

# VÝVOJ A MODERNÍ TRENDRY V RADIOTERAPII

**MUDR. JANA MAISTRYSZINOVÁ, PH.D.**

**KLINIKA RADIČNÍ ONKOLOGIE**

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

# RADIOTERAPIE = LÉČBA IONIZUJÍCÍM ZÁŘENÍM

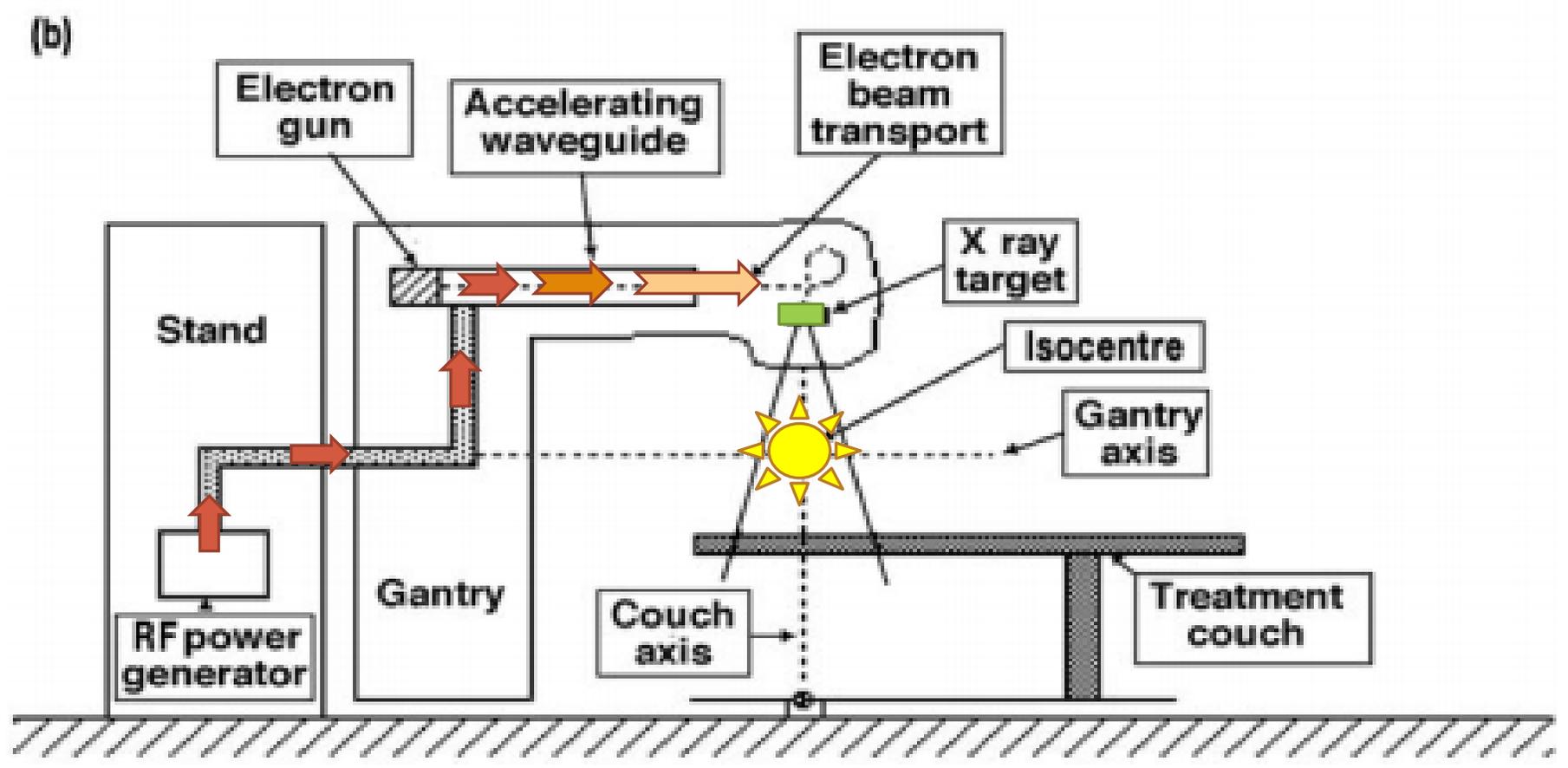
- Součást komplexní onkologické péče
  - Lékařským oborem od roku 1922
- V ČR je 27 radioterapeutických pracovišť
- 37 % všech onkologických pacientů podstupuje léčbu zářením (v USA 50 % léčených pacientů)
  - Ročně k RT zhruba 33 000 pacientů
    - Na KRO MOÚ přibližně 2 000 nových pacientů ročně
 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

# 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

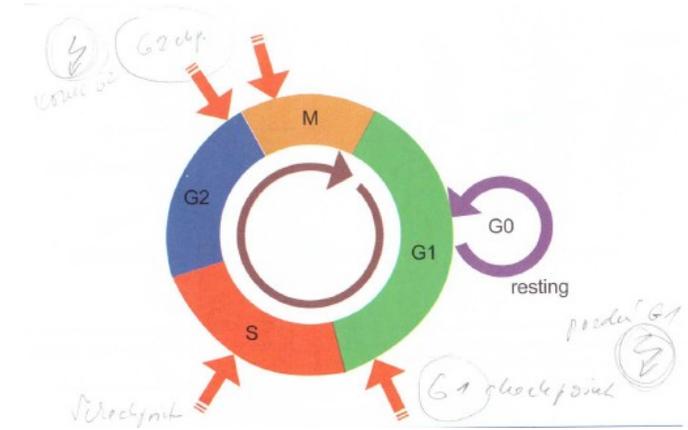
# LINEÁRNÍ URYCHLOVAČ





140

# 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**

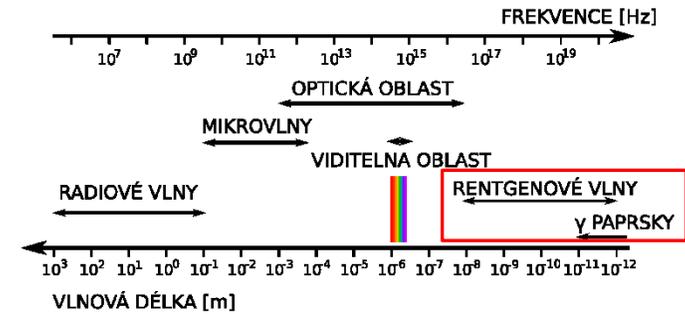
# RADIOSENZITIVITA TKÁNÍ

<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

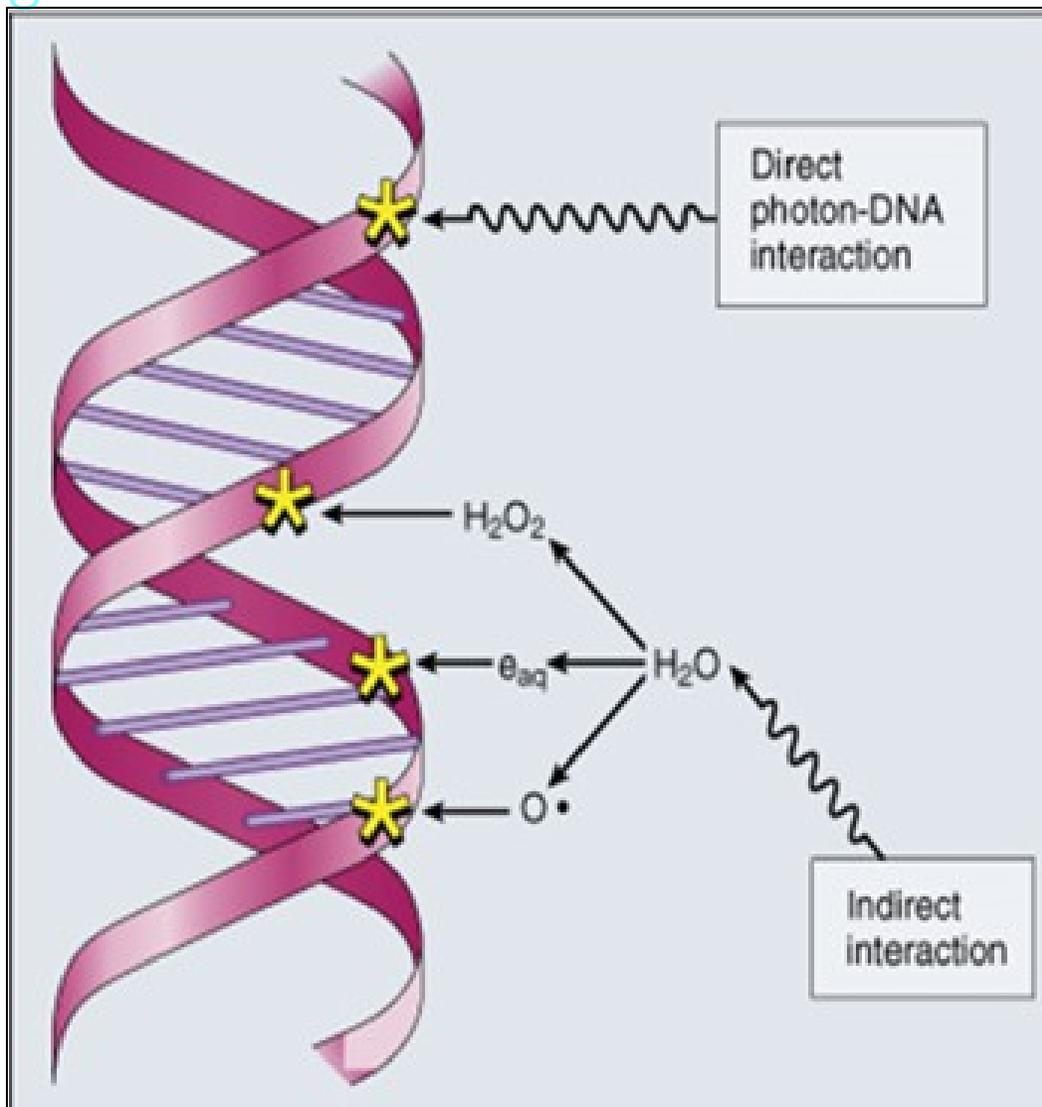


**Ionizující záření** – záření, jenž má takovou energii, která je schopná při průchodu látkou vyvolat **ionizaci** atomů

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

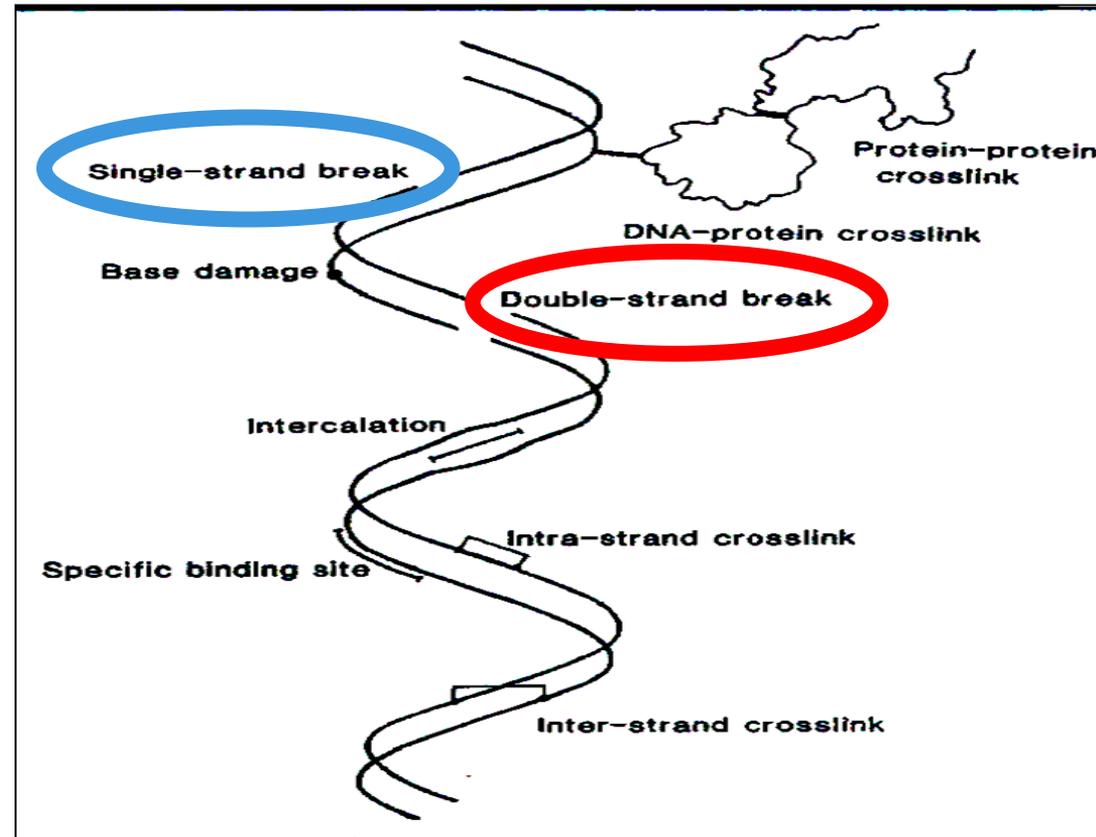
# Efekt ionizujícího záření v živém organismu

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

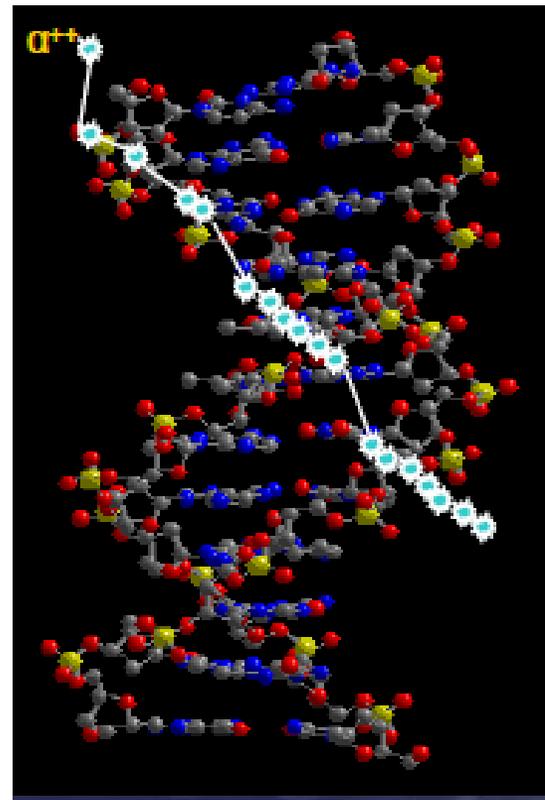
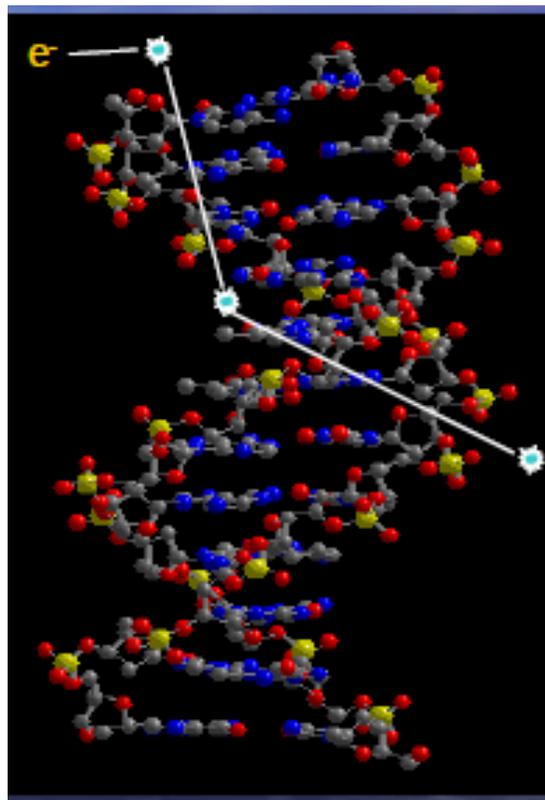
**B/Chemické reakce** – „radiolýza vody“ – tvorba volných radikálů

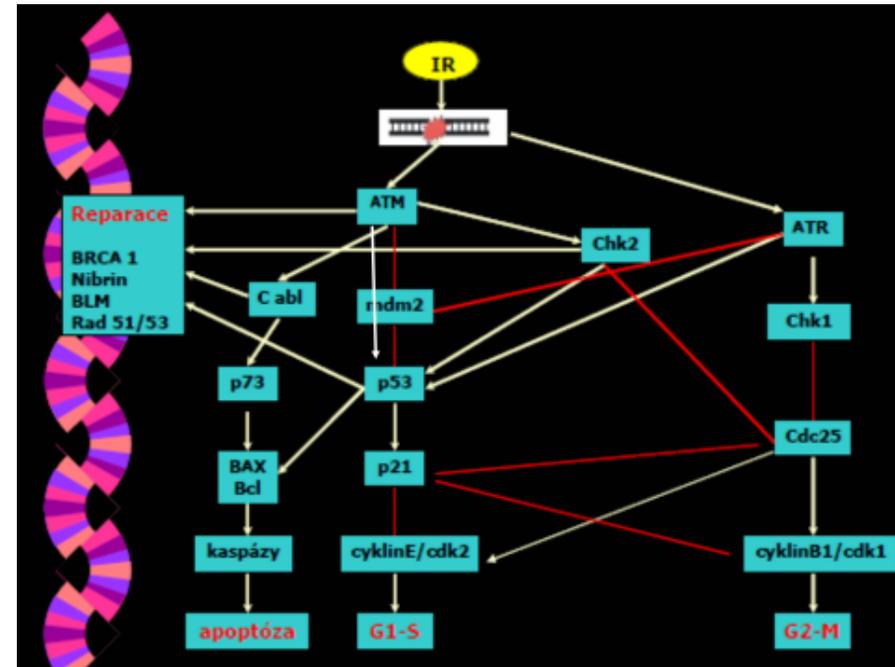
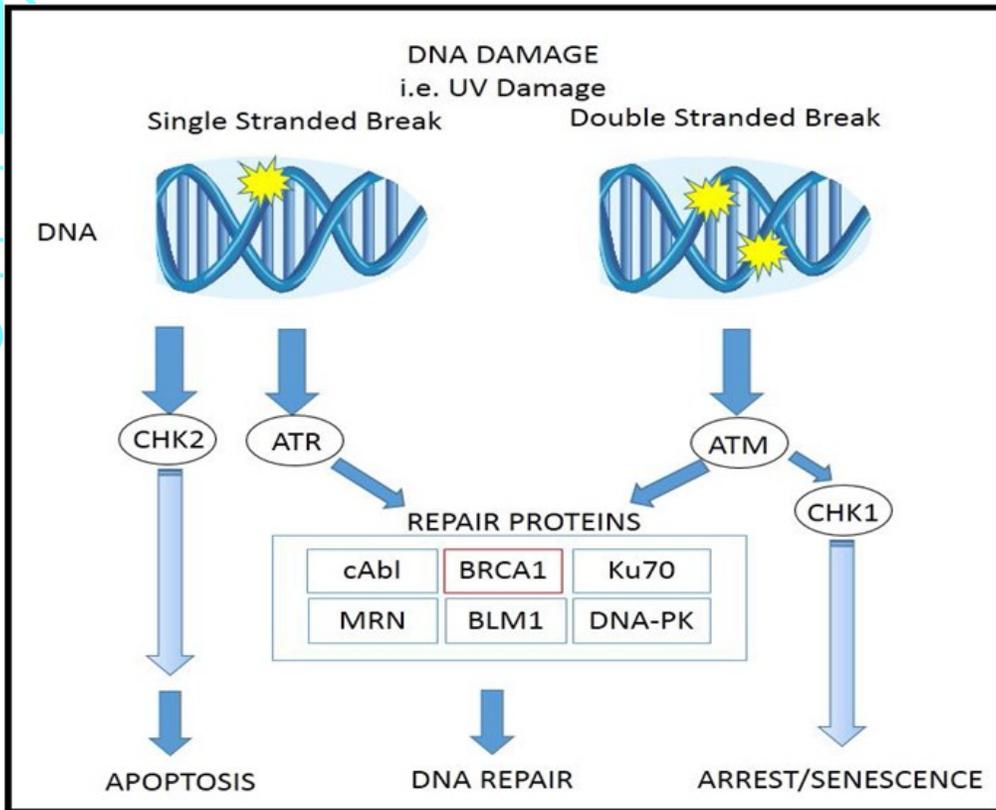
**C/Biochemické reakce** – působení na úrovni makromolekul (DNA, bílkoviny, enzymy..)

**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

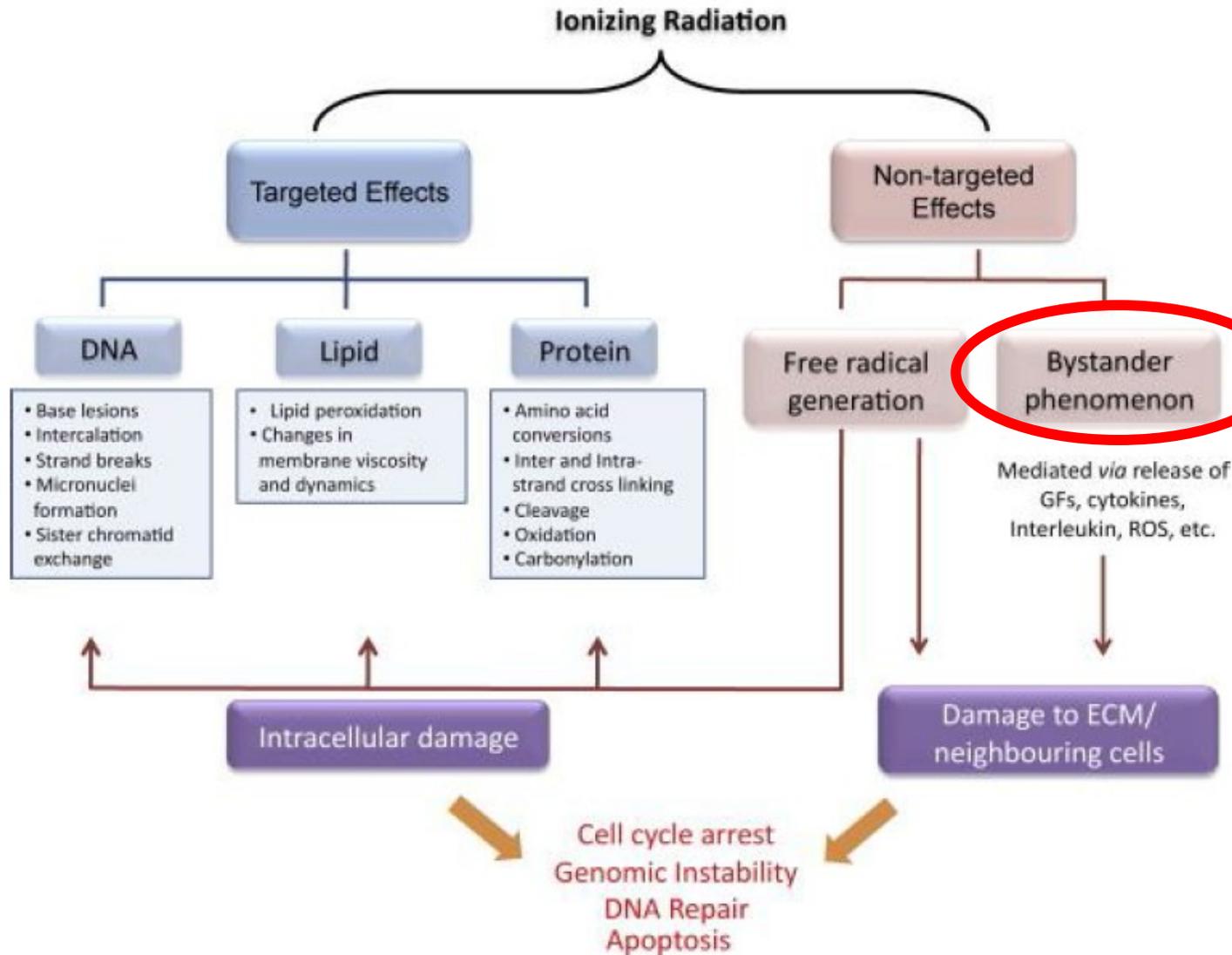




V reakci na ozáření se nádorové a normální buňky liší **různou schopností reparace a nastartování apoptózy.**

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

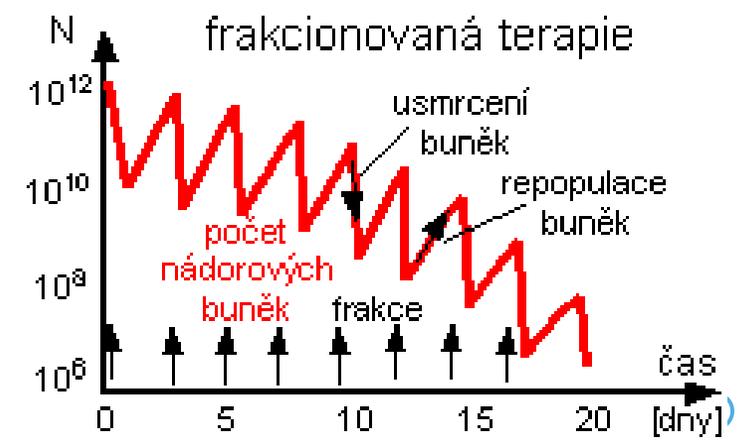
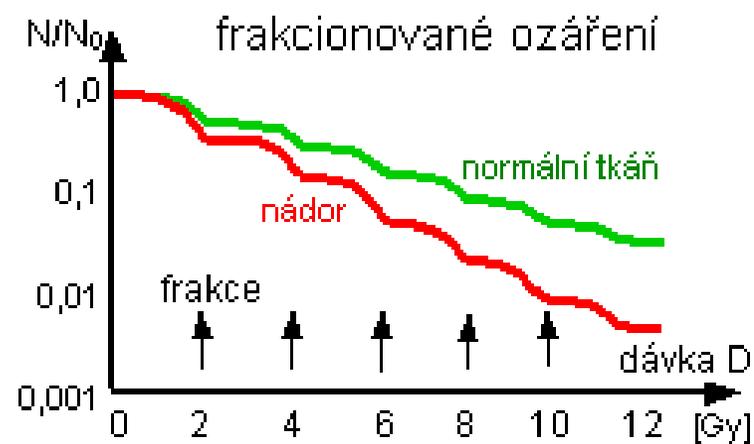
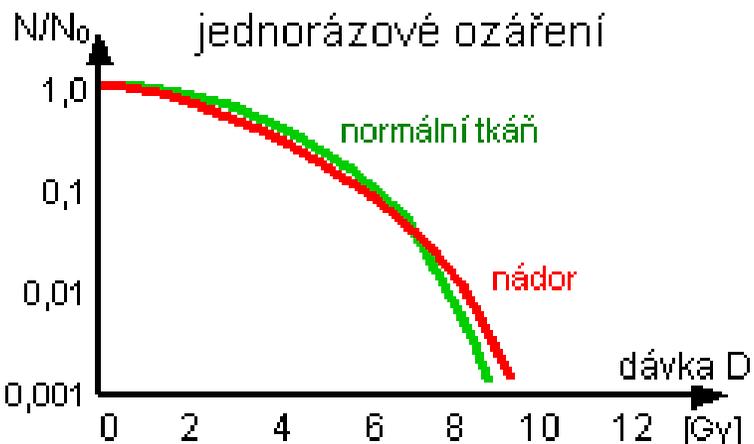
# Poškození buňky vlivem ionizujícího záření



**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  $^{192}\text{Ir}$ ,  $^{198}\text{Au}$ ,  $^{137}\text{Cs}$ ,  $^{125}\text{I}$ )

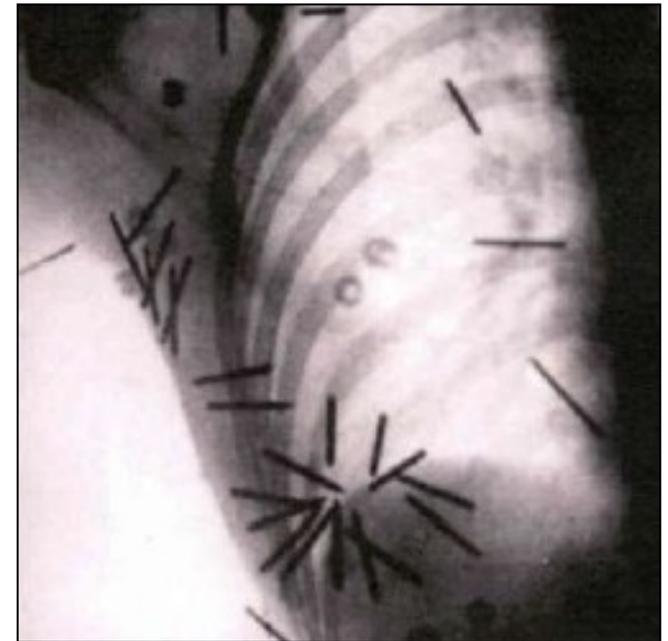
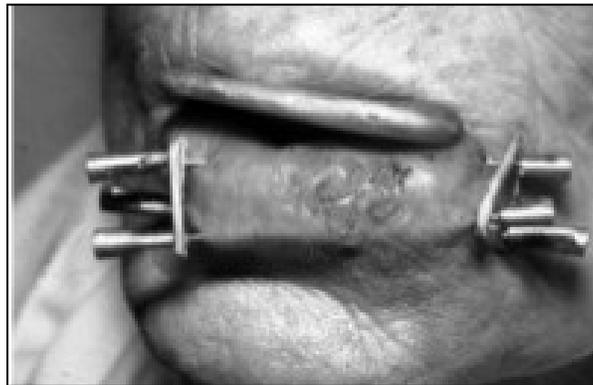


# HISTORIE RADIOTERAPIE

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

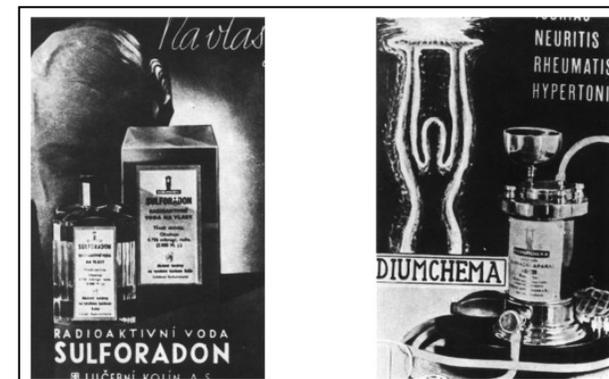


- 1896 **ANTOINE HENRI BECQUEREL** – objev přirozené radioaktivity
- neviditelné záření vycházející ze soli uranu, objev paprsků  $\beta$
  
- 1898 **MARIE CURIE SKLODOWSKÁ, PIERRE CURIE** –  
jáchymovský smolinec, objev prvků radium a polonium
- základy léčby nádorů zářením – „**curieterapie**“



# 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



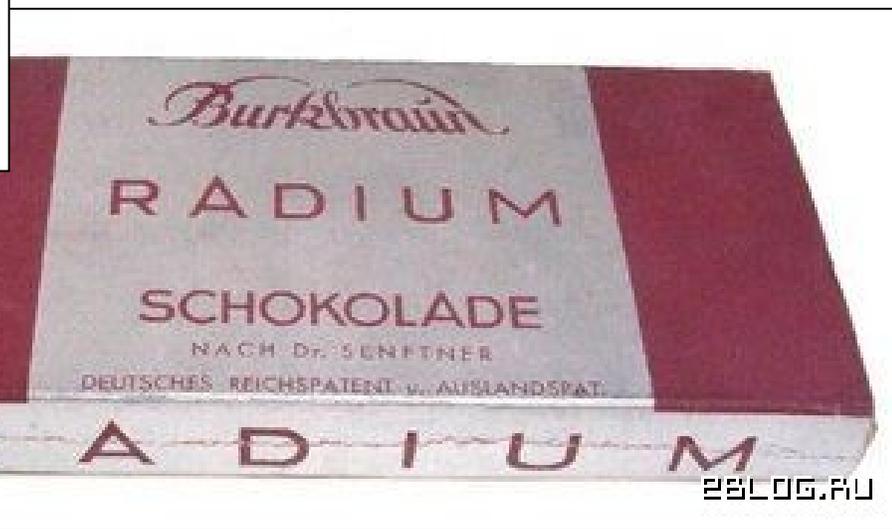


**Radiumbrot**  
liefert: Weizenmühle und Brotbäckerei  
**Josef Fritsch, Oberbrand.**  
Niederlagen in St. Joachimstal:  
Anna Heldmann, Wenzl Lieblich, Hilda Wager und  
Anna Pörner, Marktplatz.  
St. Joachimstaler Zeitung

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

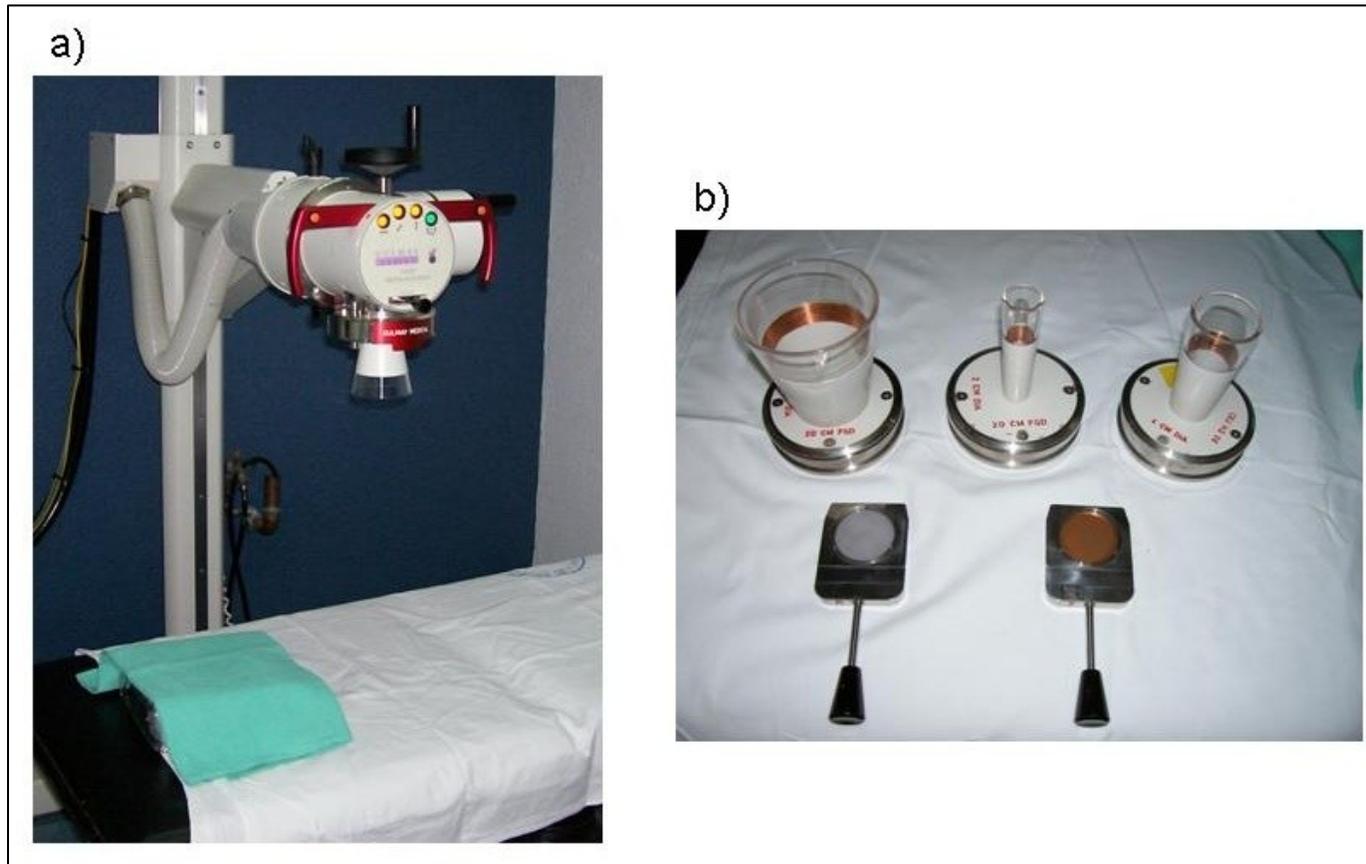


BRAUEREI  
DER  
BRAU-  
BERECHTIGTEN  
BÜRGERSCHAFT  
ST.  
JOACHIMSTHAL  
GEGR. 1518  
Bismarckbräu St. Joachimsthal  
SPROSSACH, SAALMTHAL BEI KARLSBAD



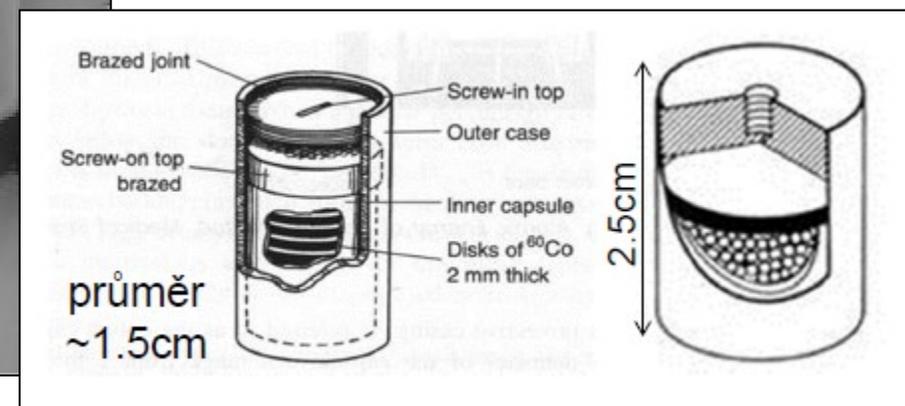
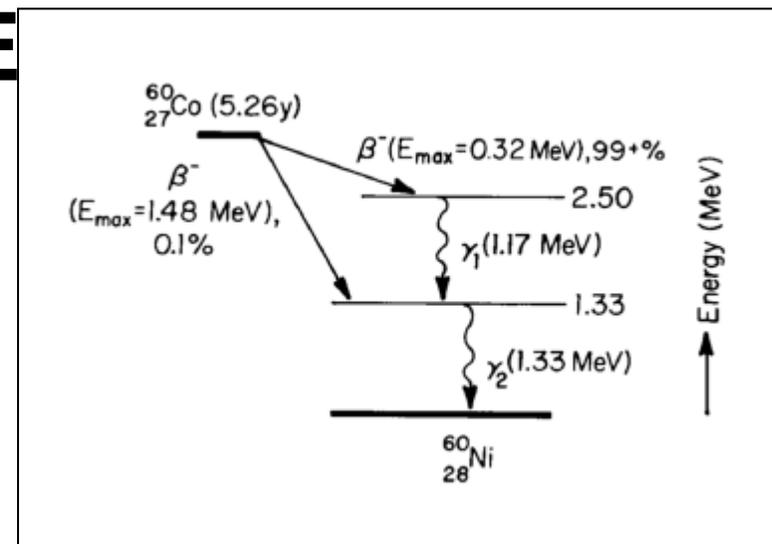
# Radiová móda

# 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

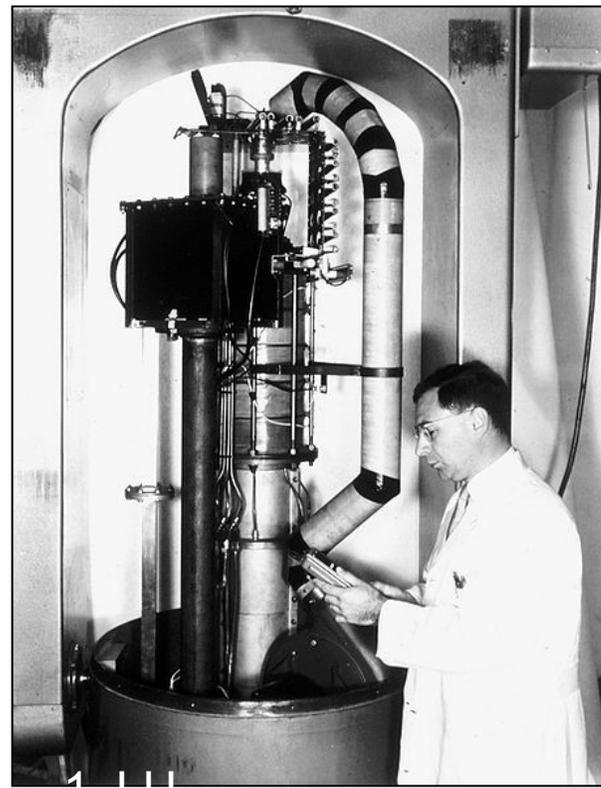
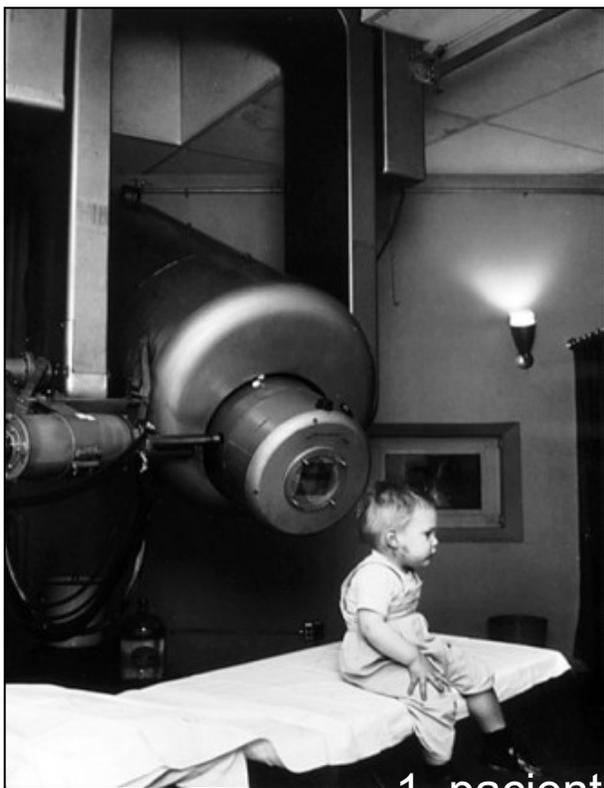
# KOBALTOVÉ OZAŘOVAČE

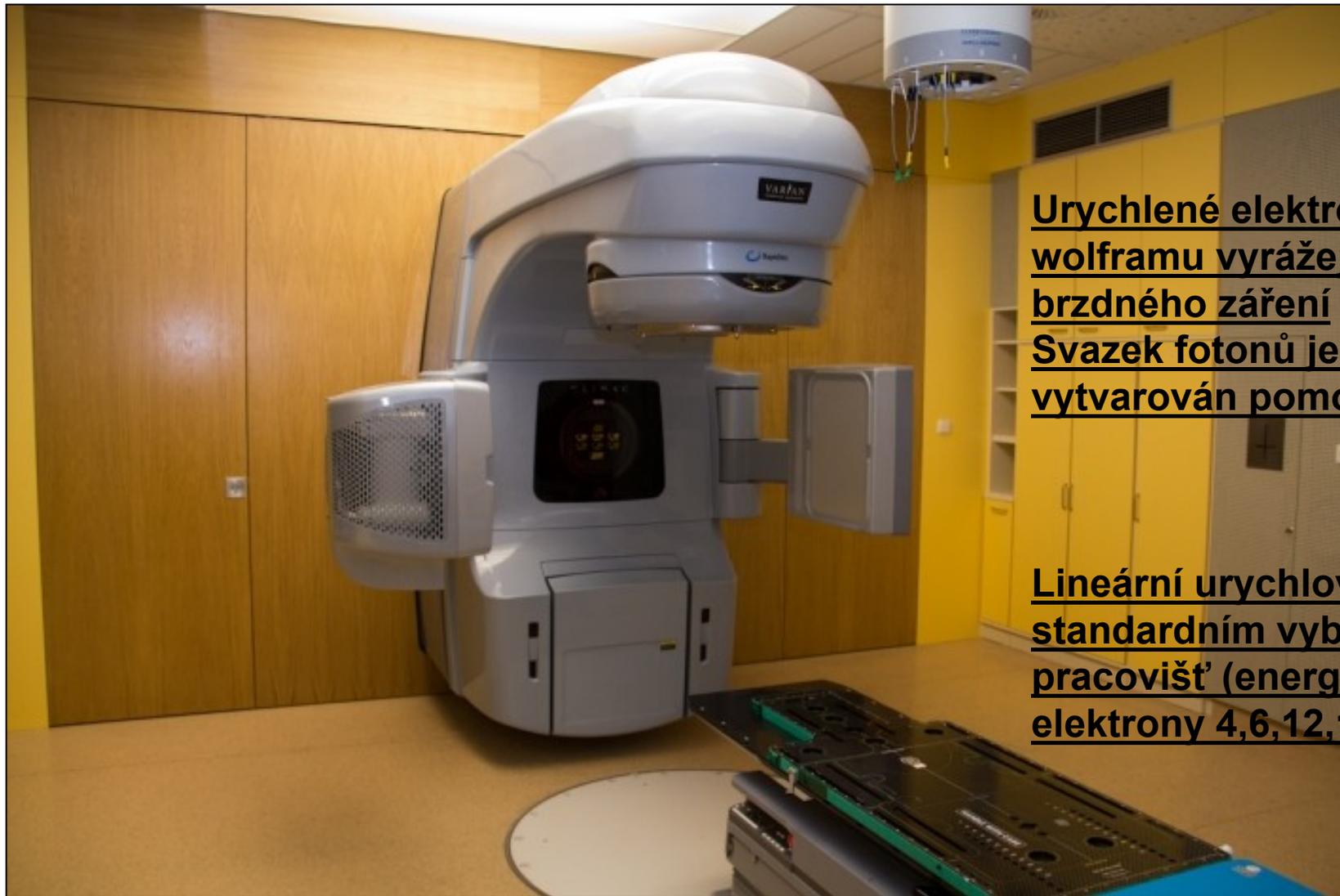


50. léta 20. století - počátky **hloubkové terapie**, vysokoenergetické záření, dodnes používané k paliativní RT

# 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

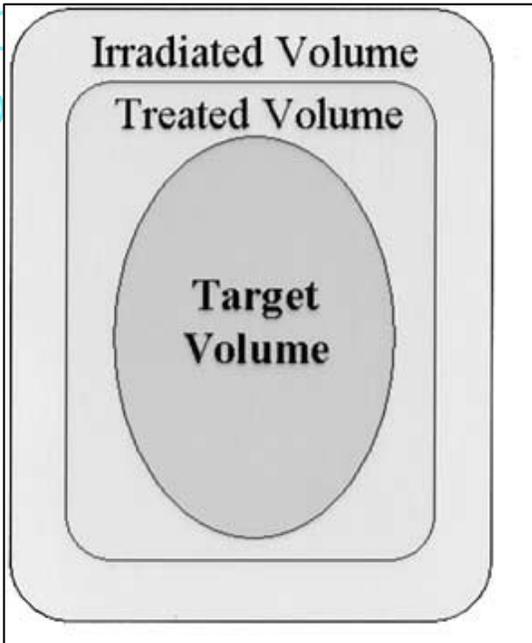




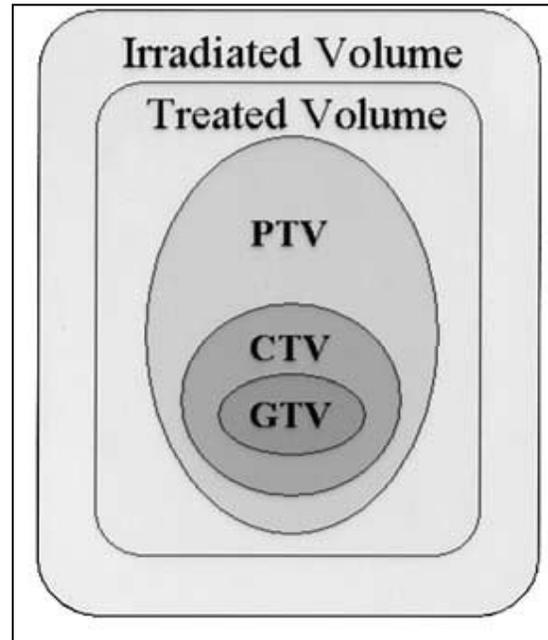
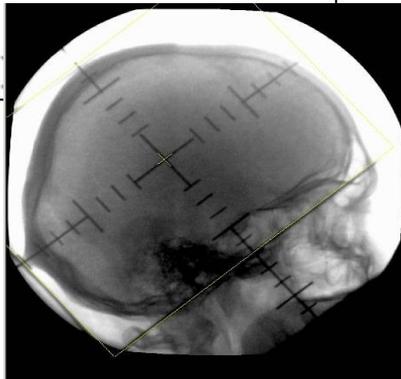
Urychlené elektrony na terčičku z wolframu vyrážejí fotony – svazek brzdného záření  
Svazek fotonů je následně rozptýlen a vytvárován pomocí kolimačních zařízení

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

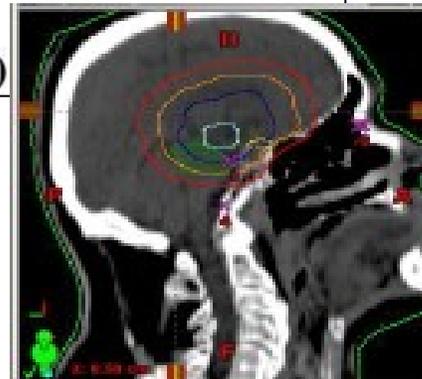
# OD 2D K 3D RADIOTERAPII



(A)



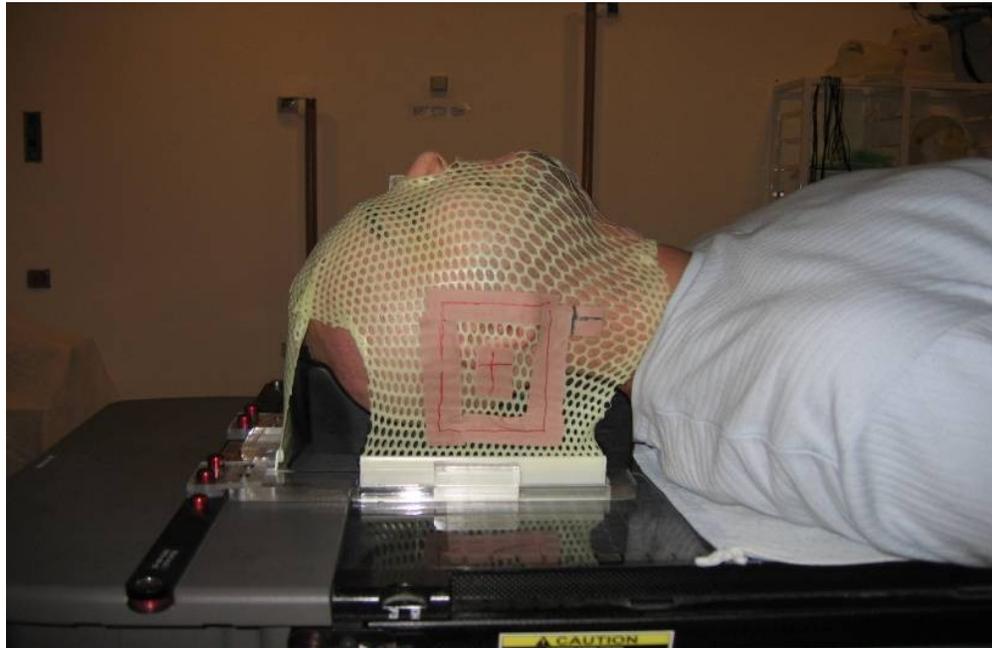
(B)



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

# POLOHA PACIENTA



- **Fixační pomůcky**
- **Termoplastické masky**
- **Vakuové fixační dlahy**

- **Reprodukovatelnost polohy**
- **Volný přístup k tumoru**
- **Dostatečné pohodlí**





Obr. 5: Podložka pro ozařované pacienty v oblasti pánve v poloze na břiše

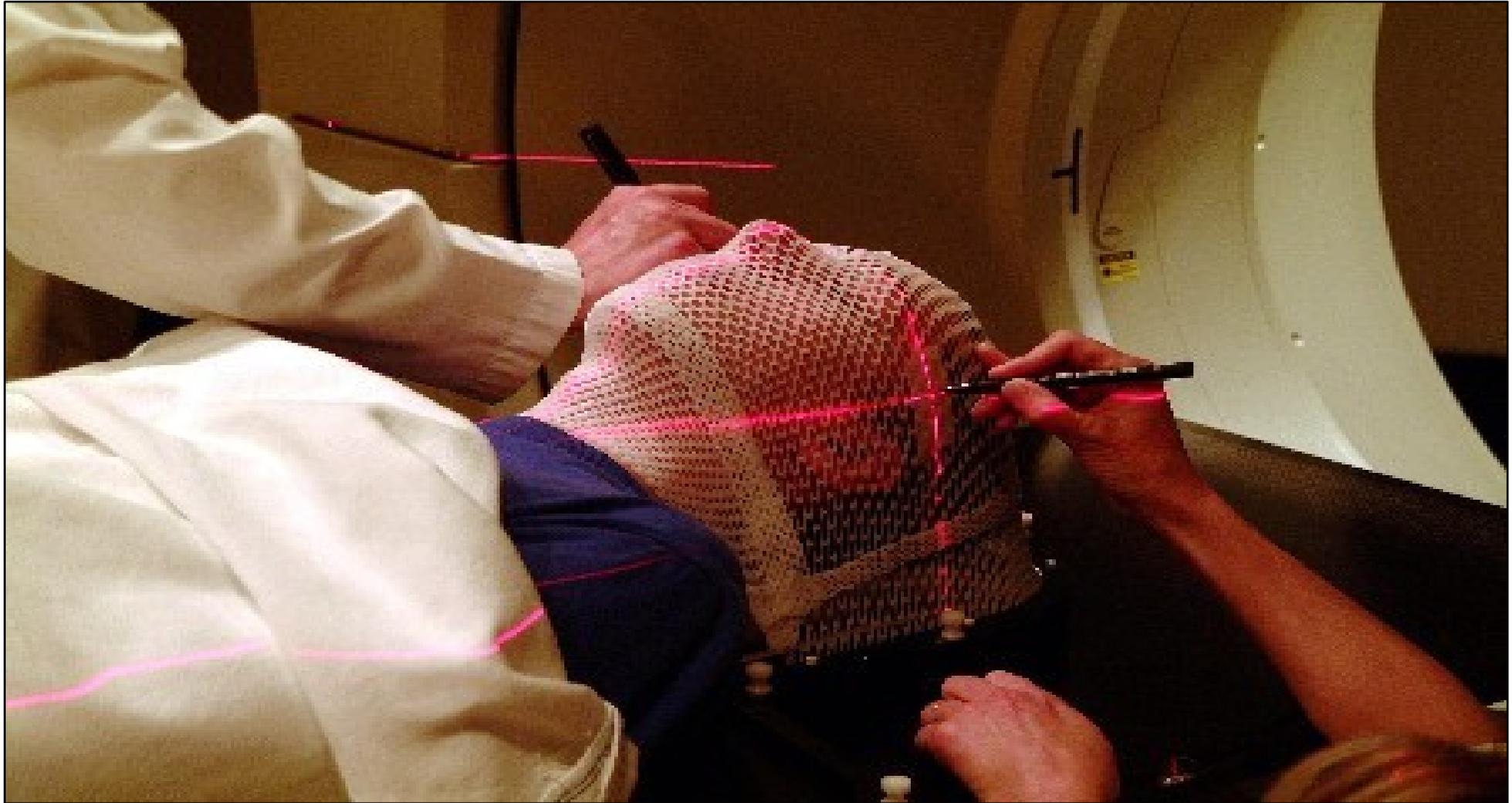


Calculation | Reference Image | Setup Notes

**ID**  
STATIC\_270

**Note**  
PROSTATA HART  
- H1  
- 2X POLSTAR  
- A/2  
- LASER-83  
- A05, RUCE NA PRSA  
- SSD 89  
  
\*5

# CT SIMULÁTOR



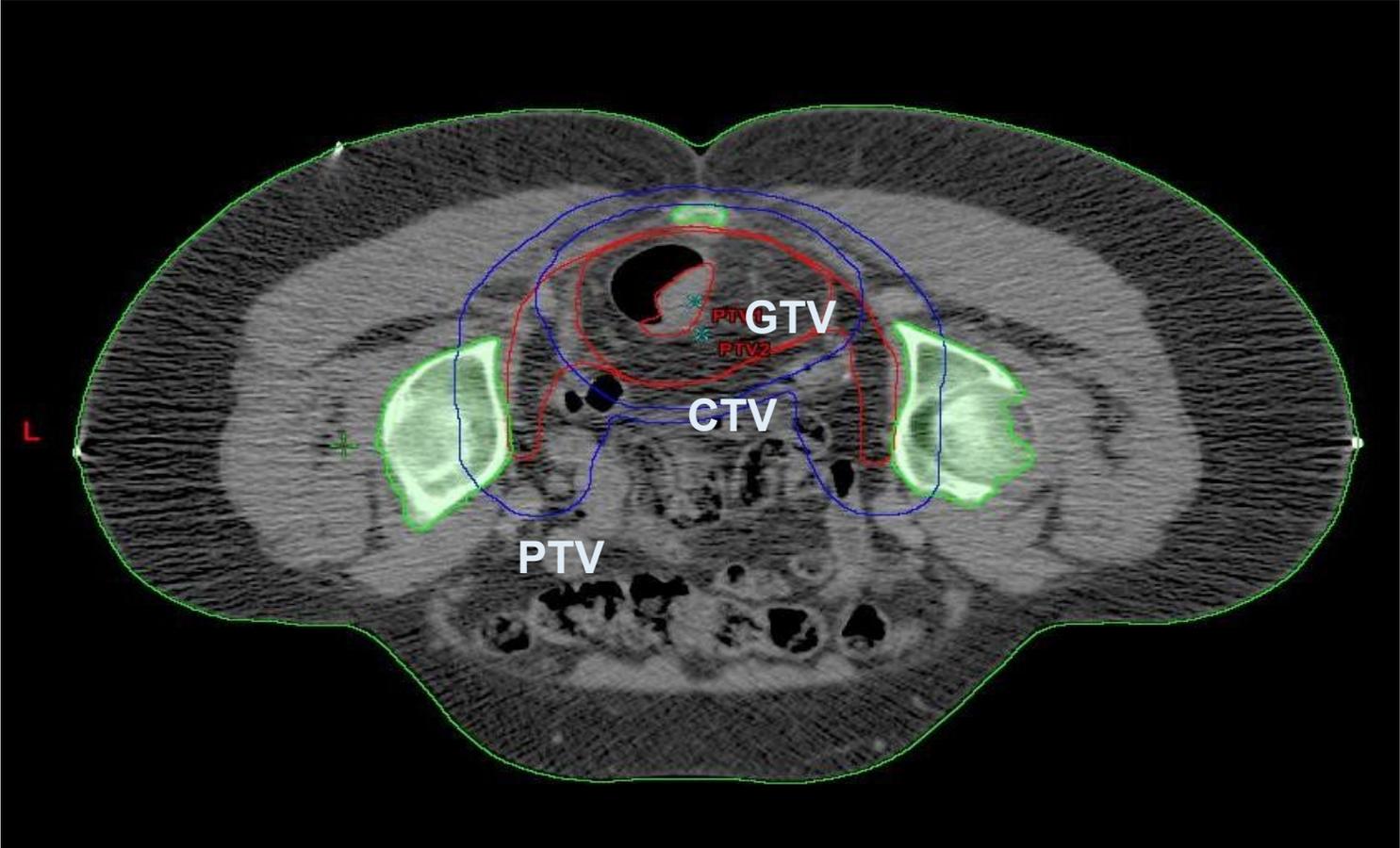
# RTG SIMULÁTOR

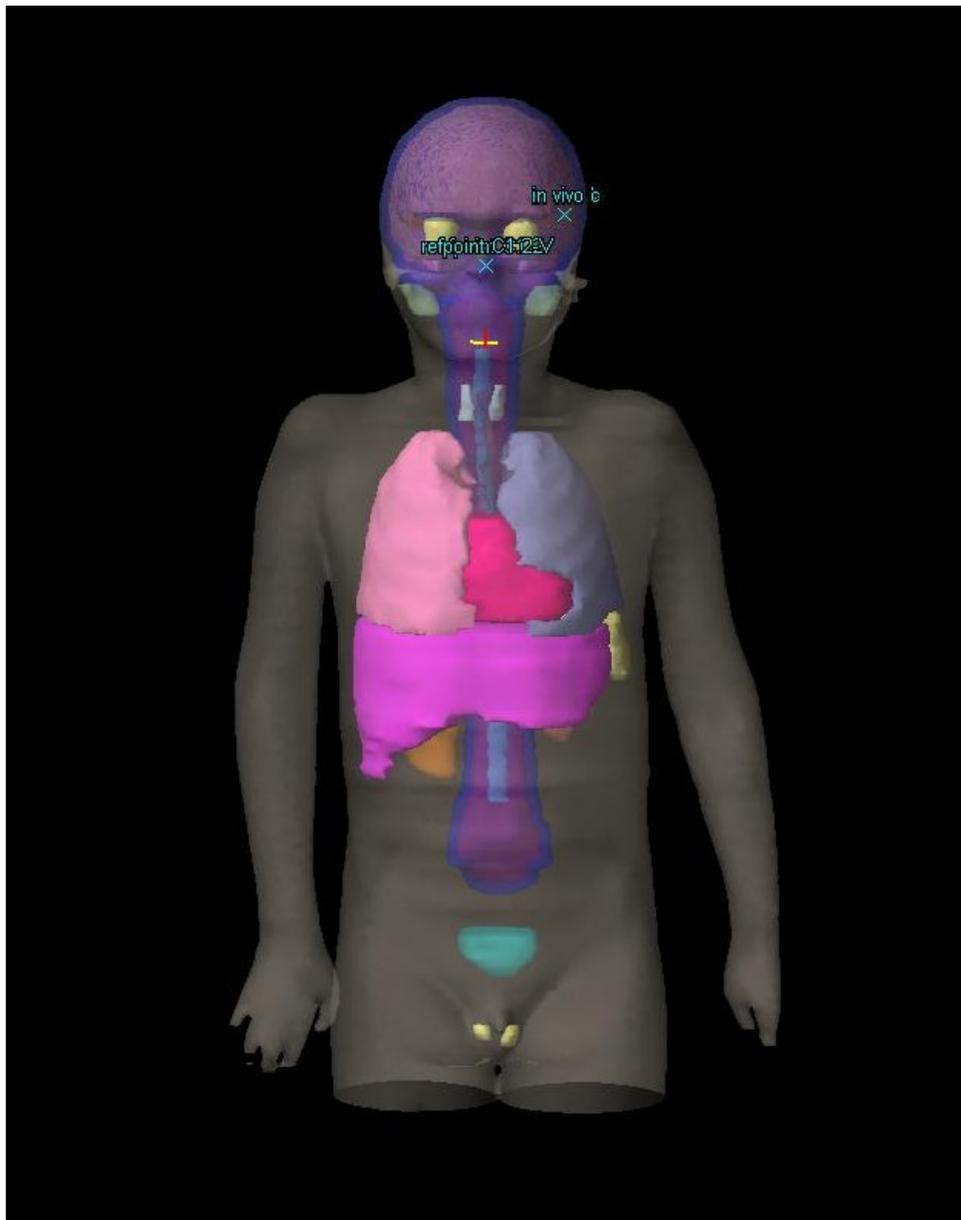


**RTG simulátor** má stejné parametry jako ozařovací přístroj a simulace se provádí porovnáváním **rekonstruovaného virtuálního obrazu získaného při CT vyšetření s aktuálně provedeným RTG snímkem**. Poloha nemocného se upraví tak, aby byly snímky identické.

# PLÁNOVACÍ CT A CÍLOVÉ OBJEMY

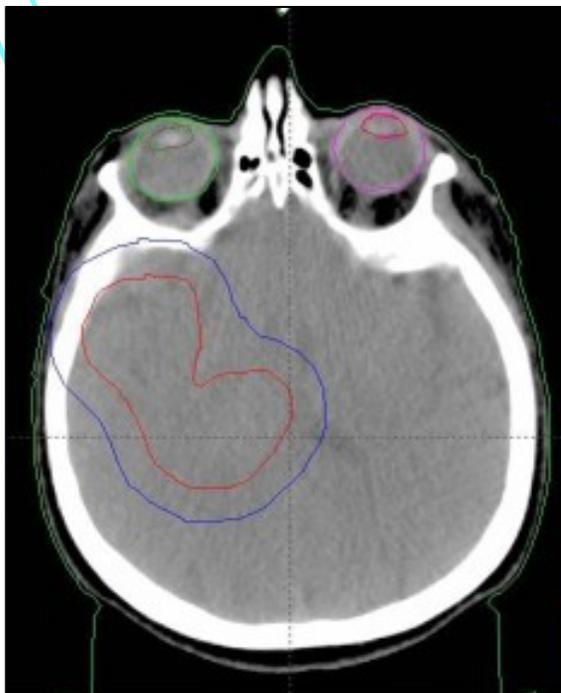
- CT/ev. MR vyšetření v požadované poloze a fixaci
- i.v. kontrast
  
- KONTUROVÁNÍ OBJEMU:
- zakreslení objemu nádoru či objemu s vysokou pravděpodobností šíření tumoru
- zakreslení kritických orgánů- **organs at risk**, tj. všechny struktury, kterou mohou být zářením poškozeny a je nutné je chránit



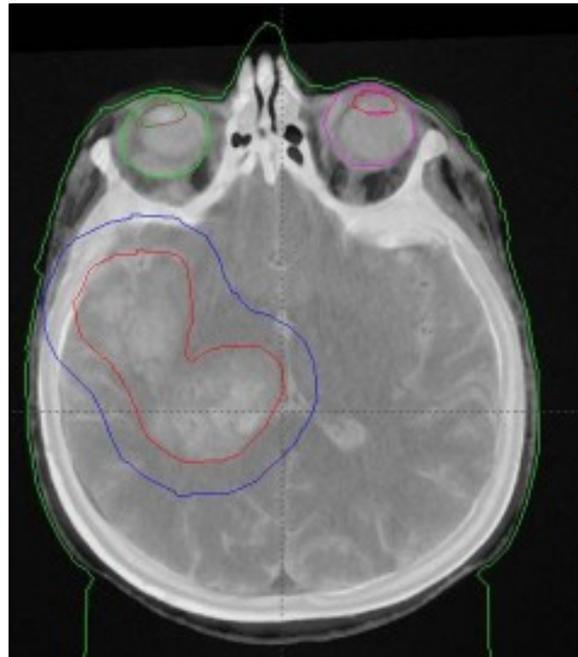
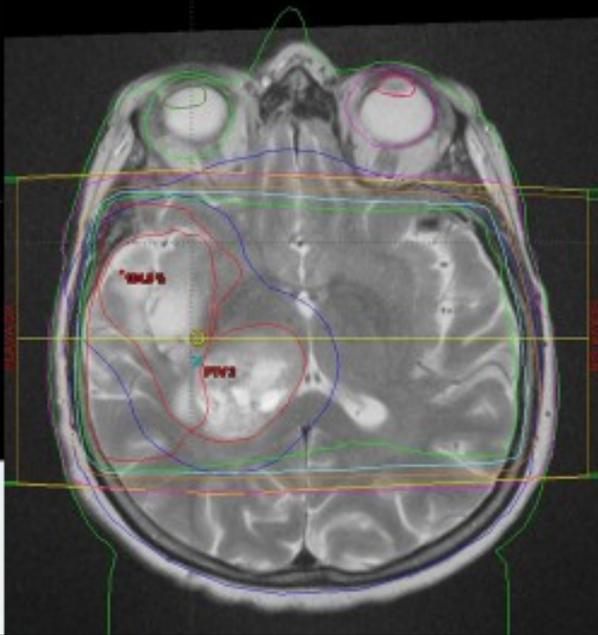




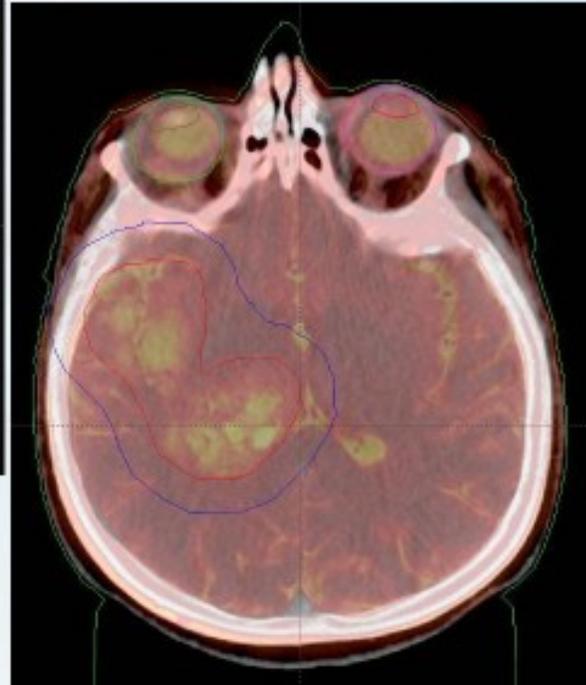
## Využívání fúze obrazů



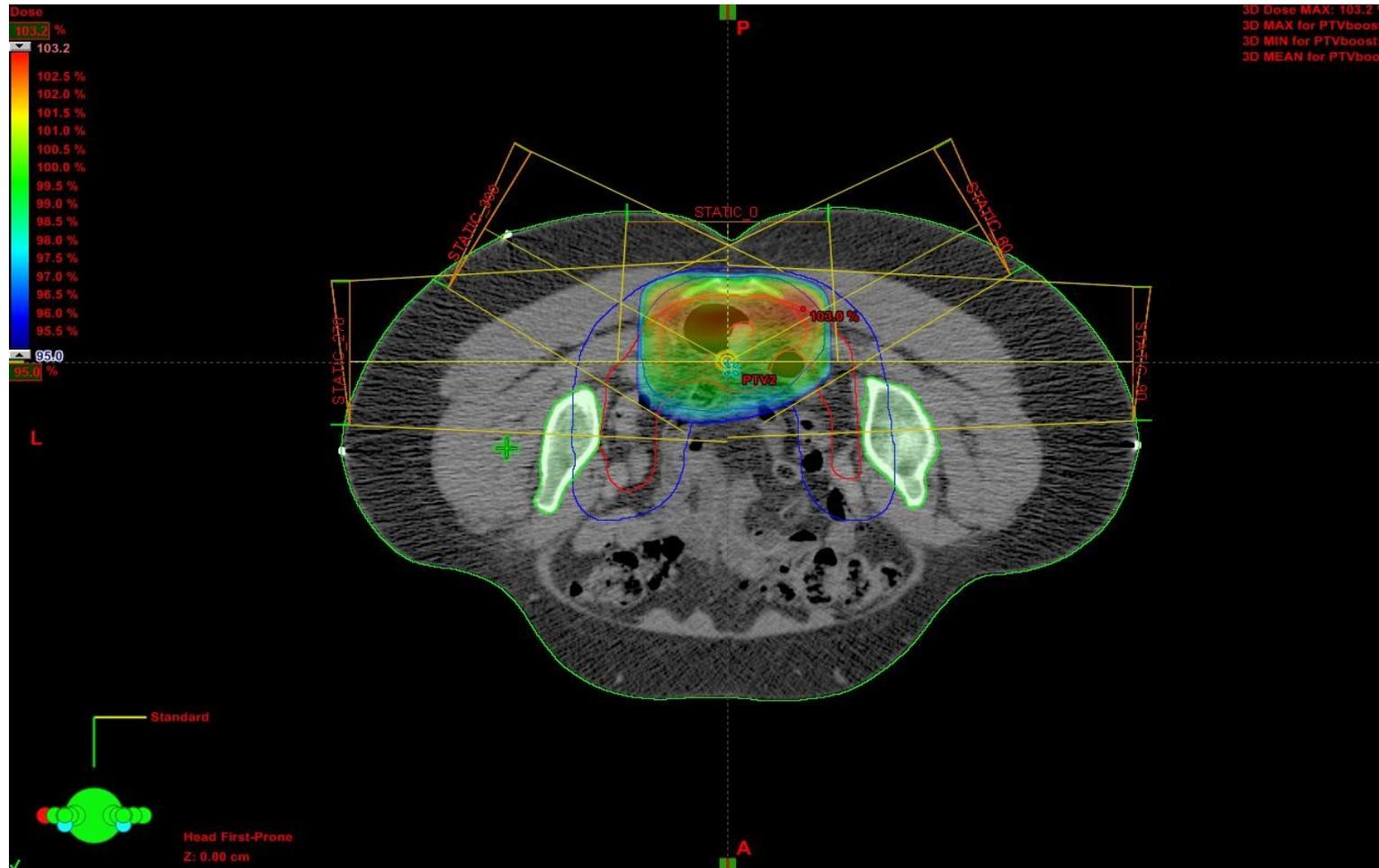
MRI



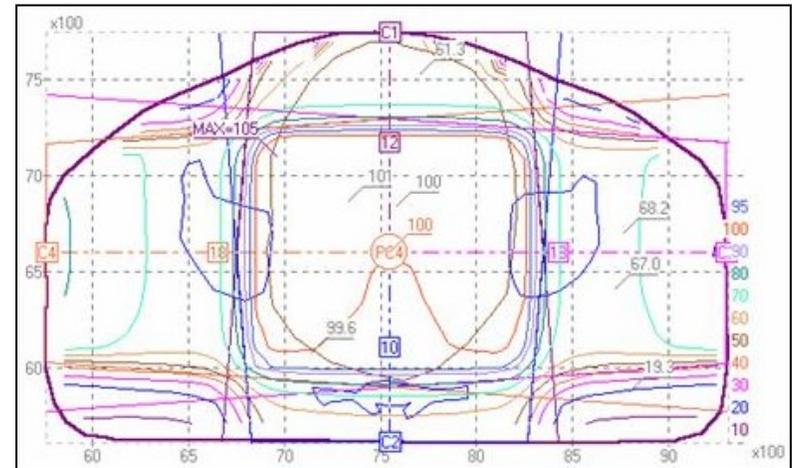
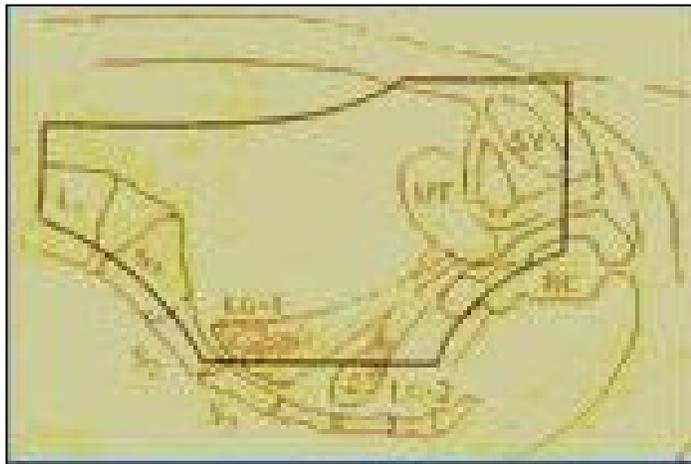
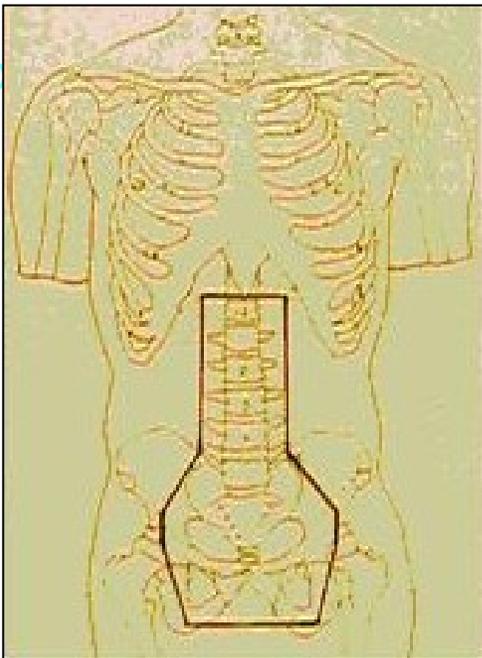
PET



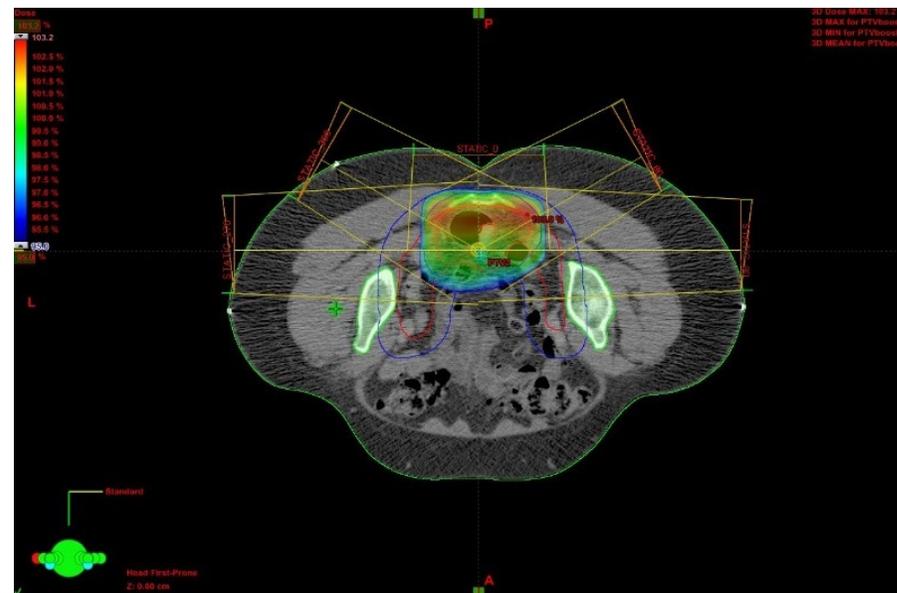
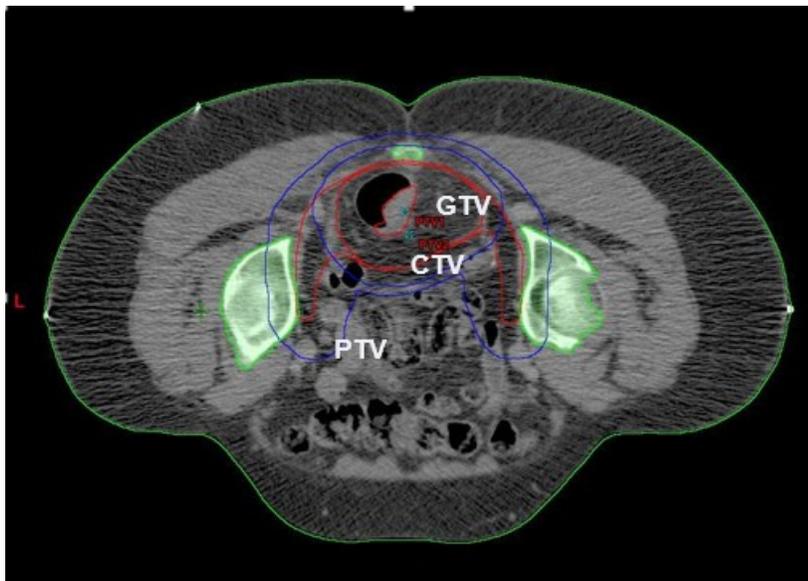
# VLASTNÍ PLÁNOVÁNÍ RT – NASAZENÍ POLÍ



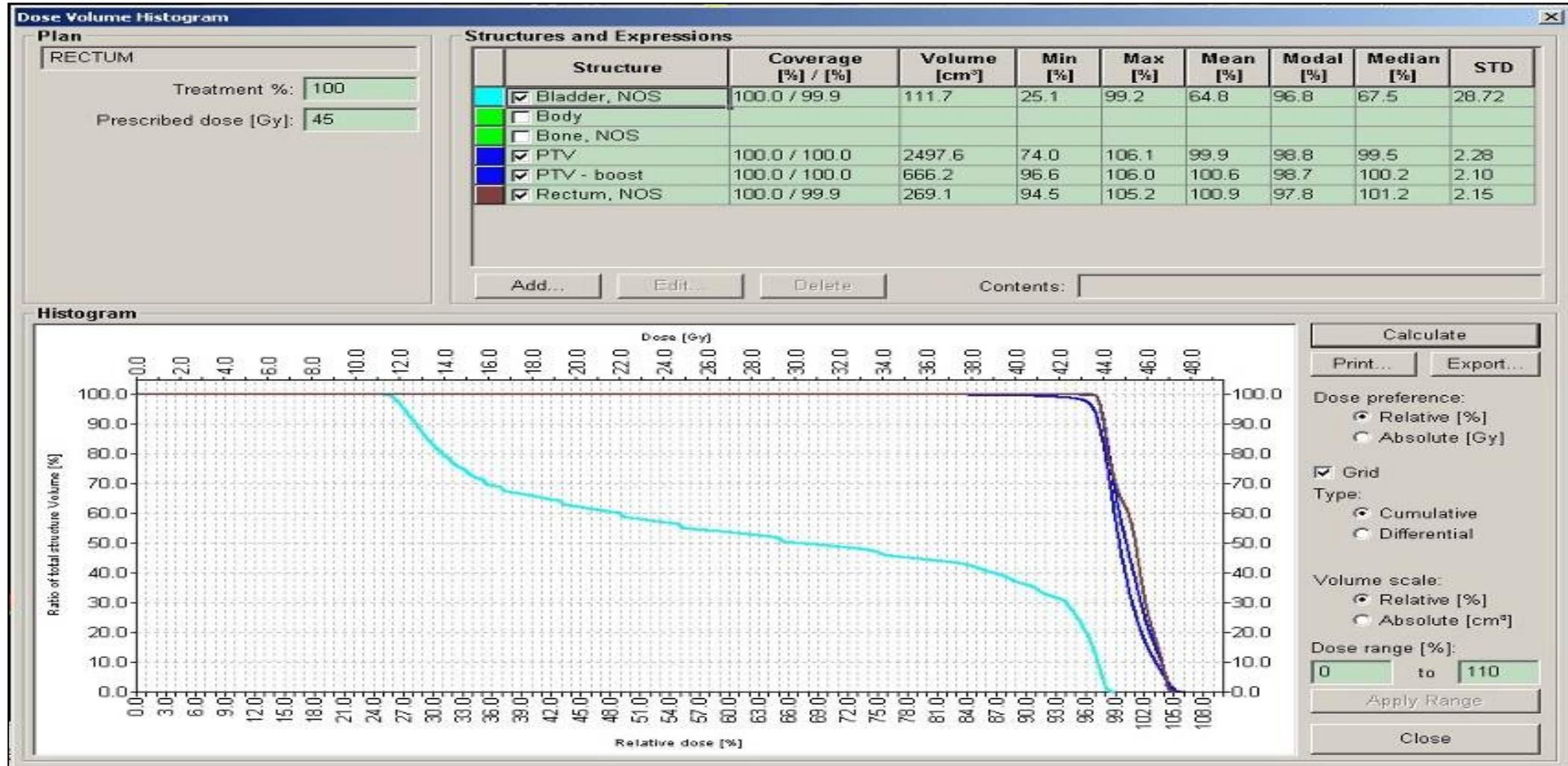
2D



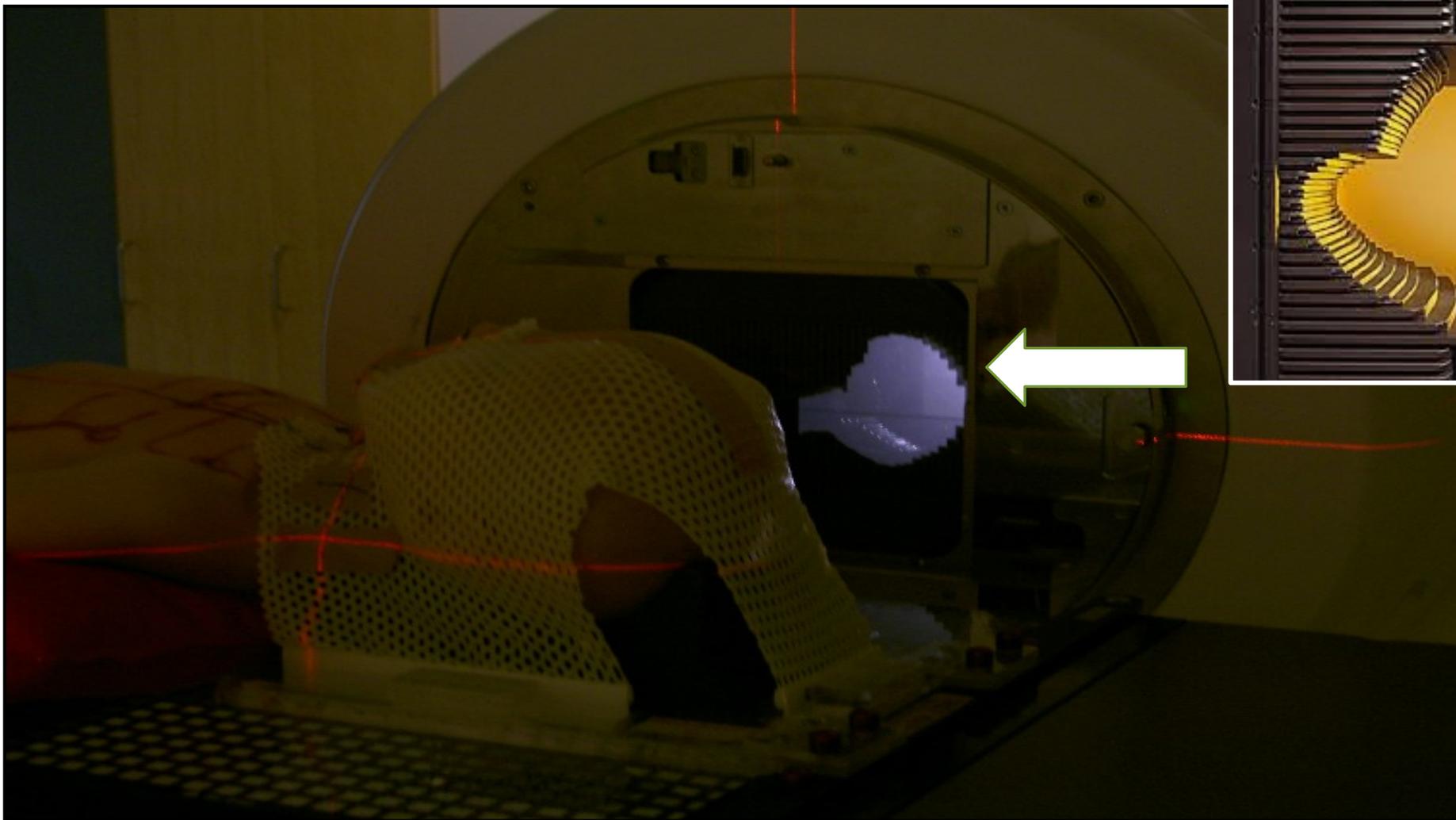
3D



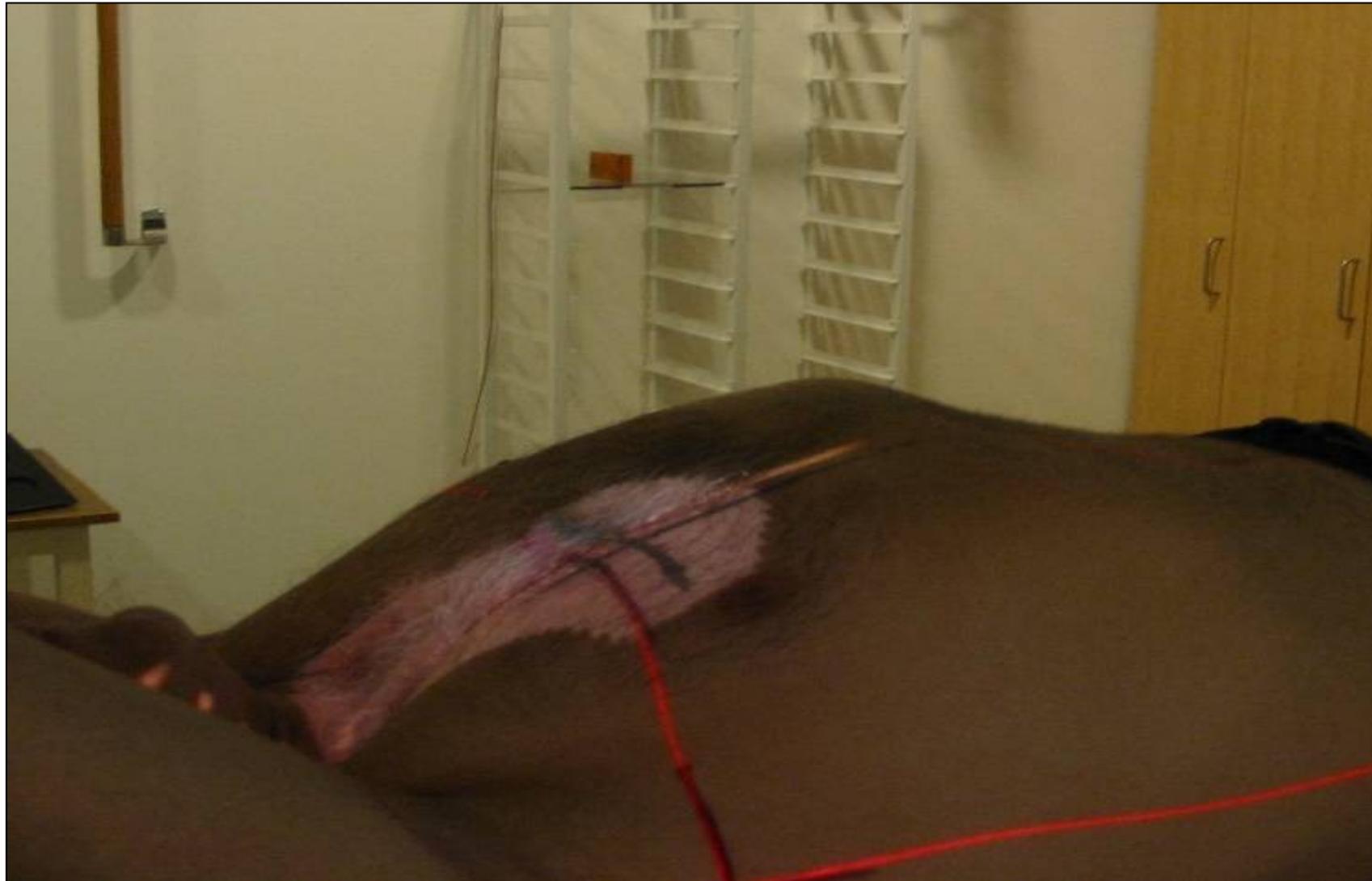
# DVH- DOSE VOLUME HISTOGRAM

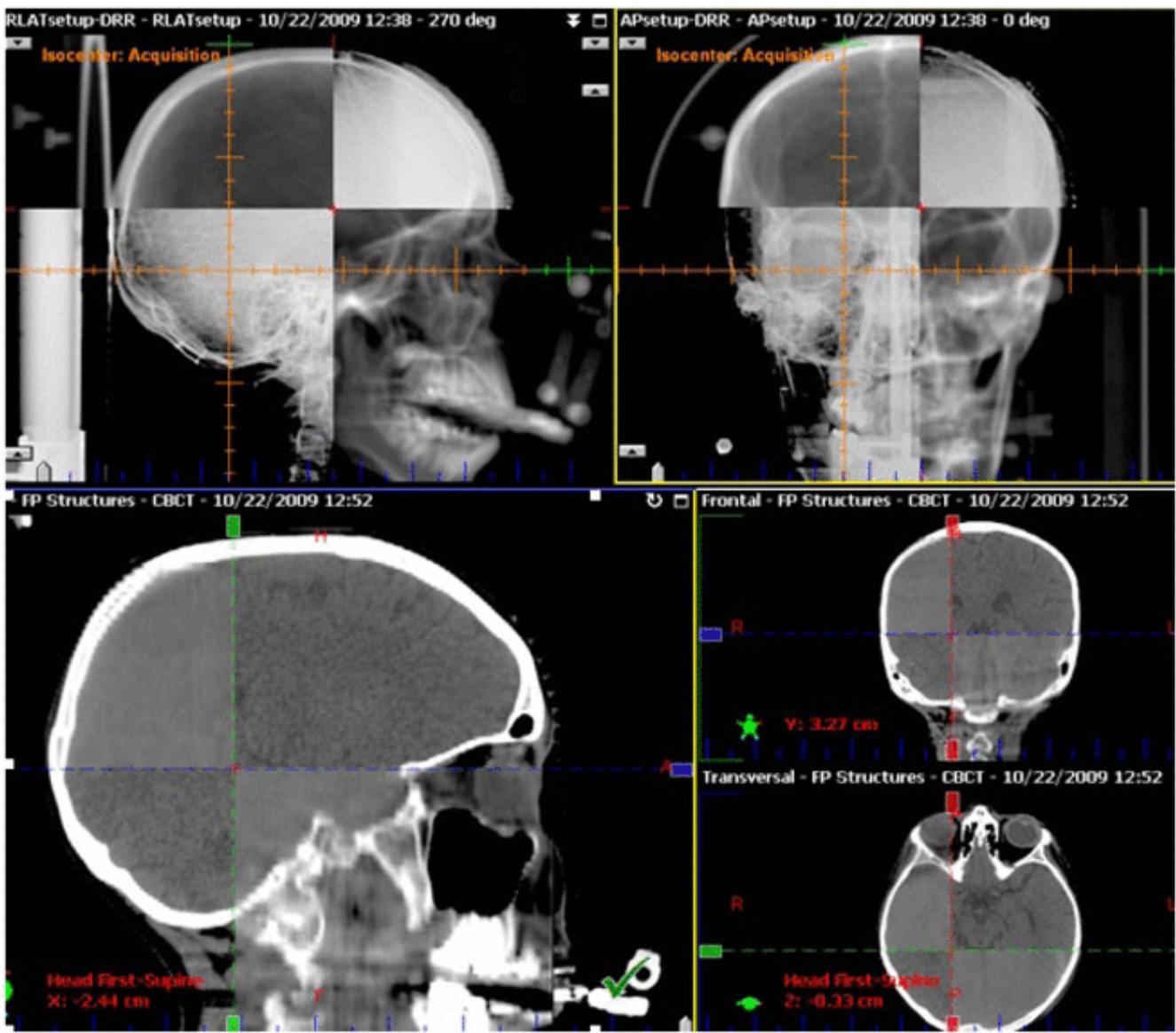


# Multileaf collimator, field aperture

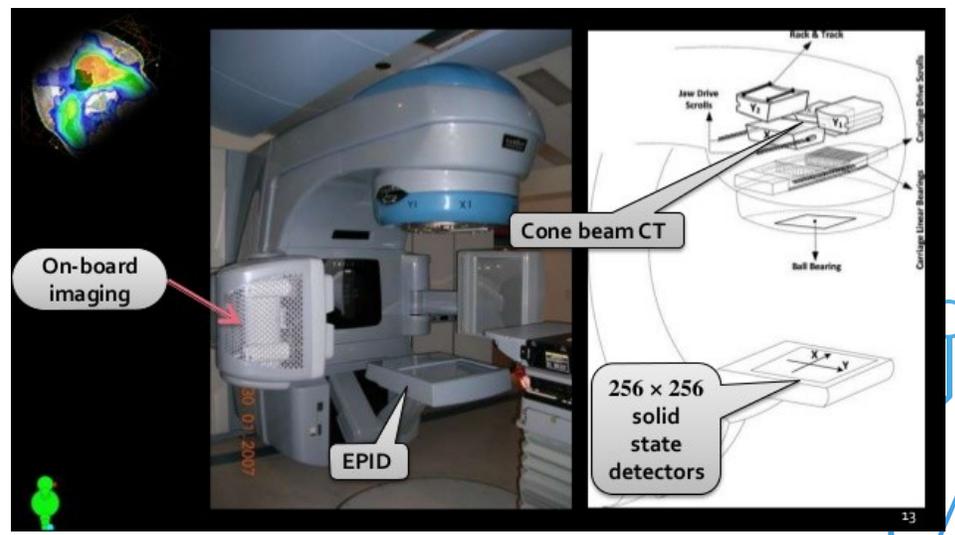


# NASTAVENÍ PACIENTA – SVĚTELNÉ POLE



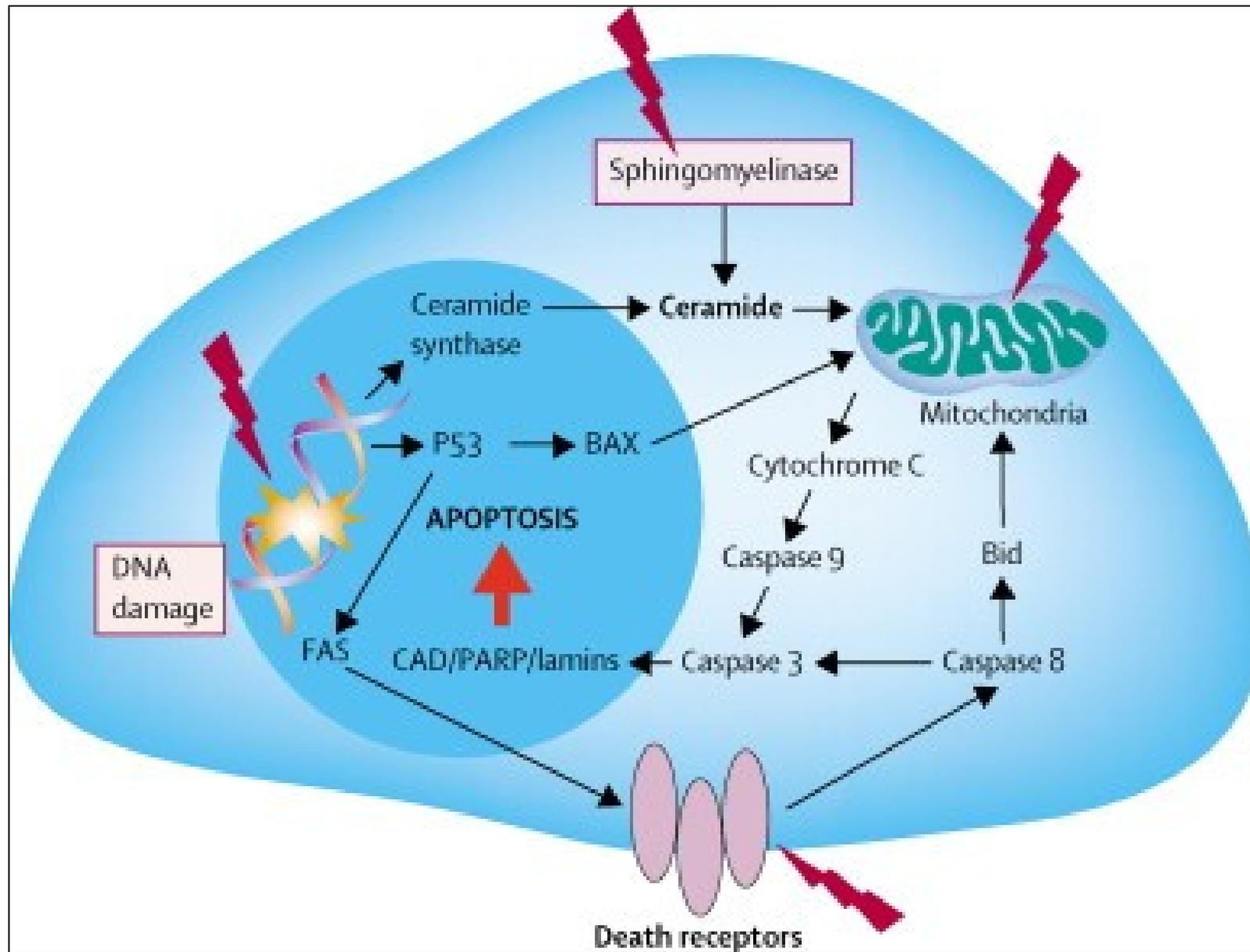


# Verifikace polohy pacienta IGRT = image guided RT



# 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**

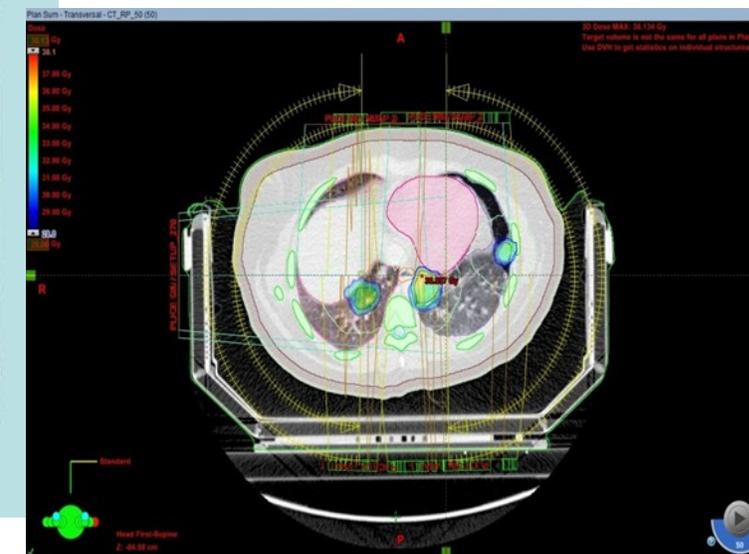
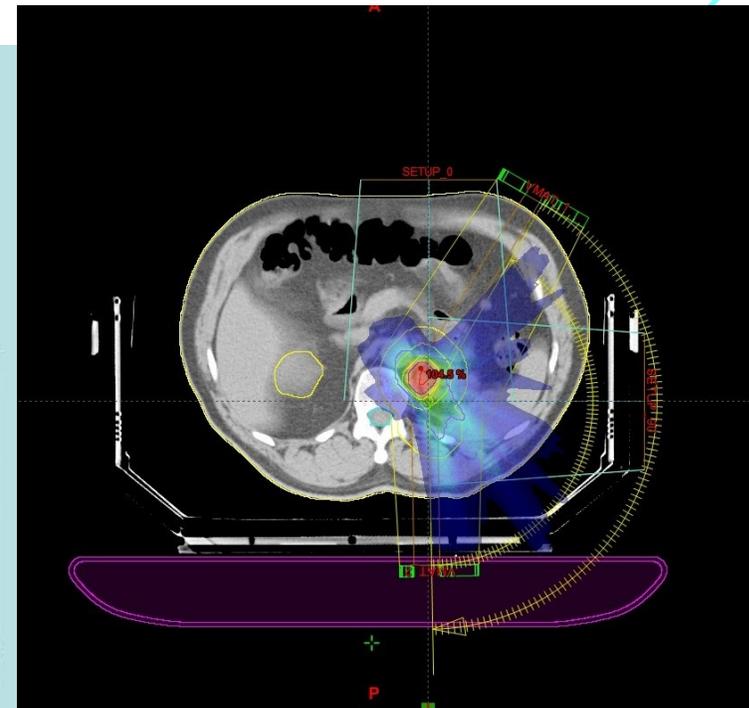


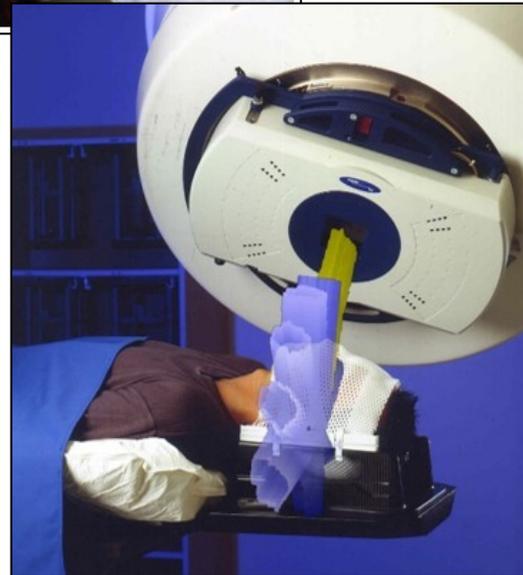
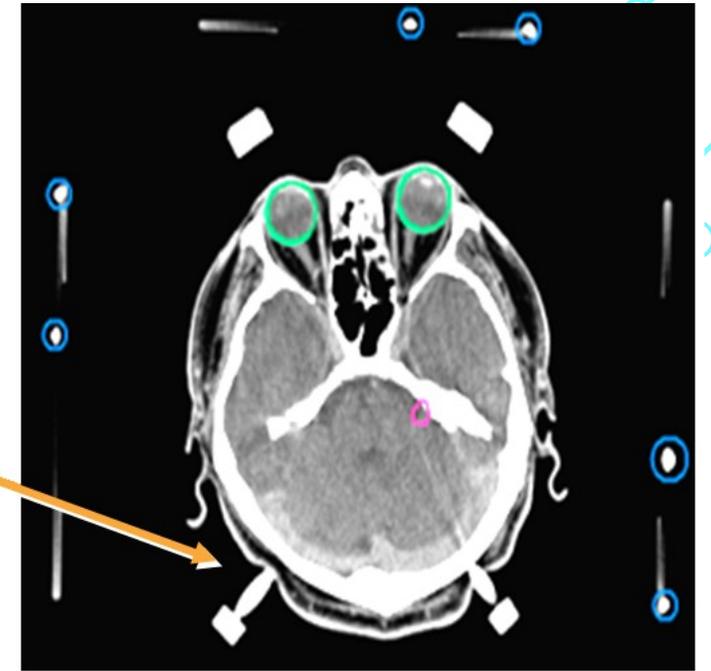
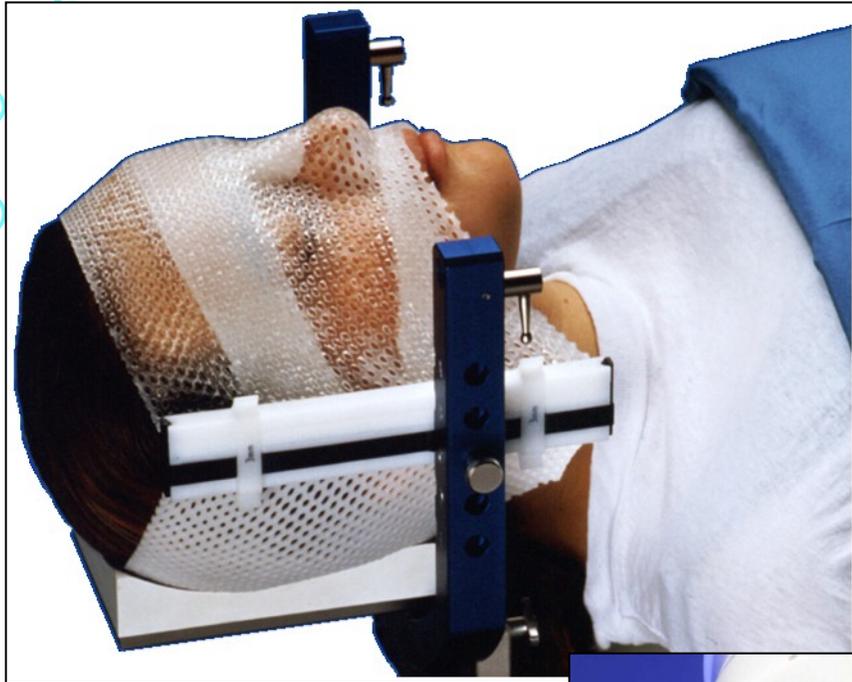
Lancet Oncol. 2005 Jul;6(7):520-8.  
 New insights on cell death from radiation exposure.  
 Prise KM1, Schettino G, Folkard M, Held KD.0

# EXTRAKRANIÁLNÍ STEREOTAXE

## Fixace STX rámem

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





## INTRAKRANIÁLNÍ STEREOTAXE

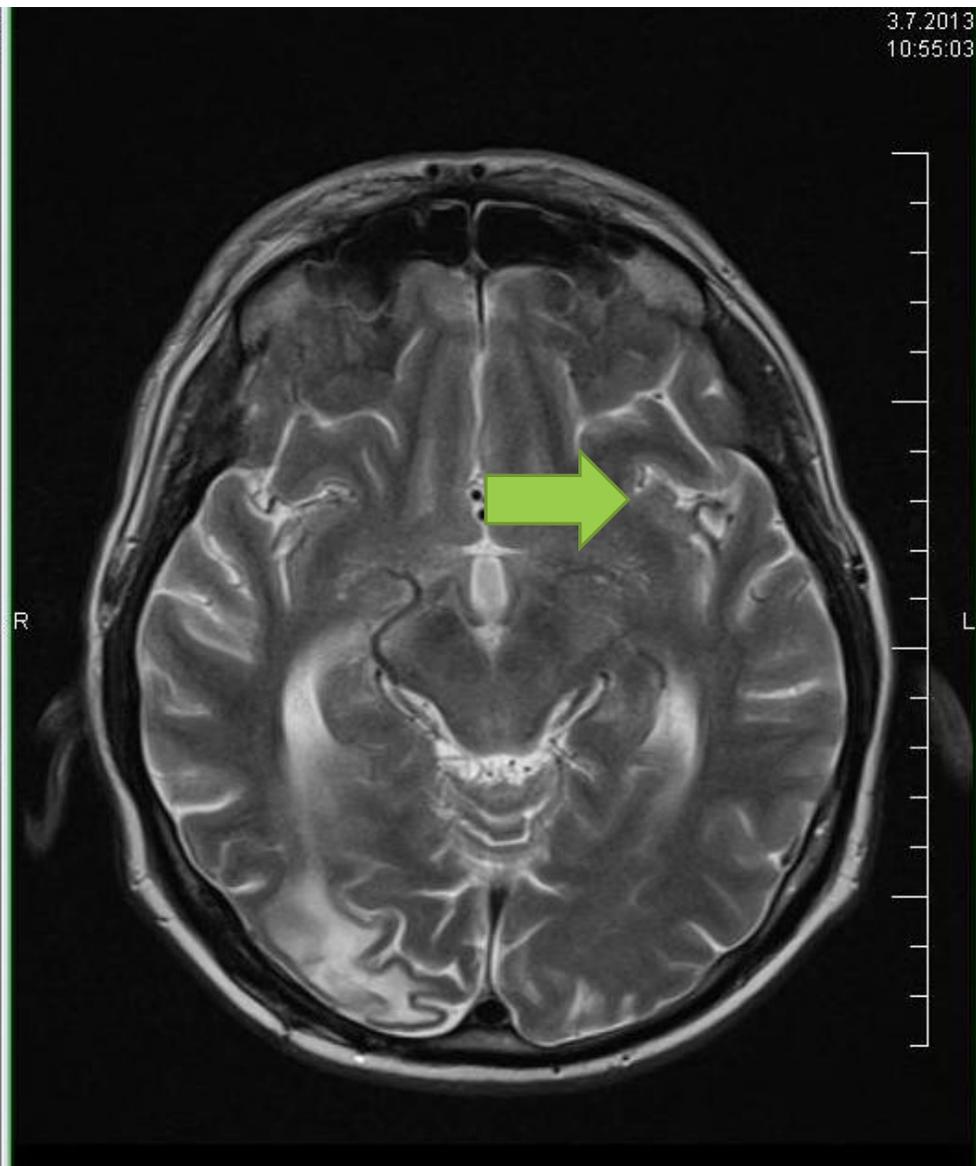
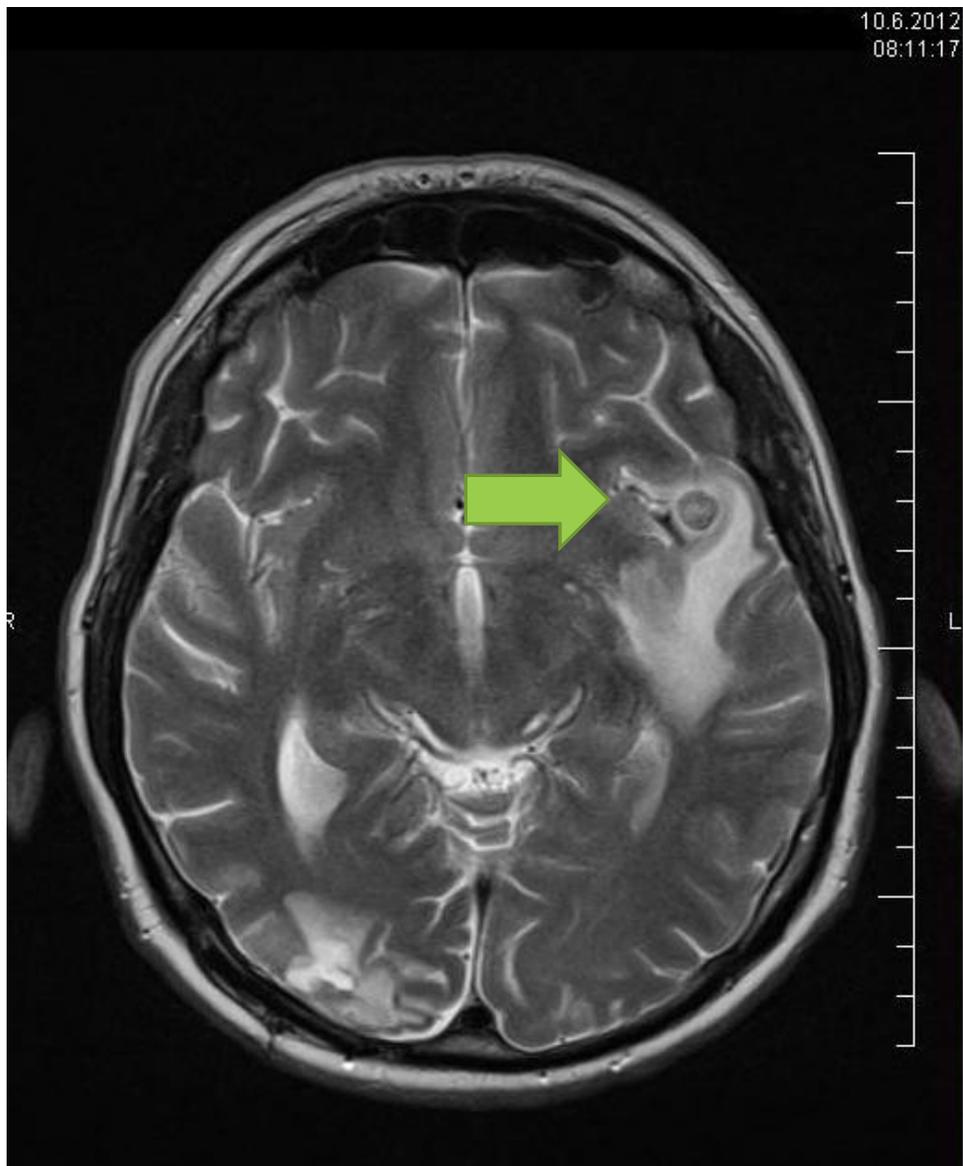
# LEKSELLŮV GAMA NŮŽ – INTRAKRANIÁLNÍ STEREOTAXE

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

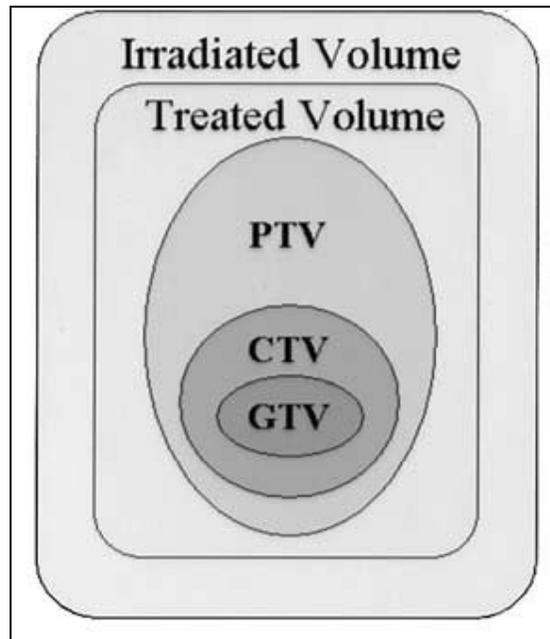


# INDIKACE STEREOTAKTICKÉ RADIOTERAPIE A RADIOCHIRURGIE

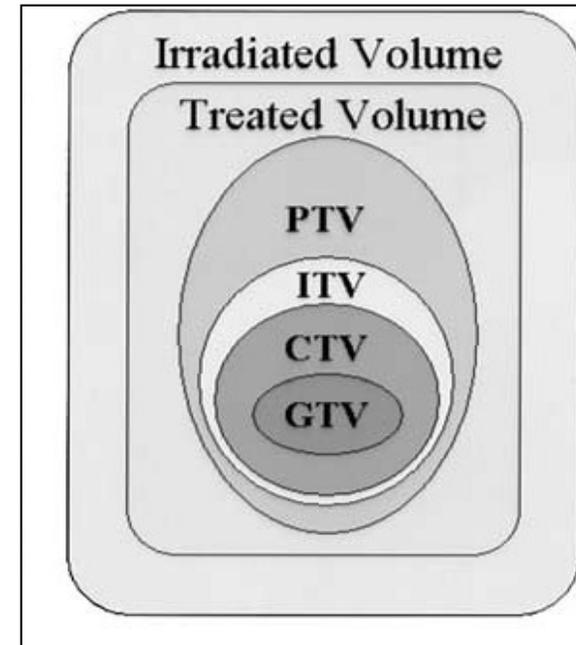
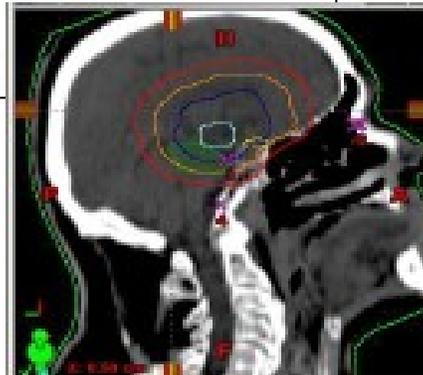
- **Intrakraniální SRT a SRS** – mozkové metastázy, meningeomy, uveální melanom, neurinom akustiku, kraniofaryngeomy, neuralgie trigeminu, arteriovenozní malformace mozku
- **Extrakraniální SRT** – metastázy jater, plic, obratlových těl, patologické lymfatické uzliny v retroperitoneu a mediastinu  
primární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



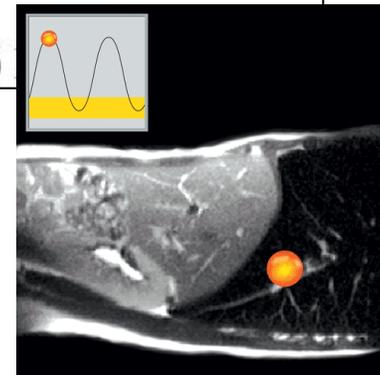
# OD 3D K 4D RADIOTERAPII

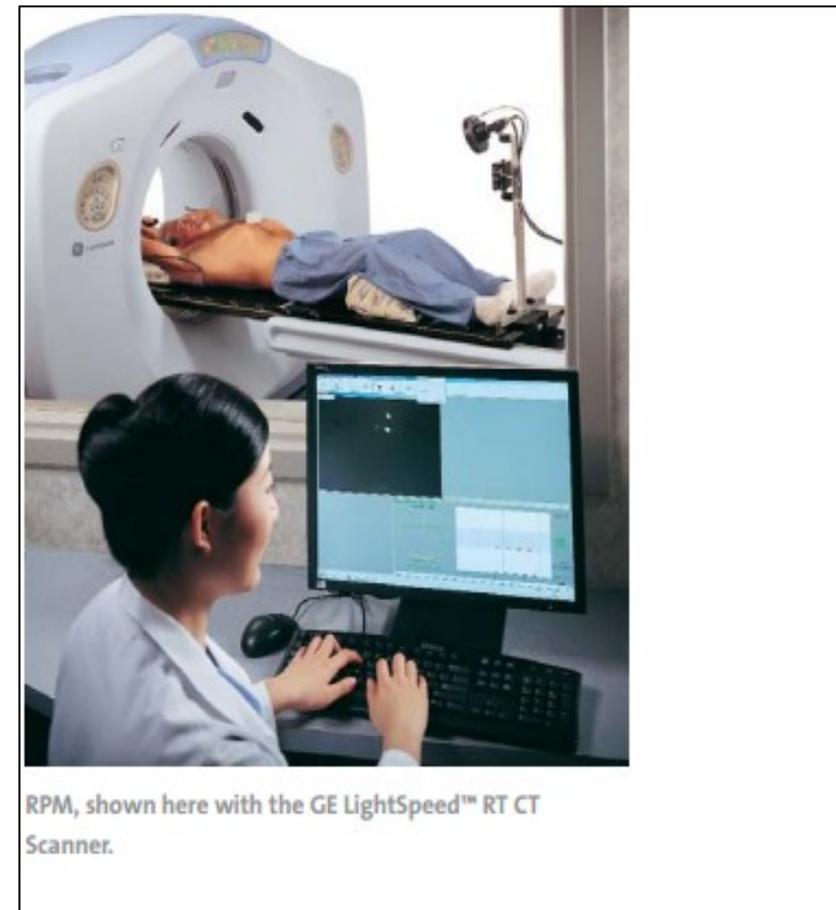
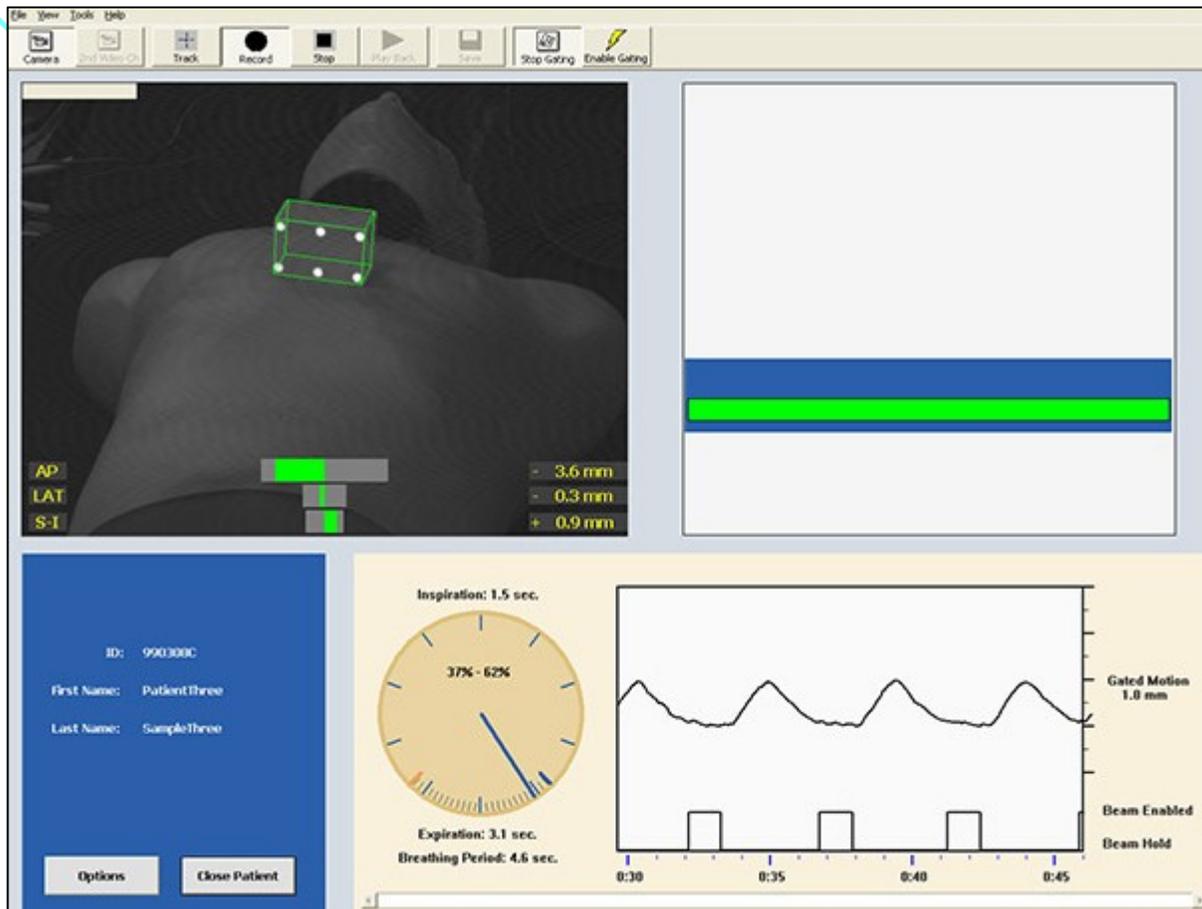


(B)



(C)

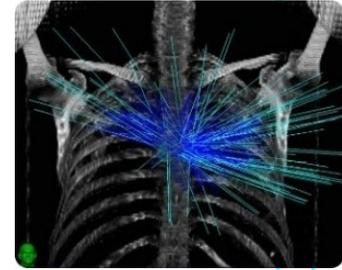




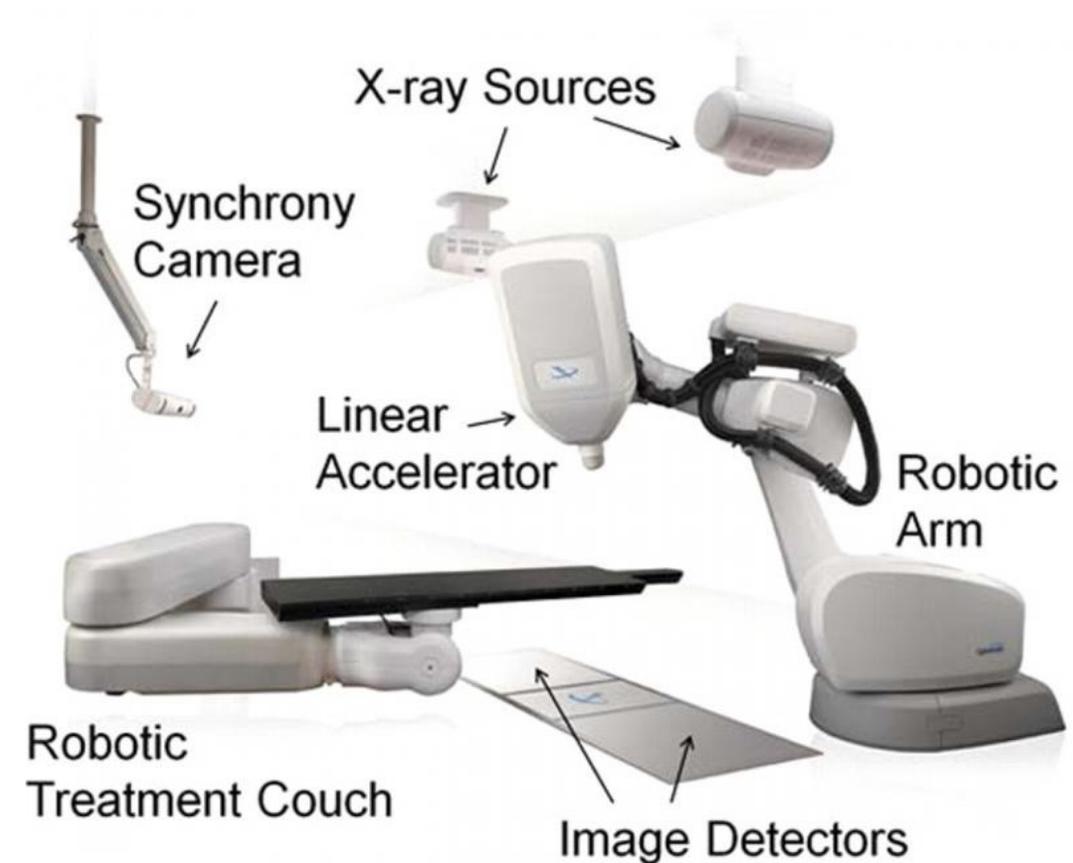
**4D RADIOTERAPIE respiratory gating**– mapuje pohyb nádorů a orgánu v čase, ochrana zdravých tkání

**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

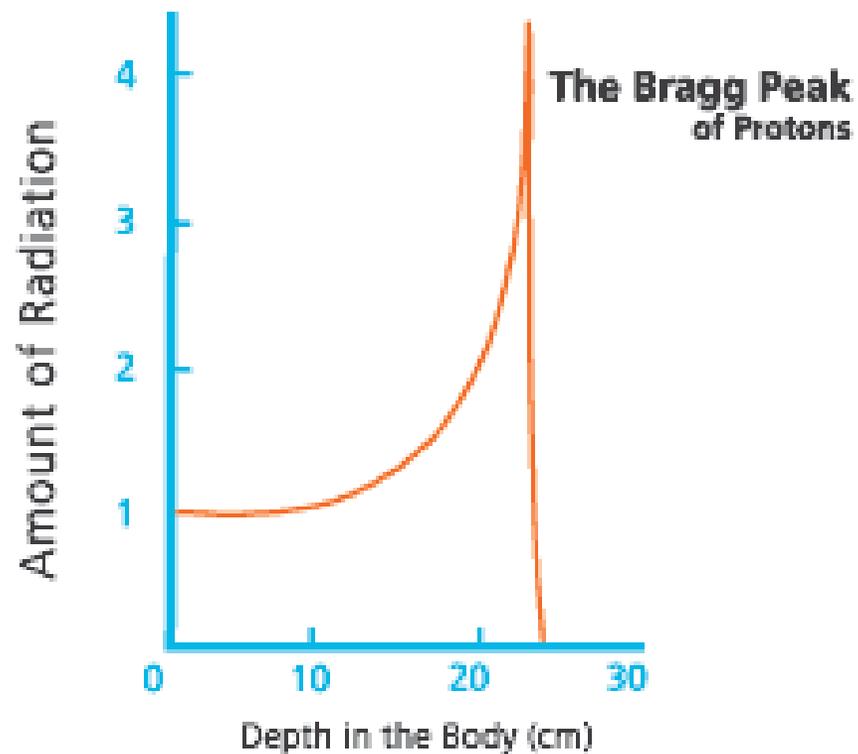
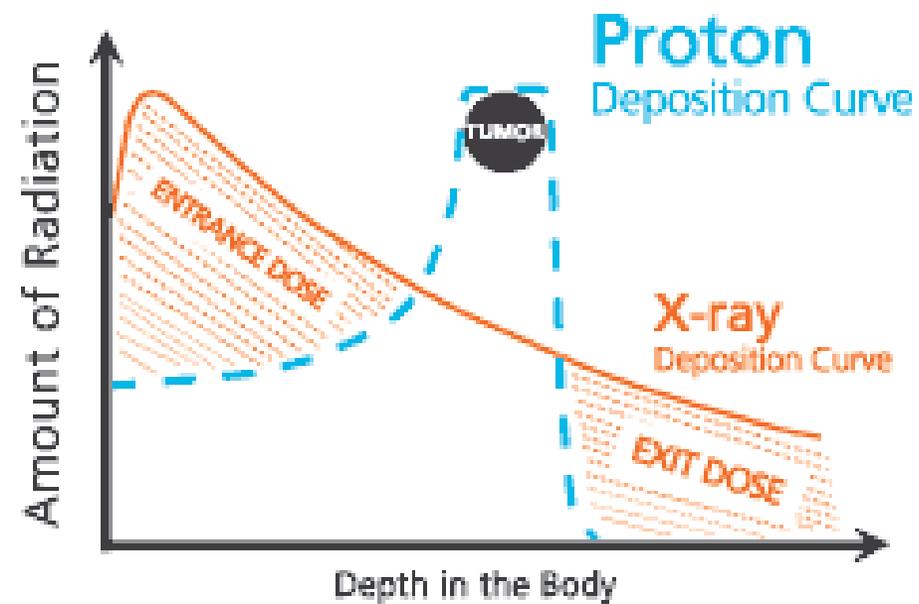
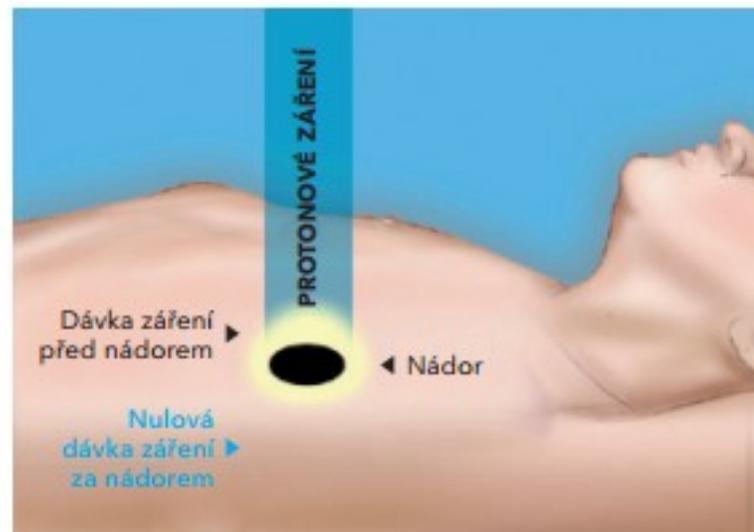


FIGURE 2



PROTONOVÁ LÉČBA (obrázek 1)

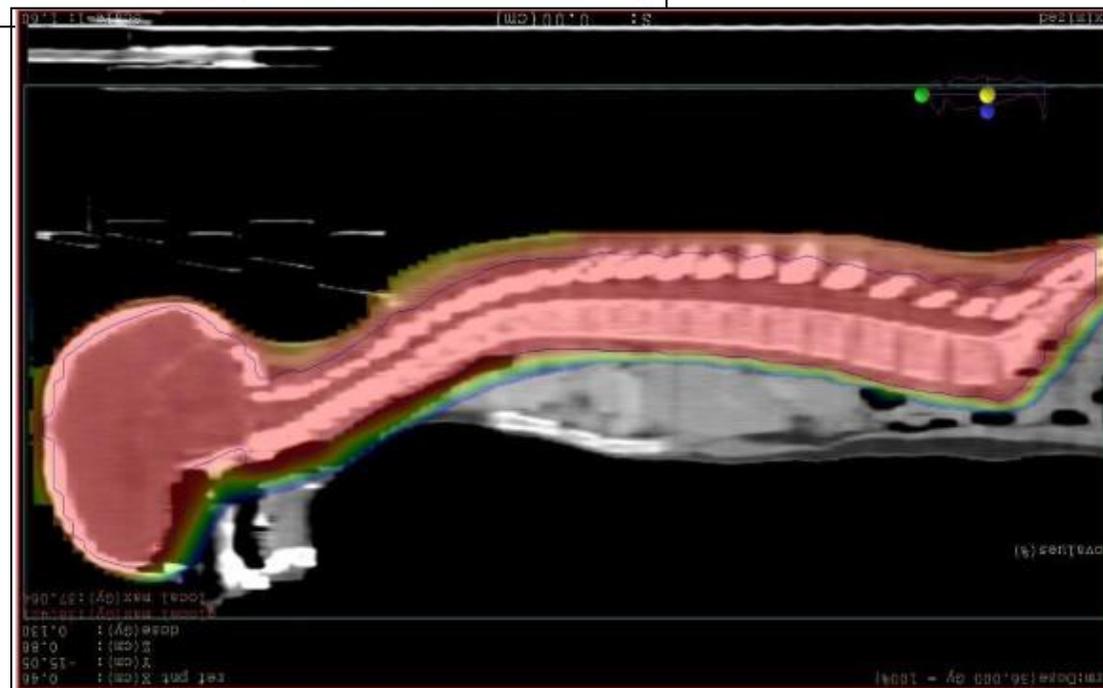


KONVENČNÍ RADIOTERAPIE (obrázek 2)

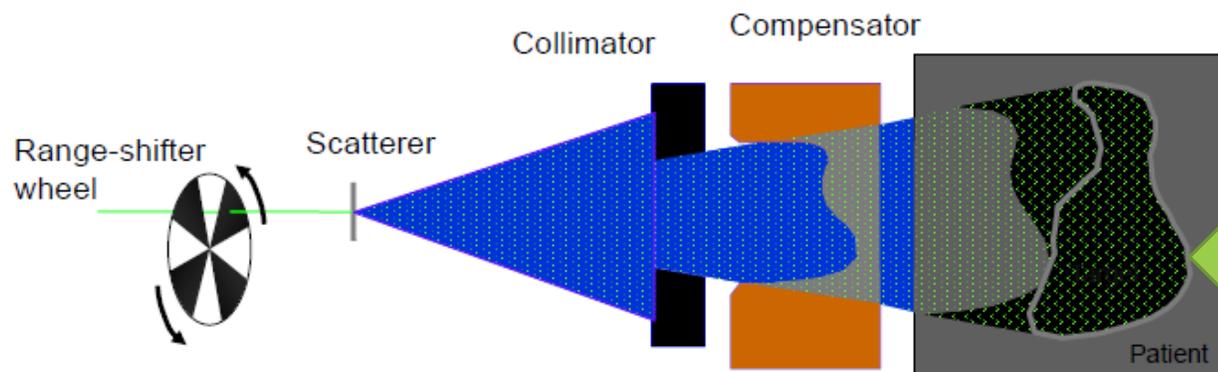


Chordomy, chondrosarkomy  
Oční nádory

Dětské tumory – nádory  
mozku, sarkomy, velmi malé  
děti



## Passive Scattering

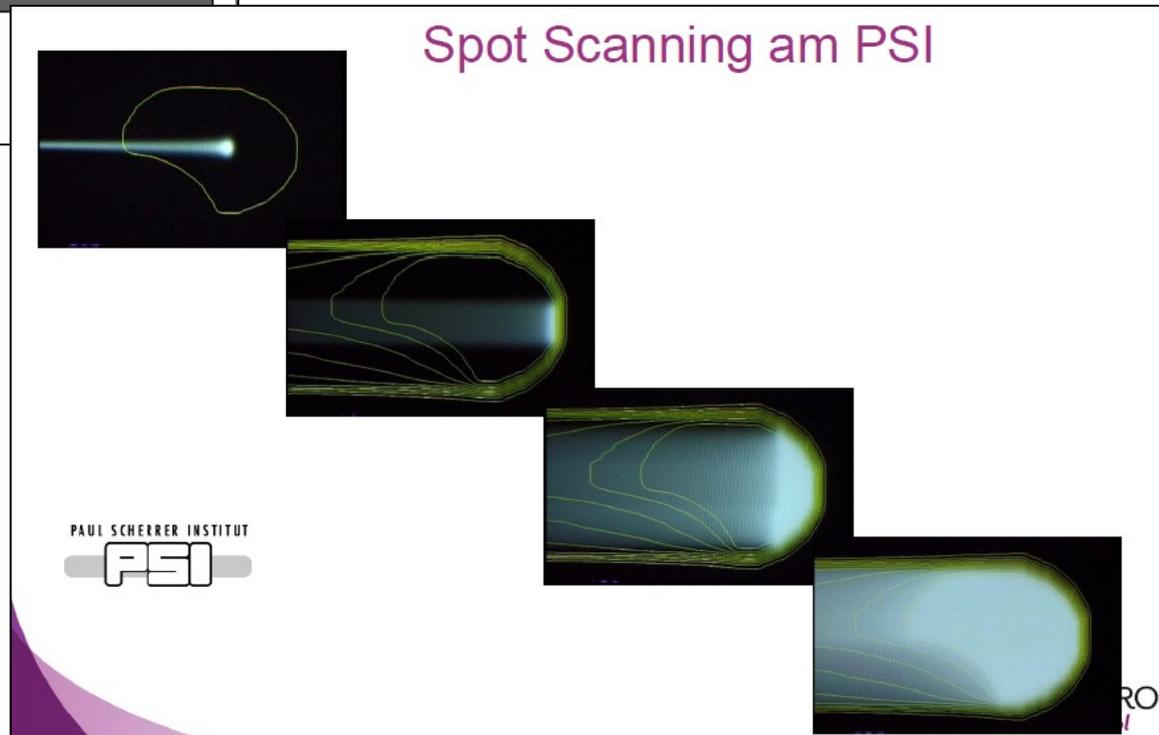


**Neutronová  
kontaminace**

### Nevýhody

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

## Spot Scanning am PSI



# Summary

1960

První lineární  
urychlovač



1970



Lité bloky

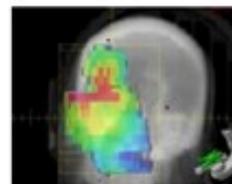
1980



1990



2000



IMRT

2010

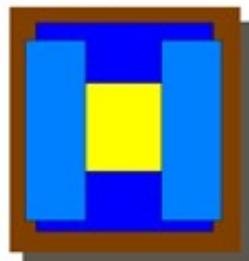


IGRT

2014



Protonová RT



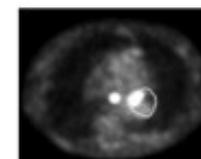
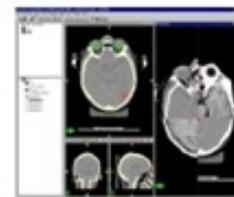
Obyčejný  
kolimátor



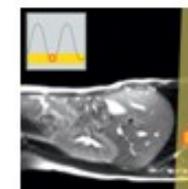
Počítačová tomografie  
Počítačové plánování



Vícelistový 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 fibrinovou 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

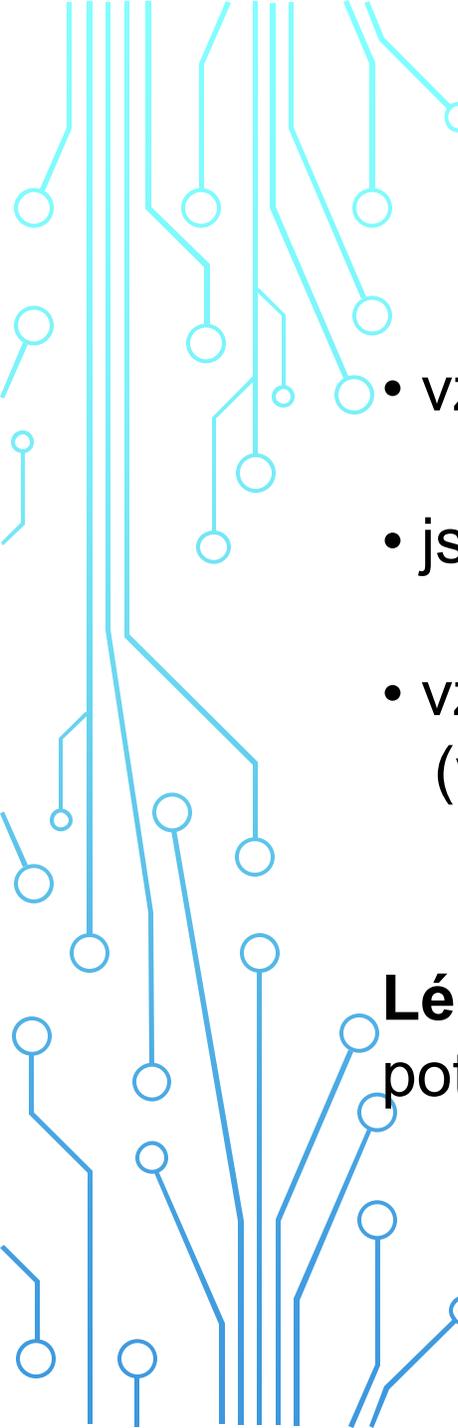
leukopenie, anemie, trombocytopenie



**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

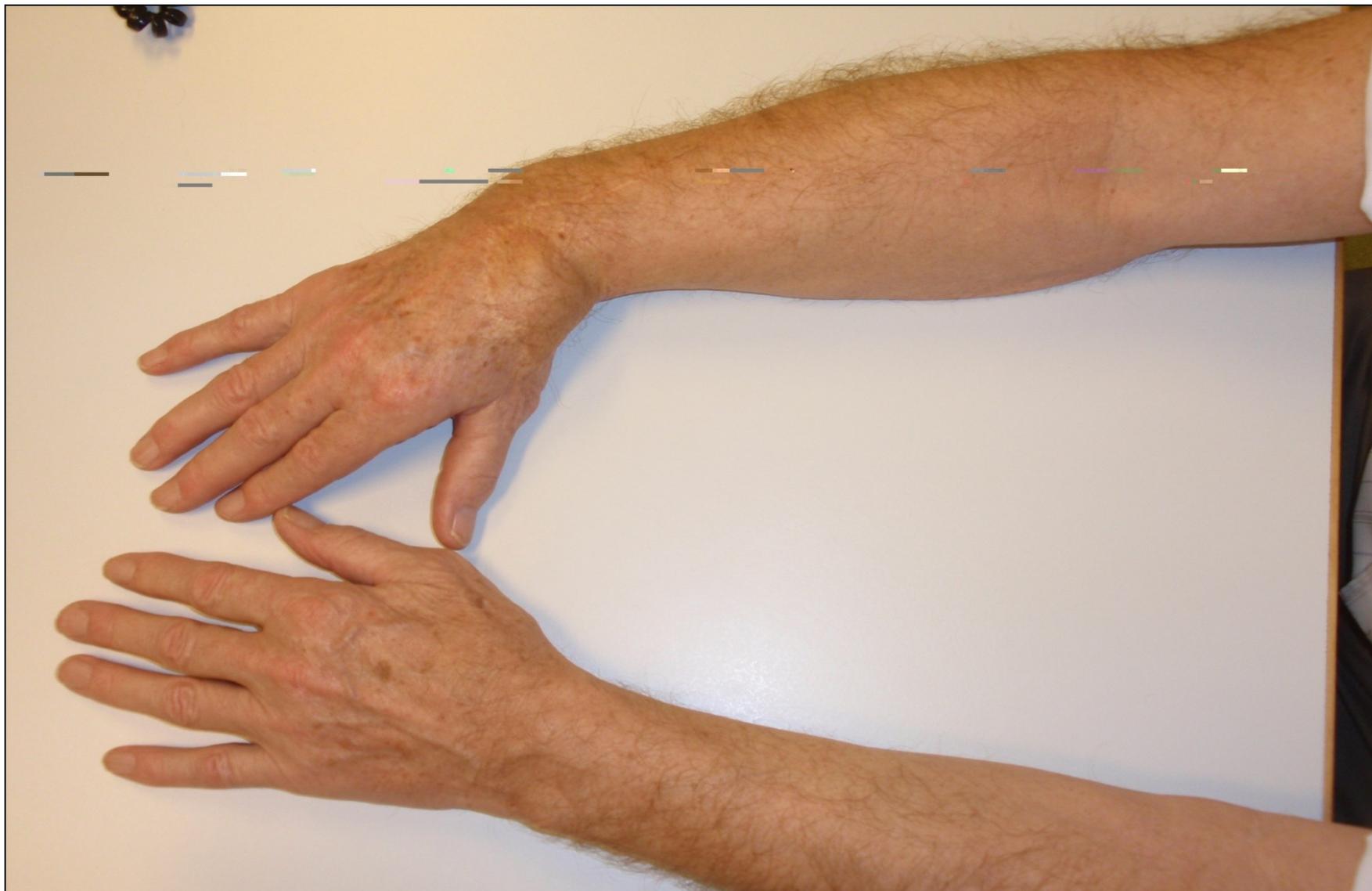


**Chronické změny kůže a podkoží paže po předchozí RT, odstup cca 1 roku**

## 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

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





Děkuji za pozornost