

KANSER HASTALARINDA İNFEKSİYON*

Esin ŞENOL

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakterioloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA
esin.esenol@gmail.com

ÖZET

Kanser hastaları, gerek hastalığın kendisi gerekse uygulanan kemoterapiler nedeniyle, özellikle de nötropeni gelişmiş ise, bakteriyel ve fungal infeksiyonlara duyarlılığı artmış hastalardır. Ayrıca kanserli hastalarda gelişen infeksiyonlar yüksek morbidite ve mortalite ile seyretmektedir. Ancak, özellikle febril nötropeni (FN) tanımını izleyen süreçte önemli gelişmeler olmuştur. FN hastaları ile ilişkili tanı ve tedavi algoritmaları oluşturulmuş ve hastalarda infeksiyon ilişkili mortalite % 10'ların altına indirilmiştir. Gerek FN tanımlanan kanser hastaları, gerekse nötropeni olmaksızın infeksiyon duyarlılığı artmış kanser hastaları heterojen bir gruptur. Bu nedenle standart tanı ve tedavi yaklaşımları, hastanın bireysel özelliklerinin doğru ve ayrıntılı analizi, kurumsal farklılıklar ve yeni tedavi yaklaşımları ile ilişkili yeni immunsupresyon türleri ile birlikte hem bütüncül hem de hasta özelinde bireysel bir yaklaşımla ele alınmalıdır.

Anahtar sözcükler: febril nötropeni, immunsupresyon, infeksiyon, kanser

SUMMARY

Infections in Cancer Patients

Cancer patients, became compromised either due to underlying illness or as a result of chemotherapy, are highly susceptible, especially if they are neutropenic, to any kind of bacterial and fungal infections. Also, these infections are associated with significant morbidity and mortality. However, due to significant improvements after the first definition of febrile neutropenia (FN) the mortality rates associated with infection could have been reduced under the rates of 10 %. As the cancer patients including the febrile neutropenic patients are not homogenous, we still have to consider that every cancer patients with infection deserves special attention. The algorithms produced by experts and societies in this field should be combined both with the local institutional patterns and the pattern of the immunosuppression due to new chemotherapy regimens.

Keywords: cancer, febrile neutropenic episode, immunosuppression, infection

Tanım ve klinik bilgiler

Kanser hastalarında infeksiyon, gerek tümörün kendisi gerekse uygulanan antineoplastik tedavi nedeniyle sık karşılaşılan, ciddi morbidite ve mortaliteye yol açan en önemli komplikasyonlardan biridir. Otopsi çalışmalarının sonuçları, infeksiyonla doğrudan ilişkili ölüm oranlarının akut lösemili hastalarda % 50-80, solid tümörlü hastalarda ise % 50 olduğunu düşündürmektedir⁽¹³⁾. Kanser hastalarında infeksiyona eğilimi artıran en önemli faktör, sıklıkla uygulanan sitotoksik kemoterapi, daha az oranda da maligniteye bağlı kemik iliği tutulu-

mu sonucu ortaya çıkan nötropenidir. Nötropeni; periferik kanda polimorf nüveli lökositlerin (PMNL) mutlak değerinin 500/mm³'ün altına düşmesidir. Bu değer 100/mm³'ün altında olması ise ciddi veya derin nötropeni olarak tanımlanmaktadır. Kanser hastalarında infeksiyona eğilimi artıran diğer faktörler ise, tümöre bağlı lokal faktörler, humoral ve hücrel immun yanıtın zayıflaması, çeşitli nedenlerle anatomik bariyerlerde bozulma, kateter uygulamaları ve benzeri invazif girişimler, endojen floranın kulanılan antibiyotikler ve hospitalizasyon nedeni ile değişimidir. Özellikle kemoterapi uygulanımı hem humoral hem hücrel immunité üze-

*25. Antibiyotik ve Kemoterapi Kongresi Kahvaltılı İnteraktif Oturum-1 sunumu
(28 Nisan-02 Mayıs 2010, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti)

rinde önemli etkilere sahiptir.

İlk olarak yaklaşık 50 yıl kadar önce tanımlanan, kanser hastalarında nötropeni ile enfeksiyon ilişkisi, günümüzde onkolojinin acili olarak kabul ettiğimiz febril nötropeni (FN) tanımının yapılmasına ve bu tanıma uyan hastalarda bir dizi tanı ve tedavi önlemlerinin ampirik olarak alınmasının, standart yaklaşım olmasına neden olmuştur. FN; yukarıda belirtilen nötropeni tanımına uyan bir hastada ateşin tek bir ölçümde $>38.3^{\circ}\text{C}$ veya 1 saatten uzun süre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ olarak saptanmasıdır⁽⁵⁾. Bu tanımın yapılmasının ve standart yaklaşım tarzları benimsenmesinin en önemli nedenlerinden biri, nötropeni nedeniyle inflamatuvar yanıtları azalan bu hastalarda, enfeksiyonların çoğunlukla tek ve en önemli bulgusunun ateş olmasıdır⁽³⁾.

Bir kanser hastasında kemoterapi ilişkili nötropeni gelişme riskini belirleyen faktörler Tablo 1’de gösterilmektedir. Nötropeni ve nötropeni ilişkili enfeksiyon gelişme riski en yüksek olan kanser hastaları; yüksek doz kemoterapi alan kanser hastaları, indüksiyon tedavisi alan akut myeloblastik lösemi (AML) ve kök hücre nakil (KHN) alıcısı hastalardır. Nötropeni varlığında enfeksiyon riskini artıran ek faktörler ise; mukozal harabiyetin varlığı ve monoklonal antikorlar, pürin nükleozid analogları, kortikosteroid kullanımı gibi immunsupresyonu artıran ilaçların kullanımıdır⁽⁴⁾.

Tablo 1. Nötropeni gelişme riskini belirleyen faktörler.

Kemoterapi: Tür, yoğunluk
Altta yatan hastalık: Hematolojik malignite, hastalık fazı ve durumu
Radyoterapi
KT-siklus fazı
Kemik iliği tutulumu
Hasta ilişkili faktörler: Yaş, komorbidite

Nötropenik kanserli hastalarda enfeksiyon sıklıkla nedeni bilinmeyen ateş şeklinde ortaya çıkmakta, enfeksiyon olguların ancak 1/3’ünde klinik, 1/3’ünde de mikrobiyolojik olarak dokümente edilebilmektedir.

Febril nötropenik hastalar homojen bir grup olmayıp ciddi hatta ölümcül enfeksiyon gelişme riski, nötropenisi derin, nötropeni süresi 10 günden uzun ve nötrofilleri hızla düşme eği-

liminde olanlarda belirgin şekilde artmaktadır⁽¹⁰⁾.

Günümüzde gelişen tanı ve tedavi olanakları ve standart yaklaşım biçimleri ile febril nötropeni tanımlarının ilk yapıldığı yıllarda % 90 oranlarında bildirilen enfeksiyona bağlı mortalitenin bugün için % 5-10 oranlarında olduğu bildirilmektedir⁽¹⁴⁾.

Tanısal yaklaşım

Kanserli bir hastada enfeksiyon düşündüreren ateş veya hipotansiyon, klinik durumun kötüleşmesi gibi bulgular varlığında öncelikle hastada nötropeni olup olmadığı değerlendirilir. Eğer FN tanımı geçerli ise tanı ve tedavi algoritmasında nötropenik kanserli hasta modeli izlenir. Nötropenik olmayan kanserli hastalarda ise altta yatan hastalık ve bununla ilişkili immün yetmezlik tipi, hastalığın evresi ve immunsupresyona yol açan tedavi yaklaşımları değerlendirilerek, kalitatif ve kantitatif olarak immün yetmezlik değerlendirilmesi yapılmalıdır.

İmmün yetmezlik nedeni olan başlıca hastalıklar ve ilişkili etkenler Tablo 2’de verilmektedir. Bu şematik bir yaklaşım olmakla birlikte tanısal yaklaşımda yararlı olduğu düşünülmektedir. Örneğin kronik lenfositik lösemili bir hasta yeni tanı almışsa, hastalığın yol açtığı humoral immün yetmezlik nedeniyle *Streptococcus pneumoniae* gibi kapsüllü etkenlerle sık enfeksiyon beklenirken, hastalığın ileri evrelerinde fludarabin kullanımı ile ilişkili olarak hücrel immün yetmezlik gelişimi sonucu enfeksiyon etkenlerinin daha çok viruslar veya atipik patojenler olması öngörülebilir.

Nötropenik kanserli hastada bir yandan inflamasyon yanıtının azalması diğer yandan erken antibiyotik kullanımına bağlı etkeni izolasyon güçlüğü, tanısal yaklaşım sorunları olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak bugüne kadar yapılan çalışmalar bu hastalardaki fatal enfeksiyonların yarısından çoğundan bakterilerin, ikinci enfeksiyonlarda özellikle mantarların ve daha az oranda da virusların rolü olduğunu göstermektedir⁽⁸⁾.

Bu hastalarda antibiyotik tedavisi başlanmadan önce, tanısal yaklaşımda izlenmesi gereken aşamalar şöyle tanımlanmaktadır.

Anamnez: Daha önce geçirilmiş enfeksi-

Tablo 2. İmmünyetmezlik tipine göre patojenlerin dağılımı.

Nötropeni	Hücrel immun yetmezlik	Humoral immun yetmezlik
Primer bakteriyemi Olağan bakteriler Streptococcus viridans Enterobacteriaceae (Escherichia coli, Klebsiella) Pseudomonas spp.	GİS infeksiyonları Salmonella spp. Microsporidium Cryptosporidium Strongyloides	Respiratuvar ve sistemik infeksiyonlar S.pneumoniae Haemophilus influenzae
Pnömoni/sinüzit Olağan bakteriler Aspergillus spp. Candida spp. Zygomycetes spp. Fusarium spp.	Respiratuvar infeksiyonlar Mantar Cryptococcus neoformans Coccidoides immitis Pneumocystis jiroveci	GİS infeksiyonları Giardia intestinalis SSS infeksiyonları Neisseria meningitidis Enterovirus
Cilt/yumuşak doku Koagülaz negatif stafilokok Bacillus spp. Corynebacterium spp. Pseudomonas aeruginosa Candida spp.	Bakteri Mycobacterium tuberculosis Legionella Nocardia	
Oral mukozit HSV Oral flora Bacteroides spp.	Parazit Virusler	
Perianal apse Polimikrobiyel	SSS infeksiyonları Toxoplasma gondii Cryptococcus neoformans Listeria monocytogenes Mycobacterium tuberculosis CMV	

yon öyküsü, profilaksi alıp almadığı, ilaç alerjilerini de kapsayan ayrıntılı bir öykü alınması.

Fizik muayene: İnfeksiyona ilişkin fizik bulgular genellikle bulunmamakla birlikte özellikle sık infeksiyon gelişebilecek bölgeleri de (oral kavite ve farenks, anal bölgeyi de kapsayacak şekilde perine, tırnak yatakları da dahil özellikle invazif girişim uygulanan cilt ve yumuşak doku, vasküler kateter giriş bölgeleri, fundoskopik göz muayenesi) içine alan ayrıntılı bir fizik muayene yapılması.

Bu basamaklar tamamlandığında infeksiyon ilişkili fokal bulgular tanımlanmış ise tanısal algoritma, klinik dökümanite edilmiş infeksiyon temelinde yürütülmelidir. Ancak tanımlanamamış ise, genel olarak başlangıçta, antimikrobiyel tedavi öncesinde yürütülmesi gereken laboratuvar incelemeler şu şekilde özetlenilebilir:

Laboratuvar: Genel olarak bu hastalarda infeksiyon etkeninin saptanmasında kullanmakta olduğumuz laboratuvar yöntemler düşük duyarlılıklı ve özgün olmayan incelemelerdir. Kesin tanı için gerekli olan girişimsel uygulamalar ise hastaların eşlik eden trombositopeni ve genel durum bozukluğu gibi faktörleri yüzünden genellikle uygulanmamaktadır.

- Tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, BUN, kreatinin, elektrolitler.
- Kan kültürleri; farklı venlerden ve vasküler kateter varsa en az bir tanesi kateter lümeninden olmak üzere en az 2 adet kan kültürü alınmalıdır. Bu hastalarda infeksiyona eşlik edebilecek bakteriyemi düzeyi düşük olabileceğinden kültür için alınacak kan örneklerinin en az 20 ml olması önerilmektedir.

İnfeksiyon düşündürülen diğer bölgelerden mikroskopik inceleme ve kültür için örnekler alınması (gerekirse BAL, doku biyopsi örnekleri). İshal varsa ek olarak *Clostridium difficile* toksin testinin yapılması.

Radyolojik yöntemler

- PA akciğer filmi
- Gerekli durumlarda USG ve akciğer ve sinüs tomografileri, MRI gibi yöntemlere başvurulması. Ancak bu tetkikler bazal olmayıp persistan ateş veya lokalizasyon veren klinik bulgulara dayanılarak istenmelidir.

Ateşi düşmeyen hastalarda fizik muayene ve kan kültürlerinin hergün tekrarlanması, 4-5. günlerde Akciğerin Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografisi (YÇBT), ilaç toksisitesi izlemi için tam kan sayımı, kan üre ve elektrolitleri ve serum transaminazlarının 3 günde bir tekrarlanması önerilmektedir.

Ayrıca bu tür hastaları izleyen merkezlerde, fungal ve viral etkenlerin yüksek duyarlılıkla tanımlanmasını sağlayan, galaktomannan (GM) ve PCR gibi moleküler yöntemler, immüno floresan veya ELISA ile hızlı antijen tanımlanmasını sağlayan testler ve shell-vial virus kültür teknikleri ile donatılmış bir klinik mikrobiyoloji laboratuvar desteği gerekmektedir⁽¹¹⁾.

Tedavi

Kanser hastalarında nötropeni, ateş ve infeksiyon ilişkisinin tanımlanması ile birlikte, febril nötropeni tanımına uyan kanser hastalarında ampirik antibakteriyel tedavi başlanması standart bir yaklaşım olarak kabul görmüştür. Bu hastalarda ateşin yüksek olasılıkla infeksiyonla ilişkili olması, erken tedavi verilmediğinde infeksiyonun hızla fatal seyretmesi, fatal infeksiyonların da yarından fazlasının bakterilerle ilişkili olduğunun bilinmesi bu yaklaşımın temel nedenleridir. Bu hastalara başlanacak ampirik antibakteriyel tedavinin kuralları; tanısal yaklaşım basamaklarını takiben kısa süre içinde, mortalitesi yüksek bakteriyemilerle seyreden Gram negatif bakterileri, özellikle *Pseudomonas aeruginosa*'yı kapsayan bakterisidal ajanların intravenöz yoldan ve tolere edilebilen maksimum dozlarda kullanılmasıdır⁽²⁾. Başlangıç tedavi için elde çok sayıda potent ajan vardır. Ancak seçilecek rejimde o kurumda izole edilen etkenlerin sıklığı ve antibiyotik duyarlılıkları, hastanın koşulları (allerji, organ disfonksiyonu) ve hastanın bulguları gözönünde bulundurulmalıdır. Bu hastalarda kullanılması önerilen rejimler şöyledir:

1. Antipsödomonal etkili bir beta-laktam ajanla bir aminoglikozidin (AGA) kombinasyonu: Bu rejim aynı zamanda en çok kullanılmış ve altın standart kabul edilen tedavi biçimidir. Özellikle ciddi nötropenisi bulunan ve nötropeni süresinin 10 günden uzun sürmesi beklenen, başlangıçtan itibaren sepsis bulguları bulunan yani yüksek riskli olarak tanımlanan hastalarda seçilmesi önerilmektedir⁽¹³⁾. Bu kombinasyonu oluşturan beta-laktam ajan antipsödomonal bir 3. (seftazidim, sefoperazon) veya 4. (sefepim, sefpirom) kuşak sefalosporin, beta-laktamaz inhibitörlü bir beta-laktam (piperasilin/tazobaktam, sefoperazon/sulbaktam) veya bir kar-

bapenem (imipenem, meropenem) olabilir. Kombinasyonun AGA bölümü için seçilecek ajan, duyarlılıkla ilgili yeterli veri varsa gentamisin, tobramisin, netilmisin, yeterli veri yoksa en az direnç gelişen AGA olduğu için amikasin olmalıdır. Beta-laktam ile AGA birarada verildiğinde, beta-laktam ajan inaktive olduğundan, bu iki ajan en az yarım ile bir saat aralıkla uygulanmalıdır. AGA ajanın toplam dozu günde bir kez olarak verilebilir⁽⁷⁾.

2. Monoterapi: Elde mevcut antipsödomonal ve geniş spektrumlu, bakterisidal etkili ajanlardan biri tek başına kullanılabilir. Yalnız monoterapi uygulanacak hasta seçiminde, hastanın düşük riskli tanımına uygun olması, yani nötropeni süresi 10 günü geçmemesi beklenen, nötrofil sayısı 100-500/mm³ olan ve başlangıçta sepsis bulguları olmayan hasta olmasına dikkat edilmelidir⁽¹³⁾. Seftazidim ve sefoperazon gibi ajanlarla yapılmış çalışmalar bu ajanların monoterapi için kullanılabileceğini göstermiştir. Ancak 1980'li yıllardan başlayarak Gram pozitif mikrorganizma insidansında artış olması bu amaçla kullanılacak ajanın iyi bir Gram pozitif etkinliği de olması gerektiğini düşündürmektedir. Bu nedenle karbapenemlerden biri veya sefepimin monoterapi olarak kullanılması daha yaygın kabul gören bir yaklaşımdır⁽⁴⁾.

Bu rejimlerden hangisinin -monoterapi veya kombine tedavi- seçileceği, hastanın ayakta mı, hastanede yakın izlemde tutularak mı izleneceğinin belirlenmesinde ise risk sınıflaması yapılması önerilmektedir. Febril nötropenik hastayı düşük riskli olan ve olmayan iki gruba ayırmak için kullanılan sayısal skorlama sistemi olan MASCC skorlama sistemi, Tablo 3'de verilmektedir⁽⁶⁾.

Tablo 3. MASCC skorlama sistemi (The Multinational Association of Supportive Care in Cancer)⁽⁶⁾.

Özellik	Skor
Hastanın genel durumu:	
Hiç ya da az belirti olması	5
Orta derecede belirti olması	3
Hipotansiyon olmaması	5
KOAH olmaması	4
Solid tümör veya fungal infeksiyon olmaması	4
Dehidratasyon olmaması	3
Hastanın ayakta başvurması	3
Yaş <60	2

Not: Skor≥21 olması infeksiyon riski ve komplikasyonlar açısından hastanın riskinin düşük olduğunu göstermektedir.

Yukarıdaki rejimlerden birine başlangıçtan itibaren glikopeptid (vankomisin, teikoplanin) eklenmesi ancak önceden kinolon profilaksisi alan, ciddi mukozit veya kateter enfeksiyonu bulguları olan, metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) veya enterokok kolonizasyonu olan hastalarda önerilmektedir⁽¹³⁾.

Ampirik tedaviyle ateşi düşen hastalarda; nötropenin varlığı, hastanın risk grubu gibi faktörler dikkate alınarak, antibakteriyel tedavi 5 ateşsiz günü takiben veya hastanın nötropenisi düzeldiğinde kesilmelidir. Ampirik antibakteriyel tedavi ile 5-7 günde ateşi düşmeyen hastalarda ampirik antifungal tedavi başlanmalıdır^(9,13).

Ampirik antibakteriyel tedavi sırasında rektal duyarlılık, perianal selülit, anal fissür, nekrotizan jinjivostomatit saptanan hastalarda antianaerob etkili bir ajan (klindamisin veya metronidazol) ya da eğer başlangıç rejiminde karbapenem yoksa eklenmelidir. Ayrıca ampirik antibakteriyel tedavi başlanan hastanın yakın izlemi ve klinik ve mikrobiyolojik verilerin gerektirdiği diğer mikrobiyolojik modifikasyonların yapılması gerekmektedir.

Ancak, klinik durumu kötüleşmeyen, yeni saptanan bir klinik veya mikrobiyolojik verisi olmayan hastalarda başlanan ampirik antibakteriyel tedavinin, yalnızca persistan ateş varlığı nedeniyle 5. günden önce değiştirilmemesi önerilmektedir. Persistan ateş nedenleri Tablo 4’de verilmektedir⁽¹²⁾.

Tablo 4. Nötropenik hastalarda persistan ateş nedenleri.

Dirençli bakteri enfeksiyonu (Örn; VRE, çoklu dirençli GNB)
Doku nekrozu, mukozit
Bakteri dışı enfeksiyon etkeni (virus, AFB, toksoplazmoz)
Kanser-ilişkili ateş
Mantar enfeksiyonu
İlaç veya transfüzyon ateşi
Antibiyotik etkinlik sorunu; doz, doku geçişi, yabancı cisim varlığı

VRE: Vankomisin dirençli enterokok, GNB: Gram negatif bakteri, AFB: Aside dirençli bakteri.

Kanser hastalarında ateş varlığı veya var olan ateşin düşmemesi kemoterapinin ertelenmesini gerektirmemektedir. Ayrıca bu hastaların yaklaşık % 15-20’sinde ateşin altta yatan hastalıkla ilişkili olabileceği de düşünülecek olursa verilecek tedavinin bu yönden de olumlu katkısı

olması beklenebilir.

KAYNAKLAR

1. Antoniadou A, Giamarellou H: Fever of unknown origin in febrile leukopenia, *Infect Dis Clin North Am* 2007;21(4):1055-90.
2. Bodey GP: Infection in cancer patients, *Am J Med* 1988;81(Suppl 1A):11-26.
3. Emmanoulides C, Glaspy J: Opportunistic infections in oncologic patients, *Hematol/Oncol Clin North Am* 1996;10(4):841-61.
4. Giamarellou H: Empiric therapy for infections in the febrile neutropenic compromised host, *Med Clin North Am* 1995;79(3):559-80.
5. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP et al: 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever, *Clin Infect Dis* 2002;34(6):730-51.
6. Klastersky J, Paesmans M, Rubinstein EB et al: The Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk index: A multinational scoring system for identify low-risk febrile neutropenic cancer patients, *J Clin Oncol* 2000;18(16):3038-51.
7. Pizzo PA: Management of fever in patients with cancer and treatment induced neutropenia, *N Engl J Med* 1993;328(18):1323-32.
8. Pizzo PA: Granulocytopenia and cancer chemotherapy. Past problems, current solutions, future challenges, *Cancer* 1984;54(11 Suppl):2649-61.
9. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, Witebsky FG: Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia, *Am J Med* 1982;72(1):101-11.
10. Rolston KV: New trends in patient management: risk-based therapy for febrile patients with neutropenia, *Clin Infect Dis* 1999;29(3):515-21.
11. Sandin RI, Rinaldi M: Special considerations for the clinical microbiology laboratory in the diagnosis of infections in the cancer patient, *Infect Dis Clin North Am* 1996;10(2):413-30.
12. Sipsas NV, Bodey GP, Kontoyiannis DP: Perspectives for the management of febrile neutropenic patients with cancer in 21st century, *Cancer* 2005;103(6):1103-13.
13. Viscoli C: The evolution of the empirical management of fever and neutropenia in cancer patients, *J Antimicrob Chemother* 1998;41(Suppl D):65-80.
14. Young SD, Feld R: Fever associated with chemotherapy-induced neutropenia: a review of current therapeutic approaches, *Curr Opin Infect Dis* 1998;11(4):401-9.