

Akciğer Kanserli Hastalarda Acil Durumlar

Emergencies in Lung Cancer

Dr. Aziz GÜMÜŞ, Dr. Songül ÖZYURT

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Rize

ÖZET

İnsanlarda beklenen ortalama yaşam süresinin artmasıyla birlikte kanser vakalarında da artışlar görülmektedir. Özellikle akciğer kanserinin görülme sıklığı ve mortalitesi dünya çapında artmaya devam etmektedir. Bu hastalarda sıklıkla akut ciddi semptomlar ve yaşamı tehdit eden durumlar ortaya çıkmakta ve acil tıbbi bakım gerekmektedir. Akciğer kanserinde acil servise başvuru ve mortalite diğer solit tümörlerden daha fazla görülmektedir. Bu acil durumlar kanserle direkt veya dolaylı olarak ya da tümörün tedavisi ile ortaya çıkar ve potansiyel olarak yaşamı tehdit eder. Tümörün bölgesel yayılımı ilişkili olarak vena kava superior sendromu, perikardiyal tamponat, masif hemoptizi, massif plevral efüzyon ve akut hava yolu obstrüksiyonu görülmektedir. Hiperkalsemi, hiponatremi, uygunsuz ADH salınımı sendromu ve tümör lizis sendromu ise akciğer kanserinde ortaya çıkan metabolik acil durumlardır. Beyin metastazları, kemik metastazları ve spinal kord basısı uzak metastazlara bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Ayrıca, bu hastalarda kemoterapiye bağlı olarak febril nötropeni, hipersensitivite reaksiyonları ve anafaksi, radyoterapiye bağlı olarak akut radyasyon pnömonitisi ve özefajit ortaya çıkmaktadır. Onkolojik aciller hayatı tehdit eder ve mortalitesi yüksektir. Mortalite ve morbiditeyi azaltmak için erken tanı ve tedavi büyük önem taşır. Çünkü tanı ve tedavide gecikmeler çoğu zaman ölümle sonuçlanabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, onkolojik aciller, akciğer kanserinde acil durumlar.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Doç. Dr. Aziz GÜMÜŞ
Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Rize
e-posta: azizgumus@gmail.com
DOI: 10.5152/gghs.2018.024

SUMMARY

With the increase of the expected average life span in humans, cancer patients have also increased. The incidence and mortality of lung cancer, specifically, continues to rise worldwide. Cancer patients frequently require emergency medical care due to acute unbearable symptoms and life-threatening conditions. Lung cancer is more common in emergency department admissions and mortality than other solitary tumors. These emergencies occur directly or indirectly related to the cancer or during its treatment process and are potentially life-threatening. There are vena cava superior syndrome, pericardial tamponade, massive hemoptysis, massive pleural effusion and acute airway obstruction in relation to regional spread of the tumor. Hypercalcemia, hyponatremia, inappropriate ADH release syndrome and tumor lysis syndrome are metabolic emergencies that occur in lung cancer. Brain metastases, bone metastases, and spinal cord compression are emergencies associated with distant metastases in lung cancer. In addition, these patients experience treatment-related febrile neutropenia, hypersensitivity reactions, anaphylaxis, acute radiation pneumonitis due to radiotherapy and esophagitis. Oncologic emergencies are life-threatening and mortal. Early diagnosis and treatment to decrease mortality and morbidity are crucially important since delay in diagnosis and treatment might result in death.

Keywords: Lung cancer, oncologic emergency, emergencies in lung cancer.

GİRİŞ

Akciğer kanseri sık görülür ve kansere bağlı mortalitenin en önemli nedenlerindedir. Gelişmiş cerrahi ve medikal yöntemler ile akciğer kanserli hastalarda yaşam süresi uzamaktadır. Buna paralel olarak bu hastalarda daha sık acil sorunlar ortaya çıkmakta ve acil servislere daha fazla başvurmaya zorunda kalmaktadırlar. Akciğer kanseri, kansere bağlı acil departmanlara başvuru nedeni olarak ilk sıralarda yer almaktadır.

Akciğer kanseri vakalarında tanı, tedavi ve takip süreçlerinde acil müdahale gerektiren durumlar ortaya çıkmaktadır. Bu durumlar tümörün bölgesel yayılımı, tümöre bağlı gelişen metabolik bozukluklar, uzak metastazlar veya tümörün tedavisi için kullanılan kemoterapi ve radyoterapi uygulamasına bağlı gelişen komplikasyonlar şeklinde ortaya çıkabilmektedir. Tablo 1’de akciğer kanserli olgularda ortaya çıkan acil durumlar gösterilmiştir.

VENA KAVA SÜPERİOR SENDROMU

Vena kava superior (VKS) baş, boyun, üst ekstremiteler ve toraksın üst kısmının venöz drenajını sağlayan ana venöz yapıdır. Sağ ve sol brakiosefalik ven sağ sternoklavikuler eklem arkasında birleşir, sağ atriuma girmeden hemen önce vena azigosun da katılımı ile sağ atriuma dökülür. VKS orta ve üst medias-tende yer alır. Trakea, sternum, sağ ana bronş, sağ pulmoner arter, perihiler ve paratrakeal lenf nodları ile komşuluğu olup ortalama 2 cm çapta, 6-8 cm uzunluktadır. Son 1.5 cm’lik kısmı perikard içinde

Tablo 1. Akut durumlarda NİMV endikasyonları.

1. Bölgesel Yayılıma Bağlı Gelişen Durumlar

Vena kava süperior sendromu
Malign perikardiyal efüzyon ve tamponat
Malign pleval efüzyon
Masif hemoptizi
Göğüs ağrısı
Akut hava yolu obstrüksiyonu

2. Metabolik Acil Durumlar

Hiperkalsemi
Hiponatremi ve uygunsuz ADH salınımı sendromu
Tümör lizis sendromu

3. Uzak Metastazlara Bağlı Gelişen Acil Durumlar

Beyin metastazı
Kemik metastazları
Spinal kord basısı

4. Tedaviye Bağlı Gelişen Acil Durumlar

Febril nötropeni
Hipersensitivite reaksiyonları ve anaflaksi
Akut radyasyon pnömonitisi
Özefajit

seyreder. Vena kava superiorun azygos ven sistemi, internal torasik venöz sistem, vertebral venöz sistem, eksternal torasik venöz sistem olmak üzere dört kollateral yolu bulunmaktadır⁽¹⁾.

Vena kava süperior sendromu (VKSS), kanın vena kava süperior (VKS) yoluyla sağ atriuma boşalmasında obstrüksiyon sonucu gelişen klinik bir durumdur. İlk kez 1757 yılında William Hunter tarafından sifi-

litik aort anevrizmalı bir hastada tanımlanmıştır⁽²⁾. Etiyolojik nedenler arasında %90-95 oranında maligniteler yer almasına rağmen bazı benign hastalıklara bağlı dıştan bası, tromboz ve mediastinal fibrosis gibi durumlara bağlı olarak da gelişebilir⁽³⁾. Tablo 2'de VKSS'na yol açan sebepler gösterilmiştir.

VKS'un atriuma girişinin valf içermemesi nedeniyle nedeniyle kompresyona hassastır. Venöz kan akımında oluşan obstrüksiyon bağlı olarak VKS'a dökülen venlerde geriye doğru staz oluşur. Staz, VKS'da basıncı 20-50 cmH₂O seviyelerine ve servikal venlerde normalde 2-8 mmHg olan basıncı 20-40 mmHg'ya yükseltebilir⁽⁴⁾. Obstrüksiyonun gelişme hızı ve büyüklüğü, klinik tablonun ciddiyetini belirler. Yavaş gelişen staz, bir kaç hafta içinde kollateraller oluşmasına olanak sağlar ve erken dönemde belirgin bulgu vermezken, ani geliştiğinde ise ciddi klinik tablo ortaya çıkar⁽⁵⁾. Azygos venin üzerindeki tıkanıklıklarda bulgular daha silik iken, altındaki tıkanıklıklarda inferior vena kava yönündeki basınç artışı nedeni ile daha belirgin klinik bulgu görülür⁽⁶⁾.

Klinik

Hastalar; yüzde ve boyunda şişlik, yatar pozisyonda artan nefes darlığı, yutma güçlüğü, ses kısıklığı, ses-te kabalaşma, stridor, öksürük, görme bozuklukları, ortopne, bulantı, baş ağrısı, baş dönmesi, hemoptizi, ciltte kızarıklık, göğüs ağrısı, senkop vb. şikayetler

ile başvurur^(7,8). Fizik muayenede yüz, göz kapakları, baş ve boyunda ödem, boyunda venöz dolgunluk, göğüste kollateral dolaşımın gelişimi ile vücudun üst yarısındaki venlerde dilatasyon ve belirginleşme meydana gelir. Ödem, yerçekimi kurallarının aksine üst ekstremiteler ve vücudun üst yarısında olduğundan tanıda değerlidir. Üst vücut yarısında siyanoz ve hiperemi bulunabilir. Muayenede dilate ve sert venöz yapıların ele gelmesi, aksiller ve supraklavikuler muayenede lenf nodları ile karışabilen, dilate venlerden kaynaklanan ve pulsasyon vermeyen sert yapılar palpe edilebilir. Serebral ödeme bağlı olarak görülebilen nörolojik semptomlar, baş ağrısı, baş dönmesi, konfüzyon, dikkat bozuklukları, bayılma şeklinde karşımıza çıkabilir^(2,9).

Tanı

Tanı için öncelikle iyi bir anamnez gereklidir. Varsa alta yatan malignite ve yapılan tedaviler, radyoterapi öyküsü anamnezde önemli ipucu sağlar. Ayrıca santral venöz girişimler, cerrahi girişimler, enfeksiyon ve travmalar ayrıntılı sorgulanmalıdır. Fizik muayenede, VKSS bulgularının yanı sıra hastanın kollarını havaya kaldırması istenerek pemberton manevrası ile yüzde pletore oluşması ya da hastanın baş dönmesi tarif etmesi tanıyı destekler. Boyun muayenesinde guatr, lenfadenopatiler ile birlikte kitleler değerlendirilmelidir⁽²⁾. Doku tanısı alta yatan maligniteyi

Tablo 2. Vena kava süperior sendromu nedenleri.

Malign nedenler (% 90-95)	Benign nedenler (%5)
Akciğer kanseri (%80)	Vasküler nedenler
Lenfoma (en sık non-hodkin lenfoma)	Aort psödoanevrizmaları
Mediastinal germ hücreli tümörler	Brakiosefalik damar anevrizmaları
Timoma	Pulmoner arter anevrizması (beğçet hastalığı, hughes-stovin sendromu)
Solid tümörlere ait mediastinal metastazlar (en sık meme kanseri)	Vasküler tümörler (leiomyosarkom)
	Sarkoidoz
	Enfeksiyonlar (tüberküloz histoplazmosis, blastomikozis, sifiliz, aktinomikoz, aspergilloz, flariasis, nocardiasis)
	Mediastinal guatr
	Bağ dokusuna ait nedenler
	Fibroz mediastinit, radyasyon fibrozisi
	Travma
	Trombüle seyreden hastalıklar
	Eksternal/cerrahi sonrası (pacemaker ve defibrilatör telleri, santral venöz kateterizasyonu) *hughes-stoven sendromu: multiple pulmoner arter anevrizması ve derin ven trombozu

belirlemede esas olsa da öncelikle görüntüleme yöntemlerine başvurulmalıdır. Tanı için posterior anterior (PA) akciğer grafisi, bilgisayarlı toraks tomografisi (BT) ve üst ekstremitte venografisi yapılmalıdır. PA grafide mediastende genişleme, BT'de ise mediastinal tümörler, tümörün VKS ile olan ilişkisi ve lenf nodları görüntülenebilir. Venografi radyonüklid Tc-99 m ile her iki üst ekstremitte damarlarına aynı anda yapılır. Benign veya malign nedenle oluşan darlık, tromboz değerlendirilir. Manyetik rezonans görüntüleme, BT'nin yetersiz kaldığı durumlarda ve yumuşak doku invazyonun göstermede daha değerlidir. Bronkoskopi, mediastinoskopi/mediastinostomi, endobronşial ultrasonografik biyopsi (EBUS), USG veya BT eşliğinde TTİAB, supraklavikuler lenf nodu biyopsisi histopatolojik tanı için gerekli invaziv işlemlerdir^(2,3,10,11). Ayrıca, Özellikle alfa fetoprotein (αFP) ve beta-HCG vb biyobelirteçler mediastinal kitlelerde germ hücreli tümör tanısında anlamlı olup, tüm tümör belirteçlerinin taranması da tanı açısından faydalı olabilir.

Tedavi

VKSS, onkolojik acil bir durumdur. Tanı konulduğunda ortalama yaşam beklentisi altı aydır^(3,12). Tedavi yaklaşımı olarak destek tedavisi, radyoterapi, kemoterapi, endovasküler stent uygulaması ve cerrahi uygulanmaktadır.

Semptomatik tedavi hastanın yaşamını tehdit eden, hava yolu obstruksiyonun ortadan kaldırılması temeline dayanır. Öncelikle hastanın dik pozisyonda olması, baş boyun bölgesindeki ve varsa laringeal ve serebral ödemi azaltmaya yönelik diüretik, mannitol ve steroid kullanılabilir. Steroidlerin tedavideki faydası, yalnızca yapılan klinik çalışmalarda gösterilebilmiş olup, timoma, lenfoma gibi hastalıkların küçültülmesi ile vena kava üzerindeki basının azalmasına yardımcı olması ile gerçekleşir⁽¹²⁾. Altta yatan hastalığın malignite olduğu hastalarda tromboemboli riski arttığından antikoagulan tedavi uygulanabilir. Enfeksiyöz nedenlere bağlı VKSS %5-10 civarında bildirilmiş olup uygun antibiyotik tedavisi önerilen yaklaşımdır. Cerrahi yaklaşım operabl malign tümörlerde ve mediastinal guatr ve timoma gibi benign etiyolojilere bağlı gelişen durumlarda uygulanır. Endovasküler stent, günümüzde acil tedavi dahil olmak üzere oldukça iyi sonuçlarla uygulanan bir yaklaşım olup, gerek malign gerek benign hastalıkta, radyoterapi ve/veya kemoterapiye dirençli hastalarda kullanılmaktadır. Venöz dönüşü düzelterek klinik iyileşmeyi hızlı bir şekilde sağlamaktadır^(3,9,12,13).

Malign nedenlerle oluşan VKSS'da kemoterapi, radyoterapi ya da kombine tedaviler öne çıkmaktadır.

Non-Hodgkin lenfoma, germ hücreli tümörler ve küçük hücreli akciğer kanseri gibi kemosenitif tümörlerde kemoterapi ve/veya radyoterapi başarılı palyasyon sağlamaktadır. Tedavi yanıtı 7-15 günde ortaya çıkar. Trozin kinaz inhibitörü gibi hedefe yönelik tedavilerin malignite ilişkili VKSS'unda palyasyon sağlamada gelecekte popüler tedavi şekli olacağı düşünülmektedir⁽¹⁴⁾.

MALİGN PERİKARDİYAL EFÜZYON VE TAMPONAD

Batı dünyasında perikardiyal efüzyonların en sık nedeni malignitelere aittir. Kalbin lenfatik ve venöz drenajının tıkanması sonucunda intraperikardiyal basıncın artması, mediasten lenf nodlarının tutulması, perikarda doğrudan tümör invazyonu ve nadir olarak da perikardın primer maligniteleri (mezotelyoma, fibrosarkom, lenfanjiom, hemanjiom, teratom, nörofibrom, lipom) perikardiyal efüzyonun başlıca nedenleridir⁽¹⁵⁾. Kalp ve perikardın malign tutulumu en sık akciğer kanseri (%35), meme kanseri (%25) ve lösemi, lenfoma, melanomada görülmektedir⁽¹⁵⁾. Malignite tedavisinde uygulanan alkilleyici ajanlar ve sklofosamid perikardiyal efüzyon ve kardiyak tamponada yol açabilir.

Klinik

Kalp tamponadı, perikardiyal boşlukta sıvı birikmesi ile kalbin doluşu ve kasılmasını engelleyerek hayati tehlike oluşturabilecek önemli bir sağlık durumudur. Kardiyak tamponad hayatı tehdit eden bir durum olduğundan hızla tanı konulup tedavi edilmesi gerekir. Bu hastalarda klinik, sıvı birikim hızı ve miktarı ile ilişkili olup erken tanı ve tedavi yaşam kurtarıcıdır. Kardiyak tamponad oluşumuna neden olacak sıvı miktarı perikardın kalınlığı ve esneme özelliğine göre 200-1000 cc arasında değişebilir. Başlıca semptomlar dispne, öksürük, göğüs ağrısı, ortopne, çarpıntı, güçsüzlük, baş dönmesi, anksiyete ve yüzde platoedir. Fizik muayenede juguler venlerde distansiyon, kalp seslerinin derinden gelmesi, perikard sürtünme sesi, aritmiler, hepatosplenomegali ve asit saptanır. Tamponada gidiş varsa pulsus paradoksus, hipotansiyon ve senkop gelişir. Malign perikardiyal efüzyonların %50'sinde tamponad geliştiği bildirilmiştir⁽¹⁵⁾. Bu hastalarda ortalama yaşam süresi altı aydan daha kısadır.

Tanı

Tanıda telekardiyografi, EKG ve ekokardiyografi (EKO) ilk tetkikler arasındadır. EKG normal olmakla birlikte sıklıkla nonspesifik değişiklikler özellikle de ST-T dalga değişiklikleri bulunur. Kal-

bin perikard sıvısı içerisinde yüzmesine bağlı olarak QRS kompleksinde nadiren de P ve/veya T dalgasını da kapsayacak şekilde üç veya dört atımda bir voltaj değişikliği izlenir ve bu durum “elektriki alternans” olarak adlandırılır. Hem P dalgasında hem de QRS komplekslerinde elektriki alternans izlenmesi tamponad için spesifiktir. QRS voltajında azalma izlenir^(16,17). Telekardiyografide kalp gölgesinde büyüme en az 200-250 mL sıvı biriktiğinde tespit edilmektedir. Fazla miktarda sıvı varlığında kalp kenarlarındaki kontürler düzleşir ve çadır görünümü oluşur⁽¹⁷⁾. Kesin tanı ekokardiografi ile konulur. Sıvının miktarı, solunumsal değişiklik gösterip göstermediği ve kollapsa yol açıp açmadığı görülebilmektedir. Ayrıca, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme ile de perikardial sıvı saptanabilir.

Tedavi

EKO eşliğinde perikardiyosentez hem tanısal amaçlı hem de tedavide en sık uygulanan yöntem olup acil olgularda geçici palyasyon sağlar. İşlem sonrası hızlı rekürrens malign efüzyonlarda sık görülen bir problemdir^(15,16,18). Son yayınlarda rekürrens oranı %38 civarında olduğu bildirilmiştir⁽¹⁹⁾. Perkütan balon perikardiyotomi perikardiyal efüzyon yönetiminde cerrahi olmayan bir tedavi sunar. özellikle İleri maligniteli kritik hastalarda palyatif bir yaklaşımdır. Perkütan balon perikardiyotomi, perikardiyosentez sonrası perikardiyal sıvı tekrarlarlsa düşünülmelidir⁽¹⁸⁾. Hastanın yaşam beklentisi ve prognozu göz önüne alınarak yapılan diğer bir işlem cerrahi olup, bu amaçla perikardial pencere yöntemi ile sıvı plevra ve peritoneal boşluğa drene edilerek palyasyon sağlanabilir^(17,18). Hastanın stabil olduğu daha sonraki döneminde, intraperikardiyal kemoterapi açısından hasta değerlendirilmelidir. Lenfoma ve meme kanserine bağlı malign perikardiyal efüzyonlarda sistemik kemoterapi (KT) etkili iken, özellikle lenfomalarda radyoterapi uygulanması da gerekebilir. Akciğer kanserine sekonder olgularda ise intraperikardiyal ve sistemik KT uygulanır^(18,20). Bu amaçla en sık kullanılan ilaç sisplatin olup, iyi sonuçlar bildirilmiştir. Ayrıca, buna ek olarak bevacizumab gibi ajanların da kullanımını gündeme gelmiştir⁽²⁰⁾. Perkütan tüp perikardiyostomi ve perikardiyal skleroterapi uygun vakalarda uygulanabilir. Bbu amaçla tetrasiklin, doxisiklin, minosiklin, thiotepa, platinum deriveleri, bleomisin, mitoxantron ve mitomycin-c kullanılır. Yapılan çalışmalarda %70-90 oranında başarı sağladığı bildirilmiştir⁽²¹⁾. Sonuç olarak tamponada yol açan malign perikardiyal efüzyonlar hayatı tehdit eden acil bir onkolojik problem olup ilk olarak perikardiyosentez

yapılmalı tekrarlayan olgularda uygun girişimsel işlemler planlanmalıdır.

MALİGN PLEVRAL EFÜZYON

Malign plevral efüzyonlar (MPE), eksudatif özellikte olup, enfeksiyonlardan sonra plevral efüzyonun ikinci en sık nedenidir. Akciğer (%30), meme (%25) ve lenfomalarda (%20) MPE'ın yaklaşık %75'ini oluştururken, %6'sında metastatik over karsinomu, %3'ünde sarkomlar (özellikle malign melanom) saptanmıştır. MPE'ü olan hastaların %6-7'sinde ise primer tümör saptanamaz⁽²²⁾. Plevral sıvıda yada plevral biopside malign hücreler saptanması ile tanı konulur. Malign efüzyon varlığı tedavi ve prognozu olumsuz etkileyen bir durumdur. Akciğer malignitelerinde cerrahi tedavi şansını ortadan kaldırırken, diğer malignitelerde de ileri hastalık belirtisidir ve kötü göstergesidir^(22,23). Çoğunlukla tek taraflı olmakla birlikte %10-13 bilateraldir⁽²²⁾. Meme kanserli hastaların %50'sinde plevral efüzyon gelişirken bu oran akciğer kanserlerinde %15-25, lenfomalarda ise %15 civarındadır. Malign mezotelyoma ise plevranın en sık görülen primer tümörü olup, %90'ında malign plevral efüzyon saptanır⁽²⁴⁾. Plevraya metastaz olmadan gelişen efüzyonlarda sitolojik incelemede malign hücreler elde edilemeyebilir, bu durum paramalign efüzyon olarak adlandırılır. Malign plevral efüzyonun oluşmasına neden olan mekanizmalar; plevranın direkt invazyonu, visseral plevraya tümör embolisi, pariyetal plevraya hematojen yayılım, lenfatik yayılım, lenfatik drenajın bozulması, vena kava superior sendromu, atelettazi ve hipoalbuminemi gelişimidir⁽²⁴⁾.

Klinik

Başlıca semptom dispne olup, genellikle orta ve masif plevral efüzyon varlığında ortaya çıkar. Göğüs ağrısı ve öksürük diğer sık görülen semptomlardır. İştahsızlık, kilo kaybı, halsizlik gibi genel semptomlar eşlik edebilir. Dispnenin şiddeti efüzyon miktarı ile ilişkilidir. Fizik muayenede solunum seslerinde azalma, matite ve vokal fremitusta azalma saptanır⁽²²⁾.

Tanı

Standart akciğer grafisi orta ve massif sıvıları rahatlıkla görüntüleyebilirken az miktarda sıvıları saptamada toraks USG ve BT'den yararlanılabilir. BT aynı zamanda lenf bezlerini, parankimi, mediasten ilişkisini saptamada yararlı bilgi verir^(25,26). Efüzyon saptandığında ilk yapılması gereken tanısal torasentezdir. Genellikle eksüda olup; seröz, serozanjinoz, hemorajik vasıfta olabilirler. Çoğunlukla lenfosit hakimiyeti mevcuttur. MPE'da sitolojik tanı %40

ile %87 arasında değişmektedir. MPE düşünülen bir hastadan alınan üç ayrı sıvı örneği ile tecrübeli bir patalog %80 oranında tanı koyabilir. Bu nedenle tekrarlayan torasentez önem kazanır. Malign plevral efüzyon tanısı sadece sıvıda ya da plevra dokusunda malign hücrelerin gösterilmesi ile konabilir. Hastalık ilerledikçe sitoloji ve plevra biopsisi ile tanı koyma şansı artar. MPE'da plevra biopsisi ile tanı oranı %50 ile 60 arasında değişmektedir. Sitolojik inceleme ve plevra biopsisinden sonuç alınamazsa VATS, torakoskopi veya açık plevra biopsisi gibi daha invaziv yöntemlere başvurulur. Malign plevral efüzyonların tanısında bronkoskopinin tanı değeri oldukça sınırlıdır. Özellikle akciğer grafisinde patolojik bir lezyon mevcut değilse bronkoskopi tanıda yararlı değildir^(24,27).

Tedavi

MPE'de tedavi planı hastanın genel durumu, semptomları ve beklenen yaşam süresi göz önüne alınarak yapılır^(24,28). Altta yatan malignite kemosenitif ise (lenfoma, küçük hücreli akciğer kanseri, meme kanseri) KT planlanmalı. Fakat genelde sistemik kemoterapi malign plevral efüzyonlarda pek yüz güldürücü değildir. Lenfomalı hastalarda radyoterapi yarar sağlayabilir. Asemptomatik hastalarda acil tedavi gereksinimi yoktur. Genel durumu kötü ve yaşam süresi kısa olduğu düşünülen hastalarda ise periodik torasentez uygulaması tercih edilmektedir. Sıvı drenajı sağkalmı iyileştirmese bile semptomları önemli ölçüde iyileştirebilir ve hastaneye yatışı önler. Dezavantajı ise efüzyonu tekrarlaması ve bu nedenle sık hastane başvurusudur. Ayrıca, sık torasentez hastada protein kaybına neden olabilir^(24,28).

Malign efüzyonların kontrolünde en etkin yöntemlerden birisi de tüp drenajı ve kimyasal plöredezistir. İlk torasentezi takiben rekürrens ve dispne gelişimi hızlı olduğunda plöredezis düşünülmelidir^(23,24,29). Hastanın genel durumu iyi, beklenen yaşam süresi en az birkaç ay ve plevra sıvı pH \geq 7.20 ile 7.29 aralığında ise hasta plöredezis için uygun bir adaydır. Plevral sıvı pH'ı ne kadar düşük ise plöredezisin başarılı olma şansı o kadar azdır. pH 7.30'un üzerinde ise başarı olasılığı %90'dan fazla iken pH 7.15'in altında olduğunda başarı olasılığı %50'nin altındadır⁽³⁰⁾. Uygulama tekniği plöredezisin başarısını etkiler. Ajan plevra boşluğu tamamen boşaltılarak verilmeli ve ilk inflamatuvar reaksiyon sırasında plevra yüzeyleri birbiri ile sıkı temas halinde olmalıdır. Plevra sıvısının boşaltılması en iyi tüp torakostomi ile sağlanır. Eğer efüzyon massif ise akciğer ödeminin önlenmesi için drenaj yavaş yapılmalıdır. Sıvı tamamen boşaldığın-

da ve akciğer tam ekspansiyon olduğunda veya tüpten gelen sıvı miktarı 50 mL/gün'ün altına düştüğünde kimyasal madde uygulanır. İlaç uygulamasında sonra tüp iki saat süre ile klampe edilir ve ilacın tüm plevral yüzeylere eşit olarak dağılımını sağlamak için hasta ya yüz koyun, sırtüstü, sağ lateral, sol lateral, Trendelenburg ve ters Trendelenburg pozisyonları verilerek hasta her pozisyonda 15 dakika süre ile tutulur. Torakostomi tüpünden drenaj miktarı < 100-150 mL/gün olduğunda tüp çıkarılır (genellikle 24 ile 48 saat içinde) Eğer akciğer bronş obstrüksiyonu veya başka bir nedenle ekspansiyon olamıyorsa plöredezis uygulanmamalıdır^(24,31). Plöredezis için birçok kemoterapötik ve diğer kimyasal ajanlar değişen başarı oranları ile uygulanmaktadır. Plöredezisde en sık kullanılan kimyasal ajanlar talk, tetrasiklin türevleri ve bleomisinidir. Talk ile başarı oranı %81 ile 100 arasında değişmektedir⁽²⁷⁾. Tetrasiklin ve bleomisin ile karşılaştırıldığında talk daha etkilidir. Talk kolayca bulunabilen ucuz bir ajandır. Uygun dozlarda kullanıldığında yan etkileri minimaldir. Talk 5 ile 10 g dozunda uygulanır. En önemli etkileri ağrı ve ateştir. Ateş tipik olarak talk uygulanmasından 4 ile 12 saat sonra ortaya çıkar ve 72 saatte kaybolur. Aritmi, ARDS ve pnömonitis gelişebilir. Yüksek doz uygulaması kadar partikül büyüklüğü de yan etkilerin gelişiminde önemli rol oynar⁽²⁸⁾. Göğüs tüpünün optimal büyüklüğü ve plöredezis sonrası tüpün çıkarılma zamanı hakkında bir fikir birliği bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalarda küçük çaplı (< 14 F) göğüs drenajlarının başarı oranı büyük olanlara göre daha düşük olduğu bildirilmiştir⁽³²⁾.

Günümüzde kalıcı plevral kateterler ayaktan tedavi imkanı sağladığı ve hastanede kalış süresini kısalttığı için tercih edilir hale gelmiştir. Bunlar plevra boşluğuna yerleştirilen ve subkutan olarak tünellenmiş tüplerdir. Proksimal ucu drenaj şişesine yönlendirilen ve tek yönlü valf içeren bu tüpler hasta güdümlüdür. Yapılan metaanalizlerde MPE'lu 1348 hastanın %95.6'sında semptomatik iyileşme %46 sında spontan plöredez sağladığı bildirilmiştir⁽³³⁾. Malign plevral efüzyonların tedavisinde kullanılan diğer yöntemler ise plörektomi, plöroperitoneal şanttır.

MASİF HEMOPTİZİ

Hemoptizi solunum yollarından öksürükle kan ekspansiyonudur. Masif hemoptizi ise ekspektore edilen kan hacminin 24 saatte 600 cc'den fazla olması olarak tanımlanır. Ancak neden akciğer kanseri ise bu sınır 200 mL olarak alınmalıdır. Akciğer kanserli hastalarda tümör çevresinde ve içinde yeni kan damarı oluşumu, tümör dokusunun nekrozu, öksürüğe

bağlı barotravma, bronkoskopi, transtorasik biyopsi gibi girişimsel işlemler ve hava yolu-damar fistülü gelişimi gibi nedenlerle hemoptizi gelişebilir⁽³⁴⁾. Kemoterapi, radyoterapi ve tümöre yönelik palyatif girişimsel işlemlere (perkütan mikrodalga ablasyonu, endobronşiyal stent uygulamaları) bağlı olarak da hemoptizi gelişebilir. Sıklıkla hastaneye yatış gerektiren önemli bir acil durumdur. Ciddiyeti hemoptizinin miktarı, sıklığı ve etiyojolojiye göre değişkenlik gösterir.

Hemoptizinin en sık nedeni gelişmiş ülkelerde akciğer kanseri iken gelişmekte olan ülkelerde bronşiektazi, tüberekuloz ve fungal enfeksiyonlardır⁽³⁵⁾. Kriptojenik olarak değerlendirilen hastalarda sonradan akciğer kanseri tespit edilme oranı %6'ya kadar yükselebildiğinden olguların tümü bu yönden değerlendirilmelidir⁽³⁶⁾. Tüm hemoptizilerin yaklaşık %23'ünde neden akciğer kanseridir⁽³⁷⁾. Razazi ve arkadaşlarının çalışmasında > 100 mL hemoptizi şikayeti ile başvuran 125 hastanın 65'inde (%52) tümör tipi epidermoid olarak bildirilmiştir. Bu hastaların 26'sında (%21) tümör kavitesi/nekrozu olduğu ve 52 hastanın onkolojik tedavi aldığı saptanmıştır. Performans durumunun, hastalık evresinin ileri olmasının ve mekanik ventilasyon ihtiyacının hastanede ölüm için bağımsız risk faktörleri olduğu belirtilmiştir⁽³⁸⁾.

Akciğer kanserli hastalarda hemoptizi çoğunlukla acil tanı ve tedavi gerektiren bir durumdur. Şiddetli kanamaya bağlı santral havayolu obstrüksiyonu, ateletazi, alveoler dolum ya da çok daha nadir olarak hipovolemik şok, entübasyon, mekanik ventilasyon ve kan transfüzyonu gerektirebilir⁽³⁹⁾. Hemoptiziyeye yaklaşımın iki temel unsuru vardır. Bunlar kanama odağının lokalizasyonu ve eşlik eden nedenin tespiti. Bu amaçla posteroanterior akciğer grafisi çekilmesi önemlidir. Toraks BT ise kanamanın kaynağı olan lobun saptanmasında %63-100 oranında kesin bilgi sağladığından grafiden üstündür. Bronkoskopinin kanama odağının saptanmasındaki başarısı ise %50'dir⁽⁴⁰⁾. Hızlı ve kolayca fiberoptik bronkoskopi uygulanabileceği gibi daha ağır olgularda rijid bronkoskopi de yapılabilir. Rijid bronkoskopi ile ND-YAG lazer, elektrokoter veya argon plazma koagülasyon kullanılarak kanamaya müdahale edilebilir. Bronkoskopinin avantajı kanama odağının bulunarak hemostatik sağlanabilmesi iken dezavantajları endobronşiyal kan birikimi nedeni ile görüşün kısıtlı olabilmesi, bronkoskopun hava pasajını kısıtlaması, hipoksemi, sedasyona bağlı solunum depresyonu ve sıklıkla terapötik yaklaşımlarda yetersiz kalması ile daha net tedavi olanağı sağlayabilecek girişimleri geçiktirmesidir⁽⁴¹⁾. Toraks BT anjiyografi ile lokalize edilen kana-

ma odağının bronşiyal arter embolizasyonu (BAE) ile oblitere edilmesi son yıllarda kanser hastalarında hemoptizi kontrolünde ön plana çıkmıştır. Küçük hücreli dışı akciğer kanserli (KHDAK) hastaların dahil edildiği bir çalışmada hemoptizili hastaların %81'ine embolizasyon uygulanmış ve %71'inde başarılı olunmuşken, %27 hastaya eş zamanlı bronkoskopi yapılmış ve %11'inde tek başına bronkoskopi ile hemostatik sağlanmıştır. Sadece %14 olguda embolizasyonun başarısız olması ya da muhtemel pulmoner arter invazyonu nedeni ile cerrahi gerekmiştir. Toplamda hastaların %87'sinde kanama kontrolü mümkün olmuştur⁽³⁸⁾. BAE'nun en sık komplikasyonları kateterle ilişkili intimal diseksiyongecici disfaji, plöretik göğüs ağrısı, spinal kord hasarı ve non iyonik kontrast madde kullanımına bağlı transvers miyelitdir. Spinal kord hasarı spinal arterlerin istenmeden embolize edilmesine bağlıdır⁽³⁴⁾. BAE'nun başarılı olmadığı acil durumlarda bronkoskopi ile soğuk salin uygulaması ve karşı akciğerin korunması için selektif (tek/çift lümenli tüp ile) entübasyon ve rezektabl lokalize olgularda acil cerrahi diğer tedavi seçeneklerindedir. Nispeten elektif hastalarda ise primer hastalığa yönelik tedavi (eksternal/endoluminal radyoterapi) yapılmalıdır.

GÖĞÜS AĞRISI

Akciğer kanserli olgularda en sık semptom ağrıdır. Tedavi görenlerde yaklaşık %50 oranında iken, ileri evre hastalarda ise bu oran %90'lara varmaktadır. Tümörün göğüs duvarına lokal invazyonu, kemik metastazı, brakial pleksus tutulumu, diğer sinir tutulumları, pankoast tümörü gibi nedenlere bağlı olarak ağrı oluşmaktadır⁽⁴²⁾. Tedavi edilmeyen ağrı aynı zamanda kişinin fiziksel ve psikolojik durumunu da etkileyerek hayat kalitesinde bozulmaya yol açar^(42,43).

Klinik

Akciğer kanserine bağlı göğüs ağrısı şiddetli ve engelleyici bir ağrıdır. Tümör ile aynı tarafta donuk, acıtıcı, kalıcı, kötü lokalize edilebilen bir ağrıdır. Eğer tümör göğüs duvarı ve kostaları tutmuş ise kısmen daha iyi lokalize edilebilir⁽⁴²⁾. Küçük hücreli dışı akciğer kanserli olguların büyük bir çoğunluğu göğüs ağrısından yakınmaktadır. Kostoplevral sendrom özellikle mezotelyomalı hastalarda sık görülen şiddetli refrakter göğüs ağrısıdır, hastalığın erken evresinden itibaren plevra ve göğüs duvarı invazyonuna bağlı olarak gelişen, plöretik vasıfta bir ağrıdır.

Göğüs ağrısının diğer nedenleri plevral metastaz sonucu kemik inflamasyonuna bağlı ağrı, kostaların metastatik tutulumuna bağlı ağrı yada litik metas-

tazlar sonucu gelişen kırıklara bağlı ağrılar, interkostal sinir hasarına bağlı nöropatik ağrılardır. Bu ağrılar hasta hareketlerini de kısıtlar^(42,43).

Özellikle süperior sulkus tümörlerinde brakial pleksus tutulumu nedeniyle göğüs ve omuzda şiddetli ağrılar görülebilmektedir⁽⁴²⁾.

Tümöre yönelik cerrahilerde gelişen ağrı ise posttorakotomi ağrı sendromu olarak adlandırılır ve hastaların %25-60'ında görülür⁽⁴²⁾. Bir veya daha fazla dermatomla sınırlı, uyuşma, karıncalanma, kaşınma tarzında orta veya şiddetli ağrılardır. Kesin mekanizması bilinmemekle birlikte nöropatik ve myofasial ağrının kombinasyonu olarak tanımlanmıştır⁽⁴²⁾. Cerrahinin tipi ile ilişkili olup interkostal sinir hasarına bağlı olduğu düşünülmektedir.

Tedavi

Dünya Sağlık Örgütü'nün kanser ağrı tedavisinde önerdiği analjezik basamak tedavisi⁽⁴⁴⁾ göğüs ağrısı için de geçerlidir. Ağrının şiddetine göre ilaç tipi ve dozu arttırılır. İlk seçenek ilaçlar nonsteroid antiinflamatuvarlar, parasetamol ve asetilsalisilik asittir. Bu ilaçların yeterli dozda ve düzenli kullanımına rağmen ağrı geçmez ise tedaviye opioid reseptör antagonisti olan tramadol hidroklorür, kodein ve oksikodon gibi ikinci basamak ilaçlar eklenir. Buna rağmen ağrı devam edense tedaviye opioidler eklenmelidir (oral morfin, transdermal fentanil, morfin ve fentanil ampül). Bu ilaçlar öncelikle düşük dozlarda başlanmalı ve ağrı kontrol altına alınamazsa doz arttırılmalıdır. Transdermal formların etkisi geç başladığı için akut ağrılarda kullanımı tercih edilmez. Nöropatik ağrılarda antidepressanlar ve antikonvülzan ilaçlardan faydalanılır. Opioidlere bağlı gelişebilecek solunum depresyonu, sedasyon, bulantı, kusma ve konstipasyon gibi yan etkiler ortaya çıkabilir^(42,44,45).

Kanser ağrılarının %10-15'i tüm tedavilere rağmen kontrol altına alınamamaktadır. Bu durumda girişimsel yöntemlere başvurulur^(44,46). Bu amaçla sinir blokları ve spinal analjezikler uygulanabilir. Özellikle pankoast tümörlerinde son yıllarda radyofrekans termokoagülasyon gibi nöroablasyon⁽⁴⁷⁾ yöntemlerinden faydalanılmaktadır. Pleksopati hem pankoast tümörlerinde hem de RT uygulamalarından sonra ortaya çıkabilmekte bu durumda sempatik bloklar, fizik tedavi, rizotomi gibi yöntemler kullanılır^(44,47).

AKUT HAVA YOLU OBTRÜKSİYONU

Malign hava yolu obstrüksiyonu en sık akciğer kanseri ve ösefagus malignitelerinin komplikasyonu olarak karşımıza çıkmaktadır. Akciğer kanserine bağlı tra-

kea ve ana bronşlarda obstrüksiyonu olguların %20-30'unda geliştiği bildirilmiştir^(48,49).

Klinik

Bu hastalarda hava açlığı şeklinde nefes darlığı, öksürük ve hırıltılı solunum en sık yakınmalardır. Semptomlar darlığın yeri, gelişme hızı ve hastanın komorbid durumları (KOAHA vb.) ile ilişkilidir. Daha önce solunum fonksiyonları normal olan bir kişide trakeal lümen çapı 8 mm altına indikten sonra dispne başlar. Lümen çapı 5 mm'nin altına indiğinde istirahatte de nefes darlığı oluşur. Eklenen solunum yolu enfeksiyonları semptomların daha da şiddetlenmesine yol açar. Akut gelişen nefes darlığı, hırıltı gibi semptomlar yanlılıkla astım yada KOAHA tanısı konulmasına yol açabilir. Trakea ve larinks darlıklarında stridor duyulurken ana bronşlarda tıkanıklık veya darlık geliştiğinde ise lokalize ronküsler duyulur. Bu hastalarda ayrıca trakeada deviasyon, solunum seslerinde azalma, interkostal ve supraklaviküler çekintiler, siyanoz saptanabilir⁽⁴⁹⁾.

Tanı

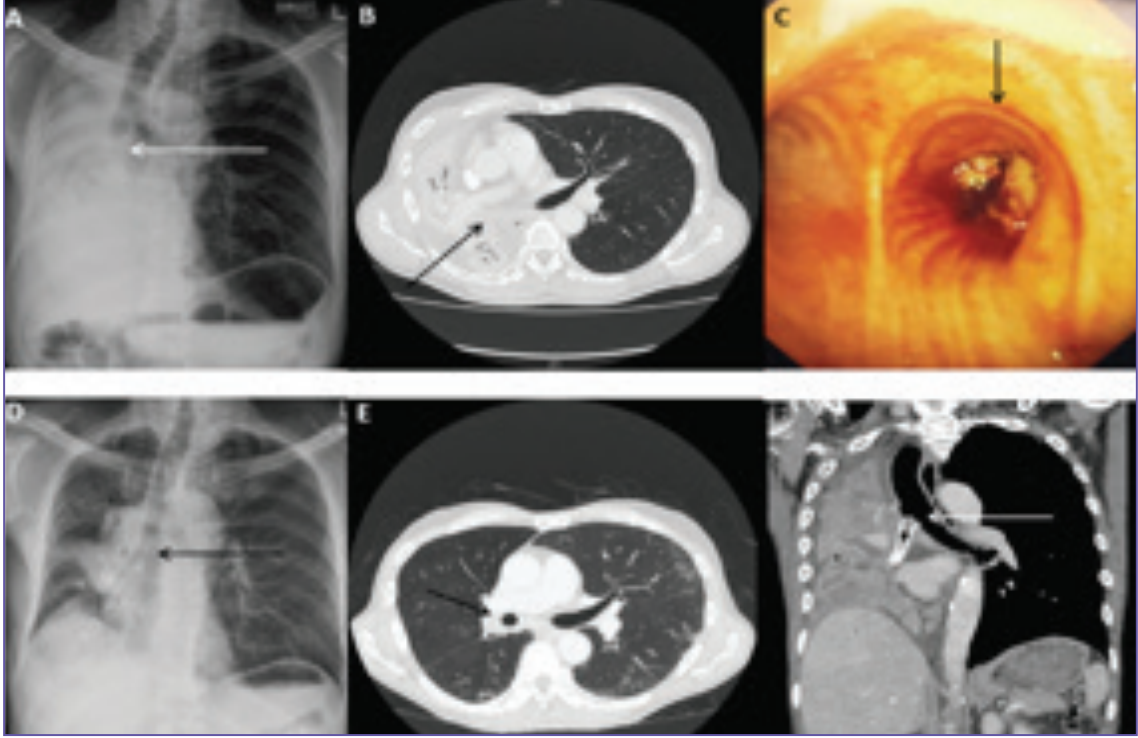
Akciğer grafisinde santral kitle ve atelettazi gibi bulgular saptanabilirse de BT ile mediasten ve büyük hava yolları daha net değerlendirilebilir (Resim 1)⁽⁴⁸⁾. Ayrıca, BT sanal bronkoskopiye de olanak sağlar. Solunum fonksiyon testinde akım volüm eğrisinin şekli tanıda yardımcıdır⁽⁵⁰⁾.

Bronkoskopi büyük hava yolu obstrüksiyonunu değerlendirmede kullanılan en iyi yöntemdir. Darlığın yeri, niteliği ve derecesi doğrudan görülür ve tedavi planlamasına olanak sağlar. Tanı ve örnekleme için öncelikle fleksible bronkoskopi kullanılırken, solunum yetmezliğine yol açan ileri hava yolu darlıklarında tanı ve tedavi amacıyla rijit bronkoskop kullanılır. Rijit bronkoskop geniş kanalı sayesinde sekresyonların ve kanamanın kolayca aspire edilmesine, içerisinden forseps ve sent aplikatörlerin geçişine olanak sağlar.

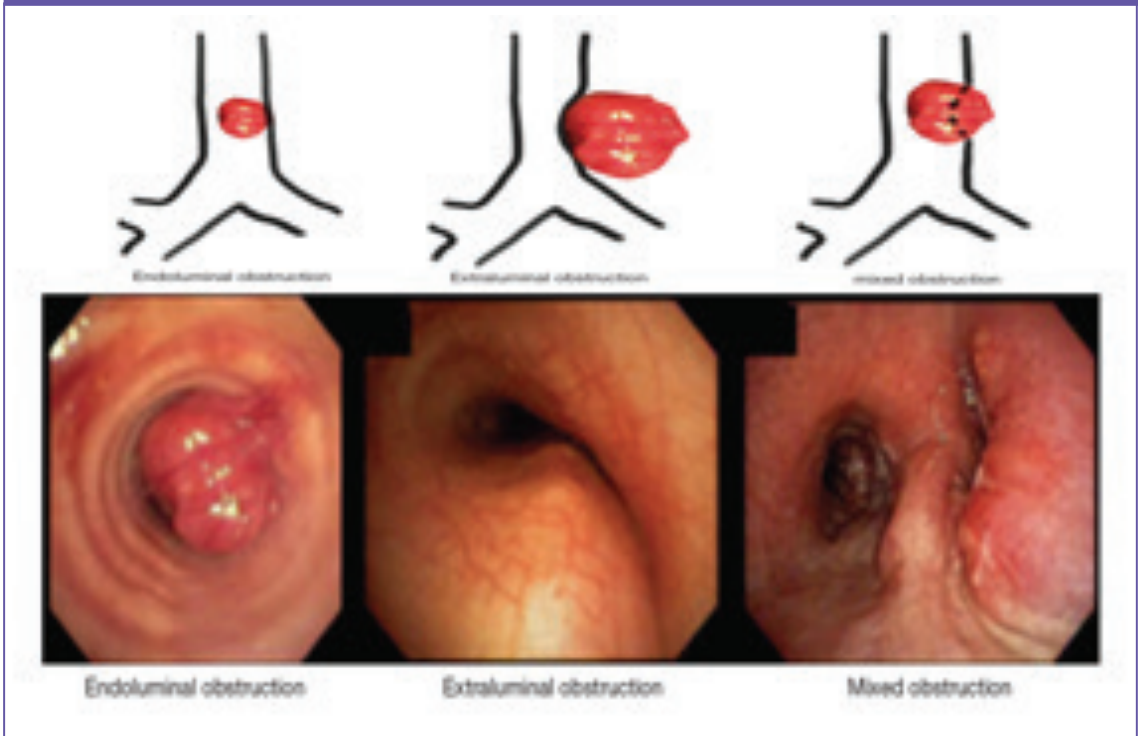
Tedavi

Akut hava yolu obstrüksiyonunda ilk olarak hastanın yeterli oksijenasyon ve ventilasyonunun sağlanması gereklidir. Kronik olgularda oksijen desteği, kortikosteroid, bronkodiltör ve anksiyolitik tedavisi uygulanırken akut obstrüksiyonlarda entübasyon gerekebilir. Günümüzde bu hastalarda girişimsel bronkoskopik yöntemler ile endobronşial tedavi ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Öncelikle hava yolu darlığının tipi saptanmalı (endoluminal, ekstralüminal, mix). Resim 2'de tümöre bağlı hava yolu darlığının tipleri gösterilmiştir.

Resim 1. A. Sağ ana bronş tıkanıklığına bağlı total atelektazi. B. BT'de total kollaps. C. Sağ ana bronş-daki kitlenin bronkoskopik görüntüsü. D,E. Sağ ana bronşa stent takıldıktan sonra. F. Tedaviden bir yıl sonra tümör rekürrensi sonrası sağda total kollaps^(48 no'lu kaynaktan alınmıştır).



Resim 2. Hava yolu darlığının bronkoskopik ve şematik görünümü^(48 no'lu kaynaktan alınmıştır).



Endobronşiyal darlığın endoluminal komponenti debulking yöntemleri ile tedavi edilir. Darlık mural (ekstraluminal) tipte ise stent yerleştirme yöntemi ile tedavi edilir^(48,49). Büyük hava yollarını tıkayan kitleler lazer (Nd: YAG lazer), elektrokoter (dokuya temas sonucu koagülasyon ve karbonizasyon oluşturarak etki eder), argon plazma koagülasyonu (dokuya temas etmeden uygulanan elektrokoagülasyon) gibi yöntemler uygulanarak tedavi edilir⁽⁴⁹⁾. Elektrokoter ve argon plazma koagülasyonu lazere göre daha ucuz ve güvenlidir. Balon dilatasyon yöntemi stent öncesi kısa süreli rahatlama sağlayabilir. Endobronşiyal radyasyon tedavisi (brakiterapi) fleksible bronkoskop aracılığı ile uygulanan, etkisi geç başlayan fakat uzun süreli olan ancak hızlı açılması gerek akut durumlarda pek tercih edilmez. Bu durumda öncelikle hızlı etkili yöntemlerle tümör temizlenir, stent uygulanır daha sonra bronş içi ve dışındaki tümöre yönelik uzun süreli tedavi için brakiterapi uygulanabilir. Endobronşiyal tümörün dondurularak nekroze edilmesi esasına dayanan krioterapi ise rijit ve fleksibl bronkoskop aracılığı ile uygulanan diğer bir tedavi yöntemidir⁽⁴⁹⁾.

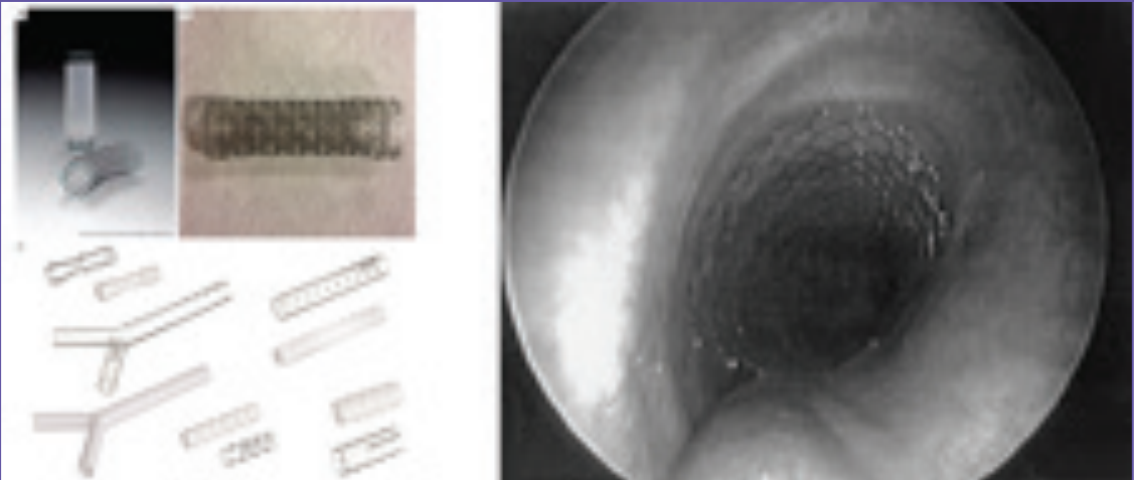
Akciğer kanserine bağlı gelişen hava yolu obstrüksiyonunda fayda sağlayan diğer bir yöntem endobronşiyal stent uygulamalarıdır. Yapılan çalışmalar genel durumu iyi olan hastalarda sonuçların performansı kötü olan hastalara göre daha iyi olduğu bildirilmiştir. Hava yolundaki tümör uzaklaştırıldıktan sonra uzun süreli açıklığı sağlamak için stent yerleştirilir. Metal stentler fleksible bronkoskopa bile kolayca yerleştirilirken, silikon stentler rijit bronkoskop ile yerleştirilir. Metal stentler daha kolay yerleştirilip, zor çıkarılır fakat silikon stentler kolay çıkarılabilir

fakat migrasyon riski vardır (%10). Geç dönemde stent içinde granülasyon dokusu oluşabilir, tümör stent içine doğru yer değiştirebilir. Ayrıca, stentin mukus tıkaçı ile tıkanmaması için konservatif yöntemler uygulanabilir (serum fizyolojik nebulizasyonu, antitüsiflerden kaçınma). Tedavide uygulanan çeşitli stentler ve stent uygulanmış bir hasta Resim 3'te görülmektedir.

HİPERKALSEMİ

Hiperkalsemi birçok kanser türünde görülebilen önemli bir komplikasyondur. Gastanaga ve arkadaşları yaptıkları kapsamlı çalışmada, 22.4817 kanser vakasının seyri sırasında 7388 vakada hiperkalsemi geliştiği göstermişlerdir. Akciğer kanseri %22 oranıyla meme kanserinden sonra kanser ile ilişkili hiperkalseminin en sık görülen ikinci nedeni olarak tesbit edilmiştir⁽⁵¹⁾. Kanserle ilişkili hiperkalsemiye bağlı hastane yatışının en sık nedeni akciğer kanseridir⁽⁵²⁾. Akciğer kanserli hastaların tanısında %1'inde hiperkalsemi tesbit edilirken, hastalığın seyri sırasında ise %10-20 oranında ortaya çıkmaktadır. Hiperkalsemi en sık skuamöz hücreli kanserde görülürken, adenokanser ve küçük hücreli kanserde daha nadir olarak ortaya çıkmaktadır⁽⁵³⁾. Hiperkalsemi genellikle ileri evre vakalarda görülür. Bu hastalar kötü prognoza sahiptirler ve hayatta kalma süreleri oldukça kısadır. Otuz gün içinde hastaların yaklaşık %50'si ölmektedir⁽⁵⁴⁾. Son zamanlarda Donovan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kanser ilişkili 138 hiperkalsemili hastanın ortalama sağ kalım süresi 52 gün olarak tesbit edilmiştir⁽⁵⁵⁾. Hiperkalseminin şiddeti arttıkça sağ kalım zamanı belirgin olarak azalmaktadır⁽⁵⁶⁾.

Resim 3. Hava yolu obstrüksiyonunda kullanılan stentler.



Kanserle ilişkili hiperkalseminin patogeneğinde birçok mekanizma rol oynamaktadır. En önemli mekanizma yaklaşık %80'ından sorumlu olan paratroid hormon ilişkili peptit (PTHİP) üretimidir. PTHİP'nin biyokimyasal yapısı paratroid hormon (PTH)'a çok benzer. Aynı reseptörlere bağlanarak benzer etki gösterirler. Ancak PTHİP, PTH gibi 1-25 dihidroksikolekalsiferole (vitamin D3)'e etki etmez. PTHİP osteoklastik aktivite ile kemik rezorpsiyonunu uyararak kana kalsiyum salınımını artırır. Ayrıca, böbreklerden kalsiyum rezorpsiyonunu artırarak hiperkalsemiye neden olur. Skuamöz hücreli kanserler, meme kanseri, renal hücreli kanser ve non-hodgkin lenfoma PTHİP yolu ile hiperkalsemiye neden olur. Osteolitik metastazlara bağlı kemiklerden kalsiyum salınımı ikinci mekanizmadır. Kanserle ilişkili hiperkalseminin yaklaşık %18'inden sorumludur⁽⁵⁴⁾. Bu mekanizma kemik metastazı ile seyreden meme kanseri ve multipl myelomada ortaya çıkan hiperkalsemiden sorumludur. Üçüncü mekanizma alfa 1 hidroksilazın ektoptik artmış aktivasyonu ve buna bağlı vitamin D3 üretiminde artıştır. Lenfoma ve over kaynaklı germ hücreli tümörlerdeki hiperkalsemiden sorumludur.

Klinik

Hiperkalsemin erken belirtileri hafif ve nonspesifiktir. Başlangıçta halsizlik, iştahsızlık, bulantı ve poliüri görülür. Bu semptomları altta yatan kanserin belirtilerinden ayırmak zordur. Tedavi edilmezse konfüzyon, letarji, koma ve ölüm gelişir. Hiperkalsemi kardiyak yan etki olarak taşikardi, aritmiler ve elektrokardiyogramda QT aralığında kısalmaya neden olur.

Tanı

Serum kalsiyumunun normal düzeyi 8.5-10.2 mg/dL'dir. Serum albumin düzeyine göre düzey ayarlanması gereklidir. Serum kalsiyum düzeyi 10.3 ile 12 mg/dL düzeyinde ise hafif hiperkalsemi, 12-14 mg/dL aralığında ise orta hiperkalsemi, > 14 mg/dL ise şiddetli hiperkalsemi tanımlaması yapılır⁽⁵⁷⁾.

Tedavi

Hiperkalsemi tesbit edildiğinde hızla tedavi planlanmalıdır. İzotonik salin infüzyonu ile hidrasyon tedavinin ilk basamağıdır. Bir helne kulbu diüretik olan furosemid sodyum bağlantılı kalsiyum atılımını artırarak tedavide kullanılır. Bifosfanatlar kansere bağlı gelişen hiperkalsemide kullanılan en etkili ilaçlardır. Kemikten kalsiyum rezorpsiyonunu engelleyerek etki ederler. Zoledronik asit, ibadronate, pamidronate ve etidronate hiperkalsemi tedavinde kullanılan bifosfanatlardır. En sık kullanılanı zoled-

ronik asittir. 4 mg zoledronik asit 100 mL izotonik içinde 15 dakikada infüzyon şeklinde uygulanır. Kalsiyum düzeyi normale dönmeyle bir hafta sonra 4 mg'lık doz tekrar uygulanır. Bifosfanatlar genellikle iyi tolere edilirler. Ateş, miyalji, artralji, kemik ağrısı gibi yan etkiler görülebilir. Üre düzeyinde yükselmelere neden olabildiklerinden hastalar yeterince hidrate edilmeli ve böbrek fonksiyonları yakından takip edilmelidir. Denosumab bir insan monoklonal antikorudur⁽⁵⁸⁾. Osteoklast aktiviteyi ve kemik rezorpsiyonunu azaltarak etki gösterir. Özellikle bifosfanatlara dirençli hiperkalsemide etkili olduğu gösterilmiştir⁽⁵⁹⁾. Önemli bir avantajı böbreklerden atılmadığı için böbrek yetmezliğinde kullanılabilir⁽⁶⁰⁾. Denosumab'ın 120 mg'lık dozu cilt altı olarak uygulanır. Optimal etkisi iki-dört gün içinde ortaya çıkar⁽⁶¹⁾. Denosumab uygulamasında ortaya çıkan en sık yan etkiler; kemik ağrısı, bulantı, kusma, ishal ve nefes darlığıdır⁽⁶²⁾. Son olarak, medikal tedaviye dirençli ya da kardiyorenal hastalığı nedeni ile hidrate edilemeyen hastalarda hemodiyaliz uygulanmalıdır. Tablo 3'te hiperkalsemide kullanılan tedavi yöntemleri gösterilmiştir.

Sonuç olarak; kanserle ilişkili semptomatik hiperkalsemide kalp ve böbrek yetmezliği olmayanlarda agresif salin hidrasyonu başlanmalı, kalsitonin ve eş zamanlı bifosfanatlar tedaviye eklenmeli, prednizolon aşırı 1-25 dihidroksikolekalsiferol üretimi olanlarda kullanılmalıdır. Dirençli hiperkalsemide ise denosumab ve hemodiyaliz uygulanmalıdır.

HİPONATREMİ VE UYGUNSUZ ANTİDÜRETİK HORMON SALINIMI SENDROMU

Hiponatremi serum sodyum konsantrasyonunun 135 mEq/L'den daha az olması olarak tanımlanır. Hiponatremi hafif, orta ve ağır şiddetli olmak üzere üç gruba ayrılır. Serum sodyum konsantrasyonu 134-130 mEq/L ise hafif, 125-129 mEq/L ise orta, 125mEq/L'den daha düşük seviyede ise ağır şiddetli hiponatremi olarak tanımlanır. Hiponatremi akciğer kanserinde sık olarak görülen metabolik bozukluktur. Akciğer kanserinin tanısı esnasında %20-44 oranında hiponatremi tesbit edilmektedir^(63,64). Akciğer kanserinde hipotonik (serum osmolalitesi < 275 mOsm/kg) övolemik hiponatremi görülür. Hipotonik hipovolemik hiponatreminin en sık nedeni uygunsuz antidiüretik hormon salınımı sendromu (UADHS)'dur. UADHS hipofiz bezinden artmış ADH salınımı veya tümör hücrelerinden ektoptik ADH üretime bağlı gelişir. Artan ADH böbrek toplayıcı tübüllerinde su emiliminin artmasına ve

Tablo 3. Hiperkalsemi tedavisinde kullanılan tedavi yöntemleri.

<p>Normal Salin</p> <p>Doz: 200-300 mL/saat dozunda</p> <p>Etki mekanizması: Volüm replasmanı ve kalsiyumun böbrekte artmış klirensi</p> <p>Karaciğer ve böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması: Böbrek yetmeliği olanlarda infüzyon dozu azaltılır</p> <p>Etki başlangıcı: Saatler içinde</p> <p>Sık yan etkiler: Aşırı volüm yükü ve metabolik asidoz</p>
<p>Kortikosteroidler</p> <p>Doz: 200-400 mg hidrokortizon IV 3-5 gün. Takiben 10-20 mg prednizolon yedi gün oral</p> <p>Etki mekanizması: 1 alfa hidroksilaz inhibisyonu</p> <p>Etki başlangıcı: Bir hafta içinde</p> <p>Sık yan etkiler: Kan şekeri regülasyonunda bozulma, kan basıncında artış, ödem</p>
<p>Kalsitonin</p> <p>Doz: 4-8 IU/kg subkütan ya da intramusküler</p> <p>Etki mekanizması: Osteoklast aktivite inhibisyonu ve böbrekten kalsiyum atılımında artış</p> <p>Karaciğer ve böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması: Doz ayarlamasına gerek yoktur.</p> <p>Etki başlangıcı: Dört saat içinde</p> <p>Sık yan etkiler: Mide bulantısı, rinitis, hipersensitivite reaksiyonları</p>
<p>Zoledronik Asit</p> <p>Doz: 4 mg zoledronik asit 100 mL salin içinde 15-30 dakikada IV infüzyon</p> <p>Etki mekanizması: Osteoklast aktivite inhibisyonu, osteoblastların hayatta kalmalarını artırma</p> <p>Karaciğer ve böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması: Kreatinin 4.5 mg/dL üzerinde ise kullanılmaz. Daha düşük seviyelerde infüzyon süresi uzatılır. KC yetmezliğinde doz ayarlamaya gerek yok</p> <p>Etki başlangıcı: İki-dört gün içinde. Doz tekrarlaması gerekirse en az bir hafta sonra</p> <p>Sık yan etkiler: Grip benzeri sendrom, kemik ağrıları, nefrotik sendrom, akut böbrek yetmezliği, çene osteonekrozu</p>
<p>Denosumab</p> <p>Doz: 120 mg subkütan</p> <p>Etki mekanizması: Osteoklast aktivitede azalma</p> <p>Karaciğer ve böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması: Doz azaltmaya gerek yok. Böbrek yetmezliği olanlarda hipokalsemi riski nedeni ile yarı doz önerilir</p> <p>Etki başlangıcı: İki-dört gün içinde. Tekrar doz uygulaması gerekirse ilk dozdan en az bir hafta sonra</p> <p>Sık yan etkiler: Kemik ağrısı, bulantı, ishal, nefes darlığı, çene osteonekrozu, artmış infeksiyon riski</p>

sonuçta hipotonik hiponatremi gelişmesine neden olur UADHS farklı solit tümörlerde ortaya çıkmakla beraber en fazla küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK)'inde görülür⁽⁶⁵⁾. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada KHAK'de UADHS görülme oranı %9.1 olarak tesbit edilmiştir⁽⁶⁶⁾. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (KHDAK) nadirdir. Ayrıca, beyin, baş-boyun ve meme kanseri gibi tümörlerde de UADHS görülebilir⁽⁶⁷⁾. Vinkristin, vinblastin ve sisplatin gibi sitotoksik ilaçlar farklı mekanizmalarla UADHS gelişimine neden olabilir^(68,69).

Klinik

Klinik durum hiponatreminin şiddetine ve gelişme süresine bağlı olarak değişir. Hiponatremi 48 içinde gelişirse akut, 48 saatten daha uzun sürede ortaya çıkarsa kronik hiponatremi olarak tanımlanır. Hafif hiponatremide baş ağrısı, konsantrasyon bozukluğu, bulantı ve iştahsızlık gibi hafif semptomlar görülür. Ağır şiddetli hiponatremi (serum sodyumu < 125 mEq/L) 48 saat gibi kısa sürede ortaya çıkarsa ve uygun tedavi edilmezse konfüzyon, hallüsinasyon, kasılma, koma,

sonlum arresti ve ölüm meydana gelir. Kronik hiponatremi ise çoğu zaman asemptomatiktir.

Tanı

Akciğer kanserinde övolemik hiponatremi görüldüğünde UADHS akla gelmelidir. Hiponatremi olması tanı için yeterli değildir. Hiponatremi dışında ilave kriterlerin olması gereklidir. Tablo 4'te UADHS tanı kriterleri gösterilmiştir. Plazma ADH düzeyi genellikle yüksektir. Serum ürik asit düzeyi 4 mg/dL'nin ve serum üre düzeyi 21.6 mg/dL'nin altındadır.

Kanser hastalarında UADHS varlığı ile prognozu olumsuz etkilemektedir^(71,72). Abu Zeinah ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada orta yada ağır şiddetli hiponatremide (serum sodyumu < 130 mEq/L), hafif şiddetli hiponatremi yada normal olanlara göre (serum sodyumu ≥ 130 mEq/L) mortalitenin 4.28 kat daha fazla geliştiği gösterilmiştir⁽⁷³⁾. UADHS gelişmiş KHAK vakalarında, tedavi sonrası serum sodyum takibi rekürrensi saptamada kullanılabilir.

Tedavi

Kesin tedavi altına yatan nedeni ortadan kaldırmaktır. Erken evre tümörde cerrahi, ileri evre hastalarda ise kemoterapi ve/veya radyoterapi ile uygulanır. Akut gelişen ve semptomatik olan hiponatremi acil bir durumdur. %3'lük hipertonic sodyum klorür 1ml/kg/saat hızında verilmelidir. Serum sodyum düzeyi yavaş olarak yükseltilmelidir. Sodyum konsantrasyonundaki artış ilk 24 saatte 10-12 mEq/L'yi, ilk 48 saatte 18 mEq/L'yi aşmamalıdır (74). Hızlı düzeltme santral pontin miyelinelizis olarak ifade edilen nöronlarda osmotik demiyelinizasyona neden olur. Serum sodyum düzeyi 130 mEq/L'ye ulaşıncaya hipertonic tedavi sonlandırılmalı ve izotonik salin ile tedaviye devam edilmelidir. Serum sodyumu normale döndükten sonra infüzyon kesilir. Bu aşamadan sonra hastalarda sıvı kısıtlanması yapılmalıdır. Kasılma-

ları olan veya koma halindeki hastalara hipertonic sıvıya ek olarak bir loop diüretik olan furosemid 1 mg/kg dozunda intravenöz uygulanır. Böylece sıvı böbreklerden atılarak serum sodyumunun dilüsyonel olarak yükseltilmesi sağlanır.

Kronik ve asemptomatik hiponatremi vakalarında serum sodyum düzeyleri yavaş düzeltilmelidir. Bu vakalarda öncelikli yöntem sıvı kısıtlanması olmalıdır. Sıvı kısıtlamasına cevap vermeyen olgularda demeklosiklin kullanılır. Demeklosiklin renal topalayıcı tübüllerde ADH'nin etkisini bloke ederek hiponatremiyi düzeltir. Demeklosiklin ikiye bölünerek 600 mg/gün dozunda uygulanır. Etkisi dört-yedi günde ortaya çıkar. Bu nedenle akut hiponatremide kullanılmaz.

Tolvaptan vazopressin V2 antagonistidir⁽⁷⁵⁾. Yalnızca oral olarak kullanılır ve günlük doz 15 mg'dır. Saatler içinde hiponatremiyi düzeltir. Ağzı kuruluğu ve poliüri gibi yan etkiler ortaya çıkabilir.

TÜMÖR LİZİS SENDROMU

Kanserin kemoterapi ve/veya radyoterapi ile tedavisi sırasında tümör hücrelerinin akut lizisi sonucu potasyum, fosfat ve nükleik asitlerin bol miktarda sistemik dolaşıma salınmasıyla birlikte ortaya çıkan onkolojik acil bir durumdur. Akut böbrek hasarı, kardiyak aritmi ve konvülyon gibi ciddi durumlara neden olur. Tanı ve tedavisi gecikirse ciddi morbidite ve mortaliteye ile sonuçlanır⁽⁷⁶⁾. Tümör lizis sendromu (TLS) en sık görülen onkolojik acil durumdur⁽⁷⁷⁾.

Tanımlama

TLS tanımlanmasında laboratuvar ve klinik özellikler kullanılmaktadır. Laboratuvar olarak tanımlamada metabolik değişiklikler kullanılır. Kemoterapiden sonraki üç-yedi gün içinde iki veya daha fazla laboratuvar anormallik varlığında laboratuvar TLS tanısı konulur. Serum kalsiyumu ≤ 7 mg/dL ya da bazale göre %25'lik azalma, serum ürik asit düzeyi ≥ 8 mg/dL ya da bazale göre %25 artış, fosfor ≥ 4.5 mg/dL ya da bazale göre %25 artış, serum potasyumu ≥ 6 mEq/L ya da bazale göre %25 artış anormallik olarak tanımlanır. Laboratuvar TLS varlığında serum kreatinin düzeyinin normalin üst sınırının 1.5 katından daha fazla olması, kardiyak aritmi ya da ani ölüm veya konvülyon durumlarından birinin olması durumuna klinik TLS denilir⁽⁷⁶⁾.

En sık non-hodgkin lenfoma olmak üzere çoğunlukla hematolojik malignitelere görülmektedir⁽⁷⁸⁾. Solit tümörler TLS gelişimi açısından düşük risklidirler. Bu nedenle solit tümör tedavisi esnasında nadir olarak ortaya çıkmaktadır. Küçük hücreli dışı ve küçük

Tablo 4. UADHS tanı kriterleri⁽⁷⁰⁾.

1. Hiponatremi (serum sodyumu < 130 mEq/L)
2. Plazma osmolalitesinin 275 mOsm/kg'dan düşük olması**
3. İdrar osmolitesinin 100 mOsm/kg'dan fazla olması
4. Övolemik klinik durum varlığı
5. Troid, böbrek ve adrenal fonksiyonların normal olması
6. Diüretik kullanmamış olması
**Plazma Osmolitesi: (Serum sodyumu x 2) + (Serum glukozu/18) + (BUN/ 2.8) formülü kullanılarak hesaplanır.

hücreli akciğer kanserinde görülebilmektedir^(79,80). Akciğer kanserleri içinde en fazla küçük hücreli akciğer kanserinde ortaya çıkmaktadır. Akciğer kanserinde gerçek insidans bilinmemektedir. TLS çoğu zaman tedavi sonrası ortaya çıkmakla beraber, nadiren sitotoksik tedavi almamış vakalarda spontan olarak ortaya çıkabilmektedir⁽⁸¹⁾. Özellikle laboratuvar TLS kriterlerine uyan subklinik vakalar gözden kaçmaktadır. TLS gelişimi için risk faktörleri; masif karaciğer metastazı, artmış LDH düzeyi, kanserin ileri evre olması, kemik iliği tutulumu ve kanser hücrelerinin artmış proliferasyon hızı olarak belirlenmiştir⁽⁸²⁾.

Klinik

Tümör lizis sendromu genellikle kemoterapi veya radyoterapiden üç-yedi gün içinde ortaya çıkar. Hayatı en çok tehdit eden bozukluk hiperkalemidir. Serum potasyumundaki ani artışlar kardiyak aritmi ve ani ölümlere neden olabilmektedir. Tümör hücrelerinde dört kat daha fazla olan forfor, ani hücre yıkımı sonrası serumda hızla artar. Atılım böbrek eşiğini aştığında hiperfosfatemi gelişir. Sonuçta artmış fosfat, kalsiyum ile birleşerek böbrek tübülüslerinde çöker. Bu durum akut böbrek gelişimine neden olur. Fosfat ile birleşmesi ve böbrekte çökmesi serum kalsiyum düzeyinin azalmasına neden olur. Hipokalsemi klinik olarak aritmi, kramp ve kasılmalarla karşımıza çıkar. Diğer bir metabolik bozukluk hiperürisemidir. Tümör hücre yıkımı sonrası ortaya çıkan purin nükleik asitleri (adenin ve guanin) metabolize edilerek ürik aside dönüşür. Artmış ürik asit böbreklerden atılmaya çalışılır. Ancak eşik değer açılınca ürik asit kristaller şeklinde böbrek tübülüslerinde çöker ve tübülleri tıkar. Sonuçta ürik asit nefropatisi ortaya çıkar.

Tedavi

Tümör lizis sendromu gelişme riski olan tüm hastalara kemoterapi ve radyoterapiyle birlikte izotonik salin ile hidrasyon uygulanmalıdır. Hidrasyon kemoterapiden iki gün önce başlanmalı ve iki-üç gün sonrasına kadar devam edilmelidir. Hidrasyon miktarı 3 L/gün dozunda uygulanmalı ve 100 mL/saat diürez sağlanmaya çalışılmalıdır. İntravasküler volüm artırılarak böbrek kan akımı, glomerül filtrasyon hızı ve idrar hacmi artırılarak, böbrek tübülüslerinde ürik asit ve kalsiyum fosfatın çökmesi engellenir. Bu hastalara böbreklere ek toksik etkiye neden olabilecek non steroid anti inflamatuvar ilaçlar ve iyotlu kontras maddeler gibi nefrotoksik ajanlardan kaçınılmalıdır.

Akut hiperkalemiye esas amaç kardiyak membran stabilizasyonu sağlanarak aritmilerin önlenmesidir. Bu amaçla %10'luk kalsiyum glukonat kullanılır.

Ayrıca, dektrozlu sıvı ile birlikte uygulanan insülin infüzyonu potasyumun hücre içine girişini sağlayarak serum potasyum düzeyinin azaltılmasında kullanılır. Loop diüretikleri potasyumun idrardan atılımını artırarak tedavide kullanılan diğer bir tedavi seçeneğidir. Medikal tedaviye cevap alınmazsa veya birlikte böbrek yetmezliği mevcutsa diyaliz uygulanmalıdır.

Hiperürisemi tedavisinde ürik asitin böbrekten atılımını artıran veya sentezini azaltan yöntemler kullanılır. 50-100 meq/L sodyum bikarbonat infüzyonu ile idrar alkali (pH > 7.0) hale getirilerek ürik asitin böbrekten atılımı sağlanır. Ksantin oksidaz inhibitörü olan allopürinol ürik asit oluşumunu azaltmak için kullanılır. 300 mg'lık tablet formları mevcuttur. Günlük 900mg dozunda uygulanabilir. Allopürinolün tolere edilemediği veya oral alımın mümkün olmadığı durumlarda urat oksidaz olan rasburicase uygulanır. Rasburicase ürik asidi çözünürlüğü 5-10 kat daha fazla allantione dönüştürür.

Allantoin hızla böbrekten atılır. Günlük doz 0.2 mg/kg'dır. Rasburicase 50 mL izotonik içinde 30 dakika infüzyon şeklinde ardışık beş gün uygulanır. Etki başlangıcı hızlı ve yan etkisi azdır. Pahalı olması kullanımını sınırlamaktadır. Allopürinol alerjisi olanlarda önerilir. Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz enzim eksikliği olanlarda kullanılması kondrendikedir. Kullanılması halinde hemoliz ve methemoglobinemi gelişir⁽⁸³⁾. Ülkemizde "fasturtec" piyase ismiyle bulunmaktadır. Febuxostat yeni bir ksantin oksidaz inhibitörüdür. Karaciğerde metabolize edilir, böbrek yetmezliğinde doz ayarlanması gerekmez. Allopürinole alternatif olarak kullanılabilir. Allopürinole karşı hipersensitivite durumunda veya böbrek yetmezliğinde tercih edilmelidir⁽⁸⁴⁾. Her türlü medikal tedaviye rağmen cevap alınmayan yaklaşık %5 TLS hastalarda diyaliz tedavisi gerekmektedir⁽⁸⁵⁾.

Kemoterapi ve/veya radyoterapi uygulanan ileri evre akciğer kanserli vakalarında tümör lizis sendromu gözden kaçırılmamalıdır. Her ne kadar TLS akciğer kanserinde nadir ortaya çıksada son dekada artış gözlenmiştir. Yeni gelişen tedavi modaliteleri ile birlikte TLS'de artış beklenmektedir⁽⁸⁶⁾. Tedavi öncesi ve tedavi süresince kreatinin, ürik asit, potasyum, fosfor ve LDH düzeyleri ölçülmelidir. Normal olanlar takip edilmeli, ürik asit ve kreatinin düzeyi yüksek olanlarda profilaktik hidrasyon ve allopürinol verilmelidir⁽⁸⁷⁾. Tanısı geçiken ve uygun tedavi edilmeyen TLS ölümle sonuçlanabilir. Erken tanı morbidite ve mortaliteyi azaltacaktır.

BEYİN METASTAZI

Akciğer kanserleri diğer solit tümörlere kıyasla daha sık beyin metastazı yaparlar. Tüm beyin metastazlarının %40-50'sinden akciğer kanserleri sorumludur⁽⁸⁸⁾. Akciğer kanserlerinin seyri sırasında yaklaşık %40-50 oranında beyin metastazı gelişmektedir⁽⁸⁹⁾. KHAK de %10, KHDAK'de %20-40 oranında beyin metastazı gelişir⁽⁹⁰⁾. Beyin metastazı saptandıktan sonra hastaların ortalama sağkalım süreleri üç-altı aya kadar düşmektedir⁽⁹¹⁾. Beyin metastazları %80 serebrum, %15 serebellum ve %5 oranında beyin sapında görülür. Beyin metastazı tedavi edilmesi gereken acil bir durumdur. Tedavinin gecikmesi, nörolojik bulguların hızla kötüleşmesi ve ölüme neden olur.

Tedavi

Beyin metastazları erkenden teşhis edilir ve tedavi uygulanırsa semptomlar kontrol altına alınır ve yaşam süresi uzar. Beyin metastazı tesbit edilen olgular asemptomatik olmasına bakılmadan metastazın sayısına, yerleşim yerine, hastanın yaşına ve performans durumuna göre farklı tedavi seçenekleri uygulanmaktadır.

Medikal tedavi: Peritümöral ödeme bağlı gelişen baş ağrısı ve konvülyonları önlemek veya azaltmak için kortikosteroidler kullanılır. Genellikle başlangıç dozu olarak deksametazon 4-8 mg/gün önerilir⁽⁹²⁾. Cevap durumuna göre doz artırılır. Genellikle altı saatte bir uygulanan 4 mg'lık dozlar yeterli olur. Profilaktik antikonvülzanların kullanımı ciddi yan etkiler nedeniyle önerilmemektedir. Jeneralize nöbet varlığında ilk tercih edilen tedavi fenitoin'dir. Daha az yan etkisi olan valproik asit ve levetiracetamda kullanılabilir.

Tüm kafanın radyoterapisi: Tüm beyin radyoterapisi multipl beyin metastazında uygulanan temel tedavidir. Standart uygulama 10 fraksiyonda toplam 30 gray dozudur. Baş ağrısı ve motor fonksiyon kaybının düzeltilmesinde oldukça etkilidir⁽⁹³⁾.

Stereotaktik radyocerrahi ve cerrahi rezeksiyon: Sınırlı sayıdaki beyin metastazlarında önerilen tedavi standart lokal tedavilerdir⁽⁹⁴⁾. KHDAK'in soliter beyin metastazında fonksiyonel durumu iyi ve lezyon ulaşılabilir lokalizasyonda ise cerrahi rezeksiyon önerilir. Stereotaktik radyocerrahi non invaziv bir tekniktir. Küçük bir bölgeye tek fraksiyonda 15-20 gray dozda iyonize radyasyon uygulamasıdır. Sağlıklı beyin dokusunun korunması hedeflenir. Cerrahi rezeksiyon için uygun olmayan soliter metastazda, 2-4 metastazı olan ve metastaz boyutları 3 cm'den küçük vakalarda tek başına veya tüm kafa radyoterapisi ile birlikte uygulanır⁽⁹⁵⁾.

Kemoterapi: Kemoterapi ajanlarının kan beyin bariyerini yeterince geçememesine rağmen özellikle hedefe yönelik tedaviler beyin metastazı tedavisinde etkin bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır⁽⁹⁶⁾. Epidermal growth faktör reseptör (EGFR) mutasyonu olanlarda EGFR inhibitörleri olan erlotinib ve gefitinib yüksek dozlarda santral sinir sistemine erişebilmekte ve beyin metastazı olanlarda tedavide kullanılmaktadır⁽⁹⁷⁾. Yeni jenerasyon ALK (anaplastik lenfoma kinaz) inhibitörleri crizotinib, ceritinib, alectinib ve bricatinib ile yapılan çalışmalarda KHDAK'e bağlı beyin metastazlarında umut vaat eden sonuçlar ortaya çıkmıştır⁽⁹⁸⁾. Anjiyogenezis inhibitörü olan bevacizumab beyin metastazlarının tedavisinde etkilidir ve ilave olarak peritümöral ödeme kontrol ederek steroid bağımlılığını azaltmaktadır⁽⁹⁹⁾. Son zamanlarda "immün checkpoint inhibitörlerinin" beyin metastazlarının tedavisinde diğer kemoterapik ajanlarla birlikte kullanıldığında etkili olduğunu gösteren araştırmalar yayınlanmaktadır⁽¹⁰⁰⁾.

KEMİK METASTAZLARI

Akciğer kanseri sık kemik metastazına neden olur. İleri evre akciğer kanserli hastaların yaklaşık %30-40'ında kemik metastazı görülür ve bu hastalarda prognoz oldukça kötüdür. Ortalama yaşam süreleri 6-12 ay kadardır⁽¹⁰¹⁾. Yang Zhou ve arkadaşlarının yakın zamanda yaptıkları çalışmada akciğer kanserlerinde kemik metastazı görülme sıklığı %23.9 olarak bulunmuştur. Kaburgalar, torasik ve lumbal vertebralar metastazın en fazla görüldüğü alanlardır. En sık metastaz yapan alt tip adenokarsinomdur⁽¹⁰²⁾. Kemik metastazı asemptomatik olabileceği gibi ağrı, hiperkalsemi, patolojik fraktürler ve spinal kord basısı gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir. Kemik metastazı olan hastaların yaklaşık üçte birinde bu komplikasyonlar medya gelir. Ağrı en sık görülen komplikasyondur. Kemik metastazı olan hastada ağrının kontrol altına alınması, komplikasyonları engelleyerek yaşam kalitesinin yükseltilmesi ve sağ kalımın iyileştirilmesi hedeflenmektedir. Kemik metastazlarının tedavisinde eksternal radyoterapi, stereotaktik radyoterapi, radyoizotoplar, bifosfanatlar ve denosumab kullanılmaktadır⁽¹⁰²⁾.

Tedavi

Ağrıya yönelik öncelikli tedavi nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar ve opioidlerden oluşan farmakolojik tedavilerdir. Deksametazon kemik metastazına yönelik uygulanan eksternal radyoterapi sonrası ağrı azalmasını önlenmesi için profilaktik olarak kul-

lanılır⁽¹⁰⁴⁾. Önerilen doz oral olarak günde 8 mg uygulamasıdır. Bu başlangıç tedavilerine yeterli cevap alınmadığında diğer yöntemlere başvurulmaktadır.

Eksternal radyoterapi: Ağrının düzeltilmesinde ve patolojik fraktür komplikasyonunun önlenmesinde en etkili yöntemdir. Tek fraksiyonda 8 gray iyonize radyasyon uygulanması standart yöntemdir.

Sterotaktik radyoterapi: Küçük volümlü kemik metastazlarında önerilir. Tek fraksiyonda 20 gray doza kadar uygulama imkanı verir. Radyorezistans tümörlerde bile akut ağrı palyasyonunda etkilidir.

Radyoizotoplar: Strontium-89 and samarium-153 kemik metastazına bağlı ağrının düzeltilmesinde kullanılmaktadır. Ağrıyı rahatlatıcı etki iki hafta içinde başlar. Maksimal etki altıncı haftada ortaya çıkar ve 4-15 ay devam eder. Yaklaşık %80 oranında ağrı azalmaya neden olur ve ağrı kesici ilaç kullanımını azaltır⁽¹⁰⁵⁾.

Bifosfonatlar: Osteoklastik aktiviteyi inhibe ederek kemik rezorpsiyonunu engeller. Zolendronik asit en sık kullanılan 3'üncü jenerasyon bifosfonattır. Kemik metastazına bağlı komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir⁽¹⁰⁶⁾. Üç veya dört hafta arayla 4 mg'lık doz 15 dakikada intravenöz infüzyon şeklinde uygulanır. En önemli yan etkisi nefrotoksitesidir. Akciğer kanseri tedavisinde kullanılan sisplatin ile birlikte nefrotoksik etki belirgin artar. Böbrek fonksiyonları yakından takip edilerek kullanılmalıdır.

Denosumab: Monoklonal insan antikorudur. 120 mg'lık doz dört hafta arayla cilt altı olarak uygulanır. Osteoklastik aktiviteyi inhibe ederek kemik destrüksiyonunun engeller. Yan etkisinin az olması kullanım kolaylığı sağlar. Yapılan çalışmalarda kemik metastazları olan hastalarda komplikasyon gelişimini azalttığı gösterilmiştir⁽¹⁰⁷⁾.

SPİNAL KORD BASISI

Tüm kemik metastazlarının %50'sini vertebra metastazları oluşturur. En sık torakal vertebralarda etkilenir. Vertebra metastazlarının en önemli komplikasyonu malign spinal kort basısıdır (MSKB). MSKB tüm kanserli olguların %5-10'unda ortaya çıkmaktadır (108). Tüm malign spinal kort basısının %20'sinden akciğer kanserleri sorumludur. Spinal kord basısı acil bir durumdur. Tedavi edilmezse ilerleyici ağrı, duyuşsal kayıp, felç ve inkontinans gelişir. Erken tanı ve tedavi semptomların kontrolü ve nörolojik komplikasyonların gelişmesini engeller⁽¹⁰⁹⁾. Prognoz oldukça kötüdür ve bu hastalarda ortalama yaşam süresi üç-altı aydır. Tümörün radyosensitif olması, beyin metastazının

olmaması, tek bölgede kompresyon olması prognozu olumlu etkileyen faktörlerdir.

Tedavi

Eksternal radyoterapi ve deksametazon SKB'da nörolojik fonksiyonların korunmasında veya iyileştirilmesinde önerilen standart tedavi şeklidir. Deksame-tazon altı saatte 4 mg intravenöz olarak uygulanır. Radyoterapi tek fraksiyonda 8 gray dozunda uygulanır. Kırık yada subluksasyon nedeni ile vertebral kolonun anstabil olması, parezi/paraplazinin akut gelişmesi durumunda öncelikle tedavi, acil cerrahi müdahaledir. Standart cerrahi yöntem dekompresyon cerrahisidir. Vertebroplasti ve kifoplasti olarak tanımlanan iki farklı dekompresyon yöntemi uygulanabilmektedir. Ayrıca, maksimal radyoterapiye rağmen nörolojik bozulmaların devam etmesi, tümörün radyorezistans olması ve kompresyonun tek seviyede olması durumlarında dekompresyon cerrahisi düşünülmelidir⁽¹¹⁰⁾. Semptomlar ortaya çıktıktan sonra 48 saat içinde dekompresyon cerrahisi uygulanırsa nörolojik bulgular düzelir⁽¹⁰⁸⁾. Dekompresyon cerrahisi sonrasında eksternal radyoterapi uygulanması önerilmektedir.

FEBRİL NÖTROPENİ

Febril nötropeni mutlak nötrofil sayısının $< 500/mm^3$ 'ün altında olduğu veya $< 500/mm^3$ altına düşmesinin beklendiği durumda, tek bir oral ölçüm ile ateşin $> 38.3^\circ C$ veya iki saat boyunca ardışık iki ölçümün $> 38^\circ C$ tesbit edilmesi durumudur⁽¹¹¹⁾. Febril nötropeni onkolojik acil bir durumdur. Tedavinin gecikmesi önemli derecede mortalite artışına neden olur. Kemoterapi uygulamasını takiben 5-10 gün sonra ortaya çıkar. Solit tümörlerin kemoterapi ile tedavisi esnasında %10-50 oranında en az bir febril nötropeni atağı gelişir. Akciğer kanserinde febril nötropeni gelişme sıklığı % 1.9 ile %28 arasında değişmektedir⁽¹¹²⁾. En sık infeksiyon nedenleri bakterilerdir. Gram pozitif bakteriler daha sık görülürken, gram negatif bakteriler daha ciddi infeksiyon nedeni olurlar⁽¹¹³⁾. Febril nötropenide mortalite ve morbiditeyi etkileyen birçok faktör vardır. Bunlar ileri yaş, hipotansiyon, organ disfonksiyonu, yoğun bakım ünitesinde yatış, bakteriyemi ve pnömoni varlığı, profilaktik antibiyotik kullanımı, önceden fungal infeksiyon geçirme öyküsü, kardiyovasküler ve pulmoner hastalıkların eşlik etmesi, nötropenin şiddeti ve süresi ile kanserin kontrolsüz olmasıdır⁽¹¹⁴⁾. Febril nötropeni ile takip edilen hastalarda mortalite, serviste yatan hastalarda %10, yoğun bakımda ise %50 civarındadır⁽¹¹⁵⁾. Yakın zamanda Julia Cupp ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akciğer

kanserinde ortaya çıkan febril nötropeni mortalite diğer solit tümörlere bağlı gelişen mortaliteden daha fazla olduğu gösterilmiştir⁽¹¹⁶⁾.

Klinik

Anamnez ve kapsamlı fizik muayene ile enfeksiyon odağı tesbit edilmeye çalışılmalıdır. Diş etleri, orofarenks, katater bölgeleri, cilt ve sinüsler enfeksiyonun başlaması açısından yüksek riskli yerlerdir. Fizik muayenede enfeksiyon odağı bulunabilirse uygun tedavi planlanmalıdır. Çoğu zaman enfeksiyon odağı tesbit edilemez. Bu durumda iki adet kan kültürü alınır ve bir saat içinde ampirik olarak sistemik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır.

Hastalarda tedavi planlanması açısından risk skorlaması yapılmalıdır. Bu amaçla geliştirilen MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer) febril nötropeni risk indeksi prognozun tesbiti, hastaların ayaktan veya hastanede yatırılarak tedavi edilip edilmeyeceği, antibiyotik verilmiş yolunun seçilmesine ve antibiyotik verme süresi konusunda yol gösterici olmaktadır⁽¹¹³⁾. Tablo 5'te MASCC febril nötropeni risk indeksi özellikleri ve puanlama sistemi gösterilmiştir. Skorlama sonucu toplam puanı 21 ve üstü olanlar düşük riskli, puanı 0-20 olanlar ise yüksek riskli olarak değerlendirilir.

Tedavi

Ampirik tedavinin derhal başlanması gereklidir. Düşük riskli hastalar ayaktan oral veya hastanede yatırılarak oral veya intravenöz antibiyoterapi ile tedavisi başlanır. Yüksek riskli hastalar ise hastanede yatırılarak tedavi edilir. Şekil 1'de tedavi algoritması gösterilmektedir.

Tablo 5. MASCC febril nötropeni risk indeksi.

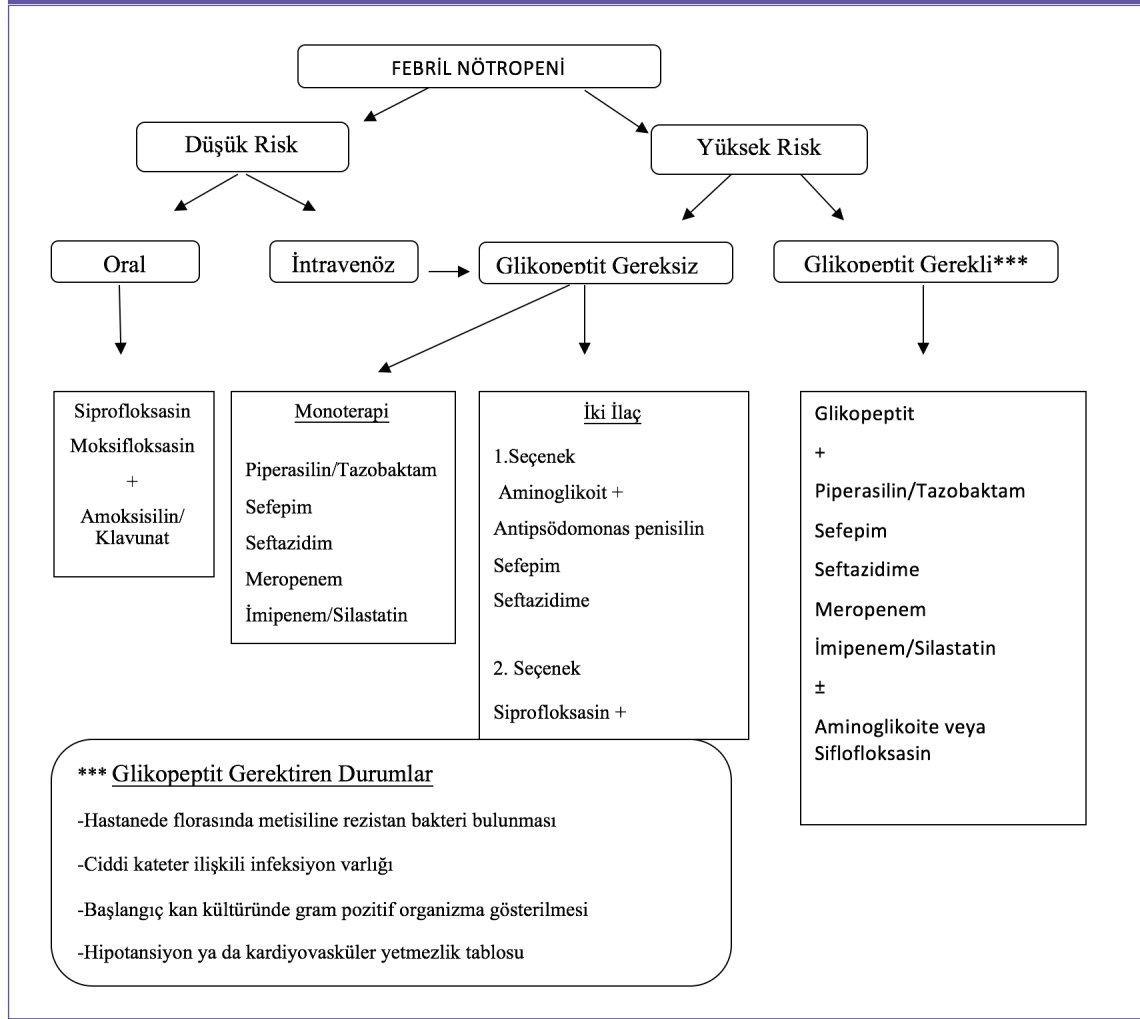
Özellikler	Puan
Semptom yok veya hafif	5
Semptom orta şiddette	3
Semptomlar şiddetli	0
Hipotansiyon yok (sistolik kan basıncı > 90 mmHg)	5
KOAH Yok	4
Solit tümör veya lenfoma (önceden fungal enfeksiyon yok)	4
Dehidratasyon yok	3
Ateşin hastane dışında başlaması	3
Yaş < 60 yıl	2
Toplam puan: 0-20 : Yüksek risk	
Toplam Puan ≥ 21 : Düşük risk	

Kırksekiz saat sonra hasta tekrar değerlendirilir. Ateş normal ve nötrofil sayısı > 500/mm³ ise oral antibiyoterapi alan düşük riskli grupta tedaviye devam edilir. İntravenöz tedavi alan düşük riskli hastalarda tedavi orale geçilir. Ateş normal ve nötrofil sayısı > 500/mm³ olan yüksek riskli grupta kültürde üreme oldu ise tedavi düzenlenir. Kültürde üreme yoksa aminoglikozit kesilerek diğer tedaviler devam edilir. Eğer ateş devam ediyor ise; hasta stabil ise tedavi aynen devam edilir. Stabil değilse ileri incelemeye geçilir.

HİPERSENSİTİVİTE REAKSİYONLARI VE ANAFLAKSİ

Akciğer kanserlerinin yaklaşık %80'ini KHDAK oluşturur. Bunların yaklaşık %70'i tanı anında inoperabl veya metastatik olduğu için kemoterapi ile tedavi edilmeleri gerekmektedir. Bu hastalarda sıklıkla platin bazlı tedaviler, taxanlar ve monoklonal antikorlar kullanılmaktadır⁽¹¹⁸⁾. Bu ilaçlara bağlı hafif kaşıntıdan anafilaksi ve ölüme kadar seyreden hipersensitivite reaksiyonları ortaya çıkmaktadır. Tablo 6'da hipersensitivite reaksiyonları şiddetine göre beş grupta derecelendirilmesi gösterilmiştir⁽¹¹⁹⁾. Bu reaksiyonların çoğunluğu tip 1 hipersensitivite reaksiyonlarıdır. IgE aracılı olarak perifer kanda bazofillerden, dokularda ise mast hücrelerinden histamin, lökotrien ve prostoglandinler salınarak ürtiker, anjiödem, bronkospazm ve hipotansiyon gibi klinik durumların ortaya çıkmasına neden olurlar. Özellikle platin bazlı kemoterapi ajanları bu tip 1 hipersensitivite reaksiyonlarına neden olur. Taksanlarda klinik olarak benzer reaksiyona neden olurlar ancak IgE aracılı değildir. Bazofiller ve mast hücrelerinin direkt etkilenimi söz konusudur. Paksitaksel yapısında bulunan cremophor EL maddesi ciddi hipersensitivite reaksiyonlarına neden olmaktadır. Son zamanlarda kullanımı gittikçe yaygınlaşan monoklonal antikorlara bağlı akut infüzyon reaksiyonları ortaya çıkmaktadır. Mekanizması tam bilinmemekle birlikte yoğun sitokin salınımına neden olarak hipersensitivite reaksiyonları ortaya çıkmaktadır.

Grade 1 hafif, grade 2 orta ve Grade 3/4 ise şiddetli hipersensitivite reaksiyonları olarak gruplandırılır. Grade 3 ve 4 olanlar acil durumlardır. Tedavi edilmezse ölümcül seyrederler. Platin bazlı kemoterapi ilaçlarına (sisplatin, karboplatin ve oksaliplatin) bağlı hipersensitivite reaksiyonları genellikle altı ve daha fazla siklus uygulandığında ortaya çıkmaktadır. Bu grup ilaçlarda %5-45 oranının hipersensitivite reaksiyonları görülür. Şiddetli reaksiyon oranı ise yaklaşık %2 civarındadır. Taxanlarda (paklitaksel ve dokitaksel) hipersensitivite reaksiyonları %10-50

Şekil 1. Febril nötropeni risk durumuna göre tedavi algoritması.**Tablo 6. Hipersensitivite reaksiyonlarının sınıflandırılması.**

Grade 1	Geçici kızarıklık ve döküntüler, ilaca bağlı ateş < 38
Grade 2	Kızarıklık, ürtiker, dispne, ilaca bağlı ateş ≥ 38
Grade 3	Ürtikerli veya ürtikersiz semptomatik bronkospazm, parenreral tedavi gereksinimi vardır, ödem/anjioödem, hipotansiyon
Grade 4	Anafilaksi
Grade 5	Ölüm

oranında ortaya çıkar. Reaksiyonlar %95 oranında birinci veya ikinci uygulamadan sonra görülür. Şiddetli reaksiyon paklitaxel'de %2-4, doketaxel'de %1-3 oranında görülür⁽¹²⁰⁾. Taxanlar ile reaksiyon gelişimini artıran risk faktörleri; atopi öyküsü, aşırı zayıf veya obez olma durumu ve postmenapozal dönem olarak

tesbit edilmiştir⁽¹²¹⁾. Cetuximab kullanımı ile %3 oranında şiddetli hipersensitivite reaksiyonları görülür. İnfüzyona başladıktan 10 dakika içinde ortaya çıkar. Cetuximabda taxanlara benzer olarak hipersensitivite reaksiyonları ilk infüzyonda ortaya çıkar.

Koruma ve Tedavi

Platin bazlı ilaçların kullanımından önce premedikasyona gerek yoktur. Daha önce bu grup ilaçlara ile şiddetli hipersensitivite reaksiyonları gelişmiş ise bu grup ilaçların tekrar kullanılması kondrendikedir. Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalarda desensitizasyon yöntemleri ile bu ilaçlara bağlı şiddetli reaksiyonlarda azalma sağlandığı bildirilmektedir⁽¹²²⁾. Reaksiyon geliştiğinde epinefrin, steroid ve antihistaminikler kullanılmalıdır. Paklitaksel kullanılacak hastalarda tedaviden önce steroid, difenhidramin ve H₂ blokerleri profilaktik amaçla kullanılır. Tedaviden 12 ve 6 saat önce oral olarak 20 mg deksametazon

verilir. Ayrıca, tedaviden 30 dakika önce 20 mg dekametazon, 50 mg difenhidramin ve 50 mg ranitidine intravenöz olarak uygulanır. Grade 2 hipersensitivite reaksiyonu gelişenlerde infüzyon durdurulur, antihistaminik ve steroid verilir. Semptomlar düzeline infüzyon hızı azaltılarak tedavi sürdürülür. Şiddetli reaksiyon gelişenlerde tedavi derhal durdurulur. Epinefrin, steroidler, H₁ ve H₂ antihistaminikler, vasopressör ve oksijen tedavisi uygulanır. Doketaksel tedavisinde profilaktik olarak dexametazon infüzyondan 24 saat önce 12 saat arayla iki kez 8 mg oral olarak ve infüzyondan sonra 48 saat süreyle 12 saatte bir 8 mg oral verilir. İnfüzyondan 30 dakika önce intravenöz 50 mg difenhidramin, 50 mg ranitidin ve 10 mg dexametazon uygulanır. Şiddetli reaksiyon gelişenlerde doketaksel tedavisi derhal durdurulur. Bir daha paksitaksel kullanılmaz. Taxan ile ortaya çıkan reaksiyonlar eğer grade 1 veya grade 2 ise tedavi değişikliğine gerek yoktur. Grade 3 ve grade 4 gibi şiddetli reaksiyonlarda ise ya desensitizasyon protokolleri uygulanarak bu ilaçlar verilebilir yada tedavi bir daha uygulanmaz. Cetuximab ile tedavi edilecek hastalara premedikasyon olarak difenhidramin verilir. İnfüzyondan bir saat sonrasına kadar hasta gözlenir. Acil müdahale için epinefrin, steroid ve oksijen tedavileri el altında bulundurulmalıdır. Şiddetli hipersensitivite reaksiyonları geliştiğinde tedavi sonlandırılır. Hafif ve orta şiddette reaksiyonlarda ise semptomlar kayboluncaya kadar tedavi durdurulur. Daha sonra doz %50 azaltılarak uygulanır⁽¹²³⁾.

Sonuç olarak ilerlemiş akciğer kanseri tedavisinde kullanılan birçok kemoterapatik ajana bağlı ciddi hipersensitivite gelişebileceği bilinmelidir. Bu ilaçlar uygulamadan önce gerekli durumlarda premedikasyon tedavileri ihmal edilmemelidir, ciddi reaksiyon erkenden tanınmalı ve tedavide kullanılacak ilaçlar hazır halde olmalıdır.

AKUT RADYASYON PNÖMONİTİSİ

Radyoterapi (RT) akciğer kanseri tedavisinde yaygın kullanım alanına sahiptir. Özellikle lokal ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinde RT, kemoterapi ile birlikte ana tedavi yöntemidir. Akut radyasyon pnömonitisi (ARP), radyoterapinin en önemli komplikasyonlarından birisidir. ARP radroterapiden sonra 6-12 hafta içinde gelişen pulmoner toksisite olarak tanımlanır⁽¹²⁴⁾. Radyoterapi alanların yaklaşık %10'unda görülür ve yüksek mortalite oranlarına sahiptir⁽¹²⁵⁾. Leprieur EG ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KHDAK'de gelişen ARP mortalitesi %23 olarak bulunmuştur⁽¹²⁶⁾. Akciğerler iyonize radyasyo-

na en hassas organlardandır. Özellikle vasküler endotel hücreleri, epitel (özellikle sürfaktan üreten tip 2 pnömositler) ve retikuloendotelial sistem hücreleri radyasyona oldukça duyarlıdır. İyonize radyasyon ile dokularda reaktif oksijen ve nitrojen üretimi artarak DNA, lipid ve proteinlerin yıkımına, bunun sonucunda da tip 1 ve tip 2 pnömositlerin apoptozuna neden olur⁽¹²⁷⁾. Çoğu olguda radyasyon hasarı, radyasyon uygulanan alan içinde sınırlı kalırken bazı durumlarda RT uygulanan alan dışında da hasar gelişebilir. Akciğerin kendi antijenlerine karşı lenfosit aracılı aşırı duyarlılık reaksiyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir⁽¹²⁸⁾. Radyasyona bağlı akciğer hasarı gelişimini etkileyen en önemli faktör radyasyona maruz kalan akciğer volümüdür.

Klinik

Radyasyon pnömonisi RT'den bir-altı ay sonra ortaya çıkar. Semptomlar genellikle radyolojik bulgulardan önce ortaya çıkar. En sık semptomlar değişen nefes darlığı ve kuru öksürüktür. Ateş genellikle görülür. Hemoptizi nadir olarak ortaya çıkar. Bilgisayarlı tomografi (BT)'de yaygın retiküler infiltrasyonlar ve buzlu cam opasiteler görülür. Bu nedenle infeksiyonlar ile ayırımı bazen zor olabilmektedir. RT'nin akciğerde neden olduğu hasara yönelik değişik skorlama sistemleri oluşturulmuştur. Klinik ve radyolojik skorlama sistemi Tablo 8'de, BT ile radyolojik skorlama ise Tablo 7'de gösterilmiştir. Bu skorlama sistemleri gerek prognozun belirlenmesinde gerekse tedavi planlanmasında kullanılmaktadır.

Tedavi

Temel tedavi kortikosteroidlerdir. Kortikosteroid tedavisine cevap genellikle dramatik olarak iyidir. Grade 2 ve daha ileri vakalara steroid başlanmalıdır. Orta şiddette (grade 2) radyasyon pnömonitisinde 0.5-0.75 mg/kg prednizolon veya eşdeğeri dozunda tedaviye başlanırken, ağır radyasyon pnömonitisinde (grade 3/4) prednizolon 1 mg/kg dozunda iki hafta süreyle verilir. Daha sonra doz iki haftada 10 mg azaltılarak toplamda iki-dört ay süreyle uygulanır. Doz azaltıldığında semptomlar ortaya çıkarsa bir önceki doza geri dönülür⁽¹³¹⁾. Bazı olgularda tedavi süresi daha uzun olabilmektedir.

Pentoksifilin bir metilksantin derivativesidir ve non selektif olarak fosfodiesterazı inhibe eder. Pentoksifilin cAMP'yi artırır, böylece cAMP ile ilişkili kinaz aktive edilerek TNF ve lökotrien sentezi inhibe edilir. Pentoksifilin alveoler septal kalınlaşmayı ve fibrozis gelişimini azaltarak ARP tedavisinde kullanılır. Günde üç kez 400 mg'lık doz iki hafta süreyle uygulanır⁽¹³²⁾.

Tablo 7. İyonize radyasyona bağlı akciğer hasarının skorlama sistemi⁽¹²⁹⁾.

Erken (< 90 gün)	Geç (> 90 gün)	Grade
Hafif belirtiler; kuru öksürük ya da egzersiz dispnesi	Asemptomatik ya da hafif belirtiler (kuru öksürük gibi) Hafif radyolojik değişiklikler	1
Narkotik, antitusif ajanlar gerektiren inatçı öksürük, minimal egzersizle dispne	Orta derecede semptomlar Yamalı radyolojik değişiklik	2
Narkotik, antitusif ajanlara yanıt vermeyen öksürük Akut pnömoninin klinik ya da radyolojik belirtileri Aralıklı oksijen gereksinimi	Ağır semptom veren fibrozis ya da pnömonitis Yoğun radyolojik değişiklikler	3
Sürekli oksijen ya da mekanik ventilasyon gerektiren solunum yetmezliği	Ağır solunum yetmezliği, sürekli oksijen tedavisi ve/veya mekanik ventilasyonu gereksinimi	4
Ölüm	Ölüm	5

Tablo 8. Radyasyon pnömonisinin BT ile şiddet skorlaması⁽¹³⁰⁾.

Grade 1	Minimal radyolojik bulgular (yama tarzı ve bibazal değişiklikler)'dan oluşan fibrotik alanın, toplam akciğer alanının %25'inden daha az
Grade 2	Yama tarzı ve bibazal değişikliklerden oluşan fibrotik alan, toplam akciğer hacminin %25-50'sini kapsamakta
Grade 3	Yaygın infiltrasyon ve konsolidasyonlar oluşan fibrotik alan, toplam akciğer hacminin %50-75'ini kapsamakta
Grade 4	Fibrozisin oranı %75'in üzerinde
Grade 5	Ölüm

Hipertansiyon tedavisinde yaygın olarak kullanılan anjiyotensin konverting enzim inhibitörlerinin vasküler remodeling ve transforming growth faktör- β düzeyini düşürerek KHDAK'de akut radyasyon pnömonitis gelişme riskini azalttığı gösterilmiştir⁽¹³³⁾.

Sonuç olarak; akciğer kanseri tedavisi için kullanılan RT'ye bağlı ciddi akciğer hasarı oluşabilmektedir. Yeni teknolojilerin kullanılması ve daha iyi radyoterapi planlaması ile daha az akut radyasyon pnömonitis gelişimi sağlanabilir. Ancak bu konuda henüz yeterli veri yoktur. Bu nedenle RT'ye bağlı gelişebilecek toksisitelerin bilinmesi erken tanı ve tedavi morbidite ve mortalitede azalmaya neden olacaktır.

ÖZEFAJİT

Radyoterapi (RT), lokal ileri evre akciğer kanserlerinin tedavisinde önemli rol oynamaktadır. Özefagus torakstaki lokalizasyonundan dolayı radyasyonun ciddi dozlarına maruz kalabilir. Özefajit torasik RT'nin sık görülen ve doz sınırlayıcı bir toksisitesidir. Özellikle kemoterapi ile verildiğinde bu toksisite belirgin olarak artar⁽¹³⁴⁾. RT ile ilişkili özefajit akut veya geç ortaya çıkabilir. Akut radyasyon özefajiti,

RT'den 7-10 gün sonra başlar ve RT sonrası birkaç haftaya kadar ilerlemeye devam eder. Torasik RT uygulanan hastaların %5-10'unda akut özefajit gelişmektedir⁽¹³⁵⁾. Geç özefajit ise RT tamamlandıktan üç ay sonra ortaya çıkar. Yakın zamanda Hawkins PG ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada özefajit oranı %10.3 olarak bulunmuştur⁽¹³⁶⁾.

Klinik

Disfaji, odinofaji, bulantı ve substernal rahatsızlık akut özefajitin en önemli semptomlarıdır. Bu semptomlar şiddetli olursa oral alım bozukluğu, dehidratasyon, malnütrisyon ve kilo kaybı gelişir. Klinik özelliklerine göre yapılan özefajit sınıflaması Tablo 9'da gösterilmiştir⁽¹³⁷⁾. Grade 3 özefajit vakaları hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidir. Akut özefajit sıklığı ve şiddetini yaş, kadın cinsiyet, vücut kitle indeksinde düşüklük, kötü performans durumu, eş zamanlı kemoradyoterapi kullanımı, uygulanan radyasyon dozu, RT tekniği ve etkilenen özefagus hacmi ile ilişkilidir⁽¹³⁸⁾. Özefajit genelde kendini sınırlamasına rağmen, ülserasyon, perforasyon, trakeoözefajial fistül gibi komplikasyonlar görülebilir.

Tablo 9. Radyasyona bağlı özefajit skorlaması.

Grade 1	Asemptomatik. Sadece klinik veya gözlemsel tanı
Grade 2	Semptomatik. Yeme ve yutma zorluğu. Oral takviye gerekli
Grade 3	Yeme ve yutmada ciddi bozulma. Hospitalizasyon, nazogastrik ile beslenme veya total parenteral beslenme gerekir.
Grade 4	Hayatı tehdit eden komplikasyonlar. Acil cerrahi müdahale gerekli
Grade 5	Ölüm

Profilaksi

Amifostin organik bir tiyofosfattır. İyonize radyasyon tarafından dokularda ortaya çıkan oksijen radikallerini azaltarak özefajit gelişimini engeller. Glutamin tedavisinin özefajitte kilo kaybını engellediği gösterilmiştir⁽¹³⁹⁾. Gül Ş.K. ve arkadaşlarının yakın bir zamanda yaptığı çalışmada 30 g glutaminin iki hafta süreyle uygulandığında özefajitin azaldığını göstermişlerdir⁽¹⁴⁰⁾.

Tedavi

Diyet düzenlenmesi, beslenme desteği, topikal yada sistemik analjezikler, asit süpresyonu ve antifungal ilaçlar kullanılmaktadır. Diyet düzenlenmesinde tahriş edici gıdalardan (kahve, baharat) ve sigara ve alkolden kaçınılması, yumuşak gıdaların az ve sık olarak kullanılması sağlanmalıdır. Sıvı alımı yeterli olmalıdır. Gerekirse intravenöz hidrasyon uygulanmalıdır. Uzamış semptomlarda total parenteral beslenme gerekebilir. Bulantısı olan hastalarda antiemetikler faydalı olabilir. Analjezik olarak ilk planda lidokain ve sıvı morfin ile topikal uygulama yapılır. Daha ciddi semptomlarda sistenik opioidler verilir. Asit süpresyonu amacıyla proton pompa inhibitörleri, H₂ blokerleri ve antiasitler verilmelidir. Antifungal olarak nistatin solüsyonları başlanır. Dirençli vakalarda oral antifungallere ihtiyaç olabilir. Ayrıca, hastada enfeksiyon mutlaka kontrol edilmeli ve patojenik ajana göre tedavi eklenmelidir. Geç toksisite olarak izlenen özofagus striktürü tekrarlayan dilatasyonlarla tedavi edilebilmektedir. Fistül oluşumu mortalitesi yüksek, stent ya da cerrahi tedavi gerektiren, ancak çok nadir görülen bir yan etkidir.

KAYNAKLAR

1. Macchiarini P. Superior Vena Cava Obstruction. In: Patterson AG, Pearson G, Cooper JD, Deslauriers J, Rice TW, Luketich JD, Lerut AMR. 3rd ed Pearson's Thoracic and Esophageal Surgery, Churchill Livingstone Elsevier Philadelphia, 2008;1684-90.
2. Straka C, Ying J, Kong FM, Willey CD, Kaminski J, Kim DW. Review of evolving etiologies, implications and treatment

strategies for the superior vena cava syndrome. Springerplus. 2016 Feb 29;5:229. doi: 10.1186/s40064-016-1900-7. eCollection 2016. Review.

3. Yıldızeli B. Vena kava süperior sendromu ve cerrahisi. Toraks Cerrahisi Bülteni. 2011;2: 147-158.
4. Armstrong BA, Perez CA, Simpson JR, et al. Role of irradiation in the management of superior vena cava syndrome. Int J Radiat Oncol Biol Phys.1987;13 :531-9.
5. Rice TW, Rodriguez RM, Light RW. The superior vena cava syndrome: Clinical characteristics and evolving etiology. Medicine. 2006;85:37-42.
6. Zhang X, Li X, Meng M, Cao J, Song X, Liu K, Fang S. Vascular spinal cord obstruction associated with superior vena cava syndrome: A case report and literature review. Medicine (Baltimore). 2017 Dec;96(51):e9196. doi:10.1097/MD.0000000000009196. Review.
7. Bochenek-Cibor J, Püsküllüoğlu M, Zygulska A. Oncological emergencies: superior vena cava syndrome. Przegł Lek. 2014;71(12):697-9. Review.
8. Pérez Maure M, Subils G, Peresin Paz R, Cazaux A, Cambursano VH, Cortés JR. [Superior Cava Venous syndrome as presentation of neoplastic disease]. Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba. 2013;70(4):226-31.
9. Hamzik J, Chudej J, Dzian A, Sokol J, Kubisz P. Endovascular stenting in malignant obstruction of superior vena cava. Int J Surg Case Rep. 2015;13:84-7. doi: 10.1016/j.ijscr.2015.06.017. Epub 2015 Jun 26.
10. Lee D, Moon SM, Kim D, Kim J, Chang H, Yang B, Jeong SH, Lee KJ. Lung cancer with superior vena cava syndrome diagnosed by intravascular biopsy using EBUS-TBNA. Respir Med Case Rep. 2016 Oct 7;19:177-180.
11. Sonavane SK, Milner DM, Singh SP, Abdel Aal AK, Shahir KS, Chaturvedi A. Comprehensive Imaging Review of the Superior Vena Cava. Radiographics. 2015 Nov-Dec;35(7):1873-92. doi: 10.1148/rg.2015150056.
12. Lepper PM, Ott SR, Hoppe H, Schumann C, Stammberger U, Bugalho A, Frese S, Schmücking M, Blumstein NM, Diehm N, Bals R, Hamacher J. Superior vena cava syndrome in thoracic malignancies. Respir Care. 2011 May;56(5):653-66. doi:10.4187/respcare.00947. Epub 2011 Jan 27. Review.
13. Büstgens FA, Loose R, Ficker JH, Wucherer M, Uder M, Adamus R. Stent Implantation for Superior Vena Cava Syndrome of Malignant Cause. Rofo. 2017 May;189(5):423-430. doi: 10.1055/s-0042-122147. Epub 2017 Feb 2.
14. Funakoshi T, Latif A, Galsky MD. Safety and efficacy of addition of VEGFR and EGFR-family oral small-molecule tyrosine kinase inhibitors to cytotoxic chemotherapy in solid cancers:

- a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Treat Rev.* 2014 Jun;40(5):636-47. doi: 10.1016/j.ctrv.2014.02.004. Epub 2014 Feb 24. Review.
15. Refaat MM, Katz WE. Neoplastic pericardial effusion. *Clin Cardiol.* 2011 Oct;34(10):593-8. doi: 10.1002/clc.20936. Epub 2011 Sep 16. Review.
 16. Spodick DH. Acute cardiac tamponade. *N Engl J Med* 2003;349:684-90
 17. Appleton C, Gillam L, Koulogiannis K. Cardiac Tamponade. *Cardiol Clin.* 2017 Nov;35(4):525-537. doi: 10.1016/j.ccl.2017.07.006.
 18. Lestuzzi C, Berretta M, Tomkowski W. 2015 update on the diagnosis and management of neoplastic pericardial disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2015 Apr;13(4):377-89. doi: 10.1586/14779072.2015.1025754.
 19. Virk SA, Chandrakumar D, Villanueva C, Wolfenden H, Liou K, Cao C. Systematic review of percutaneous interventions for malignant pericardial effusion. *Heart.* 2015 Oct;101(20):1619-26. doi: 10.1136/heartjnl-2015-307907.
 20. Chen D, Zhang Y, Shi F, Li M, Zhu H, Kong L, Yu J. Sustained response of malignant pericardial effusion to intrapericardial bevacizumab in an advanced lung cancer patient: a case report and literature review. *Onco Targets Ther.* 2015 Oct 1;8:2767-70. doi:10.2147/OTT.S90145.
 21. Numico G, Cristofano A, Occelli M, Sicuro M, Mozzicafredo A, Fea E, Colantonio I, Merlano M, Piovano P, Silvestris N. Prolonged Drainage and Intrapericardial Bleomycin Administration for Cardiac Tamponade Secondary to Cancer-Related Pericardial Effusion. *Medicine (Baltimore).* 2016 Apr;95(15):e3273. doi: 10.1097/MD.00000000000003273.
 22. Asciak R, Rahman NM. Malignant Pleural Effusion: From Diagnostics to Therapeutics. *Clin Chest Med.* 2018 Mar;39(1):181-193. doi: 10.1016/j.ccm.2017.11.004. Epub 2017 Dec 13. Review.
 23. Srouf N, Amjadi K, Forster A, Aaron S. Management of malignant pleural effusions with indwelling pleural catheters or talc pleurodesis. *Can Respir J.* 2013-Apr;20(2):106-10.
 24. Psallidas I, Kalomenidis I, Porcel JM, Robinson BW, Stathopoulos GT. Malignant pleural effusion: from bench to bedside. *Eur Respir Rev.* 2016 Jun;25(140):189-98. doi: 10.1183/16000617.0019-2016. Review.
 25. Havelock T, Teoh R, Laws D, Gleeson F; BTS Pleural Disease Guideline Group. Pleural procedures and thoracic ultrasound: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax.* 2010 Aug;65 Suppl 2:ii61-76. doi: 10.1136/thx.2010.137026.
 26. Leung AN, Muller NL, Miller RR. CT in differential diagnosis of diffuse pleural disease. *AJR Am J Roentgenol* 1990; 154: 487-492
 27. Clive AO, Bhatnagar R, Psallidas I, Maskell NA. Individualised management of malignant pleural effusion. *Lancet Respir Med.* 2015 Jul;3(7):505-6. doi:10.1016/S2213-2600(15)00183-6.
 28. Roberts ME, Neville E, Berrisford RG, Antunes G, Ali NJ; BTS Pleural Disease Guideline Group. Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax.* 2010 Aug;65 Suppl 2:ii32-40. doi:10.1136/thx.2010.136994.
 29. Agarwal R, Paul AS, Aggarwal AN, et al. A randomized controlled trial of the efficacy of cosmetic talc compared with iodopovidone for chemical pleurodesis. *Respirology* 2011; 16: 1064-9.
 30. Heffner JE. Management of the patient with a malignant pleural effusion. *Semin Respir Crit Care Med.* 2010 Dec;31(6):723-33. doi: 10.1055/s-0030-1269831. Epub 2011 Jan 6. Review.
 31. Thomas R, Francis R, Davies HE, Lee YC. Interventional therapies for malignant pleural effusions: the present and the future. *Respirology.* 2014 Aug;19(6):809-22. doi: 10.1111/resp.12328. Epub 2014 Jun 19. Review.
 32. Rahman NM, Pepperell J, Rehal S, et al. Effect of opioids versus NSAIDs and larger versus smaller chest tube size on pain control and pleurodesis efficacy among patients with malignant pleural effusion: the TIME1 randomized clinical trial. *Jama* 2015; 314: 2641-2653.
 33. Pollak JS, Burdge CM, Rosenblatt M, Houston JP, Hwu WJ, Murren J. Treatment of malignant pleural effusions with tunneled long-term drainage catheters. *J Vasc Interv Radiol.* 2001; 12:201-8.
 34. Kıyık M, "Hemoptizi", (Ed. Meral Gülhan, Ülkü Yılmaz Turay), Akciğer Kanserlerinde Destek Tedavisi, TÜSAD Eğitim Kitapları Serisi, Ankara, Mart 2009, s.59.
 35. Caroline Abdulmalak, Jonathan Cottenet, Guillaume Beltramo, Marjolaine Georges, Philippe Camus, Philippe Bonniaud, Catherine Quantin. Haemoptysis in adults: a 5-year study using the French nationwide hospital administrative database. *Eur Respir J* 2015; 46: 503-511
 36. Herth F, Ernst A, Becker HD. Long-term outcome and lung cancer incidence in patients with hemoptysis of unknown origin. *Chest* 2001; 120: 1592-1594.
 37. Bidwell JL, Pachner RW: Hemoptysis: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician* 2005;72:1253-60.
 38. Razazi K, Parrot A, Khalil A, Djibre M, Goumant V, Assouad J, Carette MF, Fartoukh M, Cadranel J. Severe haemoptysis in patients with nonsmall cell lung carcinoma. *Eur Respir J.* 2015 Mar;45(3):756-64.
 39. Pieter Depuydt and Marcio Soares. A bleeding problem in lung cancer patients. *Eur Respir J* 2015; 45: 601-3.
 40. Abal AT, Nair PC, Cherian J. Haemoptysis: aetiology, evaluation and outcome—a prospective study in a third-world country. *Respir Med* 2001; 95: 548-552
 41. H. Ittrich, H. Klose, G. Adam. Radiologic Management of Haemoptysis: Diagnostic and Interventional Bronchial Arterial Embolisation. *Ittrich H et al. Fortschr Röntgenstr* 2015; 187: 248-59.
 42. Hochberg U, Elgueta MF, Perez J. Interventional Analgesic Management of Lung Cancer Pain. *Front Oncol.* 2017 Feb 14;7:17. doi: 10.3389/fonc.2017.00017.eCollection 2017. Review
 43. Shi L, Liu Y, He H, Wang C, Li H, Wang N. Characteristics and prognostic factors for pain management in 152 patients with lung cancer. *Patient Prefer Adherence.* 2016 Apr 15;10:571-7. doi: 10.2147/PPA.S103276.
 44. Sindt JE, Brogan SE. Interventional treatments of cancer pain. *Anesthesiol Clin* (2016) 34:317-39. doi:10.1016/j.ancclin.2016.01.004.

45. Reis-Pina P, Lawlor PG, Barbosa A. Cancer-Related Pain Management and the Optimal Use of Opioids. *Acta Med Port.* 2015 May-Jun;28(3):376-81. Epub 2015 Jun 30.
46. Eidelman A, White T, Swarm RA. Interventional therapies for cancer painmanagement: important adjuvants to systemic analgesics. *J Natl Compr Canc Netw.* 2007 Sep;5(8):753-60. Review.
47. Xie GL, Guo DP, Li ZG, Liu C, Zhang W. Application of radiofrequency thermocoagulation combined with adriamycin injection in dorsal root ganglia forcontrolling refractory pain induced by rib metastasis of lung cancer (a STROBE-compliant article). *Medicine (Baltimore).* 2016 Oct;95(40):e4785.
48. Verma A, Phua CK, Wu QM, Sim WY, Rui AW, Goh SK, Ho B, Kor AC, Wong AS, Lim AY, Tai DY, Abisheganaden J. Our Clinical Experience of Self Expanding Metal Stent for Malignant Central Airway Obstruction. *J Clin Med Res.* 2017 Jan;9(1):58-63. Epub 2016 Nov 24.
49. Mudambi L, Miller R, Eapen GA. Malignant central airway obstruction. *J Thorac Dis.* 2017 Sep; 9 (Suppl 10): 1087-S1110. doi: 10.21037/jtd.2017.07.27. Review
50. Ranu H, Wilde M, Madden B. Pulmonary function tests. *Ulster Med J.* 2011 May;80(2):84-90. Review.
51. Gastanaga VM, Schwartzberg LS, Jain RK et al. Prevalence of hypercalcemia among cancer patients in the United States. *Cancer Med.* 2016 Aug; 5(8): 2091-100.
52. Wright JD, Tergas AI, Ananth CV et al. Quality and Outcomes of Treatment of Hypercalcemia of Malignancy. *Cancer Invest.* 2015; 33(8): 331-9.
53. Vassilopoulou-Sellin R, Newman BM, Taylor SH, Guinee VF. Incidence of hypercalcemia in patients with malignancy referred to a comprehensive cancer center. *Cancer.* 1999; 1: 1309-12.
54. Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 373 9.
55. Donovan PJ, Achong N, Griffin K, Galligan J, Pretorius CJ, McLeod DS. PTHrP-mediated hypercalcemia: causes and survival in 138 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(5): 2024-29.
56. Li X, Bie Z, Zhang Z et al. Clinical analysis of 64 patients with lung-cancer-associated hypercalcemia. *J Cancer Res Ther.* 2015; 11 Suppl: 275-9.
57. Mirrakhimov AE. Hypercalcemia of Malignancy: An Update on Pathogenesis and Management. *N Am J Med Sci.* 2015 Nov; 7(11): 483-93.
58. Hanley DA, Adachi JD, Bell A, Brown V. Denosumab: Mechanism of action and clinical outcomes. *Int J Clin Pract* 2012; 66: 1139-46.
59. Adhikaree J, Newby Y, Sundar S. Denosumab should be the treatment of choice for bisphosphonate refractory hypercalcaemia of malignancy. *BMJ Case Rep* 2014; 2014. pii: bcr2013202861.
60. Cicci JD, Buie L, Bates J, van Deventer H. Denosumab for the management of hypercalcemia of malignancy in patients with multiple myeloma and renal dysfunction. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2014; 14: 207-11.
61. Hu MI, Glezerman IG, Leboulleux S, Insogna K, Gucalp R, Misiorowski W. Denosumab for treatment of hypercalcemia of malignancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3144-52.
62. Hanley DA, Adachi JD, Bell A, Brown V. Denosumab: Mechanism of action and clinical outcomes. *Int J Clin Pract* 2012; 66: 1139-46.
63. Sorensen JB, Andersen MK, Hansen HH. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in malignant disease. *J Intern Med* 1995; 238: 97-110.
64. Berardi R, Caramanti M, Castagnani M. Hyponatremia is a predictor of hospital length and cost of stay and outcome in cancer patients. *Support Care Cancer* 2015; 23: 3095-3101.
65. Raftopoulos H. Diagnosis and management of hyponatremia in cancer patients. *Support Care Cancer* 2007; 15: 1341-1347.
66. Wang X, Liu M, Zhang L. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion: a poor prognosis in small-cell lung cancer. *Arch Med Res* 2016; 47: 19-24.
67. Burst V, Grundmann F, Kubacki T et al. Euvolemic hyponatremia in cancer patients. Report of the Hyponatremia Registry: an observational multicenter international study. *Support Care Cancer.* 2017; 25(7): 2275-2283.
68. Fiordoliva I, Meletani T, Baleani MG et al. Managing hyponatremia in lung cancer: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Med Oncol.* 2017; 9(11): 711-719.
69. Prabhaskar LG, Filippatos TD, Elisaf MS. Electrolyte disorders associated with the use of anticancer drugs. *Eur J Pharmacol* 2016; 777: 78-87.
70. Grohé C, Berardi R, Runkle I. SIADH: differential diagnosis and clinical management. *Endocrine* 2017; 55: 311-319.
71. Berardi R, Caramanti M, Castagnani M et al. Hyponatremia is a predictor of hospital length and cost of stay and outcome in cancer patients. *Support Care Cancer* 2015; 23: 3095-101.
72. Sengupta A, Banerjee SN, Biswas NM et al. The incidence of hyponatraemia and its effect on the ECOG performance status among lung cancer patients. *Clin Diagn Res* 2013; 7: 1678-1682.
73. Abu Zeinah GF, Al-Kindi SG, Hassan AA et al. Hyponatraemia in cancer: association with type of cancer and mortality. *Eur J Cancer Care* 2014; 24: 224-231.
74. Runkle I, Villabona C, Navarro A et al. Treatment of hyponatremia induced by the syndrome of Inappropriate antidiuretic hormone secretion: a multidisciplinary Spanish algorithm. *Nefrologia* 2014; 34: 439-450.
75. Jamooskeah C, Robinson P, O'Reilly K et al. Cost-effectiveness of tolvaptan for the treatment of hyponatraemia secondary to syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in Sweden. *BMC Endocr Disord.* 2016; 16(1): 22.
76. Cairo MS, Bishop M. Tumor lysis syndrome: New therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol* 2004; 127: 3-11.
77. Flombaum CD. Metabolic emergencies in the cancer patient. *Semin Oncol* 2000; 27: 322-334.
78. Perry Wilson F, Berns JS. Onco-nephrology: Tumor lysis syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 1730-1739.
79. Qi W, Li X, Kang J. Advances in the study of serum tumor markers of lung cancer. *J Cancer Res Ther.* 2014; 10: 95-101.
80. Aibek EM, Alaa MA, Maliha K, Aram B. Tumor lysis syndrome in solid tumors: an up to date review of the literature. *Rare Tumors.* 2014; 6(2):5389.

81. Kanchustambham V, Saladi S, Patolia S, Stoeckel D. Spontaneous Tumor Lysis Syndrome in Small Cell Lung Cancer. *Cureus*. 2017;9(2): 1017.
82. Cairo MS, Coiffier B, Reiter A et al. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: An expert TLS panel consensus. *Br J Haematol* 2010; 149: 578-86.
83. Sonbol MS, Yadav H, Vaidya R, Rana V, Witzig TE. Methemoglobinemia and hemolysis in a patient with G6PD deficiency treated with rasburicase. *Am J Hematol* 2013; 88: 152-4.
84. Perry Wilson F, Berns JS. Tumor lysis syndrome: New challenges and recent advances. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014; 21: 18-26.
85. Jeha S, Kantarjian H, Irwin D et al. Efficacy and safety of rasburicase (Elitek™), in the management of a malignancy-associated hyperuricemia in pediatric and adult patients: Final results of a multicenter compassionate use trial. *Leukemia* 2005; 19: 34-38.
86. Wilson FP, Berns JS. Tumor lysis syndrome: new challenges and recent advances. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2014; 21(1): 18-26.
87. Mirrakhimov AE, Ali AM, Khan M, Barbaryan A. Tumor Lysis Syndrome in Solid Tumors: An up to Date Review of the Literature. *Rare Tumors*. 2014; 6(2):5389.
88. Schouten LJ, Rutten J, Huvencers HA, Twijnstra A. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer*. 2002; 94(10): 2698-705.
89. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. *Cancer Statistics, 2017*. *CA Cancer J Clin*. 2017; 67: 7-30.
90. D'Antonio C, Passaro A, Gori B et al. Bone and brain metastasis in lung cancer: recent advances in therapeutic strategies. *Ther Adv Med Oncol*. 2014; 6: 101-14.
91. Morgensztern D, Ng SH, Gao F, Govindan R. Trends in stage distribution for patients with non-small cell lung cancer: a National Cancer Database survey. *J Thorac Oncol*. 2010; 5: 29-33.
92. Robinson PD, Kalkanis SN, Linskey ME, Santaguida PL. Methodology used to develop the AANS/CNS management of brain metastases evidence-based clinical practice parameter guidelines. *J Neurooncol*. 2010; 96(1): 11-6.
93. Gantery MM, Abd El Baky HM, El Hossieny HA, et al. Management of brain metastases with stereotactic radiosurgery alone versus whole brain irradiation alone versus both. *Radiat Oncol* 2014; 9: 116.
94. Soffietti R, Abacioglu U, Baumert B, et al. Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO). *Neuro Oncol* 2017; 19: 162-74.
95. Chao ST, De Salles A, Hayashi M, et al. Stereotactic Radio-surgery in the Management of Limited (1-4) Brain Metastases: Systematic Review and International Stereotactic Radio-surgery Society Practice Guideline. *Neurosurgery*. 2017
96. Zimmermann S, Dziadziszko R, Peters S. Indications and limitations of chemotherapy and targeted agents in non-small cell lung cancer brain metastases. *Canc Treat Rev* 2014; 40: 716-22.
97. Schottle J, Chatterjee S, Volz C, et al. Intermittent high-dose treatment with erlotinib enhances therapeutic efficacy in EGFR-mutant lung cancer. *Oncotarget* 2015; 6: 38458-68.
98. Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ, et al. Brigatinib in patients with crizotinib-refractory anaplastic lymphoma kinase-positive nonsmall-cell lung cancer: a randomized, multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2017; 35: 2490-
99. Berghoff AS, Preusser M. Anti-angiogenic therapies in brain metastases. *Memo*. 2018; 11(1):14-17.
100. Sun YW, Xu J, Zhou J, Liu WJ. Targeted drugs for systemic therapy of lung cancer with brain metastases. *Oncotarget*. 2017; 9(4): 5459-5472.
101. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. *Cancer incidence and mortality worldwide: IARC Cancer Base NO. 10* [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available at <http://globocan.iarc.fr>. Accessed August 6; 2015.
102. Zhou Y, Yu QF, Peng AF, Tong WL, Liu JM, Liu ZL. The risk factors of bone metastases in patients with lung cancer. *Sci Rep*. 2017; 7(1): 8970.
103. Lutz S, Lo SS, Chow E, Sahgal A, Hoskin P. Radiotherapy for metastatic bone disease: current standards and future prospectus. *Expert Rev Anticancer Ther* 2010; 10(5): 683-695.
104. Chow E, Meyer RM, Ding K, et al. Dexamethasone in the prophylaxis of radiation-induced pain flare after palliative radiotherapy for bone metastases: a double-blind, randomised placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015.
105. Finlay IG, Mason MD, Shelley M. Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: a systematic review. *Lancet Oncol*. 2005; 6: 392-400
106. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al; Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2002; 94: 1458-1468.
107. Scagliotti GV, Hirsh V, Siena S, et al. Overall survival improvement in patients with lung cancer and bone metastases treated with denosumab versus zoledronic acid: subgroup analysis from a randomized phase 3 study. *J Thorac Oncol*. 2012; 7(12): 1823-9.
108. Moussazadeh N, Laufer I, Yamada Y, Bilsky MH: Separation surgery for spinal metastases: effect of spinal radiosurgery on surgical treatment goals. *Cancer Contr* 2014; 21:168-174.
109. Cole JS, Patchell RA. Metastatic epidural spinal cord compression. *Lancet Neurol* 2008; 7(5): 459-466.
110. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet* 2005; 366: 643-648.
111. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, et al. ESMO Guidelines Committee. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2016; 27: 111-118.
112. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006; 24(19): 3187-3205.

113. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Infectious Diseases Society of America. 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*. 2011; 52(4): 56-93.
114. Lyman GH, Kuderer NM. Epidemiology of febrile neutropenia. *Supportive cancer therapy*. 2003; 1(1): 23-35.
115. Wright JD, Neugut AI, Ananth CV, et al. Deviations from guideline-based therapy for febrile neutropenia in cancer patients and their effect on outcomes. *JAMA Intern Med*. 2013; 173(7):559-68.
116. Cupp J, Culakova E, Poniewierski MS, Dale DC, Lyman GH, Crawford J. Analysis of Factors Associated With In-hospital Mortality in Lung Cancer Chemotherapy Patients With Neutropenia. *Clin Lung Cancer*. 2018; 19(2): 163-169.
117. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol*. 2000; 18: 3038-51.
118. Breathnach OS, Freidlin B, Conley B, et al. Twenty-two years of phase III trials for patients with advanced non-small-cell lung cancer: sobering results. *J Clin Oncol*. 2001; 19: 1734-1742.
119. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0. (CTCAE) Publish date August 9, 2006. Available at [http:// ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv3.pdf](http://ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv3.pdf). Accessed July 7, 2006
120. Boulanger J, Boursiquot JN, Cournoyer G, et al. Management of hypersensitivity to platinum- and taxane-based chemotherapy: ceo review and clinical recommendations. *Curr Oncol*. 2014; 21(4): 630-41.
121. Kloover JS, den Bakker MA, Gelderblom H, van Meerbeeck JP. Fatal outcome of a hypersensitivity reaction to paclitaxel: a critical review of premedication regimens. *Br J Cancer* 2004; 90: 304-5.
122. Castells M. Drug Hypersensitivity and Anaphylaxis in Cancer and Chronic Inflammatory Diseases: The Role of Desensitizations. *Front Immunol*. 2017; 8: 1472.
123. Lenz HJ. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. *Oncologist*. 2007; 12(5): 601-9.
124. Leignel Argo D, Giraud P. [Non small cell lung cancer]. *Cancer Radiother* 2010;14: 61-73.
125. Provatopoulou X, Athanasiou E, Gounaris A. Predictive markers of radiation pneumonitis. *anticancer Res* 2008; 28: 2421-2432.
126. Leprieur EG, Fernandez D, Chatellier G, Klotz S, Giraud P, Durdux C. Acute radiation pneumonitis after conformational radiotherapy for non-small cell lung cancer: clinical, dosimetric, and associated-treatment risk factors. *J Cancer Res Ther*. 2013; 9(3): 447-51.
127. Zhao W, Robbins ME. Inflammation and chronic oxidative stress in radiation-induced late normal tissue injury: therapeutic implications. *Curr Med Chem* 2009; 16: 130-43.
128. Tsoutsou PG, Koukourakis MI. Radiation pneumonitis and fibrosis: mechanisms underlying its pathogenesis and implications for future research. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: 1281-93.
129. Kocak Z, Evans ES, Zhou SM, et al. Challenges in defining radiation pneumonitis in patients with lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 635-8.
130. Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS March 31, 2003. <http://ctep.cancer.gov>. Accessed 9 Aug 2006.
131. Argüder E, Yıldırm B.A, Hasanoglu C. Pulmonary Toxicities and Treatment of Radiation Therapy. *Eurasian J Pulmonol* 2014; 16: 150-8.
132. Osterreicher J, Mokry J, Navrátil L, et al. The alveolar septal thickness and type II pneumocytes number in irradiated lungs, time expression and the effect of pentoxifylline. *Acta Medica* 2001; 44: 15-9.
133. Wang H, Liao Z, Zhuang Y, Xu T, Nguyen QN, Levy LB. Do angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce the risk of symptomatic radiation pneumonitis in patients with non-small cell lung cancer after definitive radiation therapy? Analysis of a single-institution database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 87: 1071-7.
134. Fairchild A. Chapter 5: Side effects of palliative radiation therapy. In: Lutz S, Chow E, Hoskin P, editors. *Radiation Oncology in Palliative Cancer Care*. West Sussex, UK: Wiley-Blackwell. 2013: 43-60.
135. Belderbos J, Heemsbergen W, Hoogeman M, Pengel K, Rossi M, Lebesque J. Acute esophageal toxicity in non-small cell lung cancer patients after high dose conformal radiotherapy. *Radiother Oncol* 2005; 75: 157-64.
136. Hawkins PG, Boonstra PS, Hobson ST, et al. Prediction of Radiation Esophagitis in Non-Small Cell Lung Cancer Using Clinical Factors, Dosimetric Parameters, and Pretreatment Cytokine Levels. *Transl Oncol*. 2018; 11(1): 102-108.
137. National Cancer Institute; National Institutes of Health; US Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE); Version 4.0. Available from: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf. Accessed August 31, 2016.
138. Baker S, Fairchild A. Radiation-induced esophagitis in lung cancer. *Lung Cancer (Auckl)*. 2016; 7: 119-127.
139. Vidal-Casariago A, Calleja-Fernández A, Ballesteros-Pomar MD, CanoRodríguez I. Efficacy of glutamine in the prevention of oral mucositis and acute radiation-induced esophagitis: a retrospective study. *Nutr Cancer*. 2013; 65(3): 424-429.
140. Karabulut Ş, Oruç A.F, Atalay R, Yavuz B.B, Gedik D, Aksu D. The Effect of Oral Glutamine in the Prevention of Radiotherapy Related Esophagitis and Weight Loss in Lung Cancer Patients. *J Kartal TR* 2016; 27(1): 37-41.