

Metastatik kolon kanseri tedavisinde bevacizumab kullanımına bağlı ince barsak perforasyonu gelişen bir olgu ve literatürün gözden geçirilmesi

Small bowel perforation due to bevacizumab therapy in metastatic colon carcinoma: a case report and review of the literature

Ümmügül ÜYETÜRK, Berna ÖKSÜZOĞLU, Ülkü YALÇINTAŞ ARSLAN, Necati ALKIŞ

Dr. Abdurrahman Yurtarlan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara

Bevacizumab, *vascular endothelial growth factor* (VEGF) molekülünü hedef alan monoklonal bir antikordur. Ülkemizde, metastatik kolorektal kanserli hastaların tedavisinde kullanımı onaylanmıştır. Sol kolonda tam obstrüksiyona neden olan tümör kitle saptanan 66 yaşındaki kadın hastaya sol hemikolektomi operasyonu yapıldı. Evre IV (T3N1M1) olarak evrelenen hastaya operasyondan kırk gün sonra 5- fluorourasil, folinik asit, irinotekan ve bevacizumab kemoterapisi başlandı. Kemoterapinin beşinci kür birinci uygulamasından sonra febril nötrojeni gelişen hastanın, nötrofil değerleri normale geldiğinde karın ağrısı şikayeti başladı. Akut karın tanısıyla operasyona alınan hastada ileoçekal valvin seksen cm proksimalinde, ileal ansta yaklaşık bir cm'lik perforasyon izlendi. Hasta operasyon sonrası sekizinci günde hayatını kaybetti. Bevacizumab iyi tolere edilebilen hedefe yönelik tedavi ajanlarından olmasına rağmen, ölümcül komplikasyonları açısından dikkatli olunmalıdır.

Anahtar sözcükler: Bevacizumab; ince barsak perforasyonu; metastatik kolon kanseri.

Bevacizumab is a monoclonal antibody which targets the vascular endothelial growth factor molecule. It is indicated for the treatment of recurrent and metastatic colorectal cancer. A 66-year-old woman was operated with left hemicolectomy who had a tumor in the left colon causing a total obstruction. Her tumor stage was IV (T3N1M1). 5-Fluorouracil, folinic acid, irinotecan and bevacizumab chemotherapy was started to the patient at the forty day of the colon operation. The patient was hospitalized after first administration of the 5th chemotherapy cycle because of febrile neutropenia. Abdominal pain began although the neutrophil count was within the normal ranges. The patient was operated with the diagnosis of acute abdomen. A one centimeter sized perforation was seen at the ileal loop which was 80 cm proximal to the ileocaecal valve. The patient died 8 days after the operation. Although bevacizumab is generally a well-tolerated agent, one must pay attention.

Key words: Bevacizumab; small intestine perforation; metastatic colon carcinoma.

Tümör hücreleri hızla çoğalırken, 1-2 mm³'lük hacme ulaştıktan sonra oksijen ve besin desteğini sağlayabilmek için anjiyogenezisi uyarırlar. Yeni damar oluşumunu uyaramadıkları zaman etraf damarlardan difüzyonla beslenirler ve en fazla 0,5-1 cm³'lük hacme ulaşabilirler. Bu hacimden son-

ra çoğalmaları ve metastaz yapmaları için anjiyogenez gereklidir. Anjiyogenez tümörlerin büyümesi ve invazyon yapması için gereken en önemli adımdır.^[1] Anjiyogenik moleküller içinde *vascular endothelial growth factor* (VEGF) en önemlisidir.^[2] VEGF'nin endotel hücreleri üzerinde bulu-

İletişim (Correspondence): Dr. Ümmügül ÜYETÜRK. Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gököy Kampüsü, Bolu, Turkey.

Tel: +90 - 312 - 336 09 09 e-posta (e-mail): ummuguluyeturk@yahoo.com.tr

© 2011 Onkoloji Derneği - © 2011 Association of Oncology.

nan reseptörlere bağlanarak tetiklenen sinyal yolu birçok seviyede farklı açılardan inhibe edilerek VEGF'nin etkisi önlenmektedir.^[3]

Bevacizumab, VEGF molekülünü hedef alan, nüks etmiş veya metastatik kolorektal kanserli hastaların tedavisinde kullanımı onaylanmış monoklonal bir antikordur.^[4] Tümörün büyümesi için gerekli olan yeni damar oluşumunu ve tümörün büyümesini inhibe edebilir. Tümörlerde interstisyel basıncı düşürdüğü, tümörün oksijenlenmesini artırdığı ve bu şekilde kemoterapi ajanlarının tümöre ulaşma ve onunla etkileşme sürecine katkıda bulunduğu ortaya konmuştur. Standart 5-fluorourasil (5-FU) temelli kemoterapi rejimlerine eklendiği zaman hastaların genel sağ kalımında artışa neden olduğu gösterilmiştir.^[5,6]

Bu metastatik kolon kanserli olguda bevacizumablı kemoterapi sonrasında nadir görülen ama ölümlü sonuçlanan bir komplikasyon sunularak, ilgili literatür bilgilerinin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

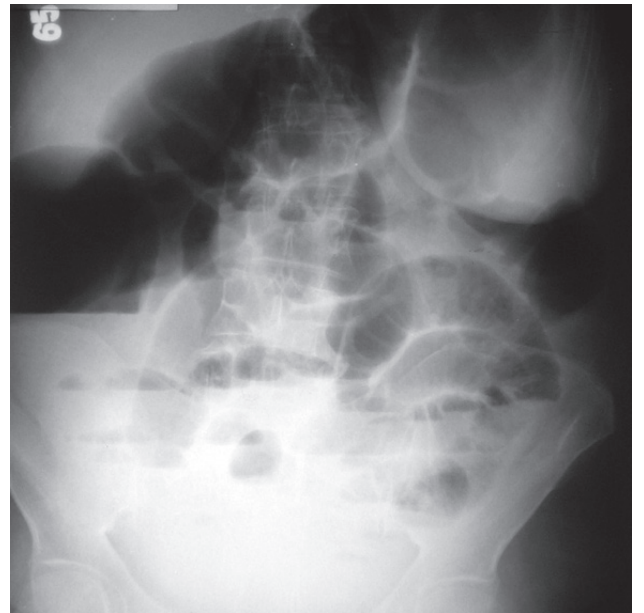
OLGU SUNUMU

Haziran 2008 tarihinde karın ağrısı şikayetiyle başvurduğu acil polikliniğinde akut karın tanısı konulan 66 yaşındaki kadın hastaya laparotomide sol kolon splenik fleksurada, skiröz tipte, serozayı aşan, 3x4x4 cm'lik, tam obstrüksiyona neden olan tümöral kitle saptanarak sol hemikolektomi operasyonu uygulandı. Patolojisinde orta derece diferensiyeli adenokarsinom, çıkarılan 7 lenf nodundan 2 tanesinde ve omentumda metastaz saptandı (T3N1M1). Bilgisayarlı tomografi görüntülemelerinde başka solid organ metastazı saptanmayan hastaya kemoterapi olarak 5-fluorourasil 400 mg/m² intravenöz (iv) bolus, ardından 2400 mg/m² 48 saatlik infüzyon, folinik asit 200 mg/m², irinotekan 180 mg/m² ve bevacizumab 5 mg/kg (FOLFİRİ/bevacizumab) 15 günde bir ve 2 uygulama 1 kür sayılacak şekilde operasyon üzerinden 40 gün geçtikten sonra başlandı. Üç kür sonrası klinik olarak herhangi bir şikayeti olmayan ve yapılan radyolojik yanıt değerlendirilmesinde herhangi bir progresyon bulgusu saptanmayan hastanın kemoterapisinin devam edilmesine karar verildi. Herhangi bir yan etki gözlenmeden 5. kür 1. uygulama FOLFİRİ/

Rİ/bevacizumab tedavisini alan hasta, 5 gün sonra febril nötropeni tanısıyla hastaneye yatırıldı. Kültürleri alınan hastaya granülosit koloni-stimülant faktör 48 milyon ünite ve piperasilin + tazobactam 4x4.5 gram iv ampirik olarak başlandı. Alınan kan kültürlerinde *Escherichia coli* üredi. Yatışının 7. gününde hemogram değerleri normale döndüğünde hastanın karın ağrısı şikayeti başladı. Yapılan fizik muayenesinde karında yaygın hassasiyet ve rebound pozitif, rektal tuşede ampulla boş olarak değerlendirildi. Çekilen ayakta direkt batın grafisinde hava sıvı seviyesi (Şekil 1) ve yapılan batın ultrasonografisinde batında barsak ansları arasında serbest sıvı izlendi. Operasyona alınan hastanın eksplorasyonda barsak ansları arasında pelviste, diyafragma altında ve subhepatik alanda her iki parakolik lojda yaygın apse odakları, pü ve fekaloid içerik izlendi. Yıkama ve peritoneal debridman uygulandıktan sonra ileoçekal valvin 80 cm proksimalinde ileal ansta yaklaşık 1 cm'lik perforasyon izlendi. Hasta yoğun bakım ünitesine yatışının 8. gününde yaşamını yitirdi.

TARTIŞMA

Hedeflenmiş tedavilerde, konvansiyonel kemoterapilerin klasik toksik etkileri genelde görülmesede de bu ajanların da biyolojik hedeflerin blokajın-



Şekil 1. Ayakta direkt karın grafisinde hava-sıvı seviyeleri.

dan kaynaklanan kendilerine özgü yan etkileri vardır.^[5] Bevacizumab oldukça iyi tolere edilebilmesine rağmen hipertansiyon, proteinüri, tromboembolizm, bozulmuş yara iyileşmesi, kanama, özellikle anastomoz hattında perforasyon, reversible lökoensefalopati sendromu, döküntü, infüzyon ilişkili hipersensitivite reaksiyonları gibi yan etkilere neden olabilmektedir.^[7] Burada sunulan olguda bevacizumab aslında oldukça iyi tolere edilebilmişti. Hastada kemoterapi uygulamasının 5. kür 1. uygulamasına kadar herhangi bir komplikasyonla karşılaşılmamıştı.

Bevacizumab kullanımına bağlı barsak perforasyonu oldukça nadir görülmektedir. 5-FU, folinik asit ve irinotekanla birlikte bevacizumab kullanılan metastatik kolorektal kanserli 100 hastanın katıldığı, faz 2 bir çalışmada, 2 hastada (%2) sigmoid kolon divertikül perforasyonu görülmüştür. Bu çalışmada karınıçi inflamasyon en sık görülen yan etki olarak bulunmuştur.^[8]

Yine metastatik kolorektal kanserli 393 hastanın dahil edildiği 5-FU, folinik asit irinotekan ve bevacizumab tedavisinin kullanıldığı bir faz 3 çalışmada biri gastrik ülser, ikisi karsinomatozis ile ilişkili kolon, ikisi ince barsak, biri de cerrahi müdahale gerektirmeyen subdiyafragmatik hava şeklinde olmak üzere hastaların 6'sında (%1.5) gastrointestinal perforasyon görüldüğü rapor edilmiştir.^[9]

Bevacizumab kullanımına bağlı gastrointestinal perforasyonun etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Anti-VEGF tedavisinin damarlar üzerine klinik etkisinin kompleks olduğu düşünülmektedir. Subendotelial kollajenle etkileşim doku faktörlerinin aktivasyonuna ve mikro-tromboz riskinde artışa neden olmaktadır. Endotelial hücrelerin kendini yenileme kapasitesinin azalmasından dolayı kanama riski olasılığı artmaktadır. Faktör 7 ve von-Willebrand faktörlerinin düzeylerinde yükselme barsak iskemisi ve tromboembolik olayların artmasına katkıda bulunmaktadır.^[10] Radyasyon tedavisinin eklenmesi iskeminin etkisini daha dramatik ve öldürücü etki yaptığı gösterilmiştir.^[11] Burada sunulan olguya iskemiye artıracı faktörlerden biri olan radyoterapi uygulanmamıştı. Ama hastanın yaşının ileri olması nedeniyle ateroskleroza bağlı iskemi etken faktörlerden olabileceği düşünüldü.

Bevacizumab sadece metastatik kolorektal kanser tedavisinde değil, over, gastroözofageal, pankreatik, renal karsinomlu olan ve %79'u tedaviye başlandığında ameliyat edilmemiş çeşitli malignitelerde %1.7 oranında görülen barsak perforasyonunun bevacizumab ile ilişkili olduğu bulunmuştur.^[12] Bu durumun da hastalığı barsaklarda olmayan, anastomoz hattı gibi perforasyon gelişimini kolaylaştırıcı faktörler bulunmayan hastalarda da bevacizumab kullanımına bağlı perforasyon görülebilmesi açısından önemli olduğu düşünülmektedir.

Bevacizumab kullanımına bağlı ince barsak perforasyonuna dair literatürde 5-FU, folinik asit, irinotekanla birlikte bevacizumab kullanılan metastatik kolon kanserli 2 hastada tedaviden 13 ve 7 gün sonra ileum perforasyonu görüldüğü bildirilmiştir.^[13]

Barsak perforasyonu cerrahi tedaviden sonra 30 gün içinde bevacizumab kullanılmışsa %15 oranında ve özellikle anastomoz hattında %1.5 oranında görülmektedir. Burada sunulan olguda radyoterapi almamış olmasına, yapılmış olan barsak operasyonunun üzerinden 5 aydan uzun bir süre geçmiş olmasına rağmen ince barsak perforasyonu görülmüş ve ölümle sonuçlanmıştır.

Bevacizumabın standart kemoterapi rejimlerine eklendiği zaman hastaların genel sağ kalımında artmaya neden olduğu gösterilmiştir. Kullanımı esnasında komplikasyonlar nadir görülseler de ölümcül olabildiklerinden dolayı hasta seçiminde, özellikle yaşlı hastalarda ateroskleroza bağlı iskemiye de göz önüne alınarak ve takipte bu komplikasyonlar açısından dikkatli olunmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971;285(21):1182-6.
2. Kliche S, Waltenberger J. VEGF receptor signaling and endothelial function. *IUBMB Life* 2001;52(1-2):61-6.
3. Jung YD, Mansfield PF, Akagi M, Takeda A, Liu W, Bucana CD, et al. Effects of combination anti-vascular endothelial growth factor receptor and anti-epidermal growth factor receptor therapies on the growth of gastric cancer in a nude mouse model. *Eur J Cancer* 2002;38(8):1133-40.

4. Shih T, Lindley C. Bevacizumab: an angiogenesis inhibitor for the treatment of solid malignancies. *Clin Ther* 2006;28(11):1779-802.
5. Jain RK. Normalizing tumor vasculature with anti-angiogenic therapy: a new paradigm for combination therapy. *Nat Med* 2001;7(9):987-9.
6. Bernold DM, Sinicrope FA. Advances in chemotherapy for colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(7):808-21.
7. Shord SS, Bressler LR, Tierney LA, Cuellar S, George A. Understanding and managing the possible adverse effects associated with bevacizumab. *Am J Health Syst Pharm* 2009;66(11):999-1013.
8. Saif MW, Elfiky A, Salem RR. Gastrointestinal perforation due to bevacizumab in colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2007;14(6):1860-9.
9. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350(23):2335-42.
10. Morse MA. Supportive care in the management of colon cancer. *Support Cancer Ther* 2006;3(3):158-70.
11. Lordick F, Geinitz H, Theisen J, Sandler A, Sarbia M. Increased risk of ischemic bowel complications during treatment with bevacizumab after pelvic irradiation: report of three cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(5):1295-8.
12. Badgwell BD, Camp ER, Feig B, Wolff RA, Eng C, Ellis LM, et al. Management of bevacizumab-associated bowel perforation: a case series and review of the literature. *Ann Oncol* 2008;19(3):577-82.
13. Choi YI, Lee SH, Ahn BK, Baek SU, Park SJ, Kim YS, et al. Intestinal perforation in colorectal cancers treated with bevacizumab (Avastin). *Cancer Res Treat* 2008;40(1):33-5.