

Kemoterapi Alan Akciğer Kanseri Hastalarda Febril Nötropeni Gelişimi

Mehmet Karadağ*, Ahmet Ursavaş*, Dane Ediger*, Esra Kunt Uzaslan*, Fatih Turan*
Beril Bahadır Erdoğan*, Bekir Akar*, Fulya Gürkan*, Nihat Özyardımcı*, Ercüment Ege*

* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı

ÖZET

Febril nötropeni onkoloji pratiğinde sık karşılaşılan bir komplikasyondur. Absolü granülosit sayısının 500/ mm³ veya altında olması nötropeni kabul edilir. Nötropenik bir hastada oral vücut ısısının bir kez 38,5°C veya üzerinde veya 12 saat içinde iki kez 38 °C üzerinde ölçülmesi febril nötropeni olarak tanımlanır.

Bu çalışmanın amacı; kliniğimizde kemoterapi uyguladığımız akciğer kanserli hastalarda febril nötropeni gelişimini değerlendirmektir. Ocak 1998-Agustos 2001 tarihleri arasında, 98 akciğer kanserli hasta incelendi. Toplam 15 hastada, 17 febril nötropeni atağı saptandı.

Akciğer Arşivi: 2002; 1: 27-32

Anahtar kelime: Febril nötropeni

SUMMARY

Febrile neutropenia is a common complication in the practice of oncology. Absolute granulocyte count of 500/mm³ or less should be considered neutropenia. Neutropenic patient that single oral temperature of 38,5 °C or more, or the occurrence of two oral temperatures of 38 °C or more with in a 12-hour period should be defined febrile neutropenia.

The aim of this study is to evaluate febrile neutropenic lung cancer patients having chemotherapy in our clinic. From January 1998 to August 2001, 98 lung cancer patients were examined for this study. Seventeen febrile neutropenic episodes in 15 lung cancer patients were defined. We investigate protocol of chemotherapy, neutrophil count, duration of neutropenia, microbial pathogens, empirical antibiotic therapy, mortality and morbidity.

Akciğer Arşivi: 2002; 1: 27-32

Key word: Febrile Neutropenia

Giriş

Kanserli hastalarda en önemli mortalite ve morbidite nedeni enfeksiyonlardır (1). Akciğer kanserli hastalarda diğer kanserlerde olduğu gibi enfeksiyon riski artmıştır. Bunun en önemli nedeni, son yıllarda uygulanan çok ilaçlı ve yüksek dozlu kemoterapi rejimlerine bağlı olarak sıklığı giderek artan nötropenidir. Nötropeni dışında; kansere bağlı hücrel ve humoral immünite bozuklukları, anatomik bariyerlerde hasar, obstrüktif fenomen, santral sinir sistemi disfonksiyonu ve çeşitli medikal girişimlerde enfeksiyon riskini artıran diğer faktörlerdir (2).

Periferik kanda parçalı nötrofillerin 500/mm³ altına düşmesine nötropeni, 100/mm³ ün altına

düşmesine ise derin nötropeni denir. Nötropenik bir hastada; oral vücut ısısının bir kez 38,5°C (axiller 38 °C) veya 12 saatlik süre içinde iki kez 38 °C (aksiller 37,5 °C) saptanmasına febril nötropeni denir (2,3). Nötropenik bir olguda febril ataklar 5 grupta incelenmektedir (4).

1) Bakteriyemili enfeksiyonlar (Kan kültüründe üreme olan olgular).

2) Bakteriyemisiz enfeksiyonlar (Kan kültüründe üreme olmayan; idrar, balgam veya başka herhangi bir kültüründe üreme olan olgular).

3) Klinik olarak saptanan enfeksiyonlar (Hiçbir kültüründe üreme olmayıp klinik olarak enfeksiyon saptanan olgular).

4) Olası enfeksiyonlar (Kültürlerinde üremesi olmayan, ateş dışında klinik bulgu vermeyen, ancak ampirik antibiyotik tedavisine 4 gün içinde yanıt alınan olgulardır).

Yazışma Adresi: Dr.Mehmet Karadağ, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz AD

5) Enfeksiyon dışı nedenler: Primer tümör ateşi ve nedeni bulunamayan ateş.

Nötropenik olgularda ateşin nedeni %80' e varan olasılıkla enfeksiyondur (5). Diğer yandan nötrofil sayısındaki yetersizliğe bağlı olarak, inflamatuvar yanıtın yeterince oluşmaması, enfeksiyona ait belirti ve bulguların ortaya çıkmasına engel olacağından, enfeksiyonun ilk ve tek bulgusu ateş olabilir (1,3,6).

Nötropenik bir hastada ateş aksi ispatlanana kadar enfeksiyöz kabul edilmelidir. Enfeksiyonlar sıklık sırasına göre; solunum sistemi, ağız-farinks, deri ve yumuşak dokular (İV kateterler), perianal bölge, üriner sistem, burun-paranasal sinüsler ve gastrointestinal sistemden kaynaklanabilir (4,6). Enfeksiyon etkeni olarak eskiden gram negatifler en sık iken, 1980'li yılların ortalarından bu yana gram pozitif bakterilerin sıklığında belirgin bir artış dikkati çekmektedir (1,4,7). Kalıcı intravenöz kateterlerin artan oranda kullanımı, başlangıç ampirik tedavi rejimindeki antibiyotiklerin çoğunun gram pozitiflere zayıf etki göstermesi ve bazı merkezlerde uygulanan kinolon türevi antibiyotikler ile profilaksi bu artışın başlıca nedenleri arasında sayılabilir (7).

Nötropenik olgularda ateş yükselmesi acil yaklaşım gerektiren bir tablodur. Antibiyotik tedavisinin geciktirilmesi mortalitede belirgin artışa neden olacağından, hızlı bir fizik muayene, laboratuvar değerlendirme ve kültürlerin alınmasından sonra, ampirik olarak geniş spektrumlu antibiyotiklerin başlanması önerilmektedir (2,7,8).

Amaç

Kliniğimizdeki febril nötropeni olgularını değerlendirmek, tedavi protokollerimizin etkinliğinin incelenmesi ve başka merkezlerin sonuçları ile karşılaştırması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Ocak 1998-Ağustos 2001 tarihleri arasında Uluğ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları

ve Tüberküloz AD kliniğinde, akciğer kanseri tanısı ile kemoterapi uygulanan 98 hasta, febril nötropeni açısından retrospektif olarak değerlendirildi. Nötrofil sayıları $500/\text{mm}^3$ 'ün altında iken oral vücut ısısı bir kez $38,5^\circ\text{C}$ veya iki kez 38°C üzerinde saptanan olgular febril nötropeni olarak kabul edildi. Kan ve kan ürünleri transfüzyonuna bağlı ateşi olanlar bu tanımın dışında tutuldu.

Febril nötropeni kabul edilen olgular, uygulanan kemoterapi protokolleri, nötrofil sayıları, enfeksiyon kaynağı, etken mikroorganizmalar, uygulanan tedaviler ve mortalite oranları açısından değerlendirildi.

Bulgular

Kliniğimizde akciğer kanseri tanısı ile kemoterapi uygulanan, 98 hastadan (86 erkek + 12 kadın), 15 inde (%15,3), toplam 17 febril nötropeni atağı saptandı. Kemoterapi uygulanan hastaların yaş ortalaması $61,6 \pm 10,5$, febril nötropeni gelişen hastaların yaş ortalaması $61,1 \pm 10,3$ olup febril nötropeni gelişimi ile yaş arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Kemoterapi uyguladığımız olgularda, febril nötropeni cinsiyet ilişkisi Tablo-1'de gösterilmiştir. Akciğer kanseri tanısı ile kemoterapi uyguladığımız 86 erkek hastadan, 11 inde (%12,7); 12 bayan hastadan 4 ünde (%33,3) febril nötropeni saptanmış. Atak sayısı değerlendirmesinde ise 12 bayan hastada toplam 6 febril nötropeni atağı (%50), 86 erkek hastada 11 febril nötropeni atağı (%12,7) gelişmiştir. Ancak cinsiyet ile febril nötropeni gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Kemoterapi uygulanan olgularımızın histopatolojik tipleri; küçük hücreli akciğer kanseri 45 (%46), yassı epitel hücreli karsinom 29 (%30), adenokarsinom 19 (%20) ve mezotelyoma 4 (%4) olarak tespit edilmiştir. Tablo-2 de uygulanan kemoterapi protokolleri ile febril nötropeni ilişkisi gösterilmiştir.

Toplam 17 febril nötropeni atağından, 2 sinde (%12) ağır nötropeni (nötrofil sayısı 100 ün al-

tında) görülürken, 15 inde (%88) nötrofil sayısı hiçbir zaman 100'ün altına inmemiştir. Ortalama nötropeni süresi $3,8 \pm 1,4$ gün olup, olgularımızın hiçbirisinde 10 günü aşmamıştır. On yedi febril nötropeni atağının nedenlere göre dağılımı Tablo-3'te verilmiştir.

Febril nötropeni ataklarının 13 ünde (%76,4) klinik ve/veya mikrobiyolojik olarak enfeksiyon odağı saptanmıştır. İki olguda (%11,7) ise ateş dışında klinik belirti ve bulgu saptanmamış, hiçbir kültüründe üreme olmamış, ancak ampirik antibiyotik tedavisi ile ateşleri 4 gün içinde düşmüştür. Bu olgular olası enfeksiyon kabul edildi. Tablo-4'te klinik ve/veya mikrobiyolojik olarak saptanan enfeksiyon odaklarının dağılımı görülüyor. Enfeksiyon odağı; yalnızca 2 olguda (%15,2)

kültürlerinde üreme ile mikrobiyolojik olarak saptanırken, 11 olguda (%84,8) klinik olarak saptanmıştır.

Tablo-5'te kültürde üreyen mikroorganizmalar ve üremelerin olduğu materyaller görülmektedir.

Enfeksiyon etkeni olarak izole edilen 5 suşun, 3 tanesi (%60) gram pozitif, 2 tanesi (%40) gram negatif olarak saptanmıştır. İki ayrı hastanın kan kültürlerinde üretilen Staf. hominis en sık üreyen bakteri olarak bulunmuştur.

Febril nötropeni olgularındaki ampirik antibiyotik seçimleri incelendiğinde; başlangıç ampirik tedavide, 12 atakta (%70) antipsödomonal 3. kuşak sefalosporin + aminoglikozid kombinasyonu, 5 atakta (%30) karbapenem + aminogli-

Tablo 1: Febril nötropeni atağının cinsiyete göre dağılımı

	Febril nötropeni	Toplam	FN gelişme oranı
Erkek	11	86	%12,7*
Kadın	4	12	%33,3*
Toplam	15	98	%15,3

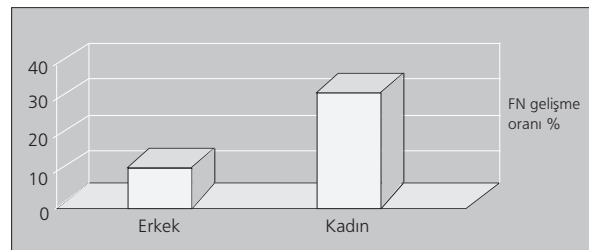
*p>0,05

Tablo 2: Kemoterapi protokollerinin febril nötropeni ile ilişkisi

Kemoterapi protokolü	Olgu sayısı	Febril nötropeni	FN oranı
Cisplatin+Etoposide	45	5	%11,1
Cisplatin+Vinorelbine	25	9	%36,0
Cisplatin+Gemstabile	12	1	% 8,3
Cyclophosphamide+Vincristine	11	-	-
Cisplatin+Etoposide+Vincristine	5	2	%40,0
Toplam	98	17	%17,3

Tablo 3: Febril nötropeni atağının nedenlere göre dağılımı

	Sayı	%
Bakteriyemili enfeksiyon	3	17,6
Bakteriyemisiz enfeksiyon	2	11,7
Klinik olarak saptanan enfeksiyon	8	47,0
Olası enfeksiyon	2	11,7
Enfeksiyon dışı nedenler	2	11,7



Şekil 1

kozid kombinasyonu başlanmış. Olgulardan 3'ünde (%17,6) kültürlerinde Stafilokok üremesi üzerine tedaviye glikopeptid eklenmiştir. Ateş yanıtları açısından değerlendirildiğinde ortalama ateş yanıtı $4,1 \pm 2,6$ gün olarak bulunmuştur. Atakların 12 sinde (%70) ilk 5 gün içinde ateş yanıtı alınmıştır. Ateş yanıtı 5 günden geç olan 5 olgudan 3'ünde kan kültüründe Stafilokok üremiş ve tedaviye glikopeptid eklenmesi ile ateş yanıtı alınmıştır. Diğer 2 olguda ise ampirik glikopeptid eklemesi ile ateş düşmüştür. Febril nötropeni atağı sırasında 2 hasta (%11,7) kaybedildi. Her iki olgu da antibiyotik tedavisi ile ateşleri kontrol altına alınmasına rağmen solunum yetmezliğinden kaybedilmiştir.

Tartışma

Febril nötropenili olguların demografik özellikleri incelendiğinde; febril nötropeni gelişen olgularla, febril nötropeni gelişmeyen diğer kemoterapi olguları arasında yaş açısından fark saptanmamıştır. Seksen altı erkek kemoterapi hastasında %12,7, 12 kadın kemoterapi hastasında %33,3 febril nötropeni gelişmiştir. Febril nötropeni gelişimi yönünden kadın ve erkek hastalar arasında istatistiki açıdan anlamlı fark saptamadık.

Tablo 4: Enfeksiyon odaklarının dağılımı

Enfeksiyon Odağı	Sayı	%
Akciğer	8	61,5
İdrar	1	7,6
Kateter	1	7,6
GIS	2	15,2
Ağız	1	7,6

Tablo 5: Kültür sonuçları

Materyal	Üreme	Sayı	%
Stafiloccus hominis	kan	2	40
Stafiloccus epidermidis	kan	1	20
Escherichia coli	idrar	1	20
Klebsiella pneumoniae	balgam	1	20

Son yıllarda kanserli hastalarda uygulanan çok ilaçlı ve yüksek dozlu kemoterapi rejimleri, tedavi başarısını artırırken, febril nötropeni gibi komplikasyonların daha yüksek oranda görülmesine yol açmaktadır (1,2). Kliniğimizde siklofosfamid + vincristine kür rejimi uygulanan hiçbir olguda febril nötropeniye raslanmazken, cisplatinin özellikle etopozid ve vincristin veya vinorelbin ile kombine edildiği protokollerde %36-40 arası oranlarda febril nötropeniye rastlanmıştır.

Kanserli hastalarda, nötropeni varlığında ortaya çıkan ateş, sıklıkla enfeksiyonlara bağlı olup, acil yaklaşım gerektiren ciddi bir mortalite ve morbidite nedenidir (9,10).

Febril nötropenik hastalarda ateş nedeninin %60-80 enfeksiyonlara bağlı olduğu bildirilmiştir (11). Yaylacı ve ark.nın(12) 25 febril nötropenik olguyu kapsayan çalışmasında, mikrobiyolojik olarak %52, klinik ve mikrobiyolojik olarak %72 ateş nedeni olan enfeksiyon tespit edilmiştir. Özer ve ark.nın(13) 43 hastalık serisinde klinik ve mikrobiyolojik olarak %30 ve olası enfeksiyon olarak %40 ve toplam %70 enfeksiyon bulunmuştur. Ülkemizdeki en geniş seri olan Akova ve ark.nın (14) 218 ataklı çalışmasında enfeksiyonun payı, klinik ve mikrobiyolojik olarak %56 ve buna olası enfeksiyonlarda eklenirse %83 olarak bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda klinik ve mikrobiyolojik olarak %76 ve buna olası enfeksiyonlar da dahil edilirse, febril nötropeni ataklarının %88 inde ateş nedeni olarak enfeksiyon tespit edilmiştir. Buna karşılık febril nötropeni ataklarında olguların yalnızca %25-30'unda ateş nedeninin tanımlandığını bildiren yayınlar da mevcuttur (15). Bizim olgularımızda ateş nedeninin yüksek oran-

da saptanabilmesi, olgularımızın tamamının akciğer kanserli olmasına ve ateşin çoğu olguda lokal savunma mekanizmaları hasara uğramış olan akciğer kökenli olmasına bağlanmıştır. Ateşin nötropenik hastalarda enfeksiyon dışı nedenleri de olabilir. Bizim olgularımızdan 2'sinde (%11,7) ateşin nedeni enfeksiyon dışı olarak değerlendirilmiştir. Fransa'da yapılan 54 olgulu bir çalışmada olguların %70'inde etken mikroorganizma izole edilebilmiş, gram pozitif ve negatif oranı eşit bulunmuştur. Etken mikroorganizmanın saptanması ile prognoz arasında anlamlı bir ilişki olmadığı bildirilmiştir (16). Bizim olgularımızda etken patojen yalnızca %30 olguda saptanabilmiştir. Prognoz ile etken patojenin saptanması arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Nötropenik hastalarda fatal enfeksiyonların yarıdan çoğu bakteriyel kökenlidir (14). Bakteriyel enfeksiyon etkenleri arasında gram pozitif bakterilerin sıklığında 1980'li yıllardan bu yana belirgin artış dikkati çekmektedir. European Organization for Research and Treatment Cooperative Group (EORTC-IATCC) tarafından 1973 yılından günümüze kadar yapılan çalışmalarda son 10 yılda Avrupa'da bir çok merkezde, *Staf.aureus*, *Staf.epidermidis* ve alfa hemolitik *Streptokoklar* başta olmak üzere gram pozitif enfeksiyon sıklığında artış gözlenmektedir (5). Bazı çalışmalarda gram pozitif enfeksiyon sıklığı %60-70 lere kadar çıkmıştır.(17) Ülkemizde 5 merkezde yapılan bir çalışmada ise %69 gram pozitif sıklığı saptanmıştır (10). Bizim olgularımızda da literatürdeki gram pozitif sıklığındaki artış eğilimine uygun olarak, üremelerin %60'ında gram pozitif saptanmıştır.

Gram negatif mikroorganizmaların enfeksiyon etkeni olma sıklığı giderek azalmakla birlikte, yine de bu bakterilerin nötropenik hastalardaki bakteriyel enfeksiyonların %30-50'sinden sorumlular oldukları unutulmamalıdır (1,7). Gram negatifler içinde de, nedeni anlaşılamayan bir şekilde *Pseudomonas aeruginosa* ile gelişen enfeksiyonlarda azalma gözlenmektedir. Bugün gram negatifler içinde en sık görülen etkenler *Klebsi-*

ella pneumoniae ve *Escherichia coli*'dir (7). Bizim olgularımızda da literatür ile uyumlu olarak enfeksiyonların %40'ında gram negatif etken olup, bir idrar kültüründe *E.coli* ve bir balgam kültüründe *K.pneumoniae* üremiştir.

Nötropenik bir hastada ateş yükselmesi acil bir yaklaşım gerektirmektedir. Hızlı bir klinik değerlendirme ve kültürlerin alınmasından sonra, ateş odağı saptanamasa dahi derhal geniş spektrumlu antibiyotikler başlanmalıdır. Ampirik tedavi için belirlenmiş ideal bir rejim yoktur. Ancak olgular altta yatan hastalık, nötrofil sayıları ve beklenen nötropeni sürelerine göre risk gruplarına ayrılarak antipsödomonal monoterapi, kombine ikili veya üçlü tedavi uygulanabilir. Bizim olgularımızın antibiyotik tedavilerinin değerlendirilmesinde, olguların tümünde ikili kombinasyon tedavisi başlanmıştır (1,10). Olgularımızın yalnız 2 tanesi yüksek riskli gruba girmesine rağmen hiçbir olguda monoterapi uygulanmamıştır. Olgularımızda ortalama ateş yanıtı literatür verileri ile uyumlu olarak 4,1 gün olarak saptanmıştır.

Etken mikroorganizmaların değişik merkezlerde farklı özellikler göstermesi nedeniyle, ampirik antibiyotik tedavi protokollerinin düzenlenmesinde, o hastaneye özgü lokal özelliklerin belirlenmesi gereklidir (11).

Bu retrospektif çalışmamızda olgu sayımızın azlığı olguların tümünün akciğer kanserli olması ve çoğunun febril nötropeni açısından düşük riskli grupta olması nedeniyle genellemeler yapmak oldukça güçtür. Ancak bu çalışma ile yoğun kemoterapi protokollerinin febril nötropeni için risk oluşturduğu, etkenin saptanmasının tedavide en önemli faktör olduğu görülmektedir.

Kaynaklar

1. Akova M, Akalın HE. Nötropenik hastalarda ateş. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 1988;21:71.
2. Kurt B, Gülhan M. Akciğer kanserli hastalarda enfeksiyonlara yaklaşım. In: Akkoçlu A, Öztürk C. Akciğer Kanseri Multidisipliner

- Yaklaşım. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 1999:155-166.
3. Uçan ES, Sayiner A, Akan H, Akova M, Arseven O, Kargı A ve ark: Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda pnömoni. Tanı ve Tedavi Rehberi. Toraks Bülteni 3(1):26-47,1998.
 4. Schimpff SC. Infections in the cancer patient. Diagnosis, prevention and treatment. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, Eds. Principles and practice of infectious diseases. 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1995; 2666-75.
 5. Klastersky J. Empiric antimicrobial therapy for febrile granulocytopenic cancer patients: Lesson from four EORTC trials. Eur J Cancer Clin Oncol, 1988;24:35.
 6. Akova M. Kanserli hastalarda enfeksiyon hastalıklarının tedavisi ilkeleri. Antibiyotik Bülteni,1994; 4: 10.
 7. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. N Eng J Med 1993; 18:1323.
 8. Biberöglü K. Febril nötropenik hastaya klinik yaklaşım. In: Akova M, Özsüt H. Febril Nötropeni. Ankara: Arset Matbaası, 1998: 17-23.
 9. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 1997 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. Clin Infect Dis 1997; 24 (Suppl 2): 256-65.
 10. Akova M. Kanser hastalarında enfeksiyon hastalıklarına yaklaşım ve empirik antimikrobiyal tedavi. Flora, 1998; 3(Ek 1): 3-13.
 11. Klastersky J. Therapy of infections in cancer patients. In: Handbook of supportive care in cancer. Klastersky J, Schimpff SC, Seen HJ (eds). New York. Marcer Dekker. Inc, 1995:1-44.
 12. Yaylacı M, Gül S, Öztürk A, et al. Febril nötropenik hastalarda ajan patojen profili ve tedavi sonuçları. Klinik derg 1996; 9:87-8.
 13. Özer S, Oltan N, Salepçi T, Genç S. Febril nötropenik olguların irdelenmesi. Klinik derg 1999; 12: 32-5.
 14. Akova M, Akalın HE, Çatakoğlu N, et al. Ateşli nötropenik hastalarda enfeksiyonların dağılımı: 218 ateşli atağın incelenmesi. Hacettepe Tıp Dergisi, 1989; 22: 227-40.
 15. Chanock SJ, Pizzo PA. Fever in the neutropenic host. Infect dis clin Nort Am, 1996;10:777-95.
 16. Hazouard E, Ratier D, Dequin PF. Microbial infection documented on admission to the intensive care unit for post chemotherapy neutropenia after empiric antibiotic therapy. La presse medicale, 2000;29: 1104-11.
 17. Kern W, Jurrie E, Schemeiser T. Streptococcal bacteriemia in adult patients with leukemia undergoing afressive chemotherapy. A review of 55 cases, Infections 1990; 18:138.