

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**NEOADJUVAN KEMOTERAPİ ALAN MEME KANSERİ
HASTALARINDA, PET-BT'DE İSKELET KASI ÖLÇÜMÜYLE
BELİRLENEN SARKOPENİNİN, SAĞ KALIM VE
PATOLOJİK TAM YANITA ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. BÜŞRA YILDIZ

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğretim Üyesi GÖZDE SAVAŞ

**ANKARA
OCAK 2023**

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**NEOADJUVAN KEMOTERAPİ ALAN MEME KANSERİ
HASTALARINDA, PET-BT'DE İSKELET KASI ÖLÇÜMÜYLE
BELİRLenen SARKOPENİNİN, SAĞ KALIM VE
PATOLOJİK TAM YANITA ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. BÜŞRA YILDIZ

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğretim Üyesi GÖZDE SAVAŞ

**ANKARA
OCAK 2023**

KABUL VE ONAY



TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimi oluştururken her aşamada yanımda olan, akademik bilgisi, desteği ve tecrübesiyle yolumu aydınlatan, asistanlık eğitimim süresince mesleki ve insani anlamda ilgisini, desteğini hep hissettiğim ve örnek aldığım çok kıymetli tez danışmanım Dr. Öğretim Üyesi Güzde SAVAŞ' a,

Uzmanlık tezimin oluşturulmasında büyük katkıları olan, mesleki özverisi ve başarısıyla tüm öğrencilerine rehber olan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Nazan GÜNEL' e,

Tezimin başından itibaren bilgisi ve desteğiyle, sabırla ve özveriyle bana yardım eden Nükleer Tıp Ana Bilim Dalı'ndan kıymetli hocam Dr. Öğretim Üyesi Uğuray AYDOS' a,

Öğrencileri olmaktan her zaman gurur duyduğum, mesleki ve bilimsel olarak bilgi ve tecrübeleriyle yolumu aydınlatan, başta İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Yasemin TEKBUDAK ERTEN olmak üzere tüm saygıdeğer hocalarıma,

Asistanlık hayatım boyunca yanımda olan, asistanlık süresince mesleki, insani tüm zorlukları birlikte aştığım ve güzellikleri birlikte yaşadığım dostlarım; Dr. Mine KARACA, Dr. Ferda NEDİRLİ, Dr. Hatice Kübra BOZKURT, Dr. Seher SELVİ, Dr. Tuğçe TOPOğLU ve eş kıdemlerim başta olmak üzere bu yolculuğu keyifli hale getiren, her birini tanımaktan mutluluk duyduğum her kıdemden sevdiğim, saydığım değerli asistan arkadaşlarıma,

Hayatımın ve bu günlerimin mimarları, hayatım boyunca örnek alacağım, koşulsuz sevgi ve şefkatleriyle her an yanımda olan, varlıkları en değerli varlığım olan canım annem Huri YILDIZ, babam Ekrem YILDIZ ve kardeşlerim Burak YILDIZ ve Kerem YILDIZ' a,

En derinden sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Büşra YILDIZ

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLolar.....	vi
ŞEKİL VE RESİM LİSTESİ.....	vii
KISALTMALAR	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. MEME KANSERİ PATOFİZYOLOJİSİ VE TANIMI	4
2.2. MEME KANSERİ EPİDEMİYOLOJİSİ	5
2.3.RİSK FAKTÖRLERİ	7
2.3.1. Cinsiyet	8
2.3.2.Yaş	9
2.3.3. Reprodüktif Faktörler.....	9
2.3.4. Hormon Replasman Tedavisi Ve Oral Kontraseptif Kullanımı.....	10
2.3.5. Aile Öyküsü	11
2.3.6. Genetik Faktörler	11
2.3.7. Irk.....	12
2.3.8. Yaşam Tarzı Ve Diyet.....	13
2.3.9. Beden Kitle İndeksi.....	13
2.3.10. Radyasyon Maruziyeti	14
2.4. TANI, TARAMA ve EVRELEME YÖNTEMLERİ	15

2.4.1. Tanı Ve Tarama Yöntemleri	15
2.4.2. Meme Kanserinde Evreleme	17
2.5.HİSTOPATOLOJİK VE MOLEKÜLER SINIFLAMA	21
2.5.1. Histopatolojik Sınıflama	21
2.5.2.Moleküler Sınıflama	23
2.6. MEME KANSERİNDE PROGNOZA ETKİ EDEN FAKTÖRLER.....	27
2.6.1.Evre	27
2.6.2. Lenf Nodu	28
2.6.3. Grad (Derece).....	28
2.6.4. Lenfovasküler İnvazyon.....	29
2.6.5. Moleküler Alt Tip	30
2.7. TEDAVİ YÖNTEMLERİ	32
2.7.1. Neoadjuvan Kemoterapi	32
2.7.2. Endokrin Tedavi.....	34
2.7.3. Cerrahi Tedavi.....	36
2.7.4.Radyoterapi	38
3. SARKOPENİ.....	39
3.1.SARKOPENİ TANIMI, EPİDEMİYOLOJİSİ VE KLİNİK BULGULARI	39
3.2. SARKOPENİ TANISI VE ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ	41
3.3. KANSER HASTALARINDA KAŞEKSİ VE SARKOPENİ	44
3.4. MEME KANSERİNDE SARKOPENİ VE NEOADJUVAN KEMOTERAPİ.....	45

3.5. OBEZİTE VE SARKOPENİ İLİŞKİSİ.....	47
4. GEREÇ VE YÖNTEM	50
4.1. HASTA SEÇİMİ	50
4.2. HASTA VERİLERİNİN TOPLANMASI.....	51
4.3. GÖRÜNTÜLEME VE ÖLÇÜM ANALİZİ.....	52
4.4. İSTATİKSEL ANALİZ.....	55
5. BULGULAR	57
5.1.DEMOGRAFİK VERİLER.....	57
5.2.TÜMÖR ÖZELLİKLERİ VE MOLEKÜLER ALT TİPLER.....	58
5.3.GÖRÜNTÜLEME ANALİZİ.....	60
5.4.PATOLOJİK TAM YANITA YÖNELİK TEK DEĞİŞKENLİ LOJİSTİK REGRESYON ANALİZİ	68
5.5.GENEL SAĞ KALIMA YÖNELİK REGRESYON ANALİZİ	69
6. TARTIŞMA.....	77
7. SONUÇLAR	90
8. ÖZET	91
9. ABSTRACT	93
10. KAYNAKLAR.....	95
11. EKLER	114
11.1. ETİK KURUL ONAYI.....	114
12. ÖZGEÇMİŞ.....	116

TABLOLAR

Tablo 1. Meme Kanseri Risk Faktörleri	15
Tablo 2. BI-RADS Kategorileri	17
Tablo 3. Anatomik Evreleme	18
Tablo 4. AJCC 2017 Meme Kanseri TNM Evreleme Sistemi	19
Tablo 5. Meme Kanserinin Histopatolojik Sınıflaması.....	23
Tablo 6. Meme Kanseri Moleküler Alt tipleri.....	26
Tablo 7. 2018 Sarkopeninin Operasyonel Tanımı.....	41
Tablo 8. Sarkopeni Evreleri.....	42
Tablo 9. Hastaların demografik özellikleri.....	58
Tablo 10. Hastaların moleküler alt tipleri, hastalık evreleri ve tümörlerin histopatolojik özellikleri.....	60
Tablo 11. Hastaların kas grupları ve yağ doku gruplarının NAK öncesi ve sonrası medyan değerlerine göre sonuçları.....	62
Tablo 12. Hastaların sarkopeni varlığına göre demografik özellikler açısından karşılaştırılması	64
Tablo 13. Hastaların sarkopeni varlığına göre moleküler özellikleri ve hastalık evreleri açısından karşılaştırılması	65
Tablo 14. Hastaların sarkopeni varlığına göre kemoterapi türleri ve kemoterapi toksisitesi sonuçları açısından karşılaştırılması.....	66
Tablo 15. Hastaların sarkopeni varlığına göre tanı anındaki ve NAK sonrası medyan değerlerine göre ölçüm sonuçları açısından karşılaştırılması	67
Tablo 16. Patolojik Tam Yanıt (pCR) için tek değişkenli lojistik regresyon analizi.....	68
Tablo 17. Genel Sağ Kalım İçin Tek Değişkenli Cox Regresyon Analizi.....	70
Tablo 18. Genel Sağ Kalım İçin Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi	71

ŞEKİL VE RESİM LİSTESİ

Şekil 1. Kaplan -Meier yöntemiyle NAK öncesi VFA düzeyi ile genel sağ kalım ilişkisi grafiği.....	72
Şekil 2. Kaplan - Meier yöntemiyle NAK sonrası sarkopenik obezite ile genel sağ kalım ilişkisi grafiği.....	73
Şekil 3. Kaplan - Meier yöntemiyle NAK sonrası VFA düzeyi ile genel sağ kalım ilişkisi grafiği.....	74
Şekil 4. Kaplan - Meier yöntemiyle NAK öncesi TAMA düzeyi ile genel sağ kalım ilişkisi grafiği.....	75
Resim 1: G.D.....	76
Resim 2: S.M.....	76

KISALTMALAR

AC-T	: Antrasiklin, Siklofosamid- Taksan
ACR	: Amerikan Radyoloji Koleji (American College Of Radiology)
Aİ	: Aromataz İnhibitörleri
AJCC	: Amerikan Ortak Kanser Komitesi
ALND	: Aksiller lenf nodu diseksiyonu
ASMI	: Apendiküler iskelet kası indeksi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BI-RADS	: Meme Görüntüleme ve Raporlama Veri Sistemi
BİA	: Biyoelektrik İmpedans Analizi
BSA	: Vücut Yüzey Alanı
C3	: Üçüncü servikal vertebra
CDK	: Siklin bağımlı kinaz
DEXA	: Dual X Enerjili Absorpsiometri
DFS	: Hastalıksız sağ kalım
DKİS	: Duktal karsinoma in situ
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
EWGSOP	: Avrupa Yaşlılarda Sarkopeni Çalışma Grubu
ER	: Östrojen Reseptörü
FISH	: Floresan in situ hibridizasyon
GA	: Güven aralığı
GLOBOCAN	: Global Cancer Incidence, Mortality and Prevalence (Küresel Kanseri İnsidansı, Mortalite ve Prevalans)
HER-2	: İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü-2
HPV	: İnsan papilloma virüsü
HR+	: Hormon reseptörü pozitif
HR-	: Hormon reseptörü negatif

HR	: Hazard oranı (Risk katsayısı oranı)
HRT	: Hormon Replasman Tedavisi
HU	: Hounsfield birimleri
ICD	: Uluslararası İstatistiksel Hastalık Sınıflandırması ve İlgili Sağlık Sorunları
IDK	: İnvaziv duktal karsinom
ILK	: İnvaziv lobüler karsinom
İHK	: İmmünohistokimyasal
KHDAK	: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri
L3	: Üçüncü lomber vertebra
LKİS	: Lobüler karsinoma in situ
LMA	: Düşük kas yoğunluğu
LMM	: Düşük kas kitlesi
LSMI	: Lomber iskelet kası indeksi
LVI	: Lenfovasküler invazyon
MFA	: Kas içindeki yağ doku alanı
MKC	: Meme koruyucu cerrahi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NAK	: Neoadjuvan Kemoterapi
OR	: Odds oranı
OS	: Genel sağ kalım
pCR	: Patolojik Tam Yanıt
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PET-BT	: Pozitron Emisyon Tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi
PFS	: Progresyonsuz sağ kalım
PMRT	: Post mastektomi radyasyon tedavisi
RFS	: Nüksüz sağ kalım
RR	: Rölatif Risk
RT	: Radyoterapi
PR	: Progesteron Reseptörü

SAT	: Yüzeyel yağ doku
SFA	: Subkutan yağ doku alanı
SEER	: Sürveyans, Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar Programı
SERM	: Selektif östrojen reseptör modülatörleri
SMI	: İskelet kası indeksi
SLNB	: Sentinel lenf nodu biyopsisi
SLNH	: Sentinel lenf nodu haritalama
SO	: Sarkopenik Obezite
SPSS	: Statistical Package Social Sciences (Sosyal bilimler için istatistik programı)
TAMA	: Toplam abdominal kas alanı
TCHP	: Dosetaksel-Karboplatin-Trastuzumab-Pertuzumab
TFA	: Toplam yağ doku alanı
TKI	: Tirozin kinaz inhibitörü
TNM	: Tümör,nod,metastaz
ÜNMK	: Üçlü negatif meme kanseri
VAT	: Viseral yağ doku
VFA	: Viseral yağ doku alanı
VFA/SMI	: Viseral yağ doku alanı/ iskelet kası indeksi
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VO	: Viseral obezite
VYD	: Viseral yağ dokuları

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri, tüm dünyada en sık görülen kanser olmasının yanında kadınlarda kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir (1). DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) verilerine göre 2020'de dünya çapında 2,3 milyon kadına meme kanseri teşhisi konmuş ve meme kanseri ile ilişkili 685.000 ölüm gerçekleşmiştir. 2020 sonu itibarıyla, son 5 yılda 7,8 milyon kadına meme kanseri teşhisi konmuş ve bu durum meme kanserini dünyanın en yaygın kanseri haline getirmiştir (2).

GLOBOCAN (Global Cancer Incidence, Mortality and Prevalence) (Küresel Kanser İnsidansı, Mortalite ve Prevalans) 2020 kanser insidansı ve ölüm oranı tahminlerine göre, 2020 yılında tüm dünyada 19,3 milyon yeni kanser vakası (18,1 milyon melanom dışı cilt kanseri hariç) ve yaklaşık 10,0 milyon kansere bağlı ölüm (9,9 milyon melanom dışı cilt kanseri hariç) meydana gelmiştir. Kadın meme kanseri 2,3 milyon yeni vaka (%11,7) ile en sık teşhis edilen kanser olarak akciğer kanserinin (%11,4) önüne geçmiştir (3). Meme kanseri, yüksek insidansı ve mortalitesi sonucunda önemli bir halk sağlığı sorunudur.

Meme kanseri tedavisi multidisipliner yaklaşımı içermektedir. Bunun içinde lokal tedavi yöntemleri olarak cerrahi tedavi ve radyasyon terapileri ile geniş bir ilaç yelpazesini içeren sistemik tedaviler birlikte yer alır (4). Adjuvan sistemik tedavi, olası mikro metastazların kontrolüne dayalı bir tedavi yöntemi olup, sağ kalımı arttırmak için çok önemlidir (4). Neoadjuvan kemoterapi (NAK) meme kanserinde yaygın kullanılan bir tedavi yöntemi olarak, cerrahi tedaviden

önce meme kanserinin sistemik tedavisini ifade eder. Esas olarak ilk kullanım şekli uzak metastazı olmayan lokal ileri evre meme kanserinde cerrahi tedavi öncesi primer tümörün evresinin düşürülmesidir. Bununla beraber erken evre ameliyat edilebilir meme kanseri olan hastalarında tümör boyutunun küçültülmesiyle meme koruyucu cerrahi oranını artırmak, subklinik uzak mikro metastazları daha hızlı tedavi etmek ve patolojik tam yanıt (pCR) elde edilemeyen olgularda adjuvan tedaviyi yönlendirmek için ve tümörün belirli sistemik ajanlara tepkisinin 'in vivo' olarak değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (5). NAK'a yanıtın doğru değerlendirilmesi, sistemik tedavilerin meme kanseri biyolojisi, prognozu üzerindeki etkisi ve ileri tedaviler için rehberlik hakkında önemli bilgiler sağlar (6). pCR, NAK' tan sonra memede veya aksiller lenf nodlarında invaziv kanserin olmaması anlamına gelir (7). NAK ile pCR elde edilmesi meme kanserli hastalar için prognostik bir faktördür (4). Bu durumun özellikle üçlü negatif meme kanseri (ÜNMK) ve HER2+ meme kanseri için, önemli ölçüde daha uzun genel sağ kalım (OS) ve hastalıksız sağ kalım (DFS) ile ilişkili olduğu bilinmektedir (8).

Sarkopeni, fiziksel sakatlık, düşük yaşam kalitesi ve ölüm gibi olumsuz riskleri olan, ilerleyici ve genel iskelet kası kütlesi kaybı ve kas gücü kaybı ile karakterize bir sendromdur (9). Sarkopeni veya düşük kas kütlesinin, kemoterapiye bağlı toksisiteleri ve kanser sağ kalımı üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle onkolojide mortalitenin anlamlı bir göstergesi haline gelmiştir (10). Sarkopeni ve kanser ilişkisine yönelik son yıllarda pek çok araştırma yapılmıştır. Yapılan çalışmalara göre meme kanserinde

de sarkopeni, önemli bir bağımsız prognostik risk faktörüdür ve meme kanserinde artmış ölüm riskiyle birlikte kötü sağ kalımın önemli bir belirleyicisi olarak kabul edilmektedir (11).

Meme kanserinde bilgisayarlı tomografi (BT) veya PET-BT (Pozitron Emisyon Tomografisi) taramaları yaygın olarak tanı ve takipte kullanılan yöntemlerdir (12). PET-BT tüm vücut kompozisyonunu göstermesi yönüyle diğer tekniklerden daha üstündür. Üçüncü lomber vertebra (L3) düzeyindeki BT taramaları, kanser hastalarında sarkopeni ve adipoz doku tiplerini (deri altı, yüzeyel ve kaslar arası) ayırt etmek için kullanılan altın standart yöntem olarak kabul edilir (13, 14).

Biz bu çalışmamızda, NAK uygulanan meme kanseri hastalarında PET-BT ölçümüyle belirlenen sarkopeni ve vücut kompozisyon parametrelerinin, pCR ve genel sağ kalıma etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MEME KANSERİ PATOFİZYOLOJİSİ VE TANIMI

Meme, asimetrik bir bağ dokusu içinde sabitlenmiş karmaşık bir tübulo 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 (15, 16).

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

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 (20).

Meme kanseri başlangıcı ve ilerlemesi için iki varsayımsal teori öne sürülmüştür. Bunlar kanser kök hücre teorisi ve stokastik teoridir (19, 21). 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, hiçbirisi meme kanserinin kökenini tam olarak açıklayamamaktadır. Meme kanserinin patofizyolojisi çok boyutludur ve hala tam olarak anlaşılamamıştır. Bu konuyu aydınlatmaya yönelik pek çok çalışma devam etmektedir.

2.2. MEME KANSERİ EPİDEMİYOLOJİSİ

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 (3). Kadınlarda dünya çapında kansere bağlı ölümlerin başlıca nedenlerinden biri meme kanseridir (3). 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 (3). 2008 yılında 8 milyon malign hastalık sonucu ölüm kaydedilmiş olup, bu rakamın 2030 yılında 11 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (22).

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) (3). 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 prevelansı artırmaktadır (23).

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

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 (25).

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 (26). 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 (27). Bu rakamlar meme kanseri insidansının büyüklüğünü, dünya çapında toplum üzerindeki etkisini, önleyici ve tedavi edici önlemlerin önemini yansıtmaktadır.

2.3.RİSK FAKTÖRLERİ

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 (28). Bu nedenle değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörlerinin iyi anlaşılması önem arz etmektedir.

2.3.1. Cinsiyet

Kadın cinsiyet en güçlü meme kanseri risk faktörüdür. Meme kanserinin yaklaşık %0,5-1'i erkeklerde görülür (28). 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 (12).

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 (29).

2.3.2.Yaş

İleri yaş kanser gelişimi için risk faktörüdür. Çok sayıda hücrel değişimin birikmesi ve potansiyel kanserojenlere maruz kalma, zamanla karsinogeneze 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 (30). Meme kanserinin %5'inden azı 40 yaşın altındaki kadınlarda görülür ve çoğu kadında olduğu gibi malignitelerde risk yaşla birlikte artar, ancak artış hızı menopoza sonra azalır (31).

2.3.3. 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 menopoza 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 terime ulaşan gebelik ve ardından artan doğum sayısı, meme kanseri riskinin azalmasıyla ilişkilidir (32, 33). Erken menarş, geç menopoza, 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 (34, 35).

2.3.4. 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 üretilir ve ooferektomi yapılması meme kanseri riskini azaltabilir. Eksojen östrojenin ana kaynağı oral kontraseptifler ve hormon replasman tedavisidir (HRT) (29).

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 (36). Çok sayıda araştırmada, özellikle 5 ila 7 yıldan uzun süre HRT kullanan kadınların meme kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir (36).

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 (37).

2.3.5. 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 (38). 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 (39).

2.3.6. 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 (40, 41). 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 (42).

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 (26). BRCA1 ve BRCA2 genlerindeki mutasyonlar, ailesel meme kanserinin yaklaşık %15-20'sinden sorumludur (43).

2.3.7. 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 (44). Aksine, bu maligniteye bağlı ölüm oranı siyahi kadınlarda önemli ölçüde daha yüksektir (26).

2.3.8. 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 arttırdığı ve günde her ilave 10 gram alkol için RR (rölatif risk)'te %7,1'lik bir artış olduğu gösterilmiştir (45).

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 (46). 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) (47).

2.3.9. Beden 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 menopoiz sonrası obez kadınlarda belirgindir (48). Vücut kitle indeksinin (VKİ) meme kanseri ile ilişkisi premenopozal ve postmenopozal kadınlarda farklılık

gösterir. Bulgular, VKİ yüksekliğinin menopoz sonrası meme kanseri için bağımsız bir risk faktörü olduğunu gösterirken, bu ilişki premenopozal kadınlarda net değildir (49).

Yüksek VKİ, özellikle beyaz ırklı kadınlarda meme kanseri için bağımsız bir risk faktörüdür. Birçok çalışma, menopoz sonrası kadınlarda yüksek VKİ ve yetişkin kilo alımı ile artan meme kanseri riski arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur (50). Risk artışı, yağ dokusundan kaynaklı olan dolaşımdaki endojen östrojen seviyelerindeki artışa bağlanmıştır (51, 52). Ayrıca VKİ ile postmenopozal meme kanseri riski arasındaki ilişki hormon pozitif tümörler için daha güçlüdür (53, 54).

2.3.10. 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 (55). 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 (56).

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

2.4. TANI, TARAMA ve EVRELEME YÖNTEMLERİ

2.4.1. 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 (57).

Erken teşhis, meme kanserinden korunmanın temel taşıdır. Sağlıklı kadınların taranması ile erken evrede ve meme koruyucu cerrahiye daha uygun tümörlerin saptanmasına olanak sağlar (58).

Meme kanseri tanısında yaygın olarak kullanılan görüntüleme yöntemleri, mamografi, ultrasonografi, MRG (Manyetik Rezonans Görüntüleme) ve PET (Pozitron Emisyon Tomografisi) 'tir (59).

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 (60, 61).

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 (62). 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 (63).

Tablo 2. BI-RADS Kategorileri

BI-RADS 0	Yetersiz görüntüleme Karşılaştırma için Ek Görüntüleme ile Değerlendirilmesi Gerekıyor
BI-RADS 1	Negatif
BI-RADS 2	Benign
BI-RADS 3	Muhtemelen benign
BI-RADS 4	Şüpheli → 4A; malignite için düşük şüphe 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 çekirdek (kor) iğne biyopsisidir.

2.4.2. Meme Kanseri 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. 1977'den bu yana, Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC) tarafından anatomik bulgulara dayalı

bir evreleme sistemi belirlenmiştir ve belli aralıklarda güncellenmektedir. TNM evreleme sistemi tümör boyutu (T), nodal durum (N) ve metastaz (M) değerlendirmelerini içerir. 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), insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER-2), grad ve multigen testleri gibi prognozu tanımlamak ve tedaviyi belirlemek için kullanılan parametreleri içerir (64).

Tablo 3. Anatomik Evreleme

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

Tablo 4. AJCC 2017 Meme Kanseri TNM Evreleme Sistemi

Primer Tümör (T)	
Tx T0 Tis Tis(paget) T1	Primer tümör değerlendirilemiyor. Primer tümörle ilgili kanıt yok. Duktal karsinoma in situ İDK ve/veya İLK ile birlikte olmayan meme başı Paget Hastalığı Tümör en büyük çapı ≤ 20 mm
T1mi T1a T1b T1c	Tümör en büyük çapı ≤ 1 mm Tümör en büyük çapı > 1 mm ama ≤ 5 mm (>1 -1.9 mm'e kadar olan ölçümü 2mm'ye yuvarlayın) Tümör en büyük çapı > 5 mm ama ≤ 10 mm Tümör en büyük çapı > 10 mm ama ≤ 20 mm
T2	Tümör en büyük çapı > 20 mm ama ≤ 50 mm
T3	Tümör en büyük çapı > 50 mm
T4	Herhangi bir boyutta göğüs duvarı ve/veya cilde invazyon gösteren tümör (ülserasyon veya makroskopik nodüller); sadece dermise invazyon T4 olarak nitelendirilmez.
T4a T4b	Göğüs duvarına invazyon; sadece pektoral kasa invazyon veya yapışma T4 olarak kabul edilmez. İnflamatuvar karsinom kriterlerini karşılamayan
T4c T4d	ülserasyon ve/veya ipsilateral makroskopik uydu nodül ve/veya ödem (peau d'orange dahil) T4a ve T4b birlikteliği İnflamatuvar karsinom
Klinik Olarak Lenf Nodu Tutulumu (cN)	
cNX cN0 cN1	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor. Bölgesel lenf nodu tutulumu yok (görüntüleme veya klinik muayene ile).
cN1mi	İpsilateral aksiller seviye I ve II'de hareketli lenf nodları Mikrometastazlar (yaklaşık 200 hücre, 0.2 mm'den büyük ama 2 mm'den küçük)
cN2	İpsilateral aksiller seviye I ve II'de hareketsiz lenf nodları veya aksiller lenf nodu metastazı olmadan internal mammarian lenf nodlarına metastaz
cN2a	İpsilateral aksiller seviye I ve II lenf nodlarında birbirine veya diğer yapılara yapışık lenf nodları Aksiller lenf nodu metastazı olmadan internal mammarian lenf nodlarına metastaz
cN2b	Aksiller seviye I-II lenf nodlarının tutulumu olan veya olmayan ipsilateral infraklavikuler (aksiller seviye III) lenf nodu metastazı; aksiller I ve II lenf nodu tutulumu ile beraber internal mammarian lenf nodu metastazı; aksiller lenf nodu veya internal mammarian lenf nodu tutulumu olan veya olmayan ipsilateral supraklavikuler lenf nodu metastazı
cN3	İpsilateral infraklavikuler lenf nodu metastazı
cN3a cN3b cN3c	İnternal mammarian ve aksiller lenf nodu metastazı İpsilateral supraklavikuler lenf nodu metastazı
Patolojik Olarak Lenf Nodu	

Tutulumu (pN)	
pNX pN0	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor. Bölgesel lenf nodu tutulumu yok veya sadece izole kanser hücreleri
pN0 (i+)	Bölgesel lenf nodlarında 0,2 mm'i geçmeyen izole kanser hücre kümesi Ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyon (RT-PCR) ile pozitif sonuçlar, izole kanser hücresi yok. Mikrometastazlar veya 1-3 aksiller lenf nodu metastazı; ve/veya klinik negatif internal mammarian lenf nodunda sentinel lenf nodu örnekleme ile mikro veya makrometastazlar
pN0 (mol+)	Mikrometastazlar (yaklaşık 200 hücre, 0.2 mm'den büyük ama 2 mm'den küçük)
pN1	En az 1 metastazın 2 mm'den büyük olduğu 1-3 aksiller lenf nodu metastazı İpsilateral sentinel mammarian lenf nodunda izole kanser hücreleri hariç metastaz
pN1mi pN1a pN1b	pN1a ve pN1b kombinasyonu 4-9 aksiller lenf nodunda metastaz veya görüntüleme ile aksiller lenf nodu metastazı olmadan görüntüleme ile ipsilateral internal mammarian lenf nodunda metastaz
pN1c	Aksiller 4-9 lenf nodunda metastaz (en azından birinde 2 mm'den büyük tümör varlığı)
pN2	Patolojik negatif aksiller lenf nodu ile beraber mikroskopik olarak doğrulama ile beraber veya doğrulama olmaksızın klinik internal mammarian lenf nodu tutulumu
pN2a pN2b	10 ve üzerinde aksiller lenf nodunda metastaz veya infraklavikuler (aksiller seviye III) metastaz veya seviye I ve II'de 1 veya daha fazla aksiller lenf nodu metastaz varlığında pozitif ipsilateral internal mammarian lenf nodları veya 3'den fazla aksiller lenf nodunda ve klinik olarak negatif ipsilateral internal mammarian lenf nodunda sentinel lenf nodu örnekleme ile mikro veya makrometastazlar veya ipsilateral supraklavikuler lenf nodları
pN3	10 ve üzerinde aksiller lenf nodunda metastaz (en azından birinde 2 mm'den büyük tümör varlığı) veya infraklavikuler (aksiller seviye III) metastaz
pN3a	cN2b varlığında pN1a veya pN2a veya pN1b varlığında pN2a
pN3b pN3c	İpsilateral supraklavikuler lenf nodu metastazı
Uzak Metastaz (M)	
M0	Klinik veya radyolojik uzak organ metastazı yok
cM0 (i+)	Metastaz semptom ve işaretleri olmayan hastalarda mikroskopik olarak tespit edilebilen 0,2 mm'den büyük birikim olmadan veya moleküler yöntemlerle kan, kemik iliği veya bölgesel olmayan lenf nodlarında tümör hücreleri varlığında klinik veya radyolojik uzak organ metastazı olmaması
M1	Klinik ve radyolojik uzak organ metastazı (cM) ve/veya 0,2 mm'den büyük histolojik metastaz (pM)

2.5.HİSTOPATOLOJİK VE MOLEKÜLER SINIFLAMA

Meme kanseri histopatolojik olarak farklı alt tipler içeren ve farklı davranışlara sahip moleküler alt tipleri olan heterojen bir hastalıktır (65). Meme malignitelerinin çoğu epitelyal kökenlidir ve karsinomlar olarak sınıflandırılır. Meme kanseri, lobüler veya duktal anatomik kökenine, hormon reseptörü ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 ekspresyonuna göre alt tiplerine 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 (66, 67). Bu evreleme sistemi, anatomik bilgilerin yanı sıra, tümör biyolojisi, tümör derecesi, ER, PR, HER2 ve varsa gen ekspresyonu verileri ile ilgili prognostik bilgileri de içerir.

2.5.1. Histopatolojik Sınıflama

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. 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 (68). 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 (57).

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 (69). İnvaziv karsinomlar arasında IDK'dan sonra en sık görülen alt tip %12-15 sıklıkla invaziv lobüler karsinomdur (ILK) (70). ILK, duktal karsinoma göre daha fazla bilateral ve multisentrik olma eğilimi göstermektedir (71). 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 (72). Mikropapiller tümörler, daha yüksek lenfatik, vasküler invazyon ve nüks insidansı taşır (73). Adenoid kistik karsinomun iyi prognozlu olduğu bilinmektedir, tümör boyutu büyük olsa da metastaz olasılığı daha düşüktür (74).

Meme kanserinin DSÖ'nün 2019 yılında yayınlanan beşinci düzenlemesine göre histopatolojik sınıflaması Tablo 5'te gösterilmiştir (75).

Tablo 5. Meme Kanserinin Histopatolojik Sınıflaması

Non-invaziv lobüler neoplazi
- Lobüler karsinoma in situ (klasik, pleomorfik)
Duktal karsinoma in situ (DKİS) - Düşük nükleer dereceli DKİS - Orta derecede nükleer dereceli DKİS - Yüksek nükleer dereceli DKİS
-İnvaziv meme karsinomu - Mikroinvaziv karsinom - İnvaziv lobüler karsinom - Tübüler karsinom - Kribriform karsinom - Müsinöz karsinom - Müsinöz kistadenokarsinom - İnvaziv mikropapiller karsinom - Apokrin farklılaşmalı karsinom
- Metaplastik karsinom (düşük dereceli adenoskuamöz karsinom, [yüksek dereceli adenoskuamöz karsinom], fibromatoz benzeri metaplastik karsinom, içşi hücreli karsinom, skuamöz hücreli karsinom, heterolog mezenşimal metaplastik karsinom [örn;kondroid, kemik, rabdomiyoid, nöroglial) farklılaşma, karışık metaplastik karsinomlar)
- Asinik hücreli karsinom - Adenoid kistik karsinom - Sekretuar karsinom - Mukoepidermoid karsinom - Polimorf adenokarsinom - Ters polariteye sahip uzun hücreli karsinom
Nöroendokrin neoplazmalar - Nöroendokrin tümör (Derece 1, Derece 2) - Nöroendokrin karsinom
Papiller neoplazmalar - Papiller duktal karsinoma in situ - Kapsüllü papiller karsinom - Solid papiller karsinom (in situ ve invaziv) - İnvaziv papiller karsinom Epitelyal-miyoepitelyal neoplazmalar - Malign adenomyoepitelyoma - Epitelyal-miyoepitelyal karsinom

2.5.2.Moleküler Sınıflama

Meme kanseri sınıflandırılmasında ER, PR ve HER-2 değerlendirmesi rutin olarak kullanılır. ER ve PR, normal ve neoplastik meme epitelinin büyümesini uyarıcı 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 (76). 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 (77, 78).

Meme kanserlerinin yaklaşık %15'i, 17q12.11'de amplifikasyonu ile karşılık gelen gen olan HER2'yi aşırı eksprese eder. HER-2 durumu, immünohistokimyasal 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, HER-2 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 HER-2 kopya sayısı ≥ 4 olanlar olarak tanımlanır (79). HER-2 aşırı ekspresyonu, agresif klinik seyir ve kötü prognoz ile ilişkilidir, ancak aynı zamanda anti-HER-2 hedefli tedavilere yanıtın bir öngörüsüdür (80). Meme kanserlerinin %10 ila %15'ini oluşturan, bu üç belirteçten hiçbirini ifade etmeyen bir diğer alt tip ise üçlü negatif meme kanseri (ÜNMK) olarak adlandırılır. ÜNMK genel olarak agresif seyirlidir ve kötü prognoz ile ilişkilidir (81).

Meme kanseri, ER veya PR ve HER-2 için moleküler belirteçlerin varlığına veya yokluğuna göre moleküler olarak 4 ana alt tipte sınıflandırılır; Luminal A, Luminal B, HER-2 yi aşırı eksprese eden tip ve ÜNMK (82). 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 HER-2'nin yokluğu ile karakterize edilir. Klinik olarak düşük derecelidirler, yavaş proliferasyon olurlar ve en iyi prognoza sahip olma eğilimindedirler. Luminal A'nın aksine, Luminal B alt tipi daha yüksek derecelidir ve daha kötü prognoza sahiptir. ER pozitif, PR negatif ve/veya HER-2 pozitif olabilirler (26). Luminal A, invaziv meme kanserlerinin %40 ila %50'sini oluşturan en yaygın moleküler alt tiptir (83). 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 (84).

Tüm invaziv meme kanserlerinin yaklaşık %15'ini oluşturan HER-2'yi aşırı eksprese eden alt tip (HER-2 zengin alt tip), HER-2 sinyaliyle ilişkili genlerin aşırı ekspresyonu ile karakterize edilir. 17q12.16 kromozomu üzerindeki HER-2 amplikonunda bulunan genler HER-2'yi aşırı eksprese eder. Muhtemelen yüksek dereceli ve agresif bir klinik seyir izleyen tümörlerdir. Bununla birlikte, anti-HER-2 hedefli tedaviye oldukça duyarlıdır.

ÜNMK, hormon reseptörleri negatif olan ve HER-2 ekspresyonu olmayan meme kanseri alt tipidir. Meme kanserli kadınların yaklaşık %10-15'i üçlü negatif meme kanseridir. Histolojik olarak, ÜNMK genellikle yüksek dereceli ve yüksek

proliferasyon indekslidir. ÜNМК hastalarının prognozu kötüdür ve tanıdan sonraki 5 yıl içinde nüks etme olasılığı yüksektir. ÜNМК, hispanik olmayan siyahi kadınlarda yaştan bağımsız olarak daha yaygındır, ancak diğer alt tiplere göre daha erken yaşlarda teşhis edilme eğilimindedir. ÜNМК'nin farklı klinik seyre sahip alt grupları olmakla beraber bazal benzeri alt tip daha agresif seyirli alt tipidir (81,84,85).

ER, PR, HER-2 ve Ki-67'nin İHK analizi ile farklı alt tipler aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır;

- 1) Luminal A benzeri (ER+, PR $\geq$ %20, HER-2-, Ki67 < %20),
- 2) Luminal B benzeri (ER+, PR < %20 ve/veya HER-2+ ve/veya Ki67 $\geq$ %20),
- 3) HER-2 zengin (ER-, PR-, HER-2+) ve
- 4) Bazal benzeri (üçlü negatif: ER-, PR-, HER-2-).

Moleküler alt tiplere ilişkin özellikler Tablo 6'da verilmiştir (57).

Tablo 6. Meme Kanseri Moleküler Alt tipleri

Alt tipler	İmmünohistoloji	Prognoz	Özellikler
Luminal A	ER (+) , PR (+) HER-2 (-)	İyi	En yaygın alt türdür. Genellikle düşük dereceli, erken evrelerde teşhis edilir, SERM'ler ve aromataz inhibitörleri gibi hormon tedavilerine yanıt verir, en düşük tekrarlama oranı olan tür.
Luminal B	ER (+) , PR (+) HER-2 (+/-)	Göreceli iyi	Daha yüksek dereceli olma eğilimindedir ve Luminal A'dan daha sık tekrarlama eğilimindedir.
HER-2 (+)	ER (-) , PR (-) HER-2 (+)	Kötü	Bazı tümörlerde anti-Her2 monoklonal antikorlara yanıt varken bazı tümörler yanıt vermez, bazılarında ise anti-HER-2 monoklonal antikorlara direnç gelişebilir.
ÜNМК (üçlü negatif meme kanseri)	ER (-) , PR(-), HER-2 (-)	Kötü	Siyahi kadınlarda daha yaygın, tanı yaşı daha genç, hormon tedavisine ve anti-HER-2 tedavilere uygun değil , yüksek nüks oranları ve agresif tümör davranışı

2.6. MEME KANSERİNDE PROGNOZA ETKİ EDEN 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 (85). Meme kanseri hastalarında, 5 yıllık nüksüz sağ kalım (RFS) %65 ila %80 ve 10 yıllık genel sağ kalım (OS) %55 ila %96 arasındadır (86).

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. (88)

2.6.1.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 (87).

2.6.2. 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 (88).

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 hastalıksız 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 (her ikisi de $p<0.001$) (89).

Sonuç olarak aksiller lenf nodu, nüksün son derece önemli bir göstergesi olmaya devam etmektedir.

2.6.3. Grad (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 (84). Nottingham kombine histolojik derecelendirme sistemi ile saptanan histolojik grad prognostik önem taşımaktadır. Güçlü bir prognostik gösterge olan histolojik derece ve morfoloji, moleküler özelliklerle ilişkilidir (90, 91). 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 (92, 93).

2.6.4. Lenfovasküler İnvazyon

Lenfovasküler invazyon (LVI), memede endotelial kaplı belirli bir boşlukta (ya lenfatik damarlar ya da kan damarları) bulunan karsinom hücreleri olarak tanımlanır (94, 95). 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'nun aksiller nodal metastaz, uzak metastaz ve ölüm riskinin artmasında bir belirteç olduğunu göstermiştir (96-98). Bunun dışında bazı çalışmalarda ise, LVI 'nun 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 (99).

LVI'nun NAK ile tedavi edilen meme kanseri hastalarında prognostik bir belirteç olarak rolü belirsizliğini korumaktadır. Bazı çalışmalar, LVI'nun kemoterapiye dirençli kanserler ile ilişkili olduğunu ve kor biyopsilerde bulunmamasının pCR ve daha iyi sağ kalım ile ilişkili olduğunu göstermiştir (100). Bununla birlikte, az sayıda çalışma adriamisin ve taksan bazlı NAK rejimleri ile sağ kalımın bağımsız bir belirleyicisi olarak LVI'nun 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. ÜNМК ve LVI pozitif olan alt tipler genel olarak en kötü prognoza sahiptir (101).

2.6.5. 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 (102).

Luminal A alt tipi, düşük dereceli kanserlerle önemli ölçüde ilişkilidir (103). 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 (65).

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 (104). 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 sahip olduğu bulunmuştur (105).

HER-2 reseptör ailesi ve bunlarla ilişkili sinyal iletim yolları, hücre büyümesi ve hayatta kalmasında baskın bir rol oynar. HER-2 amplifikasyonunun meme kanserinde kötü prognoz ile ilişkili olduğu bilinmektedir (106). 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 (107).

ÜNMK, heterojen bir meme kanseri türüdür ve bazal benzeri meme kanseri alt tipi ile kısmen örtüşen özelliklere sahiptir (108). Agresif bir biyolojik seyir gösteren ÜNMK, diğer alt tiplerle karşılaştırıldığında nüks, viseral metastazlar ve ölümle güçlü bir şekilde ilişkilidir (109). Meme kanserinin HER-2 pozitif ve üçlü negatif alt tipleri daha kötü bir prognoza sahiptir ve 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 (65).

2.7. TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Metastatik olmayan meme kanseri için tedavinin ana hedefi, tümörün negatif cerrahi sınırlarda tamamen rezeke edilmesidir. Metastatik olmayan meme kanseri için lokal tedavi, cerrahi rezeksiyon ve aksiller lenf nodlarının örneklenmesi veya diseke edilmesini içerir (110).

Sistemik tedavi, neoadjuvan, adjuvan veya her ikisini birden içerecek şekilde olabilir. Meme kanserinde tümör özellikleri ve hastalığın evresi, sistemik kemoterapi, endokrin tedavi veya HER-2 hedefli tedavi önerisini belirleyen ana faktördür. Meme kanseri alt tipleri, tedavi seçimini yönlendirmektedir (110).

2.7.1. Neoadjuvan Kemoterapi

NAK, meme kanserinde yaygın kullanılan bir tedavi yöntemi olarak, cerrahi tedavi öncesi meme kanserinin sistemik tedavisi olarak tanımlanır. NAK, lokal olarak ilerlemiş veya ameliyat edilemeyen meme kanserinin operabl hale getirilmesi için cerrahi öncesi uygulanan sistemik bir tedavi yaklaşımı olarak geliştirilmiştir (111). Güncel durumda NAK, erken evre operabl meme kanserli hastalarda tümör boyutunun küçültülmesiyle meme koruyucu cerrahi yapılabilme

oranını artırmak, subklinik mikro metastazların daha hızlı tedavi etmek pCR elde edilemeyen olgularda adjuvan tedaviyi yönlendirmek için uygulanmaktadır. (112).

Neoadjuvan tedavi gören hastalarda klinik tedavi kararlarını planlamak için tümör histolojisi, derecesi, evresi ve östrojen, progesteron ve HER-2 ekspresyonunun göz önüne alınması gerekir. Kemoterapi rejimi seçimi hastalığın evresine ve alt tipine uygun olarak planlanır.

Güncel kılavuzlarda, klinik olarak lenf nodu pozitif ve/veya en azından T1c hastalığı olan HER-2 pozitif ve ÜNMK olan hastalara NAK önerilmektedir. (113, 114).

pCR, NAK'dan sonra memede ve koltuk altı lenf düğümlerinde invaziv kanserin olmaması anlamına gelir (115). pCR elde edilmesinin, özellikle agresif tipli meme kanseri alt tipine sahip hastalarda daha iyi ve uzun vadeli sonuçlarla ilişkili olduğu bulunmuştur (111). pCR, ÜNMK ve/veya HER-2+ alt tipler için güçlü bir prognostik gösterge olmasına rağmen, tüm moleküler alt tiplerde genel sağ kalım sonuçlarıyla bir ilişki gösterir (112, 116). pCR, meme kanseri prognozuyla ilişkilidir ve tümör alt tipine göre sonuçlar değişmektedir. En yüksek yanıt, daha yüksek riskli tümör biyolojisinde oluşmaktadır. Hormon reseptörü pozitif (HR+)/HER2-, %7-%15; hormon reseptörü pozitif (HR+)/HER2+, %30 – %40; hormon reseptörü negatif (HR-)/HER2+, %50-70; üçlü negatif meme kanserinde ise (ÜNMK), %25-%30 oranında patolojik tam yanıt görülmektedir (112, 116).

2.7.2. Endokrin Tedavi

Meme kanseri alt tiplerinin yaklaşık olarak üçte ikisi, hormon reseptörlerinin (HR+) varlığı ve HER-2 aşırı ekspresyonunun olmaması ile tanımlanan endokrin tedaviye duyarlı olarak tümörler olarak sınıflandırılır (117). HR+/HER2- olan alt tip 50 yaşın altındaki kadın hastalar arasında vakaların %65'ini ve 50 yaş üzerindeki hastalar arasında vakaların %75'ini oluşturmaktadır (118).

ER reseptör bağlanması, reseptör tarafından düzenlenen bir transkripsiyonu uyarır. Bu sayede tümör hücresinin büyümesini ve çoğalmasını teşvik etmektedir. ER+/HER2- tümörler için hormon hedefli tedaviler östrojen üretimini engeller, ER sinyalini kesintiye uğratar veya ER tarafından düzenlenen sinyal veya proliferasyon yollarını değiştirir (119).

Erken evre HR+ meme kanseri için adjuvan endokrin tedavi, hastalıksız sağ kalımı ve genel sağ kalımı iyileştirir. Postmenopozal kadınlarda aromataz inhibitörlerinin (AI), tek başına veya tamoksifenden sonra verilmesiyle hastalıksız sağ kalım ve meme kanserine özgü mortalitede iyileşme gösterilmiştir (120).

Premenopozal hastalarda en az 5 yıl süreyle adjuvan tamoksifen kullanımı standart tedavidir. Tamoksifen, östrojenin östrojen reseptörüne bağlanmasını yarışmalı olarak engelleyen, hem menopoz öncesi hem de menopoz sonrası kadınlarda etkili olan seçici bir östrojen reseptör modülatörüdür. Aromataz inhibitörleri (anastrozol, eksemestan ve letrozol), androjenlerin östrojene

dönüşümünü engelleyerek dolaşımdaki östrojen seviyelerini düşüren ilaçlardır ve menopoz sonrası hastalarda meme kanserinin tedavisinde kullanılır (121). Tamoksifene kıyasla adjuvan tedavideki yararları ve tamoksifen ile ilişkili tromboembolik riskler ve endometrial kalınlaşma ve kanama risklerinden dolayı, yaşlı kadınlarda aromataz inhibitörleri (AI) tercih edilir. Bununla birlikte, kardiyovasküler komplikasyonlar veya kemik kaybı riski taşıyan ve toksisite nedeniyle aromataz inhibitörlerini tolere edemeyen hastalar için tamoksifen alternatif bir tedavidir (122).

Yüksek riskli hastalarda nüks riski daha fazla olduğundan, antiöstrojenik tedaviye over supresyonu veya ablasyonunun eklenmesinin yararı gösterilmiştir. Gonadotropin salgılayan hormon analoglarının uygulanmasıyla geri dönüşümlü ovaryen supresyon sağlanabilir (123).

Postmenopozal kadınlarda adjuvan endokrin tedavi için farklı tedavi yöntemleri vardır. Hastanın tercihleri ve öngörülen toksisite profiline göre her hasta için farklılık gösterir. AI'leri ve tamoksifenin toksisite profili birbirinden farklıdır. AI'leri iskelet ve kas sistemiyle ilgili semptomlar, osteoporoz ve artmış kemik kırıkları riski taşır (124, 125). Tamoksifen, artan tromboembolik olay riski ve endometrial kanser riskinde küçük ama önemli bir artış ile ilişkilidir (126). AI'leriyle 5 yıla kadar uzatılmış tedavinin, nüksleri daha da azalttığı gösterilmiştir (127). Tedaviyi 5 yılın sonrasına uzatma kararı, bu tedavinin yararları ve yan etkileri gözetilerek verilmelidir. AI'leriyle tedavi edilen kadınlar, tamoksifen ile tedavi edilen kadınlara kıyasla daha fazla artmış kardiyovasküler olay riski taşır.

Erken evre HR+/HER2- meme kanserli hastalarda uzak nüks riskini en aza indirmek için son yıllarda yeni tedaviler geliştirilmiştir (128). Sikline bağımlı kinaz (CDK) 4/6 inhibitörleri, hücre döngüsü boyunca ilerlemeyi engelleyerek tümör hücrelerinin çoğalmasını engelleyen tedavi ajanlarıdır (129). Siklin bağımlı kinazlar, hücre döngüsünün ilerlemesini düzenler. CDK4/6'nın oral inhibitörlerinin, metastatik, hormona duyarlı HR+/HER2-negatif meme kanserinde endokrin tedavi ile birleştirildiğinde yanıt oranlarını artırdığı ve hastalık kontrolünü uzattığı gösterilmiştir (130). Bu nedenle meme kanseri tedavisinde siklin bağımlı kinazlara karşı geliştirilecek tedaviler umut verici olarak kabul edilir (131, 132). Erken evre meme kanserinde ise adjuvan endokrin tedaviye abemasiklib eklenmesinin invaziv hastalıksız sağ kalıma katkısı saptanmıştır (133).

Neoadjuvan hormon tedavisi (endokrin tedavi), hormon reseptörü pozitif meme kanseri tedavisinde kullanılabilen bir diğer tedavi yöntemidir (134).

2.7.3. Cerrahi Tedavi

Meme kanseriyle takipli hastalar için primer tümöre cerrahi yaklaşım, tümörün ve memenin büyüklüğüne ve multifokal hastalık olup olmasına bağlı olarak değişir. Seçenekler arasında meme koruyucu cerrahi veya mastektomi yer alır (135).

Meme koruyucu tedavi, meme koruyucu cerrahi (MKC) ve radyoterapiden (RT) oluşur. MKC, erken dönem meme kanseri hastalarının çoğunluğu için tercih edilen lokal bir tedavi seçeneğidir (70). Meme koruyucu cerrahinin hedefi,

mastektomi ile benzer sağ kalım avantajını sağlamanın yanı sıra kozmetik olarak kabul edilebilir sonuçlara ulaşmaktır. Böylece invaziv meme kanseri olan hastaların onkolojik sonuçtan ödün vermeden organ korunmasına olanak sağlanır. Başarılı bir meme koruyucu tedavi, tümörün negatif cerrahi sınırlarla cerrahi olarak çıkarılmasını içermelidir. (135).

MKC'nin kontrendikasyonları arasında; meme görüntülemesinde yaygın şüpheli mikro kalsifikasyonların varlığı, negatif cerrahi sınırın elde edilemeyeceği olgular, kozmetik sonuçların tatmin edici olmayacağı olgular, skleroderma gibi bazı bağ doku hastalıkları ve memeye daha önceden radyoterapi uygulanması yer alır (136).

Meme kanseri hastalarında sentinel lenf nodu haritalama (SLNH) ve sentinel lenf nodu biyopsisinin (SLNB) temel amacı aksiller evrelemedir. Doğru lenf nodu evrelemesi, meme kanserli hastalarda hem prognoz hem de tedavi için esastır. Sentinel lenf nodları, primer tümörden doğrudan lenfatik drenajı olan düğümlerdir (137). Erken evre meme kanserinde, görüntüleme yöntemlerinin hiçbirisi lenf nodu metastazlarını tespit edecek kadar tanısal değildir. Sentinel lenf nodu biyopsisi, koltuk altı lenf nodlarını taramak ve bölgesel lenf nodlarında metastazı belirlemek için kullanılan güvenilir bir yöntemdir (138). SLNB ile sitolojik veya histolojik aksiller lenf nodu durumu bilinmeyen ve erken evre biyopsi ile kanıtlanmış meme karsinomu olan hastalar için aksiller lenf nodu diseksiyonuna (ALND) ihtiyaç kalmadan hastalık evresi belirlenmesini sağlar (138).

2.7.4.Radyoterapi

Meme kanserinde radyasyon tedavisi, tüm memeye veya memenin bir kısmına (lumpektomi sonrası), göğüs duvarına ve bölgesel lenf düğümlerine uygulanabilir. MKC sonrası tüm meme radyoterapisi, meme koruyucu tedavinin standart bir bileşenidir (139). Postmastektomi radyasyon tedavisi (PMRT), lokal rezeksiyon ve ALND sonrası meme kanserinin adjuvan tedavisinde uygulanır. PMRT, göğüs duvarı ve sıklıkla supraklaviküler veya infraklaviküler lenf düğümlerinin yanı sıra internal meme düğümlerinin tedavisini de içerir (140). Kısmi meme radyoterapisi ağırlıklı olarak 50 yaş ve üstü düşük riskli hastalarda uygulanabilecek bir tedavi şeklidir (141, 142).

Radyoterapi sırasında ve sonrasında çeşitli yan etkiler görülebilmektedir. Tüm memeyi kapsayan radyoterapi, nadir de olsa, tedavi edilen deri, kas ve iç organları kapsayan akut yan etkilerle ilişkilidir. Bunlar kolda ödem, meme derisi fibrozisi, kolda azalmış hareket açıklığı ve pnömonidir. Ek olarak kardiyotoksisite, akciğer hasarı ve sekonder maligniteler gibi tedaviden yıllar sonra ortaya çıkabilen uzun vadeli komplikasyonlara neden olabilir.

3. SARKOPENİ

3.1.SARKOPENİ TANIMI, EPİDEMİYOLOJİSİ VE KLİNİK

BULGULARI

Sarkopeni, kelime anlamı olarak; et, kas (sarko-, sárks sarkós, σαρκο'dan gelen kompozisyon ögesi) ve kayıp, yoksulluk (penia, πένια) sözcüklerinden köken alan Yunanca bir terimdir (143). 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 (9).

Sarkopeni, 1989'da Irwin H. Rosenberg tarafından yaşlanmayla ilişkili olarak kas kütlesindeki azalma olarak tanımlanmıştır (144). Sarkopeni prevelansı, 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 (145).

2016'dan beri DSÖ, Uluslararası İstatistiksel Hastalık Sınıflandırması ve İlgili Sağlık Sorunları (ICD) tanımlamasıyla, sarkopeniyi bir hastalık olarak kabul eder ve tanı kodu ICD-10-CM (M62.84) olarak belirtilir (146).

Avrupa Yaşlılarda Sarkopeni Çalışma Grubu olarak bilinen EWGSOP, sarkopeni teşhisi için hem düşük kas kütlesi hem de düşük kas fonksiyonunun birlikte kullanılmasını önerir (147). 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.

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 (148).

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 (149-151).

Sarkopeni, akut veya kronik hastalıkların varlığı nedeniyle yaşamın erken dönemlerinde de ortaya çıkabilmektedir (148, 152). 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 (147). 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 (153).

3.2. SARKOPENİ TANISI VE ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

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.

Tablo 7. 2018 Sarkopeninin Operasyonel Tanımı

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

Muhtemel sarkopeni, 1. 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 (147).

Tablo 8. Sarkopeni Evreleri

EVRE	KAS KÜTLESİ	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 (154, 155). 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.

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 (156).

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 (157).

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 (157). Meme kanseri hastalarında, toraks ve abdomen BT veya PET/BT taramaları yaygın olarak tanı ve takipte kullanılan yöntemlerdir (12). 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 (158).

L3 düzeyindeki BT taramaları, kanser hastalarında sarkopeni ve adipoz doku tiplerini (deri altı, yüzeysel ve kaslar arası) ayırt etmek için altın standart görüntüleme yöntemi olarak kabul edilir (13, 14). 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 (159).

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 (157).

3.3. KANSER HASTALARINDA KAŞEKSİ VE SARKOPENİ

Kaşeksi, klinik olarak en yaygın olarak ağırlık, kas ve yağ dokusu kaybı ile tanımlanır (160). Kaşeksi terimi genellikle sarkopeni ile iç içe geçmiş şekilde kullanılır; ancak bunlar önemli ölçüde örtüşen ayrı durumları temsil etmektedir. Hem kaşeksi hem de sarkopeninin ayırt edici özellikleri, kas kaybı etrafında toplanır. Bu da iki durumun birbiri ile önemli ölçüde örtüşmesine izin verir. Bununla birlikte, sarkopeni ve kaşeksinin klinik tanımları, son yıllarda ayrı parametrelere odaklanacak şekilde gelişmiştir.

Kanser ilişkili kaşeksi, çok çeşitli tümör tiplerinde gelişebilir, ancak en yaygın olarak üst gastrointestinal sistem ve akciğer kanserlerinde görülür. Pankreas ve mide kanseri olan hastaların %83'ünde ve akciğer kanseri olanların %60'ında kansere bağlı kaşeksi görülmektedir (161). Özefagus kanseri için neoadjuvan tedavi alan hastalarla ilgili 11 çalışmayı içeren sistematik bir meta

analizde, katılımcıların %15.4' ününde NAK sonrası sarkopeni geliştiği bulunmuştur (162). Mide kanserli hastaları içeren çok merkezli bir çalışmada, hastaların %14'ünde NAK sırasında yeni gelişen sarkopeni olduğu gösterilmiştir (163).

Solid organ malignitesi olan toplam 81.814 hastayı kapsayan ve 280 çalışmayı içeren bir meta analizde sarkopeni prevalansı %35.3 bulunmuştur (164). Özofagus kanseri, ürotelyal kanser, kolanjiyokarsinom, prostat kanseri, sarkomlar ve tiroid kanserinde %50'nin üzerinde sarkopeni prevalansı tespit edilmiştir. Baş ve boyun skuamöz hücreli karsinom, pankreas kanseri, akciğer kanseri, renal hücreli kanser ve yumurtalık kanserinde sarkopeni prevalansı %35 ile %50 arasında değişmektedir. Kolorektal kanser, mide kanseri, hepatoselüler kanser ve meme kanserinde, sarkopeni prevalansı %35'in altında bulunmuştur.

Sarkopeni onkolojide %35,3 prevalans ile sık görülen bir durumdur. Sarkopeni prevalansı, palyatif ortamda küratif ortama göre daha yüksektir. Sarkopeninin prevalansı, farklı tümörlerde farklı biyolojik özellikler ve hasta kaynaklı değişken faktörler nedeniyle farklılık gösterir.

3.4. MEME KANSERİNDE SARKOPENİ VE NEOADJUVAN KEMOTERAPİ

Sarkopeni, meme kanseri de dahil olmak üzere çeşitli solid malignitelerde kötü sağ kalım ile ilişkilidir. Meme kanserinde geleneksel prognostik faktörlere (yüksek histolojik derece, lenf nodu durumu, tümör boyutu) ek olarak yeni klinik

veya biyolojik belirteçlerin tanımlanması meme kanseri tedavisini iyileştirmeye yönelik devam eden araştırmaların ana hedefidir (165).

Meme kanseri hastalarında sarkopeni ile kemoterapiye bağlı toksisite gelişimi, hastalık progresyonu ve artmış mortalite arasında ilişki vardır. (11, 166-168). Sarkopeni veya azalmış kas kütlesi, onkolojide artan kemoterapi toksisitelerinin bir göstergesi ve tedavi etkinliğinin hassas bir erken belirteci olarak dikkat çekmektedir (168, 169). Meme kanseri hastalarında sarkopeni, artan toksisite insidansı ve daha hızlı tümör progresyonu ile ilişkili olarak kötü sağ kalımın bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Vücut kompozisyonunu değerlendiren bazı çalışmalar, sarkopeninin meme kanseri hastalarında ölüm riskini artırdığı sonucuna varmıştır (170).

Meme kanseri hastalarında sarkopeni prevalansı çeşitlilik gösterir. 4.858 hastayı kapsayan 13 çalışmanın dahil edildiği bir meta analizde meme kanseri hastalarında sarkopeni prevalansı %32 bulunmuştur (164).

NAK sırasında kas kütlesindeki değişiklikler ve bunların meme kanserli hastalarda prognoz üzerindeki etkileri hakkında literatürde sınırlı bilgi bulunmaktadır (171). Bazı araştırmalar, sarkopeninin çeşitli kemoterapi türlerine zayıf toleransın yanı sıra artan mortalitenin temel bir göstergesi olabileceğini göstermektedir (11, 169). Taksan bazlı kemoterapi alan meme kanseri hastalarında yapılan bir çalışmada, sarkopenili hastalarda, sarkopenisi olmayan hastalara kıyasla daha fazla kemoterapi ilişkili toksisite geliştiği ve daha hızlı hastalık progresyonu gösterdikleri saptanmıştır (172).

Neoadjuvan epirubisin ve siklofosfamid tedavisi gören meme kanseri hastalarında yapılan ayrı bir çalışmada, sarkopenisi olan hastalarda, sarkopenisi olmayanlara göre önemli ölçüde daha fazla yan etki görülmüştür (173). Ayrıca, kapesitabin tedavisi alan metastatik meme kanseri ve sarkopenisi olan hastalarda, sarkopenisi olmayan hastalara göre daha yüksek kemoterapi toksisitesi saptanmıştır (167).

Zhang ve arkadaşları tarafından 2020 yılında yapılan ve toplam altı çalışmayı içeren bir meta analizde sarkopenili meme kanseri hastalarının, sarkopenisi olmayan meme kanseri hastalarına göre daha kısa sağ kalıma sahip olduğu saptanmıştır (174).

3.5. OBEZİTE VE SARKOPENİ İLİŞKİSİ

Dünya Sağlık Örgütü, vücut kitle indeksini (VKİ) obeziteyi tanımlamak için kullanır. Buna göre VKİ, ağırlığın boyun karesine bölünmesi ile hesaplanır. $VKİ \geq 40.0$ kg/m² morbid obeziteye, 35,0- 39,9 kg/m² sınıf II obeziteye, 30,0 – 34,9 kg/m², sınıf I obeziteye karşılık gelmektedir ve 25,0-29,9 kg/m², fazla kilolu bireyleri ifade eder (175).

Vücut kompozisyonunun değerlendirilmesi, tipik olarak vücut yağının ve kas kütlesinin sayısal olarak ölçümünü tanımlar ve en yaygın olarak tıbbi görüntülemelerle değerlendirilir (157). Obezite ve klinik etkileri kapsamlı bir şekilde önceki araştırmalarda değerlendirilmişken son on yılda kas kütlesinin önemi daha çok ortaya konmuş ve klinik araştırmaların odak noktası haline gelmiştir (176).

Vücut ağırlığının ve kompozisyonun hasta sonuçları üzerindeki etkisi, meme kanseri çalışmaları alanında da önemli bir prognostik göstergedir. Önceki çalışmalar, VKİ yüksek olan meme kanserli hastaları daha kötü prognoz ile ilişkilendirmiştir (170, 177). Bazı çalışmalarda ise anlamlı ilişki saptanmamıştır. (178, 179). VKİ'nin etkisinin belirsizliği, muhtemelen, VKİ'nin yağ dokusu ve kaslar arasındaki farkı açıklayamaması ve dolayısıyla tam vücut kompozisyonunu değerlendirememesi gerçeğinden kaynaklanmaktadır. Aynı VKİ' ne sahip bireyler arasında visceral yağ, subkutan yağ ve iskelet kası oranları önemli ölçüde farklılık gösterebilmektedir (180). Bu nedenle, vücut kompozisyonunu tahmin etmek için daha doğru belirteçlere ihtiyaç vardır ve iskelet kasının ölçümü bunun için kullanılan yöntemlerden biridir (174). Obez hasta ile kas kitlesi düşük hasta ve bunun ikisini beraberinde bulunduran hasta (sarkopenik obez hasta) ayrımları hastalık takibinde prognoza etkileri nedeniyle büyük önem arz etmektedir.

Viseral obezite, karın boşluğunda visceral yağın aşırı birikimini ifade eder (181). Visceral yağ dokusunun yaş, cinsiyet, ırk ve eşlik eden tıbbi koşullara göre değişkenlik göstermesi nedeniyle kesin bir normal aralığı yoktur (182).

Sarkopenik obezite (SO), sarkopeninin visceral obezite ile birlikte olduğu bir durumdur. Visceral Yağ Dokuları (VYD), proinflamatuvar ve tümöröjenik özelliklere sahip yağ dokuları olarak kabul edilir (183). SMI (iskelet kası indeksi) (cm^2/m^2), boya göre normalize edilmiş (m^2 olarak ölçülen) iskelet kası alanı olarak tanımlanır.

Sarkopeni eşik değerleri, erkeklerde $SMI < 52.4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ve kadınlarda $SMI < 38.9 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ eşik değerleri kullanılarak literatürde yer almaktadır (184). Vıseral Obezite (VO) Doyle'un kanserde obezite üzerine yaptığı araştırmada tanımlandığı gibi; VYD (viseral yağ doku) erkeklerde $> 163.8 \text{ cm}^2$ ve kadınlarda $> 80,1 \text{ cm}^2$ olduğunda kabul edilir (185).

SO (sarkopenik obezite), Sandini tarafından önerildiğı gibi yüksek bir VFA/SMI (Viseral yağ dokusu alanı/ iskelet kası indeksi) oranı ile tanımlanmış olup sınır değerleri, erkeklerde > 2.8 ve kadınlarda > 2.4 olarak kabul edilir (186).

4. GEREÇ VE YÖNTEM

4.1. HASTA SEÇİMİ

Çalışmamız, tek merkezli, multidisipliner yürütülen retrospektif bir çalışmadır. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda, 2014-2021 yılları arasında, meme kanseri ile takip edilen, NAK uygulanmış olan, 18 yaşından büyük, ek malign hastalığı olmayan, lokal ileri evre ve erken evredeki 53 kadın hasta dahil edildi. Çalışmaya, 18 yaşından küçük olan, ek malignitesi olan, tanı anında metastatik olan ve gebe olan hastalar dahil edilmedi.

Hastaların demografik özellikleri, hastalık özellikleri, histopatolojik verileri, almış oldukları tedavi rejimleri hasta dosyaları ve hastane bilişim sistemi kullanılarak kayıt altına alındı. Hastaların NAK öncesi ve sonrası tüm vücut PET-BT görüntüleri üzerinden yapılan kas dokusu ve yağ dokusu ölçümleri 1. ve 2. ölçüm olarak numaralandırılarak karşılaştırıldı.

Patolojik değerlendirmeye ilgili, cerrahi örneklerde şu histopatolojik özelliklere dikkate alındı; tümörün histolojik karsinom tipi, Black'in nükleer derecesi (yüksek, orta, düşük), modifiye Bloom Richardson histolojik derecesi (yüksek, orta, düşük) ve ER, PR, Ki-67 yüzdesi, LVI durumu ve HER-2 ekspresyon durumu. İHK ile ER ve PR boyanması ≥ 1 olan olgular pozitif olarak kabul edildi. İHK ile HER-2 skoru 3+ olan olgular pozitif olarak kabul edilirken, HER-2 skoru 2+ olduğu durumlarda, gümüş in situ hibridizasyon kullanılarak

(FISH/SISH) HER-2 gen amplifikasyonu olup olmadığı doğrulandı. Buna göre hastalar HER-2 + ve HER-2 (-) olarak ayrıldı.

Amerikan Kanser Ortak Komitesi ve Uluslararası Kanser Kontrolü Tümör, Düğüm, Metastaz Birliği Meme Kanseri Evreleme Sistemi, neoadjuvan tedaviden sonraki evreyi belirlemek için "y"yi kullanır, bu nedenle neoadjuvan tedaviden sonraki klinik evre ycTN ve patolojik evre ypTN veya ypTNM ile gösterilir. Patolojik tam yanıtın en yaygın kabul gören tanımı, memede rezidüel invaziv hastalık olmamasını ve örneklenen aksiller düğümlerde ölçülebilir hastalık olmamasıdır (ypT0/is ypN0). Patolojik tam yanıt (pCR), NAK'ın tamamlanmasından sonra meme ve lenf düğümlerindeki tüm invaziv kanserin yokluğu olarak tanımlandı (ypT0ypN0) (112, 116, 187).

Çalışma protokolü Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 29.11.2021 tarih ve 132 karar numarası ile onaylanmıştır.

4.2. HASTA VERİLERİNİN TOPLANMASI

Hastaların verileri, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı arşivinden, her hastaya ait takip dosyaları ve Gazi Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Gazi Hastanesi'nde kullanılan hastane bilgi yönetim sistemi olan 'Nucleus' sistemi kullanılarak elde edildi. Hastaların tanı anındaki yaşları, ek hastalıklarının olup olmaması takipte geçen süreleri ay olarak, toplam sağ kalımları, nüks durumları, aldıkları kemoterapi türleri, tanı anındaki evreleri, cerrahi olup olmaması, tümöre ait histopatolojik özellikler, prognostik

biyobelirteçler, hastaların boy, kilo, vücut kitle indeksi, yüzey alanı ölçümleri, gibi veriler kayıt altına alındı.

4.3. GÖRÜNTÜLEME VE ÖLÇÜM ANALİZİ

Hastaların NAK öncesi ve sonrasına ait çeşitli vücut kas ve yağ doku ölçümleri yapıldı. Hastaların ölçümleri, klinik bilgilere kör olan, deneyimli bir Nükleer Tıp Uzmanı tarafından yapıldı. Görüntü analizi, otomatik AsanJ-Morfometri yazılımı kullanılarak elde edildi. AsanJ-Morfometri™, karın kas ve yağ alanını ölçmek için kullanılan ImageJ (Ulusal Sağlık Enstitüleri, Bethesda, ABD) için özel bir yazılımdır. AsanJ-Morfometri yazılımı araştırma amacıyla halka açıktır ve ‘<http://datasharing.aim-aicro.com/morphometry>’ adresinden indirilebilir. Bu web sitesinden yazılım, metin kılavuzu ve video kılavuzuna ücretsiz olarak erişilebilir (12).

Üçüncü lomber vertebra seviyesindeki BT taramaları, kanser hastalarında sarkopeniyi belirlemek ve adipoz doku tiplerini (deri altı, visceral ve intramusküler) ayırt etmek için altın standart olarak kabul edilir (13, 14). Ölçüm için kullanılan Hounsfield birim değerleri kas için ‘-29 ile 150’, deri altı yağ doku için ‘-190 ile -30’ ve visceral yağ doku için ‘-150 ile -50’ arasında değişir. Visceral yağ dokusu alanı (VFA) ve deri altı yağ dokusu alanı (SFA) da yağ dokusu eşikleri -190 ila -30 Hounsfield birimi kullanılarak sınırlandırılmıştır (12).

Assan J Morfometri yazılımı kullanılarak hastaların NAK öncesi ve sonrası PET-BT görüntülerinden toplam vücut yağ alanı (TFA), subkutan doku yağ alanı (SFA), visceral yağ doku alanı (VFA), toplam abdominal kas alanı

(TAMA), kas içindeki yağ doku alanı (MFA), ölçümleri yapıldı. Ölçüm yapılırken L3 vertebranın alt son plaka seviyesine ait kesit görüntüsü seçildi. İskelet kası ve yağ dokusu alanlarını ölçmek için ilgili bölgelerin etrafına ilgi alanları çizildi (karın çevresi, karın kaslarının dış ve iç çevresi ve viseral yağ) (188). Hesaplanan yağ doku parametreleri (cm²) cinsinden ifade edildi. Ek olarak iskelet kası indeksi hesaplandı.

İskelet kası indeksi (SMI, cm²/m² cinsinden), seçilen kesite dahil olan toplam iskelet kas alanının (psoas, paraspinal, transversus abdominis, rektus abdominis, kuadratus lumborum ve iç ve dış oblikler) hastanın boyunun karesine bölünmesiyle hesaplandı.

Sarkopeni tanımı için eşik değeri olarak, Prado ve arkadaşlarının kadınlar için kullandığı SMI eşik değeri (SMI <38,9 cm²/m²) kullanıldı (184). Çalışmamızda SMI değerleri, bu eşik değerinin altında kalan hastalar sarkopenik olarak tanımlandı.

Viseral Obezite (VO) tanımlanırken Doyle ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmaya paralel olarak, VFA (viseral yağ doku) ölçümü için 80,1 cm² eşik değer olarak kabul edildi (185). Çalışmamızda VFA değeri, bu eşik değerinin üstünde kalan hastalar için viseral obezite varlığı kabul edildi.

SO (sarkopenik obezite), için Sandini ve arkadaşları tarafından tanımlanan şekilde eşik değer olarak '2.4' kabul edildi (186). Çalışmamızda VFA/SMI oranı, bu eşik değerinin üzerinde kalan hastalar sarkopenik obez olarak tanımlandı.

Literatürde TFA, SFA, TAMA, MFA için kesin olarak belirlenmiş eşik değerlerin bulunmaması nedeniyle, çalışmamızda hasta grupları için bu parametreler tedavi öncesi ve sonrası median eşik değerleri belirlenerek sınıflandırıldı. Buna ek olarak sarkopeni, viseral yağ doku (VFA) ve sarkopenik obezite (SO: VFA/SMI için literatürde tanımlanmış eşik değerler dışında hasta popülasyonumuzun özelliklerini yansıtacak şekilde SMI, VFA, VFA/SMI değerleri medyan eşik değerlerine göre sınıflandırılmıştır.

Ölçüm yapılan kas ve yağ doku alanları medyan eşik değerlerine göre şu şekildedir : NAK öncesi toplam yağ doku alanı (TFA-1) (medyan eşik değer:383.33), NAK sonrası toplam yağ doku alanı (TFA-2) (medyan eşik değer: 342.62), NAK öncesi subkutan yağ doku alanı (SFA-1)(medyan eşik değer: 212.81) , NAK sonrası subkutan yağ dokusu alanı (SFA-2) (medyan eşik değer: 187.02) , NAK öncesi toplam abdominal kas alanı (TAMA-1) (medyan eşik değer: 98.28), NAK sonrası toplam abdominal kas alanı (TAMA-2) (medyan eşik değer:94.38) , NAK öncesi kas içindeki yağ doku alanı (MFA-1) (medyan eşik değer: 23.93), NAK sonrası kas içindeki yağ doku alanı (MFA-2) (medyan eşik değer: 26.97), NAK öncesi viseral yağ dokusu alanı(VFA-1) (medyan eşik değeri:124,09), NAK sonrası viseral yağ dokusu alanı(VFA-2) (medyan eşik değer: 131.58), NAK öncesi iskelet kası indeksi (SMI-1) (medyan eşik değere göre: 38.67), NAK sonrası iskelet kası indeksi (SMI-2) (medyan eşik değere göre: 36.82), NAK öncesi sarkopenik obezite (viseral yağ doku alanı/iskelet kası indeksi) (VFA/SMI-1)(medyan eşik değere göre: 3.07), NAK sonrası sarkopenik

obezite (VFA/SMI-2) (medyan eşik değere göre: 3.56) alt ve üst değerlerine göre ölçümlerle sınıflandırılmıştır.

Hastaların PET-BT arşiv taraması yapıldığında, 53 hastanın 26 'sının tedavi öncesine ait ve 33'ünün tedavi sonrasına ait görüntülerine erişilebildi. Erişilebilen görüntülemelerden elde edilen ölçümlerle hastalar gruplandırıldı.

4.4. İSTATİKSEL ANALİZ

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS (Statistical Package Social Sciences) 22.0 istatistik paket programı kullanıldı. Sürekli ve kesikli sayısal veriler aritmetik ortalama ($\bar{X}$) ve standart sapma (SS), minimum değer ve maksimum değer ile değerlendirilirken kategorik veriler sayı ve yüzdeler ile değerlendirildi.

Gruplar arasında parametrik test istatistiği varsayımlarının, tüm sürekli ve kesikli sayısal değişkenler yönünden farkın önemliliği ve parametrik test istatistiği varsayımlarının sağlanmaması sebebiyle, sürekli ve kesikli sayısal değişkenler yönünden gruplar arasındaki farkın önemliliği Mann Whitney U testi ile değerlendirildi.

Kategorik verilerin analizlerinde aksi belirtilmedikçe Pearson'un χ^2 testi kullanılmıştır. 2x2'lik çapraz tablolarda gözelerin en az $\frac{1}{4}$ 'ünde beklenen frekansın 5'in altında olması durumunda söz konusu kategorik veriler Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testiyle değerlendirilmiştir.

Genel sağ kalım üzerinde etkili olabileceği düşünülen olası tüm değişkenlerin tek değişkenli etkileri Cox'un oransal hazard regresyon modelleri ile incelenmiştir. Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda $p < 0,05$ olarak saptanan tüm değişkenler aday risk faktörleri olarak çok değişkenli Cox'un oransal hazard modeline dahil edilmiştir. Çok değişkenli Cox'un oransal regresyon analizinde backward LR metodu kullanılmıştır. Hem tek değişkenli hem de çok değişkenli analizlerde her bir değişkene ait hazard oranı (HR), %95 güven aralıkları (GA) ve Wald istatistikleri hesaplanmıştır.

Patolojik tam yanıt üzerinde etkili olabileceği düşünülen olası tüm değişkenlerin tek değişkenli etkileri tek değişkenli lojistik regresyon modelleri ile incelenmiştir. Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda $p < 0,05$ olarak saptanan değişken olmaması sebebiyle çok değişkenli lojistik regresyon modeli uygulanmamıştır. Tek değişkenli istatistiksel analizlerde her bir değişkene ait odds oranı (OR), %95 güven aralıkları (GA) ve Wald istatistikleri hesaplanmıştır.

Sarkopeni, tanı anındaki VFA medyan, tanı anındaki TAMA medyan, NAK sonrası VFA medyan ve NAK sonrası sarkopenik obezite için genel sağ kalım sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı değişim olup olmadığı Log Rank testi kullanılarak Kaplan-Meier sağ kalım analizi ile değerlendirilmiştir.

Bütün istatistiksel analizlerde önemlilik seviyesi olarak $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

5. BULGULAR

5.1.DEMOGRAFİK VERİLER

Çalışmaya 53 hasta dahil edildi. Buna göre hastaların tamamı kadındı. Hastaların yaş aralığı incelendiğinde, en genç hasta 26 yaşında en yaşlı hasta 84 yaşında idi. Medyan yaş ortalaması 50,55 +/-13,7 'dir. Hastalar tanı anından itibaren izlemde geçen takip sürelerine bakıldığında, ortalama takip süresi 43,38 ±25,15 (12-147 ay) ay idi. Hastalara ait demografik özellikler tablo 9'da verilmiştir.

Hastaların vücut kitle indeksine göre dağılımları bakıldığında 31 hasta (hasta grubunun %59,6 'sı) VKİ; 30 kg/m² altında normal kiloda iken, 21 hastanın (%40,4'ü) VKİ, 30 kg/m² üzerinde obez idi. Çalışmaya dahil edilmiş olan 1 hastanın antropometrik vücut ölçümleri verisine ulaşılamadı.

Hasta grubunun 24'ünün (%45,3) komorbiditesi yoktu. 29 (%54,7) hastanın ise komorbiditesi vardı. Takip süresi boyunca hastaların 33'ü (%62,3 oranla) sağ iken, 20 hasta (%37,7 oranında) öldü. 13 (%25) hastada takipte nüks saptandı.

NAK ve cerrahi sonrası hastaların 15'inde (%28.3 oranla) pCR'a ulaşıldı. Hastaların sadece 1'ine hastanın kendi isteği ve komorbideteleri nedeniyle cerrahi tedavi uygulanmadı. Hastaların tanı konulduğunda performans skoru Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans skalası ile sınıflandırıldı. ECOG performans skalasında 0 normal sağlık durumunu 5 ise ölümü ifade eder.

Düşük puanlar genel durumun iyiliğini ifade ederken yüksek puanlar kötü prognozu gösterir. Buna göre 10 hastanın performans skoru ECOG 1 iken, 43 hastanın performans skoru ECOG 0 olarak belirlendi.

Tablo 9. Hastaların demografik özellikleri

(n:53)		n	(%)
Tanı Yaşı, $\bar{X} \pm SS$ (minimum-maksimum)		50,55 $\pm$ 13,71 (26-84)	
Takip Süresi, $\bar{X} \pm SS$ (minimum-maksimum)		43,38 $\pm$ 25,15 (12-147)	
Cinsiyet	Erkek	-	
	Kadın	53	(100,0%)
BSA, $\bar{X} \pm SS$ (min-maks)		1,76 $\pm$ 0,17 (1,40-2,03)	
VKİ Kategorisi	$\bar{X} \pm SS$ (min-maks)	28,92 $\pm$ 6,12 (19,10-45,10)	
	Normal (< 30)	31	(59,6%)
	Yüksek (≥ 30)	21	(40,4%)
Ek Hastalık	Yok	24	(45,3%)
	Var	29	(54,7%)
Sağ kalım	Yok	20	(37,7%)
	Var	33	(62,3%)
Nüks Durumu	Var	13	(25,0%)
	Yok	39	(75,0%)
Patolojik tam yanıt	Yok	38	(71,7%)
	Var	15	(28,3%)
Tutuluma	Sol	36	(67,9%)
	Sağ	16	(30,1%)
ECOG Performans Skoru	0	43	(81,1%)
	1	10	(18,9%)
<i>Sürekli veriler $\bar{X}$: Aritmetik Ortalama, SS: Standart Sapma ile değerlendirilmiştir. Kategorik veriler sayı (yüzde) ile değerlendirilmiştir.</i>			

5.2.TÜMÖR ÖZELLİKLERİ VE MOLEKÜLER ALT TİPLER

Çalışmaya dahil edilen 53 hastanın moleküler alt tipleri, NAK öncesi ve sonrası hastalık evrelerine göre dağılımları tablo 10’da yer almaktadır.

Hastaların histopatolojik özellikleri incelendiğinde; 49 (%92.4) hastanın invaziv duktal karsinom, 1 (%1.8) hastanın invaziv lobuler karsinom, 2 (%3.7) hastanın mikst invaziv mikropapiller karsinom, 1 (%1.8) hastanın skuamöz hücreli karsinom tanısı aldığı görüldü. Tanı anında 5 (%9.4) hastada grad 1, 19 (%35.8) hastada grad 2, 29 (%54.7) hastada grad 3 tümör saptandı.

1 hastada BRCA-1 mutasyonu tespit edildi.

Hastaların biyobelirteçlere göre dağılımları incelendi; hastaların 31 (%58,5)'inde östrojen reseptörü, 30 'unda (%56,6) progesteron reseptörü pozitifdir. 16 (%30,8) hastada lenfovasküler invazyon mevcuttu. 13(%24,5) hastanın Ki-67 yüzdesi %30'un altında bulundu. 40 (%75,5) hastanın Ki-67 yüzdesi %30'un üstünde bulundu. 15 (%28,3) hastada HER-2 pozitifliği saptandı.

Hastalar aldıkları kemoterapi türlerine ve kemoterapi ilişkili toksisitelerine göre şu şekilde dağılım gösterdi; 3 (%5,7) hastaya sadece antrasiklin bazlı kemoterapi rejimi, 35 hastaya (%66) antrasiklin ve taksan birlikte içeren kemoterapi rejimi, 15 hastaya (%28,3) anti-HER-2 hedefli monoklonal antikör içeren (trastuzumab veya pertuzumab) tedavi uygulandı. Hastalar kemoterapi ajanlarına bağlı yan etkiler açısından değerlendirildiğinde; 9 hastada (%17) nöropati, 3 hastada (%5,7) nötropeni, 1 hastada (%1,9) mukozit, 1 hastada (%1,9) karaciğer enzim düzeyinde yükselme saptandı. Hastaların 39'unda (%73,6) kemoterapi ajanları ile ilişkili toksisite gelişmedi. Hastaların hiçbirinde kemoterapiye bağlı grade 3 veya grade 4 toksisite gelişmedi.

Tablo 10. Hastaların moleküler alt tipleri, hastalık evreleri ve tümörlerin histopatolojik özellikleri

		n	(%)
Moleküler	Luminal A	5	(9,4%)
	Luminal B	23	(43,4%)
	HER-2+	15	(28,3%)
	ÜNМК	10	(18,9%)
Tanı anındaki Evre	2B	11	(20,8%)
	3A	17	(32,1%)
	3B	6	(11,3%)
	3C	19	(35,8%)
NAK Sonrası Evre	Evre 0	13	(24,5%)
	1A	7	(13,2%)
	1B	3	(5,7%)
	2A	13	(24,5%)
	2B	4	(7,5%)
	3A	8	(15,1%)
	3C	5	(9,4%)
Östrojen Reseptörü	Yok	22	(41,5%)
	Var	31	(58,5%)
Progesteron Reseptörü	Yok	23	(43,4%)
	Var	30	(56,6%)
Lenfovasküler İnvazyon	Yok	36	(69,2%)
	Var	16	(30,8%)
Ki67	Düşük ($\leq 30\%$)	13	(24,5%)
	Yüksek ($> 30\%$)	40	(75,5%)
HER-2 Durumu	Negatif	38	(71,7%)
	Pozitif	15	(28,3%)
CerbB-2 (boyanma skoru)	Yok	20	(37,7%)
	+1 boyanma	9	(17,0%)
	+2 boyanma	13	(24,5%)
	+3 boyanma	11	(20,8%)
<i>Kategorik veriler sayı (yüzde) ile değerlendirilmiştir.</i>			

5.3.GÖRÜNTÜLEME ANALİZİ

Çalışmaya dahil edilen 53 hastanın 26'sının tanı anındaki PET-BT görüntülemesinden vücut kas ve yağ dokusu alanlarına yönelik ölçümler yapıldı. NAK öncesi ve sonrasına ait PET-BT görüntülemesinde ölçüm yapılabilen

hastaların kas alanları ve yağ dokusunun çeşitli ölçümleri tablo 11’de gösterilmiştir.

Literatürde TFA, SFA, TAMA, MFA için kesin olarak belirlenmiş eşik değerlerin bulunmaması nedeniyle, çalışmamızda hasta grupları için bu parametreler tedavi öncesi ve sonrası medyan eşik değerleri belirlenerek sınıflandırılmıştır. Buna ek olarak sarkopeni, VFA ve VFA/SMI olarak hesaplanan sarkopenik obezite (SO) için literatürde tanımlanmış eşik değerler dışında hasta popülasyonumuzun özelliklerini yansıtacak şekilde SMI, VFA, VFA/SMI değerleri medyan eşik değerlerine göre sınıflandırılmıştır.

Ölçüm yapılan kas ve yağ doku alanları medyan eşik değerlerine göre şu şekilde sınıflandı: NAK öncesi TFA-1 (medyan eşik değer:383.33), NAK sonrası TFA-2 (medyan eşik değer: 342.62), NAK öncesi SFA-1(medyan eşik değer: 212.81) , NAK sonrası SFA-2 (medyan eşik değer: 187.02) , NAK öncesi TAMA-1 (medyan eşik değer: 98.28), NAK sonrası TAMA-2 (medyan eşik değer:94.38) , NAK öncesi MFA-1(medyan eşik değer: 23.93), NAK sonrası MFA-2 (medyan eşik değer: 26.97) NAK öncesi VFA-1(medyan eşik değeri:124.09), NAK sonrası VFA-2 (medyan eşik değer: 131.58), NAK öncesi SMI-1 (medyan eşik değere göre: 38.67), NAK sonrası SMI-2 (medyan eşik değere göre: 36.82), NAK öncesi sarkopenik obezite (VFA/SMI-1)(medyan eşik değere göre: 3.07), NAK sonrası sarkopenik obezite (VFA/SMI-2) (medyan eşik değere göre: 3.56) alt ve üst değerlerine göre ölçümlerle sınıflandırılmıştır.

Literatür referans değerlerine göre, NAK öncesi visceral obezite (VO-1)(literatürde eşik değere göre: 80.1), NAK sonrası visceral obezite (VO-2), NAK öncesi sarkopenik obezite (eşik değer:2.4) , NAK öncesi sarkopeni (eşik değer: 38.9) ölçümleri yapıp hastalar sınıflandırıldı. Tablo 11’de hastaların ölçümlere göre dağılımları referans eşik değerleriyle gösterilmiştir.

Tablo 11. Hastaların kas grupları ve yağ doku gruplarının NAK öncesi ve sonrası medyan değerlerine göre sonuçları

		n	(%)
NAK öncesi TFA-1	Düşük (<=383.33)	13	(50,0%)
	Yüksek	13	(50,0%)
NAK sonrası TFA-2	Düşük (<=342.62)	17	(51,5%)
	Yüksek	16	(48,5%)
NAK öncesi SFA-1	Düşük (<=212.81)	13	(50,0%)
	Yüksek	13	(50,0%)
NAK sonrası SFA-2	Düşük (<=187.02)	17	(51,5%)
	Yüksek	16	(48,5%)
NAK öncesi VFA-1	Düşük (<=124.09)	13	(50,0%)
	Yüksek	13	(50,0%)
NAK sonrası VFA-2	Düşük (<=131.58)	17	(51,5%)
	Yüksek	16	(48,5%)
NAK öncesi VO-1	Yok (<=80.1)	7	(26,9%)
	Var (>80.1)	19	(73,1%)
NAK sonrası VO-2	Yok (<=80.1)	9	(27,3%)
	Var (>80.1)	24	(72,7%)
NAK öncesi TAMA-1	Düşük (<=98.28)	13	(50,0%)
	Yüksek	13	(50,0%)
NAK Sonrası TAMA-2	Düşük (<=94.38)	17	(51,5%)
	Yüksek	16	(48,5%)
NAK öncesi MFA	Düşük (<=23.93)	13	(50,0%)
	Yüksek	13	(50,0%)
NAK sonrası MFA	Düşük (<=26.97)	17	(51,5%)
	Yüksek	16	(48,5%)
NAK öncesi SMI-1	Düşük (<=38.67)	13	(50,0%)
	Yüksek	13	(50,0%)
NAK sonrası SMI-2	Düşük (<=36.82)	17	(51,5%)
	Yüksek	16	(48,5%)
NAK öncesi VFA/SMI-1	Düşük (<=3.07)	12	(46,2%)

	Yüksek	14	(53,8%)
NAK sonrası (VFA/SMI-2)	Düşük (≤ 3.56)	16	(48,5%)
	Yüksek	17	(51,5%)
NAK öncesi sarkopeni	Var (< 38.9)	13	(50,0%)
	Yok (≥ 38.9)	13	(50,0%)
NAK sonrası sarkopeni	Var (< 38.9)	24	(72,7%)
	Yok (≥ 38.9)	9	(27,3%)
NAK öncesi sarkopenik obezite	Yok (≤ 2.4)	8	(30,8%)
	Var (> 2.4)	18	(69,2%)
NAK sonrası sarkopenik obezite	Yok (≤ 2.4)	9	(27,3%)
	Var (> 2.4)	24	(72,7%)
Viseral obezite değişimi	Yok	20	(90,9%)
	Var	2	(9,1%)
Sarkopeni değişimi	Yok	19	(86,4%)
	Var	3	(13,6%)
SO değişimi	Yok	20	(90,9%)
	Var	2	(9,1%)
<i>Kategorik veriler sayı (yüzde) ile değerlendirilmiştir.</i>			

NAK öncesi PET-BT görüntülemesine ulaşılabilen 26 hastanın kas ölçümleri, eşik değer olan SMI:38,9 cm²/m² referans alınarak sınıflandırıldı. Hastaların 13'ünün (%50) sarkopenik olduğu saptandı. Hastalar, sarkopeni varlığına göre demografik özellikleri açısından karşılaştırıldı. Sonuçlar tablo 12'de özetlendi. Sonuçlara göre, gruplar arasında demografik özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 12. Hastaların sarkopeni varlığına göre demografik özellikler açısından karşılaştırılması

		Sarkopeni Var (n:13)		Sarkopeni Yok (n:13)		P
		n	(%)	n	(%)	
Tanı Yaşı, $\bar{X} \pm SS$		51,85 $\pm$ 15,09		48,23 $\pm$ 14,24		0,536
Takip Süresi, $\bar{X} \pm SS$		50,54 $\pm$ 37,78		49,85 $\pm$ 25,28		0,957
Cinsiyet	Erkek	-		-		-
	Kadın	13	(100,0%)	13	(100,0%)	
BSA, $\bar{X} \pm SS$		1,72 $\pm$ 0,20		1,75 $\pm$ 0,18		0,690
VKİ Kategori	$\bar{X} \pm SS$	26,58 $\pm$ 5,99		28,96 $\pm$ 4,60		0,266
	Normal (< 30)	10	(76,9%)	7	(53,8%)	0,411
	Yüksek (≥ 30)	3	(23,1%)	6	(46,2%)	
Ek Hastalık	Yok	6	(46,2%)	7	(53,8%)	0,695
	Var	7	(53,8%)	6	(46,2%)	
Sağ kalım	Yok	8	(61,5%)	6	(46,2%)	0,431
	Var	5	(38,5%)	7	(53,8%)	
Nüks Durumu	Var	3	(23,1%)	7	(53,8%)	0,107
	Yok	10	(76,9%)	6	(46,2%)	
Patolojik tam yanıt	Yok	12	(92,3%)	9	(69,2%)	0,322
	Var	1	(7,7%)	4	(30,8%)	
Tutulum	Sol	8	(61,5%)	8	(61,5%)	0,999
	Sağ	5	(38,5%)	5	(38,5%)	
Performans Skoru	Ecog 0	12	(92,3%)	8	(61,5%)	0,160
	Ecog 1	1	(7,7%)	5	(38,5%)	
	Var	13	(100,0%)	13	(100,0%)	

Sürekli veriler $\bar{X}$: Aritmetik Ortalama, SS: Standart Sapma ile değerlendirilmiştir. Karşılaştırmalarda student testi uygulanmıştır. Kategorik veriler sayı (yüzde) ile değerlendirilmiştir. Karşılaştırmalarda ki kare veya fisher exact testi uygulanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastalar sarkopeni varlığına göre moleküler özellikleri ve hastalık evreleri açısından karşılaştırıldı. Sonuçlara göre, gruplar arasında moleküler özellikleri ve hastalık evreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Sonuçlar tablo 13'te verilmiştir.

Tablo 13. Hastaların sarkopeni varlığına göre moleküler özellikleri ve hastalık evreleri açısından karşılaştırılması

		Sarkopeni Var (n:13)		Sarkopeni Yok (n:13)		P
		n	(%)	n	(%)	
Moleküler alt tipleri	HR+	6	(46,2%)	7	(53,8%)	0,769
	HER-2+	5	(38,5%)	3	(23,1%)	
	ÜNМК	2	(15,4%)	3	(23,1%)	
Biyopsi	İnvaziv Duktal Karsinom	12	(92,3%)	11	(88,4%)	0,521
	İnvaziv Lobüler Karsinom	-		1	(7,7%)	
	Diğer	1	(7,7%)	1	(7,7%)	
Tümör Grade	Grade 1 ve 2	6	(46,2%)	7	(53,8%)	0,695
	Grade 3	7	(53,8%)	6	(46,2%)	
Östrojen Reseptörü	Yok	5	(38,5%)	6	(46,2%)	0,691
	Var	8	(61,5%)	7	(53,8%)	
Progesteron Reseptörü	Yok	6	(46,2%)	6	(46,2%)	0,999
	Var	7	(53,8%)	7	(53,8%)	
Lenfovasküler İnvazyon	Yok	8	(61,5%)	8	(66,7%)	0,999
	Var	5	(38,5%)	4	(33,3%)	
Ki-67	Düşük ($\leq 30\%$)	6	(46,2%)	3	(23,1%)	0,411
	Yüksek ($> 30\%$)	7	(53,8%)	10	(76,9%)	
	Negatif	10	(76,9%)	8	(61,5%)	
HER2	Pozitif	3	(23,1%)	5	(38,5%)	0,673

Çalışmaya dahil edilen hastaların sarkopeni varlığına göre kemoterapi türleri ve kemoterapi toksisitesi sonuçları açısından karşılaştırılma sonuçları tablo 14'te yer almaktadır. Sonuçlara göre, gruplar arasında kemoterapi türleri ve kemoterapi toksisitesi sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 14. Hastaların sarkopeni varlığına göre kemoterapi türleri ve kemoterapi toksisitesi sonuçları açısından karşılaştırılması

		Sarkopeni Var (n:13)		Sarkopeni Yok (n:13)		P
		n	(%)	n	(%)	
Kemoterapi Türleri	Antrasiklin	1	(7,7%)	0	(0)	0,411
	Antrasiklin+Taxan	7	(53,8%)	1	(7,69%)	
	Anti-HER2	5	(38,5%)	3	(23,1%)	
Kemoterapi Toksisitesi	Yok	11	(84,6%)	10	(76,9%)	0,999
	Var	2	(15,4%)	3	(23,1%)	

Kategorik veriler sayı (yüzde) ile değerlendirilmiştir. Karşılaştırmalarda ki kare veya fisher exact testi uygulanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların sarkopeni varlığına göre NAK öncesi ve sonrasına ait ölçüm değerlerinin karşılaştırılması tablo 15'te yer almaktadır. Hastalar NAK öncesi sarkopeni durumuna göre SMI için eşik değeri: 38,9 cm²/m² kullanılarak sınıflandırıldı. SMI 38,9 cm²/m² 'nin altında kalan hastalar sarkopenik kabul edildi.

Sonuçlara göre, sarkopenik olan hastalarda NAK öncesi TAMA sarkopenik olmayan hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p =0,006). Aynı şekilde NAK sonrası sarkopeni, sarkopenik olan hastalarda sarkopenik olmayan hastalara oranla, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p=0,001).

TAMA, NAK öncesinde sarkopenik olan hastalarda sarkopenik olmayan hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir. Bu, başlangıçta sarkopenisi olan hastalar için NAK sonrası toplam kas alanının düşük olması, sarkopenik olmayan hastalar için NAK sonrası toplam kas alanındaki düşüklük ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Aynı zamanda, tanı anında

sarkopenisi olmayan hastaların 3'ünün(%27,3) NAK sonrası sarkopenik olduğu izlendi. Tanıda sarkopenisi olan hastalar ile tanıda sarkopenisi olmayan hastalar NAK sonrası sarkopeni gelişimi yönünden kıyaslandığında tanıda sarkopenisi olanlarda görülme olasılığı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Diğer değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p:0,05).

Tablo 15. Hastaların sarkopeni varlığına göre tanı anındaki ve NAK sonrası medyan değerlerine göre ölçüm sonuçları açısından karşılaştırılması

		Sarkopeni Var (n:13)		Sarkopeni Yok (n:13)		p
		n	(%)	n	(%)	
NAK öncesi TFA-1	Düşük (≤ 383.33)	8	(61,5%)	5	38,5%	0,239
	Yüksek	5	(38,5%)	8	61,5%	
NAK sonrası TFA-2	Düşük (≤ 342.62)	7	(63,6%)	4	36,4%	0,201
	Yüksek	4	(36,4%)	7	63,6%	
NAK öncesi SFA-1	Düşük (≤ 212.81)	8	(61,5%)	5	38,5%	0,239
	Yüksek	5	(38,5%)	8	61,5%	
NAK sonrası SFA-2	Düşük (≤ 187.02)	7	(63,6%)	4	36,4%	0,201
	Yüksek	4	(36,4%)	7	63,6%	
NAK öncesi VFA-1 medyan	Düşük (≤ 124.09)	6	(46,2%)	7	53,8%	0,695
	Yüksek	7	(53,8%)	6	46,2%	
NAK sonrası VFA-2	Düşük (≤ 131.58)	6	(54,5%)	5	45,5%	0,670
	Yüksek	5	(45,5%)	6	54,5%	
NAK öncesi VO	No (≤ 80.1)	3	(23,1%)	4	30,8%	0,999
	Yes (>80.1)	10	(76,9%)	9	69,2%	
NAK sonrası VO-2	No (≤ 80.1)	3	(27,3%)	3	27,3%	0,999
	Yes (>80.1)	8	(72,7%)	8	72,7%	
NAK öncesi TAMA	Düşük (≤ 98.28)	10	(76,9%)	3	23,1%	0,006
	Yüksek	3	(23,1%)	10	76,9%	
NAK öncesi MFA	Düşük (≤ 23.93)	7	(53,8%)	6	46,2%	0,695
	Yüksek	6	(46,2%)	7	53,8%	
NAK sonrası MFA	Düşük (≤ 26.97)	6	(54,5%)	5	45,5%	0,670
	Yüksek	5	(45,5%)	6	54,5%	
NAK sonrası sarkopeni (SMI-2)	Var (<38.9)	11	(100,0%)	3	(27,3%)	0,001
	Yok (≥ 38.9)	0	(0%)	8	(72,7%)	
NAK öncesi sarkopenik obezite	Yok (≤ 2.4)	3	(23,1%)	5	(38,5%)	0,673
	Var (>2.4)	10	(76,9%)	8	(61,5%)	
NAK sonrası sarkopenik obezit	Yok (≤ 2.4)	3	(27,3%)	3	(27,3%)	0,999
	Var (>2.4)	8	(72,7%)	8	(72,7%)	
VO değişimi	Yok	10	(90,9%)	10	(90,9%)	0,999
	Var	1	(9,1%)	1	(9,1%)	
Sarkopeni değişimi	Yok	11	(100,0%)	8	(72,7%)	0,214
	Var	-	-	3	(27,3%)	
SO değişimi	Yok	11	(100,0%)	9	(81,8%)	0,476
	Var	-	-	2	(18,2%)	

Kategorik veriler sayı (yüzde) ile değerlendirilmiştir. Karşılaştırmalarda ki kare veya fisher exact testi uygulanmıştır.

5.4.PATOLOJİK TAM YANITA YÖNELİK TEK DEĞİŞKENLİ LOJİSTİK REGRESYON ANALİZİ

NAK sonrası 53 hastanın 15'inde (%28,3 oranla) patolojik tam yanıt elde edildi. Patolojik tam yanıtı etkileyen faktörleri araştırmak amacıyla tek değişkenli lojistik regresyon analizi uygulanmış olup analiz sonuçları tablo 16'da yer almaktadır. Patolojik tam yanıtı etkileyeceği düşünülen faktörler olarak; tanı yaşı, VKİ, BSA, komorbidite varlığı, NAK öncesi hastalık evresi, tümör derecesi, sarkopeni varlığı, durumu, Ki-67 düzeyi ($\leq$ %30 / $>$ %30), NAK öncesi ve sonrası VFA, NAK öncesi TAMA ve NAK sonrası sarkopenik obezite analize dahil edildi. Tek değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçlarına göre, değerlendirmeye alınan hiçbir faktörün patolojik tam yanıtı ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 16. Patolojik Tam Yanıt (pCR) için tek değişkenli lojistik regresyon analizi

	Wald	p	OR (95,0% CI for OR)
Tanı yaşı	1,197	0,274	0,974(0,931-1,021)
VKİ	0,005	0,941	0,996(0,902-1,100)
BSA	0,144	0,705	2,017(0,054-75,964)
Komorbidite	0,016	0,899	0,925(0,279-3,069)
Tanı anındaki evre (referans kategori: Evre 2)	0,007	0,932	1,067(0,241-4,715)
Tümör Grade (Grade 1 ve 2)	2,764	0,095	3,056(0,825-11,320)
Sarkopeni	1,940	0,164	0,188(0,018-1,997)
HER2 (ref kategori : pozitif)	0,260	0,610	0,714 (0,196-2,605)
ER (ref kategori : pozitif)	2,843	0,092	2,885 (0,842-9,882)
PR (ref kategori : pozitif)	0,833	0,362	1,752 (0,525-5,847)
Ki-67 ($<$ %30 vs $\geq$ %30) (ref kategori : $<$ %30)	1,346	0,246	2,648(0,511-12,727)
NAK öncesi VFA (ref kategori: düşük)	0,245	0,621	0,606(0,083-4,405)
NAK öncesi TAMA (ref kategori : yüksek)	1,940	0,164	0,188 (0,018-1,977)
NAK sonrası VFA (ref kategori :düşük)	0,081	0,776	0,800(0,172-3,728)
NAK sonrası sarkopenik obezite	0,228	0,633	0,667(0,126-3,526)

5.5.GENEL SAĞ KALIMA YÖNELİK REGRESYON ANALİZİ

Genel sağ kalımı etkileyen faktörleri araştırmak amacıyla tek değişkenli cox regresyon analizi uygulanmış olup analiz sonuçları tablo 17’de yer almaktadır. Genel sağ kalımı etkileyeceği düşünülen faktörler olarak; tanı yaşı, VKİ (vücut kitle indeksi), BSA (vücut yüzey alanı), komorbidite, NAK sonrası hastalık evresi, sarkopenik olma durumu, nüks varlığı, patolojik tam yanıt, moleküler alt tipler, NAK öncesi VFA, NAK öncesi TAMA, NAK sonrası VFA, NAK sonrası sarkopenik obezite ve NAK sonrası sarkopenik obezite kategorileri analize dahil edilmiştir. Tek değişkenli cox regresyon analizi sonuçlarına göre, istatistiksel olarak nüks varlığı, NAK sonrası VFA ve NAK sonrası sarkopenik obezitenin genel sağ kalımı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etkileyen faktörler olduğu saptandı ($p<0,05$).

Nüks saptananlarda ($HR=3,302$; %95 GA: 1,359-8,023 ve $p=0,008$), NAK sonrası VFA düzeyi yüksek olanlarda ($HR=3,278$; %95 GA: 1,143-9,401 ve $p=0,027$) ve NAK sonrası sarkopenik obezitesi olanlarda olanlarda ($HR=3,103$; %95 GA: 1,081-8,907 ve $p=0,035$) ölüm hızının istatistiksel anlamlı olarak arttığı saptandı. İncelenen diğer özelliklerin ise genel sağ kalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir etkisi görülmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 17. Genel Sağ Kalım İçin Tek Değişkenli Cox Regresyon Analizi

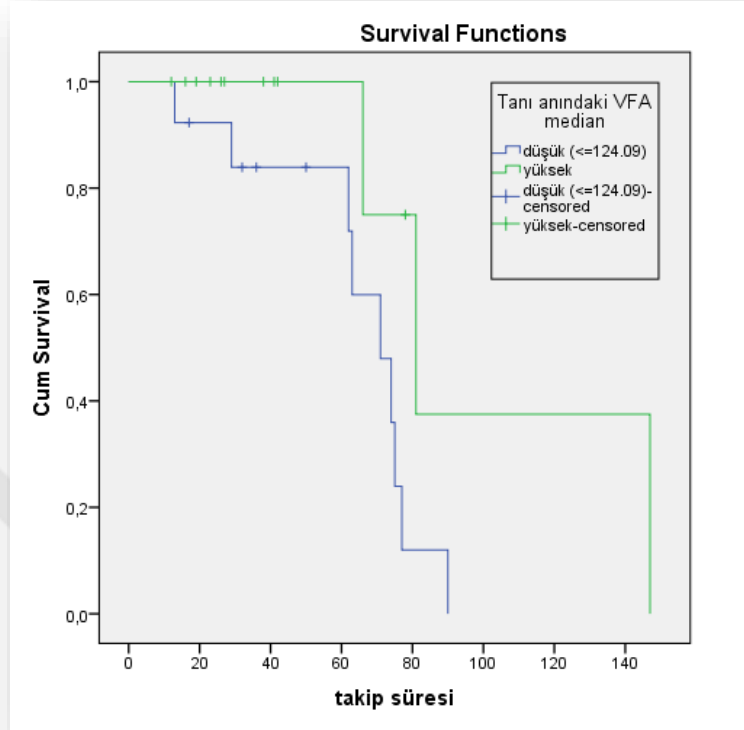
	Wald	p	HR (95,0% CI for OR)
Tanı yaşı	1,208	0,272	1,018 (0,986-1,051)
VKİ	1,169	0,280	0,958 (0,886-1,035)
BSA	0,670	0,413	0,309 (0,019-5,137)
Komorbidite (var)	0,597	0,440	1,439 (0,572-3,620)
Sarkopeni (var)	0,448	0,503	1,436 (0,498-4,143)
Nüks (var)	6,955	0,008	3,302 (1,359-8,023)
Patolojik tam yanıt(var)	0,628	0,428	0,640 (0,212-1,930)
Moleküler alt tipleri referans kategori			
Luminal A			
Luminal B	0,179	0,672	1,416 (0,283-7,098)
HER2+	0,287	0,592	1,564 (0,305-8,019)
ÜNMK	1,051	0,305	2,430 (0,445-13,263)
NAK öncesi VFA (referans kategorisi düşük)	3,251	0,071	2,939 (0,910-9,487)
NAK öncesi TAMA (referans kategorisi yüksek)	2,648	0,104	2,504 (0,829-7,566)
NAK sonrası VFA (referans kategorisi düşük)	4,878	0,027	3,278 (1,143-9,401)
NAK sonrası sarkopenik obezite	1,654	0,198	2,283 (0,649-8,032)
NAK sonrası sarkopenik obezite (medyan eşik değere göre)	4,430	0,035	3,103 (1,081-8,907)

Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda $p < 0,05$ olarak saptanan tüm değişkenler aday risk faktörleri olarak çok değişkenli regresyon modeline dahil edildi. Çok değişkenli cox regresyon analizinde backward LR metodu kullanıldı. En son adım sonucuna göre NAK sonrası yüksek VFA düzeyinin genel sağ kalım üzerinde en fazla etkiye sahip olduğu ve daha kötü genel sağ kalımla ilişkili olduğu saptandı ($p < 0,05$).

Tablo 18. Genel Sağ Kalım İçin Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi

		Wald	p	HR (95,0% CI for OR)
Adım 1	Nüks	0,487	0,485	1,462 (0,503-4,248)
	NAK sonrası yüksek VFA	0,265	0,607	1,882 (0,170-20,872)
	NAK sonrası sarkopenik obezite	0,144	0,704	1,565 (0,155-15,796)
Adım 2	Nüks	0,416	0,519	1,416 (0,492-4,071)
	NAK sonrası yüksek VFA	3,216	0,073	2,849 (0,907-8,946)
Adım 3	NAK sonrası yüksek VFA	4,878	0,027	3,278 (1,143-9,401)

Kaplan – Meier analizinde uygulanan log rank testi sonucu NAK öncesi VFA değeri düşük ve yüksek bulunanlar ile genel sağ kalım arasında istatistiksel olarak sınırda anlamlı ilişki saptandı ($p=0,053$). NAK öncesi VFA değeri yüksek bulunanlarda (tanıda viseral yağ dokusu yüksek olanlarda) düşük olanlara göre genel sağ kalım istatistiksel olarak anlamlılığa yakın derecede daha düşük izlenmiştir ($p=0,053$).

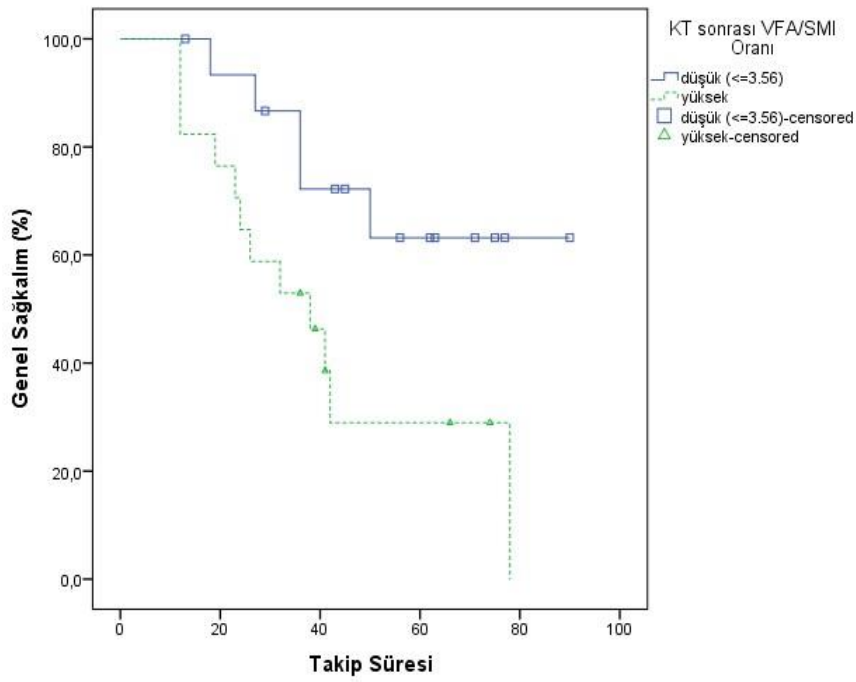


p=0,053

Şekil 1. Kaplan -Meier yöntemiyle NAK öncesi VFA düzeyi ile genel sağ kalım ilişkisi grafiği

Kaplan Meier analizinde uygulanan log rank testi sonucu NAK sonrası sarkopenik obezite ile genel sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Buna göre sarkopenik obezitede (VFA/SMI) hasta grubu için belirlenen medyan eşik değeri ($\leq 3,56$ / $>3,56$) kullanıldığında, sarkopenik obezitesi olan hastalarda (medyan eşik değere göre daha üstte olanlarda) daha kısa süreli sağ kalım izlenmektedir (p=0,026).

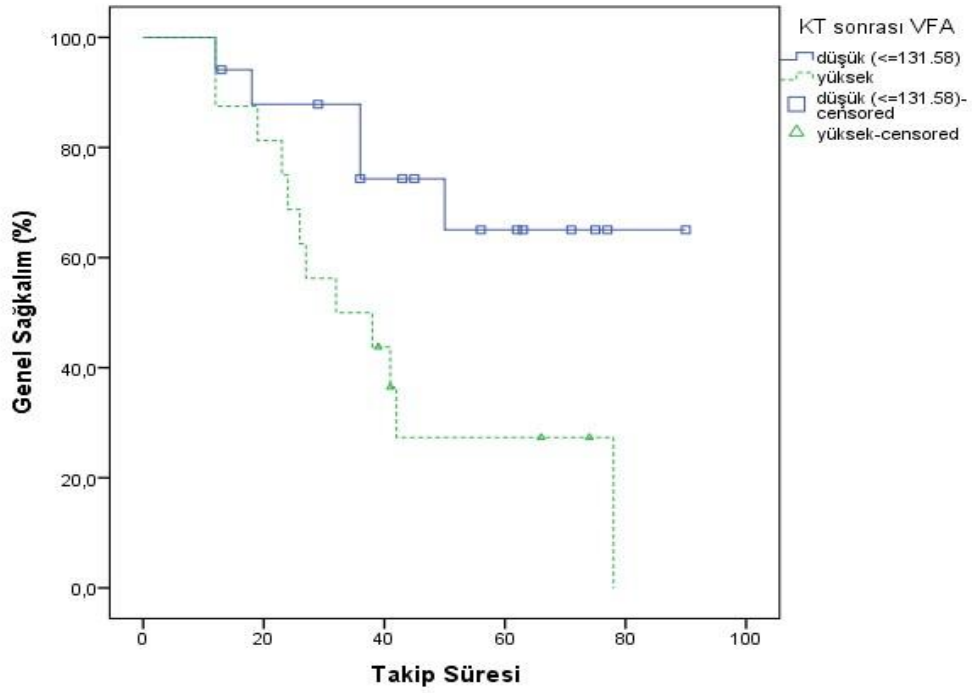
VFA/SMI değeri yüksek olan grupta ortalama sağ kalım zamanı 42 ay, VFA/SMI değeri düşük olanlarda 70 ay olarak hesaplandı. VFA/SMI düşük olanlarda %68,8 sağ kalım, VFA/SMI oranı yüksek olanlarda %29,4 oranla sağ kalım olduğu izlendi. (Şekil 2)



Şekil 2. Kaplan - Meier yöntemiyle NAK sonrası sarkopenik obezite ile genel sağ kalım ilişkisi grafiği

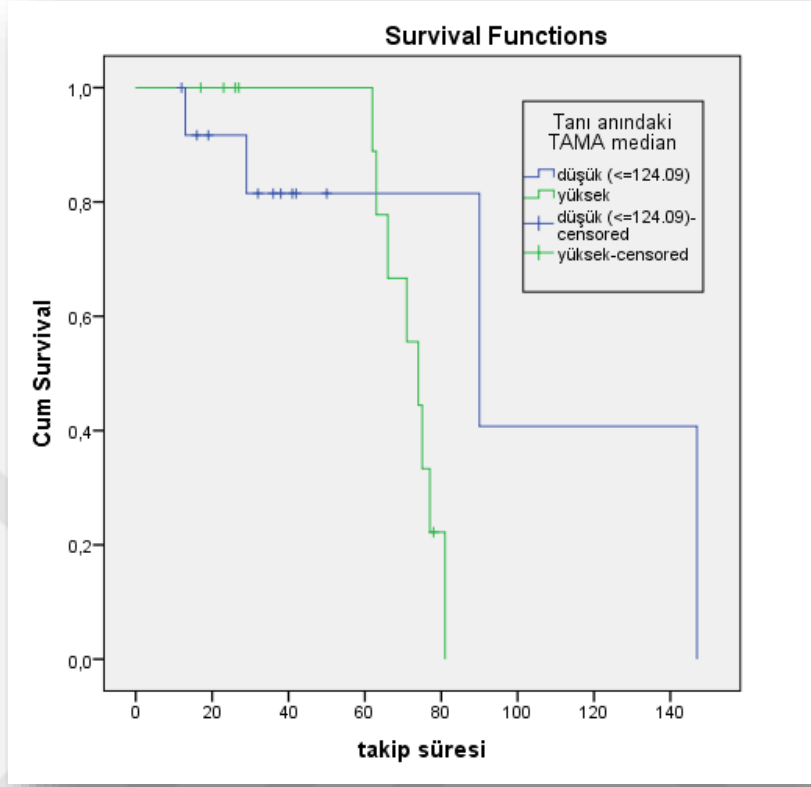
Kaplan Meier analizinde uygulanan log rank testi sonucu NAK sonrası VFA düzeyi ile genel sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p = 0,019$). Buna göre VFA yüksek olanlarda ($HR=3,278$; %95 GA: 1,143-9,401 ve $p=0,027$) ölüm oranı istatistiksel olarak anlamlı oranda artmış olarak saptandı. VFA düzeyi yüksek olan hastalarda sağ kalım ortalama 41 ay iken, düşük olan

hastalarda genel sağ kalım ortalama 70 aydır. VFA düşük olanlarda %70,6 oranla sağ kalım, yüksek olanlarda %25 oranla sağ kalım izlenmiştir. (Şekil 3)



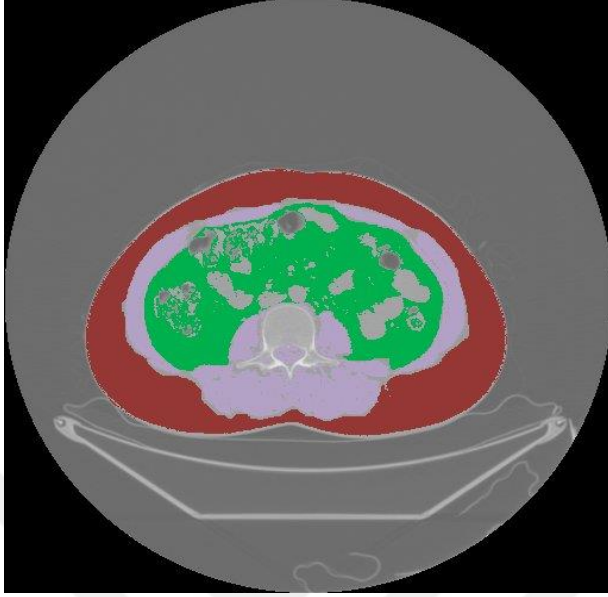
Şekil 3. Kaplan - Meier yöntemiyle NAK sonrası VFA düzeyi ile genel sağ kalım ilişkisi grafiği

Kaplan Meier analizinde uygulanan log rank testi sonucu NAK öncesi TAMA düzeyleri ile genel sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. ($p=0,289$) (Şekil 4)



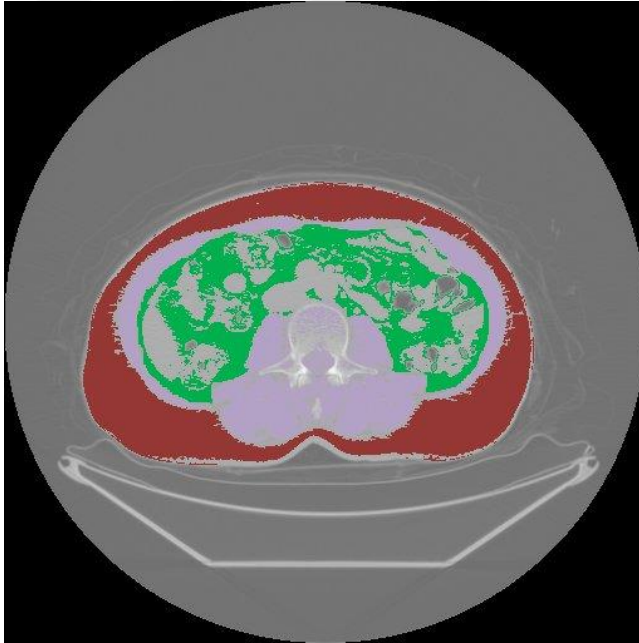
Şekil 4. Kaplan - Meier yöntemiyle NAK öncesi TAMA düzeyi ile genel sağ kalım ilişkisi grafiği

Ölçüm yapılan hastalardan sarkopenik obezitesi olan ve takipte ölmüş bir hasta ile sarkopenik obezitesi olmayan ve takipte yaşayan bir hastaya ait PET-BT’ de L3 vertebra etrafındaki alana ait görüntüler aşağıda sunulmuştur. Buna göre, şekilde gösterilen en dıştan ikinci sıradaki pembe alanlar kas dokuyu, en içteki yeşil renkli alanlar viseral yağ dokuyu, kırmızı alanlar ise cilt altı yağ dokuyu göstermektedir. (Resim 1 ve 2)



Resim 1: G.D.

NAK sonrası VFA/SMI-2 oranı yüksek olan (sarkopenik obez) ve takipte ölmüş olan hasta.



Resim 2: S.M.

NAK sonrası VFA/SMI-2 oranı düşük (sarkopenik obezitesi olmayan) olan ve takipte yaşayan hasta.

(Pembe renkli alanlar: kas doku, yeşil renkli alanlar: viseral yağ doku, kırmızı renkli alanlar: cilt altı yağ doku)

6. TARTIŞMA

Meme kanseri, dünyada en sık görülen kanser tipi olup; kadınlarda kanser nedeniyle ölümlerin önde gelen nedenidir (1). Erken tanı ve tedavideki gelişmeler, meme kanseri hastalarında sağ kalımı iyileştirmiş, 1989- 2015 yılları arası dönemde kansere bağlı ölüm oranı %39 azalmıştır (189).

Meme kanseri hastalarının prognozunda, hasta, tümör ve tedavi ile ilgili faktörler olarak kategorize edilebilen, iyi bilinen bazı prognostik faktör tanımlanmıştır. Geleneksel prognostik faktörlere (yüksek histolojik derece, lenf nodu durumu, tümörle ilgili sınırlar, tümör boyutu) ek olarak yeni klinik veya biyolojik belirteçlerin tanımlanması meme kanseri tedavisini iyileştirmeye yönelik devam eden araştırmaların hedefidir (165).

NAK, meme kanserinde yaygın kullanılan bir tedavi yöntemi olup, cerrahi tedavi öncesi meme kanserinin sistemik tedavisi olarak tanımlanır. pCR, özellikle ÜNМК veya HER2+ alt tipleri için önemli bir prognostik gösterge olmasına rağmen, tüm moleküler alt tiplerde genel sağ kalım sonuçlarıyla ilişkilidir (112, 116). pCR, meme kanseri prognozunda tümör alt tipine göre değişmektedir, en iyi yanıt, daha yüksek riskli tümör biyolojisinde görülmektedir ((HR+)/HER2-, %7–%15; (HR+)/HER2+, %30 – %40; (HR-)/HER2+, %50–70; ÜNМК, %25–%30 (112, 116)).

Sarkopeni, meme kanseri dahil olmak üzere çeşitli solid organ malignitelerinde kötü sağ kalım ile ilişkili bir klinik durumdur. Meme kanseri hastalarında sarkopeni ile kemoterapi toksisiteleri, hızlı tümör progresyonu ve

yüksek genel mortalite arasında ilişki saptanmıştır (11, 166-168). L3 vertebradan kesitle tek bir aksenel BT görüntüsünün analizi, vücut kompozisyonunun değerlendirilmesi için kullanılan bir referans yöntemidir. Sarkopeninin tanısında BT'nin kullanılmasının avantajları, yaygın olarak kullanılabilirliği, düşük maliyetli olması ve hızlı değerlendirme imkanı sağlamasıdır. Bu nedenle BT, vücut kompozisyonunun ölçümü için en güvenilir yöntemlerden biri olarak kabul edilir (160).

Medikal onkoloji klinik pratiğinde, meme kanseri hastalarında tanıda evreleme ve tedavi yanıtını değerlendirmesinde PET-BT sık kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. Meme kanseri hastalarında belirli alt tiplerde PET-BT primer tümörün histopatolojik özellikleri ile uyumlu olmasına rağmen, meme kanserinin primer teşhisi için rutin olarak kullanılmamaktadır. Ancak PET-BT mediastinal, aksiyel ve internal meme düğümlerine metastazları saptayabilir. Kemik sintigrafisine kıyasla litik kemik metastazlarını tespit etmede daha iyi bir görüntüleme yöntemidir. Ayrıca PET-BT, diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında prognostik risk sınıflandırması için daha yüksek bir tanısal değere sahiptir. Klinik takipte PET-BT gibi moleküler görüntüleme yöntemleri, özellikle cerrahiye bağlı anatomik değişikliklerin varlığında tedaviye yanıtı ve nüksü saptamada diğer yöntemlerden daha üstündür (190). PET-BT'nin, özellikle NAK yanıtının erken dönemde öngörülmesinde büyük yarar sağladığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (191).

Literatürde çeşitli malign hastalıklarda PET-BT ile sarkopeninin belirlendiği çalışmalar mevcuttur. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK)

tanılı hastaların dahil edildiği bir çalışmada sitotoksik kemoterapi ve tirozin kinaz inhibitörü (TKI) bazlı tedaviler iskelet kası alanındaki azalmaya etkileri bakımından karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada hastaların L3 vertebra üzerinden kas kitlesi ölçümleri yapılırken Toraks BT ve PET-BT ölçümleri kullanılmıştır (192).

Baş ve boyun kanserli hastaları sarkopeniye yönelik değerlendiren bir çalışmada C3'teki (üçüncü servikal vertebra) paravertebral kas alanı ve L3'teki iskelet kası alanı tüm vücut PET-BT görüntüleri kullanılarak ölçülmüştür (193).

Hematolojik malignitilerde de evreleme amacıyla PET-BT kullanımı yaygındır. T-hücreli lenfoblastik lenfomalı 49 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, hastalar PET/BT görüntülemelerinden, sarkopeniye yönelik değerlendirilmiştir (194). Bu çalışmada, sarkopenik olan hastalarda L3 seviyesinde kasın kitlesi ve SUVmax değeri sarkopeni olmayan hastalara göre daha düşük bulunmuştur.

Özofagogastrik adenokarsinomlu hastalarda primer tümörün metabolik aktivitesi ile birlikte evreleme ve PET-BT'de ölçülen sarkopeninin prognostik önemini değerlendiren bir çalışmada klinik olarak evreleme amacıyla rutin ve standart kullanımı olan PET-BT, her hasta için eş zamanlı kas kitlesi ölçümü için kullanılmıştır. Bu sayede tek görüntüleme çeşidiyle ek bir klinik randevu, maliyet veya radyasyona maruz kalma olmaksızın hasta prognozu ve kas kitlesi hakkında bilgi elde edilmiştir. (195)

Metastatik olmayan meme kanserinde sarkopeni değerlendirmesinde PET-BT nin kullanıldığı az sayıda çalışma bulunmaktadır. (12). Bizim çalışmamızda da

görüntüleme yöntemi olarak PET-BT'nin tercih edilmesinin nedeni, merkezimizde NAK uygulanacak tüm meme kanserli hastalara PET-BT ile görüntüleme yapılmasıdır. NAK öncesi görüntüleme ile eş zamanlı olarak L3 vertebra kesitlerinden iskelet kası kitlesiyle deri altı ve visceral yağ doku kitlelerine ait ölçümleri aynı anda elde edilerek pCR ve sağ kalım ile ilişkileri analiz edildi.

Literatürde meme kanserinde sarkopeni ve pCR arasındaki ilişkinin değerlendirildiği oldukça sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Mevcut çalışmaların bir kısmında sarkopeni ve pCR arasında ilişki saptanırken, bir kısmında ise anlamlı ilişki saptanmamıştır. Operabl meme kanseri hastalarında vücut kompozisyonu ölçümlerinin sarkopeniye olan etkisini inceleyen bir çalışmada, SFA, VFA, lomber iskelet kası indeksi (LSMI) ile pCR ilişkisi incelenmiştir. Bunun sonucunda yüksek VFA ve karaciğer yağlanması, pCR'ı olumsuz etkileyen faktörler olarak bulunmuştur. pCR oranı, VFA'sı yüksek olan hastalarda %20, VFA'sı daha düşük olan hastalarda %36 olarak izlenmiştir ($p=0.048$). Ancak pCR ile sarkopeni arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (196).

Litton ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise, operabl meme kanseri hastalarında obezite ve NAK'a yanıtın ilişkisi incelenmiştir. İnvaziv meme kanseri teşhisi olan ve NAK uygulanmış 1169 hastanın incelendiği çalışmada, hastalar obez ($VKİ > 30 \text{ kg/m}^2$), fazla kilolu ($VKİ : 25 - 30 \text{ kg/m}^2$) veya normal ($VKİ : 25 \text{ kg/m}^2$) olarak kategorize edilmiştir. Çalışma sonucunda fazla kilolu ve obez hastaların daha az pCR'a ulaşıldığı saptanmıştır. Takip süresi boyunca obez hastaların hormon negatif tümörlere, evre 3 tümörlere ve daha kötü

genel sağ kalıma sahip olduğu görülmüştür. Bu çalışmayla da, yüksek VKİ'nin, daha düşük pCR oranı ile ilişkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır (197).

Del Fabbro ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada NAK sonrası pCR saptanan 67 meme kanseri hastası ve pCR elde edilmeyen kontrol grubu hastalar, VKİ ve sarkopenik olma durumlarına göre karşılaştırılmıştır. Normal kilolu hastalar içinde, sarkopenik olan hastalarda pCR oranı daha yüksek bulunmuştur. Normal kilodaki hastaların progresyonsuz sağ kalım (PFS) süresi, fazla kilolu veya obez VKİ'ne sahip hastalara göre daha uzun izlenmiştir. Ayrıca bu çalışmada dikkat çekici bir şekilde mortalite riski, iskelet kası indeksi daha yüksek olan hastalarda %2 daha yüksek ve visceral yağ dokusu daha yüksek olan hastalarda %0,6 daha yüksek bulunmuştur. Bu  alışma sonucunda NAK ile tedavi edilen aşırı kilolu hastalarda daha düşük bir pCR oranı ve daha kısa PFS süresi izlenmiştir. Dikkat çekici şekilde VKİ normal olan ve sarkopenik olan hastaların pCR oranı daha yüksek saptanmıştır. Bu çalışmaya göre obez hastaların, normal veya düşük kilolu hastalardan anlamlı olarak daha kısa bir sağ kalım süresine sahip olduğu bulunmuştur (198).

NAK uygulanan 186 hastanın dahil edildiği retrospektif bir çalışmada PET-BT görüntülerinden elde edilen vücut kompozisyon parametrelerindeki değişimler ve pCR ilişkisi değerlendirilmiş. pCR tanımı Miller Payne derecelendirme sistemine göre yapıldığında %30 ve üzerinde cevap saptanan olgularda NAK  ncesi SAT (yüzeyel yağ doku) değerı ile patolojik yanıt arasında pozitif yönde ancak çok düşük bir korelasyon saptanmıştır ($r=0,156$ ve $p < 0.05$) (199).

Iwase ve arkadaşları tarafından yapılan NAK uygulanmış 172 hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada postmenopozal meme kanserinde yüksek VFA'nın daha kötü NAK sonuçları ile ilişkili olduğu saptanırken; sarkopeni ve pCR arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (212).

Çalışmamızda hastaların 15'inde (%28,3) pCR'a ulaşılırken, sarkopeninin pCR'a istatistiksel olarak anlamlı etkisi saptanmadı. Literatürdeki çalışmaların heterojen olması, farklı ölçüm metodları ve sınıflama sistemlerinin kullanılması pCR ve sarkopeni ilişkisinde kesin bir sonuca ulaşmayı zorlaştırmaktadır.

Çalışmamızda, hastalara uygulanan kemoterapi türü ile sarkopeni arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Hastalara uygulanan kemoterapi türüne göre sarkopeni gelişimi arasındaki ilişkiyi değerlendiren meme kanserli 298 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, NAK rejimi olarak AC-T (antrasiklin ve siklofosfamid ardından bir taksan) ve TCHP (dosetaksel, karboplatin, trastuzumab ve pertuzumab) uygulanan hastalar vücut kompozisyonu değişimine göre karşılaştırılmış. TCHP alan hastalarda 1,6 cm²/m²' lik bir ortalama SMI düşüşü saptanmıştır. Bu iskelet kası kaybı iki grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş. AC-T alan hastalarda ise ortalama SMI'de önemli bir değişiklik saptanmamış. TCHP grubu ayrıca visceral ve subkutan yağ kütlesinde önemli ölçüde azalma gösterirken, AC-T grubunda hem visceral hem subkutan yağ dokuda artış görülmüş. NAK sonrasında sarkopeni gelişimi TCHP grubunda, AC-T grubuna göre anlamlı derecede daha fazla bulunmuştur. Bu çalışmada uygulanan kemoterapi rejimi, kas kütlesi kaybının tek anlamlı belirleyicisi olarak saptanmıştır (10).

Bizim çalışmamızda, uygulanan NAK türünden bağımsız olarak NAK öncesi sarkopenisi olmayan hastaların 3'ünün (%27,3) NAK sonrasında sarkopenik olduğu saptandı. Çalışmamıza benzer olarak, Japonya'da yapılan retrospektif bir çalışmada, NAK uygulanan hastaların %27,4'ünün NAK sırasında kas kitlesinin %3'ünden fazlasını kaybettiği ve bu hastaların daha kısa süreli hastalıksız sağ kalıma sahip olduğu saptanmış. NAK süresince gelişen kas kitlesindeki değişiminin HER-2 pozitif ve ÜNMK alt gruplarında daha belirgin olduğu gözlenmiştir (171).

Literatürde meme kanserli olgularda sarkopeni varlığı ve kemoterapi ilişkili toksisite gelişimi arasında ilişki saptanmıştır. Antrasiklin tedavisi alan erken evre meme kanseri hastalarında yağsız vücut kitlesinin kaybı ve kemoterapi toksisitesi arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışmada L3 vertebra kesitinden kas kitlesi ölçümüyle $\leq 38,5$ cm²/m²'deki iskelet kası indeksine göre 8 hastanın (%38,1) tedaviye başlamadan önce sarkopenik, tedavi sonundaysa 10 hastanın (%47,6) sarkopenik olduğu saptanmış. Kemoterapiye bağlı üçüncü ve dördüncü derecede toksisite gelişen hastalarda iskelet kası kitlesi daha düşük bulunmuş. Çok değişkenli analizde iskelet kası indeksinin düşük olmasının kemoterapiye bağlı toksisite gelişiminin bağımsız bir belirleyicisi olduğu saptanmış (p = 0,0282). Bu çalışmayla yağsız vücut kitlesi kaybının, adjuvant kemoterapi alan erken evre meme kanseri hastalarında daha yüksek dereceli toksisite ile ilişkili olduğu bulunmuştur (200).

Kapesitabin tedavisi almış metastatik meme kanserli 55 kadın hastanın dahil edildiği bir çalışmada sarkopeninin tümör progresyon hızı ve kemoterapi

toksisitesi ile olan ilişkisi incelenmiş. Antrasiklin veya taksan tedavisine dirençli metastatik meme kanserli hastaların %25'i sarkopenik olarak sınıflandırılmış. Sarkopenik hastaların %50'sinde ve sarkopenik olmayan hastaların %20'sinde kapesitabin birinci kürü sonrası toksisite gelişmiştir ($p= 0,03$). Sarkopenik hastalarda tümörün progresyon süresi, sarkopenik olmayan hastalara kıyasla daha kısa saptanmıştır ($p = 0,05$) (167).

Bizim çalışmamızda ise sarkopeni varlığı ile kemoterapi ilişkili toksisite gelişimi arasından anlamlı ilişki saptanmadı. Bunda, hastalarda genel olarak toksisite gelişiminin az olması ve grade 3-4 düzeyinde şiddetli toksisite gelişiminin saptanmamasının etkisi olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda, VFA-1'in kendi hasta grubumuzdaki medyan eşik değeri 124,09 cm² olarak belirlendi. Viseral yağ dokusunun standart olarak kabul edilecek kesin bir normal aralığı yoktur. Çünkü viseral yağ doku yaşı, cinsiyet, ırk ve eşlik eden tıbbi koşullara göre değişmektedir (182). Bu nedenle hasta popülasyonu göz önüne alınarak medyan değer belirlenip bu referans değere göre sonuçlar karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda NAK öncesi VFA'nın genel sağ kalımla olan ilişkisine bakıldığında, VFA-1 medyan eşik değerinin üstünde ölçülen hastalarda genel sağ kalım için istatistiksel olarak sınırda anlamlı ilişki saptandı ($p=0,053$).

Vücut kompozisyonu ve sağ kalım ilişkisinin değerlendirildiği, meme kanseri tanılı 2948 kadın hastayı içeren retrospektif bir çalışmada viseral obezitesi olan hastaların ($VFA \geq 100$ cm²) olmayan hastalara kıyasla daha kısa süreli

hastaliksız sağ kalımı olduğunu ve sarkopenili hastaların (ASMI <5,7 kg/m²) önemli ölçüde daha kısa hastaliksız sağ kalımı olduğu bulunmuştur. Viseral obeziteyi, viseral yağ doku alanı (VFA) ve sarkopeniyi değerlendirmek için apendiküler iskelet kası kitle indeksi (ASMI) ölçümü yapılmış ve VFA ≥100 cm² olanlar viseral obez ve Asya Sarkopeni Çalışma Grubuna göre tanımlandığı şekliyle kadınlarda ASMI <5,7 kg/m² olan olgular sarkopenik olarak kabul edilmiştir. Hastaların %41,6'sı viseral obez ve %17,3'ü sarkopenik saptanmıştır. Viseral yağlanmanın hastaliksız sağ kalıma anlamlı etkisi saptanırken genel sağ kalıma anlamlı etkisi saptanmamıştır (201). Bu çalışma, bizim çalışmamızdan farklı olarak VFA yüksekliğinin meme kanseri hastalarında hastaliksız sağ kalımı olumsuz yönde etkilediğini ve nüks riskini artırdığını göstermektedir. Viseral yağ doku alanı için standart bir eşik değer olmaması, ırksal farklılık gösterebilmesi ve ölçüm metodlarının farklılık göstermesi kesin bir sonuca varmayı zorlaştırmaktadır. Çalışmamızda NAK sonrası ölçülen, VFA-2 medyan değer, genel sağ kalım üzerinde en fazla belirleyici olan etken olarak saptandı (p= 0,027 HR : 3,278 GA: %95 (1,143-9,401)). Tedavi sonrası VFA-2 medyan değer eşik değere göre daha yüksek olan hastaların, düşük olan hastalara kıyasla genel sağ kalımları daha kısa idi. NAK sonrası viseral yağ doku yüksekliği bizim hasta grubumuzda mortaliteyi en fazla etkileyen değişken olarak belirlendi.

NAK sonrası opere edilen 172 meme kanserli hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada SFA, VFA ve iskelet kası alanı ölçümleriyle sağ kalım ilişkisi incelenmiştir. Viseral obeziteyi değerlendirmek için VFA/SFA oranı kullanılmıştır. Hastalarda menopoza sonra vücut kitle indeksinde değişim

olmadan SFA ve VFA'da artış ve iskelet kası alanında azalma saptanmıştır. Hastaliksız sağ kalım yüksek VFA grubunda düşük VFA grubuna göre önemli ölçüde daha kısa olarak saptanmıştır. Postmenopozal meme kanserinde yüksek VFA, daha kötü NAK sonuçları ile ilişkili olarak değerlendirilmiştir (202).

Metastatik olmayan meme kanserli hastalarda PET-BT ile saptanan iskelet kası azalması ile genel sağ kalım ilişkisinin değerlendirildiği 577 kadın hastayı içeren bir çalışmada büyük tümör boyutunun, aksiller lenf nodu metastazı varlığının, tümörde yüksek nükleer derecenin ve TAMA'nın $\leq 83,7$ cm² olmasının daha kötü genel sağ kalım ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada ER pozitifliği ve adjuvan radyasyon tedavisi uygulanmasının daha iyi bir genel sağ kalım sonucuyla ilişkili olduğu da saptanmıştır. Genel sağ kalım süresinin TAMA değeri daha düşük olan kadınlarda ($\leq 83,7$ cm²) daha yüksek TAMA değeri olanlara ($> 83,7$ cm²) göre anlamlı derecede daha kısa olduğu gösterilmiştir (12).

Ayrıca Aleixo ve arkadaşları tarafından yapılan bir meta analizde, iskelet kası kitlesi daha düşük olan meme kanseri hastalarının, daha yüksek iskelet kası indeksi olan hastalara kıyasla %68 daha fazla ölüm riskine sahip olduğu saptanmıştır (169).

Evre 2 ve evre 3 meme kanseri tanılı 3241 kadın hastayı içeren bir diğer çalışmada hastaların sarkopenik olma durumları, toplam yağ doku ölçümleri ve tüm nedenlere bağlı ölümlerin ilişkisi değerlendirilmiştir. Bu çalışmada kas alanı, kas radyodansitesi ve yağ dokusu ölçülmüş ve dokuya özgü Hounsfield birimleri

(HU) ile değerlendirme yapılmıştır. Hastaların 1086'sı (%34) başvuruda sarkopenik iken 1199'sında (%37) düşük kas radyodansitesi saptanmıştır. Metastatik olmayan meme kanserli hastalar arasında, sarkopenisi olan hastaların, sarkopenisi olmayanlara kıyasla daha yüksek genel mortalite gösterdiği bulunmuştur. Toplam yağ dokusu en yüksek olan gruptaki hastaların, en düşük yağ dokusu grubunda olanlara kıyasla daha yüksek genel mortaliteye sahip olduğu saptanmıştır. Sarkopeni ve toplam yağ dokusu analizlerinde en yüksek mortalite, sarkopenik olan ve toplam yağ dokusu yüksek olan hastalarda görülmüştür (HR, 1,89; %95 GA, 1,30-2,73) (168). Çalışmamızda sarkopeni görülme oranı %50 iken literatüre karşıt olarak sarkopeninin sağ kalım üzerinde anlamlı bir etkisi saptanmadı. Bu uyumsuzluğun nedeni çalışmamıza dahil edilen hasta sayısının az olması ve literatürde sarkopeninin farklı şekillerde tanımlanmasına bağlı heterojenite olmasının etkili olduğu düşünülebilir.

Çalışmamızda NAK ve cerrahi tedavi sonrası nüks görülen hastalarda nüks görülmeyenlere kıyasla (HR=3,302; %95 GA: 1,359-8,023 ve p=0,008) ölüm hızının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmış olduğu saptandı. Nüks gelişen olgularda sağ kalım daha kısa idi.

Sarkopenik obezite tanımı literatürde çeşitli şekillerde yapılmıştır. İlk olarak kas kitle indeksinin cinsiyete göre belirlenmiş eşik değerin altında olduğu ve obezitenin eşlik ettiği hastalar sarkopenik obez olarak tanımlanmıştır (184). Daha sonra ise antropometrik ve biyoelektiksel impedans ölçümleri kullanılarak farklı şekillerde de tanımlanmıştır (203). Çalışmamızda literatürdeki sarkopenik obezite tanımlarından biri olan VFA/SMI oranını kullandık (186).

Palyatif kemoterapi almış olan metastatik meme kanseri hastalarının kas kitlesi yoğunluğundaki azalma ve sağ kalıma olan prognostik etkisine yönelik inceleyen bir çalışmada hastalar düşük kas kitlesi (LMM), düşük kas yoğunluğu (LMA) ve sarkopenik obezite bakımından üç gruba ayrılarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada sarkopenik obezite, düşük kas kitlesi indeksi ($SMI < 41 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) ve $VKI > 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ 'nin birlikteliği olarak tanımlanmış. Çalışma sonucunda LMM, sarkopenik obezite ve LMA prevalansı sırasıyla %66,9, %7,2 ve %59,6 bulunmuş. LMM ve sarkopenik obezitenin genel sağ kalım ile ilişkisi saptanmazken sadece düşük kas yoğunluğu olan hastaların normal kas yoğunluğu olan hastalardan daha kötü bir genel sağ kalım gösterdiği saptanmış (medyan OS 15 ay vs 23 ay, $p=0.005$) (204).

Literatürde kanserli olgularda sarkopenik obezitenin kötü prognostik olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bunlardan biri olan Prado ve arkadaşları tarafından yapılan, gastrointestinal sistem ve solunum yolu kanserli hastaların dahil edildiği çalışmada sarkopenik obezitenin sağ kalım açısından kötü prognostik faktör olduğu ve ölüm riskini yaklaşık 4 kat arttırdığı saptanmıştır (184).

Bir diğer çalışmada da ileri evre pankreas kanserli hastalarda sarkopenik obezite varlığının olumsuz bir prognostik faktörü olduğu ve düşük sağ kalım oranı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (205). Karşıt olarak Awad ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise, adipoz doku kütlesi ve yağsız kütlenin özofagogastrik kanserli hastalarda hastane mortalitesi veya hayatta kalma ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (206).

Literatürde meme kanseri ve sarkopenik obezite ilişkisinin değerlendirildiği sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Mevcut çalışmalarda sarkopenik obezite tanımı farklı şekillerde yapılmaktadır. Biz çalışmamızda sarkopenik obeziteyi tanımlamak için VFA/SMI-2 oranını kullandık ve eşik değerini 3,56 olarak belirledik. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız, NAK uygulanan meme kanserli hastalarda sarkopenik obezitenin tanımlanmasında VFA/SMI oranının kullanılarak sağ kalım ve pCR ile ilişkisinin değerlendirildiği ilk çalışmadır. NAK sonrası VFA/SMI-2 oranı $>3,56$ olan ve sarkopenik obez kabul edilen hastaların sağ kalımını sarkopenik obez olmayan hastalara göre daha kısa saptadık (sırasıyla 42 ay ve 70 ay, ($p=0,026$)). NAK sonrası sarkopenik obezite gelişiminin genel sağ kalımı 3,1 kat azalttığı tek değişkenli analizde saptanırken, çok değişkenli analiz sonucunda etkisini kaybettiği görüldü. Sarkopenik obezitenin meme kanserinde genel sağ kalımı olumsuz etkileyen bir faktör olmakla birlikte VFA yüksekliğinin sağ kalıma yönelik tek bağımsız risk faktör olduğu sonucuna ulaştık. Buna bağlı olarak NAK uygulanmış meme kanseri hastalarının, sarkopeni varlığının yanında sarkopenik obezite varlığı açısından da araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz. Sarkopeni ve sarkopenik obeziteye yönelik ölçümlerin hem NAK öncesi hem de NAK sonrası yapılması ve dinamik olarak izlenmesinin hastaların sağ kalımlarına katkı sağlayabileceği akla gelmektedir. Bu konuda yapılacak daha geniş çaplı araştırmalar ile sarkopenik obezite ve meme kanseri ilişkisi net olarak açığa çıkarılacaktır.

7. SONUÇLAR

- 1- Sarkopeni ve pCR arasında anlamlı ilişki saptanmadı.
- 2- Sarkopeninin sağ kalıma katkısı saptanmadı.
- 3- NAK öncesi sarkopenik olmayan 3 hastada (%27,3) NAK sonrası sarkopeni geliştiği saptandı.
- 4- NAK sonrası gelişen sarkopenik obezitenin, NAK uygulanmış meme kanseri hastalarında genel sağ kalım üzerinde olumsuz etkiye sahip olduğu saptandı. Sarkopenik obezitesi olan hastaların olmayanlara göre mortalite oranı 3 kat fazla idi.
- 5- NAK sonrası VFA-2'nin, genel sağ kalıma anlamlı etkisi saptanan tek faktör olduğu ve NAK sonrası saptanan VFA yüksekliğinin mortaliteyi 3,2 kat arttırdığı saptandı.
- 6- NAK uygulanacak meme kanserli hastaların, sağ kalım ve prognoza etkisi olduğu gösterilen sarkopeni ve sarkopenik obezite varlığı açısından tedavi öncesi ve sonrasında dinamik olarak izlenmesi gerektiği düşünülmektedir.
- 7- NAK uygulanan meme kanseri hastalarında sarkopenik obezitenin sağ kalım ve pCR ile ilişkisine yönelik daha kapsamlı çalışmalara gerek duyulmaktadır.

8. ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, neoadjuvan kemoterapi (NAK) almış olan meme kanseri hastalarında PET-BT ile saptanan üçüncü lomber vertebra (L3) etrafındaki kas kitlesinin ölçümü ile belirlenen sarkopeninin, NAK sonrası patolojik tam yanıt (pCR) ve genel sağ kalıma etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: Çalışmaya 2014-2021 yılları arasında, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji polikliniğinde takip edilmiş, NAK uygulanmış ve evreleme amaçlı PET-BT görüntülemesi yapılmış meme kanseri tanılı 53 kadın hasta dahil edildi. Sarkopeni, PET-BT ile L3 vertebra etrafındaki kas doku gruplarının ölçümü yapılarak saptandı. Görüntü analizi, otomatik AsanJ-Morfometri yazılımı kullanılarak yapıldı. NAK öncesi ve sonrasına ait PET-BT görüntülerinden SMI (iskelet kası indeksi), TAMA (toplam abdominal kas alanı), VFA (viseral yağ doku alanı), MFA (kas içindeki yağ doku alanı), SFA (subkutan yağ dokusu alanı), TFA (toplam yağ doku alanı) verileri elde edildi. Ölçüm verileri ve klinikopatolojik özelliklerin pCR ve sağ kalıma olan etkileri değerlendirildi. Sağ kalım ve sağ kalıma etki eden faktörler Kaplan-Meier yöntemi ve Log Rank testi ile belirlendi.

Bulgular: Çalışmaya NAK uygulanmış 53 meme kanseri tanılı hasta dahil edildi. PET-BT görüntülemeleri ile kas ölçümleri yapılabilen 26 hasta, sarkopeni için literatürde tanımlanan eşik değer olan SMI:38,9 cm²/m² referans alınarak sınıflandırıldı. Hastaların 13'ü (%50) sarkopenik iken 13'ü ise (%50) sarkopenik değildi. NAK öncesinde sarkopenisi olmayan hastaların 3'ünde (%27,3) NAK

sonrası sarkopeni saptandı. Hastaların 15'inde (%28,3 oranla) pCR'a ulaşıldı. Sarkopeni ve pCR arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Benzer olarak sarkopeni ile genel sağ kalım arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,241$). NAK sonrası gelişen sarkopenik obezite ile genel sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Sarkopenik obez olan grupta ortalama sağ kalım değeri 42 ay iken sarkopenik obez olmayanlarda ise 70 ay idi ($p=0,026$). NAK sonrası VFA düzeyi yüksek olan hastalarda ortalama sağ kalım 41 ay iken, düşük olan hastalarda ise 70 ay olarak saptandı ($p=0,019$). Nüks varlığı, NAK sonrası VFA ve NAK sonrası sarkopenik obezite gelişiminin genel sağ kalımı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etkileyen faktörler olduğu saptandı (**$p<0,05$**). Çok değişkenli analiz sonucunda NAK sonrası yüksek VFA-2 düzeyinin genel sağ kalım üzerinde en fazla etkiye sahip olduğu ve mortaliteyi 3,27 kat arttırdığı saptandı ($p=0,027$ HR: 3,278 GA: %95 (1,143-9,401)).

Sonuç: NAK uygulanan meme kanseri hastalarında NAK sonrası saptanan visceral adipoz doku artışı ve sarkopenik obezite gelişiminin sağ kalıma katkısı vardır. NAK öncesi ve sonrası görüntülemeler sırasında kolaylıkla elde edilebilecek ölçümler ile hastaların sarkopeni, sarkopenik obezite ve vücut kompozisyonu açısından değerlendirilmesinin hastaların prognozuna katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Meme kanseri ve sarkopeni ilişkisinin netleştirilmesine yönelik daha geniş kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: sarkopeni, neoadjuvan kemoterapi, meme kanseri, PET-BT, sarkopenik obezite

9. ABSTRACT

Objective: In this study, we aimed to evaluate the effect of sarcopenia, which was determined by measuring the muscle mass around the third lumbar vertebra (L3) detected by PET-CT, on the pathological complete response (pCR) and overall survival after NAC in breast cancer patients who received neoadjuvant chemotherapy (NAC).

Methods: 53 female patients diagnosed with breast cancer who were followed up in the Medical Oncology outpatient clinic of Gazi University Faculty of Medicine between 2014 and 2021, underwent NAC and underwent PET-CT imaging for staging were included in the study. Sarcopenia was detected by measuring the muscle tissue groups around the L3 vertebra with PET-CT. Image analysis was performed using automated AsanJ-Morphometry software. SMI (skeletal muscle index), TAMA (total abdominal muscle area), VFA (visceral fat tissue area), MFA (fat tissue area within the muscle), SFA (subcutaneous fat tissue area), TFA from PET-CT images before and after NAC (total adipose tissue area) data were obtained. The effects of measurement data and clinicopathological features on pCR and survival were evaluated. Survival and factors affecting survival were determined by Kaplan-Meier method and Log Rank test.

Results: 53 patients with breast cancer who underwent NAC were included in the study. Twenty-six patients whose muscle measurements could be made with PET-CT images were classified based on the threshold value defined in the literature for sarcopenia, SMI: 38.9 cm²/m². While 13 (50%) of the patients were sarcopenic, 13 (50%) were non-sarcopenic. Sarcopenia was found after NAC

in 3 (27.3%) of the patients who did not have sarcopenia before NAC. pCR was achieved in 15 (28.3%) of the patients. No significant correlation was found between sarcopenia and pCR. Similarly, no statistically significant correlation was found between sarcopenia and overall survival ($p=0.241$). A statistically significant correlation was found between sarcopenic obesity developing after NAC and overall survival. While the mean survival value was 42 months in the sarcopenic obese group, it was 70 months in the non-sarcopenic obese group ($p=0.026$). While the mean survival rate was 41 months in patients with high VFA levels after NAC, it was 70 months in patients with low VFA levels ($p=0.019$). Presence of recurrence, VFA after NAC, and sarcopenic obesity after NAC were found to be the factors affecting overall survival at a statistically significant level ($p<0.05$). As a result of multivariate analysis, it was determined that high VFA-2 level after NAC had the greatest effect on overall survival and increased mortality 3.27 times ($p=0.027$ HR: 3.278 CI: 95% (1.143-9.401)).

Conclusion: The increase in visceral adipose tissue and the development of sarcopenic obesity after NAC in breast cancer patients who underwent NAC contribute to survival. It is thought that evaluation of patients in terms of sarcopenia, sarcopenic obesity and body composition with measurements that can be easily obtained during imaging before and after NAC will contribute to the prognosis of the patients. More comprehensive prospective studies are needed to clarify the relationship between breast cancer and sarcopenia.

Keywords: sarcopenia, neoadjuvant chemotherapy, breast cancer, PET-CT, sarcopenic obesity

10. KAYNAKLAR

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(2):87-108.
2. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>.
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer2021>
[Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>].
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
4. Shien T, Iwata H. Adjuvant and neoadjuvant therapy for breast cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2020;50(3):225-9.
5. Chia S, Swain SM, Byrd DR, Mankoff DA. Locally advanced and inflammatory breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(5):786-90.
6. Wang H, Mao X. Evaluation of the Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *Drug Des Devel Ther.* 2020;14:2423-33.
7. Winder AA, Dijkstra B. Is pathological complete response predictable after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer? A single institution's retrospective experience. *ANZ J Surg.* 2021;91(9):1779-83.
8. Spring LM, Fell G, Arfe A, Sharma C, Greenup R, Reynolds KL, et al. Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy and Impact on Breast Cancer Recurrence and Survival: A Comprehensive Meta-analysis. *Clin Cancer Res.* 2020;26(12):2838-48.
9. Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ, Arai H, Kritchevsky SB, Guralnik J, et al. International Clinical Practice Guidelines for Sarcopenia (ICFSR): Screening, Diagnosis and Management. *J Nutr Health Aging.* 2018;22(10):1148-61.
10. 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.
11. Rossi F, Valdora F, Bignotti B, Torri L, Succio G, Tagliafico AS. Evaluation of body Computed Tomography-determined sarcopenia in

breast cancer patients and clinical outcomes: A systematic review. *Cancer Treat Res Commun.* 2019;21:100154.

12. Huh J, Park B, Lee H, An YS, Jung Y, Kim JY, 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.
13. Kazemi-Bajestani SM, Mazurak VC, Baracos V. Computed tomography-defined muscle and fat wasting are associated with cancer clinical outcomes. *Semin Cell Dev Biol.* 2016;54:2-10.
14. Baracos V, Caserotti P, Earthman CP, Fields D, Gallagher D, Hall KD, et al. Advances in the science and application of body composition measurement. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2012;36(1):96-107.
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, Gudjonsson T, Rank F, LaBarge MA, 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.

25. TÜRKYILMAZ DM, Öztürk UDM. TÜRKİYE KANSER İSTATİSTİKLERİ 2017
2021 [Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2017.pdf.
26. Lukasiewicz S, Czezelewski 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/..
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, Colditz GA, Cowan KH, Daly MB, 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, Rohan T, Calle EE, Heath CW, Jr., 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, John EM, Lynch CF, Langballe R, 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, Adami HO, Beeson L, Folsom AR, 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, Bisschop CN, Monninkhof EM, Bueno-de-Mesquita HB, 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, McCann SE, Muti P, Trevisan M, 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, Sasazuki S, Sawada N, Yamaji T, 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, Fryback DG, Clarke L, Zelen M, 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, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, 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, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-updagger. *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, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, 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, Ruiz A, Alba E, Calvo L, 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, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, 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, Lee AH, Macmillan RD, Morgan DA, 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, Wang TF, Xie YT, Wang LZ, 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, Elston CW, Grainge MJ, Hodi Z, 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, Harris A, Fox S, Smeds J, 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, van de Velde AO, Visser O, Rutgers SM, 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, Thurlimann B, Senn HJ, 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 M, Ellis IO, Elston CW, 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, Macmillan RD, Green AR, Paish EC, 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, Morgan D, Pharoah PD, Hodi Z, 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, Christiansen P, Kroman N, 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, Takahashi K, Yamasaki S, Tanaka K, 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, Zhong X, Hibshoosh H, Kalinsky K, 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, Gelber RD, Thurlimann B, Senn HJ, 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, Suman VJ, Geyer CE, Jr., Davidson NE, 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, Yang W, Kau SW, Islam R, 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. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA*. 2019;321(3):288-300.
111. Asaoka M, Gandhi S, Ishikawa T, Takabe K. Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: Past, Present, and Future. *Breast Cancer (Auckl)*. 2020;14:1178223420980377.
112. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2012;30(15):1796-804.
113. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer [Internet]. August 26, 2019. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast_blocks.pdf.
114. Early breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. [Internet]. The European Society of Medical Oncology. April 26, 2020. Available from: <https://www.esmo.org/content/download/284512/5623447/1>.
115. Kong X, Moran MS, Zhang N, Haffty B, Yang Q. Meta-analysis confirms achieving pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy predicts favourable prognosis for breast cancer patients. *Eur J Cancer*. 2011;47(14):2084-90.
116. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014;384(9938):164-72.
117. Howlader N, Altekruse SF, Li CI, Chen VW, Clarke CA, Ries LA, et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(5).

118. Lopez-Tarruella S, Echavarria I, Jerez Y, Herrero B, Gamez S, Martin M. How we treat HR-positive, HER2-negative early breast cancer. *Future Oncol.* 2022;18(8):1003-22.
119. Burstein HJ. Systemic Therapy for Estrogen Receptor-Positive, HER2-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(26):2557-70.
120. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet.* 2015;386(10001):1341-52.
121. Joshi H PM. Molecular oncology of breast cancer. . The Breast Philadelphia, PA: Elsevier. 2018.
122. Gretchen Kimmick M, MS, Pearl H Seo, MD, MPH, Hans Wildiers, MD, PhD. Overview of the approach to early breast cancer in older women 2021 [Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-approach-to-early-breast-cancer-in-older-women>.
123. Rossi L, Pagani O. The Role of Gonadotropin-Releasing-Hormone Analogues in the Treatment of Breast Cancer. *J Womens Health (Larchmt).* 2018;27(4):466-75.
124. Breast International Group 1-98 Collaborative G, Thurlimann B, Keshaviah A, Coates AS, Mouridsen H, Mauriac L, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353(26):2747-57.
125. Baum M, Budzar AU, Cuzick J, Forbes J, Houghton JH, Klijn JG, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet.* 2002;359(9324):2131-9.
126. Amir E, Seruga B, Niraula S, Carlsson L, Ocana A. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(17):1299-309.
127. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, Robert NJ, Muss H, Gralow J, et al. Extending Aromatase-Inhibitor Adjuvant Therapy to 10 Years. *N Engl J Med.* 2016;375(3):209-19.
128. Gil-Gil M, Alba E, Gavila J, de la Haba-Rodriguez J, Ciruelos E, Tolosa P, et al. The role of CDK4/6 inhibitors in early breast cancer. *Breast.* 2021;58:160-9.

129. Braal CL, Jongbloed EM, Wilting SM, Mathijssen RHJ, Koolen SLW, Jager A. Inhibiting CDK4/6 in Breast Cancer with Palbociclib, Ribociclib, and Abemaciclib: Similarities and Differences. *Drugs*. 2021;81(3):317-31.
130. Murphy CG. The Role of CDK4/6 Inhibitors in Breast Cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2019;20(6):52.
131. Finn RS, Aleschin A, Slamon DJ. Targeting the cyclin-dependent kinases (CDK) 4/6 in estrogen receptor-positive breast cancers. *Breast Cancer Res*. 2016;18(1):17.
132. Sobhani N, D'Angelo A, Pittacolo M, Roviello G, Miccoli A, Corona SP, et al. Updates on the CDK4/6 Inhibitory Strategy and Combinations in Breast Cancer. *Cells*. 2019;8(4).
133. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, Toi M, Martin M, Shao ZM, et al. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). *J Clin Oncol*. 2020;38(34):3987-98.
134. Alba E, Calvo L, Albanell J, De la Haba JR, Arcusa Lanza A, Chacon JI, et al. Chemotherapy (CT) and hormonotherapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer patients: results from the GEICAM/2006-03, a multicenter, randomized, phase-II study. *Ann Oncol*. 2012;23(12):3069-74.
135. Alphonse Taghian M, PhD, Sofia D Merajver, MD, PhD,. Overview of the treatment of newly diagnosed, invasive, non-metastatic breast cancer 2022 [Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-newly-diagnosed-invasive-non-metastatic-breast-cancer>.
136. Bevers TB, Helvie M, Bonaccio E, Calhoun KE, Daly MB, Farrar WB, et al. Breast Cancer Screening and Diagnosis, Version 3.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16(11):1362-89.
137. Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, Statman R. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 1997;15(6):2345-50.
138. Giammarile F, Vidal-Sicart S, Paez D, Pellet O, Enrique EL, Mikhail-Lette M, et al. Sentinel Lymph Node Methods in Breast Cancer. *Semin Nucl Med*. 2022;52(5):551-60.
139. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total

mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347(16):1233-41.

140. Haussmann J, Corradini S, Nestle-Kraemling C, Bolke E, Njanang FJD, Tamaskovics B, et al. Recent advances in radiotherapy of breast cancer. *Radiat Oncol*. 2020;15(1):71.
141. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Ashikaga T, et al. Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. *Lancet Oncol*. 2007;8(10):881-8.
142. Correa C, Harris EE, Leonardi MC, Smith BD, Taghian AG, Thompson AM, et al. Accelerated Partial Breast Irradiation: Executive summary for the update of an ASTRO Evidence-Based Consensus Statement. *Pract Radiat Oncol*. 2017;7(2):73-9.
143. Tagliafico AS, Bignotti B, Torri L, Rossi F. Sarcopenia: how to measure, when and why. *Radiol Med*. 2022;127(3):228-37.
144. Delmonico MJ, Harris TB, Lee JS, Visser M, Nevitt M, Kritchevsky SB, 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.
145. Santilli V, Bernetti A, Mangone M, Paoloni M. Clinical definition of sarcopenia. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2014;11(3):177-80.
146. Anker SD, Morley JE, von Haehling S. Welcome to the ICD-10 code for sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016;7(5):512-4.
147. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010;39(4):412-23.
148. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyere O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16-31.
149. 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.
150. Dodds RM, Syddall HE, Cooper R, Benzeval M, Deary IJ, Dennison EM, et al. Grip strength across the life course: normative data from twelve British studies. *PLoS One*. 2014;9(12):e113637.

151. 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.
152. Sammarco R, Marra M, Di Guglielmo ML, Naccarato M, Contaldo F, Poggiogalle E, 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.
153. 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.
154. 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.
155. Leong DP, Teo KK, Rangarajan S, Lopez-Jaramillo P, Avezum A, Jr., Orlandini A, et al. Prognostic value of grip strength: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *Lancet*. 2015;386(9990):266-73.
156. Cesari M, Kritchevsky SB, Newman AB, Simonsick EM, Harris TB, Penninx BW, 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.
157. Lee K, Shin Y, Huh J, Sung YS, Lee IS, Yoon KH, et al. Recent Issues on Body Composition Imaging for Sarcopenia Evaluation. *Korean J Radiol*. 2019;20(2):205-17.
158. Beaudart C, McCloskey E, Bruyere O, Cesari M, Rolland Y, Rizzoli R, et al. Sarcopenia in daily practice: assessment and management. *BMC Geriatr*. 2016;16(1):170.
159. Guerri S, Mercatelli D, Aparisi Gomez MP, Napoli A, Battista G, Guglielmi G, et al. Quantitative imaging techniques for the assessment of osteoporosis and sarcopenia. *Quant Imaging Med Surg*. 2018;8(1):60-85.
160. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*. 2011;12(5):489-95.
161. Stewart GD, Skipworth RJ, Fearon KC. Cancer cachexia and fatigue. *Clin Med (Lond)*. 2006;6(2):140-3.
162. Jin SB, Tian ZB, Ding XL, Guo YJ, Mao T, Yu YN, et al. The Impact of Preoperative Sarcopenia on Survival Prognosis in Patients Receiving

Neoadjuvant Therapy for Esophageal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2021;11:619592.

163. Mirkin KA, Luke FE, Gangi A, Pimiento JM, Jeong D, Hollenbeak CS, et al. Sarcopenia related to neoadjuvant chemotherapy and perioperative outcomes in resected gastric cancer: a multi-institutional analysis. *J Gastrointest Oncol.* 2017;8(3):589-95.
164. Surov A, Wienke A. Prevalence of sarcopenia in patients with solid tumors: A meta-analysis based on 81,814 patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2022;46(8):1761-8.
165. Visser LL, Groen EJ, van Leeuwen FE, Lips EH, Schmidt MK, Wesseling J. Predictors of an Invasive Breast Cancer Recurrence after DCIS: A Systematic Review and Meta-analyses. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2019;28(5):835-45.
166. Shachar SS, Deal AM, Weinberg M, Williams GR, Nyrop KA, Popuri K, et al. Body Composition as a Predictor of Toxicity in Patients Receiving Anthracycline and Taxane-Based Chemotherapy for Early-Stage Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2017;23(14):3537-43.
167. Prado CM, Baracos VE, McCargar LJ, Reiman T, Mourtzakis M, Tonkin K, et al. Sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time to tumor progression in metastatic breast cancer patients receiving capecitabine treatment. *Clin Cancer Res.* 2009;15(8):2920-6.
168. Caan BJ, Cespedes Feliciano EM, Prado CM, Alexeeff S, Kroenke CH, Bradshaw P, et al. Association of Muscle and Adiposity Measured by Computed Tomography With Survival in Patients With Nonmetastatic Breast Cancer. *JAMA Oncol.* 2018;4(6):798-804.
169. Aleixo GFP, Williams GR, Nyrop KA, Muss HB, Shachar SS. Muscle composition and outcomes in patients with breast cancer: meta-analysis and systematic review. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;177(3):569-79.
170. Kogawa T, Fujii T, Fouad TM, Liu DD, Harano K, Masuda H, et al. Impact of change in body mass index during neoadjuvant chemotherapy and survival among breast cancer subtypes. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;171(2):501-11.
171. Amitani M, Oba T, Kiyosawa N, Morikawa H, Chino T, Soma A, et al. Skeletal muscle loss during neoadjuvant chemotherapy predicts poor prognosis in patients with breast cancer. *BMC Cancer.* 2022;22(1):327.
172. Shachar SS, Deal AM, Weinberg M, Nyrop KA, Williams GR, Nishijima TF, et al. Skeletal Muscle Measures as Predictors of Toxicity,

Hospitalization, and Survival in Patients with Metastatic Breast Cancer Receiving Taxane-Based Chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 2017;23(3):658-65.

173. Ueno A, Yamaguchi K, Sudo M, Imai S. Sarcopenia as a risk factor of severe laboratory adverse events in breast cancer patients receiving perioperative epirubicin plus cyclophosphamide therapy. *Support Care Cancer.* 2020;28(9):4249-54.
174. 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;20(1):172.
175. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2000;894:i-xii, 1-253.
176. Boutin RD, Yao L, Canter RJ, Lenchik L. Sarcopenia: Current Concepts and Imaging Implications. *AJR Am J Roentgenol.* 2015;205(3):W255-66.
177. Kwan ML, Chen WY, Kroenke CH, Weltzien EK, Beasley JM, Nechuta SJ, et al. Pre-diagnosis body mass index and survival after breast cancer in the After Breast Cancer Pooling Project. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;132(2):729-39.
178. Oba T, Maeno K, Takekoshi D, Ono M, Ito T, Kanai T, et al. Neoadjuvant chemotherapy-induced decrease of prognostic nutrition index predicts poor prognosis in patients with breast cancer. *BMC Cancer.* 2020;20(1):160.
179. Obermair A, Kurz C, Hanzal E, Bancher-Todesca D, Thoma M, Bodisch A, et al. The influence of obesity on the disease-free survival in primary breast cancer. *Anticancer Res.* 1995;15(5B):2265-9.
180. Davis MP, Panikkar R. Sarcopenia associated with chemotherapy and targeted agents for cancer therapy. *Ann Palliat Med.* 2019;8(1):86-101.
181. Clark W, Siegel EM, Chen YA, Zhao X, Parsons CM, Hernandez JM, et al. Quantitative measures of visceral adiposity and body mass index in predicting rectal cancer outcomes after neoadjuvant chemoradiation. *J Am Coll Surg.* 2013;216(6):1070-81.
182. Han TS, Seidell JC, Currall JE, Morrison CE, Deurenberg P, Lean ME. The influences of height and age on waist circumference as an index of adiposity in adults. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1997;21(1):83-9.
183. Jabbour J, Manana B, Zahreddine A, Saade C, Charafeddine M, Bazarbachi A, et al. Sarcopenic obesity derived from PET/CT predicts mortality in lymphoma patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Curr Res Transl Med.* 2019;67(3):93-9.

184. Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L, et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2008;9(7):629-35.
185. Doyle SL, Bennett AM, Donohoe CL, Mongan AM, Howard JM, Lithander FE, et al. Establishing computed tomography-defined visceral fat area thresholds for use in obesity-related cancer research. *Nutr Res.* 2013;33(3):171-9.
186. Sandini M, Bernasconi DP, Fior D, Molinelli M, Ippolito D, Nespoli L, et al. A high visceral adipose tissue-to-skeletal muscle ratio as a determinant of major complications after pancreatoduodenectomy for cancer. *Nutrition.* 2016;32(11-12):1231-7.
187. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 1998;16(8):2672-85.
188. Gomez-Perez SL, Haus JM, Sheean P, Patel B, Mar W, Chaudhry V, et al. Measuring Abdominal Circumference and Skeletal Muscle From a Single Cross-Sectional Computed Tomography Image: A Step-by-Step Guide for Clinicians Using National Institutes of Health ImageJ. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016;40(3):308-18.
189. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(1):7-30.
190. Paydary K, Seraj SM, Zadeh MZ, Emamzadehfard S, Shamchi SP, Gholami S, et al. The Evolving Role of FDG-PET/CT in the Diagnosis, Staging, and Treatment of Breast Cancer. *Mol Imaging Biol.* 2019;21(1):1-10.
191. Lebron L, Greenspan D, Pandit-Taskar N. PET Imaging of Breast Cancer: Role in Patient Management. *PET Clin.* 2015;10(2):159-95.
192. Kakinuma K, Tsuruoka H, Morikawa K, Furuya N, Inoue T, Miyazawa T, et al. Differences in skeletal muscle loss caused by cytotoxic chemotherapy and molecular targeted therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer.* 2018;9(1):99-104.
193. Yoon JK, Jang JY, An YS, Lee SJ. Skeletal muscle mass at C3 may not be a strong predictor for skeletal muscle mass at L3 in sarcopenic patients with head and neck cancer. *PLoS One.* 2021;16(7):e0254844.

194. Tan X, Yuan H, Li D, Sun X, Ding C, Jiang L. Clinical and prognostic role of 2-[(18)F]FDG PET/CT and sarcopenia in treatment-naive patients with T-cell lymphoblastic lymphoma. *Ann Hematol.* 2022;101(12):2699-709.
195. Anconina R, Ortega C, Metser U, Liu ZA, Suzuki C, McInnis M, et al. Influence of sarcopenia, clinical data, and 2-[(18)F] FDG PET/CT in outcome prediction of patients with early-stage adenocarcinoma esophageal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022;49(3):1012-20.
196. Omarini C, Palumbo P, Pecchi A, Draisci S, Balduzzi S, Nasso C, et al. Predictive Role Of Body Composition Parameters In Operable Breast Cancer Patients Treated With Neoadjuvant Chemotherapy. *Cancer Manag Res.* 2019;11:9563-9.
197. Litton JK, Gonzalez-Angulo AM, Warneke CL, Buzdar AU, Kau SW, Bondy M, et al. Relationship between obesity and pathologic response to neoadjuvant chemotherapy among women with operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(25):4072-7.
198. Del Fabbro E, Parsons H, Warneke CL, Pulivarthi K, Litton JK, Dev R, et al. The relationship between body composition and response to neoadjuvant chemotherapy in women with operable breast cancer. *Oncologist.* 2012;17(10):1240-5.
199. Kizildag Yirgin I, Has D, Arslan G, Aydin EC, Sari M, Onder S, et al. Comparison between body composition parameters and response to neoadjuvant chemotherapy by using pre-treatment PET CT in locally advanced breast cancer. *Eur J Radiol Open.* 2020;7:100286.
200. Mazzuca F, Onesti CE, Roberto M, Di Girolamo M, Botticelli A, Begini P, et al. Lean body mass wasting and toxicity in early breast cancer patients receiving anthracyclines. *Oncotarget.* 2018;9(39):25714-22.
201. Liu X, Zhang E, Wang S, Shen Y, Xi K, Fang Q. Association of body composition with clinical outcome in Chinese women diagnosed with breast cancer. *Front Oncol.* 2022;12:957527.
202. Iwase T, Sangai T, Nagashima T, Sakakibara M, Sakakibara J, Hayama S, et al. Impact of body fat distribution on neoadjuvant chemotherapy outcomes in advanced breast cancer patients. *Cancer Med.* 2016;5(1):41-8.
203. Stenholm S, Harris TB, Rantanen T, Visser M, Kritchevsky SB, Ferrucci L. Sarcopenic obesity: definition, cause and consequences. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2008;11(6):693-700.
204. Rier HN, Jager A, Sleijfer S, van Rosmalen J, Kock M, Levin MD. Low muscle attenuation is a prognostic factor for survival in metastatic breast

cancer patients treated with first line palliative chemotherapy. *Breast.* 2017;31:9-15.

205. Tan BH, Birdsell LA, Martin L, Baracos VE, Fearon KC. Sarcopenia in an overweight or obese patient is an adverse prognostic factor in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res.* 2009;15(22):6973-9.
206. Awad S, Tan BH, Cui H, Bhalla A, Fearon KC, Parsons SL, et al. Marked changes in body composition following neoadjuvant chemotherapy for oesophagogastric cancer. *Clin Nutr.* 2012;31(1):74-7.



11. EKLER

11.1. ETİK KURUL ONAYI





12. ÖZGEÇMİŞ

