

Radyoterapinin Pulmoner Komplikasyonları

Deniz KÖKSAL

Radyoterapi (RT), akciğer kanseri tedavisinde önemli yeri olan bir tedavi modalitesidir. Küçük hücreli akciğer kanseri tedavisinde, sınırlı evrede kemoterapi (KT) ile birlikte küratif amaçlı, yaygın hastalık evresinde palyatif amaçlı uygulanır (1). Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tedavisinde ise, her evrede yapılır; erken evrede tek başına konvansiyonel yöntemle veya stereotaktik olarak küratif amaçlı, ameliyat edilmiş olgularda N2 pozitifliği veya rezidü hastalık varlığında postoperatif olarak, lokal ileri evre hastalarda KT ile eşzamanlı küratif amaçlı ve ileri evrede palyatif amaçlı uygulanır (2-4).

Radyasyona bağlı akciğer hasarı, ilk olarak 1898 yılında, röntgenogramların keşfinden hemen sonra tanımlanmıştır. 1925 yılında ise radyasyona bağlı akciğer hasarının iki önemli formu olan "radyasyon pnömonitisi" ve "radyasyon fibrozisi" tanımlanmıştır (5). Radyasyon pnömonitisi insidansı, uygulanan tedavi protokolü ve ışınlama alanına bağlı olarak değişmektedir. Ayrıca, klinik olarak radyasyon pnömonitisi varlığını veya radyolojik olarak radyasyon pnömonitisi bulgusu olmasını kriter olarak alan farklı çalışmalarda, farklı insidans rakamlarına ulaşılmıştır. Akciğer kanserli hastalarda klinik olarak radyasyon pnömonitisi bulguları %5-15 hastada görülürken, radyolojik bulguların varlığı hastaların %66'sında saptanabilmektedir (6). Kuşkusuz radyolojik bulguların ne kadarının tümöre, enfeksiyona veya radyasyona bağlı olduğunu ayırt etmek güçtür. Kocak ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, radyasyon pnömonitisi olduğu düşünülen hastaların %28'inde eşlik eden medikal durumlara (enfeksiyon, kalp hastalığı, amfizem gibi) bağlı belirsizlikler nedeniyle tanı koymada zorluklar yaşanmıştır (7). Yakın zamanda yapılan bir diğer çalışmada,

10 yıllık bir sürede KHDAK tanısıyla RT alan 434 hasta geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Hastaların %17'sinde radyasyon pnömonitisi geliştiği, ancak bu hastaların %48'inde tanısız kararsızlık olduğu anlaşılmıştır (8).

Patogenez

İyonize radyasyonun oluşturduğu enerji, dokuda güçlü kimyasal bağları kırarak reaktif serbest radikallerin açığa çıkmasına neden olur. İyonize radyasyon, doğrudan toksik etkisiyle veya dokudaki su ile etkileşerek peptid, lipid ve DNA gibi hücresel moleküllere zarar vermekte, apoptotik yolları uyarıp, pulmoner epitelyal hücrelerde klonlar halinde ölüme neden olarak akciğer hasarına yol açmaktadır (5).

Radyasyona bağlı fibrozis gelişiminde, radyasyonla uyarılan hücresel sinyal transduksiyonu ve çeşitli sitokinler rol almaktadır. Klinik olarak üzerinde en çok çalışılan sitokin, dönüştürücü büyüme faktörü (*transforming growth factor*) beta 1 (TGF- β 1), fibroblast kollajen depozisyonunu uyarmaktadır. Önceleri RT sonrası ölçülen plazma TGF- β 1 düzeyinin, pnömonitis gelişim riskini belirleyebileceği düşünülmüşse de, sonraki çalışmalar bunu desteklememiştir (9,10). Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda, radyasyona bağlı akciğer hasarı sonrasında, TGF- β 1 aracılığıyla histopatolojik olarak belirgin fibrozis gelişmeden önce, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (*platelet-derived growth factor*: PDGF) ve bazik fibroblast büyüme faktörü (*basic fibroblast growth factor*: bFGF) gibi potent fibroblast mitojenlerinin arttığı görülmüştür (11). Araştırmacılar, fare modellerine bFGF uygulayarak radyasyona bağlı akciğer hasarını ve apoptozisi azaltmıştır (12). Radyasyon fibrozisinin patogenezinde oksijen radikalleri de rol oynamaktadır. Radyasyon pnömonisi oluşturulmuş murin modellerinde, mangan süperoksit dismutaz ekspresyonu varlığı, geç fibrotik reaksiyon gelişmesinde koruyucu olmuştur (13). Preklinik çalışmalarda ise, dokuda mangan süperoksit dismutaz ekspresyonunu artıran gen tedavisi ile birlikte torasik RT uygulandığında, radyasyona bağlı akciğer hasarı azalmıştır (14).

Radyoterapinin hemen ardından, tümör nekroz faktörü- α (*tumor necrosis factor-alpha*: TNF- α) ve interlökin 1- α (*interleukin 1-alpha*: IL-1 α), interlökin-6 (IL-6) gibi proenflamatuar sitokinler artmaktadır (15). Tedavi öncesi artmış IL-6 düzeyleri, RT'ye bağlı akciğer hasarı ile korele bulunmuştur (16). Sıçanlarda yapılan bir çalışmada ise, interferon-gama'nın (IFN- γ), RT sonrası alınan bronkoalveolar lavaj sıvısındaki nötrofil sayısını ve protein konsantrasyonunu azalttığı gösterilmiştir (17). IFN- γ , hem nötrofil birikimini hem de fibroblast kollajen sentezini inhibe ederek, radyasyona bağlı akciğer hasarını azaltmaktadır. Radyasyon hasarı gelişme riskinin tahmini için çeşitli sitokinlerin kan düzeylerine bakılan çalışmalar yürütülmüştür. Ancak halen klinik uygulamaya girmiş, tedaviyi yönlendiren bir belirleyici bulunamamıştır (5). *Krebs*

von den Lungen-6 (KL-6) antijeni, tip II pnömositlerden ve bronşiyoler epitel hücrelerinden salınan müsin benzeri yüksek molekül ağırlıklı bir glikoproteindir. Serum KL-6 düzeyleri, RT alan hastalarda radyasyon pnömonitisi gelişmesini ve ciddiyetini tahminde, ciddi radyasyon pnömonitisinin erken tanısında yararlı bulunmuştur (18).

Radyasyona bağlı akciğer hasarında genetik duyarlılığın da önemi vardır (19). Metil tetrahidrofolat redüktaz geninde tek nükleotid polimorfizmi (MTHFR; rs1801133) varlığı ve ataksi telenjektazi mutasyon (*ATM*) geninde polimorfizm olması, akciğer kanseri nedeniyle RT alan hastalarda artmış radyasyon pnömonisi riski ile ilişkili bulunmuştur (20,21).

Daha nadir rastlanılan bir diğer akciğer hasarlanma biçimi, RT uygulama alanı dışında görülen hipersensitivite reaksiyonudur. Tek taraflı RT uygulanan hastalarda sıkça iki taraflı hipersensitivite reaksiyonu görülebilmektedir, ancak bu durum klinik olarak önemli radyasyon pnömonisi gelişeceğinin habercisi değildir. Araştırmacılar hem ışınlanmış hem de ışınlanmamış akciğer alanlarında CD4+ lenfositik alveolit ve artmış galyum tutulumu tanımlamışlardır (5,22).

Radyasyona Bağlı Akciğer Hasarı Gelişimini Etkileyen Faktörler

Radyasyona bağlı akciğer hasarı gelişimini etkileyen faktörler çok çeşitlidir. Bunlardan biri RT uygulama yöntemidir. Radyasyon tedavisinde hedef, hastalıklı dokuya en yüksek doz radyasyon uygulanırken, sağlıklı dokunun korunması olmalıdır. Son yıllarda geliştirilen konformal (3 boyutlu planlama) RT, yoğunluk ayarlı RT (IMRT) ve stereotaktik vücut RT'si (SBRT) uygulamalarıyla radyasyon hasarının daha az olması amaçlanmaktadır (23). Radyasyona maruz kalan akciğer hacmi arttıkça radyasyon hasarı riski de artmaktadır (24). Örneğin, supraklavikular lenf nodlarının da tedavi alanına gireceği akciğer kanserli hastada ışınlanan akciğer alanının geniş olacağı açıktır.

Radyasyon dozu, radyasyon pnömonisi gelişimi açısından önem taşıyan bir diğer parametredir. V20, yani 20 Gy üzerinde radyasyon alan normal akciğer hacmi, radyasyon pnömonisi gelişim riskini belirlemede önemli bir parametredir. Ameliyat edilemeyen ve üç boyutlu RT uygulanan KHDAK'lı 99 hastada, doz-volüm histogramı yanı sıra diğer klinik parametreler değerlendirilmiş ve multivaryant analizde radyasyon pnömonitisi gelişmesinden sorumlu tek bağımsız faktörün V20 olduğu bulunmuştur. V20 <22 olduğunda hiç radyasyon pnömonisi gelişmezken, V20 22-31 iken hastaların %8'inde radyasyon pnömonitisi gelişmiştir (25). Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) ve Southwest Oncology Group (SWOG), V20 için üst sınırı %30-35 olarak belirlemiştir (5).

Günde iki fraksiyonda uygulanan RT'nin radyasyona bağlı akciğer hasarını azalttığı sistematik bir derlemede gösterilmiştir (26). Ancak bu bulguyu destekleyen yeterli

çalışma olmaması ve uygulama zorluğu nedeniyle, günde iki fraksiyonda RT uygulaması kullanım alanı bulamamıştır.

Radyoterapiye duyarlılığı artıran kemoterapötik ilaçları kullananlarda radyasyon hasarı riski artmaktadır. Ayrıca bazı ilaçlar (örn. taksanlar) da doğrudan pulmoner toksisiteye neden olmaktadır. Radyoterapi, KT ile eşzamanlı uygulandığında, ardışık uygulamaya göre daha fazla toksisiteye yol açmaktadır (27). Küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısıyla eşzamanlı KT (sisplatin/paklitaksel veya sisplatin/etoposid) ve RT alan hastalar üzerinde yapılan sistematik bir derlemede, hastaların %29,8'inde semptomatik, %1,9'unda fatal pnömonitis gelişmiştir. Semptomatik radyasyon pnömonitisi gelişme riskini artıran faktörlerin ileri yaş ve paklitaksel/sisplatin KT'si kullanımı olmasına karşılık fatal pnömonitis gelişmesi riskini artıran faktörler, günlük 2 Gy'den yüksek doz uygulanması, V20 düzeyinin yüksek olması ve tümörün alt lob yerleşimli olmasıdır (28).

Akciğer kanserli hastalarda, bir radyo-duyarlılaştırıcı etki potansiyeli taşıyan gem-sitabinin RT ile birlikte kullanılması durumunda, düşük dozlarda bile ciddi pulmoner toksisite ortaya çıkmaktadır (29). Ayrıca önceden torasik RT almış olmak, akciğer fonksiyonlarında kısıtlılık, ileri yaş, kadın cinsiyet, sigara içme öyküsü, kötü performans durumu ve eşlik eden hastalıklar (örn. KOAH, kollajen vasküler hastalıklar) RT toksisitesi riskini artıran hastaya ait faktörler arasında yer alır (30-32).

Son yıllarda akciğer kanseri tedavisinde sıkça kullanılmaya başlanan pemetrekset'in RT ile etkileşimi bilinmemektedir. Ancak hem radyo-duyarlılaştırıcı, hem de radyasyon geri çağırıcı (*radiation recall*) etkisi olduğu düşünülmektedir (33). Daha önce RT alan bir hasta bu ilaçları aldığı anda öksürük ve nefes darlığı gibi semptomların yanı sıra RT uygulama alanında radyografik opasitelerin görülmesi, radyasyon geri çağırıcı etki olarak bilinmektedir. Radyasyon geri çağırıcı etki, diğer bazı KT ilaçları (etoposid, gemsitabin, paklitaksel) ile de görülebilmektedir (5).

Patoloji

Akciğer ışınlaması sonrası ortaya çıkan patolojik ve klinik değişiklikler beş fazda incelenebilir (5,34):

1. **Erken faz:** Radyasyon maruziyetinden hemen sonra saatler, günler içinde başlayan fazdır. Genellikle asemptomatiktir. Akciğer ışınlaması sonrası açığa çıkan, reaktif oksijen/nitrojen radikalleri ve proenflamatuvar/profibrotik sitokinler dokuda enflamasyona neden olur. Hiperemik ve konjesyone mukozalarda lökositik infiltrasyon izlenir, kapiller permeabilite artmıştır ve alveoler ödem gözlenir. Eksüdatif alveolitin ardından alveoler epitelyum ve endotelde dejeneratif değişiklikler ve trakeobronşiyal hipersekresyon ortaya çıkar. Tip I

pnömositlerde dökülme ve tip II pnömositlerin surfaktan salgılamasında artış gözlenir.

2. *Latent faz:* Goblet hücrelerinin sayısında artış ve siliyer disfonksiyona bağlı olarak koyu sekresyonlar birikir.
3. *Akut eksüdatif faz:* Klinik olarak radyasyon pnömonitisi fazıdır. Radyasyon maruziyetinden 3-12 hafta sonra başlar. Endotelyal ve epitelyal hücrelerde dökülme, pulmoner kapillerlerde daralma, mikrovasküler trombozlar görülür. Alveoler pnömosit deskuamasyonu ve fibrinden zengin eksüdanın alveole sızması sonucu hiyalen membranlar oluşur. Endotel boyunca dev hücreler ve tip II pnömositlerde hiperplazi ve belirgin atipi izlenebilir.
4. *Ara faz:* Alveoler eksüdasyonda ve hiyalen membranlarda rezolüsyon olabileceği gibi fibroblastlar tarafından kollajen depozisyonu ve intersitisyumda kalınlaşma oluşabilir. Fibroblastlar kemik iliği kökenli hücreler olup, alveoler duvar ve boşluklara göç ederek orada çoğalır ve fibrozis gelişimine neden olurlar.
5. *Fibrozis fazı:* Tedaviden 6 ay sonra belirgin hale gelir ve yıllar içinde progrese olabilir. İnterstitiyum ve alveoler boşluklarda miyofibroblastlar artmıştır. Yanı sıra kollajen artışı vardır. Alveoler boşluklardaki daralma akciğer hacminde azalmaya neden olur. Vasküler subintimal fibrozis ve distorsiyon kapiller kaybına neden olur. Kronik enfeksiyon ile komplike traksiyon bronşektazisi gelişebilir.

Ayrıca geç bir histopatolojik bulgu olarak, özellikle kontrlateral akciğer etkilendiğinde, organize pnömoni gelişimi bildirilmiştir.

Klinik Bulgular

Radyasyona bağlı akciğer hasarı, tipik olarak akut radyasyon pnömonitisi ve kronik radyasyon fibrozisi olmak üzere, iki farklı klinik tablo şeklinde görülür. Akut radyasyon pnömonitisi genellikle RT'yi takiben 4-12 hafta arasında ortaya çıkarken, kronik radyasyon fibrozisi RT'den 6-12 ay sonra gelişir, 24 aydan sonra stabil kalır (5).

Radyasyon pnömonitisi olan hastalarda, semptomlar sıklıkla radyolojik bulgular-dan önce başlar. Hastalar sıklıkla nefes darlığı, kuru öksürük ve düşük düzeyde ateş yakınmalarıyla başvurur (35). Nefes darlığı çoğunlukla efordadır ve hastalar bazen derin nefes alamadıklarını ifade ederler. Plöretik göğüs ağrısı, iştahsızlık ve kilo kaybı eşlik edebilir.

RTOG/EORTC RT toksisitesi derecelendirme skalasına göre, RT toksisitesi beş düzeyde derecelendirilmektedir: 0, toksisite bulgusu olmaması; 1, asemptomatik veya

hafif kuru öksürüğün yanı sıra hafif radyolojik bulguların olması; 2, steroid tedaviyi gerektiren orta düzeyde öksürük, nefes darlığı, düşük düzeyde ateş ve radyografik olarak yamalı opasiteler olması; 3, ciddi semptomlar ve yoğun radyografik değişiklikler olması ve oksijen tedavisi gerekliliği; 4, ciddi solunum yetmezliği nedeniyle ventilasyon desteği gerekliliği.

Birçok hastada pnömonitis tablosu 6-8 hafta içinde kendiliğinden düzelebilir. Semptomların yoğun olduğu hastalarda, kortikosteroid tedaviye sıklıkla iyi yanıt alınır. Eşlik eden kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) varlığında radyasyon pnömonitisini KOAH alevlenmesinden ayırmak güçtür. Steroid tedavi başlamadan önce enfeksiyöz etkenler dışlanmalıdır, aksi halde steroidler enfeksiyöz süreci daha da ağırlaştırabilir. Ayırıcı tanı kesin olarak yapılamadığında, ampirik antibiyotik tedavisine başlanır, yanıt alınamıyorsa steroid tedavi eklenebilir. Her iki tedaviye de yanıt alınamıyorsa, tümör progresyonu veya lenfanjitik yayım düşünülmelidir. Ciddi radyasyon pnömonitisi, solunum yetmezliğine varacak ölçüde ağır olabilir (30).

Fizik muayenede solunum sesleri tamamen normal olabileceği gibi, raller veya plevral frotman duyulabilir. Hastaların %10'unda RT'ye bağlı az miktarda plevral efüzyon gelişebilir ve bu durumda perküsyonda matite alınabilir. RT'ye bağlı efüzyonlar çoğu zaman artma eğiliminde değildir, spontan gerilerler (5,36). Ağır hastalarda takipne, siyanoz ve pulmoner hipertansiyon bulguları saptanabilir.

Torasik RT ayrıca, plevra iritasyonu yaparak plöretik ağrıya neden olabilir. Tedavide non-steroid veya narkotik analjezikler kullanılabilir. Trakea ve bronşların iritasyonu sonucu kuru öksürük olabilir ve bu durumda da antitüsif ajanlardan yararlanılabilir. Ayrıca yüksek doz RT sonrası, nadiren bronşiyal stenoz, bronkomalazi, mediastinal fibrozis ve eşlik eden rekürren laringeal sinir hasarı olabilir (37,38).

Kronik radyasyon fibrozisine bağlı radyolojik bulgular hastaların çoğunda gözlenir. Bazı hastalarda kronik progresif dispne olabilir. Fibrozisin geri dönmesi mümkün olmadığı için tedavi semptomlara yöneliktir. Bazı durumlarda kortikosteroidler gibi anti-inflamatuvar ilaçlar kullanılabilir. Bazı hastalarda da oksijen tedavisi gerekebilir (36).

Tanı

Radyasyon pnömonitisi tanısı, sıklıkla, RT zamanı ile semptom ve bulguların başlaması arasındaki zaman ilişkisi, RT alanına uyan radyografik değişiklikler ve diğer tanıların (enfeksiyon, tromboemboli, lenfanjitik yayılım, tümör progresyonu, ilaca bağlı akciğer toksisitesi, perikardit, kardiyojenik ödem, trakeoözofageal gibi) dışlanmasıyla konur (7). Laboratuvar bulguları nonspesifiktir. Lökosit sayısında, eritrosit sedimentasyon hızında ve C-reaktif protein ile laktat dehidrogenaz düzeyinde hafif artış görülebilir.

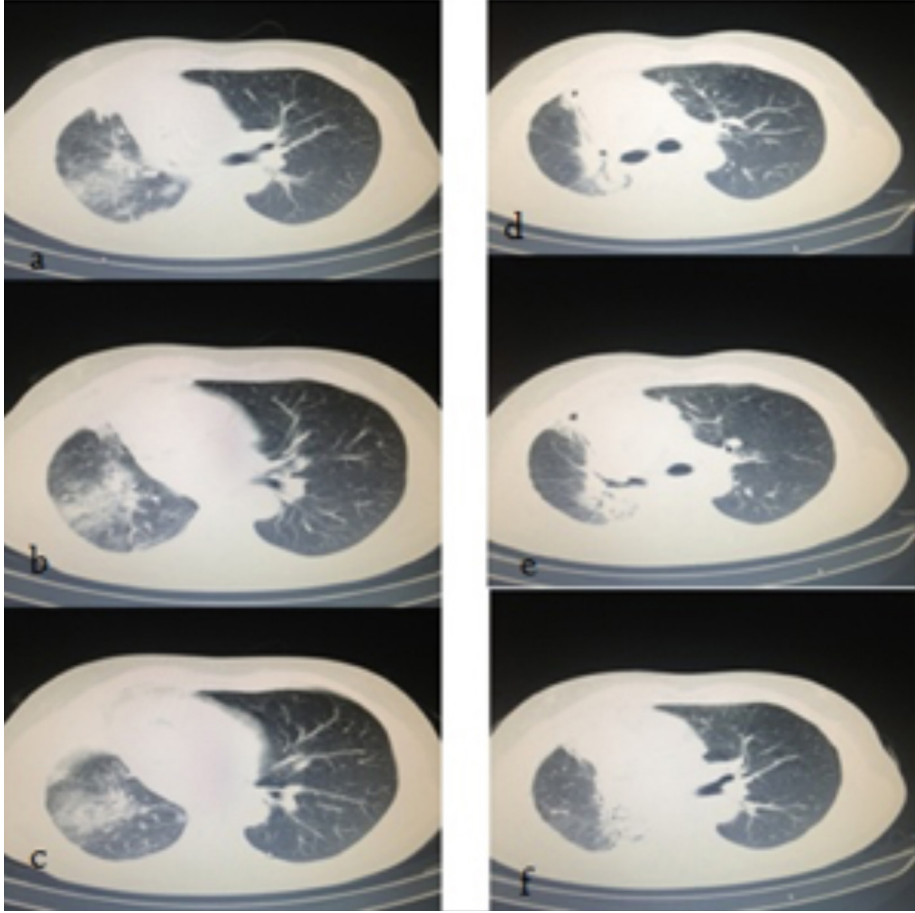
Semptomatik hastalarda, akciğer grafisi başlangıçta normal olabilir. Ancak sonrasında pulmoner hasarlanmanın fazı ile ilişkili olarak radyolojik bulgular görülebilir. Başlangıç döneminde perivasküler belirsiz infiltrasyonlar, daha sonra yamalı alveoler infiltratlar bulunur. Kronik fazda ise kaba retiküler ve yoğun opasitelerin yanı sıra hacim kaybı vardır. RT alanını belirleyen düz hat şeklindeki çizgi, radyasyon ilişkili akciğer hasarının kanıtıdır. Ancak son yıllarda kullanıma giren konformal ve stereotaktik tedavi stratejilerinde, RT ışınlarının kompleks dağılımı nedeniyle düz hat şeklindeki çizgi oluşmamaktadır. Bu tedavi modaliteleri kullanıldığında RT alanında belirsiz sınırlı fokal opasite alanları görülür (37-39).

Stereotaktik vücut RT'si sonrası gelişen radyasyon pnömonitisi çoğu olguda bir veya ikinci derece düzeyindedir ve kolayca tedavi edilebilir. Nadir olguda ciddi toksisite bildirilmiştir. Uygulanan doz ile toksisite arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Tedavi öncesi ölçülen serum KL-6 ve surfaktan protein D düzeyleri ile SBRT sonrası interstisyel pnömonitis tablosu gelişmiş olmasının ciddi radyasyon pnömonitisi gelişeceğinin habercisi olduğu anlaşılmıştır (40).

Toraks bilgisayarlı tomografisi (BT), RT'ye bağlı akciğer hasarını belirlemede akciğer grafisine göre daha duyarlıdır. RT sonrası nefes darlığı gelişen veya artan, öksüren hastada değerlendirme amaçlı çekilebilir (5,43). Ancak radyasyon pnömonitisi tanısı koymak için mutlaka gerekli değildir. Toraks BT'nin anjiyografi protokolü ile çekilmesi, pulmoner tromboemboli tanısının dışlanması için önemlidir. Toraks BT bulguları da akciğer grafisi bulguları ile korele ve hasarlanmanın fazı ile ilişkilidir. Erken dönemde, RT'nin tamamlanmasından 1-3 ay sonra, RT alan akciğer alanlarında buzlu cam dansiteleri görülebilir (**Resim 1a, b, c**). Organizasyon fazında RT alanında konsolidasyon izlenebilir. Konsolidasyon alanı tipik olarak radyasyon portuna uyar, non-anatomik düz bir sınır çizer (**Resim 1d, e, f**). Organizasyon fazında ise minimal skarlaşma ile iyileşme veya fibrozis görülebilir. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri nedeniyle RT alan hastada, RT'ye bağlı değişiklikleri rezidü tümör, tümör rekürrensi veya RT'ye bağlı değişikliklerden ayırmak güçtür. Bu durumda pozitron emisyon tomografisi ile entegre BT yararlı olabilir (44).

Toraks BT çekilmesi ile ayrıca, eşlik eden az miktardaki plevral efüzyon veya kot fraktürleri görülebilir. Nadiren radyasyon alanı dışında, hatta kontrlatelateral akciğerde de radyasyon pnömonitisine bağlı opasiteler izlenebilir. Bu durum radyasyon saçılmasına, lenfatik obstrüksiyona veya hipersensitivite benzeri immünolojik reaksiyonlara bağlanmaktadır.

Solunum fonksiyon testlerinde akciğer hacimlerinde, difüzyon kapasitesinde ve akciğer kompliyansında düşüş saptanır. Solunum sayısı artar. Hava yolu direnci genellikle normaldir veya hafif artmıştır. İstirahatte alınan arter kan gazında, oksijen ve karbondioksit parsiyel basınçları normal veya düşük olabilir. Alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti artmıştır. Hafif olgularda ise sadece efor sırasında hipoksemi saptanabilir.



Resim 1: Sağ torakotomi ve bilobektomi inferior yapılan hasta intraoperatif arrest olması nedeniyle hızla kapatılmıştır. Postoperatif patolojik incelemede bronş cerrahi sınır pozitifliği nedeniyle eşzamanlı kemoterapi ve radyoterapi uygulanan hastaya ait bilgisayarlı tomografi kesitlerinde; **a,b,c:** Tedavi bitiminden 6 hafta sonra akut radyasyon pnömonitisi; **d,e,f:** Tedavi bitiminden 16 hafta sonra kronik radyasyon fibrozisi bulguları görülmektedir.

Hastalarda ayırıcı tanı yapabilmek için fiberoptik bronkoskopi gerekebilir. Enfeksiyon etkenlerini saptamak amacıyla bronkoalveoler lavajdan yararlanılabilir. Klinik olarak radyasyon pnömonisi açısından atipik bulgular varlığında, transbronşiyal akciğer biyopsisi yapılabilir (5). Alınan biyopsiler sıklıkla küçük olduğundan, radyasyon

pnömonisi tanısını koymak için genellikle yeterli değildir, ancak tümörün lenfanjitik yayılımı veya enfeksiyöz tanıları dışlayabilir. Radyasyon pnömonisinde, BAL bulguları nonspesifiktir. Sıklıkla lökosit sayısında özellikle de lenfosit sayısında artış izlenir. Artan lenfositler CD4 lenfositlerdir (45). Nötrofil, makrofaj ve eozinofil sayılarında da artış olabilir. Bir araştırmada, RT uygulanan hastalar akciğer grafisi bulguları normal ve anormal olanlar olmak üzere iki gruba ayrılmış ve her iki gruba da BAL yapılmıştır. İki grubun BAL bulguları karşılaştırıldığında, grafi bulguları anormal olan hastalarda BAL'de total hücre sayısı, lenfosit yüzdesi ve ICAM-1 pozitif T hücre sayısı yüksek bulunmuştur (46).

Tedavi

Radyasyon pnömonitisinin tedavisinde herhangi bir ilacın tedavi etkililiğini değerlendiren randomize prospektif çalışmalar yapılmamıştır (5). Ancak glukokortikoidler, murin modellerde oluşturulan radyasyon pnömonisinde etki göstermeleri ve klinik deneyimlerin olumlu olması nedeniyle tedavide kullanılmaktadır (47). Uzmanlar subakut gelişen radyasyon hasarı varlığında, semptomatik hastalarda glukokortikoidleri önermektedir. Ancak fibrozis gelişmiş kronik olgularda etkileri yoktur (35). Kolajen sentezini inhibe eden, depozisyonunu önleyen ve fibrozisi yavaşlatan ilaçların (kolşisin, penisilamin, interferon-gama, pirfenidon) etkililiği ise bilinmemektedir (5). Bu konuda yapılmış çalışma yoktur.

Asemptomatik veya minimal semptomları olan hastalar tedavisiz izlenebilir. Spontan iyileşmeler olabilmektedir. İzlem sürecinde semptomlar, solunum fonksiyon testleri ve radyografilerle araştırma yapılmalıdır. Semptomlar fazlaysa veya giderek artıyorsa, solunum fonksiyon testlerinde %10 veya daha fazla gerileme varsa tedavi gereklidir. Prednizon, en az 60 g/gün dozunda başlanır ve 2 hafta uygulandıktan sonra, 3-12 hafta içinde dozu azaltılarak kesilir. Tedavi kılavuzları net bir doz azaltma şeması vermemektedir. Glukokortikoidler, radyasyona bağlı organize pnömoni tedavisinde de kullanılmaktadır. Bu durumda tedavi süresi uzatılabilir. Glukokortikoidlerin kesilmesi ile rekürrensler siktir. Literatürde olgu sunumları şeklinde, azatioprin ve siklosporinin radyasyon pnömonisinde etkili olduğu bildirilmiştir. Bu ajanlar, glukokortikoid tedavisini tolere edemeyen ve tedaviye refrakter olan olgularda kullanılabilir (48,49).

Pentoksifilin, amifostin ve kaptoril, radyasyona bağlı akciğer hasarını önlediği yönünde veriler olan, ancak halen tedavi kılavuzlarında yer almayan ilaçlardır (5). Pentoksifilin, trombosit agregasyonunu inhibe eden ve mikrovasküler kan akımını artıran ksantin derivativesi bir ilaçtır. Ayrıca TNF ve IL-1 inhibisyonu yoluyla immünmodülatuar ve antienflamatuar etki gösterir. Meme ve akciğer kanseri nedeniyle RT

alan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, bir grup hastaya pentoksifilin (400 mg, günde 3 kez) uygulanmıştır. Plasebo grubu ile karşılaştırıldığında, pentoksifilin alan grupta radyasyon toksisitesi daha düşük oranda (%20'ye %50) saptanmıştır (50). Amifostin, normal dokuları KT ve RT'nin zararlı etkilerinden koruyan sitoprotektif bir ajandır. Erken dönemde yapılan çalışmalarda amifostinin RT etkisini azaltmaksızın radyasyona bağlı akciğer hasarını önlediği bildirilmiştir. Daha sonra bu bulgu 146 lokal ileri akciğer kanserli hastada yapılan, randomize kontrollü bir çalışmada destek bulunmuştur. Amifostin alan grupta pnömonitis belirgin olarak daha düşük (%9'a %43) bulunmuştur (51). Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü olan kaptopril, sıçanlarda radyasyona bağlı fibrozisi azaltan bir ilaçtır. Akciğer kanserli hastalar üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada da kaptopril kullanan hastalarda radyasyon hasarı daha az görülmüştür (52).

KAYNAKLAR

1. Jett JR, Schild SE, Kesler KA, Kalemkerian GP. Treatment of small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013;143(5Suppl):400-19.
2. Howington JA, Blum MG, Chang AC, et al. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013; 143(5 Suppl): 278-313.
3. Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, et al. Treatment of stage III non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013;143(5 Suppl):314-40.
4. Socinski MA, Evans T, Gettinger S, et al. Treatment of stage IV non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013;143(5 Suppl):341-68.
5. Merrill WW. Radiation-induced lung injury. www.uptodate.com. Topic last updated Jun10, 2014. Erişim tarihi: 1/10/2014.
6. McDonald S, Rubin P, Phillips TL, Marks LB. Injury to the lung from cancer therapy: clinical syndromes, measurable endpoints, and potential scoring systems. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;31(5):1187-203.
7. Kocak Z, Evans ES, Zhou SM, et al. Challenges in defining radiation pneumonitis in patients with lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 62(3):635-8.
8. Yirmibesoglu E, Higginson DS, Fayda M, et al. Challenges scoring radiationpneumonitis in patients irradiated for lung cancer. Lung Cancer 2012; 76(3): 350-3.
9. Anscher MS, Kong FM, Andrews K, et al. Plasma transforming growth factor beta1 as a predictor of radiation pneumonitis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 41(5): 1029-35.
10. Mazon R, Etienne-Mastroianni B, Pérol D, et al. Predictive factors of late radiation fibrosis: a prospective study in non-small cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; 77(1): 38-43.
11. Rubin P, Johnston CJ, Williams JP, et al. A perpetual cascade of cytokines postirradiation leads to pulmonary fibrosis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 33(1): 99-109.
12. Fuks Z, Persaud RS, Alfieri A, et al. Basic fibroblast growth factor protects endothelial cells

- against radiation-induced programmed cell death *in vitro* and *in vivo*. *Cancer Res* 1994; 54(10): 2582-90.
13. Epperly M, Bray J, Kraeger S, et al. Prevention of late effects of irradiation lung damage by manganese superoxide dismutase gene therapy. *Gene Ther* 1998; 5(2): 196-208.
 14. Greenberger JS, Epperly MW, Gretton J, et al. Radioprotective gene therapy. *Curr Gene Ther* 2003;3(3):183-95.
 15. Chen Y, Williams J, Ding I, et al. Radiation pneumonitis and early circulatory cytokine markers. *Semin Radiat Oncol* 2002;12(1 Suppl 1):26-33.
 16. Chen Y, Rubin P, Williams J, et al. Circulating IL-6 as a predictor of radiation pneumonitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49(3):641-8.
 17. Rosiello RA, Merrill WW, Rockwell S, et al. Radiation pneumonitis. Bronchoalveolar lavage assessment and modulation by a recombinant cytokine. *Am Rev Respir Dis* 1993;148(6 suppl 1):1671-6.
 18. Goto K, Kodama T, Sekine I, et al. Serum levels of KL-6 are useful biomarkers for severe radiation pneumonitis. *Lung Cancer* 2001; 34(1): 141-8.
 19. Kelsey CR, Rosenstein BS, Marks LB. Predicting toxicity from radiation therapy--it's genetic, right? *Cancer* 2012; 118(14): 3450-4.
 20. Mak RH, Alexander BM, Asomaning K, et al. A single-nucleotide polymorphism in the methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene is associated with risk of radiation pneumonitis in lung cancer patients treated with thoracic radiation therapy. *Cancer* 2012;118(14):3654-65.
 21. Zhang L, Yang M, Bi N, et al. ATM polymorphisms are associated with risk of radiation-induced pneumonitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77(5):1360-8.
 22. Martín C, Romero S, Sánchez-Payá J, et al. Bilateral lymphocytic alveolitis: a common reaction after unilateral thoracic irradiation. *Eur Respir J* 1999;13(4):727-32.
 23. Haasbeek CJ, Slotman BJ, Senan S. Radiotherapy for lung cancer: clinical impact of recent technical advances. *Lung Cancer* 2009; 64(1): 1-8.
 24. Marks LB, Bentzen SM, Deasy JO, et al. Radiation dose-volume effects in the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(3):70-6.
 25. Graham MV, Purdy JA, Emami B, et al. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45(2): 323-9.
 26. Roach M, 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.
 27. Chakravarthy A, Johnson D, Choy H. The role of radiation, with or without chemotherapy, in the management of NSCLC. *Oncology (Williston Park)* 1999;13(10 Suppl 5):93-100.
 28. Palma DA, Senan S, Tsujino K, et al. Predicting radiation pneumonitis after chemoradiation therapy for lung cancer: an international individual patient data meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85(2): 444-50.
 29. Arrieta O, Gallardo-Rincón D, Villarreal-Garza C, et al. High frequency of radiation pneumonitis in patients with locally advanced non-small cell lung cancer treated with concurrent radiotherapy and gemcitabine after induction with gemcitabine and carboplatin. *J Thorac Oncol* 2009; 4(7): 845-52.
 30. Rancati T, Ceresoli GL, Gagliardi G, et al. Factors predicting radiation pneumonitis in lung cancer patients: a retrospective study. *Radiother Oncol* 2003; 67: 275-83.
 31. Inoue A, Kunitoh H, Sekine I, et al. Radiation pneumonitis in lung cancer patients: a retrospective study of risk factors and the long-term prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 649-55.
 32. Kharofa J, Gore E. Symptomatic radiation pneumonitis in elderly patients receiving thoracic

- irradiation. *Clin Lung Cancer* 2013; 14: 283-7.
33. Bischof M, Weber KJ, Blatter J, et al. Interaction of pemetrexed disodium (ALIMTA, multitargeted antifolate) and irradiation in vitro. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52(5):1381-8.
 34. Rubin P, Casseratt GW. Respiratory system. In: *Clinical Radiation Pathology*, Vol 1, Philadelphia: WB Saunders Co; 1968.p.423-70.
 35. Abratt RP, Morgan GW, Silvestri G, Willcox P Pulmonary complications of radiation therapy. *Clin Chest Med* 2004;25(1):167-77.
 36. Xie L, Yu X, Vujaskovic Z, et al. Radiation induced Lung and Heart toxicity. In: Branislov Jeremic, editor. *Advances in Radiation Oncology in Lung Cancer*. 2nd ed. Berlin Heidelberg:Springer-Verlag; 2011.p.609-25.
 37. Larici AR, del Ciello A, Maggi F, et al. Lung abnormalities at multimodality imaging after radiation therapy for non-small cell lung cancer. *Radiographics* 2011; 31(3): 771-89.
 38. Choi YW, Munden RF, Erasmus JJ, et al. Effects of radiation therapy on the lung: radiologic appearances and differential diagnosis. *Radiographics* 2004; 24(4):985-997.
 39. Yamashita H, Takahashi W, Haga A, Nakagawa K. Radiation pneumonitis after stereotactic radiation therapy for lung cancer. *World J Radiol* 2014; 6(9): 708-15.
 40. Linda A, Trovo M, Bradley JD. Radiation injury of the lung after stereotactic body radiation therapy (SBRT) for lung cancer: a timeline and pattern of CT changes. *Eur J Radiol* 2011; 79(1): 147-54.
 41. Dechambre St, Dorzee J, Fastrez J, et al. Bronchial stenosis and sclerosing mediastinitis: an uncommon complication of external thoracic radiotherapy. *Eur Respir J* 1998;11(5):1188-90.
 42. Maguire PD, Marks LB, Sibley GS, et al. 73.6 Gy and beyond: hyperfractionated, accelerated radiotherapy for non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2001;19(3):705-11.
 43. Ikezoe J, Takashima S, Morimoto S, et al. CT appearance of acute radiation-induced injury in the lung. *AJR Am J Roentgenol* 1988; 150(4):765-70.
 44. Bury T, Corhay JL, Duysinx B, et al. Value of FDG-PET in detecting residual or recurrent nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir J* 1999; 14(6): 1376-80.
 45. Morgan GW, Breit SN. Radiation and the lung: a reevaluation of the mechanisms mediating pulmonary injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31(2):361-9.
 46. Nakayama Y, Makino S, Fukuda Y, et al. Activation of lavage lymphocytes in lung injuries caused by radiotherapy for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34(2):459-67.
 47. Gross NJ, Narine KR, Wade R. Protective effect of corticosteroids on radiation pneumonitis in mice. *Radiat Res* 1988; 113(1):112-9.
 48. McCarty MJ, Lillis P, Vukelja SJ. Azathioprine as a steroid-sparing agent in radiation pneumonitis. *Chest* 1996;109(5):1397-400.
 49. Muraoka T, Bandoh S, Fujita J, et al. Corticosteroid refractory radiation pneumonitis that remarkably responded to cyclosporin A. *Intern Med* 2002;41(9):730-3.
 50. Ozturk B, Egehan I, Atavci S, Kitapci M. Pentoxifylline in prevention of radiation-induced lung toxicity in patients with breast and lung cancer: a double-blind randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58(1):213-9.
 51. Antonadou D, Coliarakis N, Synodinou M, et al. Randomized phase III trial of radiation treatment +/- amifostine in patients with advanced-stage lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51(4):915-22.
 52. Kharofa J, Cohen EP, Tomic R, et al. Decreased risk of radiation pneumonitis with incidental concurrent use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and thoracic radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(1):238-43.