



ARAŞTIRMA MAKALESİ
CASE REPORT
CBU-SBED, 2021, 8(4): 721-725

Gemcitabine Bağlı Gelişen Nadir Pulmoner Toksikite: BOOP

Rare Pulmonary Toxicity Due To Gemcitabine: BOOP

Pınar Çelik¹, Yavuz Havlucu¹, Fikret Kurhan², Talha Müezzinoğlu³, Tuğba Göktaay¹, Aysin Şakar Coşkun¹, Arzu Yorgancıoğlu¹

¹Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD Manisa, Türkiye

²SBÜ Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi Van, Türkiye

³Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Manisa, Türkiye

e-mail: pinarcelik@yahoo.com, dyhavlucu@yahoo.com, talhadr@yahoo.com, tugbagoktalay@yahoo.com
aysins@hotmail.com, arzuyo@hotmail.com

ORCID:0000-0003-1015-8188

ORCID: 0000-0002-7441-288X

ORCID:0000-0002-3323-7114

ORCID:0000-0001-7799-008X

ORCID: 0000-0002-1757-994X

ORCID: 0000-0002-9280-8706

ORCID: 0000-0002-4032-0944

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Pınar Çelik

Gönderim Tarihi / Received: 25.03.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 11.10.2021

DOI: 10.34087/cbusbed.877034

Öz

Gemcitabin bir primidin antimetabolitidir, küçük hücreli dışı akciğer karsinomu, pankreas, meme, ürogenital malignitelerde artan sıklıkta kullanılan, iyi tolere edilen bir kemoteropattir. En önemli doz kısıtlayıcı toksisitesi myelosupresyondur. Gemcitabin kullanımına bağlı gelişen pulmoner toksisiteler bronkospazm, Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), plevral effüzyon ve interstisyel pnömonidir. Mesane karsinomu nedeniyle 5 kür sisplatin-gemcitabin kemoterapisi alan erkek hastada nefes darlığı, ateş ve öksürük yakınmaları ortaya çıkması, toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT) periferik ağırlıklı, yamalı tarzda konsolidasyon alanları görülmesi, antibiyotik tedavisiyle yanıt alınmaması, olası dispne nedenleri dışlanması sonucunda klinik ve radyolojik olarak bronşiolitis obliterans organize pnömonisi (BOOP) düşünülmüş ve kortikosteroid tedavisi ile belirgin düzelme sağlanmıştır. Tanı ve tedavide gecikme fatal sonuçlara yol açabileceği için gemcitabin kullanımına bağlı pulmoner toksisite olarak BOOP gelişebileceği de akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: BOOP, Gemcitabine, Pulmoner Toksikite.

Abstract

Gemcitabine is a pyrimidine antimetabolite, a well tolerated chemotherapeutic used in non-small cell lung carcinoma, pancreas, breast, urogenital malignancies. The most important dose-limiting toxicity is myelosuppression. Pulmonary toxicities due to gemcitabine use are bronchospasm, Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), pleural effusion and interstitial pneumonia. Complaints of shortness of breath, fever and cough occurred in a male patient who received 5 cycles of cisplatin-gemcitabine chemotherapy for bladder carcinoma. There was no response to antibiotic treatment in the patient, who had mainly peripheral, patchy consolidation areas on thorax computed tomography. In the patient whose other causes of dyspnea were excluded, bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) was considered clinically and radiologically, and significant improvement was achieved with corticosteroid therapy. It should be kept in mind that BOOP may develop as pulmonary toxicity due to gemcitabine use, as delay in diagnosis and treatment may lead to fatal results.

Keywords: BOOP, Gemcitabine, Pulmonary Toxicity.

1. Giriş

Gemcitabin (2'2'-difluoro-s'-deoxycytidine) bir pirimidin nükleozid analogu olup DNA sentezini DNA replikasyonu ve ribonükleotid redüktaz ve deoksitidin monofosfat deaminaz inhibisyonu yoluyla inhibe eder [1]. Sisplatin ile birlikte küçük hücreli dışı akciğer kanseri, pankreas, meme, ürogenital malignitelerde sıklıkla kullanılmaktadır [2,3]. Başlıca yan etkileri arasında bulantı ve kusma, döküntü, ateş yüksekliği, karaciğer enzimlerinde reversibl yükselme, grip benzeri semptomlar ve periferik ödem bulunmaktadır. En önemli doz kısıtlayıcı toksisite myelosüpresyondur [1,4].

Gemcitabin iyi tolere edilen bir kemoterapotiktir (KT). İlk olarak gemcitabine bağlı pulmoner toksisite olgusu 1997 yılında rapor edilmiştir [5]. Son yıllarda kullanımının artmasıyla birlikte gemcitabinin indüklediği pulmoner toksisite olguları bildirilmektedir [1-3,6,7].

Mesane karsinomu nedeniyle 5 siklus sisplatin-gemcitabin kemoterapisi alan erkek hastada pulmoner toksisite olarak çok nadir görülen bronşiolitis obliterans organize pnömonisi (BOOP) gelişmesi nedeniyle olgu sunulmaktadır.

2. Olgu

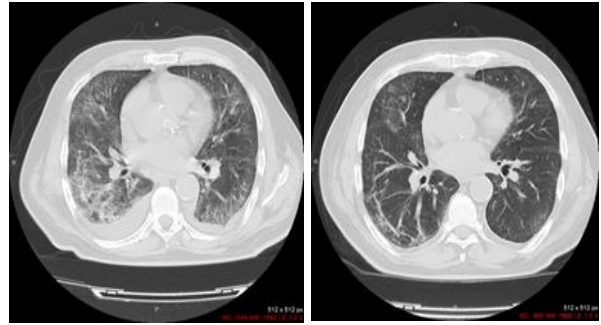
74 yaşında erkek hastaya, hastanemiz Üroloji Kliniği tarafından 5 yıl önce üroteliyal hücreli mesane karsinomu (T2N0M0) tanısı konmuş. Sistektomiye kabul etmeyen hastaya transüretral rezeksiyon (TUR) yapılmış, 1,5 yıl önce 3 siklus sisplatin-gemcitabin kemoterapisi verilmiş (gemcitabin her 28 günde 1.,8.,15. günlerde ve 1000 mg/m²). Üç siklus KT sonrası 1 yıllık izlemde stabil olan hasta nüks kabul edilerek 3 siklus sisplatin-gemcitabin KT'si planlanmış. Hasta 2. siklus sisplatin-gemcitabin tedavisi aldığı dönemde halsizlik, kuru öksürük, ateş ve nefes darlığı yakınmaları başlaması üzerine Üroloji Kliniğine yatırılmış.

Yedi yıl önce koroner anjiyografi ve stent uygulaması, koroner arter hastalığı nedeniyle antiagregan, beta bloker kullanımı olan hastanın 25 paket yılı sigara içme öyküsü var (30 yıldır sigara içmiyor).

Hasta dispneik görünümde olup solunum sistemi oskültasyonunda bilateral tüm zonlarda inspiratuvar ralleri ve yer yer ekspiratuvar ronküsleri mevcut idi. Posteroanterior akciğer grafisinde bilateral alt zonlarda heterojen dansite artımı izlendi. Laboratuvar tetkiklerinden beyaz küre sayısı 3900/mm³, hematokrit: 33, üre: 63 mg/dl, kreatinin:1.4 mg/dl, karaciğer fonksiyon testleri normal idi. Kan gazı: SaO₂: 81 mmHg, PaO₂: 52 mmHg, PaCO₂: 29 mmHg, pH: 7.40 idi. Toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT) sağ akciğer alt lob bazal, orta lob ve sol akciğer alt lob bazalde alveoler infiltrasyon, sağda belirgin olmak üzere bilateral plevral efüzyon izlendi.

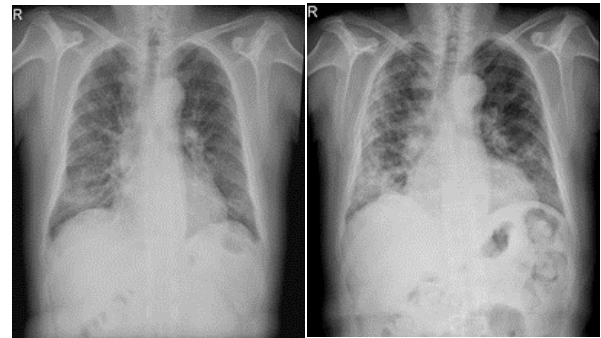
Hastaya pnömoni ve kalp yetmezliği tanıları ile levofloksasin, diüretik, bronkodilatör tedavi ve sistemik steroid tedavisi başlandı. 5 günlük tedavi sonrasında genel durumunda düzelleme olması nedeniyle

Üroloji Kliniği tarafından çekilen Toraks BT ile değerlendirilen hastanın infiltrasyonlarında ve plevral efüzyonunda regresyon görülünce diüretik ve sistemik steroid tedavisi kesilmiş (Şekil 1).



Şekil 1. Tedavi öncesi ve sonrası toraks BT kesitleri

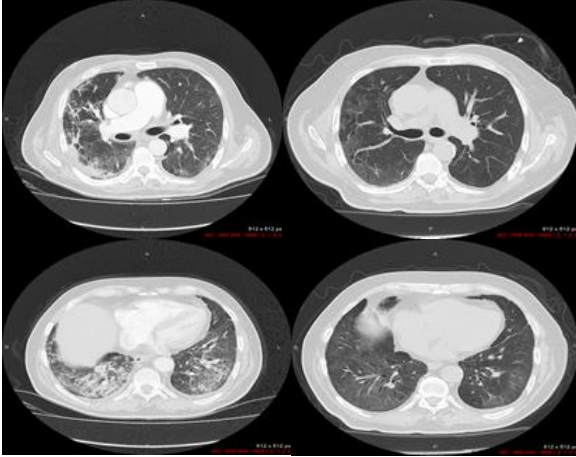
Tedavisi kesildikten bir hafta sonra solunum sıkıntısı gelişmesi üzerine tekrar değerlendirilen hastanın genel durumu kötü, dispneik, oksijen saturasyonu (8-10 lt/dk akım hızında oksijen inhalasyonu ile) %70-75 arasında idi. Solunum sistemi muayenesinde sağda tüm zonlarda ve sol alt zonda inspiratuvar raller ve ekspiratuvar ronküsler duyuldu. Posteroanterior akciğer grafisinde sağda tüm zonlarda ve sol alt zonda alveoler tarzda heterojen dansite artımı izlendi (Şekil 2).



Şekil 2. Antibiyotik tedavisi almaya devam eden, ancak kortikosteroid tedavi kesilmeden önce ve sonra çekilen akciğer grafileri

Bağışıklığı baskılanmış hastada gelişen pnömoni düşünülerek hasta kliniğimize devir alındı, meropenem, siprofloksasin, diüretik ve bronkodilatör tedavileri başlandı. Yeni antibiyoterapinin 3. gününde klinik ve radyolojik olarak regresyon izlenmemesi, gönderilen balgam kültüründe herhangi bir üreme saptanmaması, 8-10 lt/dk akım hızında oksijen inhalasyonu ile oksijen saturasyonunun %70-75 olması ve de hipokapni izlenmesi nedeniyle pulmoner emboli şüphesi ile toraks anjiyo BT çekildi. Sağ akciğer üst lob ve alt lob bazalde belirgin olmak üzere bilateral periferik ağırlıklı infiltrasyonlar ve bilateral plevral efüzyon izlendi. Toraks anjiyo BT'de emboli ile uyumlu bulguya rastlanmadı (Şekil 3).

Hastanın kemoterapi öyküsü olması, antibiyotik tedavisi ile yanıt alınamamış olması, balgam kültüründe herhangi bir üreme saptanmaması, olası dispne nedenlerinin dışlanması ve daha önce 5 günlük sistemik steroid tedavisi ile klinik ve radyolojik olarak



Şekil 3. Toraks anjio BT ve tedavi sonrası 1. ay toraks BT parankim kesitlerinde belirgin radyolojik regresyon görülmektedir.

düzelme gözlenmesi ve ardından kortikosteroid tedavisinin kesilmesi ile tekrar solunumsal yakınmalarının artması ve radyolojik olarak progresyon görülmesi üzerine hastada gempitabine bağlı pulmoner toksisite olabileceği düşünüldü. Hastaya bronkoalveoler lavaj ve transbronşial parankim biyopsisi yapılabilmesi için bronkoskopi planlandı, ancak belirgin hipoksisi nedeniyle hastanın tolere edemeyeceği düşünüldü ve yapılamadı. Hastaya 100 mg/gün dozda metilprednisolon başlandı. Kortikosteroid tedavinin 15. gününde 2 lt/dk O₂ inhalasyonu ile hastanın oksijen saturasyonu %90 idi. Posteroanterior akciğer grafisinde belirgin regresyon izlendi, hasta mobilize olmaya başladı, steroid tedaviye 80 mg/gün doz ile devam edildi. Kliniğe yatışının 23. gününde genel durumu iyi, oksijen gereksinimi olmayan hasta 32 mg/gün metilprednisolon ile taburcu edildi. Taburcu edildikten sonra poliklinik kontrolleri ile değerlendirilen hastanın bir ay sonra çekilen toraks BT' sinde yer yer periferik ağırlıklı buzlu cam görünümleri dışında patolojik bulgu izlenmedi. Klinik ve radyolojik bulgular göz önüne alındığında gempitabine bağlı gelişen pulmoner toksisite BOOP olarak düşünüldüğü için hastanın altı ay süreyle kortikosteroid tedavisi alması planlandı. Hastanın kortikosteroid tedavisi sonrası 1. ayda çekilen toraks BT kesitlerinde tama yakın regresyon izlenmekte idi.

3. Tartışma

İleri evre mesane karsinomlu hastalarda yapılan bir Faz III çalışmada gempitabin-sisplatin kombinasyonunun diğer kemoterapötiklere göre daha az toksisite gösterdiği ve daha iyi bir etkinlik profiline sahip olduğu belirtilmiştir [8]. Bu Faz III çalışma sonucunda ileri evre-metastatik mesane karsinomunda gempitabin-sisplatin kombinasyonu standart tedavi şeklinde uygulamaya girmiştir.

Gempitabinin kullanımının artmasıyla birlikte yan etkiler de daha çok görülmeye başlanmıştır. Roychowdhury ve arkadaşları 4448 olgulu bir veri tabanında gempitabin kullanımına bağlı gelişen pulmoner toksisiteleri incelemişler, gempitabine bağlı ciddi dispne gelişme oranını %0.45, dispne dışındaki

diğer ciddi pulmoner toksisiteleri %0.27 olarak saptamışlardır [9]. Bununla birlikte interstisyel pnömoni olguları klinik çalışmalarda değil, sadece olgu sunumları olarak %0.02 gibi çok düşük oranda bildirilmiştir [2]. Gempitabinin indüklediği pnömonitis kapiller kaçak sendromu, diffüz alveoler hasar ve alveoler hemoraji olarak 3 şekilde ortaya çıkmaktadır [10].

Gempitabine bağlı pulmoner toksisite tanısı pnömoni, pulmoner emboli, kalp yetmezliği, malignite, lenfanjitis karsinomatoza ve kronik akciğer hastalığı alevlenmeleri vs gibi diğer tanılar dışlanması ile konulur [2]. Gempitabin kullanan olgularda pnömonitis tablosu geliştiğinde genellikle antibiyotik ve diüretik tedavileri ampirik olarak başlanmakta, ampirik tedaviye rağmen düzelme olmaması üzerine gempitabinin pulmoner toksisitesinden süphelenilmektedir. Gempitabinin kesilmesi, kortikosteroid tedavinin başlanması ve solunumsal destek pulmoner toksisitenin başarıyla tedavi edilmesini sağlamaktadır. Tanının gözden kaçması, tanı ve dolayısıyla tedavide gecikmeye neden olacağı için fatal sonuçlara yol açabilmektedir.

Gempitabinin indüklediği pulmoner toksisiteler arasında pnömoni, kapiller kaçak sendromu, bronkospazm, akut respiratuar distres sendromu (ARDS), plevral effüzyon, diffüz alveoler hasar, hipersensitivite reaksiyonu ve interstisyel pnömonitis bildirilmesine rağmen günümüze kadar sadece 3 BOOP olgusu bildirilmiştir [7,11,12]. Üç olgunun 2'sinde tanı patolojik olarak verifiye edilmiş, bir olgu ise klinik ve radyolojik olarak BOOP tanısı almıştır. Olgumuzda yüksek akımlı oksijen vermemize rağmen hipoksisinin devam etmesi nedeniyle planladığımız bronkoskopiye gerçekleştiremedik, BOOP tanısını klinik ve radyolojik olarak düşündük. Hastamızda mesane kanseri nedeniyle kemoterapötik olarak sisplatin-gempitabin kombinasyonu verildiği için yaptığımız literatür taramasında sisplatinin indüklediği herhangi bir BOOP olgusuna rastlamamamız, pulmoner toksisitenin gempitabine bağlı olma olasılığını güçlendirdi.

Gempitabinin indüklediği pulmoner toksisite için risk faktörleri araştırıldığında olgunun daha önce mevcut akciğer hastalığı, ardışık ya da eşzamanlı radyoterapi alması ve diğer antineoplastik ajanların rol oynayabileceği düşünülmektedir [2]. Ciddi pulmoner toksisitelere çok az rastlanması nedeniyle komorbid hastalıkların rolü konusunda ne yazık ki yeterli bilgiye sahip değiliz. Olgumuzda 5 siklus KT sonrasında pulmoner toksisite gelişmiştir. Burada ilacın kümülatif dozu, akciğerlerde toksisitenin giderek artması ve hastanın komorbid durumları toksisite gelişiminde rol oynamış olabilir. Gempitabin toksisitesi gelişmesinde kümülatif dozun rolü olmayabileceği de belirtilmiştir [2]. Gempitabinin metabolitleri renal yolla atılmaktadır [6]. Olgumuzda ilk yakınmaların başladığı dönemde akciğer radyogramlarında infiltrasyonların yanı sıra bilateral plevral effüzyonun olması, kardiyotorasik oranın artması nedeniyle pnömoni yanı sıra kalp yetmezliği ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı

alevlenmesi düşünülmüş, buna yönelik olarak ampirik antibiyotik, diüretik ve kortikosteroid tedavileri başlanmıştır. Diüretik tedaviyle olgunun plevral effüzyonu gerilemiş, kardiyotorasik oranı görece küçülmüş, görece düşük dozda başlanmış olan kortikosteroid tedaviyle akciğer parankim alanlarındaki yamalı infiltrasyonlar kısmen gerilemiştir. Ancak steroid tedavinin erken kesilmesi ile olgunun solunum sıkıntısı tekrar başlamış, akciğer parankim lezyonları tekrar ortaya çıkmıştır. Dispnenin devam etmesi, hipoksiye hipokapninin de eşlik etmesi sonucunda olası pulmoner tromboemboli tanısı da toraks anjio-BT ile dışlanmıştır. Hastamızda kemoterapi öyküsü olması, antibiyotik tedavisi ile yanıt alınmaması, balgam kültüründe herhangi bir üreme saptanmaması, olası dispne nedenlerinin dışlanması ve daha önce 5 günlük sistemik steroid tedavisi ile klinik ve radyolojik olarak düzelme gözlenmesi üzerine hastada gempitabine bağlı pulmoner toksisite düşünülmüş, gempitabin stoplanmış ve kortikosteroid tedavisi başlanmıştır.

Gempitabinin indüklediği pulmoner toksisitenin mekanizması net değildir, pulmoner ödem ile sonuçlanan artmış kapiller permeabiliteye neden olabilir. İnflamatuvar reaksiyon ARDS tablosuna yol açabilir. Postmortem incelemelerde bronş biyopsilerinde tip II pnömositlerde hiperplazi, fokal hyalen membran formasyonu, ödem, alveoler duvar inflamasyonu ve alveoler hemoraji görülmüştür. İnterstisyel hasardan ARDS tablosuna kadar geniş bir yelpaze içeren pulmoner toksisitedeki interstisyel inflamasyonun TNF alfa veya birçok interlökinini içeren sitokinlerle ilişkili olabileceği varsayılmaktadır [1,5]. BOOP idiyopatik olabilir (KOP) ya da altta yatan çeşitli durumlara sekonder gelişebilir. Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Nocardia asteroides, HIV, adenovirus vb başta olmak üzere birçok enfeksiyon ajanına bağlı olarak, bleomycin, amiodarone, phenytoin, carbamazepine gibi birçok ilaca bağlı olarak da BOOP gelişmektedir. Dermatomyozit, ankilozan spondilit, Behcet hastalığı gibi romatolojik hastalıklar seyrinde de BOOP geliştiği bildirilmiştir [13]. BOOP genellikle viral bir enfeksiyon kliniği gibi başlamaktadır. Klinik olarak semptomlar interstisyel pnömoni semptomlarına benzemekle birlikte radyolojik bazı özellikleriyle BOOP ve interstisyel pnömoni ayrımı yapılabilmektedir. BOOP'ta en karakteristik radyolojik bulgu akciğer parankiminde hava içeren konsolidasyon alanlarının yamalı alanlar tarzında görülmesidir [7,14]. Yüksek rezolüsyonlu BT'de traksiyon bronşektazileri ve interlobüler septal kalınlaşma interstisyel pnömoni olgularında BOOP ile kıyaslandığında daha fazla görülmektedir. Akciğer parankiminde nodüller ve periferik yerleşim BOOP'ta daha fazla görülmektedir. Olgumuzun toraks BT'sinde akciğer parankim alanlarında yaygın yamalı alanlar tarzında infiltrasyonlar, periferik ağırlıklı yerleşim ve nodüler lezyonların bulunması radyolojik olarak bizi BOOP tanısına yönlendirmiştir.

Gempitabinin indüklediği pulmoner toksisite mümkün olduğunca erken tanınmalı ve gempitabin hemen kesilmelidir. Hidrokortizon, metilprednizolon ve deksametazon gibi kortikosteroidler yüksek dozda başlanmalı, tedrici olarak doz azaltılmalıdır [1]. Pulmoner toksisite gelişen hastalarda daha sonra da gempitabin tekrar başlanmamalı, tekrar başladığında akciğer hasarını ağırlaştırabileceği akılda tutulmalıdır. Olgumuzda kortikosteroid tedavisine tam yanıt alınmış olmakla birlikte BOOP düşünüldüğü için kortikosteroid tedavinin en az altı aya tamamlanması planlanmıştır.

4. Sonuç

Gempitabin malign solid tümörlerin tedavisinde artan sıklıkta kullanılan, iyi tolere edilen bir ajandır. Gempitabinin nadir görülen ancak ciddi bir yan etkisi vurgulanmıştır. Kanser olgularında kemoterapotiklere bağlı toksisite gelişebileceği, erken tanı ve tedavinin morbidite ve mortaliteyi önleme açısından önemli olduğu akılda tutulmalıdır.

Referanslar

1. Ko, E, Lee, S, Goodman, A, Gemcitabine pulmonary toxicity in ovarian cancer, *Oncologist*, 2008, 13(7), 807-11.
2. Shaib, W, Lansigan, F, Cornfeld, D, Syrigos, K, Saif, M.W. Gemcitabine-induced pulmonary toxicity during adjuvant therapy in a patient with pancreatic cancer, *Journal of the pancreas*, 2008, 9(6), 708-14.
3. Baig, J, Shokouh-Amiri, M, Chan, J, Chowdhery, R, Danthurthy, S, Venepalli, N.K, The Spectrum of Pulmonary Toxicity in Pancreatic Cancer Patients Receiving Gemcitabine Combination Chemotherapy, *Case reports in oncology*, 2019, 12(2), 506-512.
4. Gupta N, Ahmed I, Steinberg, H, et al., Gemcitabine- induced pulmonary toxicity: Case report and review of the literature, *American journal of clinical oncology*, 2002, 25, 96-100.
5. Pavlakis, N, Bell, D.R, Millward, M.J et al., Fatal pulmonary toxicity resulting from treatment with gemcitabine, *Cancer*, 1997, 80, 286-291.
6. Hiraya, D, Kagohashi, K, Sakamoto, N, Kondo, T, Satoh, H, Gemcitabine-induced pulmonary toxicity in a patient with pancreatic cancer, *Journal of the pancreas*, 2010, 11(2), 186-8.
7. Kawsar, H.I, Spiro, T.P, Cocco, A, Daw, H.A, BOOP as a rare complication of gemcitabine therapy, *BMJ Case Reports*, 2011, 20, 1-5.
8. von der Maase, H, Hansen, S.W, Roberts, J.T, et al., Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study, *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2000, 18, 3068-3077.
9. Roychowdhury, D.F, Cassidy, C.A, Peterson, P, Arning, M.A report on serious pulmonary toxicity associated with gemcitabine-based therapy, *Investigational new drugs*, 2002, 20(3), 311-5.
10. Vahid, B, Marik, P.E, Pulmonary complications of novel antineoplastic agents for solid tumors, *Chest*, 2008, 133(2), 528-38.
11. Cobo Dols, M, Gil Calle, S, Ales Diaz, I et al., Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia simulating progression in bronchioloalveolar carcinoma. *Clinical and translational oncology* 2006, 8, 133-5.
12. Aguiar Bujanda, D, Guiar Morales, J, Bohn Sarmiento, U, Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia induced by chemotherapy, *Archivos de bronconeumologia*, 2004, 40, 290.
13. Epler, G.R, Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia, *Archives of internal medicine*, 2001, 161, 158-64.
14. Muller, N.L, Guerry-Force, M.L, Staples, C.A et al., Differential diagnosis of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia and usual interstitial pneumonia: clinical, functional and radiologic findings, *Radiology*, 1987, 162, 151-56.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed>
isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu
Creative Commons Atıf-GayriTicari4.0
Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

