



T.C.  
MERSİN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**LOKAL İLERİ VE METASTATİK MEME KANSERİNDE  
PROGNOSTİK NUTRİSYONEL İNDEKS – VÜCUT KİTLE  
İNDEKSİ VE SARKOPENİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİ**

Dr. Ertan Uğur GÖLBAŞI  
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN  
Prof. Dr. Vehbi ERÇOLAK

MERSİN – 2024



T.C.  
MERSİN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**LOKAL İLERİ VE METASTATİK MEME KANSERİNDE  
PROGNOSTİK NUTRİSYONEL İNDEKS – VÜCUT KİTLE  
İNDEKSİ VE SARKOPENİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİ**

Dr. Ertan Uğur GÖLBAŞI  
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN  
Prof. Dr. Vehbi ERÇOLAK

MERSİN – 2024

## TEŞEKKÜR

Zorlu bir s¼reç olan uzmanlık eğitimimin artık sonuna geldiğim bu dönemde başta tez hocam sayın Prof. Dr. Vehbi ERÇOLAK olmak üzere üzerimde emeği olan İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki değerli hocalarıma teşekkür ederim.

Tez sürecinde çalışmamızda radyolojik olarak PET-BT ile sarkopeni değerlendirilmesini sağlayan ve bizden yardımını esirgemeyen değerli Prof. Dr. Feramuz Demir Apaydın hocam, Dr. Ayşen Şansal ve Dr. Mehmet Emre Bağlar'a teşekkür ederim.

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum değerli yandal uzmanlarıma bana katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Asistanlığımın ilk anından itibaren her zaman her koşulda yanımda olan canım eşim Şeyda'ya ve beni büyütüp yetiştiren haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim anne babama teşekkür ederim.

Dr. Ertan Uğur GÖLBAŞI  
Mersin - 2024

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
İNGİLİZCE ÖZET	7
GİRİŞ VE AMAÇ	9
GENEL BİLGİLER	11
GEREÇ VE YÖNTEMLER	35
BULGULAR	37
TARTIŞMA	48
SONUÇLAR VE ÖNERİLER	57
KAYNAKLAR	58
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	72
ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ	73
TABLolar DİZİNİ	74

## Lokal İleri ve Metastatik Meme Kanserinde Prognostik Nutrisyonel İndeks – Vücut Kitle İndeksi ve Sarkopeninin Prognostik Önemi

### ÖZET

Meme kanseri, ülkemizde ve dünyada kadınlarda en fazla görülen ve en fazla ölüme neden olan kanserdir. Bu tez çalışmasının amacı lokal ileri ve metastatik meme kanserinde prognostik nutrisyonel indeks, vücut kitle indeksi, Glasgow Prognostik Skoru (GPS) ve sarkopeninin prognostik öneminin değerlendirilmesidir. Ayrıca meme kanserinin bilinen klinik ve patolojik prognostik kriterlerinin bu değişkenlerle ilişkisini değerlendirilmesidir.

Çalışmaya 03 Şubat 2015 ile 28 Mart 2022 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bölümü'nde lokal ileri ve metastatik meme kanseri ile izlenmiş 28 ile 96 yaş aralığındaki hastalar dahil edilmiştir. Tüm hasta popülasyonu 107 kişidir.

Sağ psoas serbest alan ölçümü, evre 4 hastalıkta, diğer evrelere göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur ( $p=0,027$ ). PNI değeri duktal karsinom alt tipinde, diğer patolojik alt tipler ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p=0,033$ ). Albümin değeri duktal karsinom alt tipinde, diğer patolojik alt tipler ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p=0,011$ ). Genel sağkalım duktal karsinom alt tipinde, diğer patolojik alt tipler ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p < 0,001$ ).

GPS ile hem OS ( $r=-0,286$ ,  $p=0,003$ ) hem de PFS ( $r=-0,368$ ,  $p<0,001$ ) arasında negatif yönlü, PNI ile sadece OS arasında pozitif yönlü ( $r=0,227$ ,  $p=0,019$ ), ayrıca GPS ile PNI arasında da negatif yönlü istatistiksel anlamlı ilişki vardı ( $r=-0,351$   $p<0,001$ ).

Çok değişkenli regresyon analizde OS için patoloji ve grade dışında sol psoas HU değeri ( $p=0,034$ ), PFS için ise GPS ( $p=0,019$ ) ve grade ( $p=0,038$ ) anlamlı olarak prognostik bulundu.

Çalışmamızda sarkopeni için ileri yaş, Albumin düşüklüğü, AST yükseliği ve yüksek LDH risk faktörleri olarak düşünülebilir.

Sarkopeni ve bununla indirekt ilişkili olan PNI ve GPS'nin meme kanseri için sağkalıma ve dolayısıyla prognoza etkileri nedeniyle takip edilmesi çok önemlidir. Sarkopeninin düzeltilmesi stratejilerinin hastalığın prognozu ve yaşam

süreleri katkısı nedeniyle bu konuda ilgili hekimlerin gayreti beklenilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Meme Kanseri, Prognostik Nutrisyonel İndeks, Sarkopeni, Vücut Kitle İndeksi



# **Prognostic Significance of Prognostic Nutritional Index, Body Mass Index and Sarcopenia in Locally Advanced and Metastatic Breast Cancer**

## **ABSTRACT**

Breast cancer is the most common cancer and the leading cause of death in women in our country and in the world. The aim of this thesis is to evaluate the prognostic significance of nutritional index, body mass index, Glasgow Prognostic Score (GPS) and sarcopenia in locally advanced and metastatic breast cancer. We also evaluated the relationship between these variables and known clinical and pathologic prognostic criteria of breast cancer.

Patients aged between 28 and 96 years with locally advanced and metastatic breast cancer who were followed up in the Department of Medical Oncology, Mersin University Faculty of Medicine Hospital between February 03, 2015 and March 28, 2022 were included in the study. The total patient population was 107.

Right psoas muscle area measurement was significantly lower in stage 4 disease compared to other stages ( $p=0.027$ ). PNI value was significantly higher in ductal carcinoma subtype compared to other pathologic subtypes ( $p=0.033$ ). Albumin value was significantly higher in ductal carcinoma subtype compared to other pathologic subtypes ( $p=0.011$ ). Overall survival was significantly higher in ductal carcinoma subtype compared to other pathologic subtypes ( $p < 0.001$ ).

There was a negative correlation between GPS and both OS ( $r=-0.286$ ,  $p=0.003$ ) and PFS ( $r=-0.368$ ,  $p<0.001$ ), a positive correlation between PNI and only OS ( $r=0.227$ ,  $p=0.019$ ), and also a negative statistically significant relationship between GPS and PNI ( $r=-0.351$   $p<0.001$ ).

In multivariate regression analysis, left psoas HU value ( $p=0.034$ ), apart from pathology and grade, was found to be significantly prognostic for OS, and GPS ( $p=0.019$ ) and grade ( $p=0.038$ ) were found to be significantly prognostic for PFS.

In our study, older age, low Albumin, high AST and high LDH can be considered risk factors for sarcopenia.

It is very important to monitor sarcopenia and its indirect correlates PNI

and GPS for breast cancer because of their impact on survival and thus prognosis. Strategies for the correction of sarcopenia should be expected to contribute to the prognosis and survival of the disease.

Keywords: Body Mass Index, Breast Cancer, Prognostic Nutritional Index, Sarcopenia



## GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri, ülkemizde ve dünyada kadınlarda en fazla görülen ve en fazla ölüme neden olan kanserdir<sup>1</sup>. Tanı yöntemlerinin gelişmesine bağlı olarak, meme kanseri insidansı da her yıl artmaktadır. Hastaların %75'i 50 yaş üzerinde tanı almakta olup, yine büyük bir kısmı postmenopozal dönemde görülmektedir<sup>2,3</sup>.

Sarkopeni, ilerleyici ve genel iskelet kütlesi kaybı ve kas gücü kaybı ile karakterize bir sendromdur, fiziksel sakatlık, düşük yaşam kalitesi ve ölüm gibi olumsuz riskleri vardır<sup>4</sup>. Sarkopeni veya düşük kas kütlelerinin, kemoterapiye bağlı toksisite ve kanser sağkalımı üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle onkolojide mortalitenin anlamlı bir göstergesi haline gelmiştir<sup>5</sup>. Sarkopeni ve kanser ilişkisine yönelik son yıllarda pek çok araştırma yapılmıştır. Yapılan çalışmalara göre meme kanserinde sarkopeni, önemli bir bağımsız prognostik risk faktörüdür ve meme kanserinde artmış ölüm riskiyle birlikte kötü sağkalımın önemli bir belirleyicisi olarak kabul edilmektedir<sup>6</sup>.

Meme kanserinde PET-BT (Pozitron Emisyon Tomografisi) taraması yaygın olarak tanı ve takipte kullanılan bir yöntemdir<sup>7</sup>. PET-BT tüm vücut kompozisyonunu hem anatomik hem metabolik olarak gösterdiği için diğer tekniklerden üstündür. Kanser hastalarında sarkopeni ve adipoz doku tiplerini (deri altı, yüzeysel ve kaslar arası) ayırtmak için kullanılan altın standart yöntem olarak üçüncü lomber vertebra (L3) düzeyindeki PET-BT veya BT taraması kullanılır<sup>8,9</sup>.

Obezite, vücutta fazla miktarda yağ dokusunun birikmesi veya vücut ağırlığında boy uzunluğu ile ilişkili standardın üzerindeki artışla tanımlanmaktadır. Birçok çalışma, hastada obezite sorununun olmasının meme kanseri için geliştirilmiş olan cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi tedavi seçeneklerinin hepsinin etki gücünü azalttığı ve hastalığın prognozunu kötü yönde etkilediğini göstermiştir<sup>10</sup>.

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda obezite ve insülin direncinin birlikte meme kanseri için risk faktörü olduğu kanıtlanmış ve ileri evre meme kanserinde kötü prognoz ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, obezite ilişkili olarak, artmış adipositokin üretimi ve azalmış adiponektin düzeyinin meme

kanseri gelişimine neden olabileceği gösterilmiştir<sup>11-12</sup>. Vücut kitle indeksi obeziteyi tanımlamada sık kullanılır. Vücut kitle indeksine göre obezite sınıflandırılmaktadır. Birçok epidemiyolojik çalışmada vücut ölçüleri ile meme kanseri arasındaki muhtemel ilişki incelenmiştir. Bazı çalışmalarda premenapozal dönemde vücut kitle indeksi ile meme kanseri arasında ters ilişki olduğu yani vücut kitle indeksi arttıkça meme kanseri riskinin azaldığı gösterilirken bunun postmenapozal dönemde tam tersi olduğu yani; vücut kitle indeksi arttıkça meme kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir<sup>10</sup>.

Hastalarda malnutrisyonu değerlendirmede pek çok parametre kullanılmaktadır. Bunlardan bir tanesi de PNI (Prognostik nutrisyonel indeks)'dir<sup>13,14</sup>. Akciğer kanserli hastalarla ilgili 2018 yılında yayınlanan meta-analiz ile düşük PNI değerlerinin azalmış genel sağkalım ve hastalısız sağkalım ile ilişkili olduğu kanıtlanmıştır<sup>15</sup>.

Bu tez çalışmasının amacı lokal ileri ve metastatik meme kanserinde prognostik nutrisyonel indeks, vücut kitle indeksi, Glasgow Prognostik Skoru (GPS) ve sarkopeninin prognostik öneminin değerlendirilmesidir. Ayrıca meme kanserinin bilinen klinik ve patolojik prognostik kriterlerinin bu değişkenlerle ilişkisini değerlendirilmesidir.

# GENEL BİLGİLER

## 1.Meme kanseri

### 1.1.Tanım

Meme, asimetrik bir bağ dokusu içinde sabitlenmiş karmaşık bir tübülo alveolar organdır. Puberteden yaşlılığa kadar bir değişim zincirinden geçer. Her menstrüasyon döngüsünde ve hamilelikte görülen değişiklikler, olgun dokuda yeni kanal lobüler birimleri sentezleyebilen öncü hücrelerin oluşumuna rehberlik eder.<sup>15,16</sup>

Stromal etkiler veya makrofajlar gibi tümör mikro ortamları meme kanserinin ortaya çıkması ve ilerlemesinde önemli rol oynar. Makrofajlar, kanser hücrelerinin immün yanıtta kaçmasını sağlayabilen, pek çok mutasyonun gerçekleştiği inflamatuvar bir mikro çevre oluştururlar.<sup>17</sup> Normal ve tümörle ilişkili mikro çevre arasında farklı DNA (deoksiribonükleik asit) metilasyon paternleri gözlemlenmiştir; bu da tümör mikro çevresindeki epigenetik modifikasyonların karsinogenezi destekleyebileceğini göstermektedir.<sup>18,19</sup>

Meme kanseri fizyolojisi incelendiğinde neoplastik hücrelerin normal vücut hücrelerinden farklı bir büyüme paterninde olduğu görülür. Normal hücrelerden farklı olarak, kanserli hücreler herhangi bir dış uyaran olmadan uzun süreli ve kronik proliferasyona sahiptir.<sup>20</sup>

Meme kanseri başlangıcı ve ilerlemesi için iki varsayımsal teori öne sürülmüştür. Bunlar kanser kök hücre teorisi ve stokastik teoridir.<sup>19,21</sup> Kanser kök hücre teorisi, tüm tümör alt tiplerinin aynı kök hücrelerden veya öncül hücrelerden türetildiğini öne sürer. Kök hücrelerde veya öncül hücrelerde edinilmiş genetik mutasyonlar, farklı tümör fenotiplerine yol açar. Stokastik teoriye göre, her tümör alt tipi tek bir hücre tipinden (kök hücre, öncül hücre veya farklılaşmış hücre) farklılaşarak oluşur. Rastgele mutasyonlar, herhangi bir meme hücresinde kademeli olarak birikebilir ve yeterli mutasyon biriktiğinde tümör hücrelerine dönüşüme neden olur. Her iki teori de pek çok çalışma ile desteklense de hiçbiri meme kanserinin kökenini tam olarak açıklayamamaktadır. Meme kanserinin patofizyolojisi çok boyutludur ve hala tam olarak anlaşılammıştır. Bu konuyu aydınlatmaya yönelik pek çok çalışma devam etmektedir.

## 1.2.Epidemiyoloji

Meme kanseri, tüm kanser vakalarının %11,7'sini temsil eden tahmini 2,3 milyon yeni vaka ile 2020'de küresel kanser insidansının önde gelen nedeni olarak akciğer kanserini geride bırakmıştır. Kadınlarda dünya çapında kansere bağlı ölümlerin başlıca nedenlerinden biri meme kanseridir. 685.000 ölümle dünya çapında beşinci önde gelen kanser ölüm nedenidir. Kadınlar arasında meme kanseri, her dört kanser vakasından birini ve her altı kanser ölümünün birini oluşturur. 2008 yılında 8 milyon malign hastalık sonucu ölüm kaydedilmiş olup, bu rakamın 2030 yılında 11 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir.<sup>22</sup>

GLOBOCAN 2020 kanser insidansı ve ölüm oranı tahminlerine göre, 2020 yılında tüm dünyada 19,3 milyon kişi kanser tanısı almış (18,1 milyon melanom dışı cilt kanseri hariç) ve yaklaşık 10,0 milyon kişi ise kansere bağlı kaybedilmiştir (9,9 milyon melanom dışı cilt kanseri hariç). Meme kanseri insidans oranının 2050 yılına kadar 3,2 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir.

Dünya geneline bakıldığında, gelişmişlik düzeyinin yüksek olduğu ülkelerde insidans oranlarının yüksek olması, üreme ve hormonal risk faktörlerinin (erken menarş yaşı, geç menopoz yaşı, ilk doğum yaşının ileri olması, daha az sayıda çocuk, daha kısa emzirme süresi, menopoz sonrası hormon tedavisi, oral kontraseptifler) uzun süredir devam eden etkileri ile ilişkilendirilir. Bu toplumlardaki yaşam tarzı risk faktörlerinin (alkol alımı, obezite, fiziksel hareketsizlik) yanı sıra mamografi taramalarının da artması prevalansı artırmaktadır.<sup>23</sup>

Amerikan Kanser Derneği, 2022'de Amerika Birleşik Devletleri'nde 290.560 Amerikalıya meme kanseri teşhisi konacağını ve 43.780 Amerikalının hastalıktan öleceğini tahmin etmektedir.<sup>24</sup>

Ülkemizin 2017 yılına ait kanser verileri; 2020 yılı GLOBOCAN verileri ile karşılaştırılmıştır. Buna göre; Türkiye kanser insidansı dünya kanser insidansının bir miktar üzerindedir. Ülkemizde görülen ilk 5 kanser türü dünyadaki ve diğer gelişmiş ülkelerdeki örüntü ile benzerlikler göstermektedir. Erkeklerde trakea, bronş ve akciğer kanseri (56,7/100.000), kadınlarda ise meme kanseri (47,7/100.000) en sık görülen kanser türleridir.<sup>25</sup>

Mevcut tahminler, 2030 yılına kadar dünya çapında teşhis edilen meme kanseri yeni vaka sayısının yılda 2,7 milyona, ölüm sayısının ise 0,87 milyona ulaşacağını göstermektedir. Düşük ve orta gelirli ülkelerde, yaşam tarzındaki

değişiklikler (gecikmiş gebelikler, emzirme süresinin azalması, menarşta erken yaş, fiziksel aktivite eksikliği ve kötü beslenme gibi) nedeniyle meme kanseri insidansının daha da artması beklenmektedir. 2050 yılına kadar ise tüm dünyada meme kanseri insidansının yılda yaklaşık 3,2 milyon yeni vakaya ulaşacağı tahmin edilmektedir. Bu rakamlar meme kanseri insidansının büyüklüğünü, dünya çapında toplum üzerindeki etkisini, önleyici ve tedavi edici önlemlerin önemini yansıtmaktadır.<sup>26,27</sup>

### **1.3.Risk Faktörleri**

İnsan papilloma virüsü (HPV) enfeksiyonu ve rahim ağzı kanseri gibi enfeksiyona bağlı nedenleri olan bazı kanserlerin aksine, meme kanseri gelişimiyle bağlantılı bilinen viral veya bakteriyel bir enfeksiyon etkeni yoktur.

Meme kanseri için tanımlanmış çok sayıda risk faktörü mevcuttur. Bunlar değiştirilemeyen ve değiştirilebilir risk faktörleri olarak iki grupta incelenebilir. Değiştirilemeyen risk faktörleri cinsiyet, yaş, aile veya geçirilmiş meme kanseri öyküsü dahil genetik özellikler, etnik köken ve erken menarş veya geç menopoz yer alır. Genellikle yaşam tarzı faktörleriyle ilişkili olan değiştirilebilir risk faktörleri arasında ise, alkol tüketimi, obezite, fiziksel hareketsizlik, hiç doğum yapmamış olmak ve oral kontraseptifler gibi bazı ilaçların kullanımı yer almaktadır

Meme kanseri riskini azaltmaya yönelik değiştirilebilir risk faktörlerine göre yapılabilecekler içinde, uzun süreli emzirme, düzenli fiziksel aktivite, kilo kontrolü, zararlı alkol kullanımından kaçınma, tütün dumanına maruz kalmaktan kaçınma, uzun süreli hormon kullanımından kaçınma ve aşırı radyasyona maruz kalmanın önlenmesi gibi faktörler yer alır.

Potansiyel olarak değiştirilebilir risk faktörlerinin tümü kontrol edilebilse bile, bu meme kanseri gelişme riskini yalnızca en fazla %30 oranında azaltacaktır. Bu nedenle değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörlerinin iyi anlaşılması önem arz etmektedir.<sup>28</sup>

#### **1.3.1. Cinsiyet**

Kadın cinsiyet en güçlü meme kanseri risk faktörüdür. Meme kanserinin yaklaşık %0,5-1'i erkeklerde görülür. Kadınlarda meme kanseri erkeklere oranla 100 kat daha fazla görülme riski taşır. Her 8 kadından 1'i tüm yaşamı boyunca meme kanseri geliştirme riski taşır. 2015 yılı Sürveyans, Epidemiyoloji ve Son

Sonuçlar Programı (SEER) verilerine göre, erkeklerde invaziv meme kanseri insidansı 1,1/100.000 iken, kadınlarda 126,5/100.000'dir.

Kadın cinsiyeti, öncelikle artan hormonal uyarım nedeniyle meme kanseri riskinin artmasıyla ilişkili ana faktörlerden birini oluşturur. Düşük düzeyde östrojen seviyeleri olan erkeklerin aksine, kadınlar hormonlara (özellikle östrojen ve progesteron) karşı çok hassas olan meme hücrelerine sahiptir. Dolaşımdaki östrojen ve androjen düzeyleri, meme kanseri risk artışıyla ilişkilidir.<sup>28,29</sup>

### **1.3.2. Yaş**

İleri yaş kanser gelişimi için risk faktörüdür. Çok sayıda hücrel değişimin birikmesi ve potansiyel kanserojenlere maruz kalma, zamanla karsinogenezde bir artışa neden olur.

Meme kanseri insidansı ve mortalitesi yaşla orantılı olarak artmaktadır. Kadın meme kanseri en sık 55 ila 64 yaş arasındaki kadınlarda teşhis edilir. Teşhis anındaki medyan yaş 61'dir. Meme kanserinin %5'inden azı 40 yaşın altındaki kadınlarda görülür ve çoğu kadında olduğu gibi malignitelerde risk yaşla birlikte artar, ancak artış hızı menopozdan sonra azalır.<sup>30,31</sup>

### **1.3.3. Reprodüktif Faktörler**

Endojen hormonlara (özellikle östrojen ve progesteron) maruziyet ile kadınlarda meme kanseri riski artışı arasında önemli bir ilişki olduğu çok sayıda çalışma ile doğrulanmıştır. Bu nedenle, gebelik, emzirme, ilk adet görme ve menopoz gibi belirli olayların meydana gelmesi, süreleri ve bunlara eşlik eden hormonal dengesizlik, meme mikro çevresinde potansiyel kanserojen olayların uyarılması açısından çok önemlidir. Erken yaşta (özellikle yirmili yaşların başında) ilk terme ulaşan gebelik ve ardından artan doğum sayısı, meme kanseri riskinin azalmasıyla ilişkilidir. Erken menarş, geç menopoz, ilk gebeliğin geç yaşı ve düşük parite gibi üreme faktörleri meme kanseri riskini artırabilir. Menopozda her 1 yıllık gecikme meme kanseri riskini %3 oranında artırır. Her 1 yıllık menarş gecikmesi %5 ve her ek doğum meme kanseri riskini %10 azaltır.<sup>32-35</sup>

### **1.3.4. Hormon Replasman Tedavisi ve Oral Kontraseptif Kullanımı**

Hem endojen hem de eksojen östrojenler meme kanseri riski ile ilişkilidir. Endojen östrojen genellikle premenopozal kadınlarda yumurtalıklar tarafından

üretir ve ooferektomi yapılması meme kanseri riskini azaltabilir. Eksojen östrojenin ana kaynağı oral kontraseptifler ve hormon replasman tedavisidir (HRT).<sup>29</sup>

HRT, meme kanseri riskindeki artışla ilişkilidir ve kullanım süresi uzadıkça risk artar. HRT ile ilişkili risk, östrojen ve progesteron kombinasyonlu tedavi için tek başına östrojen tedavisine göre daha fazladır. Meme kanseri riskinin, tedavinin kesilmesinden sonraki 2 yıl içinde ortadan kalktığı bilinmektedir. HRT ile ilişkili kanserler düşük dereceli ve östrojen reseptörü pozitif alt tip olma eğilimindedir. Yağsız vücut kütlelerine veya yüksek meme yoğunluğuna sahip kadınlar, diğer kadınlara göre daha yüksek HRT ile ilişkili meme kanseri riskiyle karşı karşıyadır. Çok sayıda araştırmada, özellikle 5 ila 7 yıldan uzun süre HRT kullanan kadınların meme kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir.<sup>36</sup>

Gözlemsel çalışmalardan ve Kadın Sağlığı Girişimi Randomize Çalışması'ndan elde edilen sonuçlar, menopozdan sonra verilen HRT'nin meme kanseri riskini artırdığını göstermektedir. Hem östrojen hem de progesteron içeren bir tedavinin kullanımı, tek başına östrojen tedavisi kullanımına göre daha yüksek meme kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir.<sup>37</sup>

### **1.3.5. Aile Öyküsü**

Tüm meme kanseri vakalarının yaklaşık dörtte biri aile öyküsü ile ilgilidir. Ailede meme kanseri öyküsü, etkilenen aile üyelerinin sayısına, tanı konulan yaşa ve soy ağacındaki etkilenmemiş kadınların sayısına bağlı olarak değişen heterojen bir risk faktörüdür. Meme kanserinin yaklaşık %5-10'unun kalıtsal olduğu düşünülmektedir.

113.000'den fazla kadın üzerinde yapılan bir kohort çalışmasında, birinci derece bir akrabasında meme kanseri olan kadınlarda meme kanseri görülme olasılığının, herhangi bir akrabasında meme kanseri olmayan kadınlara göre 1,75 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca, iki veya daha fazla birinci derece akrabasında meme kanseri olan kadınlarda meme kanseri riski en az 2,5 kat artmaktadır. Tanı anında akrabanın yaşı ne kadar küçükse ve meme kanseri olan birinci derece akraba sayısı ne kadar fazlaysa risk o kadar artar. Meme kanseri hastalarının yaklaşık %20'sinde birinci derece akrabalarında meme kanseri öyküsü vardır. Birinci derece akrabalarda aile öyküsü ile ilişkili meme kanseri vakalarının sadece yaklaşık %5-10'u otozomal dominant bir şekilde kalıtılır. Bu

olgular, iki taraflı meme kanseri, erken başlangıç yaşı ve tekrarlayan kuşaklarda ortaya çıkma gibi özelliklere sahiptir.<sup>38,39</sup>

### **1.3.6. Genetik Faktörler**

Birçok genetik mutasyonun, meme kanseri risk artışı ile yakın ilişkili olduğu bilinmektedir. Meme kanserinin genetik riskinin değerlendirmesinin ilk adımı, öncelikle meme ve/veya yumurtalık kanserleri ile ilgili olarak hastanın kişisel ve aile öyküsünün geniş bir değerlendirilmesini içerir. Meme kanseri için yüksek risk oluşturan genetik yatkınlıklar ve ilişkili genler arasında kalıtsal meme ve yumurtalık kanseri (BRCA1/2 geni), Li-Fraumeni sendromu (TP53 geni), Peutz-Jeghers sendromu (STK11 geni), Cowden sendromu (PTEN geni) ve kalıtsal yaygın mide kanseri (CDH1 geni) yer alır.<sup>40-42</sup>

Yüksek penetrasyona sahip olan iki ana gen, BRCA1 (17. kromozomda bulunur) ve BRCA2'dir (13. kromozomda bulunur). 17q kromozomunda yer alan BRCA1 genindeki mutasyonlar, meme, yumurtalık ve diğer kanserlere yatkınlık nedeni olarak tanımlanmıştır. BRCA1 ve BRCA2, hücre çekirdeğindeki çift sarmallı DNA kırıklarının onarımında anahtar rol oynar. BRCA1 ve BRCA2 genlerindeki mutasyonlar, esas olarak otozomal dominant bir şekilde katılmakla beraber sporadik mutasyonlar da yaygın olarak görülebilmektedir. BRCA1 ve BRCA2 genlerindeki mutasyonlar, ailesel meme kanserinin yaklaşık %15-20'sinden sorumludur.<sup>43</sup>

### **1.3.7. Irk**

Meme kanserinden etkilenen bireyler arasında ırk ve etnik kökene ilişkin farklılıklar yaygın olarak gözlenmektedir; ancak bununla ilişkili mekanizmalar henüz net anlaşılmamıştır. Genel olarak, meme kanseri insidansı, hispanik olmayan beyaz kadınlar arasında en yüksek oranda görülmeye devam etmektedir. Aksine, bu maligniteye bağlı ölüm oranı siyahi kadınlarda ve askenazi yahudilerinde önemli ölçüde daha yüksektir.<sup>26,44</sup>

### **1.3.8. Yaşam Tarzı ve Diyet**

Aşırı alkol tüketimi ve diyetle çok fazla yağ alımını içeren modern beslenme tarzının, meme kanseri riskini artırabildiği gösterilmiştir. Alkol tüketimi, kandaki östrojenle ilgili hormonların seviyesini yükseltebilir ve östrojen reseptör

yollarının aktifleşmesine yol açabilir. Elli üç epidemiyolojik çalışmayı içeren bir meta analizde, günde 35-44 gram alkol alımının meme kanseri riskini %32 artırdığı ve günde her ilave 10 gram alkol için RR (rölatif risk)'te %7,1'lik bir artış olduğu gösterilmiştir.<sup>45</sup>

Modern batı diyeti çok fazla yağ içermektedir. Aşırı yağ alımı, özellikle doymuş yağdan zengin diyet, meme kanseri hastalarında mortalitede artış (RR=1,3) ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Sigara ve meme kanseri riski arasındaki ilişki tartışmalı olmakla birlikte, emzirmeyen kadınların meme sıvısında sigara dumanında mutajenler tespit edilmiştir. Hem sigara içen hem de yüksek miktarda alkol alan kadınlarda meme kanseri riski yüksektir (RR=1.54).<sup>46,47</sup>

### 1.3.9. Vücut Kitle İndeksi

Boy, kilo ve yağlanma gibi antropometrik faktörler meme kanseri epidemiyolojik çalışmalarında kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Epidemiyolojik kanıtlara göre obezite, meme kanseri olma olasılığını arttırmaktadır. Bu ilişki çoğunlukla östrojen reseptörü pozitif meme kanseri gelişim riski yüksek olan menopoza sonrası obez kadınlarda belirgindir. Vücut kitle indeksinin (VKİ) meme kanseri ile ilişkisi premenopozal ve postmenopozal kadınlarda farklılık gösterir. Bulgular, VKİ yüksekliğinin menopoza sonrası meme kanseri için bağımsız bir risk faktörü olduğunu gösterirken, bu ilişki premenopozal kadınlarda net değildir.<sup>48,49</sup>

Yüksek VKİ, özellikle beyaz ırklı kadınlarda meme kanseri için bağımsız bir risk faktörüdür. Birçok çalışma, menopoza sonrası kadınlarda yüksek VKİ ve yetişkin kilo alımı ile artan meme kanseri riski arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur. Risk artışı, yağ dokusundan kaynaklı olan dolaşımdaki endojen östrojen seviyelerindeki artışa bağlanmıştır.<sup>50-54</sup>

### 1.3.10. Radyasyon Maruziyeti

Radyoterapiden sonra görülen sekonder malignite riski, klinik kaygı uyandıran ve oldukça sık görülen bir risk faktörü olmaya devam etmektedir. Radyasyon tedavisinin neden olduğu kanserler hastanın yaşıyla ilişkilidir. Buna göre, 30 yaşından önce radyasyon tedavisi alan hastalarda meme kanseri riski daha yüksektir. Radyasyona bağlı malignite gelişme riskini artıran biyolojik mekanizmalar kesin olmamakla beraber muhtemelen DNA mutasyonlarının uyarılması ile ilişkilidir. Özellikle ergenlik döneminde iyonize radyasyona maruz

kalan kadınlarda meme kanseri riskinin artması, düşük doz maruziyetin bile önemli olduğu görüşünü destekler.<sup>55,56</sup>

**Tablo 1. Meme Kanseri Risk Faktörleri**

Faktörler	Rölatif risk	Özel parametreler
Yaş	>10	50 yaşından sonra
Menarş yaşı	3	11 yaşından önce menarş
Menopoz yaşı	2	54 yaşından sonra menopoz
Gecikmiş gebelik	3	40'lı yaşların başında ilk gebelik
Aile öyküsü	>2	1. derece akrabada meme kanseri
Diyet	1,5	Doymuş yağdan zengin diyet
Alkol tüketimi	1,3	Aşırı tüketim
Vücut ağırlığı Premenopozal	0,7	VKİ>35
Vücut ağırlığı Postmenopozal	2	VKİ>35
Hormon replasman tedavi	1,35	10 yıldan fazla
İyonize radyasyon	3	Genç yaşta anormal maruziyet
Coğrafik bölge	5	Gelişmiş ülkeler

#### 1.4. Tanı ve Tarama Yöntemleri

Meme kanseri asemptomatik hastalarda tarama yoluyla ya da tanı muayenesini gerektiren bir semptomla (örneğin ağrı ya da ele gelen kitle) teşhis edilir. Meme kanseri olan kadınların yaklaşık %30'unda ele gelen meme kitlesi vardır. Meme kanseri ile ilişkili gözle görünür belirtiler arasında, memede çukurlaşma, portakal kabuğu görünümü (peau d'orange), eritem, ödem, su toplaması, ekskoriyasyonlar, kanlı meme başı akıntısı ve meme ucu retraksiyonu gibi belirtiler yer alır. Peau d'orange ve kabarma gibi cilt değişiklikleri, inflamatuvar meme kanseri ve memenin Paget hastalığı ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Kanlı meme başı akıntısı papiller meme neoplazisi ile ilişkilidir. İlerlemiş hastalıkta ülserasyonlar görülebilir. Mastit veya klinik olarak düzelmeyen meme apsisi nedeniyle tedavi edilen hastalarda malignitenin mutlaka ekarte edilmesi gerekir. Erken teşhis, meme kanserinden korunmanın temel taşıdır. Sağlıklı kadınların taranması ile erken evrede ve meme koruyucu cerrahiye daha uygun tümörlerin saptanmasına olanak sağlar.<sup>57,58</sup>

Meme kanseri tanısında yaygın olarak kullanılan görüntüleme yöntemleri, mamografi, ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'dir. Meme

kanserine özgü mortaliteyi azalttığı kanıtlanmış tek tarama yöntemi mamografidir. Mamografi, memenin düşük enerjili X-ışınları kullanılarak yüksek çözünürlüklü görüntülerini elde etmek için yapılan etkili bir tarama yöntemidir. Tarama mamografisi, 40'lı yaşlardaki kadınlar için erken tanıda, daha az fayda (%15) ve 60'lı yaşlardaki kadınlar için daha fazla fayda (%32) sağlamakla birlikte, meme kanseri mortalitesinde genel olarak %19'luk bir azalmaya yol açar.<sup>59-61</sup>

MRG, yoğun meme dokusu olan hastalarda, meme kanseri öyküsü olanlarda, karşı memede kanser gelişimi riski olanlarda ve meme kanseri açısından yüksek risk taşıyan kişilerde kullanılabilir. Biyopsi ile kanıtlanmış meme kanserinin cerrahi öncesi planlanmasında, yoğun meme dokusu olan hastalarda, karşı memede hastalığı veya meme cerrahisi öyküsü olan hastalarda veya radyasyon tedavisi öyküsü olan hastaların değerlendirilmesinde de MRG kullanılmaktadır. MRG, inflamatuvar meme kanserinde olduğu gibi yaygın cilt değişikliklerini daha doğru bir şekilde tanımlamaktadır. İnvaziv meme kanserinde yaygın MRG görüntüleme bulguları arasında düzensiz şekilli kitle, spikülasyon, pleomorfik mikrokalsifikasyonlar, anatomik distorsiyon, aksiller lenfadenopati ve posterior akustik gölgelenme yer alır. Amerikan Radyoloji Koleji (ACR), radyografik bulguları sınıflandırmak için Meme Görüntüleme ve Raporlama Veri Sistemini (BI-RADS) kullanır.

**Tablo 2. BI-RADS Kategorileri**

BI-RADS 0	Yetersiz görüntüleme
BI-RADS 1	Negatif
BI-RADS 2	Benign
BI-RADS 3	Muhtemelen benign
BI-RADS 4	4A; malignite için düşük şüpheli
	4B; malignite için orta şüpheli
	4C; malignite için yüksek şüpheli
BI-RADS 5	Yüksek derecede malignite
BI-RADS 6	Biyopsi ile kanıtlanmış malignite

Kanser, doku biyopsisi ile doğrulanır. Örnekler perkütan ultrason kılavuzluğunda ince iğne aspirasyon biyopsisi, kalın iğne kor biyopsi, eksizyonel biyopsi, stereotaktik biyopsi veya MRG kılavuzluğunda biyopsi yoluyla elde

edilebilir. Çoğu hasta için tercih edilen yöntem, vakum destekli cihazlı veya cihazsız ultrason kılavuzluğunda geniş çaplı kor iğne biyopsisidir.<sup>62,63</sup>

### **1.5. Meme Kanserinde Evreleme**

Meme kanserinde patolojik tanı konulduktan sonra hastalık yönetiminde ilk yapılacak olan evrelemedir. Hastalığın hem prognozunun belirlenmesi hem tedavi yönteminin seçimi için evreleme mutlaka yapılmalıdır. TNM evreleme sistemi tümör boyutu (T), nodal durum (N) ve metastaz (M) değerlendirmelerini içerir.<sup>64</sup>

#### **Primer tümör (T):**

TX: Primer tümör değerlendirilemiyor

T0: Primer tümör yok

Tis: İn situ kanser (Dukal karsinoma in situ (DCIS), lobüler karsinoma in situ (LCIS) veya tümörün eşlik etmediği meme başının Paget Hastalığı)

T1: Tümör 2 cm'den küçük

T2: Tümör 2 cm'den büyük, 5 cm'den küçük

T3: Tümör 5 cm'den büyük

T4: Tümör her hangi bir boyutta olabilir; göğüs duvarına veya deriye direk yayılım gösteren tümör, memede ödem, ülserasyon, inflamatuvar meme kanseri

#### **Lenf Nodları (N)**

Nx: Bölgesel lenf nodu metastazı değerlendirilemedi

N0: Bölgesel lenf noduna kanser yayılımı yok

N1: Aynı taraf aksillada, mobil lenf nodu metastazı

N2: Aynı taraf aksillada fikse lenf nodu metastazı veya aynı tarafta klinik olarak saptanmış internal mamma lenf nodu metastazı

N2a:Aynı taraf aksillada fikse lenf nodu metastazı

N2b:Aynı tarafta sadece klinik olarak saptanmış internal mamma lenf nodu metastazı ve klinik olarak aksiller lenf nodu metastazı yok

N3: Aynı tarafta infraklaviküler lenf nodu metastazı, veya aynı tarafta klinik olarak saptanmış internal mamma lenf nodu metastazı ve klinik olarak aksiller lenf nodu metastazı, veya supraklaviküler lenf nodu metastazı

N3a: Aynı tarafta infraklaviküler lenf nodu metastazı

N3b: Aynı taraf internal mamma lenf nodu metastazı ve aksiller lenf nodu metastazı

N3c: Aynı taraf supraklaviküler lenf nodu metastazı

### Uzak Metastaz (M)

MX: Uzak metastaz varlığı saptanamadı

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

**Tablo 3. Meme Kanseri Anatomik Evrelemesi**

Evre	T	N	M
0	Tis	N0	M0
1A	T1	N0	M0
1B	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
2A	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
2B	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
3A	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
3B	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
3C	Herhangi T	N3	M0
4	Herhangi T	Herhangi N	M1

AJCC'nin meme kanseri evrelemesinin 2017'de güncellenen sekizinci baskısı, geleneksel anatomik evreleme sistemine ek olarak yeni biyolojik faktörleri (biyobelirteçler) de evrelemeye dahil etmiştir. Bu biyobelirteçler, östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR), grade ve multigen testleri gibi prognozu tanımlamak ve tedaviyi belirlemek için kullanılan parametreleri içerir.

**Tablo 4. Klinik prognostik evreleme**

TisN0	M0	G1-3	ER+, PR+, HER2+	ER+, PR+, HER2-	ER+/PR-, HER2+	ER-/PR+, HER2+	ER-, PR-, HER2+	ER+, PR-, HER2-	ER-, PR+, HER2-	ER-, PR-, HER2-	Anatomic stage
TisN0	M0	G1-3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
T1N0		G1	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IB	IA
TON1mi		G2	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IB	IA
T1N1mi		G3	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IB	IB	IA
T0N1		G1	IB	IB	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA
T1N1		G2	IB	IB	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA
T2N0		G3	IB	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA
T2N1		G1	IB	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA
T3N0		G2	IB	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA
T3N1		G3	IB	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA
T0N2		G1	IIA	IIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA
T1N2		G2	IIA	IIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA
T2N2		G1	IIA	IIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA
T3N1		G2	IIA	IIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA

**Tablo 5. Patolojik prognostik evreleme**

TisN0	M0	G1-3	ER+, PR+, HER2+	ER+, PR+, HER2-	ER+/PR-, HER2+	ER-/PR+, HER2+	ER-, PR-, HER2+	ER+, PR-, HER2-	ER-, PR+, HER2-	ER-, PR-, HER2-	Anatomic stage
TisN0	M0	G1-3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
T1N0		G1	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA
TON1mi		G2	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IB	IA
T1N1mi		G3	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IB	IA
T0N1		G1	IA	IA	IB	IB	IIA	IB	IB	IIA	IIA
T1N1		G2	IA	IA	IB	IB	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA
T2N0		G3	IA	IB	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA
T2N1		G1	IA	IA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA
T3N0		G2	IB	IB	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA
T3N1		G3	IB	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA
T0N2		G1	IB	IB	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA
T1N2		G2	IB	IB	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA
T2N2		G1	IB	IB	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA
T3N1		G2	IIA	IIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA
T3N2		G3	IIA	IIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA
T4N0		G1	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB
T4N1		G2	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB
T4N2		G1	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB
AnyN3		G3	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB
Any	M1	Any	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV

## 1.6. Histopatolojik ve Moleküler Sınıflama

Meme kanseri histopatolojik olarak farklı alt tipler içeren ve farklı davranışlara sahip moleküler alt tipleri olan heterojen bir hastalıktır. Meme malignitelerinin çoğu epitelyal kökenlidir ve karsinomlar olarak sınıflandırılır. Histopatolojik olarak farklı alt tipler hastalık seyrinde farklı prognostik özellikler gösterir. Patolojik tanı, DSÖ sınıflamasına ve tümörün evrenmesi AJCC'nin TNM evreleme sisteminin sekizinci baskısına göre yapılmalıdır. Bu evreleme sistemi, anatomik bilgilerin yanı sıra, tümör biyolojisi, tümör derecesi, ER, PR ve varsa gen ekspresyonu verileri ile ilgili prognostik bilgileri de içerir.<sup>65</sup>

Memenin karsinomları ya duktal (intraduktal karsinom olarak da bilinir) ya da lobülerdir. Bu ayrım esas olarak lezyonların meme duktal ve lobüler sistemi

içindeki anatomik konumlarından ziyade büyüme paternine ve sitolojik özelliklerine dayanmaktadır.<sup>66,67</sup>

Duktal karsinoma in situ (DKİS) terimi, klinik davranışı, histolojik görünümü ve biyolojik potansiyeli bakımından farklılık gösteren heterojen bir lezyon grubunu kapsar. DKİS, rutin ışık mikroskopik incelemede çevreleyen stromaya invazyon kanıtı olmadan, meme duktal sistemi içindeki muhtemelen malign epitel hücrelerinin proliferasyonu ile karakterize edilir. DKİS, meme kanallarının içinde lokalize olan invaziv olmayan malignitelerin heterojen bir kategorisidir. Lobüler karsinoma in situ (LKİS), DKİS'den daha az yaygındır ancak bilateral olma eğilimindedir. Hem DKİS hem de LKİS genellikle hormon reseptörü pozitif ve HER-2 negatiftir.<sup>57,68</sup>

En yaygın meme kanseri histolojik tipi, vakaların %70 ila 80'ini oluşturan invaziv (infiltratif) duktal karsinomdur. İnvaziv duktal karsinom (IDK) tanısı bir dışlama tanısıdır. Yani bu tümör tipi invaziv lobüler, tübüler, müsinöz, medüller ve diğer özel tip meme karsinomlarının hiçbirinde sınıflandırılmayan kanser türü olarak tanımlanır. İnvaziv karsinomlar arasında IDK'dan sonra en sık görülen alt tip %12-15 sıklıkla invaziv lobüler karsinomdur (ILK). ILK, duktal karsinoma göre daha fazla bilateral ve multisentrik olma eğilimi göstermektedir. IDK ve ILK dışındaki yaklaşık %10'luk kısmı da diğer invaziv epitelyal tipler oluşturmaktadır. Diğer invaziv tipler: tübüler, müsinöz, medüller, invaziv mikropapiller, metaplastik, adenoid kistik ve sekretuar karsinomdur. Medüller karsinom, müsinöz karsinom, tübüler karsinom gibi özelleşmiş invaziv kanser türlerinin invaziv duktal ve lobüler karsinoma göre daha iyi seyirli olduğu kabul edilmektedir. Mikropapiller tümörler, daha yüksek lenfatik, vasküler invazyon ve nüks insidansı taşır. Adenoid kistik karsinomun iyi prognozlu olduğu bilinmektedir, tümör boyutu büyük olsa da metastaz olasılığı daha düşüktür. Meme kanserinin DSÖ'nün 2019 yılında yayınlanan beşinci düzenlemesine göre histopatolojik sınıflaması Tablo 6'da gösterilmiştir.<sup>69-75</sup>

**Tablo 6. Meme kanserinin histopatolojik sınıflaması**

<b>Non-invaziv lobüler neoplazi</b>
<b>Lobüler karsinoma in situ (klasik, pleomorfik)</b>
<b>Duktal karsinoma in situ (DKİS)</b> Düşük nükleer dereceli DKİS Orta derecede nükleer dereceli DKİS Yüksek nükleer dereceli DKİS
<b>İnvaziv meme karsinomu</b> Mikroinvaziv karsinom İnvaziv lobüler karsinom Tübüler karsinom Kribriform karsinom Müsinöz karsinom Müsinöz kistadenokarsinom İnvaziv mikropapiller karsinom Apokrin farklılaşmalı karsinom
<b>Metaplastik karsinom</b> Düşük dereceli adenoskuamöz karsinom Yüksek dereceli adenoskuamöz karsinom Fibromatoz benzeri metaplastik karsinom İğsi hücreli karsinom Skvamöz hücreli karsinom Heterolog mezenşimal metaplastik karsinom
<b>Asinik hücreli karsinom</b> Adenoid kistik karsinom Sekretuar karsinom Mukoepidermoid karsinom Polimorf adenokarsinom Ters polariteye sahip uzun hücreli karsinom
<b>Nöroendokrin neoplazmalar</b> Nöroendokrin tümör Nöroendokrin karsinom
<b>Papiller neoplazmalar</b> Papiller duktal karsinoma in situ Kapsüllü papiller karsinom Solid papiller karsinom (in situ ve invaziv) İnvaziv papiller karsinom
<b>Epitelyal-miyoeptelyal neoplazmalar</b> Malign adenomyoeptelyoma Epitelyal-miyoeptelyal karsinom

### 1.6.1.Moleküler Sınıflama

Meme kanseri sınıflandırılmasında ER, PR ve HER2 değerlendirmesi rutin olarak kullanılır. ER ve PR, normal ve neoplastik meme epitelinin büyümesini uyaran nükleer seks steroid reseptörleridir. Tüm meme kanserlerinin yaklaşık %75'inde tanımlanır. Mevcut olduklarında, hormonal tedaviye yanıtın göstergeleridir. ER ve PR'nin immünohistokimyasal (IHK) yöntemlerle pozitif olarak değerlendirilebilmesi için belirlenen nükleer ekspresyon eşik değeri %1'dir. ER pozitif kanserlerin çoğu aynı zamanda PR pozitifdir. Ancak meme

kanserlerinin küçük bir yüzdesi tek hormon reseptörü pozitifliği göstermektedir. Bu tümörler, ER/PR pozitif kanserlere kıyasla daha agresif seyredebilmekte ve hormonal tedaviye daha az yanıt verebilmektedir.<sup>76-78</sup>

Meme kanserlerinin yaklaşık %15'i, 17q12.11'de amplifikasyonu ile karşılık gelen gen olan HER2'yi aşırı eksprese eder. HER2 durumu, immunohistokimyasal olarak, HER2 amplifikasyonu ise "in situ" hibridizasyon yöntemi ile değerlendirilir. FISH (floresan in situ hibridizasyon) yaygın kullanılan yöntemlerden biridir. Değerlendirilmesinde güncellenen kılavuzlar kullanılmaktadır. Güncel olarak, HER2 pozitif tümörler, İHK ile invaziv tümör hücrelerinin yalnızca %10'dan fazlasında güçlü çevresel membranöz boyama gösterenler ve HER-2/CEP17 FISH amplifikasyon oranı  $\geq 2,0$  ve HER2 kopya sayısı  $\geq 4$  olanlar olarak tanımlanır. HER2 aşırı ekspresyonu, agresif klinik seyir ve kötü prognoz ile ilişkilidir, ancak aynı zamanda anti-HER2 hedefli tedavilere yanıtın bir öngörüsüdür.<sup>79-81</sup>

Meme kanseri farklı moleküler belirteçlerin varlığına veya yokluğuna göre moleküler olarak 4 ana alt tipe sınıflandırılır; Luminal A, Luminal B, HER2/neu ve basal benzeri alt tiptir. Luminal meme kanserleri, tüm meme kanseri vakalarının yaklaşık %70'ini oluşturan ER pozitif tümörlerdir. Luminal benzeri tümörler kendi içinde farklı klinik gidişlere sahip Luminal A ve B alt tiplerine ayrılır. Luminal A tümörler, ER ve PR varlığı ve HER2'nin yokluğu ile karakterize edilir. Klinik olarak düşük derecelidirler, yavaş proliferasyon olurlar ve en iyi prognoza sahip olma eğilimindedirler.<sup>26,82-84</sup>

Luminal A'nın aksine, Luminal B alt tipi daha yüksek derecelidir ve daha kötü prognoza sahiptir. ER pozitif, PR negatif ve/veya HER2 pozitif olabilirler. Luminal A, invaziv meme kanserlerinin %40 ila %50'sini oluşturan en yaygın moleküler alt tiptir. Tipik olarak, Luminal A moleküler alt gruba ait tümörler daha düşük derecelidir ve tüm intrinsik alt tipler arasında en iyi prognoza sahip olan tiptir. Luminal B alt tip tümörler daha yüksek dereceli olma eğilimindedir ve Luminal A'ya göre daha kötü bir prognoza sahiptir. Klinik olarak, Luminal A grubu muhtemelen tek başına hormonal tedaviden fayda görürken, Luminal B grubu için ek kemoterapi uygulamaları gerekebilir.

Tüm invaziv meme kanserlerinin yaklaşık %15'ini oluşturan HER2/neu alt tipi, HER2 sinyaliyle ilişkili genlerin aşırı ekspresyonu ve ER ilişkili genlerin düşük ekspresyonu ile karakterize edilir. Yüksek proliferasyon, yaygın TP53 mutasyonu,

yüksek histolojik derece, yüksek nodal tutulum ve agresif bir klinik seyir izleyen tümörlerdir. Bununla birlikte, anti-HER-2 hedefli tedaviye oldukça duyarlıdırlar. Trastuzumab (herceptin) ve antrasiklin grubu kemoterapötiklere cevap verirler. Genellikle kötü prognozludurlar.

Basal benzeri alt tipte ise bazal epithelial genlerin ve bazal sitokeratinlerin yüksek ekspresyonu, ER ve ilişkili genlerin düşük ekspresyonu, HER2/neu düşük ekspresyonu görülür. İnvaziv meme kanserlerinin %15'ini oluşturur. Çoğu ER/PR ve HER2/neu (triple negative) ekspresyonu olmayan tiptir. Yüksek proliferasyon, yaygın TP53 mutasyonu ve BRCA1 disfonksiyonu (germline, sporadic) gözlenir. Histolojik olarak yüksek dereceli invaziv duktal karsinom, metaplastik karsinom ve medüller karsinom tespit edilir. Endokrin tedaviye ya da trastuzumaba (Herceptin) cevap vermezler. PARP poliadenozin difosfat-riboz polimeraz inhibitörlerine duyarlıdır. Genellikle kötü prognozludur. Bazal benzeri tümörler grubunda bazal tip (yüksek moleküler ağırlıklı) sitokeratin eksprese eden ve üçlü negative fenotip gösteren, fakat düşük proliferasyonlu low-grade bir grup (adenoid kistik karsinom gibi) bulunmaktadır.<sup>57,81,84,85</sup>

## **1.7. Prognoza Etkili Faktörler**

Prognoz, hem klinik hem de klinik olmayan faktörlere dayalı olarak bir sonucun (ölüm, komplikasyonlar, yaşam kalitesi değişimi, ağrı veya hastalık regresyonu gibi) belirli bir süre içinde gelişme olasılığını tanımlar. Meme kanseri hastalarında, 5 yıllık nüksüz sağ kalım (RFS) %65 ila %80 ve 10 yıllık genel sağ kalım (OS) %55 ila %96 arasındadır. Meme kanseri için prognoz, hastaların hastalıklarının seyri hakkında bilgi sahibi olması, klinisyenler için tedavi planının yapılması ve deneysel çalışmalara hastaların dahil edilmesi gibi çeşitli açılardan önemlidir. Meme kanseri prognozunu tayin ederken pek çok faktör mevcuttur. Meme kanserinde klasik prognostik faktörler; evre, aksiller lenf nodu tutulumu, tümör çapı, tümörün histolojik tipi, histolojik derecesi, lenfovasküler invazyon, deri ve meme başı invazyonudur. Bilinen en önemli prognostik faktör tümörün evresidir.<sup>85-88</sup>

### **1.7.1.Evre**

Evre, kanserin vücuttaki yaygınlığını ifade eder ve tanı anındaki tedavi seçeneklerini belirler. Tanı anındaki evrenin sağ kalım süresi üzerinde önemli bir

etkisi bulunur. Meme kanseri ne kadar erken evrede teşhis edilirse, tanı sonrası beş yıllık sağ kalım şansı o kadar yüksek olur. Meme kanserli olguların %63,5'i lokal evrede, %29'u lokal ileri ve %6'sı metastatik evrede tanı alır. SEER 2012-2018 yılları arasındaki, tüm ırklarda evrelere göre 5 yıllık sağ kalım verilerine göre, lokalize meme kanseri için sağ kalım %99.1, lokal ileri meme kanseri için %86.1, uzak metastazlı evre için %30 olarak bildirilmiştir.<sup>87</sup>

### **1.7.2. Lenf Nodu**

Koltuk altı lenf düğümlerinin durumu meme kanseri nüksünün dolayısıyla prognozunun önemli bir göstergesidir. Rutin histopatolojik yöntemler tarafından belirlendiği şekliyle lenf nodu metastazlarının varlığı veya yokluğu, şimdiye kadar yapılmış hemen hemen her çalışmada güçlü bir prognostik önem taşımaktadır. SEER veri tabanına göre 5 yıllık genel sağ kalım, aksiller lenf nodu negatif hastalar için %92, bir ila üç pozitif aksiller lenf nodu olanlar için %81 ve dörtten fazla lenf nodu pozitifliği olanlar için %57'dir. Lenf nodu durumunun prognoza etkisinin değerlendirildiği 3.824 meme kanseri tanılı hastanın dahil edildiği bir kohort çalışmasında lenf nodu pozitif ve negatif hastaların 10 yıllık hastaliksız sağ kalım oranları sırasıyla %68.8 ve %88.2; 10 yıllık genel sağ kalım oranları sırasıyla %76.7 ve %92.5 olarak saptanmıştır. Lenf nodu tutulumunun, olaysız sağ kalım ve genel sağ kalıma istatistiksel olarak anlamlı katkısı saptanmıştır. Sonuç olarak aksiller lenf nodu, nüksün son derece önemli bir göstergesi olmaya devam etmektedir.<sup>88-89</sup>

### **1.7.3. Grade (Derece)**

Derece, mitotik indeks ve tümördeki tübül oluşumu ve nükleer pleomorfizm ve proliferasyon gibi histolojik farklılaşmaların mikroskopik değerlendirmesi ile belirlenir. Günümüzde yaygın olarak kabul edilen Nottingham modifikasyonu Scarff Bloom Richardson derecelendirmesi, her parametreyi 1' den 3' e kadar bir sayısal puanlama sistemiyle değerlendirir. Nottingham kombine histolojik derecelendirme sistemi ile saptanan histolojik grade prognostik önem taşımaktadır. Güçlü bir prognostik gösterge olan histolojik derece ve morfoloji, moleküler özelliklerle ilişkilidir. Derecelendirme, bir tümörün biyolojik özelliklerinin toplu bir morfolojik değerlendirmesini yansıtır ve bu nedenle tümör içi heterojenliği de yansıtır. Yüksek oranda tekrarlanabilir ve yaygın olarak

kullanılan prognostik algoritmaların yanı sıra kemoterapi seçimini yönlendirmek için kullanılan öngörücü algoritmaların bir bileşeni olmaya devam etmektedir.<sup>90-93</sup>

#### **1.7.4. Lenfovasküler İnvazyon**

Lenfovasküler invazyon (LVI), memede endotelial kaplı belirli bir boşlukta (lenfatik damarlar veya kan damarları) bulunan karsinom hücreleri olarak tanımlanır. Lenfatik metastazın mekanizması hala büyük ölçüde bilinmemekle birlikte, LVI varlığı invaziv meme kanserinde progresyonsuz sağ kalım için prognostik bir gösterge olarak kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Bazı çalışmalar, LVI'nin aksiller nodal metastaz, uzak metastaz ve ölüm riskinin artmasında bir belirteç olduğunu göstermiştir. Bunun dışında bazı çalışmalarda ise, LVI'nin genel sağ kalımın bağımsız bir belirleyicisi olmadığı ve rolünün yalnızca pozitif lenf nodları olan, tümör boyutu 2 cm' den büyük olan, yüksek dereceli, hormon reseptörü negatif tümörü olan ve 35 yaşından küçük, yüksek riskli hasta gruplarıyla sınırlı olabileceği gösterilmiştir.<sup>94-99</sup>

LVI'nin neoadjuvan kemoterapi (NAK) ile tedavi edilen meme kanseri hastalarında prognostik bir belirteç olarak rolü belirsizliğini korumaktadır. Bazı çalışmalar, LVI'nin kemoterapiye dirençli kanserler ile ilişkili olduğunu ve kor biyopsilerde bulunmamasının PCR ve daha iyi sağ kalım ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, az sayıda çalışma adriamisin ve taksan bazlı NAK rejimleri ile sağ kalımın bağımsız bir belirleyicisi olarak LVI'nin rolünü incelemiştir. Mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, LVI agresif bir tümörü veya daha kötü bir prognoza işaret edebilecek tümör ortamını gösterebilir. Lenfanjiyogenezin, lenf düğümü metastazı ile ilişkili olduğu ve tümör hücreleri ile çeşitli faktörler tarafından yönlendirilebileceği düşünülmektedir. Bu ilişki aynı zamanda tümör alt tipine göre değişiyor gibi görünmektedir. Bazal alt tipteki hastaların LVI pozitif olan alt tipleri genel olarak en kötü prognozasahiptir.<sup>100,101</sup>

#### **1.7.5. Moleküler Alt Tip**

Meme kanseri, farklı biyolojik davranış şekline, klinik risk faktörlerine, bireyselleştirilmiş tedaviye yanıtı ve prognoza sahip dört farklı klinikopatolojik alt tipi içeren heterojen bir hastalıktır. Luminal A alt tipi, düşük dereceli kanserlerle önemli ölçüde ilişkilidir. Çoğalan hücrelerde ifade edilen bir nükleer antijen olan Ki-67, kötü huylu tümörlerin çoğalma oranını yansıtır. Düşük Ki-67 indeksi,

Luminal A grubu kanserlerin, düşük dereceli tümörlere ve en iyi prognoza sahip olmasının ana nedenidir.<sup>65,102,103</sup>

Ki-67 derecesi, farklı tedavi seçenekleri gerektiren ve aynı zamanda farklı prognoza sahip olan Luminal A ve Luminal B alt tiplerini ayırt etmek için kullanılan ana belirteçtir. Luminal A hastaları kemoterapiye daha az yanıt verir. Luminal A meme kanseri, yüksek dereceli tümör farklılaşması ve düşük derecede malignite, çoğu durumda, tek başına endokrin tedavisi ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilir, kemoterapi ek tedavi olarak kullanılabilir. Çin'de yapılan bir araştırmada, Luminal A kanserlerinin en iyi prognoza sahipken, HER-2 pozitif kanserlerinin en kötü prognoza sahiptir. HER-2 reseptör ailesi ve bunlarla ilişkili sinyal iletim yolları, hücre büyümesi ve hayatta kalmasında baskın bir rol oynar.<sup>104,105</sup>

HER-2 amplifikasyonunun meme kanserinde kötü prognoz ile ilişkili olduğu bilinmektedir. HER-2 pozitif tümörler, HER-2 negatif tümörlerden daha büyük olma eğilimindedir, daha yaygın olarak lenf nodu tutulumu ile ortaya çıkar ve daha kısa süreli hastalıksız sağ kalım ile ilişkili olma olasılığı yüksektir. Adjuvan trastuzumab tekrarlayan HER-2 pozitif hastalık riskini yaklaşık olarak %50 oranında azaltır. Meme kanserinin HER-2 pozitif ve üçlü negatif alt tipleri daha kötü bir prognoza sahiptir, erken ve sık nüks ve metastaz yapmaya daha yatkındır. Moleküler alt tipler, TNM evrelemesi ve patolojik derece gibi geleneksel prognostik göstergelere ek olarak klinik uygulamaya ve meme kanseri araştırmalarına yardımcı olabilir. Farklı moleküler alt tipler, farklı prognoz ve tedavi seçeneklerini taşır. Bu nedenle, meme kanseri yönetimi için moleküler alt tiplere önemlidir.<sup>65,106-109</sup>

## **2. Sarkopeni**

### **2.1.Tanım**

Sarkopeni, genel tanımlanma şekliyle, fiziksel sakatlık, düşük yaşam kalitesi ve ölüm gibi olumsuz riskleri olan, ilerleyici bir sendromdur. Genel olarak iskelet kası kütlesi ve gücü kaybı ile karakterize olan sarkopeni, yaşlı yetişkinlerin yaklaşık %6-22' sinde görülmektedir.<sup>110</sup>

Sarkopeni, 1989'da Irwin H. Rosenberg tarafından yaşlanmayla ilişkili olarak kas kütlesindeki azalma olarak tanımlanmıştır. Sarkopeni prevalansı, 60-70 yaş arasındaki bireylerde %5-13, 80 yaş üstü bireylerde ise %11-50 arasında değişim gösterir. 2000 yılında 60 yaş üstü sarkopenik birey sayısı 600 milyon

iken, sarkopenik birey sayısının 2025 yılında 1,2 milyara, 2050 yılında ise 2 milyara çıkması beklenmektedir. 2016'dan beri DSÖ, Uluslararası İstatistiksel Hastalık Sınıflandırması ve İlgili Sağlık Sorunları tanımlamasıyla, sarkopeniyi bir hastalık olarak kabul eder ve tanı kodu ICD-10-CM (M62.84) olarak belirtilir.<sup>111-113</sup>

Avrupa Yaşlılarda Sarkopeni Çalışma Grubu olarak bilinen EWGSOP, sarkopeni teşhisi için hem düşük kas kütlesi hem de düşük kas fonksiyonunun birlikte kullanılmasını önerir. EWGSOP, 2010 yılında sarkopeniyi fiziksel engellilik, kötü yaşam kalitesi, ölüm gibi risklerle ilişkili, iskelet kası kütlesi ve fonksiyonunda ilerleyici ve yaygın kayıpla karakterize olan bir sendrom olarak tanımlamıştır. Sarkopeni tanısı için kas kütlesinin, kas kuvvetinin ve fiziksel performansın birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir.<sup>114</sup>

2018'de EWGSOP yeni bir kılavuz yayınladı ve sarkopeni tanımı güncellendi. Yeni kılavuzda sarkopeninin kas gücü ve kas fonksiyonunun en güvenilir ölçüsü olarak kabul edilmesi önerilmektedir. Sarkopeni teşhisi, azalmış kas kitlesi veya kalitesinin varlığı ile doğrulanmalıdır. Düşük kas gücü, azalmış kas kitlesi veya kalitesi ve düşük fiziksel performans saptandığında sarkopeni ciddi olarak kabul edilmektedir. Sarkopeni uzun süredir yaşlanma ve yaşlı insanlarla ilişkilendirilmiştir, ancak sarkopeni gelişiminin yaşamın daha erken dönemlerinde başladığı kabul edilmektedir ve sarkopeninin yaşlanmanın dışında birçok nedeni bulunmaktadır.<sup>115-118</sup>

Sarkopeni, akut veya kronik hastalıkların varlığı nedeniyle yaşamın erken dönemlerinde de ortaya çıkabilmektedir. EWGSOP, sarkopeniyi primer (birincil) ve sekonder (ikincil) sarkopeni olarak ikiye ayırmıştır. Sarkopeni, yaşlanmanın kendisi dışında başka bir neden olmadığında "birincil" (yaşa bağlı) sarkopeni olarak kabul edilirken; bir veya daha fazla neden belirgin olduğunda sarkopeni "ikincil" (sekonder) sarkopeni olarak kabul edilir. Primer sarkopenide etyolojik olarak herhangi bir neden belirtilmezken, sekonder sarkopeni daha çok altta yatan kronik inflamatuvar hastalıklar, maligniteler, obezite ve yetersiz beslenme ile ilişkili olabilmektedir. Yaşla birlikte kas gücü ve kütlesi azalırken, vücut yağı yaşamın yedinci on yılına kadar kademeli olarak artar. Yaşla birlikte azalan istirahat metabolik hızı ve fiziksel aktivite seviyelerine rağmen, gıda alımı orantısız olarak yüksek kalır ve bu durum yıllık pozitif enerji dengesinde artışa ve kilo alımına yol açar. Bu nedenle, sarkopeni gelişimine sıklıkla, sarkopenik

obezite olarak adlandırılan adipozitedeki kademeli bir artış da eşlik edebilmektedir. <sup>119,120</sup>

## 2.2. Tanı

EWGSOP'un 2018 yılına ait sarkopeni tanımında birincil parametre olarak düşük kas gücü kullanılmıştır. Kas gücü, şu anda kas fonksiyonunun en güvenilir ölçüsü olarak kabul edilmektedir. Sarkopeninin 2018'de yayımlanan kılavuzunda kullanılan parametreler Tablo 7'de gösterilmiştir. Buna göre düşük kas gücü tespit edildiğinde sarkopeni olasıdır. Aynı zamanda sarkopeni tanısı, azalmış kas kitlesi veya düşük kas kalitesinin varlığı ile doğrulanır. Düşük kas gücü, azalmış kas kitlesi veya kalitesi ve düşük fiziksel performans saptandığında sarkopeni ciddi olarak kabul edilir.<sup>114</sup>

**Tablo 7. Sarkopeninin Operasyonel Tanımı**

1.Düşük kas gücü
2.Azalmış kas kitlesi veya kalitesi
3.Düşük fiziksel performans

Muhtemel sarkopeni, birinci kriterin varlığı ile tanımlanır. Birinci, ikinci ve üçüncü kriterin tamamı karşılanırsa, sarkopeni şiddetli olarak kabul edilir. EWGSOP, sarkopeniyi ciddiyetine göre üç aşamaya ayırmıştır; olası sarkopeni, sarkopeni ve şiddetli sarkopeni (Tablo 8). Olası sarkopeni, kas kütlelerinin azaldığı ancak kas kuvvetinin ve fiziksel performansın normal sınırlar içinde olduğu bir evredir. Son olarak, kaslarla ilişkili tüm faktörler sarkopeni evresine göre oldukça düşükse ağır sarkopeni evresi olarak kabul edilir.

**Tablo 8. Sarkopeni evrelemesi**

Evre	Kas kütlesi	Kas gücü	Performans
Olası sarkopeni	Azalmış	Normal	Normal
Sarkopeni	Azalmış	Azalmış	Normal / Azalmış
Ağır sarkopeni	Azalmış	Azalmış	Azalmış

Kas kuvvetini ölçmenin en ucuz ve kolay uygulanabilir yöntemi el kavrama gücü ölçüm testidir. El kavrama gücünün referans ölçümünün altında çıkmasının uzamış hastane yatışı, artmış fonksiyonel kısıtlılık ve azalmış yaşam kalitesinin önemli bir göstergesi olduğu saptanmıştır. Doğru bir ölçüm için uygun şekilde kalibre edilmiş el dinamometreleri kullanılmalı ve sonuçlar uygun referans popülasyona göre değerlendirilmelidir. Uygulaması ve ulaşımı kolay bir ölçüm yöntemi olduğundan, poliklinik muayenelerinde rutin olarak kullanılması mümkündür ve önerilir.<sup>121,122</sup>

Sarkopeni ölçümünde kullanılan diğer bir yöntem ise beş defa oturup kalkma testidir. Bu test hastanın kollarını kullanmadan oturduğu yerden ayağa kalkması için gereken sürenin ölçümüyle yapılan bir testtir. Hem hastanın proksimal kas gücünü hem de dayanıklılığını ölçmesi açısından önemlidir. Sarkopeni ölçümünde kas kitlesini değerlendirmek için birçok görüntüleme yöntemi ve teknik kullanılmaktadır. Yaygın olarak kullanılan yöntemler; dual enerjili X-ray absorpsiometre (DEXA), bioelektriksel impedans analizi (BIA), antropometrik ölçümler ve belirli kas gruplarının görüntüleme yöntemleri ile kesitsel olarak incelenmesidir. Antropometrik ölçümler genel olarak nutrisyon durumunu değerlendirmek için kullanılmaktadırlar. Özellikle baldır çevresi ölçümü yaşlı hastalarda sık kullanılır. Kas kitlesini gösterme açısından yetersiz olsa da diğer yöntemlere erişilemeyen koşullarda fikir verebilir.<sup>123,124</sup>

Meme kanseri hastalarında, toraks ve abdomen BT veya PET/BT taramaları yaygın olarak tanı ve takipte kullanılan yöntemlerdir. MRG, BT ve PET-BT, kas kitlesi ölçümünde girişimsel olmayan yöntemler arasında altın standart yöntemler olarak görülmektedir. MRG ve BT, kas kitlesinin miktarının noninvaziv değerlendirmesinde altın standart yöntemler olmasına rağmen, bu araçların ölçüm için kullanımında yüksek eğitimli personel gerekliliği nedeniyle birinci basamakta yaygın olarak kullanılmamaktadır. L3 düzeyindeki BT taramaları, kanser hastalarında sarkopeni ve adipoz doku tiplerini (deri altı, yüzeysel ve kaslar arası) ayırt etmek için altın standart görüntüleme yöntemidir.<sup>125,126</sup>

BT, her bir doku türünün spesifik olarak azalmasını değerlendirerek yağ ve kas dokusunu doğru bir şekilde ayırt eder ve ayrıntılı anatomik bilgiler sağlar. Yağ ve kasın ölçüm doğruluğu nedeniyle BT, özellikle DEXA'nın sınırlı olduğu gövde bölgesi için kas ve yağdaki nicel ve nitel değişiklikleri araştırmak için altın standart olarak kabul edilir. Kesitsel vücut ölçüm çalışmaları arasında en sık

kullanılan ölçüm noktası, TAMA (Total Abdominal Kas Alanı) ölçümü için kullanılan L3 seviyesidir. Bu seviye, büyük kas gruplarını içeren görüş alanını kapsar. Bu kas grupları, psoas, paraspinal kaslar (erektor spina, quadratus lumborum) ve karın duvarı kasları (transversus abdominus, dış ve iç oblikler ve rektus abdominis) olup, L3'ü iskelet kası analizi için en uygun ölçüm noktası yapar. Birçok çalışmada, iskelet kası, viseral yağ dokusu ve deri altı yağ dokusunun toplam doku hacimlerini değerlendirmek için L3 seviyesinden tek bir tarama, en iyi referans nokta olarak kabul edilmektedir.<sup>124</sup>

Sarkopeni prevalansı literatürdeki bir çalışmada metastatik meme kanserli hastaların %29,5'inde bulunmuştur. Sarkopeni prevalansına ilişkin veriler meme kanserinde diğer kanserlere kıyasla sınırlıdır ve çoğu rapor retrospektiftir. Özellikle pankreas ve özofagus kanserlerinde araştırılmıştır. Kullanılan tedavi rejiminden bağımsız olarak pek çok kanserli hastada sarkopeni görüldüğü bildirilmiştir. Sarkopenik hastaların tedavi yanıtları ve sağkalım oranları sarkopenik olmayan hastalara kıyasla düşüktür. Bu durum sarkopeninin meme kanserli hastalarda prognostik biyobelirteç olarak kullanılabilceğini düşündürmektedir.

### **3. Prognostik Nütrisyonel İndeks (PNI)**

Prognostik nütrisyonel indeks (PNI), serum albümin ve lenfosit düzeylerini baz alan, hastaların nütrisyonel ve immünolojik durumunu ölçen inflamasyon temelli bir skorlamadır. PNI ilk olarak Buzby ve ark. tarafından 1980 yılında gastrointestinal cerrahi geçiren hastaların prognozunu değerlendirmek için kullanılmıştır. 1984'te Onodera immun-nütrisyonel indikatörleri kullanarak önceki modeli basitleştirip şu denklemi oluşturmuştur:  $PNI = \text{serum albümin (g/L)} + (5 \times \text{total lenfosit sayısı} \times 10^9/L)$ . PNI, preoperatif dönemde yapılan rutin laboratuvar testleri ile basit bir yöntemle hesaplanabilen skorlamadır.<sup>127-129</sup>

PNI skorunun prediktif değeri, serum albümin düzeyi ve lenfosit sayısı ile diğer negatif prognostik faktörler arasındaki yakın ilişki ile açıklanmaktadır. Düşük lenfosit sayısı, hastanın altta yatan patolojik duruma karşı düşük immun yanıtını göstermektedir. Aynı zamanda düşük lenfosit sayısı prognoz üzerinde olumsuz bir etkisi olabilecek artan kortizol düzeylerinin de bir sonucu olabilmektedir. Düşük serum albümin düzeyleri ise böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğunun ve/veya yetersiz beslenme durumunun bir göstergesidir.<sup>130</sup>

PNI skorunun, kalp yetmezliği, inme, spinal ve ortopedik cerrahilerde kötü prognoz ve postoperatif komplikasyonlar üzerine etkisi gösterilmiştir. Koroner yoğun bakım ünitesine yatırılan akut kardiyovasküler hastalarda ise PNI ile ölçülen yetersiz nütrisyonel durumun deliryum gelişme sıklığını attırdığı tespit edilmiştir. Farklı grup hastalarda (kardiyovasküler hastalık, COVID-19 ile enfekte hastalar ve malignite hastalarında) mortalite açısından prognostik değeri olduğu yapılan çalışmalarla doğrulanmıştır. Henüz standart bir cut-off değeri tanımlanmamış olmasına rağmen sistemik inflamatuvar yanıt ve nütrisyonel durumu kolay ve düşük maliyetli olarak göstermesi sebebiyle klinik olarak kullanılabilir bir skorlamadır. Pek çok gastrointestinal ve akciğer kanserli hastalarda tedavi öncesi PNI düşüküğü olan hastaların genel sağkalımının düşük olduğu gösterilmiştir. Benzer sonuç meme kanserli hastaların olduğu bir araştırmada tedavi öncesi düşük PNI'li meme kanserli hastalarda genel sağkalımın düşük olduğu ve nütrisyonel durumun iyileştirilmesinin bu hastalar için terapötik bir strateji sunabileceğini belirtmiştir.<sup>131-134</sup>

#### **4.Glasgow Prognostik Skoru (GPS)**

CRP ve albümin değeri ile oluşturulur ve inflamasyon göstergesi olarak kullanılır. Bu skorlamaya göre normal CRP ve albümin değeri sahip hastalar 0, artmış CRP (>10 mg/L) değeri normal albümin düzeyi ya da azalmış albümin (<35 g/L) değeri normal CRP düzeyine sahip hastalar 1 puan alırken artmış CRP ve azalmış albümin değeri sahip hastalar 2 puan alır.<sup>135</sup>

GPS, özellikle kolorektal kanser hastalarında güçlü bir prognostik biyobelirteç olarak kabul edilmektedir.<sup>136</sup>

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

Mersin Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 04/01/2023 tarih ve 2023/16 sayılı kararla etik kurul onayı alındıktan sonra, çalışmaya 03 Şubat 2015 ile 28 Mart 2022 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bölümü'nde lokal ileri ve metastatik meme kanseri ile izlenmiş 28 ile 96 yaş aralığındaki hastalar dahil edilmiştir. Tüm hasta popülasyonu 107 kişidir. Dahil edilen tüm hastalardan yazılı aydınlatılmış onam alınmıştır. Çalışma süresince Helsinki Deklerasyonu Prensiplerine bağlı kalınmıştır.

Hastalar retrospektif olarak hastane elektronik dosya sistemi olan Nucleus'tan taranarak belirlenmiştir. Hastaların yaş, cinsiyet ve ek hastalıkları kaydedilmiştir. Hastaneye başvurusu sırasında; yaş, ki-67, grade, ER (Estrogen Receptor; Östrojen Reseptör), PR (Progesterone Receptor; Progesteron Reseptör), c-erbB-2, GPS (Glasgow Prognostic Score; Glasgow Prognostik Skor), PNI (Prognostic Nutritional Index; Prognostik Nutrisyonel İndeks), VKİ (Vücut Kitle İndeksi), sağ psoas ölçümü, sol psoas ölçümü, PFS (Progression Free Survival; Progresyonsuz Sağkalım) süresi, hemogloblin, lökosit, lenfosit, nötrofil, trombosit, kreatinin, albumin, aspartat transaminaz (AST), alanin transaminaz (ALT), laktat dehidrogenaz (LDH), C-reaktif protein (CRP) değerleri ve OS (Overall Survival; Genel Sağkalım) süreleri değerlendirilmiştir.

Hastalardaki sarkopeninin değerlendirilmesi için PET (Pozitron Emisyon Tomografi) üzerinden, bu konuda deneyimli bir radyoloji uzmanı vasıtasıyla L3 vertebra düzeyinden bilateral psoas kaslarının serbest alan ölçümü ile yüz ölçümleri hesaplanmış olup, her iki psoas kasının ayrı ayrı boyutlarına uygun şekilde ROI (Region Of Interest) ile dansitelerinin Hounsfield Unit (HU) olarak ölçülüp, tüm veriler beraber değerlendirilmiştir. Prognostik nutrisyonel indeks (PNI) = [Albumin (g/dl) x 10] + [Total lenfosit sayısı (mm<sup>3</sup>) x 0,005] formülü ile hesaplanmıştır. Genel sağkalım (OS) değerleri hastanın ilk patolojik tanısı ile ölüm tarihi aralarındaki süre (ay) ile hesaplanmıştır. Sağkalmış hastalarda ise OS değerleri patolojik tanıdan itibaren, verilerin değerlendirildiği Kasım 2022 tarihine göre ay olarak hesaplanmıştır. Progresyonsuz sağkalım (PFS) ise hastanın ilk çekilmiş olan PET'i ile, ilk progresyon gösterdiği PET'i veya serebral MR' da yeni metastaz varlığı arasındaki süreye göre (ay) hesaplanmıştır. Vücut kitle indeksi

hesaplamak için vücut ağırlığı ve boy kullanıldı (kilogram cinsinden ağırlığın, metre cinsinden boyun karesine bölünmesi ile). GPS'yi belirlemek için plazma CRP ve albümin seviyeleri kullanıldı (CRP >10 mg/L ise "1" puan ve albümin düzeyi <3.5 g/dL ise "1" puan olarak hesaplandı. Bu değerlere uymayan sonuçlar "0" puan aldı). GPS hesaplanırken kullanılan plazma albümin ve CRP değerlerine göre; 0,1,2 olmak üzere üç tane değer alabilir. Yani GPS'nin yüksek olması albümin düşüklüğünü ve CRP yüksekliğini gösterir.

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov normallik testi ile test edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler kategorik yapıdaki değişkenler için sayı (n) ve yüzde (%) olarak, sürekli yapıdaki değişkenler için en küçük, en büyük ve medyan olarak verilmiştir. İki grubu olan değişkenlerin (Patoloji, Grade, Evre, Cerb, PR, ER) medyanları bakımından karşılaştırılması için Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Yaş, VKİ, PNI, OS, PFS, PSOAS gibi sürekli türdeki değişkenler arasındaki ilişkiler için Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. OS ve PFS süresine etki edebileceği düşünülen patoloji, grade, GPS, PNI, PSOAS değişkenleri ile çok değişkenli doğrusal regresyon analizi gerçekleştirilmiştir. Elde edilen tüm sonuçlar  $p < 0.05$  olduğunda anlamlı kabul edilmiştir. Tüm istatistiksel testler STATISTICA 13.5.0.17 programıyla gerçekleştirilmiştir.

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların genel laboratuvar, vücut kitle indeksi, prognostik nutrisyonel indeks, genel sağkalım, hastaliksız sağkalım, patolojik özellikler ve psoas kas parametreleri Tablo 9’da gösterilmiştir.

**Tablo 9. Hastaların laboratuvar ve psoas kas parametreleri verileri**

	n	Min-Maks	ORT±SS
Yaş (yıl)	107	28-96	55,83±14,07
Ki-67	94	%2-90	%33 ± %19
Grade	87	1-3	2,50±0,56
GPS	107	0-2	0,44±0,63
PNI	107	22,3-72,2	52,14±8,77
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	107	16,2-45,7	27,67±5,88
Sağ psoas mm <sup>2</sup>	107	198-906	470,63±139
Sağ psoas HU	107	11-62	41,28±8,58
Sol psoas mm <sup>2</sup>	107	264-1110	508,73±146,26
Sol psoas HU	107	12-60	41,94±8,08
PFS (ay)	107	1-104	22,86±19,6
HB g/dL	107	4-16,4	12,54±1,99
WBC 10 <sup>3</sup> /µL	107	2,43-37,6	9,06±4,23
LENF 10 <sup>3</sup> /µL	107	0,31-5,84	2,27±0,99
NÖT 10 <sup>3</sup> /µL	107	1,44-29,1	5,96±3,5
PLT 10 <sup>3</sup> /µL	107	76-645	291,78±105,31
KRE mg/dL	107	0,11-3,04	0,7±0,31
ALB g/L	107	13-50,8	40,87±6,03
AST U/L	107	10-180	28,39±27,43
ALT U/L	107	3-165	24,2±24,35
LDH U/L	106	103-1471	249,45±171,18
CRP mg/L	107	0,2-235	13,58±28,19
OS (ay)	107	1-104	42,16±24,5

Çalışmaya toplam 107 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalardan 50 kişi duktal karsinom, 31 kişi sınıflandırılmayan, 10 kişi lobüler karsinom, 6 kişi inflamatuvar meme kanseri, 4 kişi invaziv mikropapiller karsinom, 3 kişi medüller karsinom, 1 kişi tübüler karsinom, 1 kişi müsinöz karsinom ve 1 kişi bazoloid karsinom alt tipine sahiptir (Tablo 10).

**Tablo 10. Hastaların patolojik alt tiplerinin dağılımı**

	n	%
İnvaziv Mikropapiller Karsinom	4	3,7
Tübüler Karsinom	1	0,93
Duktal Karsinom	50	46,7
Müsinöz Karsinom	1	0,93
Medüller Karsinom	3	2,8
İnflamatuvar meme kanseri	6	5,6
Bazaloid Karsinom	1	0,93
Lobüler karsinom	10	9,3
Sınıflandırılmayan	31	28,9

Hastaların nerdeyse yarısı invaziv duktal karsinom iken diğer tiplerin sayı olarak az olması nedeniyle hastalar invaziv duktal ve diğerleri olarak sınıflandırıldı. Patolojik alt tiplere göre ayrılan hastalardaki sağ ve sol psoas kas parametreleri, duktal karsinomlarda diğer patolojik tiplere göre numerik olarak sağ ve sol psoas ölçümleri daha yüksek (her ikisi için de fark %10'un altında) olsa da gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark göstermemiştir (Tablo 11).

**Tablo 11. Patolojik alt tiplere göre sağ ve sol psoas kas parametreleri**

	Patoloji	N	Min-Maks	Medyan(Q1-Q3)	Ort±Ss	p
Sağ psoas mm <sup>2</sup>	Diğerleri	57	198-906	431 (343-530)	459,04±147,1	0,208
	Duktal	50	204-832	462 (411-535)	483,84±129,35	
Sağ psoas HU	Diğerleri	57	11-62	43 (38-48)	42,49±8,77	0,061
	Duktal	50	20-55	41 (35-46)	39,9±8,22	
Sol psoas mm <sup>2</sup>	Diğerleri	57	290-1110	476 (376-618)	499,49±155,17	0,264
	Duktal	50	264-941	505 (423-567)	519,26±136,19	
Sol psoas HU	Diğerleri	57	25-60	42 (39-48)	42,75±7,48	0,474
	Duktal	50	12-58	43 (37-47)	41,02±8,69	

Çalışmaya dahil edilen hastalar evrelerine göre ayrıldığında 70 hasta evre 4, 19 hasta evre 3C, 5 hasta evre 3B, 7 hasta evre 3A ve 6 hasta evre 2B evrelerine sahiptir. Hastalardan 106 tanesi kadın cinsiyete, 1 tanesi erkek cinsiyete sahiptir. 85 hastada östrojen reseptörü pozitif iken, 22 hastada östrojen reseptörü negatiftir. 74 hastada progesteron reseptörü pozitif saptanmış olup, 33 hastada progesteron reseptörü negatif olarak saptanmıştır. 26 hastada CerbB2 pozitif olarak belirlenmiş, 79 hastada ise CerbB2 negatif olarak görülmüştür.

Çalışmaya dahil edilen hastalar gradelere göre ayrıldığında 47 hasta grade 3, 37 hasta grade 2 ve 3 hasta grade 1 düzeyinde hastalığa sahiptir (Tablo 12).

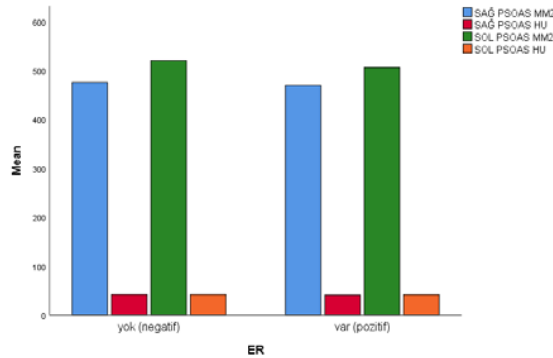
**Tablo 12. Hastaların cinsiyet ve evrelere göre dağılımı**

		n	%
CİNSİYET	Kadın	106	99,0
	Erkek	1	1,0
EVRE	2B	6	5,6
	3A	7	6,5
	3B	5	4,7
	3C	19	17,8
	4	70	65,4
ER	Yok (negatif)	22	20,6
	Var (pozitif)	85	79,4
PR	Yok (negatif)	33	30,8
	Var (pozitif)	74	69,2
CerbB2	Yok (negatif)	79	75,2
	Var (pozitif)	26	24,8
GRADE	1	3	3,5
	2	37	42,5
	3	47	54,0

Reseptör pozitifliklerine göre hastalardaki sağ ve sol psoas kas parametrelerindeki dağılımı gösteren grafikler aşağıda gösterilmiştir. Östrojen reseptör pozitiflerde sağ ve sol psoas ölçümlerinde numerik olarak, östrojen negatiflere göre daha yüksek (sağ psoas için %10'un altında, sol psoas için %10'un üzerinde) olsa da gruplar arasında psoas kas parametreleri arasında farklılık yoktur (Tablo 13) (Şekil 1).

**Tablo 13. ER durumuna göre hastaların psoas kas parametreleri**

	ER Yok (Negatif)		ER Var (Pozitif)		p
	Min-Maks	Medyan [Q1-Q3]	Min-Maks	Medyan [Q1-Q3]	
Sağ psoas mm <sup>2</sup>	274-750	431[328_582]	198-906	459,5[389,5_549,25]	0,691
Sağ psoas HU	26-56	41[35_45]	22951	41[36_47,25]	0,663
Sol psoas mm <sup>2</sup>	340-848	428[367,5_618,5]	264-1110	502[408_566,5]	0,574
Sol psoas HU	32-60	40[37,5_46,5]	21520	42,5[37,75_47]	0,608

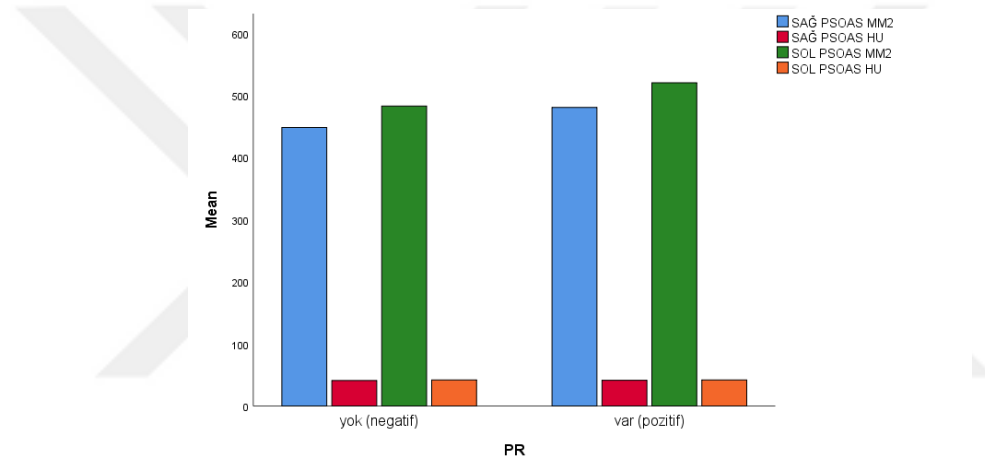


**Şekil 1. ER durumuna göre hastaların psoas kas parametreleri**

Progesteron reseptör pozitiflerde sağ ve sol psoas ölçümlerinde numerik olarak, progesteron negatiflere göre daha yüksek (her ikisi için de %10'un üzerinde) olsa da gruplar arasında psoas kas parametreleri arasında farklılık yoktur (Tablo 14) (Şekil 2).

**Tablo 14. PR durumuna göre hastaların psoas kas parametreleri**

	PR Yok (Negatif)		PR Var (Pozitif)		p
	Min-Maks	Medyan [Q1-Q3]	Min-Maks	Medyan [Q1-Q3]	
Sağ psoas mm <sup>2</sup>	274-654	424[337,25_510]	198-906	476[391_629]	0,370
Sağ psoas HU	26-56	40[34,5_45]	11-62	41[36_47]	0,644
Sol psoas mm <sup>2</sup>	340-674	440,5[367,25_540]	264-1110	509[422_642]	0,352
Sol psoas HU	15-55	43,5[37,25_47,75]	12-60	42[38_47]	0,938

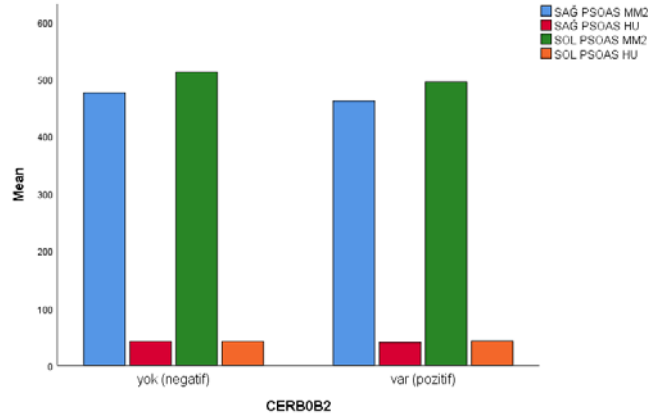


**Şekil 2. PR durumuna göre hastaların psoas kas parametreleri**

CERBB2 negatiflerde sağ ve sol psoas ölçümlerinde numerik olarak, CERBB2 pozitiflere göre daha yüksek (sağ psoas için %10'un altında, sol psoas için %10'un üzerinde) olsa da gruplar arasında psoas kas parametreleri arasında farklılık yoktur (Tablo 15) (Şekil 3).

**Tablo 15. CERBB2 durumuna göre hastaların psoas kas parametreleri**

	CERB B2 Yok (Negatif)		CERB B2 Var (Pozitif)		p
	Min-Maks	Medyan [Q1-Q3]	Min-Maks	Medyan [Q1-Q3]	
Sağ psoas mm <sup>2</sup>	234-906	468,5[364,25_565,75]	204-750	455[394,5_544]	0,888
Sağ psoas HU	11-62	41[36_48]	26-53	40[34_45]	0,288
Sol psoas mm <sup>2</sup>	264-1110	508[408_615,5]	287-851	454[371,5_563,5]	0,526
Sol psoas HU	12-58	42[37,75_47]	15-60	43[36,5_47,5]	0,621



**Şekil 3. CERBB2 durumuna göre hastaların psoas kas parametreleri**

Hastaların neredeyse üçte ikisi evre 4 iken diğer evrelerin sayısı olarak az olması nedeniyle hastalar evre 4 ve diğerleri olarak sınıflandırıldı. Evrelerine göre evre 4 ve diğerleri şeklinde ayrılan hastalardaki sağ ve sol psoas kas parametrelerine bakıldığında, sol psoas ölçümünde numerik olarak evre 4 hastalıkta diğer evrelere göre daha düşük (fark %10'un üzerinde) ölçüm olsa da gruplar arasında fark yok iken sağ psoas için istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. Sağ psoas serbest alan ölçümü, evre 4 hastalıkta, diğer evrelere göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p=0,027) (Tablo 16).

**Tablo 16. Evrelere göre sağ ve sol psoas kas parametreleri**

	Evre	N	Min-Maks	Medyan(Q1-Q3)	Ort±Ss	p
Sağ psoas mm <sup>2</sup>	Diğerleri	37	234-826	493 (431 - 619)	511±145,75	<b>0,027</b>
	Evre 4	70	198-906	419 (364 - 518)	449,29±131,39	
Sağ psoas HU	Diğerleri	37	28-62	42 (39 - 48)	43,27±7,08	0,141
	Evre 4	70	11-55	41 (36 - 47)	40,23±9,15	
Sol psoas mm <sup>2</sup>	Diğerleri	37	291-851	534 (430 - 637)	538,22±139,75	0,061
	Evre 4	70	264-1110	463 (391 - 565)	493,14±148,2	
Sol psoas HU	Diğerleri	37	15-53	43 (39-47)	42,35±7,48	0,564
	Evre 4	70	12-60	42 (37 - 48)	41,73±8,42	

Hastaların neredeyse yarısı grade 3 iken diğer gradeler sayısı olarak az olması nedeniyle hastalar grade 3 ve grade 1-2 olarak sınıflandırıldı. Gradelere göre ayrılan hastalardaki sağ ve sol psoas kas parametrelerine bakıldığında grade 3 hastalar ve grade 1 ve 2 hastalar arasında numerik olarak neredeyse eşit bir ölçüm vardı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir (Tablo 17).

**Tablo 17. Gradelere göre sağ ve sol psoas kas parametreleri**

	Grade	N	Min-Maks	Medyan(Q1-Q3)	Ort±Ss	p
Sağ psoas mm <sup>2</sup>	grade 1 ve 2	40	234-906	454 (384- 586)	488,35±157,54	0,589
	grade 3	47	198-832	455 (349 - 533)	462,47±137,31	
Sağ psoas HU	grade 1 ve 2	40	11-55	42 (37- 48)	41,65±9,03	0,331
	grade 3	47	14-62	41 (36 - 45)	40,13±7,76	
Sol psoas mm <sup>2</sup>	grade 1 ve 2	40	291-1110	504 (420- 599)	526,08±165,02	0,369
	grade 3	47	264-941	492 (380 - 560)	495,15±139,85	
Sol psoas HU	grade 1 ve 2	40	26-58	43 (38 - 48)	42,6±7,55	0,312
	grade 3	47	15-55	42 (37- 47)	40,89±7,3	

Patolojik alt tiplere göre ayrılan hastalardaki laboratuvar parametreleri Tablo 18'de gösterilmiştir. PNI, albümin ve OS parametreleri hariç diğer parametreler gruplar arasında farklılık göstermemiştir. PNI değeri duktal karsinom alt tipinde, diğer patolojik alt tipler ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0,033). Albümin değeri duktal karsinom alt tipinde, diğer patolojik alt tipler ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0,011). OS değeri duktal karsinom alt tipinde, diğer patolojik alt tipler ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p < 0,001) (Tablo 18).

**Tablo 18. Patolojik alt tiplere göre laboratuvar, GPS, PNI, VKİ ve sağkalım parametreleri**

	Diğerleri			Duktal karsinom			p
	Min-Maks	Medyan (Q1-Q3)	Ort±Ss	Min-Maks	Medyan (Q1-Q3)	Ort±Ss	
GPS	0-2	0(0_1)	0,54±0,71	0-2	0(0_1)	0,32±0,51	0,117
PNI	22-72	52(43_57)	50,24±10	39-66	55(51_59)	54,31±6,58	<b>0,033</b>
VKİ	16-37	26(23_31)	26,81±5,24	20-46	27(24_32)	28,65±6,44	0,171
HB	4-16	13(11_14)	12,2±2,32	10-16	13(12_14)	12,93±1,45	0,131
WBC	2-38	9(6_10)	9,19±5,17	4-17	8(7_10)	8,92±2,83	0,655
LENF	0-6	2(1_3)	2,24±1,1	0-4	2(2_3)	2,32±0,86	0,459
NÖT	1-29	5(4_7)	6,11±4,24	2-14	5(4_7)	5,79±2,44	0,798
PLT	76-643	257(208_363)	280,63±111,29	96-645	283(235_359)	304,48±97,61	0,196
KRE	0-3	1(1_1)	0,72±0,39	0-1	1(1_1)	0,68±0,2	0,975
ALB	13-48	41(36_45)	39,24±6,97	33-51	43(40_46)	42,73±4,06	<b>0,011</b>
AST	11-180	20(15_38)	34,56±35,03	10-76	19(15_23)	21,36±11,44	0,072
ALT	3-165	18(12_35)	29,21±30,48	6-91	16(12_21)	18,48±12,57	0,093
LDH	112-1471	187(170_274)	267,82±212,1	103-727	209(170_228)	228,88±107,13	0,740
CRP	0-235	6(2_15)	17,52±36,88	0-44	4(1_17)	9,08±11,21	0,241
OS	1-104	27(17_41)	32,74±22,76	6-100	56(34_71)	52,92±22,02	<b>&lt;0,001</b>
PFS	1-104	16(8_26)	20,98±19,68	2-87	20(10_33)	25,02±19,66	0,210

Hastalar sahip oldukları evrelere göre gruplandırıldığında, gruplar arasında kreatin, albümin ve LDH hariç istatistiksel fark tespit edilmemiştir. Evre 4 hastalıkta diğer evrelere göre kreatin değeri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0,045). Evre 4 hastalıkta diğer evrelere göre albümin değeri anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p=0,043). Evre 4 hastalıkta diğer evrelere göre LDH değeri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0,011) (Tablo 19).

**Tablo 19. Evrelere göre laboratuvar, GPS, PNI, VKİ ve sağkalım parametreleri**

	Diğerleri			Evre 4			p
	Min-Maks	Medyan (Q1-Q3)	Ort±Ss	Min-Maks	Medyan (Q1-Q3)	Ort±Ss	
GPS	0-2	0(0_1)	0,41±0,64	0-2	0(0_1)	0,46±0,63	0,594
PNI	22-72	56(50_60)	53,48±10,35	29-66	52(45_57)	51,43±7,8	0,112
VKİ	20-41	28(24_31)	27,74±5,38	16-46	26(23_32)	27,64±6,16	0,763
HB	6-15	13(12_14)	12,69±1,62	4-16	13(11_14)	12,47±2,17	0,498
WBC	3-18	8(7_10)	8,78±2,82	2-38	8(6_10)	9,21±4,82	0,842
LENF	0-5	2(2_3)	2,41±0,99	0-6	2(1_3)	2,2±0,99	0,224
NÖT	1-13	5(4_6)	5,62±2,33	2-29	5(4_7)	6,14±3,99	0,984
PLT	80-529	270(226_365)	299,46±102,14	76-645	276(215_356)	287,71±107,45	0,447
KRE	0-1	1(1_1)	0,62±0,12	0-3	1(1_1)	0,74±0,37	<b>0,045</b>
ALB	13-51	44(39_46)	41,73±7,24	24-49	41(37_44)	40,42±5,28	<b>0,043</b>
AST	10-180	18(15_24)	25,54±28,42	11-173	20(15_32)	29,9±26,98	0,162
ALT	3-96	16(11_25)	23,76±21,98	6-165	17(13_25)	24,43±25,67	0,499
LDH	147-1471	180(165_208)	231,95±216,32	103-780	214(177_270)	258,84±142,18	<b>0,011</b>
CRP	0-235	3(1_12)	15,3±39,99	0-119	6(2_16)	12,67±19,59	0,175
OS	11-102	36(22_66)	41,89±24,53	1-104	39(22_59)	42,31±24,66	0,834
PFS	5-87	18(12_31)	24,84±18,68	1-104	14(9_30)	21,83±20,25	0,208

Gradelere göre ise OS ve PFS hariç gruplar arasında farklılık izlenmemiştir. Grade 3 hastalık, grade 1 ve grade 2 hastalık ile karşılaştırıldığında OS değeri anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p=0,025). Grade 3 hastalık, grade 1 ve grade 2 hastalık ile karşılaştırıldığında PFS değeri anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p=0,047) (Tablo 20).

**Tablo 20. Gradelere göre laboratuvar, GPS, VKİ ve sağkalım parametreleri**

	Grade 1 - 2			Grade 3			p
	Min-Maks	Medyan (Q1-Q3)	Ort±Ss	Min-Maks	Medyan (Q1-Q3)	Ort±Ss	
GPS	0-2	0(0_1)	0,48±0,6	0-2	0(0_1)	0,4±0,61	0,485
VKİ	18-46	26(23_28)	27,39±6,62	20-41	29(24_33)	28,95±5,55	0,091
HB	7-16	13(11_14)	12,67±1,86	7-16	13(11_14)	12,42±2,21	0,855
WBC	4-23	9(7_11)	9,2±3,71	2-38	8(7_10)	9,2±5,15	0,711
LENF	0-5	2(2_3)	2,44±0,98	1-6	2(1_3)	2,2±1,02	0,214
NÖT	2-18	5(4_7)	5,9±3,03	1-29	5(4_7)	6,19±4,24	0,868
PLT	147-476	323(235_373)	311,05±90,9	76-643	263(223_336)	278,3±106,03	0,111
KRE	0-3	1(1_1)	0,75±0,44	0-1	1(1_1)	0,68±0,2	0,588
ALB	13-51	42(37_44)	40,38±7,13	26-48	43(38_46)	41,26±5,46	0,554
AST	11-173	18(15_23)	28,93±32,26	9-85	19(15_28)	25,51±17,25	0,868
ALT	7-133	16(14_25)	24,1±22,92	3-165	13(10_23)	22,36±26,28	0,052
LDH	103-727	185(165_224)	225,65±124,67	112-780	200(170_254)	246,26±134,99	0,363
CRP	0-86	5(1_18)	12,46±17,8	0-235	5(1_13)	14,03±35,12	0,811
OS	2-102	56(27_73)	50,93±26,88	3-104	36(21_48)	38,21±22,18	<b>0,025</b>
PFS	2-88	29(11_38)	29,15±22,2	3-104	16(9_23)	20,62±19,3	<b>0,047</b>

Laboratuvar parametreleri ile yaş, sağ ve sol psoas kas parametreleri arasındaki ilişkide, yaş ile sağ ve sol psoas HU değerleri arasında zayıf düzeyde negatif yönlü (yaş arttıkça sağ ve sol psoas HU değerleri azalmaktadır), albumin ile sağ psoas mm<sup>2</sup> değeri arasında zayıf düzeyde pozitif yönlü (albumin değeri arttıkça sağ psoas mm<sup>2</sup> değeri artmaktadır), AST ile sağ ve sol psoas mm<sup>2</sup> değerleri arasında zayıf düzeyde negatif yönlü (AST değeri arttıkça sağ ve sol psoas mm<sup>2</sup> değeri azalmaktadır), LDH ile sağ psoas mm<sup>2</sup>, sağ psoas HU ve sol psoas mm<sup>2</sup> değerleri arasında zayıf düzeyde negatif yönlü (LDH arttıkça sağ ve sol psoas mm<sup>2</sup> değeri ve sağ psoas HU değeri azalmaktadır) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır (Tablo 21).

**Tablo 21. Laboratuvar parametreleri ve yaş ile psoas kas parametreleri verileri**

		Sağ psoas mm <sup>2</sup>	Sağ psoas HU	Sol psoas mm <sup>2</sup>	Sol psoas HU
YAŞ	r	-0,122	-0,274	-0,119	-0,284
	p	0,211	<b>0,004</b>	0,221	<b>0,003</b>
HB	r	0,171	0,024	0,066	0,015
	p	0,078	0,806	0,499	0,881
WBC	r	0,033	0,038	0,046	-0,006
	p	0,738	0,697	0,637	0,950
LENF	r	0,108	0,048	0,076	0,012
	p	0,266	0,627	0,439	0,902
NÖT	r	0,027	0,045	0,046	0,000
	p	0,786	0,646	0,637	0,999
PLT	r	0,015	-0,099	0,016	-0,025
	p	0,877	0,312	0,868	0,798
KRE	r	-0,038	-0,129	-0,011	-0,187
	p	0,700	0,184	0,907	0,054
ALB	r	0,237	0,142	0,182	0,168
	p	<b>0,014</b>	0,144	0,060	0,084
AST	r	-0,320	-0,108	-0,355	-0,067
	p	<b>0,001</b>	0,268	<b>0,000</b>	0,490
ALT	r	-0,145	0,022	-0,170	0,078
	p	0,136	0,823	0,080	0,423
LDH	r	-0,242	-0,207	-0,294	-0,177
	p	<b>0,013</b>	<b>0,034</b>	<b>0,002</b>	0,069
CRP	r	-0,149	-0,173	-0,104	-0,086
	p	0,126	0,075	0,288	0,377

Sağkalım, PNI ve VKİ ile sağ ve sol psoas kas parametreleri arasındaki korelasyon analizinde, OS ile GPS arasında zayıf düzeyde negatif yönlü ( $r=-0,286$ ,  $p=0,003$ ) (GPS arttıkça OS azalmaktadır), OS ile PNI arasında zayıf düzeyde pozitif yönlü ( $r=0,227$ ,  $p=0,019$ ) (PNI arttıkça OS artmaktadır), OS ile sol psoas mm<sup>2</sup> arasında zayıf düzeyde pozitif düzeyde ( $r=0,204$ ,  $p=0,035$ ) (sol psoas mm<sup>2</sup> değeri arttıkça OS artmaktadır), PFS ile GPS arasında zayıf düzeyde negatif yönlü ( $r=-0,368$ ,  $p<0,001$ ) (GPS arttıkça PFS azalmaktadır) ve GPS ile PNI arasında zayıf düzeyde negatif yönlü ( $r=-0,351$   $p<0,001$ ) (GPS arttıkça PNI azalmaktadır) anlamlı ilişki vardır (Tablo 22).

**Tablo 22. Çalışma parametrelerinin korelasyon analizi**

		PFS	GPS	PNI	VKİ	Sağ psoas mm <sup>2</sup>	Sağ psoas HU	Sol psoas mm <sup>2</sup>	Sol psoas HU
OS	r	0,554	-0,286	0,227	0,175	0,176	0,065	0,204	0,145
	p	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,003</b>	<b>0,019</b>	0,072	0,069	0,504	<b>0,035</b>	0,137
PFS	r	1,000	-0,368	0,127	0,008	0,178	0,126	0,145	0,153
	p	-	<b>&lt;0,001</b>	0,191	0,938	0,067	0,198	0,135	0,115
GPS	r		1,000	-0,351	0,107	-0,183	-0,101	-0,080	-0,135
	p		-	<b>&lt;0,001</b>	0,273	0,060	0,303	0,412	0,164
PNI	r			1,000	-0,003	0,179	0,081	0,143	0,075
	p			-	0,973	0,065	0,407	0,141	0,442
VKİ	r				1,000	-0,007	-0,104	0,029	-0,100
	p				-	0,945	0,288	0,764	0,304

Sağkalıma (OS ve PFS) etki edebilecek faktörler ile yapılan çok değişkenli regresyon analizinde, OS için patoloji, grade ve sol psoas HU değeri birer belirteç olduğu tespit edilmiştir. OS için PNI, VKİ ve sağ psoas ölçümünün prognostik etkisi gösterilemedi. Çok değişkenli regresyon analizinde patolojik alt tip olarak duktal karsinom, diğer alt tiplere göre değerlendirildiğinde OS istatistiksel olarak anlamlı derecede artmıştır ( $p<0,001$ ). Patolojik grade arttıkça OS istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmıştır ( $p=0,030$ ). Sol psoas HU değeri arttıkça OS istatistiksel olarak anlamlı derecede artmıştır ( $p=0,034$ ) (Tablo 23).

**Tablo 23. OS için çok değişkenli regresyon sonuçları**

OS		$\beta$	p	%95 GA	
<b>Model 1</b> <b>R<sup>2</sup>=0,181</b>	(Constant)	-	<0,001	27,317	40,726
	patoloji	0,426	<0,001	11,529	31,062
<b>Model 2</b> <b>R<sup>2</sup>=0,235</b>	(Constant)	-	<0,001	35,920	68,475
	patoloji	0,413	<0,001	11,167	30,193
	grade	-0,232	0,018	-21,140	-2,084
<b>Model 3</b> <b>R<sup>2</sup>=0,524</b>	(Constant)	-	0,189	-10,848	54,053
	patoloji	0,421	<0,001	11,731	30,375
	grade	-0,208	0,030	-19,817	-1,027
	Sol psoas HU	0,203	0,034	0,052	1,320

PFS için ise GPS ve grade birer belirteçtir. Çok değişkenli regresyon analizinde GPS değeri arttıkça PFS istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmıştır ( $p=0,019$ ). PFS için psoas değerleri, PNI ve VKİ prognostik etkisi gösterilemedi. Patolojik olarak grade arttıkça, PFS istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmıştır ( $p=0,038$ ) (Tablo 24).

**Tablo 24. PFS için çok değişkenli regresyon sonuçları**

	PFS	$\beta$	p	%95 GA Alt	%95 GA Alt
<b>Model 1</b> <b>R<sup>2</sup>=0,055</b>	(Constant)	-	<0,001	22,681	33,507
	GPS	-,234	0,029	-15,425	-0,850
<b>Model 2</b> <b>R<sup>2</sup>=0,102</b>	(Constant)	-	<0,001	27,885	56,848
	GPS	-,247	0,019	-15,740	-1,424
	grade	-,218	0,038	-17,769	-0,511



## TARTIŞMA

Bu çalışmada lokal ileri ve metastatik meme kanseri hastalardaki prognostik faktörler incelenmeye çalışılmıştır. Tüm kadınlar arasında meme kanseri en sık teşhis edilen kanser türlerinden birisidir. Küresel ölçekte ise obezite salgını vardır ve bu durum giderek kötüleşmektedir. Kanser gibi belirli hastalıklara yakalanma riskinin artması ve ölüm oranının yükselmesi daha yüksek VKİ ile bağlantılıdır. Aşırı kilolu ve obez hastaların genel sağkalım oranı oldukça kısadır. Diğer taraftan hiperglisemi, tümör hücrelerine karşı zayıflamış bağışıklık yanıtına neden olur.<sup>137</sup>

Beslenme durumunun meme kanserinin prognozu ile ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda bulunmuştur. Literatürdeki bir araştırmada toplam 82 çalışmada 213.075 meme kanseri hastasından (23.182 meme kanserine bağlı ölüm vakası dahil) elde edilen verileri içeren bir meta-analizde, aşırı kilonun (VKİ 25-30) ve obezitenin (VKİ >30) meme kanserinden ölüm riskini artırdığını göstermiştir. Benzer şekilde yüksek VKİ daha kötü hastaliksız sağ kalım süresi ve genel sağkalım süresi ile ilişkilendirilmiştir.<sup>138</sup>

Fontanella ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada meme kanseri klinik çalışmasında 8.872 hastadan elde edilen verileri birleştirmiş ve bir analiz gerçekleştirmiştir. VKİ'nin >30 kg/m<sup>2</sup> olması progresyonsuz sağkalım üzerinde olumsuz bir etkiye sahiptir.<sup>139</sup>

Literatürdeki bir çalışmada, çalışmaya dahil edilen kadınların 25'i (%25) normal VKİ'ye sahipken, 25'i (%25) aşırı kilolu, 23'ü (%23) Obez I ve 27'si (%27) obez II olarak saptanmıştır. Normal VKİ'ye sahip hastalarla karşılaştırıldığında, evre 3 ve evre 4 meme kanserli kadınlarda obezite ve aşırı kilo oranları önemli ölçüde yüksek bulunmuştur. Dolayısıyla VKİ yükseldikçe hastaların evreleri daha yüksek olmaktadır.<sup>140</sup>

Cui ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise obezitenin tanı anında daha yüksek bir meme kanseri evresiyle güçlü bir şekilde bağlantılı olduğu keşfedilmiştir. Başka bir çalışmada ise daha yüksek VKİ'ye sahip kadınlarda invaziv meme kanserinin daha yüksek evrede olduğu (%23) ve ayrıca obezite derecesi 2 ve 3'ün daha ilerlemiş hastalıkla bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Bir başka çalışmada obez kadınlarda nüks ve ölüm riski VKİ'si düşük kadınlara kıyasla önemli ölçüde daha yüksektir.<sup>141</sup>

Beslenme parametrelerinin tedaviye duyarlılıkla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Önceki çalışmalar aşırı beslenmenin tedavi sonuçlarını olumsuz etkileyebileceğini göstermiştir. Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination (ATAC) çalışmasında, Sestak ve arkadaşları anastrozol veya tamoksifen ile tedavi edilen bir grup postmenopozal meme kanseri hastasında obez hastaların (VKİ>35 kg/m<sup>2</sup>) daha yüksek nüks oranına sahip olduğunu bulmuştur. Tamoksifen ile karşılaştırıldığında anastrozolün göreceli etkinliği zayıf postmenopozal kadınlarda daha yüksek olmuştur. Benzer şekilde VKİ yükseldikçe hastaların nüks oranı ve ölüm riski artmaktadır.<sup>142</sup>

Amerikan Kanser Derneği'ne göre aşırı kilolu veya obez olmak kişinin menopoz sonrası meme kanseri geliştirme riskini artırmakta ve genel hayatta kalma şansını azaltmaktadır. Diğer literatür verilerine benzer şekilde VKİ yükseldikçe hastaların meme kanserine yakalanma riski artmaktadır.<sup>143</sup>

Önceden yapılan bir çalışmada ise VKİ'nin normal/aşırı kilodan obez ve aşırı kilodan obez seviyesine yükselmesi, normal VKİ (<25,0) kategorisinde kalanlara kıyasla meme kanseri riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Bu ilişki, kilosunu normalden fazla kilolu veya obez olan siyahi kadınlarda daha güçlüdür (4 ila 7 kat). Benzer şekilde sadece menopoz sonrası meme kanseri olanlara (n=139) dayalı bir duyarlılık analizi gerçekleştirilmiştir. VKİ'si normal/aşırı kiloludan obez olan kadınlarda, normal VKİ'ye sahip olanlara kıyasla meme kanseri görülme olasılığı önemli ölçüde artmıştır.<sup>144</sup>

Literatürde meme kanserli hastalardaki VKİ düzeyi ile ilgili bir araştırmada, meme kanseri gelişimi ile ilişkili faktörler büyük abdominal çap ve VKİ'nin 18'den yüksek olmasıdır. Ek olarak menopoz sonrası VKİ'si 24 kg/m<sup>2</sup>'den yüksek olan kadınlarda daha yüksek olasılıkla meme kanseri geliştirmektedir. Ancak premenopozal dönemde saptanan VKİ yüksekliğinin meme kanserini baskıladığı öne sürülmüştür.<sup>145</sup>

Bizim araştırmamızda genel VKİ ortalama 27,7 kg/m<sup>2</sup>'dir. Patolojik alt tiplere, grade veya hastalık evrelerine göre karşılaştırıldığında VKİ farklılığı saptanmamıştır. Ayrıca sağkalım ile VKİ arasındaki korelasyon analizinde ve sağkalıma etki edebilecek faktörler ile yapılan çok değişkenli regresyon analizinde VKİ anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Periferik yağ dokusunda aromataz enziminin aşırı aktif olması durumunda yüksek VKİ'ye sahip kadınların meme kanseri geliştirme olasılığı daha yüksektir.

Yüksek VKİ ve obezite, menopoz öncesi kadınlarda ve menopoz durumlarından bağımsız olarak meme kanseri geliştirme riskinde artış ile ilişkilidir. Dolayısıyla VKİ yüksekliği premenapozal kadınlarda tıpkı postmenapozal dönemdeki kadınlarda olduğu gibi meme kanseri geliştirme riskini yükseltmektedir. Bu durumun sebebi hali hazırda çalışma popülasyonunun klinik olarak daha yüksek hastalık evresine sahip olması olabilir.

Obezitenin düşük sosyoekonomik statü ile ilişkisini gösteren kanıtlar da mevcuttur. Düşük gelir, düşük eğitim ve düşük okuryazarlık düzeyleri açısından düşük sosyoekonomik statü, kötü sağlık sonuçlarıyla ilişkilidir. Benzer şekilde, yetersiz sağlık okuryazarlığı daha düşük bilgi veya hastalık etiyojisi ve önleme ile ilişkilidir. Kilo alımının izlenmesi klinik uygulamada daha pratik ve faydalı olabilir. Sağlık hizmeti sağlayıcıları, hastalarına danışmanlık yaparken bulguları meme kanseri için bir önleme stratejisi olarak kullanabilir. Nitekim Amerikan Klinik Onkoloji Derneği, obezitenin kanser üzerindeki etkisini azaltma stratejilerinden biri olarak enerji dengesinin rolü konusunda sağlayıcıları ve hastaları eğitmeye öncelik vermiştir. Ayrıca, sonuçları doğrulamak ve VKİ ile kanser riski arasındaki ilişkileri araştırmak için daha fazla sayıda meme kanserli kadınla çalışmalar yapılmalıdır. Bu durumun aydınlatılmasında prospektif ve geniş katılımlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sarkopeni ve mortalite arasındaki ilişki, toplum içinde yaşayan yaşlı yetişkinlerden huzurevi sakinlerine kadar birçok farklı popülasyonda araştırılmıştır. Son zamanlarda, bir dizi çalışma sarkopeninin akciğer kanseri, mide kanseri ve kolorektal kanser gibi belirli kanser türlerine sahip hastalar arasında mortalite riskini artırabileceğini bulmuş ve sarkopeninin kanser hastalarında prediktif bir faktör olabileceğini göstermiştir.<sup>146</sup>

Buna ek olarak, metastatik meme kanserli hastalar genel hayatta kalma olasılıklarını artırmak için genellikle kemoterapi veya radyoterapi alırlar. Bununla birlikte, ilaç yan etkilerine, malnütrisyon ve kaşeksi gibi diğer komplikasyonlara karşı hassastırlar. Metastatik meme kanseri hastaları için kemoterapi rejiminin nasıl optimize edileceği, klinik uygulamada uzun süredir devam eden bir ikilem olmaya devam etmektedir. Geleneksel olarak, hekimler kemoterapi dozunu vücut yüzey alanına göre hesaplamaktadır. Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalar, sarkopenisi olan meme kanseri hastalarının, sarkopenik olmayan meme kanseri hastalarına kıyasla derece 3-4 toksisite ve bir dizi yan etkiden muzdarip olma

riskinin daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Bu durum, sarkopenik meme kanseri hastalarının kemoterapinin yan etkilerine karşı daha savunmasız olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, özellikle metastatik meme kanseri hastalarında sarkopeni taraması yapılması, kemoterapi dozajının belirlenmesi açısından önem kazanmaktadır.

Kadın meme kanseri hastalarında sarkopeni ve mortalite arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada, sarkopenisi olan meme kanseri hastalarının sarkopenisi olmayan hastalara kıyasla %71 oranında artmış mortalite riskine sahip olduğunu ancak yüksek heterojeniteye sahip olduğunu göstermiştir. Çalışmada meme kanseri hastalarında sarkopeni prevalansının %45 olduğu ve bu oranın toplumda yaşayan yaşlı yetişkinlerden daha yüksek olduğu bulunmuştur.<sup>147</sup>

Sarkopeninin meme kanseri hastaları arasında tüm nedenlere bağlı ölüm riskini artırmasına neden olan altta yatan mekanizma daha karmaşıktır. Bu faktörler sarkopeni ve mortalite arasındaki nispeten güçlü korelasyonu açıklayabilir. İlk olarak, sarkopeninin temel özelliği, proteinlerin sentez ve yıkım yolları arasındaki dengesizliğin bir sonucu olarak kas hücresi apoptozunda artışa ve rejeneratif kapasitede düşüşe yol açan kas kaybıdır. Kas kaybının mortalite riskini artırdığı daha önce yapılan birçok çalışmada doğrulanmıştır.<sup>148,149</sup>

İkinci olarak, kas atrofisinin bağışıklık yolları ve enflamasyonla ilişkili olduğunu gösteren daha fazla kanıt vardır. Önceki çalışmalar, düşük kas kütlesi seviyelerinin, mortaliteyi artıran sistemik inflamasyon belirteçleri olan yüksek nötrofil/lenfosit oranları ile belirgin bir şekilde ilişkili olduğunu bulmuştur.<sup>150</sup>

Üçüncü olarak, sarkopeni, tümör nekroz faktörü (TNF- $\alpha$ ) gibi proteolitik kaskadlarla bağlantılıdır. Bu kaskadların tümör göçünü ve invazyonunu teşvik ettiği ve meme kanseri prognozunda bozulma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>151</sup>

Son olarak, sarkopeni bir hastalıktan ziyade bir geriatrik sendromdur ve sinir sistemi değişikliklerinin yanı sıra beslenme, hormonal, immünolojik, proinflamatuvar sitokinler, yaşlanma ve fiziksel aktivite değişikliklerini de içerir. Daha önceki bir çalışmada sarkopeninin metastatik solid tümörlü hastalarda mortalite riskini artırdığı doğrulanmıştır. Ancak literatüre bakıldığında metastatik meme kanseri hastalarında sarkopeni ve mortalite arasındaki ilişkiyi araştıran yalnızca birkaç çalışma bulunabilmiştir.<sup>152</sup>

Bir çalışmada meme kanseri hastalık evresine göre bir alt grup analizi gerçekleştirilmiştir. Metastatik olmayan meme kanserinde sarkopeni varlığının,

sarkopeni olmayan metastatik olmayan meme kanserine kıyasla mortalite riskini artırdığı bulunmuştur. Bu meta-analizin bulguları metastatik olmayan meme kanseri hastaları arasında mortalite riskinin arttığını göstermiştir.

Yaşa bağlı alt grup analizinde, 55 yaş ve üzeri sarkopenili katılımcıların, 55 yaş altı sarkopenili katılımcılara göre daha yüksek mortalite riskine sahip olduğu ortaya konmuştur. Bu nedenle, doktorların meme kanseri hastalarını sarkopeni açısından daha erken taraması ve sarkopenili meme kanseri hastalarını tedavi etmek için müdahalelerde bulunması gerekmektedir.<sup>153</sup>

Villasenor ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmaya meme kanserinden kurtulan hastalar dahil edilmiştir. Bu kohortun nispeten genç yaş dağılımı göz önüne alındığında, önemli bir sarkopeni prevalansı (%15,9) bulunmuştur. Özellikle, meme kanserinden kurtulanlarda sarkopeninin daha düşük bir prevalansta olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, sarkopeninin kötü sağkalımın bağımsız bir belirleyicisi olduğunu tespit edilmiştir. Sarkopenik kadınların herhangi bir nedenden ölme olasılığı, sarkopenisi olmayan kadınlara kıyasla neredeyse üç kat, meme kanserine özgü nedenlerden ölme olasılığı ise neredeyse iki kat daha fazla bulunmuştur.<sup>154</sup>

Prado ve arkadaşları sarkopeninin, yağlanmadan bağımsız olarak, metastatik meme kanseri hastalarında tedaviye bağlı toksisite insidansının daha yüksek olması ve tümör ilerlemesine kadar geçen sürenin daha kısa olmasıyla bağımsız olarak ilişkili olduğunu bildirmiştir.<sup>155</sup>

Sarkopeni fonksiyonel bozukluk ve kas güçsüzlüğü ile ilişkilidir, bu da meme kanserinin olumsuz prognozu için tanınabilir risk faktörleri olan zayıf diyetle besin alımı, azalmış fiziksel aktivite, kilo alımı ve tütün veya alkol kullanımı gibi önemli yaşam tarzı alışkanlıklarını etkileyebilir. Kas dokusunun glikoz homeostazı ve insülin duyarlılığı, solunum bütünlüğü ve kalp debisi gibi birçok önemli işlevi vardır; bu nedenle, kas kütlelerinde önemli bir azalma meme kanserli hastalarda olumsuz sonuç riskini daha da artırabilir.

Bizim çalışmamızda hastalar patolojik alt tiplere göre ayrıldığında sağ ve sol psoas kas parametreleri, gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark göstermemiştir. Reseptör pozitifliklerine göre hastalardaki sağ ve sol psoas kas parametrelerindeki dağılıma bakıldığında ise ER pozitif veya negatif olan hastalarda sağ ve sol psoas kas parametreleri arasında farklılık yoktur. Benzer durum PR ve CERBB2 için de geçerlidir. Hastalar evrelerine göre evre 4 ve

diğerleri şeklinde ayrıldığında sağ psoas serbest alan ölçümü, evre 4 hastalıkta, diğer evrelere göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Gradelere göre ayrıldığında ise sağ ve sol psoas kas parametreleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir. Duktal karsinomlarda diğer patolojik tiplere göre, östrojen ve progesteron reseptör pozitiflerde östrojen negatiflere göre, CERBB2 negatiflerde CERBB2 pozitiflere göre numerik olarak sağ ve sol psoas ölçümleri daha yüksek olması, sol psoas ölçümünde numerik olarak evre 4 hastalıkta diğer evrelere göre daha düşük olması saptanmış fakat istatistiksel anlamlı fark göstermemiştir. Bu durum meme kanseri için özellikle duktal karsinom dışındaki agresif giden diğer tiplerin olduğu grupta (inflamatuvar karsinom, medüller karsinom, lobuler karsinom gibi), östrojen ve progesteron negatif ve evre 4 gibi kötü prognostik gruplarda sağ ve sol psoas ölçümleri daha düşük olması sarkopeni göstergeleri ile kötü prognostik değerler arasında paralel bir ilişki habercisi gibi görünmektedir. Bu duruma uymayan hastalarımızda kötü prognostik belirleyici olan CERBB2 pozitif olmasına rağmen psoas ölçümlerinin daha yüksek olması ve yine başka bir kötü prognostik belirleyici olan grade 3 hastaların, grade 1 ve 2 hastalar arasında numerik olarak neredeyse eşit bir ölçüm olmasıdır.

Bu çalışmaların sağlık personeli için önemli bir anlamı vardır. İlk olarak, meme kanseri olan hastalarda, basit BT görüntülemeler aracılığıyla sarkopeni taraması, sarkopeniyi önlemek ve böylece hastaların sağkalımını artırmak için müdahalelerin ne zaman başlatılacağı konusunda sağlık personeline bilgi sağlayabilir. Fiziksel eğitimin (aerobik veya direnç egzersizleri) ve besin takviyelerinin (D vitamini veya omega-3 yağ asidi diyet takviyeleri) kas kütlesi kaybını önleyebileceği çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir.

Bu durum, sarkopeninin olumsuz klinik sonuç riskini artırabileceğini kanıtlayan önceki çalışmaların sonuçlarıyla birlikte göz önünde bulundurulduğunda, sarkopeni değerlendirmesinin, özellikle meme kanserli hastalar için rutin klinik değerlendirmenin bir parçası olarak dahil edilmesi önerilmektedir.

Ayrıca çalışmamızda laboratuvar parametreleri ve yaş ile psoas kas parametreleri verileri arasında ilişki incelendiğinde; sağ ve sol psoas ile yaş, AST ve LDH arasında negatif, Albumin ile sadece sağ psoas ile pozitif yönlü bir ilişki vardı. Bu bulgulara göre çalışmamızda sarkopeni için ileri yaş, Albumin düşüklüğü, AST yükseliği ve yüksek LDH risk faktörleri olarak düşünülebilir.

Bu çalışmanın bir diğer araştırma konusu da lokal ileri ve metastatik meme kanseri hastalarında PNI'nin prognostik etkisini değerlendirmektir. PNI, serum albümini ve periferik kan lenfositleri bazlı bir beslenme parametresidir. PNI ilk olarak gastrointestinal cerrahi geçiren bireylerde operatif riskin doğru, nicel bir tahminini sağlamak için kullanılmıştır. Günümüzde PNI, kapsamlı klinik uygulamaları olan basit bir göstergedir. Çeşitli malignite türlerinde PNI ile prognoz arasındaki ilişki daha önce bildirilmiştir. Meme kanseri hastalarında PNI ve prognozla ilgili bulgular bildirilmiş olsa da bu çalışmalar yüksek ve aşırı yüksek PNI değerleri arasındaki farka odaklanmamıştır. VKİ ile tüm kanser mortalitesi arasında U şeklinde veya J şeklinde ilişkiler bulunduğundan hem düşük PNI hem de aşırı yüksek PNI'nin meme kanseri hastalarında kötü prognozu öngörebileceği varsayılmıştır.<sup>156-158</sup>

Bildiğimiz kadarıyla, PNI değeri normalden düşük veya normale kıyasla aşırı yüksek olan hastalarda küre ulaşmak daha zordur. Ek olarak hastalısız sağ kalım süreleri de daha kısadır. Bu nedenle, düşük veya aşırı yüksek PNI'nin lokal ileri ve metastatik meme kanseri hastalarında kötü tedavi etkinliği ve prognoz için bir risk faktörü olduğuna dair yeni bir bakış açısı öneriyoruz. Kanser hastalarının besinsel bağışıklık durumunun giderek daha fazla dikkat çektiği göz önüne alındığında, araştırmamızın önemli klinik çıkarımları bulunmaktadır.

Literatürdeki bir araştırmada meme kanseri teşhisi konulan hastaların başlangıçta daha azında daha düşük PNI vardır. Çalışmada kapsamlı kayıtları bulunan 208 hastadan sadece 6'sının PNI değeri 45'in altında veya 45'e eşit olarak hesaplanmıştır. Ayrıca aşırı yüksek PNI değerlerine sahip hastaların, yüksek PNI değerlerine sahip hastalardan önemli ölçüde daha kısa hastalısız sağ kalım süresine sahip olduğunu bulunmuştur. Aşırı yüksek PNI, yetersiz beslenmeyen meme kanseri hastaları arasında hastalısız sağ kalım için bağımsız bir risk faktörüdür.<sup>159</sup>

Literatürdeki bir başka çalışmada da daha yüksek bir VKİ'nin ( $\geq 24$ ) kür elde etmeyi daha zor hale getirebileceği bulunmuştur. Albümin ve lenfosit sayısını birleştiren PNI, beslenme ve bağışıklık durumunu yansıtabilir. Daha yüksek bir PNI daha iyi bir beslenme durumuna işaret edebilir. VKİ sonuçlarıyla tutarlı olarak, PNI değeri aşırı yüksek ( $>55$ ) olan hastalarda kür elde edilmesi daha zor olmuştur. Aşırı yüksek PNI değerinin kötü tedavi yanıtını öngörebileceğini göstermiştir.

Nütrisyonel immün durum, antitümör yanıt ve kanser hastalarının sağkalımı ile yakından ilişkilidir. Hastaların besinsel bağışıklık durumunu yansıtabilen bir gösterge olan PNI'nin birçok çalışmada prognoz ile ilişkili olduğu kanıtlanmıştır. Bununla birlikte, PNI'nin meme kanserindeki rolü hala kesin değildir.<sup>160</sup>

Literatürdeki bir araştırmada, tedavi öncesi yüksek PNI ile genel sağkalım arasındaki ilişki ortaya konmuştur. Tedavi öncesi yüksek PNI, meme kanserli hastalarda daha iyi 3 yıllık, 5 yıllık, 8 yıllık ve 10 yıllık genel sağkalım ile anlamlı şekilde ilişkilidir. Ancak 1 yıllık sağkalım oranıyla ilişkili değildir. Ayrıca, hastalarda 1 yıllık, 3 yıllık veya 5 yıllık hastalıksız sağ kalım yerine 8 yıllık ve 10 yıllık hastalıksız sağkalımı önemli ölçüde iyileştirmiştir. Bu bulgular, yüksek bazal PNI'nin meme kanserinin tümör ilerlemesini ve metastazını engellemede önemli bir rol oynadığını düşündürmüştür.<sup>161</sup>

Hastalar patolojik alt tiplere göre ayrıldığında PNI değeri duktal karsinom alt tipinde, diğer patolojik alt tipler ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ancak evrelere göre ayrıldığında PNI değeri gruplar arasında farklılık göstermemiştir.

Düşük PNI ile meme kanserinde daha kötü sağkalım arasındaki ilişki muhtemelen karmaşık ve büyük ölçüde bilinmiyor olsa da, bundan birkaç potansiyel mekanizma sorumlu olabilir. PNI, mutlak albümin ve mutlak lenfosit sayılarından türetilmiş ve hem beslenme hem de sistemik inflamasyon durumunu birleştirmiştir. Düşük PNI, serum albümininde ve/veya lenfositlerde bir azalmaya işaret etmekte ve vekil biyobelirteç görevi görmektedir. Serum albümini önemli bir beslenme göstergesidir ve düşük serum albümini seviyesi protein kaybıyla sonuçlanan sistemik tepkilerin göstergesidir. Serum albümini, hastalığın şiddetini ve ilerlemesini değerlendirmek için kullanılmış ve meme karsinomu da dahil olmak üzere çeşitli kanser türlerinde kötü prognozun bağımsız bir faktörü olarak kabul edilmiştir. Çalışmamızda da Albümin değeri duktal karsinom alt tipinde, diğer patolojik alt tipler ile karşılaştırıldığında ( $p=0,011$ ) ve OS değeri duktal karsinom alt tipinde, diğer patolojik alt tipler ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p < 0,001$ ). Evre 4 hastalıkta diğer evrelere göre albümin değeri anlamlı olarak düşük bulunmuştur ( $p=0,043$ ).

Genel sağ kalım süresi ile PNI arasında zayıf düzeyde pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır ( $r=0,227$ ,  $p=0,019$ ). Sonuç olarak PNI arttıkça genel sağ

kalım süresi artmaktadır. Ek olarak genel sağ kalım süresi ile sol psoas mm<sup>2</sup> arasında zayıf düzeyde pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır ( $r=0,204$ ,  $p=0,035$ ). Sonuç olarak sol psoas mm<sup>2</sup> değeri azaldıkça genel sağ kalım süresi azalmaktadır. Tüm literatür verileri dolaylı olarak bizim sonuçlarımızı desteklemektedir. Obezitenin hem sistemik hem de lokal olarak kronik inflamasyona neden olduğu ve meme kanseri büyümesini teşvik ettiği bildirilmiştir. Bununla birlikte, inflamasyon ve bunun sonuçları VKİ'ye göre obez veya aşırı kilolu olarak kabul edilmeyen bazı bireylerde de bulunabilir. Bu nedenle PNI, meme kanseri hastalarının aşırı beslenme durumunun ve prognozunun tahmin edilmesi için VKİ'ye kıyasla iyi bir tamamlayıcıdır.

Patolojik alt tiplere, gradelere veya hastalık evrelerine göre karşılaştırıldığında GPS farklılığı saptanmamıştır. OS ile GPS arasında zayıf düzeyde negatif yönlü ( $r=-0,286$ ,  $p=0,003$ ) (GPS arttıkça OS azalmaktadır), PFS ile GPS arasında zayıf düzeyde negatif yönlü ( $r=-0,368$ ,  $p<0,001$ ) (GPS arttıkça PFS azalmaktadır) ve GPS ile PNI arasında zayıf düzeyde negatif yönlü ( $r=-0,351$ ,  $p<0,001$ ) (GPS arttıkça PNI azalmaktadır) anlamlı ilişki vardır. GPS; özellikle sağkalıma (hem PFS hem de OS'e) direkt etki eden bir faktör olarak görülmektedir. PNI ile sağkalım arasında negatif korelasyon düşünülünce GPS'nin beklendiği gibi PNI ile negatif korelasyonu çalışmamızın tutarlılığını göstermiştir.

Sağkalıma etki eden faktörlere bakıldığında, çok değişkenli regresyon analizinde OS etki eden faktörler olarak, patolojik alt tip olarak duktal karsinom, diğer alt tiplere göre ( $p<0,001$ ), patolojik grade düşüklüğü, yüksek olmasına göre ( $p=0,030$ ) ve sol psoas HU değeri yüksekliği, düşüklüğüne göre ( $p=0,034$ ) OS istatistiksel olarak anlamlı derecede artmıştır. PFS için ise düşük GPS ( $p=0,019$ ) ve düşük grade ( $p=0,038$ ) PFS istatistiksel olarak anlamlı derecede artmıştır. Çalışma amacımıza göre sol psoas HU değeri arttıkça OS artması, GPS arttıkça PFS azalması gösterilebilmiştir.

Genel sağkalıma etki eden ve korelasyon gösteren olarak GPS ile negatif, PNI ve sol psoas arasında pozitif korelasyon, PFS için ise GPS ile negatif korelasyon gösterildi.

Dahil edilen hasta sayısının azlığı, mortalite oranlarının bildirilmemesi ve farklı tedavi protokollerinin karşılaştırılmamış olması çalışmanın kısıtlılıkları arasındadır.

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak bu tez çalışmasının amacına uygun olarak lokal ileri ve metastatik meme kanserinde PNI sadece OS ile, GPS ile hem OS hem PFS, sarkopeninin sadece sol psoas olarak OS ile ilişkisi ve prognostik önemi gösterildi. Psoas ölçümlerine göre sarkopeni için risk faktörleri olarak ileri yaş, düşük albümin, yüksek AST ve yüksek LDH gösterildi. Sağ psoas ölçümünün evre 4 hastalıkta daha erken evrelere göre anlamlı olarak daha düşük olması, duktal kanserlerde daha yüksek PNI ve albumin olması ile daha uzun OS sahip olduğu, evre 4 hastalıkta daha yüksek kreatin ve LDH olması ile daha düşük albumin olduğu görüldü. Daha düşük grade olan hastaların hem OS hem de PFS'leri daha uzundu. VKİ ile ilgili herhangi bir prognostik ilişkisi saptanamadı. Sağkalımın bağımsız prognostik faktörleri olarak OS için patolojik alt tip, grade ve sol psoas HU, PFS için GPS ve grade olarak saptandı. Sarkopeni ve bununla indirekt ilişkili olan PNI ve GPS'nin meme kanseri için sağkalıma ve dolayısıyla prognoza etkileri nedeniyle takip edilmesi çok önemlidir. Sarkopeninin düzeltilmesi stratejilerinin hastalığın prognozu ve yaşam süreleri katkısı nedeniyle bu konuda ilgili hekimlerin gayreti beklenmelidir.

## KAYNAKLAR

1. World Health Organization I. Estimated number of new cases in 2020 GLOBOCAN web page: World Health Organization, IARC; 2020 <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-dual-bars>
2. Mintzer D, Glassburn J, Mason BA, Sataloff D. Breast cancer in the very young patient: a multidisciplinary case presentation. *The oncologist*.2002;7(6):547-54.
3. Kothari AS, Beechey-Newman N, D'Arrigo C, et al. Breast carcinoma in women age 25 years or less. *Cancer*. 2002;94(3):606-14.
4. Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ, et al. International Clinical Practice Guidelines for Sarcopenia (ICFSR): Screening, Diagnosis and Management. *J Nutr Health Aging*. 2018;22(10):1148-61.
5. Jang MK, Park S, Park C, Doorenbos AZ, Go J, Kim S. Does neoadjuvant chemotherapy regimen affect sarcopenia status in patients with breast cancer? *Breast*. 2022;66:1-7.
6. Rossi F, Valdora F, Bignotti B, Torri L, Succio G, Tagliafico AS. Evaluation of body Computed Tomography-determined sarcopenia in 96 breast cancer patients and clinical outcomes: A systematic review. *Cancer Treat Res Commun*. 2019;21:100154.
7. Huh J, Park B, Lee H, et al. Prognostic Value of Skeletal Muscle Depletion Measured on Computed Tomography for Overall Survival in Patients with Non-Metastatic Breast Cancer. *J Breast Cancer*.2020;23(1):80-92.
8. Kazemi-Bajestani SM, Mazurak VC, Baracos V. Computed tomographydefined muscle and fat wasting are associated with cancer clinical outcomes. *Semin Cell Dev Biol*. 2016;54:2-10.
9. Baracos V, Caserotti P, Earthman CP, et al. Advances in the science and application of body composition measurement. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2012;36(1):96-107.
10. Carmichael AR, Bates T. Obesity and breast cancer: a review of the literature. *Breast*. 2004 Apr;13(2):85-92.
11. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2004;4:579–91

12. Stephenson GD, Rose DP. Breast cancer and obesity: an update. *Nutr Cancer* 2003;45:1–16
13. Doi S, Iwata H, Wada H, et al. A novel and simply calculated nutritional index serves as a useful prognostic indicator in patients with coronary artery disease. *International Journal of Cardiology*. 2018;262:92-8.
14. Narumi T, Arimoto T, Funayama A, et al. The prognostic importance of objective nutritional indexes in patients with chronic heart failure. *Journal of cardiology*. 2013;62(5):307-13.
15. Stingl J, Raouf A, Emerman JT, Eaves CJ. Epithelial progenitors in the normal human mammary gland. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2005;10(1):49-59.
16. Villadsen R, Fridriksdottir AJ, Ronnov-Jessen L, et al. Evidence for a stem cell hierarchy in the adult human breast. *J Cell Biol*. 2007;177(1):87-101.
17. Qian BZ, Pollard JW. Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis. *Cell*. 2010;141(1):39-51.
18. Basse C, Arock M. The increasing roles of epigenetics in breast cancer: Implications for pathogenicity, biomarkers, prevention and treatment. *Int J Cancer*. 2015;137(12):2785-94.
19. Polyak K. Breast cancer: origins and evolution. *J Clin Invest*. 2007;117(11):3155-63.
20. Evan GI, Vousden KH. Proliferation, cell cycle and apoptosis in cancer. *Nature*. 2001;411(6835):342-8.
21. Sgroi DC. Preinvasive breast cancer. *Annu Rev Pathol*. 2010;5:193-221.
22. Benson JR, Jatoi I. The global breast cancer burden. *Future Oncol*. 2012;8(6):697-702.
23. Thun MJ, Henley SJ, Travis WD. Lung cancer. *Cancer epidemiology and prevention*. 2018:519-42.
24. Cancer statistics, 2022. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2022;72:7-33 [Internet]. 2022. Available from: [acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.3322/caac.21708](https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.3322/caac.21708).
25. Türkyılmaz DM, Öztürk UDM. Türkiye Kanser İstatistikleri 2017 2021 [Available from: [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye\\_Kanser\\_Istatistikleri\\_2017.pdf](https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2017.pdf)].

26. Lukaszewicz S, Czeczulewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanislawek A. Breast Cancer-Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies-An Updated Review. *Cancers (Basel)*. 2021;13(17).
27. Tao Z, Shi A, Lu C, Song T, Zhang Z, Zhao J. Breast Cancer: Epidemiology and Etiology. *Cell Biochem Biophys*. 2015;72(2):333-8.
28. breast cancer -who is at risk? 26 March 2021 [Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>].
29. Hormones E, Group BCC. Sex hormones and risk of breast cancer in premenopausal women: a collaborative reanalysis of individual participant data from seven prospective studies. *The lancet oncology*. 2013;14(10):1009-19.
30. Howlader N NA, Krapcho M, et al. . SEER cancer statistics review, 1975-2013 [National Cancer Institute Web site] February 1, 2016. [Available from: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2013/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/)].
31. Clavel-Chapelon F, Gerber M. Reproductive factors and breast cancer risk. Do they differ according to age at diagnosis? *Breast Cancer Res Treat*. 2002;72(2):107-15.
32. Albrektsen G, Heuch I, Hansen S, Kvale G. Breast cancer risk by age at birth, time since birth and time intervals between births: exploring interaction effects. *Br J Cancer*. 2005;92(1):167-75.
33. Bernstein L. Epidemiology of endocrine-related risk factors for breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2002;7(1):3-15.
34. Horn J, Vatten LJ. Reproductive and hormonal risk factors of breast cancer: a historical perspective. *Int J Womens Health*. 2017;9:265-72.
35. Dall GV, Britt KL. Estrogen Effects on the Mammary Gland in Early and Late Life and Breast Cancer Risk. *Front Oncol*. 2017;7:110.
36. Narod SA. Hormone replacement therapy and the risk of breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2011;8(11):669-76.
37. Calle EE, Feigelson HS, Hildebrand JS, Teras LR, Thun MJ, Rodriguez C. Postmenopausal hormone use and breast cancer associations differ by hormone regimen and histologic subtype. *Cancer*. 2009;115(5):936-45.
38. American Cancer Society (2011) Breast cancer facts and figures 2011–2012. American Cancer Society, Atlanta. American Cancer Society (2011) Breast cancer facts and figures 2011–2012 American Cancer Society, Atlanta. 2011.

39. Andersen TI. Genetic heterogeneity in breast cancer susceptibility. *Acta Oncol.* 1996;35(4):407-10.
40. Murff HJ, Byrne D, Syngal S. Cancer risk assessment: quality and impact of the family history interview. *Am J Prev Med.* 2004;27(3):239-45.
41. Murff HJ, Spigel DR, Syngal S. Does this patient have a family history of cancer? An evidence-based analysis of the accuracy of family cancer history. *JAMA.* 2004;292(12):1480-9.
42. Bevers TB, Ward JH, Arun BK, et al. Breast Cancer Risk Reduction, Version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw.* 2015;13(7):880-915.
43. Turnbull C, Rahman N. Genetic predisposition to breast cancer: past, present, and future. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2008;9:321-45.
44. Hill DA, Prossnitz ER, Royce M, Nibbe A. Temporal trends in breast cancer survival by race and ethnicity: A population-based cohort study. *PLoS One.* 2019;14(10):e0224064.
45. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, et al. Alcohol, tobacco and breast cancer--collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer.* 2002;87(11):1234-45.
46. Makarem N, Chandran U, Bandera EV, Parekh N. Dietary fat in breast cancer survival. *Annu Rev Nutr.* 2013;33:319-48.
47. Knight JA, Fan J, Malone KE, et al. Alcohol consumption and cigarette smoking in combination: A predictor of contralateral breast cancer risk in the WECARE study. *Int J Cancer.* 2017;141(5):916-24.
48. Kolb R, Zhang W. Obesity and Breast Cancer: A Case of Inflamed Adipose Tissue. *Cancers (Basel).* 2020;12(6).
49. van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS, et al. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol.* 2000;152(6):514-27.
50. Emaus MJ, van Gils CH, Bakker MF, et al. Weight change in middle adulthood and breast cancer risk in the EPIC-PANACEA study. *Int J Cancer.* 2014;135(12):2887-99.
51. Han D, Nie J, Bonner MR, et al. Lifetime adult weight gain, central adiposity, and the risk of pre- and postmenopausal breast

- cancer in the Western New York exposures and breast cancer study. *Int J Cancer*. 2006;119(12):2931-7.
52. Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, Willett WC, Hankinson SE. Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. *JAMA*. 2006;296(2):193-201.
  53. Suzuki R, Iwasaki M, Inoue M, et al. Body weight at age 20 years, subsequent weight change and breast cancer risk defined by estrogen and progesterone receptor status--the Japan public health center- based prospective study. *Int J Cancer*. 2011;129(5):1214-24.
  54. Vrieling A, Buck K, Kaaks R, Chang-Claude J. Adult weight gain in relation to breast cancer risk by estrogen and progesterone receptor status: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;123(3):641-9.
  55. Ng J, Shuryak I. Minimizing second cancer risk following radiotherapy: current perspectives. *Cancer Manag Res*. 2015;7:1-11.
  56. Modan B, Chetrit A, Alfandary E, Katz L. Increased risk of breast cancer after low-dose irradiation. *Lancet*. 1989;1(8639):629-31.
  57. Watkins EJ. Overview of breast cancer. *JAAPA*. 2019;32(10):13-7.
  58. Fuller MS, Lee CI, Elmore JG. Breast cancer screening: an evidence-based update. *Med Clin North Am*. 2015;99(3):451-68.
  59. Veronesi U, Boyle P, Goldhirsch A, Orecchia R, Viale G. Breast cancer. *Lancet*. 2005;365(9472):1727-41.
  60. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(17):1784-92.
  61. Pace LE, Keating NL. A systematic assessment of benefits and risks to guide breast cancer screening decisions. *JAMA*. 2014;311(13):1327-35.
  62. Morrow M, Waters J, Morris E. MRI for breast cancer screening, diagnosis, and treatment. *Lancet*. 2011;378(9805):1804-11.
  63. ACR- American College of Radiology. ACR BI-RADS Atlas, 5th ed. quick reference. ACR- American College of Radiology ACR BI-RADS Atlas, 5th ed quick reference June 13, 2019.
  64. Giuliano AE, Edge SB, Hortobagyi GN. Eighth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(7):1783-5.
  65. Li J, Chen Z, Su K, Zeng J. Clinicopathological classification and traditional prognostic indicators of breast cancer. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(7):8500-5.

66. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(4):290-303.
67. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt S, Tan PH, van de Vijver M. *WHO Classification of Tumours of the Breast.* 2012.
68. Allred DC. Ductal carcinoma in situ: terminology, classification, and natural history. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2010;2010(41):134-8.
69. Sinn HP, Kreipe H. A Brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors, 4th Edition, Focusing on Issues and Updates from the 3rd Edition. *Breast Care (Basel).* 2013;8(2):149-54.
70. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up dagger. *Ann Oncol.* 2019;30(8):1194-220.
71. Winchester DJ, Chang HR, Graves TA, Menck HR, Bland KI, Winchester DP. A comparative analysis of lobular and ductal carcinoma of the breast: presentation, treatment, and outcomes. *J Am Coll Surg.* 1998;186(4):416-22.
72. Toikkanen S, Pylkkanen L, Joensuu H. Invasive lobular carcinoma of the breast has better short- and long-term survival than invasive ductal carcinoma. *Br J Cancer.* 1997;76(9):1234-40.
73. Pettinato G, Manivel CJ, Panico L, Sparano L, Petrella G. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: clinicopathologic study of 62 cases of a poorly recognized variant with highly aggressive behavior. *Am J Clin Pathol.* 2004;121(6):857-66.
74. Vranic S, Bender R, Palazzo J, Gatalica Z. A review of adenoid cystic carcinoma of the breast with emphasis on its molecular and genetic characteristics. *Hum Pathol.* 2013;44(3):301-9.
75. Cserni G. Histological type and typing of breast carcinomas and the WHO classification changes over time. *Pathologica.* 2020;112(1):25-41.
76. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(16):2784-95.

77. Cui X, Schiff R, Arpino G, Osborne CK, Lee AV. Biology of progesterone receptor loss in breast cancer and its implications for endocrine therapy. *J Clin Oncol.* 2005;23(30):7721-35.
78. Ethier JL, Ocana A, Rodriguez Lescure A, et al. Outcomes of single versus double hormone receptor-positive breast cancer. A GEICAM/9906 sub-study. *Eur J Cancer.* 2018;94:199-205.
79. Gordian-Arroyo AM, Zynger DL, Tozbikian GH. Impact of the 2018 ASCO/CAP HER2 Guideline Focused Update. *Am J Clin Pathol.* 2019;152(1):17-26.
80. Bedard PL, Cardoso F, Piccart-Gebhart MJ. Stemming resistance to HER-2 targeted therapy. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2009;14(1):55-66.
81. Yam C, Mani SA, Moulder SL. Targeting the Molecular Subtypes of Triple Negative Breast Cancer: Understanding the Diversity to Progress the Field. *Oncologist.* 2017;22(9):1086-93.
82. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000;406(6797):747-52.
83. Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol.* 2010;28(10):1684-91.
84. Tsang JYS, Tse GM. Molecular Classification of Breast Cancer. *Adv Anat Pathol.* 2020;27(1):27-35.
85. Moons KG, Royston P, Vergouwe Y, Grobbee DE, Altman DG. Prognosis and prognostic research: what, why, and how? *BMJ.* 2009;338:b375.
86. Blamey RW, Ellis IO, Pinder SE, et al. Survival of invasive breast cancer according to the Nottingham Prognostic Index in cases diagnosed in 1990-1999. *Eur J Cancer.* 2007;43(10):1548-55.
87. Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer [Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>].
88. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer.* 1989;63(1):181-7.
89. He YJ, Fan ZQ, Li JF, et al. [Effect of axillary lymph node status on prognosis of different types of invasive breast cancer]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2021;101(30):2382-6.

90. Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AH, et al. Prognostic significance of Nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. *J Clin Oncol.* 2008;26(19):3153-8.
91. Sotiriou C, Wirapati P, Loi S, et al. Gene expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(4):262-72.
92. Mook S, Schmidt MK, Rutgers EJ, et al. Calibration and discriminatory accuracy of prognosis calculation for breast cancer with the online Adjuvant! program: a hospital-based retrospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2009;10(11):1070-6.
93. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol.* 2009;20(8):1319-29.
94. Mohammed RA, Martin SG, Gill MS, Green AR, Paish EC, Ellis IO. Improved methods of detection of lymphovascular invasion demonstrate that it is the predominant method of vascular invasion in breast cancer and has important clinical consequences. *Am J Surg Pathol.* 2007;31(12):1825-33.
95. Song YJ, Shin SH, Cho JS, Park MH, Yoon JH, Jegal YJ. The role of lymphovascular invasion as a prognostic factor in patients with lymph node-positive operable invasive breast cancer. *J Breast Cancer.* 2011;14(3):198-203.
96. Lee AH, Pinder SE, Macmillan RD, Mitchell et al. Prognostic value of lymphovascular invasion in women with lymph node negative invasive breast carcinoma. *Eur J Cancer.* 2006;42(3):357-62.
97. Mohammed RA, Martin SG, Mahmmod AM, et al. Objective assessment of lymphatic and blood vascular invasion in lymph node-negative breast carcinoma: findings from a large case series with long-term follow-up. *J Pathol.* 2011;223(3):358-65.
98. Rakha EA, Martin S, Lee AH, et al. The prognostic significance of lymphovascular invasion in invasive breast carcinoma. *Cancer.* 2012;118(15):3670-80.
99. Ejlersen B, Jensen MB, Rank F, Rasmussen BB, et al. Population-based study of peritumoral lymphovascular invasion and outcome

- among patients with operable breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(10):729-35.
100. Uematsu T, Kasami M, Watanabe J, et al. Is lymphovascular invasion degree one of the important factors to predict neoadjuvant chemotherapy efficacy in breast cancer? *Breast Cancer.* 2011;18(4):309-13.
101. Liu YL, Saraf A, Lee SM, et al. Lymphovascular invasion is an independent predictor of survival in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;157(3):555-64.
102. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol.* 2011;22(8):1736-47.
103. El-Hawary AK, Abbas AS, Elsayed AA, Zalata KR. Molecular subtypes of breast carcinoma in Egyptian women: clinicopathological features. *Pathol Res Pract.* 2012;208(7):382-6.
104. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology.* 1991;19(5):403-10.
105. Jia WJ, Jia HX, Feng HY, Yang YP, Chen K, Su FX. HER2-enriched tumors have the highest risk of local recurrence in Chinese patients treated with breast conservation therapy. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(1):315-20.
106. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science.* 1987;235(4785):177-82.
107. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353(16):1673-84.
108. Dawood S, Broglio K, Esteva FJ, et al. Survival among women with triple receptor-negative breast cancer and brain metastases. *Ann Oncol.* 2009;20(4):621-7.
109. Anders CK, Carey LA. Biology, metastatic patterns, and treatment of patients with triple-negative breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2009;9 Suppl 2(Suppl 2):S73-81.

110. Delmonico MJ, Harris TB, Lee JS, et al. Alternative definitions of sarcopenia, lower extremity performance, and functional impairment with aging in older men and women. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55(5):769-74.
111. Santilli V, Bernetti A, Mangone M, Paoloni M. Clinical definition of sarcopenia. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2014;11(3):177-80.
112. Anker SD, Morley JE, von Haehling S. Welcome to the ICD-10 code for sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2016;7(5):512-4.
113. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing.* 2010;39(4):412-23.
114. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019;48(1):16-31.
115. Sayer AA, Syddall H, Martin H, Patel H, Baylis D, Cooper C. The developmental origins of sarcopenia. *J Nutr Health Aging.* 2008;12(7):427-32.
116. Dodds RM, Syddall HE, Cooper R, et al. Grip strength across the life course: normative data from twelve British studies. *PLoS One.* 2014;9(12):e113637.
117. Sayer AA, Syddall HE, Gilbody HJ, Dennison EM, Cooper C. Does sarcopenia originate in early life? Findings from the Hertfordshire cohort study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2004;59(9):M930-4.
118. Sammarco R, Marra M, Di Guglielmo ML, et al. Evaluation of Hypocaloric Diet With Protein Supplementation in Middle-Aged Sarcopenic Obese Women: A Pilot Study. *Obes Facts.* 2017;10(3):160-7.
119. Williams GR, Dunne RF, Giri S, Shachar SS, Caan BJ. Sarcopenia in the Older Adult With Cancer. *J Clin Oncol.* 2021;39(19):2068-78.
120. Ibrahim K, May C, Patel HP, Baxter M, Sayer AA, Roberts H. A feasibility study of implementing grip strength measurement into routine hospital practice (GRImP): study protocol. *Pilot Feasibility Stud.* 2016;2:27.

121. Leong DP, Teo KK, Rangarajan S, et al. Prognostic value of grip strength: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *Lancet*. 2015;386(9990):266-73.
122. Cesari M, Kritchevsky SB, Newman AB, et al. Added value of physical performance measures in predicting adverse health-related events: results from the Health, Aging And Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(2):251-9.
123. Lee K, Shin Y, Huh J, et al. Recent Issues on Body Composition Imaging for Sarcopenia Evaluation. *Korean J Radiol*. 2019;20(2):205-17.
124. Beaudart C, McCloskey E, Bruyere O, et al. Sarcopenia in daily practice: assessment and management. *BMC Geriatr*. 2016;16(1):170.
125. Guerri S, Mercatelli D, Aparisi Gomez MP, et al. Quantitative imaging techniques for the assessment of osteoporosis and sarcopenia. *Quant Imaging Med Surg*. 2018;8(1):60-85.
126. Cheng YL, Sung SH, Cheng HM, et al. Prognostic Nutritional Index and the Risk of Mortality in Patients With Acute Heart Failure. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(6):48-76.
127. Buzby GP, Mullen JL, Matthews DC, Hobbs CL, Rosato EF. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery. *Am J Surg*. 1980;139(1):160-7.
128. Onodera T, Goseki N, Kosaki G. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients. *Nihon Geka Gakkai Zasshi*. 1984;85(9):1001-1005.
129. Candeloro M, Di Nisio M, Balducci M, et al. Prognostic nutritional index in elderly patients hospitalized for acute heart failure. *ESC Heart Fail*. 2020;7(5):2479-2484.
130. Xiang W, Chen X, Ye W, Li J, Zhang X, Xie D. Prognostic Nutritional Index for Predicting 3-Month Outcomes in Ischemic Stroke Patients Undergoing Thrombolysis. *Front Neurol*. 2020;11:599.

- 131.Sugita Y, Miyazaki T, Shimada K, et al. Correlation of Nutritional Indices on Admission to the Coronary Intensive Care Unit with the Development of Delirium. *Nutrients*. 2018;10(11):1712.
- 132.Wang R, He M, Yin W, et al. The Prognostic Nutritional Index is associated with mortality of COVID-19 patients in Wuhan, China. *J Clin Lab Anal*. 2020;34(10):23566.
- 133.Bekmez ET. Küçük Hücreli Akciğer Kanserinde Prognostik Nutrisyonel İndeksin Prognoz Üzerine Etkisi: Tek merkez deneyimi. *Namık Kemal Tıp Dergisi*. 2020;8(2):158-162.
- 134.Hu G, Ding Q, Zhong K, Wang S, Wang S, Huang L. Low pretreatment prognostic nutritional index predicts poor survival in breast cancer patients: A meta-analysis. *PLoS One*. 2023 Jan 20;18(1):e0280669.
- 135.Nie D, Zhang L, Wang C, Guo Q, Mao X. A high Glasgow prognostic score (GPS) or modified Glasgow prognostic score (mGPS) predicts poor prognosis in gynecologic cancers: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2020; 301(6): 1543-51.
- 136.McMillan DC. The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: A decade of experience in patients with cancer. *Cancer Treat Rev*. 2013 Aug;39(5):534-40.
137. KAYNAK 1
- 138.Chan DS, Vieira AR, Aune D, et al. Body mass index and survival in women with breast cancer-systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. *Ann Oncol* 2014;25:1901-14.
- 139.Fontanella C, Lederer B, Gade S, et al. Impact of body mass index on neoadjuvant treatment outcome: a pooled analysis of eight prospective neoadjuvant breast cancer trials. *Breast Cancer Res Treat*. 2015 Feb;150(1):127-39.
140. Tzenios N, Tazanios ME, Chahine M. The impact of BMI on breastcancer - an updated systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2024 Feb 2;103(5):e36831.
- 141.Cui Y, Whiteman MK, Langenberg P, et al. Can obesity explain the racial difference in stage of breast cancer at diagnosis between black and white women? *J Womens Health Gend Based Med*. 2002 Jul-Aug;11(6):527-36.

- 142.Sestak I, Cuzick J, Dowsett M, et al. Prediction of late distant recurrence after 5 years of endocrine treatment: a combined analysis of patients from the Austrian breast and colorectal cancer study group 8 and arimidex, tamoxifen alone or in combination randomized trials using the PAM50 risk of recurrence score. *J Clin Oncol*. 2015 Mar 10;33(8):916-22.
- 143.American Cancer Society. <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/risk-and-prevention/lifestyle-related-breast-cancer-risk-factors.html>  
Erişim tarihi: 10 Ocak 2024
- 144.Gathirua-Mwangi WG, Zollinger TW, Murage MJ, Pradhan KR, Champion VL. Adult BMI change and risk of Breast Cancer: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2005-2010. *Breast Cancer*. 2015 Nov;22(6):648-56.
- 145.Kolb R, Zhang W. Obesity and Breast Cancer: A Case of Inflamed Adipose Tissue. *Cancers (Basel)*. 2020 Jun 25;12(6):1686.
- 146.Katsui K, Ogata T, Watanabe K, et al. Sarcopenia is related to poor prognosis in patients after trimodality therapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *Int J Clin Oncol*. 2021 Aug;26(8):1450-1460.
- 147.Zhang XM, Dou QL, Zeng Y, Yang Y, Cheng ASK, Zhang WW. Sarcopenia as a predictor of mortality in women with breast cancer: a meta-analysis and systematic review. *BMC Cancer*. 2020 Mar 4;20(1):172.
- 148.Argilés JM, Busquets S, Stemmler B, López-Soriano FJ. Cachexia and sarcopenia: mechanisms and potential targets for intervention. *Curr Opin Pharmacol*. 2015 Jun;22:100-6.
- 149.Wang H, Hai S, Liu Y, Liu Y, Dong B. Skeletal Muscle Mass as a Mortality Predictor among Nonagenarians and Centenarians: A Prospective Cohort Study. *Sci Rep*. 2019 Feb 20;9(1):2420.
- 150.Weijts PJ, Looijaard WG, Dekker IM, et al. Low skeletal muscle area is a risk factor for mortality in mechanically ventilated critically ill patients. *Crit Care*. 2014 Jan 13;18(2):R12.
- 151.Bian AL, Hu HY, Rong YD, Wang J, Wang JX, Zhou XZ. A study on relationship between elderly sarcopenia and inflammatory factors IL-6 and TNF-  $\alpha$ . *Eur J Med Res*. 2017 Jul 12;22(1):25.
- 152.Narici MV, Maffulli N. Sarcopenia: characteristics, mechanisms and functional significance. *Br Med Bull*. 2010;95:139-59.

- 153.Zhang XM, Dou QL, Zeng Y, Yang Y, Cheng ASK, Zhang WW. Sarcopenia as a predictor of mortality in women with breast cancer: a meta-analysis and systematic review. *BMC Cancer*. 2020 Mar 4;20(1):172.
- 154.Villaseñor A, Ballard-Barbash R, Baumgartner K, et al. Prevalence and prognostic effect of sarcopenia in breast cancer survivors: the HEAL Study. *J Cancer Surviv*. 2012 Dec;6(4):398-406.
- 155.Prado CM, Baracos VE, McCargar LJ, et al. Sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time to tumor progression in metastatic breast cancer patients receiving capecitabine treatment. *Clin Cancer Res*. 2009 Apr 15;15(8):2920-6.
- 156.Onodera T, Goseki N, Kosaki G. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients. *Nihon Geka Gakkai Zasshi* 1984;85:1001-5.
- 157.Di Angelantonio E, Bhupathiraju ShN, Wormser D, et al. Global BMI Mortality Collaboration. Body-mass index and all-cause mortality: individual- participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet*. 2016 Aug 20;388(10046):776-86.
- 158.Bhaskaran K, Dos-Santos-Silva I, Leon DA, et al. Association of BMI with overall and cause-specific mortality: a population-based cohort study of 3.6 million adults in the UK. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:944-53.
- 159.Wang Y, Battseren B, Yin W, et al. Predictive and prognostic value of prognostic nutritional index for locally advanced breast cancer. *Gland Surg*. 2019 Dec;8(6):618-626.
- 160.Liu X, Sun X, Liu J, et al. Preoperative C-Reactive Protein/Albumin Ratio Predicts Prognosis of Patients after Curative Resection for Gastric Cancer. *Transl Oncol*. 2015 Aug;8(4):339-45.
- 161.Hu G, Ding Q, Zhong K, Wang S, Wang S, Huang L. Low pretreatment prognostic nutritional index predicts poor survival in breast cancer patients: A meta-analysis. *PLoS One*. 2023 Jan 20;18(1):e0280669.

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- AST: Aspartat aminotransferaz
- BI-RADS: Meme Görüntüleme ve Raporlama Veri Sistemi
- BİA: Bioelektriksel impedans analizi
- BT: Bilgisayarlı Tomografi
- DEXA: Dual enerjili X-ray absorpsiyometre
- DNA: Deoksiribonükleik asit
- DKİS: Duktal karsinoma in situ
- EWGSOP: Avrupa Yaşlılarda Sarkopeni Çalışma Grubu
- ER: Östrojen reseptörü
- GPS: Glasgow Prognostik Skoru
- FISH: Floresan in situ hibridizasyon
- HPV: İnsan papilloma virüsü
- HRT: Hormon replasman tedavisi
- IDK: İnvaziv duktal karsinom
- IHK: İmmünohistokimyasal
- ILK: İnvaziv lobüler karsinom
- LKİS: Lobüler karsinoma in situ
- LVI: Lenfovasküler invazyon
- MRG: Manyetik rezonans görüntüleme
- NAK: Neoadjuvan kemoterapi
- OS: Genel sağkalım
- PET: Pozitron Emisyon Tomografisi
- PFS: Progresyonsuz sağkalım
- PNI: Prognostik nutrisyonel indeks
- PR: Progesteron reseptörü
- RFS: Nüksüz sağkalım
- RR: Rölatif risk
- SEER: Sürveyans Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar Programı
- TAMA: Total Abdominal Kas Alanı
- VKİ: Vücut kitle indeksi

## ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Şekil 1.</b> ER durumuna göre hastaların psoas kas parametreleri	39
<b>Şekil 2.</b> PR durumuna göre hastaların psoas kas parametreleri	40
<b>Şekil 3.</b> CERBB2 durumuna göre hastaların psoas kas parametreleri	41



## TABLolar DİZİNİ

## Sayfa No

<b>Tablo 1</b> (Meme Kanseri Risk Faktörleri)	18
<b>Tablo 2</b> (BI-RADS Kategorileri)	19
<b>Tablo 3</b> (Meme Kanseri Anatomik Evrelemesi)	21
<b>Tablo 4</b> (Klinik prognostik evreleme)	22
<b>Tablo 5</b> (Patolojik prognostik evreleme)	22
<b>Tablo 6</b> (Meme kanserinin histopatolojik sınıflaması)	24
<b>Tablo 7</b> (Sarkopeninin Operasyonel Tanımı)	31
<b>Tablo 8</b> (Sarkopeni evrelemesi)	31
<b>Tablo 9</b> (Hastaların laboratuvar ve psoas kas parametreleri verileri)	37
<b>Tablo 10</b> (Hastaların patolojik alt tiplerinin dağılımı)	38
<b>Tablo 11</b> (Patolojik alt tiplere göre sağ ve sol psoas kas parametreleri)	38
<b>Tablo 12</b> (Hastaların cinsiyet ve evrelere göre dağılımı)	39
<b>Tablo 13</b> (ER durumuna göre hastaların psoas kas parametreleri)	39
<b>Tablo 14</b> (PR durumuna göre hastaların psoas kas parametreleri)	40
<b>Tablo 15</b> (CERBB2 durumuna göre hastaların psoas kas parametreleri)	40
<b>Tablo 16</b> (Evrelere göre sağ ve sol psoas kas parametreleri)	41
<b>Tablo 17</b> (Gradelere göre sağ ve sol psoas kas parametreleri)	42
<b>Tablo 18</b> (Patolojik alt tiplere göre laboratuvar, GPS, PNI, VKİ ve sağkalım parametreleri)	42
<b>Tablo 19</b> (Evrelere göre laboratuvar, GPS, PNI, VKİ ve sağkalım parametreleri)	43
<b>Tablo 20</b> (Gradelere göre laboratuvar, GPS, VKİ ve sağkalım parametreleri)	44
<b>Tablo 21</b> (Laboratuvar parametreleri ve yaş ile psoas kas parametreleri verileri)	45
<b>Tablo 22</b> (Çalışma parametrelerinin korelasyon analizi)	45
<b>Tablo 23</b> (OS için çok değişkenli regresyon sonuçları)	46
<b>Tablo 24</b> (PFS için çok değişkenli regresyon sonuçları)	47