

SİSTEMİK KEMOTERAPİ İLİŞKİLİ PULMONER TOKSİSİTELER VE YÖNETİMİ

16. BÖLÜM

Mesut BAYRAKTAROĞLU¹

GİRİŞ

Konvansiyonel sitotoksik kemoterapi tedavisi altındaki hastalarda akciğer infiltrasyonları, nefes darlığı veya hipoksi geliştiğinde hekimler için önemli bir sorun oluşturmaktadırlar. Potansiyel olarak etkili ve belki de hayat kurtarıcı bir tedaviyi sonlandırma kararı alabilmek için ilaca bağlı pulmoner toksisite ayırıcı tanısı yapmak ve tanıdan emin olmak gerekmektedir. Kemoterapiye bağlı akciğer toksisiteleri çok sık olmayıp hastaların %3'üne yakınında görülürler¹. Bulgular çoğu zaman nonspesifik ve değişken olduğundan bazı durumlarda tanı gecikmekte ve ağır sonuçları olabilmektedir. Kemoterapi ajanlarının başlıca akciğerde toksisite yapmasının nedeni alveol düzeyindeki kan-gaz bariyerinin toplamda 75m² gibi geniş bir yüzeye sahip olması ve kardiyak output ile iletilen kanın bu yüzeyin konvansiyonel sitotoksik ajanların hedefe yönelik olmayan ve istenmeyen yan etkilerine maruz kalmasıdır².

Kemoterapi akciğeri bulguları hem ajanın etki mekanizmasına hem de hastanın spesifik hassasiyetine bağlı olarak değişkenlik gösterir. Çoğu toksisite kümülatif iken bazıları idiyosenkratikdir. Bazıları ise eşlik eden radyoterapi ya da oksijen tedavisiyle veya yaş, böbrek yetmezliği gibi hasta özellikleriyle tetiklenmektedir³. Ayırıcı tanı oldukça geniş olup sıklıkla hızlı tanı konmasına engel olabilmektedir. Akciğer metastazları, lenfanjitik yayılım ve fırsatçı enfeksiyonlar başlıca dışlanması gereken tanılardır. Sonuç olarak kemoterapi akciğeri bir ekartasyon tanısı olup bu komplikasyonların tanı ve tedavisi için hızlı sonuca giden ve genel olarak geçerli algoritmalar oluşturmak güçtür. Hem nadir görülmeleri hem de belirtilen tanısal güçlükler nedeniyle genellikle tanı ve tedavide kişisel deneyimler ön plana çıkmaktadır.

¹ Dr. Öğr. Gör., İstanbul Aydın Üniversitesi VM Florya Medical Park Hastanesi
ORCID iD: 0000-0002-9063-1118

tasyon tanısıdır ve tanı koymak için önce şüphelenmek ve ayırıcı tanıya gitmek gereklidir, bu esnada bazı atipik prezentasyonlar ve nadir vakalar olabileceği unutulmamalı ve gerekli durumlarda literatürden ve ilaca bağlı akciğer hastalıkları ve ribankalarından taramalar yapılmalıdır.

KAYNAKÇA

1. Limper AH. Chemotherapy-induced lung disease. Clin Chest Med. 2004;25(1):53-64
2. West JB. Respiratory physiology:the essentials.9th edition.Lippincott Williams and Wilkins;2012
3. Leger P, Limper AH, Maldonado F.Pulmonary toxicities from conventional chemotherapy. Clin Chest Med. 2017 Jun;38(2):209-222.
4. Cleverley JR,Screaton NJ,Hiorns MP,et al. Drug-induced lung disease:high-resolution CT and histological findings. Clin Radiol 2002;57(4)292-9
5. Yerushalmi R,Kramer MR,Rizel S,et al. Decline in pulmonary function in patients with breast cancer receiving dose-dense chemotherapy:a prospective study. Ann Oncol 2009;20(3): 437-40
6. Camus P, Bonniaud P, Fanton A, et al. Drug-induced and iatrogenic infiltrative lung disease. Clin Chest Med 2004;25(3):479-519
7. Sikic Bl. Biochemical and cellular determinants of bleomycin cytotoxicity. Cancder Surv 1986;5(1):81-91
8. Jules-Elysee K, White DA. Bleomycin-induced pulmonary toxicity. Clin Chest Med 1990;11(1):1-20
9. Delanoy N, Pecuchet N, Fabre E, et al. Bleomycin-induced pneumonitis in the treatment of ovarian sex cord-stromal tumors: a systematic review and meta-analysis. Int J Gynecol Cancer 2015;25(9):1593-8
10. Lauritsen J, Kier MG, Bandak M, et al. Pulmonary function in patients with germ cell cancer treated with bleomycin, etoposide, and cisplatin. J Clin Oncol 2016;34(13):1492-9
11. Okuna SH, Frytak S. Mitomycin lung toxicity.Acute and chronic phases. Am J Clin Oncol 1997;20(3):282-4
12. Gagnadoux F, Capron F, Lebeau B. Pulmonary veno-occlusive disease after neoadjuvant mitomycin chemotherapy and surgery for lung carcinoma. Lung Cancer 2002;36(2):213-5
13. Cohen IJ, Loven D, Schoenfeld T, et al.Dactinomycin potentiation of radiation pneumonitis:a forgotten interaction. Pediatr Hematol Oncol 1991;8(2):187-92
14. Baron F, Labopin M, Peniket A, et al. Reduced-intensity conditioning with fludarabine and melphalan for patients with acute myeloid leukemia: a report from the Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Cancer 2015;121(7):1048-55
15. Vergnon JM, Boucheron S, Riffat J, et al. Interstitial pneumopathies caused by busulfan. Histologic, developmental and bronchoalveolar lavage anlysis of 3 cases. Rev Med Interne 1988;9(4):377-83
16. Crilley P, Toplosky D, Styler MJ, et al. Extramedullary toxicity of a conditioning regimen containing busulphan, cyclophosphamide and etoposide in 84 patients undergoing autologous and allogenicbone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1995;15(3):361-5
17. Ginsberg SJ, Comis RL. The pulmonary toxicity of antineoplastic agents. Semin Oncol 1982;9(1):34-51
18. Bruno B, Souillet G, Bertrand Y, et al. Effect of allogeneic bone marrow transplantation conditioned with busulphan and cyclophosphamide. Eur Respir J 2004;34(2):143-7
19. Lund MB, Brinch L, Kongerud J, et al. Lung function 5 years after allogeneic bone marrow transplantation comditioned with busulphan and cyclophosphanide. Eur Respir J 2004;23(6):901-5

20. Makhani N, Gorman MP, Branson HM, et al. Cyclophosphamide therapy in pediatric multiple sclerosis. *Neurology* 2009;72(24):2076-82
21. Kachel DL, Martin WJ. Cyclophosphamide-induced lung toxicity: mechanism of endothelial cell injury. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;268(1):42-6
22. Twohig KJ, Matthay RA. Pulmonary effects of cytotoxic agents other than bleomycin. *Clin Chest Med* 1990;11(1):31-54
23. Segura A, Yuste A, Cercos A, et al. Pulmonary fibrosis induced by cyclophosphamide. *Ann Pharmacother* 2001;35(7-8):894-7
24. Kalambokis G, Stefanou D, Arkoumani E, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia following chlorambucil treatment for chronic lymphocytic leukemia. *Eur J Haematol* 2004;73(2):139-42
25. Elliott TE, Buckner JC, Cascino TL, et al. Phase II study of ifosfamide with mesna in adult patients with recurrent diffuse astrocytoma. *J Neurooncol* 1991;10(1):27-30
26. Lateef O, Shakoor N, Balk RA. Methotrexate pulmonary toxicity. *Expert Opin Drug Saf* 2005;4(4):723-30
27. Saravanan V, Kelly C. Drug-related pulmonary problems in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2006;45(7):787-9
28. Hider SL, Bruce IN, Thomson W. The pharmacogenetics of methotrexate. *Rheumatology* 2007;46(10):1520-4
29. Kamiya Y, Toyoshima M, Suda T. Endobronchial involvement in methotrexate-associated lymphoproliferative disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193(11):1304-6
30. Kremer JM. Methotrexate update. *Scand J Rheumatol* 1996;25(6):341-4
31. Barlesi F, Vilani P, Doddoli C, et al. Gemcitabine-induced severe pulmonary toxicity. *Fundam Clin Pharmacol* 2004;18(1):85-91
32. Umemura S, Yamane H, Suwaki T, et al. Interstitial lung disease associated with gemcitabine treatment in patients with non-small-cell lung cancer and pancreatic cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011;137(10):1469-75
33. Kopterides P, Lignos M, Mentzelopoulos S, et al. Cytarabine-induced lung injury: case report. *Anticancer Drugs* 2005;16(7):743-5
34. Forghieri F, Luppi M, Morselli M, et al. Cytarabine-related lung infiltrates on high resolution computerized tomography: a possible complication with benign outcome in leukemic patients. *Haematologica* 2007;92(9):85-90
35. Helman DL Jr, Byrd JC, Ales NC, et al. Fludarabine-related pulmonary toxicity: a distinct clinical entity in chronic lymphoproliferative syndromes. *Chest* 2002;122(3):785-90
36. Levin M, Aziz M, Opitz L. Steroid-responsive interstitial pneumonitis after fludarabine therapy. *Chest* 1997;111(5):1472-3
37. Ananthakrishnan AN, Attila T, Otterson MF, et al. Severe pulmonary toxicity after azathioprine/6-mercaptopurine initiation for the treatment of inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2007;41(7):682-8
38. Gurjal A, An T, Valdivieso M, et al. Etoposide-induced pulmonary toxicity. *Lung Cancer* 1999;26(2):109-112
39. K. Long, K. Suresh. Pulmonary toxicity of systemic lung cancer therapy. *Respirology*, 2020
40. Graziano SL, Herndon JE, Socinski MA, et al. Phase II trial of weekly dose-dense paclitaxel in extensive-stage small cell lung cancer: cancer and leukemia group B study 39901. *J Thorac Oncol* 2008;3(2):158-62
41. Nakamura M, Koizumi T, Hayasaka M, et al. Cisplatin and weekly docetaxel with concurrent thoracic radiotherapy for locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;63(6):1091-6
42. Amathieu R, Tual L, Fessenmeyer C, et al. Docetaxel-induced acute pulmonary capillary leak syndrome mimicking cardiogenic oedema. *Ann Fr Anesth Reanim* 2007;26(2):180-1
43. Edelman MJ. Novel taxane formulations and microtubule-binding agents in non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2009;10(suppl 1):30-4

44. Wadhwa PD, Fu P, Koc ON, et al. High-dose carmustine, etoposide, and cisplatin for autologous stem cell transplantation with or without involved-field radiation for relapsed/refractory lymphoma: an effective regimen with low morbidity and mortality. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11(1):13-22
45. O'Driscoll BR, Hasleton PS, Taylor PM, et al. Active lung fibrosis up to 17 years after chemotherapy with carmustine (BCNU) in childhood. *N Engl J Med* 1990;323(6):378-82