



ONKOLOJİK TEDAVİYE BAĞLI PERİFERİK VASKÜLER HASTALIKLAR VE İNMEDE TANI VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Ender Özgün ÇAKMAK¹

PERİFERİK VASKÜLER HASTALIKLARININ ONKOLOJİK HASTALARDA TANISI VE TEDAVİSİ

Kronik miyeloid lösemi için kullanılan nilotinib, ponatinib veya BCR-ABL tirozin kiraz inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda, kardiyovasküler hastalık risk faktörleri olmasa bile, alt ekstremitelerde şiddetli aterosklerotik ve aterosklerotik olmayan periferik arter hastalığı ortaya çıkabilir (%30'a kadar). Periferik arter hastalığı, tedavinin ilk aylarında bile veya tedaviden birkaç yıl sonra geç bir etki olarak da ortaya çıkabilir. Diğer kanser tedavisiyle ilişkili periferik arteriyel toksisite, Raynaud fenomeni ve iskemik inmeyi içerir (yani L-asparaginaz, sisplatin, metotreksat, 5-florourasil ve paklitaksel ile). Tablo-1 belirgin bir periferik arter yan etki profiline sahip kemoterapötikleri göstermektedir.

Uzun iskemisi, kanser hastalarında farklı sunum ve etiyolojilerde olabilir. Kanser hastalarında ekstremitte iskemisinin birincil görünümü Raynaud'dur ve hatta iskemik parmak ucu nekrozu derecesine kadar bile olabilir. İnsidans %30 kadar yüksek olabilir ve sistemik olarak anormal vazoreaktivite ve hatta miyokardiyal enfarktüs riskini işaret edebilir. Bleomisin, vinka alkaloidleri, sisplatin, karboplatin, gemsitabin ve interferonalfa için Raynaud rapor edilmiştir (1-5). Bu ajanlardan bazıları için, ör. Bleomisin, Raynaud'lar ilk dozdan sonra bile oluşabilir ve muhtemelen endotel hücreleri üzerinde doğrudan bir etkiyle ilgilidir. Diğerleri için, ör. interferon-alfa, vazospazm, trombüs oluşumu ve immün aracılı vaskülit gibi daha karmaşık mekanizmalar düşünülmektedir. Dahası, Raynaud, paraneoplastik bir fenomen olarak bir malignite teşhisi veya nüksünden önce bile ortaya çıkabilir.

¹ Uzm. Dr., SBÜ Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği enderozguncakmak@gmail.com

risk faktörü yönetimi gereklidir. Antiplatelet tedavi düşünülebilir. Önemli darlık (örn. Karotis arterler) stentleme veya ameliyat gerektirebilir. Atriyal fibrilasyonunu değerlendirmek için 12 derivasyonlu bir elektrokardiyografi ve potansiyel tromboembolizm kaynakları olarak patent foramen ovale, kapak anormallikleri, bölgesel duvar anormallikleri ve anevrizmaları değerlendirmek için bir eko-kardiyogram yapılmalıdır. Başvuru başlangıcında acil Nöroloji konsültasyonu yapılmalıdır. Bakım kararları (akut ve uzun vadeli), hastaların genel prognozu değerlendirilerek alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Al-Zahrani H, Gupta V, Minden MD, et al. Vascular events associated with alpha interferon therapy. *Leuk Lymphoma*. 2003;44:471–475.
2. Staff S, Lagerstedt E, Seppanen J, et al. Acute digital ischemia complicating gemcitabine and carboplatin combination chemotherapy for ovarian cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011;90:1296–1297.
3. Vogelzang NJ, Bosl GJ, Johnson K, et al. Raynaud's phenomenon: A common toxicity after combination chemotherapy for testicular cancer. *Ann Intern Med*. 1981;95:288–292.
4. Kuhar CG, Mesti T, Zakotnik B. Digital ischemic events related to gemcitabine: Report of two cases and a systematic review. *Radiol Oncol*. 2010;44:257–261.
5. Zeidman A, Dicker D, Mittelman M. Interferon-induced vasospasm in chronic myeloid leukaemia. *Acta Haematol*. 1998;100:94–96.
6. Aichberger KJ, Herndlhofer S, Schernthaner GH, et al. Progressive peripheral arterial occlusive disease and other vascular events during nilotinib therapy in cml. *Am J Hematol*. 2011;86:533–539.
7. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Cortes J. Nilotinib-associated vascular events. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2012;12:337–340.
8. Levato L, Cantaffa R, Kropp MG, et al. Progressive peripheral arterial occlusive disease and other vascular events during nilotinib therapy in chronic myeloid leukemia: A single institution study. *Eur J Haematol*. 2013;90:531–532.
9. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. Aphase 2 trial of ponatinib in philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med*. 2013;369:1783–1796.
10. Cortes JE, Kantarjian H, Shah NP, et al. Ponatinib in refractory philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med*. 2012;367:2075–2088.
11. Nicolini FE, Gagnieu M-C, Heiblig M, et al. Cardio-vascular events occurring on ponatinib in chronic phase chronic myeloid leukemia patients, preliminary analysis of a multicenter cohort. *Blood*. 2013;122:4020.
12. Coon EA, Zalewski NL, Hoffman EM, et al. Nilotinib treatment-associated cerebrovascular disease and stroke. *Am J Hematol*. 2013;88:534–535.
13. Jager NG, Stuurman FE, Baars JW, et al. Cerebrovascular events during nilotinib treatment. *Neth J Med*. 2014;72:113–114.
14. Ranpura V, Hapani S, Chuang J, et al. Risk of cardiac ischemia and arterial thromboembolic events with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Oncol*. 2010;49:287–297.
15. Pantaleo MA, Mandrioli A, Saponara M, et al. Development of coronary artery stenosis in a patient with metastatic renal cell carcinoma treated with sorafenib. *BMC Cancer*. 2012;12:231.
16. Ropert S, Vignaux O, Mir O, et al. Vegf pathway inhibition by anticancer agent sunitinib and susceptibility to atherosclerosis plaque disruption. *Invest New Drugs*. 2011;29:1497–1499.

17. Fernandes DD, Louzada ML, Souza CA, et al. Acute aortic thrombosis in patients receiving cisplatin-based chemotherapy. *Curr Oncol*. 2011;18:e97–e100.
18. Grenader T, Shavit L, Ospovat I, et al. Aortic occlusion in patients treated with cisplatin-based chemotherapy. *Mt Sinai J Med*. 2006;73:810–812.
19. Breccia M, Colafigli G, Molica M, et al. Cardiovascular risk assessments in chronic myeloid leukemia allow identification of patients at high risk of cardiovascular events during treatment with nilotinib. *Am J Hematol*. 2015;90:E100–101.
20. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) [published correction appears in *Eur Heart J*. 2016 Dec 24; *Eur Heart J*. 2016;37(36):2768–2801.
21. Rogers LR. Cerebrovascular complications in patients with cancer. *Semin Neurol*. 2010;30:311–319.
22. El Amrani M, Heinzlef O, Debroucker T, et al. Brain infarction following 5-fluorouracil and cisplatin therapy. *Neurology*. 1998;51:899–901.
23. Serrano-Castro PJ, Guardado-Santervas P, Olivares-Romero J. Ischemic stroke following cisplatin and 5-fluorouracil therapy: A transcranial doppler study. *Eur Neurol*. 2000;44:63–64.
24. Meattini I, Scotti V, Pescini F, et al. Ischemic stroke during cisplatin-based chemotherapy for testicular germ cell tumor: Case report and review of the literature. *J Chemother*. 2010;22:134–136.
25. Kuan AS, Teng CJ, Wu HH, et al. Risk of ischemic stroke in patients with ovarian cancer: A nationwide population-based study. *BMC Med*. 2014;12:53.
26. Fraum TJ, Kreisl TN, Sul J, et al. Ischemic stroke and intracranial hemorrhage in glioma patients on antiangiogenic therapy. *J Neurooncol*. 2011;105:281–289.
27. Letarte N, Bressler LR, Villano JL. Bevacizumab and central nervous system (cns) hemorrhage. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013;71:1561–1565.
28. Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, et al. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:1232–1239.
29. Mantia-Smaldone GM, Bagley LJ, Kasner SE, et al. Vertebral artery dissection and cerebral infarction in a patient with recurrent ovarian cancer receiving bevacizumab. *Gynecol Oncol Case Rep*. 2013;5:37–39.
30. Saif MW, Isufi I, Peccerillo J, et al. Cerebrovascular accidents associated with sorafenib in hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol Res Pract*. 2011;2011:616080.
31. Singer S, Grommes C, Reiner AS, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in patients with cancer. *Oncologist*. 2015;20:806–811.
32. Foerster R, Welzel T, Debus J, et al. Posterior reversible leukoencephalopathy syndrome associated with pazopanib. *Case Rep Oncol*. 2013;6:204–208.