



GENÇLERLE ONKOLOJİYE BAKIŞ KONGRESİ

AKCİĞER HASTALARINDA KEMOTERAPİ

Dr Bülent Orhan ,
Acıbadem Hastanesi
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı
Bursa

AKCİĞER HASTALARINDA KEMOTERAPİ

- Akciğer hastalığı (KOAİ-İAİ) olan hastalarda kemoterapi
- Kronik akciğer hastalığı olanlarda dikkat edilmesi gerekenler
- Kemoterapi alan hastalarda görülen akciğer komplikasyonları
- Akciğer toksisitesine sebep olan sitotoksik ilaçlar
- Tirozin kinaz inhibitörleri ve akciğer toksisitesi
- İmmunoterapi ve akciğer toksisitesi



**GENÇLERLE
ONKOLOJİYE
BAKIŞ KONGRESİ**

AKCİĞER HASTALARINDA KEMOTERAPİ

- Akciğer hastalığı (KOAİ-İAH) olan hastalarda kemoterapi
- Kronik akciğer hastalığı olanlarda dikkat edilmesi gerekenler
- Kemoterapi alan hastalarda görülen akciğer komplikasyonları
- Akciğer toksisitesine sebep olan sitotoksik ilaçlar
- Tirozin kinaz inhibitörleri ve akciğer toksisitesi
- İmmunoterapi ve akciğer toksisitesi



**GENÇLERLE
ONKOLOJİYE
BAKIŞ KONGRESİ**

AKCİĞER HASTALARINDA KEMOTERAPİ

- Akciğer hastalığı (KOAİ olan hastalarda kemoterapi)
- KOAH olan hastalarda ve interstisiel akciğer hastalığı olan hastalarda yapılan çalışmalarda kemoterapi almanın sağkalım üzerinde olumsuz bir etkisi olmadığı gösterilmiştir.



**GENÇLERLE
ONKOLOJİYE
BAKIŞ KONGRESİ**

AKCİĞER HASTALARINDA KEMOTERAPİ

- Bazı çalışmalarda akciğer kanseri ve KOAH olan hastalarda sağkalım daha iyi olarak bulunmuştur (Bias: Koah hastalarında tanı daha erken koyulabilir ve hastalık yükü daha azdır)
- Sağkalım herhalükarda kısa olduğu için KOAH'ın olumsuz prognostik etkisi gösterilememiş olabilir



**GENÇLERLE
ONKOLOJİYE
BAKIŞ KONGRESİ**

AKCİĞER HASTALARINDA KEMOTERAPİ

- Operable akciğer kanserlerinde KOAH var ise sağkalım daha kısadır
- Ancak in-operable akciğer kanserli hastalarda sitotoksik kemoterapi ve tirozin kinaz tedavisi alan hastalarda sağkalımının KOAH olan ve olmayanlarda birbirinden daha farklı olmadığı gösterilmiştir

International Journal of COPD

Dovepress

open access to scientific and medical research

 Open Access Full Text Article

ORIGINAL RESEARCH

**Impact of COPD in patients with lung cancer
and advanced disease treated with chemotherapy
and/or tyrosine kinase inhibitors**

Impact of COPD in patients with lung cancer and advanced disease treated with chemotherapy and/or tyrosine kinase inhibitors

Table 1 Demographic and clinical characteristics of the study population

n=324	Non-COPD (52.3%)	COPD (47.7%)	P-value
Age (years)	66±13	70±10	0.002
Sex (male)	90%	85%	0.51
Pack/years	43±34	51±33	0.06
Never smoking (%)	11.4	2.9	0.005
Karnofsky	67±34	65±31	0.87
ECOG	0.8±0.8	1±0.9	NS
Stage 3B (%)	38%	42%	0.58
Stage 4 (%)	62%	58%	
FEV1 (L)	2.10±0.74	1.56±0.47	<0.001
FEV1 (%)	81±24	63±16	<0.001
FVC (L)	2.67±0.94	2.71±0.74	0.89
FVC (%)	79±33	85±19	0.08
GOLD stage			
1		35.6%	
2		47.6%	
3		14.4%	
4		2.4%	

Abbreviations: n, number; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; NS, not significant; FEV1, forced expiratory volume in 1 second; FVC, forced vital capacity; GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.

Impact of COPD in patients with lung cancer and advanced disease treated with chemotherapy and/or tyrosine kinase inhibitors

Table 2 HRs for overall survival according to main clinicopathological variables

	Univariate HR (95% CI)	P-value	Multivariate HR _{adj} (95% CI)	P-value
Age	1.00 (0.99–1.01)	0.89	1.00 (0.99–1.01)	0.94
Sex	0.82 (0.61–1.12)	0.21	1.34 (0.81–2.22)	0.26
Stage (3B versus 4)	0.61 (0.48–0.78)	<0.001	0.67 (0.50–0.89)	0.006
ECOG	1.32 (1.17–1.50)	<0.001	1.33 (1.11–1.59)	0.002
Pack/years	1 (0.99–1.00)	0.26	1 (0.99–1.00)	0.92
COPD	1.12 (0.85–1.47)	0.42	1.20 (0.83–1.50)	0.46
Histology	1.22 (1.01–1.46)	0.04	1.06 (0.94–1.20)	0.36

Abbreviations: HR, hazard ratio; CI, confidence interval; HR_{adj}, adjusted hazard ratio; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; COPD, chronic obstructive pulmonary disease.

Impact of COPD in patients with lung cancer and advanced disease treated with chemotherapy and/or tyrosine kinase inhibitors

Izquierdo et al

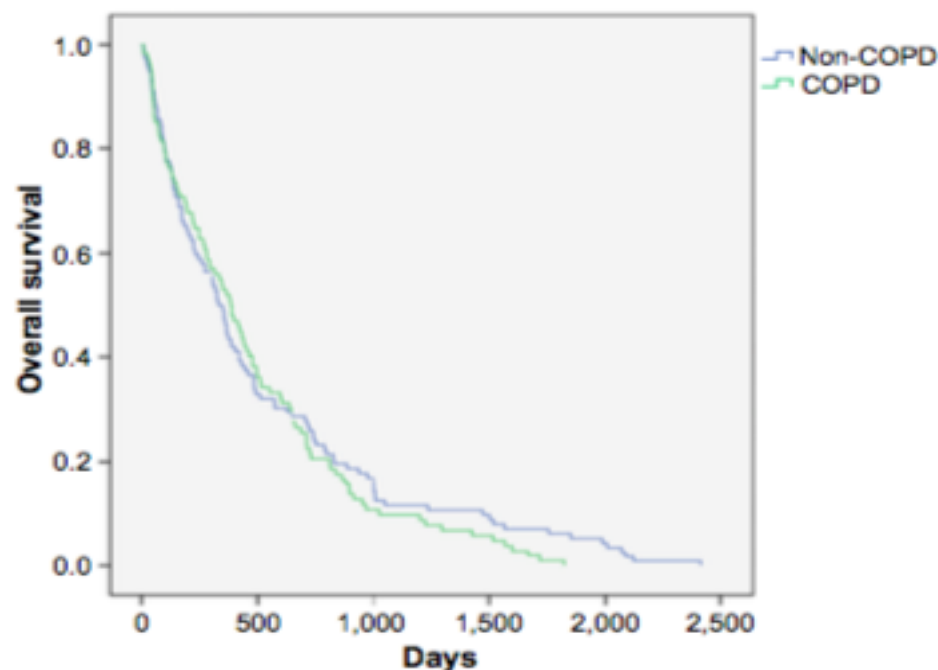


Figure 2 Kaplan-Meier curve of overall survival in COPD and non-COPD patients.

Note: There were no significant differences between both populations (log-rank [Mantel-Cox], $P=0.65$).

Abbreviation: COPD, chronic obstructive pulmonary disease.

OPEN

The Efficacy and Safety of Chemotherapy in Patients With Nonsmall Cell Lung Cancer and Interstitial Lung Disease

A PRISMA-Compliant Bayesian Meta-Analysis and Systematic Review

*Yu Jie Chen, MD, Ling Xiao Chen, MD, Mei Xiang Han, MD, Tian Song Zhang, MD,
Zhi Rui Zhou, MD, and Dian Sheng Zhong, MD*



**GENÇLERLE
ONKOLOJİYE
BAKIŞ KONGRESİ**

OPEN

The Efficacy and Safety of Chemotherapy in Patients With Nonsmall Cell Lung Cancer and Interstitial Lung Disease

A PRISMA-Compliant Bayesian Meta-Analysis and Systematic Review

Yu Jie Chen, MD, Ling Xiao Chen, MD, Mei Xiang Han, MD, Tian Song Zhang, MD,
Zhi Rui Zhou, MD, and Dian Sheng Zhong, MD

Study	Country	Male, %	Mean Age, yr	Study Design	Sample Size	First-Line Chemotherapy
Shukuya 2010	Japan	86.7	68	RS	15	CP*
Minegishi 2011	Japan	77.8	71	PS	18	CP†
Kinoshita 2012	Japan	95.5	70	RS	22	CP, PV, PD‡
Okuda 2012	Japan	84.2	69	RS	19	C/PV§
Watanabe 2013	Japan	85.7	68.4	RS	21	CP, CD, VI
Choi 2014	Korea	86.5	67	RS	52	CG, PG, CM, PM¶
Kenmotsu 2015	Japan	91.3	67	RS	104	MM#



**GENÇLERLE
ONKOLOJİYE
BAKİŞ KONGRESİ**

OPEN

The Efficacy and Safety of Chemotherapy in Patients With Nonsmall Cell Lung Cancer and Interstitial Lung Disease

A PRISMA-Compliant Bayesian Meta-Analysis and Systematic Review

*Yu Jie Chen, MD, Ling Xiao Chen, MD, Mei Xiang Han, MD, Tian Song Zhang, MD,
Zhi Rui Zhou, MD, and Dian Sheng Zhong, MD*

incidence in patients with NSCLC–ILD and ILD alone. Based on above reasoning, we interpret that first-line chemotherapy may be associated with higher incidence of AE-ILD. To investigate which first-line chemotherapy regimen had related to the lowest incidence of AE-ILD, we performed a subgroup analysis, and the only available data of carboplatin and paclitaxel regimen fitted well with the data of the entire population. This demonstrated carboplatin and paclitaxel regimen would not be related to higher incidence of AE.

OPEN

The Efficacy and Safety of Chemotherapy in Patients With Nonsmall Cell Lung Cancer and Interstitial Lung Disease

A PRISMA-Compliant Bayesian Meta-Analysis and Systematic Review

Yu Jie Chen, MD, Ling Xiao Chen, MD, Mei Xiang Han, MD, Tian Song Zhang, MD,
Zhi Rui Zhou, MD, and Dian Sheng Zhong, MD

lowest incidence of AE-ILD, we performed a subgroup analysis, and the only available data of carboplatin and paclitaxel regimen fitted well with the data of the entire population. This demonstrated carboplatin and paclitaxel regimen would not be related to higher incidence of AE.



**GENÇLERLE
ONKOLOJİYE
BAKIŞ KONGRESİ**

TABLE 3. Toxicities Other Than Acute Exacerbation of Interstitial Lung Disease Related to First-Line Chemotherapy (n = 73)

Category	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3 and Higher	Total
Hematological toxicity							
Anemia	10	6	7	NA	NA	7	23
Leukocytopenia	1	5	14	NA	NA	14	20
Neutropenia	1	7	13	17	NA	30	38
Febrile neutropenia	NA	NA	2	NA	NA	2	2
Thrombocytopenia	8	9	6	NA	NA	6	23
Nonhematological toxicity							
Infection	NA	2	3	NA	1	4	6
Pneumonitis	NA	NA	2	2	3	7	7
Hypoxia	NA	1	4	1	NA	5	6
Shortness of breath	3	1	1	NA	NA	1	5
Elevation of aminotransferase	2	3	1	NA	NA	1	6
Myalgia	4	1	NA	NA	NA	NA	5
Cerebral infarction	NA	NA	1	NA	NA	1	1
Hypersensitivity	NA	NA	1	NA	NA	1	1
Fatigue	5	2	NA	NA	NA	NA	7
Anorexia	7	1	NA	NA	NA	NA	8
Vomiting	3	NA	NA	NA	NA	NA	3
Hiccough	1	1	NA	NA	NA	NA	2
Nausea	12	6	NA	NA	NA	NA	18
Constipation	5	2	NA	NA	NA	NA	7
Diarrhea	NA	NA	NA	NA	1	1	1
Creatinine	1	NA	NA	NA	NA	NA	1
Renal dysfunction	1	NA	NA	NA	NA	NA	1
Peripheral neuropathy	5	4	1	NA	NA	1	10
Arthralgia	2	NA	NA	NA	NA	NA	2
Alopecia	7	NA	NA	NA	NA	NA	7

NA = not available.

OPEN

The Efficacy and Safety of Chemotherapy in Patients With Nonsmall Cell Lung Cancer and Interstitial Lung Disease

A PRISMA-Compliant Bayesian Meta-Analysis and Systematic Review

Yu Jie Chen, MD, Ling Xiao Chen, MD, Mei Xiang Han, MD, Tian Song Zhang, MD, Zhi Rui Zhou, MD, and Dian Sheng Zhong, MD

CONCLUSION

Chemotherapy might be an effective therapy for patients with NSCLC-ILD, but it might associated with higher incidence of AE. To ensure the efficacy and safety of chemotherapy, more clinical trials with control groups should be performed in a larger more widespread patient population. Further, to investigate the optimal chemotherapy regimen, head-to-head trials should be performed.



**GENÇLERLE
ONKOLOJİYE
BAKIŞ KONGRESİ**

AKCİĞER HASTALARINDA KEMOTERAPİ

- Akciğer hastalığı (KOAİ-İAH) olan hastalarda kemoterapi
- **Kronik akciğer hastalığı olanlarda dikkat edilmesi gerekenler**
- Kemoterapi alan hastalarda görülen akciğer komplikasyonları
- Akciğer toksisitesine sebep olan sitotoksik ilaçlar
- Tirozin kinaz inhibitörleri ve akciğer toksisitesi
- İmmunoterapi ve akciğer toksisitesi



**GENÇLERLE
ONKOLOJİYE
BAKIŞ KONGRESİ**

AKCİĞER HASTALARINDA KEMOTERAPİ

- Akciğer hastalığı (KOAİ-İAH) olan hastalarda;
- Operable hastalarda akciğer hastalığı sağkalımı olumsuz etkiler
- Cerrahi dışı tedavi alanlarda akciğer hastalığı sağkalımı etkilemiyor gibi görünüyor
- KOAH olanlarda sitotoksik tedavilerde rehberler aynen uygulanabilir



**GENÇLERLE
ONKOLOJİYE
BAKIŞ KONGRESİ**

AKCİĞER HASTALARINDA KEMOTERAPİ

- İAH olan hastalarda yan etkiler (IAH alevlenmesi) kemoterapi sonrasında biraz daha fazla olabilir
- İHA olanlarda eğer akciğer kanseri tedavi ediyorsak karboplatin –paklitaksel rejimi tercih sebebi olabilir
- Akciğer toksitesi bilinen ilaçlardan kaçınmalıyız



**GENÇLERLE
ONKOLOJİYE
BAKIŞ KONGRESİ**

AKCİĞER HASTALARINDA KEMOTERAPİ

- Akciğer hastalığı (KOAİ-İAİ) olan hastalarda kemoterapi
- Kronik akciğer hastalığı olanlarda dikkat edilmesi gerekenler
- **Kemoterapi alan hastalarda görülen akciğer komplikasyonları**
- Akciğer toksisitesine sebep olan sitotoksik ilaçlar
- Tirozin kinaz inhibitörleri ve akciğer toksisitesi
- İmmunoterapi ve akciğer toksisitesi



**GENÇLERLE
ONKOLOJİYE
BAKIŞ KONGRESİ**

Kemoterapi alan hastalarda Akciğer hasarının mekanizması ve patojenez:

- Oksidasyon ile antioksidan mekanizmalar arasındaki denge (serbest O₂ radikalleri-Mit.C),
 - İmmünolojik sistem (CD4/CD8 ↑),
 - Matriks tamir mekanizması
 - Alveoler tamir mekanizmasının bozulması (EGFR TKI'leri),
 - Proteolitik sistem (sitotoksik ilaçlar proteaz inhibitörlerinin etkisini azaltır) ve
 - Merkezi sinir sistemi (pulmoner kapiller geçirgenlik üzerine etkisi var)
 - Sistemik sitokinler pulmoner kapiller geçirgenliği artırır.
-
- **Sonuç:** Pulmoner hasara neden olan enflamatuvar reak.larla, koruyucu detoksifikasyon reak.ları arasındaki dengenin bozulması.

Sıklık ve risk faktörleri:

- Sıklık: %10'dan az,
- Kümülatif doz,
 - Eşik değeri olan ilaçlar (bleomisin),
 - Doğrusal ilişki (BCNU),
- Yaş (>70), KRY
- RT (bleomisin, busulfan ve mit-c): Eşzamanlı veya ardışık uygulama,
 - Bleomisin-RT
 - Eşzamanlı ADR
 - Busulfan öncesi RT
 - Önce veya eşzamanlı Act-D
- Oksijen tedavisi (cyc, bleo ve mit-c)
- Kombine tedavi rejimleri (bleo, mit-c, cyc, mtx ve bcnu).

Tanımlanan klinik sendromlar:

İnterstisiyel pnömonitis-fibrozis



Figure 3. Thin-section CT scan of the chest showing ground glass opacities in the lung parenchyma, indicating interstitial inflammation and/or fibrosis.



Hipersensitivite reak.ları

Non-kardiyojenik pulmoner ödem



İlaca bağlı akciğer hasarı

İlaca Bağlı akciğer hasarı Kemoterapi kullanımı yaygınlaştıkça daha çok görülen ve daha çok tanınan bir yan etkidir.

Solunum sistemini her bölümü

- **Parenchyma** Bleomycine Amiodarone
- **Airways** Aspirin, Penicillamine
- **Pleura** All trans retinoic acid
- **Vasculature** Fenfluramine



**GENÇLERLE
ONKOLOJİYE
BAKIŞ KONGRESİ**

Toksisite tipleri (Parankimal hastalık)

- Interstitial pneumonitis/fibrosis (En sık görülen).
- Hypersensitivity pneumonitis.
- Non-kardiyak pulmoner ödem (ATRA).
- Akut pneumonia (mitomycin, vinca alkaloids, Gefitinib, everolimus).
- Pulmoner renal sendrom.
- Pulmoner venooklusif hastalık.



**GENÇLERLE
ONKOLOJİYE
BAKIŞ KONGRESİ**

İLACA BAĞLI AKCİĞER TOKSİSİTESİ

Ayırıcı tanı

➤ Dikkatli gözlem:

Öksürük, Egzersiz intoleransı, Nefes darlığı, Akciğer grafisinde yeni bulgular.

➤ Kullanılan her ilacın toksisite paterninin bilinmesi

➤ Hastalık ve enfeksiyon gibi diğer olası problemlerin ekartasyonu

➤ Yüksek riskli hastalara dikkat edilmesi



**GENÇLERLE
ONKOLOJİYE
BAKIŞ KONGRESİ**

Ayırıcı tanı:

- KT akc.inin karakteristik radyolojik özelliği yok,
 - Normal,
 - Diffüz infiltratif görünüm,
 - Bilateral homojen/heterojen opasiteler,
 - Hiler/mediastinal LAP
 - Plöral efüzyon...
- Kr.akc.hast.ı,
- Opportunistik enf.,
- Lenfanjitik akc.metastazı,
- RT'ye sekonder pnömonitis ve interstisiyel fibrozis,
- Pulmoner hemoraji,
- O₂'ye bağlı pulmoner toksisite,
- GVH hastalığı...



**GENÇLERLE
ONKOLOJİYE
BAKIŞ KONGRESİ**

İLACA BAĞLI AKCİĞER TOKSİSİTESİ

tanıdaki problemler

- İlaçlar genellikle kombinasyon olarak verilir ve sorumlu ajan tam olarak tesbit edilemeyebilir.
- İlaç toksisitesi ile birlikte genellikle enfeksiyonlar ve hastalık progresyonu da tabloya eşlik eder ve tanıyı zorlaştırır.



**GENÇLERLE
ONKOLOJİYE
BAKIŞ KONGRESİ**

İLACA BAĞLI AKCİĞER TOKSİSİTESİ

tanıdaki problemler

- Hastalığa ait herhangi bir patognomonik klinik radyolojik ve patolojik bulgu yoktur.
- Yeni ajanlar tedavi planlarına sık eklenmekte ve bu iyi bilinmeyen yeni toksisitelerin ortaya çıkmasına yol açmaktadır



**GENÇLERLE
ONKOLOJİYE
BAKIŞ KONGRESİ**

Tanı (1):

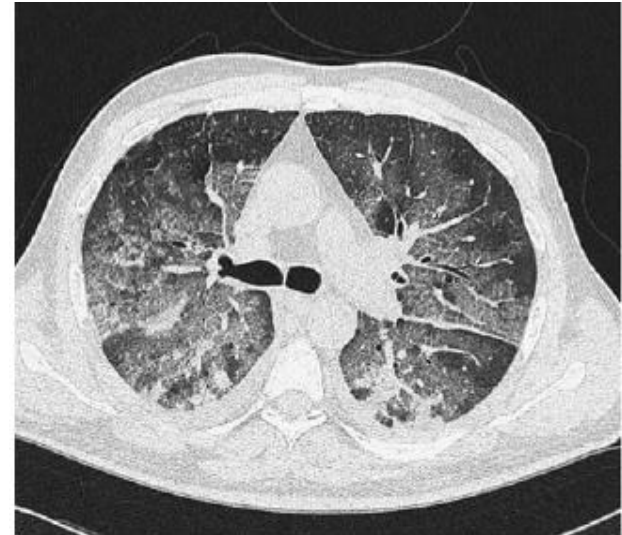
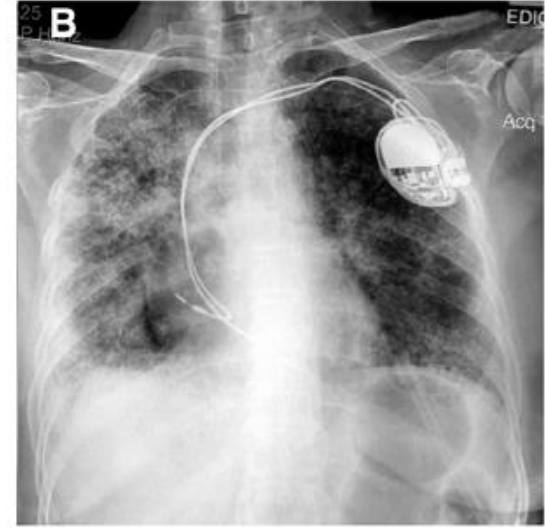
- Anamnez
- Sinsi başlangıç ve süregenlik,
- Semptomlar: Kuru öksürük ve nefes darlığı,
- Belirtiler: Ateş, takipne, ral, göğüs ekspansiyonunda ↓ ve ekspansiyonda asimetri,
- Eozinofili (MTX, prokarbazin),



**GENÇLERLE
ONKOLOJİYE
BAKIŞ KONGRESİ**

Tanı (2):

- **Radyoloji:** Akciğer grafisi ve BT
 - Normal,
 - Bibaziler lineer dansite,
 - Nodüler, interstisiyel, alvelolar ve miks patern
 - Plöral efüzyon.



Tanı (3):

- **Pulmoner fonksiyon testleri:**

- Hipoksemi,
- Azalmış DL_{CO} ,
- Restriktif ventilatuvar defekt;
 - Vital ve total akciğer kapasitesinde ↓,

- **Arteriyel kan gazı**

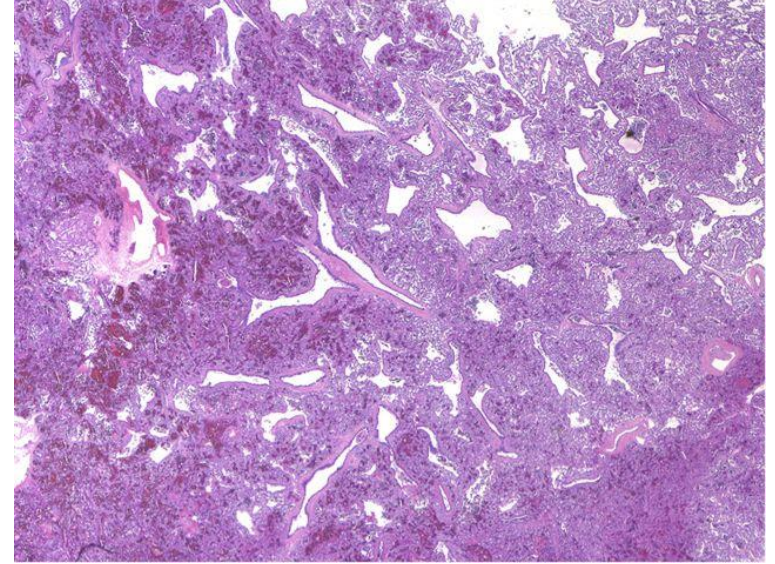
- Hipoksemi
- Hipokapni



Tanı (4):

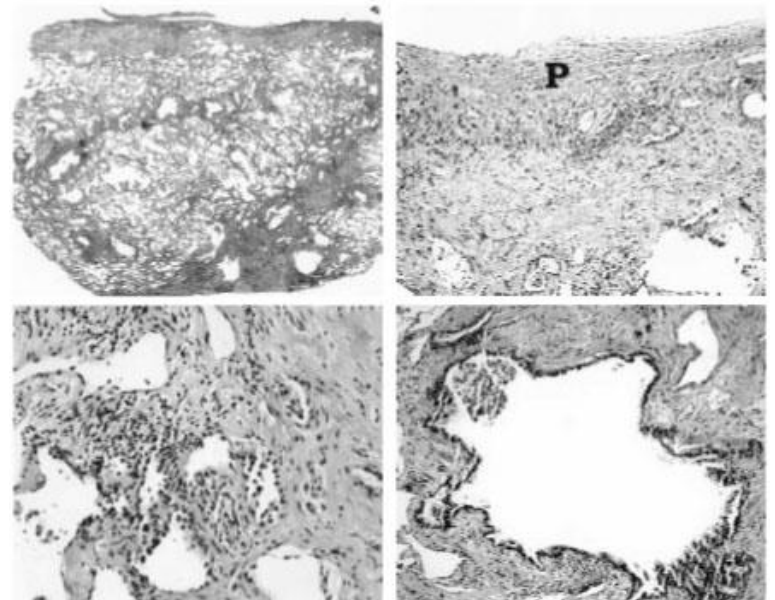
- **Akciğer biopsisi:**

- Endotel hücre hasarı,
- Fibroblast proliferasyonu,
- Hyalen membranlar,
- Nodüler enflamasyon,
- Fibrozis



- **Balgam sitolojisi:**

- Malign görünümlü hücreler (busulfan toksisitesi)



KEMOTERAPİ ALAN HASTALADA AKİCĞER TOKSİSİTESİ TEDAVİ



**GENÇLERLE
ONKOLOJİYE
BAKIŞ KONGRESİ**

Tedavi:

- İlacın kesilmesi,
- Benzer toksik etkisi olan ajanların kullanılmaması,
- Kortikosteroid uygulaması:
 - Hafif olgularda 1 mgr/kg gün
 - Ciddi olgularda 1 gr/günx3 gün
- Bronkodilatatör, vazopressör ajanlar...
- Destek tedavisi
- Transplantasyon.



**GENÇLERLE
ONKOLOJİYE
BAKIŞ KONGRESİ**

AKCİĞER HASTALARINDA KEMOTERAPİ

- Akciğer hastalığı (KOAİ-İAH) olan hastalarda kemoterapi
- Kronik akciğer hastalığı olanlarda dikkat edilmesi gerekenler
- Kemoterapi alan hastalarda görülen akciğer komplikasyonları
- **Akciğer toksisitesine sebep olan sitotoksik ilaçlar**
- Tirozin kinaz inhibitörleri ve akciğer toksisitesi
- İmmunoterapi ve akciğer toksisitesi



**GENÇLERLE
ONKOLOJİYE
BAKIŞ KONGRESİ**

İlaç	Sıklık (%)	Doz	Başlangıç	Reaksiyon	KS ile Geri Dönüşüm	Risk Faktörleri
Bleomisin	1-20	Evet, > 450 U	Hemen - Aylar	A, B, F, H	Olası	Çok
Busulfan	1-10	Evet	1.yıldan sonra	F	Bazen	RT, KT
BCNU	2-30	> 1500 mg	2 ay-17 yıl	A, F	Nadir	Çok
ARA-C	20	Evet	2-21 gün	E	Şüpheli	Toplam doz
Mit-C	3-10	Olası	2-6 hafta	A, F	%50	Çok
MTX	8	Hayır	10 gün-5yıl	E, F, H, P	Sık	Çok
Klorambusil	Nadir	Evet	6-9 ay	A, F	Bazen	KT
CYC	Nadir	Olası	3 hafta-3 yıl	E, F, H	Sık/Bazen	KT, RT
Prokarbazin	Nadir	Hayır	2-6 ay	H	Olası	

Diğer Ajanlar

• Irinotekan

- Doz bağımlı yan etki,
- Sıklık: %2-16 (%0.4),
- Diğer risk faktörleri,
- Ampirik KS?

• Taksanlar

- Paklitaksel %0.73-12
- Doksetaksel %7-26
- Risk faktörleri
- Pulmoner infiltrat 1 hf-3 ay → fibrozis
- KS uygulaması

• Oksaliplatin

- İnf.ilişkili reak. (5-50 dak.)
- İntersti.pnömoni → fibrozis
- 3-6 ay sonra
- KS uygulaması?

• Gemcitabine

- Dispne %5-25
- İnterstisiyel fibrozis (nadir %1)



**GENÇLERLE
ONKOLOJİYE
BAKIŞ KONGRESİ**

Bleomycin

- Polypeptid - macrolide bir ajandır DNA da interkalasyon yaparak kırıklara sebep olur.
- Böbrekler tarafından elimine edilir.
- Bleomisin direnci “bleomycin hydrolase” enzimi varlığı ile koreledir
- Bu enzim deri ve akciğerde düşük konsantrasyonlarda bulunur.

*Hecht SM. *J Nat Prod* 2000;63(1):158-68



**GENÇLERLE
ONKOLOJİYE
BAKIŞ KONGRESİ**

Bleomycin Pulmonary Toxicity (BPT)

➤İnsidans:

- Toksisite insidansı %6-10 dur fakat SFT de farkedilen subklinik toksisite oranı %25 lere varır.
- Hastaların yaklaşık olarak %2 si pulmoner fibrozis den kaybedilir.
- Geç pulmoner nodül gelişimi sebebi ile hastalık nüksü ile karışabilir
- Bleomisin ile karşılaşınca her zaman toksisite riski vardır

1-O'Sullivan et al, Annals of Oncology 14:91-96, 2003

2-Simpson et al, Br J Cancer 78: 1061-1066, 1998



**GENÇLERLE
ONKOLOJİYE
BAKİŞ KONGRESİ**

BLEOMİSİN PULMONER TOKSİSİTESİ

Risk faktörleri

- 1- Kümülatif doz: 100 ve 400 IU arasında toksisite sporadiktir ancak bu dozlardan sonra insidans belirgin olarak artar.
- 2- Düşük GFR.
- 3- Yaşlı hasta
- 4- Oksijen maruziyeti.
- 5- İlacın bolus olarak verilmesi (devamlı infüzyon daha iy).
- 6- Akciğerdeki hastalığın genişliği
- 7- Daha önceki akciğer hastalığı
- 8- Sigara içimi
- 9- GCSF kullanımı ??

Kümülatif doz ve azalmış böbrek fonksiyonları bilinen en önemli risk faktörleridir.

Patoloji

- Fizyopatoloji:
- Oksidant/antioksidant sistemdeki denge bozukluğuna bağlı toksisite vardır.
- İnflamatuar hücrelerde ve fibroblastlara artış sitokinlerin induksiyonu ve vasküler hasar vardır
- TGF- Beta. Artar
- Patoloji
- İnflamatuar ve immün hücrelerin artışı ile birlikte olan interstisiyel ödem, pulmoner fibroze ve artmış kollajen depozitlerine sebep olur (fibrosing alveolitis).
- Bleomisin e bağlı toksisitede BAL da nötrofil sayısında artma ve bazı hastalarda eozinfillerde artma görülür

* Hay J, et al. Arch Toxicol 1991;65(2):81-94

KLİNİK BULGULAR

- Subakut olarak başlar (1-6) hafta
- Non-produktif öksürük, dispne, takipne, hipoksi
- Plöritik veya substernal göğüs ağrısı
- Ateş
- Raller
- Azalmış DLCO ve restriktif akciğer hastalığı bulguları



**GENÇLERLE
ONKOLOJİYE
BAKIŞ KONGRESİ**

İki farklı klinik sendrom

Interstitial Pneumoniti/Fibrozis

- Sıklıkla görülen
- Subakut veya kronik
(Haftalar ve aylar içinde)
- Semptomlar: Dispne ve kuru oksürük;
- Ateş ve sistemik semptomlar nadirdir
- Fizik muayene: Bilateral bazal krepitan raller .
- Grafilerde : Artmış retiküller infiltratlar, ileri evrelerde fibrozis ve balpeteği manzarası.
- SFT de azalmış DLCO gözlenir

Hipersensitivite Pneumoniti

- Nadir
- Akut- subakut(erken başlangıç)
- Ateş, yorgunluk, myalji ve artralji
- Öksürük ve dispne daha sonra ortaya çıkar
- Eozinofili gözlenebilir
- Grafilerde : Fokal, lobuler veya diffuz infiltratlar görülür
- SFT de azalmış FEV1

Tanı

- Klinik radyolojik ve patolojik bulgular ile birlikte diğer sebeplerin ekartasyonu gereklidir
 - Klinik bulgular ve görüntüleme
 - SFT
 - Bronkoskopi ve BAL.
 - Açık biopsi
- Patognomonik bir bulgu yoktur



**GENÇLERLE
ONKOLOJİYE
BAKIŞ KONGRESİ**

İnterstisiyel Pnevmonit/Fibrozis

Muayene:

Bibasilar raller

İlişkili ilaçlar:

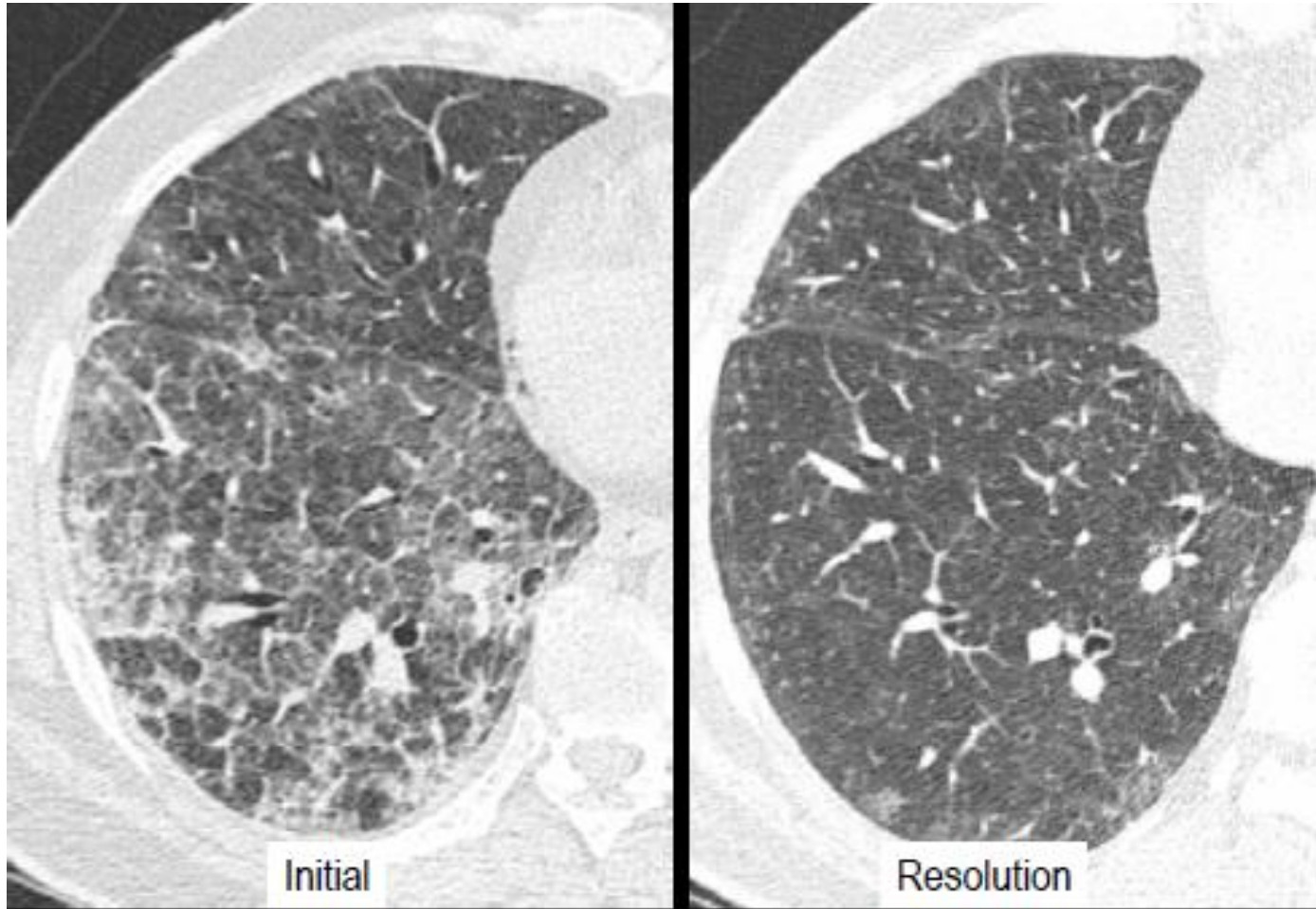
Bleomycin

Mitomycin

Cyclophosphamide



İnterstisiyel Pnevmonit/Fibrozis



Erken tanıyı nasıl koyarız?

- Grafilerde akciğerlerde değişiklikler tesbit edilirse ilaç kesilebilir
- DLCO (pulmonary diffusion capacity for carbon monoxide) 'nun aralıklı ölçümü subklinik bleomisin toksisitesini gösterebilir.
- DLCO aylık olarak takip edilebilir, DLCO tedavi öncesinin %30-35 (%25 ?) ine düşerse ilaç kesilmelidir.



**GENÇLERLE
ONKOLOJİYE
BAKIŞ KONGRESİ**

AKCİĞER HASTALARINDA KEMOTERAPİ

- Akciğer hastalığı (KOAİ-İAH) olan hastalarda kemoterapi
- Kronik akciğer hastalığı olanlarda dikkat edilmesi gerekenler
- Kemoterapi alan hastalarda görülen akciğer komplikasyonları
- Akciğer toksisitesine sebep olan sitotoksik ilaçlar
- **Tirozin kinaz inhibitörleri ve akciğer toksisitesi**
- İmmunoterapi ve akciğer toksisitesi



**GENÇLERLE
ONKOLOJİYE
BAKIŞ KONGRESİ**

- **Anti-EGFR ajanlar —**

- Bu ajanların pulmoner toksisitesinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. EGFR tip II pneumositlerde exprese edilir ve alveolar duvar tamirinde görevlidir. Sepsis, radyoterapi, diğer ilaçlara bağlı hasar veya daha önceki akciğer hasarı durumunda EGFR inhibisyonu da varsa hasar daha fazla olabilir.
- Gefitinib , Erlotinib and Osimertinib , afatinib Küçük moleküllü EGFR tirozin kinaz inhibitörleridir.
- Gefitinib , afatinib ve Erlotinib ile tedavi olan hastaların yaklaşık %1 inde ve Osimertinib ile tedavi edilen hastaların %3 ünde akciğer toksisitesi görülür.



**GENÇLERLE
ONKOLOJİYE
BAKIŞ KONGRESİ**

- **Anti-EGFR ajanlar —**
- Akciğer toksisitesi. yaklaşık tedavinin 2-3 aylarında görülür, eğer hasta sigara içicisi ise ve daha öncesinde akciğer hastalığı var ise hastanın akciğer toksisitesi riski daha fazladır. Mortalite düşüktür. (%0.5)
- Tedavi genellikle konservatifdir, ilaç kesilir, oksijen desteği verilir, gerekirse mekanik ventilasyon yapılır.
- Sistemik steroidlerin yeri kesin olmamak ile birlikte genellikle tavsiye edilir.



**GENÇLERLE
ONKOLOJİYE
BAKIŞ KONGRESİ**

Diğer Ajanlar

- **Trastuzumab**

- Pnömonitis %0.4-0.6
- Tedaviden 6 hafta sonra

- **Bevasizumab**

- Pulmoner hemoraji
- Pulmoner TE

- **İmatinib**

- Pulmoner ödem
- Pnömonitis (1-40 hafta)
- KS tedavisi

- **Gefitinib**

- İnterstisiyel pnömoni
- Diffüz alveoler hemoraji
- Pulmoner fibrozis
- Sıklık %0.3-2 (1/3 fatal)
- Risk faktörleri önemli

- **Erlotinib**

- Sıklık %1
- Fatalite yüksek
- KS?



**GENÇLERLE
ONKOLOJİYE
BAKIŞ KONGRESİ**

- Anti-EGFR ajanlar — Akciğer toksisitesi
- Gefitinib: Asyalılarda %2-6 Beyazlarda: %0.5
- Erlotinib: %1
- Afatinib: %1
- Osimertinib: %2-3
- İmatinib: %1
- Dasatinib: %25 – plevral efuzyon
- Nilotinib :%1
- Sorafenib-Sunitinib: %1
- Pazopanib: %3
- Trastuzumab: %1
- TDN1: 5 0.8-1.2
- Rituximab: Çok nadir

AKCİĞER HASTALARINDA KEMOTERAPİ

- Akciğer hastalığı (KOAİ-İAH) olan hastalarda kemoterapi
- Kronik akciğer hastalığı olanlarda dikkat edilmesi gerekenler
- Kemoterapi alan hastalarda görülen akciğer komplikasyonları
- Akciğer toksisitesine sebep olan sitotoksik ilaçlar
- Tirozin kinaz inhibitörleri ve akciğer toksisitesi
- İmmunoterapi ve akciğer toksisitesi



**GENÇLERLE
ONKOLOJİYE
BAKIŞ KONGRESİ**

- Pnemoni “check point” inhibitör tedavisi sonrasında nadir görülebilen ancak fatal olabilen bir yan etkidir.
- İlaça bağlı pnemonit tanısı diğer ilaç toksisitelerinde olduğu gibi ayırıcı tanıların tam olarak yapılması ile konur
- (Enfeksiyon, hastalık progresyonu, fırsatçı Enfeksiyonlar, KOAH)



**GENÇLERLE
ONKOLOJİYE
BAKIŞ KONGRESİ**

- Pneumonitis insidansı genelde %5 dir
- anti-PD-1 veya anti-PD-L1 monoterapisinde %3
- anti-CTLA-4 ve anti -anti-PD-L1 kombinasyon tedavisinde insidans %10 dur
- pneumonit başlamadan önceki zaman süresi değişkendir median zaman 2.8 aydır. (9 gün - 19 ay arası), Kombinasyon tedavisinde daha erken görülür (median 2.7 ya karşı 4.6 ay). En belirgin semptomlar dispne (%53) ve öksürüktür (%35)
- Hastaların 1/3 ü asemptomatiktir



**GENÇLERLE
ONKOLOJİYE
BAKIŞ KONGRESİ**

- Checkpoint inhibitor immunoterapisine bağlı pneumonitis de herhangi bir karakteristik radyolojik ve patolojik bulgu yoktur.
- Akciğer tomografisi tanı için gereklidir
- PA. Akciğer grafisi. Vakaların ¼ ünde radyolojik bulguları göstermez



**GENÇLERLE
ONKOLOJİYE
BAKIŞ KONGRESİ**

Radiologic subtypes	Representative image	Description
Cryptogenic organizing pneumonia-like (n = 5, 19%)		▪ Discrete patchy or confluent consolidation with or without air bronchograms ▪ Predominantly peripheral or subpleural distribution

Ground glass
opacities
(n = 10, 37%)



- Discrete focal areas of increased attenuation
- Preserved bronchovascular markings

Interstitial
(n = 6, 22%)



- Increased interstitial markings, interlobular septal thickening
- Peribronchovascular infiltration, subpleural reticulation
- Honeycomb pattern in severe patient cases

Hypersensitivity
(n = 2, 7%)



- Centrilobular nodules
- Bronchiolitis-like appearance
- Tree-in-bud micronodularity



**GENÇLERLE
ONKOLOJİYE
BAKIŞ KONGRESİ**

Pneumonitis
not otherwise
specified
(n = 4, 15%)



- Mixture of nodular and other subtypes
- Not clearly fitting into other subtype classifications

NCI CTCAE v4.0 pneumonitis

Adverse event	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Pneumonitis	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; medical intervention indicated; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self-care ADL; oxygen indicated	Life-threatening respiratory compromise; urgent intervention indicated (eg, tracheostomy or intubation)	Death



**GENÇLERLE
ONKOLOJİYE
BAKIŞ KONGRESİ**

- Pneumonit tanısı konulan hastaların grade 1. veya grade 2 tutulum oranı %72 idi
- Ölüm oranı sadece %0.5 dir ve. % 86 hastada tedaviyi kesme ve immunosupresif tedavi ile düzelme gözlenir.
- Radyoterapiden yıllar sonra bile Radyasyon “recall” pneumonitisi gözlenebilir.



**GENÇLERLE
ONKOLOJİYE
BAKIŞ KONGRESİ**

- Grade 1 yan etki olan hastalarında immunoterapiyi 2-3 hafta süre ile kesmek yeterlidir eğer semptomlar progrese olursa kortikosteroidler gereklidir.
- Grade 2 yan etki olan hastalarda genellikle steroid kullanımı gereklidir. Eğer semptomlarda kötüleşme olursa ek steroidler gerekli olabilir.



**GENÇLERLE
ONKOLOJİYE
BAKIŞ KONGRESİ**

- Grade 3 yan etki görülen hastalarda ise steroid kullanım gereklidir bu hastaların bazılarında ek immunosupresyon da gereklidir (infliximab +/- cyclophosphamide)
- Prednizolon dozu 50 mgr ve ortalama tedavi süresi 2 aydır.



**GENÇLERLE
ONKOLOJİYE
BAKIŞ KONGRESİ**

•TEŞEKKÜRLER



**GENÇLERLE
ONKOLOJİYE
BAKIŞ KONGRESİ**