

Torasik Radyoterapi Sonrası Gelişen Radyasyon Pnömoniti Hastalarında Prognostik ve Prediktif Faktörlerin Analizi: Retrospektif Tek Merkez Deneyimi

Prognostic and Predictive Factors in Patients with Radiation Pneumonitis Developed after Thoracic Radiotherapy: A Retrospective Single-Center Experience

Jamshid Hamdard¹, Harun Muğlu¹, Erdem Sünger¹, Mehmet Haluk Yücel¹, Maral Martin Mıldanoğlu¹, Ebru Engin Delipoyraz¹, Ebru Karcı¹, Özgür Açıkgöz¹, Ömer Yazıcı², Dilek Ünal², Ömer Fatih Ölmez¹, Ahmet Bilici¹, Özcan Yıldız¹

1 Medikal Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul Medipol Üniversite Hastanesi, İstanbul /Türkiye
2 Radyasyon Onkolojisi Bilim Dalı, İstanbul Medipol Üniversite Hastanesi, İstanbul /Türkiye

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmada, torasik radyoterapi (TRT)/kemoradyoterapi (KRT) ve/veya immünoterapi (IO) gören hastalarda radyasyon pnömoniti gelişimi ve bu sürece etki eden faktörlerin incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: TRT alan hastaların verileri retrospektif olarak tarandı ve radyasyon pnömoniti gelişen 26 hastanın verileri analiz edildi.

BULGULAR: Hastaların ortalama yaşı 54.5 iken çoğu erkekti. Hastaların çoğunluğunda primer tanı akciğer kanseri idi. On dört hasta (%53.8) eş zamanlı KRT alırken, 13 hasta (%50) IO ile eş zamanlı RT almıştı. Toplamda ise 17 hasta (%65.4) tedavi sürecinde IO almıştı. Median RT dozu 44 Gy idi. Hastalarda RT ile pnömoniti gelişene kadar geçen süre ortalama 5.8 ay iken IO başlangıcından pnömoniti gelişene kadar geçen süre ortalama 6.2 aydı. 20 hastada (%76.9) grade 2, 3 hastada (%11.5) grade 3 ve 3 hastada (%11.5) grade 1 pnömoniti görülmüştü. En sık görülen tomografi bulguları konsolidasyon ve septal kalınlaşma ve distorsiyon ile 5 hastada retikülonodüler görünüm ve 3 hastada buzlu cam görünümü şeklindeydi. Ortalama steroid kullanımı 1.95 ay idi. 14 hastada (%53.8) steroid dozu 1 mg/kg dozuna kadar çıkmıştı. Ortalama 22.5 aylık takip süresinde, ortalama progresyonsuz sağkalım (PFS) 28.8 ay ve ortalama genel sağkalım (OS) 54.1 aydı. Hiçbir hastada RT pnömonitine bağlı ölüm gözlenmedi. Grade 2-3 RT pnömoniti gelişimine etki eden faktörlerin analizi yapıldığında, herhangi bir predikte edici anlamlı faktör gösterilemedi.

SONUÇ: Çalışmamızda KRT+IO alan hastalarda RT pnömoniti IO almayanlara kıyasla daha fazla görülmedi. Fakat hasta sayısı az olduğu için daha fazla hasta sayıları ile geniş kapsamlı karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. RT pnömoniti zamanında akla getirilmediğinde ciddi mortal olabilen fakat erken fark edilerek, doğru tedavi edildiğinde yönetilebilir bir klinik antitedir.

Anahtar Kelimeler: radyasyon pnömoniti, radyoterapi, kemoradyoterapi, immünoterapi

ABSTRACT

OBJECTIVE: Our objective was to investigate the process and contributing factors of radiation pneumonitis (RP) in patients receiving thoracic radiotherapy (TRT)/chemoradiotherapy (CRT) +/- immunotherapy (IO).

MATERIALS AND METHODS: Data of TRT patients were retrospectively reviewed and data of 26 patients who developed RP were analyzed.

RESULTS: Median age of the patients was 54.5 years and most were male. The primary diagnosis was lung cancer in the majority of the patients. Fourteen patients (%53.8) received concurrent CRT, while 13 patients (%50) received concurrent RT with IO. In total, 17 patients (%65.4) received IO during treatment. Median RT dose was 44 Gy. Median time from RT to pneumonitis onset was 5.8 months and median time from IO initiation to pneumonitis onset was 6.2 months. Grade 2 pneumonitis was observed in 20 patients (%76.9), grade 3 in 3 patients (%11.5), and grade 1 in 3 patients (%11.5). The most common CT findings were consolidation and septal thickening and distortion, with reticular nodular appearance in 5 patients and ground-glass appearance in 3 patients. Median steroid use was 1.95 months. Steroid dose was increased to 1 mg/kg in 14 patients (%53.8). With a median follow-up of 22.5 months, median PFS was 28.8 months and median OS was 54.1 months. No RT pneumonitis-related death was observed. Analysis of factors affecting the development of grade 2-3 RT pneumonitis did not reveal any significant predictive factors.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Jamshid Hamdard, MD, Medipol Üniversite Hastanesi, Bağcılar/İstanbul /Türkiye

E-Posta/E-Mail: jamshidhamdard@hotmail.com || Tel: +90 554 019 41 49

Received/Geliş Tarihi: 05 08 2024 || **Accepted/Kabul Tarihi:** 30 09 2024

Bu Eser Creative Commons Atıf-Gayriticari 4.0 Uluslararası Lisansı ile Lisanslanmıştır. This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0).



CONCLUSION: Our study found that RP was not more common in CRT+IO patients compared to those who did not receive IO. However, due to the small number of patients, larger-scale comparative studies with more patients are needed. RT pneumonitis is a clinical entity that can be fatal if not recognized early, but can be managed with early detection and appropriate treatment.

Keywords: radiation pneumonitis, radiotherapy, chemoradiotherapy, immunotherapy

GİRİŞ

Radyoterapi (RT), çeşitli malignitelerde hem küratif hem de palyatif amaçlarla kullanılan, multidisipliner onkolojik tedavinin vazgeçilmez bir parçasıdır. Lokal ilerlemiş veya metastatik hastalıkta tümör yükünü azaltarak, cerrahiye hazırlık veya kemoterapiye duyarlılığı artırma gibi farklı amaçlarla uygulanır. Modern RT teknikleri, yüksek dozda radyasyonu tümör dokusuna verirken, çevre dokulara verilen hasarı minimize ederek tedaviye bağlı morbiditeyi önemli ölçüde azaltmıştır.

Özellikle son yıllarda, immünoterapinin (IO) onkolojideki yükselişiyle birlikte, RT ve IO kombinasyonları, özellikle lokal ileri küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) gibi hastalıklarda sinerjistik etkiler göstererek hasta sağkalımını artırma potansiyeli sunmaktadır. Bu kombinasyon, tümör mikroçevresini değiştirerek immün sistemin tümör hücrelerine karşı daha etkin bir şekilde savaşmasını sağlar.

Radyoterapinin doz, fraksiyonasyon ve tekniklerdeki gelişmeler, tedavi planlamasında büyük esneklik sağlamış ve her hastaya özel tedavi planlarının oluşturulmasına olanak tanımıştır. Bu sayede, hastaların yaşam kalitelerini korurken, onkolojik sonuçları iyileştirmek mümkün hale gelmiştir.

Radyoterapinin akciğer yan etkileri zamanla ortaya çıkmaktadır. Akciğerdeki radyasyon hasarı patolojik olarak 5 aşamadan oluşur [1]. Erken dönem (saatler ile günler): belirti olmadan akciğerde ödem ve inflamasyon gelişimi [2]. Gizli (latent) dönem (2-3 hafta): RT alanında goblet hücrelerinde artış ve buna bağlı sekresyon birikimi dönemi. Bu aşamada öksürük görülebilir fakat genelde hastalar asemptomatik olurlar [1]. Akut eksüdatif dönem (3-12 hafta): Bu dönemde ateş, nefes darlığı, kuru öksürük, yorgunluk ve göğüs ağrısı gibi semptomlar görülür [3,4]. Ara dönem: belirtiler tedricen düzelir, akciğerlerde kısmi iyileşme görülür, alveolar eksuda rezorbe olur ancak bazı bölgelerde fibroblast migrasyonu ve proliferasyonu sonucu alveolar duvarlarında ve interstisyumda kalınlaşma meydana gelir [5,6]. Radyasyon fibrozisi (6 ay-yıllar): En

erken RT'den 6 ay sonra gelişir ve yıllarca devam edebilir. Yaklaşık hastaların %5 ila 15'inde görülür [7,8].

İlk RT pnömoniti vakası 1898'de tüberkülozlu bir hastada tanımlanmıştır [9]. Günümüzde meme kanseri veya diğer torasik maligniteleri, lenfoma ve metastatik akciğer hastalığı olan hastalarda RT uygulanabilir ve bu hastalarda RT pnömonit riski ortaya çıkar [10].

Radyasyon pnömoniti, nefes darlığı, kuru öksürük, hipoksi ve düşük ateş ile karakterizedir [10]. Radyasyon pnömonitin kesin sıklığı, tümörün yeri, radyolojik değişiklikler ve klinik semptomların varlığına bağlı olduğundan net değildir [11]. Ancak, toraks maligniteleri için radyoterapi ile tedavi edilen hastalarda %10-30 oranında radyasyon pnömoniti geliştiği ve doz bağımlı olduğu tahmin edilmektedir [12]. Pnömonit vakalarının çoğunluğu akciğer kanserli hastalarda bildirilmiş olsa da bu toksisite akciğer dışı kanserler için toraksa verilen RT sonrası da gözlemlenmiştir [11].

İyonize radyasyona maruziyet sonucu gelişen radyasyon hasarına karşı akciğer, diğer organlara kıyasla daha yüksek bir duyarlılık göstermektedir. Alveol-kapiller bariyer, akciğerin radyasyona en hassas yapısal ve fonksiyonel birimi olarak öne çıkmaktadır [13]. Radyasyonun akciğer dokusunda tetiklediği hasar, karmaşık bir süreç olup, akut ve kronik inflamasyon, hücre ölümü ve fibrozis gibi değişikliklerle karakterizedir. Radyasyon, dokuya enerji aktararak kimyasal bağları kırar ve serbest radikaller oluşturur. Bu serbest radikaller, hücre zarlarına, DNA'ya ve proteinlere zarar vererek hücre ölümüne yol açar. Özellikle tip I pnömositler ve vasküler endotel hücreleri, radyasyonun direkt etkilerine karşı oldukça hassastır [11,13]. Hasarlı dokular, inflamatuvar hücrelerin bölgeye çekilmesine neden olarak inflamasyon sürecini başlatır. Bu inflamatuvar yanıt, kapiller geçirgenliğinin artmasına, ödem oluşumuna ve fibrotik doku oluşumuna yol açarak radyasyon pnömonitini oluşturur [13-15]. Bu reaksiyon zinciri erken, orta ve geç dönem olarak üç aşamaya ayrılabilir [11,14]. Radyasyon pnömoniti, genellikle radyoterapi sonrası ilk 12 hafta ile 6 ay arasında ortaya çıkan akut ve subakut bir hastalıktır [14]. Nefes darlığı, kuru

öksürük ve düşük ateş en sık görülen semptomlardır. Hastalık ilerledikçe takipne, siyanoz ve hipoksemi gibi bulgular da ortaya çıkabilir [16]. Fizik muayenede genellikle normal akciğer sesleri duyulur, ancak bazen akciğer seslerinde kabalaşma olabilir. Akciğer grafisi ve bilgisayarlı tomografi (BT) gibi görüntüleme yöntemleri ile radyasyon alanında buzlu cam görünümü, konsolidasyon ve retiküler opasiteler gibi bulgular görülebilir [17]. Bu bulgularla birlikte pnömonit tanısı, RT geçmişine dayanmalı ve enfeksiyöz pnömoni, ilaç toksisitesi, kalp hastalığı, ateletazi ve pulmoner emboli gibi diğer nedenler dışlanmalıdır [11,14].

PACIFIC faz-3 klinik çalışmasında, pnömonit insidansı, eş zamanlı KRT artı durvalumab veya sadece KRT alan gruplar arasında benzer bulunmuştu (tüm gradeler: %34'e karşı %25; grade 3 ve üzeri: %4.2'ye karşı %3.8) [18]. Benzer sonuçlar, sekansiyel KRT (sKRT) veya eş zamanlı KRT'yi takiben sugemalimab ile KRT'yi karşılaştıran faz III GEMSTONE-301 çalışmasında da gözlemlenmiştir (tüm gradeler: %19.6'ya karşı %17.5; grade 3 ve üzeri: %3.1'e karşı %1.6) [19]. Ancak, bazı gözlemsel çalışmalar ve gerçek yaşam verilerine baktığımızda KRT+IO tedavisinden sonra daha yüksek oranda pnömonit bildirilmiştir. Örneğin, evre III KHDAK'inde eş zamanlı KRT sonrası durvalumab konsolidasyonunun değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada, pnömonitis, eş zamanlı KRT grubuna kıyasla durvalumab grubunda daha fazla görülmüştür (tüm gradeler: %81'e karşı %38; grade 3 ve üzeri: %14'e karşı %3) [20].

Biz de bu çalışmada kendi merkezimizde farklı kanser tanısı olan ve torasik bölgeye RT aldıktan sonra pnömonitis gelişen 26 hastanın verilerini retrospektif olarak analiz ettik. Ayrıca, RT pnömonitisinin gelişimine etki eden prognostik ve prediktif faktörlerde araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Etik kurul onayı

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar veya birinci derece yakınları tarafından bilgilendirilmiş onam formu alındı. Bu çalışma, Medipol Üniversitesi Etik kurulu tarafından 18.03.2024 tarihinde onaylanmıştır (karar sayı no: E-10840098-202.3.02-2001).

Hastalar

2022-2024 yılları arasında, İstanbul Medipol Üniversitesi Tıbbi Onkoloji ve Radyasyon onkolojisi bölümlerinde torasik bölgeye RT alan 300 hasta retrospektif olarak tarandı ve RT pnömoniti gelişen 26 hastanın verileri analiz edildi. RT pnömonitis tanısı multidisipliner torasik onkoloji konseyinde diğer olası nedenler dışlandıktan sonra konsey kararı ile konulmuştu. Bütün hastaların tanısı radyolojik olarak toraks tomografisi ile konuldu.

Çalışmamıza 18 yaş üstü solid tümörü olup, toraks bölgesine radyoterapi alan ve radyoterapiye bağlı radyasyon pnömoniti gelişen hastalar dahil edildi. Pnömonit ayırıcı tanısında birlikte Pneumocystis jiroveci ve Sitomegalovirüs (CMV) gibi fırsatçı enfeksiyonu olan hastalar ve eksik bilgileri olan hastalar analizden çıkarıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz IBM SPSS Statistics for Windows (versiyon 22.0; IBM Corp., Armonk, NY, USA) kullanılarak yapıldı. Temel hasta özellikleri tanımlayıcı istatistiklerle özetlendi. Sağkalım analizleri *Kaplan-Meier* analizi kullanılarak yapılmış olup karşılaştırmalar log-rank testi ile gerçekleştirildi. Progresyonsuz sağkalım (PFS), RT pnömonit tanısından hastalık progresyonuna veya ölüme kadar geçen süre olarak tanımlanırken, genel sağkalım (OS), RT pnömonit tanısından ölüme kadar geçen süre olarak tanımlanmıştı. Klinikopatolojik özelliklerin prognostik faktörler olarak anlamlılığını değerlendirmek için tek değişkenli analiz yapılmıştır. Hem PFS hem de OS için bağımsız prognostik faktörleri belirlemek amacıyla *Cox proportional hazards* modeli kullanılarak çok değişkenli analizler kullanıldı. Risk oranları (HR-Hazard Ratio) Cox analizi kullanılarak hesaplanmış ve %95 güven aralıklarıyla (CI) birlikte bağıl riskler olarak raporlanmıştır. Veriler uygun yerlerde ortalama (standart sapma, SD), median (minimum-maksimum), %95 GA ve yüzde (%) olarak ifade edilmişti. Tüm p-değerleri iki taraflı olup, p-değerleri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Bu çalışmanın bulgularını destekleyen veriler, ilgili yazardan talep edilmesi halinde temin edilebilir.

BULGULAR

Hastaların ortanca yaşı 54,5'ti (aralık:21-74). On yedi hasta (%65,4) erkek iken, 9 hasta (%34,6) kadındı. Hastaların çoğunluğu (n=16) akciğer kanseri (küçük hücre dışı akciğer kanseri (KHDAK): %42,3 ve küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK): %19,2) iken, 1 hasta Ewing Sarkomu, 5 hasta meme

kanseri, 1 hasta nazofarenks kanseri, 2 hasta RCC ve 1 hasta sarkom tanısı ile takip edilmişti (Tablo 1).

Tablo 1. Pnömonit gelişen hastalarda primer kanser dağılımı

	Sıklık	Geçerli % ve %	Kümülatif Yüzde
Ewing Sarkomu	1	3,8	3,8
KHAK	5	19,2	23,1
KHDAK	11	42,3	65,4
Meme CA	5	19,2	84,6
Nazofarenks CA	1	3,8	88,5
RCC	2	7,7	96,2
Sarkom	1	3,8	100,0
Total	26	100,0	

KHAK: küçük hücreli akciğer kanseri KHDAK: küçük hücre dışı akciğer kanseri RCC: renal hücreli kanser CA: kanser

Hastalarda RT ile pnömonit gelişene kadar geçen süre ortanca 5.8 ay (aralık: 2.4-15.9) iken İO başlangıcından pnömonitis gelişene kadar geçen süre ortanca 6.2 aydı (aralık: 1.8-24.5). Pnömonitleri grade olarak kategorize ettiğimizde, 20 hasta (%76.9) grad 2, 3 hastada (%11.5) grade 3 ve 3 hastada (%11.5) grade 1 pnömonitis saptanmıştı. En sık görülen tomografi bulguları konsolidasyon (n=8, %30.8) ve septal kalınlaşma ve distorsiyon (n=7, %26.9) iken, 5 hastada (%19.2) retikülodümler görünüm ve 3 hastada (%11.5) ise, buzlu cam görünümü şeklindeydi.

Ortanca steroid kullanım süresi 1.95 ay (aralık: 0.5-3.4) olarak saptanırken, 14 hastada (%53.8) steroid dozu 1 mg/kg dozuna çıkmıştı. Ortanca 22.5 aylık takip süresinde, ortanca PFS 28.8 ay (CI %95 6.9-50.7) ve ortanca OS 54.1 aydı (CI %95 12.6-95.5). Hiçbir hastada RT pnömonitine bağlı ölüm gözlenmemişti. Grad 2-3 RT pnömoniti gelişimine etki eden faktörlerin analizi yapıldığında, her hangi bir predikte edici anlamlı faktör gösterilemedi.

TARTIŞMA

Bu çalışma, torasik bölgeye RT ve İO alan hastalarda RT pnömonit sıklığını ve klinik özelliklerini araştıran ilk çalışmalardan biridir. Bulgularımız, torasik bölgeye RT alan hastalarda RT pnömonitinin önemli bir toksisite olduğunu göstermektedir. Yapılan çalışmalara göre pnömonit vakaların çoğunluğu akciğer kanseri tedavisi sonrası gelişmiş olsa da, bu toksisite akciğer kanseri dışındaki malignitelerin tedavisi için toraks radyasyonuna maruz kalma ve bazı kemoterapötikler ve hedefe yönelik ajanlara maruz kalma sonrası da gözlenmiştir [11]. Çalışmamızda 18 (%69.2) hastada sigara ve 4 hastada (%15.4) kronik akciğer

hastalığı öyküsü vardı. Zhou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre kronik akciğer hastalığı olanlarda RT pnömonit gelişme riski olmayanlara göre daha fazla [21]. Bizim çalışmada 14 hasta (%53.8) eş zamanlı KRT alırken, 13 hasta (%50) İO ile eş zamanlı RT almıştı. Toplamda ise 17 hasta (%65.4) tedavi sürecinde İO alırken, en sık kullanılan ajan pembolizumab idi (n=9, %34.6). Median RT dozu 44 Gy idi. Han ve arkadaşlarının yaptığı meta-analize göre KRT'ye İO eklenmesi veya KRT sonrası İO konsolidasyonu ile pnömonit insidansı artıyor [22]. Pnömonit vakalarının çoğu grade 2 idi ve en sık görülen tomografi bulgusu buzlu cam ve konsolidasyon idi. Smesseim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KRT sonrası hastaların %15.6'sında RT pnömoniti görülmüş ve bulgular tomografide buzlu cam ve konsolidasyon şeklinde prezente olmuş [23]. Literatürde RT artı İO alanlarda İO almayanlara göre daha fazla pnömonit görülmüş ve bizim çalışmamızda bu veriyi desteklemedi. Bu diskordans hasta sayısının az olması ile ilgili olabilir. Onkoloji alanındaki yeni çıkan ilaçlarla hastaların sağ kalımları giderek artmaktadır. Bu da tedavilerinin herhangi bir döneminde daha çok RT'ye ihtiyaç duyacak hasta anlamına geliyor. Daha çok RT demek daha çok RT ilişkili yan etki demek. RT pnömoniti zamanında tanı almadığında ciddi mortal olabilen fakat erken fark edilerek, doğru tedavi edildiğinde yönetilebilir bir klinik antitedir.

Çalışmamızın kısıtlı yönleri arasında, tek merkezli ve retrospektif olması ve az hasta içermesi sayılabilir. Ayrıca, hastaların kısa takip süreli olması ile farklı primere sahip heterojen bir popülasyon içermesi, çalışmamızın diğer sınırlayıcı yönleri arasındadır. Bunun yanında, İO çağında, özellikle immün ilişkili pnömonitlerin az görülmediği dönemde, radyoterapi ilişkili pnömonitis vakalarının ve buna etkili faktörlerin analiz edilmesi nedeniyle çalışmamızın literatüre katkı sağlayacağı inancındayız.

Sonuç olarak modern tekniklerle normal akciğer parankimi daha az radyasyona maruz kalsa da birçok hastada hala RP görülmekte. TRT alan hastaların solunum semptomlarını yakın takip etmek ve RP açısından iyi bir klinik-radyolojik değerlendirme hayati öneme sahiptir. Bu alanda prospektif, çok merkezli ve fazla hasta ile yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik: Bu çalışmanın etik kurulu alınmıştır (Medipol Üniv. E-10840098-202.3.02-2001).

Ethics committee approval had been taken (Medipol Üniv. E-10840098-202.3.02-2001)..

Yazar katkı durumu; Çalışmanın konsepti; JH, HM, ES, MHY, MMM, EED, EK, ÖA, ÖY, DÜ, ÖFÖ, AB, ÖY, dizaynı; JH, HM, ES, MHY, MMM, EED, EK, ÖA, ÖY, DÜ, ÖFÖ, AB, ÖY, Literatür taraması; JH, HM, ES, MHY, MMM, EED, EK, ÖA, ÖY, DÜ, ÖFÖ, AB, ÖY, verilerin toplanması ve işlenmesi; JH, HM, ES, MHY, MMM, EED, EK, ÖA, ÖY, DÜ, ÖFÖ, AB, ÖY, istatistik; JH, HM, ES, MHY, MMM, EED, EK, ÖA, ÖY, DÜ, ÖFÖ, AB, ÖY, yazım aşaması; JH, HM, ES, MHY, MMM, EED, EK, ÖA, ÖY, DÜ, ÖFÖ, AB, ÖY,

Author contribution status; The concept of the study; JH, HM, ES, MHY, MMM, EED, EK, ÖA, ÖY, DÜ, ÖFÖ, AB, ÖY, design; JH, HM, ES, MHY, MMM, EED, EK, ÖA, ÖY, DÜ, ÖFÖ, AB, ÖY, literature review; JH, HM, ES, MHY, MMM, EED, EK, ÖA, ÖY, DÜ, ÖFÖ, AB, ÖY, collecting and processing data; JH, HM, ES, MHY, MMM, EED, EK, ÖA, ÖY, DÜ, ÖFÖ, AB, ÖY, statistics; JH, HM, ES, MHY, MMM, EED, EK, ÖA, ÖY, DÜ, ÖFÖ, AB, ÖY, writing phase; JH, HM, ES, MHY, MMM, EED, EK, ÖA, ÖY, DÜ, ÖFÖ, AB, ÖY,

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

The author declares no conflict of interest.

Finansal Destek: yoktur / Funding: none

doi: <https://doi.org/10.33713/egjtd.1527615>

KAYNAKLAR

1. Respiratory system. In: Clinical Radiation Pathology, Rubin P, Casseratt GW (Eds), WB Saunders, Philadelphia 1968. p.423
2. McDonald S, Rubin P, Phillips TL, Marks LB. Injury to the lung from cancer therapy: clinical syndromes, measurable endpoints, and potential scoring systems. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995 Mar 30;31(5):1187-203.
3. Gross NJ. Pulmonary effects of radiation therapy. *Ann Intern Med.* 1977 Jan;86(1):81-92.
4. Abratt RP, Morgan GW, Silvestri G, Willcox P. Pulmonary complications of radiation therapy. *Clin Chest Med.* 2004 Mar;25(1):167-77.
5. Epperly MW, Guo H, Gretton JE, Greenberger JS. Bone marrow origin of myofibroblasts in irradiation pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2003 Aug;29(2):213-24.
6. Theise ND, Henegariu O, Grove J, Jagirdar J, Kao PN, Crawford JM, Badve S, Saxena R, Krause DS. Radiation pneumonitis in mice: a severe injury model for pneumocyte engraftment from bone marrow. *Exp Hematol.* 2002 Nov;30(11):1333-8.
7. Carver JR, Shapiro CL, Ng A, Jacobs L, Schwartz C, Virgo KS, Hagerly KL, Somerfield MR, Vaughn DJ; ASCO Cancer Survivorship Expert Panel. American Society of Clinical Oncology clinical evidence review on the ongoing care of adult cancer survivors: cardiac and pulmonary late effects. *J Clin Oncol.* 2007 Sep 1;25(25):3991-4008.
8. Cella L, Liuzzi R, D'Avino V, Conson M, Di Biase A, Picardi M, Pugliese N, Solla R, Salvatore M, Pacelli R. Pulmonary damage in

Hodgkin's lymphoma patients treated with sequential chemoradiotherapy: Predictors of radiation-induced lung injury. *Acta Oncol.* 2014 May;53(5):613-9.

9. Bergonie J, Teissier J. Rapport sur l'action des rayons X sur la tuberculose. [Reports on the action of X rays on tuberculosis]. *Arch Electr Med* 1898; 6:334.

10. Jain V, Berman AT. Radiation pneumonitis: old problem, new tricks. *Cancers (Basel)* 2018; 10:222.

11. Bledsoe TJ, Nath SK, Decker RH. Radiation pneumonitis. *Clin Chest Med* 2017; 38:201-208.

12. Keffer S, Guy CL, Weiss E. Fatal radiation pneumonitis: literature review and case series. *Adv Radiat Oncol* 2019; 5:238-249.

13. Lierova A, Jelicova M, Nemcova M, et al. Cytokines and radiation-induced pulmonary injuries. *J Radiat Res* 2018; 59:709-753.

14. Hanania AN, Mainwaring W, Ghebre YT, et al. Radiation-induced lung injury: assessment and management. *Chest* 2019; 156:150-162.

15. Giuranno L, Ient J, De Ruyscher D, Vooijs MA. Radiation-induced lung injury (RILI). *Front Oncol* 2019; 9:877.

16. Ullah T, Patel H, Pena GM, Shah R, Fein AM. A contemporary review of radiation pneumonitis. *Curr Opin Pulm Med.* 2020 Jul;26(4):321-325.

17. Roviroso A, Valduvicio I. Radiation pneumonitis. *Clin Pulm Med* 2010; 17:218-222.

18. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(20):1919-1929.

19. Zhou Q, Chen M, Jiang O, et al. Sugemalimab versus placebo after concurrent or sequential chemoradiotherapy in patients with locally advanced, unresectable, stage III non-small-cell lung cancer in China (GEMSTONE-301): interim results of a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(2):209-219.

20. Jung HA, Noh JM, Sun JM, et al. Real world data of durvalumab consolidation after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2020;146:23-29.

21. Zhou Z, Song X, Wu A, Liu H, Wu H, Wu Q, Liu Y, Li Y, Cai Y, Liang S. 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.

22. Han C, Qiu J, Bai L, Liu T, Chen J, Wang H, Dang J. Pneumonitis Risk After Chemoradiotherapy With and Without Immunotherapy in Patients With Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2024 Feb 13;S0360-3016(24)00298-0.

23. Smesseim I, Mets OM, Daniels JMA, Bahce I, Senan S. Diagnosis and management of pneumonitis following chemoradiotherapy and immunotherapy in stage III non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol.* 2024 May;194:110147.