

BÖLÜM 35

Radyoterapinin Pulmoner Komplikasyonları



SONGÜL ÖZYURT¹

GİRİŞ

Radyoterapi (RT); hem akciğer hem de akciğer dışı torasik malignitelerde tedavi ve palyatif amaçla, tek başına veya diğer tedaviler ile kombine bir şekilde kullanılabilir. Tümör dokusunu hedefleyerek, kanserli hücreleri öldürmek için kullanılan iyonize radyasyon aynı zamanda normal dokuya da zarar vererek toksisiteye neden olabilir (1,2). Toraksı içine alan RT'lerde özellikle akciğerler, kalp, özofagus, brakial pleksus ve meme dokusu radyasyona maruz kalır. Aynı zamanda meme kanserine yönelik uygulanan RT de akciğerde hasara neden olabilir. Yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT), teknikleri toksisiteyi önleyebilse de bazı hastalarda yan etkiler görülmeye devam etmektedir. Uygulanan radyasyonun yeri, risk altındaki organın fonksiyonel durumu da toksisitenin fizyopatolojisini etkilemektedir. Torasik bölgeye uygulanan radyasyona bağlı pnömoni ve/veya akciğer fibrozu gibi tedaviyle ilgili toksisiteler, hastaların yaşam kalitesi ve fonksiyonları üzerine direk etkili önemli doz sınırlayıcı faktörlerdir (2). Bununla birlikte RT

sonrası ortaya çıkan belirti ve semptomların sadece tedaviye değil, mevcut hastalığın alevlenmesine ya da yeni hastalıkların gelişmesine bağlı olabilir. Ayırıcı tanı zor olmakla birlikte hastalar açısından önemli sonuçları mevcuttur.

Terapötik amaçlı radyasyon kanser tedavisinde uygulanmaya başlandığından beri en önemli sınırlayıcı özelliği normal dokulara verdiği zarardır. Burada RT'nin akciğerde oluşturabileceği hasarın patogenezi, tipleri, toksisite oluşmasına katkıda bulunan ek faktörler, kliniğe yansımaları ve tedavisine yönelik yaklaşımlar yanısıra zararını azaltmaya yönelik pratik bilgiler verilmiştir.

TARİHÇE

Radyasyona bağlı akciğer hasarı (Radiation Induced Lung Injury=RILI), ilk kez 1922'de bildirilmiştir. Daha sonra 1925'te ise radyasyona bağlı akciğer hasarını tanımlayan "radyasyon pnömonitisi" ve "radyasyon fibrozisi" kavramları ortaya atılmıştır (3-5). RILI insidansının akciğer kanserinde %5-25, mediastinal lenfomalarda %5-10 ve meme kanserinde ise %1-5 oranında olduğu bildirilmiştir (6).

¹ Doç. Dr., Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Göğüs Hastalıkları AD., drsongul@gmail.com



terilmiştir (37). Ayrıca RT'den sonra fibrozu tersine çevirmek için E Vitamini ve pentoksifilin kombine tedavisinin faydalı olduğu bildirilmiştir (38).

SONUÇ

Günümüzde RT uygulamaları akciğer maligniteleri başta olmak üzere pek çok kanser türünün tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Her ne kadar tümör hücrelerini ortadan kaldırmayı hedeflese de bazen de normal dokulara zarar vererek istenmeyen toksik olaylara neden olabilmektedir. Bu olumsuz etkileri önlemek veya en aza indirebilmek için yapılacak RT tedavisi planlanırken; yaş, önceden var olan akciğer hastalığı, sigara içme durumu, tümörün yeri, diğer tedavi modaliteleri ile birlikte yada ardışık uygulamalar, uygulanan radyasyon dozu ve hedef volüm vb hem hasta hem tedavi ile ilişkili faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. Neyse ki radyasyon uygulama tekniklerindeki yeni gelişmeler ve kullanılan yeni yöntemler sayesinde RT'den kaynaklanan ciddi pulmoner komplikasyonların insidansı da giderek azalmıştır.

AKILDA TUTULACAKLAR

- RT akciğer maligniteleri başta olmak üzere bir çok kanser türünde palyatif, küratif, adjuvan, neoadjuvan ve profilaktik amaçla kullanılmaktadır.
- Radyasyon maruziyetinden sonra akciğer dokusunda pnömonitis, organize pnömoni gibi birtakım geçici inflamatuvar olaylar yanısıra fibrozis gibi kalıcı değişiklikler de meydana gelebilir.
- Toksik etkiler kişisel faktörler, eş zamanlı uygulanan ek tedaviler, RT dozu ve tekniği, tümörün özellikleriyle yakından ilişkilidir.
- Akut etkiler RT uygulamasından sonra ilk 6 ay, çoğunlukla da ilk 12 haftada ortaya çıkar, 1 yıla kadar uzayabilir.
- Ayırıcı tanıda enfeksiyonlar, primer tümörün progresyonu vb durumlar göz önünde bulundurulmalıdır.

- Tedavide kullanılan temel ilaçlar kortikosteroidlerdir.
- Amifostin, ACE inhibitörleri, Pentoksifilin ve vitamin E'nin kombine kullanımı pulmoner komplikasyonları azaltmada faydalı olabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Gabriele N, Burnet NG, Shankar S, et al. Radiotherapy toxicity (Primer). *Nature Reviews: Disease Primers*. 2019;5(1).
2. Käsmann L, Dietrich A, Staab-Weijnitz CA, et al. Radiation-induced lung toxicity—cellular and molecular mechanisms of pathogenesis, management, and literature review. *Radiation Oncology*. 2020;15(1):1-16.
3. Sekine I, Sumi M, Ito Y, et al. Retrospective analysis of steroid therapy for radiation-induced lung injury in lung cancer patients. *Radiotherapy and oncology*. 2006;80(1):93-97.
4. GROOVER TA. Observation on the use of the copper filter in the roentgen treatment of deep-seated malignancies. *Southern Med J*. 1922;15:440-444.
5. Evans WA, Leucutia T. Intrathoracic changes induced by heavy radiation. *Am J Roentgenol*. 1925;13:203-220.
6. Hanania AN, Mainwaring W, Ghebre YT, et al. Radiation-induced lung injury: assessment and management. *Chest*. 2019;156(1):150-162.
7. Huang Y, Zhang W, Yu F, et al. The cellular and molecular mechanism of radiation-induced lung injury. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2017;23:3446.
8. Fleckenstein K, Zgonjanin L, Chen L, et al. Temporal onset of hypoxia and oxidative stress after pulmonary irradiation. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2007;68(1):196-204.
9. Rube CE, Uthe D, Schmid KW, et al. Dose-dependent induction of transforming growth factor β (TGF- β) in the lung tissue of fibrosis-prone mice after thoracic irradiation. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2000;47(4):1033-1042.
10. Rubin P, Johnston CJ, Williams JP, et al. A perpetual cascade of cytokines postirradiation leads to pulmonary fibrosis. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 1995;33(1):99-109.
11. Arroyo-Hernández M, Maldonado F, Lozano-Ruiz F, et al. Radiation-induced lung injury: current evidence. *BMC Pulmonary Medicine*. 2021;21(1):1-12.
12. Rahi MS, Parekh J, Pednekar P, et al. Radiation-Induced Lung Injury—Current Perspectives and Management. *Clinics and Practice*. 2021;11(3):410-429.
13. Harder EM, Park HS, Chen ZJ, et al. Pulmonary dose-volume predictors of radiation pneumonitis fol-



- lowing stereotactic body radiation therapy. *Practical radiation oncology*. 2016;6(6):e353-e359.
14. Chargari C, Riet F, Mazevet M, et al. Complications of thoracic radiotherapy. *La Presse Médicale*. 2013;42(9):e342-e351.
 15. Sha S, Dong J, Wang M, et al. Risk factors for radiation-induced lung injury in patients with advanced non-small cell lung cancer: implication for treatment strategies. *World Journal of Surgical Oncology*. 2021;19(1):1-6.
 16. Vogelius IR, Bentzen SM. A literature-based meta-analysis of clinical risk factors for development of radiation induced pneumonitis. *Acta oncologica*. 2012;51(8):975-983.
 17. Rashdan S, Minna JD, Gerber DE. Diagnosis and management of pulmonary toxicity associated with cancer immunotherapy. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2018;6(6):472-478.
 18. Delaunay M, Cadranel J, Lusque A, et al. Immune-checkpoint inhibitors associated with interstitial lung disease in cancer patients. *European Respiratory Journal*. 2017;50(2).
 19. Ball DL, Fisher RJ, Burmeister BH, et al. The complex relationship between lung tumor volume and survival in patients with non-small cell lung cancer treated by definitive radiotherapy: a prospective, observational prognostic factor study of the Trans-Tasman Radiation Oncology Group (TROG 99.05). *Radiotherapy and Oncology*. 2013;106(3):305-311.
 20. Yamagishi T, Kodaka N, Kurose Y, et al. Analysis of predictive parameters for the development of radiation-induced pneumonitis. *Annals of thoracic medicine*. 2017;12(4):252.
 21. Wang Z, Huo B, Wu Q, et al. The role of procalcitonin in differential diagnosis between acute radiation pneumonitis and bacterial pneumonia in lung cancer patients receiving thoracic radiotherapy. *Scientific reports*. 2020;10(1):1-6.
 22. 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.
 23. Giordano FM, Ippolito E, Quattrocchi CC, et al. Radiation-Induced Pneumonitis in the Era of the COVID-19 Pandemic: Artificial Intelligence for Differential Diagnosis. *Cancers*. 2021;13(8):1960.
 24. Mesurolle B, Qanadli SD, Merad M, et al. Unusual radiologic findings in the thorax after radiation therapy. *Radiographics*. 2000;20(1):67-81.
 25. Park KJ, Chung JY, Chun MS, et al. Radiation-induced lung disease and the impact of radiation methods on imaging features. *Radiographics*. 2000;20(1):83-98.
 26. Guerra JLL, Gomez D, Zhuang Y, et al. Change in diffusing capacity after radiation as an objective measure for grading radiation pneumonitis in patients treated for non-small-cell lung cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2012;83(5):1573-1579.
 27. Nakayama Y, Makino S, Fukuda Y, et al. Activation of lavage lymphocytes in lung injuries caused by radiotherapy for lung cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1996;34(2):459-467.
 28. McCarty MJ, Lillis P, Vukelja SJ. Azathioprine as a steroid-sparing agent in radiation pneumonitis. *Chest*. 1996;109(5):1397-1400.
 29. Muraoka T, Bandoh S, Fujita J, et al. Corticosteroid refractory radiation pneumonitis that remarkably responded to cyclosporin A. *Internal medicine*. 2002;41(9):730-733.
 30. Qin W, Liu B, Yi M, et al. Antifibrotic agent pirfenidone protects against development of radiation-induced pulmonary fibrosis in a murine model. *Radiation research*. 2018;190(4):396-403.
 31. De Ruyscher D, Granton PV, Lieuwes NG, et al. Nintedanib reduces radiation-induced microscopic lung fibrosis but this cannot be monitored by CT imaging: a preclinical study with a high precision image-guided irradiator. *Radiotherapy and Oncology*. 2017;124(3):482-487.
 32. Epler GR, Kelly EM. Systematic review of postradiotherapy bronchiolitis obliterans organizing pneumonia in women with breast cancer. *The oncologist*. 2014;19(12):1216-1226.
 33. Epler GR, Kelly EM. Post-Breast Cancer Radiotherapy Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia. *Respiratory care*. 2020;65(5):686-692.
 34. Lee SJ, Yi CO, Heo RW, et al. Clarithromycin Attenuates Radiation-Induced Lung Injury in Mice. *PloS one*. 2015;10(6):e0131671.
 35. Giuranno L, Ient J, De Ruyscher D, et al. Radiation-Induced Lung Injury (RILI). *Frontiers in oncology*. 2019;9:877.
 36. Ozturk B, Egehan I, Atavci S, et al. 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):213-219.
 37. 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):238-243.
 38. Simone NL, Soule BP, Gerber L, et al. Oral pirfenidone in patients with chronic fibrosis resulting from radiotherapy: a pilot study. *Radiation oncology (London, England)*. 2007;2:19.