

*Opšti pregledi/
General reviews*

EFEKTI OZRAČIVANJA CELOG TELA NA
PLUĆNO TKIVO

EFFECTS OF THE TOTAL BODY
IRRADIATION ON THE LUNG TISSUE

Correspondence to:

Mr sc. Drinka Merćep
Institut za patologiju, Veterinarski fakultet,
Univerzitet u Beogradu
Bulevar Oslobođenja 18
Mob.tel. +381-61-287-31-47

E-mail: drinkamercep@yahoo.com

Drinka Merćep¹ i Milomir O. Simović²

¹Institut za patologiju, Veterinarski fakultet, Univerzitet u Beogradu

²MCR/Dept. Cellular Injury, Walter Reed Army Institute of Research
Silver Spring, MD 20910 U.S.A.

Ključne reči

Ozračenje celog tela, transplantacija
kostne srži, ćelijska kinetika, fibroza
pluća

Key words

total body irradiation; bone marrow trans-
plantation; pneumonitis, postradiation cell
kinetics, lung fibrosis

Abstract

Total body irradiation is usually used for conditioning prior to different modalities of bone marrow transplantation. The development of diffuse lung damage (idiopathic pneumonia syndrome, pneumonitis) is the main complication that limits usefulness of bone marrow transplantation. A high incidence and high mortality of pneumonitis urged studies to advance understanding of this probably multifactorial occurrence. In this review, we describe the pathological consequences of therapeutic doses of X- and gamma-irradiation on the lung tissue.

Za doprinos na polju transplantacije kostne srži, Nobelovu nagradu za medicinu dobio je Tomas Donald (*Thomas E. Donald*). Donald je prvi izveo uspešnu alogenu transplantaciju kostne srži (engl.: *bone marrow transplantation*; BMT). Ovaj podvig označio je početak primene nove vrste terapije humanih bolesti (1). Različiti vidovi transplantacije kostne srži, alogena, singena i autologna, predstavljaju modalitete za lečenje brojnih nemalignih i malignih bolesti (2). Transplantacija kostne srži se provodi u slučaju aplastične anemije (3); talasemije i anemije srpastih ćelija (4) te imunodeficientnih poremećaja, kao Viskot-Oldrič (Wiskot-Aldrich) ili Čedak-Higaši (Chediak Higashi) sindroma (5). Maligna oboljenja kao akutna mijeloidna leukemija (6), mijelodisplastični sindrom (7) akutna limfoblastna leukemija (8) hronična mijelogeno leukemija (9) hronična limfocitna leukemija (10), multipli mijelom (11), ne-Hočkinov limfom (12), Hočkinov limfom (13, 14), neuroblastom (15), karcinom dojke (16) i karcinom testisa (17) takođe se leče primenom transplantacije kostne srži.

Ozračivanje celog tela (engl.: *total body irradiation*; TBI) se koristi u pripremi transplantacije kostne srži. Neposredni efekti ozračivanja tela uključuju redukovanje i/ili uklanjanje malignog tkiva, stvaranje prostora u kostnoj srži za transplantirane ćelije te imuno- i mijelosupresiju (18). Upotrebljena doza zračenja je homogena za celo telo, što znači da nema polja ni organa na telu koji su pošteđeni delovanja zračenja (19). Ukupna doza zračenja može da se primi kao pojedinačna, frakcionisana, tokom nekoliko dana ili hiperfrakcionisana doza, 2-3 frakcije dnevno tokom neko-

liko dana. Postupak opšteg ozračivanja tela je u početku primenjivan jednokratno. Radi smanjenja toksičnosti ali ne i antineoplastične aktivnosti jonizujućeg zračenja, preporučuju se frakcionisani i hiperfrakcionisani protokoli. Morbiditet i mortalitet se takođe smanjuju upotrebom zaklona za pojedine organe i delove tela. Radioosetljivost plućnog tkiva ograničava visinu terapijske doze zračenja. Ovo dozno ograničenje se donekle prevladava fizičkom zaštitom pluća (20).

Uprkos primeni različitih doza, doznih stopa i frakcija ozračenja, još uvek se traga za optimalnom raspodelom ukupne doze opšteg ozračenja. Opisane tehnike za opšte ozračenje tela pružaju uniformnost distribucije doze na celo telo sa varijacijom od $\pm 10\%$ za propisanu dozu. Nehomogena distribucija ozračenja se odražava na efikasnost kontrole bolesti i pojavu komplikacija i neželjenih efekata (21). Doza opšteg ozračenja tela može da se primi kao hiperfrakcionisana (2 Gy, dva puta dnevno tokom tri dana), sve dok se ne dostigne ukupna doza od 12 Gy (22) ili u pojedinačnoj dozi od 10 Gy kod hemiorezistentnih pacijenata (23).

Komplikacije posle opšteg ozračenja

Polivalentna terapija koja uključuje opšte ozračenje tela u pedijatrijskih bolesnika je poboljšala efekte lečenja. Oko 0,1% dvadesetogodišnjaka lečeno je od karcinoma u detinjstvu (24). Ovo je značajan deo populacije koji je tokom života izložen većem riziku zdravstvenih i socijalnih posledica medicinskog tretmana primljenog u detinjstvu.

Oni koji su preživeli malignu bolest u detinjstvu u prvih 20 godina posle lečenja izloženi su 8-10% većem riziku razvoja sekundarnih malignih neoplazmi. Mutageni potencijal radio- i hemioterapije udružuje se u ovih pacijenata sa genetskom predispozicijom za malignome. Rizik pojave sekundarnih maligniteta pre svega, mijelodisplazije i/ili akutne mijeloidne leukemije (25) je povezan sa kumulativnim efektom leka ili primljene doze zračenja (26).

Zapaljenje sluznica, cistitis, srčana insuficijencija, bubrežna disfunkcija, neurološki poremećaji, imunodeficijencija, infekcije, hepatična veno-okluzivna bolest, intersticijalni pneumonitis i sindrom akutnog odbacivanja kalema su rane komplikacije koje prate lečenje opštim ozračivanjem tela. Katarakta, hipotireoidizam, insuficijencija bubrega, endokrini, gonadni i neurološki poremećaji, sterilitet, zaostajanje u rastu, imunodeficijencija, fibroza pluća; sindrom hroničnog odbacivanja kalema (eng.: *chronic graft versus host disease*) i sekundarni maligniteti predstavljaju kasne komplikacije. Akutna mijelomonocitna leukemija, ne-Hoćkinov limfom, kancer pluća i dojke često se javljaju kao sekundarne neoplazme (27). Rizik oboljevanja od sekundarnog osteosarkoma se uvećava u osoba koje su zračene zbog neoplazme u detinjstvu (28). Verovatnoća pojave kancera raste proporcionalno sa kumulativnom dozom primljenog zračenja (29, 30). Zapažen je poremećaj funkcije velikih krvnih sudova i srca u osoba koje su lečene opštim ozračivanjem tela i transplantacijom kostne srži zbog Hoćkinovog limfoma tokom detinjstva (31).

Razvoj difuznog oštećenja pluća, tzv. idiopatske pneumonije usled ozračenja je glavna akutna komplikacija koja ograničava uspešnije lečenje transplantacijom kostne srži. Visoka incidenca (12 %) i smrtnost u preko 70 % pogođenih pacijenata karakterišu ovo oboljenje (32). Etiologija ove komplikacije uključuje toksičnost povezanu sa radioterapijskim i hemioterapijskim prekondicioniranjem pacijenata (33, 34) što dovodi do razvoja difuznog intersticijalnog pneumonitisa, alveolitisa i fibroze pluća (35). U slučaju kada su pluća zaštićena tokom ozračivanja verovatnost pojave idiopatske pneumonije je smanjena ali ne i uklonjena, pokazujući da povreda pluća sa jonizujućim zračenjem ima ulogu u iniciranju ovog sindroma (36). Transplantacija kostne srži bez prethodnog opšteg ozračivanja izgleda ne dovodi do idiopatske pneumonije (37).

Jonizujuće ozračenje plućnog tkiva izaziva sintezu zapaljenjskih citokina i faktora rasta (38) te dovodi do povećanog stvaranja reaktivnih slobodnih radikala kiseonika pospešujući razvoj difuznog oštećenja tkiva (39).

Radijacioni pneumonitis

Reakcija plućnog tkiva na jonizujuće zračenje je kompleksan proces koji uključuje preko 40 tipova, većinom relativno radiorezistentnih ćelija pluća (40). Kako plućno tkivo u celini ima malu regenerativnu sposobnost, to su pluća glavni ograničavajući faktor radioterapije grudnog koša (41). Apsorpcija jonizujućeg zračenja izaziva trenutna celularna, subcelularna i biohemijska oštećenja ali je njihovo morfološko ispoljavanje često odloženo (42). Radijaciono oštećenje pluća je opisivano na nivoima, biohemijske (43) kinetičke (44) histološke (45) i fiziološke (46) organizacije, uzimajući kao krajnji ishod prestanak funkcije pluća (47).

Odgovor tkiva sisara na jonizujuće zračenje je neizostavno povezan sa smrću odnosno oštećenjem ćelija i

njihovom sposobnošću da spreče ili umanje oštećenja. Step en oštećenja koje tkivo kao što je plućno podnosi je složena funkcija fizičkih i bioloških faktora. Fizički faktori uključuju veličinu doze i kvalitet zračenja, te uslove pojedinačnog, fracionisanog ili produženog izlaganja. Biološki faktori obuhvataju radioosetljivost različitih ćelija u tkivima, populacionu kinetiku ćelija, stanje oksigenacije, senzitivnost u zavisnosti od faze mitotskog ciklusa i verovatno najvažnije, sposobnost reparatornih mehanizama (48).

Radioosetljivost ćelija zavisi od njihove strukture, funkcije i ponašanja, kako su Bergonji (Bergonie) i Tribondo (Tribondeau) zaključili još 1906. Oni su utvrdili da zračenje deluje jače na ćeliju : 1) ako je reproduktivni kapacitet ćelije veći, 2) ako je mitotski proces duži i 3) ako je diferencijacija i funkcija ćelije manje određena i utvrđena. U slobodnoj interpretaciji ovaj zakon kaže da su ćelije koje aktivno proliferišu osjetljivije na zračenje; da je radiosenzitivnost ćelija u obrnutoj korelaciji sa stepenom njihove diferencijacije i da je radiosenzitivnost ćelija proporcionalna trajanju perioda mitoze i razvojnoj aktivnosti kroz koju tek treba da prođu. Kako je radiosenzitivnost tkiva direktno vezana sa njegovom mitotskom aktivnošću i obrnuto proporcionalna stepenu diferencijacije ćelija to su jetra, bubreg, mišići, koštano, plućno i vezivno tkivo klasifikovani kao radiorezistentni dok su vrlo proliferišuće ćelije kostne srži, germinalne ćelije testisa i epitelne ćelije kože i creva klasifikovane kao radiosenzitivne.

Sposobnost tkiva da se regeneriše posle radijacionog oštećenja (49) te vreme tokom kojeg se tkivo ozračuje i doza ozračenja koju prima uveliko određuju stepen povrede tkiva (50). Repopulacija uključuje i matične ćelije i funkcionalno zrele ćelije. Matične ćelije uglavnom umiru pri pokušaju prve ili druge post-radijacione deobe, dok nedeljive, diferentovane ćelije, relativno neoštećene zračenjem, nastavljaju da funkcionišu i umiru po svojoj uobičajenoj stopi (51). Oštećenje organa neće postati očigledno sve dok se veliki broj funkcionalnih ćelija ne smanji ispod kritičnog nivoa (52). Zato se može reći da zračenje izaziva akutne efekte (unutar dana ili nedelja) u tkivima koja brzo proliferišu i odložene efekte (meseci ili godine) u sporo ili neproliferišućim tkivima (53).

Faze radijacione povrede pluća

Odgovor pluća na zračenje kod ljudi i eksperimentalnih životinja je sličan, podeljen je u dva sindroma koji nisu neophodno povezani. Ranija reakcija, radijacioni pneumonitis se razvija unutar 6 meseci posle izlaganja dozama do 8 Gy X- ili gama- zračenja. Radijaciona fibroza je odložena reakcija koja se razvija posle 6 meseci do godinu dana (46, 52).

Klinički radijacioni pneumonitis se odvija kroz brojne podfazne pojave koje se udružuju ili preklapaju i koje nisu jasno odvojene. Latentni period traje do 4 nedelje. Eksudativni period se ispoljava tokom 3-8 nedelja. Akutni pneumonitis se javlja za 2-6 meseci dok se kasna ili hronična faza javlja od 6 do 12 meseci posle zračenja (54, 55).

Patogeneza akutne radijacione povrede pluća

Ultrastrukturne promene pneumocita tipa II (Pn II) na jedan čas posle ekspozicije prvi put su opisane 1966. godine (56). Kasniji radovi su potvrdili trenutnu povredu Pn II posle zračenja: odlupljivanje, ogoljenje bazalnih membrana i

stvaranje alveolarnog debrisa (45, 57) što je praćeno hiperplazijom i diferencijacijom ovih ćelija (58). Adamson i sar. (59) su 1970. na osnovu elektronsko-mikroskopskih (EM) analiza opisali povrede endotelnih ćelija alveolarnih kapilara kao inicijalne lezije koje leže u osnovi radijacionog pneumonitisa. Druge studije (60-63) su potvrdile da rane vaskularne promene, pre svega odlupljivanje umirućih i mrtvih endotelnih ćelija izaziva kapilarno krvarenje u intersticijalne i alveolarne prostore što dovodi do razvoja radijacionog pneumonitisa.

Jonizujuće zračenje dovodi do povećanja permeabiliteta mikrovaskularnog područja i izlivanja plasma proteina što je od primarnog značenja u razvoju radijacione povrede pluća (43, 52, 57, 61). Eksudat izaziva bubrenje i destrukciju alveolarnih pokrovnih ćelija tipa II sa hiperplazijom i atipijom (64, 65). U osnovi radijacione povrede pluća je mitotska smrt ćelija, odnosno oštećenje pluća je posledica smrti ćelija sa najvišim mitotskim indeksom. Ciklus endotelnih ćelija i pneumocita tipa II u miševa je oko 20-35 dana. Kako ih ovo čini jednako osetljivim na mitotsku smrt izazvanu zračenjem, nejasno je koje su ćelije primarno odgovorne za razvoj radijacionog pneumonitisa (52).

Akutna radijaciona plućna povreda se razmatra i kao ARDS (eng: acute respiratory distress syndrome), rezultat nekontrolisanog inflamatornog odgovora izazvanog aktivacijom alveolarnih makrofaga i nakupljanjem neutrofila u plućima (55, 66) odnosno prisustvom raznolikih inflamatornih ćelijskih infiltrata (67- 69).

Maisin (45) je utvrdio rane, ultrastrukturne lezije na 3 sata posle zračenja dozama od 20 Gy u miševa. Ova supralethalna doza zračenja izazvala je kidanje plazma membrane, proširenje i invaginaciju perinuklearnog prostora. Autofagne vakuole su se razvile u PnI i PnII nakon 6 časova. Vakuolizacija citoplazme endotelnih ćelija izaziva opstrukciju i bubrenje kapilara koje karakteriše prvu nedelju posle zračenja (60). Najranije oštećenje izazvano supraletalnom dozom (20 Gy) zračenja u plućima pacova zapaženo je na endotelu kapilara na 24 casa posle ozračenja. Ovo nije bilo praćeno izmenama na epitelu ili bazalnoj membrani (70). Slične endotelne promene u plućima pacova su zapažene i u slučaju manjih doza ozračenja: tokom prva dva dana posle ozračenja dozom od 11 Gy i 5 dana posle doze od 6,5 Gy. Značajnije morphološke promene tkiva pluća su zapažene u slučaju 24-32 Gy (71). Nasuprot ovim nalazima, jedna ultramorfološka studija u pacijenata izveštava o "odsustvu rasprostranjene endotelne povrede" kod pojedinačnih i frakcionisanih doza od 10, 20 i 30 Gy X-zračenja (72) dok su značajnije promene na PnI i PnII u pacova i miševa videne posle doze od 100 Gy (73, 74).

Ćelijska kinetika u tkivu ozračenih pluća

Stanovište da zračenje prevashodno ubija proliferišuće ćelije ukazuje da pojava oštećenja u plućima zavisi od brzine obnavljanja ćelija koje sačinjavaju pluća. Ne zna se dovoljno o post-radijacionoj kinetici ćelija u tkivu pluća, za razliku od kožnog, crevnog i tkiva testisa te koštane srži. Ovome umnogome doprinosi teškoća u prepoznavanju 40 tipova ćelija koje sačinjavaju pluća. Drugo, mala gustina i sporo obnavljanje plućnih ćelija zahteva za pouzdanu statističku analizu, pregled velikog broja isečaka tkiva sa obeleženom DNK ćelija. Neki podaci ukazuju da PnII i makrofage najaktivnije proliferišu (75).

Radiobiološke karakteristike matičnih ćelija kožnog, intestinalnog, respiratornog i urogenitalnog epitela određuju postradijacionu ćelijsku kinetiku. Pomenuta tkiva sačinjavaju biološku barijeru između tela i okoline i imaju zaštitnu funkciju. Procenjeno je da ove dinamične barijere (koža, mukozna membrana creva i hemopojetski sistem) dnevno proizvode više od 5×10^{11} ćelija. Kada bi se ove ćelije akumulirale bez uništavanja u istom iznosu u kom se proizvode, više od 13 tona tkiva bi se sakupilo u periodu od 70 godina, ili 3-4 kg nedeljno. Jonizujuće ozračenje smanjuje proliferativni kapacitet matičnih ćelija dok one zrele, nedeljive uglavnom ne oštećuje. Izgleda da jonizujuće ozračenje ne izaziva rani proliferativni odgovor u tkivima koja se sporo obnavljaju, kao što su jetra ili pluća (66, 76, 77).

Reakcija pneumocita tipa II na jonizujuće ozračenje

Odgovor PnII na zračenje je od velikog interesa jer su izvor pulmonalnog surfaktanta i populacije matičnih ćelija za PnI (78), tipa pneumocita koji se retko ili uopšte ne dele (79). Uprkos značaju pneumocita tipa II malo je izveštaja o njihovom postradijacionom odgovoru. Indeks obeležavanja za PnII miševa ozračenih sa 2, 5 ili 10 Gy pokazuje sedmodnevnu depresiju praćenu kompenzatornim uvećanjem na 3 meseca posle ozračenja kada je indeks obeležavanja bio 5 puta veći od kontrolnog. Studije (80, 81) su pokazale da zračenje dovodi do kvantitativno i kvalitativno različite kinetike plućnih ćelija za razliku od toksičnih agenasa kao ozon, azot dioksid, bleomicin i uretan. Intenzivno oštećenje PnI i PnII izazvano jonizujućim zračenjem praćeno je brzim procesom oporavka i porastom proliferacije PnII.

Ultramorfološke studije ukazuju na oštećenje PnI i PnII posle ozračenja i inhibiciju proliferativnih aktivnosti PnII u trajanju od 150 sati. Ovaj period smanjenja proliferacije istovremeno označava i period usporenja popravke ne samo oštećenja pneumocita već i drugih ćelija u plućnom tkivu verovatno usled blokiranja ćelijskog ciklusa u G1 fazi (82). Trenutno oštećenje pneumocita tipa II i makrofaga u ozračenih miševa uzrokuje poremećaje u regulaciji genske ekspresije, uključujući TGF β (83).

Reakcija alveolarnih makrofaga na jonizujuće ozračenje

Literaturni podaci ukazuju na supresiju funkcije alveolarnih makrofaga izazvanoj zračenjem i njihovoj radiootpornosti (84). Okolnost da je nestanak AM posle X-zračenja zavisao od doze i senzitivno na raspored frakcija ozračenja ukazuje da postoji radiosenzitivni pul proliferišućih intersticijalnih prekursora makrofaga (85). Izveštaj o kinetici ozračenih alveolarnih makrofaga podržava postojanje subpopulacije plućnih makrofaga jasne proliferativne sposobnosti (86) što ih čini radiosetljivim (87). U akutnom pneumonitisu, alveolarne makrofage se detektuju u povećanom broju u formi penastih ćelija koje ispunjavaju alveolarne prostore (75). Pretpostavlja se da alveolarne makrofage kao najznačajniji izvor TGF β , stimulatora sinteze kolagena, imaju centralnu ulogu u razvoju hronične inflamacije i fibroze ozračenog plućnog tkiva (88).

Proučavanjem kinetike i funkcije AM posle ozračenja celog tela pasa dozom od 9 Gy i prekida funkcije koštane

srži, uočen je nestanak monocita iz cirkulacije tokom prvih sedam dana. Tek posle 30 dana broj cirkulišućih monocita i AM dostiže fiziološke vrednosti. U pasa kojima je posle ozračenja (9 - 9,5 Gy) transplantirana kostna srž u infuziji, zapaženi su obeleženi monociti što ukazuje da AM potiču iz koštane srži i da uklanjanje AM slabi plućne odbrambene sposobnosti (89). Zapaženo je takodje smanjenje produkcije makrofaga u plućnom tkivu miševa zbog uklanjanja monocita posle opšteg ozračenja (90).

Makrofazi iz brohoalveolarnog ispirka u ozračenih (100 Gy) miševa soja C57BL/6 i Balb/c pokazali su veću radiootpornost od AM soja C3H. Ova razlika u stepenu radiorezistentnosti AM u različitim sojeva miševa je u korelaciji sa razlikama u njihovim srednjim smrtnim dozama (LD50). Studije o uticaju zračenja na peritonealne, pleuralne i alveolarne makrofage kao i krvne monocite potvrđuju da su ove ćelije jasno radiootpornije od ostalih ćelijskih linija. Za izazivanje apoptoze AM potrebne su veće doze nego za druge vrste ćelija imajući u vidu da doza zračenja od 5 Gy indukuje apoptozu kod polovine timocita. Ovo se objašnjava činjenicom da su AM u fiziološkim uslovima neprestano izložene spoljnim toksičnim agensima pa su im možda potrebni snažniji stimulusi za izazivanje apoptoze (91).

Rubin i sar. (92) pretpostavljaju da citokini koje stvaraju ozračene AM sve do pojave kasne povrede plućnog tkiva, su u osnovi razvoja plućne fibroze. Poredeći alveolarne makrofage zdravih i ozračenih pluća, autori su uočili pojačanu produkciju i oslobađanje TGF (eng.: transforming growth factor) posebno TGF β u ozračenim plućima. Poznato je da TGF stimuliše proliferaciju fibroblasta a TGF β indukuje sintezu i sekreciju komponenti ekstracelularnog matriksa, uključujući fibronektin i kolagen (93).

Povećanje nivoa TGF β se ne dešava samo posle zračenja već i posle povrede pluća sa bleomicinom, što takođe vodi razvoju plućne fibroze (94). Ozračivanjem toraksa u miševa pretretiranih sa klodronatom, inhibitorom makrofaga, pokazano je da je pneumonitis praćen povećanjem broja i aktivnosti mononuklearnih ćelija koje vode u fibrozu pluća. Limfociti i makrofage su preovladavali u ćelijskom infiltratu pluća na 24 nedelje posle ozračenja. Zaključeno je da je rani odgovor pluća posledica povrede parenhimskih ćelija (95).

Reakcija endotelne ćelije na jonizujuće zračenje

Literaturni podaci ukazuju da oštećenja endotelne ćelije kapilara i malih krvnih sudova pluća preovladaju tokom dve nedelje posle 6,5 Gy. Citoplazma endotelne ćelije je vakuolisana. Područja subendotelijalnog edema su izazvala odvajanje EC od bazalne membrane i ispučavanje u lumen (63). Ozračenje svakako izaziva smrt EC ali će se promene ispoljiti kasnije jer je ciklus obnavljanja EC veoma spor (52).

Kako pokazuju nalazi iz eksperimenata na endotelne ćelijama govečeta *in vitro*, jonizujuće zračenje osim citotoksičnosti dovodi do pojačanog stvaranja neutrofilnih hemotaktičkih faktora i povećane adhezije neutrofila na endotelne ćelije. Ovo može da utiče na razvoj neutrofilnog vaskulitisa i zapaljenja intersticijalnog tkiva posle ozračenja (96). Neki autori smatraju da oštećenje EC ima veći značaj u razvoju radijacionog pneumonitisa od promena na PnII jer su ove ćelije danima posle izlaganja ozračenju pokazivale ultrastrukturne patološke promene (97) koje su uzrokovale

perivaskularni edem i kongestiju (98) a kapilarna perfuzija je bila nefunkcionalna u 50 % plućnih acinusa (99).

Strukturne promene su praćene promenama u funkciji endotelne ćelije posle zračenja. Zapažena je smanjena funkcionalnost aktivatora plazminogena (PA) enzima važnog u fibrinolizi, tokom 30 dana posle ozračenja. Ovo smanjenje aktivnosti korelira sa smanjenjem fibrinolize u ozračenom plućnom tkivu u odnosu na kontrolu. Sojevi miševa podložni plućnoj fibrozi izazvanoj zračenjem pokazuju značajno manje aktivnosti PA i ACE nego sojevi miševa relativno otpornih na razvoj fibroze. Ova veza između aktivnosti enzima plućnog endotela i razvoja fibroze je saglasna sa hipotezom da vaskularno oštećenje doprinosi radijacionoj povredi pluća (100).

Kliničke manifestacije radijacionog pneumonitisa

Dinamika funkcionalnih promena na plućima u ljudi i eksperimentalnih životinja je slična. Međutim, pojedinačne doze X-zraka koje izazivaju značajne efekte u miševa su 10-12 Gy, što je 40% više od doze zračenja (8 Gy) koja dovodi do sličnih promena u ljudi (101, 102). Radijacioni pneumonitis se razvija u skoro svih bolesnika na radioterapiji zbog ezofagealnih, plućnih, medijastinalnih tumora i tumora dojke. Redje kliničko ispoljavanje takvog oštećenja u poredjenju sa latentnim promenama se objašnjava određenom anatomskom i funkcionalnom rezervom pluća (103 -106).

Terapeutske doze zračenja kod skoro svih pacijenata izazivaju neki stepen plućne parenhimske reakcije, međutim nalazi nisu uvek radiografski vidljivi i klinički manifestni kao radijacioni pneumonitis pri ukupnim dozama manjim od 20-30 Gy. Klinički nalazi pokazuju da se radijacioni pneumonitis jasno razvija u 50 % bolesnika koji se izlažu fracionisanim dozama koje ukupno dostižu 35 - 40 Gy. Radijacione promene plućnog tkiva se uvek javljaju kod pacijenata koji prime 50 Gy. Pojedinačna doza od 7,5 Gy za oba plućna krila proizvodi tešku ili smrtnu radijacionu povredu. Radiološki detektibilno oštećenje pluća zračenjem se vidi u obimu polja zračenja, ali se povremeno mogu videti akutne promene i izvan margina zračenja (107).

Pneumonitis kao neželjeni efekat radioterapije javlja se u 5-20% bolesnika Ovaj sindrom uključuje dispneju (u 93% bolesnika), neproduktivni kašalj (58%) i slabu prolaznu groznicu (7%) dok se hemoptiza retko javlja. Hronična radijaciona fibroza se razvija za 6 - 24 meseci posle tretmana i praćena je ireverzibilnim smanjenjem plućne perfuzije nastale usled obliteracije krvnih sudova. Pogođeni pacijenti mogu biti bez simptoma ili da pokazuju razne stepene dispnoje (108).

Podaci o incidenci radijacionog pneumonitisa se veoma razlikuju jer su neke studije zasnovane na radiološkim kriterijumima a druge na kliničkim posmatranjima. Stopa simptomatskog radijacionog pneumonitisa je 1 do 34 % dok je stopa radioloških promena 13-100 %. Nedavno istraživanje na 2000 pacijenata pokazalo je incidencu simptomatskog pneumonitisa u 8 % ispitanika a u 43 % pacijenata ispoljile su se radiološke promene (40).

Praćenje plućne funkcije pacijenata posle radioterapije karcinoma pluća, dojke ili Hočkinovog limfoma i Vilmsovog tumora u dece pokazuje da težina radijacione povrede pluća zavisi od zapremine ozračenog tkiva (109, 110), doze (102), kao i da postoje velike individualne vari-

jacije (111). Teška oštećenja se javljaju pri manjim dozama (112) i obratno, kada su se u samo 20% pacijenata tretiranih sa 54 Gy zbog plućnog karcinoma, razvili klinički znaci akutnog radijacionog pneumonitisa (113). Subklinička oštećenja se mogu desiti i pri malim dozama. U 10 od 15 pacijenata tretiranih sa 11-13 Gy na jedno ili oba plućna krila zbog Vilmsovog tumora, razvila su se oštećenja na 4 do 20 godina posle radioterapije (114).

Tačnu incidencu odložene plućne fibroze je teško utvrditi jer je često asimptomatska. Radiološke studije i autopsije potvrđuju da je ona visoka. Pacijenti koji su primili doze od 30 Gy (za 10-15 dana) ili 50 Gy (za 25-30 dana) imaju radiografske promene u 30-90% slučajeva. Iako je akutni pneumonitis uglavnom samoograničavajuće oboljenje, u slučaju fulminantnog toka ishod je smrtna.

Fibroza pluća izazvana jonizujućim zračenjem

Plućna fibroza i karcinogeneza su glavne kasne posledice zračenja i u kliničkim i eksperimentalnim uslovima. Dok se fibroza ne može potpuno odvojiti od ranog pneumonitisa, kancerogenost se smatra potpuno odvojenim fenomenom jer neuporedivo manje doze jonizujućeg zračenja izazivaju cancerogeni proces (75).

Čini se da fibroza nastaje u slučaju kada se posle akutne radijacione povrede regeneracija parenhima neadekvatno odvija. Fibroza je intenzivno istraživana (115-119), opisana u kliničkim (62, 111, 120, 121) i eksperimentalnim uslovima (122, 123). Akutne doze X-zračenja koje stvaraju fibrozu u životinja i čoveka su generalno veće od LD50/180 dana. Lokalizovane doze veće od 20-30 Gy u ljudi izazivaju značajno deponovanje fibrilarnih vezivno-tkivnih elemenata. Blaga fokalna fibroza je zapažena i posle doza od samo 5 Gy (41, 61).

Tokom opšteg ozračenja tela, pretretmana za transplantaciju kostne srži, ceo toraks je ozračen. Ozračenje gornje polovine tela, radi lečenja široko diseminovane maligne bolesti, korišćenjem raspona doza kao i u slučaju opšteg ozračenja (6,5-12,5 Gy; 4 Gy/minuti) često je dovodilo do razvoja pneumonitisa, glavne komplikacije tretmana (124). Nedostaju podaci o dugotrajnim nepoželjnim patološkim efektima malih doza (7,5 -12 Gy) i malih brzina zračenja na plućno tkivo. Plućna fibroza izaziva smanjenje površine za razmenu gasova. U ljudi se razvija paracikatrični emfizem oko fibrotičnih oblasti, maskirajući sliku smanjene rastegljivosti pluća što dodatno otežava kliničko praćenje kasnih radijacionih oštećenja (125).

Multimodalna terapija maligniteta koja uključuje ozračivanje celog tela je poboljšala ishod u obolelih. Glavna akutna komplikacija koja ograničava uspešnu transplantaciju kostne srži je razvoj difuznog intersticijalnog pneumonitisa, alveolitisa i fibroze pluća. Poznavanje opštih radijacionih efekata na tkiva, patogeneze akutne radijacione povrede pluća i postradijacione ćelijske kinetike plućnog tkiva, pomoglo bi boljem razumevanju razvoja radijacione lezije pluća i iznalaženju zaštitnih mera.

Apstrakt

Ozračivanje celog tela jonizujućim zracima se često koristi u pripremi različitih modaliteta transplantacije kostne srži. Razvoj difuzne povrede plućnog tkiva (idiopatska pneumonia, pneumonitis) je dominantna komplikacija koja ograničava terapijski efekat transplantirane kostne srži. Više faktora, uključujući toksičnost je u osnovi ove bolesti visoke incidence i smrtnosti. U ovom osvrtu, opisujemo neke patološke efekte terapijskih doza elektromagnetnog jonizujućeg zračenja.

REFERENCE

1. Thomas ED, Storb R, Clift RA, et al. : Bone-marrow transplantation. N Engl J Med. 1975; 292:832-43.
2. Armitage JO : Bone Marrow Transplantation. NEJM 1994; 330:827-838.
3. Gluckman E, Horowitz MM, Champlin RE, et al. : Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: influence of conditioning and graft-versus-host disease prophylaxis regimens on outcome. Blood. 1992 ; 79:269-275.
4. Thomas ED, Buckner CD, Sanders JE, et al.: Marrow transplantation for thalassaemia. Lancet. 1982; 2:227-229.
5. O'Reilly RJ, Dupont B, Pahwa S, et al. : Reconstitution in severe combined immunodeficiency by transplantation of marrow from an unrelated donor. N Engl J Med. 1977; 297:1311-1318.
6. Clift RA, Buckner CD, Appelbaum FR, et al.: Allogeneic marrow transplantation during untreated first relapse of acute myeloid leukemia. J Clin Oncol. 1992; 10:1723-1729.
7. O'Donnell MR, Nademanee AP, Snyder DS, et al.: Bone marrow transplantation for myelodysplastic and myeloproliferative syndromes. J Clin Oncol. 1987; 5:1822-1826.
8. Barrett AJ, Horowitz MM, Ash RC, et al. : Bone marrow transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Blood. 1992; 79:3067-3070.
9. Goldman JM, McGlave P, Szydlo P, et al.: Impact of disease duration and prior treatment on outcome of bone marrow transplants for chronic myelogenous leukemia (CML). Blood 1992; 80, Suppl 1:170.
10. Michallet M, Corront B, Hollard D, et al.: Allogeneic bone marrow transplantation in chronic lymphocytic leukemia: 17 cases: report from the EBMTG. Bone Marrow Transplant. 1991; 7,4 : 275-279.
11. Gahrton G, Tura S, Ljungman P, et al.: Allogeneic bone marrow transplantation in multiple myeloma. N Engl J Med. 1991; 325:1267-1273.
12. Chopra R, Goldstone AH, Pearce R, et al.: Autologous versus allogeneic bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma: a case-controlled analysis of the European Bone

Marrow Transplant Group Registry data. *J Clin Oncol.* 1992; 10:1690-1695.

13. Jones RJ, Piantadosi S, Mann RB, et al. High-dose cytotoxic therapy and bone marrow transplantation for relapsed Hodgkin's disease. *J Clin Oncol.* 1990; 8:527-537.

14. Mundt AJ, Sibley G, Williams S et al. : Patterns of failure following high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation with involved field radiotherapy for relapsed/refractory Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995; 33:261-270.

15. Philip T, Zucker JM, Bernard JL, et al.: Improved survival at 2 and 5 years in the LMCE1 unselected group of 72 children with stage IV neuroblastoma older than 1 year of age at diagnosis: is cure possible in a small subgroup? *J Clin Oncol* 1991; 9:1037-1044.

16. Antman K, Ayash L, Elias A, et al. : A phase II study of high-dose cyclophosphamide, thiotepa, and carboplatin with autologous marrow support in women with measurable advanced breast cancer responding to standard-dose therapy. *J Clin Oncol.* 1992; 10:102-110.

17. Broun ER, Nichols CR, Kneebone P, et al. : Long-term outcome of patients with relapsed and refractory germ cell tumors treated with high-dose chemotherapy and autologous bone marrow rescue. *Ann Intern Med.* 1992; 117: 124-128.

18. Soutar RL, King DJ : Fortnightly Review: Bone marrow transplantation. *BMJ.* 1995; 310:31-3622.

19. Shank B. Total body irradiation. In: Leibel S, Phillips T, eds. *Textbook of Radiation Oncology.* Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1998; pp 253-275.

20. Shank B, Hopfan S, Kim JH et al. : Hyperfractionated total body irradiation for bone marrow transplantation. I: Early results in leukemia patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1987; 7:1109-1115.

21. Aristei C, Tabilio A : Total-Body Irradiation in the Conditioning Regimens for Autologous Stem Cell Transplantation in Lymphoproliferative Diseases. *The Oncologist.* 1999; 4, 5: 386-397.

22. Cervantes F, Shu XO, McGlave PB, et al. : Autologous bone marrow transplantation for non-transformed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 1995; 16:387-392.

23. Barlogie B, Jagannath S : Autotransplants in myeloma. *Bone Marrow Transplant.* 1992 ; 10,1: 37-44.

24. Schwartz CL: Long-Term Survivors of Childhood Cancer: The Late Effects of Therapy. *The Oncologist* 1999; 4,1:45-54.

25. Colombat P, Donadio D, Fouillard L et al. : Value of autologous bone marrow transplantation in follicular lymphoma: a France Autogreffe retrospective study of 42 patients. *Bone Marrow Transplant* 1994; 13:157-162.

26. Hawkins MM, Draper GJ, Kingston JE : ; Incidence of second primary tumors among childhood cancer survivors. *Br J Cancer.* 1984; 56 : 339 -347.

27. Soutar RL, King DJ : Fortnightly Review: Bone marrow transplantation *BMJ* 1995; 310:31-3622.

28. Tabone MD, Terrier P, Pacquement H, Brunat-Mentigny M, Schmitt C, Babin-Boilletot A, Mahmoud HH, Kalifa C : Outcome of Radiation-Related Osteosarcoma After Treatment of Childhood and Adolescent Cancer: A Study of 23 Cases. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2789-2789.

29. Wallace WHB, Blacklay A, Eiser C, Davies H, Hawkins M, Levitt GA, Jenney MEM : Regular review: Developing strategies for long term follow up of survivors of childhood cancer. *BMJ* 2001; 323: 271-274.

30. Hawkins MM, Wilson LM, Burton HS, Potok MH, Winter DL, Marsden HB and Stovall MA : Radiotherapy, alkylating agents, and risk of bone cancer after childhood cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1996; 88, 5: 270-278.

31. Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT: Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease. *JAMA* 1993; 270: 1949-1955.

32. Folz RJ : Mechanisms of Lung Injury after Bone Marrow Transplantation. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1999; 20, 6: 1097-1099.

33. Down JD, Mauch P, Warhol M, Neben S, and Ferrara JL : The effect of donor T lymphocytes and total body irradiation on hemopoietic engraftment and pulmonary toxicity following experimental allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation* 1992; 54: 802-808.

34. Haddad IY, Panoskaltis-Mortari A, Ingbar DH, Yang S, Milla CE, and Blazar BR : A Potential Mechanism of Injury after Marrow Transplantation High Levels of Peroxynitrite Are Generated in the Lungs of Irradiated Mice Given Cyclophosphamide and Allogeneic T Cells. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1999; 20, 6: 1125-1135.

35. Shankar GJ, Bryson S, Jennings CD, Kaplan AM, and Cohen DA : Idiopathic Pneumonia Syndrome after Allogeneic Bone Marrow Transplantation in Mice. Role of Pretransplant Radiation Conditioning. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1999; 20, 6 : 1116-1124.

36. Labar B, Bogdanic V, Nemet D, Mrcic M, Vrtar V, Grgic-Markulin L, Kalenic Vujasinovic S, Presecki V, Jakic-Razumovic J, and Marusic M : Total body irradiation with or without lung shielding for allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1992; 9: 343-347.

37. Shankar, G, Bryson JS, Jennings CD, Morris PE, Cohen DA: Idiopathic pneumonia syndrome in mice after allogeneic bone marrow transplantation. *Am J Respi. Cell Mol Biol.* 1998; 18, 2: 235-242.

38. Johnston CJ, Piedboeuf B, Rubin P, Williams JP, Baggs R, and Finkelstein JN : Early and persistent alterations in the expression of interleukin-1 alpha, interleukin-1 beta, and tumor necrosis factor alpha mRNA levels in fibrosis-resistant and sensitive mice after thoracic irradiation. *Radiat Res.* 1996; 145: 762-767.

39. Riley PA: Free radicals in biology: oxidative stress and the effects of ionizing radiation. *Int J Radiat Biol.* 1994; 65: 27-33.

40. Roach M 3rd, Gandara DR, Yuo HS, Swift PS, Kroll S, Shrieve DC, Wara WM, Margolis L, Phillips TL : Radiation pneumonitis following combined modality therapy for lung cancer: analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol.* 1995; 13, 10 : 2606-12.

41. Rubin P, and Casarett GW : Respiratory system. In: *Clinical Radiation Pathology.* Vol. I, Saunders, Philadelphia, 1968; pp.423-470.

42. Fowler JF : The response of rapidly dividing tissues to acute or protracted exposure to ionizing radiation. *J Soc Radiol Prot.* 1982; 2:14-20.

43. Gross NJ : Experimental radiation pneumonitis III. Phospholipid studies on the lungs. *J Lab Clin Med.* 1979; 93: 627-637.

44. Peel DM, Coggle JE : The effect of X irradiation on alveolar macrophages in mice. *Radiat Res.* 1980; 81: 10-19.

45. Maisin JR : The ultrastructure of the lung of mice exposed to a supralethal dose of ionizing radiation on the thorax. *Radiat Res.* 1970; 44: 545-564.

46. Shrivastava PN, Hans L, and Concannon J : Changes in pulmonary compliance and production of fibrosis in X-irradiated lungs of rats. *Radiology.* 1974; 112: 439-440.

47. Field SB, Hornsey S, and Kutsutani Y: Effects of fractionated irradiation on mouse lung and a phenomenon of "slow repair." *Brit J Radiol.* 1976; 49: 700-707.

48. Flidner TM, 1979; Nothdurft W. STRUCTURE AND FUNCTION OF STEM CELL POOLS IN MAMMALIAN CELL RENEWAL SYSTEMS. *Radiation Research.* Proceeding of The Sixth International Congress of Radiation Research May13-19, Tokyo, pp.640-647.

49. Blackett NM, Roylance PT and Adams K : Studies of the capacity of bone marrow cells to restore erythropoiesis in heavily irradiated rats. *Brit J Haemat.* 1964; 10: 453-467.

50. Hall EJ : Radiation dose-rate: a factor of importance in radiobiology and radiotherapy. *Brit J Radiol.* 1972; 45: 81-97.

51. Quastler H, Bensted JPM, and Lamerton LF : Adaptation to continuous irradiation: observations on the rat intestine. *Brit J Radiol.* 1959; 32: 510-512.

52. Gross NJ : The pathogenesis of radiation-induced lung damage. *Lung.* 1981; 159: 115-125.

53. Law MP : Radiation induced vascular injury and its relation to late effects in normal tissues. *Adv Radiat Biol.* 1981; 9: 37-73.

54. Madrazo A, Suzuki Y, Chung J: Radiation pneumonitis. *Arch Pathol.* 1973; 96: 262-268.

55. Bennett, DE, Million RR, Ackerman LV: Bilateral radiation pneumonitis, a complication of the radiotherapy of bronchogenic carcinoma. *Cancer.* 1969; 23: 1001-1004.

56. Phillips TL: An ultrastructural study of the development of radiation injury in the lung. *Radiology.* 1966; 87:49-54.

57. Gross NJ: Inhibition of surfactant subtype convertase in radiation model of adult respiratory distress syndrome. *Am J Physiol.* 1991; 4:L311-17.

58. Ahier R, Anderson RL, and Coultas P: Response of mouse lung to irradiation. *J Europ Soc Therap Radiol Oncol.* 1984; 3: 61- 68.

59. Adamson IYR, Bowden DH, and Wyatt JP: A pathway to pulmonary fibrosis: an ultrastructural study of mouse and rat following radiation to the whole body and hemithorax. *Am J Pathol.* 1970; 58: 481-498.

60. Maisin JR: The influence of radiation on the blood vessels and Circulation. III. Ultrastructure of the vessel wall. *Curr Top Radiat Res.* 1974; 10: 29-57.

61. Gross NJ: Experimental radiation pneumonitis IV. Leakage of circulatory proteins onto the alveolar surface. *J Lab Clin Med.* 1980; 95: 19-31.

62. 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.

63. Adamson IYR, Bowden DH : Endothelial injury and repair in radiation-induced pulmonary fibrosis. *Am J Pathol* 1983; 112:224-230.

64. Reinhold HS, Buisman GH : Radiosensitivity of capillary epithelium. *Brit J Radiol.* 1973; 46: 359-366.
65. Ullrich RL, Meyer KR : The influence of butylated hydroxytoluene-induced cell proliferation on mouse lung damage after X rays or fission neutrons. *Radiat Res.* 1982; 89: 428-432.
66. McCarthy KF, Hale ML : Measurement of the Radiosensitivity of Rat Marrow by Flow Cytometry. *Pharmac Ther.* 1988; 39: 79-83.
67. Araya J, Maruyama M, Sassa K, Fujita T, Hayashi R, Matsui S, Kashii T, Yamashita N, Sugiyama E, and Kobayashi M : Ionizing radiation enhances matrix metalloproteinase-2 production in human lung epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001; 280: L30-L38.
68. Slauson DO, Hahn FF, Benjamin SA, Chiffelle SA, Jones RK, Inflammatory sequences in acute pulmonary radiation injury. *Am J Pathol.* 1976; 82: 549-572.
69. Anscher MS, Murase T, Prescott DM, Marks LB, 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: 371-376.
70. Phillips TL, Benak S, Ross G : Ultrastructural and cellular effects of ionizing radiation. *Frontiers Radiat Ther Oncol.* 1962; 6: 21-43.
71. Travis EL, Hargrove H, Klobukowski CJ, Fenn JO and Frey G : Alterations in vascular permeability following irradiation. *Radiat Res.* 1976; 67: 539.
72. Fowler JF, Travis EL : The radiation pneumonitis syndrome in half-body therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1978; 4: 1111-1113.
73. Goldenberg VE, Warren S, Chute R : Radiation pneumonitis in single and parabiotic rats. *Lab Invest.* 1968; 18: 215-226.
74. Field SB, Hornsey S, Kutsutani Y : Effects of fractionated irradiation on mouse lung and a phenomenon of "slow repair." *Brit J Radiol.* 1976; 49: 700-707.
75. Coggle JE, Lambert BE, Moores SR : Radiation effects in the lung. *Environ Health Perspect.* 1986; 70: 261-291.
76. Poletti V, Salvucci M, Zanchini R, Molinari AL, Zuffa E, Poletti G, Zaccaria A : The lung as a target organ in patients with hematologic disorders. *Haematologica.* 2000; 85, 8 :855-64.
77. Chen Y, Williams J, Ding I, Hernady E, Liu W, Smudzyn T, Finkelstein JN, Rubin P, Kunieff P : Radiation pneumonitis and early circulatory cytokine markers. *Semin Radiat Oncol.* 2002; 12, 1: 26-33.
78. Adamson IYR, Bowden DH : Origin of ciliated alveolar epithelial cells in bleomycin-induced lung injury. *Am. J. Pathol.* 1977; 87: 569-575.
79. Bowden DH : The alveolar macrophage. *Current Topics Pathol.* 1973; 55: 1-36.
80. Evans MJ, Cabral LJ, Stephens RJ, Freeman G : Renewal of alveolar epithelium in the rat following exposure to O₂. *Am J Pathol.* 1973; 70: 199-203.
81. Evans MJ, Johnson LV, Stephens RJ, Freeman G : Cell renewal in the lungs of rats exposed to low levels of ozone. *Exptl Mol Pathol.* 1976; 24: 70-83.
82. Coultas PG, Ahier RG, Field SB : Effects of neutron and X irradiation on cell proliferation in mouse lung. *Radiat Res.* 1981; 85,3:516-28.
83. Finkelstein JN, Johnston CJ, Baggs R, et al. : Early alterations in extracellular matrix and transforming growth factor beta gene expression in mouse lung indicative of late radiation fibrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28:621-31.
84. Godleski JJ, Brain JD : The origin of alveolar macrophages in mouse radiation chimera. *J. Exptl. Med.* 1976; 136: 630-643.
85. Gross NJ : Pulmonary effects of radiation therapy. *Ann Intern Med.* 1977; 86: 81-92.
86. Tarling JD, Coggle JE : Evidence for the pulmonary origin of alveolar macrophages. *Cell Tissue Kinet.* 1982;15: 577-584.
87. Lin HS, Kuhn C, Chen DM : Radiosensitivity of pulmonary alveolar macrophage colony forming cells. *Radiat Res.* 1982; 89: 283-290.
88. <http://www.emedicine.com/radio/topic590.htm> 2002. Radiation Pneumonitis, Last Updated: June 20
89. Springmeyer SC, Altman LC, Kopecky KJ, Deeg HJ, Storb R. Alveolar macrophage kinetics and function after interruption of canine marrow function. *Am Rev Respir Dis.* 1982; 125,3:347-51.
90. Adamson IY : Radiation enhances silica translocation to the pulmonary interstitium and increases fibrosis in mice. *Environ Health Perspect.* 1992; 97:233-8.
91. Kubota Y, Takahashi S, Sato H : Effect of gamma-irradiation on the function and viability of alveolar macrophages in mouse and rat. *Int J Radiat Biol.* 1994; 65,3 : 335-44.
92. 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; 24:93-101.
93. Fine A, Goldstein RH : The effect of transforming growth factor-beta on cell proliferation and collagen formation by lung fibroblasts. *J Biol Chem* 1987; 262:3897-3902.
94. Hoyt DG, Lazo JS : Alterations in pulmonary mRNA encoding procollagens, fibronectin, and transforming growth factor beta precede bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 1988; 246:765-77.
95. Johnston CJ, Williams JP, Elder A, Hernady E, Finkelstein JN. Inflammatory cell recruitment following thoracic irradiation. *Exp Lung Res.* 2004; 30, 5:369-82.
96. Dunn MM, Drab EA, Rubin DB : Effects of irradiation on endothelial cell-polymer nuclear leukocyte interactions. *J. Appl. Physiol.* 1986; 60,6: 1932-1937.
97. Ts'ao CH, Ward WF, Port CD : Radiation injury in rat lung: III. Plasminogen activator and fibrinolytic inhibitor activities. *Radiat Res* 1983; 96:301-08.
98. Ward WF, Shih-Hoellworth A, Tuttle RD : Collagen accumulation in irradiated rat lung: modification by D-penicillamine. *Radiology.* 1983; 146:533-37.
99. Sharplin J, Franko AJ : A quantitative histologic study of strain-dependent differences in the effects of irradiation on mouse lung during the intermediate and late phases. *Radiat Res.* 1989; 119:15-31.
100. Ward WF, Sharplin J, Franko AJ, et al. : Radiation-induced pulmonary endothelial dysfunction and hydroxyproline accumulation in four strains of mice. *Radiat Res* 1989; 120:113-20.
101. Fowler JF, Travis EL : The radiation pneumonitis syndrome in half-body therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1978; 4: 1111-1113.
102. Fryer CJ H., Fitzpatrick, P. J., Ridge, W. D., and Doon, P. Radiation pneumonitis experience following a large single dose of X-rays. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1978; 4: 931-936.
103. Symonds RP : Recent advances: Radiotherapy. *BMJ* 2001; 323:1107-1110.
104. Makimoto T, Tsuchiya S, Hayakawa K, Saitoh R, Masatomo Mori M : Risk Factors for Severe Radiation Pneumonitis in Lung Cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 1999; 29,4: 192-197.
105. Roberts MC, Foulcher E, Zaunders JJ, Bryant DH, Freund J, Radiation Pneumonitis A Possible Lymphocyte-mediated Hypersensitivity Reaction. *Ann Intern Med.* 1993; 118,9 : 696-700.
106. Folz RJ. 1999; Mechanisms of Lung Injury after Bone Marrow Transplantation. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 20, 6: 1097-1099.
107. <http://www.mamc.amedd.army.mil/williams/Chest/Misc/Contents2.htm>
108. Vujaskovic Z, Marks LB, Non-Small Cell Lung Cancer The physical parameters and molecular events associated with radiation-induced lung toxicity. *Semin Rad Oncol* 2000;10, 4: 296-307.
109. Lind PA, Rosfors S, Wennberg B, Glas U, Bevegard S, Fornander T: Pulmonary function following adjuvant chemotherapy and radiotherapy for breast cancer and the issue of three-dimensional treatment planning. *Radiation Oncol* 1998; 49: 245-254.
110. Mah K, Van Dyk J, Keane T, Poon Py. Acute radiation -induced pulmonary damage: A clinical study on the response to fractionated-radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13: 179-188.
111. Jennings FL, Arden A : Development of radiation pneumonitis: time and dose factors. *Arch Pathol.* 1962; 74: 351-359.
112. Carmel RJ, Kaplan HS : Mantle irradiation for Hodgkin's disease. An analysis of technique, tumor eradication and complications. *Cancer* 1976; 37: 2813-2825.
113. Monson JM, Stark P, Reilly JJ, et al: Clinical radiation pneumonitis and radiographic changes after thoracic radiation therapy for lung carcinoma. *Cancer* 1998; 82: 842-850.
114. Littman P, Meadows AT, Polgar G, et al : Pulmonary function in survivors of Wilms' tumor. *Cancer* 1976; 37: 2773-2776.
115. Kuhn C 3rd, Boldt J, King TE, Crouch E, Vartio T, and McDonald JA : An immunohistochemical study of architectural remodeling and connective tissue synthesis in pulmonary fibrosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989;140: 1693-1703.
116. Uhal BD, Joshi I, Hughes FW, Ramos C, Pardo A, Selman M : Alveolar epithelial cell death adjacent to underlying myofibroblasts in advanced fibrotic human lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 1998; 275: L1192-L1199.
117. Selman M, Montano M, Ramos C, Barrios R, and Perez-Tamayo R : Experimental pulmonary fibrosis induced by paraquat plus oxygen in rats: a morphologic and biochemical sequential study. *Exp Mol Pathol.* 1989; 50: 147-166.
118. Crouch E : Pathobiology of pulmonary fibrosis. *Am J Physiol.* 1990; 259,L159-L184.
119. Snyder LS, Hertz MI, Peterson MS, et al : Acute lung injury: pathogenesis of intra-alveolar fibrosis. *J Clin Invest* 1991; 88,663-673.

120. Pagani JJ, Libshitz HI : CT manifestations of radiation induced change in chest tissue. J. Comput. Assist. Tomogr. 1982; 6: 243-248.

121. Karlinsky JB, Goldstein RH : Fibrotic lung diseasea perspective. J Lab Clin Med. 1980; 96: 939-942.

122. Franko AJ, Sharplin J : Development of fibrosis after lung irradiation in relation to inflammation and lung function in a mouse strain prone to fibrosis. Radiat Res. 1994;140, 3: 347-55.

123. Marshall RP, McAnulty RJ, Laurent GJ : The pathogenesis of pulmonary fibrosis: is there a fibrosis gene? Int J Biochem Cell Biol. 1997; 29: 107-120.

124. van Dyk J, Keane TJ, Kan S, Rider WD, and Fryer CJH. Radiation pneumonitis following large single dose irradiation: a re-evaluation based on absolute dose to the lung. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1981;7: 461-467.

125. Karlinsky JB, Goldstein RH : Fibrotic lung diseasea perspective. J Lab Clin Med. 1980; 96: 939-942.