



## OLGU SUNUMU/CASE REPORT

### Everolimus tedavisine bağlı interstisyel pnömoni

Interstitial lung disease caused by everolimus treatment

Nilüfer Aykaç Kongar<sup>1</sup>, Ali Vefa Öztürk<sup>1</sup>, Tolga Aktaş<sup>2</sup>, Kerem Okutur<sup>3</sup>, Metin Barlan<sup>4</sup>

<sup>1</sup>İstanbul Bilim Üniversitesi, Göğüs Hastalıkları, <sup>2</sup> Bilim Üniv. Tıp Fakültesi, İstanbul, Turkey

<sup>3</sup>Acıbadem Üniversitesi, Medikal Onkoloji, İstanbul, Turkey

<sup>4</sup>Gayrettepe Florence Nigtingale Hastanesi, Radyoloji, İstanbul, Turkey

*Cukurova Medical Journal 2016;41(Suppl 1):21-24.*

#### Abstract

Sixty seven years old female patient was admitted with complaints of fatigue, shortness of breath and cough, for one month. In 2007, the patient was treated with surgery and radiotherapy because of invasive ductal carcinoma in the right breast. Four months ago, after the identification of multiple metastatic lesions in lung, a treatment of everolimus 10mg/day began. After treatment the patient was diagnosed as everolimus-induced interstitial lung disease. Everolimus is a relatively safe oral anti-cancer agent, but as a serious side effect of interstitial lung disease have been reported. This case was presented to show the serious pulmonary toxicity related to Everolimus.

**Key words:** Everolimus, interstitial pneumonitis.

#### Öz

Altmış yedi yaşında kadın hasta bir aydır halsizlik, nefes darlığı ve öksürük yakınması ile başvurdu. Hasta 2007 yılında sağ memede invaziv duktal karsinom nedeniyle cerrahi ve radyoterapi tedavisi gördüğünü ve dört ay önce de akciğerde multipl metastatik lezyonların saptanması üzerine everolimus tedavisine (10 mg/gün) başlanmış. Tedaviden sonra hastada everolimusa bağlı interstisyel akciğer hastalığı saptandı. Everolimus nispeten güvenli bir oral anti-kanser ajandır ancak interstisyel akciğer hastalığı ciddi bir yan etki olarak bildirilmiştir. Bu olgu Everolimusa bağlı ciddi akciğer toksisitesini göstermek için sunulmuştur.

**Anahtar kelimeler:** Everolimus, interstisyel pnömoni.

## GİRİŞ

Everolimus mTOR (memeli rapamisin hedef) inhibitörü olan bir antineoplastik ajandır ve ilk olarak rezekte edilemeyen renal hücreli karsinom tedavisinde kullanılmıştır. Kullanım alanı gittikçe artan everolimus bugün itibariyle solid organ transplantasyon reddinin önlenmesi (böbrek, karaciğer ve kalp) ve neoplastik ilaç olarak yaygın biçimde kullanılmaktadır. Everolimus endokrin tedavisinden sonra progresyon gösteren hormon reseptörü pozitif (HR+ östrojen ve progesteron) meme kanseri olan hastalarda endokrin tedavinin etkililiğini anlamlı olarak artıran bir ajandır. Everolimus tedavisine bağlı interstisyel pnömoni %5-15 olguda görülmektedir. İnterstisyel pnömoni yanında bronşiolitis obliterans, hipersensitivite pnömonisi, difüz alveoler hasar, akut/subakut pnömoni, pulmoner emboli, hemoptizi de

görülebilmektedir. Hastanın kullandığı ilaçları bilmek ve ilaçların yan etkilerini öğrenmek, ilaç anamnezi almak, tanı koymada çok önemli bir basamaktır. Bu olgu sunumunda meme kanserinde everolimus tedavisine bağlı gelişen bir interstisyel pnömoni olgusu sunulmuştur.

## OLGU

Altmışyedi yaşında kadın hasta bir aydır olan halsizlik, nefes darlığı ve öksürük yakınması ile başvurdu. Hastanın öyküsünde 2007 yılında sağ memede invaziv duktal karsinom nedeniyle segmenter mastektomi yapıldığı, postoperatif dönemde 33 gün süreyle memeye 50 gy tümör yatağına 16gy toplamda 56gy dozunda radyoterapi tedavisi aldığı ve dört ay öncesinde de akciğerde saptanan multipl metastatik lezyonlar için 10 mg/gün dozunda everolimus başlandığı öğrenildi.

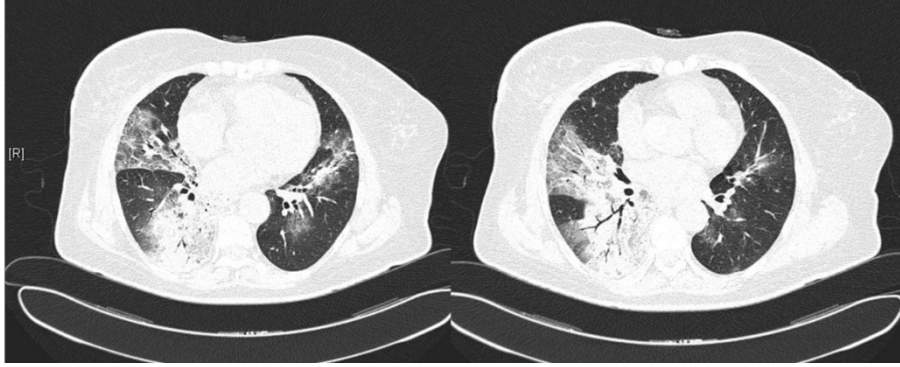
Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Nilüfer Aykaç Kongar, Gayrettepe Florence Nigtingale Hastanesi, İstanbul, Turkey E-mail: niluferkongar@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 02.02.2016 Kabul tarihi/Accepted: 31.03.2016

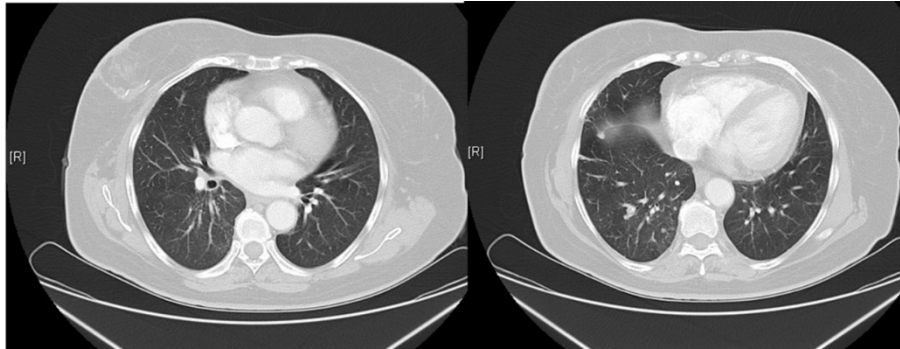
Fizik muayene bulguları, Tansiyon:120/80mmHg, N: 92/dak, solunum sayısı 22/dak, oksijen saturasyonu % 88di. Hastanın sağ göğüs ön yüzde mastektomiye bağlı insizyon skarı ve her iki akciğerde yaygın inspiratuar raller saptandı.

Htc %34,3, Hb 10,7gr/dl, Lökosit 3550/mm<sup>3</sup>, Eozinofil %1,4, Trombosit 223.000/mm<sup>3</sup>, LDH 559IU ve CRP 2,3mg/dl idi. Biyokimyasal incelemelerde patoloji saptanmayan hastanın akciğer grafisi ve bilgisayarlı tomografisinde (Resim 1) her iki akciğerde yamalı hava bronkogramı içeren konsolidasyonlar izlendi. Bronkoskopik değerlendirmede endobronşial alanda patoloji saptanmayan hastanın sağ orta lobdan yapılan bronkoalveolar lavajda (BAL) lenfositik alveolit (%56) ve CD4/CD8 oranı 12,4 saptandı. Kan, balgam ve BAL direkt boyama ve kültürlerinde üreme olmadı. Serum galaktomannan ve idrar

legionella antijeni negatif idi. Olgu, meme kanseri öyküsü, hastanın 3,5 ay önce önce çekilen grafilerinde lezyonun olmaması, lezyonların ilaç başladıktan 4 ay sonra ortaya çıkması ve lenfositik alveolite neden olabilecek diğer hastalıkların olmaması nedeniyle everolimusa bağlı interstisyel pnömoni olarak değerlendirildi. Hastanın saturasyonlarının oda havasında %89-91 arasında seyretmesi, alınan arter kan gazında hipoksemi olması nedeniyle transbronşial biyopsi yapılamadı. Everolimus tedavisi kesildi ve 0,75mg/kg/gün dozunda metilprednisolon tedavisi başlandı. Kortikosteroid tedavisi sonrası klinik ve radyolojik tam yanıt alındı ve tedavi 45 gün sonra azaltılarak kesildi. Hasta halen ilaçsız takipte olup kortikosteroid tedavisinin kesilmesinden üç ay sonra çekilen akciğer grafisi ve toraksın bilgisayarlı tomografi incelemesinde (Resim 2) lezyonların tama yakın kaybolduğu tespit edildi.



Resim 1. Her iki akciğerde konsolidasyonlar (kortikosteroid tedavisi öncesi)



Resim 2. Kortikosteroid tedavisi sonrası tam düzelme

## TARTIŞMA

Her ne kadar yeni kemoterapotik ilaçların geliştirilmesi malignitelerin tedavisinde yeni olanaklar sağlıyor olsa da ilaca bağlı yan etkiler bu ilaçların uygulama sınırlılıklarını da beraberinde getirmektedir. Bu nedenle ilaçların yan etkilerinin iyi bilinmesi, hastaların bu konuda bilgilendirilmesi ve tıbbi öykülerinde kullandıkları ilaçları ifade etmelerinin istenmesi hayati gerekliliktir. Bu makalede kemoterapotik ilaçlar arasında everolimusla bağlı olarak gelişen interstisyel pnömoni olgusu sunulmuştur.

Literatür bilgileri everolimusu nispeten güvenli bir oral anti-kanser ajanı olarak tanımlamaktadır. Bilinen önemli yan etkileri arasında interstisyel akciğer hastalıkları sayılmaktadır. Everolimusla ilişkili ilk interstisyel pnömoni olgusu Mahalati<sup>1</sup> ve Morelon<sup>2</sup> tarafından 2001 yılında bildirilmiştir.

Klinik olarak interstisyel pnömoni gelişimi, everolimus ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %5-15'inde rapor edilmiştir<sup>3</sup>. Everolimus, interstisyel pnömoni dışında BOOP, diffüz alveoler hemoraji, NSIP, ARDS, hipersensitivite pnömonisi ve şilotoraksa da neden olmaktadır<sup>4, 5</sup>. Literatürde everolimus kullanımı sonrası artmış Pnömosistis Jiroveci enfeksiyonları da bildirilmiş olsa da, olgumuzun bronkoalveoler lavaj kültürlerinde üreme olmamış ve galaktomannan ve Pnömosistis Jiroveci antijenleri de negatif bulunmuştur. Literatürde everolimusla bağlı gelişen interstisyel pnömonilerde de daha sık olmakla birlikte BAL'da lenfositik alveolit daha az sıklıkla eozinofilik alveolit de saptanmıştır<sup>6</sup>.

Everolimusla bağlı interstisyel pnömoninin patogenezinde doza bağlı toksisite ya da immun aracılı toksisite suçlanmaktadır<sup>7</sup>. Bununla birlikte ilacın yan etkilerinin doz ve plazma düzeyi ile ilgili olup olmadığı kesin değildir<sup>4</sup>. Hastalarda ilaç başlama ve akciğer patolojisi çıkma süresi açısından da değişiklik görülmekte ve sürenin 5 günden 6 aya kadar olabileceği bildirilmiştir<sup>8</sup>. Bizim olgumuzda ise everolimus başlanmasından 4 ay sonra gelişmiştir.

İlaçla ilişkili interstisyel pnömonilerde öncelikle öncelikle ilacın kesilmesi daha kabul gören bir anlayış olmakla birlikte, tedavi yönetimi açısından mTOR inhibitörünün doz azaltılması ve everolimusun farklı bir mTOR ilaçları ile değişimi hâlâ tartışma konusudur<sup>9</sup>. İlaça bağlı akciğer patolojilerinde ilaç kesilmesinin ardından

kortikosteroid tedavi verilmesine ilişkin de fikir birliği yoktur. Haydar ve arkadaşları, üç olgunun ikisinde kortikosteroid tedavisi verilmeksizin sadece ilacın kesilerek kür sağlandığını bildirmişlerdir<sup>10</sup>. Kortikosteroid tedavisinin hastanın klinik bulgularına, akciğer parankiminin etkilenme düzeyine ve histopatolojik elde edilen kanıtlara göre her bir hasta için karar verilmesi önerilmektedir. Biz, olgumuzun radyolojik olarak her iki akciğerinde yaygın tutulumu olması ve hastalığın klinik semptomlara yol açmış olması nedeniyle tedavi almasını uygun gördük.

Tüm ilaçlarda olduğu gibi everolimus alan hastalar da ilacın pulmoner sistemik yan etkileri bakımından yakından izlenmeli, hastaya olası yan etkiler anlatılmalı ve hastanın farklı yakınmalarla başvurduğu hekimlere kullandığı ilacı belirtmesi istenmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Mahalati K, Murphy DM, West ML. Bronchiolitis obliterans and organizing pneumonia in renal transplantation recipients. *Transplantation*. 2000;69:1531.
2. Morelon E, Stern M, Kreis H. Interstitial pneumonitis associated with sirolimus therapy in renal transplant recipients. *N Engl J Med*. 2000;343:225.
3. Baas MC, Struijk GH, Moes DJ, van den Berk IA, Jonkers RE, de Fijter JW, van der Heide JJ, van Dijk M, ten Berge IJ, Bemelman FJ. Interstitial pneumonitis caused by everolimus: a case-cohort study in renal transplant recipients. *Transplant Int*. 2014;27:428-36.
4. Carreño CA, Gadea M. Case report of a kidney transplant recipient converted to everolimus due to malignancy: resolution of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia without everolimus discontinuation. *Transplant Proc*. 2007;39:594-5.
5. Bouvier G, Cellerin L, Henry B, Germaud P, Hourmant M, Sagan C, Magnan A. Everolimus associated interstitial pneumonitis: 3 Case reports. *Respiratory Medicine CME*. 2009;2:181-4.
6. Mizuno R, Asano K, Mikami S, Nagata H, Kaneko G, Mototsugu O. Patterns of interstitial lung disease during everolimus treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2012;42:442-6.
7. Aparicio G, Calvo MB, Medina V, Fernández O, Jiménez P, Lema M, Figueroa A, Antón Aparicio LM. Comprehensive lung injury pathology induced by mTOR inhibitors. *Clin Transl Oncol* 2009;11:499-510.
8. Lopez P, Kohler S, Dimri S. Interstitial Lung Disease

- Associated with mTOR Inhibitors in Solid Organ Transplant Recipients: Results from a Large Phase III Clinical Trial Program of Everolimus and Review of the Literature. *J Transplant.* 2014;1-13.
9. Rehm B, Keller F, Mayer J, Stracke S. Resolution of sirolimus-induced pneumonitis after conversion to everolimus. *Transplant Proc.* 2006;38:711-3.
  10. Haydar A, Denton M, West A, Rees J. Sirolimus-induced pneumonitis: three cases and a review of the literature. *Am J Transplant.* 2004;4:137-9.