



**Univerzitet u Kragujevcu  
Fakultet medicinskih nauka  
Univerzitetski klinički centar Kragujevac  
Centar za radijacionu onkologiju**



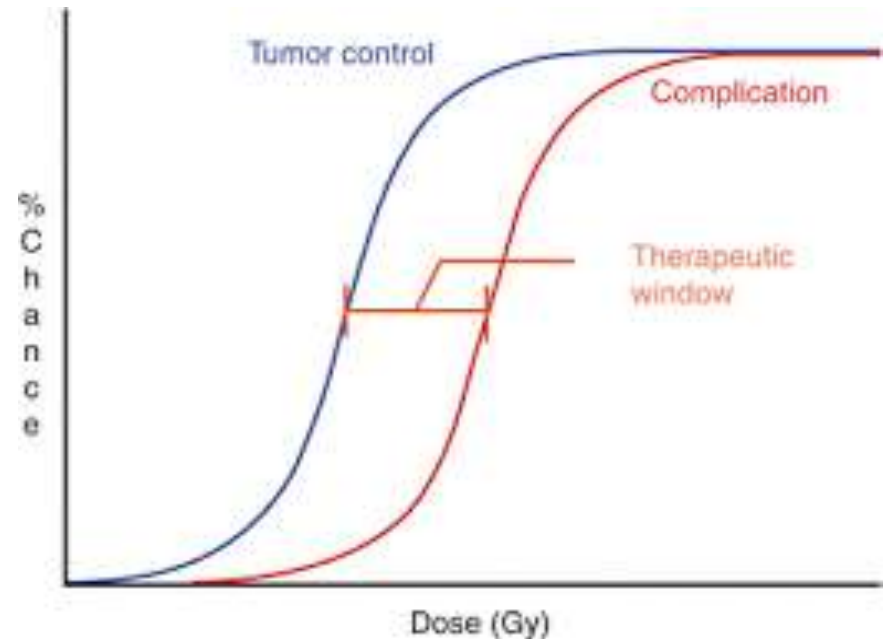
# **Komplikacije zračne terapije**

**Doc. dr Marija Živković Radojević  
Doc. dr Neda Milosavljević**

**Kragujevac, 2023. godine**

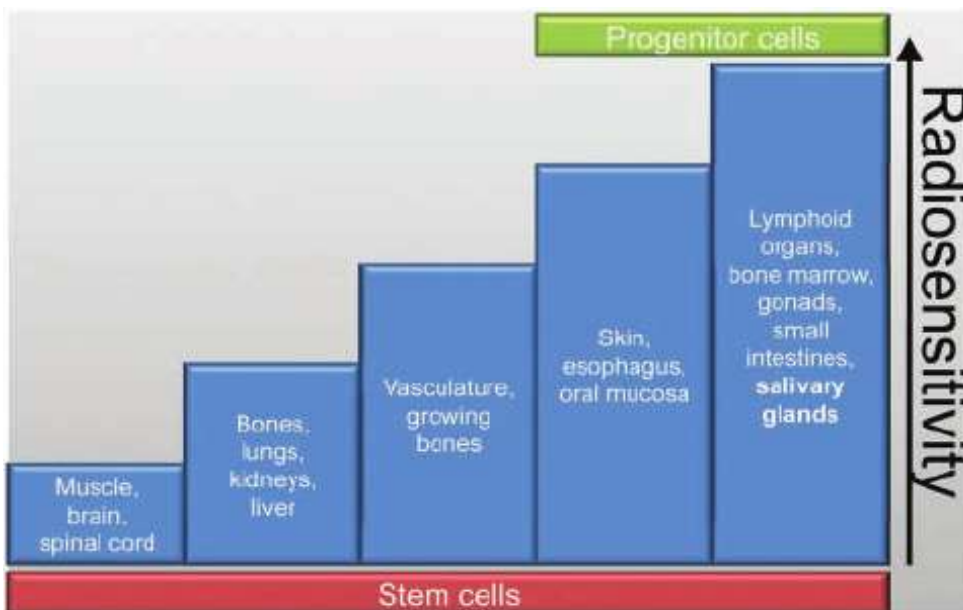
# Radioterapija - osnovni postulati primene

Visoko precizne radioterapijske tehnike omogućavaju preciznu isporuku doze na ciljne volumene, uz maksimalnu poštedu organa od rizika.



# Radiosenzitivnost tkiva

- **Radiosenzitivna tkiva:** limfociti, limfoblasti, koštna srž, epitel gastrointestinalnog trakta, germinativne ćelije
- **Relativno radiosenzitivna tkiva:** epitel kože, endotel krvnih sudova, pljuvačne žlezde, kosti i hrskavice tokom perioda rasta, konjunktive, kornea
- **Radiorezistentna tkiva:** štitasta žlezda, pankreas, hipofiza, nabubrežna žlezda, zrela kost i hrskavica, mišići i mozak

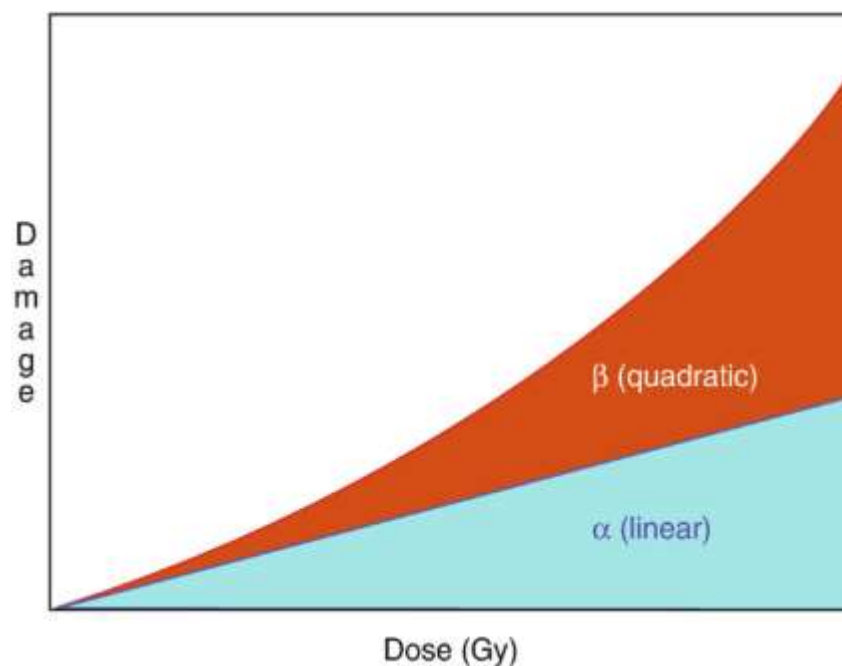


Radiosenzitivnost normalnog tkiva zavisi od:

- kinetike ćelijskog ciklusa
- mitotskog ponašanja ćelije
- stepena diferencijacije ćelije

# Efikasnost radioterapije vs. radijaciona toksičnost

- Faktor vreme - doza - frakcija (TDF)
- Volumen ozračenog tkiva



# Tolerantna doza

Obezbeđuje željene efekte radioterapije uz prihvatljiv nivo toksičnosti

**Minimalna tolerantna doza 5/5** – stopa verovatnoće teških komplikacija 5% u prvih 5 godina nakon radioterapije

**Maksimalna tolerantna doza 50/5** - stopa verovatnoće teških komplikacija 50% u prvih 5 godina nakon radioterapije.

Normal Tissue Tolerance to Therapeutic Irradiation

Organ	TD <sub>5/5</sub> Volume			TD <sub>50/5</sub> Volume			Selected End Point
	1/3	2/3	3/3	1/3	2/3	3/3	
Kidney	50	30	23	—	40	28	Clinical nephritis
Brain	60	50	45	75	65	60	Necrosis, infarction
Brainstem	60	53	50	—	—	65	Necrosis, infarction
Spinal cord	5 cm: 50	10 cm: 50	20 cm: 47	5 cm: 70	10 cm: 70	20 cm: —	Myelitis, necrosis
Lung	45	30	17.5	65	40	24.5	Pneumonitis
Heart	60	45	40	70	55	50	Pericarditis
Esophagus	60	58	55	72	70	68	Clinical stricture/perforation
Stomach	60	55	50	70	67	65	Ulceration, perforation
Small intestine	50	—	40	60	—	55	Obstruction, perforation/fistula
Colon	55	—	45	65	—	55	Obstruction, perforation/ulceration/fistula
Rectum	Volume: 100 cm <sup>3</sup>		60	Volume: 100 cm <sup>3</sup>		80	Severe proctitis/necrosis/fistula
Liver	50	35	30	55	45	40	Liver failure

TD, tolerance dose.

From Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;21:109–122, with permission.

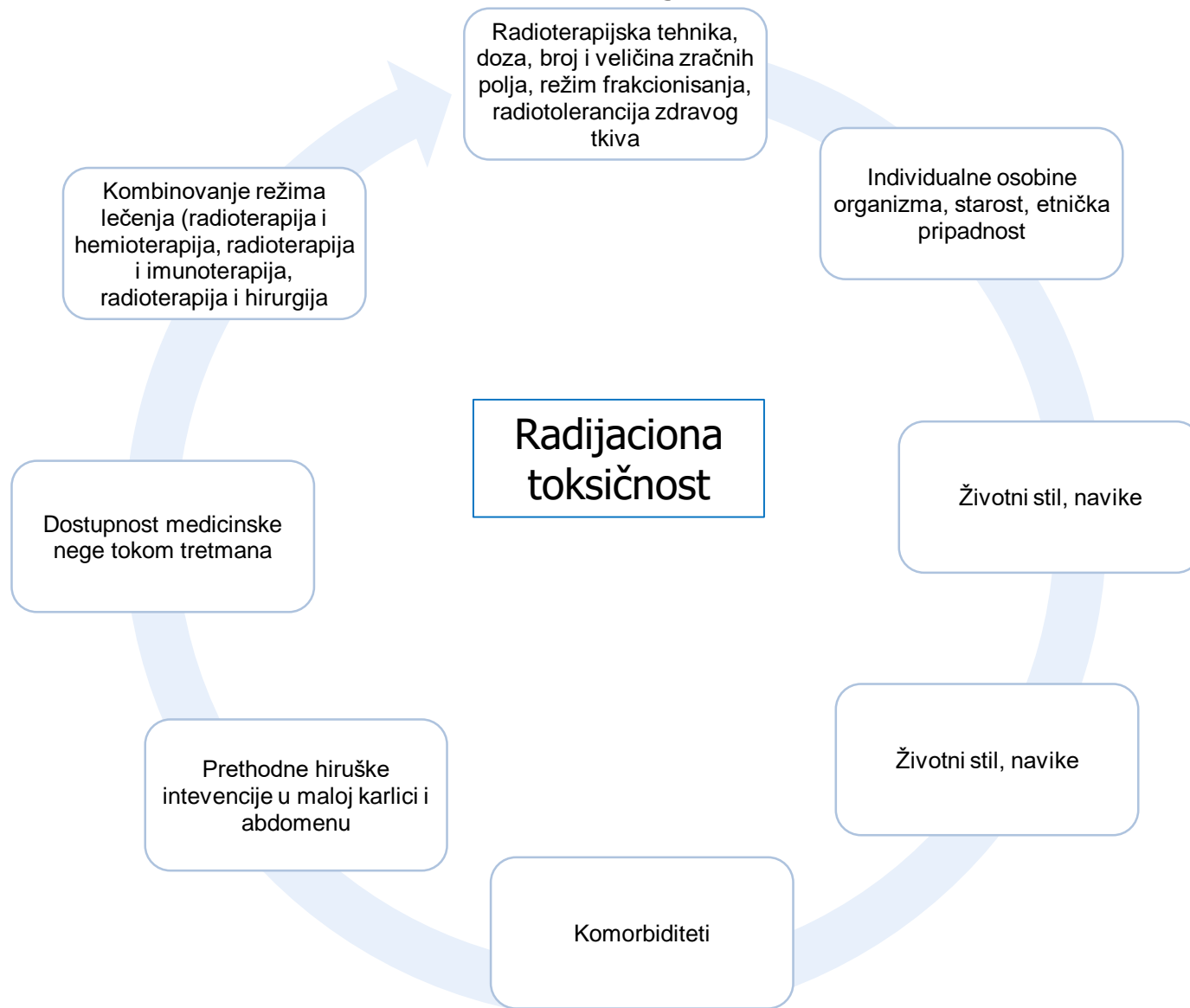
# Intezitet radijacione toksičnosti

- Ireverzibilne komplikacije koje dovode do smrti ili teškog morbiditeta
- Ireverzibilna oštećenja povezana sa teškim morbiditetom
- Ireverzibilna oštećenja povezana sa minimalnim morbiditetom



Slika dostupna na: <https://www.pngwing.com/en/search?q=radioactive>

# Faktori rizika za nastanak akutne i hronične radijacione toksičnosti



# Tipovi radijacione toksičnosti

- Akutna toksičnost (od početka RT do 90 - og dana)
- Subakutna toksičnost (u anglo-saksonskoj literaturi od 90 - og dana do 6 meseci)
- Hronična toksičnost (od 90 - og dana, mesecima i godinama nakon sprovedenog lečenja)

Hipoplazija parenhimalnih ćelija

Promene u mikrovaskularnoj mreži

Promene u vezivnoj stromi

- Radiotolerencija organa od rizika
- Terapijske komplikacije
- Dozno volumni efekti zdravih tkiva



# Dozno-volumni limiti za organe od rizika

- Standardno frakcionisanje
- Hipofrakcionisanje
- Stereotaksa
- Radiohirurgija



## NIH Public Access Author Manuscript

*Int J Radiat Oncol Biol Phys.* Author manuscript; available in PMC 2012 August 31.

Published in final edited form as:

*Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 March 1; 76(3 Suppl): S3–S9. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.09.040.

### **Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): An Introduction to the Scientific Issues**

Søren M. Bentzen, Ph.D., D.Sc.<sup>a</sup>, Louis S. Constine, M.D.<sup>b</sup>, Joseph O. Deasy, Ph.D.<sup>c</sup>, Avi Eisbruch, M.D.<sup>d</sup>, Andrew Jackson, Ph.D.<sup>e</sup>, Lawrence B. Marks, M.D.<sup>f</sup>, Randall K. Ten Haken, Ph.D.<sup>d</sup>, and Ellen D. Yorke, Ph.D.<sup>e</sup>

**Tabela 1.** Vrijednosti tolerantnih doza zračenja za pojedine vrste tkiva i organa - konvencionalno frakcionisanje.

Organ pod rizikom	Dozna ograničenja	Izvor
Brahealni plexus	Maks. doza < 66 Gy; $V_{50} < 5\%$	RTOG 0619
Moždano stablo	Maks. doza < 54 Gy; $V_{50} < 1\%$ $V_{10} < 1-10 \text{ cm}^3$	RTOG 0225 QUANTEC
Temporalni režanj	Maks. doza < 60 Gy; $V_{45} < 1\%$	RTOG 0225
Kičmena moždina	Maks. doza < 45 Gy Maks. doza < 50 Gy	RTOG 0623 QUANTEC
Kohlea	$V_{30} < 5\%$ Srednja doza < 45 Gy (uz cisplatin < 35 Gy)	RTOG 0615 QUANTEC
Unutrašnje i srednje uho	Srednja doza < 50 Gy	RTOG 0226
Optički nerv	Maks. doza < 54 Gy; $V_{45} < 1\%$ Maks. doza < 55 Gy	RTOG 0225 QUANTEC
Retina	Maks. doza < 50 Gy	RTOG 0539
Oči	Maks. doza < 50 Gy Srednja doza < 35 Gy	RTOG 0615, RTOG 0226
Očno sočivo	Maks. doza < 25 Gy Maks. doza < 7 Gy	RTOG 0615 RTOG 0539
Glotis	Srednja doza < 45 Gy	RTOG 0226
Faringealni konstriktori	Srednja doza < 54 Gy $V_{50} < 51\%$ ; $V_{45} < 60\%$	Caglar HB, Tishler RB, Othus M, et al. Dose to larynx predicts for swallowing complications after IMRT. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;72(4):1110-8.
Usna šupljina	Srednja doza < 40 Gy	RTOG 0615
Jezik	Maks. doza < 55 Gy $V_{45} < 1\%$	RTOG 0225
Mandibula	Maks. doza < 70 Gy $V_{75} < 1 \text{ cm}^3$	RTOG 0225, RTOG 0615
Temporomandibularni zglobovi	Maks. doza < 60 Gy $V_{75} < 1 \text{ cm}^3$	RTOG 0225, RTOG 0615
Parotidna žlijezda	Srednja doza < 26 Gy (jedna parotida); $V_{30} < 50\%$ (jedna parotida); $V_{20} < 20 \text{ cm}^3$ (obje parotide) Srednja doza < 20 Gy (jedna parotida); srednja doza < 25 Gy (obje parotide)	RTOG 0912 QUANTEC
Jednjak	Srednja doza < 35 Gy $V_{34} < 15\%$ ; $V_{45} < 33\%$	RTOG 0920
Srce	$V_{60} < 33\%$ ; $V_{45} < 67\%$ ; $V_{40} < 100\%$	RTOG 0623
Pluća	Srednja doza < 20 Gy $V_{25} < 37\%$	RTOG 0623
Bubreg	$V_{50} < 33\%$ ; $V_{30} < 67\%$ ; $V_{23} < 100\%$ Srednja doza < 18 Gy; $V_{28} < 20\%$ ; $V_{23} < 30\%$ ; $V_{20} < 32\%$ ; $V_{12} < 55\%$	RTOG 0436 QUANTEC
Jetra	$V_{45} < 50\%$ ; $V_{30} < 100\%$ Srednja doza < 32 Gy (metastaze); Srednja doza < 28 Gy (primarni tumor jetre)	RTOG 0436 QUANTEC
Duodenum	Maks. doza < 60 Gy $V_{45} < 33\%$	Spalding AC, Jee KW, Vineberg K, et al. Potential for dose-escalation and reduction of risk in pancreatic cancer using IMRT optimization with lexicographic ordering and gEUD-based cost functions. Med Phys 2007;34(2):521-9.

# Radiotolerencija normalnih oragana kod konvencionalnog režima frakcionisanja

# Radijaciona toksičnost

## Deterministički efekti -

postoji odnos između absorbovane doze i izazvanog oštećenja

## Stohastički efekti -

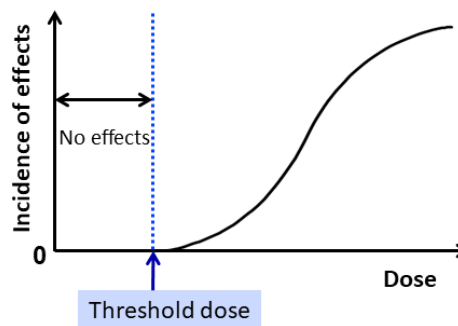
ne postoji korelacija između absorbovane doze i indukcije sekundarnog tumora

### Deterministic effects

(Hair loss, cataract, skin injury, etc.)

When a number of people were exposed to the same dose of radiation and certain symptoms appear in 1% of them, said dose is considered to be the threshold dose.

(2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection (ICRP))

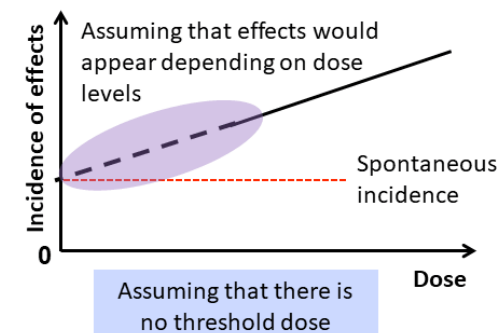


### Stochastic effects

(Cancer, leukemia, hereditary effects, etc.)

Effects of radiation exposure under certain doses are not clear because effects of other cancer-promoting factors such as smoking and drinking habits are too large.

However, the ICRP specifies the standards for radiological protection for such low-dose exposures, assuming that they may have some effects as well.



Deterministic Effects (Tissue Reactions) and Stochastic Effects. Dostupno na:  
<https://www.env.go.jp/en/chemi/rhm/basic-info/1st/03-01-04.html>

# Kriterijumi za procenu prisustva i inteziteta neželjenih efekata lečenja

- *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (poslenja verzija 5.0)*
- *Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)*
- *Late Effects Normal Tissue Task Force (LENT)-Subjective, Objective, Management, Analytic (SOMA) scales*

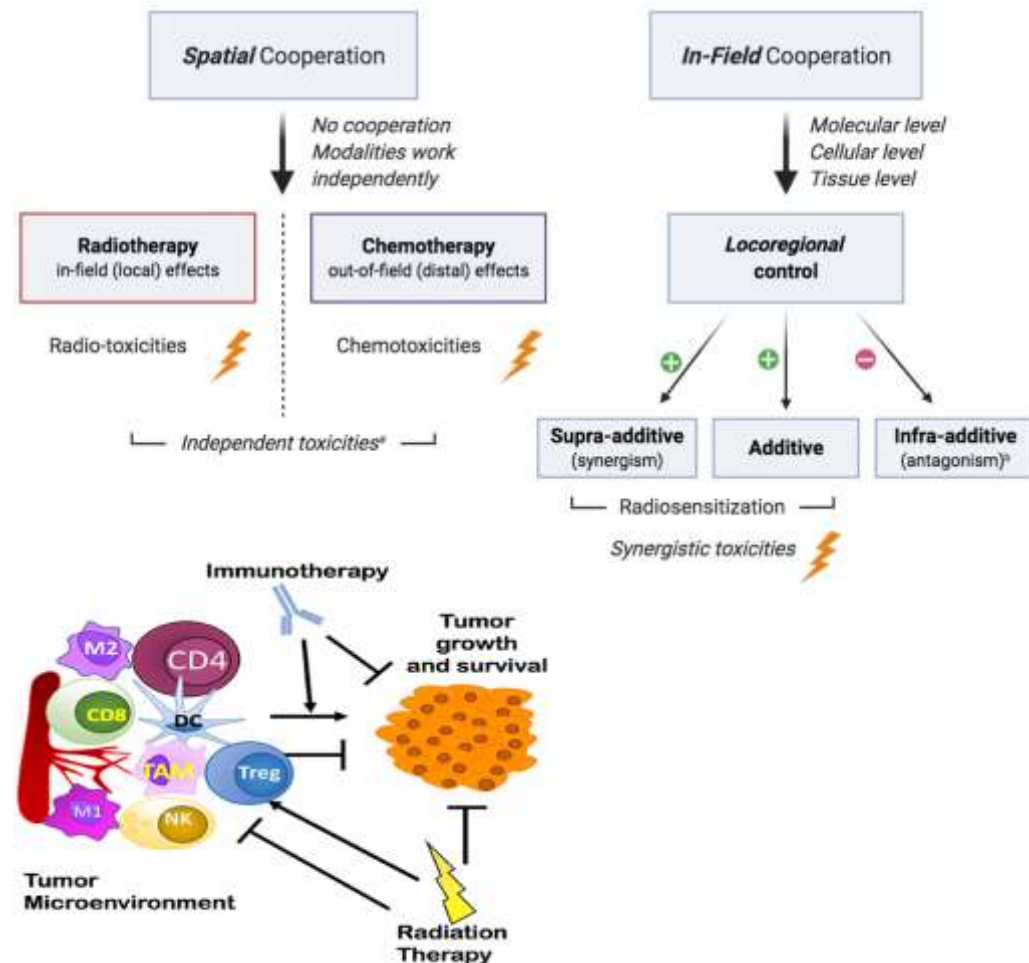
# Kombinovani modaliteti lečenja i radijaciona toksičnost

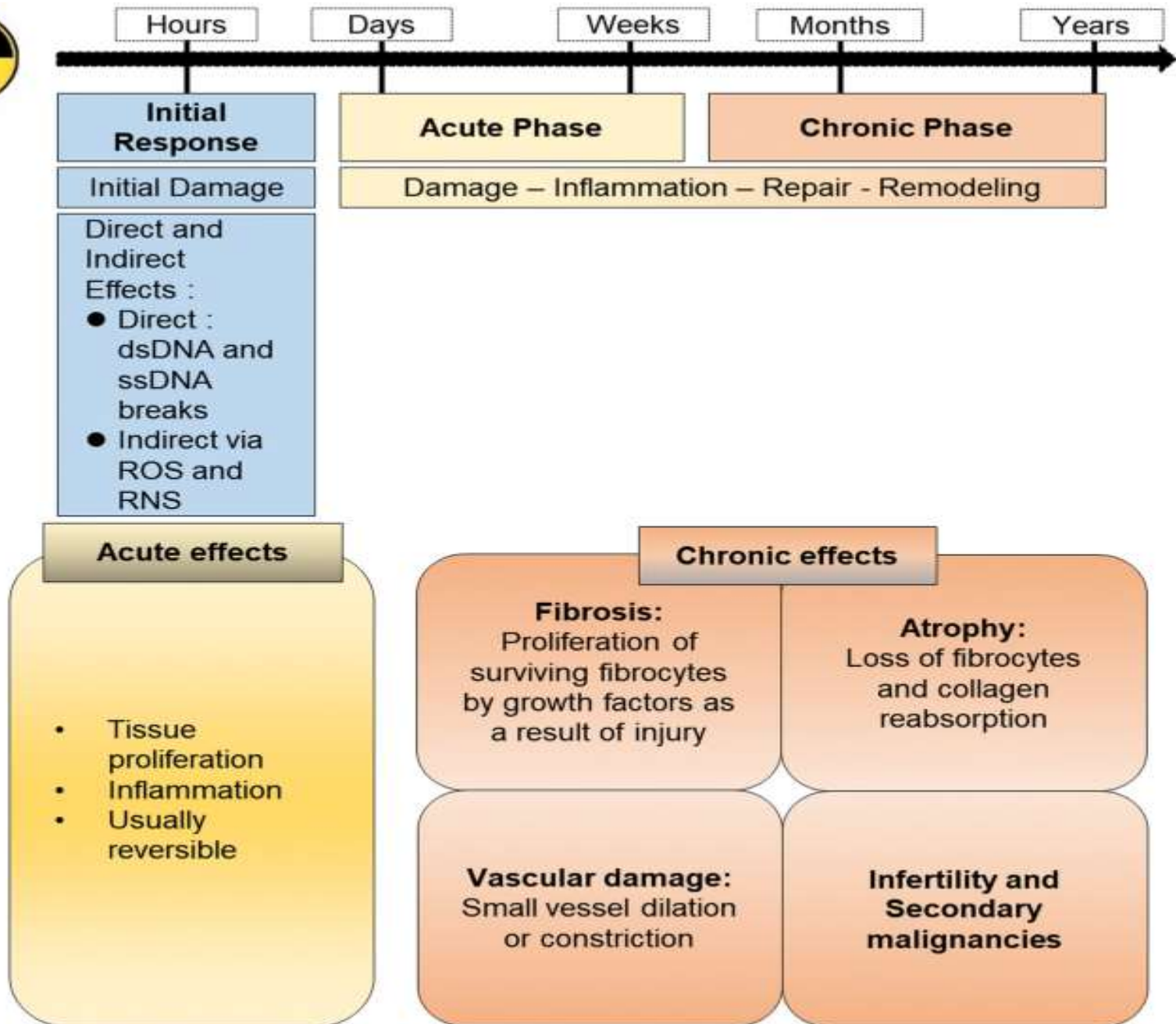
**Hirurgija:** povećava učestalost striktura, adhezija, dehiscencija, fistula, radionekroze

**Hemioterapija:** najčešće potencira željene i neželjene efekte radioterapije i obrnuto, povećava učestalost i intenzitet akutnih i kasnih komplikacija radioterapije

**Imunoterapija:** brojni su mehanizmi interakciju između ova dva modaliteta lečenja

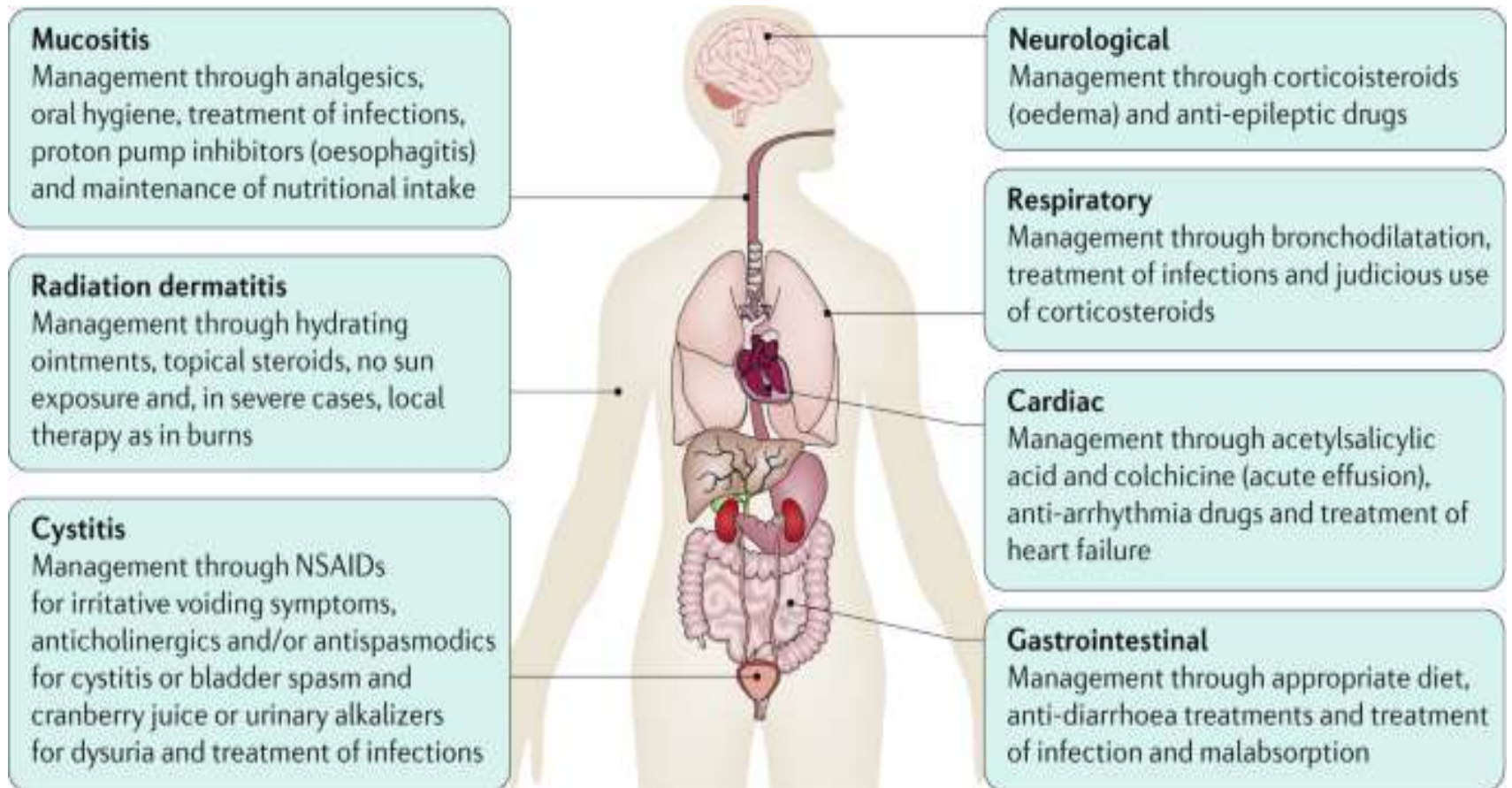
**Hormonska terapija**







# Radijaciona toksičnost



# Neželjeni efekti primene RT CNS-a

- **Akutne komplikacije** (uzrokovane indukovanim edemom, izmenjen mentalni status, glavobolja, mučnina, epi napadi ili znaci fokalnih neuroloških poremećaja)
- **Subakutne komplikacije** (sindrom somnolencije)
- **Kasne komplikacije:**
  - Fokalna radioneuroza (<10%)
  - Difuzna leukoencefalopatija
  - Neurofiziološka oštećenja – poremećaj intelektualnih funkcija, pad IQ
  - Cerebrovaskularne komplikacije
  - Sekundarni tumori CNS-a izazvani radijacijom (< 3%)
- Radijaciona oštećenja očnog sočiva, retine i optičkog nerva

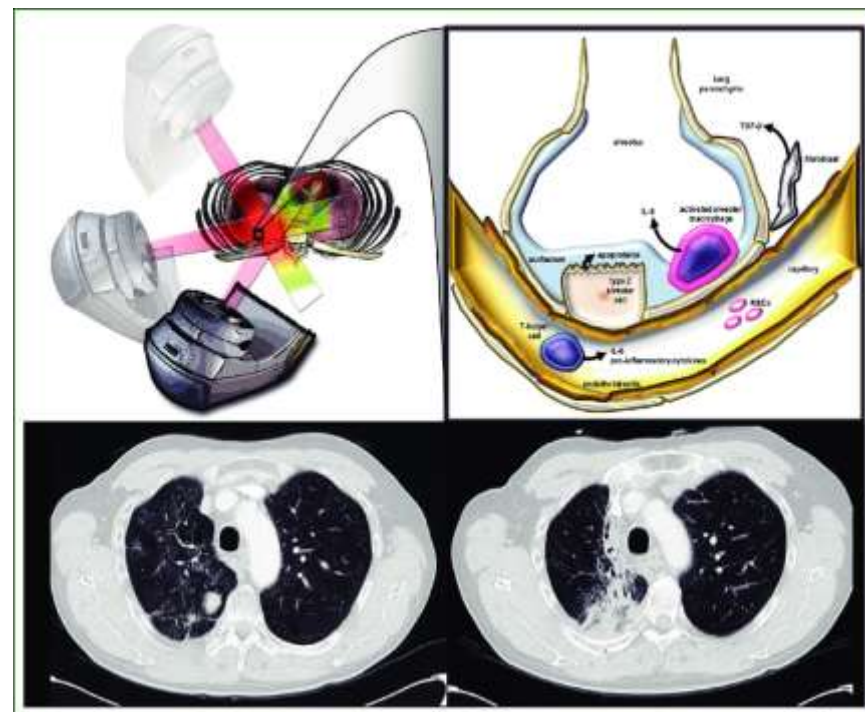


Slika dostupna na: Should I Worry About a Headache Only on One Side? At: <https://health.clevelandclinic.org/when-should-i-worry-about-a-one-sided-headache/>



# Radijaciona toksičnost nakon radioterapije grudnog koša

- Radijacioni pneumonitis 1 do 3 meseca nakon RT dozom koja premašuje radiotoleranciju zdravog plućnog tkiva (oko 20 Gy aplikovanih na celi volumen pluća)
- Fibroza plućnog parenhima nastaje 1-2 godine nakon RT
- Radijacioni perikarditis
- Radijacioni ezofagitis
- Mijelopatija
- Radijaciona brahijalna pleksopatija



Palmer JD, Zaorsky NG, Witek M, Lu B. Molecular markers to predict clinical outcome and radiation induced toxicity in lung cancer. J Thorac Dis 2014;6(4):387-98.

# Radiodermatis

Akútne reakcije na koži su dozno-zavisne:

- eritem
- pigmentacija
- epilacija
- suva deskvamacija
- vlažna deskvamacija

Kasne komplikacije:

- atrofija kože, lojnih i znojnih žlezda
- teleangiektazije
- subkutana fibroza
- induracija, zadebljanje dermisa i subkutisa
- radionekroza



Bernier J, Russi EG, Homey B, et al. Management of radiation dermatitis in patients receiving cetuximab and radiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: proposals for a revised grading system and consensus management guidelines. *Ann Oncol* 2011;22(10):2191-200.

# **Radijacioni mukozitis tokom radioterapije respiratornih i gastrointestinalnih ograna**

- Aktuni radijacioni mukozitis - se obično manifestuje nakon 10 frakcije
- Rezultat je zračenjem izazvani letalni efekat na bazalne ćelije epitelijuma mukoze
- Reakcije su reverzibilne, saniraju se nakon primene simptomatske terapije.
- U zavisnosti od inteziteta toksičnosti, planira se pauza u RT tretmanu.
- Kasni radijacioni mukozitis (atrofija, smanjena elastičnost, gubitak ukusa, skleroza, ulceracije, disfagija)

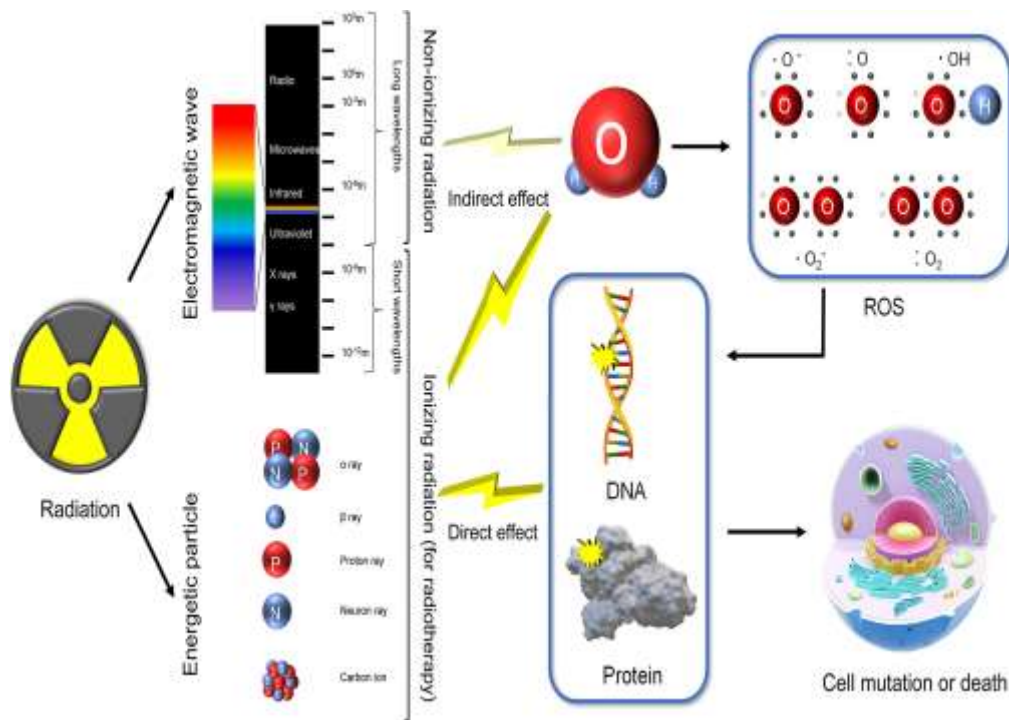
# Gastrointesntilana radijaciona toksičnost

## Akutne

- Ezofagitis
- Enterokolitis
- Radijacioni proktitis

## Hronične

- Striktura
- Fibroza
- Ulceracije
- Adhezije creva
- Fistule



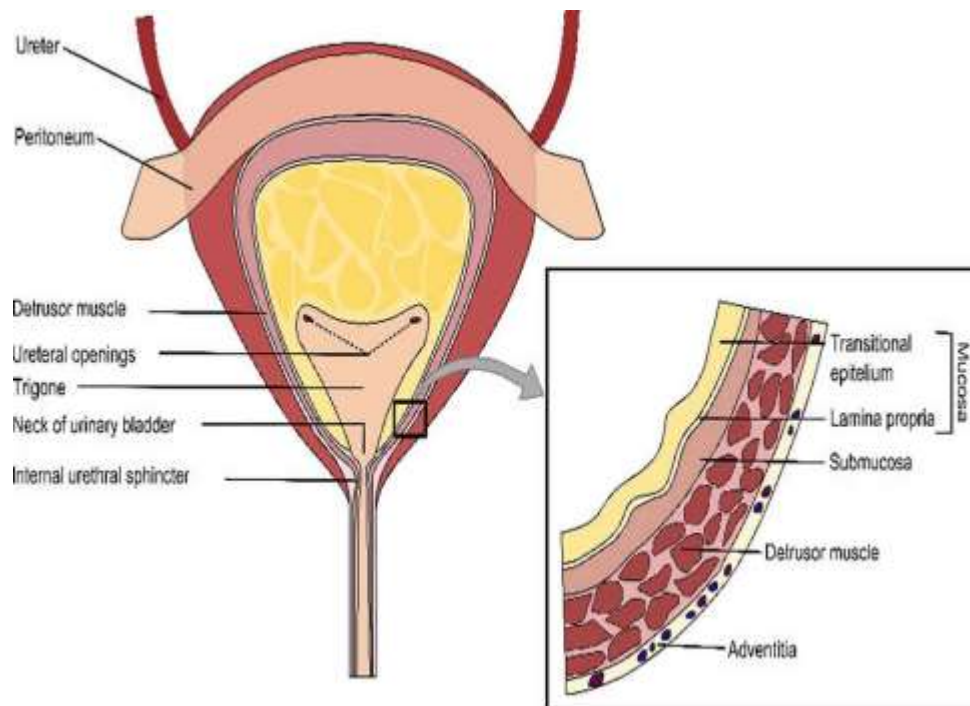
# Genitourinarna radijaciona toksičnost

Akutna

- Cistitis

Hronične

- Hronični radijacioni cistitis
- Fibroza
- Ulceracije
- Fistule



Slika: Radiation cystitis. At: <https://healthjade.net/radiation-cystitis/>

# Neželjeni efekti radioterapije tumora glave i vrata

Xerostomia  
Tooth/root caries  
Oral mucositis  
Loss of taste  
Fungal/bacterial/viral infections  
Increased phlegm  
Trismus  
Osteoradionecrosis





# Akutni radijacioni parotitis

- Javlja sa tokom i radioterapije glave i vrata
- Obzirom na radiosenzitivnost parotide, ubrzo nakon započinjanja radioterapije javljaju se simptomi kserostomije



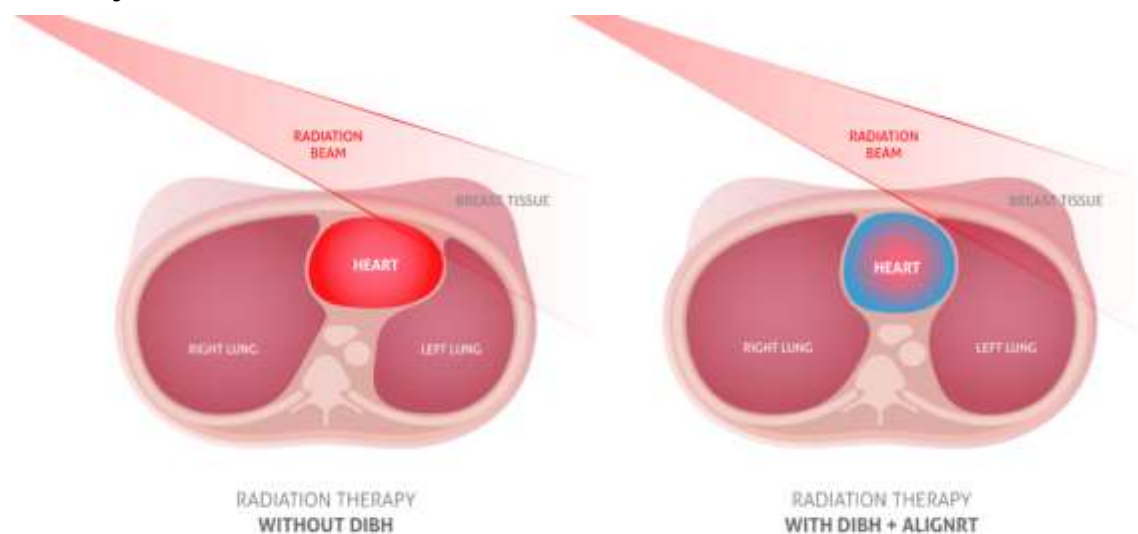
# Radijaciona oštećenja srca i perikarda

Akutni eksudativni perikarditis

Kasna perikardijana efuzija  
(tamponada srca)

Konstriktivni perikarditis

Pankarditis = kardiomiofibroza  
(kardiomiopatija + konstrikcija  
perikarda)



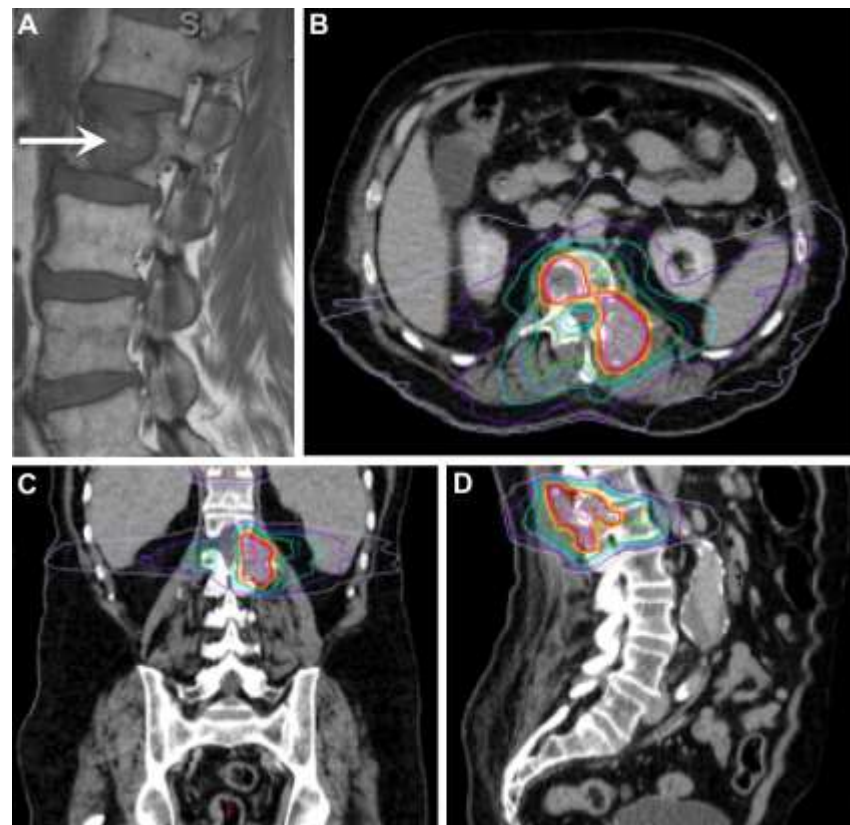


# Radijaciona mijelopatija

Akutna radijaciona mijelopatija -  
do 3 meseca posle RT

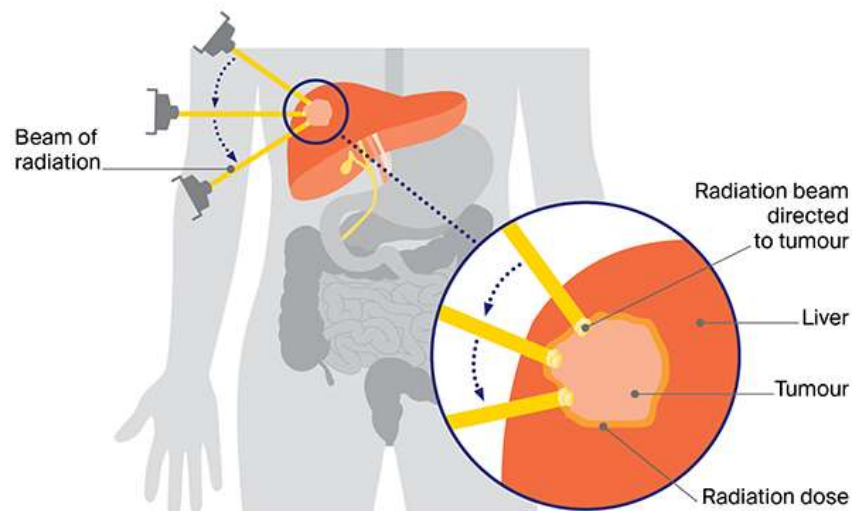
Demijelinizacija kičmene moždine

Kasna radijaciona mijelopatija -  
msecima i godinama nakon RT,  
najčešće nakon latentnog perioda

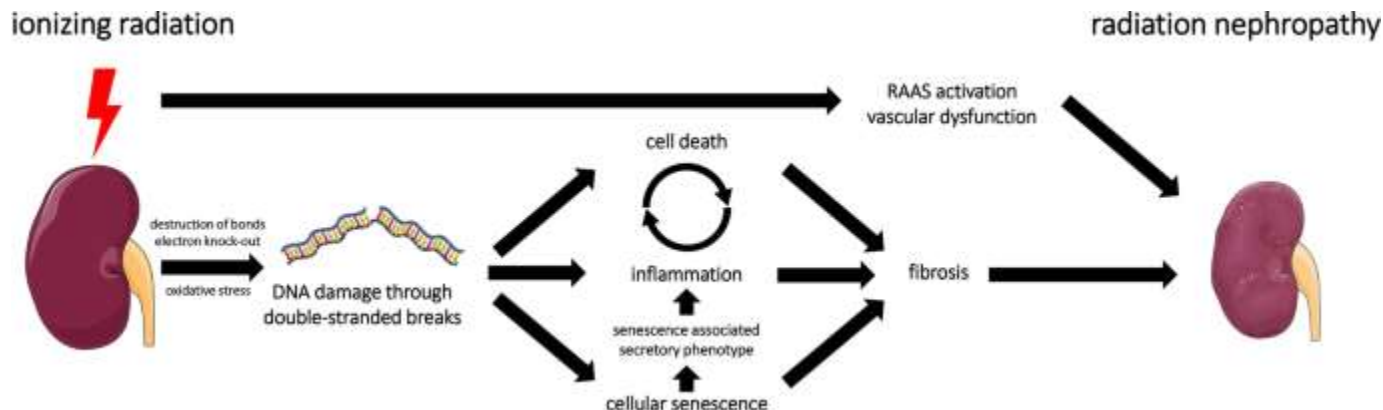


# Radijaciona oštećenja jetre

- SBRT ili konvencionalni režimi lečenja
- Oštećenja nastala ozračivanjem primarnih ili sekundarnih tumora
- Oštećenja jetre kao organa od rizika
- U osnovi oštećenja venookulzivni poremećaj
- Simptomi 4-8 nedelja nakon RT (hepatomegalija, ascites, skok trasaminaza, ikterus, encefalopatija, bol u predelu desnog rebarnog luka)
- **Radijaciono oštećenje jetre** (*Radiation-induced liver disease - RILD*)
- **Oštećenje jetre nakon kombinovanog lečenja** (*Combined modality induced liver disease - CMILD*)
- **Postiradijaciona fibroza**

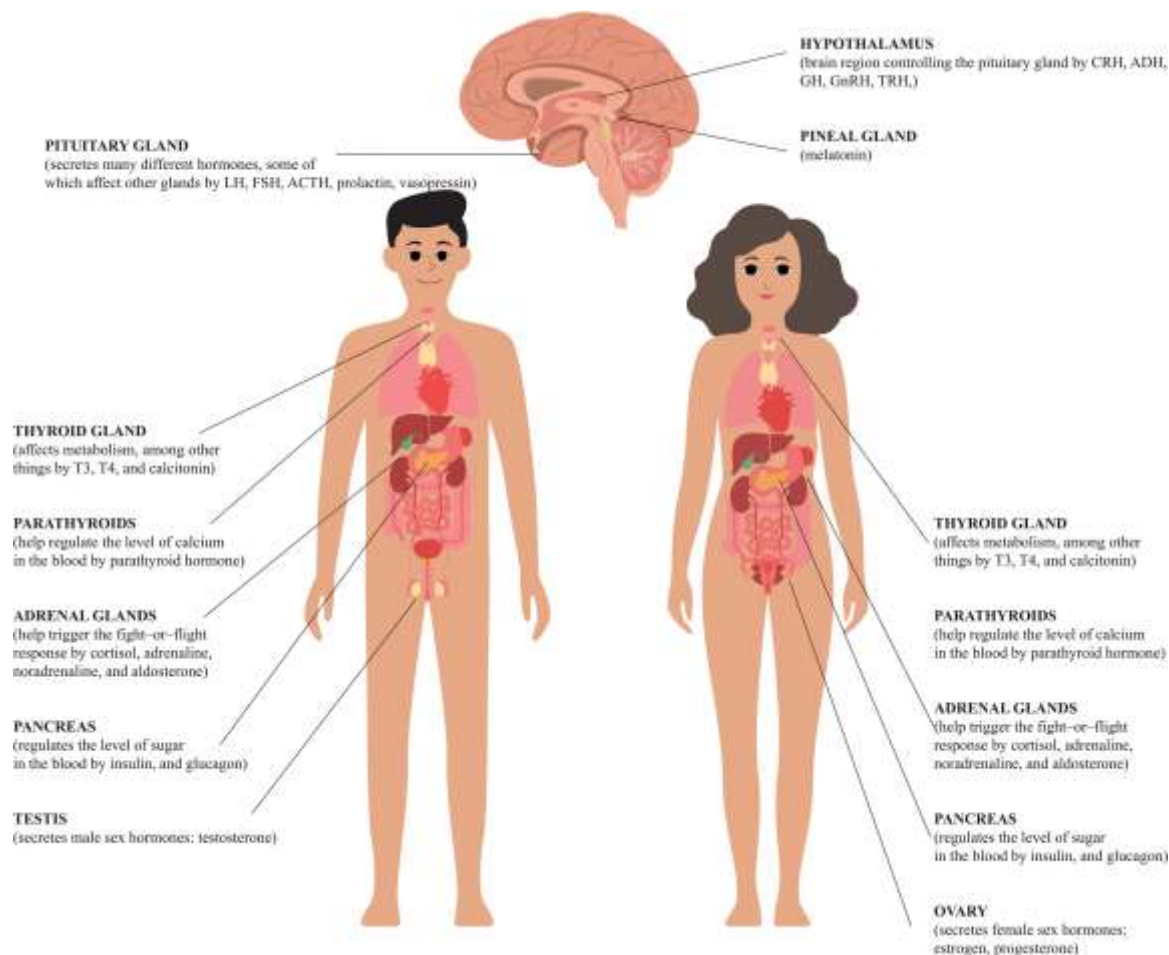


# Renalna radijaciona toksičnost



Akutna ili hronična radijaciona oštećenja bubrega  
Reverzibilna ili ireverzibilna oštećenja

# Radijaciona oštećenja endokrinog sistema





# HHS Public Access

Author manuscript

*Clin Oncol (R Coll Radiol)*. Author manuscript; available in PMC 2020 October 14.

Published in final edited form as:

*Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2019 March ; 31(3): 199–207. doi:10.1016/j.clon.2019.01.002.

## **Pediatric Normal Tissue Effects in the Clinic (PENTEC): an international collaboration to analyze normal tissue radiation dose-volume-response relationships for pediatric cancer patients**

Louis S. Constine<sup>a</sup>, Cécile M. Ronckers<sup>b,c</sup>, Chia-Ho Hua<sup>d</sup>, Arthur Olch<sup>e</sup>, Leontien C. M. Kremer<sup>b,c</sup>, Andrew Jackson<sup>f</sup>, Soren M. Bentzen<sup>g</sup>

### Highlights

- RT for pediatric cancer can cause long-term adverse normal tissue effects
- Radiation damage depends on the radiation dose and volume, and developmental status
- For some organs, chemotherapy can exacerbate the effects of radiation
- PENTEC seeks to increase knowledge about pediatric RT dose constraints for organs
- Radiation dosimetric data should be precisely reported in pediatric RT studies

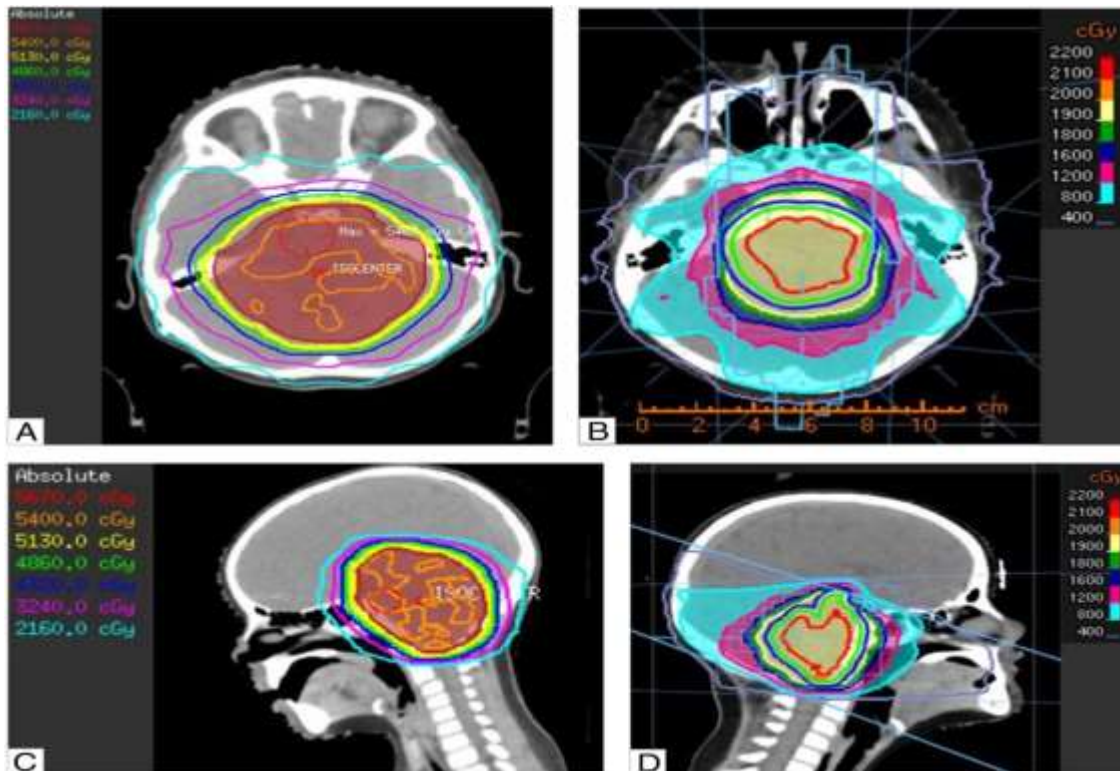
# Radioterapijaska toksičnost u pedijatrijskoj populaciji

- **Akutna toksičnost:** eritem, mukozitis, nausea, diarea
- **Subakutna toksičnost**
- **Jetra**
- Radijaciona hepatopatija može se javiti 1-3meseca posle RT i podrazumeva hepatomegaliju, ascit, trombocitopeniju i povišene transaminaze.
- Primena Actinomicina D posle zračenja jetre je dodatni rizični faktor
- **Pluća**
- Zavisi od doze i volumena pluća uključenog u RT polje
- “Kupanje pluća” (Whole lung irradiation)- u okviru TBI, Wilms'tumor, Ewing'sarcoma
- Radijacioni pneumonitis srednjeg stepena: suvi kašalj i blaga dispnea
- Interakcija između HT lekova i zračenja pluća; posebno treba izbegavati primenu busulfana i RT pluća



- **Centralni nervni sistem**

- “Sindrom somnolencije” javlja se kod 50% dece, 6 nedelja posle kranijalne iradiacije i vezan za prolaznu demielinizaciju
- *L’Hermitte’s sign* se sastoji od električnih simptoma koji zrače duž kičme prema ekstremitetima. Može se javiti posle RT gornjeg segmenta kičme (radioterapija medijastinuma kod HB)
- U okviru prva 2 meseca posle RT tumora mozga, može se javiti prolazno pogoršanje neuroloških simptoma i znaka



- **Centralni nervni sistem**

### Radionekroza

- Retko se javlja ispod doze od 60Gy, sa latentnim periodom od 6 meseci do 2 godine
- Direktan efekat na gliju
- kod 50% dece koja su imala intersticijalnu implantaciju koja se primenjuje kod rekurentnih tumora mozga dece posle radikalne transkutane RT

### Nekrotizirajuća leukoencefalopatija

- Nakon kranijalne radijacije primene visoke doze metotreksata u lečenju dece sa leukemijom. Klinički se javlja ataksija, letargija, epilepsija, spastičnost i pareza.

### Neuropsihološki efekti

- Niži IQ, oštećenje neurokognitivnih funkcija
- Ozbiljnost neuropsiholoških kasnih efekata korelira sa uzrastom deteta

### Bubrezi

- 2-3 godine posle radioterapije
- Ovaj rizik se povećava posle doze 15Gy na oba bubrega



# Interakcija sa drugim vidovima lečenja

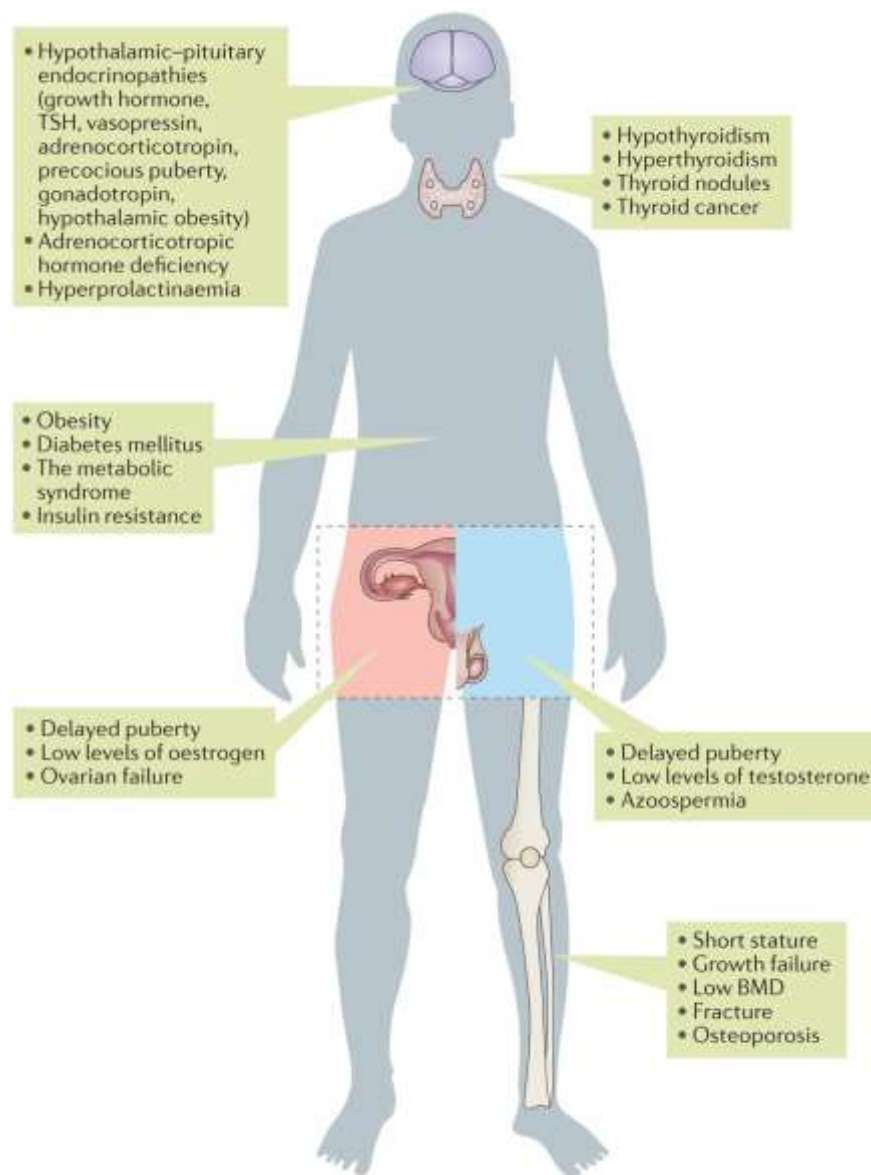
- HT-RT često prisutni u pedijatrijskim protokolima
- HT-RT interakcija kompleksna i slabo razjašnjena
- „*spatial cooperation*“ kada se HT i RT kombinuju da bi se ostvarila njihova različita uloga u različitim anatomskim mestima
- Pobošljanje terapijskog odnosa (therapeutic ratio)
- Pojačanu reakcije kože i mukoze - RT posle primene aktinomicina D (the „*recall phenomenon*“)
- Pojačanu toksičnosti na mokraćnu bešiku posle primene ciklofosfamida,
- Pojačanu CNS toksičnost posle primene metotreksata, citosin arabinoze ili busulfana
- Pojačana toksičnost koštane srži kod primene RT širokim poljima i mnogih mijelotoksičnih hemioterapijskih agenasa
- RT i antraciklina (doxorubicin) pojačana toksičnost na strukturama srca

# Endokrini sistem

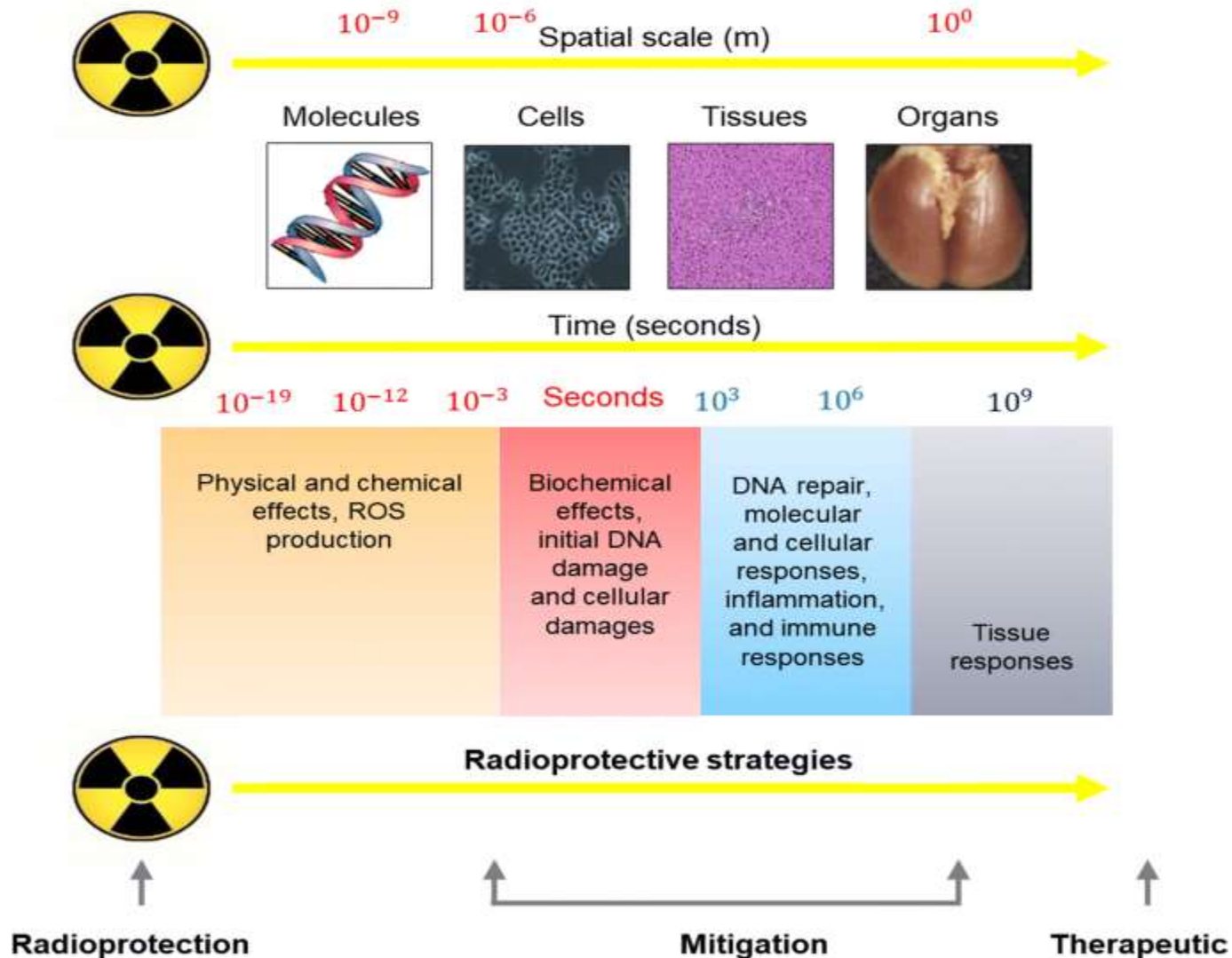
Nakon RT endokranijuma, vrata

## Reproduktivni sistem

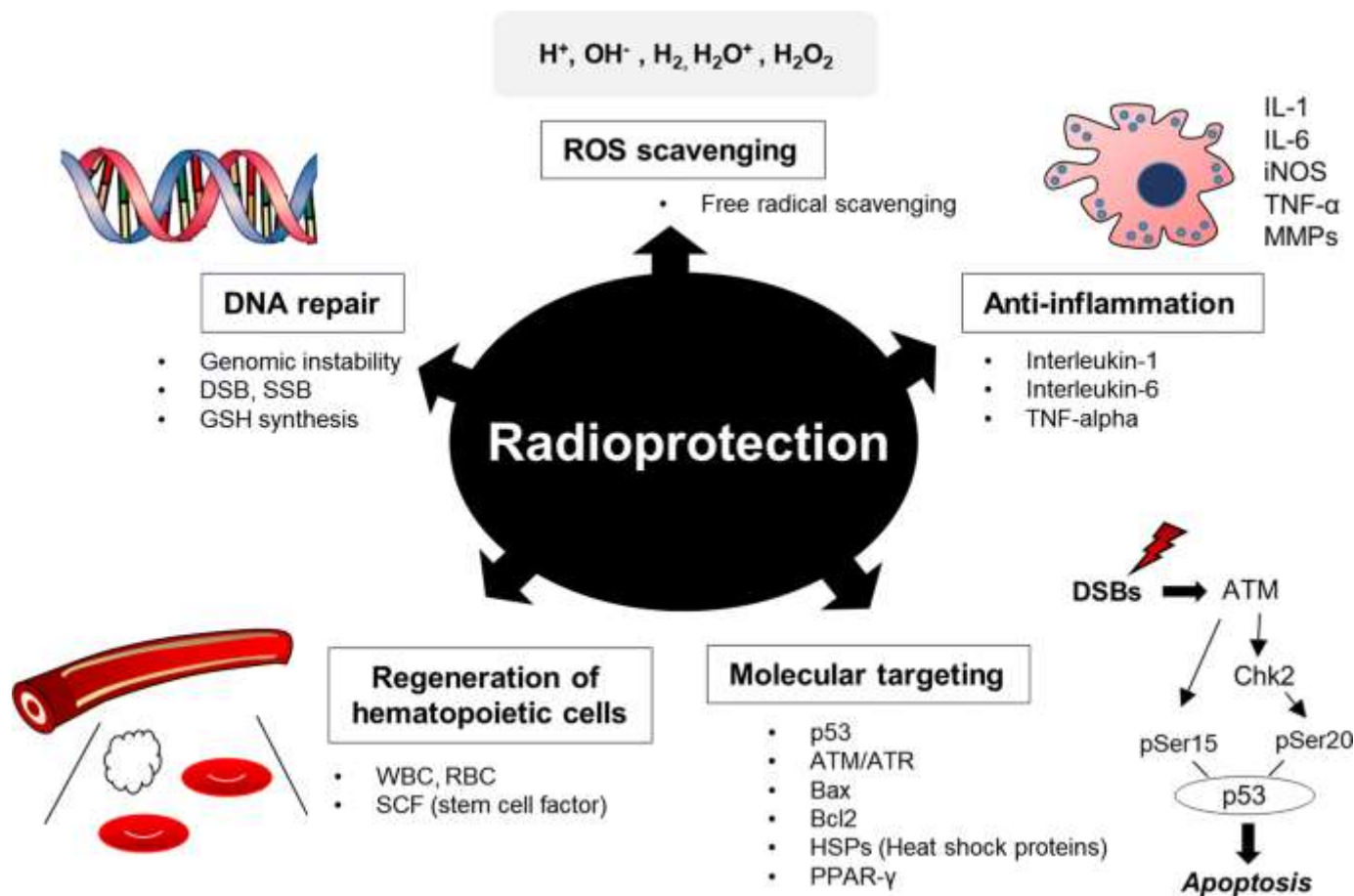
- Kod dečaka germinativni epitel je vrlo senzitivna na niske doze zračenja
- Kod odraslih muškaraca, prolazna oligospermija je viđena posle 2Gy, ali spori oporavak se može javiti posle 2-5Gy
- Kod devojčica ćelije ovarijuma su isto senzitivne na RT. Posle 12Gy u 6 frakcija whole body irradiation retko se može ostvariti trudnoća



# Radioprotektori, mitigatori i terapija radijacionih oštećenja



# Radioprotektori i mitigatori



# Tretman manifestacija radijacione toksičnosti

- Procena prisustva i intenziteta toksičnosti (definisanje gradusa)
- Definisanje tipa toksičnosti (akutna ili hronična)
- Analiza interakcije sa drugim terapijskim modalitetima lečenja
- Postupanje u zavisnosti od gradusa (praćenje u pojačan nadzor pacijenta, simptomatsko lečenje i nastavak RT, pauza u RT tretmanu, hospitalno lečenje komplikacija)

## Redukcija inteziteta toksičnosti

- Prventivne mere
- Nacionalni i institucionalni protokoli za lečenje radijacione toksičnosti
- Evropski i svetski protokoli za lečenje radijacione toksičnosti

HVALA NA PAŽNJI!

