

# MOLEKÜLER HEDEFLİ TEDAVİLER İLE İLİŞKİLİ PULMONER TOKSİSİTELER VE YÖNETİMİ

Oya Baydar TOPRAK<sup>1</sup>

## 17. BÖLÜM

### GİRİŞ

Antineoplastik ajanlara bağlı advers ilaç reaksiyonları (AİR), iyatrojenik hasarın yaygın bir şeklidir ve akciğerler sık bir hedeftir. Bazı antineoplastik ajanların neden olduğu AİR'lerin az bir kısmı kümülatif dozlamının planlanması gibi basit yöntemlerle önlenirken, birçoğu kendine özgüdür ve tahmin edilemez. Giderek artan bir şekilde kanser tedavisi, moleküler hedefli tedaviler olarak adlandırılan bir uygulama olan bireysel bir tümörün moleküler özelliklerine göre seçilmektedir ve bu nispeten yeni tedavi grubunun akciğer toksisitesiyle ilişkisi sıklıkla gösterilmiştir.

### KÜÇÜK MOLEKÜL KİNAZ İNHİBİTÖRLERİ

#### ANTİ-EGFR AJANLARI

Gefitinib, erlotinib, afatinib, osimertinib ve dacomitinib; epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) tirozin kinazın aktif küçük molekülü inhibitörleridir. Öncelikle ilerlemiş küçük hücreli olmayan akciğer kanserinin (NSCLC) tedavisinde kullanılırlar. Gefitinib veya erlotinib ile tedavi edilen hastaların yaklaşık yüzde 1'i ve osimertinib ile tedavi edilen hastaların yüzde 3'ünde, genellikle tedavinin ilk iki ila üç ayı içinde akciğer toksisitesi geliştirir. Daha önceden akciğer hastalığı olanlarda ve sigara içenlerde risk daha yüksektir (1). Bu ajanlarla gelişen pulmoner toksisitenin altında yatan mekanizma açık değildir. EGFR, tip II pnömositlerde eksprese edilir ve alveolar duvar onarımında rol oynar. EGFR tirozin kinaz inhibitörleri (TKI'ler), alveolar onarım mekanizmalarını kesintiye uğratarak, sepsis, radyasyon tedavisi, önceki akciğer hasarı ve diğer ilaçlar gibi diğer nedenlere bağlı akciğer hasarının etkisini artırabilir gibi hipotezler bulunmaktadır (2). Komplikasyon yönetimi destekleyicidir, ilacın kesilmesi, gerekirse oksijen tedavisi, ampirik

<sup>1</sup> Çukurova Üniversitesi Göğüs Hastalıkları AD, Adana; Türkiye ORCID iD: 0000-0001-7320-976X

lığı veya açıklanamayan radyolojik interstisyel opasiteler gibi bulgular açısından düzenli olarak izlenmesini ve bu tedavinin kesilmesi önerilmektedir. Kalıcı veya tekrarlayan hafif ILD / pnömoni gelişen hastalarda dozun kesilmesi veya doz azaltılması önerilirken ağır İAH / pnömoni olan tüm hastalarda ilaçlar kesilmelidir.

**RAPAMİKİN VE ANALOGLAR:** Pnömonit, mTOR inhibitörlerinin bilinen bir yan etkisidir. Solid organ maligniteleri için kullanılan ve antiproliferatif özelliklere sahip makrolid mTOR inhibitörleri temsirolimus ve everolimusun için genel pulmoner toksisite insidansı %3-12 dir. İleri evre renal hücreli karsinom ve nöroendokrin tümörlerin tedavisinde kullanılan bu ilaçların ciddi ve/veya ölümcül pulmoner toksisite riski vardır [134-137]. Yönetimde toksisite ciddiyetine göre antibiyotikler ve / veya steroid ve / veya ilaç dozunun azaltılması veya kesilmesi uygulanır.

## SONUÇ

- Pulmoner toksisite, moleküler hedefli tedaviler esnasında görülebilen ve benzer klinik bulguları yapacak enfeksiyon, radyasyon pnömonitisi ya da metastazlardan ayırt edilerek tanısı konulan bir klinik ekartasyon tanısıdır.
- Bu tanı konulduktan sonra yönetimde tedaviye devam etme, tedaviye ara verme veya alternatif bir ajana geçme kararı, klinik koşullara ve pulmoner toksisitenin ciddiyetine bağlı olarak ayrıntılı ve vaka özelinde değerlendirilmelidir.
- Henüz kesin tedavi önerilerinde bulunulamamaktadır. Semptomatik destek tedavi ve şiddetli vakalarda sistemik steroidler önerilmektedir.

## KAYNAKLAR

1. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/208065s000lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/208065s000lbl.pdf) (Accessed on November 20, 2015).
2. Miettinen PJ, Warburton D, Bu D, et al. Impaired lung branching morphogenesis in the absence of functional EGF receptor. *Dev Biol* 1997; 186:224.
3. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013; 31:3327.
4. Wu YL, Zhou C, Hu CP, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15:213.
5. Jänne PA, Yang JC, Kim DW, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 372:1689.
6. Capri G, Chang J, Chen SC, et al. An open-label expanded access study of lapatinib and capecitabine in patients with HER2-overexpressing locally advanced or metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2010; 21:474.
7. United States Prescribing Information for dacomitinib available online at: [www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/211288s000lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/211288s000lbl.pdf) (Accessed on October 04, 2018).
8. Yokoyama T, Miyazawa K, Kurakawa E, et al. Interstitial pneumonia induced by imatinib mesylate: pathologic study demonstrates alveolar destruction and fibrosis with eosinophilic infiltration. *Leukemia* 2004; 18:645.

9. Ma CX, Hobday TJ, Jett JR. Imatinib mesylate-induced interstitial pneumonitis. *Mayo Clin Proc* 2003; 78:1578.
10. Rajda J, Phatak PD. Reversible drug-induced interstitial pneumonitis following imatinib mesylate therapy. *Am J Hematol* 2005; 79:80.
11. Grimison P, Goldstein D, Schneeweiss J, Murray N. Corticosteroid-responsive interstitial pneumonitis related to imatinib mesylate with successful rechallenge, and potential causative mechanisms. *Intern Med J* 2005; 35:136.
12. Dumitrescu D, Seck C, ten Freyhaus H, et al. Fully reversible pulmonary arterial hypertension associated with dasatinib treatment for chronic myeloid leukaemia. *Eur Respir J* 2011; 38:218.
13. Mattei D, Feola M, Orzan F, et al. Reversible dasatinib-induced pulmonary arterial hypertension and right ventricle failure in a previously allografted CML patient. *Bone Marrow Transplant* 2009; 43:967.
14. Rasheed W, Flaim B, Seymour JF. Reversible severe pulmonary hypertension secondary to dasatinib in a patient with chronic myeloid leukemia. *Leuk Res* 2009; 33:861.
15. United States Prescribing Information for crizotinib available online at: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=2a51b0de-47d6-455e-a94c-d2c737b04ff7#nml34084-4> (Accessed on July 15, 2016).
16. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/205755s003s004lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/205755s003s004lbl.pdf) s/label/2015/205755s003s004lbl.pdf (Accessed on July 16, 2016).
17. Shaw AT, Kim DW, Mehra R, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 370:1189.
18. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/208434s000lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/208434s000lbl.pdf) (Accessed on December 15, 2015).
19. Giraud V, Longvert C, Houille-Crepin S, et al. Relapsing pneumonitis due to two distinct inhibitors of the MAPK/ERK pathway: report of a case. *BMC Cancer* 2015; 15:732.
20. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/210498s001lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/210498s001lbl.pdf) (Accessed on June 17, 2019).
21. ZYDELIG® (idelalisib) tablets, for oral use. Available at: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/205858lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/205858lbl.pdf) (Accessed on July 30, 2014).
22. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, et al. PI3K $\delta$  inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med* 2014; 370:1008.
23. United States Prescribing information for duvelisib available online at [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/211155s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/211155s000lbl.pdf) (Accessed on September 27, 2018).
24. Capmatinib tablets, for oral use. United States Prescribing Information. US National Library of Medicine. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/213591s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/213591s000lbl.pdf) (Accessed on May 07, 2020).
25. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=c7c71b0c-2549-4495-86b6-c-2807fa54908> (Accessed on August 17, 2020).
26. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med* 2018; 378:731.
27. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=0c-8ca614-58b2-4aa4-83d3-0387a8f782fd> (Accessed on August 17, 2020).
28. Liu X, Hong XN, Gu YJ, et al. Interstitial pneumonitis during rituximab-containing chemotherapy for non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2008; 49:1778.
29. Ennishi D, Terui Y, Yokoyama M, et al. Increased incidence of interstitial pneumonia by CHOP combined with rituximab. *Int J Hematol* 2008; 87:393.
30. Bitzan M, Anselmo M, Carpineta L. Rituximab (B-cell depleting antibody) associated lung injury (RALI): a pediatric case and systematic review of the literature. *Pediatr Pulmonol* 2009; 44:922.
31. United States Prescribing Information available online at: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=ec13ac6b-bfde-4e84-907a-83bd69584d95> (Accessed on September 03, 2020).

32. Bettini AC, Tondini C, Poletti P, et al. A case of interstitial pneumonitis associated with Guillain-Barré syndrome during administration of adjuvant trastuzumab. *Tumori* 2008; 94:737.
33. Pepels MJ, Boomars KA, van Kimmenade R, Hupperets PS. Life-threatening interstitial lung disease associated with trastuzumab: case report. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 113:609.
34. Herceptin (trastuzumab for injection). US Food and Drug Administration (FDA)-approved package insert. US National Library of Medicine. [www.dailymed.nlm.nih.gov](http://www.dailymed.nlm.nih.gov) (Accessed on December 02, 2010).
35. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2016/125427s094lbledt.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/125427s094lbledt.pdf) (Accessed on July 16, 2016).
36. Data reported in the United States Prescribing Information, available online at: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=7e67e73e-ddf4-4e4d-8b50-09d7514910b6> (Accessed on January 10, 2020).
37. Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2020; 382:610.
38. Duran I, Siu LL, Oza AM, et al. Characterisation of the lung toxicity of the cell cycle inhibitor temsirolimus. *Eur J Cancer* 2006; 42:1875.
39. Atkins MB, Hidalgo M, Stadler WM, et al. Randomized phase II study of multiple dose levels of CCI-779, a novel mammalian target of rapamycin kinase inhibitor, in patients with advanced refractory renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 22:909.