

İki Olgu Nedeniyle Bleomisin ve Anestezi

BLEOMYCIN AND ANESTHESIA: TWO CASE REPORTS

Dr. Fatma ERTUĞRUL,^a Dr. Nurten KAYACAN,^a Dr. Nihan ÇETE,^a
Dr. Bilge KARSLI,^a Dr. Tibet ERDOĞRU^b

^aAnesteziyoloji ve Reanimasyon AD, ^bÜroloji AD, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANTALYA

Özet

Bleomisin tedavisi almış hastalarda pulmoner fibrozis gelişebileceği ve bu riskin genel anestezi uygulanması durumunda artabileceği bildirilmiştir. Bu hastalarda rejyonel anestezi uygulanması ile ilgili bildirilen olgu yoktur. Bu olgu sunumundaki ilk hastada; embriyonal cell ca nedeniyle uygulanan bleomisin tedavisi sonrası, kontrol tomografi bulgularına göre laparoskopik lenf nodu diseksiyonu planlandı. Cerrahi girişim türü nedeniyle hastaya genel anestezi uygulandı. Anestezi sırasında gerekmedikçe yüksek doz oksijen kullanılmadı. 2.olguda; bleomisin tedavisi sonrası skrotal rekürrens nedeniyle eksizyon için spinal anestezi uygulandı. Hastalarımızda intraoperatif ve postoperatif dönemde komplikasyon gözlenmedi. Bu makalede bu olgular nedeniyle bleomycin tedavisi ile birlikte anestezi uygulamalarının özellikleri incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Antineoplastik ajanlar; anestezi; ilaç toksisitesi

Türkiye Klinikleri J Anest Reanim 2007, 5:142-146

Abstract

It is reported that patients receiving bleomycin therapy may develop pulmonary fibrosis and the risk of fibrosis is increased by the administration of general anaesthesia. There are no reports about regional anesthetic procedures for this group of patients. For the first patient in this report, laparoscopic lymphatic nodule dissection was planned to CT findings after bleomycin therapy for embrional cell Ca. General anesthesia was administered due to surgical procedure. During anesthesia, at high concentrations of oxygen was not used except necessary circumstances. In the second patient, following bleomycin therapy, local recurrence developed in scrotum and spinal anesthesia was administered. In our patients, no complication was seen during intra-and postoperative periods. In this report, it was aimed to focus on anesthetic procedures for whom bleomycin therapy was administered by means of literatural knowledges.

Key Words: Antineoplastic agents; anesthesia; drug toxicity

Kemoterapötik ilaçlar santral ve periferik sinir sistemi, hematolojik sistem, kardiyovasküler ve solunum sistemi üzerinde ciddi toksik etkilere sahiptirler. Tümörün büyümesini deprese eden kemoterapi solunum, kardiyak, renal, gastrointestinal sistem fonksiyonlarındaki bozulmaya karşı seçici değildir. Onkolojik hastalar anesteziyle genellikle tümör cerrahisi öncesi karşılaşabildikleri gibi, elektif operasyonlar veya acil girişimler nedeniyle de bu hastalara anestezi vermek gerekebilir. Klinik olarak önemsiz kabul edi-

len ilacın toksik etkileri operasyon sırasında, travma sonrası veya erken postoperatif dönemde belirgin hale gelebilir.^{1,2}

Neoplastik hastalıkların tedavisinde sıklıkla kullanılan ajanların pulmoner fonksiyonları bozabileceği ve pulmoner toksisiteye neden olabileceği bildirilmiştir. Bleomisin, Karmustin, Bisulfan, Metotreksat ve torasik radyoterapi uygulanması bu patolojiden sorumlu tutulmuştur. Mitomisin, Prokarbazin, Melfalan, Klorambusil ve Siklofosfamid ise daha az sorumlu ajanlardır.³

Bleomisin squamöz cell, testiküler ve lenfomatöz kanserlerin tedavisinde efektif bir ajandır. Bleomisin alan hastalarda yüksek konsantrasyonlarda oksijen uygulanması durumunda ciddi akut respiratuar distress sendromu (ARDS) benzeri akciğer hasarı bildirilmiştir.⁴ Yaş, önceki akciğer hastalığı, sigara, radyasyon tedavisi ve bozulmuş

Geliş Tarihi/Received: 12.10.2006 Kabul Tarihi/Accepted: 28.01.2007

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Fatma ERTUĞRUL
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD
ANTALYA
fertug@hotmail.com

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

renal fonksiyon, bleomisin kaynaklı pulmoner toksisitenin gelişiminden sorumlu diğer risk faktörleri olarak bildirilmektedir.⁵

Bu olgu sunumlarında daha önce bleomisin tedavisi almış testis tümörlü 2 olguda skrotal nüks ve retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu nedeniyle hem reyonel hem de genel anestezi deneyimleri sunularak, bleomisin tedavisi almış hastalarda anestezi açısından dikkat edilmesi gereken noktaların irdelenmesi amaçlandı.

Olgu 1

Sol supraklaviküler bölgedeki oluşan şişlik nedeniyle tetkik edilen 30 yaşındaki olgunun lokal anestezi altında yapılan biopsi sonucu kitlenin müsinöz adenokarsinom metastazı olduğu saptandı. Primer odak saptanması amacıyla yapılan testis doppler ultrasonografisinde sağ testiste 10x25x15 mm boyutlarında solid kitle saptandı. Genel anestezi altında orşiektomi yapılan olgunun patolojik değerlendirmesinde mix germ hücreli tümör tanısı konuldu. Ameliyat sonrası 7 kür kemoterapi (Bleomisin+etoposid+sisplatin) alan olgunun tetkiklerinde sağ skrotumda nüks kitle saptanarak operasyon planlandı. Preoperatif değerlendirmede, solunum fonksiyon testleri, kan gazları ve akciğer grafisi bulguları normaldi. Laboratuvar tetkiklerinde, BK:1800 mm⁻³, PLT: 196.000 mm⁻³, AST:25 UL⁻¹, ALT:43 UL⁻¹, Na:137 mEq L⁻¹, K:4.12 mEq L⁻¹, PT:11.4 sn, PTT:34.2 sn, LDH:1996 UL⁻¹ (240-480) olarak saptandı. Ameliyat masasına alınan olguya EKG, noninvaziv kan basıncı ve periferik oksijen saturasyonun monitorizasyonu yapılarak el sırtından 18 G kanül ile damar yolu açıldı ve anestezi öncesi 500 ml Ringer laktat solüsyonu ile ön yükleme yapıldı. Olgunun anestezi öncesi sistolik kan basıncı 133 mmHg, diastolik kan basıncı 87 mmHg, kalp atım hızı 82 atım dk⁻¹, SpO₂ %99 olarak kaydedildi. Olguya sol lateral pozisyonda L₃₋₄ intervertebral aralıktan 25 Gauge spinal iğne (Quincke point; BD) ile 15 mg hiperbarik %5 bupivakain ile subaraknoid enjeksiyon yapıldı. Sensoriyal blok düzeyinin pinprick testi ile değerlendirilmesi sonucu T₅₋₆ düzeyinde anestezi seviyesi olduğu görüldü. Olguya operasyon süresince oksijen verilmedi. Ameliyat süresin-

ce, sistolik ve diastolik kan basınçları, kalp atım hızı ve SpO₂ değerleri stabil seyretti. Ameliyatın 30. dakikasında alınan kan gazı örneğinde pH:7.41, PO₂:106.6 mmHg, PCO₂:42.6 mmHg, HCO₃:27.7 mmol L⁻¹, SpO₂:%98.2 olarak belirlendi. Operasyon süresi 65 dk olup bu sürede olgunun ek sedatif veya analjezik gerekmedi. Postoperatif dönemde oksijen gereksinimi olmadı.

Olgu 2

Yirmi sekiz yaşında testis tümörü nedeniyle 4 ay önce opere edilen, orşiektomi sonrası patolojik tanısı embriyonel cell ca (vasküler ve epididimal invazyonu, tunica albuginosa penetrasyonu ve perforasyonu olmayan; Rete testis invazyonu mevcut - Evre T₂N₃M₁; Stage III-B tümör) saptanan olgunun operasyon sonrası 21 günde 1 kür olacak şekilde; 4 kür kemoterapi aldığı ve kemoterapötik ajan olarak her kürde Bleomycin 30 mg (kürün 2,9, ve 16. günlerde), Etoposid 100 mg m⁻², Sisplatin 20 mg m⁻² i.v. uygulandığı belirlendi.

Hastaya kemoterapiden sonra uygulanan kontrol abdominal CT'de paraaortik yerleşimli, yaklaşık 8 cm boyutta nekrotik kitle (retrokrural lenfadenopati) ve sol üreterin bu kitle lezyonu tarafından laterale itildiği belirlendi. Hastaya kitlenin patolojik tanısı ve kemoterapi rejimi belirlenmesi amacıyla laparoskopik retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu planlandı.

Hastanın serebral CT'de; sağ parietal bölgede 13x20 mm nodüler hiperdens lezyon (metastaz); toraks CT'de sağ üst lob apikal segment, sağ parahiler bölge ve sağ akciğer alt lob posterobazal düzeyinde metastaz ile uyumlu nodüller mevcuttu.

Olgunun preoperatif değerlendirmesinde; fizik muayenede; sol fasial paralizi, bilateral el, ayak ve turnaklarda bleomisin ve sisplatine bağlı olduğu düşünülen kahverengi akral hiperpigmentasyon, alopesi ve kooperasyonda güçlük dışında patolojik bulgu saptanmadı. Hastanın 5 yıldır günde 1 paket sigara içtiği öğrenildi. Laboratuvar tetkiklerinde; Hb: 12.9g dL⁻¹, Htc: %30.4, BK:14 300 mm⁻³, PLT: 234 000 mm⁻³, BUN:10 mgdL⁻¹, Cr:0.79 mgdL⁻¹, AST:18 UL⁻¹, ALT:20 UL⁻¹, Na:135 mEq L⁻¹, K:4.8 mEq L⁻¹, PT:10.8 sn, PTT:27.9 sn, LDH:439 UL⁻¹ (240-480), alfa fetoprotein:3.48 ng

mL⁻¹ (0-7) olarak saptandı. Preoperatif değerlendirilen solunum fonksiyon testleri değerleri normal sınırlar içindeydi.

Laparoskopik retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu yapılacak olguya genel anestezi verilmesi planlandı. İntravenöz 0.05 mgkg⁻¹ midazolam ile premedikasyon takiben 5 mg kg⁻¹ Na(sodyum) tiyopental, 1 µgkg⁻¹dk⁻¹ remifentanil bolus doz ile indüksiyon ve 0.1 mg kg⁻¹ vekuronyum ile entübasyon gerçekleştirildi. Ardından remifentanilin 0.5 µgkg⁻¹dk⁻¹ dozda infüzyonuna başlandı. İndüksiyon sırasında maske ile ventilasyonda %50 O₂/kuru hava karışımı uygulandı. Entübasyonu takiben tidal volüm 10 ml kg⁻¹, frekans 12 dk⁻¹, olacak şekilde volüm kontrol modunda kontrole mekanik ventilasyona geçildi. İdamede %33 O₂-%66 N₂O karışımı ile %4-6 konsantrasyonda desflurane, analjezik ajan olarak 0.25 µgkg⁻¹dk⁻¹ dozunda remifentanil infüzyonu, kas gevşemesi için gerektiğinde 2 mg vekuronyum kullanıldı. Radyal arter kanülasyonu ile invaziv kan basıncı monitorizasyonunu takiben hastaya sol yan pozisyon verildi ve laparoskopik girişim için portların yerleşimini sonrası insuflasyon basıncı 14-15 mmHg olacak şekilde insuflasyona geçildi. Giriş SpO₂ değeri %99 olan hastanın, entübasyonu takiben insuflasyon öncesi alınan ilk kan gazında O₂ Sat: %99, PO₂: 152 mmHg, PCO₂ 20.6 mmHg, pH:7.48, BE:-5.5, HCO₃:20 mmolL⁻¹, Osm:278 mOsm kg⁻¹ olarak saptandı. İnsuflasyon süresince PCO₂: 45.1-55.8 mmHg⁻¹, PO₂: 105.1-133.2 mmHg, pH: 7.29-7.33 arasında gözlenen olgunun kan PCO₂ düzeylerine göre solunum sayısı 15 dk⁻¹'e kadar artırılarak PCO₂ düzeyleri kontrol altında tutulmaya çalışıldı. Periferik O₂ saturasyonunun insuflasyon döneminde %95-96'ya kadar düşmesi üzerine kısa süreli %50 konsantrasyonda O₂ uygulandı, bu dönemde cerrahi ekip uyarılarak kısa süreli desuflasyon ve cerrahinin devamında insuflasyon basınçlarının artırılmaması sağlandı. SpO₂'si düzelen olguda yaklaşık 20-25 dakikalık %50 konsantrasyonda O₂ uygulamasından sonra %33 konsantrasyonda O₂ ile mekanik ventilasyona devam edildi. Cerrahi olarak retroperitoneal bölgeden yaklaşık boyutları 8 cm, 2.5 cm ve 2 cm olan 3 adet lenf nodu çıkarıldı. Toplam insuflasyon süresi

4.5 saat, operasyon süresi 5.5 saat, anestezi süresi ise 6 saat olarak kaydedildi. İntraoperatif dönemde yaklaşık 400 cc kan kaybı saptandı. Kan transfüzyonu yapılmadı. Operasyonda yaklaşık olarak 4000 cc kristalloid verildi. Desuflasyon sonrası alınan kan gazında PCO₂: 40.1 mmHg, PO₂: 188.6 mmHg, O₂ Sat: %99.6, pH:7.39, HCO₃: 25 mmol L⁻¹, BE:+0.8 olarak saptandı. Spontan solunum ve refleksleri dönen olgu deküarizasyon uygulanmasına gerek kalmaksızın ekstübe edildi, derlenme odasında SpO₂ değerleri gözlenen olguya O₂ verilmesini gerektirecek SpO₂ değerlerinde düşme gözlenmedi. Postoperatif analjezi amacıyla 25 mg i.v meperidin uygulanan olgu üroloji servisine devredildi. Servis takiplerinde solunum sistemi patolojisi düşündürecek bulgu gelişmedi ve oksijen desteği uygulaması gerekmedi.

Tartışma

Bleomisine bağlı pulmoner toksisitenin makrofaj ve lenfositler tarafından salınan tümör nekrozis faktör aracılığıyla immün kaynaklı olduğu sanılmaktadır.⁶⁻⁸ Bleomisin sonrası pulmoner fibrozis gelişim riski genel anestezi uygulanması durumunda artar. Fatal seyreden vakalarda oksijen toksisitesi geliştiği kabul edilmektedir. Mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte intraoperatif veya postoperatif dönemde uygulanan oksijen konsantrasyonunun artırılmasının etyolojide rol oynadığı bildirilmektedir.⁹

Bleomisine bağlı pulmoner toksisite insidansı, bleomisinin total dozuna, yaşa, önceki akciğer hastalığına, beraberinde uygulanan radyoterapi ve diğer sitotoksik ajanlara ve oksijen tedavisine bağlıdır.⁵ Pulmoner komplikasyon insidansı bleomisinin 450 mg'ı aşan total dozlarında %10'a ulaşır. Testiküler kanser tedavisi için kullanılan total doz genellikle 450 mg'ın altındadır ve ciddi pulmoner komplikasyonlar bu dozda nadirdir. Buna karşılık bleomisinle tedavi edilen hastaların postoperatif respiratuar distres gelişimi açısından risk altında oldukları kabul edilmektedir.¹⁰

Goldiner ve ark.,¹¹ 6-12 ay bleomisin tedavisi almış 5 hastada postoperatif 3-5. günlerde terminal erişkin respiratuar distres sendromu geliştiğini bildirmişlerdir. Otopsi bulguları pulmoner oksijen

toksisitesi ile uyumlu pulmoner değişiklikleri göstermiştir. Douglas ve ark.,¹² bleomisinle tedavi edilmiş 14 testiküler karsinomlu hastada FiO₂ %30-100 arasında uygulanan olgularda, sadece 1 hastada fatal olmayan pulmoner komplikasyon bildirmişlerdir.

Torasik cerrahide Bleomisin,¹¹ Mitomisin¹³ ve Amiadoran¹⁴ ile birlikte FiO₂>%30 olacak şekilde intraoperatif oksijen kullanımında pulmoner oksijen toksisitesi görüldüğü, optimal intraoperatif yönetimin yeterli oksijenasyonun sağlanacağı en düşük inspirium oksijen konsantrasyonlarının uygulanması olması gerektiği bildirilmiştir. Bunu sağlayabilmek için önerilen, aralıklı kan gaz örneği almak yerine in vivo sürekli arteriyel oksijen değerinin monitorize edilmesidir. İntraoperatif arteriyel ve mikso venöz oksijen değerlerinin monitorizasyonu dokulara yeterli oksijenasyonu sağlarken mümkün olan en düşük seviyede inspirium oksijen konsantrasyonlarını ayarlamayı mümkün kılabilir.^{3,9}

Bleomisine bağlı pulmoner toksisite gelişiminde risk faktörlerini bildiren çalışmalar, olgu sunumları veya az sayıda hasta içeren retrospektif çalışmalardır. Tanımlanan risk faktörleri kümülatif doz, düşük glomerüler filtrasyon hızı, ileri yaş, oksijen desteği uygulaması, bolus doz uygulaması, akciğer metastazlarının genişliği ve önceden var olan akciğer hastalığıdır.^{11,15,16} Kümülatif doz ve renal fonksiyonlarda azalma en iyi tanımlanmış risk faktörleridir. 100.000 ve 450.000 IU arasındaki dozlarda toksisite seyrek iken, daha yüksek doz uygulamalarında insidans artmaktadır.^{16,17} Sigara içimi risk faktörü olarak tanımlanmasına rağmen, çalışmalarda bildirilen hasta sayısı azdır. Toksisite ile ilişkili diğer faktörler doz aralığı, diğer ilaçlarla kombinasyon (sisplatin) ve growth faktör kullanımı olarak bildirilmiştir.^{16,18,19}

Donat ve ark.,²⁰ 77 hastada bleomisinin yüksek doz kombinasyon tedavisini izleyen ortalama 6.4 aylık bir period sonrası uygulanan 97 major cerrahi girişimi kapsayan çalışmalarının sonucunda; bleomisinle tedavi edilen hastalarda perioperatif oksijen kısıtlamasının gereksiz olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada postoperatif pulmoner morbiditeyi etkileyen anlamlı risk faktörleri olarak

intravenöz sıvı ve transfüzyon uygulanmasının, kemoterapi sonrası zorlu vital kapasite değerinin ve operasyon süresinin girişimle ilgili pulmoner morbidite gelişmesinde anlamlı risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir.

İlk olgumuzda bleomisin tedavisi sonrası oluşabileceğini düşündüğümüz oksijen toksisitesinden kaçınmak amacıyla ve cerrahi girişim türü de uygun olduğu için rejyonel anestezi tercih edildi. Literatür taramasında bleomisin tedavisi sonrasında rejyonel anestezi uygulamaları ile olgu sunumuna rastlanmadı. Bu olguda spinal blok uygulanarak ilave oksijen kullanımına gerek kalmaksızın oda havası ile başarılı bir anestezi yöntemi gerçekleştirildi.

2. olguda cerrahi girişim türü nedeniyle genel anestezi tercih edildi. Bleomisin kullanımı ile birlikte sigara kullanımı öyküsü (1 paket/gün) ve akciğer metastazının varlığının bleomisine bağlı gelişebilecek pulmoner toksisiteyi etkileyebileceği düşünüldüğü için, intraoperatif yüksek konsantrasyonda oksijen kullanarak bu riski daha da arttırmaktan kaçınıldı. Cerrahi girişim süresinin dolayısıyla, insüflasyon süresinin uzamasına bağlı intraoperatif kısa süreli SpO₂'nin düştüğü dönemde oksijeni maksimum FiO₂ %50 olacak şekilde artırılarak, oksijenasyonun düzelmesini sağlandı. Daha sonraki dönemlerde oksijen konsantrasyonunu %33'ün üzerine çıkmayı gerektirecek bozulma olmadı. İntraoperatif döneme ek olarak, induksiyon öncesinde, maske ile ventilasyon sırasında ve postoperatif dönemde oksijen yüksek konsantrasyonlarda kullanılmadı; derlenme odası ve servis personeline bu konu hakkında bilgi verildi.

Sonuç olarak; anestezi hastanın kullandığı kemoterapotik tedavinin seyrini, sonuçlarını ve yan etkilerini iyi bilmelidir. Bu bilgiler preoperatif dönemde edinilmeli ve anestezi uygulamalarında göz önünde tutulmalıdır. Bleomisin ile tedavi edilen hastalarda anestezi uygulamaları sırasında veya solunum sistemi patolojilerinin tedavisi sırasında yüksek konsantrasyonda oksijen uygulanması ile pulmoner toksisite gelişimi konusunda farklı görüşler olmasına rağmen, bizim hastamızda olduğu gibi toksisite gelişimini tetikleyebilecek diğer risk faktörlerinin de varlığında, kullanılan oksijen kon-

santrasyonlarının hastanın tolere edebileceği en düşük düzeyde tutulması gerektiğini düşünmekteyiz. Ayrıca cerrahi tipinin uygun olması durumunda, bleomisin tedavisi alan hastalarda rejyonel anestezinin de güvenle uygulanabileceğini gözlemlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Kvolik S, Glavas-Obrovac L, Sakic K, Margaretic D, Karner I. Anaesthetic implications of anticancer chemotherapy. *Eur J Anaesthesiol* 2003;20:859-71.
2. Kirsner KM. Cancer: New therapies and new approaches to recurring problems. *AANA J* 2003;71:55-62.
3. Klein DS, Wilds PR. Pulmonary toxicity of antineoplastic agents: anaesthetic and postoperative implications. *Can Anaesth Soc J* 1983;30:399-405.
4. Hulbert JC, Grossman JE, Cummings KB. Risk factors of anesthesia and surgery in bleomycin-treated patients. *J Urol* 1983;130:163-4.
5. Kawaki K, Hinotsu S, Tomobe M, Akaza H. Serum creatinine level during chemotherapy for testicular cancer as a possible predictor of bleomycin-induced pulmonary toxicity. *Jpn J Clin Oncol* 1998;28:546-50.
6. O'Brien-Ladner AR, Wesselius LJ, Stechschulte DJ. Bleomycin injury of the lung in a mast-cell-deficient model. *Agents Actions* 1993;39:20-4.
7. Jensen JL, Goel R, Venner PM. The effect of corticosteroid administration on bleomycin lung toxicity. *Cancer* 1990;15;65:1291-7.
8. Piguet PF, Collart MA, Grau GE, Kapanci Y, Vassalli P. Tumor necrosis factor/cachectin plays a key role in bleomycin-induced pneumopathy and fibrosis. *Exp Med* 1989;1;170:655-63.
9. Oxorn DC, Chung DC, Lam AM. Continuous in-vivo monitoring of arterial oxygen tension in a patient treated with bleomycin. *Can Anaesth Soc J* 1984;31:200-5.
10. Blum RH, Carter SK, Agre K. A clinical review of bleomycin--a new antineoplastic agent. *Cancer* 1973;31:903.
11. Goldiner PL, Carlon GC, Cvitkovic E, Schweizer O, Howland WS. Factors influencing postoperative morbidity and mortality in patients treated with bleomycin. *Br Med J* 1978;24;1:1664-7.
12. Douglas MJ, Coppin CM. Bleomycin and subsequent anaesthesia: a retrospective study at Vancouver General Hospital. *Can Anaesth Soc J* 1980;27:449-52.
13. Morrow B, Shorten GD, Sylvester W. Postoperative amiodarone pulmonary toxicity. *Anaesth Intensive Care* 1993;21:361-2.
14. Van Mieghem W, Coolen L, Malysse I, Lacquet LM, Deneffe GJ, Demedts MG. Amiodarone and the development of ARDS after lung surgery. *Chest* 1994;105:1642-5.
15. Samuels ML, Johnson DE, Holoye PY. Continuous intravenous bleomycin (NSC-125066) therapy with vinblastine (NSC-49842) in stage III testicular neoplasia. *Cancer Chemother Rep* 1975;59:563-70.
16. Comis RL. Bleomycin pulmonary toxicity: Current status and future directions. *Semin Oncol* 1992;19(2 Suppl 5):64-70.
17. Einhorn LH, Williams SD, Loehrer PJ, et al. Evaluation of optimal duration of chemotherapy in favorable-prognosis disseminated germ cell tumors: A Southeastern Cancer Study Group protocol. *J Clin Oncol* 1989;7:387-91.
18. Couderc LJ, Stelianides S, Frachon I, et al. Pulmonary toxicity of chemotherapy and G/GN-CSF: A report of five cases. *Respir Med* 1999;93:65-8.
19. Lei KI, Leung WT, Johnson PJ. Serious pulmonary complications in patients receiving recombinant granulocyte colony-stimulating factor during BACOP chemotherapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Cancer* 1994;70:1009-13.
20. Donat SM, Levy DA. Bleomycin associated pulmonary toxicity: is perioperative oxygen restriction necessary? *J Urol* 1998;160:1347-52.