



UZA | zna



Toxiciteit van Thoracale radioTherapie

Dr. Chris Goor
Universitaire Radiotherapie
Antwerpen



TRIPLE T UZA | zna

T
O
X
I
C
I
T
E
I
T



T
O
X
I
C
I
T
E
I
T



Acute :

- Tijdens of kort na radiotherapie
- Zelf-limiterend
- Genezen meestal volledig

Late :

- Maanden tot jaren na radiotherapie
- Langzaam progressief
- Genezen niet

Afhankelijk van

- Het bestraalde gebied / volume (electieve klierbestraling)
- Totaal dosis
- Dosis per fractie
- Andere behandelingen (chemotherapie)
- Individuele gevoeligheid (genotypes)
- Leefgewoonten / co-morbiditeit / Karnofsky

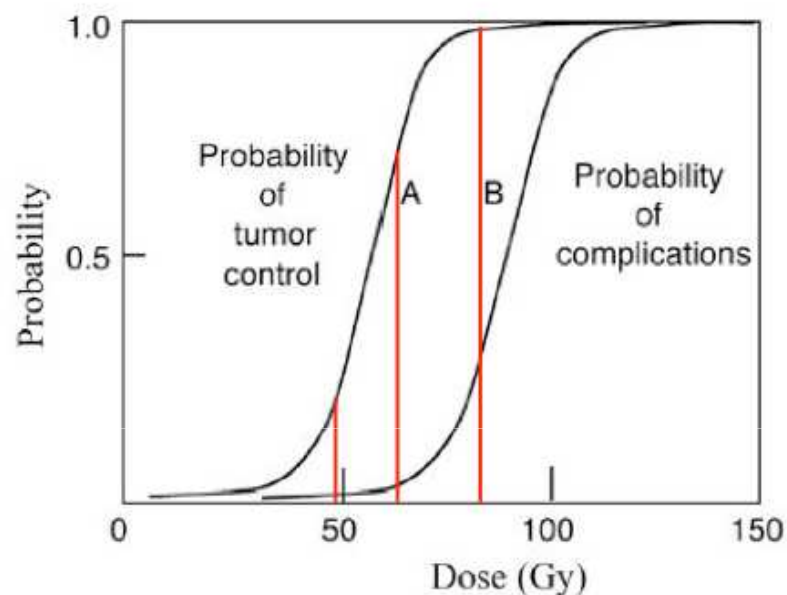
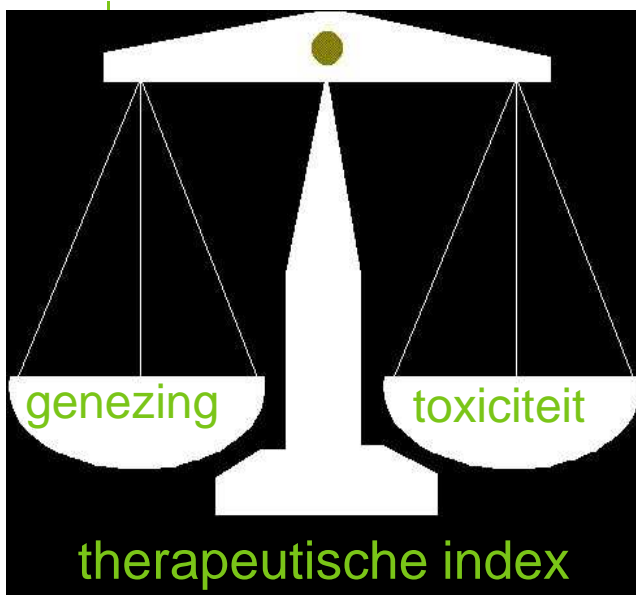
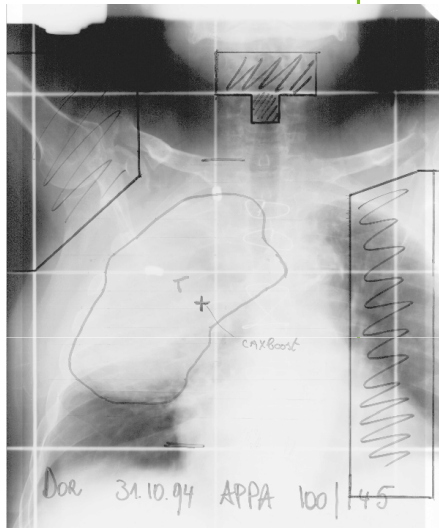


Table 3. Grade 3 and 4 Toxicities—Concomitant Chemoradiotherapy

Toxicity	Gemcitabine/Cisplatin (%)		Paclitaxel/Cisplatin (%)		Vinorelbine/Cisplatin (%)	
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
Platelets	33	23	2	4	0	2
Hemoglobin	30	2	4	0	19	0
Granulocytes	33	18	29	24	19	8
Lymphocytes	17	62	12	67	21	44
Esophagitis	35	17	35	4	13	12
Dyspnea	12	2	12	8	10	10*
ARDS	0	0	4	0	0	2
Nausea	23	3	14	0	17	2
Vomiting	8	7	8	8	2	6
Anorexia	22	5	22	0	10	2



Protocol B9E-MC-JHDP(a)

Gemcitabine in Combination with Radiotherapy in Stage III Non-Small Cell Lung Cancer.

A multinational, nonrandomized, single-arm phase II study

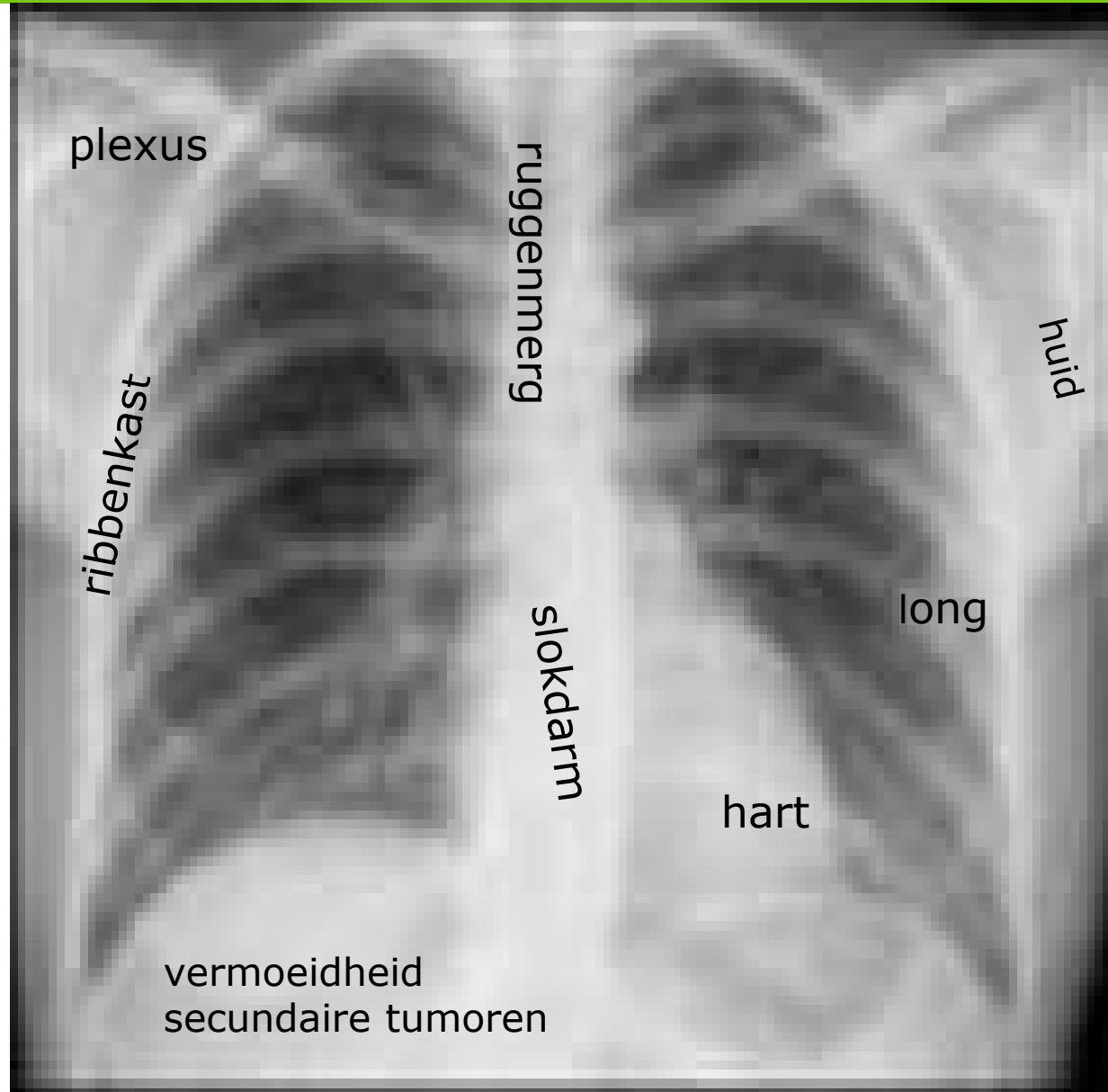
Investigators:

- Prof. A S Alberts
- Dr. H J M Groen
- Prof. P Scalliet

University of Pretoria
Acad. Ziekenhuis Groningen
AZ Middelheim Antwerpen

South Africa
The Netherlands
Belgium

Protocol approved by Lilly: 1 august 1994





Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

Version 4.0

Published: May 28, 2009 (v4.02: Sept. 15, 2009)

UZA | zna

1	mild	Asymptomatic, mild symptoms Clinical or diagnostic observations only	Intervention not indicated
2	moderate	Limiting age-appropriate instrumental activities of daily living	Local or non-invasive intervention indicated
3	severe	Medically significant but not immediately life-threatening Disabling, limiting self care activities of daily living	Hospitalisation or prolongation of hospitalisation indicated
4	Very severe	Life- threatening consequences	Urgent intervention indicated
5	Death related to adverse events		



Ideale omgeving voor optimale genezing is een **vochtige** omgeving

- Droge reacties \Rightarrow vocht inbrengen
- Exsudatieve reacties \Rightarrow vochtige omgeving bewaren
- Geen talk – geen eosine

Behandeling van RTOG graad 1

Algemene en hygiënische richtlijnen volgen

- Wassen met zachte zeepproducten (Lactacyd blauw®)
- Liever een douche dan een ligbad
- Doppen bij wassen en afdrogen
- Plooien droog houden

Extra irritatie vermijden

- Schurende, knellende en synthetische kleding vermijden
- Streek beschermen tegen zon
- Ook extreme koude vermijden: geen ijs of coldpack uit diepvries

Hydraterende crèmes gebruiken

- Preventief: Bepanthol®, Radiocare®, Alhydran®
- Bij lichte last: Flamigel® Geen Flammazine®



Behandeling van RTOG graad 2 & 3



- Stop hydraterende crèmes
- Verwijder zoveel mogelijk de korsten (Prontosan®)
- Wonde reinigen met Hibitane 0,05% in water
- Geen Isobetadine® Dermicum
- Bedekkende siliconenverbanden
 - Mepilex Lite® / Transfer®
 - Geen Biogaze®

RTOG scoring criteria for acute esophagitis

Graad	symptomen	behandeling
0	Geen verandering	
1	Milde dysfagie / odynofagie	Syngel[®] - Dafalgan Forte[®] Zachte voeding
2	Matige dysfagie / odynofagie	Contramal[®] druppels Transtec[®] - Durogesic[®] Omeprazole[®] - Diflucan[®] Vloeibare voeding
3	Ernstige dysfagie / odynofagie Deshydratatie > 15% gewichtsverlies	Neussonde PEG sonde Totale parenterale voeding
4	Complete obstructie, ulceratie, perforatie of fistel	
5 TOGA 28/10/2011	dood	



B. Emami, I.J.R.O.B.P. 1991;
vol. 21: 109-122

UZA | zna

normal tissue tolerance to therapeutic radiation

	TD5/5 vol	TD5/5 vol	TD5/5 vol	TD50/5 vol	TD50/5 vol	TD50/5 vol	
orgaan	1/3	2/3	3/3	1/3	2/3	3/3	Gekozen eindpunt
slokdarm	6000	5800	5500	7200	7000	6800	Stenose Stricture perforatie

TD 5/5 = 5% kans op complicaties binnen de 5 jaar

TD 50/5 = 50% kans op complicaties binnen de 5 jaar

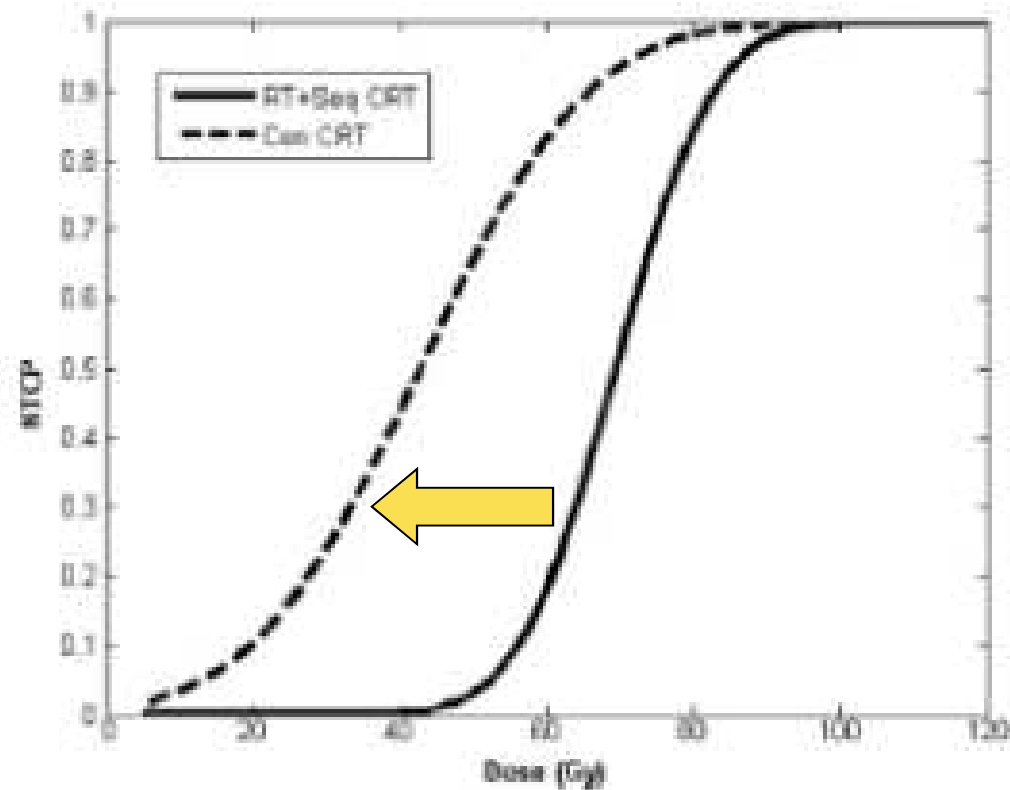


Fig. 1. NTCP curves of two treatment groups of patients (receiving or not concomitant chemo-radiotherapy) for acute esophagitis. NTCP: normal tissue complication probability model; RT: 3D conformal radiotherapy only; Seq CRT: sequential chemo-radiotherapy; Con CRT: concurrent chemo-radiotherapy.



PARAMETERS

UZA | zna

V_{dose}	Het % volume van een orgaan dat een dosis krijgt hoger dan de aangegeven dosis
aV_{dose}	Het absolute volume (in cm ³) van een orgaan die een bepaalde dosis krijgt (in Gy)
SA_{dose}	Absolute oppervlakte in cm ² van een orgaan die een bepaalde dosis krijgt (in Gy)
LETT_{dose}	Lengte van een bepaald orgaan die een bepaalde dosis krijgt (in Gy)
AL	Absolute lengte dat bestraald wordt van het orgaan
D_{max}	Maximale dosis
D_{max CC}	Maximale dosis in een zeker volume van een orgaan
MED	Mediane slokdarmdosis
NTCP	Normal tissue complication probability



≠ 2



≠ 2

T

T

T



≠ 2

ToeTer

T



≠ 2

ToeTernieToe

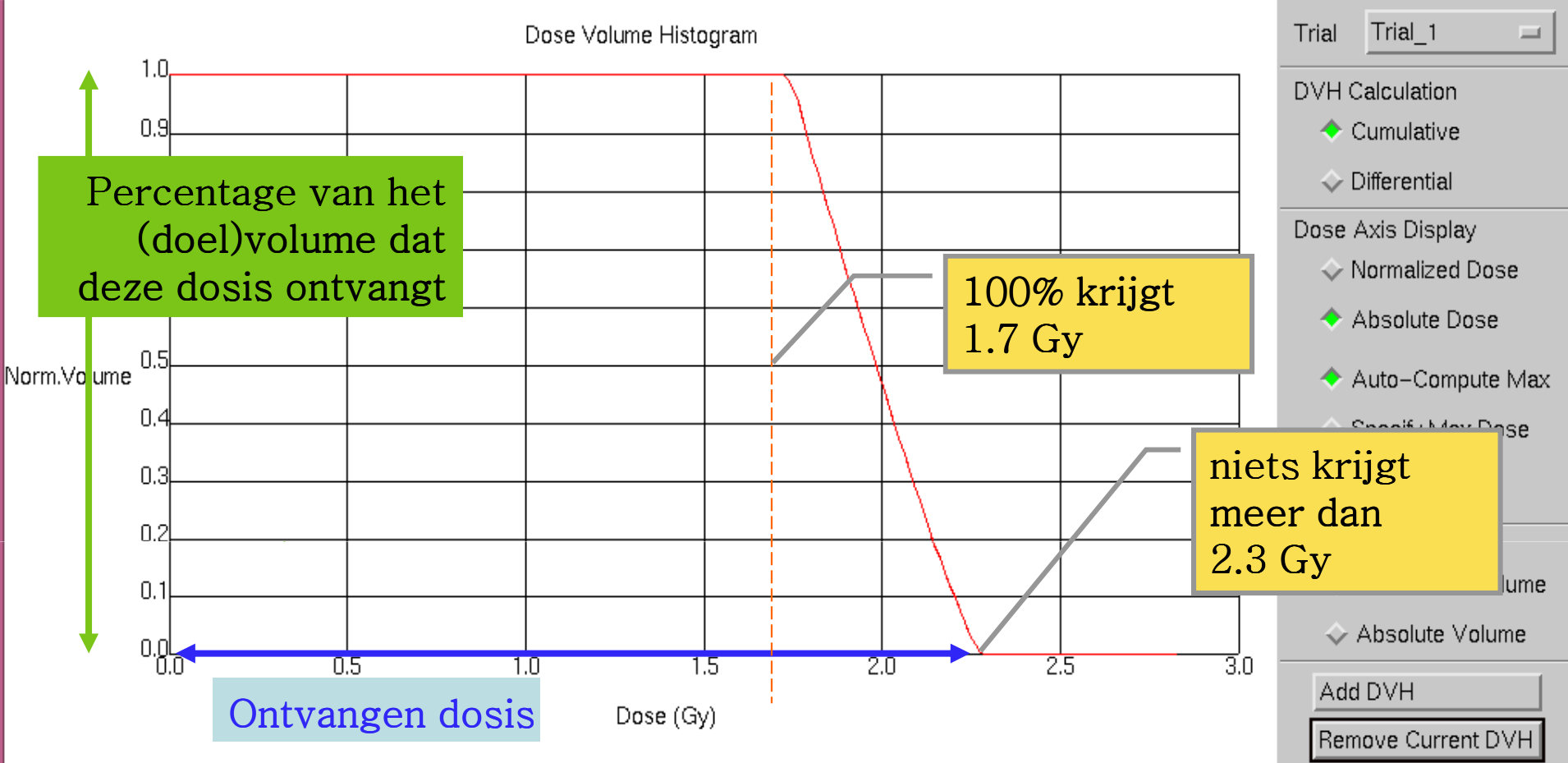


RESULTATEN

UZA | zna

auteur	jaar	aantal	parameter	graad	risico
Wei	2006	215	$V_{20} < 45\%$ $MED < 28Gy$	3	< 15%
Singh	2003	207	$D_{max} < 58 Gy$ $MED > 34 Gy$	3 - 5 3 - 5	0 % 100 %
Ahn	2005	196	$D_{max} < 40 Gy$ $D_{max} 40-50 Gy$ $D_{max} 50-70 Gy$	2 - 5 2 - 5 2 - 5	0 % 15 % 17-28%
Kim	2005	124	$V_{60} \leq 30\%$ no chemo $V_{60} > 30\%$ no chemo $V_{60} \leq 30\%$ with chemo $V_{60} > 30\%$ with chemo	3 - 5 3 - 5 3 - 5 3 - 5	0 % 14 % 11 % 33 %
Takeda	2006	61	$V_{35} \leq 15\%$ $V_{35} 15-30\%$ $V_{35} > 30\%$	1 - 5 1 - 5 1 - 5	42,9 % 66,6 % 86,2 %

Dose Volume Histogram Window



Trial

DVH Calculation

- Cumulative
- Differential

Dose Axis Display

- Normalized Dose
- Absolute Dose
- Auto-Compute Max
- Specify Max Dose

Absolute Volume

Current	Region of Interest	Trial	Beam	Color	Dash Color	% Outside Grid	% > Max	NTCP/TCP
---------	--------------------	-------	------	-------	------------	----------------	---------	----------

<input checked="" type="checkbox"/>	target volume	Trial_1	All Beams/Sources	red	No Dash	0.00 %	0.00 %	--
-------------------------------------	---------------	---------	-------------------	-----	---------	--------	--------	----

SA₅₅

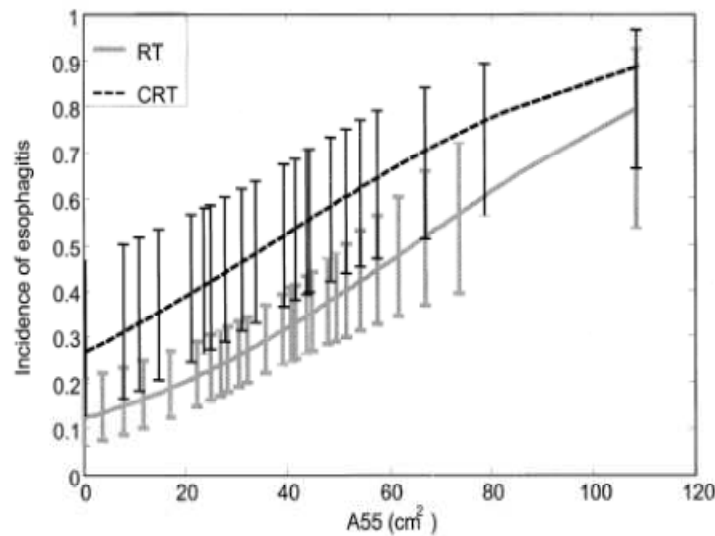


Fig. 1. Rate of Grade 2 or worse acute esophagitis by A_{55} , esophageal surface area receiving ≥ 55 Gy. Error bars represent 95% confidence intervals ($p = 0.0014$, from Table 6). RT = RT alone or sequential chemotherapy followed by RT; CRT = concurrent chemotherapy and RT.

aV₆₀

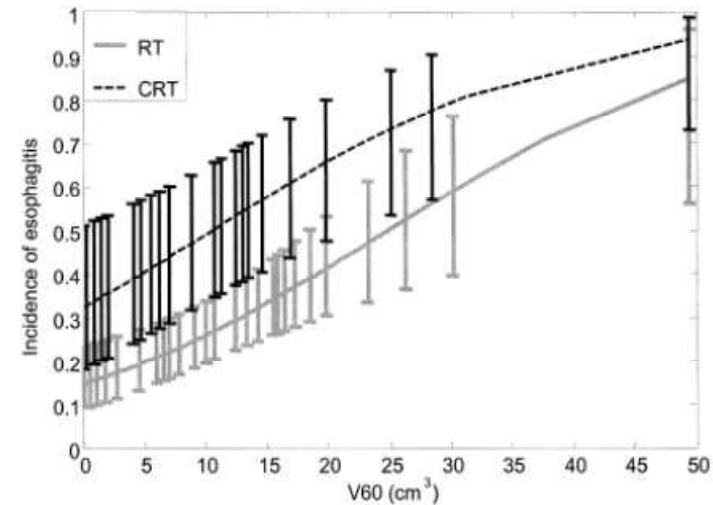


Fig. 2. Rate of Grade 2 or worse acute esophagitis by V_{60} , esophageal volume receiving ≥ 60 Gy. Error bars represent 95% confidence intervals ($p = 0.0004$, from Table 7). RT = RT alone or sequential chemotherapy followed by RT; CRT = concurrent chemotherapy and RT.

V₃₅

sequential

concomitant

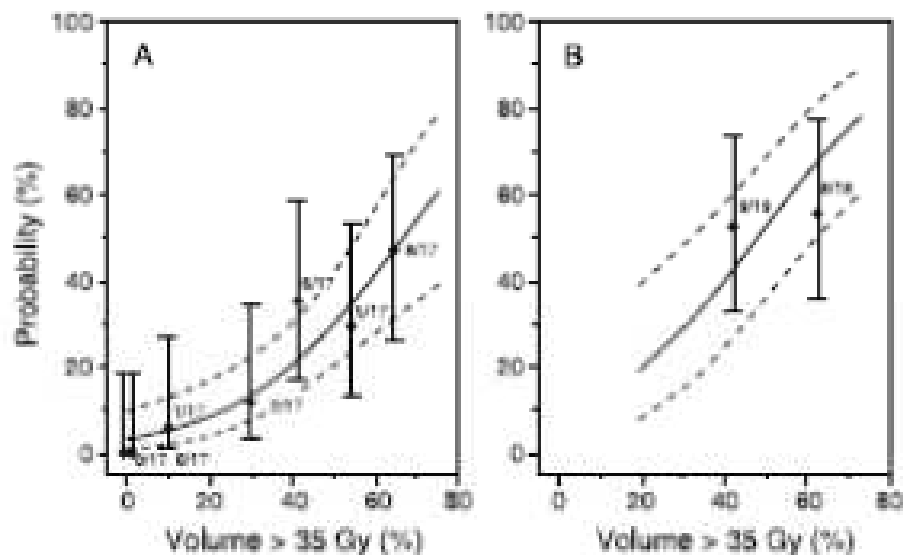


Fig. 1. In both figures the probability of acute esophagus toxicity \geq grade 2 is plotted as a function of the esophagus volume receiving 35 Gy or more (solid lines with corresponding 95% confidence intervals in dotted lines). On the left (A) the group of patients treated with sequential CRT or RT only. On the right (B) the group of patients treated with concurrent CRT. In both graphs the corresponding actual incidence of \geq grade 2 is plotted in solid circles with corresponding error bars (95% confidence interval), for dose bins of about 17 patients each.



RADIOPNEUMONITIS UZA | zna

Incidentie:	13-37%
Wanneer?	afh. van dosis / volume
Symptomen	tussen 1- 6 maand na RT kortademigheid droge kuchhoest subfebriel
Behandeling	corticoïden / zuurstof afbouwen (rebound)
Pathogenesis	complex in verschillende stappen
Fibrose	maanden – jaren na RT verlittekening van de bestraalde long



MLD
=
mean
lung
dose

Kwa (1998)

0-8 Gy	5 %
8-16 Gy	11 %
16-24 Gy	17 %
24-36 Gy	43 %

Hernando (2001)

<10 Gy	10 %
11-20 Gy	16 %
21-30 Gy	27 %
>30 Gy	44 %

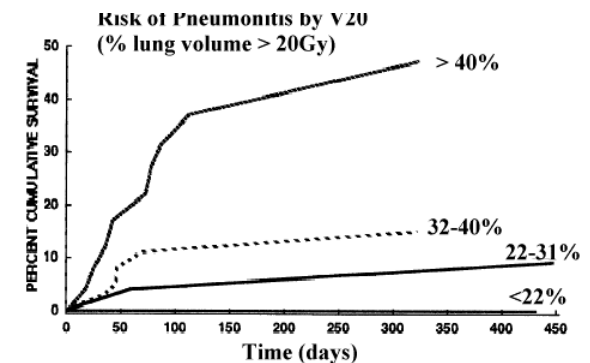


V₂₀ = het percentage van de longen – GTV dat meer dan 20 Gy krijgt

Graham (1999)	V₂₀ > 31 % : groter risico
Armstrong (1997)	V₂₅ > 30 % : groter risico
Hernando (2001)	V₃₀ > 24,5 % : groter risico

Andere factoren:

- transforming growth factor beta
- interleukin-1 α
- interleukin 6
- tumor necrosis factor α
- platelet derived growth factor (PDGF)





Patiënt gerelateerde factoren:

	RP
Slechte P.S.	↗
Geslacht (vrouw)	↗
rokers	↘
hypoxie	↘
Oudere leeftijd	↗
Bestaande longziekte	↗

Behandeling gerelateerde factoren:

- hyperfractionering
- inductiechemotherapie
- concomitante chemotherapie
- sequentiele chemotherapie
- electieve klierbestraling
- onder- > bovenkwab
- perfusie status



Individuele gevoeligheid

UZA | zna



+



=



+



=



het is belangrijk om je waardig te gedragen als je een TOGA draagt



Longfunctie na 1 jaar:

FEV1 ✓ 6-18 %

TLCO ✓ 10-30 %

Voorspelling (Theuws, R&O 1998)

±1% reductie in longfunctie per Gy MLD na 3 maand

Zeer complex

reeds aanwezige longfunctie, COPD, atelectase ,...



Radiochirurgie

UZA | zna



~~Radio
chirurgie~~
=
SBRT
=
Stereotactic
body
radiation
therapy





CHEST WALL PAIN RIBFRACTUREN

UZA | zna

incidentie: 16 tot 21 %

schema: 20–60 Gy / 2-5 fracties

indicatie:

- ribfractuur < 5 mm
- severe pain < 25 mm

wanneer: > 6 maand na SBRT

behandeling: conservatieve maatregelen

- pijnmedicatie
- immobilisatie
- intercostaal zenuwblok



CHEST WALL PAIN RIBFRACTUREN



Stephans (Cleveland) IJROBP 2011

V₃₀ cm³	Risiko %
10	6
20	9
40	19
60	35
80	55
100	75

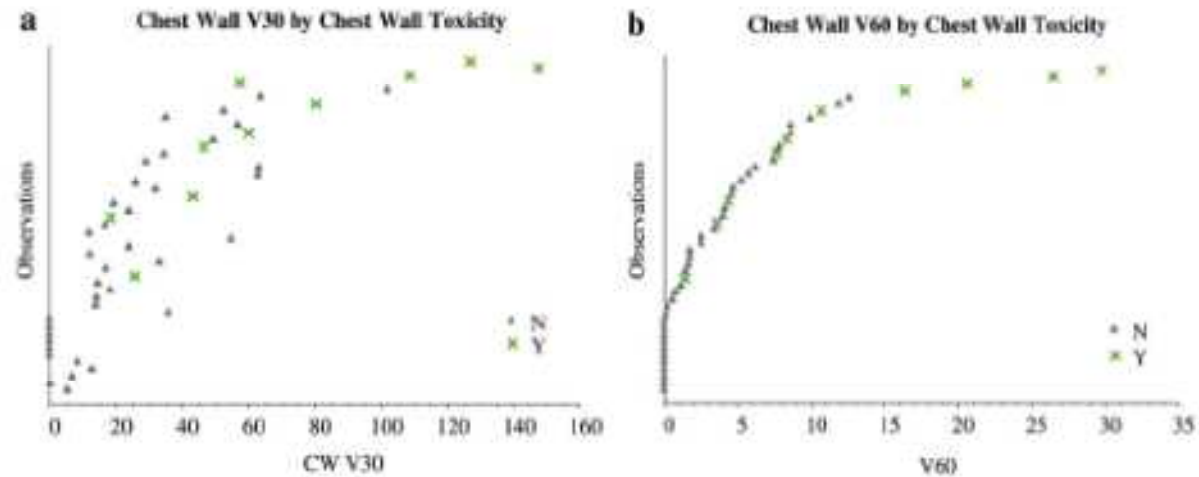
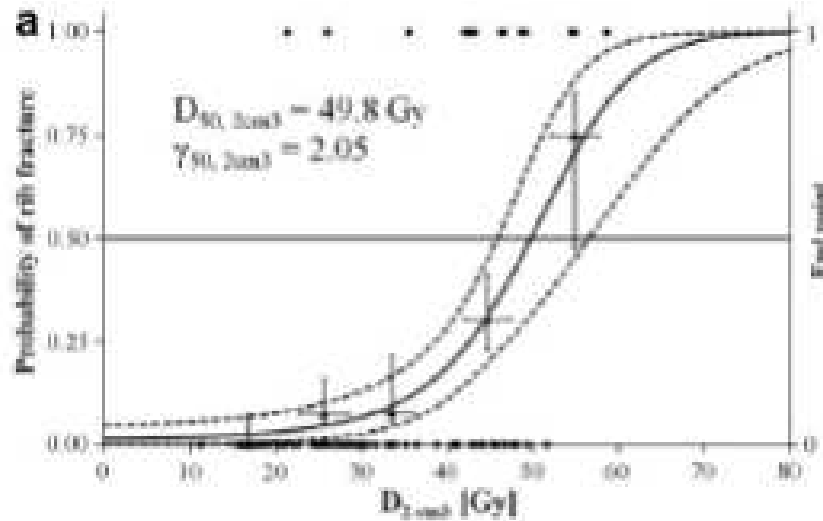


Fig. 2. Individual patient dosimetry and chest wall (CW) toxicity: volume of chest wall receiving 30 Gy (V30) (A) and volume of chest wall receiving 60 Gy (V60) (B).

$$V_{30} < 30\text{cm}^3$$

$$V_{60} < 3\text{cm}^3$$



Pettersson R&O 2009

V_{2cm^3}	Risico op fractuur	dosis
	50 %	49,8 Gy
	5 %	27,2 Gy



CONVENTIONELE RT (Miller, IJROBP, 2005)

(vooral bij hyperfractionering / dosisescaalatie)

- 74 Gy 4 %
- 80 Gy 5 %
- 86 Gy 25 %

HDR (Aumont-Le Guilcher, IJROBP, 2011)

24 – 35 Gy

4-6 fracties

problemen na 10 maanden

- stenosis 9,5%
- bronchial wall necrosis 3,5%
- hemoptysis 6,6%

voornamelijk

- in combinatie met externe RT
- bij lang-overlevers
- bij centraal gelegen tumoren

BEHANDELING:

- inhalatie steroïden
- corticoïden
- bronchiaal toilet
- ballondilatatie
- vitamine E ?

Timmerman, J.Clin.Oncol, 2006

voornamelijk bij centraal
gelegen tumoren
11 x hoger risico
op complicaties

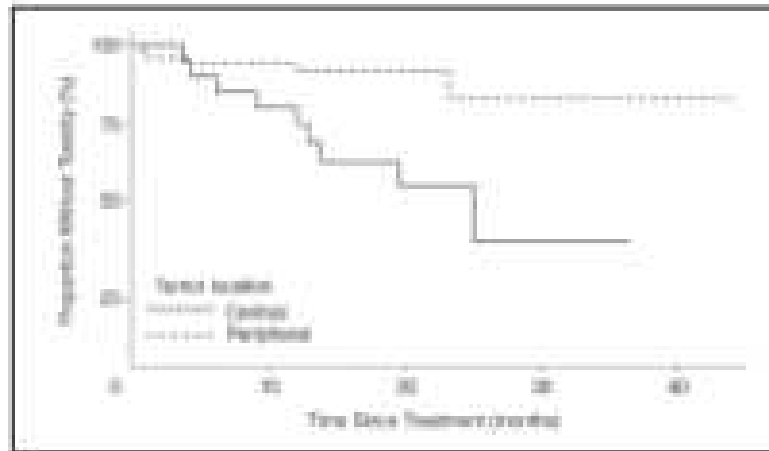
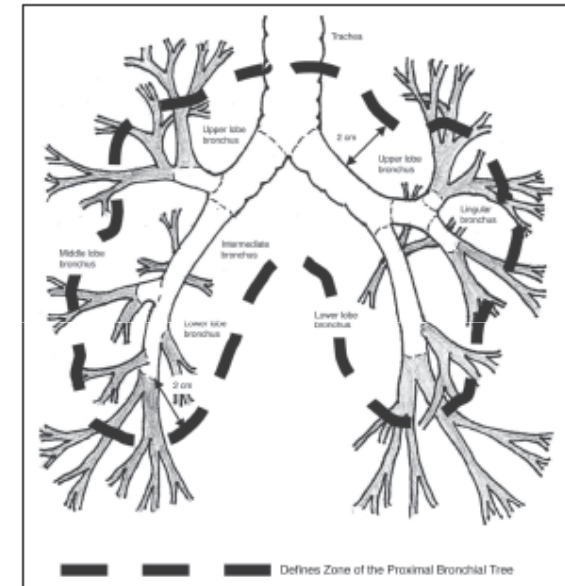
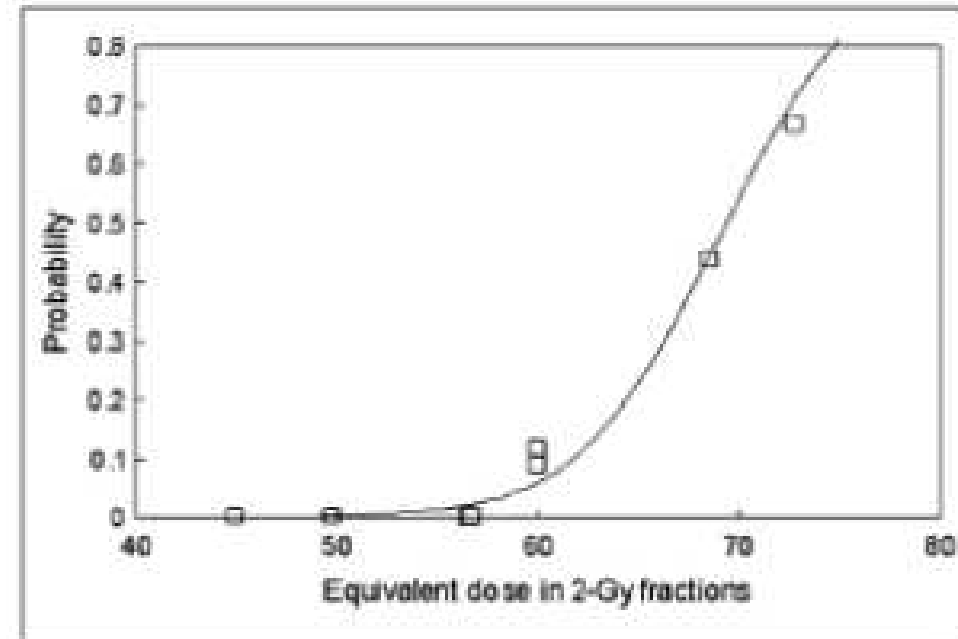


Fig 4. Kaplan-Meier plot of time from treatment until grade 3 to 5 treatment-related toxicity comparing patients with tumors in the central (perforating and anastomotic) region from those with more peripheral tumors.





Klassiek 1,8-2 Gy	Risico
50 Gy	0,2 %
60 Gy	6 %
69 Gy	50 %



SBRT < 1 % risico
13 Gy/1 fractie
20 Gy/3 fracties

herbestraling

↗ 25% 6 maand
na de eerste reeks RT



RIBP = radiation-induced brachial plexopathy
TRBP = tumor-related brachial plexopathy

symptomen (schouder/armen):

- neuropathische pijnen
- spierzwakte
- gevoelsstoornissen

tolerantie historisch: 60 – 66 Gy

$D_{max} < 79$ Gy: no plexopathy

Indien de primaire tumor niet onder controle is:
hoger risico om een plexopathy te ontwikkelen



PLEXUS BRACHIALIS



Apisarnthanarax, WCLC, 2011

Brachial Plexopathy No. (%)	CTCAE v.4.0 Grade (No.)	Median Time to Symptoms (range)	Mean Maximal IBP Dose (range)	Mean Prescribed Tumor Dose (range)	Mean IBP V60 (%)	Mean IBP V66 (%)	Mean IBP V70 (%)
RIBP: 4 (4%)	II: 3 III: 1	4.5 mo. (4-27)	84.6 Gy \pm 2.7 (79.1-90.9)	79.0 Gy \pm 1.0 (76.0-80.0)	6.0 cm ³ (48%)	5.6 cm ³ (45%)	5.3 cm ³ (42%)
TRBP:8 (7%)	II: 5 III: 3	6.0 mo. (1-47)	47.2 Gy \pm 12.6 (53.0-81.5)	67.0 Gy \pm 1.8 (59.4-76.0)	1.2 cm ³ (36%)	0.5 cm ³ (21%)	0.4 cm ³ (18%)



Take home
messages

UZA | zna



Laat het buffet U smaken !!!



VOOR ONS MOEDER

UZA | zna



TeTiTa
TuTis