

# Fluorourasil, Leucovorin ve Oxaliplatin Tedavisine Sekonder Akciğer Toksisitesi: Olgu Sunumu

## *Pulmonary Toxicity Secondary to Fluorouracil, Leucovorin and Oxaliplatin Treatment: A Case Report*

Fatma Tokgöz Akyıl<sup>1</sup>, Mustafa Akyıl<sup>2</sup>, Erdem Sen<sup>3</sup>, Meltem Ağca<sup>4</sup>, Tülin Sevim<sup>4</sup>

### Özet

Günümüzde, FOLFOX (5-fluorourasil, leucovorin ve oxaliplatin) ileri evre veya metastatik gastrointestinal sistem tümörlerinde ilk sırada kullanılan kemoterapötik rejimdir. Bu rejimin hematolojik, gastrointestinal ve sensörinöral sistem ile ilgili yan etkileri bilinmesine karşın pulmoner toksisitesi sınırlı sayıda olgu bildirimleri düzeyindedir. Hızla ilerleyerek mortal seyredebileceğinden akciğer toksisitesinin erken farkındalığı ve tedavisi önemlidir. Bu yazıda, metastatik özofagus kanseri nedeniyle kullanılan FOLFOX tedavisine sekonder gelişen interstisyel akciğer hastalığı olgusu nadir olması nedeniyle sunulmuştur.

**Anahtar Sözcükler:** İlaç toksisitesi, interstisyel akciğer hastalığı, oxaliplatin.

### Abstract

To date, 5-fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX) continues to be used as a first-line treatment for advanced or metastatic gastrointestinal system tumors. Though associated hematological, gastrointestinal, and neurosensory toxicities are widely known, pulmonary toxicity has solely been described in case reports. Early diagnosis and treatment is extremely important, since the toxicity may lead to rapid deterioration and mortality. Presently described is the case of a female patient with interstitial lung disease secondary to undergoing a FOLFOX regimen for metastatic esophagus cancer.

**Key words:** Drug toxicity, interstitial lung disease, oxaliplatin.

<sup>1</sup>Çanakkale Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Çanakkale

<sup>2</sup>Çanakkale Devlet Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Kliniği, Çanakkale

<sup>3</sup>Çanakkale Devlet Hastanesi, Onkoloji Kliniği, Çanakkale

<sup>4</sup>Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul

<sup>1</sup>Department of Pulmonology, Çanakkale State Hospital, Çanakkale, Turkey

<sup>2</sup>Department of Thoracic Surgery, Çanakkale State Hospital, Çanakkale, Turkey

<sup>3</sup>Department of Oncology, Çanakkale State Hospital, Çanakkale, Turkey

<sup>4</sup>Department of Pulmonology, Süreyyapaşa Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

**Başvuru tarihi (Submitted):** 07.06.2018 **Kabul tarihi (Accepted):** 03.08.2018

**İletişim (Correspondence):** Fatma Tokgöz Akyıl, Çanakkale Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Çanakkale

**e-mail:** fatmatokgoz86@gmail.com



Antineoplastik ajan kullanımına bağlı akciğer toksisitesi hastaların yaklaşık %10'unda gelişir ve ciddi morbidite ve mortalite ile seyredebilir. Bleomisin, nitrozürelere, sitarabin, gemsitabin, metotrexat, mitomisin C, vinblastin akciğer hasarı ile en sık ilişkisi bildirilen ajanlardır (1,2).

5-fluorourasil, leucovorin ve oxaliplatin kombinasyonu olan FOLFOX tedavisi ileri evre gastrointestinal sistem tümörlerinde ilk sıra kombinasyon tedavisi olarak kullanılan kemoterapötik rejimdir (3,4). Tedavinin yan etkileri ile ilgili ilk serilerde en sık bulantı, kusma, diyare, nötropeni, parestezi ve dehidrasyon yan etkileri kaydedilirken pulmoner toksisite bildirilmemiştir (5). İlerleyen yıllarda bu rejime sekonder interstisyel akciğer hastalığı gelişen olgular bildirilmiş, 5008 hasta içeren bir seride %0,2 sıklığında akciğer toksisitesi saptanmıştır (6-9). Prognoz oldukça değişkendir ve özellikle tanının geciktiği olgularda ölümcül olabilir (7,10,11).

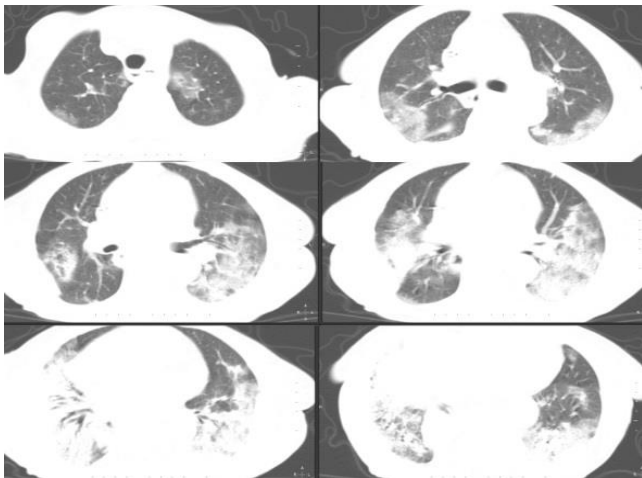
FOLFOX tedavisine sekonder gelişen interstisyel akciğer hastalığı olgusu nadir rastlanması ve ülkemizden bildirilen ilk olgu olması nedeniyle sunulmuştur.

## OLGU

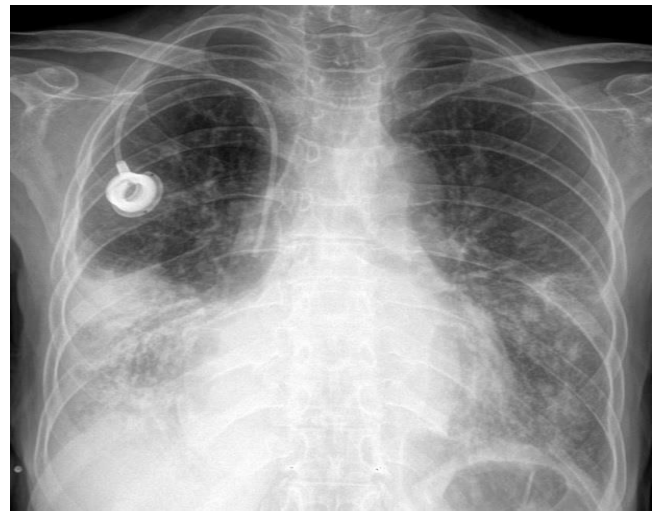
Altmış iki yaşında kadın hasta üç haftadır giderek artan nefes darlığı, kuru öksürük şikâyetleri ile polikliniğe başvurdu. Bilinen akciğer hastalığı olmayan hasta atriyal fibrilasyon nedeniyle Rivaroksaban ve Diltiazem hidroklorür kullanmaktaydı. On sekiz ay önce özefagus adenokarsinomu tanısı ile distal özefajektomi ve proksimal subtotal gastrektomi olmuş, bir yıl sonra kontrol pozitron emisyon tomografide (PET) akciğer orta lobda yeni gelişen 9 ve 11 mm nodüller (sırasıyla SUVmax:2,6 ve 3,3) operasyon anastomoz yerinde yeni tutulum (SUVmax:12,1) gözlen-

mesi üzerine akciğer için radyoterapi ve FOLFOX tedavisi başlanmıştı. Dördüncü siklusu 3 hafta önce alan hastanın son dozdan sonra nefes darlığı şikâyeti başlamıştı. Bu şikâyeti için çekilen toraks bilgisayarlı tomografide (BT) üst loblarda fokal buzlu cam dansiteleri, alt loblarda yaygın konsolidasyon, bilateral minimal plevral efüzyon mevcuttu (Şekil 1). Hastaya trimetoprim-sulfametoksazol tedavisi başlanarak göğüs hastalıklarına yönlendirilmişti.

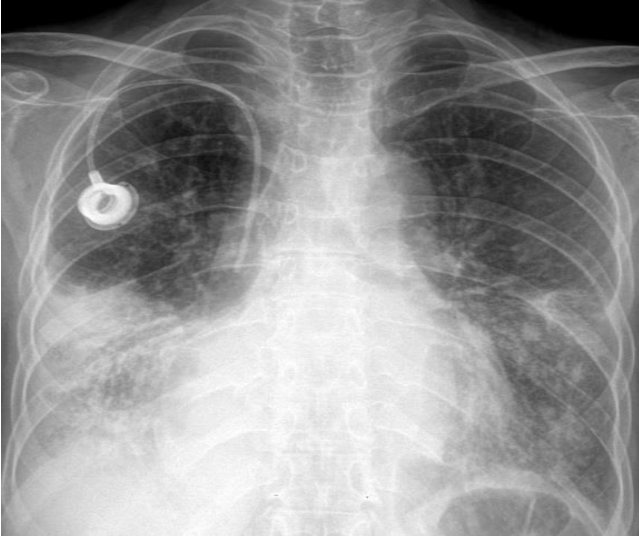
Fizik muayenede genel durumu orta, ateş 36,7, solunum sayısı 16/dakika, nabız 110/dakika, oda havası oksijen satürasyonu %90 idi. Sağ hemitoraksta daha belirgin bilateral orta ve alt alanlarda raller duyuldu. Laboratuvar parametrelerinde hafif C-reaktif protein yüksekliği mevcuttu (Tablo 1). Hastanın bir ay önce, radyoterapiden sonra çekilmiş olan toraks BT'si normaldi. Hasta interstisyel akciğer hastalığı, hipoksik solunum yetmezliği tetkik amaçlı pnömoni, pulmoner emboli, metastaz, ilaç toksisitesi ön tanıları ile yatırıldı. Piperasilin-tazobaktam, siprofloksasin ve destek tedavileri başlandı. Balgam çıkaramadığı için balgam tetkikleri çalışılmadı. İdrarda legionella antijeni negatifti. Alt ekstremitelerde venöz doppler ultrasonografisi doğaldı. Fiberoptik bronkoskopiye her iki endobronşial sistemi normaldi. Bronş lavajında mikrobiyolojik incelemede etken saptanmadı ve sitolojik incelemede inflamatuvar hücreler raporlandı. Tedavi ile klinik ve radyolojik düzelme olmadığı için ilaç toksisitesi tanısı ile 64 mg/gün metilprednizolon tedavisi başlandı (Şekil 2). Tedavinin yedinci gününde şikâyetlerinde gerilme olan, oda havasında oksijen satürasyonu %95'e yükselen ve akciğer grafisinde regresyon izlenen hasta steroid tedaviye devam etmek üzere taburcu edildi (Şekil 3). Hasta tedavinin dördüncü ayında ve yakınmasız takiptedir (Şekil 4,5).



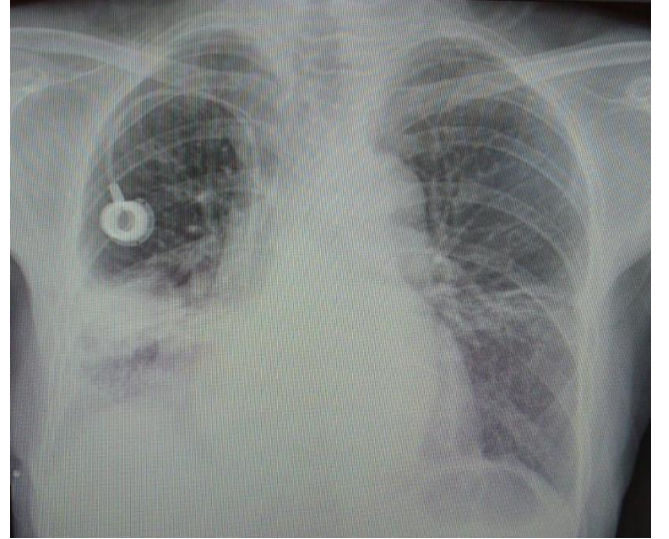
Şekil 1: Başvurudan önceki toraks bilgisayarlı tomografisi.



Şekil 2: Tedavi başındaki PA akciğer grafisi.



Şekil 3: Tedavinin birinci haftasındaki PA akciğer grafi.



Şekil 4: Tedavi dördüncü ayındaki PA akciğer grafi.

## TARTIŞMA

Kemoterapötik ajanlara sekonder akciğer toksisitesi gelişebileceği bilinse de FOLFOX tedavisine sekonder toksisite için az sayıda olgu bildirilmiştir ve bu yazıda sunulan olgu ülkemizde tanımlanan ilk olgudur. Akut başlangıcı ve tedaviyle regresyon göstermesi hastalığın tanısının önemini yenilemektedir.

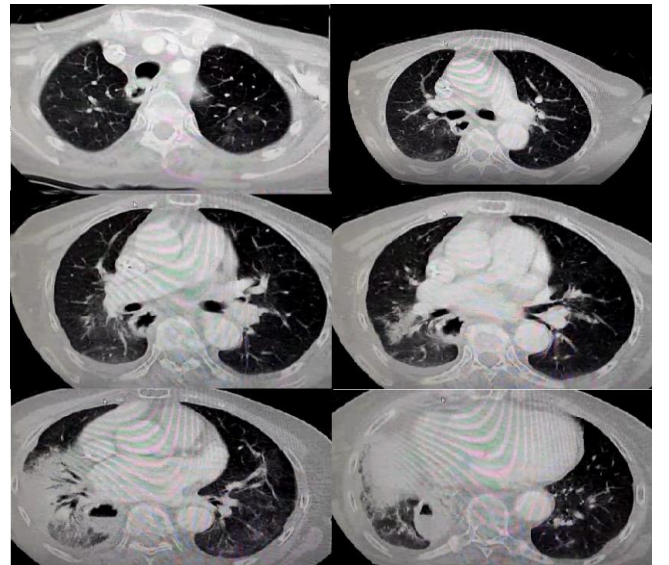
Literatürde, FOLFOX'a bağlı akciğer hastalığı ileri yaştaki erkeklerde daha sık bildirilmiştir. Başvuru şikâyetleri öksürük nefes darlığı gibi nonspesifik ve radyolojik olarak en sık interstisyel infiltrasyonlar ve buzlu cam dansiteleri görülür (1,8). Japonya'da FOLFOX kullanılan kolorektal kanser hastalarının değerlendirildiği bir seride interstisyel akciğer hastalığı ortalama 10 siklus ve 85 mg/m<sup>2</sup> dozdan sonra ve 20 gün içinde ortaya çıkmıştır (12). Olgumuz kadını ve dördüncü siklus tedavisinden hemen sonra başlayan şikâyetlerinin üçüncü haftasında polikliniğimize başvurmuştu.

FOLFOX tedavisindeki hangi ajanın interstisyel pnömoniye tetiklediği net olarak bilinmese de oxaliplatin ön planda suçlanmaktadır. Oxaliplatinin oksidatif hasarı önlemede rolü olan glutatyonu azaltması nedeniyle de akciğer hasarı yaptığı savunulmuştur (13,14). Wilcox ve ark. (10) daha önceden interstisyel akciğer hastalığı bulguları olan 3 hastanın tümünde oxaliplatin içeren rejimlerle tedaviden sonra akciğerlerde progresyon geliştiğini bildirmiştir. Yine de pulmoner toksisite saptandığında genel yaklaşım tüm kombinasyonun kesilmesidir.

Akciğer hasarının hangi mekanizma ile oluştuğu net değildir. Trisolini ve ark. (8) oxaliplatin ve 5-FU tedavisi alan 60 yaşındaki bir erkek hastada interstisyel akciğer hastalığı tespit etmiştir. Kanda oxaliplatin ve 5-FU ile lenfosit stimülasyon testleri negatif çıkmıştır. Yazarlar lenfosit

stimülasyon testi negatif olması nedeniyle ajanların immunolojik mekanizmalar yerine akciğer parankimine direkt toksik hasar verdiğini savunmuşlardır. Homma ve ark. (6) ise benzer bir olguda oxaliplatin ile pozitif lenfosit stimülasyon testini pozitif elde etmiş ayrıca kanda eozinofil ve total immünglobulin değerlerinde yükseklik saptayarak tip I ve tip IV alerjik reaksiyon olarak tariflemişlerdir.

Lee ve ark. (8) FOLFOX tedavisi sonrası interstisyel akciğer hastalığı gelişen 57 yaşındaki bir erkek hastada bronkoalveoler lavaj uygulanmış ve nonspesifik bulgular elde edilmiştir. Video yardımlı cerrahi biyopsi ile organize pnömoni tanısı koyarak prednizolon (1 mg/kg/gün) tedavi başlamış ve klinik-radyolojik düzelmeye bildirmiştir. Altmış yaşındaki bir kadın hasta FOLFOX tedavisi sonrası progresif dispne ve interstisyel akciğer hastalığı için tetkikinde BAL ile eozinofili tespit edilmiştir (9).



Şekil 5: Tedavi dördüncü ayı toraks bilgisayarlı tomografisi.

**Tablo 1:** Hastanın başvuru ve tedavinin 7. günündeki laboratuvar değerleri.

	Başvuru değerleri	Taburcu değerleri	Referans Aralık
Lökosit (/mm <sup>3</sup> )	5,6	8,7	4.0-10.0
Trombosit (/mm <sup>3</sup> )	214.000	191.000	150-450 x 103/L
Hemoglobin (g/dL)	9,1	10,1	11.5-14.5
C-reaktif protein (CRP) (mg/L)	56,3	2,8	0-10
Glukoz (mg/dL)	87	91	
Alanin aminotransferaz (ALT) (U/L)	24	23	0-35
Aspartat aminotransferaz (AST) (U/L)	32	29	0-35
Üre (mg/dL)	34	33	17-43
Kreatinin (mg/dL)	0,57	0,58	0,66-1,09
Sodyum (meq/dL)	143	142	136-144
Potasyum (meq/dL)	3,5	3,6	3.5-5.1
Kalsiyum (meq/dL)	8,9	9,2	8.5-10.3
Albumin (g/dL)	2,7	2,9	3,5-4,5
pH	7,38	7,40	
PaO <sub>2</sub>	68	78	
PaCO <sub>2</sub>	38	36	
SaO <sub>2</sub>	90	95	

Tanıda öncelikle klinik şüphe gereklidir. Spesifik bir test olmaması nedeniyle pnömoni, pulmoner hemoraji, pulmoner emboli gibi diğer hastalıklar dışlanmalıdır. Ayırıcı tanı için şüpheye düşüldüğüne biyopsi yapılabilir. Biyopsi yapıldığında en sık diffüz alveoler hasar bulguları gözlenmekle birlikte organize pnömoni de bildirilmiştir (7,15). Olgumuzun klinik ve radyolojik bulguları enfeksiyon, malignite lenfojen yayılımı, pulmoner hemoraji, ilaç ile ilişkili akciğer olabilir. Ateşinin olmaması, antibiyotik tedavi ile klinik ve radyolojik yanıt alınmaması pnömoni tanısından uzaklaştırdı. Bronkoskopik tekrarlayan lavajlarda pulmoner hemoraji bulgusu yoktu. Radyolojik bulguları emboli veya lenfojen yayılım ile uyumlu olmayan hastaya ilaç toksisitesi tanısı konuldu.

Tedavi için öncelikle FOLFOX tedavisinin kesilmesi, sistemik steroid tedavisi önerilmektedir (12,15). Tedavide değişik dozlarda ortalama 1-2 mg/kg/gün prednizon tedavisi kullanılmıştır. Trisolini ve ark. (8) steroid tedavisinden fayda gören olgularında 50mg/gün dozunda steroid tedavi başlamış ve doz azaltımı ile tedaviyi 6 aya tamamlanmasını planlamışlardır. Bizim olgumuzda kemik dansitometrisindeki düşüklük de göz önüne alınarak 1,5 mg/kg/gün dozunda prednizon tedavisi başlandı ve doz azaltılarak klinik takiplerde en az 6 ay tedavi planlandı. FOLFOX'a bağlı akciğer hasarında prognoz değişikdir (7,8,12,15). Moskovitz ve ark. (11) 2015 yılında oxaliplatin içeren kemoterapötikler ile fatal interstisyel pnömoni gelişen 2 olgu bildirmişlerdir. Olgulardan biri semptomların başlamasından 15 gün sonra, diğeri 27 gün sonra steroid tedaviye rağmen kaybedilmiştir. Metastatik kolorektal kanser için 6 siklus FOLFOX tedavisi alan 74 yaşındaki bir erkek hasta da 1 ay içinde giderek artan solu-

numsal şikâyetleri için başvurusundan sonra geniş spektrumlu antibiyotik ve yüksek doz kortikosteroide rağmen 4 gün içinde kaybedilmiştir. Bu olgunun şikâyetleri başladığında çekilen radyolojik bulgularında erken dönem interstisyel akciğer hastalığı bulguları olduğu savunulmuş ve tanı gecikmesi nedeniyle hızlı seyredebileceği savunulmuştur (10). Olgumuzda ilk günlerde tedaviye klinik yanıt alınmış ve kısmi radyolojik regresyon gözlenmiştir. Sonuç olarak, FOLFOX tedavisi ile ölümcül akciğer toksisitesi gelişebilir. Yapısal akciğer hastalığı olan hastalarda daha yakın takip gerekebilir. FOLFOX kullanılan olgularda yeni başlayan solunumsal şikâyetler açısından dikkatli olunması ve tedavinin gecikmemesi gerektiği unutulmalıdır.

## ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bu makalede herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

## YAZAR KATKILARI

Fikir - F.T.A., M.Ak., E.Ş., M.Ağ., T.S.; Tasarım ve Dizayn - F.T.A., M.Ak., E.Ş., M.Ağ., T.S.; Denetleme - F.T.A., M.Ak., E.Ş., M.Ağ., T.S.; Kaynaklar - F.T.A.; Malzemeler - F.T.A.; Veri Toplama ve/veya İşleme - F.T.A., E.Ş.; Analiz ve/veya Yorum - F.T.A., M.Ak.; Literatür Taraması - F.T.A., M.Ak.; Yazıyı Yazan - F.T.A., T.S.; Eleştirel İnceleme - F.T.A., T.S.

## KAYNAKLAR

1. Schwaiblmair M, Behr W, Haeckel T, Märkl B, Foerg W, Berghaus T. Drug induced interstitial lung disease. Open Respir Med J 2012; 6:63-74. [\[CrossRef\]](#)

2. Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, et al. Pulmonary toxicity of systemic anticancer therapies; In Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE, eds. *Abeloff's Clinical Oncology*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2014: 845.
3. National Institute of Health and Clinical Excellence: The Diagnosis and Management of Colorectal Cancer. 2011. <https://pathways.nice.org.uk/pathways/colorectal-cancer> (accessed May 5, 2018).
4. Kim YS, Hong J, Sym SJ, Park SH, Park J, Cho EK, et al. Oxaliplatin, 5-fluorouracil and leucovorin (FOLFOX-4) combination chemotherapy as a salvage treatment in advanced gastric cancer. *Cancer Res Treat* 2010; 42:24-9. [\[CrossRef\]](#)
5. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:23–30. [\[CrossRef\]](#)
6. Homma T, Kurokawa M, Yamamoto Y, Matsukura S, Ieki K, Suzuki S, et al. Oxaliplatin-induced lung injury with allergic reaction. *Chin J Cancer Res* 2011; 23:232–5. [\[CrossRef\]](#)
7. Lee EJ, Lee SY, In KH, Kim CH, Park S. Organizing pneumonia associated with oxaliplatin-combined chemotherapy: a case report. *Med Princ Pract* 2012; 21:89–92. [\[CrossRef\]](#)
8. Trisolini R, Lazzari Agli L, Tassinari D, Rondelli D, Cancellieri A, Patelli M, et al. Acute lung injury associated with 5-fluorouracil and oxaliplatin combined chemotherapy. *Eur Respir J* 2001; 18:243–5.
9. Gagnadoux F, Roiron C, Carrie E, Monnier-Cholley L, Lebeau B. Eosinophilic lung disease under chemotherapy with oxaliplatin for colorectal cancer. *Am J Clin Oncol* 2002; 25:388–90. [\[CrossRef\]](#)
10. Wilcox BE, Ryu JH, Kalra S. Exacerbation of pre-existing interstitial lung disease after oxaliplatin therapy: a report of three cases. *Respir Med* 2008; 102:273–9. [\[CrossRef\]](#)
11. Moskovitz M, Wollner M, Haim N. Oxaliplatin-induced pulmonary toxicity in gastrointestinal malignancies: two case reports and review of the literature. *Case Rep Oncol Med* 2015; 2015:341064. [\[CrossRef\]](#)
12. Shimura T, Fuse N, Yoshino T, Minashi K, Tahara M, Doi T, et al. Clinical features of interstitial lung disease induced by standard chemotherapy (FOLFOX or FOLFIRI) for colorectal cancer. *Ann Oncol* 2010; 21:2005–10. [\[CrossRef\]](#)
13. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, Roth AD, Brezault C, Le Charpentier M, et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2004; 15:460-6. [\[CrossRef\]](#)
14. Kinnula VL, Vuorinen K, Ilumets H, Ryttilä P, Myllärniemi M. Thiol proteins, redox modulation and parenchymal lung disease. *Curr Med Chem* 2007; 14:213-22. [\[CrossRef\]](#)
15. Hannan LM, Yoong J, Chong G, McDonald CF. Interstitial lung disease in a patient treated with oxaliplatin, 5-fluorouracil and leucovorin (FOLFOX) for metastatic colorectal cancer. *Radiol Oncol* 2012; 46(4):360-2. [\[CrossRef\]](#)