

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Πρόβλεψη πνευμονικής τοξικότητας ως επακόλουθο της ακτινοθεραπείας στον καρκίνο του μαστού Ανασκόπηση των παραγόντων κινδύνου

Η ακτινοθεραπεία συνεισφέρει σημαντικά στη μείωση του ποσοστού θνητότητας ασθενών με καρκίνο του μαστού. Ωστόσο, παραμένει υψηλός ο κίνδυνος εμφάνισης οξείας ή χρόνιας συμπτωματολογίας, ως επακόλουθο της ακτινοθεραπείας. Μεταξύ των σοβαρότερων επιπλοκών, η πνευμονική βλάβη χαρακτηρίζεται από δύο κλινικές φάσεις, τη μετακτινική πνευμονίτιδα και την ίνωση. Καθώς οι ασθενείς με καρκίνο του μαστού έχουν μεγάλο προσδόκιμο επιβίωσης, αποκτά εξαιρετική σημασία η ταυτοποίηση παραμέτρων που θα μπορούσαν να συνεισφέρουν στην πρόβλεψη της πνευμονικής βλάβης και στο σχεδιασμό μιας εξατομικευμένης θεραπείας. Ένα ικανό προβλεπτικό μοντέλο ευαισθησίας του ασθενούς κατά την ακτινοθεραπεία πρέπει να συνεκτιμά όλους τους παράγοντες που σχετίζονται με τη θεραπεία αλλά και με τον ασθενή και οι οποίοι συνεχίζουν να μελετώνται διεξοδικά. Σκοπός της ανασκόπησης είναι η παράθεση σύγχρονων δεδομένων που αφορούν στους προβλεπτικούς παράγοντες κινδύνου σε σχέση με τη θεραπεία και τον ασθενή. Υπηρετείται έτσι η απόκτηση γνώσεων Ακτινοβιολογίας που αφορούν στις εξατομικευμένες επιδράσεις της ακτινοβολίας, με στόχο τη βελτίωση της πρόβλεψης και κατά συνέπεια την πρόληψη της μετακτινικής πνευμονικής βλάβης.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η εφαρμογή σύγχρονων, βελτιωμένων θεραπειών και τεχνικών στην αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού έχει ως συνέπεια την αύξηση του ποσοστού θεραπευομένων ασθενών. Η θεραπεία του καρκίνου του μαστού συνήθως περιλαμβάνει συνδυασμό θεραπευτικών προσεγγίσεων, όπως τη χειρουργική επέμβαση, την ακτινοθεραπεία, τη χημειοθεραπεία, την ορμονοθεραπεία, καθώς και τη στοχευμένη θεραπεία.^{1,2} Σε μια σημαντική μερίδα ασθενών η ακτινοθεραπεία, χορηγούμενη ως κλασική μορφή θεραπείας, κυρίως μετά από την επέμβαση, συνεισφέρει στη μείωση του ποσοστού θνητότητας αυτών.³⁻⁵ Ωστόσο, υψηλός παραμένει ο κίνδυνος εμφάνισης οξέων ή χρόνιων συνοδών συμπτωμάτων ως επακόλουθο της ακτινοθεραπείας.⁶ Καθώς οι ασθενείς με καρκίνο του μαστού έχουν ικανό προσδόκιμο επιβίωσης, ο περιορισμός των αρνητικών επιπτώσεων της θεραπείας, όσον αφορά στη συχνότητα, το εύρος και τη σοβαρότητα αυτών, αποτελεί μείζον ζήτημα.⁷

Στην ακτινοθεραπεία, όσον αφορά στο πεδίο ακτινοβο-

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2011, 28(6):754-766
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2011, 28(6):754-766

Μ. Πιπέρη,¹
Ε. Καλογερά,²
Α. Γούναρη²

¹Τμήμα Ακτινοθεραπείας, Ογκολογικό Νοσοκομείο «Άγιοι Ανάργυροι», Αθήνα
²Ερευνητικό Κέντρο, Ελληνικό Αντικαρκινικό Ινστιτούτο, Αθήνα

Prediction of pulmonary toxicity from radiotherapy for breast cancer: A review of the treatment- and patient-related risk factors

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρητηρίου

Ακτινοθεραπεία
Ίνωση
Καρκίνος μαστού
Μετακτινική πνευμονίτιδα
Παράγοντες κινδύνου

Υποβλήθηκε 24.2.2011
Εγκρίθηκε 8.3.2011

λίας, η κλασική εφαρμογή περιλαμβάνει όλο το μαστό ή το θωρακικό τοίχωμα. Εναλλακτικές μέθοδοι ακτινοθεραπείας με τμηματική ακτινοβολήση του μαστού εφαρμόζονται επιλεκτικά σε ασθενείς με πρωτοεμφανιζόμενους όγκους μικρού μεγέθους με ή και χωρίς την εμπλοκή λεμφαδένων και με ελεύθερα όρια εκτομής. Στις εναλλακτικές μεθόδους περιλαμβάνεται η μεταβλητής έντασης ακτινοθεραπεία (IMRT), η χαμηλής/υψηλής δόσης βραχυθεραπεία, η ενδοκοιλιακή βραχυθεραπεία (intracavitary mammosite) και η διεγχειρητική ακτινοθεραπεία (IORT) με χαμηλής έντασης ακτίνες-X ή ηλεκτρόνια. Οι συγκεκριμένες εναλλακτικές προσεγγίσεις επιτρέπουν τη μείωση του συνολικού χρόνου θεραπείας και τη βελτίωση της συνακολουθίας με τις επικουρικές θεραπείες, με τελικό στόχο τη βελτίωση της ποιότητας ζωής.⁸ Στις περισσότερες μελέτες εφαρμογής των ανωτέρω θεραπειών αναφέρεται μειωμένη τοξικότητα σε σύγκριση με την ακτινοβολία που περιλαμβάνει όλο το μαστό (WBRT). Τελικό όμως συμπέρασμα δύσκολα εξαγεται, εφ' όσον η περίοδος παρακολούθησης των ασθενών ποικίλλει, η όλη προσέγγιση δεν έχει μελετηθεί επαρκώς

και τα αποτελέσματα αναφέρονται συχνά σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου.⁹ Έως ότου αποδειχθεί ότι οι συγκεκριμένες τεχνικές ακτινοβολήσης εμπλέκονται θετικά στη θεραπευτική έκβαση και μειώνουν την εμφάνιση τοξικότητας, η ακτινοβολία όλου του οργάνου παραμένει η κλασική σταθερά στη θεραπεία του καρκίνου του μαστού.¹⁰ Η παρούσα μελέτη παραθέτει και σχολιάζει δεδομένα μελετών που αφορούν στην ακτινοβολία όλου του οργάνου και δεν περιλαμβάνει στοιχεία εφαρμογής των μεθόδων μερικής ακτινοβολήσης, εφ' όσον το εν λόγω πεδίο εφαρμογών είναι νέο και βρίσκεται υπό διαμόρφωση.

Η κλασική θεραπεία με ακτινοβολία του μαστού πραγματοποιείται κυρίως μέσω της εφαρμογής εφαπτόμενων πεδίων που περιλαμβάνουν και ένα μικρό τμήμα των πνευμόνων στο ακτινοβόλο πεδίο. Ανά περίπτωση, το στοχευόμενο πεδίο προσαρμόζεται ανάλογα με τα χαρακτηριστικά του όγκου και της ασθενούς. Έτσι, εκτός από το μαστό ή το θωρακικό τοίχωμα μπορεί να περιλαμβάνει την περιοχή της μασχάλης, την υπερκλειδιά περιοχή, καθώς και την παραστερνική αλυσίδα. Όσον αφορά στο αναπνευστικό σύστημα, η εμπλοκή αναφέρεται στο επίπεδο του βρεγματικού και του σπλαγχνικού υπεζωκότα. Τμήμα του πνευμονικού υποϋπεζωκοτικού παρεγχύματος της οπίσθιας μαζικής περιοχής περιλαμβάνεται στο θεραπευτικό πεδίο.¹¹ Παρά τη σπάνια κλινική εκδήλωση βλάβης σε αυτές τις περιοχές, η επίδραση της ακτινοθεραπείας θεωρείται επιζήμια στην εν συνόλω φυσιολογική λειτουργία των πνευμόνων. Και αυτό, επειδή η φυσιολογία της πνευμονικής περιοχής επηρεάζεται αναπόφευκτα από την ακτινοθεραπεία του μαστού. Σε προοπτικές μελέτες, η επίπτωση πνευμονικής βλάβης κυμαίνεται από 4,5–63%, ενώ σε αναδρομικές μελέτες από 0,9–30%. Η υποεκτίμηση που παρατηρείται, κυρίως όσον αφορά στις αναδρομικές μελέτες, πιθανόν οφείλεται στη μη ειδική συμπτωματολογία της οξείας πνευμονίτιδας.^{12–14} Η ευρύτητα επίσης που καταγράφεται στο φάσμα επίπτωσης των πνευμονικών επιπλοκών οφείλεται μεταξύ άλλων και στην ποικιλία των συστημάτων εκτίμησης της τοξικότητας αλλά και στη διαφορετικότητα των κλινικών χρονοδιαγραμμάτων, που ακολουθούνται στις μελέτες. Η επιλογή διαφορετικών σημείων ελέγχου των ασθενών κατά την παρακολούθησή τους επηρεάζει τα αναφερόμενα ποσοστά, καθώς η επιλογή σύντομου χρονοδιαγράμματος παρακολούθησης των ασθενών έχει ως αποτέλεσμα την ανίχνευση κλινικά εμφανούς πνευμονικής βλάβης σε πολύ χαμηλό ποσοστό ασθενών, ενώ η πλειοψηφία αυτών παραμένει ασυμπτωματική.^{3,12,15} Ενδεικτικά αναφέρεται η προοπτική μελέτη των Muren et al, όπου καταγράφεται κίνδυνος νοσηρότητας από πνευμονίτιδα έως 1% κατά την ακτινοθεραπεία του καρκίνου του μαστού, όταν στο θεραπευτικό πεδίο περιλαμβάνονται και 2–2,5 cm του πνεύμονα.¹⁶

Σε κάθε περίπτωση, ο κίνδυνος εμφάνισης μετακτινικής τοξικότητας επηρεάζεται από το διάγραμμα της ακτινοθεραπείας (συνολική δόση και κλασματοποίηση), ενώ η συνολικά χορηγούμενη δόση ακτινοβολίας στον υγιή ιστό, καθώς και ο όγκος του πνεύμονα που ακτινοβολείται, είναι οι αντιπροσωπευτικότεροι προγνωστικοί δείκτες πνευμονίτιδας. Αναφορικά με τις δοσιμετρικές παραμέτρους, όπως προκύπτουν από τη χρήση ιστογραμμάτων δόσης-όγκου, παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση με την εμφάνιση μετακτινικής πνευμονίτιδας κατά τη σύγκριση του όγκου του ομόπλευρου πνεύμονα που ακτινοβολείται με 20 Gy (V20), της μέσης δόσης (MLD) και της δόσης στο 25% του όγκου του ομόπλευρου πνεύμονα (D 25%).^{17–20}

Η χρήση της τρισδιάστατης (3-D) σύμμορφης ακτινοθεραπείας επέτρεψε την περαιτέρω μείωση των δυσμενών επιδράσεων της θεραπείας. Δεδομένης της βελτίωσης των συνθηκών ακτινοβολίας, η εμφάνιση χαμηλότερου ποσοστού πνευμονικών επιπλοκών αιτιολογείται και φαίνεται πλέον να συσχετίζεται περισσότερο με μεταβλητές που αφορούν εξατομικευμένα στον ασθενή.¹⁶

Η ευρεία ποικιλία στη μετακτινική τοξικότητα που παρατηρείται ακόμη και μεταξύ ασθενών που υποβάλλονται σε πανομοιότυπη θεραπευτική αγωγή, αιτιολογεί τη διερεύνηση μιας πιθανής, ευμετάβλητης και με εγγενή χαρακτήρα κυτταρικής ακτινοευαισθησίας. Η ταυτοποίηση παραμέτρων πριν ή κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπευτικής αγωγής, ο έλεγχος των οποίων συμβάλλει στην πρόβλεψη του κινδύνου εμφάνισης πνευμονικής βλάβης, κεντρίζει το επιστημονικό ενδιαφέρον, που εστιάζεται στην ανάδειξη εξατομικευμένων μορφών επικινδυνότητας.²¹ Εκτός από τους φυσικούς παράγοντες που σχετίζονται με τη θεραπεία (π.χ. θέση του όγκου, χημειοθεραπεία) και από τις βιοχημικές παραμέτρους που θεωρείται ότι συνεισφέρουν στην εκτίμηση του κινδύνου πνευμονικής βλάβης που επάγεται από τη θεραπευτική αγωγή, η αναγνώριση νέων, συγκεκριμένων παραγόντων, επιδημιολογικών ή και γενετικών, που σχετίζονται με τον ασθενή, θα μπορούσε να αναδείξει άτομα ευρισκόμενα σε μεγαλύτερο κίνδυνο. Πολλές μελέτες έχουν διεξαχθεί στο πλαίσιο μιας προσπάθειας προσδιορισμού παραγόντων με τους οποίους θα μπορούσε να συσχετιστεί ο κίνδυνος ή η σοβαρότητα εμφάνισης μετακτινικής πνευμονίτιδας. Ωστόσο, τα δεδομένα δεν καταλήγουν ακόμη σε σαφή συμπεράσματα.²²

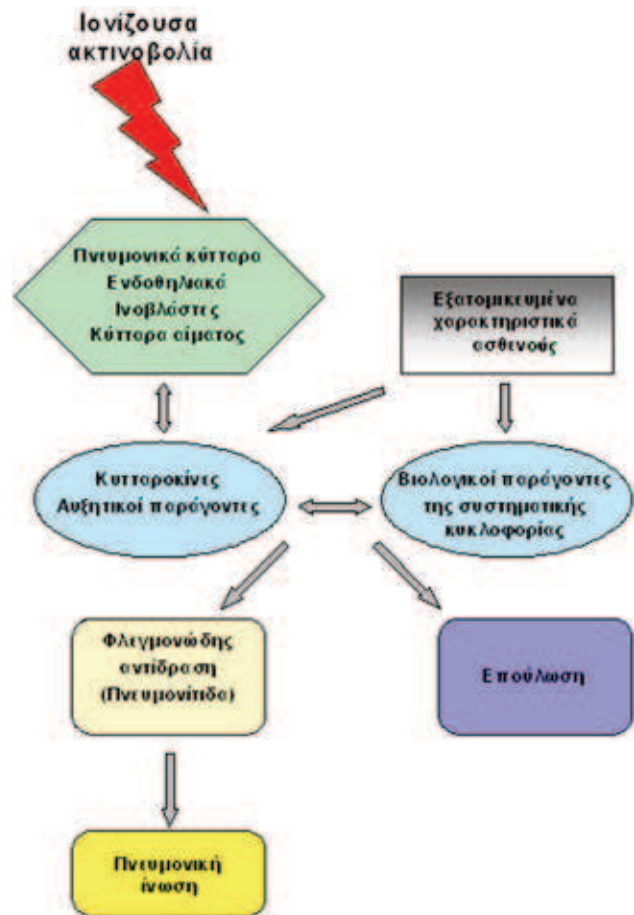
Η συσχέτιση των φυσικών και των βιοχημικών παραμέτρων με τον κίνδυνο εμφάνισης πνευμονικής βλάβης, που επάγεται από την ακτινοθεραπευτική αγωγή, έχει καταγραφεί σε πρόσφατες ανασκοπήσεις^{21,23–25} και δεν περιλαμβάνεται στην παρούσα ανασκόπηση. Η προσέγγιση του αντικειμένου της ανασκόπησης έγινε με αναζήτηση της σχετικής

και πρόσφατης διεθνούς βιβλιογραφίας μέσω PubMed με χρήση του Medline (βάση δεδομένων βιβλιογραφίας της National Library of Medicines των ΗΠΑ). Η συγκεκριμένη μελέτη επικεντρώνεται στην περιγραφή της μετακτινικής πνευμονίτιδας και ίνωσης, και αναφέρεται σε σύγχρονες μελέτες που αναλύουν παράγοντες οι οποίοι σχετίζονται κυρίως με τη θεραπεία και τον ασθενή. Λαμβάνοντας υπ' όψη ότι τα σύγχρονα δεδομένα αναδεικνύουν τις μεταβλητές που σχετίζονται με τον ασθενή σε μείζονος σημασίας, η ανασκόπηση των συγκεκριμένων στοιχείων θα μπορούσε να βοηθήσει ουσιαστικά τους ογκολόγους αλλά και τους ακτινοθεραπευτές στη βελτίωση της πρόβλεψης και κατά συνέπεια στην πρόληψη της μετακτινικής πνευμονικής βλάβης.

2. ΜΕΤΑΚΤΙΝΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΒΛΑΒΗ: Ο ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ

Η απόκριση του οργανισμού στην ιονίζουσα ακτινοβολία είναι μια δυναμική διαδικασία που περιλαμβάνει ένα σύνολο μεσολαβητών και η επίδρασή της εμμένει για μήνες ή και χρόνια μετά από τη θεραπεία.²⁶ Έχει προταθεί ένας πιθανός βιολογικός μηχανισμός επαγωγής της ιστικής πνευμονικής βλάβης, ο οποίος φαίνεται να δρα μέσω της αλληλεπίδρασης πολλαπλών συστημάτων στο πλαίσιο ενός δικτύου κυτταρικής σηματοδότησης (εικ. 1). Η επαναλαμβανόμενη ακτινοβολία κατά την ακτινοθεραπεία, ως συνεχές ερέθισμα, επάγει την έναρξη βλαβών στα πνευμονικά κύτταρα του παρεγχύματος, προκαλώντας έτσι την έκκριση ενεργών βιολογικών μορίων. Τα μόρια αυτά κυκλοφορούν και προσελκύουν ινοβλάστες και βλαστικά κύτταρα του μυελού των οστών, εντείνοντας την πνευμονική βλάβη. Εξατομικευμένα χαρακτηριστικά του ασθενούς, όπως η γενετική προδιάθεση, τα αυτοάνοσα νοσήματα ή η επιβάρυνση με άλλα νοσήματα, φαίνεται να διαδραματίζουν ουσιαστικό ρόλο στην εμφάνιση πνευμονικής βλάβης.²⁷

Η πνευμονική βλάβη που επάγεται από την ακτινοθεραπευτική αγωγή χαρακτηρίζεται από δύο διακριτές κλινικές φάσεις: Την οξεία φάση, η οποία εμφανίζεται έως 3 μήνες μετά από την ολοκλήρωση της ακτινοθεραπείας και ονομάζεται μετακτινική πνευμονίτιδα, και την όψιμη φάση, που παρουσιάζεται 6–12 μήνες μετά από το πέρας της ακτινοθεραπείας και αναφέρεται ως μετακτινική ίνωση.^{11,28,29} Οι ενδείξεις που προσδιορίζουν την πνευμονίτιδα στην ακτινογραφία θώρακα και εμφανίζονται σε διάστημα 15 εβδομάδων μετά από την έναρξη της ακτινοθεραπείας είναι αυξημένη πυκνότητα, συγκεχυμένη θολότητα, καθώς και νηματοειδείς περιοχές αυξημένης πυκνότητας ή απαρχή συρρίκνωσης, παρόμοια με αυτή που παρατηρείται στην πνευμονία. Η ίνωση, που εμφανίζεται σε διάστημα ενός



Εικόνα 1. Κυτταρικός-μοριακός μηχανισμός επαγωγής της ιστικής πνευμονικής βλάβης. Η επαναλαμβανόμενη ακτινοβολία επάγει βλάβες στα κύτταρα του πνεύμονα, τα οποία στη συνέχεια εκκρίνουν ποικίλους ρυθμιστικούς παράγοντες. Οι παράγοντες διαχέονται στη συστηματική κυκλοφορία και προσελκύουν ινοβλάστες και βλαστικά κύτταρα, συνεισφέροντας στην επούλωση της πνευμονικής βλάβης. Εξατομικευμένα χαρακτηριστικά του ασθενούς, όπως η γενετική προδιάθεση και η επιβάρυνση με άλλα νοσήματα, μπορεί να αναστείλουν τη διαδικασία επούλωσης και να προκαλούν περαιτέρω πνευμονική βλάβη (πνευμονική ίνωση).

έτους, χαρακτηρίζεται από πυκνά νηματοειδή στοιχεία, νηματοειδείς ίνες και από μεσοθωρακική παρεκτόπιση, χαρακτηριστικά παρόμοια με εκείνα των αναπνευστικών νοσημάτων. Σε σύγκριση με τη συμβατική ακτινογραφία, η τομογραφία υψηλής ανάλυσης (HRCT) είναι πλέον κατάλληλη τεχνική για την απεικόνιση των εν λόγω μεταβολών.^{11,28,30}

Κατά τη μετακτινική πνευμονίτιδα εμφανίζονται ευμεγέθη άτυπα πνευμονοκύτταρα τύπου II, οίδημα του κυψελιδικού τοιχώματος, διήθηση του διάμεσου ιστού από φλεγμονώδη κύτταρα και σχηματισμός υαλωδών μεμβρανών κατά μήκος των κυψελιδικών αγωγών και κυψελίδων. Αντίστοιχα, η ίνωση χαρακτηρίζεται από τη συσσώρευση ινικής πρωτεΐνης και άτυπων ινοβλαστών στο διάμεσο ιστό. Μπορεί να διαγνωστεί ακτινογραφικά, ενώ είναι συνήθως ασυμπτωματική.

Κατά κάποιον τρόπο, η ίνωση μπορεί να θεωρηθεί ως μια διαδικασία επούλωσης της ακτινικής βλάβης, η οποία χαρακτηρίζεται από υποξία, αγγειογένεση, απόπτωση και πολλαπλασιασμό, ενώ παρατηρείται αυξημένη διήθηση από μακροφάγα κύτταρα και αντικατάσταση πολλών στοιχείων του ιστού από κολλαγόνο.³¹

Κατά τη φάση της μετακτινικής πνευμονίτιδας, η κυψελιδική εξίδρωση προάγει τη μετανάστευση φλεγμονωδών κυττάρων. Σε μοριακό επίπεδο, ενεργοποιούνται κυτταροκίνες (TGF-β, TNF-α, IL-1, IL-6), καθώς και μόρια προσκόλλησης (ICAM, E-selectin).³² Σε κυτταρικό και ιστικό επίπεδο, η ακτινοβολία προκαλεί βλάβη στο επιθήλιο (κυψελιδικά κύτταρα τύπου I και II), στο ενδοθήλιο και στους ινοβλάστες του στρώματος. Η επαγόμενη φλεγμονώδης αντίδραση μπορεί να εξελιχθεί σε ίνωση, η οποία προκύπτει εξ αιτίας της βλάβης του διάμεσου ιστού και εμπλέκει το παρέγχυμα και τον υπεζωκότα.

Σε επίπεδο λειτουργίας οργάνου, η εξίδρωση διαλυτών πρωτεϊνικών μορίων στις κυψελίδες έχει ως αποτέλεσμα επιπτώσεις στην ανταλλαγή αερίων, ώστε η πνευμονική βλάβη να συνοδεύεται από μείωση της συνολικής πνευμονικής λειτουργίας. Κατά την πνευμονική βλάβη, σπιρομετρικές (FEV₁, FVC) και διαχυτικές (DLCO) μετρήσεις καταδεικνύουν συνολική μείωση της πνευμονικής λειτουργίας της τάξης του 10–20%. Οι Gopal et al αναφέρουν ότι για κάθε αύξηση του όγκου του πνευμονικού ιστού που δέχεται ακτινοβολία >20 Gy κατά 1%, η συνολική πνευμονική ικανότητα μειώνεται κατά 0,8% και η διαχυτική ικανότητα (DLCO) κατά 1,3%.³³ Επί πλέον, παρατηρήθηκε ότι μέτριου έως σοβαρού βαθμού βλάβη συνοδεύεται από μείωση της διαχυτικής ικανότητας (DLCO) >30%. Οι επιστήμονες συμπεράναν ότι ακόμη και μικρές δόσεις ακτινοβολίας σε υγιή ιστό μπορεί να έχουν σοβαρές κλινικές επιπτώσεις στην πνευμονική λειτουργία. Σύμφωνα με τους McDonald et al, οι μετρήσεις της διαχυτικής ικανότητας παρέχουν τη δυνατότητα εκτίμησης της συνολικής λειτουργίας του οργάνου, η οποία επηρεάζεται ελάχιστα από αντισταθμιστικές αλλαγές σε μη ακτινοβολούμενα τμήματα του πνεύμονα. Σε αντίθεση, οι σπιρομετρικές μετρήσεις FEV₁ και FVC δεν αντικατοπτρίζουν τις λειτουργικές τροποποιήσεις όταν ακτινοβολούνται μικρά τμήματα του πνεύμονα και αυτό λόγω της επανόρθωσης από τις παρακείμενες περιοχές.²⁶

Η διάγνωση της πνευμονίτιδας συνήθως προκύπτει δι' αποκλεισμού, εφ' όσον έχει επιβεβαιωθεί προηγουμένως ότι δεν υπάρχει καρκίνος υπό εξέλιξη ούτε τοπική υποτροπή ή λεμφαδενική εξάπλωση του όγκου και ούτε διαγιγνώσκεται επιδείνωση λόγω χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ). Κλινικά, η μετακτινική πνευμονίτιδα είναι συνήθως σιωπηλή. Κάποιοι ασθενείς όμως μπορεί να παρουσιά-

σουν βήχα, δύσπνοια, πυρετό, ταχυκαρδία και δυσφορία στο θώρακα. Η πνευμονίτιδα σπάνια είναι σοβαρή. Στις περιπτώσεις όμως που εμφανίζεται με οξεία αναπνευστική καταπύηση, με υψηλό πυρετό και οξεία πνευμονική καρδιοπάθεια, μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο. Στις ήπιες καταστάσεις, τα συμπτώματα σπάνια επιδεινώνονται και υποχωρούν μέχρι πλήρους αποκατάστασης.^{31,34} Κατά την οξεία φάση αντιμετωπίζονται με τη χορήγηση φαρμάκων, κυρίως κορτικοστεροειδών.

3. ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΜΕΤΑΚΤΙΝΙΚΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΤΙΔΑΣ: ΠΡΟΒΛΕΨΗ ΤΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Τα άτομα του συνολικού πληθυσμού εμφανίζουν διαβάθμιση στην ευαισθησία έναντι της ακτινοθεραπείας. Το ποσοστό των υπερευαίσθητων ασθενών πιστεύεται ότι είναι <1%.²⁹ Ποικίλοι είναι οι παράγοντες που διαμορφώνουν την επίδραση της ιονίζουσας ακτινοβολίας στον ιστό και την εμφάνιση πνευμονικής βλάβης. Σε αυτούς συμπεριλαμβάνονται τα χαρακτηριστικά της ακτινοβολίας αλλά και των υπόλοιπων εφαρμοζόμενων θεραπειών. Το γενετικό και το επιγενετικό προφίλ του ασθενούς, οι κυτταρικές και οι μοριακές τροποποιήσεις που συντελούνται στην ακτινοβολούμενη περιοχή φαίνεται να κατέχουν σημαντικό ρόλο. Οι παράγοντες εμφανίζονται πολυδιάστατοι, με μερικούς από αυτούς να είναι σταθεροί (π.χ. τα χαρακτηριστικά της ιονίζουσας ακτινοβολίας), ενώ άλλοι εξελίσσονται δυναμικά (π.χ. κυτταρικές και μοριακές μεταβολές, η μεταξύ τους διαδοχή, αλλά και τα σηματοδοτικά μονοπάτια που εμπλέκονται).

Όσον αφορά στη συσχέτιση με συγχορηγούμενες θεραπείες, η επίδραση της ακτινοθεραπείας στους πνεύμονες ασθενών με καρκίνο του μαστού έχει μελετηθεί σε σχέση με τη χορήγηση χημειοθεραπείας και τη διάρκεια αυτής, με τη χορήγηση ταμοξιφένης, με προηγηθείσα αγωγή με στεροειδή ή και ακτινοβολία. Η ταυτόχρονη παρουσία πνευμονικής νόσου αλλά και η φυσική κατάσταση του ασθενούς πριν από την ακτινοθεραπεία, το μέγεθος του μαστού, η ηλικία, το φύλο, η γενετική προδιάθεση, το κάπνισμα έχουν επίσης διερευνηθεί, στο πλαίσιο της πρόβλεψης του κινδύνου εμφάνισης μετακτινικής βλάβης.³⁵

3.1. Παράγοντες σχετιζόμενοι με τη θεραπεία

Ο αριθμός των ασθενών με καρκίνο του μαστού, που υποβάλλονται σε συντηρητική χειρουργική επέμβαση σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία, έχει αυξηθεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια. Σύμφωνα με μελέτες, ο τύπος της επέμβασης –ριζική μαστεκτομή ή ογκεκτομή– φαίνεται να μη συσχετίζεται με τον κίνδυνο εμφάνισης μετακτινικής πνευμονίτιδας.^{12,36}

Ωστόσο, αδιευκρίνιστη παραμένει η συσχέτιση μεταξύ της θέσης του όγκου και της πνευμονικής βλάβης που επάγεται από την ακτινοθεραπευτική αγωγή. Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε αρουραίους, παρατηρήθηκε διαφορά στις προκαλούμενες βλάβες στο DNA των ινοβλαστών του αριστερού πνεύμονα σε σύγκριση με το δεξιό. Θεωρητικά, η ακτινοβολία προκαλεί βλάβες στο DNA έμμεσα, μέσω φλεγμονώδους διεργασίας που έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή ενεργών ριζών οξυγόνου.³² Οι Yuksel et al υποστηρίζουν ότι η θέση του όγκου –αριστερός ή δεξιός μαστός– δεν σχετίζεται με την πνευμονική τοξικότητα εφ' όσον στο πεδίο θεραπείας περιλαμβάνονται μικροσκοπικές περιοχές πνευμονικού ιστού. Ωστόσο, ασθενείς με όγκο που εντοπίζεται στον αριστερό κατώτερο λοβό του πνεύμονα έχουν μεγαλύτερη τάση να εμφανίσουν μετακτινική πνευμονίτιδα.³⁶ Μια αναδρομική μελέτη σε 1.584 ασθενείς με καρκίνο του μαστού ανέδειξε ότι οι γυναίκες με όγκους στον αριστερό μαστό βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο συγκριτικά με εκείνες με όγκους στο δεξιό.³⁷ Επί πλέον, πολλές μελέτες στον καρκίνο του πνεύμονα αναφέρουν υψηλότερα ποσοστά πνευμονίτιδας όταν ακτινοβολούνται κατώτερα τμήματα των πνευμόνων.^{20,38,39} Στη μελέτη των Hope et al, ο πνεύμονας υποδιαιρέθηκε σε τρία τμήματα, ανώτερο, μέσο και κατώτερο, με τα αντίστοιχα ποσοστά πνευμονίτιδας να ανέρχονται σε 15,9%, 30,2% και 44,4%.⁴⁰

Πολλά δεδομένα εργασιών αναφέρονται στην επίδραση της ακτινοβολήσης της υπερκλειδιάς περιοχής ή των μασχαλιαίων λεμφαδένων αναζητώντας συσχέτιση με τον κίνδυνο εμφάνισης πνευμονίτιδας. Οι Wennberg et al, μετά από ακτινογραφικό έλεγχο των πνευμόνων 121 ασθενών με καρκίνο του μαστού, αναφέρουν ότι τοπικές, δομικές αλλαγές στο κεντρικό τμήμα του πνεύμονα έχουν μεγαλύτερη επίδραση στην εμφάνιση πνευμονίτιδας σε σχέση με αυτές που παρατηρούνται στο ανώτερο τμήμα.⁴¹ Ωστόσο, σύμφωνα με τους Kahan et al, η ακτινοβολήση των υπερκλειδίων και των μασχαλιαίων λεμφαδένων φαίνεται να ευνοεί την πνευμονίτιδα. Έτσι, η ακτινοβολήση των συγκεκριμένων περιοχών συσχετίστηκε με 2,5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης μετακτινικής πνευμονίτιδας και διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης ίνωσης.¹² Παρόμοια μελέτη αναφέρει ότι η προσθήκη περιοχικής ακτινοβολήσης των λεμφαδένων αύξησε τον κίνδυνο εμφάνισης συμπτωματικής πνευμονίτιδας από 1% σε 4%.⁴² Αντίστοιχα, οι Krengli et al ανέφεραν ότι εμφανείς ακτινολογικά τροποποιήσεις συσχετίστηκαν με μείωση της πνευμονικής λειτουργίας, όταν η περιοχή των λεμφαδένων περιλαμβανόταν στο θεραπευτικό πεδίο.⁴³ Δύο προοπτικές μελέτες, οι οποίες διερεύνησαν το κλινικό όφελος της ακτινοβολήσης όλου του μαστού, συμπέραναν ότι υπάρχει αναπόφευκτη επικάλυψη μεταξύ όγκου και φυσιολογικού ιστού κατά τη θεραπεία ασθενών με μεγάλους μαστούς.^{16,44}

Στις περισσότερες ασθενείς με καρκίνο του μαστού, η συμπληρωματική θεραπεία περιλαμβάνει χορήγηση ορμονοθεραπείας. Η ταμοξιφένη είναι μια φαρμακευτική ουσία με αποδεδειγμένη δραστηριότητα και χαμηλή τοξικότητα. Φαίνεται να ασκεί τη δράση της μέσω τόσο ορμονικών όσο και μη ορμονικών οδών. Μια από τις μη ορμονικές της επιδράσεις είναι η επαγωγή της έκφρασης του αυξητικού παράγοντα TGF-β2. Η εμπλοκή αυτής της κυτταροκίνης στη χημειοταξία των μονοκυττάρων, των μαζικών κυττάρων, των λεμφοκυττάρων, των φλεγμονωδών κυτταροκινών, καθώς και άλλων μορίων, αποτελεί μια πιθανή ερμηνεία του ρόλου της στην παθογένεση της ίνωσης. Η κλινική συσχέτιση μεταξύ της συστηματικής χορήγησης ταμοξιφένης και της εμφάνισης ίνωσης που επάγεται από την ακτινοθεραπεία, αρχικά μελετήθηκε από τους Soren et al.⁴⁵ Στη μελέτη τους, η οποία περιελάμβανε 84 ασθενείς, η ομάδα στην οποία χορηγήτο ταμοξιφένη παρουσίασε σημαντικά αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ίνωσης. Είναι ενδιαφέρον ότι οι προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες δεν βρέθηκαν σε αυξημένο κίνδυνο. Αντίθετα, άλλες προοπτικές μελέτες ασθενών με καρκίνο του μαστού υπό θεραπεία με ταμοξιφένη δεν καταγράφουν ανάλογες διαπιστώσεις αναφορικά με τον κίνδυνο εμφάνισης πνευμονικής ίνωσης.^{28,46}

Η συμπληρωματική χημειοθεραπεία αποτελεί έναν ακόμη δυνητικό συμπαράγοντα εμφάνισης μετακτινικής τοξικότητας. Η επίδρασή της φαίνεται να είναι περίπλοκη καθώς επηρεάζεται από πολλές μεταβλητές, με σημαντικότερες την ποικιλία των φαρμακευτικών προϊόντων και του προγράμματος χορήγησης αυτών.⁴⁷ Τα συνήθη χημειοθεραπευτικά σχήματα περιλαμβάνουν κυκλοφωσφαμίδη, επιρουμπικίνη, 5-φλουοροουρακίλη, καθώς και συνδυασμό μεθοτρεξάτης με 5-φλουοροουρακίλη ή κυκλοφωσφαμίδη. Πολλά από αυτά τα σχήματα έχουν συνδεθεί με την εμφάνιση μετακτινικής πνευμονικής βλάβης, αλλά όχι με τη σοβαρότητά της.³³ Τα φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν ενοχοποιηθεί είναι κυρίως οι ταξάνες και οι ανθρακυκλίνες. Εκτός από τον τύπο του φαρμακευτικού προϊόντος, είναι επίσης σημαντικό το διάγραμμα της θεραπείας. Η χημειοθεραπευτική αγωγή ολοκληρώνεται συνήθως ένα μήνα πριν από την έναρξη της ακτινοθεραπείας. Η ταυτόχρονη χορήγηση χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας φαίνεται ότι σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο.²² Η αντιφατικότητα όμως των αποτελεσμάτων που έχουν προκύψει από διάφορες μελέτες για την επίδραση της χημειοθεραπείας αναδεικνύει την ανάγκη διενέργειας επιπρόσθετων ερευνών.^{21,41,48–50}

3.2. Παράγοντες σχετιζόμενοι με τον ασθενή

3.2.1. Επιδημιολογικοί παράγοντες. Η συσχέτιση της ηλικίας του ασθενούς και της εμφάνισης πνευμονίτιδας ή και

ίνωσης έχει μελετηθεί εκτενώς, χωρίς να έχει επιβεβαιωθεί ακόμη. Δεδομένα μελετών σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα καταγράφουν υψηλότερο ποσοστό πνευμονικών επιπλοκών στους γηραιότερους ασθενείς. Ωστόσο, η ηλικία δεν εκτιμάται ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου.²¹ Αντίστοιχα, σε πολλές μελέτες ασθενών με καρκίνο του μαστού, η ηλικία έχει συσχετιστεί με την πνευμονική τοξικότητα λόγω της ακτινοθεραπευτικής αγωγής, ενώ σε κάποιες άλλες δεν επιβεβαιώθηκε η σχετική συσχέτιση.^{29,37} Σε προοπτική μελέτη που διεξήχθη σε 121 ασθενείς με καρκίνο του μαστού, η ηλικία αναγνωρίστηκε ως ο ισχυρότερος προβλεπτικός παράγοντας κινδύνου.¹² Οι Gagliardi et al ταξινόμησαν τις ασθενείς της μελέτης τους σε δύο ομάδες ανάλογα με τη μέση ηλικία τους και εντοπίστηκε ότι η γηραιότερη ομάδα (>57 έτη) είχε στατιστικά μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης πνευμονικής βλάβης που επάγεται από την ακτινοθεραπευτική αγωγή.⁷ Σε μια άλλη προοπτική μελέτη που περιελάμβανε 451 ασθενείς με καρκίνο του μαστού διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας και της χορήγησης ταμοξιφένης με την εμφάνιση μετακτινικής πνευμονίτιδας.⁶

Όσον αφορά στο φύλο, δύο αναδρομικές μελέτες σε ασθενείς με καρκίνο των πνευμόνων αναφέρουν ότι οι γυναίκες έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης πνευμονίτιδας.^{21,35} Λαμβάνοντας υπ' όψη ότι οι περισσότεροι ασθενείς με καρκίνο του μαστού είναι θηλυκού γένους και ότι η συχνότητα εμφάνισης στους άνδρες είναι 1%, το αποτέλεσμα της σύγκρισης θεωρείται αυταπόδεικτο.⁵¹

Αξιοσημείωτες παρατηρήσεις έχουν δημοσιευτεί στη σύγχρονη βιβλιογραφία όσον αφορά στην επίδραση του καπνίσματος. Ο έλεγχος της πνευμονικής λειτουργίας ασθενών με καρκίνο του μαστού με σπινθηρογραφία έδειξε ομαλή λειτουργία των πνευμόνων πριν, κατά τη διάρκεια και μετά από την ακτινοθεραπεία αυτών. Διαπιστώθηκε όμως ότι η επίδραση της ακτινοθεραπείας στην κάθαρση του ραδιοφαρμάκου σπινθηρογραφίας Tc-99m DTPA εξαρτάται από την ένταση της συνήθειας καπνίσματος πριν από τη θεραπεία, ενώ αύξηση της κάθαρσης εμφανίζεται αμφοτερόπλευρα σε μη καπνιστές, μετά από την ακτινοθεραπεία.³⁶ Σε μια προοπτική μελέτη που συνέκρινε καπνιστές με μη καπνιστές ασθενείς με καρκίνο του μαστού, βρέθηκε ότι το κάπνισμα καταστέλλει την πρώιμη φλεγμονώδη αντίδραση.⁵² Οι Johansson et al ανέφεραν ότι η κλινική μετακτινική πνευμονίτιδα εμφανίζεται συχνότερα στους μη καπνιστές, συμπεραίνοντας ότι το κάπνισμα πρέπει να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα επίδρασης της αντικαρκινικής θεραπείας.⁴⁶ Οι Kahan et al ανέφεραν χαμηλότερο ποσοστό πρώιμης πνευμονικής βλάβης σε ενεργούς ή πρώην καπνιστές.¹² Αντίθετα, υπάρχουν δεδομένα που υποδηλώνουν ότι το ιστορικό καπνίσματος αυξάνει τον κίνδυνο μετακτινικής

πνευμονίτιδας, εξ αιτίας προϋπάρχουσας πνευμονικής βλάβης.²² Ο ρόλος του καπνίσματος στη μετακτινική πνευμονίτιδα παραμένει αδιευκρίνιστος, ενώ εμφανής είναι η δυσκολία εκτίμησης των αποτελεσμάτων.

Η ακτινοθεραπεία μπορεί να έχει εντονότερη επίπτωση στην εμφάνιση πνευμονικής τοξικότητας όταν προϋπάρχουν ιστικές βλάβες ποικίλης αιτιολογίας, όπως αυτές που εμφανίζονται μετά από χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων, χειρουργική επέμβαση και επιμόλυνση. Επιμολύνσεις, κυρίως ιικής προέλευσης, αυξάνουν ενδεχομένως την ευαισθησία στην ακτινοθεραπεία.⁵³ Δεδομένα από αναδρομική μελέτη σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα έδειξαν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ακτινικής πνευμονίτιδας στους ασθενείς με ΧΑΠ.⁵⁴

Πολλές μελέτες προσπαθούν να αποσαφηνίσουν τη σχέση των επιπέδων πνευμονικής λειτουργίας πριν από τη θεραπεία με τον κίνδυνο εμφάνισης μετακτινικής πνευμονίτιδας.²² Δεδομένα υποδεικνύουν ότι η ύπαρξη πνευμονικής δυσλειτουργίας πριν από την έναρξη της ακτινοθεραπείας μπορεί να αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα για την εμφάνιση μετακτινικής πνευμονίτιδας. Κλασικές μέθοδοι μέτρησης της πνευμονικής λειτουργίας, όπως FVC, FEV₁ και DLCO, μελετώνται σε συνδυασμό με την ακτινογραφική απεικόνιση και την κλινική συμπτωματολογία εκδήλωσης μετακτινικής πνευμονίτιδας, με σκοπό την αξιολόγηση της χρησιμότητάς τους στον προγνωστικό έλεγχο.

Άγνωστη παραμένει η επίδραση των πολλαπλών, μη σκληροδερμικών αγγειακών νοσημάτων του κολλαγόνου στην έκφραση ευαισθησίας στην ακτινοθεραπεία. Ασθενείς με τέτοια νοσήματα παρουσιάζουν χαρακτηριστικές αντιδράσεις στην ακτινοθεραπεία, πιθανόν εξ αιτίας της μη φυσιολογικής έκφρασης κυτταροκινών, όπως ο TNF-α. Οι Hernandez et al πρόσφατα ανέφεραν ένα περιστατικό ασθενούς με πολλαπλή αγγειακή νόσο του κολλαγόνου, ο οποίος εμφάνισε οξεία πνευμονίτιδα παρά την ιδιαίτερα σχολαστική και συντηρητική ακτινοθεραπευτική αγωγή που του χορηγήθηκε. Στους ασθενείς με πολλαπλά αγγειακά νοσήματα του κολλαγόνου η τοξικότητα μπορεί να είναι απρόβλεπτη και οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με ιδιαίτερη προσοχή.⁵⁵⁻⁵⁷ Επίσης, ασθενείς με συστηματικό ερυθρεμάτωδη λύκο και καρκίνο εμφανίζονται πιο ευαίσθητοι στην ακτινοθεραπεία. Ωστόσο, δεν πρέπει να στερούνται την ακτινοθεραπευτική αγωγή.⁵⁸ Επί πλέον, πολλά γνωστά κληρονομούμενα σύνδρομα, όπως αταξία-τηλεαγγειεκτασία, διαταραχή παρόμοια της αταξίας-τηλεαγγειεκτασίας, ευαισθησία στην ακτινοβολία σε συνδυασμό με ανοσοανεπάρκεια, σύνδρομο θραύσης του Nijmegen και ανεπάρκεια LIG4, συνδέονται με αυξημένη ακτινοευαισθησία.⁵⁹ Παρ' όλα αυτά, η πλειονότητα των

δεδομένων δεν υποστηρίζει την αποφυγή χορήγησης ακτινοθεραπείας στους συγκεκριμένους ασθενείς, αλλά τονίζει την προσεκτική εφαρμογή της. Για παράδειγμα, ασθενείς με σύνδρομο Marfan που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία δεν παρουσίασαν τοξικότητα, υποδεικνύοντας ότι η εφαρμογή της ακτινοθεραπείας δεν πρέπει να αποφεύγεται στους συγκεκριμένους ασθενείς.⁶⁰

Εν κατακλείδι, πολλές ενδιαφέρουσες μελέτες έχουν ασχοληθεί με την επίδραση παραγόντων στην πνευμονική βλάβη που επάγεται από την ακτινοθεραπευτική αγωγή, όπως η ηλικία, το φύλο, το ιστορικό καπνίσματος, η πνευμονική λειτουργία, το προϋπάρχον πνευμονικό νόσημα, η συνυπάρχουσα νόσος, η θέση του πρωτοεμφανιζόμενου όγκου ή η χορήγηση άλλων θεραπειών. Ωστόσο, τα αποτελέσματα συχνά εμφανίζουν αντιφατικότητα, καθιστώντας αναγκαία τη διεξαγωγή επιπρόσθετων και περισσότερο οργανωμένων μελετών.

3.2.2. Γενετικοί παράγοντες. Το ανθρώπινο γονιδίωμα, λόγω της ποικιλότητας που το χαρακτηρίζει, αποτελεί μια αναδυόμενη και κατά πολλούς ανεξάντλητη πηγή γενετικών πληροφοριών για τη μελέτη του καρκίνου. Μέχρι σήμερα, η γενετική ποικιλότητα που παρατηρείται σε ένα μεγάλο αριθμό αρχέγονων βλαστικών κυττάρων (υπολογίζονται περίπου 10–15 εκατομμύρια αλληλόμορφα ανά άτομο) παρέχει μια επί πλέον δυνατότητα έρευνας των διαφορών που απαντώνται μεταξύ των ατόμων αναφορικά με την ανταπόκριση στην αντικαρκινική θεραπεία.⁶¹ Σύμφωνα με τους Barnett et al, η ευαισθησία στην ακτινοβολία αποτελεί ένα κληρονομικό γενετικό χαρακτηριστικό.⁶² Η πρόσφατη πρόοδος στις τεχνικές γονοτύπησης παρέχει τη δυνατότητα διερεύνησης γενετικών μελετών που θα ταυτοποιήσουν γενετικά προφίλ και θα τα συνδέσουν με την πρόβλεψη της αντίδρασης των ασθενών στην ακτινοθεραπεία. Ο συνδυασμός καταγραφής των γενετικών χαρακτηριστικών με την ταυτόχρονη χρήση βιοδεικτών θα μπορούσε να υποστηρίξει την ανάδειξη ασθενών με αυξημένη ευαισθησία στην ακτινοβολία και θα καθοδηγούσε σε σημαντικές εξελίξεις την εξατομικευμένη θεραπεία.⁶³

Κάτω από αυτό το πρίσμα, πολλές σύγχρονες μελέτες εστιάζονται στην ανεύρεση γενετικών προβλεπτικών δεικτών ακτινοευαισθησίας, με σκοπό τη συνεκτίμησή τους αναφορικά με τον κίνδυνο εμφάνισης τοξικότητας που επάγεται από την ακτινοθεραπεία. Μελέτες σε τρωκτικά αναφέρουν σημαντικές διαφορές στην εμφάνιση πνευμονικής βλάβης λόγω ακτινοβολίας μεταξύ διαφορετικών στελεχών ποντικών. Εντοπίζονται επίσης γενετικά χαρακτηριστικά, τα οποία προδιαθέτουν ή προστατεύουν τα ζωικά μοντέλα από την εμφάνιση πνευμονικής ίνωσης. Πιο συγκεκριμένα, οι Haston et al μελέτησαν την ευαισθησία στην εμφάνιση

πνευμονικής ίνωσης χρησιμοποιώντας δύο στελέχη ποντικών: τα C56BL/6J, τα οποία είναι ευαίσθητα στην ίνωση, και τα C3Hf/Kam, που είναι ανθεκτικά.⁶⁴ Σύμφωνα με τα αποτελέσματά τους, η ευαισθησία στην εμφάνιση πνευμονικής ίνωσης λόγω ακτινοθεραπείας ελέγχεται από δύο γονιδιακές περιοχές, η μία από τις οποίες εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 17. Σύμφωνα με μια άλλη μελέτη σε τρωκτικά, προκύπτει ότι η παράλληλη κληρονομικότητα συγκεκριμένων περιοχών που εντοπίζονται στα χρωμοσώματα 1, 2, 4, 7, 9, 17 και X σχετίζεται με την εμφάνιση ίνωσης.⁶⁵ Οι Chiang et al συνέκριναν τους μοριακούς και τους κυτταρικούς μηχανισμούς που οδηγούν σε ακτινική πνευμονίτιδα και ίνωση στα στελέχη ποντικών C57BL/6J και C3H/HeN, τα οποία αποτελούν μοντέλα εμφάνισης πνευμονικής ίνωσης και υποξείας πνευμονίτιδας, αντίστοιχα.⁶⁶ Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, η αρχική φλεγμονώδης αντίδραση φαίνεται ότι είναι παρόμοια στα δύο στελέχη, αλλά η μεταγενέστερη αντίδρασή τους πιθανόν αντικατοπτρίζει τη λανθάνουσα περίοδο μέχρι την εμφάνιση ίνωσης. Επίσης, παρουσιάζονται δεδομένα που υποδηλώνουν ότι η ρύθμιση του TNF-α εμφανίζεται σημαντική στην πρόληψη εμφάνισης μετακτινικής πνευμονίτιδας.

Κατά τη μελέτη ασθενών με υπερευαισθησία στην ακτινοθεραπεία, οι Severin et al εντόπισαν δύο αλληλόμορφα του γονιδίου hHR21.⁶⁷ Παρά το γεγονός ότι δεν παρατηρήθηκε άμεση συσχέτιση των γενομικών τροποποιήσεων και της έκφρασης ευαισθησίας των ασθενών στην ακτινοθεραπεία, οι ερευνητές υποστηρίζουν ότι μεταλλάξεις αυτού του γονιδίου συμβάλλουν στην εμφάνιση ακτινοευαισθησίας. Προτείνουν επίσης μια απλή εργαστηριακή δοκιμασία γονιδιακού ελέγχου για την εντόπιση ακτινοευαίσθητων ατόμων. Σε ανάλογη κατεύθυνση, η μελέτη Gene-Pare έχει ως σκοπό την αξιολόγηση ενός γενετικού ελέγχου ταυτοποίησης προβλεπτικών δεικτών ευαισθησίας μέσω της ανίχνευσης τροποποιήσεων σε ποικίλα γονίδια, όπως τα ATM, XRCC1, XRCC3, SOD2 και hHR21, σε ασθενείς κατά την ακτινοθεραπεία.⁶⁸

Η ακτινοευαισθησία θα μπορούσε να θεωρηθεί ως ένα πολύπλοκο κληρονομικό χαρακτηριστικό, το οποίο εξαρτάται από τη συνδυαστική επίδραση ποικίλων γενετικών τροποποιήσεων. Βέβαια, χωρίς τη συνδρομή της Μοριακής Βιολογίας, οι μηχανισμοί επιδιόρθωσης θραυσμάτων δίκλωνου DNA, που είναι κληρονομικά σημαντικοί στην ακτινοευαισθησία, θα παρέμεναν ανεξερεύνητοι. Πρόσφατα, έγιναν γνωστοί δύο τουλάχιστον μηχανισμοί επιδιόρθωσης DNA και οι Sakata et al διερεύνησαν τη δυνατότητά τους να επηρεάσουν τόσο την ευπάθεια στον καρκίνο όσο και την ακτινοευαισθησία.⁶⁹ Στο πλαίσιο αυτών των μελετών, διερευνώνται όλες οι πιθανές αλλαγές στην

πολυνουκλεοσιδική ακολουθία –υποκατάσταση, απαλοιφή ή προσθήκη μίας μόνο βάσης– που δημιουργούν τις διαφορετικές μορφές ενός νουκλεοσιδίου, γνωστές και ως πολυμορφισμοί (single nucleotide polymorphisms, SNPs), οι οποίες συναποτελούν το 90% περίπου των μεταλλάξεων του ανθρώπινου γονιδιώματος.

Με τη βοήθεια της υψηλής ακρίβειας γονοτύπησης και της Βιοπληροφορικής μελετώνται πολυμορφισμοί νουκλεοσιδίων, που καταγράφονται σε γονίδια τα οποία εμπλέκονται στη βιολογική αντίδραση στην ακτινοβολία και ενδέχεται να συμβάλλουν στην ανίχνευση ευαισθησίας των ασθενών κατά την ακτινοθεραπεία.⁷⁰ Οι Alsbeih et al έδειξαν ότι πολυμορφισμοί νουκλεοσιδίων σε γονίδια που σχετίζονται με την ευπάθεια επηρεάζουν την κυτταρική αντίδραση στην ακτινοβολία. Επί πλέον, απέδειξαν ότι το πλήθος των μεταλλαγμένων αλληλόμορφων που έχουν ως αποτέλεσμα οι συγκεκριμένοι πολυμορφισμοί, έχει συνδυαστική επίδραση στην ακτινοευαισθησία. Συνεπώς, ασθενείς με πολλαπλά μεταλλαγμένα αλληλόμορφα πιθανόν να είναι περισσότερο ευπαθείς στην ακτινοθεραπεία σε σχέση με αυτούς με λιγότερα.⁷¹ Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μιας μελέτης σε 103 ασθενείς με καρκίνο του μαστού, μεταλλάξεις στο γονίδιο του TGF-β1 συσχετίζονται με αυξημένη ευπάθεια στην εμφάνιση ίνωσης που επάγεται από την ακτινοθεραπεία.⁷² Μια άλλη μελέτη σε 41 ασθενείς με καρκίνο του μαστού παρέχει ενδείξεις για τη συσχέτιση μεταξύ πολυμορφισμών νουκλεοσιδίων σε πέντε γονίδια, TGF-β1, SOD2, XRCC3, XRCC και APEX, και του μεγέθους του κινδύνου για την εμφάνιση ίνωσης και τηλεαγγειεκτασίας λόγω της ακτινοθεραπείας.⁷³ Επί πλέον, από μελέτη σε 167 ασθενείς με την ίδια νόσο προέκυψε ότι η ίνωση, η τηλεαγγειεκτασία και η ατροφία που επάγονται από την ακτινοθεραπεία έχουν διαφορετικά γενετικά αίτια.⁷⁴ Ειδικότερα, η ίνωση φαίνεται ότι σχετίζεται με πολυμορφισμούς νουκλεοσιδίων στο γονίδιο του TGF-β1, ενώ η τηλεαγγειεκτασία με πολυμορφισμούς στο XRCC1.

Είναι σαφές ότι η ανίχνευση και η αναγνώριση των ασθενών που θα εμφανίσουν πνευμονική βλάβη, είτε ως πνευμονία είτε ως πνευμονική ίνωση, ως συνέπεια της ακτινοθεραπείας, αποτελεί μεγάλη πρόκληση. Σύμφωνα με τις παραπάνω μελέτες, η ευαισθησία στην ακτινοβολία θα πρέπει πλέον να θεωρείται ως μια κατάσταση που εξαρτάται από τη συνδυαστική επίδραση ποικίλων γονιδιακών τροποποιήσεων. Ως απόρροια των σχετικών παρατηρήσεων, η έρευνα τα τελευταία χρόνια εστιάζεται σε μια προσπάθεια συλλογής δεδομένων, που θα μπορούσαν να βοηθήσουν τους ακτινοθεραπευτές και τους ογκολόγους να κατανοήσουν τη σημασία της αξιοποίησης των γενετικών πληροφοριών στην προσπάθεια εξατομίκευσης της θεραπείας.

4. ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ, ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΒΛΕΨΕΙΣ

Η αυξανόμενη χρήση ιονίζουσας ακτινοβολίας στη θεραπεία του καρκίνου του μαστού επιτάσσει τη μέγιστη ακρίβεια στην εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης πνευμονικής τοξικότητας, ενώ για την επίτευξη του στόχου επιστρατεύει συχνά σύγχρονες τεχνικές πρωτοεσμικής στρατηγικής και Βιοπληροφορικής.⁷⁵ Η απόδοση αλλά και η τοξικότητα της ακτινοθεραπείας, ως φαίνεται, καθορίζονται από σύνθετες αλληλεπιδράσεις μεταξύ θεραπευτικών παραμέτρων, ανατομικών χαρακτηριστικών, μεταβλητών που σχετίζονται με τον ασθενή, καθώς και γενετικών μεταβλητών, οι οποίες τελευταία κατακτούν έδαφος. Η κατανόηση της αλληλεπίδρασης μεταξύ αυτών των ετερογενών παραγόντων αποτελεί το αναγκαίο βήμα για το μελλοντικό σχεδιασμό εξατομικευμένης και εξειδικευμένης θεραπείας.

Πρόσφατα, με σκοπό τη βελτιστοποίηση αυτού ακριβώς του σχεδιασμού της ακτινοθεραπευτικής αγωγής, στους συνεκτιμώμενους παράγοντες προστέθηκε και η εκτίμηση της πιθανότητας εμφάνισης επιπλοκών στον ακτινοβλούμενο φυσιολογικό ιστό. Η εκτίμηση αυτή, αναφερόμενη και ως NTCP στη βιβλιογραφία, προοπτικά φαίνεται να αποκτά βαρύνουσα σημασία. Η αναμενόμενη απόκριση του φυσιολογικού ιστού στην ακτινοβολία μπορεί να υπολογιστεί μέσω διαφόρων προβλεπτικών μοντέλων. Τα περισσότερα από αυτά βασίζονται στον υπολογισμό της κατανεμημένης δόσης κατά τη θεραπεία, η οποία καθορίζεται σε μεγάλο βαθμό από το χρησιμοποιούμενο αλγόριθμο που ορίζει την εκάστοτε εφαρμογή ακτινοβολίας. Σε μια μελέτη των Brink et al, σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού, έγινε σύγκριση της εκτίμησης της πιθανότητας εμφάνισης επιπλοκών του φυσιολογικού ιστού με τη χρήση δύο διαφορετικών αλγορίθμων. Παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές μεταξύ των υπολογιζόμενων τιμών NTCP, αναδεικνύοντας τη βαρύτητα που έχει ο αλγόριθμος στην εκτίμηση του NTCP.⁷⁶ Οι Semenenko et al εφάρμοσαν το μοντέλο Lyman-Kutcher-Burman (LKB), εκτείνοντας την έρευνά τους σε δημοσιευμένα δεδομένα από πολλές κλινικές μελέτες, με σκοπό την αξιολόγηση των παραμέτρων που επιδρούν στην εμφάνιση μετακτινικής πνευμονίτιδας και ξηροστομίας. Σύμφωνα με τα αποτελέσματά τους, η χρήση συνδυασμού παραμέτρων κατά την εκτίμηση του κινδύνου, όπως έχουν προκύψει από διάφορες μελέτες, επιτρέπει την εξαγωγή αντιπροσωπευτικών αποτελεσμάτων αναφορικά με την εφαρμογή της ακτινοθεραπείας, τα οποία μπορούν να ενσωματωθούν στην κλινική πράξη πιο άμεσα και με μεγαλύτερη ακρίβεια.⁷⁷

Σε μια προοπτική μελέτη, οι Rancati et al, σε μια ακόμη προσπάθεια εκτίμησης της πιθανότητας εμφάνισης επιπλο-

κών στο φυσιολογικό ιστό (NTCP), εφάρμοσαν τέσσερα διαφορετικά μοντέλα (LKB, Logit, MLD και RS) για την αξιολόγηση της εμφάνισης βραχυπρόθεσμων πνευμονικών επιπλοκών μετά από ακτινοθεραπεία σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού.⁷⁸ Χρησιμοποιήθηκαν τρία διαφορετικά σημεία λήξης/ελέγχου κατά την ανάλυση, ειδικότερα εκείνο της κλινικά διαπιστωμένης πνευμονίτιδας σύμφωνα με τα CTC-NCIC κριτήρια, οι ακτινογραφικές μεταβολές που διαγιγνώσκονται με ακτινογραφία θώρακα και οι ακτινογραφικές μεταβολές που διαγιγνώσκονται με υπολογιστική τομογραφία. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι και τα τέσσερα μοντέλα μπορούν να προβλέψουν την εμφάνιση πνευμονίτιδας με ικανοποιητική ακρίβεια και για τα τρία σημεία λήξης. Αντίθετα, αντικρουόμενα ήταν τα αποτελέσματα σε μια άλλη μελέτη των Serpenwoolde et al, οι οποίοι συνέκριναν τέσσερα NTCP μοντέλα. Συγκρίθηκαν διαφορετικά μοντέλα εκτίμησης της πιθανότητας εμπλοκής του φυσιολογικού ιστού για να προβλεφθεί και να περιοριστεί η τυχαία εμφάνιση πνευμονίτιδας, με βάση την κατανομή της δόσης στον πνεύμονα. Χρησιμοποιήθηκαν και μοναδιαίες παράμετροι, όπως η μέση δόση (MLD) και ο όγκος του ακτινοβολούμενου πνεύμονα. Προέκυψε ότι το μοντέλο που αξιολογούσε την πνευμονίτιδα, αξιοποιώντας τα αποτελέσματα της μέσης δόσης (MLD), χαρακτηρίζεται από μεγαλύτερη ακρίβεια αναφορικά με την πρόβλεψη της επίπτωσης μετακτινικής πνευμονίτιδας.⁷⁹ Επίσης, οι Tsougos et al εκτίμησαν την προβλεπτική αξία τριών NTCP μοντέλων, εκείνου της σχετικής διαδοχικότητας (RS), του παράλληλου και των Lyman-Kutcher-Burman, σε ασθενείς με καρκίνο των πνευμόνων μετά από ακτινοθεραπεία σε σχέση με τα αποτελέσματα ελέγχου πνευμονικής λειτουργίας (RFT).⁸⁰ Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι όλα τα μοντέλα είναι ικανά να προβλέψουν τη μετακτινική πνευμονίτιδα, αλλά μόνον όταν αυτή είναι δεύτερου βαθμού, με το μοντέλο των Lyman-Kutcher-Burman (LKB) να υπερέχει. Ενδιαφέρον παρουσιάζει η παρατήρηση ότι η εκτίμηση της πιθανότητας επιπλοκών στο φυσιολογικό ιστό επηρεάζεται από την εφαρμογή διαφορετικών ακτινοβιολογικών παραμέτρων στην ακτινοθεραπεία του καρκίνου του πνεύμονα, αλλά όχι τόσο σημαντικά όσο στην ακτινοθεραπεία του καρκίνου του μαστού. Οι Das et al, προσπαθώντας να αναπτύξουν μοντέλο πρόβλεψης εμφάνισης μετακτινικής πνευμονίτιδας δεύτερου βαθμού, διαπιστώνουν τη συμμετοχή της προακτινικής χημειοθεραπείας ως επιβαρυντικού παράγοντα.⁸¹

Είναι φανερό ότι ένα ικανό προβλεπτικό μοντέλο της ευαισθησίας κατά την ακτινοθεραπεία πρέπει να μπορεί να ενσωματώσει παράγοντες που σχετίζονται με τη θεραπεία και τον ασθενή.^{75,82} Τελευταία, οι προσπάθειες

επικεντρώνονται στη δημιουργία και την εφαρμογή προβλεπτικών μοντέλων της μετακτινικής πνευμονίτιδας, τα οποία περιλαμβάνουν συνδυασμό δοσομετρικών και μη δοσομετρικών παραγόντων. Στην εργασία τους, οι Chen et al προτείνουν δύο ατομικά οργανωμένους χάρτες (SOM), που καταρτίστηκαν με βάση τα δεδομένα 219 ασθενών, όπου καταχωρώντας τα χαρακτηριστικά ασθενούς και θεραπείας υπάρχει η δυνατότητα πρόβλεψης εμφάνισης μετακτινικής πνευμονίτιδας.⁸³ Αναγνωρίζουν ως τα πλέον σημαντικά χαρακτηριστικά (α) την υψηλότερη μέση δόση και (β) την προακτινική χημειοθεραπεία. Ανάλογες παρατηρήσεις υποστηρίζουν και το σύστημα SVM, των ιδίων, με τίτλο υποστηρικτικής μηχανής.⁸⁴ Πρόσβαση στα μοντέλα των Chen et al διατίθεται και διαδικτυακά.⁸⁵ Όλες οι μελέτες καταλήγουν ότι η πρόβλεψη μπορεί να ενισχυθεί με την προσθήκη μη δοσομετρικών παραμέτρων. Επομένως, η ενσωμάτωση επί πλέον μεταβλητών που σχετίζονται με τον ασθενή μπορεί να επηρεάσει σημαντικά την πρόβλεψη της μετακτινικής πνευμονίτιδας.⁸⁶

Με βάση τα δεδομένα των παραπάνω μελετών, προκύπτει το συμπέρασμα ότι αρχικά πρέπει να γίνουν προσπάθειες ώστε να προσδιοριστούν οι παράμετροι που συμμετέχουν στην εμφάνιση μετακτινικής πνευμονίτιδας και στη συνέχεια να επιλεγεί ο κατάλληλος συνδυασμός αυτών που θα μπορέσει να εκτιμήσει με ακρίβεια την πιθανότητα εμφάνισής της.

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα τελευταία χρόνια, γίνεται μια έντονη προσπάθεια σχεδιασμού κατάλληλων μοντέλων πρόβλεψης των επιπτώσεων της ακτινοθεραπείας που θα επιτρέπουν εξατομικευμένες προσαρμογές των ακτινοθεραπευτικών σχημάτων. Οι πλέον πρόσφατες προσεγγίσεις εστιάζονται σε μοντέλα, τα οποία περιλαμβάνουν προγνωστικούς παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή και τη θεραπεία αλλά και με δοσομετρικούς, βιοχημικούς και γενετικούς παράγοντες. Τα μοντέλα που έχουν σχεδιαστεί, παρά τη χρησιμότητά τους, δεν έχουν κατορθώσει μέχρι τώρα να αντικατοπτρίσουν ικανοποιητικά την πολυπλοκότητα των αλληλεπιδράσεων μεταξύ των εμπλεκόμενων παραγόντων, με αποτέλεσμα να υπάρχουν περιορισμοί στην προβλεπτική τους αξία και εμπόδια στην εφαρμογή τους στην κλινική πράξη. Καθώς όμως αφ' ενός ανανεώνεται το ερευνητικό ενδιαφέρον και αφ' ετέρου προστίθενται νέες προσεγγίσεις και μεθοδολογίες, σχεδιάζονται νέα μοντέλα και δοκιμάζονται διαρκώς, ενώ παράλληλα υποστηρίζεται η ευοίωνη προοπτική της εξατομικευμένης πρόβλεψης των συνεπειών της ακτινοθεραπείας.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστούμε για τις διορθωτικές παρεμβάσεις τον κ. Α. Γερμενή, Καθηγητή Ανοσολογίας της Ιατρικής Σχολής του

Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και την κυρία Ε. Αθανασίου, Διευθύντρια του Ακτινοθεραπευτικού Τμήματος του Ογκολογικού Νοσοκομείου Αθηνών «Άγιοι Ανάργυροι».

ABSTRACT

Prediction of pulmonary toxicity from radiotherapy for breast cancer: A review of the treatment- and patient-related risk factors

M. PIPERIS,¹ E. KALOGERA,² A. GOUNARIS²

¹Department of Radiotherapy, "Aghioi Anargyroi" Prefectural General Hospital for Cancer Treatment, Athens,

²Research Center, Hellenic Anticancer Institute, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2011, 28(6):754–766

The beneficial effect of radiation therapy in breast cancer patients is well documented, as it significantly reduces the risk of recurrence and death, but it may be accompanied by complications which can seriously affect the patients' quality of life. Among significant irradiation sequelae, lung damage is a critical hazard, resulting in pneumonitis and fibrosis. Considering the high lifetime risk incurred by patients with breast cancer, it is of utmost interest to identify the parameters that could contribute to the prediction of lung damage, in order to design "tailored" treatment. An efficient model of sensitivity prediction of patients must incorporate all the parameters that are recognized to be related to treatment and patient characteristics. This review provides recent findings on treatment- and patient-related factors that could aid radiation oncologists estimating of the risk of development of radiation-induced pneumonitis and fibrosis.

Key words: Breast cancer, Fibrosis, Pneumonitis, Radiotherapy, Risk factors

Βιβλιογραφία

- JEMAL A, SIEGEL R, WARD E, HAO Y, XU J, MURRAY T ET AL. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008, 58:71–96
- RIES LA, EISNER MP, KOSARY CL, HANKEY BF, MILLER BA, CLEGG L ET AL. *SEER cancer statistic review, 1973–1999*. National Cancer Institute, Bethesda, MD, 2002
- OVERGAARD M, NIELSEN HM, OVERGAARD J. Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 b&c randomized trials. *Radiother Oncol* 2007, 82:247–253
- OVERGAARD J, BARTELINK H. Breast cancer survival advantage with radiotherapy. *Lancet* 2000, 356:1269–1270
- CLARKE M, COLLINS R, DARBY S, DAVIES C, ELPHINSTONE P, EVANS E ET AL. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. *Lancet* 2005, 366:2087–2106
- DÖRR W, BERTMANN S, HERRMANN T. Radiation induced lung reactions in breast cancer therapy. Modulating factors and consequential effects. *Strahlenther Onkol* 2005, 181:567–573
- GAGLIARDI G, BJÖHLE J, LAX I, OTTOLENGHI A, ERIKSSON F, LIEDBERG A ET AL. Radiation pneumonitis after breast cancer irradiation: Analysis of the complication probability using the relative seriality model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000, 46:373–381
- FORMENTI SC. External-beam-based partial breast irradiation. *Nat Clin Pract Oncol* 2007, 4:326–327
- SAUERR, SAUTTER-BIHL ML, BUDACH W, FEYER P, HARMS W, SOUCHAN R ET AL. Accelerated partial breast irradiation: Consensus statement of 3 German Oncology societies. *Cancer* 2007, 110:1187–1194
- KIM Y, PARDA DS, TROMBETTA MG, COLONIAS A, WERTS ED, MILLER L ET AL. Dosimetric comparison of partial and whole breast external beam irradiation in the treatment of early stage breast cancer. *Med Phys* 2007, 34:4640–4648
- CAZZANIGA LF, BOSSI A, COSENTINO D, FRIGERIO M, MARTINELLI A, MONTI A ET AL. Radiological findings when very small lung volumes are irradiated in breast and chest wall treatment. *Radiat Oncol Investig* 1998, 6:58–62
- KAHÁN Z, CSENKI M, VARGA Z, SZIL E, CSERHÁTI A, BALOGH A ET AL. The risk of early and late lung sequelae after conformal radiotherapy in breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007, 68:673–681
- HOLLI K, PITKÄNEN M, JÄRVENPÄÄ R, RAJALA J, LAHTELA S, HYÖDYNMÄÄ S ET AL. Early skin and lung reactions in breast cancer patients after radiotherapy: Prospective study. *Radiother Oncol* 2002, 64:163–169
- TSOUGOS I, MAVROIDIS P, RAJALA J, THEODOROU K, JÄRVENPÄÄ R,

- PITKÄNEN MA ET AL. Evaluation of dose-response models and parameters predicting radiation induced pneumonitis using clinical data from breast cancer radiotherapy. *Phys Med Biol* 2005, 50:3535–3554
15. LIND PA, MARKS LB, HARDENBERGH PH, CLOUGH R, FAN M, HOLLIS D ET AL. Technical factors associated with radiation pneumonitis after local +/- regional radiation therapy for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002, 52:137–143
 16. MUREN LP, MAURSTAD G, HAFSLUND R, ANKER G, DAHL O. Cardiac and pulmonary doses and complication probabilities in standard and conformal tangential irradiation in conservative management of breast cancer. *Radiother Oncol* 2002, 62:173–183
 17. KWA SL, LEBESQUE JV, THEUWS JC, MARKS LB, MUNLEY MT, BENTEL G ET AL. Radiation pneumonitis as a function of mean lung dose: An analysis of pooled data of 540 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998, 42:1–9
 18. LIND PA, MARKS LB, HOLLIS D, FAN M, ZHOU SM, MUNLEY MT ET AL. Receiver operating characteristic curves to assess predictors of radiation-induced symptomatic lung injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002, 54:340–347
 19. 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, 39:563–570
 20. 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, 54:329–339
 21. FU XL, HUANG H, BENTEL G, CLOUGH R, JIRTLE RL, KONG FM ET AL. Predicting the risk of symptomatic radiation-induced lung injury using both the physical and biologic parameters V(30) and transforming growth factor beta. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001, 50:899–908
 22. MEHTA V. Radiation pneumonitis and pulmonary fibrosis in non-small-cell lung cancer: Pulmonary function, prediction, and prevention. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005, 63:5–24
 23. 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, 47:277–290
 24. CHEN Y, WILLIAMS J, DING I, HERNADY E, LIU W, SMUDZIN T ET AL. Radiation pneumonitis and early circulatory cytokine markers. *Semin Radiat Oncol* 2002, 12(Suppl 1):26–33
 25. PROVATOPOULOU X, ATHANASIOU E, GOUNARIS A. Predictive markers of radiation pneumonitis. *Anticancer Res* 2008, 28:2421–2432
 26. 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, 31:1187–1203
 27. KONG FM, TEN HAKEN R, EISBRUCH A, LAWRENCE TS. Non-small cell lung cancer therapy-related pulmonary toxicity: An update on radiation pneumonitis and fibrosis. *Semin Oncol* 2005, 32(Suppl 3):S42–S54
 28. LIND PA, BYLUND H, WENNBERG B, SVENSSON C, SVANE G. Abnormalities on chest radiographs following radiation therapy for breast cancer. *Eur Radiol* 2000, 10:484–489
 29. PARK KJ, CHUNG JV, CHUN MS, SUH JH. Radiation-induced lung disease and the impact of radiation methods on imaging features. *Radiographics* 2000, 20:83–98
 30. ANSCHER MS, VUJASKOVIC Z. Mechanisms and potential targets for prevention and treatment of normal tissue injury after radiation therapy. *Semin Oncol* 2005, 32(Suppl 3):S86–S91
 31. DAVIS SD, YANKELEVITZ DF, HENSCHKE CI. Radiation effects on the lung: Clinical features, pathology, and imaging findings. *AJR Am J Roentgenol* 1992, 159:1157–1164
 32. KHAN MA, VAN DYK J, YEUNG IW, HILL RP. Partial volume rat lung irradiation; assessment of early DNA damage in different lung regions and effect of radical scavengers. *Radiother Oncol* 2003, 66:95–102
 33. GOPAL R, STARKSCHALL G, TUCKER SL, COX JD, LIAO Z, HANUS M ET AL. Effects of radiotherapy and chemotherapy on lung function in patients with non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003, 56:114–120
 34. 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, 41:1029–1035
 35. ROBNETT TJ, MACHTAY M, VINES EF, MCKENNA MG, ALGAZY KM, MCKENNA WG. Factors predicting severe radiation pneumonitis in patients receiving definitive chemoradiation for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000, 48:89–94
 36. YÜKSEL D, SÜRENKÖK S, ILGAN S, OZTÜRK E, PAK Y. The effects of tangential radiotherapy on lung clearance in breast cancer patients. *Radiother Oncol* 2005, 77:262–266
 37. DAS IJ, CHENG EC, SCHULTZ DJ, HARRIS EE, SOLIN LJ. Radiation pneumonitis in megavoltage beam treatment of breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001, 51:245–246
 38. TUCKER SL, LIAO ZX, TRAVIS EL. Estimation of the spatial distribution of target cells for radiation pneumonitis in mouse lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997, 38:1055–1066
 39. TRAVIS EL, LIAO ZX, TUCKER SL. Spatial heterogeneity of the volume effect for radiation pneumonitis in mouse lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997, 38:1045–1054
 40. HOPE AJ, NAQA EI, BRADLEY JD, VIVIC M, LINDSAY PE, BOSCH WR ET AL. Radiation pneumonitis/fibrosis risk based on dosimetric, clinical and location-related factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004, 60(Suppl 1):S204
 41. WENNBERG B, GAGLIARDI G, SUNDBOM L, SVANE G, LIND P. Early response of lung in breast cancer irradiation: Radiologic density changes measured by CT and symptomatic radiation pneumonitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002, 52:1196–1206
 42. CHUA B, UNG O, BOYAGES J. Competing considerations in regional nodal treatment for early breast cancer. *Breast J* 2002, 8:15–22
 43. KRENGLI M, SACCO M, LOI G, MASINI L, FERRANTE D, GAMBARO G ET AL. Pulmonary changes after radiotherapy for conservative treatment of breast cancer: A prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008, 70:1460–1467
 44. AREF A, THORNTON D, YOUSSEF E, HET, TEKWI-MENSAH S, DENTON L ET AL. Dosimetric improvements following 3D planning of tangential breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000,

- 48:1569–1574
45. BENTZEN SM, SKOCZYLAS JZ, OVERGAARD M, OVERGAARD J. Radiotherapy-related lung fibrosis enhanced by tamoxifen. *J Natl Cancer Inst* 1996, 88:918–922
46. 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, 49:41–47
47. CHRISTENSEN S, PEDERSEN L, GRIJOTA M, KORNUM JB, BEIDERBECK A, SØRENSEN HT. Incidence of interstitial pneumonitis among breast cancer patients: A 10-year Danish population-based cohort study. *Br J Cancer* 2008, 98:1870–1875
48. LINGOS TI, RECHT A, VICINI F, ABNER A, SILVER B, HARRIS JR. Radiation pneumonitis in breast cancer treated with conservative surgery and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991, 21:355–360
49. TAGHIAN AG, ASSAAD S, KUTER I, YOUNGER J, SCHOENTHALER R, CZITO B. Increased risk of radiation pneumonitis in breast cancer patients treated by concomitant taxol and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999, 45(Suppl 3):316
50. LIND P. Clinical relevance of pulmonary toxicity in adjuvant breast cancer irradiation. *Acta Oncol* 2006, 45:13–15
51. ROBINSON JD, METOYER KP Jr, BHAYANI N. Breast cancer in men: A need for psychological intervention. *J Clin Psychol Med Settings* 2008, 15:134–139
52. BJERMER L, FRANZÉN L, LITTBAND B, NILSSON K, ANGSTRÖM T, HENRIKSSON R. Effects of smoking and irradiated volume on inflammatory response in the lung of irradiated breast cancer patients evaluated with bronchoalveolar lavage. *Cancer Res* 1990, 50:2027–2030
53. RYU JH, DANIELS CE, HARTMAN TE, YI ES. Diagnosis of interstitial lung diseases. *Mayo Clin Proc* 2007, 82:976–986
54. RANCATI T, CERESOLI GL, GAGLIARDI G, SCHIPANI S, CATTANEO GM. Factors predicting radiation pneumonitis in lung cancer patients: A retrospective study. *Radiother Oncol* 2003, 67:275–283
55. HERNANDEZ S, EVANS SB, WAZER DE. Severe acute toxicity from whole breast radiotherapy in the setting of collagen vascular disease. *Am J Clin Oncol* 2006, 29:647–648
56. DE NAEYER B, DE MEERLEER G, BRAEMS S, VAKAET L, HUYS J. Collagen vascular diseases and radiation therapy: A critical review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999, 44:975–980
57. MORRIS MM, POWELL SN. Irradiation in the setting of collagen vascular disease: Acute and late complications. *J Clin Oncol* 1997, 15:2728–2735
58. BENK V, AL-HERZ A, GLADMAN D, UROWITZ M, FORTIN PR. Role of radiation therapy in patients with a diagnosis of both systemic lupus erythematosus and cancer. *Arthritis Rheum* 2005, 53:67–72
59. CHISTIYAKOV DA, VORONOVA NV, CHISTIYAKOV PA. Genetic variations in DNA repair genes, radiosensitivity to cancer and susceptibility to acute tissue reactions in radiotherapy-treated cancer patients. *Acta Oncol* 2008, 47:809–824
60. FINLAY M, LAPERRIERE N, BRISTOW RG. Radiotherapy and Marfan syndrome: A report of two cases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2005, 17:54–56
61. ERICHSEN HC, CHANOCK SJ. SNPs in cancer research and treatment. *Br J Cancer* 2004, 90:747–751
62. BARNETT GC, WEST CM, DUNNING AM, ELLIOTT RM, COLES CE, PHAROAH PD ET AL. Normal tissue reactions to radiotherapy: Towards tailoring treatment dose by genotype. *Nat Rev Cancer* 2009, 9:134–142
63. MADANI I, DE RUYCK K, GOEMINNE H, DE NEVE W, THIERENS H, VAN MEERBEECK J. Predicting risk of radiation-induced lung injury. *J Thorac Oncol* 2007, 2:864–874
64. HASTON CK, TRAVIS EL. Murine susceptibility to radiation-induced pulmonary fibrosis is influenced by a genetic factor implicated in susceptibility to bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Cancer Res* 1997, 57:5286–5291
65. HASTON CK, BEGIN M, DORION G, CORY SM. Distinct loci influence radiation-induced alveolitis from fibrosing alveolitis in the mouse. *Cancer Res* 2007, 67:10796–10803
66. CHIANG CS, LIU WC, JUNG SM, CHEN FH, WU CR, McBRIDE WH ET AL. Compartmental responses after thoracic irradiation of mice: Strain differences. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005, 62:862–871
67. SEVERIN DM, LEONG T, CASSIDY B, ELSALEH H, PETERS L, VENTER D ET AL. Novel DNA sequence variants in the hHR23 DNA repair gene in radiosensitive cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001, 50:1323–1331
68. HO AY, ATENCIO DP, PETERS S, STOCK RG, FORMENTI SC, CESARETTI JA ET AL. Genetic predictors of diverse radiotherapy effects: The Gene-PARE project. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006, 65:646–655
69. SAKATA K, SOMEYA M, MATSUMOTO Y, HAREYAMA M. Ability to repair DNA double-strand breaks related to cancer susceptibility and radiosensitivity. *Radiat Med* 2007, 25:433–438
70. ANDREASSEN CN, ALSNER J, OVERGAARD J. Does variability in normal tissue reaction after radiotherapy have a genetic basis – where and how to look for it? *Radiother Oncol* 2002, 64:131–140
71. ALSBEIH G, EL-SEBAIE M, AL-HARBI N, AL-BUHAIRI M, AL-HADYAN K, AL-RAJHI N. Radiosensitivity of human fibroblasts is associated with amino acid substitution variants in susceptible genes and correlates with the number of risk alleles. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007, 68:229–235
72. QUARMBY S, FAKHOURY H, LEVINE E, BARBER J, WYLIE J, HAJEER AH ET AL. Association of transforming growth factor beta-1 single nucleotide polymorphisms with radiation-induced damage to normal tissues in breast cancer patients. *Int J Radiat Biol* 2003, 79:137–143
73. ANDREASSEN CN, ALSNER J, OVERGAARD M, OVERGAARD J. Prediction of normal tissue radiosensitivity from polymorphisms in candidate genes. *Radiother Oncol* 2003, 69:127–135
74. GIOTOPOULOS G, SYMONDS RP, FOWERAKER K, GRIFFIN M, PEAT I, OSMAN A ET AL. The late radiotherapy normal tissue injury phenotypes of telangiectasia, fibrosis and atrophy in breast cancer patients have distinct genotype-dependent causes. *Br J Cancer* 2007, 96:1001–1007
75. SPENCER SJ, BONNIN DA, DEASY JO, BRADLEY JD, EL NAQA I. Bioinformatics methods for learning radiation-induced lung inflammation from heterogeneous retrospective and prospective data. *J Biomed Biotechnol* 2009, 2009:892863
76. BRINK C, BERG M, NIELSEN M. Sensitivity of NTCP parameter val-

- ues against a change of dose calculation algorithm. *Med Phys* 2007, 34:3579–3586
77. SEMENENKOVA, LI XA. Lyman-Kutcher-Burman NTCP model parameters for radiation pneumonitis and xerostomia based on combined analysis of published clinical data. *Phys Med Biol* 2008, 53:737–755
78. RANCATI T, WENNBERG B, LIND P, SVANE G, GAGLIARDI G. Early clinical and radiological pulmonary complications following breast cancer radiation therapy: NTCP fit with four different models. *Radiother Oncol* 2007, 82:308–316
79. SEPPENWOOLDE Y, LEBESQUE JV, DE JAEGER K, BELDERBOS JS, BORSMA LJ, SCHILSTRA C ET AL. Comparing different NTCP models that predict the incidence of radiation pneumonitis. Normal tissue complication probability. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003, 55:724–735
80. TSOUGOS I, NILSSON P, THEODOROU K, KJELLÉN E, EWERS SB, JARLMAN O ET AL. NTCP modelling and pulmonary function tests evaluation for the prediction of radiation induced pneumonitis in non-small-cell lung cancer radiotherapy. *Phys Med Biol* 2007, 52:1055–1073
81. DAS SK, ZHOU S, ZHANG J, YIN FF, DEWHIRST MW, MARKS LB. Predicting lung radiotherapy-induced pneumonitis using a model combining parametric Lyman probit with nonparametric decision trees. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007, 68:1212–1221
82. MARKS LB, BENTZEN SM, DEASY JO, KONG FM, BRADLEY JD, VOGELIUS IS ET AL. Radiation dose-volume effects in the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010, 76(Suppl 3):S70–S76
83. CHEN S, ZHOU S, YIN FF, MARKS LB, DAS SK. Using patient data similarities to predict radiation pneumonitis via a self-organizing map. *Phys Med Biol* 2008, 53:203–216
84. CHEN S, ZHOU S, YIN FF, MARKS LB, DAS SK. Investigation of the support vector machine algorithm to predict lung radiation-induced pneumonitis. *Med Phys* 2007, 34:3808–3814
85. CHEN S, ZHOU S, ZHANG J, YIN FF, MARKS LB, DAS SK. A neural network model to predict lung radiation-induced pneumonitis. *Med Phys* 2007, 34:3420–3427
86. BRADLEY JD, HOPE A, EL NAQA I, APTE A, LINDSAY PE, BOSCH W ET AL. A nomogram to predict radiation pneumonitis, derived from a combined analysis of RTOG 9311 and institutional data. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007, 69:985–992

Corresponding author:

A. Gounaris, Hellenic Anticancer Institute, 11 Valtetsiou street, GR-106 80 Athens, Greece
e-mail: antgouna@otenet.gr