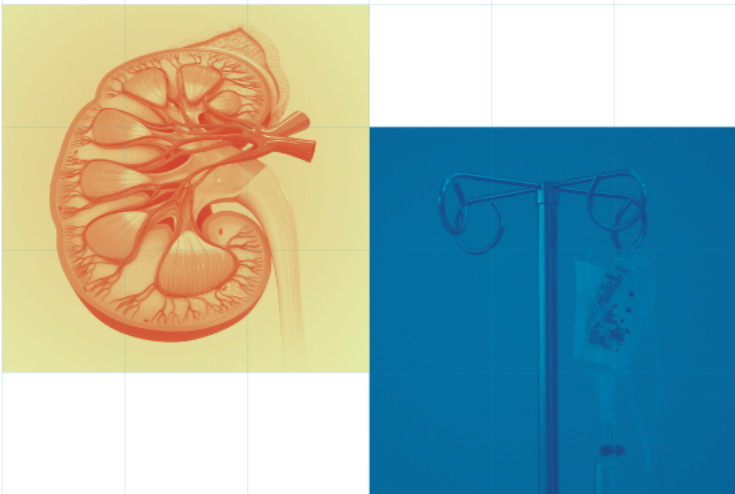


# RADIJACIJSKA NEFROPATIJA

Majana Soče

Specijalist onkologije i radioterapije

Klinika za onkologiju KBC Zagreb



**Zajednički simpozij Hrvatskog društva za internističku onkologiju i Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju Hrvatskog liječničkog zbora**

8.2.2020.

Hrvatski liječnički  
zbor, Zagreb

# Uvod

**Radijacijska nefropatija** = oštećenje/ozljeda bubrega nastala ionizirajućim zračenjem

Bubreg je organ koji je vrlo osjetljiv na zračenje (radiosenzitivnan)

Incidencija radijacijske nefropatije je podcijenjena – duga latencija, komorbiditeti

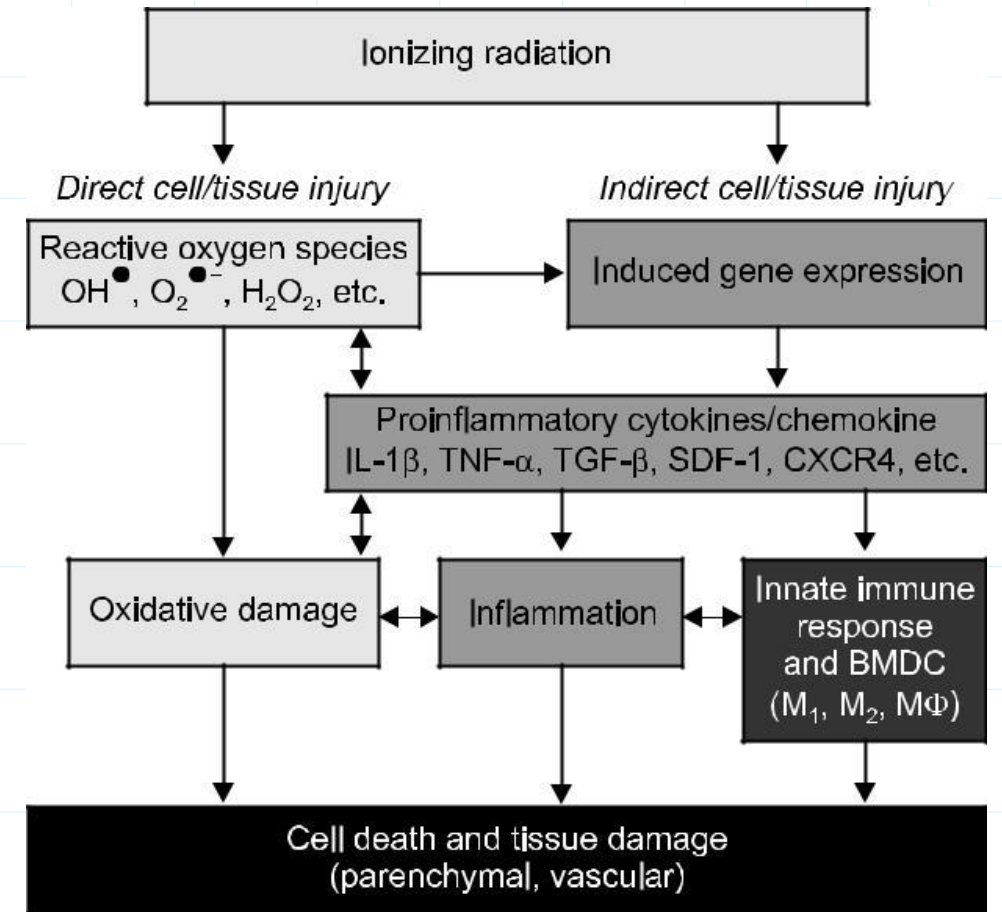
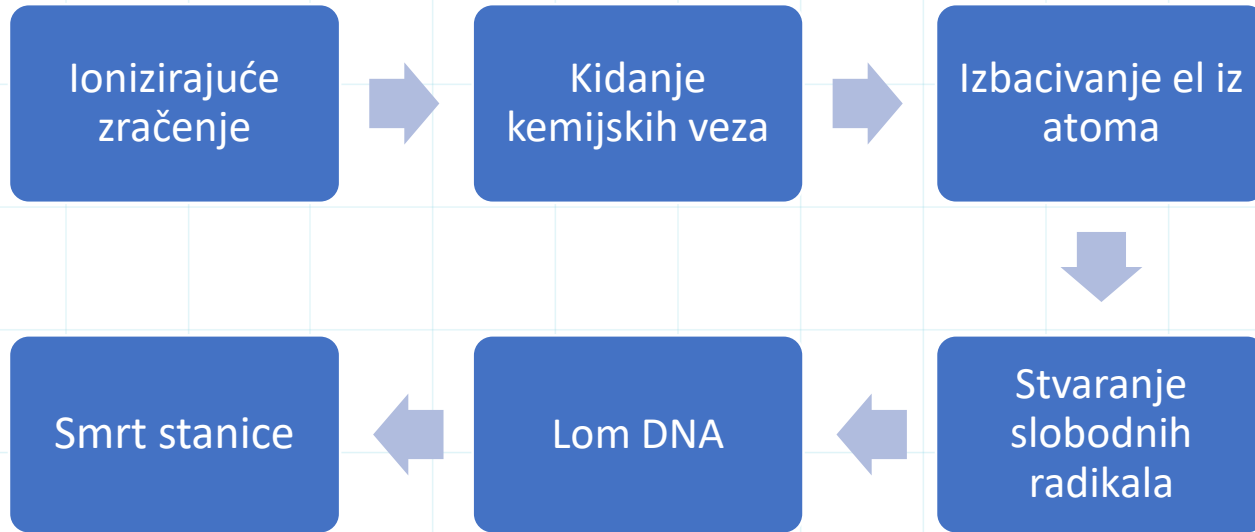
Može nastati ozračivanjem jednog ili oba bubrega

Patogeneza radijacijske nefropatije je kompleksna i još uvijek nedovoljno istražena

# Uvod

- Ionizirajuće zračenje = prijenos energije u obliku fotona (kvanti elektromagnetskog zračenja) ili masenih čestica
- U međudjelovanju s tvari dolazi do izmjene energije i izmjene strukture ozračene tvari
- Apsorbirana doza = količina energije ionizirajućeg zračenja koju apsorbira tvar na koju zračenje djeluje, tj. apsorbirana energija po jedinici mase - Grey (Gy)
- Ekvivalentna doza = apsorb.doza x faktor kvalitete –Sivert (Sv)

# Uvod



- Kasna toksičnost (sporo proliferirajuća tkiva)
- Nizak mitotički index -> odgođena ozljeda tkiva

Jae Ho Kim, et al, Radiat Oncol J 2014;32(3):103-115

# 5R

1. **Repair** (popravak) - razdvajajući dozu na frakcije stanicama dopuštamo da poprave subletalna oštećenja
2. **Redistribution** (preraspodjela) – u različitim fazama staničnog ciklusa stanije nije jednako osjetljiva na zračenje (M i G2 faza)
3. **Reoxygenation** – hipoksične stanice su manje osjetljive na zračenje
4. **Repopulation** – rano i kasno odzivna tkiva
5. **Radiosensitivity** – postoji intrinzična radioosjetljivost (hematološke stanice, gamete, stanice epitela)

*Bergonie Tribondeau-ov zakon:*

*Radioosjetljivost je izravno proporcionalna brzini dijeljenja, a obrnuto proporcionalna stupnju diferencijacije*

# Uvod

- više od 10 Gy izaziva tešku bolest i smrt u nekoliko tjedana
- 2-10 Gy primljenih u kratkom roku izaziva smrt s vjerojatnošću od 50%
- 1 Gy primljen u kratkom roku izazvao bi radijacijsku bolest (mučninu, gubitak kose), ali najvjerojatnije ne i smrt
- 50 mGy godišnje je najmanja doza za koju postoje dokazi da izaziva rak

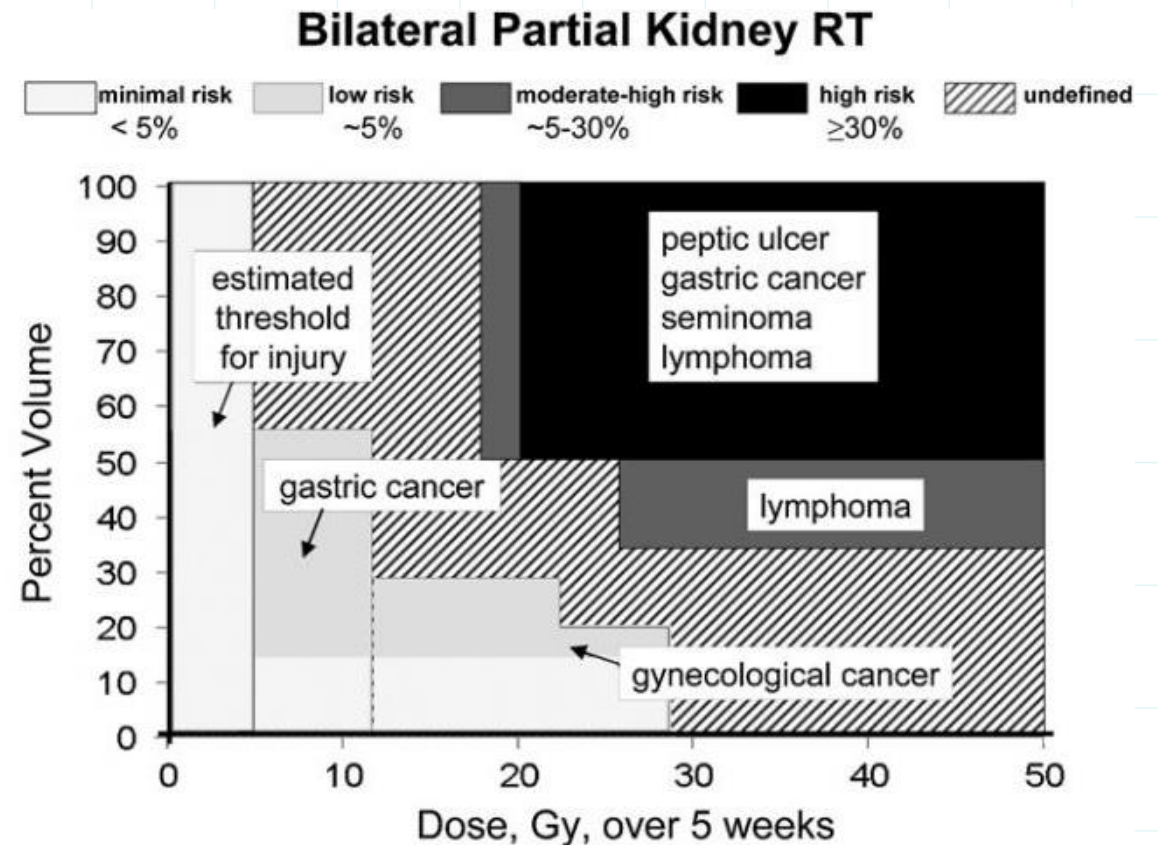
Hiroshima i Nagasaki - oko 10Gy

RTG abdomena – 0.7mGy

CT – 8-20 mGy



Bubrezi su dozno limitirajući organ ( GI tumori, ginekološki, limfomi, sarkomi gornjeg abdomena, **Total body irradiation TBI**)



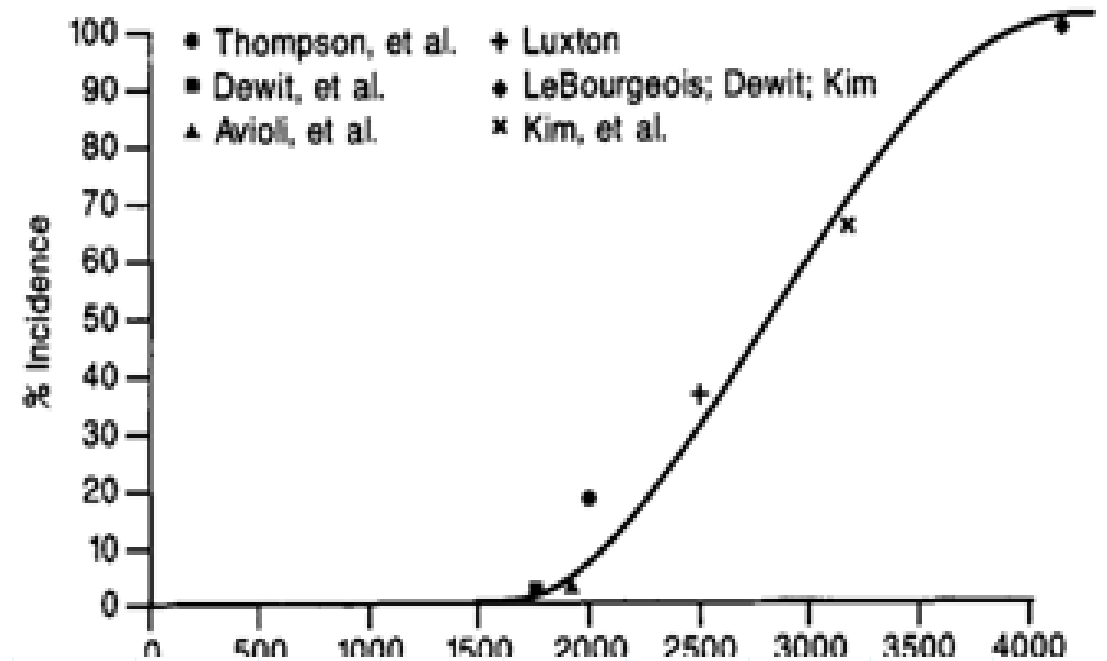
L. A. DAWSON et al. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 76, No. 3, 2010

- 18-23 Gy -> 5% rizik da u 5 godina nastane oštećenje
- 28 Gy -> 50 % rizik da u 5 godina nastane oštećenje

- Prag doze je 23 Gy (ali frakcionirano kroz 4 tjedna)
- Bitan je odnos doze i volumena ozračenog bubrega

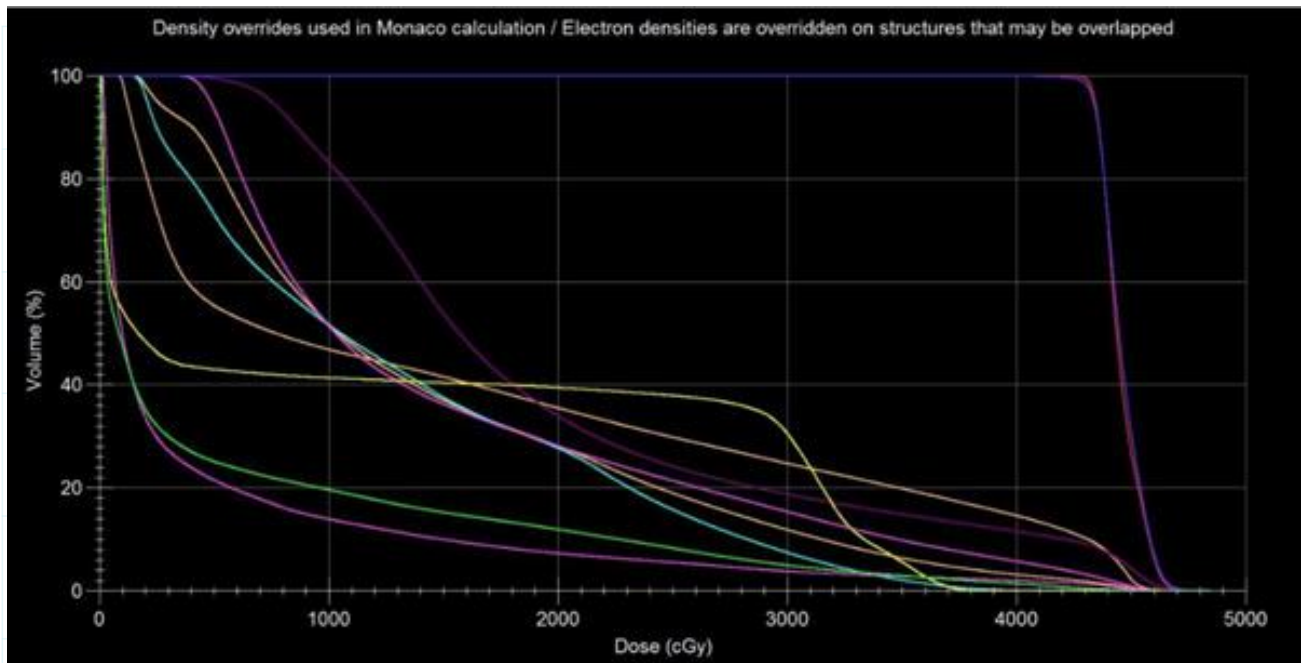
Dozno volumni histogrami (DVH)

### Correlation of Dose with Symptomatic Radiation Nephropathy



Cassady J., I.J Radi. Onc Biol. Physics, Vol 31, 1995.





## Dozno volumni histogram (DVH)

Koju dozu zračenja prima određeni volumen pojedinog organa

QUANTEC =  
**Quantitative**  
**Analyses of**  
**Normal Tissue**  
**Effects in the**  
**Clinic**

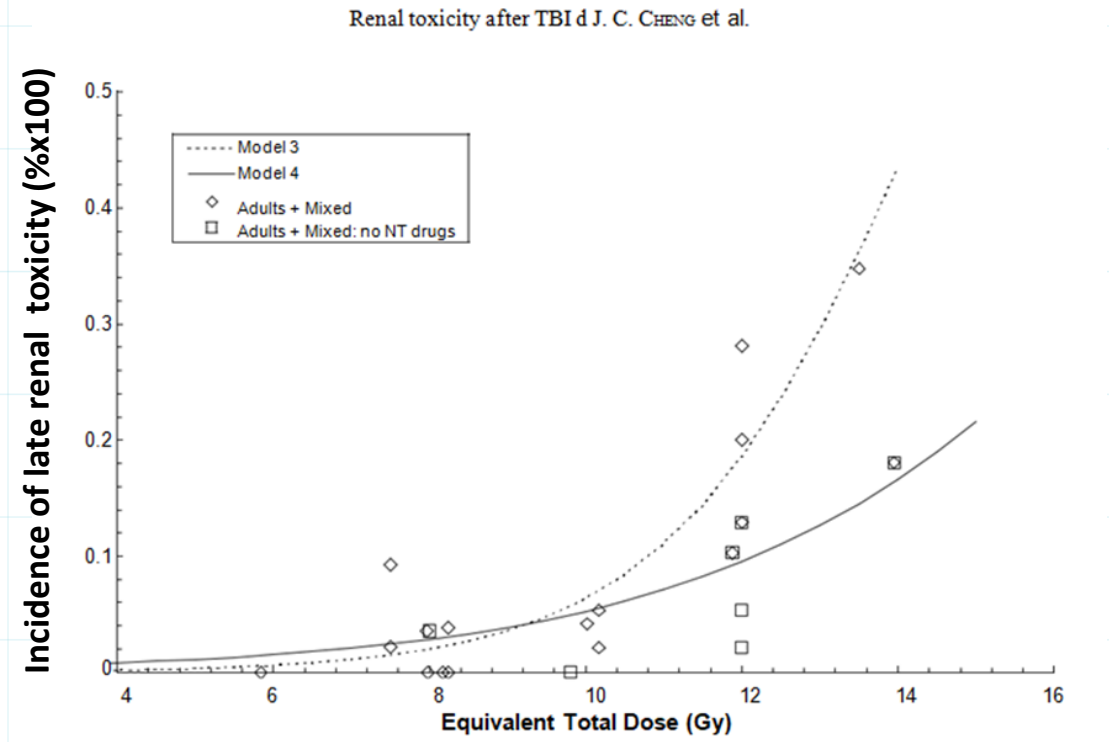
Organ	Volume	Dose/volume	Toxicity rate	Toxicity endpoint
Kidney, bilateral	Mean	< 15-18 Gy	< 5 %	Clinical dysfunction
Kidney, bilateral	Mean	< 28 Gy	< 50 %	Clinical dysfunction
Kidney, bilateral	V12	< 55 %	< 5 %	Clinical dysfunction
Kidney, bilateral	V20	< 32 %	< 5 %	Clinical dysfunction

# Total body irradiation

- TBI = danas najčešći uzrok radijacijske nefropatije (ali...)
- **Mijeloablativna** i ne-mijeloablativna



10-14Gy (frakcionirano kroz 3-4 dana)  
nakon KT (nefrotoksičnost ciklosporina  
flutarabina)

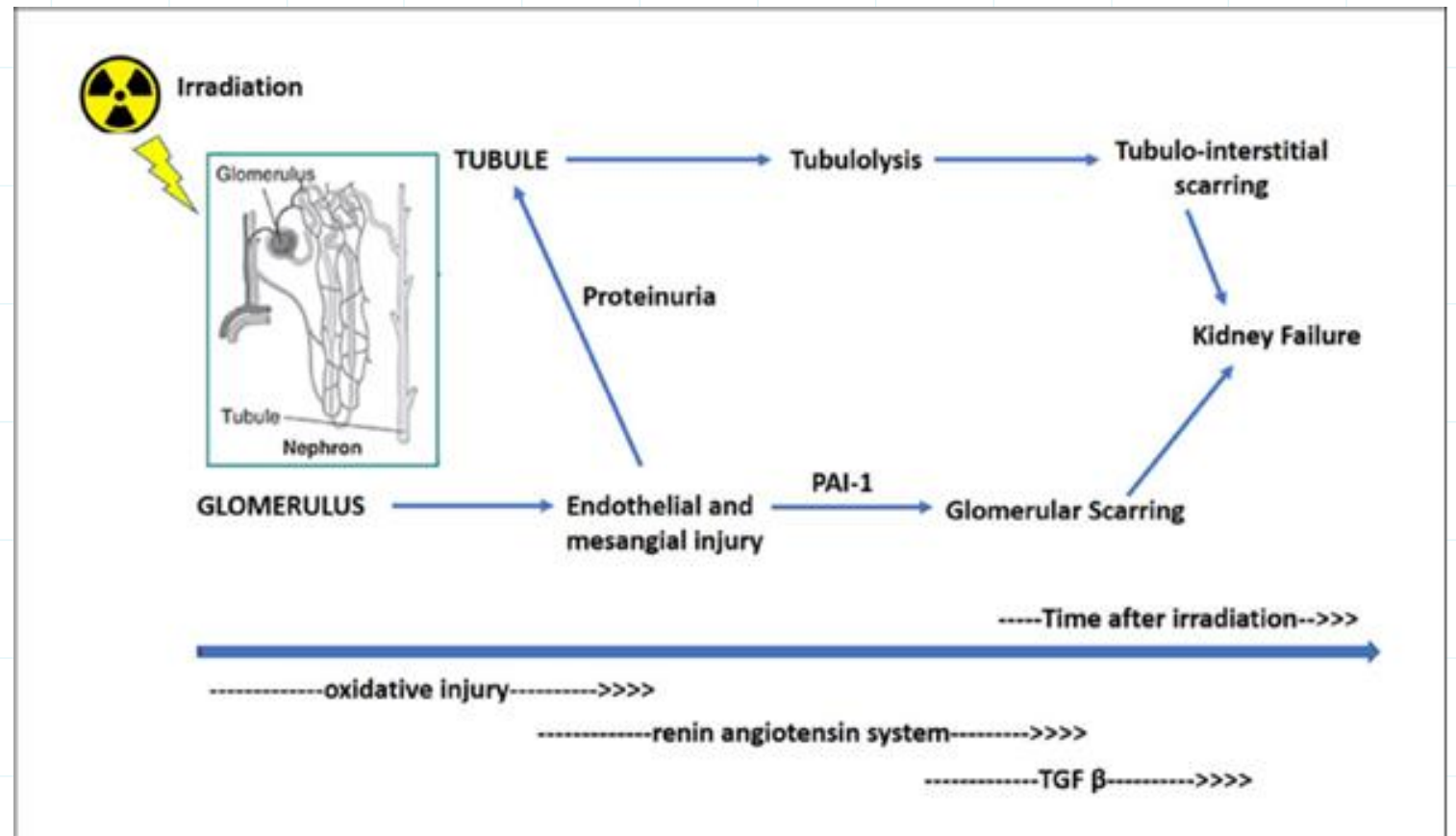


# Morfološke promjene

**Glomerularne:**  
proliferacija mezangijalnih stanica, glomeruloskleroza

**Tubulo – intersticijske:**  
fibroza

**Vaskularne:** tromboza arterija i arteriola



Kala J, Journal of Onco-Nephrology 2019, Vol. 3(3) 160–167

# Funkcionalne promjene

- *Proteinurija* – progresivna bez terapije, ovisna o dozi, 6-8 tj od RT
- *Anemija* – možda zbog deplecije eritropoetina uslijed ozljede intersticijskih peritubularnih fibroblasta<sup><5%</sup>
- *Hipertenzija* – zbog redukcije renalne cirkulacije uslijed ozljede intrarenalnih arterija
  - oštećena natrijureza i povećanje volumena zbog tubulointersticijske fibroze
  - aktivacija renin-angiotenzin sustava zbog ishemije nastale vaskularnom ozljedom

# Klinički sindromi

- 1. akutna radijacijska nefropatija 6-12 mj
- 2. kronična > 18 mj
- 3. maligna hipertenzija 12-18 mj
- 4. benigna hipertenzija > 18 mj

- Prvi put opisani od Luxtona i sur. 1953. godine
- Ovisni o dozi zračenja i volumenu bubrega koji je ozračen
- „period latencije”

# Akutna radijacijska nefropatija

- Jedina akutna ozljeda (6-12mj)
- Kl. slika: umor, edemi, glavobolje, kratkoća daha
- Anemija – normocitna i normokromna
- Rijede hemolitičko-uremični sindrom ili TTP
- Blaža proteinurija (2g/g urina)
- Prognoza: ovisi o razvoju maligne hipertenzije i težini retencije tekućine
- Preživjeli -> kronično bubr. zatajenje

# Kronična radijacijska nefropatija

- 1. primarna – oko 2 godine iza RT
- 2. sekundarna – posljedica ak. rad. nefropatije
  
- Kl. slika: hipertenzija, albuminurija, anemija, azotemija, atrofija bubrega

# Maligna hipertenzija

- Može se razviti tijekom ak. nefropatije ili kao kasna toksičnost (>18 mj od RT)
- Kl. slika: encefalopatija, retinopatija, napadi

# Benigna hipertenzija

- Različit stupanj proteinurije, ali bez bubrežnog zatajenja

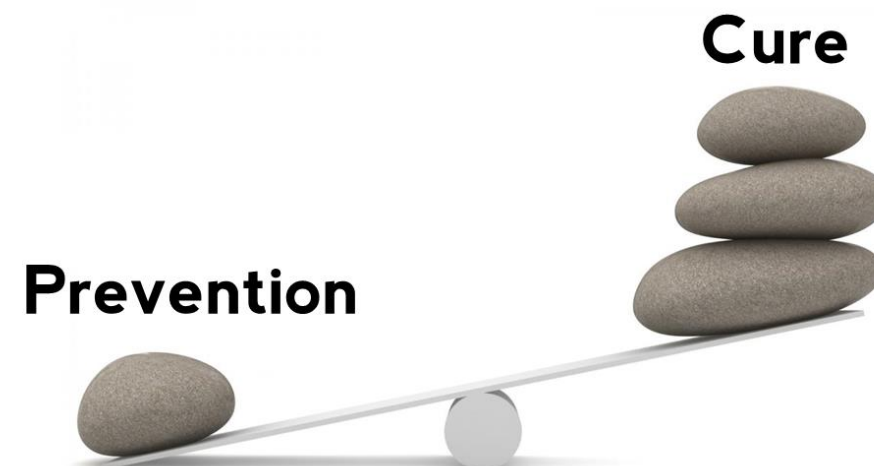
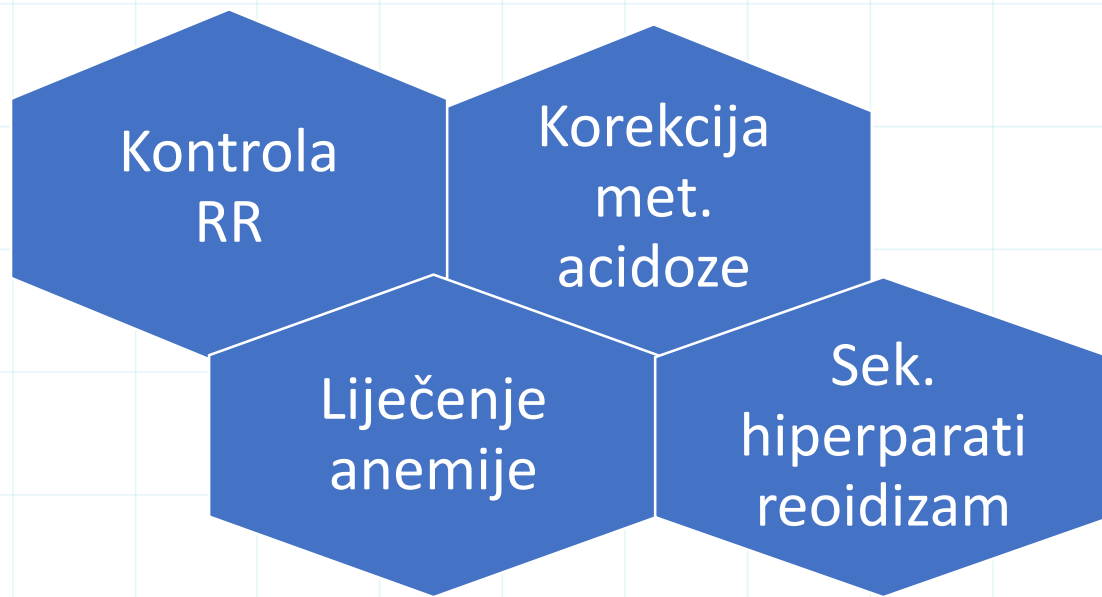
# Hipertenzija kod unilateralne RT bubrega

- Zbog smanjenja ozračenog bubrega i razvoja renin-ovisne hipertenzije (tzv. Page bubreg)
- Unilateralna nefrektomija



# Liječenje

- Nema smjernica
- Liječenje kao bilo koja druga hipertenzivna bolest bubrega



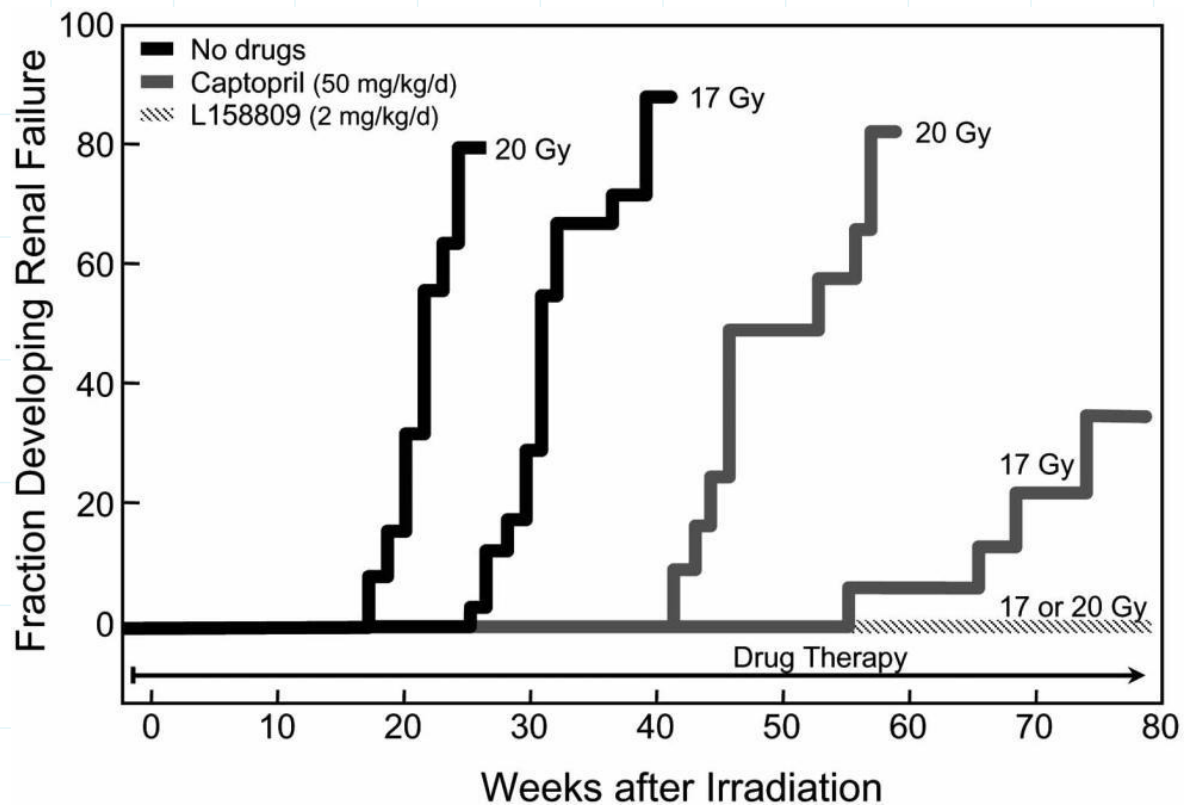
# Liječenje

- ACE inhibitori
- Antagonisti angiotenzina II

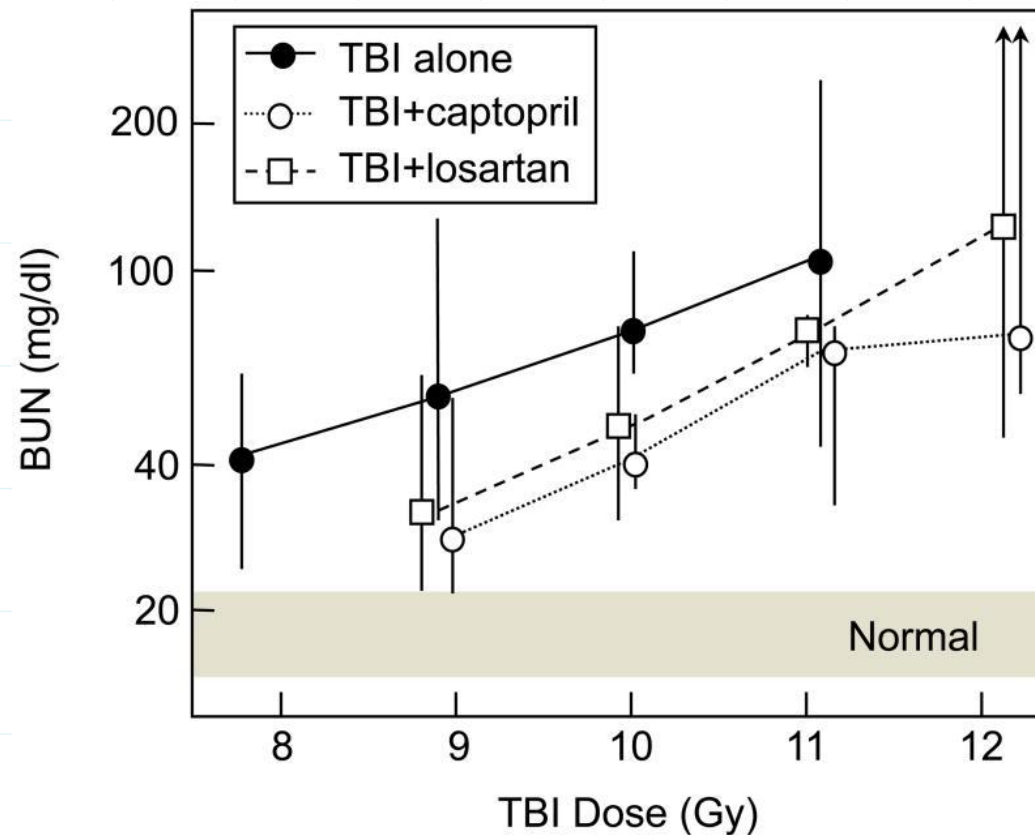


- eksperimentalno liječenje RN
- profilaksa RN (čak i ako terapija započne nakon zračenja)
- kratki intervali liječenja ( 3-6 tjedana), najbolje 4-10 tjedana nakon završetka TBI

# Profilaksa RN

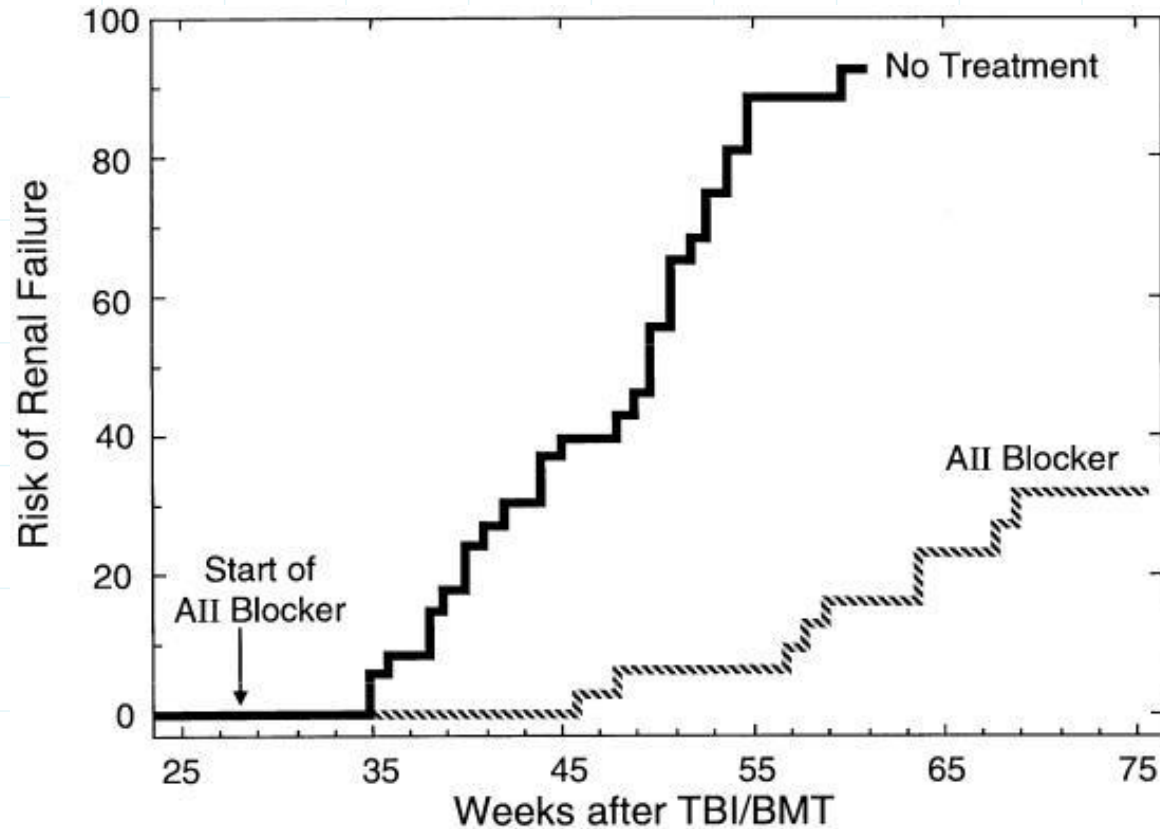


Moulder et al., Current Pharmaceutical Design, 2007, Vol. 13, No. 13

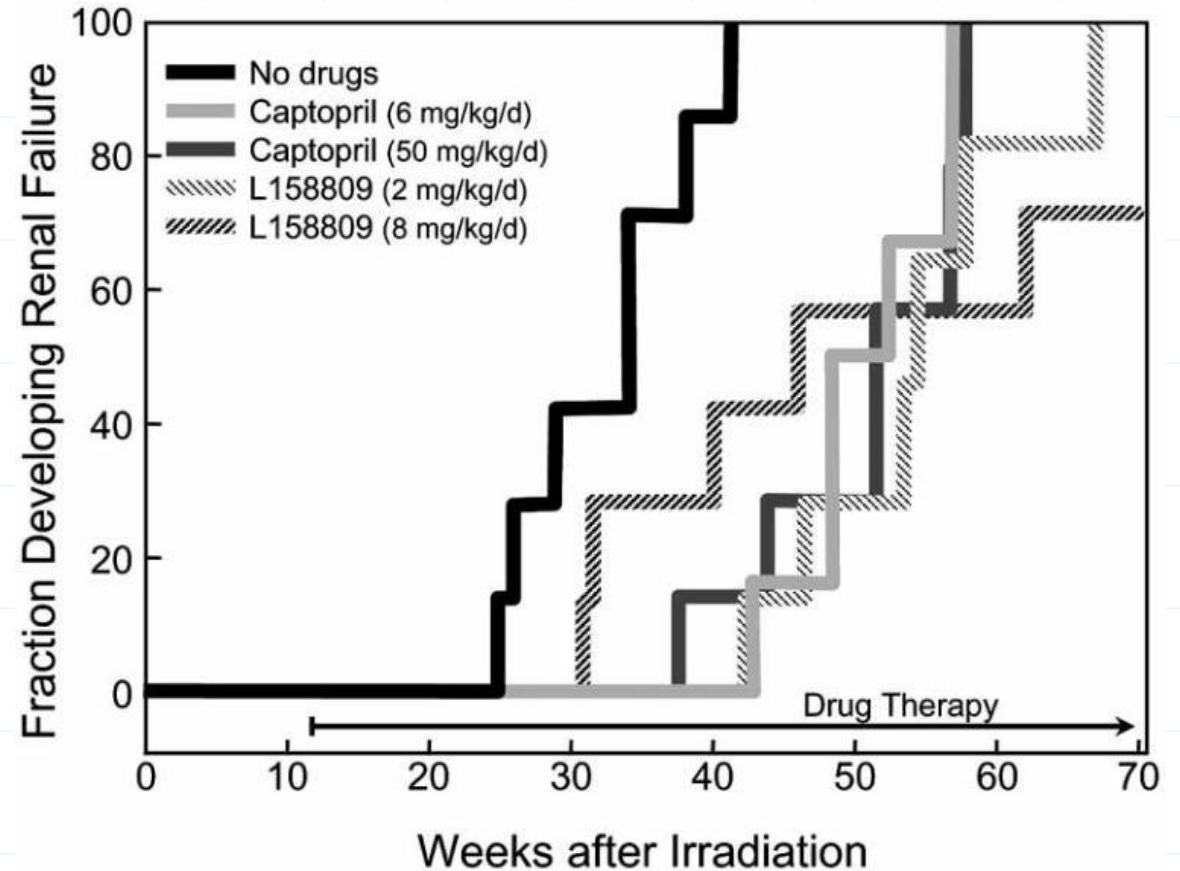


Cohen E.P. Current drug targets, 2010, 11(11),1423-1429

# Terapija već razvijene RN

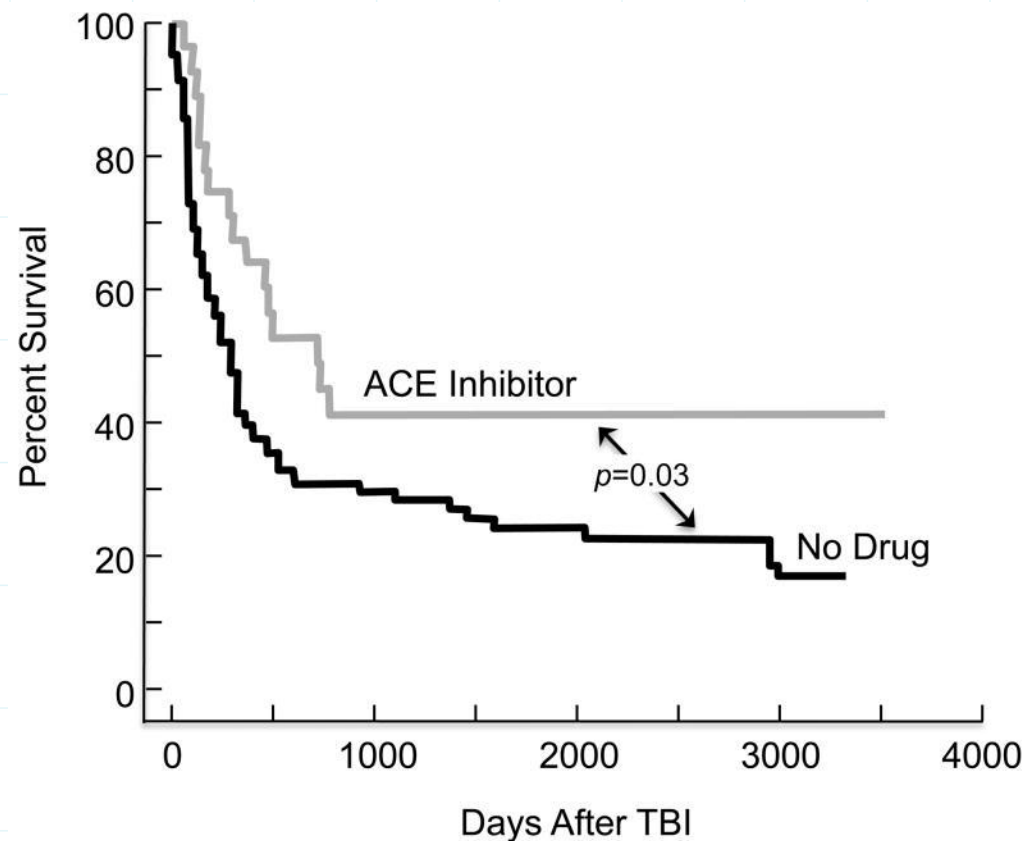


*J.E. Moulder et al. / Radiotherapy and Oncology 46 (1998) 307±315*



*Cohen E.P. Current drug targets, 2010, 11(11),1423-1429*

# Liječenje



- All blokada je učinkovitija od ACE inhibitora u profilaksi RN
- All antagonisti i ACE inhibitori su jednako učinkoviti u liječenju već nastale RN
- U profilaksi RN učinkovito je kraće razdoblje terapije (6 tjedana), ali ne i u liječenju već nastale RN

Cohen E.P. Current drug targets, 2010, 11(11),1423-1429

# Za ponijeti kući

- Incidencija radijacijske nefropatije je podcijenjena – duga latencija, komorbiditeti
- Total body irradiation (TBI) je danas najčešći oblik radioterapije koji može dovesti do razvoja RN
- Prezentacija RN može biti akutna i kronična
- ACE inhibitori i AII antagonisti su lijekovi izbora
- Njihova učinkovitost pokazana i u profilaksi RN
- **Prevenција RN** (rt onkolozi moraju imati na umu ovu nuspojavu zračenja prilikom izrade plana zračenja, te praćenja bolesnika)

