

Bölüm 10

KEMOTERAPİ İLE İLİŞKİLİ DİYARE YÖNETİMİ

Özcan SÖNMEZ¹

Kemoterapötik ilaçlara bağlı gastrointestinal yan etkiler oldukça sık görülmektedir. Bunlar sıklıkla diyare, konstipasyon ve ileustur. Diyare doz kısıtlayıcı başlıca komplikasyon olabilmektedir. Özellikle flupirimidinler ve irinotekana bağlı çok sık diyare gelişebilmektedir. Diyare onkoloji hastalarında bir çok mekanizma ile oluşabilmektedir. Yapılan cerrahiye veya mukozal hasara bağlı azalmış absorbtif kapasite veya artmış luminal sekresyona bağlı oluşan sekretuar diyare. Artmış intraluminal osmotik basınca bağlı osmotik diyare. Artmış gastrointestinal motiliteye bağlı gelişen diyare. Onkoloji hastaları özellikle kemoterapi aldıkları dönemde immün sistemleri baskılandığı için enfeksiyöz ishallerde her zaman akılda tutulmalıdır. Sindirim sistemi mukozasını kaplayan epitel hücreleri radyasyona en duyarlı hücreler olduğu için radyoterapiye bağlı diyare de sık görülmektedir. Özellikle karın bölgesi ve pelvise yapılan radyoterapide ishal sıklıkla oluşabilmektedir.

KLİNİK DEĞERLENDİRME

Kemoterapötik ajanların çoğu gastrointestinal hücreler gibi hızlı bölünen hücrelere etki ederek değişik semptomlara sebep olurlar. İshalde doz kısıtlayıcı hatta ileri evrede ölüme kadar sebebiyet verebilen sık karşılaşılan sorunların başında gelmektedir. Kemoterapi ile ilişkili diyarenin şiddeti National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) tarafından 5 grade olarak sınıflandırılmıştır¹. Şiddetini

değerlendirirken hastanın bazaline göre dışkılama sayısı veya ostomiden gelen miktara, hospitalizasyon ihtiyacına, öz bakımına olan etkisine göre değerlendirmek gerekmektedir. Dereceleme yaparken kişinin bazal bağırsak aktivitesine göre mutlaka değerlendirmek gerekmektedir. Kanser hastalarında kemoterapi dışında da bir çok sebep ishale neden olabilmektedir. Hastayı değerlendirirken, ilaç kullanımına bağlı bakteriyal overgrowth, yağ malabsorbsiyonu, yağ asit malabsorbsiyonu, laktoz intoleransı, laksatiflerin aşırı kullanımı, enfeksiyöz sebepler, tümöral obstrüksiyona ve katı gaita tıkcına bağlı artan basınçla oluşan diyare de mutlaka akılda bulundurulmalıdır.

KEMOTERAPİK AJANLARA BAĞLI DİYARE

Fluoropyrimidine grubundan olan flurouracil (FU) ve onun oral formu olan capesitabine de ishal, doz kısıtlayıcı ve bazen de tedaviyi sonlandırmaya sebebiyet verecek kadar şiddetli olabilmektedir. Ayrıca fluoruracil leucovorin (LV) ile beraber verildiğinde ishali şiddeti de artış göstermektedir. Diyare sıklığı verilen protokole göre de değişmektedir. Özellikle haftalık bolus uygulamalar da 24 saatlik uygulamalara göre daha çok diyare görülebilmektedir². Haftalık LV/FU uygulamalarında hastaların neredeyse yarısında ishal görülebilmekte ve bunlarında büyük çoğunluğunda hastaneye yatışı gerektirmektedir³. Bazı çalış-

¹ Uzman Doktor, Bağırsak Eğitimi Araştırma Hastanesi, dr.ozcan_54@hotmail.com

incelenmesi de yapılmalı, negatif ise intestinal amebiasis de bakılmalı.

Peritoneal irritasyon bulguları, kanlı ishal, ateşi olan hastalar cerrahi sebepler göz önünde bulundurularak bilgisayarlı batın tomografisi çekilmesi ve cerrahi konsültasyonu yapılmalıdır.

Gastrointestinal mukozanın hasara çok duyarlı olması nedeniyle hastalara ishal sırasında sindirimi kolay olan gıdaların tüketilmesi önerilmektedir (muz, pirinç, elma püresi, kızarmış ekme)19. Taze sebze ve meyveler ishali arttıracığı için ishal döneminde tercih edilmemelidir. Osmolaritesi yüksek besinler tercih edilmemelidir, laktoz intoleransı olan vakalarda laktozsuz diyet önerilmelidir15. Kahve gastrointestinal motiliteyi arttırdığı için, alkol ise dehidratasyon bulguları varsa tüketilmemesi önerilmektedir. Hastalara gaita yumuşatıcılar, laksatifler, yüksek doz c vitamini, mukoza hasarı ile laktoz intoleransı gelişebileceği için süt ürünlerini tüketmemeleri önerilmektedir19.

Kemoterapiye bağlı gelişen ishale gaita incelemesinde infeksiyöz sebepler bulduysa veya ateş, hipotansiyon abdominal irritasyon bulguları, kanlı ishal, nötropeni var ise antibiyoterapi başlanmalıdır. Loperamide ve octreotide yanıt vermeyen hastalara üst gis endoskopisi ve eğer tifilit bulguları yok ise sigmoidoskopi biyopsi ve aspirat alınması için yapılabilir19. Ülser ve erozyon var ise sitomegalovirüs için biyopsi alınmalı ve aspirasyondanda da bakteriyel aşırı çoğalma ve paraziter enfeksiyonlar için örnek alınabilir8.

RADYOTERAPİYE BAĞLI DİYARE

Gastrointestinal mukoza hızlı turnover nedeniyle radyoterapinin oluşturacağı hasara daha duyarlıdır. Radyoterapinin gastrik mukoza üzerindeki asıl hasarı liberkülün kriptlerindeki kök hücreler üzerinden oluşmaktadır. Bu hasar ya doğrudan radyasyonun bir sonucu yada mikrovasküler hasarın sonucu olarak bağırsak villusları için hücreler rezervlerin azalması ile ortaya çıkar. Bu hücreler hasara bağlı olarak inflamasyon, ödem, villuslarda kısalma ve absorbtif alanda azalma oluşur.

Radyoterapiye bağlı diyare genellikle tedavinin üçüncü haftasında başlar ve sıklığı %20 ila %70 civarında olduğu bildirilmiştir20. Radyoterapi ile gelişen akut ishal genellikle 2 ila 6 hafta sonra gerileyerek normale döner.

Radyoterapiye bağlı geç dönemde gelişen etkiler 8 ila 12 ay sonra ortaya çıkabilir hatta bazı hastalarda enterit tedaviden yıllar sonra da gelişebilmektedir21.

Radyoterapiye bağlı gelişen diyarede hastanın diyeti düzenlenmeli, loperamide gibi antidiyare ilaçları, safra asit reçineleri verilebilir. Bakteriyel aşırı çoğalma semptom ve bulguları olan hastalara da antibiyoterapi düzenlenebilir. Diyetinde yüksek lifli gıdalardan kaçınılmalıdır. Radyoterapiye bağlı gelişen diyarede profilaktik probiyotik kullanımının faydalı olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir22. Bu hastalarda ciddi malnutrisyon gelişmiş ise veya malabsorbsiyon gelişmiş ise total parenteral nütrisyon da başlanması düşünülmelidir23. Pelvik bölgeye radyoterapi alan hastaların yaklaşık yarısında safra asit malabsorbsiyonu görülebildiği için radyoterapiye bağlı ishale tedavide safra asit reçineleri de önerilmektedir24.

Onkoloji hastalarında gerek tedaviye bağlı gerekse hastalığın yarattığı düşünlük nedeniyle hastalarda çok sık ishal görülebilmektedir. Hasta ishal şikayeti ile başvurduğunda öncelikle hastanın volüm durumu, kullandığı ilaçlar ve tükettiği gıdalar sorgulanmalıdır. Sık reçete edilen proton pompa inhibitörü, nonsteroid anti inflamatuvar ilaçlar, antibiyotikler ve laksatifler mutlaka sorgulanmalıdır. Clostridium diffile, enterohemorajik e. coli, gibi intestinal infeksiyonlar, iskemik kolit, nötropenik enterokolit, lenfositik kolit gibi sebepler olabileceği de düşünülüp araştırılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0, November 2017, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Available at: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf (Accessed March 27, 2018).
2. Severe life-threatening toxicities observed in study using leucovorin with 5-fluorouracil. Grem JL, Shoemaker DD, Petrelli NJ, Douglass HO Jr J Clin Oncol. 1987;5(10):1704.
3. The modulation of fluorouracil with leucovorin in metastatic colorectal carcinoma: a prospective randomized phPetrelli N, Douglass HO Jr, Herrera L, Russell D, Stablein DM, Bruckner HW, Mayer RJ, Schinella R, Green MD, Muggia FM ase III trial. Gastrointestinal Tumor Study Group. J Clin Oncol. 1989;7(10):1419.
4. Women experience greater toxicity with fluorouracil-based chemotherapy for colorectal cancer. Sloan JA, Gold-

- berg RM, Sargent DJ, Vargas-Chanes D, Nair S, Cha SS, Novotny PJ, Poon MA, O'Connell MJ, Loprinzi CL. *J Clin Oncol.* 2002;20(6):1491.
5. Phase I and pharmacologic studies of the camptothecin analog irinotecan administered every 3 weeks in cancer patients. Abigergeres D, Chabot GG, Armand JP, Herait P, Gouyette A, Gandia D *J Clin Oncol.* 1995;13(1):210.
 6. Pathophysiology and therapy of irinotecan-induced delayed-onset diarrhea in patients with advanced colorectal cancer: a prospective assessment. Saliba F, Hagipantelli R, Misset JL, Bastian G, Vassal G, Bonnay M, Herait P, Cote C, Mahjoubi M, Mignard D, Cvitkovic E *J Clin Oncol.* 1998;16(8):2745.
 7. Irinotecan: toward clinical end points in drug development. Pazdur R *Oncology (Williston Park).* 1998;12(8 Suppl 6):13.
 8. Multitargeted antifolate LY231514 as first-line chemotherapy for patients with advanced non-small-cell lung cancer: A phase II study. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Rusthoven JJ, Eisenhauer E, Butts C, Gregg R, Dancey J, Fisher B, Iglesias J. *J Clin Oncol.* 1999;17(4):1194.
 9. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, Gravis G, Bodrogi I, Mackenzie MJ, Shen L, Roessner M, Gupta S, Sartor AO, TROPIC Investigators. *Lancet.* 2010;376(9747):1147.
 10. Velcade: U.S. FDA approval for the treatment of multiple myeloma progressing on prior therapy. Kane RC, Bross PF, Farrell AT, Pazdur R. *Oncologist.* 2003;8(6):508.
 11. Lenalidomide-induced diarrhea in patients with myeloma is caused by bile acid malabsorption that responds to treatment. Pawlyn C, Khan MS, Muls A, Srisankarajah P, Kaiser MF, Davies FE, Morgan GJ, Andreyev HJ. *Blood.* 2014 Oct;124(15):2467-8
 12. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, Geater SL, Orlov S, Tsai CM, Boyer M, Su WC, Bennouna J, Kato T, Gorbunova V, Lee KH, Shah R, Massey D, Zazulina V, Shahidi M, Schuler M. *J Clin Oncol.* 2013;31(27):3327. Epub 2013 Jul 1.
 13. Practical management of patients with chronic myeloid leukemia receiving imatinib. Deininger MW, O'Brien SG, Ford JM, Druker BJ. *J Clin Oncol.* 2003;21(8):1637. Epub 2003 Mar 13.
 14. Pattern of rash, diarrhea, and hepatic toxicities secondary to lapatinib and their association with age and response to neoadjuvant therapy: analysis from the Neo-ALTTO trial. Azim HA Jr, Agbor-Tarh D, Bradbury I, Dinh P, Baselga J, Di Cosimo S, Greger JG Jr, Smith I, Jaksich C, Kim SB, Aktas B, Huang CS, Vuylsteke P, Hsieh RK, Dreosti L, Eidtmann H, Piccart M, de Azambuja E. *J Clin Oncol.* 2013;31(36):4504. Epub 2013 Nov 18.
 15. Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea. Benson AB 3rd, Ajani JA, Catalano RB, Engelking C, Kornblau SM, Martenson JA Jr, McCallum R, Mitchell EP, O'Dorisio TM, Vokes EE, Wadler S. *J Clin Oncol.* 2004;22(14):2918.
 16. Bowel rest, intravenous hydration, and continuous high-dose infusion of octreotide acetate for the treatment of chemotherapy-induced diarrhea in patients with colorectal carcinoma. Petrelli NJ, Rodriguez-Bigas M, Rustum Y, Herrera L, Creaven P. *Cancer.* 1993;72(5): 1543.
 17. Octreotide in chemotherapy induced diarrhoea in colorectal cancer: a review article. Bhattacharya S, Vijayasekar C, Worlding J, Mathew G.
 18. Guidance on the management of diarrhoea during cancer chemotherapy. Andreyev J, Ross P, Donnellan C, Lennan E, Leonard P, Waters C, Wedlake L, Bridgewater J, Glynne-Jones R, Allum W, Chau I, Wilson R, Ferry D. *Lancet Oncol.* 2014 Sep;15(10):e447-60.
 19. The assessment and management of cancer treatment-related diarrhea. O'Brien BE, Kaklamani VG, Benson AB 3rd. *Clin Colorectal Cancer.* 2005 Mar;4(6):375-81; discussion 382-3.
 20. Radiation-induced gastrointestinal toxicity. Pathophysiology, approaches to treatment and prophylaxis. Classen J, Belka C, Paulsen F, Budach W, Hoffmann W, Bamberg M. *Strahlenther Onkol.* 1998;174 Suppl3:82.
 21. Late radiation injury of the small intestine. Clinical, pathophysiological and radiobiological aspects. A review. Hauer-Jensen M. *Acta Oncol.* 1990;29(4):401.
 22. Probiotics for prevention of radiation-induced diarrhea: A meta-analysis of randomized controlled trials. Liu MM, Li ST, Shu Y, Zhan HQ. *PLoS One.* 2017;12(6):e0178870. Epub 2017 Jun 2.
 23. Outcome of patients with radiation enteritis treated with home parenteral nutrition. Scolapio JS, Ukleja A, Burnes JU, Kelly DG *Am J Gastroenterol.* 2002;97(3):662.
 24. Are bile acid malabsorption and bile acid diarrhoea important causes of loose stool complicating cancer therapy? Phillips F, Muls AC, Lalji A, Andreyev HJ *Colorectal Dis.* 2015 Aug;17(8):730-4.