

Pneumonite rádica: revisão da literatura a propósito de um caso clínico

Radiation-induced pneumonitis: literature review and clinical case

Diana Correia^{1*} , Inês Nobre G is² , André Abreu³ , Margarida Borrego⁴ 

¹ Médica Interna de radioncologia no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

² Médica Assistente no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

³ Estudante do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Medicina de Coimbra, Coimbra, Portugal

⁴ Diretora do Serviço de Radioterapia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

* 11624@chuc.min-saude.pt

RESUMO

Introdu o e Objetivos: A grande maioria dos doentes oncológicos necessitam de tratamentos de radioterapia. Na irradia o do tórax, uma possível complica o grave é a lesão pulmonar radioinduzida, entidade que engloba a pneumonite rádica e a fibrose por radia o. A pneumonite rádica ocorre em 5-20% dos doentes podendo apresentarem-se de forma assintomática ou sintomática o que pode condicionar a qualidade de vida dos doentes.

Materiais e Métodos: Revisão da literatura e breve descri o de caso clínico.

Resultados: Mulher de 35 anos, com antecedentes de asma, submetida a tumorectomia por carcinoma da mama, seguida de radioterapia externa, hormonoterapia e castra o química. Na sequência de quadro respiratório persistente e agravado, é estabelecido o diagnóstico de pneumonite rádica. O início subsequente de terapêutica dirigida resultou numa melhoria clínica franca da doente com resolu o do quadro.

Discussão e Conclusões: A pneumonite rádica é um efeito adverso não desprez vel na irradia o do tórax e de origem multifatorial. Vários fatores de risco têm sido associados a esta entidade, tanto relacionados com o tratamento propriamente dito como relacionados com características dos doentes. A institui o de terapêutica dirigida o mais precocemente possível, permite a possível resolu o do quadro.

  2022 Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão. Published by Publica es Ciência & Vida.
This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

ABSTRACT

Introduction and Objectives: Most cancer patients need radiotherapy treatments. In chest irradiation, a possible serious complication is Radiation-Induced lung Injury, an entity that encompasses radiation-induced pneumonitis and radiation fibrosis. Radiation-induced pneumonitis occurs in 5-20% of patients and may be asymptomatic or symptomatic, which can affect the quality of life of patients.

Materials and Methods: Literature review and brief clinical case description.

Clinical Case: A 35-year-old woman with a history of asthma who underwent tumorectomy for breast carcinoma, followed by external radiotherapy, hormone therapy and chemical castration. Following a persistent and aggravated respiratory condition, a diagnosis of radiation pneumonitis was established, documented by imaging exams and with histological confirmation. The subsequent initiation of corticoid therapy resulted in a frank clinical improvement of the patient with resolution of the condition.

Conclusion: Radiation-induced pneumonitis is a non-negligible adverse effect of chest irradiation and has a multifactorial origin. Several risk factors have been associated with this entity, both related to the treatment itself and related to patient characteristics. The institution of targeted therapy as early as possible allows for a possible resolution of the condition.

Key-words: Radiation-induced pneumonitis, radiotherapy, radiation fibrosis

© 2022 Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão. Published by Publicações Ciência & Vida.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUÇÃO

A grande maioria dos doentes oncológicos necessitam, em alguma fase do seu percurso, de tratamentos de radioterapia, que desempenham um papel crucial seja com intuito curativo, adjuvante ou paliativo.¹

A radioterapia recorre à utilização de radiações ionizantes que danificam o DNA, provocando a morte da célula exposta, sejam as células tumorais ou as células dos tecidos são envolventes. Vários fatores vão influenciar a extensão da toxicidade resultante, entre eles a técnica utilizada e fatores de risco relacionados com o doente, tumor e tratamento.²

Na irradiação do tórax, uma possível complicação grave é a lesão pulmonar radio induzida (Radiation-Induced lung injury – RILI), entidade que engloba a pneumonite rádica (PR) e a fibrose por radiação (FR).³

A pneumonite rádica ocorre em 5-20% dos doentes podendo apresentarem-se de forma assintomática ou sintomática o que pode condicionar a qualidade de vida dos doentes.⁴

MATERIAIS E MÉTODOS:

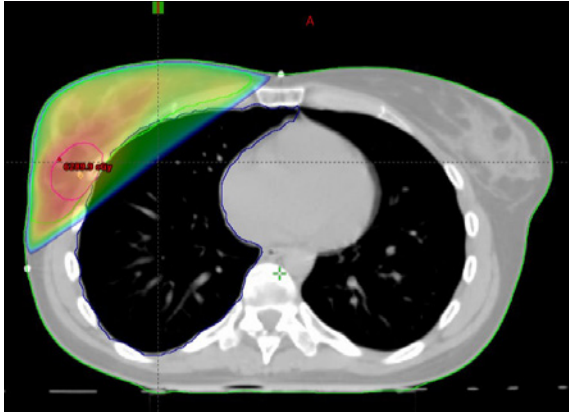
No presente artigo, procedemos ao relato de um caso clínico de pneumonite rádica bem documentado do ponto de vista clínico, imagiológico e patológico, seguida de revisão da literatura sobre esta entidade.

RESULTADOS

Caso Clínico

Doente caucasiana de 35 anos, sexo feminino, enfermeira de profissão e que apresentava como

Figura 1. Color wash

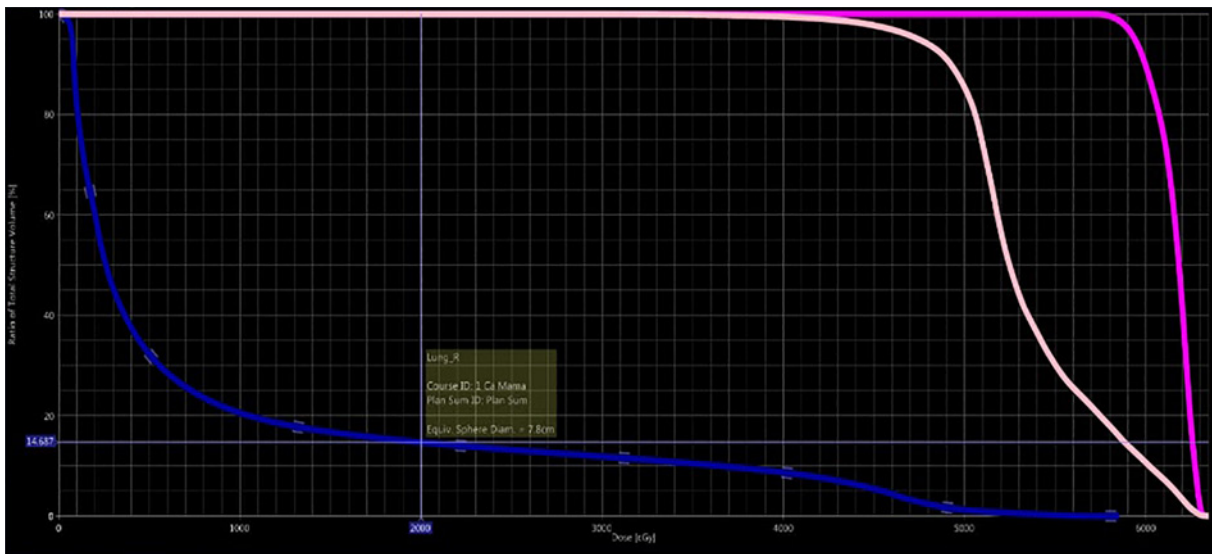


antecedente pessoal de relevo a presença de asma. Em junho de 2017, foi diagnosticada com carcinoma papilar invasor da mama direita, cT2 cN0 cM0, est dio IIA, subtipo intrínseco Luminal A. Foi submetida a tumorectomia, cujo estudo

histopatológico confirmou estadiamento pT2 pN0 (sn), seguida de radioterapia externa conformacional 3D com fracionamento convencional (50Gy/25fr/5 semanas) dirigida à mama direita com *boost*   loca tumoral de 10Gy/5fr/1 semana, hormonoterapia com tamoxifeno e castração química com Goserelina. Relativamente ao tratamento de radioterapia, o histograma dose-volume demonstrava que a V20 do pulmão direito (homolateral) foi de 14,687% (Figura 2).

Após 5 meses do término da radioterapia, a doente iniciou quadro com agravamento progressivo de acessos de tosse seca, dispneia para pequenos esforços e astenia, sem alterações ao exame objetivo. Foram realizados exames complementares de diagnóstico, nomeadamente uma tomografia computadorizada toraco-abdomino-pélvica, que destacava áreas de consolidação com broncograma  ereo, de provável natureza inflamatória, no lobo médio e inferior do pulmão direito.

Figura 2. Histograma Dose – Volume



Azul – Pulmão ipsilateral (direito); Cor-de-rosa claro – *Planning Target Volume* mama; Magenta – *Planning Target Volume* boost.

Figura 3. Color wash com distribuição de baixas doses e representação dos campos de tratamento para o boost

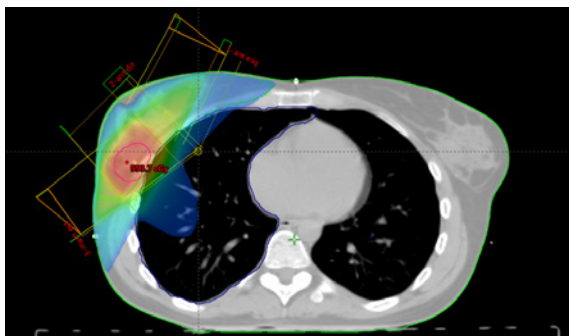
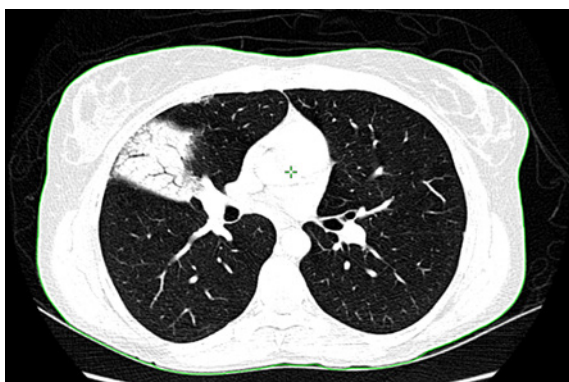


Figura 4. Imagem de tomografia computadorizada com representação da área de consolidação com broncograma aéreo



Analicamente, destacava-se apenas a elevação de C3 e C4. Através do recurso a broncoscopia flexível da árvore brônquica direita, foi obtido um lavado bronco-alveolar que não detetou células neoplásicas, tendo sido negativo para pesquisa bacteriológica. Foram igualmente realizadas biópsias transbrônquicas pulmonares com estudo histopatológico descrito como eixo broncovascular com ligeiro reforço fibrótico e dois eixos mostrando espaços alveolares com ligeiro espessamento dos septos, com escassa fibrose, ao longo dos quais há infiltrado linfoplasmocitário

moderado e discreta hiperplasia reativa de pneumócitos tipo 2 do revestimento alveolar. As provas de função respiratória apresentavam diminuição na prova de difusão alvéolo capilar pelo monóxido de carbono (DLCO) – 69%.

Estes aspetos foram compatíveis com pneumonite rádica, tendo-se, assim, estabelecido o diagnóstico em março de 2018, pela conjugação final da clínica com os achados imagiológicos e histológicos. A doente iniciou terapêutica dirigida com corticoides em alta dose, 40mg de prednisolona, que diminuiu progressivamente até per fazer 6 meses, apresentando melhoria progressiva do quadro. Posteriormente manteve uma dose de 5mg de prednisolona de manutenção durante mais meio ano. Após o início da corticoterapia, foi realizada a suspensão do tamoxifeno. Dois meses depois, retomou hormonoterapia com anastrozol, tendo iniciado grave compromisso funcional articular associado a este fármaco. Assim, após resolução do quadro de pneumonite rádica, optou-se por substituir o anastrozol pelo tamoxifeno com vigilância ativa por parte da Pneumologia.

Nas consultas de seguimento, a doente apresentou melhoria subjetiva e objetiva do quadro clínico, mesmo após retorno à atividade profissional, traduzidas pelo questionário de Leicester Cough Quest, pela evolução positiva na prova de difusão alvéolo capilar pelo monóxido de carbono (DLCO 64%→69%→73%) e pela remissão das áreas de consolidação com broncograma aéreo de pneumonite rádica, a nível imagiológico.

DISCUSSÃO

Parâmetros dosimétricos (volume irradiado, dose média pulmonar – MLD, dose total, esquema de fracionamento e localização) são fatores de

risco para lesão pulmonar.^{4,5} Em cerca de 40% dos casos, a radioterapia convencional irradia uma extensão considerável de tecidos saudáveis à volta do tumor, contudo a utilizaçao de novas técnicas de radioterapia, como a Intensity-modulated radiotherapy (IMRT), a volumetric arc radiotherapy (VMAT), e a Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) permitem a administraao da radiaao de forma mais precisa, reduzindo a incidência de toxicidade; ainda assim, e apesar de serem técnicas bem toleradas, está descrita uma incidência de toxicidade pulmonar major em até 20% dos casos.^{6,7}

A dose administrada no pulmão é dos principais fatores que predispõe a pneumonite rádica. A correlaao entre a dose total de irradiaao e PR não é linear, mas aumenta significativamente a partir de uma certa dose.⁸ A lesão pulmonar é rara para doses totais inferiores a 20Gy, sendo frequente com doses entre os 30 e os 40Gy e quase sempre presente para doses superiores a 40Gy.^{9,10} Por outro lado, o risco de PR é proporcional ao volume de pulmão irradiado. A dose total dos tratamentos tende a exceder os 50Gy, o que excede o valor crítico de 40Gy. Assim, o volume de pulmão irradiado torna-se o fator de risco mais importante, quando o volume de pulmão irradiado é >50%, maior é a prevalência de pneumonite rádica.⁸

Robnett et al. demonstrou num grupo de 540 doentes que o risco de desenvolver pneumonite grau 2 está correlacionada com a MLD.¹¹ Hernando and Guerrero et al. descobriram que uma MLD < 10Gy está associada a um risco de 10% de PR, risco que cresce para 16% com uma MLD de 11-20Gy.^{12,13} Outros estudos têm demonstrado que a V20 e V30 (percentagem de volume pulmonar que recebem 20 ou 30 Gy, respetivamente) são os únicos parâmetros dosimétricos significativos na previsão de PR.^{14,15} Um outro aspeto

importante, refere-se ao fracionamento, um estudo recente demonstrou que uma dose diária superior a 2,67 Gy aumenta o risco de desenvolver pneumonite rádica.¹⁶ Nos doentes onde é utilizada a SBRT, a dose por fraao aumenta e ultrapassa largamente os 2,67 Gy diários, nestes casos Verma et al. demonstraram num ensaio multicêntrico recente que a utilizaçao de esquemas de fracionamento diário apresentavam maior toxicidade de grau > 2 comparativamente aos esquemas de fracionamento dia sim, dia não.¹⁷ Na SBRT está descrito um de risco de PR de grau ≥ 2 quando a V20>10% e a MDL>6Gy.¹⁸

Paclitaxel, taxol, dactinomicina, ciclofosfamida, doxorrubina, mitomicina C, gemcitabina e irinotecano aumentam a toxicidade pulmonar quando utilizados em concomitância com a radioterapia.¹⁹ Num estudo que incluiu 24 doentes com cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) tratados com paclitaxel/cisplatina concomitantemente com radioterapia, a incidência de toxicidade pulmonar foi superior nos doentes tratados em concomitância comparativamente com os que receberam ambos em monoterapia.²⁰ Nos doentes com CPNPC, a pneumonite por radiaao teve uma dose limite de toxicidade quando a gemcitabina era administrada numa dose de 50mg/m² duas vezes por semana em concomitância com a radioterapia²¹ e a incidência de PR grau>2 foi superior nos doentes que receberam irinotecan (56%) comparado com os que não receberam (14%).^{19,22} A quimioterapia sequencial tambem apresenta um risco aumentado de PR em comparaçao com um esquema de radioquimioterapia concomitante.²³

No cancro da mama a utilizaçao de tamoxifeno ou taxanos aumenta o risco de ocorrência de pneumonite rádica, principalmente quando estes agentes são utilizados em concomitância com a radioterapia adjuvante. Acredita-se que o tamoxi-

feno, fármaco utilizado no nosso caso clínico, induza a secreção do TGF- β , mediando o aumento da fibrose pulmonar induzida pela radiação.²⁴

A utilização de immune checkpoint inhibitors (ICI) foi associada a taxas elevadas de PR, cerca de 19%, nos doentes com CPNPC.²⁵ A fisiopatologia exata não é clara, mas evidências pré-clínicas sugerem que a radiação pode aumentar a eficácia da terapêutica por ICI por meio dos seus efeitos de estimulação imunológica sobre o tecido pulmonar. A eficácia pode efetivamente aumentar, mas também potencialmente aumentar a toxicidade e o desenvolvimento de pneumonite com os ICI.^{26,27} A evidência não é clara e limitada a estudos observacionais e relatos de caso. Uma análise do KEYNOTE-001 mostrou um maior risco de toxicidade pulmonar em doentes sob pembrolizumab que tinham recebido radioterapia previamente em comparação com aqueles que não tinham sido submetidos a radioterapia (63/ vs 40%).²⁸ Já o estudo PACIFIC não encontrou um aumento de risco de pneumonite grau 3-4 em doentes tratados com durvalumab vs placebo (3,4% vs 2,6%).²⁹

Outros fatores de risco que predisõem à ocorrência de PR estão relacionados com características dos doentes, como a idade. Pacientes com >65 anos têm menos tolerância à radioterapia e apresentam um risco acrescido de desenvolver efeitos adversos. Uma análise multivariável de 369 doentes com idade >65 anos e em estágio III do CPNPC revelou a influência da idade na PR de grau 2 e grau 3.³⁰

O papel do tabaco na PR não está claro. Existe evidência de que fumar apresenta um papel protetivo em doentes sob radioterapia.³¹ Por outro lado, também existe evidência de que fumadores apresentam um risco acrescido de 20% de desenvolver pneumonite rádica.³²

A doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) e as doenças intersticiais do pulmão (ILD) são

comorbilidades frequentemente presentes nos doentes com cancro do pulmão e ambas aumentam o risco de PR.¹²

Diferenças significativas na sensibilidade dos doentes à radiação estão associadas a single nucleotide polymorphisms (SNP) que afetam a sobrevivência celular, resposta à lesão do DNA e a genes de reparação do DNA. SNP em ATM, IL-1A, IL-8, TNF, TNFRSF1B, MIF rs2868371, rs1800469, TGF- β , TNF- α , VEGF, XRCC1, APEX1, IL-6 estão associados com um risco 2,16 vezes maior de lesão pulmonar após irradiação. SNPs em IL-13 com 2 alelos variantes rs20541 ou rs180925 são aproximadamente 3 vezes mais propensos a desenvolver pneumonite. SNP rs10711, localizado na região 3'UTR de CDK1 foi significativamente associado a um risco maior de pneumonite. SNPs, em IL-1A, IL-8, TNFRSF1B, MIF e NOS3 também estão associados a um risco 3,16 vezes maior de PR.⁴

A nível fisiopatológico, a radiação induz uma perda da função da barreira alveolar destruindo as células epiteliais e endoteliais. A resposta inflamatória induz um ciclo de inflamação aumentada, permeabilidade vascular e libertação de citocinas dentro de dias a semanas.^{33,34} A acumulação e ativação de macrófagos contribui para o desenvolvimento de hipoxia, estimulando a produção de radicais livres de oxigénio e de nitrogénio e de citocinas pró-inflamatórias, pró-fibrogénicas e pró-angiogénicas que perpetuam uma resposta de tecido que não cicatriza e que leva ao aparecimento de lesões crónicas.³⁵

Clinicamente, o diagnóstico pode ser um desafio, uma vez que os sintomas não são específicos e podem estar relacionados com patologia pré-existente. Tipicamente a RILI pode ser dividida numa fase aguda (<6 meses), a PR, e numa fase crónica (>6 meses), a FP.^{36,37} Na lesão pulmonar aguda, os doentes podem experimentar

uma exacerbaao de sintomas respiratórios anteriores ou novas manifestaoes clínicas, como dispneia e tosse, que ocorrem em 20–40% dos casos. Outros sinais ou sintomas graves são menos frequentes, mas envolvem hipoxemia e paragem respiratória. Por outro lado, a fase cronica manifesta-se como insuficiência respiratória progressiva ou gravidade progressiva dos sintomas anteriores, particularmente dispneia.³⁸

Existem vários sistemas de classificaçao de gravidade para a pneumonite rádica, entre eles o da Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) e o da Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 5.0 (CTCAE v 5.0) que utilizam critérios clínicos, radiológicos e de necessidade de tratamentos.^{39,40}

Diferentes achados de Tomografia Computorizada (TC) foram descritos na PR, entre eles opacidades difusas em vidro fosco, áreas de consolidaao, bronquiectasias e áreas cicatriciais.^{34,41} Os achados agudos são habitualmente confinados ao campo de irradiaao e aparecem como opacidades em vidro fosco que podem progredir para organizaao ou consolidaao.⁴¹ Além disso, também pode estar presente derrame pleural ou atelectasias.⁴² Em estágios avançados, encolhimento do parênquima pulmonar e áreas de fibrose ao longo do caminho do feixe de radiaao pode ser visível. A fibrose rádica e perda de volume pulmonar podem continuar a evoluir por até 24 meses, resultando em distorao arquitetonica.⁴³

Os testes de funao pulmonar não fazem diretamente o diagnóstico de pneumonite rádica mas uma condiçao pulmonar pré-existente com diminuiao significativa do teste de funao pulmonar pré/pós-irradiaao pode ajudar a diferenciar exacerbaao de pneumonite.⁴⁴ Como os pulmões são prejudicados após a irradiaao, a capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO) fica reduzida. Reduoes mais altas de

DLCO antes e depois da irradiaao pode prever o desenvolvimento de PR.⁴⁵

O diagnóstico de PR requer a exclusão de outras entidades como a progressão de doença ou infeao pulmonar, acabando por ser um diagnóstico de exclusão. Em casos selecionados, uma biópsia pulmonar pode ajudar a determinar a causa quando existem dúvidas sobre a etiologia da pneumonite.

A base do tratamento da pneumonite rádica aguda consiste na administraao de um ciclo de corticosteroide sistemico em altas doses para pacientes sintomáticos ou com início subagudo, grau ≥ 2 ; no entanto, poucos estudos controlados avaliaram a eficácia do tratamento de PR em humanos. Prednisona oral geralmente prescrita em 1–2 mg / kg / dia antes de diminuir gradualmente ao longo de 3-12 semanas, dependendo das recomendaoes institucionais, é uma opcao.⁴⁶ Para PR graus 3-4, corticosteroides intravenosos equivalentes a metilprednisolona na dose de 2–4 mg / kg / dia reduzidos gradualmente ao longo de seis semanas é recomendada. O uso de corticosteroides inalados garante que a dose mais alta seja depositada nas vias aéreas, diminuindo assim os efeitos colaterais. Embora não haja dosagem de tratamento, esteroides inalados mostraram ser eficazes no tratamento de PR grau 2.⁴⁷

CONCLUSÃO

A pneumonite rádica é um efeito adverso não desprezível na irradiaao do tórax e de origem multifatorial. Vários fatores de risco têm sido associados a esta entidade, tanto relacionados com o tratamento propriamente dito como relacionados com características dos doentes.

Nos doentes com PR a instituiao de terapêutica dirigida o mais precocemente possível, per-

mite a possível resolução do quadro, evitando a progressão para fibrose pulmonar e melhora significativamente a morbidade associada a este efeito secundário, como ocorreu no caso clínico apresentado.

ORCID

Diana Correia  0000-0003-2748-0924

Inês Nobre Góis  0000-0002-1497-8988

André Abreu  0000-0002-9510-7737

Margarida Borrego  0000-0002-9886-5971

REFERÊNCIAS

1. Arrieta O, Guzman-de Alba E, Alba-Lopez LF, Acosta-Espinoza A, et al. National consensus of diagnosis and treatment of non-small cell lung cancer. *Revista de investigacion clinica; organo del Hospital de Enfermedades de la Nutricion*. 2013;65 Suppl 1:S5–84.
2. Slezak J, Kura B, Ravingerová T, et al. Mechanisms of cardiac radiation injury and potential preventive approaches. *Can. J. Physiol. Pharmacol*. 2015, 93, 737–753.
3. Bledsoe TJ, Nath SK, Decker RH. Radiation pneumonitis. *Clin Chest Med*. 2017;38(2):201–8.
4. Giuranno L, Ient J, De Ruysscher D, Vooijs M. Radiation-Induced Lung Injury (RILI). *Front. Oncol*. 2019; 9:877.
5. Han S, Gu F, Lin G, et al. Analysis of clinical and dosimetric factors influencing radiation-induced lung injury in patients with lung cancer. *J Cancer*. (2015) 6:1172–8.
6. van Sornsen de Koste J, Voet P, Dirkx M, et al. An evaluation of two techniques for beam intensity modulation in patients irradiated for stage III non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2001;32(2): 145–53.
7. Prezzano KM, Ma SJ, Hermann GM, et al. Stereotactic body radiation therapy for non-small cell lung cancer: a review. *World J Clin Oncol*. 2019;10(1):14–27.
8. Movsas B, Raffin T.A, Epstein A.H, Link C.J. Pulmonary radiation injury. *Chest* 1997, 111, 1061–1076.
9. Libshitz H.I, Southard M.E. Complications of radiation therapy: The thorax. *Semin. Roentgenol*. 1974, 9, 41–49.
10. Jennings F.L, Arden, A. Development of radiation pneumonitis. Time and dose factors. *Arch. Pathol*. 1962, 74, 351–60.
11. Robnett TJ, Machtay M, Vines EF, et al. Factors predicting severe radiation pneumonitis in patients receiving definitive chemoradiation for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. (2000) 48:89–94.
12. Hernando ML, Marks LB, Bentel GC, et al. Radiation-induced pulmonary toxicity: a dose-volume histogram analysis in 201 patients with lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. (2001) 51:650–9.
13. Guerrero T, Johnson V, Hart J, et al. Radiation pneumonitis: local dose versus [18F]-fluorodeoxyglucose uptake response in irradiated lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. (2007) 68:1030–5.
14. Fay M, Tan A, Fisher R, et al. Dose-volume histogram analysis as predictor of radiation pneumonitis in primary lung cancer patients treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. (2005) 61:1355–63.
15. Wang D, Shi J, Liang S, et al. Dose-volume histogram parameters for predicting radiation pneumonitis using receiver operating characteristic curve. *Clin Trans Oncol*. (2013) 15:364–9.
16. Roach M, Gandara D.R, Yuo H.S, et al. Radiation pneumonitis following combined modality therapy for lung cancer: Analysis of prognostic factors. *J. Clin. Oncol*. 1995, 13,2606–2612.
17. Verma V, Shostrom VK, Zhen W, et al. Influence of fractionation scheme and tumor location on toxicities after stereotactic body radiation therapy for large (>=5 cm) non-small cell lung cancer: a multi-institutional analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;97(4):778–85.
18. Torre-Bouscoulet L, Munoz-Montano WR, Martinez-Briseno D, et al. Abnormal pulmonary function tests predict the development of radiation-induced pneumonitis in advanced non-small cell lung Cancer. *Respir Res*. 2018;19(1):72.
19. Graves PR, Siddiqui F, AnscherMS, Movsas B. Radiation pulmonary toxicity: from mechanisms to management. *Semin Radiat Oncol*. (2010) 20:201–7.

20. Robert F, Childs H, Spencer S, Redden D, Hawkins M. Phase I/IIa study of concurrent paclitaxel and cisplatin with radiation therapy in locally advanced non-small cell lung cancer: analysis of early and late pulmonary morbidity. *Semin Radiat Oncol.* (1999) 9:136–47.
21. Blackstock AW, Lesser GJ, Fletcher-Steede J, et al. Phase I study of twice-weekly gemcitabine and concurrent thoracic radiation for patients with locally advanced non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* (2001) 51:1281–9.
22. Yamada M, Kudoh S, Hirata K, Nakajima T, Yoshikawa J. Risk factors of pneumonitis following chemoradiotherapy for lung cancer. *Eur J Cancer.* 1998;34:71–5.
23. Vogelius IR, Bentzen SM. A literature-based meta-analysis of clinical risk factors for development of radiation induced pneumonitis. *Acta Oncol.* (2012) 51:975–83.
24. Christensen S, Pedersen L, Grijota M, et al. Incidence of interstitial pneumonitis among breast cancer patients: a 10-year Danish population-based cohort study. *British Journal of Cancer.* 2008;98(11):1870–1875.
25. Bickelhaupt S, Erbel C, Timke C, et al. Effects of CTGF blockade on attenuation and reversal of radiation-induced pulmonary fibrosis. *J Natl Cancer Inst.* (2017) 109:djw339.
26. Twyman-Saint Victor C, Rech A.J, Maity A, et al. Radiation and dual checkpoint blockade activate non-redundant immune mechanisms in cancer. *Nature* 2015, 520, 373–377.
27. Schoenfeld J.D, Nishino M, Severgnini M, et al. Pneumonitis resulting from radiation and immune checkpoint blockade illustrates characteristic clinical, radiologic and circulating biomarker features. *J. Immunother. Cancer* 2019, 7, 112.
28. Shaverdian N, Lisberg A.E, Bornazyan K, et al. Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: A secondary analysis of the KEYNOTE-001 phase 1 trial. *Lancet Oncol.* 2017, 18, 895–903.
29. Antonia S.J, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2017, 377, 1919–29.
30. Dang J Li G, Zang S, Zhang S, Yao L. Risk and predictors for early radiation pneumonitis in patients with stage III non-small cell lung cancer treated with concurrent or sequential chemoradiotherapy. *Radiation oncology.* (2014) 9:172.
31. Jin H, Tucker SL, Liu HH, et al. Dose-volume thresholds and smoking status for the risk of treatment-related pneumonitis in inoperable non-small cell lung cancer treated with definitive radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2009;91(3):427–32.
32. Monson JM, Stark P, Reilly JJ, et al. Clinical radiation pneumonitis and radiographic changes after thoracic radiation therapy for lung carcinoma. *Cancer.* 1998;82(5):842–50.
33. Kainthola A, Haritwal T, Tiwari M, et al. Immunological aspect of radiation-induced pneumonitis, current treatment strategies, and future prospects. *Front Immunol.* 2017;8:506.
34. Choi YW, Munden RF, Erasmus JJ, et al. Effects of radiation therapy on the lung: radiologic appearances and differential diagnosis. *Radiographics.* 2004 Jul-Aug;24(4):985-97.
35. Tsoutsou PG, Koukourakis MI. Radiation pneumonitis and fibrosis: mechanisms underlying its pathogenesis and implications for future research. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66(5):1281–93.
36. Giridhar P, Mallick S, Rath GK, Julka PK. Radiation induced lung injury: prediction, assessment and management. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(7):2613-7.
37. Simone CB 2nd. Thoracic radiation normal tissue injury. *Semin Radiat Oncol.* 2017;27(4):370–7.
38. Rodrigues G, Lock M, D'Souza D, Yu E, Van Dyk J. Prediction of radiation pneumonitis by dose–volume histogram parameters in lung cancer—a systematic review. *Radiother Oncol.* 2004;71(2):127–38.
39. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC). *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics.* 1995;31(5):1341–6.
40. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 2017. Available from: https://ctep.cancer.gov/proto_colDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_QuickReference_5x7.pdf.

41. Linda A, Trovo M, Bradley JD. Radiation injury of the lung after stereotactic body radiation therapy (SBRT) for lung cancer: a timeline and pattern of CT changes. *Eur J Radiol.* 2011;79(1):147–54.
42. Larici AR, del Ciello A, Maggi F, et al. Lung abnormalities at multimodality imaging after radiation therapy for nonsmall cell lung cancer. *Radiographics.* 2011;31(3):771–89.
43. Iyer R, Jhingran R, et al. Radiation injury: imaging findings in the chest, abdomen and pelvis after therapeutic radiation. *Cancer Imaging.* 2006;6(Special Issue A):S131-S9.
44. Borst G.R, De Jaeger K, Belderbos J.S, Burgers S.A., Lebesque J.V. Pulmonary function changes after radiotherapy in non-small-cell lung cancer patients with long-term disease-free survival. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005, 62, 639–644.
45. Lopez Guerra J.L., Gomez D, Zhuang Y, et al. Change in diffusing capacity after radiation as an objective measure for grading radiation pneumonitis in patients treated for non-small-cell lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012, 83, 1573–1579.
46. Jain V, Berman AT. Radiation pneumonitis: old problem, new tricks. *Cancers (Basel).* 2018;10(7):1.
47. Henkenberens C, Janssen S, Lavae-Mokhtari M, et al. Inhalative steroids as an individual treatment in symptomatic lung cancer patients with radiation pneumonitis grade II after radiotherapy? A single-centre experience. *Radiat Oncol.* 2016;11(1):12.