

## GEMCİTABİN'E BAĞLI KUTANÖZ TOKSİSİTE GELİŞEN KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ

### NON SMALL CELL LUNG CARCINOMA WITH GEMCITABINE INDUCED CUTANEOUS TOXICITY

**Davut AYDIN**

**Muzaffer SARIAYDIN**

**Meftun ÜNSAL**

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun

**Anahtar sözcükler:** Makulopapüler döküntü, gemcitabin, akciğer kanseri

**Key words:** Maculopapullar rush, gemcitabine, lung cancer

Geliş tarihi: 04 / 10 / 2010

Kabul tarihi: 10 / 01 / 2011

#### ÖZET

Gemcitabin kısmen iyi tolere edilebilen; küçük hücreli dışı akciğer karsinomu, meme, over, pankreas ve baş boyun kanserlerinde yaygın kullanım alanı kazanmış bir ilaçtır. Kemik iliği süpresyonu, bulantı, kusma benzeri semptomlar, alerjik reaksiyonlar gibi sistemik yan etkilerinin yanında yaygın olarak dermatolojik toksisiteler de görülebilir. Alopesi, raş, makulopapüler erüpsiyonlar ve diğer nadir görülen lezyonlar gemcitabin tedavisi sürecinde görülebilmektedir. Çalışmamızda evre 4 akciğer adenokarsinomu tanısıyla, ilk kez gemcitabin içeren ikili kemoterapi aldıktan sonra tüm vücudunda yaygın makulopapüler özellikle döküntüler ortaya çıkan 49 yaşındaki erkek hasta ele alınmıştır.

#### GİRİŞ

Gemcitabin bir deoksisitidin analogu olup fosforilasyon işleminden sonra DNA materyalinin içinde zincir sonlandırıcı olarak görev yapar. Küçük hücreli dışı akciğer karsinomu, over, meme, pankreas ve baş boyun karsinomları gibi solid tümörlerde kanıtlanmış etkinliği vardır.

#### SUMMARY

Gemcitabine is considerably well tolerated agent, that is often used for; non small cell lung carcinoma, breast, over, pancreas and head-neck malignancies. It's likely to have dermatological reactions, furthermore it has systemic side effects like pancytopenia, nausea, vomiting, flu-like symptoms and allergic reactions. Alopecia, maculopapular eruptions, erytematous lesions and other dermatological toxicities can occur during gemcitabine treatment. In our study we investigated a forty nine year old patient with stage 4 lung adenocarcinoma, that had diffus maculopapular lesions after his first time combine chemotherapy with gemcitabine.

Gemcitabin tek ajan olarak ya da platin bileşikleriyle birlikte kombine olarak kullanılabilir ve kısmen iyi tolere edilir (1). Myelosupresyon başta olmak üzere bulantı, kusma, stomatit benzeri semptomlar, halsizlik ve bazen transaminlerde artma gibi yan etkilerde bulunabilir (1,2).

Gemsitabin'e bağlı olarak gelişen dermatolojik yan etkiler %25.7-39 oranında görülür. En sık görülen dermatolojik yan etki alopesidir (%15). Bunu hafif-orta derecede raş izler (%5-32). Sonraki dermatolojik lezyon gövde ve ekstremitelerde gelişen maküler ya da makülopapüller kaşıntılı erüpsiyonlardır (2). Gemsitabin'in neden olduğu radyasyon "recall" dermatiti de tanımlanmıştır (3). Bunların dışındaki yan etkiler daha az sıklıkla bildirilmiş olup daha nadir görülürler. Pseudolenfoma (4), lipodermosklerozis (2), lineer IgA büllöz dermatozis (LABD) (5), skleroderma benzeri reaksiyon (6), ekstremitelerde akronkrozis (7) diğer bildirilen dermatolojik yan etkilerdir.

### OLGU

49 yaşında erkek hasta 6 aydır göğsünün sağ tarafında devam eden, künt vasıfta göğüs ağrısı ve her iki kolunda güçsüzlük olması nedeniyle başvurdu. Hastanın çekilen Toraks Bilgisayarlı Tomografisinde (BT) sağ üst lob posterior ve alt lob superiorda 7.5x5 cm kitle lezyonu saptandı (Resim 1). Bronkoskopik biyopsi ile tanı konulamayan hastaya trans-toraksik iğne aspirasyon biyopsisi ile akciğer adenokarsinomu tanısı konuldu. Hastaya yapı-



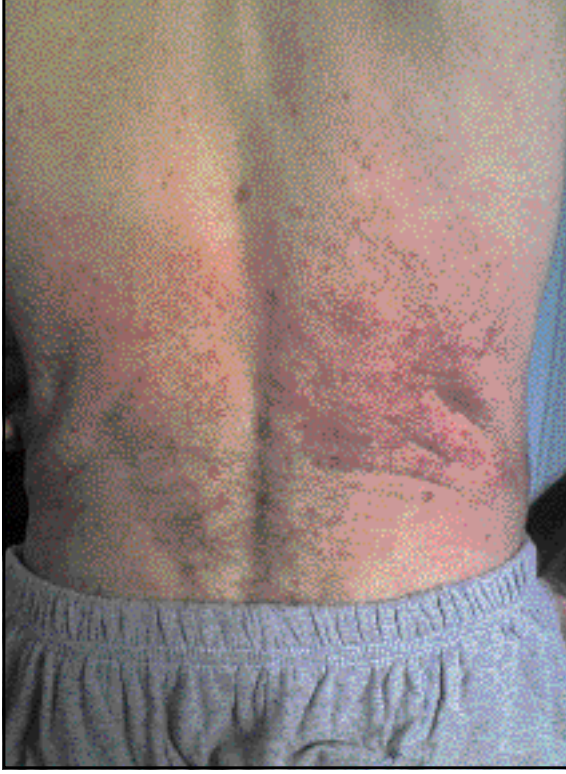
**Resim 1.** Toraks BT görüntüsü.



**Resim 2.** Gemsitabin'e bağlı tüm vücutta oluşan kaşıntılı makülopapüler deri lezyonları.

lan evreleme tetkiklerinde Üst Abdomen BT'de; sağ sürrenalde ve Beyin BT'de; her iki oksipital lop ve sol temporal loblarda yerleşimli 3 adet daha kitle lezyonu tespit edildi. Hasta akciğer adenokarsinomu evre 4 tanısı ile 10 gün kraniyal radyoterapi aldı. Sonrasında hastaya gemsitabin 1250 mg/m<sup>2</sup> dozunda 1. ve 8. gün ve glomerüler filtrasyon hızına göre maksimum doz 600 mg olacak şekilde karboplatin rejimiyle karboplatin + gemsitabin kemoterapisi planlandı. 1. kür karboplatin gemsitabin aldıktan 3 gün sonra tüm vücutta kaşıntı ve döküntü şikayetleri başladı.

Hastanın fizik muayenesinde gövde önünde (özellikle periumbilikal bölgede) ve sırtta (Resim 2,3), bilateral alt ve üst ekstremitelerin fleksör yüzlerinde (Resim 4) makülopapüler tarzda cilt lezyonları vardı. Hastanın



**Resim 3.** Gensitabin'e bağlı tüm vücutta oluşan kaşıntılı makülopapüler deri lezyonları.

cilt lezyonları takipte kemoterapiden 5-6 gün sonra medikal tedavi almadan geriledi. Hastanın bundan sonraki kemoterapilerini cisplatin ile birlikte gensitabin yerine vinorelbine alması planlanarak tedavi planı yapıldı. Tedavi değişikliği sonrası hastada herhangi bir döküntü saptanmamıştır.

#### **TARTIŞMA**

Kemoterapinin ciltte gösterdikleri yan etkiler; alopesi, hiperpigmentasyon gibi kozmetik problemlerden, ekstremitelere ya da çok daha ciddi hipersensitivite reaksiyonlarına kadar geniş bir spektrum içerisinde yer almaktadır. Tüm bu cilt komplikasyonlarının tanınması kemoterapi rejiminin hastanın yaşam kalitesi açısından değerlendirilmesine yardımcı olur. Kombine kemoterapi rejimleri kullanan hastalarda olası dermatotoksitenin



**Resim 4.** Ekstremitelerde oluşan kaşıntılı makülopapüler deri lezyonları.

hangi ilaca bağlı olduğunun tanınması tedavi rejimini değiştirirken dikkate alınmalıdır.

Gensitabin'in dermatolojik yan etkileri ile ilgili literatürde bildirilen bir çok olgu mevcuttur. Pozo ve arkadaşlarının çalışmasında akciğer skuamöz hücreli karsinomu nedeniyle gensitabin, cisplatin ve vinorelbine kombinasyonu kullanan hastada lineer IgA büllöz dermatozu tanımlanmış olup gensitabin kesilerek cisplatin vinorelbine kombinasyonu ile tedaviye devam edilmiş ve erupsionlarda iyileşme tespit edilmiştir (5). NSCLC nedeniyle gensitabin kullanan bir hastada pseudolenfoma tanımlanmış, cilt biyopsisinde yaygın CD30+ hücre infiltrasyonu saptanmış ve tedavi kesilmesinden 20 gün sonra lezyonları gerilemiş olup şikayeti tekrarlamamıştır (4). Chu ve arkadaşları tarafından dermal fibroplazi ile devam eden baldırlarda

ödem ve akut lipodermatoskleroz tablosu tanımlanmıştır (2). Bessis ve arkadaşları tak-sanlarda olduğu gibi gemsitabin tedavisine bağlı olarak gelişen pseudosklerodermatöz reaksiyon tanımlamışlardır (6). Ayrıca gemsitabin'e bağlı "radyasyon recall dermatiti"ni tanımlayan çalışmalar mevcuttur (8-14). Epirubicin ve gemsitabin alan bir hastada fiks eritrodisestezik plaklar tanımlanmakla beraber hangi ajanın tablodan sorumlu tutulduğu belirlenememiştir (15). Yine gemsitabin'e bağlı olarak gelişen erizipel benzeri cilt toksisitesi saptanmıştır (16). Malign mezotelyoma tanılı başka bir hastada ise dirsek ve diz bölgelerinde erizipele benzer şekilde eritematöz plaklar ortaya çıkmıştır (17). Radyasyon ve gemsitabin etkisine bağlı olarak geliştiği düşünülen Stevens-Johnson

sendromlu (toksik epidermal nekroliz) bir olgu tanımlanmıştır (18). Bizim hastamızda gemsitabin kemoterapisi aldıktan 3 gün sonra tüm vücutta kaşıntılı makulopapüler deri lezyonları görülmüştür. Herhangi bir medikal tedavi verilmeden kendiliğinden düzelmiştir.

Makulopapüler özellikte döküntü, gemsitabin'in literatürde bahsedilen diğer cilt toksisitelerinden daha fazla görülmektedir. Olgumuzda olduğu gibi diğer birçok çalışmada gemsitabin dermatotoksitesisi klinisyenleri ilaç değiştirme yoluna götürmüştür. Bu nedenle gemsitabin ya da diğer kemoterapi ajanları kullanan hastalarda, çok olası olan komplikasyonları en aza indirebilmek için takipte muhtemel yan etkiler mutlaka sorulanmalıdır.

### KAYNAKLAR

1. Öztürk N, Erbaycu AE, et al. İleri ve lokal ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinde gemsitabin ve karboplatin kombinasyonu. *Türk Onkoloji Dergisi* 2008; 23: 72-80.
2. Chu CY, Yang CH, Chiu HC. Gemcitabine-induced acute lipodermatosclerosis-like reaction. *Acta Derm Venereol* 2001; 81: 426-8.
3. Schwartz BM, Khuntia D, Kennedy, et al. Gemcitabine-induced radiation recall dermatitis following whole pelvic radiation therapy. *Gynecol Oncol* 2003; 91: 421-2.
4. Marucci G, Sgarbanti E, et al. Gemcitabine-associated CD8+ CD30 pseudolymphoma. *Br J Dermatol* 2001; 145: 650-2.
5. Del pozo J, Marthinez W, et al. Linear immunoglobulin A bullous dermatosis induced by gemcitabine. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 891-3.
6. Bessis D, Guillot B, et al. Gemcitabine-associated scleroderma-like changes of the lower extremities. *Am Acad Dermatol* 2004; 51: 573-6.
7. D'Alessandro V, Errico M, et al. Case report: acro-necrosis of the upper limbs caused by gemcitabine therapy. *Clin Ter* 2003; 154: 207-10.
8. Bar-Sela G, Beny A, et al. Gemcitabine-induced radiation recall dermatitis: Case report. *Tumori* 2001; 87: 428-30.
9. Burstein H J. Side effects of chemotherapy. Case 1. Radiation recall dermatitis from gemcitabine. *J Clin Oncol* 2000; 18: 693-4.
10. Castellano D, Hitt R, et al. Side effects of chemotherapy. Case 2. Radiation recall reaction induced by gemcitabine. *J Clin Oncol* 2000; 18: 695-6.
11. Schwartz BM, Khuntia D, et al. Gemcitabine-induced radiation recall dermatitis following whole pelvic radiation therapy. *Gynecol Oncol* 2003; 91: 421-2.
12. Fakih MG. Gemcitabine induced rectus abdominus radiation recall. *JOP* 2006; 7: 306-10.
13. Fogarty G, Ball D, et al. Radiation recall reaction following gemcitabine. *Lung Cancer* 2001; 33: 299-302.
14. Jeter MD, Janne PA, et al. Gemcitabine-induced radiation recall. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 394-400.
15. Chu CY, Yang CH, et al. Fixed erythroderma plaque due to gemcitabine and epirubicin treatment. *Acta Derm Venereol* 2002; 82: 147-8.

16. Zustovich F, Pavel P, et al. Erysipeloid skin toxicity induced by gemcitabine. J Eur Acad Dermatol Venereol 2006; 20: 757-8.
17. Kuku I, Kaya E, et al. Gemcitabine-İnduced erysipeloid skin lesions in a patient malignant mesothelioma. J Eur acad Dermatol Venereol 2002; 16: 271-2.
18. Sommers KR, Kong KM, et al. Stevens-Johnson syndrome /toxic epidermal necrolysis in a patient receiving concurrent radiation and gemcitabine. Anticancer Drugs 2003; 14: 659-62.

---

**Yazışma Adresi:**

Dr. Muzaffer SARIAYDIN  
Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, SAMSUN  
Tel. : 0 362 312 19 19  
e-posta: drmuzaffer1@hotmail.com

---