

TOGA UZA | zna



Toxiciteit van Thoracale radioTherapie

Dr. Chris Goor
Universitaire Radiotherapie Antwerpen

TOGA 28/10/2011

TOGA TRIPLE T UZA | zna

T O X I C I T E I T



T O X I C I T E I T

TOGA 28/10/2011

TOGA BIJWERKINGEN UZA | zna

Acute :

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

Late :


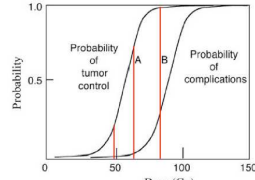
- Maanden tot jaren na radiotherapie
- Langzaam progressief
- Genezen niet

Afhankelijk van

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

TOGA 28/10/2011

TOGA therapeutische index UZA | zna

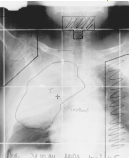



Taak 3. Grade 3 and 4 Toxicities—Concurrent Chemoradiotherapy

Toxicity	Gemcitabine/Platinum (G)		Radioval/Platinum (R)		Vincristine/Platinum (V)	
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
Fatigue	33	23	2	4	0	2
Hemoglobin	30	2	4	0	19	0
Granulocytes	33	18	29	24	19	6
Lymphocytes	17	62	12	67	21	44
Eosinophils	35	17	35	4	13	12
Diarrhea	12	3	12	6	10	10
AE05	0	0	4	0	0	2
Nausea	23	3	14	0	17	2
Yawning	8	7	8	8	2	0
Anorexia	22	5	22	0	10	2

TOGA 28/10/2011

TOGA MORTALITEIT UZA | zna



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

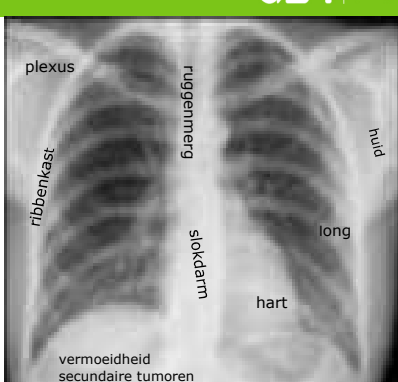
Investigators:

- Prof. A S Alberts University of Pretoria South Africa
- Dr. H J M Groen Acad. Ziekenhuis Groningen The Netherlands
- Prof. P Scalliet AZ Middelheim Antwerpen Belgium

Protocol approved by Lilly: 1 august 1994

TOGA 28/10/2011

TOGA OVERZICHT UZA | zna



TOGA 28/10/2011

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)
Version 4.0
Published July 28, 2009 (v4.0); Sept. 15, 2009

Grade	Severity	Description	Intervention
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		

Huid



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

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

TOGA 28/10/2011

Huid

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
- Plooiën 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®

TOGA 28/10/2011

Huid

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®

TOGA 28/10/2011

Slokdarm

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 Transec® - 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	dood	

TOGA 28/10/2011

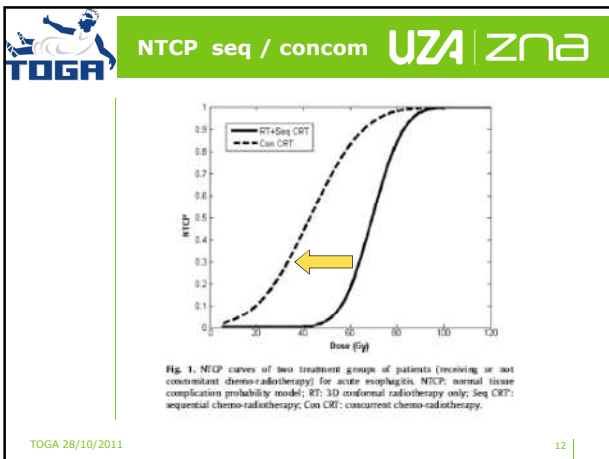
B. Emami, I.J.R.O.B.P. 1991; vol. 21: 109-122

normal tissue tolerance to therapeutic radiation

	TD5/5 vol	TDS/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

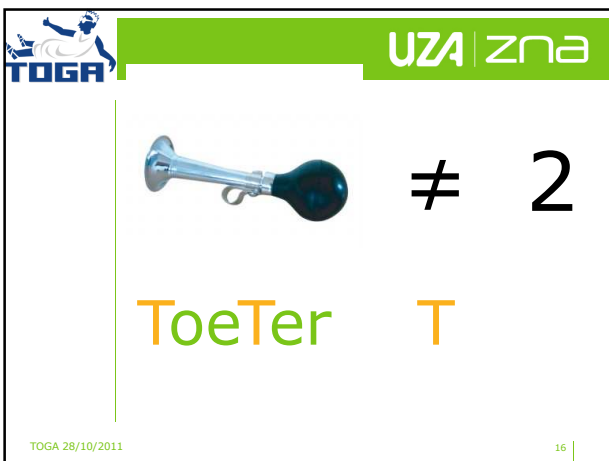
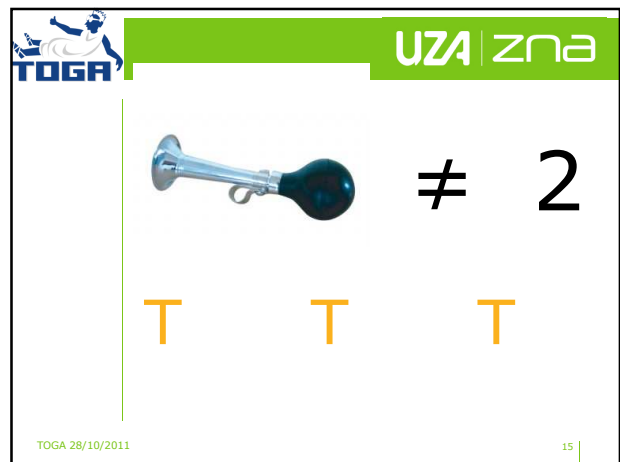
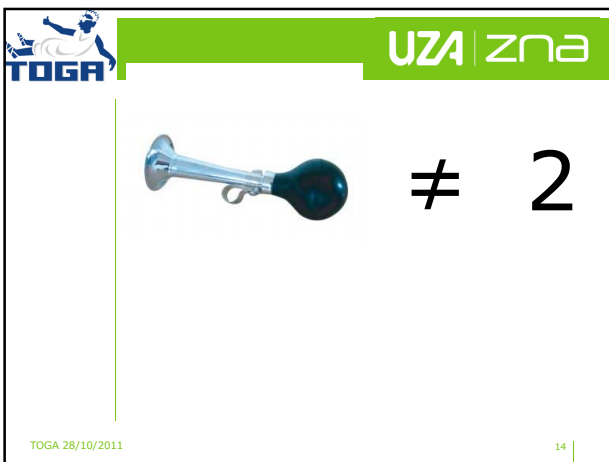
TD 5/5 = 5% kans op complicaties binnen de 5 jaar
TD 50/5 = 50% kans op complicaties binnen de 5 jaar

TOGA 28/10/2011



PARAMETERS UZA | zna

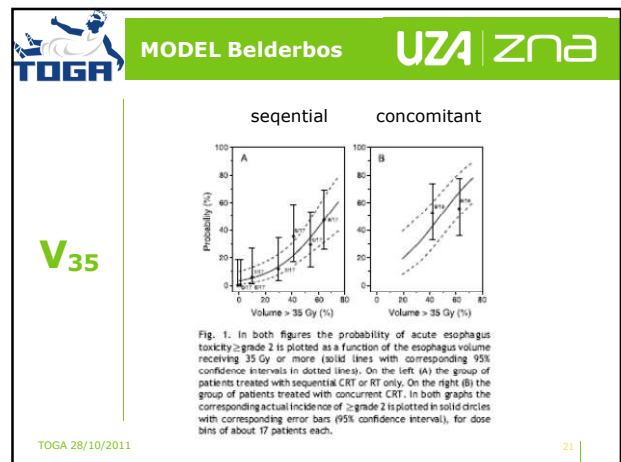
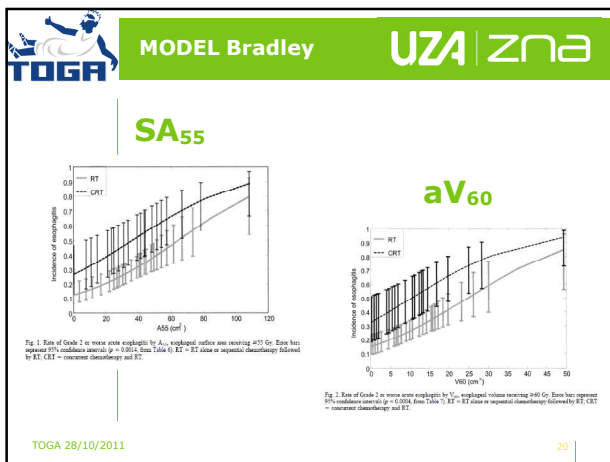
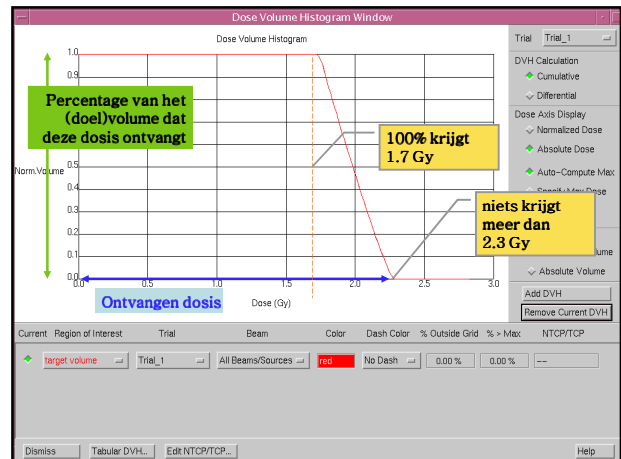
V_{dose}	Het % volume van een orgaan dat een dosis krijgt hoger dan de aangegeven dosis
aV_{dose}	Het absolute volume (in cm ³) van een orgaan die een bepaalde dosis krijgt (in Gy)
SA_{dose}	Absolute oppervlakte in cm ² van een orgaan die een bepaalde dosis krijgt (in Gy)
LETT_{dose}	Lengte van een bepaald 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



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 ≤ 30% no chemo V ₆₀ > 30% no chemo V ₆₀ ≤ 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 ≤ 15% V ₃₅ 15-30% V ₃₅ > 30%	1 - 5 1 - 5 1 - 5	42,9 % 66,6 % 86,2 %

TOGA 28/10/2011



RADIOPNEUMONITIS UZA | zna

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

TOGA 28/10/2011

RADIOPNEUMONITIS UZA | zna

MLD = mean lung dose

	Kwa (1998)	Hernando (2001)
0-8 Gy	5 %	<10 Gy 10 %
8-16 Gy	11 %	11-20 Gy 16 %
16-24 Gy	17 %	21-30 Gy 27 %
24-36 Gy	43 %	>30 Gy 44 %

TOGA 28/10/2011

RADIOPNEUMONITIS UZA | zna

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)

TOGA 28/10/2011

RADIOPNEUMONITIS UZA | zna

Patiënt gerelateerde factoren:

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

Behandeling gerelateerde factoren:

- hyperfractionering
- inductiechemotherapie
- concomitante chemotherapie
- sequentiële chemotherapie
- selectieve klierbestraling
- onder- > bovenkwab
- perfusie status

TOGA 28/10/2011

Individuele gevoeligheid UZA | zna

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

TOGA 28/10/2011

RADIOPNEUMONITIS UZA | zna

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 ,...

TOGA 28/10/2011

Radiochirurgie UZA | zna

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

TOGA 28/10/2011

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

TOGA 28/10/2011

CHEST WALL PAIN RIBFRACTUREN UZA | zna

Stephans (Cleveland) IJROBP 2011

V ₃₀ cm ³	Risico %
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).

V₃₀ < 30cm³ V₆₀ < 3cm³

TOGA 28/10/2011 30

CHEST WALL PAIN RIBFRACTUREN UZA | zna

Pettersson R&O 2009

V _{2cm³}	Risico op fractuur	dosis
	50 %	49,8 Gy
	5 %	27,2 Gy

TOGA 28/10/2011 31

BRONCHIALE STENOSE / NECROSE UZA | zna

CONVENTIONELE RT (Miller, IJROBP, 2005)
(vooral bij hyperfractionering /dosisescalatie)

- 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
- corticoiden
- bronchiaal toilet
- ballondilatatie
- vitamine E ?

TOGA 28/10/2011 10

BRONCHIALE STENOSE / NECROSE UZA | zna

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 start to grade 3 to 5 treatment related toxicity comparing patients with tumors in the central (black) for external irradiated regions from those with more peripheral tumors.

TOGA 28/10/2011 11

SPINAL CORD UZA | zna

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

TOGA 28/10/2011 12

PLEXUS BRACHIALIS UZA | zna

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

symptomen (schouder/armen):
neuropathische pijnen
spierzwakte
gevoelsstoornissen

tolerantie historisch: 60 – 66 Gy

Dmax < 79 Gy: no plexopathy

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

TOGA 28/10/2011 35

TOGA PLEXUS BRACHIALIS UZA | zna

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 ± 2.7 (79.1-90.9)	79.0 Gy ± 1.0 (76.0-80.0)	6.0 cm3 (48%)	5.6 cm3 (45%)	5.3 cm3 (42%)
TRBP: 8 (7%)	II: 5 III: 3	6.0 mo. (1-47)	47.2 Gy ± 12.6 (53.0-81.5)	67.0 Gy ± 1.8 (59.4-76.0)	1.2 cm3 (36%)	0.5 cm3 (21%)	0.4 cm3 (18%)

TOGA Take home messages UZA | zna



Laat het buffet U smaken !!!

TOGA 28/10/2011 37

TOGA VOOR ONS MOEDER UZA | zna



TeTiTa
TuTis

TOGA 28/10/2011 38