

İleri evre meme kanseri olan hastada lapatinib+ kapesitabin tedavisine bağlı gelişen nazal septum perforasyonu

Nasal septum perforation in the patients with advanced breast cancer due to the treatment of lapatinib+capecitabine

Zeynep ORUC,¹ Mehmet KÜÇÜKÖNER,¹ Zuhat URAKCI,¹ M. Ali KAPLAN,¹ İhsan SOLMAZ,² Abdurrahman İŞIKDOĞAN¹

¹Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Diyarbakır;

²Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıklar Bilim Dalı, Diyarbakır

Nazal septum perforasyonu bazı antineoplastik ajanlara özellikle bevasizumab gibi antianjiogenik ajanlara bağlı gelişebilen nadir bir komplikasyondur. Şimdiye kadar lapatinib+kapesitabin tedavisi altında nazal perforasyon vakası bildirilmemiştir. Olgumuz, 38 yaşında premenopozal ileri evre meme kanseri tanılı hastada lapatinib+kapesitabin tedavisi sırasında gelişen nazal septum perforasyonu olgusudur. Tedavinin 30. ayında epistaksis şikayeti gelişti. Yapılan rinoskopide nazal septum perforasyonu saptandı. Hasta herhangi bir nazal iritan ve kokain kullanmıyordu ve travma öyküsü de yoktu. Lapatinib+kapesitabin tedavisi alan ileri evre meme kanseri hastalarında nazal semptomlar (epistaksis, nazal konjesyon, lokal ağrı, iritasyon, rinore) geliştiğinde nadir bir komplikasyon bile olsa lapatinib+kapesitabine bağlı perforasyon olabileceği akla gelmelidir.

Anahtar sözcükler: Kapesitabin; lapatinib; nazal septum perforasyonu.

Nasal septum perforation is a rare complication that can occur due to certain antineoplastic agents, especially antiangiogenic agents such as bevacizumab. There has been no case of nasal perforation case due to the treatment of lapatinib+capecitabine so far. Our case is nasal septum perforation occurring with the 38-year-old patient diagnosed with premenopausal advanced breast cancer during the treatment of lapatinib+capecitabine. It occurred as epistaxis in the 30th month of patient's treatment. In the anterior rhinoscopy, nasal septum perforation was diagnosed. The patient had no nasal irritant or cocaine, or no trauma story. Although it is a rare complication, perforation due to lapatinib+capecitabine should be considered in the advanced breast cancer patients with the treatment of lapatinib+capecitabine when nasal symptoms (epistaxis, nasal congestion, local pain, irritation, rhinorrhea) occur.

Key words: Capecitabine; lapatinib; nasal septum perforation.

Lapatinib+kapesitabin tedavisi antrasiklin, taksan ve transtuzumab tedavisi sonrası progresyon gösteren ileri evre meme kanseri tanılı hastalarda kullanılır. Şimdiye kadar lapatinib+kapesitabin tedavisi altında nazal perforasyon olgusu bildirilmemiştir.

Lapatinib, hem cerb B-1 hem de cerb B-2 reseptörlerini inhibe eden oral tirozin kinaz inhibi-

törüdür. HER2 (ErbB-2) eksprese eden ileri veya metastatik evredeki meme kanserlerinde kullanılır. Öncesinde antrasiklin, taksan ve transtuzumab kullanmış meme kanseri hastalarında kapesitabin ile, hormon reseptörü pozitif post menopozal metastatik meme kanserli hastalarda letrozol ile veya bu ilaç altında progresse olan hastalarda transtuzumab ile kombine olarak kullanılabilir.^[1-3] Lapatinib ge-

nellikle iyi tolere edilir. Bulantı, kusma, diyare ve rash gibi spesifik toksisitelere sahiptir. Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma olabilir. Kardiyak toksisite nadiren görülmektedir.^[4]

Kapesitabin, intrasellüler olarak fluorurasile dönüştürülen oral bir ön ilaçtır. İleri evre meme kanserinde, kolorektal, ince bağırsak, mide, pankreas ve biliyer kanserlerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bulantı, kusma, diyare, hiperbilirubinemi, stomatit, göz irritasyonu, el ayak sendromu ve miyelosupresyon sık görülen yan etkilerdir. Nadiren kardiyak toksisite görülebilmektedir.^[5,6]

Nazal septum çok hassas bir kıkırdak dokudur. Bu avasküler dokunun kan ihtiyacı mukoperikondriumun bütünlüğüne bağlıdır. Bu yapı çeşitli ilaçlarla, iritanlarla bozulabilir.^[7-10] Antineoplastik ilaçlara bağlı nazal septum perforasyonu özellikle bevasizumab (anti-VEGFR) kullanımı sonrası görülmüştür.^[11,12] Kondrosit hücrelerinde survival ve vaskülarizasyon için VEGF'nin rolü çalışmalarda gösterilmiştir.^[13-18]

Nazal septum perforasyonu genellikle semptomsuzdur ancak epistaksis, nazal konjesyon, lokal ağrı, irritasyon, rinore gibi nazal septomlar ile presente olabilir. Nazal septum perforasyonundan şüphelinilen olgularda endoskopik görüntüleme yapılmalıdır.

OLGU SUNUMU

Otuz sekiz yaşında premenapozal kadın hastada Ocak 2008'de sol memede 2.5 cm²'lik kitle tespit edildi. Sol meme kanseri tanısı ile sol meme total mastektomi ve aksiller diseksiyonu yapıldı. Evresi T3N2M0 olarak değerlendirildi. İmmünohistokimyasal değerlendirmede Cerbb2+++ , her iki hormon reseptörü (östrojen ve progesteron reseptörü) negatif saptandı. Cerrahi sonrası adjuvan kemoterapi (KT) (3 kür CAF+3 kür docetaksel) ve sonrasında adjuvan radyoterapi (RT) aldı.

Adjuvan tedaviden altı ay sonra 2009 yılında rutin takipleri sırasında yapılan görüntülemelerde karaciğerde metastaz tespit edildi. Relaps sonrası yedi kür Herceptin+Paklitaksel tedavisi verildi. Yedi kür sonrası CT'de tam yanıt sağlandı ve hasta yedi kür sonrasında tedaviye devam etmek



Şekil 1. Nazal septum perforasyonu.

istemedi. Haziran 2010'da hiperbilirubinemi ve asit tablosu ile hasta kliniğimize tekrar başvurdu ve görüntülemesinde yaygın karaciğer metastazı saptandı. Hastaya lapatinib+kapesitabin tedavisi başlandı. Şubat 2012'de yapılan evreleme tam yanıt ile uyumluydu ve Ca 15,3 değerleri 222'den normal değerlere kadar düştü.

Aralık 2012'de burun kanaması şikayeti olan hastanın anterior rinoskopi ile yapılan değerlendirmesinde 1x0.5 cm²'lik perforasyon saptandı (Şekil 1). Aktif enfeksiyon ve kanama bulgusu yoktu. Perforasyon alanından yapılan biyopsi non spesifik granülasyon dokusu ile uyumlu idi. Hastaya rekonstrüktif cerrahi önerildi ancak hasta kabul etmediğinden takibi planlandı. Bu dönemde lapatinib+kapesitabin tedavisi (30. ay) ile hasta remisyonda takip edildiğinden mevcut tedavisine devam edilmesi kararı alındı. Halen hasta lapatinib+kapesitabin tedavisi altında 48 aydır tam remisyonda izlenmektedir ve kontrol rinoskopilerinde nazal septum perforasyonu sebat etmektedir.

TARTIŞMA

Nazal septum perforasyonu, lokal travma, kokain koklama, enfeksiyonlar (tüberküloz, mantar...), intra nazal steroid tedavisi, neoplaziler, granülomatöz hastalıklar (Wegener granülomatozisi gibi) ve çeşitli ilaçlara bağlı olarak meydana gelebilen klinik bir tablodur. Hastamızda kemoterapötik ilaçlar dışında nazal veya sistemik ilaç öyküsü, kokain kullanma ve travma öyküsü olmadığından nazal septum perforasyonunu kemoterapinin nazal mukoza irritasyonunun sonucu olarak değerlendirmek makul görünüyor. Antineoplastik ilaçlara bağlı nazal septum perforasyonu özellikle bevasi-

zumab (anti-VEGFR) kullanımı sonrası görülmüştür.^[11,12]

Şimdiye kadar antineoplastik ajanlardan bevasizumab kullanımı ile 18, docetaksel ile iki ve methotrexate ile iki nazal septum perforasyon olgusu bildirilmiştir. Lapatinib, kapesitabin tedavisi ve VEGFR Tyrosine kinase inhibitörleri (sorafenib, sunitinib...) ile benzer olgular bildirilmemiştir. Kemoterapötik ajanlar çeşitli mekanizmalar ile nazal septum perforasyonuna neden olmaktadır. Bevasizumab VEGFR'yi inhibe ederek anjiyogenezisi inhibe eder, endotelial hücre proliferasyonunu ve migrasyonunu bozar ve böylece yara iyileşmesinde gecikmeye yol açar.^[19,20] Methotrexate dihidrofolat redüktaz inhibitörüdür. Nazal mukozanın normal fizyolojik rejenerasyonunu engeller ve erezyona neden olur.^[21] Docetaksel göz yaşına sekrete olmaktadır. Göz yaşına sekrete olan docetaksel nazal mukozaya ulaşarak mukozada keratinizasyon, ülserasyon ve fibroze neden olur.^[22] Bu tedavilerin yanı sıra diğer kemoterapötik ajanlar (Paklitaksel) ve premedikasyon olarak kullanılan steroidler nazal septum perforasyonunda bu ilaçların etkilerini artırabilirler. Bizim olgumuzda lapatinib ve kapesitabinin hangisine bağlı nazal septum perforasyonunun geliştiğini saptamamız güçtür ancak kapesitabinin mukokütanöz etkilerinin olduğu biliyoruz. Diğer kemoterapilerin ve premedikasyon olarak kullanılan steroidlerin rolünü de dikkate almak gerekmektedir.

Nazal septum perforasyonu sıklıkla semptomsuzdur. Kanser hastalarında şüpheli nazal semptomlar (epistaksis, nazal konjesyon, lokal ağrı, irritasyon, rinore) varsa rinoskopi yapılmalıdır. Tedavi özellikle lezyonun progresyonunu önlemeye ve küçük perforasyonların onarımını kolaylaştırmaya bağlıdır. Tedaviler çoğu hastada konservatiftir ancak ileri olgularda cerrahi gerekebilir. Komplikasyonun tedavisinde, o bölgeye herhangi bir manipulasyondan kaçınılması, havanın nemlendirilmesi, intranasal spreyler ve yağlı kremlerin uygulanması gibi hijyenik kuralların uygulanması tavsiye edilir. En önemlisi ise perforasyona neden olan ajanın kesilmesidir.^[7,8] Hastamız lapatinib+kapesitabin tedavisi altında 30 aydır tam remisyonda olduğundan mevcut tedavisine devam edilmiştir.

Nazal septum perforasyonu bazı antineoplas-

tik ajanlara bağlı gelişebilen nadir bir komplikasyondur. Antineoplastik ilaçlara bağlı nazal septum perforasyonu bevasizumab, docetaksel ve methotrexate kullanımı sonrası bildirilmiştir. Bu olgu lapatinib+kapesitabin tedavisi altında nazal perforasyon olgusu gelişen ilk olgu olması nedeniyle öneme sahiptir. Antineoplastik ajan alan ve nazal semptomları (epistaksis, nazal konjesyon, lokal ağrı, irritasyon, rinore) bulunan hastalarda nadir bir komplikasyon bile olsa perforasyon olabileceği akla gelmelidir. İlaçların nadir görülen komplikasyonların bildirilmesi tedavilerin yan etki spektrumunun tam olarak anlaşılması açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Moy B, Goss PE. Lapatinib: current status and future directions in breast cancer. *Oncologist* 2006;11(10):1047-57. [CrossRef](#)
2. Atalay G, Cardoso F, Awada A, Piccart MJ. Novel therapeutic strategies targeting the epidermal growth factor receptor (EGFR) family and its downstream effectors in breast cancer. *Ann Oncol* 2003;14(9):1346-63. [CrossRef](#)
3. Klijn JG, Berns PM, Schmitz PI, Foekens JA. The clinical significance of epidermal growth factor receptor (EGFR) in human breast cancer: a review on 5232 patients. *Endocr Rev* 1992;13(1):3-17. [CrossRef](#)
4. Burris HA 3rd. Dual kinase inhibition in the treatment of breast cancer: initial experience with the EGFR/ ErbB-2 inhibitor lapatinib. *Oncologist* 2004;9 Suppl 3:10-5. [CrossRef](#)
5. Wang Y, Yang H, Wei JF, Meng L. Efficacy and toxicity of capecitabine-based chemotherapy in patients with metastatic or advanced breast cancer: results from ten randomized trials. *Curr Med Res Opin* 2012;28(12):1911-9. [CrossRef](#)
6. Walko CM, Lindley C. Capecitabine: a review. *Clin Ther* 2005;27(1):23-44. [CrossRef](#)
7. Miles Foxen EH. Lecture notes on diseases of the ear, nose and throat. London, UK: Blackwell; 1980.
8. Schoelzel EP, Menzel ML. Nasal sprays and perforation of the nasal septum. *JAMA* 1985;253(14):2046.
9. Soderberg-Warner ML. Nasal septal perforation associated with topical corticosteroid therapy. *J Pediatr* 1984;105(5):840-1. [CrossRef](#)
10. Isaksson M, Bruze M, Wihl JA. Contact allergy to budesonide and perforation of the nasal septum. *Contact Dermatitis* 1997;37(3):133. [CrossRef](#)
11. Ramiscal JA, Jatoi A. Nasal septal perforation from bevacizumab: a discussion of outcomes, management, and

- pharmacovigilance. *Curr Oncol Rep* 2012;14(4):307-10.
12. Petrelli F, Cabiddu M, Barbara C, Barni S. A patient presenting nasal septum perforation during bevacizumab-containing chemotherapy for advanced breast cancer. *Breast Cancer* 2011;18(3):226-30. [CrossRef](#)
 13. Betsholtz C, Armulik A. Homeostatic functions of vascular endothelial growth factor in adult microvasculature. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;290(2):H509-11. [CrossRef](#)
 14. Gerber HP, Vu TH, Ryan AM, Kowalski J, Werb Z, Ferrara N. VEGF couples hypertrophic cartilage remodeling, ossification and angiogenesis during endochondral bone formation. *Nat Med* 1999;5(6):623-8. [CrossRef](#)
 15. Carlevaro MF, Cermelli S, Cancedda R, Descalzi Cancedda F. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in cartilage neovascularization and chondrocyte differentiation: auto-paracrine role during endochondral bone formation. *J Cell Sci* 2000;113(Pt 1):59-69.
 16. Maes C, Carmeliet P, Moermans K, Stockmans I, Smets N, Collen D, et al. Impaired angiogenesis and endochondral bone formation in mice lacking the vascular endothelial growth factor isoforms VEGF164 and VEGF188. *Mech Dev* 2002;111(1-2):61-73. [CrossRef](#)
 17. Zelzer E, Mamluk R, Ferrara N, Johnson RS, Schipani E, Olsen BR. VEGFA is necessary for chondrocyte survival during bone development. *Development* 2004;131(9):2161-71. [CrossRef](#)
 18. Maes C, Stockmans I, Moermans K, Van Looveren R, Smets N, Carmeliet P, et al. Soluble VEGF isoforms are essential for establishing epiphyseal vascularization and regulating chondrocyte development and survival. *J Clin Invest* 2004;113(2):188-99. [CrossRef](#)
 19. Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol* 2005;23(5):1011-27. [CrossRef](#)
 20. Traina TA, Norton L, Drucker K, Singh B. Nasal septum perforation in a bevacizumab-treated patient with metastatic breast cancer. *Oncologist* 2006;11(10):1070-1.
 21. Lee SL, Neskey D, Mouzakes J. Potential predisposition for nasal septal perforation with methotrexate use: report of 2 cases and literature review. *Ear Nose Throat J* 2009;88(8):E12-4.
 22. Esmaeli B, Burnstine MA, Ahmadi MA, Prieto VG. Docetaxel-induced histologic changes in the lacrimal sac and the nasal mucosa. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2003;19(4):305-8. [CrossRef](#)