, ve hastalıksız sağ kalım ile genel sağ kalımın önemli bir göstergesi kabul edilmekte olup, hastalığın klinik seyri ile ilişkilidir (55).

Hava kirliliği meme kanseri için riskli bulunmuş olup bu durum çalışmalarla desteklenmiştir (56). Wei ve ark. meme kanserinin kentsel alanlarda ve kirlilik düzeyi yüksek olan bölgelerde daha yaygın olduğunu belirtmiştir (56).

2.3 Meme Kanserinin Patolojisi ve Patogenezi

Meme kanserinin gelişiminin altında yatan moleküler mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Memede kanser gelişme riskini etkileyebilecek gelişimsel farklılıklar olduğunu gösteren kanıtlar artmıştır. Memenin premalign ve malign lezyonlarını açıklayabilmek için meme gelişimi ve morfolojisiyle onları etkileyen biyokimyasal faktörlerin anlaşılması gerekmektedir.

Meme vücutta dikey ekseninde ikinci ve altıncı kaburgalar arasında ve yatay ekseninde sternal kenar ve koaksiyel çizgi arasında uzanır. Meme üç ana yapıdan oluşur: hem epitelyal, hem de stromal elemanlardan oluşan cilt, deri altı dokusu ve meme dokusu. Epitel bileşenleri, memenin yapısal ve fonksiyonel birimlerini (lobüller) meme ucuna bağlayan dallanan kanallardır (duktus) (57).

Meme malignitelerinin çoğu epitelyal elementlerden kaynaklanır ve karsinom olarak sınıflandırılır. Memenin karsinomları ya duktal, ya da lobülerdir. Bu ayrım meme duktal-lobüler sistemdeki anatomik konumlarından ziyade lezyonların büyüme paternine ve sitolojik özelliklerine dayanır.

2.3.1 Histolojik alt tipler

İnvaziv meme karsinomları lezyonların büyüme paternine ve sitolojik özelliklerine göre birkaç histolojik alt tipten oluşur (58).

İnvaziv duktal karsinom (İDK): İnvaziv meme kanserlerinin en yaygın türüdür ve invaziv lezyonların %70-80'ini oluştururlar. İDK'lar sitolojik ve yapısal özelliklerine göre; iyi diferansiye (grad 1), orta diferansiye (grad 2) ve az diferansiye (grad 3) olmak üzere üç tipe ayrılırlar.

İnvaziv lobüler karsinom (İLK): İnvaziv lezyonların yaklaşık % 5-10'unu oluşturan ikinci en yaygın invaziv meme kanseri türüdür.

İDK'lar ve İLK'lar arasında farklı histolojik görünüm ve mamografik özelliklerine ek olarak, belirgin prognostik ve biyolojik farklılıklar vardır. İLK'lar, İDK'lara göre daha yüksek bilateral ve multifokal olma özelliğine sahiptir (59). İLK'lar yaşlı kadınlarda ortaya çıkar, daha büyük ve daha iyi diferansiye tümörlerdir. Kural olarak İLK'lar ER pozitifdir, ancak farklı ekspresyonlar gösterebilir (60). Grup olarak İLK'lar, İDK'lara göre daha geç dönemde metastaz yapma eğilimindedir ve periton, meninksler ve GİS gibi alışılmadık yerlere daha sık metastaz yaparlar (61).

Diğer tipler: Duktal / lobüler karsinom, müsinöz karsinom, tübüler karsinom, medüller karsinom, papiller karsinom şeklindedir.

Alt tiplere ait tahmini yüzdeler; 1992 ve 2001 yılları arasında Ulusal Kanser Enstitüsü'nün Sürveyans, Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar (SEER) veri tabanında yer alan meme kanseri olan 135.157 kadının dahil edildiği çalışmada İDK %76, İLK %8,

ductal/lobuler %7, müsinöz %2,4, tübüler %1,5 , medüller %1,2, ve papiller karsinom %1 şeklinde saptanmıştır (58).

Biyopsi yapılan kadınlar için patolojik ayırıcı tanı invaziv meme kanserinin ötesinde diğer meme lezyonlarını içermelidir. İnvaziv meme kanserinin tanısında heterojenite ve invaziv meme kanserinin patolojik özellikleri göz önüne alındığında, invaziv karsinomu diğer meme lezyonlarından ayırmak için sıklıkla meme patolojisinde uzmanlık gereklidir (62). Patolojik ayırıcı tanıda dikkate alınması gereken meme lezyonları şunları içerir:

Duktal karsinom in situ (DCIS) meme duktusları ve lobüllerle sınırlı heterojen bir prekanseröz lezyon grubunu temsil eder ve potansiyel olarak invaziv meme kanserine öncü bir lezyondur.

Mikroinvaziv meme kanseri (veya mikroinvazyonlu DCIS) tipik olarak ele gelen bir kitle olarak görülür. Patolojik muayenede en büyük odağın 1 mm'den fazla olmadığı memenin invaziv bir karsinomudur.

2.3.2 Moleküler alt tipler

Moleküler alt tipler ise gen ekspresyon profillerine dayanarak aşağıdaki şekilde sınıflanır (63).

- 1- Luminal alt tip:** Luminal alt tipler luminal A ve luminal B olarak karakterize edilirler. Meme kanserinin en yaygın alt tipleridir ve ER pozitif meme kanserlerinin çoğunu oluştururlar. Meme kanserlerinin yaklaşık % 40'ını oluşturan Luminal A tümörleri genellikle ER ile ilişkili genlerin yüksek ekspresyonuna, insan epidermal büyüme faktörü 2 (ERBB2 veya HER2) gen kümelerinin düşük ekspresyonuna ve proliferasyonla ilişkili genlerin düşük ekspresyonuna sahiptir (64, 65).
- 2- Her-2 zengin tip:** Meme kanserlerinin yaklaşık %10 ila 15'ini oluşturur, ve HER2 ve proliferasyon gen kümelerinin yüksek ekspresyonu, lümen ve bazal kümelerin düşük ekspresyonu ile karakterizedir (63).
- 3- ER-negatif alt tipler (bazal alt tipler):** ER-negatif alt tipler; bazal benzeri, düşük claudin içeren tip ve interferon bakımından zengin gibi çoklu alt tipler içerir. Bunların çoğu, aynı zamanda progesteron reseptörü (PR) negatif ve

HER2 negatif oldukları için üçlü negatif meme kanserleri kategorisine girer (63).

2.4 Meme Kanserinde Klinik Bulgular ve Fizik Muayene

Meme kanseri tarama programları yapılan ülkelerde çoğu hasta anormal mamografi sonucu ile başvurmaktadır. Bununla birlikte, mamografide hastalık tespit edilmeyen %15 hastada klinik olarak meme kanseri tespit edilmektedir ve memede kitlesi olan %30 hastada mamografi normal bulunur (66). Buna ek olarak tarama erişimi olmayan kadınlar ve 40 yaşın altındaki rutin tarama programında yer almayan genç kadınlar, cilt değişikliklerinin eşlik ettiği veya etmediği bir meme veya aksiller kitle ile başvurabilirler.

Öykü; özgeçmişteki hastalıkları, kullanılan ilaçları, alerjileri, madde kullanım alışkanlıklarını ve ayrıntılı bir aile öyküsü gibi meme kanseri için risk faktörlerinin değerlendirilmesini içermelidir. Hasta tarafından tanımlanan kitleler için ek olarak kitlenin ilk ve nasıl kaydedildiği, ağrılı olup olmadığı ve zamanla nasıl değiştiği hakkında öznel bilgiler kaydedilmelidir (67). Kapsamlı bir risk değerlendirmesi, memede şikayet ile başvuran kadınların değerlendirilmesinde önemlidir, bununla birlikte negatif ve pozitif bulgular hastanın tıbbi kaydında belgelenmelidir.

Fizik muayene; meme muayenesi, beraberinde göğüs duvarı, boyun ve her iki aksiller lenf nodlarını (ALN) içerecek şekilde kapsamlı yapılmalıdır (67, 68).

Kanseröz kitlenin klasik özellikleri arasında düzensiz sınırları olan, sert, hareketsiz, tek dominant bir lezyon olması yer alır. Ancak bu özelliklerle benign malign ayrımı net yapılamaz. Herhangi bir kitlenin boyutu santimetre cinsinden ölçülmeli ve yeri, hareketliliği ve yoğunluğu kaydedilmelidir. Kitlenin memedeki konumu ve areolaya olan santimetre cinsinden uzaklığı belirlemek gerekir. Premenopozal kadınlarda en iyi meme muayenesi hormonal stimülasyonun en aza indiği dönemde yani menstruasyon başlamasından 7 ila 9 gün sonra yapılır (69).

2.5 Meme Kanserinde Tanı ve Değerlendirme

Tanısal değerlendirme semptomatik ve taraması anormal saptanan kadınlar için fizik muayene ve tanısal görüntülemeyi içermektedir. Tanısal görüntüleme mamografi, ultrasonografi (USG) ve gereğinde meme manyetik rezonans görüntülemeyi (MRG)

içermektedir. Doku örnekleme ihtiyacına ilişkin son karar, görüntüleme veya klinik muayenedeki şüpheyeye dayanır. Görüntülemenin negatif olduğu ancak klinik bulguların şüpheli olduğu durumlarda da biyopsi gereklidir, çünkü görüntüleme kanser tespitinde tamamen duyarlı değildir.

Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi “The Breast Imaging Reporting and Data System” (BI-RADS) Amerikan Radyoloji Koleji (ACR) tarafından mamografi raporunun formatını standartlaştırmak için geliştirilmiştir, ve USG ve MRG için genişletilmiştir (**Tablo 2**) (70).

Tablo 2: ACR BI-RADS kategorileri (71).

BI-RADS	
Kategori 0	Mamografi: Yetersiz - Karar vermek için ilave tetkik gerekiyor ve /veya eski mamografilerin incelenmesi gerekiyor USG ve MRG: Yetersiz- Karar vermek için ilave tetkik gerekiyor
Kategori 1	Negatif
Kategori 2	Benign
Kategori 3	Muhtemelen benign
Kategori 4	Malignite şüpheli-biyopsi önerilir IVa: malignite şüphesi düşük IVb: malignite için ara şüphe IVc: malignite şüphesi orta
Kategori 5	Malignite şüphesi kuvvetli- Gerekli işlemler yapılmalıdır
Kategori 6	Bilinen (biyopside kanıtlanmış) malignite

USG:ultrasonografi, MRG:manyetik rezonans görüntüleme

Kesin tanı ise histopatolojik incelemeyle malign epitelyal hücrelerin gösterilmesiyle konur (72).

2.6 Meme Kanseri Evreleme

Meme kanseri evrelemesinde Tümör-Nod-Metastaz (TNM) evreleme sistemi kullanılmaktadır. TNM sisteminde T primer tümörü, N bölgesel lenf nodlarını, M uzak metastazı temsil etmektedir. Mevcut sistem 2018 yılında “American Joint Committee on Cancer” (AJCC) tarafından 8. versiyon olarak güncellenmiştir. **Tablo 3 ve 4**’te patolojik ve anatomik evreleme özetlenmiştir.

Tablo 3: AJCC TNM Kanser Evrelemesi versiyon 8 (73).

Primer Tümör (T)	
TX:	Primer tümör değerlendirilemez.
T0:	Primer tümör kanıtı yok.
Tis (DCIS*):	Duktal Karsinoma in situ (DCIS *)
Tis (Paget):	Meme başının Paget hastalığı, (meme parankiminde yer alan invaziv karsinom ve/veya DCIS ile ilişkili değildir). Memede Paget hastalığı ile birlikte olan meme kanserleri kansere göre evrelenir.
T1:	En büyük boyutu ≤ 20 mm T1mi: Tümör en büyük boyutu ≤ 1 mm T1a: Tümör en büyük boyutu > 1 mm ancak ≤ 5 mm T1b: Tümör en büyük boyutu > 5 mm ancak ≤ 10 mm T1c: Tümör en büyük boyutu > 10 mm ancak ≤ 20 mm
T2:	En büyük boyutu > 20 mm ancak ≤ 50 mm
T3:	En büyük boyutu > 50 mm
T4:	Göğüs duvarı ve/veya cilde (ülserasyon veya derideki nodüller) doğrudan uzantısı olan herhangi bir boyutta tümör (Sadece dermis invazyonu T4 olarak nitelendirilemez). T4a: Göğüs duvarına yayılım (pektoralis kasına invazyon ve yayılım varken göğüs duvarına yayılım yoksa T4 olmaz). T4b: Ülserasyon ve/veya aynı memede satellit nodüller ve/veya inflamatuvar karsinom kriterlerine uymayan deride ödem (peau d'orange dahil) T4c: T4a ve T4b beraberliği T4d: İnflamatuvar karsinom
*LCIS iyi huylu olduğu için TNM evrelemesinden çıkarılmıştır.	
Bölgesel Lenf Nodu (N)	
1-Klinik LN (cN)	
Nx:	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez (Örneğin daha önce çıkarılmış)
N0:	Bölgesel lenf nodu metastazı yok.
N1:	Aynı taraf hareketli seviye I, II ALN metastazı
N2:	Klinik olarak sabit veya etraf dokulara yapışık aynı taraf level I, II ALN'larında metastaz; veya ALN metastazı yokluğunda aynı taraf internal mammarian lenf nod (İMLN)'unda metastaz. N2a: Birbirlerine veya diğer yapılara yapışık olan aynı taraf seviye I, II ALN'larında metastaz. N2b: ALN metastazı yokluğunda tespit edilen aynı taraf İMLN'unda metastaz.

N3:	Seviye I, II ALN tutulumu olan/olmayan aynı taraf infraklaviküler (seviye III aksiller) lenf nod (İKLN)'larında metastaz; veya seviye I, II ALN metastazı ile birlikte aynı taraf İMLN metastazı; veya ALN ya da İMLN tutulumu olan/olmayan aynı taraf supraklaviküler lenf nod (SKLN)'ında metastaz. N3a: Aynı taraf İKLN metastazı. N3b: Aynı taraf İMLN ve ALN metastazı. N3c: Aynı taraf SKLN metastazı.
*Bahsi geçen lenf nodları için nod ve /veya nodlar şeklinde algılanmalıdır.	
2-Patolojik LN (pN)	
pNx:	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez.
pN0:	Bölgesel lenf nodu metastazı histolojik olarak yok ya da sadece izole tümör hücresi (ITC) (0.2 mm'den büyük olmayan malign hücre kümeleri) pN0 (i+): Bölgesel lenf nodlarında ITC mevcut pN0 (mol+): Pozitif moleküler bulgular (RT-PCR), ama ITC yok
pN1:	Mikrometastaz veya 1-3 ALN da metastaz; ve/veya klinik olarak tespit edilemeyen ancak sentinel lenf nodu (SLNB) ile saptanılan İMLN(lar) da metastaz. pN1mi: Mikrometastaz (200 den daha fazla hücre, >0.2 mm, ama hiçbirisi > 2.0 mm değil) pN1a: 1-3 ALN metastazı, en az bir metastaz >2.0 mm. pN1b: Aynı taraf internal mammarian sentinel lenf nodunda metastaz (ITC hariç) pN1c: pN1a ve pN1b kombine
pN2:	4-9 ALN'da metastaz; veya ALN metastazı yokluğunda tespit edilen İMLN'da metastaz. pN2a: 4-9 ALN metastazı (en az bir tümör depoziti >2.0 mm) pN2b: patolojik olarak saptanan ALN metastazı yokluğunda klinik tespit edilen İMLN da metastaz.
pN3:	10 veya daha fazla ALN'ların da metastaz; veya İKLN'larında (seviye III aksiller) metastaz; veya bir ya da daha fazla pozitif seviye I, II ALN'nun varlığında tespit edilen İMLN'da metastaz; veya klinik olarak tespit edilemeyen ancak SLNB ile makrometastaz veya mikrometastazlı İMLN'larında ve 3 den fazla ALN'larında metastaz; ve aynı taraf SKLN'larında metastaz. pN3a: On veya daha fazla ALN'da metastaz (en az bir tümör depoziti >2.0 mm); veya İKLN'larda metastaz (seviye III ALN'ları). pN3b: cN2b varlığında; pN1a/pN2a veya pN1b varlığında pN2a pN3c: Aynı taraf SKLN'larında metastaz.
Uzak Metastaz (M)	
M0:	Klinik veya radyolojik olarak uzak metastaz kanıtı yok.

	cM0 (i+): Klinik veya radyolojik uzak metastaz kanıtı yok, ancak metastazın semptom veya bulguları olmayan bir hastada dolaşımdaki kan, kemik iliği ya da diğer alan dışı nodal dokularda 0,2 mm'den büyük olmayan tümör hücre depozitlerinin moleküler veya mikroskopik olarak saptanması.
M1:	cM1: Klinik ve radyolojik yöntemlerle kanıtlanmış metastaz saptanması. pM1: Herhangi bir uzak organda histolojik olarak saptanmış metastaz veya nonregional lenf nodlarında >0.2 mm metastaz

T: tümör, N : nod, M: metastaz, ALN: aksiller lenf nodu, DCIS: duktal karsinoma in-situ, nP: patolojik lenf nodu, cN: klinik lenf nodu, İKLN : infraklaviküler lenf nodu, ITC: izole tümör hücresi, SKLN: supraklaviküler lenf nodu, SLNB: sentinel lenf nodu biyopsisi, IMLN: internal mammarian lenf nodu

Tablo 4: AJCC Anatomik evreleme grupları (73).

Evre	TNM	
Evre 0	TisN0M0	
Evre I:	Evre IA: T1*N0M0	Evre IB: T0N1miM0 T1*N1miM0
Evre II	Evre IIA: T0N1**M0 T1*N1**M0 T2N0M0	Evre IIB: T2N1M0 T3N0M0
Evre III	Evre IIIA: T0N2M0 T1*N2M0 T2N2M0 T3N1M0 T3N2M0	Evre IIIB: T4N0M0 T4N1M0 T4N2M0
Evre IV:	Herhangi T N3 M0 Herhangi T Herhangi N M1	

* T1, T1mi içerir.

** Sadece nodal mikrometastazlı T0 ve T1 tümörler Evre IIA dan çıkarılır Evre IB olarak evrelenir.
M0, M0 (i+) içerir.

Histolojik grad (G)

İnvaziv kanser (Scarff-Bloom-Richardson [SBR] Grading System, Nottingham Modification)

Gx	Grad değerlendirilemez
G1	Düşük histolojik grad, SBR skor puanı : 3-5
G2	Orta histolojik grad, SBR skor puanı :6-7
G3	Yüksek histolojik grad, SBR skor puanı :8-9
DCIS: nükleer grad	
Gx	Grad değerlendirilemez
G1	Düşük nükleer grad

G2	Orta nükleer grad
G3	Yüksek nükleer grad

T: tümör, N : nod, M: metastaz, G: grad, DCIS: duktal karsinoma in-situ

Klinik evrelemede fizik muayene ve görüntüleme kullanılarak yapılır. Patolojik evreleme cerrahi rezeksiyondan elde edilen verileri kullanarak rapor edilir. Patolojik evrelemenin genellikle klinik evrelemeden daha doğru olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, klinik evrelemenin; özellikle neoadjuvan tedavi ile ilgili ilk tedavi önerileri yapmak ve klinik çalışmalara uygunluğu belirlemek için yararlı olduğu durumlar vardır (74). Klinik prognostik evre tüm meme kanseri hastaları için geçerlidir. Ancak neoadjuvan tedavi gören hastalar veya cerrahi olmayanlar için birincil prognostik evreleme sistemidir. Klinik T, N ve M'ye, grada ve HER2 ve HR durumuna dayanmaktadır ancak genetik profil bilgilerini içermez. İlk tedavi olarak cerrahi rezeksiyon yapılan hastalar için patolojik prognostik evre kullanılır. Patolojik T, N ve M'ye dayanır; grad, HER2 ve HR durumu; ve genetik profil sonuçlarını içerir.

2.7 Meme Kanseri Tedavi

Meme kanseri HR (ER ve PR) ve HER2 için moleküler belirteçlerin varlığına veya yokluğuna bağlı olarak 3 ana alt tipe ayrılır. Hastaların %70'inde HR pozitif olup HER2 negatif, %30'unda ERBB2 pozitifdir (HER2 zengin), %15'inde ise hem HR'leri, hem de HER2 negatiftir (üçlü negatif tümör). Meme kanserlerinin % 90'ından fazlası tanı anında metastatik değildir (75).

Meme kanserindeki teröpatik hedefler metastatik hastalıkla başvuruyu önlemek, metastatik olmayan hastalıkta memeden ve bölgesel lenf düğümlerinden tümörün eradikasyonu ve nüksünü önlemektir. Üçlü negatif meme kanserinin diğer 2 alt tipe oranla nüks etme riski daha fazladır. Evre 1 üçlü negatif kanser için 5 yıllık meme kanserine özgü sağ kalım oranı %85 iken, HR pozitif ve HER2 pozitif tümör için bu oran sırasıyla %94 ve %99'dur (75).

Metastatik olmayan meme kanseri için tedavi alt tiplere göre yapılır. HR pozitif tümörü olanlar mutlaka endokrin tedavi, ve az bir kısmı da KT alır. ER sinyal yolağını baskılamak için endokrin ajanların kullanılması, ER pozitif ve/veya PR pozitif meme kanserleri için birincil sistemik tedavidir (76).

HER2 pozitif tümörü hastalara HER2 hedefli tedavi (trastuzumab, pertuzumab gibi anti-HER2 antikorları, veya lapatinib, neratinib, vb küçük molekülü tirozin kinaz inhibitörleri) ve KT verilmelidir (75).

Tüm meme tümörlerinin yaklaşık % 15'ini oluşturan üçlü negatif meme kanseri tedavisinde sadece KT'nin yeri vardır. BRCA1/2 gen mutasyonu olan hastalar PARP inhibitörlerinden fayda görür. Üçlü negatif tümörlerin tanı konduktan sonraki ilk 3 ila 5 yıl içinde uzak nüks riski yüksektir (77).

Metastatik olmayan hastalarda yapılması gereken lokal tedaviler cerrahi rezeksiyon, ALN örneklemesini ve mastektomi yapılmayan hastalarda postoperatif radyoterapidir. Giderek bazı sistemik tedavilerde cerrahiden önce verilmeye başlanmıştır. Bu konudaki çalışmalar devam etmektedir (75).

Metastatik meme kanserindeki tedavi hedefi hastalık semptomlarını azaltmak ve yaşam süresini uzatmaktır. Metastatik meme kanserinde sistemik tedaviler kullanılır. Lokal terapi yöntemleri (cerrahi ve radyasyon) tipik olarak sadece palyasyon amacıyla kullanılır. İki yıllık sağ kalım metastatik üçlü negatif meme kanserinde bir yıl iken, diğer iki tipte beş yıldır (78). **Tablo 5'te** sistemik tedavi seçenekleri özetlenmiştir.

Tablo 5: Prevalanslar, prognozlar ve sistemik tedavi seçenekleri (75).

	HR + / HER2 –	HER2 + (HR + / –)	Üçlü-Negatif
Patolojik tanı	≥%1 ER veya PR pozitifliği	HER2 (+++) veya tümör hücrelerinde HER2 zengin. Yaklaşık olarak HER2 + tümörlerin %50'si HR+	ER, PR, HER2 her 3'ü de negatif
Moleküler patogeneze	ER alfa (ER α) onkojenik büyüme yolağını aktive eder.	Onkojen HER2, HER2 reseptör tirozin kinazı aktive eder	bilinmiyor
Meme kanser vakalarının yüzdesi (%) (77)	70	15-20	15
Prognoz			
Evre I'de			

5 yıllık meme kanserine özgü sağ kalım oranı (78)	≥%99	≥%94	≥%85
Evre IV'de medyan genel sağ kalım (79)	4-5 yıl	5yıl	10-13 ay
Adjuvan sistemik tedavi (ajanlar, kullanım şekli ve süresi)	Endokrin terapi: • Tamoksifen, - letrozol, - anastrozol, veya - eksemestan • ağızdan • 5-10 yıl KT (uygun hastalar): • AC • AC-T • TC • İntravenöz tedavi • 12-20 hafta	KT ve HER2 hedefli terapi: • TH • AC--TH±P • TCH±P • İntravenöz terapi • 12-20 hafta KT 1 yıl HER2 hedefli terapi Endokrin terapi HR pozitifse eklenir	KT • AC • AC-T • TC • İntravenöz terapi • 12-20 hafta

HR: hormon reseptörü, ER:östrojen reseptörü, PR:progesteron reseptörü, KT: Kemoterapi, AC: Adriamycin/ cyclophosphamide, AC-T: Adriamycin/ cyclophosphamide - paclitaxel, TC: Docetaxel/ cyclophosphamide, TH: Paclitaxel / trastuzumab, AC-TH±P: Adriamycin/ cyclophosphamide -- paclitaxel/ trastuzumab ± pertuzumab, TCH±P: Docetaxel/ carboplatin/ trastuzumab ±pertuzumab

2.8 Meme Kanserinde Prognostik ve Prediktif Faktörler ve Prognoz

Prognostik faktörler, tedaviden bağımsız olarak tanı anında hastanın sağ kalımı hakkında bilgi sağlayabilen, genellikle büyüme, istila ve metastatik potansiyelin göstergelerini içerir. **Prediktif faktörler** ise belirli bir terapötik modaliteye yanıt verme olasılığı hakkında bilgi sağlayabilen faktörlerdir. Meme kanserinde çeşitli faktörler hem prognostik hem de prediktiftir (örneğin, HR ve HER2 varlığı) (63).

Prognostik veya prediktif faktörler klinik kullanım için *analitik geçerlilik* (bir testin doğruluğu, tekrarlanabilirliği, pre-analitik bulgulara bağımlılığı), *klinik geçerlilik*, *klinik yarar* olmak üzere bu üç koşulu içermelidir (63).

2.8.1 Prognostik faktörler

Geleneksel prognostik faktörler; pozitif aksiller lenf nodu (ALN) sayısı, tümörün büyüklüğü, histolojik gradı, lenfatik invazyon (LI) ve vasküler invazyon (VI) olup olmaması, HR ve HER2 ekspresyonu varlığıdır (79).

Prognostik faktörlerin kullanılması meme kanserinin nüks riskinin tahmin edilmesi ve hastalığın yönetimin planlanmasında yardımcı olur. HR durumu ve HER-2 hem prognostik hem de prediktif faktör olarak hareket eder (80). Bağımsız prognostik faktörler ise LN durumu, tümör boyutu ve ER/PR durumudur (79).

İlk tanı anındaki evre önemli prognostik faktörlerden biridir. Erken evre meme kanseri, ileri evre tanı ile karşılaştırıldığında iyi bir prognoza sahiptir. Uzak metastaz daha fazla nüks olasılığı ve kısa sağ kalımla ilişkilidir.

Tanı anındaki tümörün boyutu ne kadar büyükse o kadar daha kötü prognozla ilişkilidir. Tümör boyutu, LN negatif hastalarda uzak nüks açısından iyi bir prognostik göstergedir, buna rağmen 1 cm'den küçük ve tedavi edilmeyen tümörlerde %12 oranında hastalık nüksü görülür. Tümörün boyutu ilişkili ALN varlığı ve sayısı ile koreledir (81).

Lenf nodu yayılımı meme kanseri için çok önemli bir prognostik faktördür. Pozitif LN'larının sayısı hastalığın HS ve GS açısından prognozunu etkiler. Ancak hala LN negatif vakaların % 30'unda 10 yıl içinde nüks gelişebilir. Lenfatik yayılım sınırda tümör boyutu olan hastalarda özellikle faydalı bir prognostik faktördür (82).

Tümörün histolojik derecesi; farklılaşma derecesine dayanan ve tübül oluşumu, nükleer pleomorfizm, mitotik aktivite içermesine göre oluşturulan subjektif bir değerlendirmedir. Yüksek dereceli tümörler agresif bir şekilde ilerlerken, düşük dereceli tümörlerin daha az agresif davranış gösterir. Tümör gradı kendisi moleküler imza olarak hareket eden güçlü bir prognostik faktördür ve düzgün analiz edilirse, mevcut ticari moleküler yöntemlerden daha üstün bilgi sağlayabilir (83).

Hormon reseptörü (HR) durumu: HR pozitif tümörler (ER ve/veya PR pozitif) genellikle daha az agresif ve düşük dereceli olup, düşük metastaz ve nüks riskleri vardır. Bu nedenle iyi prognoza sahiptirler ve tedaviye iyi yanıt verirler. ER ve PR dimerik, gen düzenleyici proteinlerdir. Son zamanlarda KT için; ER'nin negatif ve

HER2'nin pozitif olması bir gösterge olarak kabul edilmiştir. Tümörde ER ve PR tayini aynı zamanda anti-hormonal tedavi için prediktif belirteç olarak kullanılmaya devam etmektedir (84).

HER2 durumu; HER-2 proto-onkogeninin amplifikasyonu meme kanseri patogenezinde önemli bir rol oynar. Aşırı ekspresyonu ALN pozitif meme kanseri vakalarında kısa HS oranı ile ilişkilidir. HER2 pozitif meme kanseri, HER2 negatif tümörlere kıyasla daha agresiftir ve daha hızlı yayılır. HER2'nin aşırı ekspresyonu anti-HER2 tedavileri olan trastuzumab veya lapatinibe güçlü cevap vermenin bir prediktif faktörüdür (85).

Tümör proliferasyon hızı; meme kanserinde önemli bir prognostik faktördür. Ki67 sadece hücre döngüsünün proliferatif fazlarında (G1, S, G2 ve M fazları) eksprese edilen, nükleer bir non-histon protein antijendir. Ekspresyonu proliferasyon endeksinin en yaygın ölçütüdür ve bu endeks özellikle ER pozitif tümörlerde agresifliğin bir göstergesidir. Ki67 meme kanserinde, HS ve GS ile ilgili istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gösteren prognostik bir göstergedir (86). Ki-67 tümörün nükleer derecesi, yaşı ve mitotik oranı ile güçlü bir korelasyon gösterir. Hücrelerin %50'sinden fazlası aşırı Ki67 ekspresyonu gösterirse tekrarlayan hastalık geliştirme riski yüksektir (87). Yüksek Ki67 ekspresyonu gösteren tümörler, sistemik kemoterapi almalıdır (88).

Meme kanserinin nüks yeri; lokal nüks, ameliyattan sonra memedeki tümör anlamına gelir ve radyasyon tedavisiyle iyi bir prognoza sahiptir. Ancak akciğer, karaciğer, beyin, kemik gibi çeşitli organlara uzak yayılım durumunda prognoz kötüdür (79).

Hastalıklı dönem; nükslerin yarıya yakını ilk 2 yıl içinde görülür. İlk tanıdan 5 yıl sonra nüks eden hastalıkta prognoz daha iyidir, ancak 2 yıl içinde nüks kötü sonuçlara yol açar. Ameliyat sırasında ve takip sırasında kemik iliğinde gizli metastatik hücrelerin ve izole tümör hücrelerinin (ITC) varlığı erken nüks ve meme kanserinden erken ölüm için prognostik faktörler olarak araştırılmaktadır (89).

Serum tümör belirteçleri; CA 15-3 ve CA 27.29 metastatik meme kanseri tedavisi gören hastalarda hastalık durumunu izlemek için yaygın olarak kullanılan prognostik faktörlerdendir (90).

Tanı yaşı, menapozal durum, ırk, sigara kullanımı, mamografik bulgular diğer prognostik faktörlerdendir. 35 yaşından küçük genç kadınlarda görülen erken evre meme kanseri, tümörün agresif ve yüksek dereceli doğası nedeniyle kötü bir prognoza sahiptir, yaşlı kadınlar ise daha iyi bir prognoza sahiptir (63).

Olumsuz prognostik özellikler arasında anlamlı kilo kaybı, düşük performans durumu ("Eastern Cooperative Oncology Group" [ECOG] performance status) ve artmış serum laktat dehidrojenaz (LDH) bulunmaktadır (91).

2.8.2 Prediktif faktörler

Prediktif faktörler belirli bir terapötik modaliteye yanıt verme olasılığı hakkında bilgi sağlayabilen, tedavi için hedef belirleyen faktörlerdir (63). Prediktif faktörler prognostik faktörler kadar net açıklanamamıştır.

HR (ER ve/veya PR) ve HER2 durumundaki değişiklikler hem prognostiktir, hem de prediktiftir. ER ve PR pozitif tümörlerin endokrin tedaviye cevap verme oranı yaklaşık %70 iken, ER ve PR negatif tümörlerinin endokrin cevap oranı % 5'ten azdır. HER-2 zenginliği de trastuzumaba yanıt için önemli bir prediktif faktördür (92).

HR durumu; Her ne kadar PR pozitif hastalarda endokrin tedaviyle daha iyi sonuçlara sahip olsalar da, PR durumu büyük ölçüde ER'ye bağlıdır. Bu nedenle PR'nin, özellikle ER durumu biliniyorsa, bağımsız olarak prediktif değere sahip olduğu düşünülmemektedir. ER'nin prediktif değeri randomize adjuvan tamoksifen çalışmalarında açıkça gösterilmiştir. ER pozitif hastalığı olanlarda tamoksifen, 15 yıllık takipte nüks riskini %39 ve ölüm riskini % 30 oranında azaltmıştır (93).

HER2 durumu; HER2 pozitif olan hem adjuvan, hem de metastatik hastalıkta HER2'yi hedefleyen tedavilerden faydalanabilecek hastaları tanımlayan bir prediktif faktördür (92).

PDL-1 ekspresyonu, BRCA1-2 mutasyon pozitifliği, meme tümörlerinin yeni nesil dizilimi hala üzerinde çalışılan konulardır.

2.9 Obezite ve Meme Kanseri

Obezite ve aşırı kilo DSÖ'nün tanımına göre sağlığa zarar verebilecek anormal veya aşırı yağ birikimi olarak tanımlanır. VKİ yetişkinlerde aşırı kilo ve obeziteyi sınıflandırmak için yaygın olarak kullanılan, kişinin kilosunun metre cinsinden karesine bölünmesiyle (kg/m^2) elde edilen basit bir indekstir. Obezite erişkinlerde VKİ'nin $\geq 30\text{kg/m}^2$ olması, fazla kilo ise VKİ'nin $\geq 25\text{kg/m}^2$ olması olarak tanımlanır (Tablo 6). DSÖ'nün araştırmalarına göre 2016 yılında 18 yaş ve üstü 1,9 milyardan fazla yetişkin (tüm nüfusun %39'u) fazla kilolu iken, 650 milyondan fazla yetişkin (tüm nüfusun yaklaşık %13'ü) de obezdi. Dünya çapında obezite prevalansı 1975-2016 arasında yaklaşık olarak üç kat artmıştır (94).

Tablo 6: DSÖ VKİ (kg/m^2) sınıflaması (94) .

VKİ (kg/m^2)	Nutrisyonel durum
<18.5	Düşük kilolu
18.5-24.9	Normal kilolu
25-29.9	Pre-obez (fazla kilolu)
30.0-34.9	Obez sınıf I
35-35.9	Obez sınıf II
40≥	Obez sınıf III

VKİ: Vücut kütle indeksi

Obezite ve aşırı kilolu olmak dünya genelinde düşük kilolu olmaktan daha çok ölümle ilişkilidir (95). Obezite ve aşırı kilonun temel nedeni alınan kalori ile harcanan kalori arasındaki enerji dengesizliğidir. Kentlerde yaşamak, ulaşımın araçlarla sağlanması, sedanter yaşam, yağ ve şekerden zengin gıdalardan beslenme, fiziksel aktivitenin azalması bu artışın önde gelen nedenlerindendir. Artmış VKİ kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, dejeneratif eklem hastalıkları, endometrium, meme, over, prostat, karaciğer, safra kesesi, kolon, ve böbrek kanserleri için önemli bir risk faktörüdür (Tablo 7). VKİ'deki artış risk ile doğru orantılıdır (96).

Tablo 7: Obezitenin yol açtığı hastalıklar (97).

1. Metabolik komplikasyonlar • Metabolik sendrom • Tip 2 diyabet, insülin direnci, hiperinsülinemi • Dislipidemi	6. Sindirim sistemi hastalıkları • Safra kesesi hastalığı • Yağlı Karaciğer Hastalığı • Gastroözofajiyal Reflü Hastalığı
---	---

• Hipertansiyon	
2. Kalp ve damar hastalıkları	7. Kanser
• Serebrovasküler hastalık	• Meme
• Konjestif kalp yetersizliği	• Kolon
• Koroner kalp hastalığı	• Dişi üreme: serviks, endometrium, over
• Hipertansiyon	• Safra kesesi
• Tromboembolik hastalık	• Prostat
3. Solunum sistemi hastalıkları	8. Obezitenin mekanik komplikasyonları
• Obezite-hipoventilasyon sendromu	• Osteoartrit
• Uyku apne	• Artmış karın içi basıncı, herni
4. Polikistik over sendrom	9. Psiko-sosyal komplikasyonlar
	• Depresyon
	• Yeme bozuklukları
5. İmmün sistem disfonksiyonu	

Obezite ve fazla kilo tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarının artışı ile ilişkilidir (95, 98, 99). Kanserler de obeziteye bağlı ölümlerin önemli bir kısmını içerir (98, 100, 101). 2003 yılında ABD'de obezite ve aşırı kilonun erkeklerdeki tüm kanser ölümlerinin %14'ünden ve kadınlarda % 20'sinden sorumlu olduğu tahmin edilmiş olup (101), bu durum obez ve aşırı kilolu kişilerde kanserin daha kötü sonuçlanması ile tutarlı bulunmuştur (100).

Obez bireylerdeki yağ dokusu inflamatuvar sitokinler ve medyatörler üreterek kanser invazyonu ve metastazına uygun bir ortam yaratır (102, 103).

Meme kanseri gelişmiş ülkelerde kadınlar arasında en sık görülen kanser nedeni olduğundan, obezitenin meme kanseri etyolojisindeki yerinin anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Obezite premenopozal ve postmenopozal kadınlarda meme kanseri riski üzerine farklı etkiler taşır.

2.9.1 Premenopozal kadınlarda obezite ve meme kanseri riski

ABD'de 2011-2014 yılları arasında 20 - 59 yaşları arasındaki premenopozal kadınların yaklaşık % 35'i obezdi (103). Meme kanseri tanımlı hastaların yaklaşık %20'si 50 yaşın altındadır. Obezite ile premenopozal meme kanseri riski arasında ters ilişki mevcuttur, obezite premenopozal kadınlarda kanser riskini azaltır (47, 48). Renehan ve ark. tarafından yapılan bir meta-analizde VKİ'deki her 5kg/m² artışın premenopozal meme

kanseri riskini yaklaşık %8 azalttığı ortaya konmuştur (104). Tüm çalışmalarda bu ters etki gösterilememiş olup, bu duruma kanserin HR pozitif veya negatif olması, veya etnik kökündeki farklılıklar neden olabilir (5, 6). Özellikle HR pozitif premenopozal meme kanseri ile obezite arasındaki ters ilişki çoğu çalışmada göstermiştir (48, 105, 106). Bu araştırmalar ABD’de Hispanik ve Hispanik olmayan beyaz kadın popülasyonunda aynı sonucu göstermiştir (105).

HR negatif ve üçlü negatif premenopozal meme kanserli kadınlarda obezite, HR pozitif hastaların tersine, yüksek riskle ilişkilidir (5, 106, 107). Çalışmalar VKİ’deki artış ile premenopozal üçlü negatif meme kanseri gelişme riski arasında kuvvetli ilişki saptamıştır (5, 106).

İnflamatuvar meme kanseri (IBC) agresif, hızlı gidişli bir hastalıktır (108). Obezite, premenopozal kadınlarda ER pozitif veya ER negatif olsun yüksek invaziv meme kanseri riski ile ilişkilidir (109). Yapılan bir vaka kontrol çalışmasında VKİ > 26.65 kg/m² olması premenopozal invaziv meme kanseri için 4 kat risk artışı ile sonuçlanmıştır (109).

2.9.2 Postmenopozal kadınlarda obezite ve meme kanseri riski

ABD’de 2011-2014 yılları arasında 60 yaş ve üstü kadınlar arasında obezite prevalansı yaklaşık %39’dur (103). Metabolik sendrom obezitedeki yükseliş ile artmaktadır (110) ve bu da postmenopozal meme kanseri riski ile ilişkilidir (111). İngiltere’de 50 ila 64 yaşlarındaki 1,2 milyon kadında yapılan çalışmada, obezite ile postmenopozal meme kanseri geliştirme riskinin yaklaşık %30 daha yüksek olduğu (100) ve diğer bir meta-analizde postmenopozal meme kanseri riskinin VKİ’deki her 5 kg/m²’lik artışla pozitif ilişkili olduğu saptanmıştır (104).

Bir çok çalışma postmenopozal HR pozitif meme kanseri riski ile obezite arasında güçlü bir ilişki göstermiştir (112). Bu ilişki Asya-Pasifik’ten gelen kadınlarda Kuzey Amerika, Avrupa ve Avustralya’dan gelenlere kıyasla daha güçlüdür (104).

2.9.3 Obez hastalarda meme kanseri mortalitesindeki artış

Obezite hem premenopozal, hem de postmenopozal meme kanseri tanılı hastalarda erken dönemde nüksle ve yüksek mortaliteyle ilişkili bulunmuş, ve meta-analizlerde doğrulanmıştır (45, 149). Amerikan Kanser Derneği'nin Kanser Önleme Çalışması II, 1982'den 1998'e kadar 495.477 kadını takip etmiş olup VKİ ile meme kanseri mortalitesi arasında pozitif bir ilişki olduğunu bildirmiştir (131). Diğer çalışmalar obezitenin daha büyük tümör, pozitif LN, daha kısa HS ve GS, daha fazla üçlü negatif tümör alt tipi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (113-115).

2.9.4 Meme kanserinde kemoterapi ve radyoterapiye yanıtta obezitenin etkisi

Obez hastalarda tedavide verilecek olan KT ve radyasyon dozları tartışma konusudur. Obez meme kanseri hastalarında eşlik eden komorbiditeler nedeniyle KT dozları azaltılmaktadır (46). Merkezler toksisiteyi azaltmak için KT dozu hesaplamasında kullanılan vücut yüzey alanını (VYA) rutin olarak 2 m² ile sınırlar (113), fakat adjuvan KT ve radyoterapi doz yoğunluğunun azalması tedavide daha kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Obez hastalarda gerçek vücut ağırlığına göre hesaplanan KT dozlarının verilmesi olumsuz yan etkileri arttırmamaktadır, ve tam doz adjuvan KT alan obez hastalarda görülen yan etkiler de obez olmayan hastalarla kıyaslandığında artmamıştır (114). Bununla birlikte azaltılmış KT dozları alan obez kadınların GS daha kısa bulunmuştur (115). Amerikan Klinik Onkoloji Derneği, VYA'dan bağımsız olarak KT dozunu hesaplarken gerçek vücut ağırlığının kullanılmasını önermektedir (116).

2.10 Sarkopeni

Sarkopeni kas kütlesi ve kas gücünün progresif jeneralize kaybını ifade etmekte olan latince “*sarx (kas)*” ve “*penia (kayıp)*” kelimelerinin birleşiminden oluşmaktadır. Bu terim ilk olarak 1980'lerde Irvin Rosenberg tarafından vücut kompozisyonundaki ve ilgili fonksiyonlardaki önemli değişiklikleri tanımlamak için kullanılmıştır (12).

Sarkopeni için uzun süre ortaya net olarak konulmuş klinik bir tanım olmaması nedeniyle Avrupa Birliği Geriatri Derneği (EUGMS) 2009 yılında tanı kriterleri oluşturmak için Avrupa Birliği Geriatri Derneği Sarkopeni Çalışma Grubu'nu (“European Working Group on Sarcopenia in Older People” - EWGSOP) oluşturmuştur. EWGSOP 2010'a göre sarkopeni fiziksel yetersizlik, yaşam kalitesinin düşmesi ve mortalite gibi kötü sonuçlara yol açabilen, yaygın ve ilerleyen kas kütlesi

kaybının yanı sıra kuvvet kaybı ile kendini gösteren bir sendrom olarak tanımlanmıştır. Buna göre sarkopeni demek için kas kütlesiyle beraber kas gücünün ve performansının da azalmış olması gerekir (12).

Araştırmacılar kas kütlesi ve kas gücü kaybının birbirleriyle orantılı olması ve kas gücü kaybının sarkopeninin nihai sonucu olmasına rağmen iki teriminin birbirinin yerine kullanılmamasını önermiştir. Sarkopeninin sadece yaş ya da hastalıkla ilişkili kas kütlesi kaybını tanımlamak için kullanılmasını, böylelikle sarkopeninin kas gücünün kaybıyla ilişkisinin ayrı olarak tartışılmasını ve adlandırılmasını tavsiye etmiştir (117). Özellikle kanser hastaları için kullanılan mevcut sarkopeni tanı kriteri kas kütlesinin sağlıklı erişkinlere göre iki standart sapma (SD) altında saptanması şeklindedir (118, 119).

2.10.1 Sarkopeninin patogenezi

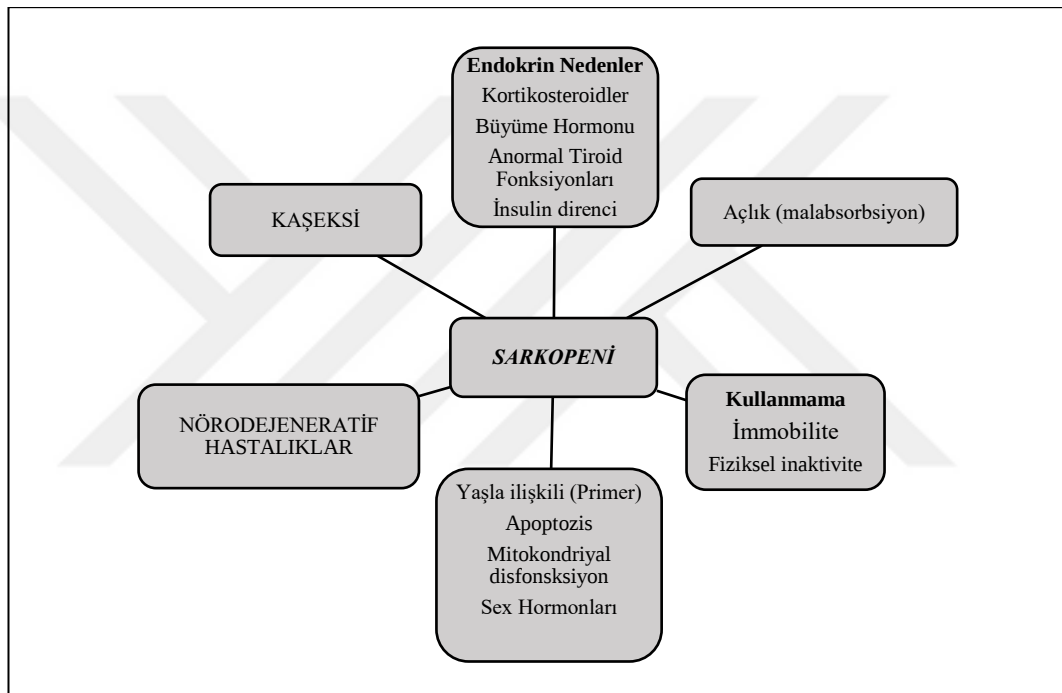
Sarkopeni oluşumunda ve ilerlemesinde rol oynayabilecek çeşitli mekanizmalar vardır (Şekil 4). Bunlar son derece karmaşık ve multifaktöriyel olup tanısız yaklaşımı zorlaştırır ve spesifik olmayan tedaviye yol açar (12).

Bu mekanizmalar aşağıda özetlenmiştir (12, 120):

- Artan yaş ile beraber kastaki özellikle tip 2 fiberlerin azalması ile ortaya çıkan İKK kaybı,
- Fiziksel hareketsizlik ile artan İKK ve kuvvet kaybının hızlanması,
- Motor korteks atrofisine bağlı İKK kaybı, nörotransmitterlerdeki değişiklikler, hızlı kasılma liflerinin kaybı ile ortaya çıkan yavaş kasılma liflerinin baskın hale gelmesi, motor ünitesi kaybı ve yeniden organizasyonundan sorumlu motor nöronlarının kaybı ile ortaya çıkan nöromusküler değişiklikler,
- Protein sentezi (anabolizma) ve proteoliz (katabolizma) arasındaki dengesizlik sonucu olarak ortaya çıkan İKK kaybı, (yaşlanma ile anabolizmanın azalması protein yenilenmesindeki bazal bir bozukluğa bağlı olmayıp, postprandiyal anabolik direnç olarak bilinen gıda alımına anabolik yanıtın körelmesine bağlıdır.)
- Özellikle seks hormonları (testosteron, dehidroepiandrosteron), kortizol, D vitamini, büyüme hormonu (GH), insülin benzeri büyüme faktörü 1(IGF-1) ve

miyostatinin adipogenez ve proteolizin aktivasyonu üzerine etki ederek ortaya çıkardığı İKK'deki değişiklikler,

- Yaşlanmayla birlikte mitokondrial disfonksiyona bağlı ortaya çıkan hücrel antioksidan mekanizmalardaki bozukluklar ve kasta reaktif oksijen radikallerin birikimi sonucu oluşan kas işlev kaybı,
- Yaşlı bireylerde artan C-reaktif protein (CRP), interlökin-6 (İL-6) ve tümör nekrozis faktörün (TNF) kas kaybını tetiklemesi.



Şekil 4: Sarkopeni oluşum mekanizmaları (12).

2.10.2 Sarkopeninin sınıflandırılması

Sarkopeni yaşlılarda daha sık görüldüğü için geriatrik bir sendrom olarak tanımlansa da her yaş gurubunda maligniteler, endokrin bozukluklar, inflamatuvar hastalıklar gibi kronik inflamasyon ve katabolizma ile giden birçok kronik hastalığın prognoza katkıda bulunan nedeni veya sonucu olabilir (121). Yaş ilişkili sarkopeni beslenme, nöropatik süreç, hormonal ve immünolojik etkenler ve fiziksel inaktiviteden kaynaklanmaktadır. Altta yatan primer bir neden olmayıp sadece yaşa bağlı sarkopeniye *primer sarkopeni*, özel bir neden söz konusu olduğunda ise *sekonder sarkopeni* olarak adlandırılır.

Sekonder sarkopeni fiziksel aktivite, malign hastalıklar, malnütrisyon ya da metabolizma hızı artışına sebep olabilen diğer inflamatuvar hastalıklar ve beslenmeyle ilişkili olmak üzere sınıflandırılabilir (**Tablo 8**). Yaşa bağlı sarkopeni ile hastalığa özgü sarkopeni arasında ayırım yapmak zordur, çünkü bu durumlar arasında karşılıklı sıkı etkileşimler mevcuttur.

Tablo 8: Etiyolojiye göre sarkopeninin sınıflandırılması (12).

PRİMER SARKOPENİ	
Yaş ilişkili sarkopeni	İleri yaş dışında saptanabilir bir etken yok
SEKONDER SARKOPENİ	
Aktivite ilişkili sarkopeni	Yatak istirahati, sıfır yer çekimi maruziyeti
Hastalık ilişkili sarkopeni	İleri organ yetmezlikleri, inflamatuvar hastalıklar, maligniteler, endokrin hastalıklar (Kronik inflamasyon-artmış katabolizma durumu)
Beslenme ile ilişkili sarkopeni	Yetersiz enerji ve/veya protein alımı, malabsorbsiyon, ya da malabsorbsiyona neden olan hastalık ya da ilaçlar

2.10.3 Kas kütlesinin değerlendirilmesi

Kas kütlesini değerlendirmek için çoğunluğu dolaylı birçok olası yöntem vardır.

MRI ve BT: İKK'ni değerlendirmede altın standartlardır. Ancak yüksek maliyet, yüksek radyasyon, teknik zorluklar nedeniyle günlük klinik kullanım için sınırlamalar getirir, ve daha çok klinik araştırmalarda tercih edilir. Her iki yöntem de deri altı ve visseral yağlar arasında ayırım yaparak kemik, kas, iç organlar ve yağ dokusunu ölçebilir. Kas miktarını ve kalitesini, hücre içi ve dışı miyoselüler lipid pozisyonunu ölçebilir ve lif tipi kompozisyonu tahmin edebilirler (122).

Dual enerji Xray absorpsiyometrisi (DXA): toplam vücut kompozisyonunu tahmin etmek için referans yöntemdir. DXA düşük radyasyon, yüksek hız, düşük maliyet ile kas, yağ ve kemik kütlesi ölçümlerini sağlar. Sonuçlar vücut kalınlığından, hidrasyon durumu ve su tutmadan etkilenebilir. Ek olarak, İKK ödem ve obezite varlığında olduğundan yüksek tahmin edilebilir. Bu yalancı etkiyi en aza indirmek için ekstremite kas kütlesi (ASM) boy (ASM/boy²) veya VKİ (ASM/VKİ²)'nin karesi ile oranlanabilir.

Biyoelektrik empedans analizi (BIA): dolaylı olarak tüm vücut elektriksel iletkenliği yoluyla İKK'ni ölçer.

USG: doku kalınlığını, tek tek kasların kesit alanını ölçebilir, kas kaybını tanımlayabilir. Ayrıca yüksek test-tekrar test güvenilirliği ile kas kalitesini değerlendirebilir (122).

Antropometri: portatif, kullanımı kolay, ucuz ve invaziv olmayan bir tekniktir. Orta kol ve baldır kası çevresi yaşlılarda hem sağlığı, hem de beslenme durumunu yansıtır, ve sağ kalımı tahmin eder (123).

Sarkopeninin değerlendirilmesi için cinsiyete göre ayırım yapılarak tanımlanmış referans değerler ve standart vücut kompozisyonu ölçümleri gereklidir. Kas kütlesi kesim noktaları ölçüm metodlarına göre ayrı ayrı değerlendirildiğinde;

- BT görüntüleme ile belirlenen SMI erkekler $<52,4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, kadınlar $<38,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ olarak belirlenmiştir (EGWSOP).
- Ülkemizde sarkopeni eşik değerlerini bulmak amacıyla Bahat ve ark. tarafından yapılmış olan çalışmada BIA yöntemi kullanılmış, ve erkekler için $9,2 \text{ kg}/\text{m}^2$ ve kadınlar için $7,4 \text{ kg}/\text{m}^2$ sınır olarak belirlenmiştir (124).

Ülkemizde BT ile ilgili net medyan cut-off değerleri sunan yayınlar yoktur, genelde çalışmalarda EWGSOP cut offları kullanılmıştır (9, 12, 125). EWGSOP başka popülasyonların “cut-off” noktalarını referans almaktan ziyade, yapılan çalışma popülasyonunun normatif verilerini kullanmayı önerir.

2.11 Sarkopeni ve Meme Kanseri

Meme kanseri için geleneksel prognostik fatörlerin yanı sıra yeni klinik veya biyolojik belirteçlerin tanımlanması hastalık yönetimi için gerekli olup, devam eden araştırmaların amacıdır. Bu sebeple kas miktarı ve yoğunluğu dahil diğer vücut kompozisyonu parametreleri son zamanlarda prognostik faktör olarak araştırılmaktadır (126). Önceki çalışmalarda kanser hastalarında sarkopeni varlığının ameliyat sonrası komplikasyonlarda (127), KT toksisitesinde artış (9) ve kısa GS (128) gibi olumsuz klinik sonuçlarla ilişkili olduğunu bildirmiştir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda sarkopeninin akciğer, mide ve kolorektal kanser gibi bazı kanser tiplerinde hastalarda ölüm riskini artırabildiğini göstermiştir (9). Sarkopeninin meme

kanseri mortalitesi için bir risk faktörü olup olmadığını inceleyen çalışmalarda tutarsızlıklar vardır (13, 14).

2.12 Sarkopenik obezite ve meme kanseri

Sarkopenik obezite sarkopeninin ve obezitenin bir arada bulunması olarak tanımlanır (12). Hem sarkopeni, hem de obezite metabolik bozukluklar, morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (129). Feliciano ve ark.nın meme kanseri tanılı hastalarda yaptığı bir çalışmada toplam yağ dokusu yüksek olan hastaların mortalitesi yağ dokusu düşük olanlarla karşılaştırıldığında daha yüksek göstermiştir. En yüksek mortalite sarkopenik obezlerde görülmüştür. Tek başına VKİ ile mortalite arasında zayıf bir ilişki saptanmış olup, vücut kompozisyonundan dolayı bazı hastalarda olumsuz sonuçlar doğuracak şekilde yanlış sınıflandırmalara neden olmuştur. Obezitenin sarkopeni ile beraber değerlendirilmesinin daha doğru olacağı belirtilmiştir (11).

Sarkopeni kasın kantite ve kalitesini beraber değerlendiren bir terimdir. Kasın kantitesi yani İKK'ni ölçerken SMI gibi parametreler kullanılırken, kasın kalitesini değerlendirmede kas gücünü de kasın kütlesi ile beraber ölçmeliyiz. Perkisas ve ark.nın yaptığı çalışmada kasların içindeki yağ birikimi olarak adlandırılan miyosteatozun hastalıklarda mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuş, ve burada sorumlu mekanizmanın intramusküler yağın kasın dayanıklılık ve fonksiyonunu azaltmasına bağlı olduğu düşünülmüştür (130).

3 GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1 Örneklemenin Tanımlanması

Çalışmaya patolojik/histolojik olarak meme kanseri tanısı alan (erken evre, de-novo metastatik, metastatik), Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Tıbbi Onkoloji Polikliniği'nde Ocak 2012 -Aralık 2017 tarihleri arasında tedavi ve takip edilmiş veya edilmekte olan, tedavi öncesinde evreleme amacıyla çekilen abdomen BT ve/veya PET/BT'si olan, 18 yaş üstü, ve tüm demografik verilerine ulaşılabilen hastalar dahil edilmiştir.

Dahil Edilme Kriterleri

1. Doku biyopsisi ile kanıtlanmış invaziv meme kanseri tanısı olması
2. 18 yaşından büyük olması
3. Gerekli antikanser tedavilerinin (kemoterapi/hormonal tedavi) yapılmış olması
4. İKK ölçümü için gerekli olan tedavi öncesi evreleme abdominal BT ve/veya PET/ BT görüntülerinin erişilebilir olması
5. Hastanın takip ve tedavisinin kliniğimizde yapılmış olması
6. Dosyasında gerekli demografik bilgilerinin tam olması
7. Kadın cinsiyet

Dışlanma Kriterleri

1. 18 yaşından küçük olması
2. İKK ölçümü için gerekli tetkiklere ulaşılamaması
3. Hastanın sağkalım analizine dahil edilecek süre kadar takipte kalmaması
4. Gerekli demografik bilgilerinin dosyasında olmaması
5. Erkek cinsiyet

Hastanemiz Tıbbi Onkoloji Polikliniği'nde Ocak 2012-Aralık 2017 tarihleri arasındaki takipli hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı ve meme kanseri tanısı alan kayıtlı 2125 hasta bulundu. Tedavi öncesi, tanıdan sonraki ilk 6 ay içinde evreleme amaçlı çekilen PET/BT veya abdomen BT görüntülemeleri merkezimizde yapılmış olup erişilebilen, ve klinik dosyasında bakılması planlanan verileri tam olan 176 hasta değerlendirmeye alındı. Evre I-IV olan hastalar dahil edildi. Çalışma örnekleme Şekil 5'de ayrıntılı sunulmuştur.

Tıbbi onkoloji polikliniğinde hasta takip dosyalarından doğum tarihi, tanı tarihi, tetkik tarihi, sigara kullanım öyküsü, boy (m), kilo (kg), ECOG performans durumu, biyopsi tarihi, operasyon tarihi, tümör histolojisi, HR (ER/PR) durumu, HER2 durumu, tanı anındaki evresi (AJCC TNM), metastaz bölgeleri, tedavi tipi ve içeriği, meydana gelen toksisiteler, sağ kalımla ilgili tarihler kaydedildi. VKİ ve VYA, hastaların boy ve kilosu kullanılarak hesaplandı ve kaydedildi. Tanı anında yapılmış olan hemogram, CRP, LDH, ALP, albümin, kalsiyum, CEA, CA15-3, CA 125, CA 19-9, total bilirubin vb. laboratuvar testleri not edildi. Çalışmada kullanılan hasta bilgi formu Tablo 9' da gösterilmiştir. Çalışma protokolü Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (Protokol no: 09.2019.1027, Tarih: 06.12.2019).

Tablo 9 :Hasta bilgi formu

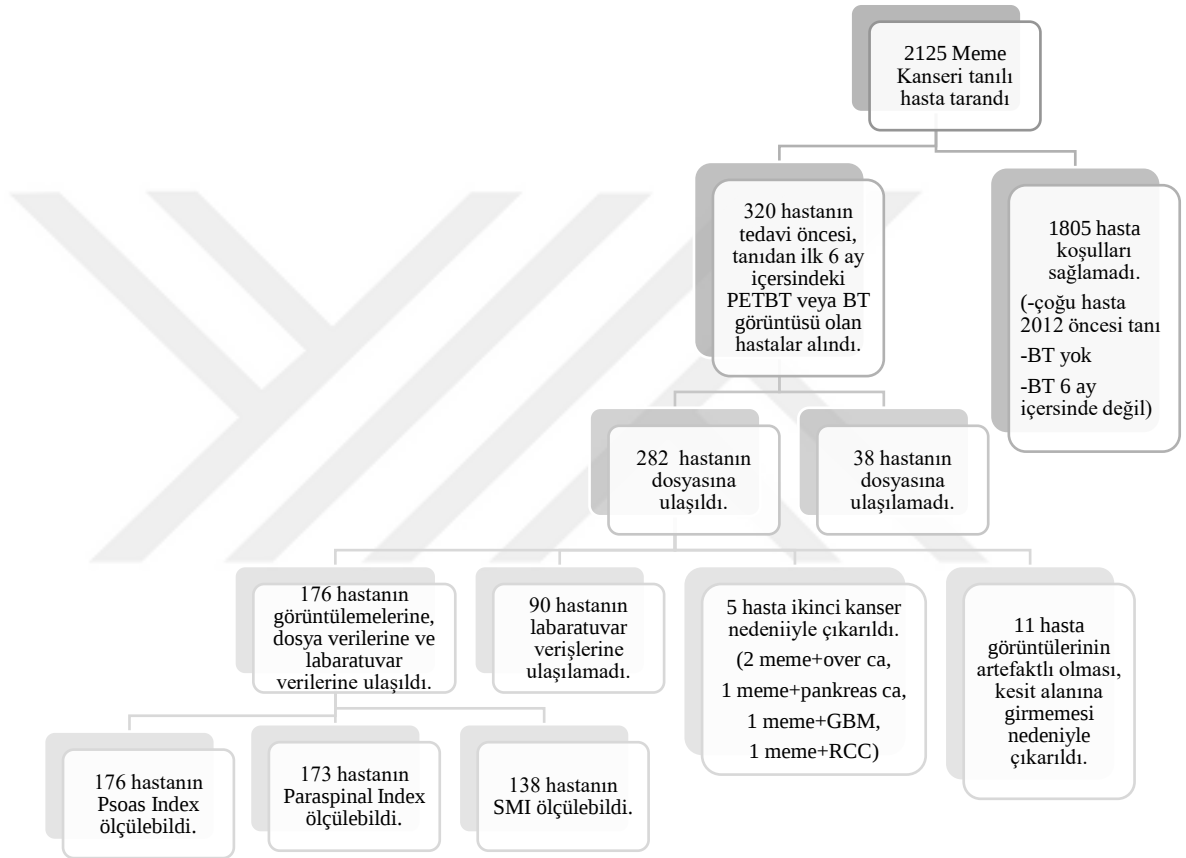
HASTA BİLGİ FORMU			
AD SOYAD:			
TC NO:		DOSYA NO:	
YAŞ:			
BOY(m):	KİLO(kg):	VYA:	VKİ:kg/m ² :
TANI/ PATOLOJİK TİP/ TANI ŞEKLİ:			
SİGARA KULLANIMI:			
KT/CERRAHİ: var/yok			
CERRAHİ:			
Histoloji:	ER/PR:	/	HER2: Ki67:
Cerrahi tipi:			
PATOLOJİ:			
Histoloji:	Vasküler/lenfatik/perinöral invazyon:	Grade:	Ki67:
T(cm):	Kapsül dışına yayılım:	ER/PR:	/
Lenf nodu:	Ext.intraduktal comp:	Her2neu:	
Cerrahi sınır:	Multifokalite:	FISH:	
Neoadjuvan tedavi etkisi:			
Evre T N M:			
KT TARİHİ VE TÜRÜ:			
Neoadjuvan:			
Adjuvan:	İlk adj kt:		
Metastatik:	1. seri :	2. seri:	
Nüks:			
Radyoterapi planı: Var / yok			
Hormonal Tedavi: Var /yok			
NÜKS/ PROGNOZ:			
TANI TARİHİ:			
EKSİTUS TARİHİ:			
ECOG PS:			
TANI ESNASINDA GÖRÜNTÜLEME TÜRÜ/TARİHİ:			
İNDEKSLER:			
Skeletal Muscle Index (SMI) cm²/m²:			
Psoas Index (PI) (total psoas kas alanı/boyun metrekaresi cm²/m²):			
Paraspinal Index (PSI) (total paraspinal kas alanı/boyun metrekaresi cm²/m²):			
Myosteatoz L3 (L3 kas dansitesi - kas dansitesinin standart deviasyonu):			
Myosteatoz L4 Psoas (L4 psoas kas dansitesi - kas dansitesinin standart deviasyonu):			
Myosteatoz L4 Paraspinal (L4 paraspinal kas dansitesi - kas dansitesinin standart deviasyonu):			

Muscle Mass and Composition Index(MMCI) L3 (L3 kas dansitesi - kas dansitesinin standart deviasyonu)/boy²:

Muscle Mass and Composition IndexL4 psoas (L4 psoas kas dansitesi - kas dansitesinin standart deviasyonu)/boy²:

Muscle Mass and Composition Index L4 paraspinal (L4 paraspinal kas dansitesi - kas dansitesinin standart deviasyonu)/boy²:

SMI: Skeletal Muscle Index,PI: Psoas Index,PSI: Paraspinal Index,MMCI: Muscle Mass and Composition Index



Şekil 5: Çalışma örnekleme

3.2 Görüntüleme analizi

Bu çalışmada hastaların sarkopenik olup olmadıklarını değerlendirmek için rutin tanı ve takip protokollerinde mevcut olan PET/BT ve/veya abdomen BT görüntüleri kullanıldı. Tedavi öncesi evreleme amaçlı çekilmiş olan görüntüler tek bir radyoloji uzmanı tarafından analiz edildi. İskelet kas alanı (SMA) hesabı için L3 lomber vertebra seviyesindeki total kas alanı (psoas, paraspinal, kuadratus lumborum, transversus

abdominis, rektus abdominis, eksternal ve internal oblik kaslarının total yüzey alanı) kullanıldı. Beraberinde total kasların dansitesi ve standart sapmaları hesaplandı. İskelet kası dansitesini ayırmak için “Hounsfield Unit” (HU) değerlerinden yararlanıldı. İskelet kas dokusu için -29 ile +150 HU arasındaki değerler kullanıldı (9).

3.3 Çalışmanın tasarımı ve kullanılan istatistiksel indeksler

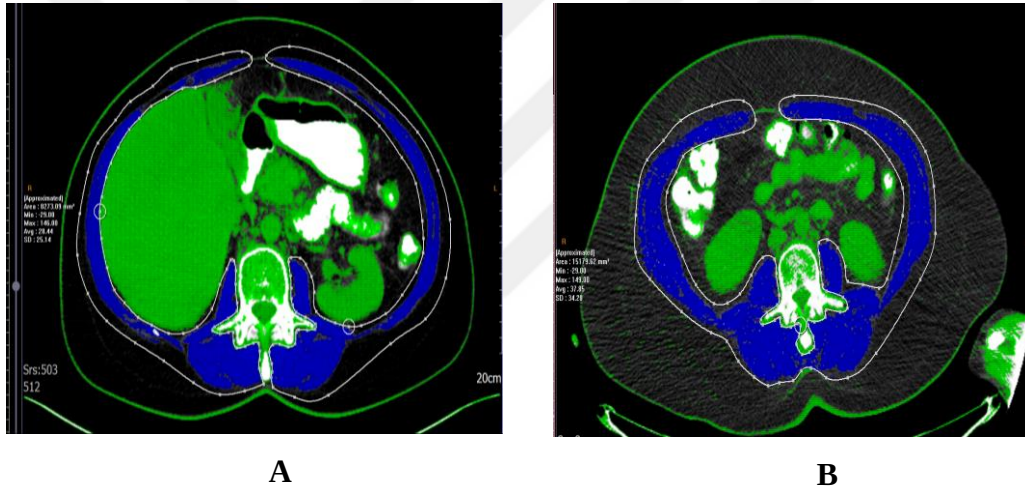
Hastaların demografik özellikleri, risk faktörleri kaydedildi. VKİ, Ağırlık (kg) / boy² (metre) formülü ile hesaplandı. VKİ ≥ 30 (kg/m²) olanlar DSÖ kriterlerine uygun olarak obez kabul edildi. Hastalar ECOG performans durumuna (PS) göre 4 ayrı gruba dahil edildi. Hastanemiz biyokimya laboratuvarı tarafından kullanılan tetkik çalışma kitlerine göre normal referans değerleri ve kesim noktaları kullanıldı. Buna göre normal sınır değerler lökosit (WBC) sayısı için 4000-10000/μl, nötrofil sayısı için 1400-6200/μl, lenfosit sayısı için 1200-3100/μl, trombosit için 150.000-440.000/μl, ALT için 10-40 U/L, total bilirubin için 0-1,3 mg/dL, CRP için 0-5 mg/L, albümin için 3,5-5,4 g/dL, CEA için 0-4,3 μl, CA 15-3 için 0-35 U/ml idi.

Tek bir radyoloji uzmanı tarafından manuel olarak L3 seviyesindeki iskelet kaslarının tüm alan sınırları belirlendi. Kas alanı milimetrekaire (mm²) olarak ölçüldü. SMI hesabı için santimetrekaireye (cm²) çevrilerek metre cinsinden boyun karesine bölündü (cm²/m²) (9). Ayrıca mevcut 176 hastanın örnek çalışmalar gözetilerek L4 seviyesindeki sağ ve sol paraspinal ve psoas kas alanları ayrı ayrı ölçüldü, sağ ve sol toplanarak toplam psoas kas alanı ve toplam paraspinal kas alanı mm² cinsinden bulundu. Bu kasların dansitesi ve dansitelerinin standart sapmaları ölçüldü. Psoas kas alanı ve paraspinal kas alanı cm²ye çevrilerek boyun karesine (m²) oranlanarak “Psoas Index” (PI) ve “Paraspinal Index” (PSI) hesaplandı. Çalışmamızda “cut-off” değerlerimizi belirlerken ülkemiz de BT kullanılarak ölçülen SMI için belirlenmiş net “cut-off” değere rastlanmadı, bu nedenle çalışmamızda EWGSOP un kadınlar için önerdiği SMI<38,5 cm²/m² değerini kullanıldı.

Sarkopenik obeziteyi beraber değerlendirmek amaçlı VKİ ≥ 30 kg/m² olan hastalar obez ve SMI < 38,5 cm²/m² olanlar sarkopenik kabul edildi (Şekil 6 A). VKİ ≥ 30 kg/m² ve SMI <38,5 cm²/m² beraber sağlayanlar sarkopenik obez grubunu oluşturdu.

Hastalar sarkopenik obez, sarkopenik olmayan obez, sarkopenik obez olmayan, sarkopenik ve obez olmayan olmak üzere 4 gruba ayrıldı.

İskelet kası içersindeki yağ oranını (myosteatoz) ölçmek amaçlı L3 total kas alanı, L4 psoas total kas alanı, L4 paraspinal total kas alanlarının dansiteleri ayrı ayrı hesaplandı. “Kas dansitesi-Kas dansitesinin standart deviasyonu” formülü ile myosteatoz ölçülmek istendi, hastalar buna göre değerlendirildi. “Kas dansitesi-Kas dansitesinin standart deviasyonu” boyun karesine bölünerek “Muscle mass and composition index” oluşturuldu ve hastalar buna göre kategorize edildi. Şekil 6 (A ve B)’da sırasıyla sarkopenik olan ve olmayan iki hastanın L3 vertebra kesitindeki İKK çizimi yer almaktadır.



Şekil 6: A. SMI<38,5 cm²/m² olan sarkopenik hasta; B. >38,5 cm²/m² olan sarkopenik olmayan hasta (Mavi renkli alanlar hastaların İKK’sini göstermektedir).

3.5 İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analiz için SPSS (version 23.0: SPSS) programı kullanıldı. Evre 4 hastalar için progresyonsuz sağ kalım (PFS1) birinci basamak tedavi başlangıcından progresyon tarihine veya progresyon gelişmemişse eksitus veya hasta halen sağ ise son vizit tarihine kadar geçen süre (ay) olarak; GS birinci basamak tedavi başlangıcından eksitus veya hasta halen sağ ise son vizit tarihine kadar geçen süre (ay) olarak; HS erken evre hastalar için tanı anından hastalığın relaps ya da metastaz yaptığı tarihe kadar geçen süre, hastalığı tekrarlamayan hastalarda hastalığının tekrarlamadığını teyit ettiğimiz süre sensörlenerek geçen süre (ay) olarak hesaplandı. Antropometrik veriler

ve klinikopatolojik özelliklerin sağ kalıma etkilerinin analizinde Kaplan-Meier yöntemi, ve tek değişkenli analizde log-rank testi kullanıldı. Tek değişkenli analizlerde sayısal verilerin dağılım şekli Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testi ile belirlendi. Sağ kalım için bağımsız prognostik faktörlerin saptanması için tek değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı veya anlamlıya yakın ($p<0,1$) olan değişkenler ile Cox regresyon modeli oluşturuldu. İstatistiksel anlamlılık için güven aralığı %95 ve iki taraflı p değeri $<0,05$ olarak kabul edildi.

Tek değişkenli analizde anlamlı çıkan prognostik indekslerin birinin diğerlerinden daha prediktif olup olmadığını belirlemek için, alıcı işletim karakteristiği (ROC) analizleri yapıldı ve eğri altındaki alanı (AUC) hesaplandı.

Cox regresyon analizine literatürde meme kanserinin sağ kalımı etkileyebileceği düşünülen faktörler (tek değişken analizde p değeri anlamlı olan ve/veya kollar arasında hasta sayısının dengeli dağıldığı görülen), ve tek değişkenli analizde sağ kalımda belirgin fark olan parametreler alındı.

4 BULGULAR

4.1. Demografik Veriler

4.1.1 Başlangıç Demografik ve Laboratuvar Bulguları

Çalışmaya katılan 176 hastanın tamamı kadındı. Hastaların medyan izlem süresi 76.4 aydı (min-max. 5,2-98,4 ay, %25-75, 71-85 ay). Ortalama tanı yaşı $51,5 \pm 11,5$ (min-maks. 22-84) saptandı. Başvurudaki ortalama VKİ $30,3 \pm 5,6$ kg/m² (min-maks. 19-45,3) olarak hesaplandı. Ortalama boy $1,57 \pm 0,07$ m. (min-maks. 1,41-1,79), ortalama ağırlık $75,1 \pm 13,4$ kg.'dı (min-maks. 48-119). Sigara kullanım öyküsü olan 47 (%27) hasta vardı, ve ortalama kullanım miktarı 4,65 paket-yıldı. Demografik ve laboratuvar veriler Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10: Demografik veriler ve laboratuvar verileri

Sayılar veriler	Ortalama	SD	Medyan	Min.-Maks.	Dağılım*
Tanı yaşı	51,5	11,5	51,3	22-84	anormal
Sigara (paket-yıl)	4,65	11	0	0-80	anormal
Boy (m)	1,57	0,07	1,58	1,41-1,79	anormal
Ağırlık (kg)	75,1	13,4	72,5	48-119	anormal
VKİ (kg/m ²)	30,3	5,6	29,55	19-45,3	anormal
Hgb (g/dl)	12,0	1,42	12,2	7,9-16,1	anormal
WBC /µl	6,76	3,12	6,3	2,4-38,4	anormal
Nötrofil /µl	4,23	2,77	3,8	0,7-33,6	anormal
Lenfosit/ µl	1,80	0,66	1,7	0,5-4,5	anormal
Monosit/ µl	0,55	0,29	0,5	0,1-2,6	anormal
Trombosit (bin)	273	105	252	124-855	anormal
Total protein	6,5	0,7	6,4	5,9-7,4	Normal
Albumin	3,8	0,4	3,85	3,34-4,2	Normal
CRP**	21,6	23,8	22	0,09-42,4	anormal
Kreatinin	0,68	0,11	0,67	0,56-0,81	Normal
ALT	14	2,16	14,5	11-16	Normal
ALP	78,5	3,1	78,5	75-82	Normal
LDH	317,5	57	332,5	236-369	Normal
Kalsiyum	9,37	0,37	9,4	8,9-9,8	Normal
Total Bilirubin	0,55	0,32	0,49	0,23-1	Normal
Tanı CEA	4,64	3,5	3,97	1,3-9,34	Normal
Tanı CA 15-3	66,6	97	26,6	4,2-209	Normal
Tanı CA 125**	223	420	17,9	4,3-854	anormal
Tanı CA 19-9**	12,1	9,5	11,9	2,1-22,5	Normal

SD: Standart sapma; Min.-Mak.: Minimum-maksimum; Hgb: Hemoglobin; WBC: lökosit sayısı; ALP: Alkalen fosfataz; LDH: Laktat dehidrogenaz; CRP: C-Reaktif protein, CEA: Karsinoembriyonik antijen; CA: Karsinojenik antijen

***CRP seviyesi parametresinde 160 hasta, Ca125 parametresinde 137 hasta, Ca19-9 parametresinde ise 146 hastanın verisi yoktur, bu nedenle bu parametreler ileri analizlere dahil edilmemişlerdir. Not:KS: Kolmogorov-Smirnov testi; SW: Shapiro-Wilk testi (sayısal değişkenlerin dağılım şeklini belirlemede kullanılan testler)*

Hastaların başvuru evresi ve ECOG PS durumu Tablo 11’de özetlenmiştir.

Tablo 11: Başvuru evresi ve ECOG PS durumu

	PS 0	PS 1	PS 2	Toplam
M0	127	12	0	139
M1	23	11	3	37
Tüm hastalar	150	23	3	176

PS: ECOG performans skoru; M0: metastaz yok; M1: metastaz var

Hastaların 132’sinde (%75) İDK ve 9’unda (%5) İLK vardı. Multifokalite 40 hastada görülürken, %45 tümör grad 2 idi. Hastaların %51’inde lenfatik invazyon (LI), %29’unda vasküler invazyon (VI), %19’unda perinöral invazyon (PNI), %5,6’sında lenf nodunda ektrakapsüler invazyon (ECE), %47’sinde peritümöral lenfositik yanıt (PTLY) saptandı. Hastaların 6’sında cerrahi sınır pozitif. Otuzyediy hasta M1’di (Tablo 12).

Tablo 12: Tümör histolojisi

	Alt grup	n	%
Histolojik tip	İDK	132	75
	İLK	9	5,11
	mikst	6	3,41
	diğer	14	7,95
	bilinmiyor	15	8,52
Multifokalite	var	40	22,73
Grad	1	10	5,68
	2	80	45,45
	3	40	22,73

	Alt grup	n	%
HR ve HER2'ye göre:	HER2+/HR-	13	7,4
	Üçlü negatif	15	8,5
	Luminal A	46	26,1
	Luminal B	101	57,4
Lenfatik invazyon (LI)	var	90	51,14
Vasküler invazyon (VI)	var	51	28,98
Perinöral invazyon (PNI)	var	34	19,32
Peritümöral lenfositik yanıt (PTLY)	var	83	47,16
Ekstrakapsüler ekstansiyon (ECE)	var	10	5,68
Cerrahi sınır	pozitif	6	3,41

LI: lenfatik invazyon; VI: vasküler invazyon; PNI: perinöral invazyon; ECE: LN'unda ekstrakapsüler invazyon; PTLY: Peritümöral lenfositik yanıt;HR:hormon reseptörü

Çalışma yapıldığı anda erken evre (M0) olan hastaların tümör özellikleri Tablo 13'de verilmiştir. Ortalama tümör boyutu $2.4 \pm 1,3$ cm (0,2-8), ortalama metastatik LN sayısı $1,9 \pm 3,55$ (0-23) idi.

Tablo 13: Çalışma yapıldığı dönemde erken evre olan hastaların tümör özellikleri

Sayılar veriler	Ortalama	SD	Medyan	Min-Max
Tümör boyutu (cm)	2,4	1,3	2,3	0,2-8
Metastatik LN sayısı	1,9	3,55	1	0-23
Çıkarılan toplam LN sayısı	9,15	7	6	0-30
	n	%		
T evresi				
Tis	3	2,21		
T1	47	34,56		
T2	79	58,09		
T3	4	2,94		
T4	3	2,21		
N evresi	n	%		

Sayılar veriler	Ortalama	SD	Medyan	Min-Max
N0	67	48,55		
N1	49	35,51		
N2	15	10,87		
N3	7	5,07		
M durumu (çalışma yapıldığı dönemdeki)	n	%		
M0	139	78,9		
M1	37	21,02		

SD: standart sapma; T: tümör boyutu; N: lenf nodu; M1: metastaz var; M0: metastaz yok; n: hasta sayısı

İlk başvuru anında hastaların 13'ü (%7) denovo metastatik olup, 13 denova metastatik hasta dışında kalan 163 hastanın 160'ına (%98) primer meme cerrahisi uygulanmıştır. **(Tablo 14).** Burada denovo metastatik hastalar dışındaki 24 metastatik hastada ilk cerrahi sırasında erken evre olduğu düşünülmesine rağmen evreleme amaçlı çekilen görüntülemelerde metastatik olduğu saptanmıştır.

Tablo 14: Primer meme cerrahisi

	Primer meme cerrahisi	
	Yok	Var
İlk tanıda M0	3	160
İlk tanıda M1 (de novo metastatik)	11	2

M0: metastaz yok; M1: metastaz var

Hastaların HR, HER2 durumu ve Ki67%'si Tablo 15'de özetlenmiştir. M0 hastaların %86'sında ER pozitif, %71'inde PR pozitif, M1 hastaların %83'ünde ER pozitif, %66'sında PR pozitif saptanmıştır. Üçlü negatif grupta 14 hasta vardı. M0 hastalar için Ki67 %'si; %34 hastada $\leq$ %10 pozitif, %20 hastada %11-19 pozitif, %43 hastada $\geq$ %20 saptanmıştır **(Tablo 15).**

Tablo 15: HR durumu, HER2 durumu, Ki67 %'si

	ER		PR	
	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif
M0	19	120	39	100
M1	6	30	12	24

		PR	
		Negatif	Pozitif
ER	Negatif	25	0
	Pozitif	26	124

	HER2	
	Negatif	Pozitif
M0	100	39
M1	33	4

Ki67%	n	%
≤ %10	47	34
% 11-19	28	20
≥ %20	60	43

	Hormon reseptörü		
	Negatif	Pozitif	Toplam
HER2 negatif	14	118	132
HER2 pozitif	11	32	43

	Ki67%’sine göre hasta sayısı		
Gruplar	≤ %10	% 11-19	≥ %20
HR + ve HER2 –	45	27	36
HR+ ve HER2 +	9	4	16
HER2 + VE HR -	0	1	9
Üçlü negatif	1	1	11

ER: östrojen reseptörü;PR:progesteron reseptörü;M0:metastaz yok;M1: metastaz var

Hastalara uygulanan tedaviler; Opere olan 121 hasta adjuvan sistemik tedavi aldı, 19 hasta almadı. Yirmiüç hasta lokal ileri hastalık nedeniyle neoadjuvan sistemik tedavi aldı (tamamı antrasiklin – taksan +/- trastuzumab [9 hasta]). Neoadjuvan tedavi alan 23 hastanın 20’sinde patolojik tam yanıt gözlendi. Onüç hasta de novo metastatik hastalık nedeniyle palyatif sistemik KT aldı. Tedavi yaklaşımlarına ait ayrıntılı bilgi Tablo 16’da özetlenmiştir.

Tablo 16: Tedavi tipleri

	Neoadj trastuzumab	Adjuvan RT	Adjuvan KT	Adjuvan trastuzumab	Adjuvan hormon tx	
					Tamoksifen	Aromataz inhibitörü
Neoadjuvan sistemik KT yok (n=19)	0	13	0	1	3	15
Neoadjuvan sistemik KT var (n=23)	9	22	0	9	9	8
Adjuvan sistemik KT var (n=121)	0	118	121	33	52	49

	antrasiklin	antrasiklin + taksan	antrasiklin + taksan + trastuzumab
Adjuvan KT alan hastalar (n=121)	31	63	33

antrasiklin : AC, EC veya CEF ; antrasiklin + taksan : AC / EC sonrası taksan (dozetaksel / paklitaksel); CEF sonrası dozetaksel.

Hastaların 13 tanesi de-novo metastatik olup, diğer hastaların izleminde farklı 24 hastada relaps/metastaz gözlemlendi, ve toplam M1 hasta sayısı 37 olarak saptandı. Metastaz bölgeleri: multiple metastazı olan hastalarda 17 (%45) hastada kemik, 16'sında (%43) akciğer, 13'ünde (%35) karaciğer, 19'unda (%51) uzak LN (batın/inguinal +/- aksiller/supraklaviküler LN), 1 hastada beyin metastazı şeklinde saptandı (Tablo 17). İlk relaps/ metastaz bölgesi olarak akciğer 9 (%24), beyin 1, yumuşak doku 1, supraklaviküler LN 1, periton 1, multiple bölgede 1, meme 5, mediastinal LN 1, kemik 8, karaciğer 5, aksiller LN 2 hastada saptandı.

Tablo 17: Metastaz özellikleri

	Kemik met.	Akciğer met.	Karaciğer met.	Uzak LN met.	Beyin met.
M1 hastalar (n=37)	17	16	13	19	1

M1: metastaz var; met. : metastaz

4.1.2 Kas ölçümlerine ait tanımlayıcı veriler

Yüzotuzsekiz (%78) hastanın L3 vertebra SMI ölçülebildi. Hastaların 62'si (%45) obezdi, ve 25'inde (%18) sarkopeni saptandı. Beş hasta (%3) hem sarkopenik hem de obezdi (tablo 20). Hastaların 57'si (%41) sarkopenik olmayıp obez, 20'si (%14) sarkopenik olup obez değil, 54'ü (%39) ne sarkopenik ne de obezdi(Tablo 18). Sarkopenik hastaların %80'i obez değildi. Ancak sarkopenik obez hasta yüzdesi az olduğu için “olay azlığı” nedeniyle hem sarkopenik hem obez olan hastalarda HS/GS/PFS bakılamadı. Mevcut gruplarda alt grup analizler yapıldı.

Tablo 18: Sarkopeni ve obeziteye göre hasta dağılımı

	Sarkopeni Var	Sarkopeni Yok
Obezite Yok	20 (%14)	54 (%39)

	Sarkopeni Var	Sarkopeni Yok
Obezite Var	5 (%3)	57 (%41)

4.2 Görüntüleme Analizleri

4.2.1 SMI'nin değerlendirilmesi

Hastaların L3 vertebradan ölçülen abdominal, paraspinal ve psoas kas alanı hastanın boyunun karesine bölünerek standart yöntem ile SMI hesaplanmış olup, 138 hastanın SMI verisine ulaşılabilmektedir. L3- SMI için ortalama (SD) 44,7 (8,1), ortanca (min-max): 44,1 (4,7-68,4) şeklinde saptanmıştır. Otuzsekiz hastanın (%21) L3 vertebra kas alanı görüntüsüne teknik nedenler dolayısıyla ulaşılamadığı için bu hastalarda sarkopeni değerlendirilememiştir. 176 hastanın L4 psoas kas alanı ve dansitesi, L4 paraspinal kas alanı ve dansitesi ölçülmüştür (**Tablo 19**).

Tablo 19: Hastaların sarkopeni için SMI ölçümleri ve olası indeksler

Kullanılan indeksler	n	Ortalama (SD)	Ortanca (min-max)	%25-75
Standart ölçüm indeksi				
L3 SMI (cm²/m²)	138	44,7 (8,1)	44,1 (4,7-68,4)	39,85 – 49,3
Olası ölçüm indeksleri				
L4 Psoas Indeks(PI) (Psoas kas alanı/boy ²)(cm ² /m ²)	176	3,1 (0,68)	3 (1,4-5,02)	2,6 – 3,5
L4 Paraspinal Indeks(PSI) (Paraspinal kas alanı/boy ²)(cm ² /m ²)	173	7,7 (1,24)	7,7 (3,95-11,37)	6,9 – 8,47

SMI: Skeletal Muscle Index, PI: Psoas Index, PSI: Paraspinal Index, MMCI: Muscle Mass and Composition Index, n: Hasta sayısı

4.2.2 Tahmini ölçüm değeri belirleme ve sağ kalım analizi

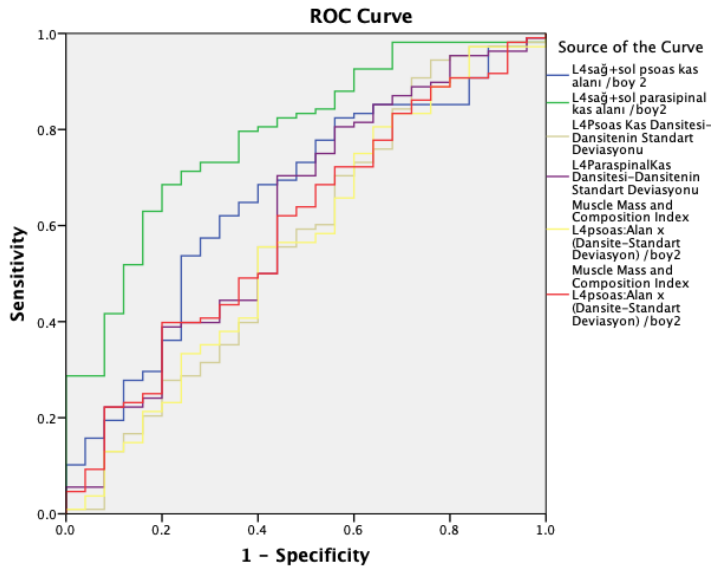
176 hastanın L4 psoas kas alan ölçümü ve 173 hastanın L4 paraspinal kas ölçümü mevcut olup diğer hastalar için bu ölçümlerin sarkopeni için SMI yerine kullanılabilirliği tahmin edilmeye çalışıldı. Bu amaçla hastaların ölçülen cm² cinsinden kas alanları ve dansiteleri incelendi (**Tablo 20**). En anlamlı olabileceği düşünülen, L4

kas ölçümleri sarkopeniyi ne kadar tahmin edebiliyor bunu araştırmak amaçlı ROC curve analizi yapıldı (Şekil 7).

Tablo 20: Sarkopeni varlığını tahmin etmede L4 kas ölçümleri

Sarkopeni varlığını tahmin etmede L4 kas ölçümleri			
	AUC	% 95 GA	p
L4 psoas alan (cm ²)	0,657	0,54-0,77	0,015
L4 paraspinal alan (cm ²)	0,782	0,69-0,88	0,000
L4 psoas dansite - dansite SD	0,568	0,43-0,7	0,29
L4 paraspinal dansite - dansite SD	0,619	0,49-0,75	0,064
L4 psoas MMCI	0,563	0,43-0,69	0,33
L4 paraspinal MMCI	0,597	0,47-0,72	0,13

MMCI: Muscle Mass and Composition Index; AUC: Eğri altında kalan alan



Şekil 7: L4 kas alan ölçümlerinin ROC grafiği

ROC analizi incelenen prognostik indeksler arasından L4 paraspinal kas alanının AUC (eğri altında kalan alan) değeri 0.782 olup diğerlerinden daha yüksek saptandığından, sarkopeni durumunu en iyi gösteren parametrenin L4 paraspinal kas alanı olduğu gözlemlendi (Şekil 7).

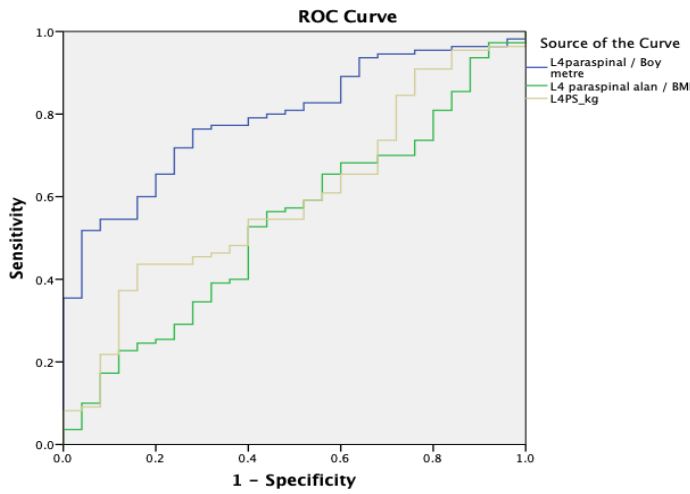
İkinci aşamada bu parametrenin hastalar arasında standardize edilmesi gerekliliği düşünüldü. Bu parametre kilo, VKİ, VYA, boy gibi ölçümlere bölünerek hastalar arasında standardize edilmeye çalışıldı.

Standardizasyon amaçlı yapılan ROC grafiğinden en iyi sonucu L4 paraspinal kas alanı / boy (L4PS/B) (cm^2/m) ölçümü sağladı (AUC:0,792) (**Şekil 8**) (**Tablo 21**).

Tablo 21: Sarkopeni varlığını tahmin etmede L4 paraspinal kas ölçümleri

Sarkopeni varlığını tahmin etmede L4 paraspinal kas ölçümleri			
	AUC	% 95 GA	p
L4 paraspinal alan(cm^2) / VKİ	0,537	0,42-0,66	0,56
L4 paraspinal alan/ boy	0,792	0,71-0,88	0,000
L4 paraspinal alan / kg	0,594	0,48-0,71	0,14

AUC: Eğri altında kalan alan



Şekil 8: L4 paraspinal kas alan ölçüm ROC grafiği

Değerlendirmeye L4 paraspinal kas alanı/boy (cm^2/m) değeri alındı. Hastaları L4 paraspinal alan / boy ölçümünün medyan 4.89 değerini sarkopeni için “cut-off” olarak alıp $\leq 4,89$ vs $> 4,89$ şeklinde 2 gruba ayırdığımızda:

Sensitivite: $21 / (21 + 4) = 0,84$;

Spesifisite: $63 / (63 + 47) = 0,572$;

Pozitif prediktif değeri (PPD): $21 / (21 + 47) = 0,30$;

Negatif prediktif değeri (NPD) : $63 / (63 + 4) = 0,94$ olarak saptandı.

Sonuç olarak L4 paraspinal alan /boy parametresinin sarkopeniyi tahmin etmede %84 sensitif olduğu ve negatif prediktif değerinin %94 olduğu görüldü (**Tablo 22**). **L4 paraspinal alan /boy oranının $\leq 4,89(\text{cm}^2/\text{m})$ sarkopeni tanısı ile uyumlu kabul edildi.**

Tablo 22: L4 paraspinal alan/boy(cm^2/m), sarkopeni ilişkisi

Sarkopeni (L3 ölçümüne göre)				
	Gruplar	Var	Yok	Toplam
L4 paraspinal alan / boy	$\leq 4,89$ (sarkopenik)	21	47	68
	$> 4,89$	4	63	67
Toplam		25	110	135

Erken evre hastalarda L4 paraspinal alan / boy (cm^2/m) parametresinin sağkalıma etkisi araştırıldı:

- $\leq 4,89 \text{ cm}^2/\text{m}$ hastaların ortalama HS 90 ay (%95 GA 85,5-94,7),
- $> 4,89 \text{ cm}^2/\text{m}$ hastaların ortalama HS 86 ay (%95 GA 81-91,3),
- $\leq 4,89 \text{ cm}^2/\text{m}$ hastaların ortalama GS 96 ay (%95 GA 93,7-98,3),
- $> 4,89 \text{ cm}^2/\text{m}$ hastaların ortalama GS 89.6 ay (%95 GA 86-93,3) olarak saptandı (Tablo 23).

Tablo 23: Erken evre hastalarda, L4 paraspinal alan/boy ölçümü – sağ kalım ilişkisi

	Gruplar	Başvuru erken evre						p
		n	Relaps	mHS	p	Ölüm	mGS	
L4 paraspinal alan / boy	$\leq 4,89$ (sarkopenik)	79	11	ulaşılamadı	0,58	4	ulaşılamadı	0,07

		Başvuru erken evre						
	Gruplar	n	Relaps	mHS	p	Ölüm	mGS	p
	> 4,89	81	14	ulasılamadı		11	ulasılamadı	

n: Hasta sayısı; m: Medyan; HS: Hastalısız sağ kalım; GS: Genel sağ kalım

Metastatik hastalarda L4 paraspinal alan / boy parametresi ve sağ kalım ilişkisi tablo 26’da özetlenmiştir.

- $\leq 4,89 \text{ cm}^2/\text{m}$ hastaların ortalama GS 74,3 ay (%95 GA 63-85), ve
- $> 4,89 \text{ cm}^2/\text{m}$ hastaların ortalama GS 53,4 ay (%95 GA 43,6-63,1) olarak saptandı (Tablo 24).

Tablo 24: Metastatik hastalarda L4paraspinal kas alanı/boy ölçümü-sağkalım ilişkisi

		Metastatik evre (de novo veya izlemde metastatik)						
	Gruplar	n	PD	mPFS1	p	ölüm	mGS	p
L4 paraspinal alan / boy	≤ 4.89 (sarkopenik)	19	13	12 (3-21)	0,4	8	ulasılamadı	0,005
	> 4.89	17	13	6 (5,3-6,7)		14	46,7 (33,1-60,4)	

n: Hasta sayısı; PD: Progresyon; m: Ortalama;

Çalışmada yapılan kas ölçümlerinden sarkopeniyi en iyi tahmin ettiren ve tama yakın hastada ulaşılabilen “**L4 paraspinal kas alanının / boy**” oranı parametresinin sağ kalım analizlerinde kullanılmasına karar verildi. Bu parametrenin 4,89’dan yüksek olması (sarkopeni olmaması) kötü HS, PFS1 ve GS ilişkili saptandı, ve çalışma sonuçlarının kendi içinde tutarlı olduğu görüldü.

4.3 Sağ kalım Analizleri

4.3.1 Başvuru anında erken evre meme kanserli hastalarda tek değişkenli HS (hastalısız sağkalım) analizi

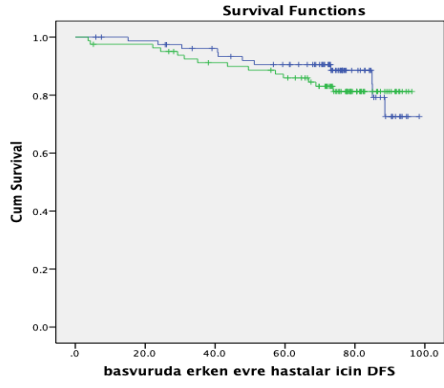
Hastaların 163’ü (%91) başvuru anında erken evre olup, bu hastaların demografik özelliklerinin tek değişkenli analizde HS’ye etkileri Tablo 25’de özetlenmiştir.

Medyan VKİ > 29,55 kg/m²'di, ve 85 hastada VKİ ≥ 30 kg/m² olarak bulundu. VKİ-HS ilişkisi anlamlı saptanmadı (p:0,9). Ortalama tanı yaşı 51,1 olup, 60 aylık HS her iki grupta benzerdi (genç grupta %89,2, yaşlı grupta %87,4, p:0,49). L4 paraspinal alan /boy (cm²/m) 79 hastada (%48) ≤ 4,89cm²/m'nin (sarkopenik) gelmiş olup medyan HS üzerine istatistiksel olarak anlamlı katkısı bulunmadı (p:0,58), ancak 60 aylık HS oranına bakıldığında sarkopenik olmayan grupta HS'da kısalma doğrultusunda trend gözlemlendi (Şekil 9 A). ECOG PS 0 olanlarda HS'de artış doğrultusunda trend görüldü (p:0,08) (Şekil 9 B).

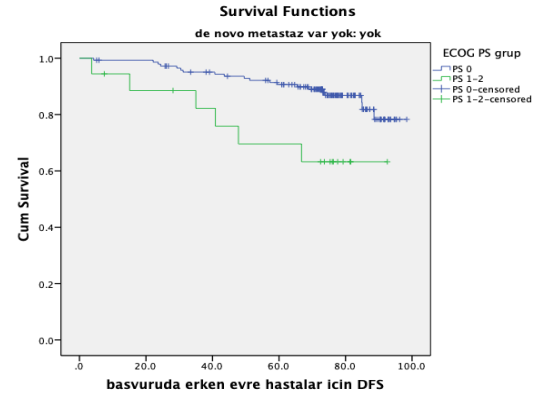
Tablo 25: Erken evre hastaların demografik özellikleri-HS ilişkisi

	Alt grup	n	Medyan	%95 GA	Log-rank p	60 aylık HS oranı (%)
Tanı yaşı	≤ 51	86	NR	-	0,49	89,2
	> 51	77	NR	-		87,4
Sigara (paket yılı)	yok	114	NR	-	0,87	88,3
	var	47	NR	-		88,2
Boy (m)	≤ 1,58	92	NR	-	0,81	89,7
	> 1,58	71	NR	-		86,7
Ağırlık (kg)	≤ 72,5	78	NR	-	0,96	86,4
	> 72,5	85	NR	-		88,7
VKİ	≤ 29,9	78	NR	-	0,9	88,4
	≥ 30	85	NR	-		88,5
ECOG PS	0	145	NR	-	0,08	90,6
	1-2	18	NR	-		69,6
L4 paraspinal /boy	≤ 4,89	79	NR	-	0,58	90,5
	> 4,89	81	NR	-		85,9

PS: ECOG performans skoru; VKİ: Vücut kitle indeksi



A



B

Şekil 9 :A. L4 paraspinal kas alanı /boy; B. ECOG PS ile HS ilişkisi (Kaplan-Meier grafiği)

Hastaların labaratuvar özelliklerinin tek değişkenli analizde HS'ye etkileri Tablo 26'de özetlenmiştir. Tanıdaki CEA değerinin sınır değeri 4.3 bulunmuş olup, >4,3 olması HS'de anlamlı kısalmaya (düşük vs yüksek CEA için 60 aylık HS oranı sırasıyla %57,1'e %89,9, p: 0,001) neden olmuştur (**Şekil 10**). LDH değerinin 248 değerinin üzerinde ve altında olan gruplarda 60 aylık HS oranları %91,9 ve %85,3 olarak görüldü, ve yüksek olan grupta HS artışı doğrultusunda trend (p: 0,09) gösterdi.

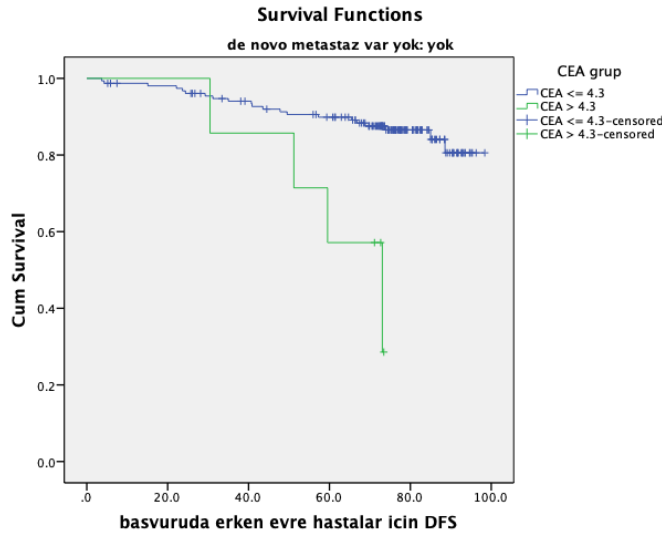
Tablo 26: Erken evre hastalarda labaratuvar - HS ilişkisi

	Alt grup	n	Medyan	%95 GA	Log-rank p	60 ay HS(%)
Hgb g/dl	≤12,2	83	NR	-	0,43	88,8
	> 12,2	80	NR	-		88,1
WBC /µl	≤6,3	83	NR	-	0,8	85,7
	>6,3	80	NR	-		91,1
Nötrofil /µl	≤3,8	90	NR	-	0,4	88,1
	>3,8	73	NR	-		88,8
Lenfosit /µl	≤1,7	87	NR	-	0,65	90,2
	> 1,7	76	NR	-		86,5

	Alt grup	n	Medyan	%95 GA	Log-rank p	60 ay HS(%)
NLR	≤2,18	82	NR	-	0,87	86
	> 2,18	81	NR	-		90,9
Monosit /µl	≤0,5	82	NR	-	0,87	86
	> 0,5	81	NR	-		90,9
Trombosit (10³)	≤252,5	82	NR	-	0,56	88,3
	> 252,5	81	NR	-		88,4
Total protein	≤6,4	9	NR	-	0,64	89
	> 6,4	154	NR	-		88,4
ALT	≤40	150	NR	-	0,38	88,1
	> 40	13	NR	-		92,3
ALP	≤ 120	144	NR	-	0,29	87,8
	> 120	19	NR	-		88,5
LDH	≤ 248	88	NR	-	0,09	85,3
	> 248	75	NR	-		91,9
Tanı CEA	≤ 4,3	155	NR	-	0,001	89,9
	> 4,3	7	73	52,5-93,7		57,1

NLR:nötrofil lenfosit oranı; Hgb: Hemoglobin; WBC: lökosit sayısı; ALP: Alkalen fosfataz; ALT:Alanin aminotransferaz, LDH: Laktat dehidrogenaz; CRP: C-Reaktif protein, CEA: Karsinoembriyonik antijen

NOT : CRP seviyesi parametresinde 160 hasta, Ca125 parametresinde 137 hasta, Ca19-9 parametresinde ise 146 hastanın verisi yoktur, bu nedenler bu parametreler ileri analizlere dahil edilmemişlerdir. Serum albumin, kreatinin, kalsiyum, total bilirübin ve Ca15-3 parametrelerinin alt gruplarında yetersiz hasta ve olay nedeniyle HS analizleri yapılmamıştır.



Şekil 10: Başvuruda metastazı olmayan hastalarda CEA - HS ilişkisi (Kaplan-Meier grafiği)

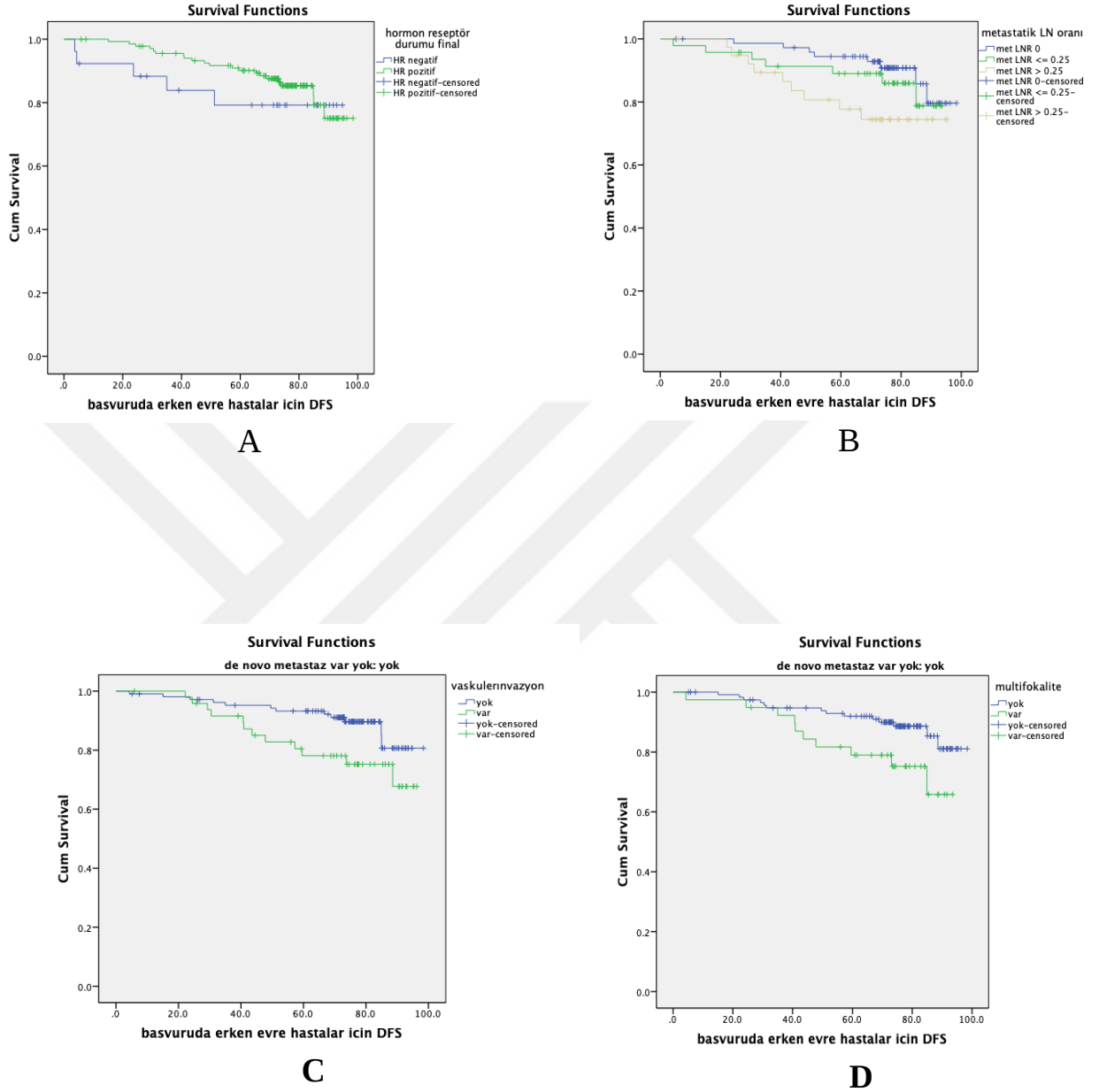
Erken evre hastalarda tümör özellikleri - HS ilişkisi Tablo 27’da özetlenmiştir. Burada histolojik tip, multifokalite, grad, LI, VI, PNI, ECE, cerrahi sınır, PTLY, patolojik T evresi (pT), patolojik N evresi (pN), HR durumu (Şekil 11. A.), HER2 durumu, Ki67 %’si değerlendirildi. Multifokalite varlığı (Şekil 11. D.) (p: 0,036), VI varlığı (Şekil 11. C.) (p: 0,047), cerrahi sınır pozitifliği (p: 0,014) olan hastalarda anlamlı kısa HS saptandı. LI varlığı (p: 0,053) HS’da kısalma doğrultusunda trend gösterdi. Metastatik LN/total LN oranı yüksek olanlarda HS anlamlı kısa saptandı (p: 0,035) (Şekil 11. B.).

Tablo 27: Tümör özellikleri - HS ilişkisi

	Alt grup	n	Medyan	%95 GA	Log-rank p	60 ay HS (%)
Histolojik tip	İDK	134	NR	-	0,2	90,5
	diğer	29	NR	-		79,2
Multifokalite	yok	118	NR	-	0,036	92
	var	39	NR	-		79
Grad	1	10	NR	-	NS	90
	2	79	NR	-		88,2
	3	68	NR	-		89
LI	yok	68	NR	-	0,053	94

	Alt grup	n	Medyan	%95 GA	Log-rank p	60 ay HS (%)
VI	var	88	NR	-	0,047	84,3
	yok	107	NR	-		93,3
	var	49	NR	-		78,1
PNI	yok	123	NR	-	0,46	90,8
	var	33	NR	-		80,5
ECE	yok	146	NR	-	0,83	88,5
	var	10	NR	-		90
Cerrahi sınır	negatif	156	NR	-	0,014	89,9
	pozitif	4	24,4	-		50
PTLY	yok	75	NR	-	0,55	91,7
	var	81	NR	-		85,8
p T	T1	57	NR	-	P: anlamlı değil	96,2
	T2	94	NR	-		85,5
	T3	9	NR	-		76,2
Metastatik/ total LN	0 (a)	74	NR	-	a vs c için 0,035	94,4
	≤ 0,25 (b)	47	NR	-		89
	> 0,25 (c)	39	NR	-		77,7
p N	negatif	74	NR	-	0,12	94,4
	pozitif	86	NR	-		84
HR durum	negatif	26	NR	-	0,49	79
	pozitif	137	NR	-		90
HER2 durum	negatif	122	NR	-	0,17	87,1
	pozitif	41	NR	-		92,5
Ki 67%	≤ %10	55	NR	-	P: anlamlı değil	92,5
	% 11-19	32	NR	-		87,2
	≥ %20	70	NR	-		86,1

LI:lenfatik invazyon; VI:vasküler invazyon; PNI:perinöral invazyon; ECE: LN'unda ekstrakapsüler invazyon; PTLY: Peritümöral lenfositik yanıt



Şekil 11: Başvuruda metastazı olmayan hastalar için A. HR durumu; B. Metastatik LN sayısı C. Vasküler İnvazyon; D. Multifokalite LN ile HS ilişkisi (Kaplan-Meier Grafığı)

4.3.2 Başvuru anında erken evre meme kanseri hastalarında çok değişkenli (Cox regresyon) HS analizi

Tanı anındaki CEA değerinin yüksekliği (p:0,001; HR: 11,2, %95GA: 2,75-45,01), ECOG PS 1-2 olması (p:0,01; HR: 5,2, %95GA: 1,494-18,465) ve cerrahi sınır pozitifliği (p: 0,007; HR: 12,7, %95 GA: 2,005-81,121) HS'ı kısaltan bağımsız değişkenler olup p değerleri anlamlı bulundu (Tablo 28). L4 paraspinal alan/boy (cm²/m) parametresinde anlamlı p değeri saptanmadı.

Tablo 28: Başvuruda erken evre olan hastaların HS - Cox regresyon analiz

		p	HR	% 95 GA (HR)	
				Alt sınır	Üst sınır
ECOG PS	PS1-2 vs 0	0,010	5,252	1,494	18,465
Multifokalite	var vs yok	0,455	1,437	0,555	3,717
VI	var vs yok	0,084	2,356	0,890	6,236
Cerrahi Sınır	pozitif vs negatif	0,007	12,752	2,005	81,121
pT evresi		0,318			
T_grup(1)	T2 vs T1	0,471	1,552	0,469	5,133
T_grup(2)	T3-4 vs T1	0,391	0,401	0,050	3,236
N evresi	pozitif vs negatif	0,300	1,781	0,597	5,310
HR	pozitif vs negatif	0,423	0,600	0,172	2,093
HER2	pozitif vs negatif	0,337	0,500	0,121	2,060
Tanı yaşı	> 51 vs ≤ 51	0,909	1,061	0,385	2,923
VKİ	≤ 29,9 vs ≥ 30	0,994	1,004	0,355	2,837
L4 paraspinal alan / boy	> 4,89 vs ≤ 4,89	0,472	1,476	0,510	4,268
LDH	> 248 vs ≤ 248	0,122	0,433	0,150	1,252
Tanı anında CEA	> 4,3 vs ≤ 4,3	0,001	11,127	2,750	45,018

HR Hazard oranı; GA:Güven aralığı; VKİ:Vücut kütle indeksi; HR:hormon reseptörü; VI:vasküler invazyon; LDH:laktat dehidrogenaz; CEA: Karsinoembriyonik antijen

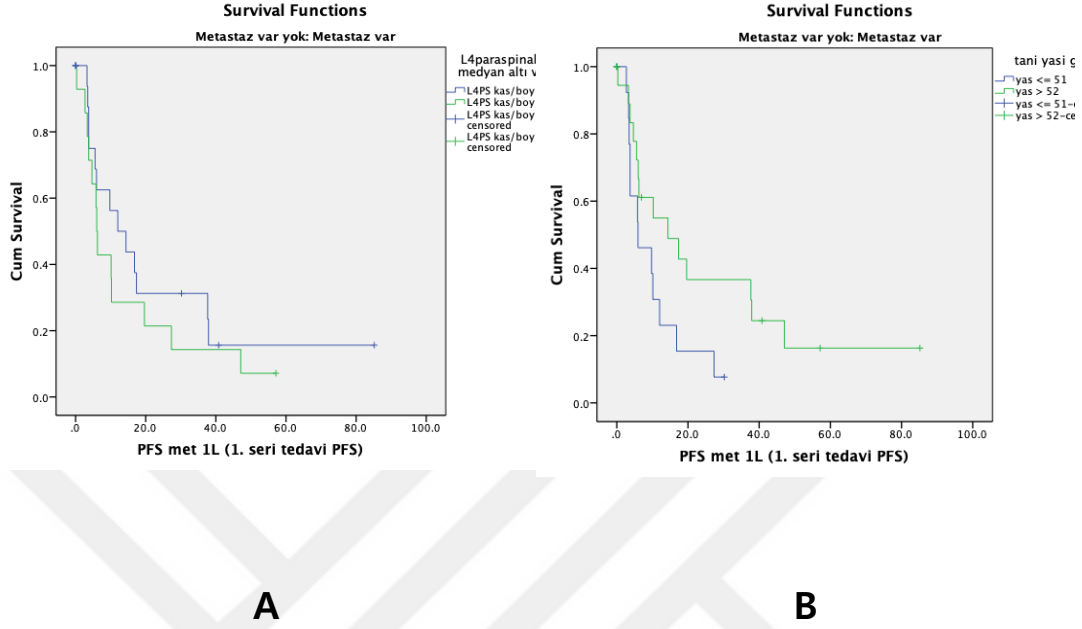
4.3.3 Metastatik evre (de novo veya izlemde metastatik) meme kanseri olan hastalarda, 1. progresyonsuz sağkalımı (PFS1) - Tek değişken analiz

Metastatik hastaların PFS1 analizinde bakılan demografik özellikler **Tablo 29'**de özetlenmiştir. Tanı yaşı ≤ 51 olanlarda 12 aylık PFS1 oranı %23'e kıyasla, 51 yaşından büyük hasta grubunda %55 olup PFS 1' de kısalma doğrultusunda trend gözlemlendi (Şekil 12. B.). VKİ grupları arasında PFS1'de anlamlı fark bulunmamıştır (p: 0,93). L4 paraspinal alan /Boy 4,89 cm²/m'dan yüksek olan grupta 12 aylık PFS1 oranı %28,6'ya kıyasla, $\leq 4,89$ cm²/m olanlarda %56,3 bulundu, p:0,39 olup yüksek grupta PFS1'de kısalma trendi gözlemlendi (Şekil 12. A.). ECOG PS durumunun PFS1'e anlamlı katkısı olmadığı görüldü (p:0,14). Sigara kullanımı parametresinin alt gruplarında yetersiz hasta ve olay olması nedeniyle PFS1 analizi yapılmamıştır.

Tablo 29:Metastatik hastaların demografik özelliklerinin - PFS1 ilişkisi

	alt grup	n	medyan	%95 GA	log-rank p	12 aylık PFS1 (%)
Tanı yaşı	≤ 51	14	6	0-13	0,063	23
	> 51	20	14,4	0,6-28,1		55
Boy (m)	$\leq 1,58$	22	10,2	0-21,9	0,9	49,5
	$> 1,58$	12	9,7	4,8-14,7		36,4
Ağırlık (kg)	$\leq 72,5$	22	10,2	7-13,4	0,87	47,4
	$> 72,5$	12	6	5,3-6,6		41,7
VKİ	$\leq 29,9$	20	10,1	2-18,3	0,93	47,1
	≥ 30	14	6,2	0-13,3		41,7
ECOG PS	0	20	6	0,5-11,3	0,14	33,6
	1-2	14	14,4	1,3-27,4		57,1
L4 paraspinal /boy	$\leq 4,89$	19	12	3-21	0,39	56,3
	$> 4,89$	14	6	5,3-6,7		28,6

PS: ECOG performans skoru; VKİ: Vücut kitle indeksi



Şekil 12: Metastatik hastalarda A. L4 parasipinal kas alanı /boy; B. Tanı yaşı ile PFS1 ilişkisi (Kaplan-Meier Grafiği)

Metastatik hastaların laboratuvar değerleri PFS1 ilişkisi **Tablo 30**'da özetlenmiştir. Metastaz sırasındaki CEA yüksekliğinin ilk seri sistemik tedavinin sağladığı PFS1 süresine anlamlı katkısı olmadığı görülmüştür (p:0,35). Serum total protein, albumin, kreatinin, ALT, ALP, kalsiyum, total bilirübin ve CA15-3 parametrelerinin alt gruplarında yetersiz hasta ve olay nedeniyle PFS1 analizleri yapılmamıştır.

Tablo 30: Metastatik hastalarda laboratuvar verileri - PFS1 ilişkisi

	Alt grup	n	Medyan	%95 GA	Log-rank p	12 ay PFS1 (%)
Hgb (g/dl)	≤12,2	17	10,1	4,7-15,6	0,9	39,2
	> 12,2	17	6,2	0-17,2		50
WBC /µl	≤6,3	17	6	0-15,4	0,28	42,9
	>6,3	17	14,4	0,3-28,4		60
Nötrofil /µl	≤3,8	17	10,1	2,7-17,6	0,78	42,2
	>3,8	17	10,1	2,7-17,6		42,2

	Alt grup	n	Medyan	%95 GA	Log-rank p	12 ay PFS1 (%)
Lenfosit / μ l	>3,8	17	9,7	1,9-17,6	0,85	46,7
	$\leq$ 1,7	16	10,1	2,7-17,5		45
	> 1,7	18	6,2	0-14,5		43,8
NLR	$\leq$ 2,18	19	10,1	4,5-15,8	0,98	41,2
	> 2,18	15	9,7	0-19,9		49
Monosit / μ l	$\leq$ 0,5	23	10,1	0,5-19,7	0,37	50
	> 0,5	11	6,2	4,3-8,2		29,6
Trombosit (10^3)	$\leq$ 252,5	14	6,2	0-13	0,78	42,9
	> 252,5	20	10,2	2,2-18,2		45,8
LDH	$\leq$ 248	18	5,9	4,7-7,3	0,25	37,5
	> 248	16	14,4	6,3-22,4		51,9
Tanı CEA	$\leq$ 4,3	23	14,4	4,5-24,2	0,35	51,6
	> 4,3	10	5,9	2,4-9,5		30

NLR:nötrofil lenfosit oranı; Hgb: Hemoglobin; WBC: lökosit sayısı; ALP: Alkalen fosfataz; ALT:Alanin aminotransferaz, LDH: Laktat dehidrogenaz; CRP: C-Reaktif protein, CEA: Karsinoembriyonik antijen

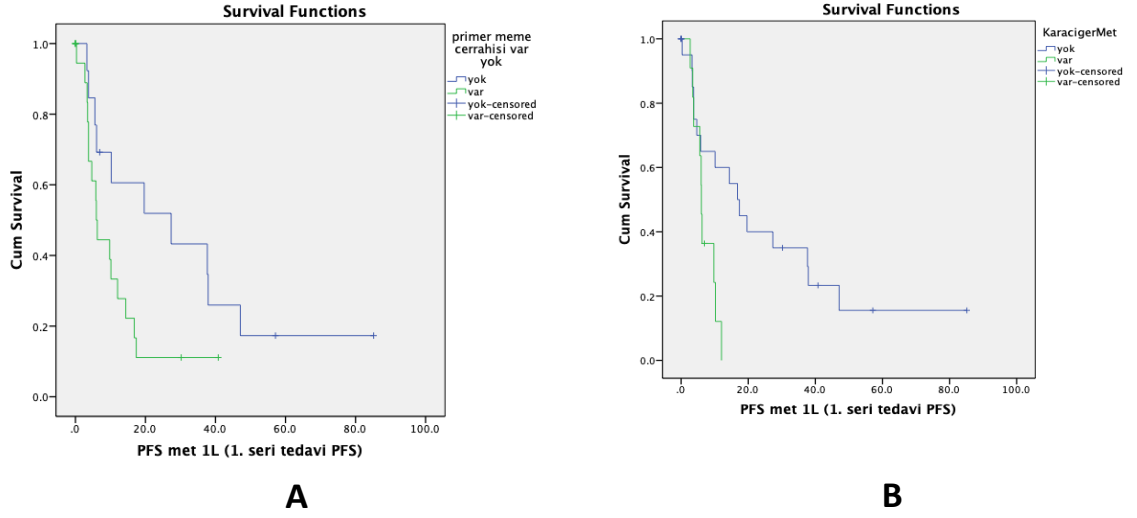
Metastatik hastaların tümör özellikleri PFS1 ilişkisi Tablo 31’de özetlenmiştir. Hastaların 26’sı (%70) İDK olup histolojik tiplerin PFS1’de anlamlı farkı saptanmamıştır. Primer meme cerrahisi geçirmemiş olan grupta 12 aylık PFS1 oranları %60.6’dır, ve opere hastalara (%33,3) kıyasla PFS1’de anlamlı artış (**p: 0,047**) bulunmuştur. 12 aylık PFS1 oranları de-novo metastaza ile başvuran hastalarda izlemde metastaz geliştirenlerle kıyasla hafif bir artış trendi göstermektedir (sırasıyla %53,8 ve %38,1, p:0,47) (Şekil 13. A.).

Karaciğer metastazı saptanmış hastalarda, metastaz olmayanlara göre anlamlı kısa 12 aylık PFS1 oranı vardır (sırasıyla %12.1 ve %60, **p:0,014**) (Şekil 13.B.).

Tablo 31: Metastatik hastalarda tümör özellikleri - PFS1 ilişkisi

	Alt grup	n	Medyan	%95 GA	Log-rank p	12 ay PFS1 (%)
Histolojik tip	İDK	26	10,1	3,2-17	0,98	45,5
	diğer	9	9,1	0-22,2		41,7
HR durum	negatif	6	3,7	1,2-6,2	0,36	16,7
	pozitif	29	12	5,5-18,6		51,2
HER2 durum	negatif	29	12	0-24,5	0,1	53,6
	pozitif	6	6	5,1-6,8		0
De novo metastatik	yok	22	6	5,1-6,8	0,47	38,1
	var	13	16,8	5,2-28,4		53,8
Primer meme cerrahisi	yok	13	27,3	0-55	0,047	60,6
	var	22	6	5,1-6,8		33,3
Kemik	yok	20	9,8	2,5-17	0,9	42,2
	var	15	10,2	2,6-17,9		46,7
Karaciğer	yok	24	16,8	10,2-23,4	0,014	60
	var	11	6	5,3-6,7		12,1
Akciğer	yok	20	10,1	1,8-18,5	0,68	43,2
	var	15	9,7	2,7-16,8		46,2
Uzak LN	yok	17	5,6	3,1-8	0,13	30
	var	18	12	3,4-20,6		55,6

HR:hormon reseptörü;LN:lenf nodu



Şekil 13: Metastatik hastalarda **A.** primer meme cerrahisi; **B.** karaciğer metastazı ile PFS1 ilişkisi (Kaplan-Meier Grafiği)

4.3.4 Metastatik meme kanseri hastalarında ilk seri tedavi ile sağlanan PFS1'i etkileyen bağımsız faktörler (cox regresyon analizi)

Takipte metastatik olan hastalarda primer meme cerrahisi geçirmek PFS1'de anlamlı kısaltmaya neden oldu (**p:0,01, HR:19,2, %95GA:1,891-195,16**) (Tablo 32). Hormon reseptörünün pozitif olması PFS1'de anlamlı uzamaya neden oldu (**p:0,03; HR:0,25, %95GA:0,071-0,89**). De-novo metastaz varlığı anlamlı olmasa da (**p:0,07; HR:3,56, %95GA:0,8-14,3**) PFS1'de kısalma doğrultusunda trend gösterdi. **L4PS/B (cm²/m) >4,89 cm²/m** olması anlamlı olmasa da PFS1'de kısalma doğrultusunda trend gösterdi (**p:0,07; HR: 3,54, %95GA:0,885-14,16**). VKİ, ECOG PS durumunun farklı gruplarında anlamlı PFS1 değişikliği saptanmadı.

Tablo 32: Metastatik hastalarda PFS1 için cox regresyon analizi

		p	HR	% 95 GA (HR)	
				Alt sınır	Üst sınır
Tanı yaşı	≤ 51 vs > 51	0,61	1,461	0,340	6,269

VKİ	$\leq 29,9$ vs ≥ 30	0,95	0,954	0,226	4,025
ECOG PS	PS 1-2 vs 0	0,48	0,630	0,177	2,248
L4 paraspinal alan /boy	$> 4,89$ vs $\leq 4,89$	0,07	3,542	0,885	14,166
LDH	> 248 vs ≤ 248	0,88	1,088	0,342	3,466
Tanı anında CEA	$> 4,3$ vs $\leq 4,3$	0,26	2,274	0,545	9,483
De Novo Metastaz	var vs yok	0,07	3,567	0,889	14,301
Primer meme cerrahisi	var vs yok	0,01	19,210	1,891	195,165
Karaciger Metastazı	var vs yok	0,40	1,695	0,489	5,880
Hormon reseptörü	(+) vs (-)	0,03	0,251	0,071	0,897
HER2	(+) vs (-)	0,39	1,707	0,498	5,857

VKİ: vücut kütle indeksi; CEA: karsinoembriyik antijen; LDH: Laktat dehidrogenaz

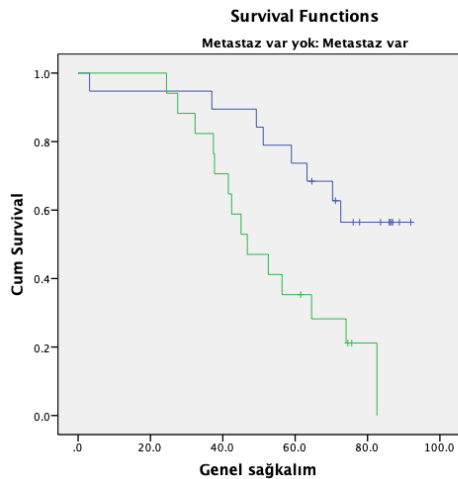
4.3.5 Metastatik evre (de novo veya izlemde metastatik) meme kanseri olan hastalarda GS - Tek değişken analiz

Metastatik evre (de novo veya izlemde metastatik) meme kanseri olan hastalarda demografik özelliklerin GS'a etkilerinin tek değişken analizi sonuçları Tablo 33'de özetlenmiştir. Ortalama tanı yaşı 51 bulundu. L4 paraspinal alan /boy parametresinin $>4,89$ cm²/m olması 48 aylık GS oranlarında anlamlı azalma saptandı (büyük olan grupta %47,1 iken, düşük olan grupta %89, **p: 0,005**) (Şekil 14.A.). VKİ, ve ECOG PS'unun GS'a anlamlı etkisi görülmedi (Şekil 14 B ve C). Sigara kullanımı parametresinin alt gruplarında yetersiz hasta ve olay nedeniyle GS analizi yapılmadı.

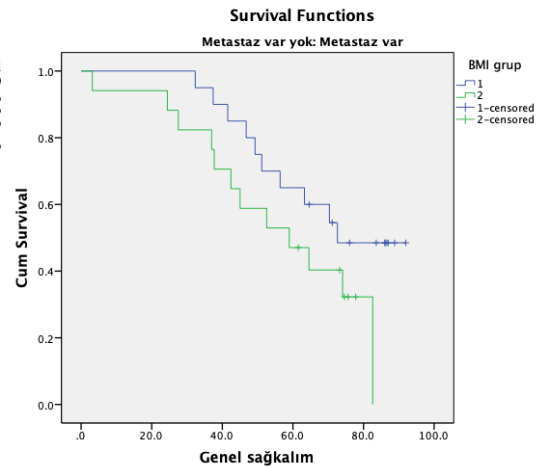
Tablo 33: Metastaik hastalarda demografik özellikler - GS ilişkisi

	Alt grup	n	Medyan	%95 GA	Log-rank p	48 ay GS (%)
Tanı yaşı	≤ 51	17	72,6	49-96	0,56	76,5
	> 51	20	63,2	29,7-97		65
Boy (m)	≤ 1.58	24	51,1	19,8-82,5	0,29	54,2
	> 1.58	13	72,6	57-88,1		92,3
Ağırlık (kg)	≤ 72.5	23	62,3	32-94,5	0,93	65,2
	> 72.5	14	70,3	55,8-84,9		78,6
VKİ	≤ 29,9	20	72,6	-	0,13	80
	≥ 30	17	59	34-84		58,8
ECOG PS	0	23	72,6	49,2-96	0,24	82,6
	1-2	14	42,4	0-92,7		50
L4 paraspinal alan /boy	≤ 4,89	19	NR	-	0,005	89,5
	> 4,89	17	46,7	33,1-60,4		47,1

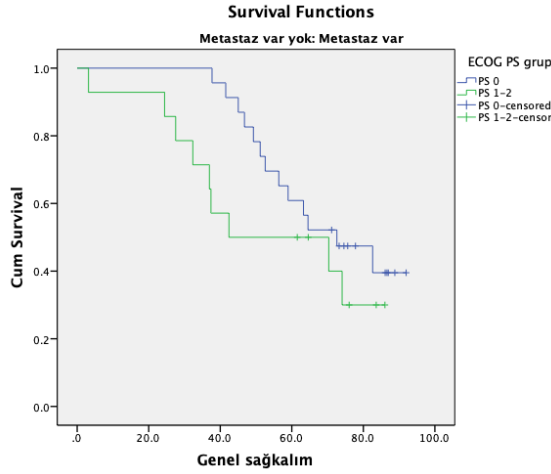
PS: ECOG performans skoru; VKİ: Vücut kütle indeksi



A



B



C

Şekil 14: Metastatik hastalarda A. L4 paraspinal alan / boy; B. VKİ; C. ECOG PS ile GS ilişkisi (Kaplan-Meier Grafiği)

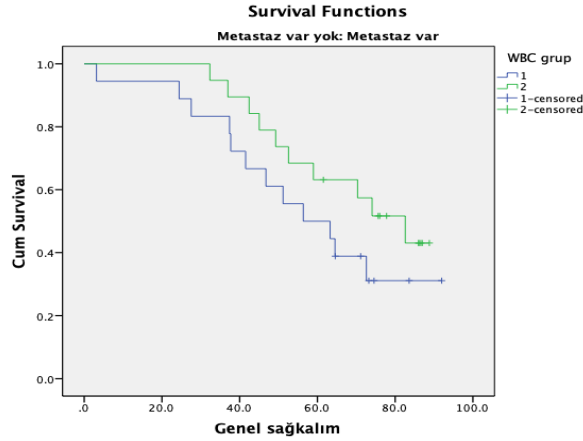
Metastatik evre (de novo veya izlemde metastatik) meme kanseri olan hastalarda laboratuvar özellikleri ile GS tek değişken analizi Tablo 34’de özetlenmiştir. WBC düşüklüğü ($\leq 6,3/\mu\text{l}$) GS’da kısıalma doğrultusunda trend gösterdi (48 aylık GS oranları WBC düşük grupta %61,1, yüksek grupta %78,9, $p:0,2$) (Şekil 15). Serum total protein, albumin, kreatinin, ALT, ALP, kalsiyum, total bilirubin ve CA15-3 parametrelerinin alt gruplarında yetersiz hasta ve olay nedeniyle GS analizleri yapılmamıştır.

Tablo 34: Metastatik hastalarda laboratuvar - GS ilişkisi

	Alt grup	n	Medyan	%95 GA	Log-rank p	48 ay GS (%)
Hgb (g/dl)	$\leq 12,2$	19	63,2	38,8-87,7	0,2	63,2
	$> 12,2$	18	74	-		77,8
WBC /μl	$\leq 6,3$	18	56,4	31,2-81,5	0,2	61,1
	$> 6,3$	19	82,6	61,6-103,5		78,9
Nötrofil /μl	$\leq 3,8$	17	63,2	47,2-79,3	0,85	70,6
	$> 3,8$	20	72,6	52-93,1		70

	Alt grup	n	Medyan	%95 GA	Log-rank p	48 ay GS (%)
Lenfosit /μl	$\leq 1,7$	17	64,5	42,7-86,4	0,8	70,6
	$> 1,7$	20	70,3	44,4-96,2		70
NLR	$\leq 2,18$	20	63,3	45,3-81,2	0,6	75
	$> 2,18$	17	82,6	48,1-117		64,7
Monosit /μl	$\leq 0,5$	26	59	35,5-82,4	0,6	65,4
	$> 0,5$	11	74	59,5-88,5		81,8
Trombosit (10^3)	$\leq 252,5$	17	72,6	53,6-91,6	0,9	76,5
	$> 252,5$	20	63,3	35,1-91,3		65
LDH	≤ 248	20	63,3	51-75,7	0,8	75
	> 248	17	72,6	38,7-106,5		64,7
Tanı CEA	$\leq 4,3$	26	70,3	46,8-93,8	0,9	73,1
	$> 4,3$	10	59	24,7-93,2		60

NLR: nötrofil lenfosit oranı; Hgb: Hemoglobin; WBC: lökosit sayısı; LDH: Laktat dehidrogenaz; CEA: Karsinoembriyonik antijen



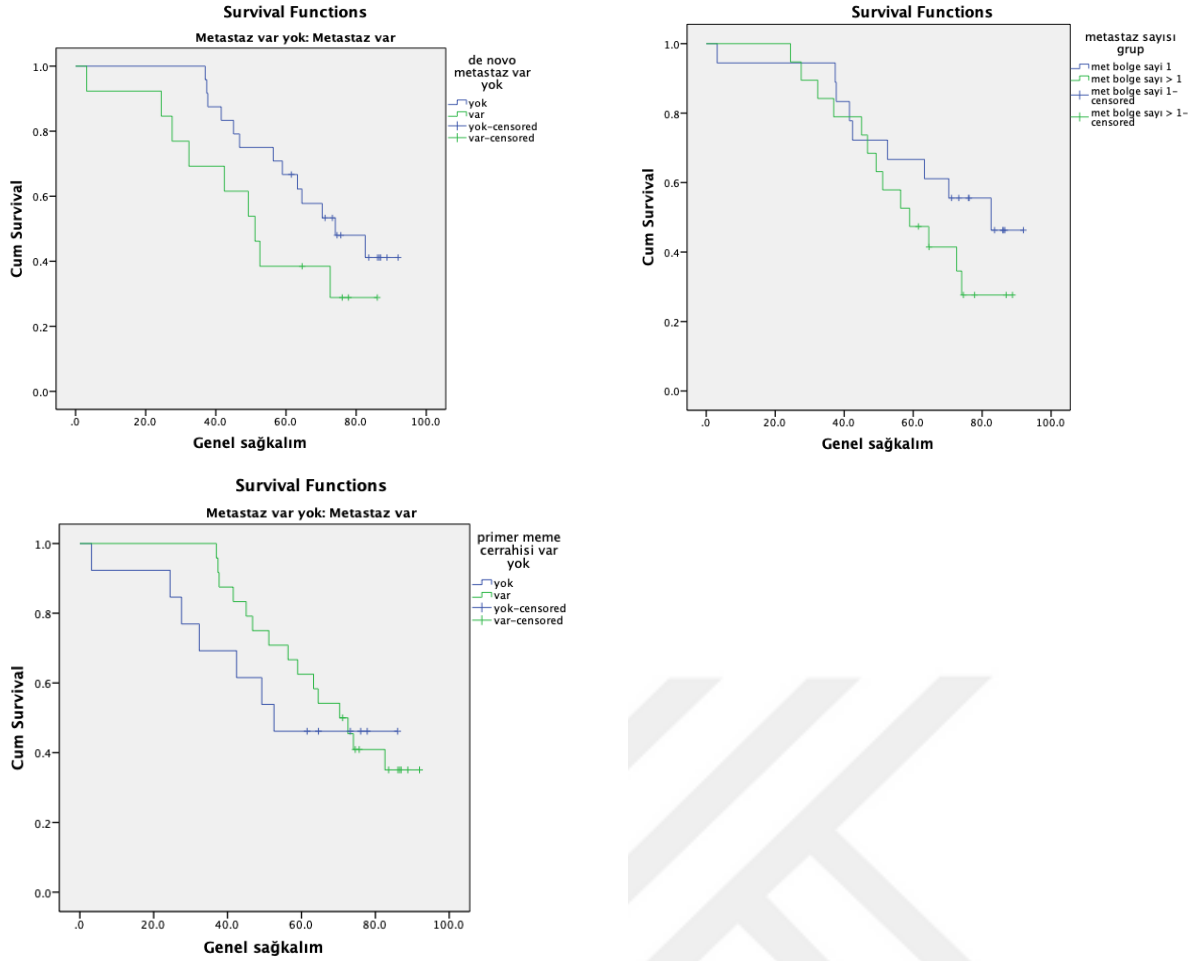
Şekil 15: Metastatik hastalarda WBC - GS ilişkisi (Kaplan-Meier Grafiği)

Metastatik evre (de novo veya izlemde metastatik) meme kanseri olan hastalarda tümör özellikleri ile GS tek değişken analizi Tablo 35’de özetlenmiştir. De nova metastatik olanlarda 48 aylık GS oranı %61,5, izlemde metastaz olanlarda ise %75 saptandı, ve anlamlı p değeri saptanmamasına (p:0,14) rağmen de-novo metastaz

geliştirmenin GS’da kısalma doğrultusunda trend gösterdi (Şekil 16.A.). Metastatik bölge sayısı birden fazla olanlarda sadece 1 metastazı olan gruba kıyasla (48 aylık GS oranları sırasıyla %68.4’e %72.2, p:0,22) daha kısa GS doğrultusunda bir trend görüldü (Şekil 16.B.). Metastatik hastalarda primer meme cerrahisi uygulanan hastalarda 48 aylık GS oranları %75, opere olmayanlarda %61,5 saptandı, ve anlamlı bulunmadı (p:0,67) (Şekil 16.C.).

Tablo 35: Metastatik hastalarda tümör özellikleri - GS ilişkisi

	Alt grup	n	Medya n	%95 GA	Log-rank p	48 ay GS(%)
Histolojik tip	inv duktal	28	70,3	53,3-87,4	0,44	75
	diğer	9	59	23,3-94,6		55,6
HR durum	negatif	7	59	34-84	0,28	71,4
	pozitif	30	72,6	53,4-91,7		70
HER2 durum	negatif	31	72,6	54,7-90,4	0,78	67,7
	pozitif	6	56,4	39,5-73,2		83,3
De novo met	yok	24	74	51,5-96,6	0,14	75
	var	13	51,2	39,3-63		61,5
Primer meme cerrahisi	yok	13	52,5	-	0,67	61,5
	var	24	70,3	58-83		75
Kemik	yok	19	72,6	41,1-104	0,67	68,4
	var	17	63,3	41-85,6		70,6
Karaciğer	yok	23	70,3	39,4-101,3	0,65	69,6
	var	13	64,5	37,1-92		69,2
Akciğer	yok	20	63,3	45,4-81,2	0,62	65
	var	16	72,6	48,7-96,5		75
Uzak LN	yok	17	70,3	40-100	0,8	70,6
	var	19	64,5	43,8-85,2		68,4
Metastatik bölge sayısı	1	18	82,6	-	0,22	72,2
	>1	19	59	40,7-77,2		68,4

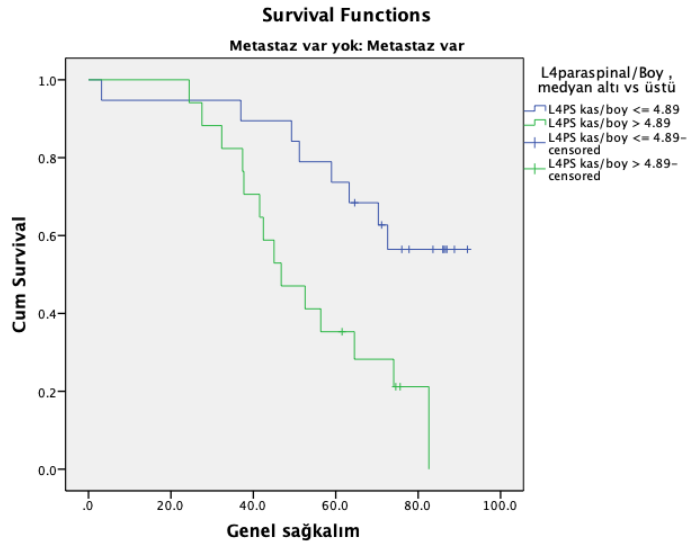


Şekil 16: Metastatik hastalarda A. De-novo metastaz varlığı; B. Metastatik bölge sayısının 1 veya üstünde olması; C. Primer meme cerrahisi olması ile GS ilişkisi (Kaplan-Meier Grafiği)

4.3.6 Metastatik meme kanseri hastalarında, genel sağ kalımı etkileyen bağımsız faktörler (cox regresyon analizi)

Metastatik meme kanseri hastalarında, genel sağ kalımı etkileyen bağımsız faktörler Tablo 36’de özetlenmiştir. Primer meme cerrahisi ile de novo metastaz durumu yüksek korele olduğu için, sadece de novo metastaz parametresi Cox regresyon modeline alındı.

De nova metastaz varlığı ile GS’da anlamlı olmamakla beraber kısalma doğrultusunda trend gözlemlendi (p:0,057, HR: 2,96, %95GA: 0,96-9,08). L4 Paraspinal alan/boy (cm²/m) >4.89 cm²/m olanlarda GS’da anlamlı kısalma saptandı (p:0,009; HR: 7,75; %95GA: 1,66-36,1).



Şekil 17: L4 paraspinal alan/boy ile GS ilişkisi(Kaplan-Meier Grafiği)

Tablo 36: Metastatik hastalarda - GS cox regresyon analizi

		P	HR	%95 GA (HR)	
				Alt limit	Üst limit
Tanı yaşı	≤ 51 vs > 51	0,38	1,79	0,48	6,68
VKİ	≤ 29,9 vs > ≥ 30	0,64	0,70	0,16	2,99
ECOG PS	PS 1-2 vs 0	0,98	1,01	0,27	3,74
L4 Paraspinal alan/boy	> 4,89 vs ≤ 4,89	0,009	7,75	1,66	36,1
Tanı anında CEA	> 4,3 vs ≤ 4,3	0,58	1,44	0,39	5,35
De Novo Metastaz	var vs yok	0,057	2,96	0,96	9,08
Metastaz sayısı	> 1 vs 1	0,7	1,20	0,46	3,13
Hormon reseptör durumu	(+) vs (-)	0,57	0,72	0,23	2,21
HER2 durumu	(+) vs (-)	0,29	2,20	0,50	9,62

VKİ: vücut kütle indeksi; CEA: karsinoembriyolik antijen; LDH: Laktat dehidrogenaz

5 TARTIŞMA

Meme kanseri tanılı hastalarda geleneksel prognostik faktörlerin yanı sıra yeni klinik veya biyolojik belirteçlerin belirlenmesi son zamanlarda yapılan bir çok çalışmanın amacıdır. VKİ, İKK ve yoğunluğu gibi vücut kompozisyonu parametrelerinin kanser sağ kalımdaki etkileri üzerindeki araştırmalar son yıllarda popüler olmuştur.

Biz de çalışmamızda merkezimize başvuran meme kanseri tanılı hastalarda obezite ve sarkopeninin sağ kalım üzerine etkisini araştırdık. Sarkopenik obeziteyi $VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ve $SMI < 38,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ sağlayan hastalar olarak tanımladık. Tüm hastaların %45'inde obezite, ve %18'inde sarkopeni saptadık. Çalışma popülasyonunun sadece %3'ü sarkopenik obezdi. Sarkopenik hastaların %80'ninde obezite saptanmadı. Fabbro ve ark.larının neoadjuvan tedavi alan meme kanseri tanılı hastalarda yaptığı çalışmada bizim çalışmamıza benzer olarak 129 hastanın %14'ünde sarkopeni, %51'inde obezite saptamışlar (13). Sarkopenik hastaların %78'inde VKİ normal iken, %18'inin obez olduğunu görmüşler ve bu fark anlamlı bulunmuş ($p:0,0002$). Bu çalışmada her bir ünite SMI artışı ile mortalite riskinde %2'lik artış ve visceral adipoz dokudaki her bir ünitlik artışla mortalite riskinde %0,06'lık artış saptanmış. Aynı çalışmada VKİ 25-29.9 kg/m^2 olan fazla kilolular da alınarak hasta sayısı artırılmış. Bizim çalışmamızda $VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$ alınması nedeniyle hasta sayımız sınırlandı. Çalışmamızda sarkopenik obez hasta yüzdesi az olduğu için bu grupta karşılaşılan “olay” sayısı da daha az görüldü. Bu nedenle birinci sonlanım noktamız olan sarkopenik obez hastalarda HS, GS, ve PFS bakılamadı. Bu nedenle diğer alt gruplar olan obez, sarkopenik, vb. parametrelerin sağ kalımlara etkileri tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerde çalışıldı, ve ikincil sonlanım noktalarına ulaşıldı.

Obezite ve fazla kilolu olmak dünya genelinde düşük kilolu olmaktan daha çok ölümle ilişkilidir (128, 129). Aune ve ark.nın yaptığı 230 kohort çalışmayı içeren meta-analizin sonuçlarına göre fazla kilolu ve obez olmak tüm nedenlere bağlı mortaliteyi artırmaktadır (131). Obezite premenopozal kadınlarda meme kanseri riskini azaltmasına (47, 48) rağmen postmenopozal kadınlarda riski artırmaktadır (111).

Ancak hem premenopozal, hem de postmenopozal meme kanseri tanılı hastalarda, obezitenin varlığı daha kısa süre hastalığın nüksetmesi ve kansere bağlı mortalitede artış ile ilişkili bulunmuştur (45). Bizim çalışmamızda obez hastalarda VKİ ≥ 30 kg/m² başvuruda metastazı olmayan hastalarda HS, metastatik hastalarda bakılan PFS1 ve GS'da anlamlı kısalma saptanmadı. Hasta ve olay sayısının azlığı ve takip süresinin kısalığı buna neden olmuş olabilir.

Prado ve ark.'nın 2008'de yayınladığı çalışma sarkopenik obezite konusundaki bir çok çalışmanın öncüsü oldu (9). Retrospektif olarak değerlendirilen 2115 solid tümör tanılı (solunum yolu tümörleri ve gastrointestinal sistem tümörleri) hastayı içeren çalışmada 325 obez hastanın 250 tanesinin BT görüntülerine ulaşılmış. Sarkopenik obezite prevelansının erkeklerde kadınlara oranla ve >65 yaş üzerindeki grupta anlamlı artmış olduğu görülmüş. Ayrıca kemoterapi toksisitesi de sarkopenik obez grupta anlamlı yüksek bulunmuş. Aynı çalışmada sarkopenik obezite incelenen kanserlerden özellikle kolorektal kanserde sağ kalımda anlamlı kısalma ile ilişkili bulunmuş. Fabbro ve ark.'nın yaptığı çalışmada benzer şekilde yaşlılık ve erkek cinsiyete visceral yağlanmayla daha çok ilişkili olup, erkeklerde sarkopeni sıklığının kadınlardan anlamlı daha fazla olduğunu vurgulanmış (13). Siervi ve ark.'nın metabolik sendrom üzerine yaptığı çalışmada 60 yaşın üzerinde olmak ve erkek cinsiyetin visceral yağlanmayla anlamlı ilişkili olduğu bulunmuş (132). Zhang ve ark.'nın yaptığı çalışmada sarkopenide >55 yaş olmanın mortaliteyi anlamlı arttırdığı görülmüş (133). Erkeklerde 30 yaşından sonra azalan testosteron seviyesi nedeniyle ileri yaşta İKK kaybı kadınlardan daha fazla olmakta, bu sarkopeniye zemin hazırlamaktadır ve yağ kütle kazanımı daha fazla olması nedeniyle visceral obezite artmaktadır (134-136). Bu nedenle erkeklerde visceral obezite ve metabolik sendrom daha sık görülmektedir (134). Çalışmamızdaki tüm meme kanseri hastaların kadın olması, ve medyan yaşın 51 olması çalışma popülasyonumuzdaki visceral adipozite ve sarkopeni insidansını azaltmış, ve mevcut sarkopenik hastalarda sağ kalım ile olumsuz sonuç ilişkisini doğurmamış olabilir.

Çalışmalarda ileri yaşta olup artmış VKİ olmasının ciddi kronik hastalıklarda iyi prognozla ilişkili olduğu ortaya konmuş, ve bu durum “obezite paradoksu” olarak adlandırılmıştır. Ancak ileri yaşla beraber ortaya çıkan İKK ve kas gücü kaybı ile görülen sarkopeni, obez hastalarda bile, obezitenin koruyucu bu etkisini ortadan

kalkmaktadır (136, 137). Perna ve ark.'nın sarkopenik hastalardaki obeziteyi visceral ve subkütanöz obezite olarak ikiye ayırmışlar (138). Sarkopenik subkutanöz obezitenin düşük mortalite ile ilişkili olduğu görmüşler ve bunun obezite paradoksunu desteklediğini vurgulamışlar.

Meme kanserinde sarkopeni araştırması için yapılan çalışmalarda SMI için kadınlarda farklı cut-offlar kullanılmakla beraber en sık $< 41\text{cm}^2/\text{m}^2$ ya da $< 38,5\text{cm}^2/\text{m}^2$ kullanılmıştır (9, 12, 139). **Tablo 37'**de bazı çalışmalarda kullanılan yöntem ve cut-offlar özetlemiştir. Çalışmamıza alınan 176 hastanın 138 tanesinin L3 vertebra SMI değerleri bakılabilirken, tüm hastaların L4 psoas kas alanı, ve 173 tanesinin L4 paraspinal kas alanı ölçülebildi. Yapılan ROC curve analizi sonrasında L4 paraspinal kas alanı / boy (cm^2/m) parametresinin L3 vertebra seviyesindeki SMI'nin saptadığı sarkopeniyi ($< 38,5\text{cm}^2/\text{m}^2$) en iyi tahmin ettirdiği görüldü. L4 paraspinal alan / boy oranının $\leq 4,89\text{cm}^2/\text{m}$ sarkopeni tanısı ile uyumlu kabul edildi, ve ileri analizlerde bu değer kullanıldı. Deng ve ark.'nın kolorektal kanser hastalarında yaptığı çalışmada da hastalar L4 psoas, paraspinal ve total kas alanı /boy² olarak değerlendirilmiş (140). Her 3 parametrede de sarkopenik olmanın PFS'de anlamlı kısalma ile ilişkili olduğu bulunmuş, ancak takip süresinin <5 yıl olan hastalarda anlamlılığın azaldığı, takip süresinin >5 olmasının daha anlamlı olduğu vurgulanmıştır.

Çalışmamızda sarkopeniyi tahmin ettiğini düşündüğümüz L4 paraspinal alan/boy cm^2/m parametresi ile başvuruda erken evre meme kanseri hastalarında HS, metastatik meme kanseri hastalarında PFS1 ve GS değerlendirdik. L4PA/B parametresinin $> 4,89\text{cm}^2/\text{m}$ olması (hastanın sarkopenik olmaması) başvuruda erken evre olan hastaların HS'ında ve metastatik hastaların PFS'inde kısalma doğrultusunda trend gösterdi. Metastatik meme kanserli sarkopenik hastalarda GS'da anlamlı uzama saptandı (sarkopenik hastalarda medyana ulaşamazken, sarkopenik olmayanda medyan GS 46,7 ay, $p:0,009$; HR:7,75, %95GA:1,66-36,1). Literatürde sarkopeninin meme kanserindeki sağ kalımda olumsuz etkileri vurgulanmasına rağmen etkisiz olabileceğini ya da şüpheli olduğunu gösteren çalışmalara da rastlandı. Shachar ve ark.'nın yaptığı çalışmada metastatik hastalarda taksan KT'si sonrası grad 3-4 toksisite artmış, ancak GS'da anlamlı kısalma saptanmamıştı ($p:0,07$) (14). Versteeg ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise 60 yaş üzeri ileri evre meme, prostat ve kolorektal kanserli hastalar alınmış, İKK ve dansite ölçümleri KT toksisitesi ve GS ile ilişki görülmesi de

($p>0.05$), yüksek kas dayanıklılığı artmış GS ile ilişkili bulunmuştur (141). Fabbro ve ark.nın neoadjuvan KT alanlarda yaptığı çalışmada sarkopenik-normal VKİ olan hastalar, sarkopenik olmayan-normal VKİ hastalara kıyasla daha iyi prognoz göstermiştir, yani sarkopenik olmayan-normal VKİ olan hastaların sağ kalımları daha kötü bulunmuştur. Burada diğer çalışmaların aksine hastaların ileri evre olmaması, BT'lerin tanı anında çekilmiş olması, VYA'na uygun verilen tedavinin sarkopenik normal VKİ'li grupta daha iyi sonuçlar doğurduğu vurgulanmıştır (13). Ayrıca bu sonuçtan yola çıkarak VYA'na göre hesaplanan KT dozlarının sarkopenik hastalara daha yüksek gelmesi ve bu nedenle daha etkili olarak daha iyi sonuçlar doğurabileceği ileri sürülmüştür. Bu sonuç güncel çalışmalarla çelişmektedir. Diğer çalışmalarda pankreatik kanser (142), renal kanser (143) ve Prado ve ark.nın (125) 2009'da metastatik meme hastalarında yaptığı çalışmalarda sarkopeni kısa GS ile ilişkili bulunmuştur (Tablo 37).

Tablo 37: Kanser hastalarında sarkopeni – sağ kalım, toksisite araştırılan bazı çalışmalar ve ölçüm yöntemleri (kullanılan cut-off lar)

YAZAR ve YIL	Sarkopeninin klinik sonlanıma etkisi	Ölçüm yöntemi Cut-offlar	Sonlanım noktası ve sonuç
Rier ve ark. (144) 2018	Negatif	L3 SMI, Psoas Cut off yok	Taksan KTsi alan hastalarda L3 SMI ölçümü, sarkopeninin sağ kalıma anlamlı etkisi yok .
Caan ve ark. (145) 2018	Pozitif	L3 SMI, Psoas $<40 \text{ cm}^2/\text{m}^2$	Non metastatik meme kanseri hastalarında sarkopeni yüksek mortalite ile ilişkili
Versteeg ve ark. (141) 2018	Negatif	L3 SMI, Psoas $<38 \text{ cm}^2/\text{m}^2$	İleri evre prostat, meme, kolorektal kanserde İKK ve dansite düşüklüğü GS ile ilişkili değil ($p>0,05$)
Shachar ve ark. (14) 2017	Şüpheli	L3 SMI, Psoas $<41 \text{ cm}^2/\text{m}^2$	Taksan KTsinde grad 3-4 toksisite artmış, ancak GS'da kısalma trendi ($p:0,07$)
Deluche ve ark. (139) 2018	Pozitif	L3 SMI, Psoas $<41 \text{ cm}^2/\text{m}^2$	Erken evre meme kanserinde sarkopeni HS ve GS'de anlamlı kısalma (sırasıyla $p:0,02$ ve $0,04$)
Song ve ark. (146) 2018	Pozitif	L3, hacim ölçümü 93	Yüksek kas hacmi daha iyi prognozla ilişkili, GS ve PFS'de artma ile ilişkili (sırasıyla $p:0,02$ ve $0,046$)
Prado ve ark. (125) 2009	Pozitif	L3 SMI, Psoas $<38,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$	Metastatik meme ca tanılı hastalarda düşük SMI, artmış toksisite ve PFS'de kısalma ile uyumlu ($p:0,03$).
Del Fabbro ve ark. (13) 2012	Pozitif	L3 SMI, L4 psoas indeks, paraspinal indeks $<38,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$	Neoadjuvan KT alan hastalarda sarkopenik olanlarda GS artışı saptandı.

Arslan Kar 2020	Pozitif	L3SMI (cm ² /m ²): <38,5 cm ² /m ² L4 paraspinal alan /boy (cm ² /m): ≤ 4,89 cm ² /m	Metastatik meme kanseri tanımlı hastalarda sarkopenik grupta GS’de artış saptandı.
----------------------------	---------	---	---

*SMI:skeletal muscle index;ark.:arkadaşları;HS:hastalıklı sağ kalım;PFS:progresyonsuz sağ kalım;
GS:genel sağ kalım;İKK:iskelet kas kütlesi;KT: kemoterapi*

NOT: Çalışmaların tamamı retrospektiftir.

Sudsawat ve ark.nın metastatik meme kanseri hastalarında yaptığı çalışmada ECOG PS kötü olanlarda GS’de kısalma saptanmış (147). Bizim çalışmamızda ECOG PS ile metastatik hastaların PFS1 ve GS’ında anlamlı fark gözlenmedi. Bu durum metastatik hasta ve olay sayımızın azlığından meydana gelmiş olabilir. Erken evre hastalarda bakılan multifokalite, vasküler invazyon varlığı ve cerrahi sınır pozitifliği literatür ile uyumlu olarak HS’da anlamlı kısalma gösterdi (79, 80). Cerrahi sınır pozitifliği çok değişkenli analizde HS’da bağımsız bir değişken olarak saptandı.

Genç yaş (<35 yaşın altında) erken evre kanserlerde kötü prognozla ilişkili iken nüks gösteren hastalarda bu durum net gösterilememiştir (63). Çalışmamızda metastatik hastalarda yaşın <51 olması PFS1’de kısalma doğrultusunda trend gösterdi.

Takipte metastatik olan hastalarda primer meme cerrahisi geçirmiş olmanın PFS1’de anlamlı kısaltmaya neden olan bağımsız bir faktör olduğu görüldü. De novo metastatik hastalıkla başvuran hastalarda ise PFS1’de artma doğrultusunda trend gösterdi. Burada primer meme cerrahisi geçirmiş olmak ve de-novo metastazı olmamak PFS1’de kısalma doğrultusunda korelasyon gösterdi. Khan ve ark.nın “The ASCO Post”ta yayınlanan çalışma özetinde 390 evre IV meme kanseri hastasına sistemik tedavi verilmiş, bunlardan 256 tanesi bu tedaviye yanıt vermiş veya hastalık stabil kalmış (148). Bu hastalar sadece sistemik tedavi alanlar ve sistemik tedavi arasında lokal tedavi (primer tümör cerrahisi ve radyoterapi) görenler olmak üzere iki kola ayrılmış. Daha önceki çalışmaların aksine her 2 kolda da GS ve PFS’de anlamlı sağ kalım farkı görülmemiş (sırasıyla 3 yıllık OS için %67,9 a %68,4). Yaşam kalitesinde de anlamlı fark bulunmamış. Yazarlar sonuç olarak de novo metastatik meme kanseri ve intakt primer tümörü olan hastalarda erken lokal tedavinin sağ kalımı iyileştirmede, bu nedenle radyasyon ve operasyonla eklenecek morbidite ve yan etkiler yerine sadece sistemik tedavinin daha konforlu olduğunu vurgulamışlar. Bizim çalışmamızda takipte metastazı olup primer meme cerrahisi olanlarda PFS1’de anlamlı kısalma görülmüştür.

Metastatik hastalarda de-novo metastazla başvuran ve birden fazla bölgede metastazı olan hastalarda çalışmamızda GS kısalma doğrultusunda trend gördük. Metastatik meme kanserli hastalarda primer meme cerrahisini araştıran ASCO'da yayınlanan güncel bir çalışmada, tek bölge metastazı olan evre IV hastalarda opere olanlarda (lumpektomi veya mastektomi) GS'de anlamlı artış saptanmıştır (149).

Göğüs duvarı, kemik ya da lenf nodu metastazı varlığı PFS'de artma ile ilişkili olabilir, ancak karaciğer, akciğer ya da lenfanjitik yayılım kısa PFS ile ilişkilidir (62). Bizim çalışmamızda da bu veriyi destekler şekilde karaciğer metastazı olanlarda litaretürle uyumlu olarak PFS1'de anlamlı kısalma saptandı.

CRP sarkopeni ve sarkopenik obezite ile korele bir inflamatuvar marker olmakla beraber (136) bizim çalışmamızda az sayıda hastanın CRP sonucu mevcut olduğundan böyle bir değerlendirme yapamadık, bu açıdan klinik takibimizde başvuruda CRP değerinin bakılmasına daha çok önem verebiliriz.

Vücut kompozisyonları hormonal metabolik süreçleri kontrol eden endokrinolojik faktörlerden etkilenir. Sarkopenik obezitenin bir komponenti olan visceral yağlanmanın artması ve kilo alımı ile kana salınan adipozit derive edici hormon olan adiponektin azalır. Adiponektin inflamasyonu önleyici bir faktör olduğu için azalan adiponektin proinflamatuvar süreçleri tetikler (136). Hastalarımızın %45'i obez olmakla beraber 25 sarkopenik hastanın 5'i (%20) obez olup, diğer %80'i obez değildi. Çalışmamızda inflamatuvar süreçleri tetiklediği düşünülen obezite sağ kalımları etkilemediği görüldü. Fakat sarkopeninin anlamlı sağ kalım etkisi vardı. Hem erken evre, hem metastatik hastalarda L4 paraspinal alan /boy parametresinin $\leq 4,89\text{cm}^2/\text{m}$ olması (sarkopenik) sarkopeni olmayan gruba kıyasla anlamlı daha uzun GS sağlamış olup, HS ve PFS1'de uzama doğrultusunda trend göstermiştir. Burada hasta popülasyonumuzun daha genç yaşta (medyan yaş 51) ve kadın olmaları sarkopeniyi etkileyen diğer hormonal süreçlerin varlığı neden olarak düşünülebilir.

Sonuç olarak;

- ✓ Obezite sağ kalımları etkilememiştir.

- ✓ Sarkopeniyi hesaplarken *L4 paraspinal alanı* boya oranlayarak bulduğumuz değeri kullanabiliriz (bu çalışmada $\leq 4,89 \text{ cm}^2/\text{m}$ olan hastalar sarkopenik kabul edildi).
- ✓ Sarkopeni GS'da uzama ile ilişkili bulunmuştur.
- ✓ Literatürdeki diğer kanserlerin aksine meme kanserinde sarkopeninin sağ kalım üzerine etkisinin net olmadığını, ve bulduğumuz sonucun aksini gösteren çalışmalar olduğunu vurgulamak isteriz.
- ✓ Daha homojen bir hasta grubunda ve daha fazla sayıda hasta ile ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğu açıktır.



6 KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin D, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *International journal of cancer*. 2019;144(8):1941-53.
2. Genel TSBHS. Müdürlüğü Türkiye Kanseri İstatistikleri 2015. Ankara, TC Sağlık Bakanlığı. 2018.
3. Momenimovahed Z, Salehiniya H. Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. *Breast Cancer: Targets and Therapy*. 2019;11:151.
4. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K. Body fatness and cancer—viewpoint of the IARC Working Group. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(8):794-8.
5. Kawai M, Malone KE, Tang MTC, Li CI. Height, body mass index (BMI), BMI change, and the risk of estrogen receptor-positive, HER2-positive, and triple-negative breast cancer among women ages 20 to 44 years. *Cancer*. 2014;120(10):1548-56.
6. Cecchini RS, Costantino JP, Cauley JA, Cronin WM, Wickerham DL, Land SR, et al. Body mass index and the risk for developing invasive breast cancer among high-risk women in NSABP P-1 and STAR breast cancer prevention trials. *Cancer prevention research*. 2012;5(4):583-92.
7. Muscaritoli M, Anker S, Argiles J, Aversa Z, Bauer J, Biolo G, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) “cachexia-anorexia in chronic wasting diseases” and “nutrition in geriatrics”. *Clinical nutrition*. 2010;29(2):154-9.
8. Mazzuca F, Onesti CE, Roberto M, Di Girolamo M, Botticelli A, Begini P, et al. Lean body mass wasting and toxicity in early breast cancer patients receiving anthracyclines. *Oncotarget*. 2018;9(39):25714.
9. Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L, et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *The lancet oncology*. 2008;9(7):629-35.
10. Polyzos SA, Margioris AN. Sarcopenic obesity. *Hormones*. 2018;17(3):321-31.
11. Feliciano EC, Chen WY. Clinical implications of low skeletal muscle mass in early-stage breast and colorectal cancer. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2018;77(4):382-7.
12. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People A. J. Cruz-Gentoft et al. Age and ageing. 2010;39(4):412-23.
13. Del Fabbro E, Parsons H, Warneke CL, Pulivarthi K, Litton JK, Dev R, et al. The relationship between body composition and response to neoadjuvant chemotherapy in women with operable breast cancer. *The oncologist*. 2012;17(10):1240.
14. Shachar SS, Deal AM, Weinberg M, Nyrop KA, Williams GR, Nishijima TF, et al. Skeletal muscle measures as predictors of toxicity, hospitalization, and survival in patients with metastatic breast cancer receiving taxane-based chemotherapy. *Clinical Cancer Research*. 2017;23(3):658-65.
15. DeSantis CE, Ma J, Goding Sauer A, Newman LA, Jemal A. Breast cancer statistics, 2017, racial disparity in mortality by state. CA: a cancer journal for clinicians. 2017;67(6):439-48.
16. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. CA: a cancer journal for clinicians. 2015;65(2):87-108.

17. Heron M, Anderson RN. Changes in the leading cause of death: recent patterns in heart disease and cancer mortality. NCHS data brief. 2016;254.
18. DeSantis C, Ma J, Bryan L, Jemal A. Breast cancer statistics, 2013. CA: a cancer journal for clinicians. 2014;64(1):52-62.
19. Hortobagyi GN, de la Garza Salazar J, Pritchard K, Amadori D, Haidinger R, Hudis CA, et al. The global breast cancer burden: variations in epidemiology and survival. Clinical breast cancer. 2005;6(5):391-401.
20. Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, et al. Breast Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2020;18(4):452-78.
21. Giordano S, Buzdar A, Hortobagyi G. Male breast cancer. Ann Intern Med. 2002;137(8):678-87.
22. Yousef AJA, editor Male breast cancer: epidemiology and risk factors. Seminars in oncology; 2017: Elsevier.
23. Kim Y, Yoo K-Y, Goodman MT. Differences in incidence, mortality and survival of breast cancer by regions and countries in Asia and contributing factors. Asian Pac J Cancer Prev. 2015;16(7):2857-70.
24. Assi HA, Khoury KE, Dbouk H, Khalil LE, Mouhieddine TH, El Saghir NS. Epidemiology and prognosis of breast cancer in young women. Journal of thoracic disease. 2013;5(Suppl 1):S2.
25. Thakur P, Seam RK, Gupta MK, Gupta M, Sharma M, Fotedar V. Breast cancer risk factor evaluation in a Western Himalayan state: A case-control study and comparison with the Western World. South Asian journal of cancer. 2017;6(3):106.
26. Tamakoshi K, Yatsuya H, Wakai K, Suzuki S, Nishio K, Lin Y, et al. Impact of menstrual and reproductive factors on breast cancer risk in Japan: results of the JACC study. Cancer science. 2005;96(1):57-62.
27. Nguyen J, Le Q, Duong B, Sun P, Pham H, Ta V, et al. A matched case-control study of risk factors for breast cancer risk in Vietnam. International journal of breast cancer. 2016;2016.
28. Fioretti F, Tavani A, Bosetti C, La Vecchia C, Negri E, Barbone F, et al. Risk factors for breast cancer in nulliparous women. British journal of cancer. 1999;79(11):1923-8.
29. Dai Q, Liu B, Du Y. Meta-analysis of the risk factors of breast cancer concerning reproductive factors and oral contraceptive use. Frontiers of Medicine in China. 2009;3(4):452-8.
30. Laamiri FZ, Bouayad A, Hasswane N, Ahid S, Mrabet M, Amina B. Risk Factors for Breast Cancer of Different Age Groups: Moroccan Data? Open Journal of Obstetrics and Gynecology. 2015;5(02):79.
31. Ma H, Henderson KD, Sullivan-Halley J, Duan L, Marshall SF, Ursin G, et al. Pregnancy-related factors and the risk of breast carcinoma in situ and invasive breast cancer among postmenopausal women in the California Teachers Study cohort. Breast cancer research. 2010;12(3):R35.
32. Bhadoria A, Kapil U, Sareen N, Singh P. Reproductive factors and breast cancer: A case-control study in tertiary care hospital of North India. Indian journal of cancer. 2013;50(4):316.
33. Williams LA, Nichols HB, Hoadley KA, Tse CK, Geradts J, Bell ME, et al. Reproductive risk factor associations with lobular and ductal carcinoma in the Carolina Breast Cancer Study. Cancer Causes & Control. 2018;29(1):25-32.
34. Cobain EF, Milliron KJ, Merajver SD, editors. Updates on breast cancer genetics: clinical implications of detecting syndromes of inherited increased susceptibility to breast cancer. Seminars in oncology; 2016: Elsevier.

35. Bravi F, Decarli A, Russo AG. Risk factors for breast cancer in a cohort of mammographic screening program: a nested case–control study within the FR iCaM study. *Cancer medicine*. 2018;7(5):2145-52.
36. Ahern TP, Sprague BL, Bissell MC, Miglioretti DL, Buist DS, Braithwaite D, et al. Family history of breast cancer, breast density, and breast cancer risk in a US breast cancer screening population. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2017;26(6):938-44.
37. Metcalfe K, Finch A, Poll A, Horsman D, Kim-Sing C, Scott J, et al. Breast cancer risks in women with a family history of breast or ovarian cancer who have tested negative for a BRCA1 or BRCA2 mutation. *British journal of cancer*. 2009;100(2):421-5.
38. Nazari SS, Mukherjee P. An overview of mammographic density and its association with breast cancer. *Breast cancer*. 2018;25(3):259-67.
39. Freund C, Mirabel L, Annane K, Mathelin C. Allaitement maternel et cancer du sein. *Gynécologie obstétrique & fertilité*. 2005;33(10):739-44.
40. Román M, Quintana MJ, Ferrer J, Sala M, Castells X. Cumulative risk of breast cancer screening outcomes according to the presence of previous benign breast disease and family history of breast cancer: supporting personalised screening. *British journal of cancer*. 2017;116(11):1480-5.
41. Kerlikowske K, Gard CC, Tice JA, Ziv E, Cummings SR, Miglioretti DL. Risk factors that increase risk of estrogen receptor–positive and–negative breast cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2017;109(5).
42. Romieu I, Scoccianti C, Chajes V, De Batlle J, Rinaldi S. Alcohol intake and breast cancer in the European Prospective investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *AACR*; 2014.
43. Xue F, Willett WC, Rosner BA, Hankinson SE, Michels KB. Cigarette smoking and the incidence of breast cancer. *Archives of internal medicine*. 2011;171(2):125-33.
44. Guo W, Fensom GK, Reeves GK, Key TJ. Physical activity and breast cancer risk: results from the UK Biobank prospective cohort. *British Journal of Cancer*. 2020:1-7.
45. Organization WH. World Health Organization obesity and overweight fact sheet. 2016.
46. Picon-Ruiz M, Morata-Tarifa C, Valle-Goffin JJ, Friedman ER, Slingerland JM. Obesity and adverse breast cancer risk and outcome: Mechanistic insights and strategies for intervention. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2017;67(5):378-97.
47. Van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun S-S, Adami H-O, Beeson L, Folsom AR, et al. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *American journal of epidemiology*. 2000;152(6):514-27.
48. White AJ, Nichols HB, Bradshaw PT, Sandler DP. Overall and central adiposity and breast cancer risk in the Sister Study. *Cancer*. 2015;121(20):3700-8.
49. Jordan I, Hebestreit A, Swai B, Krawinkel MB. Dietary patterns and breast cancer risk among women in northern Tanzania: a case–control study. *European journal of nutrition*. 2013;52(3):905-15.
50. Taylor E, Burley V, Greenwood D, Cade J. Meat consumption and risk of breast cancer in the UK Women's Cohort Study. *British journal of cancer*. 2007;96(7):1139-46.
51. Benabu J, Stoll F, Gonzalez M, Mathelin C. Night work, shift work: Breast cancer risk factor? *Gynécologie, obstétrique & fertilité*. 2015;43(12):791-9.
52. Orsini M, Trétarre B, Daurès J-P, Bessaoud F. Individual socioeconomic status and breast cancer diagnostic stages: a French case–control study. *The European Journal of Public Health*. 2016;26(3):445-50.
53. Lundqvist A, Andersson E, Ahlberg I, Nilbert M, Gerdtham U. Socioeconomic inequalities in breast cancer incidence and mortality in Europe—a systematic review and meta-analysis. *The European Journal of Public Health*. 2016;26(5):804-13.

54. Balekouzou A, Yin P, Pamatika CM, Bekolo CE, Nambei SW, Djeintote M, et al. Reproductive risk factors associated with breast cancer in women in Bangui: a case–control study. *BMC women's health*. 2017;17(1):14.
55. Gordon NH. Socioeconomic factors and breast cancer in black and white Americans. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2003;22(1):55-65.
56. Wei Y, Davis J, Bina WF. Ambient air pollution is associated with the increased incidence of breast cancer in US. *International journal of environmental health research*. 2012;22(1):12-21.
57. Russo J. Breast development and morphology. UpToDate Waltham: UpTo Date Accessed on January. 2016;6.
58. Bleiweiss IJ, Chagpar AB, Vora SR. Pathology of breast cancer. Last updated Dec. 2013;19.
59. Orvieto E, Maiorano E, Bottiglieri L, Maisonneuve P, Rotmensz N, Galimberti V, et al. Clinicopathologic characteristics of invasive lobular carcinoma of the breast: results of an analysis of 530 cases from a single institution. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2008;113(7):1511-20.
60. Pestalozzi BC, Zahrieh D, Mallon E, Gusterson BA, Price KN, Gelber RD, et al. Distinct clinical and prognostic features of infiltrating lobular carcinoma of the breast: combined results of 15 International Breast Cancer Study Group clinical trials. *Journal of clinical oncology*. 2008;26(18):3006-14.
61. Ferlicot S, Vincent-Salomon A, Medioni J, Genin P, Rosty C, Sigal-Zafrani B, et al. Wide metastatic spreading in infiltrating lobular carcinoma of the breast. *European Journal of Cancer*. 2004;40(3):336-41.
62. Joe BN. Clinical features, diagnosis, and staging of newly diagnosed breast cancer. Accessed June. 2019.
63. Foukakis T, Bergh J. Prognostic and predictive factors in early, non-metastatic breast cancer. Dizon Ed UpToDate. 2016.
64. Hu Z, Fan C, Oh DS, Marron J, He X, Qaqish BF, et al. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. *BMC genomics*. 2006;7(1):96.
65. Fan C, Oh DS, Wessels L, Weigelt B, Nuyten DS, Nobel AB, et al. Concordance among gene-expression–based predictors for breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(6):560-9.
66. Esserman LJ, Shieh Y, Rutgers EJ, Knauer M, Retèl VP, Mook S, et al. Impact of mammographic screening on the detection of good and poor prognosis breast cancers. *Breast cancer research and treatment*. 2011;130(3):725-34.
67. Saenz RB. Evaluation of common breast problems in family practice. *American family physician*. 2000;61(8):2327.
68. Barton MB, Harris R, Fletcher SW. Does this patient have breast cancer?: The screening clinical breast examination: should it be done? How? *Jama*. 1999;282(13):1270-80.
69. Sabel MS. Clinical manifestations, differential diagnosis, and clinical evaluation of a palpable breast mass.
70. Venkataraman S, Slanetz PJ. Breast imaging for cancer screening: Mammography and ultrasonography. UpToDate [Internet]. 2018.
71. Harvey JA, Mahoney MC, Newell MS, Bailey L, Barke LD, D’Orsi C, et al. ACR appropriateness criteria palpable breast masses. *Journal of the American College of Radiology*. 2013;10(10):742-9. e3.
72. Dizon D, Bergés TT, Steinhoff M, Sung C, Koelliker S, Khalil H. Principles and Practice of Gynecologic Oncology. 5th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins. Breast Cancer In: Barakat R, Markman M, Randall M, editors. 2009:p. 910. .

73. al.(eds.) MBAe. AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition. 2017.
74. Hayes DF. Tumor node metastasis (TNM) staging classification for breast cancer. UpToDate, Waltham, Mass, USA; 2010.
75. Waks AG, Winer EP. Breast cancer treatment: a review. *Jama*. 2019;321(3):288-300.
76. Wolff AC, Hammond MEH, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2007;131(1):18-43.
77. Chu QD, King T, Hurd T. Triple-negative breast cancer. *International journal of breast cancer*. 2012;2012.
78. Swain SM, Baselga J, Kim S-B, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(8):724-34.
79. Takalkar U, Advani S. Prognostic Indicators in Breast Cancer Patients. *J Cancer Res Forecast* 2018; 1 (1).1011.
80. Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *The oncologist*. 2004;9(6):606-16.
81. Fisher B, Dignam J, Tan-Chiu E, Anderson S, Fisher ER, Wittliff JL, et al. Prognosis and treatment of patients with breast tumors of one centimeter or less and negative axillary lymph nodes. *Journal of the National Cancer Institute*. 2001;93(2):112-20.
82. Mirza AN, Mirza NQ, Vlastos G, Singletary SE. Prognostic factors in node-negative breast cancer: a review of studies with sample size more than 200 and follow-up more than 5 years. *Annals of surgery*. 2002;235(1):10.
83. Gökmen-Polar Y, Badve S. Breast cancer prognostic markers: an overview of a changing menu. *CONTINUING EDUCATION*. 2015:0.
84. Sommer S, Fuqua SA, editors. Estrogen receptor and breast cancer. *Seminars in cancer biology*; 2001: Elsevier.
85. Esteva F, Pusztai L, Symmans WF, Sneige N, Hortobagyi G. Clinical relevance of HER-2 amplification and overexpression in human cancers. *Références en gynécologie obstétrique*. 2000;7(4-5):267-76.
86. Assersohn L, Salter J, Powles T, A'hern R, Makris A, Gregory R, et al. Studies of the potential utility of Ki67 as a predictive molecular marker of clinical response in primary breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. 2003;82(2):113-23.
87. Esteva FJ, Hortobagyi GN. Prognostic molecular markers in early breast cancer. *Breast cancer research*. 2004;6(3):109.
88. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, Bartlett J, Coombes RC, Cuzick J, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. *Journal of the National cancer Institute*. 2011;103(22):1656-64.
89. Braun S, Vogl F, Schlimok G, Diel I, Janni W, Gerber B, et al. Pooled analysis of prognostic impact of bone marrow micrometastasis: 10-year survival of 4199 breast cancer patients. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2003;82.
90. Chia S. Prognostic and predictive factors in metastatic breast cancer. Literature review current through: Jan 2019| This topic last updated: Feb. 2019;13.
91. Yamamoto N, Watanabe T, Katsumata N, Omuro Y, Ando M, Fukuda H, et al. Construction and validation of a practical prognostic index for patients with metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology*. 1998;16(7):2401-8.
92. Pritchard. KI. Prognostic and Predictive Factors for Breast Cancer. *Medscape*. 2004.

93. Group EBCTC. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*. 2011;378(9793):771-84.
94. WHO. WHO, Obesity and overweight 2020 [Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>].
95. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath Jr CW. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of US adults. *New England Journal of Medicine*. 1999;341(15):1097-105.
96. Organization WH. Obesity and Overweight. 2020 [Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>].
97. Kalan I, Yeşil Y. Obezite ile ilişkili kronik hastalıklar. *Diyabet ve obezite*. 2010;78.
98. Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH. Cause-specific excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *Jama*. 2007;298(17):2028-37.
99. Flegal KM, Graubard BI. Estimates of excess deaths associated with body mass index and other anthropometric variables. *The American journal of clinical nutrition*. 2009;89(4):1213-9.
100. Reeves GK, Pirie K, Beral V, Green J, Spencer E, Bull D. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *Bmj*. 2007;335(7630):1134.
101. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(17):1625-38.
102. Picon-Ruiz M, Pan C, Drews-Elger K, Jang K, Besser AH, Zhao D, et al. Interactions between adipocytes and breast cancer cells stimulate cytokine production and drive Src/Sox2/miR-302b-mediated malignant progression. *Cancer research*. 2016;76(2):491-504.
103. Gilbert CA, Slingerland JM. Cytokines, obesity, and cancer: new insights on mechanisms linking obesity to cancer risk and progression. *Annual review of medicine*. 2013;64:45-57.
104. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *The Lancet*. 2008;371(9612):569-78.
105. John EM, Sangaramoorthy M, Hines LM, Stern MC, Baumgartner KB, Giuliano AR, et al. Overall and abdominal adiposity and premenopausal breast cancer risk among hispanic women: the breast cancer health disparities study. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2015;24(1):138-47.
106. Nagrani R, Mhatre S, Rajaraman P, Soerjomataram I, Boffetta P, Gupta S, et al. Central obesity increases risk of breast cancer irrespective of menopausal and hormonal receptor status in women of South Asian Ethnicity. *European Journal of Cancer*. 2016;66:153-61.
107. Chen L, Cook LS, Tang M-TC, Porter PL, Hill DA, Wiggins CL, et al. Body mass index and risk of luminal, HER2-overexpressing, and triple negative breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. 2016;157(3):545-54.
108. Robertson FM, Bondy M, Yang W, Yamauchi H, Wiggins S, Kamrudin S, et al. Inflammatory breast cancer: the disease, the biology, the treatment. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2010;60(6):351-75.
109. Schairer C, Li Y, Frawley P, Graubard BI, Wellman RD, Buist DS, et al. Risk factors for inflammatory breast cancer and other invasive breast cancers. *Journal of the National Cancer Institute*. 2013;105(18):1373-84.
110. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2008;28(4):629-36.

111. Agnoli C, Berrino F, Abagnato CA, Muti P, Panico S, Crosignani P, et al. Metabolic syndrome and postmenopausal breast cancer in the ORDET cohort: a nested case-control study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2010;20(1):41-8.
112. . !!! INVALID CITATION !!! (39, 137-139).
113. Patterson RE, Colditz GA, Hu FB, Schmitz KH, Ahima RS, Brownson RC, et al. The 2011–2016 Transdisciplinary Research on Energetics and Cancer (TREC) initiative: rationale and design. *Cancer Causes & Control*. 2013;24(4):695-704.
114. Lyman GH. Weight-based chemotherapy dosing in obese patients with cancer: back to the future. *Journal of oncology practice*. 2012;8(4):e62.
115. Rosner GL, Hargis JB, Hollis DR, Budman DR, Weiss RB, Henderson IC, et al. Relationship between toxicity and obesity in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer: results from cancer and leukemia group B study 8541. *Journal of clinical oncology*. 1996;14(11):3000-8.
116. Griggs JJ, Mangu PB, Temin S, Lyman GH. Appropriate chemotherapy dosing for obese adult patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *Journal of oncology practice*. 2012;8(4):e59.
117. Narici MV, Maffulli N. Sarcopenia: characteristics, mechanisms and functional significance. *British medical bulletin*. 2010;95(1):139-59.
118. Fearon KC, Glass DJ, Guttridge DC. Cancer cachexia: mediators, signaling, and metabolic pathways. *Cell metabolism*. 2012;16(2):153-66.
119. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *American journal of epidemiology*. 1998;147(8):755-63.
120. Tournadre A, Vial G, Capel F, Soubrier M, Boirie Y. Sarcopenia. *Joint Bone Spine*. 2019;86(3):309-14.
121. Tournadre A, Vial G, Capel F, Soubrier M, Boirie Y. Sarcopenia. *Joint Bone Spine*. 2018.
122. Tosato M, Marzetti E, Cesari M, Saveria G, Miller RR, Bernabei R, et al. Measurement of muscle mass in sarcopenia: from imaging to biochemical markers. *Aging clinical and experimental research*. 2017;29(1):19-27.
123. Kawakami R, Murakami H, Sanada K, Tanaka N, Sawada SS, Tabata I, et al. Calf circumference as a surrogate marker of muscle mass for diagnosing sarcopenia in Japanese men and women. *Geriatrics & gerontology international*. 2015;15(8):969-76.
124. Bahat G, Cruz-Jentoft A. Putting sarcopenia at the forefront of clinical practice. *Eur J Geriatr Gerontol*. 2019;1(2):43.
125. Prado CM, Baracos VE, McCargar LJ, Reiman T, Mourtzakis M, Tonkin K, et al. Sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time to tumor progression in metastatic breast cancer patients receiving capecitabine treatment. *Clinical cancer research*. 2009;15(8):2920-6.
126. Han JS, Ryu H, Park IJ, Kim KW, Shin Y, Kim SO, et al. Association of Body Composition with long-term survival in non-metastatic rectal Cancer patients. *Cancer Research and Treatment: Official Journal of Korean Cancer Association*. 2020;52(2):563.
127. Cornet M, Lim C, Salloum C, Lazzati A, Compagnon P, Pascal G, et al. Prognostic value of sarcopenia in liver surgery. *Journal of visceral surgery*. 2015;152(5):297-304.
128. Ganju RG, Morse R, Hoover A, TenNapel M, Lominska CE. The impact of sarcopenia on tolerance of radiation and outcome in patients with head and neck cancer receiving chemoradiation. *Radiotherapy and Oncology*. 2019;137:117-24.
129. Zamboni M, Mazzali G, Fantin F, Rossi A, Di Francesco V. Sarcopenic obesity: a new category of obesity in the elderly. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2008;18(5):388-95.

130. Zamboni M, Gattazzo S, Rossi AP. Myosteatorsis: a relevant, yet poorly explored element of sarcopenia. Springer; 2019.
131. Aune D, Sen A, Prasad M, Norat T, Janszky I, Tonstad S, et al. BMI and all cause mortality: systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of 230 cohort studies with 3.74 million deaths among 30.3 million participants. *bmj*. 2016;353.
132. Siervo M, Lara J, Celis-Morales C, Vacca M, Oggioni C, Battezzati A, et al. Age-related changes in basal substrate oxidation and visceral adiposity and their association with metabolic syndrome. *European journal of nutrition*. 2016;55(4):1755-67.
133. Zhang X-M, Dou Q-L, Zeng Y, Yang Y, Cheng AS, Zhang W-W. Sarcopenia as a predictor of mortality in women with breast cancer: a meta-analysis and systematic review. *BMC cancer*. 2020;20(1):1-11.
134. Sakuma K, Yamaguchi A. Sarcopenic obesity and endocrinal adaptation with age. *International journal of endocrinology*. 2013;2013.
135. Bouchonville MF, Villareal DT. Sarcopenic Obesity—How Do We Treat It? Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity. 2013;20(5):412.
136. Alalwan TA. Phenotypes of Sarcopenic Obesity: Exploring the Effects on Peri-Muscular Fat, the Obesity Paradox, Hormone-Related Responses and the Clinical Implications. *Geriatrics*. 2020;5(1):8.
137. Barazzoni R, Bischoff S, Boirie Y, Busetto L, Cederholm T, Dicker D, et al. Sarcopenic obesity: Time to meet the challenge. *Obesity facts*. 2018;11(4):294-305.
138. Perna S, Spadaccini D, Nichetti M, Avanzato I, Faliva MA, Rondanelli M. Osteosarcopenic visceral obesity and osteosarcopenic subcutaneous obesity, two new phenotypes of sarcopenia: Prevalence, metabolic profile, and risk factors. *Journal of aging research*. 2018;2018.
139. Deluche E, Leobon S, Desport JC, Venat-Bouvet L, Usseglio J, Tubiana-Mathieu N. Impact of body composition on outcome in patients with early breast cancer. *Supportive Care in Cancer*. 2018;26(3):861-8.
140. Deng C-Y, Lin Y-C, Wu JS, Cheung Y-C, Fan C-W, Yeh K-Y, et al. Progressive sarcopenia in patients with colorectal cancer predicts survival. *American Journal of Roentgenology*. 2018;210(3):526-32.
141. Versteeg KS, Blauwhoff-Buskermolen S, Buffart LM, de van der Schueren MA, Langius JA, Verheul HM, et al. Higher muscle strength is associated with prolonged survival in older patients with advanced cancer. *The Oncologist*. 2018;23(5):580.
142. Tan BH, Birdsell LA, Martin L, Baracos VE, Fearon KC. Sarcopenia in an overweight or obese patient is an adverse prognostic factor in pancreatic cancer. *Clinical cancer research*. 2009;15(22):6973-9.
143. Antoun S, Baracos V, Birdsell L, Escudier B, Sawyer M. Low body mass index and sarcopenia associated with dose-limiting toxicity of sorafenib in patients with renal cell carcinoma. *Annals of oncology*. 2010;21(8):1594-8.
144. Rier HN, Jager A, Sleijfer S, van Rosmalen J, Kock MC, Levin M-D. Changes in body composition and muscle attenuation during taxane-based chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. 2018;168(1):95-105.
145. Caan BJ, Feliciano EMC, Prado CM, Alexeeff S, Kroenke CH, Bradshaw P, et al. Association of muscle and adiposity measured by computed tomography with survival in patients with nonmetastatic breast cancer. *JAMA oncology*. 2018;4(6):798-804.
146. Song EJ, Lee CW, Jung S-Y, Kim BN, Lee KS, Lee S, et al. Prognostic impact of skeletal muscle volume derived from cross-sectional computed tomography images in breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2018;172(2):425-36.

147. Laohavinij S, Paul V, Maneenil K. Survival and Prognostic Factors of Metastatic Breast Cancer. Journal of the Medical Association of Thailand= Chotmai het thangphaet. 2017;100:S16-26.
148. Khan SA. Early Local Therapy Did Not Extend Survival in Patients With Newly Diagnosed Metastatic Breast Cancer. 2020.
149. Bilani N, Elson L, Elimimian EB, Liang H, Nahleh ZA. Surgery at primary and metastatic sites for stage IV breast cancer (BC): A National Cancer Database (NCDB) analysis. American Society of Clinical Oncology; 2020.

