

# Renal Hücreli Karsinomu İçin Everolimus Tedavisi Sonrası İnterstisyel Pnömoni

## *Interstitial Pneumonitis After Everolimus Therapy for Renal Cell Carcinoma*

### ÖZ

Everolimus renal hücreli kanser ve solid organ transplantasyonunda kullanılan, mTOR inhibitörleri grubundan immünsüpresif bir ajandır. Renal kanserde mTOR inhibitörlerinin kullanımı potansiyel olarak en ciddi interstisyel pnömoni olmak üzere birçok yan etki ile ilişkilidir. Yetmiş altı yaşında kadın hasta, efor dispnesi, ateş ve öksürük şikayetleri ile başvurdu. Yazıda, everolimusun indüklediği interstisyel pnömoni tanısı konulan bir olgu, literatür gözden geçirilerek sunulmuştur.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Everolimus, Renal hücreli kanser, İnterstisyel pnömoni

### ABSTRACT

Everolimus is an immunosuppressive agent belonging to the mTOR inhibitors group, used in solid organ transplantation and renal cell carcinomas. The use of inhibitors of the mTOR group in renal carcinomas is associated with many side effects, the potentially most severe being interstitial pneumonitis. A 76-year-old female patient presented with exertional dyspnea, fever and cough. In this report, we discuss a patient with everolimus-induced interstitial pneumonia with a review of the relevant literature.

**KEY WORDS:** Everolimus, Renal cell carcinoma, Interstitial pneumonitis

### GİRİŞ

Günümüzde renal hücreli kanser insidansı gittikçe artmaktadır. Bu tür kanser olguları genellikle ileri evrelerde tanı almakta ve konvensiyonel kemoterapilerin etkinliği sınırlı olmaktadır. Bu yüzden yeni tedavi ajanları araştırılmaktadır. mTOR inhibitörü olan everolimus, renal hücreli kanser tedavisinde en yaygın kullanılan ajandır. Solid organ transplantasyonlarında immünsüpresif olarak ve metastatik renal hücreli kanserde anti-neoplastik olarak kullanılmaktadır. Everolimus tedavisinin 2009 yılında, sunitinib ya da sorafenib tedavisine rağmen progresyon gösteren renal hücreli kanserde plaseboya göre sağkalımı artırdığı gösterilmiştir (1).

Everolimus oldukça emniyetli bir oral anti-neoplastik ilaç olarak bilirse de bazı yan etkilere neden olmaktadır. Everolimusun yan etkileri arasında, efor dispnesi,

öksürük, ateş, yorgunluk ve halsizlik gözlenir. mTOR inhibitörlerinin interstisyel pnömoni, diffüz alveolar hasar gibi ciddi akciğer patolojilerine sebep olduğu bildirilmiştir. Everolimusun akciğerler üzerindeki bu yan etkisi radyolojik olarak daha iyi saptanır. Özellikle toraks bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesinde buzlu cam dansitesinde opasiteler, parankimal konsolidasyonlar ve plevral efüzyon saptanır. Everolimusun diğer yan etkileri ise stomatit, ciltte döküntü, ishal, bulantı-kusma, lökopeni, nötropeni, trombositopeni, dislipidemi, renal yetmezlik, proteinüri, karaciğer enzim yüksekliği, kolestazdır. Everolimusun immünsüpresif yan etkisinden dolayı oportunistik enfeksiyonlara dikkat edilmez. Everolimusun pulmoner toksisitesi araştırılırken ayırıcı tanıda oportunistik akciğer enfeksiyonları, karsinomatosiz lenfanjitisi, konjestif kalp yetmezliği, pulmoner embolizm, radyasyon pnömonisi de düşünülmelidir (2-4).

**Emre URHAN<sup>1</sup>**  
**Can HÜZMELİ<sup>2</sup>**  
**Ferhan CANDAN<sup>2</sup>**  
**Derya SEVEN<sup>3</sup>**  
**Cesur GÜMÜŞ<sup>3</sup>**  
**Mansur KAYATAŞ<sup>2</sup>**

- 1 Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye
- 2 Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Sivas, Türkiye
- 3 Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye



Geliş Tarihi : 28.01.2016

Kabul Tarihi : 10.02.2016

Yazışma Adresi:

**Emre URHAN**

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Nefroloji Bilim Dalı, Sivas, Türkiye

Tel : +90 505 900 20 89

E-posta : emur\_58@hotmail.com

## OLGU

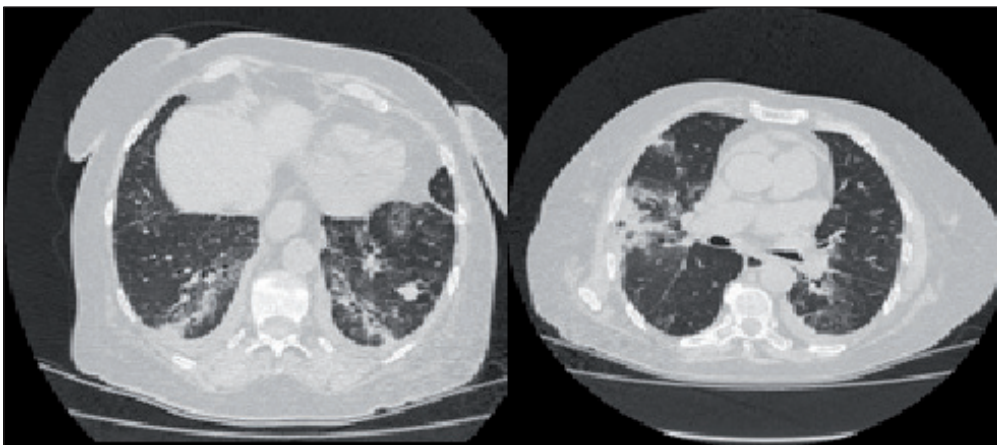
Yetmiş altı yaşında kadın hasta; ayaklarda şişlik, efor dispnesi, ateş, üşüme, titreme, halsizlik ve kuru öksürük şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Hastanın bilinen bir akciğer hastalığı ve sigara kullanımı yoktu. Özgeçmişinde 15 yıldır hipertansiyonu vardı ve Ağustos 2010'da mesanede kitle saptanması üzerine opere edilmiş. Kitle histopatolojisi metastazik renal hücreli kanser olarak raporlanmış. Batın BT görüntülemesinde sağ böbrekte kitle saptanması üzerine Ocak 2011'de sağ nefrektomi yapılmış. Histopatolojisi renal hücreli kanser olarak raporlandı (tümör çapı: 2 cm, grade: 3). Toraks BT'inde akciğerde küçük ve multipl nodüller saptanmış, bu nodüller metastaz olarak değerlendirildi. Hastaya sunitinib başlanmış fakat sunitinib altında iken rutin kontrol değerlendirilmesinde progresyon saptanması üzerine Mayıs 2012'de sunitinib kesilerek everolimus 10 mg / gün başlanmış. Hastanın ateş, üşüme-titreme, öksürük ve efor dispnesi yaklaşık 6 aydan beri varmış. Bu şikayetlerden dolayı hasta 5 kez farklı antibiyotik tedavisi almış. Fakat şikayetleri geçmemiş ve son 3 aydır ayaklarda şişlik olması üzerine kliniğimize başvurdu.

Fizik muayenede kan basıncı 130/75 mmHg, vücut sıcaklığı 38,5°C, nabız 92/dk, solunum sayısı 22/dk, dinlemekle akciğerlerde bilateral ralleri ve bilateral pretibial ödem mevcuttu. Laboratuvar incelemesinde lökosit sayısı 5300 / mm<sup>3</sup> ( nötrofil :72,8 % , lenfosit : 16,5% , monosit : 9,6% , eozonofil :0,8% ), hemoglobin 9 g/dl (12-16), platelet sayısı 202.000 / mm<sup>3</sup> (150000-450000), kan üre azotu 11 mg / dl (9-23), serum kreatinin 1,1 mg/ dl (0.6-1.2), serum total protein 6,4 g/dl (5.7-8.2), serum albümin 3,5 g/dl (3.2-4.8), sodyum 141 mmol/L (135-145), potasyum 3,5 mmol/L (3,5-5,5), laktat dehidrogenaz (LDH): 422 U/ L (135-214), C-reaktif protein (CRP) 79 mg / L (0-8), sedimentasyon 52 mm/saat, ALT: 16 U/L (0-33), AST: 23 U/L(0-32) olarak bulundu. Tam idrar tahlilinde proteinüri (+) pozitif ve 24 saatlik idrar tahlilinde 605 mg/gün proteinüri tesbit edildi. Serolojik tetkiklerinde, HBV, HCV, HIV, CMV, EBV, parvovirüs negatif idi. Oto-antikörleri ANA, anti-Ds DNA, anti-GBM antikoru, p-ANCA, c-ANCA negatif, kompleman C3 ve

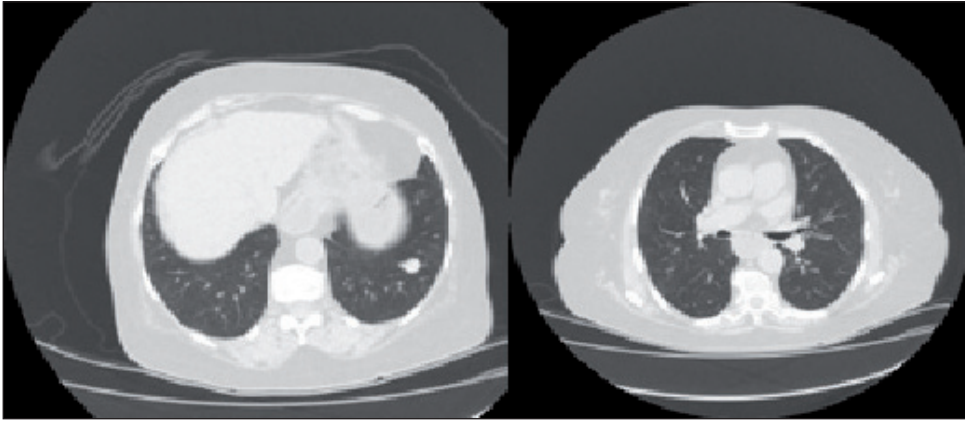
C4 normal sınırlardaydı. Arter kan gazı pH 7,48 (7,35-7,45), PaO<sub>2</sub>:72mmHg (80-100), PaCO<sub>2</sub>: 30mmHg(35-45) HCO<sub>3</sub> 24mEq/L (22-28) bulundu. Akciğer grafisinde bilateral bazalde infiltrasyonu tespit edildi. Toraks BT'de her iki akciğerde olmak üzere sağ orta lob lateralde daha belirgin olan yer yer yamasal buzlu cam alanları ve hava bronkogramı içeren konsolide alanlar, bilateral her iki hemitoraksda 1 cm'ye ulaşan plevral efüzyon ile her iki akciğerde multiple ve küçük çapta nodüller saptandı (Şekil 1). Elektrokardiyografi ve ekokardiyografi normal olarak değerlendirildi. Ateşi olan hastanın enfeksiyon açısından kan, balgam ve idrar kültürlerinde üreme olmadı. Ayrıca enfeksiyon ekartasyonu için prokalsitonin bakıldı < 0.05 ng/ml tespit edildi. Solunum fonksiyon testini ve karbonmonoksit difüzyon testini tolere edemediği için yapılamadı. Hastaya bronkoskopi yapıldı, bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısında mikrobiyolojik incelemeler, ARB negatif, kültürde üreme olmadı. Histolojide lenfosit ağırlıklı ve hipersellülerite saptandı. Everolimusun kan serum seviyesi 25,6 ng/ml (tedavi aralığı 8-10 ng/ml) olarak geldi. Everolimusa bağlı interstisyel pnömoni tanısı kondu. Hastanın kliniği ve performansı çok kötü olmadığı için everolimus dozu (5 mg/ gün) düşürüldü. Bir ay sonraki takiplerinde semptomlarda ciddi düzeyde gerileme saptandı. Laboratuvar incelemesinde LDH, CRP ve sedimentasyon normal sınırlara geldi. 6 ay sonraki kontrol toraks BT'de yamasal buzlu cam alanları ve retiküler opasitelerde kaybolma, sol akciğer alt lobda 2 adet metastazik nodül gözlemlendi (Şekil 2).

## TARTIŞMA

Everolimus nonrezektabl veya metastatik renal hücreli karsinomların tedavisinde Amerika ve Avrupa'da 2009, Japonya'da 2010 yılında ruhsat almış bir ilaçtır. Etkinliğini mTOR proteini üzerinden gerçekleştirir (5,6). Everolimus kullanan hastalarda periferik ödem, proteinüri, trombositopeni, lökopeni, hiperlipdemi, yetersiz yara iyileşmesi ve hemolitik üremik sendrom gibi yan etkiler bildirilmiştir. Ancak son yıllarda hayatı tehdit edici interstisyel akciğer hastalığı insidansı %18-24 olarak bulunmuştur (4,7). Bizde akciğer enfeksiyonu ön tanısı ile 5 ayrı kez antibiyotik tedavisi almasına rağmen



Şekil 1: Her iki akciğerde olmak üzere sağ orta lob lateralde daha belirgin olan yer yer yamasal buzlu cam alanları ve hava bronkogramı içeren konsolide alanlar, bilateral her iki hemitoraksda 1 cm'ye ulaşan plevral efüzyon ile her iki akciğerde multiple ve küçük çapta nodüller.



Şekil 2: Her iki akciğerde görülen parankimal bulgularda tam gerileme, sol akciğer alt lobta 2 adet metastazik nodül.

şikayetleri düzelmeyen hastada hekimlerin everolimus olası komplikasyonları açısından daha dikkatli olmaları için bu olguyu sunmayı uygun bulduk.

Klinisyenler, everolimus kullanan hastalarında pulmoner komplikasyonlar açısından dikkatli olmalıdır. Bu komplikasyonları saptamak için klinik kontrollerde belirli aralıklarla solunum sistemi semptomları sorgulanmalı ve özellikle akciğer dinleme bulguları kayıt altına alınmalıdır. Everolimus ile tedaviye başlamadan önce ve tedavi süresince her 4 ile 8 hafta arasında solunum fonksiyon testi, akciğer x-ray veya toraks BT ile değerlendirme yapılmamıştır (8). Çoğu olguda tanı zordur. Akciğer x-ray görüntülemesi ile anormal infiltrasyonlar gösterilemeyebilir ve sadece toraks BT saptanabilir (9). Radyolojik olarak akciğerde 3 tip patern tanımlanmıştır. A) Buzlu cam dansitesinde opasiteler B) Retiküler opasiteler C) Konsolidasyon ve plevral efüzyon. En çok görülen patern buzlu cam dansitesindeki opasitelerdir. Sıklıkla alt loblarda olmakla birlikte çoğu bilateraldir. BAL sıvı incelemesinde lenfositik hücre hakimiyeti vardır ve ilaç lenfosit uyarım testi negatiftir. Kanda Krebsvon den Lungen 6, pulmoner surfaktan ilişkili protein D, CRP ve LDH yükselebilir (7,10-14). Everolimus kullanan hastada solunum sistemi bulguları ile karşılaşıldığında ayırıcı tanıda alt solunum sistemi enfeksiyonları, oportunistik akciğer enfeksiyonları, konjestif kalp yetmezliği, pulmoner emboli, radyasyon ilişkili pnömoni, karsinomatosiz lenfanjitis de düşünülmelidir. Özellikle mükerrer antibiyotik kullanımına rağmen semptomların düzelmemesi önemlidir. Klinik özellikler ve radyolojik bulgular ile ayırıcı tanı ve BAL incelemesi yapılmalıdır (4). Olgumuzda radyolojik olarak buzlu cam alanları, konsolidasyon ve plevral efüzyon mevcuttu, ayrıca laboratuvar olarak CRP ve LDH artışı saptandı. BAL sitolojisinde lenfosit hakimiyeti olan bir hücre artışı saptandı.

Bizim olgumuzda klinik ve radyolojik değerlendirme sonucu interstisyel pnömoni tanısı kondu. Tedavide nefes darlığı hafif olarak değerlendirildi ve ilaç dozu 5mg/gün düşürüldü. Takiplerinde şikayetlerinin geçtiği saptandı ve radyolojik bulgularda önemli derecede regresyon izlendi. Everolimusun

indüklediği interstisyel pnömoni tedavisinde, sadece radyolojik değişiklikleri olan asemptomatik hastalarda mTOR inhibitörleri ile devam edilebilir ama klinik solunum sistemi semptomları açısından yakın takip edilmelidir. Hafif – orta solunum sistemi semptomları varsa, semptomlar geçene kadar geçici olarak ilaç kesilmelidir. Şiddetli solunum sistemi semptomları olan hastalarda ilaç hemen kesilmeli, kortikosteroid ve destek tedavisi verilmelidir (8,15,16). Kortikosteroid tedavisinden iyi yanıtlar alındığını gösteren çalışmalar mevcuttur (17). Ancak, kortikosteroid kullanırken hem everolimus hem de kortikosteroid inmümsüpresif yan etkisinden dolayı dikkatli olunmalıdır (4).

Sonuç olarak everolimusun en ciddi yan etkilerinden birisi akciğer tutulumudur. Bazen asemptomatik olabileceği için everolimus kullanan olgular her poliklinik kontrolü sırasında solunum sistemi sorgulanıp muayenesi yapılmalı, serum everolimus düzeyi ve aralıklı olarak akciğer grafisi, gerektiğinde Toraks BT ile de takip edilmelidir. İlaça bağlı akciğer tutulumunun tedavisinde; hasta asemptomatik ise everolimus tedavisine devam edilir, semptomatik ise kliniğin ciddiyetine göre ilaç kesilir ve steroid tedavisi başlanabilir. Semptomatik olan hastamız ilaç dozu azaltılmasıyla başarılı bir şekilde tedavi edildi.

## KAYNAKLAR

1. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grünwald V, Thompson JA, Figlin RA, Hollaender N, Urbanowitz G, Berg WJ, Kay A, Lebwohl D, Ravaud A: RECORD-1 Study Group Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: A double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372:449-456
2. Vandewiele B, Vandecasteele SJ, Vanwalleghem L, De Vriese AS: Diffuse alveolar hemorrhage induced by everolimus. *Chest* 2010;137:456-459
3. Garrean S, Massad MG, Tshibaka M, Hanhan Z, Caines AE, Benedetti E: Sirolimus-associated interstitial pneumonitis in solid organ transplant recipients. *ClinTransplant* 2005;19:698-703

4. Willemsen AE, De Vos FY, Jansen A, de Boer M, Tjan-Heijnen VC, van Herpen CM: Diagnostic challenges of respiratory adverse events during everolimus treatment. *Target Oncol* 2014;9:287-291
5. Rini B, Cambell SC, Escudier B: Renal cell carcinoma. *Lancet* 2009;373:1119-1132
6. Bastien L, Culine S, Paule B, Ledbai S, Patard JJ, de la Taille A: Targeted therapies in metastatic renal cancer in 2009. *BJU Int* 2009;103:1334-1342
7. Dabydeen DA, Jagannathan JP, Ramaiya N, Krajewski K, Schutz FA, Cho DC, Pedrosa I, Choueiri TK: Pneumonitis associated with mTOR inhibitors therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: Incidence, radiographic findings and correlation with clinical outcome. *Eur J Cancer* 2012;48:1519-1524
8. Bellmunt J, Szczylik C, Feingold J, Strahs A, Berkenblit A: Temsirolimus safety profile and management of toxic effects in patients with advanced renal cell carcinoma and poor prognostic features. *Ann Oncol* 2008;19:1387-1392
9. Molas-Ferrer G, Soy-Muner D, Anglada-Martínez H, Riu-Viladoms G, Estefanell-Tejero A, Ribas-Sala J: Interstitial pneumonitis as an adverse reaction to mTOR inhibitors. *Nefrologia* 2013;33:297-300
10. Nozawa M, Nonomura N, Ueda T, Nishimura K, Kanayama HO, Miki T, Nakatani T, Tomita Y, Azuma H, Yoshioka T, Tsujihata M, Uemura H: Adverse event profile and dose modification of everolimus for advanced renal cell carcinoma in real-world Japanese clinical practice. *Jpn J Clin Oncol* 2013;43:1132-1138
11. David S, Kumper P, Shin H, Haller H, Flisher D: Everolimus associated interstitial pneumonitis in a patient with a heart transplant. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:3363-3364
12. Alexandru S, Ortiz A, Baldovi S, Milicua JM, Ruíz-Escribano E, Egado J, Plaza JJ: Severe everolimus associated pneumonitis in renal transplant recipient. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:3353-3355
13. Expósito V, de Prada JA, Gómez-Román JJ, González-Vilchez F, Llano-Cardenal M, García-Camarero T, Fernández-Valls M, Ruano J, Martín-Durán R: Everolimus related pulmonary toxicity in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:797-800
14. Bouvier G, Cellier L, Henry B, Germaud P, Hourmant M, Sagan C, Magnan A: Everolimus associated interstitial pneumonitis: 3 case reports. *Respiratory Medicine CME* 2009;2:181-184
15. Duran I, Siu LL, Oza AM, Chung TB, Sturgeon J, Townsley CA, Pond GR, Seymour L, Niroumand M: Characterisation of the lung toxicity of the cell cycle inhibitor temsirolimus. *Eur J Cancer* 2006;42:1875-1880
16. Seruga B, Gan HK, Knox JJ: Managing toxicities and optimal dosing of targeted drugs in advanced kidney cancer. *Curr Oncol* 2009;16:S52-59
17. Pham PT, Pham PC, Danovitch GM, Ross DJ, Gritsch HA, Kendrick EA, Singer J, Shah T, Wilkinson AH: Sirolimus-associated pulmonary toxicity. *Transplantation* 2004; 27;77:1215-1220