

Radyasyon pnömonisinin öngörülmesinde doz volüm histogramları ve TGF- β 'nin yeri: Pilot çalışma

The role of dose volume histograms and TGF- β in the prediction of radiation pneumonitis: a pilot study

Banu ATALAR,¹ Fazilet Öner DİNÇBAŞ,² Seval AYDIN,³ Hafize UZUN,³ Sedat KOCA²

¹Medical Park Göztepe Hastane Kompleksi Radyasyon Onkolojisi Kliniği;
^{1.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, ²Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, ³Biyokimya Anabilim Dalı}

AMAÇ

Torasik radyoterapi uygulanan küçük hücreli olmayan akciğer kanserli (KHOAK) hastalarda, radyasyon pnömonisi riski ile doz volüm histogramları (DVH) parametreleri ve plazma TGF- β seviyelerinin korelasyonu araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya üç boyutlu konformal radyoterapi uygulanan 15 KHOAK hastası dahil edildi. Radyoterapi dozu 50-66 Gy arasında değişmekte olup, medyan doz 60 Gy idi. Olguların tümünde ipsilateral ve kontrateral akciğerler için DVH'larından elde edilen MLD, V₂₀, V₃₀ değerleri incelendi. TGF- β seviyeleri ELISA yöntemi ile değerlendirildi.

BULGULAR

Olguların medyan takip süresi 16 ay idi (aralık 6-55). Bu süre içerisinde radyasyon pnömonisi üç olguda saptandı (1., 6. ve 9. aylarda). İpsilateral ve kontrateral akciğerlerin doz parametreleri karşılaştırıldığında, kontrateral akciğerlerin MLD, V₂₀ ve V₃₀ değerlerinin yüksek oluşu pnömoni gelişimi açısından anlamlı bulundu (p<0,005). TGF- β seviyeleri pnömoni gelişimi için anlamlı bulunmadı.

SONUÇ

Yüksek kontrateral akciğer dozunun (MLD, V₂₀, V₃₀) radyasyon pnömonisi gelişiminde risk faktörü olabileceği gösterilmiştir. TGF- β seviyeleri radyoterapi sonrası erken dönemde pnömoni riskini göstermede faydalı olmamıştır.

Anahtar sözcükler: Doz volüm histogramı; radyasyon pnömonisi; MLD, V₂₀, V₃₀; TGF- β .

OBJECTIVES

To evaluate the role of some parameters of dose volume histograms (DVH) and plasma TGF- β levels in predicting radiation pneumonitis in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients.

METHODS

Fifteen NSCLC patients treated with 3D conformal radiotherapy were included in the study. Radiotherapy dose was a median 60 Gy. Mean lung dose (MLD), V₂₀ and V₃₀ were calculated from both ipsilateral and contralateral lung DVH. TGF- β levels were studied with ELISA.

RESULTS

Median follow-up was 16 months (range 10-55). Radiation pneumonitis was diagnosed in three patients (6, 9, 12 months). Dose parameters of ipsi- and contralateral lungs revealed that higher MLD, V₂₀, V₃₀ values in contralateral lung were statistically significant for pneumonitis (p<0.005). There was no statistical correlation between plasma TGF- β levels and radiation pneumonitis.

CONCLUSION

In this study, high doses in contralateral lung (MLD, V₂₀, V₃₀), when compared with ipsilateral lung, were shown as risk factors for developing radiation pneumonitis. TGF- β levels seem non-predictive for pneumonitis in the short term.

Key words: Dose volume histograms; radiation pneumonitis; MLD, V₂₀, V₃₀; TGF- β .

Akciğer kanseri, kansere bağlı ölümlerin ilk sıradaki nedenidir. Bu oran erkeklerde %32, kadınlarda ise %25 olarak bildirilmiştir.^[1] Küratif tedavinin cerrahi rezeksiyon olduğu akciğer kanserlerinde, tanı anında olguların ancak %20-25'i total rezeksiyona adaydır.^[2] Geriye kalan metastaz yapmamış lokal tedavi gereksinimi olan hastaların büyük bir kısmında, uygulanan primer tedavinin önemli bir bölümünü radyoterapi oluşturur.

Akciğer kanseri nedeniyle küratif amaçla torasik radyoterapi uygulanan hastalarda, en sık gözlenen doz kısıtlayıcı toksisite, radyasyona bağlı pulmoner hasardır. Radyasyon pnömonilerinin yaklaşık %10'u 2. derece, %4,6'sı 3. derece, radyasyon fibrozisinin ise yaklaşık %20'si 2. derece, %8'i 3. derece veya üzerindeki oranlarda bulunmuştur.^[3] Radyasyon pnömonisi için eşik doz 2-2,5 haftada verilen 20-25 Gy'dir. Radyasyon pnömonisinin oluşumunu etkileyen başlıca etkenler: Akciğerin ışınlanan volümü, tedavi öncesi pulmoner kapasite, radyasyon dozu, fraksiyon büyüklüğü, doku inhomojenitesi ve kemoterapi uygulanmasıdır.^[4] Teknolojinin ilerlemesi sonucu kullanıma giren üç boyutlu konformal radyoterapi tekniğinde tanımlanan volümlerin aldığı radyasyon dozu, doz-volüm histogramları (DVH) ile tam olarak saptanabilir.^[5-7] Yapılan çalışmalarda DVH'larındaki parametrelerden faydalanılarak, normal doku komplikasyon olasılığı öngörülmeye çalışılmaktadır.^[8]

Radyasyon pnömonisini öngörmek için bazı biyolojik belirleyiciler üzerinde de çalışılmaktadır. Plazma *transforming growth factor*- β (TGF- β) radyasyon sonrası meydana gelen doku hasarı, özellikle de radyasyon fibrozisi ile ilişkisi en sık gösterilmiş, pleitrofik bir sitokindir.^[9-15] TGF- β fibroblast proliferasyonunu başlatıp, ekstrasellüler matriks miktarında artışa neden olur.^[16] Yüksek plazma TGF- β miktarlarının radyasyon pnömonisi meydana gelebilecek hastaları belirlemede faydalı olabileceği ve böylece daha yüksek radyasyon dozları uygulanacak hastaların seçilebileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur.^[12,17]

Bu çalışmada, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (KHOAK) nedeniyle radyoterapi uygulanan hastalarda radyasyon pnömonisini öngörme-

de, doz-volüm histogramları ve plazma TGF- β seviyelerinin prediktif ilişkisi değerlendirildi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kliniğimizde Kasım 2002-Nisan 2003 tarihlerinde pilot bir çalışma yapıldı. Bu çalışmaya bildirilerek onayları alınan KHOAK tanılı 18 yaşından büyük, en büyük tümör boyutu 15 cm'den küçük, performans durumu Karnofsky skalasına göre %70'in üzerinde, son 6 aydaki kilo kaybı %10'dan daha az olan, yeterli hematolojik, kardiyak, pulmoner, renal ve hepatik fonksiyonlara sahip 15 hasta dahil edildi. Bu hastalara üç boyutlu planlama yapıldı, tedavi öncesi ve sonrası kan örnekleri alındı.

Hastaların yaşları 37-77 arasında değişmekteydi, medyan yaş 66 idi. Tüm hastalar erkek ve sigara içicisi idi. Histolojik olarak, hastaların 8'i (%53,3) epidermoid hücreli karsinom, 5'i (%33,3) adenokarsinom, 2'si (%13,3) alt grubu belirlenemeyen küçük hücreli olmayan akciğer kanseri tanısı aldı. Tedavi öncesi genel durum değerlendirmesi Karnofsky Performans Skalasına göre yapıldı, skorlar 70 ile 100 arasında değişmekteydi. Tümör boyutları 2-12 cm arasında olup medyan 5 cm idi. Sağ akciğer üst lob %46,7 (7/8) ile en sık gözlenen tümör lokalizasyonu idi. Hastaların evresi sırasıyla; evre IB 2 (%13,3), evre IIA 1 (%6,7), evre IIIA 2 (%13,3), evre IIIB 5 (%33,3) ve evre IV 4 (%26,7) olarak saptandı. Radyoterapi öncesi hastaların 10'una (%66,7) kemoterapi, 2'sine (%13,3) ise pnömonektomi uygulandı.

Bu hastaların 8'ine primer, 2'sine ameliyat sonrası, 4'üne palyatif, 1'ine ise güdük nüksü nedeniyle radyoterapi uygulandı. Palyatif radyoterapi uygulanan hastaların 3'ünde karşı akciğerde nodüler metastaz, 1'inde ise radyoterapi sırasında kemik metastazı saptandı ve bu hastanın tedavisi palyatif dozda kesildi.

Radyoterapi Protokolü

Tedavi planlaması için 0,8 cm aralıklı toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) çekildi. Risk altındaki organlara minimum dozu verip planlanan hedef volüm (PTV) içinde en uygun ve homojen doz dağılımını sağlayan multipl alan tekniği kullanıldı.

Normal doku koruması için özel yapım blok kullanıldı. Hastalara BT ile belirlenen tedavi alanları kullanılarak, PTV'yi saran izodoz yüzeyinde toplam 60 Gy doz olacak şekilde torasik radyoterapi amaçlandı. RT günde bir kez, haftada 5 gün, 6 hafta boyunca uygulandı. Günlük fraksiyon dozları 1,8-2 Gy/fr, planlama için kullanılan tüm volümlerde ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements) rapor no 50 referans alındı. Tedavi planlamaları sırasında olabildiğince, PTV içinde optimal doz dağılımının, doz planlamasına göre 57-63 Gy (%95-105) olmasına çalışıldı. Risk altındaki organların dozları belirlenirken medulla spinalisin herhangi bir segmentinde doz 50 Gy'i, normal akciğer volumünün yarısından fazlası 20 Gy'i aşmayacak şekilde planlama yapılmaya çalışıldı. Simülasyon sırasında hastalar sırt üstü yatırıldı, kollar başın üzerinde birleştirildi. Tedavi pozisyonunun tekrarlanabilirliği için ortogonal lazer ışınları kullanılıp, koruma bloklarının pozisyonu, simülasyon filmine veya *beam's eye view*'lere (BEV) göre düzenlendi. Simülasyon filmleri *digitally reconstructed radiography* (DRR) ile kontrol edildi. Tüm hastalar 4/15 MV X-ışını ile lineer akseleratörlerde tedaviye alındı. Planlama sırasında organ tanımlanırken, hasta grubumuzda pnömonektomili hastaların da bulunması nedeniyle akciğer volümleri, total akciğer volümü değil, tümörün yerleşimine bağlı olarak ipsilateral ve kontrateral akciğer olarak tanımlandı. Doz volüm histogramları bütün tanımlanan organlar (GTV=gros hedef volüm, CTV= klinik hedef volüm, PTV, ipsilateral ve kontrateral akciğer volümü, medulla spinalis) için hazırlandı. Her hastanın DVH'sından ipsilateral ve kontrateral akciğerlerinin, V_{20} (20 Gy ve üzerinde ışınlanan akciğer volümü yüzdesi), V_{30} (30 Gy ve üzerinde ışınlanan akciğer volümü) ve ortalama akciğer dozu (*mean lung dose*=MLD) bulundu ve istatistiksel olarak değerlendirildi.

Kan Örneklerinin Toplanması ve Saklama Koşulları

Tüm hastalardan radyoterapiden hemen önce ve radyoterapi bitiminden sonraki 3 gün içerisinde EDTA'lı tüpler içerisine TGF-β seviyesi tayini için kan örnekleri alındı ve daha sonra ELISA

yöntemi ile çalışılmak üzere -70 °C'de saklandı. Alınan kan örnekleri plazma elde etmek için 1500 rpm'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra ependorf tüplerine aktarıldı ve soğuk zincir içerisinde, -70 °C'de saklanmak üzere laboratuvara taşındı. Plazma örnekleri Quantikine-human TGF-β ELISA kiti (R&D Systems) ile bir gün içerisinde kitin kullanım kılavuzuna uygun şekilde çalışıldı.

Takip ve Değerlendirme

Hastaların ilk kontrolleri radyoterapi bitiminden sonraki 1. ayda, daha sonraki kontroller 3 ay aralıkla yapıldı. İlk kontrolde fizik muayene, rutin biyokimya ve toraks BT incelemeleri yapıldı. Üç ayda bir yapılan kontrollerde ise fizik muayene, rutin biyokimya ve PA akciğer grafileri ile takip yapıldı. Ancak hastaların genel durumu, şikayetleri ve tetkiklerin sonuçlarına göre ek tahliller istendi ve takip aralıkları gerektiğinde değiştirildi. Çalışmamızda yan etki değerlendirmesi için RTOG/EORTC (Radiation Therapy Oncology Group / European Organisation for Research in the Treatment of Cancer) akut radyasyon morbidite skorlama sistemi kullanıldı.^[18] İstatistiksel değerlendirmeler Mann-Whitney U-testi ve Paired t-testi ile yapıldı.

BULGULAR

Hastaların 9'u (%60) 15MV X-ışını ile, 1'i 4MV X-ışını ile, 5'i ise makine arızası nedeniyle tedavilerin uzamaması için bazı günler 4, bazı günler 15 MV X-ışını ile radyoterapi uygulandı. Günlük fraksiyon dozu 9 hastada 200 cGy, 6 hastada 180 cGy idi. Toplam radyoterapi dozu 50-66 Gy arasında değişmekte olup medyan doz 60 Gy idi. Bir hastada tedavi sırasında semptomatik kemik metastazı saptanması üzerine mediasten ve primer tümör dozu 50 Gy'de kesildi. Tedavi sırasında hastaların 3'ünde (%20) derece II cilt reaksiyonu; 2'sinde (%13,3) derece I, 9'unda (%60) derece II, 3'ünde (%20) ise akut özofajit saptandı. Olgularımızda medyan takip süresi 16 ay (aralık 6-55) olarak saptandı. Bu süre içerisinde 3 olguda radyasyon pnömonisi belirlendi. Bu hastalardan 2 tanesinde 1. ve 9. aylarda grad II, 1 tanesinde ise 6. ayda grad III radyasyon pnömonisi saptandı.

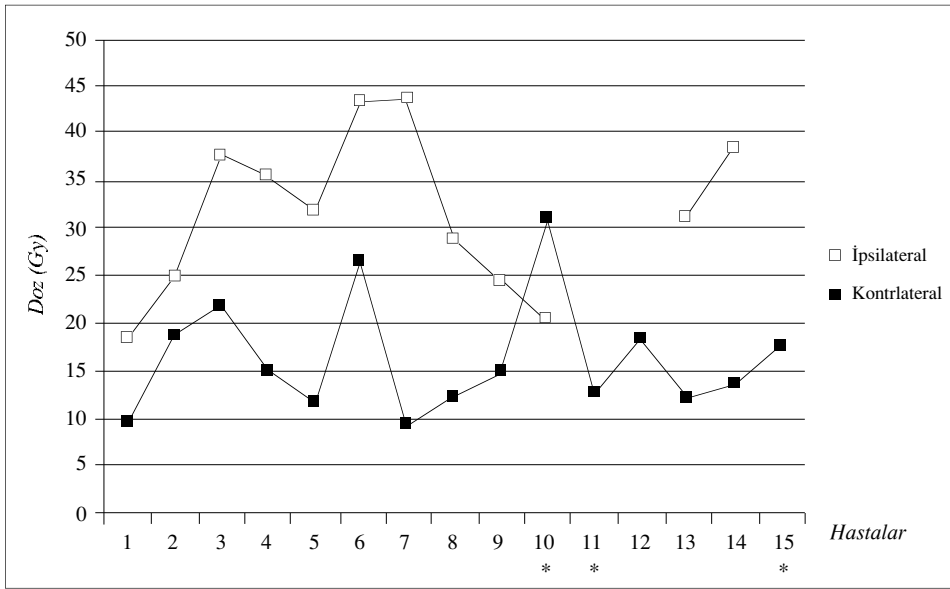
Hastaların takip süresi içindeki değerlendirme-

lerinde, hastaların 2'sinde kemik, 1'inde karşı akciğerde nodüler, 1'inde aksiler, 2'sinde ise kemik ve beyin metastazı saptandı. Güdük nüksü nedeniyle radyoterapi uygulanan hastada 3 yıl hastaliksız takip sonunda tekrar lokal nüks saptandı ve bu nedenle 1400 cGy brakiterapi uygulandı, ancak hasta 3 ay sonra kanama nedeniyle kaybedildi. Hastalardan tedavi sırasında kemik metastazı saptanan 1'i primer tümörün progresyonu nedeniyle 7. ayda, beyin metastazı saptanan 1'i ve tam reg-

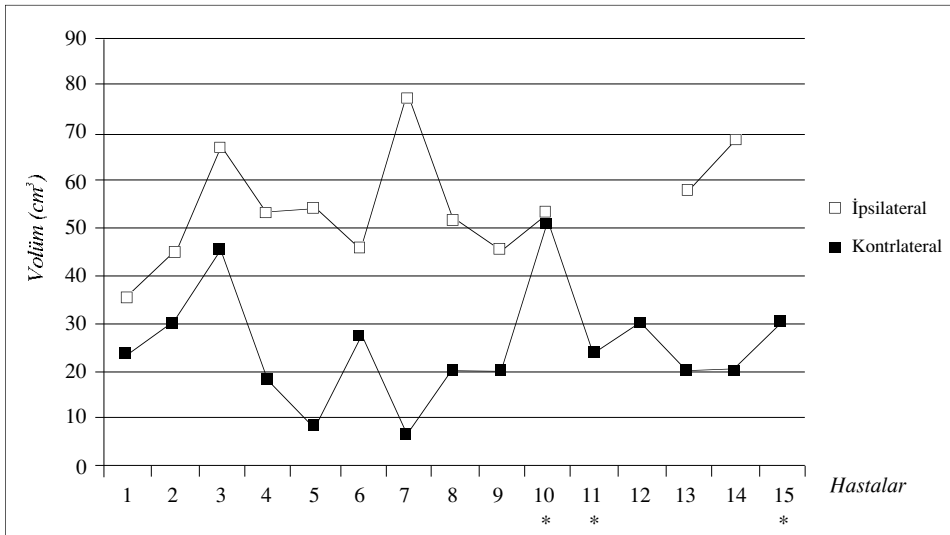
resyon sağlanamayan 1 hasta solunum yetmezliği nedeniyle 6. ayda hayatını kaybetti. On hasta tümör progresyon nedeniyle kaybedildi, bir hasta ise halen hastaliksız takiptedir.

Doz-Volüm Histogramı ve TGF- β Değerlendirmeleri

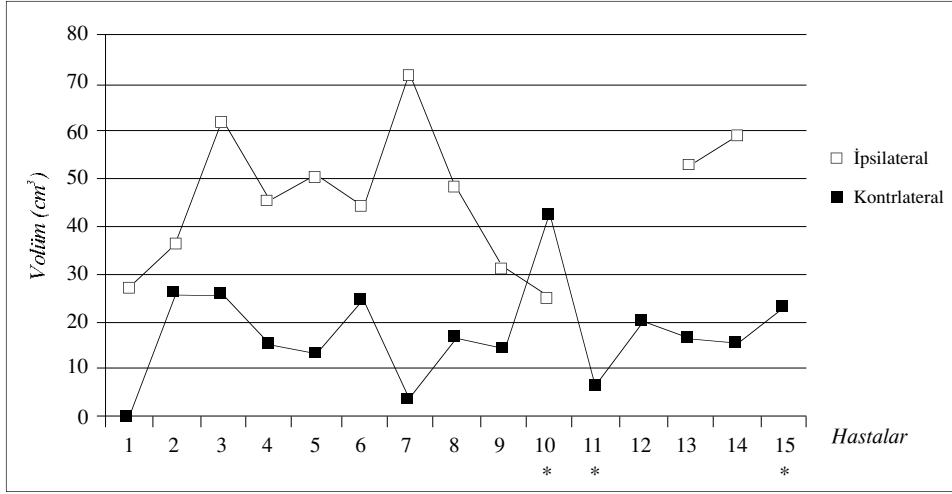
Tüm hastalarda ipsilateral ve kontrateral akciğerler için V_{20} , V_{30} , MLD hesaplandı. Hastaların 3'ünde pnömonektomi yapıldığı için sadece kont-



Şekil 1. Tüm hastaların MLD değerleri. (*Pnömoni gelişen hastalar).



Şekil 2. Tüm hastaların V_{20} değerleri. (*Pnömoni gelişen hastalar).



Şekil 3. Tüm hastaların V_{30} değerleri. (*Pnömoni gelişen hastalar).

lateral akciğer volümü tanımlandı. Tüm hastalarda ortalama ipsilateral MLD medyan 31,3 Gy, ortalama kontrateral MLD medyan 14,8 Gy idi. İpsilateral akciğer için medyan V_{20} ve V_{30} sırasıyla %52,8 ve %46,9, kontrateral akciğer için medyan V_{20} ve V_{30} sırasıyla %23,3 ve %16,3 oranlarında bulundu. İstatistiksel değerlendirmeler sonucunda ipsilateral ve kontrateral akciğerlerin doz parametreleri karşılaştırıldı; kontrateral akciğerlerin MLD, V_{20} ve V_{30} değerlerinin yüksek oluşu pnömoni gelişimi açısından anlamlı bulundu. Tüm hastalara ait ipsilateral ve kontrateral MLD, V_{20}

ve V_{30} değerleri Şekil 1, 2 ve 3'te verilmiştir. Pnömoni gelişen ve gelişmeyen hastaları iki ayrı grupta incelediğimizde hastaların ortalama MLD, V_{20} ve V_{30} değerleri Tablo 1'te verilmiştir. Tüm olguların 6'sında 20 Gy ve üzerinde ışınlanan kontrateral akciğer volümü (V_{20}) %25'i ve üzerinde iken, bunlardan sadece 2'sinde pnömoni gelişti ve bu hastalar pnömonektomili hastalar idi. Kontralateral V_{20} 'si %35 ve üzerinde olan 2 olgunun 1'inde, kontrateral V_{30} 'u \geq %25 olan 3 olgunun 1'inde ve kontrateral V_{30} 'u \geq %35 olan 1 olguda pnömoni meydana geldi (Tablo 2).

Tablo 1

Tüm hastaların ortalama MLD, V_{20} , V_{30} değerleri

| | Pnömoni yok | Pnömoni derece ≥ 2 |
|-----------------------|---------------------|-------------------------|
| Hasta sayısı | 12/15 | 3/15 |
| MLD (ortalama) | | |
| İpsilateral akciğer | 32,5 Gy (18,3-43,8) | 20,47 Gy* |
| Kontralateral akciğer | 15,24 Gy (9-26,4) | 20,45 Gy (12,7-31) |
| V_{20} | | |
| İpsilateral akciğer | %54,9 (35,6-77,9) | %52,7* |
| Kontralateral akciğer | %22,37 (6,2-45,4) | %34,6 (23,6-50,5) |
| V_{30} | | |
| İpsilateral akciğer | %48,5 (27,7-72,3) | %25,2* |
| Kontralateral akciğer | %16,1 (4-26,1) | %24,1 (6,5-42,6) |

*Pnömoni gelişen 3 hastanın 2'si ameliyatlı hastalar olduğu için sadece 1 tanesinde ipsilateral akciğer dozu mevcuttur. Diğer tüm hastalar için doz aralığı verilmiştir.

Tablo 2Kontrateral akciğer V_{20} ve V_{30} değerlerine göre hastaların pnömoni görülme oranı

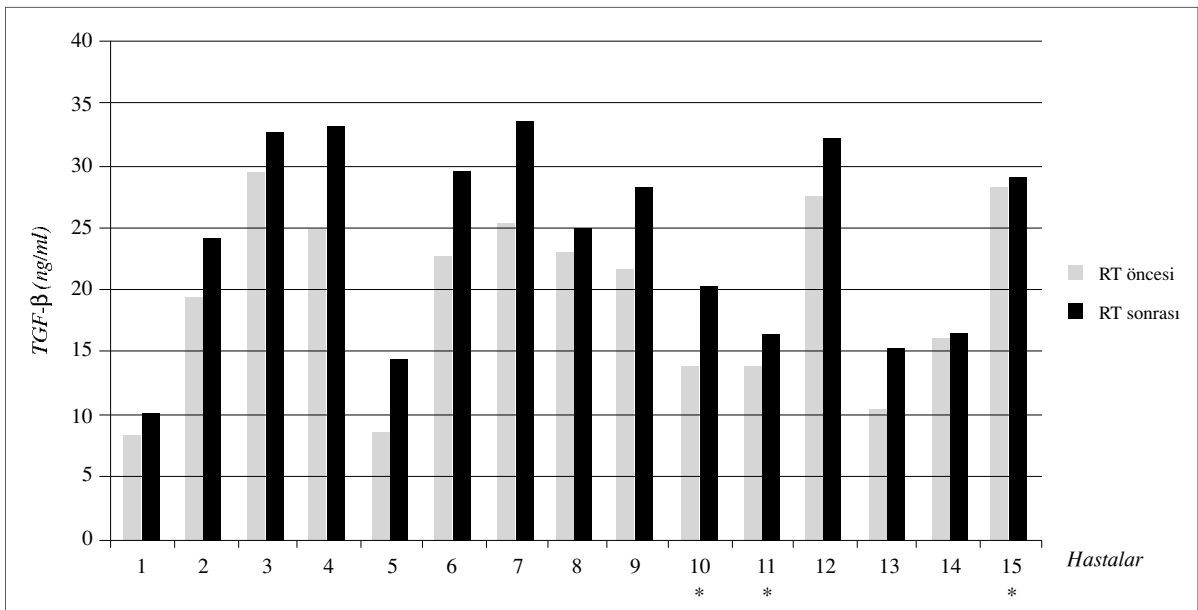
| | Kontrateral $V_{20} \geq \%25$ | Kontrateral $V_{30} \geq \%25$ | Kontrateral $V_{20} \geq \%35$ | Kontrateral $V_{30} \geq \%35$ |
|-------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Pnömoni var | 2/3 | 1/3 | 1/3 | 1/3 |
| Pnömoni yok | 4/12 | 2/12 | 1/12 | 0/12 |

Tablo 3Pnömoni gelişimi ile plazma TGF- β seviyesi arasındaki ilişki

| | Pnömoni (-) | Pnömoni derece ≥ 2 |
|---|------------------------|-------------------------|
| Hasta sayısı | 12/15 | 3/15 |
| Radyoterapi öncesi TGF- β Medyan (aralık) | 22,45 ng/ml (8,5-29,7) | 14 ng/ml (14-28,5) |
| Radyoterapi sonrası TGF- β Medyan (aralık) | 26,9 ng/ml (10,3-33,8) | 20,4 ng/ml (16,5-29,20) |

Plazma TGF- β konsantrasyonları radyoterapi öncesi ve sonrası değerlendirildi. Tüm hastalar için radyoterapi öncesi TGF- β seviyesi medyan 21,9 ng/ml (8,5-29,7 ng/ml), radyoterapi sonrası 25,2 ng/ml (10,3-33,8) bulundu. Sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

Tüm olgulara ait radyoterapi öncesi ve sonrası TGF- β seviyeleri Şekil 4'te, pnömoni gelişen ve gelişmeyen olgulara ait medyan TGF- β seviyeleri Tablo 3'te verilmiştir. TGF- β seviyeleri ile DVH parametreleri arasında korelasyon saptanamamıştır.

Şekil 4. Tüm hastaların TGF- β değerleri. (*Pnömoni gelişen hastalar).

TARTIŞMA

Radyoterapinin tetiklediği pulmoner hasar torasik radyoterapi gören hastaların en fazla karşılaştığı doz kısıtlayıcı toksisitedir. Mevcut olan serilerde primer radyoterapi gören olgularda bir ve iki yıllık radyasyon pnömonisi oranı sırasıyla %17 ve %20 olarak bildirilmiştir.^[19] Eksternal radyoterapiyi takiben akciğer fonksiyonlarındaki değişiklikleri öngörmek şu andaki bilgilerimize göre sınırlıdır. Radyoterapide toplam doz-volüm, fraksiyonasyon şeması ve doz hızı radyasyon hasarı riskini belirleyen en önemli faktörler olarak bildirilmişlerdir.^[20,21] Günümüzde, hastalara özgü pulmoner toksisite gelişme olasılığını belirleyen tamamen kabul görmüş bir yöntem yoktur. Ancak üç boyutlu planlama sistemlerinin gelişmesi ile doz-volüm histogramlarının elde edilmesi pek çok klinisyene doz dağılımlarını ayrıntılı olarak inceleme fırsatını vermiştir. Pek çok araştırmacı doz-volüm parametreleri ile normal doku hasarı arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için çeşitli modeller geliştirmişlerdir.^[22-24]

Radyasyon pnömonisi ile üç boyutlu planlamada doz dağılımı ilişkisini ilk olarak Martel ve arkadaşları retrospektif bir çalışma ile ortaya koymuşlardır.^[6] Yirmi bir Hodgkin lenfoma, 42 küçük hücreli olmayan akciğer hastasına üç boyutlu tedavi planlaması ile radyoterapi uygulayan Martel ve arkadaşları, normal doku komplikasyon olasılığını (NTCP) matematiksel bir model olan Lyman-Kutcher modellerine göre hesapladıklarında semptomatik radyasyon pnömonisi ile korelasyon saptamışlardır.

Literatürde akciğerleri ipsilateral ve kontrateral olarak ayrı ayrı inceleyen çalışmalar mevcuttur, bunlardan Oetzel ve arkadaşları 86 akciğer ve özofagus kanserli hastanın BT'lerini DVH elde etmek için yeniden düzenlemiş ve Lyman ve Kutcher'in modellerini kullanarak normal doku komplikasyon olasılığı ile pnömoni gelişiminin korelasyonunu araştırmışlardır.^[25] Ipsilateral akciğerin aldığı doz ile NTCP hesapları arasında pnömoni gelişimi açısından korelasyon göstermişler ve pnömoni gelişme riski her iki akciğeri tek bir organ olarak hesapladıklarında %4'ün altında kalmıştır. Ancak çalışmada istatistiksel anlamlılık rapor edilmemiştir.

Memorial Sloan-Kettering Cancer Center'da yapılan bir çalışmada pnömoni gelişmesi ve volümetrik parametreler arasındaki ilişki her iki akciğer için ayrı ayrı ve beraber olarak hesaplanmış, NTCP dışındaki parametrelerdeki istatistiksel anlamlılık ipsilateral akciğerde her iki akciğere göre daha yüksek saptanmıştır.^[26] Serimizde pnömonektomili hastaların bulunması nedeniyle, bu çalışmalar da örnek alınarak doz-volüm hesapları ipsilateral ve kontrateral akciğerler için ayrı ayrı yapılmıştır. Ancak sonuçlarımıza bakıldığında literatürle zıt olarak kontrateral akciğer dozlarını yüksek olması pnömoni gelişimi açısından anlamlı bulunmuştur. Hastalarımızın tedavi planlarında sağlam akciğeri koruyabilmek amacıyla ışın ağırlıkları özellikle ipsilateral akciğer tarafında yüksek tutulmuştur. Bu nedenle kontrateral akciğer dozları ipsilateral akciğere oranla genellikle daha düşüktür, yüksek olan hastalarda da pnömoni gelişmesi kontrateral akciğer volümünün katkısını açıklamaktadır. Burada ilginç olan diğer bir sonuç ise pnömoni gelişen 3 hastadan 2'sinde pnömonektomi uygulanmış olmasıdır. Bizim bilgilerimize göre literatürdeki çalışmalarda pnömonektomili hastalarda radyasyon pnömonisinin arttığına dair bir kanıt bulunmamaktadır.

Graham ve arkadaşları doz-volüm histogramlarından rahatlıkla elde edilebilecek ve hesaplaması çok kolay olan diğer bir parametreye 20 Gy'in üzerinde ışınlanan akciğer volümünün (V_{20}) pnömoni ile ilişkisine dikkatleri çekmişlerdir.^[19] Doksan dokuz medikal inoperabl KHOAK'lı hastayı 3-boyutlu planlama ile tedavi eden ve median 24 ay takip eden Graham, V_{20} 'si %22'nin üzerinde olan hastalarda pnömoni riskinde anlamlı bir artış saptamıştır ($p=0,001$). V_{20} arttıkça pnömoni şiddetinin de arttığı gösterilmiştir. Ancak çalışmada incelenen diğer verilerle (tümörün alt, üst veya orta lob yerleşimi, maksimum akciğer dozu, ortalama akciğer dozu ve efektif volüm) pnömoni arasında bir ilişki gösterilememiştir.

Benzer şekilde Armstrong ve arkadaşları, radyasyon pnömonisinin şiddeti ile 25 Gy'in üzerinde radyasyon alan akciğer volümü arasında istatistiksel anlamlı bir korelasyon saptamışlardır.^[27] Hernando ve arkadaşlarının çalışmasında ise V_{30}

pnömoninin öngörülmesinde önemli bir prediktif faktör olarak gösterilmiştir.^[28] Bu çalışmaların aksine Sunyach ve arkadaşlarının prospektif çalışmalarında, 20 Gy, 25 Gy ve 30 Gy'in üzerinde ışınlanan akciğer volümleri ile pnömoni arasında bir korelasyon saptanmamış ancak bu sonuç hasta sayısının yetersizliği ile açıklanmıştır.^[29] Benzer şekilde bizim çalışmamızda da 25 Gy ve 30 Gy'in üzerine ışınlanan akciğer volümleri ile pnömoni arasında korelasyon gösterilememiştir, bizim çalışmamızda da olgu sayısının az olması anlamlı sonuç alınmasını sınırlandırmış olabilir. Konuyla ilgili literatür bulguları ve çalışmamızın sonuçları Hernando ve arkadaşlarının^[28] çalışmasından adapte edilerek Tablo 4'te özetlenmiştir.

Son yıllarda enflamasyon ve fibrozisin mekanizmasında rol oynayan anahtar sitokinlerden TGF- β 'nın plazma seviyelerindeki değişimin radyasyona bağlı akciğer hasarını öngörmeye faydalı

olabileceği gösteren çalışmalar mevcuttur.^[12,17,30,31] TGF- β pleitrofik bir sitokindir, hasar alanına lenfosit ve fibroblast göçünü sağlar, fibroblast proliferasyonunu başlatır ve kollajen ve fibronektin üretimini sağlar; net etkisi dokunun normal yapısının yerine geçecek olan ekstrasellüller matriks miktarındaki artıştır. Bağ dokusunun fazla sitümlasyonu yanında skar oluşumu için gerekli olan bağ dokusu oluşumunu sağlayan ekstrasellüller matriksin degradasyonunu düzenler.^[16]

TGF- β 'nın radyasyon pnömonisi gelişimini öngörmeye kullanıldığı ilk klinik çalışma Anscher ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir.^[17] Radyoterapi ile tedavi edilen 8 akciğer hastasında tedavi öncesi ve tedavi sırasında haftalık, tedavi sonu ve her kontrolde, plazma örneklerinde TGF- β ölçümleri yapılmıştır. Tedavi öncesi TGF- β seviyeleri ile radyasyon pnömonisi gelişmesi arasında bir korelasyon saptanmamış ancak pnömoni

Tablo 4

Literatürdeki bazı çalışmalarla bu çalışma sonuçlarının karşılaştırılması

| Yazar | RP | V _{doz} (%) | | MLD (%) | |
|--|-----------------|---|-----------------|--------------------------|----------|
| | | Alt grup | Gözlenen | Alt grup | Gözlenen |
| Graham ve ark. ^{[19]*} (n=99) | Derece ≥ 2 | V ₂₀ <22 | 0 | <10 Gy | 0 |
| | | V ₂₀ 22-31 | 7 | 11-20 Gy | 9 |
| | | V ₂₀ 32-40 | 13 | 21-30 Gy | 24 |
| | | V ₂₀ >40 | 36 | >30 Gy | 25 |
| Oetzel ve ark. ^{[25]**} (n=66) | Tüm dereceler | | | ≤ 15 Gy | 0 |
| | | | | 17,5-20 Gy | 13 |
| | | | | 22,5-25 Gy | 21 |
| | | | | $\geq 27,5$ Gy | 43 |
| Armstrong ve ark. ^{[27]*} (n=31) | Derece ≥ 3 | V ₂₅ ≤ 30 | 4 | | |
| | | V ₂₅ >30 | 38 | | |
| Hernando ve ark. ^{[28]*} (n=201) | Tüm dereceler | V ₃₀ ≤ 18 | 6 | <10 Gy | 10 |
| | | V ₃₀ ≥ 18 | 24 | 10-20 Gy | 16 |
| | | | | 21-30 Gy | 27 |
| | | | | >30 Gy | 44 |
| Bu çalışma** (n=15) | Derece ≥ 2 | Kontrlaterale akc V ₂₀ ≥ 25 | 33,3 | İpsilaterale akc >10 Gy | 6,6 |
| | | Kontrlaterale akc V ₂₀ ≥ 35 | 33,3 | İpsilaterale akc >20 Gy | 7,1 |
| | | Kontrlaterale akc V ₃₀ ≥ 25 | 50 | Kontrlaterale akc >10 Gy | 23 |
| | | Kontrlaterale akc V ₃₀ ≥ 35 | 100 (1/1 hasta) | Kontrlaterale akc >20 Gy | 33,3 |

*Akciğerler tek bir organ olarak analiz edilmiş; **Akciğerler ipsilateral-kontrlaterale ayrı ayrı organlar olarak analiz edilmiş.

gelişmeyen 3 hastada nadir TGF-β seviyeleri normale dönerken, pnömoni gelişen 5 hastanın 4'ünde normale dönmemiştir. Hasta sayısı çok az olan bu çalışma daha sonra genişletilmiş ve 73 hasta sayılı bir seri olarak yayınlanmıştır.^[31] Bu çalışmada tedavi öncesi ile tedavi sonu TGF-β seviyeleri karşılaştırıldığında, pnömoni gelişen grupta TGF-β seviyelerinin arttığı, pnömoni gelişmeyen grupta seviyelerin aynı ya da daha düşük olduğu rapor edilmiştir. Radyoterapi sonu veya persistan olarak artan TGF-β seviyelerine sahip hastalardan %60'ında pnömoni gelişeceği bildirilmiştir.

Anscher ve arkadaşları,^[17,31] kendi çalışmalarının ışığında TGF-β ölçümlerinden faydalanarak radyoterapi doz artırılması ve yüksek doz radyoterapi uygulayabilecek hastaları seçmek için prospektif bir çalışma yapmışlar ve geç dönem komplikasyonlarını da yayınlamışlardır.^[32,33] Otuz sekiz lokal ileri veya medikal inoperabl akciğer kanseri hastası radyoterapi ile tedavi edilmiş ve plazma TGF-β seviyelerine bakılarak doz düzenlemesi yapılmıştır. TGF-β seviyeleri yüksek seyreden 24 hastaya 73,6 Gy, normal seyreden diğer hastaların 8'ine 80 Gy, 6'sına 86,4 Gy radyoterapi uygulanmıştır. Geç komplikasyonlara bakıldığında 73,6 Gy grubunda II derece 5, V derece 2, III derece 1 akciğer toksisitesi saptanırken, 80 Gy grubunda I derece 2, 86,4 Gy grubunda I derece 3 akciğer toksisitesi saptanmıştır. Bizim çalışmamızda radyoterapi öncesi ve sonrası TGF-β seviyelerine bakıldığında tüm hastalarda başlangıç seviyelerine göre TGF-β miktarlarında artış gözlenmiştir. Ancak bu artış pnömoni gelişen hastalarda bu olayla bağlantılı olarak daha yüksek değildir. Bunun nedeni TGF-β seviyelerinin yeterli düzeyde yükselmesi veya hasta sayısının azlığının istatistiksel anlamlılığı etkilemiş olmasıdır.

Bir başka prospektif bir çalışmada TGF-β seviyelerinin radyoterapi ve sonrası farklı zamanlarda değişimini ve doz volüm parametreleri incelenmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarında multivariye analizler MLD'nin radyolojik ve semptomatik pnömoni ile ilişkili tek anlamlı parametre olduğunu gösterilmiştir. Radyoterapi sonrası yükselen TGF-β seviyeleri pnömoni gelişimi açısından bağımsız risk faktörü olarak gösterilememiştir ancak

bu seviyeler MLD ile korele bulunmuştur.^[34] Bizim çalışmamızda benzer şekilde TGF-β seviyeleri ile DVH parametreleri arasında bir korelasyon bulunamamıştır.

SONUÇ

Akciğer kanserli hastalarda, normal doku hasarı olasılığının öngörülmesi için geliştirilen gerek matematiksel gerekse biyokimyasal yöntemler çok titizlikle çalışılması gereken ve her zaman istenilen sonucu veren yöntemler değildir.^[9,12,17,19,22-24,31,33]

Bizim çalışmamız heterojen bir grup üzerinde yapılmış olması, düşük hasta sayısı ve rağmen pnömoni riskini öngörmeye kontrateral akciğere ait V_{20} , V_{30} , MLD değerlerinin faydalı olabileceğini göstermiş, ancak TGF-β seviyelerinin anlamlı katkısını gösterememiştir. Sonuç olarak, bu çalışmanın ve literatürün ışığında, radyasyon pnömonisini öngörmek için DVH'ların dikkatli bir şekilde incelenmesi ve buna göre doz ayarlamaları yapılması faydalı olabilir. Ancak TGF-β'nin, elde edilme ve saklama koşullarının zorluğu, ELISA'nın oldukça pahalı bir yöntem olması ve sonuçlarının her zaman klinik ile korelasyon göstermemesi nedeniyle rutin kullanımına dikkatli yaklaşılmalıdır.

Radyasyonun akciğerler üzerine etkisini öngörmek için gerekli olan fiziksel ve biyolojik prediktif faktörlerin tanımlanmasında yüksek hasta sayılı ve değişik prediktif faktörler olabilecek belirteçlerle prospektif çalışmalara gerek vardır. Bu faktörlerin birlikte kullanımı gelişebilecek yan etkileri belirlemede daha faydalı olacaktır.

Teşekkür

Çalışmamızın istatistikleri konusunda bize yardımcı olan Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Halk Sağlığı ve İstatistik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Dr. Ahmet Dirican'a teşekkürlerimizi sunarız.

KAYNAKLAR

1. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1997. CA Cancer J Clin 1997;47(1):5-27.
2. Murphy TP, Casey MT. Determination of operability in candidates who undergo lung resection for bronchogenic carcinoma. Can J Surg 1990;33(6):470-3.

3. Perez C, Azarnia N, Cox J. Sequela of definitive irradiation in the treatment of carcinoma of the lung. In: Motta G, editor. Lung cancer: advanced concepts and present status. Genoa, Italy: G Motta Publishing; 1989.
4. Emami B, Graham MV. Lung. In: Perez CA, Brady LW, editors. Principles and practice of radiation oncology. Philadelphia, New York: Lippincott-Raven; 1998. p. 1181-220.
5. Armstrong JG, Burman C, Leibel S, Fontenla D, Kutcher G, Zelefsky M, et al. Three-dimensional conformal radiation therapy may improve the therapeutic ratio of high dose radiation therapy for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26(4):685-9.
6. Martel MK, Ten Haken RK, Hazuka MB, Turrisi AT, Fraass BA, Lichter AS. Dose-volume histogram and 3-D treatment planning evaluation of patients with pneumonitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28(3):575-81.
7. Langer M, Kijewski P. CCRT (computer controlled radiation therapy) for non-small cell lung cancer: sensitivity of clinical gains to organ tolerance restrictions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;22(2):325-32.
8. Marks LB, Munley MT, Bentel GC, Zhou SM, Hollis D, Scarfone C, et al. Physical and biological predictors of changes in whole-lung function following thoracic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39(3):563-70.
9. Rubin P, Johnston CJ, Williams JP, McDonald S, Finkelstein JN. A perpetual cascade of cytokines postirradiation leads to pulmonary fibrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33(1):99-109.
10. Franklin TJ. Therapeutic approaches to organ fibrosis. *Int J Biochem Cell Biol* 1997;29(1):79-89.
11. Grande JP. Role of transforming growth factor-beta in tissue injury and repair. *Proc Soc Exp Biol Med* 1997;214(1):27-40.
12. Anscher MS, Kong FM, Jirtle RL. The relevance of transforming growth factor beta 1 in pulmonary injury after radiation therapy. *Lung Cancer* 1998;19(2):109-20.
13. Rodemann HP, Bamberg M. Cellular basis of radiation-induced fibrosis. *Radiother Oncol* 1995;35(2):83-90.
14. Hakenjos L, Bamberg M, Rodemann HP. TGF-beta1-mediated alterations of rat lung fibroblast differentiation resulting in the radiation-induced fibrotic phenotype. *Int J Radiat Biol* 2000;76(4):503-9.
15. Martin M, Lefaix J, Delanian S. TGF-beta1 and radiation fibrosis: a master switch and a specific therapeutic target? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(2):277-90.
16. Travis EL. Organizational response of normal tissues to irradiation. *Semin Radiat Oncol* 2001;11(3):184-96.
17. Anscher MS, Murase T, Prescott DM, Marks LB, Reisenbichler H, Bentel GC, et al. Changes in plasma TGF beta levels during pulmonary radiotherapy as a predictor of the risk of developing radiation pneumonitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30(3):671-6.
18. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31(5):1341-6.
19. Graham MV, Purdy JA, Emami B, Harms W, Bosch W, Lockett MA, 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.
20. Byhardt RW, Martin L, Pajak TF, Shin KH, Emami B, Cox JD. The influence of field size and other treatment factors on pulmonary toxicity following hyperfractionated irradiation for inoperable non-small cell lung cancer (NSCLC)-analysis of a Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27(3):537-44.
21. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21(1):109-22.
22. Kutcher GJ, Burman C. Calculation of complication probability factors for non-uniform normal tissue irradiation: the effective volume method. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16(6):1623-30.
23. Kutcher GJ, Burman C, Brewster L, Goitein M, Mohan R. Histogram reduction method for calculating complication probabilities for three-dimensional treatment planning evaluations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21(1):137-46.
24. Lyman JT, Wolbarst AB. Optimization of radiation therapy, IV: A dose-volume histogram reduction algorithm. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17(2):433-6.
25. Oetzel D, Schraube P, Hensley F, Sroka-Pérez G, Menke M, Flentje M. Estimation of pneumonitis risk in three-dimensional treatment planning using dose-volume histogram analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33(2):455-60.
26. Yorke ED, Jackson A, Rosenzweig KE, Merrick SA, Gabrys D, Venkatraman ES, et al. Dose-volume factors contributing to the incidence of radiation pneumonitis in non-small-cell lung cancer patients treated with three-dimensional conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54(2):329-39.
27. Armstrong JG, Zelefsky MJ, Leibel SA, Burman C, Han C, Harrison LB, et al. Strategy for dose escalation

- using 3-dimensional conformal radiation therapy for lung cancer. *Ann Oncol* 1995;6(7):693-7.
28. Hernando ML, Marks LB, Bentel GC, Zhou SM, Hollis D, Das SK, et al. Radiation-induced pulmonary toxicity: a dose-volume histogram analysis in 201 patients with lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51(3):650-9.
29. Sunyach MP, Falchero L, Pommier P, Perol M, Arpin D, Vincent M, et al. Prospective evaluation of early lung toxicity following three-dimensional conformal radiation therapy in non-small-cell lung cancer: preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(2):459-63.
30. Rubin P, Finkelstein J, Shapiro D. Molecular biology mechanisms in the radiation induction of pulmonary injury syndromes: interrelationship between the alveolar macrophage and the septal fibroblast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;24(1):93-101.
31. Anscher MS, Kong FM, Andrews K, Clough R, Marks LB, Bentel G, et al. Plasma transforming growth factor beta1 as a predictor of radiation pneumonitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41(5):1029-35.
32. Fan M, Marks LB, Hollis D, Bentel GG, Anscher MS, Sibley G, et al. Can we predict radiation-induced changes in pulmonary function based on the sum of predicted regional dysfunction? *J Clin Oncol* 2001;19(2):543-50.
33. Anscher MS, Marks LB, Shafman TD, Clough R, Huang H, Tisch A, et al. Risk of long-term complications after TGF-beta1-guided very-high-dose thoracic radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56(4):988-95.
34. De Jaeger K, Seppenwoolde Y, Kampinga HH, Boersma LJ, Belderbos JS, Lebesque JV. Significance of plasma transforming growth factor-beta levels in radiotherapy for non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58(5):1378-87.

KARE

YAYINCILIK

`info@kareyayincilik.com.tr`