



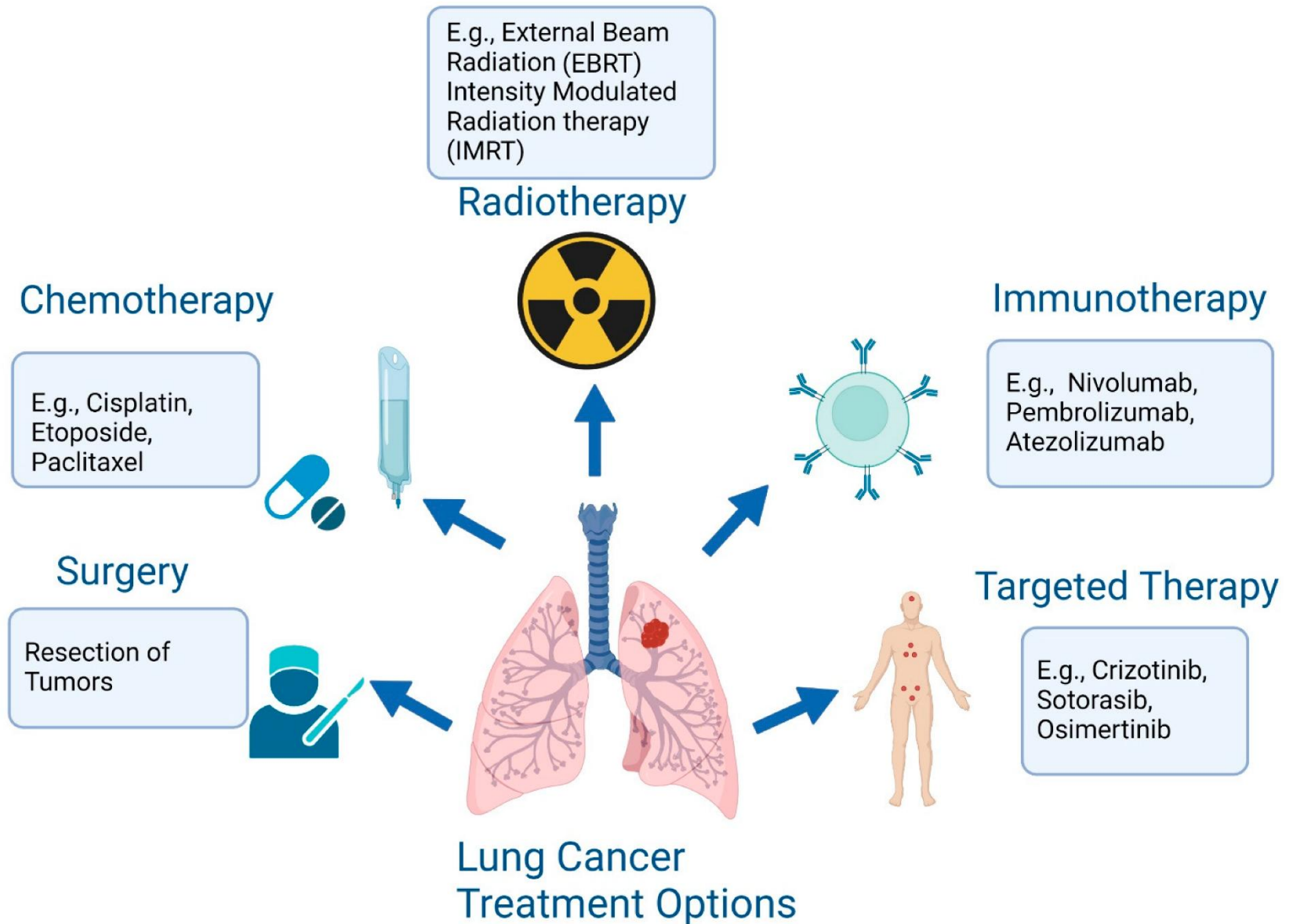
AKCİĞER KANSERİ TEDAVİSİNDE PULMONER KOMPLİKASYONLARIN YÖNETİMİ

Dr. Derya YENİBERTİZ

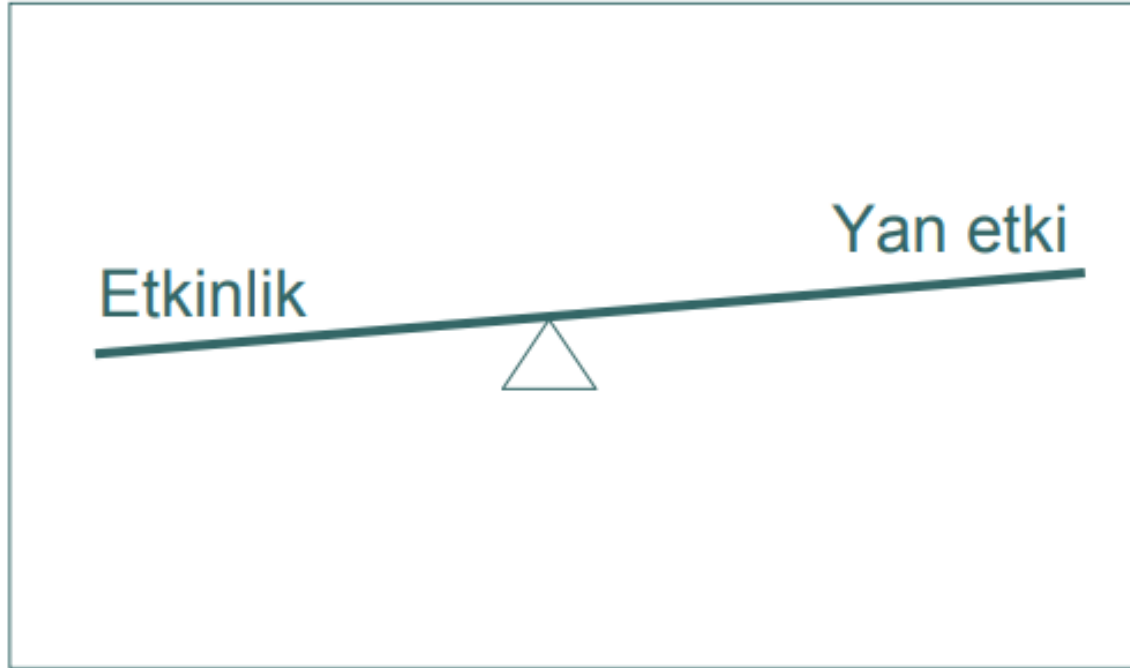
SBÜ, Dr. Abdurrahman Yurtaslan
Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi

AKCİĞER KANSERİ

- Akciğer kanseri, tüm kanser ölümlerinin %18,4'ü oluşturarak küresel kanser ölümlerinin önde gelen nedeni olmaya devam etmektedir
- Tüm evre akciğer kanseri için 5 yıllık sağ kalım oranı %19 ile oldukça düşüktür ve ileri evre hastalığı olan hastalar için yalnızca %5'tir
- Son 20 yılda kanser biyolojisi ve patogenezi hakkındaki bilgilerin artması ile moleküler yolların öğrenilmesi ve hedefe yönelik ilaçların geliştirilmesiyle ileri evre KHK tanılı hastaların tedavisinde ve sağ kalımında önemli gelişmeler olmuştur



Kanser tedavisi, tıbbi tedaviler arasında en fazla yan etkinin görüldüğü alandır



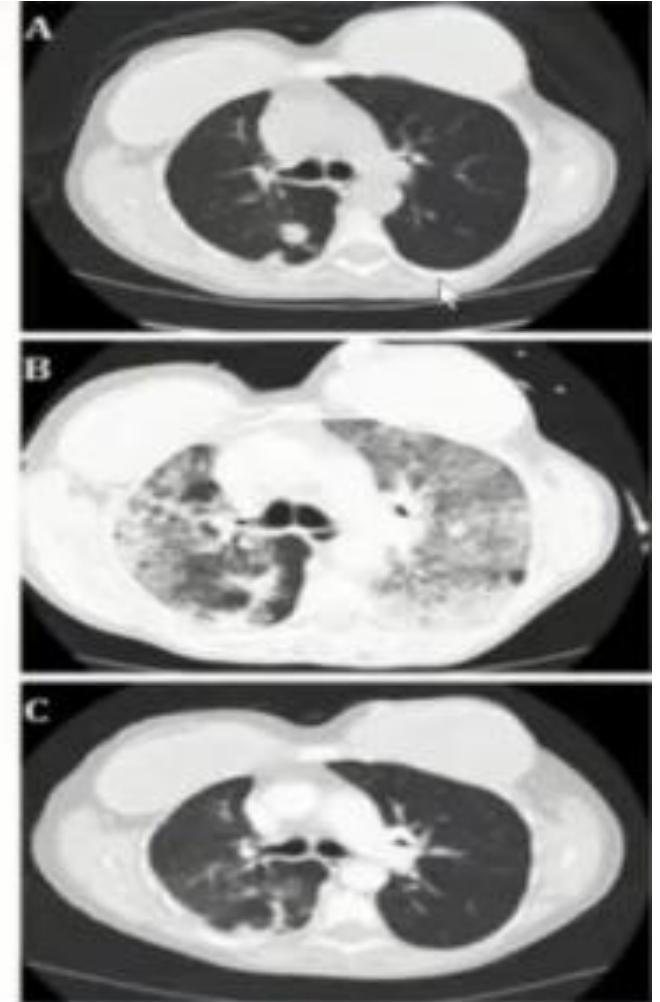
Pulmoner Komplikasyonların Genel Sınıflaması

- İlaçlara bağlı interstisyel akciğer hastalıkları (İAH)
- Pnömonit
- Pulmoner emboli ve tromboz
- Bronşiolit obliterans
- Plevral effüzyon
- Akciğer fibrozisi
- Enfeksiyon riskinde artış

Akciğer Toksisiteleri Neden Önemli?

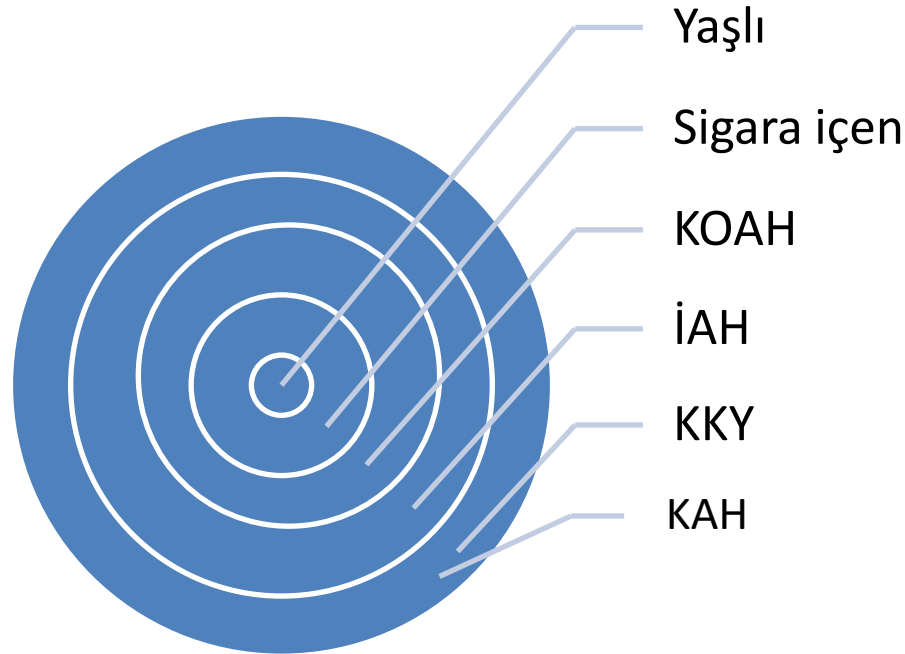
Akciğer Kanseri Tedavisinde Hedefler

- Kür
- Palyasyon
- Sağ kalımı artırmak



Akciğer Toksisiteleri Neden Önemli?

- Akciğer Kanseri hastaları sıklıkla yaşlı, sigara içen, KOAH, İAH, KKY, KAH vs gibi eşlik eden hastalıkları olan hastalar olup ilaç kaynaklı akciğer toksisitesinin gelişmesine yatkındırlar ve tedaviye bağlı gelişen toksisiteler bazen fatal olabilir



Akciğer Toksisiteleri Neden Önemli?

Ayırıcı tanı sıkıntılarına neden olabilir

Progresyonla karıştırılabilir

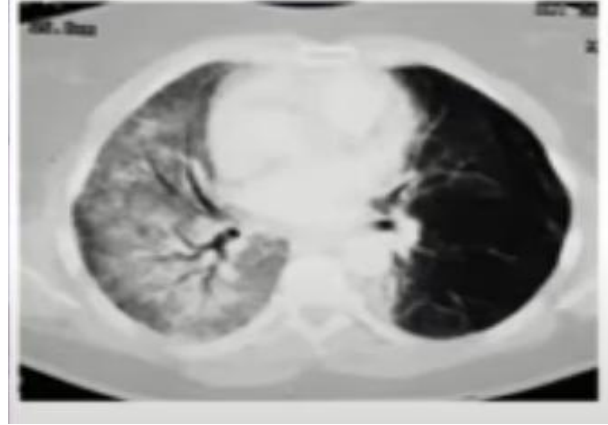
Optimal tedavinin uygulanmasına engel olabilir

Hastalık ve yan etki yönetiminde karar sorunları yaratabilir

Fatal olabilir

Akciğer Toksisiteleri Tanı

Ekartasyon Tanısıdır



Multidisipliner
Değerlendirme



Akciğer Toksisiteleri

- Kemoterapi
- İmmünoterapi
- Hedefe yönelik tedaviler

Akciğer Toksisiteleri

Tanı

Pulmonary toxicity of lung cancer therapy

5

	<u>Taxane pneumonitis</u>	<u>TKI-pneumonitis</u>	<u>ICI pneumonitis</u>	
Risk factors	Pre-existing ILD, emphysema, radiation therapy	Smoking hx, prior ILD, COPD, poor PS	Combination immunotherapy, ILD	
Clinical presentation	fevers	Dyspnoea, dry cough, hypoxia		Up to 1/3 asymptomatic
Management	Cessation of drug, initiation of high dose steroids			Second-line [†] IS for refractory cases
Mortality	Unknown mortality rate	33–35% mortality rate	12–18% mortality rate	

Figure 1 Common and distinct features of taxane, TKI and ICI pneumonitis. [†]Off-label use of tumour necrosis factor-alpha inhibitors, IVIG and MMF. COPD, chronic obstructive pulmonary disease; hx, history; ICI, immune checkpoint inhibitor; ILD, interstitial lung disease; IS, immunosuppression; IVIG, intravenous immunoglobulin; MMF, mycophenolate mofetil; PS, performance status; TKI, tyrosine kinase inhibitor.

Akciğer Toksisiteleri

Ortaya Çıkış Zamanı

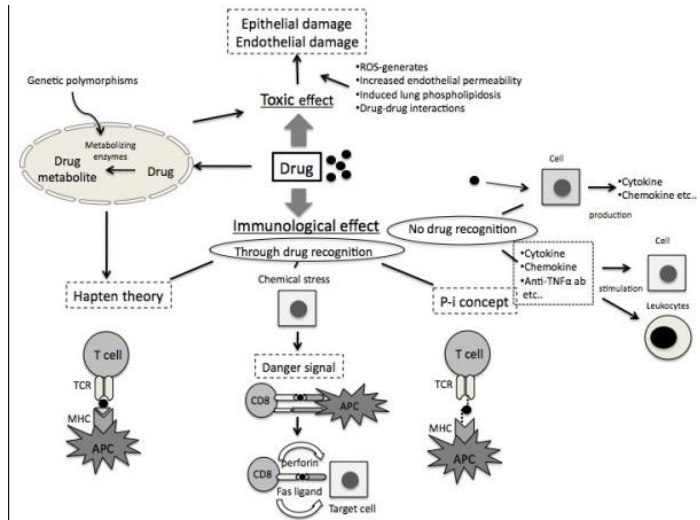
- Kemoterapötiklerle ortaya çıkan akciğer hasarı genelde tedavinin erken döneminde çıkar
- TKİ ile genelde ilk 2-3 ay içinde
- İmmünoterapötiklerle erken dönemde de olabilir geç dönemde de olabilir

Akciğer Toksisite - Kemoterapi

- Kemoterapötik ajanlar sistemik etkileri nedeniyle akciğerlerde toksik hasara yol açabilir
- Akciğer toksisitesinin yüksek prevalansı → akciğerlerin kan akışının tamamını alması ve diğer organlara kıyasla potansiyel olarak zararlı antineoplastik ajanlara daha fazla maruz kalmanın bir sonucu
- Akut veya kronik
- Antineoplastik ilaçlara bağlı adverse ilaç reaksiyonları iatrojenik hasarların tipik örneklerinden
- Antineoplastik ajanlarla tedavide %10-20 akciğer toksisitesi
- Etkileyen faktörler
 - Spesifik ajan
 - Doz
- Prognozu kötü : 3.5 ay (95% CI,2.3-7.2) met KHDAK

Akciğer Toksisite Patogenez- Kemoterapi

- Pnömositlere veya alveoler kılcal endotele **direkt toksisite** sonucu sitokinlerin salınması ve inflamatuvar hücrelerin toplanması
- Sitokinlerin sistemik salınımı endotel disfonksiyonu, kapiller sızıntı sendromu ve kardiyojenik olmayan **pulmoner ödem** gelişmesi
- Lenfositlerin ve alveoler makrofajların aktivasyonuna bağlı **hücre aracılı akciğer hasarı**
- Serbest oksijen radikallerinden kaynaklanan **oksidatif hasar**
- **Vasküler hasar ve fibrozis**
- **Enfeksiyona yatkınlık** oluşturarak dolaylı etki



Akciğer Toksisite-Kemoterapi

Clinical syndromes of pulmonary toxicity caused by antineoplastic agents

Syndromes	Description	Examples of implicated agents
Acute bronchoconstriction	Evidence of airflow limitation (eg, wheezing, prolonged expiratory phase, reduced FEV ₁)	Carboplatin, cyclophosphamide, etoposide, paclitaxel, rituximab, vinorelbine
Infusion reaction	Acute onset of symptoms/signs (eg, angioedema, flushing, itching, urticaria, arthralgias, bronchoconstriction, dyspnea, hypotension, hypoxemia, nausea, or back pain) during or shortly after infusion May be caused by mast cell/basophil activation or cytokine release in a systemic inflammatory reaction	Platinum drugs, taxanes, rituximab, l-asparaginase, carfilzomib, cytarabine, etoposide
Alveolar hemorrhage	Dyspnea, sometimes hemoptysis, diffuse radiographic opacities, hypoxemia, BAL fluid with evidence of hemorrhage	All-trans retinoic acid, bevacizumab, crizotinib, docetaxel, erlotinib, etoposide, fludarabine, gefitinib, gemcitabine, irinotecan, lenalidomide, sorafenib, sunitinib
Eosinophilic pneumonia	Dyspnea, diffuse radiographic pulmonary opacities, hypoxemia, and BAL fluid eosinophilia (>20% eosinophils), sometimes with peripheral eosinophilia	Bleomycin, lenalidomide, fludarabine, gemcitabine
Hypersensitivity pneumonitis	Dyspnea and radiographic pulmonary opacities developing within hours to days of treatment due to a cell-mediated (Type IV) delayed hypersensitivity reaction May be associated with pulmonary eosinophilia	Bleomycin, methotrexate, cytarabine, dactinomycin
Interstitial pneumonitis	Dyspnea, cough, sometimes fever, diffuse or focal radiographic opacities (eg, septal thickening, ground glass opacities, consolidation) and nonspecific BAL findings	Bleomycin, mitomycin, methotrexate, cyclophosphamide, gemcitabine, tyrosine-kinase inhibitors (eg, dasatinib, imatinib), taxanes
Radiation recall	Appearance of radiographic opacities in areas of prior irradiation in response to treatment with a cytotoxic agent Often associated with cough and dyspnea	Carmustine, doxorubicin, etoposide, gefitinib, gemcitabine, paclitaxel and trastuzumab
Non-cardiogenic pulmonary edema	Pulmonary edema without evidence of heart failure or increase in left atrial pressure	Mitomycin, cytarabine, gemcitabine, interleukin-2
Capillary leak syndrome	Noncardiogenic pulmonary edema associated with diffuse peripheral edema and sometimes intravascular hypovolemia	Docetaxel, interleukin-2
Acute lung injury, ARDS	Noncardiogenic pulmonary edema PLUS evidence of acute inflammation (eg, fever, elevated neutrophils in BAL fluid)	Dactinomycin, bleomycin, cytarabine, gemcitabine, mitomycin
Pulmonary veno-occlusive disease	A form of pulmonary hypertension with mixed pre-capillary, capillary, and post-capillary occlusion. CT findings include diffuse or mosaic ground glass opacities, septal lines, pulmonary artery enlargement, and mediastinal adenopathy	Bleomycin, carmustine, cisplatin, cyclophosphamide, gemcitabine, mitomycin

Akciğer Toksisite - Kemoterapi

KHDAK için sitotoksik kemoterapi rejimleri genellikle Paklitaksel ve docetaksel içeren taksanlardır

Paklitaksel, tipik olarak tedavinin alınmasından dakikalar ila saatler sonra ortaya çıkan ve bronkospazm, dispne ve hipotansiyona neden olabilen iyi tanımlanmış akut tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonuna sahiptir

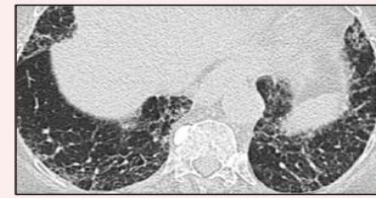
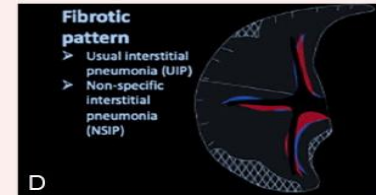
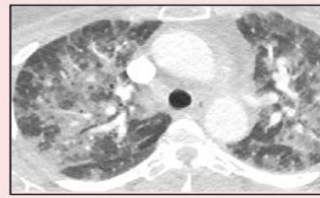
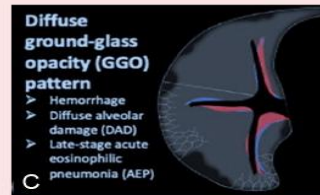
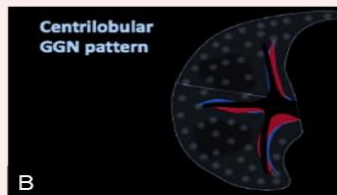
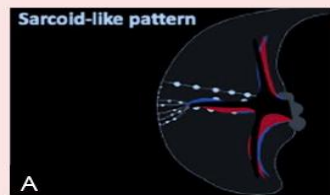
Taksan kaynaklı pnömonit insidansı nadirdir ve birçok hasta steroid tedavisine yanıt verir; ancak ölümcül vakalar da bildirilmiştir

Taksan kaynaklı pulmoner toksisitenin genel insidansını değerlendirmek zordur ve pulmoner toksite, artan dispne, kuru öksürük, ateş ve bilateral pulmoner interstisyel infiltratlarla karakterize bir İAH tipik reaksiyon olarak ortaya çıkar

Akciğer Toksisiteleri -Radyoloji

- Genelde bilateral olmak üzere;
 - Diffüz buzlu cam opasiteler
 - Retikuler opasite
 - Septal kalınlaşmalar
 - Traksiyon bronşektazileri
 - Yamalı konsolidasyonlar

Medication-induced pulmonary injury imaging



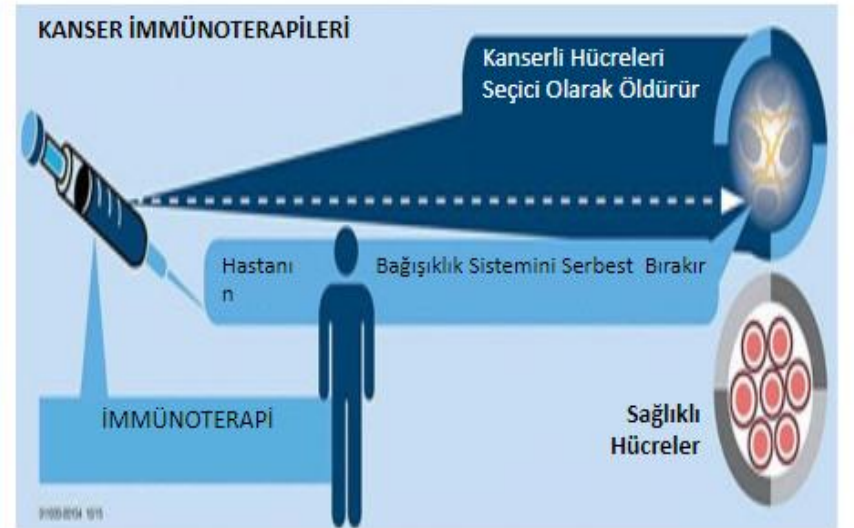
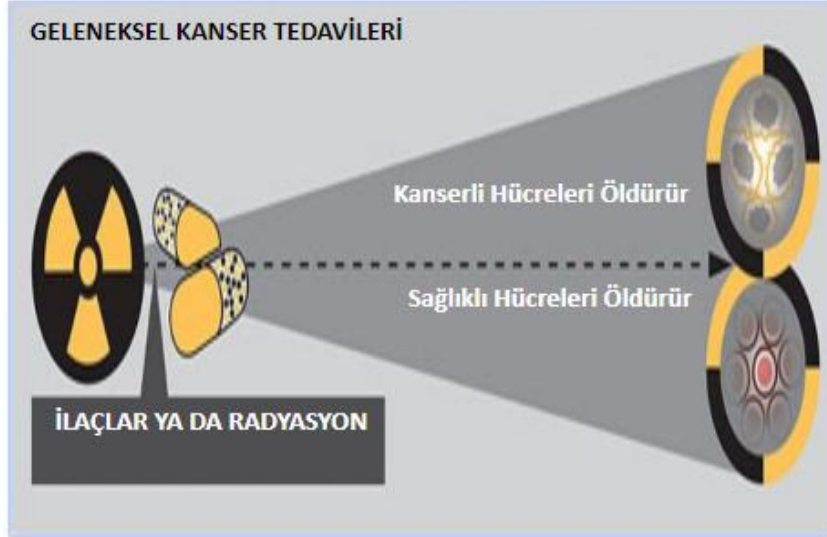
Medication-induced Pulmonary Injury: A Scenario- and Pattern-based Approach to a Perplexing Problem

İmmünoterapi

- İmmün kontrol noktası inhibitörleri (ICI'ler), programlanmış hücre ölümü proteini 1/ligand 1 (PD-1/PD-L1) yolunu veya sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen 4 (CTLA-4) yolunu bloke ederek tümör hücrelerini öldürmek için T hücrelerini yeniden aktive eden yeni immünoterapötik ilaçlardır
- İleri evre akciğer kanserinin bazı formlarında birinci basamak veya KHDAK de ikinci basamak tedavide tek başlarına ya da kombine biçimde kullanılmaktadır

- ❖ Tolere edilebilir güvenlik profili
- ❖ İmmünolojik hafıza oluşumu ile sürekli terapötik yanıt
- ❖ Geniş hasta popülasyonunda etkinlik
- ❖ Progresyonsuz ve genel sağkalımdaki iyileştirmedeki etkinlik

İmmünoterapi

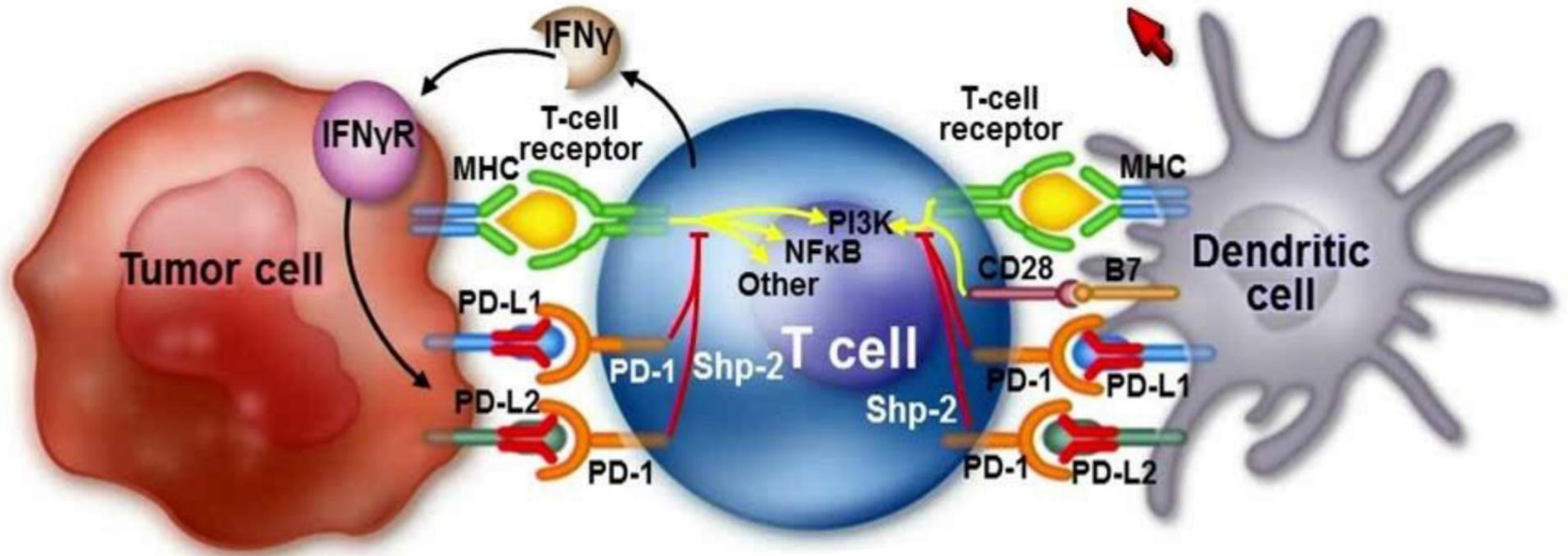


Immune checkpoint inhibitors by mechanism

Drug mechanism	Drug name
Anti-PD-1	▪ Nivolumab ▪ Pembrolizumab ▪ Cemiplimab ▪ Dostarlimab ▪ Retifanlimab ▪ Toripalimab
Anti-PD-L1	▪ Atezolizumab ▪ Avelumab ▪ Durvalumab
Anti-CTLA-4	▪ Ipilimumab ▪ Tremelimumab
Anti-LAG-3/anti-PD-1	▪ Relatlimab and nivolumab

İmmünoterapi

- İmmünoterapi tedavisinin kendine özgü etki mekanizması ile yeni bazı advers olay grubunun ortaya çıkmasına neden olmaktadır



Tablo 2. İmmün kontrol noktası inhibitörleri ile tedavi sırasında ortaya çıkabilecek advers olay ve toksisiteler

Sistem/organ	Advers olay/toksosite	Konsültasyon (gerektiğinde)
Cilt	Döküntü/inflamatuvar dermatit, büllöz dermatoz, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, ilaç-indüklü hipersensitivite	Dermatoloji
Gastrointestinal	Kolit, hepatit	Gastroenteroloji
Akciğer	Pnömonitis	Göğüs hastalıkları
Endokrin	Hipotiroidi, hipertiroidi, adrenal yetmezlik, hipofiz inflamasyonu (hipofizit), diyabet gelişimi veya mevcut diyabette kötüleşme	Endokrinoloji
Kas iskelet	İnflamatuvar artrit, miyozit, polimiyalji benzeri sendrom	Romatoloji, Nöroloji
Böbrek	Nefrit, semptomatik nefrit	Nefroloji
Sinir sistemi	Myastenia gravis, Guillain-Barre sendromu, periferik nöropati, otonomik nöropati, aseptik menenjit, ensefalit, transvers miyelit	Nöroloji
Hematolojik	Otoimmün hemolitik anemi, kazanılmış trombotik trombositopenik purpura, hemolitik üremik sendrom, aplastik anemi, lenfopeni, immün trombositopeni, kazanılmış hemofili,	Hematoloji
Kardiyovasküler	Miyokardit, perikardit, aritmi, kalp yetmezliği, ventriküler fonksiyon bozukluğu, vaskülit, venöz tromboemboli,	Kardiyoloji
Oküler	Üveit/irit, episklerit, blefarit	Göz hastalıkları

Akciğer Toksisite - İmmünoterapi

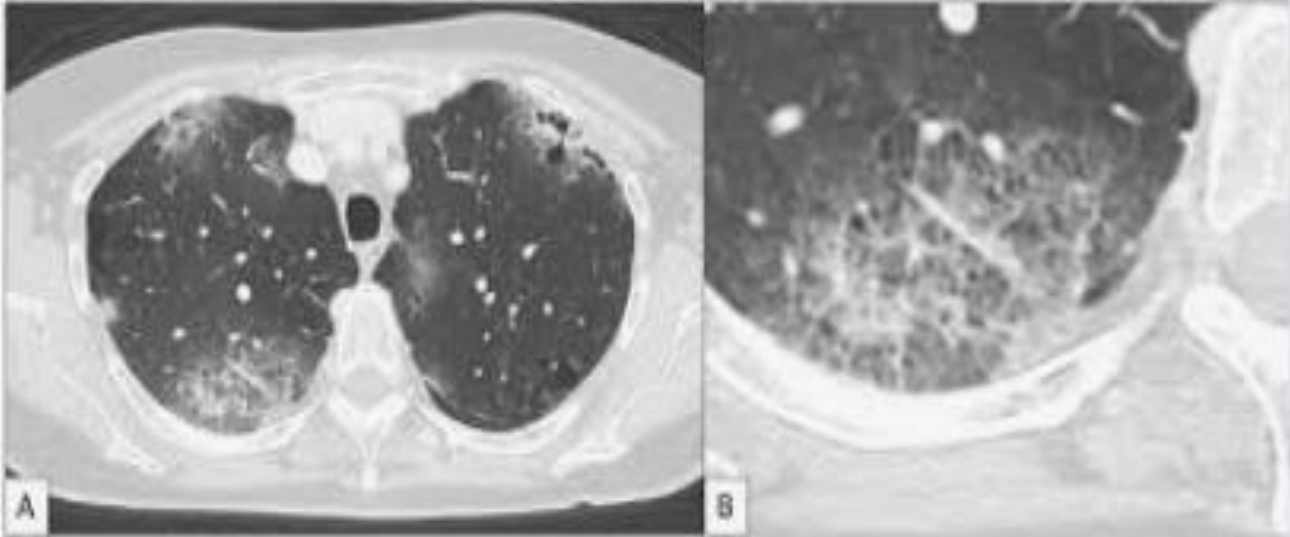
İmmünoterapi ilişkili pulmoner toksisiteler bir grup heterojen hastalıktır.

- İlaçla ilişkili pnömonitis
- İlaç ilişkili bronşiolit
- İlaç ilişkili akciğer sarkoidozu

Pnömonitis Tanım

İmmünoterapi ilişkili pnömonitis; akciğer parankimini fokal veya diffüz olarak etkileyen inflamasyonla karakterize bir hastalıktır

- Doğrudan sitotoksik etki,
- Oksidatif stres,
- İmmün aracılı hasar sonucu ortaya çıkabilir

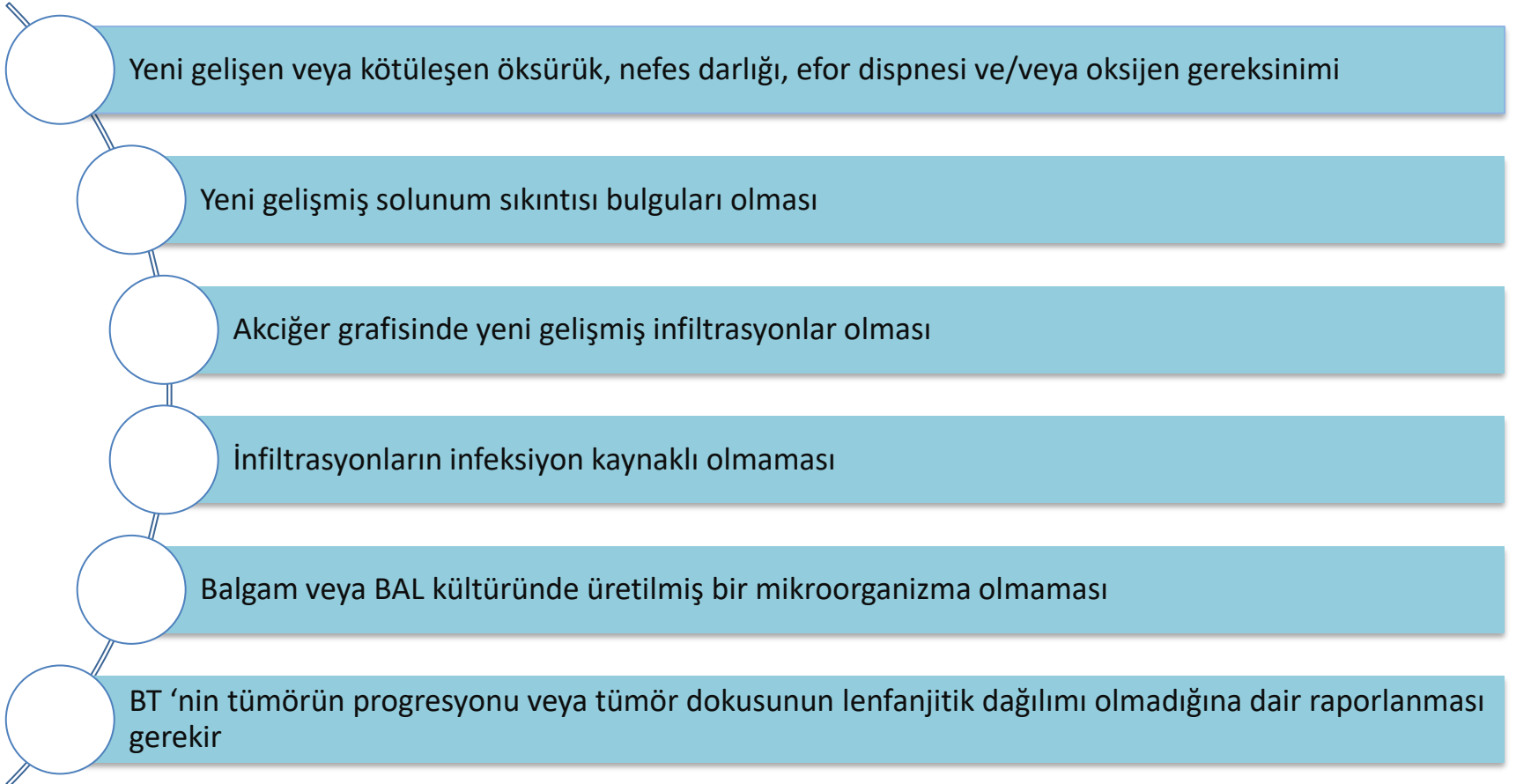


Pnömonitis Tanım

- İmmünoterapi tedavisinin nadir fakat potansiyel olarak ciddi veya ölümcül bir komplikasyonudur
- Pnömonitis KHDAK hastalarında, diğer kanser türlerine (melanom, ürothelyal karsinom, baş ve boyun skuamöz hücreli kanser) kıyasla daha sık görülmektedir

Pnömonitis Tanım

İmmünoterapi ile aktif tedavi gören hastalarda “**Pnömonitis**” diyebilmek için;



Pnömonitis Epidemiyoloji

- İmmünoterapi tedavisinin başlatılması ile pnömonitis gelişmesi arasındaki zamanlama, **ortalama 2,8 aydır (9 gün ile 19 ay arası değişir)**
- Tek ajanlı tedaviden ziyade kombinasyon immünoterapi tedavisi ile tedavi edilenlerde **daha erken ortaya çıkar (ortalama 2,7'ye karşı 4,6 ay)**
- Bazı durumlarda pnömonitis, gecikmiş bir advers olay olarak da ortaya çıkabilir ve **bir yıldan fazla süre sonra da ortaya çıkabilir**

Pnömonitis Epidemiyoloji

Tüm dereceli pnömonitlerin insidans oranları **%0-%10,6** arasında değişmekte

Genel İnsidansı %3- 5 arasındadır :

- PD-1 inhibitörleri ile tedavi edilenlerde %4 ,
- PD-L1 inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda % 2
- Anti-CTLA-4 ile tedavi edilenlerde <%1
- Anti-CTLA-4 + PD-L1 inhibitörleri ile tedavi edilenlerde % 10
- Mortalite oranı ise %10-17'dir

Pnömonitis Risk Faktörleri

Tümörün histopatolojik tipi (Skvamoz hücreli)

Eşlik eden akciğer hastalığı (İAH, KOAH, Astım)

İleri yaş

Erkek cinsiyet

Sigara veya tütün kullanımı

Otoimmün hastalık

Daha önce akciğer bölgesine radyoterapi almış olmak

Pnömonitis Klinik

- Nefes darlığı (%53)
- Kuru öksürük (%35)
- Göğüs ağrısı
- Ateş
- Hipoksi
- Asemptomatik (1/3'de)



Fatigue



Fever



Cough



Headache



Chest pain



Chills

Pnömonitis Klinik

- Hastaların %50'de pnömonitis diğer immünoterapi toksisiteleri ile eş zamanlıdır (dermatit, kolit, tiroidit vs.)
- İmmünoterapi pulmoner toksisitesi aynı zamanda akciğerin önceden ışınlanmış alanlarında “radyasyon hatırlatma pnömonisi” olarak da ortaya çıkabilir
- Bu fenomen, radyasyon tedavisinden yıllar sonra tedaviye başlandığında da ortaya çıkabilir

Pnömonitis Fizik Muayene

Oskültasyonda raller veya konsolidasyona bağlı solunum seslerinde azalma

Oksijen saturasyonunda azalma

6 dakika yürüme testinde desaturasyon (diffüzyon kapasitesindeki azalma ile ilişkili)

Pnömonitis Ayırıcı Tanı

- Pulmoner emboli
- Enfeksiyon (COVID-19 dahil)
- Malign pulmoner infiltrasyon
- Konjestif kalp yetmezliği
- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı alevlenmesi
- Eş zamanlı alınan KT, hedefe yönelik tedavi ve RT'ye bağlı pnömonitis

Pnömonitis Tanı

- Pulmoner yan etkilerin patognomik bir bulgusu olmaması nedeni ile tanı koymak zordur
- İmmunoterapi alan hastalarda yeni gelişen pulmoner semptomlar varlığında şüphelenilmelidir
- Asemptomatik hastalarda yakın zamanda immunoterapi görmüş olanlarda yeni gelişen radyolojik bulgular olduğunda da şüphelenilmelidir
- Pnömonitis tedavi sırasında veya sonrasında herhangi bir zamanda ortaya çıkabilmesine rağmen, klinik şüphe tedavinin ilk birkaç ayında en yüksek düzeyde olmalıdır
- Tanı, immünoterapi tedavisinin geçmişine, akut parankimal inflamasyonla uyumlu klinik ve radyografik bulgulara ve diğer olası nedenlerin dışlanmasına dayanır

Pnömonitis Tanı

Klinik gözlem

Fizik muayene

Oksijen saturasyonu

Laboratuvar : Burun sürüntüsü- Balgam kültürü- Kan kültürü- İdrar kültürü (Grade 2 ve üzeri hastalarda)

Radyoloji: PA akciğer grafisi, toraks BT, HRCT, PET



Pnömonitis

Tanı-Radyoloji

PA akciğer grafisi:

- Hafif semptomu olan (Grade 2 ve daha düşük olan) hastalarda ilk görüntüleme olmalı
- Hastaların dörtte birinde normal

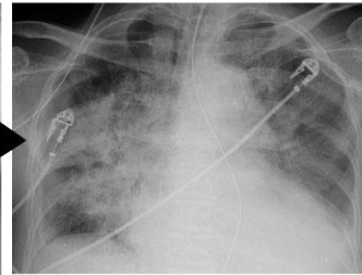
A



Before ICI



G3 pneumonitis (day 1)
Start MTP 2 mg/kg/day



Respiratory failure (day 4)
Start pulse therapy



Regression (day 13)
Extubation

B



Before ICI



G3 pneumonitis
3rd day of steroid for skin rash



G4 pneumonitis (day 4)
Start pulse therapy



Regression (day 12)

Pnömonitis Tanı-Radyoloji

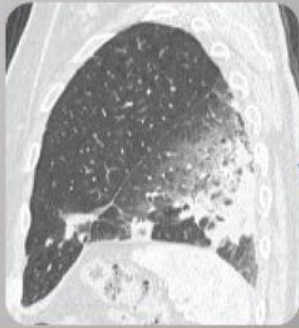
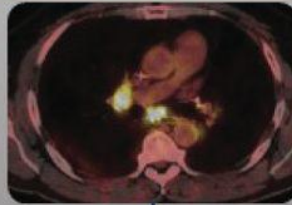
Toraks BT:

- Kalıcı ve ilerleyici semptomları olan, yüksek immünoterapi pnömonitis şüphesi olan hastalarda (Grade 3 veya daha yüksek) yakın takip ve toraks BT önerilir
- Toraks BTde karakteristik radyografik özellik yoktur
- PET-BT de diğer inflamatuvar hastalıklarda olduğu gibi FDG tutulumu izlenebilir, erken teşhis sağlayabilir
- Öncelikle HRCT önerilir

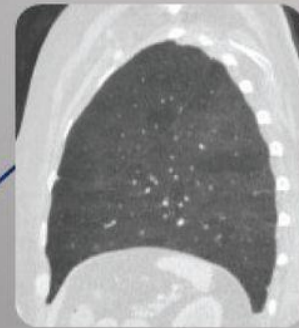
HRCT'de;

- Organize Pnömoni (%40-50)
- NSİP
- Aşırı Duyarlılık Pnömonit
- Akut İnterstisyel Pnömonit
- Bronşiolit
- Pulmoner Nodüller
- Plevral Effüzyonlar
- Sarkoid benzeri granülamatöz veya sınıflandırılmayan paternler

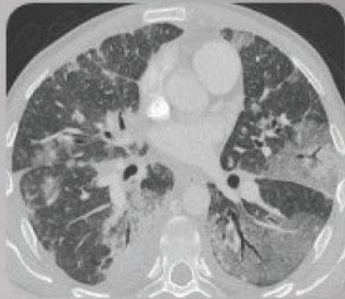
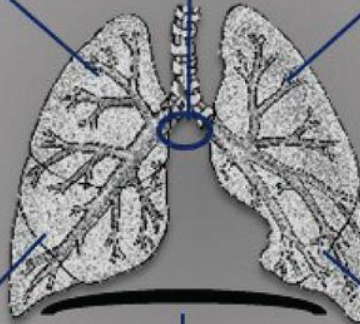
Pulmonary sarcoid-like granulomatosis



Organising pneumoniae



Hypersensitivity pneumonitis



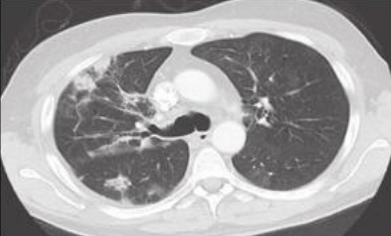
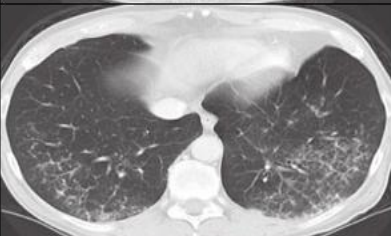
Non-specific pattern

Diaphragm myositis

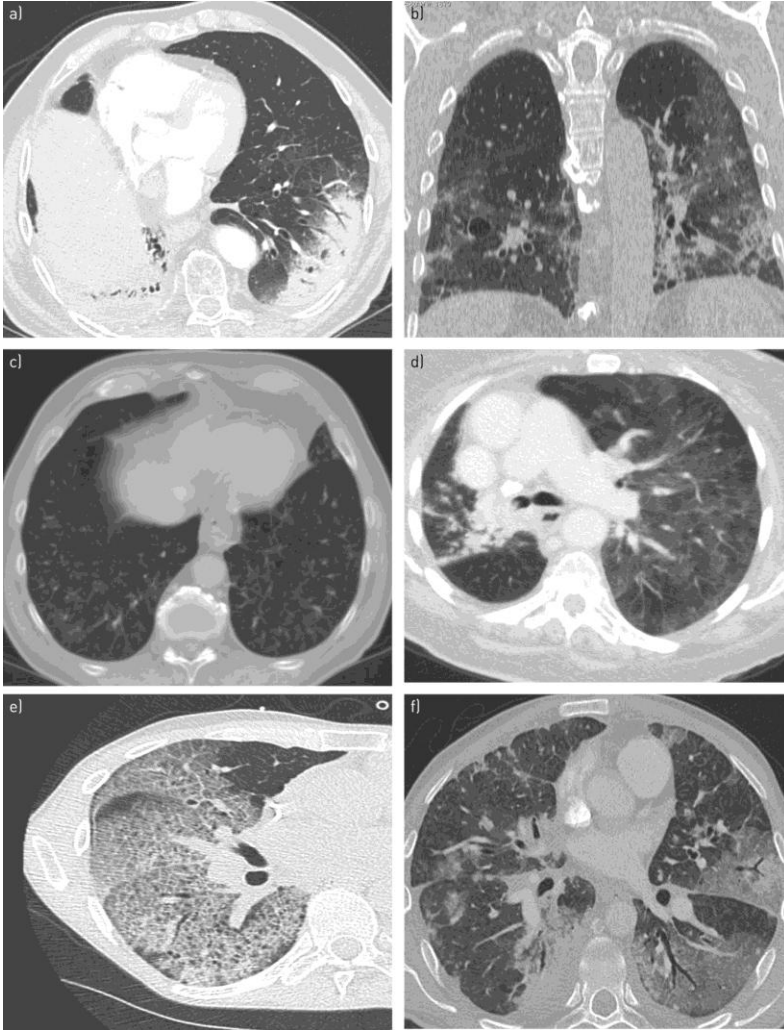


Non-specific interstitial pneumonia

Pneumonitis with anti-PD-1/PD-L1 therapy

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
Pneumonitis not otherwise specified (n = 4, 15%)		- Mixture of nodular and other subtypes - Not clearly fitting into other subtype classifications

Radiological features of immune checkpoint inhibitor-associated interstitial lung disease classified into five patterns.



- a) Organising pneumonia pattern with subpleural consolidations;
- b) Nonspecific interstitial pneumonia pattern: subpleural areas of consolidation with bronchiectasis ground-glass opacities and intralobular lines;
- c) Bronchiolitis pattern: low attenuated bilateral centrilobular nodules;
- d) Hypersensitivity pneumonitis pattern: lobular areas of decreased attenuation with mosaic perfusion and ground-glass opacities;
- e) Crazy-paving pattern: diffuse ground-glass attenuation with surimposed interlobular septal thickening and intralobular lines;
- f) No suggestive pattern: diffuse ground-glass opacities in the left upper and lower lobes with interlobular septal thickening and condensation.

Pnömonitis Tanı

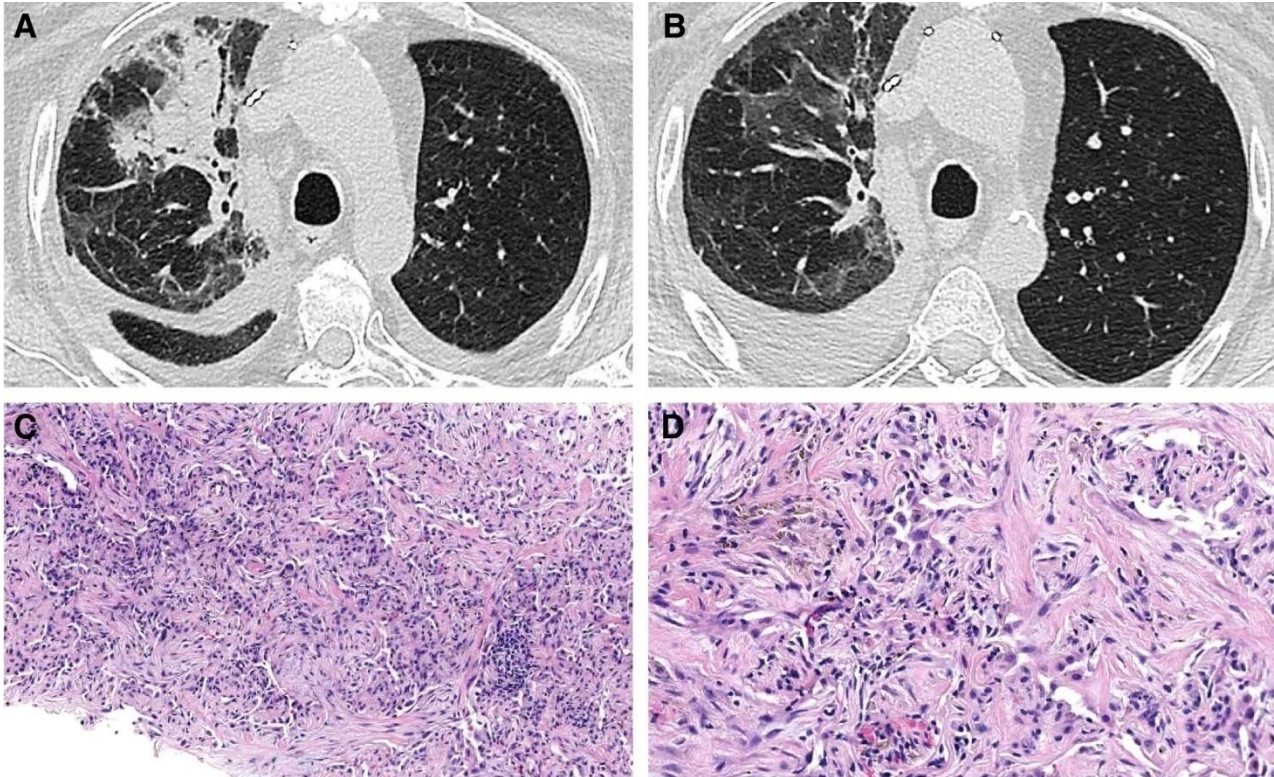
Bronkoscopi:

- Enfeksiyonu değerlendirmek
- Tanısı belirsiz kalan veya semptomları steroid tedavisine yanıt vermeyen Grade 2 veya daha yüksek pnömonisi olanlarda tanıyı netleştirmek
- Bronkoscopi ile BAL örnekleme: BAL genellikle lenfositlerden zengin veya mix paterndedir nadiren nötrofilik olabilir
- Nadiren akciğer biyopsisi



Pnömonitis Tanı-Patoloji

- Hücresel interstisyel pnömoni, organize pnömoni ve yaygın alveoler hasar dahil çeşitli histopatolojik bulgular rapor edilmiştir, ancak bazen yalnızca minimal anormallikler tespit edilebilmektedir



Pnömonitis Yönetimi

NCI CTCAE v5.0 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

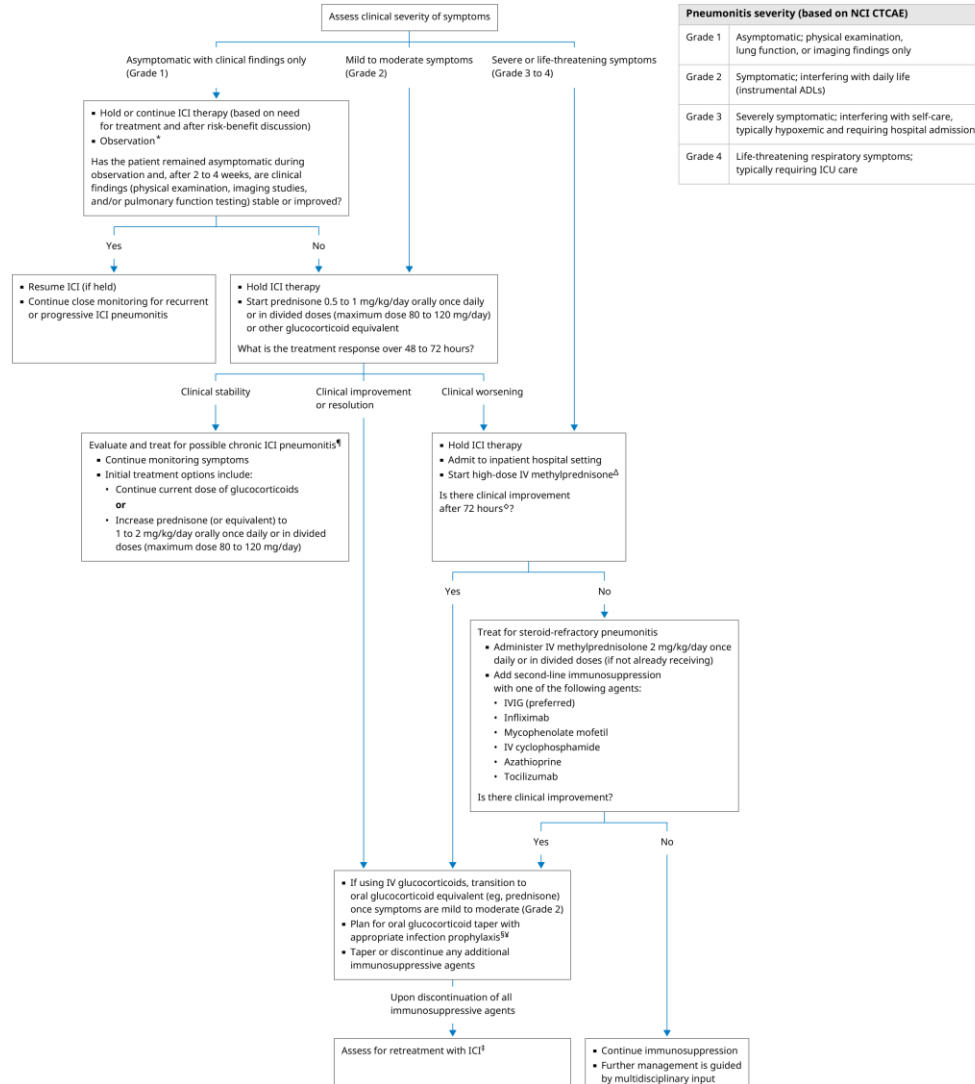
Pneumonitis is characterized by inflammation focally or diffusely affecting the lung parenchyma.

Kılavuzlar:

- ASCO, ESMO, NCCN, SITC

Pnömonitis Yönetimi

Management of immune checkpoint inhibitor pneumonitis



İmmün Kontrol Noktası İnhibitörlerine Bağlı Pnömonitisin Yönetimi

CTCAE Derecesi	Klinik Özellikler	Yönetim	Ek Notlar
Grade 1 (Asemptomatik, yalnızca görüntüleme bulguları)	- Semptom yok - BT'de infiltrat	◆ ICI geçici olarak durdurulabilir ,devam edilebilir ◆ Sistemik steroid başlanmaz ◆ 3–4 hafta aralıklarla izlem (öykü, fizik muayene, pulse oksimetre, BT)	◆ Stabilse ICI yeniden başlanabilir ,yakın takip ◆ Klinik kötüleşme varsa Grade 2 yönetimine geçilir

İmmün Kontrol Noktası İnhibitörlerine Bağlı Pnömonitisin Yönetimi

CTCAE Derecesi	Klinik Özellikler	Yönetim	Ek Notlar
Grade 2 (Hafif-orta semptomatik)	-Öksürük, hafif dispne, ateş -Günlük aktiviteler ile semp artışı -Oksijen ihtiyacı yok	◆ ICI ara verilir ◆ Oral steroid (Prednizon 0.5–1 mg/kg/gün) başlanır Maksimum doz 80-120 mg/gün ◆ 3–7 günde klinik izlem ◆ Pulmonoloji konsültasyonu ◆ Gerekirse ampirik antibiyotik	◆ 48–72 saat içinde klinik stabilse doz devamı : kr pnömonit : 1-2 mg/kg/gün e çıkılabilir ◆ İyileşirse 4–6 haftada doz azaltılarak kesme hedeflenir. ICI başlamayı değerlendir ◆ 5-7 günde bir 10 mg kademeli azaltılır ◆ Azaltma sırasında kötüleşme olursa 2 hafta boyunca en son iyi tolere edilen prednizon dozuna geri dönülür

İmmün Kontrol Noktası İnhibitörlerine Bağlı Pnömonitisin Yönetimi

CTCAE Derecesi	Klinik Özellikler	Yönetim	Ek Notlar
Grade 2 (Hafif-orta semptomatik)	-Öksürük, hafif dispne, ateş -Günlük aktiviteler ile semp artışı -Oksijen ihtiyacı yok	◆ ICI ara verilir ◆ Oral steroid (Prednizon 0.5–1 mg/kg/gün) başlanır Maksimum doz 80-120 mg/gün ◆ 3–7 günde klinik izlem ◆ Pulmonoloji konsültasyonu ◆ Gerekirse ampirik antibiyotik	◆ Doz azaltımı süresince PCP profilaksisi önerilir ◆ 48-72 sa içinde yanıt alınmazsa grade 3 yönetimi ◆ 72 sa sonra yanıt varsa oral geçiş ve doz azaltımı ◆ 4–8 haftalık im sup ajan doz azaltma süreci ve kesme ◆ Doz azaltımı süresince PCP, viral ve fungal profilaksisi önerilir ◆ <i>Pneumocystis</i> pnömonisi profilaksisi, bir ay veya daha uzun süre günde 20 mg oral prednizon eşdeğeri alan hastalara verilir. ◆ SFT ve BT ile izlem ◆ İm sup ajan kesilmesi üzerine IC yeniden başlama değerlendir

İmmün Kontrol Noktası İnhibitörlerine Bağlı Pnömonitisin Yönetimi

CTCAE Derecesi	Klinik Özellikler	Yönetim	Ek Notlar
Grade 3-4 (Şiddetli semptomlar ve hayatı tehdit eden)	- Belirgin dispne, hipoksi - Oksijen ihtiyacı var - Solunum yetmezliği - Entübasyon/Yoğun bakım ihtiyacı	◆ ICI kesilir ◆ Hastaneye yatırılır ◆ IV metilprednizolon (1–2 mg/kg/gün) veya pulse doz (500–1000 mg/gün x3 gün) ◆ 72 sa sonra yanıt değerlendirme ◆ Bronkoscopi / BAL ile enfeksiyon dışlanmalı ◆ Empirik antibiyotik başlanmalı ◆ Alternatif tanılar dışlanmalı	◆ 48-72 sa sonra yanıt yoksa steroid refraktör ICI pnömonitisi - IV metilprednizolon 2 mg/kg/gün 2. Basamak im sup ajan başla IVIG, Infliximab, Mycofenolat Mofetil, iv siklofosamid, Azatioprin, Tocilizumab ◆ IV Immunoglobulin 0,4 g/kg/gün beş gün veya 1 g/kg/gün iki gün IVIG ◆ Klinik iyileşme yanıt varsa doz azaltımı protokolü, ek im sup ajan kesme ◆ Doz azaltımı süresince PCP, viral ve fungal profilaksisi önerilir ◆ İm sup ajan kesilmesi üzerine IC yeniden başlama değerlendir ◆ Klinik iyileşme yoksa im sup devamı, multidisipliner değerlendirme

Pnömonitis Tedavi

- **Steroid-refrakter pnömonitis**, sistemik glukokortikoidlerden klinik fayda sağlamayan ICI pnömonitini ifade eder
- Orta ila şiddetli ICI pnömoniti olan hastaların yaklaşık %10 ila %20'sinde görülür
- Bu tür hastalar genellikle yoğun bakım ünitesi düzeyinde bakım gerektirir
- Steroid dirençli pnömonit için prognoz son derece kötüdür
- Daha önce yapılmadıysa, steroid-refrakter pnömonitinden şüphelenilen hastalar, malign akciğer infiltrasyonu, enfeksiyon, alternatif bir pnömotoksik ilaç veya radyasyon pnömoniti dahil olmak üzere alternatif etyolojiler açısından kapsamlı değerlendirilmelidir

Kronik ICI pnömonitis

Tanım:

- **Steroid bağımlı ve uzun süreli pnömonitistir**
- Glukokortikoid tedavisiyle iyileşen, ancak **doz azaltıldığında kötüleşen** pnömonitis
- **12 hafta veya daha fazla immünsüpresif tedavi** gerektirir
- Kronik ICI pnömonitinin genel insidansı %2 dir
- Uzun süreli ICI tedavisi görenlerde daha yaygındır (ortalama başlangıç süresi: 12 ay)
- Görüntüleme bulguları en sık organize pnömoni şeklinde
- Glukokortikoid dozu artırılır, azaltma sırasında semptomlar alevlendiğinde önceki glukokortikoid dozlarına devam edilmeli
- **İmmünsüpresif ajanlar** (örneğin, infliksimab, mykofenolat mofetil) eklenebilir
- Ancak tedaviye yanıt **%50** oranında olumlu sonuçlar verir

Tekrarlayan ICI pnömonitisi

Tanım:

- **Tam iyileşmiş** önceki pnömonitisin tekrar etmesi
- ICI tedavisinin yeniden başlanması (provake) veya tedavinin tamamen kesilmesine rağmen (provake olmayan) gelişebilir

Yönetim:

- **Yeni başlayan ICI pnömonitisi** gibi tedavi edilir
- Ancak, **tekrarlayan pnömonitis**, ICI tedavisinin yeniden başlanması için **kontrendikasyondur**

ICI Tedavisinin Yeniden Başlatılması

ICI tedavisine devam etme kararı esas olarak ilk atağın şiddetine, pnömonitin düzelmesine ve fayda görme olasılığına bağlıdır

Grade 1 (Hafif) Pnömonitis:

- Tam iyileşen hastalar, **ICI tedavisini güvenle yeniden başlanabilir**

Grade 2 veya 3 (Orta/Şiddetli) Pnömonitis:

- Riskler ve faydalar dikkatlice değerlendirilir ve hasta ile paylaşılan kararlar alınır
- ICI tedavisine devam edilmesi, tüm klinik faktörlere bağlıdır
- Düzelmeyen 2. ve 3. derece pnömonitli hastalarda ICI tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir

Grade 4 (Hayati Tehdit Edici) veya Kronik/ Tekrarlayan Pnömonitis:

- Bu hastalarda **ICI tedavisi kesinlikle kesilmelidir**

ICI Tedavi Yeniden Başlama Kararı

- ICI tedavisine devam etme kararı esas olarak ilk atağın şiddetine, pnömonitisin düzelmesine ve fayda görme olasılığına bağlıdır
- Yoğun bakım ünitesi müdahaleleri gerektiren yaşamı tehdit eden hastalığı olan hastalarda (4. derece pnömonit), düzelmeyen 2. ve 3. derece pnömonitli hastalarda ve tekrarlayan ICI pnömoniti olan hastalarda ICI tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir

Sarkoid Benzeri Reaksiyon

Nonkazeifiye granülomlarla karakterize, sarkoidozu taklit eden, immünoterapilere bağlı gelişebilen granülamatöz reaksiyondur

Radyolojik olarak tedavi başarısızlığı, tümör progresyonu veya enfeksiyon olarak yanlış yorumlanabilecek nadir bir olaydır

Anti-CTLA-4 veya Anti-PD-1/PD-L1 ile de gelişebilir

Genellikle tedavinin ilk birkaç ayında görülür

Hastalar asemptomatik olabilir veya öksürük, hırıltı, yorgunluk veya göğüs ağrısı ile gelebilir

Cilt bulguları (subkutan veya papüler sarkoidoz) da yaygındır.

En çok etkilenen organlar lenf düğümleri, akciğerler ve cilttir

Sarkoid Benzeri Reaksiyon

Görüntüleme bulguları:

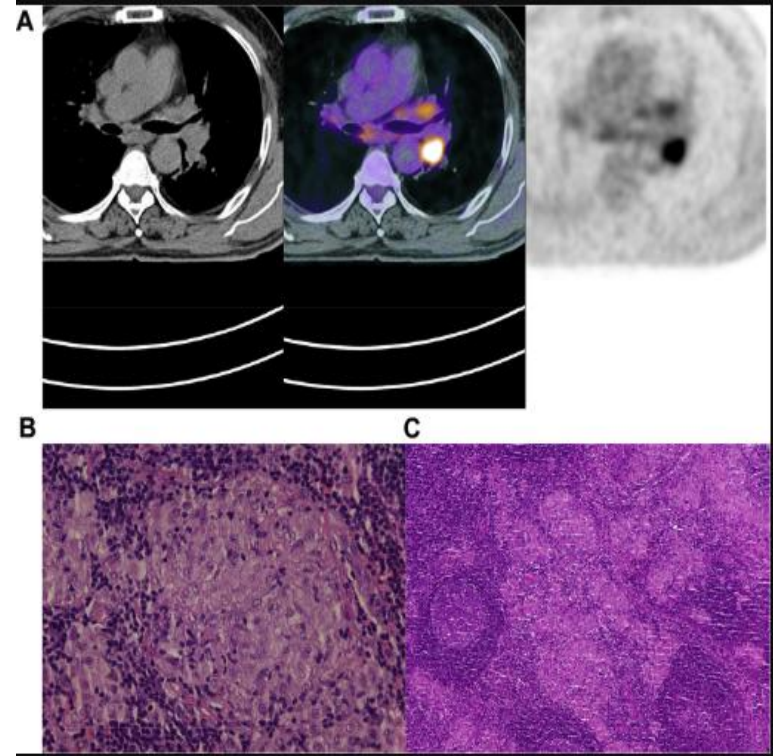
- Bilateral hiler /mediastinal LAP
- Perilenfatik mikronodüller
- Üst loblarda granüler infiltratlar

PET BT'de ilgili organda FDG tutulumu mevcuttur

Ayırıcı tanı için lezyon biyopsisi düşünülmelidir

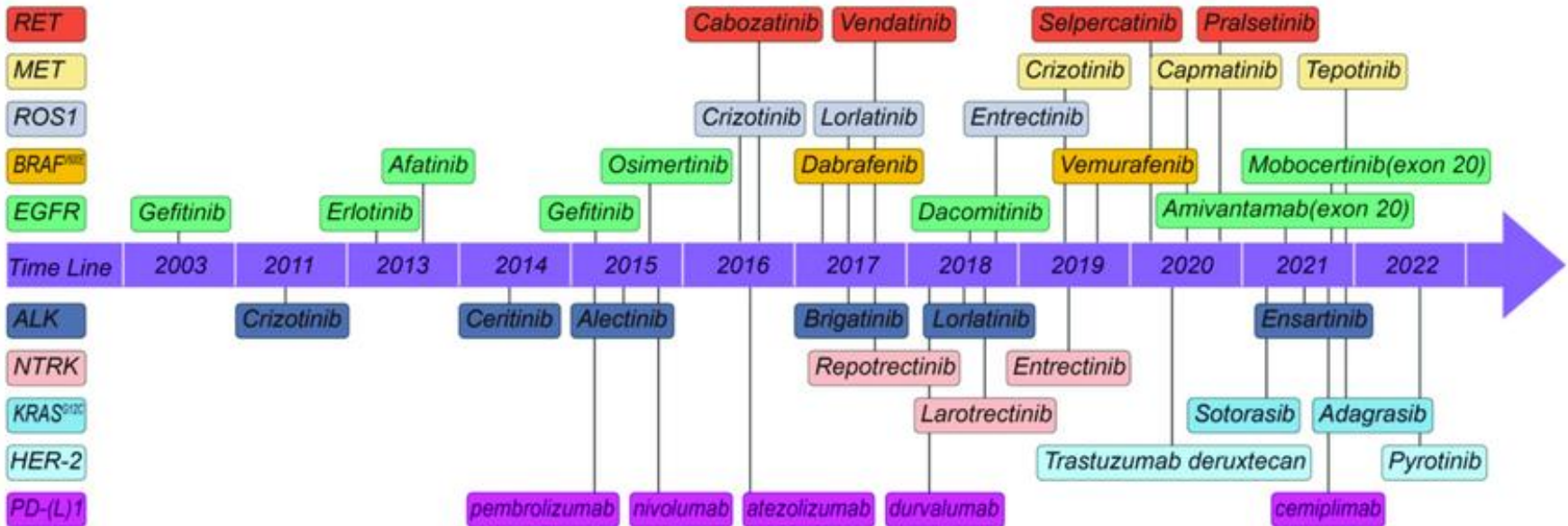
İmmünoterapiden faydalandığında hasta asemptomatik ise tedaviye devam edilebilir.

Hastanın semptomatik olması durumunda kortikosteroidin 0,5-1 mg/kg'lık daha düşük dozları düşünülebilir ve advers olayın çözülmesinden sonra immünoterapi tedavisine devam edilebilir



Hedefe Yönelik Tedaviler

- 2000'li yılların başından itibaren akciğer kanseri tedavisinde çok ciddi şekilde artan oranda gündemdedir
- Monoklonal antikolar
- Tirozin kinaz reseptör inhibitörleri



Hedefe Yönelik Tedaviler

1. Anti-EGFR Ajanları

- Gefitinib, erlotinib, afatinib, osimertinib, dakomitinib ve mobocertinib'in tümü, epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) tirozin kinazın oral olarak aktif küçük moleküllü inhibitörleridir
- Esas olarak ilerlemiş küçük hücreli dışı akciğer kanserinin (KHDAK) tedavisinde kullanılırlar

Hedefe Yönelik Tedaviler

1. Anti-EGFR Ajanları

- Risk, önceden var olan akciğer hastalığı olan hastalarda ve sigara içenlerde daha yüksektir
- Gefitinib ile tedavi edilirken interstisyel akciğer hastalığı (ILD) geliştiren hastaların yaklaşık üçte biri bu komplikasyondan ölmektedir
- Erlotinib alırken IAH geliştiren hastalardaki ölüm oranı Gefitinib ile benzerdir
- Osimertinib veya mobocertinib (üretici tarafından geri çekilmiştir) alırken ILD/pnömonit yaşayan hastalardaki ölüm oranları biraz daha düşük görünmektedir (%15 ve %27) ancak veriler sınırlıdır

1. Anti-EGFR Ajanları

Akciğer Toksisitesi

- Her ne kadar moleküler hedefli tedaviyle ilişkili pulmoner toksisite nispeten nadir olsa da, fırsatçı enfeksiyonlar, radyasyona bağlı akciğer hasarı veya akciğerlerin metastatik tutulumu gibi alternatif tanılar dışlandıktan sonra göz önünde bulundurulmalıdır
- İlaça bağlı akciğer hastalığı için açıkça tanımlanmış kriterler yoktur
- Belirtiler ve semptomlar genellikle spesifik olmadığından, tanı genellikle dışlama yöntemiyle konur

1. Anti-EGFR ajanları

Akciğer Toksisitesi

- EGFR tirozin kinaz inhibitörleri tarafından indüklenen İAH'ın mekanizması bilinmemektedir ve muhtemelen tip 2 pnömositlerde lokalize olan EGF reseptörlerinin alveoler duvar koruyucu fonksiyonunun azalmasından kaynaklanmaktadır
- EGFR tirozin kinaz inhibitörleri, alveolar onarım mekanizmalarını kesintiye uğratarak, sepsis, radyasyon tedavisi, önceki akciğer hasarı ve diğer ilaçlar dahil olmak üzere diğer nedenlere bağlı akciğer hasarının etkisini güçlendirebilir
- Genellikle 2-3 ay içinde ortaya çıkar

1. Anti-EGFR ajanları

Akciğer Toksisitesi-Epidemiyoloji

EGFR-TKI ile ilişkili İAH'nın insidansı %0 ile %5,7

Gefitinib veya erlotinib ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %1'i ve osimertinib veya mobocertinib (üretici tarafından geri çekilmiştir) ile tedavi edilen hastaların %3 ila 4'ü , genellikle tedavinin ilk iki ila üç ayı içinde akciğer toksisitesi geliştirir

FDA'in yaptırdığı çalışmada Gefitinib ile ilişkili İAH'nın genel insidansı %1, Japonya'da %2 iken USA'da %0,3

Japonya'da Erlotinib tedavisinin pazarlama sonrası değerlendirmesinde genel İAH insidansı %4,5 olmuştur.

Yeni jenerasyonlarda İAH insidans oranları:

- Afatinib için %10
- Osimertinib %3-4
- Mobocertinib %3-4
- Dacomatinib %0.5

1. Anti-EGFR ajanları

Akciğer Toksisitesi-Risk Faktörleri

Genetik/ırk

İleri yaş

Sigara

Pulmoner fibrozis öyküsü

KOAH öyküsü

Eşlik eden kalp hastalığı

Eş zamanlı veya önceki akciğer enfeksiyonu

Kötü performans

Eş zamanlı radyoterapi

İmmünoterapi alanlar (Osimertinib)

1. Anti-EGFR ajanları

Akciğer Toksisitesi-Risk Faktörleri

- Pnömonitis gelişen olguların %90'ında öyküde radyoterapi ve kemoterapi uygulaması mevcut
- Daha önceden geçirilmiş fibrotik akciğer hastalığı öyküsü veya eş zamanlı göğüs ışınlaması da ağırlaştırıcı faktörler olabilir

1. Anti-EGFR Ajanları

Akciğer Toksisitesi- Klinik

- EGFR-TKI ilişkili toksisite sıklıkla ilk 4 hafta içinde ortaya çıkar (çoğu ilk 2-3 ay)
- Ortalama başlangıç süresi 13. gün
- Ortaya çıkma zamanı ortalama 2-3 ay
- Hastalar çoğu zaman akut başlangıçlı nefes darlığı şikayeti ve hipoksi ile başvururlar
- Öksürük ve düşük dereceli ateş daha az sıklıkla eşlik edebilir

1. Anti-EGFR Ajanları

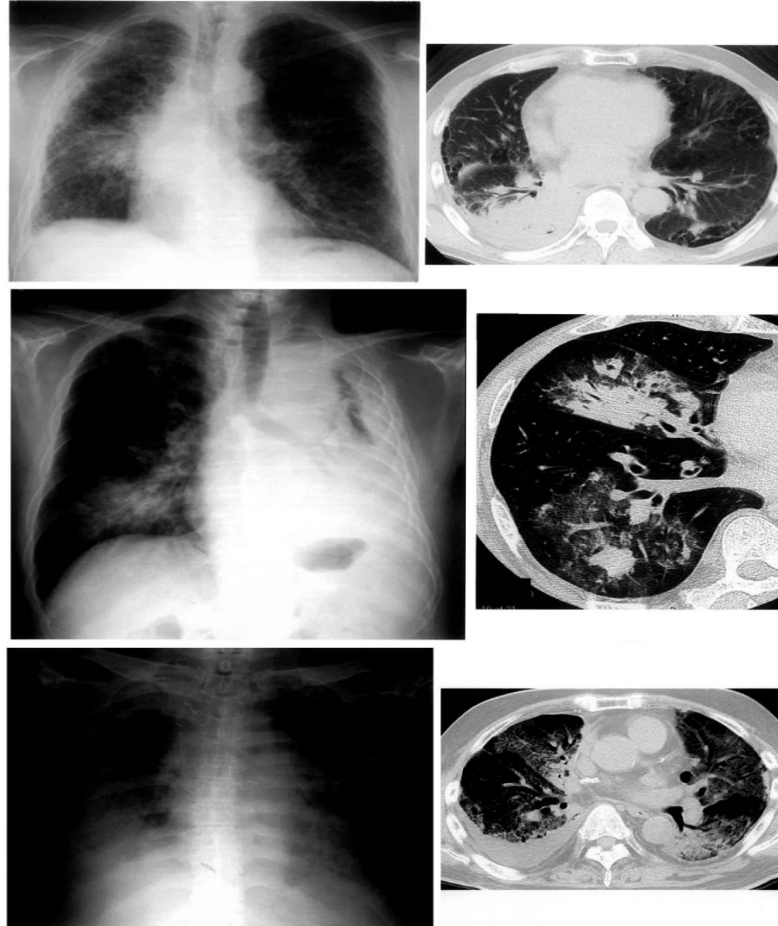
Akciğer Toksisitesi-Tanı

- İlaça bağlı akciğer hastalığı için açıkça tanımlanmış kriterler yoktur
- Belirtiler ve semptomlar genellikle spesifik olmadığından, tanı genellikle dışlama olarak konulur
- Alternatif tanıları dışlamak için hızlı radyolojik değerlendirme ve enfeksiyon incelemesi gereklidir

1. Anti-EGFR ajanları

Akciğer Toksisitesi- Radyoloji

- TKİ ile ilişkili pulmoner toksisitenin radyografik özellikleri oldukça değişkendir



1. Anti-EGFR ajanları

Akciğer Toksisitesi – Paternler

Plevral Efüzyon:

- Genellikle **BCR-ABL tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ'ler)** ile ilişkilidir.
- **Dasatinib**, özellikle geç dönemde plevral efüzyon gelişme olasılığı yüksek olan bir tedavi ajanıdır.
- Bu tür toksisiteler, genellikle tedavinin ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkar.
- **Bosutinib**'in **imatinib**'e kıyasla plevral efüzyon insidansı daha yüksektir
- **Dasatinib**, **unilateral** (tek taraflı) veya **bilateral** (her iki taraflı) plevral efüzyonlarla ilişkilidir ve bazı durumlarda **akciğer parankimal infiltrasyonları** da gözlemlenebilir.

İnterstisyel Akciğer Hastalığı (IAH):

- **ILD**, **EGFR** ve **ALK TKİ'leri** ile ilişkilidir ve tedavi sırasında ortaya çıkabilen heterojen bir hastalık grubunu kapsar.
- **ILD şüphesi durumunda TKİ'ler durdurulmalıdır.**
- **IAH doğrulandıktan sonra, şiddeti ne olursa olsun, suçlu ajanlar derhal kesilmelidir**

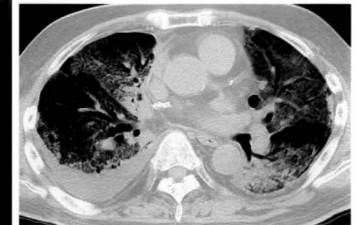
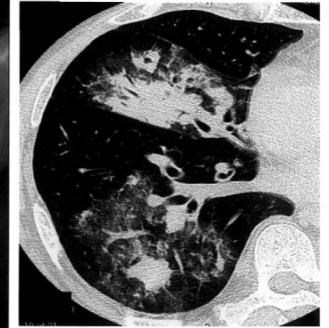
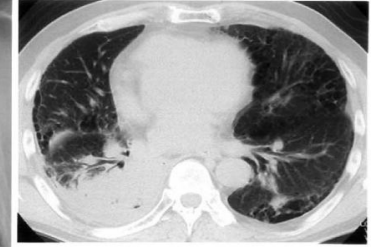
İlaç Kaynaklı Pnömonit:

- **Pnömonit**, **EGFR inhibitörleri** ve **MEK inhibitörleri** gibi birçok TKİ ile ilişkilidir.
- **Pulmoner semptomlar görüldüğünde, toraks BT taraması yapılmalıdır.** Enfeksiyon etkeni bronkoalveolar lavajla dışlandıktan sonra, yüksek doz **kortikosteroid tedavisi** uygulanmalıdır.
- **Şiddetli vakalarda, suçlu ilaçların kalıcı olarak kesilmesi ve BRAF inhibitörlerinin** remisyon sonrasında yeniden başlanması önerilir.
- **Capmatinib** ve **tepotinib** gibi ilaçlar, ilaç kaynaklı pnömonit gelişme oranı %2–6 arasında olan ilaçlardır.
- **Yönetim, MET inhibitörlerinin** kalıcı olarak durdurulmasını ve steroid tedavisinin uygulanmasını içerir. Pnömonit iyileştikten sonra, başka bir TKİ'ye geçiş düşünülebilir

Imaging of gefitinib-related interstitial lung disease: Multi-institutional analysis by the West Japan Thoracic Oncology Group

Masahiro Endo^{a,*}, Takeshi Johkoh^b, Kazuhiko Kimura^c, Nobuyuki Yamamoto^d

1. Hacim kaybı olmaksızın yaygın buzlu cam opasiteleri (%47)
2. Kriptojenik OP'ye benzer multiple konsolidasyon alanları (%13.7)
3. Akut eozinofilik pnömoniye benzer İnterlobüler septal kalınlaşmanın eşlik ettiği düzensiz buzlu cam alanları (%2)
4. AIP 'de olduğu gibi hacim kaybının eşlik ettiği traksiyon bronşektazisi ile birlikte yaygın iki taraflı buzlu cam alanları veya konsolidasyonlar. Bu yapıya sahip hastaların ölüm oranı da yüksektir (%75)



1. Anti-EGFR ajanları

Akciğer Toksisitesi- Prognoz

- EGFR-TKİ ile ilişkili İAH'nın mortalite oranı oldukça yüksektir
- Japonya'da erlotinib tedavisine ilişkin geniş bir pazarlama sonrası değerlendirmede, erlotinib kaynaklı İAH'nın ölüm oranı %35,7
- Gefitinib kaynaklı İAH vakalarının üçte birinin ölümcül olduğunu bildirilmiştir
- Erlotinib ölüm oranı benzerdir
- AİP benzeri yaygın akciğer tutulumuyla başvuran hastalarda %60-75'e varan yüksek mortalite oranları rapor edilmiştir
- Osimertinib veya mobocertinib alırken İAH/pnömoni yaşayan hastalar arasındaki ölüm oranları sırasıyla yüzde 15 ve yüzde 27

Mortalite için diğer risk faktörleri:

- ECOG performans durumunun 2-4 olması
- İnterstisyel pnömoni ile birlikte bal peteği eşlik etmesi

1. Anti-EGFR ajanları

Akciğer Toksisitesi-Tedavi

- TKİ ile ilişkili İAH şüphesi olan hastalar, alternatif nedenler araştırılırken ,

TKİ tedavisi derhal kesilmeli

Ek oksijen uygulanması

Ampirik antibiyotikler

Destekleyici tedavi (mekanik ventilasyon vs.)

Enfeksiyöz nedenler ekarte edildikten sonra yüksek dozda steroid tedavisi

Pulmoner toksisitenin düzelmesinden sonra osimertinib ile başarılı bir şekilde yeniden tedavi uygulandığına dair birkaç vaka raporu bulunmaktadır

Yüksek doz glukokortikoidlerle ampirik tedaviye rağmen ölümler meydana gelebilmektedir

Hedefe Yönelik Tedaviler

2. Alk İnhibitörleri

- Crizotinib, ceritinib, alectinib, brigatinib ve lorlatinib, anaplastik lenfoma kinazın (ALK) oral olarak aktif inhibitörleridir
- Tümörün karakteristik bir EML4-ALK füzyon onkogeni içermesi durumunda, bunların tümü ilerlemiş veya metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanserinin tedavisi için onaylanmıştır
- Bu sınıftaki tüm ilaçlar İAH/pnömonitis gelişimi ile ilişkilendirilmiştir

ALK-TKI

İlaç	Tüm Grade	Grade 3-4
Crizotinib	% 2-8	% 1-3
Ceritinib	% 2-4	% 1-3
Brigatinib	% 4-9	% 3
Alectinib	% 1-5*	%0-4*
Lorlatinib	% 5	% 2

*J Alex: Sadece Japon hastalardan oluşmakta.

ALK-TKI

Brigatinib

- Pnömonitis daha sık %4-9, %3.7 grade 3-4
- Pnömonitis daha erken;
 - Tedavi başlangıcından 1-9 gün sonra (median 2)
 - ½'i tedaviye geri dönebiliyor
 - İlk 7 gün 90 mg sonra 180 mg önerilir
- Brigatinib tedavisine ≥ 14 gün süreyle ara verilirse tedaviye yeniden başlanmalı ve önceden tolere edilen doza kadar titre edilmelidir
- [Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ, et al. Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial. J Clin Oncol 2017; 35:2490](#)

ALK-TKI

Pnömonitis-Risk Faktörleri

- Sigara
- Ekstratorasik metastaz varlığı

ALK-TKI

Pnömonitis- Radyoloji

- Radyolojik olarak tipik görünüm yoktur
- Bilateral-unilateral
- Simetrik-asimetrik
- Periferik-santral

ALK-TKI

Erken Başlangıçlı Pnömonit

Tanı kriterleri

- Tedavi başlamasından 7 gün içinde
- Klinik bulgular+radyolojik bulgular
- Başka bir pnömoni/pnömonitis yok

En sık Brigatinib

Lorlatinib, Osimertinib ve diğer TKİ'lara dair vaka sunumları mevcut

TKİ spesifik kabul edilmemeli

ALK-TKI

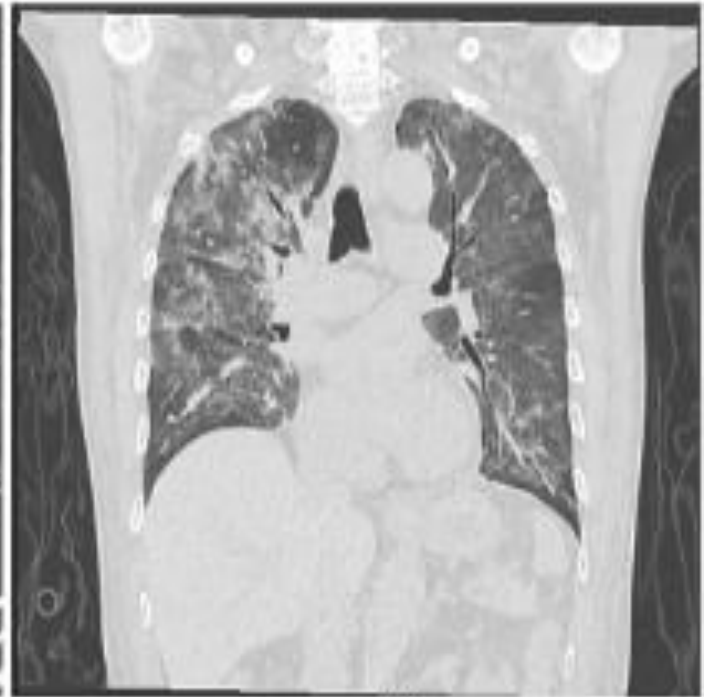
Pnömonitis- Tedavi

- Brigatinib haricinde, herhangi bir derecedeki tedaviye bağlı ILD/pnömoni durumunda ALK inhibitörlerinin kalıcı olarak kesilmesi tavsiye edilir
- Alternatif sebepler araştırılır  Toraks BT/HRCT
- Enfeksiyöz neden bronkoalveoler lavaj yoluyla dışlandıktan sonra yüksek dozda kortikosteroid başlanır
- Benzer ya da başka tedaviler ile rechallenge uygulanabilir

Erlotinib İlişkili Pnömonitis

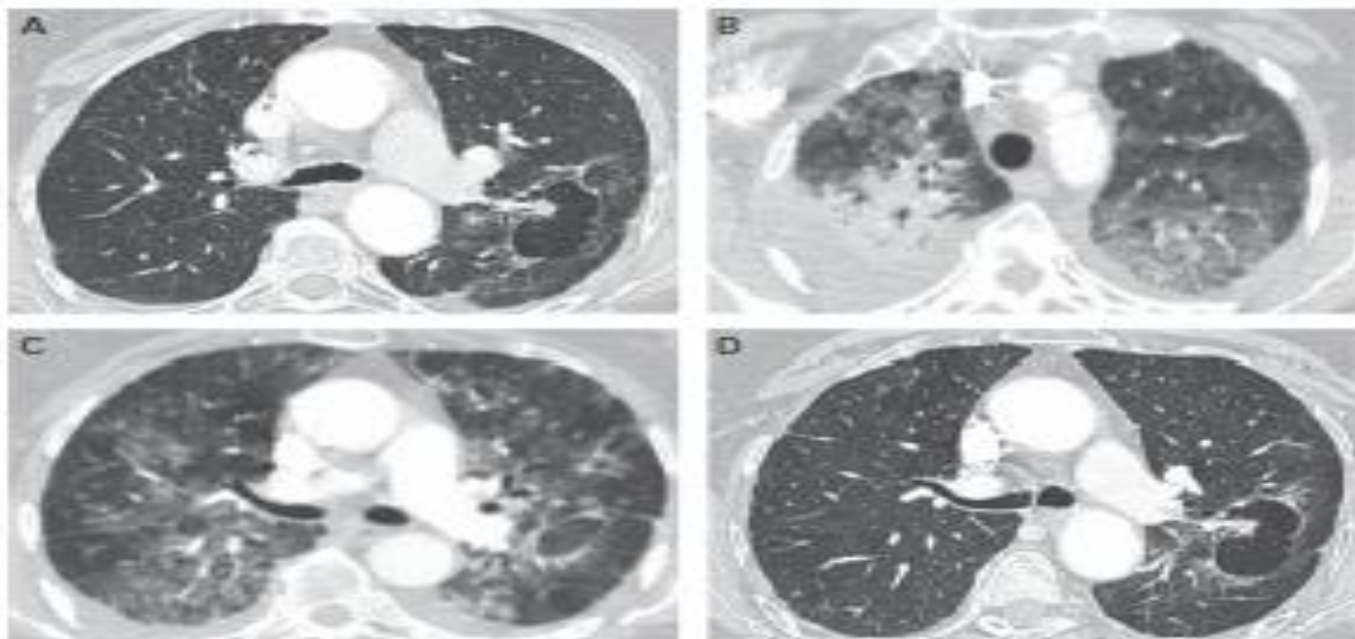


(a)



(b)

Figure 2: Crizotinib Pulmonary Toxicity in a 78 year-old Female, Never Smoked, with Diagnosis of Atypical Carcinoid cT1a cN0 cM1b, 60 % of cells with ALK Gene Rearrangement, who Started Crizotinib on September 2011. A) Basal CT scan; B, C) January 2012 Pneumonitis by TKI; D) After 4 Weeks of Prednisone Treatment

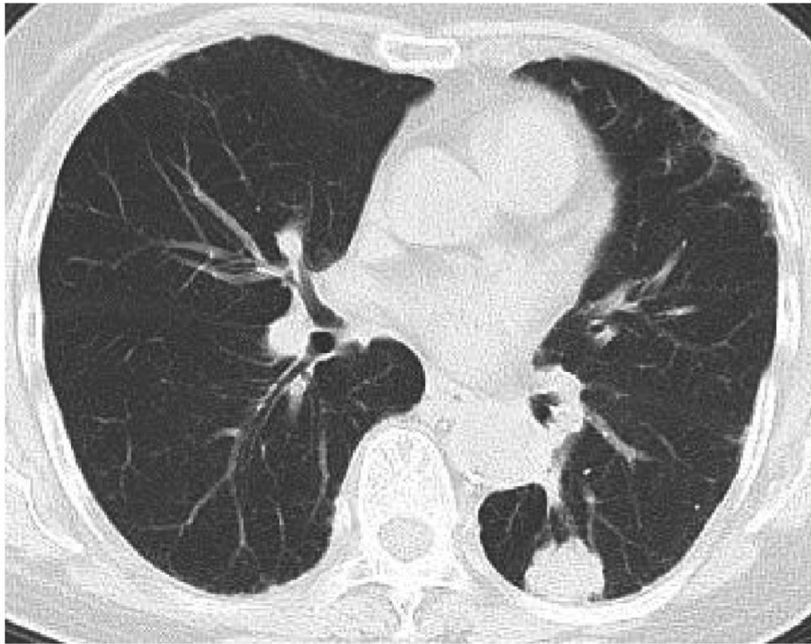
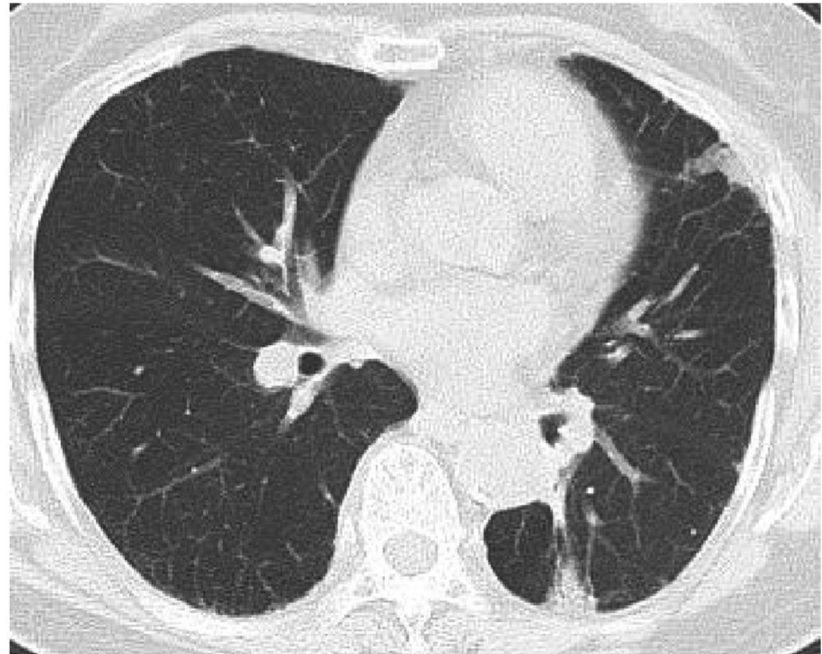


CT – computed tomography; TKI – tyrosine kinase inhibitor.

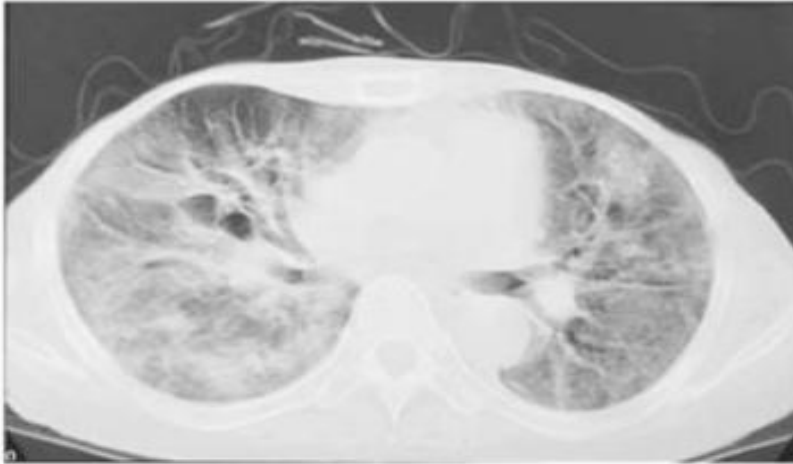
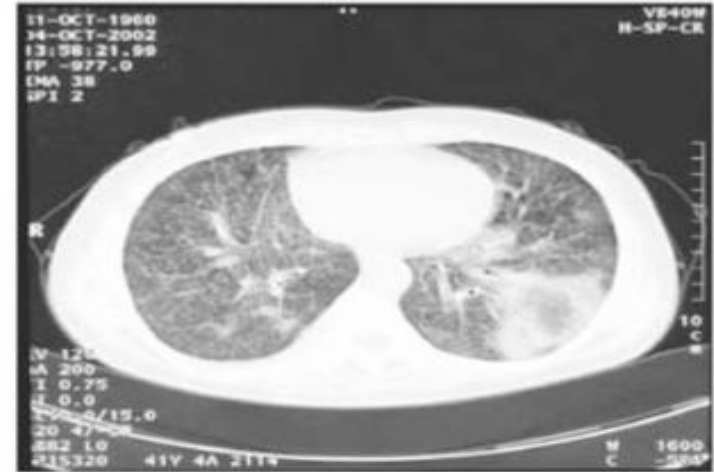
Successful alectinib treatment after crizotinib-induced interstitial lung disease



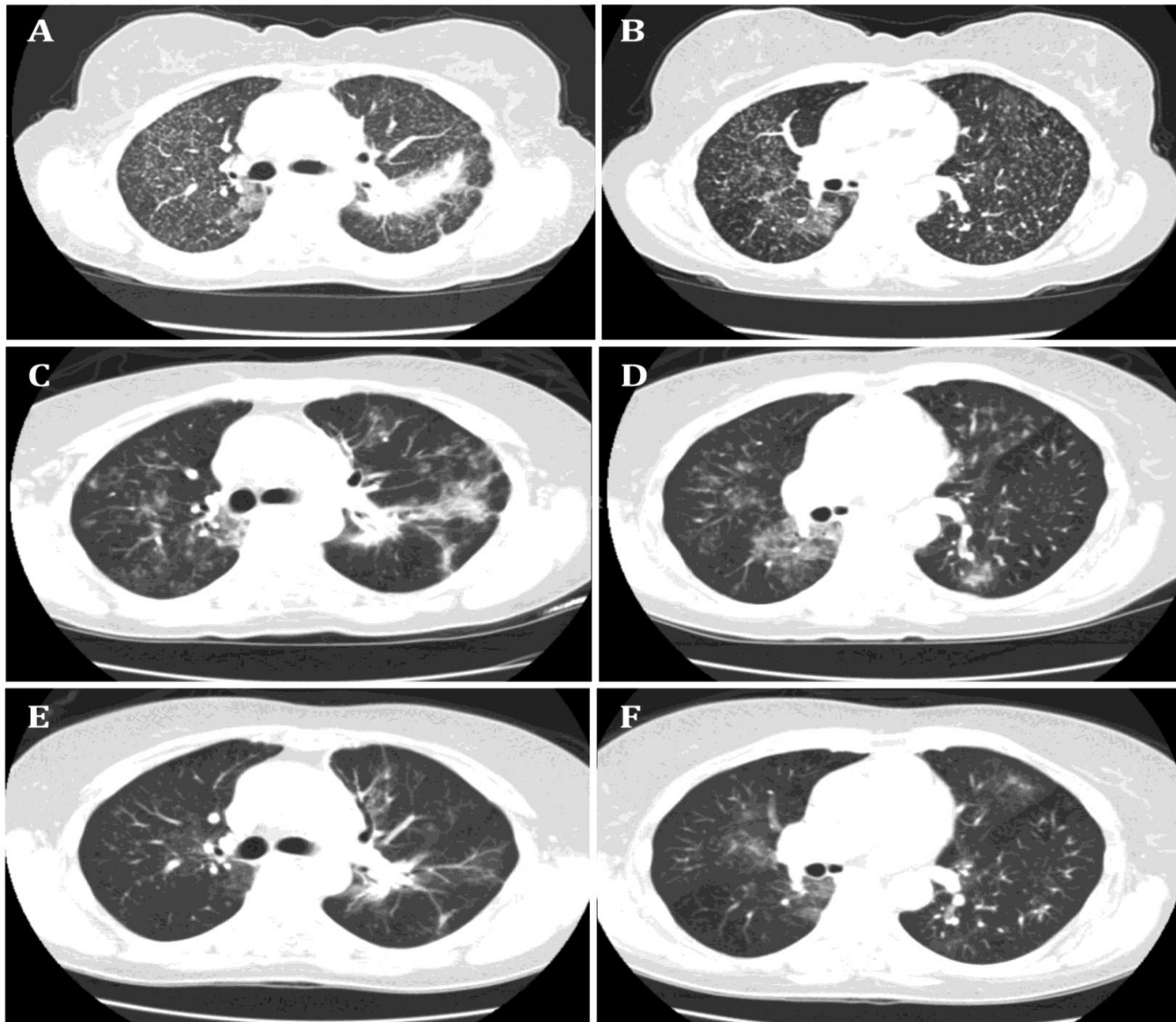
Chest computed tomography scans of the 70-year-old female patient. Initially, a large tumor was observed in the left lung on presentation (A). The lower lobe tumor decreased in size, however, a bilateral diffuse ground-glass opacity occurred 60 days after initiating crizotinib treatment (B).

A**B**

Chest computed tomography scans before and after alectinib treatment. After new lesions developed following 2 years of cytotoxic chemotherapy, alectinib treatment was initiated (A). Two months later, the tumor sizes were markedly reduced; moreover, no interstitial lung disease was detected (B).

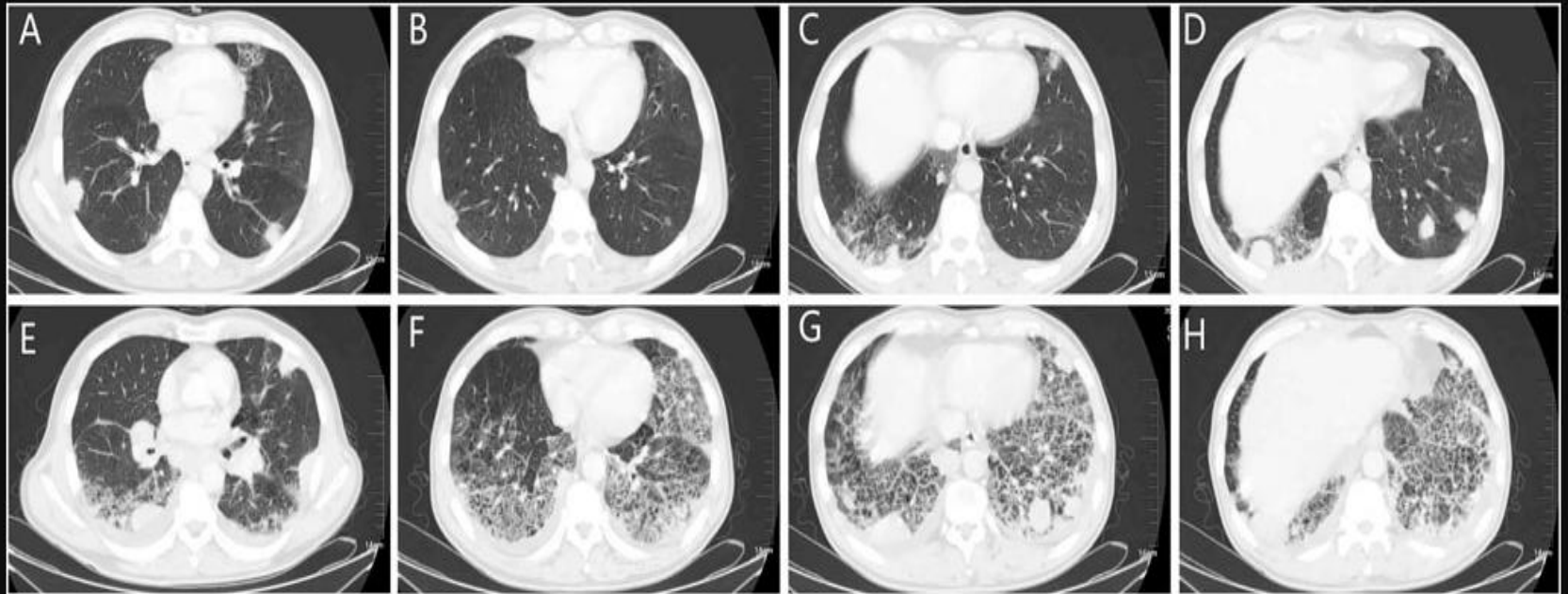
A**B****C****D**

Radiology of gefitinib-associated ILD. (A) Acute interstitial pneumonia-like observations. (B) Chronic organised pneumonia-like observations. (C) Acute EP-like observations. (D) Light ground-glass shadows in bilateral lung fields lacking shrinkage of lung field and traction bronchiectasis



Chest CT of ground glass opacities. A chest CT performed prior to initiation of osimertinib with miliary type pattern metastases (A, B). A chest CT performed 3 months after initiation of osimertinib shows that the extensive miliary type pattern has largely resolved but now with patchy areas of ground glass infiltrate and intralobular septal thickening (C, D). Stable patchy ground glass infiltrates bilaterally on a chest CT 20 months after continued osimertinib use (E, F).

FIGURE 1. The chest CT of patient one. **(A–D):** chest CT showing the nodes in the lungs and the local grid change in the right lower lobe. **(E–H):** chest CT showing the pneumonitis 74 days after afatinib therapy, the pneumonitis manifested subpleural reticular shadow, ground glass and consolidation, and beehives, distributed in both lower lobe of both lungs. CT: computed tomography.



DİNLEDİĞİNİZ İÇİN TEŞEKKÜR EDERİM

