

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

MEME KANSERİ VEYA KOLON KANSERİ SEBEBİYLE
ADJUVAN KEMOTERAPİ ALAN HASTALARDA TANI İLE
TEDAVİ ARASINDAKİ SÜRENİN VE ADJUVAN TEDAVİ
GECİKME SÜRESİNİN PROGRESYONSUZ SAĞKALIM VE
GENEL SAĞKALIMA ETKİSİ

Dr. Tuğçenur MÜDERRİSOĞLU

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.

ANKARA
2024

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

MEME KANSERİ VEYA KOLON KANSERİ SEBEBİYLE
ADJUVAN KEMOTERAPİ ALAN HASTALARDA TANI İLE
TEDAVİ ARASINDAKİ SÜRENİN VE ADJUVAN TEDAVİ
GECİKME SÜRESİNİN PROGRESYONSUZ SAĞKALIM VE
GENEL SAĞKALIMA ETKİSİ

Dr. Tuğçenur MÜDERRİSOĞLU

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Serkan AKIN

ANKARA
2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca, insani değerleri ile kendime örnek aldığım, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, hoşgörülü, sabırlı ve güler yüzlü hocam, tez hocam olduğu için ayrıca gurur duyduğum, tez hazırlık sürecinde işimi hep kolaylaştıran, keyifli bir tez süreci geçirmemi sağlayan, hep motive eden çok değerli hocam sayın Doç. Dr. Serkan AKIN'a,

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, hayatımda imzaları olan saygıdeğer tüm hocalarıma ve yandal asistanlarıma,

Birlikte çalışmaktan zevk duyduğum ve aynı süreci beraber paylaştığımız tüm asistan arkadaşlarıma, özellikle 4 yıl boyunca hep yanımda olan, asistanlık dönemimi daha da güzelleştiren Dr. Irmak GÜNEŞLİ'ye ve her konuda fikir aldığım, ailemizin Kardiyologu Dr. Pelin OCAK ALİKALFA'ya

Desteğini benden hiç esirgemeyen, her zaman yanımda olan, hep motive eden ve bana her anımda güç veren canım dostum Op. Dr. Gözde Yasemin KURT'a,

Emeklerini asla ödeyemeyeceğim, her anımda yanımda olan, en büyük destekçilerim, hayatım boyunca onların varlıklarıyla kendimi hep şanslı hissettiren canım babama, güzel anneme, saygıdeğer dedeme, hep yakınımda hissettiğim rahmetli babaanneme, canımdan çok sevdiğim sevgili anneanneme, doğduğu günden bu zamana kadar ve daha uzun yıllar boyunca hep birlikte olup dostum olan aynı zamanda meslektaşım canım güzel kardeşim Dr. Merve MÜDERRİSOĞLU'na,

Sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Tuğçenur MÜDERRİSOĞLU

ÖZET

Müderrişoğlu, T.; Meme Kanseri veya Kolon Kanseri Sebebiyle Adjuvan Kemoterapi Alan Hastalarda Tanı İle Tedavi Arasındaki Sürenin Ve Adjuvan Tedavi Gecikme Süresinin Progresyonsuz Sağkalım Ve Genel Sağkalıma Etkisi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara, 2024 Meme kanseri dünyada kadınlarda en sık görülen kanserdir ve kansere bağlı ölümlerde kadınlarda 2. Sırada izlenmektedir. Dünyada ve ölkemizde meme kanseri ile ilgili birçok çalışma bulunmaktadır. Meme kanseri sebebiyle adjuvan kemoterapi alan hastalarda tanı ile tedavi arasındaki sürenin ve adjuvan tedavi gecikmesinin progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalıma etkisinin değerlendirmeyi amaçladık. Kliniğimizde kolon kanserine ağırlıklı olarak neoadjuvan tedavi aldığından o hastaları dahil etmedik. 2015-2022 tarihlerinde, Hacettepe Üniversitesi Medikal Onkoloji bölümünde meme kanseri tanısı alan 2000 hasta retrospektif olarak tarandı. Adjuvan tedavi almış olan 558 hastanın verileri kaydedilerek analizler yapıldı. Hastaların tanı yaş ortalaması $49,3 \pm 10,4$ yıl saptandı. Patolojik tanılarına baktığımızda %84,1 IDC, %6,1 ILC, %9,9 ‘u mikst IDLC idi. Hastaların %84,2’sine MRM uygulandığı göröldü. Hastaların, ortalama $62,00 \pm 28$ ay takip süresi sonrası %5,2’sinde progresyon göröldü. Kürlere arası gecikme görölen 294 hasta, kürlere arası gecikme süresi ortalaması $4,69 \pm 6,31$ gün, kürlere arası gecikme süresi ortalaması, günlük gecikme süresi ve gecikme sebebi değişkenleri ile progresyon arasında anlamlı farklılık olduğu tespit edildi. En sık hasta kaynaklı sebeplere bağlı ve NPA’ya bağlı gecikmeler tespit edildi. Cerrahiden sonra ortalama $24,07 \pm 12,62$ (2-94) gün içerisinde hastaların kemoterapi aldıkları göröldü. Her 10 günlük gecikmeyle hastalık progresyonu arasında anlamlı farklılık tespit edildi. Progresyonsuz sağkalımda histolojik alt tipin (HR+), erken evrenin, cerrahi sonrası kemoterapiye erken başlamının ve gecikme yaşanmamasının, adjuvan kemoterapiler arasındaki kürlere gecikme yaşanmamasının olumlu etkisi olduğu bulundu. Bu konuda daha net bilgiler elde edilmesi için daha çok hastayı içeren çok merkezli çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, Adjuvan Kemoterapi

ABSTRACT

Müdürrisoğlu T.; The Effect of the Time Between Diagnosis and Treatment, and the Delay in Adjuvant Therapy on Progression-Free Survival and Overall Survival in Patients Receiving Adjuvant Chemotherapy Due to Breast Cancer or Colon Cancer; Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Internal Diseases Residency Thesis, Ankara, 2024. Breast cancer is the most common cancer among women worldwide and ranks second in cancer-related deaths among women. There are numerous studies on breast cancer both globally and in our country. In this study, we aimed to evaluate the effect of the time between diagnosis and treatment and the delay in adjuvant chemotherapy on progression-free survival and overall survival in patients receiving adjuvant chemotherapy due to breast cancer. Since our clinic mainly provides neoadjuvant treatment for colon cancer, we did not include those patients. A retrospective review was conducted on 2000 patients diagnosed with breast cancer in the Medical Oncology Department of Hacettepe University between 2015 and 2022. The data of 558 patients who received adjuvant treatment were recorded and analyzed. The average age of diagnosis was found to be 49.3 ± 10.4 years. In terms of pathological diagnoses, 84.1% were IDC, 6.1% were ILC, and 9.9% were mixed IDLC. It was observed that 84.2% of the patients underwent MRM. After an average follow-up period of 62.00 ± 28 months, 5.2% of the patients showed progression. Among 294 patients who experienced delays between chemotherapy cycles, the average delay between cycles was 4.69 ± 6.31 days. A significant difference was found between the variables of the average delay between chemotherapy cycles, daily delay duration, and the reason for delay, and the occurrence of progression. The most common delays were due to patient-related reasons and delays related to NPA. It was observed that patients received chemotherapy an average of 24.07 ± 12.62 (2-94) days after surgery. A significant difference was found between every 10-day delay and the occurrence of progression. It was found that the histological subtype (HR+), early-stage disease, early initiation of chemotherapy after surgery, and the absence of delay in adjuvant chemotherapy cycles had a positive impact on progression-free survival. There is a need for multi-center studies involving more patients to obtain clearer information on this subject.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR	vi
GRAKİFLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.1. Giriş.....	1
1.2. Amaç	2
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Meme Kanseri	3
2.2. Meme Kanseri Tedavisi.....	6
2.3. Adjuvan Tedavide Gecikme	9
3. GEREÇ VE YÖNTEM	15
3.1. Araştırmanın Tipi	15
3.2. Araştırmanın Yeri, Evreni ve Tarihi	15
3.3. Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri.....	16
3.4. Araştırmanın Etik Kurul Onayı	16
3.5. Araştırmanın Yöntemi	17
3.6. İstatistiksel Analiz	17
3.7. Araştırmanın Bütçesi.....	18
4. BULGULAR	19
4.1. Klinik ve Patolojik Özellikler	19
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇLAR	47
7. KAYNAKLAR	49
8. EKLER	52
EK-1. Veri Toplama Formu	52

KISALTMALAR

AC	: Doksürubisin- Siklofosamid
DCIS	: Duktal Karsinom In Stu
EGFR	: Epidermal Growth Factor Receptor
ER	: Eustrogen Receptor
HER-2	: Human Epidermal Receptor-2
HR	: Hormone Receptor
IDC	: Invaziv Duktal Karsinom
IDLC	: Invaziv Duktal Lobuler Karsinom
ILC	: Invaziv Lobuler Karsinom
İİAB	: İnce İğne Aspirasyon Biyopsi
LCIS	: Lobuler Karsinom In Stu
LHRH	: Luteinizing Hormone Releasing Hormone
MRG	: Manyetik Rezonans Grafi
MRM	: Modifiye Radikal Mastektomi
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
NPA	: Nötropenik Ateş
OS	: Genel sağkalım
PFS	: Progresyonsuz sağkalım
PR	: Progesteron Receptor
PTE	: Pulmoner Tromboemboli
TNBC	: Triple Negative Breast Cancer
USG	: Ultrasonografi

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Hastaların aldıkları tedaviye göre dağılım	21
Grafik 2. Kürlere arası haftalık gecikme durumuna göre progresyonsuz sağkalım	31
Grafik 3. Kürlere arası 7 günlük gecikme durumuna göre progresyonsuz sağkalım	31
Grafik 4. Kürlere arası gecikme durumuna göre progresyonsuz sağkalım	32
Grafik 5. Tanı tarihi ile cerrahi tarihi arasında progresyonsuz sağkalım.....	33
Grafik 6. Cerrahi tarihi ile kemoterapi tarihi arasında progresyonsuz sağkalım.....	33
Grafik 7. Cerrahi tarihi ile kemoterapi tarihi 30 günlük arasında progresyonsuz sağkalım	34
Grafik 8. Histolojik subtip ile kürlere arası gecikmede progresyonsuz sağkalım.....	35
Grafik 9. Evre ile kürlere arası gecikmede progresyonsuz sağkalım.....	37
Grafik 10. Moleküler subtip ile kürlere arası gecikmede progresyonsuz sağkalım.....	39

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. TNM evrelemesi.....	4
Tablo 2. Meme kanserli hastaların hastalık ve tedavi sürecine ilişkin özelliklerinin dağılımı (<i>N</i> = 558).....	20
Tablo 3. Meme kanserli hastaların kanser evresine ilişkin özelliklerinin dağılımı (<i>N</i> = 558).....	21
Tablo 4. Meme kanserli hastaların kür sayısı ve gecikme durumuna ilişkin özelliklerinin dağılımı (<i>N</i> = 558).....	22
Tablo 5. Meme kanserli hastaların progresyon, sağkalım durumuna ilişkin özelliklerinin dağılımı (<i>N</i> = 558).....	23
Tablo 6. Meme kanserli hastaların tanı-cerrahi arası süre ve cerrahi kemoterapi arası süre durumuna ilişkin özelliklerinin dağılımı (<i>N</i> = 558).....	24
Tablo 7. Meme kanseri tanılı hastalarda progresyon durumuna göre kürler arasında gecikme sürelerinin karşılaştırması (<i>N</i> = 558).....	25
Tablo 8. Meme kanserli hastaların progresyon durumu ile tanı-cerrahi arası süre ve cerrahi kemoterapi arası süre durumuna ilişkin özelliklerinin karşılaştırması (<i>N</i> = 558).....	27
Tablo 9. Meme kanseri tanılı progresyonsuz hastalarda sağkalım süresinin kür sayısı ve gecikme sebepleri ile karşılaştırması.....	28
Tablo 10. Meme kanseri tanısı almış hastalarda progresyon durumunun genel sağkalım süresi ile karşılaştırması.....	28
Tablo 11. Meme kanseri tanısı almış hastaların histolojik tipe göre dağılımı.....	29
Tablo 12. Meme kanseri tanısı almış hastaların evreye göre dağılımı.....	29
Tablo 13. Meme kanseri tanısı almış hastaların aldığı tedaviye göre dağılımı.....	30
Tablo 14. Meme kanseri tanısı almış hastaların takip ve progresyonsuz sağkalım süresi.....	30

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. Giriş

Solid organ tümörü olan hastalarda tanı ve tedavi sürecinin hızlı ve etkili bir süreç olması önemlidir. Erken tanı ve tedavi süresinin genel sağkalımı artırabileceği gösterilmiştir. Progresyonsuz sağ kalımı belirleyen önemli belirteçler, tedaviye verilen yanıt, hastalığın evresi, tedavi tipi ve yoğunluğu, hastanın genel sağlık durumu ile ilişkilendirilebilir. Özellikle, erken evre tümörlerde hızlı tedavi, genellikle daha iyi prognozla ilişkilidir.

Agresif tümör tiplerinde ve ileri evrelerde gecikmeler, hastanın yanıtını ve genel sağkalımı olumsuz yönde etkileyebilir. Neoadjuvan tedavinin gecikmesi, tümörün büyümesine veya yayılmasına yol açabilir. Bu durum, tedavinin amacına ulaşmasını zorlaştırabilir ve hastanın yanıtını olumsuz yönde etkileyebilir. planlanan cerrahi operasyonun zamanlamasını etkileyebilir. Tanı ve tedavi arasındaki süre genelde araştırmalarda bildirilmemektedir (1).

NCCN kılavuzlarında tedavi için optimal başlangıç zamanı belirtilmemiştir (2). Çalışmaların sayısı az olsa da solid organ malignitelerinde tanı ile tedavi arası sürenin uzaması ile mortalite arası ilişki gösterilmiştir. Solid organ tümörü olan hastalarda retrospektif araştırmalarda gösterilmiş olup tanı ile tedavi arası süre kısalmasının prognoz üzerine etkisi meme, kolorektal, testiküler kanserlerde gösterilmiştir. Bu süreç çoğu çalışmada 4 hafta olarak belirlenmiştir (3,4,5). Meme kanserindeki sistematik incelemeler 6 aylık gecikmenin düşük sağ kalım ile ilişkisi tespit edilmiştir. Tedavide temel hedefler meme ve bölgesel lenf nodlarındaki tümörün çıkarılması ve metastatik nüksü önlemektir. Bu sebeple cerrahi rezeksiyon ve postoperatif radyoterapiden oluşmaktadır. Sistemik tedavi iste preoperatif neoadjuvan ve postoperatif Adjuvan veya kombine tedaviyi kapsar. Meme kanserinde neoadjuvan tedavi giderek daha fazla artmaktadır. Hastaların yaklaşık %22sinde tam yanıt ulaşılır.

Kolorektal kanser için birçok çalışma herhangi bir ilişki bildirmemesine rağmen, daha fazla çalışma tanı ve tedavi arasındaki sürenin kısalmasının prognoz üzerine negatiften ziyade pozitif bir ilişki rapor etmiştir (6).

1.2. Amaç

Bu çalışmada meme kanseri veya kolon kanseri sebebiyle adjuvan kemoterapi almış olan hastalarda patolojik tanı, evre, histolojik alt tip, moleküler alt tip ile kemoterapi arasında geçen sürenin ve kemoterapi döngüleri arasındaki gecikmenin sebepleri ile birlikte ortaya konarak progresyonsuz ve genel sağkalıma etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Kanseri

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanserdir ve akciğer kanserinden sonra kansere bağlı ölümlerin ikinci büyük sebebidir. GLOBOCAN 2020 verilerine göre, yılda 2,3 milyon yeni vakayla en yaygın kanser türüdür. Türkiye dahil gelişmekte olan ülkelerde insidansı artmaktadır. Erken tanı ve gelişmiş tedavi yöntemleri sayesinde 5 yıllık sağ kalım oranları %90'tır. İnsidans yaşla birlikte artar ve ortalama görülme yaşı 53'tür (7).

Meme kanserinin en yaygın histopatolojik türleri invaziv duktal karsinom (IDC), invaziv lobüler karsinom (ILC) ve mikst duktal/lobüler karsinomdur (IDLC). Türkiye'de, meme kanseri tüm yaş gruplarında en sık görülen kanserdir ve %25 oranında tespit edilmiştir. Kanser tanısı alan kadınların %11'i tanı anında ileri evrede bulunur. Mortalite oranı 1970'lerden bu yana azalmış olup, mamografi taraması ile ölüm riski %60 oranında azaltılmaktadır (8).

Yeni tanı meme kanseri vakalarının yarısında risk faktörleri olarak kadın cinsiyet, ileri yaş, menarş yaşı, ilk doğum yaşı, obezite, menapoz yaşı ve mevcut meme hastalıkları sayılabilir. Ayrıca pozitif aile öyküsü ve genetik faktörler de risk faktörleri arasındadır. Emzirme ve düzenli fiziksel aktivite riskleri anlamlı şekilde azaltabilir.

Tanı genellikle taramada anormal mamografiyle konur. Erken evre meme kanserinde genellikle sert, hareket etmeyen ve düzensiz sınırlı tek kitle gözlemlenirken, ileri evrede aksillada ele gelen kitle veya memede ağrı, renk değişikliği, deride kalınlaşma, çekinti, meme başında değişiklikler ve akıntı gibi belirtiler görülebilir.

Meme kanseri tanısının erken evrelerde konulması ile sağkalım artar ve mortalite azalır. Tanı için fizik muayene, mamografi, USG ve MRG kullanılır. Tarama; erken tanı ve tedavi ile mortaliteyi ve morbiditeyi azaltmayı hedefler. Yüksek risk altında olmayan bireylerde 40 yaş altında rutin tarama önerilmez; Türkiye'de 40-

69 yaş arasındaki kadınlarda 2 yılda bir mamografi ile tarama yapılması önerilmektedir (9). 75 yaş üstü kadınlarda ise yaşam beklentisi 10 yılın üzerindeyse mamografi yapılabilir. Yüksek riskli hastalar için mamografiye ek olarak MRG taraması önerilmektedir.

USG, memedeki lezyonları ayırt etmekte faydalıdır, ancak mamografide görünmeyen lezyonları gösterebilir ve yalancı pozitif sonuçlar verebilir, bu yüzden tarama yöntemi olarak sık kullanılmaz. MRG yüksek duyarlılığa sahip olsa da, mikrokalsifikasyonları göstermez ve yalancı pozitiflik oranı yüksektir; bu nedenle yalnızca yüksek riskli hastalarda önerilir. İnvaziv meme karsinomu tanısı genellikle kalın iğne biyopsisi ile konulur.

Meme kanserinde tedavi öncesi evreleme önemlidir ve TNM sistemi kullanılır. **T** tümör boyutunu, **N** lenf nodu tutulumunu, **M** ise metastaz varlığını gösterir. Evreler şunlardır:

Tablo 1. TNM evrelemesi

Evre	T	N	M
Evre I	T1	N0	M0
Evre IIA	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Evre IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Evre IIIB	T4	N(herhangi)	M0
Evre IIIC	T(herhangi)	N3	M0
Evre IV	T(herhangi)	N(herhangi)	M1

Histopatolojik sınıflamada meme kanseri genellikle karsinom olarak adlandırılır ve WHO 2019'a göre invaziv ve in situ karsinom olarak ayrılır. **Duktal Karsinoma in Situ (DCIS)**, invaziv kanserin prekürsörüdür ve tedavisiz vakaların %20'si invaziv karsinoma dönüşebilir. **Lobüler Karsinoma in Situ (LCIS)** de

prekürsör olup genellikle bilateral görülür. En yaygın meme kanseri **invaziv duktal karsinom** olup, bazal membranı aşar ve %50-70 oranında görülür. **İnvaziv lobüler karsinom** %10 civarındadır ve genellikle geç metastaz yapar. **İnvaziv mikst karsinom** ve diğer alt tipler daha nadirdir.

Moleküler alt tipler şunlardır:

HR + meme kanseri hastalarının %50-60ını temsil etmektedir. Yüksek ER seviyesi ve düşük proliferasyona bağlı gen ile karakterizedir. ER>%1, PR>%20, HER2- <%10 olarak görülmektedir. İyi prognoza sahip olup, nüks etme olasılığı diğer alt tiplere göre daha düşük olmaktadır. Tedavi olarak hormonal yöntemler kullanılmaktadır.

HR+,Her2+ invaziv meme kanseri vakalarının %20-30unu oluşturur. ER>%1, PR<%20, HER2 >%10 olabilmektedir. Daha yüksek proliferasyona, daha düşük prognoza sahiptir. Hormonal tedaviye iyi yanıt vermediklerinden, kemoterapiye ihtiyaç duyulmaktadır.

Her2+, meme kanseri vakalarının %15ini oluşturur. ER <%1, PR <%20 olarak negatiftir. Yüksek proliferasyonlarından dolayı hızlı büyüme eğilimindedir. Tedavi edilmediğinde kötü prognozla ilişkilidir. HER2 proteinine yönelik aktivitesini bozan humanize monoklonal antikor olan Transtuzumba ve moleküler reseptör tirozin kinaz inhibitörü olan lapatinibe iyi yanıt verebilmektedir.

TNBC, tüm meme kanseri hastalarının %10unu oluşturur. ER<%1, PR<%30, HER2<%10 negatifliği ile karakterize edilmektedir. Genellikle BRCA1 mutasyonları olan yüksek histolojik dereceli genç kadınlarda daha yaygın görülmektedir.

Meme kanserinde uzun dönem sağkalımı etkileyen faktörler şunlardır:

- **Prognostik Faktörler:** Koltuk altı lenf nodu tutulumu, tümör boyutu ve uzak organ metastazı en önemli faktörlerdir.

o **Lenf Nodu Tutulumu:** Tutulan lenf nodu sayısı arttıkça prognoz kötüleşir. Lenf nodu pozitifliği olanlarda mortalite, negatif olanlara göre 4-8 kat daha fazladır.

o **Tümör Boyutu:** Küçük tümörlerde (1 cm'den küçük) 5 yıllık sağkalım %99 civarındayken, büyük tümörlerde (3-5 cm) bu oran %86'ya düşer.

o **Histopatolojik Tip:** Tübüler ve papiller kanserler iyi prognoz gösterirken, mikropapiller ve metaplastik türler kötü prognoz gösterir.

• **Hormonal Faktörler:** Östrojen ve progesteron pozitifliği genellikle daha iyi prognoz ile ilişkilidir. ER pozitif hastalarda 5 yıllık sağkalım %74, ER negatif olanlarda ise %66'dır. ER pozitif hastalar endokrin tedavi ile fayda görür ve tamoksifen kullanımı nüks riskini %40, mortaliteyi %30 azaltır.

• **HER2 Ekspresyonu:** Yüksek HER2 ekspresyonu kötü prognoz ile ilişkilidir, ancak Transtuzumab gibi tedavilerle iyileşme sağlanabilir.

• **Lenfovasküler Invazyon:** Özellikle yüksek dereceli tümörlerde kötü prognoz gösterir.

• **Yaş:** Tanı yaşı da etkiler; 35 yaş altı kadınlarda 5 yıllık sağkalım %75 iken, 35-70 yaş arası kadınlarda bu oran %85'tir. (9)

2.2. Meme Kanseri Tedavisi

a. Cerrahi

Meme kanseri tedavisinde iki ana cerrahi seçenek bulunmaktadır: meme koruyucu cerrahi ve mastektomi. Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH), Evre 1 ve 2 meme kanseri için meme koruyucu cerrahi ve sonrasında radyoterapi önermektedir. Meme koruyucu cerrahide, tümör çevresinde sağlıklı doku ile birlikte çıkarılır ve bu tür işlemler arasında lumpektomi ve geniş lokal eksizyon gibi yöntemler bulunur. Ancak bu tür cerrahilerden sonra radyoterapi uygulanması zorunludur. Meme koruyucu cerrahi bazı durumlarda yapılamayabilir; bu durumlarda mastektomi tercih edilir. Mastektomi, basit mastektomi ve modifiye radikal mastektomi olarak ikiye

ayrılır. Sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) aksilla negatifse yapılırken, aksillada metastaz saptandığında modifiye radikal mastektomi uygulanır.

b. Radyoterapi

Radyoterapi hem tedavi edici hem de palyatif amaçlarla kullanılır ve genellikle kemoterapi, hormonoterapi ve immünoterapilerle birlikte uygulanabilir. Temel amacı, nüksleri önlemek ve sağkalımı artırmaktır. Meme koruyucu cerrahi sonrası tüm meme radyoterapisi, nüks riskini azaltır ve sağkalımı artırır. Radyoterapi, metastatik hastalıklarda, özellikle beyin ve kemik metastazlarında etkili olabilir. Mastektomi sonrası radyoterapi, büyük tümörler, çok sayıda lenf nodu metastazı veya cerrahi sınır pozitifliği durumlarında önerilir ve sağkalımı artırabilir.

c. Sistemik Tedavi

Adjuvan kemoterapi

Triple negatif meme kanseri (TNBC) tedavisinde adjuvan kemoterapi, tümör çapı $>0,5$ cm veya lenf nodu tutulumunda standarttır. HER2 pozitif meme kanserlerinde, trastuzumab ve kemoterapi önerilir; lenf nodu pozitif hastalarda trastuzumaba pertuzumab eklenmesi hastalığın kontrolünü artırır. Hormon reseptörü pozitif ve HER2 negatif tümörlerde, çapı $\leq 0,5$ cm olanlarda endokrin tedavi genellikle yeterlidir; daha ileri evrelerde endokrin tedaviye kemoterapi eklenmesi tavsiye edilir. Adjuvan kemoterapide antrasiklinler ve taksanlar kullanılır. Kemoterapiye postoperatif 4-8 hafta içinde başlanmalıdır. Kardiyak sorunları olan hastalarda antrasiklin kullanımı öncesi ekokardiyografi yapılmalıdır. Taksanlar, Doksorubisin/Siklofosfamid (AC) tedavisinden sonra sağkalımı artırır; doz yoğun AC tedavisi sonrası paklitaksel, klasik AC tedavisine göre daha iyi sonuçlar ve daha düşük nüks oranları sağlar.

Neoadjuvan kemoterapi

Neoadjuvan tedavi, inflamatuvar ve lokal ileri meme kanseri vakalarında tercih edilir ve tedaviye iyi yanıt, ameliyat edilemeyen hastaları cerrahi müdahaleye uygun

hale getirebilir. Operabl meme kanserinde, bu tedavi tümör boyutunu küçültür, meme koruyucu cerrahiye mümkün kılar ve cerrahinin kapsamını azaltarak aksiller lenf nodlarını korur ve komplikasyonları düşürür.

En sık kullanılan rejimler antrasiklin ve taksan içerenlerdir. Genellikle, Doksorubisin ve Siklofosfamid 2 haftada bir verilen 4 siklus tedavi, ardından 12 siklus haftalık paklitaksel veya 2 haftada bir verilen toplam 4 siklus taksan uygulanır. HER2 pozitif hastalarda kemoterapiye trastuzumab eklenmelidir. Neoadjuvan tedavi sonrası hastalar en kısa sürede cerrahi müdahaleye alınmalıdır. Cerrahi seçenekler, meme koruyucu cerrahi veya mastektomi ile hastanın durumuna göre bireyselleştirilir.

Endokrin tedavi

Meme kanserinin %70'i östrojen reseptörü pozitif olup, endokrin tedavi nüks riskini azaltır. Tedavi seçenekleri şunlardır:

- **SERM'ler (örneğin, tamoksifen):** Östrojen reseptörü pozitif meme kanseri nedeniyle ölümleri %31 azaltır ve nüks oranını %50 düşürür. 10 yıllık tedavi, küçük bir iyileşme sağlar ancak yan etkileri artırabilir.

- **Aromataz İnhibitörleri (örneğin, anastrozol, letrozol):** Postmenopozal hastalarda kullanılır. Tamoksifen sonrası 5 yıl önerilir; uzun kullanım osteoporoz riskini artırabilir.

- **LHRH Agonistleri:** Başlangıçta over fonksiyonunu artırır, zamanla etkisi azalır.

Hedefe yönelik tedavi

HER-2 aşırı ekspresyonu olan meme kanserlerinde kullanılan başlıca ajanlar şunlardır:

- **Trastuzumab:** 1 yıllık adjuvan tedavi hastalısız ve genel sağkalımı artırır. Uzun süreli kullanımda yan etkiler görülebilir, örneğin kardiyomiyopati.

- **Pertuzumab:** Metastatik HER-2 pozitif meme kanserinde hastaliksız sağkalımı artırır. Yan etkisi genellikle diyaredir.

- **Trastuzumab Emtansin (T-DM1):** Ortalama ve progresyonsuz sağkalımı artırır. Yan etkileri arasında pulmoner tosisite, trombositopeni ve transaminaz ykseklıği bulunur.

- **Neratinib:** 1 yıl süren tedavi sonrası hastalık nükslerini azaltır. En yaygın yan etkisi diyaredir; kardiyotoksisite görülmemiştir.

- **Lapatinib:** HER2 ve EGFR zerindeki etkisi ile, özellikle beyin metastazı olan hastalarda tercih edilir. Kapesitabin ile kombinasyonu progresyona kadar geçen süreyi uzatır.

2.3. Adjuvan Tedavide Gecikme

Klinik alışmalar, meme kanseri hastalarının tedavi süreçlerinde adjuvan kemoterapinin kritik bir rol oynadığını ve bu tedavi yönteminin hastaların yaklaşık %60 ila %80'inin tedavi planında yer aldığını ortaya koymuştur. Adjuvan kemoterapi, operasyondan sonra kalan kanser hücrelerini hedef alarak hastalığın nüks riskini azaltmayı ve genel sağkalım oranını artırmayı amaçlar. Ancak, operasyon sonrasında adjuvan kemoterapinin başlatılması için ideal zaman aralığı konusunda hala net bir standart belirlenmemiştir. Bu belirsizlik, klinik uygulamalarda zamanlamanın nasıl belirlenmesi gerektiği konusunda çeşitli tartışmalara yol açmaktadır. (10)

Erken başlanan adjuvan kemoterapi, kanser hücrelerinin nüks etme olasılığını azaltmakla kalmayıp, hastaların genel sağkalım süresini de uzatabilir. Bu, tedaviye erken başlamanın, tümörlerin daha etkili bir şekilde kontrol altına alınması ve hastalığın ilerlemesinin önlenmesi açısından önemli bir strateji olduğunu ortaya koymaktadır. Özellikle adjuvan kemoterapinin başlangıç zamanının hastaların uzun dönem sağkalım oranları ve progresyonsuz sağkalım süreleri üzerinde kritik bir etkisi olduğu vurgulanmaktadır. Ayrıca, adjuvan kemoterapinin zamanlaması, tedaviye yanıtı ve hastaların tedaviye uyumunu da etkileyebilir.

Ancak, operasyon sonrasında adjuvan kemoterapinin başlatılması için ideal zaman aralığı konusunda hala kesin bir standart bulunmamaktadır. Araştırmalar, kemoterapinin cerrahi sonrası mümkün olan en kısa süre içinde başlamasının sağkalım sonuçları üzerinde olumlu etkiler yarattığını göstermektedir. (11)

Son yıllarda gerçekleştirilen kapsamlı meta-analizler, bu konuda önemli bulgular sunmuştur. Özellikle adjuvan kemoterapinin başlatılmasına kadar geçen sürede meydana gelen her 4 haftalık gecikmenin, hastaların ölüm riskinde %15'e kadar önemli bir artışa yol açabileceği bildirilmiştir. Bu bulgular, tedavi sürecinin zamanlamasının, hastaların prognozu üzerindeki etkisini daha net bir şekilde ortaya koymaktadır. Böylece, erken tedaviye başlanmasının sağkalım süresi üzerindeki olumlu etkileri, klinik uygulamalarda göz önünde bulundurulmalıdır. (12)

Adjuvan tedavide kullanılan çeşitli kemoterapi rejimleri arasında antrasiklinler ve taksanlar temel rol oynamaktadır. Genel olarak, adjuvan kemoterapinin postoperatif dönemde 4 ile 8 hafta içinde başlanması önerilmektedir. Bu önerinin arkasında, tedaviye geç başlanmasının sağkalım oranını olumsuz etkileyebileceğine dair elde edilen gözlemler ve bulgular bulunmaktadır. Özellikle, hastaların operasyon sonrası ilk 12 hafta içinde adjuvan kemoterapiye başlamalarının sağlık sonuçları açısından benzer başarı oranları sağladığı gözlemlenmiştir. Ancak, 12 haftadan sonra tedaviye başlayan hastaların sağlık sonuçlarının önemli ölçüde daha kötü olduğu belirlenmiştir. Bu durum, tedaviye başlama zamanının hastaların genel sağkalım oranları üzerinde büyük bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir.

Özellikle 8 ile 12 hafta arasında adjuvan tedaviye başlanması durumunda, sağkalım oranlarının %82 olduğu bildirilmiştir. Buna karşın, tedaviye 12 ile 24 hafta arasında başlanması durumunda sağkalım oranlarının %69'a düştüğü gözlemlenmiştir. Bu bulgular, tedaviye başlama zamanının, tedavi başarısını ve hastaların genel sağkalım oranını etkileyen kritik bir faktör olduğunu vurgular. (13)

Bir çalışmada, hormon reseptörü pozitif tümörlü hastalar arasında kemoterapiye 61 gün veya daha uzun bir süre sonra başlanmasının sağkalım üzerinde belirgin bir olumsuz etki yarattığı gözlemlenmiştir. Özellikle, tedaviye erken

başlamak, hastaların sağkalım oranlarını artırabilirken, tedaviye geç başlamak ise sağkalım oranlarını düşürmektedir. Ayrıca, ameliyattan sonraki 31 ila 60 gün içinde tedaviye başlanan hastaların, tedaviye ameliyattan 30 gün veya daha kısa bir süre sonra başlanan hastalara kıyasla daha düşük progresyonsuz sağkalım oranlarına sahip olduğu belirlenmiştir. Bu durum, tedavinin zamanlamasının yalnızca sağkalımı değil, aynı zamanda hastalığın ilerlemesini de etkileyebileceğini göstermektedir. (14) Özellikle HER2 pozitif tümörlü hastalar üzerinde yapılan analizler, trastuzumab tedavisi alan hastalarda, sistemik tedaviye ameliyattan 61 gün veya daha uzun bir süre sonra başlanmasının, tedaviye ameliyattan 30 gün veya daha kısa bir süre sonra başlanan hastalara göre ölüm riskinde önemli bir artışa neden olduğunu ortaya koymuştur. Bu bulgu, HER2 pozitif tümörlerin yönetiminde erken tedaviye başlamanın, hastaların prognozu üzerinde önemli bir olumlu etki sağlayabileceğini göstermektedir.

HER2 aşırı ekspresyonu, tedavi edilmediğinde genellikle daha kötü bir prognoz ile ilişkilidir. HER2 pozitif tümörler, tümör derecesi ve nod durumu gibi diğer kötü prognoz faktörleriyle de ilişkilidir. Bu durum, HER2 pozitif tümörlerin sadece kendi başlarına değil, aynı zamanda diğer klinik ve patolojik faktörlerle de etkileşimde bulunarak hastanın genel prognozunu etkileyebileceğini göstermektedir.

Dolayısıyla, bu tür tümörlerde tedavinin zamanlaması kadar, tümörün biyolojik özellikleri de hastanın genel prognozunu etkileyen önemli bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Erken tedavi başlamanın yanı sıra, tümörün biyolojik özelliklerinin değerlendirilmesi ve uygun tedavi stratejilerinin belirlenmesi, hastaların prognozunu iyileştirmek için kritik öneme sahiptir. (15)

Bir başka çalışmada, operasyon sonrası kemoterapiye başlama süresindeki gecikmenin, özellikle ileri yaşta olanlar ve ileri evre hastalığı bulunan hastalarda, genel sağkalım üzerinde anlamlı derecede olumsuz etkiler yarattığı gösterilmiştir. Kemoterapiye başlama süresi 8 haftadan uzun süren hastalarda, tedaviye zamanında başlayanlara kıyasla genel sağkalım oranlarının belirgin şekilde kötüleştiği gözlemlenmiştir. Çalışmada elde edilen verilere göre, 3 yıllık genel sağkalım oranları, adjuvan tedaviye 8 hafta veya daha kısa bir süre içinde başlanmış hastalarda %90'ın üzerinde olurken, tedaviye 8 haftadan daha geç başlanan hastalarda bu oran %70'lere

gerilemiştir. Bu bulgular, erken başlanan adjuvan tedavinin, özellikle yaşlı ve ileri evre hastalar için sağkalım üzerinde önemli olumlu etkiler sağladığını vurgulamaktadır. Ayrıca, bu çalışma, tedavi süresindeki gecikmenin yanı sıra, hastaların genel sağlık durumları ve yaşları gibi faktörlerin de tedaviye yanıt üzerindeki etkilerini incelemiştir. Gecikmenin, kanserin ilerlemesi ve hastanın genel durumunu olumsuz etkilemesi gibi sonuçları göz önünde bulundurulduğunda, adjuvan tedavi sürecinin optimize edilmesi büyük bir önem taşımaktadır. Erken başlama, sadece sağkalım oranlarını artırmakla kalmayıp, aynı zamanda hastaların yaşam kalitesini de iyileştirme potansiyeline sahiptir. (16)

Bir meta-analizde, adjuvan kemoterapinin her 4 haftalık gecikmesinin ölüm riskini %6 ve nüks riskini %8 oranında artırdığı gösterilmiştir. Bu sonuç, adjuvan tedavi sürecinin ne kadar kritik olduğunu ortaya koymaktadır. Özellikle kanserin tedavisinde zamanlama, hastaların genel sağkalım oranlarını etkileyen önemli bir faktördür. Daha önce yapılan araştırmalar, özellikle lenf nodu pozitif ve hormon reseptörü negatif tümörleri olan premenopozal hastalarda, kemoterapiye 20 gün içinde başlanmasının 10 yıllık progresyonsuz sağkalım oranını %60'a çıkardığını göstermiştir. Bu bulgu, tedaviye erken başlanmasının olumlu etkilerini vurgulamakta ve hastaların daha iyi sonuçlar elde etmeleri için erken müdahalenin önemini öne çıkarmaktadır. Buna karşın, ameliyattan 21-86 gün sonra başlayan hastalarda bu oran %34 olarak kaydedilmiştir. Bu durum, cerrahiden sonra tedaviye gecikmenin, hastaların iyileşme sürecini olumsuz yönde etkileyebileceğini göstermektedir. Ayrıca, hormon reseptörü pozitif tümörlerde erken kemoterapinin etkisi gözlemlenmezken, hormon reseptörü negatif tümörlerde olumlu etkiler görülmüştür. Bu farklılık, tümörlerin biyolojik özelliklerinin tedavi yanıtını nasıl etkilediğini anlamada önemli bir ipucu sunmaktadır.

Adjuvan kemoterapinin başlangıcındaki gecikmelerin, özellikle triple negatif meme kanseri (TNBC) gibi daha agresif alt tiplerde daha kötü sonuçlarla ilişkilendirildiği bulunmuştur. TNBC, genellikle daha hızlı ilerleyen ve tedaviye daha az yanıt veren bir kanser türüdür. Bu nedenle, adjuvan tedavinin zamanında başlanmasının, agresif meme kanseri alt tipleri için kritik olduğunu göstermektedir. (17)

Ulusal Meme ve Serviks Kanseri Erken Teşhis Programı (NBCCEDP) standartlarına göre, anormal mamografi sonucundan tanıya kadar ve tanı ile tedavi arasında en fazla 60 gün süre verilmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Bu zaman dilimi, hastaların tedavi sürecinin etkinliğini artırmak ve olası kanser ilerlemelerinin önüne geçmek amacıyla belirlenmiştir. Tedaviye erken başlanmasının önemi, 90 gün ve üzeri tedavi gecikmelerinin daha kötü tedavi sonuçları ve hastaların sağkalım oranını olumsuz etkileyebileceği gösterilmiştir.

Araştırmalar, ilk tedaviye başlamadaki gecikmenin genel yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etkiler yarattığını ve meme kanserine bağlı ölüm riskini artırdığını göstermiştir. Erken müdahale, hastaların tedavi sürecini daha iyi ve verimli hale getirerek, tedaviye olumlu yanıt verme olasılıklarını artırmaktadır. Ancak, NBCCEDP'nin önerilerine ve önceki araştırmalara rağmen, bazı incelemeler tedaviye erken başlayan hastalar ile tedaviye geç başlanan hastalar arasında yaşam kalitesi, hastalık nüksü veya genel sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamıştır.

Toplamda 17 çalışma, tedavi gecikmeleri ile yaşam kalitesi ve sağkalım arasında anlamlı bir fark tespit edememiştir. Bu çalışmaların gecikme süreleri 21 günden 180 güne kadar değişiklik göstermektedir, bu farklı çalışma koşulları ve hastalık evreleri sebebiyle elde edilen sonuçların çeşitliliğini ortaya koymaktadır. Bu durum, tedavi sürecinin daha geniş bir perspektiften incelenmesi gerektiğini ve bireysel hastalık profillerinin önemle dikkate alınması gerektiğini göstermektedir.

Kanıtlar göz önünde bulundurulduğunda, meme kanseri hastalarının yaşam kalitesini artırmak için tedaviye başlamak için tanıdan sonra 90 günden fazla beklememenin önemli olduğu açıktır. Erken tedavi, sadece sağkalım oranlarını artırmakla kalmayıp, aynı zamanda hastaların psikolojik durumları üzerinde de olumlu bir etki yaratmaktadır.

Sonuç olarak, meme kanseri tedavisinde zamanlama, tedavi başarısı ve hastaların genel yaşam kalitesi açısından büyük bir rol oynamaktadır. Hastaların tedavi süreçlerinin dikkatle izlenmesi ve gerektiğinde müdahale edilmesi, en önemli

görevlerden biridir. Bu süreçte, hastaların bilinçlendirilmesi ve erken tanı konulmasının teşvik edilmesi, meme kanseri ile mücadelede başarılı sonuçlar elde edilmesine yardımcı olacaktır. (18)



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Bu araştırma retrospektif, tek merkezli olarak yapılmıştır.

3.2. Araştırmanın Yeri, Evreni ve Tarihi

Araştırmanın evrenini 01.01.2015-31.12.2022 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Hastanesi Gündüz Tedavi Ünitesi'nde meme kanseri tanısı sebebiyle adjuvan kemoterapi almış hastalar oluşturmaktadır. Kolon kanseri tanısı sebebiyle bu hastalara neoadjuvan kemoterapi verildiğinden, bu hastalar adjuvan tedavi öncesinde kemoterapi almış olduklarından değerlendirme dışı bırakılmıştır.

18 yaşından küçük olanlar, metastatik hastalığı mevcut olanlar, daha önce kemoterapi almış olanlar, eş zamanlı başka kanser öyküsü olanlar, dosyalarında eksik veri olan veya takipsiz kalan hastalar değerlendirme dışı bırakılmıştır.

Hacettepede tedavi başladıktan sonra takibi olmayan hastalar, meme kanseri dışı histolojik tanısı olanlar, metastatik kanseri olanlar, 2015ten önce kemoterapiye başlamış olanlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilme kriterleri karşılayan 558 hasta alındı.

Hastalara ait demografik ve klinik veriler, tanı, tanı metodu, tanı tarihi, cerrahi yöntemi, cerrahi tarihi, kanser evresi, moleküler durumu, Adjuvan olarak aldıkları kemoterapi rejimleri ve toplamda kaç kür tedavi aldıkları, tedaviye başlama tarihleri, kürler arası gecikme sebepleri, progresyon durumları, Adjuvan kemoterapi sonrasında progresyon tarihleri, hastaların tedaviye yanıtları ve sağkalım süreleri kaydedilmiştir.

3.3. Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

Dahil edilme kriterleri

- 18 yaş üstü hastalar
- Meme kanseri tanısı almış olmak
- 01.01.2015-31.12.2022 arasında adjuvan kemoterapiye başlamış olmak
- Daha önce kemoterapi almamış olmak
- Tanı anında biyopsi raporunun ve tarihinin olması

değerlendirilen hastalar dahil edilmiştir.

Dışlanma kriterleri

- 18 yaş altı,
 - Metastatik hastalık varlığı
 - Daha önce kemoterapi almış olması
 - Eş zamanlı başka kanserinin olması veya kanser öyküsü
 - Tanı anı, tedavi yanıt değerlendirmesi ve izlem için kullanılan görüntülemeye nucleus üzerinden veya medikal bilgiler üzerinden ulaşılamaması
- olan hastalar çalışmadan dışlanmıştır.

3.4. Araştırmanın Etik Kurul Onayı

Araştırma için gerekli etik kurul onayı Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Araştırma Etik Kurulu'ndan SBA 24/335 etik kurul numarası ile 05.03.2024 tarihinde alınmıştır.

3.5. Araştırmanın Yöntemi

Çalışma kapsamında meme kanseri tanısı konulmuş hastalara ait bulgular hastane bilgi yönetim sistemi olan Nucleus uygulamasından retrospektif olarak toplanmıştır. Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesinde 01.01.2015- 31.12.2022 tarihleri arasında hastanemizde takip edilen, meme kanseri tanısı sebebiyle adjuvan kemoterapi alan hastalara hastane bilgi yönetim sisteminden erişim sağlanmıştır. Hastaların doğum tarihi, cinsiyetleri, tanısı, tanı tarihi, evresi, patolojisi, aldığı tedavi, kür sayısı, tedaviye başlama tarihi, kürler arası gecikme olup olmaması, gecikmenin sebepleri, progresyon durumu, progresyon varsa tarihi, eksitus gerçekleşip gerçekleşmediği, eksitus gerçekleşti ise eksitus tarihi, eksitus gerçekleşmedi ise son kontrol tarihi kayıt edilip veri toplama formuna aktarılmıştır.

Tümör patoloji bilgilerinden, ER ve PR boyanma paterni, HER2 boyanma paterni (HER2 pozitifliği, immünohistokimyasal olarak +3 boyanma veya FISH sonucu pozitiflik olarak tanımlanmıştır) kayıt edildi. Tümör patoloji bilgileri için, biyopsi veya cerrahi materyali hastanemizde değerlendirilmiş ise Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı tarafından yapılan yorumu esas alınarak, hastanemizde değerlendirmesi yok ise, hastane kayıt sisteminde bulunanlar esas alınarak kayıt yapıldı.

3.6. İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi bilgisayar ortamında SPSS 25.0 paket programı ile yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistiksel ölçütler (ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler ve yüzdeler) kullanılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde parametrik test varsayımlar yerine getirildiğinde iki bağımsız grubun ortalamaları arasındaki farkın belirlenmesinde Independent Sample t testi, üç ve üzeri bağımsız grubun ortalamaları arasındaki farkın belirlenmesinde tek yönlü varyans analizi (One Way ANOVA-posthoc Tukey testi), parametrik test varsayımlar yerine getirilmediğinde üç ve üzeri bağımsız grubun ortalamaları arasındaki farkın belirlenmesinde Kruskal Wallis-H testi (posthoc Dunn testi), kategorik veriler arasındaki farkın belirlenmesinde Ki-Kare testi (oluşan anlamlılığın

hangi gruplar arasında olduğunun belirlenmesi için Benferroni düzeltilmeli Z testi uygulanmıştır), meme kanseri olan hastalarda takip süresi, prognoz sürecinin etkinliğini değerlendirmek için sağkalım analizi (Kaplan-Meier, Cox regresyon) uygulanmış ve yanılma düzeyi 0,05 olarak alınmıştır.

3.7. Araştırmanın Bütçesi

Araştırma bütçesi olarak bu çalışma için kırtasiye masrafı dışında ek masraf yapılmamıştır. Kırtasiye masrafı 500 TL olup masraf sorumlu araştırmacılar tarafından karşılanmıştır.



4. BULGULAR

4.1. Klinik ve Patolojik Özellikler

2015-2022 yılları arasında meme kanseri sebebiyle biyopsi alınan, opere edilen ve direkt adjuvan kemoterapi uygulanan toplam 2000 hasta incelendi, bu hastalardan 558 hastanın kriterlere uygun olduğu görüldü. 558 hastayı içeren kohortta, meme kanseri tanısı almış hastaların 290'ı (%52,0) 29-55 yaş aralığında, 268'i (%48,0) ise 56 yaş ve üzerinde saptandı. Yaş ortalaması $55,4 \pm 10,6$ yıl; tanı tarihindeki yaş ortalaması ise $49,3 \pm 10,4$ yıl olarak belirlendi.

Tüm kohortu, tümör patolojisi IDC, ILC ve mikst IDLC olmak üzere 558 hasta oluşturdu. Salt IDC olarak raporlanan 469 (%84,1) hasta, ILC olarak raporlanan 34 (%6,1) hasta ve mikst IDLC olarak raporlanan 55 (%9,9) hasta mevcuttu.

Hastaların tanıları tru-cut, ince iğne aspirasyon biyopsisi (iiab) ve eksizyon ile konuldu. Tru-cut ile tanı alan 502 (%90,0) hasta, iiab ile tanı alan 15 (%2,7) hasta ve eksizyon ile tanı alan 41 (%7,3) hasta saptandı.

Tanı sonrasında uygulanan cerrahi operasyonların Modifiye radikal mastektomi (MRM) veya Lumpektomi- Eksizyon olduğu görüldü. MRM yapılan 470 (%84,2) hasta ve Lumpektomi- eksizyon yapılan 88 (%15,8) hasta saptandı.

Tanı ile cerrahi arasındaki süreye bakıldığında, 5-27 gün arasında izlenen 328 (%58,8) hasta ve 28 gün ve üzeri izlenen 230 (%41,2) hasta saptandı. Tanı ile cerrahi tarihi arasındaki süre ortalaması $27,15 \pm 12,74$ gün olarak belirlendi (Tablo 2).

Tablo 2. Meme kanserli hastaların hastalık ve tedavi sürecine ilişkin özelliklerinin dağılımı (N = 558)

Özellikler	N (%)
Yaş	
29-55 yaş arası	290 (%52)
56 yaş ve üzeri	268 (%48)
Yaş ortalaması $\bar{X} \pm SS$ (min-max)	55,47 \pm 10,66 (29-96)
Tanı tarihinde yaş ortalaması $\bar{X} \pm SS$ (min-max)	49,37 \pm 10,47 (25-87)
Tanı	
IDC	469 (%84,1)
Mikst IDLC	55 (%9,9)
ILC	34 (%6,1)
Tanı Metodu	
Tru-cut	502 (%90)
İiab	15 (%2,7)
Eksizyon	41 8%7,3)
Uygulanan Cerrahi	
MRM	470 (%84,2)
Lumpektomi-Eksizyon	88 (%15,8)
Tanı ile Cerrahi Arasındaki Süre	
5 – 27 gün arası	328 (%58,8)
28 gün ve üzeri	230 (%41,2)
Tanı ile Cerrahi Arasındaki Süre Ortalaması $\bar{X} \pm SS$ (min-max) (gün)	27,15 \pm 12,74 (5-68)
TOPLAM	558 (%100)

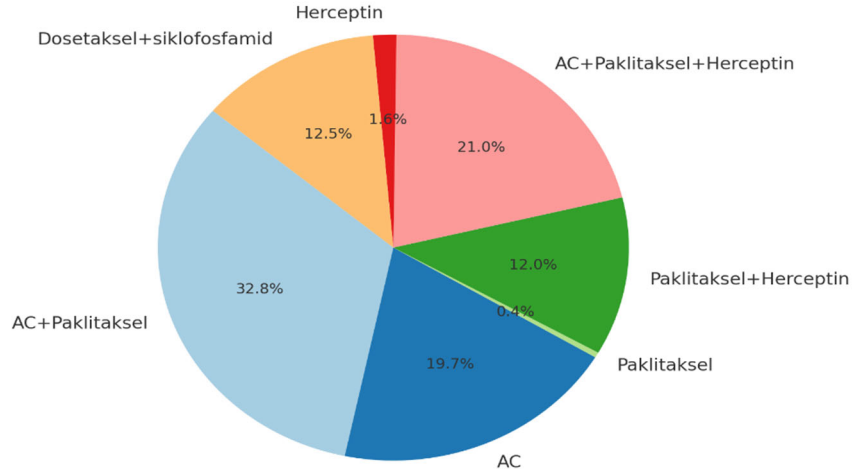
\bar{X} : ortalama (mean) değeri, SS: Standart Sapma, min: en küçük değer, max: en büyük değer

Evre I, II, III olarak gösterildi. Evre I'e sahip olan 47 (%8,4) hasta, evre II' ye sahip olan 377 (%67,6) hasta vardı. Evre II kendi içerisinde II'A'da 181 (%32,5) hasta, evre IIB'de 196 (%35,1) hasta izlendi. Evre III olarak değerlendirilen 134 (%24,0) hastanın 114'ü (%20,5) evre IIIA, 3'ü (%0,5) hasta evre IIIB, 17'si (%3,0) evre IIIC olarak görüldü.

Histolojik subtip olarak HR+ olan 320 (%57,4) hasta, HER2+ olan 51 (%9,1) hasta, TNBC olan 45 (%8,1) hasta ve HR+HER2+ olan 142 (%25,4) hasta saptandı.

Hastaların aldıkları tedaviler; AC+Paklitaksel kombinasyonu, AC, Paklitaksel, Paklitaksel+Transtuzumab, AC+Paklitaksel+Transtuzumab, Transtuzumab ve Dosetaksel+ siklofosfamid olarak 7 grupta incelendi. (Grafik 1) AC+Paklitaksel alan 183 (%32,8) hasta, AC alan 110 (%19,7) hasta, Paklitaksel tedavisi uygulanan 2 (%0,4) hasta, Paklitaksel+ Transtuzumab kombinasyonu ile tedavi edilen 67 (%12,0) hasta, AC+Paklitaksel+Transtuzumab rejimini alan 117 (%21) hasta, Transtuzumab kemoterapisini alan 9 (%1,6) hasta, Dosetaksel+siklofosfamid rejimini alan 70 (%12,5) hasta saptandı. (Tablo 3)

Hastaların Aldıkları Tedavilere Göre Dağılım



Grafik 1. Hastaların aldıkları tedaviye göre dağılım

Tablo 3. Meme kanserli hastaların kanser evresine ilişkin özelliklerinin dağılımı (N = 558)

Özellikler	N (%)
Evre alt gruplar	
IA ve IB	47 (%8,4)
IIA	181 (%32,5)
IIB	196 (%35,1)
IIIA	114 (%20,5)
IIIB	3 (%0,5)
IIIC	17 (%3)
Evre	
Evre I	47 (%8,4)
Evre II	377 (%67,6)
Evre III	134 (%24)
Histolojik Subtip	
HR+	320 (%57,4)
HER2+	51 (%9,1)
TNBC	45 (8,1)
HR+Her2+	142 (%25,4)
Aldığı tedavi	
AC+Paklitaksel	183 (%32,8)
AC	110 (%19,7)
Paklitaksel	2 (%0,4)
Paklitaksel+Transtuzumab	67 (%12)
AC+Paklitaksel+Transtuzumab	117 (%21)
Transtuzumab	9 (%1,6)
Doseetaksel-siklofosfamid	70 (%12,5)
TOPLAM	558 (%100)

Kür sayısı olarak sınıflandırıldığında, 558 hastanın 180'i (%32,3) 4 kür, 300'ü (%53,7) 4+12 kür, 69'u (%12,4) 12 kür, 9'u (%1,6) ise 17 kür kemoterapi aldıkları saptandı.

Kürler arası gecikmeye bakıldığında, gecikmenin hiç görülmediği 264 (%47,3) hasta saptandı. Gecikme görülen 294 (%52,7) hasta saptandı. 1-7 gün arası gecikme

görülen 143 (%25,6) hasta, 8-14 gün gecikme görülen 102 (%18,3) hasta, 15-21 gün gecikmesi olan 34 (%6,1) hasta, 22-28 gün gecikme yaşanan 13 (%2,3) hasta, 28 günden daha fazla gecikmesi olan 2 (%0,4) hasta saptandı. Meme kanserli hastaların kür sayısı ve gecikme durumuna ilişkin özelliklerinin değerlendirilmesinde kür arası gecikme süresi ortalaması $4,6 \pm 6,3$ gün olarak saptandı.

Gecikme durumuna göre sınıflandırıldığında, gecikmenin görülmediği 264 (%47,3) hasta saptandı. NPA sebebiyle kürler arası gecikme yaşayan 38 (%6,8) hasta, nötropeni sebebiyle geciken 14 (%2,5) hasta, diğer enfeksiyonlar sebebiyle gecikme yaşayan 11 (%2,0) hasta, PTE sebebiyle gecikme yaşayan 1 (%0,2) hasta, alerji sebebiyle gecikme yaşayan (%0,2) hasta, anemi sebebiyle gecikme yaşayan 3 (%0,5) hasta, hastane kaynaklı gecikme yaşayan 97 (%17,4) hasta, hasta kaynaklı gecikme yaşayan 129 (%23,1) hasta saptandı. (Tablo 4)

Tablo 4. Meme kanserli hastaların kür sayısı ve gecikme durumuna ilişkin özelliklerinin dağılımı (N = 558)

Özellikler	N (%)
Kür sayısı	
4	180 (%32,3)
4+12	300 (%53,7)
12	69 (%12,4)
17	9 (%1,6)
Kür arası gecikme süresi ortalaması	4,6±6,3
$\bar{X} \pm SS$ (min-max)	(0-29)
Kürler arası gecikme (haftalık)	
Hiç yok	264 (%47,3)
1-7	143 (%25,6)
8-14	102 (%18,3)
15-21	34 (%6,1)
22-28	13 (%2,3)
29 ve üzeri	2 (%0,4)
Kürler arası gecikme	
0-7	405 (%72,6)
8 ve üzeri	153 (%27,4)
Gecikme sebebi	
Gecikme yok	264 (%47,3)
NPA	38 (%6,8)
Nötropeni	14 (%2,5)
Diğer enfeksiyon	11 (%2)
PTE	1 (%0,2)
Alerji	1 (%0,2)
Hastane kaynaklı	97 (%17,4)
Hasta kaynaklı	129 (%23,1)
Anemi	3 (%0,5)
TOPLAM	558 (%100)

\bar{X} : ortalama (mean) değeri, SS: Standart Sapma, min: en küçük değeri, max: en büyük değeri

Progresyon durumuna bakıldığında, progresyon olan 29 (%5,2) hasta, Progresyonsuz izlenen 529 (%94,8) hasta saptandı. Tanı ile progresyon tarihi arasındaki süre ortalaması $1861,32 \pm 853,46$ gün olarak saptandı.

Kanser hastalarının %94,3'ünün (n=526) son durumunun stabil, %98,7'sinin (n=551) sağ olduğu saptanmıştır. Hastaların 7'sinin (%1,3) ex olduğu saptandı (Tablo 5).

Tablo 5. Meme kanserli hastaların progresyon, sağkalım durumuna ilişkin özelliklerinin dağılımı (N = 558)

Özellikler	n	%
Progresyon		
Var	29	5,2
Yok	529	94,8
Tanı ile progresyon tarihi arasındaki süre ortalaması $\bar{X} \pm SS$ (min-max) (gün)	1861,32 \pm 853,46 (216-3472)	
Ex varlığı		
Var	7	1,3
Yok	551	98,7
TOPLAM	558	100,0

\bar{X} : ortalama (mean) değeri, SS: Standart Sapma, min: en küçük değer, max: en büyük değer

Tanı aldığı günden cerrahiye kadar olan zamana göre gruplandırıldığında, 30 günden kısa sürede cerrahi uygulanan 372 (%66,7) hasta saptandı. 10 gün içerisinde cerrahi yapılan 23 (%4,1) hasta, 11-20 gün arasında yapılan 161 (%28,9) hasta, 21-30 gün içerisinde cerrahi yapılan 188 (%33,7) hasta bulunmaktadır. 30-60 gün arasında cerrahi yapılan 169 (%30,3) hasta mevcuttu. 31-40 gün içerisinde cerrahi yapılan 100 (%17,9) hasta, 41-50 gün içerisinde cerrahi yapılan 49 (%8,8) hasta, 51-60 gün arasında cerrahi yapılan 20 (%3,6) hasta saptandı. 60 günden uzun sürede cerrahi yapılan 17 (%3,0) hasta saptandı. Tanı tarihi ile cerrahi tarihi arasındaki süre ortalaması $27,54 \pm 12,99$ gündür.

Cerrahiden kemoterapiye geçen süreye göre sınıflandırıldığında, 30 gün içinde kemoterapi alan 432 (%77,4) hasta saptandı. Bu grupta, 10 gün içerisinde kemoterapi alan 63 (%11,3) hasta, 11-20 gün içerisinde kemoterapi alan 187 (%33,5) hasta, 21-30 gün içerisinde kemoterapi alan 182 (%32,6) hasta bulunmaktadır. 30-60 gün içerisinde kemoterapi alan 122 (%21,9) hasta saptandı. 31-40 gün içerisinde 67 (%12,0) hasta, 41-50 gün içerisinde kemoterapi alan 40 (%7,2) hasta, 51-60 gün içerisinde kemoterapi alan

15 (%2,7) hasta mevcuttu. 60 günden sonra kemoterapi alan 4 (%0,7) hasta saptandı. Cerrahi tarihi ile kemoterapi tarihi arasındaki süre ortalaması $24,07 \pm 12,62$ gündür (Tablo 6).

Tablo 6. Meme kanserli hastaların tanı-cerrahi arası süre ve cerrahi kemoterapi arası süre durumuna ilişkin özelliklerinin dağılımı (N = 558)

Özellikler	n	%
Tanı tarihi ile cerrahi tarihi arası 10 günlük gruplar		
0-10 gün	23	4,1
11-20 gün	161	28,9
21-30 gün	188	33,7
31-40 gün	100	17,9
41-50 gün	49	8,8
51-60 gün	20	3,6
61 gün ve üzeri	17	3,0
Tanı tarihi ile cerrahi tarihi arası 30 günlük gruplar		
30 günden az	372	66,7
30-60 gün	169	30,3
61 gün ve üzeri	17	3,0
Tanı tarihi ile cerrahi tarihi arası süre		
30 günden az	372	66,7
30 günden fazla	186	33,3
Tanı tarihi ile cerrahi tarihi arası süre ortalaması $\bar{X} \pm SS$ (min-max) (gün)	27,54 \pm 12,99 (5-69)	
Cerrahi tarihi ile kemoterapi tarihi arası 10 günlük gruplar		
0-10 gün	63	11,3
11-20 gün	187	33,5
21-30 gün	182	32,6
31-40 gün	67	12,0
41-50 gün	40	7,2
51-60 gün	15	2,7
61 gün ve üzeri	4	0,7
Cerrahi tarihi ile kemoterapi tarihi arası 30 günlük gruplar		
30 günden az	432	77,4
30-60 gün	122	21,9
61 gün ve üzeri	4	0,7
Cerrahi tarihi ile kemoterapi tarihi arası süre		
30 günden az	432	77,4
30 günden fazla	126	22,6
Cerrahi tarihi ile kemoterapi tarihi arası süre ortalaması $\bar{X} \pm SS$ (min-max) (gün)	24,07 \pm 12,62 (2-94)	

\bar{X} : ortalama (mean) değeri, SS: Standart Sapma, min: en küçük değer, max: en büyük değer

Meme kanseri tanılı hastalarda progresyon durumuna göre kürler arasında gecikme sürelerinin değerlendirilmesinde, progresyon gösterenlerde kürler arası gecikme süresi ortalaması $7,76 \pm 5,09$ gün olarak saptandı. Bu grupta, %69,0'unun (n=20) 4+12 kür aldığı belirlendi. Ayrıca %69,0'unda (n=20) kürler arasında 8-14 günlük gecikme olduğu, %75,9'unda (n=22) kürler arasında 8 ve üzeri gün gecikme olduğu saptandı. Hastaların %31,0'sında (n=9) kürler arası gecikme sebebinin hastane kaynaklı olduğu, %20,7'sinde (n=6) kürler arası gecikme sebebinin NPA olduğu saptandı.

Progresyon olmayan hastalarda kürler arası gecikme süresi ortalaması 4,52±6,33 gün olarak belirlendi. Bu grupta, %52,9'unun (n=280) 4+12 kür aldığı belirlendi. Ayrıca %49,0'unda (n=259) kürler arasında gecikme olmadığı, %75,2'sinde (n=398) kürler arasında 0-7 gün gecikme olduğu, %22,9'unda (n=121) kürler arası gecikme sebebinin hasta kaynaklı olduğu saptandı.

Meme kanseri tanılı hastalarda progresyon durumuna göre kürler arasında gecikme sürelerinin karşılaştırmasında, kürler arası gecikme süresi ortalaması, günlük gecikme süresi ve gecikme sebebi değişkenleri ile progresyon arasında anlamlı farklılık olduğu ($p<0,05$) tespit edildi. Bununla birlikte kür sayısı ile progresyon durumu arasında anlamlı farklılık olmadığı ($p>0,05$) grupların benzer özellik gösterdiği saptandı (Tablo 7).

Tablo 7. Meme kanseri tanılı hastalarda progresyon durumuna göre kürler arasında gecikme sürelerinin karşılaştırması ($N = 558$)

Özellikler	Progresyon durumu				Test değeri/p
	Var (n=29)		Yok (n=529)		
	n	%	n	%	
Kür sayısı					
4	4	13,8	176	33,3	$\chi^2= 5,237$ $p=0,155$
4+12	20	69,0	280	52,9	
12	4	13,8	65	12,3	
17	1	3,4	8	1,5	
Kürler arası gecikme süresi ortalaması $\bar{X} \pm SS$ (min-max)	7,76±5,09 (0-23)		4,52±6,33 (0-29)		$t=3,288$ $p=0,002$
Kürler arası gecikme (günlük)					
Hiç yok	5	17,3 ^a	259	49,0 ^b	$\chi^2= 53,651$ $p=0,000$
1-7	2	6,9 ^a	141	26,6 ^b	
8-14	20	69,0 ^a	82	15,5 ^b	
15-21	1	3,4 ^a	33	6,2 ^a	
22-28	1	3,4 ^a	12	2,3 ^a	
29 ve üzeri	0	0,0 ^a	2	0,4 ^a	
Kürler arası gecikme					
0-7	7	24,1	398	75,2	$\chi^2= 36,071$ $p=0,000$
8 ve üzeri	22	75,9	131	24,8	
Kürler arası gecikme					
Hiç yok	5	17,2	259	49,0	$\chi^2= 11,096$ $p=0,001$
1 ve üzeri	24	82,8	270	51,0	
Gecikme sebebi					
NPA	6	20,7 ^a	32	6,0 ^b	$\chi^2= 19,028$ $p=0,015$
Nötropeni	1	3,4 ^a	13	2,5 ^a	
Diğer enfeksiyon	0	0,0 ^a	11	2,1 ^a	
PTE	0	0,0 ^a	1	0,2 ^a	
Alerji	0	0,0 ^a	1	0,2 ^a	
Hastane kaynaklı	9	31,0 ^a	88	16,6 ^b	
Hasta kaynaklı	8	27,6 ^a	121	22,9 ^a	
Gecikme yok	5	17,2 ^a	259	49,0 ^a	
Anemi	0	0,0 ^a	3	0,6 ^a	
TOPLAM	29	100,0	529	100,0	

t: Independent Sample t testi, χ^2 : Ki-Kare testi (posthoc Benferroni düzeltilmiş z testi), a-b: aynı harfe sahip gruplar arasında anlamlı farklılık vardır

Meme kanseri tanısı alan hastaların progresyon durumu ile tanı tarihi ve cerrahi tarihi arasındaki süre, cerrahi tarihi ve kemoterapi tarihi arasındaki süreler değerlendirildiğinde; progresyon olan hastaların %58,6'sında (n=17) tanı tarihi ile cerrahi tarihi arasındaki sürenin 30 günden az olduğu, %41,4'ünde (n=12) tanı ile cerrahi arasında 30 günden fazla süre olduğu saptandı. Progresyon olan hastaların %27,6'sında (n=8) cerrahi tarihi ile kemoterapi tarihi arasında 21-30 gün olduğu, %65,5'inde (n=19) cerrahi kemoterapi arasında 30 günden az olduğu, %34,5'inde (n=19) cerrahi tarihi ile kemoterapi tarihi arasında 30 günden fazla süre olduğu belirlendi. Ayrıca tanı tarihi ile cerrahi tarihi arasındaki süre ortalaması $30,10 \pm 15,49$; cerrahi tarihi ile kemoterapi tarihi arasındaki süre ortalaması $31,34 \pm 22,90$ gündür.

Progresyon olmayan hastaların %34,0'ünde (n=180) tanı tarihi ile cerrahi tarihi arasında 21-30 gün olduğu, %67,1'inde (n=355) tanı tarihi ile cerrahi tarihi arasındaki sürenin 30 günden az süre olduğu ve %32,9'unda (n=174) tanı tarihi ile cerrahi tarihi arasındaki sürenin 30 günden fazla süre olduğu tespit edildi. Ayrıca, %34,2'sinde (n=181) cerrahi tarihi ile kemoterapi tarihi arasında 11-20 gün olduğu, %78,0'inde (n=413) cerrahi tarihi ile kemoterapi tarihi arasındaki sürenin 30 günden az olduğu ve %22,0'sinde (n=115) cerrahi tarihi ile kemoterapi tarihi arasındaki sürenin 30 günden fazla süre olduğu belirlendi. Ayrıca tanı tarihi ile cerrahi tarihi arasındaki süre ortalaması $27,40 \pm 12,84$ gün; cerrahi tarihi ile kemoterapi tarihi arasındaki süre ortalaması $23,67 \pm 11,71$ gündür.

Meme kanseri tanısı alan hastaların progresyon durumu ile tanı tarihi ve cerrahi tarihi arasındaki süre, cerrahi tarihi ve kemoterapi tarihi arasındaki sürelerin karşılaştırılması sonucunda, cerrahi tarihi ile kemoterapi tarihi arası 10 günlük gruplar ve cerrahi tarihi ile kemoterapi tarihi arası 30 günlük gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu ($p < 0,05$) saptandı. Diğer değişkenler ile progresyon durumu arasında anlamlı farklılık olmadığı ($p > 0,05$) ve grupların benzer özellikler gösterdiği saptanmıştır (Tablo 8).

Tablo 8. Meme kanserli hastaların progresyon durumu ile tanı-cerrahi arası süre ve cerrahi kemoterapi arası süre durumuna ilişkin özelliklerinin karşılaştırması (N = 558)

Özellikler	Progresyon durumu				Test değeri/p
	Var (n=29)		Yok (n=529)		
	n	%	n	%	
Tanı tarihi ile cerrahi tarihi arası 10 günlük gruplar					
0-10 gün	0	0,0	23	4,3	$\chi^2= 4,167$ $p=0,654$
11-20 gün	9	31,0	152	28,7	
21-30 gün	8	27,6	180	34,0	
31-40 gün	5	17,2	95	18,0	
41-50 gün	3	10,4	46	8,8	
51-60 gün	2	6,9	18	3,4	
61 gün ve üzeri	2	6,9	15	2,8	
Tanı tarihi ile cerrahi tarihi arası 30 günlük gruplar					
30 günden az	17	58,6	355	67,1	$\chi^2= 1,963$ $p=0,375$
30-60 gün	10	34,5	159	30,1	
61 gün ve üzeri	2	6,9	15	2,8	
Tanı tarihi ile cerrahi tarihi arası süre					
30 günden az	17	58,6	355	67,1	$\chi^2= 0,891$ $p=0,345$
30 günden fazla	12	41,4	174	32,9	
Tanı tarihi ile cerrahi tarihi arası süre ortalaması					
$\bar{X} \pm SS$ (min-max) (gün)	30,10±15,49 (11-67)		27,40±12,84 (5-69)		t=1,091 p=0,276
Cerrahi tarihi ile kemoterapi tarihi arası süre					
0-10 gün	5	17,2 ^a	58	11,0 ^a	$\chi^2= 35,324$ $p=0,000$
11-20 gün	6	20,7 ^a	181	34,2 ^a	
21-30 gün	8	27,6 ^a	174	32,8 ^a	
31-40 gün	1	3,4 ^a	66	12,5 ^a	
41-50 gün	3	10,4 ^a	37	7,0 ^a	
51-60 gün	4	13,8 ^a	11	2,1 ^b	
61 gün ve üzeri	2	6,9 ^a	2	0,4 ^b	
Cerrahi tarihi ile kemoterapi tarihi arası 30 günlük gruplar					
30 günden az	19	65,5 ^a	413	78,0 ^a	$\chi^2= 17,221$ $p=0,000$
30-60 gün	8	27,6 ^a	114	21,6 ^a	
61 gün ve üzeri	2	6,9 ^a	2	0,4 ^b	
Cerrahi tarihi ile kemoterapi tarihi arası süre					
30 günden az	19	65,5	413	78,0	$\chi^2= 1,436$ $p=0,231$
30 günden fazla	10	34,5	115	22,0	
Cerrahi tarihi ile kemoterapi tarihi arası süre ortalaması					
$\bar{X} \pm SS$ (min-max) (gün)	31,34±22,90 (4-94)		23,67±11,71 (2-93)		t=1,790 p=0,084

t: Independent Sample t testi, χ^2 : Ki-Kare testi (posthoc Benferroni düzeltilmiş z testi), a-b: aynı harfe sahip gruplar arasında anlamlı farklılık vardır

Progresyonsuz hastalarda sağkalım süresinin kür sayısı ve gecikme sebepleri ile karşılaştırmasında 12 kür alan hastaların sağkalım süresinin diğer kürleri alanlara göre daha uzun olduğu belirlendi. Sağkalım süresi ortalamaları arasında anlamlı

farklılık saptandı. Gecikme sebebi anemi olan hastaların sağkalım süresinin daha uzun olduğu belirlenmiş olup kür sayısı, gecikme sebebi değişkenleri ile sağkalım süresi ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (Tablo 11).

Tablo 9. Meme kanseri tanıli progresyonsuz hastalarda sağkalım süresinin kür sayısı ve gecikme sebepleri ile karşılaştırması

Özellikler	Progresyonsuz sağkalım süresi (ay) $\bar{X} \pm SS$ (min-max)	Test değeri/p	Anlamlı fark
Kür sayısı 4 ^a 4+12 ^b 12 ^c 17 ^d	58,19±28,48 (12-110) 66,42±27,38 (7-116) 70,97±28,47 (16-114) 36,88±16,91 (17-61)	<i>F= 7,217</i> <i>p=0,000</i>	<i>a-b, a-c, b-d, c-d</i>
Gecikme sebebi NPA ^a Nötropeni ^b Diğer enfeksiyon ^c PTE ^d Alerji ^e Hastane kaynaklı ^f Hasta kaynaklı ^g Gecikme yok ^h Anemi ⁱ	58,56±33,71 (16-110) 61,92±28,17 (18-100) 86,73±24,72 (31-103) (n=1) (n=1) 65,72±27,51 (14-108) 65,93±25,15 (19-114) 61,40±28,84 (7-116) 100,33±0,33 (100-101)	<i>KW= 19,528</i> <i>p=0,012</i>	<i>a-c, b-c, g-h, c-h</i>

t: Independent Sample t testi, F: tek yönlü varyans analizi (One Way ANOVA-posthoc Tukey testi), KW: Kruskal Wallis testi (posthoc Dunn testi)

Meme kanseri tanısı almış hastalarda progresyon durumunun genel sağkalım süresi ile karşılaştırmasında progresyon olmayanların sağkalım süresinin daha uzun olduğu belirlenmiş olup progresyon durumu ile sağkalım süresi arasında anlamlı farklılık olmadığı grupların benzer özellikte olduğu saptanmıştır ($p>0,05$) (Tablo 12).

Tablo 10. Meme kanseri tanısı almış hastalarda progresyon durumunun genel sağkalım süresi ile karşılaştırması

Özellikler	Sağkalım süresi (ay) $\bar{X} \pm SS$ (min-max)	Test değeri/p
Progresyon durumu Var (n=29) Yok (n=529)	62,00±28,08 (16-108) 63,79±28,26 (7-116)	<i>t= -0,333</i> <i>p=0,740</i>

Meme kanseri tanısı almış hastalarda histolojik tipe göre sağkalım değerlendirildiğinde ölenlerin %42,9'unun (n=3) histolojik tipinin TNBC, yaşayanların %57,9'unun (n=319) histolojik tipinin HR+ olduğu belirlenmiş olup genel sağkalım durumu ile histolojik subtip arasında anlamlı farklılık olduğu

saptanmıştır ($p < 0,05$). Progresyon olan hastaların %41,5'inin ($n=12$) histolojik tipinin HR+, progresyon olmayan hastaların %58,2'sinin ($n=308$) histolojik tipinin HR+ olduğu belirlenmiş olup progresyonsuz sağkalım ile histolojik subtip arasında anlamlı farklılık olmadığı ($p > 0,05$) grupların benzer özellik gösterdiği saptanmıştır (Tablo 13).

Tablo 11. Meme kanseri tanısı almış hastaların histolojik tipe göre dağılımı

	Genel sağkalım				Progresyonsuz sağkalım				Toplam	
	Ölen		Yaşayan		Progrese olan		Progrese olmayan			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Histolojik Subtip										
HR+	1	14,3 ^a	319	57,9 ^b	12	41,5	308	58,2	320	57,4
Her2+	2	28,6 ^a	49	8,9 ^a	3	10,3	48	9,1	51	9,1
TNBC	3	42,9 ^a	42	7,6 ^b	5	17,2	40	7,6	45	8,1
HR+Her2+	1	14,3 ^a	141	25,6 ^a	9	31,0	133	25,1	142	25,4
Toplam	7	100,0	551	100,0	29	100,0	529	100,0	558	100,0
Test değeri;p	$\chi^2= 16,209; p=0,001$				$\chi^2= 4,978; p=0,173$					

χ^2 : Ki-kare testi (posthoc benferroni düzeltilmeli z testi), a-b: aynı harfe sahip gruplar arasında anlamlı farklılık vardır

Meme kanseri tanısı almış hastalarda evreye göre sağkalım değerlendirildiğinde ölenlerin %42,9'unun ($n=3$) III. evrede, yaşayanların %67,9'unun ($n=374$) II. evrede olduğu belirlenmiş olup genel sağkalım durumu ile evre arasında anlamlı farklılık olmadığı ($p > 0,05$) grupların benzer olduğu saptanmıştır. Progrese olan hastaların %44,8'inin ($n=13$) III. evrede, progrese olmayan hastaların %68,8'inin ($n=364$) II. evrede olduğu belirlenmiş olup progresyonsuz sağkalım ile evre arasında anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır ($p < 0,05$) (Tablo 14).

Tablo 12. Meme kanseri tanısı almış hastaların evreye göre dağılımı

	Genel sağkalım				Progresyonsuz sağkalım				Toplam	
	Ölen		Yaşayan		Progrese olan		Progrese olmayan			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Evre										
Evre I	1	14,3	46	8,3	3	10,4 ^a	44	8,3 ^a	47	8,4
Evre II	3	42,9	374	67,9	13	44,8 ^a	364	68,8 ^b	377	67,6
Evre III	3	42,9	131	23,8	13	44,8 ^a	121	22,9 ^b	134	24,0
Toplam	7	100,0	551	100,0	29	100,0	529	100,0	558	100,0
Test değeri;p	$\chi^2= 1,978; p=0,372$				$\chi^2= 7,992; p=0,018$					

χ^2 : Ki-kare testi (posthoc benferroni düzeltilmeli z testi), a-b: aynı harfe sahip gruplar arasında anlamlı farklılık vardır

Meme kanseri tanısı almış hastalarda aldığı tedaviye göre sağkalım değerlendirildiğinde ölenlerin %42,9'unun ($n=3$) AC+paklitaksel tedavisi aldığı,

yaşayanların %32,7'sinin (n=180) AC+Paklitaksel tedavisi aldığı belirlenmiş olup genel sağkalım durumu ile alınan tedavi arasında anlamlı farklılık olmadığı ($p>0,05$) grupların benzer olduğu saptanmıştır. Progrese olan hastaların %44,8'inin (n=13) AC+Paklitaksel tedavisi aldığı, progrese olmayan hastaların %32,1'inin (n=170) AC+Paklitaksel tedavisi aldığı olduğu belirlenmiş olup progresyonsuz sağkalım ile alınan tedavi arasında anlamlı farklılık olmadığı ($p>0,05$) grupların benzer özellikte olduğu saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 15).

Tablo 13. Meme kanseri tanısı almış hastaların aldığı tedaviye göre dağılımı

	Genel sağkalım				Progresyonsuz sağkalım				Toplam	
	Ölen		Yaşayan		Progrese olan		Progrese olmayan			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Aldığı tedavi										
AC+Paklitaksel	3	42,9	180	32,7	13	44,8	170	32,1	183	32,8
AC	1	14,3	109	19,8	4	13,8	106	20,0	110	19,7
Paklitaksel	0	0,0	2	0,4	0	0,0	2	0,4	2	0,4
Paklitaksel+ Transtuzumab	0	0,0	67	12,2	4	13,8	63	11,9	67	12,0
AC+Pakli+ Transtuzumab	3	42,9	114	20,7	7	24,1	110	20,8	117	21,0
Transtuzumab	0	0,0	9	1,6	1	3,4	8	1,5	9	1,6
Dosetaksel-Siklofosfamid	0	0,0	70	12,7	0	0,0	70	13,2	70	12,5
Toplam	7	100,0	551	100,0	29	100,0	529	100,0	558	100,0
Test değeri;p	$\chi^2= 3,825; p=0,700$				$\chi^2= 6,708; p=0,349$					

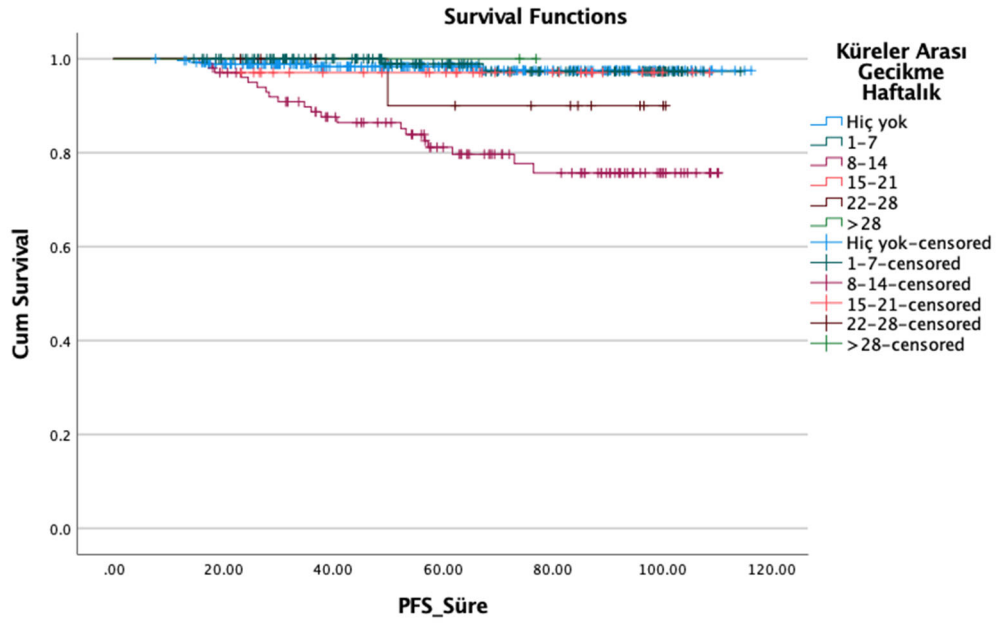
χ^2 : Ki-kare testi (posthoc benferroni düzeltmeli z testi), a-b: aynı harfe sahip gruplar arasında anlamlı farklılık vardır

Tablo 14. Meme kanseri tanısı almış hastaların takip ve progresyonsuz sağkalım süresi

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
PFS_Süre	558	7.59	116.24	62.9481	28.43590
FU_Süre	558	7.59	116.24	64.1622	28.22012

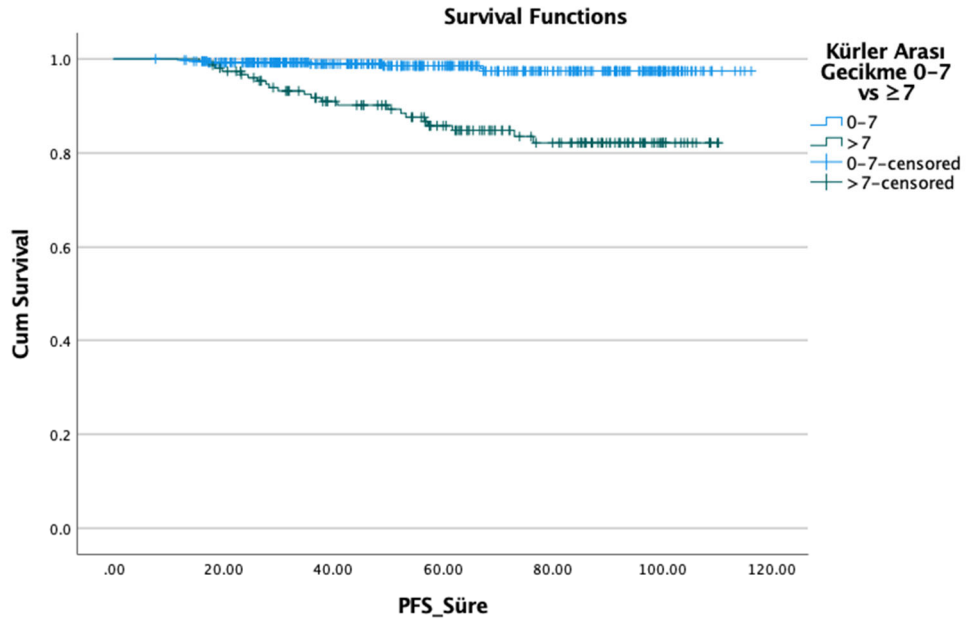
Meme kanseri tanısı almış hastaların takip süresi $64,16\pm 28,22$ ay olduğu görüldü. Bu hastaların adjuvan tedavi sonrası progresyonsuz sağkalım süreleri ise $62,98\pm 28,43$ ay olarak saptandı.

Meme kanseri tanıli hastalarda haftalık kürler arası gecikmenin progresyonsuz sağkalım ile karşılaştırılmasında haftalık gecikme süresi artışı ile progresyonsuz sağkalım süresinin azalışında anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$). En fazla 8-14 günlük gecikmede hasta saptandı. (Grafik 4)



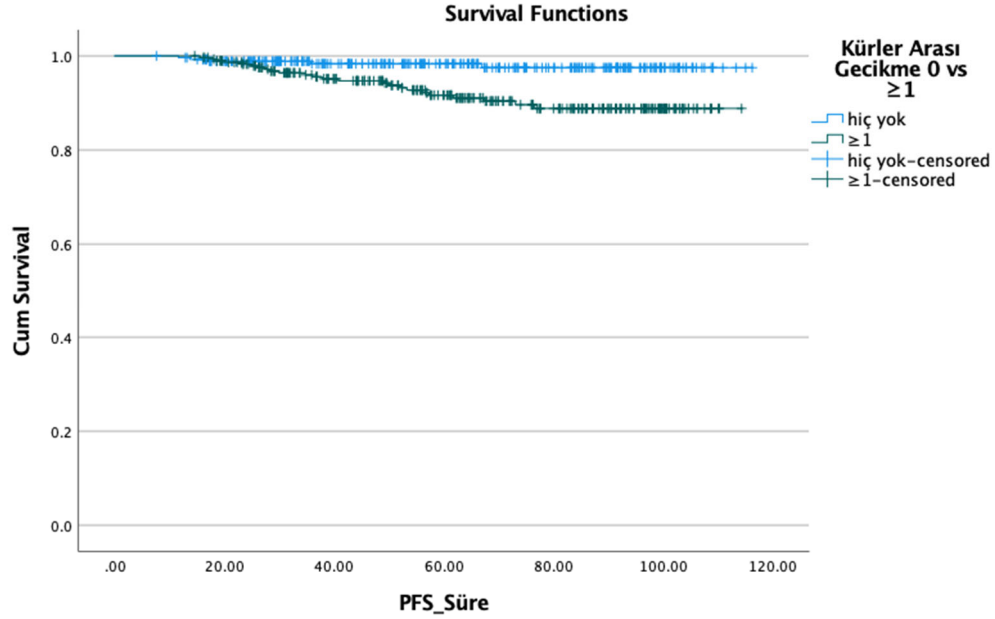
Grafik 2. Kürler arası haftalık gecikme durumuna göre progresyonsuz sağkalım

Hastalarda kürler arası gecikmede 0-7 günlük gecikme, 7 günden fazla gecikme durumuyla progresyonsuz sağkalım süresi ile karşılaştırılmasında anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır ($p < 0,05$). 7 gün ve üzeri gecikmesi olan hastalarda daha fazla progresyon saptandı, daha az progresyonsuz sağkalım süresi görüldü. (Grafik 5)



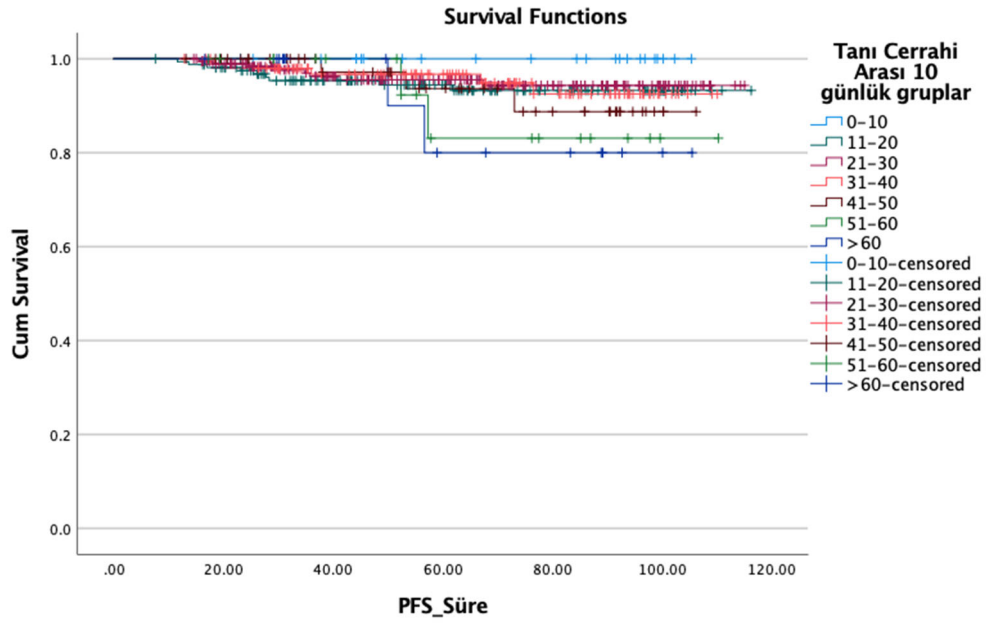
Grafik 3. Kürler arası 7 günlük gecikme durumuna göre progresyonsuz sağkalım

Hastalarda kürlar arası gecikme varlığı ile progresyonsuz sağkalım süresi karşılaştırıldığında anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Progresyonu olan hastaların progresyonsuz sağkalım süresinin daha az olduğu saptandı. (Grafik 6)



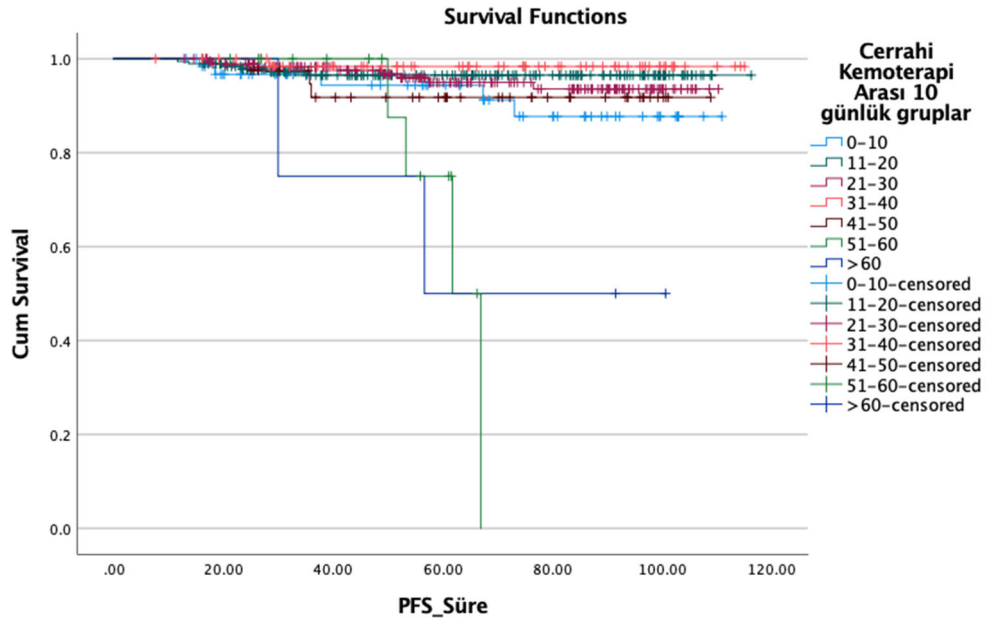
Grafik 4. Kürlar arası gecikme durumuna göre progresyonsuz sağkalım

Hastaların tanı tarihi ile cerrahi tarihi arasında 10 günlük sürelerde progresyonsuz sağkalım süreleriyle karşılaştırılmasında anlamlı farklılık oluşturmadığı ($p>0,05$) grupların benzer özellikte olduğu saptanmıştır. (Grafik 7) Hastaların tanı tarihi ile cerrahi tarihi arasındanda histolojik subtip, evreleme, moleküler subtip ile progresyonsuz sağkalım sürelerinde anlamlı farklılık saptanmadığı ($p>0,05$) grupların benzer özellikte olduğu saptandı.

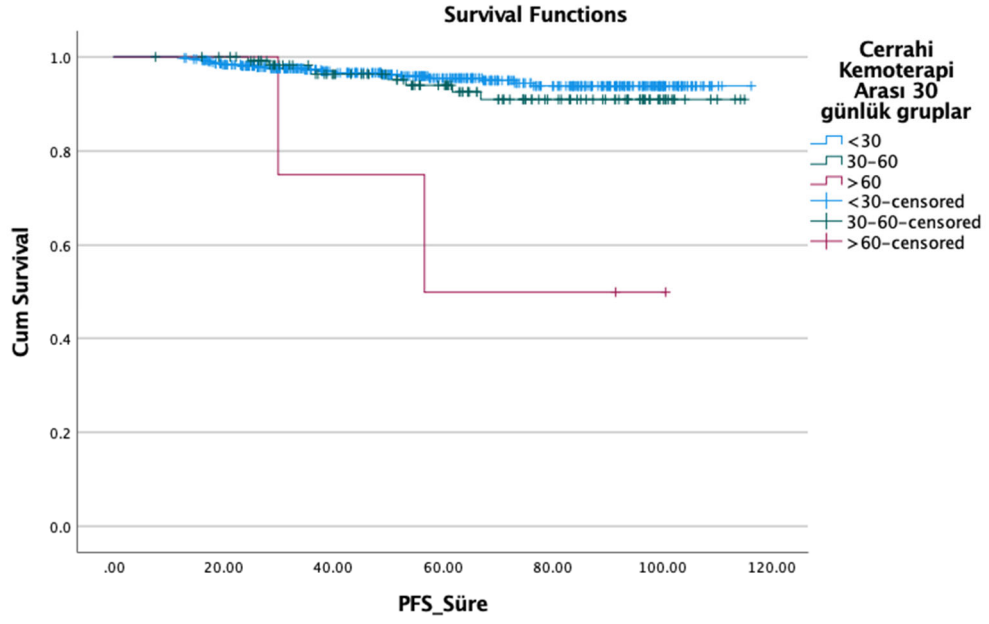


Grafik 5. Tanı tarihi ile cerrahi tarihi arasında progresyonsuz sağkalım

Hastaların cerrahi tarihi ile tedavi tarihi arasında 10 günlük ve 30 günlük sürelerde progresyonsuz sağkalım süreleriyle karşılaştırılmasında anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır ($p < 0,05$). Gecikme yaşandıkça progresyonsuz sağkalım süresinin daha az olduğu saptandı. (Grafik 8,9)

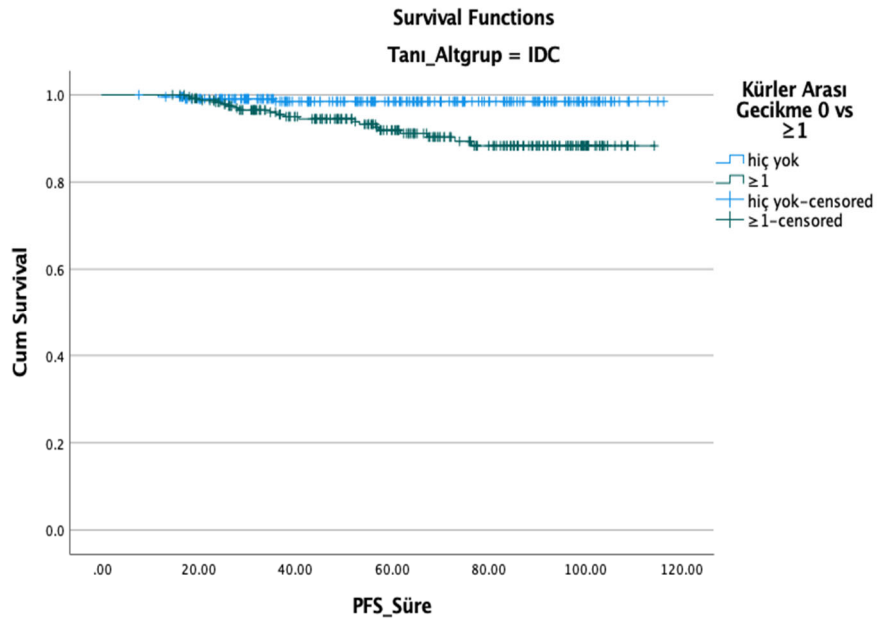


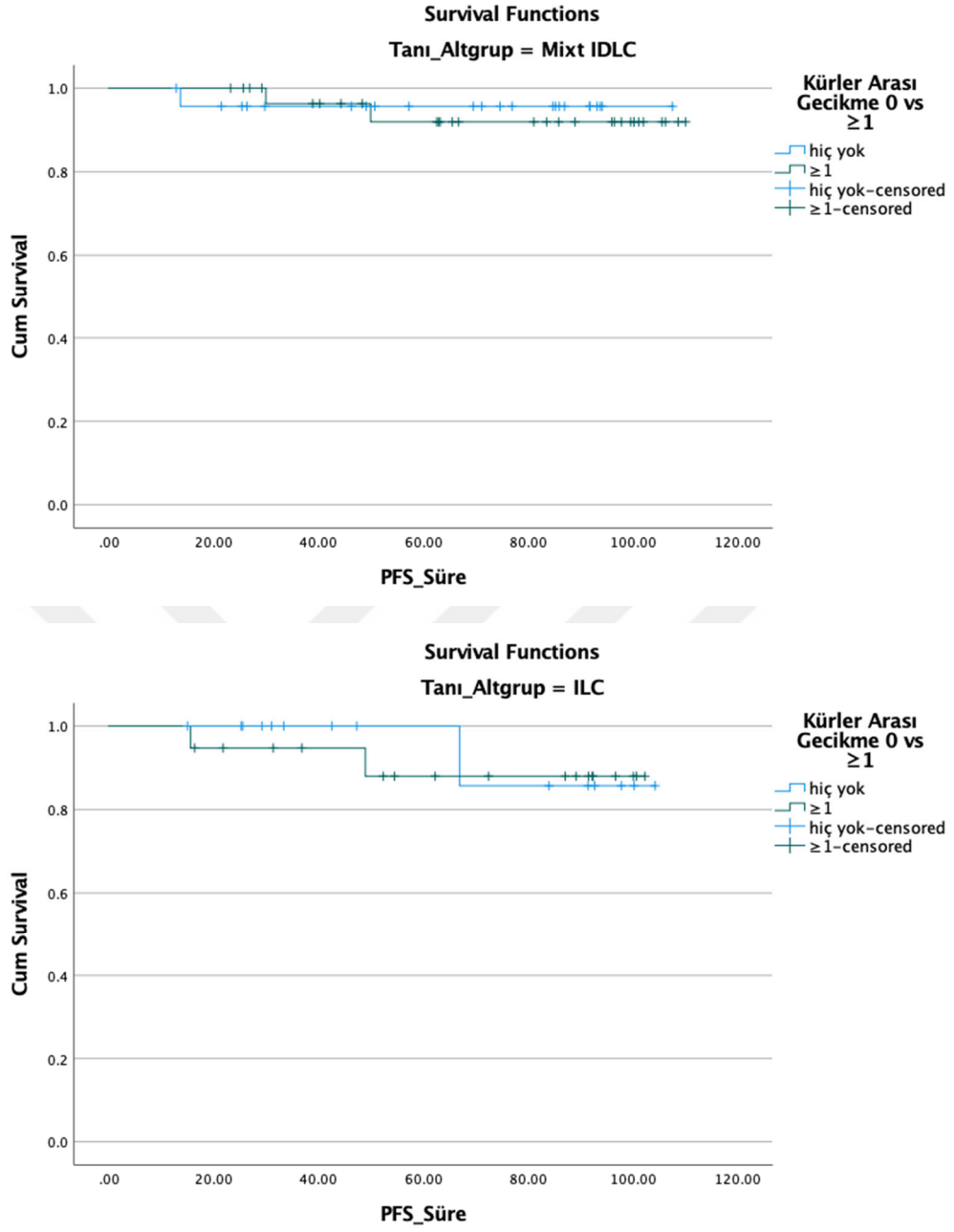
Grafik 6. Cerrahi tarihi ile kemoterapi tarihi arasında progresyonsuz sağkalım



Grafik 7. Cerrahi tarihi ile kemoterapi tarihi 30 günlük arasında progresyonsuz sağkalım

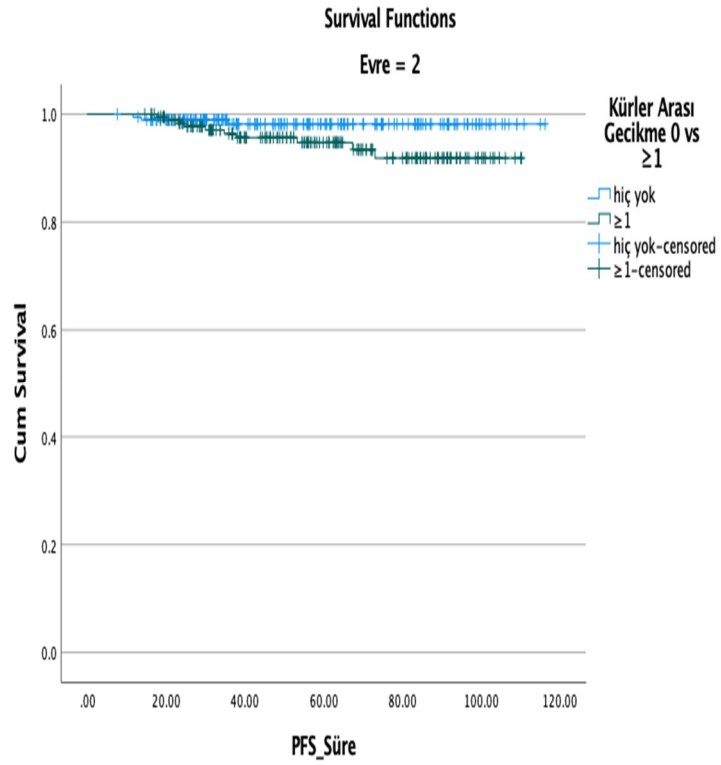
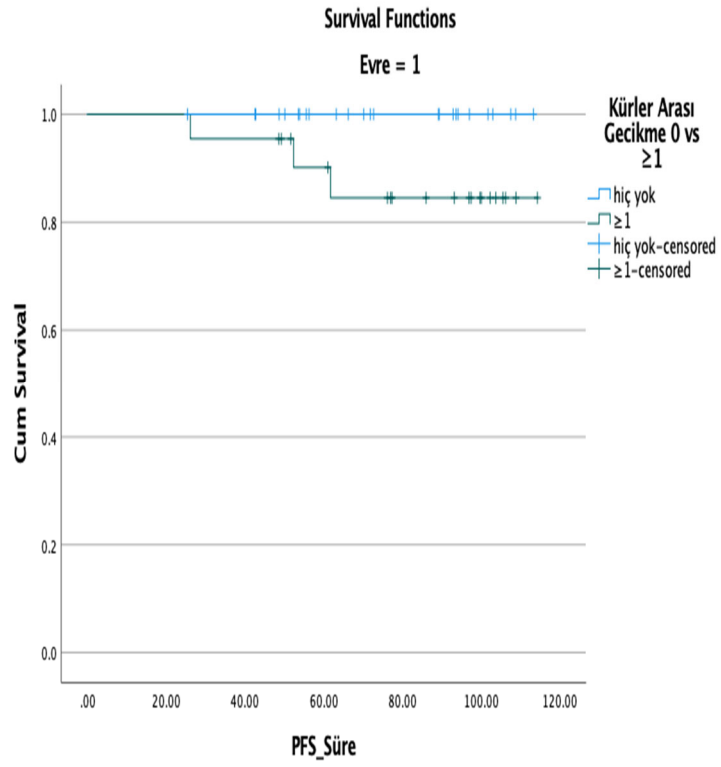
Histolojik subtipler ile kürler arası gecikmede progresyonsuz sağkalım süreleriyle karşılaştırılmasında anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,05$). (Grafik 10)

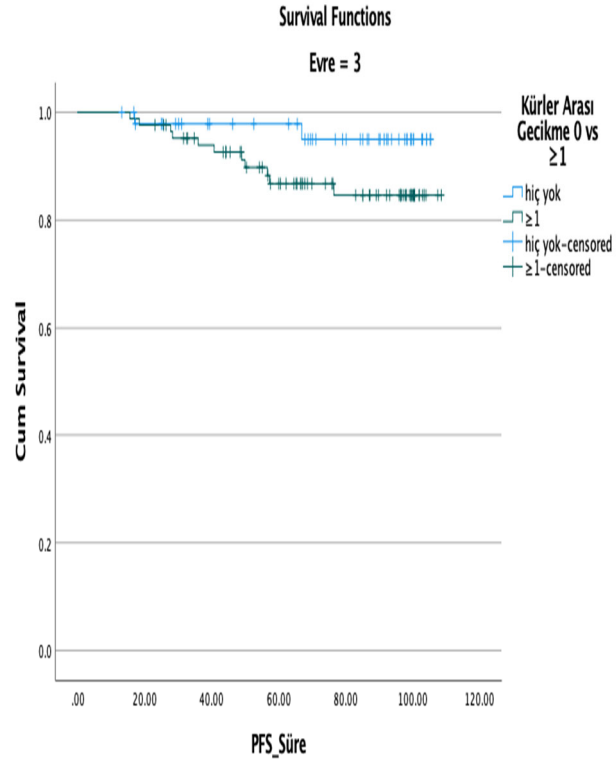




Grafik 8. Histolojik subtıp ile kürler arası gecikmede progresyonsuz sağkalım

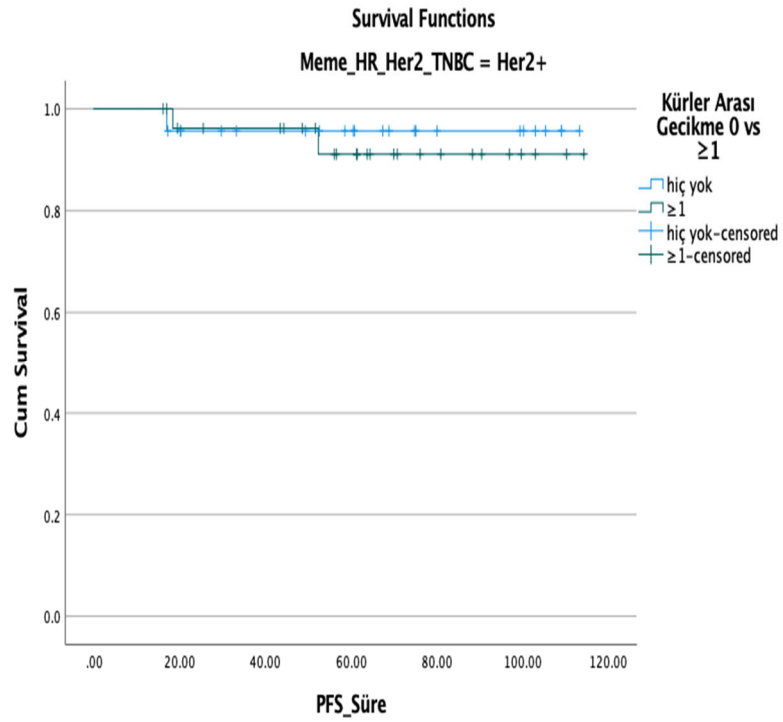
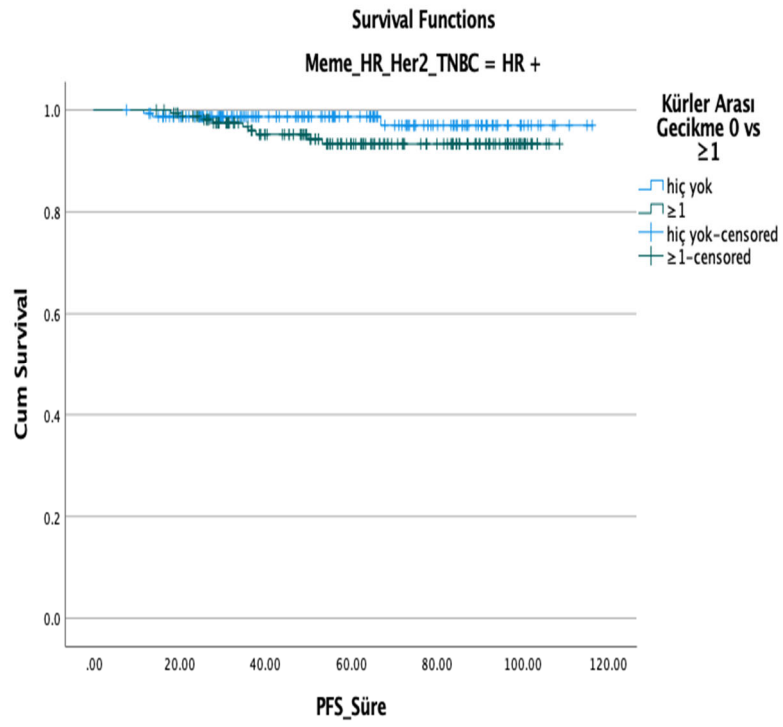
Hastaların evreleri ile kürler arası gecikmede progresyonsuz sağkalım süreleriyle karşılaştırılmasında anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,05$). Evre III'te progresyon gösteren hasta sayısı daha fazla olduğu görüldü. (Grafik 11)

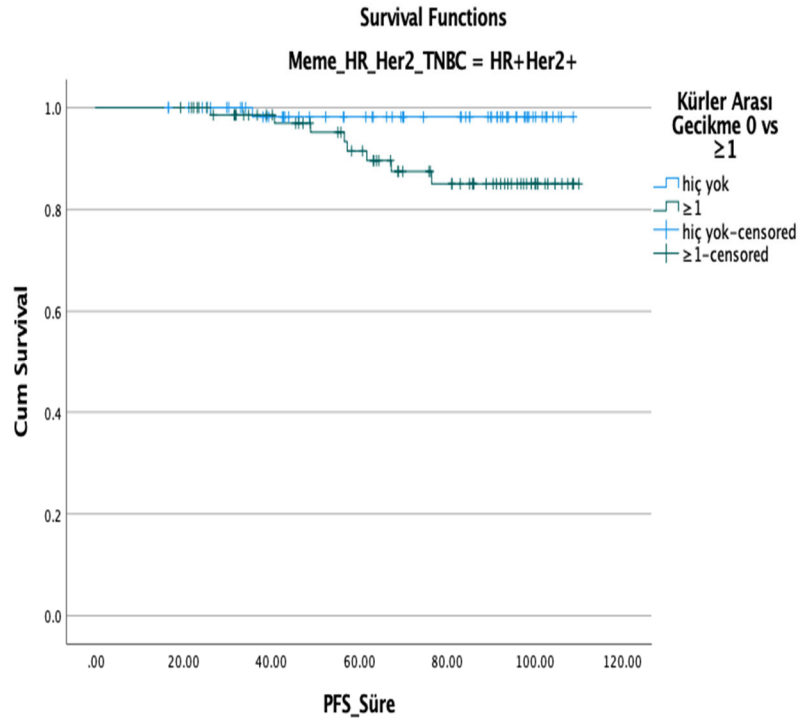
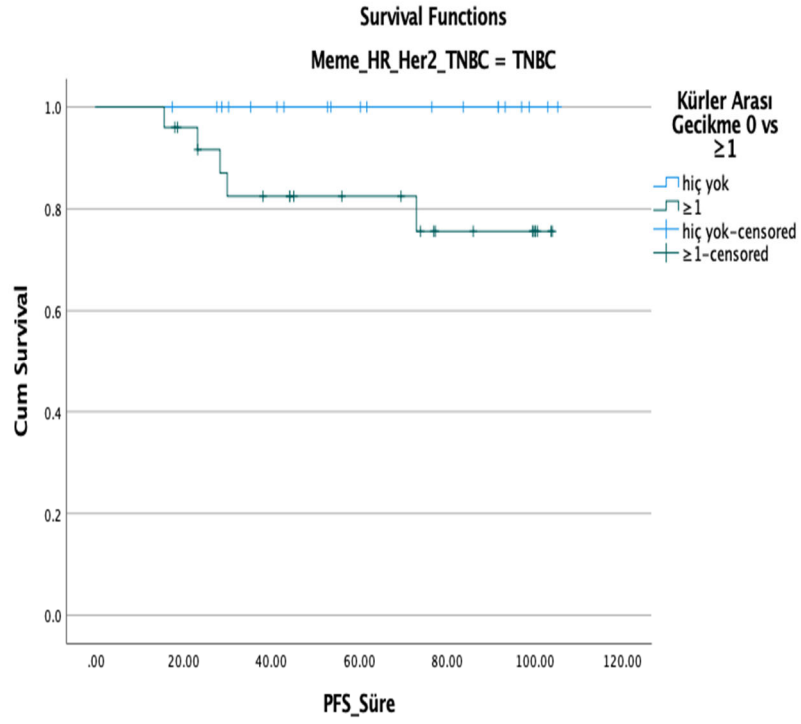




Grafik 9. Evre ile kürler arası gecikmede progresyonsuz sağkalım

Hastaların moleküler subtipler ile kürler arası gecikmede progresyonsuz sağkalım süreleriyle karşılaştırılmasında anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,05$). Progresyonsuz sağkalım süresinde TNBC olan hastalarda sürenin daha az olduğu saptandı. (Grafik 12)





Grafik 10. Moleküler subtip ile kürler arası gecikmede progresyonsuz sağkalım

5. TARTIŞMA

Çalışmamız Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı'nda yapılmış olup, çalışmaya 2015-2022 yılları arasında merkezimizde tanı almış ve tedavi görmüş 558 hasta alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalar Adjuvan tedavi almışlardır. Hastane veritabanından retrospektif olarak taranmıştır. Kolon kanseri tanısı almış hastalara merkezimizde neoadjuvan tedavi verilip daha sonrasında cerrahi tedavi uygulandığından, kolon kanseri tanılı hastaları çalışmaya dahil etmedik. Meme kanseri tanılı hastaların klinik ve patolojik parametreleri incelenerek gecikmelerin sağkalımla ilişkisi ortaya konulmaya çalıştık.

Meme kanseri tanılı hastalarda adjuvan kemoterapinin gecikmesinin, kürler arasındaki gecikmelerin progresyonsuz sağkalım süresini azalttığını saptadık. Cerrahi tarihi ile tedavi tarihinin arasındaki geçen süre arttıkça progresyonsuz sağkalım süresinin azaldığını saptadık. Kürler arasında gecikmelerle evreleme, moleküler tip, histolojik subtip arasında da anlamlı farklılıklar saptadık.

Meme kanseri, kadınlarda önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir ve bu durum hem bireyler hem de toplumlar için ciddi tehdit oluşturmaktadır. Dünya genelinde meme kanseri, kadınlar arasında en sık görülen kanser türü olmasının yanı sıra, kanserden dolayı ölümlerin ikinci en sık sebebi olma özelliğini taşımaktadır (7). Türkiye'de de meme kanseri, kadınlarda en yaygın olarak tanı konulan kanser türüdür ve bu durum, sağlık politikalarının ve halk sağlığı stratejilerinin yeniden gözden geçirilmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır. Ülkemizde, meme kanseri sıklığı son yıllar içerisinde yaklaşık 2.5 kat artış göstermiştir. Bu artışın arkasında yatan birçok etken bulunmaktadır; yaşam tarzındaki değişiklikler, nüfusun artışı ve yaşlanması, toplumda sağlık konusundaki farkındalığın artması, ayrıca tarama yöntemlerinin gelişmesi bu yükselişi tetikleyen başlıca nedenler arasında yer almaktadır (19). Tüm bu sebeplerle hem ülkemizde hem de dünya genelinde meme kanseri ile ilgili çok sayıda bilimsel çalışma gerçekleştirilmiş ve bu çalışmalar neticesinde çeşitli kılavuzlar oluşturulmuştur.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların tanı yaşı ortalaması $49,3 \pm 10,4$ yıl olarak belirlenmiştir. Ülkemizde meme kanseri ile ilgili yapılan bir çalışmada hastaların ortalama yaşı $51,6 (\pm 12,6)$ olup, %17'si 40 yaş altında saptanmıştır (19). Cluze ve ark. 2009 yılında Fransa'da 4791 invaziv meme kanseri hastasında yaptığı çalışmada ortalama tanı yaşı 60 olarak hesaplanmıştır (20). Cimprich ve ark. 2002 yılında ABD'de yaptığı 105 hastalık çalışmada meme kanseri hastalarında ortalama tanı yaşı 53 olarak saptanmıştır (21). Japonyada 2013 yılında Kurebayashi ve ark. HER 2 pozitif hastalarda yaptığı çalışmada ortalama tanı yaşı 54 olarak bulunmuştur (22). Bauer ve ark. 2007 yılında 6370 TNBC hastası ile yaptığı çalışmada ise ortalama tanı yaşı 54 olarak saptanmıştır (23). Çalışmamızda tanı yaşı daha düşük saptanmıştır. Ülkemizde tanı yaşı, batılı ülkelere göre daha erkendir. Nedeni tarama yöntemlerinin gelişmesi, farkındalığın ilerleyen yıllarda artmasından kaynaklı olabilir.

Çalışmamızda meme kanseri tanısı almış hastaların takip süresi $64,16 \pm 28,22$ ay olduğu görüldü. Bu hastaların adjuvan tedavi sonrası progresyonsuz sağkalım süreleri ise $62,98 \pm 28,43$ olarak saptanmıştır. Literatür ile uyumlu olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda histolojik alt tipler Dünya Sağlık örgütü meme tümörleri kılavuzuna uyarak IDC, ILC ve diğerleri olmak üzere sınıflandırılmıştır. Meme kanseri en sık %70 oranında IDC, bunu %10'u ile ILC takip etmektedir. Literatür ile uyumlu olarak çalışmamızda IDC %84, ILC oranları %6,1, mikst IDLC oranı %9,9 olarak saptanmıştır.

Meme kanseri, heterojen hastalık olarak kabul edilmektedir ve bu durum, hastalığın klinik seyrini ve tedavi seçeneklerini büyük ölçüde etkileyen çok çeşitli parametrelerin varlığını göstermektedir. Klinik, genetik, histopatolojik ve moleküler birçok faktör, meme kanserinin seyrini belirleyen önemli unsurlar arasında yer almaktadır. Moleküler düzeyde, meme kanseri dört ana alt sınıfa ayrılmaktadır. Bu alt sınıflar, HR pozitif, HR ve HER-2 pozitif, HER-2 pozitif ve Triple Negatif Meme Kanseri olarak adlandırılmaktadır. Bu faktörlerin her biri invaziv meme kanseri olan hastalarda prognozu etkilemekte, prediktif olarak önem göstermektedir. Özellikle TNBC, diğer alt tiplere göre daha agresif seyir izlemekte olup ve prognozu daha olumsuz şekilde etkilemektedir. Bunun sebebi, TNBC'de hormon tedavisi ve

moleküler ajanlar gibi hedefe yönelik tedavi seçeneklerinin bulunmamasıdır. Bu nedenle, TNBC hasta grubunda sistemik kemoterapi, tedavinin temelini oluşturmaktadır ve genellikle hastalığın kontrol altına alınmasında en etkili yaklaşım olarak öne çıkmaktadır (22,23).

HER-2 ekspresyonu, negatif prediktif ve negatif prognostik bir faktör olarak kabul edilmektedir. Ancak, HER-2 pozitif hastalığı olan bireylerde tedavi seçenekleri daha geniş bir yelpazeye sahiptir. Son yıllarda, özellikle yeni gelişen kemoterapotik ve biyolojik ajanlar sayesinde HER-2 pozitif meme kanseri hastalarının sağkalım oranları önemli ölçüde iyileşmiştir (23). Bu durum, hastaların tedavi süreçlerinin daha etkin hale gelmesine olanak tanımakta ve klinik sonuçları iyileştirmeye yardımcı olmaktadır.

Çalışmamıza dahil edilen HR+ olan %57,4 hasta, HER2+ %9,1 hasta, TNBC %8,1 hasta, HR+HER2+ olan %25,4 hasta saptandı. HER2 pozitifliği normalde meme tümörlerinin %25-30'unda saptanmakta olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. (23) Bizim çalışmamızda da bu oran %34,5 olup literatürle uyumlu olduğu görülmektedir. Histolojik alt tipi genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından karşılaştırdığımızda ölenlerin %42,9'unun TNBC, yaşayanların %57,9'unun (n=319) histolojik tipinin HR+ olduğu belirlenmiş olup genel sağkalım durumu ile histolojik alt tipi arasında anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır (p=0,001). TNBC bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak, diğer alt tiplere göre daha agresif seyretmekte ve genel sağkalımı daha olumsuz etkilemektedir. Progresyonsuz sağkalım ile histolojik alt tip arasında anlamlı farklılık olmadığı (p>0,05) grupların benzer özellik gösterdiği saptadık. Bu durum hastalarımızın %58,2'sinin HR+ olmasından kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca, meme kanserli hastalarda histolojik derece ve progresyonsuz sağkalım hakkında yeterli literatür verisi olmadığı için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Tümör evresi meme kanserinde önemli prognostik faktörlerden biridir. Kohort çalışmalarında 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranları; evre I hastalık için %98, evre II hastalık için %85, evre III hastalık için %70-75 civarında tespit edilmiştir. (25) Çalışmamızda ölenlerin %42,9'unun III.evrede, yaşayanların %67,9'unun II.evrede

olduğu belirlenmiş olup genel sağkalım durumu ile evre arasında anlamlı farklılık olmadığını, grupların benzer olduğunu saptadık. Bu durum hastalarımızın %67,9'unun evre II olmasından kaynaklanıyor olabilir. Progresyon olan hastaların %44,8'inin III.evrede, progresyon olmayan hastaların %68,8'inin II.evrede olduğu belirlenmiş olup progresyonsuz sağkalım ile evre arasında anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır ($p<0,05$) İleri evreye gidildikçe progresyon gelişme riski literatürle uyumlu olarak arttığı gösterilmiştir.

Erken evre meme kanseri hastalarının yönetiminde genel yaklaşım, öncelikle tümörün tamamen çıkarılmasını hedefleyen meme ve bölgesel lenf nodu cerrahisidir. Cerrahinin temel amacı, hastalığın nüks etmeme ve metastaz yapmama olasılığını en üst düzeye çıkararak kontrol altına almaktır. Erken evre invaziv meme kanserleri için modifiye radikal mastektomi, uzun yıllar boyunca geleneksel bir cerrahi yöntem olarak kabul edilmiştir. Ancak, son 20 yılda estetik sonuçların daha fazla önem kazanmasıyla birlikte, meme koruyucu cerrahilere yönelimde belirgin bir artış gözlemlenmiştir. (26) Bu bağlamda, cerrahinin seçiminde hastanın spesifik özellikleri, tümörün boyutu, grade'i ve hormonal reseptör durumu gibi faktörlerin dikkate alınması kritik öneme sahiptir. Çalışmamızda, incelenen hastaların %84,2 gibi yüksek oranda modifiye radikal mastektomi uygulandığı tespit edilmiştir. Bu oran, erken evre meme kanseri yönetiminde hala cerrahinin ne denli önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Ayrıca, bu tür cerrahilerin sonuçları ve hastaların iyileşme süreçleri, gelecekteki tedavi stratejilerinin belirlenmesinde de yol gösterici olacaktır.

Erken tanı yöntemlerinin ve yeni tedavi modalitelerinin, özellikle hedefe yönelik tedavi şekillerinin gelişimi ile meme kanserinde sağkalım oranları son yıllarda önemli ölçüde iyileşmiştir. Bir araştırmada, meme kanseri hastalarının nükslerinin büyük çoğunluğunun (%79) tedavi sonrası ilk beş yıl içinde meydana geldiği saptanmıştır. Bu bulgu, nüks riskinin primer cerrahi tedaviden sonraki 1 ile 2 yıl arasında en yüksek seviyeye ulaştığını göstermektedir. Aynı çalışmada ortalama 4,5 yıllık takipten sonra %4,9'luk lokal nüks oranı bulunmuştur. Lokal nüks en sık ilk 2-3 yıl içerisinde görülür ve daha sonra gittikçe azalır ama hiçbir zaman nüks ihtimali ortadan kalkmadığı görülmüştür. (27) Bu durum, erken evre hastaların tedavi sonrasında yakından izlenmesinin ve gerekli durumlarda ek tedavi seçeneklerinin

değerlendirilmesinin önemini vurgulamaktadır. Kürlar arasında gecikme sürelerine göre progresyon durumuyla ilişkilendirildiğinde çalışmamızda progresyon olan hastalarda gecikme süresi ortalaması $7,76 \pm 5,09$ olarak saptanmıştır. Gecikme süresi arttıkça progresyon görülme riski artmakta olduğu gösterilmiştir.

Bir meta-analizde, adjuvan kemoterapinin her 4 haftalık gecikmesinin ölüm riskini %6 ve progresyon riskini %8 oranında artırdığı gösterilmiştir. Özellikle lenf nodu pozitif ve hormon reseptörü negatif tümörleri olan premenopozal hastalarda, kemoterapiye 20 gün içinde başlanmasının 10 yıllık progresyonsuz sağkalım oranını %60'a çıkardığını göstermiştir, ameliyattan 21-86 gün sonra başlayan hastalarda bu oran %34 olarak kaydedilmiştir. Cerrahi sonrası 90 günden fazla geciken Adjuvan tedavi hem Progresyonsuz sağkalımda hem de genel sağkalımda daha kötü sonuçlara yol açtığı gösterilmiştir. Bu bulgu, tedaviye erken başlanmasının olumlu etkilerini vurgulamakta ve hastaların daha iyi sonuçlar elde etmeleri için erken müdahalenin önemini öne çıkarmaktadır. (17)

Sun Z. ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada cerrahi ile cerrahi ile adjuvan tedavi arasındaki sürenin gecikmesi durumunda mortalite ile riskinin arttığını göstermişlerdir (28). Benzer olarak Chavez-Macgregor M. arkadaşlarının 24843 hasta ile yaptıkları çalışmada meme kanseri tanılı hastaların cerrahiden 91 gün sonra adjuvan kemoterapi verilmesinin genel sağkalımda olumsuz sonuçlarını saptamışlardır (29) Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak progresyon gösteren hastalarda cerrahi tarihi ile kemoterapi tarihi arasındaki süreye bakıldığında her 10 günlük ve her 30 günlük artışla birlikte progresyon görülme oranı artış göstermiştir.

Meme kanseri tanılı hastalarda uygulanan kemoterapi kürleri arasındaki gecikmeler ile progresyon üzerine etkisi ile ilgili literatür taramalarında genel sağkalım ve progresyon üzerine olumsuz sonuçlar doğurabileceği göstermektedir. Özellikle 4 haftalık tedavi gecikmelerinin ölüm riskini artırdığı birçok çalışmada gözlemlenmiştir. (30) Bizim çalışmamızda kürlar arası gecikmeye bakıldığında her 7 günlük gecikmelerde progresyon görülme riskinin artmış olduğu gösterilmiştir. Meme kanseri tanılı hastalarda progresyon durumuna göre kürlar arasında gecikme sürelerinin karşılaştırmasında, hasta kaynaklı gecikme süresi ve NPA sebebiyle

gecikme yaşanmasıyla progresyon arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir. CALGB 9741 ve Schwartz ve ark. çalışmalarında siklofosfamid, antrasiklin ve taksan içeren rejimlere bağlı gelişen yan etkilerin sıklığı değerlendirilmiştir (31,32). Bu çalışmada hastalar dört kür doksorubisin, paklitaksel, siklofosfamid (TAC) kombinasyonu veya ardışık olarak 4 kür AC ve 4 kür paklitaksel alanlar şeklinde ayrıldıktan sonra her iki grup kendi içinde 3 haftada bir ya da 2 haftada bir tedavi alanlar şeklinde tekrar ikiye bölünmüştür. Profilaktik filgrastim (3-10. günler arasında toplam 7 gün, 5µg/kg) kullanımına izin verilmiştir. Her iki çalışmada da profilaktik GCSF kullanımı ile nötropeni, NPA ve buna bağlı hastaneye yatışlarda anlamlı bir azalma olduğu gösterilmiştir. NPA sebebiyle gecikmeyi engellemek adına uygulanan kemoterapiler öncesinde özellikle antrasiklin ve taksan gruplu kemoterapiler sırasında lökopeni, nötropeni sık görüldüğünden GCSF uygulaması ile nötropeni ve buna bağlı olarak NPA gelişme riski azaltılabilir. Böylece kemoterapi kürleri arasındaki gecikme minimuma indirilerek progresyon üzerine etkisi azaltılabilir.

Erken evre meme kanseri için optimal adjuvan kemoterapi seçimi için hazırlanan ASCO Klinik Uygulama Kılavuzu'nda antrasiklin bazlı rejimlere taksan eklenmesinin antrasiklin bazlı rejimlere üstün olduğu belirtilmiştir (33). EBCTCG tarafından yapılan 100.000 hastanın, 123 klinik araştırmanın incelendiği metaanalizde standart doz AC'ye göre AC'ye taksan eklenmesinin meme kanseri mortalitesinde daha üstün olduğu gösterilmiş. (34) BCIRG tarafından 3298 hasta ile yapılan çalışmada median 65 aylık takip sonrası her 2 grupta da 5 yıllık hastalısız sağkalım %79 olarak saptanmış, 5 yıllık genel sağkalım oranları %88 olarak bulunmuş. (35) US onkoloji araştırma grubunun yaptığı randomize kontrollü çalışmada meme kanserinde Doseetaksel+siklofosfamid kemoterapisinin AC kemoterapisine üstün olduğu gösterilmiş. 5 yıllık sonuçlara göre genel sağ kalım %90'a %87 olarak gösterilmiştir. (36) Çalışmamızda 183 hastanın (%32,8) antrasiklin ve taksan içeren rejim, 110 hastanın (%19,7) sadece antrasiklin, 2 hastanın sadece taksan (%0,4) aldığı görüldü. Çalışmamızda meme kanseri tanısı almış hastalarda aldığı tedaviye göre sağkalım değerlendirildiğinde ölenlerin %42,9'unun AC+paklitaksel tedavisi aldığı, yaşayanların %32,7'sinin AC+Paklitaksel tedavisi aldığı belirlenmiş olup genel sağkalım durumu ile alınan tedavi arasında anlamlı farklılık olmadığı (p>0,05)

grupların benzer olduğu saptanmıştır. Progrese olan hastaların %44,8'inin (n=13) AC+Pakli tedavisi aldığı, progrese olmayan hastaların %32,1'inin (n=170) AC+Pakli tedavisi aldığı olduğu belirlenmiş olup progresyonsuz sağkalım ile alınan tedavi arasında anlamlı farklılık olmadığı ($p>0,05$) grupların benzer özellikte olduğu saptanmıştır ($p<0,05$) Hastaların aldığı KT rejimlerinin sağkalıma etkisinin olmadığı saptandı. ($p=700$). Aynı zamanda hastaların aldığı KT rejimlerinin progresyonsuz sağkalıma etkisinin olmadığı, grupların benzer özellikte olduğu saptanmıştır ($p=0,349$)

Çalışmamızın tarih aralığı 2015-2022 yılları arasında adjuvan tedavi alan hastaları içermektedir. Bu tarih aralığında tüm dünyada etkisini gösteren Covid-19 pandemisi, ülkemizde de Mart 2020 tarihinde etkisini göstermiştir. 2022 yılına kadar da etkisini sürdürmüştür. Bu sebeple gecikme sebepleri içinde hasta ve hastane kaynaklı sebeplerde Covid-19 pandemisi de etkili olmuştur.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Retrospektif olması, tek merkezli olması, randomize kontrollü çalışma olmaması nedeniyle tedavilerin birebir karşılaştırılamamış olması dezavantajlarıdır.

Prevelansı her geçen gün artan, tarama programlarıyla erken tanı konulup uygun tedavi başlanabilen bir hastalık haline gelen meme kanserinde, hastaların takibinin ve sağkalımı öngören belirteçlerin önemi artmıştır. Bu anlamda literatürdeki çalışmaların önemi bilindiğinden, çalışmamız ile literatüre katkıda bulunulmuştur.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada, 2015-2022 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı'nda meme kanseri tanısı alan hastaların tanı ile tedavi arasındaki gecikmeler, adjuvan tedavi gecikmeleri, sebepleri ve bu durumun genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalıma etkisi incelenmiştir.

Kolon kanseri tanısı almış hastalara merkezde neoadjuvan tedavi verilip daha sonrasında cerrahi tedavi uygulandığından, kolon kanseri tanılı hastaları çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen 558 hastanın ortalama progresyonsuz sağkalımı 62 ay olarak tespit edildi. Hastaların tanı yaş ortalaması $49,37 \pm 10,47$ saptandı. Patolojik tanılarına baktığımızda %84,1 IDC, %6,1 ILC, %9,9 'u mikst IDLC idi. Hastaların %84,2'sine MRM uygulandığı görüldü.

Adjuvan tedavi kürlerinin arasındaki 7 günlük gecikmede progresyon açısından istatistiksel anlamlı ilişki tespit edildi. Kürlerin gecikmesi sebeplerine bakıldığında en sık görülen hastane kaynaklı ve NPA sebebiyle gecikmeler olduğu tespit edildi.

Tanı tarihi ile cerrahi tarihi arasındaki zaman arasında genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından anlamlı ilişki tespit edilmezken, cerrahiden sonra her 10 günlük gecikmede progresyon görülme riskindeki artış arasında istatistiksel anlamlı ilişki tespit edildi.

Çalışmanın tarih aralığı 2015-2022 yılları arasında adjuvan tedavi alan hastaları içermektedir. Bu tarih aralığında tüm dünyada etkisini gösteren Covid-19 pandemisi, ülkemizde de Mart 2020 tarihinde etkisini gösterdi. 2022 yılına kadar da etkisini sürdürmüştür. Bu sebeple gecikme sebepleri içinde hasta ve hastane kaynaklı sebeplerde Covid-19 pandemisi de etkili olduğu görüldü.

Genel sağkalıma bakıldığında ölen hastaların %42,9'unun histolojik tipinin TNBC, yaşıyanların %57,9'unun histolojik tipinin HR+ olduğu belirlenmiş olup progresyonsuz sağkalım açısından karşılaştırıldığında histolojik alt tiplerde anlamlı farklılık mevcut, TNBC'si olanlarda progresyonsuz sağkalım süresi daha az saptandı.

Hastaların evrelemeleri ile progresyonsuz sağkalımı karşılaştırıldığında, evre3 olan hastaların progresyon görülme riski anlamlı şekilde artış gösterdiği bulundu.

Türkiye'deki meme kanseri hastaları ile ilgili de çok sayıda çalışma mevcuttur; ancak ancak adjuvan tedavi gecikmeleri ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu alanda çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu nedenle çalışmanın, hasta sayısı bakımından ve kemoterapi, tedavi gecikmesi, sebeplerini karşılaştırması bakımından literatüre katkısı mevcuttur. Ayrıca bu çalışma , meme kanseri ile ilgili tedavi sonuçlarını gözden geçirme, tedavi başarısını değerlendirme ve literatürle karşılaştırma yapabilmek açısından önemlidir. Ancak bu çalışmanın retrospektif olması, tek merkezli olması, randomize kontrollü çalışma olmaması nedeniyle tedavilerin birebir karşılaştırılamamış olması dezavantajlarıdır.

Sonuç olarak meme kanseri dünyada olduğu gibi Türkiye'de de kadınlarda en sık görülen ve ikinci en sık ölüm nedeni olan kanserdir. Ancak uygun tedavinin seçilmesi, cerrahi zamanlaması, tedavi zamanlaması gibi bazı durumlar hala tartışmalıdır. Bu alanda çalışmalara ihtiyaç devam etmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71 (3), 209–249.
2. Xu, F., Rimm, A. A., Fu, P., Krishnamurthi, S. S., & Cooper, G. S. (2014). The Impact of Delayed Chemotherapy on Its Completion and Survival Outcomes in Stage II Colon Cancer Patients. *PLoS ONE*, 9(9), e107993. doi:10.1371/journal.pone.0107993
3. Neal, R. D., Tharmanathan, P., France, B. et al (2015). Is increased time to diagnosis and treatment in symptomatic cancer associated with poorer outcomes? Systematic review. *British Journal of Cancer*, 112(S1), S92–S107. doi:10.1038/bjc.2015.48
4. Smith, E. C., Ziogas, A. & Anton-Culver, H. Delay in surgical treatment and survival after breast cancer diagnosis in young women by race/ ethnicity. *JAMA Surg.* 148, 516–523. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2013.1680> (2013).
5. Hanna, T. P., King, W. D., Thibodeau, S. et al (2020). Mortality due to cancer treatment delay: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, m4087. doi:10.1136/bmj.m4087
6. Tørring ML, Frydenberg M, Hansen RP et al. Time to diagnosis and mortality in colorectal cancer: a cohort study in primary care. *Br J Cancer*. 2011;**104**:934–940
7. Kara F. 2017 TÜRKİYE KANSER İSTATİSTİKLERİ [Available from:<https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-istatistikleri/yillar/2017-turkiye-kanser-i-istatistikleri.html>.
8. Bartella, Lia, et al. "Imaging breast cancer." *Radiologic Clinics* 45.1 (2007): 45-67.
9. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı, Meme Kanseri Tarama Programı Ulusal Standartları.15.06.2021 tarihinde erişildi. Erişim adresi: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-tarama-standartlari/listesi/meme-kanseri-tarama-program%C4%B1-ulusal-standartlar%C4%B1.html>
10. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html>.
11. Tominaga T, Sakabe T, Koyama Y, Hamano K, Yasutomi M, Takahashi T, et al. Prognostic factors for patients with colon or rectal carcinoma treated with resection only. Five-year follow-up report. *Cancer*. 1996;**78**(3):403-8.
12. Berry, D. A., Cronin, K. A., Plevritis, S. K., Fryback, D. G., Clarke, L., Zelen, M., & Mandelblatt, J. (2013). Association between delayed initiation of adjuvant CMF or anthracycline-based chemotherapy and survival in breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology*, 31(1), 1-10.
13. Lohrisch, C., Paltiel, C., Gelmon, K., Speers, C., Taylor, S., Barnett, J., & Olivotto, I. A. (2006). Impact on survival of time from definitive surgery to initiation of adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 24(30), 4888-4894.

14. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: Correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987;235:177–182.
15. Jara Sánchez, C., Ruiz, A., Martín, M., Antón, A., Munárriz, B., Plazaola, A., Schneider, J., Martínez del Prado, P., Alba, E., & Fernández-Aramburo, A. (2007). Influence of timing of initiation of adjuvant chemotherapy over survival in breast cancer: A negative outcome study by the Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM). *Breast Cancer Research and Treatment*, 101(2), 215-223.
16. Des Guetz, G., Nicolas, P., Perret, G., Morere, J. F., Uzzan, B., & Breau, J. L. (2010). The impact of delayed commencement of adjuvant chemotherapy (eight or more weeks) on survival in stage II and III colon cancer: A national population-based cohort study. *Journal of Clinical Oncology*, 28(6), 910-916.
17. Gagliato, D. M., Gonzalez-Angulo, A. M., Lei, X., Theriault, R. L., Giordano, S. H., Valero, V., & Hortobagyi, G. N. (2014). Clinical impact of delaying initiation of adjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 32(8), 735-744.
18. Williams, F. (2015). Assessment of breast cancer treatment delay impact on prognosis and survival: A look at the evidence from systematic analysis of the literature. *Journal of Cancer Biology & Research*, 3(4), 1071. Published online 2015 Dec 4. *PMCID*: PMC8274552.
19. Özmen, Vahit, Tolga Özmen, and Volkan Doğru. "Breast Cancer in Turkey; An analysis of 20.000 patients with breast cancer." *European journal of breast health* 15.3 (2019): 141.
20. Cluze, C., et al. "Analysis of the effect of age on the prognosis of breast cancer." *Breast cancer research and treatment* 117.1 (2009): 121-129.
21. Cimprich, Bernadine, David L. Ronis, and Gloria Martinez-Ramos. "Age at diagnosis and quality of life in breast cancer survivors." *Cancer practice* 10.2 (2002): 85-93.
22. Kurebayashi, Junichi, et al. "Prognostic value of phosphorylated HER2 in HER2-positive breast cancer patients treated with adjuvant trastuzumab." *Breast cancer* 22.3 (2015): 292-299.
23. Bauer, Katrina R., et al. "Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer Registry." *Cancer* 109.9 (2007): 1721-1728.
24. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Barni S. Neoadjuvant chemotherapy and concomitant trastuzumab in breast cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *Anticancer Drugs*. 2011 Feb;22(2):128-35.
25. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershengwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(2):93-9.

26. Denduluri N, Chavez-MacGregor M, Telli ML, Eisen A, Graff SL, Hassett MJ, et al. Selection of optimal adjuvant chemotherapy and targeted therapy for early breast cancer: ASCO clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol*. 2018;36(23):2433–43.
27. Hirsch A, Sabel MS, Hayes DF. Management of locoregional recurrence of breast cancer after mastectomy. www.uptodate.com 2018
28. Sun Z, Adam MA, Kim J, Nussbaum DP, Benrashid E, Mantyh CR, et al. Determining the optimal timing for initiation of adjuvant chemotherapy after resection for stage II and III colon cancer. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2016;59(2):87-93.
29. Chavez-MacGregor M, Clarke CA, Lichtensztajn DY, Giordano SH. Delayed initiation of adjuvant chemotherapy among patients with breast cancer. *JAMA oncology*. 2016;2(3):322-9.
30. Hanna, T. P., King, W. D., Thibodeau, S., Jalink, M., Paulin, G. A., Harvey-Jones, E., ... & Aggarwal, A. (2020). Mortality due to cancer treatment delay: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 371, m4087.
31. Citron ML, Berry DA, Cirincione C, et al. Randomized Trial of Dose-Dense Versus Conventionally Scheduled and Sequential Versus Concurrent Combination Chemotherapy as Postoperative Adjuvant Treatment of Node-Positive Primary Breast Cancer: First Report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003;21:1431-9
32. Schwartz J, Domchek SM, Hwang WT, Fox K. Evaluation of anemia, neutropenia and skin toxicities in standard or dose-dense doxorubicin/cyclophosphamide (AC)–paclitaxel or docetaxel adjuvant chemotherapy in breast cancer. *Ann Oncol* 2005;16:247-52
33. Denduluri N, Chavez-MacGregor M, Telli ML, et al. Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol*. 2018 10;36(23):2433–43.
34. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012; 379: 432–44 Published Online December 6, 2011
35. Wolfgang Eiermann, Tadeusz Pienkowski, John Crown, et al. Phase III Study of Doxorubicin/Cyclophosphamide With Concomitant Versus Sequential Docetaxel As Adjuvant Treatment in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Normal, Node-Positive Breast Cancer: BCIRG-005 Trial, 2011. *J Clin Oncol* 29:3877-3884,
36. Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, et al. Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol*. 2009 Mar 10;27(8):1177-83

EKLER

EK-1. Veri Toplama Formu

Hasta Kodu			
Doğum Tarihi			
Hastanın Onkolojik Tanısı			
Tanı Metodu			
Tanı Tarihi			
Cerrahi Tipi			
Cerrahi Tarihi			
Tedaviye Başlama Tarihi			
Evresi			
Kür Sayısı			
Kürler Arası Gecikme Süresi			
Gecikme Sebebi			
Progresyon Durumu			
Progresyon Tarihi			
Son Durum			
Son Kontrol Tarihi			