

T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MEME KANSERİ HASTALARINDA TEDAVİ İLİŞKİLİ
NÖTROPENİ GELİŞİMİNİ ETKİLEYEN RİSK FAKTÖRLERİ

Dr. Alper SARI

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA
2014

T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MEME KANSERİ HASTALARINDA TEDAVİ İLİŞKİLİ NÖTROPENİ
GELİŞİMİNİ ETKİLEYEN RİSK FAKTÖRLERİ

Dr. Alper SARI

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANLARI
Doç. Dr. Sibel AŞÇIOĞLU HAYRAN
Prof. Dr. M. Kadri ALTUNDAĞ

ANKARA
2014

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmamın tüm aşamalarındaki katkıları ve verdiği cesaret için, değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Sibel AŞÇIOĞLU HAYRAN'a,

Meme kanseri konusundaki engin mesleki deneyimlerini benimle paylaşan, değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. M. Kadri ALTUNDAĞ'a,

Tez çalışması sürecindeki rehberlikleri ve katkıları için Doç. Dr. Sercan AKSOY ve Dr. Baki Can METİN'e,

Tüm yaşamım boyunca sevgilerini, ilgilerini ve desteklerini esirgemeyen; herşeyimi borçlu olduğum aileme,

Bu tezin hazırlanmasında en az benim kadar emeği olan, sevgisini ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim, biricik eşim Dr.Özge YAVUZ SARI'ya

SONSUZ TEŞEKKÜRLERİMLE

Dr. Alper SARI

ÖZET

Sarı Alper, Meme Kanseri Hastalarında Tedavi İlişkili Nötropeni Gelişimini Etkileyen Risk Faktörleri – Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara 2014

Amaç: Bu çalışmada sistemik kemoterapi alan meme kanseri hastalarında kemoterapinin indüklediği nötropeni (CIN) gelişimini etkileyen tedavi ilişkili ve hasta ilişkili risk faktörlerinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 2006-2013 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Hastanesi'nde sistemik antrasiklin, taksan ve CMF kemoterapileri alan 679 kadın meme kanseri hastası dahil edilmiştir. Primer koloni stimüle edici faktör profilaksisi alan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. Doz değişimi ve koloni stimüle edici faktörler ile sekonder profilaksi etkisini dışlamak için hastaların ilk kez nötropeniye girdikleri kemoterapi kürü dikkate alınmıştır. Hastaların demografik özellikleri (yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), menapozal durum, komorbiditeler, Charlson Komorbidite İndeksi (CKİ) skoru), uygulanan tedaviler (cerrahi türü, kemoterapi rejimi, radyoterapi alma durumu, trastuzumab alma durumu) ve tedavi öncesi tam kan sayımı parametreleri (beyaz küre sayısı, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, nötrofil/lenfosit oranı) ile ilişkili veriler tıbbi kayıtlardan retrospektif olarak toplanmıştır. Bu değişkenler ile tedavi ilişkili nötropeni gelişimi/şiddeti arasındaki ilişki araştırılmıştır. Tüm analizlerde gruplar arası fark için istatistiksel anlamlılık sınırı $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: Yapılan tek yönlü analizlerde düşük VKİ ve düşük bazal beyaz küre sayısı ile nötropeni gelişimi arasında ilişki saptanmıştır ($p = 0,001$ ve $p < 0,001$). Nötrofil/lenfosit oranı 3'ün altında ve üstünde olan hastalara arasında benzer nötropeni gelişim oranları bulunmuştur ($p = 0,448$). Çok değişkenli regresyon analizinde ileri yaş (≥ 60), düşük bazal beyaz küre sayısı ve 2 veya daha fazla komorbiditeye sahip olmanın nötropeni riskini artırdığı gösterilmiştir ($p = 0,014$, $p = 0,048$ ve $p = 0,002$). Kemoterapi rejimi grupları arasında nötropeni gelişimi ve şiddeti açısından fark izlenmemiştir. Fazla kilolu veya obez olmanın ise riski azalttığı görülmüştür ($p = 0,001$ ve $p < 0,001$). Metastatik hastalığı olanlarda evre 3-4 nötropeni riskinin arttığı saptanmıştır ($p = 0,007$).

Sonuç: Sonuç olarak bu çalışmada ileri yaşta olmanın (≥ 60), düşük vücut kitle indeksinin, düşük bazal beyaz küre sayısının ve 2 veya daha fazla komorbiditeye sahip olmanın kemoterapi ilişkili nötropeni riskini artırdığı gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kemoterapi İlişkili Nötropeni, Meme Kanseri, Komorbidite

ABSTRACT

Sarı Alper, Risk Factors Affecting Development of Treatment Associated Neutropenia in Breast Cancer Patients – Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine-Thesis in Internal Medicine, Ankara 2014

Aim: This study aims to investigate treatment and patient related risk factors that influence development of chemotherapy induced neutropenia (CIN).

Material and Method: 679 female breast cancer patients who received anthracycline, taxane or CMF containing chemotherapy regimens between 2006-2013 in Hacettepe University Oncology Hospital were participated in this study. Patients who received granulocyte colony stimulating factor as primary prophylaxis were excluded. To exclude impact of using colony stimulating factors as secondary prophylaxis and alternation in chemotherapy doses, we took into account the chemotherapy cycle in which neutropenia developed first. Data about demographic characteristics (age, body mass index (BMI), menopausal status, comorbidities, Charlson Comorbidity Index score), treatment modalities (type of surgery, chemotherapy regimen, receiving radiotherapy or trastuzumab), pretreatment blood count parameters (white blood cell count, absolute neutrophil count, lymphocyte count, neutrophil/lymphocyte ratio) of patients were collected retrospectively from medical records. The relationship between these variables and development/severity of chemotherapy induced neutropenia was examined. The difference between the groups were accepted as significant if $p < 0.05$ in all analyzes.

Results: In univariate analysis, CIN was found associated with lower BMI and lower baseline white blood cell count ($p = 0,001$ ve $p < 0,001$). Similar neutropenia rates was monitored between patients who have neutrophil/lymphocyte ratio ≥ 3 and < 3 ($p = 0,448$). In multivariate logistic regression analysis; older age (≥ 60), lower baseline white blood cell count and having 2 or more comorbidities were shown to increase risk of neutropenia ($p = 0,014, p = 0,048$ and $p = 0,002$). CIN development and severity did not differ between chemotherapy regimen groups. Being overweight or obese decrease risk of CIN ($p = 0,001$ and $p < 0,001$). Grade 3-4 CIN incidence was statistically higher in metastatic patients ($p = 0,007$).

Conclusion: We conclude that older age (≥ 60), lower baseline white blood cell count, lower body mass index and having 2 or more comorbidities are associated with increased risk of CIN.

Keywords: Chemotherapy Induced Neutropenia, Breast Cancer, Comorbidity

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER ve KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	1
2.1. Meme Kanseri	1
2.1.1. Epidemiyoloji	2
2.1.2. Risk Faktörleri	2
2.1.3. Klinik Özellikler ve Tanı	3
2.1.4. Evreleme	4
2.1.5. Tedavi	4
2.1.5.1. Cerrahi Tedavi	5
2.1.5.2. Radyasyon Tedavisi	5
2.1.5.3. Sistemik Tedavi	5
2.1.5.3.1. Hormonal Tedavi	6
2.1.5.3.2. Hedefe Yönelik Tedavi	7
2.1.5.3.3. Kemoterapi	7
2.1.5.4. Tedavide Kemoterapi Dozunun Önemi	8
2.2. Kemoterapi Yan Etkileri	9
2.3. Tedavi İlişkili Nötropeni	9
2.3.1 Sınıflandırma	9
2.3.2 Önemi	10
2.3.3 Sıklığı	10
2.3.4. Risk Faktörleri	11
2.3.4.1. Hasta İlişkili Risk Faktörleri	11
2.3.4.1.1. Yaş	11
2.3.4.1.2. Komorbidite	12
2.3.4.1.2.1. Charlson Komorbidite İndeksi	12
2.3.4.1.3. Bazal Tam Kan Sayımı Parametreleri	14
2.3.4.1.3.1. Nötrofil Lenfosit Oranı	14
2.3.4.1.4. Genetik Faktörler	14
2.3.4.1.5. Vücut Kitle İndeksi	15
2.3.4.2. Tedavi İlişkili Risk Faktörleri	16
2.3.5. Koloni Stimüle Edici Faktörler ve Önemi	16
3. GEREÇ ve YÖNTEM	20
3.1. Katılımcı Seçimi ve Verilerin Toplanması	20
3.2. İstatistiksel Yöntem	21
4. BULGULAR	22
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	56
KAYNAKLAR	57
EKLER	66
Ek-1: Etik Kurul Onay Formu	66

SİMGELER ve KISALTMALAR

AI: Aromataz İnhibitörleri

AIDS: Akkiz İmmün Yetmezlik Sendromu (*AIDS, Acquired Immune Deficiency Syndrome*)

AJCC: Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (*AJCC, American Joint Commitee on Cancer*)

BMI: Vücut Kitle İndeksi (*BMI, Body Mass Index*)

CAF: Siklofosfamid- Adriamisin- Florourasil

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

CEF: Siklofosfamid- Epirubisin-Florourasil

CIN: Kemoterapinin İndüklediği Nötropeni (*CIN, Chemotherapy Induced Neutropenia*)

CMF: Siklofosfamid- Metotreksat- Florourasil

CSF: Koloni Stimüle Edici Faktör (*CSF, Colony Stimulating Factor*)

DD: Yoğun Doz (*DD, Dose Dense*)

DI: Doz İntensitesi

DM: Diabetes Mellitus

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EC: Epirubisin- Siklofosfamid

EORTC: Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu (*EORTC, European Organisation for Research and Treatment of Cancer*)

ER: Östrojen Reseptörü (*ER, estrogen receptor*)

FAC: Florourasil- Adriamisin- Siklofosfamid

FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (*FDA, U.S Food and Drug Administration*)

FEC: Florourasil- Epirubisin- Siklofosfamid

FN: Febril Nötropeni

G-CSF: Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktör (*G-CSF, Granulocyte Colony Stimulating Factor*)

GM-CSF: Granülosit- Monosit Koloni Stimüle Edici Faktör (*GM-CSF, Granulocyte – Monocyte Colony Stimulating Factor*)

HER-2: İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü-2 (*HER-2, Human Epidermal Growth Factor Receptor-2*)

HT: Hipertansiyon

INC-EU: Avrupa’da Nötropenin Kemoterapi Üzerine Etkisi (*INC-EU, Impact of Neutropenia in Chemotherapy European*)

İHÇ: İmmünohistokimyasal Çalışma

İİAB: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

İSH: İn-situ Hibridizasyon

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği

KOAH: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NCCN: Amerikan Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (*NCCN, National Comprehensive Cancer Network*)

NCI: Ulusal Kanser Enstitüsü (*NCI, National Cancer Institute*)

NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı

PR: Progesteron Reseptörü (*PR, progesterone receptor*)

RDI: Rölatif Doz İntensitesi

SEER: Sürveyans, Epidemiyoloji ve Sonuçlar (*SEER, Surveillance, Epidemiology and End Results*)

SERM: Seçici Östrojen Reseptör Modülatörleri (*SERM, Selective Estrogen Receptor Modulators*)

T: Taksan

TAC: Doseksel- Adriamisin- Siklofosamid

TC: Doseksel- Siklofosamid

TNM: Tümör-Nod-Metastaz

USG: Ultrasonografi

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 4.1 Kemoterapi ilişkili nötropeni gelişen ve sekansiyel antrasiklin-taksan alan katılımcılarda nötropenin kemoterapi kürlere göre dağılımı	41
Şekil 4.2 Bazal beyaz küre sayısı ile kemoterapi ilişkili nötropeni gelişimi riski arasındaki ilişki	45

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 2.1 Meme kanseri risk faktörleri	3
Tablo 2.2 Meme kanserinde prognostik ve prediktif faktörler	6
Tablo 2.3 Meme kanserinde sık kullanılan adjuvan /neoadjuvan tedavi rejimleri	8
Tablo 2.4 Charlson Komorbidite İndeksi	13
Tablo 2.5 Dünya Sağlık Örgütü vücut kitle indeksi sınıflaması	15
Tablo 2.6 Meme kanserinde kullanılan kemoterapi rejimlerinin febril nötropeni gelişim riskine göre sınıflandırılması	18
Tablo 2.7 Kemoterapi ilişkili nötropeniye yaklaşım algoritması	19
Tablo 3.1 Çalışmaya dahil edilen hastalarda kullanılan kemoterapi rejimleri ve standart dozları	21
Tablo 4.1 Hastaların yaş, beden kitle indeksi ve menapoz durumlarına göre dağılımı	22
Tablo 4.2 Hastaların hastalık evresi, uygulanan cerrahi tedavi türü, hormon reseptör durumu, HER-2/Neu durumu ve aldıkları kemoterapi türlerine göre dağılımı	23
Tablo 4.3 Hastaların aldıkları kemoterapi rejimi, radyoterapi alma durumu ve trastuzumab alma durumuna göre dağılımı	24
Tablo 4.4 Hastaların komorbidite durumları, komorbidite sayıları ve Charlson Komorbidite İndeksi skorlarına göre dağılımı	25
Tablo 4.5 Hastaların aldıkları kemoterapi rejimlerinin yaş ve hastalık evresi durumlarına göre dağılımı	26
Tablo 4.6 Hastaların aldıkları kemoterapi rejimleri ile toplam komorbidite sayıları ve Charlson Komorbidite İndeksi skorlarının ilişkisi	27
Tablo 4.7 Hastaların toplam komorbidite sayılarının ve Charlson Komorbidite İndeksi skorlarının yaşla ilişkisi	28
Tablo 4.8 Hastaların yaş, vücut kitle indeksi ve menapoz durumlarına göre kemoterapi ilişkili nötropeniye girme durumlarının dağılımı	29
Tablo 4.9 Hastaların kemoterapi ilişkili nötropeni gelişim durumları ile yaş ve vücut kitle indeksi ortalamalarının ilişkisi	30

Tablo 4.10 Hastaların kemoterapi ilişkili nötropeni evreleri ile yaş ve vücut kitle indeksi ortalamalarının ilişkisi	30
Tablo 4.11 Kemoterapi ilişkili nötropeni gelişen hastalarda yaş grupları, beden kitle indeksi grupları ve menapoz durumlarına göre nötropeni evrelerinin dağılımı	31
Tablo 4.12 Hastaların hastalık evresi, aldıkları kemoterapi türü ve bazı tümör özelliklerine göre kemoterapi ilişkili nötropeni gelişim durumlarının dağılımı	33
Tablo 4.13 Tedavi ilişkili nötropeni gelişen katılımcıların hastalık evresi, aldıkları kemoterapi türü ve bazı tümör özelliklerine göre nötropeni evrelerinin dağılımı	34
Tablo 4.14 Hastaların radyoterapi alma durumları, trastuzumab alma durumları ve aldıkları kemoterapi rejimlerine göre kemoterapi ilişkili nötropeni gelişim durumlarının dağılımı	35
Tablo 4.15 Kemoterapi ilişkili nötropeni gelişen katılımcıların radyoterapi, trastuzumab alma durumları ve aldıkları kemoterapi rejimlerine göre nötropeni evrelerinin dağılımı	36
Tablo 4.16 Hastaların komorbiditelerine göre kemoterapi ilişkili nötropeni gelişim durumlarının dağılımı	37
Tablo 4.17 Kemoterapi ilişkili nötropeni gelişen katılımcıların komorbiditelerine göre nötropeni evrelerinin dağılımı	38
Tablo 4.18 Hastalara en sık verilen kemoterapi rejimlerine göre kemoterapi ilişkili nötropeni gelişimi durumlarının dağılımı	39
Tablo 4.19 Kemoterapi ilişkili nötropeni gelişen katılımcıların aldıkları kemoterapi rejimine göre nötropeni evrelerinin dağılımı	39
Tablo 4.20 Kemoterapi ilişkili nötropeni gelişen katılımcıların aldıkları kemoterapi rejimlerine göre nötropeni evrelerinin dağılımı	40
Tablo 4.21 Çalışmaya dahil edilen hastalarda kemoterapi ilişkili nötropeni gelişimi ile bazal tam kan sayımındaki bazı parametrelerin ortalamalarının ilişkisi	42
Tablo 4.22 Çalışmaya dahil edilen hastaların bazal tam kan sayımı nötrofil/lenfosit oranları ile kemoterapi ilişkili nötropeni gelişimi arasındaki ilişki	43

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Kanser hem dünyada hem de ülkemizde kardiovasküler hastalıklardan sonra ikinci sıklıktaki ölüm nedenidir [1]. Meme kanseri ise kadınlarda en sık görülen kanser türüdür ve kansere bağlı tüm ölümlerde akciğer kanserinin ardından ikinci sırada gelmektedir. Her sekiz kadından biri yaşamı boyunca meme kanserine yakalanma riskine sahiptir [2].

Adjuvan kemoterapi kullanımının artması ile birlikte meme kanserinde sağkalım oranları son 30 yılda artış göstermiştir [3]. Bu fayda özellikle kemoterapiyi planlanan dozda alan hasta grubunda belirgindir [4-8]. Ancak hastaların bir bölümü kemoterapiye bağlı yan etkiler nedeniyle planlanan dozda tedavi alamamaktadır.

Kemoterapi ilişkili nötropeni bir mortalite-morbidite nedeni olmakla beraber tedavide doz kısıtlanmasına ve/veya gecikmesine neden olan önemli bir faktördür [5-7, 9-12]. Bu durum özellikle kemoterapinin küratif olduğu veya sağkalımı uzattığı meme kanseri gibi kanser türlerinde önem kazanmaktadır. Birçok çalışmada nötropeni gelişimini etkileyen asıl etkenin kullanılan kemoterapi rejimi türü olduğu gösterilmiş olsa da, hasta ile ilgili risk faktörlerini inceleyen daha az sayıda yayın bulunmaktadır. Bu çalışmanın amacı Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri'nde 2006-2013 yılları arasında sistemik kemoterapi alan kadın meme kanseri hastalarında tedavi ilişkili nötropeni gelişimini etkileyen hasta ilişkili risk faktörlerini (yaş, vücut kitle indeksi, komorbidite durumu, bazal tam kan sayımı parametreleri vb.) ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Meme Kanseri

Memenin proliferatif anormallikleri basit hiperplaziden karsinoma in situ ve invaziv karsinoma kadar uzanan bir spektrumda karşımıza çıkabilirler [13]. Meme kanseri, meme duktus veyal lobüllerini döşeyen epitel hücrelerinin malign çoğalmasdır [14]. İnvaziv meme kanserlerinin %85-90'ı duktal epitel kaynaklıdır [13].

2.1.1 Epidemiyoloji

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanser türüdür ve 15-49 yaş arasındaki kadınlarda kansere bağlı ölümlerde ilk sırada yer almaktadır [15]. Dünya genelinde kadınlarda yeni kanser vakalarının % 23'ünün (1,38 milyon) meme kanseri olduğu tahmin edilmektedir. Kuzey Amerika, Avustralya ve Kuzey Avrupa'da en yüksek insidans hızına sahipken, en düşük sıklıkla Asya ve Sahra altı Afrika'da görülmektedir [16, 17]. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2013 yılında yaklaşık 235.000 yeni meme kanseri vakası ve 40.000 meme kanserine bağlı ölüm olması beklenmektedir [18]. Amerika Birleşik Devletleri'nde meme kanseri insidansı son birkaç on yılda sabit bir hızla artmaktadır ancak meme kanserine bağlı ölümlerde azalma mevcuttur, bu da erken tanı ve tedavideki gelişmelerin önemini ortaya koymaktadır [19, 20]. Avrupa'da yılda 360.000 yeni meme kanseri vakası görülmektedir [21]. Yeni vakaların %80'i 50 yaş üstünde, yarısı ise 65 yaşın üstündedir [22]. Kanserle savaş dairesi verilerine göre 2008 yılında Türkiye'de meme kanseri insidansı 41.6/100.000' dir. 2006 yılında yapılan bir çalışmada Türkiye'de meme kanserinin kadınlarda en sık görülen kanser türü olduğu saptanmıştır (Tüm kanserlerin %23.3'ü) [23].

2.1.2 Risk Faktörleri

Meme kanseri etyolojisi net olarak bilinmemektedir. Ancak kadınlarda meme kanserine yakalanma ihtimalini artıran çok sayıda risk faktörü mevcuttur (Tablo 2.1). Bunlar arasında;

Demografik özellikler (Cinsiyet, yaş, etnisite)

Genetik/ailesel faktörler (Aile hikayesi, BRCA 1-2, p53, PTEN gen mutasyonları)

Reproduktif hikaye (Menarş yaşı, menapoz yaşı, ilk doğum yaşı, parite)

Çevresel faktörler (Hormon replasman tedavisi, alkolizm)

Memenin diğer hastalıkları (Atipik hiperplazi, karsinoma in situ)

Diğer faktörler (Vücut kitle indeksi, göğüs duvarına radyasyon hikayesi, artmış meme dansitesi, meme biyopsisi sayısı vb.) yer almaktadır.

Tablo 2.1: Meme kanseri risk faktörleri [24]

Risk Faktörü	Rölatif Risk
Benign meme hastalıkları	1,5
Postmenapozal hormon replasmanı (östrojen±progesteron)	1,5
Erken menarş (<12 yaş)	1,1-1,9
Geç menapoz (>55 yaş)	1,1-1,9
Alkol alımı (2-3 kadeh/gün)	1,1-1,9
Artmış kemik dansitesi	1,1-1,9
Sedanter yaşam	1,1-1,9
Atipisiz proliferatif meme hastalığı	2
İlk doğumun 30 yaşından sonra olması ve nulliparite	2-4
1.derece akrabada meme kanseri öyküsü	2-4
Postmenapozal obezite	2-4
Yüksek sosyoekonomik düzey	2-4
Endometriyum veya over kanseri hikayesi	2-4
Göğüs duvarına radyasyon öyküsü	2-4
Mammografide artmış meme dansitesi	2-4
İleri yaş	>4
Meme kanseri hikayesi (in situ veya invaziv)	>4
Atipili proliferatif meme hastalığı	>4
1.derece 2 farklı akrabada meme kanseri öyküsü	5
Atipik hiperplazi ve 1. derece akrabada meme kanseri öyküsü	10

2.1.3 Klinik Özellikler ve Tanı

Tarama programlarının uygulandığı gelişmiş ülkelerde meme kanseri vakaları genelde anormal mammografi sonucunda tanı almaktadır. Bunun dışında en sık görülen semptomlar memede veya aksillada ele gelen kitle, meme derisinde değişiklikler, memede ağrı ve meme başı akıntısıdır [25-30]. Metastatik hastalık ise yayıldığı organa özgü belirti ve bulgularla ortaya çıkabilir.

Meme kanserinde tanı; klinik, radyolojik ve patolojik incelemeler sonucu konulmaktadır [31]. Meme kanseri tanı ve taramasında mammografi, USG ve MRG gibi görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır [32-34]. Kesin tanı için histopatolojik değerlendirme gereklidir. Bu amaçla ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), tru-cut biyopsi, tel ile işaretli biyopsi, insizyonel ve eksizyonel biyopsi yapılmaktadır.

2.1.4 Evreleme

Tanı sonrası hastalığın yaygınlığını belirlemek, tedavi seçimine yol göstermek ve prognoz konusunda bilgi sahibi olmak için evreleme yapılmaktadır. Meme kanseri evrelemesinde Amerikan Birleşik Kanser Komitesi'nin (AJCC-American Joint Committee on Cancer) biçimlendirdiği Tümör-Nod-Metastaz (TNM) sistemi yaygın olarak kullanılmaktadır. T, primer tümörü; N, bölgesel lenf nodlarını; M, uzak metastazı temsil etmektedir. AJCC son olarak 2010 yılında meme kanserinde TNM sistemi ile ilgili güncelleme yayınlamıştır [35].

2.1.5 Tedavi

Meme kanseri tedavisinde kullanılan yöntemler 2 ana gruba ayrılabilir: Cerrahi ve radyoterapi gibi lokal tedaviler; kemoterapi, hormonal tedavi ve hedefe yönelik tedavi gibi sistemik tedaviler [36].

Meme kanseri tedavisinde onkolojik cerrahi, radyasyon onkolojisi, medikal onkoloji bölümleri multidisipliner olarak yer almaktadır.

Erken evre meme kanserlerinin tedavisinde (Evre 1, Evre 2A) cerrahi tedavi ve radyoterapiye ek olarak bazı durumlarda tümörün prediktif ve prognostik özelliklerine göre sistemik tedavi yaklaşımları yer almaktadır.

Lokal ileri evre kansere sahip (Evre 2B, Evre 3) hastaların çoğu cerrahi öncesinde tümör yanıtını artırmak ve memeyi meme koruyucu cerrahiye uygun hale getirmek amacıyla neoadjuvan sistemik kemoterapi almaktadırlar.

Metastatik (Evre 4) hastalar ise sistemik tedavi yaklaşımları (Kemoterapi, hormonal tedavi, hedefe yönelik tedaviler vb.) ve destek tedavisi ile takip edilmektedirler [37].

2.1.5.1 Cerrahi Tedavi

Erken evre meme kanserleri mastektomi veya meme koruyucu cerrahi yöntemleri ile tedavi edilir. Erken evre kanserlerde aksiller lenf nodu disseksiyonu ile birlikte yapılan meme koruyucu cerrahi ve sonrasında radyoterapinin, mastektomi+aksiller lenf nodu disseksiyonu ile benzer sağkalım oranlarına sahip olduğu birçok randomize çalışmada gösterilmiştir [38-41]. Lokal ileri evre meme kanserlerinde ise nüksü azaltmak ve meme koruyucu cerrahi şansını artırmak için neoadjuvan tedavi sonrasında cerrahi yöntemler uygulanmaktadır.

2.1.5.2 Radyasyon Tedavisi

Meme koruyucu cerrahi tedavi sonrasında lokal kontrolü sağlamak için radyoterapi önerilmektedir [42]. Tüm meme ışınlanması lokal nüks riskinde düşük riskli hastalarda %70, yüksek riskli hastalarda ise %50 oranında azalma sağlamaktadır [43]. Sonuç olarak sağkalım üzerine olumlu etki ettiği gösterilmiştir [44]. Bununla birlikte, mastektomi yapılan hastaların bir bölümüne de (pozitif cerrahi sınır, dörtten fazla aksiller lenf nodu tutulumu, T3-T4 tümör boyutu vb.) radyasyon tedavisi önerilmektedir [45].

2.1.5.3 Sistemik Tedavi

Sitotoksik kemoterapi, hormonoterapi, hedefe yönelik tedaviler veya bunların kombinasyonları sistemik tedavi seçenekleridir. Sistemik veya lokal tedavi kararı verilirken birçok prognostik ve prediktif faktör göz önüne alınmaktadır. Bunlar; hasta yaşı, komorbiditeleri, menapozal durumu, tümör histolojisi, aksiller lenf nodu tutulumu, hormon reseptör ve HER-2 reseptör durumu, multi-gen analizleri, metastatik hastalık varlığı gibi faktörlerdir [36] (Tablo 2.2).

Tablo 2.2: Meme kanserinde prognostik ve prediktif faktörler [46]

Risk Kategorileri	
Düşük Risk (Hepsi olmalı)	ER veya PR pozitif Grade 1 Tümör < 2 cm Yaş > 35 Peritümöral vasküler invazyon yok HER-2 negatif
Orta Risk (Bir Tanesi Yeterli)	Tümör > 2 cm Grade 2-3 Yaş < 35 HER-2 pozitif Peritümöral vasküler invazyon var 1-3 lenf nodu pozitif ve HER-2 negatif
Yüksek Risk	4 ve üzerinde lenf nodu pozitif 1-3 Lenf nodu pozitif ve HER-2 pozitif

2.1.5.3.1 Hormonal Tedavi

Tüm invaziv meme kanseri patoloji örneklerinde ER (östrojen reseptörü) ve PR (progesteron reseptörü) varlığı araştırılmalıdır [36]. Hormon reseptör durumu immünohistokimyasal çalışma (IHC) ile belirlenmektedir. Hücrelerin en az %1'inde ER saptanması durumunda ER pozitif tümör olarak sınıflandırılmaktadır [47, 48]. Hormon reseptörü pozitif olan tüm hastalarda hormonal tedavi önerilmektedir [45]. Bunun için bir seçici östrojen reseptör modülatörü (SERM) tamoksifen ve aromataz inhibitörleri (AI) olan letrozol ve anastrozol kullanılmaktadır.

2.1.5.3.2 Hedefe Yönelik Tedavi

Meme kanseri hastalarında HER-2 gen overekspresyonunu belirlemek prognozu tahmin etmede yardımcı ve tedavi seçeneklerini belirlemede önemlidir. HER-2 reseptör durumu in situ hibridizasyon (ISH) tekniği ile gen kopya sayısı belirlenerek veya immünohistokimyasal yöntem (IHC) ile hücre yüzeyindeki reseptör sayısı kantifiye edilerek belirlenebilmektedir [49]. mRNA veya çoklu gen analizleri ile HER-2 reseptör durumu belirlenmesi önerilmemektedir [36]. HER-2 pozitif hastalarda kemoterapi ile kombine trastuzumab (HER-2 monoklonal antikoru) verilmesinin 3 yıllık hastalıksız sağkalımda %10, toplam sağkalımda %3 oranında iyileşmeye neden olduğu gösterilmiştir [50-52]. 8 çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde kemoterapi ve trastuzumab alan hastalarda, sadece kemoterapi alan hastalara göre artmış sağkalım oranları saptanmıştır [53]

2.1.5.3.3 Kemoterapi

Sitotoksik kemoterapi meme kanseri tedavisinde önemli yer tutmaktadır. Kemoterapinin meme kanseri tedavisindeki faydaları birçok çalışmacı tarafından gösterilmiştir [54-66]. Adjuvan kemoterapinin erken evre meme kanserinde sağkalım avantajı sağladığı iyi bilinmektedir [19]. Yapılan bir çalışmada kadınlarda adjuvan kemoterapinin rekürrens riskinde %20, ölüm riskinde ise %11 azalma sağladığı gösterilmiştir [56]. Meme kanseri tedavisinde sık kullanılan kemoterapi rejimleri Tablo 2.3'de özetlenmiştir. Günümüzde meme kanseri tedavisinde antrasiklin (doksorubisin/epirubisin) ve taksan (dosetaksel/paklitaksel) bazlı rejimler standart tedavi haline gelmiştir [45, 67]. Taksanlar erken evre meme kanseri tedavisinde monoterapide en etkin olduğu gösterilmiş kemoterapötik ilaç grubudur. Bir meta-analizde taksan bazlı rejimleri alan hastalarda almayanlara göre toplam ve hastalıksız sağkalımın daha fazla olduğu gösterilmiştir [68]. Antrasiklin bazlı rejimlere taksan eklenmesinin yaş, lenf nodu tutulumu, tümör evresi ve derecesi gibi faktörlerden bağımsız olarak sağkalımı arttırdığı bilinmektedir. [69, 70]. Bunun yanında CMF (siklofosfamid-metotreksat-flourourasil) gibi rejimler de halen kullanılmaktadır [45].

özetlenmiştir.

Tablo 2.3: Meme kanserinde sık kullanılan adjuvan /neoadjuvan tedavi rejimleri

Antrasiklin Bazlı Tedavi Rejimleri
AC (adriamisin/siklofosfamid)
EC (epirubisin/siklofosfamid)
FEC/CEF (florourasil/epirubisin/siklofosfamid)
FAC/CAF (florourasil/adriamisin/siklofosfamid)

Taksan Bazlı Tedavi Rejimleri
Paklitaksel
Dosetaksel
TC (dosetaksel/siklofosfamid)

Taksan ve Antrasiklin İçeren Rejimler
-Sekansiyel
AC→T (adriamisin/siklofosfamid sonrasında paklitaksel veya dosetaksel)
CEF→T (florourasil/epirubisin/siklofosfamid sonrasında dosetaksel)
-Sekansiyel Olmayan
TAC (dosetaksel/adriamisin/siklofosfamid)

Diğer
CMF (siklofosfamid/metotrekstat/florourasil)

2.1.5.4 Tedavide Kemoterapi Dozunun Önemi

Doz intensitesi (DI) hastaların tedavi süresince aldığı toplam kemoterapi dozunun, toplam vücut alanına göre haftalık ortalama değerinin bir ifadesidir. Rölatif doz intensitesi (RDI) ise hastanın gerçekte aldığı dozun, standart tedavi dozuna bölünmesi ile hesaplanmaktadır. Rölatif doz intensitesinin %85 ve üzerinde olduğu durumlarda yeterli kemoterapi dozuna ulaşıldığı kabul edilmektedir.

Erken evre meme kanseri hastalarında kemoterapinin planlanan dozda verilmesinin avantajı net olarak bilinmektedir [4-8]. CMF alan hastalarda yapılan 20 yıllık prospektif bir çalışmada planlanan dozun %85 ve üzerini alan hastalarda hastaliksız ve toplam sağkalımın daha uzun olduğu gösterilmiştir [6]. RDI' de azalmanın ise toplam ve hastaliksız sağkalımda azalmaya neden olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur [5-7, 11, 71-73].

Adjuvan kemoterapi alan 3707 erken evre meme kanseri hastasının dahil edildiği bir çalışmada hastaların % 30'unun aldığı dozun, planlanan dozun %85'inin altında olduğu saptanmıştır [74]. 2007-2009 yılları arasında adjuvan kemoterapi alan 532 erken meme kanserinin incelendiği retrospektif bir çalışmada hastaların %16.2'sinin %85'in altında RDI aldığı gösterilmiştir [74].

2.2.Kemoterapi Yan Etkileri

Kemik iliği baskılanması, bulantı-kusma, ishal, halsizlik, mukozit, sistemik enfeksiyon, nöropati, hepatotoksisite ve nefrotoksisite kemoterapinin başlıca yan etkileridir [54, 59, 60, 75-77]. Uzun dönem yan etkiler arasında ise, kardiyak ve pulmoner sekel, sekonder maligniteler, geçici veya kalıcı over toksisitesi yer almaktadır [76, 77].

2.3. Kemoterapi İlişkili Nötropeni

Sitotoksik kemoterapi, kemik iliğinde myeloid seriyi baskılayarak beyaz küre sayısında (özellikle nötrofillerde) düşmeye neden olur. Kemoterapi ilişkili nötropeni kanser tedavisinde doz kısıtlanmasına ve tedaviye ara verilmesine neden olan en önemli yan etkilerden biridir.

2.3.1. Sınıflandırma

Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü' nün (NCI-National Cancer Institute) genel toksisite kriterlerine göre tedavi ilişkili nötropeni şu şekilde evrelendirilmektedir:

Evre 1: Absolu nötrofil sayısı ≥ 1500 - $< 2000/mm^3$

Evre 2: Absolu nötrofil sayısı ≥ 1000 - $< 1500/mm^3$

Evre 3: Absolu nötrofil sayısı ≥ 500 - $< 1000/mm^3$

Evre 4: Absolu nötrofil sayısı $< 500/mm^3$

Febril nötropeni (FN): Mutlak nötrofil sayısı $500/mm^3$ 'ün altında iken veya $1000/mm^3$ 'ün altında ve $500/mm^3$ 'ün altına düşmesi bekleniyor iken vücut sıcaklığının tek oral ölçümde $38.3^{\circ}C$ 'nin üstünde veya 1 saat boyunca $38.0^{\circ}C$ 'nin üstünde olmasıdır [78].

2.3.2. Önemi

Kemoterapi ilişkili nötropeni bir mortalite-morbidite nedeni olmakla beraber tedavide doz kısıtlanmasına ve/veya gecikmesine neden olan önemli bir faktördür [5-7, 9-12]. Bu durum özellikle kemoterapinin küratif olduğu veya sağkalımı uzattığı kanser türlerinde önem kazanmaktadır. Avrupa’da nötropenin kemoterapi üzerindeki etkisini araştıran bir (INC-EU, Impact of Neutropenia in Chemotherapy European) çalışma grubunun yaptığı bir araştırmada kemoterapi ilişkili nötropeni gelişimi; doz gecikmesi, düşük kemoterapi rölatif doz intensitesi ve doz azaltılması için bağımsız bir prediktör olarak saptanmıştır [76]. Başka bir çalışmada evre 3-4 kemoterapi ilişkili nötropenin kemoterapinin tamamlanamaması, doz azaltımı ve tedaviye ara verilmesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [79]. Birçok merkezde düşük düzeyli nötropenilerde bile kemoterapi kürünü 5-7 gün geciktirmek standart protokol haline gelmiştir [77]. Bunun yanında kemoterapi ilişkili febril nötropeni kanser tedavisinin ciddi bir yan etkisidir ve genellikle kemoterapinin ilk kürlerinde meydana gelmektedir [80-85]. Nötropenin süresi ve derinliği arttıkça febril nötropeni gelişme sıklığı artmaktadır [86, 87]. Febril nötropeni nedeniyle hastalarda hayatı tehdit edici enfeksiyonlar gelişebilmekte, birçok hasta hospitalize edilerek geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi almaktadır [18, 78, 88]. Ek olarak tedaviye bağlı nötrofil sayısındaki değişimle yaşam kalitesi (fiziksel fonksiyon, mental durum, zindelik) arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir [83].

Kemoterapi ilişkili myelotoksisite gelişen hastalarda tedaviden görülen faydanın daha fazla olduğuna gösteren çok sayıda çalışma yapılmıştır [89-91]. Tedavi ilişkili nötropeni gelişen FEC kemoterapisi alan bir grup hastada nötropeni geliştirmeyenlere göre anlamlı olarak daha yüksek sağkalım oranları görülmüştür [92]. Antrasiklin bazlı tedavi alan hastalarda yapılan bir diğer çalışmada da tedavi ilişkili nötropeni gelişenlerde 5 yıllık hastaliksız sağkalımın daha fazla olduğu görülmüştür [93]. Bu nedenle kemoterapi ilişkili nötropeni gelişmesi, planlanan kemoterapi dozuna ulaşıldığının bir göstergesi olarak kabul edilebilir. Aynı zamanda myelotoksiste, hastalar arasında ilaç metabolizmasındaki varyasyona işaret edebilir.

2.3.3. Sıklığı

Meme kanseri hastalarında kemoterapi ilişkili nötropeni sıklığı ile ilgili farklı çalışmalarda farklı sonuçlar bulunmuştur.

INC-EU çalışma grubunun yaptığı Avrupa Prospektif Gözlemsel Nötropeni Çalışması'nda katılımcıların %34 ünde evre 4 nötropeni görülmüş ve bunların 2/3 ü ilk kürde gelişmiştir [94]. Kemoterapi alan 734 meme kanseri hastasının incelendiği bir çalışmada evre 3-4 nötropeni sıklığı %11,0, febril nötropeni sıklığı %4,3, nötropeni nedeniyle hospitalizasyon sıklığı ise %2,0 saptanmıştır [95]. Meme, akciğer, kolon, over kanseri ve lenfoma hastası 2962 kişiyle yapılan prospektif bir çalışmada hastaların %10.7'sinde febril nötropeni gelişmiş ve bunun %58.9'u ilk kürde gerçekleşmiştir [83].

2.3.4. Risk Faktörleri

Kemoterapi ilişkili nötropeni gelişimi için risk faktörleri; kemoterapi rejimiyle ilişkili ve hasta ile ilişkili faktörler olarak ikiye ayrılabilir.

2.3.4.1. Hasta İlişkili Risk Faktörleri

NCCN kılavuzlarında, 65 yaş üstü olmak, düşük performans durumu, eşlik eden renal veya hepatik disfonksiyon, daha önce kemoterapi ve radyoterapi öyküsü, kemik iliği tutulumu gibi faktörlerin nötropeni gelişimi için yüksek risk oluşturduğu belirtilmiştir [36].

2.3.4.1.1. Yaş

Yaşlı hastalar, meme kanserinde adjuvan kemoterapilerin değerlendirildiği çalışmalarda daha az yer almaktadır. NCI tarafından sponsorluğu üstlenen çalışmalarda hastaların ancak %18'inin 65 yaş ve üstünde olduğu gösterilmiştir [96, 97]. Yaşlı meme kanseri hastalarında adjuvan antrasiklin-taksan kemoterapi rejimlerinin toksisite profilleri ile ilgili yapılmış az sayıda çalışma vardır [98]. Ciddi yan etkilerin 65 yaş üzerinde daha sık görüldüğünü gösteren birçok çalışma mevcuttur [19, 75, 99-102]. İleri yaşta fonksiyonel rezervdeki azalma ile birlikte yaşlı hastaların myelotoksisite açısından daha yüksek risk altında olduğunu öne sürülmüştür [103, 104].

İleri yaş ve myelotoksisite arasındaki ilişki Avrupa ve Amerikan kılavuzlarında iyi belirtilmiştir [105-107]. NCCN orta toksisitede kemoterapi (CHOP,AC,CAF,FEC vb.) alan 70 yaş üzeri hastalara profilaktik koloni stimüle edici faktör (CSF) verilmesini önermektedir.

Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu (EORTC-European Organisation for Research and Treatment of Cancer) kılavuzlarında ise myelotoksik kemoterapi alan tüm yaşlı hastalarda profilaktik CSF verilmesini önermektedir [105].

2.3.4.1.2. Komorbidite

Meme kanserli hastalarda tedavi ilişkili nötropeni gelişimi ile komorbidite arasındaki ilişki tartışmalıdır. Lenfoma gibi malignite türlerinde komorbiteye sahip olmanın tedavi ilişkili nötropeni riskini artırdığı gösterilmiştir [80].

Hepatik ve renal fonksiyon bozuklukları meme kanseri tedavi kılavuzlarında nötropeni için risk faktörü olarak belirtilmiştir. Ancak ilaç metabolizmasında ve atılımında doğrudan rol oynamayan sistemlerdeki (endokrin, kardiyovasküler, respiratuar vb.) hastalıkların etkisi net olarak bilinmemektedir. Adjuvan CMF, AC, AC-T kemoterapileri alan 70 yaşından büyük (ortalama yaş 74.3) 62 hastanın yer aldığı bir çalışmada yüksek Charlson Komorbidite İndeksi skoru olan hastalarda doz azaltımı, doz gecikmesi, evre 3-4 nötropeni gelişimi daha fazla bulunmuştur [79]. Yine adjuvan kemoterapi alan meme kanseri hastalarının incelendiği bir çalışmada komorbiditesi olan hastalarda doz azaltımı, doz gecikmesi ve % 85'in altında rölatif doz intensitesi daha sık görülmüştür [80].

2.3.4.1.2.1. Charlson Komorbidite İndeksi

Charlson Komorbidite İndeksi, komorbidite sayısı ve ciddiyetinin kısa (1 yıl) ve uzun dönem (10 yıl) mortalite üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla 1987 yılında geliştirilmiş bir skorlama sistemidir [108]. Meme kanserli kadınlarla yapılan çalışmalarda da mortaliteyi tahmin etmede faydalı olduğu gösterilmiştir [109, 110].

64.000 meme kanseri hastası üzerinde yapılan bir çalışmada, Charlson Komorbidite İndeksi skoru arttıkça tüm nedenlere bağlı ölüm sıklığının arttığı görülmüştür (İndeks skoru 1: HR 1.45;1.41-1.48), İndeks skoru 2: HR 2.12 ; 2.05-2.20), İndeks skoru ≥ 3 : HR 3.19 ; 3.06-3.32) [111].

Tablo 2.4:Charlson Komorbidite İndeksi [108]

Skorlama: Komorbidite Komponenti

1. Myokard İnfarktüsü (1 puan)
2. Konjestif Kalp Yetmezliği (1 puan)
3. Periferik Damar Hastalığı (1 puan)
4. Serebrovasküler Olay (1 puan)
5. Demans (1 puan)
6. Kronik Tıkayıcı Akciğer Hastalığı (1 puan)
7. Konnektif Doku Hastalığı (1 puan)
8. Peptik Ülser Hastalığı (1 puan)
9. Diabetes Mellitus (Komplike olmayan 1 puan, Uç-organ hasarı 2 puan)
10. Orta-İleri Kronik Böbrek Hastalığı (2 puan)
11. Hemipleji (2 puan)
12. Lösemi (2 puan)
13. Lenfoma (2 puan)
14. Solid Tümör (2 puan, Metastatik 6 puan)
15. Karaciğer Hastalığı (Hafif 1 puan, Orta-şiddetli 3 puan)
16. AIDS (6 puan)

Skorlama: Yaş

1. Yaş <40 : 0 puan
2. Yaş 41-50 : 1 puan
3. Yaş 51-60 : 2 puan
4. Yaş 61-70 : 3 puan
5. Yaş 71-80 : 4 puan

2.3.4.1.3. Bazal Tam Kan Sayımı Parametreleri

Birçok tedavi merkezinde kemoterapi küründen bir gün önce tam kan sayımı kontrolü yapılmaktadır. Tam kan sayımındaki bazı parametreler ile kemoterapi ilişkili nötropeni gelişimi arasındaki ilişkiyi inceleyen bazı çalışmalar mevcuttur. FEC (Florourasil, epirubisin, siklofosamid) kemoterapisi alan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada düşük bazal beyaz küre ve mutlak nötrofil sayılarının nötropenik olayları predikte ettiği gösterilmiştir [112]. Bazı otoriteler tarafından bazal lenfosit sayısının da önemli olduğu ileri sürülmektedir [112-114]. Siklus başına yapılan ortalama tam kan sayımı ölçüm adedi ile evre 4 nötropeni gelişimi saptanması arasında ilişki olduğu bilinmektedir. Meme, akciğer ve prostat kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada kemoterapi öncesi kan sayımlarında monosit yüzdesi %5'in altında olanlarda kemoterapi ilişkili nötropenin daha fazla geliştiği belirtilmiştir [115].

2.3.4.1.3.1. Nötrofil Lenfosit Oranı (NLO)

Periferik kan nötrofil/lenfosit oranı son dönemde çok miktarda incelenmiş bir sistemik inflamasyon belirteçidir. KAH [116], romatizmal kapak hastalığı [117], solid tümörlerde [118-122] ve organ nakli yapılmış hastalarda [123] yüksek nötrofil/lenfosit oranının kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Kemoterapi öncesi nötrofil/lenfosit oranının tedavi ilişkili nötropeni gelişimi ile ilişkisini inceleyen yayın bulunmamaktadır. Ancak yukarıda belirtildiği gibi bazal mutlak nötrofil ve lenfosit değerlerinin kemoterapi ilişkili nötropeni gelişim riskini tahmin etmede faydalı olduğu belirtilmiştir [124].

2.3.4.1.4. Genetik Faktörler

Kemoterapötiklerin metabolizma ve hücre dışına atılımında rol oynayan enzim mekanizmalarını kodlayan genlerdeki bazı mutasyonların yan etki gelişimini etkileyebildiği bilinmektedir. Faz 2 ilaç metabolizmasında yer alan glutatyon-s-transferaz enzim polimorfizminin antrasiklin bazlı kemoterapi alanlarda anemi ve nötropeniye bağlı doz gecikmesi ve doz azaltımı ile ilişkili olduğu saptanmıştır ($p=0,027$, $p=0,026$) [125]. FEC kemoterapisi alan 1012 hastanın incelendiği bir çalışmada hücre zarında ilaç taşınmasından sorumlu bir proteini kodlayan bir gen olan ABCC1/MRP1'deki bazı tek nükleotid

polimorfizmlerinin febril nötropeni ($p=0,0006$) ve uzamış evre 4 nötropeni gelişimi ($p=0.002$) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [126]. Çin’ de yapılan başka bir çalışmada ise Faz 1 ilaç metabolizmasında yer alan CYP3A5 enzimini kodlayan gendeki tek nükleotid polimorfizmlerinin evre 4 nötropeni gelişim riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [127]. Siklofosamid alan 403 hasta ile yapılan bir çalışmada ABCC4 genindeki bazı tek nükleotid polimorfizmlerinin evre 3-4 nötropeni gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [128].

2.3.4.1.5. Vücut Kitle İndeksi

Kemoterapi dozlarının vücut yüzey alanına göre planlanması düşük ağırlıklı kişilerin birim vücut ağırlığı başına daha yüksek miktarda kemoterapi almalarına neden olmaktadır. Bu durum kemoterapiye bağlı yan etkilerin zayıf kişilerde artmış sıklıkta görülmesine neden olabilir [94]. Yapılan bir analizde vücut kitle indeksi (VKİ) 23.6 kg/m^2 'nin altında olan hastalarda daha fazla tedavi ilişkili febril nötropeni (OR:4.4 ;1.65-12.01), VKİ 35 kg/m^2 'nin üstünde olanlarda ise daha az nötropenik olay saptanmıştır [129]. 2860 katılımcının dahil edildiği bir meta analizde düşük beden kitle indeksi ile kemoterapiye bağlı nötropenik olay gelişimi arasında ilişki saptanmıştır [130]. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) geliştirdiği vücut kitle indeksi sınıflaması şu şekildedir:

Tablo 2.5: Dünya Sağlık Örgütü vücut kitle indeksi sınıflaması

SINIFLAMA	VÜCUT KİTLE İNDEKSİ (kg/m^2)
Zayıf	<18,50
Normal	18,50-24,99
Fazla Kilolu	25,00-29,99
Obez	$\geq 30,00$

2.3.4.2. Tedavi İlişkili Risk Faktörleri

Kemoterapi ilişkili nötropeni gelişiminde en önemli risk faktörünün verilen kemoterapi rejimi olduğu bilinmektedir. EORTC kılavuzlarında güncel kemoterapi rejimleri febril nötropeni gelişimi için oluşturdukları riske göre düşük (<%10), orta (%10-20) ve yüksek (\geq %20) riskli olarak sınıflandırılmışlardır [105] (Tablo 2.6). Adjuvan kemoterapi alan meme kanseri hastalarının karşılaştırıldığı bir çalışmada antrasiklin tedavisi alan grupta, CMF alan gruba göre evre 3-4 nötropeni ve febril nötropeniye daha sık rastlanmıştır [131]. Bir meta analizde taksan bazlı rejimleri alan hastalarda nötropeni, febril nötropeni, stomatit, ishal gibi yan etkilerin görülme riskinin anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir [68].

2.3.5. Koloni Stimüle Edici Faktörler ve Önemi

Rekombinant insan granülosit stimüle edici faktör (G-CSF) ve rekombinant granülosit-monosit stimüle edici faktör (GM-CSF) nötropeniye önlemek ve komplikasyonlarını azaltmak için kullanılan ajanlardır [88, 132, 133]. Filgrastim ve pegfilgrastim Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA-U.S Food and Drug Administration) tarafından onaylı granülosit koloni stimüle edici faktörlerdir. Sargramostim ise bir granulosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör olup, akut myeloid lösemi hastalarında ve kök hücre nakli alıcılarında sınırlı endikasyonlarda kullanılmaktadır. G-CSF kullanımının non-hodgkin lenfoma, sarkom, meme ve akciğer kanseri hastalarında nötropenin insidans, süre ve şiddetini azalttığına dair çok sayıda çalışma mevcuttur [6, 7, 9-11, 78, 84-88, 134].

EORTC ve NCCN kılavuzları nötropeni riskinin %20 ve üzerinde olduğu kemoterapi rejimlerinde profilaktik CSF kullanımını önermektedir [36, 105]. Bunun yanında doz azaltımının prognozu kötü etkilediği bilinen kanser türlerinin tedavilerinde nötropeni riski düşük olsa bile CSF profilaksisi verilmelidir [105]. Orta riskli kemoterapi rejimlerinde ise hasta ile ilişkili risk faktörleri göz önüne alınmalıdır. Meme kanseri hastalarında CSF profilaksisinin evre 4 nötropeniye önlemede etkin olduğu bilinmektedir [105, 107, 133]. Vogel ve ark. dosetaksel kemoterapisi alan hastalar üzerinde yaptıkları randomize kontrollü çalışmada pegfilgrastim alanlarda almayanlara göre daha az febril nötropeni saptamıştır (%17 vs. %1). Profilaksi grubunda hospitalizasyon ve intravenöz antibiyotik kullanım sıklığı da anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p<0.001$) [135]. Birçok çalışmada profilaktik G-CSF

kullanımının tedavi sürecindeki doz azaltımını ve doz gecikmesini önlemede etkili olduğu gösterilmiştir [136-139].

EORTC kılavuzlarında filgrastim,pegfilgrastim ve lenograstimin febril nütropeni ve komplikasyonlarını önlemede benzer etkinliklerinin olduğu belirtilmiştir [105].

G-CSF kullanımının en bilinen yan etkisi hafif-orta şiddette kemik ağrısıdır [140, 141]. Bunun yanında bildirilmiş nadir ölümcül dalak rüptürü vakaları mevcuttur [142]. Ek olarak akut solunum sıkıntısı sendromu, alveolar hemoraji ve hemoptizi görülebilecek nadir yan etkilerdendir [140, 141, 143].

Tedavi ilişkili nütropeniye önlemek amacıyla profilaktik G-CSF kullanım algoritması Tablo 2.7 'de özetlenmiştir.

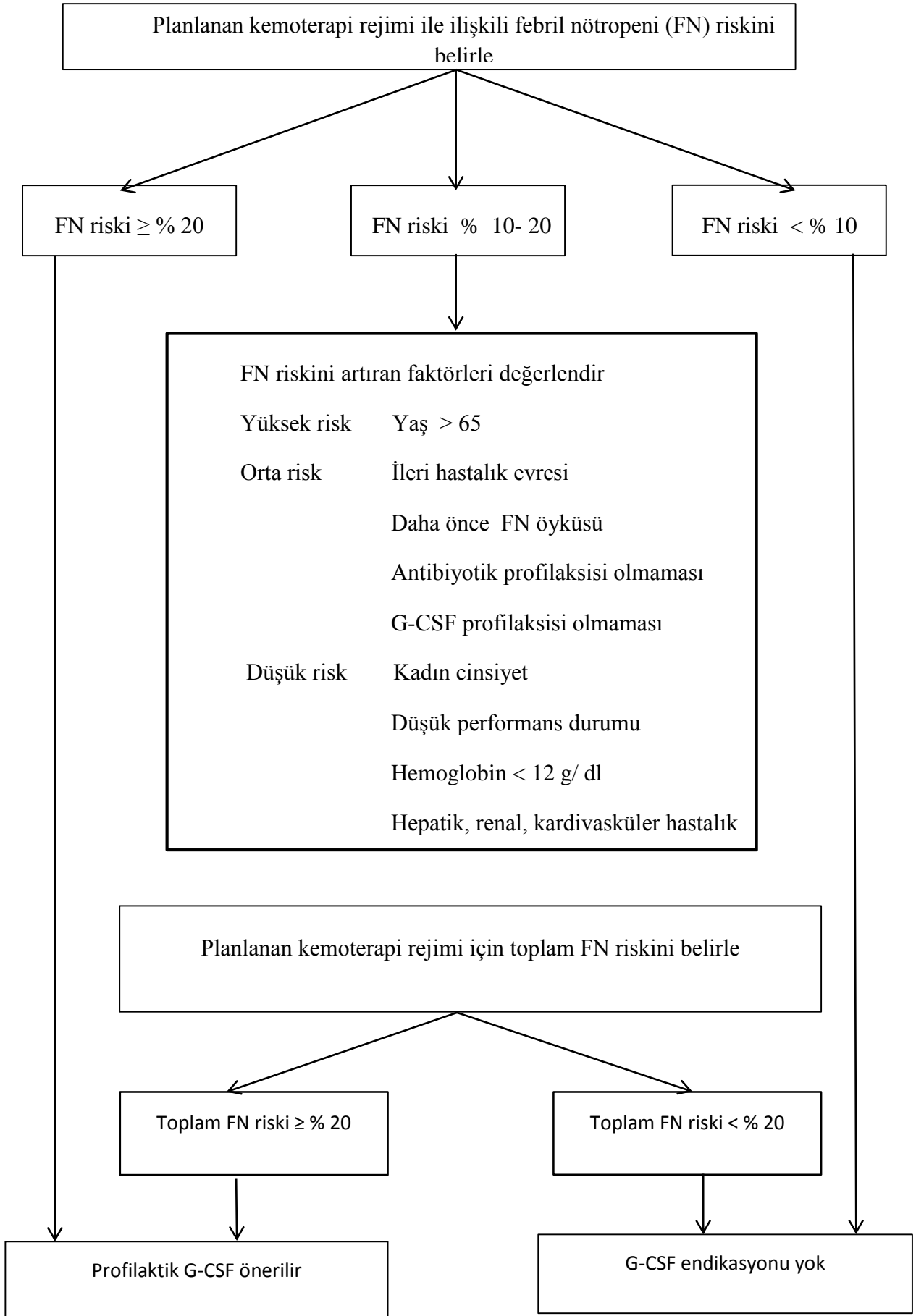
Tablo 2.6: Meme kanserinde kullanılan kemoterapi rejimlerinin febril nötropeni gelişim riskine göre sınıflandırılması [105]

Febril Nötropeni Risk Kategorisi	Kemoterapi Rejimi
≥% 20	AC+DOSETAKSEL PAKLİTAKSEL+AC DOKSORUBİSİN/DOSETAKSEL DOKSORUBİSİN/PAKLİTAKSEL TAC DD*/DDG** FEC DOKSORUBİSİN+PAKLİTAKSEL+SİKLOFOSFAMİD DDG DOKSORUBİSİN/SİKLOFOSFAMİD+PAKLİTAKSEL DDG EPİRUBİSİN/SİKLOFOSFAMİD
%10-20	AC DOKSORUBİSİN/VİNORELBİN DOSETAKSEL KAPESİTABİN/DOSETAKSEL SİKLOFOSFAMİD/MİTOKSANTRON EPİRUBİSİN/SİKLOFOSFAMİD CEF FEC 120
<% 10	FEC 90,100 CMF CMF ORAL DOKSORUBİSİN/SİKLOFOSFAMİD DOKSORUBİSİN+PAKLİTAKSEL+SİKLOFOSFAMİD DOKSORUBİSİN/SİKLOFOSFAMİD+PAKLİTAKSEL FAC 50 EPİRUBİSİN/SİKLOFOSFAMİD± LONİDAMİD

*DD:Yüksek yoğunluklu kemoterapi

**DDG: G-CSF profilaksisi ile yüksek yoğunluklu kemoterapi

Tablo 2.7: Tedavi ilişkili nötropeniye yaklaşım algoritması [105]



3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Katılımcı Seçimi ve Verilerin Toplanması

Çalışmaya 2006-2013 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Enstitüsü'nde sistemik kemoterapi alan kadın meme kanseri hastaları dahil edilmiştir. Hastaların bilgilerine hasta dosyalarından ve hastane elektronik kayıt sistemi Nexus'tan ulaşılmıştır.

Hastalara ait demografik veriler (yaş, kilo, vücut ağırlığı, beden kitle indeksi, komorbiditelerinin sayısı ve türü, menapozal durumu), hastalığa ait klinikopatolojik veriler (evre, hormon reseptör durumu, HER-2/neu pozitifliği, histolojik tür), tedavi ile ilişkili veriler (verilen kemoterapi türü, kür sayısı, radyoterapi alma durumu, trastuzumab alma durumu) ve bazal kan sayımı parametreleri (beyaz küre, nötrofil, lenfosit sayıları, nötrofil/lenfosit oranları) kaydedilmiştir. Katılımcıların tedavi sonrası nötropeniye girme durumları, nötropeni evresi, kaçınıcı kürde nötropeniye girdikleri elektronik kayıt sisteminden faydalanılarak belirlenmiştir. Kemoterapi ile birlikte profilaktik koloni stimüle edici faktör kullanımının ve doz değişiminin etkisini dışlamak için hastaların ilk kez nötropeniye girdikleri kemoterapi kürü dikkate alınmıştır.

Çalışmanın başlangıcında 1813 hastaya ait kayıtlar incelenmiştir. TAC (Dosetaksel/ Doksorubisin/ Siklofosfamid), TC (Dosetaksel/ Siklofosfamid), TEC (Dosetaksel/ Epirubisin/ Siklofosfamid) kemoterapilerini alan 505 hasta, koloni stimüle edici faktörlerle primer profilaksi aldıkları için çalışma dışında bırakılmıştır. Bunun dışında aşağıda belirtilen kemoterapi rejimleri dışındaki tedavileri (sisplatin, kapesitabin, karboplatin vb.) alan 54 hasta da çalışmaya dahil edilmemiştir. Eş zamanlı oligodendrogliom nedeniye temozolamid tedavisi alan 1 hasta çalışma dışında bırakılmıştır. Hastane elektronik kayıt sisteminde gerekli verilerine (kemoterapi öncesi ve sonrası tam kan sayımı parametreleri gibi) ulaşılamayan 584 hasta da çalışma dışında bırakılmıştır. Hastaların hiçbirinde eşlik eden hepatik veya renal disfonksiyon bulunmamaktadır. Hiçbir hastada bilinen kemik iliği tutulumu mevcut değildir. Çalışmada incelenen hastaların tümü aşağıda belirtilen standart dozlarda kemoterapi almıştır. Sonuç olarak sistemik kemoterapi alan 679 kadın meme kanseri hastasına ait veriler analiz edilmiştir.

Tablo 3.1: Çalışmaya dahil edilen hastalarda kullanılan kemoterapi rejimleri ve standart dozları

CMF: Siklofosfamid 600 mg/m ² , Metotreksat 40 mg/m ² , 5-Flourourasil 600 mg/m ²
AC: Doksorubisin 60 mg/m ² , Siklofosfamid 600 mg/m ²
EC: Epirubisin 90 mg/m ² , Siklofosfamid 600 mg/m ²
CAF: Siklofosfamid 500 mg/m ² , Doksorubisin 50 mg/m ² , 5-Flourourasil 500 mg/m ²
CEF: Siklofosfamid 500 mg/m ² , Epirubisin 90 mg/m ² , 5-Flourourasil 500 mg/m ²
Dosetaksel: 100 mg/m ² , 21 günde bir
Paklitaksel: 80 mg/m ² , 7 günde bir

3.2 İstatistiksel Yöntem

Çalışmanın ana amacı kemoterapi alan meme kanseri hastalarında tedavi ilişkili nötropeni gelişiminde etkili olan risk faktörlerini incelemektir. Kemoterapi ilişkili nötropeni üzerinde etkisi olan hasta ilişkili (yaş, komorbidite, beden kitle indeksi vb.) ve tedavi ilişkili (kemoterapi türü vb.) risk faktörleri incelenmiştir. Kategorik değişkenler için Ki-kare ve Fischer's Kesin Ki-kare testi kullanılmıştır. Normal dağılan sürekli değişkenler Student t-test kullanılarak, normal dağılmayan sürekli değişkenler Mann-Whitney-U ve Kruskal-Wallis testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Trend analizleri Jonckheere-Terpstra testi kullanılarak yapılmıştır. Klinik olarak anlamı olan (yaş, cinsiyet vs) ve tek değişkenli analizde anlamlı çıkan risk faktörlerinin birbirinden bağımsız olarak etkisini değerlendirmek için çok değişkenli (multivariable) analiz yapılmıştır. Her değişken için odds oranları ve eşlik eden %95 güven aralıkları hesaplanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı P değeri <0.05 olarak kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Tablo 4.1: Hastaların yaş, beden kitle indeksi ve menapoz durumlarına göre dağılımı (Ankara, 2014)

	N (679)	%
Yaş		
<40	132	19,4
40-49	255	37,6
50-59	194	28,6
60-65	51	7,5
65 üzeri	47	6,9
<i>Ortalama:48,4 (±10,7) Ortanca:48,00 En büyük:83 En küçük:20</i>		
Vücut kitle indeksi (kg/m²)		
Zayıf (<18,5)	7	1,0
Normal (18,5-24,9)	216	31,8
Fazla Kilolu (25-29,9)	237	34,9
Obez (>30)	219	32,3
<i>Ortalama:27,5 (±4,9) Ortanca 27,2 En büyük 51,1 En küçük:15,6</i>		
Menapoz durumu		
Premenapozal	359	52,9
Perimenapozal	49	7,2
Postmenapozal	271	39,9

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, vücut kitle indeksi (VKİ) ve menapoz durumlarına göre dağılımı tablo 4.1’de özetlenmiştir. Hastaların yaş ortalaması 48,4 (±10,7) olarak bulunmuştur. En genç hasta 20, en yaşlı hasta ise 83 yaşındadır. 65 yaş üzerindeki tüm hastaların %6,9’unu (n=47), 40 yaş altındakiler ise %19,4’ünü oluşturmaktadır. Ortalama beden kitle indeksi 27,5 (±4,9) olarak saptanmıştır. Hastaların % 1 i (n=7) beden kitle indeksine göre zayıf olarak değerlendirilirken, % 32,3 ‘ü (n=219) obezdir. Hastaların % 52,9’unun (n=359) premenapozal, % 7,2 ‘sinin (n=49) perimenapozal, %39,9’unun (n=271) ise postmenapozal dönemde olduğu görülmüştür (Tablo 4.1).

Tablo 4.2: Hastaların hastalık evresi, uygulanan cerrahi tedavi türü, hormon reseptör durumu, HER-2/Neu durumu ve aldıkları kemoterapi türlerine göre dağılımı (Ankara, 2014)

	N (679)	%
Hastalık Evresi		
Evre 1	79	11,6
Evre 2	360	53
Evre 3	180	26,6
Evre 4	60	8,8
Cerrahi Türü*		
Mastektomi	449	66,0
Meme koruyucu cerrahi	189	27,9
Hormon Reseptörü Durumu**		
Negatif	192	28,2
Pozitif	484	71,2
HER2/NEU Durumu***		
Negatif	414	60,9
Belirsiz	61	8,9
Pozitif	196	28,8
Kemoterapi Türü		
Adjuvan	557	82,0
Neoadjuvan	72	10,6
Palyatif	50	7,4

*39 hastaya cerrahi tedavi uygulanmamıştır

**3 hastanın hormon reseptör durumu bilinmemektedir

*** 7 hastanın Her-2/Neu durumu bilinmemektedir

Hastaların %11,6'sı (n=79) evre 1, %53'ü (n=360) evre 2, %26,6'sı (n=180) evre 3, %8,8'i (n=60) ise evre 4 meme kanseri hastasıdır. Meme koruyucu cerrahi uygulananlar, tüm hastaların %27,9'unu oluşturmaktadır. Hastaların büyük bir kısmının (%71,2) hormon reseptörü pozitif tümöre sahip olduğu saptanmıştır. 3 hastanın hormon reseptör durumu bilinmemektedir. Hastaların %28,8'inde (n=196) immünohistokimyasal yöntemle Her-2/Neu overekspresyonu saptanmıştır. Hastaların çoğunun (%82) adjuvan kemoterapi aldığı görülmüştür (Tablo 4.2).

Tablo 4.3: Hastaların aldıkları kemoterapi rejimi, radyoterapi alma durumu ve trastuzumab alma durumuna göre dağılımı (Ankara,2014)

	N (679)	%
Kemoterapi Rejimi		
CMF	92	13,5
Antrasiklin bazlı	345	50,8
Taksan bazlı	13	1,9
Antrasiklin+Taksan	229	33,7
Radyoterapi Alanlar	532	78,4
Trastuzumab Alanlar	206	36,3

Hastaların % 13,5’u (n=92) CMF, % 50,8’i (n=345) antrasiklin bazlı, %1,9’u (n=13) taksan bazlı, % 33,7’si (n=229) ise sekansiyel antrasiklin ve taksan içeren kemoterapi almıştır. Antrasiklin bazlı kemoterapi alanların büyük kısmını (%74,7) AC alanlar oluşturmaktadır. 85 hasta (%24,6) CAF, 1 hasta (%0,3) CEF, 1 hasta da (%0,3) EC kemoterapisi almıştır. Taksan bazlı kemoterapi alan hastaların %53,8’i (n=7) paklitaksel, %46,2’si dosetaksel (n=6) monoterapisi almıştır. Sekansiyel antrasiklin ve taksan içeren kemoterapi alan 229 hastanın 102’si (%44,5) AC+paklitaksel, 93’ü (%40,6) AC+dosetaksel, 23’ü (%10,1) CEF+dosetaksel, 9’u (%3,9) CAF+dosetaksel, 1’i (%0,4) CEF+paklitaksel, 1’i de (%0,4) EC+paklitaksel kemoterapileri almıştır. Hastaların büyük bir kısmı (%78,4) kemoterapiye ek olarak radyoterapi almıştır. Hastaların % 36,3 (n=206) ’ünün trastuzumab tedavisi aldığı görülmüştür (Tablo 4.3).

Tablo 4.4: Hastaların komorbidite durumları, komorbidite sayıları ve Charlson Komorbidite İndeksi (CKİ) skorlarına göre dağılımı (Ankara, 2014)

	N (679)	%
Komorbiditeler		
Hipertansiyon	144	21,2
Diabetes Mellitus	63	9,3
Hiperlipidemi	23	3,4
Hipotiroidi	66	9,7
KAH	8	1,2
KOAH	4	0,6
Astım	14	2,1
Komorbidite sayısı		
0	419	61,7
1	176	25,9
2	73	10,8
3	9	1,3
4	2	0,3
CKİ Skoru		
0	149	21,9
1	239	35,2
2	168	24,7
3	81	11,9
4	35	5,2
5	7	1,0

Hastaların büyük bir kısmının (% 61,7) komorbiditesi bulunmamaktadır. Hipertansiyonu olanların oranı % 21,2 (n=144) iken, diabet oranı %9,3 (n=63) olarak bulunmuştur. Hastaların % 9,7 si (n=66) hipotiroidi nedeniyle tiroid hormon replasmanı almaktadır. 8 hastada (%1,2) koroner arter hastalığı (KAH), 4 hastada (%0,6) kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH), 14 hastada (%2,1) astım, 23 hastada (n=%3,4) hiperlipidemi , 7 hastada (%1,0) kronik hepatit B enfeksiyonu, 3 hastada (%0,4) venöz tromboemboli öyküsü, 1 hastada (%0,1) kronik karaciğer hastalığı ve 1 hastada (%0,1) konjestif kalp yetmezliği tanısı mevcuttur. 3 hastanın (%0,4) papiller tiroid kanseri nedeniyle tiroidektomi öyküsü vardır. Tek komorbiditeye sahip olanların oranı % 25,9 (n=176) , 2 veya daha fazla komorbiditeye sahip olanların oranı % 12,4'tür (n=84). CKİ skorları hesaplandığında hastaların % 57,1'inin (n=388) 2 'nin altında, % 42,9'unun (n=291) 2 ve üstü skorlara sahip olduğu saptanmıştır (Tablo 4.4)

Tablo 4.5: Hastaların aldıkları kemoterapi rejimlerinin yaş ve hastalık evresi durumlarına göre dağılımı (Ankara, 2014)

	CMF n (%)	ANTRASİKLİN n (%)	TAKSAN n (%)	ANTRASİKLİN+ TAKSAN n (%)	p
Yaş					
<40	15(11,4)	65(49,2)	1(0,8)	51(38,6)	<0,001
40-49	24(9,4)	144(56,5)	6(2,4)	81(31,8)	
50-59	21(10,8)	100(51,5)	0(0,0)	73(37,6)	
60-65	4(7,8)	26(51,0)	3(5,9)	18(35,3)	
65 üzeri	28(59,6)	10(21,3)	3(6,4)	6(12,8)	
Yaş(ortalama)*	54,1±14,0	47,5±9,1	54,5±12,2	47,1±10,4	<0,001
Hastalık Evresi					
1	19(24,1)	59(74,7)	0(0,0)	1(1,3)	<0,001
2	51(14,2)	216(60,0)	2(0,6)	91(25,3)	
3	16(8,9)	44(24,4)	3(1,7)	117(65,0)	
4	6(10,0)	26(43,3)	8(13,3)	20(33,3)	

*Kruskal Wallis testi kullanılmıştır.

Tablo 4.5 'de hastaların yaş ve hastalık evrelerine ile aldıkları kemoterapi rejimlerinin ilişkisi özetlenmiştir. 40 yaş altındaki hastaların %49,2'si (n=65) antrasiklin bazlı kemoterapi, %38,6'sı (n=51) sekansiyel antrasiklin ve taksan, %11,4'ü (n=15) ise CMF kemoterapisi almıştır. 65 yaş üstündeki hastaların ise büyük bir kısmı (% 59,6) CMF, %21,3'ü (n=10) antrasiklin bazlı kemoterapi almıştır. Yaş grupları ile kemoterapi rejimleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,001). CMF alanların yaş ortalaması 54,1±14, antrasiklin bazlı kemoterapi alanların yaş ortalaması 47,5±9,1'dir. Grupların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p<0,001).

Hastalık evresi ile kemoterapi rejimlerinin ilişkisine bakıldığında, evre 1 hastalığa sahip olanların %24,1'inin (n=19) CMF, %74,7'sinin (n=59) ise antrasiklin bazlı kemoterapi aldığı saptanmıştır. Evre 4 hastalığa sahip olanların ise %43,3'ü (n=26) antrasiklin bazlı kemoterapi alırken, %33,3 ü (n=20) sekansiyel antrasikin ve taksan, %10'u (n=6) CMF almıştır. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001) (Tablo 4.5).

Tablo 4.6: Hastaların aldıkları kemoterapi rejimleri ile toplam komorbidite sayıları ve CKİ skorlarının ilişkisi (Ankara,2014)

	CMF n (%)	ANTRASİKLİN n (%)	TAKSAN n (%)	ANTRASİKLİN+ TAKSAN n (%)	p
Komorbidite Sayısı					
0	43(10,3)	218(52,0)	10(2,4)	148(35,3)	0,081
1	33(18,8)	85(48,3)	2(1,1)	56(31,8)	
2 ve üzeri	16(19,0)	42(50,0)	1(1,2)	25(29,8)	
Komorbidite Sayısı (ortalama)*	2,0±1,4	1,3±1,0	1,9±1,2	1,3±1,0	0,013
CKİ Skoru					
0	17(11,4)	72(48,3)	1(0,7)	59(39,6)	<0,001
1	21(8,8)	138(57,7)	6(2,5)	74(31,0)	
2	22(13,1)	83(49,4)	0(0,0)	63(37,5)	
3 ve üzeri	32(26,0)	52(42,3)	6(4,9)	33(26,8)	

*Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır.

Komorbiditesi olmayan hastaların %10,3'ü (n=43) CMF kemoterapisi alırken, %52'sinin (n=218) antrasiklin bazlı kemoterapi, %35,3'ünün (n=148) ise sekansiyel antrasiklin ve taksan kemoterapisi aldığı izlenmiştir. 2 ve üzerinde komorbiditesi olan hastaların ise %19'u (n=16) CMF , %29,8'i (n=25) sekansiyel antrasiklin ve taksan kemoterapilerini almıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir (p=0,081) (Tablo 4.6).

CKİ skorlarına bakıldığında, 0 ve 1 skorlarına sahip hastaların sırasıyla %11,4 (n=17) ve %8,8 (n=21) oranında CMF kemoterapisi aldığı görülmüştür. Bu oran komorbidite indeksi skoru 3 ve üzerinde olan hastalarda %26 (n=32), 5 olan hastalarda ise %57,1 (n=4) olarak bulunmuştur. Hastaların CKİ skorları ile aldıkları kemoterapi rejimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır (<0,001) (Tablo 4.6).

CMF ve sadece taksan kemoterapisi alan hastaların ortalama komorbidite sayılarının (2,0±1,4 ve 1,9±1,2), antrasiklin bazlı ile sekansiyel antrasiklin ve taksan içeren kemoterapi

alan hastalara göre (1,3±1,0) daha yüksek olduğu görülmüştür. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0,013).

Tablo 4.7: Hastaların toplam komorbidite sayılarının ve CKİ skorlarının yaşla ilişkisi (Ankara ,2014)

	n(%)	Yaş (ortalama)	p *	p(trend)**
Komorbidite Sayısı				
0	419(61,7)	45,1±9,6	p<0,001	p<0,001
1	176(25,9)	52,0±10,4		
2	73(10,8)	56,9±8,5		
3	9(1,3)	59,3±5,6		
4	2(0,3)	61,5±17,6		
CKİ Skoru				
0	149(21,9)	34,9±4,6	p<0,001	p<0,001
1	239(35,2)	45,1±3,0		
2	168(24,7)	53,8±3,9		
3	81(11,9)	60,7±5,1		
4	35(5,2)	69,4±6,5		
5	7(1,0)	71,4±2,0		

*Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır.

**Jonckheere-Terpstra testi kullanılmıştır

Tablo 4.7’de hastaların toplam komorbidite sayıları ve CKİ skorlarının yaşla ilişkisi özetlenmiştir. Hiç komorbiditesi olmayan 419 hastanın yaş ortalaması 45,1±9,6 iken, 2 komorbiditesi olan 73 hastanın yaş ortalaması 56,9±8,5, 4 komorbiditesi olanların ise 61,5±17,6 olarak bulunmuştur. Grupların yaş ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001). Yapılan analizde toplam komorbidite sayısı ve CKİ skorları ile yaş ortalamaları arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı trend ilişkisi olduğu görülmüştür (p<0,001).

Hastaların CKİ skorlarına bakıldığında, 0 puan alan 149 hastanın yaş ortalamasının 34,9±4,6, 5 puan alan 7 hastanın yaş ortalamasının ise 71,4±2,0 olduğu görülmüştür. Hastaların komorbidite indeksi skorları ile yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (p<0,001) (Tablo 4.7).

Tablo 4.8: Hastaların yaş, vücut kitle indeksi ve menapoz durumlarına göre kemoterapi ilişkili nötropeniye girme durumlarının dağılımı (Ankara,2014)

	Kemoterapi İlişkili Nötropeni		OR(%95 GA)	p
	Yok n (%)	Var n (%)		
Yaş				
<40	32(24,2)	100(75,8)	1	0,014
40-49	82(32,2)	173(67,8)	0,67(0,41-1,08)	
50-59	66(34,0)	128(66,0)	0,62(0,37-1,02)	
60-65	15(29,4)	36(70,6)	0,76(0,37-1,58)	
65 üzeri	5(10,6)	42(89,4)	2,68(0,98-7,37)	
Vücut kitle indeksi (kg/m²)				
Zayıf (<18,5)	1(14,3)	6(85,7)	1,44(0,17-12,35)	0,001
Normal (18,5-24,9)	42(19,4)	174(80,6)	1	
Fazla Kilolu (25-29,9)	79(33,3)	158(66,7)	0,48(0,31-0,74)	
Obez (>30)	78(35,6)	141(64,4)	0,43(0,28-0,67)	
Menapoz durumu				
Perimenapozal	16(32,7)	33(67,3)	0,86(0,45-1,63)	0,860
Postmenapozal	78(28,8)	193(71,2)	1,03(0,73-1,46)	
Premenapozal	106(29,5)	253(70,5)	1	
Toplam	200(29,5)	479(70,5)		

Tablo 4.8’de hastaların yaş, VKİ ve menapozal durumları ile kemoterapi ilişkili nötropeni gelişimi arasındaki ilişki özetlenmiştir. Çalışmaya katılan tüm hastaların %70,5’unda (n=479) kemoterapi ilişkili nötropeni geliştiği görülmüştür. 50-59 yaş arasındaki hastaların %66’sında (n=128) kemoterapi ilişkili nötropeni gelişirken, en yüksek oran %89,4 (n=42) ile 65 yaş üstü hastalarda bulunmuştur. Yaş gruplarına göre kemoterapi ilişkili nötropeni gelişimi oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,014).

Vücut kitle indeksi 18,5 kg/m²’nin altında olan hastalarda %85,7 (n=6), 30 kg/m²’nin üstünde olanlarda ise %64,4 (n=141) oranında kemoterapi ilişkili nötropeni gelişmiştir. Fazla kilolu ve obez hastalarda, normal kilolu hastalara oranla anlamlı olarak daha az nötropeni izlenmiştir. Vücut kitle indeksi grupları arasında kemoterapi ilişkili nötropeni gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0,001).

Premenapozal hastalarda %70,5 (n=253), postmenapozal hastalarda %71,2 (n=193), perimenapozal hastalarda ise %67,3 (n=33) oranında kemoterapi ilişkili nötropeni gelişmiştir.

Menapoz durumu ile tedavi ilişkili nötropeni gelişimi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,860$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.9: Hastaların kemoterapi ilişkili nötropeni gelişim durumları ile yaş ve vücut kitle indeksi ortalamalarının ilişkisi (Ankara,2014)

	Kemoterapi İlişkili Nötropeni		p
	Yok	Var	
Yaş (ortalama)*	48,2±9,0	48,5±11,3	0,930
VKİ (ortalama)*	28,7±4,7	26,9±5,0	<0,001

***Mann-Whitney testi kullanılmıştır.**

Tablo 4.9’da kemoterapi ilişkili nötropeni gelişen 479 hasta ile, gelişmeyen 200 hastanın yaş ve vücut kitle indeksi (VKİ) ortalamaları karşılaştırılmıştır. Nötropeni gelişen grubun yaş ortalaması ile (48,5±11,3), nötropeni gelişmeyen hastaların yaş ortalaması (48,2±9,0) benzer bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p=0,930$). Nötropeni gelişen hastaların VKİ ortalaması (26,9±5,0) ile, nötropeni gelişmeyen hastaların VKİ ortalaması (28,7±4,7) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$).

Tablo 4.10: Hastaların tedavi ilişkili nötropeni evreleri ile yaş ve vücut kitle indeksi ortalamalarının ilişkisi (Ankara,2014)

	Tedavi İlişkili Nötropeni Evresi		p
	Evre 1-2	Evre 3-4	
Yaş(ortalama)*	47,8±11,2	49,6±11,4	0,064
VKİ(ortalama)*	27,5±5,1	25,9±4,6	<0,001

***Mann-Whitney testi kullanılmıştır.**

Evre 1-2 nötropeni gelişen hastaların yaş ortalaması (47,8±11,2), evre 3-4 nötropeni gelişen hastaların yaş ortalamasından (49,6±11,4) küçük bulunmuştur. Hastaların nötropeni evreleri ile yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p=0,064$) (Tablo 4.10).

Evre 1-2 nötropeni gelişen hastaların VKİ ortalaması (27,5±5,1), evre 3-4 nötropeni gelişenlerin VKİ ortalamasından (25,9±4,6) anlamlı olarak büyük bulunmuştur (p<0,001) (Tablo 4.10).

Tablo 4.11: Kemoterapi ilişkili nötropeni gelişen hastalarda yaş grupları, beden kitle indeksi grupları ve menapoz durumlarına göre nötropeni evrelerinin dağılımı (Ankara,2014)

	Kemoterapi İlişkili Nötropeni		OR(%95 GA)	p
	Evresi			
	Evre 1-2 n (%)	Evre 3-4 n (%)		
Yaş				
<40	69(69,0)	31(31,0)	1	0,624
40-49	112(64,7)	61(35,3)	1,21(0,71-2,05)	
50-59	78(60,9)	50(39,1)	1,42(0,82-2,48)	
60-65	24(66,7)	12(33,3)	1,11(0,49-2,50)	
65 üzeri	24(57,1)	18(42,9)	1,66(0,79-3,51)	
Vücut kitle indeksi (kg/m²)				
Zayıf (<18,5)	4(66,7)	2(33,3)	0,57(0,10-3,21)	0,002
Normal (18,5-24,9)	93(53,4)	81(46,6)	1	
Fazla Kilolu (25-29,9)	106(67,1)	52(32,9)	0,56(0,36-0,88)	
Obez (>30)	104(73,8)	37(26,2)	0,40(0,25-0,66)	
Menapoz durumu				
Perimenapozal	20(60,6)	13(39,4)	1,51(0,71-3,19)	0,017
Postmenapozal	110(57,0)	83(43,0)	1,75(1,18-2,60)	
Premenapozal	177(70,0)	76(30,0)	1	
Toplam	307(64,1)	172(35,9)		

Tablo 4.11’de hastaların yaş, VKİ ve menapozal durumları ile kemoterapi ilişkili nötropeni evreleri arasındaki ilişki özetlenmiştir. Kemoterapi ilişkili nötropeni gelişen 479 hastanın %29,2’sinde (n=140) evre 1, %34,9’unda (n=167) evre 2, %26,1’inde (n=125) evre 3, %9,8’inde (n=47) ise evre 4 nötropeni görülmüştür. 40 yaş altındaki hastalarda evre 3-4 nötropeni gelişim sıklığı %31 (n=31) iken, 65 yaş üstündekilerde bu oranın %42,9 (n=18)

olduğu grlmştr. Yaş grupları ile kemoterapi ilişkili ntroteni evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p=0,624$).

Kemoterapi ilişkili ntroteni gelişen zayıf hastaların %66,7'sinde ($n=4$) evre 1-2 ntroteni izlenirken, hiçbirinde evre 4 ntroteni gelişmemiştir. Obez hastalarda %26,2 ($n=37$) oranında evre 3-4 ntroteni geliştiği grlmştr. Fazla kilolu hastalarda ve obez hastalarda, normal kilolu hastalara gre anlamlı olarak daha az ileri evre ntroteni izlenmiştir. Tm VKİ grupları ile kemoterapi ilişkili ntroteni evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,002$).

Premenapozal hastaların %30'unda ($n=76$), postmenapozal hastaların %43'nde ($n=83$), perimenapozal hastaların ise %39,4 'nde ($n=13$) evre 3-4 ntroteni gelişmiştir. Postmenapozal hastalardaki evre 3-4 ntroteni oranı, premenapozal hastalardakinden anlamlı olarak yksektir ($OR=1,75$ 1,18-2,60). Menapoz durumu ile kemoterapi ilişkili ntroteni evreleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,017$).

Tablo 4.12: Hastaların hastalık evresi, aldıkları kemoterapi türü ve bazı tümör özelliklerine göre kemoterapi ilişkili nötropeni gelişim durumlarının dağılımı (Ankara,2014)

	Kemoterapi İlişkili Nötropeni		OR (%95 GA)	p
	Yok	Var		
	n (%)	n (%)		
Hastalık Evresi				
Evre 1	25(31,6)	54(68,4)	1	0,448
Evre 2	112(31,1)	248(68,9)	1,02(0,60-1,73)	
Evre 3	50(27,8)	130(72,2)	1,20(0,67-2,14)	
Evre 4	13(21,7)	47(78,3)	1,67(0,77-3,63)	
Hormon Reseptörü Durumu				
Negatif	61(31,8)	131(68,2)	1	0,352
Pozitif	136(28,2)	347(71,8)	1,18(0,82-1,70)	
HER2/NEU Durumu				
Negatif	125(30,2)	289(69,8)	1	0,441
Belirsiz	21(34,4)	40(65,6)	0,82(0,46-1,45)	
Pozitif	52(26,5)	144(73,5)	1,19(0,81-1,75)	
Kemoterapi Türü				
Adjuvan	165(29,6)	392(70,4)	1	0,626
Palyatif	12(24,0)	38(76,0)	1,33(0,67-2,61)	
Neoadjuvan	23(31,9)	49(68,1)	0,89(0,52-1,52)	
Toplam	200(29,5)	479(70,5)		

Evre 1 hastalığı olan hastalarda %68,4 (n=54), evre 2 hastalığı olanlarda %68,9 (n=248), evre 3 hastalığı olanlarda %72,2 (n=130), evre 4 hastalığı olanlarda ise %78,3 (n=47) oranında kemoterapi ilişkili nötropeni gelişmiştir. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,448).

Hormon reseptörü negatif olan hastaların %68,2'sinde (n=131), reseptör pozitif olanların ise %71,8'inde (n=347) kemoterapi ilişkili nötropeni gelişmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,352).

Her-2/NEU overekspresyonu olmayan hastaların %69,8'inde (n=289) kemoterapi ilişkili nötropeni gelişirken, overekspresyon olanlarda bu oran daha yüksek (%73,5)

bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,441) (Tablo 4.12).

Palyatif kemoterapi alan hastalarda, adjuvan veya neoadjuvan kemoterapi alan hastalardan daha yüksek oranda tedavi ilişkili nötrojeni görülmüş, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,626) (Tablo 4.12).

Tablo 4.13: Kemoterapi ilişkili nötrojeni gelişen katılımcıların hastalık evresi, aldıkları kemoterapi türü ve bazı tümör özelliklerine göre nötrojeni evrelerinin dağılımı (Ankara,2014)

	Kemoterapi İlişkili Nötrojeni		OR(%95 GA)	p
	Evresi			
	Evre 1-2	Evre 3-4		
	n (%)	n (%)		
Hastalık Evresi				
Evre 1	39(72,2)	15(27,8)	1	0,315
Evre 2	152(61,3)	96(38,7)	1,64(0,85-3,13)	
Evre 3	88(67,7)	42(32,3)	1,24(0,61-2,49)	
Evre 4	28(59,6)	19(40,4)	1,76(0,76-4,05)	
Hormon Reseptörü Durumu				
Negatif	89(67,9)	42(32,1)	1	0,272
Pozitif	217(62,5)	130(37,5)	1,26(0,82-1,94)	
HER2/NEU Durumu				
Negatif	185(64,0)	104(36,0)	1	0,073
Belirsiz	20(50,0)	20(50,0)	1,77(0,91-3,45)	
Pozitif	100(69,4)	44(30,6)	0,78(0,51-1,20)	
Kemoterapi Türü				
Adjuvan	251(64,0)	141(36,0)	1	0,804
Palyatif	23(60,5)	15(39,5)	1,16(0,58-2,29)	
Neoadjuvan	33(67,3)	16(32,5)	0,86(0,45-1,62)	
Toplam	307(64,1)	172(35,9)		

Tablo 4.13’de hastaların hastalık evreleri, hormon reseptörü durumları, Her2/NEU durumları ile kemoterapi ilişkili nötrojeni evreleri arasındaki ilişki özetlenmiştir. Evre 1 meme kanseri hastalarının %27,8’inde (n=15) evre 3-4 nötrojeni gelişimi izlenirken, evre 4

hastalarda bu oran %40,4 (n=19) olarak bulunmuştur. Hastalık evreleri arasında kemoterapi ilişkili nötropeni evresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,315).

Hormon reseptörü pozitif olan hastaların %37,5'inde (n=130) evre 3-4 nötropeni gelişmiştir. Hormon reseptörü negatif olanlarda ise %32,1 (n=42) oranında evre 3-4 kemoterapi ilişkili nötropeni gelişimi izlenmiştir. Hormon reseptörü pozitif ve negatif olanlar arasında, kemoterapi ilişkili nötropeni evreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (p=0,272).

Her2/NEU overekspresyonu olan hastaların %30,6'sında (n=44), overekspresyon olmayan hastaların ise %35,9'unda (n=104) evre 3-4 kemoterapi ilişkili nötropeni geliştiği görülmüştür. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,804).

Adjuvan kemoterapi alan hastalarda %36 (n=141), neoadjuvan kemoterapi alanlarda %32,5 (n=16), palyatif kemoterapi alan metastatik hastalarda ise %39,5 (n=15) oranında kemoterapi ilişkili nötropeni gelişimi izlenmiştir. Gruplar arasında kemoterapi ilişkili nötropeni evreleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,804).

Tablo 4.14: Hastaların radyoterapi alma durumları, trastuzumab alma durumları ve aldıkları kemoterapi rejimlerine göre kemoterapi ilişkili nötropeni gelişim durumlarının dağılımı (Ankara,2014)

	Tedavi İlişkili Nötropeni		OR (%95 GA)	p
	Yok n (%)	Var n (%)		
Kemoterapi Rejimi				
CMF	20(21,7)	72(78,3)	1,77(1,03-3,06)	0,104
Antrasiklin bazlı	114(33,0)	231(67,0)	1	
Taksan bazlı	5(38,5)	8(61,5)	0,79(0,25-2,46)	
Antrasiklin+Taksan	61(26,6)	168(73,4)	1,35(0,94-1,96)	
Radyoterapi Almayan	49(33,3)	98(66,7)	1	0,244
Radyoterapi Alan	151(28,4)	381(71,6)	0,75(0,50-1,11)	
Trastuzumab Almayan	148(31,3)	325(68,7)	1	0,112
Trastuzumab Alan	52(25,2)	154(74,8)	1,34(0,93-1,95)	
Toplam	200(29,5)	479(70,5)		

CMF kemoterapisi alan hastalarda %78,3 (n=72) , antrasiklin bazlı kemoterapi alanlarda %67 (n=231), taksan bazlı kemoterapi alanlarda %61,5 (n=8), sekansiyel antrasiklin ve taksan kemoterapisi alanlarda ise %73,4 (n=168) oranında kemoterapi ilişkili nötropeni gelişmiştir. Lojistik regresyon analizinde CMF verilen hastalarda, AC verilen hastalara göre anlamlı olarak nötropeni risk artışı saptanmıştır (OR=1,77 1,03-3,06). Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,104).

Radyoterapi alan ve almayan hastalarda kemoterapi ilişkili nötropeni gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,244).

Trastuzumab tedavisi alan hastalarla almayanlar arasında kemoterapi ilişkili nötropeni gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,112) (Tablo 4.14).

Tablo 4.15: Kemoterapi ilişkili nötropeni gelişen katılımcıların radyoterapi, trastuzumab alma durumları ve aldıkları kemoterapi rejimlerine göre nötropeni evrelerinin dağılımı (Ankara,2014)

	Kemoterapi İlişkili Nötropeni		OR (%95 GA)	p
	Evresi			
	Evre 1-2	Evre 3-4		
	n (%)	n (%)		
Kemoterapi Rejimi				
CMF	42(58,3)	30(41,7)	1,09(0,64-1,88)	0,112
Antrasiklin	140(60,6)	91(39,4)	1	
Taksan	6(75,0)	2(25,0)	0,51(0,10-2,59)	
Antrasiklin+Taksan	119(70,8)	49(29,2)	0,63(0,41-0,96)	
Radyoterapi Almayan	241(62,6)	144(37,4)	1	0,168
Radyoterapi Alan	66(70,2)	28(29,8)	0,71(0,43-1,15)	
Trastuzumab Almayan	204(62,8)	121(37,2)	1	0,381
Trastuzumab Alan	103(66,9)	51(33,1)	0,83(0,55-1,25)	
Toplam	307(64,1)	172(35,9)		

CMF alan hastalarda %41,7 (n=30), antrasiklin bazlı kemoterapi alanlarda %39,4 (n=91), taksan bazlı kemoterapi alanlarda %25,0 (n=2) ve sekansiyel antrasiklin-taksan alan

hastalarda ise %29,2 (n=49) oranında evre 3-4 nötropeni gelişmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,112).

Radyoterapi alma ve trastuzumab alma durumu ile kemoterapi ilişkili nötropeni evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır (p=0,168 ve p=0,381) (Tablo 4.15).

Tablo 4.16: Hastaların komorbiditelerine göre kemoterapi ilişkili nötropeni gelişim durumlarının dağılımı (Ankara,2014)

	Kemoterapi İlişkili Nötropeni		Toplam n	OR (%95 GA)	p
	Yok n (%)	Var n (%)			
Hipertansiyon	46(31,9)	98(69,1)	144	1,12 (0,82-1,53)	0,460
Diabetes Mellitus	27(42,8)	36(57,2)	63	1,79 (1,12-2,87)	0,014
Hiperlipidemi	5(21,7)	18(78,3)	23	0,66 (0,25-1,76)	0,409
Hipotiroidi	21(31,8)	45(68,2)	66	1,11 (0,68-1,82)	0,658
Koroner Arter Hastalığı	0(0,0)	8(100,0)	8	-	0,066
Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı	1(25,0)	3(75,0)	4	0,79 (0,84-7,62)	0,845
Astım	4(28,5)	10(71,5)	14	0,95 (0,30-3,01)	0,942

Hipertansiyonu olan hastalarda %69,1 (n=98) oranında kemoterapi ilişkili nötropeni gelişmiştir. Hipertansiyonu olan hastalarla olmayanlar arasında kemoterapi ilişkili nötropeni gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (OR=1,12; 0,82-1,53, p=0,460).

Diabeti olan hastaların %57,2 'sinde (n=36) tedavi ilişkili nötropeni gelişmiştir. Diabetik hastalarla, diabetik olmayanlar arasında kemoterapi ilişkili nötropeni gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (OR=1,79 ; 1,12-2,87, p=0,014).

Koroner arter hastalığı olan 8 hastanın tümünde kemoterapi ilişkili nötropeni gelişmiştir.

Kronik obstruktif akciğer hastalığı olan hastalarda %75 (OR=0,79; 0,84-7,62), astım hastalarında ise %71,5 (OR=0,95; 0,30-3,01) oranında kemoterapi ilişkili nötropeni gelişmiştir (Tablo 4.16).

Tablo 4.17: Kemoterapi ilişkili nötropeni gelişen katılımcıların komorbiditelerine göre nötropeni evrelerinin dağılımı (Ankara,2014)

	Kemoterapi İlişkili Nötropeni Evresi		OR (%95 GA)	p
	Evre 1-2	Evre 3-4		
Hipertansiyon	n (%) 56(57,1)	n (%) 42(42,9)	0,74(0,52-1,06)	0,108
Diabetes Mellitus	19(52,7)	17(47,3)	0,62(0,33-1,17)	0,141
Hiperlipidemi	10(55,5)	8(44,5)	0,70(0,28-1,74)	0,442
Hipotiroidi	23(51,1)	22(48,9)	0,58(0,33-1,01)	0,057
Koroner Arter Hastalığı	4(50,0)	4(50,0)	0,56(0,14-2,21)	0,402
Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı	3(100,0)	0(0,0)	-	0,193
Astım	7(70,0)	3(30,0)	1,30(0,34-4,99)	0,694

Tablo 4.17’de çalışmaya dahil edilen hastaların komorbiditeleri ile kemoterapi ilişkili nötropeni evreleri arasındaki ilişki özetlenmiştir. Kemoterapi ilişkili nötropeni gelişen hipertansiyon hastalarının %57,1’inde (n=56) evre 1-2 nötropeni, %42,9’ unda (n=42) evre 3-4 nötropeni geliştiği gözlenmiştir. Nötropeni gelişen diabetik hastaların ise %52,7’sinde (n=19) evre 1-2, %47,3’sinde (n=17) evre 3-4 nötropeni izlenmiştir. Komorbiditelerin hiçbiri için kemoterapi ilişkili nötropeni evreleri dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.17).

Tablo 4.18: Hastalara en sık verilen kemoterapi rejimlerine göre kemoterapi ilişkili nötropeni gelişimi durumlarının dağılımı (Ankara,2014)

	Kemoterapi İlişkili Nötropeni		OR (%95 GA)	p
	Yok	Var		
	n (%)	n (%)		
CMF	20(21,7)	72(78,3)	2,09(1,20-3,65)	0,007
AC	95(36,8)	163(63,2)	1	
CAF	19(22,4)	66(77,6)	2,02(1,14-3,57)	
AC+Paklitaksel	24(23,5)	78(76,5)	1,89(1,12-3,19)	
AC+Doksetaksel	22(23,7)	71(76,3)	1,88(1,09-3,23)	
CEF+Doksetaksel	9(39,1)	14(60,9)	0,90(0,37-2,17)	

Tablo 4.18’de çalışmaya dahil edilen hastaların en sık aldıkları kemoterapi rejimlerinin tedavi ilişkili nötropeni gelişimi açısından karşılaştırılması özetlenmiştir. CEF+doksetaksel alan hastalarda %60,9 (n=14), AC alan hastalarda %63,2 (n=163), CMF alan hastalarda ise %78,3 (n=72) oranında nötropeni gelişmiştir. Yapılan lojistik regresyon analizinde ,CMF verilen hastalarda AC verilen hastalara göre anlamlı olarak yüksek oranda nötropeni riski saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır (p=0,007).

Tablo 4.19: Kemoterapi ilişkili nötropeni gelişen katılımcıların aldıkları kemoterapi rejimine göre nötropeni evrelerinin dağılımı (Ankara,2014)

	Kemoterapi İlişkili Nötropeni Evresi		OR (%95 GA)	p
	Evre 1-2	Evre 3-4		
	n (%)	n (%)		
CMF	42(58,3)	30(41,7)	1,02(0,58-1,79)	0,220
AC	96(58,9)	67(41,1)	1	
CAF	44(66,7)	22(33,3)	0,71(0,39-1,30)	
AC+Paklitaksel	56(71,8)	22(28,2)	0,56(0,31-1,00)	
AC+Doksetaksel	51(71,8)	20(28,2)	0,56(0,30-1,02)	
CEF+Doksetaksel	9(64,3)	5(35,7)	0,79(0,25-2,48)	

CMF alan hastalarda %41,7 (n=30), AC alan hastalarda %41,1 (n=67), AC+paklitaksel ve AC+doksetaksel alan hastalarda %28,2 (n=22, n=20) oranında evre 3-4 kemoterapi ilişkili nötropeni geliştiği görülmüştür. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,220) (Tablo 4.19).

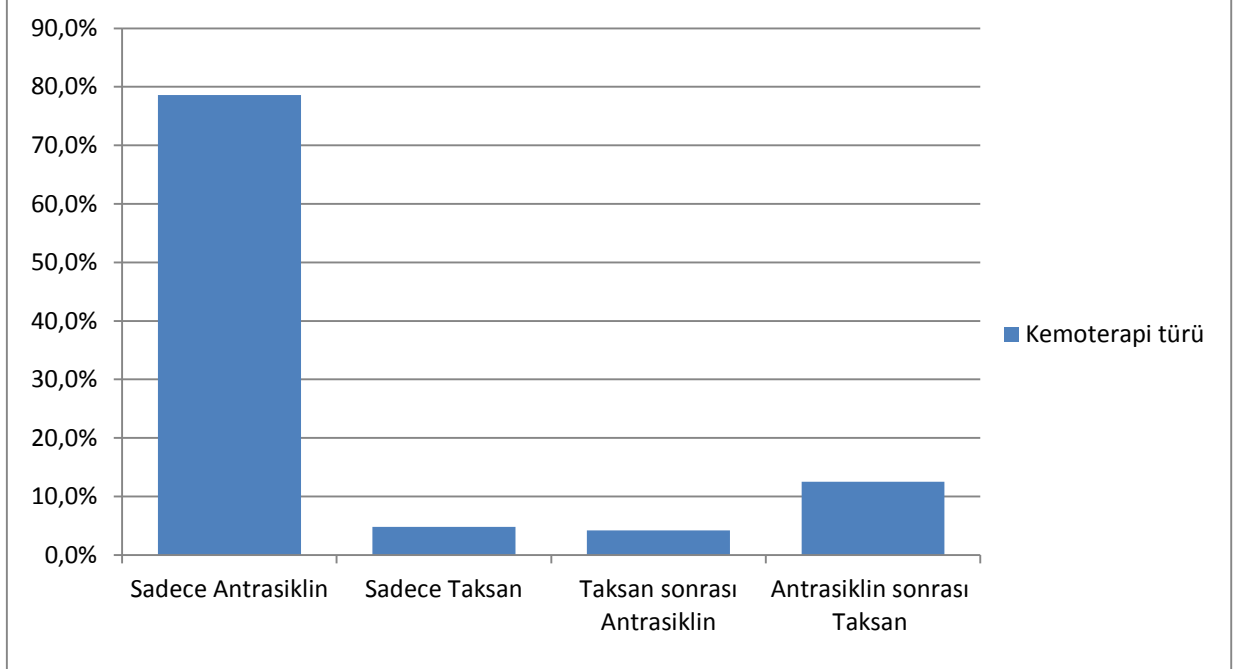
Tablo 4.20: Kemoterapi ilişkili nötropeni gelişen katılımcıların aldıkları kemoterapi rejimlerine göre nötropeni evrelerinin dağılımı (Ankara,2014)

	Tedavi İlişkili Nötropeni Gelişen Kür		p
	İlk Kür n (%)	Sonraki Kürler n (%)	
CMF*	31(43,1)	41(56,9)	0,046
Antrasiklin	80(34,6)	151(65,4)	
Taksan	2(25,0)	6(75,0)	
Antrasiklin+Taksan	43(25,6)	125(74,4)	
Toplam	156(32,6)	323(67,4)	

*Yapılan post-hoc analizde istatistiksel farkı yaratan grubun CMF alan hastalar olduğu görülmüştür.

Kemoterapi ilişkili nötropeni gelişen 479 hastanın 156'sında (%32,6) nötropeni ilk kemoterapi kürü sonrasında görülmüştür. CMF alan hastaların %43,1'inde (n=31), sekansiyel antrasiklin ve taksan kemoterapisi alan hastaların ise %25,6'sında (n=36) ilk kür sonrasında tedavi ilişkili nötropeni izlenmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür (p=0,046) (Tablo 4.20).

Şekil 4.1: Kemoterapi ilişkili nötropeni gelişen ve sekansiyel antrasiklin-taksan kemoterapilerini alan katılımcılarda nötropenin kemoterapi kürlerine göre dağılımı (Ankara,2014)



Sekansiyel antrasiklin ve taksan kemoterapisi alan 229 hastanın 168'inde (%73,3) kemoterapi ilişkili nötropeni gelişmiştir. 168 hastanın %78,6'sında (n=132) sadece antrasiklin verilen dönemde, %4,2'sinde (n=7) ise taksan tedavisi tamamlandıktan sonra antrasiklin verilen dönemde nötropeni gelişmiştir. Hastaların %4,8'inde (n=8) sadece taksan kemoterapisi aldıkları dönemde, %12,5'inde (n=21) antrasiklin tedavisi sonrasında taksan alırken nötropeni gelişmiştir.

Tablo 4.21: Çalışmaya dahil edilen hastalarda kemoterapi ilişkili nötropeni gelişimi ile bazal tam kan sayımındaki bazı parametrelerin ortalamalarının ilişkisi (Ankara ,2014)

	Kemoterapi İlişkili Nötropeni		p
	Yok	Var	
Bazal Beyaz Küre (ortalama)*	8300±2100	7200±1900	<0,001
Bazal Nötrofil (ortalama)*	5400±1700	4500±1600	<0,001
Bazal Lenfosit (ortalama)*	2200±600	2000±700	<0,001
Nötrofil/lenfosit oranı(ortalama)*	2,6±1,3	2,4±1,2	0,071

*Mann-Whitney testi kullanılmıştır.

Kemoterapi ilişkili nötropeni gelişen hastaların bazal beyaz küre ortalaması ($7200\pm1900/\text{mm}^3$) , nötropeni gelişmeyen hastaların bazal beyaz küre ortalamasından ($8300\pm2100/\text{mm}^3$) düşük bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$).

Kemoterapi ilişkili nötropeni gelişen ve gelişmeyen hastaların bazal nötrofil ve bazal lenfosit sayıları ortalamaları arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$).

Kemoterapi ilişkili nötropeni gelişen hastaların bazal tam kan sayımında nötrofil/lenfosit oranı $2,4\pm1,2$, nötropeni gelişmeyen hastalarda ise $2,6\pm1,3$ olarak bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p=0,071$) (Tablo 4.21).

Tablo 4.22:Çalışmaya dahil edilen hastaların bazal tam kan sayımı nötrofil/lenfosit oranları ile kemoterapi ilişkili nötropeni gelişimi arasındaki ilişki (Ankara,2014)

	Tedavi İlişkili Nötropeni			OR	p
	Yok n (%)	Var n (%)	Toplam n		
Nötrofil/Lenfosit Oranı					
<3	143(28,7)	356(71,3)	499	0,96 (0,86-1,06)	0,448
≥3	57(31,7)	123(68,3)	180	1,11 (0,85-1,45)	
Toplam	200(29,5)	479(70,5)	679		

Hastaların kemoterapi öncesi nötrofil/lenfosit oranları 3' ün altında ve üstünde olan hastaların tedavi ilişkili nötropeni gelişimi açısından benzer risk taşıdığı görülmüştür. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir (p=0,448) (Tablo 4.22).

Tablo 4.23 Kemoterapi ilişkili nötropeni gelişen katılımcılarda bazal tam kan sayımındaki beyaz küre ortalamaları ve nötropeni gelişen kür öncesindeki beyaz küre ortalamalarının nötropeni evresi ile ilişkisi (Ankara,2014)

	Kemoterapi İlişkili Nötropeni Evresi		p
	Evre 1-2	Evre 3-4	
Bazal Beyaz Küre(ortalama)*	7300±1900	7000±1850	0,042
Nötropeni Gelişen Kür Öncesi Beyaz Küre (ortalama)*	6050±1900	5900±2000	0,413

*Mann-Whitney testi kullanılmıştır.

Tablo 4.23'te kemoterapi ilişkili nötropeni gelişen hastaların nötropeni evrelerine göre bazal beyaz küre ortalamaları ve nötropeni gelişen kür öncesindeki beyaz küre ortalamaları karşılaştırılmıştır. Evre 1-2 nötropeni gelişen hastaların bazal beyaz küre ortalaması 7300±1900, evre 3-4 nötropeni gelişenlerin bazal beyaz küre ortalaması ile 7000±1850 olarak bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur (p=0,042).

Evre 1-2 nötropeni gelişen hastaların nötropeni gelişen kür öncesindeki beyaz küre sayısının ortalaması (6050±1900) ile evre 3-4 nötropeni gelişenlerin ortalamasının

(5900±2000) benzer olduğu görülmüştür. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,413) (Tablo 4.23).

Tablo 4.24: Hastaların bazal beyaz küre sayılarına göre kemoterapi ilişkili nötropeni gelişme durumları (Ankara,2014)

Beyaz Küre Sayısı	Kemoterapi İlişkili Nötropeni		OR	p
	Yok n(%)	Var n(%)		
0-4000	1(6,7)	14(93,3)	13,65(1,71-108,78)	<0,001
4001-6000	23(17,7)	107(82,3)	4,53(2,42-8,49)	
6001-8000	74(25,0)	222(75,0)	2,92(1,76-4,86)	
8001-10000	62(39,5)	95(60,5)	1,49(0,87-2,56)	
>10000	40(49,4)	41(50,6)		1

Çalışmaya dahil edilen hastalar bazal tam kan sayımındaki beyaz küre sayılarına göre gruplandırılarak, kemoterapi ilişkili nötropeni gelişim oranları belirlenmiştir. Yaptığımız regresyon analizinde; beyaz küre sayısı 10000/mm³'ün üzerinde olanlar referans alındığında beyaz küre sayısı 0-4000/ mm³ olan hastalarda nötropeni gelişimi için istatistiksel olarak anlamlı risk artışı saptanmıştır (OR=13,65 1,71-108,78) (Tablo 4.24).

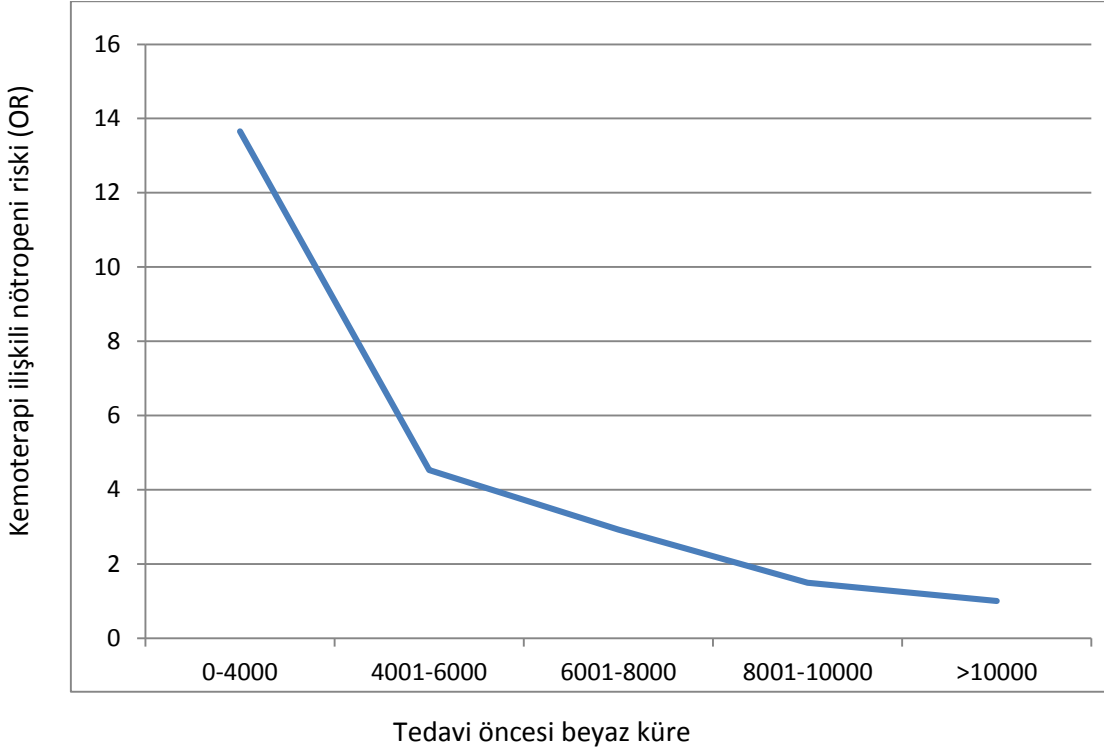
Tablo 4.25: Kemoterapi ilişkili nötropeni gelişen çalışma hastalarında bazal beyaz küre sayıları ile tedavi ilişkili nötropeni evresi ilişkisi (Ankara,2014)

Beyaz Küre Sayısı	Kemoterapi İlişkili Nötropeni Evresi		OR (%95 GA)	p
	1-2 n(%)	3-4 n(%)		
0-4000	8(57,1)	6(42,9)	2,32(0,64-8,33)	0,422
4001-6000	68(63,6)	39(36,4)	1,77(0,78-4,01)	
6001-8000	136(61,3)	86(38,7)	1,96(0,91-4,20)	
8001-10000	64(67,4)	31(32,6)	1,50(0,65-3,45)	
>10000	31(75,6)	10(24,4)		1

Hastalar tedavi öncesi beyaz küre sayılarına göre gruplandırıldığında, beyaz küre sayısı 0-4000/mm³ olan hastalarda diğer gruplara göre daha yüksek oranda (% 42,9) evre 3-4 nötropeni gelişmiştir. Ancak yapılan regresyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı risk

artışı saptanmamıştır (OR=2,32 0,64-8,33). Tüm gruplar arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,422) (Tablo 4.25).

Şekil 4.2: Bazal beyaz küre sayısı ile kemoterapi ilişkili nütropeni gelişimi riski arasındaki ilişki



Şekil 4.2’de hastaların tedavi öncesi beyaz küre sayıları ile nütropeni gelişimi riski ilişkisi özetlenmiştir. Beyaz küre sayısı azaldıkça kemoterapi ilişkili nütropeni gelişim riski artmaktadır ancak aradaki ilişkinin doğrusal olmadığı görülmüştür.

Tablo 4.26: Hastaların toplam komorbidite sayıları ve CKİ skorlarına göre kemoterapi ilişkili nötropeni gelişim durumlarının dağılımı (Ankara,2014)

	Kemoterapi İlişkili Nötropeni		OR (%95 GA)	p
	Yok	Var		
	n (%)	n (%)		
Komorbidite sayısı				
0	118(28,2)	301(71,8)	1	0,384
1	59(33,5)	117(66,5)	0,77(0,53-1,13)	
2 ve üzeri	23(27,4)	61(72,6)	1,04(0,61-1,75)	
CKİ Skoru				
0	35(23,5)	114(76,5)	1	0,318
1	77(32,2)	162(67,8)	0,64(0,40-1,02)	
2	51(30,4)	117(69,6)	0,70(0,42-1,16)	
3 ve üzeri	37(30,1)	86(69,9)	0,71(0,41-1,22)	
Toplam	200(29,5)	479(70,5)		

Tablo 4.26’da çalışmaya dahil edilen hastaların toplam komorbidite sayıları ve CKİ skorları ile tedavi ilişkili nötropeni gelişim oranları arasındaki ilişki özetlenmiştir. Hiç komorbiditesi olmayan hastalarda %71,8 (n=301), 2 veya üzerinde komorbiditesi olanlarda ise %72,6 (n=61) oranında kemoterapi ilişkili nötropeni gelişmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,384).

CKİ skoru 0 olan hastalarda kemoterapi ilişkili nötropeni gelişimi oranı %76,5 (n=114), skoru 3 ve üzerinde olanlarda ise %69,9’dur (n=86). Komorbidite indeksi skoru grupları ile nötropeni gelişimi arasında istatistiksel ilişki yoktur (p=0,318).

Tablo 4.27: Kemoterapi ilişkili nötropeni gelişen katılımcıların toplam komorbidite sayıları ve CKİ skorlarına göre nötropeni evrelerinin dağılımı (Ankara,2014)

	Kemoterapi İlişkili Nötropeni Evresi		OR (%95 GA)	p
	Evre 1-2	Evre 3-4		
	n (%)	n (%)		
Komorbidite sayısı				
0	204(67,8)	97(32,2)	1	0,092
1	68(58,1)	49(41,9)	1,51(0,97-2,35)	
2 ve üzeri	35(57,4)	26(42,6)	1,56(0,89-2,74)	
CKİ Skoru				
0	81(71,1)	33(28,9)	1	0,245
1	100(61,7)	62(38,3)	1,52(0,91-2,54)	
2	76(65,0)	41(35,0)	1,32(0,76-2,30)	
3 ve üzeri	50(58,1)	36(41,9)	1,76(0,98-3,18)	
Toplam	307(64,1)	172(35,9)		

Kemoterapi ilişkili nötropeni gelişen katılımcılar arasında yapılan değerlendirmede, komorbiditesi olmayan hastaların % 32,2'sinde (n=97) evre 3-4 nötropeni gelişirken, 2 ve üzerinde komorbiditesi olan hastaların %42,6'sında (n=26) evre 3-4 nötropeni geliştiği görülmüştür. Gruplar arasında yapılan değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir (p=0,092) (Tablo 4.27).

Kemoterapi ilişkili nötropeni gelişen hastaların CKİ skorları ile tedavi ilişkili nötropeni evreleri arasındaki ilişki incelendiğinde; skoru 0 olan hastalarda %71,1 (n=81) oranında evre 1-2 nötropeni, %28,9 (n=33) oranında ise evre 3-4 nötropeni izlenmiştir. 3 ve üzerinde skora sahip olan hastaların ise %58,1'inde (n=50) evre 1-2, %41,9'unda (n=36) ise evre 3-4 nötropeni gelişmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,245) (Tablo 4.27).

Tablo 4.28: Kemoterapi ilişkili nötropeni gelişme riskini etkileyen bazı değişkenlerin çok değişkenli (multivaryant) regresyon analizi ile değerlendirilmesi (Ankara, 2014)

	OR (%95 GA)	p
Komorbidite Sayısı		
Komorbidite yok	1	Referans
1 komorbidite	0,83(0,54-1,27)	0,408
2 ve üstü komorbidite	2,17(1,01-4,68)	0,047
Hastalık Evresi		
Evre 1	1	Referans
Evre 2	1,09(0,61-1,95)	0,751
Evre 3	1,15(0,58-2,26)	0,677
Evre 4	1,86(0,78-4,43)	0,158
Yaş		
60 altı	1	Referans
60 ve üstü	2,17(1,19-3,97)	0,011
Vücut Kitle İndeksi		
Normal	1	Referans
Zayıf	0,95(0,10-8,29)	0,964
Fazla Kilolu	0,43(0,27-0,69)	<0,001
Obez	0,41(0,25-0,65)	<0,001
Kemoterapi Rejimi		
Antrasiklin Bazlı	1	Referans
CMF	0,72(0,40-1,32)	0,298
Taksan Bazlı	0,44(0,11-1,80)	0,258
Anrasiklin+Taksan	0,96(0,49-1,86)	0,915
Bazal Beyaz Küre Sayısı		
BK >10000	1	Referans
BK= 8001-10000	1,59 (0,89-2,82)	0,113
BK= 6001-8000	3,17(1,85-5,41)	<0,001
BK= 4001-6000	4,23(2,19-8,16)	<0,001
BK ≤ 4000	16,05(1,96-130,82)	0,010

Yapılan çok değişkenli regresyon analizinde 60 yaş üstünde olmanın kemoterapi ilişkili nötropeni riskini artırdığı gösterilmiştir (p=0,011). Beyaz küre sayısı düşükçe nötropeni riski anlamlı olarak artmaktadır. 2 veya daha fazla komorbiditeye sahip olmak da yaklaşık 2 kat risk artışına neden olmaktadır (p=0,047). Fazla kilolu veya obez olma durumu ise nötropeni riskinde anlamlı oranda düşüşe neden olmaktadır (p<0,001) (Tablo 4.28).

Tablo 4.29: Evre 3-4 nötropeni gelişme riskini etkileyen bazı değişkenlerin çok değişkenli regresyon analizi ile değerlendirilmesi (Ankara, 2014)

	OR (%95 GA)	p
Komorbidite Sayısı		
Komorbidite yok	1	Referans
1 komorbidite	1,44(0,92-2,26)	0,106
2 ve üstü komorbidite	2,44(1,23-4,85)	0,011
Hastalık Evresi		
Evre 1	1	Referans
Evre 2	2,01(1,05-3,86)	0,034
Evre 3	2,01(0,95-4,22)	0,065
Evre 4	3,31(1,40-7,85)	0,006
Yaş		
60 altı	1	Referans
60 ve üstü	1,22(0,70-2,12)	0,471
Vücut Kitle İndeksi		
Normal	1	Referans
Zayıf	0,68(0,12-3,69)	0,655
Fazla kilolu	0,38(0,24-0,60)	<0,001
Obez	0,26(0,16-0,43)	<0,001
Kemoterapi Rejimi		
Antrasiklin Bazlı	1	Referans
CMF	0,84(0,48-1,47)	0,560
Taksan Bazlı	0,42(0,07-2,31)	0,324
Antrasiklin+taksan	0,61(0,33-1,14)	0,123
Bazal Beyaz Küre Sayısı		
BK >10000	1	Referans
BK= 8001-10000	2,06(0,92-4,61)	0,076
BK= 6001-8000	3,39(1,62-7,09)	0,001
BK= 4001-6000	3,11(1,40-6,86)	0,005
BK ≤ 4000	5,42(1,50-19,56)	0,010

2 veya daha fazla komorbiditeye sahip olmak evre 3-4 nötropeni riskini yaklaşık 2,5 kat artırmaktadır (p=0,011). Evre 4 hastalığa sahip olmanın da ileri evre nötropeni riskini artırdığı gösterilmiştir (p=0,006). Fazla kilolu veya obez olma durumu evre 3-4 nötropeni riskini belirgin olarak azaltmaktadır (p<0,001). Bazal beyaz kürenin 8000/mm³'ün altında olduğu durumlarda evre 3-4 nötropeni riskinin arttığı görülmüştür (Tablo 4.29).

5.TARTIŞMA

Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Hastanesi'nde 2006-2013 yılları arasında sistemik kemoterapi alan kadın meme kanseri hastalarında, kemoterapi ilişkili nötropeni gelişimini etkileyen risk faktörleri incelenmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 679 hastanın 479'unda (%70,5) kemoterapi sırasında nötropeni gelişmiştir. Bunun çoğunluğunu evre 1-2 (%64,1) nötropeni gelişen hastalar oluşturmaktadır. 125 hastada evre 3 (%26,1), 47 hastada (%9,8) ise evre 4 nötropeni izlenmiştir. Benzer kemoterapi rejimlerinin kullanıldığı çalışmalarda farklı myelotoksisite oranları rapor edilmiştir [19]. Bir çalışmada meme kanseri hastalarında evre 4 tedavi ilişkili nötropeni insidansı %34 olarak bildirilmiştir, ancak bu çalışmada nötropeni gelişen hastaların çoğunu TAC (Doksetel-Adriamisin-Siklofosfamid) kemoterapisi alan hastalar oluşturmaktadır [94]. Bizim yaptığımız çalışmada koloni stimüle edici faktör profilaksisi almaları nedeniyle TAC alan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. 734 meme kanseri hastasının incelendiği başka bir çalışmada ise evre 3-4 nötropeni %11.0 oranında görülmüştür [95]. Avrupa Prospektif Gözlemsel Nötropeni Çalışması'nda evre 4 tedavi ilişkili nötropenilerin 2/3 ünün ilk kürde geliştiği gösterilmiştir [94]. 2962 hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada tedavi ilişkili febril nötropenin hastaların %58,9'unda ilk kürde geliştiği görülmüştür [144]. Çalışmamızda nötropeniye giren tüm hastaların %32,6'sında (n=156) ilk kürde nötropeni gelişmiştir. Evre 3-4 nötropeni gelişen hastaların ise %28,5'inde (n=49) ilk kürde nötropeni izlenmiştir. CMF alan hastalarda; diğer hastalara göre ilk kemoterapi küründe daha fazla oranda nötropeni görülmüştür (%43,1- %30,7).

Meme kanseri hastalarında tedavi ilişkili febril nötropeni insidansı için farklı çalışmalarda farklı sonuçlar bulunmuştur. İki ayrı çalışmada sistemik kemoterapi alan meme kanseri hastalarında %11,2 ve %15,2 oranında febril nötropeni gelişimi bildirilmiştir [144, 145]. 35.060 hasta üzerinde yapılan popülasyon bazlı bir analizde ise kemoterapi alan meme kanseri hastalarının %20.1 inin kemoterapi yan etkisi nedeniyle hastaneye başvurduğu , % 7 hasta nötropeni nedeniyle hospitalize edildiği gösterilmiştir [95]. Bizim yaptığımız çalışmada hasta kayıtlarındaki yetersizlik, kayıt sisteminde tanı kodlarının güvenilir olmaması gibi nedenlerle tek basına nötropeni veya febril nötropeniye bağlı hospitalizasyon oranları belirlenememiştir.

Yaşlı hastalar, adjuvan kemoterapilerin değerlendirildiği çalışmalarda daha az yer almaktadır. NCI tarafından sponsorluğu üstlenen çalışmalarda hastaların ancak %18'inin 65 yaş ve üstünde olduğu gösterilmiştir [96, 97]. Daha önceki çalışmalar göstermiştir ki yaşlı meme kanseri hastaları gençlere göre daha az cerrahi tedavi, axiller disseksiyon, radyoterapi ve adjuvan kemoterapi almaktadır [95, 146-153]. Yakın dönemde yayınlanan bir analizde hastaların kemoterapiden gördüğü rölatif faydanın yaş, evre ve histolojik dereceden bağımsız olarak benzer olduğu gösterilmiştir [69]. Tüm bu bilgiler ışığında yaşlı hastalara adjuvan kemoterapi verme oranları artmaktadır [154]. Hurria ve ark. meme kanseri tedavi eden onkologların adjuvan kemoterapi tercihlerinde hasta yaşı, genel sağlık durumu, ve performans durumlarını göz önüne aldığını göstermiştir [155]. Bunun yanında onkologların yaşlı hastalara daha az kemoterapi verme eğiliminde olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [156-158]. Bizim yaptığımız çalışmada hastaların ortalama yaşı 48,4 olarak bulunmuştur. En genç hasta 20, en yaşlı hasta ise 83 yaşındadır. Hastaların %6,9'u (n=47) 65 yaş üzerindedir. 65 yaş üzerindeki hastaların %59,6'sının, 65 yaş altındakilerin ise %14'ünün CMF kemoterapisi aldığı gösterilmiştir. Yapılan istatistiksel analizlerde yaş grupları ile alınan kemoterapi rejimleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p < 0,001$). En yüksek tedavi ilişkili nötrojeni gelişme oranı %89,4 (n=42) ile 65 yaş üzeri hasta grubunda saptanmıştır. Yaş gruplarının nötrojeni gelişme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p = 0,014$) (Tablo 6.8). Yaptığımız çok değişkenli (multivaryant) logistic regresyon analizinde 60 yaş üstünde olmak kemoterapi ilişkili nötrojeni gelişimi için risk faktörü olarak bulunmuştur (OR:2,08 ; 1,15-3,75, $p = 0,014$) (Tablo 4.28). Muss ve ark. yaşlı hastaların gençlere göre daha çok evre 4 nötrojeni geliştirdiğini göstermişlerdir [159]. Yapılan bir çalışmada AC kemoterapisi alan 65 yaş üzeri hastalarda , 65 yaş altındaki hastalara göre daha düşük nötrofil nadir değerleri saptanmıştır [160]. Bunun yanında kemoterapi ilişkili toksisitenin yaşla arttığının gösterilemediği çalışmalar da mevcuttur [99-101, 161]. 70 yaş üzerindeki meme kanseri hastalarının dahil edildiği bir çalışmada (yaş ortalaması 74.3) %21 oranında evre 3-4 nötrojeni gelişimi saptanmış, artan yaş ile hematolojik toksisitenin şiddeti arasında ilişki bulunamamıştır [79]. Çalışmamızda en yüksek evre 3-4 nötrojeni gelişme oranı 65 yaş üzeri hastalarda bulunmuş olup, yaş grupları arasında nötrojeninin şiddeti arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p = 0,624$) (Tablo 4.10- 4.11).

Bu çalışmaya dahil edilen hastaların çoğunluğunu (%64,6) evre 1 ve evre 2 meme kanseri hastaları oluşturmaktadır. Evre 1 ve evre 2 hastalığa sahip olanların büyük bir kısmı (%78,5) CMF veya antrasiklin bazlı kemoterapileri alırken, evre 3 ve evre 4 hastalığı

olanların çoğu (%57) sekansiyel antrasiklin ve taksan kemoterapisi almıştır. Evre 4 hastalarda en yüksek nötropeni gelişim oranı saptanmış ancak yapılan analizlerde hastalık evresi ile tedavi ilişkili nötropeni arasında istatistiksel ilişki saptanamamıştır ($p=0,448$). Popülasyon bazlı bir çalışmada evre 3 veya 4 hastalığa sahip olan hastaların nötropeni nedeniyle hospitalizyon oranlarının daha fazla olduğu saptanmıştır [95]. Gianni ve ark. ileri evre hastalığı olanlarda daha fazla febril nötropeni geliştiğini göstermiştir [162]. Yaptığımız çok değişkenli analizlerde evre 4 hastalığa sahip olanlarda, evre 1 hastalara göre anlamlı oranda yüksek evre 3-4 nötropeni gelişimi saptanmıştır (OR=3,25 ; 1,38-7,61, $p=0,007$) (Tablo 6.29).

Meme, kolorektal ve akciğer kanseri hastalarında komorbidite sıklığının incelendiği bir çalışmada hipertansiyon %25,3, DM ise %13,1 oranında bulunmuştur. Aynı çalışmada, hastalarda yaş arttıkça Charlson Komorbidite İndeksi skorlarının yükseldiği gösterilmiştir [163]. Bizim yaptığımız çalışmada hastaların %61,7'sinin komorbiditesi bulunmamaktadır. Hipertansiyon sıklığı %21,2, diabet sıklığı ise %9,3 bulunmuştur (Tablo 6.4). 65 yaş üzerindeki meme kanseri hastalarının dahil edildiği bir çalışmada hastaların % 74,3'ünün hiç komorbiditesi olmadığı, %22,7'sinin 1 komorbiditesi olduğu ve %3'ünün 2 veya daha fazla komorbiditesi olduğu bulunmuştur [145]. Çalışmamızda 1 komorbiditesi olan hastaların oranı %25,9, 2 veya daha fazla komorbiditesi olanların oranı ise %12,4'tür. Hastaların komorbidite sayısı ve Charlson Komorbidite İndeksi (CKİ) skorlarının ,yaşla doğrusal olarak arttığı yaptığımız trend analizi ile gösterilmiştir ($p<0,001$). Guthrie ve ark. yüksek CKİ skoruna sahip olan meme kanseri hastalarında daha yüksek tedavi ilişkili nötropeni, febril nötropeni, doz azaltımı ve tedaviye ara verme oranları bildirmişlerdir [79]. Bunun yanında komorbidite indeksi skoru ile tedavi toksisitesi arasında ilişki saptanamayan çalışmalar da mevcuttur [164]. Bizim yaptığımız çalışmada hastaların büyük çoğunluğu (%81,8) 2 ve altında CKİ skoruna sahiptir. 3 ve üstünde CKİ skoru olan hastalarda diğerlerine göre daha yüksek oranda evre 3-4 nötropeni gelişmiştir. CKİ skorları ile tedavi ilişkili nötropeni gelişimi ve şiddeti arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildir (Tablo 6.26 ve Tablo 6.27). Çok değişkenli analizlerde ise 2 ve üstü sayıda komorbiditeye sahip olmanın, nötropeni gelişimi riskini artırdığı gösterilmiştir (OR=2,13 ; 1,00-4,52, $p=0,048$). Aynı zamanda 2 veya daha fazla sayıda komorbiditesi olan hastalarda, evre 3-4 nötropeni riskinin yaklaşık 2,5 kat arttığı görülmüştür (OR=2,42 ; 1,23-4,75, $P=0,010$) (Tablo 4.28 ve 4.29). 2000-2009 yılları arasında kemoterapi alan 7.127 hastanın incelendiği bir çalışmada KKY (HR:3.0 1.3-5.9), osteoartrit (HR:2.0 1.4-2.8), daha önce kanser öyküsü (HR:3.4 1.2-7.5) ve tiroid hastalığının (HR 1.6 1.1-2.3) artmış febril nötropeni riski ile ilişki bulunmuştur [165]. SEER veritabanı

kullanılarak 11.826 hastanın incelendiği bir çalışmada diabetik hastalarda nötropeni (OR:1.22 1.03-1.45) ve kemoterapi toksisitesi ilişkili hospitalizasyon (OR :1.38 1.23-1.56) diabetik olmayanlara göre daha fazla görülmüştür [166]. Çalışmamızda diabetik olmanın tedavi ilişkili nötropeni riskini anlamlı olarak artırdığı gösterilmiştir (OR=1,79 ; 1,12-2,87). Diabet ile nötropeni şiddeti arasında ise ilişki saptanmamıştır. Diğer hastalıklar ile nötropeni gelişimi ve şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır (Tablo 6.16 ve 6.17).

Yaptığımız çalışmaya CMF, antrasiklin bazlı, taksan bazlı ve sekansiyel antrasiklin+taksan bazlı kemoterapi alan meme kanseri hastaları dahil edilmiştir. Hastaların çoğunun (%50,8) antrasiklin bazlı kemoterapi alanlar oluşturmaktadır. Meme kanseri tedavisinde kullanılan kemoterapi rejimleri EORTC kılavuzlarında febril nötropeniye neden olma risklerine göre gruplara ayrılmıştır. Febril nötropeni gelişme riski sırası ile CMF alan hastalarda %10'un altında, antrasiklin bazlı tedavi alanlarda (AC,EC,CEF vb.) %10-%20 arasında, sekansiyel antrasiklin ve taksan alanlarda ise %20'nin üstünde olarak belirtilmiştir [105]. Bir çalışmada antrasiklin bazlı kemoterapileri alanlarda, CMF alanlara göre daha anlamlı olarak daha fazla evre 3-4 hematolojik toksisite görülmüştür [164]. Goodwin ve arkadaşlarının 35000 hasta üzerinde yaptığı popülasyon bazlı bir analizde de antrasiklin alan hastaların olmayanlara göre daha fazla oranda nötropeni nedeniyle hospitalize edildiği gösterilmiştir [95]. Antrasiklin bazlı (CEF) ve sekansiyel antrasiklin ve taksan kemoterapilerinin (EC+dosetaksel) alanların karşılaştırıldığı bir çalışmada ,antrasiklin bazlı tedavi alan grupta anlamlı olarak daha fazla hematolojik toksisite ve febril nötropeni görülmüştür [94]. Bizim yaptığımız çalışmada literatürden farklı olarak tek yönlü analizlerde CMF alan hastalarda diğer gruplara göre daha yüksek tedavi ilişkili nötropeni oranları saptanmıştır(OR=1,77 ; 1,03-3,06). Antrasiklin bazlı tedavi alan hastaların ise CMF alanlara göre, istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük nötropeni gelişimi izlenmiştir (OR=0,56 ; 0,32-0,97). Antrasiklin alan hastalar içinde en büyük grubu oluşturan AC kemoterapisi alanların da CMF alanlara göre anlamlı olarak daha düşük nötropeni geliştirme riskine sahip olduğu görülmüştür (OR=0,47 ; 0,27-0,83). Bu durumun nedeni farklı kemoterapi gruplarını alan hastaların yaş ortalamalarındaki farklılık olabilir. Yaptığımız analizlerde CMF alan hastaların yaş ortalaması ile (54,1±14,0) , antrasiklin alanların yaş ortalaması (47,5±9,1) arasında anlamlı fark bulunmuştur (p<,0001). Çok değişkenli analizlerde yaşa ve evreye göre kemoterapi rejimleri kontrol edildiğinde ise, CMF tedavisinin antrasiklin bazlı tedaviye göre yüksek nötropeni riskine sahip olmadığı görülmüştür (OR= 0,75 ; 0,42-1,35, p=0,344). Adjuvan,neoadjuvan ve palyatif kemoterapi alan gruplar arasında nötropeni gelişimi ve

şiddeti arasında anlamlı fark izlenmemiştir (Tablo 4.12 ve 4.13). Hurria ve ark. yaptıkları bir çalışmada nötropeni gelişen sekansiyel antrasiklin taksan kemoterapisi alan hastaların %92'sinde hastalar antrasiklin alırken nötropeni geliştiğini belirtmişlerdir [164]. Bizim yaptığımız çalışmada da antrasiklin+taksan alan hastalarda nötropenin % 82,8 (n=139) oranında antrasiklin verilen kürlerden sonra geliştiği görülmüştür (Şekil 4.21). Trastuzumab tedavisinin kemik iliği toksisitesine neden olması beklenmemektedir ancak ileri evre 3 nötropeni gelişen vaka raporları mevcuttur [167]. Çalışmamızda hastaların %36,3'ü trastuzumab tedavisi almıştır ve trastuzumab tedavisi ile nötropeni gelişimi ve şiddeti arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 4.13 ve 4.14).

Çalışmamızda hastaların vücut kitle indeksleri (VKİ) ile tedavi ilişkili nötropeni arasındaki ilişki incelenmiştir. Hastaların büyük çoğunluğunu normal ve fazla kilolu hastalar oluşturmaktadır. Zayıf hastalar tüm hastaların %1'ini, obez hastalar ise %32,3'ünü oluşturmaktadır. Ortalama VKİ ise 27,5 kg/m² olarak bulunmuştur. Meme kanseri hastalarında tedavi toksisitesinin incelendiği 10 çalışmanın dahil edildiği bir sistematik analizde vücut kitle indeksi 23.6 kg/m²'nin altında olan hastalarda daha fazla tedavi ilişkili febril nötropeni (OR:4.4 1.65-12.01), BMI 35 kg/m²'nin üstünde olanlarda ise daha az nötropenik olay saptanmıştır [129]. Başka bir çalışmada, doz yoğunluklu CAF kemoterapisi alan obez hastalarda %47, obez olmayanlarda ise %51 oranında evre 3-4 hemotolojik toksisite geliştiği gösterilmiştir (p=0,51) [168]. Bizim çalışmamızda en yüksek tedavi ilişkili nötropeni oranı zayıf hastalarda (%85,7), en düşük oran ise obez hastalarda (%64,4) bulunmuştur. Nötropeni gelişenlerin ve gelişmeyenlerin VKİ ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,001). Benzer şekilde en düşük evre 3-4 nötropeni gelişim oranı obez hastalarda saptanmıştır (%26,2). VKİ ile tedavi ilişkili nötropeni şiddeti arasında anlamlı ilişki mevcuttur (p=0,002). Yaptığımız çok değişkenli analizlerde fazla kilolu (OR=0,47 ; 0,30-0,74, p=0,001) veya obez olmanın (OR=0,41 ; 0,25-0,65, p<0,001) kemoterapi ilişkili nötropeni riskini belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir (Tablo 4.28).

FEC kemoterapisi alan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada düşük bazal beyaz küre ve mutlak nötrofil sayılarının nötropenik olayları predikte ettiği gösterilmiştir [112]. INC-EU grubunun çalışmasında düşük bazal beyaz küre sayısına sahip olanlarda daha çok evre 4 nötropeni geliştiği saptanmıştır [94]. Bazı otoriteler tarafından bazal lenfosit sayısının da önemli olduğu ileri sürülmektedir [112-114]. Bazal tam kan sayımında lenfosit sayısının düşük olmasının artmış febril nötropeni riski ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [169]. Çalışmamızda da nötropeni gelişen hastalar ile gelişmeyenlerin bazal beyaz

küre, mutlak nötrofil ve mutlak lenfosit sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir. Tüm bu parametreler tedavi ilişkili nötropeni gelişen hasta grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p < 0,001$) (Tablo 4.21). Benzer olarak evre 3-4 nötropeni gelişen hastaların bazal beyaz küre ortalamaları, evre 1-2 nötropeni gelişen hastalara göre anlamlı olarak düşüktür ($p = 0,042$). Çok değişkenli analizlerde de, tedavi öncesi beyaz küre sayısı düştükçe bazal beyaz küre azaldıkça kemoterapi ilişkili nötropeni riskinin arttığı gösterilmiştir (Tablo 4.28). Nötropeni gelişen kür öncesinde bakılan tam kan sayımındaki beyaz küre sayısı ile nötropeni şiddeti arasında ise anlamlı ilişki bulunamamıştır (Tablo 4.23).

Nötrofil/lenfosit oranı (NLO) birçok kanser türünde ve kanser dışı hastalıkta prognozu belirlemede önemi gösterilmiş bir sistemik inflamasyon belirteçidir. Kemoterapi ilişkili nötropeniye predikte etmede yardımcı olduğunu gösteren yayın bulunmamaktadır. Çalışmamızda nötropeniye giren hastaların NLO ortalamaları ($2,4 \pm 1,2$) ile girmeyenlerin NLO ortalaması ($2,6 \pm 1,3$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p = 0,071$) (Tablo 6.21). Benzer şekilde nötrofil/lenfosit oranı 3'ün altında ve üstünde olan hastalar arasında nötropeni gelişim riski açısından fark izlenmemiştir ($p = 0,448$).

8.SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada ileri yaş, düşük vücut kitle indeksi, ve düşük bazal beyaz küre sayısının ve 2 veya daha fazla komorbiditeye sahip olmanın kemoterapi rejiminden bağımsız olarak tedavi ilişkili nötropeni riskini artırdığı gösterilmiştir.

Kemoterapi dozunun vücut yüzey alanına göre hesaplanması nedeniyle, zayıf hastalar birim vücut ağırlığı başına daha yüksek doz ilaç almaktadırlar. Bu durum zayıf hastalarda yan etki sıklığında artışa neden olurken, obez hastalarda ise tedavinin yeterliliği konusunu tartışmaya açmaktadır. Kemoterapi dozu hesaplanmasında vücut ağırlığına göre düzeltmeyi içeren yeni standardizasyon yöntemleri geliştirilmelidir.

Hastaların hiçbirinde ilaç metabolizmasında rol alan sistem (hepatik,renal) yetersizliği olmamasına rağmen, toplam komorbidite sayısı ile nötropeni riski arasında ilişki saptanmıştır. Komorbidite durumu, tedavi seçimi yapılırken göz önüne alınması gereken faktörlerden biri olmalıdır.

Kemoterapi küründen bir gün önce tam kan sayımı ile beyaz küre sayısının değerlendirilmesi bir çok merkezde standart uygulama haline gelmiştir. Bu çalışmada kemoterapiye başlanmadan önceki beyaz küre sayısının da nötropeni riski ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu durum kemoterapinin kemik iliği üzerindeki kümülatif toksisitesinin önemini ortaya koymaktadır.

Nötropeniye önlemek amacıyla profilaktik koloni stimüle edici faktör kullanımı ilkeleri Amerikan ve Avrupa kılavuzlarında belirtilmiştir. Bu kılavuzlar daha çok tedavi ilişkili risk faktörler üzerine yoğunlaşmaktadır. Bu çalışmanın, hasta ilişkili risk faktörlerinin daha ayrıntılı bir şekilde kılavuzlarda yer almasını sağlayacak kontrollü prospektif çalışmalar için yol gösterici olacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. M., T., *Kanserin Dünya ve Ülkemizdeki Önemi, Hastalık Yükü ve Kanser Kontrol Politikaları. Türkiye 'de Kanser Kontrolü*, 2009. **Ankara:2009**: p. 5-7.
2. Hayat, M.J., et al., *Cancer statistics, trends, and multiple primary cancer analyses from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program*. *Oncologist*, 2007. **12**(1): p. 20-37.
3. Bonadonna, G., et al., *30 years' follow up of randomised studies of adjuvant CMF in operable breast cancer: cohort study*. *BMJ*, 2005. **330**(7485): p. 217.
4. Hryniuk, W. and M.N. Levine, *Analysis of dose intensity for adjuvant chemotherapy trials in stage II breast cancer*. *J Clin Oncol*, 1986. **4**(8): p. 1162-70.
5. Wood WC, B.D., Korzun AH *Dose and dose ntensity of adjuvant chemotherapy for stage II, node-positive breast carcinoma*. *N Engl J Med*, 1994. **330**: p. 1253–9.
6. Bonadonna, G., et al., *Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up*. *N Engl J Med*, 1995. **332**(14): p. 901-6.
7. Budman DR, B.D., Cirincione CT, Henderson IC, Wood, W.R. WC, Ferree CR, Muss HB, Green MR, Norton L, Frei, and E. 3rd, *Dose and dose intensity as determinants of outcome in the adjuvant treatment of breast cancer*. *J Natl Cancer Inst*, 1998. **90**(16): p. 1205–1211.
8. Chirivella I, B.B., Insa A, Perez-Fidalgo A, Magro A, and G.-G.E. Rosello S, Martin P, Bosch A, Lluch A *Optimal delivery of anthracycline-based chemotherapy in the adjuvant setting improves outcome of breast cancer patients*. *Breast Cancer Res Treat*, 2009. **114**(3): p. 479-484.
9. Kwak LW, H.J., Olshen RA, Horning SJ, *Prognostic significance of actual dose intensity in diffuse large-cell lymphoma: results of a tree-structured survival analysis*. *J Clin Oncol* 1990. **1990;8**: p. 963–77.
10. Lepage E, G.C., Haioun C, et al *Prognostic significance of received relative dose intensity in non- Hodgkin's lymphoma patients: application to LNH-87 protocol. The GELA. (Groupe d'Etude des Lymphomes del'Adulte)*. *Ann Oncol*, 1993. **1993;4**: p. 651–6.
11. J, C., *Chemotherapy dose reduction and delay in clinical practice: evaluating the risk to patient outcome in adjuvant chemotherapy for breast cancer*. *Eur J Cancer*, 2000. **2000;36(Suppl. 1)**: p. S11–4.
12. Mayers C, P.T., Tannock IF *Analysis of the prognostic effects of inclusion in a clinical trial and of myelosuppression on survival after adjuvant chemotherapy for breast carcinoma*. *Cancer*, 2001. **2001;91**: p. 2246–57.
13. Dupont WD, P.D., *Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease*. *N Engl J Med*, 1985. **1985 Jan 17;312**(3): p. 146-51.
14. M., L., *Breast Cancer*. Longo L, Kasper DL, Fauci A, Hauser S, Jameson L, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. USA., 2012. **2012**: p. 754-763.
15. Lozano, R., et al., *Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010*. *Lancet*, 2012. **380**(9859): p. 2095-128.
16. Jemal, A., et al., *Global cancer statistics*. *CA Cancer J Clin*, 2011. **61**(2): p. 69-90.
17. Parkin, D.M., et al., *Global cancer statistics, 2002*. *CA Cancer J Clin*, 2005. **55**(2): p. 74-108.
18. Society, A.C., *Cancer Facts and Figures 2012*. Atlanta GACS,2012.

19. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative, G., *Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials*. *Lancet*, 2005. **365**(9472): p. 1687-717.
20. Siegel, R., et al., *Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths*. *CA Cancer J Clin*, 2011. **61**(4): p. 212-36.
21. Ferlay J, A.P., Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle and P, *Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006*. *Ann Oncol*. **2007**;**18**: p. 581–92.
22. Jemal, A., et al., *Cancer statistics, 2006*. *CA Cancer J Clin*, 2006. **56**(2): p. 106-30.
23. Eser, S., et al., *Cancer incidence rates in Turkey in 2006: a detailed registry based estimation*. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2010. **11**(6): p. 1731-9.
24. HB, M., *Breast Cancer and Differential Diagnosis of Benign Lesions*. Goldman L, Ausiello D. Cecil Medicine. USA, 2008. **2008**: p. 1501-1510.
25. Gunhan-Bilgen, I., E.E. Ustun, and A. Memis, *Inflammatory breast carcinoma: mammographic, ultrasonographic, clinical, and pathologic findings in 142 cases*. *Radiology*, 2002. **223**(3): p. 829-38.
26. Parthasarathy, V. and U. Rathnam, *Nipple discharge: an early warning sign of breast cancer*. *Int J Prev Med*, 2012. **3**(11): p. 810-4.
27. Preece, P.E., et al., *Importance of mastalgia in operable breast cancer*. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1982. **284**(6325): p. 1299-300.
28. Pruthi, S., *Detection and evaluation of a palpable breast mass*. *Mayo Clin Proc*, 2001. **76**(6): p. 641-7; quiz 647-8.
29. Smith, R.L., S. Pruthi, and L.A. Fitzpatrick, *Evaluation and management of breast pain*. *Mayo Clin Proc*, 2004. **79**(3): p. 353-72.
30. Stein, L. and M. Chellman-Jeffers, *The radiologic workup of a palpable breast mass*. *Cleve Clin J Med*, 2009. **76**(3): p. 175-80.
31. Aebi, S., et al., *Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Ann Oncol*, 2011. **22 Suppl 6**: p. vi12-24.
32. Barlow, W.E., et al., *Performance of diagnostic mammography for women with signs or symptoms of breast cancer*. *J Natl Cancer Inst*, 2002. **94**(15): p. 1151-9.
33. Bluemke, D.A., et al., *Magnetic resonance imaging of the breast prior to biopsy*. *JAMA*, 2004. **292**(22): p. 2735-42.
34. Fischer, U., L. Kopka, and E. Grabbe, *Breast carcinoma: effect of preoperative contrast-enhanced MR imaging on the therapeutic approach*. *Radiology*, 1999. **213**(3): p. 881-8.
35. Edge SB, B.D., Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, *AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed*. New York: Springer; 2010.
36. Theriault, R.L., et al., *Breast cancer, version 3.2013: featured updates to the NCCN guidelines*. *J Natl Compr Canc Netw*, 2013. **11**(7): p. 753-60; quiz 761.
37. Beslija, S., et al., *Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer*. *Ann Oncol*, 2009. **20**(11): p. 1771-85.
38. Arriagada, R., et al., *Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group*. *J Clin Oncol*, 1996. **14**(5): p. 1558-64.
39. Clarke M, C.R., Derby S, *Effect of radiotherapy at of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials*. *Lancet*. **2005**;**366**: p. 2087-2106.
40. Fisher, B., et al., *Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer*. *N Engl J Med*, 2002. **347**(16): p. 1233-41.
41. Veronesi, U., et al., *Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer*. *N Engl J Med*, 2002. **347**(16): p. 1227-32.

42. Morrow, M., *Breast conservation and negative margins: how much is enough?* *Breast*, 2009. **18 Suppl 3**: p. S84-6.
43. Werkhoven, E., et al., *Nomogram to predict ipsilateral breast relapse based on pathology review from the EORTC 22881-10882 boost versus no boost trial.* *Radiother Oncol*, 2011. **100**(1): p. 101-7.
44. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative, G., et al., *Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials.* *Lancet*, 2011. **378**(9804): p. 1707-16.
45. Senkus, E., et al., *Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* *Ann Oncol*, 2013. **24 Suppl 6**: p. vi7-23.
46. Aydiner A, T.E., Aykan F, *Meme Kanseri Tanı-Tedavi-Takip İstanbul Konsensusu.* 2006, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
47. Allred, D.C., et al., *NCCN Task Force Report: Estrogen Receptor and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer by Immunohistochemistry.* *J Natl Compr Canc Netw*, 2009. **7 Suppl 6**: p. S1-S21; quiz S22-3.
48. Hammond, M.E., et al., *American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer.* *J Clin Oncol*, 2010. **28**(16): p. 2784-95.
49. Wang, S., et al., *Laboratory assessment of the status of Her-2/neu protein and oncogene in breast cancer specimens: comparison of immunohistochemistry assay with fluorescence in situ hybridisation assays.* *J Clin Pathol*, 2000. **53**(5): p. 374-81.
50. Gianni, L., et al., *Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial.* *Lancet Oncol*, 2011. **12**(3): p. 236-44.
51. Perez, E.A., et al., *Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31.* *J Clin Oncol*, 2011. **29**(25): p. 3366-73.
52. Slamon, D., et al., *Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer.* *N Engl J Med*, 2011. **365**(14): p. 1273-83.
53. Moja, L., et al., *Trastuzumab containing regimens for early breast cancer.* *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. **4**: p. CD006243.
54. Group., E.B.C.T.C., *Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer: An overview of 61 randomized trials among 28,896 women.* *N Engl J Med*. **1988;319**: p. 1681–1692.
55. Group, E.B.C.T.C., *Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy: 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women.* *Lancet* **1992;339:1–15**: p. 71-85.
56. Group, E.B.C.T.C., *Polychemotherapy for early breast cancer: An overview of the randomised trials.* *Lancet Oncol*. **1998;352**: p. 930–942.
57. Conference, N.C., *Adjuvant chemotherapy for breast cancer.* *JAMA*. **1985;254**: p. 3461–3463.
58. Conference, N.C., *Treatment of early-stage breast cancer.* *JAMA*. **1991;265**: p. 391–395.
59. Practice, T.S.C.o.C., *Adjuvant systemic therapy for women with nodenegative breast cancer: Guidelines for the care and treatment of breast cancer.* *Can Med Assoc J*. **1998;158(suppl 3)**: p. S43–S51.
60. Practice, T.S.C.o.C., *Guidelines for the care and treatment of breast cancer: Adjuvant systemic therapy for women with node-positive breast cancer.* *Can Med Assoc J* **1998;158 (suppl 3)**: p. S52–S64.

61. Goldhirsch, A., et al., *International Consensus Panel on the treatment of primary breast cancer. V: Update 1998*. Recent Results Cancer Res, 1998. **152**: p. 481-97.
62. B, F., *Highlights from recent National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project studies in the treatment and prevention of breast cancer*. CA Cancer J Clin. **1999;49**: p. 159–177.
63. Carlson, R.W., *NCCN breast cancer clinical practice guidelines in oncology: an update*. J Natl Compr Canc Netw, 2003. **1 Suppl 1**: p. S61-3.
64. Panel, N.I.o.H.C.D., *National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Adjuvant Therapy for Breast Cancer, November 1-3, 2000*. J Natl Cancer Inst. **2001;93**: p. 979–989.
65. Fisher B, D.J., Tan-Chiu E, et al *Prognosis and treatment of patients with breast tumors of one centimeter or less and negative axillary lymph nodes*. J Natl Cancer Inst **2001;93**: p. 112–120.
66. GN, H., *Treatment of breast cancer*. N Engl J Med. **1998;339**: p. 974-984.
67. Bria E, N.C., Cuppone F, et al *Benefit of taxanes as adjuvant chemotherapy for early breast cancer: pooled analysis of 15,500 patients*. Cancer. **2006;106**: p. 2337-44.
68. Qin YY, L.H., Guo XJ, Ye XF, Wei X, Zhou YH, Zhang XJ, Wang C, Qian W, Lu J, He J *Adjuvant chemotherapy, with or without taxanes, in early or operable breast cancer: a meta-analysis of 19 randomized trials with 30698 patients*. PLOS ONE. **2011; 6(10)**.
69. Peto R, D.C., et al ; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) *Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials*. Lancet Oncol: p. 432-444.
70. Gianni L, B.J., Eiermann W, et al *Phase III trial evaluating the addition of paclitaxel to doxorubicin followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil, as adjuvant or primary systemic therapy: European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer*. J Clin Oncol. **2009;27**: p. 2474-2481.
71. Piccart MJ, B.L., Di Leo A *The impact of chemotherapy dose density and dose intensity on breast cancer outcome: what have we learned?* Eur J Cancer, 2000. **36(Suppl 1)**(S4–S10).
72. Consensus, A.t.f.b.c.N. and Statement, 2000. **17**: p. 1-35.
73. Citron ML, B.D., Cirrincione C et al *Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup trial C9741/Cancer and Leukemia Group B trial 9741*. J Clin Oncol, 2003. **21**: p. 1431–1439.
74. Lyman, G.H., et al., *A retrospective evaluation of chemotherapy dose intensity and supportive care for early-stage breast cancer in a curative setting*. Breast Cancer Res Treat, 2013. **139(3)**: p. 863-72.
75. Crivellari D, B.M., Castiglione-Gertsch M, et al *Burdens and benefits of adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and tamoxifen for elderly patients with breast cancer: The International Breast Cancer Study Group Trial VII*. J Clin Oncol **2000;18**: p. 1412–1422.
76. Perry, M.Y., JW *Toxicity of Chemotherapy*. Grune & Stratton, 1984.
77. Shapiro, C.L. and A. Recht, *Side effects of adjuvant treatment of breast cancer*. N Engl J Med, 2001. **344(26)**: p. 1997-2008.
78. Hughes WT, A.D., Bodey GP, et al *2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer*. Clin Infect Dis. **2002;34**: p. 730–51.
79. Garg, P., et al., *Predictors of toxicity and toxicity profile of adjuvant chemotherapy in elderly breast cancer patients*. Breast J, 2009. **15(4)**: p. 404-8.

80. Lyman, G.H., et al., *Incidence and predictors of low chemotherapy dose-intensity in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a nationwide study*. J Clin Oncol, 2004. **22**(21): p. 4302-11.
81. Lyman GH, M.V., Dale DC, et al OPPS Working and G.S. Group, *Risk of febrile neutropenia among patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma receiving CHOP chemotherapy*. Leuk Lymphoma. **2003;44**: p. 2069-76.
82. Wolff DA, C.J., Dale DC, Poniewierski MS, Lyman GH, *Risk of neutropenic complications based on a prospective nationwide registry of cancer patients initiating systematic chemotherapy* Proc Am Soc Clin Oncol **2004;23**: p. 547.
83. Lyman GH, D.D., *Risk and timing of hospitalization for febrile neutropenia in patients receiving CHOP, CHOP-R, or CNOP chemotherapy for intermediate-grade non-Hodgkin lymphoma*. Cancer. **2003;98**: p. 2402-9.
84. Vogel CL, W.M., Carroll RR, et al *First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study*. J Clin Oncol. **2005;23**: p. 1178-83.
85. Timmer-Bonte JN, d.B.T., Smit HJ, et al *Prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia by prophylactic antibiotics plus or minus granulocyte colony-stimulating factor in small-cell lung cancer: a Dutch randomised phase III study*. J Clin Oncol. **2005;23**: p. 7974-84.
86. Bodey GP, B.M., Sathe YS, Freireich EJ *Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia*. Ann Intern Med. **1966;64**: p. 328-40.
87. Meza L, B.J., Holmes FA, Liang B, Breddy J for the and P.S. Group, *Incidence of febrile neutropenia (FN) is directly related to duration of severe neutropenia (DSN) after myelosuppressive chemotherapy*. Proc Am Soc Clin Oncologist. **2002;21**: p. 255b.
88. Ozer H, A.J., Bennett CL, et al, *2000 update of recommendations for the use of haematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines*. J Clin Oncol **2000;18**: p. 3558-85.
89. Cameron DA, M.C., Kerr G et al *Moderate neutropenia with adjuvant CMF confers improved survival in early breast cancer*. Br J Cancer 2003. **89**: p. 1837-1842.
90. Saarto T, B.C., Rissanen P et al *Haematological toxicity: a marker of adjuvant chemotherapy efficacy in stage II and III breast cancer*. Br J Cancer (1997). **75**: p. 301-305.
91. Colleoni, M., et al., *Dose-response effect of adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil (CMF) in node-positive breast cancer*. International Breast Cancer Study Group. Eur J Cancer, 1998. **34**(11): p. 1693-700.
92. Han, Y., et al., *Prognostic value of chemotherapy-induced neutropenia in early-stage breast cancer*. Breast Cancer Res Treat, 2012. **131**(2): p. 483-90.
93. Ishitobi, M., et al., *Prognostic significance of neutropenia on day one of anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer*. Oncology, 2010. **78**(3-4): p. 213-9.
94. Schwenkglens M, P.R., Jackisch C, Paridaens R, Constenla M, Bosly A, Szucs TD, Leonard R., *Risk factors for chemotherapy-induced neutropenia occurrence in breast cancer patients: data from the INC-EU Prospective Observational European Neutropenia Study*. Support Care Cancer. **2011 Apr;19**(4): p. 483-90.
95. Du XL, O.C., Goodwin JS, *Population-based assessment of hospitalizations for toxicity from chemotherapy in older women with breast cancer*. J Clin Oncol. **2002;20**(24).

96. Lewis JH, K.M., Goldman DP, et al *Participation of patients 65 years of age or older in cancer clinical trials*. J Clin Oncol **2003**;**21**: p. 1383–9.
97. Kemeny MM, P.B., Kornblith AB, et al *Barriers to clinical trial participation by older women with breast cancer*. J Clin Oncologist. **2003**;**21**: p. 2268–75.
98. Du, X. and J.S. Goodwin, *Increase of chemotherapy use in older women with breast carcinoma from 1991 to 1996*. Cancer, 2001. **92**(4): p. 730-7.
99. Begg, C.B., J.L. Cohen, and J. Ellerton, *Are the elderly predisposed to toxicity from cancer chemotherapy? An investigation using data from the Eastern Cooperative Oncology Group*. Cancer Clin Trials, 1980. **3**(4): p. 369-74.
100. Gelman, R.S. and S.G.t. Taylor, *Cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil chemotherapy in women more than 65 years old with advanced breast cancer: the elimination of age trends in toxicity by using doses based on creatinine clearance*. J Clin Oncol, 1984. **2**(12): p. 1404-13.
101. Fisher, B., et al., *Increased intensification and total dose of cyclophosphamide in a doxorubicin-cyclophosphamide regimen for the treatment of primary breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-22*. J Clin Oncol, 1997. **15**(5): p. 1858-69.
102. Muss HB, W.S., Berry D, et al and *Adjuvant chemotherapy in older and younger women with lymph node-positive breast cancer*. JAMA. **2005**;**293**: p. 1073–81.
103. Balducci, L. and M. Extermann, *Management of cancer in the older person: a practical approach*. Oncologist, 2000. **5**(3): p. 224-37.
104. Lyman, G.H., C.H. Lyman, and O. Agboola, *Risk models for predicting chemotherapy-induced neutropenia*. Oncologist, 2005. **10**(6): p. 427-37.
105. Aapro, M.S., et al., *EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours*. Eur J Cancer, 2006. **42**(15): p. 2433-53.
106. Inc, N.C.C.N., *NCCN clinical practice guidelines in oncology—breast cancer V.2.2008*. 2008.
107. Smith TJ, K.J., Lyman GH, Ozer H, Armitage JO,, et al., *2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline*. J Clin Oncol, 2006. **24**(19): p. 3187–3205.
108. Charlson, M.E., et al., *A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation*. J Chronic Dis, 1987. **40**(5): p. 373-83.
109. West, D.W., et al., *Comorbidity and breast cancer survival: a comparison between black and white women*. Ann Epidemiol, 1996. **6**(5): p. 413-9.
110. Nagel, G., et al., *The impact of comorbidity on the survival of postmenopausal women with breast cancer*. J Cancer Res Clin Oncol, 2004. **130**(11): p. 664-70.
111. Patnaik, J.L., et al., *The influence of comorbidities on overall survival among older women diagnosed with breast cancer*. J Natl Cancer Inst, 2011. **103**(14): p. 1101-11.
112. Jenkins, P. and S. Freeman, *Pretreatment haematological laboratory values predict for excessive myelosuppression in patients receiving adjuvant FEC chemotherapy for breast cancer*. Ann Oncol, 2009. **20**(1): p. 34-40.
113. Blay, J.Y., et al., *Early lymphopenia after cytotoxic chemotherapy as a risk factor for febrile neutropenia*. J Clin Oncol, 1996. **14**(2): p. 636-43.
114. Borg C, R.-C.I., Philip I, Clapisson G, Bendriss-Vermare and M.-C.C. N, Sebban C, Biron P, Blay JY *CD4 lymphopenia as a risk factor for febrile neutropenia and early death after cytotoxic chemotherapy in adult patients with cancer*. Cancer 2004. **101**(11): p. 2675–2680.

115. Sato, I., et al., *Prediction of docetaxel monotherapy-induced neutropenia based on the monocyte percentage*. *Oncol Lett*, 2012. **3**(4): p. 860-864.
116. Shah, N., et al., *Neutrophil lymphocyte ratio significantly improves the Framingham risk score in prediction of coronary heart disease mortality: Insights from the National Health and Nutrition Examination Survey-III*. *Int J Cardiol*, 2013.
117. Polat, N., et al., *Association of Neutrophil-Lymphocyte Ratio With the Presence and Severity of Rheumatic Mitral Valve Stenosis*. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2013.
118. Rassouli, A., et al., *Systemic inflammatory markers as independent prognosticators of Head and Neck Squamous cell carcinoma*. *Head Neck*, 2013.
119. Teo, M., et al., *Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in advanced pancreatic ductal adenocarcinoma: impact of baseline fluctuation and changes during chemotherapy*. *Tumori*, 2013. **99**(4): p. 516-22.
120. Kim, J.Y., et al., *Prognostic importance of baseline neutrophil to lymphocyte ratio in patients with advanced papillary thyroid carcinomas*. *Endocrine*, 2013.
121. Noh, H., M. Eomm, and A. Han, *Usefulness of pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio in predicting disease-specific survival in breast cancer patients*. *J Breast Cancer*, 2013. **16**(1): p. 55-9.
122. Azab, B., et al., *Pretreatment neutrophil/lymphocyte ratio is superior to platelet/lymphocyte ratio as a predictor of long-term mortality in breast cancer patients*. *Med Oncol*, 2013. **30**(1): p. 432.
123. Halazun, K.J., et al., *Elevated preoperative recipient neutrophil-lymphocyte ratio is associated with delayed graft function following kidney transplantation*. *Transplant Proc*, 2013. **45**(9): p. 3254-7.
124. Lopez-Pousa, A., et al., *Risk assessment model for first-cycle chemotherapy-induced neutropenia in patients with solid tumours*. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 2010. **19**(5): p. 648-55.
125. Tulsyan, S., et al., *Pharmacogenetic influence of GST polymorphisms on anthracycline-based chemotherapy responses and toxicity in breast cancer patients: a multi-analytical approach*. *Mol Diagn Ther*, 2013. **17**(6): p. 371-9.
126. Vulsteke, C., et al., *Genetic variability in the multidrug resistance associated protein-1 (ABCC1/MRP1) predicts hematological toxicity in breast cancer patients receiving (neo-)adjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide (FEC)*. *Ann Oncol*, 2013. **24**(6): p. 1513-25.
127. Tang, N.L., et al., *Role of pharmacogenetics on adjuvant chemotherapy-induced neutropenia in Chinese breast cancer patients*. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2013. **139**(3): p. 419-27.
128. Low, S.K., et al., *Association study of genetic polymorphism in ABCC4 with cyclophosphamide-induced adverse drug reactions in breast cancer patients*. *J Hum Genet*, 2009. **54**(10): p. 564-71.
129. Carroll J, P.M., Walpole E, Martin JH, *Effect of obesity on toxicity in women treated with adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer: a systematic review*. *Breast Cancer Res Treat*. **2012**;**136**(2): p. 323-30.
130. Schwenkglens, M., et al., *Neutropenic event risk and impaired chemotherapy delivery in six European audits of breast cancer treatment*. *Support Care Cancer*, 2006. **14**(9): p. 901-9.
131. Altwaairgi, A.K., W.M. Hopman, and M. Mates, *Real-world impact of granulocyte-colony stimulating factor on febrile neutropenia*. *Curr Oncol*, 2013. **20**(3): p. e171-9.
132. Network, N.C.G., *Myeloid Growth Factors*. Accessed 7 September 2005.
133. Komrokji, R.S. and G.H. Lyman, *The colony-stimulating factors: use to prevent and treat neutropenia and its complications*. *Expert Opin Biol Ther*, 2004. **4**(12): p. 1897-910.
134. Padilla, G. and M.E. Ropka, *Quality of life and chemotherapy-induced neutropenia*. *Cancer Nurs*, 2005. **28**(3): p. 167-71.
135. White, J., et al., *Compliance with breast-conservation standards for patients with early-stage breast carcinoma*. *Cancer*, 2003. **97**(4): p. 893-904.

136. Vaughn, D.J., et al., *Phase II study of paclitaxel plus carboplatin in patients with advanced carcinoma of the urothelium and renal dysfunction (E2896): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group*. *Cancer*, 2002. **95**(5): p. 1022-7.
137. Lyman GH, K.N., Djulbegovic B, *Prophylactic granulocyte colony-stimulating factor in patients receiving dose-intensive cancer chemotherapy: a meta-analysis*. *Am J Med* **2002;112**: p. 406–11.
138. Gatzemeier U, K.J., Drings P, et al *Lenograstim as support for ACE chemotherapy of small-cell lung cancer: a phase III, multicenter, randomised study*. *Am J Clin Oncol*. **2000;23**: p. 393–400.
139. Hackshaw A, S.J., Knight A *Are prophylactic haematopoietic growth factors of value in the management of patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma?* *Br J Cancer* **2004;90**: p. 1302–5.
140. Elsheikh, T.M. and J.F. Silverman, *Follow-up surgical excision is indicated when breast core needle biopsies show atypical lobular hyperplasia or lobular carcinoma in situ: a correlative study of 33 patients with review of the literature*. *Am J Surg Pathol*, 2005. **29**(4): p. 534-43.
141. Karabakhtsian, R.G., et al., *The clinical significance of lobular neoplasia on breast core biopsy*. *Am J Surg Pathol*, 2007. **31**(5): p. 717-23.
142. O'Neil, M., et al., *Lobular carcinoma in situ/atypical lobular hyperplasia on breast needle biopsies: does it warrant surgical excisional biopsy? A study of 27 cases*. *Ann Diagn Pathol*, 2010. **14**(4): p. 251-5.
143. Foster, M.C., et al., *Lobular carcinoma in situ or atypical lobular hyperplasia at core-needle biopsy: is excisional biopsy necessary?* *Radiology*, 2004. **231**(3): p. 813-9.
144. Crawford, J., et al., *Risk and timing of neutropenic events in adult cancer patients receiving chemotherapy: the results of a prospective nationwide study of oncology practice*. *J Natl Compr Canc Netw*, 2008. **6**(2): p. 109-18.
145. Oladipo, O., et al., *Achieving optimal dose intensity with adjuvant chemotherapy in elderly breast cancer patients: a 10-year retrospective study in a UK institution*. *Breast J*, 2012. **18**(1): p. 16-22.
146. Newcomb, P.A. and P.P. Carbone, *Cancer treatment and age: patient perspectives*. *J Natl Cancer Inst*, 1993. **85**(19): p. 1580-4.
147. Busch, E., et al., *Patterns of breast cancer care in the elderly*. *Cancer*, 1996. **78**(1): p. 101-11.
148. Newschaffer, C.J., et al., *The effect of age and comorbidity in the treatment of elderly women with nonmetastatic breast cancer*. *Arch Intern Med*, 1996. **156**(1): p. 85-90.
149. Bergman, L., et al., *The effect of age on treatment choice and survival in elderly breast cancer patients*. *Cancer*, 1991. **67**(9): p. 2227-34.
150. Yancik, R., L.G. Ries, and J.W. Yates, *Breast cancer in aging women. A population-based study of contrasts in stage, surgery, and survival*. *Cancer*, 1989. **63**(5): p. 976-81.
151. Hillner, B.E., et al., *Variation in staging and treatment of local and regional breast cancer in the elderly*. *Breast Cancer Res Treat*, 1996. **40**(1): p. 75-86.
152. Ballard-Barbash, R., et al., *Factors associated with surgical and radiation therapy for early stage breast cancer in older women*. *J Natl Cancer Inst*, 1996. **88**(11): p. 716-26.
153. Hurria, A., et al., *Factors influencing treatment patterns of breast cancer patients age 75 and older*. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2003. **46**(2): p. 121-6.
154. Giordano SH, D.Z., Kuo YF, Hortobagyi GN, Goodwin and JS, *Use and outcomes of adjuvant chemotherapy in older women with breast cancer*. *J Clin Oncol*, 2006. **2006;24**: p. 2750–6.
155. Hurria, A., et al., *Adjuvant treatment recommendations in older women with breast cancer: a survey of oncologists*. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2007. **61**(3): p. 255-60.
156. Hebert-Croteau, N., et al., *Compliance with consensus recommendations for the treatment of early stage breast carcinoma in elderly women*. *Cancer*, 1999. **85**(5): p. 1104-13.

157. Giordano, S.H., et al., *Breast cancer treatment guidelines in older women*. J Clin Oncol, 2005. **23**(4): p. 783-91.
158. Woodard, S., et al., *Older women with breast carcinoma are less likely to receive adjuvant chemotherapy: evidence of possible age bias?* Cancer, 2003. **98**(6): p. 1141-9.
159. Muss, H.B., et al., *Toxicity of older and younger patients treated with adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: the Cancer and Leukemia Group B Experience*. J Clin Oncol, 2007. **25**(24): p. 3699-704.
160. Dees, E.C., et al., *A prospective pharmacologic evaluation of age-related toxicity of adjuvant chemotherapy in women with breast cancer*. Cancer Invest, 2000. **18**(6): p. 521-9.
161. Christman, K., et al., *Chemotherapy of metastatic breast cancer in the elderly. The Piedmont Oncology Association experience [see comment]*. JAMA, 1992. **268**(1): p. 57-62.
162. Gianni, L., et al., *Paclitaxel by 3-hour infusion in combination with bolus doxorubicin in women with untreated metastatic breast cancer: high antitumor efficacy and cardiac effects in a dose-finding and sequence-finding study*. J Clin Oncol, 1995. **13**(11): p. 2688-99.
163. Abali, H., et al., *Frequency of comorbid illnesses in cancer patients in Turkey*. J BUON, 2011. **16**(3): p. 557-60.
164. Hurria, A., et al., *Patterns of toxicity in older patients with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy*. Breast Cancer Res Treat, 2005. **92**(2): p. 151-6.
165. Chia, V.M., et al., *Chronic comorbid conditions associated with risk of febrile neutropenia in breast cancer patients treated with chemotherapy*. Breast Cancer Res Treat, 2013. **138**(2): p. 621-31.
166. Srokowski, T.P., et al., *Impact of diabetes mellitus on complications and outcomes of adjuvant chemotherapy in older patients with breast cancer*. J Clin Oncol, 2009. **27**(13): p. 2170-6.
167. Ghani, E.A., I. Kerr, and R. Dada, *Grade 3 trastuzumab-induced neutropenia in breast cancer patient*. J Oncol Pharm Pract, 2013.
168. Rosner, G.L., et al., *Relationship between toxicity and obesity in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer: results from cancer and leukemia group B study 8541*. J Clin Oncol, 1996. **14**(11): p. 3000-8.
169. Ray-Coquard, I., et al., *Baseline and early lymphopenia predict for the risk of febrile neutropenia after chemotherapy*. Br J Cancer, 2003. **88**(2): p. 181-6.



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 - 1170

12 Aralık 2013

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 11.12.2013 ÇARŞAMBA
Toplantı No : 2013/20
Proje No : GO 13/529 (Değerlendirme Tarihi 20.11.2013)
Karar No : GO 13/529- 12

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Doç.Dr.Sibel Aşcıoğlu HAYRAN'ın sorumlu araştırmacı olduğu Arş.Gör.Dr.Alper SARI'nın tezi olan GO 13/529 kayıt numaralı ve "**Meme Kanseri Hastalarında Tedavi İlişkili Nötropeni Gelişimini Etkileyen Risk Faktörleri**" başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

- | | | | |
|-----------------------------------|----------|--------------------------------------|-------|
| 1.Prof. Dr. Nurten Akarsu | (Başkan) | 9 Prof. Dr. Melahat Görduysus | (Üye) |
| 2. Prof. Dr. Nüket Örnek Buken | (Üye) | 10. Prof. Dr. Cansın Saçkesen | (Üye) |
| 3. Prof. Dr. M. Yıldırım Sara | (Üye) | 11. Prof. Dr. R. Köksal Özgül | (Üye) |
| 4. Prof. Dr. Sevda F. Müftüoğlu | (Üye) | 12. Prof. Dr. Ayşe Lale Doğan | (Üye) |
| 5. Prof. Dr. Cenk Sökmensüer | (Üye) | 13 Doç. Dr. S. Kutay Demirkan | (Üye) |
| 6. Prof. Dr. Volga Bayrakçı Tunay | (Üye) | 14. Prof. Dr Leyla Dinç | (Üye) |
| 7. Prof. Dr. Songül Vaizoglu | (Üye) | 14. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev Turnagöl | (Üye) |
| 8. Prof. Dr. Yılmaz Selim Erdal | (Üye) | 15. Av. Meltem Onurlu | (Üye) |

Tablo 4.23 Kemoterapi ilişkili nötropeni gelişen katılımcılarda bazal tam kan sayımındaki beyaz küre ortalamaları ve nötropeni gelişen kür öncesindeki beyaz küre ortalamalarının nötropeni evresi ile ilişkisi	43
Tablo 4.24 Hastaların bazal beyaz küre sayılarına göre kemoterapi ilişkili nötropeni gelişme durumları	44
Tablo 4.25 Kemoterapi ilişkili nötropeni gelişen çalışma katılımcılarında bazal beyaz küre sayıları ile tedavi ilişkili nötropeni evresi ilişkisi	44
Tablo 4.26 Hastaların toplam komorbidite sayıları ve Charlson Komorbidite İndeksi skorlarına göre kemoterapi ilişkili nötropeni gelişim durumlarının dağılımı	46
Tablo 4.27 Kemoterapi ilişkili nötropeni gelişen katılımcıların toplam komorbidite sayıları ve Charlson Komorbidite İndeksi skorlarına göre nötropeni evrelerinin dağılımı	47
Tablo 4.28 Kemoterapi ilişkili nötropeni gelişme riskini etkileyen bazı değişkenlerin çok değişkenli regresyon analizi ile değerlendirilmesi	48
Tablo 4.29 Evre 3-4 nötropeni gelişme riskini etkileyen bazı değişkenlerin çok değişkenli regresyon analizi ile değerlendirilmesi	49