

Kemoterapi ve Radyoterapiye Bağlı Gelişen Miyelodisplastik Neoplazm: Olgu Sunumu
Myelodysplastic Neoplasm Due to Chemotherapy and Radiotherapy: A Case Report
Öznur Keleşçe Şahin¹, Nagihan Yıldız Çeltek¹

¹Tokat Gaziosmanpaşa
Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Aile Hekimliği Anabilim Dalı

Sorumlu Yazar:

Dr. Öznur Keleşçe Şahin

Tokat Gaziosmanpaşa
Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Aile Hekimliği Anabilim Dalı

E-mail:
oznur.keleşçe@gop.edu.tr

Özet

Global dünyada her yıl onkolojik tanı alan hastaların sayısında artış gözlenmektedir. Uygulanan kemoterapi ve radyoterapi tedavilerine bağlı akut ve kronik süreçte saptanabilen hematopoietik hasarların da sıklığı orantılı olarak artmaktadır. Yayınımızda mide malign neoplazm tanısı almış olan 67 yaşındaki erkek hastada kemoterapi ve radyoterapi tedavisi sonrası kronik süreçte ve irrevesibl olarak geliştiği düşünülen miyelodisplastik neoplazm olgusunu sunduk. Kemoterapotik ajanlara ve radyoterapiye bağlı görülebilecek hematopoietik bozuklukların öngörülebilmesi ve mümkünse erken dönemde müdahale edilmesi önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Malign neoplazm, kemoterapi, radyoterapi, miyelodisplastik sendrom

Abstract

Every year in the global world, there is an increase in the number of oncological diagnoses. The frequency of hematopoietic damages that can be detected in acute and chronic processes due to chemotherapy and radiation therapy is also increasing proportionally. In our publication, we presented a case of myelodysplasi neoplasm, which is believed to develop in a chronic process and irrevesibl after chemotherapy and radiation therapy in a 67-years-old male patient diagnosed with malignant stomach neoplasm. It is important that hematopoietic disorders that may be observed due to chemotherapeutic agents and radiation therapy are predicted and, if possible, prevented at an early stage.

Keywords: Malignant neoplasm, chemotherapy, radiotherapy, myelodysbilastic syndrome

Giriş

Sistemik kemoterapi ve radyoterapi birçok kanser hastası için önemli faydalar sağlarken, ciddi komplikasyonları da beraberinde getirmektedir (1). Miyelodisplastik neoplazmlar onkolojik tedavilerin kök hücre üzerine olan mutant etkisi sonucu sıklıkla ileri yaşlarda ortaya çıkarlar (2). Myelodisplastik neoplazmların insidansı altta yatan hastalığa, spesifik ajanlara, doza ve tedaviden itibaren geçen süreye göre değişir (3).

Tedavi ile ilişkili lösemiler tüm lösemilerin yaklaşık %10-20 sini oluşturmaktadır (4). Radyoterapi uygulamasına bağlı olarak kemik iliğinin baskılanması radyasyon tedavisinin en önemli akut toksik etkisidir (5). Kemoterapi ve radyoterapiye bağlı gelişebilecek miyelodisplastik neoplazmlar; akut myeloid lösemi (AML), miyelodisplastik sendrom (MDS) ve miyelodisplastik sendrom/ miyeloproliferatif neoplazm (MDS/MPN) olarak adlandırılır. Her yaştaki hasta grubunda görülebilir ancak en sık görüldüğü yaş ortalaması 61'dir (4). Sitotoksik KT ajanlarından özellikle alkilleyici ajanlar (siklofosamid, busulfan, karboplatin, sisplatin, mitomisin c, dakarbazin, prokarbazin) ve topoizomeraz 2 inhibitörleri (etoposid, doksorubisin, aktinomisin) hemotopietik sistem üzerine olumsuz etki edebilmektedir (5). Miyelodisplastik neoplazmlar genellikle

alkilleyici ajanlar veya RT ile ilk tedaviden 5-7 yıl sonra ortaya çıkar ve kemik iliği yetmezliği, pansitopeni ile tanı alırlar (6). Topoizomeraz 2 inhibitörlerine bağlı miyelodisplastik neoplazmlar ise sıklıkla 2-3 yıl içerisinde ortaya çıkar ve genellikle AML ile tanınırlar (8).

Olgu Sunumu

Altmışyedi yaşında erkek hasta 2019 yılının Ocak ayında karın ağrısı şikayeti ile genel cerrahi polikliniğine başvurdu. Hastadan kan tetkikleri ve endoskopi istendi. Endoskopi esnasında mide antrumundan alınan biyopsinin patoloji sonucu taşlı yüzük hücreli karsinom gelmesi üzerine mide malign neoplazm tanısını aldı. 2019 Şubat ayında total gastrektomi sonrası onkolojik evrelemesi evre 3c olarak belirlendi ve onkoloji takiplerine başlandı. 2019 yılı Mart ayında başlanarak 7 kür FLOT (folinik asit, fluorourasil, oksaliplatin, taksan) tedavi rejimi aldı. Hastanın takipleri sırasında 2019 Haziran ayında çekilen kemik sintigrafisinde metastazların saptanması üzerine FOLFIRI (irinotekan, fluorourasil, folinik asit) tedavi rejimi başlandı ve 12 küre tamamlandı. 2019 Ekim ayından itibaren zolendronik asit tedavisi 8 defa yapıldı. Torakal vertebra metastazı için 2019 Haziran ayından itibaren dış merkezde RT aldı. Verilen kürden cevap alınmadığı düşünülen hastaya 2020 Mart ayı itibari ile FOLFOX (folinik asit,

florourasil, oksaliptin) tedavisi başlandı. Hastaya 6 kür kemoterapi uygulandı ancak yanıt alınamaması nedeniyle hastanın onkolojik tedavisi sonlandırıldı. Hasta 2020 Haziran ayında halsizlik şikayeti ile palyatif bakım polikliniğine başvurduğunda kan değerleri WBC:16.11 10³/ml (3.91-10.9), Nötrofil: 14.95 10³/ml (1.8-6.9), Lenfosit:0.73 10³/ml (1.26-3.31), Hemoglobın: 6.1g/dl (13.5-16.9), PLT: 50.000 (166-308) olarak ölçüldü. Başvuru sırasında idrar yolu enfeksiyonu saptanan hastaya palyatif servisi yatışı verilerek tedavisi başlandı. İdrar yolu enfeksiyonu tedavisinin sonraki sürecinde yatışından 17 gün sonra yapılan kan tetkiklerinde WBC:2.08 10³/ml, Nötrofil: 1.87 10³ /ml, Lenfosit: 0.37 10³/ml, Hemoglobın:6,3 g/dl, PLT:34.000 olarak ölçüldü. Pansitopenisi olan hastanın destek tedavisinde eritrosit süspansiyonu, taze donmuş plazma ve trombosit süspansiyonu replasmanı tedavileri verilirken pansitopeninin ileri incelemeleri amacıyla ek tetkikleri çalışıldı. Kan tetkikinde serum demiri: 46 mikrogram/dl (59-158), doymamış demir bağlama kapasitesi: 210 mikrogram /dl (112-346), ferritin:2000 ng/ml (30-4000), folat:15.71 ng/ml (3,1-17,5), direk bilirubin: 0.46 mg/dl (0.01-0,3), total bilirubin:1,08 mg/dl (0,01-1,2), vitamin B12: 3280 (126-505), INR: 1,17 (0,8-1,24) olarak saptandı. Direk coombs: Negatif idi. Periferik yaymasında:

Trombositopenisi laboratuvar sonucu ile uyumlu, şistosit saptanmadı ve atipik hücre görülmedi. Hastanın genel durumu kötü olduğundan dolayı kemik iliği aspirasyonu yapılamadı. Yatışının 30. gününde yapılan kan tetkiklerinde WBC:4,31 10³/ml, Nötrofil:3,39 10³ /ml, Lenfosit:0,65 10³/ml, Hemoglobın:6.45 g/dl, PLT: 23.000 olarak ölçüldü. Hastanın yatışının 40. gününde yapılan kan tetkikinde WBC:5,09 10³/ml, Nötrofil:4,33 10³/ml, Lenfosit:0.18 10³/ml, Hemoglobın:5,69 g/dl, PLT: 19.000 olarak ölçüldü.

Mevcut parametreler ile pansitopenisini açıklamak üzere myelodisplastik neoplazm düşünülmüş olup AML-MDS-MDS/MPN ayrımı yapmak üzere gerekli olan ileri incelemeler hastanın genel durumunun kötü olması nedeniyle yapılamamıştır. Yapılan eritrosit süspansiyonu replasmanı, trombosit replasmanı ve taze donmuş plazma replasmanına rağmen kan tablosu anlamlı ölçüde düzelmeyen hasta yatışının 44. gününde vefat etmiş olup, kan tablosunun düzelmemiş olması destek tedavisinin surveye katkısının olmadığını göstermektedir.

Vakamızda özellikle platin grubu kemoterapi ajanlarından oksaliplatin tedavide kullanılmış olup literatürde sıklıkla platin grubu kemoterapik ajanlara bağlı myelodisplastik neoplazmlar bildirilmiştir. Vakamızda

miyelodisplastik neoplazmın muhtemel nedeni oksaliplatin düşünülmemekte olup, ayrıca düşük bir ihtimal olarak florourasil, taksan, zolendronik asit ve radyoterapiye bağlı da bu değişikliklerin olabileceğini düşünmekteyiz. Kemoterapi ve radyoterapiye sekonder olan hematolojik değişikliklerin sıklıkla reversibl olması ancak vakamızda irreveresibl patolojilerin gelişmiş olması nedeniyle ayrıca kemoterapiye sekonder miyelodisplastik neoplazmın kliniğe yansımaları sıklıkla 5-7 yılda olması beklenirken, vakamızda yaklaşık 1.5 yıl gibi kısa bir sürede görülmüş olması nedeniyle sıklıkla rastlanılan diğer olgulardan farklılık arz etmektedir.

Tartışma

Solid tümörlü hastalarda, özellikle platin derivelerini içeren rejimlerin ve yüksek dozda kemoterapi uygulamalarının artışı ile birlikte anemi görülme oranı artar (10). Onkoloji hastalarında kemoterapi, cerrahi ve radyoterapiye bağlı olarak %30-90 oranında anemi görülmekle beraber, tümör ile ilişkili akut ve kronik kan kayıpları, demir eksikliği, B12 vitamini ve folik asit eksikliği, sitokinler, eritropoietin üretiminin azalması, hemoliz, kemik iliği infiltrasyonu aneminin sık sebepleri arasındadır (11-13). Anemiye en sık sebep olan solid tümörler prostat, meme ve mide kansinomlarıdır (14). Onkolojik hastalarda hemoglobin < 9 g/dl ise hastaya

transfüzyon yapılabilir (11). Yaş < 65, semptomatik akciğer ve kalp sorunları olan oksijenizasyonu bozuk olan hastalarda hemoglobin <10 g/dl ise transfüzyon yapılabilir (11).

Myelodisplastik neoplazmların klinik görünümü değişkendir. En yaygın semptomlar yorgunluk, halsizlik, nefes darlığı, efor kapasitesinde azalma olup daha az sıklıkla kanama, peteşi ve ekimozlar da gözlenebilir (2). Myelodisplastik neoplazm hastalarının tam kan sayımında anemi neredeyse her zaman mevcuttur, dolaşımdaki patlamalarla veya diğer olgunlaşmamış myeloid formlarla ilişkili lökositoz, trombositopeni olabilir. Periferik yaymada eritrositlerde çok satırlı displazi, nötrofillerde nükleer hiposegmentasyon ve hipogranuler sitoplazma olabilir (7). Kemik iliği aspirasyonu tanıda anahtar bir bileşen olup mikroskopi, histokimyasal çalışmalar, immunofenotipleme ve sitogenetik moleküler analizi içermelidir (7).

Yüksek ve tekrarlayan oksaliplatin dozlarında hematolojik olayların görülme sıklığı artmaktadır (15). Yaşar ve ark. sunmuş olduğu 53 yaşında kolorektal kanser tanılı kadın hastada oksaliplatine bağlı otoimmün hemolitik anemi gelişmiştir (15). Myelodisplastik neoplazm vakalarının ortalama yaşı 61 iken sunulan olgu daha erken yaşta tanı almıştır. Sunmuş olduğumuz olgumuzun

yaşı ise ortalama yaşın daha üstünde bulunmaktadır.

Kemoterapi ile ilişkili aneminin incelendiği bir çalışmada; sısplatın ve antrasiklin grubu kemoterapitik ajanlar uygulanan hastalarda aneminin diğer ajanlara kıyasla daha fazla olduğu saptanmıştır (10). Olgumuzda da oksaliplatin kullanımının anemiyi tetikleyebileceğini düşünmekteyiz.

Çubukçu ve ark. sunmuş olduğu bir olguda da endometriyum malign neoplazm tanılı 50 yaşında kadın hastada doksorubisin- sısplatın tedavisi sonrası yaklaşık 1.5 yıl sonra epistaksis nedeni ile yapılan incelemelerinde trombositopeni saptanmış ve ileri tetkikler ile AML-M4 tanısı konmuştur (8). Literatür bilgileri ışığında hastanın ortalama yaş olarak belirlenen 61 yaşından daha genç olduğu ve myelodisplastik neoplazm gelişimi için gerekli olan 5-7 yıllık latent periyodun 1.5 yıl gibi kısa sürmüş olması anlamlıdır. Bizim olgumuzda da sunulan vakaya benzer şekilde latent periyot 1.5 yıl kadar kısa sürmüştür.

Myelodisplastik neoplazm gelişimi için literatür verileri ortalama yaşı 61 olarak belirleyip, alkilleyici ajan kullanan onkoloji hastalarının latent süresini 5-7 yıl olarak belirlese de olgumuzda olduğu gibi bu süreç bazen daha kısa olabilmektedir. Sürecin kısa olabileceği ve olgularının

yaşının daha genç olabileceği akılda tutulması gereken durumlardır.

Kaynaklar

1. Jairam, Vikram, et al. "Treatment-related complications of systemic therapy and radiotherapy." *JAMA oncology* 5.7 (2019): 1028-1035.
2. Çıkrıkçıoğlu, Mehmet Ali, et al. "Miyelodisplastik Sendromlara Kısa Bir Bakış Literatürün Derlemesi." *Medical Bulletin of Haseki/Haseki Tıp Bulteni* 49.2 (2011).
3. Morton LM, Dores GM, Tucker MA, et al. Evolving risk of therapy-related acute myeloid leukemia following cancer chemotherapy among adults in the United States, 1975-2008, *Blood* 2013, 121: 2996
4. Dores GM, Devesa SS, Curtis RE, et al. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007. *Blood* 2012; 119:34
5. World health organization classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, revised 4th edition, Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (Eds), IARC, Lyon 2017.
6. Kayser S, Döhner K, Krauter J, et al. The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML. *Blood*. 2011;117(7):2137.
7. Arber DA, Borowitz MJ, Cessna M, et al. Initial Diagnostic Workup of Acute Leukemia: Guideline From of College of American Pathologist and the

- American Society of Hematology .
Arch Pathol Lab Med 2017; 141:1342
8. Çubukçu E. Ve ark. "Tedaviyle İlişkili AML-M4 Gelişen Endometrium Kanseri Bir Olgu." Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 37.2: 105-107.
 9. Uğur A. ve ark. "Akciğer kanserli hastalarda radyoterapinin hematolojik parametreler üzerine etkisi." Genel Tıp Derg 2004;14(2):57-60.
 10. Coşkun HŞ. Ve ark. "Solid Tümörlü Hastalarda Kemoterapi ilişkili Anemi " Türk Onkoloji Dergisi,2005; 20(2):62-66.
 11. Kadıköylü G. "Kanser ve Anemi: Epo Kullanım Kılavuzu." THD 2007: 77.
 12. Yavuzşen, T, Şeref K,ve ark. "Kanser hastalarında halsizlik semptomunun değerlendirilmesi ve birlikte görülen klinik problemler." Gülhane Tıp Dergisi 50.2 (2008): 141-146.
 13. Escobar MA. Bleeding in the patient with a malignancy is it an acquired factor 8 inhibitor?. Cancer 2012; 118: 312
 14. Delsol G, Guiu- Godfrin B, Guiu M, et al. Leukoerythroblastosis and cancer frequency, prognosis and physiopathologic signifiante. Cancer 1979; 44:1009.
 15. Yaşar, HA. Ve ark. "Oksaliplatine Bağlı Otoimmün Hemolitik Anemi." Acta Oncologica Turcica 50.2: 174-177.

