TÜRK ÜROLOJİ DERGİSİ
Cilt: 15, Sayı: 2, 287-290

CİSPLATİN, VİNBLASTİN, BLEOMYCİN VE ETOPOSİD'LE TEDAVİ EDİLEN METASTATİK GERM HÜCRELİ TESTİS TÜMÖRÜ OLGULARINDA HİPOMAGNESEMİ

HYPOMAGNESEMIA IN PATIENTS TREATED WITH CISPLATIN, VINBLASTINE, BLEOMYCIN AND ETOPOSIDE

ERGEN A., ÖZEN H.A., TAŞAR Ç., BAKKALOĞLU M., KOÇAL G., REMZİ D.(*)

GİRİŞ

Cisplatin majör toksisitesi, bulantı, kusma, kemik iliği depresyonu, periferal nöropati, alopesi ve işitme kaybı olan, etkin, geniş kullanım alanlı antineoplastik bir ajandır (1, 2, 3). Doza bağlı toksisitesi genellikle kalıcıdır (4, 5, 6). Devamlı kullanıldığında, aminoasitler, kalsiyum, magnezyum ve bikarbonatın idrarla kaybıyla giden renal tubuler harabiyete yol açar (7, 8). Son çalışmalar magnezyumun damar düz kas tonusunun idamesinde önemli bir role sahip olduğunu düşündürmektedir (9, 10). Tetani, nöromuskuler irritabilite gibi diğer ciddi yan etkileriyle birlikte, kardiak asistol'e yol açan bu durum bizi, cisplatin içeren kemoterapötik rejimlerle tedaviye aldığımız, metastatik germ hücreli testis tümörlü hastalarımızda, serum magnezyum düzeylerini saptamaya yöneltmiştir. Amacımız, cisplatin'in neden olduğu hipomagneseminin klinik seyrini ve sonuçlarını tanımlamak ve alınması gereken önlemleri tartışmaktadır.

HASTALAR VE METOD

Çalışma kapsamına 1985-1987 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı'nda, histolojik ve evrelendirme çalışmalarıyla metastatik germ hücreli testis tümörü tanısı alan cisplatin içeren protokollerle (Cisplatin, Vinblastin, Bleomycin-PVM) - (Bleomycin, Etoposid, Cisplatin-BEP) tedavi edilen 17 hasta alındı. Hastaların hiçbiri daha önce başka bir kemoterapi almamıştı. 11 hasta (% 65) PVB, 6 hasta BEP (% 35) ile tedavi edildi. PVB grubunda Einhorn rejime (2) uygun olarak vinblastin 1 ve 2. günlerde 0.15 mg/kg i.v., Bleomycin, 30 mg i.V. (2, 9, 16... günlerde) ve cisplatin 20 mg/m^2 i.v. 1. günden 5. güne kadar, BEP grubunda

güne kadar ve cisplatin 20 mg/m^2 i.v., 1. günden 5. güne kadar verildi. Kemoterapi kürleri 3 haftada 1 tekrarlandı. 17 hastanın 12'si (% 76) 4 kür, 5'i (% 24) 6 kür tedavi edildi. Hastaların tümünde tedavi öncesi magnezyum değerleri saptanarak, her kür öncesinde ve hipomagnezeminin klinik bulguları ortaya çıktığında yeniden tekrarlandı. Serum magnezyum değerlerinin saptanmasında atomik absorbsiyon yöntemi kullanıldı (11). Sağlıklı erkeklerdeki normal değerleri 1.8-3.0 mg/dl olarak kabul edildi, bu değerin altındaki magnezyum değerleri hipomagnesemi şeklinde değerlendirildi.

SONUÇLAR

Cisplatin içeren protokollerle tedaviye alınan 17 hastanın 5'inde (% 29) tedavinin devamı süresince hipomagnezemi görüldü. Hipomagnezeminin başlangıcı için median zaman 63 gün, median magnezyum değeri 1 mg/dl olarak saptandı. 5 hastanın ikisinde hipokalsemik tetani, hipokalemi ve nöromusküler irritabilite bulguları, bir hastada kardiak aritmiye yol açan hipomagnezemi'nin akut klinik bulguları gözlendi. 5 hastanın tümüne, 3 gün süreyle, % 50'lik $MgSO_4$ solüsyonundan 2 mg intravenöz olarak 100ccSF içinde verildi. Magnezyum değerlerinin genellikle 72 saat sonra hipomagnezeminin akut klinik bulgularının ise tek doz tedaviden sonra normale döndüğü saptantı.

TARTIŞMA

Magnezyum, primer olarak intrasellüler bir katyondur. c-AMP'nin yapımını da içeren bir dizi intrasellüler enzimatik reaksiyonun kofaktörü olan bu element, fizyolojik fonksiyonların idamesi için mutlaka gereklidir. Dietsel magnezyumun % 22-65'inin intestinal olarak absorbe edilmesine karşın, plasma magnezyumu, büyük ölçüde filtre edilen iyonun tubuler reabsorbsiyonuna bağlıdır (12).

Hipomagnezemi, nasogastrik tüp drenajı, steatorea, akut pankreatit, diare ya da ileostomilerde olduğu gibi intestinal absorbsiyondaki azalmaya bağlı olabilir. Aşırı eksternal kaybı ise aşırı terleme, laktasyon, şiddetli yanıklar veya magnezyumdan fakir dializatlarla yapılan dializler sırasında gözlenebilir (12, 13, 14). Renal kayıplar, diüretik kullanımına, kontrol altında olmayan diabetes mellitusa, primer ya da sekonder hiperaldosteronizme, uygunsuz ADH sendromuna ve hiperkalsemiye bağlı olabilir (13, 15).

Cisplatin kullanımı sırasında, renal magnezyum kaybına bağlı olan hipomagnezemi geliştiği ilk kez 1979 yılında rapor edilmiştir (7). Buna karşın klinik önemi 1985 yılına kadar anlaşılabilmiş değildir (16). Magnezyum eksikliğinin sebep olduğu durumlar ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon ve kardiak asistolle birlikte giden kardiovasküler bozukluklar, tetaniler, hipokalemi ve tremor, muskuler fibrilasyon, myoklonus, fokal ya da generalize konvulsiyonları içeren nöromuskuler irritabilite bulgularıdır. Çalışmamızda hipomagnezemiye neden olan faktörün, iyonun idrarla kaybı olduğu düşünülmektedir. Hiçbir hastamızda, magnezyumun intestinal absorbsiyonunda bir defekt olduğuna dair delil yoktur. Yine hiçbir hastamızda diabetes mellitus, Bartter sendromu, hiperkalsemi, hiperaldosteronizm mevcut değildir. Vinblastin, bleomycin ve etoposid'in tubulo-intersitisyel toksisitesi olmadığı bilindiğinden, renal lezyondan en

çok sorumlu olabilecek ajanın cisplatin olduğu düşünülmektedir. Cisplatin'in neden olduğu tubuler zedelenme, büyük bir olasılıkla magnezyum'un maksimal tubuler reabsorbsiyon hızını azaltarak hipomagnezemiye neden olmaktadır.

Literatürde cisplatin içeren protokollerde tedavi edilen germinal hücreli metastatik testis tümörü olgularında, % 76, % 87, % 76 (7, 16, 17) oranında hipomagnezemi görüldüğü bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda bu oran % 29 olarak saptanmıştır. Rakam, literatürle karşılaştırıldığında düşük gibi görülmekteyse de, bu hastaların % 60'ında hipomagnezeminin akut klinik tablosuyla ortaya çıkması, üzerinde çok ciddi olarak durulması gereken bir tablo olduğunu kanıtlamaktadır.

Kliniğimizde yapılan bir çalışmada (18) 1979-1987 yılları arasında 55 metastatik germ hücreli testis tümörü olgusuna cisplatin içeren kemoterapi protokolleri uygulamasına karşın, cisplatin'in indüklediği hipomagnezeminin klinik öneminin ancak 1985'den sonra anlaşılabilmesi nedeniyle, bu yıldan sonra tedaviye alınan hastalarda serum magnezyum değerleri saptanmıştır. Konunun öneminin anlaşılmasından sonra cisplatin verilen tüm hastalara proflaktik, 3 gün süreyle i. v. $MgSO_4$ verilmesinin, hipomagnezemiye ve neden olduğu ciddi klinik tabloyu ortadan kaldıracağı kanısındayız.

ÖZET

1985- 1987 yılları arasında Hacettepe Universitesi Hastaneleri Üroloji Anabilim Dalı'nda metastatik germ hücreli testis tümörü saptanan 17 hasta, cisplatin (1-5. günlerde intravenöz olarak 20 mg/m^2), vinblastin (1-2. günlerde 0.15 mg/kg), bleomycin (2, 9, 16... gün ve 30 mg IV) ya da cisplatin (1-5. günlerde i. v. 20 mg/m^2), bleomycin (30 mg i.v., 2., 9., 16... gün) ve etoposid (VM-216) (100 mg/m2 i.v. 1.-5. günlerde) içeren protokollerle 3 haftalık intervallerle 4-6 kür tedavi edildi. 17 hastanın 5'inde (% 29) hipomagnezemi bulguları saptandı. Median magnesium değeri % 1 mg. (Normali % 1.8-3 mg)'dı. 5 hastanın 3'ünde (% 60) hipomagnezeminin akut klinik etkileri gözlendi. Hipomagnezemi, cisplatin içeren kemoterapotik rejimlerin sık rastlanılan toksisitesi olup mutlak bilinmeli ve acil olarak tedavi edilmelidir.

SUMMARY

17 men with metastatic germ cell cancer were treated with cisplatin (20 mg/m^2) administered intravenously, days 1-5), vinblastine (0.15 mg/kg administered intravenously, days 1-2), bleomycin (30 mg, intravenously day 2, 9, 16...) or etoposide (UM-216 100 mg/m^2, administered intravenously days 1-5), cisplatin (20 mg/m^2, administered intravenously days 1-5), and bleomycin (30 mg intravenously day 2, 9, 16...) at 3- to 4 week intervals for four to six courses. 5 of the 17 patients (29 %) became hypomagnesemic, and the median magnesium nadir was 1 mg % (Normally, 2.8-3 mg %). 3 of the 5 patients (60 % acute clinical effects of the hypomagnesemia were observed. Hypomagnesemia is one of the most common toxicity of cisplatin therapy and must be known and treated immediately.

KAYNAKLAR

1. **Rozencweig, M., Von Hof, A.D.D., Slavik, M., Muggia, F.M.**: Cis-diamminedichloroplatinum (II): A new anticancer drug. Ann. Intern. Med. 86: 803-812, 1977.

2. **Finhorn, H., Williams, S.D.** : The role of cisplatinum insolid-tumor therapy. N. Engl. J. Med. 300: 289-291, 1979.

3. **Von Haff, D. D., Schilsky, R., Reichert, C.M., et al:** Toxis effects of cisdichloradiammineplatinum (II) in man. Cancer Treat. Rep, 1527-1531, 1979.

4. **Madias, N. E., Harrington, J.T.:** Platinum nephrotoxicity. Am. J.Med 65: 307-314, 1978.

5. **Dendino, M., Luft, I.C., Yum, N., N., et al:**Long term effects of cis diamminedichloroplatinum (CDDP) in renal function and structure in man. Cancer 41: 1274-1281, 1978.

6. **Hayes, D.M., Cvitkovic, E., Golbey, R.B., et al: High dose cisplatinum diamminedichloride:** Ameliaration of renal toxicity by mannitol diuresis. Cancer 39: 1372-1381, 1977.

7. **Scildey, R.L., Anderson, T.:**Hypomagnesemia and renal magnesium wasting in patients receiving cisplatin. Ann. Int. Med. 90: 929-931, 1979.

8. **Bitran, J.D., Desser, R. K., Billings, A.A., Kozloff, M.F., Shapiro, C. M.:**Acute nephroxicitiy following CDDP. Cancer 45: 1784-1788, 1982.

9. **Turlapaty, P.D.M.U., Altura, B.M.:** Magnesum deficiency produces spasms of coronary arterise: Reletionship to etiology of sudden death ischemic haert disease.

10. **Attura, B.M., Attura, B.T., Gebrewold, A:**Magnesium deficiency and hypertension: Correlation between magnesim-deficient diets and microcirculatory changes in situ. Sicience 223: 1315-1317, 1984.

11. **Hansen, J.L., Freider,**The meusuremet of serum magnesium by atomic absorbtion spectrofotometry. Clin. Bioch. 27: 160-169, 1981.

12. **Levine, B.S, Coburn, J.W., Magnesum:**The mimic/antagonit of calcim. N. Egl. J. Med. 310: 1253-1255, 1984.

13. **Parfitt, A.M. Klerakoper, M.:** Clinical disorders of calcium phosphours and magnesium metabolism. In: Maxwell, M.H., Kneeman, C.R. eds. Clinical Discorders of Fluid and Electrolytic metabolism. St. Louis: Mc Graw-Hill, 947-1151, 1980.

14. **Gitelman, H.M.,Welt, L.G.:**Magnesium deficiency. Adv. Int. Med. 20: 233-241, 1969.

15. **Jackson, C.E., Meir, D.W.:**Rountine serum magnesium analysis: Correllation with clinical state in 5100 patients. Ann. Intern. Med. 69: 743-748, 1968.

16. **Nicholas, J.V., Jane, T. Kennedy, B.J.:**Hypomagnesemia, renal dysfunction, and Raynaud's phenomenon in patients treated with cisplatin, vinblastine and bleomycin. Cancer 56: 2765-2770, 1985.

17. **Buckly, J.E., Clark, V.L., Meyer, T.J., Pearlman, N.W.:**Hypomagnesemia after cisplatin combinatiion thereapy. Arch. Intern. Med. 144: 2347-2348, 1984.

18. **Özen, H.:**Kişisel görüşme. 1987.