

Onkolojik Aciller

Gül Atalay Başaran¹, Mert Başaran²

¹Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

²İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Abstract

Cancer can lead to emergencies either due to the primary disease, or as a result of therapy. Appropriate diagnosis and rapid treatment of these conditions can result in survival of the patient. An oncologic emergency is a clinical condition resulting from a structural or metabolic change caused by cancer or its treatment that requires immediate medical intervention to prevent loss of life or quality of life. This paper reviews the diagnosis of metabolic dysfunction, tumor lysis syndrome, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone, cardiovascular, hematological, neurological and spinal cord compression. Also, appropriate treatment of each oncologic emergency is discussed.

Onkoloji pratiğinde karşılaşılan acil durumlar genelde tedavi esnası, ilk tanı anı ve palyatif dönemde karşımıza çıkmaktadır. İlk tanı anı ve tedavi esnasında gelişen acil durumlar, hastanın sağ kalımını etkilemesi sebebi ile önem taşır, ancak palyasyon dönemindeki hastada karşımıza çıkan onkolojik acil durumlar sağ kalımdan çok hasta semptomlarını giderme yönünde girişim gerektirir.

Sistematik yaklaşım olarak değerlendirildiğinde kanser hastasında sıklıkla metabolik, sıvı, elektrolit denge, infeksiyöz, kardiyovasküler, hematolojik, solunum sistemini ilgilendiren ve tümörün kitle etkisi ile ortaya çıkan bası ve ağrıyı içeren acil durumlar karşımıza çıkar.

Metabolik Aciller

Hiperkalsemi en sık görülen metabolik acil durumdur. Sıklıkla ileri evre veya hastalığı kontrol altında olmayan meme, akciğer, prostat, hipernefrom, multipl miyelom, lenfoma, tiroit ve özefagus kanserinde gözlenir. Tümörün direk kemiği yıkması, kalsiyum metabolizmasını etkileyen sitokinler yardımıyla veya böbrek yetmezliği so-

nucu gelişir. Serum kalsiyum düzeyi tanı koydurucudur. Ancak hastanın dehidratasyonu ve serum albümin düzeyleri tanı esnasında değerlendirilmelidir. Tedavi başlangıcında hiperkalsemi olan lenfoma, tiroit, multipl miyelom, prostat kanseri gibi olgularda tedavi ile uzun sağ kalım sağlanabileceği göz ardı edilmemelidir. Bu hastalarda basit gibi görünen hiperkalsemi yetersiz tedavi ile ölümcül olabilmektedir.

Hiperkalseminin görülen en sık klinik bulguları, halsizlik, bitkinlik, dehidratasyon, çok su içme, çok idrara çıkmadır. Kabızlık, bulantı, kusma ve nörolojik bulgular olan konfüzyon, şuur bulanıklığı da sıklıkla görülür. Hiperkalsemi ile birlikte laboratuvarında sıklıkla üremi ve kreatinin artışı görülür. Tedavisiz kalan hiperkalsemi koma ve ölüme yol açar.

Normal serum kalsiyum değeri 8,6-10,3 mg/dl'dir. Serum kalsiyumunun yaklaşık yarısı albumine bağlı olarak bulunur. Hipoalbuminamik hastalarda total serum kalsiyumu normal değerleri gösterdiği halde, serbest kalsiyum artmış olabilir ve buna bağlı yukarıda saydığımız yan etkiler

gözlenebilir. Serum kalsiyum değeri düzeltilerek hesaplanmalıdır. Bunun için kullanılan formül:

“düzeltilmiş kalsiyum = ölçülen kalsiyum – ölçülen kalsiyum + 4”

Kalsiyumun 11,5 mg/dl’yi geçtiği durumlarda hiperkalsemi bulguları ortaya çıkmaya başlar. Serum kalsiyum değerlerinin 14 mg/dl’yi geçtiği hallerde nörolojik defisitler ortaya çıkar ve ilerleyen günlerle koma ve ölüme yol açabilir. Altta yatan organ yetmezliği, hastalığın tedaviye direnci, hastanın performansı sağkalımı etkileyen faktörlerdir. Hastaların tedavisinde öncelikle hidrasyon, kalsiyumun diürezi artıran loop diüretikleri ve kalsiyumun kemikten yıkım yolu ile atılımını durduran osteoklast inhibitörleri olan bisfosfonatlar kullanılmalıdır. Bu tedavi yetersiz kalıyor veya metabolik durum yaşamı tehdit ediyorsa diyalizde tedavi seçeneği olarak planlanmalıdır. Kalsitonin ve steroidlerde serum kalsiyumunu başarı ile düşüren tedaviye destek olan ilaçlardır. Tüm bu acil girişimler yapılırken hiperkalsemiye temelde yol açan tümörün de tedavisi gecikmeden başlanmalıdır (1).

Lösemi, lenfoma gibi proliferatif indeksi yüksek ve tedaviye hızlı yanıt veren tümörlerde görülen diğer bir metabolik bozukluk da tümör lizis sendromudur. Bu metabolik durumda hiperürisemi, hiperüremi, hiperpotasemi ve hipokalsemi sıklıkla görülür. Klinikte tedavi sonrası idrara çıkamayan, giderek ödemleri artan, yetmezlik bulguları gelişen hastalarda öncelikle düşünülmesi gereken bir durumdur. Sayılan bu metabolik bozukluklar ölümcül olabilmektedir.

Öncelikle risk altında olan hastalar iyi tanımlanmalı ve bu hastaların tedavi öncesi protein yıkımına bağlı gelişebilecek ürik asit düzeylerinin allopürinol ile düşürülmesi, hidrasyon ile yeterli idrar çıkımının sağlanması hedeflenmelidir. Tüm bu koruyucu girişimlere rağmen tümör lizis sendromu gelişen hastalarda metabolik destek ve dializ en etkin tedavi yöntemleridir (2).

Sıklıkla küçük hücreli akciğer kanseri ve bazı sitotoksik ilaç kullanımı ile görülen diğer bir metabolik acil durum “uygunsuz ADH salınımı sendromudur”. Bu hastalarda klinikte sıklıkla iştahsızlık, bulantı, kusma ve apati hali ve biyokimyasal olarak sürhidrate durum ve hiponatremi gözlenir. Serum sodyum düzeyinin 115 mEq/L altına inildiğinde hastada kalıcı da olabilen nörolojik defisitler gelişebilir. Tedaviye dirençli olan bu durumda ön planda altta yatan hastalığın tedavisi amaçlanır. Sıklıkla metabolik ve nörolojik bulgular geliştiren uygunsuz ADH salınımı hastalığının direnç geliştirdiği dönemlerde gözlenir.

Daha seyrek görülen acil metabolik bozukluklar arasında, karaciğerin yetmezliği ile ortaya çıkabilen metabolik laktik asidoz ve bazı endokrin tümörlerde görülen hipoglisemi veya hiperglisemi tablosudur.

Kardiyovasküler Aciller

Onkolojinin klinik yaklaşımında en hızlı rol alınması gereken diğer bir acil durum da damar basıları ile gelişen tablolardır. Bunlar arasında özellikle mediastende büyük kitle yapıp, kalbe dönüş yollarını daraltabilen kitlelerin yol açtığı “vena kava superior sendromudur”. Özellikle akciğer kanseri, lenfoma, lösemi ve timoma hastalarında gözlenir. Klinikte baş ağrısı, yüzde ödem, yüzün hiperemik hal alması, ileri derecede boyun venöz damarlarının dolgunluğu, nefes darlığı, göğüs ve sırt ağrısı, görme bozuklukları görülebilir. Bu tablonun hastalığın ilk döneminde tanımlanması acil onkolojik tedavi olarak önemlidir. Kemoterapiye iyi ve hızlı yanıt alınabilen lenfoma, lösemi ve küçük hücreli akciğer kanserinde öncelikle sitotoksik tedavi ön planda düşünülürken, küçük hücreli dışı akciğer kanseri ve timoma hastalarında radyoterapi öncelikle planlanır (3).

Kanser hastalarında sık gözlenen diğer bir vasküler hadise de derin ven trombozudur. Tümörün bası etkisi ile oluşan bu tablo, paraneoplastik olarak, kanser tanısından aylar önce ilk

semptom olarak çıkabildiği gibi, tedavi süresi ve refrakter hastalıkta da karşımıza çıkabilir. Bu tabloda önemli olan venöz pıhtının akciğer veya diğer hayati organlara emboli atmasını önlemek ve damar tıkanıklığının tedavisini yapmaktır (3).

Solunum sıkıntısı ile ortaya çıkan bir diğer onkolojik acil durum da kardiyak tamponattır. Nefes darlığı yanında göğüs ağrısı, öksürük, ortopne, halsizlik, periferik ödem ve venöz dolgunluk diğer görülen semptom ve bulgulardır. Çoğu kez hastalar hipotansif ve bradikardiktir. Pulsus paradoksus gözlenen diğer bir tanı kriteridir. Çekilen direk telegrafide kalbin çadır benzeri büyümesi ve EKG'de gözlenen ritm yavaşlamasının yanında tüm elektrodalarda gözlenen voltaj azalması tanı bulgularıdır. Kesin tanı ekografi, bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans ile yapılır. Tedavinin temeli altta yatan hastalığa bağlı olan sistemik tedaviye başlamaktır. Ancak nefes darlığı, hipotansiyon, bradikardi, kalp yetmezliği gibi acil müdahaleyi gerektiren durumlarda zaman geçirmeksizin perikardiyosentez yapılmalıdır (3).

Hematolojik Aciller

Sitotoksik tedavinin en önemli yan etkisi yol açtığı kemik iliği baskılanmasıdır. Genelde tedavilerde seçilen dozlar hastaların tolere edebildiği en üst doz düzeylerindedir. Klinikte karşımıza çıkan performansı düşük, beslenme bozukluğu olan, öncesinde çok sayıda kemoterapi alan ve refrakter hastalarda kemoterapinin kemik iliğine olan baskılayıcı etkisi daha da derin olabilmektedir. Bu durumda karşımıza çıkan hayati tehdit oluşturan ve hızlı acil yaklaşım gerektiren en önemli iki tablo trombositopeni ve nötrope-nik ateştir.

Trombositlerde hızlı düşme görülen hastalarda $20.000/mm^3$ transfüzyon sınırındadır. Ancak tekrarlayan trombositopenileri olan ve altta yatan farklı bir tablo olmadığı sürece transfüzyon için trombositlerin $10.000/mm^3$ 'e kadar düşüşü

beklenebilir. Bu güvenli bekleyiş halinde hastalarda kanama diyatezi, ateşli hastalık veya operasyon endikasyonu oluşturan haller olmamalıdır.

Ateşin $38^\circ C$ olması ve eş zamanlı nötrofillerin $500/mm^3$ 'den az ölçülmesi febril nötrope-ni olarak adlandırılır. Febril nötrope-ni yaklaşımı solid ve hematolojik malignitelerde farklı olmaktadır. Solid tümörlerde genellikle hücre-sel ve humoral immunité sağlamdır, ancak sitotoksiklerle baskılanabilmektedir. Solid tümörlü hastalarda gelişen febril nötrope-ni ileri yaş olmaması, mukozit, ishal içermemesi, altta yatan refrakter hastalık olmaması, hipotansiyon, organ yetmezliği olmaması veya organ enfeksiyonu içermemesi halinde selim karakterlidir. Bu özellikte olan hastalar çoğu kez ayaktan oral antibiyotiklerle tedavi edilebilmektedir. Günümüzde gram pozitif enfeksiyonların görülme oranı giderek artış göstermektedir. Yukarıda sayılan komorbiditeleri olmayan hastalarda günlük siprofloksasin 2×500 mg ve amoksisilin/klavulanat 2×1000 mg kombinasyonu veya tek ajan 3. kuşak sefalosporin tercih edilen tedavi yaklaşımıdır. Ancak yukarıda sayılan komplike hallerin olması ve hematolojik malignitelerde gelişen febril nötrope-niye saatler içinde müdahale edilmesi gerekir. Bu hastalar hızla hospitalize edilmeli, destek tedavisinin yanında ayırıcı enfeksiyon tanısı, risk faktörlerine göre tedavi tercihleri yapılmalıdır. Hızlı yaklaşım ve erken tedavi mortaliteyi azaltan en önemli durumdur (4).

Nörolojik Aciller

Merkezi sinir sistemini etkileyen tümöral kit-leler çoğu kez acil girişim gerektiren semptomlar oluşturur. Kitlenin beyin içinde yer kaplayıcı etkisine bağlı gelişen kafa içi basınç artış sendromu (KİBAS), kitlenin basısına bağlı spinal kord kompresyonu ve yine kitle etkisi ile gelişen konvülsiyon, baş ağrısı, dengesizlik, bulantı ve kusma sıklıkla görülen bulgulardır (5).

Kanserli hastalarda dermatomlara uyan parastezi, paralizi veya ağrı spinal sinir basısını düşündüren en önemli bulgulardır. Yine taraf seçen parastezi, paralizi durumlarında da altta yatan nörolojik bozukluk bulunmalıdır. Nörolojik defisiti gelişen hastanın tanısı ne derece erken yapılırsa, hastaların o derece sekelsiz düzelmeye şansı artar. Bunun için nörolojik muayenede şüpheli bulunan her durumun üzerine acil olarak gidilmeli ve günümüz modern görüntüleme imkanları kullanılmalıdır. Beyin veya spinal alanda bası şüphesi olan durumlarda manyetik rezonans ile görüntüleme en iyi sonucu verirken, bu imkan olmayan merkezlerde kontrastlı spinal bilgisayarlı tomografi kullanılmalıdır.

KİBAS ve bası halinde acil olarak antiödem tedavi deksametazon ve mannitol infüzyonu ile başlanmalı; radyoterapi ve/veya cerrahi rezeksiyon değerlendirilmelidir. Deksametazon dozu günlük 8 saat ara ile 8 mg şeklinde olmalı ve ilk 48-72 saat içinde antiödem etkinliği olan mannitol %20, 200cc dozunda altı saat ara ile uygulanmalıdır. Tanının konması sonrası radyoterapi bilinen en etkin tedavi yöntemlerinden biridir. Ancak KİBAS durumunda dekompresyon sağlayan cerrahi girişimler tercih edilmektedir. Yine vertebral korpuslarda gelişen kompresyon fraktürlerine yönelik son yıllarda uygulanmaya başlanan kemiğin sement ile dekompresyon girişimleri daha iyi morbidite sağlayan sonuçlar ortaya koymaktadır. Prostat kanseri gibi bazı tümörlerde kemiğe bağlı komplikasyonlar sıklıkla görülmektedir. Hormona duyarlı prostat kanserli hastada spinal basıda en etkili tedavi yöntemi androjen blokajı ile sağlanır. Bugün için prostat kanserinde en hızlı kastrasyon sağlayan ilaç ketokanazoldür ve günlük dörde bölünmüş dozda toplam 1200-1600 mg verilen ketokanazol en hızlı spinal kompresyonu ortadan kaldıran ilaçtır. Tedaviye dirençli ilerlemiş kanserli vakalarda spi-

nal basıda çoğu kez onkologların elini kolunu bağlayan ağır bir durumdur.

Saatler içinde yapılan girişim hastada oluşabilecek geri dönüşümsüz nörolojik defisitlerin düzeltilmesini sağlayabilecektir (6).

Ağrı:

Onkolojide hastanın semptomatik olarak en rahatsız olduğu durum ağrıdır ve hasta için en önemli tedavi kriterlerinden biridir. Hastalık başlangıcında ağrının tedaviye iyi yanıt vermesine rağmen, ilerleyen hastalık veya refrakter hastalıkta en zor tedavi edilen semptomlardan biri de ağrıdır. Hastaya, ölümü düşündüren ve hayat kalitesini tamamen ortadan kaldıran ağrının tedavisi, genel prensipler içinde yapılmalıdır. Genelde kanser ağrısı steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlarla başlanıp, kontrol altına alınamadığında narkotik analjezikler ve destekleyici antipsikotik ilaçlar kullanılmalıdır (7).

Kaynaklar

1. Mundy GR, Guise TA. Hypercalcemia of malignancy. *Am J Med* 1997;103:134-145.
2. Body JJ, Baril R, Burckhardt P, et al. Current use of bisphosphonates in oncology. *J Clin Oncol* 1998; 16:3890-3899.
3. Arrambide K, Toto RD. Tumor lysis syndrome. *Semin Nephrol* 1993; 13:273-280.
4. Tanigawa N, Sawada S, Mishima K, et al. Clinical outcome of stenting in superior vena cava syndrome associated with malignant tumors. *Acta Radiol* 1998;39:669-674.
5. Silverman P, Distelhorst CW. Metabolic emergencies in clinical oncology. *Semin Oncol* 1989;16:504-515.
6. Loblaw DA, Laperriere NJ. Emergency treatment of malignant extradural spinal cord compression: an evidence based guideline. *J Clin Oncol* 1998; 16:1613-1624.
7. Ramaswamy G. *The Washington Manual of Oncology*. Lippincott Williams&Wilkins Philadelphia, 2002.