

Parsiyel Akciğer Işınlamasına Bağlı GEÇ ETKİLER ve Tedavi Yaklaşımı

Prof Dr SEDAT KOCA
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ

Radyasyon Toksisitesi



Table 2 Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 Levels of Lung Toxicity

Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Cough	Symptomatic, no narcotics	Symptomatic, narcotics required	Symptomatic, interferes with sleep or ADL		
Dyspnea	On exertion, 1 flight of stairs OK	On exertion, unable to walk 1 flight of stairs	Dyspnea with ADL	Dyspnea at rest; intubation/ventilator indicated	Death
Airway obstruction	Asymptomatic on exam, radiograph or endoscopy	Symptomatic, causing no distress—medical management indicated	Interfering with ADL; endoscopic intervention indicated	Life-threatening airway compromise	Death
Pneumonitis	Asymptomatic, radiographic findings only	Symptomatic, not interfering with ADL	Symptomatic, interferes with ADL; Oxygen indicated	Life-threatening; ventilatory support indicated	Death
Pulmonary fibrosis	Minimal radiographic changes; <25% of lung volume	Patchy or bibasilar changes; 25–<50% of total lung volume	Dense, widespread infiltrates; 50 to <75%	>75% of total lung volume; honeycombing	Death

Modified from Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) v3.0.¹⁷

Table 1 Incidence of Radiotherapy-Induced Symptomatic Lung Injury

Reference	Number of Patients	Pneumonitis Rate (%) and Grade	Follow-up Duration (months)
Segawa ¹	89	5.6 grade 2 8.9 grade 3	24 (median)
Fu ²	60	17 grade 2 8 grade 3	
Monson ³	83	8 mild 2 moderate 7 severe	>4
Nyman ⁴	90	8 grade 3	>22
Hernando ⁵	201	13 grade 2 4 grade 3	>6
Perry ⁶	391	7	17 (median)
Perez ⁷	365	4	60
Simpson ⁸	316	3	36
Dillman ⁹	155	1 severe	34
Schaake-Koning ¹⁰	235	21* grade $\geq$ 3	>22
Furuse ¹¹	314	1 grade 2 1 grade 3 1 grade 4	33 months
Sause ¹²	452	20 $\geq$ grade 3	

*Value approximated from the data within the table in article cited.

AKCİĞER GEÇ ETKİ

- AKCİĞER IŞINLAMASI ÇOĞU KEZ KAÇINILMAZDIR.
 - PRİMER TM
 - MEME,HODGKİN vs.....
- SEMPTOMATİK RT-BAĞLI AKCİĞER HASARI END-POINT NE OLURSA OLSUN %20 CİVARINDADIR.

AKCİĞER GEÇ ETKİ

- RT-İLGİLİ PNÖMÖNİ(RP)
 - AKUT TOKSİSİTE 1-6 AY
 - NEFES DARLIĞI
 - ÖKSÜRÜK
 - ATEŞ?
 - İNFİLTRASYON GÖRÜLMEYEBİLİRDE !
KORTİKOSTEROİDE YANIT VERİR....
 - GEÇ TOKSİSİTE YIL

AKCİĞER GEÇ ETKİ

■ RT-İLGİLİ PNÖMÖNİ(RP)

■ AKUT TOKSİSİTE 1-6 AY

- Kronik obstruktif hastalık bulgularınında çoğu kez var olması ayırıcı tanıda güçlük çıkartabilir.
- Semptomların ağırlığı ışınlanan akciğer dokusu miktarı ile ilişkilidir.
- 40-60 mg/gün prednison 10-15 gün boyunca
- Enfeksiyon da ekli ise kortikosteroid genel tabloyu kötüleştirir. Antibiyotik eklenmelidir.

AKCİĞER GEÇ ETKİ

- RT-İLGİLİ PNÖMÖNİ(RP)

- AKUT TOKSİSİTE 1-6 AY

- Bunun dışında radyasyon pleurada irritasyona yol açabilir.Buna bağlı olarak sekonder pleuritik ağrı oluşabilir..
 - Benzer biçimde trakeit ,broşite bağlı olarak öksürük olabilir.

AKCİĞER GEÇ ETKİ

GEÇ TOKSİSİTE

- PROGRESİV KRONİK DİSPNE İLE SEYREDEN İŞINLANAN AKCİĞER DOKUSUNDA GÖRÜLEN FİBROSİS
- KORTİKOSTEROİDE YANIT VERMEZ
- ÇOĞU KEZ OKSİGEN GEREKTİREN HYPOKSEMİYE YOL AÇAR

Klasik Bilgi-1

- TARGET HÜCRELERİN
KLONOJENİK ÖLÜMÜ
NORMAL DOKU HASARININ
TEMEL NEDENİDİR.
- AKCİĞERDE TARGET
HÜCRELER
TİP-II PNÖMOSİTLERDİR.

Klasik Bilgi-2

- IŞINLAMA SONRASI LAMELLAR CİSİMCİKLERDE AZALMA
ALVEOLAR SURFACTAN MİKTARINDA ARTIŞ
- 16-63 HAFTA SONRA TIP II PNÖMOSİTLER DEJENERE OLUP ALVEOLAR BOŞLUĞA DÖKÜLÜRLER.

Klasik Bilgi-3

- IŞINLAMA SONRASINDA INFLAMATUAR HÜCRELER VE ALVEOLAR EKSÜDAT ABSORBE OLUR.
- EPİTELİUM VE DAMARLAR NORMALE DÖNER.
- AKCİĞER FİBROSİSİ ALVEOLAR SEPTALARIN VE DAMAR DUVARLARININ ELASTİK FİBER DEMETLERLE PROGRESİF OLARAK KALINLAŞMASI VE BUNUN PEŞİ SIRA LOKAL VEYA GENEL AKCİĞER FONKSİYONLARININ AZALMASI SONUCUNU DOĞURUR.
- RADYASYON PNÖMÖNİSİ RADYASYONA BAĞLI FİBROSİSİ DOĞURABİLİR. ANCAK HER İKİ SÜREÇ DİĞERİNDEN BAĞIMSIZDIR.
- AKCİĞER FONKSİYONLARINDAKİ AZALMA 4-8 HAFTA İÇİNDE BAŞLAR. & -9 AY SONRA MAKSİMUM ETKİ OLUŞUR. (GAS EXCHANGE)
- DAHA SONRA DİFFÜZYON KAPASİTESİNDE BİR MİKTAR DÜZELME OLABİLİR.

Klasik Bilgi-4

- PULMONER HARABİYET
 - TOTAL DOZ
 - IŞINLANAN VOLÜM
 - FRAKSİYONASYON ŞEMASI
- SINGLE DOZ DATA (Van Dyk 1981)
KOMPLİKASYON OLUŞMA
OLASILIĞINI %5 den %50 ' ye DİK BİR
EĞİMLE OLDUĞU GÖSTERMEKTEDİR.
8.2 Gy $\longrightarrow$ 9.3 Gy

Pulmoner Harabiyette Genel Konular 1

- Van Dyk 1989
Dubray 1995
- Van Dyk 1981
Breur 1978
Newton 1969
Rab 1976
- Tedavinin toplam süresi etkili değil
- Her iki akciğeride ışınlanarak 110 olguda toplam 15-25 Gy /10 frk. Verildiğinde Radyasyon pnömönisi olmuşmadığını gösterdiler.

Pulmoner Harabiyette Genel Konular 2

- Bentzen SM et al
Quantitative clinical radiobiology of early and late lung reactions.
IJROBP 76:453-462 2000
- α / β ratio 2-3 Gy
- Normalize edilmiş total doz (NTD) distribusyonu kullanılarak LQ modeli uygulandığında zaman faktörüne gerek olmadığını gösterdi.

Pulmoner Harabiyette Genel Konular 3

- Mc Donald et al.

IJROBP 31:1187-1203 1985

- Doxorubisin
- Mitomisin-c
- Cyclophosphamide
- Bleomycin
- EŞZAMANLI
KULLANIMDA
ARTMIŞ
TOKSİSİTE

Pulmoner Harabiyette Genel Konular 4

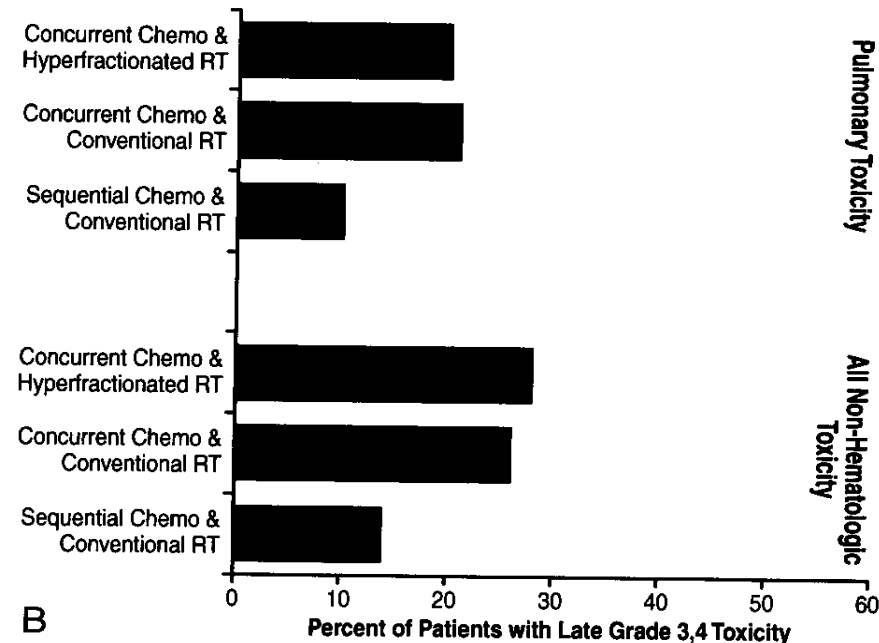
■ DILMAN et al.

NEJM 323:940-945 1990

FURUSE ET AL

JCO 17:2692-2699 1999

■ PLATİN TABANLI KEMOTERAPİLERDE TOKSİSİTE ARTIŞI YOK



Pulmoner Harabiyette Genel Konular 5

- TÜMÖRÜN YERLEŞİMİ
 - SANTRAL YERLEŞİM
 - ATELEKTAZİ
 - AKCİĞERİN SOLUNUMLA HAREKETİ
- SİGARA KULLANIMI
- RADYOPROTEKTÖRLER
 - %52 %12 RP
 - %53 %28 RF CT'de
 - ANATADOU 2002
 - %31 %7.4 RP
 - KOMAKİ 2002

Işınlanan Akciğer Dokusunun Biyolojisi 1

- Rubin 1995 te ışınlanan fare akciğerinde hemen ve devamlı artan sitokin üretimi ve gen ekspresyonlarının oluştuğunu gösterdi.
- TGF- β ,interlekin-1 α/β ,PDGF; collagen ve fibronectin genleri
- Ekspresyon ışınlamadan hemen sonra oluşuyor ve aylarca devam ediyordu.

Işınlanan Akciğer Dokusunun Biyolojisi 2

- Ancher 1994 ve 1997 akciğer kanseri nedeni ile ışınlanan hastaların plazmalarında TGF- β düzeylerini ölçtü.
- Işınlama sırasında bu düzeyin artıp artmaması RP gelişimi için öngörü oluşturabilir...ışın öncesi 7.5ng/ml üstündeki düzeylerin riski arttırdığını gösterdi.

Işınlanan Akciğer Dokusunun Biyolojisi 3

- Chen 2002 Işınlama sırasında
 - **IL-1 α** , **IL-6**, monocyte chemotactic protein 1, E-selectin, L-selectin, TGF-1 β , b fibroblastic growth factor.
- Rabbani 2003
 - Soluble TGF- tip II receptor geni adenoviruse recombine edip farede 30Gylik akciğer ışınlaması yaptı.

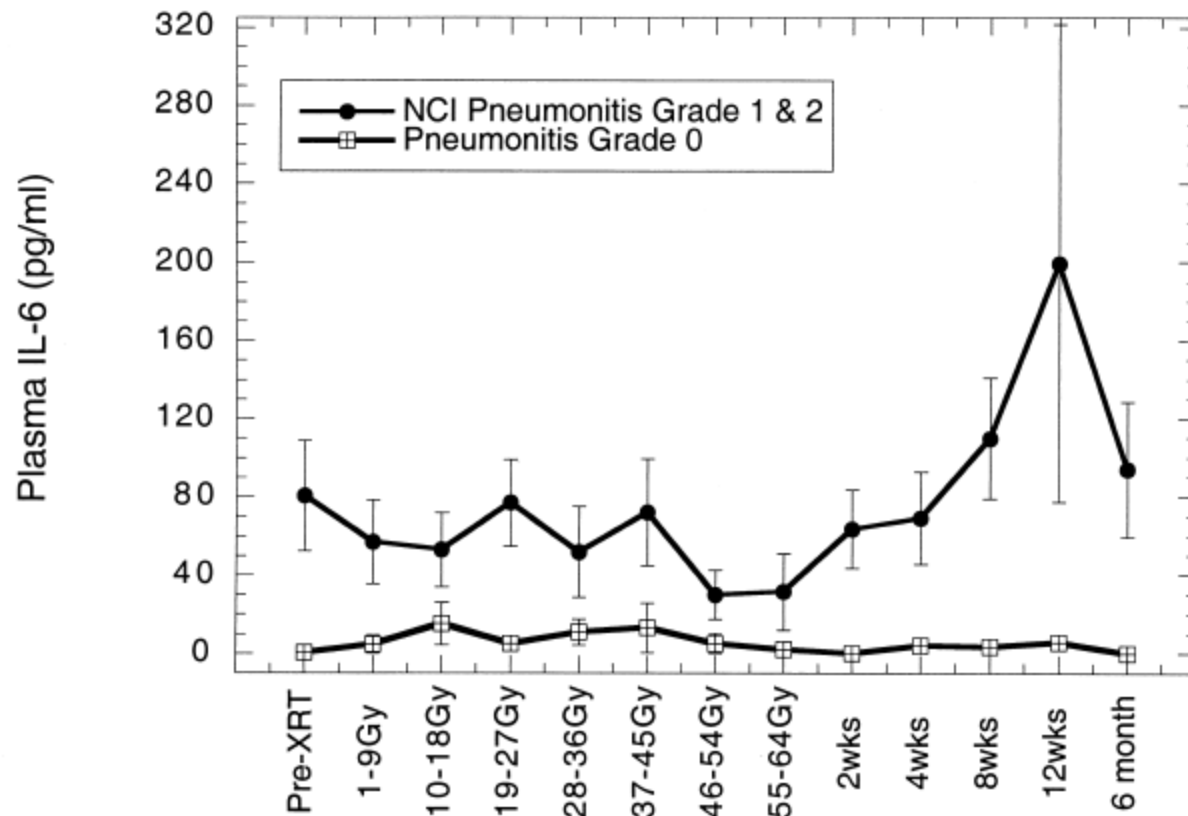


Fig. 2. Plasma IL-6 levels before, during, and post-XRT. Solid line with circles demonstrates IL-6 levels in patients with radiation pneumonitis, and the line with squares represents IL-6 levels in patients who did not develop radiation pneumonitis. One-tail p value determined by two-sample t test assuming unequal variance showed significance for pre-XRT, 1st, 3rd week during XRT, 4 and 8 weeks post-XRT.

Işınlanan Akciğer Dokusunun GEOMETRİSİ 1

- AKCİĞER FONKSİYON TESTLERİNDEKİ DEĞİŞİMİN IŞINLANAN AKCİĞER DOKUSUNDAKİ DEĞİŞİKLİĞİN %SEL İFADESİNE YÖNELİK ÇALIŞMALAR;
- RİSKE MARUZ AKCİĞER DOKUSUNUN PLANAR VENTİLASYON VE PERFÜZYON SCANLERİ ORANLANMASI
- AFT DEKİ AZALMA OLUŞTURULAN MODELİN ÖNGÖRDÜĞÜNDEN AZ.UYUMSUZ.

Işınlanan Akciğer Dokusunun GEOMETRİSİ 2

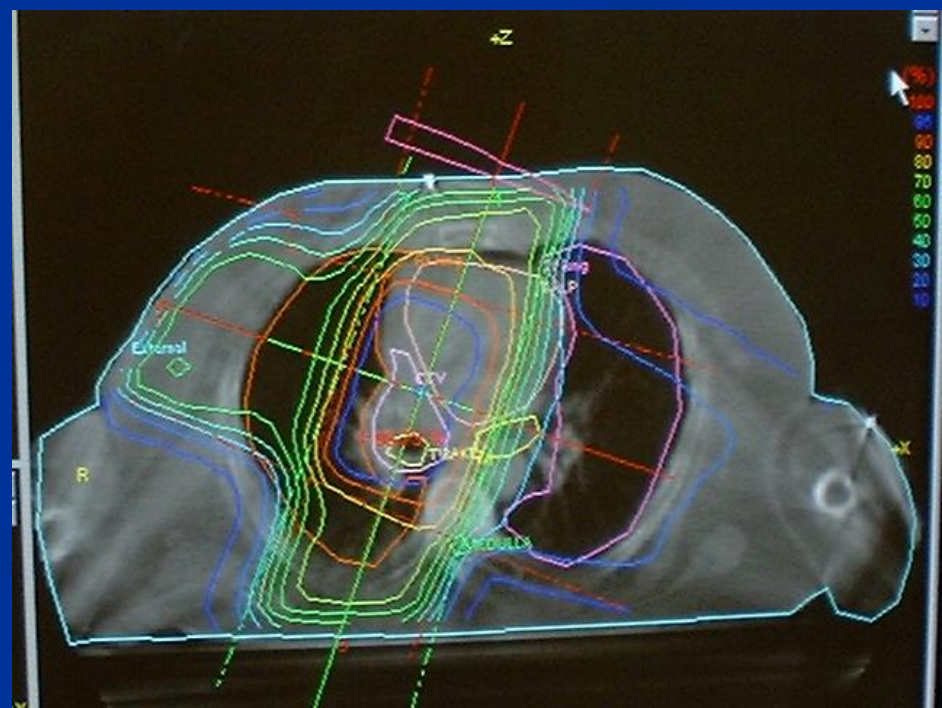
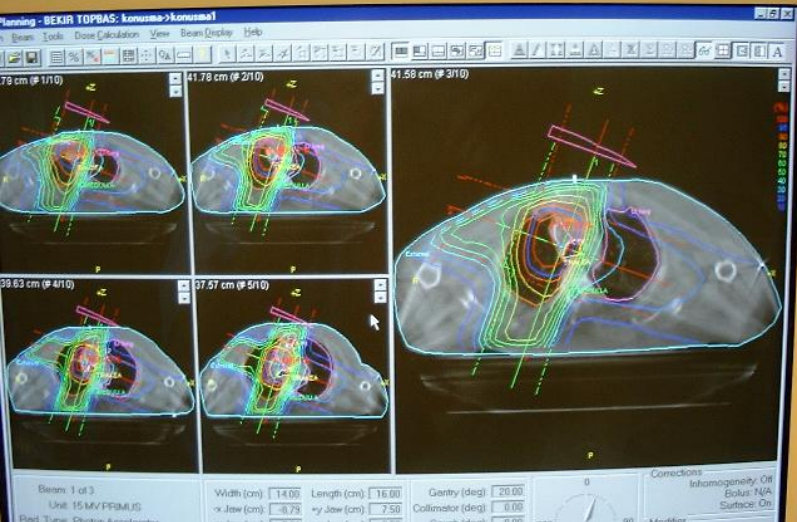
- AKCİĞER FONKSİYON TESTLERİNDEKİ DEĞİŞİMİN IŞINLANAN AKCİĞER DOKUSUNDAKİ DEĞİŞİKLİĞİN %SEL İFADESİNE YÖNELİK ÇALIŞMALAR;
- SPECT PERFÜZYON/VENTİLASYON .3-D RTP
- RADIOGRAFİK DEĞİŞİKLİKLERLE SON DERECE UYUMLU ANCAK AFT VE KLİNİK BELİRTİ,BULGULARLA UYUMSUZ.

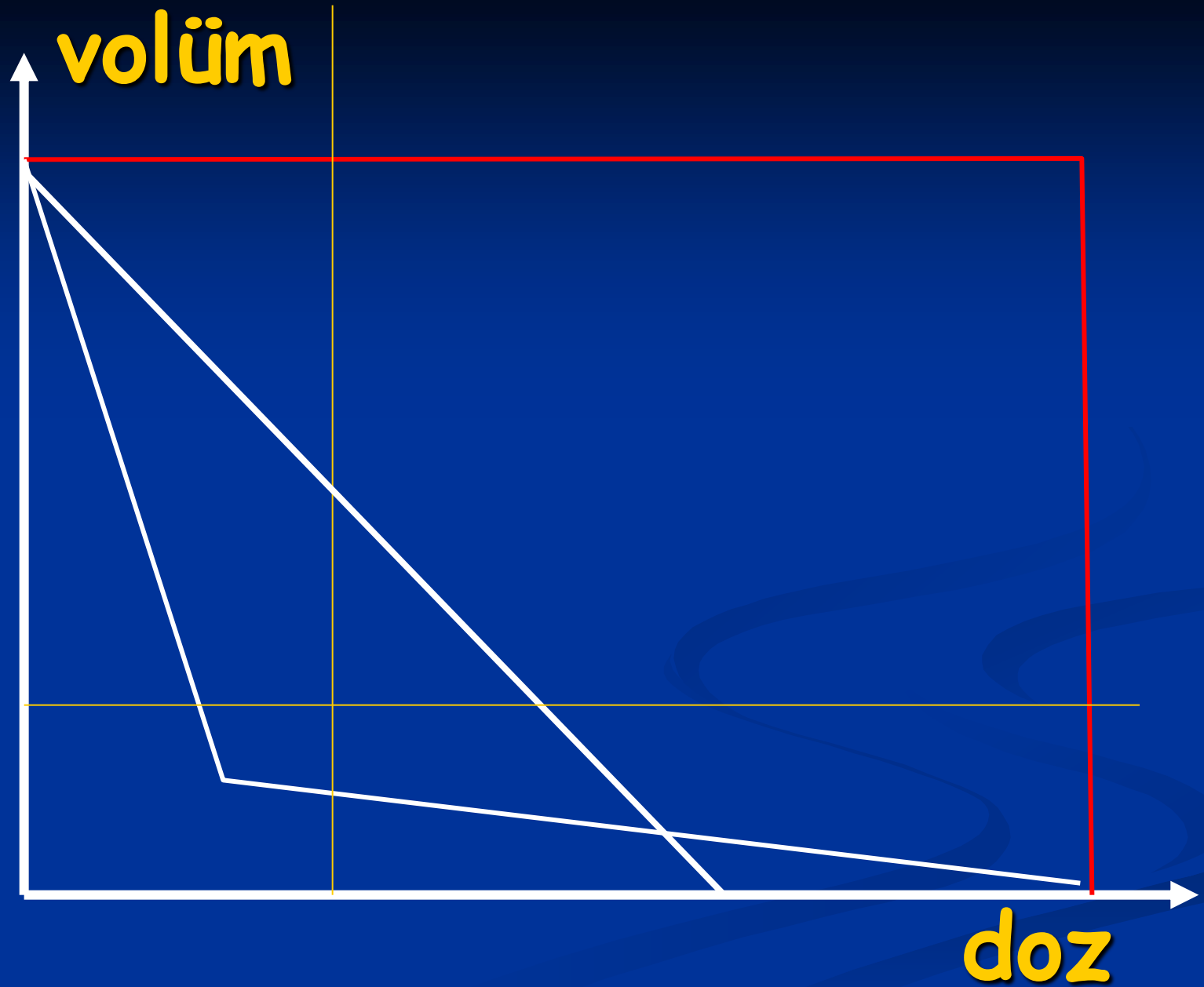
Işınlanan Akciğer Dokusunun GEOMETRİSİ 3

- AKCİĞER FONKSİYON TESTLERİNDEKİ DEĞİŞİMİN IŞINLANAN AKCİĞER DOKUSUNDAKİ DEĞİŞİKLİĞİN %SEL İFADESİNE YÖNELİK ÇALIŞMALAR;
- AKCİĞER HASARI 2 BOYUTLU ALAN BÜYÜKLÜĞÜ ve GÜNLÜK /TOPLAM DOZ İLE ÖNGÖRÜLEMEZ.

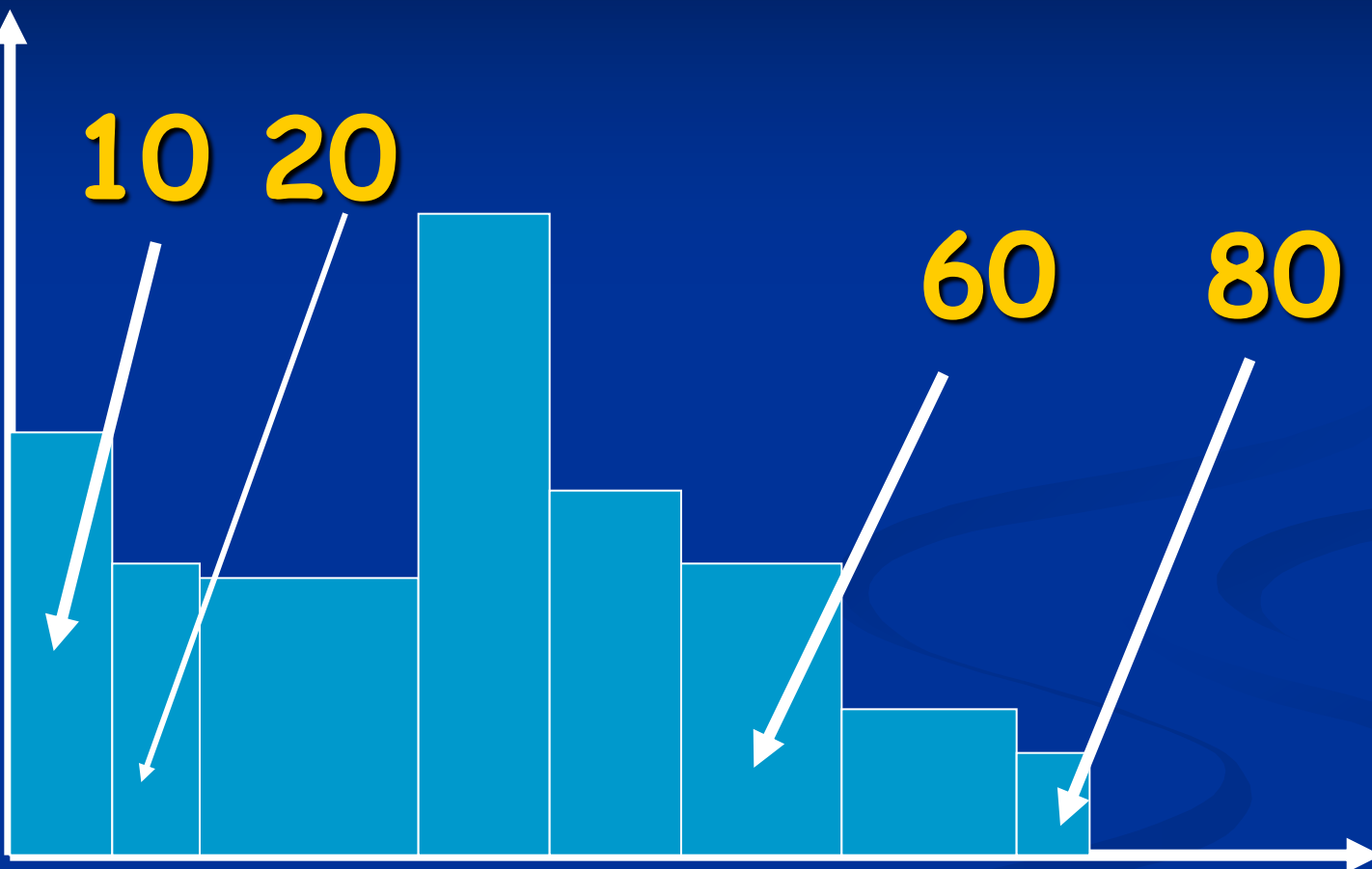
Işınlanan Akciğer Dokusunun GEOMETRİSİ 4

- AKCİĞER FONKSİYON TESTLERİNDEKİ DEĞİŞİMİN IŞINLANAN AKCİĞER DOKUSUNDAKİ DEĞİŞİKLİĞİN %SEL İFADESİNE YÖNELİK ÇALIŞMALAR;
- AKCİĞER IŞINLAMASI SIRASINDA ÇOK ALANLI IŞINLAMAMANIN SONUCUNDA
 - VOLÜM BAŞINA FARKLI DOZ MİKTARLARI FRK BAŞINA YADA TOPLAM OLARAK OLUŞMAKTADIR. **DVH** .





volüm

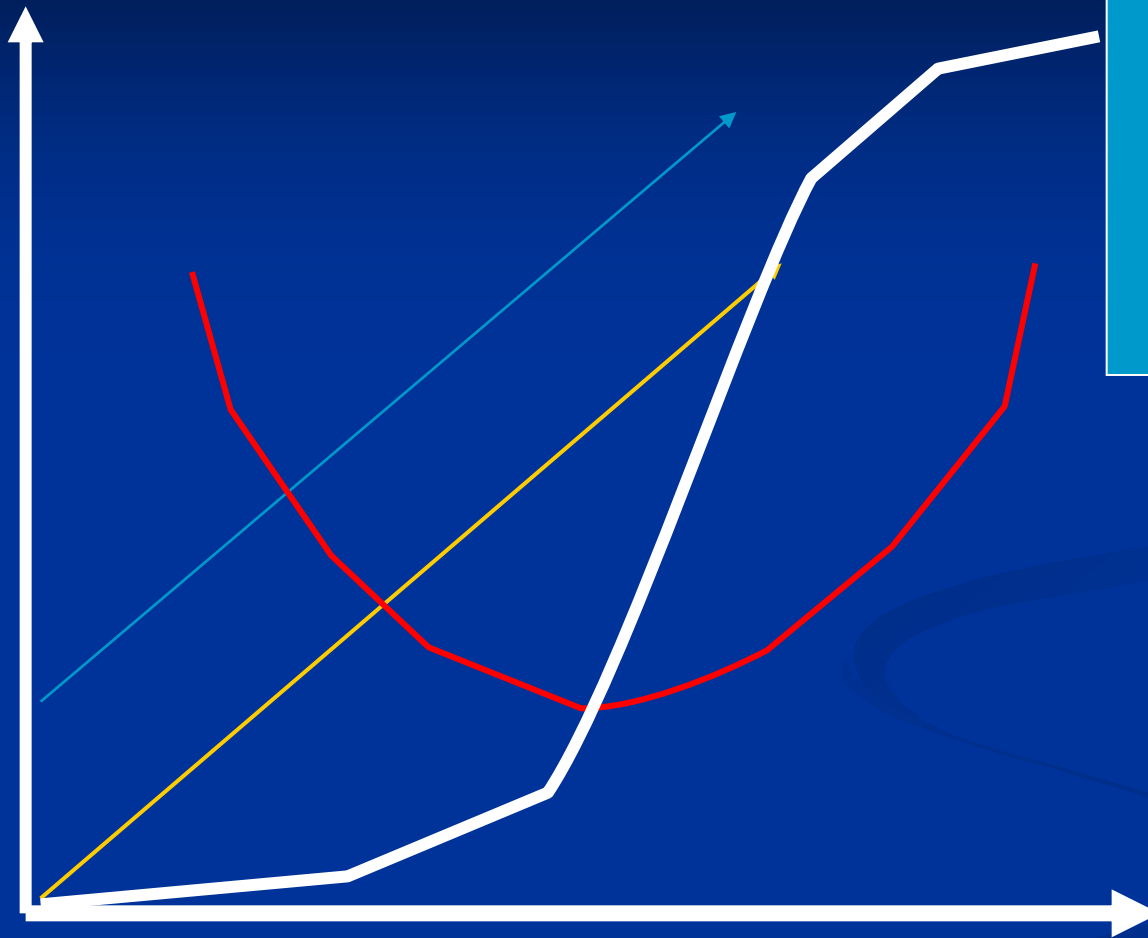


doz

$$y = x + 1$$

$$y = x$$

$$y = x^2$$



MODEL ARAYIŞI 1

- PTV içinde maksimum tümör yanıtı sağlamak için en yüksek doz oluşturulurken, PTV dışında oluşan inhomojen doz dağılımının oluşturacağı normal doku hasarının kabul edilebilir bir doğrulukta bilinmesi zorunluluğu vardır.

MODEL ARAYIŞI 2

- Organın tümünün ışınlaması
 - Birkısının ışınlaması
 - Işınlanan bölümün uniform biçimde ışınlaması
 - Işınlanan bölümün non-uniform biçimde ışınlaması
- İSOEFFEKTİF DOZ FARKLIDIR.
- Bazı koplikasyonlar volüme bağımlıdır, bazıları değil.....!!!!!!!!!!

MODEL ARAYIŞI 3

NTCP

■ DVH

- Doz-Fraksiyonasyon etkisi

$$BED(j) = D(j)(1 + d(j)/(a/\beta))$$

$$LED(j) = D(j)(1 + d(j)/(a/\beta)) / (1 + 2.0/(a/\beta))$$

- ORGANLARIN İÇİNİN DOLULUĞU

MODEL ARAYIŞI 4

NTCP

■ LYMAN MODELİ

$$NTCP(D) = 1/\sqrt{2\pi} \int_{(D-TD50(v)/M}^{\infty} \exp(-t^2/2) dt$$

$$\exp(-t^2/2) dt$$

- D, ışınlanan volüm fraksitonundaki doz
- v, referans volüm
- m, doz cevap eğrisinde %50 komplikasyon oluşma olasılığının eğimi
- TD50(v),

CLINICAL DOSE-VOLUME HISTOGRAM ANALYSIS FOR PNEUMONITIS AFTER 3D TREATMENT FOR NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC)

MARY V. GRAHAM, M.D., JAMES A. PURDY, PH.D., BAHMAN EMAMI, M.D., WILLIAM HARMS, B.S., WALTER BOSCH, D.SC., MARY ANN LOCKETT, M.B.A., AND CARLOS A. PEREZ, M.D.

Radiation Oncology Center, Washington University Medical Center, St. Louis, MO

Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 45, No. 2, pp. 323-329, 1999

Table 4. Univariate analysis of factors related to the development of $\geq$ Grade 2 pneumonitis

Variable	Cutoff	Actuarial incidence $\geq$ Grade 2 pneumonitis (by 24 months) (%)	<i>p</i> -Value
% Total lung volume >20 Gy (V_{20})	<22%	0	0.0013
	22-31%	7	
	32-40%	13	
	>40%	36	
V_{eff}	<0.23	6	0.003
	>0.23	27	
Total lung, mean dose	<20 Gy	8	0.016
	>20 Gy	24	
Upper vs. lower lobe	Upper	11	0.02
	Middle/Lower	29	
V_{eff}	<0.15	0	0.06
	0.16-0.30	17	
	>0.30	30	
Total lung, mean dose	<10 Gy	0	0.10
	11-20 Gy	9	
	21-30 Gy	24	
	>30 Gy	25	
	>70	13	
Pretreatment FEV ₁	<70	27	0.42
Chemotherapy	Yes	19	0.43
	No	14	
Pretreatment PFTs	<2.0	86	0.61
	>2.0	82	
Total lung, maximum dose	<70 Gy	0	0.87
	71-75 Gy	16	
	76-80 Gy	11	
	>80 Gy	18	

Table 6. Correlation between V_{20} and severity of pneumonitis

V_{20} (%)	Grade 2 (%)	Grade 3-5 (%)
<22	0	0
22-31	8	8
32-40	13	5 (1 fatal)
>40	19	23 (3 fatal)

Table 5. Multivariate analysis of factors related to $\geq$ Grade 2 pneumonitis

	<i>p</i> Value
V_{20}	0.001
Upper versus middle/lower lobe primary	0.224
Maximum lung dose	0.513
Mean lung dose	0.651
V_{eff}	0.821

Table 5 Correlation Between Dosimetric Parameters and the Incidence of Radiation-induced Lung Injury

Reference	Lung Injury End Point	V Dose		Mean Lung Dose	
		Subgroup	Rate	Subgroup	Rate
Armstrong, n = 31 ⁴³	Grade $\geq$ 3	V25 Gy $\leq$ 30%	4%		
		V25 Gy > 30%	38%		
Oetzel, n = 66 ^{44*}	All grades			$\leq$ 15Gy†	0%
				17.5–20 Gy†	13%
				22.5–25 Gy†	21%
				$\geq$ 27.5 Gy†	43%
Graham, n = 99 ⁴⁵	Grade $\geq$ 2	V20 Gy < 22%	0%	< 10 Gy	0%
		V20 Gy 22–31%	0%	11–20 Gy	9%
		V20 Gy 32–40%	13%	21–30 Gy	24%
		V20 Gy $\geq$ 40%	36%	> 30 Gy	25%
Kwa, n = 400 ⁴⁶	Grade $\geq$ 2			0–8 Gy	5%
				8–16 Gy	11%
				16–24 Gy	18%
				24–36 Gy	43%
Hernando, n = 201 ⁵	All grades	V30 Gy $\leq$ 18%	6%	< 10 Gy	10%
		V30 Gy > 18%	24%	10–20 Gy	16%
				21–30 Gy	27%
				> 30 Gy	44%
Yorke, n = 49 ⁴⁷	Grade $\geq$ 3			< 10 Gy*	0%
				10–15 Gy*	8%
				15–25 Gy*	25%
Tsujino, n = 71 ⁴⁸	Grade $\geq$ 2	V20 < 20%	8.7%		
		V20 21–25%	18.3%		
		V20 26–30%	51%		
		V20 > 31%	85%		

*From figures in the article.

†Lungs analyzed as separate organs.

Inoperable Lung Cancer

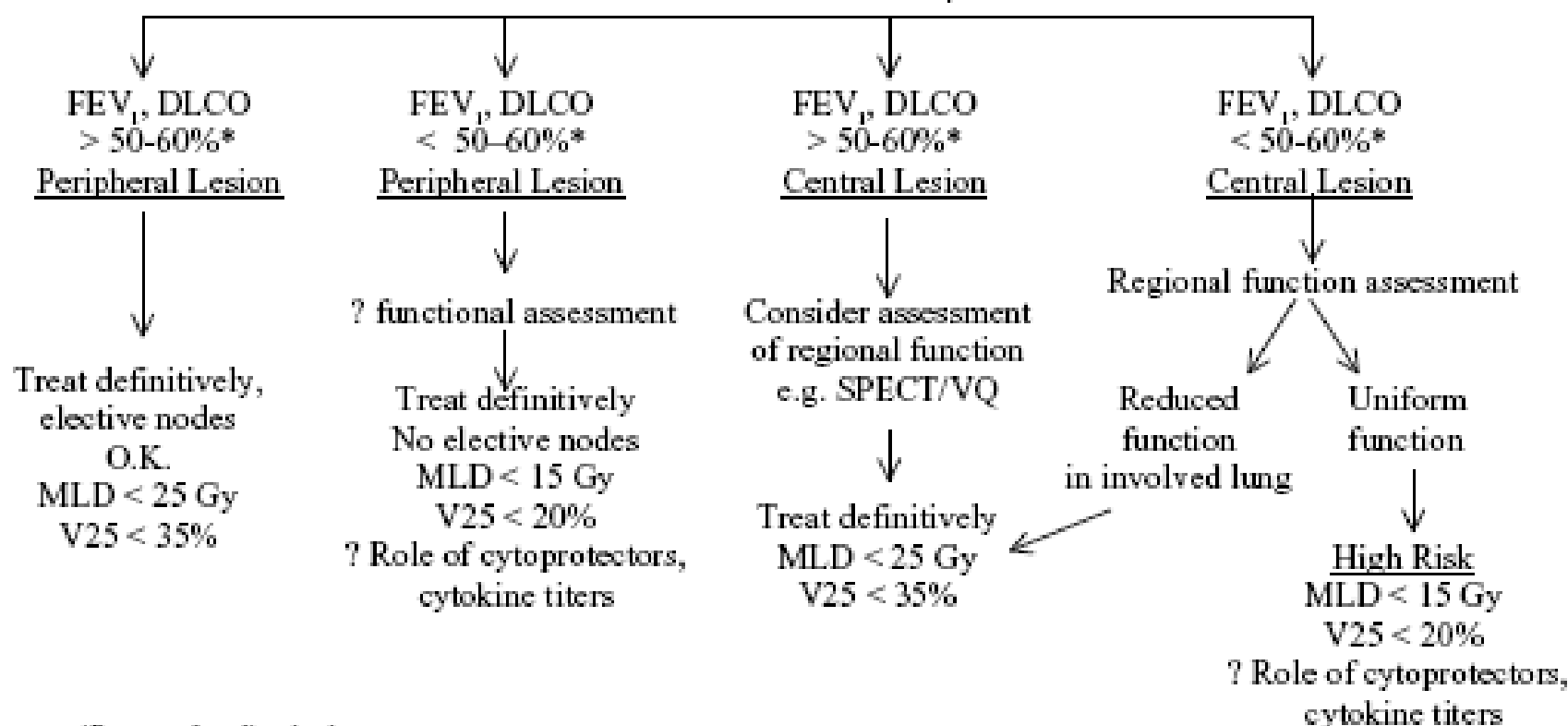
Assess functional status, comorbidity, tumor location, staging

Consider superimposed respiratory process: e.g. bronchospasm, infection, pleural effusion

YES
Medically
Optimize

NO

PFTs



*Percent of predicted values

Figure 2 Proposed evaluation/care map for patients being considered for thoracic radiotherapy for lung cancer.