



Onkolojik Aciller

Ahmet DEMİRKAZIK*, Reskan ALTUN**

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı,

** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA

Oncologic Emergency

Key Words: Oncologic emergency, Spinal cord compression, Superior vena cava syndrome, Tumor lysis syndrome, Hypercalcemia, Inappropriate ADH syndrome.

Anahtar Kelimeler: Onkolojik aciller, Medulla spinalis basısı, Vena kava süperior sendromu, Tümör lizis sendromu, Hiperkalsemi, Uygunsuz ADH sendromu.

Kanser sistemik bir hastalık olduğu için, onkolojik aciller tüm sistemlerle ilgili olarak ortaya çıkabilmektedir. Yaygın kanseri bulunan veya kanserle birlikte paraneoplastik sendromları olan hastalarda klinik tablo karmaşık olabilir. Bu nedenle onkolojik acil bulunan hastada asıl hedefin onkolojik acil olduğunu unutmayıp hedefi gözden kaybetmemek gerekir. Bu nedenle öncelikle hastayı acil servise getiren semptomla (nefes darlığı, kanama, epilepsi vb.) yönelik müdahalede bulunmak öncelikli amaç olmalıdır. Hastadan nasıl bir öykü almak gerektiği düşünülüp, sistemler hızlı bir şekilde gözden geçirilerek, hastanın hayatını etkileyebilecek durumlar irdelenmelidir. Uygun tanısal testlerin istenerek sonuçların hızla

değerlendirilmesi ve uygun tedavinin seçilerek tedaviye yanıtın dikkatli bir şekilde izlenmesi gereklidir. Kanser hastalarında onkolojik acil olmayan kanser dışında başka bir hastalığın da bulunabileceği unutulmamalıdır. Acil polikliniğe genel durumu kötü olarak getirilen bir hastanın, acilde hastayı ilk gören hekim tarafından “terminal dönemde hasta” olarak değerlendirildiği ve daha sonra bir başka hekim tarafından “supraventriküler taşikardiye bağlı kalp yetmezliği” olduğu belirlenip, tedavi edilen hastanın yürüyerek taburcu edildiği klinik gözlemler arasındadır.

Başlıca onkolojik aciller sistemlere göre aşağıdaki gibi sıralanabilir:

Yazışma Adresi: Prof. Dr. Ahmet DEMİRKAZIK

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Kampüsü,
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Dikimevi-ANKARA

e-mail: demirkaz@medicine.ankara.edu.tr

Makalenin Geliş Tarihi: 22.12.2003

Makalenin Kabul Tarihi: 29.12.2003

Nörolojik onkolojik aciller: Kafa içi basınç artışı, medulla spinalis basısı, leptomeningeal tutulum.

Solunum sistemiyle ilgili onkolojik aciller: Trakea basısı, trakeo veya bronkoözefageal fistül, lenfanjitik metastaz, akciğer fibrozisi (ila-ca bağlı veya radyasyona ikincil).

Kardiyovasküler aciller: Vena kava superior sendromu (VKSS), perikard tamponadı, miyokard metastazları.

Gastrointestinal aciller: Mide kanaması, bağırsak tıkanması (kolorektal karsinomalarda lümen içinden veya over kanseri gibi bir malignitede veya postoperatif bir komplikasyon olarak dışarıdan basıyla mekanik bir obstrüksiyon olabileceği gibi; narkotik analjezikler veya vinka alkaloidlerine bağlı ya da elektrolit dengesizliği gibi mekanik olmayan nedenlerle de olabilmektedir).

Metabolik aciller: Hiponatremi (uygunsuz ADH sendromu), tümör lizis sendromu (TLS= hiperkalemi, hiperfosfatemi, hiperürisemi), hiperkalsemi (değişik nedenler), hipoglisemi.

Koagülasyon ile ilgili aciller: Dissemine intravasküler koagülasyon (DİK), trombositopenik kanamalar (primer hastalığa veya kemoterapiye bağlı), lökostaz.

İnfeksiyon acilleri: Hücrel immün sistemi baskılanmış (özellikle Hodgkin hastalığında) nonnötropenik hastalarda da görülen infeksiyonlar (*Pneumocystis carinii* ve sitomegalovirüs pnömonileri, listeria veya kriptokok menenjitleri, invaziv mantar infeksiyonları vb.), kronik lenfosit lösemi veya multipl miyeloma gibi humoral immün sistem bozukluğu olan hastalarda pnömoni ve özellikle kemoterapi alan tüm kanser hastalarında görülebilen febril nötropeni.

Kas-iskelet sistemi: Patolojik kırıklar.

Bu yazıda infeksiyon hastalıkları ile hematolojik sorunlar ve gastrointestinal aciller dışında kalan acillerden bahsedilecektir. Nörolojik acillerden medulla spinalis basısı, torakal acillerden VKSS ve perikard tamponadı, metabolik acillerden ise TLS, hiperkalsemi, hipoglisemi, hiperürisemi, adrenal yetmezlik, laktik asidoz ve uygunsuz ADH sendromu aşağıda tartışılacaktır.

NÖROLOJİK ACİLLER

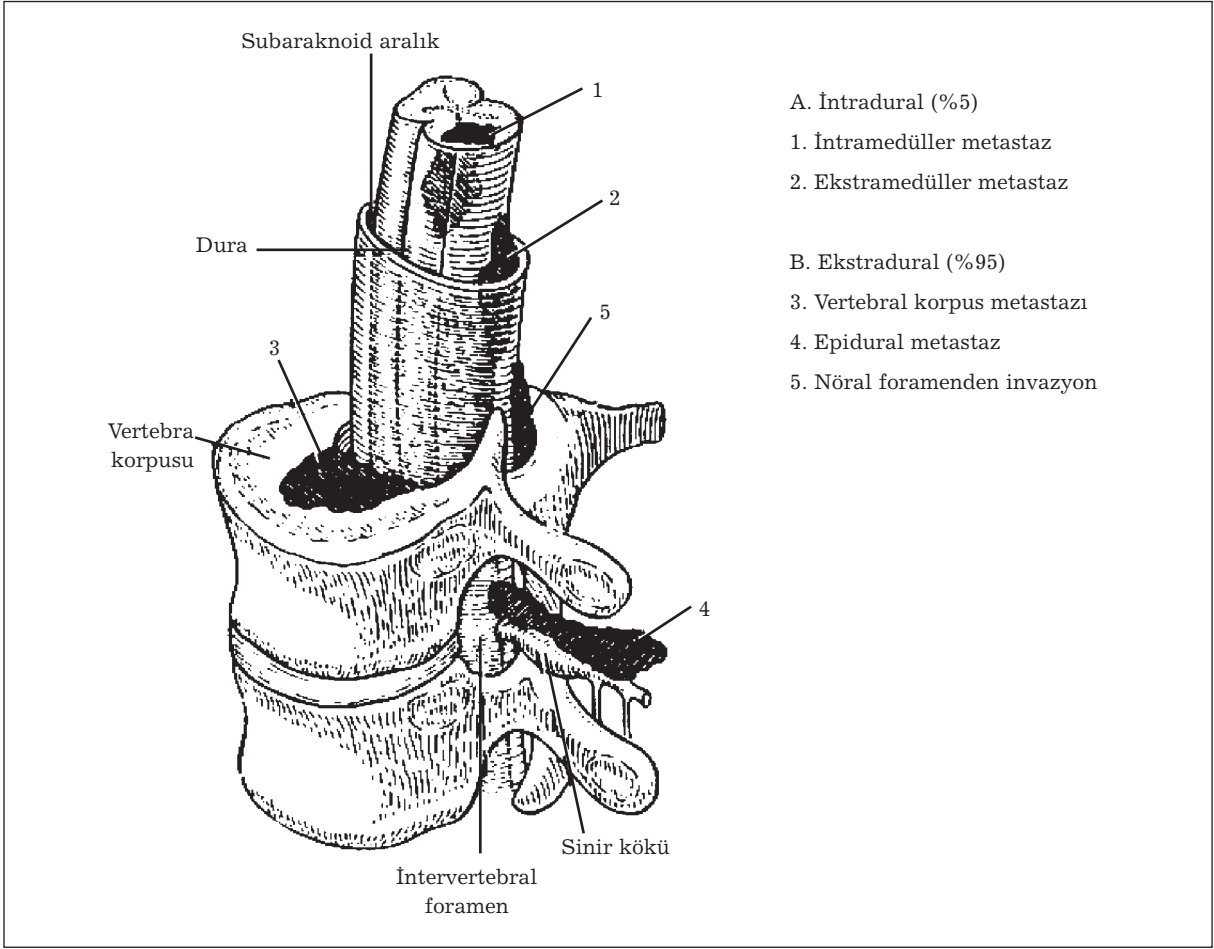
Medulla Spinalis Basısı

Medulla spinalis basısı erken tanı ile %90 oranında etkili bir şekilde tedavi edilebilmesine karşı kanser hastalarında önemli bir morbidite nedenidir. Beyin metastazlarından sonra kanser hastalarında en sık görülen nörolojik komplikasyondur. Erişkin akciğer, meme, prostat kanserli hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda metastatik medulla spinalis basısı %3-7.4 oranında görülürken, otopsi çalışmalarında bu oran %5-10 arasında değişmektedir^[1].

Fizyopatoloji: Erişkin hastalarda en sık hematojen yolla vertebra korpus tutulumu izlenirken, pediatrik yaş grubunda genellikle paraspinal tümörler (nöroblastoma, malign lenfoma) kemik invazyonu yapmadan nöral foramen invaze olurlar. Vertebra korpus tutulumunun posteriorunda bulunan iyi vaskülarize alandan kaynaklandığı düşünülmüştür. Basının olabileceği değişik anatomik lokalizasyonlar Şekil 1'de gösterilmiştir. Bu anatomik lokalizasyonlardan en nadir olanı intramedüller alan metastazlarıdır. Nörolojik bulgular, basının karşı lokalizasyonundaki etkinin sonucudur. Bu yüzden medulla spinalis posteriordan basının olduğu pediatrik grupta motor defisit daha yüksek oranda görülür.

Tekrarlayan hayvan deneyleri, medulla spinalis basısının patolojisinde vasküler nedenlerin ön planda olduğunu göstermiştir. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) salınımı spinal kord basısının erken evresinde rölatif hipoksi ve venöz staz ile indüklenmektedir. VEGF salınımı vasküler permeabilitiyi ve interstisyel ödemi artırarak kısır döngüyü tamamlamaktadır^[2]. Fizyopatolojide rol oynayan mekanizmalar Şekil 2'de özetlenmiştir.

Klinik: En sık medulla spinalis basısına akciğer ve meme kanseri neden olmaktadır. Vakaların çoğu tanı konmuş kanser hastalarında gözlenirken, değişik serilerde farklı oranlarda olmakla birlikte %8-34 oranında medulla spinalis basısı erişkin kanser hastalarında ilk başvuru bulgusudur. Spinal segmentlerden en sık torakal (%59-78) tutulum gözlenirken, daha sonra sırayla lomber (%16-33), servikal (%4-15), sakral (%5-10) tutulum gözlenir. Hastaların %26-49'unda birden fazla tutulum saptanır^[3].

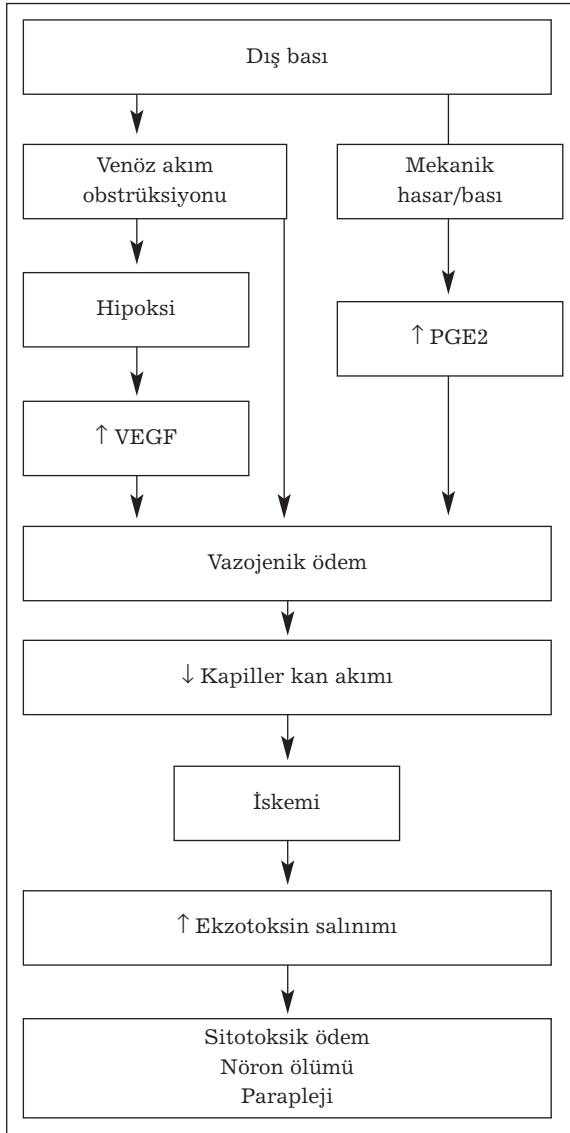


Şekil 1. Medulla spinalis basısında anatomik lokalizasyonlar.

En sık semptom, tutulan vertebra bölgesindeki lokal ağrıdır. Künt, progresif bir ağrıdır ve hareket, öksürük ile artar. Disk herniasyonuna bağlı ağrıdan supin pozisyonda artması ile ayrılabilir. Daha az sıklıkta radiküler tarzda olan ağrı torakal vertebra tutulumunda bilateral, servikal-lumbar tutulumunda unilateraldir. Yeni gelişimli boyun veya bel ağrısı klinisyen için en önemli uyarıcıdır. Ağrıyı motor-duyu kaybı ve otonomik disfonksiyon izler. Derin duyuların kaybı ataksiye neden olur. Servikal basılar interkostal kasların ve diyafragmanın tutulumuyla solunum sıkıntısına neden olurken, “cauda equina” basılarında taşma inkontinansı ve impotans ortaya çıkar. Fizik muayenede palpasyonla hassasiyet, tutulan segmentin alt tarafında duyu kaybı, flask tip paralizi, derin tendon reflekslerinde artma, babinski pozitifliği, glob vesikale, anal sfinkter tonusunda azalma görülebilir.

Tanı yöntemleri: Medulla spinalisin basısı tanısında önemli olan klinisyenin şüphesidir. Anamnez ve fizik muayene bulguları ile konulan ön tanının radyolojik olarak kanıtlanması ve cerrahi ile koordine çalışılması nörolojik düzelme oranını etkiler.

Düz grafiler, miyelografi, kemik sintigrafisi, bilgisayarlı tomografi (BT), pozitron emisyon tomografisi (PET) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılan başlıca radyolojik tetkiklerdir. Düz grafiler ilk yapılması gereken radyolojik tetkiktir. Epidural kord basısında kemik patolojilerin %72’si düz grafiler ile görülebilir. Paraspinal kitlelerin tanısında ve %50’nin altında korteks destrüksiyonunun olduğu vakalarda yetersizdir. Miyelografinin BT ile birlikte kullanılması ile MRG’ye yakın duyarlılığa ulaşılabilir. Fakat birden fazla lokalizasyonda bası olması birden fazla enjeksiyon gerektirdiği için tercih edilmez. Kemik sintig-



Şekil 2. Medulla spinalis basısında patofizyolojik mekanizmalar.

rafisinin tüm iskelet sisteminin taranması avantajı yanında osteolitik lezyonları (miyeloma, lenfoma) göstermemesi gibi dezavantajı bulunmaktadır. Fonksiyonel bir görüntüleme yöntemi olan PET ile kord basısında metabolik değişiklikler saptanabilir fakat klinik önemi tartışmalıdır.

MRG, medulla spinalis basılarında “noninvaziv” olması, birden çok segmenti aynı anda değerlendirebilmesi, intramedüller-paraspinal kitleleri gösterebilmesi nedeniyle altın standart radyolojik tetkiktir. Nörolojik bulgusu olmayan olgularda ilk tercih düz grafidir. Nöro-

lojik bulgusu olan olgularda zaman kaybetmeden MRG yapılmalıdır. Vertebra stabilitesini ve kemik destrüksiyonunu değerlendirmede BT üstünlüğü nedeniyle operasyon öncesi planlanmalıdır.

Tedavi: Epidural medulla spinalis basısı erken tanı ve tedavi gerektiren bir onkolojik acil durumdur. Tanı konulduktan sonra hemen tedaviye başlanmalıdır. Tedavi sonuçlarını etkileyen en önemli prognostik faktör; tedavi öncesi nörolojik disfonksiyonun derecesidir. “American Society of Clinical Oncology (ASCO)” kongresinde 2003 yılında sunulan önemli bir randomize çalışmada, yalnız radyoterapinin başarı oranının düşük olduğu ve hastalara cerrahi tedavi + radyoterapi uygulanması gerektiği gösterilmiştir^[4].

Tedavi yaklaşımı dört başlık altında incelenebilir.

1. Kortikosteroid tedavisi: Ödemi azaltması, PGE2 sentezini ve VEGF aktivitesini inhibe etmesi nedeniyle kullanılmaktadır. Tıbbi tedavi ile ilgili yeterli prospektif çalışmanın olmaması ampirik yaklaşımlara sebep olmuştur. Etkili doz üzerinde yapılan çalışmalarda yüksek dozla tedavinin erken ağrı yanıtı dışında standart tedaviye üstünlüğü gösterilememiştir. Önerilen tedavi dozu 10 mg intravenöz (IV) bolus deksametazon sonrası 4-8 mg altı saatte bir uygulanmasıdır. Nörolojik disfonksiyonun düzelmesi halinde iki günlük stabil doz ardından doz azaltımına gidilebilmekte veya radyoterapinin başlaması ile doz daha da azaltılabilmektedir.

2. Cerrahi: Klinik veya patolojik kanser tanısı olmaması, “spinal instabilite”, kemik basısı, radyoterapiye yanıtızsızlık veya maksimal radyoterapi dozunun önceden uygulanmış olması, nörolojik fonksiyonun hızla kaybı cerrahi tedavi endikasyonlarıdır. Eskiden standart olarak uygulanan laminektomi + radyoterapinin erişkin hastalarda tek başına radyoterapiye üstünlüğü olmadığı kanıtlanmıştır. Yeni görüşte amaç, kitlenin lokalizasyonuna doğrudan cerrahi yaklaşımdır. Vertebra korpus metastazlarında, torakotomi veya retroperitoneal girişimle “vertebra korpus rezeksiyonu + anterior enstrümantasyon”, medulla spinalisin posteriorundaki kitlelerde ise laminektomi uygulanmalıdır.

3. Radyoterapi: Yeni tanı konmuş epidural medulla spinalis basısının tedavisinde radyoterapi esas rolü oynar. Radyoterapide amaç sito-

redüksiyon ile dekompresyon sağlamak, nörolojik semptomların progresyonunu önlemek ve ağrı kontrolüdür. Başarı oranı radyosensitif tümörlerde (meme, prostat, lenfoma, miyeloma, seminom vb.) daha fazladır.

Yapılan çalışmalar radyoterapinin medulla spinalis üzerinde ödem yapıcı etkisinin olmadığını ve steroid tedavisiyle birlikte uygulanmasının gerekli olmadığını göstermiştir^[5].

4. Kemoterapi: Lenfoma, küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK), miyeloma, meme kanseri, prostat kanseri, germ hücreli tümörü gibi kemosenitif tümörü olan ve cerrahi/radyoterapi yapılamayan spinal kord basılı hastalarda kullanılabilir. Pediatrik yaş grubunda radyoterapinin gelişim üzerine yan etkilerinden dolayı kemoterapi öncelikli seçenektir.

TORAKS ACİLLERİ

Vena Kava Superior Sendromu (VKSS)

VKSS ilk kez William Hunter tarafından 1757 yılında sifilitik aort anevrizması olan bir hastada tanımlanmıştır. Bu yüzyılın ortalarına kadar yapılan çalışmalarda benign etyolojiler ön plandayken, son çalışmalar %78-97 oranlarında malign neoplazmların etyolojide sorumlu olduğunu göstermiştir^[7].

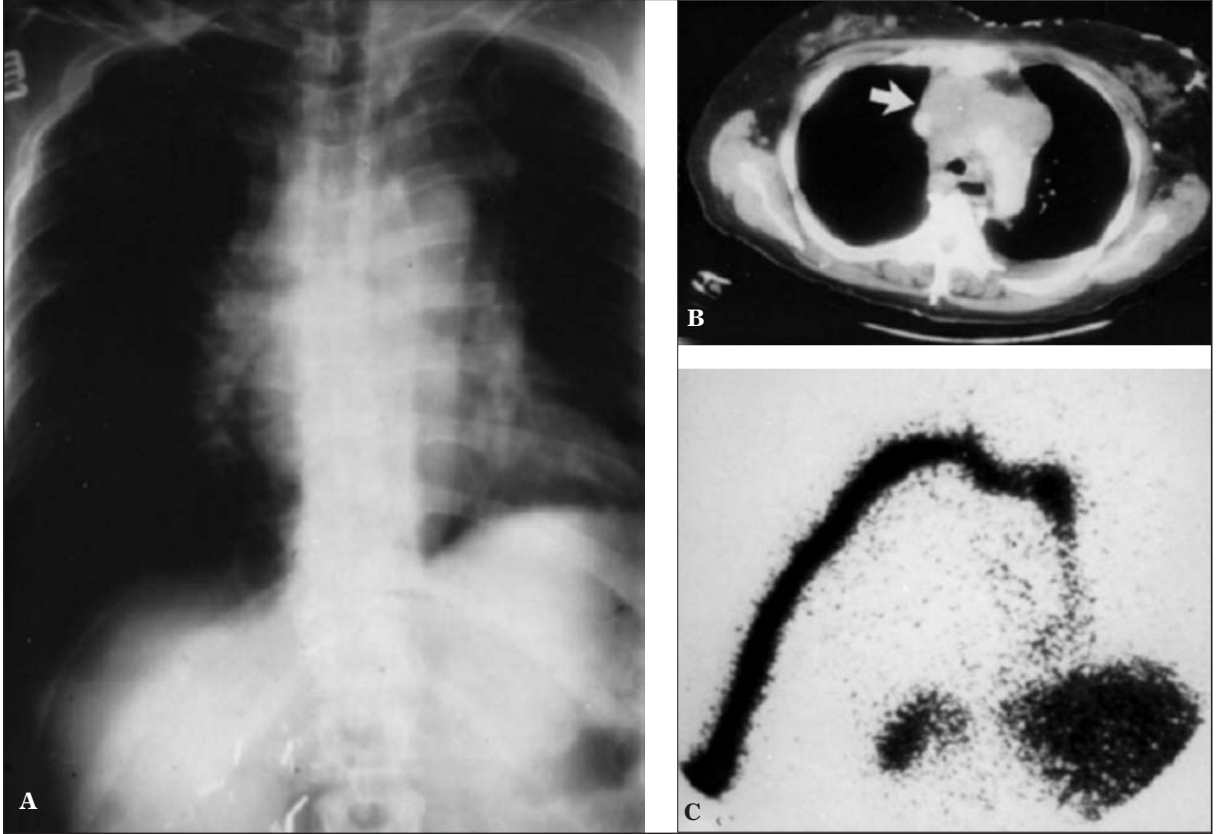
Fizyopatoloji: VKS dışarıdan bası, tümörün intraluminal invazyonu veya tromboz ile tıkanır. Bu durumda V. azigos en önemli kollaterali oluşturur. Diğer kollateraller internal mammarian venler, lateral torasik venler, paraspi-nöz venler ve özefageal venlerdir.

Etyoloji: Değişik serilerde farklı olmakla birlikte %78-86 oranıyla malign hastalıklar VKSS'nin en başta gelen sebebidir. En sık akciğer kanserinde (%52-81) görülür. KHAK en sık karşılaşılan histolojik alt gruptur (%27-50). İkinci sıklıkta %2-20 ile lenfomalar gelmektedir (difüz büyük hücreli ve lenfoblastik lenfoma en sık). Meme kanseri VKSS'ye neden olan en sık metastatik neoplazmdır. Germ hücreli tümörler, metastatik gastrointestinal tümörler, Kaposi sarkomu, nöroblastoma ve lösemiler diğer nedenlerdir^[8]. Benign etyolojiler olarak gutatr, idiyopatik mediastinal fibrozis, histoplazmozis, tüberküloz görülmektedir. Ayrıca, santal venöz kateter, "le ween" peritonovenöz şant, "pacemaker" kateter trombozları da benign etyolojiler arasındadır.

Klinik: Çoğunlukla sinsi başlangıçlıdır. Hastalığın şiddeti altta yatan sebebe, tıkanıklığın oluşma hızına, trombozun varlığına, tıkanıklığın lokalizasyonuna ve kollateral kan akımına bağlıdır. VKSS'li hastalarda venöz basınç 200-500 cmH₂O seviyesine kadar çıkabilir. Hastalarda en sık görülen semptomlar nefes darlığı ile yüz ve boyunda şişlik hissidir. Daha az görülen semptomlar ise öksürük, kollarda ödem, göğüs ağrısı ve disfajidir. En sık saptanan fizik muayene bulguları boyunda venöz dolgunluk, toraks duvarında venöz kollateraller, yüz ödemidir. Siyanoz, pletorik yüz ise daha az rastlanan bulgulardandır^[7,9].

Tanı: VKSS nadir olarak gerçek bir onkolojik acil durumdur. Sadece hava yolu tıkanıklığı, kardiyopulmoner kollapsı, artmış intrakranial basıncı olan hastalarda, artmış mortalite ve morbidite riski nedeniyle acil tedavi gereklidir. Tanı genel olarak klinik ile konulur. Tanı anında hastaların %50'sinden azında bilinen kanser tanısı vardır. Akciğer grafisi genellikle anormaldir. Hastaların 1/3-2/3'ünde superior mediastinal kitle veya genişleme vardır. Akciğer grafisinde üst mediastende genişleme VKSS düşündürülen en sık rastlanan bulgudur. Akciğer grafisinde daha az rastlanan bulgular plevral efüzyon ve hiler kitledir. Seyrek rastlanan bulgular ise bilateral difüz infiltrasyon, kardiyomegali, kalsifiye paratrakeal lenf nodları ve ön mediastende kitledir. Bazı hastalarda (%15 kadar) ise akciğer grafisi normal bulunur^[9]. Toraks BT hem obstrüksiyonun seviyesini hem de tromboz, kollateral dolaşım, mediastinal kitle-adenopati varlığını belirler. Kontrast venografi, "by-pass" cerrahisi öncesi planlanan bir tetkiktir (lümenin tamamen tıkalı olup olmadığının ayırımında önemlidir). Radyonüklid teknesyum (Tc) 99m venografi, venöz sistemin görüntülenmesinde daha az invaziv alternatif bir yöntemdir. Venografi kalitesinde görüntüler elde edilemese de lümen akımının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Resim 1'de VKSS'li bir hastaya ait akciğer grafisi, toraks BT kesiti ve radyonüklid inceleme görüntüleri verilmiştir.

Yeni tanı almış VKSS'li hastaların %50-60'ında primer tanı olmadığı için bu hastalara tedavi planlamadan önce tanı girişimleri yapılmalıdır. Pediatrik yaş grubu ve solunum yolu basısı olan hastalar dışında biyopsi veya torakotomi



Resim 1. VKSS gelişen küçük hücreli akciğer kanserli hastanın, **A:** Süperior mediastende genişlemenin olduğu akciğer grafisi, **B:** VKS'ye bası yapan kitlenin gösterildiği toraks tomografisi, **C:** VKS tıkanıklığını gösteren teknesyum perteknat venogramı.

gibi invaziv tanı işlemleri güvenle uygulanabilir. Balgam sitolojisi ile VKSS'si olan KHAK'lı olguların 2/3'üne tanı koyulabilir. Uygulanabilecek diğer tanı yöntemleri torasentez, lenf nodu biyopsisi, kemik iliği biyopsisi, bronkoskopi, mediastinoskopi ve torakotomidir.

Tedavi: VKSS tedavisi sonrası prognozda en önemli faktör altta yatan hastalıktır. Tedavide amaç semptomların düzeltilmesi ve altta yatan hastalıkta kür sağlanmasıdır. Amaç palyatif tedavi veya oklüzyonun hızla düzeltilmesi ise endovasküler stentleme veya trombolitik tedavi seçenekleri uygulanır. Halen radyoterapi birçok hastada optimal tedavi seçeneğidir. Yüksek doz radyoterapi uygulanması sonrası, klasik tedaviye göre yanıt süresi belirgin olarak kısalmıştır. Yapılan çalışmalar radyoterapinin etkininin, kaval akımı arttırmaktan ziyade mediasten içi basıncı azaltarak kollateral dolaşıma izin vermesi olduğunu ortaya koymuştur^[10].

KHAK'da kemoterapi tek başına veya radyoterapi ile birlikte standart tedavide kullanı-

lır. Hem radyoterapi hem de kemoterapi semptomların hızla düzeltilmesinde etkilidir. Son çalışmalar kemoterapiye radyoterapi eklenmesinin, VKSS nüksü riskini azalttığını göstermiştir^[11]. Kemoterapi uygulanmasında mümkünse üst ekstremitelerden kaçınılmalıdır. Lokal ilerlemiş inoperabl küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tedavisinde -hastada VKSS olmasa da- radyoterapi ilk seçenek olarak kullanılmaktadır. Semptom yanıtı yüksek olmasına rağmen bu hastalarda sağkalım süresi çok uzun değildir.

Yapılan çalışmalar kemoterapi, radyoterapi ve kombinasyonlarının non-Hodgkin lenfomaları (NHL)'na bağlı VKSS tedavisinde farklılık göstermediğini ortaya koymuştur. Lenfomaya sekonder VKSS nadiren acil bir durumdur. Tedavi planından önce evreleme yapılmalı ve histolojik tanı konulmalıdır. Kontrast madde embolizasyonu solunum yetmezliği yapabileceği için lenfanjiyografiden kaçınılmalıdır. Tedavide sistemik kemoterapi ve radyoterapi uygulan-

malıdır. Radyoterapi, 10 cm üzerinde mediastinal kitlesi olan büyük hücreli lenfomalı hastalarda lokal etkisi nedeniyle önerilmektedir^[12].

Malign nedenler dışında hastalar semptomların başlamasından uzun süre sonra tedavi ihtiyacı duyarlar ve sağkalım oranları malign nedenlerle kıyaslandığında belirgin olarak yüksektir. Katetere bağlı tıkanıklıklarda tromboz mekanizmada rol oynar. Bu nedenle trombolitik tedavi (streptokinaz, ürokinaz, t-PA) uygulanır. Kateterin çıkarılması gerektiğinde embolinin önlenmesi için antikoagülan tedavi verilmelidir^[13].

Malign ve benign sebeplere bağlı VKSS'nin tedavisinde balon tekniğinin kullanıldığı perkütan transluminal anjiyoplasti veya endovasküler stentleme ek tedavi seçenekleridir^[14]. Birçok çalışma trombolitik tedavi ve endovasküler tedavi kombinasyonları üzerinde durmaktadır. Lümenin tam obstrüksiyonu stent tedavisi için kontrendikasyon oluşturmaz; hatta %85 başarı oranı olan çalışmalar yayınlanmıştır^[15]. İngiltere'den Nicholson ve arkadaşları tarafından yapılmış en geniş seriye sahip çalışmada (75 hasta), hastaların tamamında obstrüksiyon gerilemiş ve bu hastaların da %90'ı hayat boyu semptomsuz izlenmiştir. Aynı çalışmada sonuçlar retrospektif radyoterapi sonuçları ile karşılaştırılmış ve radyoterapi ile hayat boyu semptomsuz olan hastaların oranı %12 olarak bulunmuştur^[16]. Endovasküler tedavi ile komplikasyon oranları %0-50 arasında değişmektedir. Bunlar; kanama, stentin yer değiştirmesi, stent oklüzyonu ve pulmoner embolidir.

Cerrahi tedavide "by-pass" greftleme ile tedavi şansı sınırlıdır. Malign sebeplere bağlı VKSS'de kemoterapi ve radyoterapi sonrası düşünülmelidir. Hızla gelişen obstrüksiyonda, anterosternal guatrda veya aort anevrizmasının da cerrahi girişim ön plana çıkmaktadır.

Trombolitik tedavi, katetere bağlı VKSS'de ve endovasküler girişimlerle kombine olarak uygulanır. Yapılan çalışmalar, ürokinazın streptokinaza göre daha etkili olduğunu göstermiştir. Tedavi başlangıcının semptomların ortaya çıkışından beş gün sonra olması, tedavi başarısızlığı ile ilişkili bulunmuştur^[17]. Yatak başının yükseltilmesi ve oksijen tedavisi, kardiyak "out-put"u ve venöz basıncı azaltarak, diüretik tedavisi ödemi çözerek palyatif olarak

etkili olmaktadır. Tedavide steroidin etkinliği tam olarak bilinmemektedir.

Perikard Efüzyonu/Tamponadı

Kalp ve perikardın malign tutulumu en sık akciğer kanserinde (%35), daha sonra meme kanseri (%25) ve sonra lösemi, lenfoma, melanomada görülmektedir^[18].

Fizyopatoloji: Kalbin lenfatik ve venöz drenajının tıkanması ve bunun sonucunda intraperikardiyal basıncın artması, mediasten lenf nodlarının tutulması, perikarda doğrudan tümör invazyonu perikardiyal efüzyonun başlıca nedenleridir.

Klinik özellikleri: Dispne, öksürük, göğüs ağrısı, ortopne, çarpıntı, güçsüzlük, baş dönmesi, anksiyete, yüzde pletora başlıca semptomlarıdır. Önemli klinik bulgular ise juguler venlerde distansiyon, kalpte genişleme, kalp seslerinin derinden gelmesi, perikard sürtünme sesi, aritmiler, hepatosplenomegali ve asittir. Tamponada gidiş varsa, pulsus paradoksus ve hipotansiyon gelişmiştir.

Tanımsal işlemler: Telekardiyografi, EKG ve ekokardiyografi hemen çekilmelidir. Tamponada gidiş yoksa veya hastanın klinik durumu uygunsa toraks BT de gereklidir.

Tedavi: Perikardiyosentez ile drenaj yapılması ve hasta uygunsa perikard tüpü takılması gereklidir. Hastanın stabil olduğu daha sonraki dönemde, intraperikardiyal kemoterapi açısından hasta değerlendirilmelidir^[19]. Bazı hastalarda (özellikle lenfomalarda) radyoterapi de uygulanması gerekebilir.

METABOLİK ACİLLER

Hiperkalsemi

Kanserli hastalarda yaşamı tehdit eden metabolik aciller içinde en sık görüleni hiperkalsemidir. En sık multipl miyeloma ve meme kanserinde görülür. Daha az sıklıkla KHDAK'da (özellikle yassı hücreli) ortaya çıkar^[20].

Klinik: Hiperkalsemili hastada çok sayıda organı tutan değişik belirti ve bulgular ortaya çıkar. Bulguların şiddeti, her zaman serum kalsiyum yüksekliği ile ilişkili değildir. Hafif ve orta derecede de olsa (12-13 mg/dL) akut gelişen hiperkalsemide hastanın bulguları şiddetli olabilir. Hiperkalsemi uzun sürede ortaya çıkarsa (paratiroid karsinomunda olduğu gibi),

hastanın kalsiyumu 14 mg/dL'yi de aşsa çok az semptomu olabilir. Hiperkalsemi gelişen hastada yorgunluk, letarji, kabızlık, bulantı ve poliüri en sık görülen başlangıç yakınmalarıdır. En sık rastlanan bulgular ise dehidratasyon ve hiporefleksidir. Daha az rastlanan belirti ve bulgular ise kilo kaybı, kaşıntı, polidipsi, kas güçsüzlüğü, konfüzyon, psikoz, nöbet, koma, ileus, bradikardi, atriyal ve ventriküler aritmilerdir. Yaş, performans statusu, metastazların yeri, karaciğer veya böbrek fonksiyon bozuklukları semptomların şiddetine katkıda bulunur.

Ayrıncı tanı: Hiperkalsemi, çok değişik patolojik durumlarda görülebilir. Primer hiperparatiroidizm ve kanser, hiperkalseminin en sık görülen iki nedenidir. Düşük ve normal serum immünreaktif PTH düzeyi ve yüksek serum PTH ilişkili protein saptandığında, primer hiperparatiroidizm tanısından uzaklaşılır^[21]. Serum kalsiyumu albumine yüksek oranda bağlanır. Bu nedenle düzeltilmiş kalsiyum düzeyi hesaplanmalıdır [düzeltilmiş kalsiyum (mg/dL) = ölçülen kalsiyum (mg/dL)-albumin (g/dL) + 4]. Bazı olgularda iyonize kalsiyum düzeyi ölçümü de gerekli olabilir.

Fizyopatoloji: Kanserli hastalarda hiperkalsemi, malign hücreler tarafından salgılanan veya uyarılan faktörler aracılığıyla ortaya çıkmaktadır:

1. Paratiroid hormon ve PTH benzeri protein:

Bazı kanserli hastalardaki hiperkalseminin biyokimyasal özellikleri PTH stimülasyonuna benzemektedir. Bu hastalarda kalsiyum tübül geri emiliminde artma, hipofosfate mi, fosfatüri ve nefrojenik cAMP düzeyinde yükselme görülmektedir. Ancak yapılan incelemelerde kanserli hastalarda hiperkalsemiden son derece nadir olarak gerçek ektopik hiperparatiroidizmin sorumlu olduğu anlaşılmaktadır^[22]. İnsan PTH'sinin ilk 13 aminoasidinin sekiz tanesinin PTH benzeri proteini ile aynı olduğu bulunmuştur. Bu protein beyin, böbrek, paratiroid, deri, uterus ve meme gibi bazı organlarda bulunmakta, fakat fizyolojik şartlarda dolaşım salınmamaktadır. PTH benzeri protein kansere bağlı hiperkalseminin en sık nedenidir. Özellikle epidermoid karsinomlarda sıklıkla yükselmektedir. Meme kanserinde görülen hiperkalseminin %30-50'sinden bu protein sorumludur^[23].

2. Prostaglandinler: Her ne kadar bazı meme kanserlerindeki hiperkalsemide prostaglandin salınımında artış olduğu gösterilmişse de hiperkalsemi nadiren siklooksijenaz inhibisyonuna yanıt vermektedir.

3. Sitokinler: Osteoklastları uyaran faktörlerin lenfoid hücrelerden salındıkları ve bunların sitokinler olduğu bilinmektedir. Tümör "growth" faktör (TGF)- α ve TGF- β bu faktörlerin başında gelmektedir. Bunun dışındaki diğer bazı faktörler interlökin (IL)-1, tümör nekroz faktörü (TNF)- β , platelet kökenli büyüme faktörü (PDGF)'dür. Fakat bu faktörlerin kansere bağlı hiperkalsemide önemli rol oynadığı gösterilememiştir^[24].

4. Vitamin D: Hodgkin hastalığı, NHL ve bazı solid tümörlerde serum 1.25-dihidroksi vitamin D3 düzeyinde yükselme saptanmıştır. Fakat bu düzey, hiperkalsemiye neden olacak vitamin D intoksikasyonu düzeylerine ulaşmamaktadır^[25].

Tedavi:

Genel önlemler: Kanserli hastada hiperkalseminin asıl tedavisi primer hastalığının tedavisidir. Fakat çoğu kez hiperkalsemi, altta yatan hastalığın tedaviye yanıt vermemesi ile ortaya çıkmaktadır. Hareketsizlik hiperkalsemiyi şiddetlendirebileceği için hastanın aktivitesi artırılmaya çalışılmalıdır. İdrarda kalsiyum atılımını inhibe eden ilaçlar (özellikle tiyazidler) kesilmelidir. H₂-reseptör antagonistleri böbrek kan akımını azaltabileceği için hastaya verilmemelidir. Düşük kalsiyumlu diyetin bir yararı olmadığı için özel bir diyeteye gerek yoktur.

Spesifik önlemler: IV sıvı ve diüretikler uygulanmalıdır. Hiperkalsemi tedavisinin temel taşı tercihan %0.9 NaCl ile IV rehidrasyon yapılmasıdır. Plazma hacim genişletilmesi böbrek kan akımını artırır ve distal tübüllerde sodyumun kalsiyumla yer değiştirerek kalsiyum atılımını sağlar. Verilecek sıvı miktarı hastanın dehidratasyonu ve kardiyovasküler fonksiyonuna göre ayarlanmalıdır. Böbrek fonksiyonları önceden normal olan ve kardiyak rezervi normal olan bir hastaya 300-400 mL/saat hızında üç-dört saat serum infüzyonu önerilir. Birkaç saat sonra hasta yeniden değerlendirilir. Genellikle 4000 mL/gün sıvı verilmesiyle, iki günde hastaların serum kalsiyum düzeyinde düşme sağlanabilmektedir. Her ne kadar furosemid verilmesi idrar kalsiyum atılımını artırır

maktaysa da, bu konuda yapılmış kontrollü çalışma yoktur. Diürez yetersizse ve sıvı retansiyonu varsa kullanılmalıdır. Rehidrasyonun sağlanmasıyla hiperkalsemi kontrolünde diğer ilaçlar başlanmalı ve mümkünse primer hastalığa yönelik tedavi verilmelidir.

Oral fosfat (0.5-3 g/gün) solüsyonları hafif hiperkalsemide kullanılabilir. Ancak ekzojen fosfat verilmesinin kandaki kalsiyumu dokulara taşıyarak şiddetli toksisiteye neden olabileceği unutulmamalıdır. "Kalsiyum x Fosfat" değeri 60'ı aştığında fosfat kesilmelidir. Fosfatlar rektal yoldan da verilebilir. IV fosfat solüsyonları da hiperkalsemi tedavisinde etkilidir. Fakat komplikasyonlarından dolayı önerilmemektedir. Zaten ne oral ne de parenteral fosfat solüsyonları ülkemizde yoktur.

Prostaglandin inhibitörleri: Hiperkalsemi etyolojisindeki prostaglandinin rolü %5'ten az olduğu için ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların böbrek kan akımını azaltmak gibi önemli bir yan etkisi olabileceğinden dolayı tedavide önerilmemektedir.

Sülfat, sitrat ve EDTA: Sodyum sülfat ve sodyum sitrat natriüresi artırır. Fakat hipervolemi, akciğer ödemi, böbrek yetmezliği gibi yan etkileri nedeniyle kullanılmamaktadırlar. Kalsiyum bağlayıcı bir ajan olan EDTA da böbrek yetmezliğine neden olabileceği için tedavide yeri yoktur. Bu ilaçların günümüzde ancak tarihi değeri vardır.

Kortikosteroidler: Steroidler, osteoklast aracılığı ile olan kemik rezorbsiyonunu ve gastrointestinal kalsiyum rezorbsiyonunu azaltırlar. Kortikosteroidler, altta yatan tümör bu ilaca yanıt veriyorsa kullanılmalıdır (miyeloma, lenfoma, lösemi, meme kanseri gibi). Hematolojik malignitelerde 40-100 mg/gün prednizon etkili olurken, meme kanserinde daha düşük dozlar (15-30 mg/gün) yeterli olabilmektedir^[26].

Kalsitonin: Farmakolojik dozlarda kalsitonin, böbrek kalsiyum atılımını artırarak ve kemik rezorbsiyonunu inhibe ederek serum kalsiyumunu düşürür. Kalsitoninin etkisinin çabuk başlaması (iki-dört saat) ve yan etkisinin az olması gibi avantajları vardır. Kalsitoninin hipokalsemik etkisi beklenenden daha zayıftır. İlk 48 saat sonra maksimum etkiye ulaşır ve daha sonra kalsitonine devam edilse de etkisi azalır (kaçış fenomeni). Akut hiperkalsemi tedavisinde her altı saatte bir 8 IU/kg kalsito-

nin kullanılması önerilir^[27]. Bu tedavi ile hastaların %30'undan azında normokalsemi sağlanabilir. Eğer primer hastalık kortikosteroide yanıtız ise kalsitonine kortikosteroid ilavesi bir yarar sağlamaz. Kalsitonin çabuk başlayan etkisi nedeniyle bifosfonatlar ve galyum nitrat ile kombine olarak da kullanılmaktadır.

Bifosfonatlar: Kemikten kalsiyum salınmasını doğrudan inhibe ederler. Klinikte kullanılan başlıca bileşikler etidronat, klodronat, pamidronat ve alendronat ve zoledronik asittir. Etidronat ve alendronatın parenteral preparatı Türkiye'de ruhsatlı olmadığı için hiperkalsemi tedavisinde kullanılmamaktadır. Klodronat, hiperkalsemide IV olarak dört saatlik infüzyonla 3-5 mg/kg/gün üç-beş gün süreyle verilebilir. Pamidronatın dört saat veya daha uzun infüzyonla 60 mg dozunda verilmesi ve kalsiyum düzeyi 13 mg/dL'nin üzerinde olanlarda 90 mg kullanılması önerilmektedir^[28]. Ancak zoledronatın ruhsat almasıyla aynı üreticinin ilacı olan pamidronat bütün dünyada olduğu gibi ülkemizde de kullanımdan çekildiği için bulunmamaktadır. Zoledronat ise 4 mg IV 15 dakika infüzyon ile uygulanmakta ve bu tedavinin üç haftada bir tek doz kullanımı yeterli görülmektedir.

Galyum nitrat: Kemik rezorbsiyonunun diğer bir kuvvetli inhibitörüdür. Galyum nitratın 100-200 mg/m²/gün sürekli infüzyonu ile beş güne kadar kullanılmasının %80-90 hastada normokalsemi sağladığı belirlenmiştir. Bifosfonatlarda olduğu gibi galyum nitrat da hasta rehidrate edildikten sonra verilmelidir. Günlük idrar çıkışı 200 mL'nin üzerinde tutulmalı ve nefrotoksik ilaç kullanımından sakınılmalıdır. Ancak bu ilaç da Türkiye'de ruhsatlı değildir.

Plikamisin (mitramisin): Osteoklastları öldürerek etki gösterir. Önerilen doz 10-50 mg/kg'dır. Genellikle 1.5-2.0 g kullanılır. Etkisi 24-48 saat sonra ortaya çıkacağı için iki günden önce tekrarlanmaması önerilmektedir. Ciddi yan etkileri ve yeni geliştirilen bifosfonatlar (zoledronat, ibandronat gibi) nedeniyle kullanılmamaktadır. Bu ilaç da ülkemizde bulunmamaktadır.

Acil tedavi yaklaşımı: Genellikle serum kalsiyumu 12 mg/dL'den yüksek olan, semptomları belirgin hastaların hastaneye yatırılarak tedavi edilmesi gerekir. İlk olarak hastanın IV hidrasyonu sağlanmalıdır. Diürez yeterli değil-

se veya sıvı retansiyonu bulguları varsa IV furosemid uygulanmalıdır. Kalsiyumu 12 mg/dL'nin üzerinde olan hastalar bu tedaviye genellikle yeterli yanıt vermezler. Bu nedenle hastada yeterli hidrasyon ve diürez sağlandıktan sonra kalsitoninle birlikte bifosfonatlardan birisi uygulanmalıdır. Pratik kullanımı ve daha güçlü olması nedeniyle çoğunlukla zoledronat 4 mg uygulaması seçilmektedir. Çabuk etki elde edebilmek için kalsitonin 4-8 U/kg intramusküler (IM) altı-sekiz saatte bir verilmelidir. Kalsitonin en çok 48 saat kullanılmalıdır. Primer hastalık kortikosteroidlere yanıt veriyorsa tedaviye uygun dozda prednizon eklenmelidir. En kısa sürede primer hastalığa yönelik tedavi planlanmalıdır^[29].

Hiperürisemi

Akut hiperürisemi, lösemi ve yüksek dereceli lenfoma gibi hematolojik malignitelere sıklıkla görülür. Böbrek tübüleri ve toplayıcı sistemlerde ürat fazla birikirse, böbrek yetmezliğine neden olmaktadır.

Tedavi: Hiperürisemi riskinin olduğu hastalara sitotoksik tedaviden önce profilaktik tedavi başlanmalıdır. Ürik asit yükselmesine veya asidik idrara neden olabilecek ilaçlar (tiyazidler, salisilatlar vb.) kesilmelidir. Bütün hastalara IV hidrasyon uygulanmalıdır. Her ne kadar furosemid tübüler ürat geri emilimini arttırsa da, akut diüretik etkisi ile bu istenmeyen yan etki karşılanmaktadır. İdrarın alkalileştirilmesi (pH 7.0 ve üzeri) sağlanmalıdır. Bu amaçla oral ve/veya IV bikarbonat verilmelidir. Birlikte asetazolamid de kullanılabilir. Tedavide asıl ilaç allopürinoldür. Genellikle iyi tolere edilir. En sık görülen yan etki, cilt reaksiyonlarıdır. Akut durumlarda günde bir veya iki defada (300-900 mg) oral olarak verilebilir. Allopürinol verilirken bazı ilaçların (6-merkaptopürin gibi) dozları azaltılmalıdır. Hiperürisemide akut tübüler nekroz riskini arttıracığı için IV kontrast madde kullanılmasından kaçınılmalıdır. Ürat birikmesine bağlı böbrek yetmezliği gelişirse periton diyalizi veya hemodiyaliz gerekebilir. Böbrek yetmezliği durumunda allopürinol dozu düşürülmelidir.

Tümör Lizis Sendromu

Lösemi, yüksek dereceli lenfoma, germ hücreli tümör gibi kemoterapi sonrası aşırı hücre yıkımının olduğu hastalarda görülür. Hiperürisemi, hiperkalemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi

ve böbrek yetmezliği tablosu vardır^[30]. Hiperkalemi sonucunda öldürücü olabilen kalp aritmileri olabilir. Hiperfosfatemi sıklıkla böbrek yetmezliğine neden olur. Hiperfosfateminin sonucu olan hipokalsemi, kas krampları, tetani ve aritmilere neden olabilir.

Tedavi: Bu sendromun ortaya çıkabileceği risk altındaki hastalara kemoterapi uygulamadan 24-48 saat önce IV hidrasyon başlanmalıdır. Sitotoksik tedaviden önce allopürinol de başlanmalıdır. Kemoterapiden sonraki üç-dört gün boyunca her gün serum elektrolitleri, ürik asit, kalsiyum, fosfor ve kreatinin izlenmelidir. Hipokalsemi, IV kalsiyum glukonat ile düzeltilmeye çalışılır. Hiperkalemi için ise, oral sodyumpotasyum değiştirici reçine (kayekselat 15 g altı saatte bir) ve/veya nötralize insülin-glikoz tedavisi kullanılır.

Kemoterapiden sonra böbrek fonksiyonları hızla kötüleşen bir hastada ise erken hemodiyaliz kararı verilmelidir. Hemodiyaliz gerekirse günde iki kez uygulanabilmelidir.

Hipoglisemi

İnsülin üreten pankreas adacık hücreli tümörlerinde sıklıkla görülür. Fakat bunun dışında da bazı malignitelere hipoglisemi seyrek olarak ortaya çıkabilmektedir. Bunların yaklaşık %50'sinden yumuşak doku sarkomları, %15'inden hepatoma sorumludur. Fizyopatolojisinde başlıca üç mekanizma vardır. Birincisi insülin benzeri maddelerin tümör tarafından yapılması, ikincisi karaciğerdeki yapımından daha fazla glikozun tümör tarafından kullanılması ve son olarak hipoglisemiyi önleyen mekanizmaların yetersizliğidir.

Tedavi: Hafif hipoglisemiler daha sık yemek yemekle kontrol edilebilir. Orta ve şiddetli hipoglisemilerin akut dönemdeki kontrolünde kortikosteroidler ve glukagon kullanılmalıdır^[31]. Asıl tedavi altta yatan hastalığa yönelik tedavi olmalıdır.

Adrenal Yetmezlik

En sık görülen nedeni iyatrojeniktir. Cerrahi adrenalektomi, aminoglutetimid, mitotan veya kronik kortikosteroid kullanımı en sık görülen iyatrojenik nedenlerdir. Adrenal metastazına bağlı adrenal yetmezlik çok nadir görülür^[32]. Güçsüzlük, kilo kaybı, iştahsızlık, hiperpigmentasyon ve postüral hipotansiyon belirti ve bulgularından birkaçı ile ortaya çıkar.

Adrenal yetmezlik şüphesi varsa ACTH stimülasyon testi ile tanı konulabilir.

Tedavi: Adrenal yetmezlik olan hastalara fizyolojik glikokortikoid replasman tedavisi verilmelidir. Bu amaçla, kortizon asetat (veya eşdeğeri diğer bir kortikosteroid) 25 mg sabah, 12.5 mg akşam verilir. Operasyon, infeksiyon gibi durumlarda bu doz iki-üç katına çıkarılmalıdır. Sıklıkla mineralokortikoid replasmanı da (0.05-0.1 mg fludrokortizon) gereklidir. Akut adrenal yetmezlikte dolaşım kollapsı olduğunda farmakolojik dozlarda parenteral glikokortikoid verilmelidir. Bu durumda hidrokortizon 100 mg sekiz saatte bir verilmesi öneriliyorsa da, bu ilaç Türkiye’de bulunmadığı için, 100 mg hidrokortizon yerine 25 mg prednizolon veya 20 mg metilprednizolon kullanılabilir.

Laktik Asidoz

Laktik asidoz kanser hastalarında nadir görülen fakat tehlikeli bir komplikasyondur. Tip A laktik asidoz şok ve septisemi durumlarında görülür (periferik doku oksijen alımı bozulmuştur). Tip B laktik asidoz ise diyabet, böbrek yetmezliği, karaciğer hastalığı, infeksiyon, kanser, ilaç ve toksin alınması durumlarında görülür. Kan laktat artışına bağlı olarak (> 2 mEq/L), arteryel pH düşmüştür (pH < 7.37). Bu bozukluk laktat yapımının artması ve kullanımının bozulması sonucudur^[33].

Laktik asidoz görülen kanserli hastaların üçte ikisinde lösemi veya lenfoma vardır. Solid tümörlü hastaların çoğunda ise karaciğer metastazı bulunur. Hastada hiperventilasyon ve hipotansiyon vardır.

Tedavi: Serum laktat konsantrasyonu 4 mEq/L ve üzerinde olan hastaların prognozu daha kötüdür. Bikarbonat tedavisinin laktat ve CO₂ yapımını arttıracığı öne sürülmekteyse de şiddetli asidozda bikarbonat kullanılmalıdır. Bunun yanında primer hastalığa yönelik tedavi önem taşımaktadır.

Yugunsuz Antidiüretik Hormon Salınımı

İlerlemiş malignitesi olan hastaların yaklaşık %1-2’sinde yugunsuz antidiüretik hormon (ADH) salgınımı görülmektedir. Bu klinik tablo, intrakranial olaylarda ve intratorasik kitlelerde (özellikle küçük hücreli anaplastik akciğer kanserinde) sıklıkla ortaya çıkabilmektedir. Yugunsuz ADH sendromunun görülebildiği di-

ğer tümörler prostat karsinomu, adrenokortikal tümörler, özefagus karsinomu, pankreas karsinomu, kolon karsinomu, timoma, lenfoma, mezotelyoma ve karsinoid tümörlerdir.

Yorgunluk, iştahsızlık, bulantı, miyalji ve baş ağrısı gibi semptomlarla ortaya çıkar. Serum sodyumu 115 mg/dL’nin altındadır. Beyin ödemi ve artan intrakranial basınç, mental durumda değişiklik ve nöbetlere neden olabilir. Acil tedavi başlanmazsa ölümlü sonuçlanabilir. Serum sodyumuyla orantısız olarak idrar sodyum konsantrasyonu yüksektir. İdrar ozmolalitesi de plazma ozmolalitesinden yüksektir. BUN ve serum kreatinini normal bulunur. Su yükleme testi yapıldığında, normalde suyun %80’i ilk beş saatte atılırken, uygunsuz ADH sendromunda %50’den azı atılır ve idrar konsantrasyonu yine yüksektir^[34].

Tedavi: Hastaya verilen 24 saatlik sıvı 500-1000 mL ile sınırlanmalıdır. Demeklosiklin 600 mg/gün başlanmalıdır. %3’lük hipertonic NaCl veya izotonik NaCl ile birlikte furosemid uygulanmalıdır. Spesifik antitümör tedavi başlatılmalı ve beyin metastazı varsa steroidler ve kranial radyoterapi uygulanmalıdır. Ayrıca bu sendroma neden olabilecek ilaç kullanılıyorsa kesilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Loblaw DA, Laperriere NJ. Emergency treatment of malignant extradural spinal cord compression: An evidence-based guideline. *J Clin Oncol* 1998;16: 1613-24.
2. Steinbrech DS, Mehrara BJ, Saadeh PB, et al. VEGF expression in an osteoblast-like cell line is regulated by a hypoxia response mechanism. *Am J Physiol Cell Physiol* 2000;278:853-60.
3. Khaw FM, Worthy SA, Gibson MJ, Gholkar A. The appearance on MRI of vertebrae in acute compression of the spinal cord due to metastases. *J Bone Joint Surg Br* 1999;81:830-4.
4. Patchell R, Tibbs PA, Regine WF, et al. A randomized trial of direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastasis. *Am Soc Clin Oncol* 2003;22:1(abstr 2).
5. Sorenson S, Helweg-Larsen S, Mouridsen H, Hansen HH. Effect of high-dose dexamethasone in carcinomatous metastatic spinal cord compression treated with radiotherapy: A randomised trial. *Eur J Cancer* 1994;30:22-7.
6. Conrad EU 3rd, Olszewski AD, Berger M, Powell E, Bruckner J. Pediatric spine tumors with spinal cord compromise. *J Pediatr Orthop* 1992;12:454-60.

7. Schraufnagel DE, Hill R, Leech JA, Pare JAP. Superior vena caval obstruction. Is it an emergency? *Am J Med* 1981;70:1169-74.
8. Yellin A, Rosen A, Reichert N, Lieberman Y. Superior vena cava syndrome. The myth-the facts. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:1114-8.
9. Armstrong BA, Perez CA, Simpson JR, Hederman MA. Role of irradiation in the management of superior vena cava syndrome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13:531-9.
10. Ahmann FR. A reassessment of the clinical implications of the superior vena cava syndrome. *J Clin Oncol* 1984;2:961-9.
11. Seifter EJ, Ihde DC. Therapy of small cell lung cancer: A perspective on two decades of clinical research. *Semin Oncol* 1988;5:278-99.
12. Perez-Soler R, McLaughlin P, Velasquez WS, et al. Clinical features and results of management of superior vena cava syndrome secondary to lymphoma. *J Clin Oncol* 1984;2:260-6.
13. Sculier JP, Feld R. Superior vena cava obstruction system: Recommendation for management. *Cancer Treat Rev* 1985;12:209-18.
14. Kee ST, Kinoshita L, Razavi MK, et al. Superior vena cava syndrome: Treatment with catheter-directed thrombolysis and endovascular stent placement. *Radiology* 1998;206:187-93.
15. Crowe MT, Davies CH, Gaines PA, et al. Percutaneous management of superior vena cava occlusions. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1995;18:367-72.
16. Nicholson AA, Ettles DF, Arnold A, et al. Treatment of malignant superior vena cava obstruction: Metal stents or radiation therapy. *J Vasc Interv Radiol* 1997;8:781-8.
17. Gray BH, Olin JW, Grador RA, et al. Safety and efficacy of thrombolytic therapy for superior vena cava syndrome. *Chest* 1991;99:54-9.
18. DeCamp MM Jr, Mentzer SJ, Swanson SJ, Sugarbaker DJ. Malignant effusive disease of the pleura and pericardium. *Chest* 1997;112(Suppl 4):291-5.
19. Liu G, Grump M, Goss PE, et al. Prospective comparison of the sclerosing agents doxycycline and bleomycin for the primary management of malignant pericardial effusion and cardiac tamponade. *J Clin Oncol* 1996;14:3141-7.
20. Vassilopoulou-Sellin R, Newman B, Taylor SH, et al. Incidence of hypercalcemia in patients with malignancy referred to a comprehensive cancer center. *Cancer* 1993;71:1309-12.
21. Lafferty FW. Differential diagnosis of hypercalcemia. *J Bone Miner Res* 1991;6(Suppl 2):51-9.
22. Ratcliffe WA, Hutcheson ACJ, Bundred NJ, Ratcliffe JG. Role of assays for parathyroid hormone-related protein in investigation of hypercalcemia. *Lancet* 1992;339:164-7.
23. Burtis WJ, Brady TG, Orloff JJ, et al. Immunochemical characterization of circulating parathyroid hormone-related protein in patients with humoral hypercalcemia of cancer. *N Engl J Med* 1990;322:1106-12.
24. Garrett IR, Durie BGM, Nedwin GE, et al. Production of lymphotoxin, a bone-resorbing cytokine, by cultured human myeloma cells. *N Engl J Med* 1987;317:526-32.
25. Sandler LM, Winearls CG, Fraher LJ, et al. Studies of the hypercalcemia of sarcoidosis: Effects of steroids and exogenous vitamin D(3) on the circulating concentrations of 1,25-dihydroxy vitamin D(3). *Q J Med* 1984;53:165-80.
26. Percival RC, Yates AJP, Grey RES, et al. Role of glucocorticoids in the management of malignant hypercalcemia. *Br Med J* 1984;289:287.
27. Austin LA, Heath H III. Calcitonin: Physiology and pathophysiology. *N Engl J Med* 1981;304:269-78.
28. Gucalp R, Theriault R, Gill I, et al. Treatment of cancer-associated hypercalcemia: Double-blind comparison of rapid and slow intravenous infusion regimens of pamidronate disodium and saline alone. *Arch Intern Med* 1994;154:1935-44.
29. Bilezikian JP. Management of acute hypercalcemia. *N Engl J Med* 1992;326:1196-203.
30. Kalemkerian GP, Darwish B, Varterasian ML. Tumor lysis syndrome in small cell carcinoma and other solid tumors. *Am J Med* 1997;103:363-7.
31. Hoff AO, Vassilopoulou-Sellin R. The role of glucagon administration in the diagnosis and treatment of patients with tumor hypoglycemia. *Cancer* 1998;82:1585-92.
32. Redman BG, Pazdur R, Zingas AP, Lored R. Prospective evaluation of adrenal insufficiency in patients with adrenal metastasis. *Cancer* 1987;60:103-7.
33. Cooper DJ, Walley KR, Wiggs BR, Russel JA. Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis. A prospective controlled clinical study. *Ann Intern Med* 1990;112:492-8.
34. Shapiro J, Richardson GE. Hyponatremia of malignancy. *Crit Rev Oncol Hematol* 1995;18:129-35.