

KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİ OLGUSUNDA TÜMÖR LİZİS SENDROMU

Peri ARBAK*, Cahit BİLGİN*, Öner BALBAY*, Zerrin BİCİK**

* Abant İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, DÜZCE

** Abant İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, DÜZCE

ÖZET

Akut Tümör Lizis Sendromu (TLS) tümör kitlesi fazla olan lenfoproliferatif hastalıklarla birlikte sık olarak görülür. Solid tümörlerle TLS' unun ilişkisi yaygın olmasa da bildirilmiştir. Biz de az görülen bir örnek olarak metastatik akciğer kanserli hastada gelişen TLS' unu sunduk. Elli sekiz yaşında erkek hasta, bilgisayarlı tomografi incelemesinde sol akciğer alt lobda kütle, çok sayıda hipodens karaciğer lezyonları ile hastaneye yatırıldı. Karaciğer biyopsi örneğinde küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) metastazı tespit edildi. Cisplatin (60mg/gün 1.gün)-Etoposid (120mg/gün 3 gün) tedavisi başlandı. Hastanın biyokimya değerleri kemoterapi öncesi ve sonraki 1. ve 2. günler normaldi. Hasta hastaneden taburcu olduktan sonra 7. günde akut renal yetmezlikle acil servise kabul edildi. TLS tanısı konan hasta hemodiyalizle tedavi edildi. 3 hemodiyaliz sonrası biyokimyasal parametreler normale döndü. Bundan sonra 4 kür oral etoposid ile semptomatik iyileşme ve akciğer filminde kısmi cevap gözlemlendi. Literatürdeki diğer vakalarla karşılaştırıldığında bizim olgumuzda TLS' unun daha geç ortaya çıktığını gözledik. Klinisyenlerin özellikle yaygın evreli KHAK' nde bu nadir fakat ölümcül komplikasyon nedeniyle dikkatli olmaları gerektiği sonucuna vardık.

Anahtar Kelimeler: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri (KHAK), Tümör Lizis Sendromu (TLS)

Kısaltmalar: BT: Bilgisayarlı tomografi, FOB: Fiberoptik bronkoskopi, KHAK: Küçük hücreli akciğer kanseri, KHAK: Küçük hücreli akciğer kanseri, KT: Kemoterapi PA: Postero-anterior, TLS: Tümör Lizis Sendromu

SUMMARY

Acute Tumor Lysis Syndrome in a Small Cell Lung Cancer Case

As a result of large tumor burden, acute tumor lysis syndrome (TLS) is most often seen with lymphoproliferative disorders. An uncommon association of solid tumors and TLS also have been reported. We present a patient with metastatic lung carcinoma who developed TLS. A 58-year-old male was hospitalized for a mass in left lower lobe of lung and multiple low attenuation lesions in liver revealed by computed tomography. Liver biopsy specimen revealed metastatic small cell lung carcinoma. Cisplatin (60 mg/m², day 1), Etoposide (120 mg/m², day 1,2,3) regimen was started. Biochemical parameters of the patient were in normal ranges before chemotherapy, one and two days after chemotherapy. At the seventh day of discharge from the hospital, our patient admitted to emergency department with acute renal insufficiency. Patient was recruited to hemodialysis for TLS. After 3 cycles of hemodialysis biochemical parameters were normalized. Since then etoposide regimen (100 mg/day for 14 days/monthly) was used. After 4 cycles of oral Etoposide regimen symptomatic relief and incomplete response according to chest radiograph were observed. Our case was presented with a later occurrence of TLS when compared with the other cases from literature. We concluded that especially in disseminated small cell lung cancer (SCLC), clinicians must be aware of this rare but fatal complication.

Key words: Small cell lung cancer (SCLC), tumor lysis syndrome (TLS)

Abbreviations: CT: computed tomography, FOB: fiberoptic bronchoscopy, LDH: lactate dehydrogenase, NSCLC: non small cell lung cancer, PA: postero anterior, SCLC: small cell lung cancer, TLS: tumor lysis syndrome

Yazışma adresi: Peri ARBAK, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, DÜZCE

Tel: (0380) 541 41 07

e-mail: periarbak@hotmail.com

Alındığı tarih: 20. 01. 2004, kabul tarihi: 30. 06. 2005

GİRİŞ

TLS; onkoloji alanında acil tanı ve tedavi gerektiren sorunlardan biridir. Malign hücrelerin kendiliğinden veya kemo-radyoterapiye bağlı hızlı lizisi olarak tanımlanan tablo, en sık hızlı büyüyen ve kemo-radyoterapiye duyarlı malignitelere eşlik etmektedir. Lenfoma ve lösemide daha çok görülen TLS'nun daha az sıklıkta solid tümörlere bağlı olarak da görüldüğü bildirilmiştir^(1, 2). TLS; masif hücre ölümüne bağlı hiperürisemi, hiperkalemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi ve renal yetmezlikle birlikte⁽³⁾. TLS'nda elektrolit düzeylerinde görülen hızlı değişiklikler kardiyak aritmiler, halsizlik, akut renal yetmezlik ve ani ölümlere yol açabilir⁽⁴⁾. Bu nedenlerle TLS tespit edildiğinde acil müdahale gerektiren klinik bir tablodur. TLS KHAK'ne nadiren eşlik eder. Literatürde KHAK'nde TLS bildiren yalnızca 8 olgu yayınlanmıştır^(3, 5-11). Biz de KHAK (yaygın evreli hastalık) tanısı bulunan olgumuzda gelişen TLS tablosunu literatürde ender olarak yer alması nedeniyle ve konuyu tekrar tartışmak amacıyla sunduk.

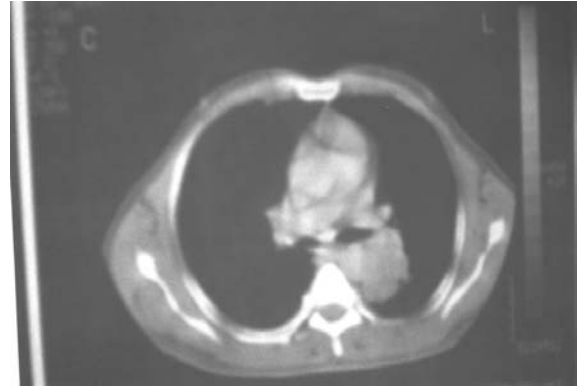
OLGU SUNUMU

Eylül 2002'de Tıp Fakültesi hastanemize başvuran, son üç aydır halsizlik, nefes darlığı, kilo kaybı ve solda sırta vuran göğüs ağrısı yakınmaları olan 58 yaşında erkek hasta farklı bir merkezde çekilen torakoabdominal BT'de görülen sol akciğer alt lobdaki kitle ve karaciğerdeki multipl hipodens lezyonların araştırılması amacıyla kliniğimize yatırıldı. Hastanın özgeçmişinin sorgulanmasında; 14 yıl önce osteoporoz tanısı ve 60 paket/yıl sigara kullanım öyküsü bulunduğu öğrenildi. Soy geçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenede; sol subskapuler bölgede solunum sesleri azalmıştı, hepatomegali ve çomak parmak bulunduğu görüldü. Postero-anterior (PA) akciğer grafisinde sol hiler kitle (Resim I), torakoabdominal BT'de sol akciğer alt lob superior segmentte 4x4 cm boyutlarında kitle (Resim-II) ve üst batin BT'de karaciğerde multipl hipodens alanlar tespit edildi. Kraniyal BT normal olarak değerlendirildi. Tüm vücut kemik sintigrafisinde yaygın kemik metastazları tespit edildi.

Resim I: KT öncesi PA akciğer grafisi



Resim II: KT öncesi Toraks BT de kitle görünümü

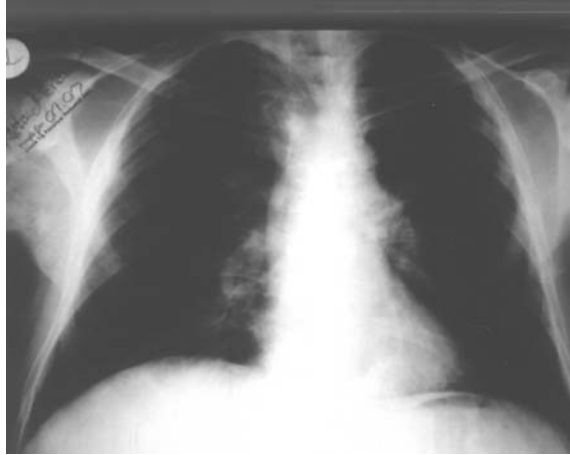


Fiberoptik Bronkoskopi (FOB) incelemesinde sol alt lob superior segment girişi frajil, üzeri nekroze olan endobronşiyal kitleyle tam tıkalı olarak izlendi. Bronş lavajı ve endobronşiyal kitleden biyopsi alındı, ancak biyopsi ve bronş lavajı sitolojisi sonuçları malignite açısından negatif sonuç verdi. Karaciğerdeki metastazdan alınan biyopsi örnekleri sonucu küçük hücreli karsinom metastazı olarak bildirildi. Hastaya KHAK (yaygın evreli hastalık) tanısıyla Cisplatin 60 mg/m² (1. gün), Etoposid 120 mg/m² (3 gün süreyle) tedavisi başlandı. Kemoterapi (KT) ile birlikte 3 gün süreyle 3000 mL/gün parenteral mayı ve %20 100 mL/gün mannitol verildi. KT öncesinde ve sonrasında renal fonksiyonlarında anlamlı değişiklik gözlenmeyen hasta oral hidrasyon (en az 3000 mL/gün) önerisiyle taburcu edildi. Hastanın KT öncesi ve sonrasındaki biyokimyasal parametreleri Tablo I'de gösterilmiştir.

Tablo I: KHAK olgusunun kemoterapi öncesi ve sonrası biyokimyasal parametreleri:

Parametreler (normal sınırlar)	KT öncesi	2. gün	3. gün	7. gün	Hemo-diyaliz sonrası
Kan üre nitrojeni (6-20 mg/dL)	21	27	38	134	22
Potasyum (3,5-5,5 mmol/L)	4,6	5,2	5	6,9	4
Sodyum (135-145 mmol/L)	138	139	136	135	140
Kreatinin (0,6-1,2 mg/dL)	0,96	1,1	0,9	5,2	0,8
Kalsiyum (8,1-10,4 mg/dL)	9,4	-	-	6,7	7,9
Ürik asit (2,4-7,0 mg/dL)	7,9	-	-	24,6	5,2
Total protein (4,6-8,7 g/dL)	7,2	-	-	6,2	7,5
Albümin (3,5-5,5 g/dL)	4,4	-	-	2,7	3,3
Kreatinin klirensi (mL/min)	70	-	-	-	-
LDH (220-450 U/L)	1756	-	-	-	537
Fosfor (2,60-5,50 mg/dL)	4,5	-	-	6,75	-

KT'den sonraki 7. günde bulantı, halsizlik ve oligüri şikayetleriyle başvuran hastanın kontrol biyokimya değerleri tabloda görülmektedir. Hastanın biyokimya değerleri diyaliz gerektirecek akut renal yetmezlik lehine değerlendirildi ve hasta acil diyalize alındı, üç hemodiyaliz seansından sonra biyokimyasal parametrelerin düzelmesiyle taburcu edildi. Hasta daha sonra etoposid oral monoterapi ile 4 ay daha izlendi, PA akciğer grafileri ile takipte sol hiler bölgedeki tümörün kısmi regresyonu görüldü (Resim III), fakat kraniyal metastazın eklenmesiyle hasta 4. ayda eksitus oldu.

Resim III: KT sonrası PA akciğer grafisi**Tablo II:** KHAK ile ilişkili TLS' lu hastaların özellikleri

No	Kaynak	Yıl	Cins/yaş	Metastaz yeri	İlaçlar	TLS'unun başlama zamanı	Sonuç
1	[5]	1983	K/57	H, LN	P, A, V, E	36. saat	ölüm
2	[6]	1983	E/78	H, Ke	C, A, V	7. gün	Survi
3	[7]	1988	E/67	H	C, M, CCNU	24. saat	Survi
4	[3]	1990	E/57	LN, Ad, D	C, A, V	4. gün	Survi
5	[8]	1997	K/74	Ke	P, E	2. gün	Survi
6	[9]	1999	E/52	H	P, E	2. gün	ölüm
7	[10]	2002	K/68	H, LN, Ke	T	24. saat	ölüm
8	[11]	2002	E/55	H, LN	K, P	24. saat	ölüm

H=Hepatik, LN=Lenf nodu Ke=Kemik, Ad=Adrenal, D=Deri, P=Cisplatin, A=Adriamisin, V=Vinkristin, E=Etoposid, C=Siklofosamid, M=Metotreksat, CCNU=Lomustin,

T=Topotekan, K=Karboplatin, P=Paclitaxel,

TARTIŞMA

TLS'nun Burkitt lenfoma, diğer high-grade lenfomalar ve lösemi ile daha sık olduğu bildirilmiştir⁽¹²⁻¹⁴⁾. KHAK ve küçük hücreli dışı akciğer kanserlerine (KHDAK) daha az sıklıkta eşlik etmektedir⁽⁸⁾. Tablo II'de literatürde yer alan KHAK ile birlikteki TLS olgularının özellikleri özetlenmiştir. Olgumuz literatürde bildirilen diğer olgularla benzer özellikler taşımaktaydı. Hastamızda özellikle karaciğer tutulumunu içeren yaygın evreli hastalık tablosu, Cisplatin-Etoposid kombinasyonunun kullanımını takiben TLS görülmesi daha önceki olgularla benzerlik noktasını oluştururken, TLS'nun 7. günde saptanması yalnızca Bauman tarafından bildirilen olguyla benzerlik gösteriyordu⁽⁶⁾. TLS'da görülen elektrolit anormallikleri ve metabolik bozukluklar Tablo III'de gösterilmiştir.

Tablo III: TLS'da elektrolit- metabolik bozukluklar (13)

Anormallik	Başlangıç	Laboratuvar parametreleri
Hiperkalemi	Tedavinin ilk 6-72 saatinde	> 6.0 mEq/L
Hiperfosfatemi	24-48 saat	> 10mg/dL
Hipokalsemi	24-48 saat	< 6mg/dL
Hiperürisemi	24-48 saat	> 10mg/dL
Renal yetmezlik	48-72 saat	Yüksek BUN/kreatinin (Bazalin 2 katı)

KHAK tanısı bulunan olgumuz literatürdeki nadir birliktelik nedeniyle tartışılmıştır. Nefrotoksik kemoterapi alan hastada gelişen renal yetmezlikten birinci derecede kemoterapi ilaçları sorumludur. TLS; büyük tümör yükü bulunan ve belirgin hiperürisemi (tipik olarak >15mg/dL) ve/veya hiperfosfatemi (>8mg/dL) ve laktat dehidrogenaz (LDH) yükselmesi ile birlikteki akut renal yetmezlikte akla getirilmelidir. Eşlik eden volüm azalması, hipokalsemi, hiperkalemi TLS'nu destekler. Bu bulgular TLS'nu malign hastalıklarla birlikteki diğer renal yetmezlik

nedenlerinden (tümöre bağlı üriner obstrüksiyon, tümörün renal parankimi tutması, hiperkalsemi, vaskülit, hiperkalsemik nefropati ve ilaç toksisitesi) ayırmada anlamlıdır⁽¹²⁾. TLS'nun tedaviye başlanmadan spontan olarak veya tedaviye başlandıktan sonra 5 gün içinde ortaya çıkabileceği bildirilmiştir⁽¹⁵⁾. Olgumuzda gözlemlenen elektrolit bozukluklarının ilk 72 saatten sonra çıkmış olması TLS için risk grubuna giren hastaların hospitalizasyon süresinin uzatılması gerektiğini düşündürmektedir.

TLS'nun tedavisinde kemoterapi ve/veya radyoterapiye başlanacak yüksek risk grubuna giren hastalar (büyük tümör kitlesi, bazal LDH yüksekliği, batın tutulumu yapmış ileri hastalık, önceden varolan renal disfonksiyon ve volüm azalması, asidik idrar, konsantre idrar, genç yaş, erkek cinsiyet) tedaviye başlanmadan en az 2 gün önce hidrasyon (Serum fizyolojik veya mannitol), allopurinol, üriner alkalinizasyon gibi koruyucu tedaviye alınmalıdır⁽¹⁾. TLS tedavisinde sıvı-elektrolit dengesinin düzenlenmesi, allopurinol, urat oksidaz ve hemodiyaliz uygulanmaktadır^(11,16). Olgumuzda hemodiyaliz uygulanmıştır. Sonuçta TLS'nun KHAK'nde (özellikle yaygın evreli hastalıkda) klinisyenin dikkatli olmasını gerektiren bir tablo olduğunu düşünüyoruz. Bu hastaların tedavi öncesi yüksek risk grubuna girip girmediğinin değerlendirilmesi ve hidrasyona daha erken başlanması gerektiğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Barton JC. Tumor lysis syndrome in nonhematopoietic neoplasm. *Cancer* 1989;64:738-740.
2. Drakos P, Bar-Ziv J, Catane R, Catane R. Tumor lysis syndrome in nonhematologic malignancies. Report of a case and review of the literature. *Am J Clin Oncol* 1994;17:502-505.
3. Hussein AM, Feun LG. Tumor lysis syndrome after induction chemotherapy in small cell lung carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1990;13:10-13.
4. Van Der Klooster JM, Van Der Wiel HE, Van Saase JL, Grootendorst AF. Asystole during combination chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma: the acute tumor lysis syndrome. *Neth J Med* 2000; 56:147-152.
5. Vogelzang NJ, Nelimark RA, Nath KA. Tumor lysis syndrome after induction chemotherapy of small-cell bronchogenic carcinoma. *JAMA* 1983;249:513-514.
6. Baumann MA, Frick JC, Holoye PY. The tumor lysis syndrome. *JAMA* 1983;250:615.
7. Heching N, Bonomi P. Tumor lysis syndrome in metastatic small cell cancer. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1988;29:179.
8. Kalemkerian GP, Darwish B, Varterasian ML. Tumor lysis syndrome in small cell carcinoma and other solid tumors. *Am J Med* 1997; 103:363-367.
9. Marinella MA. Fatal tumor lysis syndrome and gastric hemorrhage associated with metastatic small-cell lung carcinoma. *Med Pediatr Oncol* 1999;32:464-465.
10. Sewani HH, Rabatin JT. Acute tumor lysis syndrome in a patient with mixed small cell and non-small cell tumor. *Mayo Clin Proc* 2002;77:722-728.
11. Beriwal S, Singh S, Garcia-Young JA. Tumor lysis syndrome in extensive-stage small-cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 2002;25:474-475.
12. Arrambide K, Toto RD. Tumor lysis syndrome. *Semin Nephrol* 1993;13:273-280.
13. Hande KR, Garrow GC. Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Med* 1993;94:133-139.
14. Zusman J, Brown DM, Nesbit ME. Hyperphosphatemia, hyperphosphaturia and hypocalcemia in acute lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 1973;289:1335-1340.
15. Kelly KM, Lange B. Oncologic emergencies. *Pediatr Clin North Am* 1997;44:809-830.
16. Jeha S. Tumor lysis syndrome. *Seminars in Hematology* 2001; 38:4-8.