TÜRKİYE CUMHURİYETİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İMMÜN KONTROL NOKTASI İNHİBİTÖRÜ TEDAVİSİ ALAN KANSER HASTALARININ ACİL SERVİS BAŞVURULARI VE ADVERS ETKİ PROFİLLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. GAMZE KIVRAK YILMAZ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

2025

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İMMÜN KONTROL NOKTASI İNHİBİTÖRÜ TEDAVİSİ ALAN KANSER HASTALARININ ACİL SERVİS BAŞVURULARI VE ADVERS ETKİ PROFİLLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. GAMZE KIVRAK YILMAZ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. İBRAHİM ULAŞ ÖZTURAN

26.07.24, GOKAEK-2024/12.23

2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER iv
KISALTMA DİZİNİ v
ÇİZELGELER DİZİNİ viii
ÇİZİMLER DİZİNİ ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 4
2.1. Kanser 4
2.1.1. Epidemiyoloji 4
2.1.2. Etyoloji ve Risk Faktörleri 5
2.1.3. Tedavi Yöntemleri 7
2.1.3.1. Cerrahi Tedavi 7
2.1.3.2. Kemoterapi 7
2.1.3.3. Radyoterapi 8
2.1.3.4. Hedefe Yönelik Tedaviler 8
2.1.3.5. Hormonal Tedaviler 9
2.1.3.6. İmmünoterapi 9
2.1.3.6.1. İmmün Kontrol Noktası İnhibitörleri 11
2.1.3.6.1.1. İmmün Kontrol Noktası İnhibitörlerinin Yan Etkileri 12
2.1.4. Acil Serviste Kanser ve Tedavi İlişkili Yan Etki Yönetimi 14
3.GEREÇ VE YÖNTEM 17
3.1 Araştırma Dizaynı 17
3.2 Araştırma Popülasyonu 17
3.3.Araştırma Protokolü 17
3.4.Sonlanım Ölçütleri 20
3.5. İstatistiksel Analiz 20
4. BULGULAR 21
5.TARTIŞMA 29
6. KISITLILIKLAR 35
7. SONUÇ VE ÖNERİLER 36
8. ÖZET 37
9. İNGİLİZCE ÖZET 39

10. EKLER 41
10.1. Olgu Rapor Formu.....41
10.2. Etik Kurul Belgesi 45
KAYNAKLAR 46

TEŞEKKÜRLER

Asistanlık sürecim boyunca gerek tıbbi ve mesleki gerekse diğer konularda bilgi ve tecrübelerini paylaşarak mesleki ve hayat vizyonuma yeni açılar kazandıran, klinikte görev almaya başladığı günden itibaren tez konusu araştırma sürecim den tez sınavıma kadar her aşamada verdiği destekler, hayati ve sosyal deneyimlerini benimle paylaşarak sorularıma her zaman yanıt bulmamı sağlayan sevgili danışman hocam Doç. Dr. İbrahim Ulaş ÖZTURAN'a,

Kocaeli Üniversitesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nda bana kazandırmış oldukları tüm hekimlik bilgileri, tecrübeler ve deneyimler için Sayın Prof. Dr. Murat PEKDEMİR'e, Sayın Prof. Dr. Serkan YILMAZ'a, Sayın Prof. Dr. Elif YAKA'ya ve Sayın Prof. Dr. Nurettin Özgür DOĞAN'a,

Tanıştığımız günden beri varlığını ve desteğini hep hissettiğim, ayrıca tez çalışmam süresince tüm teknik bilgisi ve emeği ile bana destek olan meslektaşım, eş kıdemim, yol arkadaşım, eşim Dr. Ferhat YILMAZ'a,

Tez çalışmama katkılarından dolayı Uzm. Dr. Anıl KARAKAYALI'ya,

Asistanlığa başladığım günden beri mesleki ve sosyal çok şey paylaştığım sevgili meslektaşlarım, aynı zamanda arkadaşlarım; eş kıdemlerimin her birine,

Asistanlığım süresi boyunca birlikte çalıştığım tüm hekim arkadaşlarıma, hemşire arkadaşlarıma, acil servis personellerine, acil servis işleyişine katkıda bulunan herkese, asistanlık sürecinde tanışarak hayatımda yer edinen ve destek olan Gamze KERVAN'a ve Cansu YAŞAR'a, bugünkü ben olmama katkısı olan herkese,

Tıp fakültesine başladığım ilk günden beri üzerimde emeği olan tüm hocalarıma ve pandemi döneminde hayattan ayrılan, hekimlik anlayışıma çok katkısı olmuş olan pek kıymetli hocam Doç. Dr. Ercüment TARCAN'a,

Tüm hayatım boyunca sevgi ve destekleriyle yanımda hep var olan canım annem, canım babam ve kardeşime tüm kalbimle teşekkür eder, sevgi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Gamze KIVRAK YILMAZ

KISALTMA DİZİNİ

ABH: Akut Böbrek Hasarı

AF: Atrial Fibrilasyon

AGE: Akut Gastroenterit

BCG: Bacillus Calmette-Guerin

BFT: Böbrek Fonksiyon Testleri

BKİ: Beden Kitle İndeksi

BNP: Brain Natriüretik Peptit

BRCA-1/2: Meme Kanseri- 1/2 *(Breast Cancer- 1/2)*

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CAR-T: Kimerik antijen reseptörü T hücreleri (*Chimeric Antigen Receptor- T*)

CCI: Charlson Komorbidite İndeksi *(Charlson Comorbidity Index)*

CRP: C Reaktif Protein

CTLA-4: Sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen-4 (*Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Antigen-4*)

DM: Diabetes Mellitus

DNA: Deoksiribonükleik Asit

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

DKA: Diyabetik Ketoasidoz

DRESS: Eozinofili ve sistemik semptomlarla ilaç döküntüsü *(Drug Reaction With Eosinophilia And Systemic Symptoms)*

EBV: Epstein-Barr Virüsü

FDA: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi *(Food and Drug Administration)*

GBS: Guillain Barre Sendromu

GİS: Gastrointestinal Sistem

GM-CSF: Granülosit Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör

HBV: Hepatit B Virüsü

HCV: Hepatit C Virüsü

HPV: Human Papilloma Virüsü

HT: Hipertansiyon

HÜS: Hemolitik Üremik Sendrom

ICI: İmmün Kontrol Noktası İnhibitörü *(Immun Checkpoint Inhibitor)*

IFN-α: İnterferon- α

IL-2: İnterlökin-2

IQR: Çeyrekler Arası Aralık *(Interquartile Range)*

irAE: İmmün ilişkili yan etki *(immun related advers event)*

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KBH: Kronik Böbrek Hasarı

KCFT: Karaciğer Fonksiyon Testleri

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

KY: Kalp Yetmezliği

MEWS: Modifiye Erken Uyarı Skoru *(Modified Early Warning Score)*

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

PD-1: Programlı ölüm-1 reseptörü (*programmed death 1*)

PD-L1: Programlı ölüm ligandı 1 (*programmed death ligand 1*)

TEN: Toksik Epidermal Nekroz

TTP: Trombotik Trombositopenik Purpura

SVH: Serebrovasküler Hastalık

USG: Ultrasonografi

ÜSE: Üriner Sistem Enfeksiyonu

ÜSYE: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu

VCSS: Vena Cava Superior Sendromu

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1. Sistem etkilenimine göre irAE'ler.....13
Çizelge 2. irAE şiddet sınıflandırması.....14
Çizelge 3. Hastaların demografik özellikleri.....22
Çizelge 4. Başvuru özellikleri.....23
Çizelge 5. Acil servis tanı ve sonlanımları.....25
Çizelge 6. irAE ve irAE şiddet özellikleri.....26
Çizelge 7. irAE'ler ve acil servis başvuru şikayetleri.....27

ÇİZİMLER DİZİNİ

Çizim 1. Hasta akış şeması. 21

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser, hücrelerin kontrolsüz bir şekilde büyümesi ve yayılmasıyla karakterize edilen bir hastalıktır. Kanser hücreleri, sağlıklı hücrelerden farklı olarak; normal büyüme, bölünme ve ölüm süreçlerinden bağımsız olarak çoğalır. Kanser, tüm vücutta organlara yayılabilen ve yaşamı tehdit edebilen hastalık grubudur. Hücrelerin bu kontrolsüz çoğalması, tümörlerin oluşmasına yol açar; tümörler hem sağlıklı dokulara zarar verebilir hem de metastaz yaparak vücudun diğer bölgelerine yayılabilir.[1]

Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre, kanser dünya çapında en ölümcül hastalıklar arasında yer alır. 2020'de dünya genelinde 18 milyon yeni kanser vakası ve 9,6 milyon kanser nedenli ölüm olmuştur.[1] Türkiye'de de kanser her iki cinsiyette de sık görülen hastalıklar arasında yer almaktadır.[2]

Kanser tedavisi, hastalığın türüne, evresine ve hastanın genel sağlık durumuna bağlı olarak çeşitlidir. Başlıca tedavi yöntemleri arasında cerrahi yöntemler, radyoterapi, kemoterapi, hormonal tedaviler, immünoterapi gibi seçenekler yer alır.[3]

İmmünoterapi, bağışıklık sisteminin kanser hücrelerine karşı daha etkili bir şekilde savaşmasını sağlayan bir tedavi yöntemidir. Geleneksel tedavi yöntemlerinin aksine, immünoterapi kanser hücrelerini doğrudan yok etmek yerine, vücudun doğal savunma sistemini kullanarak bu hücrelere karşı mücadele eder. İmmünoterapi, kanser tedavisinde yeni bir paradigma sunmuş ve özellikle metastatik kanser türlerinde başarılı sonuçlar elde edilmiştir.[4] İmmünoterapi türleri içinde aşılama yöntemleri, monoklonal antikorlar, T hücre aracılı terapiler, immün kontrol noktası inhibitörleri (ICIler) yer alır.[4] Kanser hücreleri bağışıklık sistemi tarafından farklı algılanarak yok edilmemek için; antijen sunum mekanizmasındaki kusurlar, negatif düzenleyici yolların düzenlenmesi ve bağışıklık gözetiminden kaçmak için bağışıklık baskılayıcı hücre popülasyonlarının toplanması gibi birden fazla mekanizma geliştirmiştir. İmmünoterapide amaç; bağışıklık hücrelerinin özellikle kontrol noktası proteinleri mekanizmasında düzenlenmesini sağlayarak kanser hücrelerinin tanınabilirliği ve ortadan kaldırılmasını sağlamaktır.[5]

ICIler, bağışıklık sisteminin kanser hücrelerine karşı tepki vermesini engelleyen mekanizmaları inhibe eden ilaçlardır. Bağışıklık sistemi, kanser hücrelerini tanıyıp yok etmek için çeşitli yollar kullanır, ancak kanser hücreleri bazen bu yolları engelleyerek

bağışıklık sistemini bastırabilir. ICIler, bu mekanizmaları engelleyerek bağışıklık hücrelerinin kanser hücrelerine karşı daha etkili bir şekilde savaşmasını sağlar.[4] Bağışıklık hücrelerinden T lenfositlerin çalışma mekanizmasında; CTLA-4, PD-1 ve PDL-1 düzenleme proteinlerinin etkileşimiyle aktivasyonları baskılanmaktadır. ICIler bu yolaklarda protein düzenlenmesini değiştirerek T hücre aktivasyonunun baskılanmasını engelleyerek bağışıklık sistemini aktive etmektedirler.[5] ICIler, özellikle malign melanom, akciğer kanseri, böbrek kanseri gibi bazı kanser türlerinde etkili sonuçlar elde etmiştir ve tedavi seçenekleri arasında giderek daha fazla yer almaktadır.[6,7]

ICIler, bağışıklık sisteminin kanser hücrelerini hedef alma yeteneğini artırarak kanser tedavisinde önemli bir etki yaratmıştır. Ancak, bu yaklaşım çeşitli organ sistemlerini etkileyebilen ve immün ilişkili advers etkiler (irAE'ler) olarak bilinen bir dizi yan etkiyle ilişkilidir.[8] ICIlerin T hücre aktivasyonunu artırması ve bağışıklığın genel baskılanması ile irAE'ler gelişebilmektedir.[9] irAE'ler nörolojik, kardiyak, pulmoner, dermatolojik, renal, gastrointestinal, hepatik ve hematolojik sistemleri içerebilir ve en sık tedavinin başlatılmasından sonraki ilk birkaç ayda ortaya çıkar.[9] irAE'ler hafif ile şiddetli arasında değişebilir ve tek veya birden fazla organ sistemini etkileyebilir.[10] ICIler ile tedavi edilen hastaların %85'ine kadarının irAE geliştirdiği bildirilmiştir. Bunlar arasında immünite ilişkili kolit en yaygın klinik advers olaylardan biridir.[11] Pruritus, döküntü ve vitiligo gibi ciltle ilgili advers olaylar da bilinen yaygın komplikasyonlardandır.[12] Ayrıca, tiroid fonksiyon bozukluğu ve hipofizit gibi immünite ilişkili endokrin advers olaylar yaygındır ve hastaların üçte birini etkileyebilir.[13,14] ICIler ile ilişkili advers olaylar, geleneksel kemoterapi yan etkilerinden farklı belirtiler gösterebilir. Zamanında tanınmaz ve yönetilemezse yaşamı tehdit edici olabilir.[15]

ICI tedavisi alan kanser hastaları irAE ile acil servislere başvurmaktadır.[16] ICI terapileri özellikle son 10 yılda gelişen ve kullanım sıklığı artan tedavi yöntemlerinden olduğundan irAE ya da başka nedenlerle acil servis başvurularına dair veriler kısıtlı olsa da; yapılan bir çalışmada ICI terapisi alan hastaların yaklaşık yarısından fazlasının acil servis başvuruları olduğu gösterilmiştir.[17] Acil tıp hekimleri için, immünoterapide kullanılan ajanların çeşitliliği, ilaç kombinasyonları, hastalık tipleri ve tedavi süreleri göz önüne alındığında, tedavilerin olası yan etkileri ve sistemsel etkileri hakkında farkındalık ve bilgi sahibi olmak kritik öneme sahiptir. Ancak yeni ajanlar ve kombinasyonların tedavi protokollerinde kullanımı yaygınlaştıkça acil servislere başvuru sıklığı ve karşılaşılan advers etki tipleri

farklılık gösterebilmektedir. Uluslararası onkoloji dernekleri, immünoterapiye sekonder gelişen bağışıklık ile ilişkili advers etkilerin tanısı ve yönetimine dair kılavuzlar yayınlamıştır.[18–20] Bununla birlikte irAE'lerin tedavi sonrası 9-12 haftaya kadar görülebilmesi, kanser hastalığının seyri ve diğer komorbiditeler, hastaların acil servislere non-spesifik ve belirsiz semptomlarla başvurması gibi birçok etken, hastaların acil serviste irAE'lerin tanınmasında zorluklara, yetersiz tanı ve tedavi süreçlerine yol açmaktadır. Bu hastalara acil serviste optimal tanı ve tedavi sağlanamaması hastalık seyrinde kötü sonlanımlara, tekrarlayan acil servis başvurularına ve artan sağlık harcamalarına sebep olabilmektedir.[16,21] Literatürde ülkemizde de yaygın kullanılan avelumab, atezolizumab, pembrolizumab, ipilimumab, nivolumab gibi ICIlerin tedavi süreçlerinde hastalarda rastlanan irAE ve bu durumların acil servis prezentasyonları, acil serviste aldığı tanı ve tedavilerin uygunluğu ile ilgili yayınlar oldukça kısıtlıdır.[22]

Bu araştırmanın amacı ICI tedavisi alan kanser hastalarının acil servis başvurularında irAE insidansını saptamaktır. Ayrıca acil servis başvurularının sıklığını, nedenlerini ve özelliklerini belirlemek ve bu grupta irAE'lerin tipi, şiddeti ve ilişkili faktörleri ortaya koymaktır. Bu sayede acil tıp hekimlerinde ICI ilişkili advers etki farkındalığını artırarak acil servislerde optimal hasta bakımının sağlanması hem hasta güvenliği hem de sağlık hizmetlerinin verimliliğinin iyileştirilmesi hedeflenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kanser

DSÖ tanımına göre kanser; anormal hücrelerin kontrolsüzce büyümesi, normal sınırlarının ötesine geçip vücudun bitişik bölgelerini istila etmesi ve/veya diğer organlara yayılması ile karakterize, vücudun hemen hemen her organında veya dokusunda başlayabilen büyük bir hastalık grubudur. Diğer organ ve dokulara yayılmasına metastaz denir ve kanserden kaynaklanan başlıca ölüm nedenlerinden biridir.[23]

2.1.1. Epidemiyoloji

Kanser; dünya genelinde ikinci önde gelen ölüm nedeni olup 2022 yılında tahmini 9,7 milyon ölüme veya bulaşıcı olmayan hastalıklar kaynaklı her 6 ölümden 1'ine neden olmuştur. Tahmini yaklaşık insidansı yılda 20 milyondur. Akciğer, prostat, kolorektal, mide ve karaciğer kanseri erkeklerde sırasıyla en sık görülen kanser türleri iken; meme, kolorektal, akciğer, serviks ve tiroid kanseri kadınlarda sırasıyla en sık görülen kanser türleridir. [24]

Dünya çapında yaklaşık 2,5 milyon yeni vaka ve 1,8 milyondan fazla ölümle akciğer kanseri, 2022 yılında kanser morbidite ve mortalitesinin önde gelen nedenidir ve dünya çapında teşhis edilen kanserlerin neredeyse sekizde birinden (%12,4) ve kanser ölümlerinin beşte birinden (%18,7) sorumludur. Hastalık hem insidans hem de mortalite açısından erkeklerde birinci, kadınlarda ikinci sırada yer almaktadır ve erkek-kadın akciğer kanseri insidansı ve mortalite oranları yaklaşık 2'dir.[24]

Kadınlarda meme kanseri, 2022 yılında küresel kanser insidansının en önde gelen nedenidir ve tahmini 2,3 milyon yeni vaka görülmekte, tüm kanser vakalarının %11,6'sını oluşturmaktadır. Meme kanseri, 666.000 ölümle (tüm kanser ölümlerinin %6,9'u) dünya çapında dördüncü önde gelen kanser ölüm nedenidir. Kadınlar arasında meme kanseri en sık teşhis edilen kanserdir.[24]

Anal kanserler dahil olmak üzere kolorektal kanserler, yaklaşık her 10 kanser vakasından ve ölümden birinden sorumludur. Genel olarak, kolorektal kanser insidans açısından üçüncü, ancak mortalite açısından ikinci sırada yer almaktadır.[24]

Dünya çapında tahmini 1,5 milyon yeni vaka ve 397.000 ölümle, prostat kanseri dünyada en sık görülen ikinci kanser ve 2022 yılında erkeklerde kanserden ölümün beşinci önde gelen nedenidir.[24]

Mide, karaciğer ve serviks kanserleri, 2022 yılında dünya çapında 2,5 milyon yeni kanser vakasını temsil etmektedir; bu, teşhis edilen sekiz yeni kanserden birine ve beş kanser ölümünden birine yakın bir orana denk gelmektedir. Mide, serviks ve karaciğer kanserinden sorumlu olabilen onkojenik ajanlar mevcuttur. Mide kanserinden Helicobacter pylori, serviks kanserinden Human Papilloma virüsü (HPV), karaciğer kanserinden Hepatit B virüsü (HBV) ve Hepatit C virüsü (HCV) sorumludur. Bu onkojenik ajanların hepsi önlenebilir (HPV, HBV) veya tedavi edilebilir (*Helicobacter pylori* , HCV).[24]

Türkiye'de de ölüm nedeni olarak kanser, kardiyovasküler sistem hastalıklarından sonra ikinci sırada yer almaktadır. Her 5 ölümden biri kanser nedeniyle gerçekleşmektedir.[25] Türkiye'de 2018 verilerine göre kanser insidansı ise yüz binde 225,2'dir. Dünyada ilk sırada görülen kanserlerin örüntüsü ile Türkiye verileri benzerlik göstermektedir. 2018 verilerine bakıldığında meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türüdür. Tanı konulan her dört kadın kanserinden biri meme kanseridir.[25] Ülkemizde 2018 yılında 30.078 kişiye akciğer kanseri tanısı konulmuştur. Bu kanserin evreleri incelendiğinde, tanı sırasında %52,7sinin uzak metastaz yapmış olduğu görülmektedir. Akciğer kanserinin teşhisi genellikle geç evrelerde olmaktadır. Kolorektal kanserler hem kadınlarda hem de erkeklerde üçüncü sırada yer almaktadır. Sıklığı erkeklerde yüz binde 24,8 iken kadınlarda yüz binde 14,7dir.[25]

2.1.2. Etyoloji ve Risk Faktörleri

Kanser oluşumunda %90-95 çevresel faktörlerin, %5-10 genetik faktörlerin etkisinin olduğu bilinmektedir.[26] Çevresel nedenlerden ve risk faktörlerinden kaçınılarak kanserlerin üçte birinin önlenebileceği, diğer üçte birinin ise erken teşhis ve etkin tedavi ile kontrol altına alınabileceği düşünülmektedir. [27] Tütün kullanımı, yüksek beden kitle indeksi (BKİ), yetersiz fiziksel aktivite, alkol kullanımı ve hava kirliliği kanser için risk faktörleri arasında yer alır. Ayrıca bazı kronik enfeksiyonlar, kanser gelişimine katkıda bulunur. 2018 yılında dünya çapında teşhis edilen kanserlerin yaklaşık %13'ü karsinojenik enfeksiyonlara atfedilmiştir. Helicobacter pylori, HPV, HBV, HCV ve Epstein-Barr virüsü (EBV) bu

enfektif etkenler arasında öne çıkar.[28] Hücresel düzeyde yaşlanma da kanser gelişimi için önemli bir faktördür. Kanser insidansı, yaşla birlikte artan risk birikimi ve hücresel onarım mekanizmalarının yaşlanma ile zayıflaması nedeniyle yükselir.

Çevresel ve genetik faktörler kanser gelişiminde rol oynarken, özellikle yaşam tarzı ile ilişkili değiştirilebilir çevresel risk faktörleri ön plandadır. Tütün kullanımı, her iki cinsiyet için de en önemli risk faktörü olarak kabul edilmektedir ve özellikle akciğer, larinks ve oral kavite kanserleri ile ilişkilidir. BKİ yüksekliği, tütün kullanımının ardından önemli bir risk faktörüdür. Alkol kullanımı, erkeklerde daha sık görülmekle birlikte, her iki cinsiyet için de önemli bir risk faktörüdür. Fiziksel aktivite eksikliği, düşük sebze-meyve tüketimi ve pasif içicilik gibi diğer yaşam tarzı faktörleri de kansere zemin hazırlayan etkenlerdendir. Yaşam tarzı değişiklikleriyle bu risk faktörlerinin ortadan kaldırılması, kanser insidansını %50'ye kadar azaltabileceği öngörülmektedir.[29] HPV, HBV, HCV ve Helicobacter pylori gibi enfeksiyonlar, kanser riski ile ilişkilidir ve aşılama, korunma yöntemleri ve toplum bilincinin artırılması yoluyla önlenebilir faktörler olarak ele alınmaktadır.[30] Çevresel maruziyetlerden asbest, radyasyon, hava kirliliği, su kirliliği, bazı kimyasallara maruziyet ve kanserojen içerikli kimyasal teması olan yiyecek tüketimi veya hazır ürünlerle temas aracılı maruziyet gibi durumlar kanser riskini artırır.[31] Hormonal faktörler açısından östrojen ve progesteron maruziyeti, hormon replasman tedavileri artmış meme kanseri ile ilişkilendirilmiştir. Gebelik ve hemen sonrasındaki süreçte; hormonal değişimlerle kadın cinsiyet için kanser riskinin artmış olduğu saptansa da; doğum yapmış olmak ve emzirme meme kanseri gelişim riskini azaltan faktörlerdir.[31] İmmünsüpresif ajanların kullanımı da kanser riskini artıran bir diğer etkendir.[32]

Modifiye edilemeyen risk faktörleri arasında yaş, cinsiyet, genetik faktörler, etnik köken ve coğrafi etkiler yer alır. Kadınlarda rahim kanseri, erkeklerde prostat kanseri gibi cinsiyete özgü kanserler öne çıkar. Yaşlanma ile birlikte genetik mutasyonların birikimi ve hücresel değişiklikler, kanser riskini artırır. [33] Genetik faktörlere bakıldığında BRCA-1/2 gibi genlerin mutasyon taşıyıcılığının meme ve over kanser riskini artırdığı bilinmektedir.[34] Etnik köken ve ırksal farklılıklar da kanser gelişim riski ve sağkalımlarıyla ilgili risk oluşturabildiği bilinen faktörlerdendir.[35]

2.1.3. Tedavi Yöntemleri

Kanser tedavisi için standart olarak belirlenmiş bir yöntem veya teknik yoktur. Kanserin türüne ve hangi evrede olduğuna bağlı olarak birçok kanser tedavi yöntemi vardır. Tedavi seçenekleri arasında kemoterapi, cerrahi, radyasyon tedavisi, hormonal terapiler, immünoterapi ve hedefe yönelik tedaviler olabilir. Tedavi planı, tedavi için maksimum etkiye sahip olmak amacıyla tedavi yöntemlerinin bir kombinasyonu şeklinde düzenlenebilir. Her tedavinin hastaya ve tedaviye özgü yan etkileri vardır. Bu nedenle hasta-hekim iş birliği içinde olası tedavi yöntemleri planlanmalıdır. Kanser tedavisinde temel amaç kanseri tamamen yok ederek kişide iyileşme sağlamak olsa da tam iyileşme halinin mümkün olmadığı durumlarda kişinin hayatını normal kalitede sürdürebilmesine yönelik tedaviler planlanabilir.[36]

2.1.3.1. Cerrahi Tedavi

Genelde hematolojik maligniteler dışındaki kanserlerin tedavisinde cerrahi tedavi kullanılabilir. Bu yöntem ile kanserli doku tam veya kısmi olarak vücuttan uzaklaştırılır. Lokalize ve nispeten çok büyük olmayan kitleler için kanserin cerrahi tedavisi mümkündür. Metastaz yapmış olan kanserler için ise cerrahi yöntem ile tam kür sağlanamamaktadır. Meme, beyin, prostat, akciğer, karaciğer, böbrek gibi organların kanserlerinde cerrahi yöntemler uygulanabilmektedir. Cerrahi yöntemdeki amaç, lokal olarak büyümüş tümörün çıkarılması veya organa tamamen yayılmışsa tüm organın çıkarılması şeklindedir. Cerrahi tedavide kitle veya organ çıkarıldıktan sonra sınırların tamamen kanserli dokudan temizlenip temizlenmediği kıymetlidir ve patolog tarafından değerlendirme istenmektedir. Cerrahi öncesi veya sonrası, cerrahi sınırlarda kanserli doku değerlendirmesi ve evreleme ile kemoterapi ve diğer tedavi prosedürleri uygulanabilir.[36]

2.1.3.2. Kemoterapi

Kanser hücrelerini öldürmek veya yok etmek için genellikle antikanser ilaçlar olarak bilinen ilaç grubunun kullanılmasıyla uygulanan tedavi yöntemidir. Bu ilaçlar tümörlerin büyümesini engeller veya kanser hücrelerini yok eder. Kemoterapi genellikle kanser tedavisinde etkili bir yöntem olarak kabul edilir fakat sağlıklı hücreleri ya da dokuları tahrip edebildiği için ciddi yan etkilere neden olabilir. Kemoterapi tedavisinin neden

olduğu yan etkiler, tedavi için kullanılan ilaçların türüne, kanserin türüne, lokasyonuna ve kişinin kemoterapi tedavisine verdiği yanıta bağlıdır. Olası gelişen yan etkiler; tedavi etkinliğinden bağımsızdır ve genelde tedavi süreci tamamlandıktan sonra kemoterapötik ajanın etkinliğinin sonlanması ile son bulur. Kemoterapi tedavi şemaları kişiye belirli bir doz veya belirli bir süre boyunca belirli sayıda aralıklarla uygulanır. Bazen kemoterapi aynı anda iki veya daha fazla ilaç olarak uygulanır; bu tedavi yöntemi kombinasyon kemoterapisi olarak bilinir.[36,37]

2.1.3.3. Radyoterapi

Radyoterapi; kanser hücrelerini öldürmek ve tümör dokularını yok etmek amacıyla genellikle iyonize radyasyon olmak üzere yüksek doz radyasyonun kullanılmasıdır. Tümör boyutunun küçültülmesi, cerrahiye uygun hale getirilebilmesi veya cerrahi ile kemoterapi yöntemlerine uygun olmadığı düşünülen tümöral dokular için kullanımı tercih edilir. Diğer tedavi yöntemleri ile genelde kombine edilmektedir. İlgili organ, doku özelliğine göre harici veya dahili kullanım alanları mevcuttur. Tıpkı kemoterapötik ajanlar gibi sağlam hücrelere de zarar verebilir ve yan etkilere neden olabilir.

Radyoterapi yaygın olarak beyin, meme, serviks, larinks, karaciğer, akciğer, pankreas, prostat, deri, mide, uterin kanserler gibi çoğu kanser türünün tedavisinde kullanılmaktadır. Lösemi ve lenfoma gibi kanserlerin tedavisinde de kullanımı yer almaktadır. Tümör bölgesine verilecek radyasyon dozu, kişinin yaşı, tümörün türü, tümörün yeri ve radyasyon kaynağının yakındaki doku ve organlar üzerindeki olası yan etkileri gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. Radyoterapi; tümör hücrelerini ya doğrudan DNA'larına zarar vererek ya da hücrelerin içinde DNA'ya zarar verebilecek serbest radikaller oluşturarak öldürür.[36,38]

2.1.3.4. Hedefe Yönelik Tedaviler

Hedeflenmiş kanser terapilerinde amaç hücrelerin büyüme, bölünme ve yayılmalarıyla ilgili görev alan hücresel düzeni hedef almaktır. Kanser hücrelerinin büyüme, bölünme ve yayılma safhalarında görev alan düzensiz proteinlerine yönelik spesifik ajanlar kullanılır. Bu ajanlar; genelde kanser hücrelerinde mutasyona uğramış veya aşırı eksprese edilmiş

kritik öneme sahip proteinler üzerindeki enzimatik alanları inhibe ederek etkilerini gösterirler.[36,39]

2.1.3.5. Hormonal Tedaviler

Hormon tedavileri, büyümek ve yayılmak için hormonal bağımlı olan belirli kanser türlerini tedavi etmek için vücuttaki hormon miktarını değiştirerek kanserle savaşır. Bu tedavi yöntemi meme, üreme sistemi ve prostat kanserlerinin tedavisinde kullanılır. Yan etkiler kanserin türüne, yaşa, cinsiyete ve tedavide kullanılan ilacın türüne bağlıdır.[36,40] Hormon tedavisi alan kanser hastalarında yaygın olarak görülen yan etkiler sıcak basmaları, cinsel isteksizlik ve cinsel işlev kaybı, osteoporoz, bulantı, yorgunluk, ruh hali değişiklikleri şeklinde sıralanabilir.[41]

2.1.3.6. İmmünoterapi

İmmün sistemin tümöre karşı yanıt oluşturabileceği ve kanser tedavisinde kullanılabileceği fikri; ilk olarak 1890'lı yıllarda William Coley isimli bir cerrah tarafından sarkom tedavisi için bakteri toksinleri kullanmasıyla birlikte ortaya çıkmıştır.[42] Bacillus Calmette-Guérin (BCG) bakterisinin yüzeyel mesane kanserinde etkinliğinin gösterilmesi ve IL-2'nin metastatik melanom tedavisinde kullanımıyla birlikte bu fikir giderek önem kazanmış ve üzerinde çalışılmaya başlanmıştır.[43,44] Zamanla bağışıklık sistemi ve bağışıklık sistemi hücreleri mekanizmalarının daha iyi anlaşılması ve ilerleyen teknoloji ile immünoterapi alanında hızlı gelişmeler yaşanmıştır. 2011 yılında ilk immün kontrol noktası inhibitörü olan anti-CTLA-4 molekülü İpilimumab ileri evre melanom tedavisi için FDA onayı almıştır.[45] Tüm bu gelişmeler sonucunda immünoterapi kanser tedavisinde cerrahi, sitotoksik kemoterapi, radyasyon ve hedefe yönelik tedavilerin yanında etkin ve gelişmeye açık bir yer edinmiş, yeni ve araştırmaya açık çok geniş bir alan yaratmıştır.

Bağışıklık hücreleri immünoterapinin temelidir. Doğal öldürücü hücreler, eozinofiller, bazofiller ve mast hücreleri, nötrofiller, monositler, makrofajlar ve dendritik hücreler dahil olmak üzere fagositik hücrelerden oluşan doğuştan gelen bağışıklık hücreleri, tümör hücrelerini doğrudan öldürerek veya adaptif bağışıklık tepkilerini tetikleyerek tümör baskılanmasına katılırlar. Adaptif bağışıklık sistemi, B hücreleri ve T hücreleri de dahil

olmak üzere lenfositlerle işlev görür. B hücreleri humoral bağışıklık tepkilerinde rol oynarken, T hücreleri hücre aracılı bağışıklık tepkilerinde rol oynar. Kanser gelişiminde hücresel düzeyde mutasyonların birikimi ve yapısal değişikliklerin meydana gelmesi söz konusudur. Anormal görünen hücrelerin bağışıklık sistemi tarafından tanınıp müdahale değişmiş etkileşim mevcuttur. Etkili bağışıklık tepkileri, kötü huylu hücreleri ortadan kaldırabilir veya işlevlerini bozabilir. Ancak kanser hücreleri, antijen sunum mekanizmasındaki kusurlar ile bağışıklık gözetiminden kaçmak için bağışıklık baskılayıcı hücre popülasyonlarının toplanması gibi birden fazla mekanizma geliştirmiştir. Bu, bağışıklık hücrelerinin engellenmiş işlevi ve antitümör bağışıklık tepkilerinin ortadan kalkmasıyla sonuçlanır. İmmünoterapide amaç hücresel protein etkileşimleri düzeyinde inhibisyon ile T lenfositlerin aktivasyonu, yolakların güçlendirilmesi ve bahsedilen tümöral hücreler ile bağışıklık sistemi hücreleri arasındaki işlevsel değişikliği bozarak kanser tedavisini sağlamak yönündedir.[5,46]

İmmünoterapiler arasında onkolitik virüs tedavileri, kanser aşıları, sitokin terapileri, kimerik antijen reseptörü T hücreleri (CAR-T) ve ICIler bulunmaktadır. Bunlar arasında ICIler özellikle son dekatta kullanımı gittikçe yaygınlaşmış olup onkoloji, hematoloji, romatoloji ve dermatoloji alanlarında sık kullanılmaya başlanmıştır.[45 47]

Onkolitik virüs tedavileri ile tümör hücrelerini enfekte etmek için genetiği değiştirilmiş virüsler ve sistemik antitümör bağışıklığı uyarmak için proinflamatuar bir ortam uyarımını sağlayan onkolitik virüslerin kullanımı amaçlanmaktadır. Metastatik malign melanomlu hastalarda kullanımı onaylanmış olan talimogene laherparepvec (T-vec) aslında genetiği değiştirilmiş bir Herpes Simplex Virüsü'dür ve bu tedavi yöntemine bir örnektir.[48,49]

Kanser aşıları, T hücresi aracılı antitümör bağışıklık tepkilerini tetiklemek amacıyla tümör spesifik antijenleri kullanarak immün yanıtı artırmayı hedefleyen yenilikçi bir tedavi yöntemidir.[50] Bu bağlamda GVAX olarak bilinen aşı, granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktörünü (GM-CSF) salgılamak üzere genetik olarak modifiye edilmiş otolog tümör hücrelerinden geliştirilmiştir. GVAX, kanser tedavisinde bağışıklık sistemini aktive etmeyi amaçlayan bir strateji olarak öne çıkmaktadır.[51]

Sitokin terapileri, bağışıklık sistemi ile hücresel etkileşimler arasında iletişimi düzenleyen önemli haberciler olarak görev yapmaktadır. Bu terapiler, hedef antijenlere karşı güçlü ve koordine bir bağışıklık yanıtı oluşturmayı amaçlamaktadır. İnterlökin-2 (IL-

2) ve İnterferon-Alfa (IFN-α), bu bağlamda kullanılan önemli sitokinlerdir ve mevcut araştırmalar, bu sitokinlerin kanser tedavisindeki potansiyelini incelemektedir.[52]

Adaptif hücre transferi yöntemi ile izole edilen veya genetiği değiştirilen, ex vivo çoğaltılan ve kanser hücrelerini ortadan kaldırmak için hastalara geri verilen otolog bağışıklık hücreleri, özellikle T hücrelerini kullanır. Kimerik antijen reseptörü T hücreleri (CAR-T) ile uygulanan tedaviler bu yöntemin iyi örneklerindendir.[5]

ICI terapileri 2010'lu yıllardan beri kullanıma girmiş ve her geçen gün geliştirilerek ve yeni endikasyonlar ile kullanım alanları genişlemiştir. Gerek klasik kemoterapi ajanları ile birlikte veya sonrasında kullanımı, gerek tek başlarına veya kombine kullanımları ile alışılagelmiş kanser terapilerine kıyasla kullanım alanları ve önemi artmaktadır. Özellikle akciğer kanseri, renal kanserler, melanomlar ve lenfomalar gibi kanser tiplerinde kullanımları sıklıkla görülmektedir.[53] Giderek artan trendlerde kullanımlarıyla, bu ilaç grubunun yan etkileri olduğu görülmüş ve bildirilmeye başlanmıştır.[53,54]

2.1.3.6.1. İmmün Kontrol Noktası İnhibitörleri

İmmün kontrol noktası inhibitörleri (ICIler), tıbbi onkoloji tedavi uygulamalarında büyük katkılar sunmuştur. Programlanmış ölüm yolağının (PD-1/PD-L1 inhibitörleri; örneğin, pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, avelumab) veya sitotoksik T-lenfosit ilişkili protein 4'ün (CTLA-4 inhibitörleri; ipilimumab ve tremelimumab) inhibisyonunu sağlayarak kanser tedavisinde son yıllarda giderek genişleyen endikasyonlar ve tercih edilebilirlik ile hem tek başına hem kombine tedavilerde kullanılmaktadırlar. Periferik kan ve dokularda T lenfositlerin çalışma mekanizmasına bakıldığında; T lenfositler yüzeylerinde PD-1 proteinini taşır ve dokularda hücre yüzeylerinde PDL-1 proteini yer almaktadır. T lenfosit yüzeyindeki PD-1 ile hücre yüzeyindeki PDL-1 etkileşime geçtiğinde; hücre T lenfosit tarafından tanınır ve T lenfosit baskılanmış olmaktadır, hücre ölümü gerçekleşmez. Kanser hücreleri, bağışıklık sistemi hücrelerinden kaçmak için yüzeylerinde PDL-1 eksprese ederek hücresel düzeydeki bu etkileşimi kullanırlar. Benzer şekilde lenf nodu gibi merkezi dokularda T lenfositler antijen sunan hücreler aracılığıyla antijen ile karşılaşır ve aktive olurlar, B7 proteini T hücre yüzeyindeki CD28'e bağlanır ve ko-stimülasyon ile T lenfosit tekrar uyarılır. Tekrar uyarılma ile T lenfosit yüzeyinde CTLA-4 eksprese edilir ve T lenfosit aktive olur.[46] ICIler her yıl artan sayıda endikasyon

ile birçok kanser türüne yaklaşımda yenilikler sunmuşlardır. ICIler, bağışıklık sisteminin "etkinleştirilmesi" yoluyla, tümör hücrelerinin bağışıklık yanıtından kaçışını engelleyerek, kanser tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır. Aktivite mekanizmasıyla ICIler; sitotoksik kemoterapilerle veya diğer moleküler olarak hedeflenen ajanlarla karşılaştırıldığında benzersiz bir mekanizmaya sahiptir.[55] Pembrolizumab; özellikle metastatik melanom, non-skuamöz hücreli akciğer kanseri ve Hodgkin lenfoma gibi hastalıklarda kullanılmaktadır. Nivolumabın renal hücreli karsinom ve baş-boyun kanserleri gibi çeşitli kanser türlerinde etkinliği gösterilmiştir. Atezolizumab ve avelumab; mesane kanseri ve bazı akciğer kanseri türlerinde kullanılmaktadır.[56] Ipilimumab bir CTLA-4 inhibitörü olarak, melanom tedavisinde önemli bir yere sahiptir. Tek başına veya diğer immünoterapilerle kombinasyon halinde kullanılmaktadır.[7,57,58]

2.1.3.6.1.1. İmmün Kontrol Noktası İnhibitörlerinin Yan Etkileri

ICI terapileri bağışıklık sistemini aşırı uyararak immün ilişkili advers olaylar (irAE) adı verilen yan etkilere yol açabilir. irAE'ler, bağışıklık sisteminin kendi dokularını hedef almasıyla gelişir. Bu yan etkiler, ICIlerin CTLA-4 ve PD-1/PD-L1 gibi bağışıklık kontrol noktalarını engelleyerek T hücrelerini aşırı aktif hale getirmesiyle tetiklenmektedir. Bu gelişim şekli sitotoksik kemoterapötik ilaçlara göre tamamen farklı mekanizmayla olmaktadır. irAE'ler vücudun birden fazla organını etkileyebilir. En sık cilt etkilenimi olmak üzere; gastrointestinal sistem (GİS), akciğerler, endokrin sistemlerden tiroid, adrenal ve hipofiz, kas-iskelet sistemi, böbrek, sinir, hematolojik, kardiyovasküler ve oküler sistemler etkilenebilir.[18–21,58] Vücuttaki sistem etkilenimleri **Çizelge 1**'de sıralanmıştır.

Çizelge 1. Sistem etkilenimine göre irAE'ler.

ENDOKRİN SİSTEM	**SİNİR SİSTEMİ**
Tirotoksikoz	Ensefalit
Primer Hipotiroidizm / Miksödem Koması	Aseptik Menenjit
Adrenal Kriz	Otonomik / Periferal Nöropati
Adrenalit	GBS
Hipofizit	Myastenia Gravis
Tip1 DM / DKA	Transvers Miyelit
SOLUNUM SİSTEMİ	**ÜRİNER SİSTEM**
Pnömonit	Nefrit
KAS-İSKELET SİSTEMİ	**OFTALMİK SİSTEM**
Miyozit/miyalji	Üveit
Polimiyalji benzeri sendromlar	Periferal ülseratif keratit
İnflamatuar artrit	Optik nöropatiler
KARDİYOVASKÜLER SİSTEM	**HEMATOLOJİK SİSTEM**
Miyokardit	Otoimmün hemolitik anemi
Perikardit	Hemolitik üremik sendrom (HÜS)
Takotsubo kardiyomiyopati	Aplastik anemi
Vaskülitler	Trombotik trombositopenik purpura (TTP)
Akut koroner sendromlar	İmmün trombositopeni
GASTROİNTESTİNAL SİSTEM	**CİLT BULGULARI**
Kolit/Enterit	Büllöz pemfigoid
Pankreatit	Eozinofili ve sistemik semptomlarla ilaç döküntüsü (DRESS)
Hepatit	Stevens-Johnson sendromu
	Toksik epidermal nekroz (TEN)

GBS: Guillain Barre Sendromu, DM: Diabetes Mellitus, DKA: Diyabetik Ketoasidoz, HÜS: Hemolitik Üremik Sendrom, TTP: Trombotik Trombositopenik Purpura, DRESS: Eozinofili ve sistemik semptomlarla ilaç döküntüsü, TEN: Toksik Epidermal Nekroz

Genel olarak irAE'lerin şiddet derecelendirmesinde; ABD Sağlık ve Sosyal Hizmetler Bakanlığı'nın istenmeyen olayların bildirimi ve sınıflandırılmasında kullanılan ''Ortak Terminoloji Kriterleri'' de olan 5 dereceli sınıflama kullanılmaktadır.[59] **Çizelge 2**'de buna yer verilmiştir.

Çizelge 2. irAE şiddet sınıflandırması.

Sınıf 1: Asemptomatik veya hafif semptomlar
Sınıf 2: Orta şiddetli semptomlar
Sınıf 3: Şiddetli semptomlar
Sınıf 4: Hayatı tehdit edici semptomlar
Sınıf 5: Ölüm

Gelişebilecek tüm irAE tipleri için genel olarak Amerika ve Avrupa klinik uygulama kılavuzlarına göre; sınıf 1 olarak değerlendirilenler için ICI terapisi devam edilebilir fakat hasta sık gözlenmeli, ihtiyaç duyulabilecek destek tedavisi sağlanmalı şeklinde önerilmektedir. Sınıf 2 irAE'ler için; hastanın kliniği ve gelişen irAE tipine göre ICI terapisi kesilebilir veya devam edilebilir, destek tedavi sağlanmalı ve gerekli replasmanlar yapılmalı şeklinde öneriler mevcuttur. Steroid tedavilerinin kullanımı sınıf 2 itibariyle her irAE tipi için rutin olmasa da önerilmektedir. Sınıf 3 ve 4 irAE'ler için ICI terapilerinin durdurulması, hastaya gerekli destek ve replasman tedavilerinin sağlanması, gerekli immün destek tedavileri ve steroid tedavileri ve yakın gözlem önerilmektedir. Gelişen irAE ve şiddetine göre, gerekli replasman tedavi ihtiyacı ve hastanın mevcut semptomlarına özgü tedavi önerileri çeşitli kılavuzlarda mevcuttur.[18–20]

2.1.4. Acil Serviste Kanser ve Tedavi İlişkili Yan Etki Yönetimi

Günümüzde kanser bilincinin artması, tanı ve teknoloji yöntemlerindeki gelişmeler, her gün gelişen tedavi seçenekleri ile hem kanser tanısı alan hasta sayısı artmakta hem de bu hasta popülasyonunun tedavi ile birlikte uzun süreli takipleri söz konusu olmaktadır. Hastaların beklenen yaşam ve takip sürelerinin uzaması ile tedaviye bağlı komplikasyonların daha sık görülmesi sonucunda kanser hastalarının acil başvuru sayıları

giderek artış göstermektedir.[60] Kanser hastaları acil servislere, kanser ilişkili olabilecek başta ağrı gibi semptomlar, tedavi ve kanserin kötüleşmesi ile ilgili olabilecek komplikasyonlar, olası onkolojik aciller olarak tanımlanan nötropenik ateş, spinal kord basısı gibi durumlar veya diğer hastalıkları ilişkili kanserle kötüleşebilecek semptom ve şikayetlerle başvurabilirler.[61,62]

Acil servisler, kanser hastalarında kanserin ya da tedavi süreçlerinin neden olduğu sorunların doğru ve zamanında tanınması ve tedavinin düzenlenmesi bakımından kritik öneme sahiptir.[61] Acil servise başvuran kanser hastalarında, erken tanı ve tedavi yöntemleri, onkolojik acillere bağlı mortalite ve morbiditeyi azaltmaktadır.[63,64] Acil servislerde esas hedef; hayatı tehdit etme potansiyeli olan onkolojik acil durumlarını tanımaktır. Kanserin kendisinden kaynaklanan acil durumlar olması mümkündür. Aynı zamanda gelişen tedavi yöntemleri ve çeşitliliği, uzun zamandır bilinen ve uygulanan klasik kemoterapötik ajanların neden olabileceği acil durumlar ve bunlar dışında ICI terapileri gibi kullanımı yaygınlaşan yeni tedavi seçeneklerinin de yan etki profillerinin acil tıp hekimleri tarafından bilinmesi gün geçtikçe önem arz etmektedir.[18,64] Gittikçe kullanımı yaygınlaşan ICI terapileri ilişkili gelişen irAE'leri ayırt edebilmek zor olabilir. Çünkü irAE'ler kanser ilişkili olabilecek diğer semptomlar veya kanserin kendisi nedenli gelişebilecek semptomlarla benzerlik gösterebilmektedir.[17]

Genel olarak onkolojik acil durumlara bakıldığında tümörün kitlesel kaynaklı lokal etkisi, biyokimyasal bozukluklar, hematolojik bozukluklar ve tedaviye sekonder gelişen durumlar şeklinde alt başlıklara ayrılabilir.

1) Tümör lokal etkisine bağlı gelişen onkolojik acil durumlar:
    - Vena cava superior sendromu (VCSS)
    - Spinal kord basısı
    - İntrakraniyal basınç artışı
    - Hava yolu obstrüksiyonu
    - Barsak tıkanıklıkları
    - Kemik metastazları ve patolojik fraktürler
    - Malign perikardiyal effüzyon ve tamponad olarak sıralanabilir.[64–66]

2)Biyokimyasal bozukluklar ile gelişen onkolojik acil durumlar:
    - Tümör lizis sendromu

- Malign hiperkalsemi
- Adrenal yetmezlik
- Uygunsuz antidiüreik hormon salınımı şeklindedir.[64–66]

3)Hematolojik bozukluklar ile temsil edilen onkolojik acil durumlar:

- Febril nötropeni
- Hiperviskozite sendromu
- Tromboemboli eğiliminde artış şeklindedir.[64–66]

4)Tedaviye bağlı gelişen onkolojik aciller:

- Bulantı
- İlaç ekstravazasyonu
- irAE'ler şeklinde sıralanmaktadır.[64]

Kanser tedavisinde immünoterapi içinde yer alan ICI terapileri özellikle 2010'lu yıllardan itibaren önem kazanmıştır. ICIler kullanılmaya başlandığından bu yana giderek kullanım endikasyonları genişlemiş ve daha fazla hastaya uygulanabilir hale gelmiştir. ICI terapilerinin yaygınlaşmasıyla da bu ilaç grubunun yan etkileri daha sık gözlenmeye başlanmış ve hastaların irAE olarak tanımlanan bu yan etkiler nedeniyle olası acil servis başvurularının da arttığı düşünülmektedir.[67] irAE'ler ve yönetimleri üzerine öneriler mevcuttur.[68] Fakat ICI tedavisi altındaki hastaların acil servislere spesifik olmayan, ayrışmamış semptomlarla başvurması potansiyel irAE'lerin zamanında tanınmaması, tedavisinin gecikmesi ya da uygun olmayan tedavilere yol açabilmektedir.[16] Bu çalışmada ICI tedavisi alan hastaların acil servis başvuruları değerlendirilmiş, başvuru özellikleri ve potansiyel irAE'lerin tanımlanması hedeflenmiştir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Araştırma Dizaynı

Bu araştırma tek merkezli, retrospektif, gözlemsel bir kohort çalışması olarak, yıllık 70 bin hasta başvurusu bulunan Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi erişkin acil servisinde, 1 Ocak 2018 – 15 Ağustos 2024 tarihleri arasında, kanser nedeniyle immün kontrol noktası inhibitörü tedavisi alan hastaların acil servis başvurularının incelenmesi ile gerçekleştirilmiştir. Araştırma için Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 26.07.2024 tarihinde KÜ GOKAEK-2024/12.23 karar numarası ve 2024/341 proje numarasıyla izin alınmıştır. Bu araştırma için Kocaeli Üniversitesi Hastanesinden idari izin alınmıştır.

3.2 Araştırma Popülasyonu

Bu araştırma Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde onkolojik ve hematolojik kanserler nedeniyle immün kontrol noktası inhibitörü (Avelumab, atezolizumab, pembrolizumab, ipilimumab ve nivolumab) tedavisi alan ve aldığı tedavi sonrası 90 gün içinde acil servise başvuran, 18 yaş ve üzeri hastalar ile gerçekleştirildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. 18 yaş ve üzeri olmak,
2. Onkolojik veya hematolojik maligniteye sahip olmak,
3. Çalışma merkezinde en az bir doz immün kontrol noktası inhibitörü (ICI) — avelumab, atezolizumab, pembrolizumab, ipilimumab veya nivolumab— almış olmak,
4. Son ICI dozundan sonraki 90 gün içinde acil servise başvurmuş olmak.

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

1. Hastaların elektronik tıbbi kayıtlarının eksik veya erişilemez olması,
2. Acil servise yalnızca izole mekanik travma nedeniyle başvurmuş olması.

3.3.Araştırma Protokolü

01/01/2018-15/08/2024 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde onkolojik ve hematolojik kanserler nedeniyle immün kontrol noktası

inhibitörü tedavisi alan hastaların listesi ve aldıkları ICI ajanı ve uygulama tarihlerine dair veriler, hastane eczanesi kayıtları ve onkoloji dosya kayıtlarından elde edilmiştir. Hastane elektronik hasta kayıt sistemi üzerinden hasta listeleri ve ilgili her hastanın ICI terapisi aldığı tarihler ile sonrasındaki 90 gün içinde acil servis başvurusu olup olmadığı elektronik kayıt sisteminden taranmıştır. ICI terapisi alan fakat aldığı terapi sonrası 90 günlük süre içinde acil servis başvurusu olmayan hastaların verileri kaydedilmemiştir. ICI terapisi alan ve sonrasında herhangi bir nedenle acil servis başvurusu olan hastaların dosyaları, tetkik bilgileri ve hastane elektronik hasta kayıt sisteminde yer alan konsültasyon bilgileri dahil olmak üzere demografik, klinik, laboratuvar ve radyolojik bilgiler olgu rapor formlarına kaydedilmiştir. Hastalara ait demografik özellikler, kanserin türü, ICI ilaç adı, uygulama yolu, komorbiditeler, son ICI terapisi tarihi ile acil servis başvurusu arasında geçen süre (gün olarak), ana başvuru yakınması, triyaj kategorisi, başvurudaki vital bulgular, anamnez ve fizik muayene bulguları, laboratuvar değerleri ve radyolojik bulgular, hastanın acil serviste aldığı son tanı, tedavi, acil serviste kalış süresi ve hasta sonlanımı (taburcu, servis yatışı, yoğun bakım ünitesine yatış veya ölüm) kaydedilmiştir.

Hastanın başvuru anamnezinde belirtilen temel şikayetler (bulantı, baş ağrısı, karın ağrısı, göğüs ağrısı, halsizlik gibi) ve fizik muayene bulgularındaki tüm sistem değerlendirmelerindeki patolojik olarak değerlendirilen bulgular kaydedilmiştir. Hastaların başvuruda kaydedilen ve dosyalara yazılan şikayetleri gruplandırılmış ve tanımlanmıştır. Birden fazla şikayet ile başvuran hastalarda tüm şikayetler kayda alınmıştır. Bunlar dışında ana şikayete eşlik eden oral alımda azalma, deri neoplazmı olan hastaların lezyonda kanama, kaşıntı, balgam, ateş, boğaz ağrısı, burun akıntısı, huzursuzluk, ajitasyon, baş dönmesi, idrar çıkışında azalma, sarılık, üşüme, iştahsızlık, kabızlık gibi şikayetler ‘diğer şikayetler’ başlığı altında sınıflandırılmıştır. Ayrıca dosyalardan hastaların başvuru anındaki vital bulguları kaydedilmiş ve Modifiye Erken Uyarı Skoru (MEWS) hesaplanmıştır. Dosya incelemelerinde hastanın acil serviste aldığı tanı/ön tanı, hastane elektronik kayıt sisteminde yer alan ilgili başvurudaki tetkik bilgileri ve konsültasyon değerlendirme notları değerlendirilmiş ve ilişkili saptanan tanılar kaydedilmiştir. Son tanı bulunmayan kayıtlarda acil serviste izlem ve taburculuk notları ve konsültasyon notları araştırmacılar tarafından değerlendirilmiş, kanser progresyonu ya da kanser ilişkili semptomlar acil servis tanılarına eklenmiştir. Örneğin akciğer kanseri olan bir hasta kitle boyutunda artış olmadan, enfektif ya da başka hastalık atfedilebilecek bir durum

gelişmeden izole nefes darlığı ile başvurmuşsa; bu durum hastalık ilişkili semptom olarak sınıflandırılmıştır. Benzer şekilde yaygın metastazları nedenli kemik ağrısı, karın ağrısı gibi şikayetlerle başvuran hastalarda altta yatan başka bir patolojik bir durum saptanmadığı sürece hastalık ilişkili semptom olarak sınıflandırılmıştır. Akciğer kanseri olup göğüs duvarı ve kostalara metastaz geliştiğinden göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran fakat başka organik sebep bulunamayan hastalar veya akciğerdeki metastazları büyüyüp sayısı arttığından nefes darlığı ile acil servise başvuran hastalar gibi vakalar 'malignite progresyonu' olarak sınıflandırmaya dahil edilmiştir. Benzer şekilde batın içi metastazları arttığından karın ağrısı ile başvuran, altta yatan başka patoloji saptanmayan hastalar da bu gruba dahil edilmiştir.

Hastaların tam kan sayımı, temel metabolik panel, elektrolitler, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri (KCFT ve BFT), varsa troponin ve brain natriüretik peptit (BNP) değerleri, kan gazı parametreleri, koagülasyon testleri, varsa pankreatik enzim düzeyleri, C reaktif protein (CRP) değeri, albümin düzeyi ve tam idrar tetkiki sonuçları kaydedilmiştir. Değerlendirilen başvuruda herhangi bir görüntüleme tetkiki istenmişse, görüntüleme modalitesi ve grafi ise acil servis başvurusu ilişkili değerlendirilen akut bir patoloji olup olmadığı, patoloji varsa ne olduğu veya ultrasound (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) için normal kabul edilmeyen raporlanmış bulgular kaydedilmiştir. Hasta dosyalarından hastaya uygulanan tedaviler; antiemetik, analjezik, antipiretik, anti ödem, antibiyotik, elektrolit replasmanı, kan ürünleri replasmanı olarak gruplanmış ve tedavi endikasyonu kaydedilmiştir. Hastaların acil servis başvurularının sonlanımları; taburculuk, yatış, yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatış, ölüm ve tedavi ret olarak kaydedilmiştir. Başvurudan sonlanıma kadar geçen acil serviste kalış süresi de kaydedilmiştir. Tüm bu veriler; her hastanın ICI tedavisi aldıktan sonra 90 gün içinde gerçekleşen tüm acil servis başvuruları için ayrı bir olgu rapor formuna kaydedilmiş ve sonrasında bağımsız bir onkoloji uzmanı tarafından tüm dosyalar incelenerek ilgili başvurunun olası bir irAE olup olmadığı, irAE ise tanımı ve şiddeti belirlenmiştir. irAE tanısı için tedavi eden acil tıp hekimi ve onkoloji uzmanının uyumu değerlendirilmiştir. Ayrıca acil servis başvuru özelliklerine göre irAE ile ilişkili olabilecek durumlar belirlenmiştir.

3.4.Sonlanım Ölçütleri

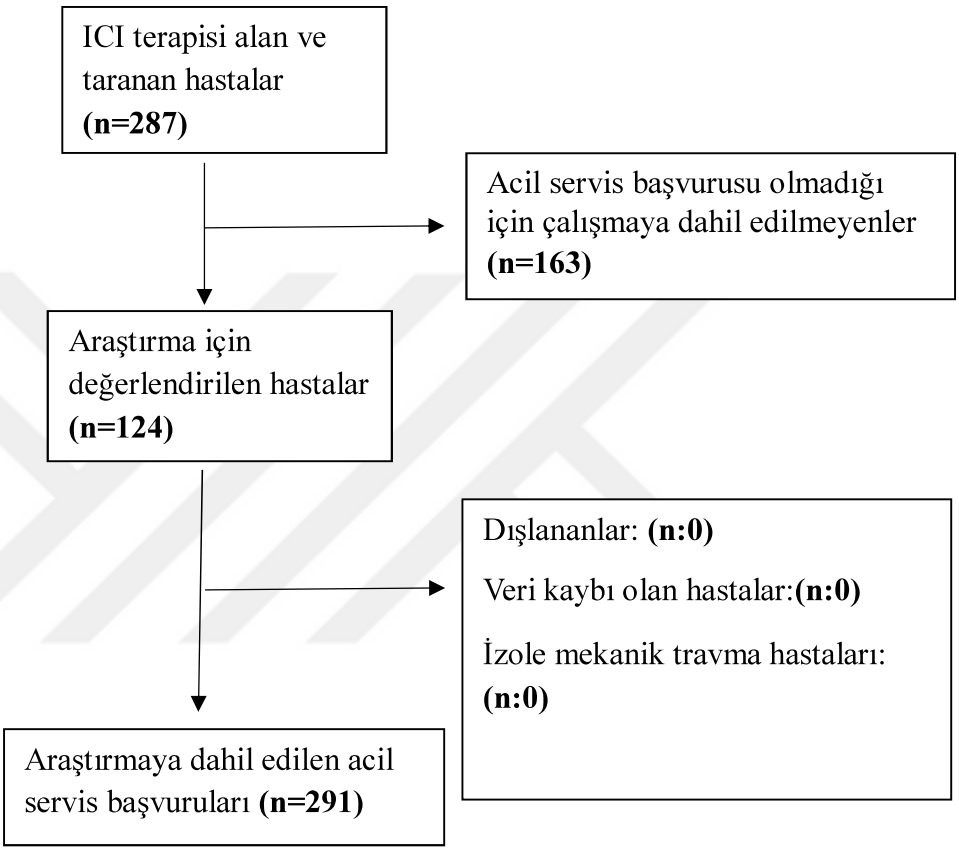
Bu araştırmanın birincil sonlanım ölçütü, ICI tedavisini takiben acil servise başvuran hastalarda irAE insidansının belirlenmesidir. İkincil sonlanım ölçütleri ise acil servis başvurularının sıklığı ve karakteristikleri, irAE ile ilişkili faktörler ve acil servis hekimi ile onkolog arasındaki irAE tanı uyumunu tanımlamaktır.

3.5. İstatistiksel Analiz

Araştırmadaki verilerin istatistiksel analizleri SPSS v.25.0 (IBM Corp., Armonk, NY) kullanılarak yapıldı. Sürekli verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılan değişkenler ortalama ve standart sapma, normal dağılma uymayan değişkenler ortanca ve çeyrekler arası açıklık olarak ifade edildi. Normal dağılan veriler Student-t, normal dağılan veriler Mann – Whitney – u testi ile karşılaştırıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edildi ve ki-kare testi ile karşılaştırıldı. irAE ilişkili faktörlerin belirlenmesi için lojistik regresyon modeli oluşturuldu. Modelin uygunluğu Hosmer – Lemeshow Testi ile belirlendi. Tek değişkenli modelde anlamlı bulunan değişkenler çok değişkenli modelde test edildi. Odds oranları %95 güven aralığı (GA) ile birlikte ifade edildi. irAE tanısı için acil tıp hekimi ile onkoloji uzmanı arasındaki uyum Cohen's kappa katsayısı ile analiz edildi. $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

2018 – 2024 yılları arasında hastanemizde 287 hasta ICI tedavisi almıştır. 163 hastanın (%56,8) ICI tedavisinin ilk 90 gününde acil servise başvurusu yoktur. 124 hastanın (%43,2) toplam 291 acil servis başvurusu değerlendirilmiştir. **(Çizim 1)**



Çizim 1. Hasta akış şeması.

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortanca yaşı 66 (IQR:59-71), ve 98'i (%79) erkekti. Dahil edilen hastaların özgeçmişinde, yaygın olarak hipertansiyon 56 hastada (%45,2) diabetes mellitus (DM) 30 hastada (%24,2), koroner arter hastalığı (KAH) 27 hastada (%21,8), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) 16 hastada (%12,9) gözlenmiştir. Kanser türlerine bakıldığında en sık akciğer kanseri 76 hastada (%61,3) olmak üzere; sırasıyla renal kanserler 21 hasta (%16,1), malign deri neoplazmları 11 hasta (%8,9), lenfomalar 7 hastada (%5,6) yer almaktadır. Hastaların diğer demografik özellikleri **Çizelge 3**'te gösterilmiştir.

Çizelge 3. Hastaların demografik özellikleri.

	Toplam n (%)
	124 (100)
Yaş (yıl), median (IQR)	66 (59-71)
Cinsiyet, n (%)	
Erkek	98 (79)
Kadın	26 (21)
Özgeçmiş özellikleri, n (%)	
Hipertansiyon	56 (45,2)
Diabetes Mellitus	30 (24,2)
Koroner Arter Hastalığı	27 (21,8)
KOAH	16 (12,9)
Atrial Fibrilasyon	13 (10,5)
Kalp Yetmezliği	10 (8,1)
Kronik Böbrek Hasarı	8 (6,5)
Serebrovasküler Hastalık	6 (4,8)
Astım	5 (4)
Hipotiroidi	5 (4)
Kanser Türleri, n (%)	
Akciğer	76 (61,3)
Renal	21 (16,1)
Deri neoplazmı	11 (8,9)
Lenfomalar	7 (5,6)
Karaciğer	4 (3,2)
Meme	2 (1,6)
Prostat	1 (0,8)
Mesane	1 (0,8)
Özefagus	1 (0,8)

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

Kullanılan ICI ajanlarından; 110 hastanın (%88,7) nivolumab, 10 hastanın (%8,1) atezolizumab, 3 hastanın (%2,4) pembrolizumab ve 1 hastanın (%0,8) avelimumab tedavisi aldığı saptandı. İpilimumab tedavisi alan ve terapi sonrası 90 gün içinde acil servis başvurusu olan hasta bulunmamaktadır.

Acil servise başvuruların 7'si (%2,4) yeşil, 142'si (%48,8) sarı, 142'si (%48,8) kırmızı triyaj kategorisinde değerlendirilmiştir. Hastaların Charlson Komorbidite İndeksi (CCI) medyan değeri 9 (IQR: 8-10), MEWS skoru medyan değeri ise 3'tür (IQR: 2-4).

Acil servise en sık başvuru şikayetleri sırası ile halsizlik-güçsüzlük 94 (%32,3), öksürük 71 (%24,4), nefes darlığı 66 (%22,7), kusma 39 (%13,4) ve eklem ağrısı 37 (%12,7) olarak saptanmıştır. Acil serviste medyan kalış süresi 3,5 saattir (IQR: 2-6 saat). Başvurular ile ilgili diğer özellikler **Çizelge 4**'te belirtilmiştir.

Çizelge 4. Başvuru özellikleri.

	Toplam n (%)
	291 (100)
Triyaj kategorisi, n (%)	
Yeşil	7 (2,4)
Sarı	142 (48,8)
Kırmızı	142 (48,8)
Charlson Komorbidite İndeksi, median (IQR)	9 (8-10)
MEWS	3 (2-4)
Kullanılan ICI ajanı, n (%)	
Nivolumab	110 (88,7)
Atezolizumab	10 (8,1)
Pembrolizumab	3 (2,4)
Avelimumab	1 (0,8)
İpilimumab	0 (0)

Başvuru şikayeti, n (%)	
Halsizlik-güçsüzlük	94 (32,3)
Öksürük	71 (24,4)
Nefes darlığı	66 (22,7)
Kusma	39 (13,4)
Eklem ağrısı	37 (12,7)
Karın ağrısı	32 (11)
Mental durum değişikliği	20 (6,9)
Göğüs ağrısı	20 (6,9)
İshal	15 (5,2)
Baş ağrısı	11 (3,8)
Döküntü	3 (1)
Diğer	161 (55,8)
Tüm başvurular için ICI terapi sonrası acil servis başvurusuna kadar geçen süre (gün), median (IQR)	66 (32-80)
irAE saptanan başvurularda ICI terapi sonrası acil servis başvurusuna kadar geçen süre (gün), median (IQR)	63,5 (26-81)
irAE saptanmayan başvurularda ICI terapi sonrası acil servis başvurusuna kadar geçen süre (gün), median (IQR)	67 (32-80)

IQR: Çeyrekler Arası Aralık (Interquartile- range), MEWS: Modifiye Erken Uyarı Skoru (Modified Early Warning Score), irAE:İmmün Aracılı Advers Olay (Immun-related advers event)

Tüm başvurularda son ICI terapisi sonrası acil servis başvuru gününe kadar geçen medyan süre 66 gün [IQR: 32 – 80], irAE gelişen hastalarda 63,6 gün [IQR: 26 – 81], irAE gelişmeyen hastalarda 67 gün [IQR: 32 – 80] olarak saptandı. irAE tespit edilen ve edilmeyen başvurular arasında başvuru gününe kadar geçen süre için anlamlı fark bulunamadı (p=0,9).

Hastaların acil servis başvurularında en sık konulan tanı 74 (%25,4) hastada malignite ilişkili semptomlar oldu. Bunu; hastalık progresyonu ile ilişkilendirilen semptomlar (n=40, %13,7), pnömoni (n=39, %13,4), üst solunum yolu enfeksiyonu (n=14, %4,8) takip etmiştir. Acil servis başvurularında sadece 3 (%1) hastaya irAE tanısı konulmuştur.

Acil servise başvuran hastaların 205'i (%70,4) taburcu edilmiştir. Başvurularda 57 (%19,6) hastada servis yatışı gerekirken; 17 (%5,8) hasta yoğun bakım ünitesine (YBÜ) devredilmiştir. Çeşitli nedenlerle 12 (%4,1) hasta tedavi ret ile hastaneden ayrılmıştır. Acil

serviste ölüm kaydedilmemiştir. Acil servis tanıları ve sonlanımları **Çizelge 5**'te yer almaktadır.

Çizelge 5. Acil servis tanı ve sonlanımları.

	Toplam n (%)
	291 (100)
Acil servis tanıları, n (%)	
Malignite ilişkili semptomlar	74 (25,4)
Hastalık progresyonu	40 (13,7)
Pnömoni	39 (13,4)
Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu	14 (4,8)
Elektrolit bozukluğu	12 (4,1)
Miyalji	11 (3,8)
Akut Gastroenterit	10 (3,4)
Akciğer ödemi	9 (3,1)
Anemi	8 (2,7)
Septisemi	6 (2,1)
Akut Böbrek Hasarı	6 (2,1)
Üriner Sistem Enfeksiyonu	5 (1,7)
İlaç ilişkili semptom	3 (1)
Hasta sonlanımı, n (%)	
Taburcu	205 (70,4)
Servis yatış	57 (19,6)
Yoğun Bakım Ünitesine yatış	17 (5,8)
Ölüm	0 (0)
Tedavi ret	12 (4,1)

Acil servise yapılan 291 başvurunun 40'ı (%13) onkoloji uzmanı tarafından irAE olarak değerlendirilmiştir. irAE'ler arasında en sık bildirilen tanı 15 hastada (%37,5) miyozit-miyalji olmuştur. Pnömonit 12 hastada (%30) olmak üzere en sık bildirilen ikinci tanı iken sırasıyla kolit-enterit 4 hastada (%10), miyokardit 3 hastada (%7,5) ve ensefalit 3 hastada (%7,5) saptanmıştır. irAE'lerin şiddeti beş kategoride sınıflandırılmıştır. Buna göre 36 hasta (%90) sınıf 1, 4 hasta (%10) ise sınıf 2 şiddette irAE olarak tanımlanmıştır. Çalışma

popülasyonumuzda sınıf 3 ve 4 irAE ve sınıf 5 (ölüm) gözlenmemiştir. Onkoloji uzmanının irAE tanıları ve şiddetinin dağılımı **Çizelge-6**'da gösterilmiştir.

Çizelge 6. irAE ve irAE şiddet özellikleri.

	Toplam n (%)
	40 (100)
Onkolog tanıları, n (%)	
Miyozit-miyalji	15 (37,5)
Pnömonit	12 (30)
Kolit-enterit	4 (10)
Miyokardit	3 (7,5)
Ensefalit	3 (7,5)
Adrenalit	2 (5)
Pruritus	1 (2,5)
irAE şiddet derecelendirmesi, n (%)	
Sınıf 1	36 (90)
Sınıf 2	4 (10)
Sınıf 3	0 (0)
Sınıf 4	0 (0)
Sınıf 5	0 (0)

irAE gelişen hastaların başvuru şikayetlerine bakıldığında miyozit/miyalji gelişen hastalarda eklem ağrısı (n=11, %73,3), pnömonit vakalarında öksürük (n=9, %75), kolit/enterit gelişen hastalarda ishal (n=4, %100), miyokardit saptananlarda ise nefes darlığının (n=2, %66,6) en sık görülen başvuru şikayetleri olduğu görüldü. irAE gelişen hastaların acil servis başvuru şikayetleri ayrıntılı olarak **Çizelge-7**'de gösterilmiştir.

Çizelge 7. irAE'ler ve acil servis başvuru şikayetleri.

irAE'ler (n=40)	**Acil servise başvuru şikayetleri**
Miyozit/miyalji, (n=15)	Eklem ağrısı (11), halsizlik (6), göğüs ağrısı (3), diğer (1)
Pnömonit, (n=12)	Öksürük (9), nefes darlığı (6), halsizlik (3), göğüs ağrısı (2), eklem ağrısı (1), karın ağrısı (1), diğer (6),
Kolit-enterit, (n=4)	İshal (4), kusma (2), halsizlik (2), karın ağrısı (1), diğer (2)
Miyokardit, (n=3)	Nefes darlığı (2), halsizlik (2), öksürük (1), diğer (2)
Ensefalit, (n=3)	Mental durum değişikliği (2), kusma (1), diğer (2)
Adrenalit, (n=2)	Halsizlik (1), diğer (1)
Pruritus, (n=1)	Döküntü (1)

Onkoloji uzmanının irAE olarak tanımladığı 5 vaka (%12,5) acil servisten hastaneye yatırılmıştır. Sınıf 1 olarak değerlendirilen 1 pnömonit vakasının YBÜ'ne, sınıf 2 pnömonit olarak değerlendirilen 2 vakanın ise servis yatışının yapıldığı görülmüştür. Sınıf 2 olarak değerlendirilen bir ensefalit vakası servis yatışı ile sonlanmıştır. Sınıf 1 olarak değerlendirilen 2 miyozit-miyalji vakasının biri servise yatarken diğeri hasta tedavi ret ile hastaneden ayrılmıştır.

irAE olarak tanımlanan 40 hastanın 36'sı (%90) nivolumab, 4'ünün (%10) atezolizumab terapisi sonrası gerçekleştiği gözlenmiştir. Atezolizumab ilişkili irAE'lerin; ikisi miyozit/miyalji, biri adrenalit, biri de kolit/enterit olarak saptanmıştır. Bu vakaların tamamı sınıf 1 olarak değerlendirilmiştir ve sadece adrenalit gelişen hastanın servis yatışı yapılmıştır. Çalışmamızda ipilimumab, pembrolizumab ve avelumab tedavileri sonrası irAE olarak değerlendirilen acil servis başvurusu olmamıştır. Sınıf 2 olarak değerlendirilen irAE'lerin tamamı Nivolumab terapisi alan hastalarda saptanmıştır.

Acil serviste sadece 3 (%1) başvuru irAE olarak değerlendirirken onkoloji uzmanı tarafından 40 başvuru (13%) irAE olarak tanımlanmıştır. Sadece 2 başvuru hem onkoloji uzmanı hem acil tıp hekimi tarafından irAE olarak değerlendirilmiştir. irAE tanısı için acil tıp hekimi ve onkoloji uzmanı arasında uyum gözlenmemiştir (Cohen'in kappa katsayısı = 0,06, p=0,08)

Acil servis başvurusunda irAE ilişkili faktörlerin belirlenmesi için yapılan lojistik regresyon analizinde univariate analizde kalp yetmezliği (p=0,003), ishal (p=0,04), eklem ağrısı (p=0,001), acil serviste antibiyoterapi ihtiyacı (p=0,008), analjezik ihtiyacı (p=0,03) ve antipiretik ihtiyacı (p=0,02) irAE ile ilişkili bulunmuştur. Bu değişkenlerin dahil edilmesi ile oluşturulan multivariate analizde kalp yetmezliği, acil serviste antibiyoterapi, analjezik ve antipiretik ihtiyacı istatistiksel anlamlılığını yitirmiştir. Başvuru özelliklerinden ana yakınmanın ishal (Odds oranı= 5,7, %95 GA= 1,7 – 19,5) ve eklem ağrısı (Odds oranı= 3,8, %95 GA = 1,4 – 9,5) olması irAE tanısı ile ilişkili bulunmuştur. Oluşturulan lojistik regresyon modeli Hosmer – Lemeshow testi ile uygun bulunmuştur (p= 0,45).

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, ICI tedavisi alan hastaların neredeyse yarısının tedavinin ilk 90 gününde acil servise başvurdukları ve bu başvuruların en sık halsizlik-güçsüzlük, öksürük ve nefes darlığı gibi semptomlarla gerçekleştiği görülmüştür. Acil servis başvurularının yaklaşık yarısının kırmızı triyaj kategorisinde olması, bu hasta grubunun şiddetli klinik özelliklerle prezente olduğunu göstermektedir. Buna rağmen hastaların çoğunluğunun acil servisten taburcu edildiği gözlenmiştir. Acil tıp hekimleri tarafından hastaların en sık malignite ilişkili semptomlar ve hastalık progresyonu ilişkili değerlendirildiği görülmüştür. irAE sıklığı, onkoloji uzmanı değerlendirmesine göre acil servise başvuranların yüzde 13'ünde tespit edilmesine karşın, acil tıp hekimlerinin bu olguların yalnızca yüzde 1'ini irAE olarak tanımlaması dikkat çekmektedir. Miyozit-miyalji ve pnömonit en yaygın irAE türleri olarak öne çıkarken, ishal ve eklem ağrısı ile acil servise başvurmanın irAE ile ilişkili olduğu saptanmıştır. irAE tanısı için acil tıp hekimi ve onkoloji uzmanı arasındaki uyumsuzluk, ICI tedavisi alan hastaların acil servis başvurularında potansiyel irAE vakalarının atlanması ile sonuçlandığını göstermektedir.

ICIler, birçok kanser türünde sağkalımı önemli ölçüde artırmakla birlikte, bağışıklık sistemini aşırı aktive ederek sağlıklı dokulara da zarar verebilen immün ilişkili yan etkilere neden olabilmektedir.[56,57] Bu yan etkiler sıklıkla cilt, kolon, akciğer ve endokrin sistem gibi organları tutsa da nadir görülen nörolojik ya da kardiyak tutulumlar oldukça ciddi sonuçlar doğurabilir.[19,21] Bununla birlikte çalışmamızda, acil tıp hekimlerinin irAE tanısını yeteri sıklıkla koymadığı gözlenmiştir. Literatürde irAE prevalansının %5-10'dan %85'e kadar değiştiği rapor edilirken, çalışmamızda acil tıp hekimlerinin yalnızca %1 oranında terapi ilişkili semptom tanısı koyması, bu klinik tabloların acil yaklaşım içinde yeterince tanınmadığını düşündürmektedir. Benzer şekilde, Castillo ve arkadaşlarının[16] ICI terapisi alan hastaların acil servis başvurularını retrospektif olarak incelediği çalışmada da acil tıp hekimlerinin yalnızca %14,3'ünün ayırıcı tanıda irAE'leri göz önünde bulundurduğu saptanmıştır. Yine aynı çalışmada irAE tanısı konan olguların %56,3'ünün acil servis sürecinde irAE ön tanısının akla getirilmediği; buna karşın acil tıp hekimleri tarafından irAE olasılığı düşünülen vakaların %85,7'sinin, onkoloğun koyduğu nihai irAE tanısıyla uyumlu olduğu raporlanmıştır. Bu durum acil tıp hekimlerinin ICI tedavisi gören hastalarda tedavinin getirebileceği komplikasyonları akla getirse de bu etkileri tanımlama ve yönetme konusundaki yetkinliklerinin henüz yeterli düzeye ulaşmadığına işaret etmektedir. Bu

nedenle ICI tedavisi alan hastalarda gelişebilecek semptomların tanınması, acil serviste doğru değerlendirilmesi ve multidisipliner bir yaklaşımla yönetilmesi, hastaların mortalite ve morbidite riskini düşürmek adına kritik önem taşımaktadır.

Çalışmamızda, hastaların acil servis başvuru nedenlerinin çoğunlukla spesifik olmayan semptomlar olduğu görülmüş; halsizlik (%32,3), öksürük (%24,4) ve nefes darlığı (%22,7) en sık bildirilen yakınmalar olmuştur. Castillo ve arkadaşlarının[16] yaptığı çalışmada ise hastaların %31,6'sının gastrointestinal semptomlar (karın ağrısı, ishal, bulantı, kusma), %16,3'ünün solunum semptomları ve %10,2'sinin kas-iskelet sistemi ilişkili yakınmalarla acil servise başvurduğu belirtilmiştir. Ülkemizde Hacettepe Üniversitesi'nde yürütülen retrospektif bir araştırmada ise ICI tedavisi alan hastaların en sık başvuru şikayetlerinin sırasıyla %16,9 dispne, %16,9 pnömoni, %14,5 ekstremite güçsüzlüğü ve %12 ağrı olduğu saptanmıştır. Teksas Üniversitesi Kanser Merkezi acil servisinde gerçekleştirilen bir başka çalışmada da ishal en sık görülen irAE olarak bildirilmiştir.[69] Bu bulgulara bakıldığında çalışmamız, ICI tedavisi alan hastaların acil servise başvuru sebeplerinde literatürle hem benzerlikler hem de farklılıklar göstermektedir. Diğer çalışmalara göre, çalışmamızda halsizlik ve öksürüğün daha yüksek oranlarda tespit edilmesi dikkat çekicidir. Bu durumun, hastalarımızın büyük çoğunluğunun (%61,3) akciğer kanseri tanısına sahip olması ve uzun süreli tedaviler ile çok sayıda komorbiditeye bağlı olarak birden fazla semptomun aynı anda kaydedilmesinden kaynaklandığı düşünülebilir. Özellikle halsizlik, ağrı, bulantı, kusma ve ishal gibi yaygın şikayetlere eklenerek ifade edildiğinde, oranların yükselmesi mümkündür. Öte yandan akciğer kanseri sıklığı nedeniyle öksürüğün de ön planda olması beklenebilecek bir sonuçtur. Aynı zamanda bu semptomlar, maligniteye bağlı yakınmalarla karışabildiği için olası irAE'lerin ayırt edilmesini güçleştirebilmektedir. Literatür ve kılavuzlar doğrultusunda, kanserli hastaların semptomlarının çok yönlü değerlendirilmesi gerektiği bilinmektedir. Ülkemizde bu konuda henüz ulusal bir kılavuz bulunmamakla birlikte, Amerika ve Avrupa Medikal Onkoloji Dernekleri tarafından yayımlanan kılavuzlar[18,19], irAE'lerin yanı sıra hastaların mevcut komorbiditeleri ve kanserlerine bağlı semptomların ayırıcı tanısına özen gösterilmesinin önemini vurgulamaktadır.

Çalışmamızda saptanan irAE'lerin %90'ının Sınıf 1 ve %10'unun Sınıf 2 olarak sınıflandırılması ve yüksek dereceli (Sınıf 3 ve 4) irAE'lerin tespit edilmemesi dikkat çekicidir. Diğer taraftan, Sınıf 3 ve 4 irAE oranları literatürde daha yaygın olarak bildirilmiştir. Bir derlemede, CTLA-4 inhibitörlerinin kullanıldığı tedavilerde Sınıf 3-4 irAE'lerin yaklaşık %31, PD-1 inhibitörü içeren tedavilerde ise %10 oranında geliştiği; buna karşın kombinasyon tedavisi uygulanan olgularda Sınıf 3 ve üzeri irAE'lerin %60'a ulaştığı belirtilmiştir.[70] Farklı ICIlerin değerlendirildiği küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarını içeren bir retrospektif kohort çalışmada Sınıf 3-4 irAE oranının %17,9 olduğu, başka bir retrospektif kohortta ise bu oranın %5,2 olduğu raporlanmıştır.[71,72] Bu değişkenlikte, hasta popülasyonunun sosyoekonomik durumu, hastanenin konumu ve şiddetli kliniğe sahip hastaların acil durumlarda en yakın sağlık kuruluşuna nakledilme ihtimalleri gibi pek çok etkenin rol oynadığı düşünülmektedir. Acil tıp bakış açısından bakıldığında, çalışmamızda hafif ve orta şiddetteki yan etkilerin ağırlıkta olması, ICI tedavilerinin genel güvenlik profilini yansıtmakla birlikte, yine de etkin ve hızlı yönetim stratejilerinin gerekliliğini vurgulamaktadır.

Çalışmamızda pnömonit (%30) ve miyozit-miyalji (%37,5) en sık bildirilen irAE'ler arasında yer almıştır. Literatürde bu yan etkilerin ICI tedavisi ile sık ilişkilendirildiği bildirilmiştir. Fakat cilt bulguları ve GIS semptomlarının sıklıkla daha ön planda belirtildiği çalışmalar da mevcuttur. ICI ilişkili kolitlerin değerlendirildiği bir araştırmada, ICI tedavisi sonrasında hastaların yaklaşık %20-30'unda ishal geliştiği fakat yalnızca %5'inde kolit gelişimi olduğu belirtilmiştir. Yine aynı araştırmada genel ishal insidansı CTLA-4 inhibitörleri için %30,2-%35,4 ve PD-1/PD-L1 inhibitörleri için %12,1-%13,7 olarak belirlenmiştir.[73] İleri melanomlu hastaların ele alındığı ve nivolumab terapisi alan hastalarda yapılan bir çalışmada yorgunluk %25, kaşıntı %17, ishal %13 ve döküntü %13 sırasıyla en sık gelişen irAE'ler olarak belirtilmiştir.[74] Başka bir derlemede ise döküntü/pruritus ve mukozit gibi cilt bulgularının en yaygın irAE'ler olduğu ve %30 -%68 aralığında farklı oranlarda dermatolojik irAE'lerin gelişim sıklığı olduğu belirtilmiştir.[69] ICI terapileri ilişkili pnömonitlerin araştırıldığı bir meta-analizde tüm sınıf derecelerinde pnömonit gelişimi %1,3 -%11 aralığında belirtilirken; sınıf 3-4 pnömonit gelişimi %0,3 -%2 aralığında olduğu gösterilmiştir.[70] Çalışmamızda pnömonit ile miyozit/miyaljinin ön planda olması, irAE sıklığı bakımından literatürdeki diğer çalışmalardan farklılık göstermektedir. Araştırma grubumuzdaki hastaların yarısından fazlasının akciğer kanseri

tanısı ile tedavi görüyor olması, çalışmaya dahil edilen hastalarda nivolumabın baskın bir şekilde kullanılması, irAE'lerin aynı ICI tedavisini alan farklı kanser türlerindeki hastalarda farklı sıklıklarda gelişebilmesi, hastaların kanser tedavisi nedeniyle bağlı oldukları sağlık kuruluşlarına başvurma eğiliminde olması ve irAE gelişimi ile başka bir merkeze başvuran hastaların, genellikle takipli oldukları hastaneye yönlendirilmesi gibi faktörler, pnömonit vakalarının bu çalışmada daha yüksek oranda gözlenmesini açıklayabilir. Uzun süreli terapilerde kas-iskelet sistemi tutulumları, özellikle miyozit ve miyalji, irAE olarak ortaya çıkabilmektedir.[75] Araştırmamıza dahil edilen hastaların tedavi süreleri ve bilinen romatolojik hastalıkları kayıt altına alınmamış olmakla birlikte, tedavi süreçlerinin uzun süreli olması ve hastaların olası başka romatolojik hastalıklara sahip olma potansiyeli, miyozit/miyalji tanısının çalışmamızda daha belirgin şekilde ortaya çıkmasını açıklayabilir.

Pnömonit gibi ciddi komplikasyonların erken tanısı, hastaların klinik sonuçlarını önemli ölçüde etkiler. Bir retrospektif çalışmada, ICI tedavisi alan hastaların %6,4'ünde pnömonit görülmüş; bu olguların %81'inde Sınıf 2 ve üzeri pnömonit saptanmıştır. Aynı çalışmada, hastaların %45'inin hastaneye, %10'unun ise YBÜ'ne yatışının gerekli olduğu ve 60 günlük mortalite oranının %14'e ulaştığı bildirilmiştir.[76] Başka bir araştırmada pnömonit gelişen hastaların %56'sında hastaneye yatış, %9'unda ise ölümle sonuçlanma gözlenmiştir.[77] Çalışmamızda acil tıp hekimleri pnömonit tanısı koymamış olsa da onkolog tarafından pnömonit olarak değerlendirilen hastaların %25'inin acil servisten yoğun bakım ya da servise yatırıldığı saptanmıştır. Bu bulgu, pnömonit gelişen olgularda daha olumsuz klinik sonuçların görülebileceğini göstermektedir. Öte yandan, acil tıp hekimlerinin bu vakaları doğrudan irAE olarak tanımlamasalar bile, hastaların kötüye gidebilecek genel durumları konusunda dikkatli oldukları söylenebilir.

Kanser progresyonu nedeniyle ortaya çıkan semptomların, irAE'den ayırt edilmesi tanı ve tedavi yönetiminde önemli bir güçlük oluşturur. Malignite kaynaklı semptomların yanlış yorumlanması, tedavi stratejilerini olumsuz etkileyebilir. Bir vaka raporunda malign melanom nedeniyle ardışık ICI tedavisi alan bir hastada, yürüme güçlüğü ve genel güçsüzlük yakınmalarının uzun vadede ICI ile ilişkili nörolojik semptomlar olduğu bildirilmiştir.[78] Miyozit ve miyokardit odağında incelenen bir vaka serisinde ise başlangıçta oküler irAE gibi değerlendirilen bulguların aslında oküler miyozitten kaynaklandığı anlaşılmıştır.[79] Başka bir çalışmada, özellikle tedaviye dirençli miyoziti bulunan hastalarda daha kötü sonuçlarla karşılaşılabileceği ve farklı şiddetlerdeki miyozit olguları için

kapsamlı değerlendirmelerin önerildiği vurgulanmıştır.[80] Bizim çalışmamızda da en sık irAE tipi miyozit/miyalji (%37,5) olarak tespit edilmiş, ancak acil tıp hekimlerince irAE olarak değerlendirilmemiştir. Buna rağmen saptanan tüm olgular Sınıf 1 düzeyindedir. Amerikan Medikal Onkoloji Derneği önerilerine göre[18] bu hastalarda ICI tedavisine devam edilmesi, kontrendikasyon yoksa parasetamol veya non-steroid anti-inflamatuar ilaçlarla ağrı kontrolü sağlanması uygundur; belirgin kreatin kinaz yüksekliği ya da yaygın kas güçsüzlüğü saptandığında ise tedavinin Sınıf 2 düzeyinde ele alınıp oral kortikosteroid başlanması tavsiye edilir. Çalışmamızda yalnızca bir miyozit hastası hastaneye yatırılmış, diğerleri taburcu edilmiştir. Bu hastaların Sınıf 1 olması ve steroid tedavi ihtiyaçlarının olmaması, irAE'nin acil serviste tanınmamasına rağmen kötü sonuçlanmadığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda ICI tedavisi alan hastaların acil servise ishal (5,7 kat) veya eklem ağrısı (3,6 kat) ile başvurmasının irAE tanısı ile daha fazla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Wang ve arkadaşlarının[81] yaptığı irAE ve klinik prezentasyonların ilişkisinin araştırıldığı bir meta-analizde, ishal ve kolitin özellikle anti-PD-1 ve anti-CTLA-4 tedavisi alan hastalarda yaygın bir irAE olduğunu ve daha ciddi klinik sonuçlara yol açabileceği belirtilmiştir. Başka bir çalışmada ise ishalin kolitten daha sık geliştiği, kolit gelişen hastalarda ishalin kolite bağlı bir klinik prezantasyon olabileceği ve hastalarda tekrarlayan veya gelişen diğer bulgularla uzun dönemde klinik sonlanımlarının sağkalım açısından farklı sonuçlar olabileceği belirtilmiştir.[73] Bir diğer çalışmada ise eklem ağrısı ile inflamatuar artrit gibi romatizmal irAE'ler ele alınmış ve hastaların yarısında romatizmal olmayan başka irAE'ler de görüldüğü bildirilmiştir.[75] Tüm bu bulgular, ishal ve eklem ağrısı gibi görece daha az hayati öneme sahip şikayetlerle başvuran hastalarda irAE olasılığının gözden kaçırılabileceğini, ancak klinisyenlerin bu duruma özellikle dikkat etmesi gerektiğini göstermektedir.

irAE'lerin etkin yönetimi, yalnızca acil tıp hekimlerinin değil; onkologlar, hematologlar, endokrinologlar ve diğer uzmanlık alanlarından ekiplerin koordinasyonunu gerektirir.[19] Herhangi bir irAE'nin ilk acil serviste tanı alması, hastanın ilerleyen süreçlerde mevcut kanser ilişkili takibinin acil servisler üzerinden sağlanamayacağından uzun süreli hem irAE tedavisi hem kanser tedavisine yönelik planlamalar multidisipliner yaklaşım gerektirmektedir.[82] Yapılan çalışmalar ve yayınlanan kılavuzlarda da belirtildiği üzere; multidisipliner iş birliği hastaların klinik sonuçlarını iyileştirecektir.[18,83] Hastaların acil

servis başvurularında da daha bilinçli ve etkin bir şekilde değerlendirilmesi, komplikasyonların önlenmesinde yardımcı olacaktır.

6. KISITLILIKLAR

Bu çalışma, retrospektif tasarımı nedeniyle kayıt sisteminde yer almayan veya eksik verilerin değerlendirme dışı kalmasına yol açmıştır. Tek merkezli ve üçüncü basamak bir acil serviste yürütülmüş olması, örneklem boyutunun sınırlılığı ve coğrafi faktörlerden dolayı bazı hastaların başka merkezlere yönelmesi, sonuçların genellenebilirliğini azaltmıştır. Kayıt sistemlerinin yetersizliği nedeniyle özellikle acil serviste irAE tanısı konmayan veya onkoloji konsültasyonu yapılmadan taburcu edilen hastaların prognoz verilerinin takip edilememesi de olası bilgi kaybına neden olmuştur. Ayrıca, çalışma merkezinin bir üniversite hastanesi olması, hekimler arasında bilgi ve deneyim düzeyi farklılıkları irAE'lerin (örneğin hafif miyozit/miyalji, kolit/enterit) gözden kaçmasına sebep olabilmiştir. Son olarak, hasta popülasyonunun büyük çoğunluğunun nivolumab tedavisi alıyor olması, diğer ICIlerin etki ve yan etki profillerine dair veri kısıtlılığına yol açmıştır; bu durum literatürle kıyaslandığında bazı oransal farklılıkların ortaya çıkmasına neden olabilir.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, ICI tedavisi alan hastaların yaklaşık yarısının ilk 90 gün içinde acil servise başvurduğu ve en sık halsizlik, öksürük, nefes darlığı gibi semptomların başvuru şikayetleri olduğu saptanmıştır. irAE'lerin acil tıp hekimleri tarafından düşük oranda tanımlanması, potansiyel olarak atlanan vakalar olduğunu göstermektedir. Özellikle ishal ve eklem ağrısı yakınmalarının da irAE gelişim riskiyle ilişkili bulunması, bu olguların acil serviste dikkatle değerlendirilmesi gerektiğine işaret etmektedir. Acil tıp hekimi ve onkoloji uzmanı arasındaki uyumsuzluk, ICI tedavisi alan hastalarda tanı ve yönetim süreçlerini olumsuz yönde etkileyebildiğinden, multidisipliner yaklaşımın önemi bir kez daha ortaya çıkmıştır. Acil servise başvuran kanser hastalarının semptomlarının çok yönlü irdelenmesi, hem irAE tanısının kaçırılmaması hem de maligniteye bağlı klinik tabloların doğru yönetimi açısından kritik öneme sahiptir. Bununla birlikte, hafif ve orta şiddetteki yan etkilerin bile hızlı tanı ve doğru tedavi gerektirdiği unutulmamalıdır. İmmün ilişkili advers etkilerin zamanında tanınması ve yönetiminde, acil tıp, onkoloji ve diğer ilgili branşların yakın iş birliği sürdürülmeli; eğitim, farkındalık ve iletişim kanalları güçlendirilmelidir.

8. ÖZET

İmmün Kontrol Noktası İnhibitörü Tedavisi Alan Kanser Hastalarının Acil Servis Başvuruları ve Advers Etki Profillerinin Değerlendirilmesi

Giriş ve Amaç:

ICI terapileri son yıllarda giderek artan ilaç yelpazesi ve endikasyon ile kullanımı yaygınlaşan, bağışıklık sisteminin kontrol noktalarında inhibisyon süreçlerini değiştirerek bağışıklık sisteminin aktivasyonunu artırarak kanserli dokuları yok etmeye yönelik uygulanan tedavilerdir. Bu terapilerin irAE olarak bilinen ve bağışıklık sistemi hücrelerinin vücudun kendi sağlıklı dokularıyla da etkileşime geçerek geliştiği bilinen hemen her sistemin etkilenebildiği yan etkileri mevcuttur. Bu araştırma; ICI terapisi alan hastaların acil servis başvurularındaki irAE insidansını saptamak ve acil servis başvuru sebeplerini, sonlanımlarını tanımlamak amacıyla yürütülmüştür.

Gereç ve Yöntem:

Retrospektif, kesitsel, tek merkezli çalışmada, Ocak 2018-Ağustos 2024 arasında avelumab, atezolizumab, pembrolizumab, ipilimumab ve nivolumab tedavisi alan onkoloji/hematoloji hastaları incelendi. ICI terapisi sonrası 90 gün içinde hastaların acil servis başvuru sebepleri, kan ve görüntüleme tetkikleri, tedaviler, kalış süreleri, komorbiditeler, kanser türleri, kullanılan ajanlar, vital bulgular, tanılar ve acil servis sonlanımları değerlendirildi. Acil tıp ve onkoloji uzmanlarının irAE tanıları karşılaştırıldı.

Bulgular:

Toplamda 124 hastanın 291 başvurusu değerlendirildi. En sık maligniteler %61,3 akciğer kanseri ve %16,1 renal kanserlerdi. %88,7 Nivolumab, %8,1 Atezolizumab tedavileri alınmıştı. En sık başvuru nedenleri %32,3 halsizlik, %24,4 öksürük, %22,7 nefes darlığı olarak bulundu. %70,4 hasta taburcu edilirken, %19,6 servis, %5,8 yoğun bakım yatışı gerektirdi. Acil serviste en sık alınan tanılar %25,4 malignite ilişkili semptomlar, %13,7 malignite progresyonu, %13,4 pnömoni ve %1 ilaç ilişkili yan etkidir. Miyozit-miyalji (%37,5), pnömonit (%30) ve kolit-enterit (%10) en sık görülen irAE'lerdi. irAE'lerin %90'ı sınıf 1, %10'u sınıf 2 şiddetindeydi. irAE gelişen hastaların %12,5'inin hastaneye yatışla sonuçlandığı saptandı. irAE için ishal ile başvurunun 5,7 kat, eklem ağrısının 3,6 kat daha fazla ilişkili olduğu belirlendi. irAE tanısı için acil tıp ve onkoloji uzmanı arasında uyum gözlenmedi.

Sonuç:

Bu çalışma; ICI tedavisi alan hastaların acil servise en sık halsizlik, öksürük ve nefes darlığı nedenleriyle başvurduğunu, başvuruların önemli bir kısmının malignite ilişkili semptomlar ve progresyonla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Miyozit-miyalji ve pnömonit, en sık görülen irAE'lerdir. Çoğu irAE hafif düzeyde olup, ciddi advers etkiler nadirdir ancak hastaneye yatış ve YBÜ gereksinimine yol açabilmektedir. İshal ve eklem ağrısı semptomlarıyla başvuran hastalarda irAE gelişme riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Sözcükler: acil servis, ICI terapileri, irAE

9. İNGİLİZCE ÖZET

Evaluation of Emergency Department Visits and Adverse Event Profiles of Cancer Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitor Therapy

Introduction and Aim:

Immune checkpoint inhibitor (ICI) therapies are treatments that have become increasingly widespread in recent years due to an expanding range of drugs and indications. They work by altering inhibitory pathways at immune checkpoints, thereby enhancing immune system activation to target and eliminate cancerous tissues. These therapies are associated with immune-related adverse events (irAEs), which can involve nearly every organ system as a result of immune cells interacting with the body's own healthy tissues. This study was conducted to determine the incidence of irAEs among patients receiving ICI therapy who present to the emergency department, as well as to describe the reasons for their emergency admissions and related clinical outcomes.

Materials and Methods:

In this retrospective, cross-sectional, single-center study, oncology/hematology patients treated with avelumab, atezolizumab, pembrolizumab, ipilimumab, and nivolumab between January 2018 and August 2024 were evaluated. Within 90 days following ICI therapy, patients' reasons for ED visits, blood and imaging tests, treatments, length of stay, comorbidities, cancer types, agents used, vital signs, diagnoses, and ED outcomes were analyzed. The irAE diagnoses by emergency medicine and oncology specialists were compared.

Results:

A total of 124 patients with 291 ED visits were analyzed. The most common malignancies were lung cancer (61.3%) and renal cancer (16.1%). Nivolumab (88.7%) and atezolizumab (8.1%) were the most frequently used therapies. The primary reasons for ED visits were fatigue (32.3%), cough (24.4%), and dyspnea (22.7%). While 70.4% of patients were discharged, 19.6% required hospitalization, and 5.8% were admitted to the intensive care unit. The most common ED diagnoses were malignancy-related symptoms (25.4%), malignancy progression (13.7%), pneumonia (13.4%), and drug-related adverse effects (1%). The most frequently observed irAEs were myositis/myalgia (37.5%), pneumonitis

(30%), and colitis/enteritis (10%). Of the irAEs, 90% were sınıf 1 and 10% were sınıf 2 in severity. Hospitalization occurred in 12.5% of patients with irAEs. Diarrhea and joint pain were found to increase the likelihood of irAE development by 5.7-fold and 3.6-fold, respectively. Discrepancies were noted in irAE diagnoses between emergency medicine and oncology specialists.

Conclusion:

This study demonstrated that patients receiving ICI therapy most frequently presented to the ED with fatigue, cough, and dyspnea. A significant portion of these visits was related to malignancy-associated symptoms and progression. Myositis/myalgia and pneumonitis were the most common irAEs. Most irAEs were mild; however, severe adverse effects, though rare, could necessitate hospitalization and ICU admission. Diarrhea and joint pain were associated with a higher risk of irAE development.

Keywords: Emergency department, ICI therapies, irAE

10. EKLER

10.1. Olgu Rapor Formu

IMMÜN KONTROL NOKTASI INHIBITÖRÜ TEDAVISI ALAN KANSER HASTALARININ ACİL SERVİS BAŞVURULARI VE ADVERS ETKİ PROFİLLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dahil Edilme Kriterleri:	Dışlama Kriterleri:
- Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde 2018 ocak-2024 ağustos tarihleri arasında immunoterapi alıp sonrası 90 gün içinde Acil Servis başvurusu olan hastalar - 18 yaş ve üzeri hastalar	- Belirtilen hasta bilgileri/dosyalar ve tetkik bilgileri ile sonlanımlarına ulaşılamayan hastalar - İzole mekanik travmatik yaralanmalar

	3	2	1	0	1	2	3
SKB	<70	71-80	81-100	101-199		>199	
NABIZ		<40	41-50	51-100	101-110	111-129	>129
SS		<9		9-14	15-20	21-29	>29
ATEŞ		<35		35-38.4		>38.4	
USAY SKORU				Uyanık	Sözlü Uyarıya Yanıt	Ağrılı Uyarıya yanıt	Yanıtsız

MEWS SKORLAMASI

MEWS SKORU:	

ORF Kod:			DM	☐	HT	☐	Onkolojik tanı:
Başvuru tarihi:			KAH	☐	KOAH	☐	
İmmunoterapi alınan tarih:			SÜRE:		ASTIM:	☐	Diğer hastalıklar:
Yaş:			KY	☐	AF	☐	Alınan immunoterapi:
Cinsiyet:	Kadın ☐	Erkek ☐	KBH	☐	SVO	☐	
TRİYAJ KATEGORİSİ:							
GELİŞ ŞİKAYETİ:							

	ATEŞ	TA	SS	SPO2	NABIZ
GELİŞ VİTALLERİ					

CHARLSON KOMORBİDİTE İNDEKSİ

YAŞ:	MI 1 puan	KC HAST. 0 puan(yok)	DM 0 puan(yok)
<50 0 puan	KY 1 puan	orta 1 puan	unkomplike 1 puan
50-59 1	SVO 1 puan	şiddetli 2 puan	endorgan hasarı 2 puan
60-69 2	PERIFERIK VASK. HAST. 1 puan	PEPTIK ÜLSER 1 puan	HEMIPLEJI 2 puan
70-79 3	DEMANS 1 puan	KONNEKTIF DOKU HAST. 1 puan	BÖBREK YETM. (orta-şiddetli) 2 puan
≥80 4	KOAH 1 puan	AIDS 6 puan	
SOLİD TÜMÖR 0 puan(yok)	-lokalize 2 puan	-metastatik 6 puan	
LÖSEMI 2 puan	LENFOMA 2 puan		TOPLAM:

SEMPTOM SORGULAMASI:

NÖROLOJİK:		GİS SEMPTOMLARI:	
Baş ağrısı:	☐	Karın Ağrısı:	☐
Güçsüzlük:	☐	İshal:	☐
Mental durum değişikliği:	☐	Kusma:	☐
KARDİYOPULMONER:		DİĞER SEMPTOMLAR:	
Göğüs Ağrısı:	☐	Görme:	☐
Öksürük:	☐	Halsizlik:	☐
Nefes Darlığı:	☐	Eklem Ağrısı:	☐
		Döküntü:	☐

Laboratuvar Değerleri								
WBC	NEU	LYM	EOS	HB	HTC	PLT		
INR	PT	PTT	PH	AN.GAP	LAKTAT	PaO2	PaCO2	HCO3
SODYUM	POTASYUM	KLOR	KALSİYUM	BUN	KREATİNİN	GLUKOZ	KORTİZOL	TSH
AST	ALT	ALBUMİN	T.BİL	D.BİL	İ.BİL	LDH	AMİLAZ	LİPAZ
TROPONİN	CK	CK-MB	BNP		İDRAR			
					ERİTROSİT	KETON	PROTEİN	LÖKOSİT

İnotrop Başlandı mı ?	**EVET :**	**HAYIR**
Aldığı Destek Tedavi	**EVET:**	**HAYIR**
Antibiyoterapi	**EVET:**	**HAYIR**
Acil Serviste Kalış Süresi :		
Tanı :		

Solunum :	SPONTAN		NİMV	ENTÜBE
Enfeksiyon Odağı :				
Yattığı Bölüm : (SONUÇLANMASI)	TABURCU	YATIŞ	YBÜ	EXİTUS
Görüntüleme Yöntemi:	X-RAY	USG	BT	MR
Görüntüleme Raporu:				

ENDOKRİN	Tirotoksikoz	☐	Primer Hipotiroidizm / Miksödem Koması	☐	Adrenal Kriz	☐	Adrenalit	☐	Hipofizit	☐	Tip1 DM / DKA	☐
OFTALMİK	Üveit	☐	Periferal Ülseratif Keratit	☐	Optik Nöropati							
SİNİR SİSTEMİ	Ensefalit	☐	Aseptik Menenjit	☐	Otonomik / Periferal Nöropati	☐	GBS	☐	Myastenia Gravis	☐	Transvers Miyelit	☐
KARDİYAK	Myokardit	☐	Perikardit	☐	Takotsubo KMP	☐	Vaskülit	☐	AKS	☐		
RENAL	Nefrit	☐										
HEMATOLOJİK	Aplastik Anemi	☐	Otoimmün Hemolitik Anemi	☐	HÜS	☐	TTP	☐	İTP	☐		
İSKELET - KAS	Miyozit / Miyalji	☐	Polimiyalji Benzeri Sendrom	☐	İnflamatuar Artrit	☐						
DERMATOLOJİK	Büllöz Pemfigoid	☐	DRESS	☐	SJS	☐	TEN	☐				
GİS	Kolit/ Enterit	☐	Pankreatit	☐	Hepatit	☐						
PULMONER	Pnömonit	☐										

	GRADE			
	1(HAFİF)	**2(ORTA)**	**3(ŞİDDETLİ)**	**4(HAYATI TEHDİT EDEN)**
SONLANIM	**TABURCULUK**	**YATIŞ DÜŞÜN**	**YATIR**	**YBÜ**

10.2. Etik Kurul Belgesi

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU

Etik Kurul Bilgileri	Adı	Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu	
	Adres	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, 3. Kat, 41380 Umuttepe Yerleşkesi / KOCAELİ	
	Tel / Faks / E-posta	0262 303 74 50 - gokaetikkurul@kocaeli.edu.tr	
Başvuru Bilgileri	Araştırmanın Adı	İmmün kontrol noktası inhibitörü tedavisi alan kanser hastalarının acil servis başvuruları ve advers etki profillerinin değerlendirilmesi	
	Sorumlu Araştırmacı	**Doç. Dr. İbrahim Ulaş Özturan**	
	Sorumlu Arş. Uzmanlığı	**Acil Tıp Anabilim Dalı**	
Karar ve Dayanak	**Tarih : 26.07.2024**	**Karar No: KÜ GOKAEK-2024/12.23**	**Proje No: 2024/341**
	Hasta Hakları Yönetmeliği (01.08.1998/23420); Biyoloji ve Tıbben Uygulanması Bakımından İnsan Hakları ve İnsan Haysiyetinin Korunması Sözleşmesi: İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesinin Uygun Bulunduğuna Dair Kanun (09.12.2003/25311); Biyotıp Araştırmalarına İlişkin İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesine Ek Protokolün Onaylanmasının Uygun Bulunduğuna Dair Kanun (29.03.2011/27899); Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi; İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu; Türk Tabipleri Birliği Hekimlik Meslek Etiği Kuralları; Türk Tabipleri Birliği Araştırma Etiği Bildirgesi ilgili maddelerine göre; yukarıda ismi geçmekte olan araştırmacının sorumluluğunda yapılan ve yukarıda bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler, araştırmanın gerekçesi, amacı, yaklaşım ve yöntemleri, gönüllüler için beklenen yarar ve riskler dikkate alınarak değerlendirilmiş ve araştırmanın ilgili protokol doğrultusunda belirtilen merkezlerde yürütülmesi etik ve bilimsel açıdan, ☒ Uygun bulunmuştur. ☐ Uygun bulunmamıştır. ☐ Kapsam dışı olarak değerlendirilmiştir.		

ETİK KURUL ÜYELERİ					
Unvanı/Adı/Soyadı	**Uzmanlık Alanı**	**Kurumu**	**Cinsiyet**	**Toplantıda Bulunma**	**İmza**
Prof. Dr. Bülent KARA Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Erkek	Evet	[redacted]
Doç. Dr. Aslıhan AKPINAR	Tıp Tarihi ve Etik	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Kadın	Evet	
Prof. Dr. Canan BAYDEMİR Üye	Biyoistatistik	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Kadın	Evet	
Prof. Dr. Enver Alper SİNANOĞLU Üye	Ağız Diş ve Çene Radyolojisi	Kocaeli Üni. Diş Hek. Fak.	Erkek	Hayır	
Doç. Dr. Fatma Ceyla ERALDEMİR Üye	Biyokimya	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Kadın	Evet	
Dr. Öğr. Üyesi Diğdem GÖVERTİ Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Kadın	Evet	
Doç. Dr. Banu İSKENDER İZGİ Üye	Tıbbi Biyoloji	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Kadın	Evet	
Dr. Öğr. Üyesi Büşra ÖZBEK Üye	Patoloji	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Kadın	Hayır	
Dr. Öğr. Üyesi Hadi Ufuk YÖRÜKOĞLU Üye	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Erkek	Evet	

Mevcut Elektronik İmzalar

~~BÜLENT KARA (Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu - Kurul Başkanı) 14.08.2024 17:34~~

	Belge Kodu	Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
KÜ Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Onay Formu	Onay formu	01.02.2024/KOGOEK00.1	1/1

KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL ve ark. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-249

2. Türkiye Kanser İstatistikleri ve Kansere Yönelik Politikalar. Web sitesi: https://www.researchgate.net/publication/367299150_Turkiye_Kanser_Istatistikleri_ve_Kansere_Yonelik_Politikalar Erişim tarihi: 26 Kasım 2024

3. Kaur R, Bhardwaj A, Gupta S. Cancer treatment therapies: traditional to modern approaches to combat cancers. *Mol Biol Rep.* 2023;50(11):9663-9676.

4. Abbott M, Ustoyev Y. Cancer and the immune system: The history and background of immunotherapy. *Semin Oncol Nurs.* 2019;35(5):150923.

5. Zhang Y, Zhang Z. The history and advances in cancer immunotherapy: understanding the characteristics of tumor-infiltrating immune cells and their therapeutic implications. *Cell Mol Immunol.* 2020;17(8):807-821.

6. Garon EB, Rizvi NA, Hui R ve ark. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(21):2018-2028.

7. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF ve ark. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010;363(8):711-723.

8. Luu Q, Major G. Unleashing the tiger - iatrogenic autoimmunity from cancer immunotherapy drugs. *JRSM Open.* 2018;9(1):2054270417746905.

9. Yoo MJ, Long B, Brady WJ, Holian A, Sudhir A, Gottlieb M. Immune checkpoint inhibitors: An emergency medicine focused review. *Am J Emerg Med*. 2021;50:335-344.

10. Pallin DJ, Baugh CW, Postow MA, Caterino JM, Erickson TB, Lyman GH. Immune-related adverse events in cancer patients. *Acad Emerg Med.* 2018;25(7):819-827.

11. Wang S, Lv H, Yu J, Chen M. Immune-related adverse events associated with first-line immune checkpoint inhibitors for metastatic renal cell carcinoma: A systematic review and network meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2024;131:111884.

12. Wilkins MC, Elgamal M, Rybkin II. Pembrolizumab-induced vitiligo in esophageal squamous cell carcinoma patient with durable complete response. *Cureus*. 2021;13(11):e19739.

13. Vani V, Regge D, Cappello G, Gabelloni M, Neri E. Imaging of adverse events related to checkpoint inhibitor therapy. *Diagnostics (Basel).* 2020;10(4):216.

14. Zand Irani A, Almuwais A, Gibbons H. Immune checkpoint inhibitor-induced diabetes mellitus with pembrolizumab. *BMJ Case Rep*. 2022;15(1): e245846.

15. Shaheen S, Mirshahidi H, Nagaraj G, Hsueh CT. Conservative management of nivolumab-induced pericardial effusion: a case report and review of literature. *Exp Hematol Oncol.* 2018;7:11.

16. Castillo RM, Sandefur BJ, Finch AS, Richter MD, Thanarajasingam U. Clinical presentations and outcomes of patients receiving immune checkpoint inhibitors presenting to the emergency department. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2021;5(6):1029-1035.

17. Kudu E, Akdag G, Yildirim ME. Evaluation of emergency department visits and immune-related adverse effects (irAEs) in patients treated with nivolumab. *Support Care Cancer.* 2024;32(10):646. Published 2024 Sep 9.

18. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ ve ark. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2018;36(17):1714-1768.

19. Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C ve ark. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv264-iv266.

20. Thompson JA. New NCCN Guidelines: Recognition and management of immunotherapy-related toxicity. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018;16(5S):594-596.

21. Yeung SJ, Qdaisat A, Chaftari P ve ark. Diagnosis and management of immune-related adverse effects of immune checkpoint therapy in the emergency department. *J Am Coll Emerg Physicians Open*. 2020;1(6):1637-1659.

22. Guven DC, Sahin TK, Aksun MS ve ark. Evaluation of emergency departments visits in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Support Care Cancer*. 2021;29(4):2029-2035.

23. Kanser tanımı. Web sitesi: https://www.who.int/health-topics/cancer Erişim tarihi: 20 Aralık 2024

24. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229-263.

25. Türkiye Kanser İstatistikleri Verileri. Web sitesi: https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-istatistikleri Erişim tarihi: 3 Aralık 2024

26. Anand P, Kunnumakkara AB, Sundaram C ve ark. Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. *Pharm Res.* 2008;25(9):2097-2116.

27. Lagerlund M, Hvidberg L, Hajdarevic S ve ark. Awareness of risk factors for cancer: a comparative study of Sweden and Denmark. *BMC Public Health.* 2015;15:1156.

28. de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health*. 2020;8(2):e180-e190.

29. Rezende LFM, Murata E, Giannichi B ve ark. Cancer cases and deaths attributable to lifestyle risk factors in Chile. *BMC Cancer.* 2020;20(1):693.

30. Star J, Bandi P, Nargis N ve ark. Updated review of major cancer risk factors and screening test use in the United States, with a focus on changes during the COVID-19 pandemic. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2023;32(7):879-888.

31. Kanser gelişim riskini artıran faktörler. Web sitesi: https://cancerprogressreport.aacr.org/progress/cpr24-contents/cpr24-reducing-the-risk-of-cancer-development/ Erişim tarihi:6 Aralık 2024

32. Kanser risk faktörleri-immünsüpresyon. Web sitesi: https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/immunosuppression Erişim tarihi: 9 Atalık 2024

33. Kanser risk faktörleri-yaş. Web sitesi: https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/age Erişim tarihi: 9 Aralık 2024

34. Mavaddat N, Peock S, Frost D ve ark. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(11):812-822.

35. Ellis L, Canchola AJ, Spiegel D, Ladabaum U, Haile R, Gomez SL. Racial and ethnic disparities in cancer survival: The contribution of tumor, sociodemographic, institutional, and neighborhood characteristics. *J Clin Oncol*. 2018;36(1):25-33.

36. Wang JJ, Lei KF, Han F. Tumor microenvironment: recent advances in various cancer treatments. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(12):3855-3864.

37. Galmarini D, Galmarini CM, Galmarini FC. Cancer chemotherapy: a critical analysis of its 60 years of history. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2012;84(2):181-199.

38. Allen C, Her S, Jaffray DA. Radiotherapy for cancer: present and future. *Adv Drug Deliv Rev.* 2017;109:1-2.

39. Pérez-Herrero E, Fernández-Medarde A. Advanced targeted therapies in cancer: drug nanocarriers, the future of chemotherapy. *Eur J Pharm Biopharm*. 2015;93:52-79.

40. Fidan E, Kavgaci H. Metastatik Meme Kanserinde Hormonal Tedavi. *Turkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics*. 2012;5(2):70-75.

41. Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H ve ark. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol*. 2019;37(5):423-438.

42. Coley WB. The treatment of inoperable sarcoma by bacterial toxins (the mixed toxins of the streptococcus erysipelas and the bacillus prodigiosus). *Proc R Soc Med*. 1910;3(Surg Sect):1-48.

43. Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP ve ark. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol*. 1999;17(7):2105-2116.

44. Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol*. 1976;116(2):180-183.

45. Mansh M. Ipilimumab and cancer immunotherapy: a new hope for advanced stage melanoma. *Yale J Biol Med*. 2011;84(4):381-389.

46. Long B, Brém E, Koyfman A. Oncologic Emergencies: Immune-Based Cancer Therapies and Complications. *West J Emerg Med*. 2020;21(3):566-580. Published 2020 Apr 13.

47. Özcan E, Gökyer A, Çiçin İ. Kanser immünoterapisi ve immün kontrol noktası inhibitörlerinin kanser tedavisindeki yeri. *Turkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics*. 2022;15(1):1-4.

48. Lawler SE, Speranza MC, Cho CF, Chiocca EA. Oncolytic viruses in cancer treatment: a review. *JAMA Oncol*. 2017;3(6):841-849.

49. Andtbacka RH, Kaufman HL, Collichio F ve ark. Talimogene Laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol*. 2015;33(25):2780-2788.

50. Nemunaitis J, Sterman D, Jablons D ve ark. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor gene-modified autologous tumor vaccines in non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(4):326-331.

51. Brouwer TP, Vahrmeijer AL, de Miranda NFCC. Immunotherapy for pancreatic cancer: chasing the light at the end of the tunnel. *Cell Oncol (Dordr)*. 2021;44(2):261-278.

52. Kroemer G, Galluzzi L, Kepp O, Zitvogel L. Immunogenic cell death in cancer therapy. *Annu Rev Immunol*. 2013;31:51-72.

53. Aksu ÖB, Şengül Ş. İmmün denetim noktaları ve inhibitörleri. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. 2019;72(3):262-267.

54. Erol C, Şendur MAN. İmmünoterapilerin advers etkileri ve yönetiminde genel prensipler. *Turkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics*. 2022;15(1):5-10.

55. Holstead R, Kartolo A, Baetz T. Emergency department utilization for patients receiving immune checkpoint inhibitors: a retrospective analysis of identification and outcomes for those presenting for immune-related adverse events. *Curr Oncol.* 2020;28(1):52-59.

56. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR ve ark. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(26):2443-2454.

57. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R ve ark. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1345-1356.

58. Tan S, Day D, Nicholls SJ, Segelov E. Immune checkpoint inhibitor therapy in oncology: current uses and future directions: *JACC: CardioOncology* State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncol*. 2022;4(5):579-597.

59. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Web sitesi: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_60 Erişim tarihi: 4 Ocak 2025

60. Can N, Yolcu S, Beceren NGÇ, Tomruk Ö. Acil servisimize başvuran kanser hastalarının sosyodemografik özelliklerinin ve acil başvuruları arasındaki ilişkinin belirlenmesi. *Bozok Tıp Dergisi.* 2013;3(2):6-11.

61. Jakel P. Oncological Emergencies. *Semin Oncol Nurs*. 2021;37(2):151129.

62. Köksal A, Akdeniz YS, İpekci A, Çakmak F, İkizceli İ. Acil servise başvuran febril nötropenili hastaların karakteristik özellikleri. *J Anatolian Med Res.* 2018;3(3):25-42.

63. Casanovas Blanco M. Critical review of emergency department management of chemotherapy complications in cancer patients. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2019;28(2):e12974.

64. Gould Rothberg BE, Quest TE, Yeung SJ, et al. Oncologic emergencies and urgencies: A comprehensive review. *CA Cancer J Clin*. 2022;72(6):570-593.

65. Walji N, Chan AK, Peake DR. Common acute oncological emergencies: diagnosis, investigation and management. *Postgrad Med J*. 2008;84(994):418-427.

66. Samphao S, Eremin JM, Eremin O. Oncological emergencies: clinical importance and principles of management. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2010;19(6):707-713.

67. Reyes-Gibby CC, Caterino JM, Coyne CJ ve ark. Immune-related adverse event in the emergency department: methodology of the immune-related emergency disposition index (IrEDi). *Emerg Cancer Care*. 2024;3(1):1.

68. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med*. 2018;378(2):158-168.

69. Kumar V, Chaudhary N, Garg M, Floudas CS, Soni P, Chandra AB. Current diagnosis and management of immune related adverse events (irAEs) induced by immune checkpoint inhibitor therapy. *Front Pharmacol*. 2017;8:49.

70. Abdel-Rahman O, Fouad M. Risk of pneumonitis in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis*. 2016;10(3):183-193.

71. Guezour N, Soussi G, Brosseau S ve ark. Grade 3-4 immune-related adverse events induced by immune checkpoint inhibitors in non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients are correlated with better outcome: a real-life observational study. *Cancers (Basel)*. 2022;14(16):3878.

72. Fujii T, Colen RR, Bilen MA ve ark. Incidence of immune-related adverse events and its association with treatment outcomes: the MD Anderson Cancer Center experience. *Invest New Drugs*. 2018;36(4):638-646.

73. Tang L, Wang J, Lin N ve ark. Immune checkpoint inhibitor-associated colitis: from mechanism to management. *Front Immunol*. 2021;12:800879.

74. Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD ve ark. Safety profile of nivolumab monotherapy: a pooled analysis of patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol*. 2017;35(7):785-792.

75. Braaten TJ, Brahmer JR, Forde PM ve ark. Immune checkpoint inhibitor-induced inflammatory arthritis persists after immunotherapy cessation. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(3):332-338.

76. Banavasi H, Kim S, Alkassis S ve ark. Immune checkpoint inhibitor-induced pneumonitis: incidence, clinical characteristics, and outcomes. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2023;16(2):144-150.

77. Davis Puente A, Johnson DB, Bastarache JA. Long-term outcomes in patients with immune checkpoint inhibitor induced pneumonitis. *BMJ Open Respir Res*. 2023;10(1):e001342. doi:10.1136/bmjresp-2022-001342.

78. Reynolds KL, Guidon AC. Diagnosis and management of immune checkpoint inhibitor-associated neurologic toxicity: illustrative case and review of the literature. *Oncologist.* 2019;24(4):435-443.

79. Vicino A, Hottinger AF, Latifyan S ve ark. Immune checkpoint inhibitor-related myositis and myocarditis: diagnostic pitfalls and imaging contribution in a real-world, institutional case series. *J Neurol*. 2024;271(4):1947-1958.

80. Solimando AG, Crudele L, Leone P ve ark. Immune checkpoint inhibitor-related myositis: from biology to bedside. *Int J Mol Sci*. 2020;21(9):3054.

81. Wang DY, Salem JE, Cohen JV ve ark. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018;4(12):1721-1728.

82. Baxi S, Yang A, Gennarelli RL ve ark. Immune-related adverse events for anti-PD-1 and anti-PD-L1 drugs: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2018;360:k793.

83. Londoño MC, Reig M; RETOINMUNO Multidisciplinary Group. Multidisciplinary clinical approach to cancer patients with immune related adverse events induced by checkpoint i nhibitors. *Cancers (Basel)*. 2020;12(11):3446.