Olgu Sunumu

Testiküler Kanser Tedavisi İçin Kombine Kemoterapi Alan Genç Bir Erkekte Gelişen Akut Miyokard İnfarktüsü: Olgu Sunumu

Uzm.Dr. Nihal AKAR BAYRAM, Dr. Cenk SARI, Uzm.Dr. Tahir DURMAZ, Uzm.Dr. Telat KELEŞ
Dr. Serdal BAŞTUĞ, Prof.Dr. Engin BOZKURT

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Ankara

Özet

Kemoterapötik ajanların kardiyak toksisiteye ve bazı kardiyovaküler komplikasyonlara yol açtığı uzun yıllardır iyi bilinmektedir. Kardiyak olaylar, hafif-orta derecede tansiyon değişiklikleri, tromboz, aritmiler, elektrokardiyografik değişiklikler, miyokardit, perikardit, kardiyomiyopati, kalp yetmezliği ve miyokard infarktüsünü (Mİ) içerir. Bu vaka sunumunda, testiküler kanser nedeniyle sisplatin, etoposit ve bleomisinden oluşan kombine kemoterapi protokolünü 2 gün önce tamamladıktan sonra, akut miyokard infarktüsü geçiren 35 yaşında erkek hasta sunularak, bu birlikteliğin daha önce yayınlanmış literatür bilgileri ışığında tartışılması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kemoterapötik ajanlar, Miyokard infarktüsü, Kardiyotoksisite, Testis kanseri

Acute Miyocardial Infarction in a Young Man Receiving Combined Chemotherapy for Testicular Cancer: Case Report

Summary

It is well known for a long time that chemotherapeutic agents can cause cardiotoxicity and some cardiovascular complications. Cardiac events may include mild blood pressure changes, trombosis, arrhythmias, electrocardiographic changes, miyocarditis, pericarditis, cardiomyopathy, heart failure and miyocardial infarction. We present 35 year-old man whom miyocardial infarction developed two days after the first course of chemotherapy protocol including cisplatin, etoposide, bleomycin for testicular cancer and discuss this relationship in the light of the previously reported cases in the litareture.

Key Words: Chemotherapeutic agents, Miyocardial infarction, Cardiotoxicity, Testicular cancer

Giriş

Kemoterapötik ajanların kardiyak toksisiteye yol açtığı uzun yıllardır iyi bilinmektedir. Kardioyotoksisiteye neden olduğu en iyi bilinen kemoterapötik ajanlar antrasiklinlerdir. Alkilleyici ajanlar olan siklofosfamid, ifosfamid, sisplatin, karmustin, busulfan, klormethin ve mitomiside kardiyotoksisite ile ilişkilidir. Kardiyak olaylara neden olabilecek diğer ajanlar ise paklitaksel, etoposid, tenoposid, vinca alkoloidleri, florourasil, sitarabin, amsacrin, kaldribin, asparjinaz, tretinoin ve pentostatindir. Kardiyotoksisite bazı ajanlarla nadirdir, fakat doksurobisin, daunorobisin veya floroura-

sil gibi ajanlarla tedavi edilen hastaların %20 sinden daha fazlasında ortaya çıkabilir. Kardiyak olaylar, hafif-orta derecede tansiyon değişiklikleri, tromboz, aritmiler, elektrokardiyografik değişiklikler, miyokardit, perikardit, kardiyomiyopati, kalp yetmezliği ve miyokard infarktüsünü (Mİ) içerir.[1]

Yayınlanmış olan vaka sunumları ve olay serilerine bakıldığında kemoterapi sonrası Mİ en çok testiküler kanser veya nonhodgin lenfomaya yönelik kemoterapi alan kişilerde izlendiği rapor edilmiştir.[2-4] Bu hasta grubunda kardiyotoksisite gelişimine yatkınlık oluşturacak birçok risk faktörleri saptanmıştır.

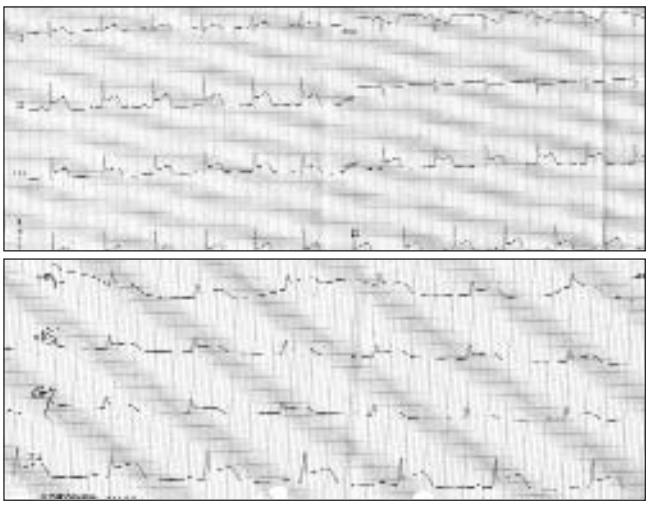
Bu yazıda testis kanseri nedeniyle kemoterapi alırken miyokard infarktüsü nedeniyle kliniğimize başvuran bir olguyu literatür bilgileri eşliğinde tartışmayı amaçladık.

Olgu Sunumu

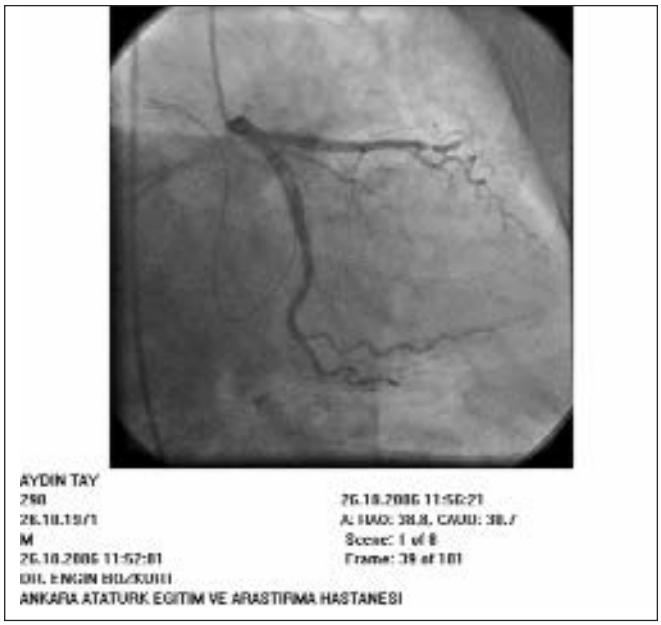
Testiküler kanser nedeniyle yaklaşık 4 ay önce opere olmuş, sisplatin, etoposit ve bleomisinden oluşan ilk kemoterapi protokolünü 2 gün önce tamamlamış, 35 yaşında erkek hasta istirahatte başlayan terlemenin eşlik ettiği sıkıştırıcı tarzda göğüs ağrısı şikayeti ile hastanemiz acil servisine başvurdu. Hastanın daha öncesine ait kardiyak yakınması yoktu. Fizik muayenesinde genel durum iyi, bilinç açık koopere, kan basıncı 110/70 mmHg, nabız 70/dak ritmik saptandı. Oksültasyonda kalp ritmik, apikal 1-2/6 pansistolik üfürüm duyulmakta idi, diğer sistem muayeneleri normaldi. Çekilen elektrokardiyografisinde normal sinüs ritmi, kalp hızı 57/dakika, D2-3-AVF ve V5-V6 derivasyonlarında 3-4 mm ST elavasyonu, V1-V3 de 3mm ST depresyonu saptandı (Şekil 1). Hastaya akut inferoposterolateral MI tanısı konularak koroner yoğun bakım ünitesine alındı. Hastanın trombolitik almasında kontrendikasyon olmadığı saptandıktan sonra göğüs ağrısının 2.5 saatinde fibrinolitik (alteplaz 100mg) tedavi uygulandı. Antiiskemik, antiaggregan, antikoagülan tedavisi verilen hastanın göğüs ağrısı hafifledi, bakılan seri elektrokardiyografilerde ST segmentlerde kısmi rezolüsyon izlendi.

Hastanın risk faktörleri sorgulandığında sigara kullanımı, babasında koroner arter hastalığı (KAH) hikayesi mevcuttu. Özgeçmişinde 4 ay önce testis kanseri nedeniyle tek taraflı orşiektomi yapıldığı ve ilk kemoterapi protokolünü (Sisplatin, Bleomisin, Etoposid) 2 gün önce tamamladığı saptandı. Hastanın bleomisinin ilk dozunu dokuz gün önce 30 mg/gün tek doz ve ikinci dozunu en son 2 gün önce 30 mg/gün tek doz, Sisplatini 35 mg/gün dozunda en son 5 gün önce toplam 5 gün, Etoposidi ise en son 7 gün önce 100 mg/gün toplam 3 gün almış olduğu saptandı.

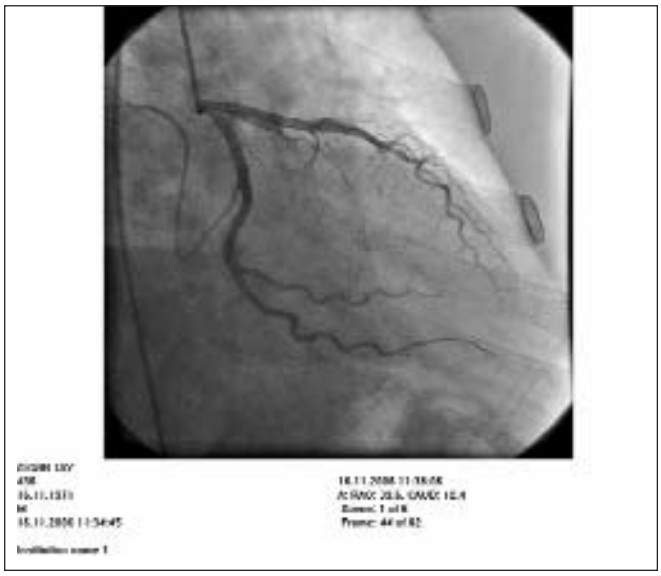
Hastanın kardiyak enzimlerinde yükselme ve takibinde düşme oldu. Ekokardiyografide sol ventrikül segmenter duvar hareket bozukluğu, mitral yetersizliği 1. derece, ejeksiyon fraksiyonu %50 olarak izlendi. Hastanın yapılan koroner anjiyografisinde, sol ana koroner arter normal, sol ön inen arter orta kısımda muskuler bridge, sirkümfleks arter proksimalinde %50 trombotik lezyon ve lezyonun distalinde TIMI-3 akımı izlenmiş olup, sağ koroner arter normal olarak saptandı, ventrikülografide sol ventrikül apeks ve inferolateral segmentler hipokinetik olarak saptandı (Şekil 2). Yatışının 2. gününde batıcı tarzda göğüs ağrısı olan hastanın dinlemekle perikardiyal frotman gözlendi. Akut perikardit tanısı konularak hastanın aspirin tedavisinin dozu artırıldı ve 4x500 mg/gün olarak düzenlendi. Daha sonraki takiplerinde göğüs ağrısı tekrarlamayan, herhangi bir komplikasyon gelişmeyen hasta, aspirin, klopidogrel, beta bloker, statin, ACE inhibitöründen oluşan medikal tedavi ile taburcu edildi. Hastanın 15 gün sonra yapılan kontrol koroner anjiyografisinde sirkümfleks arterin proksimalinde yer alan trombotik lezyonun tamamen kaybolduğu, distalde TIMI-3 akımın devam ettiği görüldü (Şekil 3). Medikal tedavisi düzenlenerek hasta taburcu edildi.



Şekil 1: Hastanın geliş EKG'si



Şekil 2: Hastanın ilk yapılan koroner anjiyografisi



Şekil 3: Hastanın kontrol koroner anjiyografisi

Tartışma

Kardiyovasküler iskemi bir çok kemoteröpatik ajanla tedavi sırasında saptanan, nadir fakat ciddi bir komplikasyondur.[2] Kemoteröpatik ilaç alan hastalarda kardiyotoksik etkiler tedavi sırasında, tedavi sonrası kısa bir süre içinde, tedavi sonrası günler ve haftalar içinde meydana gelebilir, hatta tedavi tamamlandıktan aylar veya yıllar sonra bile ortaya çıkabilir.

Swerdlow ve arkadaşları 1967 ile 2000 yılları arasında hodgkin lenfoma nedeniyle tedavi almış 7033 hastayı takip etmişler ve bu hastaların miyokard infaktüsü nedeniyle ölüm riskini sağlıklı bireylerle karşılaştırmışlardır. Sonuç olarak beklenilenden fazla oranda hastada miyokard infarktüsüne bağlı ölüm gerçekleşmiş, bu hastalarda mutlak risk 100000 hasta yılında 125.8 olarak bulunmuştur. Swerdlow ve arkadaşları standard mortalite oranlarının ilk tedavi esnasında artmış yaş ile birlikte olan hastalarda keskin bir şekilde düştüğünü fakat miyokard infarktüsüne bağlı ölüm riskinin ilk tedavisi sırasında 65 yaş üzerinde olan hastalarda artmış olduğunu ortaya koymuşlardır ve istatiksel olarak anlamlı artmış miyokard infarktüsüne bağlı mortalite riskinin ilk tedaviden sonraki 25 yıl boyunca devam ettiğini belirtmişlerdir. Supradiyafragmatik radyoterapi, antrasiklinler veya vinkristin ile tedavi edilen hastalarda istakiksel olarak anlamlı ve bağımsız risk artışı saptanmıştır. Doksurubisin, belomisin, vinblastin ve dakarbazin rejimi alan hastalarda riskin kısmen yüksek olduğu belirtilmiştir.[3] Janine ve arkadaşlarının sisplatin bazlı kemoterapi rejimi alan testiküler kanserli 65 hastada kemoterapi öncesi ve sonrasında 10. haftada trombosit sayısı, serum hemostatik ve fibrinolotik faktör düzeyleri, 24 saat ambulatuar kan basıncı ölçümü, barorefleks sensivitesi, karotis arter intima media kalınlığını ölçmüşlerdir. Sonuçta bu hastalarda plasma Von Willebrand faktör seviyelerinde ve karotis arter intima media kalınlığında artış izlenmiştir. Bu değişikliklerin uzun dönem kardiyovasküler komplikasyon gelişiminde prognostik önemi olabileceğini bildirmişlerdir.[4]

Birkaç klinik çalışma testiküler kanser için kemoterapi alan hastalarda koroner arter hastalığı risk artışı araştırılmıştır. Bleomisin tedavisi alan dissemine testiküler nonseminomatöz kanseri olan 91 hastayı 10 yıl takip eden bir çalışmada, 2 hasta miyokard infartüsü nedeniyle ölmüştür.[5] Diğer bir çalışmada testiküler seminomu olan 48 hastayı 7 yıl boyunca takip etmişler ve 3 hasta miyokard infartüsü nedeniyle ölmüştür.[6]

Germ hücreli tümörlerin tedavisi için kullanılan, sisplatin, etoposid, bleomisin ve vinka alkoloidlerini içeren kemoterapi protokollerini değişik kombinasyonlarını kullanan hastalarda miyokardial iskemi veya infaktüs riskinin arttığı ile ilgili yayınlar mevcuttur.[2,3] Bizim hastamız testiküler kanser nedeniyle sisplatin, bleomisin, etoposidden oluşan ilk tedavi rejimini tamamladıktan 2 gün sonra miyokard infarktüsü geçir-

miştir. Bu ilaçların üçüde kardiyotoksik etkilidir ve vakamızdaki koroner arter trombüsüne ayrı ayrı veya kümülatif etkileri olabilir. Bachmeyer ve arkadaşları[7] koroner arter hastalığı açısından anlamlı risk faktörü olmayan sisplatin, bleomisin, etoposid kemoterapisinin ilk kürü sırasında miyokard infaktüsü geçiren, 36 yaşında erkek hastayı bildirmişlerdir. Benzer şekilde Shoji S ve arkadaşları[8] testiküler kanser için aynı rejimi almaktayken (3. kürünü tamamladıktan 9 gün sonra) inferior miyokard infarktüsü geçiren olguyu sunmuşlardır.

Sisplatin ile vasküler hasar önemli fakat az rastlanan bir yan etkidir. Sisplatin ve vinkristinin miyokard infarktüsü ve iskemiye yol açtığını bildiren bir çok rapor mevcuttur.[2] Sisplatinin vasküler sistemde Raynaud fenomenine, kardiyak iskemiye, Mİ ve serebrovasküler olaylara neden olabilmektedir. Sisplatin bazlı kemoterapik ajanların, tubuler hasara yol açarak yaklaşık %80 hastada hipomagnezemiye yol açtığı gözlenmiştir. Bununla birlikte direkt endotel hasarına yol açarak, Von Willebrand faktörü seviyesini, kolesterol seviyelerini, trombosit aktivitesini, trombosit aggerasyonunu ve tromboksan üretimini arttırarak kardiyovasküler komplikasyonlara yol açabileceği çeşitli araştırmacılar tarafından ortaya konmuştur.[9,10]

Etoposidin kardiyovasküler toksik olduğunu gösteren kısıtlı sayıda kanıt mevcuttur. Scharwzer ve arkadaşları[11] etoposidin bu yönde bir etkisi olmadığını öne sürmüşlerdir. Yayınladıkları vakada bleomisin ve etoposid tedavisi alırken miyokard infarktüsü geçiren hastanın, miyokard infarktüsü geçirdikten sonra bleomisin tedavisini kesmişler, 14 ay etoposid ile tedavisine devam etmişlerdir ve takibinde hasta tekrar Mİ geçirmemiştir. Kardiyovasküler toksisiteden ilaçların bireysel özelliğini değil bu iki ilacın kombinasyonun sorumlu olabileceğini öne sürmüşlerdir. Buna rağmen Schecter ve arkadaşları hodgin lenfoma için tekli tedavi olarak etoposid alırken miyokard infarktüsü geçiren 27 yaşında bayan hasta bildirmişlerdir.[12]

Hastamız koroner arter risk faktörleri açısından düşük riske sahipti. Trombojenik herhangi bir ilaç kullanmıyordu. Hastamızın tromboza eğilimi arttıran genetik bir hastalığı saptanamamıştır; trombosit düzeyleri, trombosit fonksiyon testleri, protrombin zamanı normal, Protein C, Protein S, Protrombin ve Faktör V Leiden mutasyonları yoktur. Hastanın risk faktörlerinin az olması, tromboza eğilim yaratan bir hastalığının olmaması, akut miyokard infarktüsünün testis kanserine yönelik kemoterapi sırasında meydana gelmesi bu tablonun primer olarak kemoterapiye bağlı olduğunu düşündürmektedir.

Kemoterapi ve radyoterapinin komplikasyonu olarak ortaya çıkan miyokard infarktüsünün kesin mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olmasına rağmen endotelyal hasar ve bunu takip eden fibrozise bağlı olduğuna inanılmaktadır. Çoğu vakada, özellikle koroner arter hastalığı açısından risk faktörlerine sahip hastalarda klasik aterosklerotik proçes hızlanmakta ve ciddi fokal lezyonlar ortaya çıkabilmektedir.[13] Bu nedenle kemoterapi alacak olan hastalarda kemoterapiye başlamadan önce kardiyotoksisite için yatkınlık araştırılmalıdır. Hastalar risk faktörleri açısından izlenmeli ve onları değiştirmeye yönelik önlemler alınmalıdır. Kemoterapiyle ilişkili kardiyak olayları önlemeye yönelik kesin bir tedavi rejimi yoktur. Dexrazoxane, antrasiklin kemoterapisine karşı kardiyoprotektif bir ajandır ve FDA tarafından onay almıştır. Yine endotel üzerinde ve aterosklerotik proçeste önemli etkileri olan (statinler, aspirin, renin-anjiotensin-aldesteron-reseptör blokerleri) ilaçların, özellikle de koroner arter hastalığı risk faktörlerine sahip hastalarda profilaktik kullanımı düşünülebilir.[14]

Sonuç

Kemoterapi alan hastalarda kardiyotoksisiteden korunmak için risk faktörlerini saptamak, değiştirmeye çalışmak, kardiyak belirti ve semptomlar açısından sıkı olarak takip etmek, tedavinin tamamlanmasından sonraki yıllarda da hastayı takibe devam etmek gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Pai V B: Nahata, M C Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention Drug Saf 2000;2:263-302
2. Steffenelli Y, Kutzmits R, Ulrich W, Glogar D. Acute vascular toxicity ofter combination chemtherapy with cisplatin, vinblastine, ve bleomycın for testicular cancer Eur

Heart J 1988;9:552-6

3. Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, Cunningham D, Hancock BW, Horwich A et al. Miyocardial infarction mortality risk after treatment for Hodgin disease : a collaborative British cohort study. J Natl CancerInst 2007;99: 206-14
4. Janine N, Andries J, Jan van der M et al. Acute chemotherapy induced cardiovascular changes in patients with testicular cancer. J Clin. Oncol 2005:9130-7
5. Stoter G. Kopman A. Vendrik C.P et al: Ten year survival and late sequelae in testicular cancer patients treated with cisplatin, vinblastine, and bleomycin. J.Clin.Oncol.7 1989;7:1099-104
6. Hannun Y, Vugrin D: Long term survival in patients treated for testicular seminoma. J. Surg.Oncol. 1990; 43: 177-80
7. Bachmeyer C, Joly H, Jorest R. Early myocardial infarction during chemotherapy for testicular cancer. Tumori, 2000;86:428-30
8. Shoji S, Miyakita H, Shima M , Usui Y et al. Acute myocardial infarction during combined chemotherapy with belomycin,etoposide and cisplatin for testicular cancer . Hinyokika Kiyo , 2006;52:723-6
9. Iclı f, Karaoğuz H, Dincol D, et al. Severe vascular toxicity associated with cisplatin-based chemotherapy Cancer 1993;72:587-93
10. Licciardelo Jt, Moake Jl, Rudy CK et al.Elavetad plasma von Willwbrand factor levels and arterial occusive complications associated with cisplatin-basedchemotherapy . Oncology 1985;42:296-300
11. Schwarzer S, Eber B, Greinix H et al. Non Q wave myocardial infarction associated with bleomycin and etoposide chemotherapy. Eur Heart J 1991,12:748-50
12. Schecter JP, Jones SE, Jackson RA. Myocardial infarction in a 27 year old woman:possible complication of treatment with VP-16-213(NSC 141540), mediastinal irradiation, or both (Letter). Cancer Chemther Rep 1975;59: 887-8
13. Om A, Ellahham S, Vetrovec GW. Radiation-induced coronary artery disease . Am Hearth J 1992;124:1598-602.
14. Viles-Gonzales JF, Anand SX, Valdiviezo C, Zafar MU, Hutter R, Sanz J, et al. Up date in atherothrombotic disease . MT Sinai J Med 2004;71:197-208

Yazı Kayıt

Geliş Tarihi: 19.02.2009 **Kabul Tarih:** 04.03.2009

Yazışma Adresi: Nihal Akar Bayram, 52. Cad. Kızılırmak Apt. 15/26 Çukurambar, Ankara
e-posta: drnihkar@yahoo.co.uk