

Onkolojik Aciller

Serkan KESKİN, Yeşim ERALP

İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul

Giriş

Solid tümörlü hastalar gerek kanserin kendisi/metastazına bağlı olarak, gerek tedavi komplikasyonu olarak, gerekse de tümörden salgılanan metabolik aktif maddeler nedeniyle acil sorunlarla sıklıkla karşılaşmaktadırlar. Bu komplikasyonlar uygun yaklaşımlarla tedavi edildiğinde kanser hastalarında yaşam süresinin uzaması ile beraber lenfoma, testis tümörleri gibi kür olma şansı olan hastaların bu şanslarının devam etmesi sağlanabilecektir. Tablo 1'de karşılaşılabilecek onkolojik aciller görülmektedir.

Onkolojik acil sorunu olan hastaların başlangıç tedavilerinin ilk başvurduğu merkez tarafından başlanması hayati önem taşımaktadır.

Febril Nötropeni

Nötropeni kanser tedavisinin en önemli ve en sık görülen yan etkilerinden biridir. Nötrofil sayısının periferik kandaki mutlak değerinin $0,5 \times 10^9/L$ 'nin altında olması nötropeni olarak kabul edilir. Nötrofil sayısı $0,5-1 \times 10^9/L$ arasında olup 24-48 saat içerisinde $0,5 \times 10^9/L$ 'nin altına düşmesi beklenen hastalarda nötropenik olarak kabul edilmektedirler.¹ Nötropenik ateş tanısı için ilaç, kan ürünü transfüzyonu gibi diğer ateş nedenleri dışlanmalıdır. Febril nötropeni için farklı tanımlamalar olmasına karşın en yaygın kabul edilen tanı kriteri oral ateşin tek ölçümde $38,3^\circ C$ veya üzerinde olması veya bir saat süreyle $38^\circ C$ veya üzerinde seyretmesi olarak tanımlanan kriterdir.^{1,2}

Günümüzde filgrastim, pegfilgrastim, lenograstim ve sarmograstim kullanılabilecek granülosit "colony" stimulan faktörlerdir (G-CSF). G-CSF'lerin kullanıma girmesi ile myelosüpresif tedavinin bir sonucu olarak gelişen nötropeni insidansı azalmıştır. Kemoterapi rejimine bağlı nötropeni riski %20'nin üzerinde olan hastalarda G-CSF'lerin birinci siklus kemoterapi ile profilaktik kullanımı önerilmektedir.

Nötropenik bir hastada ateşin nedeni aksi kanıtlanan kadar enfeksiyondur ve hastaların tamamına yakınında kaynak endojen floradır. Başlangıç değerlendirmesi anamnez ve fizik muayene ile olmalıdır. Tam kan sayımı, üre, kreatinin, serum elektrolitleri, karaciğer fonksiyon testleri istenmesi gereken laboratuvar tetkiklerindedir. Mutlaka en az 2 veya daha fazla kan kültürü, akciğer grafisi, tam idrar tetkiki, idrar-gaita-boğaz-balgam kültürü, şüpheli odaklardan kültür alınması yapılması gereken

ilk tetkiklerdendir. İlk değerlendirmenin ardından nötropenik ve ateşi olan bir hastaya beklenmeden ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır.

Başlangıç antibiyotik tedavisinde dikkat edilmesi gereken noktalar arasında organ disfonksiyonu, ilaç allerjisi, önceki antibiyotik kullanımı, antipseudomonal aktivite, bakterisidal etki, merkezin antibiyotik kullanım tecrübesi, metisiline dirençli stafilokokus aureus ile kolonizasyon yer almaktadır. Solid tümör tedavisinde kullanılan kemoteraplere bağlı olarak ortaya çıkan ve beklenen nötropeni süresi 7 günden az olan, akut komorbid hastalığı olmayan, performans statüsü 0-1 olan, karaciğer ve böbrek fonksiyonları normal olan hastalar düşük riskli olarak tanımlanmaktadır ve bu hastalarda oral ciprofloksasinin amoksisilin ve klavulonik asit ile kombinasyonu

Tablo 1: Hematolojik-Onkolojik Aciller

1. Metabolik aciller

- Tümör lizis sendromu
- Hiperkalsemi
- Hiponatremi ve uygunsuz ADH sendromu
- Tümöre bağlı hipokalemi

2. Mekanik ve obstrüktif aciller

- Vena cava süperior sendromu
- Kalp tamponadı
- Hiperviskozite
- Medulla spinalis basısı
- Beyin metastazları-KIBAS

3. Tedavi ilişkili aciller

- Kemoterapotiklerin damar dışına kaçması
- Sitokin salınım sendromu
- Anafilaksi ve kapiller kaçış sendromu
- Hemorajik sistit
- Tedaviye bağlı ani ölüm
- Heparine bağlı trombositopeni

4. Kan ilişkili aciller

- Kemik iliği baskılanması
- Anemi
- Trombositopeni
- Koagülopati ve akut kanamalar
- Yaygın damar içi pıhtılaşması
- Mikroanjyopatik hemolitik anemi
- Primer fibrinolizis
- Nötropeni ve Nötropenik Ateş

başlangıç ampirik antibiyotik rejimi olarak kullanılabilir. Başlangıç ampirik intravenöz antibiyotik monoterapisinde kullanılacak ajanlar arasında imipenem/cilastatin, meropenem, piperasilin/tazobaktam ve sefepim yer almaktadır. Aminoglikozit + antipseudomonas penisilin + beta-laktamaz inhibitörü, aminoglikozit + sefepim, aminoglikozit + seftazidim, siprofloksasin + antipseudomonas penisilin kullanılacak kombinasyon rejimleridir. Klinik olarak stabil olmayan hastalarda başlangıç ampirik antibiyotik tedavisine vankomisin eklenebilir.

Kültürde üreme olur ise antibiyogram sonuçlarına göre tedavi gözden geçirilir. Ateşin seyri ve diğer semptomlar günlük olarak kontrol edilmelidir. Kan tetkikleri haftada iki kez tekrarlanmalıdır. Tedavinin 48-72. saatinde eğer hala ateş yüksekliği devam ediyor, kültürlerde üreme yok ve hastanın kliniği ateşin devamı dışında kötüleşmiyor ise antibiyotik tedavisine antifungal bir ajan eklenmelidir.¹ Bununla birlikte hastanın kliniği kötüleşiyor ise vankomisin tedavisi rejimine eklenmesi gibi antibiyotik spektrumu genişletilmelidir.

Bununla birlikte ishali olan bir hastada clostridium difficileyi kapsayacak metranidazol gibi bir ajanın kullanılması, vasküler giriş yerlerinde enfeksiyon belirtileri olan bir hastanın başlangıç tedavisinde vankomisin olması, perirektal enfeksiyon belirtileri olan bir hastaya anaerobları kapsayan bir ajan eklenmesi, veziküler lezyonları olan bir hastaya antiviral bir ajan ile tedavi, oral veya ösefageal aftöz lezyonları olan bir hastada antifungal bir ajanın başlangıç tedavisinde olması önemlidir.

Ateşin gerilemesinin ve nötropeninin düzelmesinden 48-72 saat sonra oral ajanlarla tedaviye devam edilebilir. Tedavinin süresi hastanın genel durumuna ve laboratuvar sonuçlarına bağlı olarak değişmekle beraber en az 7-10 gün sürmelidir.

Febril nötropeni nedeniyle antibiyotik tedavisi başlanan bir hastaya beraberinde G-CSF başlaması tartışmalı olmakla beraber günlük pratikte kullanılmaktadır.¹ Kullanımı lökosit sayısı 10 000'in üzerine çıkana kadar sürdürülmelidir.

Vena Kava Süperior Sendromu

Süperior mediastinal yapıları veya lenfatikleri sıkıştıran herhangi bir benign ya da malign patolojilerin ince duvarlı vena cava süperiora baskı yapmak suretiyle kalbe venöz dönüşü engel olması vena cava süperior sendromu olarak bilinir.² Özellikle küçük hücreli akciğer kanseri, lenfoma, lösemi ve timoma hastalarında gözlenir. Klinikte baş ağrısı, yüzde ödem, yüzün hiperemik hal alması, boyun venöz damarlarının dolgunluğu, nefes darlığı görülebilir.³

Vena kava süperior sendromunun erken dönemde tanınması hayati önem taşır. Histopatolojik olarak doğrulanmayan ancak hayatı tehdit eden durumlarda iyi klinik değerlendirme ve radyolojik destekle ampirik kemoterapi/radyoterapi çoğu zaman yanlış değildir. Ancak kesin tanının konulabilmesi için histopatolojik örneklemeye ilk üç gün içinde yapılmalıdır.

İlk yapılması gereken doğru tanının konulmasıdır. Kemoterapi ile hızlı cevap elde edilebilecek lösemi, lenfoma, küçük hücreli akciğer kanseri ve germ hücreli tümörlerde ilk yaklaşım tedaviye kemoterapi ile başlamasıdır. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri ve timoma hastalarında radyoterapi öncelikle planlanabilir.

Ampirik olarak diüretikler (furosemid 20 mg 2x1, İV), steroidler (deksametazon 8 mg 3x1, İV), başın yükseltilmesi, oksijen desteği gibi önlemler alınmalı ve hasta hızla bir onkoloji kliniğine yönlendirilmelidir. Vena kava süperiorun tromboz nedeniyle tıkanmasına bağlı gelişen vena kava süperior sendromunda trombolitik ajanlar dikkatle kullanılmalıdır.

Spinal Kord Kompresyonu

Çoğunlukla ekstradural metastazlar (%95), daha az oranda da intradural metastazlarla ortaya çıkar. Kemik metastazlarının en sık görüldüğü meme, prostat ve akciğer kanserlerinde görülme sıklığı daha fazladır. En sık torakal bölge etkilenir. Ağrı ilk semptomlardan biridir. İleri dönemlerde bacaklarda güçsüzlük, yürüme bozukluğu, parmaklarda uyuşluk, idrar ve gaita sorunları gibi nörolojik semptomlar tabloya eklenir. Direkt vertebra grafileri, MRI ve CT önemli tanı yöntemleridir. Kortikosteroidler ödemi azaltarak ve duyarlı tümörlerde lizis yaparak etkili olur. Lokal ve sağkalım beklentisi uzun olan hastalarda ilk seçilecek tedavi yöntemi cerrahidir. Lenfoma, küçük hücreli akciğer kanseri gibi radyoterapiye duyarlı tümörlerde primer tedavi radyoterapi olabilir. Kemoterapinin kısa dönemde omurilik basısının lokal tedavisinde yeri yoktur.⁴

Hiperkalsemi

Hiperkalseminin en sık nedenlerinden birisi malignitedir. Kanser tanısı konulmuş bir hastada hiperkalsemi litik kemik metastazlarına bağlı olarak ortaya çıkabileceği gibi kemik metastazı olmadan paraneoplastik sendromun bir parçası olarak tümörden salgılanan "PTH-releasing peptid", prostoglandinler ve osteoklast aktive edici faktörlerin salgılanmasına bağlı olarak da ortaya çıkabilir.

Multipl myelom, meme kanseri, prostat kanseri, böbrek kanseri, akciğer kanseri, lenfoma hiperkalsemiye sıklıkla neden olan malignitelerdir.³ Semptomları arasında baş ağrısı, bulantı, kusma, kabızlık, idrar miktarında azalma yer almaktadır.

Hafif yüksek kalsiyum seviyeli asemptomatik hastalarda (<12 mg/dl) kalsiyum seviyelerinin ve semptomların yakın takibi yapılmalıdır ve primer hastalığa yönelik tedavi uygulanmalıdır. Altta yatan hastalığın tedavisi, oral hidrasyon, mobilizasyon ve hiperkalsemiye neden olabilecek ilaçların (lityum, D vitamini, tiazid diüretikler vb.) eliminasyonu esastır.²

Semptomatik veya kalsiyum seviyesi 12-13'ün üzerinde olan hastalarda kalsiyum seviyeleri parantal tedavi ile düşürülmelidir. İzotonik sodyum klorür infüzyonu en etkili ilk tedavi yöntemidir. Volüm ekspansiyonu ve natriürezis renal kan akımını artırır ve distal tübülde

sodyum-kalsiyum değişimi ile kalsiyum ekskresyonu artırılır. Verilecek sıvı miktarı hastanın dehidratasyonu ve kardiyovasküler fonksiyonuna göre ayarlanmalıdır. Böbrek fonksiyonları önceden normal olan ve kardiyak rezervi normal olan bir hastaya 300–400 mL/saat hızında üç-dört saat serum infüzyonu önerilir. Birkaç saat sonra hasta yeniden değerlendirilir. Genellikle 4000 mL/gün sıvı verilmesiyle, iki günde hastaların serum kalsiyum düzeyinde düşme sağlanabilmektedir.

Furosemidin tedavide kullanılması tartışmalıdır. Diürez yetersizse ve sıvı retansiyonu varsa 40-80 mg/gün dozunda kullanılabilir.

Steroidler, osteoklast aracılığı ile olan kemik rezorbsiyonunu ve gastrointestinal kalsiyum rezorbsiyonunu azaltırlar. Kortikosteroidler, altta yatan miyeloma, lenfoma, lösemi gibi bu ilaca yanıt veren tümörler ise veriyorsa özellikle kullanılmalıdır. Günlük steroid dozu 40-100 mg/gün prednizon olabilir.⁵

Farmakolojik dozlarda kalsitonin, böbrek kalsiyum atılımını artırarak ve kemik rezorbsiyonunu inhibe ederek serum kalsiyumunu düşürür. Kalsitoninin etkisinin çabuk başlaması (iki-dört saat) en önemli avantajdır. İlk 48 saat sonra maksimum etkiye ulaşır ve daha sonra kalsitonine devam edilse de tolerans gelişir/etkisi azalır. Akut hiperkalsemi tedavisinde her altı saatte bir 8 IU/kg kalsitonin kullanılması önerilir. Kalsitonin çabuk başlayan etkisi nedeniyle bisfosfonatlar ile kombine olarak da kullanılmaktadır.

Bisfosfonatlar hidroksiapatit kristallerine bağlanır ve kemik rezorbsiyonunu inhibe ederler. Ancak etkileri geç başlar. Klinikte pamidronat ve zoledronik asit kullanılan başlıca bileşiklerdir. Pamidronat için önerilen doz 4 saatin üzerinde 90 mg intravenöz şeklindedir. Zoledronik asit ise 4 mg intravenöz 15 dakika infüzyon ile uygulanmaktadır.

Hiperürisemi

Lösemi, lenfoma, küçük hücreli akciğer kanseri gibi hücre “doubling-time”ı kısa olan tümörlerde daha sık görülür.⁴ Hiperürisemi riskinin yüksek olduğu tümörlerde özellikle böbrek yetmezliğini engellemek için profilaktik tedavi başlanmalıdır. Ürik asit yükselmesine veya asidik idrara neden olabilecek ilaçlar (tiyazidler, salisilatlar vb.) kesilmelidir. İzotonik ile intravenöz hidrasyona hemen başlanmalıdır. Tedavide kullanılabilecek diğer ajanlar arasında furosemid, oral ve/veya IV bikarbonat, asetazolamid, allopürinoldür (300–600 mg/gün). Bir diğer önemli noktada hiperürisemide akut tübüler nekroz riskini arttıracığı için intravenöz kontrast madde kullanılmasından kaçınılmalıdır.

Tümör Lizis Sendromu

Tümör lizis sendromu kana hücre içi içeriğin hızlı bir şekilde salınması sonrası oluşur. Bu sendrom hücre “turn-over”inin yüksek olduğu lösemi, lenfoma gibi malignitelerde daha sık görülmektedir.²⁻⁵ Tümör lizis sendromu tedavi başlanmasından önce ortaya çıkabileceği gibi daha sıklıkla sitotoksik tedavinin başlanmasının ardından

günler içinde görülür. Tümör lizis sendromunun yönetiminde en önemli adım bu sendromun gelişmesinin önlenmesidir.

Hücre parçalanması sonucu çok miktarda ürik asit, potasyum, fosfat ve pürin metabolitleri dolaşıma katılır. Kalsiyum-fosfat kristallerinin çökmesi sonucu hipokalsemi oluşur. Tümör lizis sendromu başta kalsiyum-fosfat ve urat çökeltisi sonucu oluşan akut böbrek yetmezliği ve diğer multiorgan yetmezlikleri sonucu yüksek morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır.

Yüksek riskteki hastalar; genç (<25 yaş), erkek, ileri evre hastalığı olan ve yüksek LDH seviyeleri olan hastalardır. Diğer predispozan faktörler ise volüm azalması, konsantre asidik idrar pH'sı ve yüksek üriner ürik asit atılımının olmasıdır.

Bu sendromun ortaya çıkabileceği risk altındaki hastalara kemoterapi uygulamadan 24–48 saat önce intravenöz hidrasyon başlanmalıdır. Sitotoksik tedaviden önce allopürinol de başlanmalıdır. Serum elektrolitleri, ürik asit ve kreatinin yakından izlenmelidir.

Tümör lizis sendromu geliştikten sonra en önemli adım intravenöz hidrasyondur. Tedavi elektrolit anormalliklerinin düzeltilmesi ve hemodiyalizden oluşmaktadır. Hemodiyaliz gerekirse günde iki kez uygulanabilmelidir.

Hipoglisemi

Hepatoma, böbrek kanseri, pankreas adacık hücreli tümörleri gibi insülin salgılayan tümörlerde görülebilir. Bunun dışında hücre “turn-over”inin yüksek olduğu tümörlerde tümör hücrelerinin glikozu kullanmasına bağlı olarak da oluşabilmektedir. Fizyopatolojisinde başlıca üç mekanizma vardır. Birincisi insülin benzeri maddelerin tümör tarafından yapılması, ikincisi karaciğerdeki yapımından daha fazla glikozun tümör tarafından kullanılması ve son olarak hipoglisemiyi önleyen mekanizmaların yetersizliğidir.⁵ Hafif hipoglisemiler daha sık yemek yemekle kontrol edilebilir. Orta ve şiddetli hipoglisemilerin akut dönemdeki kontrolünde kortikosteroidler ve glukagon kullanılabilir. Asıl tedavi altta yatan hastalığa yönelik tedavi olmalıdır. Hücre proliferasyonunun yüksek olduğu ve tümör hücrelerinin glikozu kullanmasına bağlı olarak ortaya çıkan hipoglisemilerde intravenöz sürekli glikoz infüzyonu gerekebilir.

Uyumsuz ADH Sendromu (UADHS)

Bu sendrom küçük hücreli akciğer kanseri başta olmak üzere malign tümörlerde, santral sinir sistemi enfeksiyonlarında, intraserebral lezyonlara, kafa travmasında, subaraknoid hemorajide, tüberküloz, pnömoni, abse gibi akciğer hastalıklarında görülebilir. Bunun yanında başta siklofosamid, vinkristin, vinblastin, melfalan ve thiotepa olmak üzere çeşitli kemoterapötikler amitriptilin, klofibrat, klorpropamide ve morfin gibi bir kısım ilaçlarda UADHS'a yol açabilmektedir.

En önemli bulgusu hiponatremidir. Halsizlik, mental durum değişikliği, konfüzyon, psikotik durum, nöbet,

koma ve ölüm gerçekleşebilir. UADHS tanısı konabilmesi için renal, adrenal ve tiroid fonksiyonları normal olmalıdır.

Tedavideki en önemli olan altta yatan hastalığın etkili bir şekilde tedavisidir. Neden olan ilaç kesilmelidir. Acil tedavi semptomatik ve şiddetli hiponatremisi (serum sodyumun < 125 mEq/l) olan hastalarda endikedir.^{2,4,5} Bu hastalarda tedavi intravenöz serum fizyolojik ve furosemidden (1 mg/kg) oluşmaktadır. Serum sodyum konsantrasyonu hızla yükseltilmesi tablonun ağırlaşmasına neden olabilir.

Kronik tedavide sıvı kısıtlaması uygulanmalıdır ve 24 saatlik sıvı 500–1000 mL ile sınırlanmalıdır. Bu tedavi yetersiz kalırsa demeklosiklin 600 mg/gün başlanmalıdır.

Spesifik anti tümör tedavi hemen başlatılmalı ve beyin metastazı varsa steroidlerle birlikte kranial radyoterapi uygulanmalıdır.

Kaynaklar

1. NCCN Guidelines Version 1.2011. Myeloid Growth Factors. MS-1. Erişim tarihi: 08.11.2011.
2. Çetin M. Hematolojik Aciller ve Tedavileri. XXX. Ulusal Hematoloji Kongresi, III. Hematoloji İlk Basamak Kursu, 2003; 7-23.
3. Başaran GA, Başaran M. Onkolojik Aciller. Klinik Gelişim 2004; 17: 16-19.
4. Özet A. Onkolojik Aciller. Erişim tarihi: 31.10.2011. <http://www.gata.edu.tr/dahilibilimler/ichastaliklari/egitim/aihk/39.pdf>.
5. Demirkazık A, Altun R. Onkolojik Aciller. Yoğun Bakım Dergisi 2004; 4: 232-243.