



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**LOKAL İLERİ EVRE AKCİĞER KANSERİ TANILI
HASTALARDA KEMORADYOTERAPİ SÜRECİNDE G-CSF
KULLANIMININ ETKİNLİK VE TOKSİSİTESİ**

Dr. MURAT ULAŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2022



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**LOKAL İLERİ EVRE AKCİĞER KANSERİ TANILI
HASTALARDA KEMORADYOTERAPİ SÜRECİNDE G-CSF
KULLANIMININ ETKİNLİK VE TOKSİSİTESİ**

Dr. MURAT ULAŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. MEHMET KÜÇÜKÖNER

DİYARBAKIR-2022

ÖNSÖZ

Tez çalışmamın her aşamasında bilgi ve deneyimiyle desteğini esirgemeyen ve bana değerli zamanını ayıran tez danışmanım sayın Prof. Dr. Mehmet KÜÇÜKÖNER' e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve birikimlerini bizden esirgemeyen, hekimliği öğreten başta sayın Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. M. Orhan AYYILDIZ olmak üzere, bilgi ve birikimlerini bizden esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. M. Emin YILMAZ, Prof. Dr. Abdurrahman IŞIKDOĞAN, Prof. Dr. Ali Kemal KADİROĞLU, Prof. Dr. Alpaslan Kemal TUZCU, Prof. Dr. Kendal YALÇIN, Prof. Dr. Muhsin KAYA, Prof. Dr. M. Ali KAPLAN, Prof. Dr. Zülfikar YILMAZ, Doç. Dr. Yaşar YILDIRIM, Doç. Dr. Feyzullah UÇMAK, Doç. Dr. Zafer PEKKOLAY, Doç. Dr. Eşref ARAÇ, Doç. Dr. Emre AYDIN, Doç. Dr. Fatma YILMAZ AYDIN, Doç. Dr. Zeynep ORUÇ, Dr. Öğretim Üyesi Zuhat URAKÇI, Dr. Öğretim Üyesi Abdullah KARAKUŞ' a teşekkürlerimi sunuyorum. Rotasyon eğitimlerim süresince bilgilerinden faydalandığım değerli öğretim üyelerine, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, bilgi ve yardımlarını esirgemeyen tüm yan dal asistanlarına içtenlikle teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında benden yardım ve desteklerini esirgemeyen anneme, babama ve kardeşlerime teşekkür ederim.

Son olarak yalnızca tez ve asistanlık sürecimde değil, hayatımın her anında desteğine sığındığım sevgili eşim Nurşah' a teşekkür ederim.

DR. MURAT ULAŞ

DİYARBAKIR/2022

ÖZET

Giriş ve Amaç: Akciğer kanseri temel olarak küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olarak ayrılmaktadır. Tüm akciğer kanserlerinin %85'i KHDAK olup bunların da yaklaşık üçte biri lokal ileri evrede tanı almaktadır. Ayrıca küçük KHAK vakalarının da yaklaşık %30-40'ı tanı anında sınırlı evrededir. Her iki hasta grubunda da cerrahi uygun değilse standart tedavi eş zamanlı definitif kemoradyoterapidir (KRT). Çalışmamızda lokal ileri akciğer kanseri tanımlı hastalarda eş zamanlı KRT sürecinde granülosit-koloni uyarıcı faktör(G-CSF) kullanımının etkinlik ve toksisitesini incelemeyi amaçladık.

Materyal ve Metot: Bu çalışmaya Ocak 2007-Ocak 2022 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji polikliniğine başvurmuş lokal ileri akciğer kanseri tanımlı ve eş zamanlı KRT almış 209 hasta dahil edildi. Hasta dosyaları retrospektif olarak tarandı. Hasta verileri doğrultusunda hastaların demografik özellikleri, tanı anındaki hastalık evresi, kemoterapi protokolü, RT dozu, hemogram tetkikleri, radyografi raporları, tedavi yanıtı, progresyon durumu ve son kontrol zamanı incelendi. Hastalar G-CSF kullanımına göre iki gruba ayrıldı. Genel sağkalım hastaların ölüm veya son kontrol tarihine göre hesaplandı.

Bulgular: Çalışmamızdaki hastaların 19'u KHAK ve 190'ı KHDAK tanımlı idi. KHAK grubunda 5 hasta G-CSF kullanmamıştı, 14 hasta ise sekonder profilaksi olarak kullanmıştı. Radyasyon pnömonisi açısından G-CSF kullanan ve kullanmayan grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (%50'ye karşılık %20; p=0,338). KHDAK tanımlı hastaların 177'si (%93,2) erkek, 13'ü (%6,8) kadındı. Hastaların tanı anındaki ortalama yaşı 62 yıl (39-83) olarak hesaplandı. Tanı anındaki evrelerine bakıldığında hastalarının çoğunluğunun evre 3B olduğu görüldü (%52,6). Hastaların 171'i (%90) 60 Gy ve üzerindeki bir dozda RT aldı. G-CSF kullanımına bakıldığında 112 (%59) hastanın hiç G-CSF kullanmamış olduğu, 78(%41) hastanın sekonder profilaksi olarak G-CSF kullanmış olduğu görüldü. G-CSF kullanan ve kullanmayan hastalar arasında genel sağkalımda anlamlı bir fark görülmedi (ortalama 26,44 ve 23,06 ay; p=0,844). Öte yandan G-CSF kullanan grupta KRT doz azaltım ihtiyacının daha az geliştiği görüldü (%6,4 ve %17; p=0,031). Ancak, G-CSF kullanan grupta evre 2 ve üstü anemi ve trombositopeni (%37,2 ve %19,2), kullanmayan gruba (%20,6 ve

%3,6) göre daha fazla gelişti. Yine nötropenik ateş sıklığı da G-CSF kullanan grupta daha fazlaydı (%9'a karşılık 0). Son olarak G-CSF kullanan hastalarda takip eden dönemlerde radyasyon pnömonitisi daha fazla görüldüğü tespit edildi (%20,5'e karşılık %39,7; $p=0,004$)

Sonuç: Eş zamanlı KRT sürecinde G-CSF kullanımı hastalıksız ve genel sağkalım üzerinde bir farklılık yaratmamaktadır. Ancak nötropenik ateş sıklığını ve kemoterapi doz azaltım ihtiyacını azaltmaktadır. Ayrıca eş zamanlı KRT sürecinde G-CSF kullanımının radyasyon pnömonitisi gelişme riskini arttırabilmektedir.

Anahtar kelimeler: Akciğer kanseri, kemoradyoterapi, granülosit-koloni uyarıcı faktör, radyasyon pnömonitisi



ABSTRACT

Introduction and Objective: Lung cancer is basically divided into small cell lung cancer (SCLC) and non-small cell lung cancer (NSCLC). 85% of all lung cancers are NSCLC, and approximately one third of these are diagnosed at locally advanced stage. In addition, approximately 30-40% of SCLC cases are in the limited stage at the time of diagnosis. If surgery is not suitable in both patient groups, the standard treatment is concurrent chemoradiotherapy (CRT). In our study, we aimed to examine the efficacy and toxicity of the use of granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) during concurrent CRT in patients with locally advanced lung cancer.

Material and Methods: 209 patients with locally advanced lung cancer who applied to the Medical Oncology outpatient clinic of Dicle University Medical Faculty Hospital between January 2007-January 2022 and received concurrent CRT were included in this study. Patient files were reviewed retrospectively. Demographic characteristics of the patients, disease stage at the time of diagnosis, chemotherapy protocol, RT dose, hemogram examinations, radiography reports, treatment response, progression status and last control time were examined in accordance with patient data. The patients were divided into two groups according to the use of G-CSF. Overall survival was calculated according to the date of death or last control of the patients.

Results: Of the patients in our study, 19 were diagnosed with SCLC and 190 with NSCLC. In the SCLC group, 5 patients did not use G-CSF, and 14 patients used it as secondary prophylaxis. There was no significant difference between the group that using and not using G-CSF in terms of radiation pneumonia (50% vs. 20%; $p=0.338$). Of the patients with NSCLC, 177 (93.2%) were male and 13 (6.8%) were female. The median age of the patients at the time of diagnosis was 62 years (39-83). Considering the stages at the time of diagnosis, it was seen that the majority of the patients were stage 3B (52.6%). 171 (90%) of the patients received RT at a dose of 60 Gy or more. Considering the use of G-CSF, it was seen that 112 (59%) patients had never used G-CSF, and 78 (41%) patients used G-CSF as secondary prophylaxis. There was no significant difference in overall survival between patients using and

not using G-CSF (median 26.44 and 23.06 months; $p=0.844$). On the other hand, it was observed that the need for CRT dose reduction developed less in the group using G-CSF (6.4% vs. 17%; $p=0.031$). However, grade 2 and higher anemia and thrombocytopenia (37.2% and 19.2%) developed more in the group using G-CSF compared to the group that did not use (20.6% and 3.6%). Also, the frequency of neutropenic fever was higher in the group using G-CSF (9% vs. 0). Finally, radiation pneumonitis was found to be more common in patients using G-CSF in the following periods (20.5% vs. 39.7%; $p=0.004$).

Conclusion: The use of G-CSF during concurrent CRT does not make any difference in disease-free and overall survival. However, it reduces the frequency of neutropenic fever and the need for chemotherapy dose reduction. In addition, the use of G-CSF during the concurrent CRT may increase the risk of developing radiation pneumonitis.

Keywords: Lung cancer, chemoradiotherapy, granulocyte-colony stimulating factor, radiation pneumonitis

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
TABLolar	viii
ŞEKİLLER	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Epidemiyoloji.....	2
2.2. Etiyoloji	3
2.3. Patoloji.....	4
2.4. Klinik Bulgular	6
2.5. Tanı ve Evreleme	8
2.6. Tedavi	11
2.6.1. Evre III KHDK Tedavi.....	11
2.6.2. Sınırlı Evre KHAK Tedavi	13
2.7. Yan Etkiler	14
2.7.1. Nötropenik Ateş	15
2.7.2. Radyasyon Pnömonitisi	17
3. MATERYAL VE METOT.....	19
3.1.Hasta Seçimi ve Değerlendirmesi	19
3.2.İstatistiksel Analiz	19
4. BULGULAR.....	20
5. TARTIŞMA.....	30
6. KAYNAKLAR	35
ÖZGEÇMİŞ.....	42

SİMGELER VE KISALTMALAR

BT	Bilgisayarlı Tomografi
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
GA	Güven Aralığı
G-CSF	Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör
KHAK	Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
KHDAK	Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
KRT	Kemoradyoterapi
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NPA	Nötropenik Ateş
NOS	Başka Şekilde Sınıflandırılmayan
P	Olasılık değeri
RILI	Radyasyona Bağlı Akciğer Hasarı
RT	Radyoterapi
TNM	Tümör-Lenf Nodu-Metastaz
PET/BT	Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi

TABLÖLAR

Tablo 1. 2021 DSÖ Akciğer Malign Epitelyal Tümörler Sınıflandırılması.....	4
Tablo 2. Akciğer kanserli hastaların başvuru anındaki semptomlar	7
Tablo 3. Akciğer kanseri 8.baskı TNM sınıflaması T tanımlaması.....	9
Tablo 4. Akciğer kanseri 8.baskı TNM sınıflaması N tanımlaması.....	10
Tablo 5. Akciğer kanseri 8.baskı TNM sınıflaması M tanımlaması	10
Tablo 6. Akciğer kanseri 8.baskı TNM sınıflaması evreleme	10
Tablo 7. KHAK iki aşamalı evreleme sistemi	11
Tablo 8. Evre III KHAK tedavi algoritması	12
Tablo 9. Sınırlı evre KHAK yaklaşımı.....	13
Tablo 10. NCI CTCAE v5.0 bazı toksisite evrelemeleri.....	15
Tablo 11. KHAK tanıli hastaların genel dağılımı.....	22
Tablo 12. Hastalık evresine göre tedavi yanıtı	26
Tablo 13. G-CSF kullanımına göre hematolojik toksisite gelişme oranı	29

ŞEKİLLER

Şekil 1. Globocan Türkiye 2020 Cinsiyete Göre Yeni Kanser Vakalarının Dağılımı.....	2
Şekil 2. G-CSF kullanımına göre genel sağkalım grafiği	23
Şekil 3. G-CSF kullanımına göre progresyonsuz sağkalım grafiği	24
Şekil 4. Tümör histopatolojisine göre genel sağkalım grafiği.....	25
Şekil 5. Tanı anındaki hastalık evresine göre sağkalım grafiği	26
Şekil 6. Eş zamanlı kemoradyoterapi yanıtına göre sağkalım grafiği	27
Şekil 7. Pnömonitis gelişenlerde sağkalım grafiği	28



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri, 2020' de dünya çapında tahmini 2,2 milyon insanda ortaya çıktı ve 1,8 milyon ölüme yol açtı(1). Kansere bağlı ölümler arasında erkeklerde en sık kadınlarda ise en sık ikinci nedendir. 2020 yılı içinde Türkiye' de toplam bildirilen 233,834 yeni kanser vakası içerisinde akciğer kanseri 41,264 vaka ve %17,6' lık bir oranla en sık ortaya çıkan kanser oldu. Yine 2020 yılında Türkiye' de kansere bağlı ölümlerin en sık sebebi akciğer kanseri olmuştur(2).

Sigara ve diğer tütün ürünleri akciğer kanseri gelişimi için en önemli risk faktörüdür.

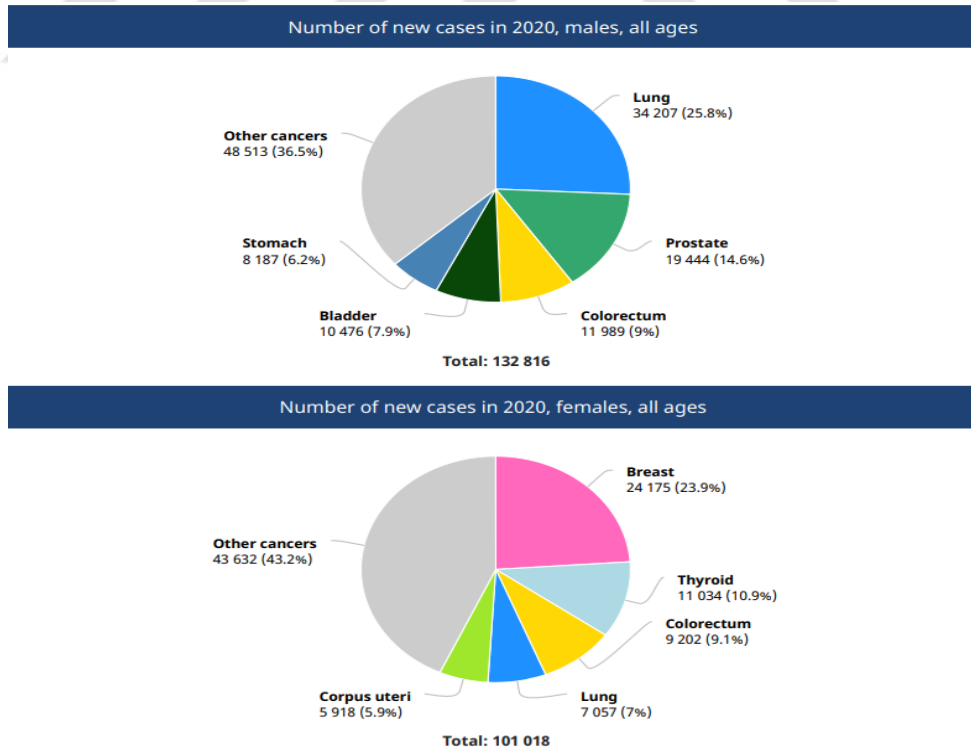
Tüm akciğer kanserlerinin, yaklaşık %95' i histopatolojik incelemeye göre küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) veya küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olarak sınıflandırılır. Tüm akciğer kanseri vakalarının yaklaşık %85' i KHDAK olup bunların da yaklaşık üçte biri lokal ileri evrede tanı almaktadır(3). Aynı zamanda KHAK vakalarının da yaklaşık %30-40' ı tanı anında sınırlı evrededir(4). Her iki hasta grubunda da cerrahi uygun görülmeyen vakalarda tedavi yöntemi eş zamanlı definitif kemoradyoterapidir (KRT). KRT sürecinde karşılaşılan büyük bir zorluk doz yoğunluğunu korumak, doz azaltma ve yan etkilere bağlı gecikmelerden kaçınmaktır. Özellikle, ateş tedavisi için hastaneye yatışla veya potansiyel olarak ölümcül bir enfeksiyona neden olabilecek nötropeninin derecesini ve süresini azaltmak amacıyla granülosit koloni uyarıcı faktör(G-CSF) kullanımı büyük önem arz etmektedir. Ancak, torakal KRT alan hastalarda G-CSF kullanımının güvenilirliği belirsizdir(5).

Bu çalışmada lokal ileri akciğer kanseri tanılı, torakal KRT alan hastalarda G-CSF kullanımının, nötropeninin yönetimindeki etkinliği ve diğer hematolojik veya lokal komplikasyonların gelişimindeki olası rolünün incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

Akciğer kanseri, 2020’ de dünya çapında tahmini 2,2 milyon insanda ortaya çıktı ve 1,8 milyon ölüme yol açtı(1). Kansere bağlı ölümler arasında erkeklerde en sık kadınlarda ise en sık ikinci nedendir. 2020 yılı içinde Türkiye’ de toplam bildirilen 233,834 yeni kanser vakası içerisinde akciğer kanseri 41,264 vaka ve %17,6’ lık bir oranla en sık ortaya çıkan kanser oldu. Yine 2020 yılında Türkiye’ de kansere bağlı ölümlerin en sık sebebi akciğer kanseri olmuştur(2) Akciğer kanseri epidemiyolojisini inceleyen verilerin çoğu, sigara içmenin baskın risk faktörü olduğu gelişmiş dünyadan gelmektedir. Farklı ülkeler ve erkekler ile kadınlar arasında akciğer kanseri insidansında önemli farklılıklar vardır. Bu farklılıklar, büyük ölçüde tütün içiminin yaygınlığındaki farklılıkların bir yansımasıdır. Zamanla akciğer kanseri insidansındaki değişiklikler, sigara içimindeki artış ve azalışlarla yakından ilişkilidir.



Şekil 1. Globocan Türkiye 2020 Cinsiyete Göre Yeni Kanser Vakalarının Dağılımı

2.2. Etiyoloji

Sigara ve diğer tütün ürünleri akciğer kanseri gelişiminde en önemli risk faktörüdür. Sigara içmek tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %90'ını oluşturmaktadır(6). Uzun süre sigara içenlerde ömür boyu hiç sigara içmeyenlere kıyasla akciğer kanserine ilişkin risk tahmini 10 ila 30 kat arasında artmaktadır. Hiç sigara içmeyenlerde yaşam boyu akciğer kanseri riski %1 veya daha azken, ağır sigara içenler arasında kümülatif akciğer kanseri riski %30 kadar yüksek olabilir(7). Akciğer kanseri riski hem günlük içilen sigara sayısı hem de toplam sigara içme süresi ile artar(8). Sigara içenlerde akciğer kanseri gelişme olasılığını etkileyebilecek diğer faktörler arasında sigaraya başlama yaşı, soluma derecesi, sigaraların katran ve nikotin içeriği ve filtresiz sigara kullanımı yer alır(9). Aynı zamanda çevresel sigara dumanına maruz kalmak da akciğer kanseri gelişimi açısından artmış risk oluşturmaktadır. 55 çalışmayı içeren 2007 tarihli bir meta-analiz, sigara içen bir kişiyle birlikte olan kadınların riskinde %27'lik bir artış olduğunu bulmuştur(10).

Sigarayı bırakmak akciğer kanseri riskini %20-90 arasında azaltmaktadır. Riskteki azalma, artan bir yoksunluk süresi ile ilişkili ilerleyici bir düşüşle beş yıl içinde belirgin hale gelir. Vaka-kontrol çalışmaları, 15 yıldan uzun süredir sigarayı bırakmış olan eski sigara içicilerinin, halen sigara içenlere kıyasla akciğer kanseri riskinde %80-90'lık bir azalma olduğunu göstermektedir(11).

Çok sayıda mesleki ve çevresel etmenler de akciğer kanseri riskini artırır. Bunlar arasında en iyi bilinenler asbest ve radon maruziyetidir. Akciğer kanseri ile ilişkilendirilen diğer maruziyetler arasında arsenik, klorometil eter, krom, formaldehit, iyonlaştırıcı radyasyon, nikel, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, sert metal tozu ve vinil klorür bulunur(12,13). Bu faktörlerin çoğu sigara ile sinerjistik etki gösterir ve ayrıca sigara içmeyenlerde de bağımsız risk faktörleridir.

Diğer maligniteler için radyoterapi (RT) almış hastalarda akciğer kanseri riskinde artış görülebilir. Yine bu risk artışı sigara içenlerde daha belirgindir. Gözlemsel bir kohort çalışmasında, yaklaşık 5700'ü RT uygulanan ve 1700'ü RT almayan meme kanseri olan 7408 hasta arasında, RT uygulananlarda, uygulanmayanlara göre daha yüksek oranda akciğer kanseri görüldü (sırasıyla %2.3'e karşı %0.2)(14).

Çeşitli iyi huylu akciğer hastalığı da kronik inflamasyon yoluyla olduğu tahmin edilen akciğer kanseri riskinde artışa yol açmaktadır. Akciğer kanserinin diğer bir nedeni olarak genetik faktörlerin rolü tam olarak anlaşılamamıştır, ancak kanıtlar bu faktörlerin bir rol oynadığını göstermektedir. Tüm bu risk faktörleri göz önünde bulundurulduğunda yaş, aile öyküsü, sigara içme durumu ve süresi gibi çeşitli faktörlere dayalı olarak bir birey için akciğer kanseri riskini tahmin etmek mümkündür (15).

2.3. Patoloji

Akciğer karsinomlarının histopatolojik alt tiplerine göre sınıflandırılması prognoz hakkında önemli bilgiler sağlar ve optimal tedavi için gereklidir. Akciğer kanseri klasik olarak küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) ve küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) olarak ikiye ayrılır. Akciğer kanserinin histopatolojik sınıflandırılması Dünya Sağlık Örgütü' nün (DSÖ) 2021 yılında yayınladığı ışık mikroskopuna ek olarak immünohistokimyasal karakterizasyonun kullanımına dayanmaktadır (16).

Tablo 1. 2021 DSÖ Akciğer Malign Epitelyal Tümörler Sınıflandırılması (16)

Tümör Tipi	Alt Tipleri
Adenokarsinom	Minimal invaziv adenokarsinom (müsinöz olan ve müsinöz olmayan) Lepidik adenokarsinom Papiller adenokarsinom Mikropapiller adenokarsinom Asiner adenokarsinom Katı adenokarsinom Karışık invaziv adenokarsinom (müsinöz olan ve müsinöz olmayan) Kolloid adenokarsinom Fetal adenokarsinom

	Adenokarsinom, enterik tip Adenokarsinom, NOS
Skumöz Hücreli Karsinom	Keratinize olan ve olmayan Bazaolid tip
Büyük Hücreli Karsinom	
Sarkomatoid Karsinom	Pleomorfik karsinom Dev hücreli karsinom İğsi hücreli karsinom Pulmoner blastom Karsinosarkom
Adenoskuamöz Karsinom	
Nöroendokrin Karsinom	Küçük hücreli karsinom Büyük hücreli karsinom Karsinoid tümör

Adenokarsinom, günümüzde en yaygın akciğer kanseri türüdür ve akciğer kanseri vakalarının yaklaşık yarısını oluşturur. Adenokarsinomun histolojik tanısı için neoplastik bez formasyonu, pnömosit belirteç ekspresyonu (Tiroit transkripsiyon faktörü 1:TTF-1 +/- NapsinA) veya intrasitoplazmik müsin birikimi gösterilmelidir. Skumöz hücreli karsinom, 1980'lerin ortalarından önce yapılan hemen hemen tüm çalışmalarda en sık görülen histolojik akciğer tümörü tiptiydi. Şimdi, adenokarsinom, özellikle kadınlarda, skumöz hücreli karsinomdan daha yaygındır. Skumöz hücreli karsinom tanısı ise tümör hücreleri tarafından keratin üretimi ve/veya hücreler arası desmozomların görülmesine veya immünohistokimyasal olarak skumöz hücreli karsinom ile uyumlu boyanmaya dayanır (yani p40, p63, CK5, CK5/6 veya desmoglein ekspresyonu). Büyük hücreli karsinom, ışık mikroskobu ve immünohistokimya ile glandüler, skumöz veya nöroendokrin farklılaşması olmayan ve küçük hücreli karsinomun sitolojik özelliklerinden yoksun olmasıyla karakterize malign epitelyal tümördür.

Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) tüm bronkojenik karsinomların yaklaşık %15' ini oluşturmaktadır. KHAK sigara içimi ile çok güçlü bir korelasyon göstermekte olup hiç sigara içmeyenlerde son derece nadirdir. KHAK tanısı öncelikle ışık mikroskopuna dayanır. KHAK, lenfositlerin yaklaşık iki katı büyüklüğünde küçük "mavi" malign hücreler ile karakterize edilir. Sitoplazma seyrek ve nükleer özellikler, belirgin nükleoller olmaksızın ince dağılmış kromatin içerir. Mitotik hızlar yüksektir ve tek tek tümör hücrelerinin nekrozu yaygındır. Büyük hücreli nöroendokrin karsinom, nöroendokrin farklılaşmayı düşündüren bir mimariye sahiptir: hücreler organımsı, trabeküler veya palisat düzenlerindedir. Nekroz genellikle belirgindir ve yaygın ve enfarktüs benzeri olabilir.

2.4. Klinik Bulgular

Akciğer kanseri, her yıl 2 milyondan fazla yeni teşhis edilmiş kanser vakası ve 1,7 milyon kansere bağlı ölümle, dünya çapında en yaygın kanser ve kanser ölümlerinin önde gelen nedenidir(1). Akciğer kanseri hastalarının büyük çoğunluğunda klinik prezantasyon esnasında ilerlemiş hastalık vardır. Bu, hastalığın agresif doğasını lokal olarak ilerlemiş veya metastatik duruma gelmeden herhangi bir semptomla yol açmamasını yansıtmaktadır. Semptomlar, tümörün lokal etkilerinden, bölgesel veya uzak yayılımdan veya metastazlarla alakasız olarak uzak etkilerden yani paraneoplastik sendromlardan kaynaklanabilir. Kalıcı öksürük ve nefes darlığı, akciğer kanseri teşhisine yönelik çalışmalardan akciğer kanserinin göstergeleri olarak bildirilmiştir(17). Ek olarak, akciğer kanserli hastalar hastaneye başvurmadan önce genellikle aylarca birden fazla semptom yaşarlar; bunlara spesifik olmayan kilo kaybı, iştahsızlık ve yorgunluk semptomları; primer tümör veya intratorasik veya ekstratorasik yayılım kaynaklı öksürük, göğüs ağrısı, hemoptizi, Horner sendromu, lenfadenomegali, deri altı nodüller ve yüzde ödem gibi doğrudan semptomlar ve fiziksel belirtiler dahildir. Bir çalışma, başvuru anında en yaygın semptomların öksürük (% 55), nefes darlığı (% 45), ağrı (% 38) ve kilo kaybı (% 36) olduğunu kaydetti(Tablo 2)(18).

Tablo 2. Akciğer kanserli hastaların başvuru anındaki semptomlar

Belirti	Hastalar (yüzdesel)
Öksürük	45-74
Kilo kaybı	46-68
Nefes darlığı	37-58
Göğüs ağrısı	27-49
Hemoptizi	27-29
Kemik ağrısı	20-21
Ses kısıklığı	8-18

Sigara içen veya eski içicilerde yeni başlayan öksürük durumunda akciğer kanseri olma ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır. Öksürük sıklıkla merkezi hava yollarını tutma eğilimleri nedeniyle skuamöz hücreli akciğer kanseri ve küçük hücreli akciğer kanseri hastalarında ortaya çıkan ilk semptomdur(18,19). Hemoptizili bir hastada, akciğer kanseri olasılığı, hastanın yaşı ve sigara içme öyküsüne bağlı olarak farklı çalışmalarda %3-34 arasında bulunmuştur(20). Hemoptizisi olan ve şüpheli olmayan veya normal bir akciğer grafisi olan sigara içicilerinde, bronkoscopi, vakaların yaklaşık %5' inde akciğer kanseri teşhisi konulabilmektedir(21). Tanı anında yaygın görülebilen bir diğer semptom nefes darlığıdır. Nefes darlığı, ekstrasik veya intraluminal hava yolu obstrüksiyonu, obstrüktif pnömoni veya atelektazi, lenfanjitik tümör yayılımı, tümör embolisi, pnömotoraks, plevral efüzyon veya tamponadlı perikardiyal efüzyona bağlı olabilir. Ayrıca frenik sinir tutulumuna bağlı tek taraflı diyafragma felcine bağlı olarak da nefes darlığı şikâyeti görülebilir. Vena cava superiorun tıkanması sonucunda da nefes darlığı, öksürük, yüzde ödem gibi semptomlar ortaya çıkabilir. KHAK hastalarında KHDAK hastalarından daha çok görülmektedir. Onkolojik acil bir durum olup hızlı tanı ve tedavi gerektirmektedir.

Akciğer kanseri vücudun herhangi bir yerine yayılabilir. Metastatik yayılma, mevcut semptomlarla sonuçlanabilir veya hastalığın seyrinde daha sonra ortaya çıkabilir. En sık uzak metastaz bölgeleri karaciğer, adrenal bezler, kemikler ve beyindir. Kemik metastazları sıklıkla semptomatiktir. Sırtta, göğüste veya ekstremitelerde ağrı ve yüksek serum alkalın fosfataz seviyeleri genellikle kemik metastazı olan hastalarda mevcuttur. Kapsamlı kemik hastalığına bağlı olarak serum kalsiyumu yükselebilir. KHDAK' li hastaların yaklaşık yüzde 20'sinde başvuru anında kemik metastazı vardır(22).

Ayrıca akciğer kanseri lokal veya metastatik etkiden bağımsız olarak tümörden salgılanan çeşitli moleküller veya vücudun tümöre karşı immün yanıtı ile paraneoplastik sendrom denen klinik durumlara da yol açabilir. Paraneoplastik sendromlar KHAK olan hastalarda daha sık görülür(23).

2.5. Tanı ve Evreleme

Her malignitede olduğu gibi akciğer kanserinde de uygun tedavinin zamanında yapılabilmesi için doku biyopsisi şarttır. Kontrastlı göğüs BT, primer tümörün boyut, konum ve invazyon durumu hakkında bilgi sağlayarak biyopsi bölgesinin belirlenmesinde tek başına en etkili görüntüleme yöntemidir. Ancak uzmanlar, akciğer kanserinden şüphelenilen hastalarda potansiyel metastazların görüntülenmesinin önemli olduğu konusunda hemfikirdir(24). Olası metastazların tespiti ve evreleme için mutlaka PET/BT yapılır. Ayrıca beyin metastazının tespiti için kontrastlı kranial MRG veya BT çekilmelidir. Genel olarak ilk biyopsi için noninvaziv olan endoskopik ve görüntü kılavuzlu yöntemler tercih edilir. Yine de tüm biyopsi yaklaşımları risk, fayda ve hasta tercihlerine göre bireysel olarak uyarlanmalıdır. Günümüzde akciğer kanserinin evrelemesinde TNM sistemine dayalı olan AJCC (American Joint Committee on Cancer) tarafından düzenlenmiş 8.baskı TNM evrelemesi kullanılmaktadır (Tablo 3-6). TNM sistemi KHDAK hastaları için rahatlıkla kullanılabilmeyle birlikte KHAK tanılı hastalarda daha ekonomik ve pratik olması nedeniyle iki aşamalı sistem kullanılmaktadır. İki aşamalı sistemde sınırlı evre (Tek bir tolere edilebilir radyoterapi portuna dahil edilebilen ipsilateral hemitoraks ve bölgesel düğümlerle sınırlı tümör) ve yaygın evre(Uzak metastazlar, malign perikardiyal veya plevral efüzyonlar ve kontralateral supraklaviküler ve kontralateral hiler tutulum dahil olmak üzere sınırlı hastalık sınırlarının ötesinde tümör) ifadeleri bulunmaktadır (Tablo 7). Ancak etkili lokal tedavi açısından sınırlı evredeki seçilmiş olgularda TNM evrelemesi tam olarak yapılmalıdır.

Tablo 3. Akciğer kanseri 8.baskı TNM sınıflaması T tanımlaması(25)

Tx	Primer tümör değerlendirilemez veya balgamda veya bronşiyal lavajda malign hücrelere rağmen görüntüleme veya bronkoskopi ile görüntülenemez.
T0	Primer tümöre ait kanıt yok.
Tis	Karsinoma in situ
T1	Ana bronş tutulumu olmadan akciğer veya visseral plevra ile çevrili, en geniş çapı ≤ 3 , bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimalde invazyon bulgusu olmayan tümör
T1mi	Minimal invaziv adenokarsinom
T1a	Tümörün en geniş çapı ≤ 1 cm
T1b	Tümörün en geniş çapı > 1 cm, ≤ 2 cm
T1c	Tümörün en geniş çapı > 2 cm, ≤ 3 cm
T2	Tümörün en geniş çapı > 3 cm, ≤ 5 cm veya aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olan tümör: -Karinayı invaze etmeden, karinaya uzaklığına bakılmaksızın ana bronşu tutan tümör -Visseral plevra invazyonu -Hiler bölgeye uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoni (kısmi veya total atelektazi/pnömoni)
T2a	Tümörün en geniş çapı > 3 cm, ≤ 4 cm
T2b	Tümörün en geniş çapı > 4 cm, ≤ 5 cm
T3	Primer tümörle aynı lobda metastatik nodül/nodüller Tümörün en geniş çapı > 5 - ≤ 7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine direkt invazyon varlığı: *Göğüs duvarı (süperior sulkus tümörleri dahil), frenik sinir, pariyetal perikart
T4	Tümörün en geniş çapı > 7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine invazyon varlığı: -Diyafragma, mediasten, kalp, büyük damarlar, trake, rekürren laringeal sinir, özofagus, vertebra korpusu, karina Primer tümörle aynı akciğerde fakat farklı lobda nodül/nodüller

Tablo 4. Akciğer kanseri 8.baskı TNM sınıflaması N tanımlaması(25)

Nx	Bölgesel lenf bezleri değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf bezi metastazı yok
N1	İpsilateral peribronşiyal ve/veya ipsilateral hiler lenf bezlerine ve/veya intrapulmoner lenf bezlerine metastaz veya direkt invazyon
N2	İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz
N3	Kontralateral mediastinal, kontralateral hiler, ipsilateral veya kontralateral skalen veya supraklaviküler lenf bezlerine metastaz

Tablo 5. Akciğer kanseri 8.baskı TNM sınıflaması M tanımlaması(25)

M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Karşı akciğerde metastatik nodül/nodüller, plevral veya perikardiyal metastatik nodüller veya malign plevral veya perikardiyal efüzyon
M1b	Tek bir ekstratorasik organda, tek metastaz
M1c	Bir veya birden çok organda multipl ekstratorasik metastaz

Tablo 6. Akciğer kanseri 8.baskı TNM sınıflaması evreleme(25)

	N0	N1	N2	N3	M1a	M1b	M1c
T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB

Tablo 7. KHAK iki aşamalı evreleme sistemi(26)

Sınırlı Hastalık	-Bir hemitoraksa sınırlı tümör (ekstratorasik yayılım olmayan, primer tümör ile aynı RT portalı içine giren yayılımlar); -Aynı taraf hiler, mediastinal ve supraklaviküler lenf nodu metastazı, -Kontralateral mediastinal lenf nodu metastazı. -TNM'ye göre evre I, II ve III e karşılık gelen hastalık
Yaygın Hastalık	-Sınırlı hastalık kapsamına girmeyen tümör; -Malign plevral veya perikardiyal efüzyon varlığı, -Kontralateral hiler ve supraklaviküler lenf nodu metastazı, -Uzak hematogen metastaz (M1) varlığı. -TNM'ye göre evre IV hastalık

2.6. Tedavi

Akciğer kanserinin tedavi seçeneğinin belirlenmesinde iki ana unsur tümörün patolojisi ve hastalığın evresidir. Bunula birlikte KHDAK hastalarında genetik alt tip analizi ve spesifik gen mutasyonları için hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesi, kişiye özel tedavi ile sonuçlanmıştır

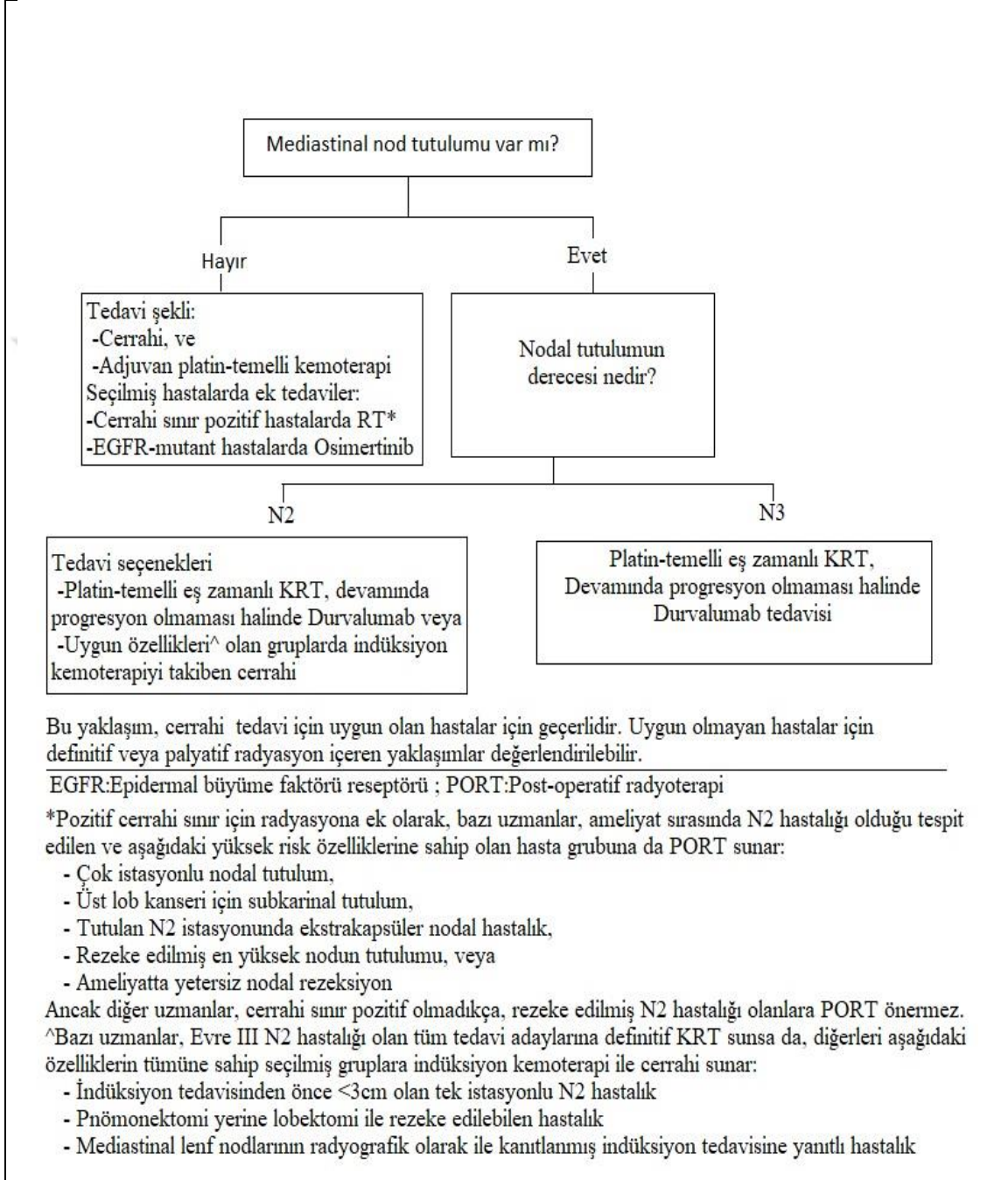
2.6.1. Evre III KHDAK Tedavi

Evre I veya II KHDAK'lı hastalar mümkünse tam cerrahi rezeksiyon ile tedavi edilmelidir. Cerrahi rezeksiyon için aday olmayan veya ameliyatı reddeden hastalar, cerrahi olmayan lokal tedaviler için aday olabilir. Bu hastalarda stereotaktik RT veya geleneksel RT uygulanabilir. RT'ye alternatif olarak radyofrekans ablasyon ve kriyoablasyon seçenekleri de bulunmaktadır. Ayrıca yüzeysel hava yolu lezyonları olan seçilmiş hastalarda fotodinamik terapi birincil tedavi yöntemi olarak da faydalı olabilir.

Evre III küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (KHDAK), hastalığın yaygınlığı ve lokalizasyonunda farklılıklar olan oldukça heterojen bir hasta grubunu içerir. Evre III hastalığın tedavisinin birçok yönü tartışmalıdır. Ne yazık ki, belirli hasta alt gruplarında tedavi yaklaşımlarını destekleyen veriler birtakım sınırlamalara tabidir. Daha aktif kemoterapi ajanlarının kullanımı ve radyasyon ve cerrahi tekniklerdeki iyileştirmeler de dahil olmak üzere tedavideki büyük gelişmeler, daha önceki çalışmaların yorumlanmasını da sınırlandırmaktadır(27). Tam bir rezeksiyon teknik

olarak mümkünse ve hastanın genel durumu tatmin ediciyse, cerrahi rezeksiyon evre III, N0 veya N1 KHDAK hastalarının tedavisinin temel bir bileşenidir (Tablo 8).

Tablo 8. Evre III KHDAK tedavi algoritması(28)



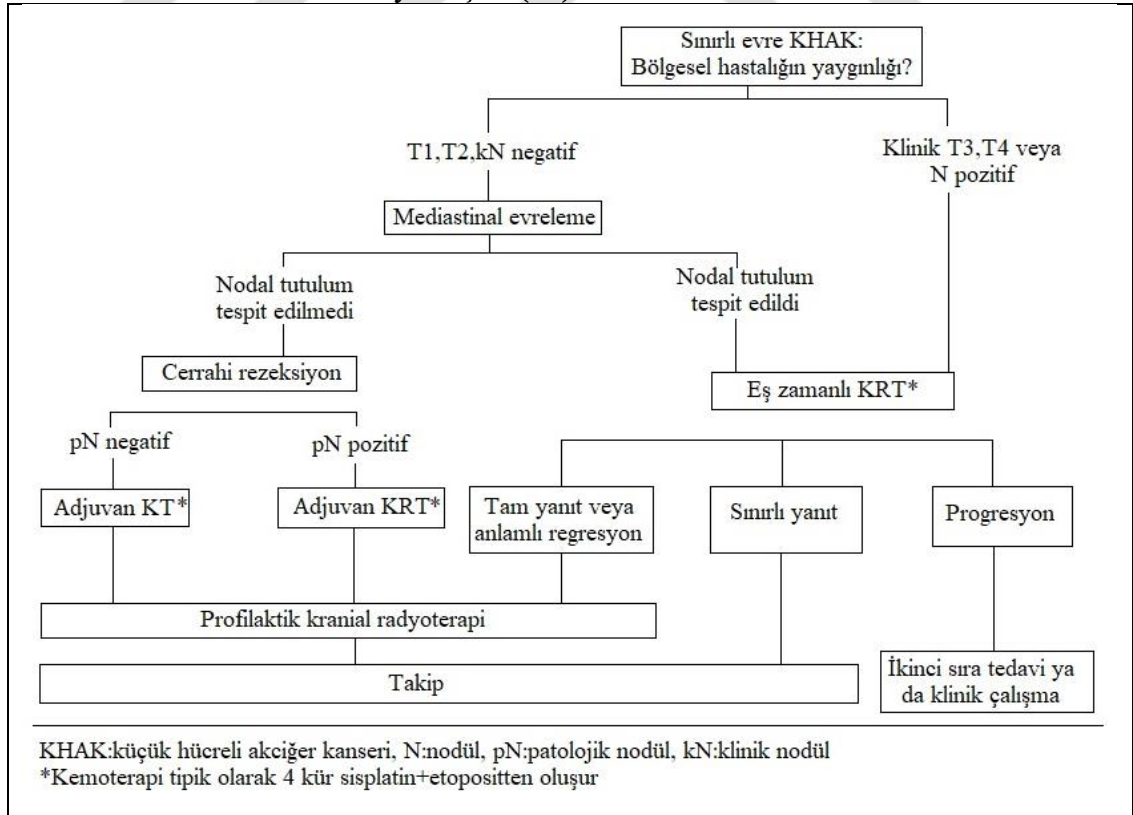
Cerrahiye uygun olmayan lokal ileri hastalarda platin-temelli kemoterapi ile eş zamanlı definitif radyoterapi uygulanır. Evre III KHDAK için kemoterapi ile RT'nin standart doz fraksiyonlama rejimi, 30 günlük fraksiyonda 60 Gy olarak ayarlanır(29). Tümör kabul edilemez derecede yüksek radyasyon pnömonitisi riski olmadan

güvenli bir RT tedavi portalına dahil edilemiyorsa, eş zamanlı kemoradyoterapiden önce indüksiyon kemoterapisi faydalı olabilir. Bu gibi durumlarda, indüksiyon kemoterapisine yeterli yanıt alınırsa tek başına definitif RT veya eş zamanlı kemoradyoterapi uygulanabilir. Bununla birlikte Kanser ve Lösemi Grubu B tarafından yürütülen bir faz III çalışmasında sağkalım avantajı olmaksızın artan toksisite göz önüne alındığında, eşzamanlı kemoradyoterapiden önce indüksiyon kemoterapisi rutin olarak izlenmemelidir(30). Yine aynı şekilde iki kür konsolidasyon tedavi haftalık paklitaksel/karboplatin rejimini takiben önerilmekle birlikte, sisplatin temelli kemoradyoterapi sonrasında sağkalımı etkilememesi nedeniyle rutin önerilmemektedir(31).

2.6.2. Sınırlı Evre KHAK Tedavi

KHAK hızlı ikiye katlanma süresi, yüksek büyüme fraksiyonu ve erken metastaz gelişimi nedeniyle genellikle yaygın hastalık ile kendini gösterir. Bu nedenle tedavi yöntemleri büyük ölçüde sistemik tedaviye odaklanmıştır.

Tablo 9. Sınırlı evre KHAK yaklaşımı(32)



Sınırlı evre hastalığı olanlar için tedavi, sistemik tedaviye ek olarak torasik RT ve ek olarak profilaktik kranial ışınlamayı içermektedir (Tablo 9). Kombinasyon kemoterapisi klasik olarak dört kür sisplatin artı etoposidden oluşmaktadır. Ancak önceden var olan nöropati, işitme kaybı, böbrek yetmezliği veya konjestif kalp yetmezliği gibi nedenlerle sisplatin kontrendike ise karboplatin verilebilir. Profilaktik kranial ışınlama genellikle kemoterapinin sonunda tam yanıt alınan veya primer tümörde bariz gerileme görülen hastalara önerilmektedir. KHAK'nin tek pulmoner nodül olarak tespit edildiği nadir durumlarda cerrahi, multimodal tedavinin bir parçası olabilir.

2.7. Yan Etkiler

Akciğer kanserinin hem küratif hem de palyatif tedavisi sıklıkla cerrahi, RT ve sitotoksik kemoterapi veya moleküler olarak hedeflenen ajanlar kullanılarak sistemik tedaviyi içerebilen çok modaliteli yaklaşımları içerir. Hem tedavi sırasında hem de sonrasında yaşam kalitesi üzerindeki potansiyel olumsuz etkileri nedeniyle, sistemik tedavinin yan etkileri genellikle özel bir endişe kaynağıdır. Toksisiteler, terapötik rejime bağlı olarak değişecektir.

Kemoterapinin sebep olduğu bulantı ve kusma çoğu kemoterapi rejiminde görülmekle birlikte genellikle agresif tedavi ile önlenabilir veya yönetilebilir. Başta sisplatin içeren rejimler olmak üzere nefrotoksisite önlem alınması gereken bir yan etkidir. Yoğun hidrasyon sağlanması gereklidir. Sisplatin ve taksanlarda özellikle sık görülen nörotoksisite, tedavi kesildikten sonra kısmen geri dönmektedir. Yorgunluk sık görülür ve sistemik kemoterapi, radyasyon tedavisi veya kanserin kendisinden kaynaklanabilir. Akciğer kanserli hastalarda iştahsızlık ve kilo kaybı sık görülür ve hastalığa veya tedavisine bağlı olabilir.

Özellikle anemi ve artmış enfeksiyon riski olan nötropeni dahil olmak üzere hematolojik toksisite sitotoksik kemoterapi rejimlerinin çoğunda görülür, ayrıca radyoterapiye bağlı olarak da görülebilmektedir. NCI (National Cancer Institute)'nin hematolojik ve diğer toksisiteler için 2017'de güncellediği CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events) v5.0 bulunmaktadır(Tablo 10).

Tablo 10. NCI CTCAE v5.0 bazı toksisite evrelemeleri(33)

CTCAE terimi	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4	Evre 5
Hemoglobin	<NAS ile 10 g/dl arası	8-10 g/dl	<8 g/dl	Acil müdahale gereken hayati tehdit eden durum	Ölüm
Trombositler	<NAS ile 75000/mm ³ arası	50000-75000/mm ³	25000-50000/mm ³	<25000/mm ³	
Nötrofil	<NAS ile 1500/mm ³ arası	1000-1500/mm ³	500-1000/mm ³	<500/mm ³	
Nötropenik Ateş			Bir defa ateş >38,3°C veya ateş sürekli ≥38°C ve bir saatten uzun süre MNS<1000/mm ³	Acil müdahale gereken hayati tehdit eden durum	Ölüm
Özofajit	Asemptomatik; yalnızca klinik veya tanısal gözlem	Semptomatik; değişmiş yeme/yutma; oral takviye	Ciddi derecede değişmiş yeme/yutma; tüple besleme, TPN veya yatış gerekli	Hayati tehdit eden durum: acil cerrahi müdahale gerekli	Ölüm
NAS: Normalin alt sınırı, MNS: Mutlak nötrofil sayısı, TPN: Total parenteral beslenme					

Tümör lizis sendromu da özellikle hızlı büyüyen KHAK’de tedavi ile veya spontan gelişebilir. Yoğun tümör hücresi yıkımına bağlı hücre içi materyalin kana salınması sonrası gelişen hiperürisemi, hiperfosfatemi, hiperkalemi ve hipokalsemi ile karakterizedir. Ve hızlı müdahale gerektirir.

2.7.1. Nötropenik Ateş

Nötropenik ateş(NPA) kemoterapiye bağlı görülen bu yan etkilerden hayati tehlike oluşturan onkolojik acil bir durumdur(34). Nötropenik ateşi olan hastaların çoğunda kayıt altına alınmış bir enfeksiyon yoktur; fakat kılavuzlar nötropenik ateşi olan tüm kanser hastalarının hızlı bir şekilde ampirik geniş spektrumlu antibiyotiklerle tedavi edilmesini önermektedir(35). NPA’lı hastaların yatırılarak ya da ayaktan tedavi kararının verilmesinde sıklıkla MASCC(Multinational Association for Supportive Care in Cancer) skorum sistemi kullanılmaktadır(36). Buna göre NPA’ya bağlı semptomların yaygınlığı, kan basıncı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı varlığı, malignite tipi, dehidratasyon bulguları, ayaktan tanı alması ve yaşı değerlendirilerek toplam 26 puan üzerinden skorum yapılır. MASCC skorumunda <21 puan alması halinde hasta yüksek riskli olarak kabul edilir ve mutlaka hastaneye yatırılarak 30-60 dk içinde intravenöz antibiyotik tedavisi

almalıdır(37). Antibiyoterapi uygulamasını geciktirmeyecek şekilde derhal periferik kan kültürü ve varsa katater ya da porttan kan kültürü örneği alınması gerekir(38). Enfeksiyon açısından olası tüm odaklar değerlendirilmelidir. Pnömoni açısından direkt grafi ve/veya toraks bilgisayarlı tomografi(BT), tiflit açısından abdominal ultrasonografi ve abdominal BT, üriner sistem enfeksiyonu açısından tam idrar tetkiki ve idrar kültürü önerilmektedir(39). Düşük riskli NPA' lı hastalar ise kinolon+amoksisilin/klavunat oral antibiyotik kombinasyonu ile ayaktan takip edilebilir(40).

Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktör Kullanımı

Solid organ tümörlü hastalarda granülosit koloni stimüle edici faktörler(G-CSF) sıklıkla kullanılmaktadır. G-CSF'ler nötropeni beklendiğinde kemoterapi uygulamasının ardından profilaktik olarak (primer profilaksi), nötropenik ateşe neden olan kemoterapi küründen sonra yeni bir kür aldıktan sonra (sekonder profilaksi) ve ateşsiz nötropenisi olan hastalarda nötropeni süresinin kısaltılmasında kullanılabilir.

Belirli bir kemoterapi rejimi ile tedavi edilen hastalarda NPA gelişme olasılığı, profilaktik G-CSF'lerin endike olup olmadığını belirleyen primer faktördür. Tedaviyi takiben NPA riski, kemoterapinin yoğunluğundan, gastrointestinal mukozadaki hasarın varlığı ve derecesinden, hastanın hematopoetik kök hücrelerinde altta yatan hasarın varlığından, eşzamanlı radyasyon kullanımından ve yaş, komorbidite gibi genel klinik durumundan etkilenir. Uygulanan KT rejimleri nötropeni açısından düşük (nötropeni riski<%10), orta (nötropeni riski %10-20) ve yüksek (nötropeni riski $\geq$ %20) riskli olmak üzere üçe ayrılmaktadır(37). Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO) ve Avrupa Medikal Onkoloji Derneği(ESMO) kılavuzları nötropeni açısından yüksek riskli KT rejimlerinin kullanıldığı hastalarda primer profilaksiyi önermektedir. Primer profilaksi NPA riskini ve hastane yatışlarını azaltmaktadır(37). Primer ve sekonder profilaksi özellikle küratif tedavi rejimlerinde gerekli dozun ertelenmeden hastalara uygulanmasını sağlama açısından değerlidir.

NPA gelişen hastalarda G-CSF kullanımı hastane yatış süresini ve antibiyotik kullanım süresini kısaltmakta ayrıca erken ateş yanıtı alınmasını sağlamaktadır(41). Ancak NPA'lı hastalarda antibiyotiklere ek olarak G-CSF kullanılmasının yalnızca

antibiyotik kullanılmasına mortalite açısından herhangi bir üstünlüğü görülmemiştir(41).

Nötropenik hastalarda G-CSF kullanımının %20-25 oranında kemik, eklem ağrıları ve grip benzeri yan etkileri olabildiğini belirtmek gerekir(41). Bununla beraber anemi, trombositopeni gibi hematolojik yan etkileri de olabilmektedir. Dikkat edilmesi gereken bir nokta da pulmoner toksisitedir. Lenfoproliferatif maligniteli hastalardan bleomisin alanlarda G-CSF kullanımının pulmoner toksisite riskini arttırdığına dair önemli kanıtlar bulunmaktadır(42). Ayrıca bazı çalışmalarda pulmoner infiltratlar geliştiği bildirilmiştir. Japonya’ da yapılan bir çalışmada 1991-1996 yılları arasında kemoterapiye ek olarak G-CSF kullanan hastalar incelenmiş ve 20 hastada interstisyel pnömoni geliştiği tespit edilmiştir(43). G-CSF’ nin nötrofil sayısı ve süperoksit üretimi, adhezyon ile ilgili molekül ekspresyonunu artırarak pulmoner toksisiteye tol açtığı düşünülmektedir(44).

2.7.2. Radyasyon Pnömonitisi

Radyasyona bağlı akciğer hasarı(RILI), radyasyon tedavisinin(RT) yol açtığı herhangi bir akciğer toksisitesini kapsar ve akut olarak radyasyon pnömonitisi ve kronik olarak ise radyasyon pulmoner fibrozisi olarak ortaya çıkar. Normal akciğer parankiminde meydana gelen radyasyon kaynaklı hasar, göğüs radyoterapisinde geçmişten günümüze doz kısıtlayıcı etmen olmuştur. Neyse ki radyasyon uygulama tekniklerinde yaşanan gelişmeler sayesinde RT kaynaklı ciddi pulmoner komplikasyon insidansı azalmıştır. Yaş, cinsiyet, sigara öyküsü, genetik faktörler, beraberinde uygulanan kemoterapi (özellikle bleomisin, doksorubisin, taksanlar vs.) gibi birçok etmen radyasyona bağlı toksisiteyi etkilemektedir. Ancak en önemli faktör dozimetrik etmenlerdir. Belli bir radyasyon dozuna maruz kalan akciğer hacmi arttıkça radyasyon pnömonitisi gelişme riski de artmaktadır. 20Gy radyasyona maruz kalan akciğer hacmi (V20Gy) ile pnömoninin şiddeti arasında bağıntı vardır(45).

İyonize radyasyon doğrudan toksik etkiyle veya dokudaki su ile etkileşerek hücresel moleküllere zarar vermek yoluyla apoptotik yolları uyarıp pulmoner epitelyal hücrelerde klonlar halinde ölüme neden olarak akciğer hasarına yol açmaktadır(46). Bazı sitokinlerin akciğer ışınlanmasının ardından arttığı ve patolojik değişikliklere aracılık ettiği düşünülmektedir. Bunlar arasında en kapsamlı şekilde

incelenen sitokin TGF-beta1'dir(Dönüştürücü büyüme faktörü beta 1). Bunun dışında birçok IL-6, IL-10, TNF-alfa gibi sitokinler de incelenmiştir. IL-6 konsantrasyonunun, ışınlanmayı takiben arttığı ve tedavi öncesi yüksek plazma IL-6 düzeylerinin artmış RILI gelişme riski ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir(47,48).

Akut radyasyon pnömonitisinin neden olduğu semptomlar genellikle 4-12 hafta sonra gelişmektedir. Klinik belirtileri arasında balgamsız öksürük, halsizlik, kilo kaybı, göğüs ağrısı gibi hafif semptomlar olabilir(49). Ateş genellikle düşük dereceli olmakla birlikte şiddetli vakalarda belirgin olabilir. Şiddetli vakalarda ayrıca takipne, siyanoz ve pulmoner hipertansiyon belirtileri görülebilir(50).

Radyasyon pnömonitisinde lökositoz sıklıkla mevcuttur ve sedimentasyon hızı, serum laktat dehidrojenaz ve C-reaktif protein yükselebilir ve prokalsitonin tipik olarak düşüktür, anca bu bulgular spesifik değildir(51). Hastalığın tanısında kullanılabilecek çeşitli testler denemiştir. Bu konuda 117 hastayla yapılan bir çalışmada, radyasyon tedavisinden önce hastalarda yükselmiş KL-6(Tip 2 pnömositlerde yüksek oranda eksprese edilen sialile edilmiş bir karbonhidrat epitopu) ve SP-D(sürfaktan protein-D) seviyeleri tedavi sonrası radyasyon pnömonitisi gelişme riskini arttırdığı görülmüştür(52). Ancak, serum KL-6 ve SP-D ölçümü, göğüs BT ile karşılaştırıldığında riskli hastaların tespitine çok az katkıda bulunuyor gibi görüldü(52). Radyasyon pnömonitisinin tanısında anahtar yöntem tedavi öncesi ve sonrası BT görüntülemelerinin karşılaştırılmasıdır(53). BT görüntülerinde akciğer tutulumu tipik olarak ışınlanmış alana yakından hizalanır. Tümör büyümesi veya küçülmesi, solunum derinliğindeki değişiklikler ve radyasyon portunun karmaşıklığı nedeniyle karşılaştırmalar zor olabilir, ancak özel yazılım kullanımının yardımı olabilir(53). Ayrıca KHDAK hastalarında PET/BT değerlendirmeleri daha yararlı olabilir(54). Radyografik bulgular radyasyon pnömonitisinin akciğer hasarının fazı ile ilişkilidir ve hastalar herhangi bir fazda ortaya çıkabilir(55). RT'nin tamamlanmasından 1-3 ay sonra tipik olarak ışınlanmış akciğer alanında buzlu cam dansiteleri görülür.

İnsanlarda radyasyon pnömonitisi için tedavilerin etkinliğini karşılaştıran prospektif çalışma yapılmamıştır. Yine de birçok uzman yeni başlangıçlı semptomatik hastalarda glukokortikoid kullanımını önermektedir(56). Prednizon

40-60 mg/gün 2-4 hafta süreyle verilir, 3-12 hafta boyunca kademeli olarak azaltılır, ancak bu konuda net bir yönerge tanımlanmamıştır(56).

3. MATERYAL VE METOT

3.1.Hasta Seçimi ve Değerlendirmesi

Bu çalışmada 1 Ocak 2006-31 Aralık 2021 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi İç Hastalıkları Tıbbi Onkoloji bölümünde takipli lokal ileri akciğer kanseri tanısıyla eş zamanlı kemoradyoterapi almış 322 hasta dosyası tarandı. Bu hastaların 113'ü takipsizlik, dosya yetersizliği ve immünoterapi almaları nedenleriyle çıkartıldı, geriye kalan 209 hastanın verileri incelendi. Hasta dosyaları, klinik özellikleri incelendi. Bu hastaların 190'ı (%90,9) KHDAK, 19'u (%9,1) KHAK tanılıydı. KHAK tanılı hastalar bu çalışmada incelenmek için yeterli sayıda olmadığı kanaatine varılarak, ileri zamanlarda başka çalışmalarda değerlendirilmek üzere çalışmamızdan çıkarıldı. KHDAK tanılı hastalar histopatolojik alt tipleri, tanı anındaki hastalık evresi, indüksiyon ve konsolidasyon KT kullanım durumu, eş zamanlı verilen KRT protokolü, tedavi sürecinde meydana gelen toksisiteler, G-CSF kullanım durumları hastaların laboratuvar tetkikleri, reçeteleri ve epikrizleri incelenerek tespit edildi. Radyasyon pnömonitisi için herhangi bir evreleme yapılmaksızın hastaların eş zamanlı KRT sonrası 6 ay içinde çekilen PET/BT'lerdeki bulguları değerlendirildi. Genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım durumu son kontrol tarihi veya hastanın ölüm tarihine göre hesaplandı.

3.2.İstatiksel Analiz

Çalışmada elde edilen sonuçların istatistiksel analizleri SPSS(Statistical Package for the Social Sciences) 24 istatistik uygulaması kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin birbiri ile bağımlılık analizinde Pearson's Chi-Square(Ki-kare) testi kullanıldı. Sağkalım analizlerinde ise Kaplan-Meier testi kullanıldı. Tüm testlerde p(olasılık) değeri 0,05'ten küçük olması halinde istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

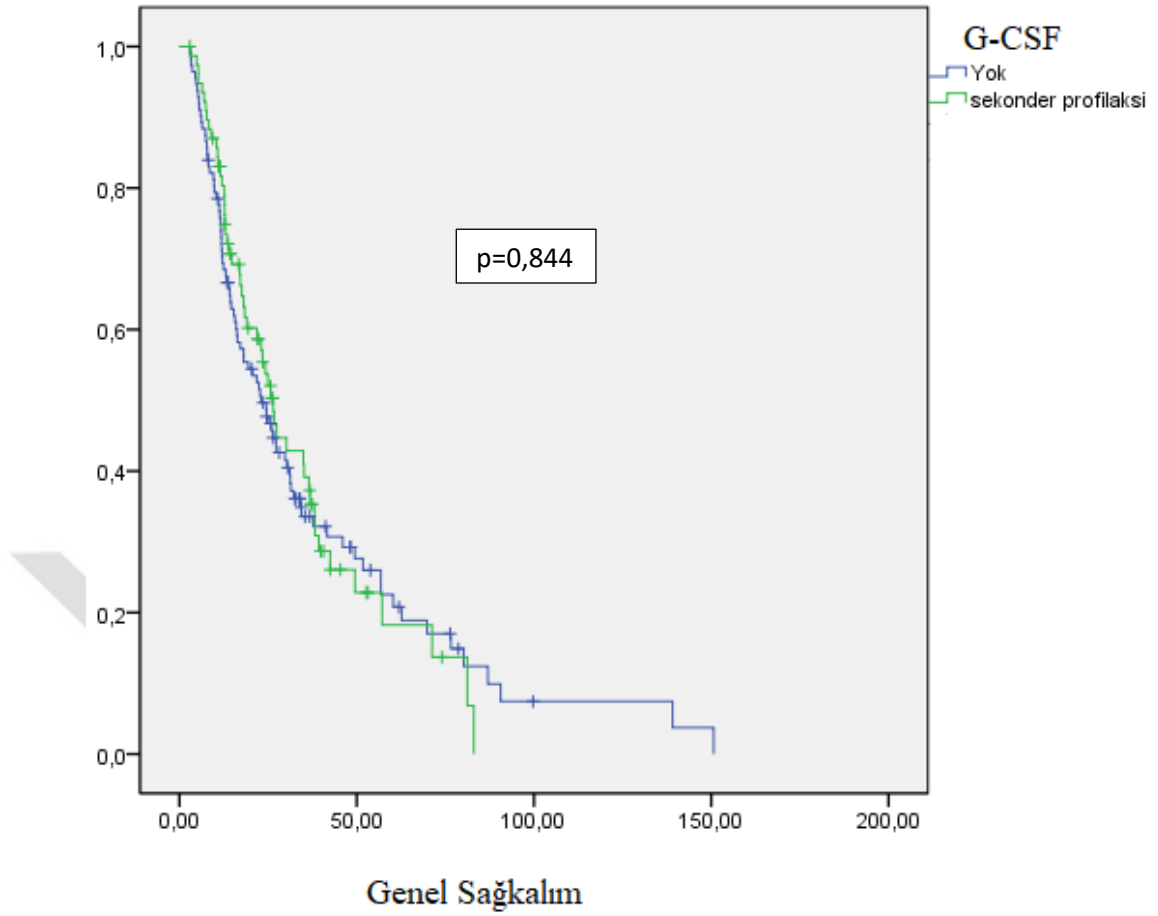
Çalışmamızda 1 Ocak 2006-31 Aralık 2021 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi İç Hastalıkları Tıbbi Onkoloji bölümünde takipli lokal ileri akciğer kanseri tanısıyla eş zamanlı kemoradyoterapi almış 322 hasta dosyası tarandı. Bu hastaların 113'ü takipsizlik, dosya yetersizliği ve immünoterapi almaları nedenleriyle çıkartıldı, geriye kalan 209 hastanın verileri incelendi. Bu hastaların 19'u (%9,1) KHAK, 190'ı (%90,9) KHDAK tanılıydı.

KHAK tanılı hastaların ortalama tanı yaşı 58'di(37-76). Hastaların 5'i hiç G-CSF kullanmamıştı; 14'ü ise sekonder profilaksi olarak almıştı. İki grup arasında ortalama tanı yaşı bakımından anlamlı farklılık bulunmadı. G-CSF kullanan grupta ortalama tanı yaşı 58(37-76), kullanmayan grupta da ortalama tanı yaşı 58(47-68) idi. G-CSF kullanan grubun 3'ü kadın 11'i erkek; kullanmayan grubun ise 3'ü kadın 2'si erkek idi($p=0,262$). Hastaların tamamı 60 Gy ve üzeri radyoterapi dozu almıştı. Verilen eş zamanlı KT protokolleri incelendiğinde G-CSF kullanan grupta 10 hasta sisplatin-etoposid tedavisi almış; kullanmayan grupta ise 4 hasta sisplatin-etoposid tedavisi almıştı. G-CSF kullanan hastaların 2'sinde ağır trombositopeni (evre 3-4) gelişti; kullanmayanlarda ise ağır trombositopeni görülmedi($p=0,372$). Radyasyon pnömonitisi açısından da iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı (G-CSF kullanan grupta 14 hastanın 7'sinde, kullanmayanlarda ise 5 hastanın 1'inde radyografik pnömonitis bulgularına rastlandı($p=0,338$). Hastaların hesaplanan ortalama sağkalım süreleri 18,1 ay idi (%95 4,8-37,4).

KHDAK hastalarının 177'si erkek (%93,2), 13'ü kadındı (%6,8). Hastaların ortalanca tanı yaşı 62 yıl (39-83) olarak hesaplandı. Tümör histopatolojik tipleri incelendiğinde bu hastaların 52'sinin(%27,4) adenokarsinom, 113'ünün(%59,5) skuamöz hücreli karsinom ve 25'inin(%13,1) diğer tiplerde olduğu görüldü. Tanı anındaki hastalık evrelerine bakıldığında 70(%36,9) hastanın Evre 3A, 100(%52,6) hastanın Evre 3B, 20(%10,5) hastanın ise Evre 3C aşamasında tanı almış olduğu görüldü. Hastaların radyoterapi eş zamanlı aldıkları kemoterapi protokolleri incelendiğinde 51'inin(%26,8) paklitaksel-sisplatin, 72'sinin(%37,9) docetaksel-sisplatin, 63'ünün(%33,2) paklitaksel-karboplatin, 3'ünün(%1,6) sisplatin-etoposid ve 1'inin(%0,5) karboplatin-etoposid almış olduğu tespit edildi. Hastalar G-CSF kullanım durumları açısından incelendiğinde hiçbir hastanın primer profilaksi almadığı görüldü. G-CSF verilen hastaların hepsinin sekonder profilaksi olarak almış olduğu görüldü. Kadınlarda 13 hastanın 6'sının(%46,2) erkeklerde ise 177 hastanın 72'sinin(%40,7) G-CSF kullanmış olduğu tespit edildi. G-CSF kullanımı açısından cinsiyetler arasında anlamlı farklılık saptanmadı($p=0,698$). 171(%90) hastaya 60Gy ve üstü 19(%10) hastaya ise 60Gy'nin altında radyoterapi dozu verilmiş olduğu görüldü. Hastalar eş zamanlı kemoradyoterapiyle alınan yanıt bakımından incelendiğinde 15(%7,9) hastada tam yanıt, 138(%72,9) hastada parsiyel yanıt, 14(%7,4) hastada stabil yanıt alındığı ve 23(%12,1) hastada kemoradyoterapi sürecinde progresyon geliştiği görüldü. Hastaların genel dağılım özellikleri Tablo 11'de daha detaylı şekilde gösterilmiştir.

Tablo 11. KHDAK tanılı hastaların genel dağılımı

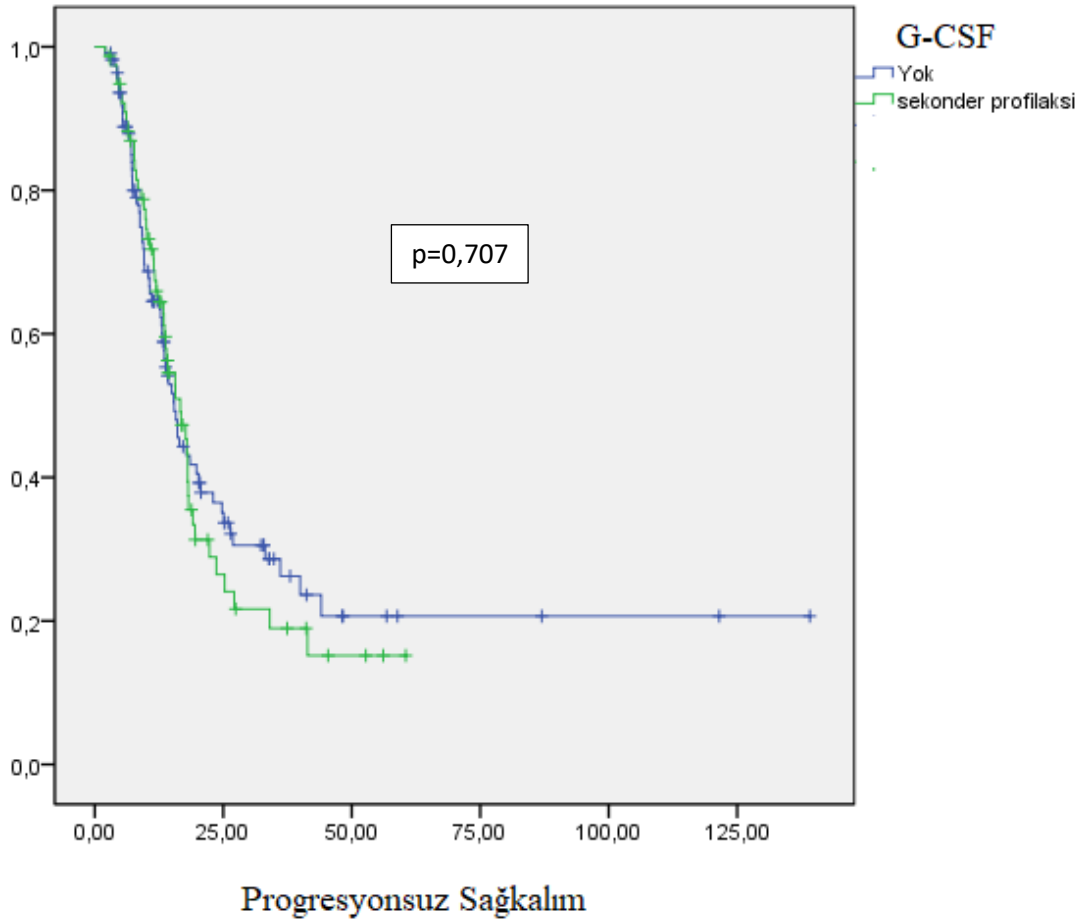
Hasta Özellikleri	G-CSF kullanan (n=78)	G-CSF kullanmayan (n=112)	P değeri
Cinsiyet			0,698
Kadın	6(%7,7)	7(%6,3)	
Erkek	72(%92,3)	105(%93,7)	
Ortanca Tanı Yaşı	64(42-81)	61(39-83)	0,739
Tümör Histopatolojisi			0,640
Adenokarsinom	24(%30,8)	28(%25)	
Skuamöz Hücreli Karsinom	45(%57,7)	68(%60,7)	
Diğer	9(%11,5)	16(%14,3)	
Tanı Anında Hastalık Evresi			0,128
Evre 3A	30(%38,5)	40(%35,7)	
Evre 3B	36(%46,2)	64(%57,1)	
Evre 3C	12(%15,4)	8(%7,1)	
Performans Durumu			0,850
ECOG 0	4(%5,1)	8(%7,1)	
ECOG 1	63(%80,8)	88(%78,6)	
ECOG 2	11(%14,1)	16(%14,3)	
RT Eşzamanlı Kemoterapi			0,001
Paklitaksel-Sisplatin	26(%33,3)	25(%22,3)	
Docetaksel-Sisplatin	9(%11,5)	63(%56,3)	
Paklitaksel-Karboplatin	41(%52,6)	22(%19,6)	
Sisplatin-Etoposid	1(%1,3)	2(%1,8)	
Karboplatin-Etoposid	1(%1,3)	0	
RT Dozu			0,088
≥60 Gy	74(%94,9)	98(%87,5)	
<60 Gy	4(%5,1)	14(%12,5)	
İndüksiyon Kemoterapi			0,639
Verilmemiş	55(%70,6)	77(%68,8)	
Paklitaksel-Platin	30(%38,5)	38(%33,9)	
Docetaksel-Platin	1(%1,3)	3(%2,7)	
Pemetrekset-Platin	1(%1,3)	0	
Gemsitabin-Platin	1(%1,3)	4(%3,6)	
Konsolidasyon Kemoterapi			0,046
Verilmemiş	66(%84,6)	81(%72,3)	
Paklitaksel-Platin	9(%11,5)	21(%18,8)	
Docetaksel-Platin	3(%3,9)	2(%1,8)	
Gemsitabin-Platin	0	8(%7,1)	
Kemoradyoterapi Yanıtı			0,174
Tam yanıt	9(%11,5)	6(%5,4)	
Parsiyel yanıt	55(%70,5)	83(%74,1)	
Stabil yanıt	3(%3,9)	11(%9,8)	
Progresyon	11(%14,1)	12(%10,7)	



Şekil 2. G-CSF kullanımına göre genel sağkalım grafiği

Hastaların genel sağkalım analizi yapıldığında ortalama sağkalım süresi 24,9 ay(%95 GA;21,2-28,2), progresyonsuz ortalama sağkalım süresi ise 15,7 ay(%95 GA;12,9-18,4) olarak hesaplandı. G-CSF kullanımına göre sağkalım analizi yapıldığında ortalama süre G-CSF kullanmayan hastalarda 23 ay (%95 GA;15,7-30,4) sekonder profilaksi olarak G-CSF kullananlarda ise 26,4 ay (%95 GA;22-30,9) olarak bulundu. G-CSF kullanan grupta ortalama sağkalım daha uzun olarak görülmesine rağmen anlamlı farklılık saptanmadı($p=0,844$).

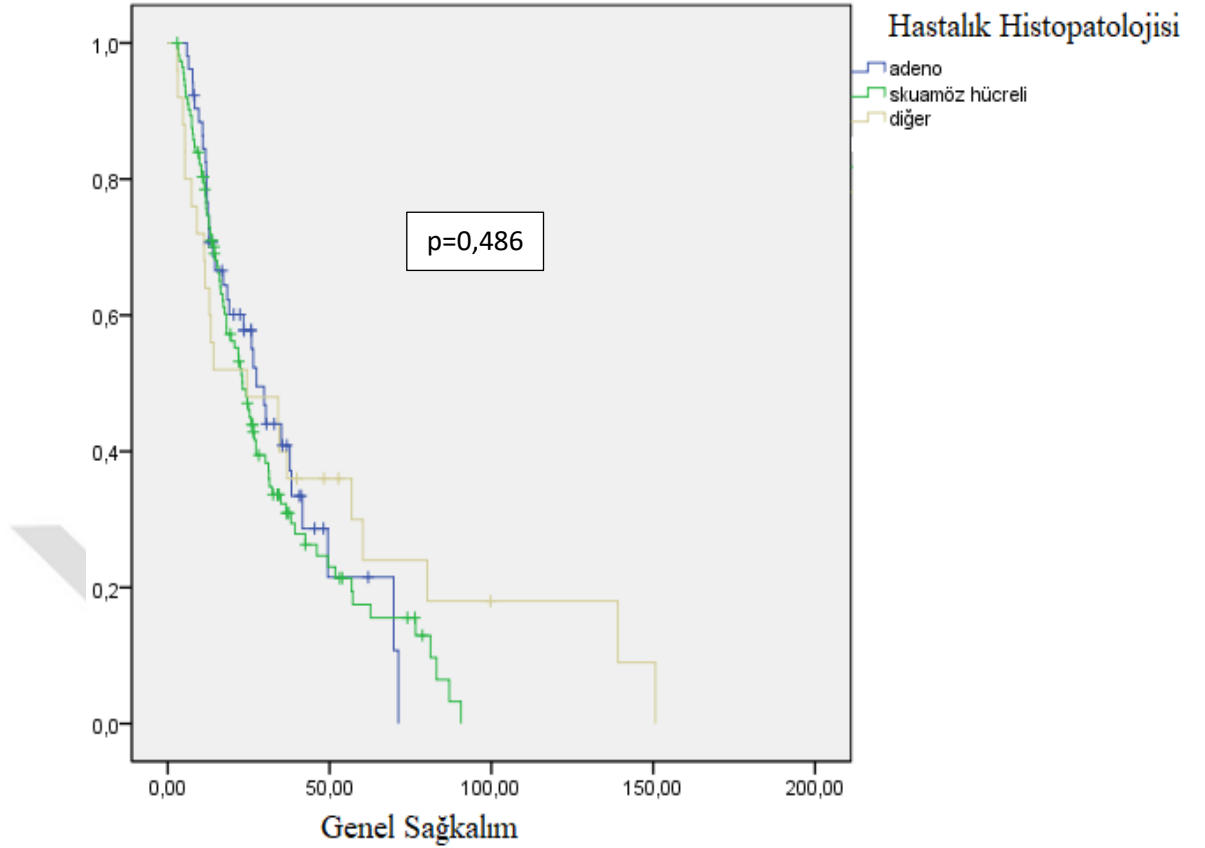
Progresyonsuz ortalama sağkalım G-CSF kullanmayanlarda 15,4 (%95 GA;12,9-18) ay kullananlarda ise 16,6 (%95 GA;12,9-20,3) ay olarak saptandı. Ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı($p=0,707$).



Şekil 3. G-CSF kullanımına göre progresyonsuz sağkalım grafiği

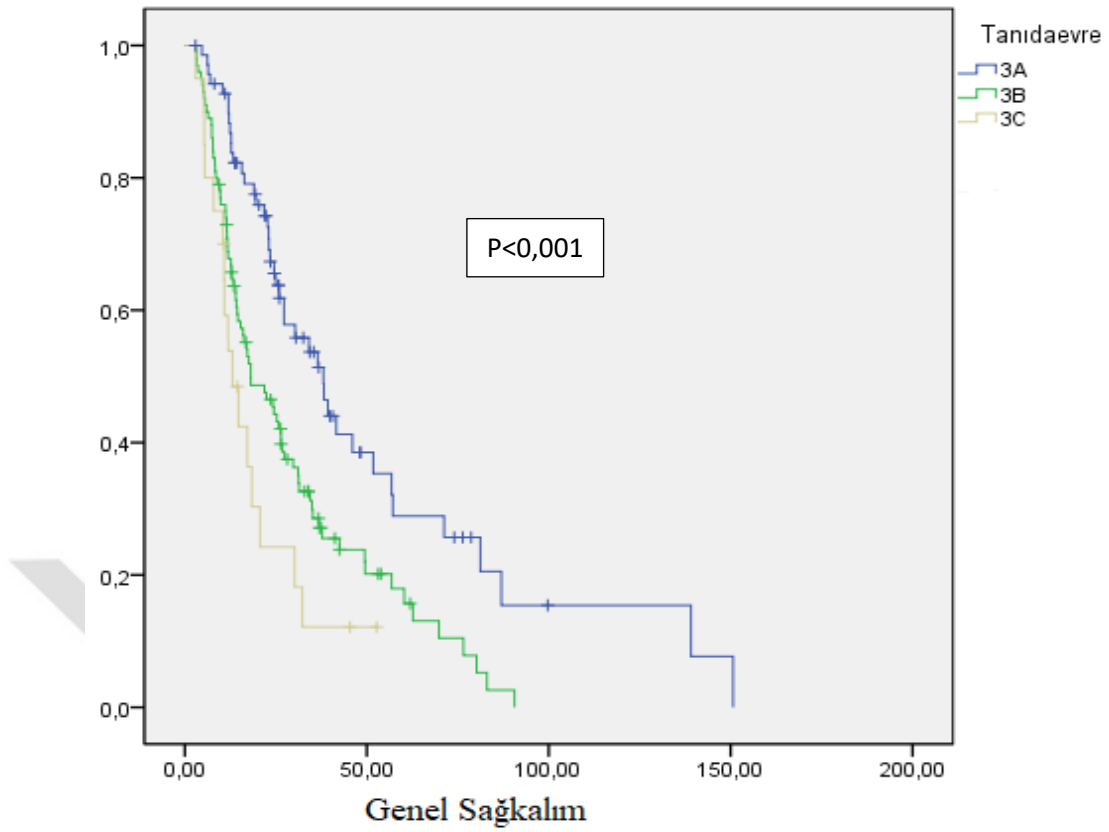
Yine G-CSF kullanan hastalar incelendiğine kullanmayanlara göre kemoterapide doz azaltım ihtiyacının azalmış olduğu görüldü. G-CSF kullananlarda yalnızca 5(%6,4) hastada KT doz azaltım ihtiyacı gelişirken, kullanmayanlarda 19(%17) hastada KT doz azaltım ihtiyacı gelişmiştir($p=0,031$). Bu durumun tedavi yanıtına olan etkisi incelendiğinde G-CSF kullananlarda tam yanıt 9(%11,5), parsiyel yanıt 55(%70,5), stabil yanıt 3(%3,8) ve progresyon 11(%14,1) hastada görülmüş; kullanmayanlarda ise tam yanıt 6(%5,4), parsiyel yanıt 83(%74,1), stabil yanıt 11(%9,8) ve progresyon 12(%10,7) hastada görülmüştür. İki grup arasında tedavi yanıtı açısından anlamlı bir farklılık görülmemiştir($p=0,174$).

Hastalar cinsiyetine göre incelendiğinde kadın hastalarda ortalama sağkalım 24,4 ay ile erkeklerdeki 26,6 aylık sağkalıma göre daha düşük olarak hesaplandı. Ancak, iki cinsiyet arasında ortalama sağkalımda anlamlı farklılık saptanmadı($p=0,274$).



Şekil 4. Tümör histopatolojisine göre genel sağkalım grafiği

Hastalar histopatolojik tiplere göre incelendiğinde ortalanca sağkalım adenokarsinom tanılı hastalarda 27,4 ay, skuamöz hücreli karsinom tanılı hastalarda 23,1 ay, diğer tanılı hastalarda ise 24,4 ay olarak hesaplandı. Histopatolojik tipler arasında anlamlı farklılık saptanmadı($p=0,486$). Büyük hücreli karsinom “diğer” grubunda değerlendirildi. Progresyonsuz sağkalım analizi yapıldığında; ortalanca progresyonsuz sağkalım adenokarsinom tanılı hastalarda 15,8 ay, skuamöz hücreli karsinom tanılı hastalarda 16,1 ay, diğer grupta ise 15,4 ay olarak hesaplandı. Yine gruplar arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı($p=0,719$).

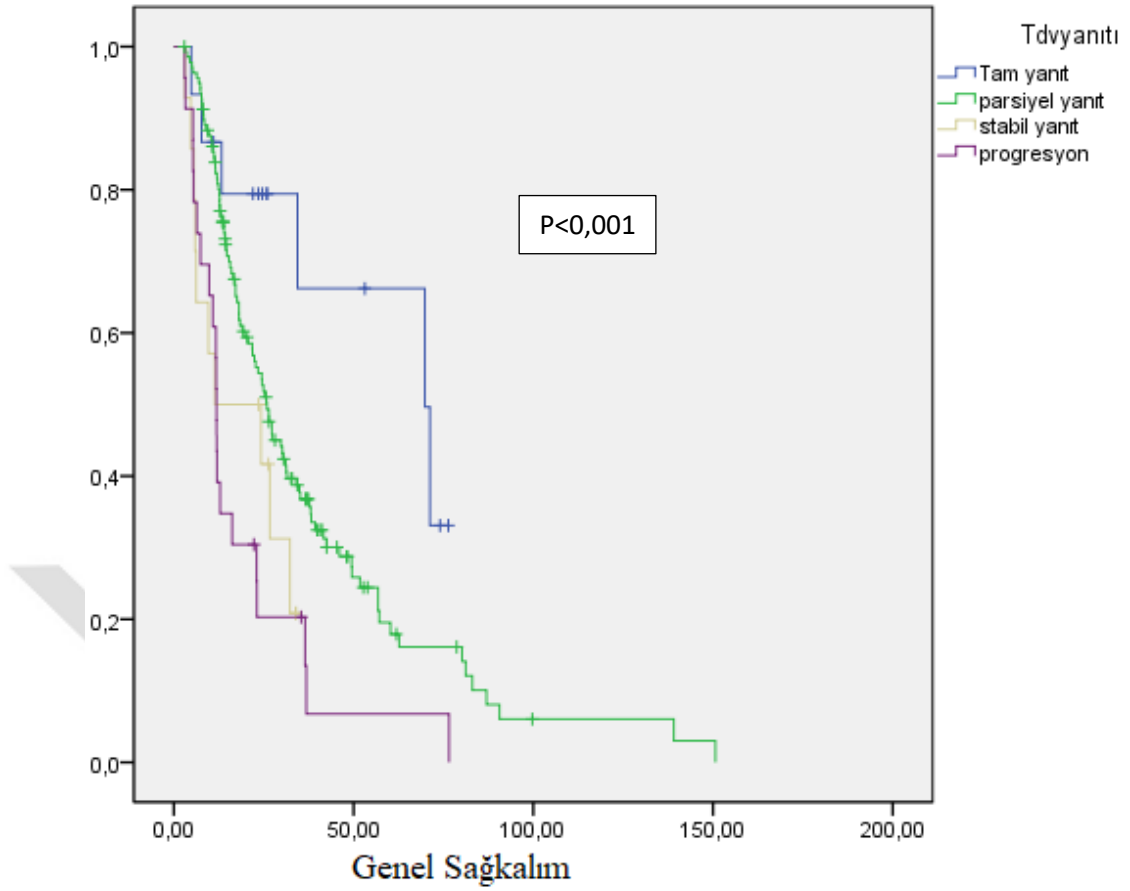


Şekil 5. Tanı anındaki hastalık evresine göre sağkalım grafiği

Tanı anındaki hastalık evrelerine göre sağkalım analizi yapıldığında Evre 3A olan hastaların ortalama sağkalımı 38,1 ay, Evre 3B hastaların 18,1 ay ve Evre 3C hastaların ise 13,1 ay olarak hesaplandı. Hastalık evresinin artışıyla ortalama sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş olduğu tespit edildi($p<0,001$). Aynı gruplarda progresyonsuz ortalama sağkalım Evre 3A’da 20,2 ay, Evre 3B’de 14,2 ay ve Evre 3C’de 9,5 ay olarak hesaplandı. Bu düşüşün de aynı şekilde anlamlı istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü($p=0,003$). Hastaların tanı anındaki evresine göre tedavi yanıtı incelendi ve evreler arasında tedavi yanıtı açısından anlamlı farklılık görüldü($p=0,034$) (Tablo 12).

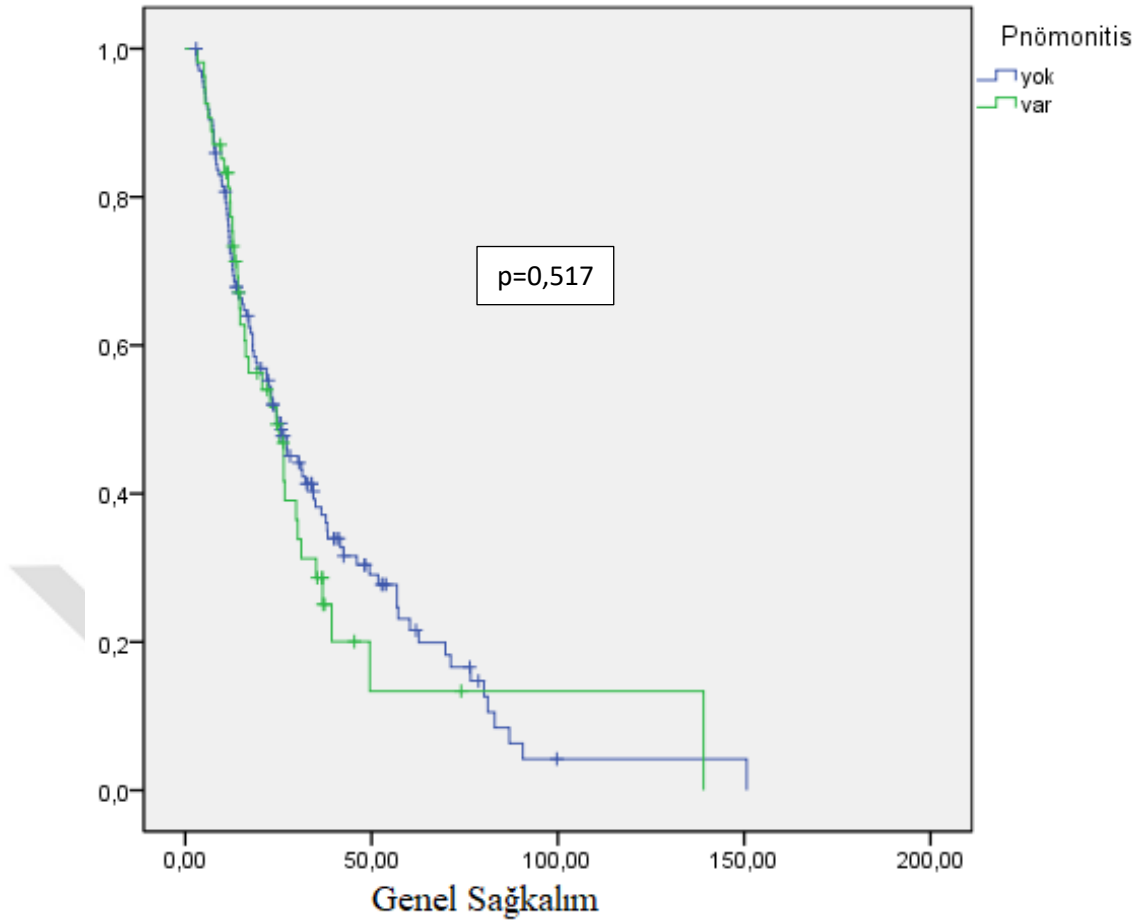
Tablo 12. Hastalık evresine göre tedavi yanıtı

Evre	Tam yanıt	Parsiyel yanıt	Stabil yanıt	Progressif Hastalık
Evre 3A	10(%14,3)	52(%74,3)	2(%2,9)	6(%8,6)
Evre 3B	5(%5)	72(%72)	11(%11)	12(%12)
Evre 3C	0	14(%70)	1(%5)	5(%25)



Şekil 6. Eş zamanlı kemoradyoterapi yanıtına göre sağkalım grafiği

Hastaların eş zamanlı kemoradyoterapiye ilk kontrolde alınan tedavi yanıtları ve sağkalım ilişkisi incelendi. Buna göre tedaviye tam yanıt alınan hastaların ortalama sağkalımı 69,9 ay, parsiyel yanıt alınanların 25,9 ay, stabil yanıt alınanların 11,4 ay ve progresyon olanların 11,9 ay olduğu görüldü. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edildi($p<0,001$). Progresyonsuz ortalama sağkalımları ise sırasıyla tam yanıt alınanlarda 34 ay, parsiyel yanıt alınanlarda 16,1 ay, stabil yanıt alınan grupta 22,3 ay ve progresyon olanlarda 7,23 ay olarak tespit edildi. Gruplar arasında progresyonsuz sağkalım açısından anlamlı fark tespit edildi($p<0,001$).



Şekil 7. Pnömonitis gelişenlerde sağkalım grafiği

G-CSF kullananlarda, kullanmayanlara göre uzun dönemde radyografik olarak radyasyon pnömonitisi bulgusu gelişme oranı %39,7(78 hastanın 31'i)'ye karşılık %20,5(112 hastanın 23'ü)'lik oranla artmış bulundu. Bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi($p=0,004$). Ancak pnömonitis gelişiminin genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım üzerine herhangi bir etkisi izlenmedi. Genel sağkalım için ortalama süre pnömonitis gelişen hastalarda 24,4 ay iken, gelişmeyenlerde 24,9 ay olduğu görüldü($p=0,517$). Aynı şekilde progresyonsuz sağkalımda da iki grup arasında anlamlı farklılık görülmedi (pnömonitis gelişen grupta ortalama süre 15,6 ay, gelişmeyen grupta 15,6; $p=0,851$)

Tablo 13. G-CSF kullanımına göre hematolojik toksisite gelişme oranı

	G-CSF kullanmayan	Sekonder Profilaksi	P değeri
Anemi yok	54(%48,2)	12(%15,4)	p<0,001
Evre 1	35(%31,3)	37(%47,4)	
Evre 2	21(%18,8)	23(%29,5)	
Evre 3	1(%0,9)	6(%7,7)	
Evre 4	1(%0,9)	0	
Trombositopeni yok	98(%87,5)	46(%59)	p<0,001
Evre 1	10(%8,9)	17(%21,8)	
Evre 2	2(%1,8)	12(%15,4)	
Evre 3	2(%1,8)	3(%3,8)	
Nötropenik ateş yok	112(%100)	71(%91)	P=0,005
Evre 3	0	1(%1,3)	
Evre 4	0	6(%7,7)	
Kan transfüzyonu			p=0,007
Yapılmamış	102(%91,1)	60(%76,9)	
Yapılmış	10(%8,9)	18(%23,1)	

Hastalar hematolojik toksisite açısından incelendiğinde G-CSF kullanan hastalarda hem anemi hem de trombositopeninin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazla görüldüğü tespit edildi(Tablo 13). Aynı zamanda G-CSF kullanan hasta grubunda daha fazla kan transfüzyonu yapıldığı görüldü. Ayrıca nötropenik ateş oranı da G-CSF kullanan grupta anlamlı bir şekilde daha fazla görüldü. Bu durumun hastaların tedavilerine, nötropeni veya nötropenik ateş geliştikten sonra G-CSF eklenmesi nedeniyle ortaya çıktığını ayrıca belirtmek gerekir.

5. TARTIŞMA

Tüm akciğer kanseri vakalarının yaklaşık %85' i KHDAK olup bunların da yaklaşık üçte biri lokal ileri evrede tanı almaktadır(3). Lokal ileri evre KHDAK tanısı alıp cerrahi uygun görülmeyen vakalarda tedavi yöntemi eş zamanlı definitif kemoradyoterapidir (KRT). KRT sürecinde karşılaşılan büyük bir zorluk doz yoğunluğunu korumak, doz azaltma ve yan etkilere bağlı gecikmelerden kaçınmaktır. Primer ve sekonder G-CSF profilaksisi özellikle küratif tedavi rejimlerinde gerekli dozun ertelenmeden hastalara uygulanmasını sağlama açısından değerlidir.

Nötropenik ateş riski %20 veya daha fazla olduğunda ve koloni uyarıcı faktör gerektirmeyen eşit derecede etkili başka bir kemoterapi rejimi olmadığı zaman, koloni uyarıcı faktörlerin profilaktik olarak kullanımı gereklidir(57). Ayrıca doz azaltımının veya tedavi gecikmesinin hastalıksız veya genel sağkalımı veya tedavi sonucunu tehlikeye atabileceği, önceki bir kemoterapi döngüsünde (primer profilaksi verilmemiş) nötropenik bir komplikasyon yaşayan hastalar için CSF ile sekonder profilaksi önerilir(57). Ancak birçok klinik durumda dozun azaltılması veya geciktirilmesi makul bir alternatif olabilir. 2015 ASCO(American Society of Clinical Oncology) kılavuzunda özellikle mediasteni içeren eş zamanlı kemoradyoterapi alan hastalarda G-CSF kullanımından kaçınılması önerilmektedir(57).

2018 yılında Dale ve arkadaşlarının profilaktik G-CSF kullanımının nötropenik ateş riskini azaltması üzerine yaptığı meta-analiz çalışmasında 1991-2013 yılları arasında yapılan dokuz randomize kontrollü çalışmanın(42,58-65) meta analizi yapıldı(66). Bu çalışmada toplam 2197 hastanın (G-CSF, n=1130; plasebo veya tedavisiz, n=1067) verileri analiz edildi. Bu analiz sonucunda nötropenik ateş gelişme riski profilaktik G-CSF kullananlarda plasebo alan veya tedavisiz takip edilen hastalara göre çok daha düşük bulundu (Rölatif risk=0,63, %95 güven aralığı=0,53-0,75). Gomes ve arkadaşlarının yürütmüş olduğu randomize faz 3 CONVERT çalışmasında da KHAK tanılı 487 hastada eş zamanlı kemoradyoterapi sürecinde profilaktik G-CSF kullanımının etkileri incelendi(67). Çalışmada 180 hasta profilaktik G-CSF kullandı; 307 hasta ise G-CSF verilmeden takip edildi. Bu çalışmada da nötropenik ateş riskinin profilaktik G-CSF alanlarda anlamlı bir şekilde

düştüğü tespit edilmiştir(%22'ye karşılık %10, $p=0,002$). Bizim çalışmamızda ise bu çalışmalara aykırı şekilde nötropenik ateş oranı G-CSF kullananlarda kullanmayanlara göre daha yüksek bulundu (%0 ve %9 $p=0,005$). Bu durumun hastaların tedavilerine, nötropeni veya nötropenik ateş geliştikten sonra G-CSF eklenmesi nedeniyle ortaya çıktığını ayrıca belirtmek gerekir. Mevcut diğer çalışmalarda ise hastalar başlangıçtan itibaren profilaktik G-CSF tedavisi almıştır.

Trillet-Lenoir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada daha önce tedavi almamış KHAK tanılı 129 hastaya siklofosfamid-doksorubisin-etoposid kemoterapisini takiben 4-17. günlerde G-CSF veya plasebo verildi(62). Çalışmada G-CSF kullanan 65 hastanın %29'una karşılık, 64 kişilik plasebo grubunun %61'inde en az bir kez kemoterapi doz azaltımı yapıldı($p<0,001$). Başka bir çalışmada Blayney ve arkadaşları KHDAK tanılı 55 hasta incelemiştir(68). Bu çalışmada hastaların 9'u üç haftada bir sisplatin-etoposid rejimi almış(kontrol grubu); 24 hastaya üç haftalık sisplatin-etoposid rejimine ek olarak G-CSF profilaksisi verilmiş(standart grup); diğer 22 hastaya ise iki haftalık sisplatin-etoposid rejimine ek olarak G-CSF profilaksisi verilmiş(yoğun grup). Hastalar her bir kemoterapi döngüsü için ayrı ayrı incelenmiş. Bu çalışma sonucunda kontrol grubunda döngülerin %38'inde, standart grupta döngülerin %12'sinde ve yoğun grupta döngülerin %14'ünde doz gecikmesi yaşanmıştır(p değeri belirtilmemiş)(68). Benzer şekilde kontrol grubunda döngülerin %12'sinde, standart ve yoğun grupta ise döngülerin %3'ünde doz azaltım ihtiyacı gelişmiştir(p değeri belirtilmemiş)(68). Liu ve arkadaşları özofagus veya akciğer kanseri tanılı 163 hastada eş zamanlı kemoradyoterapiyle birlikte G-CSF kullanımının etkinliğini incelemiştir(69). Çalışma kapsamında toplam 310 kemoterapi döngüsünün 180'inde KT tamamlanmasının 1.gününden itibaren G-CSF verilmiş; 130 döngüde ise hastalara KT tamamlanmasını takiben 5 gün sonra G-CSF başlanmış. Sonuç olarak 1.gün G-CSF alan grupta kemoterapi doz azaltımı veya erteleme %5 iken, 5.gün G-CSF alan grupta ise %17,7 olarak hesaplandı($p=0,001$). Yine faz 3 CONVERT çalışmasında da benzer bulgular elde edilmiş olup profilaktik G-CSF kullanan grupta optimal kemoterapi dozu daha fazla hastada kullanılabilmektedir(%75'e karşılık %67, $p=0,056$)(67). Bizim çalışmamızda da G-CSF kullananlarda 78 hastanın 5'inde(%6,4) kemoterapi doz azaltım ihtiyacı gelişirken,

G-CSF kullanmayan 112 hastanın 19'unda(%17) KT doz azaltım ihtiyacı gelişmiştir($p=0,031$).

Crawford ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada KHAK tanılı hastalarda kemoterapiye ek olarak eş zamanlı G-CSF kullanımının etkileri incelenmiştir(70). Bu çalışma bünyesinde toplam 199 hastanın 104'üne plasebo 99'una ise G-CSF verilmiş. Bu çalışmada progresyonsuz sağkalım için ortalama süre plasebo grubunda 7.9 ay ve G-CSF grubunda ise 8.4 ay olarak hesaplandı. Genel sağkalım analizi yapıldığında ise plasebo grubunda 12,2 ay, G-CSF grubunda 11,4 aydı. Farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi(70). Faz 3 CONVERT çalışmasında da genel sağkalım için ortalama süre profilaktik G-CSF kullanan grup için 30 ay, kullanmayan grup için 31 ay olarak hesaplandı($p=0,208$)(67). Aynı çalışmada progresyonsuz sağkalım için hesaplanan ortalama süre profilaktik G-CSF kullanan grupta 15 ay, kullanmayan grupta ise 17 ay olarak hesaplandı($p=0,215$). Du ve arkadaşları da akciğer kanseri tanılı hastalarda radyoterapi sürecinde G-CSF kullanımının sağkalım üzerine etkilerini inceledikleri bir çalışma yaptı(71). Bu çalışma bünyesinde eş zamanlı KRT alan hastalar da incelendi. Çalışma süresince eş zamanlı KRT alan 115 hastanın 75'ine düşük doz(<500 mcg), 40'ına yüksek doz(>500 mcg) G-CSF verildi. Ortalama sağkalım süresi yüksek doz G-CSF alan grupta 18 ay ve düşük doz G-CSF alan grupta 15 ay olarak hesaplandı($p=0,075$). Bizim çalışmamızda da G-CSF kullanımının genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım üzerine anlamlı bir etkisi görülmemiştir. Genel sağkalımda ortalama süre G-CSF kullanan grup için 26,44 ay, kullanmayan grup için 23,06 aydı($p=0,844$). Progresyonsuz sağkalım için ortalama süre ise G-CSF kullanan grupta 16,62 ay, kullanmayan grupta 15,44 ay hesaplandı($p=0,707$).

Bilindiği kadarıyla eş zamanlı KRT sürecinde G-CSF kullanımının radyasyon pnömonitisi gelişimi üzerine etkilerini inceleyen çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Lilenbaum ve arkadaşlarının yapmış olduğu lokal ileri KHDAK tanılı hastalarda eş zamanlı G-CSF kullanımının etkilerinin araştırıldığı çalışma bu alandaki ilk çalışmalardan biridir(72). Bu çalışmada lokal ileri KHDAK tanılı 26 hastaya eş zamanlı sisplatin-etoposid ve radyoterapiye ek olarak profilaktik G-CSF verildi. Devamında progresyon gelişmeyen 23 hastaya ise konsolidasyon tedavisi olarak docetaxel ve G-CSF verildi. Sonuç olarak 23 hastanın 5'inde(%21,6) evre 3-4

pnömonitis geliştiği tespit edildi. Benzer bir çalışmayı da Hoosier Onkoloji Grubu Hanna ve arkadaşları gerçekleştirdi(73). Bu çalışmada da 73 hastaya eş zamanlı sisplatin-etoposid ve RT tedavisini takiben konsolidasyon docetaksel tedavisi verildi. Ancak, bu çalışmada hastalara G-CSF verilmedi. Çalışma sonucunda 73 hastanın 7'sinde(%9,6) evre 3-4 pnömonitis geliştiği görüldü. Başka bir çalışmada Jeong ve arkadaşları eş zamanlı KRT alan KHDAK tanılı hastalarda radyasyon pnömonitisi(RP) ile sitokin seviyeleri arasındaki ilişkiyi inceledi(74). Bu çalışmada toplam 15 hastanın kan örnekleri radyoterapi öncesi, radyoterapi başlangıcından 1, 3 ve 6 hafta sonrası ile RT bitiminden 1 ay sonrası olmak üzere değerlendirildi. Hastaların 6'sında evre 2 ve üzeri pnömonitis gelişmişti. Yapılan değerlendirmelerde RT başlangıcını takiben 3.haftada bakılan kan örneklerinde G-CSF düzeyi evre 2 ve üstü pnömonitis gelişen hastalarda anlamlı bir şekilde daha yüksek olarak ölçüldü($p=0,008$). RT tamamlandıktan 1 ay sonraki ölümlerde ise evre 2 ve üstü pnömonitis gelişen hastalarda daha yüksek olmasına rağmen anlamlı farklılık bulunmadı. CONVERT çalışmasında da hiçbir hastada ağır pnömonitis (evre 3-4) gelişmediği bildirilmiştir. Sheikh ve arkadaşları KHAK tanılı hastalarda eş zamanlı KRT sürecinde G-CSF kullanımının güvenliğini inceleyen bir faz 2 çalışması yaptı(75). Bu çalışmada toplam 38 hastanın 13'üne G-CSF verildi. Bu çalışmada da hiçbir hastada ağır radyasyon pnömonitisi(evre 3-4) tablosu gelişmedi. G-CSF alan grupta geç dönemde de evre 3-4 akciğer toksisitesi gelişmedi. Onishi ve arkadaşlarının evre 3 KHDAK tanılı hastalarla yapmış olduğu çalışmada toplam 32 hastanın 6'sına eş zamanlı KRT sürecinde terapötik G-CSF verilmiş(76). G-CSF verilen bu 6 hastanın 2'sinde evre 3 radyasyon pnömonitisi gelişmiştir. Ancak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Son olarak, bizim çalışmamızda G-CSF kullananlarda pnömonitis oranında kullanmayanlara göre anlamlı bir artış tespit edildi($p=0,004$). Ancak pnömonitis tespiti radyografik bulgulara göre yapılmış olup herhangi bir evreleme yapılmamıştır.

CONVERT çalışmasında ağır anemi(Evre 3-4) açısından incelendiğinde iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı(G-CSF grup %16 ve kullanmayan grup %11; $p=0,180$)(67). Fakat kan transfüzyonu oranı G-CSF kullanan grupta anlamlı bir şekilde daha yüksek bulundu (%51'e karşılık %31; $p<0,001$). Trombositopeni ile ilgili olarak da ağır trombositopeni (Evre 3-4) sıklığı G-CSF kullanan grupta anlamlı

bir şekilde daha yüksekti (%28'e %15; $p=0,001$). G-CSF kullanan gruplar arasında da şiddetli trombositopeni gelişen grupta sekonder profilaksi alanların oranı %85'ti. Ek olarak, sekonder profilaksi alan grupta ağır trombositopeni oranı, primer profilaksi alan gruba göre anlamlı bir şekilde daha yüksekti (%34'e %15; $p=0,009$). Sheikh ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da G-CSF verilen hastaların 7(%54)'sinde ağır trombositopeni gelişti; verilmeyen hastalar içinde yalnızca 2(%11) hastada ağır trombositopeni gelişti (p bildirilmemiştir). Başka bir çalışmada da Karczmarczyk ve Nawrocki KHAK tanılı 32 hastaya eş zamanlı KRT ile birlikte G-CSF profilaksisi verdi(77). Bu çalışmada da 32 hastanın 15(%47)'inde ağır trombositopeni izlendi. Yunqian Li ve arkadaşları da G-CSF uygulamasının trombositopeni gelişimi üzerine etkilerini incelemek üzerine sağlıklı farelerde bir çalışma yaptılar(78). Farelere 5 gün boyunca subkutan G-CSF (50 mcg/kg) veya %0,9 NaCl çözeltisi verildi. G-CSF verilen farelerde trombosit sayısında 3-7 günler arasında düşüş yaşandı($p<0,05$). Benzer şekilde G-CSF verilen farelerde kemik iliğinde megakaryosit progenitör hücre ve megakaryosit sayısı da kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde daha düşük bulundu($p<0,05$). Bizim çalışmamızda da bu çalışmaları destekler şekilde G-CSF kullanan grupta anemi ve trombositopeni gelişme oranı anlamlı bir şekilde daha yüksek bulundu ($p<0,001$ ve $p<0,001$).

Sonuç olarak, eş zamanlı KRT sürecinde profilaktik G-CSF kullanımı hastalıksız ve genel sağkalım üzerinde bir farklılık yaratmamaktadır. Ancak, nötropenik ateş sıklığını ve kemoterapi doz azaltım ihtiyacını düşürmektedir. Ayrıca eş zamanlı kemoradyoterapi sürecinde G-CSF kullanımı radyasyon pnömonitis riskini arttırabilmektedir.

6. KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209–49.
2. 792-turkey-fact-sheets.pdf [Internet]. [cited 2022 Oct 3]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/792-turkey-fact-sheets.pdf>
3. Chen VW, Ruiz BA, Hsieh MC, Wu XC, Ries LAG, Lewis DR. Analysis of stage and clinical/prognostic factors for lung cancer from SEER registries: AJCC staging and collaborative stage data collection system. *Cancer*. 2014;120(S23):3781–92.
4. Kalemkerian GP. Small Cell Lung Cancer. *Semin Respir Crit Care Med*. 2016 Oct;37(5):783–96.
5. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2006 Jul 1;24(19):3187–205.
6. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest*. 2003 Jan;123(1 Suppl):21S-49S.
7. Samet JM, Wiggins CL, Humble CG, Pathak DR. Cigarette smoking and lung cancer in New Mexico. *Am Rev Respir Dis*. 1988 May;137(5):1110–3.
8. Mattson ME, Pollack ES, Cullen JW. What are the odds that smoking will kill you? *Am J Public Health*. 1987 Apr;77(4):425–31.
9. Harris JE, Thun MJ, Mondul AM, Calle EE. Cigarette tar yields in relation to mortality from lung cancer in the cancer prevention study II prospective cohort, 1982–8. *BMJ*. 2004 Jan 10;328(7431):72.
10. Taylor R, Najafi F, Dobson A. Meta-analysis of studies of passive smoking and lung cancer: effects of study type and continent. *Int J Epidemiol*. 2007 Oct;36(5):1048–59.
11. Peto R, Darby S, Deo H, Silcocks P, Whitley E, Doll R. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *BMJ*. 2000 Aug 5;321(7257):323–9.
12. Beckett WS. Epidemiology and etiology of lung cancer. *Clin Chest Med*. 1993 Mar;14(1):1–15.
13. Chen CL, Hsu LI, Chiou HY, Hsueh YM, Chen SY, Wu MM, et al. Ingested arsenic, cigarette smoking, and lung cancer risk: a follow-up study in arseniasis-endemic areas in Taiwan. *JAMA*. 2004 Dec 22;292(24):2984–90.

14. Huang YJ, Huang TW, Lin FH, Chung CH, Tsao CH, Chien WC. Radiation Therapy for Invasive Breast Cancer Increases the Risk of Second Primary Lung Cancer: A Nationwide Population-Based Cohort Analysis. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2017 May;12(5):782–90.
15. Tammemagi CM, Pinsky PF, Caporaso NE, Kvale PA, Hocking WG, Church TR, et al. Lung cancer risk prediction: Prostate, Lung, Colorectal And Ovarian Cancer Screening Trial models and validation. *J Natl Cancer Inst*. 2011 Jul 6;103(13):1058–68.
16. WHO Classification of Tumours Online [Internet]. [cited 2022 Oct 6]. Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/welcome/>
17. Athey VL, Suckling RJ, Tod AM, Walters SJ, Rogers TK. Early diagnosis of lung cancer: evaluation of a community-based social marketing intervention. *Thorax*. 2012 May;67(5):412–7.
18. Kocher F, Hilbe W, Seeber A, Pircher A, Schmid T, Greil R, et al. Longitudinal analysis of 2293 NSCLC patients: a comprehensive study from the TYROL registry. *Lung Cancer Amst Neth*. 2015 Feb;87(2):193–200.
19. Hyde L, Hyde CI. Clinical manifestations of lung cancer. *Chest*. 1974 Mar;65(3):299–306.
20. Hirshberg B, Biran I, Glazer M, Kramer MR. Hemoptysis: etiology, evaluation, and outcome in a tertiary referral hospital. *Chest*. 1997 Aug;112(2):440–4.
21. Colice GL. Detecting lung cancer as a cause of hemoptysis in patients with a normal chest radiograph: bronchoscopy vs CT. *Chest*. 1997 Apr;111(4):877–84.
22. Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest*. 2003 Jan;123(1 Suppl):137S-146S.
23. Gandhi L, Johnson BE. Paraneoplastic syndromes associated with small cell lung cancer. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. 2006 Jul;4(6):631–8.
24. Ost DE, Jim Yeung SC, Tanoue LT, Gould MK. Clinical and organizational factors in the initial evaluation of patients with lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013 May;143(5 Suppl):e121S-e141S.
25. Lababede O, Meziane MA. The Eighth Edition of TNM Staging of Lung Cancer: Reference Chart and Diagrams. *The Oncologist*. 2018 Jul;23(7):844–8.
26. Small Cell Lung Cancer Stages | Stages of Small Cell Lung Cancer [Internet]. [cited 2022 Dec 10]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/detection-diagnosis-staging/staging-sclc.html>
27. Feinstein AR, Sosin DM, Wells CK. The Will Rogers phenomenon. Stage migration and new diagnostic techniques as a source of misleading statistics for survival in cancer. *N Engl J Med*. 1985 Jun 20;312(25):1604–8.

28. Daly ME, Singh N, Ismaila N, Antonoff MB, Arenberg DA, Bradley J, et al. Management of Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2022 Apr 20;40(12):1356–84.
29. Schild SE, Fan W, Stinchcombe TE, Vokes EE, Ramalingam SS, Bradley JD, et al. Toxicity Related to Radiotherapy Dose and Targeting Strategy: A Pooled Analysis of Cooperative Group Trials of Combined Modality Therapy for Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2019 Feb;14(2):298–303.
30. Vokes EE, Herndon JE, Kelley MJ, Cicchetti MG, Ramnath N, Neill H, et al. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III Non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007 May 1;25(13):1698–704.
31. Jalal SI, Riggs HD, Melnyk A, Richards D, Agarwala A, Neubauer M, et al. Updated survival and outcomes for older adults with inoperable stage III non-small-cell lung cancer treated with cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel: analysis of a phase III trial from the Hoosier Oncology Group (HOG) and US Oncology. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2012 Jul;23(7):1730–8.
32. Management of Limited Stage SCLC [Internet]. [cited 2022 Nov 17]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/images/ONC/100443/PatientslimitedstageSCLC.gif>
33. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 2017;155.
34. Mohindra R, Mathew R, Yadav S, Aggarwal P. CISNE versus MASCC: Identifying low risk febrile neutropenic patients. *Am J Emerg Med*. 2020 Nov;38(11):2259–63.
35. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2011 Feb 15;52(4):e56-93.
36. Coyne CJ, Le V, Brennan JJ, Castillo EM, Shatsky RA, Ferran K, et al. Application of the MASCC and CISNE Risk-Stratification Scores to Identify Low-Risk Febrile Neutropenic Patients in the Emergency Department. *Ann Emerg Med*. 2017 Jun;69(6):755–64.
37. Edelsberg J, Weycker D, Bensink M, Bowers C, Lyman GH. Prophylaxis of febrile neutropenia with colony-stimulating factors: the first 25 years. *Curr Med Res Opin*. 2020 Mar;36(3):483–95.
38. Schmidt-Hieber M, Teschner D, Maschmeyer G, Schalk E. Management of febrile neutropenia in the perspective of antimicrobial de-escalation and discontinuation. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2019 Dec;17(12):983–95.
39. The utility of chest X-ray vs. computed tomography in febrile neutropenia patients presenting to the emergency department - PubMed [Internet]. [cited 2022 Nov 8]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33175714/>

40. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, et al. Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2018 May 10;36(14):1443–53.
41. Mhaskar R, Clark OAC, Lyman G, Engel Ayer Botrel T, Morganti Paladini L, Djulbegovic B. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Oct 30;(10):CD003039.
42. Fosså SD, Kaye SB, Mead GM, Cullen M, de Wit R, Bodrogi I, et al. Filgrastim during combination chemotherapy of patients with poor-prognosis metastatic germ cell malignancy. European Organization for Research and Treatment of Cancer, Genito-Urinary Group, and the Medical Research Council Testicular Cancer Working Party, Cambridge, United Kingdom. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1998 Feb;16(2):716–24.
43. Niitsu N, Iki S, Muroi K, Motomura S, Murakami M, Takeyama H, et al. Interstitial pneumonia in patients receiving granulocyte colony-stimulating factor during chemotherapy: survey in Japan 1991–96. *Br J Cancer*. 1997;76(12):1661–6.
44. Yokose N, Ogata K, Tamura H, An E, Nakamura K, Kamikubo K, et al. Pulmonary toxicity after granulocyte colony-stimulating factor-combined chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Cancer*. 1998 Jun;77(12):2286–90.
45. Graham MV, Purdy JA, Emami B, Harms W, Bosch W, Lockett MA, et al. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999 Sep 1;45(2):323–9.
46. Gross NJ. The pathogenesis of radiation-induced lung damage. *Lung*. 1981;159(3):115–25.
47. Chen Y, Williams J, Ding I, Hernady E, Liu W, Smudzin T, et al. Radiation pneumonitis and early circulatory cytokine markers. *Semin Radiat Oncol*. 2002 Jan;12(1 Suppl 1):26–33.
48. Chen Y, Rubin P, Williams J, Hernady E, Smudzin T, Okunieff P. Circulating IL-6 as a predictor of radiation pneumonitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Mar 1;49(3):641–8.
49. Gross NJ. Pulmonary effects of radiation therapy. *Ann Intern Med*. 1977 Jan;86(1):81–92.
50. Abratt RP, Morgan GW, Silvestri G, Willcox P. Pulmonary complications of radiation therapy. *Clin Chest Med*. 2004 Mar;25(1):167–77.
51. Wang Z, Huo B, Wu Q, Dong L, Fu H, Wang S, et al. The role of procalcitonin in differential diagnosis between acute radiation pneumonitis and bacterial pneumonia in lung cancer patients receiving thoracic radiotherapy. *Sci Rep*. 2020 Feb 19;10(1):2941.
52. Yamashita H, Kobayashi-Shibata S, Terahara A, Okuma K, Haga A, Wakui R, et al. Prescreening based on the presence of CT-scan abnormalities and biomarkers (KL-6 and

SP-D) may reduce severe radiation pneumonitis after stereotactic radiotherapy. *Radiat Oncol Lond Engl*. 2010 May 9;5:32.

53. Palma DA, Senan S, Haasbeek CJA, Verbakel WFAR, Vincent A, Lagerwaard F. Radiological and clinical pneumonitis after stereotactic lung radiotherapy: a matched analysis of three-dimensional conformal and volumetric-modulated arc therapy techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Jun 1;80(2):506–13.
54. Bury T, Corhay JL, Duysinx B, Daenen F, Ghaye B, Barthelemy N, et al. Value of FDG-PET in detecting residual or recurrent nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir J*. 1999 Dec;14(6):1376–80.
55. Choi YW, Munden RF, Erasmus JJ, Park KJ, Chung WK, Jeon SC, et al. Effects of radiation therapy on the lung: radiologic appearances and differential diagnosis. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc*. 2004 Aug;24(4):985–97; discussion 998.
56. Bledsoe TJ, Nath SK, Decker RH. Radiation Pneumonitis. *Clin Chest Med*. 2017 Jun;38(2):201–8.
57. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, Carson KR, Crawford J, Cross SJ, et al. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2015 Oct 1;33(28):3199–212.
58. Reduction by Granulocyte Colony-Stimulating Factor of Fever and Neutropenia Induced by Chemotherapy in Patients with Small-Cell Lung Cancer | *NEJM* [Internet]. [cited 2022 Dec 13]. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199107183250305>
59. He M, Huang S, Yu L, Shi G, Deng J, Zhang X, et al. 1552P - Evaluation of the Quality of Life and Economic Burden with Granulocyte-Colony Stimulating Factor in Chinese Breast Cancer Patients Receiving Docetaxel, Epirubicin and Cyclophosphamide. *Ann Oncol*. 2012 Sep 1;23:ix501.
60. Papaldo P, Lopez M, Cortesi E, Cammilluzzi E, Antimi M, Terzoli E, et al. Addition of either lonidamine or granulocyte colony-stimulating factor does not improve survival in early breast cancer patients treated with high-dose epirubicin and cyclophosphamide. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2003 Sep 15;21(18):3462–8.
61. del Giglio A, Eniu A, Ganea-Motan D, Topuzov E, Lubenau H. XM02 is superior to placebo and equivalent to Neupogen in reducing the duration of severe neutropenia and the incidence of febrile neutropenia in cycle 1 in breast cancer patients receiving docetaxel/doxorubicin chemotherapy. *BMC Cancer*. 2008 Nov 12;8:332.
62. Trillet-Lenoir V, Green J, Manegold C, Von Pawel J, Gatzemeier U, Lebeau B, et al. Recombinant granulocyte colony stimulating factor reduces the infectious complications of cytotoxic chemotherapy. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 1993;29A(3):319–24.
63. Doorduijn JK, van der Holt B, van Imhoff GW, van der Hem KG, Kramer MHH, van Oers MHJ, et al. CHOP compared with CHOP plus granulocyte colony-stimulating factor in

- elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2003 Aug 15;21(16):3041–50.
64. Osby E, Hagberg H, Kvaløy S, Teerenhovi L, Anderson H, Cavallin-Stahl E, et al. CHOP is superior to CNOP in elderly patients with aggressive lymphoma while outcome is unaffected by filgrastim treatment: results of a Nordic Lymphoma Group randomized trial. *Blood*. 2003 May 15;101(10):3840–8.
 65. Pui CH, Boyett JM, Hughes WT, Rivera GK, Hancock ML, Sandlund JT, et al. Human granulocyte colony-stimulating factor after induction chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 1997 Jun 19;336(25):1781–7.
 66. Dale DC, Crawford J, Klippel Z, Reiner M, Osslund T, Fan E, et al. A systematic literature review of the efficacy, effectiveness, and safety of filgrastim. *Support Care Cancer*. 2018;26(1):7–20.
 67. Gomes F, Faivre-Finn C, Mistry H, Bezjak A, Pourel N, Fournel P, et al. Safety of G-CSF with concurrent chemo-radiotherapy in limited-stage small cell lung cancer - Secondary analysis of the randomised phase 3 CONVERT trial. *Lung Cancer*. 2021 Mar;153:165–70.
 68. Blayney DW, McGuire BW, Cruickshank SE, Johnson DH. Increasing chemotherapy dose density and intensity: phase I trials in non-small cell lung cancer and non-Hodgkin's lymphoma. *The Oncologist*. 2005 Feb;10(2):138–49.
 69. Liu. A clinical study of polyethylene glycol recombinant human granulocyte colony-stimulating factor prevention neutropenia syndrome in patients with esophageal carcinoma and lung cancer after concurrent chemoradiotherapy [Internet]. [cited 2022 Dec 23]. Available from: <https://www.cancerjournal.net/article.asp?issn=0973-1482;year=2017;volume=13;issue=5;spage=790;epage=795;aulast=Liu>
 70. Crawford J, Ozer H, Stoller R, Johnson D, Lyman G, Tabbara I, et al. Reduction by Granulocyte Colony-Stimulating Factor of Fever and Neutropenia Induced by Chemotherapy in Patients with Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 1991 Jul 18;325(3):164–70.
 71. Du R, Hu P, Liu Q, Zhang J, Deng G, Hu D, et al. Granulocyte Colony-Stimulating Factor Treatment During Radiotherapy Is Associated With Survival Benefit in Patients With Lung Cancer. *Technol Cancer Res Treat*. 2018 Dec 3;17:1533033818816076.
 72. Lilienbaum R, Samuels M, Taffaro-Neskey M, Cusnir M, Pizzolato J, Blaustein A. Phase II Trial of Combined Modality Therapy with Myeloid Growth Factor Support in Patients with Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2010 Jun 1;5(6):837–40.
 73. Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C, McGarry R, Arseneau J, Ansari R, et al. Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008 Dec 10;26(35):5755–60.

74. Jeong BK, Kim JH, Jung MH, Kang KM, Lee YH. Cytokine Profiles of Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated with Concurrent Chemoradiotherapy with Regards to Radiation Pneumonitis Severity. *J Clin Med*. 2021 Feb 11;10(4):699.
75. Sheikh H, Colaco R, Lorigan P, Blackhall F, Califano R, Ashcroft L, et al. Use of G-CSF during concurrent chemotherapy and thoracic radiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer safety data from a phase II trial. *Lung Cancer*. 2011 Oct 1;74(1):75–9.
76. Onishi H, Kuriyama K, Yamaguchi M, Komiyama T, Tanaka S, Araki T, et al. Concurrent two-dimensional radiotherapy and weekly docetaxel in the treatment of stage III non-small cell lung cancer: a good local response but no good survival due to radiation pneumonitis. *Lung Cancer*. 2003 Apr;40(1):79–84.
77. Karczmarczyk A, Nawrocki S. Toxicity of g-csf given for neutropenia during chest radiotherapy in limited-stage small cell lung cancer (SCLC). *J Clin Oncol*. 2007 Jun 20;25(18_suppl):18148–18148.
78. Li Y, Guo R, Wang L, Li S, Zhu Z, Tu P. G-CSF administration results in thrombocytopenia by inhibiting the differentiation of hematopoietic progenitors into megakaryocytes. *Biochem Pharmacol*. 2019 Nov;169:113624.

ÖZGEÇMİŞ

