

## Bölüm 6

# KEMOTERAPİ İLİŞKİLİ AKUT DİYARE YÖNETİMİ

Bediz KURT İNCİ<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Birçok kemoterapi ajanı hızlı bölünen hücreler üzerine etki etmektedir, gastrointestinal sistemin hızlı bölünen mukozal hücreleri üzerine olan etkiler ise çeşitli semptomları beraberinde getirmektedir. Bunlarda en sık karşılaşılanlarından biri de kemoterapi ajanları ilişkili diyarelerdir (KİD). KİD en çok fluoropirimidin bazlı kemoteropatikler (fluorourasil ve kapesitabin) ve irinotekan ilişkili görülür. Bu ajanlarla ilişkili şiddetli (grade 3-4) diyare %5-47 arasında görülür ve kullanım dozu, beraber kullanıldığı ajan ve kullanım periyodu ile yakın ilişkilidir.

Yukarıda belirttiğimiz konvensiyonel kemoterapi ajanları dışında son on yılda kullanımı artan birçok hedefe yönelik ajanda da benzer yan etkiler görülmektedir;

Birçok tirozin kinaz inhibitörü (TKİ) örneğin; afatinib, seritinib, erlotinib, lapatinib, sorafenib, sunutinibin en sık toksisiteyi cilt üzerine olmakla birlikte ikinci en sık toksisite yeri gastrointestinal sistem ve diyaredir. Grade 3-4 diyare konvensiyonel kemoterapi ajanlarına oranla daha az sıklıkla görülmekle birlikte, hastaların yaklaşık yarısında rastlanmaktadır. Özellikle afatinib ve seritinib kullanan hastalarda daha sıktır ancak grade 3-4 diyareye az rastlanmaktadır (%5-15) (Park K, et al., 2016),(Soria JC, et al., 2015).

EGFR hedefli monoklonal antikorlar tek başlarına kullanıldıklarında daha az sıklıkla şiddetli diyareye sebep olmakla birlikte konvensiyonel kemoterapi ile birlikte kullanımları sıklığı arttırmaktadır. Bir anti-anjiogenik ajan olan aflibercept FOLFİRİ (infüzyonel 5-FU, leucovorin, irinotekan) tedavisine eklendiğinde şiddetli KİD sıklığını %10'a çıkarmaktadır (Taberero J, et al., 2014). Benzer şekilde FOLFOX (infüzyonel 5-FU, leucovorin, oksaliplatin) tedavisine eklendiğinde ise KİD sıklığını %8 e çıkarmaktadır (Folprecht G, et al., 2016).

Kontrol noktası inhibitörü; immünoterapi ajanları da (CTLA-4 inhibitörü ipilimumab ve PD-1 inhibitörleri nivolumab, pembrolizumab vb. ) %13 sıklıkta immünite ilişkili yan etki olarak kolite sebep olmaktadır (Jarushka Naidoo, et al., 2018).

<sup>1</sup> Doktor, Gazi Üniversitesi Hastanesi, bedizkurt@gmail.com

**Tablo 3. KİD'de kaçınılması gereken besinler ve ilaçlar**

**Besinler**

Süt ve süt ürünleri  
Baharatlı yiyecekler  
Alkol  
Kafein içeren içecekler  
Yüksek fiber ve yağ içeren yiyecekler  
Bazı meyve suları (örn; potakal suyu)

**İlaçlar**

Laksatifler  
Motilite arttırıcı ilaçlar (örn; metoklopromid)

**KAYNAKLAR**

- Anand A, Glatt AE. Clostridium difficile infection associated with antineoplastic chemotherapy: a review. Clin Infect Dis 1993; 17:109
- Andreyev J, Ross P, Donnelan C, et al. Guidance on the management of diarrhoea during cancer chemotherapy. Lancet Oncol 2014; 15:e447
- Benson AB 3rd, Ajani JA, Catalano RB, et al. Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment induced diarrhea. J Clin Oncol 2004; 22:2918
- Carlotto A, Hogsett VL, Maiorini EM, et al. The economic burden of toxicities associated with cancer treatment review of the literature analysis of nausea and vomiting, diarrhoea, oral mucositis and fatigue. Pharmacoeconomics 2013; 31:753
- Cascinu S, Fedeli A, Fedeli SL, Catalano G. Octreotide versus loperamide in the treatment of fluorouracil-induced diarrhea: a randomized trial. J Clin Oncol 1993; 11:148
- Cascinu S, Bichisao E, Amodori D, et al. High dose loperamide in the treatment of 5-fluorouracil-induced diarrhea in colorectal cancer patients. Support Care Cancer 2000; 8:65
- Emoto M, Kawarabayashi T, Hachisuga MD, et al. Clostridium difficile colitis associated with cisplatin based chemotherapy in ovarian cancer patients. Gynecol Oncol 1996; 61:369
- Folprecht G, Pericay C, Saunders MP, et al. Oxaliplatin and 5-FU/folinic acid(modified FOLFOX6) with or without aflibercept in firstline treatment of patients with metastatic colorectal cancer: the AFFIRM study. Ann Oncol 2016; 27:1273
- Gebbia V, Carreca I, Testa A, et al. Subcutaneous octreotide versus oral loperamide in the treatment of diarrhea following chemotherapy. Anticancer Drugs 1993; 4:443
- Ghiringhelli F, Vincent J, et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan associated with aflibercept can induced microscopic colitis in metastatic colorectal cancer patients. Invest New Drugs 2015; 33:1263
- Goumas P, Naxakis S, Christopoulou A, et al. Octerotide acetate in the treatment of fluorouracil-induced diarrhea. Oncologist 1998; 3:50
- Grace E, Shaw C et al. Review article: small intestinal bacterial overgrowth-prevalence, clinical features, current and developing diagnostic tests, and treatment. Aliment Pharmacol Ther 2013; 38:674
- Husain A, Aptaker L, et al. Gastrointestinal toxicity and Clostridium difficile diarrhea in patients treated with paclitaxel-containing chemotherapy regimens. Gynecol Oncol 1998; 71:104

- İbrahim NK, Sahin AA, et al. Colitis associated with docetaxel-based chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. *Lancet* 2000; 355:281
- Jarushka Naidoo, Laura Cappelli, Evan J. Lipson, et al. A multidisciplinary toxicity team for cancer immunotherapy-related adverse events. *J Clin Oncol* 2018 .
- Khoshini R, Dai SC, Lezcano S, Pimentel M. A systematic review of diagnostic tests of small intestinal bacterial overgrowth. *Dig Dis Sci* 2008; 53:1443
- Lamberts SW, van der Lely AJ, de Herder WW, Hofland LJ. Octreotide. *N Engl J Med* 1996; 334:246
- Mertz HR, Beck CK, Dixon W, et al. Validation of a new measure of diarrhea. *Dig Dis Sci* 1995; 40:1873
- O'Brien BE, Kakalamani VG, et al. The assessment and management of cancer treatment-related diarrhea. *Clin Colorectal Cancer* 2005; 4: 375
- Park K, Tan EH, O'Byrne K, et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(5):577–589.
- Petrelli NJ, Rodriguez-Bigas M, Rustum Y, et al. Bowel rest intravenous hydration and continuous high-dose infusion of octerotide acetate for the treatment of chemotherapy-induced diarrhea in patients with colorectal carcinoma. *Cancer* 1993; 72:1543
- Regnard C, Twycross R, Mihalyo M, Wilcock A. Loperamide. *J Pain Symptom Manage* 2011; 42:319
- Saliba F, Hagipantelli R, Misset JL, et al. Pathophysiology and therapy of irinotecan-induced delayed-onset diarrhea in patients with advanced colorectal cancer: a prospective assessment. *J Clin Oncol* 1998; 16:2745
- Soria JC, Felip E, Cobo M, et al. LUX-Lung 8 Investigators Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(8):897–907.
- Tabernero J, Van Cutsem E, Lakomy R, et al. Aflibercept versus placebo in combination with fluorouracil, leucovorin and irinotecan in the treatment of previously treated metastatic colorectal cancer: prespecified subgroup analyses from the VELOUR trial. *Eur J Cancer* 2014; 50:320
- Zidan J, Haim N, Beny A, et al. Octerotide in the treatment of severe chemotherapy-induced diarrhea. *An Oncol* 2001;12:227
- Wedlake L, Thomas K, McGough C, Andreyev HJ. Small bowel bacterial overgrowth and lactose intolerance during radical pelvic radiotherapy: An observational study. *Eur J Cancer* 2008; 44:2212
- Wood JD, Galligan JJ. Function of opioid in enteric nervous system. *Neurogastroenterol Motil* 2004;16 Suppl 2:17
- Wadler S, Haynes H, Wiernik PH. Phase 1 trial of the somatostatine analog octreotide acetate in the treatment of chemotherapy-induced diarrhea. *J Clin Oncol* 1995; 13:222