

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



AKCİĞER KANSERİ NEDENİYLE KEMOTERAPİ GÖREN HASTALARDA
NÖTROPENİ GELİŞİMİNİN ÖNGÖRÜLMESİNDE SERUM G-CSF
RESEPTÖR(CD114) DÜZEYLERİNİN ROLÜ

UZMANLIK TEZİ
DR. İSKAN ZENCİR

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. UĞUR GÖNLÜGÜR

Çanakkale / 2013

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKCİĞER KANSERİ NEDENİYLE KEMOTERAPİ GÖREN HASTALARDA
NÖTROPENİ GELİŞİMİNİN ÖNGÖRÜLMESİNDE SERUM G-CSF RESEPTÖR
(CD114) DÜZEYLERİNİN ROLÜ

UZMANLIK TEZİ
DR. İSKAN ZENCİR

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. UĞUR GÖNLÜGÜR

Çanakkale / 2013

Bu araştırma TÜSAD tarafında 03 nolu proje ile desteklenmiştir.

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı uzmanlığı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından **Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 15 / 11 / 2013

**AKCİĞER KANSERİ NEDENİYLE KEMOTERAPİ GÖREN HASTALARDA NÖTROPENİ
GELİŞİMİNİN ÖNGÖRÜLMESİNDE SERUM G-CSF RESEPTÖR (CD114)
DÜZEYLERİNİN ROLÜ**

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Uğur GÖNLÜGÜR

Tez Jürisi Üyeleri:

Adı Soyadı

Prof. Dr. Nihal Arzu MİRİCİ

Doç. Dr. Uğur GÖNLÜGÜR

Yrd. Doç. Dr. Alper ŞENER

İmzası



ONAY:

Bu tez Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Akademik Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim Kurulunun **26/11/2013** tarih ve **2013/44** sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Hüseyin ÖZDEMİR
Dekan



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Nihal Arzu Mirici 'ye ve tez danışmanım Doç.Dr. Uğur Gönluđer 'e minnettarlığımıla teşekkür ederim.

Biyokimya Anabilimdalı öğretim üyesi Doç. Dr. Dilek Ülker Çakır 'a , tezimin hazırlanma aşamasındaki katkılarından dolayı Halk sağlığı Anabilim dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Coşkun Bakar 'a , Trakya üniversitesi Tıbbi Onkoloji Anabilimdalında görevli Uz.Dr. İlhan Hacıbekiroğlu 'na teşekkür ederim.

Asistan arkadaşlarım Dr. Muammer Yıldız , Dr. Burhan Akbaş , Dr. Oylum Hünerel, ve Dr. Sinan Hünerel 'e gösterdikleri destek ve dayanışmadan dolayı teşekkür ederim.

Görevli hemşiremiz Nezahat Bıçakçı ve sekreterimiz Eda Kütükçüler, Biyokimya Laboratuvarı çalışanlarına yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan ve manevi desteklerini esirgemeyen sevgili eşim Derya ve kızlarım Zeynep ve Zelal 'e teşekkürler.

Bu çalışmaya 03 No 'lu proje ile destek veren TÜSAD yönetim kurulu, üye ve çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

DR. İSKAN ZENCİR

Eylül-2013

ÖZET

Amaç: 1. Akciğer kanseri nedeniyle kemoterapi gören olgularda hematolojik komplikasyonların sıklığını ve derecesini ortaya çıkarmak, 2. Solübl G-CSF (Granülosit Koloni Stimülan Faktör) reseptör düzeyleri ile hematolojik parametreler arasında ilişkileri araştırmak, 3. Nötropeni için risk yaratan faktörleri incelemek.

Yöntem: Histolojik olarak ispatlanmış 50 akciğer kanseri olgusu çalışmaya dahil edildi. Yaş, cinsiyet, yandaş hastalık, vücut yüzey alanı, ECOG performans durumu, tedavi öncesi biyokimyasal analizler yapıldı. Her kemoterapi küründen 10 gün sonra kan analizleri tekrar çalışıldı. Veriler SPSS Ver.20 ile analiz edildi.

Bulgular: Her kürden sonra hemoglobin düzeyleri progressif düştü. Bir olguda (%2) grade 4 anemi, 5 olguda grade 3 trombositopeni, 28 olguda (% 56) grade 3-4 nötropeni, 7 olguda febril nötropeni gelişmiştir. İkinci aşama kemoterapiyle kıyaslandığında ilk aşama kemoterapi almış olmak grade 3-4 nötropeni gelişimi açısından bir risk faktörü olarak saptandı. Düşük yüzey alanı ve ileri yaş febril nötropeni gelişimi için risk faktörü idi. Her kemoterapi kürü sonunda serum G-CSF reseptör düzeyleri serum CRP düzeyleri ile yüksek pozitif korelasyon gösterdi. Bu korelasyon serum nötrofil lökosit düzeylerinden daha yüksekti. Dördüncü kür sonrası serum kreatinin düzeyi ile serum G-CSF reseptör düzeyi arasında pozitif korelasyon vardı ($r: 0.55, p<0.01$). Beşinci kür sonrasında serum G-CSF reseptör düzeyi ile hemoglobin düzeyi arasında negatif korelasyon saptandı ($r: 0.58, p<0.01$).

Sonuç: Serum G-CSF ile serum CRP düzeyleri arasındaki kuvvetli ilişki, nötropenin neden olduğu immünolojik uyarının öncelikle CRP salgısını tetiklediğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akciğer Kanseri, Hematolojik komplikasyonlar, Granülosit Koloni Stimülan Faktör, Nötropeni, Reseptörler.

ABSTRACT

Aim: 1. To reveal the rate and grade of hematological complications in patients with lung cancer treated with chemotherapy, 2. To investigate the relationships between soluble G-CSF receptor levels and hematological parameters, 3. To analyze predisposing factors to neutropenia.

Methods: 50 patients with histologically confirmed lung cancer were included in the study. Age, gender, stage, comorbidity, body surface area, ECOG performance status, pretreatment biochemical tests were analyzed. Blood analysis including soluble G-CSF receptor levels were repeated 10 days after each chemotherapy. Data were analyzed using SPSS Ver.20.0

Results: Hemoglobin levels progressively decreased after each cycle. Grade 4 anemia was observed in one patient (2%), grade 3 thrombocytopenia in 5 patients (10%), grade 3-4 neutropenia in 28 patients (56%), and febril neutropenia in 7 patients. When compared second-line chemotherapy, the first-line chemotherapy is a risk factor for grade 3-4 neutropenia. Low body surface area and declining age are risk factors for febril neutropenia. Serum G-CSF receptor levels showed a high positive correlation with serum CRP levels after each cyclus. This correlation was stronger than serum neutrophil leukocyte levels. After four cycle, there was a positive correlation between serum G-CSF receptor levels and serum creatinin levels ($r: 0.55$, $p<0.01$). After five cyclus, there was a negative correlation between serum G-CSF receptor levels and serum creatinin levels ($r: 0.58$, $p<0.01$).

Conclusions: The strong correlation between serum G-CSF and CRP levels suggest that immunological stimulus caused by neutropenia induces primarily CRP secretion.

Keywords: Lung Cancer, Hematological Complications, Granulocyte Colony-Stimulating Factor, Neutropenia, Receptor.

İÇİNDEKİLER

<u>DİZİN</u>	<u>Sayfa No</u>
İç kapak.....	i
Kabul-Onay Sayfası.....	ii
Teşekkür.....	iii
Özet.....	iv
Abstract.....	v
İçindekiler	vi
Kısaltmalar ve Simgeler Dizini	viii
Şekiller ve Tablolar Dizini	ix
1.Giriş ve Amaç	1
2.Genel Bilgiler.....	3
2.1.Akciğer Kanseri Etiyoloji ve Epidemiyolojisi	3
2.2.Akciğer Kanserinde Histolojik Tipler.....	6
2.3.Akciğer Kanserinde Evreleme.....	8
2.4.Akciğer Kanserinde Mortalite.....	11
2.5.Akciğer Kanserinde Tedavi.....	13
2.6.Akciğer Kanserinde Kemoterapi.....	16
2.7.Akciğer Kanseri Kemoterapisinde Kullanılan İlaçlar.....	19
2.8.Akciğer kanseri kemoterapisinde kullanılan ilaçların myelosüpresyon etkileri.....	22
2.8.1.Sisplatin ve Miyelosüpresyon.....	22
2.8.2.Karboplatin ve Miyelosüpresyon.....	23
2.8.3.Vinka Alkaloidleri ve Miyelosüpresyon.....	24
2.8.4.Topoizomeraz İnhibitörleri ve Miyelosüpresyon.....	24
2.8.5.Taksanlar ve Miyelosüpresyon.....	25
2.8.6.Gemsitabin ve Miyelosüpresyon.....	26
2.9.ECOG Hematolojik Toksikite Kriterleri.....	27
2.10.Febril Nötropeni Tanımı.....	29
2.11.Febril Nötropenide Risk Faktörleri.....	30
2.12.Febril Nötropeni Tedavisi.....	34
2.13.Febril Nötropenide Profilaksi.....	38
2.14.Febril Nötropenide G-CSF kullanımı.....	38
2.15.G-CSF Reseptörü (CD114).....	41

3. Gereç ve Yöntem.....	45
3.1. Biyokimyasal ölçümler.....	46
3.2. G-CSF Ölçümü.....	46
3.3. Tedavi ve İzlem.....	49
3.4. İstatistiksel Analiz.....	50
4.Bulgular.....	51
5.Tartışma.....	60
6.Sonuç ve Öneriler.....	63
Kaynaklar.....	64

KISALTMALAR VE SİMGELER

ABD	:Amerika Birleşik Devletleri
AJJC	: American Joint Committee on Cancer
ASCO	: American Society of Clinical Oncology
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CRP	: C-Reaktif Protein
CTC	: Common Toxicity Criteria
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ECOG	: Eastern Cooperation Oncology Group
EGFR	: Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
G-CSF	: Granülosit Koloni Stimülan Faktör
GM-CSF	: Granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör
G-CSFR	: Granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör reseptörü
IASCL	: International Association for the Study of Lung Cancer (Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Örgütü)
KHAK	:Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
KHDAK	: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KT	: Kemoterapi
MASCC	: Multinational Association for Supportive Care in Cancer (Uluslararası Kanserde Destekleyici Tedavi Derneği)
RT	: Radyoterapi
WHO	: Dünya sağlık örgütü
VEGF	: Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü

ŞEKİL VE TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 2.1. G-CSF 'nin reseptörüne bağlanması ile oluşan tetramerik yapı.....	43
Şekil 3.1. G-CSF ölçümü.....	47
Şekil 3.2. -CSF ölçümünde örnek dilüet işlemleri.....	48
Şekil 3.3. G-CSF kalibrasyon eğrisi.....	49
Tablo 2.1. Akciğer kanserinde yaşlara göre tanı sıklığı.....	4
Tablo 2.2. Akciğer kanseri histolojik sınıflaması ve yaklaşık sıklığı.....	7
Tablo 2.3. Akciğer kanserlerinin 2004 WHO/IASCL patolojik sınıflaması.....	7
Tablo 2.4. AJCC(American Joint Committee on Cancer) TNM evrelemesi.....	10
Tablo 2.5. Bölgesel lenf bezi sınıflaması.....	10
Tablo 2.6. Küçük hücreli akciğer kanserinde evreleme sistemi.....	11
Tablo 2.7. İlk on sıradaki kanser hastalarının hesaplanan olgu ve ölüm oranları.....	12
Tablo 2.8. ECOG - KARNOFSKY Performans Atatus.....	16
Tablo 2.9. Akciğer kanseri kemoterapisinde kullanılan ilaçların yanıt oranları.....	19
Tablo 2.10. Vinorelbin - Cisplatin Kemoterapisinde Grade 3-4 Hematolojik toksisite sıklıkları.....	24
Tablo 2.11. Gemsitabin - Cisplatin Kemoterapisinde Grade 3-4 Hematolojik toksisite sıklıkları.....	26
Tablo 2.12. ECOG ve DSÖ Hematolojik toksisite kriterlerinin karşılaştırılması.....	27
Tablo 2.13. Kemoterapi protokollerine göre febril nötropeni risk kategorisi.....	31
Tablo 2.14. Febril nötropenik atak başlangıcında risk faktörleri.....	33
Tablo 2.15. Febril nötropenik atak sırasındaki risk faktörleri.....	33
Tablo 2.16. MASCC kriterleri.....	34
Tablo 4.1. Çalışmaya alınan hastalara uygulanan kemoterapi rejimleri.....	50
Tablo 4.2. Çalışmaya alınan hastaların histolojik tipleri.....	52
Tablo 4.3. İlk aşama kemoterapi alan hastaların kürlere göre hemoglobin düzeyindeki değişimler.....	53
Tablo 4.4. İlk aşama kemoterapi alan hastaların kürlere göre anemi olgu sayıları ve derecelendirmesi.....	54
Tablo 4.5. İlk aşama kemoterapi alan hastaların kürlere göre trombositopeni olgu sayıları ve derecelendirmesi.....	55

Tablo 4.6. İlk aşama kemoterapi alan hastaların kürlere göre lökopeni olgu sayıları ve derecelendirmesi.....	56
Tablo 4.7. İlk aşama kemoterapi alan hastaların kürlere göre nötropeni olgu sayıları ve derecelendirmesi.....	57

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri tüm dünyada ve ülkemizde en sık görülen kanserdir. Dünyada erkeklerde prostat, kadınlarda meme kanserinden sonra ikinci sıradadır. Türkiye'nin Akciğer Kanseri Haritası projesine göre (1) hastalığın sıklığı Batı bölgelerinde yüzbinde 40, Doğu bölgelerinde yüzbinde 15 civarındadır. En sık görülen histolojik tipler skuamöz hücreli karsinom (% 45), adenokarsinom (% 20), küçük hücreli kanserdir (%20).

Akciğer kanseri histolojik olarak adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom, büyük hücreli karsinom gibi çeşitli kategorilerde sınıflandırılrsa da bugün için tedaviye verilen cevap ve biyolojik davranış açısından iki ana grupta kategorize edilmektedir. Kemoterapi ve radyoterapiye duyarlı olan küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) tüm akciğer kanserlerinin % 20'sini oluşturmaktadır. Kemoterapi ve radyoterapiye dirençli olan küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) ise adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom, büyük hücreli karsinom gibi histolojik tipleri kapsamaktadır.

Akciğer kanserinde tek radikal tedavi cerrahidir. Cerrahi tedavi sadece KHDAK'de uygulanmaktadır. Tanı konduğunda KHDAK olgularının % 70-80'i inoperabl durumdadır. Bu açıdan bakıldığında tüm akciğer kanseri olgularının yarısından fazlasında cerrahi tedavi yapılamamakta ve kür sağlanamamaktadır (2,3).

Akciğer kanserinde cerrahi dışındaki tedavi seçenekleri kemoterapi ve radyoterapidir. Kemoterapi bugün KHAK'de standart tedavi yöntemidir. Diğer yandan opere edilemeyen KHDAK olgularında ya kemoterapi ya da radyoterapi yapılmaktadır (3). Her ne kadar tartışmalı olsa da yapılan çalışmalarda KHDAK olgularında kemoterapi, standart destek tedavisiyle kıyaslandığında sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı uzama sağlamaktadır (2).

Günümüzde kanser tedavisinde yüksek dozlarda kemoterapi kullanılması ile ortaya çıkan immunosüpresyon ve özellikle nötropeni, hastaları ağır ve atipik infeksiyonlara yatkın hale getirir. Bu tip hastalarda major morbidite ve mortalite nedeni bakteriyel ve fungal infeksiyonlardır (4,5).

Nötropeniye ateşin 38.3 °C ve üstü eşlik ediyorsa veya ateş 1 saat boyunca 38 °C seyretmişse bu durumda febril nötropeniden bahsedilmektedir (2,6). Febril nötropeni, hayatı tehdit eden ciddi bir durum olup yüksek riskli hastalarda G-CSF (Granülosit koloni stimüle edici faktör) veya GM-CSF (Granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör) kullanımı endikasyonunu getirmektedir (7). Ancak bu tür koloni stimüle edici faktörler nötropeni gelişmeden (profilaktik) veya geliştikten sonra da (terapötik) kullanılabilir (6). Küçük hücreli akciğer kanseri nötropeniye girmiş olgulara ASCO (American Society of Clinical Oncology) kılavuzu G-CSF tedavisini önermektedir (8).

Amaçlar:

1. İlk aşama ve ikinci aşama kemoterapi alan olgularda anemi, trombositopeni, lökopeni, nötropeni, febril nötropeni sıklıklarını saptamak
2. Lökopeni, anemi ve nötropeni gibi hematolojik toksisitelerin ağırlık derecelerinin saptanması
3. Lökopeni, anemi, nötropeni, febril nötropeni gibi komplikasyonların kaçınıcı kürede ortaya çıktığının saptanması
4. Kemoterapi yapılan hastalarda kullanılan koloni stimüle edici faktörün tipi (G-CSF, GM-CSF) ve endikasyonun (profilaktik-terapötik) saptanması
5. Yaş, cinsiyet, histolojik tip, hastalığın evresi, performans durumu, aktif sigara içicisi olma, sigara paket yılı yükü, KOAH (kronik obstrüktif akciğer hastalığı), albümin, total protein, trombosit düzeyleri, CRP yüksekliği gibi faktörlerin nötropeni ve febril nötropeni gelişimi açısından risk yaratıp yaratmadığı
6. Nötropeni süresinin ve koloni stimulan faktörlerin ne kadar zamanda nötropeniden çıkışı sağlayabildiklerinin belirlenmesi
7. Serum G-CSF reseptör düzeyleri ile nötropeni arasında ilişki olup olmadığının araştırılması.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Akciğer kanseri etiyoloji ve epidemiyolojisi:

Akciğer kanseri 20. yüzyılın başlarında nadir görülen bir hastalık iken, sigara içme alışkanlığındaki artışa paralel olarak sıklığı giderek artmış ve dünyada en sık görülen kanser türü haline gelmiştir (9). ABD 'de 2010 yılında tanı alan bütün kanserlerin % 28 'ini oluşturmaktadır (10). Sigara içimi akciğer kanseri olgularının % 85 'inden sorumludur. Polisiklik hidrokarbonlar, vinil klorid, nikel, aldehidler, peroksitler, nitrozaminler ve benzopiren sigara dumanında tanımlanmış olan 40 kadar karsinojenden birkaçıdır. Akciğer kanseri olgularının kadınlarda % 78, erkeklerde ise yaklaşık % 90 oranında direkt sigara içimi ile ilişkili olduğu tahmin edilmektedir (11). Pasif sigara içicileri çevresel sigara dumanını dolaylı olarak inhale ederler. Yapılan çalışmalarda sigara içmeyen eşlerin, sigara içenlerle evlenmesi sonucunda akciğer kanserinin %30 daha fazla olduğu gösterilmiştir (12,13).

Sigara içicileri arasında akciğer kanseri gelişimi içmeyenlere oranla 10-25 kat artış gösterirken sigara kullanımı, akciğer kanserinin tüm histopatolojik tiplerinin gelişme riskini arttırır. Akciğer kanseri gelişme riski, sigaranın bırakılması ile birlikte progresif olarak azalır ve 15-30 yıllık sigarasız bir dönemden sonra hiç sigara içmemiş popülasyonla yaklaşık eşit düzeye gelir. İçilen sigara miktarı ve süresi, erken yaşlarda sigaraya başlamış olmak, sigaranın derin inhale edilmesi, sigaradaki katran ve nikotin içeriği akciğer kanseri gelişimine ilişkin yüksek risk faktörleridir (14).

Erkeklerde yıllık insidansı, 1984 'te yüzbinde 102 iken 2006 'da yüzbinde 71 'dir. Bu yıllarda, kadınlardaki akciğer kanserinde % 0,4 'lük artış söz konusudur. Bunun nedeni kadınlarda sigara içiciliğindeki azalmanın daha yakın yıllarda başlamasıdır. Kadınlarda sigara kullanımı alışkanlığındaki artış nedeniyle Doğu Avrupa ülkeleri ve ülkemizde akciğer kanseri görülme sıklığı giderek artmaktadır (10).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tanı alan kanser olgularının kaydedildiği pasif kanser kayıt sistemi verilerine göre (1997) akciğer kanseri insidansı yüzde 11,5 'dir. Sağlık Bakanlığı verilerine göre akciğer kanseri sıklığı Batı bölgelerimizde en yüksek (Akdeniz 41,0/100.000, Ege ve İç Anadolu 39,5/100.000), Güneydoğu ve Doğu Anadolu bölgelerimizde en düşük (sırayla 17,7/100.000, 11,7/100.000) değerlerdedir (15). Sağlık Bakanlığının son verileri 1999 yılına ait olup erkeklerde %28 oranı ile ilk sırada, kadınlarda ise %4 ile 6. sıradadır. Ülkemizde 1999-2003 yılları arasında yapılan bir çalışmada; erkek/kadın oranı 12/1, erkeklerde en sık görülen histolojik tip epidermoid, kadınlarda ise adenokanser idi. Kadınların %53 'ü ve erkeklerin %13 'ü sigara içmeyen grupta yer almaktadır (16).

Sigara kullanımı dışında birçok ajan akciğer kanserinde potansiyel karsinojen olarak tanımlanmıştır. Hava kirliliği, diyet, genetik ve mesleki faktörler bu karsinojenlerden bazılarıdır. Hava kirliliğinin yol açtığı riskin derecesini belirlemek güç olsa da tüm akciğer kanser olgularının %1-2 'sinden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir (14,17). Ozon, nitrojen ve nitrojen benzeri karsinojenlerin bu partiküllere absorbe olması sonucu karsinojenik etkinin daha da arttığı bulunmuştur (18). Akciğer kanseri etiolojisinde hava kirliliğinin kronik alt solunum yolları yanında, akciğer kanserine de neden olduğunu destekleyen çalışmalardan biri İngilterede yapılmış ve kırsal kesimde yaşayan insanlarda akciğer kanseri görülme sıklığı yüzde 14 iken, sanayileşmiş kesimde yaşayan insanlarda yüzde 26 olarak saptanmıştır (19).

Yaşla birlikte akciğer kanseri artmaktadır. 2003-2007 arası akciğer kanseri için ortalama tanı yaşı 71 dir.

Tablo 2.1. Akciğer kanserinde yaşlara göre tanı sıklığı

Yaklaşık tanı yaşları	%
< 20 yaş	0
20-34 yaş arasında	0.2
35-44 yaş arasında	1.7
45-54 yaş arası	8.8
55-64 arası	20.9
65-74 arası	31.3
75-84 arası	29.1
> 85 yaş	8.0

Akciğer kanserinde mesleki maruziyet önemli bir yer tutmaktadır. Kömür madeninde, arsenik, krom, nikel gibi madenlerde çalışanlar artmış akciğer kanseri riski altındadırlar. Mesleki faktörlerden biri olan asbest ile karşılaşmanın akciğer kanseri ve mezotelyoma arasında net bir ilişki olduğu bilinmektedir. Karşılaşmanın başlangıcı ile malignite gelişimi arasındaki latent periodun 20 yıl ve daha fazla olduğu kanıtlanmıştır. Asbestle karşılaşmaya bağlı olarak gelişen solunum yolu malignitelerinde sigara kullanımı kritik bir kofaktördür. Çünkü bu kişilerde sigara kullanımı yoksa akciğer kanseri gelişme riski nadirdir (20-22). Asbest maruziyeti ve sigara içimi sigara içmeyen birine göre akciğer kanseri riskini 92 kat artırmaktadır (23). Ağır bir gaz olan radon içeren uranyum doğada bulunmakta ve radon gazı radyasyon tehlikesi gösterdiğinde yer altında çalışan maden işçilerinde akciğer kanseri riskinin anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde evlerin %15 'inde özellikle bodrum katlarında güvenilir sınırın üzerinde radon saptanmıştır ve her yıl 15.000 ile 20.000 dolayında akciğer kanseri ölüm nedeninin radon gazına bağlı olduğu tahmin edilmektedir (24).

Diffüz pulmoner fibrozis, sarkoidoz ve skleroderma gibi hastalıklarda akciğer kanseri sıklığı artmıştır. Pulmoner fibrozu olan olguların %10 'u akciğer kanserinden ölmektedir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), yaş, cinsiyet ve sigara durumu kontrol edilse dahi akciğer kanseri gelişimi, bağımsız risk faktörüdür (25). Tüberküloz hastalarında kanser riskinin 8 kat arttığı ve her iki hastalık arasında 10-15 yıllık bir zaman farkının olduğu bildirilmektedir. Tüberkülozun kavite duvarından, drenaj bronşundan veya skar dokusundan kaynaklanabileceği, kalsifikasyonun iritan etkisinin kanser oluşumuna neden olabileceği ileri sürülmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada 1990-1995 yılları arasında 1012 akciğer tümörü olgusunun 15 'inde (%1.48) akciğer tüberkülozu birlikteliği görülmüştür (26).

Tüm sigara içicilerinin %10-20 'sinde akciğer kanseri gelişmesi genetik yatkınlığın önemine işaret etmektedir. Akciğer kanserli hastaların hem sigara içen hem de içmeyen akrabalarında akciğer kanseri riski 2.4 kat artmıştır.

Artmış ailesel riskin; yaş, cinsiyet, mesleksi maruziyet ve sigara içiciliğinden bağımsız olduğu ve akciğer kanserine predispozisyon yaratan nadir bir otozomal genin Mendeliyen kodominant kalıtımı ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Epidemiyolojik genetik bir çalışmada ailesel risk birinci dereceden önemli olarak saptanmış ve bu özellik daha çok genç yaşta teşhis konulan olgularla ilişkili bulunmuştur (27-30). Akciğer kanseri gelişiminde, genetik olarak belirlenen karsinojen metabolizmasının direkt rolü olduğu gösterilmiştir (31). Sitokrom P-450, glutasyon transferaz, aril-hidrokarbon hidroksilaz sistemlerinin hepsi sigara dumanında bulunan karsinojen maddelerin inaktivasyonu ve metabolik detoksifikasyonundan sorumludur (32). Bunlardan özellikle Glutasyon S-transferazlar akciğer kanseri ile ilişkili bulunmuştur (33,34).

Klinik olarak akciğer kanseri gelişinceye kadar 10-20 adet genetik hasarın olduğu bilinmektedir (35). Onkogenler, tümör supressör genler, DNA tamirinden sorumlu olan genlerde meydana gelen bazı değişikliklerin akciğer kanseri ile olan ilişkisi yapılan moleküler çalışmalarla ortaya konulmuştur. Bunlardan 3.(3p) ve 11.(11p) kromozomların kısa kolundaki DNA sekans kayıpları: myc ailesi (Cmyc, N-myc, L-myc), ras ailesi (K-ras, H-ras, N-ras) ve p53 tümör supressör genlerin amplifikasyonu akciğer kanseri gelişiminde genetik faktörler olarak önemli rol oynarlar (36-39). K-ras aktivasyonu küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastaların (KHDAK) %15-50 'sinde görülür. K-ras mutasyonu sağkalımda azalma, erken relaps ve kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur. P53 supressör geni küçük hücreli akciğer kanserli hastaların (KHAK) %90 'nında, yassı hücreli kanserlerin %65 'inde gösterilmiştir (40).

2.2. Akciğer kanserinde histolojik tipler:

Akciğer tümörlerinin %95 'i bronş epitelinden kaynaklanır. Kalan %5 'ini bronşiyal karsinoidler, mezotelyomalar, bronşiyal bez neoplazmaları, mezenkimal tümörler (fibrosarkomlar, leiomyomlar), lenfomalar ve bazı benign lezyonlar bulunur. Akciğer kanserinde başlıca dört ana histolojik tip bulunmaktadır. Skuamöz hücreli, adenokanser, büyük hücreli indifferansiye ve KHAK olarak sınıflandırılmaktadır. Tedavi kararı alınırken çoğu kez ilk üç tip bir

kategoriye sokulup KHDAK olarak sınıflandırılmaktadır. Bu şekilde KHAK bu gruptan ayrılır. Bazı olgularda bu histolojik tipler kombine bulunabilirler (41).

Tablo 2.2. Akciğer kanseri histolojik sınıflaması ve yaklaşık sıklık (41)

Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (KHDAK)	%70-75
• Skuamöz hücreli kanser	%25-30
• Adenokanser (Bronkoalveoler kanser dahil).....	%30-35
• Büyük hücreli kanser.....	%10-15
Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK).....	%20-25
Kombine tipler.....	%5-10
Mikst skuamöz hücreli adenokanser	
Mikst skuamöz hücreli ve KHAK	

Akciğer kanserlerinin histolojik sınıflaması Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2004 yılında yeniden düzenlenmiştir. Aşağıda (Tablo 2.3.) malign tümörlerin sınıflaması verilmiştir (42).

Tablo 2.3. Akciğer kanserlerinin 2004 WHO/IASCL patolojik sınıflaması	
Skuamöz hücreli karsinoma (SHK) Varyantlar; <ul style="list-style-type: none"> • Papiller • Şeffaf hücreli • Küçük hücreli • Bazaloid 	Büyük hücreli karsinom Varyantlar; <ul style="list-style-type: none"> • Büyük hücreli nöroendokrin karsinom • Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom • Basaloid karsinom • Lenfoepitelyoma benzeri karsinom • Şeffaf hücreli karsinoma • Rabdoid fenotip içeren büyük hücreli karsinom
Küçük hücreli karsinoma : Varyant <ul style="list-style-type: none"> • Kombine küçük hücreli karsinom 	Adenoskuamöz karsinom

Tablo 2.3. (Devam) Akciğer kanserlerinin 2004 WHO/IASCL patolojik sınıflaması

Adenokarsinoma <ul style="list-style-type: none">• Asiner• Papiller• Bronkoalveolar karsinoma (BAC)<ul style="list-style-type: none">– Non-müsinöz (<i>Clara</i> hücresi tip II pnömosit tipi)– Müsinöz (goblet hücre tipi)– Mikst müsinöz ve non- müsinöz (<i>Clara hücresi. tip II pnömosit ve goblet hücre tipi</i>) veya belirsiz• Müsin yapan solid adenokarsinom• Mikst<ul style="list-style-type: none">Varyantlar:<ul style="list-style-type: none">– İyi diferansiye fötal Adenokarsinom– Müsinöz ("kolloid")– Müsinöz kist adenokarsinom– <i>Signet ring</i>– Şeffaf hücreli	Pleomorlik, sarkomatoid veya sarkomatöz elementler içeren karsinom <ul style="list-style-type: none">• İg veya dev hücreler içeren karsinomlar• Pleomorfik karsinoma• İğ hücreli karsinom• Dev hücreli karsinom• Karsinosarkom• Blasiom (pulmoner blasiom)• Diğer
	Karsinoid tümör <ul style="list-style-type: none">• Tipik karsinoid• Atipik karsinoid
	Tükürük bezi karsinomlar <ul style="list-style-type: none">• Mukoepidermoid karsinom• Adenokistik karsinom• <i>Diğerleri</i>
	Sınıflandırılmayan karsinomlar

2.3. Akciğer kanserinde evreleme:

American Joint Committee on Cancer (AJCC) ve Union Internationale Contre le Cancer tarafından uluslararası akciğer kanseri evreleme sistemi (TNM) yeniden revize edilmiş ve 2010 yılında kabul edilmiştir (43).

Primer tümör (T)

TX: Primer tümör yok olarak değerlendirilir. Bronkoskopik biyopsi veya görüntüleme yöntemleri ile görüntülenemeyen, balgam veya bronşiyal yıkama ile tümör varlığı kanıtlanmış.

T0: Primer tümöre ait bir bulgu yoktur.

T1: Tümör ≤ 3cm, lobar bronştan daha proksimale bronkoskopik bir kanıt olmaksızın viseral plevra veya akciğer tarafından çevrili, ana bronş

tutulmamıştır. (Ana bronş duvarına sınırlı invazyonu olan herhangi bir boyutta yüzeysel tümör nadirdir bu da T1 olarak sınıflandırılır).

T1a: ≤ 2cm tümör çapı

T1b: >2cm, ≤3cm tümör çapı

T2: Tümör çapı >3cm, ≤7cm yada aşağıdaki özellikler olması:

Karinaya tümörün uzaklığı ≥2cm ana bronş tutulumu, visseral pleura invazyonu, Hiler bölgeye ulaşan ancak tüm akciğeri kapsamayan obstruktif pnömoni veya atelektazi.

T2a: Tümör çapı >3cm ancak ≤5cm

T2b: Tümör çapı >5cm ancak ≤7cm

T3: Tümör boyutu >7cm yada aşağıdakilerden biri direkt invaze ise :

Göğüs duvarı (Süperior sulkus tümörlerini içeren), diafram, parietal perikard, mediastinel pleura, frenik sinir; yada tümör karinayı tutmaksızın ana bronşta karinaya <2cm; yada tüm akciğer ile ilişkili obstruktif pnömoni veya atelektazi varlığı; yada aynı lobta ayrı tümör nodülleri

T4: Aşağıdakilerden birini invaze eden herhangi bir boyutta tümör:

Mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, özefagus, rekkürren larengeal sinir, vertebra cismi, karina; veya aynı taraf farklı lobta satellit tümör nodülü

Rejyonel lenf nodları (N)

NX: Rejyonel lenf nodu tutulumu değerlendirilmemiş.

NO: Rejyonel lenf nodu metastazı yok.

NI: Aynı taraf peribronşiyal ve/veya aynı taraf hiler lenf nodları ve direk invazyonla tutulan intrapulmoner nodlar

N2: Aynı taraf mediastinel ve /veya subkarinal lenf nodları

N3: Karşı taraf mediastinel lenf nodu metastazı, karşı taraf hiler, aynı taraf veya karşı taraf skalen veya supraklavikular lenf nodu veya nodları

Uzak metastaz (M)

MX: Uzak metastaz varlığı değerlendirilmemiş.

M0: Uzak metastaz yok.

MI: Uzak metastaz var.

M1a: Karşı taraf lobda ayrı tümör nodülleri; yada plevral nodül yada malign plevral efüzyon

M1b: Uzak metastaz varlığı

Tablo 2.4. AJCC (American Joint Committee on Cancer) 7. Edition (TNM evreleme)

T/M	Subgroup	N0	N1	N2	N3
T1	T1a	Ia	IIa	IIIa	IIIb
	T1b	Ia	IIa	IIIa	IIIb
T2	T2a	Ib	IIa	IIIa	IIIb
	T2b	IIa	IIb	IIIa	IIIb
T3	T3 ^{>7}	IIb	IIIa	IIIa	IIIb
	T3 _{Inv}	IIb	IIIa	IIIa	IIIb
	T3 _{Satell}	IIb	IIIa	IIIa	IIIb
T4	T4 _{Inv}	IIIa	IIIa	IIIb	IIIb
	T4 _{Ipsi Nod}	IIIa	IIIa	IIIb	IIIb
M1	M1a _{Contra Nod}	IV	IV	IV	IV
	M1a _{PI Disem}	IV	IV	IV	IV
	M1b	IV	IV	IV	IV

Tablo 2.5. Bölgesel lenf bezi sınıflaması (44).

<p>N1 Lenf Bezleri (Mediastinal plevranın distalinde kalıp visseral plevra ile çevrili lenf bezleridir).</p> <p>10. Hiler: Mediastinal plevranın distalinde lob bronşları ayrılmadan önceki alanda yer alan. Sağda intermediyer bronşa kadar uzanan proksimal lobar lenf bezleridir. Radyografik olarak hiler bölgedeki dansite artışı hiler ve interlober lenf bezlerinin büyümesi ile oluşabilir.</p> <p>11. İnterlober: Lobar bronşlar arasında kalan lenf bezleridir.</p> <p>12. Lobar: Lobar bronşların distalindeki lenf bezleridir.</p> <p>13. Segmental: Segment bronşuna komşu lenf bezleridir.</p> <p>14. Subsegmental: Subsegment bronşu çevresindeki lenf bezleridir.</p>

Tablon 2.6. Küçük hücreli akciğer kanserinde evreleme sistemi (45).

SINIRLI
Bir hemitoraksta sınırlı tümör
Aynı taraf lenf bezlerinde tutulum olması
Aynı veya karşı taraf supraklaviküler lenf bezlerinde tutulum olması
Aynı veya karşı taraf mediastinal lenf bezlerinde metastaz olması
YAYGIN
Karşı akciğerde metastatik lezyonlar
Uzak metastaz
Malign plevral efüzyon olması

2.4. Akciğer kanserinde mortalite:

Akciğer kanseri, gelişmiş ülkelerdeki kanser ilişkili ölümlerin hem kadınlarda hem de erkeklerde son yıllardaki en önemli ölüm nedenidir. Tüm dünyada kanser olgularının %12.8 'inden ve kanser ölümlerinin %17.8 'inden akciğer kanseri sorumludur (46). Akciğer kanserinin büyük çoğunluğunu oluşturan (%85) metastatik olmayan küçük hücreli dışı akciğer kanseri sağkalım oranları hala düşük olmaya devam etmektedir. 5 yıllık evre I - II hastalarda sağkalım % 50 civarında iken evre III hastalarda % 20 'ye inmektedir. Bu sağkalımdaki düşük oran, lokorejyonel ve uzak progresyonun yüksek oranda olmasına bağlıdır.

Son yıllarda yeni tanı alan akciğer kanserli sayısı ve akciğer kanserinden ölüm oranları azalmıştır. Bunun nedeni sigara içiciliğindeki azalmadır.

Tablo 2.7. İlk on sıradaki kanser hastalarının hesaplanan olgu ve ölüm oranları (47).

Hesaplanan Yeni Olgular			
Erkek		Kadın	
Tip	%	Tip	%
Prostat	33	Meme	32
Akciğer ve bronş	13	Akciğer ve bronş	12
Kolon ve rektum	10	Kolon ve rektum	11
Üriner sistem	7	Uterus	6
Deri melanomu	5	Non Hodgkin Lenfoma	4
Non Hodgkin Lenfoma	3	Deri melanomu	4
Böbrek ve renal pelvis	3	Over	3
Lösemi	3	Tiroid	3
Farinks ve oral kavite	3	Üriner sistem	3
Pankreas	2	Pankreas	2

Hesaplanan Ölümler			
Erkek		Kadın	
Tip	%	Tip	%
Akciğer ve bronş	31	Akciğer ve bronş	27
Prostat	10	Meme	15
Kolon ve rektum	10	Kolon ve rektum	10
Pankreas	5	Over	6
Lösemi	4	Pankreas	6
Özofagus	4	Lösemi	4
Karaciğer	3	Non Hodgkin Lenfoma	3
Non Hodgkin Lenfoma	3	Uterus	3
Üriner sistem	3	Malign melanom	2
Böbrek	3	Beyin	2

2.5. Akciğer kanserinde tedavi:

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ve American Society of Clinical Oncology (ASCO) tedavi rehberlerinin konsensüslerine göre, tedavinin genel prensipleri, göğüs hastalıkları uzmanı, radyolog, göğüs cerrahisi uzmanı, patoloğ, radyasyon onkoloğ ve medical onkoloğun katılımının sağlandığı multidisipliner bir yaklaşımla hastalar ele alınmalıdır. Hastaların doku tanısı, klinik evresi, genel medikal durum değerlendirmesi, performans status, kilo kaybı, komorbiditesi göz önünde bulundurularak tedavi seçenekleri değerlendirilir. Hastalığın tedavisini belirleyen dominant durum evresidir.

Küçük hücreli-dışı akciğer kanserinin (KHDAK) radikal tedavisi cerrahidir. Performansı iyi, kilo kaybı ve komorbiditesi minimal evre I, evre II ve seçilmiş evre IIIA KHDAK hastalarında ilk tedavi seçeneği cerrahidir. Fakat lokalize hastalık olarak yakalanan T1N0 olgularda bile takip eden yıllar içerisinde metastaz veya nüksler ortaya çıkma ihtimali çok kuvvetlidir. Evre I hastalık olanların %20 'si ilk 5 yılda ölmekte evre II hastalık olanların ise ancak yarısından azı 5 yıl yaşayabilmektedir (48). En iyi şartlarda bile KHDAK olgularının %25-30 'u lokalize hastalık olarak gelmektedir (49).

Akciğer kanseri tedavisinde kullanılan kemoterapi ilaçları oldukça toksik olduğundan ve özellikle yaşam süresi üzerine olan olumlu etkisi de sınırlı olduğundan kemoterapi uygulama kararında hem hasta, hem de hekim açısından bazı sıkıntılar oluşturmaktadır (50). Bu agresiv tedaviler hastanın performans durumu kötü ise, solunum fonksiyonu yetersiz ise veya ciddi komorbid durumu varsa ve kilo kaybı ciddi ise başlanamayabilir.

1996 ASCO (American Society of Oncology) kriterlerine göre kanser tedavilerinin değerlendirilmesinde, kanser cevabı; tam cevap, kısmi cevap, cevap süresi, hastalığın progresyonu için geçen süre olarak tanımlanırken, hasta cevabı; yaşam süresi ve yaşam kalitesi ile değerlendirilmektedir (51,52).

Occult (TxN0M0) KHDAK 'de tedavi: Gizli akciğer kanseri genellikle yakın takip edilir. Direkt grafi, bilgisayarlı tomografi yada bronkoskopi ile kontrol edilir. Zaman içinde akciğer kanseri tanısı konursa evresine göre tedaviye başlanır.

Evre 0 (TisN0M0; In situ karsinom) KHDAK 'de tedavi: In situ karsinom sıklıkla invaziv kansere ilerler (53). Hastalara potansiyel ve gözetim altında tutmak için bronkoskopi yapılabilir. Uygun in situ lezyonlar rezeksiyon ile tedavi edilmelidir. Ancak çoğunlukla lezyon merkezidir ve lobektomi gerektirir. Santral lezyonu olan hastalar küratif endobronşiyal tedavi için adaydırlar. Fotodinamik tedavi, elektrokoter, kriyoterapi ve Nd- YAG lazer fonksiyon koruyucu tedavi olarak önerilebilir (54,55). Ancak erken KHDAK 'de bu tedavilerin etkinliği kesin kontrollü randomize çalışmalarla kanıtlanması gerekmektedir.

Evre IA (T1N0), Evre IB (T2aN0) KHDAK 'de tedavi: İlk seçenek cerrahidir (lobektomi veya pnömonektomi). Pulmoner fonksiyonu yetersiz hastalar segmental veya wedge rezeksiyon için adaydırlar. Tam rezeksiyon yapılmış ise (cerrahi sınır negatif) post-op başka bir tedavi önerilmez. Cerrahi sınır pozitifliği durumunda reoperasyon mümkün değilse radyoterapi önerilir. Medikal inoperabl hastalarda radikal RT tedavi seçeneğidir (54).

Evre II (T1N1,T2N1,T3N0) KHDAK 'de tedavi: İlk seçenek cerrahidir (lobektomi veya pnömonektomi). Lenf nodu disseksiyonunun rutin olarak yapılması önerilmektedir. Medikal inoperabl olgularda definitif RT önerilmektedir. Eğer küratif amaçlı radyoterapi tamamlanabilirse, mükemmel performans statusu olan hastalar arasında 3 yıllık sağkalım oranı % 20 beklenebilir.

T2N1 olgularda 5 yıllık sağkalım oranı % 57

T1N1 olgularda 5 yıllık sağkalım oranı % 42

T3N0 olgularda 5 yıllık sağkalım oranı % 34 olarak rapor edilmiştir.

Bu verilere dayanarak, evre II rezeke akciğer kanserli hastalarda adjuvan sisplatin bazlı KT rejimlerinden faydalanılabilir (56).

Evre IIIA KHDAK 'de tedavi: Evre III N2 hastalarda neoadjuvan KT 'nin yararları: ·Cerrahiye kolaylaştırabilecek tümör boyutu sağlar.

- Mikrometastazların erken eradikasyonunu sağlar.
- Daha iyi tolere edilebilir.

Yapılan çalışmalarda evre IIIA hastalarda tam rezeksiyon sonrası uygulanacak platin temelli kombine adjuvan kemoterapi başlanması yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir (57). NCI (National Canada Cancer Group)'ın yaptığı çalışmada PORT (post operatif radyoterapi) seçilmiş hastalarda lokal rekürrens riskini azaltır (58).

Opere Edilemeyen Evre IIIA-N2 KHDAK tedavi: Eş zamanlı veya ardışık kemoradyoterapi veya yalnız başına RT uygulanabilir. Ancak kombine kemoradyoterapi toksik etkilerde artış olmasına rağmen sağkalımda en iyi artışı sağlar (59).

Süperior sulkus KHDAK tümörleri (Pankoast tümörü) için tedavi (T3N0M0 veya T3N1M0): Genellikle akciğer apeksinden kaynaklanır ve torasik girişteki dokulardaki yakınlıkları nedeniyle tedavi zorlaşır. Bu lokalizasyonda, tümörler parietal plevrayı içerebilir, göğüs duvarı, brakial pleksus, subklavian venler, satellit ganglionlar ve komşu vertebral korpus yer alır. Ancak Pankoast tümörleri küratif tedavi edilebilir. Özellikle T3N0 hastalık, advers prognostik faktörleri içeren mediastinal metastatik hastalık (N2 hastalık), vertebra veya subklavian damarlar içeren (T4 hastalık), ve sınırlı rezeksiyon (R1 veya R2) yapılabilir hastalarda tedavi zordur. Bu durumlarda preoperatif RT önerilmektedir. İndüksiyon RT ve enblok rezeksiyon potansiyel küratif özellik gösterir (60). Yalnız RT, seçilmiş vakalarda yalnız cerrahi, eş zamanlı kemoradyoterapi ve cerrahi diğer tedavi seçenekleridir.

Göğüs duvarı KHDAK tümörleri (T3, N0 veya N1, M0) için tedavi: Göğüs duvarına invaze büyük bulky tümörü olan seçilmiş hastalarda komplet rezeksiyon yapılabilir (61). Cerrahi+RT , yalnız RT veya kombine kemoradyoterapi ve/veya cerrahi diğer tedavi seçenekleridir.

Evre IIIB KHDAK 'de tedavi: Bu hastalarda tedavi seçeneği kemoradyoterapi veya yalnız radyoterapidir. Malign plevral efüzyon gelişmişse seçilecek tedavi kemoterapidir. Malign plevral efüzyonun olmadığı evre IIIB olgulara sıklıkla ardışık kemoradyoterapi uygulanır. Bazı seçilmiş T4N0 olgulara (satellit nodül, karina tutulumu gibi) cerrahi rezeksiyon uygulanabilir. Evre IIIB hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranı % 3-7 olarak bildirilmektedir (62).

Evre IV KHDAK 'de tedavi: Standart tedavi KT 'dir. Bazı durumlarda palyatif RT uygulanır. Kemoterapi, destek tedavisiyle kıyaslandığında KHDAK olgularında sınırlı bir sağkalım avantajı getirmektedir (63).

Hastanın performans durumu: Akciğer kanserli hastaların performans durumlarını ölçmek için Karnofsky veya Eastern Cooperative Group (ECOG) performans skalaları kullanılır (64,65). Hastaların performans durumları tedaviyi tolere edebilirlikleri ve prognozla yakından ilişkilidir.

Tablo 2.8. ECOG - KARNOFSKY Performans Status

ECOG		KARNOFSKY
0	Yakınması yok. Normal aktivitesini sürdürüyor.	% 90-100
1	Tümör bulguları var ancak normal yaşantısını sürdürebiliyor.	% 70-80
2	Tümör bulguları rahatsız edici düzeyde ancak günün yarısından azını yatakta geçiriyor.	% 50-60
3	Ciddi derecede rahatsızlığı olup günün yarısından fazlasını yatakta geçiriyor.	% 30-40
4	İleri derecede rahatsızlığı olup günün tamamını yatakta geçiriyor.	% 10-20

2.6. Akciğer kanserinde kemoterapi:

İdeal bir kemoterapi protokolü yaşam süresini uzatmalı, pahalı olmamalı ve yaşam kalitesini bozmamalıdır. Kemoterapi etkinliğini göstermede klasik olarak iki parametreye bakılmaktadır: yanıt oranı ve sağkalım zamanı. Tümörün kemoterapiye verdiği cevap tümör çapındaki değişiklikler ile standardize edilmiş ve buna "yanıt oranı" adı verilmiştir. Yanıt ya tam ya da kısmi olabilir. KHDAK'de ne yazık ki yanıt çoğunlukla kısmidir. Bir sitostatik ajana verilen yanıt oranı

bildirildiğinde eğer standart bir protokol ile kıyaslanmadıysa bu orana şüpheyle bakmak gerekir. Çünkü hastaların performansı, hastalığın yaygınlığı ve semptomlar(kilo kaybı) gibi pek çok faktör yanıt oranını etkileyebilmektedir. Bu nedenle kemoterapinin aktivitesini değerlendirmede en önemli parametrenin sağkalım zamanı olduğu bildirilmektedir.Bu sürede 10 haftalık artış bile istatistiki, biyolojik ve klinik anlamlılık yaratacaktır (66).

Akciğer kanseri olan hastalar ilk kez kemoterapi almışlarsa bu durumda ilk aşama kemoterapiden (first-line chemotherapy) bahsedilmektedir. İlk aşama kemoterapi sonrasında tümörde istenen düzeyde gerileme elde edilememişse ikinci aşama kemoterapiye (second-line chemotherapy) geçilir.

Akciğer kanserinde kemoterapi;

- 1- Erken evrede operasyon sonrası nüks riskini azaltmak için (adjuvan),
- 2- Lokal ileri evrede operabiliteyi arttırmak için operasyon öncesi (neoadjuvan) veya radyoterapi ile eş zamanlı,
- 3- İleri evrede palyatif amaçlı uygulanabilir.

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserlerinde Kemoterapi Uygulama İlkeleri (67-73):

1- Adjuvan kemoterapi: Hastalığın nüks riskini azaltmak amacıyla uygulanır (örneğin definitif tedavi olan cerrahi sonrası). Amaç mikrometastazları yok etmektir. Mikro-metastaz < 2 mm ancak damarlanmalarını tamamlamış tümör konglomeratlarıdır.

- Büyüme ve metastaz potansiyelleri vardır.
- Görüntülenmeleri mümkün değildir. (CT, MR, PET yeterli değil)
- T2N1M0 operasyon ya da “de facto” M1
- Cerrahi sonrası ilk 2 yılda nüksler mikrometastazlara bağlıdır.
- Mikro-metastazların kemoterapi yanıtları makro-metastazlarla aynıdır (%20-40).

- Amaç mikro-metastazları yok ederek sistemik kontrolü arttırmaktır.
- Tek tümör hücresi ya da sirküle eden tümör hücresi mikro-metastaz değildir.

Evre II ve IIIA 'da adjuvan kemoterapinin nüks azaltıcı etkisi ve sağkalım yararı gösterilmiştir. Evre IB (T2N0) hastalıkta adjuvan kemoterapinin sağkalım yararı gösterilememiştir. Tedavi programı olarak platin içeren rejimler postoperatif 3-4 kez önerilir. Radyoterapi planlanan hastalarda kemoterapi bitiminden sonra radyoterapi önerilir. Yaşlı hastalarda da adjuvan tedavinin yararı gösterilmiştir. Yinede “yaşlı” ve “pnömonektomili” hastalara adjuvan tedavi önerilirken dikkatli olunmalıdır.

2- Neoadjuvan tedavi: Amaç özellikle lokal ileri hastalıkta hastanın operabilite şansını arttırmaktır. Lokal ileri hastalığın tanımı şu şekilde yapılabilir.

- Evre IIIA ve IIIB hastaları kapsar (T3N1; T4 ve herhangi N; herhangi T ve N2 veya N3)
 - Klinik olarak heterojen seyir gösteren bir gruptur.
 - Uzak metastaz yokluğunda malign plevral efüzyon (IIIB) bu gruba girse de evre IV gibi davranış sergiler
 - N2(+) veya N3(+) hastalar en büyük grubu oluştururlar.
 - Nodal hastalığın yaygınlığı ve hacmi en önemli prognostik faktörlerden biridir.
 - Mikroskopik N2 varsa %25-40 beş yıl sağkalım.
 - Makroskopik N2 varsa <%10 beş yıl sağkalım elde edilebilmektedir.

3- Palyatif kemoterapi: İleri evre hastalıkta şifa sansı olmamasına rağmen tümöre bağlı semtomları azaltarak hastanın yaşam süresini ve yaşam konforunu arttırmayı hedefleyen tedavilerdir. Palyatif kemoterapide genellikle platin kombinasyonları uygulanmaktadır. Birinci seri kemoterapi altında progrese olan hastalarda ikinci seri tedavilerin de yararı gösterilmiştir.

Küçük hücreli akciğer Kanserlerinde tedavi : Toraksa sınırlı hastalıkta temel tedavi eşzamanlı kemoradyoterapidir. Kemoterapide genellikle platin-etoposid kombinasyonu uygulanmaktadır. Yaygın evre hastalıkta tedavi sadece palyatif kemoterapi ve radyoterapi yapılır.

Akciğer kanserlerinde biyolojik ve hedefli tedavi yaklaşımları: Tümör hücrelerinin genetik ve moleküler özelliklerinin son yıllarda giderek daha fazla aydınlatılması hastalığın tedavisinde yeni kuşak ajanları gündeme getirmektedir. Hedefli tedaviler denilen bu tedavi yaklaşımında tümör hücresinde eksprese edilen EGRF “epidermal büyüme faktörü reseptörü”, VEGF “vasküler endotelyal büyüme faktörü”, gibi moleküller hedeflenmekte ve kullanılan “reseptör tirozin kinaz inhibitörleri” (gefitinib, erlotinib) veya monoklonal antikolarla (bevacizumab) bu hedefler vurulmaya çalışılmaktadır.

2.7. Akciğer kanseri kemoterapisinde kullanılan ilaçlar:

Aşağıdaki tabloda gösterilmişlerdir.

Tablo 2.9. Akciğer kanseri kemoterapisinde kullanılan ilaçların yanıt oranları (74)

Döneme özgü ilaçlar		Döneme özgü olmayan ilaçlar		Hedefe yönelik ilaçlar	
Metotreksat	%10	Siklofosfamid	%18	Gefitinib	%10-28
Pemetreksat		İfosfamid	%26	Erlotinib	%9
Gemsitabin	%21	Altretamin		Bevasizumab	
Vincristin		Lamustin		Setuksimab	
Vindesin	%17	Sisplatin	%20	Trastuzumab	
Vinorelbine	%20	Karboplatin			
Paklitaksel	%10	Oksaliplatin			
Dosetaksel	%26	Doksorubisin	%13		
İrinotekan	%27	Mitomisin	%20		
Topotekan	%13	Etopozide	%11		

Bugün için KHDAK kemoterapisinde ideal yöntemin platin bazlı bileşiklerin (sisplatin,karboplatin) diğer ilaçlarla (etoposid, gemsitabin, navelbin, taksanlar, topoizomeraz I inhibitörleri) ikili kombinasyonları olduğu belirtilmektedir (3). Kemoterapide otuzdan fazla ilaç üzerinde çalışılmış olsa da sisplatin 'den daha üstün bir sitostatik ajan bulunamamıştır (75). 4920 olguyu kapsayan randomize kontrollü çalışmaların meta-analizinde sisplatin içeren ikili kemoterapi rejimlerinin KHDAK 'de 1 yıllık sağkalımı arttırdığı ancak karboplatinli rejimlerin artırmadığı saptanmıştır (63).

Akciğer kanserinde en etkili tek ajan halen sisplatindir. 1990 'lardan itibaren vinorelbin, paklitaksel, gempitabin, dosetaksel ve irinotekan gibi yeni ajanlar KHDAK tedavisinde tek ajan olarak veya platinlerle kombine tedavide kullanılmışlardır (76,77). Bu ajanlar tek başlarına orta derecede (% 20-50) cevap gösterirken, platinlerle kombinasyonda daha iyi cevap ve 5-yıllık sağkalım oranları sağlamaktadırlar.

Sitostatik ilacı tek rejim olarak kullanan protokollerin ne performansı iyileştirdiği ne de sağkalımı uzatmadığı anlaşıldığından araştırmacılar kombinasyon kemoterapisine yönelmişlerdir. Kombinasyon kemoterapisinde en çok öne çıkan ilaç sisplatin 'dir. KHDAK 'de tek ajan olarak değerlendirildiğinde en yüksek cevap oranının sisplatine olduğu bildirilmiştir. Sisplatin içeren kemoterapi protokollerinin ileri evre KHDAK 'de destek tedavisine göre sağkalımı 1.5-2 ay artırdığı, 1 yıllık sağkalım oranını %10 artırdığı ve ölüm riskini %27 azalttığı gösterilmiştir (78).

11.160 hastayı kapsayan bir meta-analiz çalışması KHDAK'de tek ajana ikinci ajanın kombine edilmesiyle kemoterapiye verilen yanıt oranının arttığını, sağkalımın uzadığını ancak toksisitenin de arttığını göstermiştir. Üçüncü ilacın eklenmesi yanıt oranlarını arttırmakta ancak sağkalımı değiştirmemektedir. Çünkü üçüncü ilaç eklenmesi beraberinde toksisiteyi de arttırmaktadır (79). Yeni ajanların (dosetaksel, paklitaksel, gempitabin) olduğu tedavi rejimlerinde hematolojik komplikasyonların eski ajanlara göre (etoposid, ifosfamid, mitomisin) daha sık olduğu saptanmıştır (80).

Akciğer kanseri kemoterapisinde üçüncü kuşak ajanların (gempitabin, vinorelbin, taksanlar, irinotekan, pemetrekset) platinli kombinasyonlarının 2.kuşak ajanlara göre ölüm riskini % 6 azalttıkları öne sürülmektedir (79).

Yapılan çalışmalarda kemoterapi alan KHDAK olgularının sağkalım süresi 20.4-36.5 hafta arasında değişirken semptomatik tedavi alanlarda bu süre 8.5-21.4 hafta gibidir (81). Bu çalışmalar lokal ileri evre ve dissemine hastalık

olanlarda kemoterapi uygulamasının doğruluğunu göstermektedir. Ancak bir meta-analiz KHDAK olgularında kemoterapinin sağkalıma sadece 2 aylık (6 aydan 8 aya) bir katkı sağladığını göstermiştir (82,83). Bu oldukça ılımlı bir etki olsada kemoterapi prosedürü cevap veren olgularda anlamlı bir semptom kontrolü sağlamakta ve kemoterapiye cevap vermeyen evre III olgularda uzak metastaz gelişimi anlamlı olarak daha fazla bulunmaktadır (82,83).

Goldie-Coldman hipotezine göre tümör büyüdükçe, tümörün içinde sitostatiklere dirençli hücrelerin oranı da artacaktır. Dolayısı ile kemoterapinin erken dönemde uygulanması daha sonra somatik mutasyona uğrayacak dirençli hücreleri doğmadan yok edebilir (84). Bu da evre IIIa olgularda neoadjuvan kemoterapinin önemini ortaya koymaktadır. Yapılan bir çalışmada N2 hastalıkta tek başına rezeksiyona göre neoadjuvan kemoterapi+rezeksiyonun daha üstün olduğu gösterilmiştir.(85). Literatür bilgileri evre IIIA olgularda neoadjuvan kemoterapinin kullanılabilirliğini desteklemekle birlikte adjuvan kemoterapinin rutin uygulamaya girmesi konusunda çekimser kalmaktadır. 6 yıldan fazla takip edilen T1N1 ve T2N0 olgularda adjuvan kemoterapinin anlamlı bir etkisinin olmadığı görülmüştür.

Evre III olguların sisplatinli kemoterapiye verdiği yanıt oranının evre IV olguların neredeyse 2 katı düzeyindedir. Bunun nedeni muhtemelen evre III olguların daha iyi performansa veya daha az bir tümör kitlesine sahip olmaları olabileceği gibi metastazların sitostatiklere primer tümöre göre daha dirençli olmaları da olabilir (84-86).

Histolojik olarak N1 olduğu gösterilen olguların çoğuna lokal nüks oranını azaltmak için radyoterapi yapılmaktadır. Ancak radyoterapi prosedürü sağkalımı artırmadığı için bu olgularda ve adjuvan kemoterapinin yapılması önerilmiştir. Yine evre IIIa olguların 2/3 'ünde postoperatif 3-5 yıl içinde uzak metastazlar ortaya çıktığı için bu olgulara adjuvan kemoterapi yapılması önerilmiştir. Ne yazık ki çalışmalar adjuvan kemoterapinin evre II ve IIIa olguların sağkalımını artırmadığını göstermiştir (83).

Birinci basamak tedavi başarısız olduğunda veya tedavi sonrası izlemde progresyon geliştiğinde ikinci basamak tedavi uygulanabilir. Ancak ikinci basamak KT düşük cevap oranı ve toksisite riski nedeniyle sadece performansı iyi olan seçilmiş hastalarda kullanılmalıdır(87). Eğer semptomlar dissemine metastatik hastalığa bağlıysa semptom kontrolü için ikinci basamak sitotoksik KT veya EGFR inhibitörlerinin palyasyon sağlayıcı etkileri ve seçilmiş hastalarda yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir (88-91). İkinci basamak tedavide etkinliği gösterilmiş iki kemoterapötik ilaç pemetrexed ve dosetakselidir (92).

2.8. Akciğer kanseri kemoterapisinde kullanılan ilaçların myelotoksik etkileri:

2.8.1. Sisplatin ve Miyelosüpresyon: Cisplatin ağır metal alkilleyicidir. DNA, RNA ve proteinlere kovalent bağlanır. Sisplatin aynı zamanda ribonükleotid redüktaz enzimini de inhibe etmektedir (93). Sisplatin (cis-diamin dikloro platinum) DNA 'ya bağlanarak kırılmalara, yeni bağlar oluşmasına veya DNA 'da rotasyona neden olarak replikasyon ve transkripsiyonu bloke eder (94). İlacın % 75-85 'i potteinlere bağlanırken ancak % 5-10 'u DNA 'ya, ayrıca hücre membranındaki fosfolipid ve fosfatidil serin gibi moleküllere bağlanmaktadır. Dolayısıyla sisplatin 'in apoptozis yapıcı etkisinde DNA ile bağlanmasından çok proteinlerle bağlanması daha önemli bir rol oynayabilir. Aynı zamanda ilaç mitokondriyal DNA 'ya da bağlanmaktadır (95).

Kümülatif renal toksiste en sık toksisitesidir. Mutlaka uygulanmadan önce renal fonksiyonların ölçülmesi ve yeterli hidrasyon sağlanmalıdır. Hipokalemiye yol açabilir. 200mg/m² kümülatif dozdan itibaren sensoryel periferik nöropati yapar. 400mg/m² kümülatif dozda bu yan etki doz kısıtlayıcı hale gelir. Ototoksositeye yol açabilir. Şiddetli bulantı, kusmaya yol açan kemoterapi ajanlarından. Sisplatin glutatyon ile kuvvetli bir tepkimeye girer ve ilacın detoksifikasyonunda görev alır (96).

Sisplatin lökopeni, anemi ve trombositopeni yapabilmektedir. Anemi yapıcı etkisinden ya eritropoez üzerine olan toksik etki ya da eritrosit membranına bağlanmış sisplatin 'in antiglobulin antikorla etkileşimi sonucu

oluşan hemoliz sorumlu olabilir (97). Diğer yandan demir metabolizmasını etkilediği için kemik iliğindeki eritropoetik kök hücrelerinin de sayısını azaltmaktadır. Sisplatin 'in hematopoetik kök hücreleri üzerindeki toksik etkisi doz bağımlı ve kümülatiftir. Sisplatin kullanımı KHDAK 'de 1 yıllık sağkalımı arttırmakla beraber anemi ve nötropeni oluşma riskini arttırmaktadır (98). Platin bazlı (sisplatin, karboplatin) kemoterapi rejimlerinde platin içermeyenlerle kıyaslandığında gerek anemi gerek nötropeni ve gerekse trombositopeni anlamlı derecede sık gözükmetedir (79).

Bazı çalışmalarda karboplatinin sisplatinden daha az toksik olduğu ifade edilse de (97) başka çalışmalarda sisplatinli kombinasyonlar ile karboplatinli kombinasyonların hematolojik toksisitesi açısından anlamlı farklılık bildirilmemiştir (98). Başka yayınlarda ise sisplatin'in myelosupressif etkisinin karboplatine göre daha az olduğu bilinmektedir. Karboplatin-paklitaksel kombinasyonu ile kıyaslandığında sisplatin-paklitaksel kombinasyonu daha nefrotoksik olmasına karşın nötropeni ve trombositopeniye daha az neden olmaktadır (99).

2.8.2. Karboplatin ve Miyelosüpresyon: Karboplatin ağır metal alkilleyicidir. DNA, RNA ve proteinlere kovalent bağlanır. Etki mekanizması sisplatine benzer ancak yan etki profili farklıdır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda sisplatin yerine seçilebilir. Doz kısıtlatıcı toksisitesi kemik iliği inhibisyonudur (100). Karboplatin-etoposid kombinasyonunun cisplatin-etoposid tedavisi ile aynı yanıt oranlarını sağladığı ve daha az toksisiteye neden olduğu bildiren yayınlara karşın (101), karboplatin, trombosit kök hücrelerine karşı sisplatin 'den daha toksiktir (96). Sisplatin ile kıyaslandığında karboplatinde anemi ve trombositopeni riski daha fazla bulunmuştur (63,79). Karboplatin 'in trombositler üzerine toksik etkisinin diğer kan hücrelerine göre daha fazla olduğu ve trombositopeni düzelme süresinin uzun olduğu (21-28 gün) bildirilmiştir (80). Trombositopeni kemoterapi siklusunun 14-28.günlerinde belirgindir.

2.8.3. Vinka Alkaloidleri ve Miyelosüpresyon: Vinka alkaloidleri (Vinblastine, Vinkristine, Vinorelbine, Vindesin) metafazda mikrotübüllerden oluşan mitoz içciklerinin oluşumunu önleyerek hücre bölünmesini metafazda durdururlar. Vinorelbin semi-sentetik bir vinka alkaloididir (102). DNA ye bağlı RNA polimerazı inhibe ederler.

Tablo 2.10. Vinorelbin-cisplatin kemoterapisinde Grade 3-4 hematolojik toksisite sıklıkları

Nötropeni	Febril nötropeni	Anemi	Trombositopeni	Toksisite kriteri	Kaynak
?	% 16	?	?	DSÖ	103
% 27.5	% 0	% 2.5	% 2.5	DSÖ	104
?	% 2.8	?	?	DSÖ	105

Vinorelbi 'in platinli kombinasyonunda grade 3-4 nötropeni, gemsitabin 'in platinli kombinasyonunda ise grade 3-4 trombositopeni daha sık gözlenmiştir (79).

2.8.4. Topoizomeraz İnhibitörleri ve Miyelosüpresyon: DNA hücre içinde sıkıca paketlenmiş olarak bulunur “supercoiled” DNA daki bilginin kullanılması için (transkripsiyon, replikasyonu mitoz) önce bu supercoil yapının açılması ardından da çift sarmal yapının açılması gerekir. Topoizomeraz enzimleri bu süreçten sorumlu enzimlerdir. Topoizomeraz I DNA 'nın relaksasyonunu sağlar, topoizomeraz II enzimi çift sarmal yapıyı açarak replikasyon çatalı oluşmasına yol açar. Etoposid, Antrasiklinlere benzer şekilde topoizomeraz II ve DNA ile üçlü bir kompleks oluştururlar ve DNA hasarına yol açar.Etoposid 'in nötropenik etkisi trombositopeniye göre daha ön plandadır. Etki geriye dönüşümlüdür ve kümülatif değildir (80).

İrinotekan: Topoizomeraz I enzimini bloke eder. Erken dönemde kolinerjik yapıda olan şiddetli diyareye yol açabilir.

Topotekan:Topoizomeraz I enzimini bloke eder.

Etoposid: Topoizomeraz II inhibitörüdür.

2.8.5. Taksanlar ve Miyelosüpresyon: Taksanlar (paklitaksel, dosetaksel) tümör hücrelerinde, tübülün polimerizasyonunu hızlandırarak mikrotübül sentezini arttırmaları. Oluşan ilave mikrotübüller diğer mikrotübüllere bağlanarak onları stabilize eder. Sonuçta tübülün-mikrotübül dengesi bozulur ve sitotoksik etki ortaya çıkar.

Paklitaksel, *Taxus brevifolia* adlı ağacın kabuklarından elde edilen anti-mitotik bir ajandır. Periferik nörotoksisite yapıcı etkisi doz sınırlayıcıdır. Hipersensitivite reaksiyonuna yol açabileceğinden steroid ile premedikasyon gerekir. Eldiven-çorap tarzı sensoryel polinöropatiye yol açar. Trombosit ve eritrositlerden çok nötrofiller üzerine toksik etkisi daha ön plandadır. Bu etki kümülatif değildir (106). Paklitaksel'in myelosupresif etkisi doz ile ilişkili bulunmamıştır (107). İnfüzyon süresi kısaldıkça paklitaksel'in nötropeni yapıcı etkisinin azaldığı gösterilmiştir (108). Sisplatin-paklitaksel kombinasyonu verilirken önce sisplatin arkasından paklitaksel verilmesinin (sitokrom P450 enzim sistemini etkileyerek) paklitaksel klirensini azaltarak daha fazla nötropeniye neden olduğu belirtilmektedir (109). Lökopeni görülme oranı, paklitaksel 'in sisplatin 'li kombinasyonu ile kıyaslandığında karboplatin 'li kombinasyonunda daha fazla görülmüştür (80).

Dosetaksel, 10-deasetil baccatin 'den elde edilen semisentetik bir taksandır. Mikrotübüllerin birleşmesini teşvik ederek tubulin depolimerizasyonunu inhibe eder (110). Sıvı retansiyonuna ve sonucunda periferik ödem dışında plevra sıvısı ve asit oluşumuna yol açabilir. Dosetaksel 'in ana toksisitesi nötropenidir. Dosetaksel 'in karboplatin ile olan kombinasyonlarında sisplatin ile kombinasyonuna göre daha sık nötropeni ve trombositopeni gözlenmiştir (80). Sisplatin-dosetaksel kemoterapisi alan 53 olgunun 23 'ünde nötropeni 15 'inde febril nötropeni gelişmiştir (110).

Dosetaksel, paklitaksel ve gemsitabin 'in hematolojik toksisiteleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (80).

2.8.6. Gemsitabin ve Miyelosüpresyon: Gemsitabin bir nükleotid analogu olup hücre siklusunun S fazına etkilidir (111). Gemsitabin yalancı metabolit olarak DNA yapısına girerek DNA sentezi ve tamirini bozar. Aynı zamanda ribonükleotid redüktaz ve timidin kinaz enzimlerini inhibe ederek etkisini gösterir.

Gemsitabin kemik iliği supresyonu, trombositopeni, hafif şiddetli bulantı ve kusma, kaşıntılı döküntü, ateş ve hemolitik üremik sendroma yol açabilir (100). Standart etoposid-sisplatin rejimi ile kıyaslandığında nötropeni ve trombositopeni sıklığının gemsitabin-sisplatin rejiminde daha sık görüldüğü bildirilmiştir (112). Kemoterapi ilaç dozunda indirimi gerektiren trombositopeni gözlenebilmesine karşın genellikle siklus periyodu içinde trombosit düzeylerinin normale döndüğü ve ciddi klinik soruna neden olmadığı bildirilmektedir (113). Gemsitabinin 21 günde bir 1. ve 8.günlerde yapılması ile 28 günde bir 1,8,15.günlerde yapılması arasında nötropeni açısından anlamlı fark yaratmadığı ancak trombositopeninin 28 günlük sikluslarda anlamlı derecede sık görüldüğü bildirilmiştir (115).

Vinorelbin 'in platinli kombinasyonunda grade 3-4 nötropeni, gemsitabin 'in platinli kombinasyonunda ise grade 3-4 trombositopeni daha sık gözlenmiştir (79).

Tablo 2.11. Gemsitabin-sisplatin kemoterapisinde Grade 3-4 hematolojik toksisite sıklıkları

Nötropeni	Febril nötropeni	Anemi	Trombositopeni	Toksisite kriteri	Kaynak
% 12.5	% 3.1	% 6.2	% 6.2	DSÖ	113
% 7.9	% 0	% 1.5	% 0	DSÖ	114
% 26.5	?	% 15	% 19	DSÖ	93

2.9. ECOG Hematolojik Toksikite Kriterleri:

Tablo 2.12. ECOG ve DSÖ Hematolojik Toksikite Kriterlerinin Karşılaştırılması

ECOG:

Toksosite	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Anemi	10-Normal	9.9 – 8	6.5 – 7.9	<6.5
Trombositopeni	75.000-Normal	74.900-50.000	49.900-25.000	<25.000
Lökopeni	3999-3000	2999-2000	1999-1000	<1000
Nötropeni	1999-1500	1499-1000	999-500	<500

DSÖ:

Toksosite	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Anemi	9.5-10.9	8 – 9.4	7.9 – 6.5	<6.5
Trombositopeni	99.000-75.000	74.000 – 50.000	49.000-25.000	<25.000
Lökopeni	3900-3000	2900-2000	1900-1000	<1000
Nötropeni	1900-1500	1400-1000	900-500	<500

Anemi Tanımı: Kan sayım raporlarında eritrosit sayısı, hemoglobin ve hematokrit düzeylerinde hastaların yaşı ve cinsiyetine göre belirlenmiş normal sınırların altındaki değerler anemi olarak adlandırılmaktadır. Bunların arasında en doğru sonucu hemoglobin düzeyi verdiği için tanı için de genellikle hemoglobin düzeyi esas alınır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), anemi tanımlamasında hemoglobinin alt sınırını erişkinlerde erkekler için 13 g/dL, kadınlar için 12 g/dL olarak belirlemiştir.

Kanserli hastalarda anemi mekanizmaları; kronik hastalık anemisi, kemik iliği (KI) invazyonu, kan kaybı, tedaviye bağlı kemik iliği baskılanması, hipersplenizm, otoimmün hemolitik anemi, megaloblastik anemi, nutrisyonel eksikliğe bağlı anemi, mikroanjiopatik hemolitik anemidir (116,117).

Lökopeni Tanımı: Lökopeni, lökosit düzeyinin $4000/\text{mm}^3$ 'ün altına inmesi olup CTC (Common Toxicity Criteria) ölçütlerine göre 4 ağırlık derecesinde sınıflandırılmıştır.

- Derece 1..... $3000-4000/\text{mm}^3$,
- Derece 2..... $2000-2999/\text{mm}^3$,
- Derece 3 $1000-1999/\text{mm}^3$,
- Derece 4..... $<1000/\text{mm}^3$

Nötropeni Tanımı: Nötrofil lökositlerin kandaki yarılanma ömrü 4-10 saat, dokulardaki yarılanma ömrü ise 1-2 gündür (118). G-CSF nötrofil lökositlerin büyüme, proliferasyon, farklılaşma ve yaşam sürelerinin uzamasında rol oynayan en önemli sitokindir (118).

ECOG CTC 'ye göre Nötropeni ağırlık derecesi 4 düzeyde sınıflandırılmıştır.

- Derece 1 $1500-1999/\text{mm}^3$,
- Derece 2..... $1000-1499/\text{mm}^3$,
- Derece 3..... $500-999/\text{mm}^3$,
- Derece 4..... $<500/\text{mm}^3$

Lenfopeni Tanımı: Laboratuarda kullanılan kite göre lenfosit düzeyinin alt sınırı değişmektedir. ECOG CTC 'ye göre lenfopeni dereceleri aşağıda kategorize edilmiştir.

- Derece 1..... $>1000/\text{mm}^3$
- Derece 2..... $500-999/\text{mm}^3$
- Derece 3..... $<500/\text{mm}^3$

Trombositopeni Tanımı: Periferik kanda trombosit sayısının mikrolitrede 150.000 den daha düşük olmasıdır. Otomatik sayaçlar ile yapılan değerlendirmede laboratuvar şartlarından kaynaklanan nedenlerden dolayı trombositler kümeleşebilirler ve bu nedenle yanıltıcı bir trombositopeni (Psödötrombositopeni) tanısı konulabilir. Bu nedenle trombositopeniyi

doğrulamak için hastaların periferik kan yaymaları incelenmelidir (119). Dolaşımda trombositlerin ömrü ortalama 8-10 gündür.

Kanser hastalarında trombositopeninin en sık sebebi üretim azlığıdır. Dalak sekestresyonu da trombositopeniye yol açabilir ve bu durum hemen her zaman anemi ile birlikte. Artmış trombosit yıkımına bağlı trombositopeni nedenleri arasında ise Dissemine İntravasküler Koagülopati (DİK), İdiyopatik Trombositopenik Purpura (İTP) ve kemoterapi ilişkili Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP), Hemolitik Üremik Sendrom (HÜS) sayılabilir (116,117).

2.10. Febril Nötropeni Tanımı:

Ateş; ağızdan tek bir vücut sıcaklığı ölçümünün $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ (101°F) olması veya 1 saatlik bir dönem boyunca sürekli şekilde $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ (100.4°F) düzeyinde seyreden bir vücut sıcaklığı olarak tanımlanmaktadır. Koltuk altından vücut sıcaklığı ölçümleri önerilmemektedir, çünkü bu ölçümler öz vücut sıcaklığını doğru yansıtmayabilir. Diğer yandan kolonize olan bağırsak organizmalarının çevre mukozaya ve yumuşak dokulara girişinin engellenmesi için nötropeni sırasında rektal vücut ısı ölçümlerinden (ve rektal muayenelerden) kaçınılmalıdır.

Nötropeni ; nötropeni genel olarak periferik kanda mutlak nötrofil sayısının azalması olarak tanımlanmaktadır(120). Dünya Sağlık Örgütü'ne göre mutlak nötrofil sayısının $2.000/\text{mm}^3$ 'ün altında olmasıdır (121,122). Başka bir tanıma göre mutlak nötrofil sayısı <500 hücre/ mm^3 veya takip eden 48 saat içinde <500 hücre/ mm^3 'e düşmesi ihtimali olmasıdır (123).

“Derin nötropeni” terimi bazen, mutlak nötrofil sayısı'nın <100 hücre/ mm^3 olduğu nötropeniye tarif etmek için kullanılmaktadır.

Febril nötropeni; nötropeniye ateşin eşlik etmesi durumudur. Kemoterapiye bağlı olarak mutlak nötrofil sayısı $500/\text{mm}^3$ 'ün altında olan veya 500 ila $1000/\text{mm}^3$ arasında olup da 24-48 saat içerisinde 500 'ün altına düşmesi

beklenen kanser hastalarında kan ürünleri veya sitotoksik tedavi gibi bir dış nedenin yokluğunda tek bir oral vücut ısısının 38.3°C (aksiller 37.8°C)'nin üzerinde olması veya bir saatten uzun süren 38°C (aksiler 37.5°C) ve üzerinde olması şeklinde tanımlanmaktadır (124).

Amerika Birleşik Devletleri'nde her 1000 kanser hastasından 7.83 'ünün nötropeni nedeniyle hastaneye yatırıldığı bildirilmiştir. Bu olguların %6.8 'i hayatını kaybederken bir hasta için ortalama tedavi maliyeti 13.372 \$ olarak hesaplanmıştır. Erken ve doğru tanı febril nötropeni tedavisinde kritik öneme sahiptir. Uygun tedavi alan febril nötropenik hastalarda bile mortalite oranının %5 'e çıkabildiği bildirilmiştir (125-129).

Kemoterapi alan nötropenik bir hastada febril nötropeninin ana patogenetik mekanizması mukozal savunma bariyerlerinin bozulmasıdır(130). Nötropenik hastalarda infeksiyonların yarısından çoğu bakteriyel kökenlidir ve mikroorganizmaların en önemli kaynağı da (>%80) hastaların endojen floralarıdır. İnfeksiyonların yaklaşık olarak üçte birini bakteriemiler, üçte birini mikrobiyolojik olarak ispatlanmış infeksiyonlar, üçte birini de klinik olarak ispatlanmış infeksiyonlar oluştururken, atakların yarıya yakınında ateş nedeni infeksiyon dışı nedenler (Nedeni bilinmeyen ateş, altta yatan hastalık,..) olarak tanımlanmaktadır.

2.11.Febril Nötropenide Risk Faktörleri:

Nötropeninin hem derinliği hem de süresi infeksiyon oluşumu için en önemli risk faktörleridir. PNL (polimorfonükleer lökosit) sayısı 500/mm³ 'ün altında olan ve ateş gelişen hastalarda %60 'ın üstünde (%50-80) infekte olma riski vardır. Özellikle bu sayı 100 'ün altına düştüğünde ciddi infeksiyon ve bakteremi görülme sıklığı çok artmaktadır. Nötropeninin derinliğinin yanı sıra devam süresi de infeksiyon riski açısından önem taşımaktadır. Uzun süre nötropenik kalan hastalarda daha sık ve ağır infeksiyon atakları gözlenmektedir. Yedi günden kısa süren nötropenilerde bakteriyel infeksiyonlar ön planda iken nötropeni süresi uzadıkça fungal infeksiyonların ortaya çıktığı görülmektedir. Üç haftadan

uzun süreli nötropenik hastalarda dokümente edilmiş bir bakteriyel veya fungal infeksiyon gelişme riski %100 'e yaklaşır (131-133). Febril nötropeni nedeniyle yatırılanların % 9.5-12.5 'u ölmektedir (134).

Uygulanan kemoterapinin yoğunluğu (ilaç dozlarının yüksekliği veya yakın aralıklarla siklusların verilmesi) febril nötropeni gelişimi açısından en önemli risk faktörüdür (134). Kanser kemoterapisi alan bir olguda febril nötropeni oluşmuşsa takip eden kürlerde de febril nötropenin tekrarlanma ihtimali yüksektir (134). Febril nötropeni riskini araştıran bir çalışmada Yandaş vasküler hastalık olması, yüksek bilirubin düzeyi (>1 mg/dL) ve azalmış lökosit sayısının (<5000/mm³) febril nötropeni riskini belirlediği saptanmıştır (135). Küçük hücreli akciğer kanserinde ileri yaş (≥65 yaş) ve kadın cinsiyet febril nötropeni gelişimi açısından risk faktörü olarak tanımlanmıştır (136). İleri evre kanseri olanlarda febril nötropeni riskinin artabileceği bildirilmektedir (137).

Kemoterapi protokollerine göre febril nötropeni riski düşük (<%10), orta (% 10-20) ve yüksek (>%20) olarak sınıflandırılmıştır (134). Her ne kadar G-CSF kullanımı açısından sınır bir değer belirtilmemiş olsa da febril nötropeni riskinin % 20 'nin üzerinde olduğu olgularda G-CSF profilaksisi önerilmektedir.

Tablo 2.13. Kemoterapi protokollerine göre febril nötropeni risk kategorisi

Malignite	Febril nötropeni riski	Kemoterapi protokolü	Febril nötropeni riski (%)
KHAK	> %20	Doksorubisin/siklofosfamid/etopozid	24-57
		Topotekan	28
		İfosfamid/karboplatin/Etopozid	24
		Vinorelbin/İfosfamid/Karboplatin/Etopozid	70
	%10-20	Siklofosfamid/Doksorubisin/Vincristin	14
		Karboplatin/Etopozid	10-20
		Cisplatin/Topotekan	19
	< %10	Karboplatin/Paklitaksel	9

Tablo 2.13. (Devam) Kemoterapi protokollerine göre febril nütropeni risk kategorisi

KHDAK	> %20	Karboplatin/Dosetaksel	26
		Cisplatin/Etopozid	54
		Cisplatin/ Vinorelbine/Cetuximab	22
	%10-20	Cisplatin/Paklitaksel	16
		Cisplatin/ Vinorelbin	1-10
		Cisplatin/Dosetaksel	5-11
	< %10	Cisplatin/Gemsitabin	1-7
		Cisplatin/Gemsitabin	4
		Cisplatin/Paklitaksel	0-9

Febril nütropeni riskinin düşük veya yüksek olup olmadığını hesaplamak açısından skorum sistemi de önerilmiştir (3). Ancak bu skorumun duyarlılığı % 71, özgüllüğü % 68 bulunmuştur. Duyarlılık ve özgüllüğü % 80 'nin altında kalan bu skorum hematolojik malignitesi olan hastalar düşünülerek tasarlanmıştır. Akciğer kanseri gibi solid tümörlerin biyolojik davranışları hematolojik malignitelerden farklıdır. Hematolojik kanseri olanlara göre nütropeni akciğer kanseri hastalarında daha kısa sürelidir. Bu nedenle akciğer kanseri hastalarına rutin anti-fungal tedavi önerilmemektedir. Dolayısıyla akciğer kanseri hastalarında febril nütropeni için risk yaratan faktörlerin saptanması bu tür kılavuzların hazırlanabilmesi açısından önemli ve gereklidir.

Yüksek riskli hastalar beklenen uzamış (>7 gün süren) ve derin nütropenisi olan (sitotoksik kemoterapinin ardından mutlak nötrofil sayımı <100 hücre/mm³) ve/veya hipotansiyon, pnömoni, yeni başlayan karın ağrısı veya nörolojik değişiklikler gibi anlamlı tıbbi komorbid durumları olan hastalardır. Kısa (≤7 gün süren) nütropenik dönemler göstermesi beklenen veya hiç komorbidite sergilemeyen veya az komorbidite sergileyenler ise düşük riskli hastalardır.

Tablo 2.14. Febril nötropenik atak başlangıcında risk faktörleri

Düşük riskli hasta	Yüksek riskli hasta
<ul style="list-style-type: none"> ● Organ disfonksiyonu ve hipo/hipertansiyon olmaması ● Diyare, kusma, mukozit, perianal infeksiyon, yaygın sellülit olmaması ● Fokal nörolojik bulgu olmaması ● Varsa santral venöz kateterin açık olması ● Altta yatan hastalığın kontrol altında olması ● Son kemoterapiden bu yana en az yedi gün geçmiş olması ● Beklenen nötropeni süresinin 10 günden kısa olması ● Hasta yaşının >1 ve <65 arasında olması 	<ul style="list-style-type: none"> ● Septik şok veya organ yetmezliği olması ● >10 gün sürmesi beklenen nötropeni ● Vücut ısısının >39°C olması ● Bağırsaklarda veya intravenöz kataterde infeksiyon ● Önceden hastaneye yatma öyküsü olması ● Altta yatan hematolojik Malignite olması ● İlave olumsuz faktörlerin varlığı (komorbidite) -Yetersiz oral alım - Belirgin kanama - Solunum yetmezliği - Hipotansiyon veya - Bilinç bulanıklığı

Tablo 2.15. Febril nötropenik atak sırasındaki risk faktörleri

Düşük riskli hasta	Yüksek riskli hasta
<ul style="list-style-type: none"> ● PNL sayısı <100/mm³, ancak yükselmekte ● Monosit sayısı >100/mm³ ● Hematokrit >%15 ● Trombosit sayısı >75.000/mm³ ve yükselmekte ● CRP <50 mg/mL ● Normal akciğer filmi varlığı 	<ul style="list-style-type: none"> ● CRP >90 mg/mL ● Trombosit sayısı <10- 50.000/mm³ ● Monosit sayısı <100/ mm³ ● Organ disfonksiyonunda artış

2.12. Febril Nötropeni Tedavisi:

Ampirik tedavinin tipi (oral/parenteral), tedavi uygulama yerini (hastane/ev) ve antibiyotik süresini belirlemek, düşük riskli hastaları ayırt etmek için son yıllarda yaygın olarak MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer; Uluslararası Kanserde Destekleyici Tedavi Derneği) risk skorlaması kullanılmaktadır (Tablo 2.16.).

Maksimum skor 26 'dır. Skorun ≥ 21 olması komorbidite ve komplikasyonlar açısından düşük riski, < 21 olması yüksek riski belirler. MASCC skoru, nötrofil sayısı $500/\text{mm}^3$ 'ün altında olmak koşulu ile nötropeni derinliği ve süresinden bağımsızdır. Bu tür sınıflamalardan beklenen en önemli yarar hastaların hastaneye yatırılmadan ayaktan tedavi edilebilmesi veya hastaneden erken taburcu edilebilmesidir (138-143).

MASCC 'ye veya klinik kriterlere göre yüksek risk altında olan tüm hastalar, eğer yatan hasta değilse, birinci basamak ampirik antibiyotik tedavisi için hastaneye yatırılmalıdırlar.

Tablo 2.16. MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) kriterleri.

Özellik	Skor
Yaş < 60	2
Hastanede yatmıyor olma	3
Başvuru anında klinik durum	
Hipotansiyon (sistolik kan basıncı $<90\text{mmHg}$) olmaması	5
İntravenoz sıvı gerektiren dehidratasyon olmaması	3
Febril notropeniye bağlı semptomların yaygınlığı	
Asemptomatik	5
Hafif semptom	5
Orta derecede semptom	3
Ağır derecede semptom veya ölümcül	0
KOAH olmaması	4
Altta yatan hastalık	
Solid tümör hastası olması	4
Hematolojik kanseri olup önceden invaziv pulmoner aspergillozis(fungal enfeksiyon) geçirmemiş olması	4

MASCC skorunun pozitif prediktif değeri %91, negatif prediktif değeri %36; duyarlılığı %71 özgüllüğü %68'dir. Prognozu gösteren bu skora sistemlerinde tedavi şekli (yatarak, ayakta) ve maliyet açısından yararlı olabilir. Bu sistemler özellikle düşük riskli hastalarda oldukça yararlı kabul edilmektedir. Yapılan bir çalışmada MASCC skoru özellikle hematolojik malignansili hastalarda solid tümörlü hastalara göre daha az yararlı bulunmuştur (144-146).

Düşük riskli hastalarda; en yaygın empirik tedavi seçimi *P.aeruginosa* 'yı hedef almalıdır çünkü *P.aeruginosa* bakteremisi %33-75 'lik mortalite oranı ile en kötü prognoza sahiptir.

Siprofloksasin ve amoksisilin-klavulanat kombinasyonu oral empirik tedavi için önerilmektedir. Penisilin allerjisi olanlarda Levofloksasin veya siprofloksasin monoterapisini ya da siprofloksasin + klindamisin içeren kombinasyonlar daha az incelenmiş olmakla birlikte kullanılmaktadır(147). Düşük riskli hastalarda, invazif mantar enfeksiyonu riski düşüktür ve dolayısıyla, rutin empirik antifungal tedavi kullanımı önerilmemektedir(147).

Yüksek riskli hastalarda; IV empirik antibiyotik tedavisi için hastaneye yatırılmalı ve antipsödomonal etkili bir β -laktam; sefepim, karbapenem (meropenem veya imipenem/silastatin), seftazidim veya β -laktam/ β -laktamaz inhibitör kombinasyonu; sefoperazon-sulbaktam , piperasilin-tazobaktam ile monoterapi başlanmalıdır. Komplikasyonların tedavisi için (örn.,hipotansiyon ve pnömoni) veya antimikrobiyal direncinden şüphelenilmesi veya antimikrobiyal direncin kanıtlanması halinde, ilk rejime başka antimikrobiyaller (aminoglikozidler, fluorokinolonlar ve/veya vankomisin) eklenebilir(147).

Birçok merkez, gram-negatif organizmalara karşı azalan etkinliği ve streptokoklar gibi birçok gram-pozitif patojene karşı kötü aktivitesi nedeniyle, seftazidimin ateş ve nötropeni için empirik monoterapi olarak artık güvenilir bir ajan olmadığını bulmuştur(148-151).

Başlangıç tedavisine glikopeptid (Vankomisin, Teikoplanin, Daptomisin, Ramoplanin, Ristosetin, Aktinoidin, Polimiksin, Kolistin, Basitrasin) eklenmesi ancak hemodinamik stabilite olmaması veya ağır sepsis kanıtları, radyolojik olarak belgelenmiş pnömoni, kan kültüründe Gram pozitif üreme sinyali, kateter giriş bölgesi enfeksiyon bulguları, kateterden infüzyon sırasında üşüme, titreme, yüksek ateş, deri yumuşak doku enfeksiyonu, metisiline dirençli stafilokok, vankomisine dirençli enterokok veya penisiline dirençli *Streptococcus pneumoniae* ile kolonizasyon, florokinolon profilaksisi ve seftazidim ampirik tedavide kullanılıyorsa, ağır mukozit varlığında düşünülmelidir(147).

MRSA (metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*): Erken dönemde vankomisin, linezolid veya daptomisin eklenmesi düşünülmelidir.

VRE (vankomisine dirençli enterokok): Erken dönemde linezolid veya daptomisin eklenmesi düşünülmelidir.

ESBL (geniş spektrumlu beta-laktamaz üreten gram-negatif bakteriler) erken dönemde karbapenem kullanımı düşünülmelidir.

KPC (*Klebsiella pneumoniae* karbapenemazı) Erken dönemde polimiksin-kolistin veya tigesiklin kullanımı düşünülmelidir.

Klinik veya mikrobiyolojik olarak kanıtlı enfeksiyonların tedavi süresi etkene, enfeksiyon odağına göre belirlenmelidir. Uygun antibiyotiklere en az nötropeni süresi boyunca (Mutlak nötrofil sayısı ≥ 500 hücre/mm³ olana kadar) veya klinik açıdan gerekli olması halinde daha uzun bir süre devam edilmelidir. Nedeni açıklanamayan ateşi olan hastalarda da tedavi mutlak nötrofil sayısı 500 hücre/mm³'ü aşana kadar devam etmelidir (147). Alternatif olarak, nötropenisi devam eden ancak enfeksiyona ait tüm belirti ve semptomlar ortadan kalmış olan hastalar nötropeniden çıkana kadar florokinolon profilaksisi ile izlenebilir (147).

Etkenin izole edilemediği, ancak hastanın ateşinin düşüp, genel durumunda düzelme saptanan ve nötropenisi düzelme yolunda olan, diğer bir deyişle düşük risk kategorisine geçen hastalarda parenteral antibiyotikler

kesilerek yerine oral siprofloksasin ve amoksisilin-klavulanik asit tedavisine başlanabilir (152).

72 saat içinde ateşi düşmeyen hastalarda bakteriyel olmayan bir enfeksiyon, verilen tedaviye dirençli bir enfeksiyon, yavaş yanıt veren bir enfeksiyon, ilaç ateşi, abse veya kateter enfeksiyonu varlığı, ilaç kan düzeyi yetersizliği gibi sebepler ateş nedeni olabilir.

Mantarlar nütropeni seyrinin erken evrelerinde nadiren ilk ateşin nedeni olarak tanımlanmaktadır; bunlar daha çok, uzamış nütropeni ve ampirik antibiyotik tedavisinin ilk haftasından sonra gözlenmektedir. Başta Candida türleri olmak üzere mayalar yüzeysel mukoza enfeksiyonlarına neden olabilirler (ör, pamukçuk); kemoterapi ile indüklenen mukozit, sırası geldiğinde, bu bariyeri yıkabilir ve böylece, Candida'nın kan dolaşımına girmesine imkan verebilir. Aspergillus gibi küflerin, tipik olarak ≥ 2 haftalık nütropeniden sonra, sinüs ve akciğerlerde yaşamı tehdit eden enfeksiyona neden olma olasılıkları çok yüksektir.

Ampirik antifungallerin kullanımı, geniş spektrumlu bir antimikrobiyal rejime rağmen 4-7 gün ateşin devam ettiği ve ateş kaynağının tanımlanamadığı yüksek riskli hastalarda düşünülmelidir(147). İnvazif Candida enfeksiyonu riskinin oldukça yüksek olduğu hasta gruplarında Flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, mikafungin ve kaspofungin'in tümü kabul edilebilir alternatiflerdir(147).

Flukonazol profilaksisi mukozal yüzeyleri kolonize eden mayalar (esas olarak Candida türleri) invazyonunu anlamlı şekilde azalttığı, ancak Candida krusei ve Candida glabrata 'ya bağlı enfeksiyonlar gibi, flukonazole dirençli Candida enfeksiyonlarının veya Aspergilloz (en yaygın invazif küf enfeksiyonu), zigomikoz ve fuzaryaz gibi invazif küf enfeksiyonlarına karşı aktiviteye sahip değildir(153,154).

HSV veya varicella-zoster virüsü (VZV) enfeksiyonu için antiviral tedavi yalnızca, aktif viral hastalığa dair klinik veya laboratuvar bulguları olduğunda endikedir(147).

İnfluenza virüsü enfeksiyonu, enfeksiyona yol açan suşun duyarlı olması halinde nöraminidaz inhibitörleri ile tedavi edilmelidir. İnfluenza teması veya salgını durumunda, influenza benzeri hastalık sergileyen nütropenik hastalara ampirik tedavi uygulanmalıdır(147).

Üst solunum yolu hastalığı olan nütropenik hastalarda rutin RSV enfeksiyonu tedavisi uygulanmamalıdır(147).

2.13. Febril Nütropenide Profilaksi:

Fluorokinolon profilaksisi uzun süreli ve derin nütropenin (>7 gün boyunca mutlak nütrofil sayısı ≤ 100 hücre/mm³) beklendiği yüksek riskli hastalar için düşünülmelidir (147). Profilakside levofloksasin ve siprofloksasin en çok kullanılan ajanlardır. Levofloksasin, siprofloksasinle kıyaslandığında, Gram-pozitif organizmalara karşı daha iyi bir aktiviteye ancak daha zayıf anti-pödomonal aktiviteye sahiptir(155). Fluorokinolon profilaksisine gram-pozitif etkili bir ajanın eklenmesi genel olarak önerilmemektedir. Antibakteriyel profilaksi 7 günden kısa bir süre boyunca nütropenik kalması beklenen düşük riskli hastalar için rutin olarak önerilmemektedir (147).

İnaktif aşı ile yapılan yıllık influenza aşılması kanser için tedavi edilmekte olan tüm hastalarda önerilmektedir. Optimal aşılama zamanlaması belirlenmemiştir ancak, en iyi serolojik yanıtlar kemoterapi döngüleri arasında (son tedaviden >7 gün sonra) veya kemoterapinin başlamasından >2 hafta önce gözlenebilir (147).

2.14. Febril Nütropenide G-CSF kullanımı:

G-CSF hem kemik iliğinde granülosit proliferasyonunu ve terminal diferansiyasyonunu indüklemekte, hem de kemik iliğindeki kök hücrelerin kana geçmesini hızlandırmaktadır (156). Her ne kadar IL-3 de kemik iliğindeki nütrofil öncülerinin çoğalmasını tetiklese de nütrofillerin terminal farklılaşması G-CSF

sayesinde mümkündür (118). G-CSF 'yi en çok üreten hücre grubu monosit/makrofajlardır. Ancak T lenfositler, polimorfonükleer lökositler, endotel hücreleri, fibroblastlar ve mezotel hücreleri de G-CSF sentezleyebilmektedir (118,157). Normal şartlarda serum G-CSF düzeyi 25 ± 20 pg/ml 'dir (118). Serum G-CSF yarılanma ömrü normal sağlıklı gönüllülerde 163 dakika bulunmuştur (118).

G-CSF nötrofillerin kemotaktik ve fagositik aktivitesini artırır. Hücre içinde araşidonik asid metabolizmasını harekete geçirir, reaktif oksijen metabolitlerinin sentezini tetikler ve nükleer segmentasyonu artırır (118). G-CSF, nötrofil lökositlerde myeloperoksidaz ve lökosit alkalin fosfataz sentezini artırır, araşidonik asid salgılanmasını tetikler (158). Bu etkilere karşın G-CSF aktive monosit ve makrofajlarda proinflamatuvar sitokin sentezini baskılar, endotel hücrelerinin proliferasyon ve migrasyonunu teşvik eder. Trombositleri agregasyona eğilimli kılar (118,158).

Subkutan G-CSF verildikten sonra periferik kan lökosit düzeylerinde önce bir azalma olmakta ancak 24 saat içinde hızla artmaktadır. Başlangıçta lökosit düzeylerinde gözlenen düşmenin nedeni olarak G-CSF 'nin lökositlerin endotele bağlanmasında artış yapması sorumlu tutulmaktadır. G-CSF tedavisi nötrofiliye yol açmakla beraber kemik iliğindeki öncü nötrofil formlarını da kana döker. Kemik iliği depolarını boşaltmasından kaynaklanan ılımlı bir lenfositoz ve monositoza neden olur (157). G-CSF 'nin granülositopöz yapıcı etkisi dozu takibeden 14. günde ortaya çıkmaktadır (156).

Sisplatin-etoposid kemoterapisi alan olgularda kemik iliğindeki kök hücrelerinin kana geçtikleri (rebound shoot fenomeni) ve kemoterapi sonrası 3-4. haftada erken dönemde kemik iliğinin toparlanması için alternatif bir kaynak oluşturabildikleri görülmüştür (156). Bu fenomenin G-CSF alan olgularda 10.günde ortaya çıktığı saptanmıştır.

Antibiyotik veya G-CSF profilaksisi almayanlarda febril nötropeni riski artmaktadır (134). Yapılan çalışmalarda G-CSF kullanımı ile pnömoni ve sepsis nedeniyle yatırılan febril nötropeni olgularında mortalitenin % 20 'den % 4 'e düştüğü gösterilmiştir (134).

Koloni stimule edici ajanların (CSF) profilatik olarak kullanımı ile myelosupressif ajanlara bağlı nötropenin şiddetinden korunulmaya çalışılır. Bu amaçla filgastrim, pegfilgastrim, GM-CSF kullanılmaktadır. Her üç CSF'de kemoterapiden 24-72 saat sonra başlanır. Filgastrim dozu 5 MÜ/gün 'dür. CSF 'ler kemoterapi ile aynı gün verilmemelidir (159,160). Bu ajanlar hastanın hastanede kalma süresi kısaltabilir, febril nötropeni, ateş süresi üzerine olumlu etkisi tartışmalıdır, antibiyotik tedavisinin süresini kısaltabilir ancak maliyet üzerine olumsuz etkiye sahiptir (156).

Nötropeni oluşmadan G-CSF verilirse buna primer febril nötropeni profilaksi, nötropeni oluştuğundan sonra G-CSF verilirse sekonder febril nötropeni profilaksi denilmektedir. Yüksek doz kemoterapi verilip nötropeni gelişme ihtimali yüksek ($\geq\%20$) hastalarda primer profilaksi önerilmektedir (161-163). Primer profilakside kemoterapiden 24-72 saat sonra günlük G-CSF başlanması önerilmektedir. Primer nötropeni profilaksisinde G-CSF kullanılması hem febril nötropeni riskini ve sıklığını azaltmakta hem de grade 4 nötropeniden çıkış süresini kısaltmaktadır (134). Bununla beraber sekonder G-CSF profilaksisinin febril nötropeni oluşmuş hastalarda mortalite üzerine etkisi net değildir. Ancak antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen ve ağır sepsis gibi hayatı tehdit edici komplikasyon gelişenlerde kullanılmalıdır. Nötropeni gelişmiş kişilerde G-CSF 'ye verilen yanıt oldukça heterojendir. Kemoterapi öncesi verilen G-CSF 'nin nötropeniye önleyebileceği fakat kemoterapi sonrasında verilen G-CSF 'nin ise tam tersine nötropeniden çıkışın bozabileceği bildirilmektedir (164). Hematopoyetik büyüme faktörlerinin ateş ve nötropeni oluşmuş hastanın tedavisi için antibiyotiklere destek olarak önerilmemektedir. Nötropenik geçen gün sayısı, ateş süresi ve hastanede kalış süresi bazı randomize çalışmalarda minimal düzeyde (ancak istatistiksel açıdan anlamlı olarak) azalmış olmasına

karşın, bu düşüşlerin gerçek klinik yararı tartışmalıdır. Çalışmaların hiçbiri terapötik hematopoetik büyüme faktörler ile ilişkili bir sağkalım yararı göstermemiştir (165-168).

Hematopietik büyüme faktörlerinin profilaksisi yaşlı hastalar için veya geçmişte ateş ve nötropeni, kötü beslenme ve performans durumu, hiçbir antibiyotik profilaksisi uygulanmamış olması, komorbid tıbbi durumlar veya başka modifiye edici hastalık özellikleri gibi ilave risk faktörlerinin varlığı nötropeni sırasında önemli bir ateş ve/veya ağır infeksiyon riskini düşündürdüğünde, özellikle değerlendirilmesi önerilmektedir. Eğer risk \leq %10 ise yarar düşüktür ve hematopoetik büyüme faktörleri genel olarak önerilmemektedir. Eğer verilecekse, hematopoetik büyüme faktörlerinin tedavisi kemoterapi tamamlandıktan hemen sonra başlatılmalıdır (169-171).

Afebril nötropenide hematopietik büyüme faktörlerinin (G-CSF veya GM-CSF) kullanımı endike değildir (172). Diğer yandan G-CSF kullanılması akciğer kanserinde sağkalım süresini etkilememektedir.

2.15.G-CSF Reseptörü (CD114):

G-CSF reseptörü hücre membranında yer almaktadır (118). Kemik iliğinde nötrofil öncü hücreleri olgunlaştıkça yüzeylerindeki G-CSF reseptör miktarı artar (157). Olgunlaşmış bir nötrofil lökosit 500-3000 adet G-CSF reseptörü eksprese etmektedir (118). Monosit, endotel, trombositler de G-CSF reseptörü bulunmaktadır (118,173,174). Monosit üzerinde 50 civarı reseptör vardır (157). G-CSF monositler üzerindeki reseptörüne bağlanarak anti-inflamatuar etkinlik gösterir (157). Bazı T ve B lenfositlerde de G-CSF reseptörü vardır (158). Küçük hücreli akciğer kanseri hücreleri de G-CSF reseptörü taşıyabilmektedir (157).

İnsanda 5 farklı G-CSF reseptörü tanımlanmış olmakla beraber (158), molekül ağırlığı 80 ve 85 kDa olan 2 çeşit solübl G-CSF reseptörü gösterilmiştir (174). Promyelosit, myelosit, metamyelosit ve matür nötrofil lökositler solübl

G-CSF reseptörü ekspresse etmektedirler (157,174). Solübl G-CSF düzeyleri büyük bir ihtimalle (solübl olmayan) membranında G-CSF reseptörü taşıyan hücrelerin fazlalığıyla korelasyon göstermektedir (174). Dolayısıyla solübl G-CSF reseptör düzeylerinin yükselmesi myelopoezis sürecinin de aktivitesinin arttığını gösterebilir. Kanseri olgularında serum G-CSF düzeylerinin nötrofil düzeyleri ile ters korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Yani kanda nötrofil lökosit düzeyleri azaldıkça serum G-CSF düzeyleri artmaktadır (175).

Serumdaki G-CSF 'nin metabolizması konusunda çok fazla bir bilgi olmamakla beraber lökositler üzerindeki G-CSF reseptörüne bağlanarak elimine edildiği zannedilmektedir. Solubl G-CSF reseptörü ile birleşmemiş olan G-CSF 'nin % 40-50 'si böbrekler yoluyla atılmaktadır (175). Tek bir G-CSF enjeksiyonunda 5 dakika sonra nötrofil lökositlerin üzerinde G-CSF reseptör ekspresyonu % 75 civarında azalmaktadır. Bunun nedeni reseptöre bağlanma sonrası G-CSF ile reseptör kompleksinin hücre içine alınıp parçalanmasıdır (176). Nötrofil elastaz hem G-CSF molekülünü hem de hücre yüzeyindeki G-CSF reseptörünü parçalamaktadır (176).

G-CSF 'nin reseptörüne bağlanması tetramerik bir kompleks oluşturmaktadır (Şekil 2.1). Bunun nedeni iki G-CSF reseptörünün 2 molekülü aynı zamanda bağlamasıdır. Bir olası neden ise G-CSF reseptöründe aynı anda 2 farklı G-CSF molekülünün bağlanabileceği bölgeler taşıması olabilir. G-CSF reseptörü ilk önce Şekil 1 'de gösterilen (II) bölgesi ile G-CSF molekülüne bağlanır. Bu bağlanma reseptörde uzaysal konfigürasyon değişikliğine neden olunca reseptörün immunoglobulin parçası (Ig) başka bir G-CSF molekülünü de bağlamaktadır. Tetramerik kompleks sırasıyla Jak-STAT sinyal yolunu ve MAP (mitogen-activated protein) kinaz yolunu aktive eder (102).

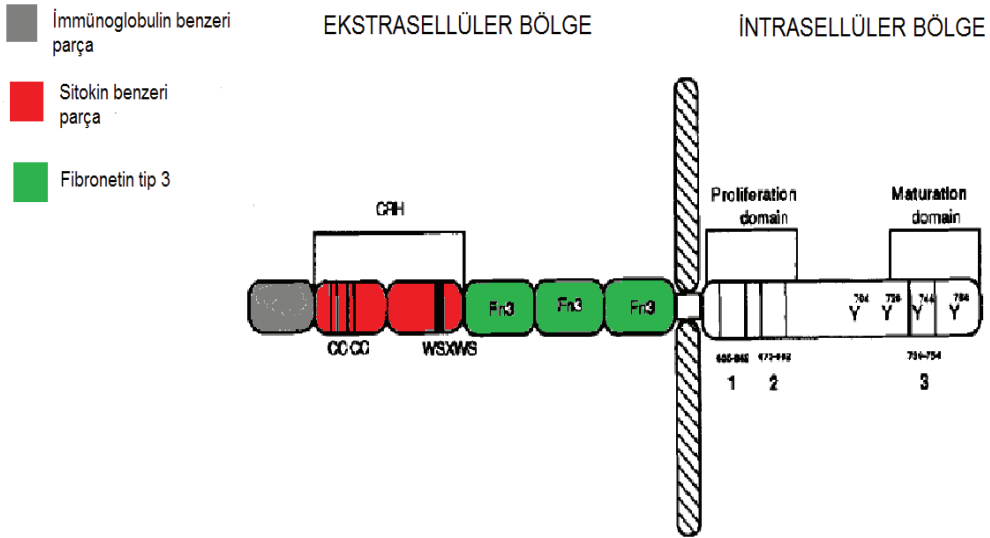
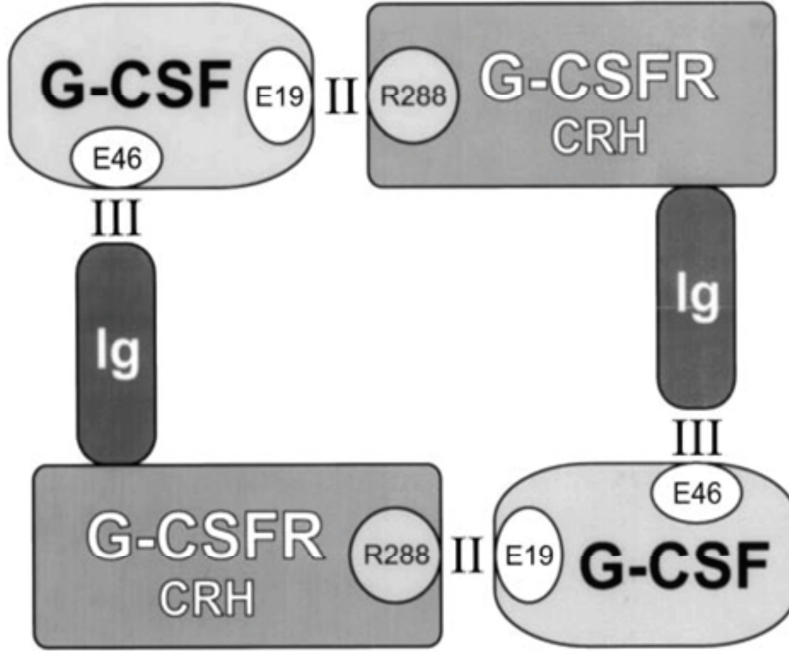
G-CSF bir yandan nötrofil lökositlerin proliferasyonunu ve farklılaşmasını tetiklerken bir yandan da nötrofiller üzerindeki G-CSF reseptör sayısını da artırır. Bu sayede G-CSF kendi biyolojik aktivitesini feed-back kontrol altında tutmaktadır (174).

Serumdaki G-CSF aktivitesi bir yandan serumdaki bir yandan kemik iliğindeki G-CSF reseptörü taşıyan hücre miktarına, plazmadaki proteazlara, böbrek fonksiyonuna, solübl G-CSF reseptör düzeyine göre değişmektedir (173). G-CSF tedavisi bazen anti-G-CSF antikollarının oluşumuna neden olabilir (173). Bu tür antikollar da G-CSF aktivitesini azaltırlar.

Yaşlı popülasyonda yapılan bir araştırmada G-CSF düzeyleri normal bireylerde 25 ± 20 pg/ml olarak bulunmuştur (A2). Akut enfeksiyon gelişmiş olgularda ise G-CSF düzeylerinin 732 ± 895 pg/ml düzeyine çıktığı saptanmıştır (177).

Nötropenik ateş ile gelen olgularda G-CSF tedavisinin neden etkili olmadığı tam bilinmemektedir. Ancak akut enfeksiyon esnasında açığa çıkan sitokinlerin nötrofil üzerindeki G-CSF reseptör ekspresyonunu azalttığı düşünülmektedir. Gönüllü insanlarda endotoksin infüzyonu sonrası 90.dakikada maksimum düzeye ulaşan ve 6 saat süreyle devam eden % 50 'ye yaklaşan G-CSF reseptör azalması saptanmıştır (178). Diğer yandan Tümör nekroz faktör, granülositler üzerindeki G-CSF reseptör ekspresyonunu azaltmaktadır (179).

Şekil 2.1. G-CSF 'nin reseptörüne bağlanması ile oluşan tetramerik yapı



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2011 - Ağustos 2013 tarihleri arasında Çanakkale Eğitim Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları kliniğinde izlenen ve tedavi gören akciğer kanser hastalarında kemoterapi alacağı ilk gün kemoterapi öncesi G-CSF düzeyi ve kemoterapiyi takiben 10. gün ise febril nütropenik atak açısından klinik, laboratuvar özellikler ve G-CSF düzeyi bakılan hastalar bu çalışmaya alındı.

1. Yeni tanı almış akciğer kanseri nedeniyle kemoterapi gören her hastanın yaş, cinsiyet, sigara paket yükü, aktif sigara içicisi olup olmadığı, yandaş hastalık bilgisi (kardiyovasküler,böbrek), histolojik tip, hastalığın evresi, ECOG performans durumu, kemoterapinin cinsi (ilk aşama veya ikinci aşama) ve bileşenleri (etoposid-cisplatin gibi), serumda ALT, AST, LDH, albümin, total protein düzeyleri kayıt edildi.
2. Hastalarda KOAH olup olmadığını anlamak açısından solunum fonksiyon testi istendi.
3. Her kemoterapi öncesi hastanın CRP düzeyi ve hemogram değerlerindeki total lökosit, hemoglobin, trombosit, nötrofil ve lenfosit mutlak değerleri kayıt edildi.
4. Nütropeni saptanan hastalara günlük hemogram kontrolü yapılıp koloni stimülan faktör tedavisi verildi.
5. Febril nütropeni saptanan hastalarda günlük hemograma ek olarak balgam, idrar ve kan kültürü gönderildi. Ampirik antibiyotik olarak amoksisilin-klavulanat + siprofloksasin başlandı ve koloni stimülan faktör tedavisi verildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. Patolojik olarak primer akciğer kanseri kesin tanısı almış olmak
2. Yaşın 18'in üzerinde olması
3. ECOG \leq 2
4. Kemoterapiyi tolere edebilecek renal, karaciğer ve kemik iliği rezervine sahip olmak

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

1. Altı ay içinde myokard enfarktüsü geçirmiş olmak

2. Dekompanze metabolik bir hastalığa sahip olmak
3. Kemoterapi öncesi veya kemoterapi siklusları arasında radyoterapi almış olmak
4. Kemoterapi öncesi aktif bir enfeksiyonu olmak.

3.1. Biyokimyasal Ölçümler :

Hastalardan 12 saatlik açlığı takiben alınan kan örneklerinde total protein, albümin, kreatinin ve C-Reaktif Protein (CRP), Tam kan sayım parametreleri (hemogram) ve GCSFR (Granülosit Koloni Stimülating Faktör Reseptör) parametreleri çalışıldı. GCSFR hariç alınan kan örnek analizleri günlük olarak çalışıldı. GCSFR analizleri için periferik venöz kandan tüplere alınan 5 cc kan örneği 3,000×g de 10 dakika santrifüj edildi. Ayrılan örnekler çalışmaya gerçekleştirilinceye dek -20 °C 'de saklandı.

Kan örneklerinde Cobas İntegra 400 plus / İntegra 800 (Cobas c 311/ c 501) otoanalizöründe kolorimetrik yöntemle total protein, immunoturbidimetrik yöntemle albümin, kolorimetrik Jaffe' yöntemiyle kreatinin ve Partikül yüzeyi genişletilmiş immunoturbidimetrik yöntemle C-Reaktif Protein (CRP) çalışılmıştır. Tam kan örneklerinde hemogram, eritrosit ve lökosit indeksleri Beckman Coulter LH 780 analizöründe çalışılmıştır. GCSFR analizleri ELİSA (Enzyme-linked immunosorbent assay) metoduyla Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya A.D. Araştırma Laboratuvarında yapılmıştır. Çalışmaya başlamadan önce -20 °C de saklanan örnekler oda ısısına gelene kadar bekletilmiştir.

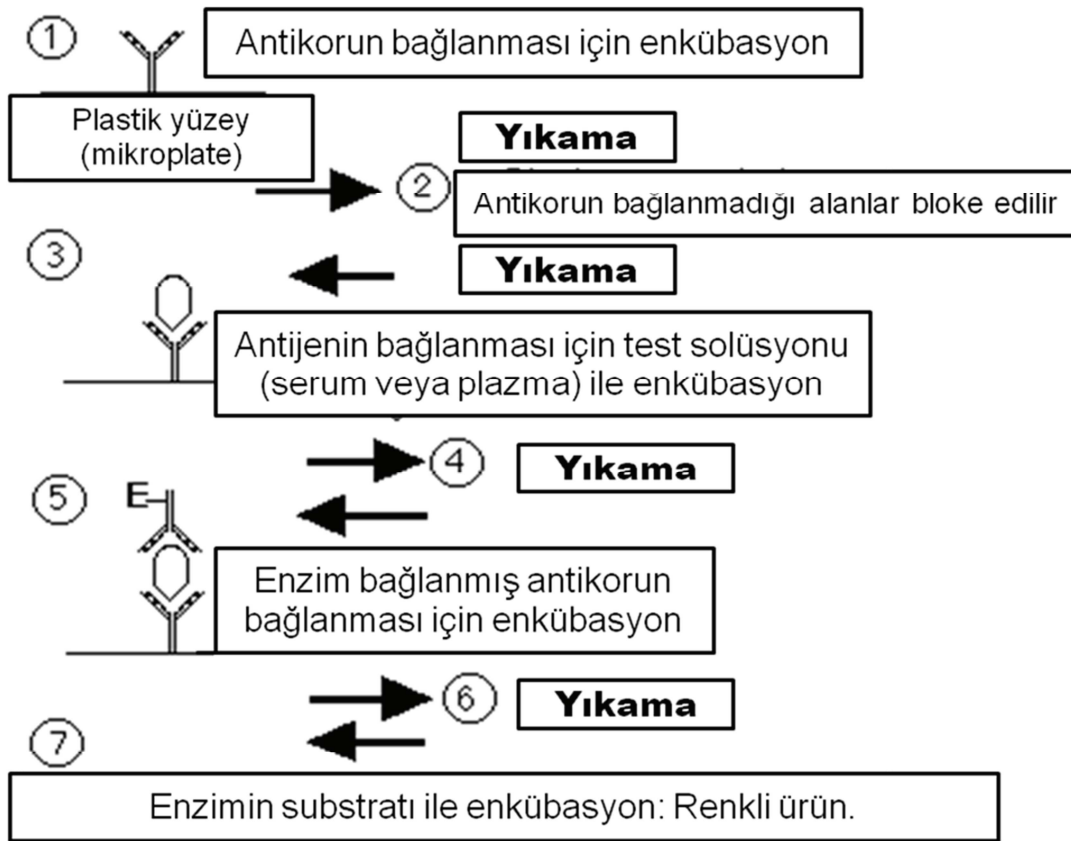
GCSFR nin serumdaki miktarını ölçmek için çalışmada E 91476 Hu Life Science İnc.USCN kiti kullanılmıştır. Yarışmalı tipte bir ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) kiti olan Life Science İnc.USCN kiti GCSFR düzeylerinin serum, idrar ve tükürük örneklerinde kantitatif ölçümü için uygundur.

3.2. G-CSFR Ölçümü:

Uscn Life Sciences firmasına ait E91476Hu kodlu kit bir sandviç enzim immünoassay kitidir. Sandviç ELİSA yönteminde, "katı faz" antijene (CD114) karşı oluşmuş antikor ile kaplanır. İncelenecek örnek eklenir. İnkübasyon

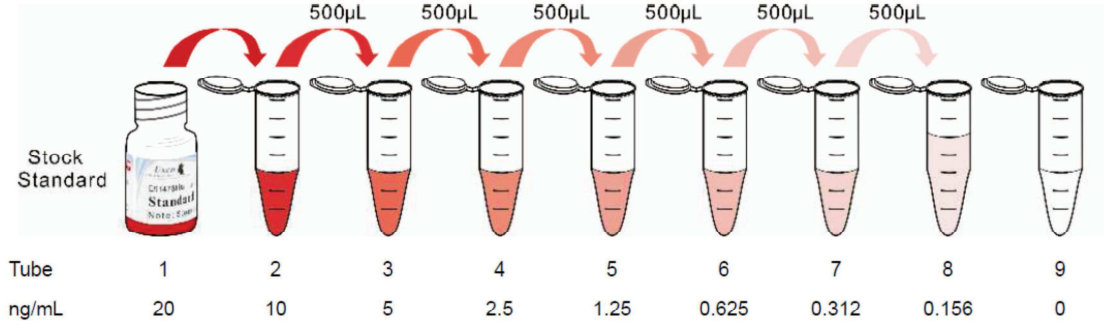
sırasında örnekte, katı fazdaki antikora spesifik antijen varsa solid faza bağlanır ve yıkanır. Daha sonra antijene spesifik antikorlar eklenir. Serbest antikorlar yıkama ile uzaklaştırıldıktan sonra 2. antikorun hazırlandığı türe spesifik enzimle işaretli antikorlar eklenir. Son olarak enzim substratı eklenerek renk değişimi izlenir. Oluşan rengin şiddeti antijen miktarı ile doğru orantılıdır (Şekil 3.1.).

Şekil 3.1. G-CSFR Ölçümü.



Örnek dilüenti ile standartlar Şekil 3.2.2 'de gösterildiği şekilde hazırlanmıştır. Standart çözücünden (konsantrasyon 20 ng/ml) alınan 1 ml, 10 dakika oda sıcaklığında kaldıktan sonra köpük oluşturmayacak bir şekilde çalkalandı ve 2 numarada gösterilen tüpe konuldu (konsantrasyon 10 ng/ml). Diğer 6 tüpe 0.5 ml bir önceki tüpten konuldu. Son tüp sadece çözücü içermekteydi (konsantrasyon 0 ng/ml).

Şekil 3.2. Örnek dilüet işlemleri.



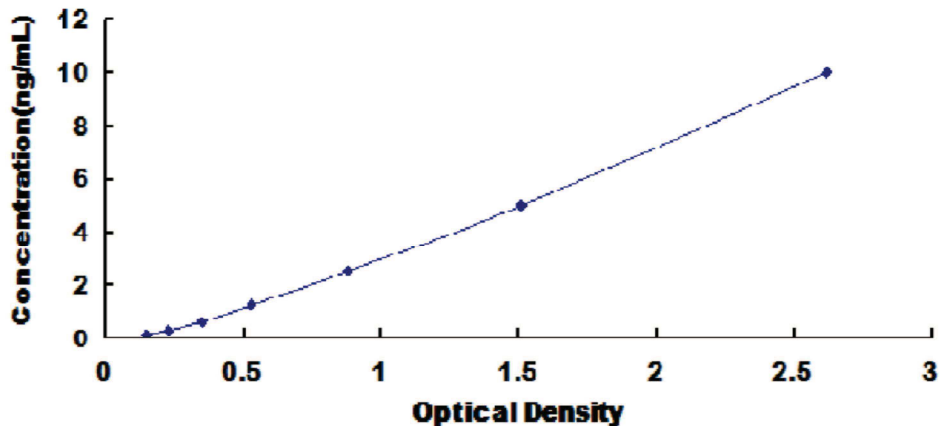
İşlemler:

- 1.Şekil 3.2. 'deki ikinciden dokuzuncu tüpe kadarki solüsyonların her birinden 100 mikrolitre alınıp kuyucuklara konuldu. Kuyucukların üstü plate koruyucu ile örtülerek oda sıcaklığında 2 saat inkübasyona bırakıldı. Bu sayede kuyucuklar biotin ile konjuge edilmiş anti-CD114 antikorumları ile kaplanmıştır.
- 2.Daha sonra her kuyucuktaki sıvı yıkanmadan uzaklaştırıldı.
- 3.Her bir kuyucuğa Reaktif A (avidin ile konjüge edilmiş Horseradish peroksidaz) solüsyonundan 100 mikrolitre konuldu. Kuyucukların üstü plate koruyucu ile örtülerek oda sıcaklığında 1 saat inkübasyona bırakıldı.
- 4.Kuyucuklardaki solüsyon aspire edildi ve 350 mikrolitre yıkama solüsyonu ile her kuyucuk yıkandı. Kalan sıvı ise absorban bir kağıt ile emildi. 3 kez bu şekilde yıkandıktan sonra kuyucuklar absorban kağıda doğru ters çevrilerek tutuldu.
- 5.Her bir kuyucuğa Reaktif B solüsyonundan 100 mikrolitre konuldu. Kuyucukların üstü plate koruyucu ile örtülerek 37 °C sıcaklığında 30 dakika inkübasyona bırakıldı.
6. Dördüncü basamakta anlatılan yıkama prosedürü 5 kez tekrarlandı.
7. Her bir kuyucuğa Substrat solüsyonundan 90 mikrolitre konuldu. Kuyucukların üstü yeni bir plate koruyucu ile örtülerek 37 °C sıcaklığında 15-25 dakika inkübasyona bırakıldı. Bu işlem süresince kuyucuklar ışıktan korundu. Substrat solüsyonunun eklenmesiyle sıvı avidin'in açığa çıkmasıyla mavi renge döndü.

8. Her bir kuyucuğa enzim aktivitesini durdurmak için Stop (durdurma) solüsyonundan (sülfirik asit) 50 mikrolitre konuldu. Sıvının rengi sarıya döndü. Renk homojenliğini sağlamak için gerekirse kuyucuklar hafifçe sallandı.

9. Mikroplate okuyucuda 450 nm 'de yarım saat içerisinde okutuldu. Ölçümlerde Şekil 3.3. 'deki "kalibrasyon eğrisi" kullanıldı. Sonuçlar mililitrede nanogram (ng/mL) olarak ifade edildi.

Şekil 3.3. G-CSFR kalibrasyon eğrisi



Typical Standard Curve for Human GCSFR ELISA.

Bu kit ile 0.156-10 ng/ml arasındaki CD114 düzeyleri hesaplanabilmektedir.

3.3. Tedavi ve İzlem:

Hastalarımızdan gerekli kültür örnekleri alındıktan sonra kliniğimizin febril nötropeni protokolüne göre ampirik olarak tek başına Siprofloksasin ve amoksisilin-klavulanat kombine olarak antipseudomonal etkili bir beta laktam antibiyotik (Sefoperazon-sulbaktam veya piperasilin-tazobaktam veya sefepim veya seftazidim) başlanmıştır. Günlük fizik muayene yapılarak ateşin seyri ve klinik semptomlardaki değişiklikler gözden geçirilmiş, ateşin düşmesinden ve enfeksiyona ait klinik belirtilerin kaybolmasından sonra uygun zamanlarda antibiyotikler kesilmiştir.

3.4. İstatistiksel Analiz:

Araştırmanın verileri SPSS 20.0 istatistik programına aktarılmış ve veri kontrolü ile analizler bu programda yapılmıştır. Tanımlayıcı değişkenler ortalama, standart sapma, ortanca, minimum, maksimum ve yüzdelerle ifade edilmiştir. Febril nötropeni ve nötropeni olma durumunu etkileyen değişkenler açısından istatistiksel değerlendirmelerde Mann-Whitney U testi ile Ki-Kare(Fisher's exact test) ve Pearson ve Spearman Korelasyon analizi yapılmıştır. Hb, Hct, RDW değerleri dışında nötropeni ve febril nötropeni olma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamadığından, lojistik regresyon analizi sonuçları kullanılmamıştır. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 50 olgunun 49 'u (%98) erkek idi. Hastaların yaş ortalamaları 63.3 ± 9.4 (37-79 arasında) idi. Hastaların 32 'si (%64) aktif sigara içicisi, kalan 18 olgu ise en az 6 süre ile sigarayı bırakmış idi. Hiç sigara içmeyen olgu yoktu. Hastaların sigara maruziyeti yükü incelendiğinde ortalama 45 ± 12 paket yılı (30-80 paket yılı arasında) sigara içimi vardı. Hastaların 23 'ünde (%46) KOAH mevcut idi.

Olguların 42 'si (%84) ilk aşama kemoterapi alırken, 8 olgu ikinci aşama kemoterapi rejimi almış idi.

Tablo 4.1. Çalışmaya alınan hastalara uygulanan kemoterapi rejimleri

Kemoterapi	Hasta sayısı
Karboplatin-Dosetaksel	2
Karboplatin-Etoposide	21
Dosetaksel	4
Gemsitabine	1
İrinotekan	1
Karboplatin-Vinorelbine	1
Karboplatin-Gemsitabine	2
CAV	1
Topotekan	1
Sisplatin-Etoposide	7
Sisplatin-Dosetaksel	9

Hastaların %66 'sında (33 olgu) uzak metastaz vardı. Olguların bazılarında birden fazla organ metastazı olup 15 hastada Akciğer, 15 hastada Karaciğer, 10 hastada Beyin, 8 hastada Kemik, 7 hastada Sürrenal, 1 hastada

Böbrek, 1 hastada Pankreas, 1 hastada İnce barsak metastazı mevcut idi. Hastaların performans durumları; 1 hastada ECOG 0, 28 olguda ECOG 1 ve 20 olguda ECOG 2 idi.

Tablo 4.2. Çalışmaya alınan hastaların histolojik tipleri

Histoloji	Olgu sayısı	%
Skvamöz Hücreli	18	36
Küçük Hücreli	15	30
KHDAK (Spesifiği Belirlenmeyen)	12	24
Adenokarsinom	3	6
Adenoskuamöz Karsinom	1	2
Nöroendokrin Karsinom	1	2

İlk aşama kemoterapi alan hastaların hemoglobin düzeylerindeki değişimler aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo 4.3.). Kürler boyunca hemoglobin düzeylerinin progressif düştüğü gözlenmektedir. Her kür sonrası düşme olmasına karşın 2. kürden sonra hemoglobin düzeylerinde tepkisel yükselmeler olduğu ancak takip eden kürlerde de hemoglobin düzeylerindeki düşmenin devam ettiği izlenmiştir. İstatistiksel analizde (one sample T-test) her kür öncesi ile sonrası arasında ve aynı zamanda birbirini takip eden kürler arasındaki fark anlamlı idi ($p < 0.01$). Bizim hastalarımızdan birisi 6. kür başında, diğeri ise 6. kür sonunda kan trasfüzyonu aldı.

Tablo 4.3. İlk aşama kemoterapi alan hastaların kürlere göre hemoglobin düzeyindeki değişimler.

Kür	Hemoglobin düzeyleri
1.kür öncesi	12.8 ± 1.5
1.kür sonrası	12.0 ± 1.5
2.kür öncesi	11.8 ± 1.7
2.kür sonrası	11.1 ± 1.3
3.kür öncesi	11.4 ± 1.5
3.kür sonrası	10.6 ± 1.4
4.kür öncesi	11.1 ± 1.8
4.kür sonrası	10.5 ± 1.3
5.kür öncesi	10.8 ± 1.4
5.kür sonrası	10.2 ± 1.6
6.kür öncesi	10.5 ± 1.5
6.kür sonrası	9.7 ± 1.5

İlk aşama kemoterapi alanlarda kürlere göre anemi saptanan olgu sayıları ve derecelendirmesi tabloda sunulmuştur: 42 olgunun 7 'sinde (%17) grade 3 anemi, 1 'inde (%2) grade 4 anemi gelişmiştir (Tablo 4.4.).

Tablo 4.4. İlk aşama kemoterapi alan hastaların kürlere göre anemi olgu sayıları ve derecelendirmesi.

	Grade 0 n(%)	Grade 1 n(%)	Grade 2 n(%)	Grade 3 n(%)	Grade 4 n(%)
1.kür öncesi	20(47,6)	20(47,6)	2(4,7)	0	0
1.kür sonrası	11(28)	25(64)	3(8)	0	0
2.kür öncesi	7(20)	23(65,7)	3(8,5)	2(5,7)	0
2.kür sonrası	1(2,8)	28(80)	6(17,1)	0	0
3.kür öncesi	4(12,5)	23(71,8)	4(12,5)	1(3,1)	0
3.kür sonrası	0	21(67,7)	8(25,8)	2(6,4)	0
4.kür öncesi	4(17,3)	12(52,1)	7(30,4)	0	0
4.kür sonrası	0	14(66,6)	7(33,3)	0	0
5.kür öncesi	1(5,5)	12(66,6)	5(27,7)	0	0
5.kür sonrası	0	9(50)	8(44,4)	1(5,5)	0
6.kür öncesi	1(7,1)	8(57,1)	4(22,2)	1(5,5)	0
6.kür sonrası	0	5(38,4)	7(53,8)	0	1(7,6)

İlk aşama kemoterapi alanlarda kürlere göre trombositopeni saptanan olgu sayıları ve derecelendirmesi tabloda sunulmuştur: 42 olgunun 5 'inde (%12) grade 3 trombositopeni gelişmiş, grade 4 trombositopeni ise hiç gelişmemiştir. (Tablo 4.5.).

Tablo 4.5. İlk aşama kemoterapi alan hastaların kürlere göre trombositopeni olgu sayıları ve derecelendirmesi.

	Grade 0 n(%)	Grade 1 n(%)	Grade 2 n(%)	Grade 3 n(%)	Grade 4 n(%)
1.kür öncesi	40(95,2)	2(4,7)	0	0	0
1.kür sonrası	25(64,1)	11(28,2)	1(2,5)	2(5,1)	0
2.kür öncesi	33(94,2)	2(5,7)	0	0	0
2.kür sonrası	25(69,4)	7(19,4)	2(5,5)	2(5,5)	0
3.kür öncesi	31(96,8)	1(3,1)	0	0	0
3.kür sonrası	21(67,7)	7(22,5)	3(9,6)	0	0
4.kür öncesi	16(69,5)	7(30,4)	0	0	0
4.kür sonrası	15(71,4)	5(23,8)	0	1(4,7)	0
5.kür öncesi	16(88,8)	1(5,5)	1(5,5)	0	0
5.kür sonrası	14(77,7)	3(16,6)	0	1(5,5)	0
6.kür öncesi	14(100)	0	0	0	0
6.kür sonrası	9(69,2)	3(23)	0	1(7,6)	0

İlk aşama kemoterapi alanlarda kürlere göre lökopeni saptanan olgu sayıları ve derecelendirmesi tabloda sunulmuştur: 42 olgunun 16 'sında (%38) grade 3 lökopeni, 6 tanesinde (%16) ise grade 4 lökopeni gelişmiştir (Tablo 4.6.).

Tablo 4.6. İlk aşama kemoterapi alan hastaların kürlere göre lökopeni olgu sayıları ve derecelendirmesi.

	Grade 0 n(%)	Grade 1 n(%)	Grade 2 n(%)	Grade 3 n(%)	Grade 4 n(%)
1.kür öncesi	42(100)	0	0	0	0
1.kür sonrası	20(50)	7(17,5)	8(20)	5(12,5)	0
2.kür öncesi	0	0	0	0	0
2.kür sonrası	17(48,5)	7(20)	5(14,2)	5(14,2)	1(2,8)
3.kür öncesi	0	0	0	0	0
3.kür sonrası	11(35,4)	8(25,8)	8(25,8)	2(6,4)	2(6,4)
4.kür öncesi	0	0	0	0	0
4.kür sonrası	6(28,5)	3(14,2)	9(42,8)	1(4,7)	2(9,5)
5.kür öncesi	0	0	0	0	0
5.kür sonrası	7(38,8)	6(33,3)	0	4(22,2)	1(5,5)
6.kür öncesi	0	0	0	0	0
6.kür sonrası	5(38,4)	3(23)	3(23)	2(15,3)	0

İlk aşama kemoterapi alanlarda kürlere göre nötropeni saptanan olgu sayıları ve derecelendirmesi tabloda sunulmuştur: 42 olgunun 29 'unda grade 3 nötropeni, 24 'ünde ise grade 4 nötropeni gelişmiştir (Tablo 4.7). Tüm olgular açısından 50 olgunun 28 'inde grade 3 veya grade 4 nötropeni gelişmişti. ECOG performans durumu, yaş, cinsiyet, TNM faktörü, KOAH veya yandaş kardiyovasküler hastalık varlığı grade 3-4 nötropeni için bir risk faktörü değildi (Fisher's exact test, $p>0.05$). Ancak ilk aşama kemoterapi almış olmak grade 3-4 nötropeni gelişimi açısından bir risk faktörü olarak saptandı ($p<0.05$). İlk aşama kemoterapi alan 42 olgunun 28 'inde (%67) grade 3-4 nötropeni gelişirken ikinci aşama kemoterapi gören 8 olgunun 2 'sinde (% 25) grade 3-4 nötropeni gelişmiştir.

Tablo 4.7. İlk aşama kemoterapi alan hastaların kürlere göre nötropeni olgu sayıları ve derecelendirmesi.

	Grade 0 n(%)	Grade 1 n(%)	Grade 2 n(%)	Grade 3 n(%)	Grade 4 n(%)
1.kür öncesi	42(100)	0	0	0	0
1.kür sonrası	21(52,5)	3(7,5)	4(10)	6(15)	6(15)
2.kür öncesi	35(100)	0	0	0	0
2.kür sonrası	13(37,1)	3(8,5)	6(17,1)	6(17,1)	7(20)
3.kür öncesi	29(96,6)	1(3,3)	0	0	0
3.kür sonrası	9(29)	6(19,3)	6(19,3)	6(19,3)	4(12,9)
4.kür öncesi	22(100)	0	0	0	0
4.kür sonrası	6(28,5)	3(14,2)	2(9,5)	3(14,2)	7(33,3)
5.kür öncesi	17(94,4)	0	1(5,5)	0	0
5.kür sonrası	6(33,3)	3(16,6)	5(27,7)	2(11,1)	2(11,1)
6.kür öncesi	14(100)	0	0	0	0
6.kür sonrası	4(30,7)	3(23)	1(7,6)	4(30,7)	1(7,6)

İlk aşama kemoterapi alanlarda (42 olgu) febril nötropeni sıklıkları şu şekildeydi: Birinci kür sonrasında 2 olgu, İkinci kür sonrasında 1 olgu, üçüncü kür sonrasında 2 olgu, beşinci kür sonrası 1 olgu ve 6. kür sonrası 1 olgu idi. İkinci aşama kemoterapi alan hiçbir olguda febril nötropeni olmadı. Alınan kür sayısı, ECOG performans durumu, TNM sınıflaması, KOAH veya yandaş kardiyovasküler hastalık varlığı febril nötropeni için bir risk faktörü değildi (Fisher's exact test, $p>0.05$). Febril nötropeni gelişen hastaların yaşı (70 ± 8) febril nötropeni gelişmeyen hastaların yaşından (62 ± 9) istatistiksel olarak daha yüksekti ($p<0.05$). Buna karşı febril nötropeni gelişen hastaların vücut yüzey alanı (1.6 ± 0.1) febril nötropeni gelişmeyen hastaların vücut yüzey alanından (1.8 ± 0.2) daha düşüktü ($p<0.05$).

Kemoterapi öncesinde serum G-CSF reseptör düzeyleri ile yaş, cinsiyet, histolojik tip, hastalığın evresi, performans durumu, aktif sigara içicisi olma, sigara paket yılı yükü, KOAH varlığı arasında bir ilişki yoktu. Serum CRP, albümin, protein, hemoglobin düzeyi, lökosit (nötrofil, lenfosit ve monosit) ve trombosit düzeyleri ile serum G-CSF reseptör düzeyleri arasında da ilişki yoktu. İlk kür kemoterapi sonrasında serum G-CSF reseptör düzeyi ile serum CRP arasında pozitif korelasyon vardı ($r: 0.47, p<0.01$).

İkinci kür kemoterapi sonrasında serum G-CSF reseptör düzeyi ile serum CRP arasında ($r: 0.37, p<0.05$), lökosit sayısı ($r: 0.52, p<0.01$) ve nötrofil sayısı arasında ($r: 0.54, p<0.01$) pozitif korelasyon vardı.

İkinci ve üçüncü kür kemoterapi sonrasında serum G-CSF reseptör düzeyi ile diğer parametreler arasında korelasyon yoktu.

Dördüncü kür kemoterapi sonrasında serum G-CSF reseptör düzeyi ile serum CRP düzeyi arasında ($r: 0.90, p<0.01$) kreatinin düzeyi arasında ($r: 0.55, p<0.01$) ve nötrofil sayısı arasında ($r: 0.50, p<0.05$) pozitif korelasyon vardı.

Beşinci kür öncesinde serum G-CSF reseptör düzeyi ile serum CRP düzeyi arasında ($r: 0.83, p<0.01$) kreatinin düzeyi arasında ($r: 0.56, p<0.01$) pozitif korelasyon vardı. Ancak serum G-CSF reseptör düzeyi ile hemoglobin düzeyi arasında negatif korelasyon vardı ($r: 0.49, p<0.05$).

Beşinci kür sonrasında serum G-CSF reseptör düzeyi ile serum CRP düzeyi arasında ($r: 0.54, p<0.05$) ve nötrofil sayısı arasında ($r: 0.68, p<0.01$) pozitif

korelasyon vardı. Ancak serum G-CSF reseptör düzeyi ile hemoglobin düzeyi arasında (r: 0.58, $p<0.01$) ve serum albümin düzeyi arasında negatif korelasyon vardı (r: 0.50, $p<0.05$).

Altıncı kür öncesinde ve sonrasında serum G-CSF reseptör düzeyi ile diğer parametreler arasında korelasyon yoktu.

5. TARTIŞMA

Akciğer kanseri nedeniyle kemoterapi gören 237 hastanın 48 'inde (%20.2) kadarında hematolojik komplikasyon gözlenmiştir. Hematolojik komplikasyonlar en sık 10. günde izlenmiş ancak hematolojik komplikasyon gelişen olguların hiçbiri ölmemiştir. Ortalama komplikasyon gelişme süresi anemi için 11 ± 6 gün, lökopeni için 9 ± 5 gün, trombositopeni için 7 ± 4 gün bulunmuştur. Hematolojik komplikasyonların ortalama düzelme süresi anemi için 7 ± 5 gün, lökopeni için 6 ± 4 gün, trombositopeni için 9 ± 6 gün bulunmuştur (80).

Araştırmamızda ilk amacımız kemoterapi gören akciğer kanseri hastalarındaki hematolojik toksisite sıklığını saptamaktır. grade 3-4 anemi sıklığı çalışmamızda % 4, grade 3-4 trombositopeni sıklığı ise % 10 bulundu. Ülkemizde yapılmış bir çalışmada karboplatin-etoposid tedavisi alan 88 yaygın evre KHAK olgusunda DSÖ kriterlerine göre grade 3-4 anemi sıklığı % 11, trombositopeni sıklığı ise % 16 bulunmuştur (180). Başka bir araştırmada ise karboplatin-etoposid alan olguların % 29 'unda grade 3-4 trombositopeni, % 19 'unda grade 3-4 anemi görülmüştür (181). Bu açıdan bakıldığında bizim olgularımızda ciddi anemi ve trombositopeni sıklığı nisbeten daha az görülmüştür.

Araştırmamızda 50 olgunun 28 'inde (% 56) grade 3-4 nötropeni gelişmiştir. Karboplatin-etoposid tedavisi alan olgularda DSÖ kriterlerine göre grade 3-4 nötropeni sıklığı % 58 (180), başka bir araştırmada ise % 69 bulunmuştur (181). Dolayısıyla sonuçlarımız literatür ile uyumludur. Araştırmamızda ilk aşama kemoterapi almış olmak grade 3-4 nötropeni gelişimi açısından bir risk faktörü olarak saptandı. İlk aşama kemoterapi alan 42 olgunun 28 'inde (%67) grade 3-4 nötropeni gelişirken ikinci aşama kemoterapi gören 8 olgunun 2 'sinde (% 25) grade 3-4 nötropeni gelişmiştir. İlgili literatür incelenecek olursa nötropeni ve febril nötropeni eğiliminin kemoterapinin ilk kürleri esnasında daha çok beklendiği belirtilmektedir (137).

1265 olgunun incelendiği bir meta-analiz çalışmasında kemoterapiye bağlı nötropeni durumu rapor edilen 436 olgu analiz edilmiştir. Bu analizde WHO sınıflamasına göre nötropeni gelişmeyenler (grade 0), hafif nötropeni gelişenler (grade 1-2) ve ağır nötropeni gelişenler (grade 3-4) sağkalım açısından sınıflandırılmışlardır. Kemoterapiye bağlı nötropeni gelişen olgularda (grade 1-2-3-4) gelişmeyenlere göre (grade 0) sağkalım süresinin daha fazla olduğu bildirilmiştir (182). Kemoterapi ilaçlarının dozajlaması yapılırken genel olarak vücut yüzey alanı kriter alınmaktadır. Ancak bunun sitostatik ilaç (özellikle sisplatin) farmakokinetiği ve metabolizması açısından uygun olmayabileceği ifade edilmektedir. Cinsiyet gempitabin metabolizmasını etkilemektedir. Tedavi öncesi kreatinin ve trombosit düzeylerinin vinorelbin farmakokinetiğini etkilediği bilinmektedir. Kemoterapiye bağlı nötropeni gelişmemiş bir akciğer kanserinde ilaç dozlarının “standart”ın altında kalabileceği ve kemoterapi etkinliğinin düşük olabileceği öne sürülmüştür (182). Sisplatin bazlı kemoterapide myelosupresyon açısından risk faktörlerinin tekli analizde yaş, vücut yüzey alanı, tedavi öncesi hemoglobin konsantrasyonu ve serum kreatinin düzeyi olduğu belirtilmiştir (111). Buna paralel olarak bizim çalışmamızda da febril nötropeni gelişen hastaların yaşı febril nötropeni gelişmeyen hastaların yaşından daha yüksek, vücut alanları ise daha düşüktü. Ancak tedavi öncesi hemoglobin ve kreatinin düzeyi ile nötropeni veya febril nötropeni gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Diğer yandan hematolojik komplikasyon gelişen ve gelişmeyen olguların yaşları arasında anlamlı bir farklılık bulmayan yayınlar vardır (80).

Komplikasyon gelişimi ile siklus sayısı arasında lineer ilişki saptanmamıştır (80). Bizim araştırmamızda da alınan kür sayısı ile grade 3-4 nötropeni veya febril nötropeni gelişimi arasında bir ilişki çıkmamıştır.

Bizim araştırmamızda ilk aşama kemoterapi alan 42 olgunun 7 'sinde febril nötropeni oluştu ancak ikinci aşama kemoterapi gören 8 olgunun hiçbirinde febril nötropeni gözükmedi. Sonuçta febril nötropeni oranımız % 14 idi. ASCO kılavuzu küçük hücreli olmayan akciğer kanseri olgularında

dosetaksel ile yapılan ikinci aşama kemoterapi ile % 12.7 oranında febril nötropeni gözlenebileceği bildirirken (7) bu oran 571 olguluk bir çalışmadan atıf alınmıştır (75). Oysa 52 hastayı kapsayan başka bir çalışmada benzer hasta grubunda febril nötropeni oranı % 26 olarak bildirilmiştir (1). Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri olgularında dosetaksel ile yapılan ikinci aşama kemoterapide febril nötropeni sıklığını araştıran bir meta-analiz çalışması ise bu oranı % 6 olarak bildirmektedir (183). Ülkemizde yapılmış retrospektif bir çalışmada akciğer kanseri nedeniyle kemoterapi gören hastaların % 4.2'sinde febril nötropeni oluşmuştur (80). Diğer yandan araştırmalarda febril nötropeni oranı verilirken hastalarda kaç febril nötropeni atağı olduğu belirtilmemektedir.

Genel akciğer kanseri grubunda yaş (>60), hastalığın evresi, performans, trombositopeni (<20.000/mm³) durumu febril nötropeni için risk faktörü olabilir (183,6). Başka bir çalışmada CRP 'nin 10 mg/dl 'nin üzerinde çıkmasının (başlangıç antibiyotik tedavisine) refrakter febril nötropeni için risk faktörü olduğu belirtilmiştir (2). Küçük hücreli akciğer kanseri alt grubunda ise febril nötropeni açısından risk faktörü olarak kadın cinsiyet bildirilmiştir (184). Ancak bizim çalışmamızda yaş, cinsiyet, hastalığın evresi, performans durumu febril nötropeni açısından bir risk faktörü olarak bulunmadı. Bunun nedeni olgu sayısının azlığı olabilir. Aynı şekilde MASCC kriterlerine göre KOAH varlığı febril nötropeni için bir risk faktörü olarak bildirilmiştir. Oysa bizim araştırmamızda KOAH varlığının febril nötropeni için bir risk faktörü olmadığı çıktı.

Her 3 haftada bir 100 mg/m² dosetaksel alan hastalarda plasebo alan grupta % 17, koloni stimülan faktör alan grupta ise %1 oranında febril nötropeni gözlenmiştir (184). Bizim araştırmamız özünde rutin gözlemsel bir çalışma olduğu için grade 2 nötropeni gelişen tüm olgulara G-CSF verildi. Kontrol grubumuz olmadığı için G-CSF'nin profilaktik rolü hakkında yorum yapamıyoruz.

Bu araştırmanın orijinal yönü G-CSF reseptör düzeyine bakılmış olmasıdır. Kemoterapide dozu azaltmayı gerektiren en önemli yan etki

nötropenidir. Nötrofil lökositler için en önemli farklılaşma, büyüme ve aktivasyondan sorumlu molekül ise G-CSF 'dir. Diğer yandan kemoterapi gören hastalarda G-CSF reseptör düzeylerinin ne olduğu açık değildir. Biz çalışmamızda nötrofil lökosit düzeyleri ile G-CSF reseptör düzeyi arasında en yüksek korelasyonu bekliyorduk. Ancak kemoterapi sonrası analizlerde solübl G-CSF reseptör düzeyleri ile en yüksek korelasyon serum CRP düzeylerinde bulundu. Bu da nötropeninin yarattığı immünolojik stimulusun doğrudan veya öncelikle CRP salgısını tetiklediğini nötrofil lökosit farklılaşmasının ise daha sonra devreye girdiğini düşündürmektedir. Yine 4 ve 5. kürden sonra G-CSF reseptör düzeyleri ile serum kreatinin düzeyleri arasında görülen korelasyon da bu reseptörün böbrek yoluyla temizlenmesine bağlı olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1-İlk aşama kemoterapi alan hastaların hemoglobin düzeyleri kürler boyunca progressif düştüğü gözlemlendi. Her kür sonrası düşme olmasına karşın 2. kürden sonra hemoglobin düzeylerinde tepkisel yükselmeler olduğu ancak takip eden kürlerde de hemoglobin düzeylerindeki düşmenin devam ettiği izlendi.

2- İlk aşama kemoterapi alan 42 olgunun 7 'sinde (%17) grade 3 anemi, 1 'inde (%2) grade 4 anemi gelişmiştir .

3- İlk aşama kemoterapi alan 42 olgunun 5 'inde (%12) grade 3 trombositopeni gelişmiş, grade 4 trombositopeni ise hiç gelişmemiştir.

4- İlk aşama kemoterapi alan 42 olgunun 16 'sında (%38) grade 3 lökopeni, 6 tanesinde (%16) ise grade 4 lökopeni gelişmiştir.

5- İlk aşama kemoterapi alan 42 olgunun 28 'inde (%67) grade 3-4 nötropeni gelişirken ikinci aşama kemoterapi gören 8 olgunun 2 'sinde (% 25) grade 3-4 nötropeni gelişmiştir. İlk aşama kemoterapi almış olmak grade 3-4 nötropeni gelişimi açısından bir risk faktörü olarak saptandı.

6- ECOG performans durumu, yaş, cinsiyet, TNM faktörü, KOAH veya yandaş kardiyovasküler hastalık varlığı grade 3-4 nötropeni için bir risk faktörü değildi.

7- Araştırmamızda ilk aşama kemoterapi alan 42 olgunun 7 'sinde febril nötropeni oluştu (%14) ancak ikinci aşama kemoterapi gören 8 olgunun hiçbirinde febril nötropeni gözükmedi. İlk aşama kemoterapi alanlarda febril nötropeni sıklıkları şu şekildeydi: Birinci kür sonrasında 2 olgu, İkinci kür sonrasında 1 olgu, üçüncü kür sonrasında 2 olgu, beşinci kür sonrası 1 olgu ve 6. kür sonrası 1 olgu idi.

8- Araştırmamızda febril nötropeni gelişen hastaların yaşı (70 ± 8) febril nötropeni gelişmeyen hastaların yaşından (62 ± 9) daha yüksek, vücut yüzey alanları ise daha düşüktü.

9- Araştırmamızda alınan kür sayısı ile grade 3-4 nötropeni veya febril nötropeni gelişimi arasında bir ilişki çıkmamıştır.

10- Araştırmamızda yaş, cinsiyet, hastalığın evresi, performans durumu febril nötropeni açısından bir risk faktörü olarak bulunmadı. Bunun nedeni olgu sayısının azlığı olabilir. Aynı şekilde MASCC kriterlerine göre KOAH varlığı

febril nötropeni için bir risk faktörü olarak bildirilmiştir. Oysa bizim araştırmamızda KOAH varlığının febril nötropeni için bir risk faktörü olmadığı çıktı.

11- Serum G-CSF reseptör düzeyleri ile CRP, albümin, protein, hemoglobin, lökosit (nötrofil, lenfosit ve monosit) ve trombosit düzeyleri arasında da ilişki yoktu.

12- Araştırmamızda kemoterapi sonrası analizlerde solübl G-CSF reseptör düzeyleri ile en yüksek korelasyon serum CRP düzeylerinde bulundu. Birinci, ikinci, dördüncü ve beşinci kür kemoterapi sonrasında serum G-CSF reseptör düzeyi ile serum CRP arasında pozitif korelasyon vardı.

13- İkinci kür kemoterapi sonrasında serum G-CSF reseptör düzeyi ile lökosit sayısı arasında pozitif korelasyon vardı.

14- İkinci, dördüncü ve beşinci kür kemoterapi sonrasında serum G-CSF reseptör düzeyi ile nötrofil sayısı arasında pozitif korelasyon vardı.

15- Beşinci kür öncesinde serum G-CSF reseptör düzeyi ile serum CRP düzeyi ve kreatinin düzeyi arasında pozitif korelasyon vardı. Ancak serum G-CSF reseptör düzeyi ile hemoglobin düzeyi arasında negatif korelasyon vardı.

16- 4 ve 5. kürden sonra solubl G-CSF reseptör düzeyleri ile serum kreatinin düzeyleri arasında görülen pozitif korelasyon reseptörün böbrek yoluyla temizlenmesine bağlı olabilir.

17- Beşinci kür kemoterapi sonrasında serum G-CSF reseptör düzeyi ile hemoglobin düzeyi arasında ve serum albümin düzeyi arasında negatif korelasyon vardı.

18- Altıncı kür öncesinde ve sonrasında serum G-CSF reseptör düzeyi ile diğer parametreler arasında korelasyon yoktu.

Kanser hastaları, immün sistemi bozulmuş özel hasta grubu olduğundan takip ve tedavileri sırasında febril nötropeni atağı yönünden hastaların yakın izlemi ve tedavi yaklaşımının dikkatle yapılması gerekmektedir. Nötropenik ateş saptandığında enfeksiyon odağını belirlemeye yönelik klinik, mikrobiyolojik yaklaşımların özenle yapılması, ampirik antimikrobiyal tedavinin çok hızlı bir şekilde başlatılması ve tedavi yanıtının izlenmesi, morbidite ve mortaliteyi azaltmada önemli yaklaşımlardır.

KAYNAKLAR

1. Uygun K, Aksu G, Cicin I, Karagol H, Kocak Z, Fayda M, Binici A, Uzunoglu F. The efficiency of single agent docetaxel in patients with platinum-refractory non-small cell lung carcinoma. *Med Oncol* 2008; 25(4): 408-414.
2. Fujita M, Tokunaga S, Ikegame S, Harada E, Matsumoto T, Uchino J, Watanabe K, Nakanishi Y. Identifying risk factors for refractory febrile neutropenia in patients with lung cancer. *J Infect Chemother* 2012; 18 (1): 53-58.
3. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3038–51.
4. Gencer S, Batirel A, Özer S. Febril Nötropenik Hastalardan İnfeksiyon Etkeni Olarak İzole Edilen Bakteriler ve Antibiyotik Duyarlılıkları. *Flora* 2003;8(3):207-12.
5. Persson L, Engervall P, Magnuson A, et al. Use of Inflammatory Markers for Early Dedection of Bacteraemia in Patients with Febrile Neutropenia. *J Infect Dis* 2004;36:365-71.
6. Lanoix JP, Pluquet E, Lescure FX, Bentayeb H, Lecuyer E, Boutemy M, Dumont P, Jounieaux V, Schmit JL, Dayen C, Douadi Y. Bacterial infection profiles in lung cancer patients with febrile neutropenia. *BMC Infectious Diseases* 2011; 11: 183.
7. Wailoo A, Sutton A, Morgan A. The risk of febrile neutropenia in patients with non-small-cell lung cancer treated with docetaxel: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Cancer* 2009; 100: 436 – 441.

8. Crawford J, Ozer H, Stoller R, et al. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1991; 325:164-170.
9. Dunagan D, Chin R, McCain T et al. Staging by positron emission tomography predicts survival in patients with non-small-cell lung cancer. *Chest* 2001;119:333-339.
10. Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, Ruhl J, Howlander N, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Eisner MP, Lewis DR, Cronin K, Chen HS, Feuer EJ, Stinchcomb DG, Edwards BK (eds). *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007*, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/, based on November 2009 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2010.
11. Özlü T, Bülbül Y. Sigara ve akciğer kanseri. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2005;53(2):200-209.
12. Anthony J, Alberg D, Rex C, Jonathan M. Epidemiology of lung cancer. In: Mason J, Murray JF, Broaddus VC, Nadel JA (Eds.). *Murray and Nadel's Textbook of respiratory medicine philadelphia: Elsevier Saunders; 2005: p.1328-54.*
13. Janerich DT, Thopson WD, Varela LR, Greenwald P, Chorost S, Tucci C et al. Lung cancer and exposure to tobacco smoke in the household. *N Eng J Med* 1990;323:632-6.
14. Loeb LA, et al. Smoking and lung cancer: an overview, *Cancer Res* 1984;44:5940.
15. Kanser bildirimlerinin değerlendirilmesi 1993-1994. *T.C Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı Yayınları*, 1997, Yayın No: 582.

16. Arınç S, Özvaran MK, Güngör N, Çelik O, Soğukpınar Ö, Baran İR. Hastanemizde tanı alan akciğer kanserli olguların epidemiyolojik ve histolojik özellikleri. *Akciğer Arşivi* 2005;6:149-52.
17. Doll R, Peto R, et al. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 1981; 66(6):1191-1308.
18. Cohen AJ, et al. Air pollution and lung cancer: what more do we need to know? *Thorax* 2003; 58(12):1010-1012.
19. Crofton J, Douglas A. Respiratory Disease. London: Blackwell Scientific Publications; 1989: 142-91.
20. Pope CA III, et al. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *Jama* 2002; 287(9):1132-41.
21. Beckett WS, et al. Epidemiology and etiology of lung cancer. *Clin Chest Med* 1993; 14(1):1.
22. Craighead JE, Mossman BT, et al. The pathogenesis of asbestos-associated disease. *N Eng J Med* 1982; 306(24):1446-55.
23. Anthony J, Alberg D, Rex C, Jonathan M. Epidemiology of lung cancer. In: Mason J, Murray JF, Broaddus VC, Nadel JA (Eds.). *Murray and Nadel's Textbook of respiratory medicine* Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005: p.1328-54.
24. Ossan KE, Ernster VL, Mustacchi P. Epidemiology of lung cancer. In: Murray JF, Nadel JA, Mason RJ, Bousey HA (Eds.). *Textbook of respiratory medicine* 3 th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 2000: p.1395-407.

25. Bordow RA, Ries AL, Morris TA (çeviri: S Gönüllü, A Kaya). Akciğer kanseri:sınıflama, patoloji ve epidemiyoloji. *Akciğer hastalıklarında klinik sorunlar el kitabı*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2001. s.606-9.
26. Tatar D, Kılıç O, Yorgancıoğlu A, Aksel N, Halilçolar H, Özacar R. Akciğer tümörü ve akciğer tüberkülozu birlikteliği. *Solunum* 2000;2:56-60.
27. Siegfried JM. Biology and chemoprevention of lung cancer. *Chest* 1999;113 Supp 1:21-49.
28. Davidson BJ, Hsu TC, Schantez SP. The genetics of tobacco induced malignancy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993;119:1198-205.
29. Schwartz AG, Yang P, Swanson GM. Familial risk of lung cancer among nonsmokers and their relatives. *Am J Epidemiol* 1996;144:554-62.
30. Yang P, Schwartz AG, McAllister AE, Swanson GM, Aston CE. Lung cancer risk in families of nonsmoking probands: Heterogeneity by age at diagnosis. *Genet Epidemiol* 1999 (abstract);17(4):253-73.
31. Sellers TA, et al. Evidence for mendelian inheritance in the pathogenesis of lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82(15):1272-1279.
32. Hect SS, et al. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(14): 1194-1210.
33. Raymond E, Faivre S, Armand JP. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase as a target for anticancer therapy. *Drugs* 2000; 60 suppl 1:15-23.
34. Mohr LC, Rodgers JK, Silvestry GA. Glutathione S-transferase M1 polymorphism and the risk of lung cancer. *Anticancer Res* 2003;23:2111-24.

35. Fong KM, Sekido Y, Gazdar AF, Minna JD. Lung cancer 9: Molecular biology of lung cancer: clinical implication. *Thoraks* 2003;58:892-900.
36. Economou P, Lechner JF, et al. Familial and genetic factors in the patogenesis of lung cancer: In Samet JM, ed. *Epidemiology of lung cancer*. New York: Marcel Dekker Inc, 1994;353-396.
37. Alberg AJ, Samet JM, et al. Epidemiology of lung cancer. *Chest* 2003; 123:21-49.
38. Lynch TJ, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small cell lung cancer to gefitinib. *N Eng J Med* 2004; 350(21):2129-2139.
39. Rom WN, et al. Molecular and genetic aspects of lung cancer. *Am J Resp Crit Care Med* 2000;161(4Pt1):1355-1367.
40. Köktürk N, Öztürk C, Kırıçoğlu CE. Akciğer kanseri moleküler biyolojisi. *Solunum Dergisi*, 2003;5:127-38.
41. *Robbins K* (çeviri: U Çevikbaş). *Solunum sistemi*. 2th İstanbul: Nobel & Yüce; 1995:s.385-437.
42. Travis WD, Brambilla E, Muller-Mermelink HK, Harris CC. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. *IARC Pres* 2004;10:1-344.
43. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The New Lung Cancer Staging System. *Chest* 2009;136:260-271.
44. Mountain CF, Dressler CM. Regional Lymph Node classification for lung cancer staging. *Chest* 1997;111:1718-1723.

45. Akmansu M, Benekli M, Büyükberber S, Çoksun U, Demircan S, Köktürk N. Akciğer kanseri tanı ve tedavi konseptinde. Ankara: *Gazi Üniversitesi Tıp fakültesi Yayınları*;2005. s.1-25.
46. Parkin GM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1999;49;33-64.
47. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuel A, Tiwari RC, Ghafoor A, et al. Cancer statistics, 2005. *CA J Clin* 2005;55:10-30.
48. Read RC, Yoder G, Schaeffer RC. Survival after conservative resection for T1N0M0 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1990; 49: 391-8.
49. Yılmaz U, Utkaner G, Yalnız E ve ark. İleri evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri için sisplatin ve vinorelbin. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2000; 48:312-6.
50. Payne DK. *Semin Oncol* 1996;23:89-97
51. Johnson JR, Temple R, (1985) Food and Drug Administration requirements for approval of new anticancer drugs. *Cancer Treat Rep* 69:1155-7.
52. Outcomes Working Group, Health Services Research Committee, American Society of Clinical Oncology (1996) Outcomes of cancer treatment for technology assessment and cancer treatment guidelines. *J Clin Oncol* 14:671-67.
53. Yılmaz A, Akkaya E, Baran R. Transtorasik iğne aspirasyonu. *Tüberküloz ve Toraks* 2002; 50:295-300.
54. Jeremy George P, Banerjee AK, Read CA et al. Surveillance for the detection of early lung cancer in patients with bronchial dysplasia. *Thorax* 2007; 62(1):43-50

55. Corti L, Toniolo L, Boso C, et al. Long-term survival of patients treated with photodynamic therapy for carcinoma in situ and early non-small-cell lung carcinoma. *Lasers Surg Med* 2007;39(5):394-402.
56. Mantz CA, Dosoretz DE, Rubenstein JH et al. Endobronchial brachytherapy and optimization of local disease control in medically inoperable non-small cell lung carcinoma: a matched-pair analysis. *Brachithrapy* 2004; 3(4):183-90.
57. Pepe C, Hasan B, Winton TL et al. Adjuvant vinorelbine and cisplatin in elderly patients: National cancer institute of Canada and Intergroup Study JBR. 10. *J Clin Oncol* 2007; 25(12):1553-61.
58. PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* (2): CD002142; 2005.
59. Komaki R, Cox JD, Hartz AJ, et al. Characteristics of long-term survivors after treatment for inoperable carcinoma of the lung. *Am J Clin Oncol* 1985; 8 (5): 362-70.
60. Narayan S, Thomas CR Jr. Multimodality therapy for Pancoast tumor. *Nat Clin Pract Oncol* 2006; 3(9):484-91.
61. Rusch VW, Parekh KR, Leon L, et al. Factors determining outcome after surgical resection of T3 and T4 lung cancers of the superior sulcus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119 (6): 1147-53.
62. Van Raemdonck DE, Schneider A, Ginsberg RJ. Surgical treatment for higher stage non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1992; 54 (5):999-1013.
63. Rajeswaran A, Trojan A, Burnand B, Giannelli M. Efficacy and side effects of cisplatin- and carboplatin-based doublet chemotherapeutic regimens versus

non-platinum-based doublet chemotherapeutic regimens as first line treatment of metastatic non-small cell lung carcinoma: a systematic review of randomized controlled trials. *Lung Cancer* 2008; 59(1): 1-11.

64. Nespitt JC. Superior vena cava sendrom: surgery and stents. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH; eds. Lung cancer principle and practice. Philadelphia: *Lipincott Williams&Wilkins* 2000:521-34.

65. Çağırıcı U. Akciğer kanserlerinin semptomları, bulguları. In: Haydaroğlu A; ed. Akciğer kanserleri: Tanı ve Tedavi. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi 2000:165-73.

66. Grilli R, Oxman AD, Julian JA. Chemoterapy for advanced non-small lung cancer : how much benefit is enough? *J Clin Oncol* 1993; 11: 1866-72.

67. Doç. Dr. Gökhan Demir.İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Akciğer Kanserlerinde Kemoterapi. *Türkiyede sık karşılaşılan hastalıklar II.Sempozyum Dizisi No:58. Kasım 2007; 175-178.*

68. Depierre ve ark Role of the neoadjuvant chemotherapy, *J. Clinical Oncology*, 2002, 20, 247.

69.The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group, (IALT), Cisplatin based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected nonsmall cell lung cancer *NEJM*, 350;4, 2004

70. Danesi R ve ark Pharmacogenetics of Anticancer Drug Sensitivity in Non-Small Cell Lung Cancer *Pharmacol Rev* 55:57–103, 2003

71. Kato ve ark, A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung *NEJM*, 350, 17, 2004

72. J. P. Pignon, H. Tribodet, G. V. Scagliotti, J. Y. Douillard, F. A. Shepherd, R. J. Stephens, T. Le Chevalier Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE): A pooled analysis of five randomized clinical trials including 4,584 patients, 2006 ASCO Annual Meeting Proc.. Vol 24, No. 18S
73. C. Pepe, B. Hasan, T. Winton, L. Seymour, J. Pater, R. Livingston, D. Johnson, J. Rigas, K. Ding, F. Shepherd, G Adjuvant chemotherapy in elderly patients: An analysis of NCI of Canada Clinical trials Intergroup BR.10. 2006 ASCO Annual Meeting Proc. No. 18S.
74. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, Campos D, Maoleekoonpiroj S, Smylie M, Martins R, van Kooten M, Dediu M, Findlay B, Tu D, Johnston D, Bezjak A, Clark G, Santabárbara P, Seymour L; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(2): 123-32.
75. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, de Marinis F, von Pawel J, Gatzemeier U, Tsao TC, Pless M, Muller T, Lim HL, Desch C, Szondy K, Gervais R, Shaharyar, Manegold C, Paul S, Paoletti P, Einhorn L, Bunn PI. Randomized phase III trial of pemetrexed vs docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1589– 1597.
76. Le Chevalier T, Brisgand D, Douillard JY. Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small-cell lung cancer: results of a European multicenter trial including 612 patients. *Clin Oncol* 1994; 12:360-367.
77. Gandara UK, Bdelman MJ, Lara PN, et al. Gemcitabine in combination with new platinum compounds: an update. *Oncology(Huntinton)* 2001;15:19-24.

78. Bretti S, Manzi E, Celano A, et al. Low dose carboplatin combined with vinorelbine in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: A single institution phase II study. *Oncology Report* 2001; 8: 381-5.

79. Pallis AG, Georgoulas V. Is there a standard regimen for first-line treatment of advanced/metastatic non-small-cell lung cancer? What has meta-analyses contributed to today's standard of care. *Lung Cancer* 2012;75:269-74.

80. Çakan A, Erbaycu AE, Aksel N, Özsöz A. Akciğer kanserli olgularda kemoterapi sonrası gelişen hematolojik komplikasyonlar. *Solunum* 2004; 6: 53-61.

81. Woods RL, Williams CJ, Levi J, et al. A randomized trial of cisplatin and vindesine versus supportive care only in advanced non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 1990; 61: 608-11.

82. Stewart LA, Pignon JP, Parman MKB, et al. A meta-analysis using patient data from randomized clinical trials of chemotherapy in non-small cell lung cancer: survival in the supportive care setting. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994; 13: 337-8.

83. Gönlügür U. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde kemoterapi. *Akciğer Arşivi*: 2002; 4:220-4.

84. Özacar R, İvit H, Böncü M. : *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2001; 49:390-4.

85. Belani CP, Aisner J. Combined-modality therapies for non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 1992; 3(suppl 3): 3-10.

86. Yılmaz U, Yalnız E, Utkaner G ve ark. Lokal ilerlemiş ve metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanserinde ifosfamid, vinblastin ve mitomisininin etkinliği. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1998; 48: 44-50.

87. Bonfill X, Serra C, Sacristan M, Nogue M, Losa F, Montesinos J. Second-line chemotherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*(4):CD002804.2001.
88. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, Levitan N, Gressot L, Vincent M, Burkes R, Coughlin S, Kim Y, Berille J. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with nonsmall-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 18(10):2095-2103, 2000.
89. Dancey J, Shepherd FA, Gralla RJ, Kim YS. Quality of life assessment of secondline docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy: results of a prospective, randomized phase III trial. *Lung Cancer* 43(2):183-194,2004.
90. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, Gatzemeier U, Tsao TC, Pless M, Muller T, Lim HL, Desch C, Szondy K, Gervais R, Shaharyar, Manegold C, Paul S, Paoletti P, Einhorn L, Bunn PA Jr. Randomized Phase III Trial of Pemetrexed Versus Docetaxel in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy. *J Clin Oncol* 22:1589-1597, 2004.
91. Pujol JL, Paul S, Chouaki N, Peterson P, Moore P, Berry DA, Salzberg M. Survival without common toxicity criteria grade 3/4 toxicity for pemetrexed compared with docetaxel in previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a risk-benefit analysis. *J Thorac Oncol* 2:397-401, 2007.
92. Dancey J, Shepherd FA, Gralla RJ, Kim YS. Quality of life assessment of secondline docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy: results of a prospective, randomized phase III trial. *Lung Cancer* 43(2):183-194,2004.

93. Üçsular FD, Uslu Ö, Tuksavul F, Gülpek M, Kös T, Güçlü SZ. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde gemitabin-sisplatin kemoterapisinin etkinliği. *Solunum* 2005; 7: 115-22.
94. Choudhary, R., Poonia, S., Punia, D.P., Maheshwari, R., Mathur, K.C. (2012) Platinum compounds-induced renal and bone marrow toxicity: a review. *Journal of Physiology and Pharmacology Advances* 2: 145-149.
95. Fuertes, M.A., Alonso, C., Perez, J.M. (2002) Biochemical modulation of cisplatin mechanisms of action: Enhancement of antitumor activity and circumvention of drug resistance. *Chemical Reviews* 103: 645-662.
96. Choudhary, R., Poonia, S., Punia, D.P., Maheshwari, R., Mathur, K.C. (2012) Platinum compounds-induced renal and bone marrow toxicity: a review. *Journal of Physiology and Pharmacology Advances* 2: 145-149.
97. Uslu Ö, Tuksavul F, Vatansever T, Erbaycu AE, Gülpek M, Narin MK, Güçlü SZ. İleri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinde paklitaksel ve karboplatin kombinasyonunun etkinliği. *Akciğer Arşivi* 2007; 8: 111-116.
98. Kazancı M, Kıraklı C, Erbaycu AE, Güçlü SZ. Akciğer kanserinde uygulanan kemoterapiye bağlı toksisite. *İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi* 2012; 3: 165-171.
99. Uslu Ö, Tuksavul F, Vatansever T, Erbaycu AE, Gülpek M, Narin MK, Güçlü SZ. İleri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinde paklitaksel ve karboplatin kombinasyonunun etkinliği. *Akciğer Arşivi* 2007; 8: 111-116.
100. Öztürk N, Erbaycu AE, Gülpek M, Tuksavul F, Uslu Ö, Güçlü SZ. İleri ve lokal ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinde gemitabin ve karboplatin kombinasyonu. *Türk Onkoloji Dergisi* 2008; 23: 72-80.
101. Bonomi PD, Finkelstein DM, Ruckdeschel JC, Blum RH, Green MD, Mason B, Hahn R, Tormey DC, Harris J, Comis R, et al. Combination

chemotherapy versus single agents followed by combination chemotherapy in stage IV non-small-cell lung cancer: a study of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 1989;7:1602-13.

102. Layton JE, Shimamoto G, Osslund T, Hammacher A, Smith DK, Treutlein HR, Boone T. Interaction of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) with its receptor. Evidence that Glu19 of G-CSF interacts with Arg288 of the receptor. *J Biol Chem* 1999;274: 17445-51.

103. Öztürk C, Köktürk N, Şener M, Levent E, Gürsel G. İnoperabl küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde sisplatin/vinorelbin kemoterapisinin etkinliği. *Solunum Hastalıkları* 2002; 13: 101-5.

104. Bayız H, Başay N, Hatipođlu TA, Mutluay Nİ, Berktaş B, Berkođlu M. İleri evre küçük hücre dışı akciğer kanserinde vinorelbin-sisplatin kemoterapisi. *Solunum Hastalıkları* 2000; 11: 174-177.

105. Yılmaz U, Utkaner G, Yalnız E, Kara S, Erbay G, Yüksel M. İleri evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri için sisplatin ve vinorelbin. *Tüberküloz Toraks Dergisi* 2000; 48: 312-316.

106. Bonomi P, Kim K, Fairclough D, Cella D, Kugler J, Rowinsky E, Jiroutek M, Johnson D. Comparison of survival and quality of life in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with two dose levels of paclitaxel combined with cisplatin versus etoposide with cisplatin: results of an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol*. 2000 Feb;18(3):623-31.

107. Akiyama Y, Ohe Y, Tamura T, Sawada M, Inoue A, Kusaba H, Yamamoto N, Sekine I, Kunitoh H, Kodama T, Saijo N. A dose escalation study of paclitaxel and carboplatin in untreated Japanese patients with advanced non-small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2001 Oct;31(10):482-7.

108. Eisenhauer EA, ten Bokkel Huinink WW, Swenerton KD, Gianni L, Myles J, van der Burg ME, Kerr I, Vermorken JB, Buser K, Colombo N, et al. European-Canadian randomized trial of paclitaxel in relapsed ovarian cancer: high-dose versus low-dose and long versus short infusion. *J Clin Oncol* 1994;12:2654-66.
109. Rowinsky EK, Gilbert MR, McGuire WP, Noe DA, Grochow LB, Forastiere AA, Ettinger DS, Lubejko BG, Clark B, Sartorius SE, et al. Sequences of taxol and cisplatin: a phase I and pharmacologic study. *J Clin Oncol*. 1991 Sep;9(9):1692-703.
110. Georgoulas V, Androulakis N, Dimopoulos AM, Kourousis C, Kakolyris S, Papadakis E, Apostolopoulou F, Papadimitriou C, Vossos A, Agelidou M, Heras P, Tzannes S, Vlachonicolis J, Mavromanolakis E, Hatzidaki D. First-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with docetaxel and cisplatin: a multicenter phase II study. *Ann Oncol* 1998;9(3):331-4.
111. Matsui K, Masuda N, Uchida Y, Fukuoka M, Negoro S, Yana T, Kusunoki Y, Kudoh S, Kawase I, Kawahara M, Ogawara M, Kodama N, Kubota K, Furuse K. Determinants of myelosuppression in the treatment of non-small cell lung cancer with cisplatin-containing chemotherapy. *Jpn J Cancer Res* 1996;87:781-6.
112. Goksel T, Hatipoglu ON, Ozturk C, Gorguner M, Kiyik M, Yilmaz U, Guzelant A, Tasbakan S, Tabakoglu E, Firat H, Tutar U, Cikrikicioglu S, Akkoçlu A, Soyer S, Cakir E, İtil O, Sanal S. A prospective, multicentre clinical trial comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus etoposide in patients with locally advanced and metastatic non-small cell lung cancer. *Respirology*. 2005;10:456-63.
113. Öztop İ, Yavuzşen T, Tekiş D, Yılmaz U, Demirkan B, Akkoçlu A, Çetingöz R, Alakavuklar M. İleri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinde sisplatin/gemsitabin kemoterapisinin etkililiği. *Toraks Dergisi* 2002; 3: 273-8.

114. Kazancı M, Kiraklı C, Erbaycu AE, Güçlü SZ. Akciğer kanserinde uygulanan kemoterapiye bağlı toksisite. *İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi* 2012; 3: 165-71.
115. Soto Parra H, Cavina R, Latteri F, Sala A, Dambrosio M, Antonelli G, Morengi E, Alloisio M, Ravasi G, Santoro A. Three-week versus four-week schedule of cisplatin and gemcitabine: results of a randomized phase II study. *Ann Oncol.* 2002 Jul;13(7):1080-6.
116. AM, rnoId SM, Patchell R,Lowy AM, Foon KA. Hematologic manifestations of cancer. In *Cancer, Principles and Practice of Oncology*, 6th edition, De Vita VT, Helmann S, Rosenberg SA, Eds. Philadelphia, JB Lippincott Company,2001,2516–2518.
117. Casciato, DA. Hematologic Complications. In: Casciato, DA. Territo, MC. *Manual of Clinical Oncology*. 6th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins (LWW), 2008:658–83.
118. Barreda DR, Hanington PC, Belosevic M. Regulation of myeloid development and function by colony stimulating factors. *Dev Comp Immunol* 2004;28:509-54.
119. Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Williams WJ. Essential Thrombocythemia and thrombocytosis. *Williams Manuel of Hematology*. Sixth Edition, McGraw-Hill Medical Publishing Division, New York, 2003; 415-419.
120. Akova M, Akan H, Akova M, Arıkan S, Arslan H, Aydın K ve ark. Febril nötropenik hastada tanı ve tedavi kılavuzu. *Flora* 2004; 9(1):5–28.
121. İlicin G, Unal S, Biberöglü K, Akalın S, Suleymanlar G. *Temel ic hastalıkları*. Cilt 1. Guneş Kitabevi. Ankara;1996.

122. Shelton B. Evidence-Based care for the neutropenic patient with leukemia. *Seminars in Oncology Nursing* 2003; 19(2): 133-14.
123. Özdemir H, Tacyıldız N. Çocukluk çağında febril nötropeniye yaklaşım. *Klinik Pediatri* 2003; 3:1001–111.
124. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34:730-751.
125. Caggiano V, Weiss RV, Rickert TS, et al. Incidence, cost and mortality of neutropenia hospitalization associated with chemotherapy. *Cancer* 2005; 103:1916–1924.
126. Chena S, Kontoyiannis DP. New molecular and surrogate biomarker-based tests in the diagnosis of bacterial and fungal infection in febrile neutropenic patients. *Curr Opin Infect Dis* 23:567–577.
127. De Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, Marti FM, Cullen MH, Roila F, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2010;21(suppl 5):v252-6.
128. Freifeld AG, Bow JE, Sepkowitz KA, et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011;52(4):e56–e93.
129. Kuderer NM, Crawford J, Dale DC, et al. Complications and cost associated with febrile neutropenia in hospitalized adult cancer patients [abstract]. *J Clin Oncol* 2004; 22 (Suppl):6049.

130. Kouranos V , Dimopoulos G, Vassias A, Syrigos KN. Chemotherapy-induced nütropenia in lung cancer patients: The role of antibiotic prophylaxis. *Cancer Lett* 2011; 313: 9-14.

131. Batırel A, Gençer S, Özer S. Febril nütropenik hastalarda serum amiloid A (SAA) ve C-reaktif protein (CRP)'in infeksiyon ve mortalite göstergesi olarak incelenmesi. 5. Febril Nütropeni Simpozyumu. 20-23 Subat 2003, Antalya. Poster no: P-46.

132. Demirkazık A. Febril Nütropenide Risk Değerlendirmesi. 3. *Febril Nütropeni Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu Özet Kitabı*. 2004:11-14.

133. Özer S, Oltan N, Salepçi T, Gençer S. Febril nütropenik olguların irdelenmesi. *Klimik dergisi* 1999:12;32-5.

134. Apro MS, Bohlius J, Cameron DA, Dal Lago L, Donnelly JP, Kearney N, Lyman GH, Pettengell R, Tjan-Heijnen VC, Walewski J, Weber DC, Zielinski C; European Organisation for Research and Treatment of Cancer. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer* 2011;47:8-32.

135. Schwenkglenks M, Pettengell R, Jackisch C, Paridaens R, Constenla M, Bosly A, Szucs TD, Leonard R. Risk factors for chemotherapy-induced neutropenia occurrence in breast cancer patients: data from the INC-EU Prospective Observational European Neutropenia Study. *Support Care Cancer* 2011;19:483-90.

136. Crawford J, Glaspy JA, Stoller RG, Tomita DK, Vincent ME, McGuire BW, Ozer H. Final results of a placebo-controlled study of filgrastim in small-cell lung cancer: exploration of risk factors for febrile neutropenia. *Support Cancer Ther* 2005;3:36-46.

137. Tjan-Heijnen VC, Postmus PE, Ardizzoni A, et al. Reduction of chemotherapy-induced febrile leucopenia by prophylactic use of ciprofloxacin and roxithromycin in small-cell lung cancer patients: an EORTC double-blind placebo-controlled phase III study. *Ann Oncol* 2001;12:1359–68.

138. Link H, Böhme A, Cornely OA, et al. Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients. Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Onkology (DGHO), Study Group Interventional Therapy of Unexplained Fever, Arbeitsgemeinschaft Supportivmassnahmen in der Onkologie (ASO) of Deutsche Krebsgesellschaft (DKG-German Cancer Society). *Ann Hematol* (2003) 82 (Suppl 2): S105-S117.

139. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in Patients with Febrile Neutropenia: Epidemiology, Microbiology, and Risk Stratification. *Clin Infect Dis* 2005;40:S240-5.

140. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer, *Clin Infect Dis* 2002;34:730-51.

141. Türk Febril Nötropeni Çalışma Grubu. Febril Nötropenik Hastalarda Tanı ve Tedavi Klavuzu, *Flora* 2004;9(1):5-28.

142. Klastersky J. Management of Fever in Neutropenic Patients with Different Risks of Complications. *Clin Infect Dis* 2004;39:S32-7.

143. Paesmans M. Risk factors assessment in febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agents* 2000;16:107-11.

144. Rabin S. *Febril Nötropenik Hastalarda Değerlendirme*. Febril Nötropeni, Editörler Akova M, Akan H. Bilimsel Tıp Kitabevi, Ankara 2010 Sayfa: 97.

145. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The multi national association for supportive care in cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000;18:3038–51.
146. Pizzo PA. Where do we go from here? *J Antimicrob Chemother.* 2009;63:16–17.
147. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA. et al. Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Up-date by the Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline *CID* 2011;52:57-93.
148. Spanik S, Krupova I, Trupl J, et al. Bacteremia due to multiresistant gram-negative bacilli in neutropenic cancer patients: a case-controlled study. *J Infect Chemother* 1999; 5:180–84.
149. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, et al. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol* 2001; 39:2206–12.
150. Kang CI, Kim SH, Park WB, et al. Bloodstream infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for mortality and treatment outcome, with special emphasis on antimicrobial therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:4574–81.
151. Fritsche TR, Sader HS, Jones RN. Comparative activity and spectrum of broad-spectrum beta-lactams (cefepime, ceftazidime, ceftriaxone, piperacillin/tazobactam) tested against 12,295 staphylococci and streptococci:

report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (North America:2001–2002). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003; 47:435–40.

152. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 Guidelines for the use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. *Clin Infect Dis* 2002;34:730-51.

153. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2007; 356:335–47.

154. Playford EG, Webster AC, Sorrell TC, et al. Systematic review and meta-analysis of antifungal agents for preventing fungal infections in liver transplant recipients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25:549–61.

155. Freifeld A, Sankaranarayanan J, Ullrich F, et al. Clinical practice patterns of managing low-risk adult febrile neutropenia during cancer chemotherapy in the USA. *Support Care Cancer* 2008; 16:181–91.

156. Mukai J, Shimizu E, Ogura T. Granulocyte-colony-stimulating factor enhances the circulating hematopoietic progenitors in lung cancer patients treated with cisplatin-containing regimens. *Jpn J Cancer Res* 1992;83:746-53.

157. Boneberg EM, Hartung T. Molecular aspects of anti-inflammatory action of G-CSF. *Inflamm Res* 2002;51:119-28.

158. . Avalos BR. Molecular analysis of the granulocyte colony-stimulating factor receptor. *Blood* 1996;88:761-77.

159. Gabay M, Tanzi M. Guidelines for the management of febrile neutropenia. *Clinical Oncology* 2010;1:115-122.

160. Marti MF, Cullen MH, Rolia F. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Recommendations. *Annals of Oncology* 2009;20 (Suppl 4): 166–169.
161. Apro MS, Cameron DA, Pettengell R, et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer* 2006; 42:2433–53.
162. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006; 24:3187–205.
163. National Cancer Center Network (NCCN). Myeloid growth factors: *NCCN practice guidelines*. 2009: v.1.2009.
164. Brooks G, Provencher G, Lei J, Mackey MC. Neutrophil dynamics after chemotherapy and G-CSF: The role of pharmacokinetics in shaping the response. *J Theor Biol* 2012; 315:97-109.
165. Maher DW, Lieschke GJ, Green M, et al. Filgrastim in patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia. A double-blind, placebocontrolled trial. *Ann Intern Med* 1994;121:492–501.
166. Vellenga E, Uyl-de Groot CA, de Wit R, et al. Randomized placebocontrolled trial of granulocyte-macrophage colonystimulating factor in patients with chemotherapy-related febrile neutropenia. *J Clin Oncol* 1996; 14:619–627.
167. Garcia-Carbonero R, Mayordomo JI, Tornamira MV, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of high-risk febrile neutropenia: a multicenter randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:31–8.

168. Clark OA, Lyman GH, Castro AA, et al. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2005; 23:4198–214.
169. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer* 2006; 106:2258–66.
170. Wingard JR, Elmongy M. Strategies for minimizing complications of neutropenia: prophylactic myeloid growth factors or antibiotics. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009; 72:144–54.
171. Lyman GH, Shayne M. Granulocyte colony-stimulating factors: finding the right indication. *Curr Opin Oncol* 2007;19:299–307.
172. Ozer H, Armitage JO, Bennett CL, et al. 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: Evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology Growth Factors Expert Panel. *J Clin Oncol* 2000;18: 3558-85.
173. Terashi K, Oka M, Ohdo S, Furukubo T, Ikeda C, Fukuda M, Soda H, Higuchi S, Kohno S. Close association between clearance of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) and G-CSF receptor on neutrophils in cancer patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:21-4.
174. Iwasaki H, Shimoda K, Okamura S, Otsuka T, Nagafuji K, Harada N, Ohno Y, Miyamoto T, Akashi K, Harada M, Niho Y. Production of soluble granulocyte colony-stimulating factor receptors from myelomonocytic cells. *J Immunol* 1999; 163: 6907-11.
175. Fukuda M, Oka M, Ishida Y, Kinoshita H, Terashi K, Fukuda M, Kawabata S, Kinoshita A, Soda H, Kohno S. Effects of renal function on pharmacokinetics

of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in lung cancer patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1947-51.

176. Piper MG, Massullo PR, Loveland M, Druhan LJ, Kindwall-Keller TL, Ai J, Copelan A, Avalos BR. Neutrophil elastase downmodulates native G-CSFR expression and granulocyte-macrophage colony formation. *J Inflamm (Lond)* 2010;7(1):5.

177. Kawakami M, Tsutsumi H, Kumakawa T, Abe H, Hirai M, Kurosawa S, Mori M, Fukushima M. Levels of serum granulocyte colony-stimulating factor in patients with infections. *Blood* 1990;76(10):1962-4.

178. Hollenstein U, Homoncik M, Stohlawetz PJ, Marsik C, Sieder A, Eichler HG, Jilma B. Endotoxin down-modulates granulocyte colony-stimulating factor receptor (CD114) on human neutrophils. *J Infect Dis* 2000;182:343-6.

179. Elbaz O, Budel LM, Hoogerbrugge H, Touw IP, Delwel R, Mahmoud LA, Löwenberg B. Tumor necrosis factor downregulates granulocyte-colony-stimulating factor receptor expression on human acute myeloid leukemia cells and granulocytes. *J Clin Invest* 1991;87:838-41.

180. Yilmaz U, Polat G, Anar C, Halilcolar H. Carboplatin plus etoposide for extensive stage small-cell lung cancer: An experience with AUC 6 doses of carboplatin. *Indian J Cancer* 2011; 48: 454-9.

181. Heigener DF, Manegold C, Jäger E, Saal JG, Zuna I, Gatzemeier U. Multicenter randomized open-label phase III study comparing efficacy, safety, and tolerability of conventional carboplatin plus etoposide versus dose-intensified carboplatin plus etoposide plus lenograstim in small-cell lung cancer in "extensive disease" stage. *Am J Clin Oncol* 2009; 32: 61-4.

182. Di Maio M, Gridelli C, Gallo C, Shepherd F, Piantedosi FV, Cigolari S, Manzione L, Illiano A, Barbera S, Robbiati SF, Frontini L, Piazza E, Ianniello GP, Veltri E, Castiglione F, Rosetti F, Gebbia V, Seymour L, Chiodini P, Perrone F. Chemotherapy-induced neutropenia and treatment efficacy in advanced non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of three randomised trials. *Lancet Oncol* 2005;6:669-77.

183. Wailoo A, Sutton A, Morgan A. The risk of febrile neutropenia in patients with non-small-cell lung cancer treated with docetaxel: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2009; 100(3): 436-441.

184. Crawford J, Glaspy JA, Stoller RG, Tomita DK, Vincent ME, McGuire BW, Ozer H. Final results of a placebo-controlled study of filgrastim in small-cell lung cancer: Exploration of risk factors for febrile neutropenia. *Supportive Cancer Therapy* 2005; 3 (1): 36-46.