



# VÝVOJ A MODERNÍ TRENDRY V RADIOTERAPII

**MUDR. JANA ZITTERBARTOVÁ**

**KLINIKA RADIČNÍ ONKOLOGIE**

**MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV A LF MU, BRNO**

# RADIOTERAPIE = LÉČBA IONIZUJÍCÍM ZÁŘENÍM

- Součást komplexní onkologické péče
  - Lékařským oborem od roku 1922
- V ČR je 27 radioterapeutických pracovišť
- 37% všech onkologických pacientů podstupuje léčbu zářením (v USA 50% léčených pacientů)
  - Ročně k RT zhruba 33 000 pacientů
    - Na KRO MOÚ přibližně 2 000 nových pacientů ročně
  - Denní obsazenost lineárního urychlovače je 50 - 70 lidí

**RADIOLOGICKÝ  
ASISTENT**



**RADIOTERAPEUT, KLINICKÝ RADIOLOGICKÝ FYZIK**



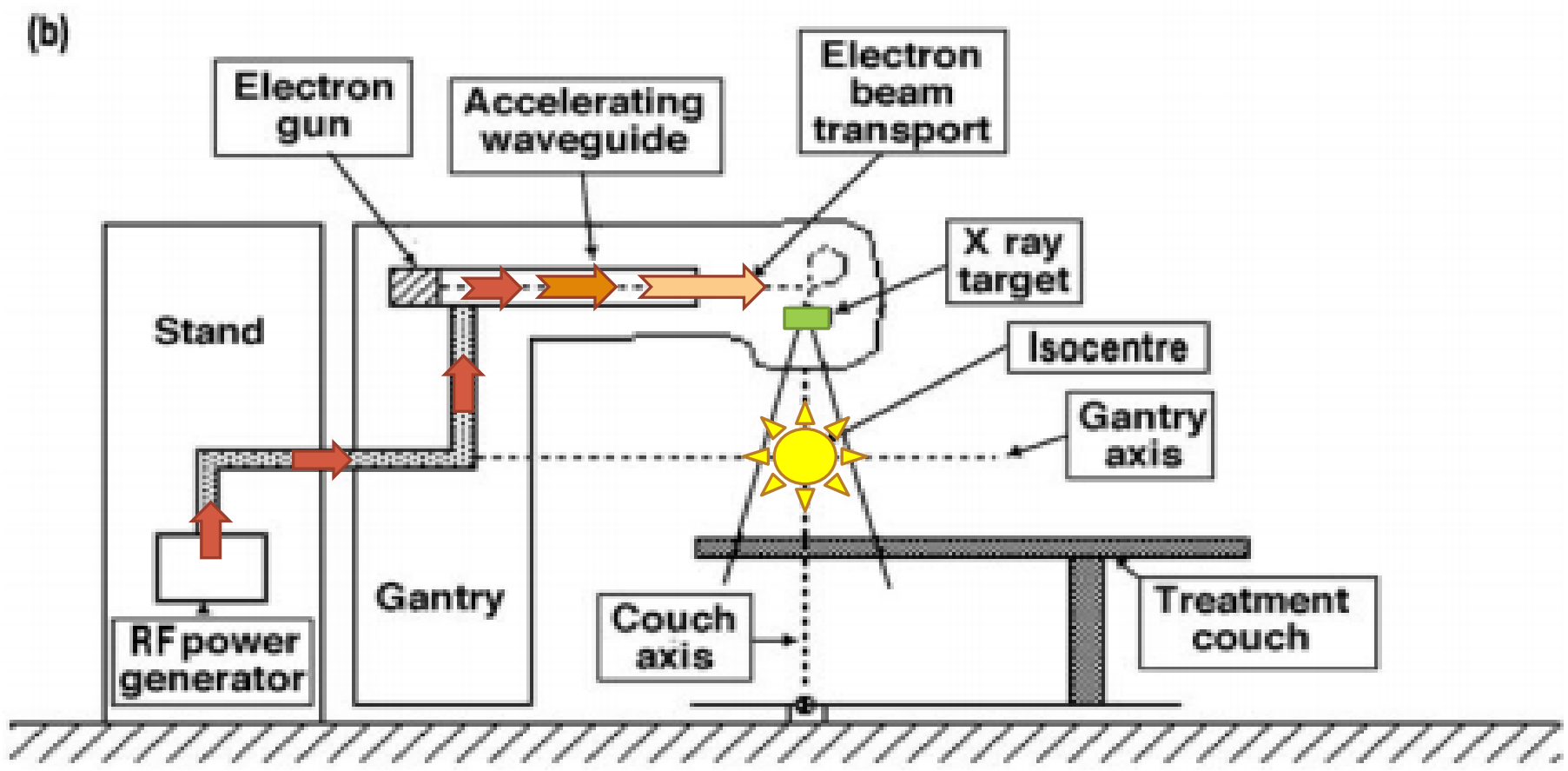
**LINEÁRNÍ URYCHLOVAČ**



**CT SIMULÁTOR**



**FIXACE PACIENTA**

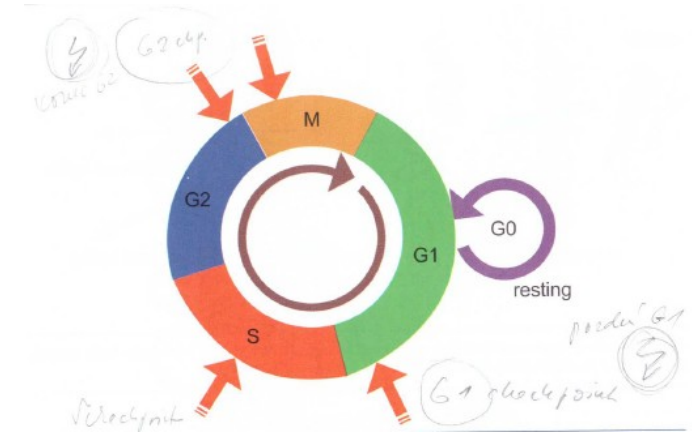


140

# ROLE RADIOTERAPIE V LÉČBĚ NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ

- **Kurativní** – léčba nádorů citlivých k záření – tu děložního hrdla, prostata, head and neck, anální karcinom; hraničně operabilní, inoperabilní nádory
- **Neoadjuvantní** – s cílem zmenšit tumoru před operací – tu konečníku
- **Adjuvantní** – zajišťovací radioterapie, cílem je eliminovat zbytky choroby a riziko mikroskopického šíření – tu prsu, mozku
- **Paliativní** – ovlivnit bolest a subj. potíže pacienta způsobené nádorem
- **Nenádorová RT**- prevence bolestivosti, zánětu u nenádorových chorob – ostruha patní, artróza velkých kloubů, ale i arteriovenosní malformace mozku, stenózy dechových cest

# RADIOSENZITIVITA/RADIOREZISTENCE



- **radiosenzitivita** = míra odpovědi nádoru na ozáření, velikost a rychlost regrese po ozáření
- v in vitro studiích je vyjadřována jako přežívající frakce buněk po dávce 2 Gray ( $SF_2$ )
- **radiokurabilita** = eradikace nádoru v primárním a metastatických ložiscích
- citlivost buněk na účinky záření, která je dána zejména **schopností reparace DNA**
- dále závisí na **růstové fázi buněčného cyklu** (pozdní G1, konec G2-M), **oxygenaci buněk**, **proporci klonogenních nádorových buněk**

# RADIOSENZITIVITA TKÁNÍ

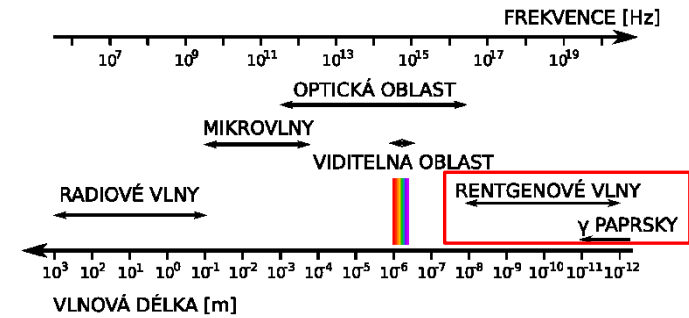
<b>vysoká</b>	<b>střední</b>	<b>nízká</b>
kostní dřeň slezina thymus lymfatické uzliny gonády oční čočka lymfocyty	kůže mezodermové orgány (játra, srdce, plíce, ...)	svaly kosti nervový systém



# RADIOSENZITIVITA NÁDORŮ

radiosenzitivita	tkáň	nádor
vysoká	embryonální zárodečná lymfoidní	Wilmsův nádor seminom Hodgkinova choroba
střední	epiteliální žlázová	epidermoidní karcinom adenokarcinom
nízká	svalová žlázová nervová	leiomyosarkom fibrosarkom nádory nervového systému

# RADIOBIOLOGIE

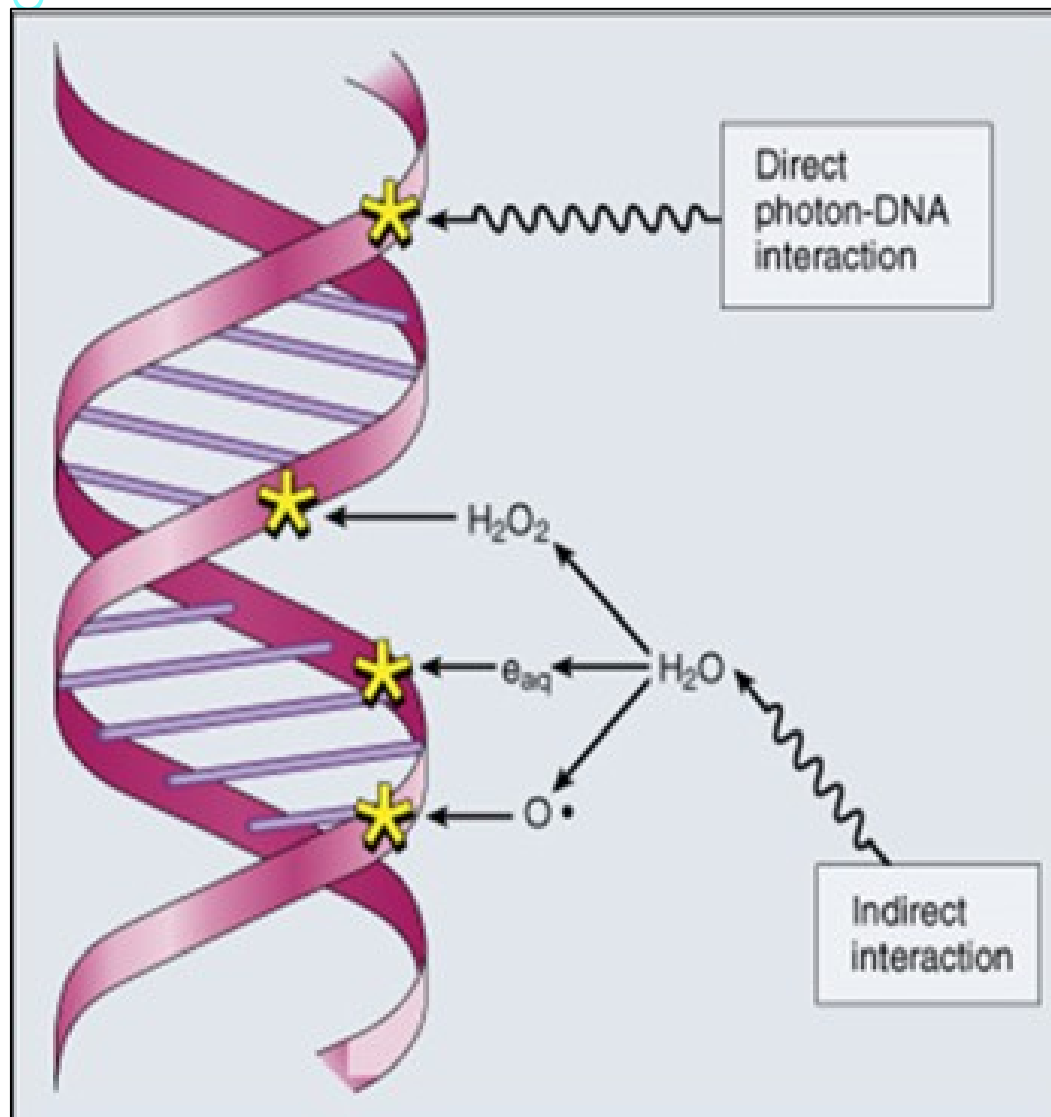


**Ionizující záření** – záření, jež má takovou energii, která je schopná při průchodu látkou vyvolat **ionizaci** atomů

Energie je nesená

**A/ elektromagnetickým zářením** – kvanta energie „fotony“, záření X, záření  $\gamma$  (gama)

**B/ korpuskulárním zářením** – elektrony, alfa částice, protony, neutrony, piony, mezony, jádra atomu uhlíku



## Přímo ionizující záření

– vyvolává ionizaci DNA přímo

**Nepřímo ionizující záření** – energie je předána sekundárním částicím s nábojem a schopností přímé ionizace

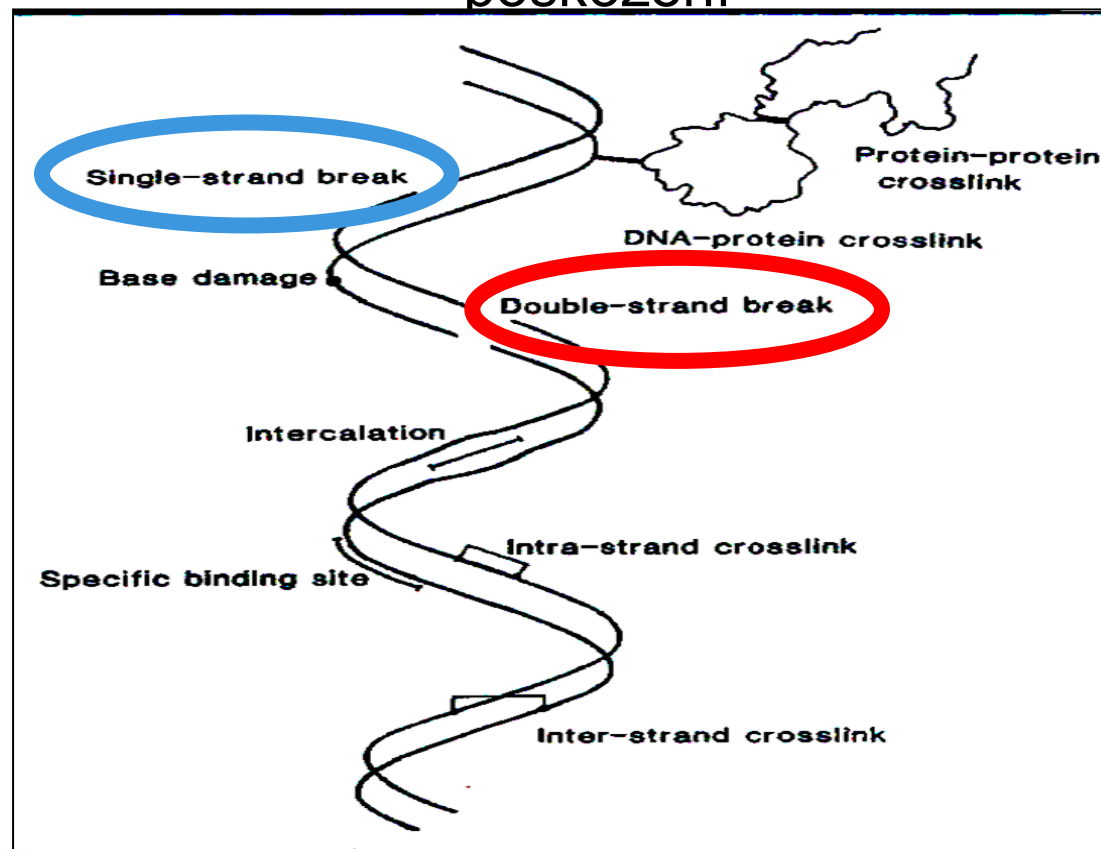
# Efekt ionizujícího záření v živém organismu

**A/Fyzikální reakce** – ionizace, excitace

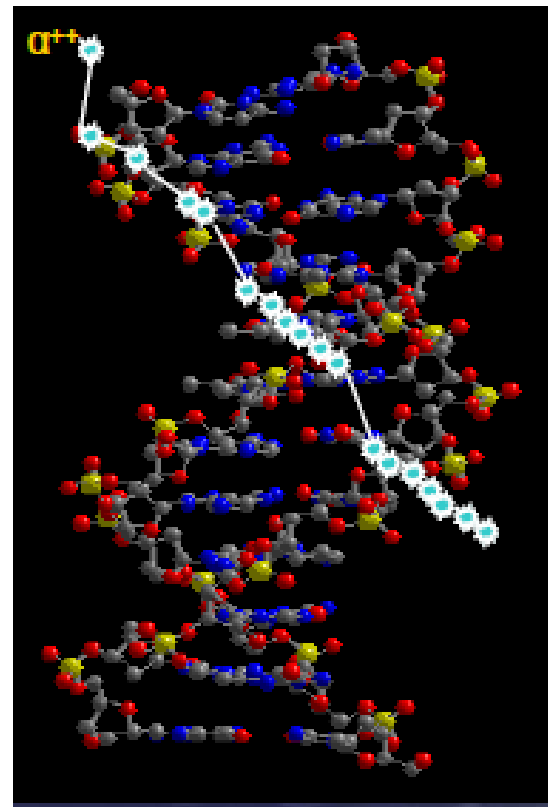
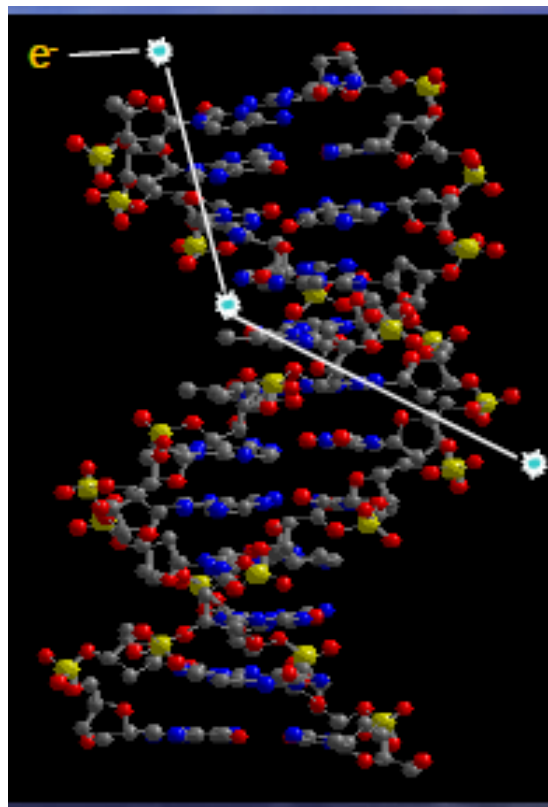
**B/Chemické reakce** – „radiolýza vody“ – tvorba volných radikálů

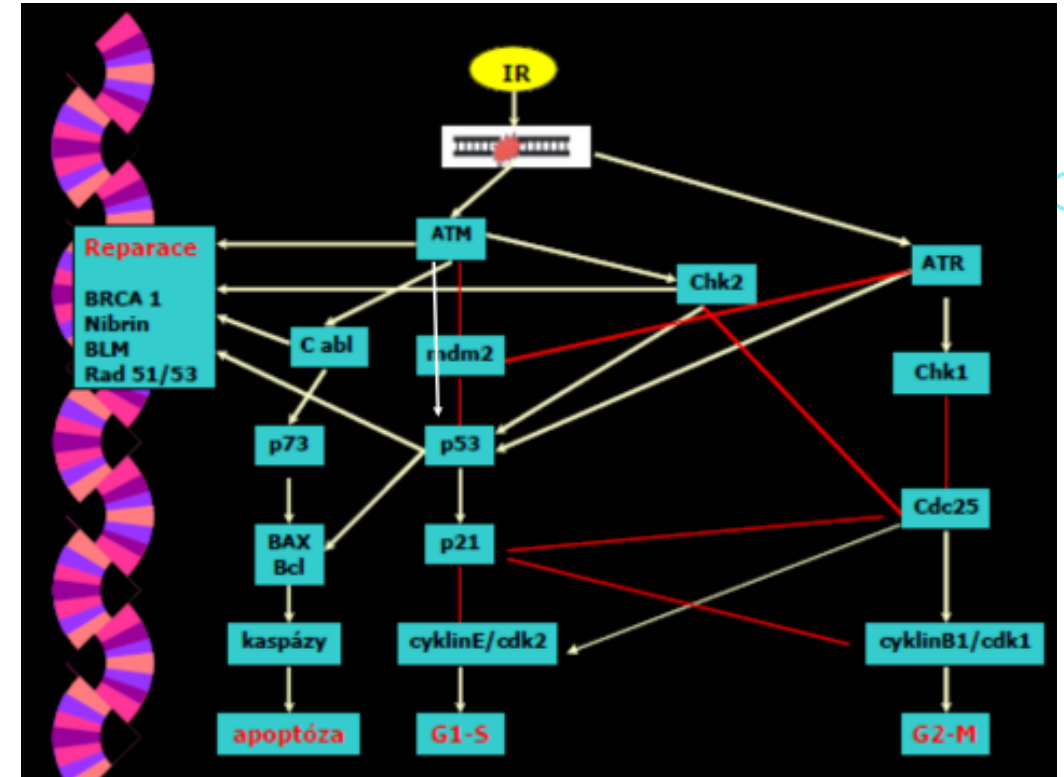
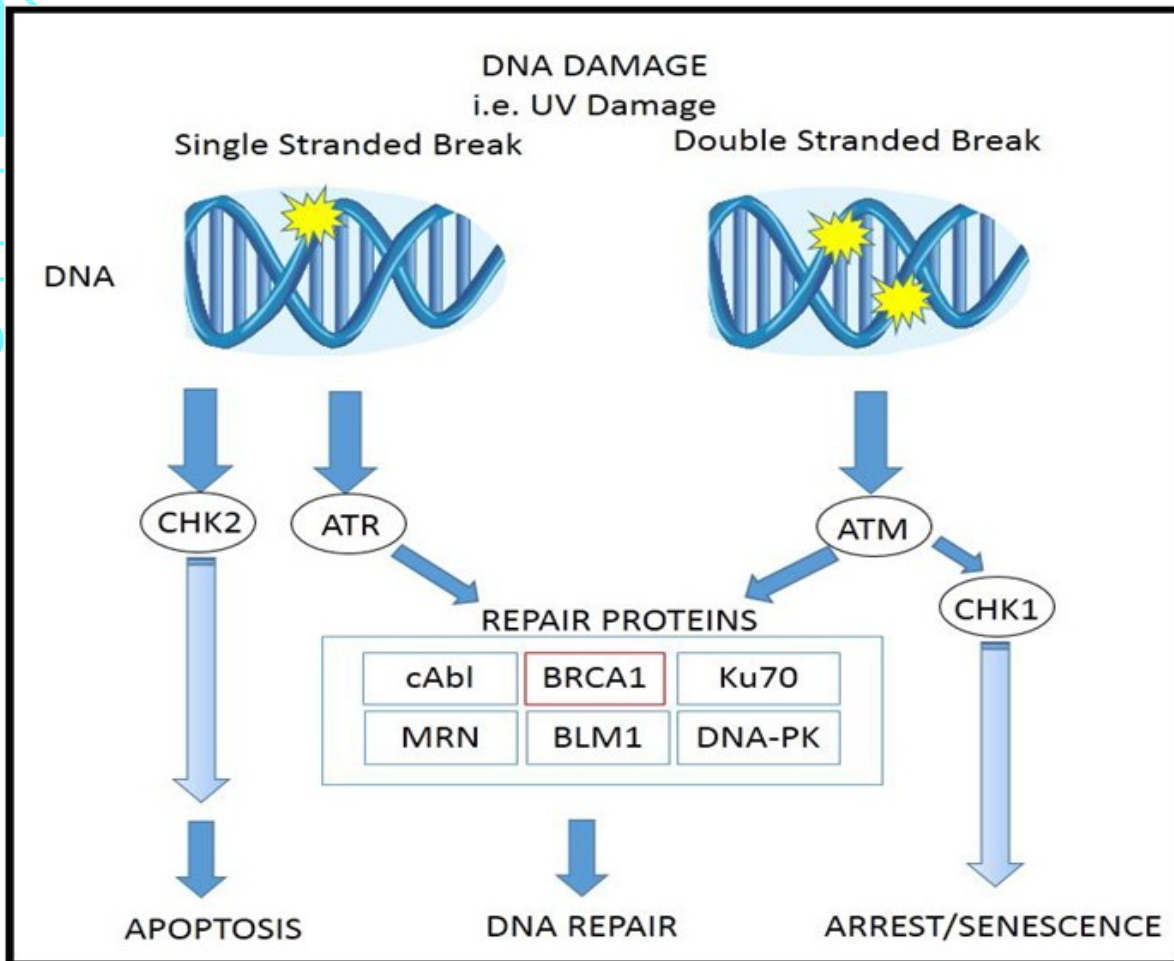
**C/Biochemické reakce** – působení na úrovni makromolekul (DNA, bílkoviny, enzymy..)

**D/Biologické reakce** – změny buněčných struktur vedoucí k smrti buňky, genetické poškození



**Dvojité zlomy DNA** – vznikají v důsledku dvou jednoduchých zlomů (SSB), závisí na hustotě ionizace, časové souslednosti SSB, aktivitě reparace DNA

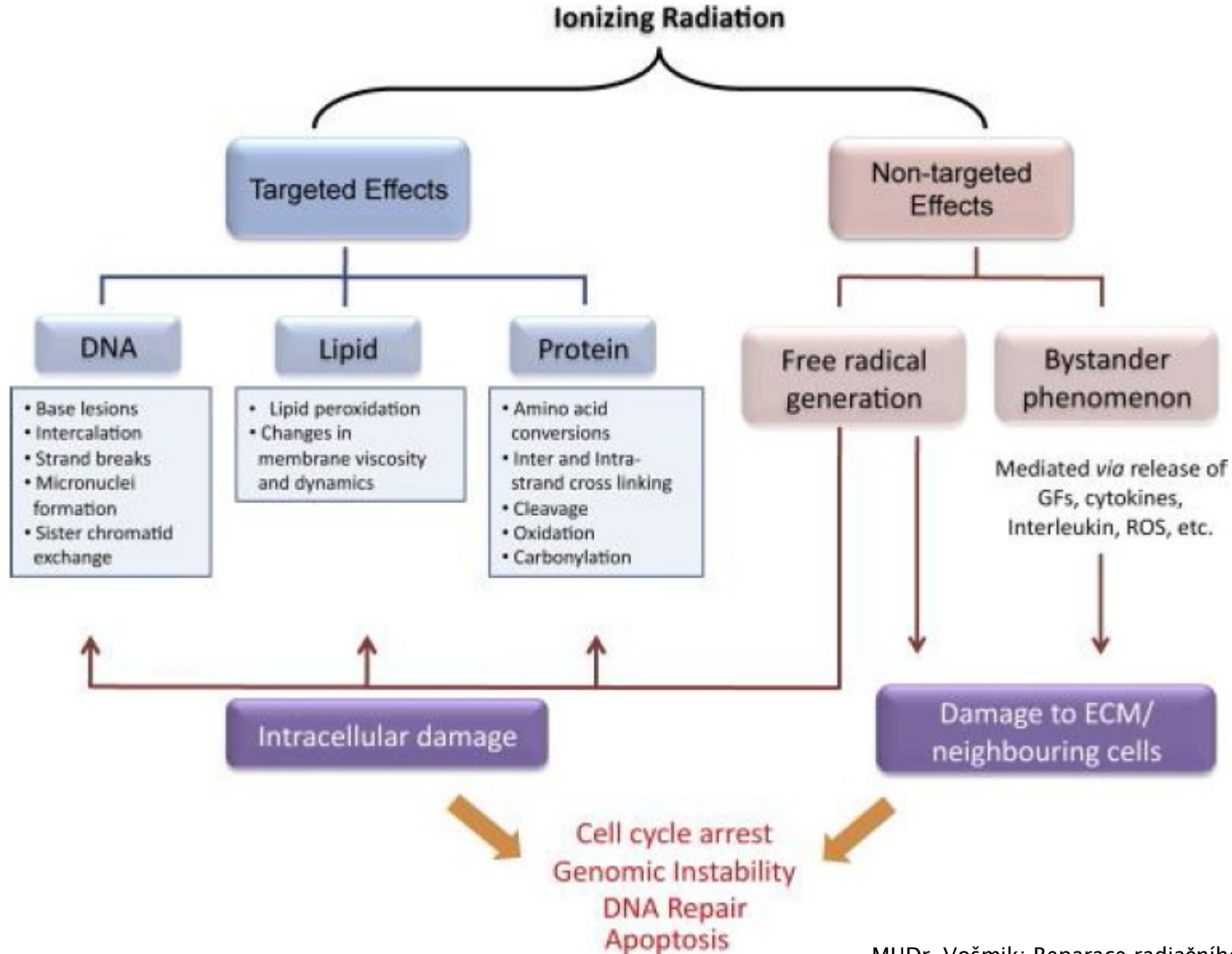




V reakci na ozáření se nádorové a normální buňky liší **různou schopností reparace a apoptózy.**

**Omezená schopnost apoptózy a reparace** vede u nádorových buněk ke kumulaci chyb v následně k většímu usmrcování po ozáření v porovnání se zdravými buňkami, u kterých apoptózy a reparace nejsou narušeny

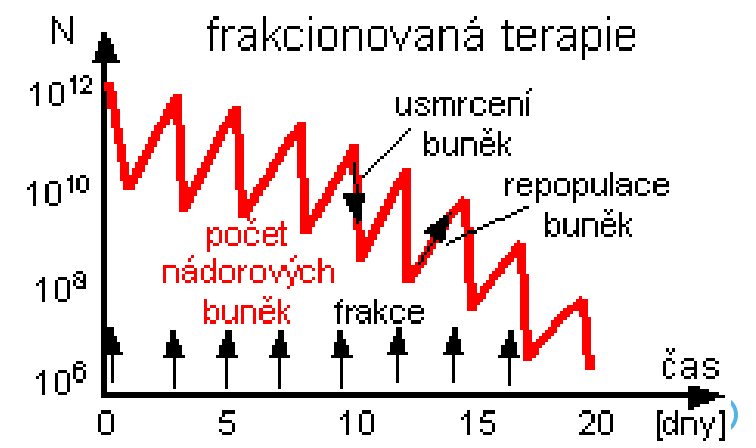
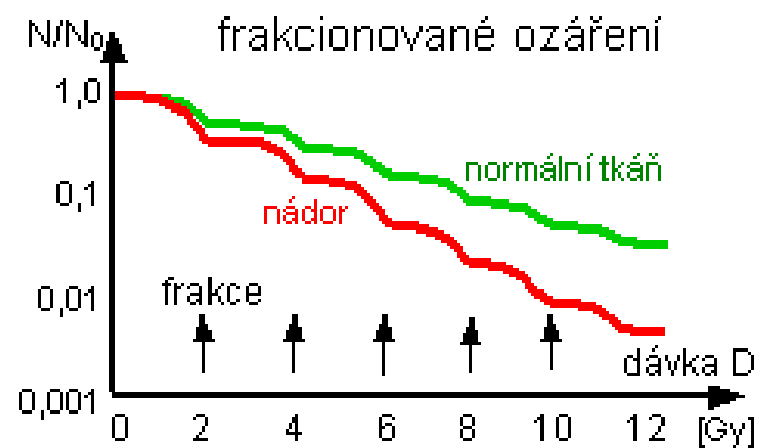
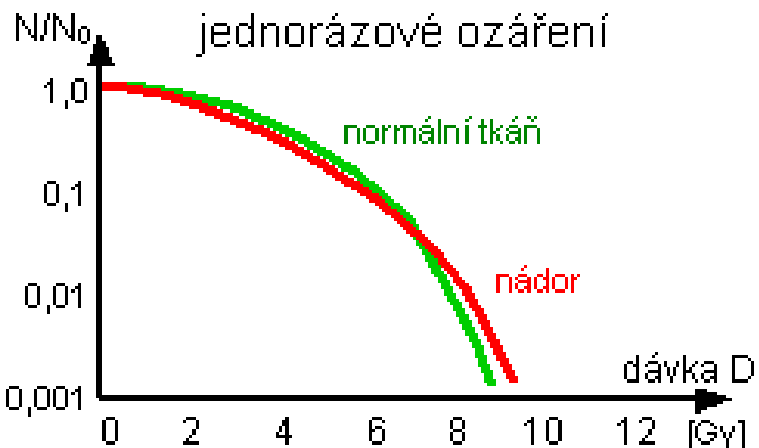
# Poškození buňky vlivem ionizujícího záření



**PRINCIP RADIOTERAPIE** – ozáření nádoru či lůžka nádoru s maximálním šetřením okolní zdravé tkáně

**FRAKCIONACE** = celková dávka rozdělena do dílčích frakcí, **ochrana zdravých tkání**

Předpokládá se nižší reparační schopnost nádorových buněk





## Možnosti radioterapie

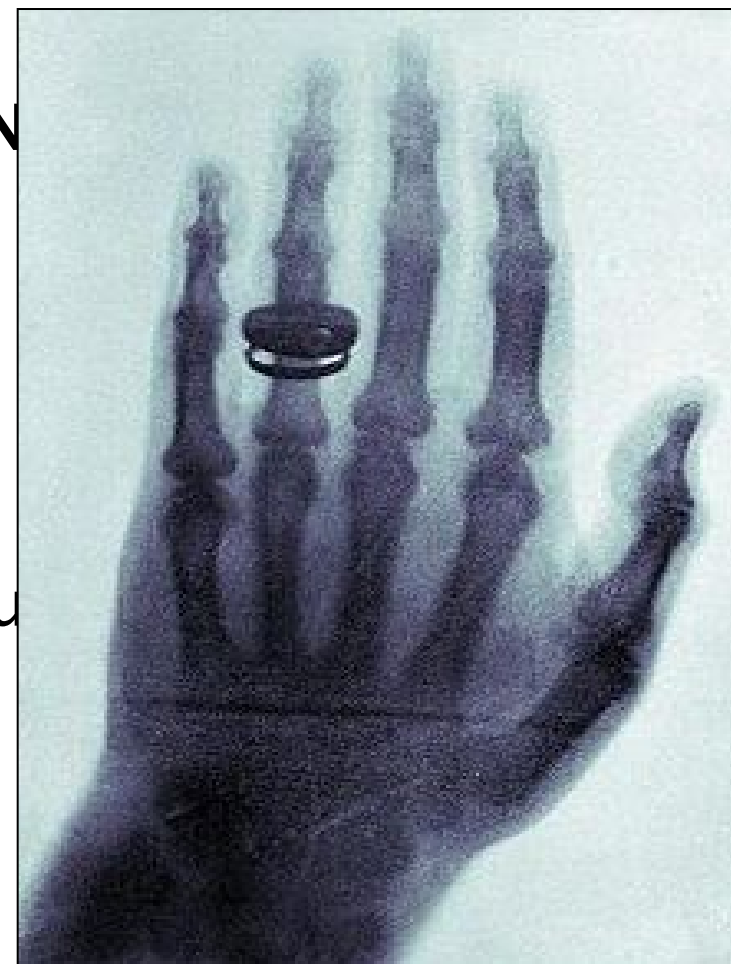
**A/ TELETERAPIE** – zdroj mimo tělo pacienta (lineární urychlovač)

**B/ BRACHYTERAPIE** – zdroj v blízkosti či přímo v tkáni (radioizotopová zrna  $^{192}\text{Ir}$ ,  $^{198}\text{Au}$ ,  $^{137}\text{Cs}$ ,  $^{125}\text{I}$ )

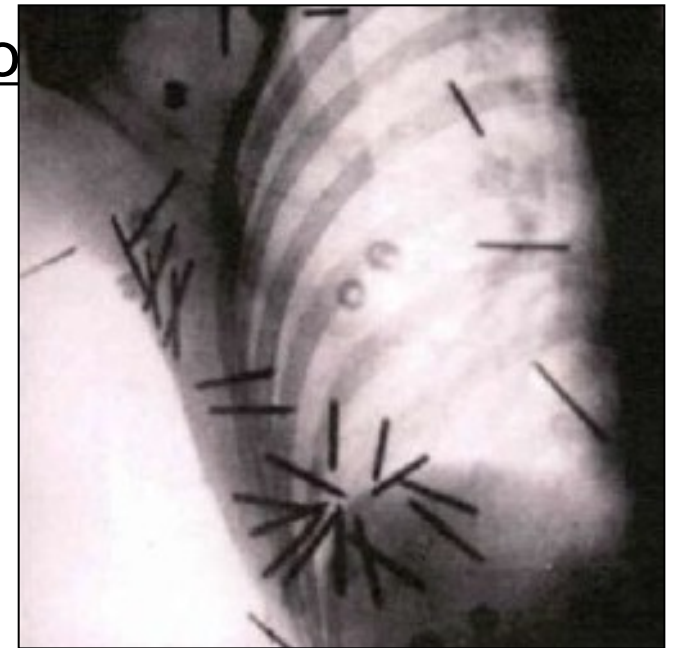
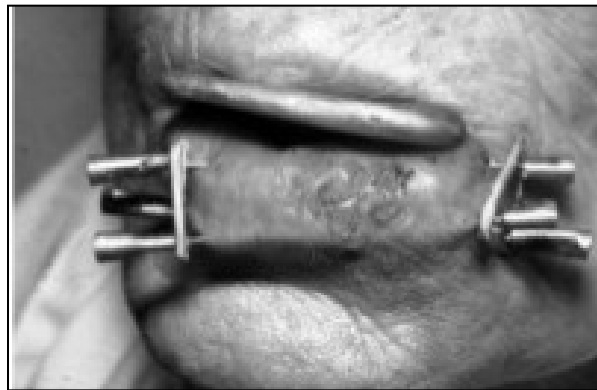


# HISTORIE RADIOTERAPIE

- 1895 objev **WILHELMA CONRADA RÖNTGENA**
- Paprsky X
- 1901 Nobelova cena
- diagnostické účely
- terapeutické účely – léčba tumorů kůže a prsu

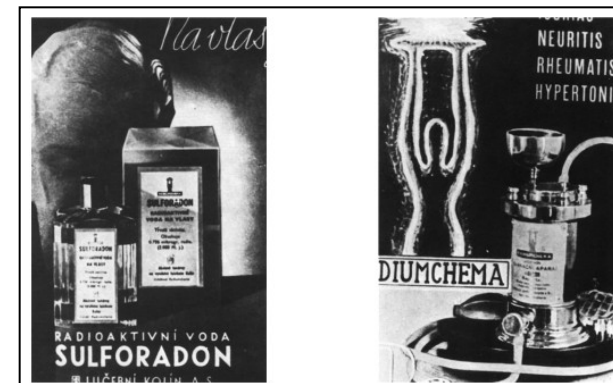


- 1896 **ANTOINE HENRI BECQUEREL** – objev přirozené radioaktivity radioaktivity
- neviditelné záření vycházející ze soli uranu, objev paprsků  $\beta$
  
- 1898 **MARIE CURIE SKLODOWSKÁ, PIERRE CURIE** – jáchymovský smolinec, objev prvků radium a polonium
- základy léčby nádorů zářením – „**curieterapie**“



# POČÁTKY LÉČBY POMOCÍ RADIOAKTIVNÍCH LÁTEK RADIUMTERAPIE

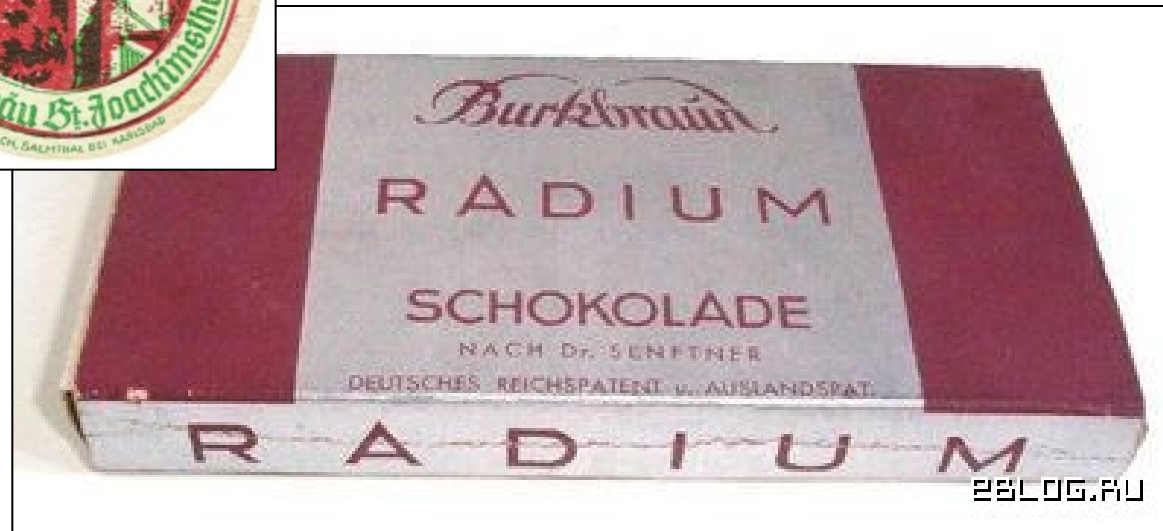
- lázeňská léčba **Jáchymov**, léčivé účinky na pohybový aparát
- pramen radonem obohacené vody z uranového podloží (radiová emanace)
- **Radiová móda** - lázeňská kapesní kúra – aparát s radiovou solí k obohacení vody – pitná kúra, neomezené užívání Ra
- V USA **Radium girls** - barvení ciferníků hodinek radioaktivními barvami
- Chronická nemoc z ozáření a úmrtí
- Rozvoj léčby nádorových onemocnění v ČR před 2. světovou válkou
- 1935 založena **Masarykova léčebna Dům útěchy v Brně**
- Radioterapeutické oddělení - 2g radia, radiový kanón k ozařování do hloubky, radiové lázně, inhalatorium, emanatorium, ortovoltážní rentgenové přístroje





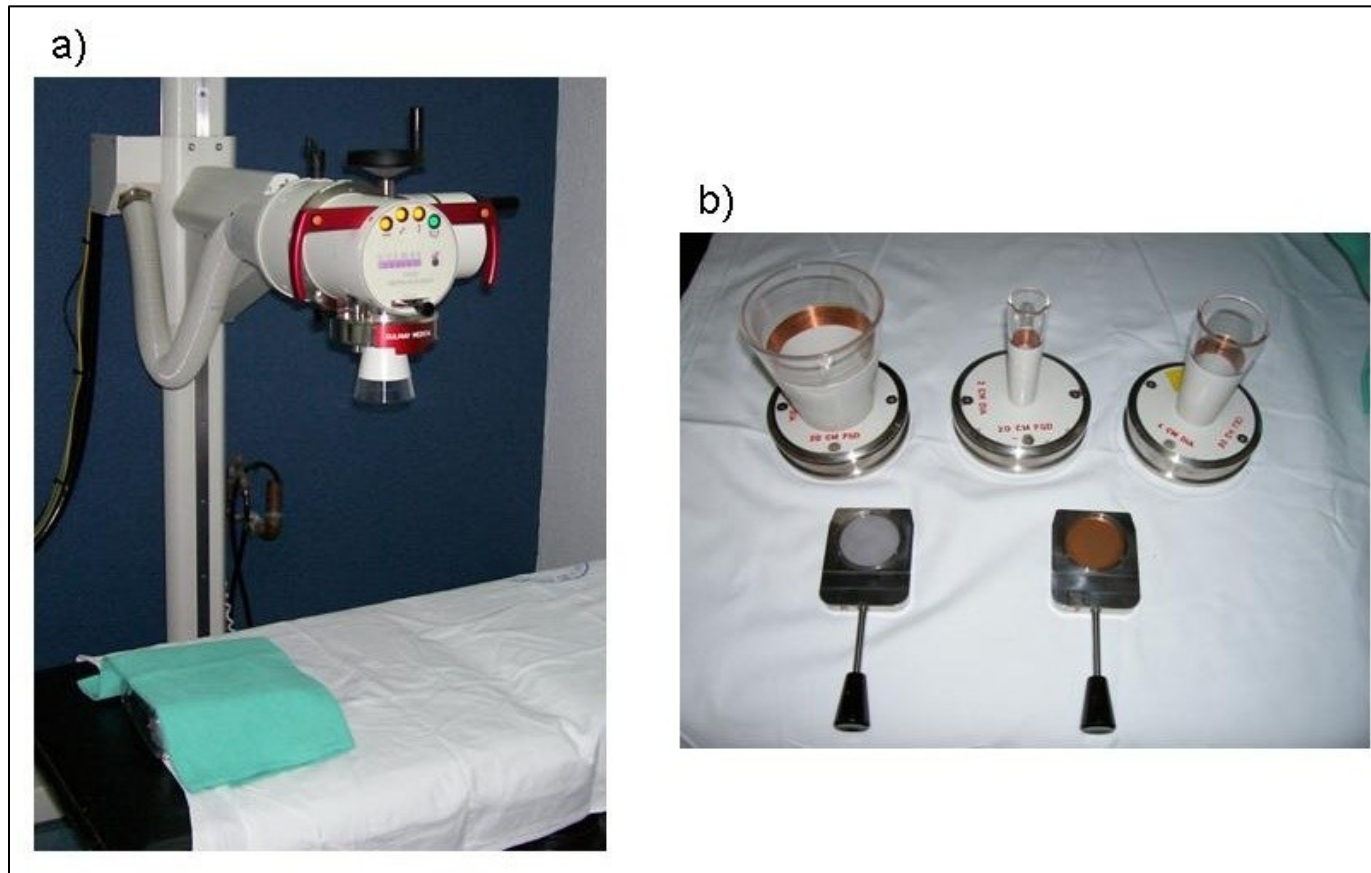
**Radiumbrot**  
liefert: Weizenmühle und Brotbäckerei  
**Josef Fritsch, Oberbrand.**  
Niederlagen in St. Joachimstal:  
Anna Heldmann, Wenzl Lieblich, Hilda Wager und  
Anna Pörner, Marktplatz.  
St. Joachimstaler Zeitung

**Radiumbiere**  
sowie Pilsner Gambrinus  
**in Flaschen**  
liefert  
**Karl Kraus.**  
Bestellungen in der Bürgerlichen Brauerei  
St. Joachimstal.  
St. Joachimstaler Zeitung



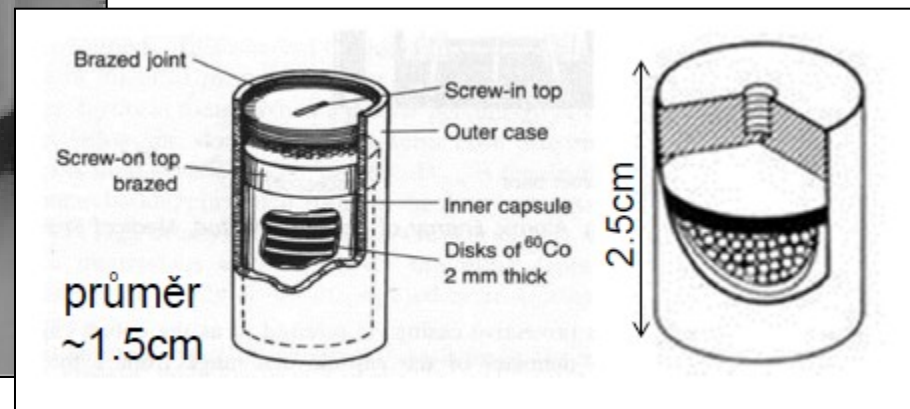
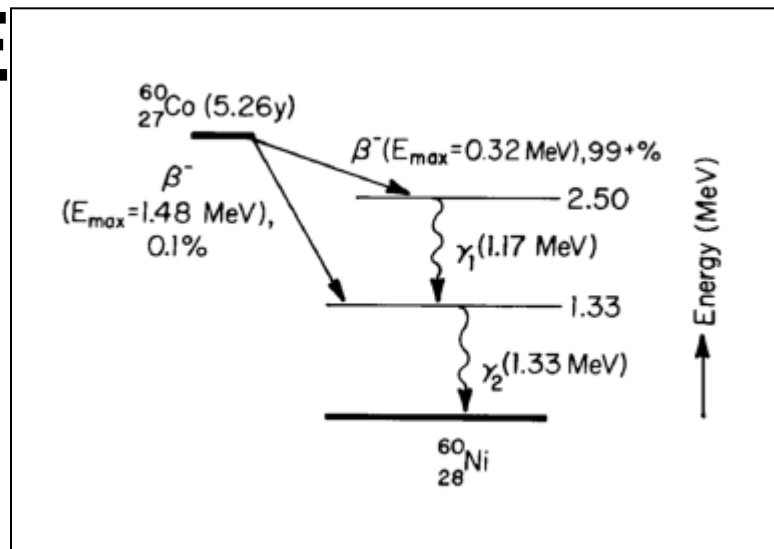
# Radiová móda

# RTG KONTAKTNÍ A ORTOVOLTÁŽNÍ PŘÍSTROJE



1. První rentgenové přístroje v ČR sloužily k zábavě hotelových hostů
2. I. polovina 20. století - omezení léčby pouze na povrchové nádory kůže, tumory prsu
3. Vysoká radiační zátěž lékařů, absence radiační ochrany

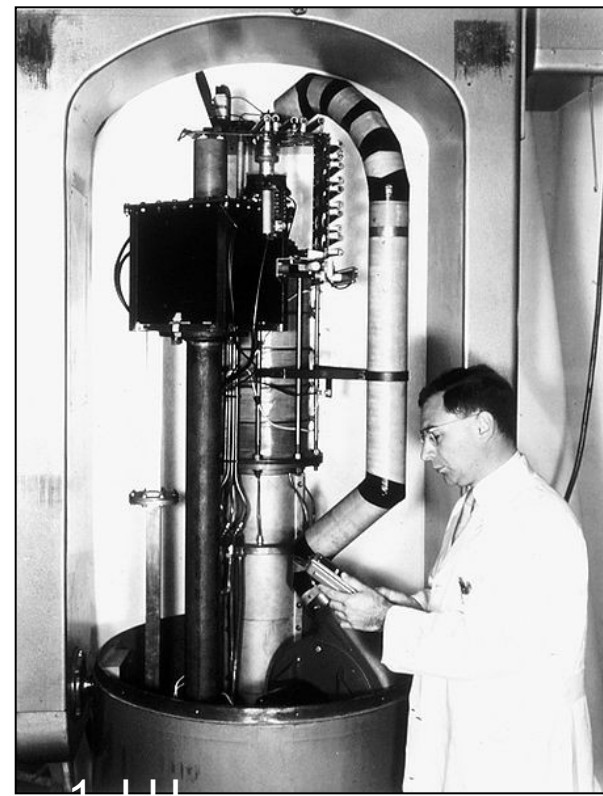
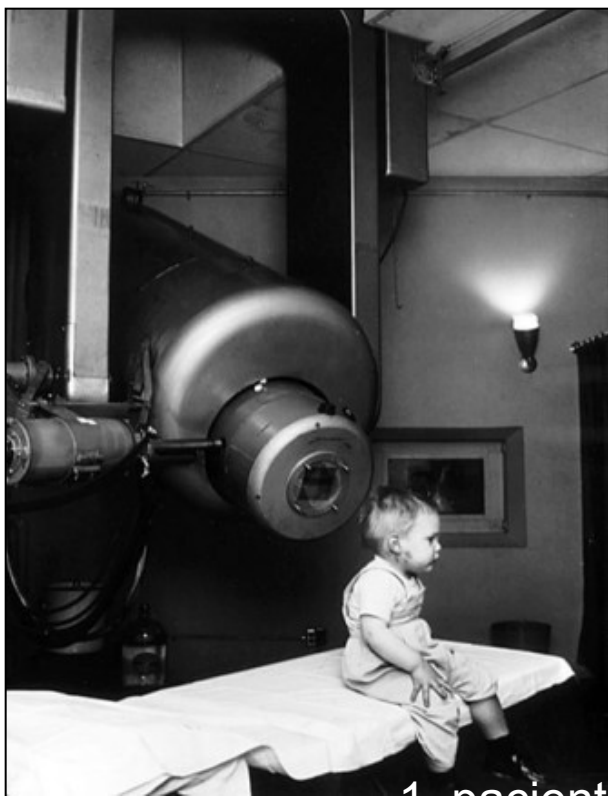
# KOBALTOVÉ OZAŘOVAČE



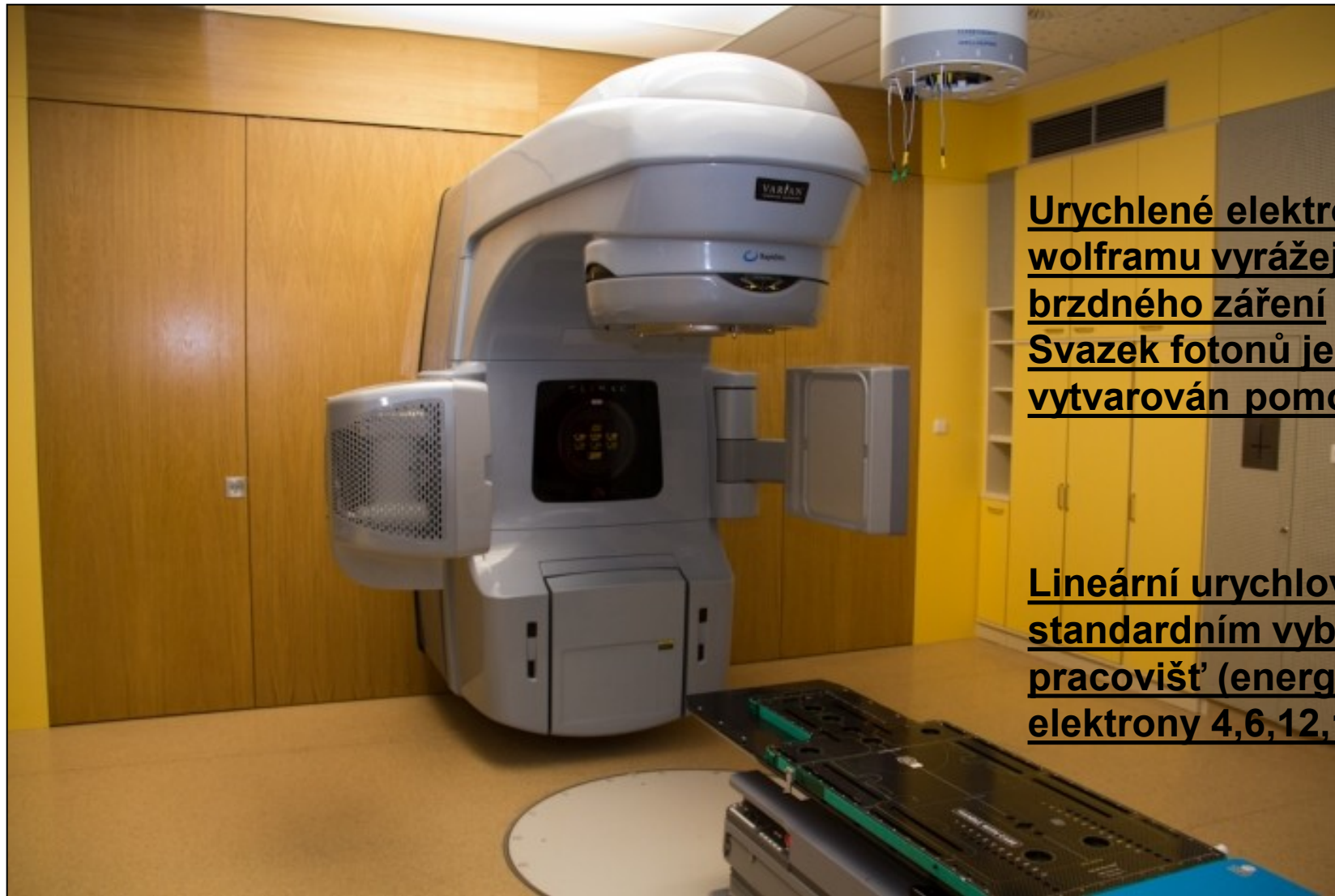
50. léta 20. století - počátky **hloubkové terapie**, vysokoenergetické záření, dodnes používané k paliativní RT

# ÉRA VYSOKOENERGETICKÉHO OZAŘOVÁNÍ

- **LINEÁRNÍ URYCHOVAČE** – první byl vyroben a použit v roce 1953 v Anglii
- Rozšíření až v 70.letech, v MOÚ instalace prvního LU v 80.let



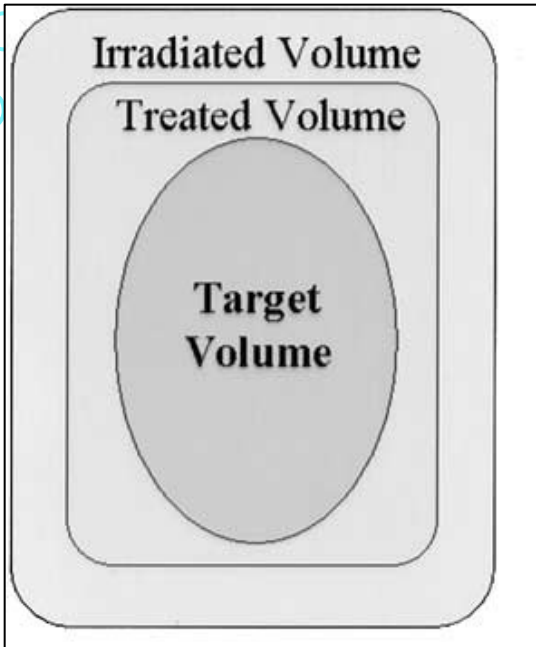




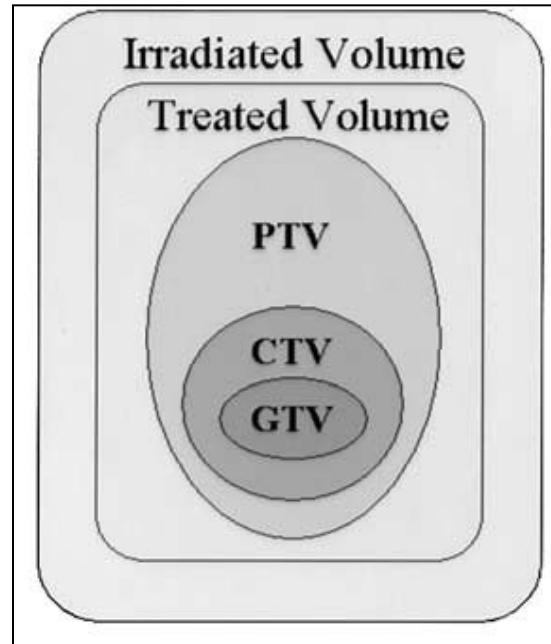
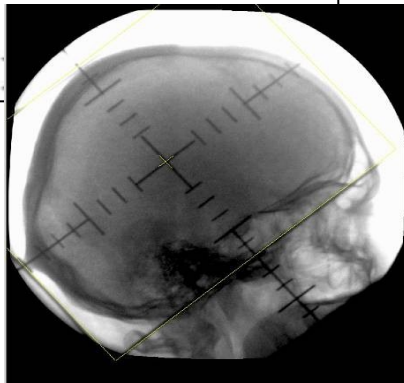
Urychlené elektrony na terčičku z wolframu vyrážejí fotony – svazek brzdného záření  
Svazek fotonů je následně rozptýlen a vytvarován pomocí kolimačních zařízení

Lineární urychlovače jsou v současnosti standardním vybavením všech RT pracovišť (energie 4, 6, 10, 18 MV + elektrony 4,6,12,15 MeV)

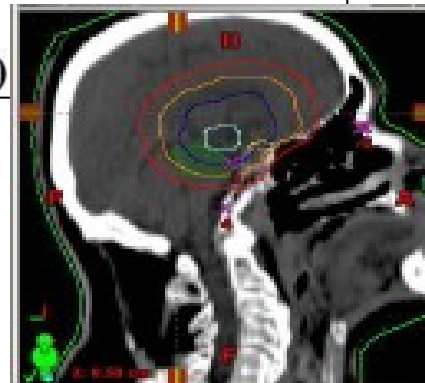
# OD 2D K 3D RADIOTERAPII



(A)



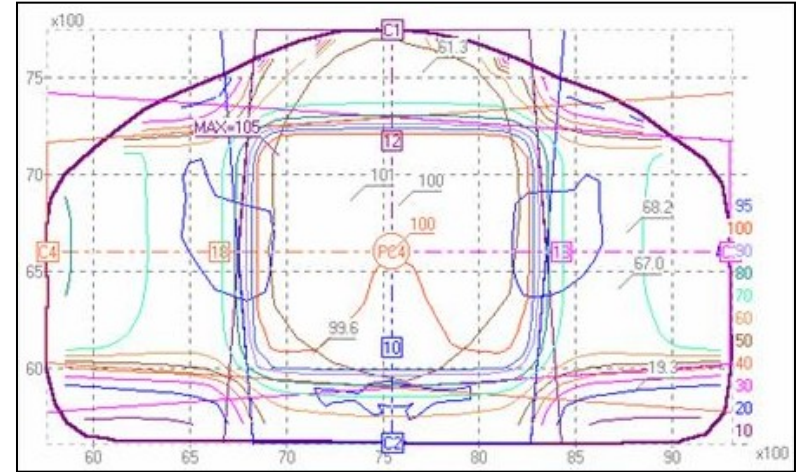
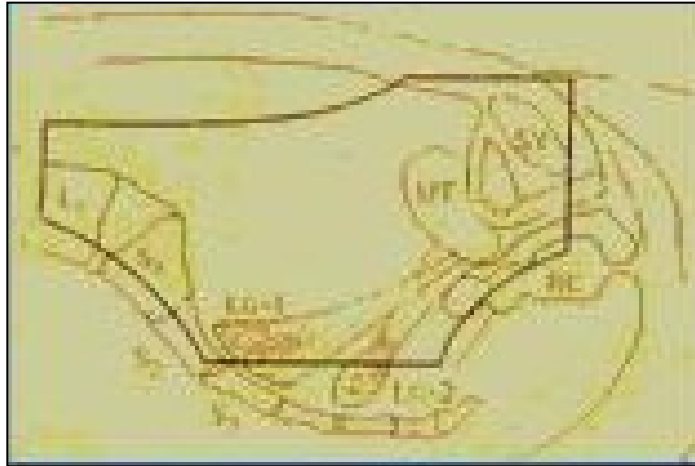
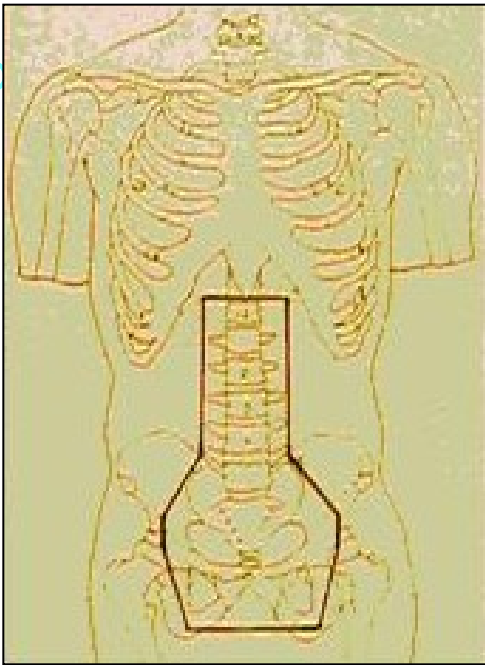
(B)



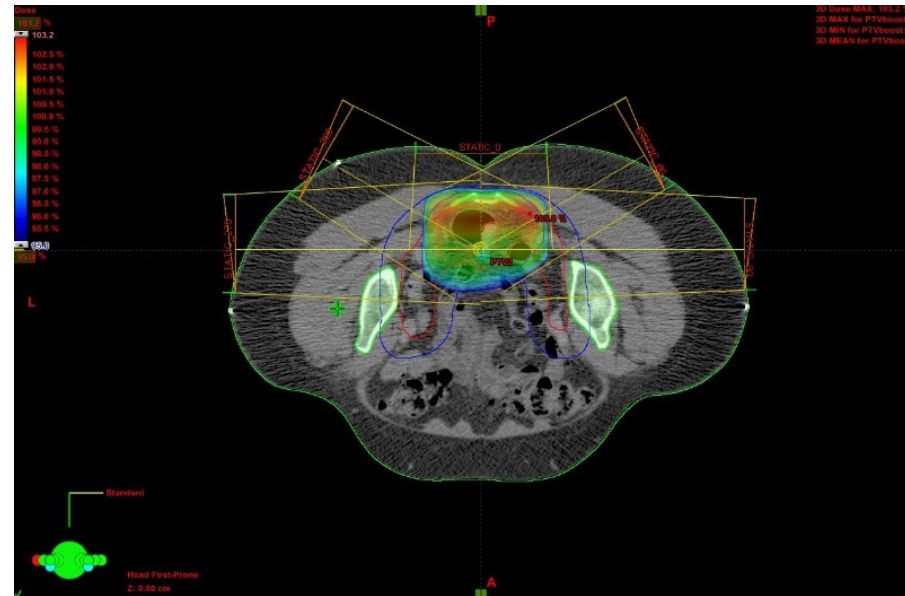
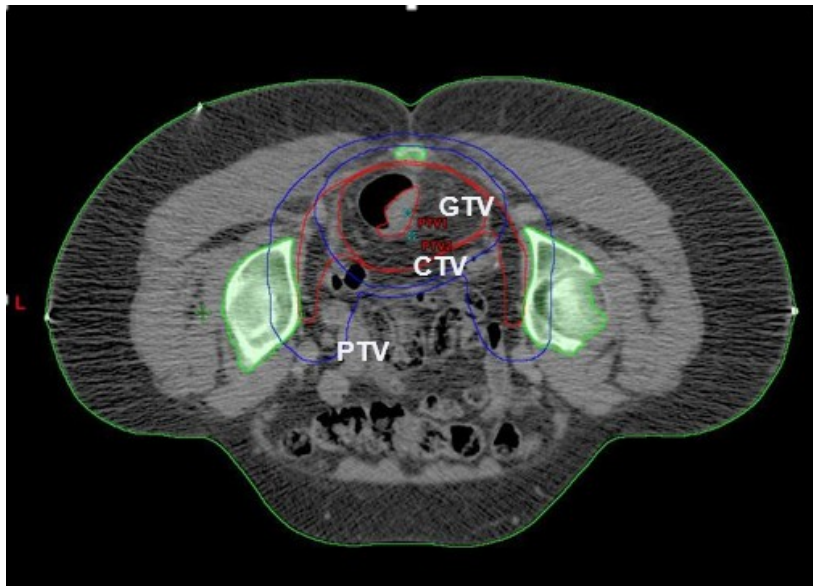
Koncem 90.let dochází k přechodu od 2D k prostorovému plánování (3D) s nástupem rozvoje výpočetní tomografie (CT)

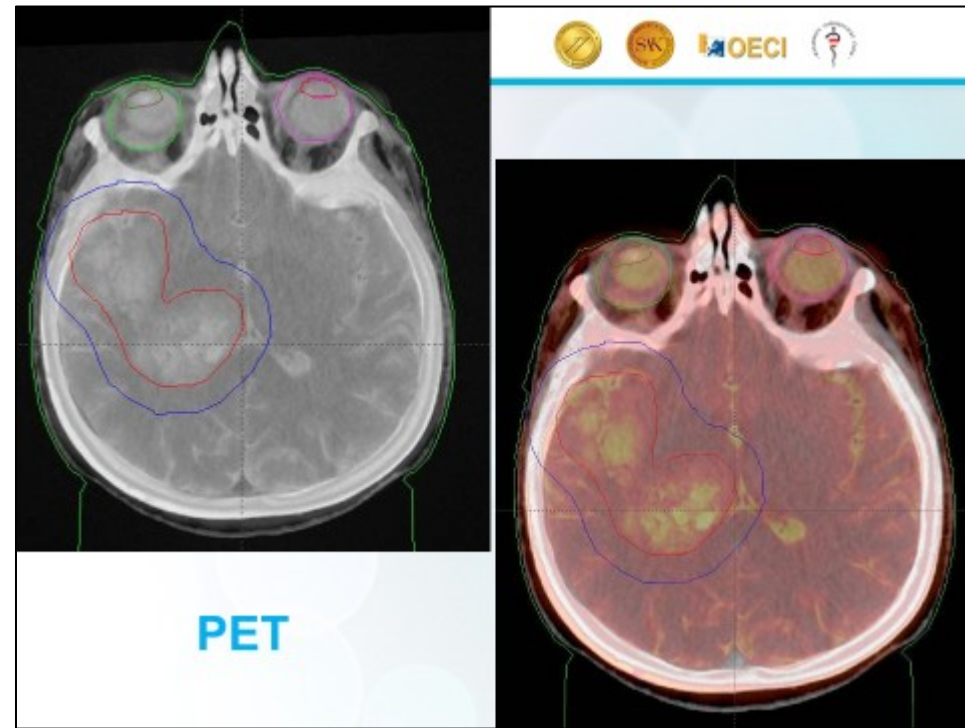
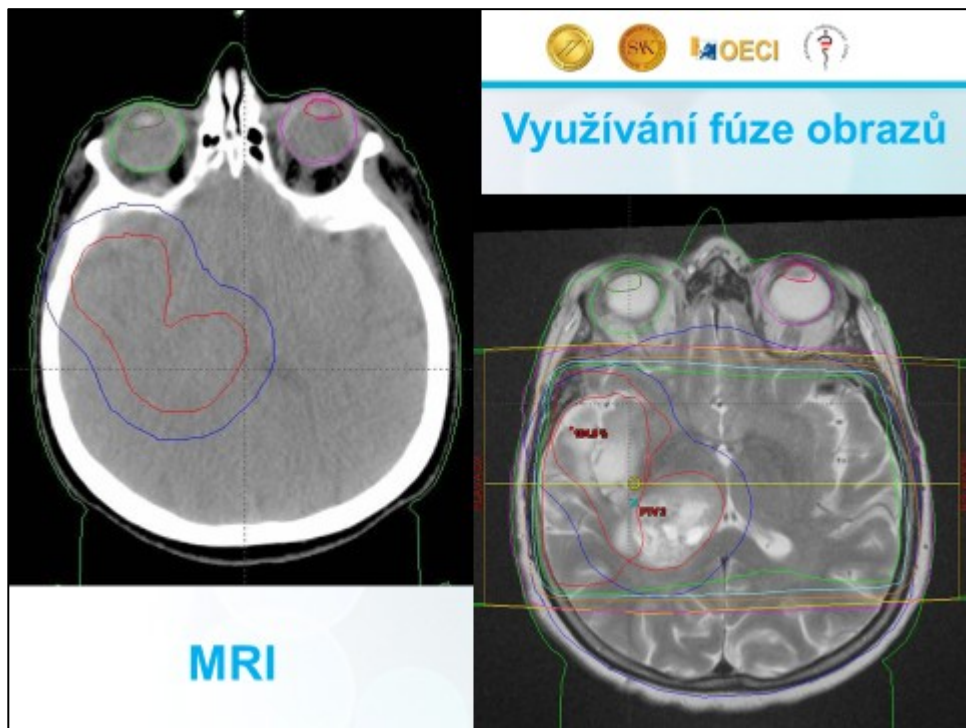
Plánování pomocí CT je založeno na výpočtu průchodu zářením tělem na základě elektronové denzity tkáně

2D



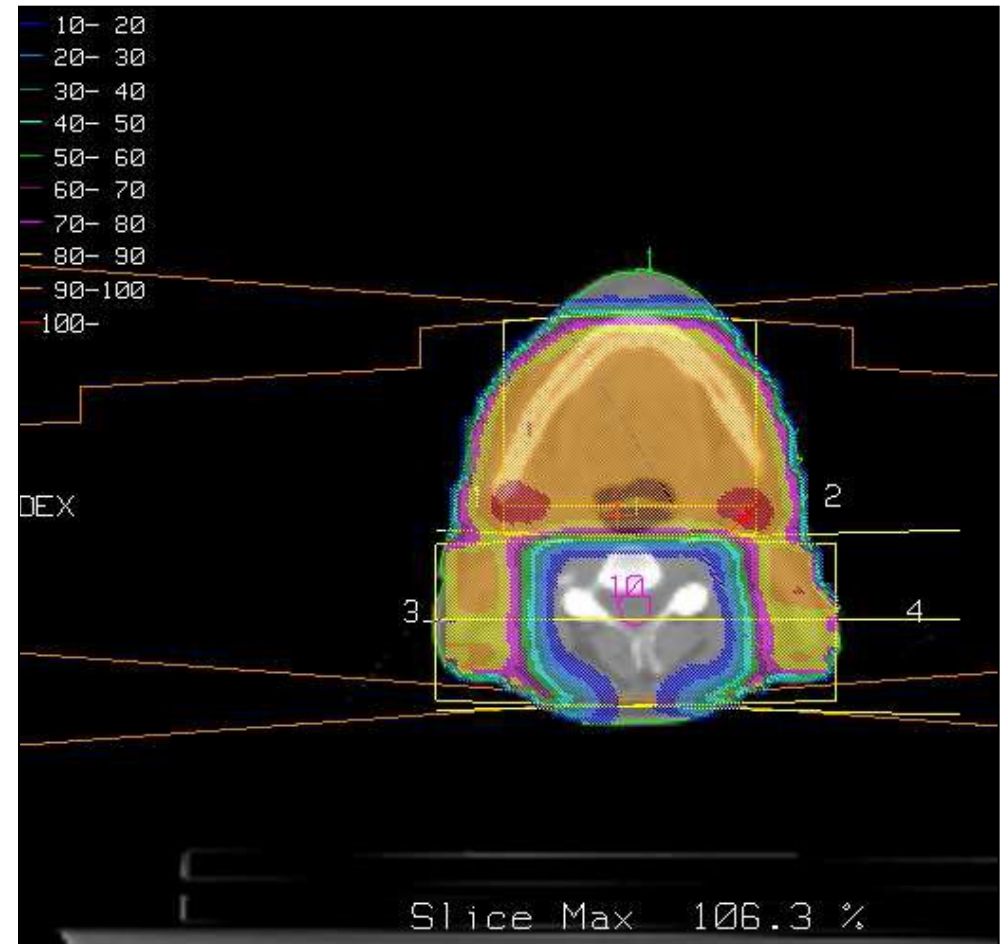
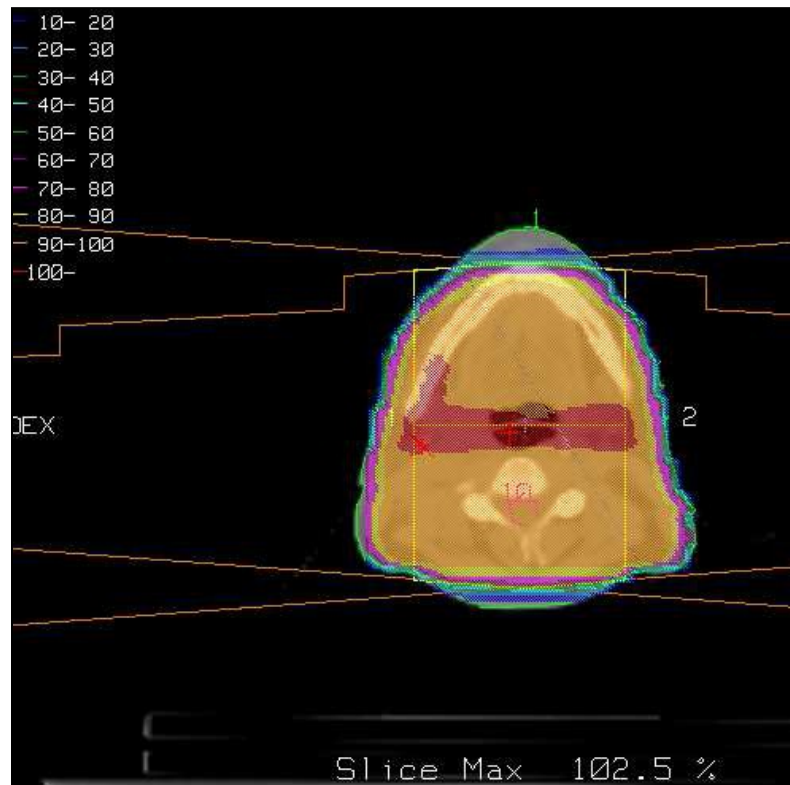
3D

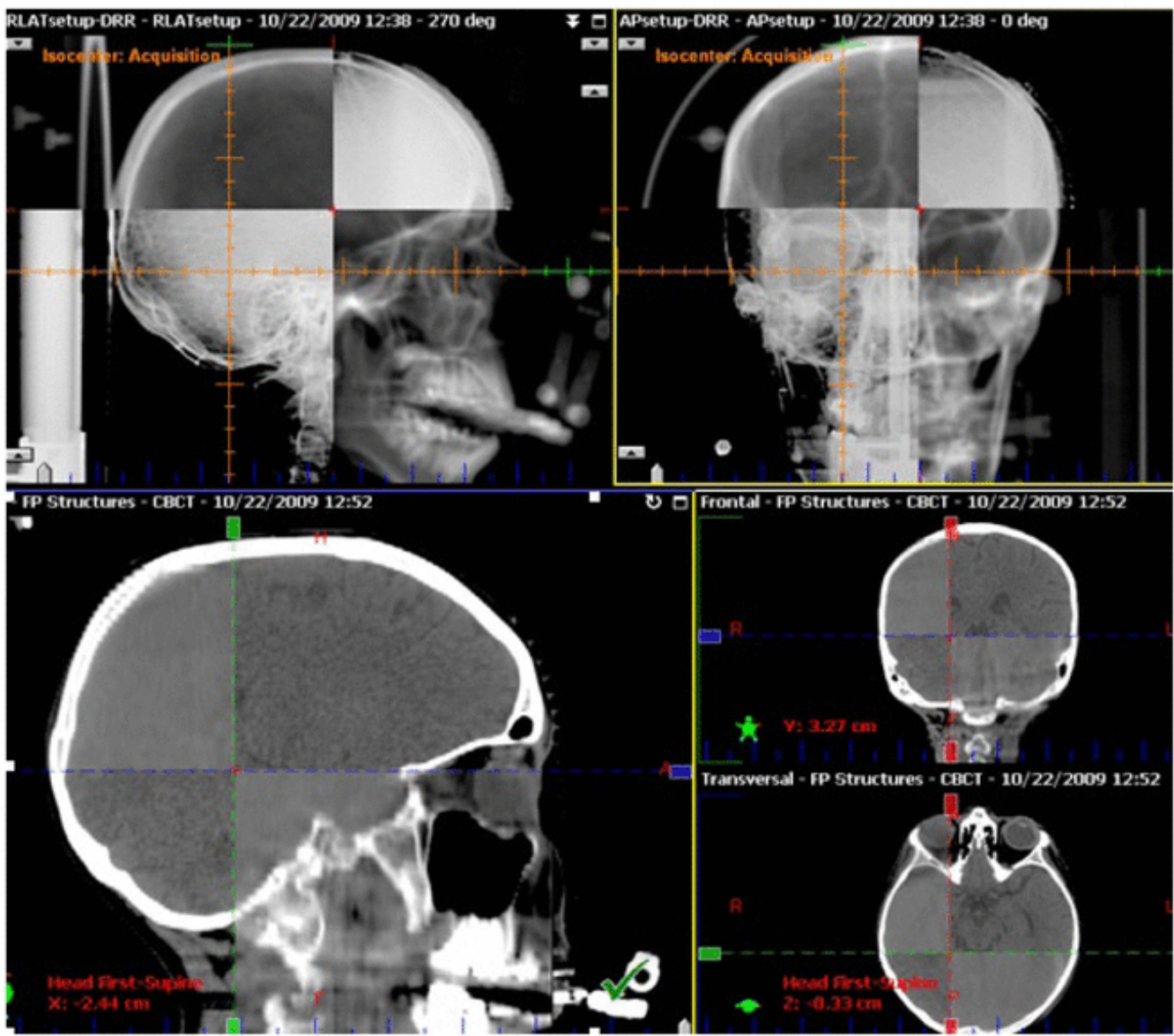




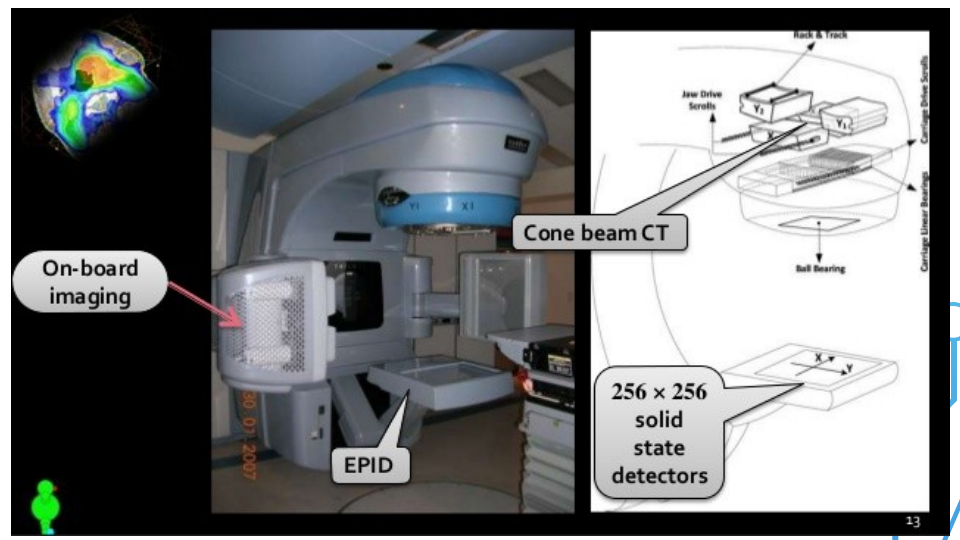
# TECHNICKÉ POKROKY

- **IMRT** intensity modulated radiotherapy
- **VMAT** volumetric arc therapy



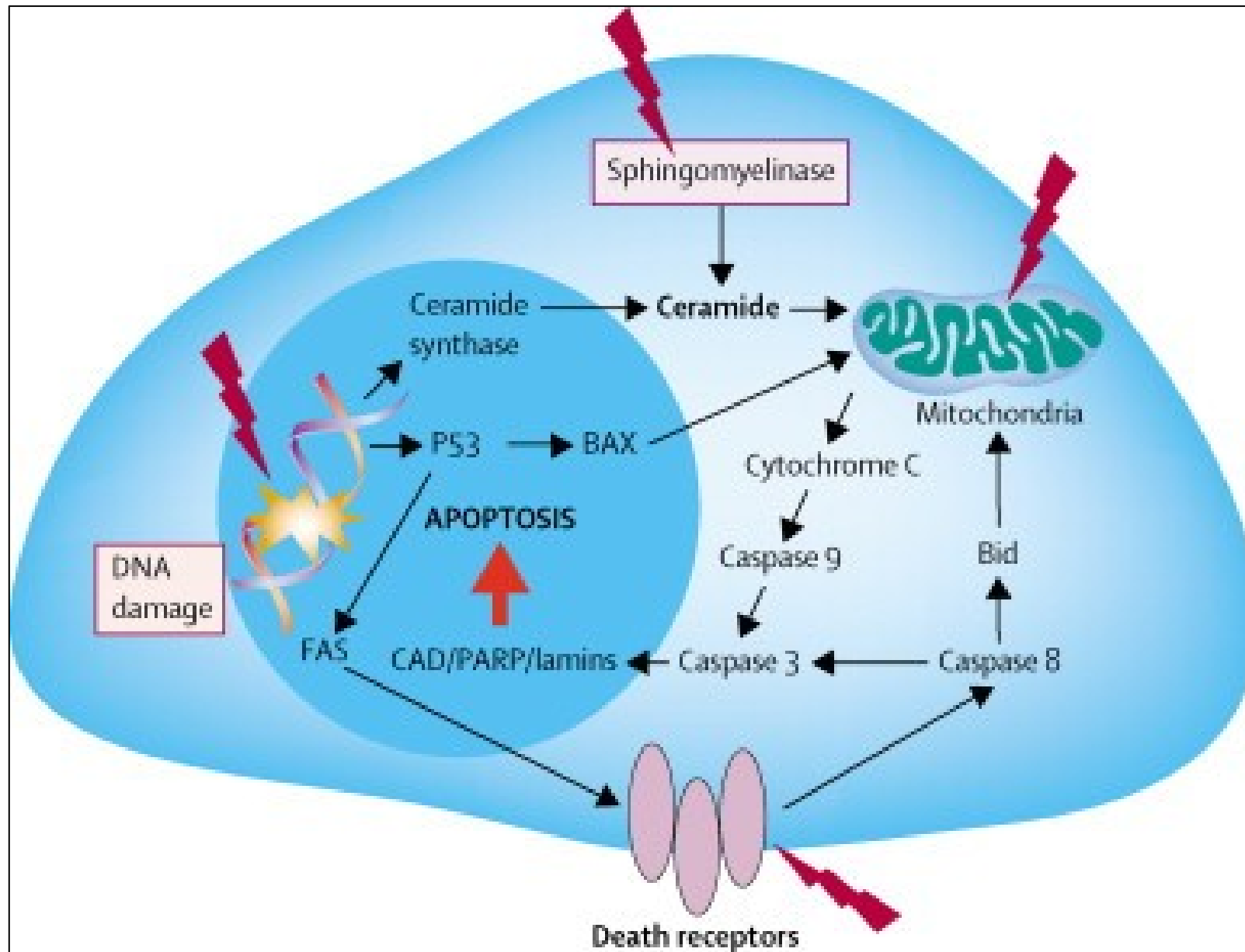


# Verifikace polohy pacienta IGRT = image guided RT



# MODERNÍ TRENDY STEREOTAKTICKÁ RADIOCHIRURGIE A RADIOTERAPIE

- **Jednorázová aplikace vysoké dávky** - letální efekt na nádorové buňky, riziko nekrózy zdravé tkáně, proto **omezená velikost tumorů na 3-4 cm**
- Radiobiologicky odlišný efekt v tkáních – na kyslíku nezávislý efekt, přímý letální účinek na buňky vlivem **desintegrace buněčných membrán cestou sfingomyelin-ceramid-apoptóza**
- Princip – **přesná prostorová lokalizace** tumoru pomocí přesně definovaného 3D koordinačního systému a příslušné vyšetřovací metody (MR, CT) bez další přímé kontroly zrakem - systém značek připevněných k hlavě pacienta, stereotaktické rámy či masky
- **Intrakraniální a extrakraniální SRS, SRT**



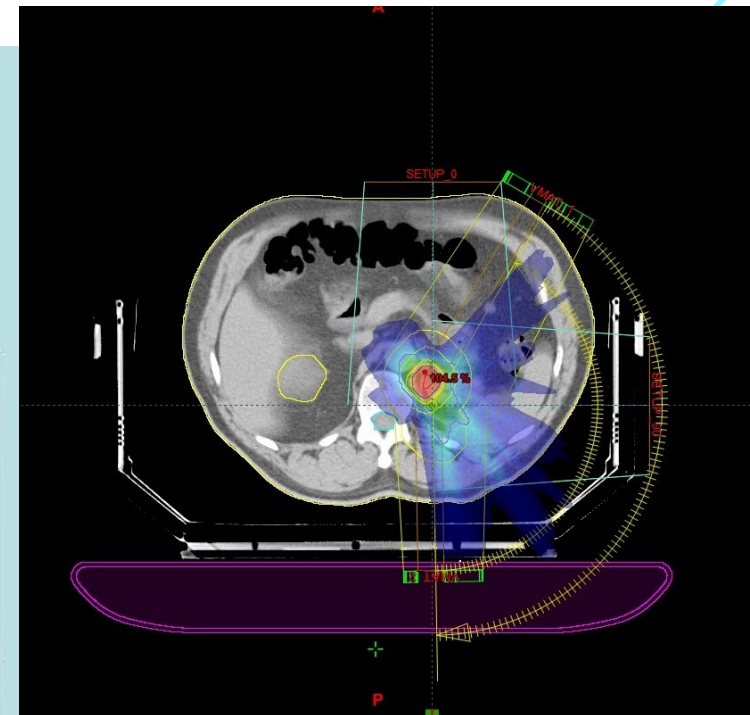
Lancet Oncol. 2005 Jul;6(7):520-8.  
 New insights on cell death from radiation exposure.  
 Prise KM1, Schettino G, Folkard M, Held KD.0

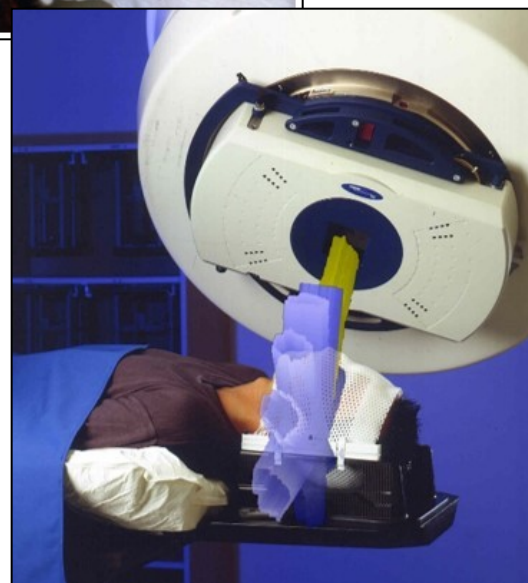
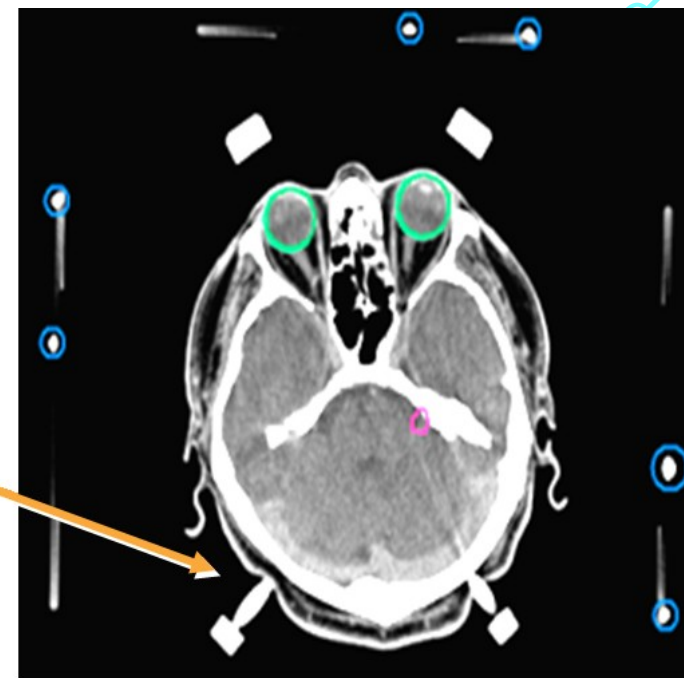


# EXTRAKRANIÁLNÍ STEREOTAXE

## Fixace STX rámem

STX rám vystlaný pacientovi na míru připravenou vakuovou dlahou.  
Komprese epigastria.





# INTRAKRANIÁLNÍ STEREOTAXE

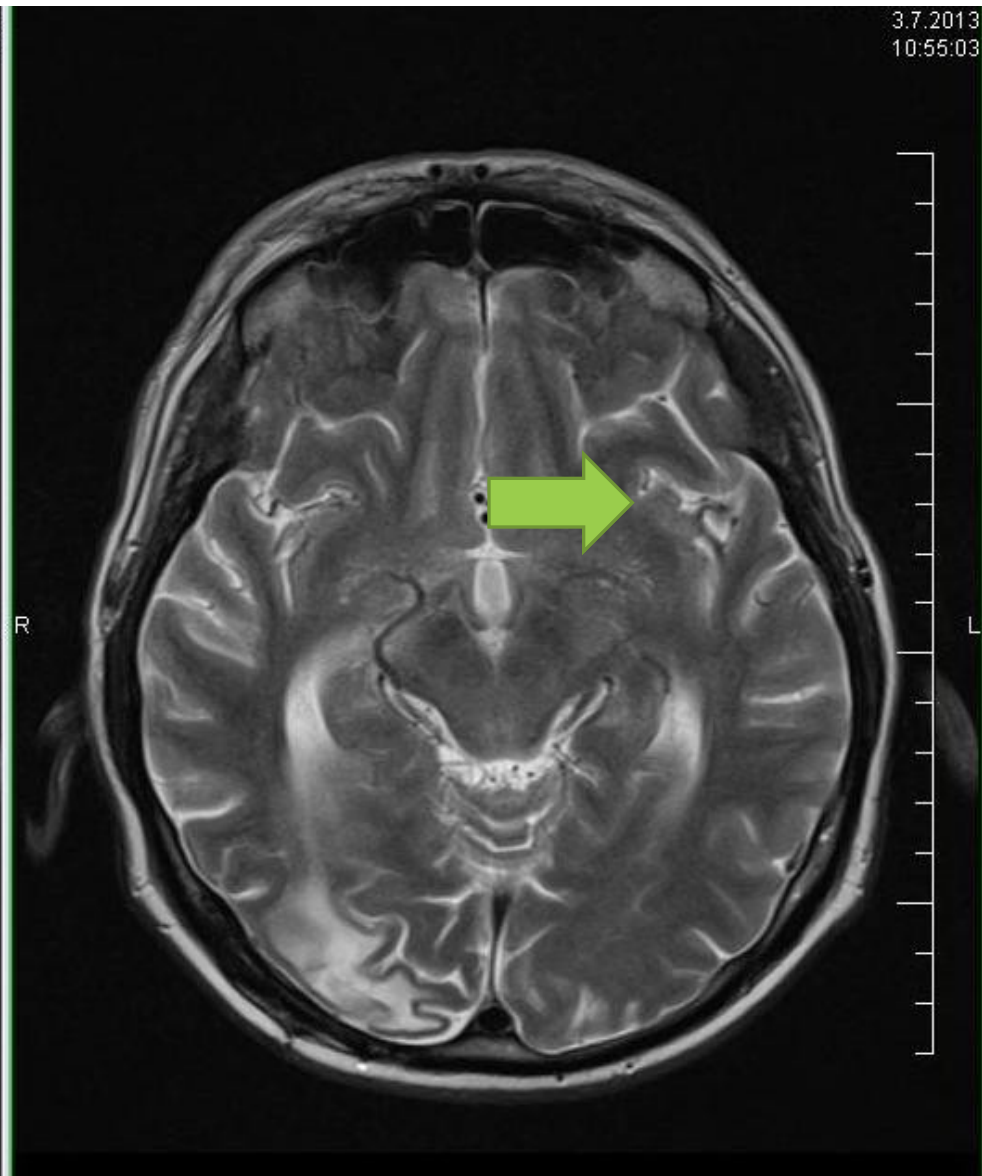
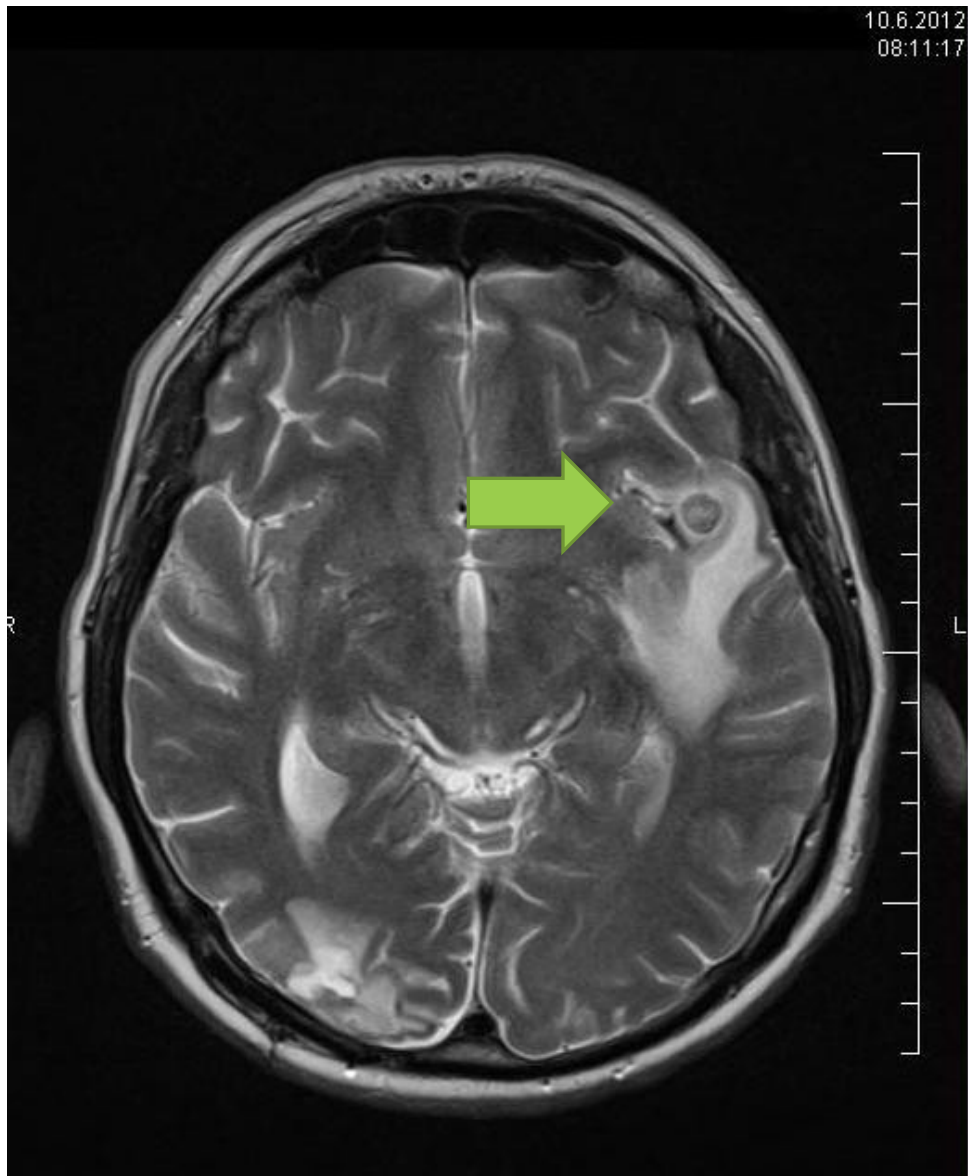
# LEKSELLŮV GAMA NŮŽ – INTRAKRANIÁLNÍ STEREOTAXE

- Konto Míša - charitativní projekt Nadace Charty 77 v r. 1990

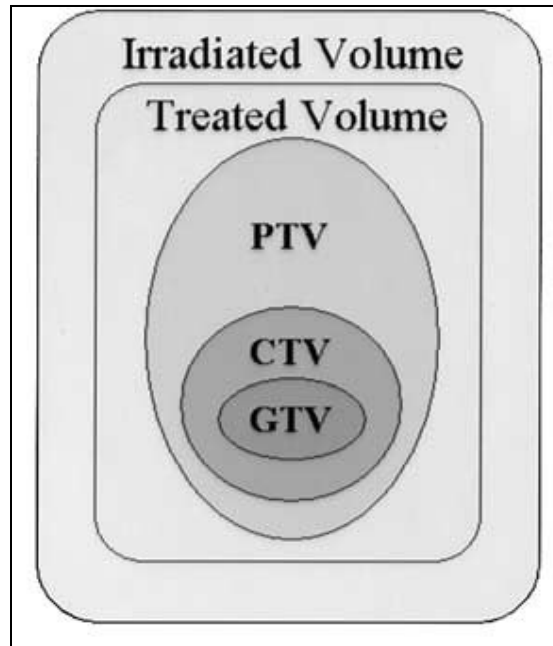


# INDIKACE STEREOTAKTICKÉ RADIOTERAPIE A RADIOCHIRURGIE

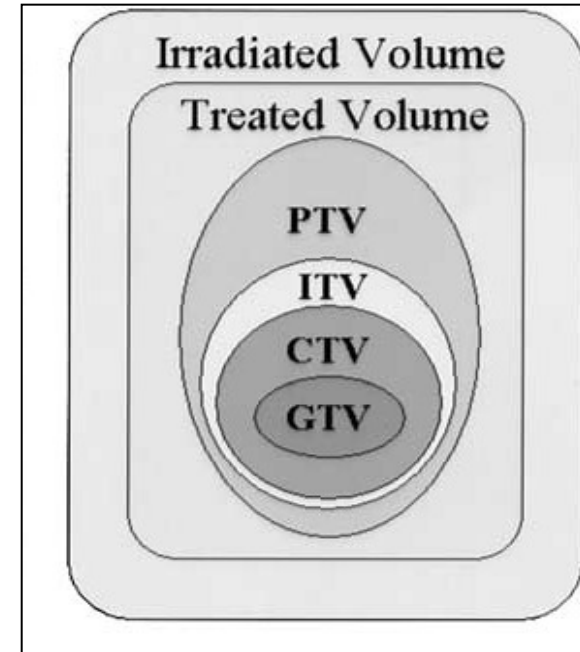
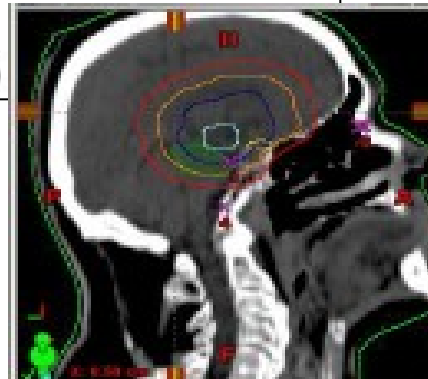
- **Intrakraniální SRT a SRS** – mozkové metastázy, meningeomy, uveální melanom, neurinom akustiku, kraniofaryngeomy, neuralgie trigeminu, arteriovenozní malformace mozku
- **Extrakraniální SRT** – metastázy jater, plic, obratlových těl, patologické lymfatické uzliny v retroperitoneu a mediastinu  
primární nádory plic a ledviny – zejm. radiorezistentní tumory



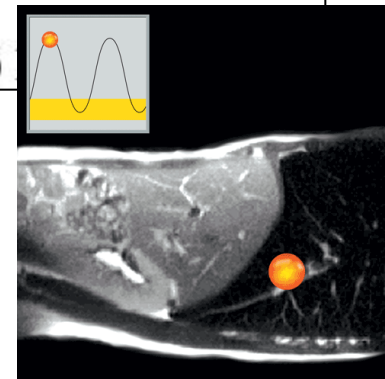
# OD 3D K 4D RADIOTERAPII

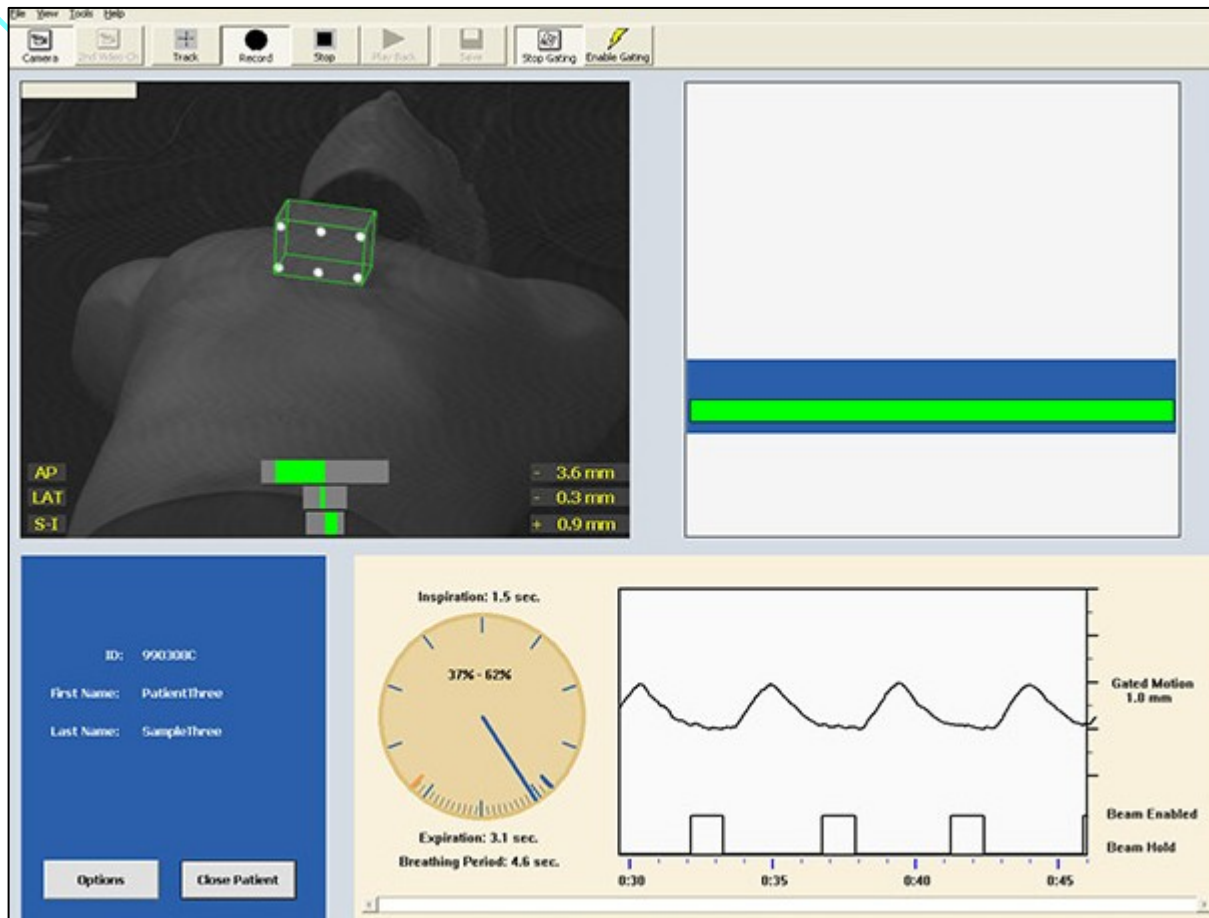


(B)



(C)



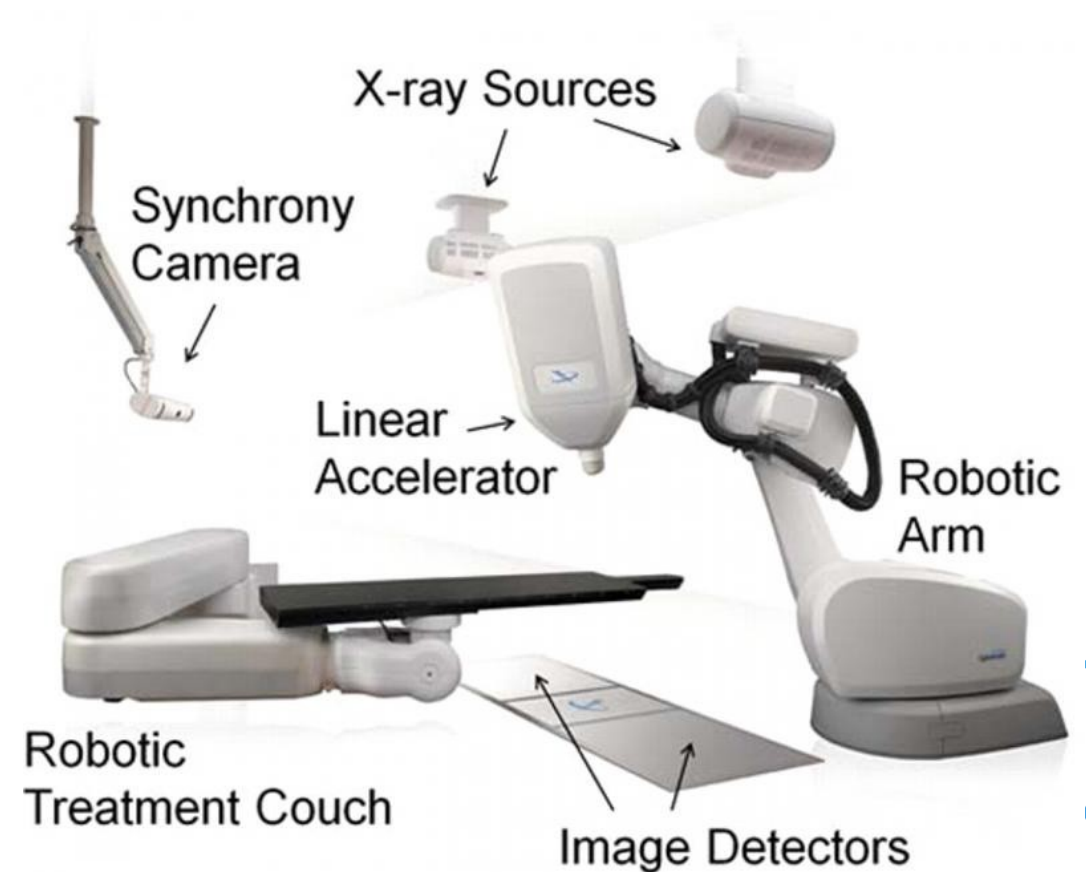
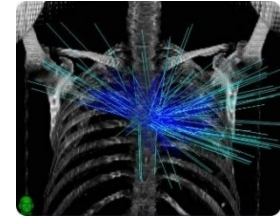


**4D RADIOTERAPIE respiratory gating**– mapuje pohyb nádorů a orgánu v čase, ochrana zdravých tkání

**DIBH deep inspiration breath hold** – paprsek je spuštěn pouze ve fázi maximálního nádechu, kdy je přesně definovaný objem ozařování

# CYBERKNIFE – ROBOTICKÝ OZAŘOVAČ

- Stereotaktické radiochirurgické zařízení pro intrakraniální i extrakraniální RT
- Lineární urychlovač na otočném rameni, 10-30x přesnější než běžný LU
- Sledování pozice nádoru během ozáření





# PROTONOVÁ TERAPIE



# PROTONY MAJÍ VE TKÁNI ODLIŠNÉ CHOVÁNÍ VE SROVNÁNÍ S FOTONOVU TERAPIÍ

FIGURE 1

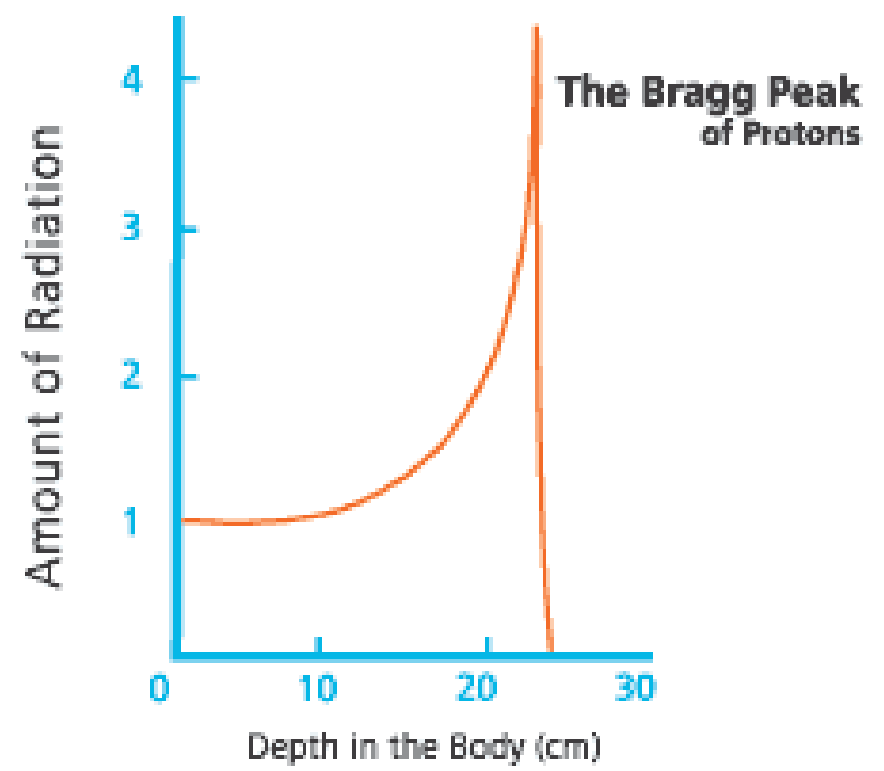
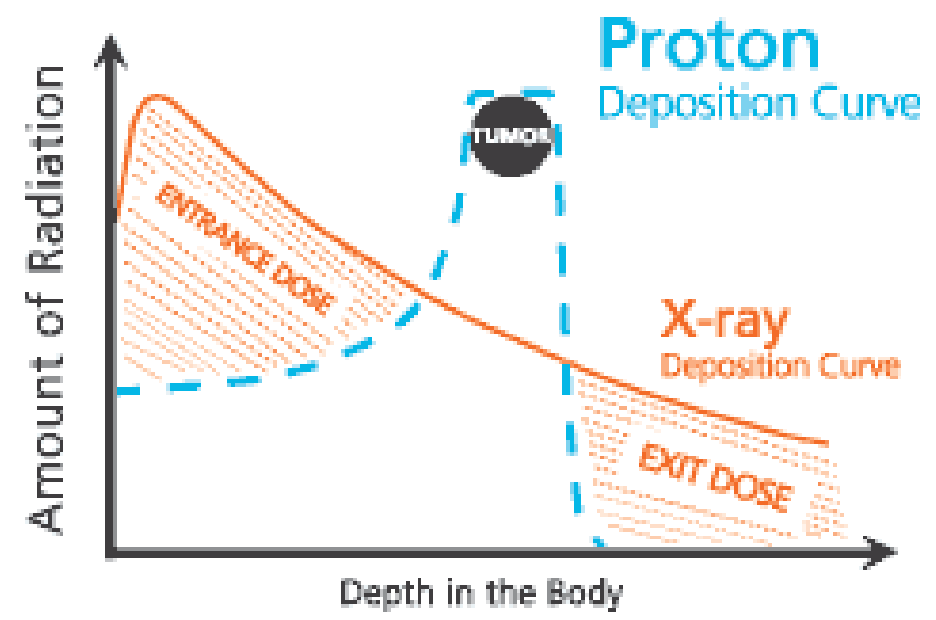
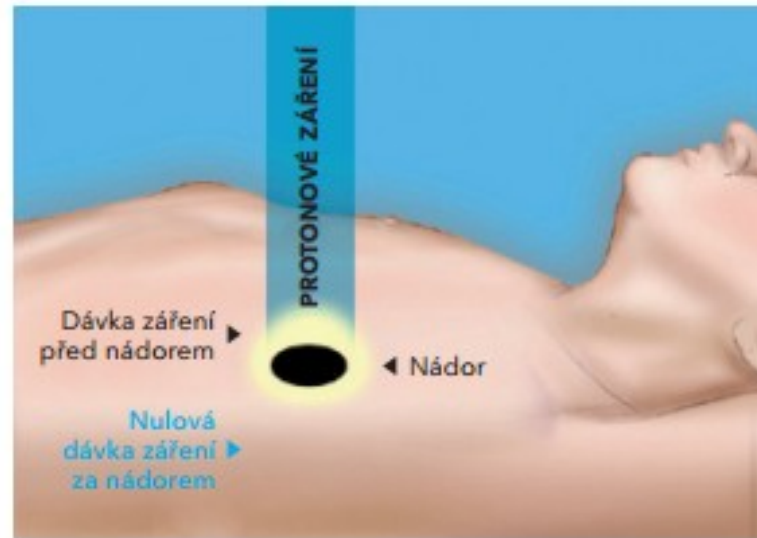


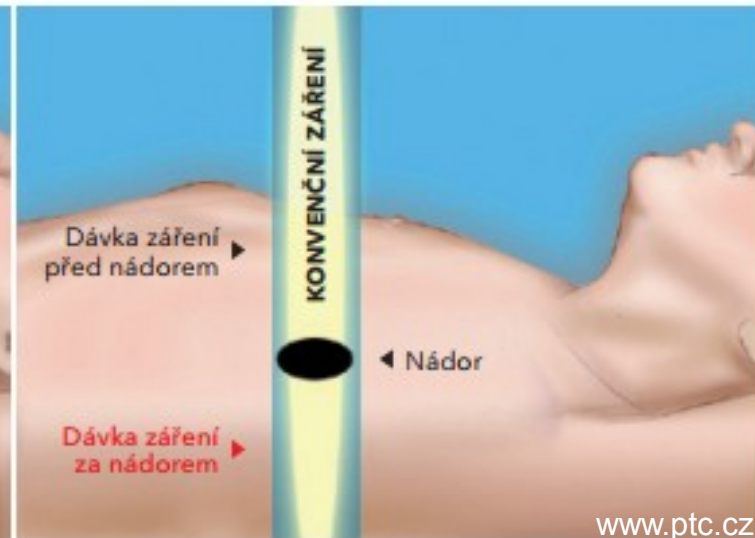
FIGURE 2



PROTONOVÁ LÉČBA (obrázek 1)

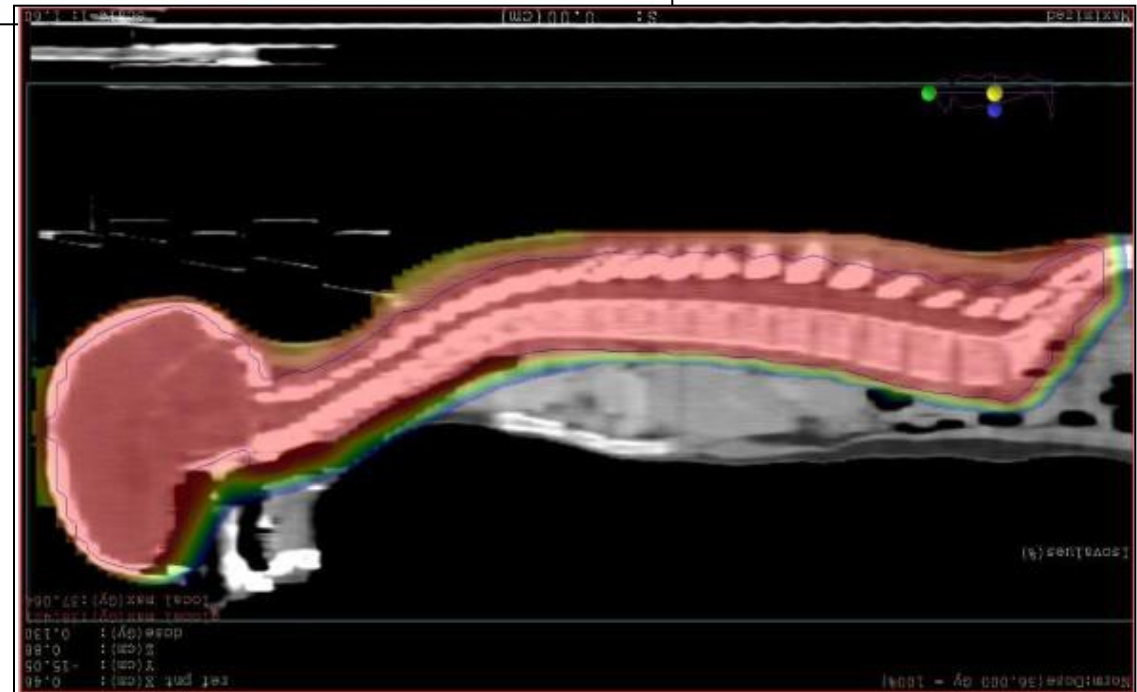


KONVENČNÍ RADIOTERAPIE (obrázek 2)

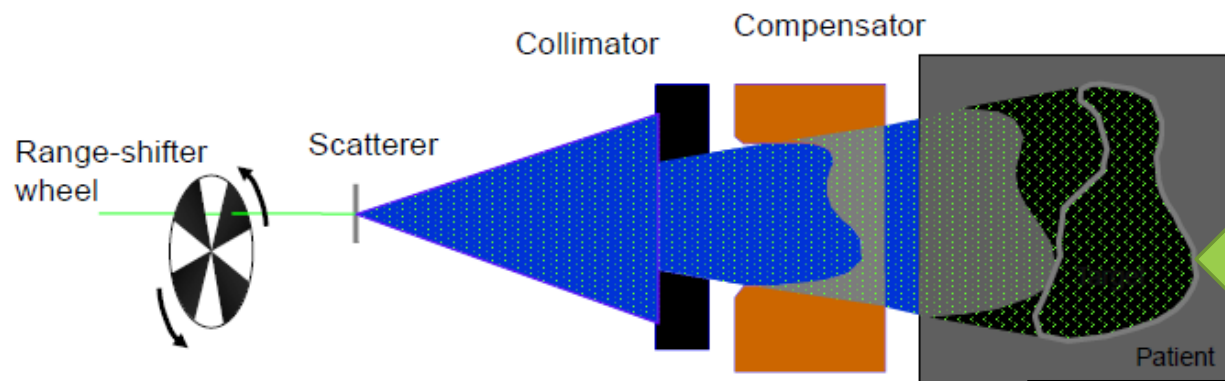


Chordomy, chondrosarkomy  
Oční nádory

Dětské tumory – nádory  
mozku, sarkomy, velmi malé  
děti



## Passive Scattering



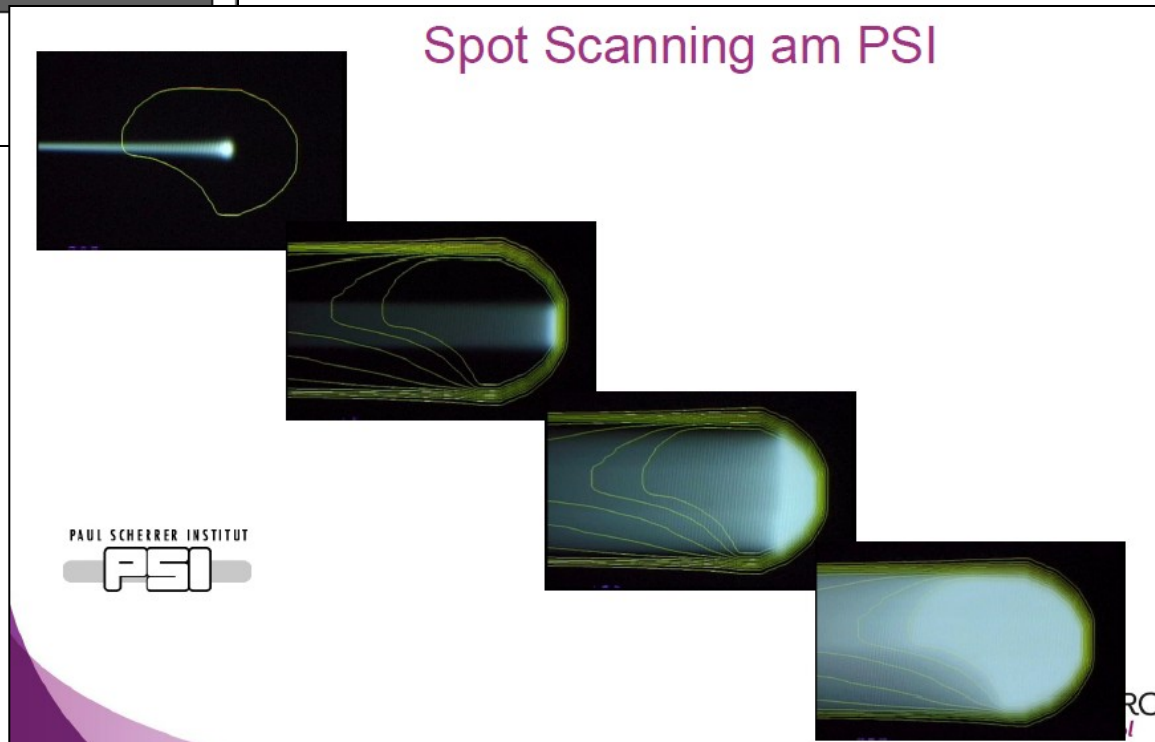
**Neutronová  
kontaminace**



## Nevýhody

Riziko neutronové kontaminace s rizikem vzniku sekundárních nádorů mimo ozařovaný objem  
Nelze použít pro pohyblivé nádory (plíce)  
Změna doletu částic při změně elektronové denzity tkáně (kov, vzduch, tekutinové kolekce)

## Spot Scanning am PSI



# Summary

1960

První lineární  
urýchlovač



1970



Lité bloky

1980

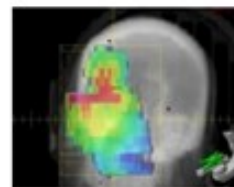


1990



IMRT

2000



IGRT

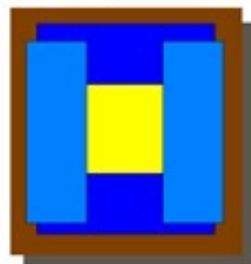
2010



2014



Protonová RT



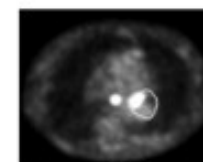
Obyčejný  
kolimátor



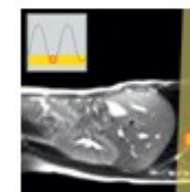
Počítačová tomografie  
Počítačové plánování



Vicelistový kolimátor



PET



4D RT

# NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY RADIOTERAPIE

## dle časového faktoru :

- Akutní reakce orgánů a tkání - vznik do 3 měsíců
- Pozdní změny (late effect)
- Velmi pozdní změny (very late effect)
  1. Genetické
  2. Indukce vzniku sekundárních zhoubných nádorů

## dle lokalizace:

- Lokální reakce
- Systémová reakce

# MOŽNOSTI OVLIVNĚNÍ NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ RADIOTERAPIE

- výše jednotlivé dávky, časový faktor
- velikost ozařovaného objemu
- zvolená technika radioterapie – vykrytí zdravých tkání  
3D konformní radioterapie, IMRT
- frakcionace
- radiopotenciace – chemoterapie, imunoterapie, radioprotekce - ???
- celkový stav pacienta, režimová opatření

# HODNOCENÍ NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ RADIOTERAPIE

- skórovací systémy pro jednotlivé tkáně a orgány (RTOG/EORTC, LENT/SOMA score)
- modelování rizika pravděpodobnosti komplikací zdravých tkání - využití DVH, matematické modely



# AKUTNÍ REAKCE

- jsou **reverzibilní**
- vznikají během vlastního ozařování a do 1 měsíce po jeho ukončení
- odeznívají do 3 měsíců po RT
- lokální a celkové

**POSTIRADIAČNÍ SYNDROM** = choroba z ozáření

celková únava, slabost, nechutenství, bolesti hlavy, porucha spánku, nauzea, zvracení, hematologická toxicita

# AKUTNÍ REAKCE

## I. Na kůži (radiodermatitida)

1. stupeň – erytém
2. stupeň – vlhká deskvamace
3. stupeň – nekróza, vřed

## II. Na kožních adnexech

– epilace, alopecie

## III. V dutině ústní

1. stupeň – erytém, prosáknutí
2. stupeň – epitelolýza s fibrinovými povlaky
3. stupeň – nekróza, vřed

Mukositida, ztráta chuti, nedostatek slin

## IV. Na tenkém střevě

edém, překrvení, porucha resorbce – průjem

## V. Změny v krvi a krvetvorných orgánech

leukopenie, anemie, trombocytopenie



**Akutní reakce pokožky kraniospinální osa, konkomitance s CBDCA**



**Ewingův sarkom pravé poloviny pánve,  
akutní reakce pokožky predisponované po  
CHT**



# CHRONICKÉ REAKCE

- vznikají 3-18 měsíců po RT
- jsou **ireverzibilní** - tedy limitujícím faktorem pro aplikaci záření
- vznikají na základě jiných procesů než reakce akutní (vazivovatění tkáně - fibroza, atrofie, poškození cév)

**Léčba symptomatická:** pomazávání, vitaminozní krémy a potravinové prostředky (vit. E), vasodilatantia



**Chronické změny kůže a podkoží paže po předchozí RT, odstup cca 1 roku**

## POZDNÍ ZMĚNY

- **Kůže a podkoží** : atrofie, teleangiectasie, pigmentace, fibróza podkoží, chronický vřed
- **Sliznice** : xerostomie, obstrukce, atrofie, píštěle
- **Plíce** : fibróza, pleuritida
- **Uropoetický systém** : selhávání ledvin, sraštění moč. měchýře



# NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY RT U DĚTÍ

**Akutní-** ekvivalentní jako u dospělých, vyšší citlivost dětské tkáně


radiodermatitida, akutní poradiační syndrom po RT na oblast CNS,  
edém mozku, změny krevního obrazu



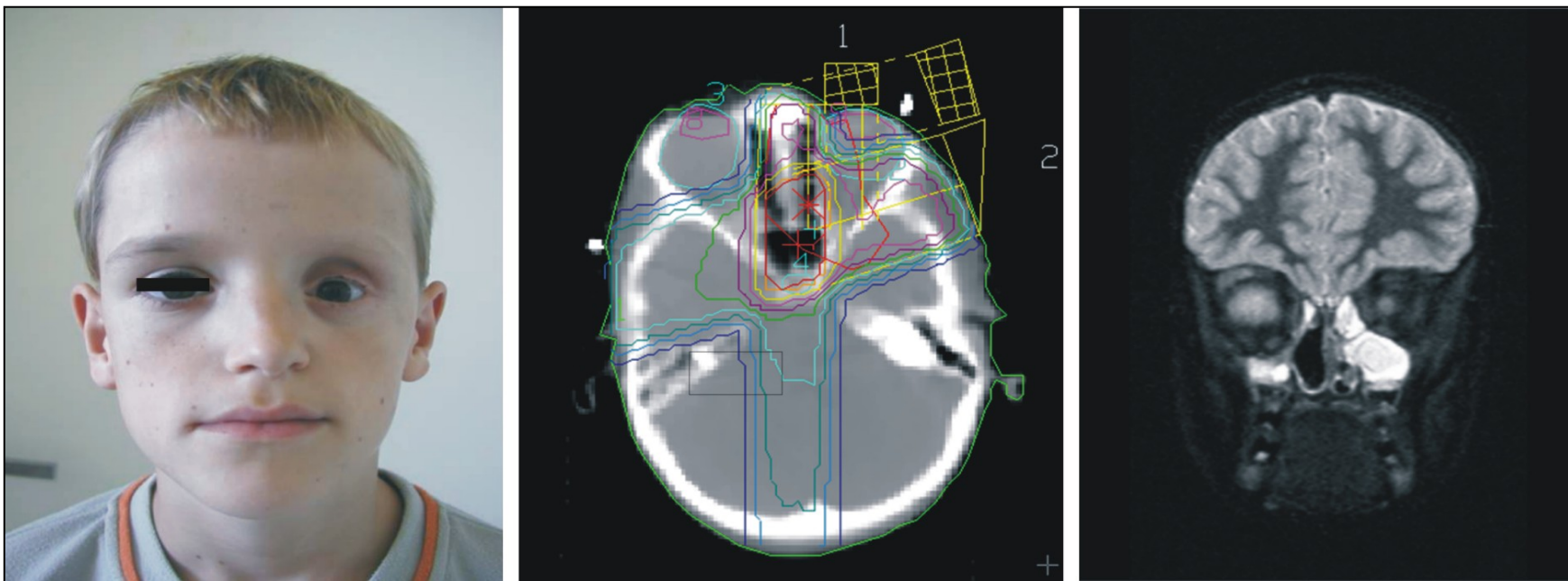


# CHRONICKÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY U DĚTÍ

- u dětí velmi významné eliminovat riziko vzniku **pozdních nežádoucích účinků**
- RT na oblast **vyvíjející se rostoucí tkáně** – kosti, růstové chrupavky, svaly, chrup, mozková tkáň, endokrinní orgány, reprodukční orgány
- kontrola tolerančních dávek dle DVH

- 
- ovlivnění dalšího vývoje dítěte
  - **poruchy růstu** – ozáření hypofýzy, růstových chrupavek, asymetrické ozáření páteře
  - **poruchy endokrinní-** ozáření hypofýzy, štítné žlázy, ovarií a varlat (předčasná či pozdní puberta, neplodnost)
  - **neurokognitivní poruchy-** porucha učení a krátkodobé paměti, snížení IQ, porucha koncentrace, zařazení do kolektivu
  - **!sekundární malignity!** – vývoj 10-25 let po léčbě- leukemie, sarkomy měkkých tkání, kožní tumory, ca mammy, tu štítné žlázy a CNS

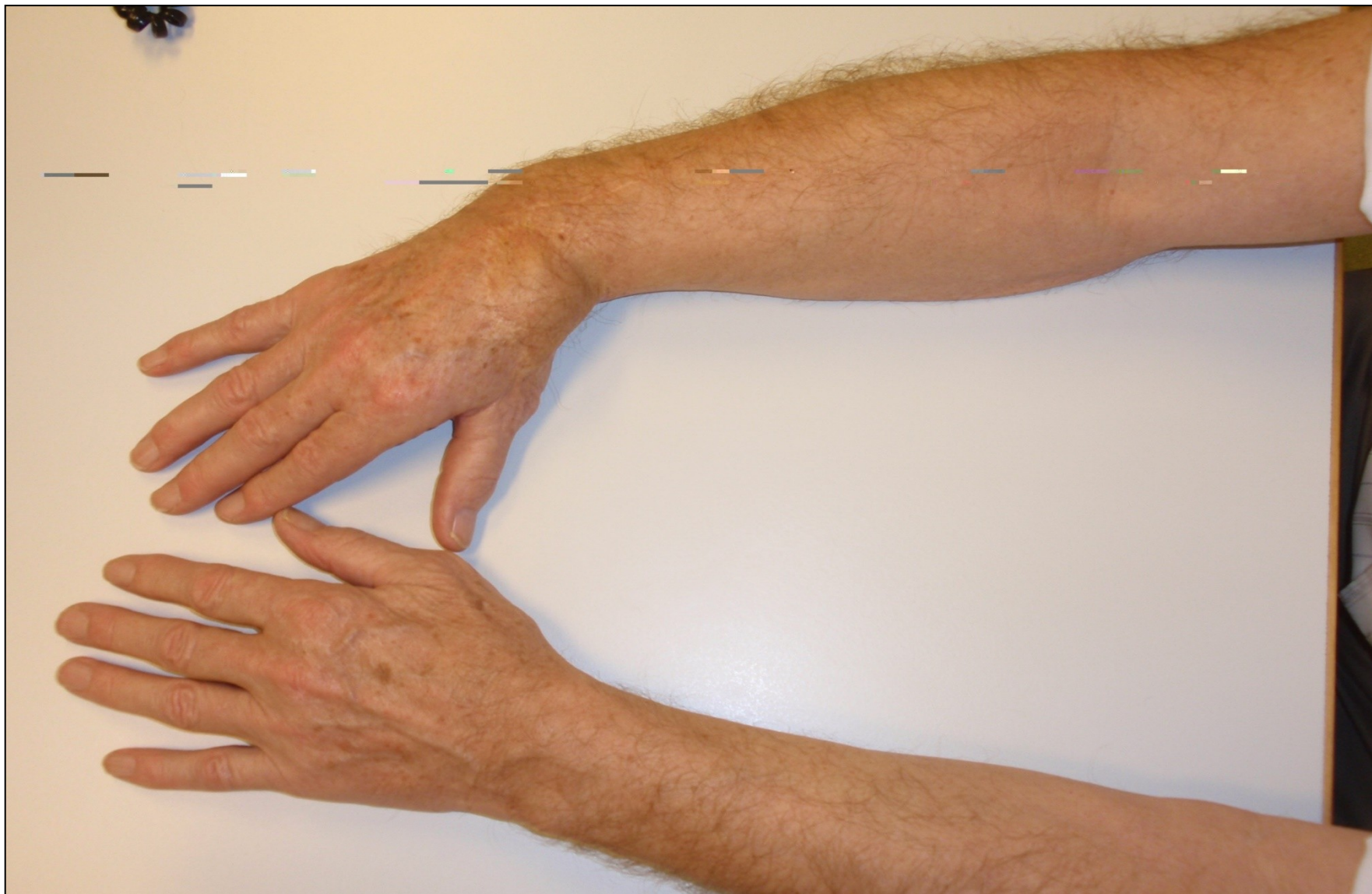
ORGÁN	DÁVKA	CHRONICKÉ ZMĚNY PO OZÁŘENÍ
mozek věk do 2 let věk nad 3 roky	45 Gy 55 Gy	poruchy kognitivních funkcí a intelektu, encefalopatie, epilepsie
mícha	35-40 Gy	myelopatie, Lhermitteův syndrom
páteř – obratle	20-25 Gy	skolióza, porucha růstu
růstová chrupavka	15-25 Gy	zástava růstu, deformity
oční čočka	10-15 Gy	katarakta
sítnice	50 Gy	poruchy zraku
oční nerv	50 Gy	poruchy zraku
střední ucho	50 Gy	otitis media, poruchy sluchu
vnitřní ucho	60 Gy	Ménièreova choroba, poruchy sluchu
štítná žláza	25 Gy	porucha hormonální sekrece, thyreopatie
hypofýza	40-50 Gy	porucha hormonální sekrece, hypofunkce
chrup	10-15 Gy	porucha vývoje, atrofie
vlasové váčky	55 Gy	trvalá ztráta vlasů, alopecie
sval	30 Gy	atrofie
věňčité cévy srdce	30-40 Gy	ischémie myokardu
kostní dřeň – celá	2,5 Gy	aplazie
vaječníky	3-6 Gy, do 20 Gy	trvalá sterilita vyřazení hormonální sekrece
varlata	5 Gy, >5 Gy	trvalá sterilita, vyřazení hormonální sekrece



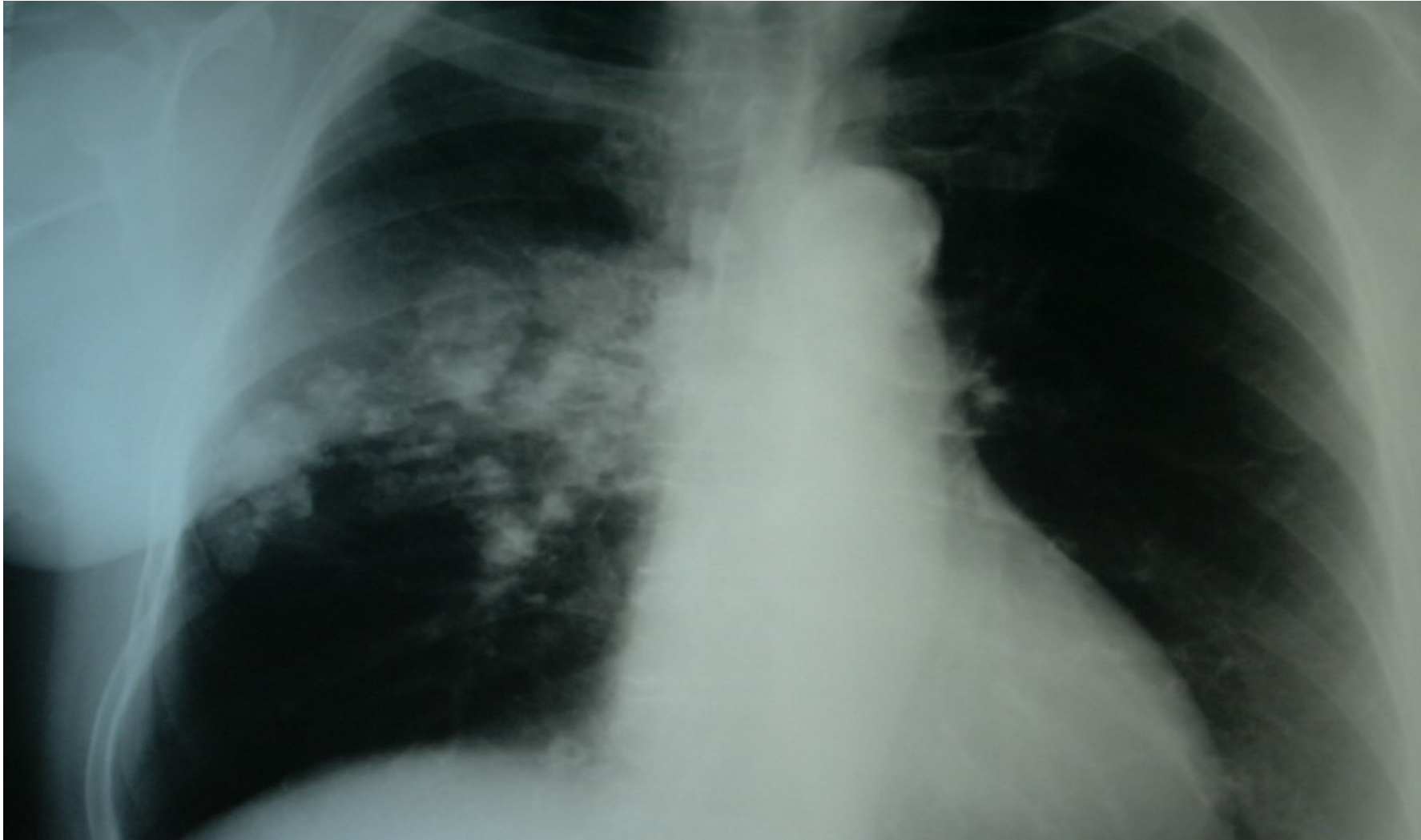
RT na oblast paranasálních dutin 45 Gy

**Pozdní následky- porucha růstu z deficitu růstového hormonu, porucha růstu obličejového skeletu**

RT hemangiomu dx zápěstí v 1 roce života- deformace, zkrácení



# PACHYPLEURITIS CALCAREA PO RT





Děkuji za pozornost