

# Radyoterapinin Akciğerler Üzerine Etkileri

## RADIATION EFFECTS ON THE LUNG

Özlem URAL\*, Turan ACICAN\*\*, Belma ÇOBANLI\*\*\*

\* Arş.Gör.Dr.,Ankara Üniversitesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz AD,

\*\* Doç.Dr.,Ankara Üniversitesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz AD,

\*\*\* Prof.Dr.,Ankara Üniversitesi Göğüs Hastalıkları AD, ANKARA

Radyasyon tedavisinin tıpta kullanımı x-ışınlarının keşfi ile başlamasına rağmen akciğer ve plevra üzerine etkileri 1920'lerde tanımlandı ve radyasyon pnömonitis ve fibrozis tanımlamaları gündeme geldi(1). Bu yazıda radyasyon pnömonitis ve radyasyon fibrozisinin akciğerlerde yaptığı histopatolojik değişiklikler, klinik ve laboratuvar özellikler, ayırıcı tanı ve tedavisinden bahsedilecektir.

Radyasyon tedavisinin hasar verici etkileri x-ışınlarının keşfinden beri bilinmektedir ve bu nedenle neoplazmlardaki kullanımı sınırlandırılmıştır.

İonizan radyasyon serbest radikal üretimi yolu ile hücre membranı ve kromozomal DNA'yı hasara uğratarak hücrel disfonksiyon ve mitotik hücre ölümüne neden olur. Diffüz alveolar hasar sonucu akciğerde histopatolojik çeşitli değişiklikler görülür.Bunlar üç fazda toplanabilir:

1. Akut faz= 0-2 ay
2. Ara faz= 2-9 ay
3. Geç faz= 9 aydan sonra görülen değişikliklerdir.

Bu üç fazda oluşan histopatolojik değişiklikler Tablo 1'de özetlenmiştir (1-6).

Bu değişikliklerin hiçbiri radyasyon etkisi için spesifik değildir, ancak pnömositlerde atipi, hyalen membranlar, damar intima veya media tabakasında köpüksü makrofajlar ve vasküler skleroz radyasyon hasarını düşündürülebilir.

**KLİNİK:** Kardinal semptom dispnedir, kuru öksürük, göğüste dolgunluk hissi eşlik edebilir. Ateş normal veya hafif artmıştır. Erken dönemde

hemoptizi nadirdir, ancak geç evrede masif hemoptizi eşlik edebilir. Kosta kırığı, plevral değişiklikler ve öksürüğe bağlı göğüs ağrısı görülebilir. Radyoterapinin ilk günlerinde tümörde ödeme bağlı havayolu obstrüksiyonu görülebilir ve ciddi solunum sıkıntısı oluşturabilir. Tüm vücut ışınlamasını takiben ARDS gelişebilir. Işınlanan akciğer volümü arttıkça solunum sıkıntısı, ciddi dispne, öksürük ve yüksek ateş görülebilir. İleri dönemde kor pulmonale ve solunum yetmezliği gelişebilir

Fizik muayene bulguları yol gösterici değildir (3,4,7). Raller, frotman, plevra sıvısına ait bulgular görülebilir. Radyoterapiye bağlı deri reaksiyonları pulmoner hasarın ciddiyetiyle orantılı değildir.

Laboratuvar: Akut dönemde laboratuvar sonuçları nonspesifiktir. Polimorfonükleer hücre artışı, lökositoz ve sedimentasyon artışı izlenebilir.

Radyoloji: Radyoterapiye (RT) bağlı radyolojik değişiklikler tedavi bitiminden 8 hafta sonra başlar. 4000 rad ile ışınlanmadan sonraki her 1000 rad için bu süre 1 hafta öne atar. Radyolojik değişiklikler 5 evrede özetlenebilir:

Evre O (latent dönem): RT sırası ve sonrasında hücrel hasar oluşmasına rağmen akciğer grafisinde belirgin değişiklik yoktur.

Evre I: (erken pnömonitis)= RT başlangıcından 6-12 hafta sonra ilk bulgular oluşur. Paramediastinal ve perihiler homojen opasiteler görülür. Puslu görünüm mediasten kontürlerinin keskinliğinin kaybolmasına neden olur.

Evre II: (Akut pnömonitis): 15-20 hafta sonra gerçek anlamda aktif pnömonitis gelişir. Yamalı, yer yer bant tarzında paramediastinal opasiteler görülür, bunlar periferde doğru azalır ve opasiteler yoğunlaşır.

Evre III: (Fibrozis gelişme dönemi): 20-34. haftalar arasında görülür. Mediastinal ve perimedi-

Geliş Tarihi: 21.07.1997

Yazışma Adresi: Dr.Özlem URAL

Ankara Üniversitesi Göğüs Hastalıkları  
ve Tüberküloz AD, ANKARA

**Tablo 1.** Radyasyona bağlı oluşan histopatolojik değişiklikler

	Erken Faz	Ana Faz	Geç Faz
Kapiller	Endotel hücrelerde değişiklik, permeabilite artışı	Trombosit, fibrin ve kollajen ile obstrüksiyon kapiller permeabilite azalması	Kapiller kayıp, yeni kapiller rejenerasyonu, permeabilite azalması
Tip I pnömositler	dejeneratif değişiklikler veya normal	Hücre sayısında azalma	
Tip I pnömositler	dejeneratif değişiklikler, proliferasyon	sitolojik atipi	Nomale döner
Bazal membran	ödem	kalınlaşma	kalınlaşma
interstisyum	ödem, inflamatuvar hücrelerde artış	Mononükleer hücre, mast hücre ve bağ doku infiltrasyonu	inflamatuvar hücre sayısında azalma, fibroz doku artışı
Bronş epitel	erken, geçici inflamatuvar reaksiyon, silier paralizi, goblet hücrelerinde artış	epitel proliferasyonu	
Alveol	fibrin, deskuame epitelyal hücreler, makrofajlar, hyalen membranlar	Atipik hücreler, fibroblastların ortaya çıkışı	Yapısal değişiklikler

**Tablo 2.** Radyasyona bağlı fizyopatolojik değişiklikler (7)

Hücre tipi		Değişiklik	Zaman	Değişiklik	Zaman
Tip II	hücre içi surfaktan	↓	1-7 gün	↑	10-18 hafta
	alveolar surfaktan	↑	1-28 gün	N	10-18 hafta
Alveolar makrofaj	Sayı	↓	1-3 hafta	↑	2-6 ay
	fagositik aktivite	Normal			
	PLA	?	?	?	?
Endotel	permeabilite	↑	1-24 saat	↑	5-45 hafta
	perfizyon	↑	1-5 gün	doza bağımlı azalır	30-150 gün
	Anjiotensin konvertan enzim (ACE)	değişmez	1-20 gün	doz bağımlı azalır	1-6 ay
	Prostasiklin (PGI <sub>2</sub> )	↓	1-15 gün	↑	1-6 ay
Fibroblast	PLA	değişmez	1-15 gün	↓	1-6 ay
	Kollajen (hidroksiprolin)	değişmez	1-5 gün	doz bağımlı artar	2-6 ay
	Tip I kollajen	?	?	doz bağımlı ↑	1 sene
	Hücre sayısı	Değişmez	1-15 gün	↑	90-150 gün
Bazal membran	Bazal lamina	↓	1 saat-4 hafta	N ↑	12 hafta
	glikozaminoglikan (GAG)				
	Heparan sülfat GAG	değişmez	1 saat-1 hafta	↑	4-12 hafta

astinal bölgede kontraksiyon oluşur. Puslu ve yamalı opasiteler tamamen kaybolur.

Evre IV (Fibrozis): 34. Haftadan, 1. senenin sonuna dek gelişir. Mediastinal yapılar son şeklini bulur. Akciğer periferinde pulmoner vasküler gölgelerde azalma, hiperlusensi, kompensatuvar amfizeme bağlı saydamlıkta artma görülür. Spontan pnömotoraks, hacim kaybı, bronşektazi, etkilenen tarafta plevral kalınlaşma saptanır.

Akut ve kronik dönemdeki radyolojik değişiklikler tedavi portları ile sınırlıdır. Ancak karşı ak-

ciğerde radyolojik değişikliklerin olduğu vakalar bildirilmiştir. Lenfatik akımın obstrüksiyonu, otoimmün mekanizmalar, ışınlanan akciğerde dolaşan inflamatuvar mediatörlerin salınımı, viral enfeksiyöz ajan varlığı gibi nedenler bu değişikliklerden sorumlu tutulmaktadır (3,4,7,9,10).

Fibrozis geliştikçe normal ve ışınlanmış akciğer arasındaki sınırlar daha net belli olur.

Bilgisayarlı tomografi (BT) radyoterapiye bağlı değişiklikleri saptamada önemlidir (2), özellikle volum kaybı, plevral kalınlaşma, bronşektazi, sikatriyel değişiklikler BT'de daha detaylı izlenir.

Manyetik Rezonans'ın (MR) radyasyon hasarını reküran tümörden ayırmadaki yeri konusunda çalışmalar olmakla beraber bu konu ile ilgili yeni çalışmalara ihtiyaç vardır (1,2,8).

Solunum Fonksiyonlarındaki (SFT) değişiklikler: Radyoterapi sonrası takipte SFT ve arter kan gazları ciddi olgularda gelişecek solunum yetmezliğinin erken habercisidir. Tüm volümlerde ve kapasitelerde azalma, kompliansta azalma, dakika ventilasyonu ve solunum hızında artma görülür. Kapanma volümündeki azalma radyolojik değişiklik görülmeden önce ortaya çıkan bir bulgudur. Diffüzyon kapasitesinde 4. haftadan sonra azalma görülür.

Hafif-orta derecede hipoksiye  $PCO_2$  de azalma eşlik edebilir (4,11,6,3).

Akciğer perfüzyonunda doza bağımlı olarak azalma görülebilir, bu azalma RT başlangıcından sonraki 25. günden itibaren ortaya çıkar.

Bunun dışında bronş irritasyonuna bağlı havayolu duyarlılığında artma ve astma tablosu görülebilir (7).

Bazı bronş kanserli olgularda ise RT sonrası kitlenin küçülmesi, obstrüksiyonun azalması, kolabe segmentte havalanmanın tekrar başlamasına bağlı olarak, fonksiyonlarda minimal iyileşme gözlenebilir.

Ga67: Erken değişiklikleri değerlendirmede önemlidir (2,3,9).

TcDTPA: Radyasyon pnömonitisinin erken dönemlerinde artmış tutulum saptanabilir (3).

Komplikasyonlar: Kistik-bronşektazik değişiklikler, göğüs duvarı ışınlamasına bağlı kosta kırıkları, kemiklerde atrofik ve osteoporotik değişiklikler, spontan pnömotoraks görülebilir. Sağ alt lob ışınlamalarında fatal radyasyon hepatiti, özofagusta dismotilite, striktür, fistül oluşumu saptanabilir. Tümördeki ödematöz oluşuma bağlı havayolu obstrüksiyonu gözlenebilir. Perikardial efüzyon, myokard fibrozisi, koroner arter hasarı, az miktarda asemptomatik plevral sıvı oluşumu görülebilir. Reküran maligniteden;

1. Efüzyonun tedavi bitiminden sonraki 6 ayda oluşmuş olması

2. Radyasyon pnömonitisi varlığı

3. Sıvının spontan gerilemesi özellikleriyle ayrılır.

Sıvının hızlı bir şekilde birikmesi metastazı düşündürmelidir (1,4).

Nadir olarak ikinci primer tümörler görülebilir.

### Predispozan Faktörler

1. Radyasyon dozu: 3000 raddan sonra radyolojik değişiklikler başlar, 5000 rad'ın üzerinde ciddi semptomlar görülür.

2. Işınlanan akciğer volümü: Bir akciğerin %50'sinden az ışınlanma genellikle tolere edilebilir (2,4,5). Bilateral ışınlama ve orta veya alt zon ışınlaması ciddi sonuçlar doğurabilir (2).

3. Kemoterapötik ajanlar: Aktinomisin, Adriamisin, Bleomisin, Busulfan, Vinkristin, Siklofosamid radyasyon pnömonitisi gelişimini kolaylaştırır (1,3,4,5,10,12). Bu ilaçların kullanımı söz konusu ise total RT dozunu %10-15 azaltmak gerekir (7).

4. Önceden RT uygulanmış olması (1).

5. Bireysel farklılıklar (10).

6. Alta yatan akciğer hastalığı: Amfizem, pnömokonyoz, inaktif tüberküloz varlığında dikkatli olunmalıdır. Konsolidasyon varlığında absorbe edilen radyasyon dozunun artışına bağlı olarak hasar artabilir (3). Kronik bronşitin hasarı artırıcı etkisi yoktur.

7. Yaş: Pnömonitis oluşum insidansında farklılık olmamasına rağmen yaşlılarda daha ciddi seyir gösterebilir.

8. Steroid yoksunluğu (1,3-5).

### Ayırıcı Tanı

1. Tümör reküransi: radyolojik hızlı progresyon, anemi, hemoptizi varlığı, tedavi ile semptomlar arasında 4 aydan uzun zaman olması reküransi düşündürmelidir (3,7).

2. Neoplazinin lenfanjitik yayılımı: Akciğer bazallerinde belirgin olan septal çizgilenmelerin varlığı

3. İnfeksiyöz ajanlar:

4. Kimyasal pnömonitis: Aspirasyona sekonder olabileceği gibi, kemoterapötiklere bağlı değişiklikler de görülebilir.

### Tedavi

1.Semptomatik tedavi yatak istirahati, oksijen tedavisi, bronkodilatör, antipiretik gibi (3,4).

2.Steroidler: Vasküler permeabiliteyi azaltıp, surfaktan sentez ve sekresyonunu stimüle etmeleri nedeniyle tedavide kullanılır. Radyasyon pnömonitis tanısı konulan olgulara 1mg/kg/gün dozunda başlanmalıdır,süre konusu oldukça tartışmalıdır. Ancak genel kanı 3-4 hafta yüksek dozda verdikten sonra yavaş yavaş azaltılarak kesilmesidir. akut pnömonitis döneminde verildiğinde cevap oranları %20-100 arasında değişmektedir. İlk 3-4 günde cevap alınamaması kötü prognozu gösterir (7). Fibrozis döneminde steroid etkili değildir. Profilaktik kullanımı konusu tartışmalı olmakla beraber genel eğilim profilakside yeri olmadığı yönündedir (1,3,4).

3-Antibiyotikler: Balgam kültürü sonucuna göre kullanılabilir.

4.Antikoagülan: Patogenezde ışınlanan alanda oluşan mikrotrombüslerin varlığından yola çıkarak antikoagülan kullanımı önerilmesine rağmen yapılan çalışmalarda etkisi gösterilememiştir (1,3,4).

5.Surfaktan: Klinik yeterli çalışma yoktur.

6. Diğer: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, kromolin, teofilin gibi ilaçlarla ilgili çalışmalar yürütülmektedir.

Sonuç olarak radyoterapi malignite tedavisinde büyük öneme sahiptir. Ancak komplikasyonlarının fatal seyredebilmesi nedeniyle hasta seçimi, takibi, tedavi şemasına dikkat edilmeli, tanı konusunda şüpheli olduğunda ayırıcı tanı dikkatle yapılarak erken tedaviye başlanmalıdır.

### KAYNAKLAR

1. Rosiello R, Merrill W. Radiation-Induced Lung Injury. Clin Chest Med 1990; 11(1):65-71.
2. Davis SD, Yankelevitz DF, Henschke CI. Radiation effects on the Lung: Clinical Features, Pathology, and Imaging Findings. AJR 1992; 159:1157-64.
3. Movsas B, Raffin AT, Epstein HA et al. Pulmonary Radiation Injury. Chest 1997; 111 (4):1061-76.
4. Gross JN. Pulmonary Effects of Radiation Therapy. Ann Intern Med 1977; 86; 81-92.
5. Molls M, Herrmann T, Steinberg F, Feldmann HJ. Radiopathology of the Lung: Experimental and Clinical Observations. Recent Results in Cancer Research 130:109-118.
6. Akkoca Ö. Radyasyonun Solunum Sistemi üzerine etkileri. Tüberküloz ve Toraks 1994; 42 (4):280-4.
7. Phillips LT. Radiation Fibrosis. In: Fishman A.P. Pulmonary Diseases and Disorders. New York: Mc Graw-Hill Book Company, 1988: 773-92.
8. Roswit B, White DC. Severe Radiation Injuries of the Lung. Am J Roentgenol 1977; 129:127-36.
9. Sigmund G, Slanina J, Hinkelbein W. Diagnosis of Radiation-Pneumonitis. Recent Results in Cancer Research ;130:123-30.
10. Gibson PG, Bryant DH, Morgan WG et al. Radiation-Induced Lung Injury: A Hypersensitivity Pneumonitis?. Ann Intern Med 1988; 109:288-91.
11. Dee P. Drug- and Radiation-Induced Lung Disease. In: Armstrong P, Wilson AG, Dee P, Hansell MD. Imaging of Diseases of the Chest. St Louis: Mosby-Year Book, 1995: 465-84.
12. Karabıyıkoğlu G, Akkoca Ö, Enacar N ve ark. Radyoterapi uygulanan Akciğer kanserli olgularda kısa ve uzun sürede pulmoner fonksiyon testlerinde ve arter kan gazlarındaki değişimler. Tüberküloz ve Toraks 1992; 40 (3):153-62.
13. Elkind M.M. Repair Processes in the Treatment and Induction of Cancer with Radiation. Cancer 1990; 65:2165-71.