

GEMCİTABİNE KEMOTERAPİSİ SONRASI GELİŞEN VASKÜLER TOKSİSİTENİN SERVİKAL SEMPATİK BLOKAJ İLE TEDAVİSİ: OLGU SUNUMU

THE VASCULAR TOXICITY DUE TO GEMCİTABİNE THERAPY AND ITS MANAGEMENT WITH CERVICAL SYMPATHETIC BLOCKAGE

Nezihi KÜÇÜKARSLAN*, Adem GÜLER*, Sibel POÇAN**, Melih Hulusi US*, Mutasım SÜNGÜN*, Yücesin ARSLAN*,
Ahmet Turan YILMAZ*

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahi Servisi *, Anestezi Servisi ** Kadıköy, İstanbul

Özet

Gemcitabine günümüzde solid tümör tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir nükleosid analogudur. Sıkça karşılaşılan yan etkilerinden birisi vasküler toksisitedir. Üreteryal karsinom nedeniyle Gemcitabine ile kemoterapi uygulanan bir olguda ortaya çıkan vasküler toksisite ve tedavisi sunulmaktadır. Gemcitabine tedavisinin ikinci küründe sol üst extremite el parmaklarında hareketle ortaya çıkan kas ağrısı, hassasiyet, uyuksuzluk, soğukluk ve morarma şikayeti ile başvuran hastaya Gemcitabine bağlı mikroanjiyopati tanısı konularak vazodilatasyon ve on kür servikal sempatik blokaj tedavisi uygulandı. Tedaviden sonra hastanın yakınmaları ve bulguları dramatik olarak düzeldi. Bu olgu ışığında Gemcitabine bağlı vasküler toksisite olgularında servikal sempatik blokaj uygulamasının erken dönemde cerrahi sympatektomi kadar değerli olacağı kanaatindeyiz. (Damar Cer Der 2004;13(3):39-42).

Anahtar kelimeler: Mikroanjiyopati; kemoterapi; Gemcitabine; sempatik blokaj.

Abstract

Gemcitabine is a nucleoside analogue used commonly for chemotherapy of solid tumours. One of its common side effects is vascular toxicity. Case due to Gemcitabine therapy is an ureteral carcinoma. The patient admitted with muscle pain in upper extremity finger with movement, sensitiveness, hypoesthesia, palor, and cyanosis on the second cure of Gemcitabine treatment. Microangiopathy due to Gemcitabine was diagnosed and vasodilatation and ten cures of servical sympathetic blockage were applied. Following the treatment sign and symptoms disappeared dramatically. In regard of this case we believe that servical sympathetic blockage is valuable as surgical sympathectomy in early stages of microangiopathy due to Gemcitabine. (Turkish J Vasc Surg 2004;13(3):39-42).

Key words: Microangiopathy; chemotherapy; Gemcitabine; sympathetic blockage

Nezihi KÜÇÜKARSLAN

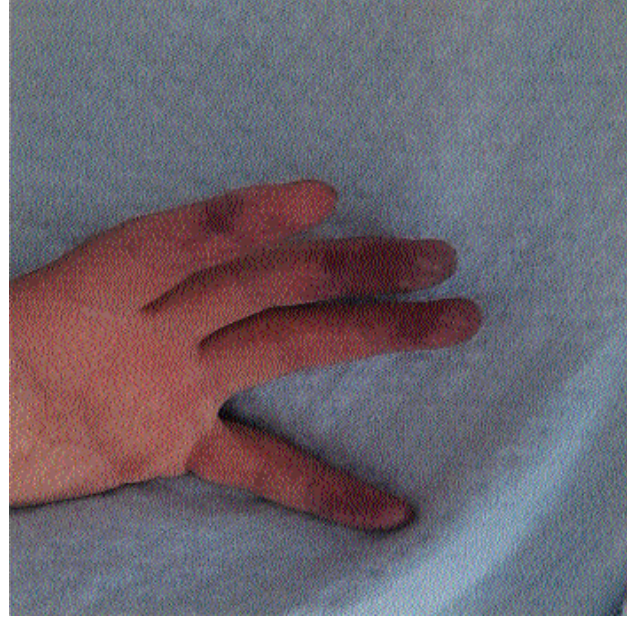
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi
Kalp ve Damar Cerr. Servisi
Selimiye Mah. Tibbiye Cad.
34670 Kadıköy İstanbul
Tel: +90-(216) 542-2675
Fax: +90-(216) 348-7880
nezihimd@hotmail.com
nkucukarslan@hpa.gata.edu.tr

GİRİŞ

Kemoterapötik ajanlar, vasküler toksisiteye sebep olan maddeler arasındaki yerlerini korumaktadır. Vasküler toksisite tabloları, nadir görülen asemptomatik vasküler lezyonlardan şiddetli sistemik vaskülit kadar geniş bir yelpazede görülebilmektedir. Gemcitabine, hafif toksisite profiline sahip, daha iyi antitümör aktivitesi ve terapötik balansı olduğuna inanılan yeni nesil sitostatik bir ajandır. Yan etki profilinin azaltılması için araştırmalar devam ediyor olsa da, bu kemoterapötik ajanın mide bulantısı, saç dökülmesi ve miyelosupresyonla birlikte en sık karşılaşılan yan etkisi vasküler toksisitedir. Vasküler komplikasyonların tedavisinde kemoterapötik ajanın kesilmesi, kortikosteroid, immunosupresif tedavi, iloprost infüzyonu, antispazmodikler, kalsiyum kanal blokerleri ve cerrahi sempatektomiden bahsedilmektedir⁽¹⁾.

OLGU SUNUMU:

60 Yaşında, yüksek grade papiller üreteryal karsinoma erkek hasta, kliniğimize sol el parmaklarında hareketle ortaya çıkan kas ağrısı, hassasiyet, uyuşukluk, soğukluk, parmak uçlarında morarma şikayetleriyle müracaat etti (Resim-1). İki ay önce üreteryal karsinoma tanısıyla sol nefrektomi ameliyatı uygulanmış, radyoterapi görmemişti. Onkoloji servisi tarafından Gemcitabine 1250 mg/m² ile kemoterapi tedavisi alınan hasta, şikayetlerinin tedavinin ikinci seansında başladıktan, yedi gün içerisinde artışı gösterdiğini ifade ediyordu. Sigara kullanmayan hasta, anamnez, aile hikayesi ve geçirilmiş hastalıklar açısından bir özellik taşııyordu. Kemoterapi uygulamalarının hepsinin sol ön kol veninden yapıldığını ifade eden hastanın yapılan fizik muayenesinde, alt ve üst ekstremitelerde nabızlar bilateral olarak açık, sol radial arter nabızı sağa göre zayıf, sol el birinci parmak hariç diğer parmaklar medial ve distal falanklarda soğuk, siyanoze, dokunmakla hassas olarak tesbit edildi. Bu el baş parmağı hariç diğer parmaklarda



Resim- 1: Hastanın tedaviye başlandıktan sonraki gün el görüntüsü.

pulse oksimetre ile oksijen saturasyonu alınamıyordu. Biyokimyasal tetkiklerinde kreatin fosforokinaz ve sedimentasyon yüksekliği mevcuttu. Hastaya kemoterapötik ajana bağlı mikroanjyopati tanısı konularak kemoterapisine ara verildi. Devamla intravenöz 1000 ü/saat fraksiyone olmayan heparin, plazma genifleticiler içerisinde benicyclane hydrogen fumarate (ANG-ODEL® Organon) tedavisine başlandı. Heparin dozu ACT 200-250 sn aralığında olacak şekilde ayarlandı. Bu medikal tedavi esnasında 10 seans servikal sempatik blokaj uygulandı.

Sempatik blokaj: Ekstremitelerde Lidokain 10 cc (%1) lik solüsyonundan C-6 düzeyinde enjeksiyon uygulandı. Ekstremitelerden 2-15 dk sonra işlem yapılan tarafta Horner sendromu gelişti, üst ekstremitelerde vazodilatasyon bulguları 30 dk sonra oluştu. Kolda sempatik blokaj etkisi 24-48 saat sürdü (Resim-2).

Bir hafta sonunda şikayetleri dramatik olarak gerileyen hastanın, pulse oksimetre ile tüm parmaklardan oksijen saturasyonu 14. günde alındı. Hasta kalsiyum kanal blokeri, asetil salisilik asit, pentoksifilin tedavisi ile 15. günde hasta taburcu edildi. Taburcu edildikten sonra onkoloji kliniği tarafından Gemcitabine kullanım süre ve



Resim- 2: Servikal sempatik blokaj uygulaması.

dozu yeniden ayarlanıp kemoterapisi devam ettirilen hastanın, birer ay arayla yapılan 3 kontrolünde tüm ekstremitelerinin vasküler muayenesi normal olarak değerlendirildi.

TARTIŞMA

Akut arteriyel yetersizlik sıklıkla pıhtı ve emboli materyali ile arterin intrinsek tıkanması ile olur. Emboli için potansiyel risk kaynakları miyokard infarktüsü, mitral darlığı ve atrial fibrilasyonlu hastalarda gelişen intrakardiyak trombüstür. Aterosklerotik arterlerden kopan ateromatöz parçalarda distal mikroembolilere sebep olabilir. İntraarteriyel kateter uygulamaları bu aterosklerotik alanlardan kolayca parça kopmalarına neden olabilir. Kemoterapötik ajanlar da sıklıkla vasküler toksisiteye neden olabilmekte, neticede trombotik mikroanjiopati veya vaskülit tabloları oluşturabilmektedir⁽²⁾.

Kanserli hastaların tedavisindeki önemli noktalardan birisi kemoterapinin toksik yan etkilerini azaltarak hayat

kalitesini yükseltmektir. Toksikitesi azaltılmıflı yeni kemoterapötik ajanlar keffedilirken literatürde bildirilen antineoplastik ajanlara bağlı vasküler komplikasyon olgularının sayısı artmaktadır⁽³⁾.

Kemoterapötik ajanlara bağlı vasküler komplikasyonlar; kapiller kaçak sendromu, karaciğer, akciğer, cilt, göz ve parmak gibi organlarda vazookluziv hastalık, arteriyel distal tromboz ve vaskülitlerdir⁽²⁾.

Patogenezinde bir grup uyarana karşı gelişen hipersensitivite mekanizmaları ile meydana geldiği düşünülen vaskülitin en belirgin klinik özelliği küçük damarların tutulumudur⁽²⁾.

Gemcitabine kemoterapisine bağlı vasküler toksisite olguları literatürde sıklıkla bildirilmektedir^(3,4,5,6).

Gemcitabine'nin dominant yan etkileri miyelosupresyon, ateş, kızamıklık, periferik ödem, mide bulantısı, hemolitik üremik sendrom, geçici dispne ve vasküler toksisitedir. Nadiren diffüz interstisyel akciğer hastalığı şeklinde fiddetli pulmoner toksisite, % 20 vakada miyalji ve ateşle seyreden grip benzeri sendrom görülür⁽⁴⁾.

Venat-Bouvet ve arkadaşlarının sundukları iki vakadan birisinde kemoterapötik ajanın kesilmesi ile tablo düzelmifli diğeri iloprost infüzyonu ile tedavi edilmiştir⁽⁵⁾.

Birlik ve arkadaşlarının olgularında kemoterapinin kesilmesi ile komplet düzelmeye sağlanmıflı ancak vasküler komplikasyonun düzelmesinin ardından kemoterapötik ajanla tedaviye devam edilip edilmediği konusunda herhangi bir bilgi verilmemiştir⁽⁵⁾.

Kemoterapötik ajanlara bağlı vasküler toksisite tedavisinde birinci basamak, kemoterapötik ajana ara verilmesidir. Bu olgumuzda Gemcitabine bağlı vasküler komplikasyonun düzelmesinin ardından literatür verilerinin aksine aynı kemoterapötik ajanla devam edilmiş ancak, uygulanma yeri, dozu ve süresi yeniden ayarlanmıştır. Hastanın yapılan aylık kontrollerinde tekrarlayan vasküler toksisite tablosuna rastlanmamıştır. Birlik ve arkadaşları aynı kemoterapötik ajanla bağlı vasküler toksisitede prednizolon-siklofosfamid⁽³⁾, Voorburg ve

arkadaşları prednizolon – kolffisin⁽⁴⁾, Venat-Bouvet ve arkadaşlarının infüzyon fleklinde iloprost trometamo (ilomedin®)⁽⁵⁾ uygulamaları ve iyi sonuçlar almışlardır. Biz vakamızda Gemcitabine tedavisine ara verip, heparin, vazodilatör ilaçlar ve servikal sempatik blokaj uyguladık. Hasta kliniğe yatırılmadık ayaktan takip edildi. Bu nedenle hastada kısa sürede etki oluşturan ve sonucunu hemen görebileceğimiz bir lokal anestetik olan Lidokain tercih ettik. Ancak elde edilen sonuçlar tatminkar ve yeterli süredeydi. Bu elde edilen 24-48 saat süren etkinin blokaj beraberinde kullanılan medikal terapiyle desteklenmesini düşünmekteyiz.

Çok gelişen trombotik mikroanjiyopati tedavisinde gerek klasik kitaplarda gerekse literatürde antispazmodik ajanlar, kalsiyum kanal blokeri, kortikosteroidler, immunosupresifler, tıbbi ve cerrahi sempatektomiden bahsedilmektedir. Yapılan araştırmada sempatik blokaj ile Gemcitabine bağlı vasküler toksisitenin tedavisi konusunda herhangi bir yayına rastlamadık. Gemcitabine bağlı gelişen vasküler toksisitenin cerrahi sempatektomi ile tedavisi

düşünüldüğünde, özellikle genel anesteziyi ve cerrahi girişimi tolere edemeyecek hastalarda, sempatik blokajın tedavide alternatif bir yöntem olarak akıldan tutulmasının faydalı olacağına inanılmaktadır.

KAYNAKLAR:

1. Rutherford RB, Rooke TW, Joyce JW; Uncommon Arteriopathies, Rutherford RB, Vascular Surgery, 5, (1) Philadelphia, WB Saunders; 2000, 418-19.
2. Baykal Y, Koçar H; Vaskülitler, Yılmaz AT ve ark, Damar hastalıkları ve embolik olaylar, 1, Ankara GATA Basımevi, 2004, 297-356.
3. Birlik M, Akar S, Tuzel E, Onen F, Ozer E, Manisalı M, Kırkali Z, Akkoc N. Gemcitabine-induced vasculitis in advanced transitional cell carcinoma of the bladder. J Cancer Res Clin Oncol. 2004;130(2):122-5.
4. Voorburg AM, van Beek FT, Slee PH, Seldenrijk CA, Schramel FM. Vasculitis due to gemcitabine. Lung Cancer. 2002;36(2):203-5.
5. Venat-Bouvet L, Ly K, Szlag JC, Martin J, Labourey JL, Genet D, Tubiana-Mathieu N. Thrombotic microangiopathy and digital necrosis: two unrecognized toxicities of gemcitabine. Anticancer Drugs. 2003;14(10):829-32.
6. Niho S, Kubota K, Goto K, Ohmatsu H, Matsumoto T, Kakinuma R, Nishiwaki Y. Triplet chemotherapy with vinorelbine, gemcitabine, and cisplatin for advanced non-small cell lung cancer: a phase II study. Br J Cancer. 2002 2;87(12):1360-4.