

RADYASYONA BAĞLI HASTALIK

Dr.Armağan Hazar

S.B Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları Ve Göğüs Cerrahisi EAH

GİRİŞ

Radyasyon doğal ya da yapay radyoaktif çekirdeklerin, stabil yapıya geçebilmek için dışarı saldıkları hızlı parçacıklar ve elektromanyetik dalga şeklinde taşınan fazla enerjileri olarak tanımlanır (1).

TARİHÇE

1895 yılında X ışınlarının tümör dokusu üzerindeki olumlu etkilerinin saptanmasından sonra bu ışınlar kanser tedavisinde kullanılmaya başlandı (2,3). Daha sonra 1898 yılında Bergonie ve daha sonra Groover ve arkadaşları tarafından bu ışınların akciğerlerde sağlam doku üzerindeki olumsuz etkileri olduğu tanımlandı. Herman Müller böcekler üzerinde yaptığı çalışmalarıyla radyasyonun genetik bozukluklara neden olduğunu gösterdi ve Nobel barış ödülünü kazandı (4-9). Radyasyona bağlı olarak akciğerlerde pulmoner fibrozis (PF) ve pnömoni (RP) oluşabileceği ilk kez 1925 yılında bildirildi (4).

ETYOLOJİ

RADYOAKTİF IŞINLAR

Çevremizdeki radyasyon kaynakları doğal olanlar ve insanlar tarafından oluşturulan kaynaklardır (1,10, 11,12). Tablo 1,Tablo 2

İyonize ışınlar aşırı enerji, kütle veya ikisine de sahip olan stabil olmayan atomlardan salınır, bu ışınların bir molekül veya bir atomdan bir elektron koparması iyonlaşmaya yol açar. Işının dokudaki tahribatı birçok çok mekanizma ile oluşur. Direkt olarak m RNA, DNA gibi hedef

hücreler ile reaksiyona girerler, bu yapıların kovalan bağlarını koparırlar ve dokuda irreversibl yıkım yaparlar. Serbest radikallerin ortaya çıkmasına neden olarak hücre yapısını ve genetik bilgiyi hasara uğrattırlar (1, 10, 11)

İyonize radyasyonun canlılarda biyolojik bir etkiye yol açabilmesi için sahip oldukları enerjinin hedef canlının dokuları tarafından absorbe edilmesi, dokuda dağılması gerekir (1,11). İnsan vücudundaki çeşitli doku ve organlar radyasyona bağlı etkilere değişik cevap verirler. Radyasyon etkilerine karşı dokuların farklı radyosensitiviteleri 1906 yılında yayınlanan Bergonie ve Tribondeau kanunu ile ifade edilebilir. Bu kanuna göre bir dokunun radyasyon duyarlılığı çoğalma kabiliyeti ile doğru, farklılaşma derecesi ile ters orantılıdır (13,14,15).

RADYOTERAPİ

Radyoterapi (RT) bilhassa inoperabl olan akciğer kanseri tedavisinde ana tedavi unsurlarından birisidir (16,17). Tedavide kullanılan teknikler toksisite oluşumunda belirleyici rol oynamaktadır. Geliştirilen yeni tekniklerle tümörlü dokuları maksimum oranda öldürürken, sağlam dokuları en asgari düzeyde etkileyecek yöntemler geliştirilmesi tedavi başarısını artıracaktır (4,17,18) .

Radyasyonun etkilerinin açığa çıkması üzerine 1928 yılında Londra'da yapılan Uluslararası radyoloji kongresinde bir komite kurulmuştur. Bu komite 1950 yılında örgütlenmiş ve Uluslararası radyolojik korunma komisyonu ICRP adını almıştır. Komisyon en son Şubat 2011 yıllarında yayınladığı bildirimlerle radyasyon zararlarının ölçümü, değerlendirilmesi ve sınıflamaları ile ilgili standartlar getirmiştir (19). Radyoterapi Onkoloji grubu (RTOG) ve Avrupa Kanser Tedavi Araştırma Organizasyonu (EORTC) kombine toksisite sınıflama skalası geliştirmişlerdir (Common Terminology Criteria for Adverse Events 'CTCAE'). Bu veriler 2010 yılında update edilmiştir (19,20). Semptomatik RP skorlaması için geliştirilmiş

SWOG (Southwest oncology group) ve CTC (National cancer institute common toxicity criteria) kriterleride kullanılmaktadır (Tablo 4, 5, 6, 7) (16).

İNSİDANS

İnsidans, RT uygulanan sahanın genişliği, uygulanan RT nin teknik, doz ve fraksiyon farklılıkları, eş zamanlı veya daha önce yapılmış olan kemoterapi (KT) rejimleri ve cerrahi operasyonlar, hasarı değerlendirmek üzere kullanılan metotlara bağlı olarak değişen oranlar gösterir (5,10,16,17,21). Klinik olarak semptomatik RP görülmesi ile radyolojik akciğer hastalığı bulgularının ortaya çıkması arasında uyumsuzluk vardır (5,10,17). Torasik RT uygulanan hastaların % 1 – 34' ünde semptomatik RP görülürken, belirgin radyolojik değişimler % 43 oranındadır (4,5,10,17, 21,22,23). Modern RT tekniklerinden olan SBRT (Single doz Stereotactic body radiation) uygulanan hastalarda klinik RP G2-4 RP %9.4 oranında bulunmuştur,semptomatik RP gelişiminin ise MLD (mean lung dose) ve V2O ile korelasyon gösterdiği bulunmuştur (24). Klinik bulgular ile beraber görülen RP insidensi % 0-14 iken, klinik bulgusu olmayan ama radyolojik olarak tespit edilen fibrozis insidensi % 1-57 dir (4,5,17, 25,26) .

Bir çalışmada meme kanserli hastalarda, semptomatik bulguları olan pnömoni görülme sıklığı % 0-10 iken radyolojik anomalilerin görülme sıklığı % 27-40 bulunmuştur. Akciğer kanserli hastalarda klinik bulguları olan pnömoni görülme sıklığı % 5-15 iken radyolojik anomalilerin görülme sıklığı % 66 dır. Mediastinal lenfomalarda klinik bulguları olan pnömoniye rastlanmamıştır, radyolojik olarak bulunan anormallikler ise % 60- 92 oranında saptanmıştır (27).

RP bağlı akciğer toksisitesinin ağırlığına göre ikinci derecede olan RP de insidens % 10 iken, üçüncü derecede olan RP de % 4.6 oranındadır (4). Periferik yerleşimli bir tümörde ışınlama

yapıldığında RP % 8 iken, mediastinal bölgenin RT sahasına ilave edildiği hastalarda ışınlanan saha % 11 artmakta buna bağlı olarak pnömoni görülme insidensi % 42 olmaktadır. Bir araştırmada 124 hasta incelenmiş, 66 hastada grade 1, 17 hastada grade 2 ve 2 hastada grade 3 RP saptanmıştır. Hastaların 3 yıllık takibinde grade 2 ve 3 radyasyona bağlı pnömoni riski % 16 bulunmuştur. 48 Gy ile ışınlanan hastalarda bu oran %11 iken, 58 Gy ışınlamada % 30 olmuştur. Periferik tümörü olan hastalarda grade 2-3 RP görülme riski %16 iken, santral tümörlerde %25 olmaktadır (28). Evre 2-3 meme kanserli kemoradyoterapi alan hastalarda yapılan incelemede RP nin erken evre olduğu ve oluşma riskinin % 40.6 olduğu gözlemlenmiştir (29). Yine bazı çalışmalarda geniş akciğer volümlerini 10-15 Gy geçen total ışınlamalar yapılmasının ve kullanılan değişik tekniklerin RP riskini artırdığı görülmüştür (4) Akciğerdeki hasarı değerlendirmek için bazı dozimetrik parametreler kullanılmaktadır. Volüm-doza (V_{doz}), mean lung dose (MLD), normal dokunun komplikasyon olasılığı (NTCP) en sık kullanılan dozimetrik parametrelerdir (30).

RİSK FAKTÖRLERİ

RT ye bağlı akciğer hasarı oluşumunda birçok risk faktörü vardır (17,25,30-39).Tablo 3

Radyoterapi uygulama teknikleri:

Üç boyutlu konformal RT (tridimensional conformal radyoterapi-3D-CRT) daha yüksek dozlarda ışını, daha küçük fraksiyonlarda, daha küçük sahada verebilme olanağı sağlar. Bilhassa >25 Gy alan hastalarda toksisiteyi azaltmak yönünden avantajlıdır. KT ile birlikte uygulandığında RP insidensi düşük bulunmuştur (4,39).

Single doz Stereotactic body radiation (SBRT) tekniği ile pulmoner toksisitenin az görüldüğü tespit edilmiştir (18, 28, 39).

Sürekli hiperfraksiyone akselere RT (CHART) agresif radyoterapidir. Total 1.5 Gy 36 fraksiyon günde 3 kez, ard arda 12 günde uygulanmasının RP riskini azalttığı düşünülmektedir. Konvansiyonel RT ye göre lokal tümör kontrolü ve sağkalıma olan pozitif etkisi daha iyidir. Konvansiyonel terapiye (%19) oranla RP insidensi (%10) bulunmuştur. İndüksiyon KT ile birlikte kullanıldığında RP riski artmıştır (4,39).

İntensity modulated RT (IMRT) Helikal BT kullanılır. Normal akciğer volümü %10-20 azaltılırken hedef dokuda uygulanan doz artmaktadır (39) .

Boost RT geniş sahalarda düşük dozda, tümöre yüksek dozda ışın verilmesi esasına dayanır. Yapılan bir çalışmada ağır RP görülmeksizin konvansiyonel RT ye göre alınan cevap çok iyi bulunmuştur (39).

Proton RT, karbon-iyon RT kullanılmaya sınırlı olarak başlanmıştır.

Üç boyutlu konformal (3D-CRT) RT, IMRT gibi geliştirilmiş teknolojilerin, CHART'ın (continous hyperfractionated accelerated radiotherapy) uygulanması, konvansiyonel RT uygulamaları ile karşılaştırıldığında lokal tümör kontrolünün ve sağkalımın daha iyi olduğu ve akciğerler için daha az toksik etkisi olduğu gösterilmiştir (30).

Kemoterapi ilaçları:

Kemoterapötik ilaçların bir kısmı tedavi sürecinde direkt olarak akciğerlerde hasara neden olurlar, RT ile birlikte kullanıldıklarında oluşabilecek radyasyona bağlı akciğer hasarını artırmaktadırlar. Yalnız eş zamanlı değil, aynı zamanda ard arda yapılan KT ve RT tedavisi sonrasında akciğerlerde oluşabilecek hasar riski artmış görülmektedir (32, 36).Özellikle meme kanserli kadınlarda RT ile antrasiklin bazlı adjuvant KT kullanılması akciğer hasarı riskini artırmaktadır. Bu riskten dolayı meme kanserinde eşzamanlı RT ve antrasiklin bazlı KT uygulamasından genellikle kaçınılmalıdır(36).

Paklitaxelin ve RT nin ard arda uygulandığı protokollerde, eş zamanlı uygulanan protokollere göre RP riskinin daha az olduğu ve adjuvan KT bir komponenti olarak Taxane kullanan meme kanserli hastalarda daha az akciğer volümünün ışınlanması gerektiği bildirilmiştir. Toksisitenin kemoradyoterapi öncesi platinyum tip ilaçlara göre taxan ile gemitabinin (bilhassa gemitabinin 30mg/m² haftada iki kez kullanılan dozlarında) kombinasyonlarının kullanıldığı indüksiyon KT olan rejimlerde çok daha fazla olduğu görülmektedir.

Gemitabin pek çok akciğer kanseri protokolünde yer alır. Radyasyona karşı duyarlılık artırıcı etkisi vardır. Eş zamanlı tedavilerde standart dozda verildiğinde toksisite görülür. Nonsmallcell 19 hastada karboplatin ve gemitabinli (800mg/m) bir indüksiyon KT sinden sonra RT ile eş zamanlı haftalık gemitabin (200mg/m) verilmiş ve iki boyutlu teknikle ve geniş bir saha ışınlanması uygulanmış %32 oranında grade 3-5 fetal RP grlmştir. RT sırasında Gemitabin dozunda ayarlama yapılması veya RT planında değişimler yapılmasının toksisiteyi azaltabileceği vurgulanmıştır (37).

Kemoradyoterapi ncesi indüksiyon KT yapılmasının RP riskini artırdığı ile ilgili yayınlar olmasına rağmen, sınırlı küçük hücreli akciğer kanserinde V₂₀ ≥ %35 alan hastaların indüksiyon KT fayda gördükleri ve RP %10 oranında azalttığıda gösterilmiştir (37,38).

Ameliyat yapılmamış akciğer kanserli hastalarda daha büyük sahanın ışınlanmasının gerekmesi, büyük tümör kitlesinin daha çok sitokin salınımına neden olması, düşük performans durumu veya düşük pulmoner rezerve bağlı olarak RP riski artar (22).

Toraksın ışınlanması öncesi kollaps nedeni ile volüm kaybı, skleroderma, KOAH hikayesi, yaygın intersitisyel akciğer hastalığı gibi altta yatan hastalığı olmak, genç yaş ve bazı yayınlarda yaşlı kişiler, sigara içme hikayesi, kötü performans, zayıf akciğer fonksiyonları, kadın cinsiyette olmak, meme kanseri öncesi endokrin tedavi almak, RT sırasında glikokortikoid tedavinin bırakılması, daha önce RT almış olmak, kontrlaterale mediasteninin >40

Gy üzerinde ışınlanması, alt lobda yer alan tümörün ışınlanması, yüksek fraksiyonla (>2.67) ışınlanma, TGF- β serum seviyesi, düşük basal FEV1(< 1 L), FVC (≤ 3) ve DLCO (normalin <50) seviyelerinin tespit edilmesi, hastalarda akciğerin radyasyona bağlı toksikasyonu riskini artırır (21,22,30,33,34,39).

Birçok çalışmada meme kanserli hastalarda ard arda yerine eş zamanlı tamoxifen kullanımının, PF riskini artırdığı tespit edilmiştir. Ama eldeki bulgular tutarlı değildir. Yüksek oranda semptomatik pnömoni görülmemektedir. Tamoxifenin RT ile birlikte kullanıldığı hastalarda organize pnömoni görüldüğü ile ilgili yayınlar vardır(40).

Radyasyon terapisi öncesi adriamisin, etaposid, gemitabin, paklitaxel, actinomycin D gibi antineoplastic ajanların kullanılmış olması ile RP olabilir. Bu pnömoniyeye radyasyon ‘recall pnömonisi ‘ denir. Radyasyon sahasında radyografik opasiteler görülür. Hastalarda öksürük ve dispne semptomları olabilir (5,41).

Radyokemoterapi tedavisi alan Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserli (KHDAK) hastalarda genetik polimorfizm (LIG4SNR) rs 1805388 bulunmasının radyasyona bağlı pnömoni için risk faktörü olduğu tespit edilmiş. Ayrıca TT genotipinde XRCC4 rs 6869366 single nükleotid polimorfizimi olan erkeklerde ve AG+AA genotipinde XRCC5rs3835 single nükleotid polimorfizimi olan kadınlarda ciddi radyasyona bağlı pnömoni gelişme riski olduğu tespit edilmiş. (42)

Sigara içiminin risk faktörü olduğu bildirilmesine rağmen, bazı çalışmalarda sigara içen hastalarla içmeyen diğer hastalara göre bir fark olmadığı görülmüştür. Bu konuda yapılan araştırmaların sonuçları birbiri ile uyumsuzdur (4, 22, 39). Yaşın artık risk faktörü olmadığı belirtilmektedir (4,39).

Ardı ardına ve eş zamanlı RT ve KT rejimleri uygulanmasından sonra akciğer hasarı olup olmayacağını tahmin edebilmek için bazı parametreler belirteç olarak kullanılmaktadır. Bu yönde yapılan çalışmalarda istatistiksel açıdan anlamlı sonuçlar vardır.

Homolog rekombinant genetik polimorfizm, özellikle RAD51-135 G > C yaşam süresini ve Radyokemoterapi tedavisi alan KHDAK li hastalarda RP riskinin daha az olacağını predikte etmektedir (43). M6P/IGF2R geninin kaybının RP riskini artırdığı düşünülmektedir (4).

Transforming growth factor-beta 1 geninin polimorfizimi ve TGF beta 1 serum seviyelerinin RT 4 hafta sonra ölçülmesi bize hasarı tahmini etmede yardımcı olabilir. Ama klinik yararlılık ve güvenilirliği belirli değildir. IL-6 ve sürfaktan seviyelerinin ölçümlerinin belirteç olabileceği düşünülmüştür (4).

IL-1 α , IL6, Solubl intracellüler adhesion molecule (SICAM-1), Cytokeratin 19 fragman (CYFRA 21-1), Serum mucin-like glikoprotein antijen (KL-6), Exhale nitrik oksit, Pulmoner sürfaktan protein D, Transforming growth faktör (TGF- β 1) seviyeleri, RP sinin erken tespit edilebilmesi için potansiyel markırlar olarak kullanılabilirler (39).

Hipersensitivite reaksiyonu: Araştırmacılar CD4+ lenfositik alveolit ve artmış gallium tutulumunu hem ışınlanmış hemde ışınlanmamış akciğerde göstermişler. Bu reaksiyonun hipersensitivite pnömonisine benzediği düşünülmektedir, sporadik RP (jeneralize immüno - lokal akciğer hasarı) olarak da (21,22).

PATOGENEZ

Akciğer, meme, göğüs, özofagus kanserleri ve hematolojik maligniteler sonrası akciğerde geniş bir bölgenin ışınlanması solunum sisteminde toksisiteye neden olur (28). RT den sonra 1- 6 ayda RP, 6 aydan sonrada fibrosis gelişimi olur.(4,16)

Akciğerlerde, özofagusta RT ve/veya KT sonrası oluşabilecek bu hasar bilhassa radyasyona bağlı pnömoni, fibrozis, özofajit ve bronşitdir. Daha az oranda atelektazi, plevral mayii, kot kırıkları gibi akciğerdeki doku hasarına bağlı belirtiler görülebilir. Bu değişimler her zaman morbidite nedeni olmaz bazen semptomsuz yalnızca radyolojik değişimler görülebilir (4,28).

Tedavide en önemli doz sınırlayıcı hastalıklar radyasyona bağlı pnömoni, özofajit ve fibrozistir (Tablo 1,2,3,4) (23).

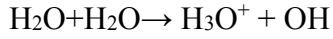
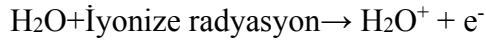
Mikroskopik tümör kontrolü için gereken eşik doz 50 GY, akciğeri korumak için verilecek eşik doz 30 GY'dir. Yani tedavi sırasında eşik doz zaman zaman aşılabilmektedir (4,17, 23)

Işınlama sonrası dokular üzerindeki etkiler 3 aşamada incelenir (1,17):

- 1- Fiziksel dönem: Dokudaki atom ve moleküllerde ilk uyarılma olan dönem.
- 2- Kimyasal dönem: Hasar gören atom ve moleküller diğer hücre yapılar ile reaksiyona girerek serbest radikallerin açığa çıkmasına neden olurlar.
- 3- Biyolojik dönem: mRNA, DNA, proteinler gibi hedef hücreler ile direkt iletişime girer kovalan bağları koparır, dokularda irreversibl değişimler yapar. Mutasyonlar oluşur. Oksidatif stress ve reaktif oksijen radikalleri oluşur. Hücre hasarı olur. Bu hasarlar tamir edilemez ise hücre ölümü meydana gelir.

Klinik ve radyolojik değişimlerin olmadığı, ancak elektron mikroskopu ile histopatolojik değişimlerin gösterildiği bu dönem yüksek ışın dozlarında daha çabuk ortaya çıkar. Bazal laminer proteoglikan kaybı ve kapiller permeabilitenin artışına bağlı olarak alveollerin içine protein geçişi ve endotel hücre kaybı olur. X ışınlarının dokular tarafından emilimi bazı elektronların iyon çiftleri oluşturmasını hızlandırır. Bu iyon çiftleri serbest radikalleri açığa çıkarır (1, 17, 28).

Su molekülleri en önemli serbest radikal jeneratörleridir.



Serbest radikal OH, kimyasal bağları ayrıştırarak birtakım biyolojik ve kimyasal etkiler oluşturur. Bu hasarların çoğu tamir edilebilir, ama ortamda O₂ molekülleri bulunuyorsa, bu moleküller serbest radikaller ile reaksiyona girerek organik peroksidazları üretirler. Hücresel peptidler, lipidler ve DNA hücre sıvısı ile iyonize radyasyonun direkt veya indirekt yolla reaksiyona girmesi ile etkilenebilir (43). Böylece irreversibl yapıda bir kimyasal reaksiyon meydana gelir. Yani dokudaki oksijenlenme iyonize radyasyonun daha çok biyolojik hasar oluşturmaya neden olur. Eğer bu dönemde hasar çoksa ve hücre kendi kendini tamir edemezse hücre ölümü olur. Erken nekrobiyozis olarak adlandırılabilen bu dönemde bu etkiler DNA replikasyonu veya gen ekspresyonuyla olmayıp hücreleri herhangi bir aşamada etkileyebilir. Bu hasarlar ışınlamadan sonraki ilk birkaç saatte invivo olarak bir derecede onarılabilmektedir, bundan dolayı RT verilecek toplam dozun yüksek dozda tek seferde uygulanması yerine birkaç seferde verilmesi doku hasarını belirgin düzeyde azaltacaktır (1, 32).

Solunum sistemi kısmen radyorezistandır. RT sonrası akciğer parenkim hücrelerinin düşük mitotik indekslerinden dolayı RP öncesi 1-3 ay süren latent bir dönem geçer. Latent dönemin başlama tarihi doza bağlıdır (5, 17, 21).

Genetik materyaldeki ölümcül etki sadece hücre mitozu girdiği ve bu esnada ana fazda olan majör kromozomal aberasyonların, oluşan yeni hücrelerin yaşamına engel olduğu dönemde olur. Işınlamanın ve kromozomal zedelenmenin ortaya çıkışı arasındaki süreç dokunun mitotik aktivitesi ile ilgilidir (17). İyonize radyasyon özellikle proliferasyon yeteneğine sahip olan hücrelerde mitotik ölüme neden olarak doku hasarı yapar. Proliferasyon döneminde

olmayan hücrelerde radyasyon hasarının akut etkileri gözlenmediğinden, erken dönemde histolojik etkilenmede görülmez. Bu süre hücre proliferasyon döngüsünün uzunluğuna yada kısalığına bağlı olarak değişik dokularda farklı olmaktadır (17,4) .

Akciğerlerdeki alveoler epitelyum hücrelerinin büyük bir kısmını oluşturan Tip I pnömosistler normalde proliferasyon olmayan hücrelerdir. Bu yüzden kısmen radyasyon etkisine dirençlidirler. Mitotik ölümler akciğer yapısında ve fonksiyonunda önemli değişiklikler yapar. Alveol epitelyum ve endotel hücrelerinin epitel hücrelerinin %16 sını oluşturan ve sürfaktan yapımından sorumlu olan Tip II pnömosistlerin 1 aylık, endotel hücrelerinin 2 aylık, bronş epitelyum hücrelerinin ise yaklaşık 1-3 hafta hayat döngüsüne sahip olmaları bu hücrelerin radyasyondan en fazla etkilenen hücre grupları olmasına neden olur. Bu yüzden akciğerlerdeki RT bağlı hasar yaklaşık 2 (1-3) ay sonra ortaya çıkar (30). Bu hücrelerde normal bir proliferasyon döngüsünde 1-2 bölünme olurken, birikim oluşturan radyasyonun etkisi ile döngü süreci hızlanır ve hücreler daha hızlı mitoz girerler, dolayısı ile mitotik ölüm hızlanır (4, 17) .

Işınlamadan 1 saat sonra tip II pnömosistlerin ve lameller cisimciklerin sayısında azalma olur. Lameller cisimcikler exositos ile tip II pnömosistlerden sürfaktan salgılamaktadırlar. 24 saat sonra subendotelyal ve perivasküler ödem meydana gelir, sonra hücre membranında permeabilite artışı ve bağ dokusunda parçalanma oluşur, kapiller permeabilite artar ve hücre içi sıvı birikimi olur. Aynı zamanda alveol içine sıvı ve protein birikmesi, alveol yüzey tansiyonunu artırarak, tip II pnömosist hasarına ve sürfaktan kaybına yol açar (4, 17, 28). Akciğerlerde lenfositlerin dışında, radyasyona bağlı olarak ani veya intermitotik ölüme giden geniş hücre popülasyonları yoktur (11,42). Işınlamadan 21 gün sonra BAL'da hücrelerdeki geç hasarı gösteren yüksek albümin seviyesi ve apoptosis bulunur. BAL'da sitokin profilinde değiştiği gösterilmiştir. Aktive olmuş T lenfositleri akciğerleri fibrozisten korumak için infitre ederler (44). CD4/CD8 lenfosit oranı ,eosinofil ve nötrofiller artar (41).

Akciğerlerde radyasyon maruziyeti sonrası geç dönemde oluşan değişimler ise aşağıda sıralanmıştır (4,17,30,35)

- a- 1-3 ayda tip II pnömosistlerde proliferasyon, lameller cisimlerde kompensatuar hipertrofi olur. Alveol duvarında mast hücreleri, plasma hücreleri, fibroblastlar, makrofajlar, polimorfonükleer hücreler ve kollagen fibril bantları ile intersitisyel fibrosis gelişir. Sürfaktan sekresyonu artar.
- b- 6 ay sonra fibrosis ve aşırı kollagen depolanması, Tip II pnömosistlerin ve arteriel düz kas hücrelerinin sayılarının artması ile kapillerler daralabilir.
- c- 9 ay ve daha sonra inflamatuvar hücreler görülmez, tip II pnömosistler normal sayılarına döner, bazı kapillerler rejenere olur. Işınlanmadan sonra endotelial hücrelerde değişimler olur. Perivasküler ödem ve konjesyon meydana gelir. Endotelial hücrelerde bulunan ACE (Angiotensin converting enzim), plasminojen aktivatör (PA), prostasiklin seviyeleri düşer. Bu değişimler fibrosis oluşumu ile yakından ilgilidir.

Radyasyon pnömonisi patogenezinde sitokinlerin rolü

Radyasyon ile etkilenen sitokinlerin akciğerlerde pnömoni ve fibrozis gelişimindeki rolü hakkında birçok yayın vardır (4). Rubin ve arkadaşları 1992 yılında 'sitokin kaskadı' isimli bir teori ileri sürmüşlerdir. Bu teoride tavşanlarda torasik ışınlama sonrası akciğer lavajlarında alveoler makrofajlardan salınan faktörler, ışınlanmayan tavşanlarla karşılaştırıldığında Transforming growth faktör (TGF) ve TGF β seviyeleri yüksek bulunmuştur (16,17, 45)

TGF- β 1 fibroblast kollagen depolanması yapar. Fibrosis gelişimine yardımcı olur. RT sırasında seviyeleri düşer ama RT den 1-14 gün sonra seviyesi artar ve 4 hafta sonra TGF- β 1

seviyesi RP geliştirmeyen bir hastadan anlamlı derecede yüksektir (46). Tümör nekroz faktör α (TNF- α), İnterlökin I α (IL-1a), PDGF (Platelet derived growth factor) ve bFGF (basic fibroblast growth factor), lysophosphatidic asit (LPA) ve onun reseptörü olan LPA 1/3 seviyeleri RT sonrası artar (4,47). Makrofajların klasik ve alternatif iki yolla aktive olması radyasyona bağlı pulmoner hasarın patogenezinde RP sinden, fibrozise geçişte önemli bir rol oynar. MIP-1 α kemotaktik aktivitesinin inhibe edilmesi radyasyona bağlı akciğer hasarını kontrol eder (45).

Fibrozis gelişimini, ışınlanan sahanın büyüklüğü, uygulanan RT tekniği ve ışınlamanın dozu, ışınlama takvimi, daha önce ve eş zamanlı verilen tedaviler, genetik yatkınlık, komorbit hastalıklar (şeker hastalığı, skleroderma, romatoid artrit, SLE) gibi pek çok faktör etkiler.

Fibrozisin erken safhasında makrofajlar vardır. Fibroblastlar postmitotik fibrositlere değişir ve vasküler konnektif dokuda aşırı yapım ile birlikte ekstrasellüler matrix proteinler ve kollagen depolanır. RT den hemen sonra sitokin ekspresyonu ile hemen fibrozis başlar ve yıllarca devam eder. TNF α ve IL6, IL5 , Platelet –derived growth factor (PDGF) , TGF β konnektif doku büyüme faktörü (CTFG), matrixperalloproteinaz (MMPS), fibroblastlar ve endotelyal hücrelerden salınarak fibrozisi oluşturur. Vasküler sistemde endotelyal hücrelerde hasar olur. Hyalunoid değişimler kapiller duvarda olur ve tipik olarak fibrotik sahada görülür. Sol gėė ışınlanmalarında miyokartta mikrovasküler değişimler olur, perfüzyon ve fibrozis olur. RP olan farelerde yapılan çalışmalarda Manganase superoxide dismutase transgeninin aşırı uyarılmasının, geç fibrotik reaksiyona karşı koruyucu faktör olduğu gösterilmiştir. ışınlama dozu 60 Gy ve üzerinde ise hem konnektif dokuda hem de vasküler dokuda fibrozis oluşur.

PATOLOJİ

Patolojik fazları 3 ve 5 fazda sınıflayan yayımlar vardır (17,30,43).

1- Erken (Ani) faz : Işınlanmayı takiben ilk saatler içinde meydana gelir. Genellikle asemptomatiktir. Hiperemik, lökositik infiltrasyonlu kongested mukoza, artmış kapiller permeabilite karakterizedir, pulmoner ödem ile sonlanır. Alveoler epitelyum ve endotelde dejeneratif değişimler ve trakeo bronşial hipersekresyonla birlikte olan eksüdatif alveolit. Tip 1 alveoler epitelyum hücreler (pnomosistler) dökülür ve alveoler surfaktan seviyeleri düşer.

2- Latent faz: Silier disfonksiyon ile birlikte artmış goblet hücreleri birikimine bağlı yoğun sekresyon .

3-Akut eksüdatif faz: RP dönemi 3-12 haftada meydana gelir. Endotelyal ve epitelyumyal hücrelerde dökülme, pulmoner kapillerlerde daralma ile birlikte mikrovasküler tromboz, hyalen membran alveoler pnomosist deskuamasyonu ve alveoller içine fibrinden zengin eksüdanın sızması ile şekillenir. Giant cell hücreler endotelyum boyunca görülür. Tip 2 pnomosistler atipik ve hiperplastik hale gelir.

4- İntermediate faz: Alveoler eksüdanın resolüsyonu ve hyalen membranın yok olması ile fibroblastlarla kollagen birikimi olması ile intersitisyumda kalınlaşma olur. Fibroblastlar kemik iliği orijinlidir. Alveol duvar ve boşluklara göç ederler ve proliferer olurlar.

5-Son faz: Fibrozis oluşur. Işınlanmadan sonra en erken 6 ayda başlar ve yıllar içinde progrese olur. Kollagende bir artış ile birlikte intersitisyum ve alveoler boşlukta miyofibroblastların sayısında artış olur. Alveoler boşluğun daralması ile akciğer volümü azalır, vasküler subintimal fibrozis ve kapillerlerin kaybı ile distorsiyon olur. Kronik infeksiyon oluşumu ile komplike traksiyon bronşektazisi meydana gelir.

KLİNİK BULGULAR

Işınlamadan sonra yaklaşık 4-12 hafta sonra akut RP si meydana gelir. RT den 1-6 ay sonra nefes almakta güçlük, öksürük, göğüs ağrısı, ateş ve ronküsler olur (30). Geç veya fibrotik

RP semptomları 6-20 ay sonra görülür. Klinik bulgular asemptomatik olabildiği gibi, ciddi solunum yetersizliğine ve DLCO nun bozulması sonucunda sağ kalp yetmezliğine kadar değişen klinik semptomlar görülebilir (30). Ateş fibrotik fazda daha az görülmekle birlikte semptom ve bulgular her iki fazda da benzerdir (Tablo 5) (10 , 21, 22,)

Nonproduktif öksürük tedavi sırasında bronşiyal mukoza hasarının veya daha sonra fibrosisin bir belirtisi olarak meydana gelir. Hemoptizi nadirdir. Dispne erken evrede bazen yalnızca egzersizde meydana gelebilir veya soluk alamama, derin soluk alamama olarak tarif edilir. Ateş genellikle çok yüksek değildir. Ama ciddi vakalarda belirgin yüksek olabilir. Göğüs ağrısı plöretik veya substernal olabilir, kot kırığını, plöriti, özofagus patolojisini gösterebilir. Halsizlik ve kilo kaybı olabilir.

FİZİK MUAYENE

Oskültasyon ile muayenede bazı olgularda normal solunum sesleri duyulur. Bazı olgularda ise crackles ve plevral sürtünme sesi duyulur. Vakaların %10'unda plevral mayii vardır. Bu durumda perküsyon ile matite bulunur ve kostafrenik açıda küntleşme tespit edilir. Radyasyona bağlı olan bu mayii genelde semptom vermez ve malign efüzyonların aksine artmaz, stabilitesini korur ve spontan olarak kaybolur. Ciltte eritem olabilir. Bu durum RP inin olacağını veya ağırlığını göstermez. Taşipne, siyanoz veya ilerlemiş vakalarda pulmoner hipertansiyon meydana gelebilir (4,30).

TANI YÖNTEMLERİ

Laboratuvar bulguları:

Polimorfonükleer lökositlerin sayısında ilk ışınlamadan sonra düşme olur, sonra ışınlamanın dozuna bağlı olarak 7-9 gün sonra geçici bir yükselme sonra tekrar düşme görülür (11). Bu düşmenin nedeni hasarlanmış hücrelerin mitotik ölümüne bağlı olabilir. Sedimantasyon,

serum LDH ve CRP orta düzeyde anlamlı olarak yüksek bulunabilir (21). İnterstisyel akciğer hastalığı bulguları olanlarda, serum KL-6 ve surfaktan protein –D (SP-D) seviyeleri yüksek bulunmuş. Bu hastaların RT sonrası hastalıklarının kötüleşme riskinin yüksek olduğu gösterilmiş (39,48).

Görüntüleme metodları:

RT sonrası akciğer filminde görülen anormallikleri İnfeksiyon, tümörün lenfanjitik veya direkt yayılımı, ilaca bağlı pnömoniler, tromboembolizm, hemoraji ve kardiyojenik ödem gibi diğer hastalıklardan ayırt etmek gereklidir.

Akciğer grafisi

Akciğer hasarının fazına bağlı olarak radyolojik değişimler görülür (akut eksüdatif, organize, fibrotik). Perivasküler pusluluk (belirsizlik) akciğer filmindeki radyasyona bağlı erken anormalliklerdendir. Sıklıkla yamalı tarzda alveoler dolumundan dolayı yoğunluk artışına bağlıdır (10,17). Buzlu cam görüntüsü olabilir (25,49). RP sinin kronik fazında alınan grafilerde iri kaba retiküler veya yoğun opasiteler görülür. Erken safhadaki hafif hasarlar birkaç haftada düzelebilir. Eğer ciddi ise çevre dokularla yapışıklıklar olabilir. Çok daha ciddi vakalarda düzelme aylar alabilir. Fibrozise bağlı değişimler 6-9 ay sonra başlar traksiyon bronşektazisi, volüm kaybı ve skar dokusu oluşur ve 2 yıl sonra radyolojik olarak stabil hale gelir, fibrosis hafif ise hemidiafragmada ve minör fissürde yükselme, apikal yapışıklık paramediastinal fibrozise bağlı mediastende genişleme olur. İlerleyen dönemde diyafragma immobil hale gelebilir, ankapsüle plevral sıvı, mediastinal sift, kalsifiye plaklar, plöro-perkardiyal yapışıklıklar olabilir (10,17,25). Düz (straight) çizgi efekti, anatomik ünit göstermez ama radyasyon uygulanan bölgede ışınlanan sahanın girişini gösterir, sıklıkla rastlanır ve radyasyona bağlı akciğer hasarının tanısını düşündüren bir belirtidir (17, 25).

Resim 1

Bilgisayarlı toraks tomografi

Akciğer grafisinde olduğu gibi benzer şekilde bilgisayarlı tomografilerdede akciğer hasarının fazına göre değişim gösterir (16). Resim 2,3,4

İnisyal faz : Radyasyon tedavisinin tamamlanmasından 3-5 ay sonra meydana gelir. Işınlanan sahalarda tipik olarak buzlu cam görünümü vardır.

Organize faz: Anatomik yapıya uymaktan çok ışınlama yapılan bölgeyle uyumlu tipik olarak kısmen keskin kenarlı, birleşmeye eğilimli, yamalı sahalara olarak görülür. Bu yamalı alanlar bazen nodülerdir.

Fibrotik faz: Organize fazdaki opasiteler minimal skar ile resolüsyona uğrayabilir veya fibrotik faza girer bu dönemde skar lezyona bağlı lineer opasiteler veya yoğun dansite artışları, konsolidasyon ve volüm kaybı olur.

Bir çalışmada ilk 3 ay dansite değişimlerinin görülmediği,3-6 ayda artış gösterdiği,6-12 ay devam ettiği ve 1 yılda stabilize olduğu gösterilmiş (35).

Single photon emission tomografisi (SPECT) ve PET (Fluorodeoxyglucose positron emission tomography) dansite değişimlerini göstermede faydalı olabilmektedir (49,51).

Nükleer tıp

Ga 67 sintigrafisi semptomatik hastalarda %57 pozitifdir (4,17, 21, 30,41). Tc99m perfüzyon ve Xe133,Xe127 ventilasyon sintigrafileride kullanılabilir. Perfüzyon sintigrafisinde düşüş olduğu görülmüş (4,17). İndium-111-pentetreotide bir somatostatin analogudur, semptomatik olan hastalarda pozitif tutulum olduğu görülmüş (52).

Akciğer fonksiyon testleri ve kan gazları

Solunum fonksiyon testlerindeki değişimler ancak 2-3 ay sonra meydana gelir, 4-6 ayda maximuma ulaşır, 8-12 ayda eski haline döner (17). Radyasyona bağlı akciğer hasarı olan hastalarda genellikle akciğer volümlerinde (TLC, FVC, RV), difüzyon kapasitesi ve akciğer kompliansında düşme tespit edilir (17,30). Alveolo-arteriyel oksijen gradienti artmıştır. PO₂ düşer, PCO₂ ya çok az yükselebilir veya normaldir (7, 21). DLCO daki düşüş FEV₁ deki düşüşten daha fazladır (4, 10). Yinli ve ark radyoterapi sonrası akciğerlerde BT ile artmış olan akciğer dansitesi, SPECT ile ölçülen perfüzyon, solunum fonksiyon testleri ve klinik semptomlarda değişimler olduğunu göstermişlerdi. Başka bir çalışmalarında, RT sonrası akciğerlerde dansitenin arttığını ve FEV₁ ve DLCO ölçümlerinde düşüş olduğunu ama kantitatif değerlendirmede bunun istatistiksel anlamının az olduğunu göstermişler (51).

Bronkoskopi

Fiberoptik bronkoskopinin ana rolü enfeksiyonu, ilaca bağlı hipersensitiviteyi veya altta yatan malignitenin yayılımını tespit etmektir. Hastaların çoğuna bronkoskopide bronkoalveoler lavaj yapılır. Bronkoalveoler lavaj yapıldığında CD4/CD8 oranında artış ve lenfositoz olduğu tespit edilir. Nötrofiller, eosinofiller ve makrofajlar artabilir. Transbronşial biopsi radyasyona bağlı hasarı tümörün lenfanjitik yayılımından veya enfeksiyondan ayırt etmede faydalı olur ama Transbronşiyal biopsinin tanı değeri azdır (4,30,41).

TEDAVİ

Glikokortikoidler: Prednison günde 1mg/kg/gün ortalama 60 mg (30-100 mg günlük) iki hafta verilir, 3-12 hafta kademeli azaltarak devam edilir (10,21, 30, 39). Glikokortikoidler lenfositik mekanizma ile veya TNF-induced nitrik oksitin endotelial hücrelerdeki sitotoksitesini inhibe ederek inflamasyonu azaltır. Dispne ve ateşi azalttığı, radyolojik belirtileri regrese ettiği gösterilmiştir. Azatioprin ve siklosporin tedavide kullanılmaktadır (10,21,30,39).

Destekleyici tedavi olarak Pentoxifilin, Kaptopril, Amifostin, Hiperbarik oksijen, Adrenokortikotropik hormon kullanılmıştır. Yine Diet supplement olarak Genistein ve infüzyon olarak Eukaryon (EUK-207), İntratrakeal gen tedavileri denenmiş, manganese süperoksit dismutaz-plasmid/liposome, melatonin, karvediol, flutikazon, COX-2 inhibitörleri, imatinib (tirosin kinaz inhibitörleri), keratinosit human rekombinan faktör, siklooksijenaz inhibitörlerinin hastalarda kullanıldığı yayınlar vardır (10,30,39,53-59)

AYIRICI TANI

Enfeksiyon, rekürren tümör, ilaç reaksiyonları, konjestif kalp yetmezliği, lenfanjitik yayım, metastaz ile ayırıcı tanı yapılmalıdır (Tablo 9) (4,5).

PROGNOZ

Grade 3-4 olan RP li hastalarda yapılan bir çalışmada, prognozun kötü olduğu ve sağkalımın kısa olduğu bildirilmiştir (43). Ciddi RP inde ölüm %50 yi bulmaktadır, meme kanseri nedeni ile yapılan ışınlamalar sonrası bu oran %2-3 dür (4). Akciğer kanseri olan, 1225 hastayı kapsayan iki çalışmada torasik RT bağlı ölüm oranı %4.2, KT bağlı ölüm oranı %0.8, kemoradyoterapi alan hastalarda ölüm oranı %4.9 bulunmuştur. Yine aynı çalışmada tedaviye bağlı ölüm oranı %1.9 dur (60).

KAYNAKLAR

1- Coşkun Ö. İyonize radyasyonun biyolojik etkileri. SDU Teknik Bilimler Dergisi, 2011;1(2):13-17.

2- Timins JK, Communication of benefits and risks of medical radiation: a historical perspective. Health Phys, 2011;101(5):562-5 .

- 3- Sansare K, Khanna V, Karjodkar F. Early victims of X- rays: A tribute and current perception. Dentomaxillofac radiol, 2011; 40(2): 123 -5 .
- 4- Çok G.Radyasyon pnomonisi, özofajiti ve bronşiti. In: TTD 10.yıllık kongre kurs kitabı. Ankara: 2007:447-454.
- 5- Tanoue Lynn. Radyasyon pnomonisi In: Levent Erkan. Fishmann Göğüs hastalıkları el kitabı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 2005:31: 381-389.
- 6- Magana E.MD, Crovell R.MD. Radiation pneumonitis successfully treated with inhaled corticosteroids. South Med J, 2003; 96(5) : 521-4.
- 7- Falk R. Mutagenesis as a genetic research strategy. Genetics, 2010; 185 (4) :1135-9.
- 8- Sekine İ, Sumi M, İto Y. Retrospective analysis of steroid therapy for radiation-induced lung injury in lung cancer patients. Radiother Oncol, 2006;80 (1):93-7.
- 9- Calabrese EJ. Muller's Nobel lecture on dose response for ionizing radiation:ideology or science ? Arch Toxicol, 2011; 85 (12): 1495-8.
- 10- EpperlyM, Bray C,Kraeger S. Prevention of late effects of irradiation lung damage by manganase superoxide dismutase gen therapy. Gene Ther, 1998; 5(2) :196- 208.
- 11- Kujjo LL, Ronningen R, Ross P. RAD51 Plays a Crucial Role in Halting Cell Death Program Induced by Ionizing Radiation in Bovine Oocytes. Biol.Reprod,2011; 21.
- 12-Metler FA, Royal HD, Drum DE. Radiation accidents. İn: Textbook of Pediatric Emergency Medicine, 5th, Fleisher GR, Ludwig S Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2006:1033.
- 13- Ritenour ER. Health effects of low level radiation: carcinogenesis, teratogenesis,and mutagenesis. Semin Nucl Med, 1986; 16 (2) ; 106-17 .

- 14- Van't Hof J, Sparrow AH. Radiation effects on the growth rate and cell population kinetics of actively growing and dormant roots of *Tradescantia Paludosa*. *J Cell Biol*, 1965; 26 (1) :187-199.
- 15-Makidono R, Ito A. Radioresistant CD4T cells in normal, unprimed mice with verification of the Bergonie Tribondeau law. *Nihon Ioaku Hoshasen Gakkai Zasshi*, 1997; 57 (12):815-7 .
- 16-Jaeger Katrien De, Seppenwoolde Y, Kampinga H.H. Significance of plasma transforming growth factor- β levels in radiotherapy for nonsmall cell lung cancer. *Int J.Radiat Oncol Biol. Phys*, 2004; 58 (5) ;1378-1387.
- 17- Movsas B, Raffin TA. Pulmonary radiation injury. *Chest*,1997;111:1061-76.
- 18- Ricardi U, Flippi AR, Guamari A. Stereotactic body radiation therapy for lung metastases. *Lung cancer*, 2012; 75 (1):77-81.
- 19-The International commission on radiological protection(ICRP). ICRP 2011. Annual report. www.icrp.org pdf.May 18 2011.
- 20- Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Appendix II-RTOG/EORTC late morbidity scoring scheme. www.eortc.be/www.rtog.org. pdf 2010.
- 21- Makimoto T, Tsuchiya S, Hayakawa K, Risk factors for severe radiation pneumonitis in lung cancer. *Jpn J Clin Oncol*, 1999; 9(4): 192-197.
- 22- Monson JM, Stark P. Clinical radiation pneumonitis and radiographic changes after thoracic radiation therapy for lung carcinoma. *Cancer*, 1998;82:842-50.

- 23- Özşaran Z. Meme koruyucu cerrahi sonrası yüksek lokal yinleme riski bulunan meme kanserlerinde HDR Brakiterapi Bostu :27 olgunun değerlendirilmesi. Ege Tıp Dergisi, 2003;42 (1): 37-41.
- 24- Barriger B R, Forquer J A, Braham J G. A dose volume analysis of radiation pneumonitis in nonsmall cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiation therapy. Int J Radiation Oncology Biol Phys, 2012;82(1):457-462.
- 25- Korah M P, Waller AF, Schreibmann E. A noninvasive integrative method for analyzing. Radiation-Induced Lung Injury. Clin Adv Hematol Oncol, 2011;9 (2): 157-60.
- 26-Schallenkamp JM, Miller RC, Brinkmann DH, et al. Incidence of radiation pneumonitis after thoracic irradiation:Dose volume correlations. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007; 67 (2): 400-16.
- 27- Mc.Donald, S,Rubin. Injury to the lung from cancer therapy clinical syndromes, measurable endpoints, and potential scoring systems. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1995;70:31:1187
- 28- Fumiya Baba, Yuta Suhiamota. Clinical outcomes of stereotactic radiotherapy for stage I nonsmall cell lung cancer using different doses depending on tumor size. Radiation Oncology, 2010;5:81
- 29- Hermina Sukmaningtyas, et.all. Incidence of radiation pneumonitis at breast cancer patient who get chemoradiation therapy at Dr.Kariadi General Hospital. Media medica Indonesiana, 2010;4 (1)
- 30- Rodriquez L, Padelleno C. Toxicity associated to radiotherapy treatment in lung cancer patients. Clin.Transal.Oncol, 2007; 9 (8):506-12.

- 31-Letautiene S.R, Valuckas KP. Importance of dosimetric factors predicting radiation toxicity in lung cancer treatment. *Medicine (Kaunas)*, 2006;42(4):314-20 .
- 32- Kobayashi H, Uno T. Radiation pneumonitis following twice-daily radiotherapy with concurrent carboplatin and paclitaxel in patients with stage III nonsmall cell lung cancer. *Jpn J.Clin.Oncol*, 2010; 40:464.
- 33-Roach M 3 rd, Gandara DR, Yuo HS, et al. Radiation pneumonitis following combined modality therapy for lung cancer: analysis of prognostic factors. *J clin Oncol*, 1995;13 (10): 2606-12.
- 34-Rancati T, Ceresoli GI, Gagliardi G, et al. Factors predicting radiation pneumonitis in lung cancer patients; a retrospective study. *Radiother Oncol*, 2003;67 (3):275-83
- 35- Phernambucg E.C, Palma D.A, Vincent A. Time and dose-related changes in radiological lung density after concurrent chemoradiotherapy for lung cancer. *Lung cancer*, 2011;74 (3): 451-6.
- 36-Taghian AG, Assaad SI, Niemierko A, et al. Risk of pneumonitis in breast cancer patients treated with radiation therapy and combination chemotherapy with paclitaxel. *J Natl Cancer Inst*, 2001;93:1806-11.
- 37- Arrieta O, Gallardo-Rincon D, Villreal-Garza C, et al. High frequency of radiation in patients with locally advanced nonsmall cell lung cancer treated with concurrent radiotherapy and gemcitabine after induction with gemcitabine and carboplatin. *J Thorac Oncol*, 2009; 4 (7) :845-52.
- 38-Amin NP, Miftan M., Kavanagh B. Impact of induction chemotherapy on estimated risk of radiation pneumonitis in small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*, 2011; 6 (9):1553-62.

- 39- Mehta V. Radiation pneumonitis and pulmonary fibrosis in nonsmall cell lung cancer: pulmonary function, prediction and prevention. *Int .J.Radiat.Oncol Biol.Phys*, 2005; 63(1):5-24.
- 40- Kishikawa T, Imadachi H, Hirano K. Occurrence of organizing pneumonia after radiation therapy for postoperative breast cancer. *Nihon Kogyuki Gakkai Zasshi*, 2011; 49(6): 458-64.
- 41- Xiao D, Wei Ji, Junling Li. Radiation recall pneumonitis induced by chemotherapy after thoracic radiotherapy for lung cancer. *Radiat Oncol*, 2011; 6: 24.
- 42- Yin M, Liao Z, Wang LE. Genetic variants of the nonhomologous and joining gene LIG4 and severe radiation pneumonitis in nonsmall cell lung cancer patients treated with definitive radiotherapy. *Cancer*, 2012; 15;118(2):528-35 .
- 43- Yin Ming, Polimorphisms of homologous recombination genes and clinical outcomes of nonsmall cell lung cancer patients treated with definitive radiotherapy. *Plos One*, May 25 2011; 6(5):e20055.
- 44-Cappuccini F, Eldh T, Bruder D. New insights into the molecular pathology of radiation-induced pneumopathy. *Radiother Oncol*, 2011; 101(1):86-92.
- 45- Zhongshi He, Zhang Hui, Chunxu Yang. The interaction between different types of activated RAW 264.7 cells and macrophage inflammatory protein-1alpha. *Radial Oncol*, 2011; 22; 6 :86.
- 46- Kim Ji Y, Kim Yeon S, Kim Young K. The TGF- β 1 dynamics during radiation therapy and its correlation to symptomatic radiation pneumonitis in lung cancer patients. *Radial Oncol*, 2009; 4: 59.
- 47- Xue J, Lu G, Xin L, Effects of lysophosphatidic acid and its receptors LPA $\frac{1}{2}$ on radiation pneumonitis. *Oncol Rep*, 2010; 24(6):1515 -20.

48-Yamashita H, Kobayashi S, Terehara A, et al. Prescreening based on the presence of CT-scan abnormalities and biomarkers (KL-6 and SP-D) may reduce severe radiation pneumonitis after stereotactic radiotherapy. *Radiation Oncology*, 2010; 5 :32.

49-Williams J.P. PhD. Assessment of radiation-induced lung disease. *Clinical advances in hematology&oncology volume*, 2011; 9 (2):160-162.

50-Jinli Ma, Junan Zhang, Sumin Zhou and et all. Regional lung density changes after radiation therapy for tumors in and around thorax. *Int .J. Radiat Oncol Biol. Phys*, 2010; 76 (1): 116-122.

51- Jinli Ma, Junan Zhang,Sumin Zhou and et all. Association between RT-induced changes in lung tissue density and global lung function. *Int. J. Radiat Oncol Biol.Phys*, 2009; 1;74(3) :781-789.

52-Skopek J.Kolesnikov-Gauthier H, Wirquin V,et all. Experimental radiation pneumonitis studied with indium-111 pentetreotide. *Cancer Biother Radiopharm*, 2000;15:30.

53-Medhora M, Gao F,Jacops E R. Radiation damage tothe lung: Mitigation by angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors. *Respirology*, 2012;17:66-71.

54-Bensadoun R.J, Shubert M, Lalla R.V. Amifotine in the management of radiation-induced and chemo-induced mucositis. *Support care cancer*, 2006; 14: 566 -572.

55- Gothard L, Stanton A, MacLaren J et all. Nonrandomize phase II trial of hyperbaric oxygen therapy in patients with choronic arm lymhedema and tissue fibrosis after radiotherapy for early breast cancer. *Radiother Oncol* , 2004; 70:217.

56- Teas J, Cunningham JE, Cone L et all. Can hyperbaric oxygen therapy reduce breast cancer treathment-related lymphedema? A pilot study. *J Womens Health (Larchmt)*, 2004;13:1008.

57- Pritchard J, Anand P, Broome J, et al. Double-blind randomized phase II study of hyperbaric oxygen in patients with radiation induced brachial plexopathy. *Radiother Oncol*, 2001; 58: 279.

58- Mahmood J, Jelveh S, Calvaley V. Mitigation of radiation -induced lung injury by genistein and EUK-207. *Int. J. Radiat. Biol*, 2011 Aug; 87 (8):889-901.

59-Hill RP, Zaidi A, Mahmood J, Jelveh S. Investigations into the role of inflammation in normal tissue response to irradiation. *Radiother Oncol*, 2011 Oct; 101 (1): 73-9.

60- Minami-Shimmyo Y, Ohe Y, Yamamoto S. Risk factors for treatment-related death associated with chemotherapy and thoracic radiotherapy for lung cancer. *J Thorac Oncol*, 2012 Jan; 7 (1): 177 – 82.

TABLO 1:Radyasyon ışınlarının tipleri

Noniyonize	Radyo dalgaları, mikrowave, infrared ışınlar, ultraviole ışınları	Dokuya penetre olmayan, kolaylıkla korunulabilen ışınlardır. Hücrelerde termal enerjinin direkt transferi ile deri yolu ile hücrelerde hasar yapar (Güneş yanığı gibi)
İyonize partiküllü	Alfa, beta, elektron, proton ve neutron	Kütleli yapıya sahiptir.. Alfa ve beta partiküller açık yaralardan direkt, inhalasyon veya sindirim yolu ile etkili olabilirler. Cildin germinal tabakasında termal yanığa benzer hasar yapabilirler

TABLO 2:Radyasyon ışınlarının kaynakları

Dış Kaynaklı	Kozmik ışınlar, radyoaktivite,gama ışınları, radon elementleri
İç kaynaklı	Potasyum - 40, karbon-14, radyum-226 gibi vücudumuzda doğal olarak bulunan radyoizotopların oluşturduğu radyasyondur

TABLO 3:Risk faktörleri

Işınlamanın metodu	En önemli risk faktörlerindendir. Toksik etkilerden korunma için spesifik tekniklerle, ışınlanacak bölgede diğer dokuları etkilemeyen ışınlamalar yapılmalıdır. Çok yüksek enerjili ve derin penetre olan lineer acceleratörler derin yerleşimli tümörlere yüksek dozda ışın vererek çevre dokuda toksik etkileri azaltmıştır
Işınlanan akciğer volümü	Akciğerin %10 unundan fazlası ışınlandığında pnömoni riski artmaktadır. Volümün artması yok olacak kapiller sayısını artırarak RP riskini yükseltmektedir. Üst lobların perfüzyonu ve dolaşıma etkisi daha azdır.Bu yüzden alt lobların ışınlanması akciğerlerde daha fazla fonksiyon kaybına neden olur
Zaman-doz faktör	Işınlamada verilecek toplam günlük dozun bir seferde total verilmesi ile iki seferde verilmesi kıyaslandığında, iki kez verilmesinin radyasyona bağlı akciğer hasarını azalttığı gösterilmiştir (32, 33).
Eş zamanlı kemoterapi uygulanması:	Doxorubicin,taxanes,dactinomisin,bleomisin, cyclophosphamide,vincristine,mitomisin, paklitaxel,gemcitabin,rekombinan interferon-alfa gibi ajanlar radyoterapiye bağlı duyarlılığın artışına neden olurlar (35,36).

Tablo 4:Radyasyon Pnömonisi toksisite sınıflaması (CTCAE 3.03-June 14.2010)

GRADE	KLİNİK BULGULAR
Grade 1	Asemptomatik,klinik gözlem,müdahale gerekmez
Grade 2	Semptomatik , medikal tedavi gerektirir
Grade 3	Ciddi semptomatik,O ₂ gerekir
Grade 4	Hayatı tehdit eden solunum yetmezliği,acil tedavi gerekir(trakeostomi,entübasyon)
Grade 5	Ölüm

Tablo5:Radyasyon Fibrozisi toksisite sınıflaması (CTCAE 3.03-June 14.2010)

GRADE	KLİNİK BULGULAR
Grade 1	Hafif hipoksemi, radyolojik pulmoner fibrozis akciğer volümünün <%25 dir
Grade 2	Moderate hipoksemi, pulmoner hipertansiyon bulgusu vardır.Radyolojik pulmoner fibrozis akciğer volümünün %25-50 dir
Grade 3	Ciddi hipoksemi, sağ kalp yetmezliği bulgusu vardır. Radyolojik pulmoner fibrozis akciğer volümünün >%50-75 dir
Grade 4	Hayatı tehdit eden ,hemodinamiyi bozan entübasyon ile ventilatör desteği gerektiren , radyolojik pulmoner fibrozis akciğer volümünün > %75 dir. Ciddi bal peteği görünümü vardır.
Grade 5	Ölüm

Tablo 6: Akciğerde Radyasyon tedavisinden 90 gün sonra oluşan değişimlerin morbidite sınıflaması (RTOG-EORTC)

GRADE	KLİNİK BULGULAR
Grade 0	Herhangi bir bulgu yok
Grade 1	Asemptomatik veya hafif semptomlar (kuru öksürük) , hafif radyolojik değişimler.
Grade 2	Orta derecede semptomatik pnomoni ve fibrozis (ciddi öksürük),hafif ateş, yamalı radyolojik değişimler.
Grade 3	Ciddi semptomatik fibrozis veya pnomoni,yoğun radyolojik değişimler
Grade 4	Ciddi solunum yetmezliği,devamlı O ₂ desteği, ventilatör.

Tablo7: Özofagusta radyasyon tedavisinden 90 gün sonra oluşan değişimlerin morbidite sınıflaması (RTOG-EORTC)

GRADE	KLİNİK BULGULAR
Grade 0	Herhangi bir bulgu yok
Grade 1	Hafif fibrosis,yutmada güçlük, yutarken ağrı yok.
Grade 2	Katı gıdaları yiyememek, yarı katı gıdaları yiyebilmek.Gıdaları sulandırma ihtiyacı olması
Grade 3	Ciddi fibrozis, yalnız sıvıları yutabilmek Ağrı olabilir veya gıdaları sulandırmak gerekebilir.
Grade 4	Nekroz, perfüzyon,fistül

Tablo8: Pulmoner belirtiler

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
ARDS	yok	yok	yok	Yok	Tespit edilir
Apne	yok	yok	yok	Tespit edilir	Entubasyon gerekir
Öksürük	yok	Hafif ilaçsız düzelebilir	Narkotik antitussif	Ciddi öksürük, tedaviye iyi yanıt vermez veya yanısızdır	-
Dispne	normal	-	Efor dispnesi	Normal aktivitede dispne var	İstirahatte dispne veya respiratuar destek
Hıçkırık	normal	Hafif ilaçsız düzelebilir	Orta ağırlıkta, Tedavi gerekir	Ciddi,uzamış,tedavie yanıtızsız	-
Plevral efüzyon	yok	Aseptomatik, ilaçgerekmez	Semptomatik, Tedavi gerekir	Semptomatik, O ₂ tedavisi veya terapötik torasentez gerektirir	Entübasyon gerektirir, hayatı tehdit edicidir
Plevral ağrı	yok	Hafif	Orta derecede	Ciddi	-
Pnomoni	yok	Radyolojik değişimler var. Aseptomatik, Steroid gerekmez	Radyolojik değişimler var.Steroid ve diüretik gerekir.	Radyolojik değişimler var. Oksijen gerektirir.	Radyolojik değişimler var. Ventilatuvar destek gerekir
Pnomotoraks	yok	Tedavi gerekmez	Göğüs tüpü gerekir	Skleroz, cerrahi gerekir	Hayatı tehdit eden
Pulmoner emboli	yok	Efor dispnesi	Orta ağırlıkta öksürük olur	Sağ kalp yet.,hipoksiO ₂ gerekir	Entübasyon,trakeostomi gerekebilir.Ciddi
Pulmoner fibrozis	yok	Radyolojik değişimler var. aseptomatik,, az semptomlu steroid gerekir	Steroid veya diüretik gerekir	O ₂ gerekir.	Ventilasyon desteği gerekir
Seste değişim	yok	Hafif ses kısıklığı	Kalıcı ses kısıklığı,vokali ze,hafif orta ödem	Fısıltılı konuşma, vokalize değil. Bariz ödem var	Dispne, Stridor, trakeostomientubasyon

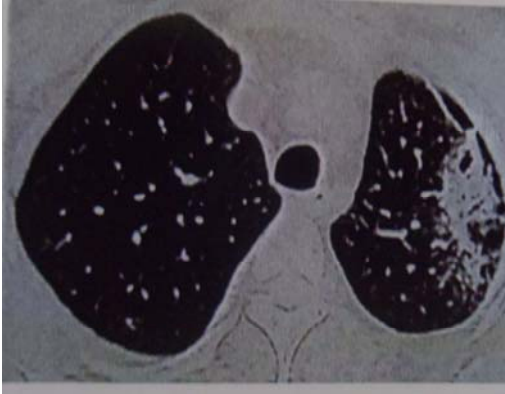
Tablo9: Akut ve kronik dönemde ayırıcı tanı

AKUT	KRONİK
Rekürren neoplazm	Rekürren neoplazm
Kanserin lenfanjitik yayılımı	İnfeksiyon Bakteriyel Viral Fungal
İnfeksiyon Bakteriyel Viral Fungal Pnömonitis carinii	Kronik fibrozis İnhalasyon maruziyeti Kemoterapiye bağlı
Kimyasal pnömoni Aspirasyon pnömonisi İnhalasyon maruziyeti Kemoterapiye bağlı	

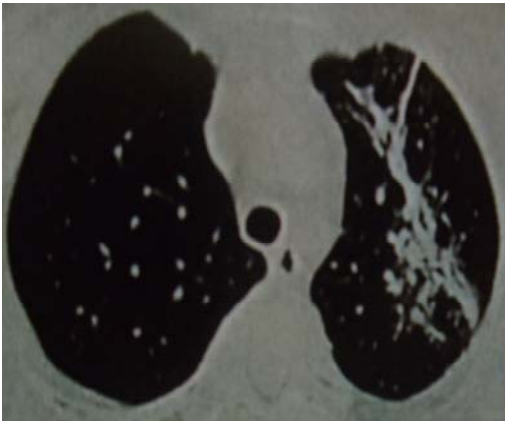
Resim1:Radyasyon pnomonisi



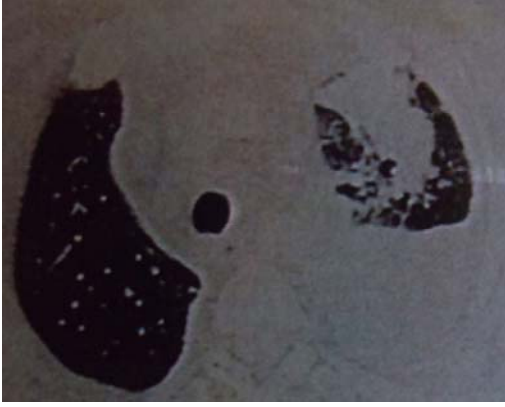
Resim 2: Yamalı konsolidasyonların ve volüm kaybının eşlik ettiği radyasyon pnomonisi



Resim 3: Lineer değişikliklerin eşlik ettiği radyasyon pnomonisi



Resim 4: Radyasyon pnomonisi ve plörezi



Tablo isimleri

Tablo 1:Radyasyon ışınlarının tipleri

Tablo2:Radyasyon ışınlarının kaynakları

Tablo 3:Risk faktörleri

Tablo 4: Radyasyon Pnömonisi toksisite sınıflaması (CTCAE 3.03-June 14.2010)

Tablo5: Radyasyon Fibrosisi toksisite sınıflaması (CTCAE 3.03-June 14.2010)

Tablo 6: Akciğerde Radyasyon tedavisinden 90 gün sonra oluşan değişimlerin morbidite sınıflaması (RTOG-EORTC)

Tablo 7: Özofagusta radyasyon tedavisinden 90 gün sonra oluşan değişimlerin morbidite sınıflaması (RTOG-EORTC)

Tablo 8: Pulmoner belirtiler

Tablo 9: Akut ve kronik dönemde ayırıcı tanı

Resim 1 Hastanemiz onkoloji arşivinden

Resim 2, Resim 3, Resim 4 Dr. Özlem ORUÇ'un arşivinden.