

Metastatik Kolon Kanseri Tedavisinde Bevacizumab Sonrası İnce Barsak Perforasyonu: Nadir Bir Olgu

Intestinal Perforation after Bevacizumab Treatment in Metastatic Colon Cancer: A Rare Case

Durmuş Ali Çetin, Ebubekir Gündeş, Ulaş Aday, Hüseyin Çiyiltepe,
Kamuran Cumhuri Değer, Mustafa Duman

ÖZET

Bevacizumab, vasküler endotelial büyüme faktör molekülünü hedef alan bir monoklonal antikordur. Metastatik kolorektal kanserlerde klinik ajan olarak umut verici olduğu gösterilmiştir. Metastatik kolorektal kanserlerde kemoterapötik ajanlar ile kombine kullanılmaktadır. Bevacizumab iyi tolere edilebilen tedavi ajanlarından olmasına rağmen ciddi komplikasyonları açısından dikkatli olunmalıdır. Literatürde olgu sunumları ile sınırlı az sayıda ince barsak perforasyonu bildirilmiştir. 45 yaşında metastatik kolon kanseri nedeniyle opere edilen ve bevacizumab tedavisi sonrası ince barsak perforasyonu gelişen olgumuza literatür eşliğinde sunmayı amaçladık.

Anahtar kelimeler: Bevacizumab, ince barsak perforasyonu, metastatik kolorektal kanser

ABSTRACT

Bevacizumab is a monoclonal antibody which is targeting to vascular endothelial growth factor. It has been shown to be a promising drug on metastatic colorectal cancer and is combined with chemotherapeutic agents. One should be aware of serious complications even though bevacizumab is a well-tolerated drug. There are a few intestinal perforation cases that have been reported in the oncologic surgery literature related to the bevacizumab treatment. In this case report, we aimed to represent a 45 years old man who was diagnosed with intestinal perforation after bevacizumab treatment ten months after a metastatic colon cancer surgery.

Key words: Bevacizumab, intestinal perforation, metastatic colorectal cancer

GİRİŞ

Bevacizumab, vasküler endotelial büyüme faktörünü (VEGF) hedef alan nüks etmiş veya metastatik kolorektal kanserli hastaların tedavisinde kullanımı onaylanmış monoklonal bir antikordur [1]. Tümör büyümesi ve gelişmesinde önemli bir süreç olan tümör anjiyogenezini inhibe eder. Standart 5-fluorourasil (5-FU) temelli kemoterapi rejimlerine eklendiği zaman hastaların genel sağ kalımında artışa neden olduğu gösterilmiştir [2]. Bevacizumab'ın bildirilen yan etkileri arasında hipertansiyon, proteinüri, tromboemboli, gecikmiş yara iyileşmesi, gastrointestinal kanama ve ince barsak perforasyonu vardır [3]. İnce barsak perforasyonu %2' den daha az sıklıkla görülmesine rağmen ciddi ve ölümcül seyreden bir komplikasyondur [3,4]. Metastatik

kolon kanserli bu olguda kemoterapi ile kombine bevacizumab uygulanmasından sonra nadir görülen fakat ciddi morbidite ve mortaliteye neden olabilecek ince barsak perforasyonu rapor edildi.

OLGU

Bir gün önce başlayıp giderek artan karın ağrısı şikayetiyle acil servisimize başvuran 45 yaşında erkek hasta akut batın tanısı ile servisimize yatırıldı. Öz geçmişinde yaklaşık 10 ay önce hepatik fleksura yerleşimli tümör nedeniyle ameliyat edildiği öğrenildi. Ameliyatta ise mide antrum, pankreas ve ileum invazyonu nedeniyle sağ hemikolektomi, antrektomi, gastroenterostomi ve braun anastomoz yapıldığı tespit edildi. Ayrıca karaciğer segment 7

Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

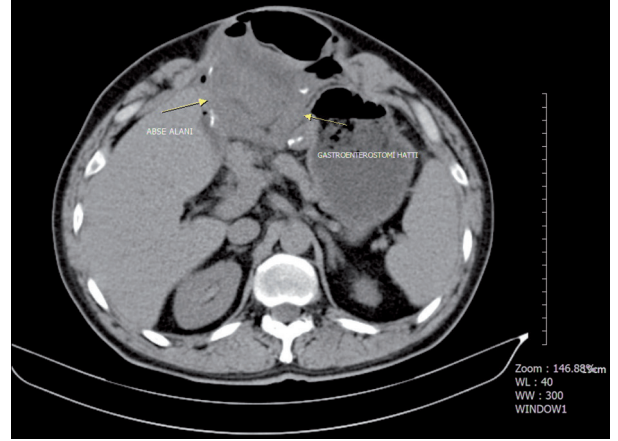
Yazışma Adresi /Correspondence: Ebubekir Gündeş,

Koşuyolu Yüksek İhtisas Eđit. ve Arař. Hast. Gastroenteroloji Cerrahisi, İstanbul, Türkiye Email: ebubekir82@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received: 21.12.2015, Kabul Tarihi / Accepted: 26.01.2016

Copyright © Dicle Tıp Dergisi 2016, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

yerleşimli yaklaşık 2 cm boyutlarında intraparan-kimal kitle lezyonu saptanmış olduğu ve ek organ rezeksiyonu planlanan hastada artmış morbidite nedeniyle karaciğer rezeksiyonu ertelendiği öğrenildi. Patolojisinde müsinöz komponent içeren az diferansiye adenokarsinom ve çıkartılan 42 adet lenf nodundan 1 tanesinde karsinom metastazı saptandı (T3,N1a,M1a) (Evre 4a). Hastaya kemoterapi olarak 5- fluorourosil 400 mg/m² intravenöz (iv) bolus, ardından 2400 mg/m² 48 saatlik infüzyon, folinik asit 400 mg/m², oxaliplatin 85 mg/m² ve bevacizumab 5 mg/kg (FOLFOX/bevacizumab) 15 günde bir ve 2 uygulama 1 kür sayılacak şekilde yara yeri enfeksiyonu nedeniyle operasyon üzerinden 45 gün geçtikten sonra başlandı. İki 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 2. uygulama FOLFOX/ bevacizumab tedavisini alan hasta 14 gün sonra ciddi karın ağrısı ve bulantı-kusma şikayetleri nedeniyle acil servisimize başvurduğu öğrenildi. Yapılan muayenesinde batında yaygın hassasiyet, defans ve rebaund mevcuttu. Çekilen düz karın grafisinde çok sayıda ince barsak düzeyinde hava sıvı seviyesi olduğu görüldü. Batın tomografisinde gastroenterostomi anastomoz hattı çevresinde içerisinde hava dansiteleri olan abse loju izlendi (Şekil 1). Laboratuvar tetkiklerinde beyaz küre 2400 /mm³, hemoglobin 14,5 g/dl, hematokrit %43,7, trombosit sayısı 134.000 /mm³, C-reaktif protein 28 mg/dl olarak saptandı. Hastanın mevcut klinik ve laboratuvar bulguları göz önünde bulundurularak Akut batın ön tanısıyla opere edilmesine karar verildi. Operasyonda daha önceki gastrojejunostomi anastomozunun yaklaşık 5 cm distalinde efferent anastomoz alanı izlendi. Batın içinde yoğun intestinal içerik mevcuttu. Primer onarım, serozal yama ve batın içi lavaj yapılan hasta postoperatif dönemde yoğun bakıma alındı. Takiplerinde erişkin respiratuvar distress sendromu ve yüksek debili proksimal gastrointestinal sistem fistülü gelişti. Mükerrer VAC sistemli batın ameliyatları ve endoskopik stentleme yapıldı. Başarısızlıkla sonuçlandı. Hasta postoperatif 45. günde eksitus oldu.



Şekil 1. Hastaya ait batın tomografisi görüntüsü

TARTIŞMA

Bevacizumab'ın, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) hedef alan bir rekombinant monoklonal antikor olduğu ve kemoterapi rejimleri ile kombinasyon halinde metastatik kolorektal kanserli hastalarda genel sağ kalımda artışa neden olduğu gösterilmiştir [2]. Metastatik kolorektal kanserin birinci basamak tedavisinde irinotekan / 5-FU / Folinik asit kemoterapi rejimine bevacizumab eklenmesinin genel sağkalımda ve hastaliksız sağkalım önemli bir artışa neden olduğu ve bu artan yanıt oranı ile ilişkili olduğu yapılan geniş bir çalışmada bildirilmiştir [3]. Hedeflenmiş tedavilerde, konvansiyonel kemoterapilerin klasik toksik etkileri genelde görülme de bu ajanların da biyolojik hedeflerin blokajından kaynaklanan kendilerine özgü yan etkileri vardır [5]. Bevacizumab'ın tolerasyonu iyi olmasına rağmen hipertansiyon, proteinüri, tromboembolizm, yara iyileşmesinde gecikme, kanama, reversible lökoensefalopati sendromu, döküntü, hipersensitivite reaksiyonları ve özellikle cerrahi sonrası anastomoz yapılan hastalarda özellikle anastomoz hattında perforasyon gibi yan etkilere neden olabileceği bildirilmiştir [3,6]. Bevacizumab kullanımına bağlı anastomoz hattı dışında barsak perforasyonu oldukça nadirdir. 5-FU, folinik asit ve irinotekanla birlikte bevacizumab kullanılan metastatik kolorektal kanserli 100 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, 2 hastada (%2) sigmoid kolon divertikül perforasyonu görülmüştür. Bu çalışmada karın içi inflamasyon en sık görülen yan etki olarak bulunmuştur [7]. Yine

metastatik kolorektal kanserli 393 hastanın dahil edildiği 5-FU, folinik asit, irinotekan ve bevacizumab tedavisinin uygulandığı bir çalışmada biri gastrik ülser, ikisi karsinomatozis ile ilişkili kolon, ikisi ince barsak, biri de cerrahi müdahale gerektirmeyen batın içi hava şeklinde olmak üzere hastaların 6'sında (%1,5) gastrointestinal perforasyon görüldüğü bildirilmiştir [3].

Bevacizumab kullanımına bağlı gastrointestinal perforasyonun etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Birkaç olası mekanizma vardır. İlki; bevacizumab ile kombine kemoterapi barsak serozasında nekroza yol açabilir ve böylece bağırsak perforasyonu gelişimine zemin hazırlayabilir [8]. İkincisi; bevacizumab ile kemoterapi sonrasında bozulmuş yara iyileşmesi operasyondan sonra anastomoz kaçağına neden olabilir. Scappaticci ve ark. operasyondan sonraki 28 gün içinde bevacizumab kullanımının kolorektal kanserli hastalarda primer kanser cerrahisi sonrası yara iyileşmesini olumsuz yönde etkilediğini bildirmişlerdir [9]. Son olarak; anti-VEGF tedavisinin damarlar üzerine klinik etkisinin kompleks olduğu düşünülmektedir. Subendotelial kollajenle etkileşim doku faktörlerinin aktivasyonuna ve mikro-tromboz riskinde artışa neden olmaktadır. Bevacizumab sadece metastatik kolorektal kanser tedavisinde değil, over, mide, özefagus, pankreas, renal karsinomlu olgularda %1,7 oranında görülen barsak perforasyonunu ile ilişkili olduğu bulunmuştur [8]. Bu durumun da barsak hastalığı 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 [10]. Literatürde belirtilen perforasyon olgularının çoğu cerrahiden sonraki ilk 3 ay içerisinde olduğu belirtilmektedir [8]. Burada sunulan olguda cerrahiden 1 yıldan daha fazla bir süre geçmiş ol-

masına rağmen ince barsak perforasyonu gelişmiş ve ölümlü 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 ve takipte bu komplikasyonlar açısından dikkatli olunmalıdır.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Shih T, Lindley C. Bevacizumab: an angiogenesis inhibitor for the treatment of solid malignancies. *Clin Ther* 2006;28:1779-1802.
2. Bernold DM, Sinicrope FA. Advances in chemotherapy for colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:808-821.
3. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-2342.
4. Chen HX, Mooney M, Boron M, et al. Phase II multicenter trial of bevacizumab plus fluorouracil and leucovorin in patients with advanced refractory colorectal cancer: an NCI Treatment Referral Center Trial TRC-0301. *J Clin Oncol* 2006; 24:3354-3360.
5. Jain RK. Normalizing tumor vasculature with antiangiogenic therapy: a new paradigm for combination therapy. *Nat Med* 2001;7:987-989.
6. Shord SS, Bressler LR, Tierney LA, et al. Understanding and managing the possible adverse effects associated with bevacizumab. *Am J Health Syst Pharm* 2009; 66:999-1013.
7. Saif MW, Elfiky A, Salem RR. Gastrointestinal perforation due to bevacizumab in colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2007;14:1860-1869.
8. Badgwell BD, Camp ER, Feig B, et al. Management of bevacizumab-associated bowel perforation: a case series and review of the literature. *Ann Oncol* 2008;19:577-582.
9. Scappaticci FA, Fehrenbacher L, Cartwright T, et al. Surgical wound healing complications in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab. *J Surg Oncol* 2005;91:173-180.
10. Choi YI, Lee SH, Ahn BK, et al. Intestinal perforation in colorectal cancers treated with bevacizumab (Avastin). *Cancer Res Treat* 2008;40:33-35.