

5-Florourasil'e bağlı bradikardi: Olgu sunumu

5-Fluorouracil-associated bradycardia: case report

Muhammet Ali KAPLAN,¹ Timuçin ÇİL,¹ Abdurrahman IŞIKDOĞAN¹

¹Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları-Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Diyarbakır

5-Florourasil (5-FU) sentetik floropirimidin antagonisti olan sitostatik bir ajandır. Kardiyotoksiste 5-florourasilin nadir görülen önemli bir komplikasyonudur. Kardiyotoksisteden sorumlu mekanizma 5-FU'in toksik metaboliti olan floroasetata bağlı koroner vazospazmdır. 5-FU ile ilişkili iskemik semptomlar genellikle tedavinin geç fazında görülür. İskemik kalp hastalığı olanlarda 5-FU infüzyonu esnasında dikkatli kardiyak monitörizasyon gerekmektedir. 5FU'e bağlı kardiyotoksitenin tedavisi ve profilaksisinde birden fazla tedavi seçeneği bulunmaktadır. Biz burada 5FU'in kısa infüzyonuna bağlı olarak gelişen nadir görülen kardiyotoksiste vakasını sunduk.

Anahtar sözcükler: Bradikardi; kemoterapi; 5-florourasil.

5-Fluorouracil (5-FU) is a synthetic, fluorinated pyrimidine antagonist, which is a cytostatic agent. Cardiotoxicity is a rare but important side effect of 5-FU. The cardiotoxicity incidence of 5-FU is increasing in conjunction with its frequent use in chemotherapy protocols. Ischemic symptoms and signs related to 5-FU are observed during the late phase of the drug administration. Monitoring should be done in all patients having coronary artery disease. There are many treatment options and prophylactic modalities for 5-FU cardiotoxicity. Herein, we present the rare case of a patient with cardiotoxicity during short 5-FU infusion.

Key words: Bradycardia; chemotherapy; 5-fluorouracil.

Antineoplastik ajanların normal dokularda ve birçok organ üzerindeki yan etkileri iyi bilinmektedir. En sık yan etkiler hızlı bölünen hücrelerin oluşturduğu organlarda oluşmaktadır. Bu yan etkiler genellikle kendiliğinden veya tedaviyle kısa sürede düzelmektedir. Miyokard ise sınırlı yenilenme kapasitesine sahip hücrelerden oluşmaktadır. Bu özelliği nedeniyle miyokarda oluşan yan etkilerin kalıcı olma riski artmaktadır.^[1] Son yıllarda erken tanı ve adjuvan kemoterapi kullanımının yaygınlaşması ile kanser tedavisinde şifa oranı belirgin olarak artmıştır. Bu nedenle kemoterapiye bağlı erken ve geç kardiyak yan etkilere maruz kalan kişi sayısında artmıştır. Kemoterapötik ajanların kardiyotoksiste spektrumu içerisinde; hipertansiyon, kardiyomiopati, elektrokardiyografide (EKG) Q-T mesafesinin uzaması ve bradiaritmiler

yer almaktadırlar. En sık görülen kardiyotoksik yan etki ise antrasiklinlere bağlı olarak gelişen kardiyomiopatidir. Antrasiklinler dışında birçok ajan da kardiyotoksik yan etkilere neden olabilmektedir.^[2] 5-florourasil'in (5-FU) kardiyotoksik etkisi ilk olarak 1975'de tanımlanmıştır.^[3] 1990 yılına kadar 67'nin üstünde olgu bildirilmiştir.^[4] 5-FU'ya bağlı kardiyotoksiste insidansı %1.2 ile %18 arasında değişmektedir.^[5]

Bu yazıda, kliniğimizde takip edilen ve nadir görülen 5-FU'ya bağlı bradikardi olgusu sunuldu.

OLGU SUNUMU

Karın ağrısı ve kilo kaybı şikayetleri ile 2004 yılında gastroenteroloji kliniğine başvuran 51 yaşındaki erkek hasta yapılan endoskopik biyopsi so-

nucu mide adenokarsinomu tanısı aldı. Hastanın evrelemesi sırasında çok sayıda karaciğer metastazı olduğu belirlendi. Diabetes mellitus, hiperlipidemi, hipertansiyon ve iskemik kalp hastalığı bulgusu olmayan hastanın 30 paket/yıl sigara içme anamnezi mevcuttu. Daha öncesinde hipotansiyon ve bradikardiye ait şikayetleri yoktu. Bir ay önceki EKG'si normal olarak saptandı. Kemoterapi öncesi yapılan fizik muayenede tansiyon: 120/70 mmHg, nabız: 75 vuru/dakika olarak saptanmıştı. Hastaya palyatif amaçlı ELF (etoposite, lökovorin, 5-FU) tedavisi başlandı. Kemoterapinin 1. günü 5-FU infüzyonu esnasında baş dönmesi, göz kararması ve çarpıntı şikayetleri gelişen hastanın tansiyonu: 110/70 mmHg, nabız: 48 vuru/dakika saptandı. Çekilen EKG'de sinüzal bradikardi saptanarak kemoterapi infüzyonu kesildi. İnfüzyon kesildikten 20 dakika sonra hastanın baş dönmesi, göz kararması ve çarpıntı şikayetleri tamamen düzeldi. Hastanın nabız: 72 vuru/dakika, tansiyon: 120/70 mmHg ölçüldü. EKG'de sinüzal bradikardinin tamamen düzeldiği görüldü. 5-FU infüzyonuna tekrar başlandıktan 15 dakika sonra hastada yeniden aynı şikayetler gözlemlendi. Aynı anda bakılan nabız: 41 vuru/dakika, tansiyon: 120/70 mmHg olarak tespit edildi. EKG'de ise tekrar sinüzal bradikardi olduğu gözlemlendi. 5-FU infüzyonu tekrar kesildikten 30 dakika sonra hastanın şikayetleri tamamen düzeldi. EKG'nin normal olduğu görüldü. Hastanın daha sonraki tedavilerinde 5-FU kullanılmadı.

TARTIŞMA

Kardiyotoksisteye neden olan birçok kemoterapötik bulunmaktadır. Bunlar arasında en sık olarak; antitümör antibiyotikler (antrasiklinler, antraklinonlar, mitomisin, bleomisin), topoizomeraz inhibitörleri (etoposite), alkilleyici ajanlar (siklofosfamid, ifosfamid, sisplatin, busulfan), mikrotubul hedefleyici ajanlar (vinka alkaloidleri, paklitaksel, dosetaksel), antimetabolitler (florouracil, kapesitabin, fludarabin, sitarabin), biyolojik cevap düzenleyiciler (interferon, intelökin-2), monoklonal antikorlar (trastuzumab, rituksimab, bevasizumab), hormonlar (dietilstilbestrol, estramustin), all-trans-retinoik asit ve arsenik trioksit yer almaktadır.

5-FU, antimetabolitler içerisinde yer alan floro-pirimidin grubu bir antineoplastiktir. Birçok kan-

ser tipinde adjuvan ve palyatif tedavilerde kullanılmaktadır. 5FU'nun en iyi bilinen yan etkileri kemik iliği, cilt, müköz membranlar, gastrointestinal sistem ve santral sinir sistemi üzerinedir. Bu yan etkiler uygulanan doza ve uygulama şekline göre değişmektedir. 5FU'nun yan etkileri arasında görülen kardiyotoksisteye diğer yan etkilere nazaran daha nadir görülür.^[5] 5-FU'ye bağlı gelişen kardiyotoksistenin mekanizması henüz çok iyi anlaşılamamıştır. Bununla birlikte en sık sorumlu tutulan mekanizma; 5-FU'nun kendisine veya metabolitlerine (floro-beta-alanin ve floroasetat) bağlı olarak gelişen vasküler spazmdır.^[6] Kardiyotoksisteye gelişen hastaların endomiyokardiyal biyopsi ve otopsi bulguları sonucunda endomiyokartda diffüz interstisyel ödem, miyozitlerde intrastoplazmik vakuolizasyon ve enflamatuvar infiltrasyon olduğu saptanmıştır. Bazı araştırmacılar bu histopatolojik bulgulardan yola çıkarak 5FU'ye bağlı kardiyotoksistenin miyokardit sonucu gelişebileceğini savunmaktadırlar.^[7-9] Bizim olgumuzda ise ilk doz sırasında akut kardiyotoksisteye gelişmiştir.

5FU'ya bağlı kardiyotoksik etki klinik olarak, angina benzeri göğüs ağrısı, aritmi ve miyokard enfarktüsüne neden olabilmektedir.^[5] Clavel ve arkadaşlarının^[10] 5-FU devamlı infüzyon alan 1097 hastayı içeren çalışmalarında 29 hastada (%3) kardiyotoksisteye geliştiği bildirilmiştir. de Forni ve arkadaşlarının^[11] yaptıkları 360 hastayı içeren prospektif çalışmada, 5-FU devamlı infüzyon uygulanan ve kardiyotoksisteye gelişen 28 hastanın (%7.6) 10'unda angina pectoris, 6'sında hipotansiyon, 5'inde hipertansiyon, 4'ünde yorgunluk, 2'sine dispne ve sadece bir hastada aritmi saptanmış iken bir hastada da ani ölüm gözlenmiştir. Tsavaris ve arkadaşlarının^[12] yapmış olduğu 427 vakalık çalışmada ise, kardiyotoksisteye gelişen 17 hastanın (%4) 7'sinde akut miyokardiyal infarktüsü, 4'ünde iskemik EKG değişiklikleri, 4'ünde vazospazma ait EKG bulguları saptanırken bir hasta kardiyotoksisteye bağlı kaybedilmiştir. Wacker ve arkadaşlarının^[13] yapmış olduğu 102 vakalık çalışmada bradikardi oranının istatistiksel olarak anlamlı oranda arttığı bildirilmiştir. Bizim hastamızda ise baş dönmesi, çarpıntı ve göz kararması şikayetleri bulunmaktaydı. EKG'de iskemiye ait bulgular yok iken, sadece sinüzal bradikardi saptandı.

Birçok faktör 5-FU'nun neden olduğu kardiyotoksisitenin ortaya çıkışını ve şiddetini etkilemektedir. Tsavaris ve arkadaşlarının^[12] çalışmasında devamlı infüzyon uygulanan hastalarda kardiyotoksisite oranı bolus uygulananlardan daha fazla bulunmuştur (6% ve 2.1% p=0.067). Daha önceden iskemik kalp hastalığı hikayesi bulunan kişilerde 5-FU'ye bağlı kardiyotoksisite riski artmaktadır (%4.5'e karşılık %1.1).^[14] İskemik etkiler sisplatinle kombine kullanımda daha sık gözlenmektedir.^[1] Folinik asitle kombinasyon tedavisi kardiyotoksisite insidansını azaltmamaktadır.^[15] Hastanın yaşı ve mediastene uygulanan radyoterapi kardiyotoksisitenin oranını ve şiddetini etkileyen faktörlerdendir. Bizim olgumuzda ise, iskemik kalp hastalığı anamnezi bulunmamasına ve 5-FU kısa infüzyon şeklinde uygulanmış olmasına rağmen kardiyotoksisite gelişmiştir.

5-FU'ye bağlı kardiyotoksisite gelişen hastalarda ilacın tekrar kullanılması büyük olasılıkla semptomların tekrarlamasına neden olmaktadır. Kardiyotoksisite gelişen hastaların tedavisinde ise, 5-FU dozu %10-20 azaltılarak transdermal nitart eklenmesi ile tedavinin başarı ile tekrarlanabildiği bildirmiştir.^[16] Vazospazm için nitratlar ve kalsiyum kanal blokerlerini içeren tedavi yaklaşımı genellikle uygulanmasına ve faydalı olduğuna inanılmasına rağmen^[17-19] literatürde karşıt görüş bildiren yayınlarla birlikte farklı korunma ve tedavi yöntemlerini bildiren yayınlar da bulunmaktadır.^[2,20] Bizim olgumuzda 5-FU'ye bağlı gelişen sinüzal bradikardi ve semptomlar, infüzyonun kesilmesinden 20 dakika sonra herhangi bir müdahale yapılmadan tamamen düzelmiştir. İnfüzyonun tekrar başlanması ile hastada semptomlar ve sinüzal bradikardi tekrar gözlenmiştir.

Sonuç olarak, 5-FU'ye bağlı kardiyotoksisite nadir de olsa görülebilmektedir. 5-FU'nun devamlı infüzyon şeklinde uygulanması, iskemik kalp hastalığı varlığı ve mediastene radyoterapi uygulanması gibi faktörler kardiyotoksisitenin ortaya çıkma riskini artırmaktadır. Bu hasta gruplarından özellikle iskemik kalp hastalığı olanlarda tedavi verilirken dikkatli olunmalı ve kardiyak monitorizasyon yapılmalıdır. Bizim olgumuzda olduğu gibi bu faktörlerin olmadığı ve kısa infüzyon uy-

gulanan hastalarda da kardiyotoksisite gelişebileceği de her zaman göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Floyd JD, Nguyen DT, Lobins RL, Bashir Q, Doll DC, Perry MC. Cardiotoxicity of cancer therapy. *J Clin Oncol* 2005;23(30):7685-96.
2. Youssef G, Links M. The prevention and management of cardiovascular complications of chemotherapy in patients with cancer. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005;5(4):233-43.
3. Dent RG, McColl I. Letter: 5-Fluorouracil and angina. *Lancet* 1975;1(7902):347-8.
4. Lomeo AM, Avolio C, Iacobellis G, Manzione L. 5-Fluorouracil cardiotoxicity. *Eur J Gynaecol Oncol* 1990;11(3):237-41.
5. Becker K, Erckenbrecht JF, Häussinger D, Frieling T. Cardiotoxicity of the antiproliferative compound fluorouracil. *Drugs* 1999;57(4):475-84.
6. Yahalom J, Portlock CS. Cardiac toxicity. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer principles and practise of oncology*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. p. 2545-53.
7. Martin M, Diaz-Rubio E, Furió V, Blázquez J, Almenez J, Fariña J. Lethal cardiac toxicity after cisplatin and 5-fluorouracil chemotherapy. Report of a case with necropsy study. *Am J Clin Oncol* 1989;12(3):229-34.
8. Liss RH, Chadwick M. Correlation of 5-fluorouracil (NSC-19893) distribution in rodents with toxicity and chemotherapy in man. *Cancer Chemother Rep* 1974;58(6):777-86.
9. Matsubara I, Kamiya J, Imai S. Cardiotoxic effects of 5-fluorouracil in the guinea pig. *Jpn J Pharmacol* 1980;30(6):871-9.
10. Clavel M, Sorbette F, David M, Vignoud J, Hauchecorne J. 5-Fluorouracil (5FU) cardiotoxicity: 33 events out of 1145 consecutive patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1991;10:119. [Abstr 346]
11. de Forni M, Malet-Martino MC, Jaillais P, Shubinski RE, Bachaud JM, Lemaire L, et al. Cardiotoxicity of high-dose continuous infusion fluorouracil: a prospective clinical study. *J Clin Oncol* 1992;10(11):1795-801.
12. Tsavaris N, Kosmas C, Vadiaka M, Efremidis M, Zinelis A, Beldecos D, et al. Cardiotoxicity following different doses and schedules of 5-fluorouracil administration for malignancy - a survey of 427 patients. *Med Sci Monit* 2002;8(6):PI51-7.
13. Wacker A, Lersch C, Scherpinski U, Reindl L, Seyfarth M. High incidence of angina pectoris in patients treated with 5-fluorouracil. A planned surveillance study with 102 patients. *Oncology* 2003;65(2):108-12.
14. Labianca R, Beretta G, Clerici M, Frascini P, Luporini

- G. Cardiac toxicity of 5-fluorouracil: a study on 1083 patients. *Tumori* 1982;68(6):505-10.
15. Schöber C, Papageorgiou E, Harstrick A, Bokemeyer C, Mügge A, Stahl M, et al. Cardiotoxicity of 5-fluorouracil in combination with folinic acid in patients with gastrointestinal cancer. *Cancer* 1993;72(7):2242-7.
16. Cianci G, Morelli MF, Cannita K, Morese R, Ricevuto E, Di Rocco ZC, et al. Prophylactic options in patients with 5-fluorouracil-associated cardiotoxicity. *Br J Cancer* 2003;88(10):1507-9.
17. Patel B, Kloner RA, Ensley J, Al-Sarraf M, Kish J, Wynne J. 5-Fluorouracil cardiotoxicity: left ventricular dysfunction and effect of coronary vasodilators. *Am J Med Sci* 1987;294(4):238-43.
18. Kleiman NS, Lehane DE, Geyer CE Jr, Pratt CM, Young JB. Prinzmetal's angina during 5-fluorouracil chemotherapy. *Am J Med* 1987;82(3):566-8.
19. Burger AJ, Mannino S. 5-Fluorouracil-induced coronary vasospasm. *Am Heart J* 1987;114(2):433-6.
20. Kaldır HM, Tatlı E, Turgut B, Vural Ö. Doksorubisin'e bağlı kardiyotoksosite. *Türkiye Klinikleri J Cardiology* 2002;15:416-21.