

CİSPLATİN UYGULANAN AKCİĞER CA'LI HASTALARDA SERUM MAGNEZYUM VE KALSİYUM DÜZEYLERİNİN MONİTERİZASYONU GEREKLİ MİDİR?

IS IT NECESSARY TO EVALUATE THE MAGNESIUM AND CALCIUM
LEVELS IN CISPLATINUM TREATED LUNG CANCER PATIENTS?

**Berna KÖMÜRÇÜOĞLU¹ Melih BÜYÜKŞİRİN¹ Hür İŞGÜDER¹
Dilek KALENCİ² Emel ÖZDEN¹**

Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

¹ Göğüs Hastalıkları Kliniği

² Biyokimya Laboratuvarı

Anahtar sözcükler: Cisplatin, akciğer ca , magnezyum, kalsiyum

Key words: Cisplatinum, lung ca, magnesium, calcium

ÖZET

Platin türevi bir antineoplastik ajan olan Cisplatin (Cis), böbrek tübüler sistemine toksik etkisiyle idrarla magnezyum (Mg) kaybına yol açarak hipomagnezemiye ve hipokalsemiye neden olabilir.

Çalışmamızda mitomisin-ifosfamid-cisplatin (MIC) kemoterapi tedavisi alan 35 ileri evre akciğer maligniteli hastada, takip eden 3 kemoterapi (KT) siklusunda tedavi öncesi ve sonrası serum Mg (magnezyum) ve Ca (kalsiyum) düzeyleri çalışıldı. Hipomagnesemi ve hipokalsemiye ait klinik semptomlar sorgulandı. Olgularda KT'ye bağlı, ilk dozda ve kümülatif dozlarda hipomagnesemi ve hipokalsemi sıklığı ve klinik bulguları araştırıldı.

Olguların kemoterapi öncesi serum Mg ort. 2.4 ± 0.37 (1.8-2.9), sonrası Mg ort. 2.2 ± 0.33 (1.5-2.7) idi. KT sonrası serum Mg düzeylerinde anlamlı düşmeler izlenirken ($p < 0.05$), Ca düzeylerinde anlamlı değişiklik izlenmedi. 6 hastada oluşan (%17.2) hafif hipoestezi, parestezi gibi klinik şikayetleri dışında, hastalarda hipomagnezemi ve hipokalsemiye bağlı major klinik bulgu izlenmedi. Üç kemoterapi siklusu boyunca izlenen hastalarda ise Mg ve Ca düzey değişimlerinde kürler arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

SUMMARY

Cisplatinum, an antineoplastic agent derived from platinum, induces hypomagnesemia and hypocalcemia through its renal toxicity by losing magnesium (Mg) with urine.

We have evaluated serum levels of magnesium (Mg) and calcium (Ca) in 35 cases with advanced lung cancer before and after MIC chemotherapy during three cycles. Clinical symptoms associated with hypomagnesemia and hypocalcemia were examined. Clinical findings associated with chemotherapy in the first dose and cumulated doses were evaluate.

Serum Mg levels before chemotherapy was found as 2.4 ± 0.37 (1.8-2.9) and after chemotherapy 2.2 ± 0.33 (1.5-2.7). A significant decrease in serum magnesium level after chemotherapy was observed whereas there was no significant change in serum Ca levels. There was no major clinical finding associated with hypomagnesemia and hypocalcemia, but in only 6 patients (%17.2) mild hypoaesthesia and paresthesia were seen. There was no significant changes in Mg and Ca levels between the cycles throughout three chemotherapy cycles.

Sonuç olarak, MİC tedavisi alan hastalarda serum magnezyum düzeylerinde anlamlı düşmeler izlenmesine rağmen sıklıkla klinik bulgu vermeyebilir (kliniğe yansımaz). MİC tedavisinde hipokalsemi nadiren ve ancak ciddi hipomagnezemi olan olgularda görülebilir. Üç siklus KT, Mg ve Ca düzeylerinde kısa dönemde ciddi, kümülatif bir değişikliğe neden olmadı.

GİRİŞ

Cisplatin (Cis), kanser tedavisinde yaygın olarak kullanılan etkili ancak toksisite potansiyeli yüksek olan platin türevi bir ilaçtır. En önemli yan etkileri emezis, myelosupresyon, nöropati, ototoksisite ve nefrotoksisitedir. Cis'e bağlı nefrotoksisite başlıca glomeruler, proksimal ve distal tubuler hasar sonucu oluşur, dozla ilişkili, kümülatiftir. Glomeruler hasar, glomeruler filtrasyon hızında azalma, serum kreatinin düzeyinde yükselme ve kreatinin klirensinde azalmaya neden olur. Tubuler hasar, reabsorbsiyon azalmasına bağlı idrarla amino asit, magnezyum (Mg), kalsiyum (Ca), bikarbonat kaybına, klinikte hipomagnezemi, hiponatremi gibi elektrolit bozuklukları ve hiponatremiye bağlı ortostatik hipotansiyona neden olur (1-3).

Çalışmamızda cisplatinli kombinasyon tedavisi alan akciğer Ca'lı olgularda kemoterapinin (KT)'nin Mg ve Ca düzeylerine akut ve kronik etkisi araştırıldı. Olguların ilk KT siklusunda ve takip eden 3 KT siklusuna boyunca, tedavi öncesi ve sonrası serum Mg ve Ca düzeyleri incelendi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Patolojik olarak kesin tanısı konmuş, 35 küçük hücreli dışı akciğer Ca (KHDAK) olgusu prospektif olarak çalışmaya alındı. Olguların tümü erkekti, yaş ortalamaları 56 ± 7 (38-67) idi.

Çalışmaya alınma kriterleri

- İleri evre 3B ve 4, 18-70 yaş arasında, tedavi öncesi renal fonksiyonları (serum üre,

In conclusion although significant decrease in serum Mg levels of patients having MIC therapy was observed with no any clinical sign.

Hypocalcemia was a rare finding and can be seen in only cases with serious hypomagnesemia. Three cycles of chemotherapy haven't caused any serious cumulative changes in Mg and Ca levels in a short period of time.

kreatinin, renal USG) normal olan olgular çalışmaya alındı.

- Önceden herhangi bir kemoterapi (KT) veya radyoterapi almış, gastroentestinal, renal, endokrin hastalık ve elektrolit bozukluğu öyküsü olan, izlemleri sırasında toksisite nedeniyle ilaç değişikliği yada doz modifikasyonu uygulanan, Mg ve Ca metabolizmasını etkileyecek ilaç kullanım öyküsü olan (antiasit, lityum, kronik diüretik kullanımı) ve KT kürleri arasında bir aydan fazla ara verilen hastalar çalışmaya alınmadı.

Olgulara 21 günlük sikluslarla MIC protokolu (mitomisin 6 mg/m²-ifosfamid 3000 mg/m²-cisplatin 80 mg/m², Mesna 600 mg/m²) uygulandı. Tedavi öncesi (2000cc IV) hidrate edildi ve diüretik (furasemid) uygulandı. Olguların her KT siklusu öncesi ve sonrası 3. günde serum Mg ve Ca düzeyleri çalışıldı, klinik yakınmaları sorgulandı ve kaydedildi.

Normal değerler Mg için "1.9-2.5 mg/dl" ve Ca için "8.1-10.5 mg/dL" olarak kabul edildi. Mg<1.8 mg/dl hipomagnezemi, Ca<8.0 mg/dl hipokalsemi olarak yorumlandı.

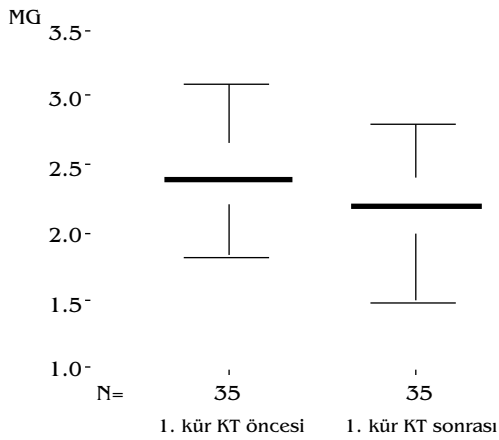
İstatistiksel analizlerde Wilcoxon, McNemar testleri kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 35 KHDAK olgunun histolojik saptıkları; 17 olgu Epidermoid (%48.5), 9 olgu Adeno (%25.7), 1 olgu Büyük Hücreli Ca (%0.02) ve 8 (%22) olguda subtip ayırımı yapılamadı.

Olguların ilk siklus KT öncesi ve sonrası Mg değerleri karşılaştırıldığında; serum Mg düzeylerinde KT sonrasında anlamlı düşme izlendi ($p<0.01$).

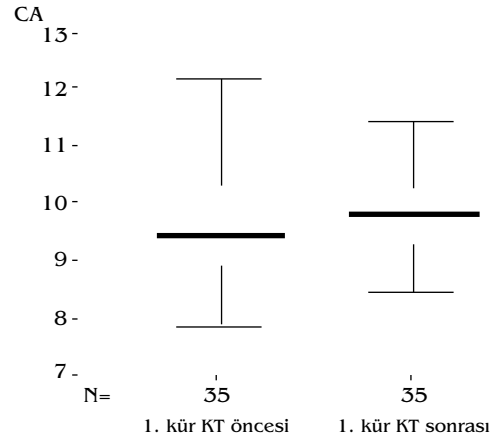
KT öncesi Mg ort. 2.4 ± 0.37 (1.8-2.9), KT sonrası Mg ort. 2.2 ± 0.33 (1.5-2.7) (Grafik 1). Olguların ilk siklus KT öncesi ve sonrası Ca değerleri arasında ise anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). KT öncesi Ca ortalama 9.9 ± 1.2 (7.9-11.5), KT sonrası Ca ortalama 9.8 ± 0.8 (7.5-11.5) idi (Grafik 2).



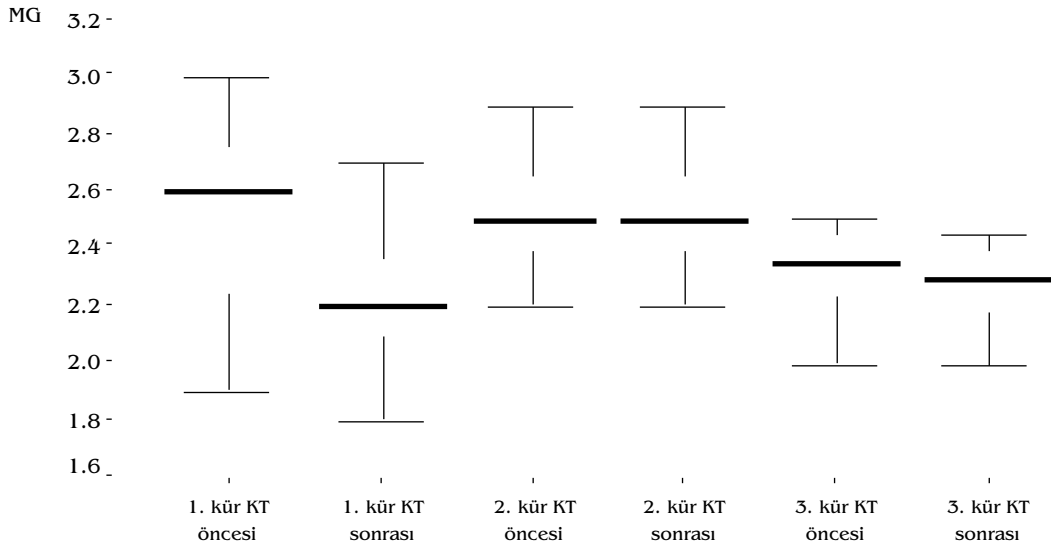
Grafik 1. İlk kür KT öncesi ve sonrası Mg düzeyleri

Olgular 3 siklus boyunca izlendiğinde; Mg düzeylerinde her üç KT siklusu öncesi ve sonrasında anlamlı düşme izlendi ($p=0.02$, $p=0.04$, $p=0.03$). 2.-3. KT siklusu öncesi Mg değerleri arasında anlamlı farklılık vardı ($p=0.09$). Ancak 3 KT siklusunun sonunda Mg düzeylerinde kümülatif bir düşme izlenmedi ($p>0.05$) (Grafik 3).

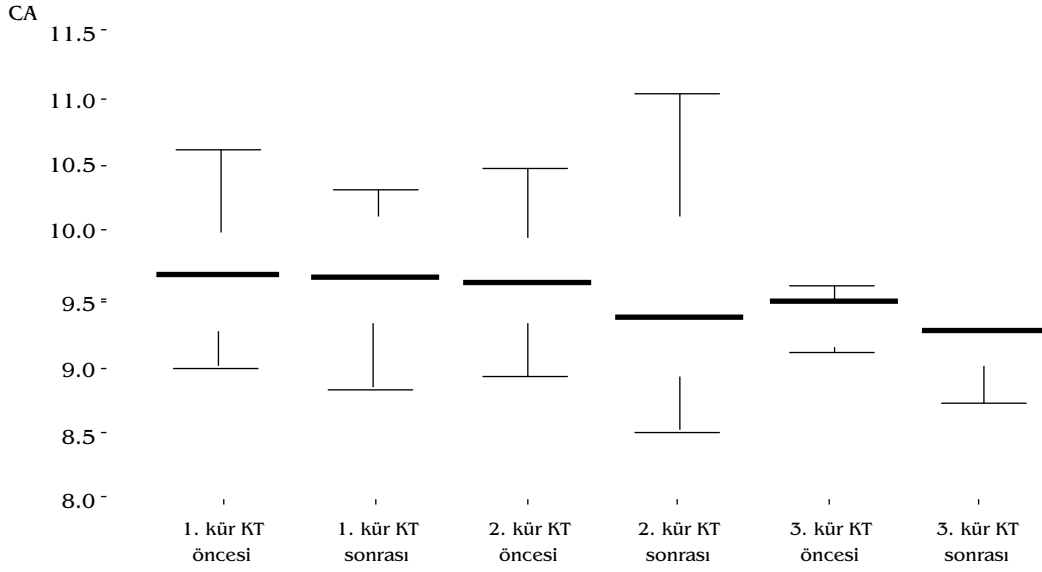
Hastaların 3 KT siklusu öncesi ve sonrası Mg düzeyleri Grafik 3'te gösterildi. Ca düzeylerinde 3 KT siklusunda, KT öncesi ve sonrası



Grafik 2. İlk kür KT öncesi ve sonrası Ca düzeyleri



Grafik 3. 3 kür öncesi ve sonrası Mg düzeyleri.



Grafik 4. 3 kür öncesi ve sonrası Ca düzeyleri.

değerlerde anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0.05$). Ancak 2.-3. KT siklusu öncesi Ca değerleri arasında anlamlı farklılık vardı ($p=0.012$). Hastaların 3 KT siklusu boyunca Ca düzeyleri Grafik 4'te gösterilmiştir.

35 olgudan 11 (%31.4)'inde hafif ve orta derecede hipomagnezemi gelişti ($g<1.8\text{mg/dl}$), hipomagnezemi izlenen olgulardan 6'sında (%54) hipoestezi, parestezi gibi hafif semptomlar izlendi. Hipomagnezemi izlenen 11 hastadan 7 sinde diğer 2 siklusda da, 3'ünde takip eden siklusda hipomagnezemi gelişti. Hipomagnezemi izlenen hastaların sadece birinde klinik bulgu yoktu.

TARTIŞMA

Cisplatin kanser kemoterapisinde yaygın olarak kullanılan en etkili aynı zamanda da toksisite potansiyeli en yüksek ilaçlardan biridir. Cisplatine bağlı iyon dengesizliği diğer major yan etkilerin yanında sıklıkla gözden kaçabilir, akciğer Ca'nın kendi semptomlarından ya da kemoterapötik ajanların toksisite

sitelerinden ayırt etmekte güçlükler yaşanabilir (2).

Hipomagnezemi yaklaşık hastaların %10'unu da izlenir ve tedaviden aylar-yıllar sonrada devam edilebilir (1). Erişkinlerde sıklıkla asemptomatik olmasına rağmen halsizlik, konfuzyon, nöromuskuler iritabilite, ventriküler aritmi, tetani gibi ciddi yan etkilere neden olabilir. Ayrıca hipomagnezemi, hipokalemi ve hipokalemik tetaniye neden olabilir. Geç dönemde Mg'un vasküler düz kas tonusunu etkileyerek Reynoud fenomeni, hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı gibi vasospastik hastalıklara neden olduğu bildirilmiştir (1-3). Nadiren Cis'e bağlı hiponatremi de oluşabilir (4). Literatürde hipomagnezemiye bağlı kortikal körlük ve farklı oküler semptomlar bildirilmiştir (5).

Cisplatinin, distal tübler ve Henle kulpunda tubuler hücre DNA capraz bağlantılarına zararlı etki göstererek tübuler rezorpsiyonu bozduğu, Mg reabsorpsiyonunu azalttığı düşünülmektedir. Uygulanması sırasında hidras-

yonla tübuler Cis konsantrasyonunun ve hücrelere temas süresinin azalması, yüksek Na içerikli sıvılarla ile hidrolizasyonun önlenmesi nefrotoksik etkilere karşı koruyucudur. Ancak diüretikler Mg kaybına neden olarak hipomagnesemiye arttırıcı etki gösterirler (6,7).

Çeşitli çalışmalarda cisplatin tedavisinde farklı oranlarda hipomagnesemi bildirilmiştir. Nicholas ve ark. (1) çalışmalarında %87 hastada hipomagnesemi saptamışlardır. KT siklusları boyunca basamaklı bir azalma izlenmiş ve 5. ya da 6. kürden sonra ciddi hipomagnesemi saptanmış ancak hiçbir olguda klinik bulgu bildirilmemiştir. Hipomagnesemi izlenen olgularda yapılan Mg replasman tedavisi ise geçici yarar sağlamıştır. Başka bir çalışmada oral Mg replasman tedavisi alan olgularda bile %20 oranında ılımlı hipomagnesemi izlenmiştir. Artan hipomagnesemi oranları cisplatinin kümülatif dozuyla ilişkili bulunmuştur (8). Buckley ve ark. (9) ise akciğer Ca'lı olgularda %76 hipomagnesemi saptamışlar ve cisplatin - doz / toksisite ile ilişki bildirmişlerdir. Schilsiky ve ark 44 olgudan 23'ünde hipomagnesemi saptamışlar, ancak iki olguda hipomagnesemi semptomatik bulunmuştur (10). Ece ve ark. (11) ise Magnezyum destek tedavisi verilmeyen olgularda %20 hipomagnesemi saptamış, ancak hiç klinik bulgu saptamışlardır. Özellikle 2. ve 3. kürde hipomagneşeminin belirginleştiği ve düzenli Mg desteği verilmesini önermişlerdir. Ancak cisplatin tedavisi sırasında rutin Mg ilavesi hipomagnesemiye azaltsa da tam olarak önlememektedir (1-3,6).

Stewart ve ark. (12) çalışmalarında cisplatin 50 mgr/m² dozunda ve %53-88 arasında hipomagnesemi bildirmişlerdir. Hipokalsemi ise %5.8 oranında ve sadece ciddi hipomagneşemisi olan olgularda saptanmıştır. Hipomagnesemiye bağlı hipokalsemi, nefrotoksik sisteye bağlı aratan renal kaybın yanısıra, hipomagnesemiye sekonder gelişen hipoparatiroidizm sonucu parathormon sekresyonunun azalmasına bağlanmaktadır ancak sadece ciddi hipomagneşemide bildirilmiştir (2,14).

Son yıllarda piyasaya çıkan amifostin, cisplatinin yan etkilerini azaltmakta cisplatinin trombositopeni, nefrotoksik yan etkileri yanısıra hipomagnesemi etkisini de azalttığı gösterilmiştir (15,16). Hartman ve ark. (17) %69 olguda hipomagnesemi izlerken, koruyucu amifostin kullanımında bu oranın %17'ye indiği bildirilmiştir.

Çalışmamızda cisplatin tedavisi alan olguların Mg düzeylerinde KT sonrasında anlamlı düşmeler izledik. Olguların %34'ünde hipomagnesemi ve bunlarında %54'ünde hafif klinik bulgular izlendi. Ancak üç KT siklusu sonrası Cisplatine bağlı kümülatif toksisite ve düşme izlenmedi. Hipomagnesemi oranımız diğer çalışmalara göre ortalama bir değerde olmasına rağmen hipomagnesemiye bağlı klinik bulguları literatüre oranla sık olarak izledik. Bu olguların semptomlarla ilgili olarak ayrıntılı bir şekilde sorgulanmasına bağlı olabilir. Secunder hipokalsemi ise literatürle uyumlu olarak sadece bir olguda saptandı.

Cisplatin içeren KT protokolleri uygulanan hastalarda hipomagneşemiyeye sıklıkla rastlanmaktadır. Olgular sıklıkla asemptomatik seyredebilir. Semptomlar maligniteyle ilgili diğer semptomlarla karışabilir. Serum Mg kontrolleri rutin olarak yapılmalı, hipomagnesemi izlenen hastalarda MgSO₄'la replasman yapılması önerilmektedir. Rutin Mg replasmanı tartışmalıdır. Hipokalsemi nadiren gelişir ve ciddi hipomagneşemik olgularda araştırılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Nicholas J, Vogelzang NJ, Torkelson JL, Kennedy BJ. Hypomagnesemia, renal dysfunction, and Raynould's Phenomenon in patients with cisplatin, Vinblastine, and Bleomycin. *Cancer* 1985; 56: 2765-70.
2. Agus ZS, Wasserstein A, Godfarb S. Disorders of calcium and magnesium homeostasis. *Am J Med* 1982; 72: 473-84.
3. Hutchinson FN, Perez EA, Gandara DR, Lawrance HJ. Renal salt wasting in patients treated with cisplatin. *Ann Intern Med* 108: 21-5.
4. Peyrade F, Taillan B, Lebrun C, et al. Hyponatremia during treatment with cisplatin. *Presse Med* 1997; 32: 1523-5.
5. Tweigeri T, Magliocco A, DeCoteau J. Cortical blindness as a manifestation of hypomagnesemia secondary to cisplatin therapy. *Gynecol Oncol* 1999; 72: 120-2.
6. Lajer H, Daugaard G. Cisplatin and hypomagnesemia. *Cancer Treat Rev* 1999; 25: 47-58.
7. Ariceta G, Soriano J, Vallo A, et al. Acute and chronic effects of Cisplatin therapy on renal magnesium homeostasis. *Med Pediatr Oncol* 1997; 28: 35-40.
8. Vokes EE, Panje WR, Mick R, Kozloff MF. A randomise study comparing two regimens of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in multimodal therapy for locally advanced head and neck cancer. *Cancer* 1990; 66: 206-13.
9. Buckley JE, Clark VL, Meyer TJ, pearlman NW. Hypomagnesemia after cisplatin combination chemotherapy. *Arch Intern Med* 1984; 144: 2347-8.
10. Schilsky RI, Anderson T. Hypomagnesemia and renal magnesium wasting in patients receving cisplatin. *Ann Int Med* 1989; 90: 929-31.
11. Ece F, Kula N, Sivaslıoğlu S, Sanioğlu B. Cisplatine içeren kemoterapi kombinasyonu uygulanan akciğer Ca'lı olgularda rutin intravenöz magnezyum tedavisinin gerekliliği. *Solunum* 1993; 18: 530-8.
12. Stewart AF, Keating T, Scwarta PE. Magnesium homeostasis following chemotherapy with cisplatin: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1985; Nov (15): 660-5.
13. Bitran JD, Desser RK, Billings AA, Kozloff MF et al. Acute nephrotoxicity following cisplatinum. *Cancer* 1982; 49: 1784-88.
14. Brousse C, Baumelou E, Mignot L. Hypocalcemia caused by hypomagnesemia during a treatment with cisplatin. *Rev Med Interne* 1996; 17(6): 498.
15. Planting A, Catimel G, Mulder P, et al. Randomized study of a short course of weekly cisplatin with or without amifostine in advanced head and neck cancer. *Annals of Oncology* 1999; 10: 693-700.
16. Klukowska L, Nadulska A, Dyba S. The influence of cisplatinum and goserlinum on the magnesium and calcium level in serum. *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska* 2001; 56: 483-6.
17. Hartman J, Fels L, Knop S, et al. A randomized trial comparing the nephrotoxicity of cisplatin/ifosfamide-based combination chemotherapy with or without amifostine in patients with solid tumors. *Investigational New Drugs* 2000; 18: 281-289.

Yazışma Adresi:

Dr. Berna KÖMÜRÇÜOĞLU
İzmir Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
35110 Yenışehir / İZMİR
Tel : (0.232) 433 33 33 / 236
E-mail: bernaeren@hotmail.com