Prof. Dr. Fréderic Duprez
Dienst Radiotherapie – Oncologie

Nevenwerkingen van radiotherapie.

Fysiologisch ontstaan van nevenwerkingen door ioniserende stralen.
Basics en effecten op korte versus lange termijn.

Woensdag 12 februari 2020

UZ GENT

UNIVERSITEIT GENT

Overzicht

- Algemene concepten in de radiotherapie
- Nevenwerkingen tijdens en na radiotherapie

Algemene inleidende concepten van radiotherapie.

UZ GENT

UNIVERSITEIT GENT

Doelstellingen van radiotherapie

- Bepaalt het dosisvoorschrift
- Daarmee bepalend voor de kans op nevenwerkingen

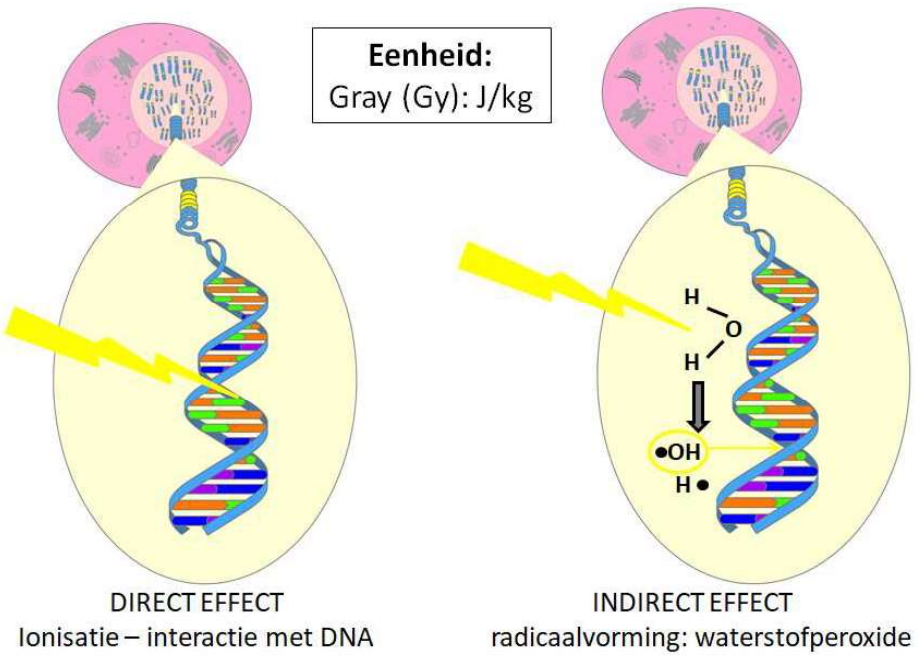
1. Curatie van primaire tumoren
   - Hoge dosis
   - Vaak samen met concomitante chemotherapie

2. Adjuvante radio(chemo)therapie na heelkunde
   - Ook (intermediair) hoge dosis

3. Palliatieve radiotherapie
   - Lage dosis
   - Slechte prognose

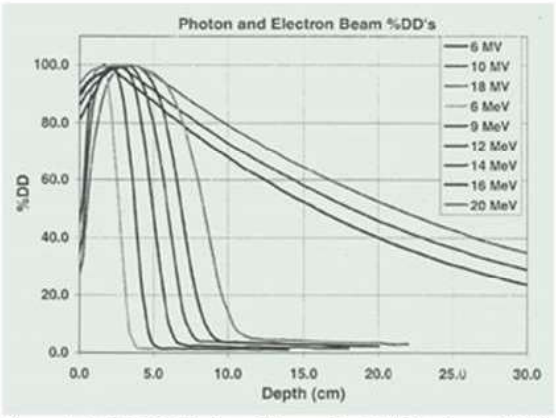
Klassieke concepten van radiobiologie en radiofysica

Radiotherapie = afgifte van energie



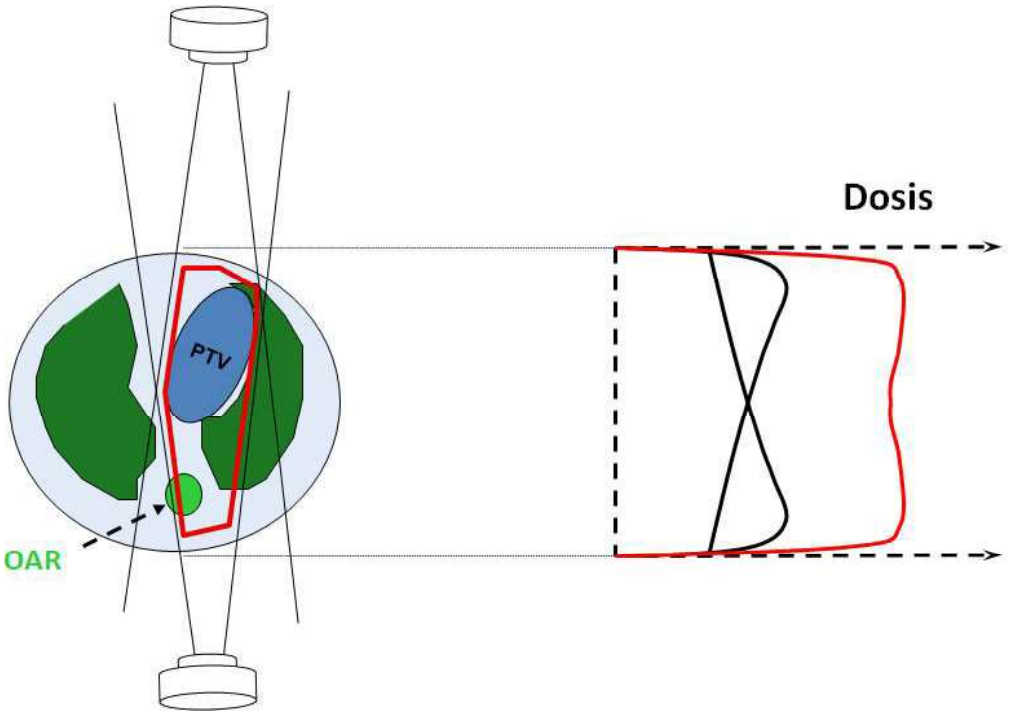
Aangepast uit: http://www.cancer.gov/cancertopics/understandingcancer/geneticvariation/Slide5

Probleem van fotonen



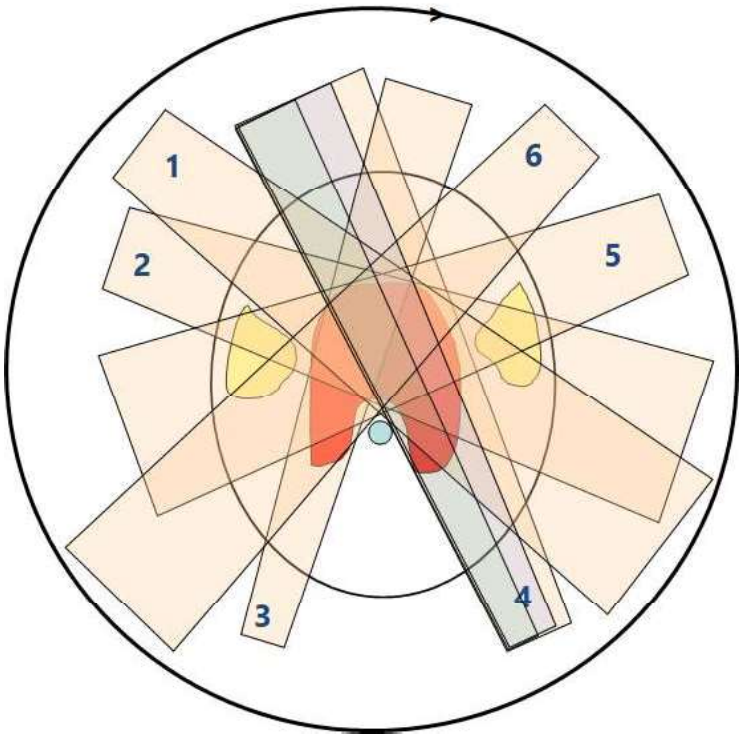
Uit: Perez and Bradys. Radiation Oncology. 5th Ed.

Klassieke concepten van radiobiologie en radiofysica

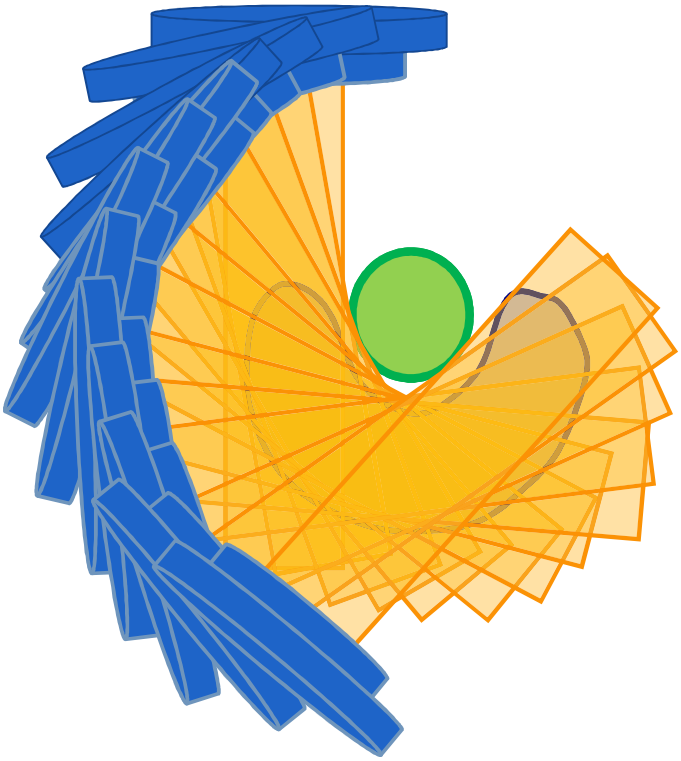


MODERNE RADIOTHERAPIE:

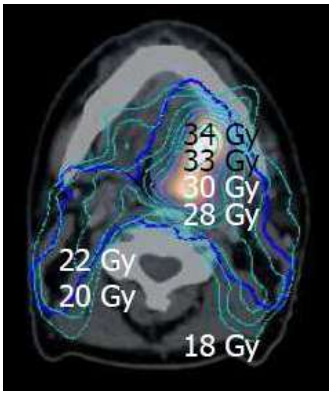
- IMRT
- IMAT
- VMAT
- RapidArc
- Tomotherapy

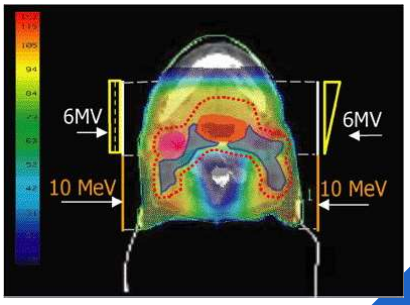


Nieuwe vs. oude technieken



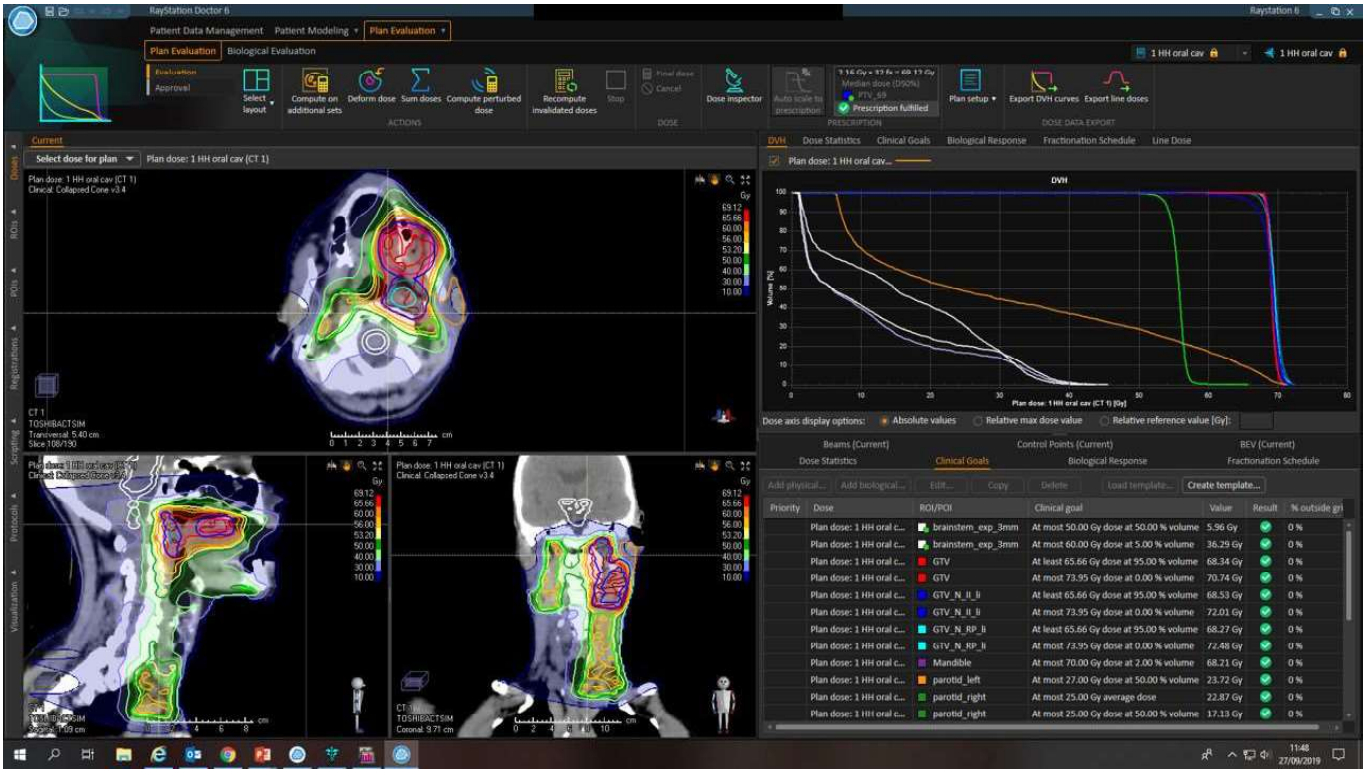
@ pioniersrol Universiteit Gent



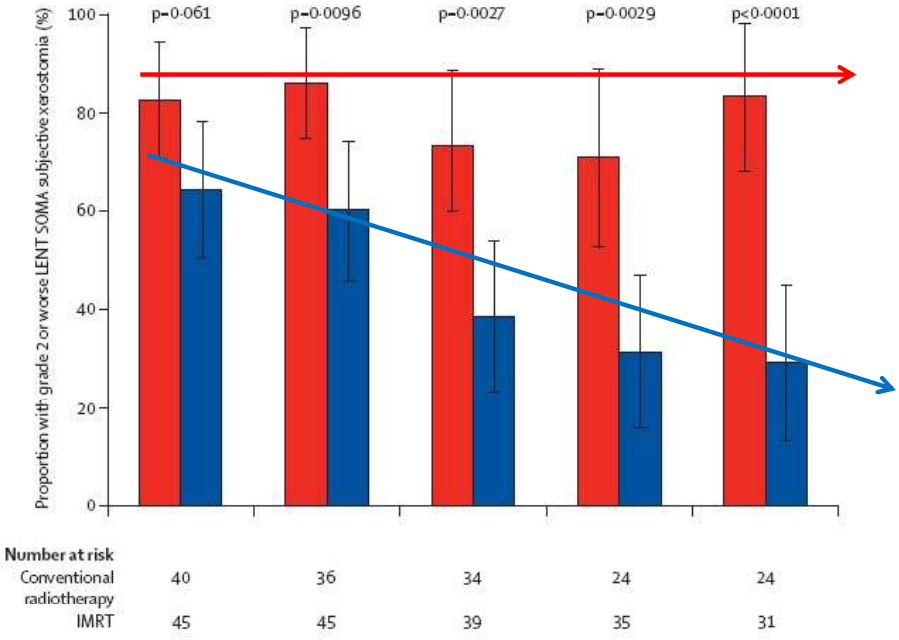


Perez et al. Principles and practice of Radiation Oncology; 5th edition

Toepassing nieuwe technieken
= minder nevenwerkingen
Voorbeelden uit hoofd-halssetting



IMRT vs. conventionele radiotherapie
PARSPORT-studie

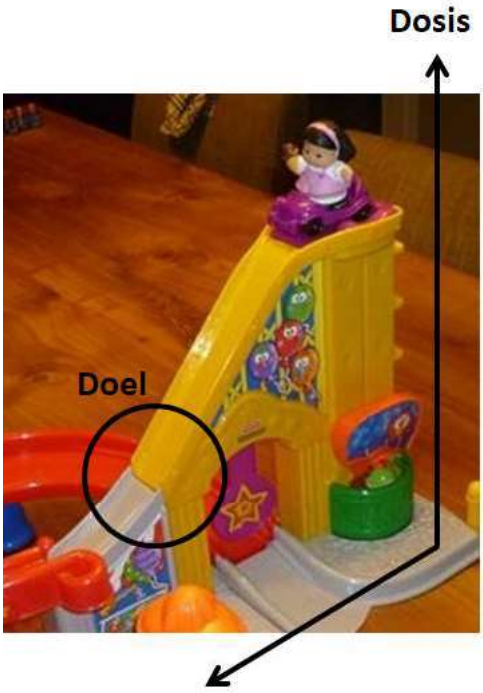


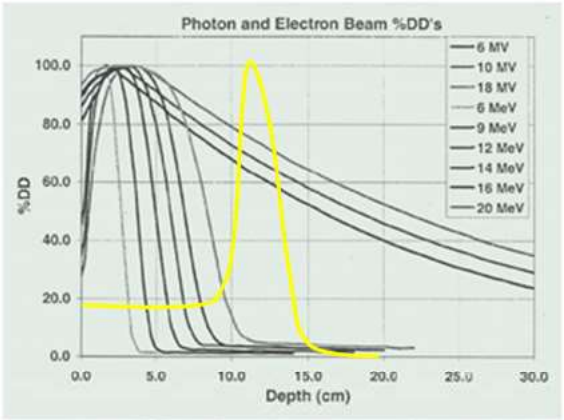
Conventionele (ouder) radiotherapie

IMRT (moderne radiotherapie)

Adapted from Nutting et al. Lancet Oncol 2011; 12:127-136.

Protontherapie?

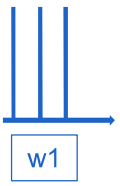




Uit: Perez and Bradys. Radiation Oncology. 5th Ed.

Tijdslijn radiotherapie

- Klassieke fractionatie
- Kan gaan tot 7 weken, aan 5 dagen per week, aan 2 Gy/fractie



- Moderne fractionatie
- Bvb. 3 fracties over 1 week
- Dosis varieert tussen 6 en 20 Gy per fractie
- Afhankelijk van indicatie en site

- Alle dagen zelfde therapie
- Eenmaal gestart zijn onderbrekingen te vermijden
  = ondersteunende therapie tijdens RT om therapie haalbaar te maken

Nevenwerkingen tijdens en na radiotherapie

UZ GENT

UNIVERSITEIT GENT

Gradering van nevenwerkingen

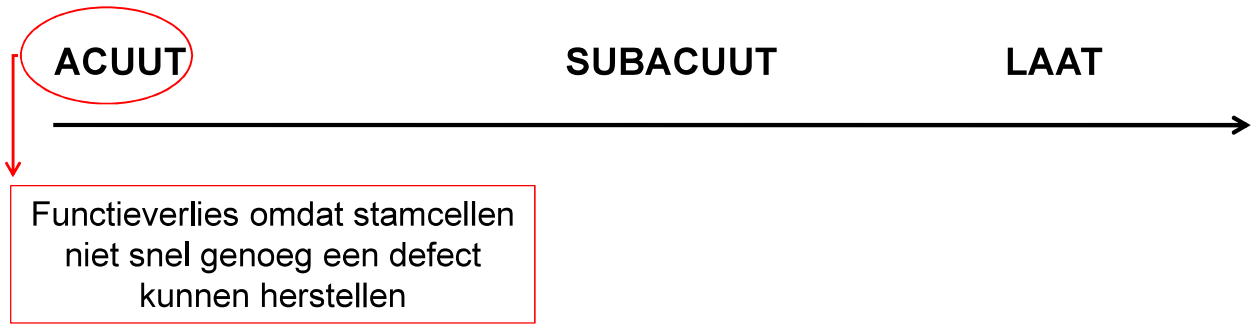
Graad	Klachten	Interventie
0	-	-
1	Licht	-
2	Matig	Medicatie
3	Ernstig, onhoudbaar met enkel medicatie	Hospitalisatie/andere interventie
4	Levensbedreigend	Hospitalisatie met maximale zorg
5	Toxiciteitsdood	

UZ GENT UNIVERSITEIT GENT

Nevenwerkingen

ACUUT SUBACUUT LAAT

Nevenwerkingen

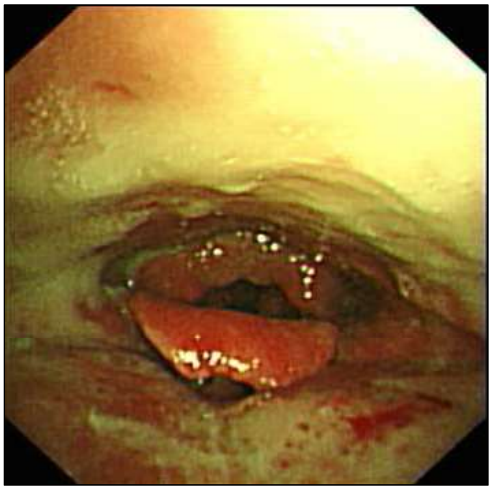


Functieverlies omdat stamcellen niet snel genoeg een defect kunnen herstellen

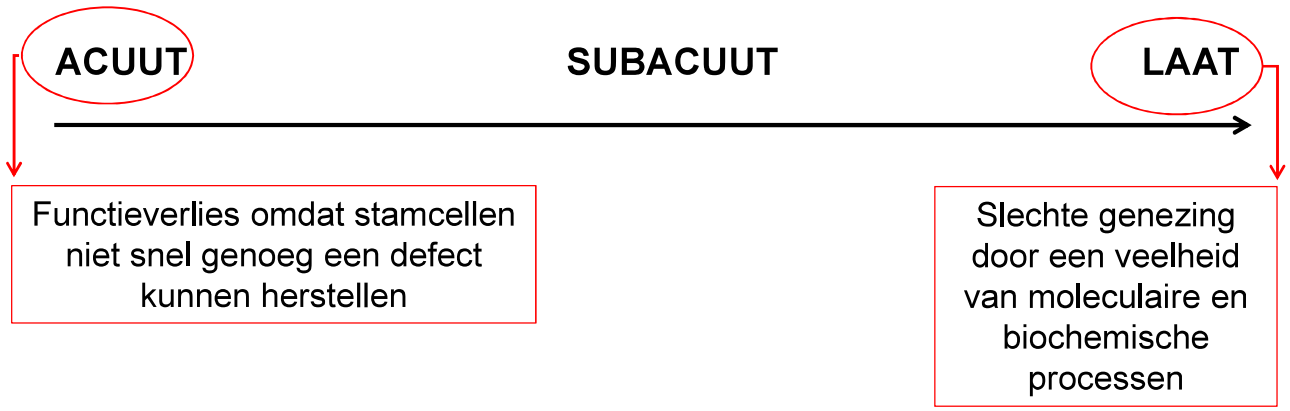
Nevenwerkingen: voorbeeld hoofd-hals

ACUUT SUBACUUT LAAT

Dysfagie
Mucositis
Dermatitis
Vermoeidheid



Nevenwerkingen

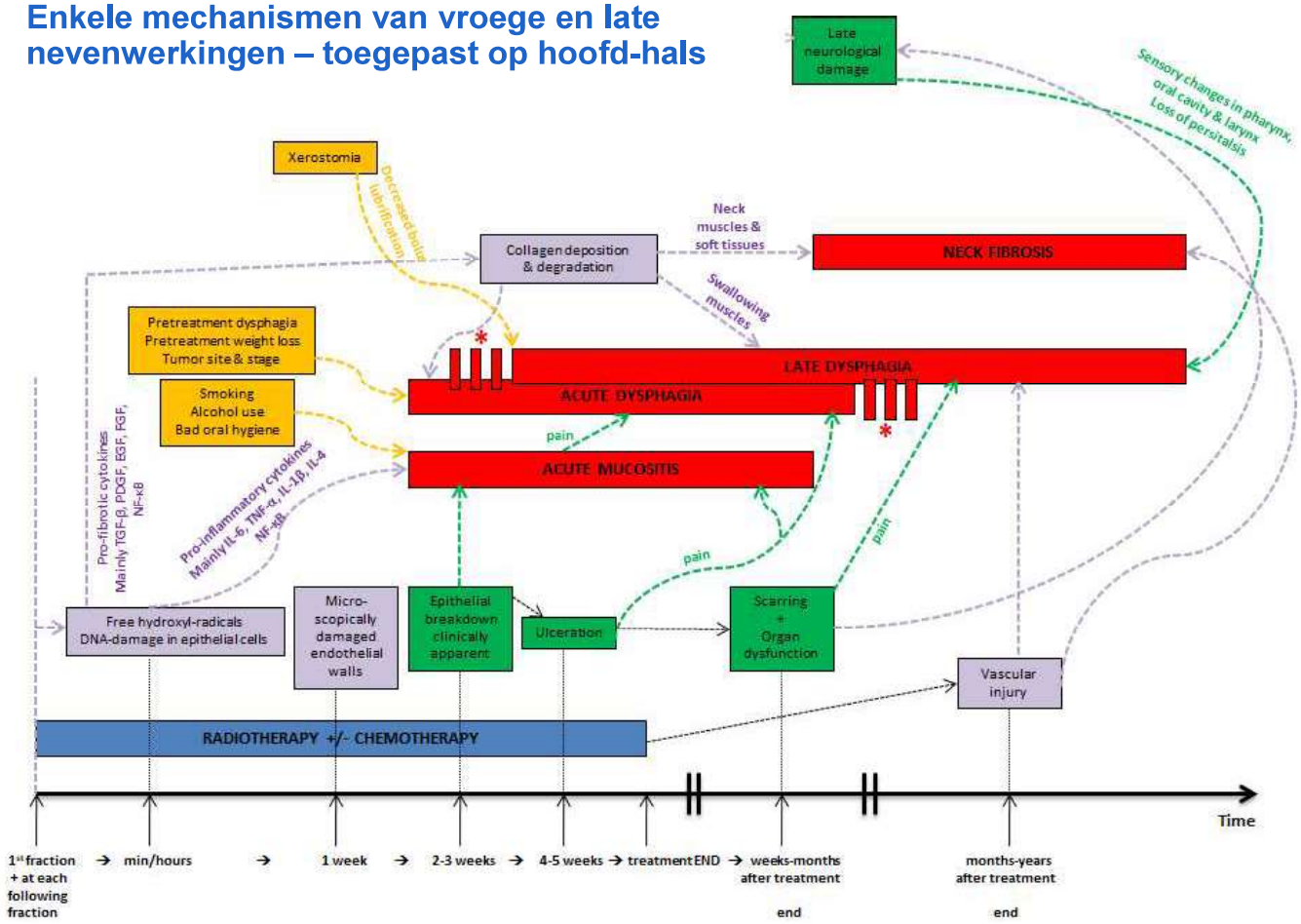


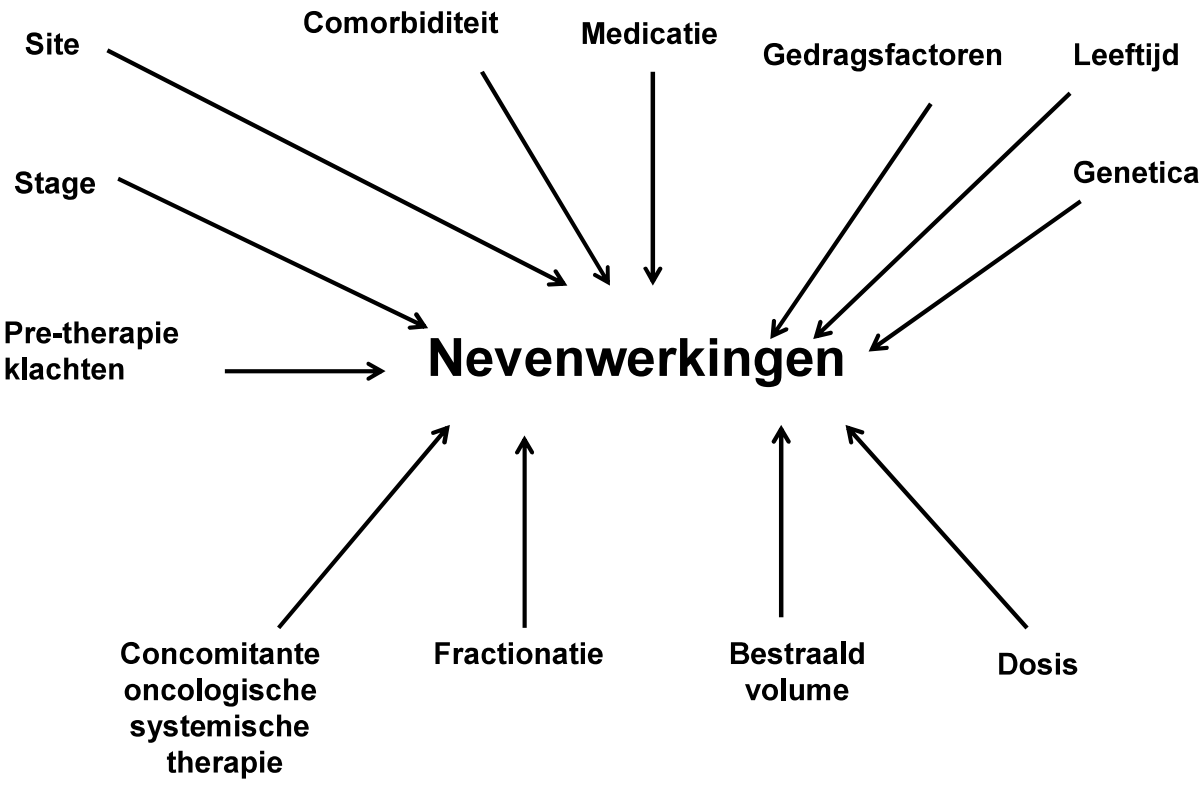
Nevenwerkingen: voorbeelden hoofd-hals

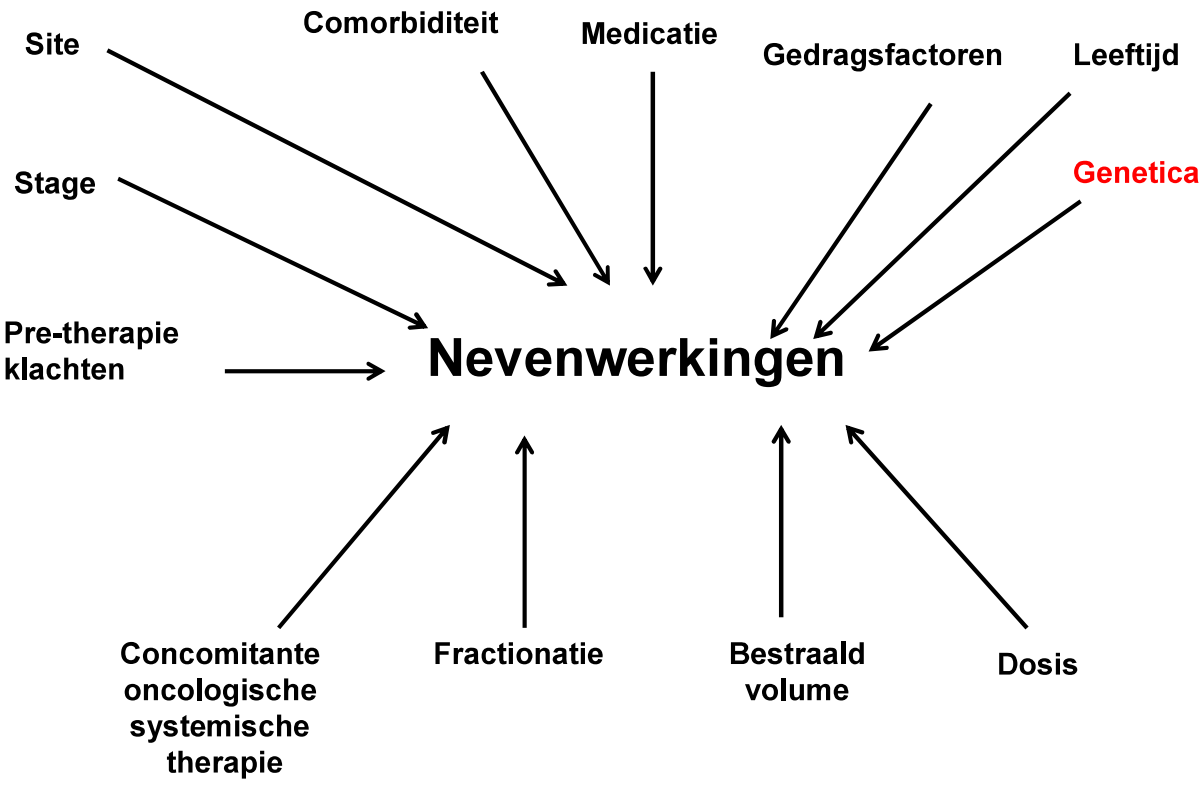
ACUUT **SUBACUUT** **LAAT**

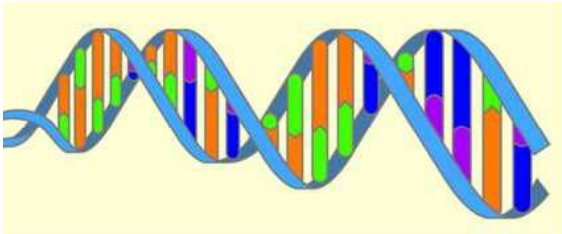
Fibrose
Xerostomie
Tandbederf
Smaakstoornissen
Mucosale defecten
Osteonecrose van de mandibula
Dysfagie
Vasculaire schade --> necrose

Enkele mechanismen van vroege en late nevenwerkingen – toegepast op hoofd-hals

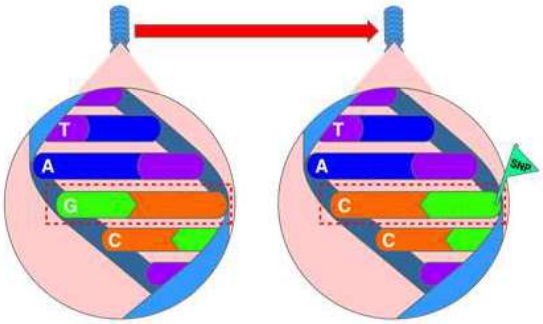



Site
Comorbiditeit
Medicatie
Gedragsfactoren
Leeftijd
Stage
Genetica
Pre-therapie klachten
Nevenwerkingen
Concomitante oncologische systemische therapie
Fractionatie
Bestraald volume
Dosis


Site
Comorbiditeit
Medicatie
Gedragsfactoren
Leeftijd
Stage
Genetica
Pre-therapie klachten
Nevenwerkingen
Concomitante oncologische systemische therapie
Fractionatie
Bestraald volume
Dosis



Verschillende personen reageren anders op radiotherapie.



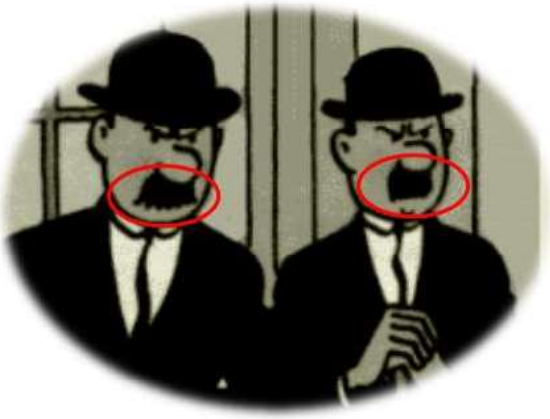
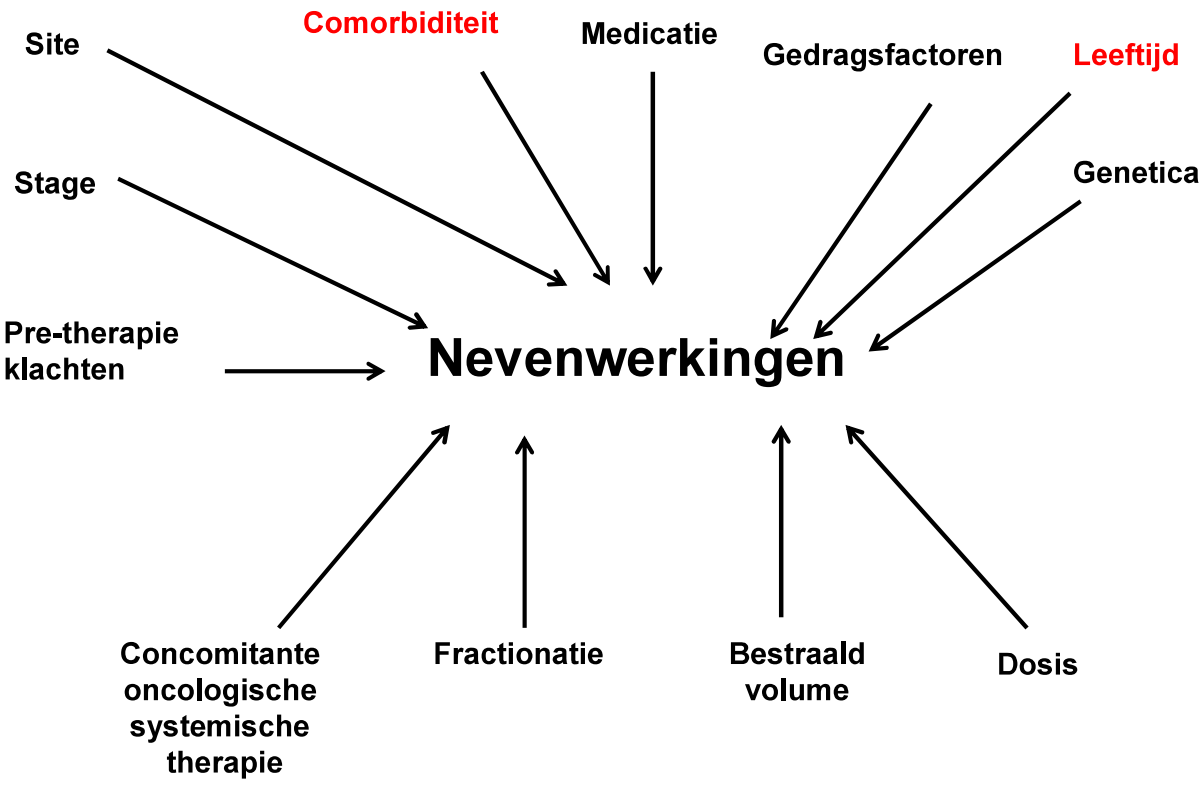
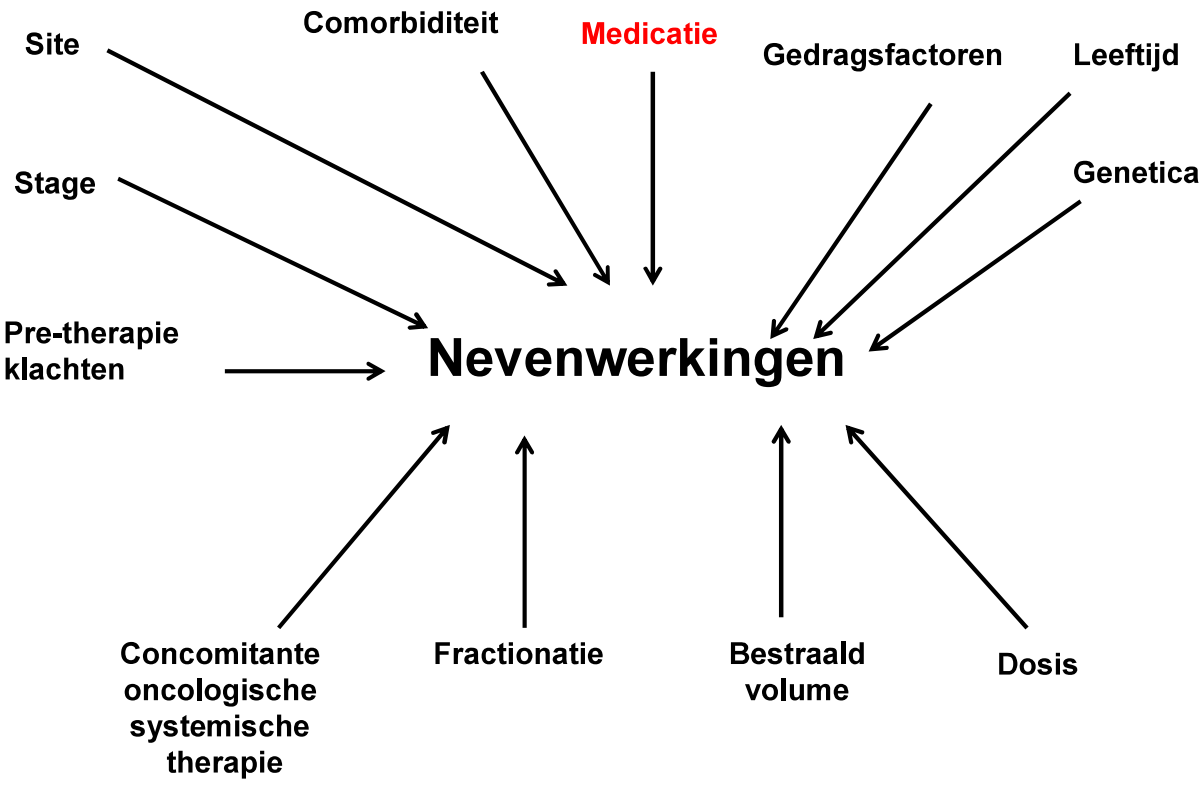
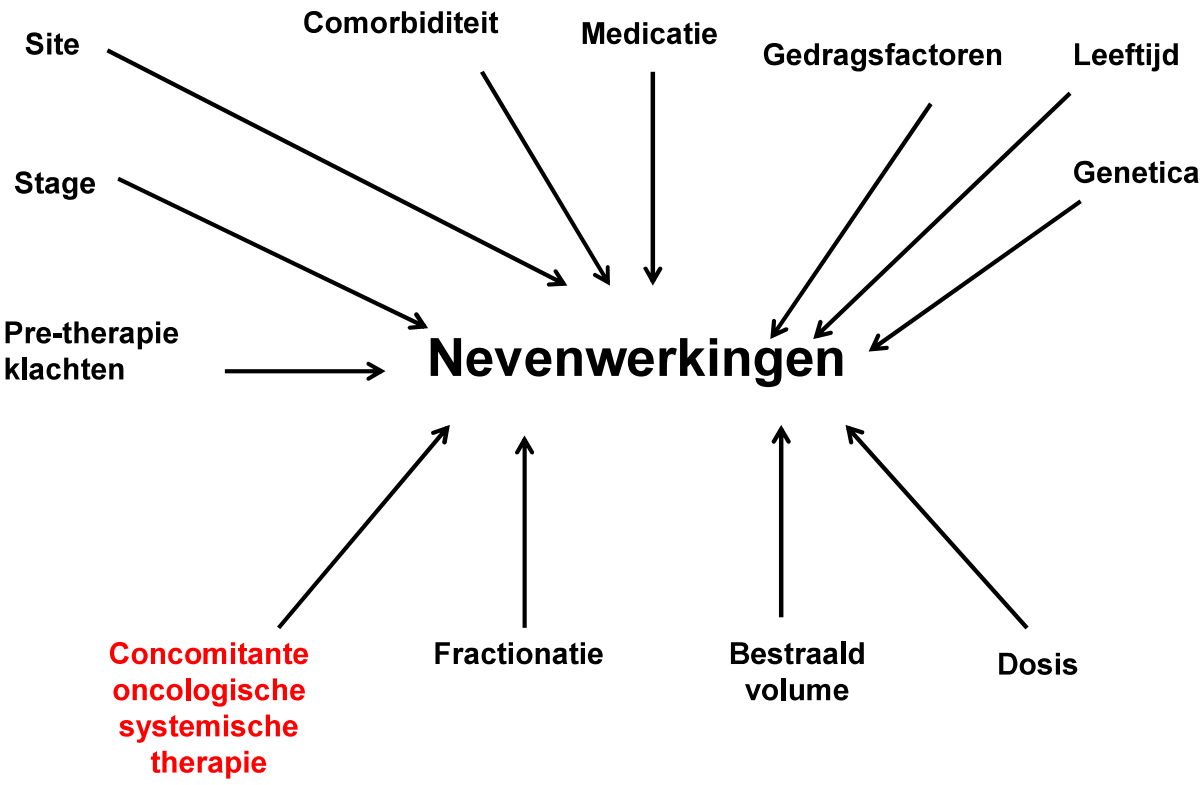


Figure from www.cancer.gov/cancertopics/understandingcancer/geneticvariation/slide13. Accessed on April 22, 2010.


Site
Comorbiditeit
Medicatie
Gedragsfactoren
Leeftijd
Stage
Genetica
Pre-therapie klachten
Nevenwerkingen
Concomitante oncologische systemische therapie
Fractionatie
Bestraald volume
Dosis


Site
Comorbiditeit
Medicatie
Gedragsfactoren
Leeftijd
Stage
Genetica
Pre-therapie klachten
Nevenwerkingen
Concomitante oncologische systemische therapie
Fractionatie
Bestraald volume
Dosis


Site
Comorbiditeit
Medicatie
Gedragsfactoren
Leeftijd
Stage
Genetica
Pre-therapie klachten
Nevenwerkingen
Concomitante oncologische systemische therapie
Fractionatie
Bestraald volume
Dosis

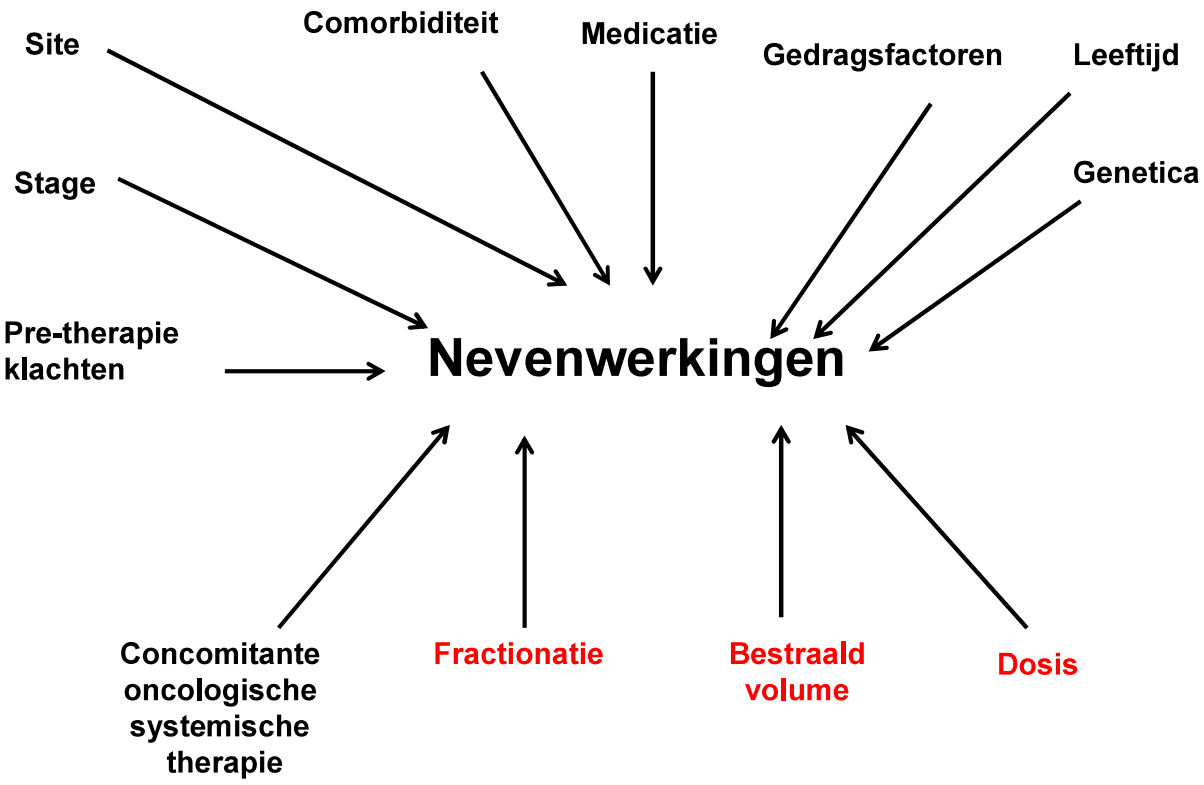
Concomitante oncologische systemische therapie en nevenwerkingen

- Doxorubicine, fluorouracil, hydroxy-urea, methotrexaat, paclitaxel: "radiation recall effect" op de huid
- Cisplatinum: dermatitis, mucositis, xerostomie
- EGFR-inhibitie (bvb. cetuximab): dermatitis
- Hormonotherapie (ADT): erectiele dysfunctie

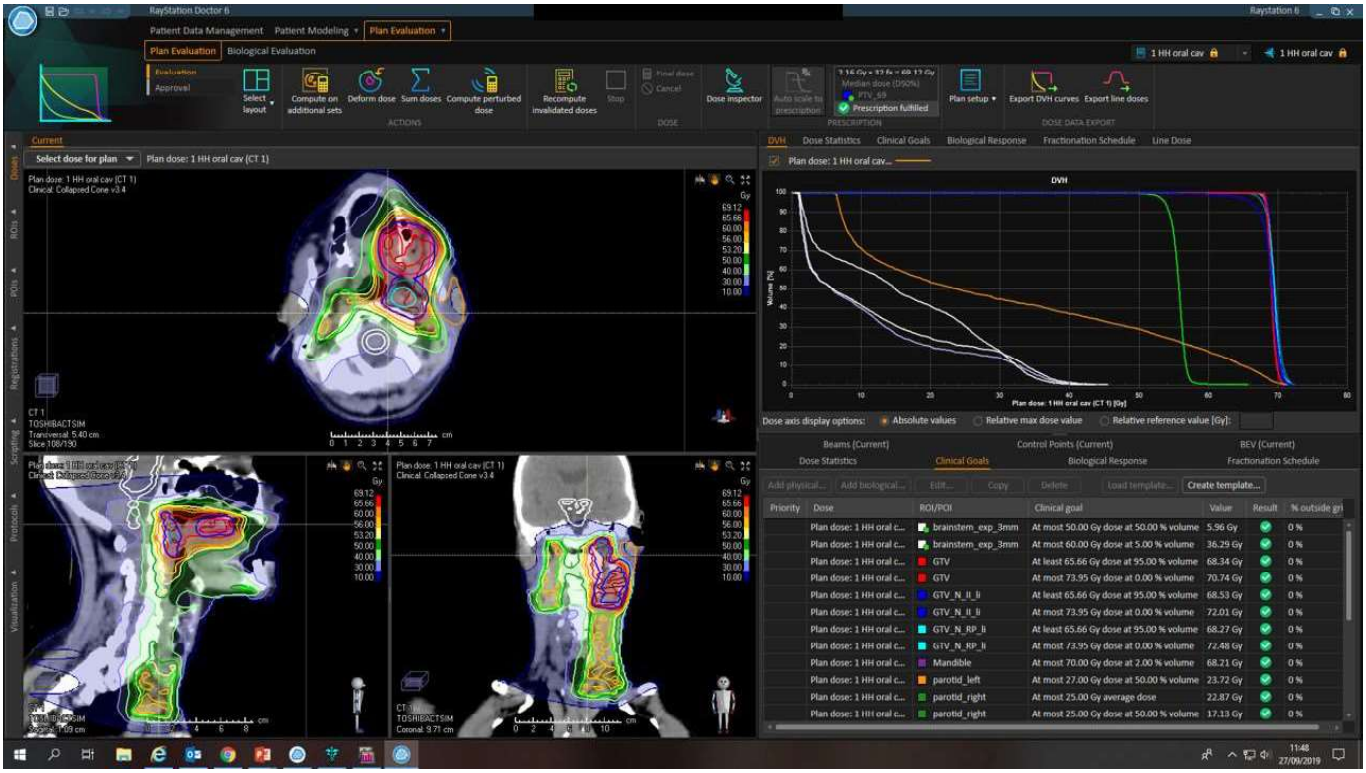
Mechanismes van radiosensitisatie

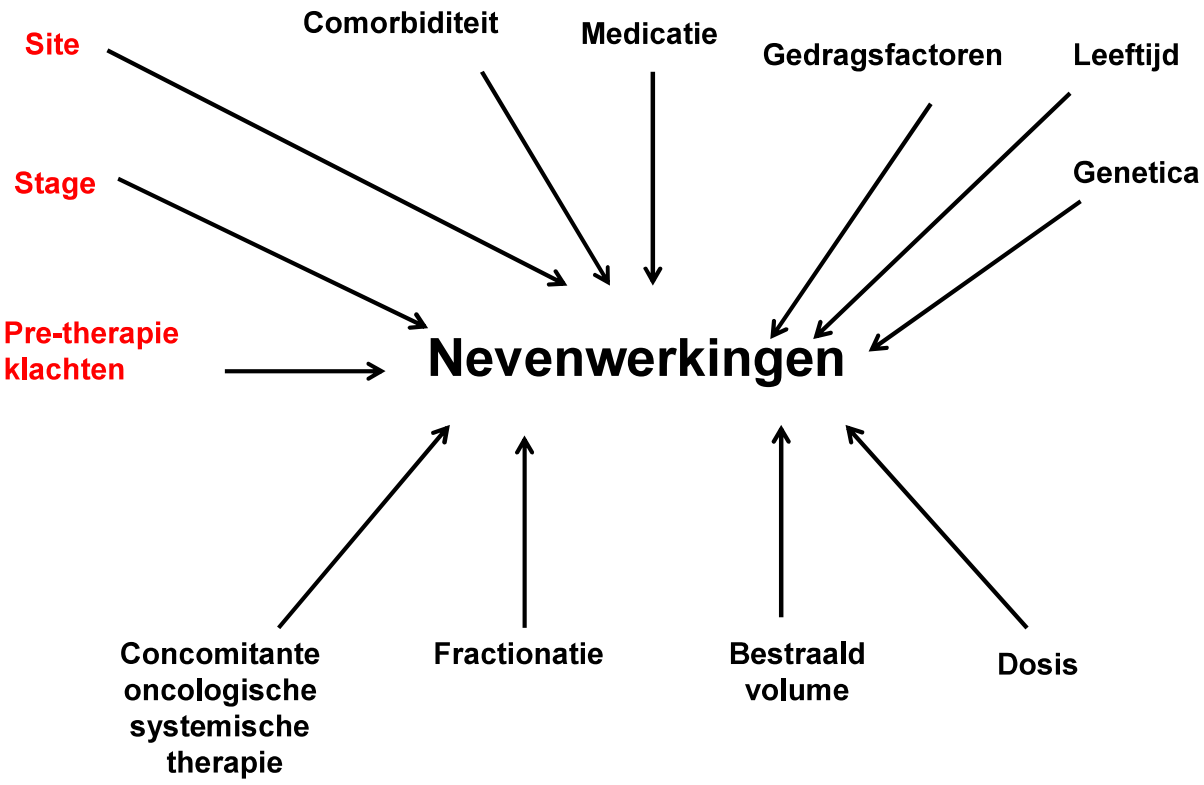
Chemotherapie	Mechanisme van radiosensitisatie
Platinum	Inhibitie DNA-synthese Inhibitie van transcriptie elongatie door DNA-interstrand cross links Verminderde DNA-repair
Taxanes	Celdelingsarrest in G2M fase Inductie van apoptose Re-oxygenatie van tumorcellen
Topoisomerase-inhibitors	Verminderde DNA-repair Conversie van RT-geïnduceerde enkelstrengige tot dubbelstrengige breuken
Antimetabolieten	Verlaagt treshold voor apoptose Redistributie celdelingscyclus Re-oxygenatie van tumorcellen

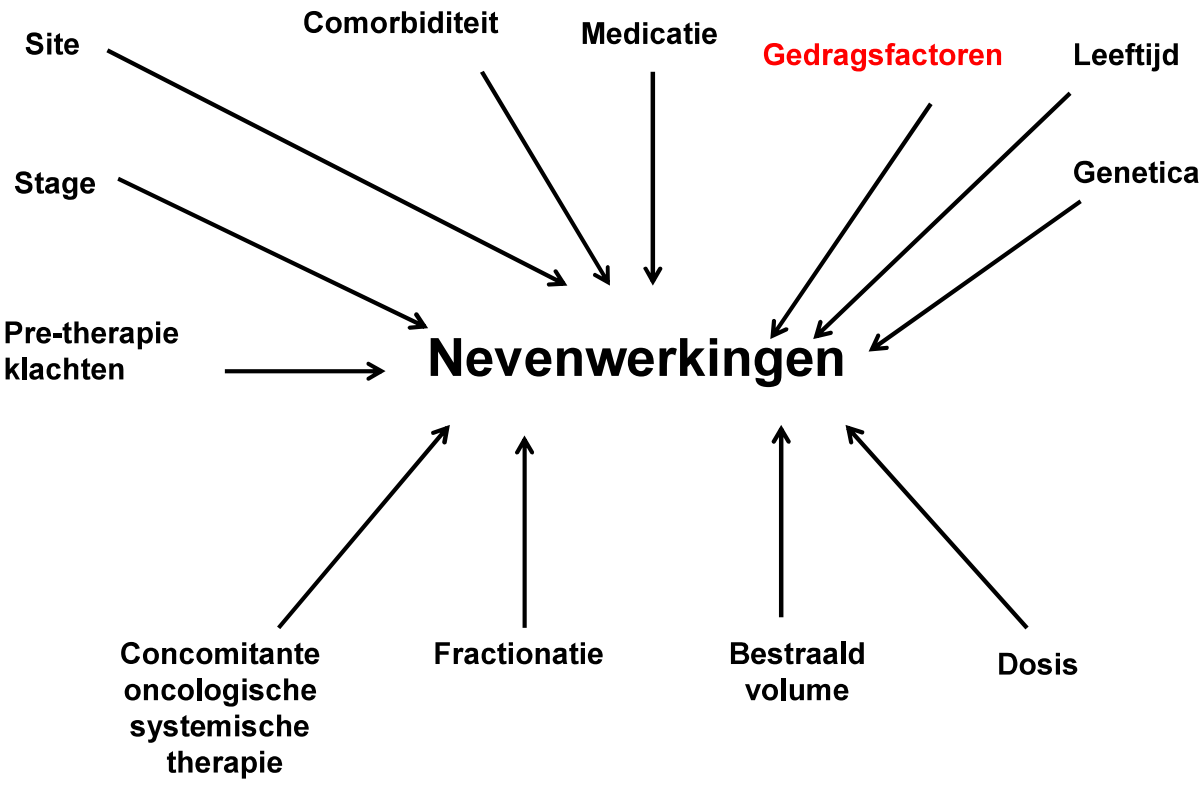
Perez & Brady's. Principles of radiation oncology, 5th ed.


Site
Comorbiditeit
Medicatie
Gedragsfactoren
Leeftijd
Stage
Genetica
Pre-therapie klachten
Nevenwerkingen
Concomitante oncologische systemische therapie
Fractionatie
Bestraald volume
Dosis

Fractionatie, bestraald volume en dosis

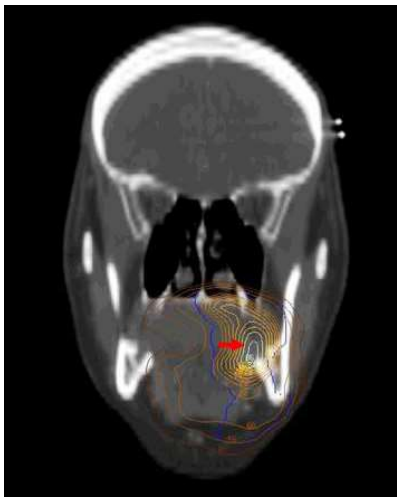



Site
Comorbiditeit
Medicatie
Gedragsfactoren
Leeftijd
Genetica
Stage
Pre-therapie klachten
Nevenwerkingen
Concomitante oncologische systemische therapie
Fractionatie
Bestraald volume
Dosis


Site
Comorbiditeit
Medicatie
Gedragsfactoren
Leeftijd
Stage
Genetica
Pre-therapie klachten
Nevenwerkingen
Concomitante oncologische systemische therapie
Fractionatie
Bestraald volume
Dosis


Ça suffit...
Merci!...
© HERGÉ

16 months of follow-up



Summed dose fr. 1-32

Female, 60 years

Squamous cell carcinoma of oropharynx - tonsil left

cT2 cN1 M0.

At 4 months: mucosal ulcer at the site of dose-escalation.

Persisting at last control.

Continuing smoker.

	Total patient number		Grade IV mucosal ulceration		*p* Value
			Yes	No	
Concurrent chemotherapy	39	Yes	6	12	.25
		No	3	18	
Smoking at diagnosis	39	Yes	7	11	.05
		No	2	19	
Smoking after therapy	34	Yes	6	4	**<.01**
		No	2	22	
Alcohol consumption at diagnosis	36	Yes	7	12	**.04**
		No	1	16	
Alcohol consumption after therapy	25	Yes	3	4	.05
		No	1	17	
Smoking OR alcohol consumption at diagnosis	38	Yes	9	16	**.02**
		No	0	13	
Smoking OR alcohol consumption after therapy	28	Yes	8	6	**<.01**
		No	0	14	

CONCLUSIES

- Radiotherapie blijft een hoeksteen in de behandeling van patiënten met hoofd-en-halskanker.
- Radiotherapie blijft ondanks moderne technieken een therapie met complicaties.
- Ondersteunende therapieën zijn van belang

- Multidisciplinaire benadering is de hoeksteen

PROF. DR. FRÉDERIC DUPREZ
Kliniekhoofd
Dienst Radiotherapie - Oncologie

Universitair Ziekenhuis Gent
C. Heymanslaan 10 | B 9000 Gent
T +32 (0)9 332 21 11
E info@uzgent.be

www.uzgent.be
Volg ons op

UZ GENT

UNIVERSITEIT GENT