



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ONKOLOJİK KANSER HASTALARINDA YAŞAMIN SON DÖNEMİNDE
UYGULANAN KEMOTERAPİNİN SAĞKALIMA ETKİSİ

Dr. H. Atakan EROL

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

2018

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ONKOLOJİK KANSER HASTALARINDA YAŞAMIN SON DÖNEMİNDE
UYGULANAN KEMOTERAPİNİN MORTALİTEYE ETKİSİ

Dr. H. Atakan EROL

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ
Prof. Dr. Kazım UYGUN

KOÜ GOKAEK-2018/5.14 2018/113

2018

TEŐEKKÖR

2007 yılında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakóltesi'nde öğrenci olarak eğitimime başladığım günden bu güne kadar geçen sürede yanımda olan ve desteklerini hiç eksik etmeyen aileme; tanıştığım ilk günden beri desteğini benden hiçbir zaman esirgemeyen ve bu tezi hazırlarken de bu desteğini fazlasıyla bana hissettiren sevgili eşim Nida POLAT EROL'a sonsuz teşekkürlerimi dile getiriyor ve sevgilerimi gönderiyorum.

Bu tezin her aşamasında bana her zaman yardımcı olan, değerli görüş ve önerileriyle bana ışık tutan, ayrıca tecrübe ve bilgi birikimiyle bana destek olan değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Kazım UYGUN'a en samimi ve içten duygularıyla teşekkürlerimi sunuyorum.

Son olarak asistanlık sürecimde bana her türlü yardım ve ilgilerini eksik etmeyen KOÜ Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları ABD tüm hocalarıma, yandal uzmanlık asistanlığı yapan abi ve ablalarıma ve asistan arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi iletiyorum.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	iv
Tablolar Dizini.....	vi
Şekiller Dizini.....	vi
KISALTMALAR.....	vii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.KANSER.....	3
2.1.1.Kanser Tanımı, Önemi, Nedenleri.....	3
2.1.2.Kanser Epidemiyolojisi.....	3
2.1.2.1.Dünyada Kanser Epidemiyolojisi.....	3
2.1.2.2.Türkiye’de Kanser Epidemiyolojisi.....	6
2.1.3.Bazı Kanser Tipleri ve Özellikleri.....	8
2.1.3.1. Akciğer Kanseri.....	8
2.1.3.2. Meme Kanseri.....	9
2.1.3.3.Jinekolojik Kanserler.....	10
2.1.3.4. Gastrointestinal Kanserler.....	11
2.1.3.5. Ürogenital Kanserler.....	13
2.1.4.Kanser Tedavisi.....	16
2.1.4.1.Kemoterapi.....	16
2.1.4.2. Radyoterapi.....	18
2.1.4.3.Hormonal Tedavi.....	18
2.1.4.4.Biyolojik tedaviler.....	19
2.1.4.4.1. İmmünoterapi:.....	20
2.1.4.4.2.Kanser Büyüme Baskılayıcıları (İnhibitörleri):.....	20
2.1.4.5.Cerrahi Yöntemler:.....	21
2.1.5.Kanser Tedavisinde Sık Kullanılan Antineoplastik İlaçların Yan Etkileri.....	21
2.1.6.Kanser Kemoterapisinde Toksikite Değerlendirilmesi.....	22
2.1.7.Kanser Hastalarının Ölüm Nedenleri.....	25
2.1.8.Kanser Kaşeksisi.....	26
2.1.9.Kanser Hastalarında Yaşamın Son Döneminde Kemoterapi.....	27
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	30

3.1.Hasta Grubu ve Yöntem	30
3.2.İstatistiksel Yöntem	30
4.BULGULAR	31
5.TARTIŞMA.....	46
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	56
7.ÖZET	57
8.ABSTRACT	58
KAYNAKÇA	59



Tablolar Dizini

Tablo 1:Uluslararası Kanser Ajansı (IARC) 2018 Verilerine Göre Dünya’da En Sık Görülen Kanserler ve Ölüm Sayısı.....	4
Tablo 2:Uluslararası Kanser Ajansı (IARC) 2018 Verilerine Göre Dünya’da Erkeklerde En Sık Görülen Kanserler ve Ölüm Sayısı.....	5
Tablo 3:Uluslararası Kanser Ajansı (IARC) 2018 Verilerine Göre Dünya’da Kadınlarda En Sık Görülen Kanserler ve Ölüm Sayısı.....	6
Tablo 4:Uluslararası Kanser Ajansı (IARC) 2018 Verilerine Göre Türkiye’de En Sık Görülen Kanserler ve Ölüm Sayısı.....	7
Tablo 5:Uluslararası Kanser Ajansı (IARC) 2018 Verilerine Göre Türkiye’de Erkeklerde En Sık Görülen Kanserler ve Ölüm Sayısı	7
Tablo 6:Uluslararası Kanser Ajansı (IARC) 2018 Verilerine Göre Türkiye’de Kadınlarda En Sık Görülen Kanserler ve Ölüm Sayısı	8
Tablo 7:Yaşamın Sonunda Kemoterapi (Literatür Verileri).....	29
Tablo 8:Son Dönem KT Alan Hastaların Özelliklerinin Dünya Çapında İncelenmesi.....	29
Tablo 9:Hasta Özellikleri.....	32
Tablo 10:Son 30 Gün İçinde KT Alan Hastaların Sağkalımı (Grup 1).....	33
Tablo 11:Son 30 Gün İçinde KT Alan Hastaların Sağkalım İstatistikleri(Grup 1).....	34
Tablo 12: 30 Gün Öncesinde KT Alan Hastaların Sağkalımı(Grup 2)	35
Tablo 13: 30 Gün Öncesinde KT Alan Hastaların Sağkalım İstatistikleri (Grup 2)	36
Tablo 14: Son 30 Gün İçinde KT Alan (Grup 1) İle 30 Gün Öncesi KT Alanların (Grup 2) Hasta Özelliklerine Göre Karşılaştırılması.....	37
Tablo 15: Son KT ve Ölüm Tarihi Arasındaki Süre Açısından Sağkalım Karşılaştırması .	38

Şekiller Dizini

Şekil 1: ABD Kanser İstatistikleri Raporu Verileri (2017).....	4
Şekil 2: Son KT ve Ölüm Tarihi Arasındaki Süre Açısından Tanı Sonrası O.S ile Son KT Uygulaması Sonrası O.S Değerlendirilmesi.....	38
Şekil 3: Ölüm Sebebi - Son KT ve Ölüm Tarihi Arasındaki Süre Açısından Sağkalım Karşılaştırması(Tanı Sonrası O.S.).....	44
Şekil 4:Ölüm Sebebi - Son KT ve Ölüm Tarihi Arasındaki Süre Açısından Sağkalım Karşılaştırması(Son KT Uygulaması Sonrası O.S.)	45

KISALTMALAR

AB: Avrupa Birliği

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ALK: Anaplastik Lenfoma Kinaz

ASCO: *American Society of Clinical Oncology* (Amerikan Klinik Onkoloji Derneği)

BRCA: *Breast Cancer Susceptibility*(Meme Kanseri Duyarlılığı)

BT: Bilgisayarlı Tomografi

DES: Dietilstilbestrol

DNA: Deoksiribonükleikasit

EBV: Epstein-Barr Virüs

EGFR: *Epidermal growth factor receptor*(Epidermal büyüme faktörü reseptörü)

EKG:Elektrokardiyogram

ER: *Estrogen Receptor*(Östrojen reseptörü)

FDA: *The Food and Drug Administration*(Gıda ve İlaç İdaresi)

FGF: *Fibroblast büyüme faktörü*(Fibroblast büyüme faktörü)

FU: Fluorourasil

GİS: Gastrointestinal Sistem

GM-CSF: *Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (Granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör)

GnRH: *Gonadotropin-releasing hormone* (Gonadotropin salgılatıcı hormon)

HBV: Hepatit B Virüsü

HER2: *Human epidermal growth factor receptor 2* (İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2)

HPV: *Human Papilloma Virus* (İnsan Papilloma Virüs)

IARC: *The International Agency for Research on Cancer* (Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı)

İVÜ: İntravenöz Ürografi

KHAK: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri

KHDAK: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri

KRAS: *Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog* (Kirsten sıçan sarkoma viral onkogeni)

KT: Kemoterapi

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

O.S. : Ortanca Sağkalım

PDGF: *Platelet-derived growth factor* (Trombosit kaynaklı büyüme faktörü)

PET: Pozitron Emisyon Tomografi

PR: Progesteron Reseptörü

PSA: Prostat Spesifik Antijen

PTEN: *Phosphatase and tensin homolog* (Fosfataz ve tensin homoloğu)

RNA: Ribonükleik asit

ROS: *Reactive oxygen species* (Reaktif oksijen türleri)

SERM: Selektif Östrojen Reseptör Modulatorü

TKİ: Tirozin Kinaz İnhibitörü

VEGF: *Vascular endothelial growth factor* (Vasküler endotelyal büyüme faktörü)

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

VTE: Venöz Tromboemboli

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser, dünya genelinde giderek artan bir sağlık problemidir ve toplumlarda önemli bir sosyoekonomik yüke, bireylerde de maddi ve manevi kayıp ve zorluklara yol açmaktadır. Gelişmiş ülkelerde en sık görülen 3 kanser türü erkeklerde prostat, akciğer ve kolorektal kanserler olup kadınlarda ise meme, kolorektal ve akciğer kanserleridir. Gelişmekte olan ülkelerde ise erkeklerde sırasıyla akciğer, karaciğer ve mide kanseri iken, kadınlarda sırasıyla meme, serviks uteri ve akciğer kanseri en sık görülen 3 kanseri oluşturmaktadır (1).

Kemoterapi; kanser hücresi gibi hızlı çoğalan ve çoğalması engellenemeyen hücrelere karşı sitotoksik etkili biyolojik, sentetik ve hormonal ajanlar ile yapılan tedavinin genel adıdır. Kemoterapide asıl amaç normal hücrelere zarar vermeden tümör hücresinin büyümesini ve çoğalmasını durdurmaktır. Hasta için en uygun, en az toksik, kolay uygulanan ve en etkili tedavi seçeneğini saptamaktır. Tedavi yaklaşımlarının amacı erken evre hastalıkta nüks riskinin azaltılması, ileri evre hastalarda hastanın sağkalım süresinin uzatılması ve yaşam kalitesinin artırılmasıdır. Lokalize hastalıkta cerrahi tedaviye kemoterapi tedavisinin eklenmesi sağkalım oranını artırmakta olup, ilerlemiş hastalıkta sağkalımı az da olsa artırmakla beraber yaşam kalitesini de artırmaktadır. Yaşamın sonlarına doğru kemoterapi günümüzde sıklıkla tartışılan bir konudur, ancak literatür genellikle zayıftır. Çeşitli çalışmalar kanser hastalarının yaşamın sonlarına yakın tedavilerinin gittikçe daha agresif hale geldiğini bildirmiştir (2).

Amerikan Klinik Onkoloji Derneği'nin (ASCO) Sağlık Hizmeti Araştırma Komitesi'ne göre, sağkalımı iyileştirmese de metastatik kanserli hastalarda yaşam kalitesini arttırmaya yönelik tedavi önerilebilir. Literatürde raporlanan bazı çalışmalarda kanserli hastaların yaşamlarının son ayında uygulanan kemoterapi insidansı % 4,3 ile % 55,6 arasında değişmektedir. Hayatın sonuna yakın dönemdeki kemoterapi uygulamaları, kısa bir yaşam beklentisi olan hastaların tedavisine katkı sağlasa da, toksisite ile potansiyel klinik yarar arasındaki çok hassas bir dengeyi de göz önünde bulundurmaya gerektirmektedir. Bu nedenle kemoterapiye bağlı yan etkiler yakından izlenmelidir (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9) (10).

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji bölümüne başvuran kanser hastalarında yaşamlarının son dönemlerinde uygulanan kemoterapinin sağkalıma etkisi;

ölmeden son 30 gün içinde kemoterapi uygulanan hastalar ile ölmeden 30 gün öncesi kemoterapi uygulanan hastaların yaş, cinsiyet, tümör tipi, evresi, vücut kitle indeksi , son kemoterapinin monoterapi veya kombine tedavi olması, kaçınıcı seri kemoterapi tedavisi sonrası ölümün gerçekleştiği ve ölüm nedenine göre karşılaştırılmasını amaçladık.



2.GENEL BİLGİLER

2.1.KANSER

2.1.1.Kanser Tanımı, Önemi, Nedenleri

Kanser, hücrelerin mutasyona uğrayıp kontrolsüz çoğalarak meydana getirdikleri malign hastalıklar grubunun genel adıdır. Karsinogenezde temel mekanizma; kontrolsüz hücre çoğalması ve aynı zamanda apoptozisin baskılanmasıdır. Kanser oluşumunun nedenleri multifaktöryeldir ve çoğu kanserin ortaya çıkışında çevresel faktörlerin rolü olduğu düşünülmektedir. Kanserlerin yarısından çoğu önlenebilir nedenlerden oluşmaktadır. Bunlar arasında en önemlileri sigara kullanımı ve obezitedir (11). ABD’de kanser ölümlerinin en az %30’unun direk tütüne bağlı olduğu tahmin edilmektedir. 2013 yılındaki verilere göre ABD’de kanser ölümlerinin 174.100’ü tütün kullanımıyla ilişkilidir. Tütün kullanımı ile 15 kanser arasında ilişki açıkça gösterilmiştir. En çarpıcı bağlantı akciğer kanseri ile olan ilişkidir; akciğer kanserlerinin %90’ından fazlası sigara kullanan kişilerde görülmektedir. Diğer önlenebilir risk faktörleri arasında ise iyonize radyasyon, ultraviyole ışınlar, hava kirliliği, kimyasal karsinojenler, beslenme faktörleri, alkol, virüsler ve genetik faktörler bulunmaktadır.

2.1.2.Kanser Epidemiyolojisi

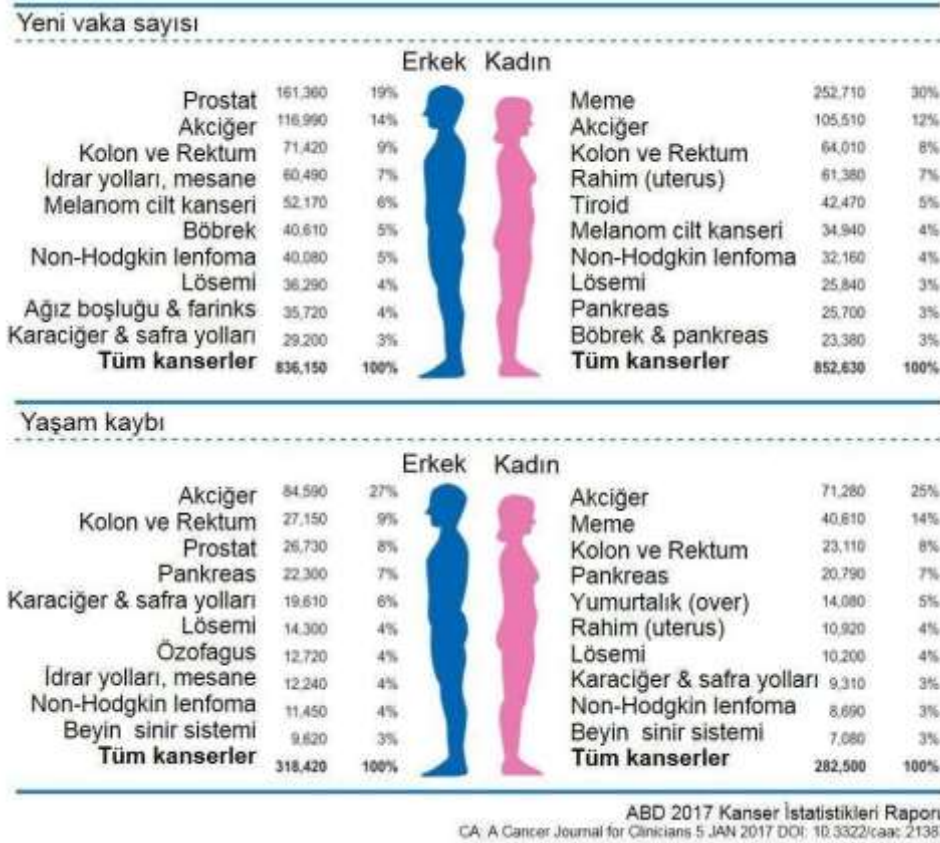
Birçok gelişmiş ülkede kanser en sık ölüm nedenleri arasında, kalp damar hastalıklarından sonra ikinci sırayı almaktadır. Ülkemizde de 1970’li yıllarda sebebi bilinen ölümler arasında 4. sırada yer alan kanser, son yıllarda kardiyovasküler sistem hastalıklarından sonra 2.sıraya yükselmiştir. Kanser, tüm ölümlerin %15’ini oluşturmaktadır. 2012 yılı içinde tanı konulmuş yeni kanser vakalarının %57’si (8 milyon), kanser ölümlerinin %65’i (5,3 milyon) ve 5 yıl içinde tanı konan kanserlerin %48’i (15,6 milyon) az gelişmiş bölgelerde yaşanmaktadır. Az gelişmiş ülkelere erken tanı alamayan kanser ölümleri oransal olarak yüksek ve 5 yıllık yaşam oranları gelişmiş ülkelere göre düşüktür. Yaşa göre standardize edilmiş kanser insidanslarına bakıldığında erkeklerdeki kanser insidansının kadınlara göre %25 daha fazla olduğunu görülmektedir (12).

2.1.2.1.Dünyada Kanser Epidemiyolojisi

2017 ABD Kanser İstatistikleri raporuna göre, tüm kanserlerden yaşam kaybı oranı son 25 yılda % 25 azalmıştır. 2017 yılında ABD genelinde yeni tanı konan kanser sayısının 1.688.780 olacağı ve bunun da günde 4600’den fazla kanser teşhisine denk geleceği tahmin

edilmektedir. 2035 yılında kansere bağlı ölümlerin 14.6 milyona ulaşması beklenmektedir (11) (13).

Şekil 1: ABD Kanser İstatistikleri Raporu Verileri (2017)



2018 IARC verilerine göre dünyada toplam 18 milyon 100 bin kişiye kanser teşhisi konulacağı, 9 milyon 600 bin kişinin ise kanserden öleceği tahmin edilmektedir. Bu durum kanser nedeniyle ölümlerin 2012'den bu yana arttığını göstermektedir. 2012'de 8 milyon 200 bin kişi kanserden ölürken, 2018 verilerinde ise bu sayı 9 milyon 600 bine olarak gözle çarpılmaktadır. Ayrıca 2018 senesinde erkeklerde 8'de 1 kadınlarda ise 11'de 1 ölüm sebebinin kanser olacağı tahmin edilmektedir. Dünya genelinde kanser nedeniyle yaşanacak ölümlerin yarısından fazlası Asya'da gerçekleşmesi beklenmektedir. Avrupa % 23,4 oranında görülürken ve %20,3 oranında ise kansere bağlı ölüm gerçekleşmektedir. Kanser vakalarının % 21'i ile kanserden ölümlerin yüzde 14,4'ü ise ABD'de yaşanmaktadır.

Tablo 1: Uluslararası Kanser Ajansı (IARC) 2018 Verilerine Göre Dünya'da En Sık Görülen Kanserler ve Ölüm Sayısı

Kanser Türü	Vaka Sayısı	Ölüm Sayısı
Akciğer	2 093 876	1 761 007
Meme	2 088 849	626 679
Kolorektal	1 849 518	880 792
Prostat	1 276 106	358 989
Mide	1 033 701	782 685
Karaciğer	841 080	781 631
Özofagus	572 034	508 585
Serviks	569 847	311 365
Tiroid	567 233	41 071
Mesane	549 393	199 922

Tablo 2:Uluslararası Kanser Ajansı (IARC) 2018 Verilerine Göre Dünya’da Erkeklerde En Sık Görülen Kanserler ve Ölüm Sayısı

Kanser Türü	Vaka Sayısı	Ölüm Sayısı
Akciğer	1 368 524	1 184 947
Prostat	1 276 106	358 989
Kolorektal	1 026 215	484 224
Mide	683 754	513 555
Karaciğer	596 574	548 375
Mesane	424 082	148 270
Özofagus	399 699	357 190
Non-Hodgkin lenfoma	284 713	145 969
Böbrek	254 507	113 822
Lösemi	249 454	179 518

Tablo 3:Uluslararası Kanser Ajansı (IARC) 2018 Verilerine Göre Dünya’da Kadınlarda En Sık Görülen Kanserler ve Ölüm Sayısı

Kanser Türü	Vaka Sayısı	Ölüm Sayısı
Meme	2 088 849	626 679
Kolorektal	823 303	396 568
Akciğer	725 352	576 060
Serviks	569 847	311 365
Tiroid	436 344	25 514
Endometrium	382 069	89 929
Mide	349 947	269 130
Over	295 414	184 799
Karaciğer	244 506	233 256
Non-Hodgkin lenfoma	224 877	102 755

2.1.2.2. Türkiye’de Kanser Epidemiyolojisi

Kanser, Türkiye’de en önemli sağlık sorunlarından biridir. En son istatistiklere göre ülkemizde bir yıl içinde 96.200 erkek ve 67.200 kadının kanser teşhisi aldığı tahmin edilmektedir. Bu son kayıtlara göre bir günde yaklaşık 450 kişinin kanser teşhisi aldığı görülmektedir. 2008 yılında her 100 bin erkeğin 280’ine kanser teşhisi konulurken 2012 yılında bu rakam 277’dir. Kadınlarda ise 2008 yılında her 100 bin kadının 172’sine kanser teşhisi konulurken, 2012 yılında bu rakam 188’dir. Türkiye kanser insidansı, dünya ortalamasının üzerinde seyrederken, Avrupa Birliği ülkeleri ve Amerika gibi gelişmiş ülkelere oranla kanser açısından hem kadınlarda hem de erkeklerde daha düşük bir hızda olduğu görülmektedir. Ülkemizde görülen ilk 5 kanser türünün dünyadaki ve diğer gelişmiş ülkelerle benzerlikler gösterdiği görülmektedir (14) (15). Erkeklerde en sık görülen kanserler akciğer ve prostattır. Kadınlarda ise meme, tiroid ve kolorektal kanser şeklindedir (14) (15). 2018 IARC verilerine göre Türkiye’deki kanser türleri ve ölüm sayısı istatistikleri aşağıdaki tablolarda da sunulmuştur.

Tablo 4:Uluslararası Kansere Ajansı (IARC) 2018 Verilerine Göre Türkiye’de En Sık Görülen Kansere Türleri ve Ölüm Sayısı

Kansere Türü	Vaka Sayısı	Ölüm Sayısı
Akciğer	34 703	33 683
Meme	22 345	5 452
Kolorektal	20 031	10 033
Prostat	17 332	5 165
Tiroid	13 033	742
Mide	11 934	10 006
Mesane	11 235	4 222
Pankreas	6 473	6 416
Lösemi	6 029	4 681
Beyin	5 909	5 084

Tablo 5:Uluslararası Kansere Ajansı (IARC) 2018 Verilerine Göre Türkiye’de Erkeklerde En Sık Görülen Kansere Türleri ve Ölüm Sayısı

Kansere Türü	Vaka Sayısı	Ölüm Sayısı
Akciğer	29 405	28 525
Prostat	17 332	5 165
Kolorektal	11 548	5 571
Mesane	9 578	3 532
Mide	7 414	6 376
Pankreas	3 633	3 622
Larenks	3 532	1 660
Lösemi	3 385	2 676
Beyin	3 181	2 837
Non-Hodgkin lenfoma	3 100	1 614

Tablo 6:Uluslararası Kanser Ajansı (IARC) 2018 Verilerine Göre Türkiye’de Kadınlarda En Sık Görülen Kanserler ve Ölüm Sayısı

Kanser Türü	Vaka Sayısı	Ölüm Sayısı
Meme	22 345	5 452
Tiroid	10 563	548
Kolorektal	8 483	4 462
Endometrium	5 463	1 051
Akciğer	5 298	5 158
Mide	4 520	3 630
Over	3 729	2 191
Pankreas	2 840	2 794
Beyin	2 728	2 247
Lösemi	2 644	2 005

2.1.3.Bazı Kanser Tipleri ve Özellikleri

2.1.3.1. Akciğer Kanseri

Akciğer kanseri, tüm kanserlerin % 12-16’sını oluşturur. Akciğer kanseri insidansı yaşla birlikte artmakta, 60’lı ve 70’li yaşlarda pik yapmaktadır. 25 yaş altında insidansı düşük iken 45 yaşından sonra yükselmektedir. Dünya genelinde akciğer kanseri insidansı her yıl %0,5 artmaktadır. Erkeklerde akciğer kanseri insidansı Türkiye’de yaklaşık 69/100.000 olup dünya ortalaması 30-35/100.000, Avrupa Birliği ortalaması ise 48/100.000’dir. Sigara içimi ve pasif sigara maruziyeti, hava kirliliği, genetik faktörler, mesleki nedenler, cinsiyet, diyet, kronik akciğer hastalıkları ve radyoterapi başlıca risk faktörlerindedir (16).

Akciğer kanseri, küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olarak ana iki tipe ayrılır. KHDAK’nin adeno, skuamöz ve büyük hücreli gibi subtipleri mevcuttur. Bu iki kategorinin ayrılması tedavinin seçilmesi ve prognozun belirlenmesi için gereklidir (17). Akciğer kanseri tanısının konmasına yönelik olarak öncelikli olarak iyi bir anamnez alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır. Radyolojik görüntüleme posteroanterior akciğer grafisi, bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans görüntüleme ve PET görüntülemeden yararlanır. Doku ve hücre örnekleme kapsamında ise balgam sitolojisi, bronkoskopi, torasentez ve plevral biyopsiler, transtorakal biyopsiler, cerrahi işlemler (torakoskopi, mediastinoskopi, torakotomi) uygulanabilir (16).

Akciğer kanseri tedavi edilmediği takdirde hastaların çoğu 3 yıl içinde kaybedilir. Küçük hücreli akciğer kanserinde sınırlı hastalıkta tedavisiz ortalama yaşam 12 hafta, yaygın hastalıkta 5 haftadır. Yıllardır yapılan araştırmalara rağmen akciğer kanserli olguların 5 yıllık sağkalım oranlarının %14 düzeyindedir. Bununla birlikte erken evrelerde cerrahi tedavi ile uzun süreli sağkalım ve semptomatik iyileşme sağlanabilir. Ancak erken evre (Evre I-II) oranı %34 iken, geri kalan %66 olgu evre III ve IV'tür (16) (18). Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (KHDAK) kombine kemoterapi, destek tedavi ya da tek ajan kemoterapiye kıyasla yaşam süresini uzatmaktadır. İleri evre KHDAK hastalarında sürücü mutasyon (EGFR, ALK, ROS1) olmayanlarda tedavinin esasını platin bazlı kombinasyon kemoterapisi oluşturur. Sürücü mutasyonu negatif olan ve performans durumu kötü olan hastalara (performans skoru 3 veya 4) genellikle sadece destek tedavi önerilir. Yapılan bir meta analizde KHDAK'da mutasyon ve alt tipten bağımsız olarak kemoterapi verilmesi, en iyi destek tedavisiyle kıyaslandığında daha iyi sağkalım elde edilmiştir (19). EGFR mutant metastatik KHDAK olan hastalar ile yapılan bir çalışmada ise erlotinib alan hastalar kemoterapi alanlar ile karşılaştırıldığında 8,5 ay hastaliksız sağkalım avantajı elde edilmiştir (20). Krizotinib; çok hedefli küçük moleküllü TKİ olup ALK ve ROS1 inhibisyonu yapar. Daha önce kemoterapi almamış ileri evre ALK mutasyonu olan KHDAK hastalarda kemoterapi ile karşılaştırıldığında 3,9 ay hastaliksız sağkalım avantajı sağlamıştır (21).

2.1.3.2. Meme Kanseri

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser tipidir. Kadınlardaki kanserlerin tümünün %33'ünden ve kanserle ilişkili ölümlerin %20'sinden sorumludur. Kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonra 2. sırada gelmektedir (22). Meme kanseri patogenezinin, memenin östrojen ve progesterona maruz kalması ile ilişkili olduğu varsayılmaktadır. Sorumlu genler; 17.kromozomda BRCA-1 ve p53 genleri ile 13.kromozomdaki BRCA-2 genidir (23).

Meme kanseri gelişiminde etkili olan risk faktörlerini şu şekilde kategorize etmek mümkündür:

1. Demografik özellikler (cinsiyet, yaş, ırk/etnisite gibi)
2. Reprodüktif öykü (menarş yaşı, doğum yapma ve sayısı, ilk hamilelik yaşı, menapoz yaşı, laktasyon, infertilite, düşük öyküsü)

3. Ailesel/genetik faktörler (aile öyküsü, bilinen veya şüpheli edilen BRCA1/2, p53, PTEN veya meme kanseri riski ile ilişkili diğer gen mutasyonları)
4. Çevresel faktörler (30 yaşından önce toraks bölgesine radyoterapi, hormon replasman tedavisi, alkol kullanımı, sosyoekonomik düzey vb.)
5. Diğer faktörler (Kişisel meme kanseri öyküsü, atipik hiperplazi veya lobüler karsinoma in situ, dens meme yapısı, vücut kitle indeksi) (24).

Tedavi edilen meme kanserinde 5 yıllık sürvi Evre 0- I'de %100'e yakın, evre II'de %93, evre III'te %72, evre IV'te ise %22 civarındadır. Meme kanseri için rölatif 5 yıllık sağkalım oranları %88 olarak bildirilmiştir (25). Türkiye'de ise Ulusal Kanser Kayıt Programı'nda 11.386 hasta üzerinden yapılan değerlendirmede %86 olarak saptanmıştır. Metastatik meme kanseri için ortalama sağkalım 18 ila 24 ay olmakla birlikte bu durum tümörün alt tipine, metastatik tutulum bölgesine ve hastalık yüküne bağlıdır. Bazı hastalarda uzun süreli sağkalım görülebilir. Metastatik meme kanserli hastalarda; taksanlar, aromataz inhibitörleri ve trastuzumab ajanların kullanılması ile ortalama yaşam süreleri uzamıştır. Metastatik meme kanserli hastalarda tedavi yaklaşımı, hormon reseptörü (östrojen reseptörü (ER) ve/veya progesteron reseptörü (PR)) pozitif olup olmadığına ve insan epidermal büyüme faktörü 2 (HER2) aşırı salınımı olup olmadığına göre değerlendirilir (26).

2.1.3.3.Jinekolojik Kanserler

Jinekolojik kanserler; ovaryan, servikal, endometriyal, vulvar kanserler olup kadınlardaki yıllık 5,1 milyon yeni kanser vakalarının yaklaşık %19'unu oluşturmaktadır. Kanserden ölümlerin 2,9 milyonunu ve 5 yıllık kanser prevalansının da 13 milyonuna denk gelmektedir (27).

Ülkemizde jinekolojik kanserlerin görülüş sıklığına bakıldığında en sık endometrium kanseri görülmekte olup bunu over kanseri ve serviks kanseri izlemektedir (28). Endometrium kanseri tüm kadınlarda görülen genitoüriner sistem kanserlerinin %45'ini oluşturur. Kadınlarda görülen tüm kanserler arasındaki oranı ise %11'dir (29). Tedavisinde cerrahi, radyoterapi ve daha az sıklıkla kemoterapi uygulanmaktadır (30). Metastatik endometrial kanser tanısı konulan hastalara (cerrahi sitoreduksiyon için uygunsa) sitoreduksiyon sonrası platin bazlı kemoterapi önerilmektedir. Cerrahiye aday olmayan hastalarda ise prognoz kötüdür. 5 yıllık sağkalım %20 civarındadır (31).

Over kanseri tüm jinekolojik kanserler içerisinde ölüm oranı en yüksek olanıdır. Tedavide cerrahi ilk seçenektir. Tümör tek overde ve kapsül dışına da taşmamışsa cerrahi tedavi tek başına yeterlidir. Ameliyat sadece tedavi için değil hastalığı evrelendirmek için de yapılır, tedaviyi yönlendirir. Büyük kitle ve yaygın karın içi tümör durumlarında tümörün olabildiğince çıkarılması gerekir. Kemoterapiye en iyi yanıt en az tümör kitlesi ile alınır. Over kanseri kemoterapatlara çok duyarlı olmasına karşın, öldürücülüğü en yüksek jinekolojik kanserdir (yaklaşık %50).

Serviks kanseri, gelişmekte olan ülkelerde görülme sıklığı açısından ilk sıradaki jinekolojik kanserdir. Servikal kanser için birçok risk faktörü vardır; ilk cinsel ilişki yaşının küçük olması (< 16 yaş), çoklu cinsel eş, sigara, ırk, yüksek parite ve düşük sosyoekonomik düzeyidir (32). Bu hastalığın oluşumunda virüslerin rolü olabileceğine dair kanıtlar da bulunmaktadır. Tümörlü dokuda herpes simpleks tip 2 ve papiloma virüs parçalarına rastlanmıştır. Papsmear üreme çağında tüm kadınlarda, önce 1 yıl ara ile 2 kez yapılarak normal bulgular varsa her 3 yılda bir tekrarlanarak erken tanı ve tedaviye anlamlı katkıda bulunur. İn situ tümörlerde tedavi cerrahidir. İnvaziv kanserlerde radyoterapi ve cerrahi erken dönemlerde uygun olabilir. Lokal ileri hastalıkta kombine radyoterapi ve kemoterapi uygulamak gerekir. Lokal tedavilere aday olamayan metastatik serviks kanseri olan hastalara kemoterapi önerilir. Bu hastalarda birinci basamak kemoterapiye bevacizumab eklenmesinin genel sağkalımı iyileştirdiği gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada metastatik serviks kanserli hastalarda kemoterapiye bevacizumab eklenmesi ortalama hastaliksız sağkalımı 6 aydan 8 aya, ortalama genel sağkalımı 13,3 aydan 17 aya çıkarmıştır (33).

2.1.3.4. Gastrointestinal Kanserler

Kolorektal kanserler erkekler arasında en sık görülen 3. kanser, kadınlar arasında en sık görülen 2. kanser tipidir. Kanserden ölüm nedenleri arasında 4. sırada yer almaktadır (34). Kolorektal kanser risk faktörleri değiştirilemeyen ve değiştirilebilen faktörler olarak iki grupta incelenmektedir. Değiştirilemeyen risk faktörleri; yaş, cinsiyet, genetik, ülseratif kolit gibi kronik kolon hastalıkları iken, değiştirilebilen risk faktörleri ise; sigara, alkol, obezite ve dengesiz beslenme, kırmızı et ve/veya işlenmiş et ürünlerini fazla tüketme, sedanter yaşam gibi faktörlerdir (11). Kolorektal kanser tanısında ilk yapılması gereken rektal muayene ve gaitada gizli kan değerlendirilmesidir. Tanıda altın standart kolonoskopi, rektoskopi, rektosigmoidoskopi incelemeleridir. Erken teşhis, cerrahi

gelişmeler, adjuvan kemoterapi uygulanması, metastatik kolon kanserli hastalarda başta hedefe yönelik ajanlar olmak üzere yeni ilaç kombinasyonlarının kullanılması ile kolon kanseri ölüm oranlarında düşme sağlandığı gözlemlenmektedir (35). Kolon kanseri adjuvan tedavisinde 5-fluorourasil /lokovorin kombinasyonu altın standarttır (36). Son yıllarda infüzyonel 5-FU tedavisine, oksaliplatin, kapasitabin gibi ajanların eklenmesiyle adjuvan tedavi sonrası hastaliksız sağkalımda; irinotekan, oksaliplatin, kapasitabin, bevacizumab, cetuximab, panitumumab gibi ajanların tedaviye eklenmesiyle de metastatik kolon kanserli hastaların progresyonsuz ve genel sağkalımında anlamlı düzelme sağlanmıştır (37). Rezeke edilemeyen metastatik kolorektal kanserli hastalarda destek tedavisi ile ortalama sağkalım 6 ay iken, oksaliplatin ve irinotekan içeren kemoterapi rejimleri ile ortalama sağkalım süreleri 2 yılı geçmektedir (38). Bevacizumab ile yapılan bir çalışmada, FU ve lökoverine bevacizumab eklenmesi tümör cevabını %35'ten %44'e çıkarmakta, progresyona kadar geçen süre 6 aydan 11 aya çıkmakta ve ortalama genel sağkalım 16 aydan 20 aya yükselmektedir (39). CRYSTAL çalışmasında, rezeke edilemeyen metastatik kolorektal mutant tip KRAS olan hastalarda ilk basamak FU ve irinotekan(FOLFİRİ) rejimine cetuximab eklenmesi ortalama hastaliksız sağkalımı 8,4 aydan 9,9 aya, ortalama genel sağkalımı 20 aydan 23,5 aya çıkartmıştır. Ayrıca hastaların metastazektomi şansları artmıştır (40). PRIME çalışmasında ise, FU ve oksaliplatin (FOLFOX) rejimine panitumumab eklenmesi ortalama hastaliksız sağkalımı 8 aydan 9,6 aya ve 55 haftalık takipte ortalama genel sağkalım 20 aydan 24 aya çıktığı görülmüştür (41).

Mide karsinomu, dünya çapında en sık tanı konulan dördüncü ve kansere bağlı ölümlerin ise en sık ikinci nedenidir (42). Tüm gastrointestinal kanserler arasında en sık görülenlerden biri olup, oldukça kötü bir prognoza sahiptir. Etiyolojisinde enfeksiyöz ajanların (*Helicobacter pylori*- *H. pylori*) rol oynadığı birkaç malign hastalıktan biridir. Ayrıca mide ülser operasyonları sonrası anastomoz yerlerinden kaynaklanan maligniteler etiyojide sorumlu tutulmaktadır. Mide kanserinde birçok risk faktörü mevcuttur. EBV enfeksiyonu, sigara, alkol kullanımı, tuzlu ve turşu türünde besinler, ızgara ve kızarmış yiyecekler, konserve yiyecekler suçlanmaktadır. Patogeneizde; çevresel faktör (*H. pylori*), genetik yatkınlık ve diğer faktörler rol oynar (43). Gen ekspresyon çalışmalarına göre, 2 farklı moleküler tip mide kanseri söz konusudur; diffüz tip (kötü differansiye) mide kanseri ve intestinal tip (iyi differansiye) mide kanseri. Diffüz tipte ana sebep, genetik olaylar olup, bunlardan en önemlisi E-cadherin ekspresyonunun kaybıdır. İntestinal tip mide kanseri,

genelde H. pylori ile ilişkilidir ve prognozu, diffüz tip mide kanserine göre daha iyidir (44). Mide kanseri tanısında en önemli ve ilk basamak tetkik gastroskopidir. Erken dönemde mide kanseri saptanabilmektedir. Gastroskopiye tespit edilen ülserlerden mutlaka biyopsi alınmalıdır, hatta multipl biyopsiler alınmalıdır. Abdominopelvik BT preoperatif, evreleme ve metastazların tespiti açısından önemli bir görüntüleme tekniğidir ancak 5 mm'den küçük lezyonları atlayabilir (45) (46). Mide kanserinde tümörün derinliği ve lenf nodu tespiti açısından endoskopik USG daha değerlidir. Gastrektomi, halen tek küratif tedavi seçeneğidir. Operasyona rağmen hastaların %40-60'ında hastalık tekrarı görülmektedir (47). Bunun yanı sıra mide karsinomları, tanı anında genellikle ileri evrededirler. Mide karsinomlu hastalarda en sık metastaz şekli ve nüks nedeni periton yayılımıdır. Bu hastalar için temel tedavi seçeneği sistemik kemoterapi uygulamasıdır. Etkinliği kanıtlanmış kemoterapi rejimleri sisplatin, kapesitabin, dosetaksel, irinotekan ve insan epidermal büyüme faktörü - 2 ekspresyonu yapan tümörlerde transtuzumab içeren kombine tedavilerdir (48). Periton ve/veya periton dışı metastazı olan mide kanserli hastalarda güncel kemoterapi rejimleri ile ortalama sağ kalım süresi 9-14 aya kadar uzamıştır. Yapılan bir meta analiz, ileri evre mide kanseri olan hastalarda destek tedavi ile karşılaştırıldığında palyatif kemoterapinin genel sağkalımı 4,3 aydan 11 aya çıkardığını göstermektedir (49). İleri evre mide ve özofagus adenokarsinomlu hastalarda HER2 aşırı salınımı varlığı trastuzumab kullanımına imkan sağlar. Yapılan çalışmalarda standart kemoterapiye transtuzumab eklenmesi objektif yanıt oranını anlamlı derecede (%35 karşı yüzde %47) yükseltmekte ve ortalama genel sağkalım trastuzumab eklenmesi ile önemli ölçüde (11,1 aya karşı 13,8 ay) artmaktadır (48).

2.1.3.5. Ürogenital Kanserler

Prostat kanseri, Amerika'da deri kanserleri dışında erkeklerde en sık görülen kanser türüdür. Kansere bağlı ölümlerde yaklaşık %10 sıklıkla, ikinci sırada yer almaktadır (50). Ülkemizde ise erkeklerde akciğer kanserinden sonra ikinci sıklıktadır. Hemen hepsi adenokanserdir. Prostat kanserinde, tanı anında hastaların yaklaşık %95'i lokorejyonel hastalık evresinde iken (%80- 85'i lokal, %10-15'i bölgesel), %5'i ileri evre hastalığa sahiptir. 5 yıllık sağkalım, lokal ve rejyonel hastalıkta %100'lerde iken, ileri evre hastalıkta bu oran %28'lere inmektedir (50). Prostat spesifik antijen (PSA) testinin yaygın kullanımının sonucu olarak, bir çok hasta asemptomatik dönemde ve lokorejyonel hastalık evresinde tanı alarak, radikal cerrahi, radyoterapi gibi küratif tedavi seçeneklerine uygun

durumda olabilmektedir. Ancak, hastaların az bir kısmı ileri evrede tanı almakta ya da lokorejyonel hastalık evresinden metastatik evreye ilerlemektedir. Bu hastalarda ise palyatif tedavi seçenekleri ön planda olup hastalara anti androjenler, adrojen ablasyonu gibi hormonal mekanizmaları hedefleyen tedavi seçenekleri sunulmaktadır. Hormon duyarlı metastatik prostat kanserli hastalarda hormonaterapiye dosataksel eklenmesi hormonaterapiye direnci geciktirmekte ve ortalama genel sağkalımı 32,2 aydan 49,2 aya çıkartmaktadır (51).

Testis kanseri erkek neoplazmalarının %1-1,5'ini, tüm ürolojik tümörlerin ise %5'ini teşkil eder ve Batı toplumlarında her 100.000 erkekte yılda 3-6 yeni olgu görülmektedir (52). Tanı anında olguların sadece %1-2 kadarı çift taraflıdır. Histolojik tipler değişkenlik göstermekle beraber germ hücreli tümörlerin belirgin hakimiyeti vardır (52). İnsidansın en yüksek olduğu yaşlar seminom dışı tümörler için 20 ile 30 yaş arası, saf seminom için ise 30 ile 40 yaş arasıdır (53). Testiküler tümörlerin gelişimi için epidemiyolojik risk faktörleri kriptorşidizm ya da inmemiş testis öyküsü, Klinefelter sendromu, aile öyküsünde birinci derece akrabalarda (kardeş, baba) testiküler tümör bulunması, karşı taraf testiste tümör ya da TIN varlığı ve infertilite olarak sıralanabilir (54) (55). Günümüzde testis tümörleri mükemmel sağkalım oranları göstermektedir. Bu durumu etkileyen ana etkenler tanı anında dikkatli bir evrelendirme, kemoterapi kombinasyonlarına dayanan erken ve uygun tedaviye gerekli durumlarda radyoterapi ve cerrahi tedavinin de eklenmesi ile sıkı izlem ve kurtarma tedavileridir (56).

Böbrek kanseri, ürolojik kanserler arasında üçüncü sırada yer almaktadır (57). Böbrek kanseri hastalarında cerrahi müdahale sonucu sıklıkla iyi sonuç alınsa da ilerlemiş hastalığı olan bireylerin %20'den azı 2 yıllık bir sağkalıma sahiptir (58). Kromozom anomalileri, hormonlar, sigara, uzun süreli diyalize girme, çeşitli bakteriyel enfeksiyonlar, obezite, genetik, çevresel atıklar, kimyasal ajanlar, mesleki alanlarda karşılaşılan kimyasal ajanlar etiyolojide bulunmaktadır (59) (60). Analjezik kullanımı, alkol tüketimi, hormonlar, arsenik gibi mesleki maruziyetler renal hücreli karsinomların %30'unda risk faktörü olarak rapor edilmiştir (61). Von Hippel-Lindau ve Tuberoskleroz gibi gen mutasyonları olan hastalıklarda böbrek kanseri gelişme riski yüksektir (62). Bilgisayarlı tomografi ve ultrasonografi kitlenin değerlendirilmesi açısından yapılmalıdır. Tümör zengin damarsal yapıda olduğundan, anjiyografi tanıda yararlı olur. Uzak yayılım için akciğer grafisi, kemik sintigrafisi, beyin tutulum şüphesi varsa yine bilgisayarlı tomografi yapılmalıdır. Erken

evrede tedavi, cerrahidir. Daha sonra hasta 6 ve 12 aylık aralarla kontrol edilmelidir. İlerlemiş tümörlerde metastazların gerileyebileceği düşünülerek asıl tümör çıkarılabilir. Metastatik renal hücreli karsinomda uzun dönem prognoz genellikle kötüdür. Tirozin kinaz inhibitörleri daha önce tedavi edilmemiş metastatik renal hücreli kanser hastalarında interferon-alfa (IFN) ya da plasebo ile karşılaştırıldığında etkinliği ispatlanmış ajanlardır. Bunlar; sorafenib, pazopanib, sunitinib, aksitinib, lenvatinib ve kabozatinib'tir. Pazopanib ile yapılan bir çalışmada plasebo ile karşılaştırıldığında ortalama hastaliksız sağkalım 4 aya karşı 9 ay, ortalama genel sağkalım 21 aya karşı 23 ay bulunmuştur (63). Sunitinib ile yapılan başka bir çalışmada, İnterferon alfa (INF-alfa) ile karşılaştırıldığında, ortalama hastaliksız sağkalım 5 aya karşı 11 ay, ortalama genel sağkalım 21,8 aya karşı 26,4 ay bulunmuştur (64).

Mesane kanserine ABD'de erkeklerde 4. sıklıkta rastlanmaktadır ve kansere bağlı ölümler sıralamasında 8. sırada yer almaktadır. Yeni tanı konmuş mesane kanserlerinin çoğunluğunu (%75) kasa invaze olmamış mesane kanserleri oluştururken geri kalan %25'inde muskularis propria invazyonu mevcuttur. Mesane kanserlerinin yaklaşık %90'nı ürotelyal kanserler oluştururken %5 skuamöz hücreli kanserlere ve %1-2 oranında da adenokarsinoma rastlanır (65). Mesane kanseri için bilinen risk faktörleri erkek cinsiyet, tütün kullanımı, arilaminler gibi mesleki kanserojenlere maruz kalma, iyonizan radyasyon ve fenasetin içeren analjeziklerin kullanımınıdır (66). Ağrısız hematüri yakınmasıyla başvuran hastalarda mesane tümörü tanısına yönelik yapılan standart tetkikler idrar sitolojisi, ultrasonografi, sistoskopi ve seçilmiş olgularda İVÜ, batin bilgisayarlı tomografisi (BT) veya manyetik rezonans (MRG) görüntülemidir. Bu tetkikler ardından doku tanısı elde etmek için mutlaka TUR-MT operasyonuna gereksinim duyulmaktadır. Tümör çok sınırlı bir bölgede ve epitelde ise intravezikal tedavi uygulanabilir. Bu tür hastaların tümörün başka bir yerde tekrarlama olasılığı yüksek olduğundan çok yakın takibi gerekir. Tümör epitele sınırlı olmakla birlikte yaygınsa cerrahi tercih edilmelidir. Cerrahi kabul etmeyen hastalarda radyoterapi veya intravezikal kemoterapi vermek denenebilir. İlerlemiş hastalıkta cerrahi radyoterapi ve kemoterapi semptomları hafifletmek, hastalık kontrolü ve sağkalımı artırmak için tek başına veya birlikte kullanılabilir (67). Metastatik mesane kanserinde sağkalım, tedavideki gelişmelere rağmen halen kısadır. Sisplatin bazlı kombine kemoterapi ile metastatik ürotelyal mesane kanseri tedavisinde genel sağkalımda artış sağlanmıştır (68).

2.1.4.Kanser Tedavisi

Kanserin tedavisinde kemoterapi, radyoterapi, cerrahi yöntemler en sık başvuru yöntemleri olmakla birlikte, hormon terapisi ve biyolojik yöntemler de tek başına veya diğer tedavilerle kombine edilerek kullanılabilir. Her yöntemin kendine özgü avantaj ve dezavantajlarının bulunması, kanserin kişiye özgü bir hastalık olması, tedavilerin kişiden kişiye farklılık gösterebilmesi nedeniyle tek bir kesin tedavi yönteminin varlığından bahsetmek imkansızdır. Tedavinin amaçları; malign hastalığı tamamen yok etmek, sağkalım süresini uzatmak ve kanser hücrelerinin büyümesini/kontrolünü sağlamak ya da hastalıkla ilgili semptomları gidermek şeklinde sıralanabilir (69).

2.1.4.1.Kemoterapi

Kemoterapinin asıl amacı kanser hücrelerini öldürmek olup, sitotoksik anti-neoplastik ajanlar bu tip tedavide başrolde. Kemoterapi, radyoterapide de olduğu gibi cerrahi girişim öncesinde tümörün boyutunu küçültmek üzere neoadjuvan tedavi şeklinde veya tek başına uygulanabilir. Lösemi ve lenfoma gibi kanser türlerinde etkili bir tedavi yöntemi olduğu kanıtlanmıştır (70).Kemoterapi daha çok hızlı bölünen hücreler üzerine etkilidir. Kemoterapide tümör hücre ölümü maksimum düzeyde sağlanmaya çalışılırken, yüksek mitotik indeksli normal hücrelerin (kemik iliği, oral mukoza, saç folikülleri gibi) minimal düzeyde etkilenmesi amaçlanmalıdır. Hastada uzun süreli kür beklenmiyorsa palyatif amaçlı destek tedavi ve semptom kontrolü sağlanarak, hastaya toksisite yükleyen yoğun tedavilerin verilmesinden kaçınılmalıdır (71).

Kanser kemoterapisinin dört ilkesi vardır. Bunlar:

1. Tedavi (tam cevap)
2. Kontrol (tedavi sağlanmadığında yaşam süresini uzatmak)
3. Semptomları hafifletmek
 - Tedavi ya da kontrol sağlanmadığında rahatlığı sağlamak
 - Tümöre bağlı semptomları hafifleterek tümörün etkisini azaltmak (ağrıyı azaltmak, etkilenen bölgede kan akımını arttırmak, organ tıkanıklığını önlemek ve yaşam kalitesini iyileştirmek)
4. Profilaksi
 - Adjuvan (nüks riski fazla olan tümörlerin cerrahi girişimle tam olarak çıkartılması veya radyoterapiyle kesin olarak tedavi edilmelerini takiben yapılan kemoterapidir ve cerrahi tedavi, radyoterapi tedavisi yanında kullanılır)

- Neoadjuvan (cerrahi tedaviden önce kemoterapi yapılmasıdır).

Kemoterapi uygulamaları esnasında verilen ilaçlar alkilleyici ajanlar, anti metabolitler, anti tümör antibiyotikler, mitotik inhibitörler ve topoizomeraz inhibitörlerdir.

Alkilleyici ajanlar, DNA'nın transkripsiyonunu engelleyerek protein üretimini baskılayan ajanlardır. Hücreye girmesi durumunda DNA üzerindeki alkil grupları hidrojen atomları ile yer değiştirir ve karsinojen bir etki gösterir. Bu ajanlar akciğer, over, meme kanserleri, lösemi, multipl miyelom ve başka birçok hastalıkta başarıyla kullanılmakta olup, alkil sülfonatlar, nitrozürelere, traizenler, nitrojen hardalları, etilenamin ve metilenamin olmak üzere 6 alt gruba ayrılırlar (72).

Anti metabolitler, metabolit adı verilen ve insan vücudunda sinyal iletimi, enzimlerin uyarılması veya baskılanmasından sorumlu olan küçük moleküllerin baskılanmasını sağlayan özel kimyasal maddelerdir. Pürin ve pirimidin analogları, nükleozid analogları, nükleotid analogları ve antifolatlar olarak alt gruplara ayrılabilir. Örneğin, 5-florourasil (5-FU) meme, baş boyun, adreanal, gastrik ve başka birçok kanserin tedavisinde kullanılan ve DNA sentezini baskılayan bir pirimidin bazıdır. Gemcitabin, Fludarabin, Merotraksat gibi anti-metabolitlerin çeşitli kanserlerin tedavisinde etkin şekilde kullanıldığı bilinmektedir.

Antitümör antibiyotikleri, kanserli hücrelerin DNA/RNA sentezini baskılayarak büyümesini ve bölünmesini yavaşlatan kimyasallardır. Lösemi ve mesane kanserlerinin tedavisinde sıklıkla kullanılırlar (73).

Mikrotübüller hücre bölünmesinde görevli ve hücrenin şeklinin oluşmasından sorumlu olan özel proteinlerdir. Bu proteinlere bağlanarak mikrotübül oluşmasını engelleyen ve böylece hücrenin mitoz fazına müdahale eden ajanlara mitotik inhibitör adı verilir. Dosetaksel, Paklitaksel, Vinblastin gibi mikrotübül oluşumunu engellemek üzere tasarlanmış ajanlar sayesinde meme, akciğer, prostat gibi birçok kanser türü başarıyla tedavi edilebilmektedir (74) (75).

Topoizomeraz inhibitörleri, DNA transkripsiyonunu engeller. İrinotekan ve Topotekan topoizomeraz I' i inhibe ederken, Teniposid ve Etoposid gibi ilaçlar topoizomeraz II'nin işlevini bozmada kullanılır (76) (77).

Kemoterapi bir sağlık merkezinde uygulanabildiği gibi, evde de kolaylıkla uygulanabilir. Oral, intratekal, intrakaviter veya intravenöz Őekillerde uygulamalar yapılabilir. İntramusküler ve intraperitoneal uygulamalar da geniŐ Şekilde uygulanmaktadır. Bazı cilt kanseri türleri kemoterapi kremleri ile de tedavi edilebilir. Örneğin, %5'lik imikuimod kremin fotodinamik tedavi ile birlikte melanoma dışı cilt kanserinde uygulanabildiği ve sonuçların iyi olduğu belirtilmiştir (78).

2.1.4.2. Radyoterapi

Radyoterapi, kanserli hücreleri iyonizan ışınlar kullanarak öldürmeye dayanan bir tedavi yöntemidir. Vücudun sadece belli bir bölgesini hedef alarak yapılabilildiği gibi, tüm vücudu hedef alan tedaviler de uygulanmaktadır. Hastalığın ve hastanın özelliklerine bağlı olarak 3 boyutlu konformal radyoterapi, konformal proton ışın radyasyon terapi, yoğunluk aracılı radyoterapi, görüntü rehberliğinde radyoterapi gibi çeŐitleri uygulanmaktadır. Bu yöntemlerin geliştirilmesindeki temel hedef, öldürölmek istenen kanser hücreleri üzerine maksimum etki gösterecek ancak sağlıklı hücrelere de minimum hasarı verecek olan sistemlerin geliştirilmesidir (79).

Radyoterapi genellikle cerrahi işlem öncesi uygulanır ve tümörün küçölmesi hedeflenir. En büyük dezavantajlarından birisi zararlı hücreleri öldürürken sağlıklı olanları da öldürmesidir. Ayrıca kusma, saç kaybı, halsizlik, iŐtah kaybı gibi sık görölen yan etkiler de hastanın yaşam kalitesini etkileyebilir.

2.1.4.3.Hormonal Tedavi

Hormonlar, vücutta doğal olarak üretilen proteinler veya ihtiyaca göre dışarıdan verilen kimyasal maddelerdir. Üretim sonrası, bu moleküller dolaŐıma girip endokrin sinyaller yoluyla doku ve organların davranıŐını kontrol ederler. Hormonlar kanser tedavisinde ilaç olarak kullanılabilirler. Bunlar genelde prostat, meme ve endometriyum kanserlerinin tedavisinde kullanılır. Bu ilaçlar her ne kadar kemoterapi ilaçlarını andırırsalar da en büyük farkları vücudun doğal yollardan ürettiği hormonun hücreye bağlanmasını ve kanser hücrelerinin büyümesini engellemeleridir. Hormon tedavisinde kullanılan ilaçlar genel olarak 3 alt gruba ayrılabilirler.

1. Hormon sentez inhibitörleri: Bunlar hormonun üretildiği yerde sentezi baskılayarak görev yaparlar. Kendi içlerinde ikiye ayrılabilirler. Aromataz inhibitörleri ve

gonadotropin salgılayan hormon (GnRH) analogları. Anastrozol, letrozol gibi aromataz inhibitörleri östrojen reseptörü pozitif olan meme kanserli hastaların tedavisinde kullanılmakta ve meme kanserine bağlı ölümleri azaltmaktadır (80).Gonadotropin salgılayan hormon analogları ise organları kimyasal olarak kısırlaştırıp (kastrasyon) over ve prostat kanserlerinin tedavisinde kullanılır. Erkeklerde testosteron, kadınlarda ise östrojenin üretilmesi baskılanır (81).

2. Hormon reseptör antagonistleri: Bunlar belli bir hormonun hücre üzerindeki alıcısına (reseptör) bağlanıp o hormonun bağlanmasını engelleyen ve böylece hücre içine büyüme sinyali gitmesini engelleyerek hücrenin büyümesini durduran moleküllerdir. Anti-androjenler ve anti-östrojenler olarak ikiye ayrılırlar. Anti androjenler 17α -hidroksilazı bloke edip testosteron üretimini engellerler. Bicalutamid, flutamid gibi ilaçlar kullanılabilir. Seçici östrojen reseptör modülatörü (SERM) olarak bilinen ilaçlar ile hormon reseptör pozitif meme kanseri (Tamoksifen), metastatik meme kanseri (Fulvestrant), postmenapozal kadınlarda ileri evre meme kanseri (Toremifen) tedavisi yapılabilir (82) (83)
3. Hormon takviyesi: Normalde hormonlar karşılıklı etki prensibine dayanarak çalışırlar. Bir hormonun seviyesi yükseldiğinde onun seviyesini düşürecek bir başka hormon devreye girer veya tersi olur. Bazı durumlarda, alıcıları bloke etmek yerine dışarıdan hormon takviyesi vererek seviyeleri arttırmak ve böylece kanser hücreleri üzerinde sitotoksik bir etki oluşturmak tercih edilebilir. Progestin gibi sentetik progesteronlar meme, prostat ve endometriyum kanserlerinde kullanılırken, sentetik östrojenler ise (diethylstilbestrol-DES) testosteron üretimini baskılayarak prostat kanserinin tedavisinde kullanılabilirler (84) (85).

2.1.4.4.Biyolojik tedaviler

Biyolojik tedavilerin amacı biyolojik maddeler kullanarak kanserin tedavi edilmesidir. Monoklonal antikorlar, kanser aşılı, anti tümörojenikler (kanserin büyümesini engelleyiciler), anti anjiyogenikler (kan damarlarının büyümesini engelleyiciler), interferonlar, interlökinler ve gen terapi biyolojik tedavinin alt grupları olarak sınıflandırılabilir.

2.1.4.4.1.İmmünoterapi:

Bu tedavi şekli vücudun bağışıklık sisteminin iç ve dış uyaranlara karşı cevabını kullanarak yapılmaktadır. Kanserin tedavisinde 3 ana molekül grubu sıklıkla kullanılmaktadır. Bunlar, sitokinler, antikolar ve hücrelerdir. Tedavideki amaç bağışıklık sistemini harekete geçirip kanserli hücrelere saldırmasını sağlamaktır. Bu, vücudun kendi bağışıklık sistemini kullanarak yapılabileceği gibi, sentetik uyarıcılar (monoklonal antikolar) ile de yapılabilir.

Meme kanserinde kullanılan trastuzumab; böbrek, metastatik kolon, akciğer diğer birçok kanserin tedavisinde kullanılan bevacizumab; kolon, baş boyun ve KHDAK'nin tedavisinde kullanılan cetuksimab gibi monoklonal antikolar bulunmaktadır (86) (87) (88). Blinatumomab gibi aynı anda iki proteine bağlanıp üzerlerinde iki monoklonal taşıyan antikolar (bispesifik monoklonal antikolar) ise akut lenfositik lösemi ve kronik lenfositik lösemnin tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır (89) (90).

Non-spesifik kanser immünoterapileri ise immün sistemi uyaran ve belli bir tipteki hücreyi hedeflemeyen tedavilerdir. Destek tedavi olarak immün sistemi uyarıp hızlandırır. Vücudun enfeksiyonlara karşı direncini arttıran interferonlar, B ve T hücrelerinin sinyalleşmesinde kullanılan ve hücrelerin büyümesinde rol oynayan interlökinler, kemik iliğinin kan hücrelerini üretmesini teşvik eden granülosit makrofaj koloni stimulan etmen (GM-CSF) bu tip tedavide kullanılan ajanlardır.

2.1.4.4.2.Kanser Büyüme Baskılayıcıları (İnhibitörleri):

Kanser hücrelerinin kendi kendilerine büyümesinin önüne geçmenin en akılcı yollarından bir tanesi hücrelerin büyümesini baskılamaktır. Büyüme etmenlerinden en çok bilinenler ve çalışılanlar epidermal büyüme etmeni (EGF), damar endoteli büyüme etmeni (VEGF), fibroblast büyüme etmeni (FGF), trombosit kökenli büyüme etmeni (PDGF) olarak sayılabilir. Yaptıkları engelleme tipine bağlı olarak büyüme baskılayıcılar tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ), mTOR inhibitörleri, proteazom inhibitörleri, fosfoinositid-3 – kinaz (PI3K), histon deasetilaz inhibitörler olarak alt gruplara ayrılabilirler. Akciğer kanseri gibi EGFR (+) kanserlerin engellenmesinde kullanılan Afatinib, kronik miyelositik lösemiye karşı kullanılan Bosutinib, KHDAK'de kullanılan Erlotinib ve Gefinitib gibi ilaçlar bunların sadece bir kısmını oluşturmaktadır (91) (92). mTOR inhibitörleri olan Everolimus ve Temsirolimus meme kanseri ve metastatik pankreas tümörlerinde

kullanılmaktadır (93). Kanser tedavisi sırasında yeni damar oluşumunun önüne geçilmesi sık kullanılan bir yöntemdir. Bu amaçla geliştirilmiş olan Lenalidomid, Thalidomid ve benzeri birçok ilaç çeşitli kanser türlerinin tedavisinde kullanılmaktadır.

2.1.4.5.Cerrahi Yöntemler:

Cerrahi radyoterapi ve/veya kemoterapi ile birlikte kullanılabilirdiği gibi, tek başına da çok sıklıkla kullanılan yaygın bir yöntemdir. Gelişen kanserlerin engellenmesinde profilaktik olarak, dokudan bir parça alıp (biyopsi) tanı konmasında ve metastaz veya yayılım olmayan durumlarda kanserli dokunun/kitlenin vücuttan çıkarılmasında çok sıklıkla kullanılmaktadır. Cerrahi işlem son olarak hasarlı dokunun/bölgenin restorasyonunda ve rekonstrüksiyonunda da kullanılabilir. Konvansiyonel teknikler dışında vücudun içinin özel bir kamera sistemi ile görüntülenerek daha küçük yara izi ve komplikasyona neden olan laparoskopik cerrahi, soğuk proplar veya sıvı azotun kullanıldığı ve dokuları dondurarak öldüren kriyo cerrahi, hassas ve zor ulaşılan yerlerde kullanılan robotik cerrahi, yüksek yoğunluklu ışınların kullanıldığı lazer cerrahi, yüksek frekanslı elektrik akımının kullanıldığı elektro cerrahi gibi çeşitli teknikler sayesinde birçok başarılı cerrahi işlem sıklıkla uygulanmaktadır.

2.1.5.Kanser Tedavisinde Sık Kullanılan Antineoplastik İlaçların Yan Etkileri

Antineoplastik ilaçlar, kanser hastalığının tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Antineoplastik ilaçlar tedavi esnasında kanser hücrelerinin yanı sıra normal vücut hücrelerine de etkiler. Özellikle ilaçlardan etkilenen normal hücreler hızlı yenilenen hücrelerdir (sindirim kanalı, kemik iliği, kıl folikül hücreleri). Hücrelerin etkilenme düzeyleri ilaçlara, ilaç dozlarına ve hastadan hastaya değişiklikler gösterir (94).

Antineoplastik ilaçların sık rastlanılan yan etkileri

- Kemik iliğinin baskılanması:** Kemik iliğinin baskılanması sonucu lökopeni, anemi, görülebilir. Tedavi esnasında kan hücrelerinin sayısının izlenmesi gerekir.
- Yüksek dozlarda böbrek hasarı:** Bazı kemoterapatik ilaçlar böbrek hasarına yol açabilir.
- Hepatik fonksiyonlarda değişiklikler:** Uzun süreli tedavi fibrozise neden olabilir.
- Pulmoner toksisite:** Bazı ilaçlar (bleomisin, busulfan, metotreksat, fludarabin gibi) idame doz uygulanan çocuklarda öksürük, dispne, ateş ve siyanoza yol açabilir. Bu etkiler ilacın kesilmesiyle ortadan kalkar.

- Nörolojik toksisite:** Ense sertliği, subakut meningeal irritasyon ve baş ağrısı gelişebilir.
- Lenfotoksik etkiler:** Lenfoid dokuların hızlı çoğalan hücrelerinin çoğalmasını inhibe eder.
- Teratojenik etkiler:** Gebelerde antineoplastik ilaç uygulamaları düşüklere ve deformiteli bebek oluşumuna yol açar.
- Kanserojenik ve mutojenik etki:** Bu etki sonucu kromozom bozuklukları, karsinojenik etki ortaya çıkabilir.
- Gastrointestinal sisteme ait yan etkiler:** İshal, kusma, bulantı, ağız ve bağırsaklarda yara oluşmasıdır.
- Üreme sistemine ait yan etkileri:** Sperm ve ovum yapımının bozulması, adet düzensizliği, adet olamama ve kısırlıktır.
- Alopesi (saç dökülmesi), kıl, tüy, dökülmesi:** Saç, kıl ve tüylerde dökülmeler görülür.
- Alerjik reaksiyonlar:** Alerjik reaksiyonlar cilt döküntüleri, eritem, ürtiker vb. şeklinde görülebilir.
- Bağışıklık sisteminin baskılanması:** Bağışıklık sistemini baskılayarak sık enfeksiyon gelişimine yol açabilir.

İlaç uygulaması sonrası hemen oluşan yan etkiler: Bulantı, kusma, intravenöz yolla uygulamada ilaç damar dışına çıkarsa doku nekrozu gelişimi hemen ortaya çıkan yan etkilerdendir.

2.1.6.Kanser Kemoterapisinde Toksikite Değerlendirilmesi

Genel olarak kemoterapatik ilaçlara bağlı sık görülen yan etkiler bulantı, kusma ve doz ilişkili miyelosüpresyon olmakla birlikte ilaçların kendine özgü daha spesifik toksisiteleri de bulunmaktadır. Klinik açıdan bakıldığında ilaç toksisitesi hastalarda ilave morbidite ve mortalite nedeni olmaktadır.

İlaç toksisiteleri yan etkinin derecesine göre: Grade 1:hafif, Grade 2:orta, Grade 3:şiddetli, Grade 4: hayatı tehdit eden ve Grade 5: ölümlü sonuçlanan olmak üzere 5 katagoriye ayrılmıştır.

Her bir toksik etki ortaya çıkma zamanı, spesifiklik ve düzelebilirlik gibi özelliklere göre tanımlanmaktadır. İlaç toksisitesi uygulamayı takiben hemen (akut) görülebileceği gibi (bulantı, kusma), 2-3 hafta (subakut) sonra (miyelosüpresyon) ya da çok daha uzun

süreçte (kronik) ortaya çıkabilmektedir (katarakt, sekonder maligniteler). Antrasiklinlere bağlı kardiyotoksisite ve sisplatinle bağlı nefrotoksisite ise kümülatif toksisiteye örnektir. Kümülatif toksisite hastadan hastaya değişebilen farmakodinamik etkileşimlerden kaynaklanmaktadır. Kemoterapötiklere bağlı toksisite gelişmesinde ilacın maksimum plazma konsantrasyonu yanında yaş, performans durumu, öncesinde kemoterapi ya da radyoterapi alıp almaması, organların fonksiyonel durumu, beslenme ve ayrıca genetik polimorfizm gibi bir çok faktör önem taşımaktadır (95) (96) (97).

Malignitelerin tedavisinde kullanılan sitotoksik ajanların büyük çoğunluğu kemikiliğini süprese ederek sitopenilere neden olur. En sık ve doz sınırlayıcı miyelotoksisite granülositopeni ve takiben trombositopenidir. Renal toksisiteye yol açan ajanlar (sisplatin ve karboplatin gibi) eritropoetini azaltarak anemiye katkı yapar. Miyelosüpresyon zamanı kemoterapötik ajanın sınıfı ve dozuyla değişkenlik gösterir. Antrasiklinler ve siklofosfamid için bu süre 6-12 gün olup, karmustin(BCNU) için 3-5 hafta kadar gecikebilir. Hücre siklus spesifik ajanlar (metotreksat ve sitarabin gibi) daha erken dönemde (3-5 gün içinde) miyelosüpresyon oluştururlar. Metotreksata bağlı miyelotoksisite 48 saat içinde lökoverin başlanması ile azaltılabilir. Siklofosfamid sonrası amifostin kullanımı miyelosüpresyonu azaltabilir. Tirozinkinaz inhibitörleri(imatinib gibi) STAT (signal transducers and activators), Raf ve diğer reseptör signal iletilicileri ile etkileşim sonucu sitopenilere neden olabilir. Tipik olarak doz ilişkili hafif pansitopeni oluşabilir (bazen erken dönemde bile) (97) (98) . Sitotoksik ve hedefe yönelik tedavilerde değişik derecelerde immünsüpresyon bulunabilmektedir. Alkilleyiciler ve antimetabolitler daha uzun dönem immünsüpresyona yol açarlar (99). Kardiyovasküler sistem üzerine etki eden kemoterapötiklerin en önemlileri antrasiklinler, mitoksantron, siklofosfamid, ifosfamid ve paklitaksel olmakla birlikte yeni monoklonal antikorlar (transtuzumab) ve tirozin kinaz inhibitörleri de seyrek olarak çok ciddi kardiyotoksisite gösterebilmektedir. Antrasiklin toksisitesinin akut formu EKG değişiklikleri, ritim bozuklukları ve hemen oluşan ventrikül disfonksiyondur. Doksorubisin, daunorubisin, mitoksantron, ve idarubisin için kümülatif kardiyotoksisite sınırı sırasıyla 450-550, 600, 160 ve 100-150 mg/m² düzeylerindedir. Kümülatif doz ilişkili kardiyomiyopati çoğunlukla geri dönüşümsüzdür. Kalp yetmezliğinin ilerlemesine sekonder mortalite oluşabilir. Antrasiklinlerin uzun süreli kontinü-infüzyonu toksisitenin sıklık ve şiddetini azaltır. Akut kardiyomiyopati yüksek doz siklofosfamid ile oluşabilir. Bortezomib bolus uygulandığında %12 oranında hipotansiyon

oluşturur. Nadir olarak da aritmik ve iskemik ataklar görülebilir. Sisplatin, bleomisin, siklofosamid, vinka alkaloidleri ve etoposid alan hastalarda sık olmayacak şekilde miyokard iskemisi gelişebilir (100) (101) (102).

Kemoterapötiklerin çoğunun (bleomisin gibi) akciğer hasarı patofizyolojisinin detayları bilinmemektedir. Bleomisin alan hastaların %10 kadarında akciğer fibrozu gelişir. Yüksek konsantrasyonda O₂ maruziyeti, yaş ve radyasyon bleomisin ilişkili akciğer hasarını artırır. Siklofosfamide bağlı olarak da akut pulmoner fibrozis gelişebilir. BCNU ile oluşan kümülatif pulmoner inflamasyonu akciğer fibrozu takip edebilir. Busulfan doz bağımsız olarak geç başlangıçlı akciğer fibrozu oluşturur. İfosamid, fludarabin, 6-merkaptopürin, klorambusil ve melfalan nadiren akciğer fibrozu yapabilir. En sık ilaç ilişkili idiosenkrotik hipersensitivite pnömönisi bleomisin, idame methotreksat, prokarbazin, fludarabin ve ritüksimab kullanımında görülür. Diğer nadir kemoterapi komplikasyonları: sitarabin ilişkili bronşiolitis obliterans, bleomisine bağlı akciğer nodülleri, doksoribisin ve daha çok yüksek doz sitarabine bağlı kapiller sızıntı sendromu (non-kardiyojenik pulmoner ödem) olarak belirtilebilir. Kemoterapötiklerle birlikte olan akciğer toksisitelerinin en etkili yolu toksisiteyi önlemektir. En önemli olan toksisiteye neden olan ilacın tedaviden kaldırılmasıdır. Pulse steroidle erken profilaksi bu tabloyu önleyerek morbidite ve mortaliteyi azaltır (99) (103).

Yüksek doz methotreksat alan olguların tümünde transaminazlar geri dönüşümlü yükselebilir. İdame olarak kullanılan oral Methotreksat karaciğer fibrozu ve siroza yol açabilir. Methotreksat ile tedavi edilip karaciğer fibrozu gelişen sporadik olgularda hepatosellüler karsinom tanımlanmıştır. Destek tedavisi ile hastaların çoğu düzelmekle birlikte, fatal karaciğer nekrozuna da gidebilir. L-asparaginaz bağlı pıhtılaşma faktörleri, fibrinojen, albumin, haptoglobulin ve transferin düzeylerinde azalma sık olarak görülür (geri dönüşümlü). Karaciğer fonksiyon bozukluğu olduğunda ilaç dozları azaltılmalıdır (104).

Hastaların çoğunda sisplatinin indüklediği nöropatinin düzelmesi yavaştır. Amifostin kullanımının sisplatin nöropatisini önlediği yönünde kısıtlı bilgiler bulunmaktadır. Bununla birlikte E vitamini kullanımı anlamlı olarak nörotoksisiteyi azaltır. Çocuklarda daha şiddetli olarak sisplatin kullanımında ototoksisite görülür. İfosamid kullanan hastaların %20 kadarında spontan düzelen ensefalopati gelişir. Yüksek doz BCNU nöbetler ve subakut başlangıçlı ensefalomiyelopatiye neden olabilir. Yüksek doz talidomid alan

hastaların önemli kısmında somnolans gelişir. Ancak genellikle birkaç hafta içerisinde tolerans gelişir. Sedasyon, nöbet ve konfüzyon hidroksiüreye bağlı olarak az sıklıkta görülebilecek yan etkilerdir. Yüksek doz klorambusil miyoklonus ve ensefalopati oluşturabilir. İnterferon alfa uzun süreli kullanımlarda depresyonla birlikte hastaların %25 kadarında irritabilite, insomni, somnolans ve konfüzyon oluşturur. Kemoterapiye bağlı kronik nöropatiyi önlemek için çeşitli ilaçlar denenmektedir. Vinkristine bağlı nöropatide glutamikasit, sisplatin ve paklitaxele bağlı nöropatide amifostin ve glutatyon kullanımı örnek verilebilir (105).

Sisiplatin yetersiz hidrasyonla verildiğinde genellikle akut böbrek yetmezliği oluşur. Proksimal tübül defekti doz ilişkili hipomagnezemi ile sonuçlanır. Hiponatremi ve hipokalsiüri seyrek olarak gelişir. Yüksek doz metotreksat renal tübülüslerde presipite olarak akut nefrotoksisiteye neden olabilir. Yüksek doz siklofosfamid verilen hastalarda antidiüretik hormon sekresyonunun artmasına bağlı geri dönüşümlü hiponatremi gelişir. Siklofosfamide bağlı temel ürolojik komplikasyon hemorajik sistittir. İfosfamidin proksimal renal tübüllere etkisine bağlı olarak renal toksisite gelişebilir. Ayrıca sistit de gelişebilir. Her iki ilaçla birlikte mesna kullanılmasıyla hematüri sıklığının azaldığı görülmüştür. Vinkristin ve siklofosfamid uygunsuz antidiüretik hormon sekresyonunu indükleyebilir. 5-azasitidine bağlı proksimal tübül defekt oluşabilir. İnterferon alfa glomerüler fonksiyon bozukluğu yaparak kreatinin yüksekliğine ve proteinürüye yol açabilir. Renal yetmezliğin derecesine bağlı olarak birçok ilaç için doz ayarlaması gereklidir. Antrasiklinler ve mitoksantron, vinka alkaloidleri, prokarbazin, 6-merkaptopürin ve oral melfalan için renal yetmezlikte doz modifikasyonu gerekmez (106).

Siklofosfamid, doksorubisin, ve etoposid kombinasyonunu takiben sitarabin, bleomisin, vinkristin ve metotreksat trombozu indükleyebilir. Trombotik mikroanjiyopati bleomisin, yüksek doz sisplatin ve karboplatin alan olgularda bildirilmiştir. Pulmoner veno-oklüziv hastalık venül ve venlerde obliterasyona yol açarak pulmoner hipertansiyon oluşturabilir. Bu etoposid, siklofosfamid ile transplantasyon yapılan hematolojik maligniteli olgularda, bleomisinle tedavi edilen lenfoma olgularında ve MOPP / COPP ile tedavi edilen olgularda bildirilmiştir (97).

2.1.7. Kanser Hastalarının Ölüm Nedenleri

Kanser ölümcül bir hastalıktır. Kanser hastaları çoğu kez kanser hastalığına bağlı yaşamlarını yitirirken bazen de kanser dışı nedenlerden dolayı hayatlarını kaybederler.

Almanya’da 1992 yılında kanser ölümleri toplam ölümlerin %24’ünü (erkeklerde %26, kadınlarda %22,3) oluşturmuştur (107). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’nde her 4 ölümden biri kanserden olmaktadır. Erkeklerde her yıl için kanserden ölüm hızı %1,8 iken kadınlarda %1,5’tir. Kanserden ölüm yıllar içinde ABD’de giderek artmaktadır. Ancak, zaman içinde elde edilen erken tanı ve tedavi başarıları sayesinde 2009 yılında Amerikalılar için kanserden ölüm riski 1991 yılına göre %20 azalmıştır (50). Yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar alınmış olmakla beraber kentlerde olan ölümlerin yüzde %60’ından daha fazlası hastanelerde olmaktadır (108). Yine yapılan çalışmalarda hastaların %50’den fazlası hastanede ölmeyi tercih etmektedir (109). Kanser hastalarında ölüm nedenleri arasında kanamalar, tromboemboliler, infeksiyonlar, sepsis, hayati organ yetmezliklerive multiorgan yetmezliği başı çekmektedir. Toplumda yıllık venöz tromboemboli (VTE) görülme sıklığı %0,1 iken kanser hastalarında %0,5 oranındadır. VTE olma riski kanser hastalarında 4-7 kat artmaktadır ve buna bağlı olarak ölüm riski daha yüksek olmaktadır (110). Kanser hastalarında nötropenik ateş ve sepsis önemli bir sorundur ve zaman kaybetmeden uyguntedavi edilmezse mortalitesi %40-70 gibi oldukça yüksektir (111). Sonuç olarak kanser hastaları, primer hastalıkları dışında ek sorunları nedeniyle yaşamlarını kaybedebilirler. Bunların başında infeksiyon, sepsis, kanamalar, tromboembolik olaylar, tekli ve çoklu organ yetmezlikleri gelir (112).

2.1.8.Kanser Kaşeksisi

Kanser kaşeksisi, kanserin en önemli yan etkisidir ve sadece basit bir açlık veya malnütrisyon durumu olmayıp, çoklu metabolik bozukluklar sonucunda oluşan kompleks bir durumdur. Uluslararası konsensus raporunda kaşeksi; ilerleyici fonksiyonel bozukluğa yol açan, standart beslenme desteğiyle tam anlamıyla geriye döndürülemeyen ve devam eden iskelet kas kütle kaybı (yağ kütle kaybı ile veya olmaksızın) ile karakterize, çok faktörlü bir sendrom olarak tanımlanmaktadır (113).

Kaşektik hastalar, hem cerrahi hem de cerrahi dışı kanser tedavileri için oldukça riskli adaylardır. Kanser kaşeksisi; tedavi toksitesi, komplikasyon riski, hastanede kalış süresi, yeniden hastaneye yatma oranı, morbidite ve mortalite riskini artırırken, hastanın tedaviye cevabını, toleransını ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Bunun yanı sıra tedavi maliyetleri de artmaktadır (114). Kaşeksi, tüm kanser hastalarının %20’sinde direkt mortalite nedenidir. Terminal dönemdeki hastaların %70’inde görülmekte ve hasta ölümlerinin %5-23’ünden sorumlu olmaktadır. Vücut ağırlığındaki >%10 kayıp, mortalite

oranını %15 artırmaktadır. Ağırlık kaybı tümör cinsine göre değişmektedir (%30-80). Özellikle üst gastrointestinal sistemi tutan tümörlerde, besinlerin sindirimi de etkilendiği için kilo kaybı çok daha fazla olabilmektedir. Ağırlık kaybı ve kaşeksi, pankreas ve mide kanseri (%83-85), baş-boyun kanseri (%70) akciğer, prostat ve kolon kanseri (%54-60) hastalarında sık görülmektedir (113). Aynı zamanda kilo kaybının ciddiyeti tümörün evresi, histolojik yapısı ve agresifliği ile korelasyon göstermekte; uygulanan kanser tedavileri, yaş ve emosyonel faktörlerden de etkilenmektedir (115).

2.1.9.Kanser Hastalarında Yaşamın Son Döneminde Kemoterapi

Küratif kemoterapi, tam bir remisyon elde etme ve kanserin nüksünü önleme amacı ile uygulanan kemoterapidir. Yeni tanı konmuş Hodgkin lenfoma, testis kanseri ve akut lenfositik lösemi durumunda, ayrıca lokalize meme kanseri, kolorektal kanser veya akciğer kanseri için ameliyatı takiben adjuvan kemoterapi olarak kullanımını kapsamaktadır.

Palyatif kemoterapi ilk kez 1950'lerde sitotoksik kemoterapinin ilk kullanımına eşlik etmiştir (116). 1960'ların ortalarına kadar, solid tümörler için palyatif kemoterapinin pratik uygulaması rutin hale gelmiştir (117). O günlerde “palyatif” terimi gerçekten de ağrı ve semptomların azalmasına odaklanmıştır. Ancak bu durum yıllar içinde farklı boyutlara taşınmıştır.

Küratif tedavi seçeneklerinin tükendiğini söylemek, klinisyen için çok sıkıntılı ve hasta için de kabul edilmesi zor bir süreçtir. Palyatif kemoterapide hekimin amacı palyasyon olmakla birlikte; umudu tedavidir. Aynı şey hasta ve yakınları içinde geçerlidir. Palyatif kemoterapinin semptom kontrolü, yaşam kalitesi, fonksiyonel kapasite, umudun korunması ve yaşam süresinin uzatılması konularında yararı pek çok klinik çalışma ile ortaya konmuştur. Hasta ve klinisyenin palyatif kemoterapiyi tercih etmelerinin altında yatan sebepler; semptom kontrolü, yaşam kalitesinin artırılması, hasta ve klinisyenin “bir şeyler yapma” isteği ve prognozdeki belirsizliktir. Hastanın palyatif kemoterapi kararını etkileyen faktörler; inanç sistemi, doktorun konuya yaklaşımı, hasta-doktor arasındaki ilişki ve beklenen yarar/zarar oranıdır. Küratif tedavi seçeneği bulunmayan hastalara uygun destek tedavi, palyatif kemoterapi veya az 1 klinik çalışmaya katılma seçeneklerinden herhangi biri önerilebilir. Uygulanacak palyatif kemoterapi protokolüne mevcut literatürün ışığında kanserin tipi, evresi, eşlik eden hastalıklar, hastanın fonksiyonel kapasitesi, sosyal, fiziksel ve ekonomik koşulları gibi pek çok faktör göz önüne alınarak karar verilir. Palyatif

kemoterapinin avantaj ve dezavantajları hakkında detaylı bilgilendirme yapılmalıdır. Avantajının dezavantajından yüksek olması ve semptom kontrolünün gerçekleştirilebilecek olması tedavinin uygulanabilmesi için elzemdir. İleri evre baş-boyun, mesane, meme, mide, nazofarenks, küçük hücreli akciğer kanseri, over, özofagus, pankreas, prostat, serviks kanserlerinde palyatif kemoterapinin rolü giderek artmaktadır (118).

Son yıllarda yaşamın son haftalarında kanser tedavi uygulamaları giderek daha agresif hale gelmiştir. Ölmeden önceki son 30 gün içinde yeni bir kemoterapi rejimine başlanması veya 14 gün içinde mevcut kemoterapi tedavisine devam edilmesi, agresif kanser tedavisinin bir göstergesi olarak tanımlanmıştır (2). Yaşamın son döneminde kemoterapi tipik olarak, kanseri tedavi etmek için değil; kanser semptomlarını hafifletmek, sağkalımı uzatmak ya da yaşam kalitesini arttırmak için olduğundan palyatif olarak kabul edilir (119). Bununla birlikte, palyatif kemoterapinin gerçekten palyatif olup olmadığı konusunda onkoloji literatüründe tartışmalar artmaktadır. Bazıları daha iyi yaşam sonu tedavisi için kemoterapiyi tamamen palyatif bakımın lehine ertelenmesini içereceğini öne sürmektedir (120). Diğerleri kemoterapinin gerçekten palyatif olduğunu ve ilaç araştırmalarındaki ilerlemelerin daha az toksik ve yan etki azaldıkça kemoterapiyi giderek palyatif hale getirmeye devam edeceğini ileri sürmektedir (121). Bazı onkologlar yaşamın son döneminde kemoterapinin sağkalımı nadiren iyileştirdiğini ve sıklıkla tedavi gerektiren yan etkilere yol açtığını öne sürmüştür (122). Yaşamın son üç ayında kemoterapi ile tedavi edilen solid tümörlü yetişkinlerin bir çalışması bu noktayı göstermektedir. Bir yıl boyunca, meydana gelen ölümlerin yaklaşık %6'sı kemoterapi tedavisinin toksisitesinden kaynaklanmış olup, %16'sı aynı zamanda toksisite nedeniyle hastaneye yatırılmıştır. Böylece yaşamın son döneminde kemoterapinin yararları, yüklerinden daha ağır basabilir şeklinde sonuç çıkarmışlardır. Bu doğrultuda genel olarak literatür bir nevi bu soruların da cevabını aramaktadır (6).

Tablo 7:Yaşamın Sonunda Kemoterapi (Literatür Verileri)

Ülke	Yıl	Yaşamın Son Ayında KT Kullanımı Oranı
ABD (123)	1996	%9
İsviçre (8)	2014	%11,6
Avusturalya (124)	2013	%12
Portekiz (125)	2008	%13
Taiwan (126)	2009	%16
İtalya (127)	2011	%16
Taiwan (128)	2012	%17
İngiltere (5)	2009	%18
Türkiye (9)	2014	%23,9
İsviçre (129)	2013	%24
İtalya (130)	2014	%26,2
ABD (2)	2004	%27,9
Kore (131)	2007	%31
İsveç (4)	2011	%31
Portekiz (6)	2007	%37
Lübnan (132)	2016	%42,3
Kore (133)	2015	%42,7
Umman (134)	2014	%48
İspanya (135)	2012	%55,6
Uganda (136)	2017	%68,9

Tablo 8:Son Dönem KT Alan Hastaların Özelliklerinin Dünya Çapında İncelenmesi

Ülke	Türkiye	İspanya	Avusturalya	ABD	Kore	Lübnan	Bizim Çalışmamız
Bölge	Avrupa	Avrupa	Avusturalya	Amerika	Asya	Orta Doğu	Avrupa
Hasta Sayısı	373	248	747	312	298	130	359
Son Ay KT Alan	89(23.9)	138(55.6)	73(10)	158(50.6)	150(50.3)	55(42.6)	196(54.6)
Cinsiyet Oranı (E/K)	1.6/1	1.75/1	1.27/1	1.21/1	2.3/1	1.1/1	1.6/1
Ortalama Yaş	60	64	67	58.6	59	65	61
En Yaygın Tümörler	Akciğer Pankreas Mide	Akciğer Kolorektal Meme	Akciğer Kolorektal Meme	Akciğer Meme Kolorektal	Akciğer Mide Safra Yolları	Akciğer Kolorektal Meme	GİS Akiğer Meme+Jin

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Hasta Grubu ve Yöntem

Çalışmamız KOÜ Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji bölümüne 2015 başı ve 2017 sonu üç yıllık dönemde başvuran, tedavi ve takipleri yapılan, KT uygulamasından sonra 30 gün içinde ölen (Grup 1) ve 30 günden uzun yaşayan (Grup 2) hastalar arasında yapılmıştır. 136 kadın ve 223 erkek olmak üzere toplam 359 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastaların yaş, cinsiyet, tümör tipi, evre, vücut kitle indeksi, monoterapi veya kombine tedavi olması, kaçınıcı seri tedavi sonrası ölümün gerçekleştiği, ölüm nedeni ve tanı sonrası ortanca sağkalım sürelerine bakılmıştır. Ayrıca tanı sonrası ortanca sağkalım süre analizlerinin karşılaştırılması grupların kendi içerisinde ve her iki grup arasında yapılmıştır.

3.2.İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analiz Windows için SPSS 20 programı kullanılarak yapılmıştır. Sağkalım analizi Kaplan Meier yöntemi ile hesaplanmıştır. Gruplar arasındaki(ölüm tarihinden önce; son 30 gün içinde kemoterapi uygulanan hastalar ile en az 30 gün öncesinde kemoterapi uygulanan hastalar)sağkalım süresi farkları analizleri long-rank testi kullanılarak yapılmıştır. Hastaların gruplar arası olan özelliklerinin farkları(yaş, cinsiyet, tümör tipi, vücut kitle indeksi, tanı anı metastazı olup olmadığı, ölmeden önce son olarak uygulanan kemoterapinin hangi ajanları içerdiği ve hangi sayıda kemoterapi ajanı içerdiği, kaçınıcı siklus kemoterapi tedavisi sonrası ölümün gerçekleştiği, mortalite nedeni ve sağkalım süreleri) Chi-square yöntemi ile incelenmiştir ve p değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

1 Ocak 2015 ile 31 Aralık 2017 yılları arasında KOU Onkoloji Bilim Dalı'na başvuran kayıtlardan ulaştığımız hasta sayısı toplamda 3386 idi. Bu hastalardan 487'sinin öldüğü sonucuna ulaştık. Bu 487 hastadan ise verilerine ulaşabildiğimiz 422'ydi. 422 hastadan 63 tanesi ölmeden önce yaşamının herhangi bir döneminde KT almamıştı. Geriye kalan 359 hastaya ise ölmeden önce yaşamının herhangi bir döneminde en az bir defa KT uygulanmıştı. Toplamda 422 hasta içinde yaşamının son ayında KT alan hastaların sayısı 196 (%46,4) bulunmuştur(Tablo 9). 2017 ABD verilerine baktığımızda 1.688.780 yeni kanser vakasının 564.920(%33,4)'sinin ölümle sonuçlandığı görülmektedir. Amerikan Kanser Derneği'nin 2015'te yayınladığı "Kanser Atlası"na göre Türkiye'de yaklaşık 175.000 yeni kanser vakasından 91.000(%52)'inde ölüm gerçekleşmiş olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda KOU Onkoloji Bilim Dalı'na başvuran 3 yıllık kayıtlı yeni vaka sayısı 3386 olup verilerine ulaştığımız ölümle sonuçlanan 359(%10)'dur. Bu da bize bazı hastaların takiplerine devam etmediğini veya ilimiz etrafındaki başka Onkoloji merkezlerinde devam ettiğini bize düşündürmektedir.

Çalışmamızda 136 kadın 223 erkek olmak üzere ölmeden önce yaşamının herhangi bir döneminde en az bir kez KT alan toplam 359 hasta incelenmiştir. Ölmeden önce; son 30 gün içinde kemoterapi uygulanan hastaları Grup 1; ölmeden en az 30 gün öncesinde kemoterapi uygulanan hastaları Grup 2 olarak nitelendireceğiz. Bu 359 hastadan Grup 1'deki hasta sayısının 196(%54,6); Grup 2'deki hasta sayısının ise 163(%45,4) olduğu saptanmıştır. 65 yaş altı hasta sayısı 228(%63,5) iken 65 yaş ve üstü hasta sayısı 131(%36,5) bulunmuştur. Genel toplamda medyan yaş 61 (dağılım 19-85) idi. Tüm hastalar için, son kemoterapi ile ölüm arasındaki ortalama süre 25 gün (aralık 1-399 gün) saptandı. Tanı sonrası sağkalım median süresi ise 236 gün(dağılım 10-2876 gün) idi. Grup 1'de hastaların ortalama sağkalımı 165 gün(%95 CI ile, 132-197 gün) olup Grup 2'de ise 308 gün(%95 CI ile,280-335 gün); tüm popülasyonun ortalama sağkalımı 236 gün(% 95 CI, 197-274 gün) bulundu.

Tablo 9:Hasta Özellikleri

Özellikler	Hasta Sayısı(%)
Cinsiyet	
Kadın	136 (%37,9)
Erkek	223 (%62,1)
Ölüm Yaşı	
<65	228 (%63,5)
≥65	131 (%36,5)
Tümör Tipi	
GİS	134 (%37,3)
Akciğer+Plevra	101 (%28,1)
Meme+Jinekolojik	51 (%14,2)
Ürogenital	32 (%8,9)
Diğer	41 (%11,4)
Seçim Sırası	
1	190 (%52,9)
2+3	143 (%39,8)
≥4	26 (%7,2)
KT Rejimi	
Monoterapi	123 (%34,3)
Kombine Tedavi	236 (%65,7)
Eşlik Eden Hastalık	
Var	120 (%33,4)
Yok	207 (%57,7)
Bilinmiyor	32 (%8,9)
VKİ	
>18,5	302 (%84,1)
≤18,5	32 (%8,9)
Bilinmiyor	25 (%7)
Evre	
Metastatik	253 (%70,5)
Non-metastatik	101 (%28,1)
Bilinmiyor	5 (%1,4)
Ölüm Sebebi	
Hastalık Progresyonu	186 (%51,8)
Hastalık Progresyonu Dışı	173 (%48,2)
Son KT ve Ölüm Tarihi Arasındaki Süre	
≤30 Gün	196 (%54,6)
>30 Gün	163 (%45,4)
Medyan yaş	61(19-85)

Tablo 10: Son 30 Gün İçinde KT Alan Hastaların Sağkalımı (Grup 1)

Özellikler	Hasta Sayısı(%)
Cinsiyet	
Kadın	72(%37)
Erkek	124(%63)
Ölüm Yaşı	
<65	125(%64)
≥65	71(%36)
Tümör Tipi	
GİS	71(%36)
Akciğer+Plevra	54(%28)
Meme+Jinekolojik	24(%12)
Ürogenital	15(%8)
Diğer	32(%16)
Seçim Sırası	
1	108(%55)
2+3	73(%37)
≥4	15(%8)
KT Rejimi	
Monoterapi	78(%40)
Kombine Tedavi	118(%60)
Eşlik Eden Hastalık	
Var	70(%39)
Yok	111(%61)
VKI	
>18,5	159(%88)
≤18,5	21(%12)
Evre	
Metastatik	140(%72)
Non-metastatik	52(%28)
Ölüm Sebebi	
Hastalık Progresyonu	83(%44)
Hastalık Progresyonu Dışı	104(%56)

Tablo 11:Son 30 Gün İçinde KT Alan Hastaların Sağkalım İstatistikleri(Grup 1)

Özellikler	Tanı Tarihinden İtibaren O.S(Gün)	P	Son KT Sonrası O.S(Gün)	P
Cinsiyet				
Kadın	277(144-409)	0,001	12(8-15)	0,141
Erkek	135(93-176)		12(10-13)	
Ölüm Yaşı				
<65	172(125-218)	0,049	14(12-15)	0,011
≥65	136(69-202)		11(8-13)	
Tümör Tipi				
GİS	165(104-225)	0,000	13(10-15)	0,367
Akciğer+Plevra	93(36-149)		12(9-14)	
Meme+Jinekolojik	543(68-1017)		10(7-12)	
Ürogenital	169(54-283)		14(6-21)	
Diğer	234(42-425)		14(12-15)	
Seçim Sırası				
1	62(44-79)	0,001	11(9-12)	0,790
2+3	350(261-438)		14(11-16)	
≥4	700(184-1215)		18(16-19)	
KT Rejimi				
Monoterapi	205(117-292)	0,001	12(10-13)	0,470
Kombine Tedavi	135(102-167)		12(10-13)	
Eşlik Eden Hastalık				
Var	128(101-154)	0,008	12(9-14)	0,089
Yok	204(146-261)		12(10-13)	
VKİ				
>18,5	149(118-179)	0,103	12(10-13)	0,334
≤18,5	202(112-291)		14(9-18)	
Evre				
Metastatik	135(87-182)	0,013	12(10-13)	0,494
Non-metastatik	209(93-324)		12(8-15)	
Ölüm Sebebi				
Hastalık Progresyonu	253(160-345)	0,000	14(11-16)	0,197
Hastalık Progresyonu Dışı	112(56-167)		11(9-12)	

Tablo 12: 30 Gün Öncesinde KT Alan Hastaların Sağkalımı(Grup 2)

Özellikler	Hasta Sayısı (%)
Cinsiyet	
Kadın	64(%39)
Erkek	99(%61)
Ölüm Yaşı	
<65	103(%63)
≥65	60(%37)
Tümör Tipi	
GİS	63(%38)
Akciğer+Plevra	47(%29)
Meme+Jinekolojik	27(%16)
Ürogenital	17(%11)
Diğer	9(%6)
Seçim Sırası	
1	82(%50)
2+3	70(%43)
≥4	11(%7)
KT Rejimi	
Monoterapi	45(%28)
Kombine Tedavi	118(%72)
Eşlik Eden Hastalık	
Var	50(%35)
Yok	96(%65)
VKİ	
>18,5	143(%92)
≤18,5	11(%8)
Evre	
Metastatik	113(%70)
Non-metastatik	49(%30)
Ölüm Sebebi	
Hastalık Progresyonu	102(%65)
Hastalık Progresyonu Dışı	55(%35)

Tablo 13: 30 Gün Öncesinde KT Alan Hastaların Sağkalım İstatistikleri (Grup 2)

Özellikler	Tanı Tarihinden İtibaren O.S(Gün)	P	Son KT Sonrası O.S (Gün)	P
Cinsiyet				
Kadın	343(267-418)	0,008	65(50-79)	0,721
Erkek	293(246-339)		60(52-67)	
Ölüm Yaşı				
<65	318(280-355)	0,996	60(50-69)	0,326
≥65	294(225-362)		62(54-69)	
Tümör Tipi				
GİS	284(238-329)	0,000	63(50-75)	0,635
Akciğer+Plevra	244(202-285)		60(50-69)	
Meme+Jinekolojik	495(274-715)		66(33-98)	
Ürogenital	428(294-561)		64(29-98)	
Diğer	296(255-336)		71(53-88)	
Seçim Sırası				
1	223(205-240)	0,000	63(52-73)	0,497
2+3	382(292-471)		58(45-70)	
≥4	1540(102-2977)		55(17-127)	
KT Rejimi				
Monoterapi	367(190-543)	0,006	59(44-73)	0,384
Kombine Tedavi	294(264-323)		63(51-74)	
Eşlik Eden Hastalık				
Var	298(243-352)	0,228	66(44-87)	0,204
Yok	314(262-365)		56(49-62)	
VKİ				
>18,5	308(274-341)	0,778	60(52-67)	0,509
≤18,5	301(272-329)		96(36-155)	
Evre				
Metastatik	296(265-326)	0,013	62(53-70)	0,622
Non-metastatik	340(282-397)		60(42-77)	
Ölüm Sebebi				
Hastalık Progresyonu	321(282-359)	0,000	72(48-95)	0,000
Hastalık Progresyonu Dışı	289(187-390)		52(43-60)	

Tablo 14: Son 30 Gün İçinde KT Alan (Grup 1) İle 30 Gün Öncesi KT Alanların (Grup 2) Hasta Özelliklerine Göre Karşılaştırılması

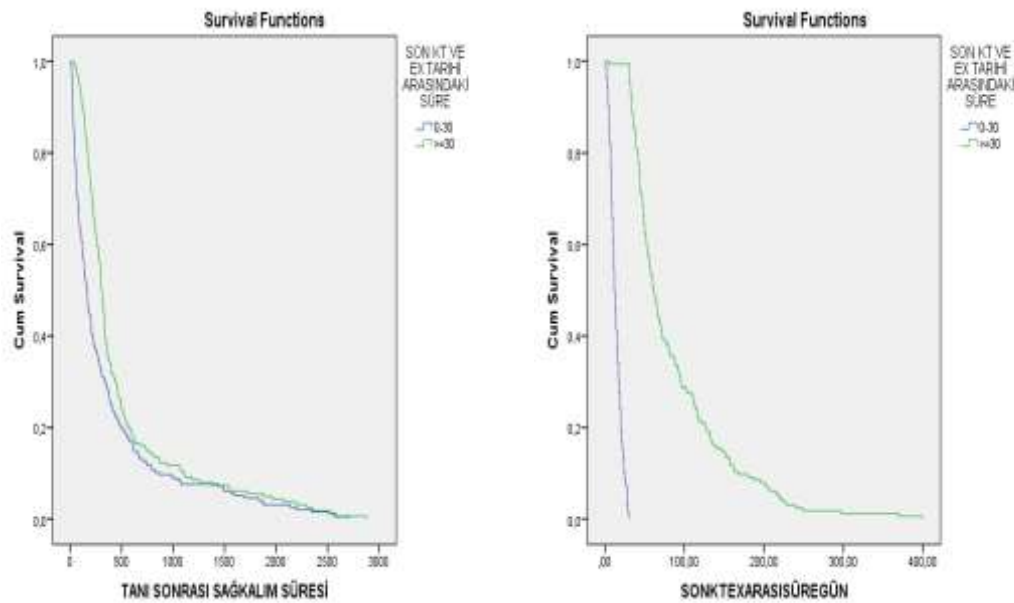
Özellikler	P
Cinsiyet	
Kadın	0,284
Erkek	0,001
Ölüm Yaşı	
<65	0,100
≥65	0,002
Tümör Tipi	
GİS	0,001
Akciğer+Plevra	0,018
Meme+Jinekolojik	0,718
Ürogenital	0,184
Diğer	0,720
Seçim Sırası	
1	0,000
2+3	0,551
≥4	0,967
KT Rejimi	
Monoterapi	0,077
Kombine Tedavi	0,001
Eşlik Eden Hastalık	
Var	0,004
Yok	0,123
VKİ	
>18,5	0,000
≤18,5	0,734
Evre	
Metastatik	0,004
Non-metastatik	0,157
Ölüm Sebebi	
Hastalık Progresyonu	0,312
Hastalık Progresyonu Dışı	0,105

Tablo 15: Son KT ve Ölüm Tarihi Arasındaki Süre Açısından Sağkalım Karşılaştırması

Son KT ve Ölüm Tarihleri Arasındaki Süre(Gün)	Son KT Sonrası O.S.(Gün)	P	Tanı Sonrası O.S.(Gün)	P
0-30	12		165	
≥30	62	0,000	308	0,001
Toplam	25		236	

KOU Tıp Fakültesi Hastanesi Onkoloji Kliniği'nde 2015-2017 yılları arasında ölen 359 hastanın geriye dönük olarak incelenen dosyalarından elde edilen bilgiler doğrultusunda Grup 1'deki tanı sonrası ortalama sağkalım süresi 165 gün olarak belirlendi. Grup 2'deki hastaların tanı sonrası ortalama sağkalım süresi 308 gün saptandı. Gruplar arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel açıdan belirgin olarak fark tespit edildi ($p=0,001$). Hastaların son KT aldıkları tarihten itibaren ortalama sağkalım süreleri analiz edildiğinde ise Grup 1'deki hastaların ortalama sağkalım süresi 12 gün olarak belirlendi. Grup 2'de ise 62 gün saptandı. Yine gruplar arasında yapılan karşılaştırma istatistiksel açıdan belirgin olarak fark tespit edildi ($p=0,000$) (Tablo 15).

Şekil 2: Son KT ve Ölüm Tarihi Arasındaki Süre Açısından Tanı Sonrası O.S ile Son KT Uygulaması Sonrası O.S Değerlendirilmesi



Hastaların cinsiyetine göre yapılan karşılaştırmada Grup 1 'deki kadınların ortalama sağkalım süresi 277 gün iken erkeklerinki 135 gün idi. Yapılan istatistiksel analizde ortalama sağkalım süreleri açısından anlamlı fark izlendi($p=0,001$). Son KT uygulaması sonrası ortalama sağkalım süreleri karşılaştırıldığında ise kadınlarda da erkeklerde de 12 günlük süre saptandı ve istatistiksel açıdan anlamlı değildi($p=0,141$) (Tablo=11). Grup 2 'de kadınların ortalama sağkalım süresi 343 gün iken erkeklerinki 293 gün idi. Yapılan istatistiksel analizde ortalama sağkalım süreleri açısından anlamlı fark bulundu($p=0,008$). Son KT uygulaması sonrası ortalama sağkalım süreleri karşılaştırıldığında ise kadınlarda 65 gün erkeklerde de 60 günlük süre saptandı ve istatistiksel açıdan anlamlı değildi($p=0,721$) (Tablo=13). Grup 1 ve Grup 2 deki kadınların ortalama sağkalım süreleri (sırasıyla 277 gün ve 343 gün) açısından yapılan istatistikte anlamlı farklılık yokken($p=0,284$); erkeklerin ortalama sağkalım süreleri (sırasıyla 135 gün ve 293 gün) açısından yapılan istatistikte anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$) (Tablo=14).

Hastaların ölüm yaşına göre yapılan karşılaştırmada ise Grup 1 'de 65 yaş altı hastaların ortalama sağkalım süresi 172 gün, 65 yaş ve üstündekilerin 136 gün idi. Yapılan istatistiksel analizde ortalama sağkalım süreleri açısından anlamlı fark izlendi($p=0,049$). Son KT uygulaması sonrası ortalama sağkalım süreleri karşılaştırıldığında 65 yaş altı hastaların 14 gün iken 65 yaş ve üstündekilerin 11 gündü. İstatistiksel açıdan anlamlıydı($p=0,011$) (Tablo=11). Grup 2 'de ise 65 yaş altı hastaların ortalama sağkalım süresi 318 gün , 65 yaş ve üstündekilerin 294 gün idi. Yapılan istatistiksel analizde ortalama sağkalım süreleri açısından anlamlı fark izlenmedi($p=0,996$). Son KT uygulaması sonrası ortalama sağkalım süreleri karşılaştırıldığında ise 65 yaş altı 60 gün, 65 yaş ve üstündekilerin 62 gün saptandı ve istatistiksel açıdan anlamlı değildi($p=0,326$) (Tablo=13). Grup 1 ve Grup 2 'deki 65 yaş altı hastaların ortalama sağkalım süreleri (sırasıyla 172 gün ve 318 gün) açısından yapılan istatistikte anlamlı farklılık yokken($p=0,100$); 65 yaş ve üstündekilerin ortalama sağkalım süreleri (sırasıyla 136 gün ve 294 gün) açısından yapılan istatistikte anlamlı farklılık saptandı ($p=0,002$) (Tablo=14).

Hastaların tanısına göre yapılan karşılaştırmada Grup 1 'de ortalama sağkalım süreleri GIS malignite 165 gün, akciğer ve/veya plevra kaynaklı malignite 93 gün, Meme ve/veya jinekolojik malignite 543 gün, Ürogenital malignite 169 gün, diğer maligniteler 234 gün olarak bulundu. Yapılan genel istatistiksel analizde ortalama sağkalım süreleri açısından

anlamli fark izlendi($p=0,000$).Bu hasta gruplari arasinda yapilan alt grup analizdeki istatistiksel incelemeler Tablo 11’de belirtilmistir. Son KT uygulaması sonrası ortanca sagkalim süreleri karšılařtırıldıđında GIS malignite 13 gün, Akciđer ve/veya plevra kaynaklı malignite 12 gün, Meme ve/veya jinekolojik malignite 10 gün, ürogenital malignite 14 gün,diğer maligniteler 14 gün olarak belirlendi. İstatistiksel açıdan anlamlı değildi($p=0,367$) (Tablo=11). Grup 2’de ortanca sagkalim süreleri GIS malignite 284 gün, Akciđer ve/veya plevra kaynaklı malignite 244 gün, Meme ve/veya jinekolojik malignite 495 gün, ürogenital malignite 428 gün, diğer maligniteler 296 gün olarak bulundu. Yapılan genel istatistiksel analizde ortanca sagkalim süreleri açısından anlamlı fark izlendi($p=0,000$).Bu hasta gruplari arasinda yapilan alt grup analizdeki istatistiksel incelemeler Tablo 13’da belirtilmistir. Son KT uygulaması sonrası ortanca sagkalim süreleri karšılařtırıldıđında GIS malignite 63 gün, Akciđer ve/veya plevra kaynaklı malignite 60 gün, Meme ve/veya jinekolojik malignite 66 gün, Ürogenital malignite 64 gün, diğer maligniteler 71 gün olarak belirlendi. İstatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0,635$) (Tablo=13). Grup 1 ve Grup 2’deki GIS malignite hastaların ortanca sagkalim süreleri (sırasıyla 165 gün ve 284 gün) açısından yapılan istatistikte anlamlı farklılık vardı ($p=0,001$); Akciđer ve/veya plevra kaynaklı malignite ortanca sagkalim süreleri (sırasıyla 93 gün ve 244 gün) açısından yapılan istatistikte anlamlı farklılık saptandı ($p=0,018$), Meme ve/veya jinekolojik malignite hastaların ortanca sagkalim süreleri (sırasıyla 543 gün ve 495 gün) açısından yapılan istatistikte anlamlı farklılık yoktu ($p=0,718$) Ürogenital malignite hastaların ortanca sagkalim süreleri (sırasıyla 169 gün ve 428 gün) açısından yapılan istatistikte anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,184$); diğer malignitelerin ortanca sagkalim süreleri (sırasıyla 234 gün ve 296 gün) açısından yapılan istatistikte anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,720$) (Tablo=14).

Hastaların kemoterapi sürecinde kaçınıcı siklus tedavi sonrası ölüm gerçeğeleştiğine göre yapılan karšılařtırmada ise Grup 1’de ilk siklуста ölenlerin ortanca sagkalim süresi 62 gün, 2. ve/veya 3.siklus sırasında ölenlerin ortanca sagkalim süresi 350 gün, 4. ve üzeri siklуста ölenlerin ortanca sagkalim süresi 700 gün idi. Yapılan genel istatistiksel analizde ortanca sagkalim süreleri açısından anlamlı fark izlendi ($p=0,001$). Alt grup analizde ise ilk siklуста ölenler ile 2. ve/veya 3.siklus sırasında ölenlerin istatistiki karšılařtırmasında (sırasıyla 62 gün ve 350 gün) ($p=0,000$); ilk siklus ile 4.ve üzeri siklus sırasında ölenlerin istatistiki karšılařtırmasında(sırasıyla 62 gün ve 700 gün) ($p=0,000$), 2. ve/veya 3.siklus sırasında

siklusta ölenler ile 4.ve üzeri siklus sırasında ölenlerin istatistiki karşılaştırmasında (sırasıyla 350 gün ve 700 gün) ($p=0,005$) olarak bulunmuştur. Son KT uygulaması sonrası ortanca sağkalım süreleri karşılaştırıldığında ise Grup 1’de ilk siklusta ölenlerin ortanca sağkalım süresi 11 gün, 2. ve/veya 3.siklus sırasında ölenlerin ortanca sağkalım süresi 14 gün, 4. ve üzeri siklusta ölenlerin ortanca sağkalım süresi 18 gün idi. İstatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0,790$) (Tablo=11). Grup 2 ‘de ilk siklusta ölenlerin ortanca sağkalım süresi 223 gün, 2. ve/veya 3.siklus sırasında ölenlerin ortanca sağkalım süresi 382 gün ,4. Ve üzeri siklusta ölenlerin ortanca sağkalım süresi 1540 gün idi. Yapılan genel istatikselsel analizde ortanca sağkalım süreleri açısından anlamlı fark izlendi($p=0,000$). Alt grup analizde ise ilk siklusta ölenler ile 2. ve/veya 3.siklus sırasında ölenlerin istatistiki karşılaştırmasında (sırasıyla 223 gün ve 382 gün) ($p=0,000$); ilk siklus ile 4.ve üzeri siklus sırasında ölenlerin istatistiki karşılaştırmasında(sırasıyla 223 gün ve 1540 gün) ($p=0,000$), 2. ve/veya 3.siklus sırasında siklusta ölenler ile 4.ve üzeri siklus sırasında ölenlerin istatistiki karşılaştırmasında(sırasıyla 382 gün ve 1540 gün) ($p=0,013$) olarak bulunmuştur. Son KT uygulaması sonrası ortanca sağkalım süreleri karşılaştırıldığında ise Grup 2’de ilk siklusta ölenlerin ortanca sağkalım süresi 63 gün, 2. ve/veya 3.siklus sırasında ölenlerin ortanca sağkalım süresi 58 gün, 4. ve üzeri siklusta ölenlerin ortanca sağkalım süresi 55 gün idi. İstatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0,497$) (Tablo=13). Grup 1 ve Grup 2’deki siklusta ölen hastaların ortanca sağkalım süresi (sırasıyla 62 gün ve 223 gün) idi. Yapılan istatikselsel analizde ortanca sağkalım süreleri açısından anlamlı fark izlendi ($p=0,000$), 2. ve/veya 3.siklus sırasında ölenlerin ortanca sağkalım süreleri (sırasıyla 350 gün ve 382 gün) açısından yapılan istatistikte anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,551$), 4. ve üzeri siklusta ölenlerin ortanca sağkalım süreleri (sırasıyla 700 gün ve 1540 gün) açısından yapılan istatistikte anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,967$) (Tablo=14).

Hastaların kemoterapi sürecinde aldıkları kemoterapi rejimleri içerisinde bulunan ajan sayılarına göre yapılan karşılaştırmada Grup 1’de monoterapi alan hastaların ortanca sağkalım süresi 205 gün, kombine tedavi alan hastaların ortanca sağkalım süresi 135 gün idi. Yapılan istatikselsel analizde ortanca sağkalım süreleri açısından anlamlı fark izlendi ($p=0,001$). Son KT uygulaması sonrası ortanca sağkalım süreleri karşılaştırıldığında her 2 durumda da 12 gündü. İstatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0,470$) (Tablo=11). Grup 2’de monoterapi alan hastaların ortanca sağkalım süresi 367 gün, kombine tedavi alan hastaların ortanca sağkalım süresi 294 gün idi. Yapılan istatikselsel analizde ortanca sağkalım süreleri

açısından anlamlı fark izlendi ($p=0,006$). Son KT uygulaması sonrası ortanca sağkalım süreleri karşılaştırıldığında monoterapi alan hastaların ortanca sağkalım süresi 59 gün, kombine tedavi alan hastaların ortanca sağkalım süresi 63 gündü. İstatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0,384$) (Tablo=13). Grup 1 ve Grup 2'deki monoterapi alan hastaların ortanca sağkalım süresi (sırasıyla 205 gün ve 367 gün) idi. Yapılan istatistiksel analizde ortanca sağkalım süreleri açısından anlamlı fark izlenmedi ($p=0,067$), kombine tedavi alanların ortanca sağkalım süreleri (sırasıyla 135 gün ve 294 gün) açısından yapılan istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$) (Tablo=14).

Hastalardaki ek hastalık varlığına göre yapılan karşılaştırmada karşılaştırmada Grup 1 'de ek hastalığı bulunan hastaların ortanca sağkalım süresi 128 gün, ek hastalığı bulunmayanların 204 gün idi. Yapılan istatistiksel analizde ortanca sağkalım süreleri açısından anlamlı fark izlendi ($p=0,008$). Son KT uygulaması sonrası ortanca sağkalım süreleri karşılaştırıldığında her 2 durumda da 12 gündü. İstatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0,089$) (Tablo=11). Grup 2'de ek hastalığı bulunan hastaların ortanca sağkalım süresi 298 gün, ek hastalığı bulunmayanların 314 gün idi. Yapılan istatistiksel analizde ortanca sağkalım süreleri açısından anlamlı fark izlenmedi ($p=0,228$). Son KT uygulaması sonrası ortanca sağkalım süreleri karşılaştırıldığında ise ek hastalığı bulunanlarda 66 gün iken ek hastalığı bulunmayanlarda ise 56 gündü. İstatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0,204$) (Tablo=13). Grup 1 ve Grup 2'deki ek hastalığı bulunan hastaların ortanca sağkalım süresi (sırasıyla 128 gün ve 298 gün) idi. Yapılan istatistiksel analizde ortanca sağkalım süreleri açısından anlamlı fark izlendi($p=0,004$), ek hastalığı bulunmayanların ortanca sağkalım süreleri (sırasıyla 204 gün ve 314 gün) açısından yapılan istatistikte anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,123$) (Tablo=14).

Hastaların vücut kitle indeksine göre yapılan karşılaştırmada Grup 1 'de VKİ 18,5 ve altındaki hastaların ortanca sağkalım süresi 202 gün, VKİ 18,5 üstündekilerin 149 gün idi. Yapılan istatistiksel analizde ortanca sağkalım süreleri açısından anlamlı fark izlenmedi($p=0,103$). Son KT uygulaması sonrası ortanca sağkalım süreleri karşılaştırıldığında VKİ 18,5 ve altındakilerin 14 gün iken VKİ 18,5 üstündekilerin 12 gündü. İstatistiksel açıdan anlamlı değildi($p=0,334$) (Tablo=11). Grup 2'de VKİ 18,5 ve altındaki hastaların ortanca sağkalım süresi 301 gün , VKİ 18,5 üstündekilerin 308 gün idi. Yapılan istatistiksel analizde ortanca sağkalım süreleri açısından anlamlı fark

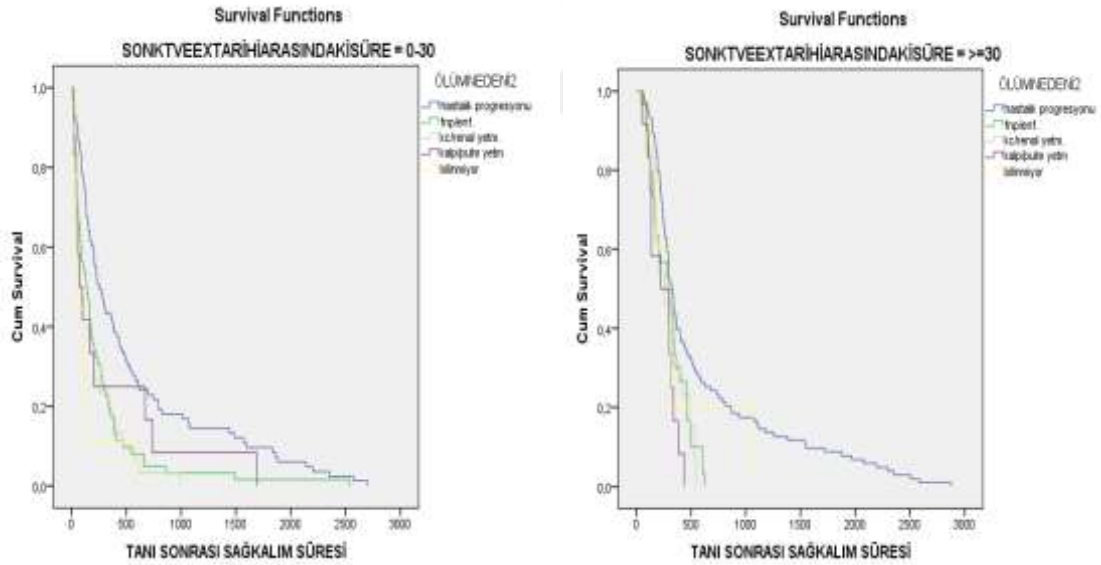
izlenmedi($p=0,778$). Son KT uygulaması sonrası ortanca sağkalım süreleri karşılaştırıldığında VKİ 18,5 ve altındakilerin 96 gün iken VKİ 18,5 üstündekilerin 60 gündü. İstatistiksel açıdan anlamlı değildi($p=0,509$) (Tablo=10). Grup 1 ve Grup 2'deki de VKİ 18,5 ve altındaki hastaların ortanca sağkalım süreleri (sırasıyla 202 gün ve 301 gün) açısından yapılan istatistikte anlamlı farklılık yokken($p=0,734$); VKİ 18,5 üstündekilerin ortanca sağkalım süreleri (sırasıyla 149 gün ve 308 gün) açısından yapılan istatistikte anlamlı farklılık saptandı ($p=0,000$) (Tablo=14).

Hastaların tanı anındaki evrelerine göre yapılan karşılaştırmada ise Grup 1'de tanı anında metastatik olan hastaların ortanca sağkalım süresi 135 gün, non-metastatik hastaların ortanca sağkalım süresi 209 gün idi. Yapılan istatistiksel analizde ortanca sağkalım süreleri açısından anlamlı fark izlendi($p=0,013$). Son KT uygulaması sonrası ortanca sağkalım süreleri karşılaştırıldığında her 2 grubun da ortanca sağkalım süresi 12 gündü. İstatistiksel açıdan anlamlı değildi($p=0,197$) (Tablo=11). Grup 2'de tanı anında metastatik olan hastaların ortanca sağkalım süresi 296 gün, non-metastatik hastaların ortanca sağkalım süresi 340 gün idi. Yapılan istatistiksel analizde ortanca sağkalım süreleri açısından anlamlı fark izlendi($p=0,013$). Son KT uygulaması sonrası ortanca sağkalım süreleri karşılaştırıldığında tanı anında metastatik olan hastaların ortanca sağkalım süresi 62 gün, non-metastatik hastaların ortanca sağkalım süresi 60 gündü. İstatistiksel açıdan anlamlı değildi($p=0,622$) (Tablo=13). Grup 1 ve Grup 2'deki tanı anında metastatik olan hastaların ortanca sağkalım süresi (sırasıyla 135 gün ve 296 gün) idi. Yapılan istatistiksel analizde ortanca sağkalım süreleri açısından anlamlı fark izlendi($p=0,004$), tanı anında non-metastatik hastaların ortanca sağkalım süreleri (sırasıyla 209 gün ve 340 gün) açısından yapılan istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,157$) (Tablo=14).

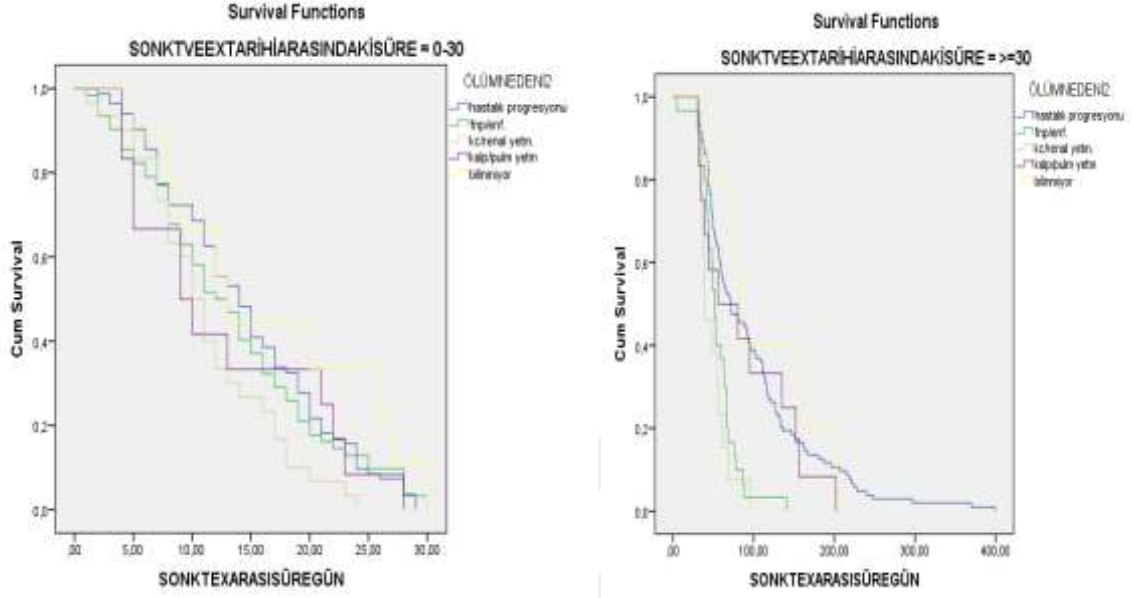
Hastaların ölüm sebebine göre yapılan karşılaştırmada ise Grup 1'de hastalık progresyonu nedeniyle ölenlerin ortanca sağkalım süresi 253 gün, hastalık progresyonu dışı nedenlerle ölenlerin ortanca sağkalım süresi 112 gün idi. Yapılan istatistiksel analizde ortanca sağkalım süreleri açısından anlamlı fark izlendi($p=0,000$). Son KT uygulaması sonrası ortanca sağkalım süreleri karşılaştırıldığında hastalık progresyonu nedeniyle ölenlerin ortanca sağkalım süresi 14 gün, hastalık progresyonu dışı nedenlerle ölenlerin ortanca sağkalım süresi 11 gündü. İstatistiksel açıdan anlamlı değildi($p=0,197$) (Tablo=11). Grup 2'de hastalık progresyonu nedeniyle ölenlerin ortanca sağkalım süresi 321 gün,

hastalık progresyonu dışı nedenlerle ölenlerin ortalama sağkalım süresi 289 gün idi. Yapılan istatistiksel analizde ortalama sağkalım süreleri açısından anlamlı fark izlendi ($p=0,000$). Son KT uygulaması sonrası ortalama sağkalım süreleri karşılaştırıldığında hastalık progresyonu nedeniyle ölenlerin ortalama sağkalım süresi 72 gün, hastalık progresyonu dışı nedenlerle ölenlerin ortalama sağkalım süresi 52 gündü. İstatistiksel açıdan anlamlıydı ($p=0,000$) (Tablo=13). Grup 1 ve Grup 2'deki hastalık progresyonu nedeniyle ölen hastaların ortalama sağkalım süresi (sırasıyla 253 gün ve 321 gün) idi. Yapılan istatistiksel analizde ortalama sağkalım süreleri açısından anlamlı fark izlenmedi ($p=0,312$), hastalık progresyonu dışı nedenlerle ölenlerin ortalama sağkalım süreleri (sırasıyla 112 gün ve 289 gün) açısından yapılan istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,105$) (Tablo=14).

Şekil 3: Ölüm Sebebi - Son KT ve Ölüm Tarihi Arasındaki Süre Açısından Sağkalım Karşılaştırması (Tanı Sonrası O.S.)



Şekil 4:Ölüm Sebebi - Son KT ve Ölüm Tarihi Arasındaki Süre Açısından Sağkalım Karşılaştırması(Son KT Uygulaması Sonrası O.S.)



5.TARTIŞMA

Yaşamın sonlarına doğru kemoterapi günümüzde sıklıkla tartışılan bir konudur, ancak literatür genellikle zayıftır. Earle ve diğerleri kanser hastalarının yaşamın sonlarına yakın tedavilerinin gittikçe daha agresif hale geldiğini bildirmiştir. Kanser hastalarında yaşamının son dönemindeki en önemli amaç; fiziksel ve psikolojik sağlığın, tedavi edici ve dengeli bir tedavi karışımıyla sağlanması, yaşam kalitesinde iyileşme ve bazen de genel sağkalımı içeren palyasyondur. Destekleyici önlemler alınması, agresif ve orantısız bakımdan kaçınarak semptom kontrolünü gerçekleştirmenin en iyi yolu olarak kabul edilmektedir. Ayrıca birçok kanıtı göre kısa sağkalım beklenen hastalarda yaşamın sonuna doğru kemoterapi uygulaması yüksek gelirli ülkelerde artmaktadır. Yaşamın sonuna yakın agresif kemoterapi uygulaması, kötü nitelikli kanser bakımının bir işareti olarak tanımlanmıştır (2). Yaşamın sonundaki hedefler farklıdır; kısa sağkalım beklenen hastalarda kemoterapi bazı hastalar için küçük bir sağkalım kazanımı sağlarken, birçok hasta ise yaşam kalitesinde iyileşme ve hayatta kalma olasılığı için kemoterapiyi kabul eder (137). Hastaların çoğu, palyatif kemoterapinin potansiyel yararları hakkında yanlış beklentilere sahiptir. Pek çok hasta palyatif kemoterapi almayı tercih etmesine rağmen, kanıtlar çoğu kişinin amacını net olarak anlamadığını göstermektedir. Kemoterapi ile ilgili karar verirken, doktorların önerilen tedaviyi doğrudan anlatmaları ve hastaların anlaması gerektiği varsayılmaktadır (örneğin klinik cevap oranları ve yan etkiler) (138) Gerçekte, batılı ülkelerden elde edilen kanıtlar, hastaların palyatif niyetin gerçekliğini kabul edemediğini veya kabul etmediğini ve hastalıklarının küratif olması gerektiğini düşündüklerini ortaya koymuştur (139). Kemoterapinin potansiyel yararı doktorları tarafından kötümser bir şekilde sunulsa bile hastalar hala sitotoksik ajanları kabul etmeye hazırdır (140).Amerikan Klinik Onkoloji Derneği'nin (ASCO) Sağlık Hizmeti Araştırma Komitesi'ne göre yaşamın son döneminde kemoterapi, sağkalımı iyileştirmese de metastatik kanserli hastalarda yaşam kalitesini iyileştirme durumu söz konusu olabiliyorsa önerilebilir (3). Kemoterapinin hayatın son döneminde uygulanması, kısa bir yaşam beklentisi olan hastaları tedavi ederken daha da karmaşık olan toksisite ile potansiyel klinik yarar arasında çok hassas bir dengeyi temsil eder; bu nedenle tedavi hedeflerinin açık bir tanımı olmalıdır. Yaşamının son dönemindeki kanser hastalarında palyatif kemoterapinin kullanımı, son birkaç dekatta giderek artmıştır. Daha fazla sayıda antikanser ilacın piyasada bulunabilirliği ve daha iyi destekleyici bakım bu duruma katkıda bulunmuştur. Ek

olarak, ilerlemiş hastalığı olan ve yaşam beklentisi düşük olan hastalarda kemoterapi kullanımının artması, bazı sitotoksik ajanların sınırlı avantajları ile en iyi destekleyici tedaviye kıyasla, palyatif bakım ortamında yapılan büyük klinik çalışmalarla desteklenmiştir (141). Onkologlar sadece küçük bir şans için olsa bile kemoterapiyi devam ettirmek için hasta ve aile tarafından baskı altına alınabilir (142). ABD'de yapılan bir çalışmada, kemoterapinin yaşamın sonuna doğru devam etmesinin nedenleri; hasta tercihi, mevcut tedavi seçeneklerinin sayısı, mali teşvikler, az da olsa faydalı olma ihtimali ve tedaviye son verme gibi durumlar olarak belirtilmiştir (143).

Yaşamın sonlarına doğru kemoterapi kullanımıyla ilgili olarak dünyanın farklı bölgelerinden literatürde çeşitli raporlar bulunmaktadır ve bu raporlarda yaşamın son aylarında kemoterapi alan hastaların oranlarının % 9-68,9 arasında değiştiği bildirilmiştir (144). ABD'de Emanuel ve meslektaşları tarafından hastanede yatan hastalar, poliklinik hastaları veya Massachusetts ve Kaliforniya'daki Medicare dosyalarında yapılan analizde 1996 yılında ölen kanser hastalarında kemoterapi alan hastaların % 26 ila % 33'ünün yaşamının son 6 ayında ve % 9'unun yaşamın son ayında KT aldığını gösterilmiştir (123). ABD'de yapılan başka iki ayrı çalışma sonuçlarındaysa yaşamın son ayında kemoterapi alan hastaların oranı sırasıyla % 27,9–29,5 saptanmıştır (2).İsviçre'de yapılan tek merkezli bir araştırmanın sonuçlarına göre, 387 hastanın (% 11,6) hayatın son ayında kemoterapiye devam ettikleri görülmektedir (8). Bununla birlikte, Portekiz'den yapılan bir çalışma, ölümden önceki son ay içinde kemoterapinin kullanımının % 37 gibi yüksek olduğunu göstermiştir (6). İsveç'te yapılan bir çalışmada, kanser hastalarının% 24'ü son bir ayda kemoterapi aldığı görülmüş, İsveç'te yapılan başka bir çalışmada ise palyatif kemoterapi alan hastaların yüzdesi % 31 oranıyla daha yüksek bulunmuştur (4). Türkiye'de yapılan bir çalışma yaşamın son ayında hastaların % 23,9'unun kemoterapi aldığını belirtmiştir (9). Kore'deki bir çalışmada ise son ayda uygulanan KT % 42,7 oranında saptanmıştır (133). İtalya'daki bir çalışmada bu oran % 26,2 bulunmuştur (130).Lübnan'daki bir çalışmada ise % 42,3'lük oran gözlemlenmiştir (132) İspanya'daki çalışmada son ayda % 55,6 oranında KT uygulandığı görülmüştür (135). Umman'daki 261 hastanın olduğu bir çalışmada ise 75 (% 29) hasta yaşamının son 2 haftasında, 126 (% 48) hasta son bir ayda, 169 (% 65) son 3 ayda kemoterapi uygulandığı sonucuna varılmıştır (134). Uganda'da yapılan çalışmada bu oranlar daha da yüksek saptanmıştır. Toplamda, hastaların% 45,4'ü hayatın son 30 gününde kemoterapi almış, kemoterapi alanlar arasında değerlendirildiğinde ise %

68,9'unun hayatının son 30 gününde kemoterapi aldığı görülmüştür (136). Bizim çalışmamızda ise bu oran verilerine ulaştığımız tüm ölen olan hastalar üzerinden hesaplandığında %46,4 iken; ölmeden önce yaşamının herhangi bir döneminde en az bir kez kemoterapi uygulanmış hastaları kapsadığında ise %54,6 saptanmıştır. Bu rakam Orta Doğu toplumlarında ve İspanya'da gözlemlenenler haricinde bildirilen yüzdelerin çoğunu aşmaktadır. Bildirilen çalışmaların dahil edilme kriterleri heterojen olup bildirilen ölüm oranlarının karşılaştırılmasını zorlaştırmaktadır. Bununla birlikte, raporlar arasındaki karşılaştırma, sağlık sistemleri, çalışma tasarımları ve dahil etme kriterleri çalışmalar arasında farklılık gösterdiği için biraz zorlayıcıdır. Yaşamın sonuna yakın tedavi uygulananların fraksiyonunu hesaplamak için düşünülen hasta sayısı değişkendir; bazı yazarların belirli bir dönemde ölen hastaların tümünün kullandığı ve diğerlerinin sadece kemoterapi alan hastaların sayısını göz önünde bulundurduğu için değişkenlik göstermektedir. Çalışmalarda "kemoterapi" olarak kabul edilen tedavi şekli de değişken olabilmektedir, bazı ilaçlar (oral ilaçlar veya biyolojik ajanlar gibi) hariç tutulan çalışmalar da bulunmaktadır. Çalışmalara alınan tümör tipleri değişkenlik gösterebilir; Näppä ve ark. (4) sadece epitelyal maligniteleri içermektedir, Kao ve diğerleri (5) hematolojik malignite olanları hariç tutmuştur, Yoong ve ark. (145) akut lösemi hariç tüm maligniteleri kapsamıştır, Earle ve ark. (2) akciğer, meme ve gastrointestinal kanserli hastaları içerirken, Murillo ve ark. (146) sadece ileri düzey olmayan Küçük hücreli akciğer kanseri, Asola ve ark. (147) ileri evre meme kanseri olan hastaları dahil etmiştir. Çoğu çalışma sadece ileri kanserli hastaları içermektedir; Bununla birlikte, Yoong ve arkadaşları (145) O'Brien ve ark. (144) ve Barbera ve ark. (7), kanser tedavisi gören tüm hastaları kapsamaktadır. Kaynak kullanılabilirliği, sosyal kültür ortamı ve hasta özellikleri ülkeler ve hastaneler arasında farklılık göstermektedir (148).

Çalışmamızda son KT uygulamasından ölüme kadar geçen ortalama zaman hesaplandığında, yaşamının son ayında KT uygulanan hastalarda (Grup 1) 12 gün; ölmeden önce son KT'si en az 30 gün önce uygulananlarda (Grup 2) 62 gün; ölmeden önce yaşamının herhangi bir döneminde en az bir kez KT uygulanan hastalarda (Grup 1+ Grup 2) ise 25 gün idi; Martoni ve ark. (71 gün) (149) ve ABD serilerinden (1993'te 71 gün ve 1996'da 65 gün) (2). Türkiye'deki bir çalışmada son kemoterapi ve ölüm arasındaki ortalama süre 15 gün olduğunu belirtmişlerdir ve bunun literatürle kıyaslandığında düşük bir

sayı olduğunu vurgulamışlardır (9). Bizim çalışmamızdaki 25 günlük sürede literatürde bildirilen sayıların altında görülmektedir.

Her kemoterapi kararı alırken yaş, performans durumu, tümör duyarlılığı, sağkalım ve komorbiditelerin göz önüne alınması yaygın olarak kabul edilmektedir; Bununla birlikte, bazı çalışmalar, yaşın önemli bir faktör olmadığını göstermektedir (5).

Litaratür incelendiğinde genel itibariyle son dönem KT alan hastaların yaş gruplarında farklılıklar görülmekteydi. Türkiye’de 2014 yılında yapılan bir çalışmada son dönem KT alan 65 yaşından küçük hasta sayısı 240; 65 yaş ve üstü hastaların ise 133 idi (9) . Çin’de yapılan bir çalışmada ise son dönem KT alan 56 yaş altı ve üstü hastalar karşılaştırılmış olup 56 yaşın altındaki hastaların sayısı 159 iken, 56 yaş ve üzeri hasta sayısı ise 228 saptanmıştır. Bu çalışmada, 56 yaşından küçük hastalar daha agresif son dönem kemoterapisi geçirmiş, ancak daha iyi sağkalım sağlamıştır. Bu çelişkiyi yorumlamak için potansiyel nedenler analiz edilmiş ve bunlar arasında, daha genç hastaların daha yüksek oranda eğitilmiş olmaları ve geleneksel Çin tıbbı yerine batı tıbbı almaya daha eğilimli oldukları ortaya çıkmış, bu grupta son dönem kemoterapisinin prevalansının neden daha yüksek olduğu bu varsayım ile açıklanmıştır (150). İspanyada’ki bir çalışmada ise ortalama yaş 63 olmasına rağmen son dönemde KT alan hastalardan 134 (% 44)’ ü 60 yaş veya daha küçük olduğunu göstermektedir. Bu çalışmadaki yaşa göre yapılan analizde son 10 yılda kanser hastalarının daha genç hale geldiğini yansıttığı düşünülmektedir (135). Bizim çalışmamızda yaşamın son ayında KT alanlarından (Grup 1) 65 yaş altındakilerin sayısı 125 iken 65 yaş üstündekilerin sayısı ise 71’dir. Hastaların ortanca sağkalımlarının değerlendirilmesi yapıldığında ise yaşamın son ayında KT alan hastalardan(Grup 1) 65 yaş altındakilerin ortanca sağkalım süresi 172 gün iken 65 yaş ve üstü olanların ise 136 gün olarak belirlenmiştir. Kemoterapisini ölmeden 30 günden önce alan hastalar(Grup 2) kıyaslandığında ise 65 yaş altı hastaların ortanca sağkalım süresi 318 gün,65 yaş ve üstü hastaların ise 294 gün olarak bulduk. Bu sonuçlar Çin’de yapılan çalışma ile bizim çalışmamız arasındaki sağkalım süreleri açısından 65 yaş altı hastaların sağkalımlarının daha uzun olması nedeniyle benzerlik göstermektedir. Hasta sayısı bağlamında ise İspanya ve Çin’deki çalışma ile farklılık göstermekte iken Türkiye’deki çalışma ile benzerlik göstermektedir. Bu bağlamda yaş, çalışmalarda yaşamın sonuna yakın kemoterapi için bir belirleyicisi olarak tanımlanabilir. Bununla birlikte, tek başına yaş, kemoterapinin

kullanımı için bir kontrendikasyon olarak kabul edilmez. Genç hastalarda kanser tedavisini bırakmak hem doktor, hem hasta, hem de hasta yakını için daha zor olabilir. Ek olarak, yaşlı hastalar kemoterapi ilaçlarının toksik etkilerine daha duyarlı olabilirler; bu da genç hastalarda yaşamın sonunda KT uygulanmasının daha sık olduğunu açıklayabilir. Ayrıca yaşlı hastaların performans skorları, komorbiditeleri gibi ek sebepler de bu açıklamaya katkıda bulunmaktadır. Yaşlı hastalarda tıbbi tedavi planlamak için, eşlik eden hastalıklar, fonksiyonel bağımlılık, sosyoekonomik, duygusal ve bilişsel durumların değerlendirilmesi, yaşam beklentisi tahminini içeren kapsamlı bir geriatrik değerlendirme yapmak zorunludur (151).

Tümör tipinin son dönem kemoterapi kullanımı için belirleyici olabileceği bildirilmiştir. Meme kanseri, akciğer kanseri, hematolojik maligniteler, over ve pankreas tümörleri olan hastaların yaşamın sonuna yakın kemoterapi uygulamaları daha yüksek olduğu belirtilmiştir (6) (152). Birkaç çalışmayı incelediğimizde Avustralya'da yapılan bir çalışmada sıklık sırasına göre yaşamının son döneminde KT uygulanan tümör tipleri baş ve boyun kanseri % 21'i, küçük hücreli akciğer kanseri % 18, hematolojik maligniteler % 17, meme kanseri % 14, üst gastrointestinal kanser % 14, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri % 12, sarkom % 11, over % 9 ve prostat % 6 olarak bulunmuştur (124).İtalya'daki bir çalışmada ise küçük hücre dışı akciğer kanseri % 30,3; pankreas kanseri % 15,4; gastrointestinal kanser % 19,1; baş-boyun kanserleri % 8,6; ve diğer tümörler % 26,6 olarak saptanmıştır (153).İtalya'da yapılmış başka bir çalışmada ise GIS, akciğer ve hematolojik kanserler % 75.1 ile olguların çoğunluğunu oluşturduğu belirtilmiştir (130).Türkiye'deki bir çalışmada en sık görülen tanılar küçük hücreli olmayan akciğer kanseri % 25,5, pankreas ve safra yolu kanserleri % 11,3, kolon kanseri % 8,6, mide-özofagus kanseri % 8,6, jinekolojik kanserler % 7,5 ve meme kanseri % 6,7 olarak belirlenmiştir (9) . Bu çalışmada yapılan analizde yaşamın son ayında kemoterapi uygulaması ile tümör tipi arasında ilişki bulunamamıştır. P. Rochigneux ve arkadaşlarının (Kao ve diğ. (5) yapmış olduğu bir çalışmada standart birinci basamak kemoterapideki yanıt oranı% 30'dan daha yüksek olduğunda tümörleri kemosenitif olarak düşündükleri çalışmayı örnek göstererek) İsveç'te gerçekleştirdikleri bir çalışmada ise kemosenitivitesi yüksek olarak bilinen testis ve over kanserlerinin yanı sıra kemoterapiye yanıt oranları zayıf olarak bilinen metastatik pankreatik kanseri, melanom, mezotelyoma, yumuşak doku sarkomu veya safra yolu kanseri olan hastalarda da şaşırtıcı derecede yüksek kemoterapi

oranları buldukları belirtilmiştir. Bu bulgular birinci basamak tedavinin sonuçları olarak gösterilmiştir (154). Sonraki basamak tedavilerine geçildiğinde bu oranların değişebileceğini de göz önünde bulundurmak gerekmekte olduğu belirtilmiştir. Lübnan’da gerçekleştirilen çalışmada ise Akciğer, kolorektal ve meme kanseri en sık görülen tümörler olup sırasıyla % 16,9 ,% 16,2 ve % 10,8 oranıyla ile yaşamın son döneminde KT uygulanan en sık tümör tipleri olarak bildirilmiştir (132). Çin’de yapılan bir çalışmada meme kanseri grubunda bir istisna bulduklarını belirtmişlerdir ve çalışma analizinde son dönem KT’si devam eden hastaların ölüm riskinin ölmeden önceki son 1 ay içinde KT uygulananlarda % 40 veya ölmeden önceki son 2 hafta içinde KT uygulananlarda % 54 azaldığını bildirmişlerdir (150). Biz çalışmamızda yaşamın son ayında KT alan hastaların(Grup 1) %36 GIS, %28 akciğer ve plevra,%12 meme ve jinekolojik,%8 ürogenital, %16 ise diğer kanserler olarak bulduk. Bizim çalışmamızda hemotolojik maligniteler yer almamaktaydı. Ancak biz ayrıca hastaların ölmeden son 30 gün içinde(Grup 1) ve ölmeden 30 gün öncesinde KT uygulanan hastaların(Grup 2) karşılaştırmasını yaptık ve sağkalım analizlerini değerlendirdik. Grup 2’deki hastaların oranları %38 GIS, %29 akciğer ve plevra, %16 meme ve jinekolojik, %11 ürogenital, %6 ise diğer kanserler şeklindeydi. Ortanca sağkalım sürelerini Grup 1’de GIS tanılı hastaların 165 gün, akciğer ve plevra tanılı hastaların 93 gün, meme ve jinekolojik kanser tanılı hastaların 543 gün, ürogenital kanser tanılı hastaların 169 gün bulduk. Bu analizin sonuçlarına baktığımızda meme ve jinekolojik kanserli hastalarda son 30 gün içinde KT uygulanan hastaların(Grup 1) sağkalım sürelerinin daha uzun olduğunu gördük. Buradan özellikle meme ve jinekolojik kanserlerde KT uygulamasının biraz daha uygun olabileceği çıkarımına varabiliriz. Tabi bu çıkarımı yaparken hastaların performans durumu, verilen ilaçların toksik etkisi, komorbidite, hastalık evresi gibi birçok faktörün de etkili olabileceğini gözden kaçırmamalıyız. Bakıldığında yaşamın son döneminde KT uygulanan hastaların tanıları bizim çalışmamızda da literatürle genel olarak benzerdi.

İngiltere’de yapılan bir çalışmada yaşamının son ayında tedavi edilen VKİ 25-30 arasında olan KHDAK hastalarının, VKİ 18,5-25 arasındaki hastalara göre 30 günlük mortalitelerinin azaldığı gösterilmiştir. Kemoterapi dozları, hasta boyuna ve ağırlığına göre hesaplanır, ancak daha yüksek VKİ’li hastalara genellikle daha küçük dozlar verildiği için bu durumun doz sınırlama uygulamaları ile açıklanabileceğini belirtmişlerdir. Bununla birlikte, uygulanan doz, tümör büyümesini ve yayılmasını etkin bir şekilde azaltmak için

yeterince yüksek değilse, bu hastalar için uzun süreli sağkalım sağlıklı bir VKİ olanlara göre daha düşük olabilir şeklinde görüş bildirmişlerdir. Çalışmada VKİ 18,5'ten küçük olan KHDAK hastalarının, VKİ 18,5-25 arasındaki hastalara göre daha yüksek mortalite 30 günlük mortaliteye sahip oldukarı belirtilmiştir. Bu durumsa ağırlık kaybının akciğer kanserinde olumsuz bir prognostik faktör olduğu için böyle bir sonuçla karşılaşıldığı çıkarımıyla açıklanmıştır ancak kaydedilen farkın belirgin derecede anlamlı olmadığı da vurgulanmıştır. Aynı çalışmada VKİ <18,5 olan meme kanserli hastaların, VKİ 18,5-25 arasındaki hastalara göre belirgin fark olmasa da nispeten daha yüksek 30 günlük mortaliteye sahip oldukarı belirtilmiştir (155). Avustralya'da yapılan bir çalışmada ise VKİ'nin 13-52 kg / m² arasında olduğu bulunmuş ve kemoterapi sonrası ölüm oranında fark olmadığı saptandığı vurgulanmıştır (P = 0,8641) (124). Biz çalışmamızda yaşamının son ayında KT alan(Grup 1) hastaların ortanca sağkalım sürelerini analiz ettiğimizde çok belirgin fark olmamakla birlikte VKİ 18,5'ten küçük hastalarınki 18,5'ten büyük hastalarinkinden sırasıyla 154 gün ve 168 gün olmak üzere biraz daha kısaydı. Ölmeden 30 gün öncesinde KT uygulanan hastalarda yapılan analizde(Grup 2) ise yine çok belirgin fark olmamakla birlikte bu kez VKİ 18,5'ten küçük hastalarınki 18,5'ten büyük hastalarinkinden sırasıyla 318 gün ve 296 gün olmak üzere biraz daha uzundu. Genel olarak bakıldığında çalışmamızda kanser türlerini ayrı ayrı VKİ'ne göre karşılaştırmayıp ölüm gerçekleşen tüm hastaların genel olarak VKI ile karşılaştırılması anilizini yapmış olsak da sonuçlarımızın literatüre benzer olduğunu söyleyebiliriz.

İtalya'da yapılan bir çalışma kanserden ölen hastalarda % 56,1'inin en az bir KT siklusunu aldığını göstermektedir (149). İtalya'daki başka bir çalışmada ise ilk siklus tedavi sonrası ölenlerin oranı %43,8, ikinci siklus tedavi sonrası ölenlerin oranı % 32,1, üçüncü siklus tedavi sonrası ölenlerin oranı % 16,0, dördüncü siklus tedavi sonrası ölenlerin oranı % 6,2 ve beşinci siklus tedavi sonrası ölenlerin oranı ise % 1,9 olarak bulunmuştur (153). Yine İtalya'da yapılan bir başka çalışmada ise % 14,8 hastanın ilk siklus tedavide iken, % 28,3 ikinci, 39 % 27.6 üçüncü, % 29.0 ise dördüncü siklus ve üzeri tedavide olduğu belirtilmiştir. Çin'de yapılan bir çalışmada iki veya daha fazla siklus kemoterapi almış hastaların daha iyi bir ortalama sağkalıma sahip olduğu belirtilmiştir Bu çalışmada daha iyi organize edilmiş bir antikanser ilacı dizisinin kanser hastaları için yaşamın son döneminde bakımının kalitesinin geliştirilmesine katkıda bulunabileceği vurgulanmıştır (150). Näppä ve arkadaşları son bir ayda kemoterapi alan hastaların %

47,0'ına ilk basamak kemoterapi verildiğini bildirmiştir (4) . Umman'daki çalışmada ise hastalara ölmeden önce %30 tek siklus; %31 ikinci siklus; %36 ise üçüncü ve fazlası siklus KT uygulandığı görülmüştür (134). Biz çalışmamızda yaşamının son ayında ölen hastaların(Grup 1) analizinde ilk siklusta KT uygulanan hasta oranını %55, ikinci veya üçüncü siklus KT uygulanan hasta oranını %37, dördüncü ve üzeri siklus KT uygulanan hasta oranını ise %8 saptadık. Sağkalım analizlerini yaptığımızda ise ortanca sağkalım sürelerini sırasıyla 62 gün,350 gün,700 gün olarak belirledik. Literatürden de fark edileceği gibi birçok kanser hastası için medyan sağkalım 1 yılın altındadır ve bu nedenle hastalar yaşamın son aylarında ilk basamak kemoterapi alabilirler. Bazı tümör tiplerinde ise ikinci, üçüncü veya dördüncü kemoterapi siklusu ile bile sağkalımı uzatılabilir. Bununla birlikte, tedavi prosedürleri planlanırken hastanın genel durumu ve prognozu göz önünde bulundurulmalıdır, çünkü iyi performans statüsü olan hastalarda bile, yaşamın son dönemindeki kemoterapinin yaşam kalitesini arttırdığı görülmemektedir. Burada dikkat edilmesi gereken başka bir unsur da kanser hastaları için antikanser ilaçların sıralanması ile ilgili prospektif ve iyi tasarlanmış çalışmalara ihtiyaç olduğudur (156).

Kemoterapiye sekonder yorgunluk ve sınırlı fiziksel aktivite genellikle artmış morbidite ve değişmiş yaşam kalitesi ile sonuçlanmaktadır. Bu kapsamda KT sürecinde uygulanan ilaçların sayısı ve toksik etkileri önem teşkil edebilmektedir (157). İtalya'da yapılan bir çalışmada hastalarının çoğunluğunun birden fazla sitotoksik ajan alması dikkat çekici olduğu belirtilmiştir (153).İtalya'da yapılan başka bir çalışmada ise %48,2 tek ilaç, %37,6 kombine KT verildiği, % 14,2 ise bir biyolojik ile tedavi edildiği bildirilmiştir (130).Kore'de yapılan bir çalışmada ise iki ve altında KT ajanı kullanılan hastalardaki median ortalama sağkalımın, ikinin üzerinde uygulananlara oranla az da olsa daha uzun olarak bulunduğu belirtilmiştir (133).Biz çalışmamızda ise yaşamın son ayında KT uygulanan hastalardan(Grup 1) yaptığımız analizde monoterapi alan hasta oranını %40 iken az iki ve üzeri KT ajanı içeren tedavi alanların oranını ise % 60 saptadık. Sağkalım analizlerini incelediğimizde ise ortanca sağkalım sürelerinin monoterapi alanlarda 205 gün, en az iki ve üzeri KT ajanı içeren tedavi alanlarda ise 135 gün olarak gördük. Benzer şekilde ölmeden 30 gün önce KT uygulanan hastalarda(Grup 2) yapılan analizde monoterapi alan hasta oranını %28 iken en az iki ve üzeri KT ajanı içeren tedavi alanların oranını ise %72 saptadık. Sağkalım analizlerini incelediğimizde ise ortanca sağkalım sürelerinin monoterapi alanlarda 367 gün, en az iki ve üzeri KT ajanı içeren tedavi

alanlarda ise 294 gün olarak bulduk. Literatürde göz önünde bulundurulduğunda buradan ilk olarak KT ajan sayısı arttıkça olasıkla ilaçların toksik etkilerin arttığını ve bu yüzden mortaliteyi artırdığını düşünebiliriz. Bizim yapacağımız ikinci çıkarım ise monoterapi tedavisi içinde aldığımız ilaçlar arasında hedefe yönelik tedavilerin bulunması dolayısıyla mortalitenin biraz daha azalabileceği yönünde olabilir. Prospektif çalışmalarla bu bulguların daha sağlam temellere oturtulabileceğini düşünmekteyiz.

Kanser hastalarında nötropenik ateş ve sepsis önemli bir sorundur ve zaman kaybetmeden uygun tedavi edilmezse mortalitesi %40-70 gibi oldukça yüksektir Kanser hastaları, primer hastalıkları dışında ek sorunları nedeniyle yaşamlarını kaybedebilirler. Bunların başında infeksiyon, sepsis, kanamalar, tromboembolik olaylar, tekli ve çoklu organ yetmezlikleri gelir (112). Mısır'da yapılan exitus olmadan son 60 gün içinde KT uygulanan hastalar ile son KT sini 60 günden daha uzun sürede alan hastaların karşılaştırıldığı çalışmada son 60 içinde KT uygulanan hastalarda tedavi ile ilişkili ölüm sayısı 11 iken tedavi ilişkili olmayan hasta sayısı 3 bulunmuştur. Son KT sini 60 günden daha uzun sürede alan hastalarda ise tedavi ile ilişkili ölüm sayısı 34 iken tedavi ilişkili olmayan hasta sayısı 67 bulunmuştur (158).İtalya'da yapılan çalışmada yaşamın son döneminde KT alan hastalarda ölümlerin% 64.8'i hastalık progresyonu, % 4.9'u ani ölüm,% 3.1 kemoterapi toksisitesi,% 27.2 'si içinse ölüm nedeni bilinmemektedir şeklinde bildirilmiştir (153)Avustralya'da yapılan çalışmada yaşamın son ayında KT alanların %23'ü tedavi ilişkili olarak saptandığı belirtilmiştir (145).Yine İtalya'daki başka çalışmada yaşamın son döneminde aktif tedavi alanlarda ölüm % 67.4 hastalık progresyonu, % 14.2 toksisite, % 4.3 diğer nedenlerden dolayı gerçekleştiği,%14 ,2 hastada ise KT'nin fayda göstermeyeceği öngörüldüğü için tedavinin durdurulduğu vurgulanmıştır (130).İtalya'daki bir başka çalışmada ise yaşamın son döneminde % 50.8 hasta hastalık progresyonu ,% 22.3 septik şok nedeniyle ölüm gerçekleştiği belirtilmiştir.Aynı zamanda çalışmada yaşamın son ayında KT uygulanan hastaların analizinde hastalık progresyonunun ana ölüm nedenini oluşturduğu vurgulanırken, son dönemde uygulanan kemoterapinin yaşamın son ayında ölüm riskini 1,6 kat artırdığı belirtilmiştir (132).İspanya'daki bir çalışmada ise yaşamın son ayında toksisite nedeniyle ölüm oranı sadece %6 olarak bildirilmiştir (135). Biz ise çalışmamızda ölen tüm hastalarda yaşamın son döneminde ölmeden 30 gün içinde kemoterapi uygulanan(grup 1) ve ölmeden 30 gün öncesinde kemoterapi uygulanan hastaların(grup 2) karşılaştırmasını yaptık. Yapılan analizler sonucunda grup 1'de hastalık

progresyonu nedeniyle ölüm oranı %44 iken hastalık progresyonu dışı nedenlerle ölüm %56 (fnp/enfeksiyon, kc-renal yetmezlik , kardiyak yetm./pulmoner ödem//kanama/tromboemboli sebeplerinden kaynaklanan) idi. Sağkalım analizi yaptığımızda ise ortalanca sağkalım süresini sırasıyla 253 ve 112 gün olarak bulduk. Grup 2'de ise hastalık progresyonu nedeniyle ölüm oranını %65, hastalık progresyonu dışı nedenlerle ölüm %35 saptadık. Sağkalım analizi yaptığımızda ise ortalanca sağkalım süresinin sırasıyla 321 ve 289 gün olduğunu gördük . Sonuçlar bize gösterdi ki her 2 grupta da ortalanca sağkalım sürelerinde hastalık progresyonu dışı nedeniyle ölümlerdeki süre hastalık progresyonuna göre sağkalım sürelerinden daha kısaydı. Bu süreler arası fark özellikle grup 1'de daha belirgindi. Bu da bize yaşamın son döneminde ilaç toksisitesi nedeniyle ölümlerin artabileceğini, kardiyak ve pulmoner problemleri olanlar ile karaciğer ve renal yetmezliği bulunan veya bu problemlerin ortaya çıkması muhtemel olan hastalarda KT kararı verilirken daha dikkatli olunması gerektiğini düşündürmüştür.

Diğer ülkelerden elde edilen verilerle karşılaştırıldığında genel itibariyle benzer oranlar görüldü(Tablo 8).Yukarıda da tartışıldığı gibi bazı farklılıklarda göze çarpıyordu. Ayrıca çalışmamızda birçok veri analiz edilmesine rağmen, katılımcılarının performans durumunu rapor edilmemiştir. Bunun nedeni de dosya üzerinden yapılan taramalarda verilerin eksik olmasından kaynaklanmaktadır. Bu çalışmamızın bir eksikliği olarak değerlendirilebilir.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda yaşamının son 30 günü içinde KT uygulanan hastaların(Grup 1) kendi içerisinde yapılan tanı sonrası ortanca sağkalım değerlendirmesinde cinsiyet, ölüm yaşı, tümör tipi, KT seçim sırası, KT rejiminin içerdiği ajan sayısı, eşlik eden hastalık, evre, ölüm sebebi açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Son KT sonrası ortanca sağkalım değerlendirmesinde ise sadece ölüm yaşı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır (Tablo 8). Ölmeden 30 gün öncesinde KT alan hastaların(Grup 2) kendi içerisindeki tanı sonrası ortanca sağkalım değerlendirmesinde cinsiyet, tümör tipi, KT seçim sırası, KT rejiminin içerdiği ajan sayısı, evre, ölüm sebebi açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Son KT sonrası ortanca sağkalım değerlendirmesinde ise sadece ölüm sebebi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır (Tablo 10). Grup 1 ve Grup 2'yi tanı sonrası ortanca sağkalım süresi açısından hasta özellikleri alt gruplarında karşılaştırdığımızda ise erkek cinsiyet, 65 yaş ve üzeri hastalar, GIS, Akciğer ve/veya plevra tanıli kanser tipleri, ilk siklus tedavi seçim sırası, kombine tedavi, eşlik eden hastalığın varlığı, VKİ 18,5'ten büyük olması ve metastatik olmasının istatistiksel açıdan anlamlı olduğu sonucuna vardık (Tablo 11). Buradan da yaşamın son döneminde KT uygulamadan önce özellikle hastanın yaşına, kanserin türüne, evresine dikkat edilmesine, KT rejiminin içerdiği ajan sayısına, toksisite oluşturabilecek ve organ hasarı yapabilecek ajanlardan uzak durulmasına özen gösterilmesi gerektiğine dair sonuçlar çıkarabiliriz. Yaşamın son döneminde KT uygulamadan önce bir kez daha düşünülmesi ve yarar zarar dengesinin göz önünde bulundurulması gerekliliği literatür de göz önünde bulundurularak varmamız gereken sonuçlar olarak göze çarpmaktadır.

7.ÖZET

Amaç: Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji bölümüne başvuran kanser hastalarında yaşamlarının son dönemlerinde uygulanan kemoterapinin sağkalıma etkisi; ölmeden son 30 gün içinde kemoterapi uygulanan hastalar ile ölmeden 30 gün öncesi kemoterapi uygulanan hastaların yaş, cinsiyet, tümör tipi, evresi, vücut kitle indeksi, son kemoterapinin monoterapi veya kombine tedavi olması, kaçınıcı seri kemoterapi tedavisi sonrası ölümün gerçekleştiği ve ölüm nedenine göre karşılaştırılması araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız KOÜ Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji bölümüne 2015 başı ve 2017 sonu üç yıllık dönemde başvuran, tedavi ve takipleri yapılan, KT uygulamasından sonra 30 gün içinde ölen (Grup 1) ve 30 günden uzun yaşayan (Grup 2) hastalar arasında yapılmıştır. 136 kadın 223 erkek olmak üzere toplam 359 hasta çalışmaya alınmıştır.

Bulgular: Ölmeden son 30 gün içinde kemoterapi uygulanan hastaların (Grup 1) tanı sonrası ortalama sağkalım süresi 165 gün; ölmeden 30 gün öncesi kemoterapi uygulanan hastaların (Grup 2) tanı sonrası ortalama sağkalım süresi 308 gün saptandı. Gruplar arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel açıdan belirgin olarak fark tespit edildi ($p=0,001$). Hastaların son KT aldıkları tarihten itibaren ortalama sağkalım süreleri analiz edildiğinde ise Grup 1'deki hastaların ortalama sağkalım süresi 12 gün; Grup 2'de ise 62 gün saptandı. Yine gruplar arasında yapılan karşılaştırma istatistiksel açıdan belirgin olarak fark tespit edildi($p=0,000$). Ayrıca grupların kendi içerisinde ve gruplar arasında amaçta belirtilen çeşitli değişkenlere göre istatistiksel analizler yapılmıştır.

Sonuçlar: Çalışmamızdaki analizlere bakıldığında yaşamın son aylarında kemoterapi uygulamadan önce özellikle hastanın yaşına, kanserin türüne, evresine, kemoterapi rejiminin içerdiği ajan sayısına, toksisite oluşturabilecek ve organ hasarı yapabilecek ajanlardan uzak durulmasına özen gösterilmesi gerektiğine dair sonuçlar çıkarılabilir. Yaşamın son döneminde kemoterapi uygulamaları öncesinde bir kez daha düşünülmesi ve yarar zarar dengesinin göz önünde bulundurulması gerekliliği literatür de göz önünde bulundurularak varmamız gereken sonuçlar olarak göze çarpmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kanser, Yaşamın son döneminde kemoterapi

8. ABSTRACT

Objective: The effect of chemotherapy on survival in cancer patients who applied to Medical Oncology Department of Kocaeli University Medical Faculty; 30 years before the death of chemotherapy patients in the last 30 days without dying chemotherapy patients, age, gender, tumor type, stage, body mass index, the last chemotherapy monotherapy or combined treatment, after the death of a series of chemotherapy treatment and the cause of death was investigated compared to the cause of death.

Materials and Methods: In our study, medical records of cancer patients who died between 2015-2017 in Medical Oncology Archives of KOU Medical Faculty were examined. A total of 359 patients (136 women and 223 men) were included in the study.

Results: The median survival time of the patients who underwent chemotherapy for the last 30 days (Group 1) was found to be 165 days after the diagnosis. The median survival time was 308 days after the diagnosis. A statistically significant difference was found in the comparison between the groups ($p = 0.001$). When the median survival times from the date of receiving the last chemotherapy were analyzed in each two group, the median survival time of the patients was calculated as 12 days and 62 days Group 1 and Group 2 respectively was found. The difference between the groups was statistically significant ($p = 0.000$). In addition, statistical analyzes were performed among groups and within groups.

Conclusions. According to the analyzes in our study, it can be concluded that the patient's age, type and stage of cancer should be considered before the application of chemotherapy in the last months of life. The need for consideration of the balance of benefit and the need to consider the damage before the application are the results that should be considered in the literature. Also; The number of agents involved in the chemotherapy regimen, the agents that may cause toxicity and cause organ damage may be indicative of the need to take care to avoid. In the last period of life, the necessity of considering the balance of benefit and considering the balance of benefit before the chemotherapy applications stand out as the results that need to be taken into consideration in the literature.

Keywords: Cancer, Chemotherapy in the last period of life

KAYNAKÇA

1. Globocan 2012. Corporate Center: American Cancer Society, Inc. 250 Williams Street, NW, Atlanta, GA 30303-1002 404-320-3333.
2. Earle CC, Neville BA, Landrum MB, Ayanian JZ, Block SD, Weeks JC (2004) Trends in the aggressiveness of cancer care near the end of life. *J Clin Oncol* 22:315–321.
3. American Society of Clinical Oncology (1996) Outcomes of cancer treatment for technology assessment and cancer treatment guidelines. *J Clin Oncol* 14:671–679.
4. Nappa U, Lindqvist O, Rasmussen BH, Axelsson B (2011) Palliative chemotherapy during the last month of life. *Ann Oncol* 22:2375–2380.
5. Kao S, Shafiq J, Vardy J, Adams D (2009) Use of chemotherapy at end of life in oncology patients. *Ann Oncol* 20:1555–1559.
6. Braga S, Rute Fonseca AM, Passos-Coelho JL, Fernandes A, Costa JD, Moreira A (2007) The aggressiveness of cancer care in the last three month of life: a retrospective single centre analysis. *Psycho- Oncology* 16:863–868.
7. Barbera L, Paszat L, Chartier C (2006) Indicators of poor quality end-of-life cancer care in Ontario. *J Palliat Care* 22:12–17.
8. Adam H, Hug S, Bossard G (2014) Chemotherapy near the end of life: a retrospective single-centre analysis of patient's charts. *BMC Palliat Care* 13:26, May 22.
9. Sezgin Goksu, et al. Use of chemotherapy at the end of life in Turkey. *BMC Palliative Care* 2014.
10. Liisa K. et al. End-of-life chemotherapy use at a Finnish university hospital: a retrospective cohort study, *Acta Oncologica*, 56:10, 1272-1276, 2017.
11. American Association for Cancer Research Cancer Progress Report 2014.
12. International Agency For Research On Cancer (IARC) 2013.
13. Stewart, B.W. and Wild, International Agency for Research on Cancer, Lyon, World Cancer Report 2014.
14. Saatçi E. Dünyada ve Türkiye’de Kanser Epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Fam Med-Special Topics* 2014;5(2):1-8.
15. Gültekin M, Boztaş G. Türkiye kanser istatistikleri. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. 2014;43.
16. Kaya Ö. Ş, Çırak K. A. Çeviri editörleri, Gebitekin C. IASLC editörü. Goldstraw P. FRCS, Executive editor. *Staging Manuel in Thoracic Oncology*. 2. Baskı.; 2012.

17. Travis WD, Travis LB, Devesa SS. Lung cancer. *Cancer* 1995; 75:191-202.
18. LaPar DJ, Bhamidipati CM, Lau CL, Jones DR, Kozower BD. The society of thoracic surgeons general thoracic surgery database: establishing generalizability to national lung cancer resection outcomes. *Ann Thorac Surg* 2012; 94: 216-21.
19. Burdett S, Stephens R, Stewart L, Tierney J, Auperin A, Le Chevalier T, et al. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis *J Clin Oncol* 2008;26(28): 4617-25.
20. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, et al. Final overall survival results from a randomised, phase III study of erlotinib as first-line treatment of EGFR mutation-positive advanced non-smallcell lung cancer *Ann Oncol* 2015;26(9):1877-83.
21. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371(23):2167-7.
22. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics 2009. *CA Cancer J Clin.* 2009;59:225-49.
23. Cascatio, D.A. and Lowitz, B.B., 2007. *Klinik Onkoloji El Kitabı*. Manavoğlu O(Çev), 1. Basım, Ankara, Palme Yayıncılık, 2007.
24. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer, 2009.
25. ACS: Cancer facts and figures (2005). Atlanta, 2005.
26. Chia SK, Speers CH, D'yachkova Y, Kang A, Malfair-Taylor S, et al. The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer. *Cancer* 2007;110(5):973.
27. Sankaranarayanan R, Ferlay J. Worldwide burden of gynaecological cancer: The size of the problem 207–225, 2006.
28. Kanserle Savaş Politikası ve Kanser Verileri. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı, Ankara, Bakanlık Yayın No: 618, 2002.
29. White LN. An overview of screening and early detection of gynecologic malignancies. *Cancer* 15:1400-5,1993.
30. Merrill MR, Fugal S, Novilla BL, Raphael CM. Cancer risk associated with early and late maternal age at first birth. *J Gynecol Oncol* 96: 583-593, 2005.
31. Del Carmen MG, Boruta DM, Schorge JO. Recurrent endometrial cancer. *Clin Obstet Gynecol* 2011;54(2):266-77.

32. Persons AK. Screening and early diagnosis of gynecologic cancers. *Med Clin North Am* 80:123-29, 1996.
33. Tewari KS, Sill MW, Long HJ, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 2014;370(8): 734.
34. Skibber, J.M., Minsky, B.D., Hoff, P.M., 2001. Cancer of the colon. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Eds. *Cancer Principles & Practice of Oncology*. 6th Ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Williams, 2001: 1216-1271.
35. Golfinopoulos V, Salanti G, Pavlidis N, Ioannidis JPA. Survival and disease-progression benefits with treatment regimens for advanced colorectal cancer: a meta-analysis. *Lancet Oncology* 2007; 8: 898-911.
36. Contanzo F, Di, Doni L. Adjuvant therapy in colon cancer: which treatment in 2005. *Annals of Oncol* 2005; 16: iv69-73.
37. Wolpin BM, Mayer RJ. Systemic treatment of colorectal cancer. *Gastroenterology* 2008; 134: 1296-310.
38. Scheithauer W, Rosen H, Kornek GV, Sebesta C, Depisch D. Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *BMJ* 1993;306(6880):752.
39. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350(23):2335.
40. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360(14):1408.
41. Douillard JY et al. panitumumab with infusional (FOLFOX) versus FOLFOX alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 2010;28(31):4697.
42. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011 Mar;61(2):69-90.
43. Annie On On Chan, et al. Risk factors for gastric cancer, 17 April 2014.
44. Hu B, El Hajj N, Sittler S, Lammert N, Barnes R, Meloni-Ehrig A. Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. *J Gastrointest Oncol* 2012 Sep;3(3):251-61.

45. Lai, I.R., 2002. Comparison of serum CA72-4, CEA, TPA, CA19-9 and CA125 levels in gastric cancer patients and correlation with recurrence. *Hepatogastroenterology*, 2002. 49(46): p. 1157-60.
46. Marrelli, D., 2001. Clinical utility of CEA, CA 19-9, and CA 72-4 in the follow-up of patients with resectable gastric cancer. *Am J Surg*, 2001.181(1): p. 16-9.
47. Buzzoni R, Bajetta E, Di Bartolomeo M, Miceli R, Beretta E, Ferrario. Pathological features as predictors of recurrence after radical resection of gastric cancer. 2006 Feb;93(2):205-9.
48. Bang YJ et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: a phase 3, *Lancet* 2010;376(9742):687.
49. Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, Kleber G, Grothey A, Haerting J, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010.
50. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2012;62:10-29.
51. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2015;373 (8):737-46.
52. Richie JP. Neoplasms of the testis, in Walsh PC et al. (eds). *Campbell's Urology*. 7th ed. Philadelphia: Saunders, 1997: pp. 2411-2452.
53. Kuczyk MA, Serth J, Bokemeyer C, Jonassen J, Machtens S, Werner M, Jonas U. Alterations of the p53 tumor suppressor gene in carcinoma in situ of the testis, 1996;78:1958-66.
54. Dieckmann KP, Loy V, Buttner P. Prevalence of bilateral testicular germ cell tumours and early detection based on contralateral testicular intra-epithelial neoplasia. *Br J Urol*. 1993;71:340-5.
55. Forman D, Oliver RT, Brett AR, Marsh SG, Moses JH, Bodmer JG, Chilvers CE, Pike MC (1992) Familial testicular cancer: a report of the UK family register, estimation of risk and an HLA class 1 sib-pair analysis. *Br J Cancer* 65:255-262.
56. Wanderas EH, Tretli S, Fossa SD. Trends in incidence of testicular cancer in Norway 1955- 1992. *Eur J Cancer* 1995;31A(12):2044-8.
57. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127(12):2893-917.

58. Novick AC, Campbell SC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. In: Renal Tumors. Campbell's Urology. 8th edition. New York: WB Saunders Co Ltd; 2002. sayfa. 2672- 731 .
59. Linehan WM, Srinivasan R, Schmidt LS. The genetic basis of kidney cancer: a metabolic disease. *Nature Rev Urol* 2010;7(5):277-85.
60. Pesch B, Haerting J, Ranft U, Klimpel A, Oeischlagel B, Schill W, MURC study group. Occupational risk factors for renal cell carcinoma: agent-specific results from a casecontrol study in Germany, *International Journal of Epidemiology* 2000;29(6):1014-24.
61. Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. The epidemiology of renal cell carcinoma. *J Urol* 2006;176(6 Pt 1):2353-8.
62. Linehan WM. The Genetic Basis of Kidney Cancer: Implications for Management and Use of Targeted Therapeutic Approaches. *Eur Urol* 2012;61(5):896-8.
63. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28(6):1061.
64. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27(22):3584.
65. Heney NM, Ahmed S, Flanagan MJ et al (1983) Superficial bladder cancer: progression and recurrence (National Bladder Cancer Collaborative Group A) *J Urol* 130:1083.
66. Vlaovic P, Jewett MA. Cyclophosphamide-induced bladder cancer. *Can J Urol* 1999;6:745-8.
67. Kanser Konusunda Genel Bilgiler, TC Sağlık Bakanlığı Kanser ve Savaş Daire Başkanlığı, 2001.
68. Loehrer PJ et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol* 1992;10(7):1066.
69. Erol Ç, Onat H. İç Hastalıkları Onkoloji Nobel Tıp Kitabevi , Ankara ,2011:7-15.
70. Mian M, Tinelli M, DE March E, Turri G, Meneghini V, Pescosta N, Berno T ve ark. Bortezomib, Thalidomide and Lenalidomide: Have They Really Changed the Outcome of Multiple Myeloma? *Anticancer Res.* 2016;36(3):1059-65.
71. Akyol, H. "Kemoterapinin Temel İlkeleri", XIII. TPOG Ulusal Pediatrik Kanser Kongresi, Hemşire Programı, 2004, İzmir.

72. Yang IA, Shaw JG, Goddard JR, Clarke M, Reid DW. Use of inhaled corticosteroids in COPD: improving efficacy. *Expert Rev Respir Med.* 2016; 10(3):339-50.
73. Patil Y, Amitay Y, Ohana P, Shmeeda H, Gabizon A. Targeting of pegylated liposomal mitomycin-C prodrug to the folate receptor of cancer cells: Intracellular activation and enhanced cytotoxicity. *J Control Release.* 2016;225:87-95.
74. Michalska M, Schultze-Seemann S, Bogatyreva L, Hauschke D, Wetterauer U, and Wolf P: In vitro and in vivo effects of a recombinant anti-PSMA immunotoxin in combination with docetaxel against prostate cancer. *Oncotarget* 7(16): 22531-22542, 2016.
75. Wen S, Fu X, Li G, He L, Zhao C, Hu X , Pan R ve ark. Efficacy of tamoxifen in combination with docetaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer pretreated with platinum-based chemotherapy. *Anticancer Drugs.* 2016 Jun;27(5):447-56.
76. Olsen IH, Knigge U, Federspiel B, Hansen CP, Skov A, Kjær A, Alnger SW. Topotecan monotherapy in heavily pretreated patients with progressive advanced stage neuroendocrine carcinomas. *J Cancer.* 2014;5(8):628-32.
77. McPartlin A, Grimaldo C, Lyons J, Burke D, Mitra S, Choudhury A. Successful delivery of chemotherapy to treat small-cell prostate cancer in a patient undergoing haemodialysis. *Clin Kidney J.* 2014;7(6):593-4.
78. Lucena SR, Salazar N, Gracia-Cazaña T, Zamarrón A, González S, Juarranz Á, Gşlaberte Y ve ark. Combined Treatments with Photodynamic Therapy for Non-Melanoma Skin Cancer. *Int J Mol Sci.* 2015;16(10):25912-33.
79. Kinhikar RA, Pawar AB et al. Rapid Arc, helical tomotherapy, sliding window intensity modulated radiotherapy and three dimensional conformal radiation for localized prostate cancer: a dosimetric comparison. *J Cancer Res Ther.* 2014 ;10(3):575-82.
80. Ali S, Mondal N, Choudhry H, Rasool M, Pushparaj PN, Khan MA, Mahfooz M ve ark. Current Management Strategies in Breast Cancer by Targeting Key Altered Molecular Players. *Front Oncol.* 2016;6:45.
81. Sakai M, Elhilali M, Papadopoulos V. The GnRH Antagonist Degarelix Directly Inhibits Benign Prostate Hyperplasia Cell Growth. *Horm Metab Res.* 2015;47(12):925-31.
82. Groom AG, Younis T. Endocrine therapy for breast cancer prevention in high-risk women: clinical and economic considerations. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2016 Mar 17:1-11.
83. Li F, Dou J, Wei L, Li S, Liu J. The selective estrogen receptor modulators in breast cancer prevention. *Cancer Chemother Pharmacol* (2016) 77(5):895–903.

84. Chlebowski RT, Manson JE, Anderson GL, Cauley JA, Aragaki AK, Stefanick ML, Lane DS ve ark. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in the Women's Health Initiative Observational Study. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(8):526-35.
85. Ohlmann CH. Chemotherapy of prostate cancer. *Urologe A.* 2015; 54(10):1461-9.
86. Luo TY, Cheng PC, Chiang PF, Chuang TW, Yeh CH, Lin WJ. 188Re-HYNIC-trastuzumab enhances the effect of apoptosis induced by trastuzumab in HER2-overexpressing breast cancer cells. *Ann Nucl Med.* 2015;29(1):52-62.
87. Illés Á, Jóna Á, Miltényi Z. Brentuximab vedotin for treating Hodgkin's lymphoma: an analysis of pharmacology and clinical efficacy. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2015;2:1-9.
88. Bizzarri N, Ghirardi V, Alessandri F, Venturini PL, Valenzano Menada M, Rundle S, Leone Roberti Maggiore U ve ark. Bevacizumab for the treatment of cervical cancer. *Expert Opin Biol Ther.* 2016;16(3):407-19.
89. Jabbour E, O'Brien S, Ravandi F, Kantarjian H. Monoclonal antibodies in acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2015;125(26):4010-6.
90. Buie LW, Pecoraro JJ, Horvat TZ, Daley RJ. Blinatumomab: A First-in-Class Bispecific T-Cell Engager for Precursor B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Ann Pharmacother.* 2015;49(9):1057-67.
91. Giordano P, Manzo A, Montanino A, Costanzo R, Sandomenico C, Piccirillo MC, Daniele G ve ark. Afatinib: An overview of its clinical development in non-small-cell lung cancer and other tumors. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016;97:143-51.
92. Burotto M, Manasanch EE, Wilkerson J, Fojo T. Gefitinib and erlotinib in metastatic non-small cell lung cancer: a meta-analysis of toxicity and efficacy of randomized clinical trials. *Oncologist.* 2015;20(4):400-10.
93. Royce ME, Osman D. Everolimus in the Treatment of Metastatic Breast Cancer. *Breast Cancer (Auckl).* 2015;9:73-9.
94. Kemoterapi İlaçları, Sağlık Hizmetleri, Ankara 2017.
95. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.03 Published: June 2010.
96. Chatelut E, Delord JP, Canal P. Toxicity patterns of cytotoxic drugs. *Investigational New Drugs*, 2003 May;21(2):141-8.
97. Alexandrescu DT, Dutcher JP, O'Boyle K, Albulak M, Oiseth S, Wiernik PH. Fatal intra-alveolar hemorrhage after rituximab in a patient with non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2004;45:2321-2325.

98. Hande KR. Principles and pharmacology of chemotherapy. In: Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, et al, eds. Wintrobe's Clinical Hematology. 12th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kuwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2009:1694-1720.
99. Kurkjian DC ve Ozer H. Management of adverse effects of treatment. In: Devita VT, Hellman TS and Rosenberg's SA (Eds). Cancer, Philadelphia 2008, 8th edition, Chapter 63, p 2617-2638.
100. Curigliano G, Mayer EL, Winer EP. Cardiac toxicity from systemic cancer Therapy: A comprehensive review. Prog Cardiovasc Dis, 53:94-104, 2010.
101. Floyd JD, Nguyen DT, Lobins RL, et al. Cardiotoxicity of cancer therapy. J Clin Oncol, 23:7685-7696, 2005.
102. Yahalom J, Portlock CS. Cardiac Toxicity. In: Devita VT, Hellman TS and Rosenberg's SA (Eds). Cancer, Philadelphia 2008, 8th edition, Chapter 63, p 2678- 2688.
103. Kaner RJ and Stover DE. Pulmonary Toxicity. In: Devita VT, Hellman TS and Rosenberg's SA (Eds). Cancer, Philadelphia 2008, 8th edition, Chapter 63, p 2668-2677.
104. Floyd J, Mirza I, Sachs B, Perry MC. Hepatotoxicity of chemotherapy. Semin Oncol 33:50-67, 2006.
105. Hildebrand J. Neurological complications of cancer chemotherapy. Curr Opin Oncol, 18:321-324, 2006.
106. De Jonge MJA, Verweij J. Renal toxicities of chemotherapy. Semin Oncol 33:68-73, 2006.
107. Schütte J, Seeber S. Allgemeine Definitionen. In: Seeber S, Schütte J (eds). 2nd ed. Berlin, 1995, Springer 3-31.
108. Aksoy S. Ethical considerations on end of life issues in Turkey. In: Song KY, Koo YM, Macer DRJ, editors. Bioethics in Asia in the 21 st century (Eubios Ethics Institute), 2003. p. 22-3.
109. Stajduhar KI, Allan DE et al. Preferences for location of death of seriously ill hospitalized patients: perspectives from Canadian patients and their family caregivers. 2008 Jan;22(1):85-8.
110. Çelebi, Harika. Kanser ve tromboz. Ortadoğu Tıp Dergisi 2(2): 19-24, 2010.
111. Einsele H, Hebart H, Bokemeyer C, et al. Infektiologische Notfälle bei Patienten mit Tumorerkrankungen. Onkologie 5: 1075-1082, 1999.
112. Altınbaş, Mustafa. Kanser Hastalığı. Ankara, DNT Ortadoğu Yayıncılık A.Ş. 2013.

113. Sobotko L. Klinik Nütrisyonun Temelleri Dördüncü Baskı (H.Gündoğdu Çev.Ed). Kanser hastalarında nütrisyonel destek ve kanser kaşeksisi. Ankara: Bayt Bilimsel Yayınlar, 2013:573-591.
114. Bozzetti F. Nutritional support of the oncology patient. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2013;87:172- 200.
115. Tuca A, Jimenez-Fonseca P, Gascon P. Clinical evaluation and optimal management of cancer cachexia. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2013;88:625-636.
116. Morel A, Josserand A, Detry R. [Perfection of a method of palliative chemotherapy of certain epithelial cancers]. *Lyon Med* 1950 Jul 2;183(27):3-6.
117. Mrazek RG, Economou SG. Palliative chemotherapy of solid tumors with nitromin. *AMA Arch Surg* 1959;78:51.
118. Aydoğan F. Uygun K. Kanser hastalarında palyatif tedaviler. *Klinik Gelişim*. S:4-9, 2011.
119. Doyle, C., Crump, M., Pintilie, M., & Oza, A. M. (2001). Does palliative chemotherapy palliate? Evaluation of expectations, outcomes, and costs in women receiving chemotherapy for advanced ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 19(5), 1266-1274.
120. Appleton, M., & Corboy, K. (2005). When palliative medicine is not palliative care. *American Journal of Hospice and Palliative Medicine*, 22(3), 169-170.
121. Reisfield, G. M., & Wilson, G. R. (2005). When palliative medicine is palliative care. *Am J Hosp Palliat Care.*, 22(4), 255-257.
122. Khatcheressian, J. Harrington, S. B. Lyckholm, L. J. Smith, T. J, & Williston, P. (2008). "Futile care": What to do when your patient insists on chemotherapy that likely won't help. *Oncology*, 2008 Jul;22(8), 881-888.
123. Emanuel EJ, Young-Xu Y, Levinsky NG, Gazelle G, Saynina O, Ash AS: Chemotherapy use among Medicare beneficiaries at the end of life. *Ann Intern Med*, 138: 639-643, 2003.
124. Zdenkowski N, Cavenagh J, Ku YC, Bisquera A, Bonaventura A (2013) Administration of chemotherapy with palliative intent in the last 30 days of life: the balance between palliation and chemotherapy. *Intern Med J* 43: 1191-1198.
125. Gonçalves JF, Goyanes C: Use of chemotherapy at the end of life in a Portuguese oncology center. *Support Care Cancer* 2008, 16(4):321–327.

126. Tang ST, Wu SC, Hung YN, Huang EW, Chen JS, Liu TW: Trends in quality of end-of-life care for Taiwanese cancer patients who died in 2000–2006. *Ann Oncol* 2009, 20(2):343–348.
127. Andreis F, Rizzi A, Rota L, Meriggi F, Mazzocchi M, Zaniboni A: Chemotherapy use at the end of life. A retrospective single centre experience analysis. *Tumori* 2011, 97(1):30–34.
128. Liu TW, Chang WC, Wang HM, Chen JS, Koong SL, Hsiao SC, Tang ST: Use of chemotherapy at the end of life among Taiwanese cancer decedents, 2001–2006. *Acta Oncol* 2012, 51(4):505–511.
129. Frigeri M, De Dosso S, Castillo-Fernandez O, Feuerlein K, Neuenschwander H, Saletti P: Chemotherapy in patients with advanced pancreatic cancer: too close to death? *Support Care Cancer* 2013, 21(1):157–163.
130. Active treatment given in the last weeks of life: poor quality cancer care or justifiable behavior? *Support Care Cancer* (2014) 22:2813–2819.
131. Yun YH, Kwak M, Park SM, Kim S, Choi JS, Lim HY, Lee CG, Choi YS, Hong YS, Kim SY, Heo DS. Chemotherapy use and associated factors among cancer patients near the end of life. *Oncology*. 2007;72(3-4):164-71.
132. Treatment of cancer patients in their last month of life: aimless chemotherapy *Support Care Cancer* (2016) 24:1603–1608.
133. Cancer Treatment near the End-of-Life Becomes More Aggressive: Changes in Trend during 10 Years at a Single Institute *Cancer Res Treat*. 2015;47(4):555-563.
134. Utilization of systemic palliative chemotherapy at the end of life: a local experience; E. A. Monem, I. Mehdi, B. J. Al Bahrani, et al. in *Journal of the Pakistan Medical Association* 64(8):863-8, August 2014.
135. Jaime Sanz Ortiz; Chemotherapy at the end of life: up until when? *Clin Transl Oncol* (2012) 14:667–674.
136. Daniel Low et al. Chemotherapy Use at the End of Life in Uganda; *Journal of Global Oncology*. *Journal of Global Oncology* , (December 2017) 711-719.
137. Silvestri G, Pritchard R, Welch HG. Preferences for chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: descriptive study based on scripted interviews. *BMJ* 1998; 317:771–5.
138. Weeks JC, Catalano PJ, Cronin A, Finkelman MD, Mack JW, Keating NL et al. Patients' expectations about effects of chemotherapy for advanced cancer. *N Engl J Med* 2012; 367: 1616–25.

139. Temel JS, Greer JA, Admane S et al. Longitudinal perceptions of prognosis and goals of therapy in patients with metastatic non-small-cell lung cancer: Results of a randomized study of early palliative care. *J Clin Oncol* 2011;29:2319–2326.
140. Harrington SE, Smith TJ. The role of chemotherapy at the end of life: “When is enough, enough?”. *JAMA* 2008;299:2667–2678.
141. Cunningham D, Pyrhonen S, James RD, Punt CJ, et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998 Oct. 31; 352(9138): 1413-18.
142. Koedoot CG, de Haan RJ, Stiggelbout AM, Stalmeier PF, de Graeff A, Bakker PJ et al. Palliative chemotherapy or best supportive care? A prospective study explaining patients’ treatment preference and choice. *Br J Cancer* 2003;89: 2219–26.
143. Behl D, Jatoi A. What do oncologists say about chemotherapy at the very end of life? Results from a semiquantitative survey. *J Palliat Med* 2010; 13: 831–5.
144. O’Brien ME, 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. *Br J Cancer*. 2006 Dec 18;95(12):1632-6.
145. 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: 325–9.
146. Murillo JR, Jr, Koeller J. Chemotherapy given near the end of life by community oncologists for advanced non-small cell lung cancer. *Oncologist* 2006; 11: 1095–9.
147. Asola R, Huhtala H, Holli K. Intensity of diagnostic and treatment activities during the end of life of patients with advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 100: 77–82.
148. Payne S, Chan N, Davies A et al. Supportive, palliative, and end-of-life care for patients with cancer in Asia: Resource-stratified guidelines from the Asian Oncology Summit 2012. *Lancet Oncol* 2012;13(11):e492-500.
149. Martoni AA, Tanneberger S, Mutri V (2007) Cancer chemotherapy near the end of life: the time has come to set guidelines for its appropriate use. *Tumori* 93:417–422.
150. J. Sheng, Chemotherapy Near the End of Life for Chinese Patients With Solid Malignancies *The Oncologist* 2016;21:1–8.
151. Kean B, Oh D-Y, Lee S, Kim D-W, Kim MR, Im S-A et al (2008) Aggressiveness of cancer-care near the end-of-life in Korea. *Jpn J Clin Oncol* 38(5):381–386.

152. Ho TH, Barbera L, Saskin R, Lu H, Neville BA, Earle CC (2011) Trends in the aggressiveness of end-of-life cancer care in the Universal Health Care System of Ontario, Canada. *J Clin Oncol* 29:1587-1591.
153. Chemotherapy in the last 30 days of life of advanced cancer patients; *Support Care Cancer* (2015) 23:3277–3280.
154. Use of chemotherapy near the end of life: what factors matter?; *Annals of Oncology* 28: 809–817, 2017.
155. 30-day mortality after systemic anticancer treatment for breast and lung cancer in England: a population based, observational study; *Lancet Oncol* 2016; 17: 1203–16.
156. Prigerson HG, Bao Y, Shah MA, et al. Chemotherapy use, performance status, and quality of life at the end of life. *JAMA Oncol* 2015; 1(6):778-84.
157. Gilliam LAA, St Clair DK (2011) Chemotherapy-induced weakness fatigue in skeletal muscle: the role of oxidative stress. *Antioxid Redox Signal* 15:2543-2563.
158. Karim SM, Zekri J, Abdelghany E, Dada R, Munsoor H, Ahmad I. Time from last chemotherapy to death and its correlation with the end of life care in a referral hospital; *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology*. 2015 Jan-Mar;36(1):55-9.



