Respir Case Rep 2018;7(3):154-157 DOI: 10.5505/respircase.2018.15013



İnvazif Ürotelyal Karsinomlu Hastada Paklitaksel'e Bağlı Akciğer Toksisitesi*

Paclitaxel Associated Lung Toxicity in a Patient with Invasive Urothelial Carcinoma

Merve Erçelik[1], Özlem Ataoğlu[1], Pınar Yıldız Gülhan[1], Fuat Aytekin[1], Mehmet Fatih Elverişli[1], Onur Eşbah[2], Ege Güleç Balbay[1]

Özet

Paklitaksel, mikrotübül hiperstabilizasyon yoluyla mitotik duraklamayı başlatan bir anti-kanser ilacı olup hidrofobikliği ve hücresel seçiciliği olmaması nedeniyle yan etkilere neden olmaktadır. Yetmiş bir yaşında erkek hasta göğüs hastalıkları polikliniğine 2 haftadır olan nefes darlığı şikâyeti ile başvurdu. Kasım 2016 'da mesane kaynaklı invazif ürotelyal mesane karsinom tanısı alan hasta 2 kür Paklitaksel tedavisi almıştı. Hastanın posteroanterior akciğer grafisinde bilateral periferik infiltrasyonları mevcuttu. Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografide her iki akciğerde sağda daha belirgin olmak üzere periferal-subplevral interlobüler septal kalınlaşmalar, retiküler dansiteler, buzlu cam yoğunluk alanları, periferal yamasal fokal konsolide alanlar izlendi. Özellikle her iki alt lob posterobazal segmentlerde periferal yerleşimli traksiyon bronşektaziler izlendi. Bronş lavajında; hiperplastik rezerv hücreler, makrofajlar, bakteri kümeleri, PNL izlendi, atipik hücre gözlenmedi. Hastada mevcut bulgularla Paklitaksel toksisitesi düşünüldü, kemoterapisi sonlandırıldı ve metilprednizolon tedavisi başlandı. Metilprednizolon tedavisinin birinci ayında kontrol akciğer grafisinde regresyon izlendi. Paklitaksel'e bağlı akciğer toksisitesisinin nadir görülmesi nedeniyle bu olguyu sunduk.

Anahtar Sözcükler: *Metilprednizolon, Nefes darlığı, Paklitaksel.*

Abstract

Paclitaxel is an anti-cancer drug that induces mitotic arrest via microtubule hyperstabilization, but which also causes side effects due to its hydrophobicity and cellular promiscuity. A 71-year-old male patient presented at the polyclinic with dyspnea present for 2 weeks. In November 2016, the patient had been diagnosed with bladder-derived invasive urothelial bladder carcinoma and received 2 cycles of paclitaxel therapy. High-resolution computed tomography revealed peripheral-subpleural interlobular septal thickening, reticular densities, ground-glass density areas, and peripheral focal consolidation in both lungs, particularly on the right. Peripheral traction bronchiectasis was also observed, especially in the posterobasal segments of both lower lobes. Bronchial lavage revealed hyperplastic reserve cells, macrophages, bacterial clusters, and polymorphonuclear leukocytes, but no atypical cell were observed. The infection was ruled out. Chemotherapy was terminated and methylprednisolone (0.75 mg/kg) was initiated. Regression was observed in a control posteroanterior chest graphy after 1 month of steroid therapy. This case was presented because lung toxicity due to paclitaxel is rare.

Key words: *Dyspnea, Methylprednisolone, Paclitaxel.*

[1]Düzce Üniversitesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Düzce
[2]Düzce Üniversitesi, Onkoloji Bilim Dalı, Düzce

[1]Department of Pulmonary Diseases, Düzce University, Düzce, Turkey
[2]Department of Oncology, Düzce University, Düzce, Turkey

***2018 Ulusal Akciğer Sağlığı Kongresi'nde Poster olarak sunulmuştur.**

Başvuru tarihi (Submitted): 29.03.2018 ***Kabul tarihi (Accepted):*** 28.05.2018

İletişim (Correspondence): Merve Erçelik, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Düzce

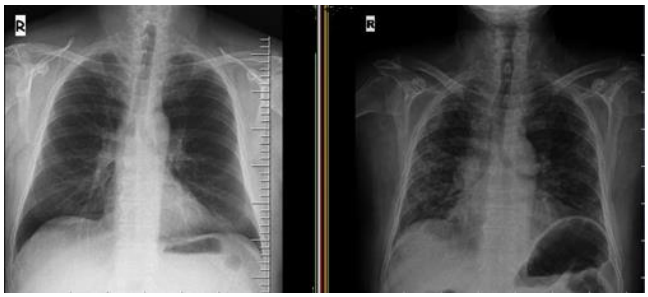
e-mail: evrem-33@hotmail.com

Paklitaksel çeşitli kanser türlerinin tedavisinde kullanılan geniş bir aktivite spektrumuna sahip taksan grubu bir anti-neoplastik ajandır (1). Paklitaksel ile ilişkilendirilen yaygın görülen toksisiteler; hipersensitivite reaksiyonları, nöropati ve hematolojik toksisitelerdir. Bu toksik etkiler hem doz hem de uygulama zamanına bağlı olarak ortaya çıkabilirler (2).

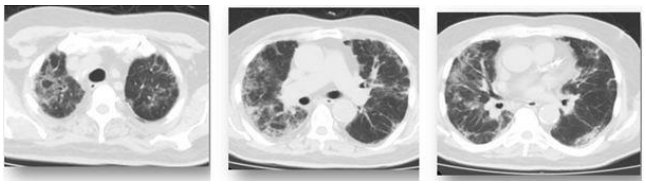
Paklitaksel'in akciğer toksisitesi nadir görülmekle beraber, Paklitaksel'in indüklediği pulmoner hasar; akut diffüz interstisyel pnömoni, subakut diffüz interstisyel pnömoni, periferik eozinofili ile beraber olan pulmoner opasiteler ve akut non kardiyojenik pulmoner ödemi içermektedir (3). Biz burada invazif ürotelyal karsinom tanısı ile Paklitaksel kemoterapisi alan hastada meydana gelen akciğer toksisitesini, nadir görülmesi nedeni ile sunduk.

OLGU

Yetmiş bir yaşında erkek hasta göğüs hastalıkları polikliniğine 2 haftadır olan nefes darlığı şikâyeti ile başvurdu. Hastanın sigara öyküsü yoktu. Mesleği şoförddü. Kasım 2016'da mesane kaynaklı invazif ürotelyal mesane karsinom tanısı alan hastanın kemik metastazları ve rektumda metastatik kitlesi tespit edilmiş; Gemsitabin+Karboplatin kemoterapisine başlanmış fakat 5 kür sonunda progresyon izlenmesi üzerine, Paklitaksel tedavisine geçilmiş ve 2 kür Paklitaksel tedavisi almıştı. Solunum sistemi muayenesinde; oskültasyonda sağda daha yoğun olmak üzere bilateral subskapuler alanlarda raller mevcuttu. Hastanın postero-anterior (PA) akciğer grafisinde paklitaksel tedavisi öncesinde olmayan bilateral periferik infiltrasyonları mevcuttu (Şekil 1). Hastaya yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) çekildi; her iki akciğerde sağda daha belirgin olmak üzere periferal-subplevral interlobüler septal kalınlaşmalar, retiküler dansiteler, buzlu cam yoğunluk alanları ve periferal yamasal fokal konsolide alanlar izlendi. Özellikle her iki alt lob posterobazal segmentlerde periferal yerleşimli traksiyon bronşektaziler izlendi (Şekil 2). Hastaya fleksibl bronkoskopi (FOB) yapıldı. Lavaj kültürlerinde üreme olmadı. Bronş lavajında; hiperplastik rezerv hücreler, makrofajlar, bakteri kümeleri, PNL izlendi, atipik hücre gözlenmedi. Hastada mevcut bulgularla Paklitaksel toksisitesi düşünüldü ve kemoterapisi sonlandırıldı, metilprenizolon tedavisi (0,75 mg/kg) başlandı. Metilprednizolon tedavisinin birinci ayında çekilen kontrol PA akciğer grafisinde ve YRBT'sinde regresyon izlendi (Şekil 3). Metilprednizolon tedavisinin 5. haftasında hasta primer hastalığı nedeniyle dâhiliye servisinde exitus oldu.



Şekil 1: *Hastanın PA AC'de paklitaksel tedavisi öncesinde olmayan bilateral periferik infiltrasyonları mevcuttu..*



Şekil 2: *Hastanın geliş HRCT si; her iki akciğerde sağda daha belirgin olmak üzere periferal-subplevral interlobüler septal kalınlaşmalar, retiküler dansiteler, buzlu cam yoğunluk alanları.*



Şekil 3: *Hastanın 1 ay metilprednizolon tedavisi sonrası kontrol HRCT' sinde regresyon izlendi.*

TARTIŞMA

Anti-neoplastik tedavi alan kanser olgularında pulmoner infiltratlar gözlendiğinde akla pnömonitis, lenfanjitik yayılım, enfeksiyonlar, kardiyojenik ödem, pulmoner hemoraji, toksik pnömonitis ve alerjik reaksiyonlar gelmelidir (4). İlaç toksisitesi dışlama tanısıdır. İlaç akciğerini fırsatçı enfeksiyon veya malign infiltrasyondan ayıran güvenilir bir radyolojik model yoktur (5). Bronkoalvolar lavaj tanıda kullanılabilir ve transbronşial biyopsi tanıyı destekler. Bizde hastamızda yaptığımız FOB ile lavaj kültürlerinde üreme olmaması üzerine enfeksiyon olasılığını dışlamış olduk.

Bazı olgularda en belirgin bilgisayarlı tomografi bulguları; buzlu cam opasiteleri ve interlobuler septal kalınlaşmalardır (6). İlaç akciğerinde genel olarak interstisyel pnömoni/fibrozis, diffüz alveolar hasar, organize pnömoni ya da hipersensitivite reaksiyonları gözlenir (7). Bizim hastamızda da tanıyı destekler nitelikte radyolojisinde interlobuler septal kalınlaşmalar ve buzlu cam opasiteleri mevcuttu. Ichikado ve ark. (8) diffuz alveolar hasarın proliferatif fazını desteklediği bulgular raporlamıştır, akciğer yapısından meydana gelen bozukluklar, traksiyon bronşektazileri ile beraber olan buzlu cam opasiteleri prognozun kötü olacağını gösteren bulgulardır. Bizim hastamızda ise trak-

siyon bronşektazileri ve buzlu cam alanları bulunmasına rağmen steroid tedavisine klinik ve radyolojik yanıt alındı.

Paklitaksel mikrotübül büyümesinin normal fonksiyonuna müdahale eder ve yapısını ultra-stabilize ederek mikrotübül fonksiyonunu durdurur. Tübülin β alt birimine bağlanan paklitaksel, ortaya çıkan mikrotübül/paklitaksel kompleksinin ayrılmasını önler. Dosetaksel gibi, paklitaksel de Bcl-2'ye bağlanır ve böylece apoptozu inhibe etme işlevini durdurur (9).

Paklitaksel'e bağlı akciğer toksisitesi nadir ve ön görülemeyen bir durumdur, insidansı %0,7-12 arasındadır (10). Paklitaksel'e bağlı hipersensitivite reaksiyonları gözlenebilir (2). Bu semptomlar, Paklitaksel'e veya aracına karşı IgE antikor oluşumuna atfedilebilir veya histamin ve diğer vazoaktif maddelerin salınmasıyla aracılık edilebilir. Antihistaminik, kortikosteroid ve histamin 2 blokeri (H2-reseptör antagonistleri) ön tedavileri esas olarak bu reaksiyonları önler (11).

Anti-neoplastik tedaviyi takiben gelişen ilacın neden olduğu interstisyel pnömonitis meydana gelebilir. Nonspesifik veya hipersensitivite pnömonisi formunda interstisyel akciğer hastalığı, bazı olgu raporlarında ve klinik çalışmalarda tanımlanmıştır (12). Öte yandan terapötik çalışmalar, radyasyon tedavisi ile bile pnömoni insidansının çok düşük (% 1) olduğunu bulmuştur (13). Genel olarak, paklitaksel radyasyonla birlikte (hastaların% 47'si) (14) veya potansiyel olarak akciğer toksisitesine neden olabilen gemsitabin (hastaların% 33'ü) dâhil olmak üzere diğer ajanlarla birlikte verilirse, interstisyel pnömoni insidansı daha fazladır (15). Pnömonitiste 2 mekanizmanın rol aldığı düşünülmektedir, bunlar ilaçların akciğer üzerine direkt sitotoksik etkilerle zarar vermesi ya da endirekt olarak immün sistem üzerine olan etkileridir (16). İmmünolojik ve immünolojik olmayan mekanizmaları içeren gecikmiş tipte bir hipersensitivite reaksiyonu, interstisyel akciğer hastalığı için olası bir fizyopatolojik mekanizma olarak öngörülmektedir. Artmış lenfosit ve eozinofil sayımının gösterdiği gibi bir aşırı duyarlılık reaksiyonu ile birlikte azalan yardımcı/baskılayıcı T lenfosit oranı bildirilmiştir (17).

Taxane grubunun neden olduğu pulmoner toksisitenin tedavisi ampiriktir. Sistemik steroid kullanımı olgu sunumlarından elde edilen kanıtlara dayanmaktadır, ancak belirlenmiş hiçbir tedavi rejimi mevcut değildir (18). Ramanathan ve ark (19) hastalarda 2-3 hafta boyunca 30-60 mg/gün, daha ciddi semptomları olan hastalarda daha yüksek dozda olmak üzere prednizolon tedavisi uygulamış ve yavaşça doz azaltımına gitmiş; 3 hasta arasında 2 hastada spontan olarak pulmoner infiltratların gerilediğini gözlemişlerdir. Hastamızda 0,75 mg/kg metilprednizolon tedavisi ile başladık, 15 gün sonunda basamaklı olarak azaltarak, 16 mg ile 6 haftaya tamamlamayı planladık. Ancak hasta tedavimizin 5. Haftasında primer hastalığı nedeni ile yattığı dâhiliye servisinde exitus oldu.

SONUÇ

Klinisyenler paklitaksel tedavisi sırasında hayati tehlike oluşturan pulmoner toksisite riskinden haberdar olmalıdır. Paklitaksel toksisitesi erken fark edilirse ve hasta hala iyi bir akciğer rezervine sahip ise pulmoner toksisite yüksek doz steroid uygulaması ile geri çevrilebilir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bu makalede herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

YAZAR KATKILARI

Fikir - M.E., Ö.A., P.Y.G., F.A., M.F.E., O.E., E.G.B.; Tasarım ve Dizayn - M.E., P.Y.G., O.E., M.F.E., E.G.B., Ö.A., F.A.; Denetleme - M.E., Ö.A., P.Y.G., F.A., M.F.E., O.E., E.G.B.; Kaynaklar - M.E., P.Y.G.; Malzemeler - M.E., Ö.A., P.Y.G., F.A., M.F.E., O.E., E.G.B.; Veri Toplama ve/veya İşleme - M.E., PO.E., .Y.G.; Analiz ve/veya Yorum - M.E., P.Y.G.; Literatür Taraması - M.E., P.Y.G.; Yazıyı Yazan - M.E., P.Y.G.; Eleştirel İnceleme - M.E., P.Y.G.

KAYNAKLAR

1. Furuse K, Naka N, Takada M, Kinuwaki E, Kudo S, Takada Y, et al. Phase II study of 3-hour infusion of paclitaxel in patients with previously untreated stage III and IV non-small cell lung cancer. West Japan Lung Cancer Group. Oncology 1997;54 :298-303. [CrossRef]
2. Rowinsky EK, Donehower RC. Paclitaxel (taksol). N Engl J Med 1995; 332:1004-14.
3. Foucher P, Camus P. Groupe d'Etude de la Pathologie Pulmonaire Iatrogene. The drug-induced respiratory disease; 2014 [update 2014 June]. Available from: http://www.pneumotox.com.
4. Kreisman H, Wolkove N. Pulmonary toxicity of antineoplastic therapy. Semin Oncol 1992; 19: 508–20.
5. Wong P, Leung AN, Berry GJ, Atkins KA, Montoya JG, Ruoss SJ, et al. Paclitaxel-induced hypersensitivity pneumonitis: radiographic and CT findings. AJR Am J Roentgenol 2001; 176:718–20. [CrossRef]

6. Akira M, Ishikawa H, Yamamoto S. Drug-induced pneumonitis: thin-section CT findings in 60 patients. Radiology 2002; 224:852-60. [CrossRef]

7. Cleverley JR, Screaton NJ, Hiorns MP, Flint JD, Muller NL. Drug-induced lung disease: high-resolution CT and histological findings. Clin Radiol 2002; 57:292-9. [CrossRef]

8. Ichikado K, Suga M, Muller NL, Taniguchi H, Kondoh Y, Akira M, et al. Acute interstitial pneumonia: comparison of high-resolution computed tomography findings between survivors and nonsurvivors. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165:1551-6. [CrossRef]

9. Charpidou AG1, Gkiozos I, Tsimpoukis S, Apostolaki D, Dilana KD, Karapanagiotou EM, et al: Therapy-induced toxicity of the lungs: an overview. Anticancer Res 2009; 29:631-9.

10. Li J, Juliar B, Yiannoutsos C, Ansari R, Fox E, Fisch MJ, et al. Weekly paclitaxel and gemcitabine in advanced transitional-cell carcinoma of the urothelium: a phase II Hoosier Oncology Group study. J Clin Oncol 2005; 23:1185–91. [CrossRef]

11. Bookman MA, Kloth DD, Kover PE, Smolinski S, Ozols RF. Short-course intravenous prophylaxis for paclitaxel-related hypersensitivity reactions. Ann Oncol 1997; 8:611-4. [CrossRef]

12. Goldberg HL, Vannice SB. Pneumonitis related to treatment with paclitaxel. J Clin Oncol 1995; 13: 534-5. [CrossRef]

13. Khan A, McNally D, Tutschka PJ, Bilgrami S. Paclitaxel-induced acute bilateral pneumonitis. Ann Pharmacother 1997; 31:1471-4. [CrossRef]

14. Reckzeh B, Merte H, Pfluger KH, Pfab R, Wolf M, Havemann K. Severe lymphocytopenia and interstitial pneumonia in patients treated with paclitaxel and simultaneous radiotherapy for non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 1996; 14: 1071-6. [CrossRef]

15. Thomas AL, Cox G, Sharma RA, Steward WP, Shields F, Jeyapalan K, et al. Gemcitabine and paclitaxel associated pneumonitis in non-small cell lung cancer: report of a phase I/II dose-escalating study. Eur J Cancer 2000; 36:2329-34.

16. Delaunois LM. Mechanisms in pulmonary toxicology. Clin Chest Med 2004; 25:1–14. [CrossRef]

17. Fujimori K, Yokoyama A, Kurita Y, Uno K, Saijo N. Paclitaxel-induced cell-mediated hypersensitivity pneumonitis. Diagnosis using leukocyte migration test, bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy. Oncology 1998; 55: 340-4.

18. Vahid B, Marik PE. Pulmonary complications of novel antineoplastic agents for solid tumors. Chest 2008; 133:528–38. [CrossRef]

19. Ramanathan RK, Reddy VV, Holbert JM, Belani CP. Pulmonary infiltrates following administration of paclitaxel. Chest 1996; 110:289-92. [CrossRef]