

Küçük Hücreli Akciğer Kanseri Tedavisinde Sisplatin Kullanımı Sırasında Gelişen Akut İskemik İnme: Olgu Sunumu

Acute Ischemic Stroke Developing in the Course of Cisplatin Treatment of Small Cell Lung Cancer: A Case Report

Nesrin HELVACI YILMAZ,¹ Sinem ATİK GÜNGÖR,² Taflan SAHLEPÇİ³

¹Universal Grup Aksaray Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul;

²Universal Grup Aksaray Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul;

³Universal Grup İtalyan Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İstanbul

Özet

Kemoterapötik ilaçlar sıklıkla venöz, daha nadiren de arteriyel tromboembolik olaylara sebep olmaktadır. İskemik inme, bildirilen nadir komplikasyonlardan olup post-kemoterapi iskemik inme insidansı %0.137, iskemik inme ile komplike olan kemoterapi siklusu sıklığı %0.035'dir. Birçok kanser tipinde ilk tercih olarak kullanılan sisplatin ise iskemik inmeye en sık neden olan ilaçtır. Bu yazıda, sisplatin tedavisi esnasında iskemik inme gelişen küçük hücreli akciğer kanserli bir olgu sunuldu.

Anahtar sözcükler: Sisplatin; iskemik inme; küçük hücreli akciğer kanseri.

Summary

Chemotherapeutic agents frequently cause venous, rarely arterial thromboembolic events. Ischemic stroke as a complication is rare while the reported incidence of post-chemotherapy ischemic stroke is 0.137%. Frequency of chemotherapy cycles complicated with ischemic stroke is 0.035%. Cisplatin, used as the first choice of many types of cancer, is the most common drug that causes ischemic stroke. In this case, we discuss a patient with small cell lung cancer that had ischemic stroke during to the course of cisplatin treatment.

Key words: Cisplatin; ischemic stroke; small cell lung cancer.

Giriş

Küçük hücreli akciğer kanseri tedavisinde sisplatin ve etoposide kombinasyonu en etkili tedavilerden biri ve sıklıkla ilk seçenektir.^[1,2] Her ne kadar etkinliği tartışılmaz olsa da sisplatin miyokart enfarktüsü, Raynaud fenomeni, hepatik veno-oklüziv hastalık, trombotik mik-

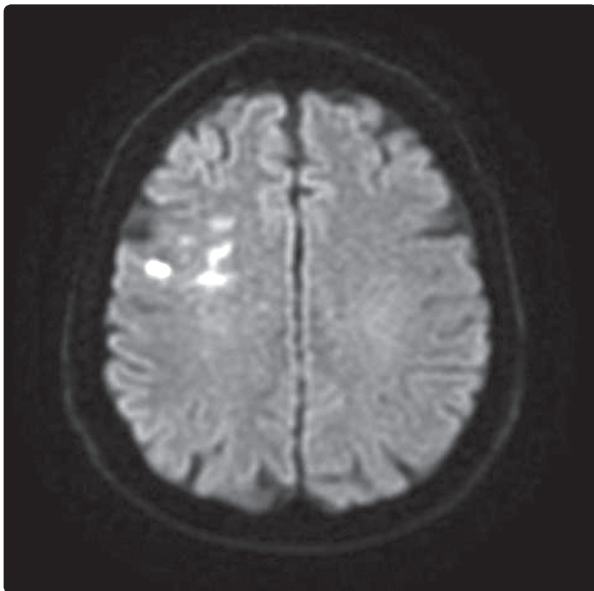
roanjiopati ve tromboembolik olaylar gibi birçok klinik vasküler toksisite bulgusuna neden olabilmektedir.^[3] Kemoterapötik ajanlar içinde en çok iskemik inmeye neden olan ilaçtır.^[4] Bu olguda sisplatin kullanımı sırasında iskemik inme gelişen küçük hücreli akciğer kanseri olan bir hastayı sunmaktayız.

İletişim: Dr. Nesrin Helvacı Yılmaz,
Universal Grup Aksaray Hastanesi, Nöroloji Kliniği,
Adnan Menderes Bulvarı, No: 19, Aksaray, İstanbul

Başvuru tarihi: 14.12.2012
Kabul tarihi: 15.01.2013
Online baskı: 16.04.2014
e-posta: dnesrin76@gmail.com

Olgu Sunumu

Mart 2012'de göğüs ağrısı şikayeti ile göğüs hastalıkları polikliniğine başvuran 64 yaşında erkek hastanın çekilen akciğer grafisinde sağ akciğerde düzensiz sınırlı opasite tespit edildi. Özgeçmişini sorgulandığında bir senedir hipertansiyonu olduğu ve düzenli antihipertansif ilaç kullandığı, ayrıca 47 senedir günde 1.5 paket sigara içtiği öğrenildi. Toraks bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesinde sağ akciğerde 75x53 mm'ye ulaşan lobule kitle ve lateralde 9 mm çapında parankimal nodüler lezyon saptandı. Fiberoptik bronkoskopi yapılarak biyopsi alınan ve patoloji sonucuna göre küçük hücreli akciğer kanseri tanısı konan hasta medikal onkoloji polikliniğine yönlendirildiğinde tedavisi üç haftada bir 50 mg sisplatin ve 200 mg etoposid olarak planlandı. İlk kürden beş gün sonra aniden konuşması bozulan hastanın yapılan nörolojik muayenesinde motor afazik olduğu görüldü. Çekilen beyin BT sonucu normaldi. Kontrastlı kranial manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) metastaz saptanmayan hastanın diffüzyon MRG'sinde sol sentrum semiovale ve superior frontal girus, sağ korona radiata ve insüler kortekste multiple akut enfarkt ile uyumlu bulgular vardı (Şekil 1). Hastaya akut iskemik serebrovasküler olay tanısı konularak asetilsalisilik asit 1x100 mg ve enoksaparin 1x6000 ünite başlandı. Bir hafta içinde konuşması kısmen düzelen hastanın çekilen EKG ve transtorasik ekokardiyografi sonuçları normaldi. İki taraflı karotis vertebral doppler ultrasonografide (USG) stenoz saptanmadı. Hemogram, lipid profili, karaciğer enzimleri, böbrek fonksiyon



Şekil 1. Diffüzyon manyetik rezonans görüntülemesinde sağ korona radiatada çoklu akut enfarkt bulguları.

testleri, kalsiyum ve magnezyum değerleri normal sınırlardaydı. Sisplatin kesilerek carboplatin 600 mg başlandı. Carboplatin tedavisi başlandıktan ve iskemik inme geçirdikten bir ay sonra sağ bacağında ağrı şikayeti ortaya çıkınca kalp damar cerrahisi polikliniğine başvuran hastaya femoral arter tıkanıklığı tanısı kondu. Asetilsalisilik asit kesilerek warfarin başlanan hastaya sağ femoral arter tıkanıklığı için operasyon önerildi. Hastanın genel durumu iyi olup halen carboplatin ve etoposid tedavisine devam edilmektedir.

Tartışma

Kanser hastalarında tromboembolik olaylar hastalık süreci, kemoterapi tedavisi, santral venöz kateter veya enfeksiyon nedeni ile ortaya çıkabilmektedir.^[5] Li ve ark. nın 10963 kanser hastası üzerinde yaptıkları çalışmada post-kemoterapi iskemik inme insidansının %0.137, iskemik inme ile komplike olan kemoterapi siklusunun ise %0.035 olduğu gösterilmiştir.^[6] Bu konuda en çok suçlanan ajan olan sisplatin^[7] günümüzde metastatik testiküler ve over kanseri, mesane kanseri, baş ve boyun kanserleri, ösofagus, mide ve anal kanal kanserleri, lenfoma, akciğer kanseri gibi birçok malignensinin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.^[8] Sisplatin tedavisi uygulanan ürotelyal karsinomlu 271 hasta ile yapılan bir çalışmada 35'inde vasküler olayların görüldüğü, ancak bunların sadece üçünde iskemik inme tespit edildiği rapor edilmiştir.^[9] Sonuçta sisplatine bağlı iskemik inmenin nadir olduğu düşünülmektedir ve bu konuda bildirilmiş olgular vardır.^[10-12]

Sisplatine bağlı vasküler olayların (arteriyel veya venöz) %45'inin ilk iki kemoterapi esnasında ortaya çıktığı ve arteriyel olanların venözlerden daha erken ortaya çıktığı bildirilmiştir.^[13] Her ne kadar ilk kemoterapiden sonra daha sık görülsede sisplatine bağlı iskemik inme kanser tipinden bağımsız olarak tedavi başlangıcından sonraki ilk on gün içinde ortaya çıkabilir.^[4]

Sisplatine bağlı olarak ortaya çıkan iskemik inmenin altta yatan patogenezinde üç temel mekanizmanın rol oynadığı öne sürülmektedir:

1. Sisplatinin neden olduğu direkt endovasküler hasar,
2. Sisplatin kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan protein C'nin aktivitesinin azalması ve von Willebrand faktörünün aktivite artmasına bağlı olarak ortaya çıkan hiperkoagülabilitate,
3. Sisplatinin neden olduğu renal toksisitenin sonucu

olarak gelişen hipomagnezeminin hiperkoagülabiliyeti indüklemesi.^[12]

Kanser hastalığının kendisi de tromboembolik olaylara sebep olabilmektedir. Antikoagülan ilaçların hem trombofilaksi hem de kanserin prognozu üzerine olumlu etkileri olduğu bilinmektedir.^[13] Kemoterapi alan hastalarda yapılan çalışmalarda warfarin uygulanlarda tromboemboli riskinin azaldığı gösterilmiştir.^[14,15] Heparinin mortaliteyi azaltıcı etkisi olduğu gösterilmişken düşük moleküler ağırlıklı heparinin etkisi halen oldukça tartışmalıdır.^[16] Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, kanser hastalarında kemoterapi alma sürecinde veya 120 gün boyunca uygulanan subkutan 3800 İÜ nadroparin, tromboemboli riskini %48.8 azaltırken, sisplatin kullananlarda bu risk azalmasının %68.0 olduğu gösterilmiştir.^[17]

Sonuç olarak tromboembolik olayların önlenmesi açısından faydalı olduğu düşünülmeyle beraber profilakside uygun hasta seçimi konusunda halen net bir fikir birliği sağlanamamıştır.^[18] Ancak tüm bu çalışmalarda daha sık görülen venöz tromboembolik olaylar üzerinde durulmuştur.

Bu olgu sisplatin kullanımı esnasında gelişebilecek beyin damar tıkanıklığına vurgu yapmak amacıyla sunulmuştur. Hipertansiyon ve sigara gibi risk faktörlerinin olması, transösöfajial ekokardiyografinin ve genetik araştırmanın yapılamamış olmasına rağmen biz iskemik inmenin ortaya çıkışının sisplatin tedavisi nedeni ile kolaylaştığını düşünmekteyiz. Sisplatine bağlı iskemik inme nadir olarak görülmekle beraber özürleyici veya fatal sonuçlara sebep olabilir. Rutin olarak uygulanmasa da bizim hastamız gibi risk faktörü olan, kanama riski düşük, seçilmiş bazı hastalara kemoterapi alırken tedaviye düşük doz profilaktik antikoagülan ilaç eklenmesi düşünülebilir.

Çıkar Çatışması

Yazar(lar) çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Kaynaklar

1. Sørensen M, Felip E; ESMO Guidelines Working Group. Small-cell lung cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009;20(Suppl 4):71-2. [CrossRef](#)
2. Artal Cortés A, Dómine Gómez M, Font Pous A, García Campelo R, Cobo Dolls M, Isla Casado D; SEOM. SEOM clinical guidelines for the treatment of small-cell lung cancer. *Clin Transl Oncol* 2010;12(1):27-31. [CrossRef](#)
3. Barceló R, López-Vivanco G, Mañé JM, Rubio I, Muñoz A,

4. Fernández R. Distal ischemic changes related to combination chemotherapy with cisplatin and gemcitabine: description of four cases. *Ann Oncol* 2000;11(9):1191-4.
4. Li SH, Chen WH, Tang Y, Rau KM, Chen YY, Huang TL, et al. Incidence of ischemic stroke post-chemotherapy: a retrospective review of 10,963 patients. *Clin Neurol Neurosurg* 2006;108(2):150-6. [CrossRef](#)
5. Bick RL. Cancer-associated thrombosis. *N Engl J Med* 2003;349(2):109-11. [CrossRef](#)
6. Gota V, Patial P. Off-label use of anti-cancer drugs in India: to be or not to be! *J Cancer Res Ther* 2011;7(1):35-9.
7. Czaykowski PM, Moore MJ, Tannock IF. High risk of vascular events in patients with urothelial transitional cell carcinoma treated with cisplatin based chemotherapy. *J Urol* 1998;160(6 Pt 1):2021-4. [CrossRef](#)
8. El Amrani M, Heinzlef O, Debroucker T, Rouillet E, Bousser MG, Amarenco P. Brain infarction following 5-fluorouracil and cisplatin therapy. *Neurology* 1998;51(3):899-901.
9. Dietrich J, Marienhagen J, Schalke B, Bogdahn U, Schlaetzki F. Vascular neurotoxicity following chemotherapy with cisplatin, ifosfamide, and etoposide. *Ann Pharmacother* 2004;38(2):242-6. [CrossRef](#)
10. Karagoz B, Bilgi O, Akyol I, Ozgun A, Turken O, Kandemir EG. Cerebrovascular accident after chemotherapy for testicular cancer. *Mil Med* 2009;174(3):320-1. [CrossRef](#)
11. Numico G, Garrone O, Dongiovanni V, Silvestris N, Colantonio I, Di Costanzo G, et al. Prospective evaluation of major vascular events in patients with nonsmall cell lung carcinoma treated with cisplatin and gemcitabine. *Cancer* 2005;103(5):994-9. [CrossRef](#)
12. Ohashi S, Yazumi S, Nishio A, Fukui T, Asada M, Chiba T. Acute cerebral infarction during combination chemotherapy with s-1 and cisplatin for a young patient with a mucin-producing adenocarcinoma of the stomach. *Intern Med* 2006;45(18):1049-53. [CrossRef](#)
13. Kakkar AK, Williamson RC. Thromboprophylaxis in malignant disease. *Br J Surg* 1995;82(6):724-5. [CrossRef](#)
14. Levine M, Hirsh J, Gent M, Arnold A, Warr D, Falanga A, et al. Double-blind randomised trial of a very-low-dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. *Lancet* 1994;343(8902):886-9. [CrossRef](#)
15. Zacharski LR, Henderson WG, Rickles FR, Forman WB, Cornell CJ Jr, Forcier RJ, et al. Effect of warfarin anticoagulation on survival in carcinoma of the lung, colon, head and neck, and prostate. Final report of VA Cooperative Study #75. *Cancer* 1984;53(10):2046-52. [CrossRef](#)
16. Falanga A, Piccioli A. Effect of anticoagulant drugs in cancer. *Curr Opin Pulm Med* 2005;11(5):403-7. [CrossRef](#)
17. Barni S, Labianca R, Agnelli G, Bonizzoni E, Verso M, Mandalà M, et al. Chemotherapy-associated thromboembolic risk in cancer outpatients and effect of nadroparin thromboprophylaxis: results of a retrospective analysis of the PROTECHT study. *J Transl Med* 2011;9:179. [CrossRef](#)
18. Khorana AA. Cancer-associated thrombosis: updates and controversies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012;2012:626-30.