

# GEBELİKTE KOLOREKTAL KANSERLERİN YÖNETİMİ

## 36. BÖLÜM

Serdar İLERİ<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Gebelikte teşhis edilen kanser oranları son birkaç dekatta artmıştır. Her 1000 gebelikte 1 oranında bildirilen bir insidansa sahiptir(1, 2). Bu artış, çocuk sahibi olmayı yaşamın üçüncü ve dördüncü dekadına erteleyen kadınlarla ve yaşa bağlı malignitelerin bilinen oluşumu ile bağlantılıdır(1, 2, 3, 4). Meme, over, serviks kanseri, melanom ve lenfoma gebelikte en sık teşhis edilen kanserler arasındadır (1, 2, 5, 6, 7). Gebelikte kolorektal kanser (KRK) nadirdir olup 13.000 gebelikte 1 insidansa sahiptir. Sık olmamakla birlikte son on yılda gebelikte KRK vakaları bildirilmiştir (6,7). Gecikmiş çocuk doğurma eğilimi ile birlikte gebelik sırasında nadir görülen KRK insidansında muhtemelen artış görülecektir.

KRK tedavisinde onun üzerinde sistemik ajan onaylanmıştır. Bu antineoplastiklerin gebe bir hastada kullanılması birçok etik, güvenlik ve etkinlik endişesi ile birlikte tanımlanmamış bir alan olmaya devam etmektedir. Doktorlar fetal riskleri anne tedavisinin yararları ile karşılaştırmalıdır. Tedavi kararlarını; kanser evresi, annenin durumu ve tedavi gecikmelerine eşlik edebilecek zararlar belirler. Gebelikte ilgili tedavi zamanlaması, potansiyel teratojenik etkiler ve en kötü senaryoda gebeliğin sonlandırılmasına göre şekillenir(10). Tedavi kararı veren doktorlar pek çok bilinmezlikle karşı karşıyadır. Bu durum hastayla ve hastanın ailesiyle zaten hassas olan bir tartışmayı daha da karmaşık hale getirir. Gebelikte sınırlı kemoterapi maruziyeti, aynı anda kullanılan birden fazla ajan, değişen teratojenik potansiyel, diğer teratojenik maruziyetler (kimyasal, çevresel, ilaç), retrospektif vakalarla sınırlı veriler ve gebelik sırasında meydana gelen farmakokinetik değişiklikler gibi bilinmeyen faktörler mevcuttur(3, 8, 9).

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji dr\_serdar1982@hotmail.com

sirasında setuksimab ve panitumumab verilmiş ve her iki değerlendirmede de embriyoletal ve düşük yapıcı etkiler artmıştır(40, 48, 49). Selektif bir EGFR tirozin kinaz inhibitörü olan erlotinib kullanan iki gebe vaka raporu bildirilmiştir. Her iki hasta da erlotinib alırken gebe kalmıştır (50, 51). Bir hasta gebelik fark edildiğinde (yaklaşık 2 aylık gebelik) tedaviyi durdurmuş ve diğeri gebelik sırasında tedaviye devam etmiştir. Bebeklerde herhangi bir konjenital malformasyon bildirilmemiştir. Bununla birlikte iki vaka üzerinden daha geniş bir popülasyona genelleme yapılamayacağı gibi gebelikte setuksimab ve panitumumab kullanımına ilişkin tahmin de yapılamaz. Setuksimab ve panitumumabun fetal büyüme ve gebeliğin sürdürülmesinde rol oynayan EGFR üzerindeki inhibisyon mekanizması, teratojenik hayvan etkileri ve insan maruziyetinin olmaması nedeniyle gebelikte kullanımından kaçınılmalıdır. Ayrıca bu ajanların fetüsü doğrudan etkileyebilecek magnezyum kaybına neden olduğu bilinmektedir(50, 51).

### C. Radyoterapi

Gebelik sırasında radyoterapi gelişmekte olan fetüse zarar verebilir. Genel olarak malign hastalığı olan gebe kadınların radyoterapiyi doğuma kadar ertelemeleri tavsiye edilir. Genel olarak zeka geriliği ve organ malformasyonları gibi beklenen radyasyon etkileri muhtemelen sadece 0. 1–0. 2 Gy'lik bir eşik dozun üzerinde ortaya çıkar(52). Bu eşik doza, tümörlerin fetustan yeterince uzakta olmaması nedeniyle, genellikle gebelik sırasında küratif radyoterapi ile ulaşılmaz(52).

### KAYNAKÇA

1. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol* 2004;5:283–291.
2. Lynch CD, Lee MJ, Priore GD. Chemotherapy and pregnancy. In: Mattison D, ed. *Clinical Pharmacology During Pregnancy*. London: Academic Press, 2013:201–215.
3. Van Calsteren K. Chemotherapy during pregnancy: pharmacokinetics and impact on foetal neurological development. *Facts Views Vis ObGyn* 2010;2:278–286.
4. Pentheroudakis G, Orecchia R, Hoekstra HJ et al. Cancer, fertility and pregnancy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21(suppl 5):v266–v273.
5. Friedman JM, Weber Schöndorfer C. Antineoplastic drugs. In: Schaefer C, Peters PWJ, Miller RK, eds. *Drugs During Pregnancy and Lactation: Treatment Options and Risk Assessment*. 3rd ed. Amsterdam: Academic Press, 2015:374–399.
6. Koren G, Carey N, Gagnon R et al. Cancer chemotherapy and pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2013;35:263–280.
7. Surbone A, Peccatori F, Pavlidis N. *Cancer and Pregnancy*. Vol 178. New York, Berlin: Springer, 2007.
8. Salani R, Billingsley CC, Crafton SM. Cancer and pregnancy: an overview for obstetricians and gynecologists. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211:7–14.
9. Pavlidis NA. Coexistence of pregnancy and malignancy. *The Oncologist* 2002;7:279–287.

10. Makoshi Z, Perrott C, Al-Khatani K et al. Chemotherapeutic treatment of colorectal cancer in pregnancy: Case report. *JMed Case Reports* 2015; 9:140
11. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015;65:5–29.
12. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. SEER Stat Fact Sheets: Colon and rectum cancer. Available at <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html>. Accessed May 31, 2015.
13. Hubbard JM, Grothey A. Adolescent and young adult colorectal cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11:1219–1225.
14. Bailey CE, Hu CY, You YN et al. Increasing disparities in the age-related incidences of colon and rectal cancers in the United States, 1975–2010. *JAMA Surg* 2015;150:17–22.
15. Nesbitt JC, Moise KJ, Sawyers JL. Colorectal carcinoma in pregnancy. *Arch Surg* 1985; 120(5): 636–40.
16. Baron KT, Arleo EK, Robinson C, Sanelli PC. Comparing the diagnostic performance of MRI versus CT in the evaluation of acute nontraumatic abdominal pain during pregnancy. *Emergency radiology*. 2012;19(6): 529–25
17. Dahling MT, Xing G, Cress R, Danielsen B, Smith LH, Pregnancy-associated colon and rectal cancer: perinatal and cancer outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009;22(3)204–11
18. Thorn M, Piche-Nicholas N, Stedman D, et al. Embryofetal transfer of bevacizumab (Avastin) in the rat over course of gestation and the impact of neonatal Fc receptor (FcRn) binding. 2012 ; 95(5): 363–75
19. Kanal E, Barkovich AJ, Bell C, et al. ACR guidance document for safe MR practices: 2007. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;188(6):1447–74
20. Skilling JS. Colorectal cancer complicating pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1998;25:417–21.
21. Medich DS, Fazio VW. Hemorrhoids, anal fissure, and carcinoma of the colon, rectum, and anus during pregnancy. *Surg Clin North Am* 1995;75:77– 88.
22. Cunningham F, Gant NF, Leveno KJ, et al. *Williams Obstetrics*. New York: McGraw-Hill; 2001.
23. Walsh C, Fazio VW. Cancer of the colon, rectum, and anus during pregnancy. The surgeon's perspective. *Gastroenterol Clin North Am* 1998;27:257– 67.
24. Bernstein MA, Madoff RD, Caushaj PF. Colon and rectal cancer in pregnancy. *Dis Colon Rectum* 1993;36:172– 8.
25. Ochshorn Y, Kupfermanc MJ, Lessing JB, et al. Rectal carcinoma during pregnancy: a reminder and updated treatment protocols. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;91:201–2.
26. Komurcu S, Ozet A, Ozturk B, et al. Colon cancer during pregnancy. A case report. *J Reprod Med* 2001;46:75– 8.
27. Matsuyama T, Tsukamoto N, Matsukuma K, et al. Malignant ovarian tumors associated with pregnancy: report of six cases. *Int J Gynaecol Obstet* 1989;28:61– 6.
28. Recalde M, Holyoke ED, Elias EG. Carcinoma of the colon, rectum, and anal canal in young patients. *Surg Gynecol Obstet* 1974;139: 909–13.
29. Adrucil (fluorouracil injection). Teva Parenteral Medicines, Inc. 2012. Available at <http://daily-med.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid5e0794add-67a7-4308-93e9-f889472716cc>. Accessed May 31, 2015.
30. Xeloda (capecitabine). Genentech, Inc. 2015. Available at [http://www.gene.com/download/pdf/xeloda\\_prescribing.pdf](http://www.gene.com/download/pdf/xeloda_prescribing.pdf). Accessed August 15, 2015.
31. National Toxicology Program. NTP Monograph: development effects and pregnancy outcomes associated with cancer chemotherapy use during pregnancy. *NTP Monogr* 2013;2i-214.
32. Eloxatin (oxaliplatin). Sanofi-Aventis. 2011. Available at [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/021759s012lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021759s012lbl.pdf). Accessed August 17, 2015.
33. National Toxicology Program. Appendices for NTP Monograph: developmental effects and pregnancy outcomes associated with cancer chemotherapy use during pregnancy. 2013. Ava-

- ilable at <https://ntp.niehs.nih.gov/pubhealth/hat/noms/chemo/index.html>. Accessed August 17, 2015.
34. Dogan NU, Tastekin D, Kerimoglu OS et al. Rectal cancer in pregnancy: A case report and review of the literature. *J Gastrointest Cancer* 2013;44: 354–356.
  35. Kanate AS, Auber ML, Higa GM. Priorities and uncertainties of administering chemotherapy in a pregnant woman with newly diagnosed colorectal cancer. *J Oncol Pharm Pract* 2009;15:5–8.
  36. Camptosar (irinotecan). Pharmacia and Upjohn Co. 2014. Available at <http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id5533>. Accessed May 31, 2015.
  37. Matsui DM. Therapeutic drug monitoring in pregnancy. *Ther Drug Monit* 2012;34:507–511.
  38. Zhao Y, Hebert MF, Venkataramanan R. Basic obstetric pharmacology. *Semin Perinatol* 2014;38: 475–486.
  39. Jeong H, Choi S, Song JW et al. Regulation of UDP glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 by progesterone and its impact on labetalol elimination. *Xenobiotica* 2008;38:62–75.
  40. Jeong H. Altered drug metabolism during pregnancy: Hormonal regulation of drug-metabolizing enzymes. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2010;6: 689–699.
  41. Amant F, Han SN, Gziri MM et al. Chemotherapy during pregnancy. *Curr Opin Oncol* 2012;24:580–586.
  42. Azim HA Jr, Azim H, Peccatori FA. Treatment of cancer during pregnancy with monoclonal antibodies: A real challenge. *Expert Rev Clin Immunol* 2010;6:821–826.
  43. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ et al. *Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk*. 8th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
  44. Sarno MA, Mancari R, Azim HA Jr. et al. Are monoclonal antibodies a safe treatment for cancer during pregnancy? *Immunotherapy* 2013;5:733–741.
  45. Avastin (bevacizumab). Genentech, Inc. 2009. Available at [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2009/125085s0169lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/125085s0169lbl.pdf). Accessed May 31, 2015.
  46. Zaltrap (ziv-aflibercept). Sanofi-aventis. 2012. Available at [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/125418s000lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/125418s000lbl.pdf). Accessed August 17, 2015.
  47. Stivarga (regorafenib). Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. 2012. Available at [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/203085lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/203085lbl.pdf). Accessed August 17, 2015.
  48. Erbitux (cetuximab). Bristol-Myers Squibb Co. 2015. Available at <http://pi.lilly.com/us/erbitux-uspi.pdf>. Accessed August 17, 2015.
  49. Vectibix (panitumumab). Amgen Inc. 2015. Available at [http://pi.amgen.com/united\\_states/vectibix/vectibix\\_pi.pdf](http://pi.amgen.com/united_states/vectibix/vectibix_pi.pdf). Accessed August 17, 2015.
  50. Zambelli A, Prada GA, Fregoni V et al. Erlotinib administration for advanced non-small cell lung cancer during the first 2 months of unrecognized pregnancy. *Lung Cancer* 2008;60:455–457.
  51. Rivas G, Llinás N, Bonilla C et al. Use of erlotinib throughout pregnancy: A case-report of a patient with metastatic lung adenocarcinoma. *Lung Cancer* 2012;77:469–472.
  52. Kal HB, Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol*. 2005;6(5):328–33