

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

**2022 YILINDA İNTRAVENÖZ SİSTEMİK ANTİKANSER  
TEDAVİ SON DOZUNDAN SONRA 30 GÜN İÇERİSİNDE  
MORTALİTE ORANI; TEK MERKEZ RETROSPEKTİF  
DENEYİMİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**  
**DR. TAHA ENES ÇETİN**

**DANIŞMAN**  
**PROF.DR. OZAN YAZICI**

**ANKARA**  
**NİSAN 2023**

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

**2022 YILINDA İNTRAVENÖZ SİSTEMİK ANTİKANSER  
TEDAVİ SON DOZUNDAN SONRA 30 GÜN İÇERİSİNDE  
MORTALİTE ORANI; TEK MERKEZ RETROSPEKTİF  
DENEYİMİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**  
**DR. TAHA ENES ÇETİN**

**DANIŞMAN**  
**PROF.DR. OZAN YAZICI**

**ANKARA**  
**NİSAN 2023**

## KABUL VE ONAY



## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince gösterdiği sabır, verdiği emek ve tez sürecim boyunca bana bilgi ve tecrübesiyle her zaman destek olan değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Ozan YAZICI'ya,

Uzmanlık eğitimim süresince eğitimime katkıda bulunmuş başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanları Prof. Dr. Yasemin TEKBUDAK ERTEN, Prof. Dr. Turgay ARINSOY ve Prof. Dr. İlhan YETKİN olmak üzere tüm kıymetli hocalarıma,

İç hastalıkları eğitim sürecimde, tez yazım aşamasının her basamağında, koşulsuz ve şartsız yanımda olan değerli ağabeyim Uzm. Dr. Osman SÜTÇÜOĞLU'na,

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmış olduğum başta Kaan TALAY ve Kerem İZMİRLİOĞLU olmak üzere tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma,

Tezin her basamağında yanımda olan değerli meslektaşım Egemen ÖZTÜRK'e,

Benim bugünlere gelmemde en büyük emeğe sahip olan, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen babam Ferit ÇETİN, annem Nazmiye ÇETİN ve canım kardeşlerim Halil İbrahim ÇETİN ve Eslem Yüstra ÇETİN'e,

Hayatımın her anında ve tezim süresince desteğini yanımda hissettiğim sevgili eşim Merve KÖKTEN ÇETİN'e

En içten dileklerle teşekkür ederim.

Taha Enes ÇETİN  
NİSAN 2023 ANKARA

## İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY .....	i
TEŞEKKÜR .....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLolar DİZİNİ .....	v
KISALTMALAR DİZİNİ .....	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 Kanser Hastalığı .....	4
2.1.1 Tanımı .....	4
2.1.2 Kanser Hücre Fizyopatolojisi .....	4
2.1.3 Kanser Epidemiyolojisi .....	6
2.1.4 Kanser Gelişimi Açısından Risk Faktörleri.....	9
2.2 Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (ECOG) Performans Skoru.....	18
2.3 Sistemik Anti-Kanser Tedaviler .....	19
2.3.1 Kemoterapiler .....	19
2.3.2 İmmünoterapiler .....	28
2.3.3 Sistemik Anti Kanser Tedavilerinin Ölüm Oranları ve Ölüm Oranına Katkıda Bulunan Parametreler .....	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	41
4. BULGULAR .....	43
4.1 Tüm Hastalar ile son SAKT sonrası 30 gün içinde ölen ve yaşayan hastaların demografik verileri .....	43

4.2 Küratif tedavi alanlarda son SAKT sonrası 30 günlük mortaliteyi etkileyen faktörlerin karşılaştırılması.....	45
4.3. Palyatif tedavi alanlarda son SAKT sonrası 30 günlük mortaliteyi etkileyen faktörlerin karşılaştırılması.....	47
4.4. Gastrointestinal sistem tümörlerinde son SAKT sonrası 30 günlük mortaliteyi etkileyen faktörlerin karşılaştırılması .....	50
4.5 Meme kanserlerinde son SAKT sonrası 30 günlük mortaliteyi etkileyen faktörlerin karşılaştırılması.....	53
4.6 Akciğer kanserlerinde son SAKT sonrası 30 günlük mortaliteyi etkileyen faktörlerin karşılaştırılması.....	55
4.7 Tüm hastaların tedavi tipleri ve son SAKT sonrası 30 günlük ölüm oranları karşılaştırma sonuçları.....	58
4.8 İmmünoterapi alan hastalarda son SAKT sonrası 30 günlük mortaliteyi etkileyen faktörlerin karşılaştırılması (İÖ monoterapi ya da kt ile kombine) ...	59
5. TARTIŞMA.....	61
6. SONUÇ .....	69
7. KAYNAKÇA .....	70
8. ÖZET .....	88
9. ABSTRACT .....	90
10. ÖZGEÇMİŞ FORMU .....	92
11. EKLER .....	93
Ek 1. Etik Kurul Onayı.....	93

## TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Meme kanseri risk faktörleri .....	10
Tablo 2. Özofagus kanserlerinin alt tipleri ve risk faktörleri .....	12
Tablo 3. ECOG Performans Skoru .....	19
Tablo 4. Kemoterapi ilaçlarının etki mekanizması .....	23
Tablo 5. Kemoterapi ilaçlarının sınıflandırılması .....	24
Tablo 6. Kanser tedavisinde kullanılan kemoteröpatik ajan kombinasyonlar.....	25
Tablo 7. Kemoterapötik ajanların sık görülen yan etkileri.....	27
Tablo 8. İmmün kontrol noktası inhibitör antikoları.....	30
Tablo 9. Hedefe yönelik ilaçlar, etki mekanizmaları ve yan etkileri .....	34
Tablo 10. Tüm Hastalar ile son SAKT sonrası 30 gün içinde ölen ve yaşayan hastaların demografik verileri .....	44
Tablo 11. Küratif tedavi alanlarda son SAKT sonrası 30 günlük mortaliteyi etkileyen faktörlerin karşılaştırılması.....	46
Tablo 12. Palyatif tedavi alanlarda son SAKT sonrası 30 günlük mortaliteyi etkileyen faktörlerin karşılaştırılması .....	49
Tablo 13. GİS tümörlerinde son SAKT sonrası 30 günlük mortaliteyi etkileyen faktörlerin karşılaştırılması.....	52
Tablo 14. Meme kanserlerinde son SAKT sonrası 30 günlük mortaliteyi etkileyen faktörlerin karşılaştırılması.....	54
Tablo 15. Akciğer kanserlerinde son SAKT sonrası 30 günlük mortaliteyi etkileyen faktörlerin karşılaştırılması .....	57
Tablo 16. Tüm hastaların tedavi tipleri ve son SAKT sonrası 30 günlük ölüm oranları karşılaştırma sonuçları .....	59
Tablo 17. İmmünoterapi alan hastalarda son SAKT sonrası 30 günlük mortaliteyi etkileyen faktörlerin karşılaştırılması (İO monoterapi ya da kt ile kombine) .....	60

## KISALTMALAR DİZİNİ

<b>ABD</b>	Amerika Birleşik Devletleri
<b>ALT</b>	Alaninaminotransferaz
<b>AST</b>	Asetoaminotransferaz
<b>BKİ</b>	Beden Kitle İndeksi
<b>BT</b>	Bilgisayarlı Tomografi
<b>CDK</b>	Siklin Bağımlı Kinaz
<b>CDKİ</b>	Siklin Bağımlı Kinaz İnhibitörleri
<b>CMV</b>	Sitomegalovirüs
<b>CS</b>	Cowden Sendromu
<b>CTLA-4</b>	Sitotoksik T Lenfosit İlişkili Molekül-4
<b>DM</b>	Diabetes Mellitus
<b>DSÖ</b>	Dünya Sağlık Örgütü
<b>EBV</b>	Ebstein Barr Virüs
<b>ECOG</b>	Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu
<b>EGFR</b>	Endotelyal Büyüme Faktör Reseptörü
<b>FAB</b>	Antijen Bağlayan Fragman
<b>FAP</b>	Ailesel Kolon Polipozis Sendromu
<b>FCYR</b>	Fcy Reseptörü
<b>FDA</b>	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
<b>GHT</b>	Germ Hücreli Tümör
<b>H.P</b>	Helikobakter Pylori
<b>HCC</b>	Hepatoselüler Kanser
<b>HER-2</b>	İnsan Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü 2
<b>HİV</b>	İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
<b>HNPCC</b>	Hereditör Non Polipozis Kolorektal Kanser
<b>HPV</b>	Human Papilloma Virüs
<b>HRT</b>	Hormon Replasman Tedavisi

<b>HSV</b>	Herpes Simpleks Virüs
<b>İBH</b>	İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
<b>İO</b>	İmmünoterapi
<b>KHAK</b>	Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
<b>KHDAK</b>	Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri
<b>KOAH</b>	Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
<b>KRK</b>	Kolorektal Kanser
<b>KT</b>	Kemoterapi
<b>LFS</b>	Li-Fraumani Sendromu
<b>MAB</b>	Monoklonal Antikor
<b>MR</b>	Magnetik Rezonans
<b>NK</b>	Natural Killer
<b>NSAİİ</b>	Non-steroid Antiinflamatuvar ilaç
<b>OD</b>	Otozomal Dominant
<b>PD-1</b>	Programlanmış Ölüm-1
<b>PDL-1</b>	Programlanmış Ölüm Ligand-1
<b>PET</b>	Pozitron Emisyon Tomografi
<b>pRB</b>	Fosforile Retinoblastom Geni
<b>PRES</b>	Posterior Reversibl Ensefalopati Sendromu
<b>PS</b>	Performans Skoru
<b>PSA</b>	Prostat Spesifik Antijen
<b>RB</b>	Retinoblastom Geni
<b>RCC</b>	Renal Hücreli Kanser
<b>SAKT</b>	Sistemik Anti-Kanser Tedavi
<b>SCC</b>	Yassı Hücreli Kanser
<b>SVO</b>	Serebrovasküler Olay
<b>TCE</b>	Trikloretik
<b>VEGF</b>	Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü
<b>VHL</b>	Von Hippel Lindau
<b>DNA</b>	Deoksiribonükleik asit

<b>RNA</b>	Ribonükleikasit
<b>GİS</b>	Gastrointestinal sistem
<b>OR</b>	Odds oranı
<b>CI</b>	Güven aralığı



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser tüm dünyada en sık görülen ölüm sebeplerindedir. Nüfusun ve yaşlı popülasyonun artışı, kansere yatkınlık oluşturan yaşam tarzlarının benimsenmesi kanser insidansını artırmaktadır (1). Kanser hastalarının tedavisi özel ilgi ve maliyet gerektirmektedir. Hekim öngörüsü hastanın tedaviye uygunluğu ve tedaviden fayda görüp görmeyeceği konusunda çok önemlidir. Kılavuzlarda, hastanın performans skoru ve organ fonksiyon bozukluğunun olup olmaması tedavi için önemli faktörler olarak belirlenmiştir (2). Kanser histopatolojisi, evresi, hastanın performans skoru ve hastanın tedaviye verdiği yanıt gibi birden fazla değişken, hastaların sağkalımını belirlemektedir. Sistemik anti-kanser tedaviler (SAKT), tek başına, cerrahi veya radyoterapi ile kombinasyon halinde uzun süreli sağkalımı iyileştirmek amacıyla uygulanmaktadır. İleri evre kanser hastalarında hastalık progresyonunu engellemek ve semptomların giderilmesini sağlamak amacıyla da verilebilirler (3).

Son yıllarda kanser hastalarına uygulanan SAKT'da büyük oranda artış olmuştur. Bu tedavilerin hem hayatta kalma hem de kanserle ilgili semptomları iyileştirme açısından yararlı etkilerine dair kanıtlar mevcuttur. Bu tedavilerle ilgili yan etkiler tanımlanmış ve bu yan etkilere yönelik tedavi kılavuzları geliştirilmiştir. Buna rağmen SAKT'a bağlı ölümler halen gerçekleşmektedir. Yapılan bir çalışmaya göre akciğer kanseri tanısı alan ve buna yönelik SAKT alan

hastaların ilk 4 hafta içindeki ölümleri değerlendirildiğinde, ölümlerin %2,3'ü kemoterapi (KT) ilişkili ölüm olarak değerlendirilmiştir. Ölüm nedenleri arasında; nötropenik sepsis, kanama, tromboz/emboli gibi nedenler saptanmıştır (4). Özellikle nötropenik ateş, SAKT ile ilişkili ölümün en sık sebebi olarak bulunmuştur. Sistemik anti kanser tedaviden sonraki ölüm oranı ilk 30 gün olarak değerlendirilmiştir. Sistemik anti kanser tedavi dozlarını azaltmak veya tedavi vermemek; tedavilere bağlı ilk 30 gün içindeki ölümleri azaltacaktır. Fakat bazı hastalar tedaviyi tamamen veya yeterli dozda alamayacağından dolayı sistemik anti kanser tedavinin yararlı etkilerinden faydalanamayacaktır. Bu da tedavinin hayatta kalma ve ileri evrelerde palyasyon faydasından hastayı mahrum bırakacaktır (5).

Sistemik anti kanser tedavilerden fayda görme ihtimali düşük olan, yaşamın son günlerindeki hastalara gereksiz kemoterapi verilmesiyle ilgili daha önce yapılan çalışmalar mevcuttur. Bu sebeple Amerikan Klinik Onkoloji Derneği yaşamın son 2 haftasında tedavinin uygun şekilde kesilmesini önemli bir kriter olarak değerlendirmektedir. Ancak daha önce Amerika'da yapılan bir çalışmaya göre yaşamın son günlerinde sistemik anti kanser tedavinin doğru kullanımının yalnızca %10 olduğu görülmüştür. Uygun şekilde tedavisi kesilmeyen hastalarda palyatif bakım gecikebilir bu da hastalarda düşük hayat kalitesine sebep olabilir (6).

Yapılan çalışmalarda SAKT'tan sonraki 30 günlük ölüm oranları %4-13 olarak bulunmuştur (7). Kemoterapi sonrası ilk 60 günlük ölüm oranlarının

incelendiği randomize kontrollü çalışmalarda 30 günden sonraki ölümlerin primer hastalığın ilerlemesine bağlı da oluşabileceği gözlenmiştir. Bundan dolayı ilk 30 günlük süre kemoterapiye bağlı ölüm oranlarının değerlendirilmesinde en ideal süre olarak belirtilmektedir (8).

Sistemik anti kanser tedaviden sonra ilk 30 gündeki ölüm oranı, tedavinin hastaya vereceği önlenebilir zararın yararlı bir göstergesi olabilir ancak bu göstereye ilişkin veriler sınırlıdır. Tedavi sonrası 30 gün içinde ölüm gelişen hasta özelliklerinin belirlenmesi, hasta bakım kalitesinin artırılmasına katkı sağlayacak ve oluşan maddi zararı azaltacaktır. Biz de bu çalışmada, hastanemiz tıbbi onkoloji bölümünde 2022 yılında intravenöz sistemik anti kanser tedavi alan hastaları taramayı ve son tedavi dozundan sonraki ilk 30 gün içindeki ölüm oranını belirlemeyi hedefledik. İkincil sonlanım noktası olarak definitif tedavi sonrası küratif sistemik tedavi alan veya palyatif amaçla sistemik tedavi alan hastaların ilk 30 gün mortalite oranlarını etkileyebilecek klinik kıyaslanması amaçlanmıştır. İkincil sonlanım noktası olarak tümör alt tiplerine göre 30 günlük mortaliteyi etkileyen faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1 Kanser Hastalığı**

#### **2.1.1 Tanımı**

Kanser temel olarak hücrelerin kontrolsüz çoğalmasdır. Bu kontrolsüz çoğalmaya, fizyolojik bölünme kontrol mekanizmalarının ya da genomik instabil hücrelerin yok edilmesini sağlayacak mekanizmaların devre dışı kalması yol açmaktadır. Genetik veya epigenetik etkenler kanser gelişimine neden olur (9).

#### **2.1.2 Kanser Hücre Fizyopatolojisi**

Kanser hücrelerinin anormal çoğalması, hücrenin fizyolojik döngüsünün kaybolmasıyla ortaya çıkmaktadır. Hücrelerin bölünme döngüsünde kontrol noktaları bulunmaktadır. Bu kontrol noktalarında oluşacak hatalar genetik kararsızlığı artırarak hücreyi onkojenik proliferasyona yönlendirirler. Büyüme sinyal ağlarında oluşan mutasyonlar ve tümör baskılayıcı genlerdeki fonksiyon kayıpları da bu duruma zemin hazırlar (10).

Epitel ve kemik iliği hücreleri gibi hücrelerin bir kısmı çoğalma eğilimi göstermektedir. Buna karşılık, hücrelerin çoğu geri dönüşümsüz olarak farklılaşmış hücrelere dönüşmüştür ya da geri dönüşümlü olarak G0 fazına geçiş yapmıştır (11, 12).

Hücre döngüsü dört fazdan oluşmaktadır. Bunlar; Deoksiribonükleik asit (DNA) replikasyonunun meydana geldiği S fazı, hücrelerin ikiye bölüdüğü M

fazı ve bu fazları birbirinden ayıran G1 ve G2 fazıdır. G1 fazı; hücrenin büyüme sinyal ağlarından gelen uyarılara duyarlı olduğu fazdır. G2 fazı hücrenin mitozaya giriş için hazırlandığı S fazından sonra gelen fazdır. G0 fazı ise hücrelerin geri dönüşümlü olarak bölünme döngüsünden geri çekildiği fazdır (13). Hücre döngüsünde ilerleme, serin/treonin kinazların siklin bağımlı kinaz (CDK) ailesi ve bunların düzenleyici siklinleri tarafından yönetilir. Siklin D-CDK4, siklin D-CDK6 ve siklin E-CDK2, hücrenin G0 fazından G1 fazına ilerlemesini sağlarlar. S fazı, siklin A-CDK2 tarafından başlatılır. Siklin B-CDK1, G2 fazında ilerlemeyi ve mitozaya girişi düzenler (14).

Hücre döngüsü fazındaki ilerleme ve fazlar arasındaki geçiş, kontrol noktaları olarak da adlandırılan sensör mekanizmaları tarafından izlenir. Sensör mekanizmaları hücre döngüsünde anormal bir durum (örn. DNA hasarı) tespit ederse döngüyü durdurabilecek efektör proteinleri devreye sokar (15, 16). Efektör proteinler, hücre döngüsü ilerlemesini geri dönüşümlü olarak durdurabilen CDK inhibitörlerini (CKI'leri) içerir (17).

Hücre bölünme döngüsünün kuralsızlaştırılması, malign fenotipi karakterize eden kontrolsüz hücre çoğalmasının temelini oluşturur. Mitojenler, G1 –S CDK aktivitelerini uyararak hücre döngüsü kontrolünün kaybına sebep olurlar. G1 –S siklin bağımlı kinazlar; retinoblastom geni (RB) proteinlerinin fosforilasyonunu tetikler ve aynı zamanda E2F transkripsiyon faktörleri ailesi ile etkileşimlerinin bozulmasına yol açar. Kanser hücrelerinde, fosforile retinoblastom gen (pRB) inhibitörleri genellikle kusurludur. Bu durum, çeşitli

tümörlerde ligandlardan ve reseptörlerden gelen mitojenik sinyal yollarının mutasyona uğramasının bir sonucu olarak ortaya çıkabilir (18-20). Anormal sinyalleme, Rb'yi fosforile eden ve transkripsiyonel baskıyı indükleme kapasitesini azaltan CDK-siklin komplekslerinin aktivasyonunu teşvik eder. Retinoblastom geninde olan mutasyon veya metilasyon bu genin inaktif hale geçmesine sebep olur. Bu da kanserli dokularda yaygın görülen bir olaydır. Ayrıca CDKİ kodlayan genlerin (örn. p15, p16 ve p27) etkisizleştirilmesi, tümör gelişiminde yaygın diğer bir sebeptir (21).

Kanserin gelişimini sağlayan mekanizmalar; apoptozdan kaçma, sınırsız bölünme kapasitesi, gelişmiş anjiyogenez, büyüme karşıtı sinyallere direnç, kendi büyüme sinyallerinin indüksiyonu ve metastaz yapma kapasitesidir. Karsinogenez, hem genetik yatkınlık hem de çevresel nedenler tarafından uyarılan çok faktörlü bir süreçtir (22).

### **2.1.3 Kanser Epidemiyolojisi**

Kanser iskemik kalp hastalıklarıyla birlikte dünyada her geçen gün sıklığı artan hastalıkların başında yer alır. Yaşa ve cinsiyete göre kanser oranları değişmektedir.

14 yaş ve altı kişilerde en sık görülen malign hastalıklar lösemiler (%37), beyin ve sinir sistemi kanserleri (%16) ve lenfomalar (%13) dır. 15-49 yaş aralığında ise en sık görülen kanser meme kanseri (%13) olup bunu sırasıyla karaciğer (%12) ve akciğer (%9) kanserleri izlemektedir. 50-59 yaş aralığında en sık görülen malign hastalıklar akciğer (%18), karaciğer (%11) ve meme (%9)

kanserleriyken, 60 yaş ve üstü kişilerde en sık görülen maligniteler sırasıyla akciğer (%21), kolorektal (%9), mide (%9) ve karaciğer (%9) kanserleridir (23).

Cinsiyete özgü kanserlerin yanı sıra, erkekler ve kadınlar arasındaki kanser gelişme sıklık oranı, tiroid hariç tüm kanserler için erkeklerde kadınlardan daha sıktır. Mortalite ile ilgili olarak, kanser dünya çapında iskemik kalp hastalığından sonra en sık ikinci ölüm nedenidir (8,97 milyon ölüm). 2060 yılında en sık ölüm nedeni olması beklenmektedir. Akciğer, karaciğer ve mide kanserleri genel popülasyonda en ölümcül üç kanser iken, akciğer ve meme kanserleri sırasıyla erkeklerde ve kadınlarda kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenleridir. Prostat ve tiroid kanserlerinde 5 yıllık sağkalım ~%100 ile en iyi prognoza sahipken; özofagus, karaciğer ve pankreas kanserleri en kötü prognoza sahiptir ve tipik olarak 5 yıllık yaşam şansı %20'den daha azdır (24).

Genel olarak, 2018'de 18,08 milyon yeni kanser vakası teşhis edildi ve bunlar arasında en sık görülen üç kanser akciğer (2,09 milyon vaka), meme (2,09 milyon vaka) ve prostat (1,28 milyon vaka) oldu. Erkeklerde akciğer (1,37 milyon vaka) ve prostat (1,28 milyon vaka) kanserleri hala birinci ve ikinci sıralarda yer alırken, mide (0,68 milyon vaka) üçüncü sırada izlenmiştir. Ardından karaciğer ve intrahepatik safra kanalları (0,60 milyon vaka) erkeklerde en sık 4. kanser olarak saptanmıştır. Kadınlarda meme (2,09 milyon vaka), akciğer (0,72 milyon vaka), rahim ağzı (0,57 milyon vaka) ve kolon (0,58) kanserleri en sık görülen kanserlerdir. Yaygınlıkla ilgili olarak, Küresel Hastalık, Yaralanma ve Risk

Faktörleri Yükü Çalışması 100,48 milyon vaka değeri bildirmiştir ve bu oran 1990 yılına göre 1,59 kat artış göstermiştir (24).

Meme kanseri, yaşa göre en yüksek orana (100.000'de 46,3) sahip kanserdir; bunu sırasıyla prostat (100.000'de 29,3), akciğer (100.000'de 22,5), kolorektal (100.000'de 19,2), serviks (100.000'de 13,1) ve mide (100.000'de 11,1) kanserleri takip eder. 0-74 yaş arasında kanser gelişme riski %20,2'dir. Bu oran erkeklerde %22,4 ve kadınlarda %18,2'dir. Erkeklerde en yüksek malignite riski akciğer (%3,80), prostat (%3,73) ve kolorektal (%2,71) iken kadınlarda; meme (%5,03), kolorektal, akciğer (her ikisi de %1,77) ve serviks uteridir (%1,36). Erkeklerde kadınlara göre daha yüksek oranda görülen kanserler sırasıyla mesane, karaciğer ve intrahepatik safra kanalları ve özofagus kanseridir (23, 24).

Ölüm oranı en yüksek kanserlere bakıldığında pankreas kanseri (%94) birinci sırada olup; bunu karaciğer ve intrahepatik safra yolları (%93), özofagus (%89), bronş ve akciğer (%84) kanserleri takip eder. En düşük ölüm oranları ise sırasıyla tiroid (%7), prostat (%28) ve mesane (%36) kanserlerine aittir (23).

Kansere bağlı ölümlerin 2060 yılına kadar 2,08 kat artışla en fazla ölüm nedeni olması beklenmektedir. (23).

Uzak metastazı olmayan tiroid ve prostat kanserleri en iyi prognoza sahip kanserlerdir. Bu hastalar için 5 yıllık sağkalım yaklaşık %100 iken, metastatik hastalarda bu sağkalımlar sırasıyla %78 ve %30'a düşmektedir. Bu malignitelerin aksine özofagus, karaciğer ve pankreas kanserleri en kötü prognoza sahip

kanserlerdir. Tipik olarak 5 yıllık sağkalım %20'nin altındadır. Özellikle metastatik mide, mesane, özofagus, karaciğer ve pankreas kanserlerinin 5 yıllık hayatta kalma oranı  $\leq$ %5'tir (23).

#### **2.1.4 Kanser Gelişimi Açısından Risk Faktörleri**

Kanser gelişiminde, çeşitli risk faktörleri rol oynamaktadır. Kanser çeşidine göre risk faktörleri değişmekle birlikte, genetik ve epigenetik risk faktörleri her geçen gün daha fazla tanımlanmaktadır. Tedavi basamaklarında nedene yönelik yeni tedaviler denemeye başlanmıştır. Kanser gelişim faktörlerinden bazıları değiştirilebilir risk faktörüken, bir kısmı değiştirilemeyen risk faktörü olarak değerlendirilir.

Onlarca kanserden bu bölümde en sık görülen ve en çok tedavisiyle uğraşılan kanserlerden bahsedilecektir.

##### **2.1.4.1 Meme Kanseri Gelişimi Risk Faktörleri**

Kadın cinsiyeti meme kanserinde en önemli risk faktörüdür (25). Buna ek olarak ileri yaş, ailede meme kanseri öyküsü, genetik mutasyonlar da meme kanseri etyolojisinde suçlanan nedenler arasındadır. Genetik mutasyonlardan en sık gözlenenler; BRCA1, BRCA2, TP53, PTEN, CDH1 ve STK11'dir (26-35). Karşılanmamış östrojen maruziyetine neden olacak faktörlerde meme kanseri riskini artıran diğer sebeplerden bir tanesidir (36). Daha önce meme kanseri öyküsü ve daha önce memede benign leyonlar görülmesi meme kanseri için daha yüksek bir risk ile ilişkilidir (37). Genel olarak, meme dokusu yoğunluğunda artış,

daha fazla meme kanseri riski ile ilişkilidir (38). Radyasyon maruziyeti de meme kanseri riskini belirgin artırır. Hormon replasman tedavisi (HRT) kullanan kadınlarda meme kanseri riskinin arttığını bilinmektedir (39). Beden kitle indeksinde (BKİ) artışın meme kanseri riskini artırdığı kanıtlanmıştır (40-42). Alkol ve sigara tüketimi meme kanserini artıran diğer faktörlerden bazılarıdır (43, 44).

Meme kanserinin değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörleri aşağıda olan tablo 1’de özetlenmiştir (45).

**Tablo 1.** Meme kanseri risk faktörleri

<b>Değiştirilemeyen Faktörler</b>	<b>Değiştirilebilir Faktörler</b>
Kadın cinsiyet	Hormon replasman tedavisi
İleri yaş	Dietilstilbestrol
Aile öyküsü (meme veya yumurtalık kanseri)	Fiziksel aktivite azlığı
Genetik mutasyonlar	Fazla kilo-obezite
İrk/ etnik köken	Alkol alımı
Hamilelik ve emzirme	Sigara içmek
Erken yaşta adet görme ve geç menapoz	Yetersiz vitamin takviyesi
Meme dokusunun yoğunluğu	Yapay ışığa aşırı maruz kalma
Önceki meme kanseri öyküsü	İşlenmiş gıda alımı
Kanserli olmayan meme hastalıkları	Kimyasallara maruz kalma
Daha önce radyasyon tedavisi	Uyuşturucu kullanımı

#### **2.1.4.2 Gastrointestinal Kanserin Risk Faktörleri**

Gastrointestinal (GİS) kanserler özofagus, mide, ince bağırsak, kolon, rektum, anal kanal, pankreas, karaciğer ve safra yollarının tümünü ilgilendiren kanserlerin ortak adıdır. Kanser gelişimi açısından değiştirilebilen ve değiştirilemeyen risk faktörlerinin bütünü farklı patolojik mekanizmalarla kanser gelişimine sebep olmaktadır.

##### **2.1.4.2.a Özofagus Kanseri Risk Faktörleri**

Tütün ve alkol tüketimi özofagus yassı hücreli kanserlerinde (SCC) başlıca risk faktörleridir. Obezite sıklığındaki artışlar, özofagus adenokarsinomu insidansındaki artışlarla paraleldir (46). Kırmızı et, nargile, afyon tüketimi, sıcak çay içmek, kötü ağız sağlığı, düşük taze meyve ve sebze alımı ile düşük sosyoekonomik durum, daha yüksek özofagus SCC riski ile ilişkili bulunmuştur. Barrett özofagusunun, özofagus kanseri için bir risk faktörü olduğu açıkça kabul edilmektedir.(47-54)

Özofagus kanserlerinin alt tipleri ve risk faktörleri aşağıda olan tablo 2’de özetlenmiştir (55).

**Tablo 2.** Özofagus kanserlerinin alt tipleri ve risk faktörleri

Risk faktörü	Skvamöz hücreli karsinom	Adenokarsinom
Sigara	+++	++
Alkol tüketimi	+++	-
Kırmızı et tüketimi	+	+
Barrett özofagusu	-	++++
Reflü belirtileri	-	+++
Aşırı kilolu olmak	-	++
Yoksulluk	++	-
Yemek borusunda kostik yaralanma	++++	-
Baş ve boyun kanseri öyküsü	++++	-
Radyoterapi	+++	+++
Çok sıcak içeceklerin sık tüketilmesi	+	-
Siklin D1 (CCND1) G870A	-	+
p53	+	-
TERT A279T polimorfizmi	+	+

-: Etkisi yok; +: Şüpheli etki; ++: Pozitif etki; +++, +++++: Güçlü pozitif etki.

#### 2.1.4.2.b Mide Kanseri Risk Faktörleri

Kronik *Helicobacter pylori* (H.P) enfeksiyonu ile mide kanseri gelişimi arasındaki ilişki iyi bilinmektedir (56). Mide kanseri gelişiminden tek başına H.P enfeksiyonu sorumlu değildir ek olarak tuzlu yiyeceklerdeki N-nitrozo bileşiklerinin tüketiminde artış ve düşük taze meyve ve sebze alımının mide kanseri riskini artırdığına dair kanıtlar vardır (57). Sigara içmenin mide kanseri riskini artırdığı bilinmektedir (58). Obezite, birçok kanser gibi mide adenokarsinomu için de ana risk faktörlerinden biridir (59). Mide kanseri için daha az yaygın risk faktörleri arasında radyasyon, pernisiyöz anemi, A kan grubu,

benign sebeplerle yapılan mide cerrahisi ve Epstein-Barr virüs (EBV) yer alır. Ek olarak, ailede mide kanseri öyküsü bulunması ve ailesel kolon polipozis sendromu (FAP), Li-Fraumeni sendromu (LFS) gibi genetik sendromların eşlik etmesi diğer önemli risk faktörlerinden bazılarıdır (60-68).

#### **2.1.4.2.c İnce Bağırsak Kanseri Risk Faktörleri**

Crohn hastalığı, ince bağırsak kanseri için bilinen bir risk faktörüdür (69). Ek olarak çölyak hastalığı olanlarda T hücreli Non Hodgkin lenfoma ve ince bağırsak adenokarsinomu sıklığında artış izlenmiştir (70-73). İnce bağırsaktaki villöz adenomların büyük bir bölümünün maligniteye ilerlediği gösterilmiştir (74, 75). Ailesel kolon polipozis (FAP) tanısı alan çoğu hastanın ince bağırsağında da kolonda olduğu gibi kanser gelişme riski artmıştır. (76). Peutz-Jeghers sendromu (PJS) ve Herediter non-polipozis kolorektal kanserli (HNPCC) hastalarda artmış ince bağırsak adenokarsinomu riski bulunmaktadır (75).

#### **2.1.4.2.d Kolorektal Kanseri Risk Faktörleri**

Kolorektal kanserlerin (KRK) gelişimi, değiştirilemeyen risk faktörleri ve değiştirilebilir risk faktörleri ile ilişkilidir. Cinsiyet, yaş, ırk, FAP, inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) ve aile öyküsü bireyler tarafından değiştirilemeyen risk faktörleridir. Değiştirilebilir faktörlerse bireysel alışkanlıklar ve yaşam tarzları ile ilgilidir (77). İleri yaş KRK'nin değiştirilemeyen risk faktörlerinden biridir (78). Kolorektal kanser, ülseratif kolit ve crohn hastalığı gibi inflamatuvar bağırsak hastalıklarıyla bağlantılıdır. Ailesel kolon polipozis sendromu ve HNPCC'li hastalarda kolorektal kanser riski artmış olarak bulunmuştur. (79). Tip 2 Diabetes

Mellitus'lu (DM'li) bireylerde KRK gelişme riski normal topluma göre daha yüksektir (80). Artan BKİ kolon kanseri riskiyle ilişkilidir (81). Alkol ve sigara tüketimi KRK riskini belirgin artırır (82, 83). Kırmızı et tüketiminde artış KRK riskini artırır (84).

#### **2.1.4.2.e Pankreas Kanseri Risk Faktörleri**

Sigara kullanımı pankreas kanseri riskini artırmaktadır (85). Pankreas kanseri gelişme oranı yaşla birlikte belirgin artış göstermektedir (86). Obezite, pankreas kanserinde ölüm artışı ile ilişkilendirilen önemli faktörlerden biridir (87). Kırmızı et ve işlenmiş et tüketimi pankreas kanseri riskini artırır (88). Diabetes mellituslu hastalarda pankreas kanseri gelişme riski sağlıklı topluma göre çok daha fazladır (89). Kronik pankreatitte veya kalıtsal pankreatitte pankreas kanseri gelişme riski artmıştır (90, 91). Ailesinde pankreas kanseri olanlarda gelişme riski artmış izlenmiştir (92). Lynch sendromu, PJS, LFS, FAP dahil olmak üzere pankreas kanser riskini artırdığı bilinen birçok kalıtsal genetik bozukluk vardır (93). Ayrıca PRSS1, K-ras, p16, p53 ve BRCA2 gibi genlerde mutasyonu olan hastalarda pankreas kanseri gelişme riski artmış izlenmiştir (94).

#### **2.1.4.2.f Karaciğer Kanseri İçin Risk Faktörleri**

Kronik viral hepatitlerin hepatoselüler kansere (HCC) yol açtığı bilinmektedir (95). Yine alkol tüketiminde artış, HCC gelişimi için en önemli risk faktörlerinden biri olmaya devam etmektedir. Ek olarak sigara içimi, HCC gelişiminde önemli bir artış ile ilişkilidir (96-98). Diabetes mellitus ve obezite gibi metabolik hastalıklar HCC riskini artırır (99, 100). Erkeklerde HCC kadınlara

göre 2-4 kat daha sık görülür (101). Aflatoksin, güçlü bir hepatokarsinogenidir (102). Hepatoselüler kanser gelişimi ile ilişkili metabolik ve genetik hastalıklar arasında hemokromatozis, Wilson hastalığı, a-1 antitripsin eksikliği, tirozinemi, glikojen depo hastalığı, tip I ve II porfiriler yer almaktadır (103).

#### **2.1.4.3 Akciğer Kanseri Gelişimi Risk Faktörleri**

Akciğer kanserleri küçük hücreli akciğer kanserleri (KHAK) ve Küçük hücreli olmayan akciğer kanserleri (KHDAK) diye iki ana alt tipten oluşur. Küçük hücreli akciğer kanseri tüm akciğer kanseri vakalarının %15'ini oluştururken geri kalanını KHDAK oluşturur (104). Sigara, akciğer kanserleri için en büyük risk faktörüdür (105). Yine ek olarak Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) ve akciğer tüberkülozunda akciğer kanseri riski daha yüksektir (106) (107). Bazı mesleki maruziyetlerde akciğer kanserini artırmaktadır. Özellikle asbest, silika, radon, ağır metaller ve polisiklik aromatik hidrokarbonlarla temas en sık bildirilen risk faktörleridir (108). Yine hava kirliliği de akciğer kanseri için önemli risk faktörüdür (109). Aile öyküsü olan hastalarda akciğer kanser riski belirgin artmaktadır (110). Human papilloma virüs (HPV) , insan immün yetmezlik virüs (HIV) ve EBV gibi viral ajanlarda akciğer kanseri riskini artırmaktadır (108).

#### **2.1.4.4 Baş ve Boyun Kanseri Gelişimi Risk Faktörleri**

Baş ve boyun kanserleri tanım olarak dudak, ağız boşluğu, farinks, larinks ve paranasal sinüslerde ortaya çıkan tümörlerin genel adıdır. Bu gruba tükürük bezi kanserleri ve mukoza kaynaklı malign melanomlar da dahildir.

Tütün kullanımı, baş ve boyun kanserleri için majör bir risk faktörüdür. Yine bunlara ek olarak tembul sterlin çiğneme ve alkol tüketimide baş ve boyun kanserleri için risk oluşturmaktadır (111) (112). Ebstein-barr virüs ve HPV gibi viral ajanlar baş ve boyun kanseri için tanımlanmış diğer önemli risk faktörleridir (113).

#### **2.1.4.5 Jinekolojik Kanser Gelişim Risk Faktörleri**

Jinekolojik kanserler vulva, vajen, serviks, endometrium, tuba uterina ve over kanserlerinin genel olarak tamamına verilen addır. Serviks, over ve endometrium kanserlerinde ileri yaş belirgin risk faktörüdür (114, 115). Obezitesi olan kadınlarda endometrium kanser gelişme riskinde artış izlenmektedir (116). Sigara ve alkol HPV kalıcılığını artırması sebebiyle HPV ilişkili kanser riskini artırmaktadır (117). Pelvik inflamatuvar hastalıklar artmış jinekolojik kanserle ilişkilidir (118). Erken yaşta adet görme ve menapoza geç girme karşılanmamış östrojenden dolayı endometrial kanser riskini artırmaktadır (119). 5 çocuktan fazla doğuran kadınlarda serviks kanser riski artmış izlenmiştir. BRCA1 ve BRCA2 mutasyonu olanlar önemli ölçüde endometrium kanseri, over kanseri ve serviks kanseri riskiyle karşı karşıyadır (120). Lynch sendromu, TP53 mutasyonu, Cowden sendromu (CS), PJS ve LFS ayrıca jinekolojik kanserleri de içeren nadir kalıtsal kanser sendromlardır (121). Endometriyozis jinekolojik kanserleri artırmaktadır (122).

#### 2.1.4.6 Genitoüriner Sistem Kanser Gelişim Risk Faktörleri

Genitoüriner kanserler; böbrek, mesane, prostat ve testis kanserlerinden oluşur.

Renal hücreli kanser (RCC) yaşla beraber artan kanserlerden biridir (123). Sigara içenlerde içmeyenlere göre daha fazla görülmektedir (124). Hipertansiyon, edinilmiş böbrek kistik hastalığı RCC için diğer önemli risk faktörleridir (125) (126). Trikloretilen (TCE) maruziyetiyle RCC arasında zayıf bir ilişkisi olduğu öne sürülür (127). Genel olarak, RCC'lerin yaklaşık %2-3'ü aileseldir. (128). Von hippel lindau (VHL) geni, C- met protoonkogeni, kromozom 7q31, kromozom 17p11.2 gibi mutasyonlar RCC gelişimi için suçlanan genlerden bazılarıdır (128). Mesane kanseri erkeklerde kadınlardan daha sık görülür ve sigara açık ara en önemli risk faktörüdür (129) (130). Mesane kanserinin de yaşla beraber görülme sıklığı artmaktadır (131). Mesane kanseri için bir diğer risk faktörü mesleki maruziyettir. Aromatik aminler, polisiklik aromatik hidrokarbonlar ve hidrokarbonlar dahil olmak üzere bu maddelere temas eden mesleki maruziyettir (132). Mesanenin skuamöz hücreli karsinomu, schistosomiasisin endemik olduğu Orta Doğu ve Afrika bölgelerinde mesane kanseri için risk faktörüdür (133). Kriptorşidizm testis kanseri için risk faktörüdür (134). Hipospadias, ailede testis kanseri öyküsü, HIV pozitifliği ve bilateral testiküler mikrolitiazis testis kanseri riskini artıran diğer sebeplerdir (135-137). Klinefelter sendromu, Down sendromu, PJS ve Carney kompleksi gibi sendromik durumlarda da testis kanseri riski artmıştır (138-143). Prostat kanseri yaş ile

malignite arasındaki en güçlü ilişkilerden birine sahiptir. (144). Herpes simpleks virüs (HSV) tip 2, sitomegalovirüs (CMV) ve kadmiyum maruziyeti riski artırmaktadır (145). Aile öyküsü prostat kanseri için belirgin risk faktörüdür (146).

## **2.2 Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (ECOG) Performans Skoru**

Performans skoru (PS), hastanın genel durumu için güvenilir bir göstergedir. Performans skoru klinik uygulamada vazgeçilmez bir prognostik faktöre sahiptir. Tedavi kararı verme açısından çok değerlidir (147) (148, 149). Daha iyi bir PS, daha iyi bir prognoz öngörür. Performans skoru, kanser hastalarında tedavi seçimini (cerrahi, radyoterapi, kemoterapi) veya palyatif tedavinin yoğunluğunu belirlemede önemli bir faktördür (150).

Performans skorunda verilen puanlar tamamen öznel ve puanlayıcının deneyimine göre değişmektedir. Farklı sağlık uzmanları PS'yi farklı şekilde puanlar (151). Skor 0-1 olan kanser hastaları cerrahi, kemoterapi için en iyi adaylardır. İlerlemiş kolorektal kanser için modern kemoterapinin faydasının sadece formda ve genç hastalar için değil, aynı zamanda yaşlılar ve PS 2 olan hastalar için de geçerli olduğu belgelenmiştir (152). Onkologlar için performans skorunun doğru ölçülmesi en ideal tedavi için önemlidir (153). Küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde yapılan bir çalışmada ECOG PS'si 0 olan bir hastanın bir yıllık sağkalım oranı, ECOG PS'si 2 olan bir kişiye oranla 2 kat daha yüksek saptanmıştır (154).

Skorlamada hastanın fiziksel aktivitesi azaldıkça ECOG performans skoru artar. 6 skordan oluşur. Performans skoru en yüksek 5 olup ölüm haliyle uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Aşağıda olan tablo 3’de ECOG PS özetlenmiştir (154).

**Tablo 3.** ECOG Performans Skoru

Seviye	ECOG performans durumu
0	Tamamen aktif, hastalık öncesi tüm performansı kısıtlama olmaksızın sürdürebilir
1	Fiziksel olarak yorucu faaliyetlerde kısıtlı, günlük işlerde normal
2	Günün %50'sinden daha azı yatak veya sandalye ile sınırlı, kendi bakımını yapabilir.
3	Günün %50'sinden fazlası yatak veya sandalye ile sınırlı, kişisel bakımını az yapabilir.
4	Tamamen yatak veya sandalye ile sınırlı, kişisel bakımını yapamaz.
5	Ölü

## 2.3 Sistemik Anti-Kanser Tedaviler

### 2.3.1 Kemoterapiler

Kemoterapi, kanser hücrelerinin büyüme ve bölünmesini durdurmak için verilen ilaçların genel adıdır. Bu ilaçlar çoğu zaman DNA hasarına neden olur veya apoptoza yol açan kromozom replikasyonunu önler. Sitotoksik kemoterapi ilk kez nitrojen mustard gazının klinik kullanımıyla başlamıştır (155).

Kemoterapiler hedef gözetmeksizin çoğalan hücrelere zarar verir. Klinik kullarımdaki ilaçların çoğunun hedeflediği hücreler bellidir. Bu sebeple, sitotoksik ajanların özđül olmaması önemli bir dezavantaj olup normal dokulara zarar verme potansiyeli mevcuttur. Tedavilerin hasta temelli düzenlenmesi hem hasta faydasını artırır hem de zararı önemli derecede azaltır (156).

Kemoterapi damar içine, kas içine ve oral yol başta olmak üzere birden farklı yolla verilebilir. Kullanılan yol, büyük ölçüde ilacın farmakolojik özelliklerine bağlıdır. Çoğu kemoterapötik ilacın oral biyoyararlanımı zayıftır bu sebeple sistemik olarak uygulanır. Kemoterapi, tümörün meningeal tutulumunda beyin omurilik sıvısına intratekal olarakta verilebilir (156).

Sağlıklı ve kanserli hücrelerde hücre döngüsünü yöneten basamaklar ortaktır. Sitotoksik ilaçlar sağlıklı ve tümör hücresi ayırımı yapmadan hızla büyüyen bütün hücreleri öldürür. Kemoterapinin belirli bir yan etki potansiyeli bilinmektedir. Kemoterapilerde temel istenen özellik zayıf yan etkiyle fazla tümör hücresi öldürmesidir. Terapötik oran, bir ilacın toksik dozu ile terapötik dozu arasındaki orandır; günümüzde kullanılan klasik kemoterapilerde bu oran 1'e yakındır. İlacın en önemli doz kısıtlayıcısı, sağlıklı dokularda oluşturduğu yan etkidir (156).

Kemoterapi verilme nedenleri hastadan hastaya değişmektedir. İlerlemiş kanseri olan hastalarda semptomları ve genel yaşam kalitesini iyileştirmek amacıyla verilen kemoterapilere palyatif kemoterapi adı verilmektedir. Hatta palyatif kemoterapiler bazı kanserlerde sağkalımı artırmaktadır. Yan etki

oluşturmadan tedavi yanıtında iyileşme ve sağkalıma pozitif etki palyatif tedavilerde istenen en önemli etkidir. Hasta iyileşmesine yönelik, kemoterapiye duyarlı kanserlere verilen tedavi küratif, definitif tedavi olarak adlandırılır (155).

Adjuvan kemoterapi cerrahi veya radyoterapi sonrası önlenemeyen mikro metastazları azaltmak amacıyla verilen tedavi rejimleridir. Verilen tedavi cerrahi veya radyoterapiden önceyse neoadjuvan olarak adlandırılmaktadır. Neoadjuvan tedavinin amacı görüntüleme yöntemleriyle görünmeyen mikro metastazları tedavi edip, tümör boyutunu küçülterek ameliyata uygun hale getirmektir (155).

### **2.3.1.1 Kemoterapilerin Sınıflandırılması ve Etki Mekanizmaları**

Bugüne kadar kullanılan sistemik anti-kanser ilaçlar farklı farklı kriterlerle kategorize edilmiştir. Bu kriterlerden en fazla kullanılanlar kimyasal yapı ve etki mekanizmasına göre olan sınıflamalardır(157) .

Alkilleyici sınıfa ait kemoterapiler, içinde bulunan alkil grubuyla DNA'ya kovalent bağlanır ve böylece DNA da hasar oluşturarak hücre ölümünü tetiklerler. Bu gruptaki ilaçlar günümüzde kanser tedavisinde yoğun olarak kullanılmaktadırlar. Platinler (Sisplatin, Karboplatin), Nitrojen mustard türevleri (Klorambusil, Melfalan), Oksazofosforinler (siklofosamid, ifosfamid) olarak kendi içinde de ek sınıflandırılmaktadırlar (157).

Antimetabolitler; DNA ve Ribonükleik asit (RNA) oluşumunda görev alan enzimleri inhibe ederek etki gösterirler. Folik asit, DNA ve RNA yapısına katılan pürin ve pirimidinlerin sentezinde görev almaktadır. Folik asit antagonistleri ile

kanserli hücrelerde pürin ve pirimidin sentezi bloklanıp DNA ve RNA oluşmadığı için hücre bu sitotoksik etkiyle yok edilir. Günümüzde tedavi rejimlerinde kullanılan antimetabolitler: anti folatlar (metotreksat, pemetrekset, raltitrekset), antipürinler (merkaptopurin, tioguanin) ve antiprimidinlerdir (fluorourasil, sitarabin) (157).

Anti tümör antibiyotikler bleomisin ve antrasiklinlerdir. Bleomisin glikopeptit yapıda olup döneme özgü olarak G2 fazına etki yapan antibiyotiktir. Antrasiklinlerse DNA topoizomeraz 2'yi inhibe ederek ve DNA'da interkalasyon yaparak DNA sentezini baskırlar. Antrasiklin grubu ilaçlar daunurobisin, idarubisin, doksorubisin ve mitaksantronu içerir (158).

Topoizomerazlar, DNA'nın 3 boyutlu yapısını kontrol eden enzimlerdir. Topoizomeraz I ve Topoizomeraz II, replikasyon sırasında DNA'nın çözülmesinden sorumlu enzimlerdir. Etoposid DNA topoizomeraz 2'yi inhibe eden bitkisel kaynaklı bir ilaçtır. Yine topoizomeraz üzerinde etki gösteren irinotekan ve topotekan DNA topoizomeraz 1'i inhibe ederek etki gösteren diğer bitkisel kaynaklı kemoterapötiklerdir. İrinotekan ön ilaç olup karaciğerde aktif hale dönüşür (158).

Tübülün bağlayıcı kemoterapötik ajanlar vinca alkaloidleri ve taksanları içerir. Vinkristin ve vinblastin tübülün polimerazisyonunu inhibe ederek mitozu metafazda durdurur. Bu sebeple metafaz zehri veya mitoz zehri olarakta anılırlar. Taksanlar ise paliktaksel, dosataksele ve kabazitakseli içerirler. Taksanlar tübülün

polimerizasyonunu sitümüle ederek etki gösteren ilaçlardır. Ek olarak ikabepilon, eribulin ve estamustinde mikrotübül fonksiyonunu bozar (158).

Aşağıda olan tabloda kemoterapi ilaçlarının etki mekanizmaları özetlenmiştir (158)

**Tablo 4.** Kemoterapi ilaçlarının etki mekanizması

<b>Kemoterapi Sınıfı</b>	<b>Etki Mekanizması</b>
Alkilleyici ajanlar	İlaçlar, DNA ve RNA'daki önemli moleküller üzerinde kovalent bağlar oluşturarak hücre fonksiyonunu bozar.
Anti-metabolitler	DNA ve RNA sentezinde yer alan doğal olarak oluşan metabolitlerin yapısal analogları. Ya normalde DNA ya da RNA'ya katılan bir metabolitin yerine geçerler ya da bir anahtar enzimin katalitik bölgesi için rekabet ederler.
Anti-tümör antibiyotikler	Serbest radikal oluşturarak hasar yaparlar. Antrasiklinler, mantar. Ayrıca replikasyon sırasında DNA'nın çözülmesi için gerekli olan topoizomerez I ve II'nin etki mekanizmasına sahiptir.
Topoizomerez inhibitörleri	Topoizomerezlar, DNA'nın 3 boyutlu yapısını kontrol eden enzimlerdir. Bu enzimleri inhibe ederek etki gösterir.
Tubulin bağlayıcı ilaçlar	Vinca alkaloidleri tubulin'e bağlanır ve hücre iskeleti için önemli olan mikrotübülleri inhibe ederler. Taksanlarsa mikrotübüllerin yıkılmasını önleyerek mikrotübül etkinliğini azaltırlar.

Kemoterapi ilaçlarının sınıflandırılması aşağıda olan tablo 5 de özetlenmiştir (155).

**Tablo 5.** Kemoterapi ilaçlarının sınıflandırılması

Alkilleyici ajanlar	Platinler (Sisplatin, Karboplatin), Nitrojen mustard türevleri (Klorambusil, Melfalan), Oksazofosforinler (siklofosfamid, ifosfamid).
Anti-metabolitler	Pirimidin analogları (Gemsitabin, 5-Fluorourasil, Kapesitabin), Anti-Folatlar (Metotreksat, Raltitredin)
Mitotik inhibitörler	Vinca alkaloidleri (Vinkristin, Vinorelbin), Taksanlar (Paklitaksel, Dosetaksel)
Topoizomeraaz inhibitörleri	Topoizomeraaz-I inhibitörleri (İrinotekan, Topotekan), Topoizomeraaz-II inhibitörleri (Etoposid)
Anti-tümör antibiyotikler	Antrasiklinler (Doksorubisin, Epirubisin), Bleomisin, Mitoksantron

Kanser hücreleri genellikle tek bir mutasyona uğramış klon çoğalmasından kaynaklansa da, tümörlerin büyük kısmında poliklonalite sonradan gelişmiştir. Kemoterapi ilaçlarının birlikte kullanılması kanser hücrelerinin kemoterapi duyarlılığını artırır ve tekli tedaviye göre daha etkili sonuçlar elde etmemizi sağlar. Bu sebeple bazı kanser türlerinde kemoterapilerin birlikte kullanımı standart rejim haline gelmiştir. Kemoterapilerin birlikte verilmesiyle, tedaviye dirençli hücrelerin çoğalma riski azalmaktadır. Ek olarak yeni gelişecek mutasyonlu klon riskini de tekli tedavilere göre belirgin azalttığı gözlenmiştir. (156).

Yaygın kullanılan kemoteröpatik ajanların kombinasyon halinde kullanılması aşağıdaki tablo 6'de özetlenmiştir. (156)

**Tablo 6.** Kanser tedavisinde kullanılan kemoteröpatik ajan kombinasyonlar

<b>Kanser</b>	<b>Kısaltma</b>	<b>İlgili ilaçlar</b>
Meme	CMF	Siklofosfamid, metotreksat, 5-fluorourasil
	AC	Dokсорubisin, siklofosfamid
Hodgkin hastalığı	MOPP	Mustine (nitrojen hardalı), vinkristin, prokarbazin, prednizolon
	ABVD	Dokсорubisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin
Non-Hodgkin lenfoma	R-CHOP	Siklofosfamid, dokсорubisin, vinkristin, prednizolon
Üreme hücresi	BEP	Bleomisin, etoposid, sisplatin
Mide	ECF	Epirubisin, sisplatin, 5-fluorourasil
	ECX	Epirubisin, sisplatin, kapesitabin
Mesane	MVAC	Metotreksat, vinkristin, dokсорubisin, sisplatin
Akciğer	CAV	Siklofosfamid, dokсорubisin, vinkristin (etoposid)
Kolorektal	FOLFOX	5-fluorourasil, folinik asit, oksaliplatin

### 2.3.1.2 Kemoterapi Yan Etkileri

Kemoterapi vücutta hızla çoğalan hücrelere daha fazla etki etmektedir. Bu da kemoterapinin yan etkilerinin en fazla bu dokularda oluşmasına neden olmaktadır. Kemoterapi kemik iliğine etki ederek kemik iliği baskılanması, mideye etki ederek bulantı ve kusma, kıl köklerine etki ederek saç dökülmesi ve gonadlara etki ederek infertiliteye neden olur. Kemoterapinin neden olduğu infertilite; hastanın yaşı, verilen tedavinin çeşidi ve hastanın aldığı tedavi dozuyla önemli oranda ilişkilidir. Çocuk sahibi olmak isteyen hastalar infertilite açısından

bilgilendirilmeli ve kemoterapi öncesi sperm ve yumurta örnekleri saklanmalıdır (156).

Kemoterapi ajanlarının çoğu gebelikte fetüs için zararlıdır. Bu nedenle kemoterapi alan hastalara tedavi süresince gebelikten korunmaları önerilir.

Kemoterapiye bağlı kemik iliği baskılanmış hastalarda gelişebilecek enfeksiyonlar hayatı tehdit edebilecek seviyede olabilmektedir. Bu sebeple bu hasta grubunu olası enfeksiyonlardan korumak ve enfeksiyon geliştiğinde tedavisinin erken başlanmasını sağlamak önemlidir. Kemoterapilerin uygulanması sırasında damar dışına sızması olası cilt nekrozu ve geniş doku hasarına sebep olur. Diğer yan etkilerin çoğu geçicidir ve tedavinin kesilmesiyle ortadan kalkmaktadır (156).

İlaçların bilinen birden fazla yan etkileri olup, sık görülen bu yan etkiler tablo 7’de özetlenmiştir (159).

**Tablo 7.** Kemoterapötik ajanların sık görülen yan etkileri

<b>Etkilenen Sistem</b>	<b>Yan Etki</b>	<b>Toksisteye neden olması muhtemel maddeler</b>
Retiküloendoteliyal	Nötropeni	Alkilleyici ajanlar, antrasiklinler, taksanlar
	Anemi	Topoizomeraz inhibitörleri
	Trombositopeni	
Gastrointestinal	İshal	Antifolatlar, floropirimidinler
	Oral mukozit	
Nörolojik	Mide bulantısı ve kusma	Çeşitli kemoteropatik ajanlar
	Periferik duyuşal nöropati	Vinca alkaloidleri, taksanlar
Böbrek	Ototoksiste	Sisplatin, oksaliplatin
Hepatik	Akut böbrek yetmezliği	Sisplatin
Kardiyak	Transaminaz yüksekliği	Raltitrexed
	Akut veya kronik kardiyomiyopati	Antrasiklinler
Solunum	Kardiyak iskemik olaylar	Floropirimidinler
Mesane	Pulmoner fibroz	Bleomisin
Diğerleri	Hemorajik sistit	Sikloşfamid
	El-ayak sendromu	İnfüzyonel 5-fluorourasil, kapesitabin
	Vezikül	Doksorubisin, vinkristin
	Anafilaksi	Taksanlar
	Alopesi, yorgunluk, letarji, infertilite, ikinci malignite riskinde artış	Özellikle alkile edici ajanlar içeren kombinasyon kemoterapisi

### **2.3.2. İmmünoterapiler**

Tümör biyolojisine ve hücre immünolojisine yönelik son yıllarda yapılan çalışmalar kanser tedavisinde yeni bir dönem açmıştır. Gelişmeler sayesinde yeni immünoterapi (İO) çeşitleri ortaya çıkmış olup, her geçen gün kliniklerde bu yeni tedaviler denenmektedir. Malign melanomda tedavi olarak 2011 yılında kullanılmaya başlanan ipilimumab bunun en önemli örneklerinden biridir. İpilimumab, sitotoksik T lenfositle ilişkili molekül-4 (CTLA-4) inhibitörüdür. İmmünoterapinin farklı tümörlerde etkinliği sayesinde sitotoksik kemoterapiler ve molekül bazlı hedeflenmiş ajanlarla daha sık kullanılması beklenmektedir (160).

#### **2.3.2.1 İmmünoterapi Etki Mekanizması ve Çeşitleri**

Tümörün bağışıklık sisteminden kaçışı iki farklı mekanizmayla olmaktadır. Bunlardan ilki immünolojik toleransın uyarılmadır. İkincisiyse bağışıklık hücreleri tarafından yok edilmeye karşı gelişen dirençtir. Tümör tarafından üretilen kemokinler ve sitokinler tümör çevresini immün sisteme karşı dirençli hale getirmektedir. İmmünoterapiler temel olarak bu kaçış ve direnç mekanizmasını hedef alarak etki gösterir (161). İmmünoterapi; immün sistem kontrol noktası inhibitörleri ve hedefe yönelik monoklonal antikorlar olarak iki grupta incelenir.

##### **2.3.2.1.1 İmmün Sistem Kontrol Noktası İnhibitörleri**

İmmün sistem kontrol noktası inhibitörlerinin geliştirilmesi onkoloji alanında çığır açan bir adımdır. Kanser hücreleri, immün kontrol noktalarından

çeşitli mekanizmalarla kaçmayı başarmaktadır. İmmün sistemi baskılayan sinyalleri azaltarak etki gösteren immün kontrol noktası inhibitörleri, bu etki mekanizmasıyla tümör hücrelerinin yok edilmesinde büyük rol oynar (162).

Sitotoksik T-lenfosit antijen-4'ü (CTLA-4) hedefleyen ipilimumab, ilerlemiş melanomlu hastaların tedavisi için onaylanmış ilk immün kontrol noktası inhibitörüdür (163). İpilimumab, T hücresi üzerinde olan inhibisyonu kaldırarak efektör T hücrelerin yeniden aktifleşmesini ve bu hücrelerin yeniden çoğalmasını sağlar. İpilimumabın onaylanmasından sonra immün kontrol noktaları üzerine etkili olan diğer antikörlere yönelik çalışmalar başlatıldı. Tekli tedavi veya kombinasyon tedavisi olarak şu anda yüzlerce immünoterapi faz aşamalarında incelenmektedir (162).

Pembrolizumab ve nivolumamab programlanmış ölüm-1'i (PD-1) hedefleyen immün kontrol noktası inhibitörleridir. Malign melanom ve KHDAK hastalarında tedavi yanıtlarını belirgin artırmışlardır. Yine ürotelyal mesane kanserlerinde PD-1 ve PD-ligand 1(PD-L-1) inhibitörlerinin kullanımı tedavi başarısını %13-24 artırmıştır. Tedavilerde başarı oranı değişiklik göstermektedir (164).

İmmün kontrol noktası inhibitörlerinden en sık kullanılan ilaçlar tablo 8'de özetlenmiştir (162).

**Tablo 8.** İmmün kontrol noktası inhibitör antikorları

Pembrolizumab	Anti- PD-1
Nivolumumab	Anti- PD-1
İpilimumab	Anti- CTLA-4
Avelumamab	Anti- PD-L-1
Atezolizumab	Anti- PD-L-1
Durvalumab	Anti- PD-L-1

### 2.3.2.1.2 İmmün Sistem Kontrol Noktası İnhibitörlerinin Yan Etkileri

Tedavide immün kontrol noktası inhibitörleri kullanılan hastalarda, immün yan etkiler sık görülmektedir. Bu da bazı hastaların tedavisini erken sonlandırmasına neden olmaktadır. Bu sebeplerle immünoterapi alan hastalarda yan etki profilini bilmek ve oluşacak yan etkilerin yönetimini iyi sağlamak önemli bir basamaktır.

İmmünoterapi sonrasında yaygın görülen yan etkiler aşağıda özetlenmiştir.

Yorgunluk, anti-PD1 ve anti-PD-L1 ajanlar için en fazla görülen yan etkiler arasında olup, ipilimumab tedavisi alanlarda bu oran yaklaşık yüzde 40'lara ulaşmaktadır. İmmünoterapi infüzyonlarında, infüzyon sırasında ilaç reaksiyonu geliştiği bildirilmiştir (165).

İmmünoterapi ile ilişkili en sık yan etkiler dermatolojik yan etkilerdir. İpilimumab tedavisi alan hastaların yaklaşık yarısında kızarıklık veya kaşıntı görülmektedir. Aynı şekilde nivolumab veya pembrolizumab tedavisi alanların yaklaşık %30-40'ında dermatolojik yan etki görülmektedir (165). İmmünoterapi alan olgularda alopesi %1 oranında bildirilmiştir.

Oral mukozit, pembrolizumab ve nivolumumab gibi anti PD-1 antikorlarında ipilimumaba göre daha sık görülmektedir (166).

İmmünoterapi tedavisi altında ishal çok sık rastlanan bir diğer semptomdur. Tedaviden yaklaşık 6 hafta sonra ortaya çıkan ishalde enfektif nedenler dışlandıktan sonra steroid tedavisi verilmesi önerilir. (167).

İmmünoterapilerin kullanımı boyunca Aspartataminotransferaz (AST) ve alaninaminotransferaz (ALT) seviyelerinde artış bildirilmiştir. Karaciğer enzim yüksekliği saptanan çoğu hasta asemptomatik olarak izlenmiştir. Artan karaciğer enzimlerine nadir olarak bilirubin yüksekliği de eşlik etmektedir. (168).

İmmünoterapilerin çeşitli pulmoner komplikasyonları tanımlanmıştır. Ateş, öksürük, nefes darlığı gibi klinik tablosu olan hastalarda enfektif nedenlerle birlikte pnömonitte mutlaka akla gelmelidir. Pnömonit kontrol noktası inhibitörlerinin seyrek fakat ölümcül seyretme ihtimali olan yan etkilerinden biridir (169). Pnömoni, KOAH atak gibi ayırıcı tanılar dışlandıktan sonra geç kalınmadan steroid tedavisi etkin bir şekilde başlanılmalıdır (170).

İmmünoterapilerin baş ağrısı, bulantı, kusma ve yorgunluk gibi spesifik olmayan yan etkilerinde akla endokrinopatiler mutlaka gelmelidir. En fazla görülen endokrinolojik tutulum hipofiz ve tiroid bezinde olmakla beraber adrenal yetersizlik açısından da dikkatli takip edilmesi gerekmektedir (171).

İmmünoterapilerde böbrek hasarının gelişmesi beklenen bir yan etki olmayıp nadir görülen bir komplikasyondur. Böbrek hasarında altta yatan en sık

neden akut tubulointerstisyel nefrit olup ek olarak immün-kompleks glomerülonefrit ve trombotik mikroangiopati de bu ilaçlara gözlemlenmiştir (172).

Klinik bulgu olmadan serum amilaz ve lipaz değerlerinde artış immüoterapi alan hastalarda görülen bir laboratuvar bulgusudur (173).

Nörotoksisite hastaların yaklaşık olarak %1-3'ünde ortaya çıkmaktadır. Guillain Barre sendromu özellikle immüoterapi için dikkat çekici bir tablodur. Diğer bildirilen nörolojik tablolar miyastenia graves, posterior reversible ensefalopati sendromu (PRES), aseptik menenjit, enterik nöropati, transvers myelit ve otoimmün ensefalittir (174).

Kontrol noktası inhibitör tedavisi alan hastalarda saf eritroid aplazi, nötrofil sayısında azalma, trombositopeni, kazanılmış hemofili A ve kriyoglobulinemi tanımlanmıştır (175).

İpilimumab ile CTLA-4 blokajı yapılan hastalarda göz yan etkileri olarak episklerit, konjonktivit, üveit ve orbital enflamasyon bildirilmiştir (176).

### **2.3.2.2 Monoklonal Antikor Tedavileri ve Yan Etkileri**

Monoklonal antikor tedavileri, tümöre özgü antijenleri, reseptörleri veya bunların ligandlarını hedefleyerek etki gösteren kanserde yeni tedavi yöntemleridir. Bu tedavi yöntemiyle tümör hücrelerinin kontrolsüz çoğalması durdurulmaktadır. Bazı monoklonal antikorlar (mab'lar); aktif konjugatları iletmek üzere tasarlanırken diğerleri fragman antijen bölgesine bağlanan antikorlar olarak tasarlanırlar (160).

Hedefe yönelik kullanılan monoklonal antikolar aşağıda özetlenmiştir.

Bevacizumab, vasküler endotel büyüme faktörüne (VEGF) bağlanan rekombinant, hümanize bir mab'dır. Bevacizumabın bilinen yan etkileri; hipertansiyon, asemptomatik proteinüri, tromboemboli, intestinal perforasyon ve yara iyileşmesinde gecikmedir (177).

Setuksimab, endotelial büyüme faktör reseptörü olan EGFR, HER-1, c-ErbB-1'i hedefleyen ve EGF ile diğer ligandların bağlanmasını rekabetçi bir şekilde inhibe eden rekombinant insan-fare kimerik mab'ıdır. Panitumumab, bir rekombinant insan anti-EGFR immüno globulin G2 mab'ıdır. Panitumumab, setuksimaba benzer şekilde, EGF'nin ve diğer ligandların EGFR'ye bağlanmasını rekabetçi bir şekilde inhibe eder. Bu ilaçların sık görülen yan etkileri olarak cilt döküntüleri, hipomagnezemi ve karaciğer enzim yüksekliği sıralanabilir (178).

Trastuzumab, EGFR 2 proteininin (HER-2) hücre dışı alanına bağlanan bir mab'dır. Bu mab, HER-2 proteinini aşırı eksprese eden hücrelerin proliferasyonunu inhibe ederek antikora bağlı hücrel sitotoksositeye aracılık eder (179). Bu ilaçların en sık yan etkileri arasında infüzyon reaksiyonları ve gastrointestinal yan etkiler yer almaktadır. İlacın en önemli yan etkisiyse kardiyotoksitedir (180).

Rituksimab, B lenfositleri üzerindeki CD20 antijenine karşı, komplemana bağımlı B hücresi sitotoksitesini aktive eden ve antikora bağımlı bir hücrel toksisite yoluyla hücre ölümüne aracılık eden insan Fc reseptörlerine yönelik bir mab'dır (181).

Alemtuzumab, CD52'yi bağlayan ve antikora bağımlı hücrel lizise yol açan bir mab'dır. İpilimumab ve tremelimumab dahil olmak üzere anti-CTLA-4 mab'ları, CTLA-4 sinyalini bloke ederek T hücresi aktivasyonunu uzatır ve T-hücre proliferasyonunu eski haline getirir. Böylelikle artan T hücre yanıtıyla hasta antitümör bağışıklık tepkisi oluşturur (162).

Kanserde hedefe yönelik tedavilerden en sık kullanılanlar ve en sık görülen yan etkileri aşağıda olan tablo 9'da özetlenmiştir.

**Tablo 9.** Hedefe yönelik ilaçlar, etki mekanizmaları ve yan etkileri

Hedefe yönelik ilaç	Etki Mekanizması	Yan Etki
Setuksimab, Panitumumab	EGF antikoru	Hipomagnezemi, hipokalsemi, transaminaz yüksekliği
Bevacizumab	VEGF antikoru	Hipertansiyon, proteinüri ve tromboemboli
Rituksimab	CD 20 antikoru	Hepatit b reaktivasyonu
Alemtuzumab	CD 52 antikoru	Otoimmün hastalıklar
Transtuzumab, Pertuzumab	HER-2 antikoru	Kalp yetersizliği

### 2.3.3 Sistemik Anti Kanser Tedavilerinin Ölüm Oranları ve Ölüm

#### Oranına Katkıda Bulunan Parametreler

Son otuz yılda, kanser hastalarına verilen kemoterapi tedavilerinin sayısında büyük bir artış olmuştur. Bu tedavilerin hem hayatta kalma hem de kanserle ilgili semptomları iyileştirme açısından yararlı etkilerine dair açık kanıtlar mevcuttur. Bu tedavilerle ilişkili toksisitelerin tanımlanması, derecelendirilmesi ve yönetimi konusunda da önemli bir deneyim vardır. Buna

rağmen, kemoterapiye ve diğer anti kanser tedavilere bağlı ölümler hala meydana gelmektedir.

Amerikan Klinik Onkoloji Derneği, yaşam sonuna doğru kemoterapinin durdurulmasını hastaların bakımını iyileştirebilecek ve maliyetleri azaltabilecek "ilk beş" uygulamadan biri olarak tanımladı (182).

Son on yılda klinisyenler, sağkalım ve hastalıksız sağkalım temel faktörlerini benimserken, genel yaşam kalitesinin de hastalar için çok önemli olduğunu kabul ettiler (183).

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, palyatif bakım; yaşamı tehdit eden hastalıklarla ilişkili sorunlarla karşı karşıya kalan hastaların ve ailelerinin yaşam kalitelerini iyileştiren bir yaklaşımdır. Palyatif bakım ağrının, fiziksel, psikososyal veya ruhsal diğer sorunların erken teşhisi ve tedavisine yönelik atılan adımların tümüdür. Palyatif bakımda hastaların ve bakıcılarının tedaviye dahil edilmesi bir ekip yaklaşımıyla mümkündür. Ölüme kadar geçen sürede hastaların aktif yaşama katılması palyatif bakımın en önemli gayelerinden biridir. (184).

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada yeni tanı almış metastatik KHADK'li hastalar karşılaştırılmıştır. Bu hastaların bir grubu tanı anından itibaren onkolojik tedaviye ek olarak palyatif bakım alırken, diğer grup yalnızca standart onkolojik bakım hizmeti almıştır. Standart onkolojik tedaviye ek olarak palyatif bakım da alan hastaların hayatlarının son döneminde hayat kalitesinin diğer gruba göre daha yüksek olduğu ve diğer gruba nazaran daha az agresif tedavi aldığı izlenmiştir (185).

Kötü performans durumu olan ve daha önce sistemik anti kanser tedaviye yanıtız izlenen hastalara ileri basamak kemoterapi verilmesiyle ilgili yapılan çalışmalarda hastaların palyatif bakımda izlenmesinin önemi vurgulanmaktadır. Performans skoru kötü olan hastalara verilen tedavinin sağkalımı artırmak bir yana toksiteye bağlı ölüm riskini artırdığı bulunmuştur (186).

Avusturya'da yapılan bir çalışmada, SAKT alan hastalarda en az bir komorbid hastalık eşlik etme oranı %86 olarak bulunmuştur. Ek hastalıklara rağmen, araştırılan popülasyonun büyük çoğunluğunda ECOG PS 0-1 olarak izlenmiştir (%82). Komorbid durumların sayısındaki artış işle performans durumundaki bozulma arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (187).

Üç farklı SAKT verilmesine rağmen hastalığında progresyon izlenen hastalara dördüncü basamak tedavi verilmesinin faydası çok düşük bulunmuştur. Aksine verilen bu tedavilerin toksisiteyi artırdığı görülmüştür. Küçük hücre dışı akciğer kanseri hastalarında yapılan bir çalışmada üçüncü basamak kemoterapide yanıt oranı %2 iken, dördüncü basamak kemoterapi için bu oran %0 olarak saptanmıştır. Bu sebeple yaşam beklentisi olmayan hastalara kemoterapi veriliş yan etki riski ve ölüm oranları artırılmamalıdır (188).

Akciğer kanseri tanılı hastalar üzerine İngiltere'de yapılan bir çalışmaya göre SAKT'tan sonra ilk otuz günlük ölüm oranı, tedavi başarısızlığını öngören önemli bir kriter olarak bulunmuştur. Performans skoru düşük olan hastalarda tedaviye ilk yanıt oranının daha yüksek olması sebebiyle kılavuzlar KHAK'li hastalara kemoterapi verilmesini önermektedir. Ancak bu tedavilere bağlı

toksistede ve erken ölüm riskinde artış izlenmiştir. İngiltere’de yapılan bu çalışmaya dahil edilen 3715 kişinin ek hastalıkları, yaşları ve performans skorları göz önünde bulundurularak 2235 hastaya kemoterapi verilmiştir. Kemoterapi alan hastaların %7,8 i tedaviden sonraki ilk 30 gün içinde ölmüştür. Çalışmanın sonunda otuz günlük ölüm oranı kötü PS ve yaygın evre olanlarda daha yüksek izlenmiştir. Ancak ileri yaşla tedavi sonrası ilk 30 günlük ölüm oranı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (189).

2014 yılında İngiltere’de yapılan bir diğer çalışmada; SAKT alan meme kanserli hastalarda küratif kemoterapi sonrası 30 günlük mortalite oranı %1 den düşük izlenmiştir. Palyatif tedavi alan meme kanserli hastalardaysa bu oran %7 olarak saptanmıştır (5). Küçük hücre dışı akciğer kanseri olan hastalara küratif olarak verilen tedavilerde ölüm oranı %3 iken palyatif tedavi verilen hastalarda bu oran %9 olarak saptanmıştır (5). Küçük hücreli akciğer kanserindeyse küratif tedavide ölüm oranı %4 iken palyatif tedavide bu oran %12 olarak saptanmıştır (5). 30 günlük mortalite oranları karşılaştırılmasında; küratif olarak tedavi edilmiş KHAK’inde (%4), küratif olarak tedavi edilmiş KHDAK’inden (%3) daha fazla ölüm oranı saptanmıştır. Palyatif tedavi alan hasta grubunda ise KHAK’de ölüm oranı KHDAK’ye göre daha yüksek bulunmuştur. Küratif tedavi alan meme kanseri hastalarında, 30 günlük ölüm oranları ileri yaş ve yüksek performans skoru (PS 2-4) ile birlikte artmıştır. Palyatif olarak SAKT verilen meme kanserli hastalarda ölüm oranı ileri yaşla birlikte azaldı (5). Daha önce kemoterapi almamış meme kanseri hastalarda palyatif verilen SAKT sonrası 30 günlük ölüm oranı, daha önce tedavi görmüş hastalara göre daha yüksekti ve buna ek olarak PS

2–4 olan hastaların ölüm oranları PS 0 olan hastalardan daha yüksek izlendi (5). Ayrıca ölüm oranları küratif olarak tedavi edilen KHDAK hastalarında ileri yaşla birlikte arttı. Küratif SAKT alan KHDAK'li hastalarda ise daha önce kemoterapi almamış hastalar, daha önce tedavi görmüş hastalardan daha yüksek bir ölüm oranı gösterdi. KHDAK hastalarının palyatif tedavi yaklaşımında ölüm oranları ileri yaşla birlikte azaldı ancak PS 0 olan hastalara göre PS1 ve PS 2-4 olanlarda ölüm oranı belirgin arttı. Küçük hücre dışı akciğer kanseriyle takipli olup palyatif SAKT alan obez hastalarda (BKİ 25–30 kg/m<sup>2</sup>), normal kilolu olan (BKİ 18,5–25 kg/m<sup>2</sup>) hastalara göre 30 günlük ölüm oranı daha düşük saptandı (190).

Norveç'te yapılan bir diğer çalışmada; yaşamının son 30 gününde SAKT alan hastalarda, yaşamının son 30 gününde tedavi verilmeden izlenen hastalara göre %46 daha fazla yan etki görüldü. En yaygın yan etki türleri, enfeksiyonlar ve ilaca bağlı yan etkilerdi. Son 30 gün içinde tedavi gören hastalarda kanama veya tromboz da daha sık meydana geldi. Yaşamlarının son 30 gününde SAKT alan hastalarda, tedavi verilmeyen hastalara kıyasla ölüme katkıda bulunan yan etki oranı 2 kat fazla izlendi. Palyatif bakıma erken sevk; yaşam kalitesinin artması, daha az hastaneye yatış ve yaşamın sonuna doğru daha az kanser tedavisi ile ilişkilidir (191).

Birleşik Krallık Ulusal Hasta Sonucu ve Ölümüne İlişkin Ulusal Gizli Soruşturma tarafından yapılan bir diğer çalışmada; kemoterapi alan hastaların %27'sinde kemoterapinin ölüme neden olduğunu saptanmıştır. Hastaların çoğuna

küratif tedavi yerine palyatif kemoterapi verilmesine rağmen, %43'ünde tedaviyle ilgili önemli toksisiteler izlenmiştir. Çalışma grubu, kemoterapi tedavi kararı alınan beş hastanın birinde tedavi verilmesinin yanlış olduğunu tespit etti. Daha fazla tedavi verilmesinin faydalı olmaması, kötü performans skoruna sahip olması, hastalığın son evresinde olması ve tedavi öncesi yeterli veri olmaması bu yanlışın nedenleri olarak sıralanmıştır (192).

Hollanda'da yapılan bir diğer çalışmada 2010'dan 2015'e kadar toplam 26.277 hasta dahil edildi. Bu popülasyonun %56'sı erkekti. Medyan yaş 65 idi ve hastaların %31'i 70 yaşından büyüktü. Patolojik alt tip olarak %27'si küçük hücreli akciğer kanserini ve %73'ü küçük hücreli dışı akciğer kanserini içeriyordu. Sistemik tedavinin başlamasından sonraki 30 gün içindeki genel mortalite %6,2 idi. Yaş, histoloji, metastatik bölgelerin sayısı ve sistemik tedavi tipinin prognostik etkisi anlamlı olarak bulundu. 30 günlük mortalite, ileri yaşla birlikte artmış olarak izlendi. 18-59 yaş arası hastalarda 30 günlük ölüm oranı %4,6 iken, 80 yaşından büyük olan hastalarda bu oran %9,8'e yükseldi. 30 günlük mortalite, evre 4 hastalıkta, KHAK'inde, hedefe yönelik tedavi alanlarda ve uzak organ metastazı olanlarda yüksek izlendi. Tanı yılı, 30 günlük mortalite oranı üzerinde hiçbir etkiye sahip değildi (193).

Japonya'da yapılan bir çalışmada; Temmuz 1992-Aralık 1997 tarihleri arasında tek merkezde 1799 hastaya akciğer kanseri tanısı konmuş, 926 hastaya kemoterapi ve/veya akciğere yönelik radyoterapi verilmiş. 25 hasta (%2,7) tedavinin toksisitesinden, 10'u pnömoniden, 7'si radyasyon pnömonisinden, 6'sı

sepsisten, 1'i ince barsak perforasyonundan ve 1'i bilinmeyen bir nedenden dolayı hayatını kaybetmiştir. 18 hasta (%2,3) kemoterapiye bağlı toksisite nedeniyle ölmüştür. Kemoterapi ilişkili ölüm, kötü PS ile ilişkilidir. Performans skoru 0 olanlarda ölüm oranı %0,7, PS 1 olanlarda %2,2, PS 2 olanlarda %4,0, PS 3 ve PS 4 olanlarda %7,7 olarak saptanmıştır (194).

Werjeij ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada faz 3 aşamasında GİS tümörlere yönelik verilen kemoterapilerde performans skoru kötü olan hastalarda ölüm oranı daha yüksek çıkmıştır. Bu sebeple kötü performans skoru olan hastalara daha dikkatli tedavi verilmesi önerilmektedir (195).

Avustralya Bölgesel Kanser Merkezinde yapılan retrospektif bir çalışmada SAKT sonrası 30 günlük ölüm oranı %5,6 olarak saptanmış olup ölen hastaların tamamının palyatif tedavi sonrası olduğu gözlenmiştir (196).

Zdenkowski ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada palyatif olarak SAKT alan hastaların tedavi sonrası 30 günlük ölüm oranı %12 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada ölüm oranını etkileyen faktörler olarak erkek cinsiyet ve kötü palyatif bakım anlamlı olarak bulunmuştur (197).

Ülkemizde Dizdar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada SAKT sonrası 30 günlük mortalite üzerine etkili faktörler incelenmiştir. İleri yaş, erkek cinsiyet, BKİ <25 kg/m<sup>2</sup> olması ve ECOG PS ≥3 olması 30 günlük mortalitenin bağımsız faktörleri olarak bulunmuştur (198).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız 1 Ocak 2022 – 31 Aralık 2022 tarihleri arasında, Ankara Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Medikal Onkoloji bölümüne başvuran, kanser tanısı ile intravenöz sistemik anti-kanser tedavi alan hastaların 30 günlük mortalitesinin tek merkez retrospektif incelenmesi planlanmıştır. En son intravenöz anti-kanser tedaviden sonraki takip eden ilk 30 günlük mortalitenin değerlendirilmesi hedeflenmiştir. Bu çalışma için etik kurul onayı alınmıştır (Tarih: 09.01.2023 Karar No 19). Hastaların demografik verileri, klinik karakteristikleri, Eastern Clinical Oncology Group performansı skorları (ECOG), patolojik verileri, en son intravenöz anti-kanser tedavi aldığı klinik evreleri, aldıkları kemoterapi/immünoterapi/hedefe yönelik rejimleri, tedavi sonrası 30 gün içinde sağkalım ve ölüme ait verileri toplandı. Evreleme yöntemleriyle (en son anti-kanser tedavi alımında klinik muayene, BT, MR, PET-BT) hastalar evrelendi. Küratif tedavileri; definitif tedavi öncesi ve tedavinin sonrasında aldığı neoadjuvan ve adjuvan tedavilerin tamamı olarak değerlendirdik. Palyatif tedaviler olarak hastanın küratif beklentisi olmayanlara palyasyon amaçlı verilen tedavileri olarak değerlendirdik. Tedavi sırasında eş zamanlı radyoterapi alan hastalar çalışmadan çıkartıldı. Çalışmaya dahil edilme kriterleri olarak, tüm hastaların patolojik olarak kanser tanısı alması, >18 yaş olması ve sistemik intravenöz anti-kanser tedavi alması olarak belirlendi. Çalışmanın dışlama kriterleri olarak <18 yaş olması ve gebe olması olarak belirlendi. Çalışmamızda ki veriler, medikal onkoloji dosyalarından ve hastane bilgi işletim sistemi olan 'nucleus' işletim sisteminden elde edilmiştir. Çalışmamızda bulduğumuz verilerin istatistiksel analizi Statistical Package for the

Social Sciences (SPSS) programında yapıldı. Kategorize veri tipindeki değişkenler (kalitatif) için sıklıklar belirlendi. Kategorili verilerde Ki-kare testi kullanıldı. Çalışmanın istatistiksel anlamlılık değeri  $p \leq 0,05$  olarak kabul edildi. Tek değişkenli analizlerde anlamlı çıkan veriler lojistik regresyon analizinde değerlendirilmiş ve mortaliteye etki eden bağımsız risk faktörleri tespit edilmiştir. Çok değişkenli analizler OR (Odds Ratio) ve [%95 CI (güven aralığı)] olarak ifade edilmiştir.  $p \leq 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1 Tüm Hastalar ile son SAKT sonrası 30 gün içinde ölen ve yaşayan hastaların demografik verileri

Çalışmaya Gazi Üniversite Hastanesi Tıbbi Onkoloji bölümünde tedavi alan 1937 hasta dahil edilmiş olup bu hastaların SAKT sonrası 30 günlük ölüm oranı %7 (n:136) olarak saptanmıştır. Hastaların %52'si erkek %48'i kadındır. Yaşayan hastaların %51,2'si erkek %48,8'i kadın iken ölen hastaların %61,8'i erkek %38,2'si kadındır.

Tüm hastaların %62,1'si 65 yaş altı, %37,9'u 65 yaş ve üstüdür. Ölen hastaların %55,1'i 65 yaş altı, %44,9'u 65 yaş ve üstüdür.

Tüm hastaların ECOG skoru %80,8'inde 0-1, %19,2'sinde  $\geq 2$ 'dir. Ölen hastaların %48,5'inde ECOG skoru 0-1 iken %51,5'inde ECOG skoru  $\geq 2$ 'dir.

Tüm hastaların sigara kullanımını incelendiğinde, %49,7'si hiç sigara kullanmamış, %22,6'sı aktif sigara içicisi ve %27,7'si ex smokerdır. Ölen hastaların %34,6'sı hiç sigara kullanmamış, %33,1'i aktif sigara içici ve %32,4'ü ex smokerdır.

Çalışmaya SAKT alan 1937 hasta dahil edilmiş olup, bu hastaların demografik verilerine tablo 10'da detaylı verilmiştir.

**Tablo 10.** Tüm Hastalar ile son SAKT sonrası 30 gün içinde ölen ve yaşayan hastaların demografik verileri

Özellikler	Tüm Hastalar (n=1937)	Yaşayan (n=1801)	Ölen (n=136)
	n(%)	n(%)	n(%)
<b>Cinsiyet</b>			
Erkek	1007 (52)	923 (51,2)	84 (61,8)
Kadın	930 (48)	878 (48,8)	52 (38,2)
<b>Yaş</b>			
<65	1202 (62,1)	1127 (62,6)	75 (55,1)
≥ 65	735 (37,9)	674 (37,4)	61 (44,9)
<b>ECOG</b>			
0-1	1566 (80,8)	1500 (83,3)	66 (48,5)
≥ 2	371 (19,2)	301 (16,7)	70 (51,5)
<b>Sistemik Tedavi Tipi</b>			
Kt	1514 (78,1)	1404 (77,9)	110 (80,9)
İo	91 (4,7)	78 (4,3)	13 (9,6)
Kt+io	13 (0,7)	11 (0,7)	2 (1,5)
Kt+mab	241 (12,4)	230 (12,8)	11 (8,1)
Mab	78 (4)	78 (4,3)	-
<b>Tedavi tipi</b>			
Küratif	846 (43,7)	831 (46,1)	15 (11)
Palyatif	1091 (56,3)	970 (53,9)	121 (89)
<b>Sigara kullanımı</b>			
Hiç kullanmamış	962 (49,7)	915 (50,8)	47 (34,6)
Aktif içici	438 (22,6)	393 (21,8)	45 (33,1)
Ex smoker	537 (27,7)	493 (27,4)	44 (32,4)
<b>BKİ</b>			
<18,5	81 (4,2)	68 (3,2)	13 (9,6)
18,5-25	822 (42,4)	749 (41,6)	73 (53,7)
25-30	566 (29,2)	539 (29,9)	27 (19,9)
>30	468 (24,2)	445 (24,7)	23 (16,9)
<b>Komorbidite</b>			
Yok	673 (34,7)	631 (35)	42 (30,9)
Tek	1077 (55,6)	1002 (55,6)	75 (55,1)
Multipl	187 (9,7)	168 (9,3)	19 (14)
Kategorik veriler sayı (yüzde) ile değerlendirilmiştir. ECOG= Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu, BKİ= Beden Kitle İndeksi kt= kemoterapi, io=immünoterapi mab= monoklonal antikor			

#### **4.2 Küratif tedavi alanlarda son SAKT sonrası 30 günlük mortaliteyi etkileyen faktörlerin karşılaştırılması**

Çalışmaya dahil edilen 846 küratif tedavi alan hastada 30 günlük mortaliteyi etkileyen özelliklerin karşılaştırma sonuçlarına tablo 11.'de verilmiştir. Küratif tedavi alan 846 hastadan 15 hasta hayatını kaybetmiş olup tedavinin 30 günlük ölüm oranı %1,7 olarak bulunmuştur. Sonuçlara göre, ölen ve  lmeyen hastalar arasında ECOG skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p=0,001$ ).

Küratif tedavi alan hastalardan, ölen hastalarda ECOG skoru  $\geq 2$  olan oranı %33,3 iken  lmeyen hastalarda ECOG skoru  $\geq 2$  olan oranı %8,2'dir. Ölen hastalardaki ECOG skoru  $\geq 2$  olan oranı  lmeyen hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir.

Küratif tedavi alan hastalarda ölen ve  lmeyen hastalar arasında cinsiyet, yaş, sigara kullanımı, BKİ ve komorbidite sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 11.** Küratif tedavi alanlarda son SAKT sonrası 30 günlük mortaliteyi etkileyen faktörlerin karşılaştırılması

Özellikler	Tüm Hastalar (n=846)	Yaşayan (n=831)	Ölen (n=15)	p
	n(%)	n(%)	n(%)	
<b>Cinsiyet</b>				
Erkek, n(%)	359 (42,4)	349 (42)	10 (66,7)	0,055
Kadın	487 (57,6)	482 (58)	5 (33,3)	
<b>Yaş</b>				
<65	572 (67,6)	564 (67,9)	8 (53,3)	0,230
≥ 65	274 (32,4)	267 (32,1)	7 (46,7)	
<b>ECOG</b>				
0-1	773 (91,4)	763 (91,8)	10 (66,7)	<b>0,001</b>
≥ 2	73 (8,6)	68 (8,2)	5 (33,3)	
<b>Sigara kullanımı</b>				
Hiç kullanmamış	477 (56,4)	473 (56,9)	4 (26,7)	0,052
Aktif içici	174 (20,6)	168 (20,2)	6 (40)	
Ex smoker	195 (23)	190 (22,9)	5 (33,3)	
<b>BKİ</b>				
<18,5	28 (3,3)	27 (3,2)	1 (6,7)	0,764
18,5-25	313 (37)	309 (37,2)	4 (26,7)	
25-30	272 (32,2)	267 (32,1)	5 (33,3)	
>30	233 (27,5)	228 (27,4)	5 (33,3)	
<b>Komorbidite</b>				
Yok	310 (36,6)	306 (36,8)	4 (26,7)	0,208
Tek	468 (55,3)	460 (55,4)	8 (53,3)	
Multipl	68 (8)	65 (7,8)	3 (20)	
Kategorik veriler sayı (yüzde) ile değerlendirilmiş olup ki kare veya fisher exact testi ile karşılaştırılmıştır. ECOG= Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu, BKİ= Beden Kitle İndeksi				

### **4.3. Palyatif tedavi alanlarda son SAKT sonrası 30 günlük mortaliteyi etkileyen faktörlerin karşılaştırılması**

Çalışmaya dahil edilen 1091 palyatif tedavi alan hastada 30 günlük mortaliteyi etkileyen özelliklerin karşılaştırma sonuçlarına tablo 12.'de verilmiştir. Palyatif tedavi alan 1091 hastanın 121'i (%11) hayatını kaybetmiştir. Sonuçlara göre, ölen ve ölmeyen hastalar arasında ECOG ( $p=0,001$ ), sigara kullanımı ( $p=0,047$ ) ve BKİ ( $p=0,001$ ) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır.

Palyatif tedavi alan hastaların son SAKT sonrası 30 günlük mortalite üzerine bağımsız belirleyicileri olarak ECOG performans skoru ve BKİ bulunmuştur. Performans skoru  $\geq 2$  olması 3,6 kat ( $OR=3,588$  [%95 GA 2,429-5,298],  $p<0,001$ ) mortaliteye etkili bulunmuştur. Beden kitle indeksinin yüksek olması 0,9 kat ( $OR=0,928$  [%95 GA 0,890-0,967],  $p<0,001$ ) mortaliteye etkili bulunmuştur. Beden kitle indeksinin  $<25$  olması logistik regresyon analizinde mortalite üzerine etkili olarak bulunmamıştır.

Palyatif tedavi alan hastalardan, ölen hastalarda ECOG skoru  $\geq 2$  olan oranı %53,7 iken ölmeyen hastalarda ECOG skoru  $\geq 2$  oranı %24'dir. Ölen hastalardaki ECOG skoru  $\geq 2$  olan oranı ölmeyen hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir.

Palyatif tedavi alan hastalardan, ölen hastalarda aktif sigara içici oranı %32,2 iken ölmeyen hastalarda aktif sigara içici oranı %23,2'dir. Ölen hastalarda hiç sigara kullanmamış oranı %35,5 iken ölmeyen hastalarda hiç sigara

kullanmamış oranı %45,6'dır. Ölen hastalarda ölmeyen hastalara oranla aktif sigara içici olan hasta oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek iken hiç sigara kullanmamış olan hasta oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktür.

Palyatif tedavi alan hastalardan, ölen hastalarda BKİ<18,5 oranı %9,9, BKİ 18,5-25 hasta oranı %57'dir. Ölen hastalarda ölmeyen hastalara oranla BKİ değeri <18,5 ve 18,8-25 arasında olan hasta oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir.

Palyatif tedavi alan hastalarda ölen ve ölmeyen hastalar arasında cinsiyet, yaş ve komorbidite sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 12.** Palyatif tedavi alanlarda son SAKT sonrası 30 günlük mortaliteyi etkileyen faktörlerin karşılaştırılması

Özellikler	Tüm Hastalar (n=1091)	Yaşayan (n=970)	Ölen (n=121)	p
	n(%)	n(%)	n(%)	
<b>Cinsiyet</b>				
Erkek, n(%)	648 (59,4)	574 (59,2)	74 (61,2)	0,676
Kadın	443 (40,6)	396 (40,8)	47 (38,8)	
<b>Yaş</b>				
<65	630 (57,7)	563 (58)	67 (55,4)	0,575
≥ 65	461 (42,3)	407 (42)	54 (44,6)	
<b>ECOG</b>				
0-1	793 (72,7)	737 (76)	56 (46,3)	<b>0,001</b>
≥ 2	298 (27,3)	233 (24)	65 (53,7)	
<b>Sigara kullanımı</b>				
Hiç kullanmamış	485 (44,5)	442 (45,6)	43 (35,5)	<b>0,047</b>
Aktif içici	264 (24,2)	225 (23,2)	39 (32,2)	
Ex smoker	342 (31,3)	303 (31,2)	39 (32,2)	
<b>BKİ</b>				
<18,5	53 (4,9)	41 (4,2)	12 (9,9)	<b>0,001</b>
18,5-25	509 (46,7)	440 (45,4)	69 (57)	
25-30	294 (26,9)	272 (28)	22 (18,1)	
>30	235 (21,5)	217 (22,4)	18 (14,9)	
<b>Komorbidite</b>				
Yok	363 (33,3)	325 (33,5)	38 (31,4)	0,660
Tek	609 (55,8)	542 (55,9)	67 (55,4)	
Multipl	119 (10,9)	103 (10,6)	16 (13,2)	
Kategorik veriler sayı (yüzde) ile değerlendirilmiş olup ki kare veya fisher exact testi ile karşılaştırılmıştır. ECOG= Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu, BKİ= Beden Kitle İndeksi				

#### **4.4. Gastrointestinal sistem tümörlerinde son SAKT sonrası 30 günlük mortaliteyi etkileyen faktörlerin karşılaştırılması**

Çalışmaya dahil edilen 595 gastrointestinal sistem (GİS) tümörü olan hastada 30 günlük mortaliteyi etkileyen özelliklerin karşılaştırma sonuçlarına tablo 13.'de verilmiştir. Sonuçlara göre, ölen ve ölmeyen hastalar arasında ECOG ( $p<0,001$ ), tedavi tipi ( $p<0,001$ ), sigara kullanımı ( $p=0,016$ ) ve BKİ ( $p=0,014$ ) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır.

Gastrointestinal sistem tümörü olan hastaların son SAKT sonrası 30 günlük mortalite üzerine bağımsız belirleyicileri olarak ECOG performans skoru, BKİ, aktif sigara içicisi olması ve palyatif tedavi alması bulunmuştur. Performans skoru  $\geq 2$  olması 4,4 kat (OR=4,402 [%95 GA 2,361-8,208],  $p<0,001$ ) mortaliteye etkili bulunmuştur. Beden kitle indeksinin yüksek olması 0,9 kat (OR=0,897 [%95 GA 0,834-0,965],  $p=0,004$ ) mortaliteye etkili bulunmuştur. Beden kitle indeksinin  $<25$  olması logistik regresyon analizinde mortalite üzerine etkili olarak bulunmamıştır. Palyatif tedavi alanlarda 11,1 kat (OR=11,121 [%95 GA 2,621-47,187],  $p=0,001$ ) mortaliteye etkili bulunmuştur. Aktif sigara içicisi olmak 2,1 kat (OR=2,084 [%95 GA 1,017-4,269],  $p=0,045$ ) mortaliteye etkili bulunmuştur.

Gastrointestinal sistem tümörü olan hastalarda son SAKT sonrası 30 günlük ölüm oranı %8,9 olarak bulunmuştur. Küratif SAKT sonrası 30 günlük ölüm oranı %0,9 olarak bulunmuşken, palyatif tedavilerde bu oran %13,1 olarak bulunmuştur.

Gastrointestinal sistem tümörü olan hastalardan, ölen hastalarda ECOG skoru 2 ve üzeri olan oranı %54,7 iken ölmeyen hastalarda ECOG skoru 2 ve üzeri olan oranı %16,6 olup ölen hastalardaki ECOG skoru 2 ve üzeri olan oranı ölmeyen hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir.

Gastrointestinal sistem tümörü olan hastalardan, ölen hastalarda tedavi tipi palyatif olan oranı %96,2 iken ölmeyen hastalarda tedavi tipi palyatif olan oranı %62 olup ölen hastalardaki tedavi tipi palyatif olan hasta oranı ölmeyen hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir.

GİS tümörü olan hastalardan, ölen hastalarda aktif sigara içici oranı %28,3 iken ölmeyen hastalarda aktif sigara içici oranı %18,5'dir. Ölen hastalarda ölmeyen hastalara oranla aktif sigara içici olan hasta oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek iken hiç sigara kullanmamış olan hasta oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktür.

Gastrointestinal sistem tümörü olan hastalardan, ölen hastalarda BKİ<18,5 oranı %13,2, BKİ 18,5-25 hasta oranı %60,4 iken ölmeyen hastalarda BKİ<18,5 oranı %5,2, BKİ 18,5-25 hasta oranı %49,6'dır. Ölen hastalarda ölmeyen hastalara oranla BKİ değeri <18,5 ve 18,8-25 arasında olan hasta oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir.

Gastrointestinal sistem tümörü olan hastalarda ölen ve ölmeyen hastalar arasında cinsiyet, yaş ve komorbidite sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 13.** GİS tümörlerinde son SAKT sonrası 30 günlük mortaliteyi etkileyen faktörlerin karşılaştırılması

Özellikler	Tüm Hastalar (n=595)	Yaşayan (n=542)	Ölen (n=53)	p
	n(%)	n(%)	n(%)	
<b>Cinsiyet</b>				
Erkek, n(%)	386 (64,9)	349 (64,4)	37 (69,8)	0,430
Kadın	209 (35,1)	193 (35,6)	16 (30,2)	
<b>Yaş</b>				
<65	328 (55,1)	302 (55,7)	26 (49,1)	0,352
≥ 65	267 (44,9)	240 (44,3)	27 (50,9)	
<b>ECOG</b>				
0-1	476 (80)	452 (83,4)	24 (45,3)	<0,001
≥ 2	119 (20)	90 (16,6)	29 (54,7)	
<b>Tedavi tipi</b>				
Küratif	208 (35)	206 (38)	2 (3,8)	<0,001
Palyatif	387 (65)	336 (62)	51 (96,2)	
<b>Sigara kullanımı</b>				
Hiç kullanmamış	291 (48,9)	275 (50,7)	16 (30,2)	0,016
Aktif içici	115 (19,3)	100 (18,5)	15 (28,3)	
Ex smoker	189 (31,8)	167 (30,8)	22 (41,5)	
<b>BKİ</b>				
<18,5	35 (5,9)	28 (5,2)	7 (13,2)	0,014
18,5-25	301 (50,6)	269 (49,6)	32 (60,4)	
25-30	168 (28,2)	160 (29,5)	8 (15,1)	
>30	91 (15,3)	85 (15,7)	6 (11,3)	
<b>Komorbidite</b>				
Yok	199 (33,4)	182 (33,6)	17 (32,1)	0,122
Tek	341 (57,3)	314 (57,9)	27 (50,9)	
Multipl	55 (9,2)	46 (8,5)	9 (17)	
Kategorik veriler sayı (yüzde) ile değerlendirilmiş olup ki kare veya fisher exact testi ile karşılaştırılmıştır. ECOG= Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu, BKİ= Beden Kitle İndeksi				

#### **4.5 Meme kanserlerinde son SAKT sonrası 30 günlük mortaliteyi etkileyen faktörlerin karşılaştırılması**

Çalışmaya dahil edilen 369 meme kanseri tanısı alan hastada 30 günlük mortaliteyi etkileyen özelliklerin karşılaştırma sonuçlarına tablo 14.'de verilmiştir. Sonuçlara göre, ölen ve ölmeyen hastalar arasında ECOG ( $p=<0,001$ ) ve tedavi tipi ( $p=<0,001$ ) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır.

Meme kanseri tanısı alan hastalardan, ölen hastalarda ECOG skoru  $\geq 2$  olan oranı %53,8 iken ölmeyen hastalarda ECOG skoru  $\geq 2$  olan oranı %9'dur. Ölen hastalardaki ECOG skoru  $\geq 2$  olan oranı ölmeyen hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir.

Meme kanseri olan hastaların son SAKT sonrası 30 günlük mortalite üzerine bağımsız belirleyicileri olarak ECOG performans skoru ve palyatif tedavi alması bulunmuştur. Palyatif tedavi 5,6 kat ( $OR=5,576$  [%95 GA 1,641-18,948],  $p=0,006$ ) mortaliteye etkili bulunmuştur. Performans skoru  $\geq 2$  olması mortaliteye 7,4 kat ( $OR=7,366$  [%95 GA 1,474-36,807],  $p=0,015$ ) etkili bulunmuştur.

Meme kanseri tanısı alan hastalarda son SAKT sonrası 30 günlük tüm ölüm oranı %3,5 olup, küratif tedavi sonrası bu oran  $<1$  olup, palyatif tedavi sonrası 30 günlük ölüm oranı %8,4 olarak bulunmuştur.

Meme kanseri tanısı alan hastalardan, ölen hastalarda tedavi tipi palyatif olan oranı %84,6 iken ölmeyen hastalarda tedavi tipi palyatif olan oranı

%30,3'dür. Ölen hastalardaki tedavi tipi palyatif olan hasta oranı ölmeyen hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir.

Meme kanseri olan hastalarda ölen ve ölmeyen hastalar arasında cinsiyet, yaş, sigara kullanımı, BKİ ve komorbidite sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 14.** Meme kanserlerinde son SAKT sonrası 30 günlük mortaliteyi etkileyen faktörlerin karşılaştırılması

Özellikler	Tüm Hastalar (n=369)	Yaşayan (n=356)	Ölen (n=13)	p
	n(%)	n(%)	n(%)	
<b>Cinsiyet</b>				
Erkek, n(%)	361 (97,8)	348 (97,8)	13 (100)	0,585
Kadın	8 (2,2)	8 (2,2)	-	
<b>Yaş</b>				
<65	283 (76,7)	275 (77,2)	8 (61,5)	0,188
≥ 65	86 (23,3)	81 (22,8)	5 (38,5)	
<b>ECOG</b>				
0-1	330 (89,4)	324 (91)	6 (46,2)	<0,001
≥ 2	39 (10,6)	32 (9)	7 (53,8)	
<b>Tedavi tipi</b>				
Küratif	250 (67,8)	248 (69,7)	2 (15,4)	<0,001
Palyatif	119 (32,2)	108 (30,3)	11 (84,6)	
<b>Sigara kullanımı</b>				
Hiç kullanmamış	290 (78,6)	280 (78,7)	10 (76,9)	0,120
Aktif içici	44 (11,9)	44 (12,4)	-	
Ex smoker	35 (9,5)	32 (9)	3 (23,1)	
<b>BKİ</b>				
<18,5	6 (1,6)	6 (1,7)	-	0,313
18,5-25	101 (27,4)	95 (26,7)	6 (46,2)	
25-30	130 (35,2)	125 (35,1)	5 (38,5)	
>30	132 (35,8)	130 (36,5)	2 (46,2)	
<b>Komorbidite</b>				
Yok	153 (41,5)	148 (41,6)	5 (38,5)	0,343
Tek	194 (52,6)	188 (52,8)	6 (46,2)	
Multipl	22 (6)	20 (5,6)	2 (15,4)	

Kategorik veriler sayı (yüzde) ile değerlendirilmiş olup ki kare veya fisher exact testi ile karşılaştırılmıştır. ECOG= Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu, BKİ= Beden Kitle İndeksi

#### **4.6 Akciğer kanserlerinde son SAKT sonrası 30 günlük mortaliteyi etkileyen faktörlerin karşılaştırılması**

Çalışmaya dahil edilen 359 akciğer kanseri tanısı alan hastada 30 günlük mortaliteyi etkileyen özelliklerin karşılaştırma sonuçlarına tablo 15.'de verilmiştir. Sonuçlara göre, ölen ve ölmeyen hastalar arasında ECOG ( $p=<0,001$ ) ve tedavi tipi ( $p=0,002$ ) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır.

Akciğer kanseri olan hastaların son SAKT sonrası 30 günlük mortalite üzerine bağımsız belirleyicileri olarak ECOG performans skoru ve palyatif tedavi alması bulunmuştur. Palyatif tedavi 3,3 kat ( $OR=3,287$  [%95 GA 1,231-8,778],  $p=0,018$ ) mortaliteye etkili bulunmuştur. Performans skoru  $\geq 2$  olması mortaliteye 3,2 kat ( $OR=3,218$  [%95 GA 1,606-6,448],  $p=0,001$ ) etkili bulunmuştur.

Akciğer kanseri tanısı alan hastalarda SAKT sonrası 30 günlük mortalite %10,8 olup, bu oran küratif tedavi alanlarda %3,8, palyatif tedavi alanlarda %14,5 olarak bulunmuştur.

Akciğer kanseri tanısı alan hastalardan, ölen hastalarda ECOG skoru  $\geq 2$  olan oranı %51,3 iken ölmeyen hastalarda ECOG skoru  $\geq 2$  olan oranı %21,6 olup ölen hastalardaki ECOG skoru  $\geq 2$  olan oranı ölmeyen hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir.

Akciğer kanseri tanısı alan hastalardan, ölen hastalarda tedavi tipi palyatif olan oranı %87,2 iken ölmeyen hastalarda tedavi tipi palyatif olan oranı %62,5'dur. Ölen hastalardaki tedavi tipi palyatif olan hasta oranı ölmeyen hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir.

Akciğer kanseri olan hastalarda ölen ve ölmeyen hastalar arasında cinsiyet, yaş, sigara kullanımı, BKİ ve komorbidite sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 15.** Akciğer kanserlerinde son SAKT sonrası 30 günlük mortaliteyi etkileyen faktörlerin karşılaştırılması

Özellikler	Tüm Hastalar (n=359)	Yaşayan (n=320)	Ölen (n=39)	p
	n(%)	n(%)	n(%)	
<b>Cinsiyet</b>				
Erkek	284 (79,1)	255 (79,7)	29 (74,4)	0,440
Kadın	75 (20,9)	65 (20,3)	10 (25,6)	
<b>Yaş</b>				
<65	197 (54,9)	177 (55,3)	20 (51,3)	0,633
≥65	162 (45,1)	143 (44,7)	19 (48,7)	
<b>ECOG</b>				
0-1	270 (75,2)	251 (78,4)	19 (48,7)	<0,001
≥2	89 (24,8)	69 (21,6)	20 (51,3)	
<b>Tedavi tipi</b>				
Küratif	125 (34,8)	120 (37,5)	5 (12,8)	0,002
Palyatif	234 (65,2)	200 (62,5)	34 (87,2)	
<b>Sigara kullanımı</b>				
Hiç kullanmamış	53 (14,8)	46 (14,4)	7 (17,9)	0,148
Aktif içici	162 (45,1)	140 (43,8)	22 (56,4)	
Ex smoker	144 (40,1)	134 (41,9)	10 (25,6)	
<b>BKİ</b>				
<18,5	14 (3,9)	11 (3,4)	3 (7,7)	0,386
18,5-25	181 (50,4)	163 (50,9)	18 (46,2)	
25-30	89 (24,8)	77 (24,2)	12 (30,8)	
>30	75 (20,9)	69 (21,6)	6 (15,4)	
<b>Komorbidite</b>				
Yok	106 (29,5)	96 (30)	10 (25,6)	0,633
Tek	205 (57,1)	183 (57,2)	22 (56,4)	
Multipl	48 (15,3)	41 (12,8)	7 (17,9)	

Kategorik veriler sayı (yüzde) ile değerlendirilmiş olup ki kare veya fisher exact testi ile karşılaştırılmıştır. ECOG= Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu, BKİ= Beden Kitle İndeksi

#### **4.7 Tüm hastaların tedavi tipleri ve son SAKT sonrası 30 günlük ölüm oranları karşılaştırma sonuçları**

Çalışmaya dahil edilen 1937 hastanın 30 günlük mortaliteye göre sistemik tedavi tipleri açısından karşılaştırma sonuçlarına tablo 16'da verilmiştir. Sonuçlara göre, ölen ve ölmeyen hastalar arasında sistemik tedavi tipleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p=0,002$ ). Ölen hastalarda Kt, İmmünoterapi (İO) ve Kt+io tedavi olan hasta oranı daha yüksek iken Kt+mab ve mab tedavi olan hasta oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktür.

Kemoterapi alan hastalarda 30 günlük ölüm oranı %7,2 olarak bulunmuştur. Sadece İO alanlarda bu oran %14,2, İO ve Kt beraber alanlarda ölüm oranı %15,3, Kt ve mab birlikte alanlarda bu oran %4,5 olarak saptanmıştır. Tek başına mab tedavisi alan hastalarda hiç ölüm izlenmemiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 136'sı ölmüş olup, ölen hastaların %80,9'u sistemik kt, %9,6'sı io, %1,5'u kt-io ve %8,1'i kt-mab tedavisinden 30 gün sonra hayatını kaybetmiştir. Tek başına mab tedavisi alan hastalarda hiç ölüm izlenmemiştir.

**Tablo 16.** Tüm hastaların tedavi tipleri ve son SAKT sonrası 30 günlük ölüm oranları karşılaştırma sonuçları

Sistemik tedavi tipi	Tüm Hastalar (n=1937)	Yaşayan (n=1801)	Ölen (n=136)	p
	n(%)	n(%)	n(%)	
Kt	1514 (78,1)	1404 (77,9)	110 (80,9)	<b>0,002</b>
İo	91 (4,7)	78 (4,3)	13 (9,6)	
Kt+io	13 (0,7)	11 (0,7)	2 (1,5)	
Kt+mab	241 (12,4)	230 (12,8)	11 (8,1)	
mab	78 (4)	78 (4,3)	-	
Kategorik veriler sayı (yüzde) ile değerlendirilmiş olup ki kare veya fisher exact testi ile karşılaştırılmıştır. ECOG= Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu, BKİ= Beden Kitle İndeksi, Kt= Kemoterapi, İo=immünoterapi, mab=monoklonal antikor tedavileri				

#### **4.8 İmmünoterapi alan hastalarda son SAKT sonrası 30 günlük mortaliteyi etkileyen faktörlerin karşılaştırılması (İO monoterapi ya da kt ile kombine)**

Çalışmaya dahil edilen 104 İO alan hastada 30 günlük mortaliteyi etkileyen özelliklerin karşılaştırma sonuçlarına tablo 17’de verilmiştir. Sonuçlara göre, ölen ve ölmeyen hastalar arasında yaş (p=0,017) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır.

İmmünoterapi monoterapisi ya da kt ile kombinasyonu alan hastalarda son tedavi sonrası ölüm oranı %14,4 olarak izlenmiştir.

İmmünoterapi alan hastalardan mortalite gerçekleşenlerde mortalite gerçekleşmeyenlere oranla yaş 65 yaş altında olan hasta oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir.

İmmünoterapi alan hastalarda ölen ve ölmeyen hastalar arasında cinsiyet, ECOG, tedavi tipi, sigara kullanımı, BKİ, komorbidite ve tedavi line sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 17.** İmmünoterapi alan hastalarda son SAKT sonrası 30 günlük mortaliteyi etkileyen faktörlerin karşılaştırılması (İO monoterapi ya da kt ile kombine)

Özellikler	Tüm Hastalar (n=104)	Yaşayan (n=89)	Ölen (n=15)	p
	n(%)	n(%)	n(%)	
<b>Cinsiyet</b>				
Erkek	80 (76,9)	69 (77,5)	11 (73,3)	0,721
Kadın	24 (23,1)	20 (22,5)	4 (26,7)	
<b>Yaş</b>				
<65	61 (58,7)	48 (53,9)	13 (86,7)	<b>0,017</b>
≥65	43 (41,3)	41 (46,1)	2 (13,3)	
<b>ECOG</b>				
0-1	73 (70,2)	65 (73)	8 (53,3)	0,123
≥2	31 (29,8)	24 (27)	7 (46,7)	
<b>Tedavi tipi</b>				
Küratif	11 (10,6)	11 (12,4)	0 (0)	0,150
Palyatif	93 (89,4)	78 (87,6)	15 (100)	
<b>Sigara kullanımı</b>				
Hiç kullanmamış	31 (29,8)	26 (29,2)	5 (33,3)	0,472
Aktif içici	31 (29,8)	25 (28,1)	6 (40)	
Ex smoker	42 (40,4)	38 (42,7)	4 (26,7)	
<b>BKİ</b>				
<18,5	3 (2,9)	2 (2,2)	1 (6,7)	0,787
18,5-25	58 (55,8)	50 (56,2)	8 (53,3)	
25-30	33 (31,7)	28 (31,5)	5 (33,3)	
>30	10 (9,6)	9 (10,1)	1 (6,7)	
<b>Komorbidite</b>				
Yok	36 (37,6)	29 (32,6)	7 (46,7)	0,252
Tek	56 (53,8)	48 (53,9)	8 (53,3)	
Multipl	12 (11,5)	12 (13,5)	0 (0)	
<b>Tedavi line</b>				
Birinci basamak	19 (18,3)	18 (20,2)	1 (6,7)	0,209
Birden fazla basamak	85 (81,7)	71 (79,8)	14 (93,3)	

Kategorik veriler sayı (yüzde) ile değerlendirilmiş olup ki kare veya fisher exact testi ile karşılaştırılmıştır. ECOG= Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu, BKİ= Beden Kitle İndeksi

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda SAKT'tan sonra 30 günlük ölüm oranları incelenmiş olup, hastanın yaşı, cinsiyeti, ECOG PS'si, aldığı tedavi tipi (küratif veya palyatif), sigara kullanımı, beden kitle indeksi, ek komorbid hastalık durumu ve aldığı tedavi basamaklarıyla ölüm oranı arasındaki ilişki incelenmiştir.

Daha önceki çalışmalar da SAKT sonrası ilk 30 günlük ölüm SAKT uygunluğunu ölçmek için ideal süre olarak önerilmektedir (5). Sistemik anti kanser tedaviden sonra ilk 30 gündeki ölüm oranı, tedavinin hastaya vereceği önlenabilir zararın yararlı bir göstergesi olabilir ancak bu göstergeye ilişkin veriler sınırlıdır. Çalışmamızda, palyatif tedavi alan hastalarda tedavi sonrası 30 günlük mortaliteye etkin bağımsız faktörler BKİ ve ECOG PS olarak bulunmuştur. Akciğer, meme ve GİS tümörleri olup SAKT alan hastalarda 30 günlük mortalite üzerine bağımsız risk faktörleri ECOG PS ve palyatif tedavi olarak bulunmuştur. Ek olarak GİS tümörlerinde SAKT sonrası 30 günlük mortaliteye bağımsız risk faktörleri olarak tedavi sırasında sigara aktif kullanma ve BKİ yüksekliği etkin bulunmuştur. Bulgularımız, özellikle belirli kanser tiplerinde ve immunoterapi sonrasında 30 günlük mortalite oranının yüksek olduğunu göstermektedir. İmmünoterapi tedavisi alan hastalarda 65 yaşından genç olanlarda ölüm oranı anlamlı yüksek izlendi.

Sistemik anti kanser tedavisi sonrası 30 günlük mortalite oranı için daha önceki literatür çalışmaları incelendiğinde; MER O'Brien ve arkadaşları tarafından %7,5, Jacobus ve arkadaşları tarafından %6,2, Caroline ve arkadaşları tarafından %4,5, Edmond ve arkadaşları tarafından %5,2, Wallington ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada palyatif-küratif ve kanser alt tipine bağlı olarak değişmekle birlikte %1-12 arasında izlenmiştir (4, 5, 199-201). Bizim çalışmamızda ise SAKT sonrası 30 günlük ölüm oranı %7 olarak saptanmıştır. Literatürle benzer oranda ölüm oranı saptanmış olup bazı çalışmalara göre daha yüksek ölüm oranının olmasına birden fazla faktör neden olmuş olabilir. Ülkemizde tedavi basamaklarında geri ödeme koşullarının farklı olması, etnik köken farklılıkları, palyatif bakım merkezlerinin azlığı ve buna bağlı olarak palyatif bakımın etkin kullanılamaması, spesifik kanser alt tipi seçilmeden çalışmaya tüm hastaların dahil edilmesi gibi faktörlere bağlı daha yüksek ölüm oranı saptanmış olabilir.

Wallington ve arkadaşları tarafından meme ve akciğer kanserlerine yönelik küratif SAKT sonrası 30 günlük ölüm oranı meme kanserinde <%1 iken akciğer kanserinde bu oran %3 olarak saptanmıştır (190). Bizim yaptığımız çalışmada küratif SAKT sonrası tüm hastalarda 30 günlük ölüm oranı %1,7 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da kanser alt tiplerinin incelenmesinde meme kanserinde küratif SAKT sonrası 30 günlük ölüm oranı <%1, akciğer kanserinde %3,8 olarak saptanmıştır. Literatürde daha önceki çalışmalarda akciğer kanserlerinin küratif SAKT sonrası 30 günlük mortalitesinde KHAK ve KHDAK'de tedavi sonrası farklı ölüm oranları olduğu görülmüştür (190). Bizim

çalışmamızda literatüre göre akciğer kanserlerinde ölüm oranlarının görece yüksek olması akciğer kanserleri alt tiplerinin değişkenliğine bağlı olabilir.

Literatürde İngiltere’de yapılan bir çalışmada akciğer ve meme kanserine yönelik küratif tedavi sonrası 30 günlük ölüm oranları incelenmiştir. Yapılan bu çalışmada; küratif tedavi alan hastaların ECOG PS daha yüksek olanlar ile ECOG PS daha iyi olanlar karşılaştırıldığında PS’si kötü olanlarda SAKT sonrası ölüm oranı anlamlı bir şekilde yüksek izlenmiştir (5). Bizim çalışmamızda da küratif olarak SAKT alan tüm hastalardan, ölen hastalarda ECOG skoru  $\geq 2$  olan oranı, ölmeyen hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir ( $p=0,001$ ). Performans skoru kötü olan hastalarda ölüm oranının fazla olması hastaların altta yatan primer hastalığının ileri evrede olması ile kötü performans skoru ilişkisi olabileceği gibi, daha önce aldığı tedavilerin toksisitesi ve yeni tedaviyle oluşabilecek yan etkilerin daha fazla ortaya çıkması ile açıklanabilir.

Palyatif SAKT sonrası 30 günlük ölüm oranları literatürde %3,4-43 gibi değişken oranlarda izlenmiştir (197). Zdenkowski ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada palyatif olarak SAKT alan hastaların tedavi sonrası 30 günlük ölüm oranı %12 olarak saptanmıştır (197). Bizim çalışmamızda palyatif tedavi alan 1091 hastanın 121’i (%11) hayatını kaybetmiştir. Literatürle karşılaştırıldığında ölüm oranları beklenen aralıkta izlenmiştir. Palyatif tedavi sonrası ölüm oranlarının literatür ile uyumlu yüksek olması palyatif tedavi alan hastaların tedaviden beklediği umudun fazla olmasına bağlı fazladan tedavi, daha kötü performans skoruna sahip olması, hastalığının son evresinde olması, palyatif

bakım merkezlerinin ülkemizde yeterli olmaması ile açıklanabilir. Wallington ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada palyatif tedavi alan hastaları meme ve akciğer kanseri olarak ayırmış olup palyatif tedavi sonrası 30 günlük mortalite oranı meme kanserlerinde %8, akciğer kanserlerinde %10 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda palyatif SAKT alan hastaların kanser alt tipleri incelendiğinde meme kanserinde palyatif tedavi sonrası 30 günlük mortalite %8,4, akciğer kanserinde palyatif tedavi sonrası 30 günlük mortalite %14,5 olarak bulunmuştur. Literatüre göre çalışmamızda hem meme kanserinde hem akciğer kanserinde palyatif tedavi sonrası ölüm oranının görece fazla olması ülkemizde palyatif bakıma erişimin zor olması ve akciğer kanseri olanların histopatolojik alt tipinin detaylandırılmamasından kaynaklanıyor olabilir. Palyatif tedavi alan tüm kanser tiplerinde ECOG PS daha yüksek olanlar ile ECOG PS daha düşük olanlar karşılaştırıldığında PS'si yüksek olanlarda SAKT sonrası ölüm oranı anlamlı bir şekilde yüksek izlenmiştir (200). Bizim çalışmamızda da palyatif olarak SAKT alan tüm hastalardan, ölen hastalarda ECOG  $\geq 2$  olan oranı, ölmeyen hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir ve çok değişkenli analizde mortalite üzerine bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Literatür incelendiğinde Ray-Coguard ve arkadaşlarının çalışmasında ECOG PS, SAKT sonrası 30 günlük erken ölümlerde bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur (202). Kanser alt tipleri incelendiğinde GİS, meme ve akciğer kanserlerinde SAKT sonrası ölüm ECOG PS ile anlamlı ilişki bulunmuştur (tüm kanserlerde  $p < 0,001$ ). Performans skoru kötü olan hastalarda ölüm oranının fazla olması hastaların altta yatan primer hastalığının ileri evrede olması ile kötü performans

skoru ilişkisi olabileceği gibi, daha önce aldığı tedavilerin toksisitesi ve yeni tedaviyle oluşabilecek yan etkilere karşı daha dayanıksız olmasıyla açıklanabilir.

İngiltere’de yapılan bir çalışmada KHDAK’lı hastalarda palyatif olarak verilen SAKT sonrası; BKİ daha düşük olanlarda obez hastalara göre 30 günlük mortalite oranı anlamlı olarak daha fazla olduğu izlenmiş (5). Bizim yaptığımız çalışmada da palyatif tedavi alan tüm hastalarda ve GİS tümörlerine yönelik SAKT alıp ölen hastalarda ölmeyen hastalara oranla BKİ değeri <18,5 ve 18,5-25 arasında olan hasta oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek izlendi (sırasıyla  $p=0,001$  ve  $p=0,014$ ). Obez hastalarda 30 günlük ölüm oranının az olması; obezitesi olan hastalara vücut yüzey alanına göre daha düşük doz tedavi verilmesiyle açıklanabilir. Çalışmamızda palyatif tedavi alan tüm hastalar ve GİS tümörlerine yönelik SAKT alan hastalar incelendiğinde, ölen hastalarda ölmeyen hastalara oranla aktif sigara içici olan hasta oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek iken hiç sigara kullanmamış olan hasta oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktür (sırasıyla  $p=0,047$  ve  $p=0,016$ ). Literatürde sigarayla SAKT sonrası 30 günlük ölüm oranı ile ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde Y Ohe ve arkadaşları akciğer kanserinde SAKT sonrası 30 günlük ölümlerde sigaranın bağımsız risk faktörü olmadığını bulmuştur (194). Literatürde buna ek olarak Linhas ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada SAKT alan akciğer SCC tanılı hastaların SAKT öncesi sigarayı bırakanlarla tedavi sırasında aktif sigara içenlerin karşılaştırılmasında sigarayı tedavi öncesi bırakanların genel sağkalım süresi anlamlı yüksek izlenmiş (204). Bizim çalışmamızda aktif sigara içenlerde SAKT sonrası 30 günlük mortalitenin daha yüksek olması sigaranın

tedavi sırasında pulmoner rezervi düşürmesi ve kardiyovasküler risk faktörlerini artırmasına bağlı olabilir. Literatür incelemesinde Jacobus ve arkadaşlarının çalışmalarında palyatif tedavinin SAKT'da 30 günlük ölüm oranlarıyla bağımsız ilişkisi mevcuttu (5, 201). Bizim çalışmamızda da GİS, meme ve akciğer kanserlerinde tedavi tipi olarak palyatif tedavi verilen hastaların incelenmesinde, ölen hastalardaki tedavi tipi palyatif olan hasta oranı ölmeyen hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek izlenmiş (sırasıyla  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$  ve  $p = 0,002$ ) ve tedavi sonrası 30 günlük mortalite üzerine değişen oranlarda bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. Palyatif tedavi sonrası 30 günlük ölüm oranında literatüre göre benzer şekilde yüksek çıkmasının sebebi hastaların palyatif tedavi evresinde son evrede olması ve ek hastalıkların eşlik etmesi neden olmuş olabilir. Bunlara ek olarak literatürde palyatif bakıma erken sevkini daha az hastaneye yatış ve yaşamın sonuna doğru daha az kanser tedavisi ile ilişkisi olduğu bilinmektedir (191). Ülkemizde, etkin palyatif bakımın sağlanamaması sebebiyle palyatif SAKT sonrası 30 günlük erken ölümlere neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda İO monoterapisi ve KT-İO kombinasyonu olarak kullanımında SAKT sonrası 30 günlük ölüm oranı %14,4 olarak saptanmıştır. Ölen hastalarda Kt, İmmünoterapi (İO) ve Kt+io tedavi olan hasta oranı daha yüksek iken, Kt+mab ve mab tedavi olan hasta oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktür. Massarelli ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada iki veya daha fazla SAKT verilip tedavi yanıtı alınamayan hastalarda daha sonra verilen tedavilerin etkinliği düşük olup, tam tersine tedavi ilişkili toksisitenin

arttığı bilinmektedir (188). Bizim çalışmamızda İO alanlarda ölüm oranının daha yüksek olması ülkemizde geri ödeme koşullarına bağlı olarak tedavinin erken dönemlerinde ilacı alamaması, İO alan hastalarımızın palyatif basamakta olması ve hastaların çoğunda ileri basamakta çoklu tedavi planına eklenmesi sebep olmuş olabilir.

İmmünoterapi monoterapi veya İO ve kt alan <65 yaş hastalarda SAKT sonrası 30 günlük ölüm oranı >65 yaş olanlara göre anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur (p=0,017). Literatürde son İO sonrası 30 günlük ölüm oranı analizi çalışmaları olmaması sebebiyle karşılaştırma yapılamamıştır. Bu literatüre yeni eklenen bir bulgudur. 65 yaşından büyük hastaların ek komorbid hastalık varlığı ve tedavi toksisitesinden etkileneceği düşünülerek tedaviye daha az dahil edilmesi ölüm oranlarının daha düşük olmasına neden olmuş olabilir.

Çalışmanın retrospektif olarak tek merkez Gazi Üniversite Hastanesi Medikal Onkoloji bölümünde yapılması, birden fazla kanser tipinin değerlendirilmesi, her evrede olan hastanın çalışmaya dahil edilmesi bu çalışmanın kısıtlayıcı nedenleri arasında bulunmaktadır. Diğer taraftan yaklaşık 2000 hastanın çalışmaya dahil edilmesi yanlılığı azaltmaktadır. Ek olarak ülkemizde yapılan SAKT sonrası 30 günlük ölüm oranıyla ilgili daha önce tek çalışma olması önemli avantajlarındandır. Dizdar ve arkadaşlarının ülkemizde yaptığı çalışmada tedavi basamaklarının ayrıntılı verilmemesi, hastaların aldığı sistemik tedavi tipine göre alt sınıf ayrıntılı analiz yapılmaması, tek bir ayda olan tedavi sonrası ölüm oranlarının incelenmesi ve ECOG PS  $\geq 3$  olarak

değerlendirilmesi çalışmamıza göre dezavantajları olarak görülmüştür. Çalışmamızda oral SAKT alan hastaların olmaması, kısıtlayıcı bir diğer nedendir. Ülkemizde İO 2022 yılında yalnızca 3 endikasyonda geri ödeme almıştır. Buna bağlı olarak İO ülkemizde çoğu zaman 2.basamak tedavi olarak veriliyor olup bazı durumlarda tedavi basamaklarında hastalar kendi ücretleriyle tedaviye başlamaktadır. Bu durumun İO sonrası 30 günlük ölüm oranlarıyla ilgili kısıtlayıcı bir sorun olarak görülmektedir. Daha fazla SAKT sonrası 30 günlük ölüm oranıyla ilgili çalışmaya ihtiyaç vardır. Sistemik anti kanser tedavi sonrası 30 günlük mortalite oranlarının incelenmesi ve risk faktörlerinin belirlenmesi için gelecekte daha fazla prospektif ve çok merkezli çalışmaya ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamızda SAKT sonrası 30 günlük mortalite oranı literatürdeki çalışmalar ile uyumlu olarak bulunmuştur. Sistemik antikanser tedavi sonrası ilk 30 günde ölüm oranının, onkoloji hastalarında sağlık kalitesinin bir göstergesi olup, merkezimizin dünya standartları ile benzer olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Çalışmamızda, palyatif tedavi alan hastalarda tedavi sonrası 30 günlük mortaliteye etkin bağımsız faktörler BKİ ve ECOG PS olarak bulunmuştur. Akciğer, meme ve GİS tümörleri olup SAKT alan hastalarda 30 günlük mortalite üzerine bağımsız risk faktörleri ECOG PS ve palyatif tedavi olarak bulunmuştur. Ek olarak GİS tümörlerinde SAKT sonrası 30 günlük mortaliteye bağımsız risk faktörleri olarak tedavi sırasında sigara aktif kullanma ve BKİ yüksekliği etkin bulunmuştur. Bulgularımız, özellikle belirli kanser tiplerinde ve immunoterapi sonrasında 30 günlük mortalite oranının yüksek olduğunu göstermektedir. Bu hasta grubunda, klinik yararı net olmayan tedaviler verilmeden önce tedavi karar verme sürecinin gözden geçirilmesi gereklidir. Ayrıca, hasta tiplerinin, hastalık evrelerinin ve tedavi basamaklarının homojen olduğu gruplarda sonuçlarımızın tekrar edilmesi gereklidir.

## 7. KAYNAKÇA

1. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends—An Update. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2016;25(1):16-27.
2. Masters GA, Temin S, Azzoli CG, Giaccone G, Baker S, Jr., Brahmer JR, et al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2015;33(30):3488-515.
3. Morgan G, Ward R, Barton M. The contribution of cytotoxic chemotherapy to 5-year survival in adult malignancies. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2004;16(8):549-60.
4. O'Brien MER, Borthwick A, Rigg A, Leary A, Assersohn L, Last K, et al. Mortality within 30 days of chemotherapy: a clinical governance benchmarking issue for oncology patients. *British Journal of Cancer*. 2006;95(12):1632-6.
5. Wallington M, Saxon EB, Bomb M, Smittenaar R, Wickenden M, McPhail S, et al. 30-day mortality after systemic anticancer treatment for breast and lung cancer in England: a population-based, observational study. *Lancet Oncol*. 2016;17(9):1203-16.
6. Khoja L, McGurk A, O'Hara C, Chow S, Hasan J. Mortality within 30 days following systemic anti-cancer therapy, a review of all cases over a 4 year period in a tertiary cancer centre. *Eur J Cancer*. 2015;51(2):233-40.
7. YOONG J, SEAH J-A, HAMILTON K, TEO LN, CHONG G. Mortality within 30 days of receiving systemic anti-cancer therapy at a regional oncology unit: What have we learned? *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*. 2012;8(4):325-9.
8. Yoong J, Seah JA, Hamilton K, Teo LN, Chong G. Mortality within 30 days of receiving systemic anti-cancer therapy at a regional oncology unit: what have we learned? *Asia Pac J Clin Oncol*. 2012;8(4):325-9.
9. Valent P, Bonnet D, De Maria R, Lapidot T, Copland M, Melo JV, et al. Cancer stem cell definitions and terminology: the devil is in the details. *Nature Reviews Cancer*. 2012;12(11):767-75.
10. Williams GH, Stoeber K. The cell cycle and cancer. *The Journal of Pathology*. 2012;226(2):352-64.

11. Zieske JD. Perpetuation of stem cells in the eye. *Eye*. 1994;8(2):163-9.
12. Loddo M, Kingsbury SR, Rashid M, Proctor I, Holt C, Young J, et al. Cell-cycle-phase progression analysis identifies unique phenotypes of major prognostic and predictive significance in breast cancer. *British Journal of Cancer*. 2009;100(6):959-70.
13. Zetterberg A, Larsson O. Kinetic analysis of regulatory events in G1 leading to proliferation or quiescence of Swiss 3T3 cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1985;82(16):5365-9.
14. Planas-Silva MD, Weinberg RA. The restriction point and control of cell proliferation. *Curr Opin Cell Biol*. 1997;9(6):768-72.
15. Bartek J, Lukas C, Lukas J. Checking on DNA damage in S phase. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2004;5(10):792-804.
16. Musacchio A, Salmon ED. The spindle-assembly checkpoint in space and time. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007;8(5):379-93.
17. Malumbres M, Barbacid M. Cell cycle, CDKs and cancer: a changing paradigm. *Nat Rev Cancer*. 2009;9(3):153-66.
18. Zhang J, Yang PL, Gray NS. Targeting cancer with small molecule kinase inhibitors. *Nat Rev Cancer*. 2009;9(1):28-39.
19. Freier K, Joos S, Flechtenmacher C, Devens F, Benner A, Bosch FX, et al. Tissue microarray analysis reveals site-specific prevalence of oncogene amplifications in head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Res*. 2003;63(6):1179-82.
20. Huang ZY, Baldwin RL, Hedrick NM, Gutmann DH. Astrocyte-specific expression of CDK4 is not sufficient for tumor formation, but cooperates with p53 heterozygosity to provide a growth advantage for astrocytes in vivo. *Oncogene*. 2002;21(9):1325-34.
21. Malumbres M, Barbacid M. To cycle or not to cycle: a critical decision in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2001;1(3):222-31.
22. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000;100(1):57-70.
23. Mattiuzzi C, Lippi G. Current Cancer Epidemiology. *J Epidemiol Glob Health*. 2019;9(4):217-22.
24. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories,

1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789-858.

25. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Travis RC, Alberg AJ, Barricarte A, et al. Sex hormones and risk of breast cancer in premenopausal women: a collaborative reanalysis of individual participant data from seven prospective studies. *Lancet Oncol*. 2013;14(10):1009-19.
26. Benz CC. Impact of aging on the biology of breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008;66(1):65-74.
27. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014;64(1):9-29.
28. McGuire A, Brown JA, Malone C, McLaughlin R, Kerin MJ. Effects of age on the detection and management of breast cancer. *Cancers (Basel)*. 2015;7(2):908-29.
29. Stat bite: Lifetime probability among females of dying of cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(11):818.
30. Shahbandi A, Nguyen HD, Jackson JG. TP53 Mutations and Outcomes in Breast Cancer: Reading beyond the Headlines. *Trends Cancer*. 2020;6(2):98-110.
31. Shiovitz S, Korde LA. Genetics of breast cancer: a topic in evolution. *Ann Oncol*. 2015;26(7):1291-9.
32. Corso G, Veronesi P, Sacchini V, Galimberti V. Prognosis and outcome in CDH1-mutant lobular breast cancer. *Eur J Cancer Prev*. 2018;27(3):237-8.
33. Corso G, Intra M, Trentin C, Veronesi P, Galimberti V. CDH1 germline mutations and hereditary lobular breast cancer. *Fam Cancer*. 2016;15(2):215-9.
34. Kechagioglou P, Papi RM, Provatopoulou X, Kalogera E, Papadimitriou E, Grigoropoulos P, et al. Tumor suppressor PTEN in breast cancer: heterozygosity, mutations and protein expression. *Anticancer Res*. 2014;34(3):1387-400.
35. Chen J, Lindblom A. Germline mutation screening of the STK11/LKB1 gene in familial breast cancer with LOH on 19p. *Clin Genet*. 2000;57(5):394-7.
36. Albrektsen G, Heuch I, Hansen S, Kvåle G. Breast cancer risk by age at birth, time since birth and time intervals between births: exploring interaction effects. *Br J Cancer*. 2005;92(1):167-75.

37. Schacht DV, Yamaguchi K, Lai J, Kulkarni K, Sennett CA, Abe H. Importance of a personal history of breast cancer as a risk factor for the development of subsequent breast cancer: results from screening breast MRI. *AJR Am J Roentgenol.* 2014;202(2):289-92.
38. Kim EY, Chang Y, Ahn J, Yun JS, Park YL, Park CH, et al. Mammographic breast density, its changes, and breast cancer risk in premenopausal and postmenopausal women. *Cancer.* 2020;126(21):4687-96.
39. Ng J, Shuryak I. Minimizing second cancer risk following radiotherapy: current perspectives. *Cancer Manag Res.* 2015;7:1-11.
40. Wang X, Hui TL, Wang MQ, Liu H, Li RY, Song ZC. Body Mass Index at Diagnosis as a Prognostic Factor for Early-Stage Invasive Breast Cancer after Surgical Resection. *Oncol Res Treat.* 2019;42(4):195-201.
41. Sun L, Zhu Y, Qian Q, Tang L. Body mass index and prognosis of breast cancer: An analysis by menstruation status when breast cancer diagnosis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(26):e11220.
42. James FR, Wootton S, Jackson A, Wiseman M, Copson ER, Cutress RI. Obesity in breast cancer--what is the risk factor? *Eur J Cancer.* 2015;51(6):705-20.
43. Zeinomar N, Knight JA, Genkinger JM, Phillips KA, Daly MB, Milne RL, et al. Alcohol consumption, cigarette smoking, and familial breast cancer risk: findings from the Prospective Family Study Cohort (ProF-SC). *Breast Cancer Res.* 2019;21(1):128.
44. Terry PD, Rohan TE. Cigarette smoking and the risk of breast cancer in women: a review of the literature. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002;11(10 Pt 1):953-71.
45. Łukasiewicz S, Czezelewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast Cancer-Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies-An Updated Review. *Cancers (Basel).* 2021;13(17).
46. Blot WJ. Invited commentary: more evidence of increased risks of cancer among alcohol drinkers. *Am J Epidemiol.* 1999;150(11):1138-40; discussion 41.
47. Xing EP, Yang GY, Wang LD, Shi ST, Yang CS. Loss of heterozygosity of the Rb gene correlates with pRb protein expression and associates with p53 alteration in human esophageal cancer. *Clin Cancer Res.* 1999;5(5):1231-40.
48. von Brevern MC, Hollstein MC, Cawley HM, De Benedetti VM, Bennett WP, Liang L, et al. Circulating anti-p53 antibodies in esophageal cancer

patients are found predominantly in individuals with p53 core domain mutations in their tumors. *Cancer Res.* 1996;56(21):4917-21.

49. Casson AG, Mukhopadhyay T, Cleary KR, Ro JY, Levin B, Roth JA. p53 gene mutations in Barrett's epithelium and esophageal cancer. *Cancer Res.* 1991;51(16):4495-9.
50. Cross AJ, Freedman ND, Ren J, Ward MH, Hollenbeck AR, Schatzkin A, et al. Meat consumption and risk of esophageal and gastric cancer in a large prospective study. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(3):432-42.
51. Cross AJ, Leitzmann MF, Gail MH, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Sinha R. A prospective study of red and processed meat intake in relation to cancer risk. *PLoS Med.* 2007;4(12):e325.
52. Ward MH, Cross AJ, Abnet CC, Sinha R, Markin RS, Weisenburger DD. Heme iron from meat and risk of adenocarcinoma of the esophagus and stomach. *Eur J Cancer Prev.* 2012;21(2):134-8.
53. Ward MH, Sinha R, Heineman EF, Rothman N, Markin R, Weisenburger DD, et al. Risk of adenocarcinoma of the stomach and esophagus with meat cooking method and doneness preference. *Int J Cancer.* 1997;71(1):14-9.
54. Kawaguchi H, Ohno S, Araki K, Miyazaki M, Saeki H, Watanabe M, et al. p53 polymorphism in human papillomavirus-associated esophageal cancer. *Cancer Res.* 2000;60(11):2753-5.
55. Zhang Y. Epidemiology of esophageal cancer. *World J Gastroenterol.* 2013;19(34):5598-606.
56. Cancer IAfRo. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*: IARC Lyon; 1994.
57. Sanduleanu S, Jonkers D, De Bruine A, Hameeteman W, Stockbrügger RW. Non-*Helicobacter pylori* bacterial flora during acid-suppressive therapy: differential findings in gastric juice and gastric mucosa. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15(3):379-88.
58. Koizumi Y, Tsubono Y, Nakaya N, Kuriyama S, Shibuya D, Matsuoka H, et al. Cigarette smoking and the risk of gastric cancer: a pooled analysis of two prospective studies in Japan. *Int J Cancer.* 2004;112(6):1049-55.
59. Chow WH, Blot WJ, Vaughan TL, Risch HA, Gammon MD, Stanford JL, et al. Body mass index and risk of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90(2):150-5.

60. Thompson DE, Mabuchi K, Ron E, Soda M, Tokunaga M, Ochikubo S, et al. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part II: Solid tumors, 1958-1987. *Radiat Res.* 1994;137(2 Suppl):S17-67.
61. Hsing AW, Hansson LE, McLaughlin JK, Nyren O, Blot WJ, Ekblom A, et al. Pernicious anemia and subsequent cancer. A population-based cohort study. *Cancer.* 1993;71(3):745-50.
62. Aird I, Bentall HH, Roberts JA. A relationship between cancer of stomach and the ABO blood groups. *Br Med J.* 1953;1(4814):799-801.
63. Stalnikowicz R, Benbassat J. Risk of gastric cancer after gastric surgery for benign disorders. *Arch Intern Med.* 1990;150(10):2022-6.
64. Levine PH, Stemmermann G, Lennette ET, Hildesheim A, Shibata D, Nomura A. Elevated antibody titers to Epstein-Barr virus prior to the diagnosis of Epstein-Barr-virus-associated gastric adenocarcinoma. *Int J Cancer.* 1995;60(5):642-4.
65. Uemura Y, Tokunaga M, Arikawa J, Yamamoto N, Hamasaki Y, Tanaka S, et al. A unique morphology of Epstein-Barr virus-related early gastric carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1994;3(7):607-11.
66. Shousha S, Luqmani YA. Epstein-Barr virus in gastric carcinoma and adjacent normal gastric and duodenal mucosa. *J Clin Pathol.* 1994;47(8):695-8.
67. Palli D, Galli M, Caporaso NE, Cipriani F, Decarli A, Saieva C, et al. Family history and risk of stomach cancer in Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1994;3(1):15-8.
68. Lissowska J, Groves FD, Sobin LH, Fraumeni JF, Jr., Nasierowska-Guttmejer A, Radziszewski J, et al. Family history and risk of stomach cancer in Warsaw, Poland. *Eur J Cancer Prev.* 1999;8(3):223-7.
69. Canavan C, Abrams KR, Mayberry J. Meta-analysis: colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23(8):1097-104.
70. Peters U, Askling J, Gridley G, Ekblom A, Linet M. Causes of death in patients with celiac disease in a population-based Swedish cohort. *Arch Intern Med.* 2003;163(13):1566-72.
71. Howdle PD, Jalal PK, Holmes GK, Houlston RS. Primary small-bowel malignancy in the UK and its association with coeliac disease. *Qjm.* 2003;96(5):345-53.

72. Catassi C, Fabiani E, Corrao G, Barbato M, De Renzo A, Carella AM, et al. Risk of non-Hodgkin lymphoma in celiac disease. *Jama*. 2002;287(11):1413-9.
73. Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med*. 2007;357(17):1731-43.
74. Bjork KJ, Davis CJ, Nagorney DM, Mucha P, Jr. Duodenal villous tumors. *Arch Surg*. 1990;125(8):961-5.
75. Gill SS, Heuman DM, Mihas AA. Small intestinal neoplasms. *J Clin Gastroenterol*. 2001;33(4):267-82.
76. Witteman BJ, Janssens AR, Griffioen G, Lamers CB. Villous tumours of the duodenum. An analysis of the literature with emphasis on malignant transformation. *Neth J Med*. 1993;42(1-2):5-11.
77. Hossain MS, Karuniawati H, Jairoun AA, Urbi Z, Ooi DJ, John A, et al. Colorectal Cancer: A Review of Carcinogenesis, Global Epidemiology, Current Challenges, Risk Factors, Preventive and Treatment Strategies. *Cancers*. 2022;14(7):1732.
78. Steele SR, Park GE, Johnson EK, Martin MJ, Stojadinovic A, Maykel J, et al. The impact of age on colorectal cancer incidence, treatment, and outcomes in an equal-access health care system. *Diseases of the colon & rectum*. 2014;57(3):303-10.
79. Johnson CM, Wei C, Ensor JE, Smolenski DJ, Amos CI, Levin B, et al. Meta-analyses of colorectal cancer risk factors. *Cancer causes & control*. 2013;24:1207-22.
80. Demb J, Earles A, Martínez ME, Bustamante R, Bryant AK, Murphy JD, et al. Risk factors for colorectal cancer significantly vary by anatomic site. *BMJ open gastroenterology*. 2019;6(1):e000313.
81. Larson E. Community factors in the development of antibiotic resistance. *Annu Rev Public Health*. 2007;28:435-47.
82. Driver JA, Gaziano JM, Gelber RP, Lee I-M, Buring JE, Kurth T. Development of a risk score for colorectal cancer in men. *The American journal of medicine*. 2007;120(3):257-63.
83. Lin T-C, Chien W-C, Hu J-M, Tzeng N-S, Chung C-H, Pu T-W, et al. Risk of colorectal cancer in patients with alcoholism: A nationwide, population-based nested case-control study. *PLoS One*. 2020;15(5):e0232740.
84. Aykan NF. Red meat and colorectal cancer. *Oncology reviews*. 2015;9(1).

85. Vrieling A, Bueno-de-Mesquita HB, Boshuizen HC, Michaud DS, Severinsen MT, Overvad K, et al. Cigarette smoking, environmental tobacco smoke exposure and pancreatic cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer*. 2010;126(10):2394-403.
86. Cokkinides V, Albano J, Samuels A, Ward M, Thum J. American cancer society: Cancer facts and figures. Atlanta: American Cancer Society. 2005;2017.
87. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(17):1625-38.
88. Appleby PN, Crowe FL, Bradbury KE, Travis RC, Key TJ. Mortality in vegetarians and comparable nonvegetarians in the United Kingdom. *The American journal of clinical nutrition*. 2016;103(1):218-30.
89. Batabyal P, Vander Hoorn S, Christophi C, Nikfarjam M. Association of diabetes mellitus and pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis of 88 studies. *Annals of surgical oncology*. 2014;21:2453-62.
90. Ekblom A, McLaughlin JK, Karlsson B-M, Nyrén O, Gridley G, Adami H-O, et al. Pancreatitis and pancreatic cancer: a population-based study. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 1994;86(8):625-7.
91. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Whitcomb DC. Risk factors for cancer in hereditary pancreatitis. *Medical Clinics of North America*. 2000;84(3):565-73.
92. Jacobs EJ, Chanock SJ, Fuchs CS, LaCroix A, McWilliams RR, Steplowski E, et al. Family history of cancer and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis from the Pancreatic Cancer Cohort Consortium (PanScan). *International journal of cancer*. 2010;127(6):1421-8.
93. Greer JB, Whitcomb DC, Brand RE. Genetic predisposition to pancreatic cancer: a brief review. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*. 2007;102(11):2564-9.
94. Slebos RJ, Hoppin JA, Tolbert PE, Holly EA, Brock JW, Zhang RH, et al. K-ras and p53 in pancreatic cancer: association with medical history, histopathology, and environmental exposures in a population-based study. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2000;9(11):1223-32.
95. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2011;53(3):1020.

96. Jewell J, Sheron N. Trends in European liver death rates: implications for alcohol policy. *Clinical medicine*. 2010;10(3):259.
97. Brechot C, Nalpas B, Feitelson MA. Interactions between alcohol and hepatitis viruses in the liver. *Clinics in laboratory medicine*. 1996;16(2):273-87.
98. Hassan MM, Hwang L-Y, Hatten CJ, Swaim M, Li D, Abbruzzese JL, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. *Hepatology*. 2002;36(5):1206-13.
99. Wang C, Wang X, Gong G, Ben Q, Qiu W, Chen Y, et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *International journal of cancer*. 2012;130(7):1639-48.
100. Larsson S, Wolk A. Overweight, obesity and risk of liver cancer: a meta-analysis of cohort studies. *British journal of cancer*. 2007;97(7):1005-8.
101. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J-F, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *New England journal of medicine*. 2008;359(4):378-90.
102. Liu Y, Wu F. Global burden of aflatoxin-induced hepatocellular carcinoma: a risk assessment. *Environmental health perspectives*. 2010;118(6):818-24.
103. Balogh J, Victor D, Asham EH, Burroughs SG, Boktour M, Saharia A, et al. Hepatocellular carcinoma: a review. *Journal of Hepatocellular Carcinoma*. 2016;3:41-53.
104. Marchand LL, Sivaraman L, Pierce L, Seifried A, Lum A, Wilkens LR, et al. Associations of CYP1A1, GSTM1, and CYP2E1 polymorphisms with lung cancer suggest cell type specificities to tobacco carcinogens. *Cancer research*. 1998;58(21):4858-63.
105. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *Bmj*. 2004;328(7455):1519.
106. Mayne ST, Buenconsejo J, Janerich DT. Previous lung disease and risk of lung cancer among men and women nonsmokers. *American journal of epidemiology*. 1999;149(1):13-20.
107. Aoki K. Excess incidence of lung cancer among pulmonary tuberculosis patients. *Japanese journal of clinical oncology*. 1993;23(4):205-20.
108. Malhotra J, Malvezzi M, Negri E, La Vecchia C, Boffetta P. Risk factors for lung cancer worldwide. *European Respiratory Journal*. 2016;48(3):889-902.

109. Frying H-t. VOLUME 95 Household Use of Solid Fuels and High-temperature Frying.
110. Coté ML, Liu M, Bonassi S, Neri M, Schwartz AG, Christiani DC, et al. Increased risk of lung cancer in individuals with a family history of the disease: a pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium. *European journal of cancer*. 2012;48(13):1957-68.
111. Aupérin A. Epidemiology of head and neck cancers: an update. *Current Opinion in Oncology*. 2020;32(3):178-86.
112. Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, Castellsague X, Chen C, Curado MP, et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(10):777-89.
113. de Sanjosé S, Serrano B, Tous S, Alejo M, Lloveras B, Quirós B, et al. Burden of Human Papillomavirus (HPV)-Related Cancers Attributable to HPVs 6/11/16/18/31/33/45/52 and 58. *JNCI Cancer Spectr*. 2018;2(4):pky045.
114. Ledford LR, Lockwood S, editors. *Scope and epidemiology of gynecologic cancers: an overview*. *Seminars in oncology nursing*; 2019: Elsevier.
115. Quinn BA, Deng X, Colton A, Bandyopadhyay D, Carter JS, Fields EC. Increasing age predicts poor cervical cancer prognosis with subsequent effect on treatment and overall survival. *Brachytherapy*. 2019;18(1):29-37.
116. Conroy MB, Sattelmair JR, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Lee I-M. Physical activity, adiposity, and risk of endometrial cancer. *Cancer Causes & Control*. 2009;20:1107-15.
117. Seo S-S, Oh HY, Kim MK, Lee DO, Chung YK, Kim J-Y, et al. Combined effect of secondhand smoking and alcohol drinking on risk of persistent human papillomavirus infection. *BioMed research international*. 2019;2019.
118. Parizi PK, Yarahmadi F, Tabar HM, Hosseini Z, Sarli A, Kia N, et al. MicroRNAs and target molecules in bladder cancer. *Medical Oncology*. 2020;37:1-33.
119. Xu WH, Xiang YB, Ruan ZX, Zheng W, Cheng JR, Dai Q, et al. Menstrual and reproductive factors and endometrial cancer risk: Results from a population-based case-control study in urban Shanghai. *International journal of cancer*. 2004;108(4):613-9.

120. Keyvani V, Kheradmand N, Navaei ZN, Mollazadeh S, Esmaeili S-A. Epidemiological trends and risk factors of gynecological cancers: an update. *Medical Oncology*. 2023;40(3):93.
121. Cole AJ, Dwight T, Gill AJ, Dickson K-A, Zhu Y, Clarkson A, et al. Assessing mutant p53 in primary high-grade serous ovarian cancer using immunohistochemistry and massively parallel sequencing. *Scientific reports*. 2016;6(1):26191.
122. Sayasneh A, Tsivos D, Crawford R. Endometriosis and ovarian cancer: a systematic review. *International Scholarly Research Notices*. 2011;2011.
123. Chow W-H, Devesa SS. Contemporary epidemiology of renal cell cancer. *The Cancer Journal*. 2008;14(5):288-301.
124. Hunt JD, Van der Hel OL, McMillan GP, Boffetta P, Brennan P. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. *International journal of cancer*. 2005;114(1):101-8.
125. Chow W-H, Gridley G, Fraumeni Jr JF, Järnholm B. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. *New England Journal of Medicine*. 2000;343(18):1305-11.
126. Miller LR, Soffer O, Nassar VH, Kutner MH. Acquired renal cystic disease in end-stage renal disease: an autopsy study of 155 cases. *American journal of nephrology*. 1989;9(4):322-8.
127. Kelsh MA, Alexander DD, Mink PJ, Mandel JH. Occupational trichloroethylene exposure and kidney cancer: a meta-analysis. *Epidemiology*. 2010:95-102.
128. Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. The epidemiology of renal cell carcinoma. *The Journal of urology*. 2006;176(6):2353-8.
129. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018;68(6):394-424.
130. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *Jama*. 2011;306(7):737-45.
131. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2019;69(1):7-34.
132. Zeegers M, Swaen G, Kant I, Goldbohm R, Van den Brandt P. Occupational risk factors for male bladder cancer: results from a population based case

cohort study in the Netherlands. *Occupational and environmental medicine*. 2001;58(9):590-6.

133. Mostafa MH, Sheweita S, O'Connor P. Relationship between schistosomiasis and bladder cancer. *Clinical microbiology reviews*. 1999;12(1):97-111.
134. Oh J, Landman J, Evers A, Yan Y, Kibel AS. Management of the postpubertal patient with cryptorchidism: an updated analysis. *J Urol*. 2002;167(3):1329-33.
135. Schnack TH, Poulsen G, Myrup C, Wohlfahrt J, Melbye M. Familial coaggregation of cryptorchidism, hypospadias, and testicular germ cell cancer: a nationwide cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(3):187-92.
136. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet*. 2007;370(9581):59-67.
137. Tan IB, Ang KK, Ching BC, Mohan C, Toh CK, Tan MH. Testicular microlithiasis predicts concurrent testicular germ cell tumors and intratubular germ cell neoplasia of unclassified type in adults: a meta-analysis and systematic review. *Cancer*. 2010;116(19):4520-32.
138. Hasle H, Mellempgaard A, Nielsen J, Hansen J. Cancer incidence in men with Klinefelter syndrome. *Br J Cancer*. 1995;71(2):416-20.
139. Hasle H, Jacobsen BB, Asschenfeldt P, Andersen K. Mediastinal germ cell tumour associated with Klinefelter syndrome. A report of case and review of the literature. *Eur J Pediatr*. 1992;151(10):735-9.
140. Dexeus FH, Logothetis CJ, Chong C, Sella A, Ogden S. Genetic abnormalities in men with germ cell tumors. *J Urol*. 1988;140(1):80-4.
141. Dieckmann KP, Rube C, Henke RP. Association of Down's syndrome and testicular cancer. *J Urol*. 1997;157(5):1701-4.
142. Wilson DM, Pitts WC, Hintz RL, Rosenfeld RG. Testicular tumors with Peutz-Jeghers syndrome. *Cancer*. 1986;57(11):2238-40.
143. Carney JA. Carney complex: the complex of myxomas, spotty pigmentation, endocrine overactivity, and schwannomas. *Semin Dermatol*. 1995;14(2):90-8.
144. Kolonel LN, Nomura AM, Cooney RV. Dietary fat and prostate cancer: current status. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91(5):414-28.

145. Young RH. Tumors of the prostate gland, seminal vesicles, male urethra, and penis: Amer Registry of Pathology; 2000.
146. Whittemore AS, Wu AH, Kolonel LN, John EM, Gallagher RP, Howe GR, et al. Family history and prostate cancer risk in black, white, and Asian men in the United States and Canada. *American journal of epidemiology*. 1995;141(8):732-40.
147. Yates JW, Chalmer B, McKegney FP. Evaluation of patients with advanced cancer using the Karnofsky performance status. *Cancer*. 1980;45(8):2220-4.
148. Evans C, Mccarthy M. Prognostic uncertainty in terminal care: can the Karnofsky index help? *The Lancet*. 1985;325(8439):1204-6.
149. Hensing T, Cella D, Yount S. The impact of ECOG performance status on quality of life symptoms in patients with advanced lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(16\_suppl):8099-.
150. Maltoni M, Caraceni A, Brunelli C, Broeckaert B, Christakis N, Eychmueller S, et al. Prognostic factors in advanced cancer patients: evidence-based clinical recommendations—a study by the Steering Committee of the European Association for Palliative Care. *Journal of clinical oncology*. 2005;23(25):6240-8.
151. Chow R, Chiu N, Bruera E, Krishnan M, Chiu L, Lam H, et al. Inter-rater reliability in performance status assessment among health care professionals: a systematic review. *Ann Palliat Med*. 2016;5(2):83-92.
152. Sargent DJ, Köhne CH, Sanoff HK, Bot BM, Seymour MT, De Gramont A, et al. Pooled safety and efficacy analysis examining the effect of performance status on outcomes in nine first-line treatment trials using individual data from patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(12):1948.
153. Su C, Zhou F, Shen J, Zhao J, O'Brien M. Treatment of elderly patients or patients who are performance status 2 (PS2) with advanced Non-Small Cell Lung Cancer without epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations and anaplastic lymphoma kinase (ALK) translocations—Still a daily challenge. *European Journal of Cancer*. 2017;83:266-78.
154. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American journal of clinical oncology*. 1982;5(6):649-56.
155. Bhosle J, Hall G. Principles of cancer treatment by chemotherapy. *Surgery (Oxford)*. 2009;27(4):173-7.

156. Corrie PG. Cytotoxic chemotherapy: clinical aspects. *Medicine*. 2008;36(1):24-8.
157. Espinosa E, Zamora P, Feliu J, González Barón M. Classification of anticancer drugs—a new system based on therapeutic targets. *Cancer Treatment Reviews*. 2003;29(6):515-23.
158. Caley A, Jones R. The principles of cancer treatment by chemotherapy. *Surgery (Oxford)*. 2012;30(4):186-90.
159. Carr C, Ng J, Wigmore T. The side effects of chemotherapeutic agents. *Current Anaesthesia & Critical Care*. 2008;19(2):70-9.
160. Kirkwood JM, Butterfield LH, Tarhini AA, Zarour H, Kalinski P, Ferrone S. Immunotherapy of cancer in 2012. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2012;62(5):309-35.
161. Swann JB, Smyth MJ. Immune surveillance of tumors. *J Clin Invest*. 2007;117(5):1137-46.
162. Darvin P, Toor SM, Sasidharan Nair V, Elkord E. Immune checkpoint inhibitors: recent progress and potential biomarkers. *Experimental & Molecular Medicine*. 2018;50(12):1-11.
163. Hodi FS, O'day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(8):711-23.
164. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(17):1627-39.
165. Naidoo J, Page DB, Li BT, Connell LC, Schindler K, Lacouture ME, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Annals of Oncology*. 2015;26(12):2375-91.
166. Zarbo A, Belum VR, Sibaud V, Oudard S, Postow MA, Hsieh JJ, et al. Immune-related alopecia (areata and universalis) in cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors. *British Journal of Dermatology*. 2017;176(6):1649-52.
167. Weber JS, Dummer R, de Pril V, Lebbé C, Hodi FS, Investigators ftM-. Patterns of onset and resolution of immune-related adverse events of special interest with ipilimumab. *Cancer*. 2013;119(9):1675-82.
168. Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of Immune-Related Adverse Events and Kinetics of Response With Ipilimumab. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(21):2691-7.

169. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Hatabu H, Ramaiya NH, Hodi FS. Incidence of Programmed Cell Death 1 Inhibitor–Related Pneumonitis in Patients With Advanced Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncology*. 2016;2(12):1607-16.
170. Suresh K, Naidoo J, Lin CT, Danoff S. Immune Checkpoint Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer: Benefits and Pulmonary Toxicities. *Chest*. 2018;154(6):1416-23.
171. Corsello SM, Barnabei A, Marchetti P, De Vecchis L, Salvatori R, Torino F. Endocrine Side Effects Induced by Immune Checkpoint Inhibitors. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(4):1361-75.
172. Izzedine H, Mateus C, Boutros C, Robert C, Rouvier P, Amoura Z, et al. Renal effects of immune checkpoint inhibitors. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2016;32(6):936-42.
173. Peter AB, Thomas LB, Christos D, Hein GG, Colin DJ, Michael GS, et al. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62(1):102.
174. Maur M, Tomasello C, Frassoldati A, Dieci MV, Barbieri E, Conte P. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome During Ipilimumab Therapy for Malignant Melanoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(6):e76-e8.
175. Akhtari M, Waller EK, Jaye DL, Lawson DH, Ibrahim R, Papadopoulos NE, et al. Neutropenia in a Patient Treated With Ipilimumab (anti–CTLA-4 Antibody). *Journal of Immunotherapy*. 2009;32(3):322-4.
176. Çalığışu Z. Kanserde immünoterapi yan etkileri ve yönetimi. 2019.
177. Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, Zhu X, Wu S. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *Jama*. 2008;300(19):2277-85.
178. Capdevila J, Elez E, Macarulla T, Ramos FJ, Ruiz-Echarri M, Tabernero J. Anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies in cancer treatment. *Cancer Treat Rev*. 2009;35(4):354-63.
179. De P, Hasmann M, Leyland-Jones B. Molecular determinants of trastuzumab efficacy: What is their clinical relevance? *Cancer Treat Rev*. 2013;39(8):925-34.
180. Maximiano S, Magalhães P, Guerreiro MP, Morgado M. Trastuzumab in the Treatment of Breast Cancer. *BioDrugs*. 2016;30(2):75-86.

181. Pescovitz MD. Rituximab, an anti-cd20 monoclonal antibody: history and mechanism of action. *American Journal of Transplantation*. 2006;6(5):859-66.
182. Schnipper LE, Smith TJ, Raghavan D, Blayney DW, Ganz PA, Mulvey TM, et al. American Society of Clinical Oncology identifies five key opportunities to improve care and reduce costs: the top five list for oncology. *J Clin Oncol*. 2012;30(14):1715-24.
183. Velikova G, Coens C, Efficace F, Greimel E, Groenvold M, Johnson C, et al. Health-related quality of life in EORTC clinical trials—30 years of progress from methodological developments to making a real impact on oncology practice. *European journal of cancer supplements*. 2012;10(1):141-9.
184. Jordan K, Aapro M, Kaasa S, Ripamonti CI, Scotté F, Strasser F, et al. European Society for Medical Oncology (ESMO) position paper on supportive and palliative care. *Annals of Oncology*. 2018;29(1):36-43.
185. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, et al. Early palliative care for patients with metastatic non–small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(8):733-42.
186. Pater JL, Loeb M. Nonanatomic prognostic factors in carcinoma of the lung. A multivariate analysis. *Cancer*. 1982;50(2):326-31.
187. Balic M, Hilbe W, Gusel S, Fiegl M, Ludwig H, Mayrbäurl B, et al. Prevalence of comorbidity in cancer patients scheduled for systemic anticancer treatment in Austria. *memo - Magazine of European Medical Oncology*. 2019;12(4):290-6.
188. Massarelli E, Andre F, Liu D, Lee J, Wolf M, Fandi A, et al. A retrospective analysis of the outcome of patients who have received two prior chemotherapy regimens including platinum and docetaxel for recurrent non-small-cell lung cancer. *Lung cancer*. 2003;39(1):55-61.
189. Jones GS, McKeever TM, Hubbard RB, Khakwani A, Baldwin DR. Factors influencing treatment selection and 30-day mortality after chemotherapy for people with small-cell lung cancer: An analysis of national audit data. *European Journal of Cancer*. 2018;103:176-83.
190. Wallington M, Saxon EB, Bomb M, Smittenaar R, Wickenden M, McPhail S, et al. 30-day mortality after systemic anticancer treatment for breast and lung cancer in England: a population-based, observational study. *The Lancet Oncology*. 2016;17(9):1203-16.

191. Haukland EC, von Plessen C, Nieder C, Vonen B. Adverse events in deceased hospitalised cancer patients as a measure of quality and safety in end-of-life cancer care. *BMC Palliative Care*. 2020;19(1):76.
192. Mayor S. UK audit shows need for greater caution with chemotherapy in very sick patients. *BMJ*. 2008;337:a2498.
193. Jacobus Adrianus B, Ronald Alphons D. 30-day mortality after the start of systemic anticancer therapy for lung cancer: is it really a useful performance indicator? *ERJ Open Research*. 2018;4(4):00030-2018.
194. Ohe Y, Yamamoto S, Suzuki K, Hojo F, Kakinuma R, Matsumoto T, et al. Risk factors of treatment-related death in chemotherapy and thoracic radiotherapy for lung cancer. *European Journal of Cancer*. 2001;37(1):54-63.
195. Verweij J, Smyth J. Early mortality rates: a tool for phase III trials or for changing standard practice? *European Journal of Cancer*. 2004;40(15):2190-1.
196. Gilbar PJ, McPherson I, Aisthorpe GG, Kondalsamy-Chennakes S. Systemic anticancer therapy in the last 30 days of life: Retrospective audit from an Australian Regional Cancer Centre. *J Oncol Pharm Pract*. 2019;25(3):599-606.
197. Zdenkowski N, Cavenagh J, Ku YC, Bisquera A, Bonaventura A. Administration of chemotherapy with palliative intent in the last 30 days of life: the balance between palliation and chemotherapy. *Intern Med J*. 2013;43(11):1191-8.
198. Dizdar O, Demir M, Bozbulut UB, Hayran M, Kars A. Cancer chemotherapy: incidence and predictors of 30-day mortality. *BMJ Support Palliat Care*. 2019.
199. Forde C, Scullin P, Edgar L, McAleer JJ, Coyle VM. Reviewing deaths within 30 days of systemic anti-cancer therapy: Driving quality in a regional chemotherapy service. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(8\_suppl):112-.
200. Ang E, Newton LV. Thirty-day mortality after systemic anticancer treatment as a real-world, quality-of-care indicator: the Northland experience. *Internal Medicine Journal*. 2018;48(4):403-8.
201. Burgers JA, Damhuis RA. 30-day mortality after the start of systemic anticancer therapy for lung cancer: is it really a useful performance indicator? *ERJ Open Res*. 2018;4(4).

202. Ray-Coquard I, Ghesquière H, Bachelot T, Borg C, Biron P, Sebban C, et al. Identification of patients at risk for early death after conventional chemotherapy in solid tumours and lymphomas. *British Journal of Cancer*. 2001;85(6):816-22.



## 8. ÖZET

**Amaç:** Sistemik anti kanser tedavisinden sonraki ilk 30 gündeki ölüm oranı, sistemik anti kanser tedavilerinin hastalara vereceği önlenebilir zararın yararlı bir göstergesi olabilir, ancak bu göstergeye ilişkin veriler sınırlıdır. Tedavi sonrası 30 gün ölüm gelişen hasta özelliklerinin belirlenmesi, hasta bakım kalitesinin artırılmasına katkı sağlayacak ve finansal toksisiteyi azaltacaktır. Biz de bu çalışmada, merkezimizde 2022 yılında intravenöz sistemik tedavi alan hastaları taramayı ve son tedavi dozu sonrası 30 günlük mortalite oranını belirlemeyi hedefledik.

**Gereç-Yöntem:** Merkezimizde 2022 yılında intravenöz sistemik anti kanser tedavisi alan tüm hastaların verisi retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların tanıları, hastalık evresi, kemoterapi rejimleri ve hastanın karakteristik özellikleri kayıt edilmiştir. 30 günlük mortalite, son kemoterapi dozunu aldıktan sonraki ilk 30 gün içinde ölüm olarak tanımlanmıştır.

**Bulgular:** Çalışmaya toplam 1937 hasta dâhil edilmiştir. Hastaların büyük bir çoğunluğunun gastrointestinal sistem kanserleri (n=595, %30,7), meme kanseri (N=369, %19) ve akciğer kanseri tanısı (n=357, %18,5) olduğu saptanmıştır. Hastaların son aldığı tedavilerde en sık tedavi kemoterapi (n=1514, %78,1), sonrasında sırasıyla kemoterapi-monoklonal antikor kombinasyonu (n=241, %12,4) ve immunoterapidir (n=91, %4,7). Tüm hasta grubunda, sistemik anti kanser tedavi sonrası 30 günlük mortalite oranı %7 (n=136) olarak saptanmıştır. Bu hastaların %38,9'unun gastrointestinal sistem

kanseri tanısı olduğu, %28,6 'sının ise akciğer kanseri tanısı olduğu belirlenmiştir. Kemoterapi alan (n=1514) hastanın 110' unda (%7,2) 30 gün içerisinde ölüm görölmüşken, immunoterapi alan (n=91) hastanın 13'ünde (% 14,2) 30 gün içerisinde ölüm saptanmıştır.

**Sonuç:** Bulgularımız, özellikle belirli kanser tiplerinde ve immunoterapi sonrasında 30 günlük mortalite oranının yüksek olduğunu göstermektedir. Bu hasta grubunda, klinik yararı net olmayan tedaviler verilmeden önce tedavi karar verme sürecinin gözden geçirilmesi gereklidir. Ayrıca, hasta tiplerinin, hastalık evrelerinin ve tedavi basamaklarının homojen olduğu gruplarda sonuçlarımızın tekrar edilmesi gereklidir.

**Anahtar Kelimeler:** kanser, kemoterapi, immunoterapi, mortalite, 30 günlük mortalite

## 9. ABSTRACT

**Aim:** The mortality rate within the first 30 days after systemic anti-cancer treatment may be a useful indicator of preventable harm caused by these treatments, but data on this indicator are limited. Identifying patient characteristics associated with death within 30 days after treatment may contribute to improving patient care quality and reducing financial toxicity. In this study, we aimed to screen patients who received intravenous systemic treatment at our center in 2022 and determine the 30-day mortality rate after the last treatment dose.

**Materials and Methods:** Data of all patients who received intravenous systemic anti-cancer treatment at our center in 2022 were retrospectively reviewed. Patients' diagnoses, disease stages, chemotherapy regimens, and patient characteristics were recorded. Thirty-day mortality was defined as death within the first 30 days after the patient received the last chemotherapy dose.

**Results:** A total of 1937 patients were included in the study. The majority of patients had gastrointestinal system cancer (n=595, 30.7%), breast cancer (n=369, 19%), or lung cancer (n=357, 18.5%). The most common treatment received by patients was chemotherapy (n=1514, 78.1%), followed by chemotherapy-monoclonal antibody combination therapy (n=241, 12.4%) and immunotherapy (n=91, 4.7%). The overall 30-day mortality rate after systemic anti-cancer treatment was 7% (n=136). Of the patients who died within 30 days, 38.9% had gastrointestinal system cancer and 28.6% had lung cancer. Of the patients who received chemotherapy (n=1514), 110 (7.2%) died within 30 days,

while 13 (14,2%) of the patients who received immunotherapy (n=91) died within 30 days.

**Conclusion:** Our findings indicate a high 30-day mortality rate, especially in certain types of cancer and after immunotherapy. In this patient group, the treatment decision-making process should be reviewed before administering treatments that have unclear clinical benefits. Additionally, our results need to be replicated in groups with homogeneous patient types, disease stages, and treatment steps.

**Keywords:** cancer, chemotherapy, immunotherapy, mortality, 30-day mortality.

## 10.ÖZGEÇMİŞ FORMU

### A. KİŞİSEL BİLGİLER

A.1.	Adı soyadı: Taha Enes Çetin
A.2.	Doğum tarihi ve yeri:
A.3.	Yabancı dil bilgisi: İngilizce
A.4.	Görev yeri: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları ABD
A.5.	İletişim bilgileri ( <i>e-posta adresi</i> ):

### B. EĞİTİM BİLGİLERİ

B.1.	Mezun olduğu üniversite / fakülteyi lütfen belirtiniz: Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
B.2.	Mezuniyet tarihini lütfen belirtiniz ( <i>yıl olarak</i> ): 2018
B.3.	Varsa, akademik ünvanları lütfen belirtiniz: Araştırma Görevlisi

### C. İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

C.1.	Bugüne kadar çalıştığı kurum / kuruluşları lütfen belirtiniz: Sivas Numune Hastanesi, Gazi Üniversitesi Sağlık, Araştırma ve Uygulama Hastanesi
------	---

### D. KLİNİK ARAŞTIRMALARLA İLGİLİ GENEL BİLGİLER

D.1.	İyi Klinik Uygulamalar (İKU) konusunda eğitim alınmışsa lütfen tarihi ve alınan kurum / kuruluşun adı ile belirtiniz:
D.2.	Varsa, araştırmacı olarak katılan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz: Could urinary kidney injury molecule-1 be a good marker in subclinical acute kidney injury in mild to moderate COVID-19 infection?

## **11. EKLER**

### **Ek 1. Etik Kurul Onayı**



