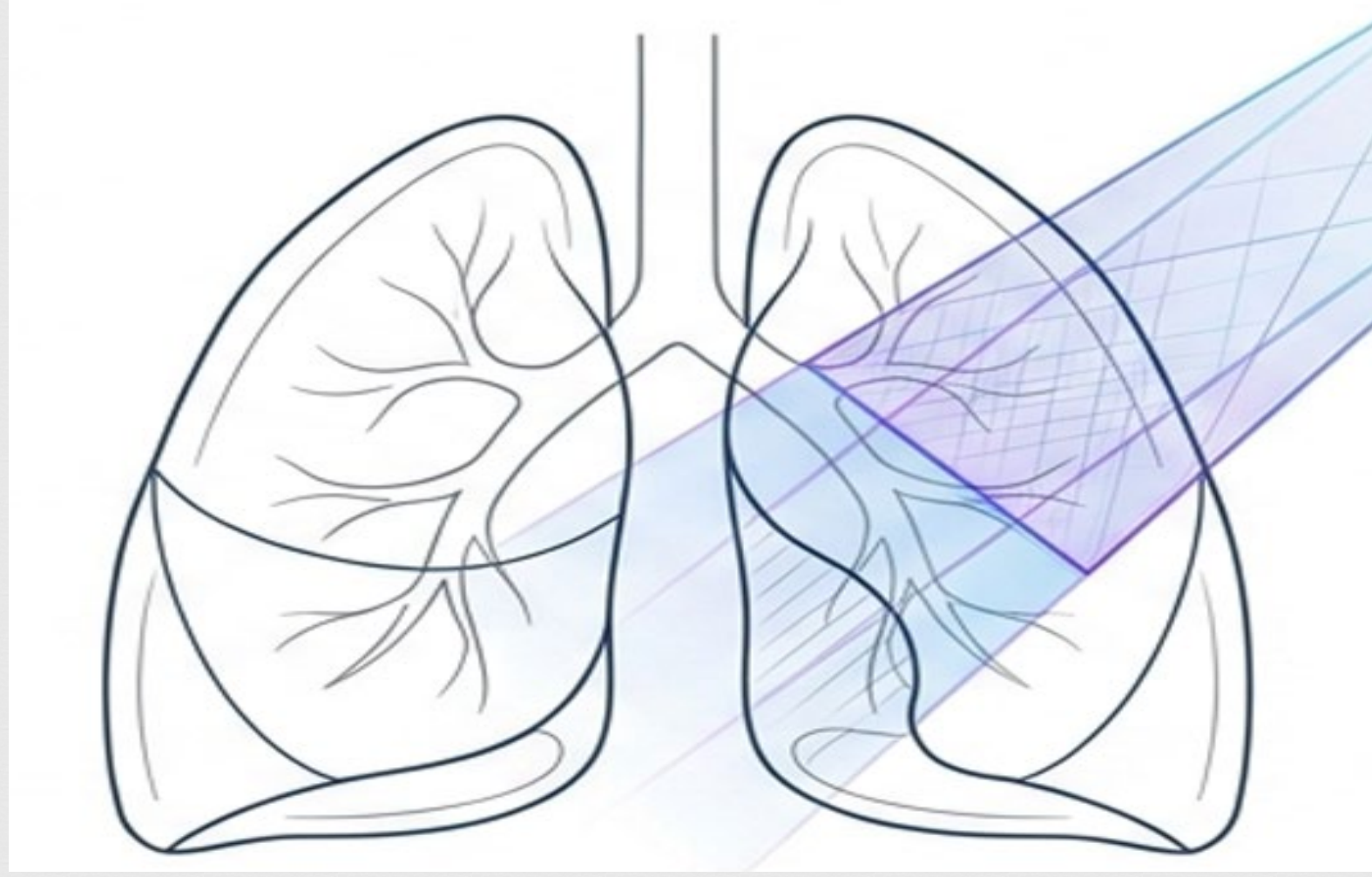




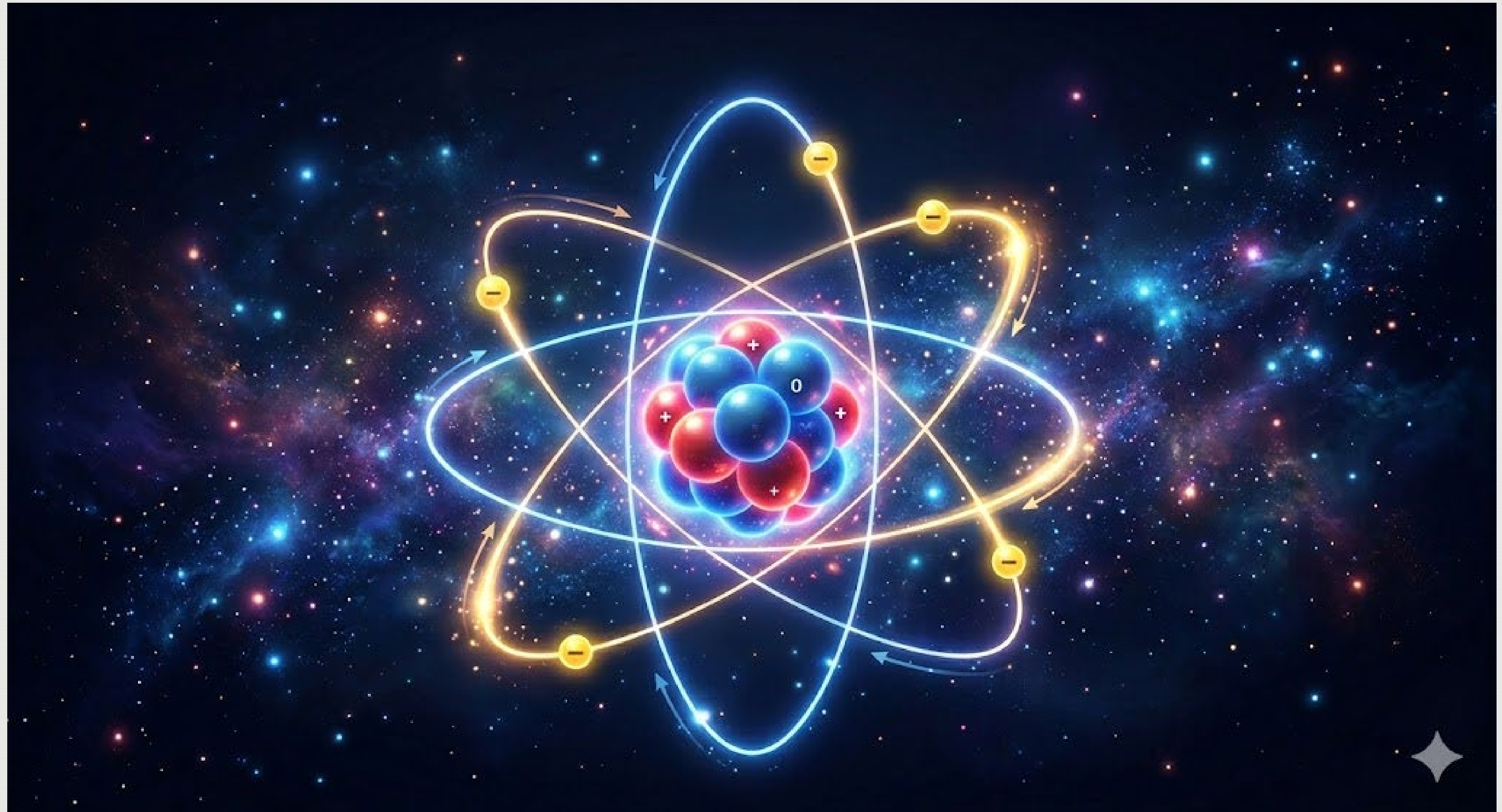
Radyoterapi Komplikasyonları; Akciğer Toksisitesinden Fibrozise Giden Yol

Dr. Hülya Günbatar

SUNUM PLANI

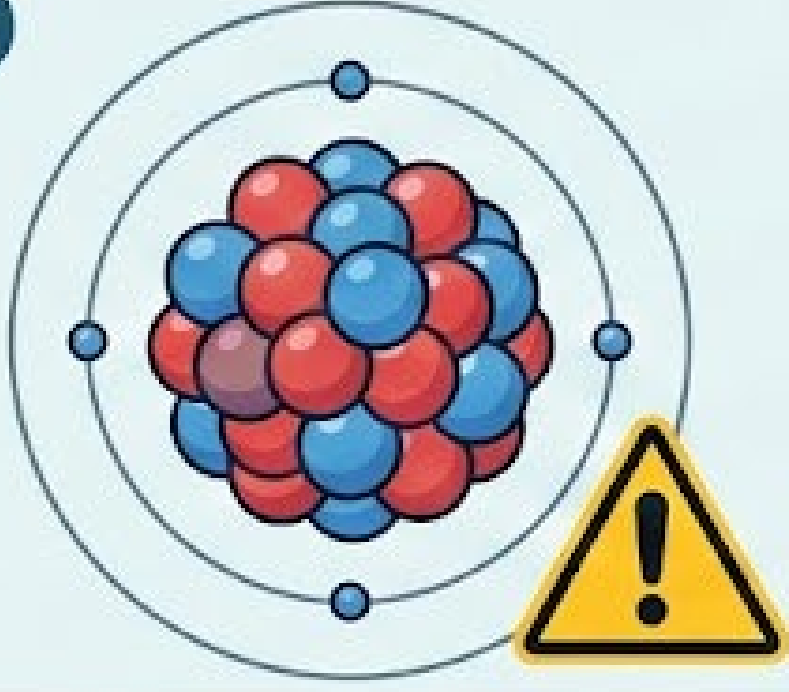
- Tanımlar
- Epidemiyoloji
- Patogenez
- Risk faktörleri
- Görüntüleme
- Tanısal değerlendirme
- Hasta yönetimi

Atom



RADYOAKTİF BOZUNMA VE RADYASYON OLUŞUMU: ÇEKİRDEK KARARSIZLIĞI VE IŞINLAR

1



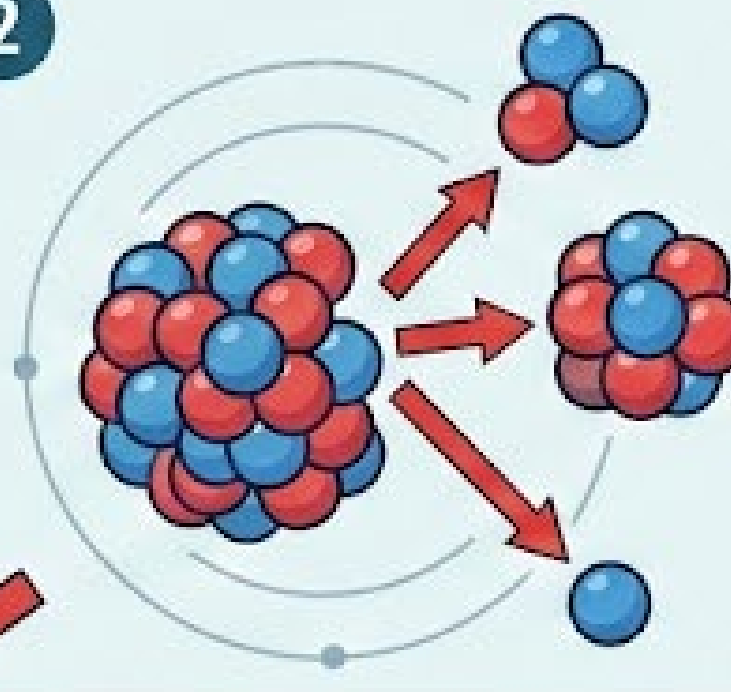
ATOM ÇEKİRDEĞİNDE KARARSIZLIK OLUŞUMU

NÖTRON SAYISI > PROTON SAYISI

Çekirdek yapısı dengesizleşir ve enerji fazlalığı oluşur.
(Mavi: Nötronlar, Kırmızı: Protonlar, yörüngede Elektronlar)



2



KARARSIZ ÇEKİRDEĞİN PARÇALANMASI (BOZUNMA)

FAZLA NÖTRONLARIN PARÇALANMASI

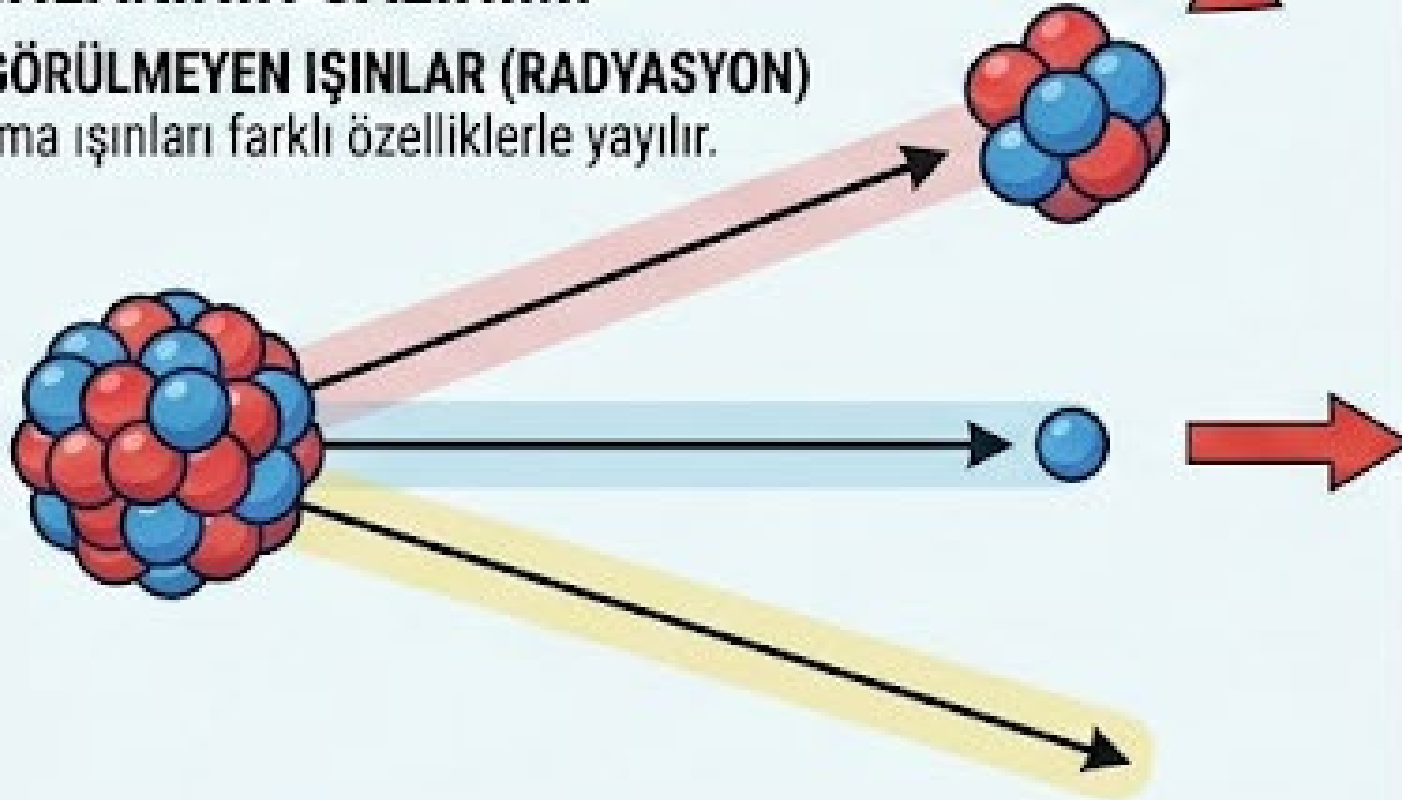
Çekirdek, daha kararlı bir yapıya geçmek için enerji salar ve başka bir elemente dönüşür (Nötron Değişimi).

3

RADYASYON IŞINLARININ SALINIMI

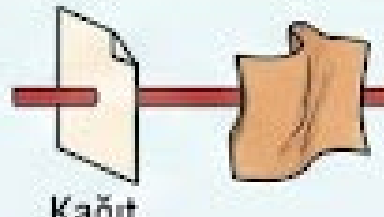
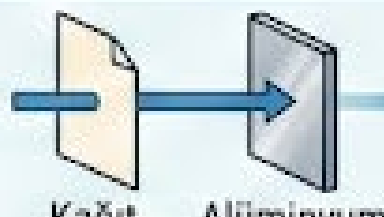
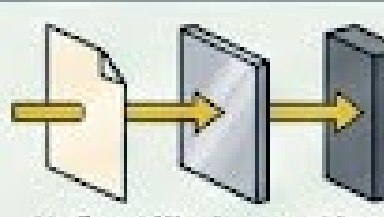
ÇIPLAK GÖZLE GÖRÜLMİYEN IŞINLAR (RADYASYON)

Alfa, Beta ve Gama ışınları farklı özelliklerle yayılır.



4

IŞINLARIN ÖZELLİKLERİ VE DURDURULMASI

IŞIN TÜRÜ	YAPI	NÜFUZ ETME GÜCÜ VE DURDURUCU MADDE
ALFA (α)	2 PROTON, 2 NÖTRON (BÜYÜK VE YAVAŞ PARÇACIK)	 Kağıt DURDURUCU: KAĞIT VEYA DERİ
BETA (β)	HIZLI ELEKTRON (KÜÇÜK PARÇACIK)	 Kağıt Alüminyum DURDURUCU: ALÜMİNYUM LEVHA
GAMA (γ)	YÜKSEK ENERJİLİ FOTON (ELEKTROMANYETİK DALGA)	 Kağıt Alüminyum Kurşun Beton DURDURUCU: KALIN KURŞUN VEYA BETON

RADYASYON

İYONLAŞTIRICI
RADYASYON

İYONLAŞTIRICI
OLMAYAN RADYASYON

PARTİKÜLER RADYASYON

ELEKTROMAGNETİK
RAD.

DALGA TİPİ

HIZLI ELEKTRONLAR
ALFA PARÇACIKLARI
BETA PARÇACIKLARI
NÖTRON
PROTON

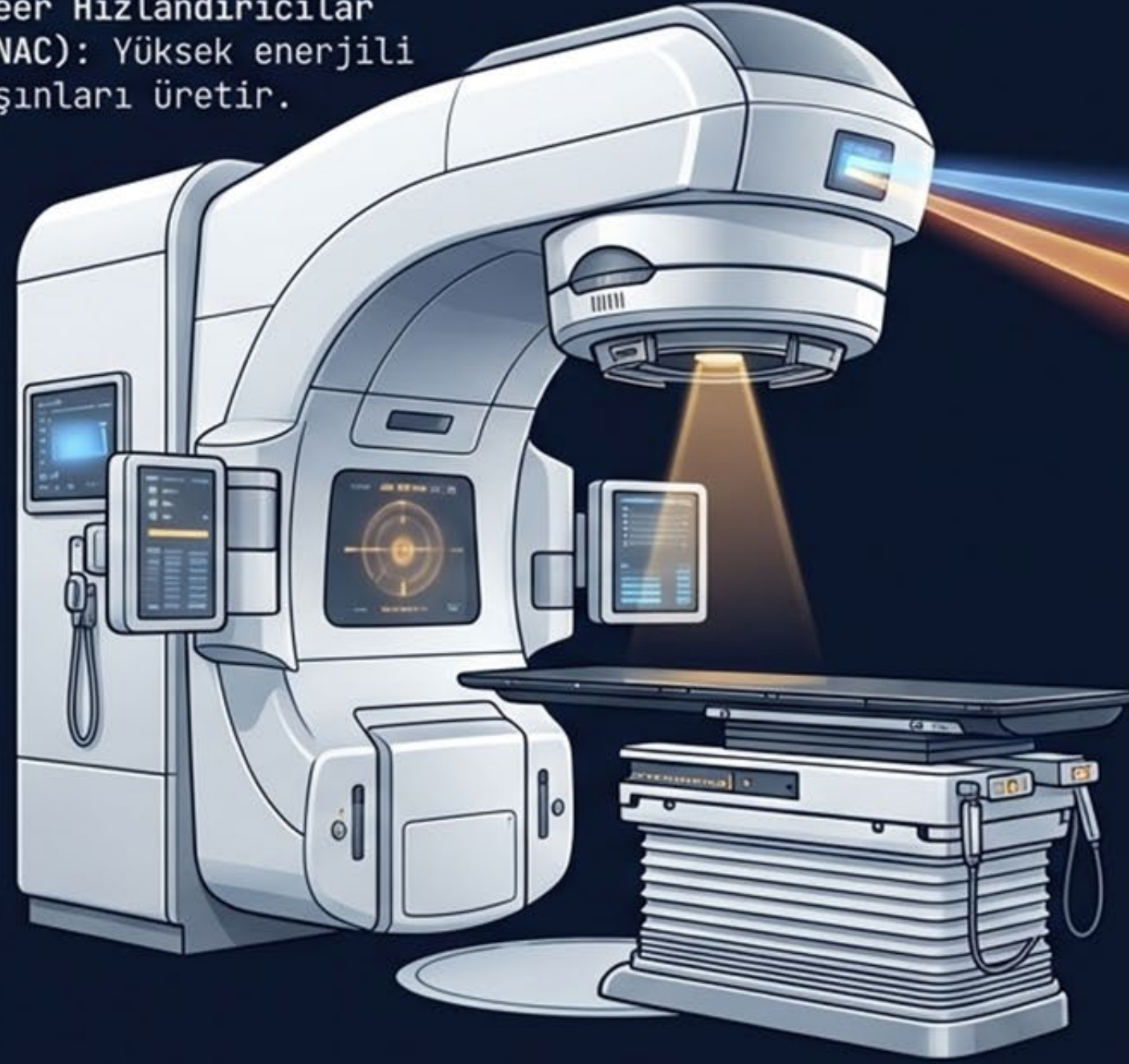
X IŞINLARI
GAMA IŞINLARI

RADYO DALGALARI
MİKRODALGALAR
KIZIL ÖTESİ DALGALAR
GÖRÜLEBİLİR IŞIK

Radyoterapi

- Kanserli hücrelerin veya bazı iyi huylu hastalıkların tedavisinde iyonize radyasyonun kullanılmasıdır.
- Temel amacı, tümörü lokal veya bölgesel olarak kontrol altına almak ya da semptomları iyileştirmek (palyatif), bu sırada normal dokuların yapı ve fonksiyonlarını korumaktır.

Lineer Hızlandırıcılar
(LINAC): Yüksek enerjili
X-ışınları üretir.



Elektronlar
(Yüzeysel)

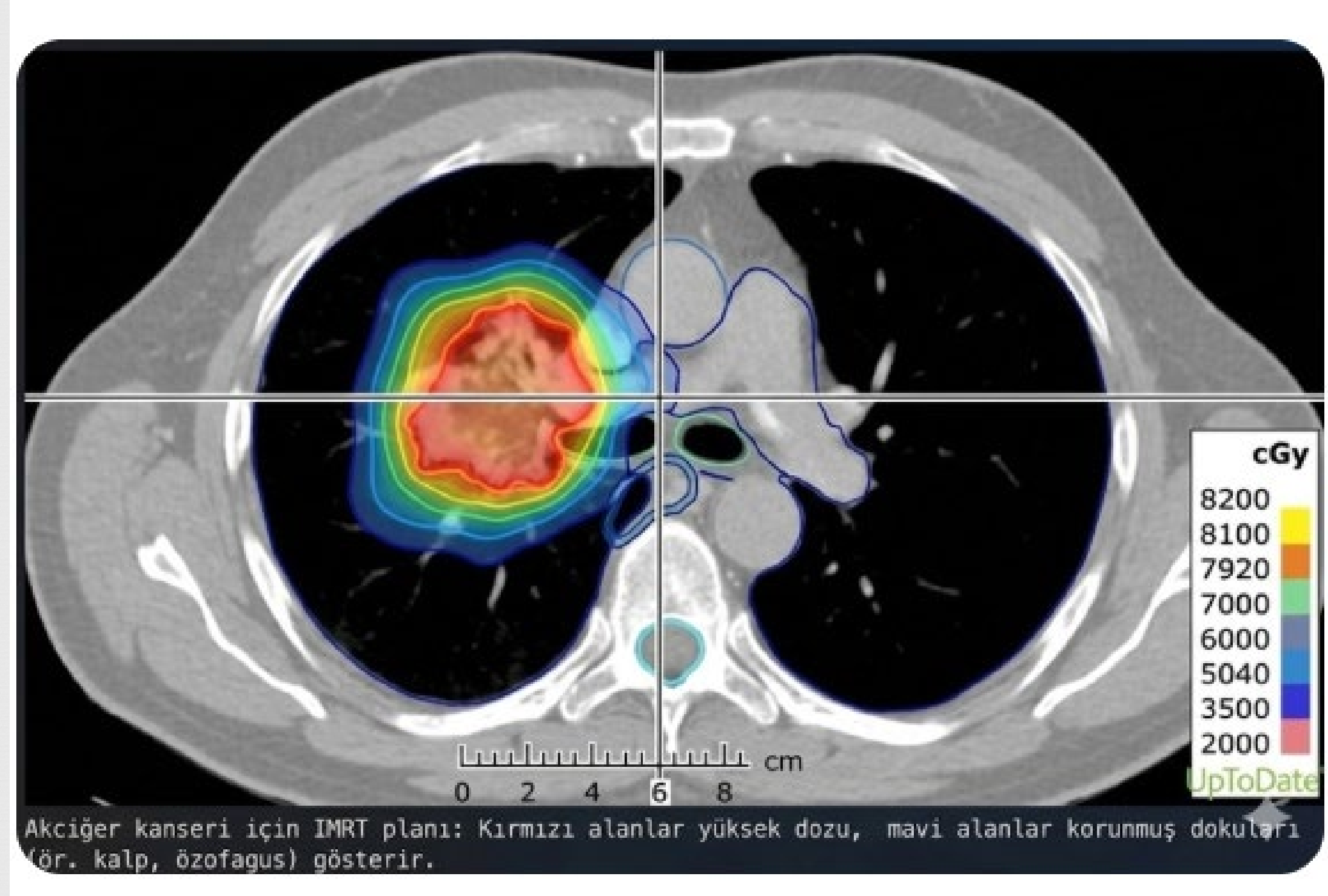
Fotonlar
(Derin)

Elektronlar: Cilt ve yüzeysel tedaviler içindir.
Fotonlar: İç organlara ve derin dokulara ulaşır.

- Foton Tedavisi (Teleterapi): En yaygın kullanılan dıştanışınlamayöntemidir. Kobalt-60 cihazlarındanveyalineer hızlandırıcılardanelde edilenfotonlar kullanılır. Enerji arttıkça maksimumdozdahaderineulaşır, bu nedenle derin yerleşimli tümörlerdeyüksekenerjili fotonlar tercih edilir.
- Elektron Tedavisi Partiküler radyasyonurklinikte en sık kullanılan türüdür. Elektronların en önemli özelliği, belirli bir derinlikten sonradozunhızla düşmesidir Bu nedenle genellikle yüzeyeltümörlerin tedavisinde derin dokuları korumak amacıyla kullanılırlar.

YoğunlukAyarlı Radyoterapi(IMRT):

- Işın yoğunluğu modüle edilerek doz boyama yapılır, amaç tümöre tam isabet sağlıklı dokuyu korumadır

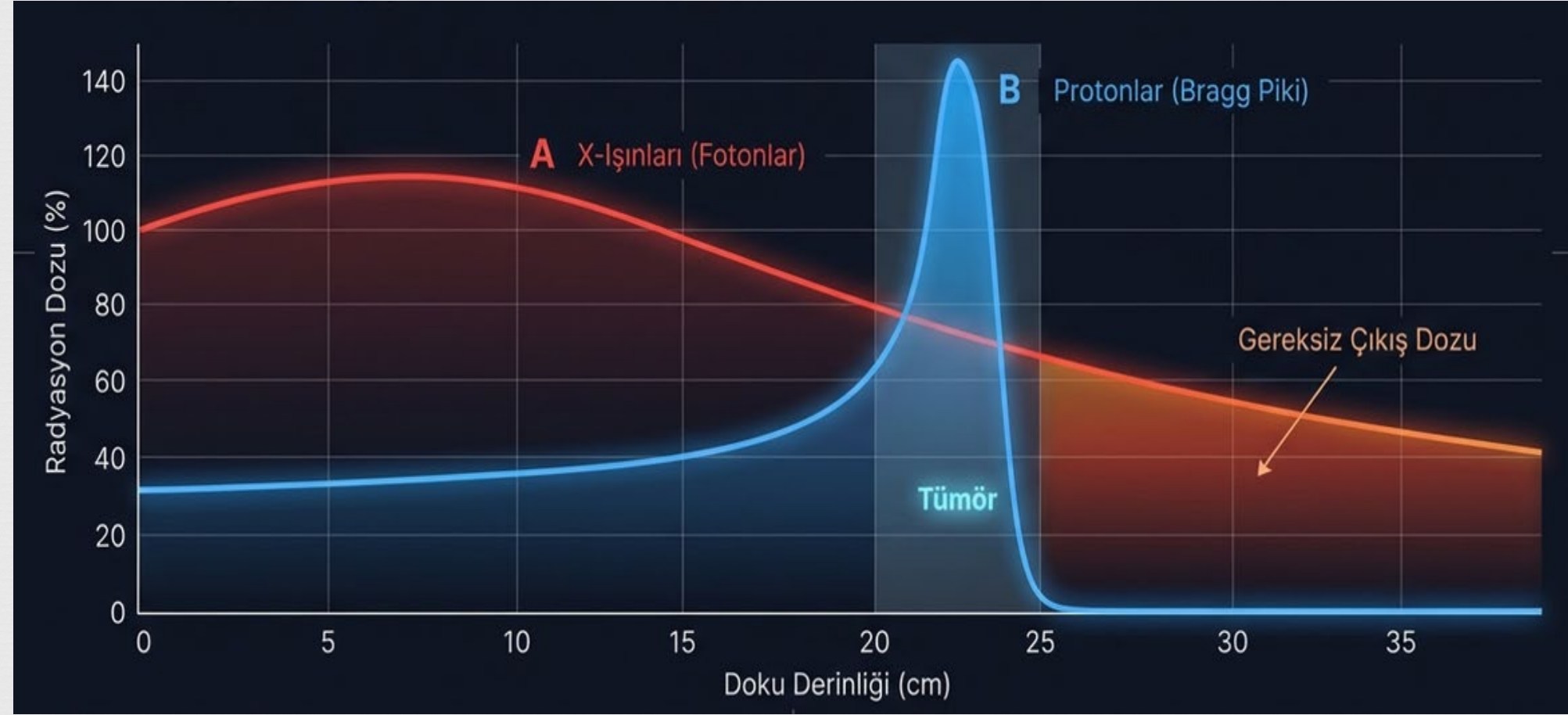


Stereotaktik Beden Radyoterapisi (SBRT):

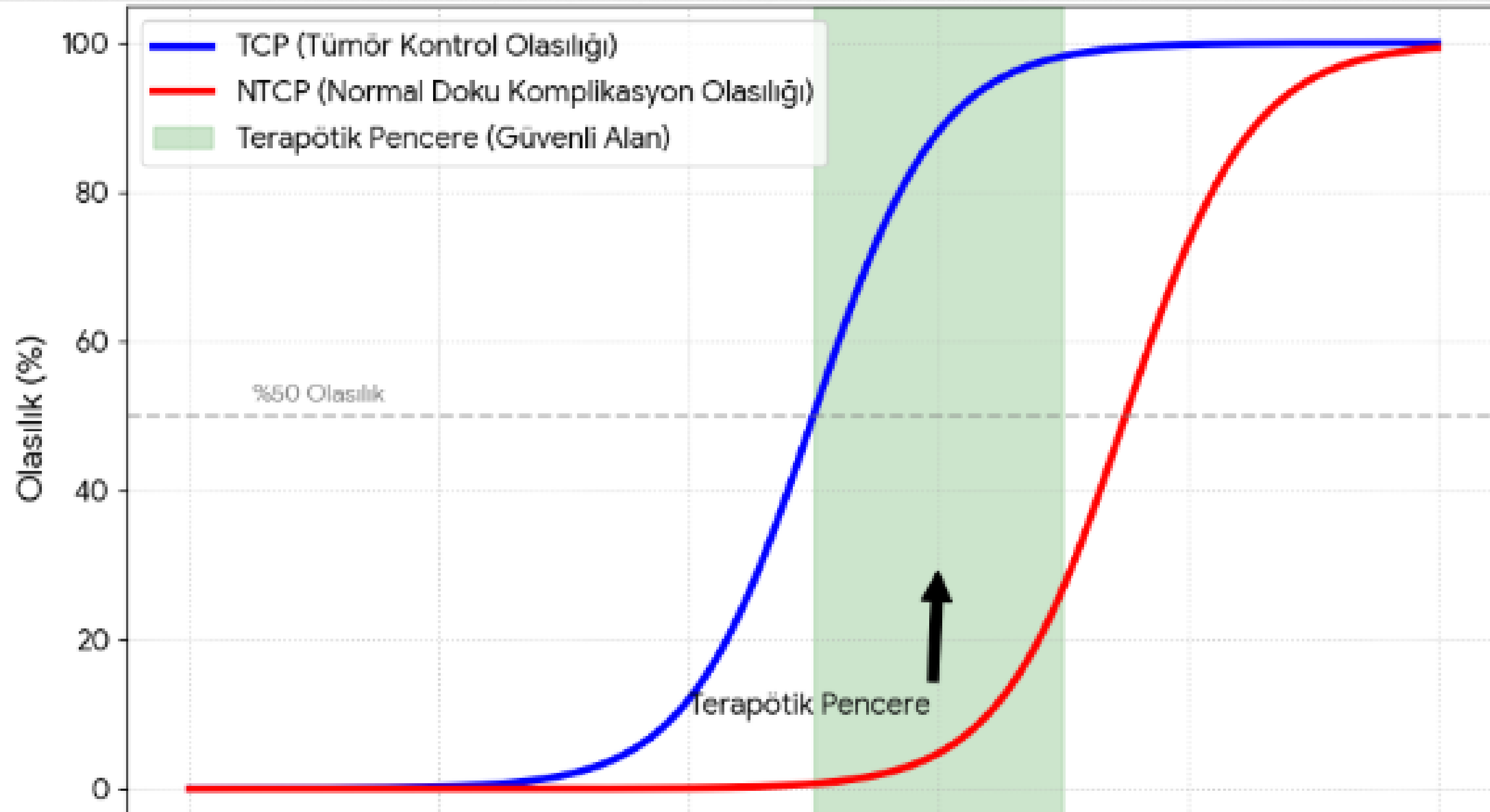


- Çok az seans, ablatif yüksek doz

Yoğunluk Ayarlı Proton Terapisi (IMPT):



Bragg piki; protonlar enerjilerini hedefe boşaltır ve durur arkasındaki dokular korunur



Tarihçe

- Radyasyonla indüklenen akciğer hasarı (RILI) ilk olarak 1898'de, röntgenogramların geliştirilmesinden kısa süre sonra tanımlanmıştır .
- RILI'nin iki ayrı türü olan radyasyon pnömoniti ve radyasyon fibrozisi arasındaki ayrım 1925'te yapılmıştır.
- 1954 de, RILI'nin oluşumunda hem dozun hem de hacmin önemini kabul ederek, akciğerin üçte birinden fazlası gibi "büyük hacimlerin" 2000 röntgen'i aşan dozlarla tedavi edilmesinden kaçınılması önerilmiştir.

İnsidans

Tümör Tipi	Tedavi Yöntemi	RILI İnsidansı ve Özellikleri
Akciğer Kanseri	Konvansiyonel (1.8-2.0 Gy/gün)	V20 %22-31 arası %7; V20 %32-40 arası %13
Akciğer Kanseri	SBRT (60 Gy / 3 fraksiyon)	Genel oran %9
Meme Kanseri	Radyoterapi +/- Kemoterapi	%1-9 semptomatik RILI; %1-3 ikincil organize pnömoni
Lenfoma	IMRT	%14 semptomatik RILI; %5 derece 3

Radyasyon Pnömonisi Şiddeti

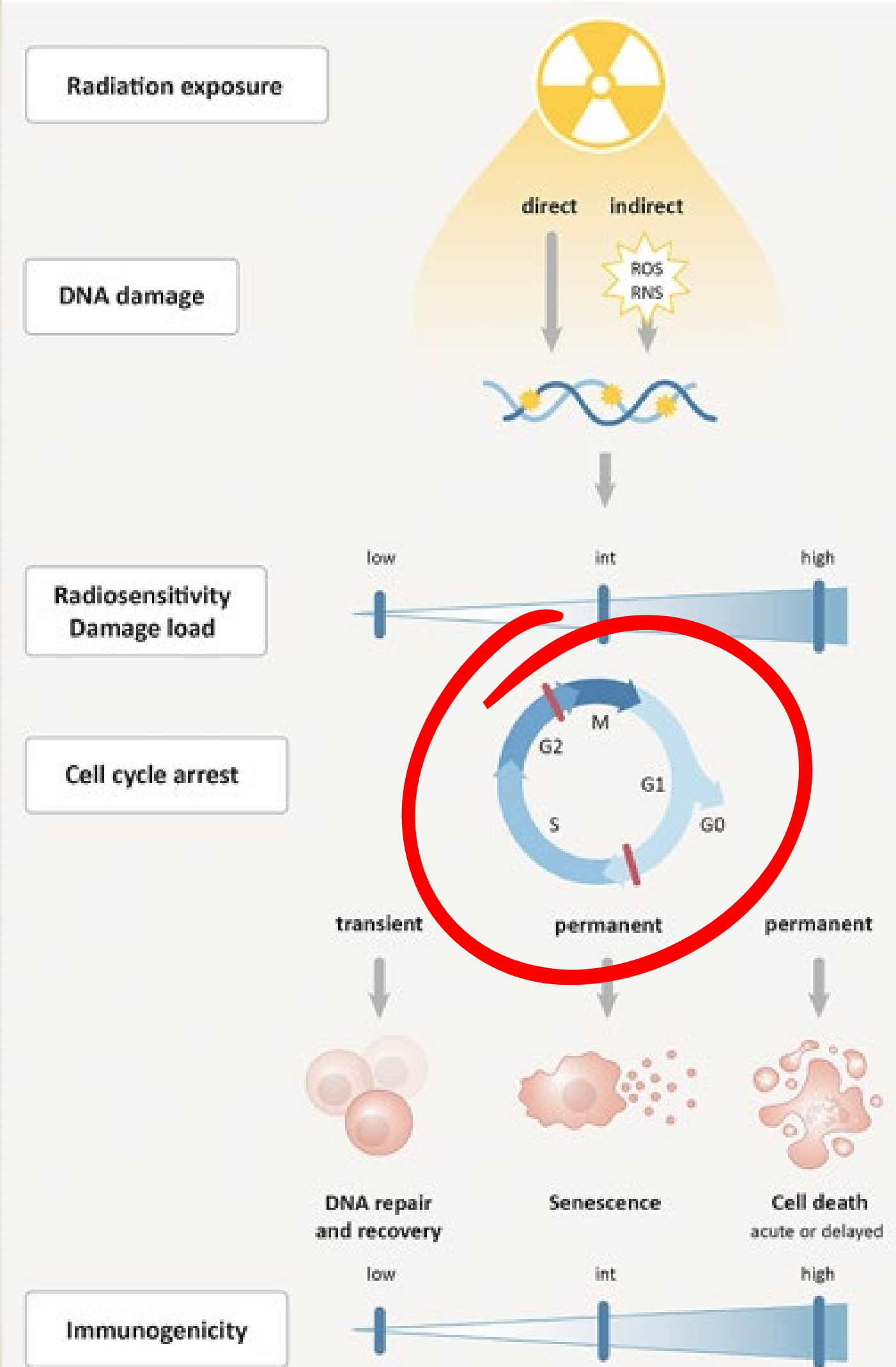
Adverse event	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Pneumonitis	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; medical intervention indicated; limiting instrumental ADL* or mild/moderate impact on age-appropriate normal daily activity (pediatric)	Severe symptoms; limiting self-care ADL* or severe impact on age-appropriate normal daily activity (pediatric)	Life-threatening respiratory compromise; urgent intervention indicated (eg, tracheostomy or intubation)	Death

Pneumonitis is characterized by inflammation focally or diffusely affecting the lung parenchyma.

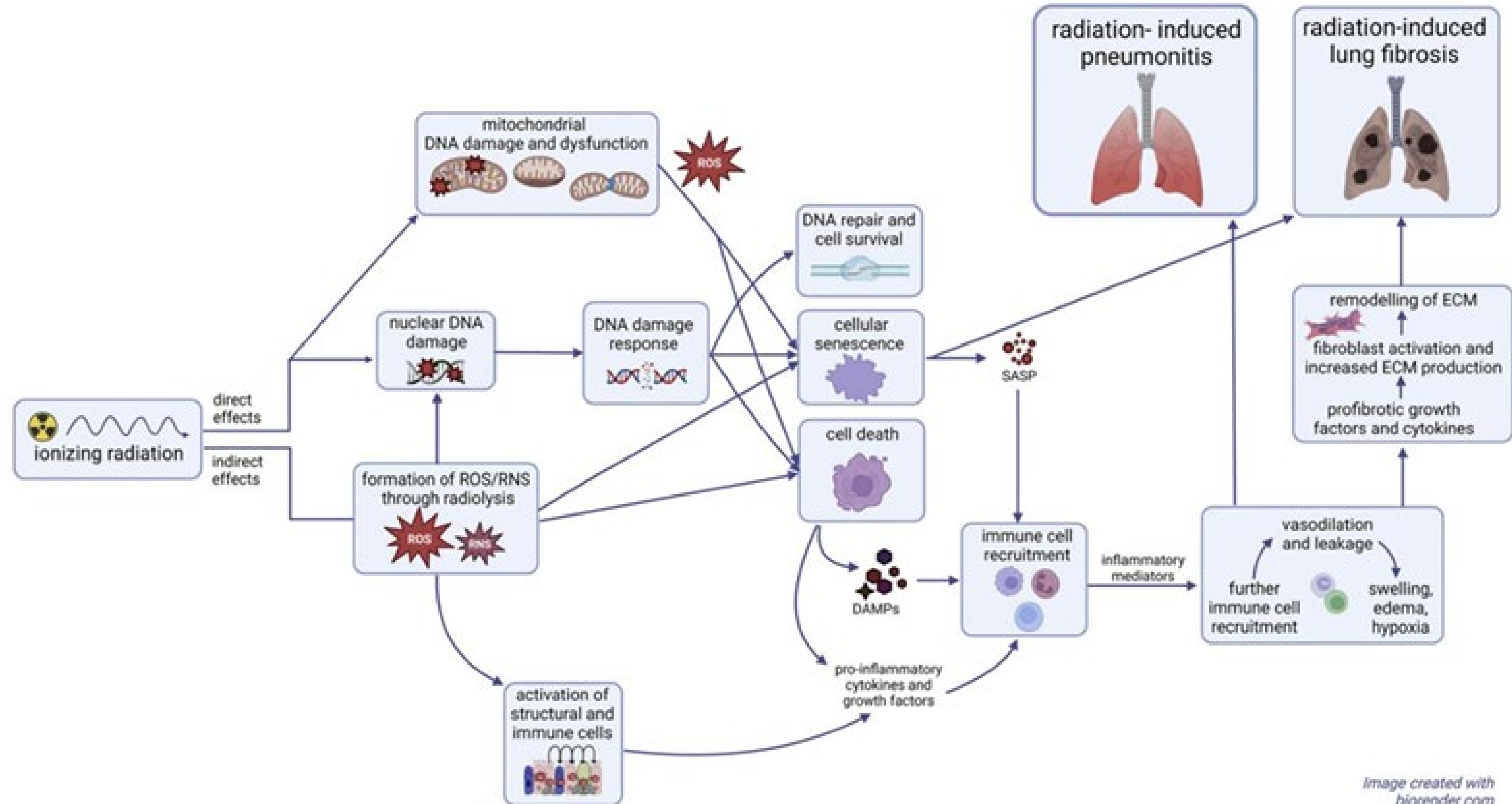
ADL: activities of daily living; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events.

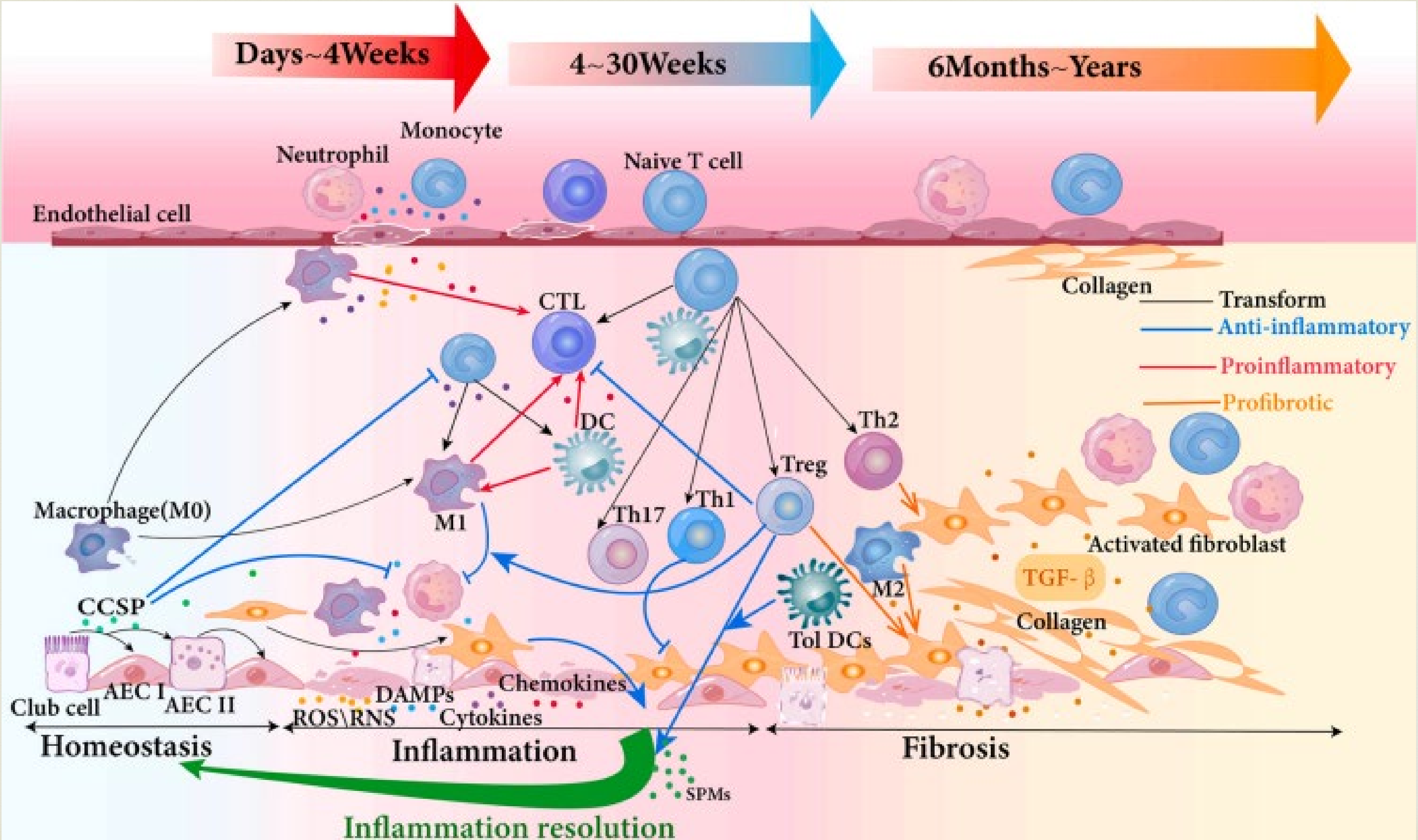
* Instrumental ADLs include preparing meals, shopping, using the telephone, and managing money. Self-care ADLs include bathing, dressing, using the toilet, and taking medications.

- Hücre siklusunda radyoterapinin en etkili olduğu faz G2 - M fazıdır.
- Hücre siklusundaki check point noktaları yeni nesil check point inhibitörleri ile inhibe edilerek hücre onarımının gerçekleşmesi engellenir. Bu da eş zamanlı verilen RT ve KT tedavisini daha etkin kılar.



Patogeneze





RİSK FAKTÖRLERİ

Tedaviyle ilişkili risk faktörleri

- **Radyasyonlu akciğer hacmi (MLD)**
- **Radyasyon dozu**
- **Radyasyon yöntemi**
- **Fraksiyon programı**
- **İndüksiyon kemoterapisi**
- **Eş zamanlı kemoterapi**
- **Önceki radyasyon (hatırlatma)**

Hastayla ilişkili risk faktörleri

- **Yaş**
- **İnterstisyel akciğer hastalığı**
- **Sigara ve KOAH**
- **Tümörle ilgili faktörler**

RİSK FAKTÖRLERİ-Radyasyonlu Akciğer Hacmi Ve Radyasyon Dozu

- **Radyasyon tedavisi (RT) kaynaklı fibroz riski, daha yüksek radyasyon dozları ve daha büyük tedavi hacimleriyle artar.**
- **Örneğin Meme kanserli hastalarda, risk, teğetsel alanlardaki akciğer hacminin artması, bölgesel lenf düğümlerine (supraklaviküler, aksiller) yapılan tedaviyle daha artmaktadır.**
- **Fraksiyonlama yani akciğer radyasyon dozlarının bölünmesi radyasyonun biyolojik etkisini azaltır, 2,67Gyden fazla günlük dozlar riski belirgin artırır**

**Radiation Dose Volume Effects in the Lung**

QUANTEC(Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic)

8. Recommended dose/volume limits

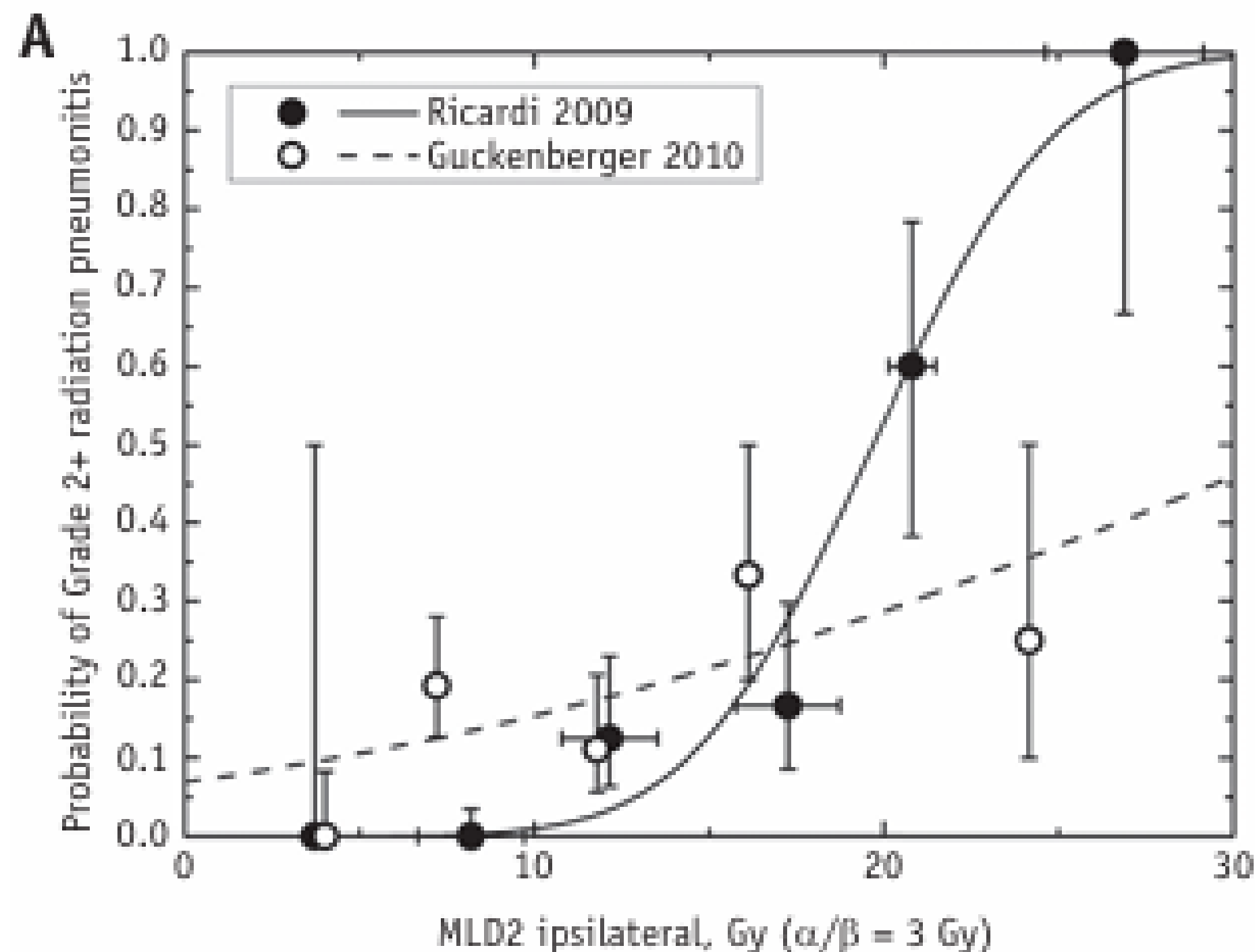
Recommending dose/volume limits is challenging since there are no clear/consistent “thresholds” for candidate metrics (i.e., the response function is often gradual), and the “acceptable” risk level varies with the clinic scenario. RT fields for lung cancer may be appropriately-large for target coverage; physicians and patients often need to accept the significant pulmonary risks. Further, there are marked inter-patient variations in pre-RT lung function that may impact symptom development, and tumor-related dysfunction may improve after RT.

Despite these caveats, it is prudent to limit V20 to $\leq 30\text{--}35\%$, and MLD to $\leq 20\text{--}23\text{ Gy}$ (with conventional fractionation), if one wants to limit the risk of RP to $\leq 20\%$, in definitively treated patients with non-small cell lung cancer. Similar guidelines for other parameters can be extracted from the figures. Limiting the dose to the central airways to $\leq 80\text{ Gy}$ may reduce the risk of bronchial stricture (26). In patients treated post-pneumonectomy for mesothelioma, it is prudent to limit the V5 $< 60\%$, the V20 $< 4\text{--}10\%$, and the MLD to $< 8\text{ Gy}$ (see Miles [31] for detailed review).

HyTEC Organ-Specific Paper: Lung

Organs at Risk Considerations for Thoracic Stereotactic Body Radiation Therapy: What Is Safe for Lung Parenchyma?

- $MLD \leq 8 \text{ Gy}$
- $V20 < 15\%$



Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi(IMRT):

VOLUME 35 • NUMBER 1 • JANUARY 1, 2017

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Impact of Intensity-Modulated Radiation Therapy Technique for Locally Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer: A Secondary Analysis of the NRG Oncology RTOG 0617 Randomized Clinical Trial

INTERNATIONAL JOURNAL OF
RADIATION ONCOLOGY • BIOLOGY • PHYSICS

www.redjournal.org

CLINICAL INVESTIGATION

Dosimetry and Toxicity Comparison of Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy and Intensity Modulated Radiation Therapy in Locally Advanced Lung Cancer Across a Large Statewide Quality Collaborative

Table 4. CTCAE $\geq$ Grade 3 Radiation-Related Adverse Events of 3D-CRT and IMRT

$\geq$ Grade 3 Toxicity	3D-CRT, % (No.)	IMRT, % (No.)	P
No. of patients	254	228	
Pneumonitis	7.9 (20)	3.5 (8)	.039
Esophagitis/dysphagia	15.4 (39)	13.2 (30)	.534
Weight loss	2.8 (7)	3.9 (9)	.419
Cardiovascular	8.3 (21)	4.8 (11)	.131

NOTE. P values from a Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by radiation therapy dose level (60 v 74 Gy) and cetuximab random assignment.
Abbreviations: 3D-CRT, three-dimensional conformal external beam radiation therapy; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 3); IMRT, intensity-modulated radiation therapy.

Results

Compared with 3D-CRT patients, IMRT patients had significantly larger PTVs (median 386 cc vs 292 cc; $P < .0001$) and were more likely to have Stage IIIB disease (34.3% vs 23.0%; $P < .0001$). After adjustment using IPTW, treatment with IMRT compared with 3D-CRT reduced high dose to the lung (mean V30 Gy 17.9% vs 19.2%; $P = .027$) and heart (proportion with V40 Gy $\geq 20\%$ 6.4% vs 15.3%; $P < .0001$). In logistic regression models using IPTW, through 6 months of early follow-up, there were no significant differences between 3D-CRT and IMRT in rates of grade 2+ acute esophagitis (odds ratio [OR] = 1.02; 95% CI, 0.73,1.42; $P = .91$) and grade 2+ early pneumonitis (OR = 1.62; 95% CI, 0.89, 2.96; $P = .11$) or in likelihood of a clinically significant decline in PROs.

Stereotaktik Beden Radyoterapisi (SBRT):

International Journal of
Radiation Oncology
biology • physics

www.redjournal.org

Clinical Investigation

Influence of Fractionation Scheme and Tumor Location on Toxicities After Stereotactic Body Radiation Therapy for Large (≥ 5 cm) Non-Small Cell Lung Cancer: A Multi-institutional Analysis

Clinical Investigation

Multi-Institutional Experience of Stereotactic Ablative Radiation Therapy for Stage I Small Cell Lung Cancer

International Journal of
Radiation Oncology
biology • physics

www.redjournal.org



HHS Public Access

Author manuscript

Int J Radiat Oncol Biol Phys. Author manuscript; available in PMC 2017 August 03.

Published in final edited form as:

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016 August 01; 95(5): 1357–1366. doi:10.1016/j.ijrobp.2016.03.024.

Simple Factors Associated with Radiation-Induced Lung Toxicity after Stereotactic Body Radiation Therapy of the Thorax: A Pooled Analysis of 88 Studies

Klinik olarak anlamlı radyasyon pnömonisi, konvansiyonel radyoterapiye kıyasla SBRT ile tedavi edilen hastalarda daha az gelişir.

Proton Işın Terapisi:



Table 2. Studies Examining Proton Beam Radiotherapy as Part of Conventional Breast Cancer Treatments

Study	Patients (n)	Tumor Stage	Tumor Location	Surgery Type	Systemic Therapy	Treatment Volumes and Dose	Median Follow-up (mo)	Skin Toxicities	Esophageal Toxicity	Other Acute Toxicities
MacDonald et al ²⁷	12	Locally advanced, 11/12 (92%) node positive	11/12 (92%) left-sided	Mastectomy	NACT 5/12 (42%); ACT 7/12 (58%); HT 10/12 (83%)	50.4 CGE to chest wall; 45-50.4 CGE to SCV, IM, level 1-3 axillary LNs	6	3/12 (25%) grade 1 dermatitis; 9/12 (75%) grade 2 dermatitis	—	0% pneumonitis ; 6/12 (50%) grade 1 fatigue; 5/12 (42%) grade 2 fatigue; 1/12 (8%) grade 3 fatigue
Cuaron et al ²⁸	30	II (8/30, 27%); III (24/30, 67%); chest wall recurrence (2/30, 7%)	27/30 (90%) left-sided	Surgery: 4/30 (13%) BCS; 24/30 (80%) mastectomy; 2/30 (7%) wide excision for recurrence	NACT 13/30 (43%); ACT 14/30 (47%)	50.4 CGE to breast/chest wall + boost (details unknown); 45 CGE to SCV, IM, level 1-3 axillary LNs	9	7/28 (25%) grade 1 dermatitis; 20/28 (71%) grade 2 dermatitis; 8/28 (29%) grade 2 moist desquamation; 3/28 (11%) grade 1 pain; 7/28 (25%) grade 2 pain	11/28 (39%) grade 1; 8/28 (29%) grade 2	0% pneumonitis ; 0% rib fracture; 1/28 (4%) grade 1 chest wall pain; 1/28 (4%) grade 2 chest wall pain; 13/28 (46%) grade 1 fatigue; 1/28 (4%) grade 2 fatigue; 8/28 (29%) grade 1 lymphedema
Bradley et al ²⁹	18	IIA-IIIB, 16/18 (89%) node positive; 5/18 (28%) pN3a	9/18 (50%) Left-sided	Surgery: 9/18 (50%) BCS; 9/18 (50%) mastectomy	NACT 10/18 (56%); ACT 8/18 (44%); HT 12/18 (67%)	50.4 CGE to breast/chest wall, SCV, IM, level 1-3 axillary LNs; 8/18 patients, mixed PBT and photon beams (all post-BCS)	20	9/14 (64%) grade 2 dermatitis; 3/14 (21%) grade 3 dermatitis	4/14 (29%) Grade 2	1/18 (6%) grade 2 pneumonitis ; 7/18 (6%) rib fracture; 2/14 (15%) grade 2; breast/chest wall pain; 3/14 (21%) grade 2 fatigue; 1/18 (6%) lymphedema
Iftekruddin et al ³⁰	42	II (8/42, 19%); III (34/42, 81%)	21/42 (50%) Left-sided	11/42 (26%) BCS, 31/42 (74%) mastectomy	NACT 22/42 (52%); ACT 19/42 (45%); both 1/42 (3%)	50.4 CGE to breast/chest wall, SCV, IM, level 1-3 axillary LNs	4	29/42 (69%) grade 2 dermatitis; 5/42 (12%) grade 3	5/42 (12%) Grade 2	0% pneumonitis ; 2/42 (5%) grade 2 chest wall pain; 3/42 (7%) grade 3 chest wall pain

RESULTS—Median follow-up time was 19.7 months (range, 6.1–44.4 months) and median overall survival time was 29.4 months. . No patient experienced grade 4 or 5 proton-related adverse events. The most common nonhematologic grade 3 toxicities were dermatitis (n=5), esophagitis (n=5), and **pneumonitis (n=1)**. Nine patients (20.5%) experienced local disease recurrence but only four (9.1%) had isolated local failure. Four patients (9.1%) had regional lymph node recurrence but only one (2.3%) had isolated regional recurrence. Nineteen patients (43.2%) developed distant metastasis. The overall survival and progression-free survival rates were 86% and 63% at 1 year.



NIH Public Access

Author Manuscript

Cancer. Author manuscript; available in PMC 2012 October 15.

Published in final edited form as:

Cancer. 2011 October 15; 117(20): 4707–4713. doi:10.1002/cncr.26080.

Phase II Study of High-Dose Proton Therapy with Concurrent Chemotherapy for Unresectable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer

RİSK FAKTÖRLERİ -İndüksiyon kemoterapi

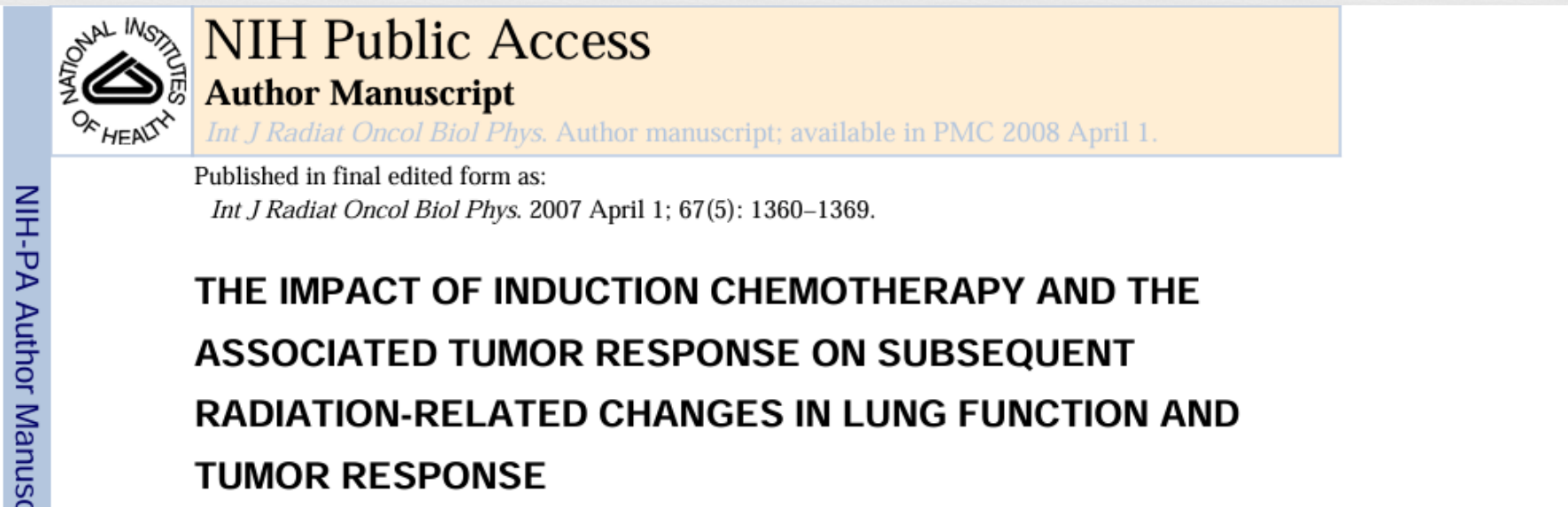


Table 4

Incidences of radiation-induced pneumonitis (RP)

% (n)	All patients	Without pre-RT chemo	With pre-RT chemo	p^* (No-chemo vs. Yes-chemo)	Non-responders (<50% Shrinkage to chemo)	Responders ($\geq 50\%$ Shrinkage to chemo)	p^* (Responders vs. Non-responders)
Grade 2-3 RP	31%(28/91)	22%(11/49)	40%(17/42)	0.07 [†]	43%(10/23)	37%(7/19)	0.8 [†]
"Hard to score" excluded	23%(19/82)	17%(8/46)	31%(11/36)	0.2 [‡]	32%(6/19)	29%(5/17)	1 [‡]

Abbreviations: RT=radiotherapy, chemo=chemotherapy

*
p values were calculated using Fisher's exact test.

[†]
Grade 2-3 vs. Grade 0-1 radiation-induced pneumonitis.

[‡]
"Hard to score" vs. classic radiation-induced pneumonitis.

RİSK FAKTÖRLERİ - Eş Zamanlı Kemoterapi

İlaç Grubu / İlaç	Radyoterapi ile Etkileşim	Pnömoni (RILI) Riski	Risk Profili ve Notlar
Antrasiklinler	yüksek duyarlılaştırıcı	yüksek	Meme kanserinde eş zamanlı kullanımda pnömoni riski (örn. %9'a karşılık %1.3) ciddi oranda arttığı için genellikle kaçınılır.
Paklitaksel (Taxanes)	orta /yüksek	orta	Ardışık kullanım daha güvenlidir, eş zamanlı kullanılması gerekiyorsa radyasyon alanına giren akciğer hacminin küçültülmesi önerilir
Gemsitabin	çok yüksek	çok yüksek	Çok güçlü bir radyasyon duyarlılaştırıcıdır; standart dozlarda toksisite (pnömonitis) riski çok yüksektir. Eski 2D tekniklere göre 3D konformal planlama, bu riski azaltmaya yardımcı olabilir
Pemetreksed	orta	orta	Etoposit-cisplatin ikilisine göre pnömoni insidansı bir miktar yüksek görünse de (%17'ye karşılık %11), ağır (Grade 3 ve üzeri) vaka oranları benzerdir (%1.8'e karşılık %2.6)

RİSK FAKTÖRLERİ - İmmün Kontrol Noktası İnhibitörleri

- Pnömoni riski %19'akadar çıkabilir .
- 16 binden fazla hastayı kapsayan büyük analizler, ICI ve radyoterapi kombinasyonunun pnömoni riskini belirgin şekilde artırmadığını savunmaktadır.
- İstisna (KEYNOTE 867): Stereotaktik radyoterapi ile Pembrolizumab'ın birlikte kullanıldığı bir çalışma, %20 oranında ağır (3. derece) pnömoni görülmesi nedeniyle erken durdurulmuştur.
- Başarı Örneği (PACIFIC Çalışması): Evre III akciğer kanserinde radyoterapi sonrası Durvalumab kullanımı, genel pnömoni oranını bir miktar artırsa da (%33.9'a karşı %24.8), hayati tehlike arz eden ağır vakalarda ciddi bir fark yaratmamış ve yüksek hayatta kalma avantajı sağlamıştır.

- Anscher MS, Arora S, Weinstock C, et al. Association of Radiation Therapy With Risk of Adverse Events in Patients Receiving Immunotherapy: A Pooled Analysis of Trials in the US Food and Drug Administration Database. JAMA Oncol. 2022 Feb 1;8(2):232-240. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.6439. Erratum in: JAMA Oncol. 2022 Feb 1;8(2):306.
- Phase 3, randomized, placebo-controlled study of stereotactic body radiotherapy (SBRT) with or without pembrolizumab in patients with unresected stage I or II non-small cell lung cancer (NSCLC): KEYNOTE-867 Jabbour SK, Houghton B, Robinson AG, et al. J Clin Oncol. 2022;40
- Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2017 Nov 16;377(20):1919-1929.

RİSK FAKTÖRLERİ - EGFR Hedefli Tedaviler



Table 2. Comparison of adverse events in grade ≥ 3 between non-small-cell lung cancer treated with (chemo)radiotherapy alone and (chemo)radiotherapy combined with <i>EGFR</i> inhibitors.					
Adverse event	With anti- <i>EGFR</i> vs without anti- <i>EGFR</i>			Heterogeneity	
	Odds ratio (95% CI)	Z	p-value	I ²	p-value
Leukopenia	0.89 (0.62–1.27)	0.64	0.53	0%	0.7
Neutropenia	1.70 (1.22–2.36)	3.17	0.002**	0%	0.54
Anemia	0.89 (0.53–1.51)	0.44	0.66	0%	0.88
Thrombocytopenia	1.00 (0.53–1.90)	0	1	0%	0.67
Febrile neutropenia	0.69 (0.15–3.25)	0.47	0.64	Not available	
Esophagitis	0.95 (0.58–1.57)	0.19	0.85	0%	0.72
Pneumonitis	1.76 (0.98–3.15)	1.9	0.06	49%	0.1
Fatigue	1.41 (0.94–2.13)	1.66	0.1	10%	0.34
Diarrhea	2.14 (0.81–5.63)	1.53	0.12	0%	0.95
Skin rash	10.32 (3.11–34.29)	3.81	0.0001***	0%	1
Elevated transaminase	0.71 (0.14–3.61)	0.42	0.68	26%	0.25
Anorexia	2.30 (1.29–4.11)	2.82	0.005**	80%	0.03
Nausea	1.33 (0.79–2.22)	1.08	0.28	0%	0.75
Stomatitis	0.96 (0.06–15.47)	0.03	0.98	Not available	
p < 0.01; *p < 0.001.					

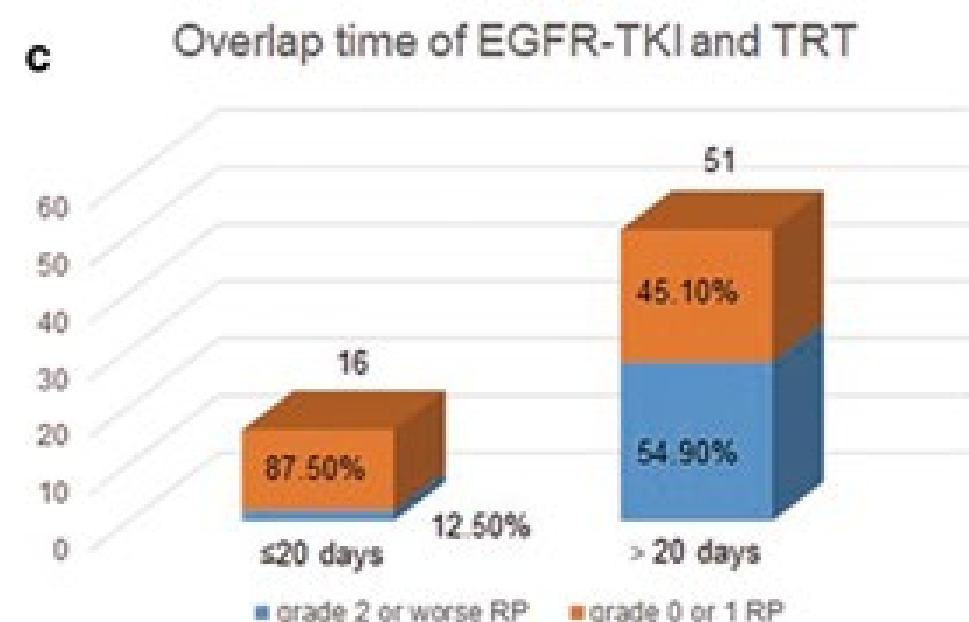
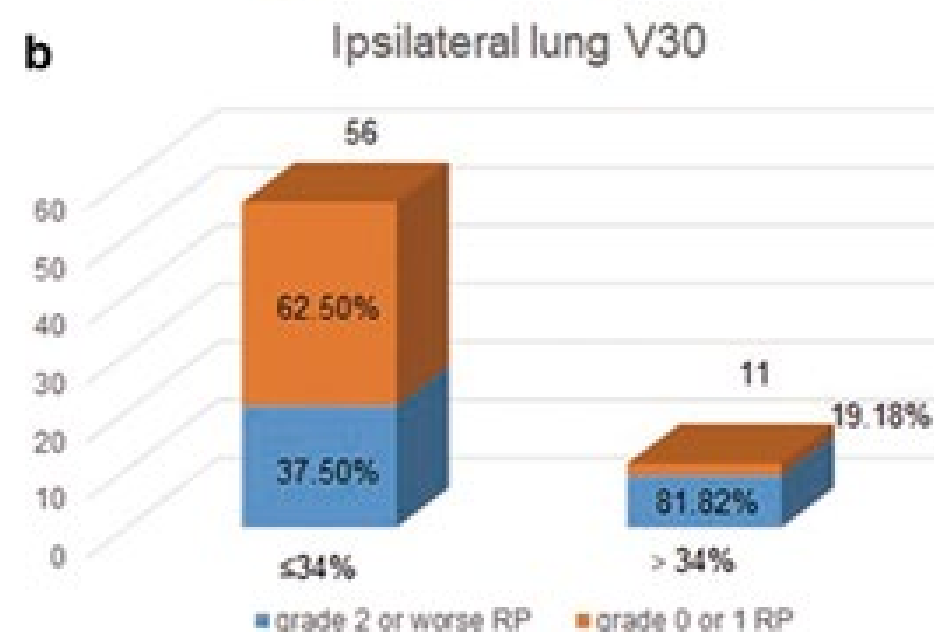
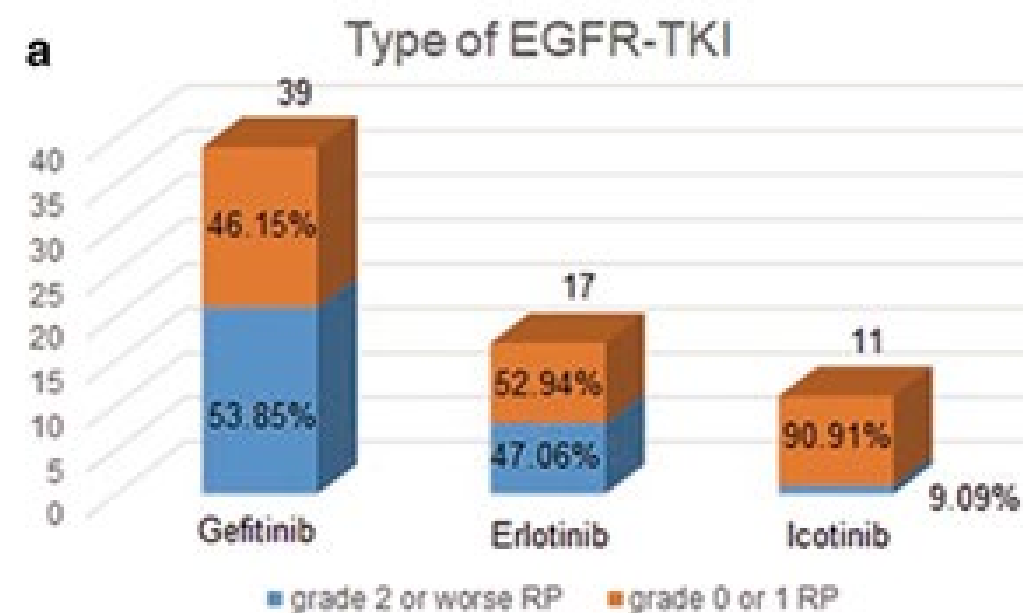


Fig. 2 Rates of radiation pneumonitis by subgroup of **a** type of EGFR-TKI, **b** ipsilateral lung V30, and **c** overlap time of EGFR-TKI and thoracic radiotherapy

Jia et al. *Radiat Oncol* (2021) 16:41
<https://doi.org/10.1186/s13014-021-01765-x>

Radiation Oncology

RESEARCH

Open Access



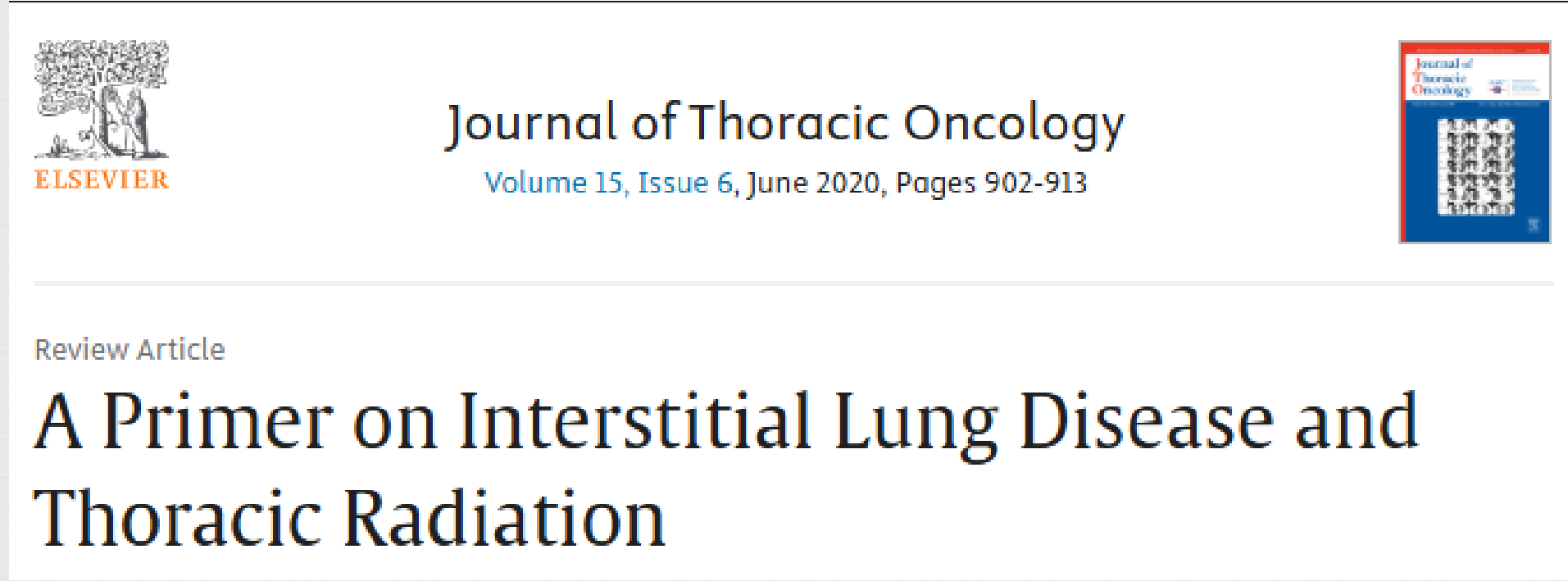
Overlap time is an independent risk factor of radiation pneumonitis for patients treated with simultaneous EGFR-TKI and thoracic radiotherapy

RİSK FAKTÖRLERİ -RadyasyonHatırlama (Recall) Pnömonisi

- Daha önce ışınlanan akciğer alanının, vücuda alınan yeni bir ilaçla sanki tekrar radyoterapi görmüş gibi iltihaplanmasıdır.
- Tetikleyiciler: Doxorubicin, erlotinib, etoposide, gemcitabine, paclitaxel, pemetrexed, everolimus gibi kemoterapi ilaçları ve immün kontrol noktası inhibitörleri

- Hochstrasser A, Benz G, Joerger M, et al. Interstitial pneumonitis after treatment with pemetrexed: a rare event? Chemotherapy. 2012;58(1):84-8.
- Schweitzer VG, Juillard GJ, Bajada CL, Parker RG. Radiation recall dermatitis and pneumonitis in a patient treated with paclitaxel. Cancer. 1995 Sep 15;76(6):1069-72.
- Schwarte S, Wagner K, Karstens JH, Bremer M. Radiation recall pneumonitis induced by gemcitabine. Strahlenther Onkol. 2007 Apr;183(4):215-7.

RİSK FAKTÖRLERİ - İnterstisyel Akciğer Hastalığı



- HRCT ile subklinik İAH taraması
- Risk-Fayda Dengesi
- ILD -GAP skoru
- Normal akciğer dokusunun aldığı dozu mümkün olduğunca düşük tutun; %10'un altı
- Ardışık Tedavi planla, eş zamanlı kemoradyoterapiden kaçın
- Foton (standart) radyoterapiye göre Proton Tedavisi tercih et
- Akciğer nakli

Proton Işın Terapisi:

Ono et al. *Radiation Oncology* (2016) 11:56
DOI 10.1186/s13014-016-0637-3

Radiation Oncology

RESEARCH

Open Access



The clinical results of proton beam therapy in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a single center experience

Table 4 The previous studies on grade 4 or 5 pneumonitis after radiation therapy in patients with interstitial pneumonitis

	Number of patients	Treatment	Median total dose	Pneumonitis
Yamaguchi et al. [7]	16	SBRT	48	3 (19 %)
Yamashita et al. [8]	13	SBRT	48	7 (53.8 %)
Lee et al. [9]	15	Conformal RT	56.9	5 (33.3 %)
Present study	16	PBT	80 Gy (RBE)	1 (6.3 %)

Abbreviations: SBRT stereotactic body radiotherapy, RT radiotherapy, RBE relative biological dose effectiveness, PBT proton beam therapy

RİSK FAKTÖRLERİ -Genetik

- Risk Artıran Genetik Faktörler:
 - MTHFR, (MTHFR; rs1801133) tek nükleotid polimorfizmi
 - Ataksi Telanjiektazi Mutasyonu (ATM) geni polimorfizmi
 - TGF-beta geni polimorfizmi
- Koruyucu Genetik Faktörler:
 - HSPB1'in tek nükleotid polimorfizmleri

- 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 Aug 1;77(5):1360-8.
- 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 Jul 15;118(14):3654-65.
- Pang Q, Wei Q, Xu T, et al. Functional promoter variant rs2868371 of HSPB1 is associated with risk of radiation pneumonitis after chemoradiation for non-small cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013 Apr 1;85(5):1332-9.

RİSK FAKTÖRLERİ -Diğer..

- Sigara ??
- KOAH ??
- Meme Ca + Tamoksifen
- Tümör lokalizasyonu

- Robnett TJ, Machtay M, Vines EF, et al. Factors predicting severe radiation pneumonitis in patients receiving definitive chemoradiation for lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000 Aug 1;48(1):89-94.
- Johansson S, Bjermer L, Franzen L, Henriksson R. Effects of ongoing smoking on the development of radiation-induced pneumonitis in breast cancer and oesophagus cancer patients. Radiother Oncol. 1998 Oct;49(1):41-7.
- Zhou Z, Song X, Wu A, et al. Pulmonary emphysema is a risk factor for radiation pneumonitis in NSCLC patients with squamous cell carcinoma after thoracic radiation therapy. Sci Rep. 2017 Jun 5;7(1):2748.
- Stanic S, Paulus R, Timmerman RD, et al. No clinically significant changes in pulmonary function following stereotactic body radiation therapy for early-stage peripheral non-small cell lung cancer: an analysis of RTOG 0236. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014 Apr 1;88(5):1092-9.
- Varga Z, Cserhádi A, Kelemen G, et al. Role of systemic therapy in the development of lung sequelae after conformal radiotherapy in breast cancer patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 Jul 15;80(4):1109-16.

HASTALIK SEYRİ

Typical timecourse of radiation pneumonitis

Time since irradiation	Pathologic changes	Radiographic findings	Clinical manifestations
Hours to days	Immediate phase - Localized pulmonary edema, exudative alveolitis, loss of type I pneumocytes, increased surfactant	None	Asymptomatic
2 to 4 weeks	Latent phase - Increased goblet cells and secretions in radiation port, mild CD4+ lymphocytic alveolitis throughout the lung	Bilateral perivascular haziness/ground-glass	Cough, occasionally, in those with large radiation ports
3 to 12 weeks	Acute exudative phase - Sloughing of endothelial and epithelial cells, microvascular thrombosis, hyaline membrane formation	Early signs of ground-glass attenuation in irradiated areas	Subacute clinical presentation - Fevers (typically mild), dyspnea with exertion, cough (generally non productive), pleuritic chest pain, malaise, weight loss, crackles on exam, pleural effusion (10%)
3 to 5 months	Intermediate phase - Resolution of alveolar exudate and dissolution of hyaline membranes Fibroblast migration proliferation, & collagen deposition in the most involved areas	Ground-glass attenuation in irradiated areas	Continued symptoms of subacute disease, frequently with diminishing severity
5 to 9 months	Late intermediate transitioning to fibrotic phase	Organization of ground-glass attenuations into patchy, sometimes nodular consolidations, followed by confluent consolidation in the radiation port	Stabilization of residual symptoms from subacute disease, if present
After 9 to 12 months	Fibrotic phase - Areas of fibroblast-predominant healing in the intermediate phase result in myofibroblast proliferation and collagen deposition with local loss of lung volume. Progressive fibrosis may occur.	Organized opacities may resolve or become fibrotic. Linear opacities and dense consolidation are typical; fibrotic changes are accompanied by traction bronchiectasis, which can develop superinfection.	Patients may present clinically with cough and dyspnea in this phase as a result of scarring. Patients with previous subacute disease typically have stable or mildly improved symptoms. Fibrotic areas will produce fine crackles on exam.

Radyasyon Pnömonisinin Klinik ve Radyolojik Zaman Çizelgesi: 0 - 12 Ay

Bölüm 1: Erken Dönem (0 - 4 Hafta)

Saatler - Günler:
İmmediat Faz



Lokalize ödem,
eksüdatif alveolit ve
Tip I pnömosit kaybı



Yok
(Radyolojik bulgu yoktur)



Asemptomatik

2 - 4 Hafta:
Latent Faz



Dokuda goblet hücre
artışı ve hafif lenfositik
alveolit başlar



Bilateral perivasküler
buzlu cam görünümü



Öksürük (bazen)

Bölüm 2: Akut ve Ara Dönem (3 Hafta - 5 Ay)

3 - 12 Hafta:
Akut Eksüdatif Faz



Endotelyal hücre
dökülmesi ve hyalen
membran oluşumu



Buzlu cam
dansiteleriyle birlikte



Ateş, dispne ve
kuru öksürük

3 - 5 Ay:
İntermedier (Ara) Faz



Alveoler eksüda çözülürken
fibroblast proliferasyonu
ve kolajen birikimi başlar



Buzlu cam
dansiteleri devamı



Azalan şiddette
semptomlar

Bölüm 3: Geç ve Fibrotik Dönem (5 - 12+ Ay)

5 - 9 Ay:
Geç İntermedier / Geçiş Fazı



Fibrotik faza geçiş



Buzlu cam görünimleri
yamalı veya nodüler
konsolidasyonlara dönüşür



Semptomlarda
stabilizasyon

9 - 12 Ay ve Sonrası:
Fibrotik Faz



Progresif fibrozis ve
akciğer hacim kaybı



Fibrozis, traksiyon
bronşektazisi ve yoğun
konsolidasyonlar



Skara bağlı dispne,
ince raller



Patolojik
Değişiklikler



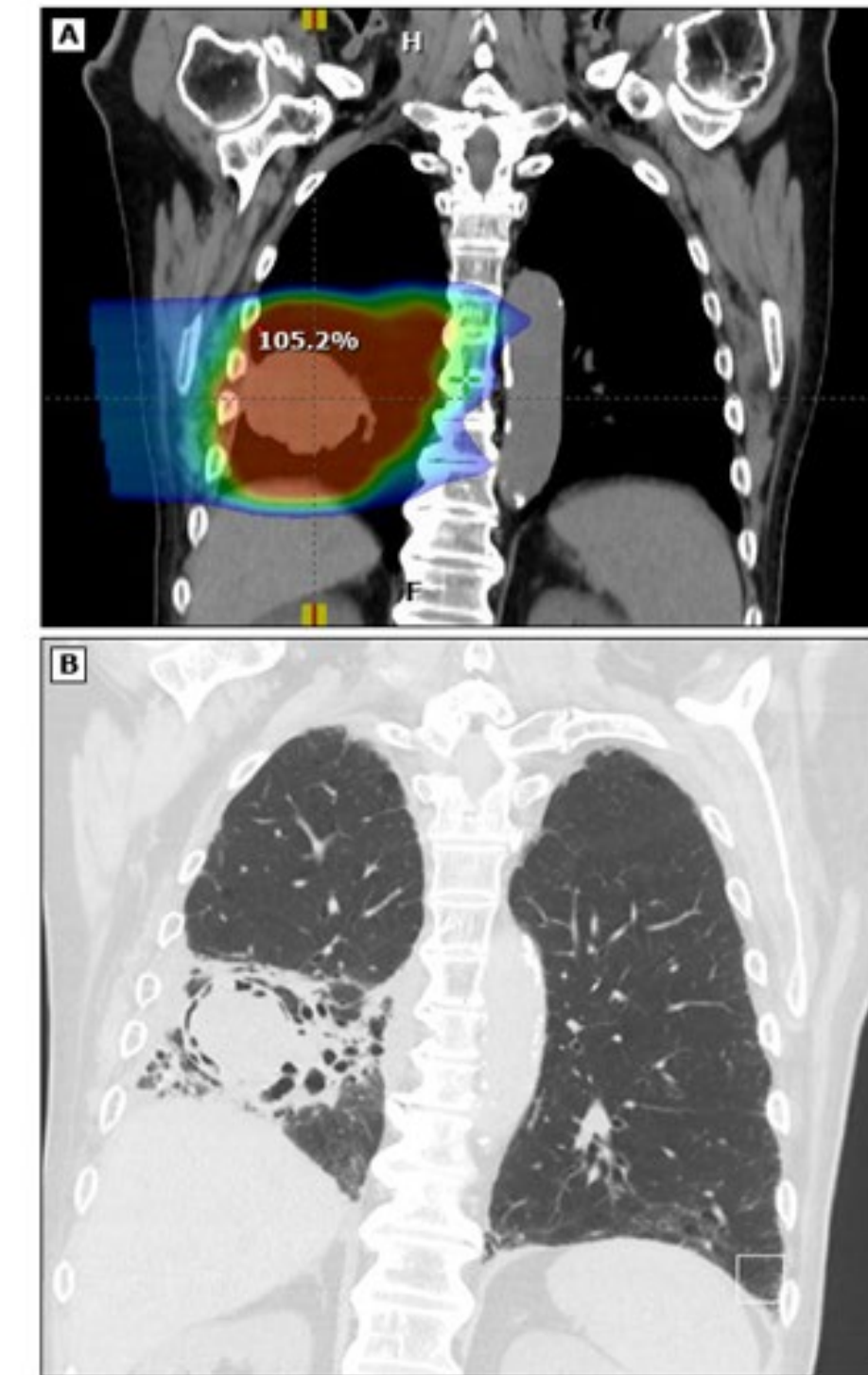
Radyolojik
Bulgular



Klinik
Belirtiler

- **Ne Zaman RILI'den Şüphelenilme?**

- Torasik radyoterapi öyküsü varsa
- Solunum: Nefesdarlığı, öksürük
- Genel: Ateş, halsizlik
- Muayene: Dinlemede akciğerderaller veya plevral frotman.



- "tedavi öncesi" ve "semptom sonrası" BT görüntülerinin karşılaştırılması
- BT görüntülerindeki akciğer tutulumunun, doğrudan radyoterapi uygulanan "radyasyon portalı" ile birebir örtüşmesi beklenir
- Işınlanan alanın sınırında düz bir çizgi modern teknolojiler (konformal/stereotaktik yöntemler) ışını tümörün şekline göre özelleştirdiği için hasar artık çok daha değişken görünebilir

Planned 60 grey radiation treatment of a large primary non-small cell lung cancer (A). Five months following chemoradiation, HRCT (B) demonstrates development of radiation pneumonitis (consolidative opacities and traction bronchiectasis) in the region surrounding the mass.

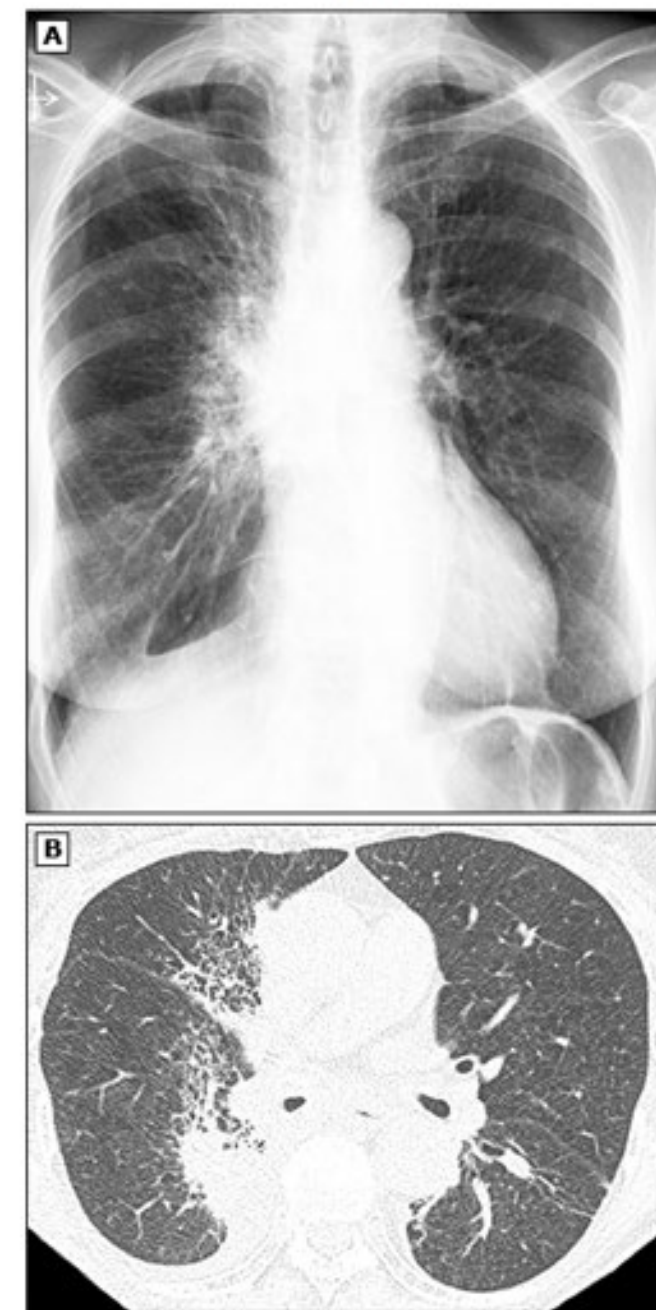
HRCT: high-resolution computed tomography.

Inisiyal Faz

Organize Faz

Fibrotik Faz

Radiation pneumonitis post radiotherapy for non-Hodgkin lymphoma



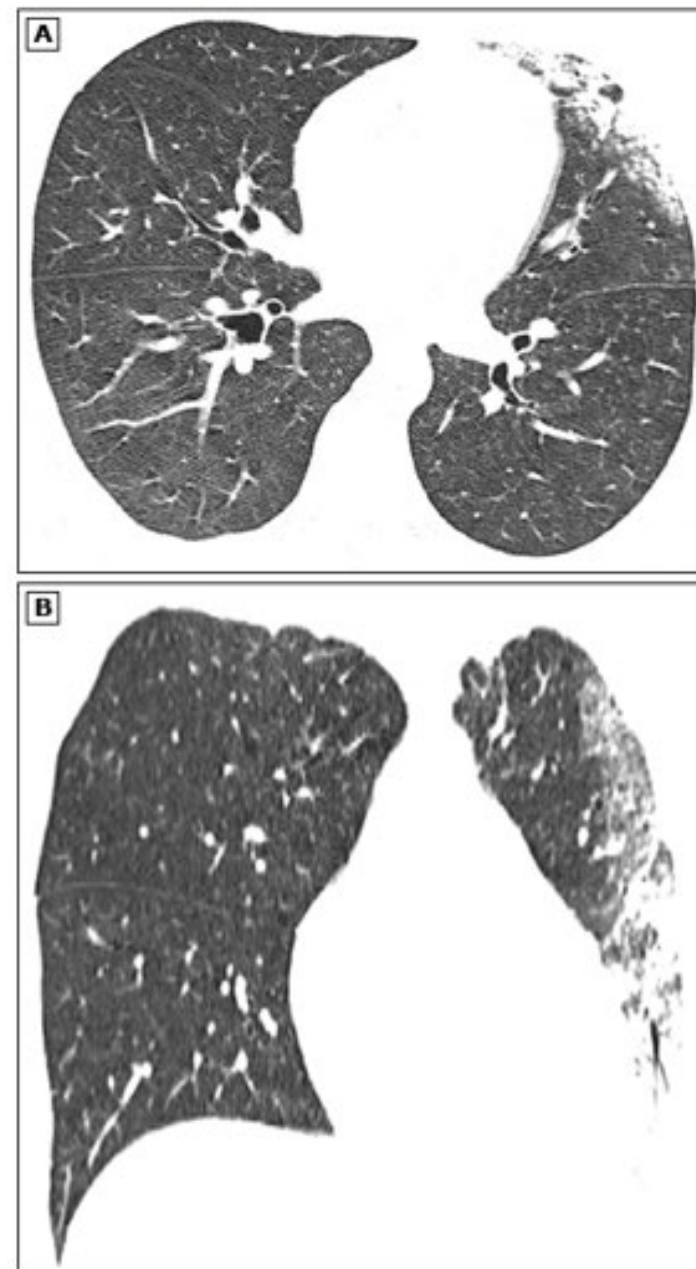
(A) Chest radiograph shows poorly defined increased opacity in the right perihilar region. (B) HRCT demonstrates ground-glass opacities and consolidation in the medial region of the right lung with a sharp demarcation from the adjacent parenchyma. Also note presence of emphysema and small right pleural effusion.

HRCT: high-resolution computed tomography.

Courtesy of Nestor L Muller, MD, PhD.

UpToDate®

Organizing radiation pneumonitis post radiotherapy for breast cancer



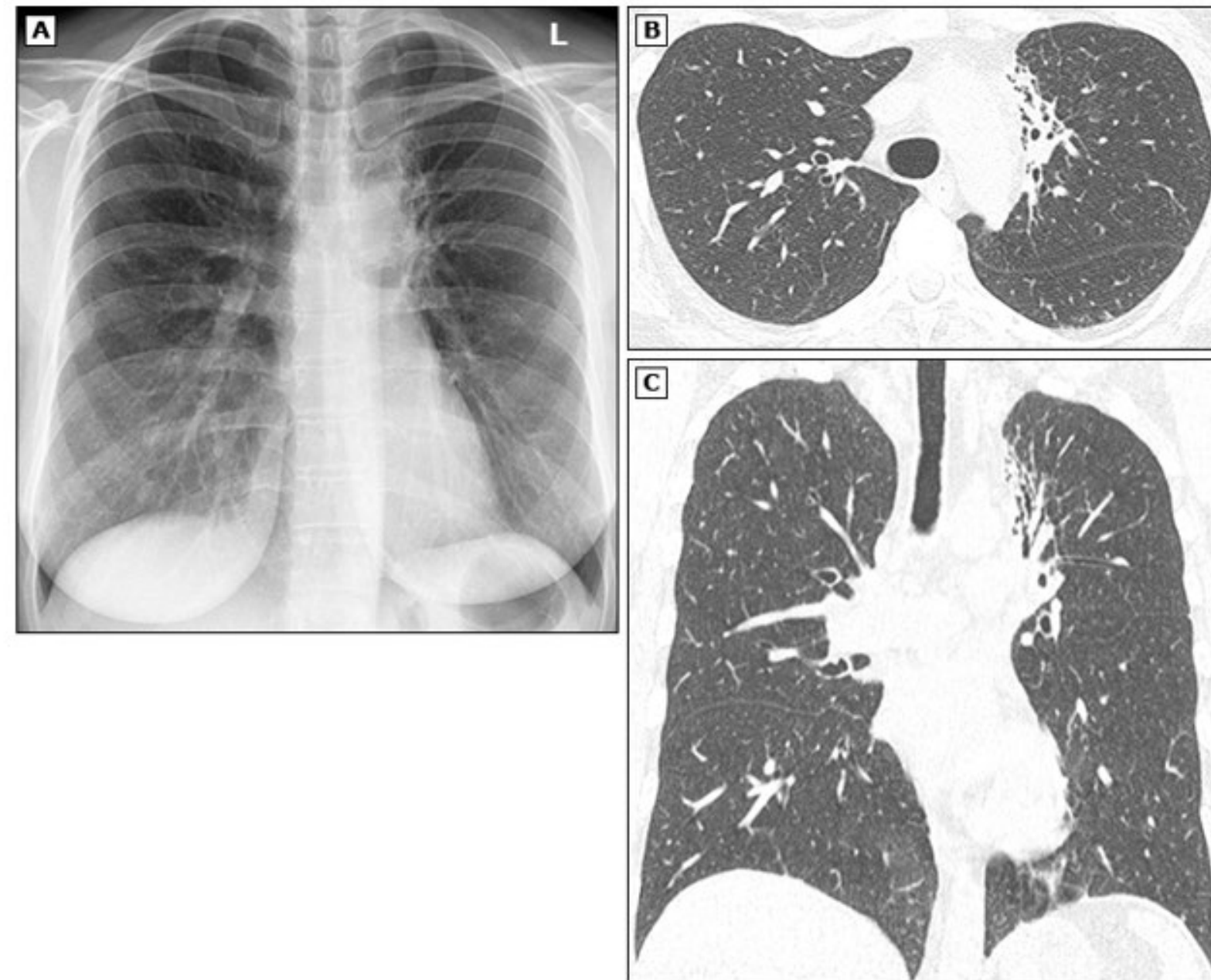
(A) HRCT shows subpleural ground-glass opacities and consolidation in the anterolateral regions of the left upper lobe and lingula. (B) Coronal reformation better demonstrates the sharply defined border between the peripheral radiation pneumonitis and the adjacent normal lung.

HRCT: high-resolution computed tomography.

Courtesy of Nestor L Muller, MD, PhD.

UpToDate®

Radiation fibrosis post radiotherapy for Hodgkin lymphoma



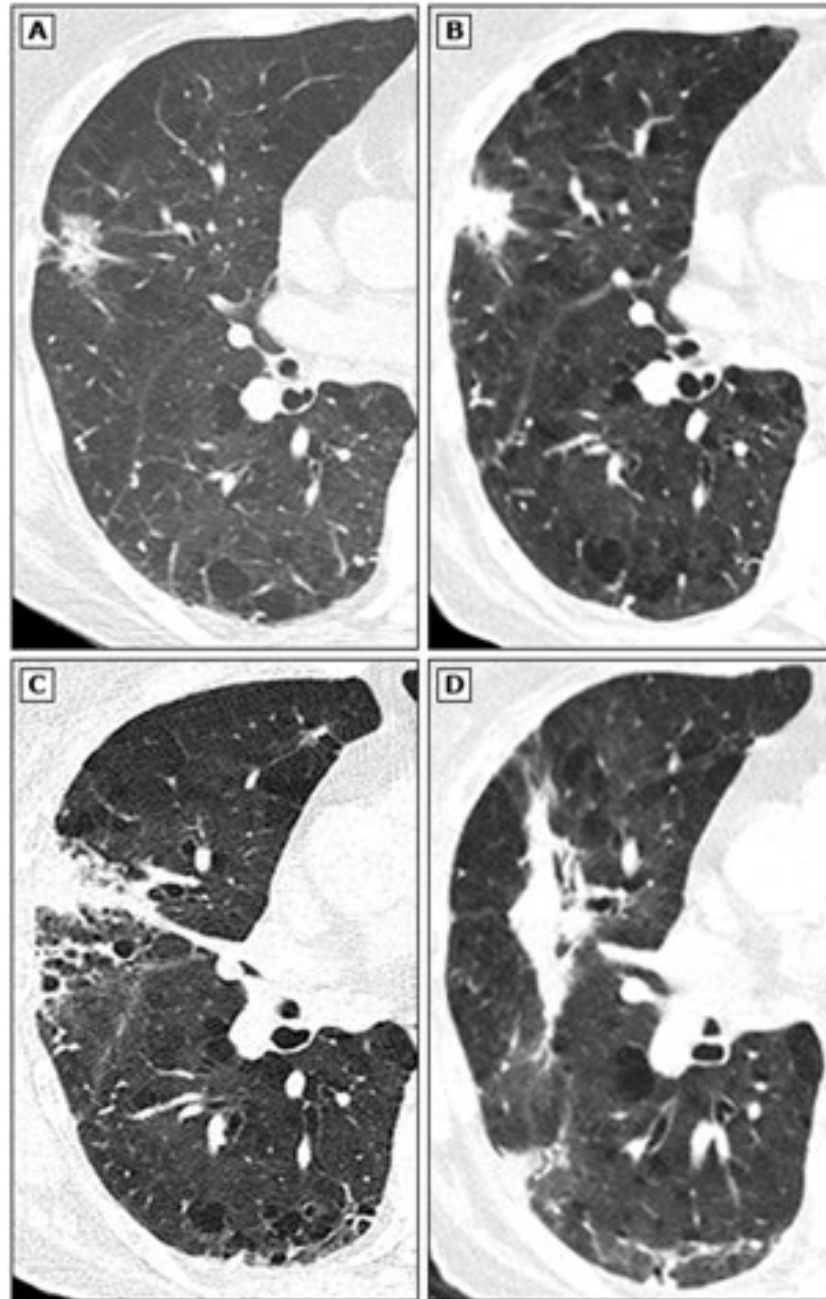
(A) Chest radiograph shows mild reticulation adjacent to the aortic arch. (B) HRCT demonstrates focal area of reticulation and traction bronchiectasis within the left upper lobe adjacent to the aortic arch. (C) Coronal reformation shows sharply defined border between the radiation fibrosis medially in the left upper lobe and the normal adjacent lung.

HRCT: high-resolution computed tomography.

Courtesy of Nestor L Muller, MD, PhD.

UpToDate®

**Course of radiation pneumonitis and fibrosis
post stereotactic body radiation therapy
(SBRT)**



(A) CT shows slowly growing right upper lobe adenocarcinoma. (B) CT image four months post radiotherapy shows apparent increase in size and density of the lesion which is due to the SBRT. (C) CT image two months later demonstrates radiation pneumonitis. (D) CT image seven months after radiotherapy demonstrates radiation fibrosis with retraction of the fibrotic area away from the pleural surface. Follow-up over two years demonstrated no evidence of tumor recurrence.

CT: computed tomography; SBRT: stereotactic body radiation therapy.

Reproduced with permission from C Isabela Silva Muller, MD, PhD.

UpToDate

- **Teğetsel Işıklar**
- **Konformal Tedavi**
- **Karmaşık Portallar**

Solunum Fonksiyon Testleri

- Spirometri (ilaçlı ve ilaçsız)
 - Akciğer hacim ölçümleri
 - DLCO (Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi)
 - 6 dakikalık yürüme testi ve oksimetri
-
- **TLC,FVC, RV**
 - **SpO2**
 - **DLCO**



Bronkoskopi

Ayırıcı tanı ??

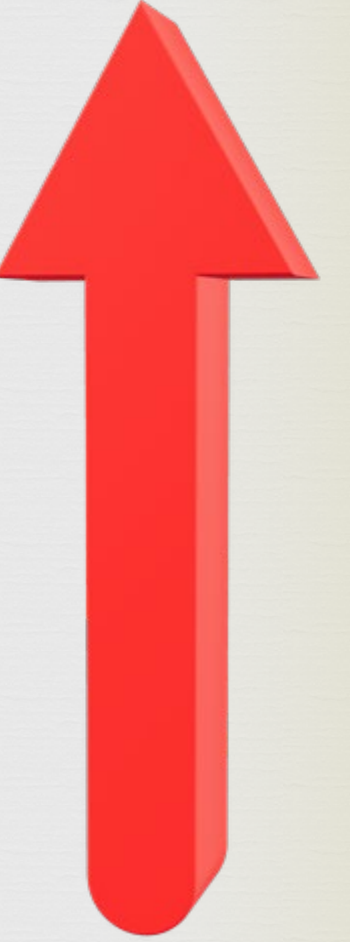
Ne Zaman Gerekli?

Biyopsi?

BAL Bulguları?

Laboratuvar

- **Düşük dereceli periferik kan polimorfonükleer lökositozu**
 - **Sedimentasyon hızı,**
 - **Serum laktik dehidrojenaz**
 - **C-reaktif protein**
-
- **KL-6**
 - **SP-D**



Research Article

Early differential diagnosis model for acute radiation pneumonitis based on multiple parameters

- Prokalsitonin
- WBC
- MLD (Ortalama Akciğer Dozu):
- PRLV (Lezyon ve V20 Alanı İlişkisi)

Sadece klinik veya sadece dozimetrik verilere bakmak yerine, radyasyon fiziği (MLD, PRLV) ile laboratuvar parametrelerini (PCT, WBC) birleştirerek daha isabetli bir erken tanı koymayı amaçlamaktadır.

Radyasyon Pnömonisi: Tanı Öncesi Dışlanması Gereken Durumlar

Kardiyovasküler ve Vasküler Durumlar



Kalp Yetmezliği ve Aritmiler

Kalp fonksiyon bozuklukları ve ritim bozuklukları klinik tabloda RP ile karıştırılmamalıdır.



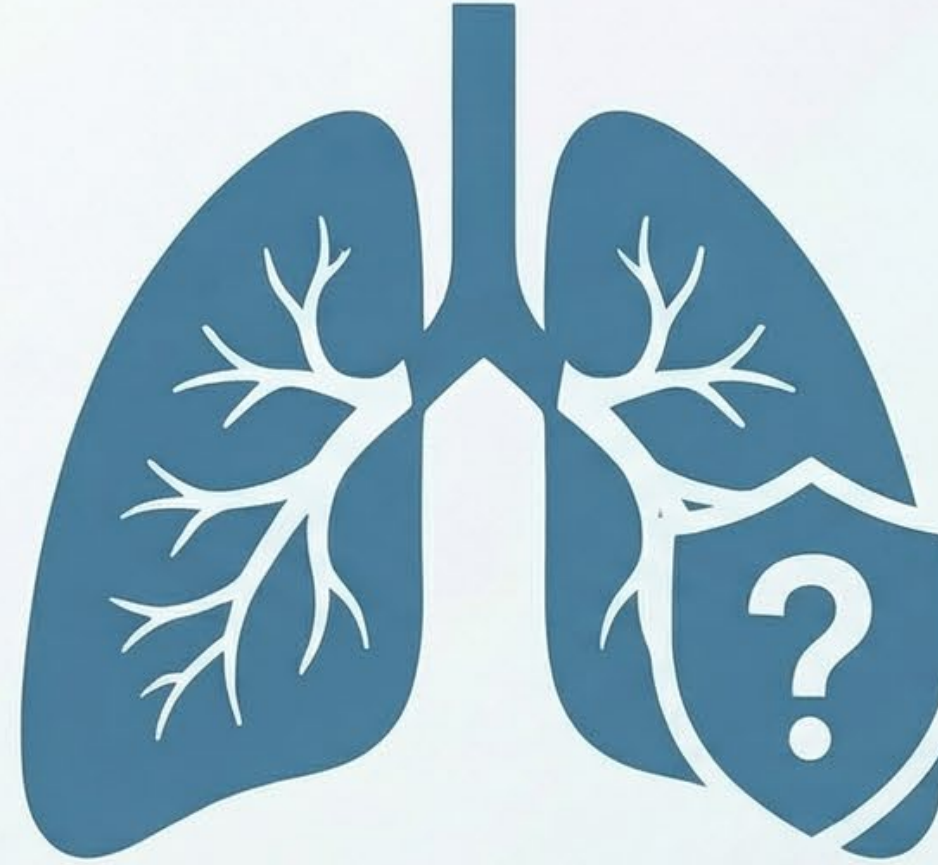
Pulmoner Emboli

Akut solunum sıkıntısı vakalarında damar tıkanıklığı olasılığı görüntüleme ile mutlaka değerlendirilmelidir.



KOAH Alevlenmesi

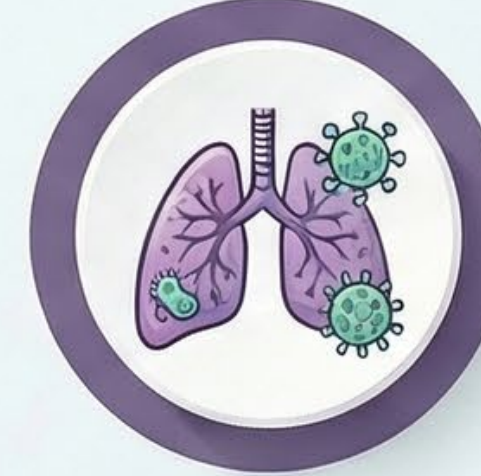
Altta yatan kronik akciğer hastalıklarının atakları, radyasyon hasarı tanısı öncesi dışlanmalıdır.



Radyasyon Pnömonisi (RP), radyoterapi sonrası gelişen ve ancak diğer olası nedenlerin titizlikle elenmesiyle konulan bir “dışlama tanısıdır”. Doğru tedavi yaklaşımı için hastanın semptomlarının akciğer enfeksiyonu, kalp sorunları veya tümör ilerlemesi gibi durumlardan kaynaklanmadığı doğrulanmalıdır.



Onkolojik ve Tedavi İlişkili Nedenler



Akciğer Enfeksiyonları

Bakteriyel veya viral kaynaklı enfeksiyonlar, laboratuvar ve klinik bulgularla elenmesi gereken öncelikli durumlardır.



İlaç ve İmmünoterapi Pnömonisi

Kullanılan sistemik tedavilerin veya immün kontrol noktası inhibitörlerinin akciğer yan etkileri dışlanmalıdır.



Tümör İlerlemesi

Kanserin progresyonu veya lenfanjitis karsinomatoza tablosu radyolojik olarak RP'den ayırt edilmelidir.

TEDAVİ

Tedavi Tarihçesi



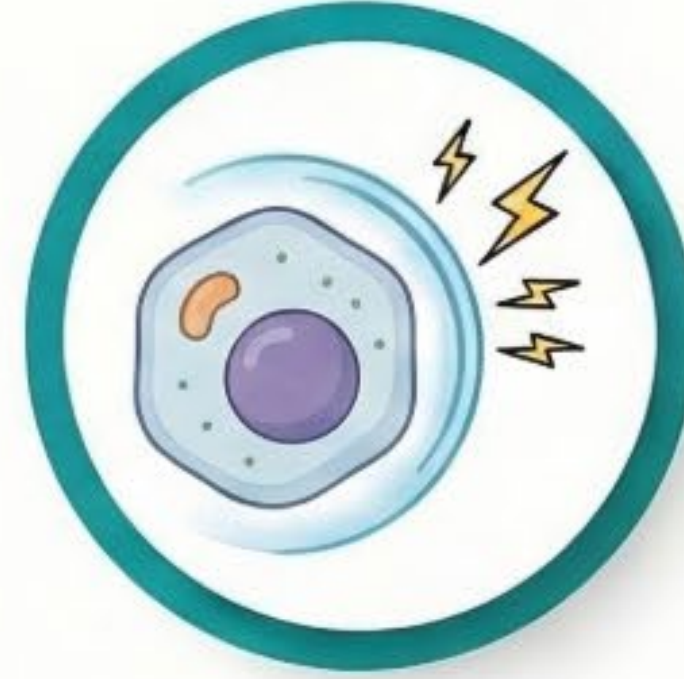
1950'ler: Kortikosteroidlerin Başlangıcı

Enflamasyonu kontrol altına almak için temel tedavi yöntemi olarak kullanılmaya başlandı.



1990'lar: ACE İnhibitörlerinin Rolü

Vasküler koruma ve fibrozis riskini azaltma potansiyeliyle tedavi protokollerine dahil edildi.



2000'ler: Amifostin ile Sitoproteksiyon

Radyasyonun akciğer hücreleri üzerindeki toksik etkilerini doğrudan azaltan sitoprotektif ajanlar öne çıktı.



2020'ler+: Hedefe Yönelik Tedaviler

Pulmozyme, Pirfenidon ve mezenkimal kök hücre vezikülleri (MSC-EVs) gibi moleküler düzeyde spesifik müdahaleler dönemi başladı.

AKUT EVRE: ENFLAMASYON VE DOĞAL BAĞIŞIKLIK

KRONİK EVRE: FİBROZİS VE ECM BİRİKİMİ

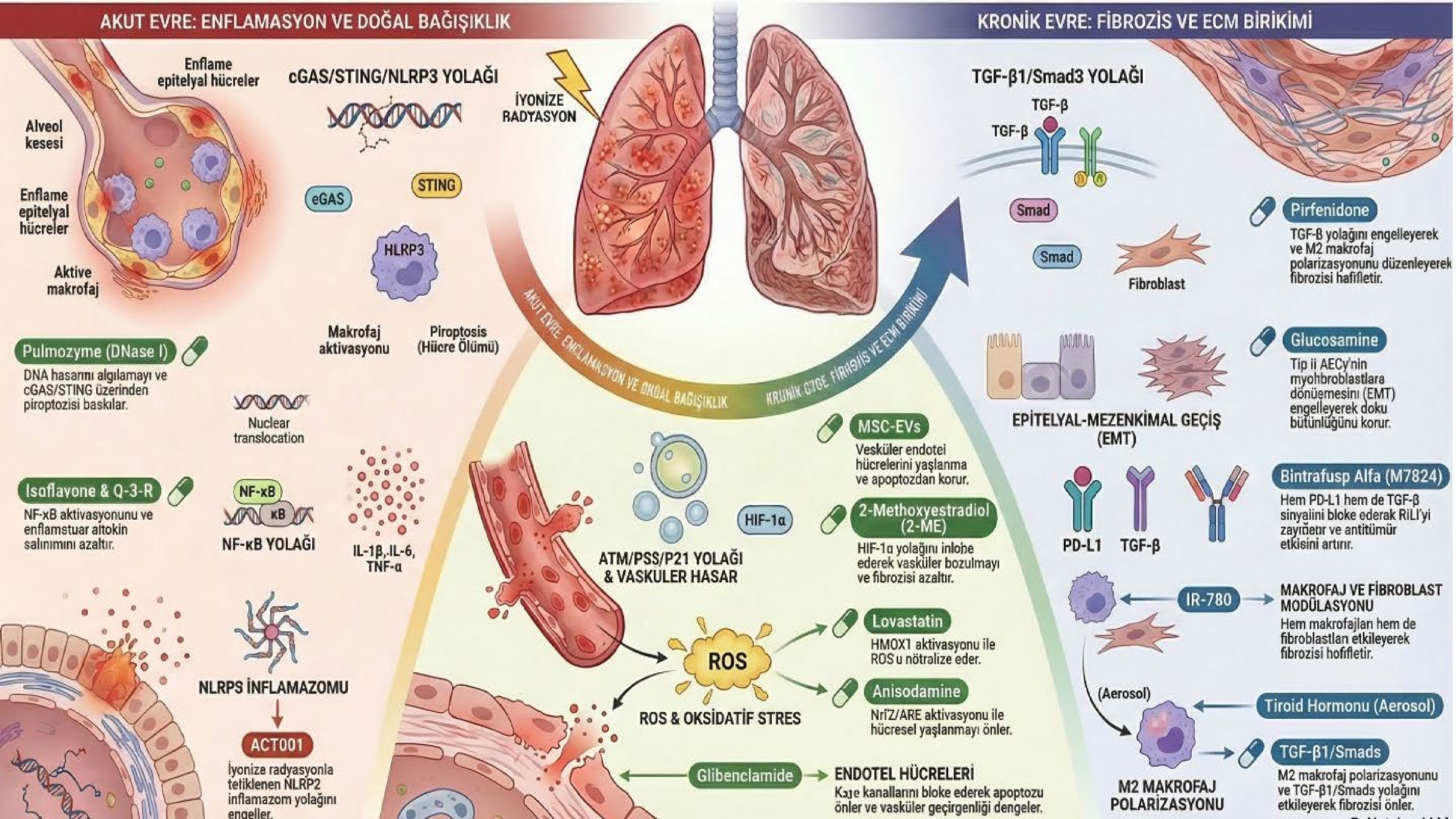


Table 2 Summary of pharmacotherapy for RILI

Drugs	Targets	Inhibition of pneumonia	Inhibition of fibrosis	Effects on anti-tumor	Research type	References
Pulmozyme	cGAS/ STING/ NLRP3 pathway	Yes	Yes	Undetected	Preclinical study	Zhang et al. [93]
Pirfenidone	M2; TGF-β1/Smad3 pathway	Undetected	Yes	Undetected	Preclinical study	Ying et al. [94]
MSC-EVs	VECs; ATM/P53/P21 pathway	Yes	Yes	Undetected	Preclinical study	Lei et al. [95]
IR-780	Fibroblasts; Macrophages	Yes	Yes	Positive	Preclinical study	Luo et al. [96]
2-ME	HIF-1α; VECs	Undetected	Yes	Positive	Preclinical study	Nam et al. [97]
Glibenclamide	VECs	Yes	Yes	Undetected	Preclinical study	Xia et al. [98]
Glucosamine	AECs	Yes	Yes	Undetected	Preclinical study	Lei et al. [99]
Isoflavone	NF-κB pathway	Yes	Undetected	Undetected	Preclinical study	Fountain et al. [100]
Thyroid hormone	M2; TGF-β1/Smads pathway	Undetected	Yes	Undetected	Preclinical study	Li et al. [101]
Bintrafusp alfa	Fibroblasts; TGF-β1/Smads pathway	Undetected	Yes	Positive	Preclinical study	Lan et al. [16]
Lovastatin	ROS; HMOX1	Yes	Undetected	Undetected	Preclinical study	Dasgupta et al. [102]
Anisodamine	ROS; Nrf2/ARE pathway	Yes	Undetected	Undetected	Preclinical study	Guo et al. [103]
Antioxidant liposome	Macrophages; Neutrophils	Yes	Yes	Undetected	Preclinical study	Zhou et al. [104]
ACT001	NLRP3; ROS	Yes	Yes	Undetected	Preclinical study	Luo et al. [105]

Abbreviation: AECs, alveolar epithelial cells; EVs, extracellular vesicles; HIF, hypoxia inducible factor; HMOX1, heme oxygenase 1; MSC, mesenchymal stem cell; NLRP3, NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3; ROS, reactive oxygen species; TGF-β, transforming growth factor-β

Windc

Pirfenidone for grade 2 and grade 3 radiation-induced lung injury: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial



Zan Hou*, Baiqiang Dong*, Qiwei Yao*, Hualin Chen*, Qiuju Shao*, Minying Li, Jianyang Wang, Keying Chen, Zhengfei Zhu, Fang Peng, Shihong Wei, Xiao Hu, Jiancheng Li, Meilian Liu, Bin Xu, Siming Zheng, Nan Bi, Shuohan Zheng, Qingqing Xu, Biqi Chen, Chenfei Wu, Rui Li, Wei Chen, Xin Liu, Yuchen Tian, Xuan Li, Suping Guo, Lei Zhao, Yujia Zhu, Ling Cai, Qiaoqiao Li, Li Li, Huilan Zhang, Chen Hu, Luhua Wang†, Qiwen Li†, Baoqing Chen†, Ming Chen†

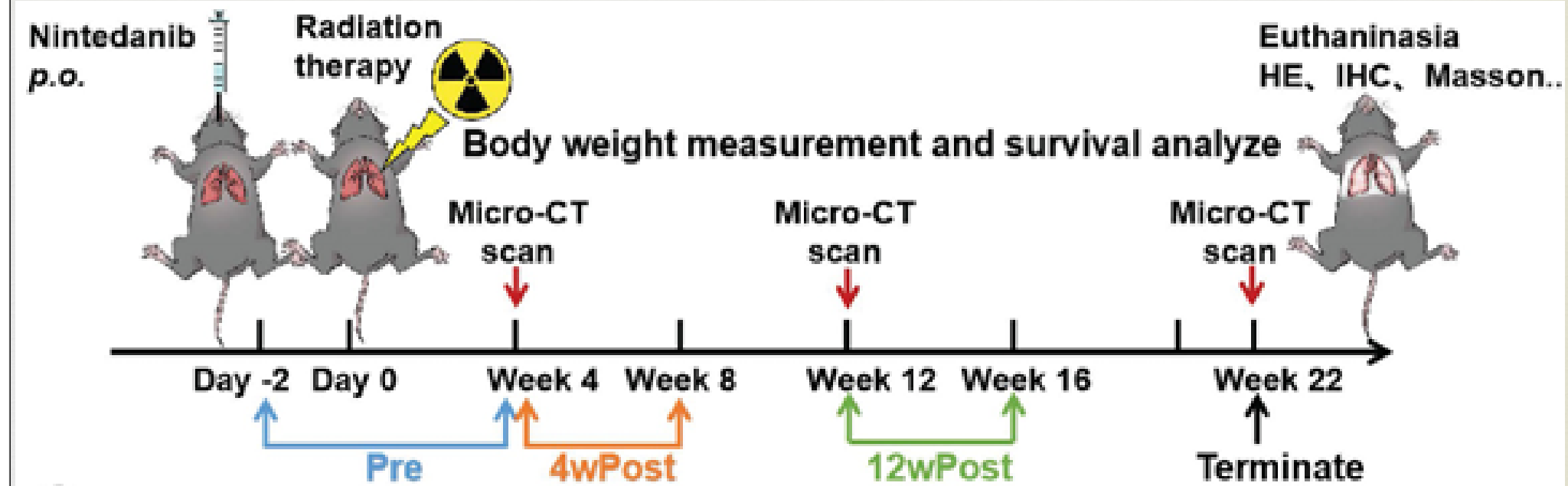
	Pirfenidone group	Number at risk	Control group	Number at risk	Absolute difference	Treatment effect (95% CI)	p value
Primary endpoint							
Change from baseline to 24 weeks in the diffusing capacity of the lung for carbon monoxide	8.0%	37	-2.4%	48	10.4%	10.4% (4.3-16.5)	0.0010
Secondary endpoints							
Change from baseline to 24 weeks in the forced vital capacity	0.1%	38	-2.8%	50	8.9%	8.9% (3.0-14.9)	0.0030
Change from baseline to 24 weeks in the forced expiratory volume in 1 s	2.4%	38	-4.3%	50	6.7%	6.7% (0.5-12.9)	0.034
Change from baseline to 24 weeks in the ground glass score	88.1%	37	44.9%	49	43.2%	OR 0.11 (0.02-0.63)	0.013
Change from baseline to 24 weeks in the reticulation score	75.7%	37	20.4%	49	55.3%	OR 0.02 (0.003-0.13)	<0.0001
Change from baseline to 24 weeks in the honeycomb score	24.3%	37	14.3%	49	10.0%	OR 0.26 (0.03-2.51)	0.25
Change from baseline to 24 weeks in the cough score	78.4%	37	54.9%	51	23.5%	OR 0.05 (0.004-0.55)	0.015
Change from baseline to 24 weeks in the fever score	5.4%	37	9.8%	51	-4.4%	OR 0.87 (0.10-7.54)	0.90
Change from baseline to 24 weeks in the dyspnea score	67.6%	37	37.3%	51	30.3%	OR 0.41 (0.05-3.37)	0.41
Change from baseline to 24 weeks in the radiation pneumonitis score	78.4%	51	51.0%	51	27.4%	OR 0.24 (0.05-1.04)	0.057
Change from baseline to 24 weeks in the radiation pulmonary fibrosis score	27.0%	51	3.9%	51	23.1%	OR 0.10 (0.01-0.78)	0.028
24-week acute lung exacerbation-free survival	81.7%	49	61.9%	37	19.8%	19.8% (4.3-35.3)	0.0017
Exploratory endpoints							
Progression-free survival	..	..	..	..	..	HR 1.20 (0.65-2.21)	0.55
Overall survival	..	..	..	..	..	HR 1.68 (0.57-4.99)	0.36

DLCO=diffusing capacity of the lung for carbon monoxide. HR=hazard ratio OR=odds ratio. In the treatment effect column, lung function indicators, such as the change from baseline to 24 weeks in the DLCO%, used the difference of least squares mean, whereas other secondary endpoints, such as the improved proportion at 24 weeks in the ground glass score, used OR, and exploratory endpoints such as progression-free survival used HR.

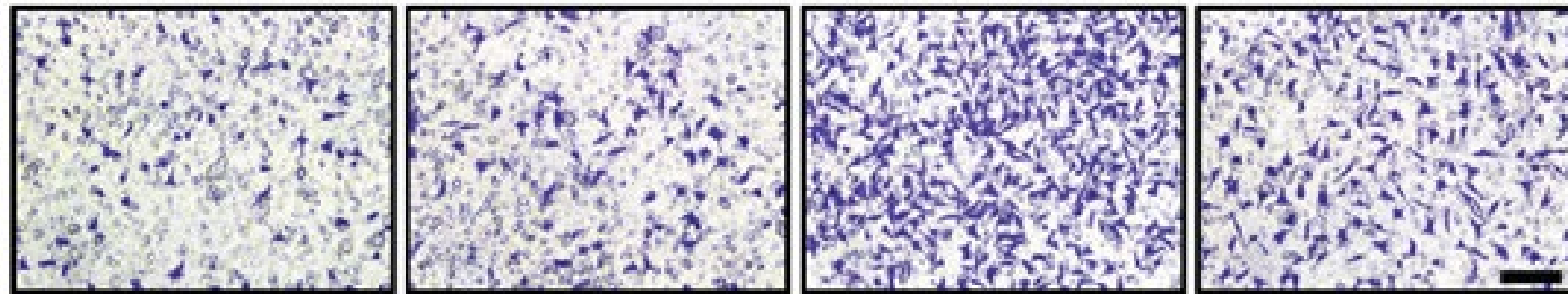
Table 2: Summary of efficacy endpoints

10 Merkez 134 hasta
pirfenidon+kortikoid
kortikoid

Nintedanib Mitigates Radiation-Induced Pulmonary Fibrosis by Suppressing Epithelial Cell Inflammatory Response and Inhibiting Fibroblast-to-Myofibroblast Transition



Control Nintedanib RT RT+Nintedanib



Nintedanib, radyasyondan önce veya radyasyondan 4 hafta sonra (erken evrede) uygulandığında, akciğerlerdeki fibrozis, inflamasyon ve doku hasarını belirgin şekilde azaltmaktadır. Ancak, tedavinin 12 hafta sonra (geç evrede) başlandığı durumlarda anlamlı bir iyileşme gözlemlenmemiştir.

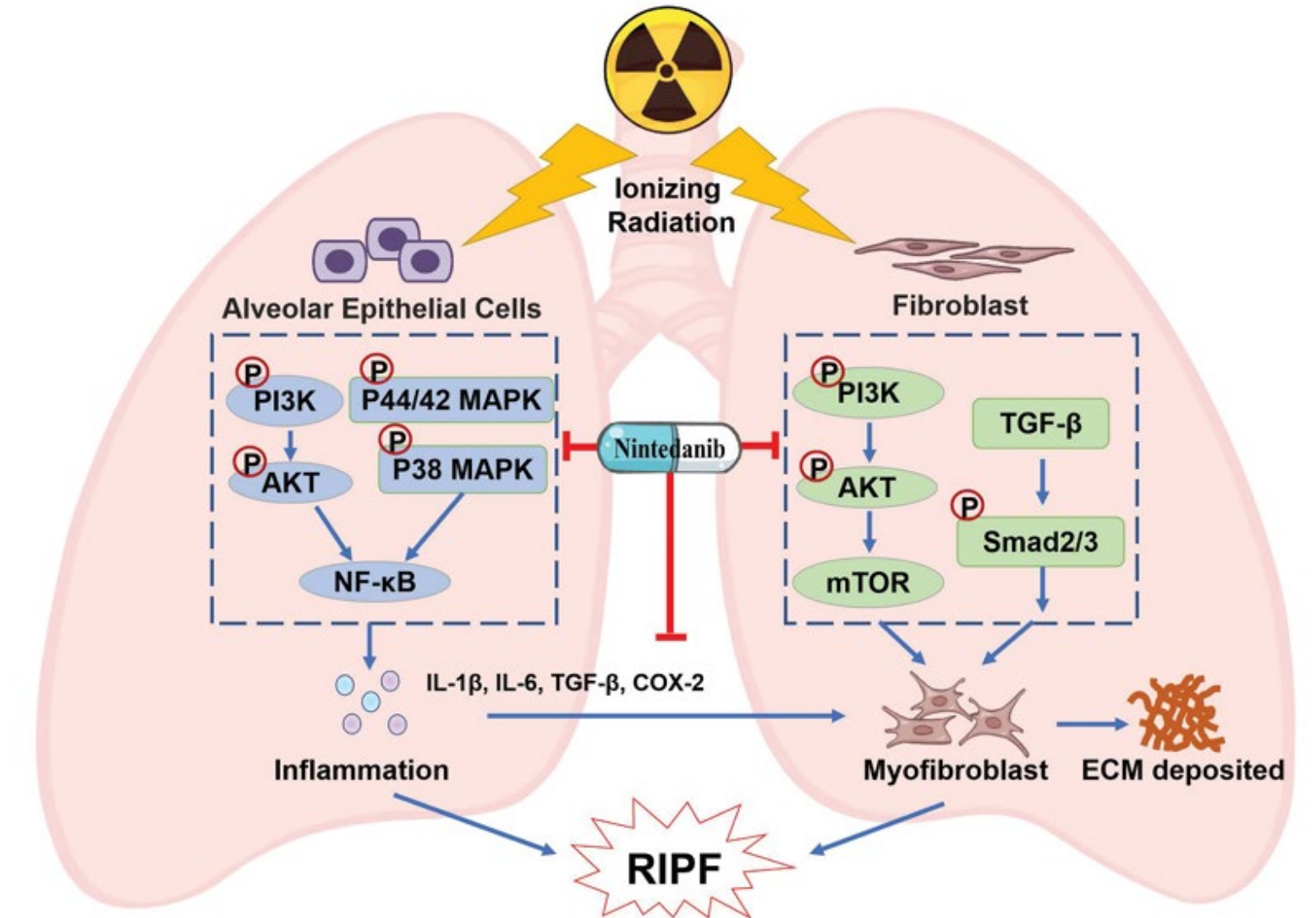


Figure 9. Schematic illustration of nintedanib effects in the RIPF.

Radyasyon Pnömonisi (RP) Tedavi Algoritması: ESTRO Klinik Uygulama Kılavuzu

ESTRO'nun Radyasyon Pnömonisi (RP) yönetimi için güncel tedavi adımlarını ve ilaç dozajlarını netleştiren kılavuzu. RP, enfeksiyon ve diğer nedenlerin dışlanması gerektiren bir tanıdır. Tedavi genellikle glukokortikoidlerle 4-8 haftalık doz azaltımını içerir.



SENARYO 1: İmmünoterapi Almayan Hastalar İçin Tedavi



Evre 1: İzlem ve İnhaler Steroidler

Gözlem önerilir.
Opsiyonel: Yüksek doz inhaler budesonid (2x800 mg, 14 gün).



Evre 2: Oral Kortikosteroidler

Başlangıç: 0.5 mg/kg/gün prednizon.
2 hafta sonra 4-6 haftalık kademeli doz azaltımı.



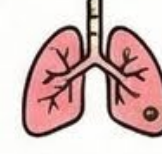
Evre 3 veya Hızlı Kötüleşme: IV Tedavi

Hastaneye yatış. 1-2 mg/kg/gün IV (metil)prednizon. Klinik düzelme sonrası oral doz azaltımı.



Evre 1 (Asemptomatik)

Klinik/radyolojik bulgular var, hasta semptomsuz. Müdahale gerekmez.



Evre 2 (Semptomatik)

Günlük yaşam aktiviteleri kısıtlanır. Tıbbi müdahale gerekli.



Evre 3 (Ciddi Semptomlar)

Öz bakım kısıtlanır veya oksijen desteği gerekir. Hastaneye yatış.



SENARYO 2: İmmünoterapi (ICI) Alan Hastalar İçin Tedavi



ICI

Evre 2: İmmünoterapiyi Durdurun

İmmünoterapi askıya alınır.
1 mg/kg/gün oral prednizon. 24-72 saatte düzelme varsa 4-6 haftalık doz azaltımı.

Doz Farkı: 1 mg/kg/gün vs 0.5 mg/kg/gün



Evre 3 ve Üstü: Kalıcı Olarak Durdurma ve IV Steroid

ICI kalıcı olarak kesilir.
1-2 mg/kg/gün IV (metil)prednizon.
En az 6-8 hafta sürecek doz azaltımı.



Dirençli Vakalar: İkinci Basamak İmmüsupresyon

72 saatte steroide yanıt yoksa:
Tocilizumab, Infliximab, veya Mikofenolat Mofetil.



KRİTİK NOTLAR VE DESTEKLEYİCİ BAKIM



PJP Profilaksisi

Günlük >20 mg prednizon ile >1 ay tedavi süresinde mutlaka PJP profilaksisi (Sulfametoksazol/Trimethoprim) eklenmelidir.



Nüks Durumunda Yaklaşım

Doz azaltımında semptomlar tekrarlırsa: 2 hafta tam doza geri dönülür, ardından daha yavaş bir azaltma şeması uygulanır.



Contents lists available at ScienceDirect

Radiotherapy and Oncology

journal homepage: www.thegreenjournal.com



Original Article

External validation of NTCP-models for radiation pneumonitis in lung cancer patients treated with chemoradiotherapy



Orijinal QUANTEC Modeli

- Dayanak noktası: Ortalama Akciğer Dozu (MLD).
- Klinik Bakış: Yaş, sigara veya hastalık geçmişi gibi kişisel faktörleri tamamen devre dışı bırakır.
- Zayıf Yönü: Modern radyoterapi (IMRT/VMAT) alan hastalarda pnömoni riskini gerçekte olduğundan daha düşük tahmin eder.

Orijinal APPELT Modeli

- Dayanak noktası: MLD, sigara durumu, akciğer hastalıkları, yaş (63 yaş sınırı), kemoterapi sırası ve tümörün yeri.
- Performans: Çok fazla veri içermesine rağmen, modern veri selerinde doğruluğu QUANTEC'ten bile düşük kalmıştır
- Zayıf Yönü: Baz aldığı bazı değişkenlerin (tümör yeri, kemoterapi sırası vb.) aslında risk üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı saptanmıştır

Yeni RP Modeli

- Dayanak Noktası:
 - MLD (Doz): En belirleyici faktör olarak korunmuştur.
 - Yaş (63 yaş sınırı)
 - Hassas Sigara Tanımı: Halihazırda sigara içenler ve son 3 ay içinde bırakmış olanlar- Hiç içmeyenler ve 3 aydan daha uzun süre önce bırakmış olanlar
- Güçlü Yönü: Modern tekniklerle uyumludur ve hata payı en düşük olan modeldir



- 160 Evre III KHDAK hastası .
- Tedavi öncesi FDG-PET/CT'den normal akciğer SUV verileri ile radyoterapi doz verileri (MLD) birleştirildi.
- Hastaların %13'ünde ilk 3 ay içinde "Erken RP" gelişti.
- En Güçlü Belirleyici: SUV - P90 (Akciğerdeki bazal inflamasyon düzeyi) ve MLD kombinasyonu.
- MLD + SUV - P90 modeli, sadece MLD kullanan modele göre tahminde çok daha isabetli bulundu (AUC: 0.77 vs 0.72).
- Sonuç: Tedavi öncesi PET görüntülerindeki SUV- P90 değeri, akciğerin radyasyona karşı hassasiyetini gösterir; yüksek SUV değerleri erken dönemde immünoterapinin kesilmesine yol açacak pnömoni riskini gösterebilir.

RILI Tahmin Yöntemleri ve Risk Faktörleri

Kategori	Temel Parametreler / Yöntemler	Klinik Durum / Kullanım
Klinik Risk Faktörleri	Yaş, KOAH, Interstisyel Akciğer Hastalığı (İAH), tümörün alt/orta lobda olması, genel durum.	Yerleşik risk faktörleri; vaka bazlı değerlendirilir.
Dosimetrik Faktörler	Ortalama akciğer/kalp dozu, V5, V20.	Tedavi planlamasında OAR (riskli organ) kısıtlaması olarak kullanılır.
Tahmin Modelleri	NTCP (Normal Doku Komplikasyon Olasılığı) modelleri.	En sık kullanılan modellerdir ancak genellenebilirlikleri düşüktür.
Çözünür Biyobelirteçler	IL-1b, IL-4, IL-6, IL-8, TGF- β .	Kapsamlı çalışılmıştır ancak sonuçlar çelişkilidir; klinik kullanımda değildir.
Fonksiyonel/Hücre Testleri	PBMCs'de γ -H2AX odak bozunma oranı (DNA onarım hızı).	Gelecek vadediyor; doz-hacim parametrelerinden daha güçlü bir tahminci olabilir.
Genetik/Epigenetik	SNP'ler (Tek Nükleotid Polimorfizmleri), mikro-RNA'lar.	Ön sonuçlar mevcuttur; henüz klinik uygulamaya uygun değildir.

En Doğru Tahmin Modeli!!

Radyasyona bağlı akciğer hasarı (RILI), torasik radyoterapinin en yaygın yan etkisidir. Modern tahmin modelleri, sadece doz verilerine değil; klinik, biyolojik ve yapay zeka tabanlı görüntüleme verilerine de odaklanarak hastaya özel risk analizi yapmayı hedefler.

Klinik Veriler ve Hasta Geçmişi



- Yaş, hipertansiyon, hemoglobin seviyeleri ve mevcut solunum yolu hastalıkları gibi hastaya özgü faktörler.

Serum Biyobelirteçleri ve Genetik



- IL-8, CCL-2 gibi sitokinler ile genetik polimorfizmler ve bağışıklık hücresi (CD8+ T) değişimleri.

Dozimetrik Değerler (Doz-Hacim Verileri)



- Ortalama Akciğer Dozu (MLD) ve akciğerin belirli dozları (V5-V40) alan hacim yüzdeleri.

Görüntüleme ve Radyomik Özellikler



- BT görüntülerinden ve doz haritalarından elde edilen radyomik ve doziomik karmaşık veri imzaları.

ZORLUKLAR

- Standart Bir RP Tanımının Olmaması
- Biyolojik Mekanizmaların İnsanlara Uyarlanması
- Spesifik Tanı Araçlarının Eksikliği
- Bireysel Riski Öngörecektir Biyobelirteç Yetersizliği
- Dozimetrik Modellerin Zayıflığı
- Kombine Tedavilerin Etkileşimine Dair Veri Kısıtlılığı
- Tedavi Protokollerinde Kanıt Eksikliği

Eve Ne Götürelim??

- Doz Sınırlarına Uyalım
- Yüksek Riskli Hastalara Dikkat Edelim
- Radyasyon Pnömonisinin Bir "Dışlama Tanısı"olduğunu unutmayalım
- Şikayet Yoksa Tedavi vermeyelim
- "Recall Pnömonisi"ni Akılda Tatalım



Teşekkürler ..