



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**NON-HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARDA
NÖTROFİL/LENFOSİT ORANININ FEBRİL NÖTROPENİ
SIKLIĞI VE MORTALİTE ORANLARI İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Mehmet Ünaldı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2021



**T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL EğİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ
SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

**NON-HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARDA
NÖTROFİL/LENFOSİT ORANININ FEBRİL NÖTROPENİ
SIKLIğI VE MORTALİTE ORANLARI İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Mehmet Ünalrı

**Tez Danışmanı
PROF. DR. ESMA GÜLDAL ALTUNOğLU**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2021

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kanserlerin Sınıflandırılması ve Patogenezi.....	4
2.1.1. Kanserlerin Sınıflandırılması.....	4
2.1.2. Kanserlerin Patogenezi.....	9
2.2. Non-Hematolojik Maligniteler	12
2.2.1. Meme	12
2.2.2. Prostat	13
2.2.3. Akciğer	14
2.2.4. Kolorektal	15
2.2.5. Melanom.....	17
2.2.6. Mesane.....	17
2.2.7. Böbrek	18
2.2.8. Mide.....	19
2.2.9. Tiroid	19

2.2.10.	Santral Sinir Sistemi (SSS).....	20
2.2.11.	Uterus	22
2.2.12.	Over ve Fallop Tüplerinin Karsinomu.....	22
2.3.	Febril Nötropeni	23
2.3.1.	Tanım Ve Tanı.....	23
2.3.2.	Epidemiyoloji Ve Etyoloji.....	24
2.3.3.	Risk faktörleri.....	25
2.3.4.	Değerlendirme	27
2.3.5.	Tedavi	29
2.3.6.	Mortalite	34
2.4.	Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLR).....	35
2.4.1.	NLR	35
2.4.2.	NLR ve Diğer İnflamasyon Markerları	36
2.4.3.	NLR ve Çeşitli Malignitelerdeki Prognozla İlişkisi	38
2.4.4.	NLR ve Febril Nötropeni İlişkisi.....	39
3.	MATERYAL METOD	41
4.	BULGULAR.....	43
5.	TARTIŞMA	49
6.	SONUÇLAR	56
7.	KAYNAKLAR	58

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki gelişimimde büyük emekleri olan,her konuda yardım ve desteklerini gördüğüm,bilgi birikiminden yararlandığım,sabır ve hoşgörüsünü hiç eksik etmemiş olan Doç.Dr. Füsun ERDENEN ve tez danışmanım Prof.Dr. Esmâ GÜLDAL ALTUNOĞLU başta olmak üzere bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım tüm eğitim görevlisi, uzman ve asistan doktorlara

Teşekkür ederim.

ÖZET

Amaç: Vücudun savunmasında önemli bir yeri olan nötrofillerin sayısı, kemoterapi alan hastalarda düşebilir. Yetişkinlerde, normal nötrofillerin alt limiti mikrolitre kan başına 1500 nötrofil olup bunun altındaki sayılar nötropeni olarak kabul edilir. Febril nötropeni ciddi nötropeni esnasında ateşin ortaya çıkmasıdır. Bu çalışmada non-hematolojik maligniteli hastalarda nötrofil/lenfosit oranının febril nötropeni sıklığı ve mortalite oranları ile ilişkisi araştırılmıştır.

Materyal ve Metot: Kesitsel tipteki çalışmamıza İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji polikliniğinde takip edilen non hematolojik maligniteli 199 hasta seçilmiştir. Hastalara uygulanan olgu rapor formunda yaş, cinsiyet, BMI, Nötrofil/Lenfosit, Lökosit, Bazal CRP, Bazal Hemoglobin, Bazal Trombosit, Bazal Albümin, Kanseri türü, Kanseri evresi, Febril Nötropeni, Kültür üreme ve Prognoz bilgileri alınmıştır.

Bulgular: Çalışmaya 109 erkek ve 90 kadın olmak üzere toplam 199 hasta alınmıştır. Hastaların yaş ortalaması $60,16 \pm 10,23$ yıldır. BMI ortalaması $24,29 \pm 3,76$ 'dır. Erkeklerde Nötrofil/Lenfosit oranı kadınlara göre daha yüksektir. Meme kanseri olanlarda Nötrofil/Lenfosit oranı diğer kanser türlerine göre daha düşüktür. Ayrıca kolon kanseri olanlarda Nötrofil/Lenfosit oranı mide ve pankreas kanseri olanlara göre daha düşüktür. Kanseri evresi 4 olanların Nötrofil/Lenfosit oranı kanseri evresi 1 ve 2 olanlara göre daha yüksektir. Ayrıca kanseri evresi 3 olanların Nötrofil/Lenfosit oranı kanseri evresi 2 olanlara göre daha yüksektir. Febril Nötropeni olanlarda Nötrofil/Lenfosit oranı Febril Nötropeni olmayanlara göre daha yüksektir. Ex hastaların Nötrofil/Lenfosit oranı sağ olanlara göre daha yüksektir. Nötrofil/Lenfosit oranı ile yaş ve Bazal CRP arasında aynı yönlü korelasyon, Nötrofil/Lenfosit oranı ile BMI, Bazal Hemoglobin ve Bazal Albümin arasında ters yönlü korelasyon vardır.

Sonuç: Kanseri evresi arttıkça NLR oranı da artmaktadır. Febril nötropeni olanlarda NLR oranı daha yüksektir. NLR oranının febril nötropeni varlığını tespitinde kullanılabilecek iki farklı değeri saptandı ve bu değerler için sensitivite ve

spesifisite oranları hesaplandı. NLR >2,60 cut-off değeri için sensitivite %81,58, spesifite %40,99, PPD %24,60 ve NPD %90,41 olarak saptandı. NLR >4,50 cut-off değeri için ise sensitivite %39,47, spesifite %81,99, PPD %34,09 ve NPD %85,16 olarak tespit edildi. Cut-off değeri yükseldikçe spesifite ve PPD artarken sensitivite ve NPD ise azalmaktadır.

Anahtar Kelimeler: NLR, febril nötropeni, mortalite, non-hematolojik, malignite



ABSTRACT

Aim: The number of neutrophils, which have an important role in the body's defense, may fall into the use of chemotherapy. In adults, the lower limit of 1500 neutrophils is 1500 neutrophils per microliter of blood, which is why numbers are considered neutropenia. Febrile neutropenia is the occurrence of fever compared to severe neutropenia. He investigated the relationship between non-hematological non-hematological / lymphocyte ratio and febrile neutropenia frequency and mortality rates.

Material and Method: 199 patients with non-hematological malignancies who were followed up at the Medical Oncology Outpatient Clinic of Istanbul Training and Research Hospital were selected for our cross-sectional study. In the case report form applied to the patients, age, gender, BMI, Neutrophil / Lymphocyte, Leukocyte, Basal CRP, Basal Hemoglobin, Basal Platelet, Basal Albumin, Cancer type, Cancer stage, Febrile Neutropenia, Culture reproduction and Prognosis information were obtained.

Results: A total of 199 patients, 109 males and 90 males, were included in the study. The average age of the patients is 60.16 ± 10.23 years. BMI average is $24,29 \pm 3,76$. Neutrophil / Lymphocyte ratio is higher in males than females. Neutrophil / Lymphocyte ratio is lower in breast cancer patients compared to other types of cancer. In addition, the neutrophil / lymphocyte ratio is lower in patients with colon cancer than those with gastric and pancreatic cancer. Neutrophil / Lymphocyte ratio of those with cancer stage 4 is higher than those with cancer stage 1 and 2. In addition, the neutrophil / lymphocyte ratio of those with cancer stage 3 is higher than those with cancer stage 2. Neutrophil / Lymphocyte ratio is higher in those with Febrile Neutropenia than those without Febrile Neutropenia. Ex Neutrophil / Lymphocyte ratio is higher than the survivors. There is a similar correlation between neutrophil / lymphocyte ratio and age and Basal CRP, and a reverse correlation between neutrophil / lymphocyte ratio and BMI, Basal Hemoglobin and Basal Albumin.

Conclusion: As the cancer stage increases, the rate of NLR also increases. Those with febrile neutropenia have a higher rate of NLR. Two different values of the NLR ratio that can be used to determine the presence of febrile neutropenia were determined, and the sensitivity and specificity rates were calculated for these values. For $\text{NLR} > 2,60$ cut-off value, sensitivity was 81,58%, specificity was 40,99%, PPD 24,60% and NPD 90,41%. For $\text{NLR} > 4.50$ cut-off value, sensitivity was 39.47%, specificity was 81.99%, PPD 34.09% and NPD 85.16%. As the cut-off value increases, specificity and PPD increase, while sensitivity and NPD decrease.

Keywords: NLR, febrile neutropenia, mortality, non-hematological, malignancy

SİMGELER ve KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devleti
ALT	Alanin Transaminaz
BMI	Body Mass Index
BPH	İyi huylu prostat büyümesi
BT	Bilgisayarlı tomografi
CRP	C-reaktif protein
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
GİS	Gastrointestinal Sistem
GÜS	Genitoüriter Sistem
HCC	Hepatosellüler karsinom
IV	İtravenöz
KETEM	Kanser Erken Teşhis Tarama ve Eğitim Merkezi
KHDAK	Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
KRK	Kolorektal kanser
MR	Manyetik rezonans
MRSA	Methicillin-resistant Staphylococcus aureus
NLR	Nötrofil/Lenfosit Oranı
NPD	Negatif prediktif değer
PET	Pozitron emisyon tomografisi
PLR	Platelet lenfosit oranı
PPD	Pozitif prediktif değer
RB	Retinoblastoma
RCC	Renal cell carcinoma
SSS	Santral Sinir Sistemi
TSH	Tiroit stimulan hormon
USG	Ultrasonografi
VGS	Viridans Grubu Streptokok
WBC	White Blood Cell

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1	45
Şekil 2	45
Şekil 3	46
Şekil 4	46
Şekil 5	47
Şekil 6	48



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1	43
Tablo 2	43
Tablo 3	44
Tablo 4	47
Tablo 5	48
Tablo 6	48



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Vücudun herhangi bir yerinde kontrolsüz hücre çoğalması sonucu gerçekleşen, temelinde genetik bir hastalığın yer aldığı ve somatik hücrelerin genomunda biriken moleküler değişiklikler sonucu gerçekleştiği düşünülen hastalık grubu kanser olarak adlandırılır. Kanserlerin hepsi, çeşitli mekanizmalar sonucu, vücuttaki normal hücrelerden köken aldığından, normal hücreler bazı değişikliklere uğrayarak tümör ve son olarak malign hale gelirler. Kanserler, kökenindeki doku tipine ve ortaya çıktığı birincil bölgeye göre olmak üzere iki şekilde sınıflandırılır. Çalışmamızı hematolojik olmayan maligniteler üzerinde gerçekleştirdik.

Vücudun ilk savunma hattı olarak önemli bir görevi bulunan nötrofillerin sayısı, kemoterapi alan hastalarda azalabilmektedir. Yetişkinlerde, normal nötrofillerin alt limiti mikrolitre kan başına 1500 nötrofil olup bunun altındaki sayılar nötropeni olarak kabul edilir. Nötropeni, mutlak nötrofil sayısı 1500'den 1000'e ve hatta 500'ün altına düştükçe daha da şiddetlenir. Febril nötropeni ise, ciddi nötropeni sırasında ateşin ortaya çıkmasını ifade eder. Febril nötropeni, tek bir oral sıcaklık ölçümü $>38.3^{\circ}\text{C}$ veya 1 saatten fazla devam eden $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ sıcaklık ile birlikte, nötrofil sayısının $500/\text{mm}^3$ 'den az olması veya nötrofil düzeyinin $500-1000/\text{mm}^3$ arasında olup 48 saat içerisinde $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesinin beklendiği durum olarak tanımlanır.

Onkolojik olarak acil bir durum olan febril nötropeni, kanser tedavisinin hayatı tehdit eden en yaygın komplikasyonudur. Bu bakımdan febril nötropenin oluşumunun engellenmesi, erken tanınması ve tedavi edilmesi, kanser hastalarında prognozu doğrudan etkileyen önemli bir durumdur. Febril nötropenin erken tanınmasında inflamatuvar belirteçler kullanılabilir. Vücuttaki inflamatuvar olayları yansıtan, eritrosit sedimentasyon hızı, CRP, prokalsitonin, plazma viskozitesi, fibrinojen gibi birçok parametre bulunmaktadır. Bunlardan biri de basit bir tam kan sayımı ile ölçülebilen nötrofil/lenfosit oranıdır. NLR, bir kişinin inflamatuvar durumunu kolayca değerlendiren, majör kardiyak olaylarda mortalitenin sınıflandırılması, bazı kanser türlerinde prognoz hakkında bilgi vermesi, inflamatuvar veya enfeksiyöz patolojiler ve postoperatif komplikasyonlar hakkında

değerlendirmelere yardımcı olması bakımından önemli bir parametredir. Bu parametrenin çeşitli durumlarla ilişkisi ve prognoza etkisi halen önemli bir çalışma alanıdır. Biz de çalışmamızda, non-hematolojik maligniteli hastalarda nötrofil/lenfosit oranının febril nötropeni sıklığı ve mortalite oranları ile ilişkisini araştırdık.



2. GENEL BİLGİLER

Vücudun herhangi bir yerinde kontrolsüz hücre çoğalması sonucu gerçekleşen, temelinde genetik bir hastalığın yer aldığı ve somatik hücrelerin genomunda biriken moleküler değişiklikler sonucu gerçekleştiği düşünülen bir hastalık grubudur (1). İnsan vücudunda hücrelerin büyümesi, çoğalması ve ölmesi normalde belli bir program dâhilindedir. Bu evrelerin bir veya birkaçında gerçekleşen bozukluklar, kanserin patogenezi oluşturur.

Dünya çapında önde gelen ölüm nedenleri arasında yer alan kanserler, önemli bir mortalite ve morbidite ve maliyet yükü kaynağıdır. 2012 yılında dünya genelinde 14.1 milyon yeni kanser vakası meydana gelmiş ve kansere bağlı gerçekleşen ölüm sayısı 8.2 milyona ulaşmıştır (2). 2012 yılında tanı alan yeni kanser vakalarının %57'si olmak üzere büyük kısmı, Orta Amerika ile Afrika ve Asya'nın bir bölümünü kapsayan dünyanın daha az gelişmiş bölgelerinde meydana gelmiştir. Ayrıca bu bölgelerde kansere bağlı ölümlerinin %65'i gerçekleşmiştir. 2030 yılında her yıl 23,6 milyon yeni kanser vakasının görüleceği tahmin edilmektedir.

Tahminlere göre, 2018 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık olarak 1.735.350 kişiye kanser tanısı konulacak ve kanserden 609.640 kişi ölecek. Kanserler, görülme sıklığı fazladan aza göre şu şekilde sıralanmaktadır; meme, akciğer ve bronş, prostat, kolon ve rektum, cilt melanomu, mesane, non-Hodgkin lenfoma, böbrek ve böbrek pelvisi, endometriyal, lösemi, pankreas, tiroid ve karaciğer. 2011-2015 vakalarına göre kanser insidansı yılda 100.000'de 439.2, kanser mortalitesi ise yılda 100.000'de 163.5 şeklindedir. Kansere bağlı mortalite erkeklerde kadınlardan daha yüksektir (100.000'de 196.8'e karşı 139.6). Kanser mortalitesi ırk/etnik köken ve cinsiyete göre karşılaştırıldığında en çok Afrikalı Amerikalı erkeklerde (100.000'de 239.9) ve en düşük Asya/Pasifik Adalı kadınlarda (100.000'de 88.3) görülür. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2016 yılında tahminen 15.5 milyon kanser hastası mevcuttu. 2013-2015 verilerine göre erkeklerin ve kadınların yaklaşık %38.4'üne yaşamlarının bir döneminde kanser tanısı konulacaktır. 2017 yılında, 0-19 yaş grubunda tahminen 15.270 kişiye kanser tanısı konuldu ve bunlardan 1.790'ı kanserden hayatını kaybetti. Amerika Birleşik

Devletleri'nde 2017 yılında kanser bakımı için yapılan tahmini harcama 147.3 milyar dolar düzeyinde idi (2).

Ülkemizde Türkiye Halk Sağlığı Kurumu tarafından ulusal verilere dayanılarak kanser epidemiyoloji çalışmaları yapılmaktadır. 2014 yılında yayınlanan istatistiklere göre erkeklerde en sık görülen 10 kanserin yaşa göre standardize edilmiş hızları (100.000 kişide) sırayla 52.5 trakea/bronş/akciğer, 32.9 prostat, 22.8 kolorektal, 19.3 mesane, 14.3 mide, 7.2 non-Hodking lenfoma, 6.4 böbrek, 6.2 larinks, 5.5 tiroit, 5.2 beyin/sinir sistemi şeklindedir. Yine bu istatistiklere göre kadınlarda en sık görülen 10 kanserin yaşa göre standardize edilmiş hızları (100.000 kişide) sırayla 43 meme, 20.7 tiroit, 13.8 kolorektal, 9.8 uterus korpusu, 8.7 trakea/bronş/akciğer, 6.5 mide, 6.1 over, 5 non-Hodking lenfoma, 4.1 beyin/sinir sistemi, 4 uterus serviksi şeklindedir. Türkiye’de 2014 yılında yaşa standardize kanser hızı 100.000’de toplamda 210,2, erkeklerde 246,8 kadınlarda ise 173,6 şeklindedir. Türkiye’de toplam 163.417 kişiye yeni kanser teşhisi konulmuştur. Kadınlarda ve erkeklerde istatistiksel açıdan kanser sıklığında, son 5 yılın verilerine göre, herhangi azalma veya artmanın olmadığı ifade edilebilir. Türkiye kanser insidansı, erkeklerde dünya insidansının üzerinde seyrederken kadınlarda bir miktar daha düşüktür. Avrupa Birliği ülkeleri ve Amerika gibi gelişmiş ülkelere göre Türkiye’de kanser açısından hem kadınlarda hem de erkeklerde daha düşük bir hız olduğu söylenebilir. Ülkemizde görülen ilk 5 kanser türü, dünya ve diğer gelişmiş ülkelere benzerdir (3).

2.1. KANSERLERİN SINIFLANDIRILMASI VE PATOGENEZLERİ

2.1.1. Kanserlerin Sınıflandırılması

Kanserleri iki şekilde sınıflandırmak mümkündür. Daha yaygın olarak kullanılan ilk sınıflandırma, kanserin ortaya çıktığı doku tipine (histolojik tip) göre yapılmaktadır. İkinci sınıflandırma ise, kanserin ortaya çıktığı birincil bölgeye veya kanserin vücutta ilk geliştiği yere göre yapılmaktadır. İlk sınıflandırma daha çok hekimler tarafından kullanılmakta iken, ikinci sınıflandırma ise daha çok vatandaşlar tarafından kullanılmaktadır.

Histolojik Tipe Dayalı Sınıflandırma:

İlk sınıflandırma olan histolojik tipe dayalı kanser sınıflandırması, kanserleri histolojik açıdan altı ana kategoride gruplandırmaktadır. Bu gruplar şu şekildedir; karsinom, sarkom, miyelom, lösemi, lenfoma ve mikst tipler (4).

Karsinom: epitelyal kökenli veya vücudun iç veya dış zarı kanserinin malign bir neoplazmasına karşılık gelir. Epitelyal dokunun maligniteleri olan karsinomlar, tüm kanser vakalarının %80-90'ını meydana getirir. Epitel doku vücutta bulunur. Deride, hem de organların ve gastrointestinal sistem gibi iç aralıkların kaplanmasında yer alır. Karsinomlar iki ana alt türe ayrılarak incelenebilir; i) bir organ veya bezde gelişen adenokarsinom ve ii) skuamöz epitelyumdan köken alan skuamöz hücreli karsinom. Adenokarsinomlar genellikle mukus membranlarında görülür ve ilk olarak kalınlaşmış plak benzeri beyaz mukoza olarak görülür. Meydana geldikleri yumuşak dokuya genellikle kolayca yayılırlar. Skuamöz hücreli karsinomlar vücudun birçok bölgesinde oluşabilir. Çoğu karsinom, süt üreten memeler veya mukus sekrete eden akciğerler veya kolon veya prostat veya mesane gibi sekresyon yapabilen organları veya bezleri etkiler.

Sarkom: kemik, kıkırdak, tendon, kas ve yağ gibi destekleyici ve bağ dokularından (mezenkimal) köken alan kanserlerdir. Dolayısıyla sarkomlar bu tipteki dokuların herhangi birinde meydana gelebilir. Genellikle genç erişkinlerde oluşan en yaygın sarkom, sıklıkla kemik üzerinde ağırlı bir kitle olarak meydana gelir. Sarkomlar genellikle büyüdükleri dokuya benzerler. Sonuç olarak sarkomun, köken aldığı doku ve hücre tipine göre birçok alt tipi bulunmaktadır. Sarkom örnekleri olarak şunlar sayılabilir; kondrosarkom, osteosarkom veya osteojenik sarkom, miksosarkom, anjiyosarkom veya hemanjiyoendotelyoma, rabdomiyosarkom, mezotelyal sarkom veya mezotelyoma, leiomyosarkom, fibrosarkom, liposarkom, glioma veya astrositom, mezenkimal veya karışık mezodermal tümör.

Miyelom: kemik iliğinin plazma hücrelerinden köken alan kanserlerdir. Plazma hücreleri, kanda bulunan bazı proteinleri üretir. Başlangıçta hiçbir belirti

görölmeyebilirken, ilerledikçe kemik ağrısı, kanama, sık enfeksiyonlar ve anemi görölebilir.

Lösemi: kan hücresi üretim yeri olan kemik iliğı kanserleridir. Sıvı kanserler veya kan kanserleri olarak da adlandırılırlar. Lösemi kelimesi Yunanca "beyaz kan" anlamındadır. Lösemiler genellikle, olgunlaşmamış beyaz kan hücrelerinin aşırı üretimi ile bağlantılıdır. Bu olgunlaşmamış beyaz kan hücreleri gereken düzeyde iyi performans gösteremez ve bu nedenle de bu hastalar sıklıkla enfeksiyon geçirme eğilimindedir. Lösemi ayrıca kırmızı kan hücrelerini etkiler ve anemiye bağılı olarak zayıf kan pıhtılaşması ve yorgunluğa neden olabilir. Lösemi örnekleri şunları içermektedir: i) polisitemia vera veya eritem (çeşitli kan hücresi ürünlerinin malignitesi olup kırmızı hücreler baskındır); ii) lenfatik, lenfositik veya lenfoblastik lösemi (lenfoid ve lenfositik kan hücresi serilerinin malignitesidir); iii) miyelojenöz veya granülositik lösemi (miyeloid ve granülositik beyaz kan hücresi serisinin malignitesidir).

Lenfoma: lenfatik sistem bezlerinde veya düğümlerinde, vücut sıvılarını temizleyip enfeksiyonla savaşıyan beyaz kan hücreleri veya lenfositler üreten bir damar, düğüm ve organ ağında (özellikle dalak, bademcikler ve timus) meydana gelir. Bazen "sıvı kanserler" olarak adlandırılan lösemilerin aksine, lenfomalar "solid kanserler"dir. Lenfomalar mide, meme veya beyin gibi spesifik organlarda da meydana gelebilir. Bu lenfomalara ektranodal lenfomalar denir. Lenfomalar iki kategoriye ayrılarak incelenirler, Hodgkin lenfoma ve non-Hodgkin lenfoma. Hodgkin lenfomada Reed-Sternberg hücrelerinin bulunması, Hodgkin lenfoma'yı non-Hodgkin lenfomadan tanısal olarak ayırır.

Karışık tipler: bir kategoride veya farklı kategorilerde bileşenleri bulunan kanserlerdir. Örnek olarak şunlar sayılabilir; karsinosarkom, adenoskuamöz karsinom, teratokarsinom, karışık mezodermal tümör.

Kanserin Ortaya Çıktığı Bölgeye Göre Sınıflandırma:

Kanserin ortaya çıktığı birincil bölgeye veya kanserin vücutta ilk geliştiğı yere göre yapılan ikinci sınıflandırmaya göre kanserlerin geliştiğı en yaygın bölgeler

şunlardır; cilt, akciğer, kadın meme, prostat, kolon ve rektum, serviks ve rahim. Histolojik tipe göre yapılanlarla kıyaslandığında, birincil bölgeden sonra adlandırılan kanserler çok doğru olmayabilir. Örneğin bir hastada akciğer kanseri var dediğimizde bu isimlendirme doku türü hakkında bilgi vermez, sadece kanserin nerede yer aldığını belirtir. Oysa hücrelerin mikroskop altındaki görünümüne göre; küçük hücreli olmayan akciğer kanseri ve küçük hücreli akciğer kanseri şeklinde iki ana tip akciğer kanseri bulunmaktadır. Ayrıca küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, kanserin geliştiği hücre tipine göre çeşitli tiplere ayrılabilir, tipik olarak yassı hücreli karsinom, adenokarsinom ve büyük hücreli karsinom. Dolayısıyla bir hastaya sizde akciğer kanseri var denildiğinde kanserin yeri hakkında bilgilendirme yapılmış ancak kanserin tipi hakkında herhangi bir bilgi verilmemiş olur. Birincil yerlerine göre adlandırılan yaygın kanser türleri şu şekildedir (5).

Cilt: cilt kanserlerinin temelde 3 tipi bulunmaktadır; bazal hücre, skuamöz hücre ve melanom. Bu kanserler, aynı adlara sahip epidermal katmanlardan köken alır. Melanomlar, epidermin en derin seviyesinde yer alan melanositlerden veya pigment hücrelerinden köken alırlar. Bazal hücre ve skuamöz hücre kanserler genellikle; yüz, kulak ve ekstremiteler gibi vücudun güneşe maruz kalan kısımlarında görülür. Bu kanserler, özellikle erken tespit edilirler ve tedavi edilirlse iyileştirilebilme oranları iyidir. Cildin yüzeyine yayılan koyu mollar oluşturan melanomlar ise çok öldürücüdür çünkü çok hızlı bir şekilde metastaz gerçekleştirirler.

Akciğer: erken aşamada saptanmaları çok zordur, çünkü hastalık ilerleyene kadar genellikle semptomlar meydana gelmez. Semptomlar kalıcı öksürük, kanla çizgili balgam, göğüs ağrısı ve tekrarlanan pnömoni veya bronşit atakları şeklinde görülebilir.

Kadın meme: çoğu meme kanseri duktal karsinomdur. Meme kanseri görülme ihtimali yüksek olan kişiler şöyledir; 50 yaşın üzerinde olanlar, bir memesinde zaten kanser olanlar, annesinde veya kız kardeşinde meme kanseri olanlar, hiç çocuğu olmayanlar. Diğer risk faktörleri arasında ise obezite, yüksek yağlı diyet, erken menarş ve geç menopoz yer alır. Meme kanserini erken fark

etmenin bir yolu olarak hastalara aylık kendi kendine meme muayenesi yapmaları tavsiye edilir. Göğüslerde meydana gelmiş şişliklerin çoğu kanser olmasa da bunları tespit eden kadınların, durumdan emin olunması için doktora başvurmaları tavsiye edilir. Amerikan Kanser Derneği ayrıca, kendi kendine muayenede meme kanseri belirtileri olmasa bile, 40 yaşın üzerindeki tüm kadınlar için periyodik mamogramlar (veya meme röntgenleri) ve 20 yaşın üzerindeki tüm kadınlar için bir doktor tarafından fiziksel meme muayenesi yapılmasını tavsiye etmektedir.

Prostat: esas olarak yaşlı erkeklerde meydana gelir. Yaşlandıkça erkeklerde prostat, üretrayı veya mesaneyi büyütebilir ve bloke edebilir. Bu da idrara çıkmada zorluklara neden olabilir veya cinsel fonksiyonda bozulmalar meydana getirebilir. Bu durum, iyi huylu prostat büyümesi (BPH) olarak adlandırılır. BPH kanserli olmasa da, düzeltilmesi için ameliyat gerekebilir. BPH semptomları veya prostattaki diğer problemler, prostat kanseri semptomlarına benzeyebilir. İdrara çıkma zorluğu, zayıf veya kesintili idrar akışı, özellikle geceleri olmak üzere idrara sık çıkma, idrarda kan bulunması, idrar yaparken ağrı veya yanma görülmesi, sırt, kalça veya pelviste ağrı bulunması gibi şikâyetleri bulunan hastaların mutlaka bir doktora başvurması tavsiye edilir.

Kolon ve Rektum: kalın bağırsağı etkileyen kanserlerin yaklaşık yüzde 70'i kolonda ve yaklaşık yüzde 30'u rektumda meydana gelir. Bu kanserler genel olarak en yaygın üçüncü sıklıkta görülen kanserlerdir. Semptomlar, dışkıda basit bir fekal gizli kan testi ile test edilebilen kan veya şiddetli kabızlık veya ishal gibi bağırsak alışkanlıklarında bir değişiklik bulunmasıdır.

Rahim: en yaygın jinekolojik malignitedir. En sık 60 yaşından sonra, nadiren de 40 yaşın altındaki kadınlarda meydana gelir. Sunum semptomu genellikle anormal uterin kanamadır. Tanıyı doğrulamak için sıklıkla endometrial biyopsi yapılır. Uterus kanserinin kesin nedenleri hakkında çok az fikir vardır. Diğer kanser türlerinde olduğu gibi, uterus kanseri için risk faktörleri arasında diyabet, hipertansiyon, obezite ve uygun olmayan östrojen seviyeleri yer alır.

Bunlarla birlikte, kanserlerin bölgelerine göre sınıflandırılması dâhilinde, beyin kanseri, testis kanseri, mesane kanseri gibi birçok kanser örneği daha verilebilir.

2.1.2. Kanserlerin Patogenezi

Kanserlerin hepsi vücuttaki normal hücrelerden köken aldığından, normal hücreler bazı değişikliklere uğrayarak tümör ve son olarak malign hale gelirler. Ayrıca herhangi bir tümör kitlesi sadece malign hücrelerden oluşmaz, aynı zamanda normal hücreleri de içerir. Dolayısıyla kanser yapısı ve biyolojisi incelenirken sadece malign hücreler değil, çevresinin de analizini yapılmalıdır. Normal bir hücrenin kanserli hücre haline gelmesi ve tümör oluşumu, büyüme ve çoğalma avantajları elde etme ile sonuçlanan, bazı yeteneklerle gerçekleşir (6).

A) Proliferatif sinyalin sürdürülmesi:

Organ bütünlüğünün korunmasını sağlayan homeostaz ile normal hücreler büyürken, malign hücreler kontrolsüz bir şekilde çoğalırlar. Bu kontrolsüz çoğalma; i) tümörlerin otokrin tarzında reseptörleri olan büyüme faktörleri üretebilmesi, ii) tümörlerin çevredeki normal dokuları uyarak bu normal dokulardan kendisi için büyüme faktörleri sağlayabilmesi, iii) tümörlerin büyüme reseptörlerinde upregülasyon veya bu reseptörlerin yapısında değişiklikler yaparak büyüme faktörlerine aşırı duyarlı hale gelebilmesi, iv) bazı somatik mutasyonlarla büyüme faktörlerinden bağımsız hale gelebilmesi sonucu gerçekleşir.

B) Büyümeyi baskılayan mekanizmalardan kaçınılması:

Hücre proliferasyonunun dengeli olması için normal hücrelerde, çoğu tümör baskılayıcı genlerin aktivasyonu ürünleri ile gerçekleşen, proliferasyonu negatif olarak etkileyen bazı mekanizmalar vardır. Bu gen ürünlerindeki fonksiyon kayıpları, tümör hücrelerinin inhibitör mekanizmalardan kaçmasını sağlayarak kontrolsüz çoğalması ile sonuçlanır. Bu ürünlerin işleyişi iç içe geçtiğinden, tek bir ürünün fonksiyon kaybı genellikle tümör gelişimini uyarmaz. i) RB proteini, hücre döngüsünün kontrolünden ve dinlenme durumundan hücre bölünmesine geçişten

sorumludur. RB proteini olmayan hücrelerde bu kontrol mekanizması bulunmaz. Diğer baskılayıcı gen anormallikleri şunlardır; WT1, APC, CDKN20, BRCA-1 ve BRCA-2. ii) p53 proteini, hücre döngüsü kontrol proteinidir, anormal süreçler (DNA anormallikleri gibi) düzeltilene kadar hücre döngüsünü durdurabilir: Hücresel genom bütünlüğünün korunmasında da önemlidir. iii) NF2 geninin ürünü olan Merlin, E-kaderinler yoluyla temas inhibisyonu sağlar. İstenen hücre yoğunluğu sağlandığında normal hücreler temas inhibisyonuyla çoğalmayı durdurur. Bu ürün bozulduğunda temas inhibisyonu kaybı görülür ve sonuçta anormal çoğalma süreci başlar. iv) LKB1 epitelyal polarite proteini, temas inhibisyonuna katkıda bulunarak doku bütünlüğünü korumaktan sorumludur. v) TGF-y, tümör büyümesinin bir inhibitörü olarak fonksiyon görür, ancak ileri malignitelerde fonksiyonu değişebilir. Kanserin agresifliğini arttırabilir (7).

C) Hücre ölümüne direnmek:

i) Apoptoz, hasar gören hücrelerde programlanmış hücre ölümü gerçekleşmesidir. Apoptoz, yaşlı ve işe yaramaz hale gelen normal yaşlanan hücrelerin ortadan kaldırılmasını sağlar. Onarılamaz DNA hasarı veya yanlış, eksik veya gereksiz DNA transkripsiyonunun neden olduğu anormal DNA'lı hücreleri ortadan kaldırır. Kanseri hücrelerinde bu programlanmış hücre ölümü sistemi bozulduğundan hasarlı hücreler ölümden kaçarak ve çoğalarak kanser gelişimine sebep olurlar. ii) Otofaji, lizozomlar yardımıyla ve besinleri geri dönüştürerek hücrelerin hücre içi organelleri parçalamasına izin veren doğal bir süreçtir ancak kanser hücreleri, besin maddelerini geri dönüştürmek ve zarar verici ajanlardan kaçmak için otofajiyi kullanabilirler. iii) Nekroz, bir başka hücre ölümü sürecidir. Kanseri, inflamatuvar bir proneoplastik ortamı, anjiyogenezi ve hatta kendi büyümesini uyarmak için bu sitokinleri kullanabilir (8, 9).

D) oğaltıcı ölümsüzlüğü sağlamak:

Normal hücreler, yaşlanma veya apoptoza uğramadan önce sınırlı sayıda bölünme yeteneğine sahiptir. Bu bölünme yeteneği sayısı, kromozomların uçlarında yer alan telomerlerin varlığıyla sağlanır. Kanseri hücreleri, telomerase aktivitesini koruyarak telomerlerin uzatılmasını ve sonuçta kontrolsüz bir şekilde çoğalmayı sağlayabilirler (10).

E) Anjiyogenezin uyarılması:

Hücrelerin büyümesi, gerekli besinlerin sağlanması ve atık metabolitlerin hücreden uzaklaştırılması durumunda gerçekleşir. Bu işlemler için kan damarlarının varlığı gereklidir. Yeni kan damarı oluşumunu uyaran “anjiyogenik anahtar” sahip hücreler kontrolsüz çoğalarak kanser oluşumunu başlatabilir.

F) İnvazyon ve metastaz aktivasyonu:

Normal hücrelerden farklı olarak kanser hücreleri, lokal olarak invazyon ve uzak bölgelere metastaz yapma yeteneklerine sahiptir. Bir hücre yüzey adezyon molekülü olan ve doku bütünlüğünü koruyan E-cadherin, kanserlerde düşük seviyelerde eksprese edilirken, hücre göçünde rol oynayan N-cadherin gibi moleküller yüksek seviyelerde eksprese edilirler ve bu da invazyon ve uzak metastaz oluşumunda önemli rol oynar. Uzak metastaz oluşumundaki süreçler şu şekildedir; lokal invazyon, lenfatik ve kan damarlarına göç, kanser hücrelerinin damarlar yoluyla yayılması, uzak organların doku içine kanser hücrelerinin ekstrevasyonu, makroskopik tümörler oluşturmak için yeni ortamda kanser hücrelerinin büyümesi ve çoğalması. Kanserin invazyon ve metastaz potansiyeli, büyük ölçüde neoplastik hücreler ve stroma arasındaki çapraz iletişime bağlıdır. Bazı kanserler, uzak metastazdan ziyade lokal invazyon yapmak ile karakterizedir. Baş ve boyun bölgesindeki yassı hücreli karsinomlar kolektif invazyon yaparken, diğer kanserler hücre dışı matristeki boşluklara yayılabilir (amoeboid invazyon) (11).

G) Enerji metabolizmasının yeniden programlanması:

Normalde hücre metabolizması daha çok glikozun sitoplazmada piruvata ve son olarak mitokondride karbondioksite metabolize olduğu aerobik glikolize bağlıyken, kanser hücreleri metabolizmalarını daha az ATP üretilen anaerobik glikolizle sağlarlar. Aynı ATP seviyesini elde etmek için de daha fazla glikoz kullanımı yaparlar. Bunu da sıklıkla GLUT1 gibi glikoz taşıyıcılarının upregülasyonu ile sağlarlar. Böylelikle glikolitik ara işlemler aracılığıyla da kanser hücreleri tarafından tümör proliferasyonu ve büyümesi için gerekli olan nükleosidlerin ve aminoasitlerin üretimi sağlanır.

H) İmmün hasardan kaçınma:

İmmün hücreleri dolaşımında seyrederek, patojenleri ve potansiyel olarak kanserli hücreleri ortadan kaldırır. Kanser hücreleri, immün sistemin bileşenlerini devre dışı bırakarak hayatta kalırlar ve kontrolsüz çoğalmanın önünü açarlar.

2.2. NON-HEMATOLOJİK MALİGNİTELER

Hematolojik maligniteler, hematopoietik ve lenfoid dokularda oluşan neoplastik hastalıklar için kullanılan kollektif bir terim olup, klinik olarak lösemi, lenfoma veya miyelom olarak ortaya çıkarlar. Bunların dışında yer alan meme, prostat, akciğer, kolorektal, melanom, mesane, böbrek, mide, endokrin, santral sinir sistemi, uterus, over ve fallop tüpleri kanserlerine non-hematolojik kanserler denilebilir.

2.2.1. Meme

ABD’de kadınlarda en sık görülen kanser olup 2018’de tahmini 268.670 yeni invaziv meme karsinomu vakası, 63.960 yeni in situ karsinom vakası ve 41.400 ölümden sorumludur. ABD’de, yaşa bağlı meme kanseri insidansı yaşla birlikte artar, ömür boyu meme kanseri görülme riski 8’de 1’dir, 40 yaşına gelen 203 kadından yaklaşık 1’ine, 60 yaşındayken 28 kadında 1’ine meme kanseri teşhisi konulur (12, 13). Ülkemizde de meme kanseri sıklığı ve mortalitesi giderek artmaktadır ve toplum

tabanlı tarama programlarının ve farkındalığın artırılması gerekmektedir. Ülkemizde meme kanseri, 100.000’de 41.6 oran ile kadınlar arasında görülen kanserler içinde ilk sırada yer bulunmaktadır (14).

Yaş, aile öyküsü, yumurtalık hormonu maruziyeti, diyet ve alkol kullanımı meme kanseri gelişiminde risk faktörüdür. BRCA1, BRCA2, PTEN, TP53, STK11, ATM, CHEK2, PALB2 ve diğer genlerdeki kalıtsal mutasyonlar meme kanseri riskini artırır.

Mamografi taraması konusunda çeşitli tartışmalar olsa da, kılavuzların büyük kısmı 40 yaşından itibaren tarama yapılması gerektiğini belirtmektedir. Amerikan Kanser Derneği, 40 ila 44 yaşları arasında taramaya başlama ve 45-55 yaş arasında bienal tarama yapılmasını tavsiye etmektedir. Amerikan Radyoloji Koleji de yıllık mamografi önermektedir. Meme kanseri riski olan kadınlarda mamografi ile birlikte MR da kullanılabilir. Mamografide mikrokalsifikasyon ve yumuşak doku yoğunluğu görülmesi biyopsi yapılması endikasyonu olup, ilişkili kalsifikasyona sahip bir kitle varlığı en yüksek malignite oranına sahiptir. Ülkemizde de aile hekimlerinin yönlendirmesiyle KETEM merkezlerinde 40 yaşından itibaren yıllık mamografi yapılmaktadır. Meme semptomları ve/veya ele gelen anormalliklere sahip hastalara mamografi, USG ve MR yapılarak hepsi birlikte değerlendirilir. İleri tanı yöntemleri arasında ise USG veya stereotaktik kılavuzlu iğne çekirdekli biyopsi, ince iğne aspirasyon sitolojisi ve eksizyonel biyopsi yer alır (15).

Erken evre meme kanserinin yönetiminde tüm hastalara bilateral mamografi ve gerektiğinde USG ve MR yapılır. Tümör büyüklüğü, hormon reseptörü ekspresyonu, HER2 durumu, aksiller lenf nodu durumu, histolojik tip ve tümör evresi prognostik faktörler arasında yer alır ve hastalara genetik profil testleri yapılır.

2.2.2. Prostat

Erkeklerde en sık tanı konulan kanser prostat olup 2016 yılında 180.890 yeni vaka ve 26.120 ölüme sebep olup, erkeklerde 30-40 yaş arasında %29 ve 60-70 yaş

arasında %64 oranında küçük prostat kanseri görülmektedir (13). Bir erkeğe yaşamı süresince prostat kanseri teşhisi konulma riski 8'de 1 ve prostat kanserinden ölme riski 37'de 1 şeklindedir (16). Prostat kanseri gelişiminde yaş, aile öyküsü, diyet, yaşam tarzı ve etnisite etkili faktörlerdir. MYC aktivasyonu, telomer kısalması, GSTP1 inaktivasyonu, TMPRSS2 ve ETS gen füzyonları, PTEN kaybı prostat kanseri gelişimine ve ilerlemesine sebep olan faktörlerdir. Ülkemizde ise prostat kanseri insidansı 100.000'de 32.9'dir ve akciğer kanserinden sonra ikinci sırada görülmektedir (17).

Prostat kanseri taramasında prostat spesifik antijen testi kullanılır ancak yaşamı tehdit etmeyen hastalığa fazla miktarda tanı konulmasına sebep olabilir. Prostat spesifik antijenin özgüllüğünü arttırmada ikinci nesil biyobelirteçler kullanılabilir. Transrektal ve perineal ultrason eşliğinde çekirdek iğne biyopsileri ve MR ile ilişkili bölgeleri hedefleyen biyopsiler tanıda kullanılır. Prostat kanseri prognostik faktörleri arasında hastalık evresi, histolojik derece ve serum prostat spesifik antijen seviyeleri bulunur (18).

Birincil tedavi seçenekleri arasında takip, anatomik radikal prostatektomi, radyasyon ve brakiterapi, kriyocerrahi ve adjuvan androjen supresyonu sayılabilir (19). İleri Hastalıkların Tedavisi amacıyla luteinize edici hormon salgılatıcı hormon analogları veya antagonistleri en yaygın kullanılan tedavidir (20).

2.2.3. Akciğer

A) Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK):

KHDAK, Kuzey Amerika'da yeni akciğer kanser vakalarının %80-85'ini oluştururken, en sık görülen histolojik tipleri adenokarsinom, yassı hücreli karsinom ve büyük hücreli karsinom şeklindedir (21). Ülkemizde görülen akciğer kanserlerinin %79,2'si KHDAK, %16,6'sı küçük hücreli olup, trakea/bronş/akciğer kanseri görülme oranı erkeklerde 100.000'de 52.5, kadınlarda 8.7 şeklindedir (3). ABD'de her iki cinsiyette kansere bağlı ölümlerin başlıca nedeni olan KHDAK, aynı zamanda

kanser ölümünün en önlenabilir şekillerinden biridir. Bunu sağlayan ise akciğer kanseri ölümlerinin %80'inin tütün kullanımına bağlı olarak görülmesidir. Bu nedenle, sigara kullanımıyla riskli olduğu belirlenmiş kişilere yıllık düşük doz BT taraması yapılabilir (22).

Görüntüleme yöntemlerinden akciğer, mediasten, karaciğer ve adrenallerin kontrastlı BT taraması, PET taraması, PET mevcut değilse kemik taraması, ileri evre ise beyin MR yapılmalıdır. Bronkoskopi, BT veya USG eşliğinde biyopsi yapılmalıdır. Yüksek evrede invaziv biyopsi seçenekleri de kullanılır (23).

Hastalığın evresine göre cerrahi, kemoterapi ve radyasyon tedavisi uygulanır (24).

B) Küçük hücreli akciğer kanseri:

ABD'de yeni akciğer kanser vakalarının yaklaşık %15'ini oluşturur. Histolojik tipler arasında küçük hücreli karsinom ve kombine küçük hücreli karsinom yer alır. Görüntüleme yöntemlerinden akciğer, mediasten, karaciğer ve adrenallerin kontrastlı BT taraması, PET, beyin MR kullanılır. Kemik tutulumu belirtileri veya şüphesi varsa, kemik taraması veya PET yapılması tavsiye edilir. Biyopsi yapılması için uygun bir yer bulunmuyorsa, mediastinal nod değerlendirmesi yapılması gerekli değildir (25).

Tedavide hastalığın yaygınlığına göre radyoterapi ve/veya kemoterapi uygulanır ve kraniyal ışınlama yapılabilir. (26).

2.2.4. Kolorektal

Kolorektal kanser (KRK), görülme riski ülkeden ülkeye değişmekle birlikte, dünya genelinde kadınlarda en sık görülen ikinci, erkeklerde en sık görülen üçüncü kanserdir. Artan tarama oranları sayesinde, ABD’de her iki cinsiyette de KRK insidansı azalmaktadır ve taramaların 50-75 yaşlarında yapılması tavsiye edilir. Yaşla birlikte KRK görülme riski artar ve 50 yaşından büyüklerde görülme sıklığı 50 yaşından küçüklere nazaran 15 kat daha fazladır. Kalıtsal genetik sendromlar, diyet ve inflamatuvar bağırsak hastalığı KRK riskini artırır. Irksal ve etnik alt gruplar arasında farklılıklar olsa da, 5 yıllık genel sağkalım yaklaşık %65 düzeyindedir. Erkeklerde ölüm oranı kadınlardan %35 ila %40 daha yüksektir (27, 28). 2012 yılı dünya geneli kanser verilerine göre KRK erkeklerde tüm kanserlerin %10,0’unu, kadınlarda %9,2’sini oluştururken, ülkemizde de aynı dönemde 11.930 yeni olgu, 7158 ölüm ile en sık görülen kanserler içerisinde erkeklerde 4. ve kadınlarda 3. Sıradadır (29).

KRK, erken dönemde hiçbir belirti veya semptom vermeyebilirken, ilerleyen dönemde bağırsak alışkanlıklarında değişiklik, kanama, anemi, yorgunluk ve kilo kaybı görülebilir. KRK evrelemesinde BT, MR, PET ve endorektal ultrasonografi kullanılır. RAS, BRAF, MSI, PD-L1 moleküler testler, kalıtsal hastalıkların tanısı veya terapötik yanıtın tahmini için kullanılır (30)

Elektif kolon rezeksiyonu yapılan hastaların tedavisinde iyileştirilmiş bir iyileşme programının kullanımı, standart bir bakım haline gelmiştir.

Küratif operasyondan sonra nükslerin tespitinde karsinoembriyonik antijen ve BT kullanılır. İlk 2 yıl boyunca 3-6 ayda bir, daha sonra 5 yıl boyunca 6 ayda bir karsinoembriyonik antijen testi ve doktor muayenesi ile takip yapılır. Kolonoskopi ve BT takipleri de yapılır.

Başarılı bir şekilde ameliyat edilmiş KRK hastalarının %50-60’ında rezidüel mikrometastatik varlığı mevcuttur. Adjuvan tedavi ile rezidüel lokal hastalık ortadan kaldırılabılır (31, 32).

Metastaz bulunan KKK hastaları, perioperatif kemoterapi ile birlikte veya birlikte olmadan küratif rezeksiyonun yapılabilirliği açısından değerlendirilmelidir. (33).

2.2.5. Melanom

Melanom insidansı ABD başta olmak üzere dünya çapında ve tabii ülkemizde artmaktadır. ABD’de her yıl yaklaşık 87.110 yeni invaziv melanom vakasının tespit edildiği ve ABD’deki her 28 erkekten 1’ine ve her 44 kadından 1’ine yaşam süresince melanom tanısı konacağı tahmin edilmektedir (28, 34). Ülkemizde ise melanom görülme hızı 100.000’de 1.8 olarak bulunmuştur (3). Ultraviyole ışınlar maruziyet ile melanom gelişimi arasında güçlü bir bağ vardır.; sarı saç ve cilt, güneşte yanma eğilimi ve iyi huylu veya atipik nevüsü olan insanlarda melanom gelişme riski artmıştır (35).

Şüpheli cilt lezyonlarına, eksizyonel tercih edilmek üzere, tam kalınlıkta biyopsi yapılmalıdır.

Lokelize melanom vakalarında birincil tedavi seçeneği cerrahidir olup geniş lokal eksizyon yapılır. Adjuvan tedavi eklenebilir. Metastatik hastalıkta yararı sınırlı da olsa PD-1 antikorları ve BRAF mutasyonuna yönelik hedefe yönelik tedavi yer alır (36).

Metastatik hastalığa yönelik tedavi seçenekleri arasında tek başına veya ipilimumab ile kombinasyon halinde PD-1 antikorları ve BRAF mutasyonuna yönelik hedefe yönelik tedavi yer alır (36).

2.2.6. Mesane

Dünya çapında her yıl yaklaşık 429.800 kişiye mesane kanseri tanısı konur ve 165.100 ölüme neden olur. ABD’de erkeklerde en yaygın dördüncü kanserdir ve yalnızca 2018 yılında tahmini olarak 81.190 kişiye tanı konuldu ve 17.240 kişide ölüm oldu (37). Sigara içimi, mesane kanseri gelişimi açısından, en önemli risk faktörüdür. Yaşla birlikte görülme sıklığı artar (38). Ülkemizde mesane kanseri hızı erkeklerde 100.000’de 19.3, kadınlarda 100.000’de 2.8 şeklindedir (3).

Tarama için açık bir yöntem yoktur. Birincil semptom ağrısız brüt hematüridir. Açıklanamayan hematürisi olan tüm hastaların değerlendirilmesi gerekir. Taramada amaç erken evrede hastalığın tanımlanmasıdır. Altın standart tanı aracı sistoskopi, popülasyon temelli taramalar için invaziv bir girişim olması ve maliyet yönünden etkin olmaması sebebiyle uygulanabilir değildir. Tanı temelinde transüretal rezeksiyonlu sistoskopi ve idrar sitolojisi yer alır (39).

Mesane tümörünün birincil tedavisi transüretal rezeksiyondur. Bacillus Calmette-Guérin, yüksek dereceli non-invaziv hastalığı olan hastalarda intravezikal tedavi için en etkili ajandır. Transüretal rezeksiyon ve ardından eşzamanlı kemoradyasyon, neoadjuvan kemoterapiler diğer tedavi seçenekleridir (40-42).

2.2.7. Böbrek

Renal hücreli karsinom gelişiminde genetik varyasyon ve yaşam tarzı faktörlerinin etkin rol oynadığını düşündürecek şekilde, RCC insidansı, dünya çapında önemli ölçüde değişmekte olup, en yüksek oranlar Avrupa, Kuzey Amerika ve Avustralya’da görülmektedir. ABD’de 2018 için tahmini yeni böbrek ve böbrek pelvis tümörü vaka sayısı 65.340’tır (13). RCC insidansındaki artış, BT, USG ve MR gibi görüntüleme yöntemlerinin daha yaygın bir şekilde kullanılarak tespitin artışı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. RCC erkeklerde daha yaygındır ve yaklaşık olarak 2:1 şeklinde erkek-kadın oranı vardır (13). Ülkemizde böbrek kanseri hızı erkeklerde 100.000’de 6.4 kadınlarda 100.000’de 3.3 şeklindedir (3).

RCC yetişkin malignitelerinin %4-5'ini oluşturur. Sigara içimi ve obezite RCC için nedensel faktörlerdir. Ayrıca kalıtsal sendromlar da RCC'ye sebep olmaktadır (43,44).

Tümörün histolojik tipi, derecesi ve evresi RCC prognozunu etkiler. Nefron koruyucu cerrahi prosedürü, mümkün olduğunda altın standart haline gelmiştir. Anti-vasküler endotelial büyüme faktörü hedefli ilaçlar, metastatik şeffaf hücreli RCC için ilk basamak mevcut tedavi standardıdır (45).

2.2.8. Mide

ABD'de, 2017 yılında 28.000 kişiye mide kanseri tanısı konduğu ve bunların 10.960'ının öldüğü tahmin edilmiştir (46). Ülkemizde mide kanseri en sık görülen beşinci kanser olup, insidansı erkeklerde 100.000'de 12.9, kadınlarda 100.000'de 6.8 şeklindedir (47). Tümör boyutu ve mide duvarının ötesinde nodal tutulum ve ekstansiyon varlığı prognostik faktörlerdir. H.pylori, çevresel ve diyet faktörleri mide kanseri gelişme riskini artırır. Evreleme sırasında biyopsi, USG ve göğüs, karın ve pelvis BT yapılmalıdır. Laparoskopi ve PET, başlangıç düzey evrelemeyi tamamlayan ve ameliyattan faydalanmayan metastatik hastalığı olan hastaların belirlenmesini sağlar.

Rezektabl gastrik ve Siewert tip III gastroözofageal bileşke tümörlerinin birincil tedavisi cerrahi rezeksiyondur (48). Perioperatif kemoterapi ve cerrahi, adjuvan kemoradyasyon diğer seçeneklerdir (49).

2.2.9. Tiroid

ABD'de yılda yaklaşık 33.500 yeni tiroid kanseri vakası görülmekte, diferansiye tiroid kanseri insidansı yılda 100.000'de 14.3 olup, kadın/erkek oranı 3:1'den fazladır(50). Diferansiye tiroid kanseri tipleri; tüm tiroid kanserlerinin %80'ini oluşturan papiller tiroid kanserini, tüm tiroid kanserlerinin %10-20'sini

oluşturan foliküler tiroid kanserini, nadiren görülen Hürthle hücre kanserini içerir. Ülkemizde tiroid kanseri hızı erkeklerde 100.000'de 5.5 kadınlarda 100.000'de 20.7 şeklindedir (3). Bu oran, kadınlarda tiroid kanserlerinin erkeklere oranla çok daha fazla görüldüğünü yansıtmaktadır.

Parafoliküler C hücrelerinden köken alan medüller tiroid kanseri, tüm tiroid kanserlerinin %1-2'sini oluşturur. Anaplastik tiroid kanseri nadiren görülür ancak hızla ölümcül olan bir tiptir. Radyasyon maruziyeti ve iyot eksikliği, tiroid kanseri gelişimi için risk faktörleridir. Ayrıca ailesel sendromların bir parçası şeklinde de tiroid kanseri görülebilir. İyi diferansiye histolojik özellik durumunda 5 yıllık sağkalım oranı >%95 şeklindedir (51). Yaşlılık ve invazyon kapsamı prognozla ilişkilidir. Lenf nodu tutulumunda nüks riski artmaktadır. Kötü diferansiye tümörler için lenf nodu metastazı nükste sık görülür. Anaplastik kanserler son derece agresiftir ve 5 yıllık sağkalım oranları %5'in altındadır. Hikâye, geçmiş radyasyon maruziyeti, aile öyküsü ve genişleyen tümörden kaynaklanan kompresyon semptomları (disfaji, ses kısıklığı, ağrı veya basınç) içermelidir. Ameliyat öncesi laboratuvar çalışmaları TSH ve tiroglobulini içerir.

İnce iğne aspirasyonu biyopsisi tiroid nodüllerinin çalışmasının anahtar bir bileşenidir. Bethesta kriterleri ince iğne aspirasyonu sonuçlarını sınıflandırır ve nodüldeki kanser riskini belirler (52). Ameliyat öncesi görüntülemelerde servikal USG veya BT seçilir. Çoğu tiroid kanseri total tiroidektomi ile tedavi edilir. Gerekli vakalarda boyun diseksiyonu, radyoaktif iyot tedavileri, tiroksin, kemoterapi ve radyasyon tedavileri uygulanabilir (53-55).

2.2.10. Santral Sinir Sistemi (SSS)

ABD'de 2018 tahminlerine göre 78.980 yeni birincil beyin tümörü tanısı konulacak, bunların neredeyse üçte birinin malign olacak, 0-19 yaş arasındaki 3.560 kişiye yeni birincil benign ve malign SSS tümörleri tanısı konulacaktır ve beyin tümörleri 100.000'de 5.47 hızına sahiptir (56). Ülkemizde beyin/sinir sistemi kanseri hızı erkeklerde 100.000'de 5.2 kadınlarda 100.000'de 4.1 şeklindedir (3). Beyin

tümörleri gelişiminde en önemli risk faktörü radyasyon maruziyetidir. Nörofibromatoz tip 1 ve 2, tuberoskleroz, von Hippel-Lindau hastalığı ve Li-Fraumeni sendromu gibi kalıtsal sendromlarda beyin tümörü riski artmıştır.

Tüm yaş grupları dikkate alındığında, SSS tümörlerinin görülme oranına göre histolojik tipleri şu şekildedir; menenjiyomlar (%36.6), glioblastomlar (%14.9), diğer astrositomlar (%5.6), sinir kılıfı tümörleri (%8.2), hipofiz tümörleri (%15.9), oligodendrogliomalar (%1.5), ependimomlar (%1.8) ve medulloblastomları içeren embriyonal tümörler (%1) (57). En kötü prognoz, çocuklarda glioblastom (DSÖ derece IV astrositoma) ve beyin sapı gliomalarında görülür. En iyi prognoz, pilositik astrositomlarda görülür.

Belirtiler ve semptomlar, tümörün kitle etkisi, artan kafa içi basınç, ödem ve tümörün çevresindeki beyin dokusunun kayması veya yok edilmesinden kaynaklanır ve bu belirtiler ve semptomlar arasında kişilik ve bilişsel fonksiyon değişiklikleri, baş ağrısı, bulantı, kusma, nöbet ve papilödem bulunabilir. Bunlarla birlikte, görsel değişiklikler, konuşma anormallikleri, yürüyüş anormallikleri ve kranial sinir bozuklukları da görülebilir. Tümör lokalizasyonuna göre, hidrosefali, ataksi, inatçı bulantı ve kusma, hemiparezi, pupiller ışık reflekslerinin kaybı da görülebilir.

Tanıda gadolinyum kontrastlı MR en hassas yöntemdir (58). İntratümöral kalsifikasyonların ve kemik erozyonunun tespitinde BT kullanılır. Nüks ve radyasyon nekrozu veya psödoprogresyon arasında ayrımın yapılmasında PET ve MR spektroskopisi teknikleri kullanılabilir.

Beyin tümörlerinin tedavisi büyük ölçüde histolojik tipe bağlı olduğundan beyin tümörlerinde doku tanısı yapılması önemlidir. Gliom, menenjiyom, primitif nöroektodermal tümörler ve ependimomlar için birincil tedavi, güvenli bir şekilde mümkün olan maksimum cerrahi rezeksiyondur. Glioblastomalar ve germ hücreli tümörlerde ameliyattan sonra radyasyon tedavisi önemli bir yardımcı tedavidir (59). Akustik nöromlar ve glomus tümörlerinde ışınlama veya cerrahi başarılı bir kontrol sağlayabilir. Glioblastomlar, germ hücreli tümörler, anaplastik oligodendrogliomalar ve SSS lenfomalarında kemoterapi tedavisi uygulanabilir (60).

2.2.11. Uterus

2019 yılında tahmini 61.880 yeni vaka görüldü, hastalıktan dolayı 12.160 kişi hayatını kaybetti ve bu da 2019 yılında tüm kanser sebebiyle ölümler arasında %2'lik bir orana tekabül ediyordu (61). 5 yıllık sağkalım %81.2 olarak görülmektedir. Endometrioid adenokarsinom endometriyumda ortaya çıkar ve vakaların yaklaşık %90'ını oluşturur. Ülkemizde uterus serviksi, uterus korpusu ve tanımlanmamış uterus kanser hızı sırayla 100.000'de 4, 9.8 ve 0.6 şeklindedir (3). Uterus kanserinde ortalama yaş 63'tür. Düzensiz vajinal kanama, başvuru esnasında en sık görülen semptomdur. Risk faktörleri arasında istenmeyen östrojen tedavisi, obezite, kronik anovülasyon, tamoksifen kullanımı, diyabet ve nulliparite yer alır.

Histerektomi, bilateral salpingo-ooferektomi ve lenfadenektomi ile primer cerrahi vakaların çoğunda kür sağlayabilmektedir (62). Radyasyon, tek başına ameliyat edilemeyen hastalar veya palyasyon için kullanılabilir. Adjuvan radyasyon, yüksek orta ve yüksek riskli hastalığı olan hastalarda kullanılabilir (63). Agresif histolojili vakalarda radyasyon tedavisi birlikte veya birlikte olmadan adjuvan kemoterapi uygulanabilir (64).

2.2.12. Over ve Fallop Tüplerinin Karsinomu

Over kanseri ikinci en yaygın jinekolojik malignitedir, ABD'de jinekolojik kansere bağlı ölümlerin önde gelen sebeplerinden biridir. 2019 yılında tahmini 22.530 yeni vaka görüldü, hastalıktan dolayı 13.980 kişi hayatını kaybetti ve bu da 2019 yılında tüm kanser sebebiyle ölümler arasında %2,3'lük bir orana tekabül ediyordu (65). 5 yıllık sağkalım %47.6 olarak görülmektedir. Ülkemizde over kanseri hızı 100.000'de 6.1 şeklindedir (3). Over kanserinin en yaygın olarak görülen histolojik alt tipi yüksek dereceli seröz tipidir. Over kanseri gelişimi genel risk faktörleri üreme (örneğin, infertilite, endometriozis) ve genetik (örneğin, BRCA1 veya BRCA2 mutasyonu) faktörleri içerir. TP53, BRCA1 ve BRCA2 genlerindeki mutasyonlar yaygın olarak görülür (66). Over kanserinde yaygın olarak görülen semptomlar arasında şişkinlik, distansiyon, erken tokluk, iştahsızlık, bulantı, kilo

kaybı, pelvik ağrı, idrar sıklığı ve idrara sıkışma yer alır. Rezektabl hastalığı olan ve ameliyat için uygun aday olan hastalarda sitoredüktif cerrahi, diğerlerinde neoadjuvan kemoterapi düşünülmelidir. Over kanseri tedavisi ve tedaviye rehberlik edecek yeni biyobelirteçleri tanımlamak için ek çalışmalara ihtiyaç vardır (67).

2.3. FEBRİL NÖTROPENİ

2.3.1. Tanım Ve Tanı

Vücudun ilk savunma hattı olarak önemli bir görevi bulunan nötrofillerin sayısı, kemoterapi alan hastalarda azalabilmektedir. Yetişkinlerde, normal nötrofillerin alt limiti mikrolitre kan başına 1500 nötrofil olup bunun altındaki sayılar nötropeni olarak kabul edilir. Nötropeni, mutlak nötrofil sayısı 1500'den 1000'e ve hatta 500'ün altına düştükçe daha da şiddetlenir. Febril nötropeni ise, ciddi nötropeni sırasında ateşin ortaya çıkmasını ifade eder. Febril nötropeni, tek bir oral sıcaklık ölçümü $>38.3^{\circ}\text{C}$ veya 1 saatten fazla devam eden $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ sıcaklık ile birlikte, nötrofil sayısının $500/\text{mm}^3$ 'den az olması veya nötrofil düzeyinin $500\text{-}1000/\text{mm}^3$ arasında olup 48 saat içerisinde $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesinin beklendiği durum olarak tanımlanır (68).

Nötropeni durumunda enfeksiyon gelişme ve şiddeti riski artar. Bu enfeksiyonlar, bulaşıcı ajanlar veya floradaki organizmalar sebebiyle meydana gelebilir. Onkolojik olarak acil bir durum olan febril nötropeni, kanser tedavisinin hayatı tehdit eden en yaygın komplikasyonudur. Dolayısıyla febril nötropeni durumunda ateş sebebi belirlenmeye çalışılmalı ancak enfeksiyon kaynağının yaygın olarak bulunamadığı da unutulmamalıdır (69). Febril nötropeni gerçekleşmesinin tahmin edildiği durumlarda veya febril nötropeni gelişimi açısından risk faktörlerinin varlığında geniş spekturumlu ampirik antibiyotik tedavisi verilmesi sonuçları iyileştirir ve mortaliteyi azaltır. İnflamatuvar bir yanıt verememe sebebiyle, febril nötropenili birçok hastada ateş dışında belirti veya semptom görülmeyebilir. Ampirik antibiyotik tedavisinin rolü, antibiyotik direnci tarafından sınırlanmaktadır.

Febril nötropeniyle ilgili diyagnostik faktörler arasında şunlar yer alır; kemoterapi alım hikayesi, ateş, taşikardi, hipotansiyon, >65 yaş, kemoterapiyi takiben önceki nötropeni atakları, önceki antibiyotik rejimleri, hematolojik maligniteler, anormal solunum sesleri veya öksürük, karın ağrısı, <3.5 g/dL albümin, tedavi öncesi <12 g/dL Hb, bulantı veya kusma, diyare, nefes darlığı, dizüri ve piyüri, cilt eritemi, mukozit veya oral ülserler, genital ve anal bölgenin enfeksiyonu veya ülserasyonu, düşük birinci siklus mutlak nötrofil sayısı (<500 hücre/mikrolitre), Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu performans durumunun (ECOG PS) >1 olması, kalıcı kateterlerde enfeksiyon.

2.3.2. Epidemiyoloji Ve Etyoloji

Kanser tedavisinin yaşamı tehdit eden en yaygın komplikasyonu olduğu belirtilen febril nötropenin ABD'deki insidansı yılda 100.000'den fazla olup, kansere bağlı tüm yatışların %5,2'sini meydana getirmektedir (70). Ayrıca bu insidans tümör tiplerine göre değişmektedir ve hematolojik malignitesi olan hastalarda febril nötropeni sıklığı, solid tümörlü olanlardan daha yüksektir (71). Yüksek riskli febril nötropenik hastalarda, hastaların yaklaşık %25-30'unda majör komplikasyonlar (örneğin, hipotansiyon, akut böbrek, solunum veya kalp yetmezliği) görülür ve mortalite yaklaşık %11'dir (72). Febril nötropeni gelişme riski ilk kemoterapi siklusunda en yüksek olup devam eden tedavi sikluslarında ise kümülatif bir risk bulunur (73). Düşük birinci siklus nötrofil sayısı, nötropenik ateş öyküsü, nötropeni süresi, nötropeni büyüklüğü, kemoterapi yoğunluğu, ileri yaş, kadın cinsiyet, düşük performans durumu, düşük albümin düzeyi, ilişkili anemi, kemik iliği tutulumu ve önceden var olan organ fonksiyon bozukluğu sonucu febril nötropeni gelişme riski artar (74, 75).

Febril nötropeni vakalarının büyük kısmında enfeksiyon etyolojisi belirlenemez ve ateş, sebebi bilinmeyen ateş olarak ifade edilir. Sebebi bilinmeyen ateş, enfeksiyon sebebi klinik veya mikrobiyolojik olarak tanımlanmış olup, 38.3 C'den yüksek ateşi olan nötropenik vakalardır. Febril nötropeni vakalarının sadece üçte birinde enfeksiyon sebebi belirlenebilir. Enfeksiyonların çoğu bakteriyel olsa da viral veya fungal etyoloji gerçekleşmesi de mümkündür. Yaygın bakteriyel

patojenler arasında Staphylococcus, Streptococcus ve Enterococcus türleri gibi gram-pozitif bakteriler yer alır. Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter türleri, Stenotrophomonas maltophilia, Escherichia coli ve Klebsiella türleri dâhil olmak üzere ilaca dirençli organizmalar da bulaşıcı ajanlar olarak görülebilir.

2.3.3. Risk faktörleri

Alınan tedavinin tipi, yoğunluğu ve mevcut diğer risk faktörleri nedeniyle, birçok kanser hastası, bağışıklık sistemlerinde yaşadığı değişiklikler nedeniyle çeşitli enfeksiyonlara daha yatkın hale gelir. Yoğun kemoterapi gören insanlarda febril nötropenin meydana gelmesini engellemek zordur, ancak risk faktörlerini belirleyip bunları azaltmak için önleyici tedbirler uygulanabilir ve şüpheli febril nötropeni hastalarına geniş kapsamlı antibiyotik tedavileri verilerek tedavide daha başarılı olunabilir. Dolayısıyla kanser hastalarında febril nötropenin ortaya çıkmasını önlemek için febril nötropeni ile ilişkili risk faktörlerinin değerlendirilmesi önemlidir.

Kemoterapi dozunu sınırlayan bir yan etki olarak meydana gelen nötropeni, hastaya verilen kemoterapi dozunu belirler ve dolayısıyla febril nötropeni gelişmeyecek güvenli aralıkta kemoterapi rejimleri geliştirilmesini sağlar. Febril nötropeni gelişmesi bakımından düşük riskli kemoterapi rejimi, %10'dan az febril nötropeni gelişme riskinin olduğu rejim olarak tanımlanır. Standart rejimlerin çoğu bu kategoriye girer ancak bazı rejimler %10-20 ve bazıları ise %20'den fazla riske sahiptir. Febril nötropeni gelişme riski bir rejimde %20'den fazla ise, birinci siklus önleme stratejileri önerilir ve bu amaçla bir granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) maddesi olarak da adlandırılan bir miyeloid büyüme faktörü kullanılır. Hasta bunlardan birini alamıyor ise, kemoterapi dozunda bir doz azaltma yapmak veya tedaviyi başka bir şekilde değiştirmek gerekebilir.

Kemoterapiden sonra gelişen febril nötropeni yüksek morbidite ve mortalite yüküne sebep olur. Kemoterapinin ilk siklusunda febril nötropeniye öngörmek için bir risk skoru geliştirmeyi ve doğrulamayı amaçlayan, 2010-2016 yılları arasında 6294 adet solid kanserli ve yaygın B hücreli lenfoma hastasını içeren bir çalışmada,

febril nötropeni gelişmesi bakımından risk faktörleri olarak kadın cinsiyet, ileri yaş, kanser tipi, hastalık evresi, düşük albümin, yüksek bilirubin, düşük kreatinin klerensi, kemoterapiden önce enfeksiyon varlığı ve kemoterapi ilaçlarının sayısı (sayı arttıkça risk artmaktadır) ve tipi (özellikle taksan kemoterapisi) görülmüştür (76).

Birinci siklusta febril nötropeni gelişme riski yaklaşık olarak 5 kat fazladır ve hastaların yarısından fazlasında febril nötropeni ilk siklusta meydana gelir, bu da genellikle sonraki dönemlerde kemoterapinin zamanlamasını ve dozunu ve profilaktik önlemleri etkiler (77). Febril nötropeni gelişme riski %20'den fazla olan yüksek riskli kemoterapi rejimlerinde, elektronik reçetelerde doktorlara G-CSF reçete edilmesini hatırlatan bir aracın kullanılmasının, profilaktik G-CSF'nin doğru kullanımını arttırdığı ve febril nötropeni gelişme oranını azalttığı gösterilmiştir (78).

Meme kanseri hastalarında febril nötropeni için hastaya ve kemoterapiye bağlı ve genetik risk faktörlerinin prediktif değerlerinin araştırıldığı bir çalışmada, başlangıçta daha düşük trombosit sayısı ve hemoglobinin ve daha yüksek ALT'nin anlamlı derecede yüksek febril nötropeni oluşumu ile ilişkili olduğu saptanmıştır ve yaştan kemoterapiye bağlı nötropeni ve febril nötropeni için önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (79, 80). Bir başka çalışmada ise, hasta risk skoruna göre, kemoterapiye bağlı nötropeni/febril nötropeni ile ilişkili hasta risk faktörleri olarak; ≥ 65 yaş, önceki febril nötropeni öyküsü, ilerlemiş hastalık, düşük performans ve/veya beslenme durumu, antibiyotik profilaksisi verilmemesi, kadın cinsiyet, hemoglobin < 12 g/dL, böbrek, kardiyovasküler veya karaciğer hastalığı bulunmuştur (81).

Paklitaksel veya dosetaksel ile kombine edilmiş antrasiklin içeren kemoterapi rejimlerinin, toplam popülasyonda kemoterapiye bağlı febril nötropeni riski ile ilişkili olduğu gösterilmiş ve ileri yaş, daha düşük ağırlık ve daha yüksek dozda doksorubisin, epirubisin veya dosetaksel doz şiddetinin, nötropeni veya febril nötropeni için risk faktörleri olduğu belirtilmiştir (82). Jinekolojik malignitesi olan hastalarda kemoterapiye bağlı nötropeni ve febril nötropenin araştırıldığı bir çalışmada, kemoterapiye bağlı nötropeni, ileri yaş (70 yaş üstü), beşten az kemoterapi siklusu, yaygın hastalıklar, platin bazlı rejimler, taksan içeren rejimler ve

rejimlerdeki anti-kanser ilaçların sayısı ile ilişkiliydi; kemik iliği metastazları veya önceki radyoterapi ile ilişkili değildi (83).

Solid tümörlerin incelendiği bir başka çalışmada, kemoterapi ilaç türü, ≥ 65 yaş, kanser hastalığının seviyesi, febril nötropeni atak geçmişi, profilaksi eksikliği, diyabet, immünoşüpresif ajanların kullanımını içeren siroz gibi diğer olumsuz tıbbi durumlar, kemoterapiye bağlı febril nötropeni gelişiminde risk faktörü olarak bulunmuştur (84). Koloni uyarıcı faktörler ile yönetilen kemoterapi kaynaklı nötropeni vakalarının incelendiği bir çalışmada, ileri yaş, ilik rezervinin azalması, böbrek ve karaciğer fonksiyonlarında bozulmaz, tedavi rejimi, komorbid hastalıklar, önceki febril nötropeni, önceki kemoterapi, ileri evre, zayıf performans, beslenme durumu, düşük kan sayımları febril nötropeni gelişiminde risk faktörü olarak belirlenmiştir (85).

2.3.4. Değerlendirme

Febril nötropeni hastaları muayene, laboratuvar tetkikleri ve görüntüleme sırasıyla değerlendirilmelidir. Nötropenili hastalarda bazen tek enfeksiyon işareti olarak muayenede ateş görülebilir. Febril nötropeni hastalarının değerlendirilmesi sırasında tüm vital bulgulara bakılmalı, tüm cilt, tüm vücut delikleri, sinüsler, orofarenks, genital ve anal bölgeyi de içeren kapsamlı bir fizik muayene yapılmalıdır. Sinüslerde gizli enfeksiyonların olabileceği unutulmamalıdır. Febril nötropeni hastalarında pnömoni yaygın görülür ancak öksürük veya anormal solunum sesleri olmayabilir. Nötropenili hastalarda gastrointestinal sistemde (özofajit, enterokolit gibi), idrar yolunda ve cilt/yumuşak dokularda herhangi bir enfeksiyon görülebilir. İdrar yolu enfeksiyonları dizüri veya piyüri yokluğunda dahi ortaya çıkabilir.

Deri/yumuşak doku enfeksiyonları her yerde görülebileceğinden, deri kıvrımları, vücut delikleri, intravenöz bölgeler ve önceki biyopsi bölgeleri veya yaraları da dâhil olmak üzere tüm cildin dikkatle incelenmesi gerekmektedir. Ağız ve genital veya anal mukoza iç yüzeyinin inflamasyonu veya ülserasyonu, floradaki mikroorganizmaların kan dolaşımına giriş yeri olabileceğinden bu bölgeler de

dikkatle muayene edilmelidir. Ancak perirektal enfeksiyon odağı olduğundan şüphelenilen nötropenik hastalarda rektal muayene yapılmasından kaçınmak gerekir, çünkü bu muayene sırasında kan dolaşımına bakteri girişi gerçekleşebilir (86). Kalıcı vasküler erişim kateterleri olan nötropenik hastalar kateter ilişkili enfeksiyonlar geliştirme riski altındadır ve eski yerler dahil tüm kateter yerleştirme bölgeleri eritem, endurasyon veya akıntı gibi enfeksiyon belirtileri açısından muayene edilmelidir.

Febril nötropenili hastalarda hızla laboratuvar değerlendirmeleri yapılmalıdır. İlk laboratuvar değerlendirmesi tam kan sayımı, kan üre azotu, kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri ve periferik ve santral venöz kateter kan kültürlerinden oluşmalıdır. Çok lümenli kateterlerin her bir lümeninden ayrı ayrı kültürler alınmalıdır. Klinik olarak endikasyon varsa idrar, dışkı kültürleri ve/veya lomber ponksiyon yapılmalıdır. Kan üre azotu ve kreatinin değerlendirmesi önemlidir çünkü renal disfonksiyon kanıtı, nötropeniden kaynaklanan komplikasyon riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir (87). Böbrek fonksiyonunun normal olması, ayaktan tedaviye aday olan düşük riskli hastaların belirlenmesine yardımcı olabilir. Ayrıca böbrek fonksiyon bozukluğu, kemoterapi toksisitesi ve ilaç ateşi ortamında da ortaya çıkabilir. Karaciğer fonksiyon testleri, altta yatan semptomatik veya asemptomatik bir hepatobiliyer enfeksiyonu gösterebilir. Düşük albümin (<3.5 g/dL) ve anormal karaciğer fonksiyonu, febril nötropeniye bağlı komplikasyonların gelişimi için bağımsız risk faktörleridir (75). Karaciğer fonksiyon testlerinin normal olması, ayaktan tedaviye aday olan düşük riskli hastaların belirlenmesine yardımcı olabilir. Kemoterapi toksisitesi ve ilaç ateşi veya progresif hastalık ve tümör ateşi durumunda aminotransferazlar yüksek çıkabilir.

Febril nötropeniye dair şüphe olması ve mevcut durumun değerlendirmesinde periferik ve santral venöz kateter kan kültürleri alınması önemli olup, kültürler eşzamanlı olarak periferik ve santral venöz kateterlerden alınmalıdır. Santral ve periferik kan arasında, pozitifliği >120 dakika olan farklı bir süre, kateterle ilişkili bir enfeksiyonun göstergesidir. Kateterle ilişkili bir enfeksiyonun ispatlanması durumunda, genellikle bir saat içinde, geniş spektrumlu ampirik antibiyotik tedavisine başlanmalıdır. İdrar ve dışkı değerlendirmeleri yapılmalıdır. Nötropenik

hastalarda idrar yolu enfeksiyonları sık görülür ancak dizüri ve piyüri yaklaşık %90'ında bulunmaz (88). Clostridium difficile ile ilişkili hastalık, kolitin en yaygın nedenidir. Salmonella, Shigella, Campylobacter, Norovirus, Sitomegalovirüs veya Rotavirüs gibi diğer patojenler daha az görülür. Febril nötropenisi olan hastalar, uygun testler kullanılarak bu patojenler yönünden araştırılmalıdır. Merkezi sinir sistemi enfeksiyonuna atfedilebilen baş ağrısı, boyun sertliği, fotofobi, zihinsel durum değişikliği veya letarji gibi belirti veya semptomların görüldüğü febril nötropenili hastalarda lomber ponksiyon yapılmalıdır.

3 ila 5 günlük ampirik antibiyotiklerin ardından defervesans (ateşin azalması) yokluğunda, hem nötropeni hem de antibiyotik maruziyeti fungemi için bağımsız risk faktörleri olduğundan mantar kültürleri ve serolojileri (beta-glukan ve galaktomannan) alınmalıdır. Daha önce mantar enfeksiyonu öyküsü olan hastalarda mantar kültürleri de gönderilmelidir. Mantardan kuşkulandığında santral venöz kateterler çıkarılmalı ve mantar retinitinin değerlendirilmesi için retina muayenesi yapılmalıdır. Viral enfeksiyondan şüphelenilmesi durumunda, polimeraz zincir reaksiyonu gibi viral moleküler analizler yapılmalıdır. Nötropenik ateşi olan birçok hastada öksürük veya nefes darlığı olmadan pnömoni bulunabildiğinden, başlangıçta bir göğüs röntgeni yapılmalıdır. Altta yatan bir göğüs enfeksiyonunu gösterebilir, ancak bu genellikle normaldir. BT taramaları daha hassastır ve bu ortamda pulmoner infiltratların varlığını çok daha sık gösterir (89). Akciğer apsesi, karın içi apsesi veya safra yolu sürecini düşündüren belirti veya semptomlar varsa, göğüs, karın ve pelvis BT taramaları yapılmalıdır.

2.3.5. Tedavi

Orta İla Yüksek Komplikasyon Veya Ölüm Riski Durumunda İlk Tedavi:

1. Basamak - Yatarak Tedavi Gören Ampirik Antibiyotik Tedavisi:

Ateşle başvuran nötropenik bir hastaya 1 saat içinde ilk antibiyotik dozu verilmelidir. Sefepim, imipenem/silastatin, piperasilin/tazobaktam veya meropenem

ile ampirik monoterapi kabul edilebilir bir seçenektir. Eğer kültürler ilaca dirençli bir patojen enfeksiyonu kanıtı göstermezse, aminoglikozidin erken kesilmesi ile birlikte, bir aminoglikozit ile kombinasyon tedavisi düşünülebilir. Piperasilin/tazobaktam, tüm antipseudomonal beta-laktam antibiyotiklerin en düşük mortalite oranları ile ilişkilendirilmiş ve randomize bir çalışmada sefepime göre daha düşük olmadığı gösterilmiştir (90). Uzun süreli nötropenisi olan yüksek riskli hastalarda piperasilin/tazobaktam ve bir aminoglikozit ile kombinasyon tedavisi tercih edilebilir. Bir hasta, tekrarlanan antibiyotik monoterapisi gerektiriyorsa, sonraki tedavi başarısızlıklarına neden olabilecek direnç geliştirme riski vardır. Sonuç olarak, sonraki nötropenik ataklar için farklı bir ajanla monoterapi kullanılmalıdır. Antibiyotikler başlatıldıktan sonra, klinik yanıt için ortalama süre 5-7 gündür ve ilk 3-5 gün boyunca ateşin sürmesine rağmen antibiyotiklerin değiştirilmesine gerek yoktur. Sebebi gösterilmiş enfeksiyonları olan hastalarda, tedavi süresi spesifik organizmaya ve enfeksiyon bölgesine bağlıdır. Antibiyotikler nötropeni süresince (yani, mutlak nötrofil sayısı ≥ 500 hücre/mikrolitre olana kadar) veya klinik olarak gerekliyse daha uzun sürebilir (çoğu enfeksiyon için 10-14 günlük tedavi genellikle yeterlidir).

Kan kültürü negatif olan ve enfeksiyon kaynağı tespit edilemeyen hastalarda, hasta asemptomatik olana ve mutlak nötrofil sayısının ≥ 500 hücre/mikrolitre olması ve artması şartıyla en az 48 saat ateşli olmayana kadar antibiyotiklere devam edilmelidir. Negatif kan kültürleri olan ve mutlak nötrofil sayısı ≤ 500 hücre/mikrolitre olan hastalarda, 5-7 gün boyunca ateşsiz olmaları ve komplikasyonları olmaması şartıyla antibiyotik tedavisi kesilebilir. Alternatif olarak, uygun bir tedavi seyri tamamlanana kadar nötropenik kalan hastalarda ve tüm belirti ve semptomlar düzelene kadar antibiyotiklere devam edilebilir, daha sonra hastaya, kemik iliği iyileşene kadar, oral florokinolon profilaksisi verilebilir.

MRSA Veya Viridans Grubu Streptokok (VGS) Enfeksiyonu İçin Yüksek Risk Altında İse:

MRSA veya VGS enfeksiyonu için yüksek risk taşıyan hastalar arasında hipotansiyon, mukozit, deri veya kateter bölgesi enfeksiyonu, MRSA kolonizasyonu

öyküsü veya yakın zamanda görülen kinolon profilaksisi olanlar bulunur. Ampirik vankomisin, yüksek MRSA ve/veya VGS oranları olan kurumlara ayrılmalıdır. Vankomisine karşı toleransı olmayan hastalara linezolid veya daptomisin alternatif olarak verilebilir. Pnömonili hastalara daptomisin verilmemelidir. Antibiyotikler başladıktan sonra, klinik tepkiye kadar geçen ortalama süre 5-7 gündür ve ilk 3-5 gün ateşin sürmesine rağmen antibiyotiklerin değiştirilmesine gerek yoktur. Sebebi gösterilmiş enfeksiyonları olan hastalarda, tedavi süresi spesifik organizmaya ve enfeksiyon bölgesine bağlıdır. Antibiyotikler nötropeni süresince (yani, mutlak nötrofil sayısı ≥ 500 hücre/mikrolitre olana kadar) veya klinik olarak gerekliyse daha uzun süre (çoğu enfeksiyon için 10-14 günlük tedavi genellikle yeterlidir) verilebilir.

Negatif kan kültürü olan ve enfeksiyon kaynağı tespit edilemeyen hastalarda, hasta asemptomatik olana ve mutlak nötrofil sayısının ≥ 500 hücre/mikrolitre olması ve artması şartıyla en az 48 saat ateşli olmayana kadar antibiyotiklere devam edilmelidir. Negatif kan kültürleri olan ve mutlak nötrofil sayısı ≤ 500 hücre/mikrolitre olan hastalarda, 5-7 gün boyunca ateşsiz olmaları ve komplikasyonları olmaması şartıyla antibiyotik tedavisi kesilebilir. Alternatif olarak, uygun bir tedavi seyri tamamlanana kadar nötropenik kalan hastalarda ve tüm belirti ve semptomlar düzelene kadar antibiyotiklere devam edilebilir, daha sonra hastaya, kemik iliği iyileşene kadar, oral florokinolon profilaksisi verilebilir.

Enfeksiyonla İlişkili Komplikasyonlar İçin Yüksek Risk Altında Veya Kötü Klinik Sonuçlar Öngören Prognostik Faktörlere Sahip İse:

Febril nötropenili hastalar için CSF'lerin kullanımı tartışmalıdır. Febril nötropenili hastalarda ampirik G-CSF veya granülosit-makrofaj CSF kullanılması genellikle önerilmez (91). Bununla birlikte, şu durumlarda G-CSF veya GM-CSF verilmesi düşünülebilir; pnömoni, hipotansiyon, multiorgan disfonksiyonu (sepsis sendromu), invaziv mantar enfeksiyonu, kontrolsüz primer hastalık, hastanın sürekli ateşli olması (>10 gün), derin nötropeni (<100 hücre/mikrolitre), >65 yaş veya ateş gelişimi sırasında hastaneye kaldırılması.

Düşük Komplikasyon Veya Ölüm Riski Durumunda İlk Tedavi:

1. Basamak - Ayaktan Ampirik Antibiyotik Tedavisi:

Ayaktan tedavi için aday olan düşük riskli hastalar için bir florokinolon ile oral tedaviye (örneğin; siprofloksasin, levofloksasin, moksifloksasin) artı olarak amoksisilin/klavulanat (veya hastanın penisilin alerjisi varsa klindamisin) verilebilir. Florokinolon monoterapide güvenli ve etkilidir. 2-3 gün sonra defervesans eksikliği veya enfeksiyonun ilerlediğine dair kanıt varsa hastaneye yatış düşünülmelidir.

Akut Durum - Antibiyotik Yetmezliği: 3-5 Günlük Tedavinin Ötesinde Ateş:

1. Basamak - Gizli Enfeksiyonlar İçin Değerlendirme + Devam Eden Başlangıç Antibiyotikleri:

Antibiyotik yetmezliği, tedavinin 3-5 gününden sonra halen devam eden ateş olarak tanımlanır. Bu, kriptik odaklar veya dirençli organizmalar ile birlikte gizli bir mantar veya bakteriyel enfeksiyon için bir değerlendirme yapılmasını gerektirmelidir. Ampirik ayaktan antibiyotik tedavisi başarısız olmuş düşük riskli hastalarda ampirik intravenöz antibiyotik tedavisine geçilebilir. Yapılan daha fazla değerlendirme sonucunda spesifik bir organizmanın varlığı gösterilirse, ampirik antibiyotiklerden özel tedaviye geçilmelidir. Bununla birlikte, enfeksiyonun polimikrobiyal olduğuna dair şüphe varsa, belirlenen organizmaya karşı özel tedavi eklenirken ampirik antibiyotiklere de devam etmek gerekir. Antibiyotikler nötropeni düzelene kadar sürdürülmeli, ardından her vakada yakın gözlem yapılmalıdır.

Tanımlanmış Organizma Yok: Tedavide Vankomisin veya Linezolid Yoksa:

Gizli enfeksiyonlara yönelik yapılan değerlendirme sonuç vermiyorsa, ilk antibiyotiklere devam edilmeli ve vankomisin (veya vankomisine karşı tolerans yoksa linezolid) eklenmesi düşünülmelidir. Vankomisin ilavesine rağmen hasta kötüleşiyorsa, vankomisin durdurulduktan sonra anaerobik kapsama alanı (örneğin, metronidazol veya klindamisin) düşünülmeli veya vankomisine dirençli gram-pozitif organizmaları (örneğin, linezolid veya daptomisin) kapsayan bir antibiyotiğe

geçilmelidir. Küfe etkili antifungal ajanlara dikkat edilmelidir (ampirik antibiyotik tedavisine rağmen ≥ 4 gün devam eden ateş varlığında). Antifungal seçimi genellikle hastada tanımlanan patojenin direnç profili veya kurumdaki direncin epidemiyolojisi, aspergilloz için risk faktörleri ve hastalığın şiddetine göre yapılmalıdır. Mantar ortamında santral venöz kateterler çıkarılmalıdır.

Tanımlanmış Organizma Yok: Tedavide Vankomisin veya Linezolid Varsa:

Vankomisin (veya vankomisine toleransı olmayan hastalarda linezolid), eğer hasta klinik olarak kötüleşiyorsa ve linezolid veya daptomisin gibi vankomisine dirençli gram-pozitif organizmaları kapsayan bir antibiyotiğe geçiliyorsa, sadece 3 günlük tedaviden sonra kesilmelidir. Alternatif olarak, devam eden klinik bozulmaya rağmen vankomisine devam edilebilir ve antifungal ajanlar eklenebilir ve dâhil edilen anaerobların kapsamı veya gram-negatif kapsam genişletilebilir.

Bakteriyel Organizma Tanımlandı İse:

Antibiyotik yetmezliği (tedaviye rağmen 3-5 gün süren kalıcı ateş), kriptik odaklar veya dirençli organizmalar ile gizli bir mantar veya bakteriyel enfeksiyon için bir değerlendirme yapılmasını sağlamalıdır. Bakteriyel organizma tanımlandığında, antibakteriyel tedavi kültürdeki organizmaya yönelik verilmelidir. Antibiyotik yetmezliği olan hastalarda, nötropeni düzelene kadar antibiyotiklere devam edilmeli, ardından her vakada yakın gözlem yapılmalıdır.

Mantar Organizması Tanımlandı İse:

Antibiyotik yetmezliği (tedaviye rağmen 3-5 gün süren kalıcı ateş), kriptik odaklar veya dirençli organizmalar ile gizli bir mantar veya bakteriyel enfeksiyon için bir değerlendirme yapılmasını sağlamalıdır. Hasta antifungal ajanların başlamasını izleyen 3 gün içinde defervesans görülmezse, bu ajanlar kesilmelidir. Antibiyotik yetmezliği olan hastalarda, nötropeni düzelene kadar antibiyotiklere devam edilmeli, ardından her vakada yakın gözlem yapılmalıdır. Antifungal seçimi genellikle hastanın veya kurumun direnç profili, aspergilloz için risk faktörleri ve hastalığın ciddiyeti ile belirlenir. Örneğin, hasta kritik hasta ise, vorikonazol veya amfoterisin-B ile daha agresif tedavi verilir. Mantar ortamında santral venöz kateterler çıkarılmalıdır.

Viral Organizma Tanımlandı İse:

3-5 günlük ampirik antibiyotiklere karşı defervesans yokluğunda veya şüpheli bir viral sendrom varlığında, pozitif bir viral moleküler test ışığında viral enfeksiyona uygun bir antiviral ajan tedavisine başlanmalıdır.

2.3.6. Mortalite

Febril nötropeniye bağlı görülen mortalite giderek azalmasına rağmen bu durum hala önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. Febril nötropenili hastaların yaklaşık %20-30'unun hastane içinde tedavi gerektiren komplikasyonları vardır (92). Febril nötropeni ile hastaneye yatırılan kanser hastaları üzerine yapılan retrospektif bir çalışmada, toplam mortalite %9.5 olarak tespit edilmiştir (93). Bu da mortalitenin halen önemini koruduğunu göstermektedir. İlk febril nötropeni atağı ile başvuran hastaların yaklaşık %80'ine, medyan hastanede kalış süresi 11.21 gün olmak üzere 1-10 gün boyunca hastaneye yatırılarak tedavi verilecektir ve hastanede kalış süresi atakların tekrarlamasıyla artmaktadır (93).

Hızla antibiyotik verilen hastalarda febril nötropeniden ölüm oranı %10'un altına düşmüştür (94). Buna karşın, mortalite düşük riskli olup febril nötropenik hastalarda %1-2 arasındadır (95). Hipotansiyon ve sebebi gösterilmiş bakteriyemi

(%24-82 kadar yüksek) olan hastalarda mortalite riski daha yüksektir (96). Pnömoni, kontrolsüz kanser, polimikrobiyal enfeksiyonlar ve ileri yaş durumlarında ise mortalite artmaktadır (97).

Hastanede kalış süresi ve febril nötropeniden kaynaklanan komplikasyonlar >65 yaş, ileri evre hastalık, nötropeni süresi ve şiddeti, eşlik eden tıbbi hastalıklar, organ disfonksiyonu, bozulmuş performans durumu ve düşük serum albümin ile ilişkilidir. Ek olarak hipotansiyon, sebebi gösterilmiş bakteriyemi veya pnömoni ile başvuran hastalar, ölüm de dâhil olmak üzere, febril nötropeniden kaynaklanan komplikasyonlar açısından daha fazla risk altındadır.

2.4. NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI (NLR)

2.4.1. NLR

Vücuttaki inflamatuvar olayları yansıtan, eritrosit sedimentasyon hızı, CRP, prokalsitonin, plazma viskozitesi, fibrinojen gibi birçok parametre bulunmaktadır. Bunlardan biri de basit bir tam kan sayımı ile ölçülebilen nötrofil/lenfosit oranıdır (NLR). NLR, bir kişinin inflamatuvar durumunu kolayca değerlendiren, majör kardiyak olaylarda mortalitenin sınıflandırılması, bazı kanser türlerinde prognoz hakkında bilgi vermesi, inflamatuvar veya enfeksiyöz patolojiler ve postoperatif komplikasyonlar hakkında değerlendirmelere yardımcı olması bakımından önemli bir parametredir (98, 99). Birçok inflamatuvar olay hakkında bilgi vermesiyle birlikte NLR için evrensel bir kesim değeri konusunda fikir birliği yoktur ve prognozda önemli olmaya başlayan NLR kesme değeri hakkında çalışmadan çalışmaya farklılıklar mevcuttur.

NLR kullanımında referans değerlere ihtiyaç duyulduğundan, herhangi bir akut hastalık ve/veya kronik zayıflatıcı hastalık olmaksızın yetişkin, geriatric olmayan bir popülasyonda gözlemlenen NLR değerlerinin sınırlarını belirlemek amacıyla Ekim 2011 ve 2012 arasında yapılan bir çalışmada normal NLR değerinin 0.78 ve 3.58 arasında olduğu gösterilmiştir (100). Birçok çalışmanın aksine bu çalışma, kesme değerlerini sağlıklı durumdaki popülasyondan gelen verilere ve normal kontrollerden gelen verilere dayandırmış olup, bulunan değer, sağlıklı bir

popülasyon aralığında olan veya olmayan hastaları ayırt etmek için bir kesim değeri olarak kullanılabileceğini ifade etmiştir.

NLR'nin inflamatuvar olayları yansıtan bir inflamatuvar marker yönü birçok çalışmada incelenmiştir. Adjuvan kemoterapi almayan evre II kolon kanseri hastalarının preoperatif NLR değerlerinin cerrahi prosedür sonuçları üzerine etkisini inceleyen bir çalışmada, yüksek NLR değerlerinin sistemik inflamasyon yanıtını veya tümör tarafından üretilen bağışıklık durumunu yansıtan, farklı kanserler için ortak bir prognostik faktör olabileceğini göstermiştir (101).

Skumöz hücreli karsinomlu hastalarda postoperatif sonuçları yansıtmada, neoadjuvan kemoradyoterapi öncesi inflamasyon temelli prognostik skor belirlenmesi üzerine yapılan bir çalışmada, NLR'nin, sistemik inflamasyon yanıtını yansıttığı ve gastroözofageal kanser ve diğer çeşitli tümör tipleri için ameliyat sonrası sonuçlar ile ilgili olduğu belirtilmiştir (102).

2.4.2. NLR ve Diğer İnflamasyon Markerları

NLR ve CRP gibi basit rutin biyokimyasal ve hematolojik belirteçler, konak immün yanıtını yansıtabilir. Daha önceki çalışmalarda, tüm evrelerde veya ilerlemiş akciğer kanserinde ve rezektabl küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (KHDAK) tedavi öncesi yüksek nötrofil sayısının veya NLR'nin düşük sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (103, 104). Ayrıca CRP de ilerlemiş KHDAK'li hastalar için prognostik bir faktör olarak görülmüştür (105, 106). Bu çalışmalarla Hem NLR hem de CRP'nin inflamasyon belirteçleri olduğu düşünülmüştür.

Ancak, bu belirteçlerin her ikisini aynı anda inceleyen çalışma pek yoktur. 300 adet KHDAK olgusunun retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada, sadece NLR ile hastaların sağkalımı arasında anlamlı bir ilişki gözlemlendi (107). Bu çalışmada ayrıca yüksek CRP'nin düşük CRP'den 5 yıllık daha yüksek sağkalım gösterdiği belirtilerek, NLR ve CRP'nin birlikte kullanımının prognostik önemi değerlendirildi. Sonuç olarak da preoperatif NLR ve CRP'nin birlikte kullanımının KHDAK'li hastalarının prognozunu öngörmede yararlı olabileceği tespit edildi. Hem yüksek NLR hem de yüksek CRP tümöre inflamatuvar bir yanıtı yansıtabilir. Bu nedenle,

iltihaplanma bir tümörün agresif büyümesine neden olabilir ve yüksek NLR ve CRP'nin tümör tarafından akut inflamatuvar sitokinlerin üretiminin bir göstergesi olabileceği düşünülmektedir. Tüm bunlardan bu belirteçler, kemoterapi çalışmaları bağlamında hastaları radyolojik evreleme gibi daha geleneksel araçlara ek olarak sınıflandırmak, tedaviye yanıtı değerlendirmek ve sadece bir izleme aracı yerine müdahale için bir hedef olarak da kullanılabilme yönünden hızlı ve kolay analizler olduğundan klinik olarak faydalı bulunmuşlardır.

NLR'nin inflamatuvar etkisiyle birlikte, akut inflamatuvar süreçlerin yanı sıra kansere bağlı inflamasyon patogeneğinde rol oynayan sitokinler, interlökin-6 ve tümör nekroz faktör alfa'nın da yüksek bir NLR indükleyicisi olduğu gösterilmiştir (108, 109).

Kansere özgü sağkalım ile ilişkilendirilmiş bulunan sistemik inflamatuvar yanıtın bileşenleri olan modifiye Glasgow prognostik skoru, NLR, trombosit lenfosit oranı, prognostik indeks ve prognostik beslenme indeksinin prognostik değerlerini inceleyen bir çalışmada, bu değerlerin yüksek bulunmasının yaşa, cinsiyete ve tümör bölgesine bağlı olarak kansere spesifik bir azalmış sağkalım öngördüğünü belirtmiştir (99). Bu çalışmanın sonuçlarına göre, sistemik inflamasyon temelli skorların, tümör bölgesinden bağımsız olarak kanserde prognostik değere sahip olduğu görülmüş ve bu skorların tüm kanser hastalarının rutin değerlendirmesine dahil edilmesi gerektiği tavsiye edilmiştir.

NLR'nin dolaşımdaki sitokinler ve moleküler değişiklikler ile ilişkisini araştıran bir çalışmada, yüksek NLR, bilinen prognostik faktörlerden ve moleküler değişikliklerden bağımsız olarak metastatik kolorektal kanserde kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (110). Bu sonuç; IL-6, IL-8, IL-2Ra, hepatosit büyüme faktörü, makrofaj-koloni uyarma faktörü ve vasküler epidermal büyüme faktörünün artmış ekspresyon ve validasyon kohortları ile korelasyon göstermiştir. Bu çalışmaya göre yüksek NLR, kolorektal kanserde bağımsız bir kötü prognostik belirteç olup, karsinogeneizde yer alan temel biyolojik süreçlerle ilişkili farklı bir sitokin profili ile ilişkili olarak düşünülmüştür.

2.4.3. NLR ve Çeşitli Malignitelerdeki Prognozla İlişkisi

Görüldüğü gibi NLR, basit bir tam kan sayımı ile elde edilebilen sistemik inflamasyon için bir belirteçtir ve birçok kanser tedavisinin prognozunu tahmin etmede etkilidir. NLR'nin çeşitli kanserlerde prognostik değerini araştıran literatürde birçok çalışma mevcuttur. Kolorektal kanserler üzerinde NLR etkisini araştıran çalışmalarda kolorektal kanser prognozunu göstermesi açısından NLR'nin iyi bir gösterge olabileceği bulunmuştur (111, 112).

Ocak - Aralık 2017 tarihleri arasında, gastrointestinal malign tümör tanısı almış bulunan 145 hastanın tıbbi kayıtlarının retrospektif olarak incelenmesi ile yapılan, gastrointestinal malign tümörlü hastaların periferik kanındaki NLR, lenfosit/monosit oranı ve trombosit/lenfosit oranının önemini araştıran bir çalışmada, tedavi öncesi bu değerlere bakılmış ve basit bir kan testi ile kolayca yapılabilen bu testlerin, gastrointestinal kanserli hastalarda artmış inflamatuvar yanıtın varlığını göstererek prognoz açısından faydalı olabileceği düşünülmüştür (113).

Ocak 2004 ile Aralık 2006 arasında Staten Island Üniversite Hastanesinde tedavi edilen 316 meme kanserli hastada, meme kanserli hastalarda NLR'nin kısa ve uzun dönem mortaliteyi öngörüp öngörmediğini araştıran bir çalışmada, en yüksek NLR çeyrek dilimindeki ($NLR > 3.3$) hastaların, en düşük çeyrek dilimdekilere ($NLR < 1.8$) kıyasla 1 yıl (%16'ya karşı %0) ve 5 yıllık (%44'e karşı %13) mortalite oranlarının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (114). En yüksek NLR çeyrek diliminde olan hastalar istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yaşlıydı ve daha ileri evre kanserlere sahiplerdi. Ancak yine de, mortaliteyi ve/veya NLR'yi etkileyen faktörler ayarlandıktan sonra, NLR seviyesinin > 3.3 olmasının, her iki modelde de bağımsız anlamlı bir mortalite belirleyicisi olduğu görüldü. $NLR > 3.3$ olan meme kanseri hastalarında NLR, kısa ve uzun süreli mortalitenin bağımsız bir prediktörü olarak belirlendi. Bu çalışma, NLR'yi meme kanseri için basit bir prognostik test olarak değerlendirmek gerektiğini yansıtmaktadır.

Sistemik inflamasyonun bir indeksi olan NLR, çeşitli kanser türlerinde sonuç ile ilişkilidir. 2004 ve 2011 yılları arasında metastatik renal hücreli karsinomlu olup

sunitinib ile tedavi edilen 109 hastanın incelendiği ve metastatik renal hücreli karsinom nedeniyle sunitinib ile tedavi edilen hastaların tedavi öncesi NLR yanıt oranının, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım ile ilişkisini araştıran bir çalışmada, düşük NLR'nin ($NLR \leq 3$) genel sağkalım ile ilişkili olduğu bulunmuştur (115). Bu çalışma, sunitinib ile tedavi edilen metastatik renal hücreli karsinomlu hastalarda, tedavi öncesi NLR değerlendirmesi yapılmasının progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım hakkında bilgi verebileceğini yansıtmaktadır.

NLR'nin katı tümörlerde prognostik etkisini ve tutarlılığını değerlendiren bir çalışmada, toplamda 40.559 hastayı içeren 100 çalışma meta analitik olarak incelenmiş ve yüksek NLR değerlerinin, birçok solid tümörde olumsuz bir genel sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (116). Ayrıca yüksek NLR değerlerinin daha büyük tümör yükünü veya daha uzun süreli kronik inflamatuvar süreci yansıtabileceği belirtilmiştir. Bu çalışmaya göre, hızlı ve ucuz bir biyobelirteç olan NLR'nin solid tümörlerde günlük onkolojik klinik kararları vermede var olan prognostik skorlara eklenmesi gerektiği ve klinik çalışmalarda hastaların tabakalandırılmasına yardımcı olabileceği ifade edilmiştir.

Sorafenib uygulanan hepatosellüler karsinomlu Avrupa hastalarında hayatta kalma oranını öngörmede NLR'nin rolünü araştıran bir çalışmada, $NLR \geq 2.3$ olan hastaların sağkalımının, daha düşük NLR değerlerine sahip olan hastalara kıyasla önemli ölçüde azaldığı (6.29 ve 12.72 ay) görülmüştür (117). Sonuç olarak da yüksek NLR değerlerinin, sorafenib ile tedavi edilen orta ila ileri HCC hastalarında genel sağkalımın güçlü ve kolay ulaşılabilir bir belirleyicisi olduğunu ve hastaların prognozunun düzeltilmesinde yararlı olabilecek basit, objektif, ucuz ve kolayca bulunabilen bir biyokimyasal belirteç olduğunu göstermektedir.

2.4.4. NLR ve Febril Nötropeni İlişkisi

Kemoterapiye bağlı febril nötropeni hayatı tehdit eden komplikasyonlara neden olur, ancak febril nötropenili septik şok hastaları hakkında çok az şey bilinmektedir. Hangi testlerin kemoterapiye bağlı febril nötropenili septik şok hastalarında granülosit koloni uyarıcı faktör uygulanmasından sonra enfeksiyonun

ciddiyetini ve iyileşmesini tahmin edebileceği belirsizdir. CRP, immatür granülosit sayısı, WBC sayısı, mutlak nötrofil sayısı, NLR ve trombosit-lenfosit oranı gibi inflamatuvar belirteçlerin, febril nötropenili septik şok hastalarında başlangıçta ve granülosit koloni uyarıcı faktör uygulanmasından sonraki prognostik değerlerini araştıran bir çalışmada, bahsedilen inflamatuvar belirteçlerin, kemoterapi ile indüklenen febril nötropenili septik şok hastalarında, başvuruda ve granülosit koloni uyarıcı faktör uygulanmasından sonra dinamik değişiklikler gösterdiğini bulunmuştur (118).

Küçük hücreli akciğer kanseri hastalarında, kemoterapiye ilk cevaba rağmen, prognoz sınırlı olup birinci basamak tedaviyi takiben, dayanıklı progresyonsuz sağkalım için en güçlü belirleyici remisyon kalitesidir. Febril nötropeni ise kemoterapiden sonra sık görülen bir komplikasyon olup, febril nötropenin gelişiminin önlenmesinin, tedavi yoğunluğunu ve remisyon derecesini artırabileceği düşünülerek yapılan, 2013-2016 yılları arasında 39 küçük hücreli akciğer kanseri hastasını retrospektif olarak inceleyen bir çalışmada; preterapötik albümin, CRP, laktat dehidrojenaz, NLR, prognostik beslenme indeksi ve Glasgow prognostik skoru, febril nötropeni ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur (119). Bu çalışmada, kemoterapiden sonra febril nötropenili küçük hücreli akciğer kanseri hastalarında progresyonsuz sağkalım anlamlı olarak azalmıştı. Bu iki sonuçla birlikte, febril nötropenin önlenmesi tedavi sonuçlarını iyileştirebileceği ve bu bakımdan da febril nötropeni ile ilişkili bulunan albümin, CRP, laktat dehidrojenaz, NLR, prognostik beslenme indeksi ve Glasgow prognostik skorunun ön tedavi belirteçleri olarak kullanılabileceği ifade edilmiştir.

Literatürde, NLR ve febril nötropeni ilişkisini araştıran yeterli çalışma olmadığından bu alanda daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

3. MATERYAL METOD

Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulu onayı alınarak, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji polikliniğinde takip edilmiş non-hematolojik malignitesi olan hastaların verileri temel alınarak yapılmıştır. Araştırma, dosya üzerinden arşiv verileri kullanılarak retrospektif olarak yapıldı. (Hastane tabanlı retrospektif kesitsel çalışma)

Kanser evresi ve histolojik tipten bağımsız olarak 01.01.2016-01.01.2018 tarihleri arasında yeni tanı alan 109 erkek ve 90 kadın hasta olmak üzere 199 hasta dahil edildi.

Hariç tutma kriterleri: Hematolojik maligniteler, ikincil malignitesi olan hastalar, relaps malignite hastaları, 18 yaş altı hastalar ve 80 yaş üzeri hastalar.

Tıbbi Onkoloji polikliniğinden takip edilen hastaların kartlarındaki ve tıbbi kayıtlarındaki bilgiler elde edildi. Hastaların kemoterapi almadan önceki hemogramları incelenerek nötrofil / lenfosit oranı 3,5 üzerinde ve altında olan iki grup oluşturuldu. Bu gruplarda febril nötropeni gelişimi ve hastaların klinik, laboratuvar, demografik özellikleri, tümör cinsi kaydedilerek karşılaştırmalar yapıldı.

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 17.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, ortanca değerler kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) değerler iki grup arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi, ikiden fazla grup arasında değerlendirilirken Kruskal Wallis Testi kullanılmıştır. Ölçümsel verilerin birbirleri ile analizinde Spearman Korelasyon Testi'nden faydalanılmıştır. Nötrofil/Lenfosit oranının Febril Nötropeni varlığını tespitindeki rolü ROC analizi ile incelenmiştir. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi

Nötrofil/Lenfosit oranının Febril Nötropeni varlığını tespitindeki rolünü değerlendirmek için MedCalc Statistical Software version 14.8.1 kullanarak receiver operating characteristic (ROC) eğri analizi yapıldı (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium) www.medcalc.org; 2014). Eğri altında kalan alan (AUC) tahmin edildi. Spesifite, sensitivite, pozitif prediktiv değer (PPD), negatif prediktiv değerler (NPD) ve cut-off değerleri saptandı. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar %95 konfidans interval ile istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi



4. BULGULAR

Çalışmaya 109 erkek (%54,77) ve 90 kadın (%45,23) olmak üzere toplam 199 hasta alınmıştır. Bu hastalardan 40'ı akciğer (%20,10), 54'ü kolon (%27,14), 59'u meme (%29,65), 28'i mide (%14,07) ve 18'i pankreas (%9,05) kanseridir. 38 hastada (%19,10) Febril Nötropeni vardır. Bunlardan 13'ünde (%34,21) kültür üremesi vardır. Ex olan 82 hasta (%41,21) vardır.

Tablo 1:Hastaların Özellikleri

		n	%
Cinsiyet	Erkek	109	(54,77)
	Kadın	90	(45,23)
Kanser türü	Akciğer Ca	40	(20,10)
	Kolon Ca	54	(27,14)
	Meme Ca	59	(29,65)
	Mide Ca	28	(14,07)
	Pankreas Ca	18	(9,05)
Kanser evresi	1	7	(3,52)
	2	52	(26,13)
	3	88	(44,22)
	4	52	(26,13)
Febril Nötropeni	Yok	161	(80,90)
	Var	38	(19,10)
Kültür üreme	Yok	25	(65,79)
	Var	13	(34,21)
Prognoz	Sağ	117	(58,79)
	Ex	82	(41,21)

Hastaların yaş ortalaması 60,16±10,23 yıldır. BMI ortalaması 24,29±3,76'dır. Nötrofil/Lenfosit, Lökosit, Bazal CRP, Bazal Hemoglobin, Bazal Trombosit, Bazal Albümin değerleri **Hata! Başvuru kaynağı bulunamadı.**'de verilmiştir.

Tablo 2:Hastaların yaş,BMI ve bazı bazal labaratuvar değerleri

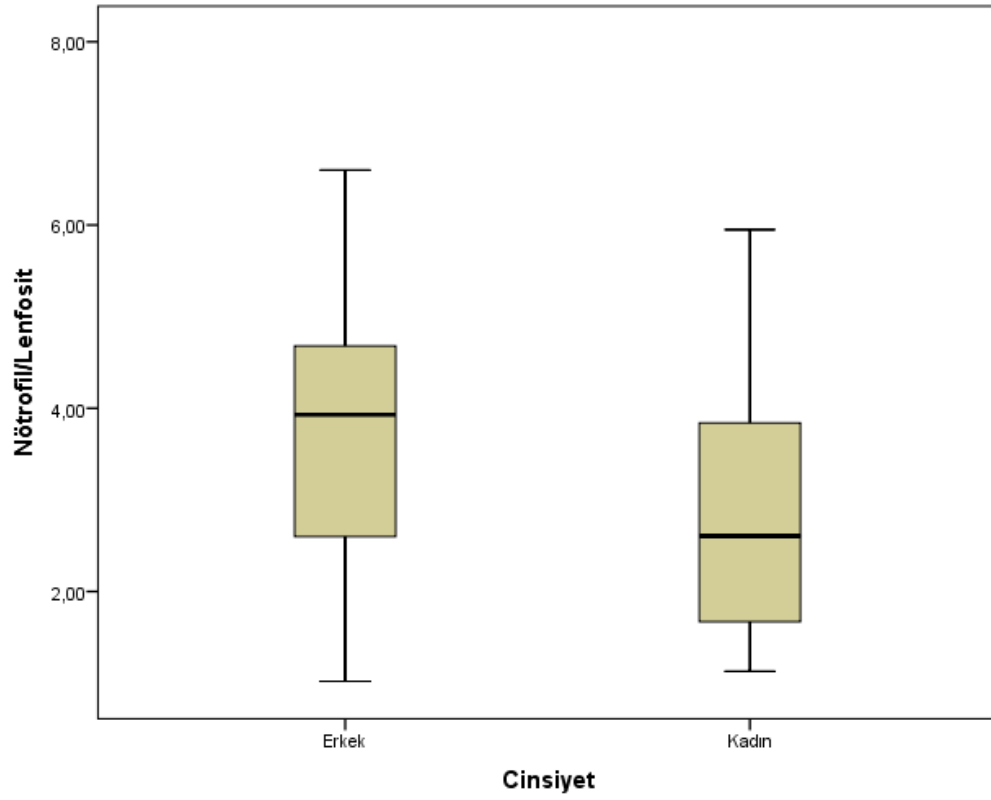
	Ort	s.s.	Medyan
Yaş	60,16	±10,23	61,00
BMI	24,29	±3,76	23,70
Nötrofil/Lenfosit	3,34	±1,61	3,53
Lökosit(µL)	7468,04	±1524,72	7630,00
Bazal CRP(mg/L)	0,70	±0,44	0,60
Bazal Hemoglobin(g/dL)	11,78	±1,63	11,60
Bazal Trombosit(µL)	242231,16	±58900,59	231000,00
Bazal Albümin(g/dL)	3,47	±0,38	3,40

Nötrofil/Lenfosit oranı cinsiyete, kanser türüne, kanser evresine, Febril Nötropeni varlığına, kültür üremesine ve prognoza göre karşılaştırılmıştır. Buna göre erkeklerde Nötrofil/Lenfosit oranı ($3,79 \pm 1,69$) kadınlara göre ($2,80 \pm 1,33$) daha yüksektir ($p < 0,001$). Meme kanseri olanlarda Nötrofil/Lenfosit oranı diğer kanser türlerine göre daha düşüktür. Ayrıca kolon kanseri olanlarda Nötrofil/Lenfosit oranı mide ve pankreas kanseri olanlara göre daha düşüktür ($p < 0,001$). Kanser evresi 4 olanların Nötrofil/Lenfosit oranı kanser evresi 1 ve 2 olanlara göre daha yüksektir. Ayrıca kanser evresi 3 olanların Nötrofil/Lenfosit oranı kanser evresi 2 olanlara göre daha yüksektir ($p:0,005$). Febril Nötropeni olanlarda Nötrofil/Lenfosit oranı ($3,85 \pm 1,66$) Febril Nötropeni olmayanlara göre ($3,22 \pm 1,58$) daha yüksektir ($p:0,032$). Ex hastaların Nötrofil/Lenfosit oranı ($3,94 \pm 1,71$) sağ olanlara göre ($2,92 \pm 1,39$) daha yüksektir ($p < 0,001$).

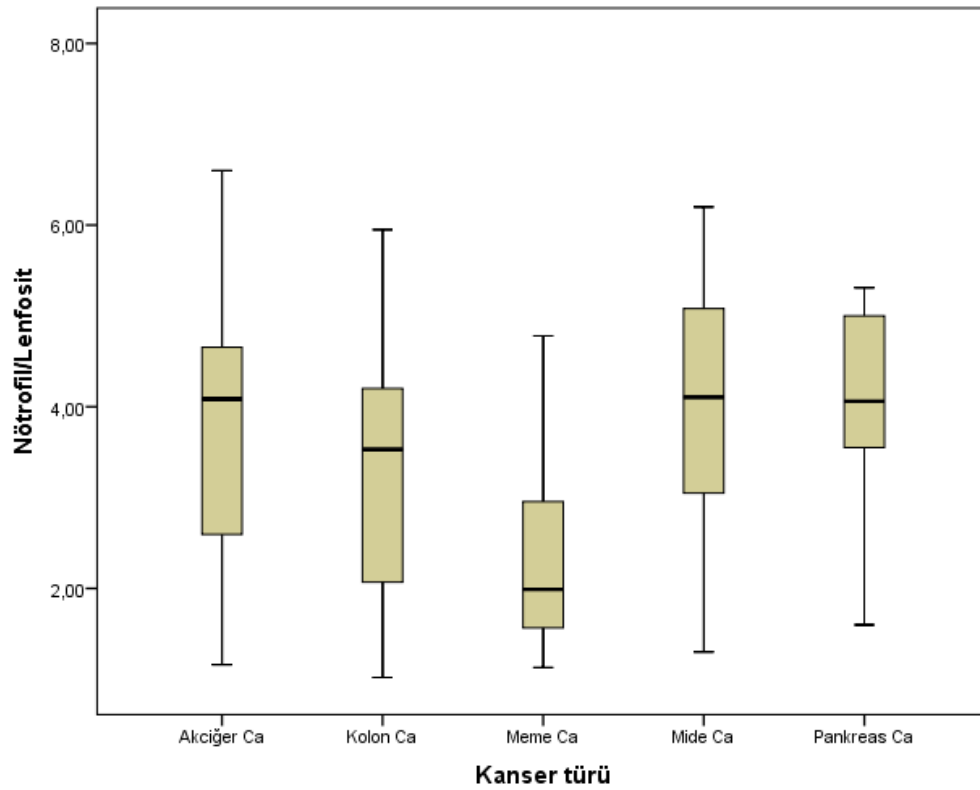
Tablo 3:NLR ile Cinsiyet,Kanser Türü,Evresi,Febril Nötropeni,Kültürde Üreme ve Prognoz İlişkisi

		Nötrofil/Lenfosit			p ¹
		Ort	s.s.	Medyan	
Cinsiyet	Erkek	3,79	$\pm 1,69$	3,93	<0,001
	Kadın	2,80	$\pm 1,33$	2,61	
Kanser türü	Akciğer Ca	3,77	$\pm 1,34$	4,09	<0,001 ²
	Kolon Ca	3,32	$\pm 1,40$	3,53	
	Meme Ca	2,40	$\pm 1,14$	1,99	
	Mide Ca	3,97	$\pm 1,44$	4,11	
	Pankreas Ca	4,58	$\pm 2,54$	4,06	
Kanser evresi	1	2,58	$\pm 0,90$	2,60	0,005 ²
	2	2,77	$\pm 1,26$	2,34	
	3	3,47	$\pm 1,64$	3,86	
	4	3,80	$\pm 1,77$	3,79	
Febril Nötropeni	Yok	3,22	$\pm 1,58$	3,41	0,032
	Var	3,85	$\pm 1,66$	3,91	
Kültür üreme	Yok	3,79	$\pm 1,67$	3,75	0,601
	Var	3,96	$\pm 1,69$	4,53	
Prognoz	Sağ	2,92	$\pm 1,39$	2,70	<0,001
	Ex	3,94	$\pm 1,71$	4,02	

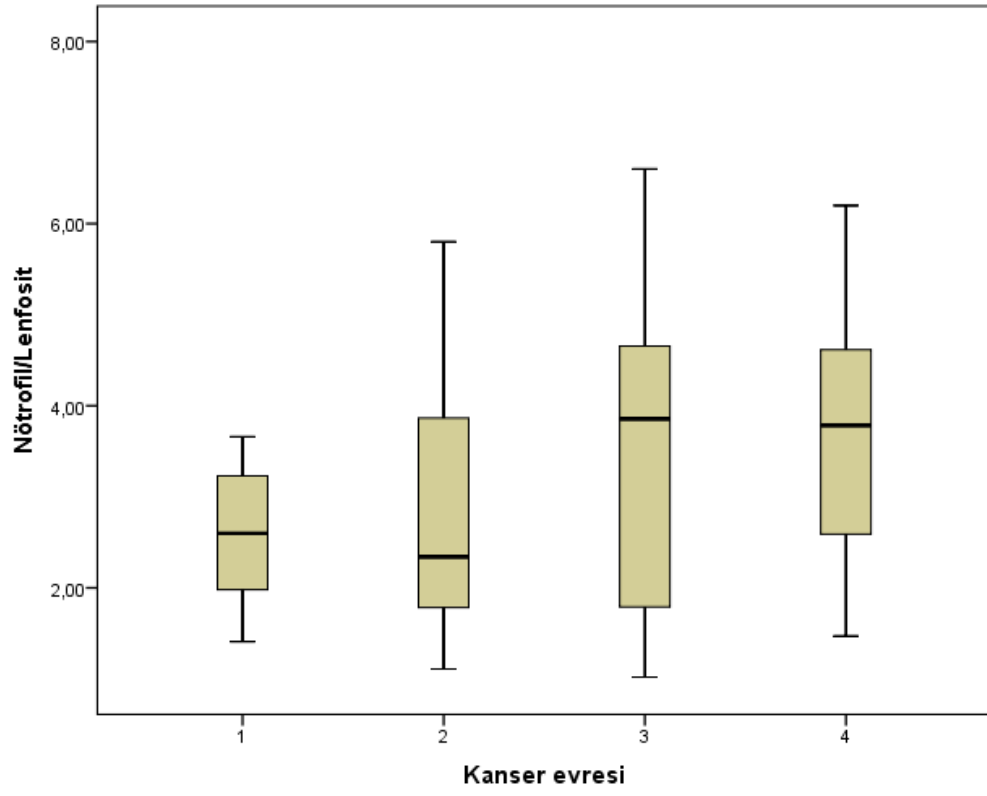
¹Mann Whitney U Testi ²Kruskal Wallis Testi



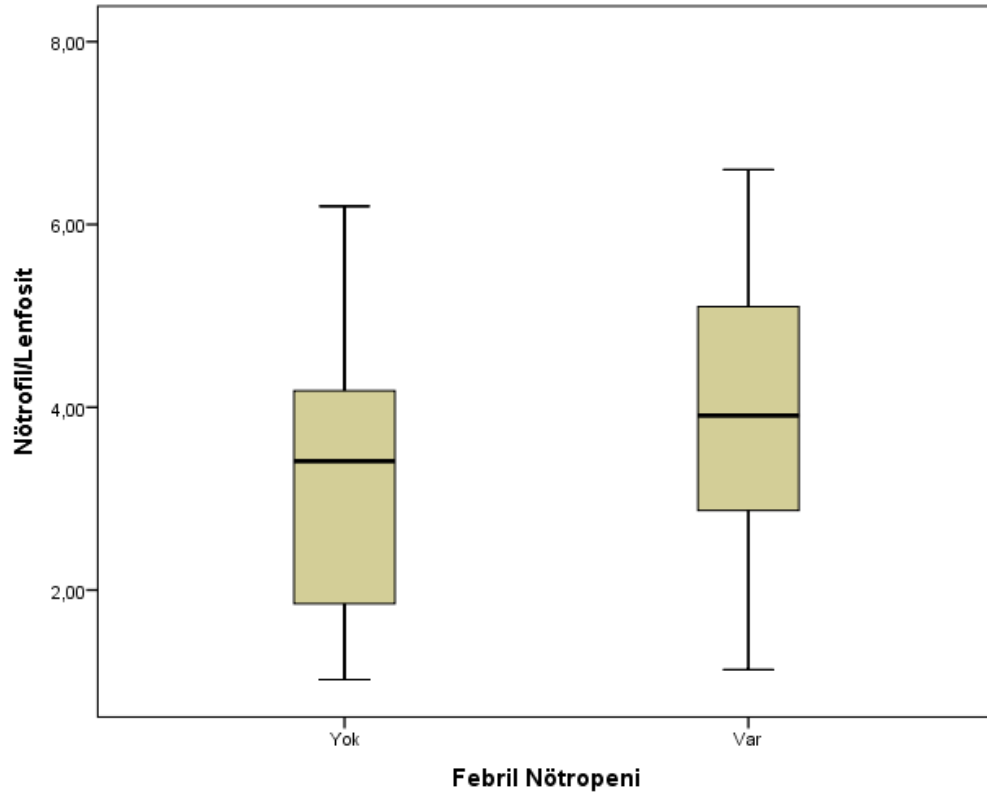
Şekil 1:NLR ile Cinsiyet İlişkisi



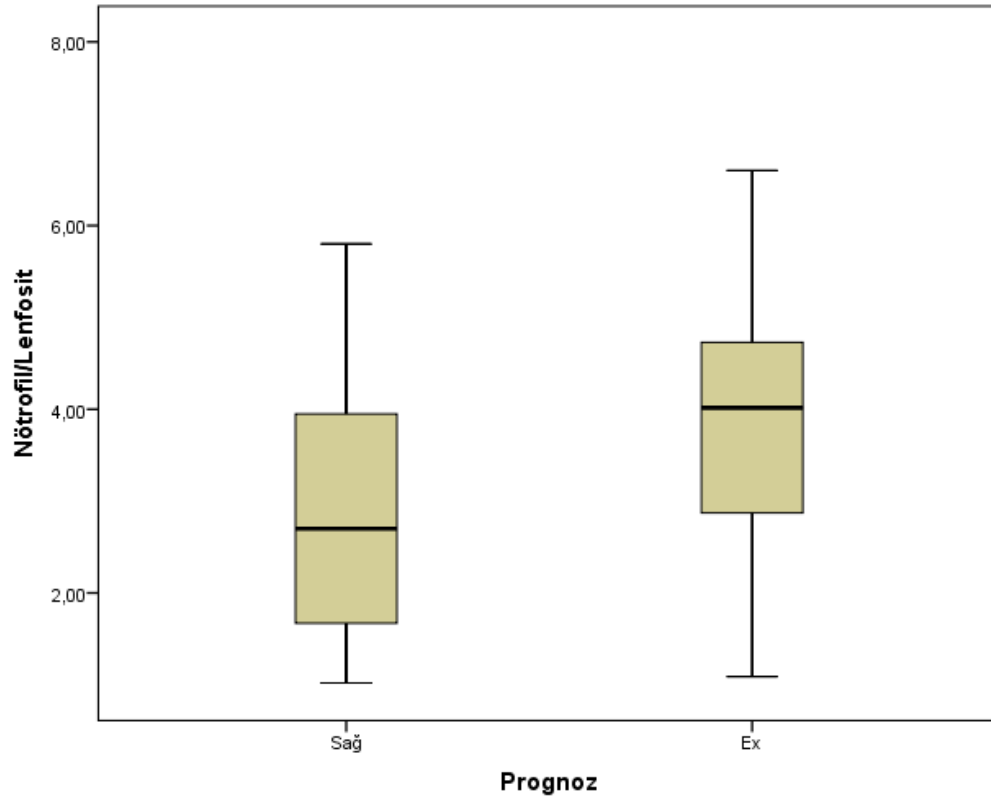
Şekil 2:NLR ile Kanser Türü İlişkisi



Şekil 3:NLR ile Kanser Evresi İlişkisi



Şekil 4:NLR İle Febril Nötropeni İlişkisi



Şekil 5:NLR ile Kanser Prognozu İlişkisi

Nötrofil/Lenfosit oranı ile Yaş, BMI, Lökosit, Bazal CRP, Bazal Hemoglobin, Bazal Trombosit, Bazal Albümin, Kanser evresi arasındaki korelasyona bakılmıştır. Buna göre Nötrofil/Lenfosit oranı ile yaş ve Bazal CRP arasında aynı yönlü korelasyon varken, Nötrofil/Lenfosit oranı ile BMI, Bazal Hemoglobin ve Bazal Albümin arasında ters yönlü korelasyon vardır.

Tablo 4:NLR ile yaş,BMI ve bazı bazal labaratuvar değerlerinin ilişkisi

	Nötrofil/Lenfosit	
	r	p
Yaş	0,194**	0,006
BMI	-0,313**	<0,001
Lökosit	0,079	0,269
Bazal CRP	0,608**	<0,001
Bazal Hemoglobin	-0,212**	0,003
Bazal Trombosit	0,067	0,350
Bazal Albümin	-0,488**	<0,001

Spearman Korelasyon Testi

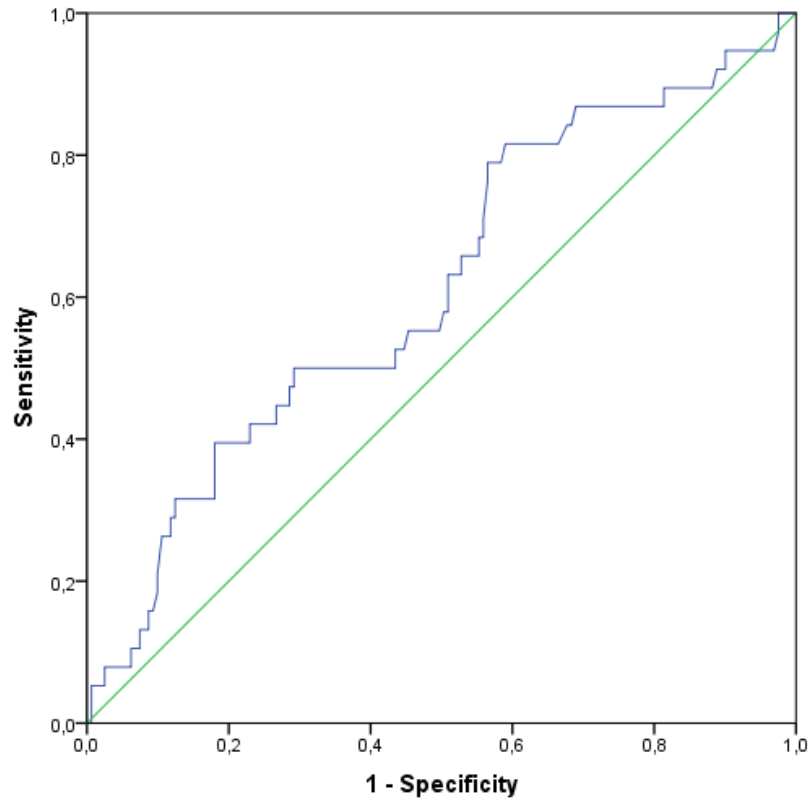
Nötrofil/Lenfosit oranının Febril Nötropeni varlığını tespitindeki rolü incelenmiştir. Buna göre iki farklı Nötrofil/Lenfosit oranı için sensitivite ve spesifisite oranları Tablo 6’da verilmiştir.

Tablo 5

Alan	Std. Hata	p	%95 Güven Aralığı	
			Alt sınır	Üst sınır
0,612	0,052	0,032	0,511	0,714

Tablo 6

	Sensitivite	Spesifisite	PPD	NPD
N/L: 2,60	%81,58	%40,99	%24,60	%90,41
N/L: 4,50	%39,47	%81,99	%34,09	%85,16



Şekil 6:Febril Nötropeniye Tahmin Etmede NLR için ROC Eğrisi

5. TARTIŞMA

Non-hematolojik maligniteli hastalarda NLR'nin febril nötropeni sıklığı ve mortalite oranları ile ilişkisini araştırdığımız çalışmamızda bu hasta grubuna ait demografik verilere ek olarak febril nötropenisi olan kanser hastalarında NLR ve diğer prognostik belirteçler hakkında anlamlı ve önemli bilgiler elde edilmiştir. Yüz doksan dokuz katılımcı (erkek; %54,77) ile yapılan çalışmamızda 38 hastada (%19,10) febril nötropeni saptandı. NLR değerleri genel olarak tüm non-hematolojik kanser türlerinde anlamlı şekilde yüksek iken yine istatistiksel olarak anlamlı biçimde bu değerler tümör evresi arttıkça artmakta idi. Febril nötropenisi olan kanser hastalarının NLR değerleri febril nötropenisi olmayanlara kıyasla anlamlı olarak yüksekti. Ayrıca NLR değeri ölmüş hastalarda sağ olanlara göre daha yüksekti. NLR değerleri hem febril nötropeni ile hem de mortalite oranları ile pozitif korele ve anlamlı şekilde ilişkili idi. ROC analizinde nötrofil/lenfosit oranının febril nötropeni varlığı tespitinde kullanılabilir olduğu saptanmışken farklı kesme değerlerinin %80'lere varan özgüllük ve duyarlılık oranlarına sahip olduğu da gösterildi. Buna göre, NLR değerlerinin non-hematolojik maligniteli hastalarda febril nötropeni sıklığı ve mortalite oranları ile ilişkili olduğu tezimiz doğrulandı.

Literatürde kanserlerde NLR değerlerinin önemi ve rolü ile ilgili çok sayıda çalışma vardır. Çalışmamız ile karşılaştırma yapabilmek için daha önce yapılan araştırmaların demografik yapılarını dikkate almak uygun olacaktır. Çalışmamızdaki demografik bilgiler özetle şu şekildedir. Hastaların çoğunluğu erkek (%54,77) iken yaş ortalaması $60,16 \pm 10,23$ yıl ve BMI ortalaması $24,29 \pm 3,76$ idi. Katılımcıların %29,65'i meme, %27,14 kolon, %20,10'u akciğer, %14,07'si mide ve %9,05'i pankreas kanseri idi. Hastaların büyük kısmı (%70,35) 3 ve 4. evrede idi. Febril nötropeni oranı %19,1 iken mortalite oranı %41,21 olarak bulundu. Görüldüğü üzere kliniğimizdeki non-hematolojik kanser vakaları içinde en sık olanları meme ve kolon kanseri iken sistemlere göre bakıldığında gastrointestinal sistem (GİS) (%50,26) en sık tutulan bölgedir. Hastaların hematolojik parametrelerine bakıldığında ortalama değerler NLR $3,34 \pm 1,61$, lökosit $7468,04 \pm 1524,72 \mu\text{L}$, bazal CRP $0,70 \pm 0,44 \text{mg/L}$, bazal hemoglobin $11,78 \pm 1,63 \text{g/dL}$, bazal trombosit $242231,16 \pm 58900,59 \mu\text{L}$ ve bazal

albümin $3,47 \pm 0,38$ g/dL olarak tespit edildi. Literatürde non-hematolojik kanser vakaları ile yapılan geniş çaplı bir çalışmada 5649 hastanın %49'u erkek iken ortalama yaş 58,3 yıl olarak bulunmuştur. Non-hematolojik kanser vakaları sıklık sırasına göre bizim çalışmamıza benzer şekilde gastrointestinal sistem (%22) tümörleri en sık rastlanan tümörler olmuştur. Bunu takiben genitoüriner sistem (GÜS) (%18), akciğer (%16), meme (%13) kanserleri ve diğerleri gelmektedir. Ancak görüldüğü üzere sıklıkları farklıdır. Bu hastaların ortalama kan değerleri lökosit 7,1, hemoglobin 12,4, trombosit 254 bin seviyesinde ve hastaların %38'inde NLR değeri >4 olarak saptanmıştır (120). Bir başka çalışmada 2120 hasta (%56 erkek, genel ortalama yaş 60 yıl) dâhil edilmiş ve %28,8 ile en sık GİS kanserleri (%10,8 ile en sık gastroösofagial kanserler) saptanmıştır. Bunları takiben akciğer, meme ve GÜS tümörleri gelmektedir. Hastaların %93'ünde hemoglobin >10 , %83'ünde platelet <350 bin, %91'inde lökosit <11 ve %50'sinde albümin <4 olarak saptanmıştır (121). Yakın tarihli ve oldukça kapsamlı bir çalışmada 27373 hastada GİS ve GÜS kanserleri en sık rastlanan non-hematolojik malin tümörler olmuştur ve hastaların çoğunda NLR >4 olarak saptanmıştır (122). Çalışmamızın popülasyonu bu çalışmalara nispeten daha küçük olmasına rağmen, her ne kadar literatürdeki çalışmalarda bulunan her kanser türüne rastlanmış olmasa da, demografik veriler benzerdir. Bu sonuçlar, dünya literatürü ile ülkemiz verilerinin uyumlu olduğunu ve ülkemizde yapılacak çalışmaların dünya genelinde geçerli veriler olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda NLR değeri erkeklerde kadınlara göre anlamlı daha yüksekti. Non-hematolojik kanserlerden meme kanseri olanlarda NLR oranı diğer kanser türlerine göre anlamlı daha düşüktü. GİS tümörleri kendi içinde sınıflandığında ise kolon kanseri olanlarda NLR mide ve pankreas kanseri olanlara göre daha düşüktü. Kanser evleri açısından yüksek evlerdeki hastalarda NLR oranı düşük evrelere göre anlamlı daha yüksekti. Ölmüş olan hastalarda NLR oranları sağ olanlara göre daha yüksekti. Ayrıca farklı sensitivite ve spesifiteye sahip iki farklı NLR cut-off değeri (2,60 ve 4,50) saptandı. Özetle, çalışmamızda NLR değeri GİS kanserlerinde ve yüksek evre kanserlerde anlamlı şekilde artmışken yüksek NLR değerleri mortalite ve kötü prognoz ile ilişkili bulundu. Solid tümörlerde NLR'nin prognostik rolüne

dair 2014 yılına kadar yapılan 100 adet çalışma ve 40559 hastayı kapsayan bir meta-analizde median cut-off değeri 4 olarak saptanmış ve bunun üzerindeki değerler kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca, kanserlerin tüm alt gruplarında, tutulan tüm bölgelerde ve tüm kanser evrelerinde yüksek NLR değerlerinin kötü prognostik etkisi gözlenmiştir (123). Üç farklı kıtadaki 10 farklı ülkeden 60 çalışma ve >37000 hasta ile yapılan bir başka meta-analizde ise yüksek NLR değerleri (>5), artan tümör evresi, nodal evre, metastatik lezyon sayısı ile korele bulunmuş ve ileri veya agresif hastalık için bir belirteç olarak kabul edilmiştir (124). Bu nedenle yüksek NLR düzeyine sahip hastaların özellikle yüksek riskli bir hasta popülasyonunu temsil edebileceğini düşünmekteyiz.

Non-hematolojik solid tümörlerde NLR değerlerinin prognoz ile ilişkisini araştıran ve 11 yıl süren ABD merkezli büyük bir çalışmada NLR değerleri kötü prognoz için bağımsız bir risk faktörü olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmamız ile benzer şekilde, yüksek evre kanserlerde ve GİS malin tümörlerinde NLR değerleri daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca yüksek evre kanserlerde ve GİS malin tümörlerinde yüksek NLR değerleri, kötü prognoz açısından daha yüksek risk ile ilişkilendirilmiştir. Ancak bizim çalışmamızda meme kanseri vakalarında NLR değerleri diğer kanser türlerinin hepsinden düşükken bu çalışmada bizimkinden farklı olarak GİS tümörlerinden sonra en yüksek NLR değerleri meme kanserlerinde saptanmıştır (122). Bir başka çalışmada benin ve malin solid adrenal tümörler karşılaştırılmış ve yüksek NLR değerleri (≥ 5) yüksek malinite oranları, yüksek evre, büyük tümör boyutu ve kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (125). ABD’de bulunan on merkez tarafından yürütülen ve GİS ve GÜS kanserlerinde NLR değerlerinin rolünü araştıran bir kohortta NLR >5 değerlerinin her iki sistem malin tümörlerinde de, küratif rezeksiyona rağmen, kötü prognozla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (126). Akciğer kanserlerinde NLR değerlerinin rolünü araştıran bir çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Buna göre yüksek NLR değerleri (>5) daha ileri evre akciğer kanseri ve daha kısa sağkalım ile ilişkilidir ve yüksek mortalite için bağımsız bir prediktif belirteçtir (127). Japonya’da yapılan bir çalışmada ise NLR >2,5 olduğu durumlarda akciğer kanseri vakalarında yüksek mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak belirtilmiştir (104). Gastrik kanser olgularında NLR >3 ve pankreas

kanserlerinde NLR >5 olduğunda kötü prognozla ilişkilidir (128, 129). Meme kanseri olgularında NLR'nin rolüne dair yapılan bir çalışmada NLR $>3,3$ olduğunda kötü prognoz için bağımsız risk faktörü iken $<1,8$ olduğunda daha uzun sağ kalımla ilişkili bulunmuştur (130). Sadece yetişkin hastalarda değil aynı zamanda pediatrik yaş grubunda da non-hematolojik solid tümörlerde artmış NLR değerlerinin ($>2,5$) kısa sağkalım ve kötü prognozla ilişkili olduğu saptanmıştır. Pediatrik hasta grubunda yetişkinlerden farklı olarak özellikle nörolojik sistem tümörlerinde NLR değerleri belirgin daha yüksektir ve kötü prognozla ilişkilidir (131).

Yukarıda bahsedilen çalışmaların tamamı birbiriyle ve bizim çalışmamızla uyumlu sonuçlar içermektedir. Bu durum çalışmamızın ve verilerimizin geçerliliği adına önemli bir bulgu olmuştur. Ancak literatürde bunların yüksek NLR değerleri ile non-hematolojik kanserler ve prognoz arasında anlamlı ilişki saptamayan ve aksine sonuçlar veren çalışmalar da vardır. Bir çalışmada NLR (>4) dâhil olmak üzere tüm hematolojik parametreler içerisinde mutlak monosit sayısı dışında hiçbir parametre ile non-hematolojik kanserler ve prognoz arasında ilişki saptanmamıştır (120). Ülkemizde yürütülen bir çalışmada NLR'nin pelvik bölge kanserlerinde ve özellikle kadınlarda over tümörlerinde herhangi bir prognostik değerinin olmadığı belirtilmiştir (132). Bir çalışmada kolorektal kanser olgularında NLR değerleri <5 iken iyi prognostik faktör olarak değerlendirilmiştir (133). Akciğer adenokarsinom ve özofagus kanseri olgularında NLR değerini inceleyen iki farklı çalışmada NLR değerleri açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamış ve NLR hastalarda prognozla ilişkilendirilememiştir (134, 135).

Çalışmamızda NLR ile yaş ve bazal CRP değerleri arasında aynı yönlü korelasyon varken, BMI, bazal hemoglobin ve bazal albümin arasında ters yönlü korelasyon vardı. NLR ile lökosit ve kanser evresi arasında korelasyon saptanmadı. Çeşitli non-hematolojik kanser vakalarında ileri yaş, yüksek CRP, yüksek evre, düşük trombosit, düşük hemoglobin ve düşük albümin düzeyleri kötü prognoz göstergeleri arasında sayılmaktadır (136, 137). Bizim çalışmamızda da NLR kötü prognoz göstergesi olarak ön plana çıkmakta ve literatürde belirtilen diğer kötü prognostik faktörler ile de uyumlu olduğu görülmektedir. Bu da göstermektedir ki NLR bir kötü prognostik belirteç olarak güvenilir bir parametre olarak ön plana

çıkılmaktadır. Febril nötropeni gelişen kanser hastalarında kötü prognozu tahmin edecek belirteçleri araştıran ve bu belirteçleri kullanarak bir skorlama sistemi geliştirmeyi amaçlayan yakın tarihli bir çalışmada düşük albümin, düşük hemoglobin, düşük platelet, yüksek CRP ve yüksek kreatinin seviyeleri kötü prognozla ve febril nötropeni ile ilişkili bulunmuştur. Bizim çalışmamızla sonuçları oldukça benzer olan bu çalışmada bizim sonuçlarımızda olduğu gibi evre ve lökosit düzeyleri ve bizimkinden farklı olarak yaş ile ilişki saptanmamıştır (137). Küçük hücreli dışı akciğer kanseri vakalarında prognozu tahmin etmek için geliştirilen İnflamatuvar Prognostik İndeks'in komponentlerini oluşturan NLR, CRP ve albümin değerleri arasında anlamlı bir ilişki vardır ve yüksek NLR ve yüksek CRP ile düşük albümin seviyeleri arasında korelasyon olup kötü prognoz ile ilişkilidir. Ayrıca NLR ile yaş, ESR, tümör evresi ve boyutu ve uzak metastaz arasında da aynı yönlü korelasyon bulunmuştur (138). Mide kanseri vakalarında NLR'nin prognostik rolünü araştıran bir meta-analizde kötü prognostik faktör olarak tanımlana yüksek NLR ile ileri yaş, düşük BMI veya kilo kaybı, yüksek CRP ve ESR, düşük albümin ve ileri evre arasında korelasyon tespit edilmiştir (139). Testis kanseri vakalarında ise bizim çalışmamızdan farklı olarak NLR ve lökosit değerleri arasında aynı yönlü korelasyon bulunmuştur (140).

Çalışmamızda NLR >2,60 cut-off değeri için sensitivite %81,58, spesifite %40,99, pozitif prediktif değer (PPD) %24,60 ve negatif prediktif değer (NPD) %90,41 olarak saptandı. NLR >4,50 cut-off değeri için ise sensitivite %39,47, spesifite %81,99, PPD %34,09 ve NPD %85,16 olarak tespit edildi. Görüldüğü üzere, cut-off değeri yükseldikçe spesifite ve PPD artarken sensitivite ve NPD ise azalmakta idi. Yetmiş altı hasta ile yapılan bir çalışmada GİS'in intraduktal papiller müsinöz tümörlerinde, NLR >2.074 değerlerinin malinite ve kötü prognoz için prediktif bir belirteç olduğu ve yüksek pozitif prediktif değer (%78) ve yüksek spesifiteye (%96) sahip olduğu ifade edilmiştir (141). Aynı hastalık grubunda 272 hasta ile yapılan bir başka çalışmada ise benzer seviyedeki spesifite ve PPD değerleri için cut-off değer >4 olarak saptanmıştır (142). Aynı hastalık grubunda benzer PPD ve spesifite değerlerine farklı cut-off değerlerinde ulaşılmış olmasının nedeni hasta sayılarının farklı olması olabilir. Yüksek hasta sayısı ile yapılan çalışmaların

sonuçları daha geçerlidir. İkinci çalışma ile bizim çalışmamızın örneklem büyüklükleri benzerken PPD ve spesifikite değerleri de benzer çıkmıştır. Aradaki küçük farklılığın nedeni ise hasta gruplarının farklı olması olabilir diye düşünmekteyiz.

NLR değerleri ile non-hematolojik kanserlerde mortalite/kötü prognoz arasındaki ilişkiye ek olarak çalışmamızda febril nötropeni gelişen kanser hastalarında NLR değerlerinin febril nötropeni olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu ve NLR değerlerinin febril nötropeni ile ilişkisi olduğu bulundu. Ayrıca yukarıda febril nötropeniye tespit etmede NLR cut-off değerleri ve tanısal değerleri ifade edilmişti. Literatürde NLR değerleri ile febril nötropeni ilişkisini araştıran kısıtlı sayıda çalışmaya rastlandı. Kemoterapi ile indüklenen febril nötropeni hastalarında septik şoku erkenden tahmin edecek bir prognostik belirtecin arandığı Güney Kore merkezli bir çalışmada, hastalara granülosit uyarıcı faktör uygulaması öncesinde ve sonrasında septik şok hastalarında lökosit, monosit, nötrofil sayıları, CRP düzeyleri ve platelet lenfosit oranı (PLR) değerlerine ek olarak NLR değerleri de dinamik değişimler sergilemiştir. Ancak PLR dışında hiç birisi febril nötropeni gelişen hastalarda prognoz için anlamlı bir gösterge olarak ön plana çıkmamıştır (118). Tedavi dirençli metastatik prostat kanserli hastalarda Cabazitaxel kullanımı sağkalımı belirgin artırırken bu hastalarda nötropeni gelişimini tetiklediği ifade eden ve bu bilgi doğrultusunda Cabazitaxel tedavisi sonucunda gelişen $\text{grade} \geq 3$ nötropeni (ateş ile komplike olan ve olmayan tüm olgular) ile bazal NLR arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada $\text{NLR} < 3$ olan hastalarda $\text{grade} \geq 3$ nötropenin daha az sıklıkta ortaya çıktığı, düşük NLR ve $\text{grade} \geq 3$ nötropeni daha uzun sağkalım ile ilişkili iken yüksek NLR (≥ 3) ve $\text{grade} < 3$ nötropenin daha kısa sağkalım ve kötü prognozla ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada 755 hastanın 303 tanesi en az $\text{grade} 3$ derecesinde nötropeni atağı geçirmiştir. Toplam nötropeni hasta sayısı dikkate alınarak karşılaştırma yapılmamıştır (143). Söz konusu çalışmada nötropeni derecesine göre prognoz açısından önemli farklılıklar ortaya çıkmış ancak bizim çalışmamızda böyle bir ayırım yapılmadığından bu açıdan karşılaştırmak mümkün olamamaktadır. Yine de NLR ile nötropeni ve prognoz arasında bir ilişki olduğu açıktır.

Her ne kadar NLR ile febril nötropeni arasında ilişki olduğunu söyleyen çalışmalar olsa da bu konuya dikkatle yaklaşılması gerektiğini ifade eden bilim insanları da vardır. Çünkü normal popülasyonda nötropenin ne oranda bulunduğu, cinsiyet, yaş ve ırka göre nasıl değiştiği ve nötrofil sayısı cut-off değerlerinin bu değişkenlere ve bazı hastalık/tedavi tiplerine göre ayarlanmasının gerekli olup olmadığı konusunda tartışmalar vardır. Olaya bu nazarla bakan ve sağlıklı popülasyonda NLR değerlerinin çeşitli hastalıklar ve nötropeni ile ilişkisini araştıran 83740 katılımcı ile yapılan yakın tarihli bir çalışmada toplumun %7,48'inde nötropeni saptanmıştır. Yazarlar bu bulguya dayanarak şunu özellikle vurgulamaktadır: yaş, cinsiyet ve hastalık durumuna göre nötropeni tanımları tekrar gözden geçirilmeli ve "sağlıklı nötropenik" olma durumundan dolayı NLR değerleri ile nötropeni ilişkisine daha dikkatli yaklaşılmalıdır. Bu yanıltmacayı aşmak için ise NLR değerlerinin CRP, ESR, platelet sayısı ve kan glukoz düzeyi ile beraber değerlendirilmesi önerilmektedir (144).

Sonuç olarak, çalışmamızda non-hematolojik kanserlerde mortalite ve febril nötropeni ile yüksek NLR değerlerinin ilişkili olduğu ve NLR değerlerinin CRP, yaş, BMI, evre, hemoglobin, albümin gibi prognozla ilişkili diğer parametreler ile korelasyon gösterdiği saptandı. Literatürde bu konu ile ilgili yapılan çalışmalar ile kıyaslandığında bulgularımız genel olarak literatür ile uyumludur. Her ne kadar birkaç farklı sonuca ulaşmış olsak da bunun farklı toplumlarda çalışılmasından ve hasta gruplarının birebir aynı olmamasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Literatürde bu konu ile ilgili yapılan çalışmalar dikkate alındığında bizim çalışmamızın da örnekleminin yeterli büyüklükte olduğu görülmekte ve bu durum sonuçlarımızın geçerliliği açısından önem arz etmektedir. Bu çalışma ile dünya ve ülkemiz literatürüne önemli katkılar sağlanmıştır.

6. SONUÇLAR

1. Non-hematolojik maligniteli hastalarda NLR'nin febril nötropeni sıklığı ve mortalite oranları ile ilişkisini araştırdığımız çalışmamıza 109 erkek (%54,77) ve 90 kadın (%45,23) olmak üzere toplam 199 hasta alındı.
2. Hastaların çoğunluğu yaş ortalaması $60,16 \pm 10,23$ yıl ve BMI ortalaması $24,29 \pm 3,76$ idi.
3. Katılımcıların %29,65'i meme, %27,14 kolon, %20,10'u akciğer, %14,07'si mide ve %9,05'i pankreas kanseri idi.
4. Kliniğimizdeki non-hematolojik kanser vakaları içinde en sık olanları meme ve kolon kanseri iken sistemlere göre bakıldığında gastrointestinal sistem (GİS) (%50,26) en sık tutulan bölgeydi.
5. Hastaların büyük kısmı (%70,35) 3 ve 4. evrede idi.
6. Febril nötropeni oranı %19,1 iken mortalite oranı %41,21 olarak bulundu. Bunlardan %34,21'inde kültür üremesi vardı.
7. Ölmüş olan 82 hasta (%41,21) vardı.
8. Hastaların hematolojik parametrelerine bakıldığında ortalama değerler NLR $3,34 \pm 1,61$, lökosit $7468,04 \pm 1524,72/\mu\text{L}$, bazal CRP $0,70 \pm 0,44\text{mg/L}$, bazal hemoglobin $11,78 \pm 1,63\text{g/dL}$, bazal trombosit $242231,16 \pm 58900,59\mu\text{L}$ ve bazal albümin $3,47 \pm 0,38\text{g/dL}$ olarak tespit edildi.
9. Erkeklerde NLR ($3,79 \pm 1,69$) kadınlara göre ($2,80 \pm 1,33$) daha yüksekti ($p < 0,001$).
10. Meme kanseri olanlarda NLR diğer kanser türlerine göre daha düşüktü. Ayrıca kolon kanseri olanlarda NLR değeri mide ve pankreas kanseri olanlara göre daha düşüktü ($p < 0,001$).
11. Kanser evresi 4 olanların NLR değeri kanser evresi 1 ve 2 olanlara göre daha yüksek iken kanser evresi 3 olanların NLR değeri kanser evresi 2 olanlara göre daha yüksekti ($p:0,005$).
12. Febril nötropeni olanlarda NLR ($3,85 \pm 1,66$) febril nötropeni olmayanlara göre ($3,22 \pm 1,58$) daha yüksekti ($p:0,032$).
13. Ölmüş hastaların NLR değeri ($3,94 \pm 1,71$) sağ olanlara göre ($2,92 \pm 1,39$) daha yüksekti ($p < 0,001$).

14. Nötrofil/Lenfosit oranı ile yaş ve bazal CRP arasında aynı yönlü korelasyon varken, BMI, bazal hemoglobin ve bazal albümin arasında ters yönlü korelasyon vardı. bazal trombosit ve lökosit sayıları ile NLR değeri arasında korelasyon yoktu.
15. Nötrofil/Lenfosit oranının febril nötropeni varlığını tespitinde iki farklı Nötrofil/Lenfosit oranı için sensitivite ve spesifisite oranları saptandı. NLR >2,60 cut-off değeri için sensitivite %81,58, spesifite %40,99, pozitif prediktif değer (PPD) %24,60 ve negatif prediktif değer (NPD) %90,41 olarak saptandı. NLR >4,50 cut-off değeri için ise sensitivite %39,47, spesifite %81,99, PPD %34,09 ve NPD %85,16 olarak tespit edildi. Görüldüğü üzere, cut-off değeri yükseldikçe spesifite ve PPD artarken sensitivite ve NPD ise azalmakta idi.

Sonuçta, NLR değerleri genel olarak tüm non-hematolojik kanser türlerinde anlamlı şekilde yüksek iken yine istatistiksel olarak anlamlı biçimde bu değerler tümör evresi arttıkça artmakta idi. Febril nötropenisi olan kanser hastalarının NLR değerleri diğerlerine kıyasla anlamlı olarak yüksekti. Ayrıca NLR değeri ölmüş hastalarda sağ olanlara göre daha yüksekti. NLR değerleri hem febril nötropeni ile hem de mortalite oranları ile pozitif korele ve anlamlı şekilde ilişkili idi.

7. KAYNAKLAR

1. Vogelstein B, Kinzler KW. Cancer genes and the pathways they control. *Nature medicine*. 2004;10(8):789-99.
2. Health UNIo. National Cancer Institute, Cancer Statistics. Breast cancer incidence rates by race Bethesda: US National Institutes of Health. 2018.
3. Gültekin M, Boztaş G. Türkiye kanser istatistikleri. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. 2014;43.
4. Health NIo. National Cancer Institute SEER Training Modules. Cancer Classification. 2016.
5. Health NIo. National Cancer Institute SEER Training Modules. Cancer Types by Site. 2016.
6. Chmielowski B, Territo M. Manual of Clinical Oncology. 8 ed. Wolters K, editor. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2017. 27-51 p.
7. Easton DF, Pharoah PD, Antoniou AC, Tischkowitz M, Tavtigian SV, Nathanson KL, et al. Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(23):2243-57.
8. Evan GI, Vousden KH. Proliferation, cell cycle and apoptosis in cancer. *Nature*. 2001;411(6835):342-8.
9. Moore PS, Chang Y. Detection of herpesvirus-like DNA sequences in Kaposi's sarcoma in patients with and those without HIV infection. *New England Journal of Medicine*. 1995;332(18):1181-5.
10. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *cell*. 2011;144(5):646-74.
11. Waddell N, Pajic M, Patch A-M, Chang DK, Kassahn KS, Bailey P, et al. Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer. *Nature*. 2015;518(7540):495-501.
12. Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE. *Abeloff's Clinical Oncology E-Book*. 8 ed. Henry N, Shah P, Haider I, Freer P, Jagsi R, Sabel M, editors. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2020.1560-2 p.
13. Jemal A, Siegel RL, Miller KD. Cancer statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018;68(1):7-30.
14. Kozan R, Tokgöz VY. Türkiye'de Meme Kanseri Farkındalığı ve Tarama Programı. 2016.

15. Korde LA, Zujewski JA, Kamin L, Giordano S, Domchek S, Anderson WF, et al. Multidisciplinary meeting on male breast cancer: summary and research recommendations. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(12):2114-22.
16. Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE. *Abeloff's Clinical Oncology E-Book*. 8 ed. Nelson W, Antonarakis E, Carter H, De Marzo A, DeWeese T, editors. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2020.
17. B Y, D S. Incidence and Risk Factors for Prostate Cancer. . *Turkiye Klinikleri Medical Oncology* 2017;10(4).
18. Buzzoni C, Auvinen A, Roobol MJ, Carlsson S, Moss SM, Puliti D, et al. Metastatic prostate cancer incidence and prostate-specific antigen testing: new insights from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *European urology*. 2015;68(5):885-90.
19. Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC. Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations. *The Prostate*. 1983;4(5):473-85.
20. Green SM, Mostaghel EA, Nelson PS. Androgen action and metabolism in prostate cancer. *Molecular and cellular endocrinology*. 2012;360(1-2):3-13.
21. Niederhuber J, Armitage J, Doroshow J, Kastan M, Tepper J. *Abeloff's Clinical Oncology*: 51. Saunders Elsevier. 2020.
22. Samet JM. Smoking kills: experimental proof from the Lung Health Study. *Annals of internal medicine*. 2005;142(4):299-301.
23. Subedi N, Scarsbrook A, Darby M, Korde K, Mc Shane P, Muers M. The clinical impact of integrated FDG PET–CT on management decisions in patients with lung cancer. *Lung Cancer*. 2009;64(3):301-7.
24. Scott WJ, Howington J, Feigenberg S, Movsas B, Pisters K. Treatment of non-small cell lung cancer stage I and stage II: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2007;132(3):234S-42S.
25. Board RE, Thatcher N, Lorigan P. Novel therapies for the treatment of small-cell lung cancer. *Drugs*. 2006;66(15):1919-31.
26. Murray N, Turrisi III AT. A review of first-line treatment for small-cell lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2006;1(3):270-8.
27. Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE. *Abeloff's Clinical Oncology E-Book*. 8 ed. Araujo L, Horn L, Merritt R, Shilo K, Xu-Welliver M, Carbone D, editors. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2020.

28. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2017;66(1):7-30.
29. OKYAY P. Kolorektal Kanser Epidemiyolojisi. *Turkiye Klinikleri Medical Oncology-Special Topics*. 2018;11(4):1-6.
30. Niekel MC, Bipat S, Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology*. 2010;257(3):674-84.
31. Maughan TS, Adams RA, Smith CG, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *The Lancet*. 2011;377(9783):2103-14.
32. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO CARE-5—a population-based study. *The lancet oncology*. 2014;15(1):23-34.
33. Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, Fasola G, Canon J-L, Hecht JR, et al. PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. *Journal of clinical oncology*. 2014;32(21):2240-7.
34. Mitchell TC, Karakousis G, Schuchter L. Melanoma. *Abeloff's Clinical Oncology*: Elsevier; 2020. p. 1034-51. e2.
35. Lin SW, Wheeler DC, Park Y, Cahoon EK, Hollenbeck AR, Freedman DM, et al. Prospective study of ultraviolet radiation exposure and risk of cancer in the United States. *International journal of cancer*. 2012;131(6):E1015-E23.
36. Hodis E, Watson IR, Kryukov GV, Arold ST, Imielinski M, Theurillat J-P, et al. A landscape of driver mutations in melanoma. *Cell*. 2012;150(2):251-63.
37. Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE. *Abeloff's Clinical Oncology E-Book*. 8 ed. Smith A, Balar A, Milowsk yM, Chen R, editors. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2020.
38. Moore L, Baris D, Figueroa J, Garcia-Closas M, Karagas M, Schwenn M, et al. GSTM1 null and NAT2 slow acetylation genotypes, smoking intensity and bladder cancer risk: results from the New England bladder cancer study and NAT2 meta-analysis. *Carcinogenesis*. 2011;32(2):182-9.
39. Narter K, Sahin C. Screening for Bladder Cancer: Reliability and Limitations. *Bulletin of Urooncology*. 2015;14(1):38-45.

40. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, Van Der Heijden MS, Balar AV, Necchi A, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *The Lancet*. 2016;387(10031):1909-20.
41. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng A-C, Boyd S, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *Journal of clinical oncology*. 2001;19(3):666-75.
42. Chang SS, Boorjian SA, Chou R, Clark PE, Daneshmand S, Konety BR, et al. Diagnosis and treatment of non-muscle invasive bladder cancer: AUA/SUO guideline. *The Journal of urology*. 2016;196(4):1021-9.
43. Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE. *Abeloff's Clinical Oncology E-Book*. 8 ed. McNamara M, Zhang T, Harrison M, George D, editors. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2020.
44. Steinbach F, Novick AC, Zincke H, Miller DP, Williams RD, Lund G, et al. Treatment of renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease: a multicenter study. *The Journal of urology*. 1995;153(6):1812-6.
45. Porta C, Chiellino S. ASSURE vs. S-TRAC: conflicting results of adjuvant treatments for kidney cancer in the era of targeted agents and genomics. *Annals of translational medicine*. 2016;4(Suppl 1).
46. Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE. *Abeloff's Clinical Oncology E-Book*. 8 ed. Ku G, Ilson D, editors. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2013.
47. Alacalı M. Gastric Cancer, Screening And Prevention Methods. *Ankara Medical Journal*. 2012;12(4).
48. Siewert JR, Feith M, Werner M, Stein HJ. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: results of surgical therapy based on anatomical/topographic classification in 1,002 consecutive patients. *Annals of surgery*. 2000;232(3):353.
49. van Hagen P, Hulshof M, Van Lanschot J, Steyerberg E, Henegouwen MvB, Wijnhoven B, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(22):2074-84.
50. Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE. *Abeloff's Clinical Oncology E-Book*. 8 ed. Asban A, Patel A, Reddy S, Wang T, Balentine C, Chen H, editors. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2013.
51. Patel KN, Shaha AR. Poorly differentiated and anaplastic thyroid cancer. *Cancer control*. 2006;13(2):119-28.

52. Leenhardt L, Bernier M, Boin-Pineau M, Conte Devolx B, Marechaud R, Niccoli-Sire P, et al. Advances in diagnostic practices affect thyroid cancer incidence in France. *European journal of endocrinology*. 2004;150(2):133-40.
53. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133.
54. Pinchot SN, Kunnimalaiyaan M, Sippel RS, Chen H. Medullary thyroid carcinoma: targeted therapies and future directions. *Journal of oncology*. 2009;2009.
55. Moo-Young TA, Traugott AL, Moley JF. Sporadic and familial medullary thyroid carcinoma: state of the art. *Surgical Clinics*. 2009;89(5):1193-204.
56. Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE. *Abeloff's Clinical Oncology E-Book*. 8 ed. Dorsey J, Salinas R, Dang M, Alonso-Basanta M, Judy K, Maity A, editors. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2013.
57. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta neuropathologica*. 2007;114(2):97-109.
58. Ostrom QT, Gittleman H, Xu J, Kromer C, Wolinsky Y, Kruchko C, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2009–2013. *Neuro-oncology*. 2016;18(suppl_5):v1-v75.
59. Cohen ME, Duffner PK. Long-term consequences of CNS treatment for childhood cancer, Part I: Pathologic consequences and potential for oncogenesis. *Pediatric neurology*. 1991;7(3):157-63.
60. Duffner PK, Krischer JP, Horowitz ME, Cohen ME, Burger PC, Friedman HS, et al. Second malignancies in young children with primary brain tumors following treatment with prolonged postoperative chemotherapy and delayed irradiation: a Pediatric Oncology Group study. *Annals of neurology*. 1998;44(3):313-6.
61. Institute NC. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Cancer Stat Facts: Uterine Cancer*.
62. Eltabbakh GH, Shamonki MI, Moody JM, Garafano LL. Laparoscopy as the primary modality for the treatment of women with endometrial carcinoma. *Cancer*. 2001;91(2):378-87.
63. Reed N, Mangioni C, Malmström H, Scarfone G, Poveda A, Pecorelli S, et al. Phase III randomised study to evaluate the role of adjuvant pelvic radiotherapy in the

treatment of uterine sarcomas stages I and II: an European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group Study (protocol 55874). *European Journal of Cancer*. 2008;44(6):808-18.

64. Tanner EJ, Garg K, Leitao Jr MM, Soslow RA, Hensley ML. High grade undifferentiated uterine sarcoma: surgery, treatment, and survival outcomes. *Gynecologic oncology*. 2012;127(1):27-31.

65. Institute NC. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Cancer Stat Facts: Ovarian Cancer*.

66. Menon U, Ryan A, Kalsi J, Gentry-Maharaj A, Dawnay A, Habib M, et al. Risk algorithm using serial biomarker measurements doubles the number of screen-detected cancers compared with a single-threshold rule in the United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(18):2062.

67. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, Mariotto AB, Kramer JL, Rowland JH, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2016;66(4):271-89.

68. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, 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. *Clinical infectious diseases*. 2011;52(4):e56-e93.

69. Patel K, West HJ. Febrile Neutropenia. *JAMA oncology*. 2017;3(12):1751-.

70. Tai E, Guy GP, Dunbar A, Richardson LC. Cost of cancer-related neutropenia or fever hospitalizations, United States, 2012. *Journal of oncology practice*. 2017;13(6):e552-e61.

71. Caggiano V, Weiss RV, Rickert TS, Linde-Zwirble WT. Incidence, cost, and mortality of neutropenia hospitalization associated with chemotherapy. *Cancer*. 2005;103(9):1916-24.

72. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, et al. Antimicrobial prophylaxis for adult patients with cancer-related immunosuppression: ASCO and IDSA clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(30):3043-54.

73. Lyman GH, Morrison VA, Dale DC, Crawford J, Delgado DJ, Fridman M. Risk of febrile neutropenia among patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma receiving CHOP chemotherapy. *Leukemia & lymphoma*. 2003;44(12):2069-76.

74. Lyman GH, Lyman CH, Agboola O, Group AS. Risk models for predicting chemotherapy-induced neutropenia. *The oncologist*. 2005;10(6):427-37.

75. 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2000;18(16):3038-51.
76. Aagaard T, Roen A, Reekie J, Daugaard G, Brown PdN, Specht L, et al. Development and validation of a risk score for febrile neutropenia after chemotherapy in patients with cancer: the FENCE score. *JNCI cancer spectrum*. 2018;2(4):pky053.
77. Crawford J, Dale DC, Kuderer NM, Culakova E, Poniewierski MS, Wolff D, et al. Risk and timing of neutropenic events in adult cancer patients receiving chemotherapy: the results of a prospective nationwide study of oncology practice. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2008;6(2):109-18.
78. Sulpher J, Giguere P, Hopkins S, Dent S. Impact of an electronic tool in prescribing primary prophylaxis with ciprofloxacin or granulocyte colony-stimulating factor for breast cancer patients receiving TC chemotherapy. *Supportive Care in Cancer*. 2016;24(7):3185-9.
79. Lee M, Yee J, Kim JY, Kim JY, An SH, Lee KE, et al. Risk factors for neutropenia and febrile neutropenia following prophylactic pegfilgrastim. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*. 2019;15(4):231-7.
80. Pfeil AM, Vulsteke C, Paridaens R, Dieudonné A-S, Pettengell R, Hatse S, et al. Multivariable regression analysis of febrile neutropenia occurrence in early breast cancer patients receiving chemotherapy assessing patient-related, chemotherapy-related and genetic risk factors. *BMC cancer*. 2014;14(1):201.
81. Ludwig H, Bokemeyer C, Aapro M, Boccadoro M, Gascón P, Denhaerynck K, et al. Chemotherapy-induced neutropenia/febrile neutropenia prophylaxis with biosimilar filgrastim in solid tumors versus hematological malignancies: MONITOR-GCSF study. *Future Oncology*. 2019;15(8):897-907.
82. Jolis L, Carabantes F, Pernas S, Cantos B, López A, Torres P, et al. Incidence of chemotherapy-induced neutropenia and current practice of prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factors in cancer patients in Spain: a prospective, observational study. *European journal of cancer care*. 2013;22(4):513-21.
83. Hashiguchi Y, Kasai M, Fukuda T, Ichimura T, Yasui T, Sumi T. Chemotherapy-induced neutropenia and febrile neutropenia in patients with gynecologic malignancy. *Anti-cancer drugs*. 2015;26(10).
84. Rasmy A, Al MM, Ameen A. Chemotherapy-Induced Febrile Neutropenia in Solid Tumours. *The Gulf journal of oncology*. 2017;1(25):77-84.

85. Lyman GH. Management of chemotherapy-induced neutropenia with colony-stimulating factors. *Journal-Management of Chemotherapy-induced Neutropenia with Colony-stimulating Factors*. 2008.
86. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplant recipients: a global perspective. *Bone marrow transplantation*. 2009;44(8):453-5.
87. Talcott JA, Finberg R, Mayer RJ, Goldman L. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia: clinical identification of a low-risk subgroup at presentation. *Archives of internal medicine*. 1988;148(12):2561-8.
88. Sickles EA, Greene WH, Wiernik PH. Clinical presentation of infection in granulocytopenic patients. *Archives of Internal Medicine*. 1975;135(5):715-9.
89. Maschmeyer G, Carratala J, Buchheidt D, Hamprecht A, Heussel C, Kahl C, et al. Diagnosis and antimicrobial therapy of lung infiltrates in febrile neutropenic patients (allogeneic SCT excluded): updated guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Annals of oncology*. 2015;26(1):21-33.
90. Paul M, Yahav D, Bivas A, Fraser A, Leibovici L. Anti-pseudomonal beta-lactams for the initial, empirical, treatment of febrile neutropenia: comparison of beta-lactams. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010(11).
91. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, Carson KR, Crawford J, Cross SJ, et al. Recommendations for the use of WBC growth factors: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(28):3199-212.
92. Klastersky J, De Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO clinical practice guidelines. *Annals of Oncology*. 2016;27(suppl_5):v111-v8.
93. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer*. 2006;106(10):2258-66.
94. Schimpff S, Satterlee W, Young VM, Serpick A. Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia. *New England Journal of Medicine*. 1971;284(19):1061-5.
95. Kern WV, Marchetti O, Drgona L, Akan H, Aoun M, Akova M, et al. Oral antibiotics for fever in low-risk neutropenic patients with cancer: a double-blind, randomized, multicenter trial comparing single daily moxifloxacin with twice daily ciprofloxacin plus amoxicillin/clavulanic acid combination therapy—EORTC infectious diseases group trial XV. *Journal of clinical oncology*. 2013;31(9):1149-56.

96. Malik I, Hussain M, Yousuf H. Clinical characteristics and therapeutic outcome of patients with febrile neutropenia who present in shock: need for better strategies. *Journal of Infection*. 2001;42(2):120-5.
97. Lyman G, Kuderer N. Cost effectiveness of myeloid growth factors in cancer chemotherapy. *Current hematology reports*. 2003;2(6):471-9.
98. Azab B, Chainani V, Shah N, McGinn JT. Neutrophil–lymphocyte ratio as a predictor of major adverse cardiac events among diabetic population: a 4-year follow-up study. *Angiology*. 2013;64(6):456-65.
99. Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D, Balmer SM, Fletcher CD, O'Reilly DSJ, et al. A comparison of inflammation-based prognostic scores in patients with cancer. A Glasgow Inflammation Outcome Study. *European journal of cancer*. 2011;47(17):2633-41.
100. Forget P, Khalifa C, Defour J-P, Latinne D, Van Pel M-C, De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC research notes*. 2017;10(1):12.
101. Hung H-Y, Chen J-S, Yeh CY, Changchien C-R, Tang R, Hsieh P-S, et al. Effect of preoperative neutrophil–lymphocyte ratio on the surgical outcomes of stage II colon cancer patients who do not receive adjuvant chemotherapy. *International journal of colorectal disease*. 2011;26(8):1059-65.
102. Kobayashi T, Teruya M, Kishiki T, Endo D, Takenaka Y, Tanaka H, et al. Inflammation-based prognostic score, prior to neoadjuvant chemoradiotherapy, predicts postoperative outcome in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Surgery*. 2008;144(5):729-35.
103. Paesmans M, Sculier J-P, Libert P, Bureau G, Dabouis G, Thiriaux J, et al. Prognostic factors for survival in advanced non-small-cell lung cancer: univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation algorithms in 1,052 patients. The European Lung Cancer Working Party. *Journal of Clinical Oncology*. 1995;13(5):1221-30.
104. Tomita M, Shimizu T, Ayabe T, Yonei A, Onitsuka T. Preoperative neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic predictor after curative resection for non-small cell lung cancer. *Anticancer research*. 2011;31(9):2995-8.
105. Wilop S, Crysandt M, Bendel M, Mahnken AH, Osieka R, Jost E. Correlation of C-reactive protein with survival and radiographic response to first-line platinum-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *Oncology Research and Treatment*. 2008;31(12):665-70.
106. Koch A, Fohlin H, Sörenson S. Prognostic significance of C-reactive protein and smoking in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with first-line palliative chemotherapy. *Journal of Thoracic Oncology*. 2009;4(3):326-32.

107. Tomita M, Shimizu T, Ayabe T, Onitsuka T. Elevated preoperative inflammatory markers based on neutrophil-to-lymphocyte ratio and C-reactive protein predict poor survival in resected non-small cell lung cancer. *Anticancer research*. 2012;32(8):3535-8.
108. Ulich T, Del Castillo J, Keys M, Granger G, Ni R-X. Kinetics and mechanisms of recombinant human interleukin 1 and tumor necrosis factor-alpha-induced changes in circulating numbers of neutrophils and lymphocytes. *The Journal of Immunology*. 1987;139(10):3406-15.
109. Ulich TR, del Castillo J, Guo K. In vivo hematologic effects of recombinant interleukin-6 on hematopoiesis and circulating numbers of RBCs and WBCs. *Blood*. 1989;73(1):108-10.
110. Chen Z, Raghav K, Lieu C, Jiang Z, Eng C, Vauthey JN, et al. Cytokine profile and prognostic significance of high neutrophil-lymphocyte ratio in colorectal cancer. *British journal of cancer*. 2015;112(6):1088-97.
111. Passardi A, Scarpi E, Cavanna L, Dall'Agata M, Tassinari D, Leo S, et al. Inflammatory indexes as predictors of prognosis and bevacizumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *Oncotarget*. 2016;7(22):33210.
112. Dolan RD, Lim J, McSorley ST, Horgan PG, McMillan DC. The role of the systemic inflammatory response in predicting outcomes in patients with operable cancer: systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*. 2017;7(1):1-31.
113. PETRESCU M-O, D RĂDULESCU D, ȘURLIN V, BORDU S, PETRESCU G. Preoperative Neutrophil-Lymphocyte Ratio, Platelet-Lymphocyte Ratio and Lymphocyte-Monocyte Ratio in Peripheral Blood of Patients with Gastrointestinal Malignant Lesions. *Current Health Sciences Journal*. 2019;45(3):285.
114. Azab B, Bhatt VR, Phookan J, Murukutla S, Kohn N, Terjanian T, et al. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting short-and long-term mortality in breast cancer patients. *Annals of surgical oncology*. 2012;19(1):217-24.
115. Keizman D, Ish-Shalom M, Huang P, Eisenberger MA, Pili R, Hammers H, et al. The association of pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio with response rate, progression free survival and overall survival of patients treated with sunitinib for metastatic renal cell carcinoma. *European Journal of Cancer*. 2012;48(2):202-8.
116. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2014;106(6).
117. Lué A, Serrano M, Bustamante F, Iñarrairaegui M, Arenas J, Testillano M, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts survival in European patients with

hepatocellular carcinoma administered sorafenib. *Oncotarget* 2017; 8 (61): 103077–103086.

118. Kim Y-J, Kang J, Ryoo SM, Ahn S, Huh JW, Kim WY. Platelet–lymphocyte ratio after granulocyte colony stimulating factor administration: an early prognostic marker in septic shock patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Shock*. 2019;52(2):160-5.

119. Kauffmann-Guerrero D, Kahnert K, Syunyaeva Z, Tufman A, Huber RM. Pretherapeutic Inflammation Predicts Febrile Neutropenia and Reduced Progression-Free Survival after First-Line Chemotherapy in SCLC. *Oncology research and treatment*. 2018;41(9):506-12.

120. Coombs CC, Zehir A, Devlin SM, Kishtagari A, Syed A, Jonsson P, et al. Therapy-Related Clonal Hematopoiesis in Patients with Non-hematologic Cancers Is Common and Associated with Adverse Clinical Outcomes. *Cell Stem Cell*. 2017;21(3):374-82.e4.

121. SHAH MA, CAPANU M, SOFF G, ASMIS T, KELSEN DP. Risk factors for developing a new venous thromboembolism in ambulatory patients with non-hematologic malignancies and impact on survival for gastroesophageal malignancies. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010;8(8):1702-9.

122. Zhang Y, Brodin P, Kalnicki S, Garg M, Guha C, Kabarriti R. NLR as a prognostic factor in solid tumors. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(15_suppl):e24057-e.

123. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, et al. Prognostic Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2014;106(6).

124. Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ. The systemic inflammation-based neutrophil–lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2013;88(1):218-30.

125. Mochizuki T, Kawahara T, Takamoto D, Makiyama K, Hattori Y, Teranishi J-I, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) predicts adrenocortical carcinoma and is correlated with the prognosis. *BMC Urol*. 2017;17(1):49-.

126. Beal EW, Wei L, Ethun CG, Black SM, Dillhoff M, Salem A, et al. Elevated NLR in gallbladder cancer and cholangiocarcinoma – making bad cancers even worse: results from the US Extrahepatic Biliary Malignancy Consortium. *HPB*. 2016;18(11):950-7.

127. Sarraf KM, Belcher E, Raevsky E, Nicholson AG, Goldstraw P, Lim E. Neutrophil/lymphocyte ratio and its association with survival after complete

resection in non-small cell lung cancer. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2009;137(2):425-8.

128. Jeong J, Jeong J, Lim SM, Yun JY, Rhee GW, Lim JY, et al. Comparison of Two Inflammation-Based Prognostic Scores in Patients with Unresectable Advanced Gastric Cancer. *Oncology*. 2012;83(5):292-9.

129. An X, Ding P-R, Li Y-H, Wang F-H, Shi Y-X, Wang Z-Q, et al. Elevated neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in advanced pancreatic cancer. *Biomarkers*. 2010;15(6):516-22.

130. Azab B, Bhatt VR, Phookan J, Murukutla S, Kohn N, Terjanian T, et al. Usefulness of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Predicting Short- and Long-Term Mortality in Breast Cancer Patients. *Annals of Surgical Oncology*. 2012;19(1):217-24.

131. Nayak A, McDowell DT, Kellie SJ, Karpelowsky J. Elevated Preoperative Neutrophil-Lymphocyte Ratio is Predictive of a Poorer Prognosis for Pediatric Patients with Solid Tumors. *Annals of Surgical Oncology*. 2017;24(11):3456-62.

132. Topcu HO, Guzel AI, Ozer I, Kokanali MK, Gokturk U, Muftuoglu KH, et al. Comparison of neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratios for predicting malignant potential of suspicious ovarian masses in gynecology practice. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(15):6239-41.

133. Kwon H-C, Kim SH, Oh SY, Lee S, Lee JH, Choi H-J, et al. Clinical significance of preoperative neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio in patients with operable colorectal cancer. *Biomarkers*. 2012;17(3):216-22.

134. Sakai T, Tsushima T, Kimura D, Hatanaka R, Yamada Y, Fukuda I. A Clinical Study of the Prognostic Factors for Postoperative Early Recurrence in Patients who Underwent Complete Resection for Pulmonary Adenocarcinoma. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2011;17(6):539-43.

135. Miyata H, Yamasaki M, Kurokawa Y, Takiguchi S, Nakajima K, Fujiwara Y, et al. Prognostic value of an inflammation-based score in patients undergoing pre-operative chemotherapy followed by surgery for esophageal cancer. *Experimental and therapeutic medicine*. 2011;2(5):879-85.

136. Waki F, Ando M, Takashima A, Yonemori K, Nokihara H, Miyake M, et al. Prognostic factors and clinical outcomes in patients with leptomeningeal metastasis from solid tumors. *Journal of Neuro-Oncology*. 2009;93(2):205-12.

137. Lee SJ, Kim JH, Han SB, Paik JH, Durey A. Prognostic factors predicting poor outcome in cancer patients with febrile neutropenia in the emergency department: usefulness of qSOFA. *Journal of oncology*. 2018;2018.

138. Dirican N, Dirican A, Anar C, Atalay S, Ozturk O, Bircan A, et al. A New Inflammatory Prognostic Index, Based on C-reactive Protein, the Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Serum Albumin is Useful for Predicting Prognosis in Non-Small Cell Lung Cancer Cases. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2016;17(12):5101-6.
139. Hu Z-D, Huang Y-L, Qin B-D, Tang Q-Q, Yang M, Ma N, et al. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio for gastric cancer. *Annals of translational medicine*. 2015;3(4):50-.
140. Yuksel OH, Verit A, Sahin A, Urkmez A, Uruc F. White blood cell counts and neutrophil to lymphocyte ratio in the diagnosis of testicular cancer: a simple secondary serum tumor marker. *International braz j urol*. 2016;42(1):53-9.
141. Arima K, Okabe H, Hashimoto D, Chikamoto A, Kuroki H, Taki K, et al. The Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Malignant Potential in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2015;19(12):2171-7.
142. Gemenetzi G, Bagante F, Griffin JF, Rezaee N, Javed AA, Manos LL, et al. Neutrophil-to-lymphocyte Ratio is a Predictive Marker for Invasive Malignancy in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas. *Annals of Surgery*. 2017;266(2):339-45.
143. Meisel A, von Felten S, Vogt DR, Liewen H, de Wit R, de Bono J, et al. Severe neutropenia during cabazitaxel treatment is associated with survival benefit in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): A post-hoc analysis of the TROPIC phase III trial. *European Journal of Cancer*. 2016;56:93-100.
144. Kweon OJ, Lee MK, Kim HJ, Chung JW, Choi SH, Kim HR. Neutropenia and neutrophil-to-lymphocyte ratio in a healthy Korean population: race and sex should be considered. *International journal of laboratory hematology*. 2016;38(3):308-18.