

# Kiiritusraviga seotud muutused kopsudes

Julia Horeva

IV aasta arst - resident

23.10.2019

Tartu

# Väliskiiritusravi

- Peamised lineaarkiirendil teostatavad VRK- i meetodid on järgmised <sup>10</sup> :
  - Konventsionaalne kahemõõtmeline VKR ( 2D VKR, *conventional, 2 – dimensional radiation therapy*)
  - Kujupõhine ehk konformne kolmemõõtmeline VKR ( 3D VKR, *conformal, 3 – dimensional radiation*)
  - Intensiivsusmoduleeritud kiiritusravi ( IMKR, *intensity modulated radiation therapy, IMRT*)
  - Mahtmoduleeritud kiiritusravi ( MMKR, *volumetric modulated radiation therapy*)
  - Täppiskiiritusravi ( *stereotactic body radiation therapy, SBRT*)

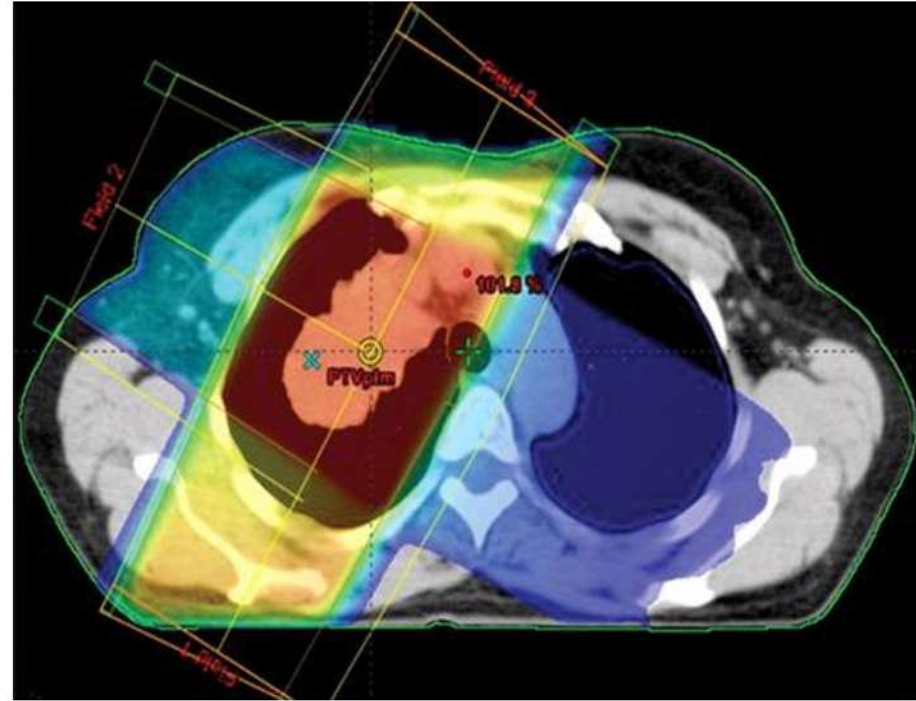
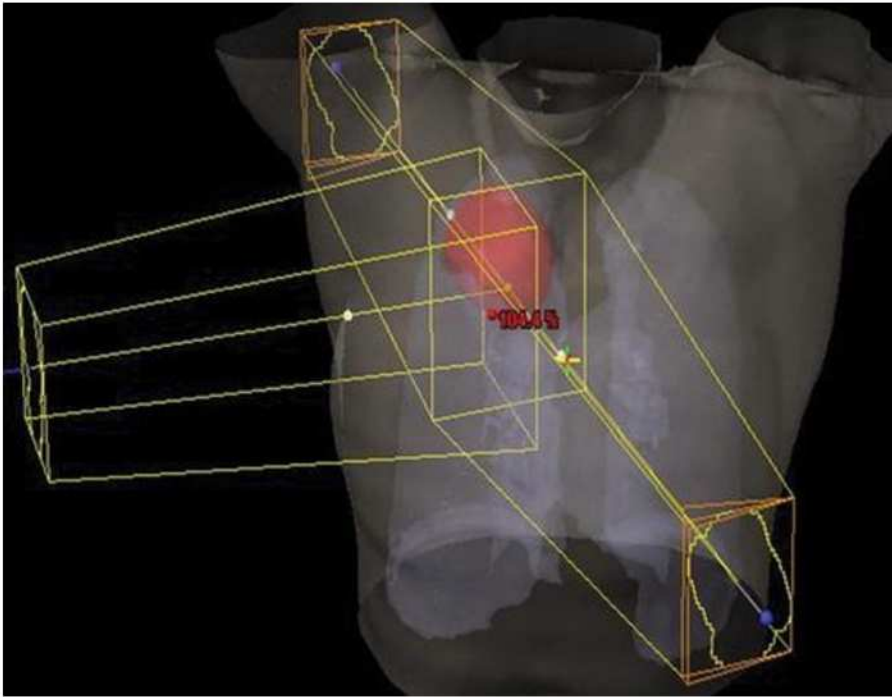
# Kujupõhine ehk konformne 3D - kiiritusravi

- Absoluutne standard<sup>10</sup>
  - Võimalik suunata kasvajale suurt ning radikaalset kiirgusdoosi.
- Selle ravimeetodi käigus sobitatakse iga kiirgusväli kasvaja kujuga<sup>10</sup>
  - Selleks kasutatakse plokke ja/või mitmelehelist kollimaatorit ning erinevat kiirgusväljade arvu.
  - Võimalik vähendada oluliselt kasvajat ümbritseva normaalkoe kiirguskoormust ja ravist tingitud tüsistusi.

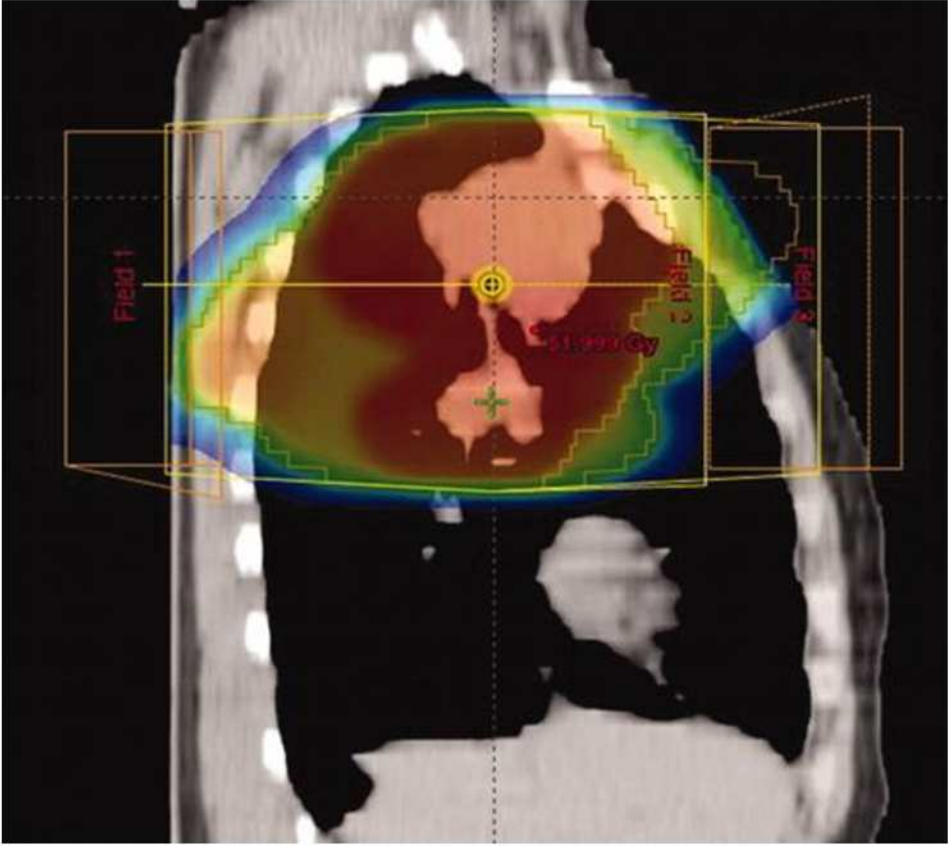
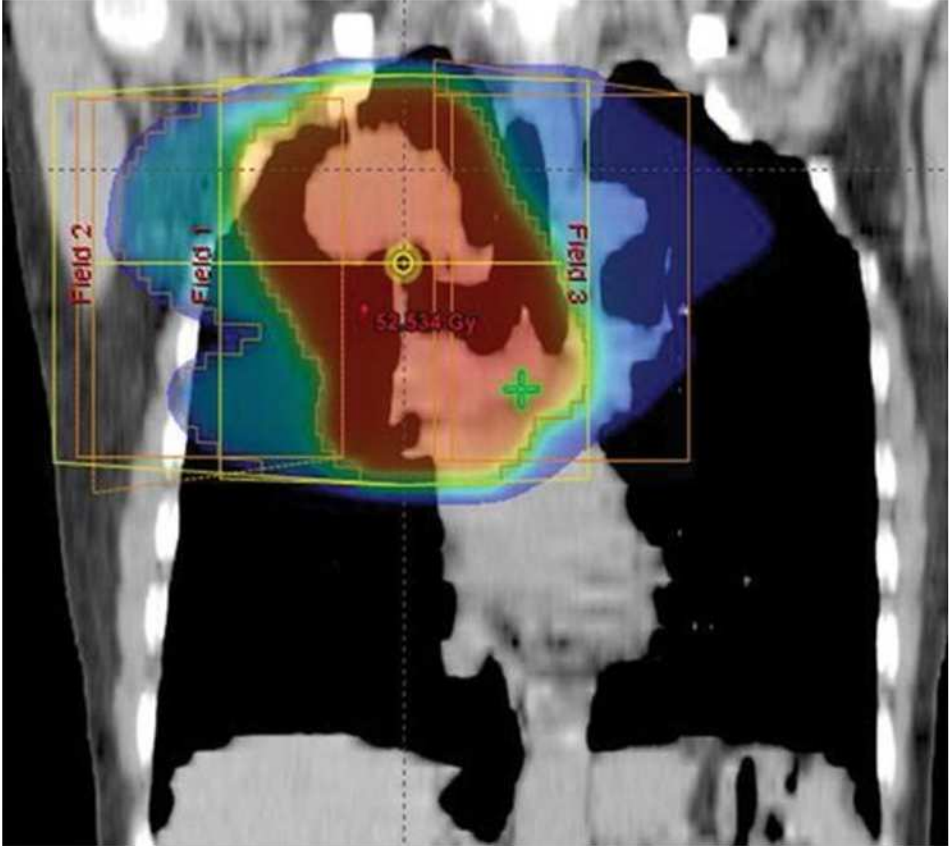
### 3D VKR planeerimine.

Vasakpoolne pilt: Kiirgusväljade ruumiline paigutus.

Parempoolne pilt: näitab isodooside jaotumist (värvilised alad). Kasvaja (roosa ala) ja selle ümber punane ala saavad maksimaalse kiirgusdoosi (100% doosist). Ümbristev normipärane kopsukude saab kiirgusdoosi, mis kahaneb sõltuvalt kaugusest kasvajast (kollane ala - 70% kiirgusdoosist, roheline - 50%, helesinine - 20% ning tumesinine - 10% kiirgusdoosist).



# Koronaartasapinnas ning sagitaaltasapinnas



# Täppiskiiritusravi

- Täppiskiiritusravi korral kasutatakse tavapärasest fraktsioonidoosist oluliselt suuremat ühekordset kiirgusdoosi.
  - Kõrvaltoimete vähesus saavutatakse väikese sihtmahu tõttu.
- Selleks asetatakse spetsiifilised kollimaatorid lineaarkiirendisse, mis annab kõrge doosi kiiritust väiksele, tavaliselt 3 cm diameetriga alale.

# Kiiritusraviga seotud kopsukahjustuse kliinilised tunnused

- Avaldub kahe faasina:
  - Varajane ehk mööduv faas on kiiritusjärgne pneumoniit.
  - Hiline faas on kiiritusjärgne fibroos – tegemist on kroonilise muutusega.
- Kahjustuse faasi määramisel kasutatakse referentspunktina kiiritusravi lõppemise kuupäeva <sup>5</sup>
  - Kiiritusjärgne pneumoniit esimese 6 kuu jooksul <sup>19</sup>
  - Kiiritusjärgne fibroos 6 – 12 kuu möödumisel <sup>19</sup>
- Kiiritusjärgse pneumoniidi korral sümptomid kaovad spontaanselt mõne nädala möödudes.
- Kiiritusjärgse fibroosi korral sümptomid ( kuiv köha ja hingeldus) progresseeruvad ajas.
- Kiiritusjärgse pneumoniidi korral sümptomite leevendamiseks suures annuses glükokortikosteroidi

# Kiiritusraviga seotud kopsukahjustuse patoloogilised tunnused

- Kiiritusravi korral tekib kopsukoes põletik<sup>15</sup>
  - Difuusne alveoolide kahjustus kiiritatud alal
- Difuusne alveoolide kahjustus kulgeb kolmes faasis
  - äge eksudatiivne faas ( 4- 12 nädalat)
  - proliferatiivne faas
  - krooniline e. fibrootiline faas
- Äge eksudatiivne ning proliferatiivne faas vastab kiiritusjärgsele pneumoniidile:
  - Tekib väikeste veresoonte kahjustus, valgurikka materjali eksudatsioon alveoolidesse, põletikurakkude kogunemine<sup>16</sup>
- Fibrootiline faas vastab kiiritusjärgsele fibroosile:
  - Fibroblastide proliferatsioon, progresseeruv kollageeni ladestumine ja alveoolide seinte paksenemine<sup>16</sup>



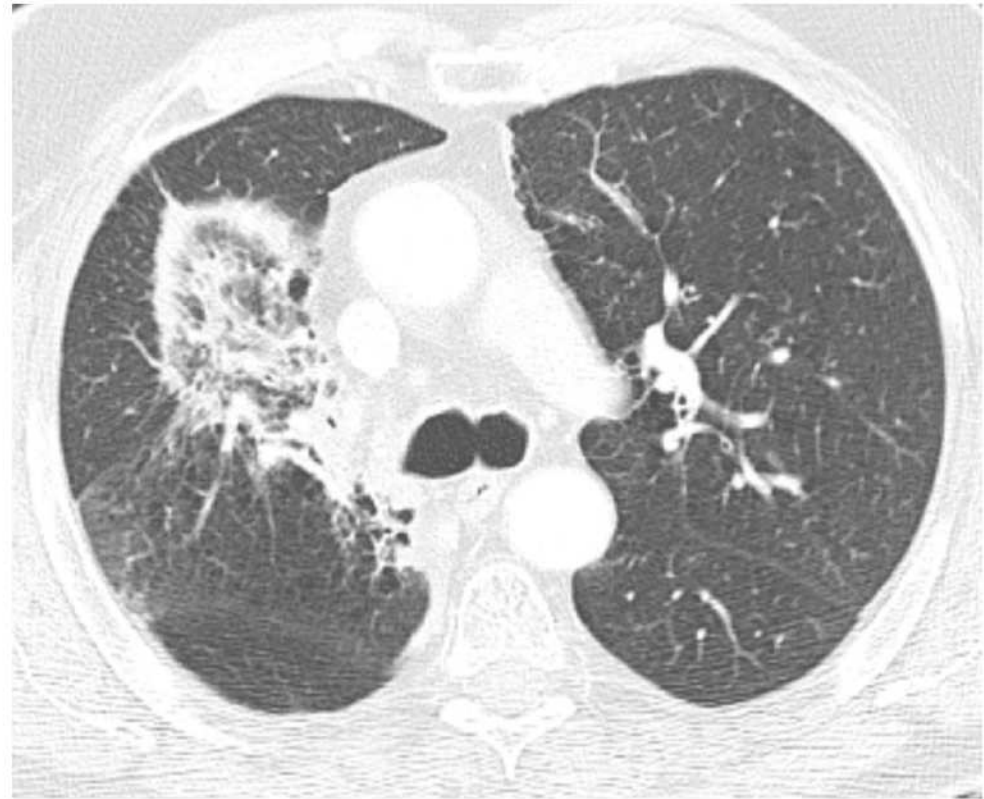
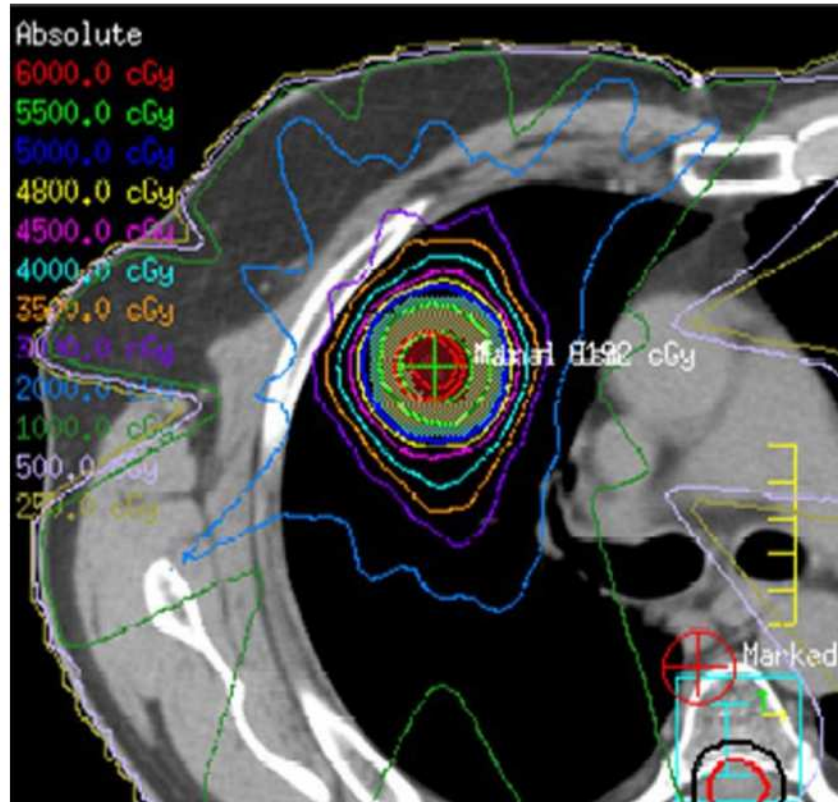
# Kiiritusraviga seotud kopsukahjustuse patoloogilised tunnused

- Kahjustuse sõltuvus kiirgusdoosist <sup>16, 14</sup>
  - Muutused kopsudes tekivad harva kui kiirgusdooside summa on väiksem kui 20 Gy
  - sageli kui kiirgusdoosi summa 30- 40 Gy
  - peaaegu alati kui kiirgusdoosi summa on olnud üle 40 Gy

# Kiiritusraviga seotud kopsukahjustuse radioloogilised tunnused

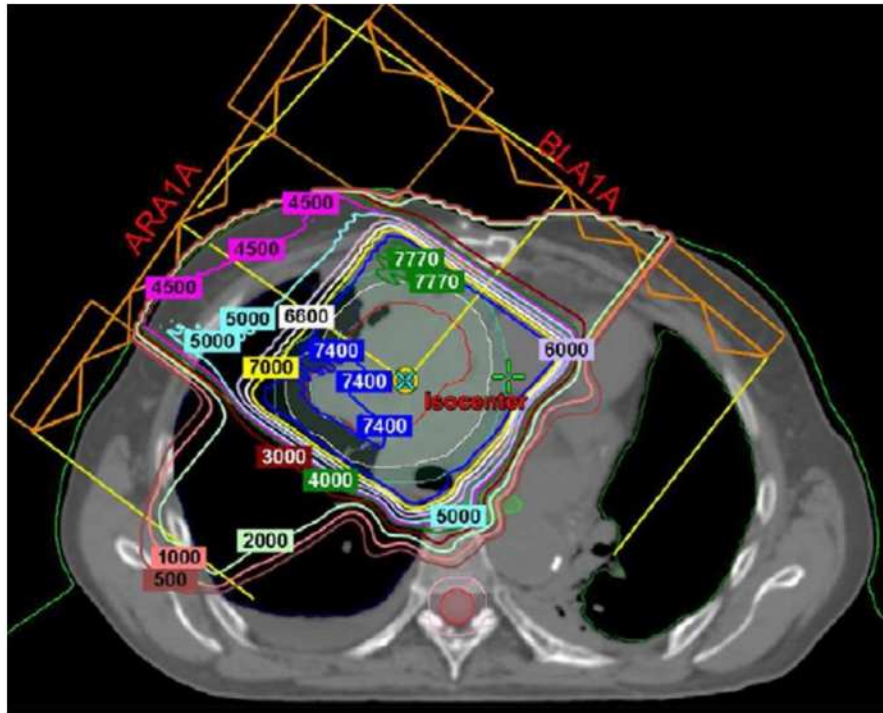
- Koheselt peale kiiritusravi võib näha KT- uuringul kasvaja mahu vähenemist, ilma et esineksid muutused ümbritsevas parenhüümis
- Kiiritusjärgse pneumoniidi varajane faas ( 1- 6 kuud pärast kiiritusravi lõppu)
  - Avaldub kui mattklaas - tüüpi tihenemine või konsolidatsioon kiiritatud kopsus <sup>1</sup>
    - Interlobulaarsete septide paksenemine nn. „ crazy paving „ muster <sup>2</sup>
  - Kaasneda võib ipsilateraalsel pleuraefusioon ja atelektaas. <sup>3</sup>
  - Väga harva avaldub kui konsolidatsioon, mille ümber on mattklaas – tüüpi tihenemine ( nn. *halo*) või mattklaas- tüüpi tihenemine, mille ümber on konsolidatsioon ( nn. *reverse halo*).
- Raskematel juhtudel toimub pneumoniidi progresseerumine fibroosiks. <sup>4</sup>
- Nekroos on väga harva esinev kiiritusravi järgne tüsistus – kujuneb tühimik

# Kiiritusravi järgne pneumoniit.



M. F. K. Benveniste, J. Welsh, M.C.B. Godoy, S.L Betancourt, O.R Mawlawi, R.F. Munden. 2013. New era of radiotherapy: an Update in radiation- induced lung disease. Clin Radiol. 2013 Jun; 68(6): e275 - 290

72. naine. Paremas kopsus adenokartsinoom. Kiiritusravi järgne pneumoniit.  
Kaasneb interlobulaarsete septide paksenemine.



M. F. K. Benveniste, J. Welsh, M.C.B. Godoy, S.L Betancourt, O.R Mawlawi, R.F. Munden. 2013. New era of radiotherapy: an Update in radiation- induced lung disease. Clin Radiol. 2013 Jun; 68(6): e275 - 290



# Vasaku ülasagara lamerakk – kartsinoom. III staadium. TÜK.

a) Kiiritusravi planeerimine 10.06.2019



b) KT- uuring 26.09.2019

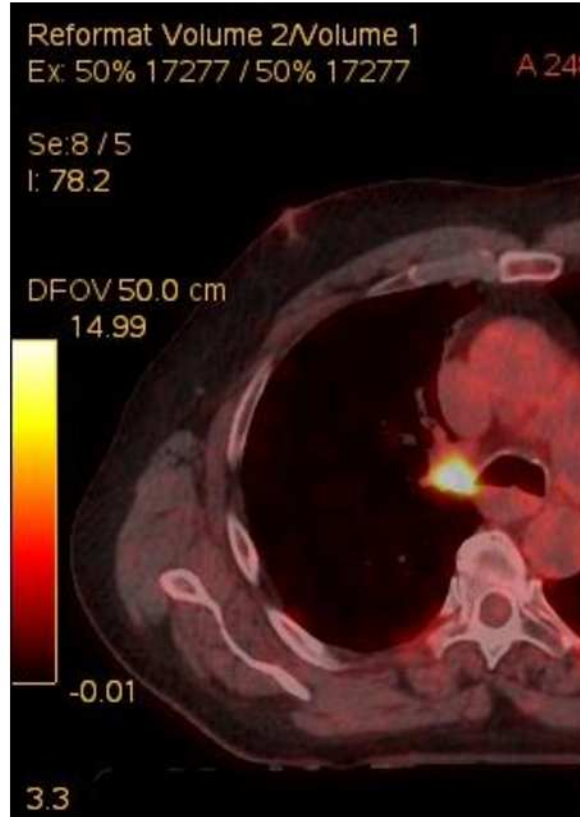


Parema kopsu lamerakk kartsinoom, III staadium. Kiiritusravi 22.02.- 04.04.19

TÜK.

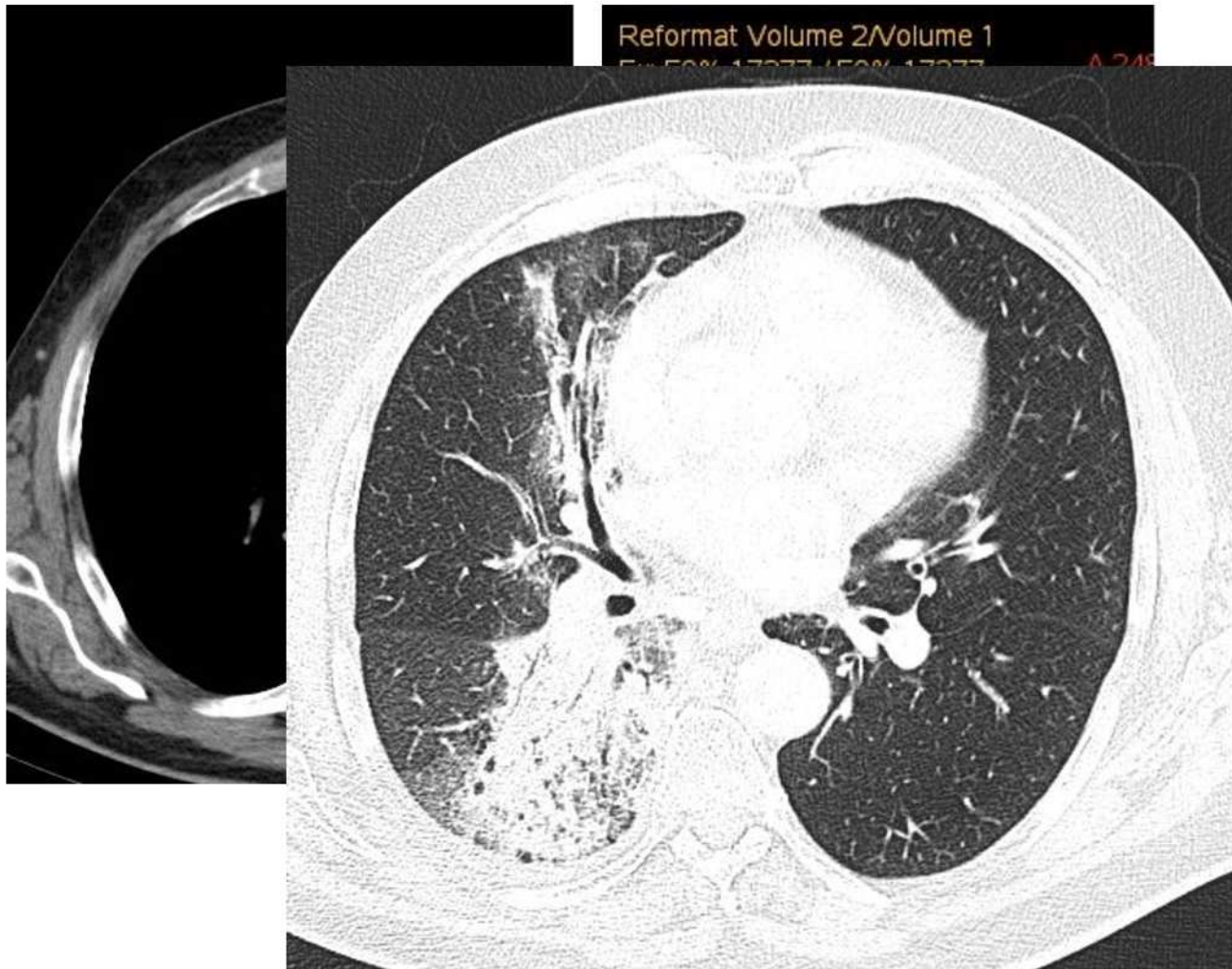
Enne kemoteeraapiat. KT – uuring 03.09.18

Kiiritusravi planeerimine. 21.01.19



Parema kopsu lamerakk kartsinoom, III staadium. Kiiritusravi 22.02.2019-04.04.2019.  
TÜK.

23.05.2019 KT – uuring: 7 nädala möödudes kiiritusravi lõpust.





Parema kopsu lamerakk kartsinoom, III staadium. Kiiritusravi 22.02.2019-04.04.2019.

TÜK.

05.09.2019 KT – uuring kiiritusravi lõpust 5 kuu möödudes.



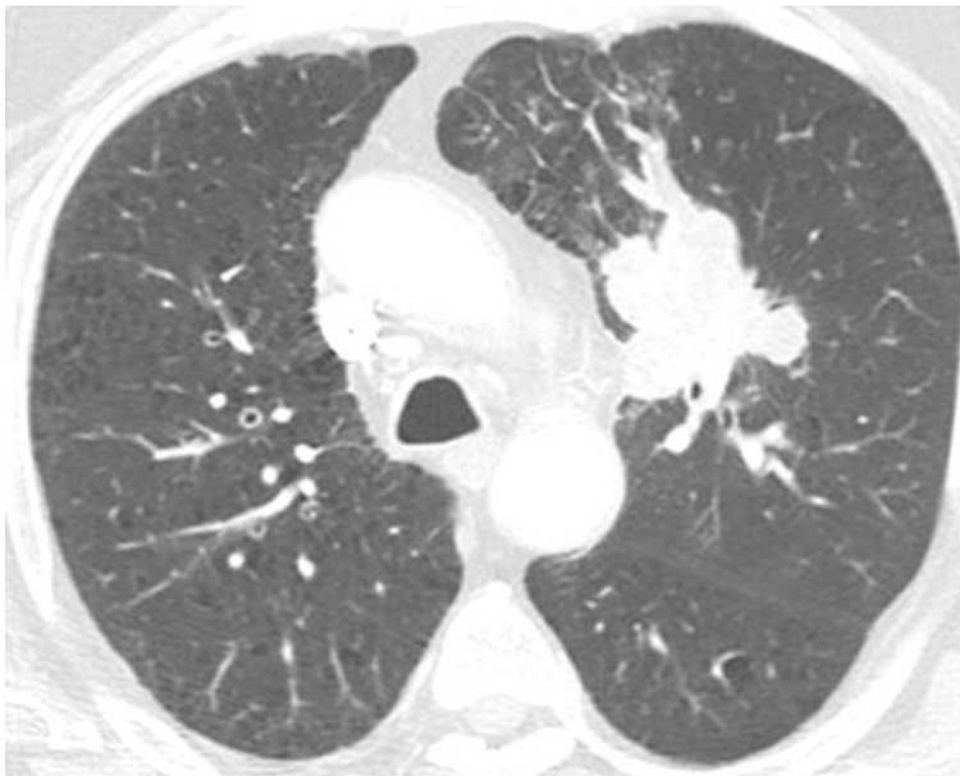


# Kiiritusraviga seotud kopsukahjustuse radioloogilised tunnused

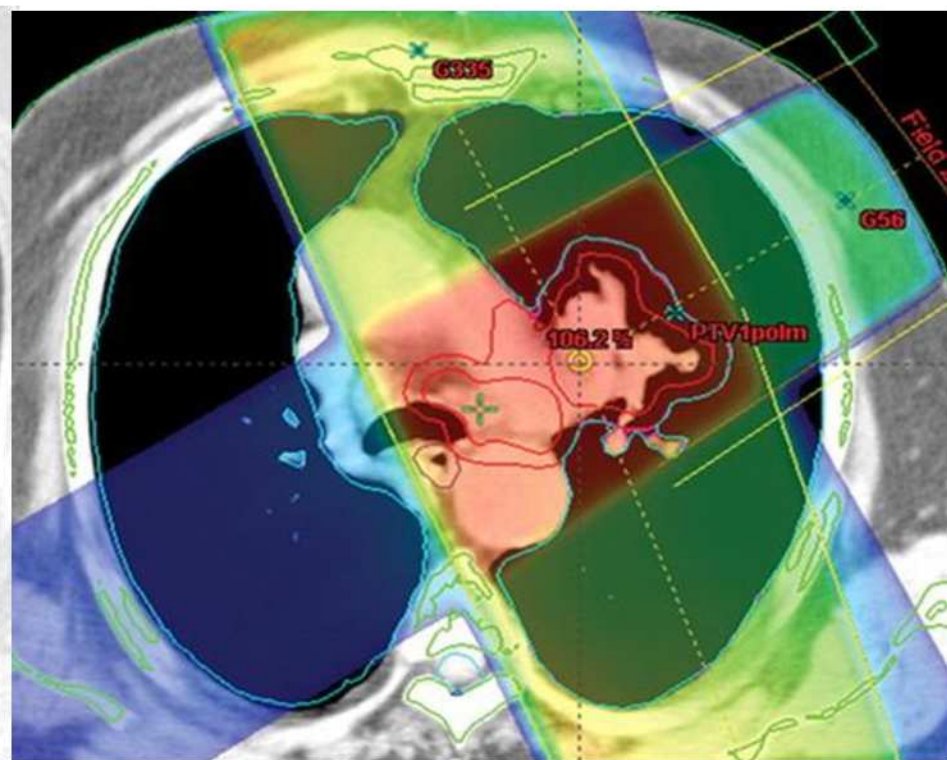
- 3D VKR korral on võimalik ka kiiritusravi – järgse pneumoniidi kujunemine kasvajakoldest eemal ( isegi mõlemas kopsus), samas jääb kiiritatud alasse
  - Pneumoniit võib avalduda ka sõlmja mattklaas - tüüpi tihenemisena või konsolidatsioonina <sup>19</sup>
  - Kahjustus võib radioloogiliselt avalduda ka alla 20 Gy kiirgusdoosi korral <sup>19</sup>
- Täppiskiiritusravi järgne pneumoniit:
  - Kahjustus esineb suurima kiirgusdoosiga regioonis ( kasvaja ning vähesel määral kasvajat ümbritsev kopsukude) <sup>20</sup>
  - Kujult sarnaneb algkasvaja kujuga
  - Mitmekesisem: difuusne või fokaalne <sup>20</sup>
    - Difuusne konsolidatsioon
    - Difuusne mattklaas- tüüpi tihenemine
    - Fokaalne ( ingl. *Patchy* ) konsolidatsioon ning mattklaas – tüüpi tihenemine
    - Fokaalne ( ingl. *Patchy*) mattklaas- tüüpi tihenemine.

# Kiiritusjärgne pneumoniit. 69 – aastane naine IIIb lamerakk – kartsinoom vasakus ülasagaras. 3D VKR.

a) Kasvaja enne ravi alustamist. Alustatud kemoteeraapiaga.



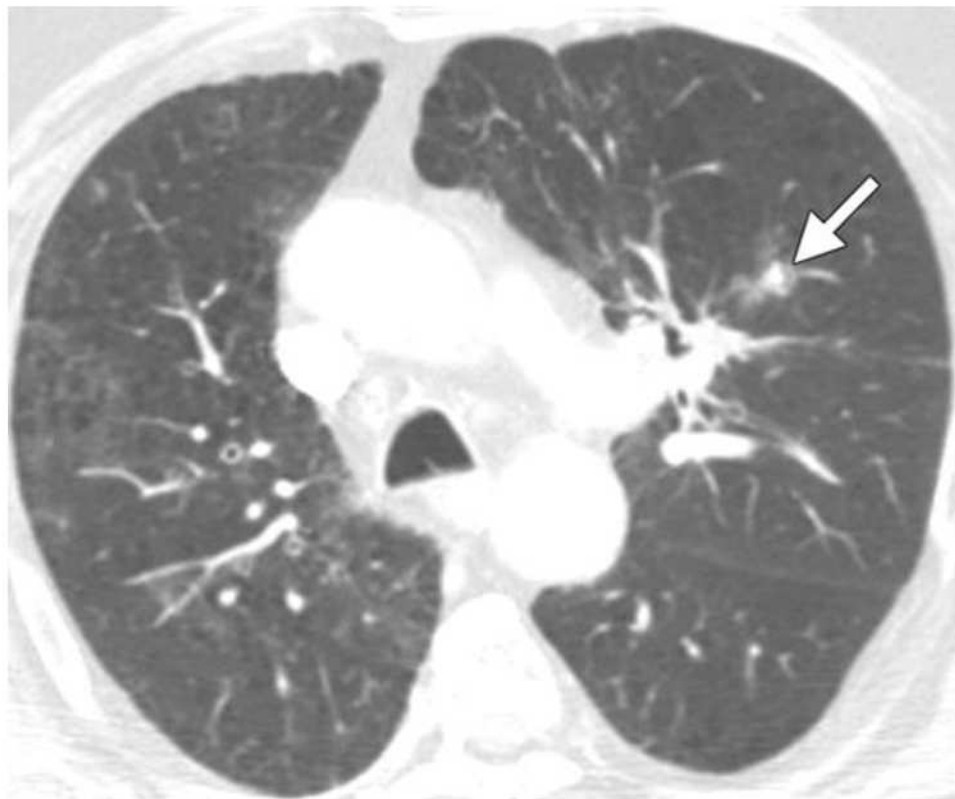
b) 3D VKR sihtmahud. Kiirgusdoos kokku 50 Gy.



Anna R. Larici, Annemilia del Ciello, Fabio Maggi, Silvia, Immacolata Santoro, Bruno Meduri, Vincenzo Valentini, Alessandro Giordano, Lorenzo Bonomo. Lung Abnormalities at Multimodality Imaging after Radiation Therapy for Non – Small Cell Lung Cancer. 2011. Radiographics Vol 31, No 3.

Kiiritusjärgne pneumoniit. 69 – aastane naine IIIb lamerakk – kartsinoom vasakus  
ülasagaras. 3D VKR.

a) KT – uuring 3 kuu möödumisel

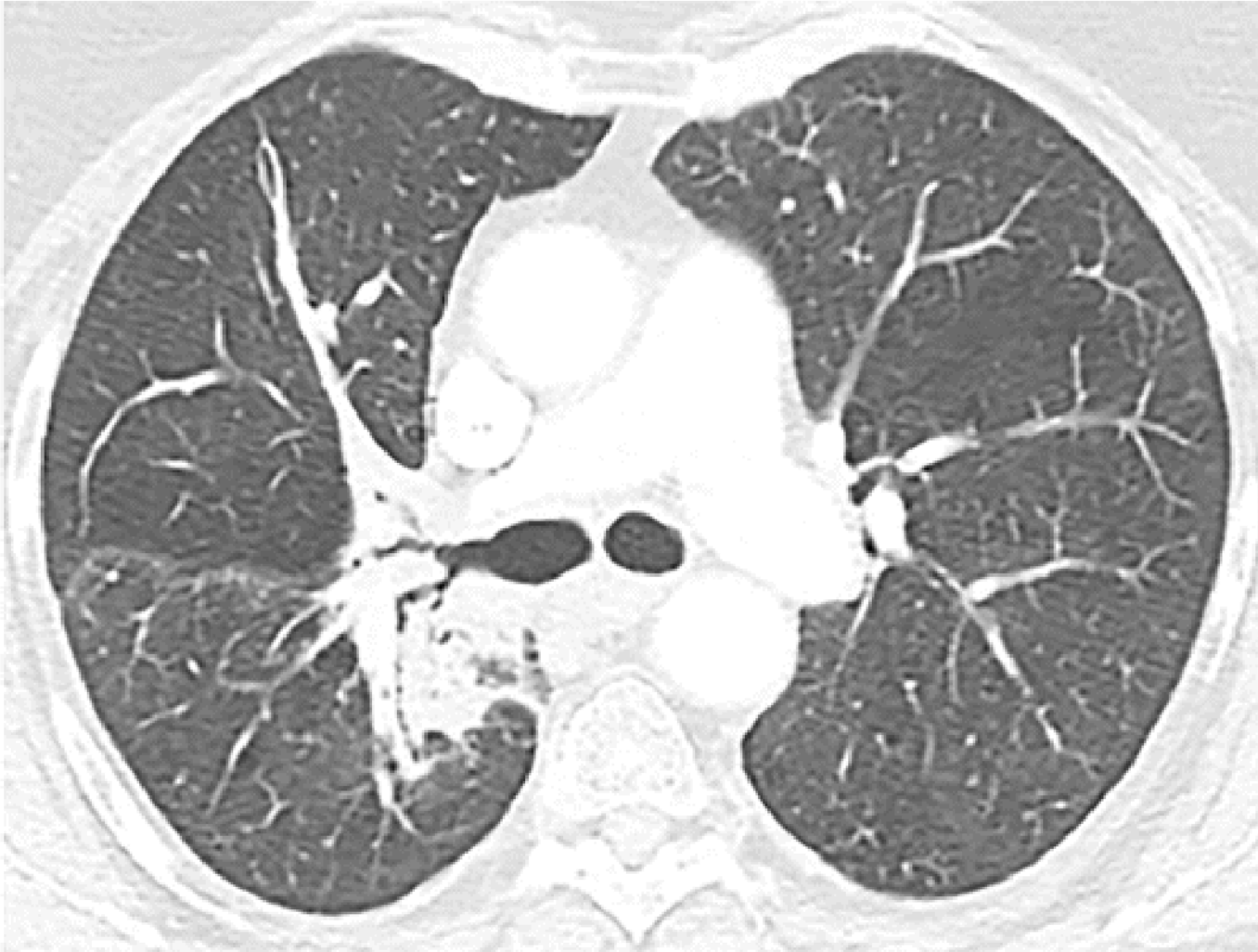


Anna R. Larici, Annemilia del Ciello, Fabio Maggi, Silvia, Immacolata Santoro, Bruno Meduri, Vincenzo Valentini, Alessandro Giordano, Lorenzo Bonomo. Lung Abnormalities at  
Multimodality Imaging after Radiation Therapy for Non – Small Cell Lung Cancer. 2011. Radiographics Vol 31, No 3.

# Kiiritusraviga seotud kopsukahjustuse radioloogilised tunnused

- Hiline faas/ kiiritusjärgne fibroos ( 6- 12 kuu peale kiiritusravi lõppemist) <sup>12</sup>
  - KT – uuringul selgelt piirdunud kopsumahtu vähendav ala
  - Fibroosvähedid või väärtjas konsolidatsioon, traktsioon – bronhiektasiad kiiritatud alal
  - Kaasneda võib lähedal asuva pleura paksenemine ning pleuraefusioon ning ipsilateraalne mediastiinumi nihe
- Kolm erinevat mustrit <sup>12</sup>

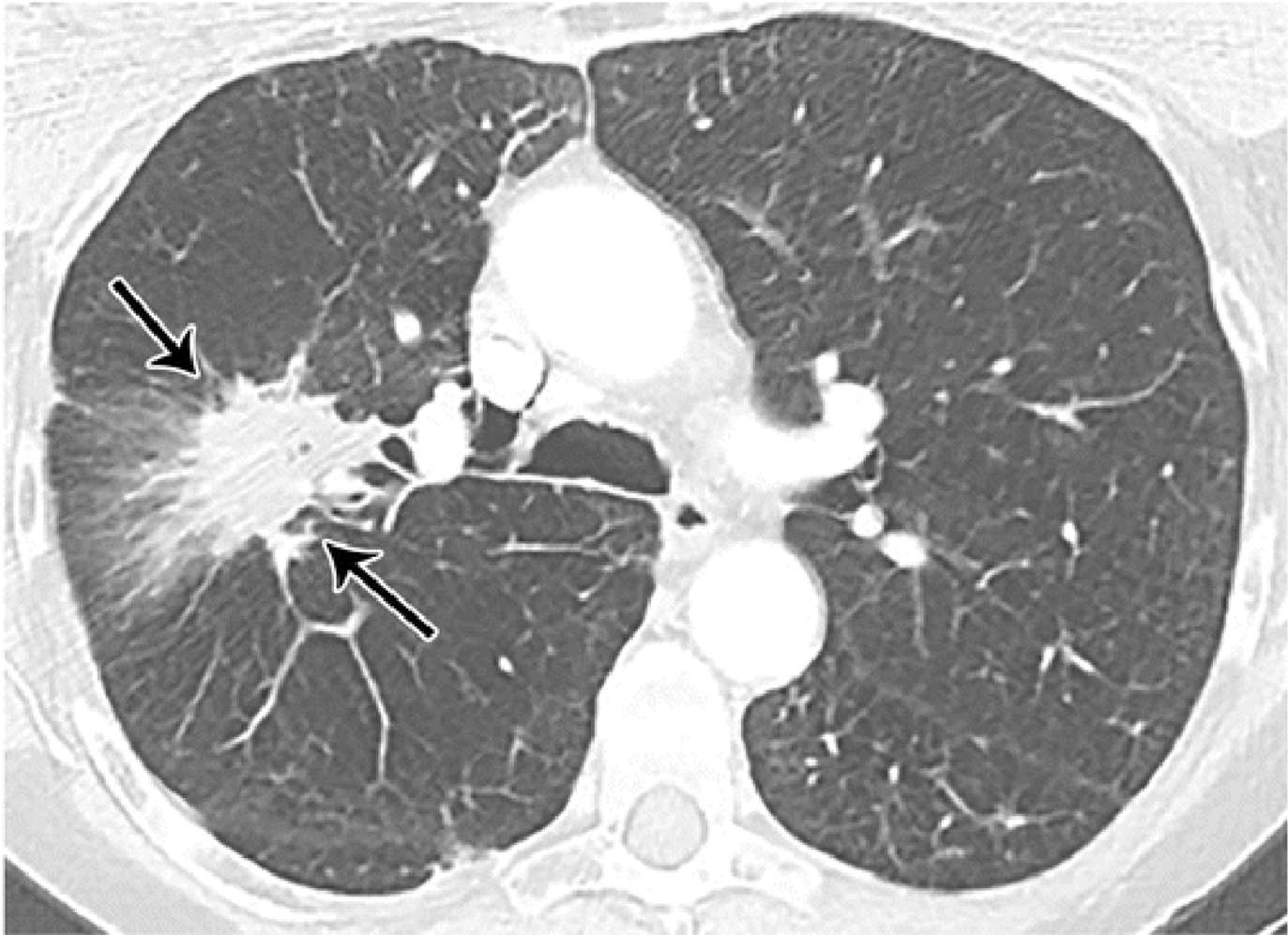
1. Sarnaneb konventsionaalse VKR – järgselt kujunenud fibroosiga. Kopsumahtu vähendav konsolidatsioon koos traktsiooni – bronhiektiasega.



2. Nn „scarlike“ – armitaoline muster. Väärtjas konsolidatsioon, paikneb kiiritatud kasvaja piirkonnas. Konsolidatsiooni laius jääb alla 1 cm.



3. Nn „masslike“ – lisamassitaoline muster. Fokaalne konsolidatsioon, milles jälgitavad traktsiooni – bronhiektiasiad. Mõõtmelst suurem kui algkasvaja.



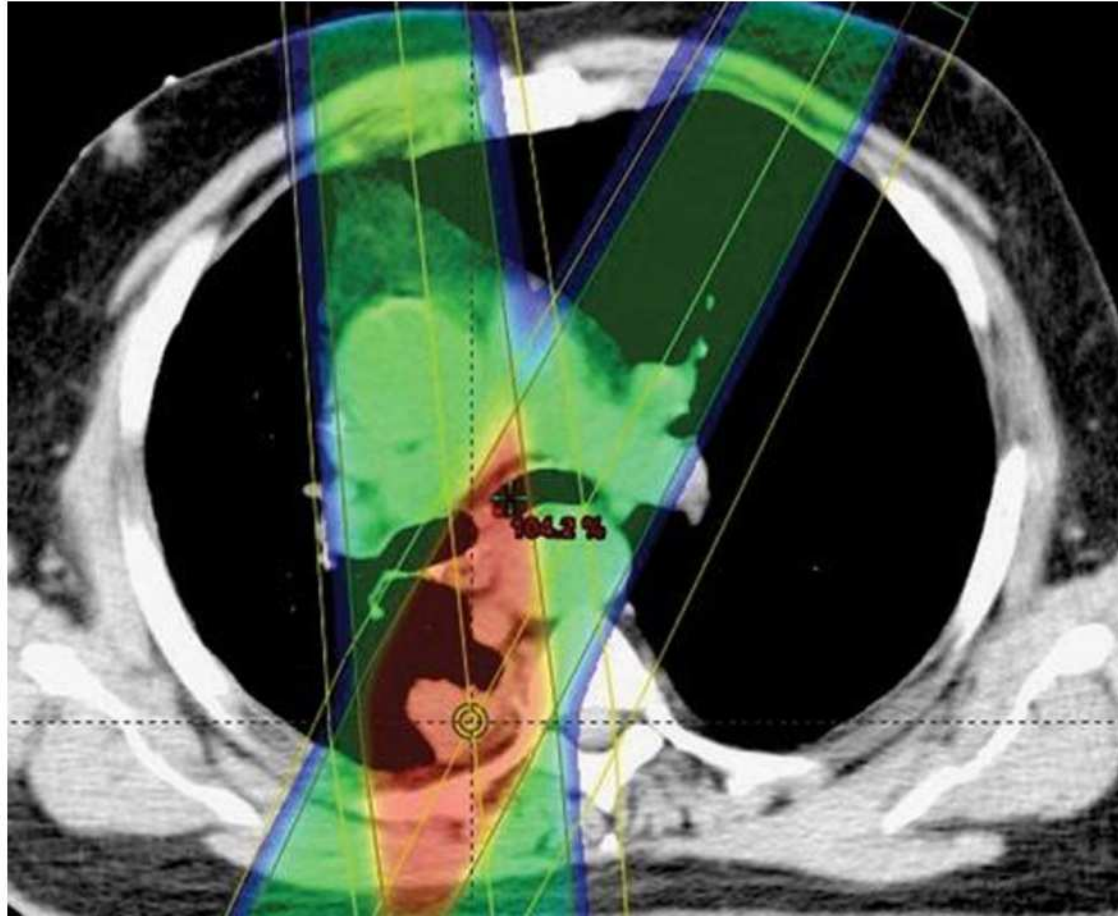
Marcelo F. Benveniste, Daniel Gomez, Brett W. Carter, Sonia L. Betancourt Cuellar, Girish S. Shroff, Ana Paula A. Benveniste, Erika G. Odisio, Edith M. Marom. Recognizing Radiation Therapy – related Complications in the Chest. 2019. Radiographics vol 39, No.2.

# Infektsioon

- Infektsioonile viitavad
  - Kopsukoe tihenemisalad kas enne kiiritusravi lõppemist või väljaspool kiiritatud ala <sup>5</sup>
  - Tihenemisalad on difuussed või bilateraalse paiknemisega
- Tsentrilobulaarsed sõlmekesed
- Tsentrilobulaarsed sõlmekesed koos nn *tree – in – bud* tunnusega + konsolidatsioon või tühimik <sup>12</sup>
  - Kopsutuberkuloos
- Kiiritusravi järgne pneumoniit on indolentsema kuluga kui infektsioon <sup>5</sup>
  - Kiired muutused kopsudes

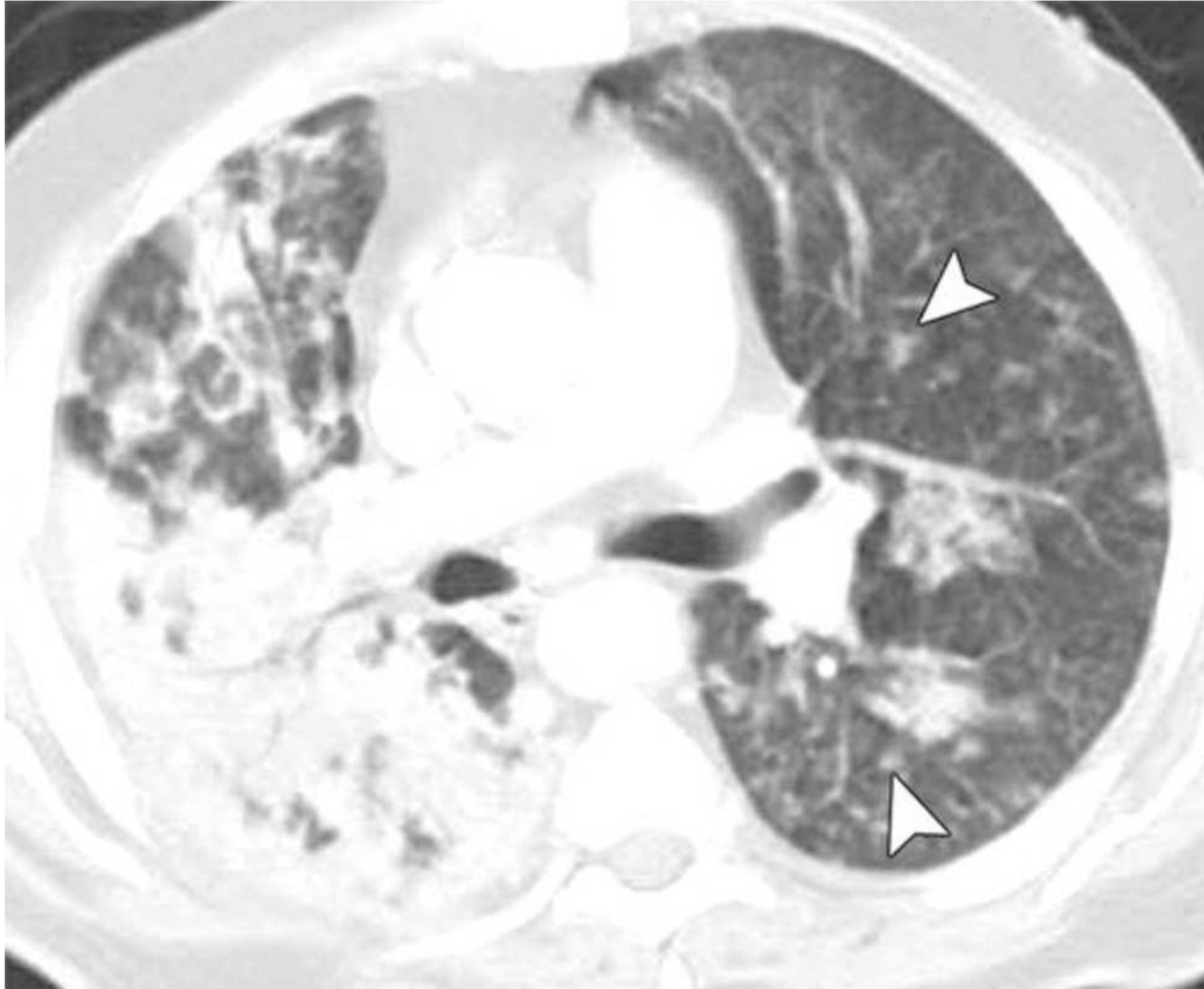


Näide infektsioonist. 67- aastane mees. Adenokartsinoomi retsidiiv parema kopsu ülasagaras.



Anna R. Larici, Annemilia del Ciello, Fabio Maggi, Silvia, Immacolata Santoro, Bruno Meduri, Vincenzo Valentini, Alessandro Giordano, Lorenzo Bonomo. Lung Abnormalities at Multimodality Imaging after Radiation Therapy for Non – Small Cell Lung Cancer. 2011. Radiographics Vol 31, No 3.

Näide infektsioonist. KT – uuring enne kiiritusravi lõppemist. Paremas kopsus ulatusli konsolidatsioon väljaspool kiiritatud ala. Paremas kopsus tsentrilobulaarsed sõlmekesed ning konsolidatsioonid.

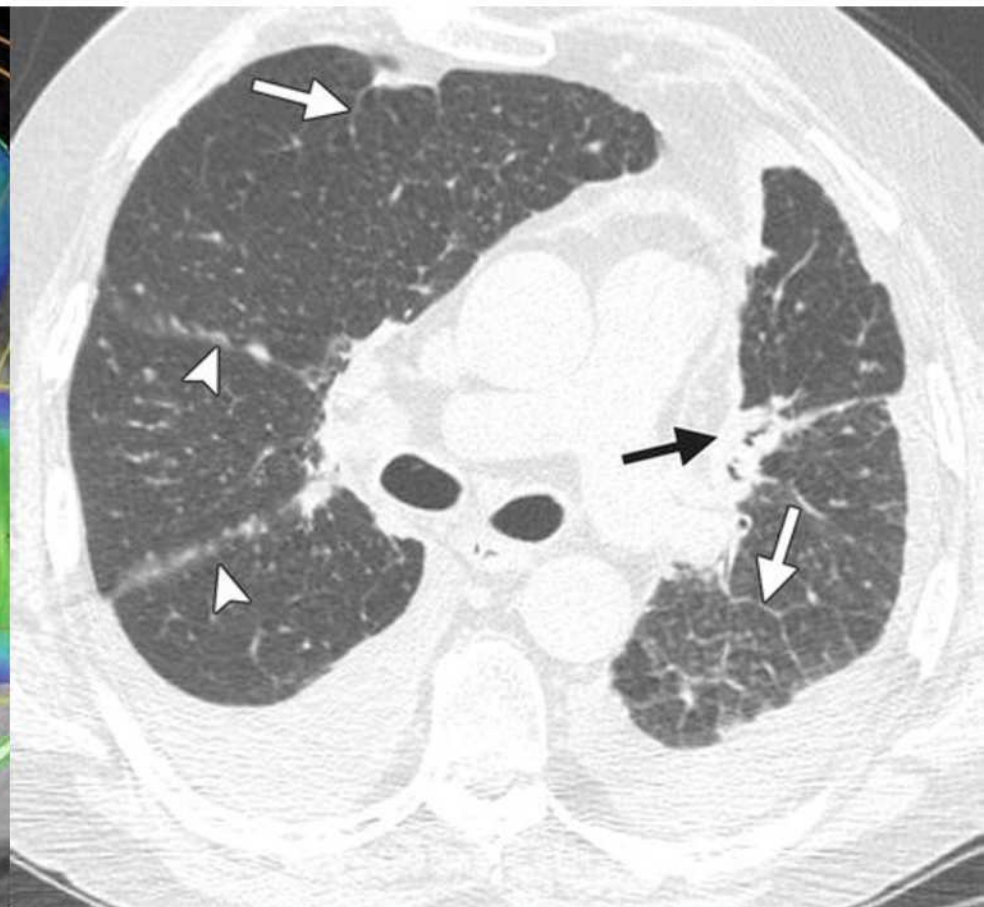
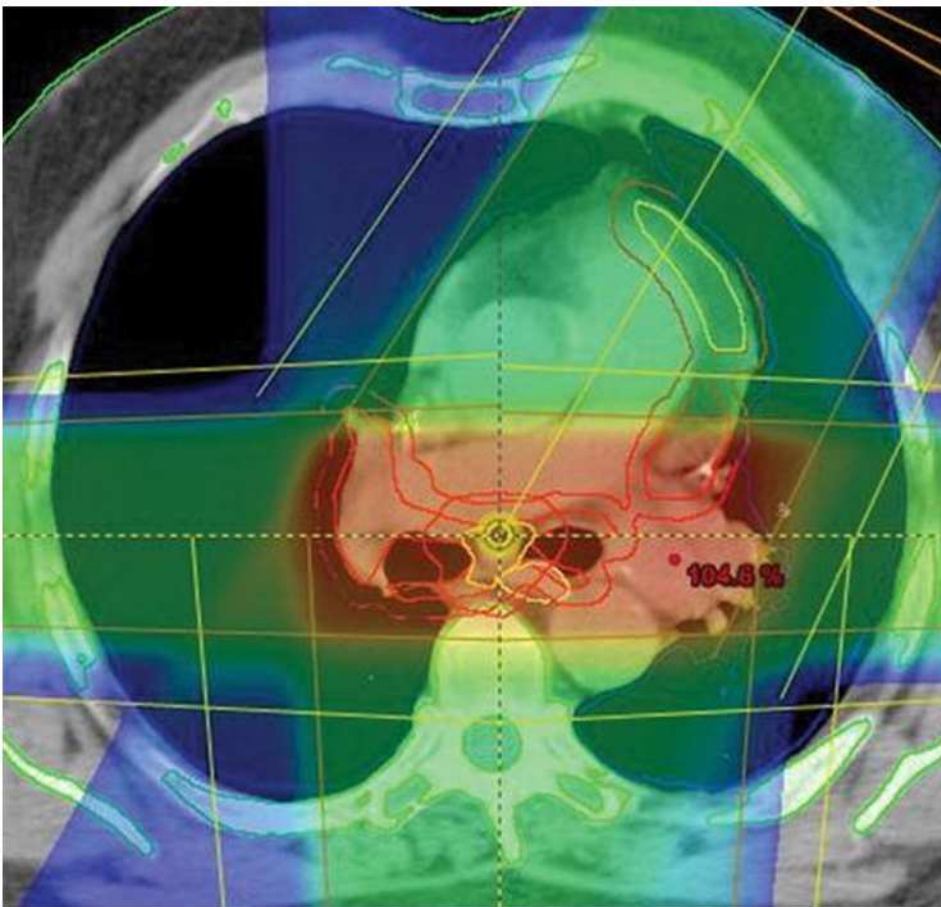


Anna R. Larici, Annemilia del Ciello, Fabio Maggi, Silvia, Immacolata Santoro, Bruno Meduri, Vincenzo Valentini, Alessandro Giordano, Lorenzo Bonomo. Lung Abnormalities at Multimodality Imaging after Radiation Therapy for Non – Small Cell Lung Cancer. 2011. Radiographics Vol 31, No 3.

# Kartsinomatoosne lümfangiit

- Kliiniliselt võib sarnaneda kiiritusraviga seotud kopsukahjustusega
  - Düspnea
- Kiirem sümptomite progressioon koos spetsiifiliste muutustega rindkere KT- uuringul <sup>21</sup>
  - interlobulaarsete septide paksenemine
  - interlobulaarsetel septidel sõlmekesed
  - peribronhovaskulaarse interstitiaalkoe tihenemine
  - pleuraefusioon
  - mediastinaalne lümfadenopaatia
- Diagnoosi toetab ka muutuste esinemine kiiritatud alast väljaspool ning on difuusse iseloomuga, esinevad mõlemas kopsus <sup>21</sup>

Kartsinomatoosne lümfangiit. 59 – aastane mees. Adenokartsinoom.  
Varasemalt teostatud vasaku kopsu alasagara lobektomia.



# Kasvaja retsidiiv

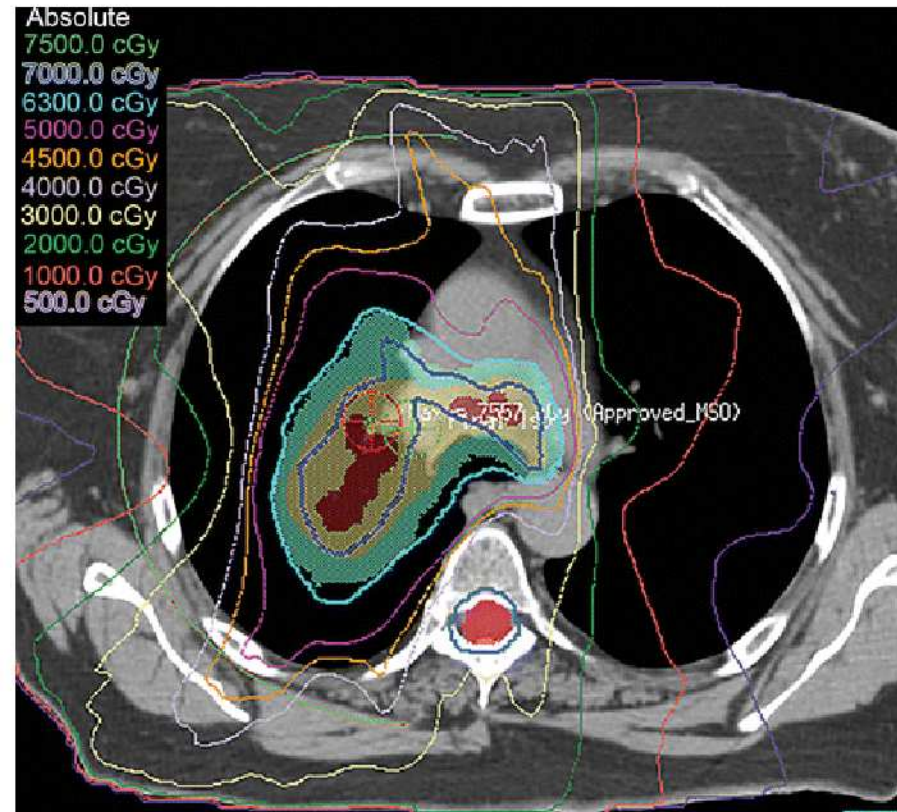
- Keeruline eristada retsidiivi formeeruvast fibroosist <sup>11, 5</sup>
  - Fibroosi kujunemine võib kesta 2 aastat <sup>3</sup>
- Hinnatakse muutusi fibrootilise ala suuruses ja kontuuris <sup>3</sup>
  - Kahtlane kui ilmub õhkbronhogrammidega homogeenne konsolidatsioon, kumera kontuuriga.
- Hinnatakse bronhe fibrootilisel alal <sup>3</sup>
  - Bronhide täitumine: kas retsidiiv või infektsioon
- Lisatunnused: sõlmed väljaspool fibrootilist ala, pleuraefusiooni tekkimine, luudestruktsioon, mediastinaalne lümfadenopaatia.
- Kasvaja retsidiivi kahtluse korral FDG PET/KT- uuring
  - FDG aktiivne kogunemine vahetult (3 kuud) pärast kiirgusravi lõppemist – valepositiivne <sup>18</sup>



Näide kasvaja retsidiivist. 64 – aastane naine. Paremas alasagaras lamerakk – kartsinoom.

a) IMRT. Kokku 63 Gy.

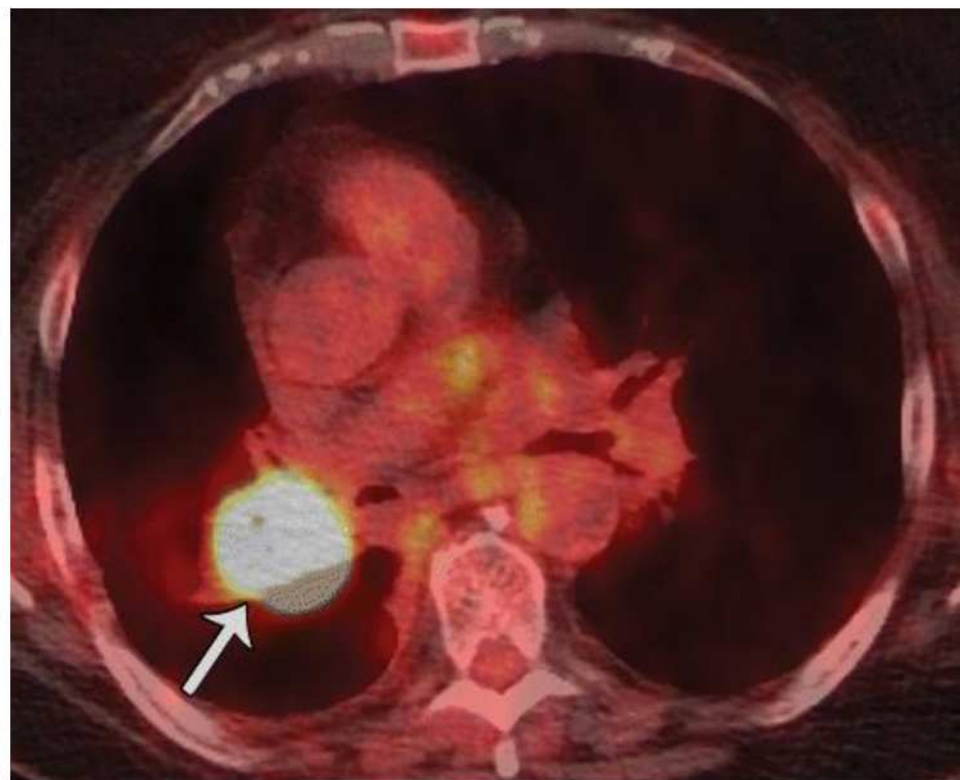
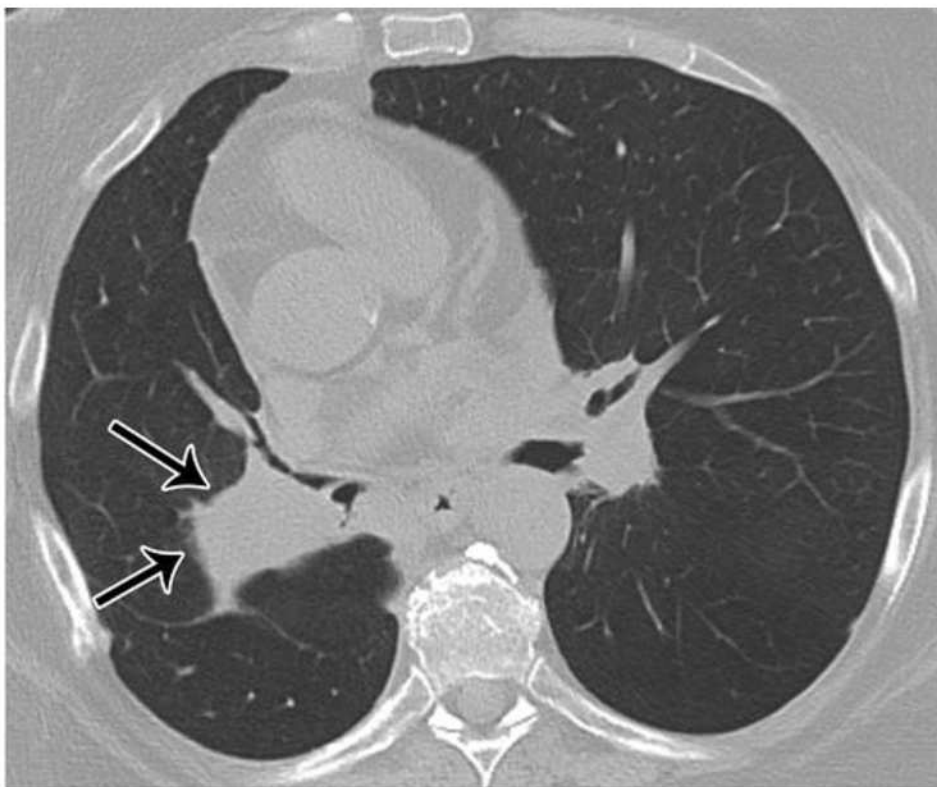
b) KT- uuring 3 aasta möödumisel. Paremas kopsus kiiritusjärgsed fibrootilised muutused.



Näide kasvaja retsidiivist. 64 – aastane naine. Paremas alasagaras lamerakk – kartsinoom.

a) Viimasest KT – uuringust 6 kuud hiljem.

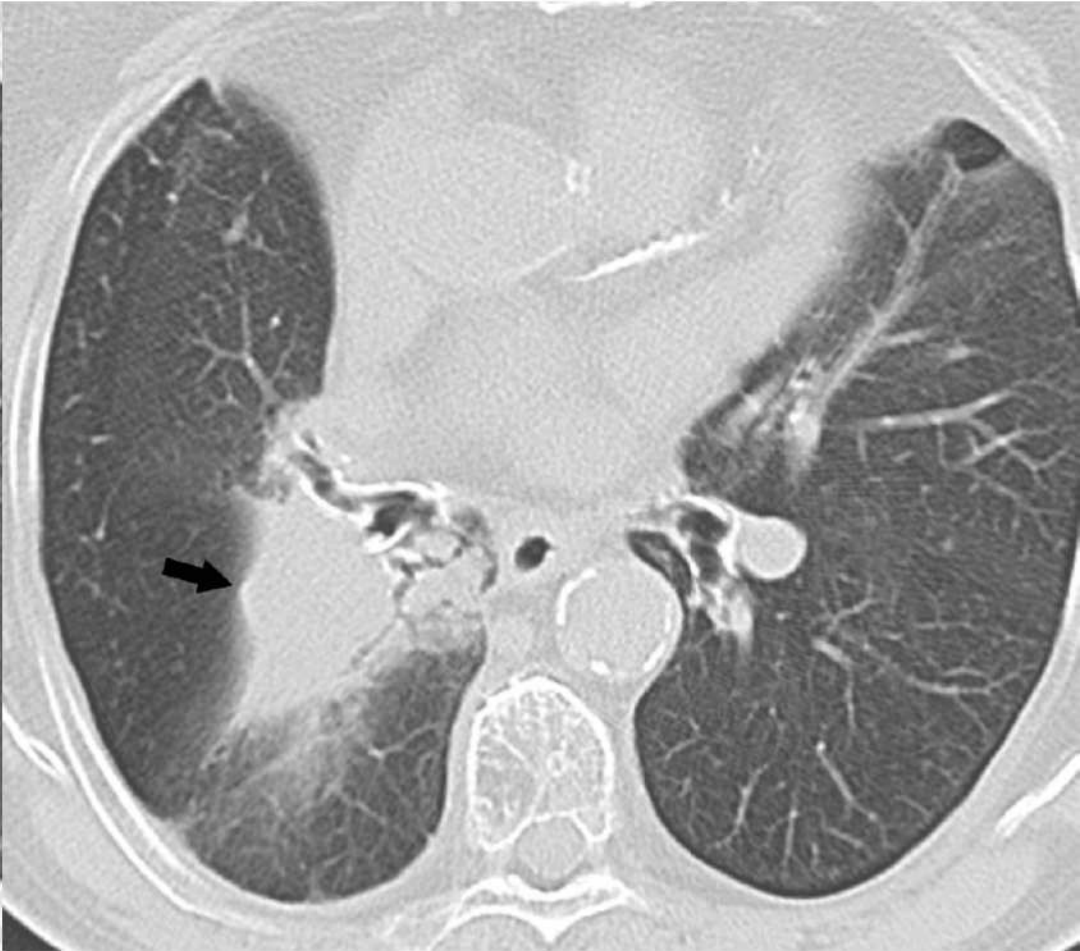
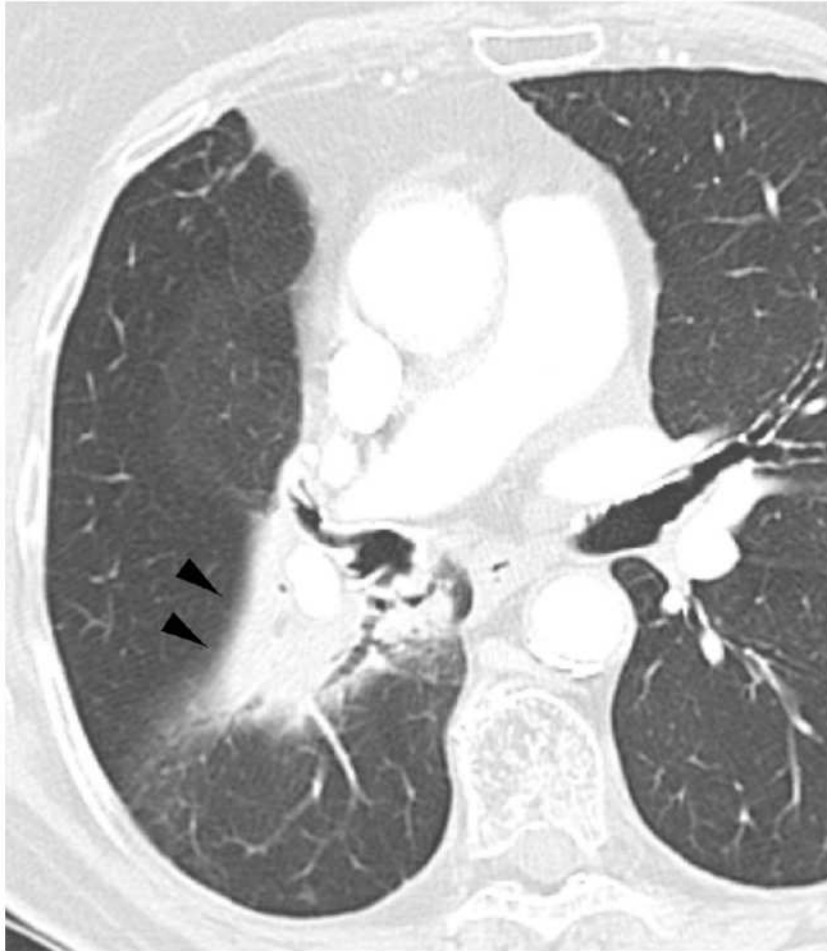
b) PET/ KT – uuringul nähtav intensiivne FDG kogunemine konsolidatsiooni



87 – aastane naine. Paremas kopsus mitteväikerakuline kartsinoom. VKR.

a) KT – uuring 2 aasta möödumisel.

b) KT- uuring 4 aasta möödumisel





# 87 – aastane naine. Paremas kopsus mitteväikerakuline kartsinoom. VKR.

PET/KT- uuringul konsolidatsioonis esineb aktiivne FDG kogunemine. Biopsia – retsidiiv.



# Kokkuvõte

- Kiiritusravi järgseteks muutusteks on kiiritusravi järgne pneumoniit ning kiiritusravi järgne fibroos.
  - Kiiritusravi järgne pneumoniit 1- 6 kuu pärast kiiritusravi lõppu
- Kiiritusravist tingitud muutused jäävad kiiritusväljade piirkonda.
- 3D VKR ning täppiskiiritusravi korral võib kiiritusjärgne pneumoniit olla atüüpiline.
- PET/KT – uuring FDG –ga aitab eristada fibroosi retsidiivist

# Kasutatud kirjandus

1. Armstrong J, McGibney C. The impact of three-dimensional radiation on the treatment of non-small cell lung cancer. **Radiother Oncol** 2000;56(2):157–167.
2. Benveniste MF, Welsh J, Godoy MC, Betancourt SL, Mawlawi OR, Munden RF. New era of radiotherapy: an update in radiation-induced lung disease. **Clin Radiol** 2013;68(6):e275–e290.
3. Bourgouin P, Cousineau G, Lemire P, Delvecchio P, Hébert G. Differentiation of radiation-induced fibrosis from recurrent pulmonary neoplasm by CT. **Can Assoc Radiol J** 1987;38(1):23–26
4. Castellino RA, Glatstein E, Turbow MM, Rosenberg S, Kaplan HS. Latent radiation injury of lungs or heart activated by steroid withdrawal. **Ann Intern Med** 1974;80(5):593–599
5. Choi YW, Munden RF, Erasmus JJ et al.. Effects of radiation therapy on the lung: radiologic appearances and differential diagnosis. **RadioGraphics** 2004;24(4):985–997; discussion 998
6. Crestani B, Kambouchner M, Soler P et al. Migratory bronchiolitis obliterans organizing pneumonia after unilateral radiation therapy for breast carcinoma. **Eur Respir J**. 1995;8(2):318–321
7. Davis SD, Yankelevitz DF, Henschke CI. Radiation effects on the lung: clinical features, pathology, and imaging findings. **AJR Am J Roentgenol** 1992;159(6):1157–1164
8. Gross NJ. Pulmonary effects of radiation therapy. **Ann Intern Med** 1977;86(1):81–92.
9. Hung JJ, Hsu WH, Hsieh CC et al. Post-recurrence survival in completely resected stage I non-small cell lung cancer with local recurrence. **Thorax** 2009;64(3):192–196.
10. Jana Jaal, Tõnu Jõgi, Markus Vardja. Väliskiiritusravi ja medikamentoosne ravi onkoloogias. 2013.
11. Koenig TR, Munden RF, Erasmus JJ et al.. Radiation injury of the lung after three-dimensional conformal radiation therapy. **AJR Am J Roentgenol** 2002;178(6):1383–1388.
12. Anna R. Larici, Annemilia del Ciello, Fabio Maggi, Silvia, Immacolata Santoro, Bruno Meduri, Vincenzo Valentini, Alessandro Giordano, Lorenzo Bonomo. Lung Abnormalities at Multimodality Imaging after Radiation Therapy for Non – Small Cell Lung Cancer. 2011. Radiographics Vol 31, No 3.
13. Libshitz HI, Shuman LS. Radiation-induced pulmonary change: CT findings. **J Comput Assist Tomogr** 1984;8(1):15–19.
14. Libshitz HI, Southard ME. Complications of radiation therapy: the thorax. **Semin Roentgenol** 1974;9(1):41–49.
15. Marcelo F. Benveniste, Daniel Gomez, Brett W. Carter, Sonia L. Betancourt Cuellar, Girish S. Shroff, Ana Paula A. Benveniste, Erika G. Odisio, Edith M. Marom. Recognizing Radiation Therapy – related Complications in the Chest. 2019. Radiographics vol 39, No.2.
16. Park KJ, Chung JY, Chun MS, Suh JH. Radiation-induced lung disease and the impact of radiation methods on imaging features. **RadioGraphics** 2000;20(1):83–98
17. Peeter Padrik, Hele Everaus. Onkoloogia õpik. 2015
18. Takeda A, Kunieda E, Takeda T et al.Possible misinterpretation of demarcated solid patterns of radiation fibrosis on CT scans as tumor recurrence in patients receiving hypofractionated stereotactic radiotherapy for lung cancer. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2008;70(4):1057–1065.
19. Tada T, Minakuchi K, Matsui K, Kawase I, Fukuda H, Nakajima T. Radiation pneumonitis following multi-field radiation therapy. **Radiat Med** 2000;18(1):59–61.
20. Trovo M, Linda A, El Naqa I, Javidan-Nejad C, Bradley J. Early and late lung radiographic injury following stereotactic body radiation therapy (SBRT). **Lung Cancer** 2010;69(1):77–85.
21. Webb WR, Müller N, Naidich DP. **High-resolution CT of the lung**. 3rd ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2001; 260–266