



Kemoterapötik Ajanlara Bağlı Oluşan Akciğer Hasarı

Lung Damage due to Chemotherapeutic Agents

Serdar Kalemci, Çağdaş Can*, Hamdi Sözen**

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Muğla, Türkiye

*Merkezefendi Devlet Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, Manisa, Türkiye

**Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Muğla, Türkiye

Özet

Kemoterapötik ilaçlara bağlı gelişen pulmoner toksisite kümülatif dozlarda ortaya çıkarken düşük dozlarda dahi gözlenebilmektedir. Bir çok ilacın kombine verilmesi, eş zamanlı radyoterapi uygulamaları, fırsatçı enfeksiyonlar, lenfanjitik tümör yayılımı, plevra metastazları bu hastalığın tanısını koymayı güçleştirmektedir. (*Haseki Tıp Bülteni 2014; 52: 248-50*)

Anahtar Sözcükler: Kemoterapötik ilaçlar, akciğer hasarı

Abstract

Chemotherapeutic drug-induced pulmonary toxicity not only emerges in cumulative doses, but also can be observed even at low dosages. Combined administration of many drugs, concurrent radiotherapy applications, opportunistic infections, lymphangitic tumor extension and pleural metastases complicate the disease diagnosis. (*The Medical Bulletin of Haseki 2014; 52: 248-50*)

Key Words: Chemotherapeutic drugs, lung injury

Giriş

Kemoterapi alan hastaların %5-%10'unda tedaviye bağlı akciğer hastalığı oluşmaktadır. Tanısının konması klinisyen için bir dizi zorluk taşır. Tanı diğer nedenlerin dışlanmasına dayanır. Hastaların çoğu nonspesifik solunumsal yakınmalara ve fizik muayene bulgularına sahiptir. Anormal radyolojik bulgu varlığından şüphelenilmelidir. Enfeksiyon, primer tümör, lenfanjitik yayılım, radyasyon hasarı, pulmoner emboli, metastaz ayırıcı tanıda düşünülmelidir (1). Bazı çalışmalarda karbon monoksit diffüzyon testi (DLCO) anormallikleri ilaca bağlı akciğer hasarının erken göstergesi olarak düşünülmüştür. Hastaların malignite, kemoterapi veya kronik hastalığa bağlı anemileri olabilir. Hemogloblin konsantrasyonu DLCO değerlendirmesinde düzeltme uygulanarak dikkate alınmalıdır (2). Bu yazıda, son dönemlerde kullanımı giderek artan ve klinisyenler tarafından gözardı edilebilen kemoterapötik ilaçların akciğer toksisitelerinden bahsetmek istedik. Kemoterapötik ilaçların hedefleyici molekülleri hariç tutulmuştur.

Sitotoksik Antibiyotikler

Bleomisin

Bleomisin, *Streptomyces verticillus*'dan elde edilen şeker grubu taşıyan sitostatik bir antibiyotiktir. En sık

lenfomalarda ve baş boyun kanserlerinde kullanılır. Deri ve akciğerde birikir. Akciğer hasarı gelişme riski %3-%40 oranında değişir. İnterstiyel akciğer fibrozisi %10 oranında görülür. Akciğer zedelenmesinin patogenezinde oksidatif hasar önemli görünmektedir ve antioksidanlar süreci düzeltebilir (3). Genellikle tedaviden 1-6 ay sonra başlayan dispne, öksürük şikayetleri ile başvururlar. Yüzde 1'den az olguda ise ağır (akut solunum yetmezliği) bir tablo gelişebilir. Akciğer toksisitesi gelişen %20 hasta asemptomatik seyredebilir. Radyolojik anormallikler bilgisayarlı tomografide daha net izlenebilir. En sık bilateral bazallerde retiküler ve/veya nodüler karakterli infiltrasyonlar izlenir. Lober infiltrasyon, asimetrik akciğer tutulumu, alveoler infiltrasyonlar daha nadir görülen radyolojik anormalliklerdir (4).

Akciğer toksisitesi ile ilgili tanımlanan risk faktörleri şu şekildedir;

- 1) Toplam verilen ilaç dozu 500 mg/m²'nin üzerinde olması
- 2) Oksijen tedavisi almak
- 3) Kreatinin klirensinin 35 ml/dk'nın altında olması.
- 4) Yaş (70 yaş üstünde risk belirgin artar).
- 5) Diğer sitotoksik ajanlarla birlikte kullanılması (5,6).

Hafif pulmoner toksisite gelişen hastalarda ilacın kesilmesi ile semptomlar düzelmektedir. Belirgin toksisite gelişen hastalarda genellikle kortikosteroidler önerilmektedir. Kortikosteroid dozu 60-100 mg/gün prednizon olarak başlanıp hastanın kliniğine göre yavaşça azaltılır. Genellikle haftalar içinde iyileşme gözlenirse de tam iyileşme 2 yıla kadar uzayabilir. Rapamisin gibi yeni ajanların tedavide yeri araştırılmaktadır (7).

Mitomisin

Mitomisin çeşitli solid tümörlerde kullanılan bir alkilleyici sitotoksik antibiyotiktir. Pulmoner toksik reaksiyon %3-%12 arasında değişmektedir. Bleomisin, vinka alkaloidler, sisplatin, 5-florourasil, siklofosfamid ve doksorubisin ile birlikte kullanımında pulmoner toksisite riski artmaktadır. Bleomycin pulmoner toksisiteye benzer şekilde en sık pulmoner fibrozis görülmektedir. Doz ile ilişkisi bulunmamaktadır ve genellikle tedaviden 2-12 ay sonra gelişmektedir. Klinik olarak, hastalar nefes darlığı, subakut seyirli öksürük, yorgunluk şikayetleri ile başvururlar. Histolojik olarak, tip 2 pnömositlerde genişleme, alveolleri çevreleyen hücrelerin hipertrofisi, alveoler septal kalınlaşma, mononükleer hücre infiltrasyonu görülebilir. Akciğer grafisinde genellikle ince nodüler patern ile birlikte olan bilateral retiküler patern görülür. Hemolitik üremik sendrom ile ilişkili nonkardiyojenik pulmoner ödem ve vinka alkaloidler ile beraber uygulandığında gelişen akut bronkospazm diğer nadir görülen klinik sendromlardır (8). Mitomisin pulmoner toksisitenin tedavisinde kortikosteroid, plazmaferez, heparin ve sitotoksik ajan uygulanımı gibi çeşitli yaklaşımlar denenmektedir fakat bunlardan hiçbirinde klinik fayda elde edilememiştir (9).

Alkilleyici Ajanlar

Busulfan

Hematolojik malignitelerin ve kronik myeloproliferatif hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Genellikle iyi tolere edilmektedir. Pulmoner toksisite aylar içinde gelişebilmektedir. Öksürük, nefes darlığı, ateş, kilo kaybı en sık görülen semptomlardır. Asemptomatik seyredebilir. Busulfan kullanan hastaların %46'sında histolojik olarak pulmoner fibrozis bulgusu görülmesine rağmen çoğu hastada klinik semptom bulunmaz. Akciğer grafisinde genellikle bazallerde yoğun olmak üzere bilateral interstiyel infiltrasyon görülür. Tedaviye rağmen mortalite oranı %50-%80 arasındadır (10).

Siklofosfamid

Siklofosfamid hematolojik malignitelerin, malign lenfomaların ve bazı solid tümörlerin tedavisinde kullanılan alkilleyici sitotoksik bir ajandır. Ayrıca kollojen vasküler hastalıklar, interstiyel pnömoniler, glomerulonefritler gibi hastalıkların tedavisinde immunsupresif ajan olarak

kullanılmaktadır. Pulmoner toksisite oranı %1'den azdır. Klinik olarak başlangıcı genellikle sinsidir. Öksürük ve progresif dispneye sıklıkla ateş eşlik etmektedir. Doz yanıt ilişkisi tanımlanmamıştır. Tedaviden hemen sonra başlayabileceği gibi yıllar sonrada başlayabilir. Akciğer grafisinde bazallerde yoğunlaşan interstiyel patern görülür. Torasik radyasyon alımı ve diğer kemoterapötik ajanlar ile birlikte kullanımı toksisiteyi arttırır. Prognoz kötüdür. Mortalite oranı %50 civarındadır. Toksisite tedavisinde kesin kanıt olmasa da kortikosteroid kullanımı önerilmektedir (11).

Klorambusil

Yavaş etkili nitrojen mustarddır. Özellikle sarkoidoz gibi nonneoplastik hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Pulmoner toksisite %5'den az hastada gelişmektedir. Toksisite genellikle tedaviden yıllar sonra gelişmekte ve doz ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. İlaç toksisitesinin klinik ve histolojik belirti ve bulguları diğer alkilleyici ajanlarda görülene benzerdir (12).

Melphalan

Yavaş etkili nitrojen mustarddır. Pulmoner toksisite nadir olarak bildirilmiştir. Klinik ve patolojik bulgular diğer sitotoksik ilaçlarda görülenlere benzerdir. Diğer sitotoksik ajanlarda radyolojik olarak bibaziler patern görülmesine karşın melphalana bağlı gelişen pulmoner toksisitede üst loblarda infiltrasyon görülür (13).

Antimetabolitler

Metotreksat

Metotreksat bir folik asit antagonistidir. Romatoid artrit, psöriasis, immünolojik anormallikler ve birçok kanserde tedavide yaygın olarak kullanılmaktadır. Metotreksat doz bağımlı yan etkilere sahiptir. Pulmoner toksisite %5-%7 oranında görülmektedir. Düşük doz ve uzun süre kullanım ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Siklofosfamid ile birlikte kullanımında sinerjistik toksisite olduğu bildirilmiştir. Akciğer grafisinde genelde diffüz interstiyel infiltrasyon görülür. Plevral efüzyon görülebileceği gibi akciğer grafisi normal olabilir. Pulmoner toksisite ilaca devam edilse bile düzelebilir. Bazı hastalarda pulmoner fibrozis ve kronik pnömoni gelişebileceğinden toksisite oluştuğunda ilaç genellikle kesilir. Metotreksat'a bağlı pulmoner toksisitenin prognozu genellikle iyidir. Tedavide kortikosteroid kullanımı önerilmektedir (14).

Sitosin Arabinosid

Sitosin Arabinosid özellikle akut lösemide etkili bir şekilde kullanılan bir pirimidin nükleosid analogudur. Pulmoner toksisite tedavi yoğunluğuna paraleldir. Yüksek dozlu rejimlerde tedaviden ortalama 1-2 hafta sonra %12-%20 oranında fetal pulmoner toksisite görülebilmektedir. Tedaviden birkaç ay sonra ateş, öksürük, nefes darlığı

şikayetleri ile karakterize subakut başlangıçlı pulmoner toksisite görülebilir. Akciğer grafisinde diffüz intertisyel veya alveoler patern bulunmaktadır. Tedavide non kardiyojenik pulmoner ödem için standart destek tedavisi yanında kortikosteroid kullanımı önerilmektedir. Klinik ve radyolojik iyileşme 7-21 gün sürebilir (15).

Fludarabin

Fludarabin fosfat kronik lenfositik lösemi, düşük dereceli non Hodgkin lenfomanın tedavisinde kullanılan bir pürin analogudur. Myelosupresyon, fırsatçı enfeksiyonlar, otoimmün hemolitik anemi, nörotoksisite sık görülen yan etkileridir. İntertisyel pulmoner toksisite birkaç olguda rapor edilmiştir (16).

Nitrozürelere

Karmustin

Karmustin glioblastomanın tedavisinde etkili şekilde kullanılan birkaç kemoterapötik ilaçtan birisidir. Bin dört yüz mg/m² üzeri kümülatif doz, tedavi süresi ve daha önceden akciğer hastalığı bulunması pulmoner toksisite gelişme riskini arttırabilir. Pulmoner toksisite tedavi başlangıcından hemen sonra veya yıllar sonra gelişebilir. Akut solunum yetmezliği tablosu nadiren gelişebilir. En sık asemptomatik fizyolojik anormallikler veya pulmoner fibrozisin radyografik bulgusundan oluşan sinsi bir tablo görülür. Subakut başlangıçlı öksürük, yorgunluk ve progresif dispne en sık görülen semptomlardır. Akciğer grafisinde bazalarda yoğun intertisyel infiltrasyon gözlenir. Semptomatik hastalarda nadiren akciğer grafisi normal olabilir. Pnömotoraks oluşabilir. Pulmoner fonksiyon testlerinde genellikle diffüzyon anomalileri ile restriktif ventilasyon defekti görülür. Akciğerdeki patolojik değişiklikler diğer sitotoksik ajanlarda olduğu gibidir. Karmustin'e bağlı akciğer toksisitesinde prognoz kötüdür. Tedavide kortikosteroidlerin etkinliği gösterilememiştir. Tedavide primer yaklaşım toksisite bulguları görülmez görülmez ilacın kesilmesidir (17).

Diğer Nitrozürelere

Lomustine, semustine ve klorozotosin de akciğer toksisitesine neden olabilmektedir. Karmustin'e kıyasla daha az yaygınlıkta ve kümülatif dozlarda kullanılmaktadır. Karmustin'e benzer şekilde toksisite sinsi başlayan intertisyel pnömoni ve pulmoner fibrozise neden olmaktadır (18).

Kaynaklar

1. Dimopoulou I, Bamias A, Lyberopoulos P, Dimopoulos MA. Pulmonary toxicity from novel antineoplastic agents. *Ann Oncol* 2006;17:372-79.
2. Limper AH. Chemotherapy induced lung disease. *Clin Chest Med* 2004;25:53-64.
3. Lazo JS, Merrill WW, Pham ET, et al. Bleomycin hydrolase activity in pulmonary cells. *J Pharmacol Exp Ther* 1984;231:583-8.
4. Maher J, Daly PA. Severe bleomycin lung toxicity: reversal with high dose corticosteroids. *Thorax* 1993;48:92-4.
5. Nici L, Santos-Moore A, Kuhn C, et al. Modulation of bleomycin-induced pulmonary toxicity in the hamster by the antioxidant amifostine. *Cancer* 1998;83:2008-14.
6. O'Sullivan JM, Huddart RA, Norman AR, et al. Predicting the risk of bleomycin lung toxicity in patients with germ-cell tumours. *Ann Oncol* 2003;14:91-6.
7. Jin X, Dai H, Ding K, et al. Rapamycin attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats and the expression of metalloproteinase-9 and tissue inhibitors of metalloproteinase-1 in lung tissue. *Chin Med J (Engl)* 2014;127:1304-9.
8. Castro M, Veeder MH, Mailliard JA, et al. A prospective study of pulmonary function in patients receiving mitomycin. *Chest* 1996;109:939-44.
9. Chen MY, Chiles C, Loggie BW, et al. Thoracic complications in patients undergoing intraperitoneal heated chemotherapy with mitomycin following cytoreductive surgery. *J Surg Oncol* 1997;66:19-23.
10. Brockstein BE, Smiley C, Al-Sadir J, et al. Cardiac and pulmonary toxicity in patients undergoing high-dose chemotherapy for lymphoma and breast cancer: prognostic factors. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:885-94.
11. Hamada K, Nagai S, Kitaichi M, et al. Cyclophosphamide-induced late-onset lung disease. *Intern Med* 2003;42:82-7.
12. Malik SW, Myers JL, DeRemee RA, et al. Lung Toxicity associated with cyclophosphamide use. Two distinct patterns. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1851-6.
13. Hoyt DG, Lazo JS. Acute pneumocyte injury, poly (ADP-ribose) polymerase activity, and pyridine nucleotide levels after in vitro exposure of murine lung slices to cyclophosphamide. *Biochem Pharmacol* 1994;48:1757-65.
14. Kim YJ, Song M, Ryu JC. Inflammation in methotrexate-induced pulmonary toxicity occurs via the p38 MAPK pathway. *Toxicology* 2009;256:183-90.
15. 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;92:85-90.
16. Rudzianskiene M, Griniute R, Juozaityte E et al. Corticosteroid-responsive pulmonary toxicity associated with fludarabine monophosphate: a case report. *Turk J Haematol* 2012;29:392-6.
17. Reithmeier T, Graf E, Piroth T, et al. BCNU for recurrent glioblastoma multiforme: efficacy, toxicity and prognostic factors. *BMC Cancer* 2010;10:30.
18. Weiss RB, Issell BF. The nitrosoureas: carmustine (BCNU) and lomustine (CCNU). *Cancer Treat Rev* 1982;9:313-30.