

# **Radioterapie**

## **Přednáška č. 10**

# OBSAH PŘEDNÁŠKY

**Biologické účinky ionizujícího záření** **4**

**Radiační poškození** **15**

**Následky ozáření** **22**

**Radioterapie** **32**

**Plánování radioterapie** **40**

**Teleradioterapie** **51**

**Brachyterapie** **61**

**Protonová terapie** **67**

# RADIOAKTIVITA OZÁŘENÝCH VZORKŮ

- Běžně pokládaná otázka:

**Stává se organismus po ozáření radioaktivní?**

## $\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$ (s energií nižší než 10MeV)

- Pouze ionizuje
- Sekundární radiace má intenzitu nižší než 1% oproti primární
- Po konci ozáření se objevuje deexcitace ( $10^{-8}$  s)
- Organismus tedy není RADIOAKTIVNÍ

## Neutronové a vysokoenergetické $\gamma$ (s energií vyšší než 10MeV)

- Může způsobit jadernou ionizaci a transformovat neradioaktivní prvky na radioaktivní
- Dočasně se stává organismus radioaktivní v případě specifických vyšetřovacích metod jako je Radioterapie, hadronová terapie a brachyterapie.

# Biologické účinky ionizujícího záření

The effects of radiation on our health: <https://www.youtube.com/watch?v=tq6FDyFeCN0>

Biological effects: <https://www.youtube.com/watch?v=AsVVk6KGdcE>

# BIOLOGICKÉ ÚČINKY IONIZUJÍCÍHO ZÁŘENÍ

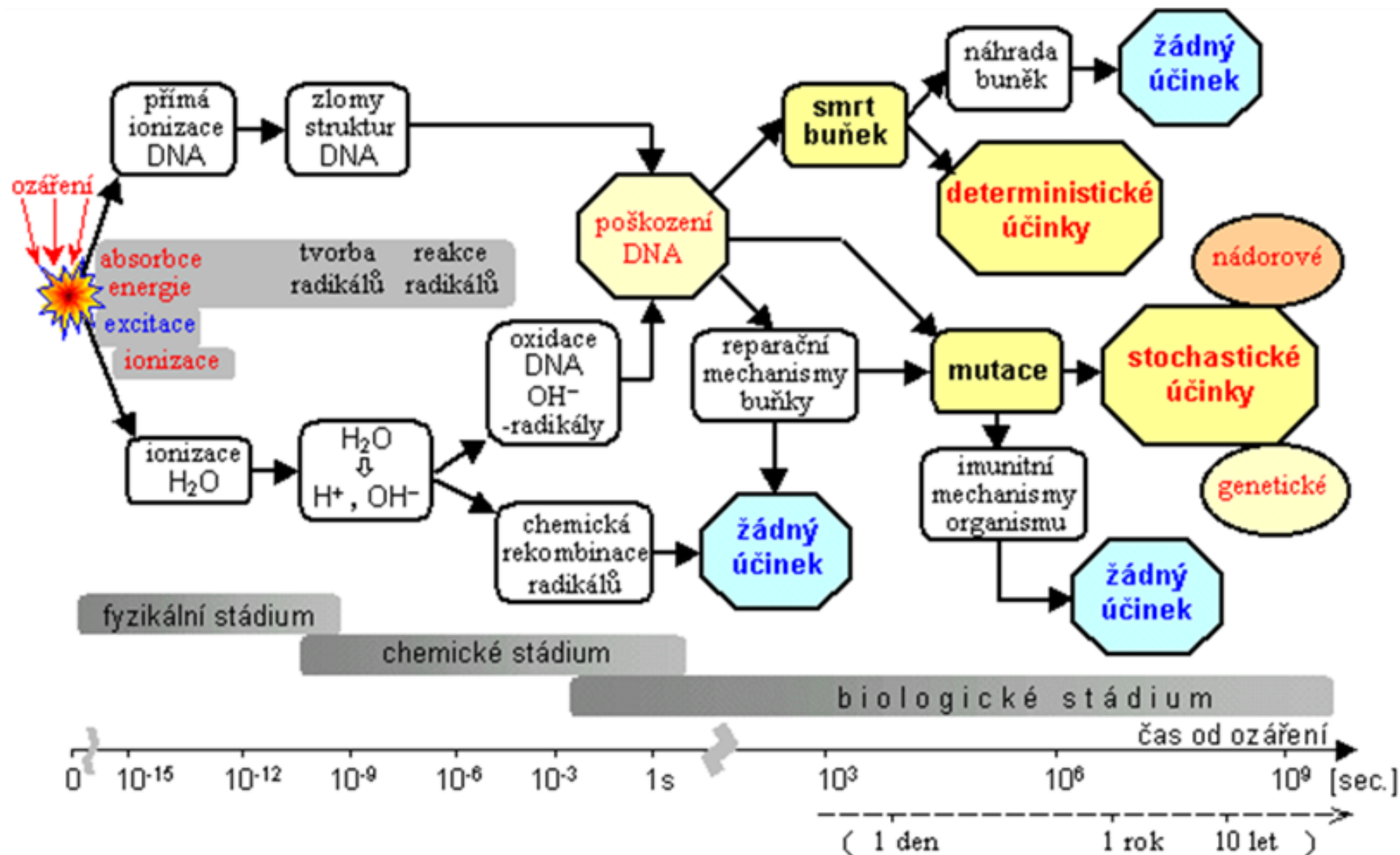
- Záření způsobuje ionizaci a ovlivňuje chemické a biologické procesy.
- Radiobiologie je lékařský obor, studující dopad ionizujícího záření na biologické struktury
- V medicíně je dopad ozáření studován na buněčné a sub-buněčné úrovni ve vztahu k molekulární úrovni.

## Postup reakce na dávku v organismu

Proces	Čas	Účinek
Fyzikální	$10^{-13}$ s	Ionizace
Fyz.-chemický	$10^{-10}$ s	mezimolekulární přenos energií
Chemický	$10^{-6}$ s	poškození biologických struktur
Biologický	s - roky	poškození organismu

- Radiologický účinek vede k buněčné smrti, mutacím, adaptaci a obranným mechanismům.

# BIOLOGICKÉ ÚČINKY IONIZUJÍCÍHO ZÁŘENÍ



# ÚČINEK RADIAČNÍHO POŠKOZENÍ NA ORGANISMUS

## Teorie volných radikálů

- Radiolýza vody způsobuje vznik agresivních volných radikálů
- Volný radikál se ve fyziologii označuje chemický radikál, který zvyšuje oxidativní charakter a posiluje redoxní reakce vnitřního prostředí organismu (krve, tkání, orgánů, buňky), snižuje hladinu antioxidantů (antioxidační rezistenci) vnitřního prostředí organismu.
- Radikálové reakce kyslíku mají vztah k stárnutí biologických tkání.
- Existuje vztah k některým chorobným stavům (ateroskleróza, parkinsonismus, reperfuční poškození aj.)

## Vliv na DNA

- Ionizující záření vytváří v DNA zlomy.
- V případě částečného zlomu – DNA se dokáže opravit.
- V případě dvojitého zlomu (tj. rozdělení DNA) – opravným mechanismům se buďto zlom podaří opravit, nebo nashodí buněčnou apoptózu (buněčnou smrt)

# CITLIVOST TKÁNÍ NA ZÁŘENÍ

## Buněčná smrt

- V průběhu interfáze – denaturace důležitých proteinů
- V průběhu mitózy – vysoká citlivost DNA, poškození vede k smrti

## Citlivost tkání závisí na dávce

- Citlivější jsou buňky, u kterých dochází k rychlému dělení:
  - Kostní dřeň
  - Střevní tkáň
  - Lymfatické orgány
  - Mužské pohlavní žlázy
- Méně citlivé buňky:
  - Neurony
  - Svalové buňky



# TYPY RADIAČNÍHO POŠKOZENÍ BUŇKY

## Přímý radiační účinek

- Absorpce ionizační energie v jádře buňky.
- Změny chemických vazeb způsobují inaktivaci nebo smrt.
- Převážně u buněk s nízkým obsahem vody (adipocyty).

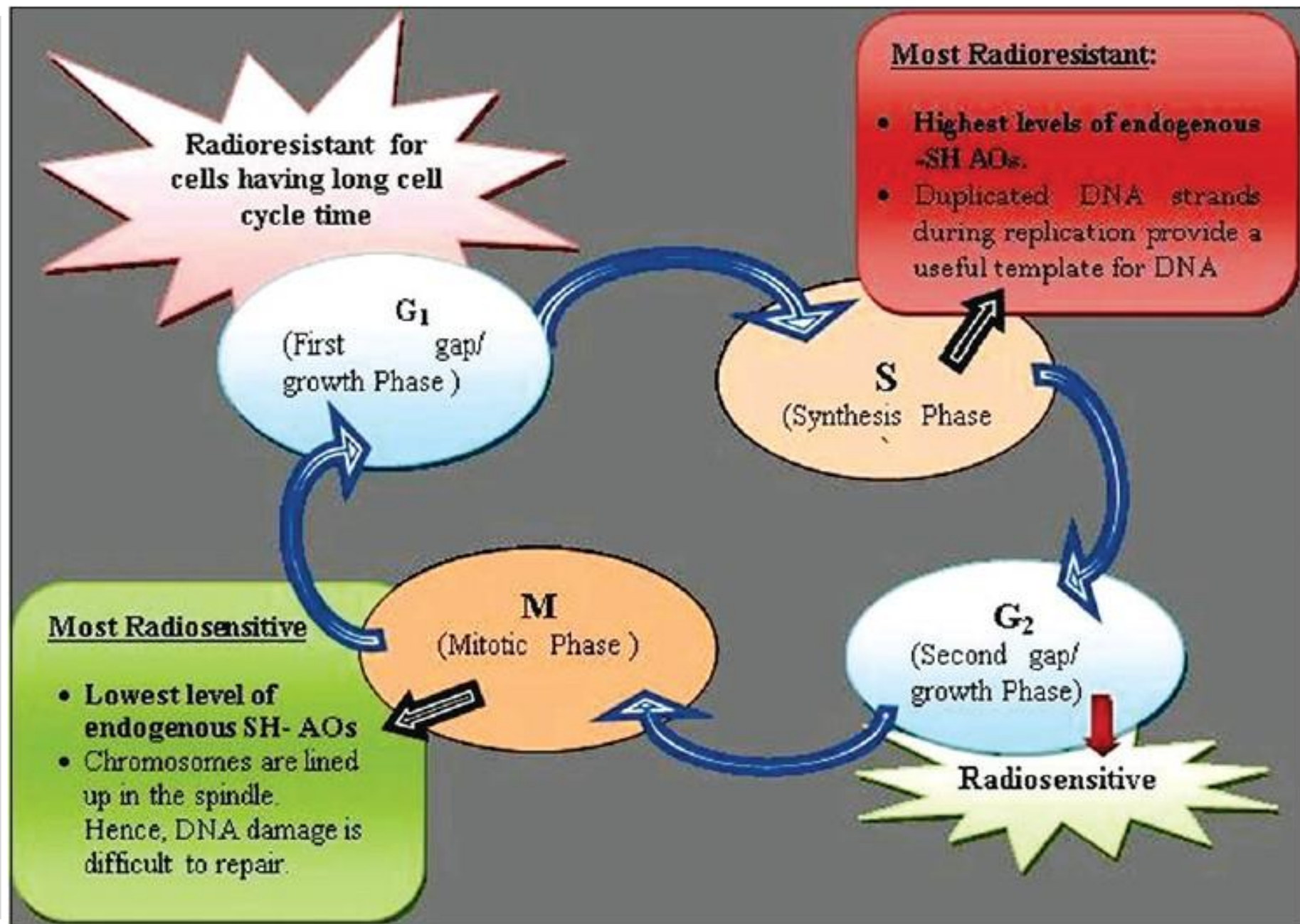
## Nepřímý radiační účinek

- Absorpce je ovlivněná obsahem vody v buňce
- Radiolýza vody způsobuje vznik agresivních volných radikálů
  - Vznikají  $H^+$  a  $OH^-$  radikály
- Radikály reagují s DNA a způsobují zlomy, které vedou k:
  - Zpomalení metabolismu, mutace nebo smrt

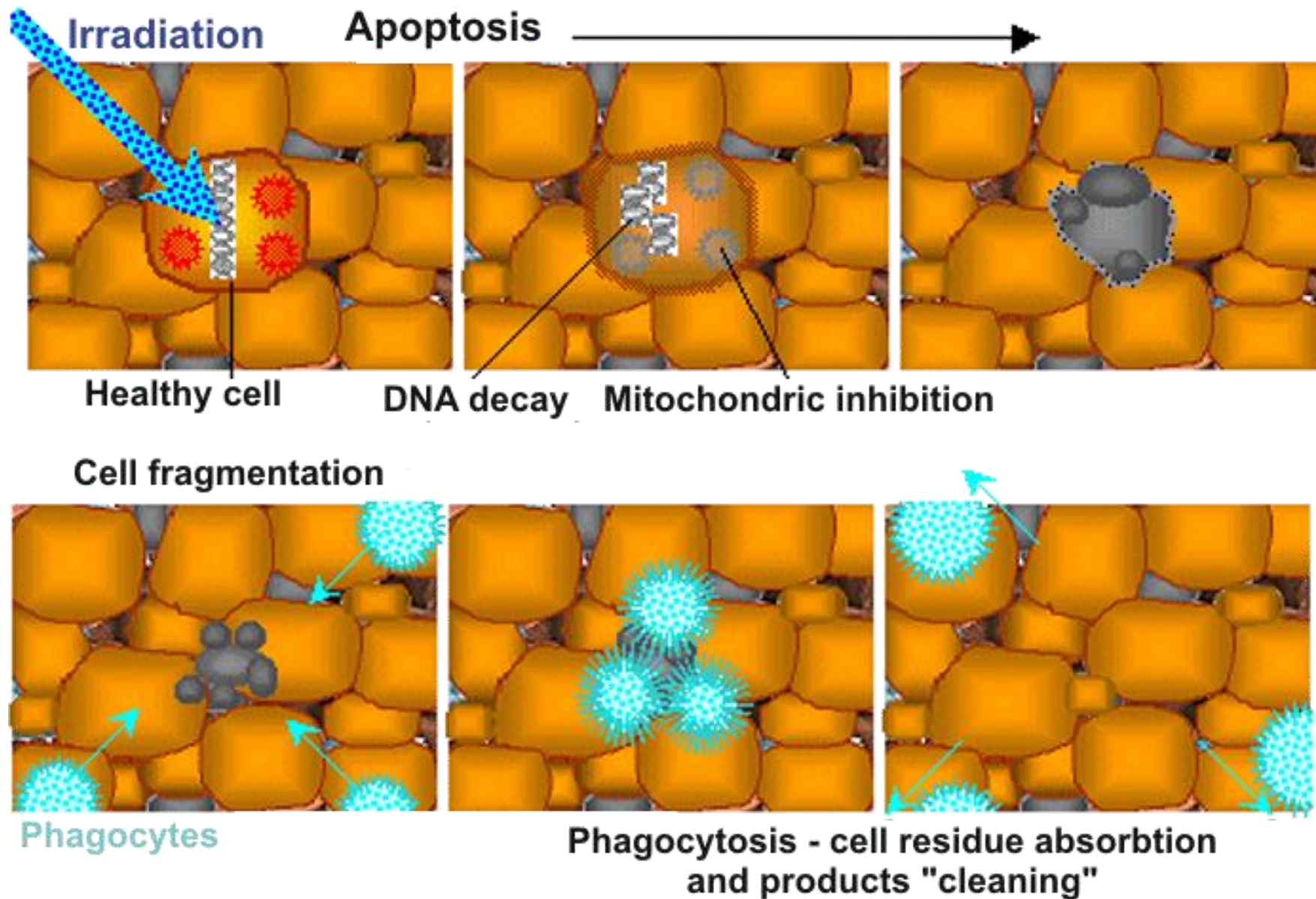
## Kyslíková inherence

- Vyšší koncentrace kyslíku v tkáních zvyšuje radiosensitivitu - > nádorová terapie

# VLIV RADIACE NA BUNĚČNÝ CYKLUS



# ÚČINEK RADIAČNÍHO POŠKOZENÍ NA BUŇKY



# SMRTELNÁ RADIAČNÍ DÁVKA (LD)

- Smrtná dávka (LD) je údaj o úmrtnosti po vystavení organismu dané látky nebo typu záření.
- Střední letální dávka (LD50), je bod, kde 50% testovaných osob zemře.
- Uvádí se v jednotkách mg /Kg tělesné hmotnosti. (mGy/Kg)

## Biologická citlivost - LD50 při dávce v grayích [Gy]

Člověk	4-5
Pes	3
Myš	7-10
Krysa	7-10
Hmyz	50-100
Plíseň	500



# DÁVKA OZÁŘENÍ - POROVNÁNÍ

This is a chart of the ionizing radiation dose a person can absorb from various sources. The unit for absorbed dose is "sievert" (Sv), and measures the effect a dose of radiation will have on the cells of the body. One sievert (all at once) will make you sick, and too many more will kill you, but we safely absorb small amounts of natural radiation daily. Note: The same number of sieverts absorbed in a shorter time will generally cause more damage, but your cumulative long-term dose plays a big role in things like cancer risk.

■ Sleeping next to someone (0.05  $\mu$ Sv)

■ Living within 50 miles of a nuclear power plant for a year (0.09  $\mu$ Sv)

■ Eating one banana (0.1  $\mu$ Sv)

■ Living within 50 miles of a coal power plant for a year (0.3  $\mu$ Sv)

■ One arm x-ray (1  $\mu$ Sv)

■ Using a CRT monitor for a year (1  $\mu$ Sv)

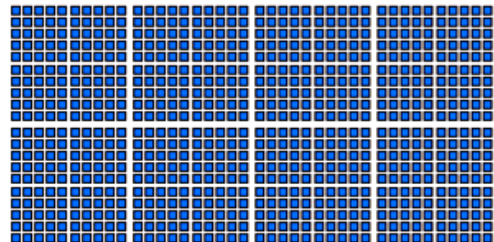
■ Extra dose from spending one day in an area with higher-than-average natural background radiation, such as the Colorado plateau (1.2  $\mu$ Sv)

■ Dental or hand x-ray (5  $\mu$ Sv)

■ Extra dose from one day in an average town near the Fukushima plant (~3.5  $\mu$ Sv as of March 17th, varies quite a bit)

■ Background dose received by an average person over one normal day (10  $\mu$ Sv)

■ Airplane flight from New York to LA (40  $\mu$ Sv)



■ Using a cell phone (0  $\mu$ Sv)—a cell phone's transmitter does not produce ionizing radiation\* and does not cause cancer.

\* Unless it's a bananaphone.

■ = (0.05  $\mu$ Sv)

■ Chest x-ray (20  $\mu$ Sv)

■ All the doses in the blue chart combined (~60  $\mu$ Sv)

■ Living in a stone, brick, or concrete building for a year (70  $\mu$ Sv)

■ Average total dose from the Three Mile Island accident to someone living within 10 miles (80  $\mu$ Sv)

■ EPA yearly release limit for a nuclear power plant (250  $\mu$ Sv)

■ Yearly dose from natural potassium in the body (390  $\mu$ Sv)

■ EPA yearly limit on radiation exposure to a single member of the public (1 mSv=1,000  $\mu$ Sv)

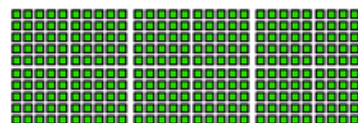
■ Maximum external dose from Three Mile Island accident (1 mSv)

■ Mammogram (3 mSv)

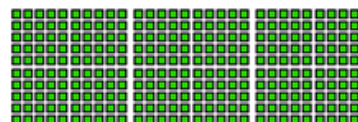
■ One-day dose (~3.6 mSv) at two sites 50 km NW of Fukushima on 3/16, seen again on 3/17. However, other areas near Fukushima saw barely-elevated doses.

■ Normal yearly background dose. About 85% is from natural sources. Nearly all of the rest is from medical scans (~3.65 mSv)

■ EPA yearly release target for a nuclear power plant (30  $\mu$ Sv)

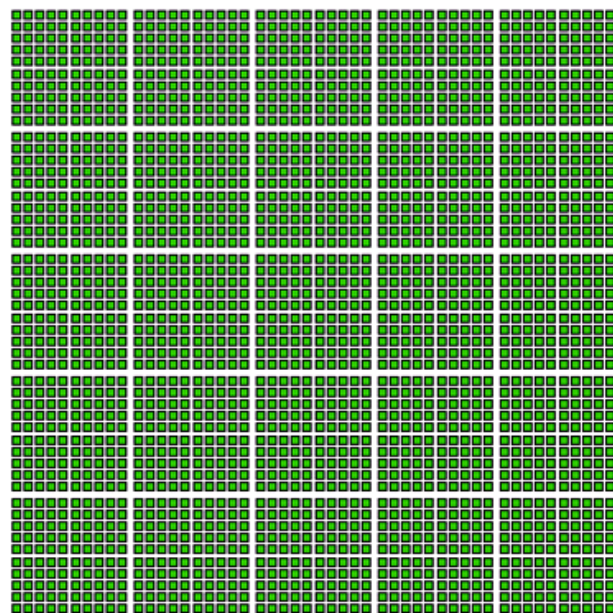


■ Chest CT scan (5.8 mSv)

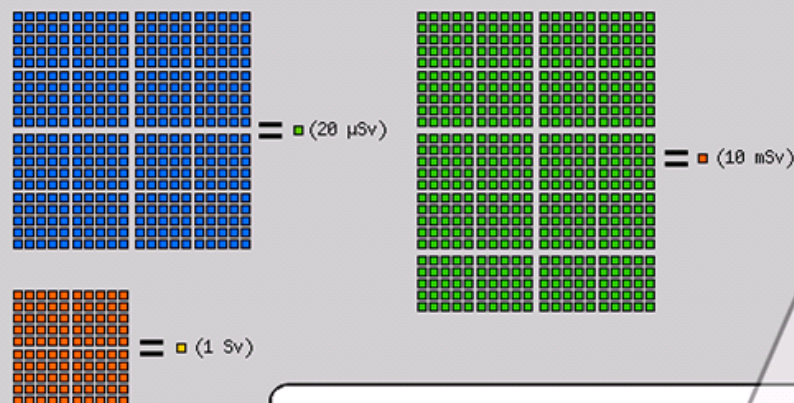


■ Dose from spending an hour on the grounds at the Chernobyl plant in 2010 (6 mSv in one spot, but varies wildly)

■ Maximum yearly dose permitted for US radiation workers (50 mSv)



# DÁVKA OZÁŘENÍ - POROVNÁNÍ



Ten minutes next to the Chernobyl reactor core after explosion and meltdown (50 Sv)



## Sources:

<http://www.nrc.gov/reading-rm/doc-collections/cfr/part020/>  
[www.nema.ne.gov/technological/dose-limits.html](http://www.nema.ne.gov/technological/dose-limits.html)  
[http://www.deq.idaho.gov/inl\\_oversight/radiation/dose\\_calculator.cfm](http://www.deq.idaho.gov/inl_oversight/radiation/dose_calculator.cfm)  
[http://www.deq.idaho.gov/inl\\_oversight/radiation/radiation\\_guide.cfm](http://www.deq.idaho.gov/inl_oversight/radiation/radiation_guide.cfm)  
<http://mitnse.com/>  
[http://www.bnl.gov/bnlweb/PDF/03SER/Chapter\\_8.pdf](http://www.bnl.gov/bnlweb/PDF/03SER/Chapter_8.pdf)  
[http://dels-old.nas.edu/dels/rpt\\_briefs/rerf\\_final.pdf](http://dels-old.nas.edu/dels/rpt_briefs/rerf_final.pdf)  
<http://people.reed.edu/~emcmanis/radiation.html>  
<http://en.wikipedia.org/wiki/Sievert>  
<http://blog.vornaskotti.com/2010/07/15/into-the-zone-chernobyl-pripyat/>  
<http://www.nrc.gov/reading-rm/doc-collections/fact-sheets/tritium-radiation-fs.html>  
[http://www.mext.go.jp/component/a\\_menu/other/detail/\\_icsFiles/afieldfile/2011/03/18/1303727\\_1716.pdf](http://www.mext.go.jp/component/a_menu/other/detail/_icsFiles/afieldfile/2011/03/18/1303727_1716.pdf)

  
 All the doses in the green chart combined (~75 mSv)

Radiation worker one-year dose limit (50 mSv)

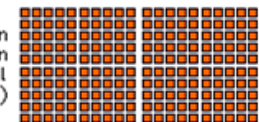
Lowest one-year dose clearly linked to increased cancer risk (100 mSv)

EPA guidelines for emergency situations, provided to ensure quick decision-making:

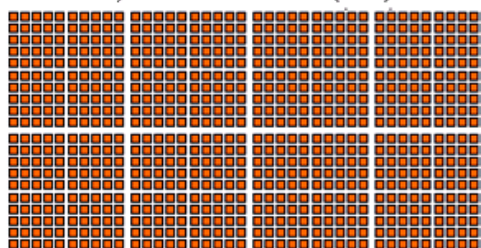
Dose limit for emergency workers protecting valuable property (100 mSv)  
 Dose limit for emergency workers in lifesaving operations (250 mSv)

Dose causing symptoms of radiation poisoning if received in a short time (400 mSv, but varies)

Severe radiation poisoning, in some cases fatal (2000 mSv, 2 Sv)



Fatal dose, even with treatment (8 Sv)



Extremely severe radiation poisoning. Survival sometimes possible with prompt treatment (4 Sv)

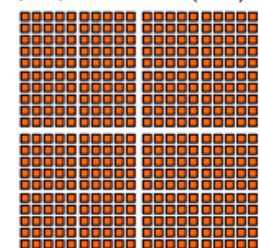


Chart by Randall Munroe, with help from Ellen, Senior Reactor Operator at the Reed Research Reactor, who suggested the idea and provided a lot of the sources. I'm sure I've added in lots of mistakes; it's for general education only. If you're basing radiation safety procedures on an internet PNG image and things go wrong, you have no one to blame but yourself.

# Radiační poškození

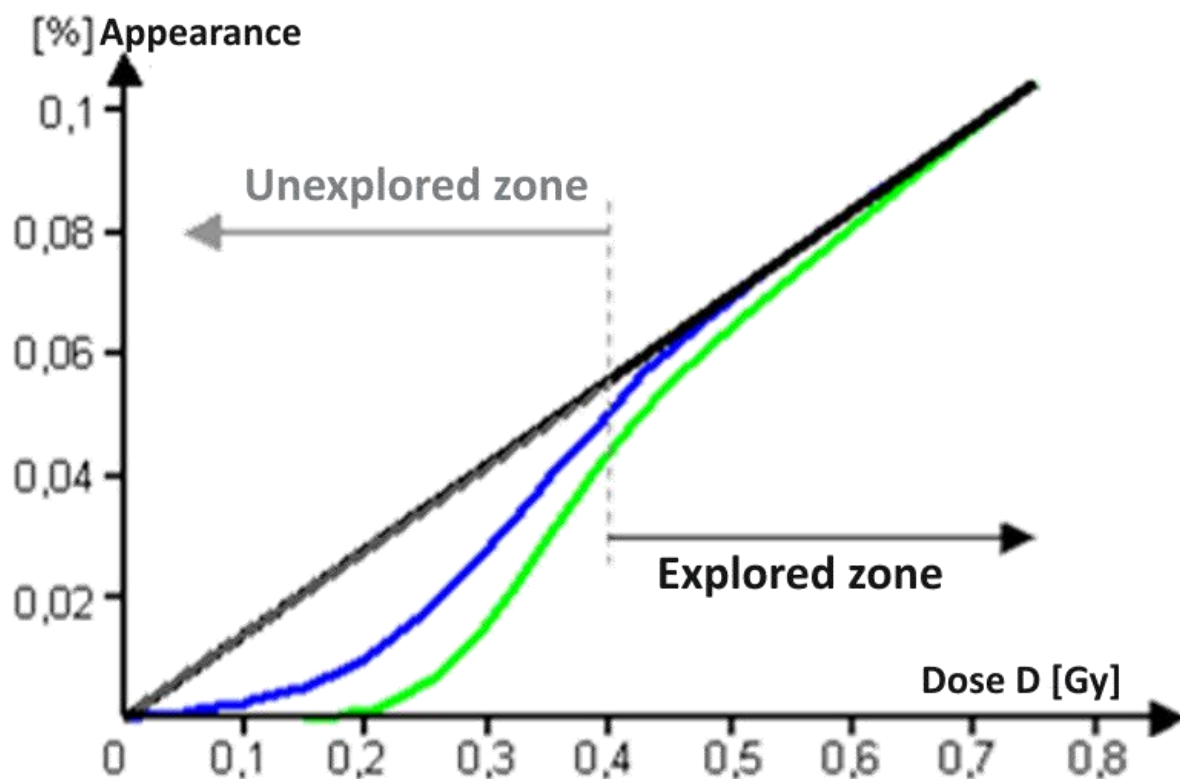


# RADIAČNÍ POŠKOZENÍ

- Při ozáření člověka dochází k biologickým změnám v těle, které se mohou projevit v průběhu dnů až týdnů, jiné v průběhu let až desítek let.
- Biologické účinky ozáření se dělí na deterministické a stochastické

**Stochastický efekt**

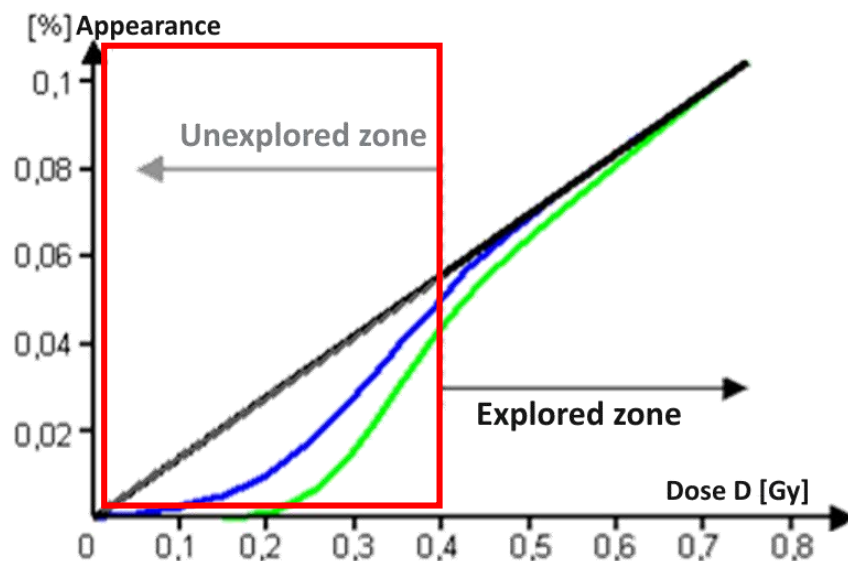
**Deterministický efekt**





# STOCHASTICKÝ ÚČINEK

- Stochastický účinek představuje pozdní, náhodný účinek záření.
- Je to účinek bezprahový (neví se, od kdy radiace škodí).
- Se stoupající dávkou neroste závažnost poškození, ale pravděpodobnost jeho výskytu.
- Buněčným podkladem stochastických účinků jsou mutace a maligní transformace jedné nebo několika buněk.
- Stochastické účinky nemají charakteristický klinický obraz.
- **Stochastický účinek = MUTACE**
- Gematická mutace = Genetické poškození druhu
- Somatická mutace = individuální účinek s pravděpodobností vzniku nádoru



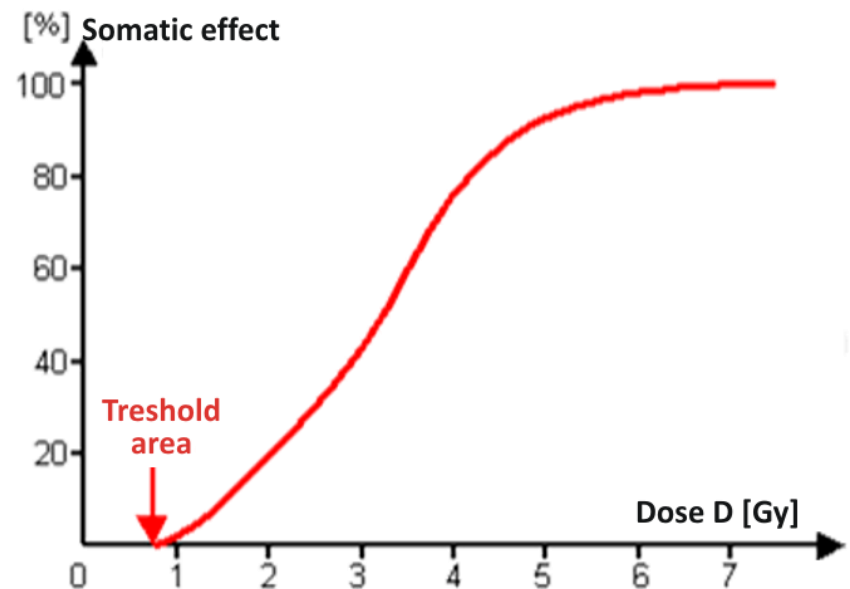
# STOCHASTICKÝ ÚČINEK

- Jsou to účinky vyvolané mutacemi (změnami v genetické informaci buňky) a předpokládá se pro ně bezprahový, lineární vztah mezi dávkou a účinkem.
- Závislost těchto účinků na dávce má statistický charakter, a proto pro ně bylo zavedeno označení účinky stochastické.
- Velikost dávky záření nemění závažnost projevu jednotlivce, ale v populaci mění frekvenci přídatné četnosti zhoubných novotvarů a dědičných poškození.
- S dávkou tedy vzrůstá pro jednotlivce pravděpodobnost poškození.
- Klinický obraz těchto účinků není typický, neodlišuje se od "spontánně" vzniklých případů:
  - zhoubné nádory,
  - genetické změny,
  - pravděpodobnost výskytu stoupá s dávkou,
  - klinicky neodlišitelné od případů "spontánních",
  - patogenese: mutace.

- **Teorie stochastických účinků:**
- **Teorie lineární-bezprahová:**
  - Čím vyšší (nenulová) dávka, tím větší
  - Údaje v neprozkoumaných oblastech vznikly extrapolací (tedy teoretický předpoklad následků)
- **Teorie adaptivní odezvy:**
  - Záření indukuje reparační procesy v buňce, které opraví i přirozeně vzniklé zlomy.
  - Podpora teorie: vznik života na Zemi, evoluce druhů v podmínkách vyšší radiace.
- **Teorie imunizace**
  - malé dávky záření imunizují organismus, připravují ho na větší radiační zátěž.
- Závěr: Záření je (možná) ZDRAVÉ!

# DETERMINISTICKÝ ÚČINEK

- Deterministické (nestochastické účinky) jsou nenáhodné a mají prahovou hodnotu (1–3 Gy).
- Nad prahovou dávkou roste závažnost poškození přibližně lineárně.
- Vyvolávají charakteristický klinický obraz – např. akutní nemoc z ozáření, akutní lokální poškození, nenádorová pozdní poškození a poškození plodu v děloze.
- Účinek je predikovatelný a má prahovou hodnotu.
- Účinek na organismus závisí na ekvivalentní dávce  $H$  [Sv].
- Škodlivost záření závisí na tom, jaký orgán je ozářen, podle toho se liší prahová dávka pro daný orgán.



# DETERMINISTICKÝ ÚČINEK

- Deterministické účinky jsou podmíněny buněčnými ztrátami v důležitých buněčných populacích.
- Tyto účinky se zákonitě projeví při překročení určitého dávkového prahu.
- Míra, jakou se tyto účinky projeví, je závislá na dávce, s rostoucí dávkou roste i míra projevu.
- Mezi nejznámější projevy deterministických poškození patří akutní nemoc z ozáření, akutní poškození kůže, sterilita a zákal oční čočky.
- Akutní nemoc z ozáření, akutní poškození kůže a sterilita patří mezi následky časné, zákal oční čočky patří mezi následky pozdní.
- **Děti a mládež jsou až 3-10 krát citlivější na ozáření ve srovnání s dospělými.**
- Je to z toho důvodu, že u nich probíhá ve větší míře dělení buněk a současně je u nich delší doba života, který mají před sebou (tedy období, kdy se mohou projevit účinky ozáření).

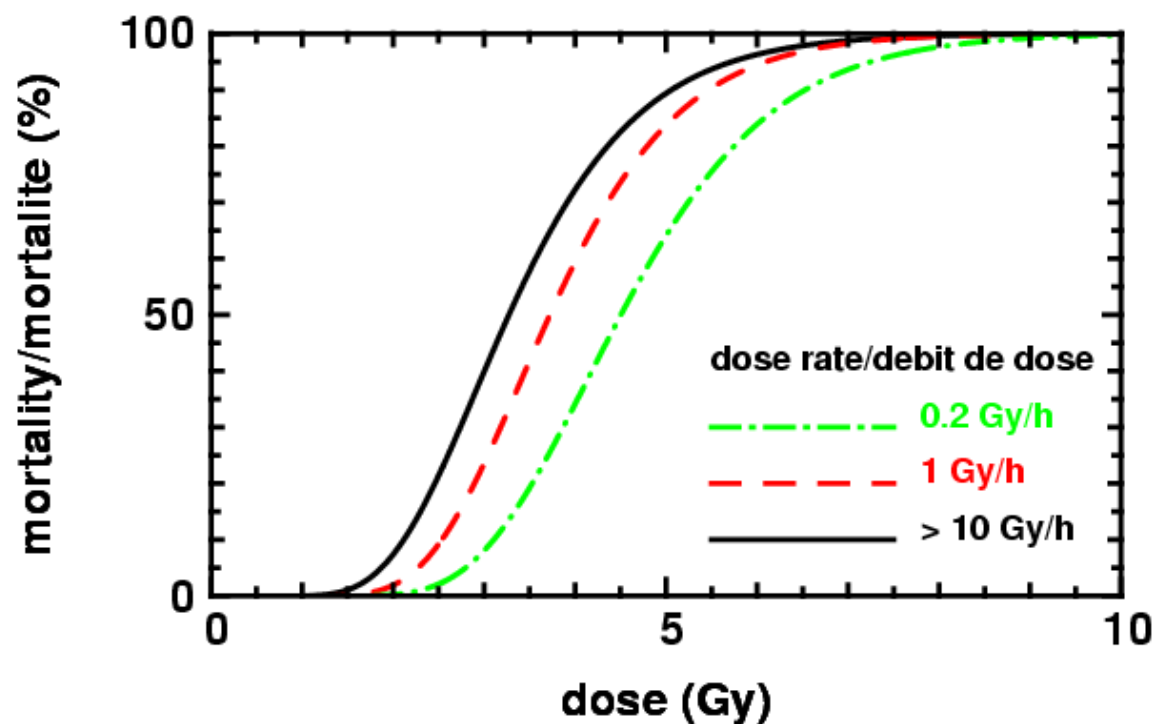
# Následky ozáření

# AKUTNÍ NEMOC Z OZÁŘENÍ (ARS)

- Akutní nemoc z ozáření (akutní postradiační syndrom) se rozvíjí po jednorázovém ozáření celého těla nebo jeho větší části dávkou asi od 1 Gy výše.
- V závislosti na stupni ozáření převládají v klinickém obraze příznaky od poškození krvetvorných orgánů a trávicího ústrojí až k poškození centrálního nervového systému.
- Tato nemoc byla popsána hlavně u obětí jaderného útoku na Japonsko v roce 1945, v běžné praxi je velmi výjimečná.
- Klinický obraz akutní nemoci z ozáření závisí na dávce.
- Závažnost průběhu akutního onemocnění z ozáření a vyhlídky na přežití jsou příznivě ovlivněny stíněním určitých částí těla.
- Z hlediska krvetvorby je důležité zachování ostrůvků krvetvorné kostní dřeně.
- Léčba: obecně podpůrná léčba s krevní transfuzí a antibiotiky

# AKUTNÍ NEMOC Z OZÁŘENÍ

- **Symptomy ARS závisí na:**
  - Geometrie zdroje ionizujícího záření a incidence
  - Dávka [Gy] a dávkový příkon [Gy/s]
  - Věk postiženého člověka
  - Pohlaví a zdravotní stav postiženého člověka





# AKUTNÍ NEMOC Z OZÁŘENÍ

Stupeň závažnosti	Dávka (+/- 30%) Gy	Klinická forma	Prognóza
Lehký	1-2	dřeňová	zcela příznivá
Střední	2-4		příznivá
Těžký	4-6		relativně příznivá
Velmi těžký	6-10		relativně nepříznivá
	10-80	střevní	Zcela nepříznivá
	100	neurovaskul.	

# AKUTNÍ POŠKOZENÍ KŮŽE

- Nejčastější typ poškození při nehodách s přenosnými zdroji ionizujícího záření.
- Od 3 Gy výše, následky individuální
- Pokud se zářič vyskytnul v malé blízkosti těla po určitou dobu, pak může dojít k poškození v kůži v tomto místě.
- Toto postižení se dělí na několik forem v závislosti na dávce, kterou kůže obdržela.
- Nejlehčí formou je zarudnutí, při vyšších dávkách se vytvoří zarudnutí postupně přecházející v zánětlivý stav a tvorbu puchýřů.
- Nejtěžší formou je vytvoření nekrotické (mrtvé) tkáně a vředy.
- Prahou hodnotou pro vznik nejlehčí formy poškození kůže je dávka cca 3 Gy, zarudnutí se projeví v období 1 – 3 týdny po ozáření.
- Ve 3.týdnu – poškození epilace – tam, kde se nejvíce obnovuje – tzn. vlasy, vousy.

## Sterilita

- V důsledku ozáření zárodečného epitelu se liší pro muže a ženy.
- Muži jsou citlivější, přechodná sterilita u nich byla zjištěna pro dávky 0,5 – 2 Gy.
- V průběhu 1 – 3 let dojde k regeneraci.
- Trvalou sterilitu způsobují dávky 3 Gy a vyšší.
- U žen je trvalá sterilita způsobena dávkami v rozmezí cca 2,5 – 8 Gy.

## Poškození plodu

- 1-2 týden – vše nebo nic (zdravé či potrat).
- 3-8 týden – malformace zejm. CNS (oko).
- Do 15 týdne – mentální retardace.
- Poslední trimestr – plod je radiorezistentní.

## Hematologická forma

- Po celotělovém ozáření 1-6 Gy.
- Nižší dávky – uzdravení po 6-8 týdnech

Čas	Projevy
1 den	nespecifické příznaky – únava, bolest hlavy, nausea
3 den	pokles počtu lymfocytů
1-2 týdny	latence
po 14 dnech	selhání imunity - zánět sliznic, vnitřností, sepse, smrt.

## Gastrointestinální forma (zažívání)

- Dávka kolem 10 Gy na GIT.
- Příznaky 4-6 den – krvavé průjmy, porucha vodního a minerálového hospodářství.

## Neuropsychická forma

- Dávka desítky Gy.
- Dezorientace, zmatenost, porucha koordinace, křeče, smrt během hodin až dnů.

## Zákal oční čočky (katarakta)

- Postihuje útvar, který nemá přímou výživu a vlastní buněčný substrát.
- Proto je doba od ozáření k vytvoření změn dlouhá (6 měsíců a více).
- Ke vzniku může dojít již po jednorázovém ozáření dávkou 1,5 Gy

## Pozdní nenádorová postižení - Chronická radiační dermatitis

- Prahová dávka 30 Gy.
- Atrofická forma – tenká kůže, lomivé nehty.
- Hypertrofická forma – rohovatění, vředy.
- Rentgenologové (dříve...).

# PŘÍKLADY NÁSLEDKŮ ARS



# ZHOUBNÉ NÁDORY

- Zhoubné nádory jsou nejzávažnější pozdní somatické účinky ionizujícího záření.
- Jednotlivé tkáně a orgány různě vnímavé na vznik nádorů po ozáření. Mezi nejvnímavější patří kostní dřeň, žaludek, tlusté střevo a plíce, nově i mléčná žláza u žen.
- Koeficient rizika je číslo, které charakterizuje celoživotní riziko úmrtí na zářením vyvolanou rakovinu (zahrnuje různou radiosenzitivitu, ale i léčitelnost jednotlivých nádorů).
- Celkový koeficient rizika úmrtí na zářením vyvolané zhoubné nádory byl stanoven pro pracovníky  $4,1 \cdot 10^{-2} \text{ Sv}^{-1}$  (tzn., že ze 100 pracovníků ozářených efektivní dávkou 1 Sv bude pravděpodobně u 4 osob příčinou smrti zhoubný nádor.)
- Důležitou charakteristikou je časový průběh výskytu zhoubných nádorů po ozáření.
- Po ozáření nevznikne nádor bezprostředně, ale až po několikaletém období latence, která je např. u leukemie 5 - 20 let, u nádorů plic 10 - 40 let.

# Radioterapie



# RADIOTERAPIE

- Radioterapie se využívá především k léčbě zhoubných nádorů citlivých na záření (radiační onkologie).
- Cílem je zničení nádoru a co nejmenší poškození okolní zdravé tkáně.
- Ozařování se provádí před operací i po ní, může být i samotným léčebným postupem u pokročilých neoperovatelných nádorů.
- Často se také uplatňuje v kombinaci s chemoterapií.
- Používá se také k léčbě sekundárních zhoubných nádorů (metastáz), zejména do regionálních lymfatických uzlin (spolu s ozářením přilehlého nádoru), metastáz do kostí a do mozku.
- V dnešní době se v radioterapii uplatňují moderní zobrazovací metody - výpočetní tomografie (CT), magnetická rezonance (MR), ultrazvuk nebo třeba pozitronová emisní tomografie (PET).
- S využitím těchto metod lze dobře stanovit rozsah onemocnění a zacílit tak ozáření s velkou přesností.

# PRINCIP LÉČBY IONIZUJÍCÍM ZÁŘENÍM V MEDICÍNĚ

- Cílem radioterapie je dostat maximum energie ionizujícího záření do oblasti nádoru a současně nepoškodit okolní zdravou tkáň.
- V biologickém prostředí toto zvýšení energie zahájí sled pochodů vedoucích, dle množství absorbované dávky záření, k degenerativním pochodům na různých úrovních organismu.
- Při použití záření je zasažena tkáň před i za nádorem.
- Možnou dávku záření tedy určuje odolnost okolní zdravé tkáně.

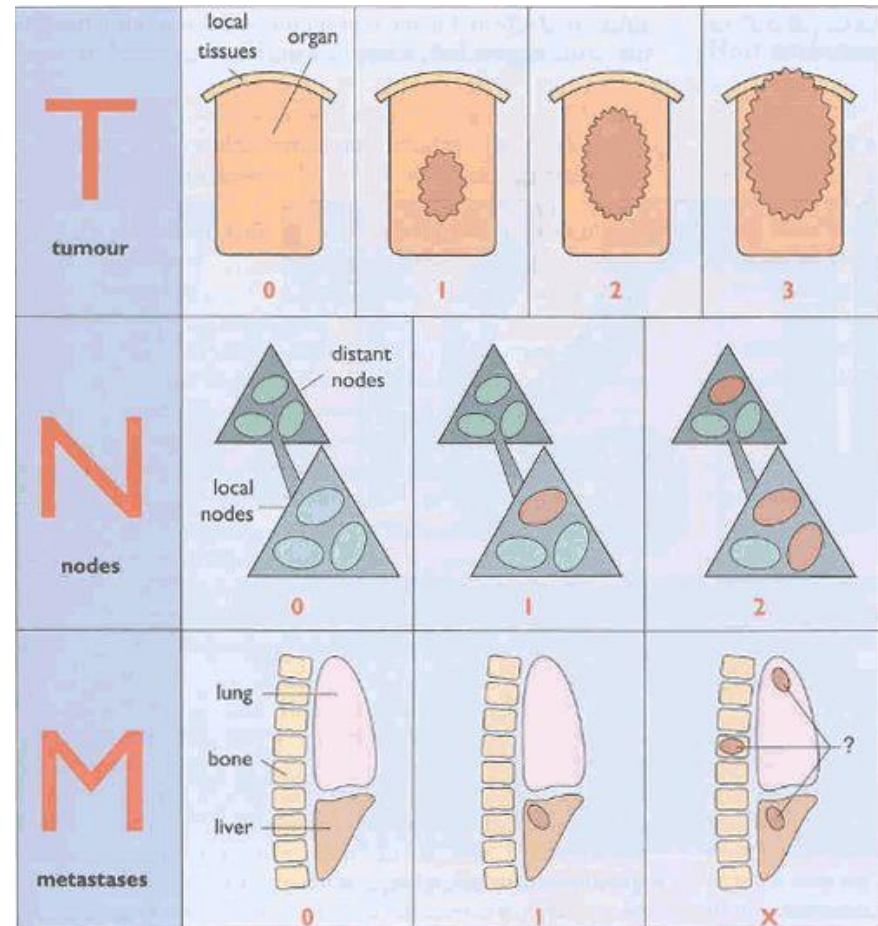
## Intenzitu biologického účinku ozáření ovlivňuje:

- **Celková doba expozice**, ale také časové rozdělení jednotlivých dávek v průběhu terapie
- **Prostorové rozložení ozáření** - účinek se u stejných expozic zvyšuje s objemem ozářené tkáně
- **Kvalita záření** - určuje se tzv. polotloušťkou, která udává tloušťku určitého kovu, který sníží intenzitu záření na polovinu (v mm)

# SYSTÉM URČENÍ STÁDIA NÁDORU (TNM STAGING SYSTEM)

- Staging je určení rozsahu nádoru.
- Ke stagingu se používá celá řada systémů. Nejfrekventovanější je systém TNM.
- **TNM = Tumor, Node, Metastasis** (T3N1M0, T2N0)

T - Tumor	
TX	No available information on primary tumor
T0	No evidence of primary tumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor less than 2 cm in diameter
T2	Tumor 2-4 cm in diameter
T3	Tumor greater than 4 cm in diameter
T4	Tumor invades adjacent structures. This classification is further classified as T4a and T4b depending on structures involved and resectable (T4a) versus unresectable (T4b) nature of the lesion.
N - Node	
Nx	Nodes not assessed
N0	No palpable nodes
N1	Ipsilateral palpable nodes (3 cm or less in diameter)
N2	Contralateral or bilateral nodes (3-6 cm in diameter). This group is further subdivided into N2a, N2b, and N2c categories.
N3	Fixed palpable nodes (greater than 6 cm in diameter)
M - Metastasis	
MX	Distant metastasis not assessed
M0	No distant metastasis
M1	Clinical or radiographic evidence of metastasis



# RADIOTERAPEUTICKÁ DIAGNOSTIKA

- Úspěšná nádorová terapie závisí na přesné diagnostice!

## Primární diagnóza nádoru

- Slouží pro detekci primárního nádoru, jeho lokalizaci, a objem pro účely operace.
- Používá se také pro detekci metastáz.
- Metody: RTG diagnostika, sonografie, tomografie (SPECT, PET), MRI

## Plánování nádorové terapie

- Používá se pro přesnou lokalizaci nádoru a jeho objemu.
- Predikuje odpovědi na léčbu rakoviny
- Kombinace (CT, MRI) + PET

## Monitorování biologické reakce na léčbu

- Používá se pro predikci terapie, sledování účinnosti terapie.
- CT nebo MRI (hodnocení změny objemu nádoru)

## Kurativní (radikální) radioterapie

- Je primární volbou léčby (např. kožní nádory, karcinomy děložního hrdla).
- Při kurativní radioterapii je aplikována maximální dávka záření (v případě zevní radioterapie 60-80 Gy) s přijatelnou mírou závažných komplikací. Léčba trvá zpravidla 6 - 8 týdnů.

## Adjuvantní radioterapie

- Cílem je zničit předpokládanou zbytkovou mikroskopickou chorobu.
- Tím se snižuje riziko vzniku lokální či regionální recidivy onemocnění a může se zvýšit doba přežití.
- Nejvíce je indikována po chirurgickém zákroku

## Neoadjuvantní radioterapie

- Zmenšení nádoru před základním léčebným výkonem, zpravidla před operací( tzv. předoperační radioterapie).
- Tím se významně zmenšuje rozsah operačního výkonu.

## Paliativní radioterapie

- Cílí na odstranění či zmenšení symptomů nádorového onemocnění (zejména bolest, útlak, krvácivé stavy, u gynekologických malignit aj.).
- Druhotným cílem je prodloužení přežití.
- Nejčastěji jsou paliativně ozařována metastatická ložiska ve skeletu, mozku nebo uzlinách.
- Dále je paliativní radioterapie využívána při obtížích vyplývajících z obstrukce (dušnost) či útlaku orgánů (syndrom horní duté žíly) či krvácení.

## Nenádorové radioterapie

- ulevuje od obtíží způsobených nenádorovým onemocněním či zabraňuje zhoršení funkce postiženého orgánu

# RADIOTERAPEUTICKÉ METODY LÉČBY

- Cílem je selektivní eliminace nádoru s minimálním poškozením okolních zdravých tkání.
- Jde o nalezení optimálního kompromisu (maximální dávka pro rakoviny, minimální poškození okolní zdravé tkáně.
- Smrtelná dávka pro nádorové buňky je 50 až 150 Gy.

## Principy ozařování

- **Zevní radioterapie (Teleradioterapie):**
  - Zdroj záření mimo tělo ozařovaného pacienta
- **Brachyterapie:**
  - Umístěn zdroje do těsné blízkosti ložiska nebo přímo do původního místa nádoru.
- **Otevřené zářiče:**
  - Využívá přirozeného metabolismu některých látek

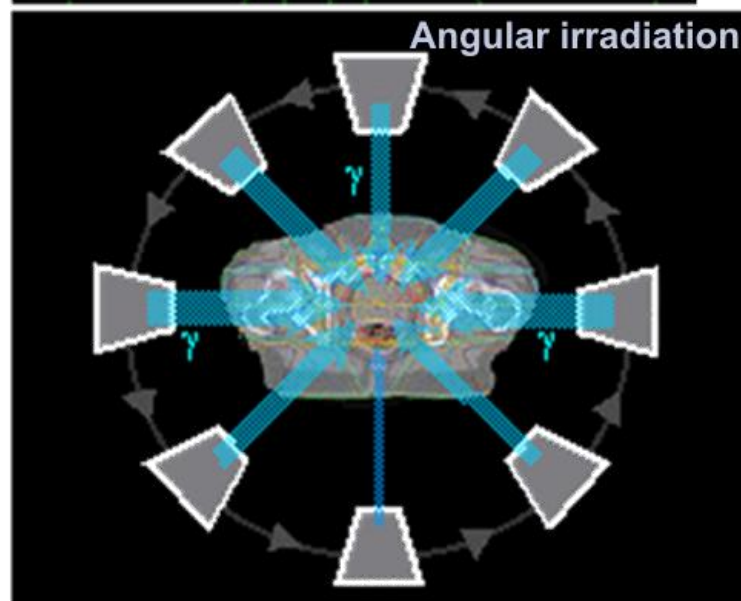
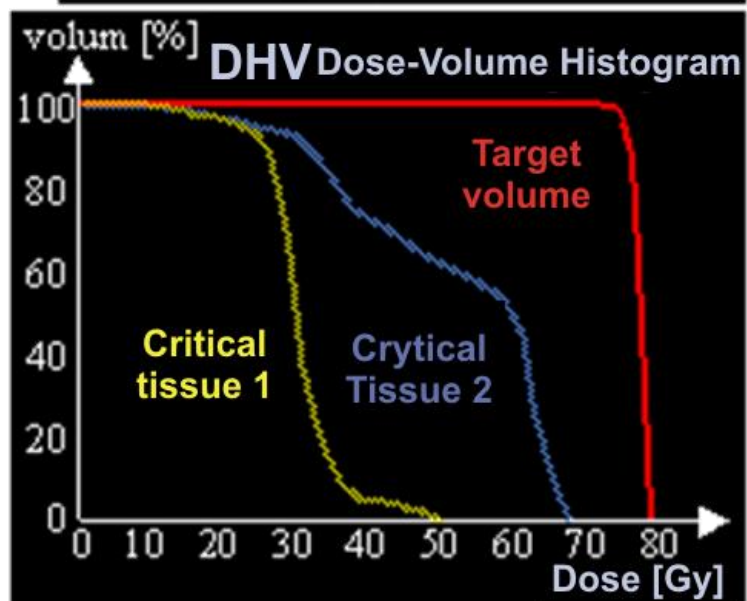
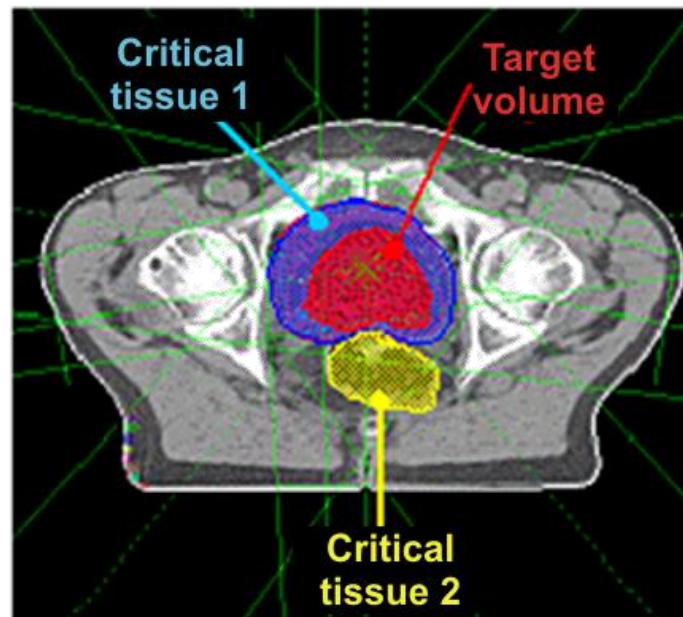
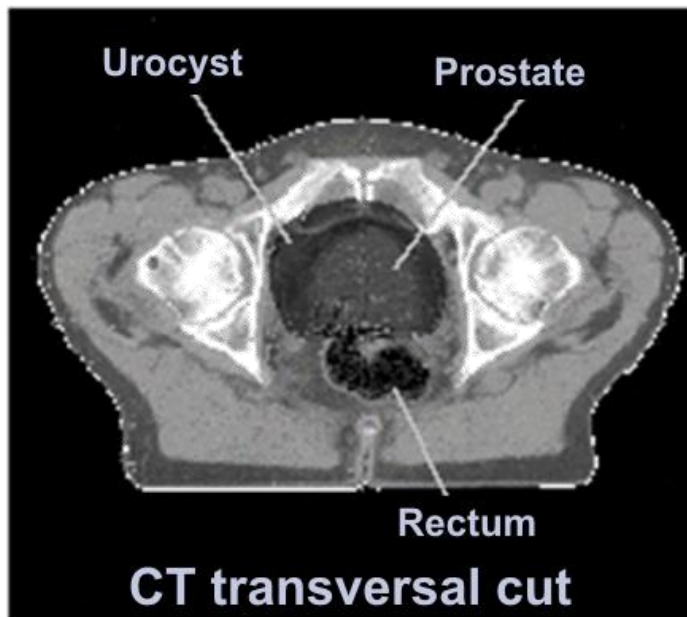
# Plánování radioterapie



# PLÁNOVÁNÍ RADIOTERAPIE

- Proces plánování zevního ozáření zahrnuje celou řadu na sebe navazujících kroků.
- Hlavním cílem je nalezení optimálních ozařovacích podmínek, aby bylo splněno hlavní kritérium radioterapie, kterým je dodání dostatečné dávky záření do nádorového ložiska za maximálního šetření zdravých tkání.
- Pro plánovací cílové objemy je nezbytné dodržovat APARA princip („as precisely as readily achievable“ – tak přesné jak je jen možné dosáhnout).
- Celý průběh plánování se dá shrnout do několika kroků, které se v některých bodech liší, jedná-li se o zevní radioterapii nebo o brachyterapii.

# POČÍTAČOVÉ PLÁNOVÁNÍ TERAPIE



# POSTUP PLÁNOVÁNÍ RADIOTERAPIE

Imaging to **outline** targets and organs

Add and **shape** (tweak) the fields of radiation to match the tumour shape

Produce an immobiliser (moulds & mask)

Marks on the skin or mask (cross laser)

**Localise patient** according to the treatment plan (reference image): pinpoint position using marks & laser

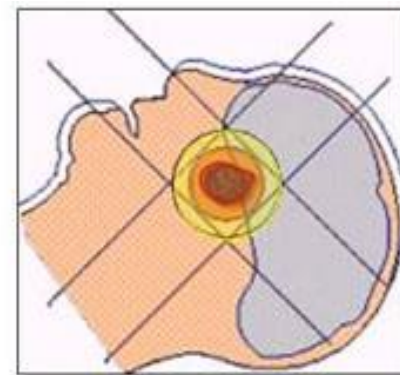


**A** Identify target

**B** Treatment planning  
Plan verification

Verify treatment **C**

Treatment  
Fraction 1 **D**  
⋮  
Fraction n **E**



Reference image

Reuse imaging to outline targets

Adjust treatment settings to account for tumor shape changes that may occur

Correction / adaptation  
Repeat **N** sessions

## Fixace pacienta, lokalizace cílových objemů

- Jedním z hlavních faktorů je správná poloha pacienta.
- Měla být stabilní dobře reprodukovatelná, aby zajistila přesnou polohu pacienta během každého ozáření.
- Poloha a fixace se zpravidla připravuje na simulátoru, a je provedena podle ozařované lokality pomocí různých fixačních pomůcek.

## Plánovací vyšetření

- Plánovací vyšetření na CT (v některých případech i na MR či PET) poskytuje kvalitní zobrazení anatomie pacienta.
- Na primární značky jsou umístěny rtg kontrastní značky.
- CT řezy se provádí v rozmezí 2-20 mm podle lokality nádoru a záměru léčby.
- Plánovací snímky jsou přeneseny do plánovacího systému a na jednotlivých řezech lékař vyznačí kontury cílových objemů.

## Stanovení cílových objemů

- Zakreslení cílových objemů vychází z doporučení ICRU (Mezinárodní komise pro jednotky a měření), která definuje tyto základní objemy.
- **Nádorový objem** (GTV – Gross Tumor Volume) je objem nádoru určený diagnostickými zobrazovacími metodami nebo klinickým vyšetřením.
- **Klinický cílový objem** (CTV – Clinical Target Volume) zahrnuje objem GTV s lemem potencionálního mikroskopického šíření nádoru a případně i svodný lymfatický systém.
- **Plánovací cílový objem** (PTV – Planning Target Volume) zahrnuje objem CTV s lemem kompenzujícím nepřesnosti vyvolané pohybem (např. dýcháním), změnou velikosti orgánu (naplnění močového měchýře), ale i nepřesností v nastavení pacienta.

## Stanovení cílových objemů

- Zakreslení cílových objemů vychází z doporučení ICRU (Mezinárodní komise pro jednotky a měření), která definuje tyto základní objemy.
- **Nádorový objem** (GTV) je objem nádoru určený diagnostickými zobrazovacími metodami nebo klinickým vyšetřením.
- **Klinický cílový objem** (CTV) zahrnuje objem GTV s lemem potencionálního mikroskopického šíření nádoru a případně i svodný lymfatický systém.
- **Plánovací cílový objem** (PTV) zahrnuje objem CTV s lemem kompenzujícím nepřesnosti vyvolané pohybem (např. dýcháním), změnou velikosti orgánu (naplnění močového měchýře), ale i nepřesností v nastavení pacienta.
- **Léčený objem** (TV) je objem, který je obklopený izodózou vhodnou k dosažení léčebného záměru.
- **Ozářený objem** (IV) je objem, který obdrží více než 50% dávku, dávku významnou vzhledem k toleranci zdravé tkáně.

## Vypracování ozařovacího plánu, optimalizace

- Pro tvorbu ozařovacích plánů je k dispozici software, který obsahuje algoritmy k jejich vypracování.
- Systém využívá data o daném ozařovači (energii svazku, druh, velikost polí).
- Při tvorbě ozařovacích plánů lékař určí dávku a počet frakcí, pak je volena vhodná ozařovací technika (počet polí, tvar, směr) a vypočte se distribuce dávky v cílovém objemu a rizikových orgánech.
- Radiologický fyzik vytvoří většinou více variant ozařovacích plánů.
- Plánovací systém je pak porovná srovnáním tzv. objemových histogramů (DVH), které znázorňují dávku obdrženou v určitém objemu (v  $\text{cm}^3$  či %) plánovacího objemu či kritické struktury.
- Na závěr je vytvořen ozařovací plán s parametry pro každé pole (poloha stolu, sklon ramene, klíny, bloky).
- Plánovací systém umožňuje zobrazení z pohledu svazku záření (BEV) a vytvoření digitálně rekonstruovaného radiogramu (DRR). Po jeho schválení lékařem se plán vytiskne a data jsou odeslána k simulaci

## Simulace

- Na CT - simulátoru (RT – simulátoru) se pacient nastaví do stejné polohy jako při lokalizaci a plánovacím CT.
- Na fixační pomůcky (maska) nebo na tělo pacienta jsou zakresleny vypočtené souřadnice izocentra.
- Vstup a hranice pole je zakreslena po porovnání správnosti ozařovaného pole s DRR.
- Simulační snímky později slouží k verifikaci a kontrole nastavení na ozařovači.



## Verifikace léčby

- Verifikační systém zajišťuje komunikaci dat mezi jednotlivými prvky procesu ozáření.
- Podstatou je propojení simulátoru, plánovacího systému a lineárního urychlovače.
- Tento systém umožňuje automatické nastavení zadaných parametrů (poloha stolu, sklon ramene, velikost pole) a ozáření může být zahájeno, až všechny parametry souhlasí.
- K nastavení pacienta do správné polohy slouží lasery umístěné na stěnách ozařovny, jejichž projekce musí být ve stejné poloze jako značky zakreslené na pacientovi.

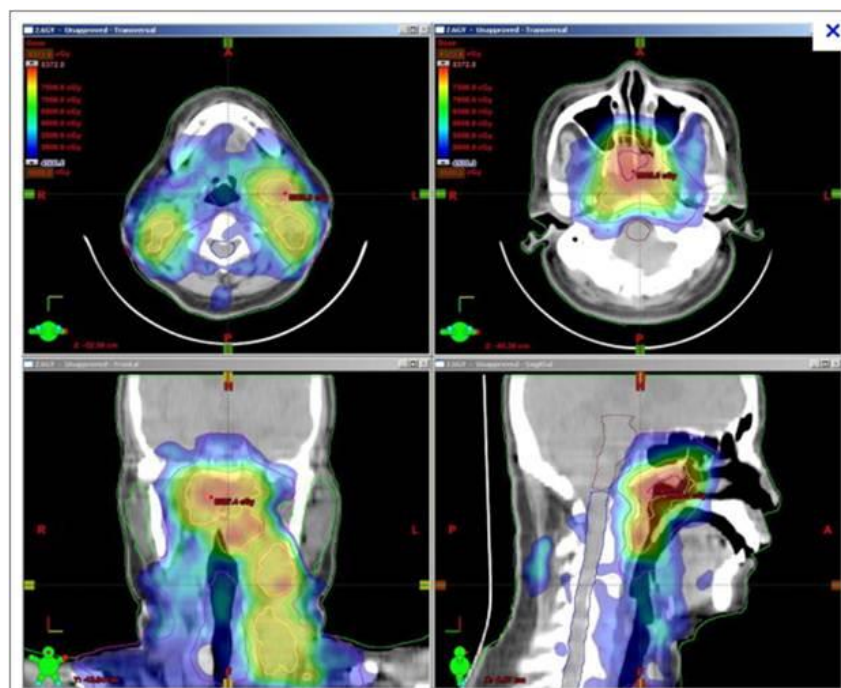
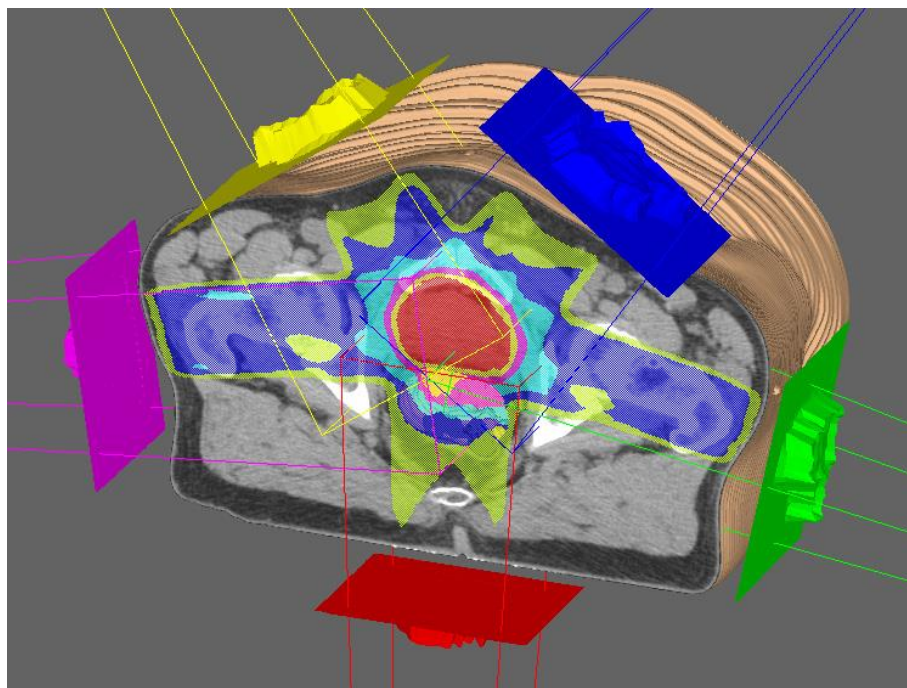
## Kontrola nastavení

- provádí se při prvním ozáření a dále pak v určitých časových intervalech. (např. 1 krát týdně, ale někdy i denně).
- K ověření správnosti slouží integrované zobrazovací systémy lineárních urychlovačů.
- Ty snímají dvojrozměrný (portálové snímky) nebo trojrozměrný (CT) obraz, který je pak srovnáván s naplánovanými poli v plánovacím systému a na simulátoru a vyhodnocuje se míra odchylky.
- Odchylky se dle závažnosti korigují úpravou polohy pacienta, posunem stolu nebo překreslením izocentra při novém plánování.
- Dodaná dávka záření se kontroluje pomocí dozimetrie in vivo.
- Dávka se měří během ozařovací série v různých časových odstupech (např. 1 krát týdně).
- K měření se používají termoluminiscenční dozimetry nebo polovodičové detektory.

# Teleradioterapie

# TECHNIKA OZAŘOVÁNÍ

- Volbou správné techniky ozařování se sníží objem ozáření zdravých tkání a je možné dodržet toleranční dávky rizikových orgánů vyskytujících se v blízkosti nádorového ložiska.
- Ozařovací techniky v zevní radioterapii se můžou rozdělit podle počtu a uspořádání polí.
- Další skupinu pak tvoří speciální ozařovací techniky



## Konformní radioterapie

- Z angl. conform - přizpůsobit) je technika, při které se ozařovaný objem přizpůsobí nepravidelnému tvaru cílového objemu.
- Mezi vyspělejší techniky konformní radioterapie se řadí radioterapie s modulovanou intenzitou svazku a stereotaktické ozařování.

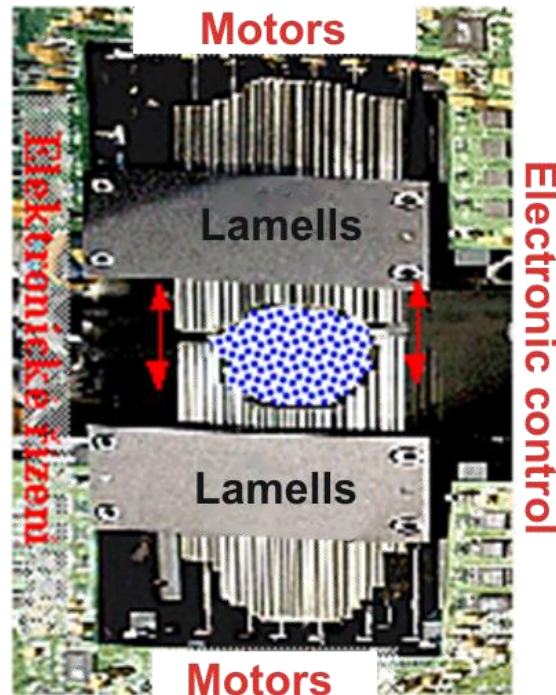
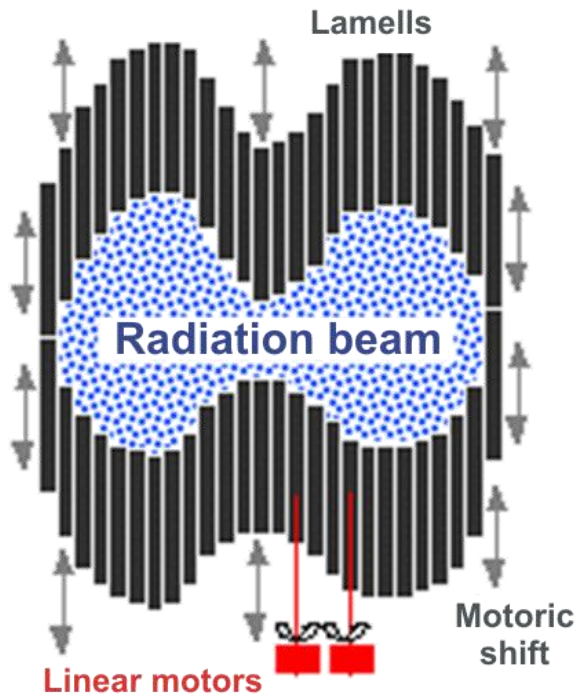
## Radioterapie s modulovanou intenzitou

- IMRT – intensity modulated radiation therapy
- Technika, při které je kromě přizpůsobení svazku záření tvaru cílového objemu přizpůsobena i intenzita (fluence) svazku.
- Modulaci svazku je možné dvěma způsoby pomocí vícelamelového kolimátoru (MLC)

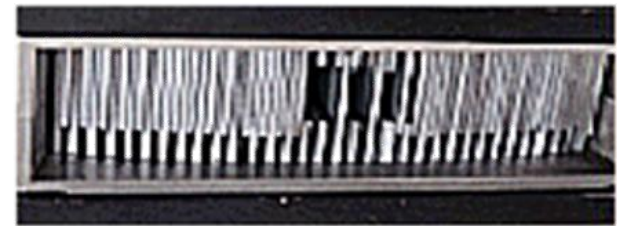


# MODULACE PAPRSKU

- Využívá se při radioterapie s modulací intenzity paprsku (IMRT)
- Používá se k dosažení lepší homogenity nádoru zářením
- Sada filtrů, klony nebo kolimátory uzavřete bobu polního
- Multi Leaf Collimator (MLC)



Lamells modulation device in use

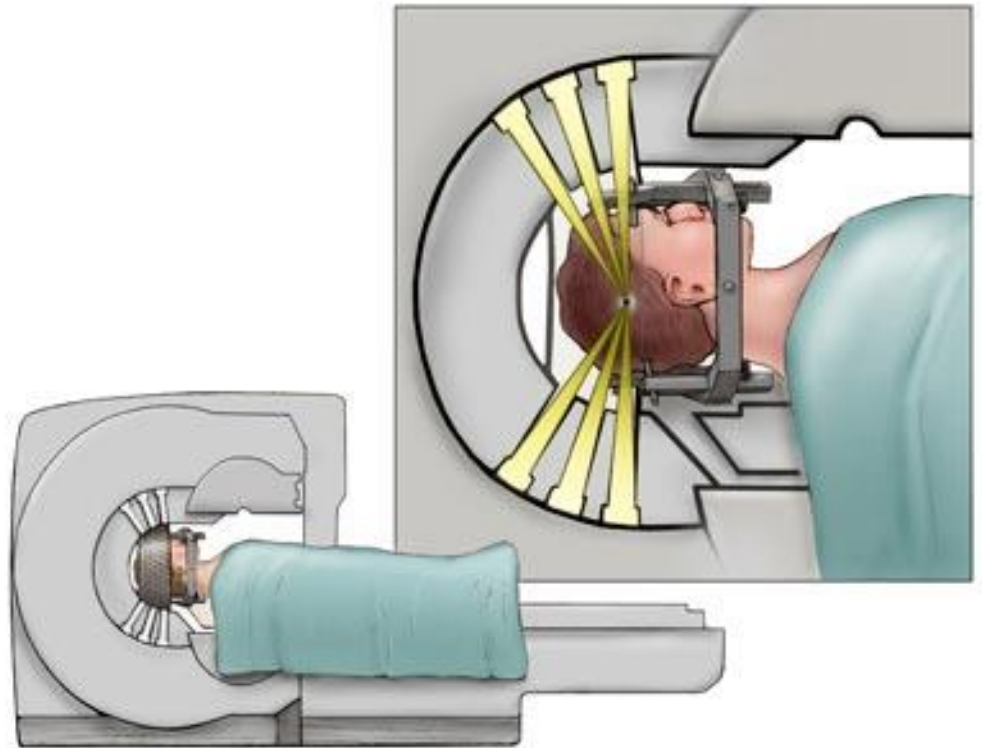


Detail of lamells composition



# STEREOTAKTICKÉ OZÁŘENÍ

- Využívá se v léčbě intrakraniálních nebo extrakraniálních nádorů.
- Hlavní charakteristikou je strmý gradient dávky vně cílového objemu (možnost aplikovat vysokou dávku záření s prudkým poklesem dávky do okolí).
- K přesné lokalizaci dochází pomocí trojrozměrného koordinačního systému a zobrazení CT/MRI.
- Fixace je prováděná invazivně pomocí stereotaktického rámu, nebo neinvazivně pomocí stereotaktické masky

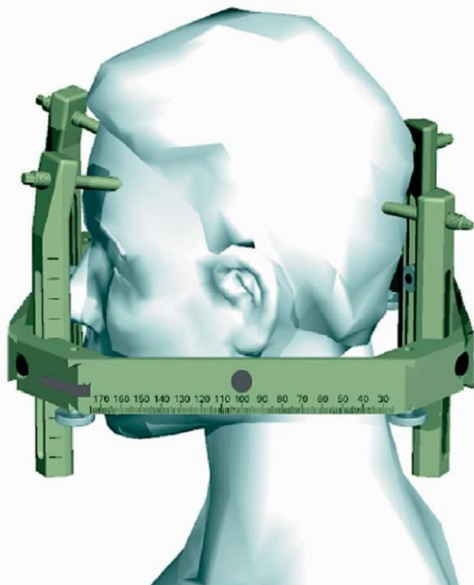
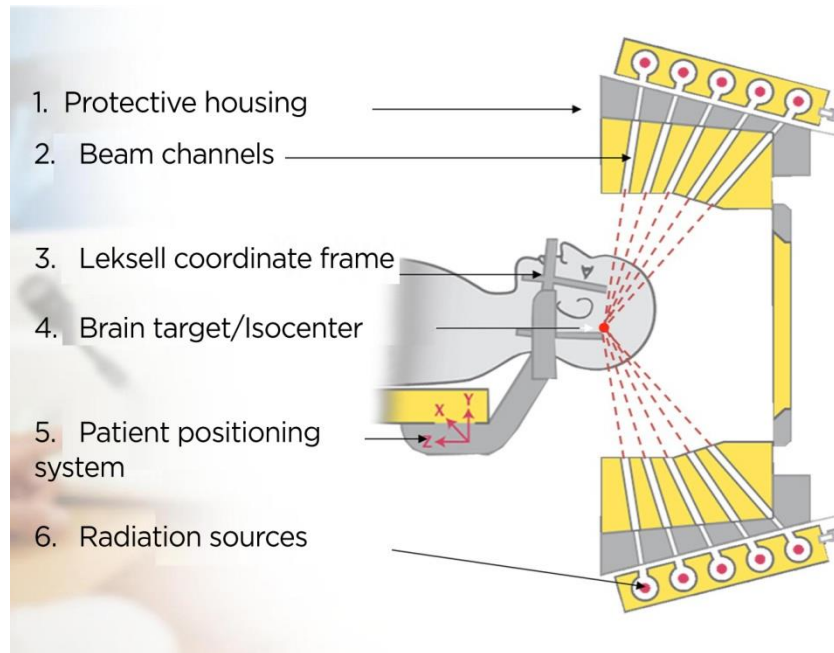


# LEKSELLŮV GAMA NŮŽ

- Leksellův gama nůž (LGN) je integrovaný systém, který se využívá v **stereotaktické** radiochirurgii při nejrůznějších mozkových nemocech, jako jsou například zhoubné a nezhooubné nádory mozku, cévní malformace mozku.
- Je založen na fokusovaném gama záření z velkého počtu radioaktivních zdrojů, což umožňuje dosáhnout vysoké přesnosti zaměření ošetřované léze.
- Díky malé dávce jednotlivých zářičů se ale nepoškodí okolní tkáň, léčebné účinky má jen na místo, kam směřují všechny zářiče.
- Využívá izotopu  $^{60}\text{Co}$  – zdroj záření gama (energie fotonů je vysoká – střední energie je 1,25 MeV.)
- Přístroj funguje na principu polosféry, tedy helmy, do které je upevněná hlava.
- V helmě je umístěno 201 kobaltových zářičů, které jsou všechny zaměřeny na jedno místo, které ozáří.

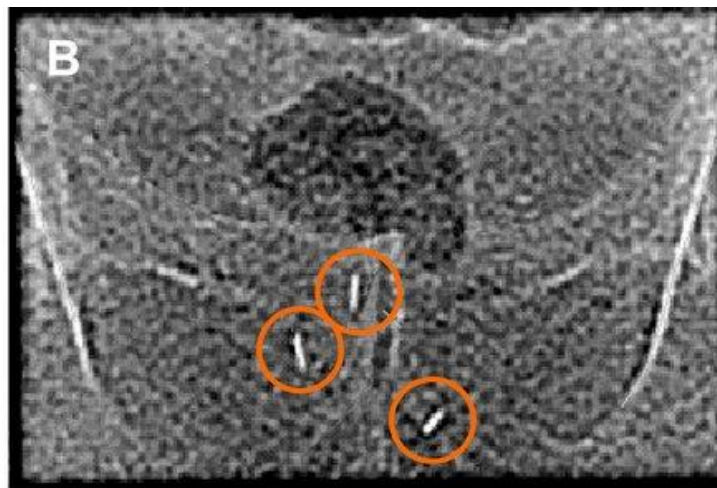
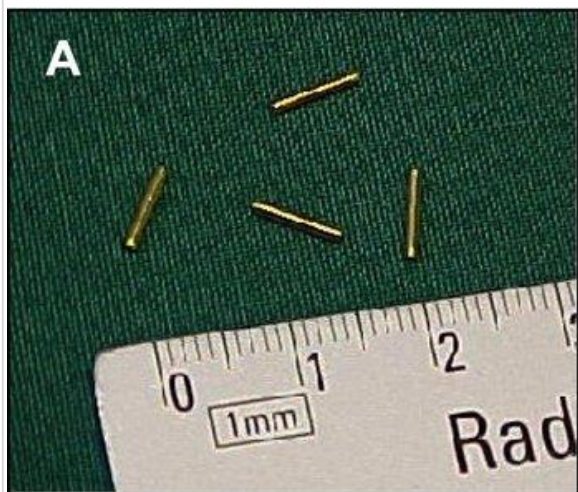


# LEKSELLŮV GAMA NŮŽ



# OBRAZEM ŘÍZENÁ RADIOTERAPIE

- IGRT – image guided radiotherapy
- Umožňuje trojrozměrné zobrazení cílového objemu a kritických struktur před ozářením a trojrozměrnou korekci polohy pacienta.
- Přesnější zaměření zhoubné tkáně umožňuje vyšší intenzitu ozáření při minimalizaci nežádoucích účinků zasažení tkáně zdravé.
- OBI (On-Board Image System) – zobrazuje pacientovu polohu (CT)
- RPM (Respiration Motion Technology) - synchronizace pohybu ozařovače s dýchacími exkurzemi



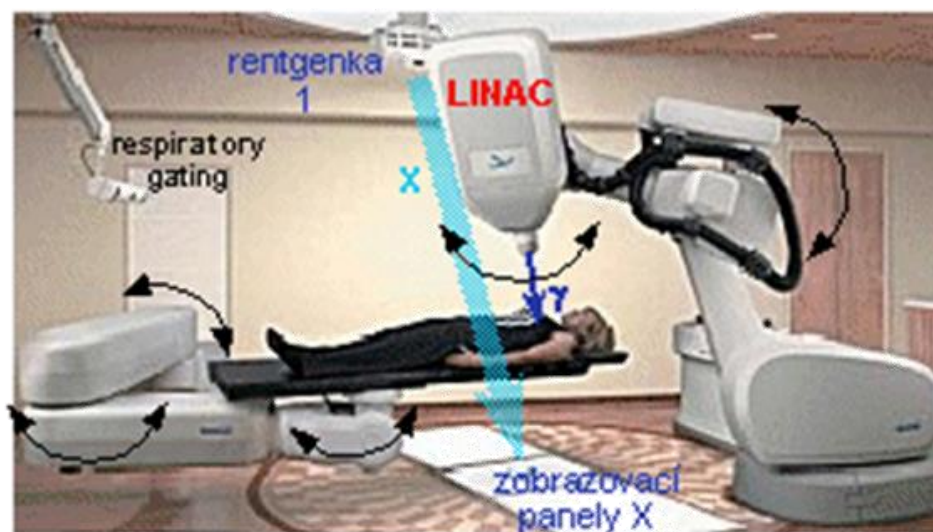
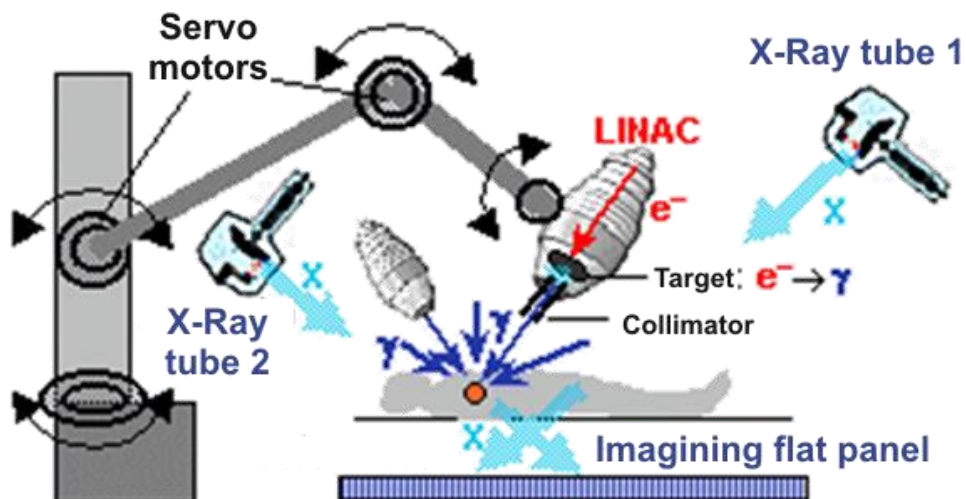
# KYBERNETICKÝ GAMA NŮŽ

- Kybernetický nůž (anglicky CyberKnife) byl vynalezen v 90. letech 20. století. v ČR pouze v Ostravě
- Jeho konstrukce spočívá v umístění zdroje rentgenového záření na rameno upraveného průmyslového robota, což zajišťuje téměř neomezenou pohyblivost zařízení a lze jím operovat kdekoli na těle pacienta.
- Díky snímkování pacienta v reálném čase je možné provádět korekci polohy zářiče i když se pacient hýbe – IGRT (dýchání apod.).
- Přesnost kybernože se pohybuje okolo 2mm.
- Nejčastěji jsou kybernetickým nožem prováděny operace plicních nádorů a metastáz, ale je operovat nádory kostí, prostaty, jater a spousty dalších.
- Oprati gamma noži je pacient ušetřen umístování v stereotaktickém rámu, stačí když bude při zákroku v klidu ležet. Není potřeba žádná anestezie.
- Zákrok může být proveden i ambulantně.



# KYBERNETICKÝ GAMA NŮŽ

## Cybernetic gamma knife



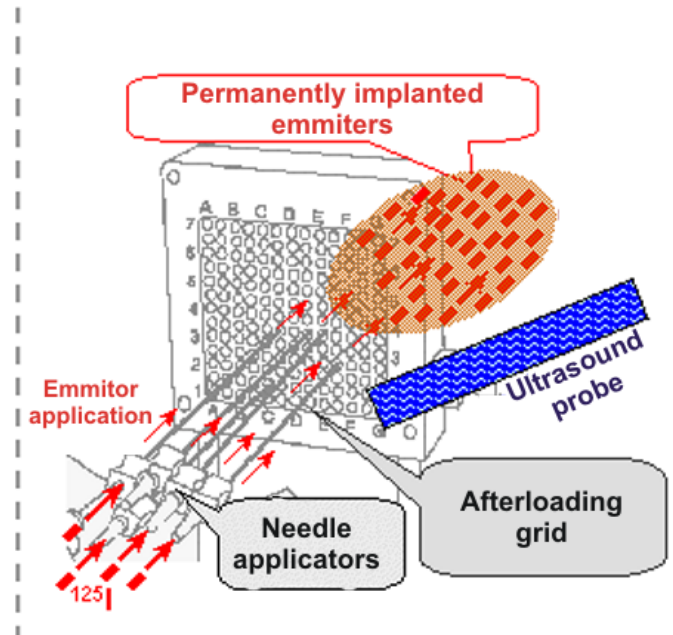
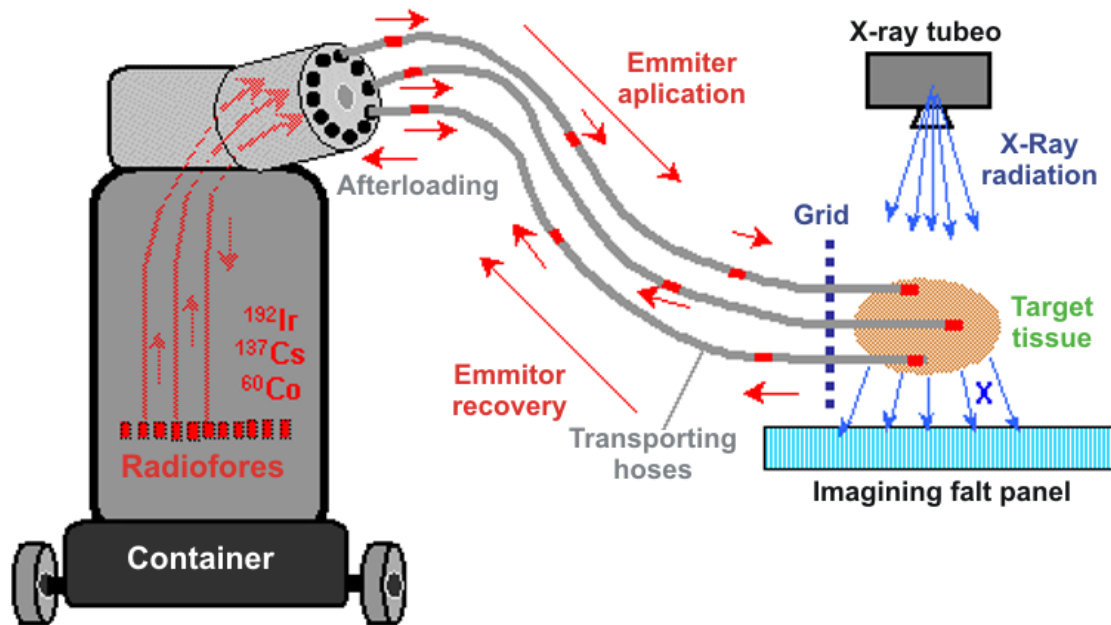
# Brachytherapie

# PRINCIP BRACHYTERAPIE

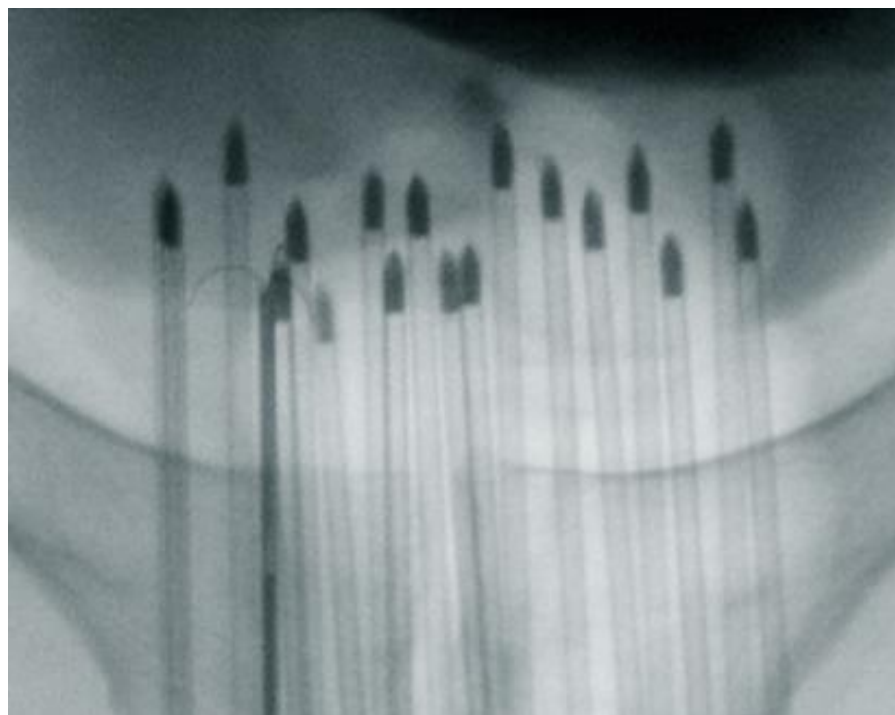
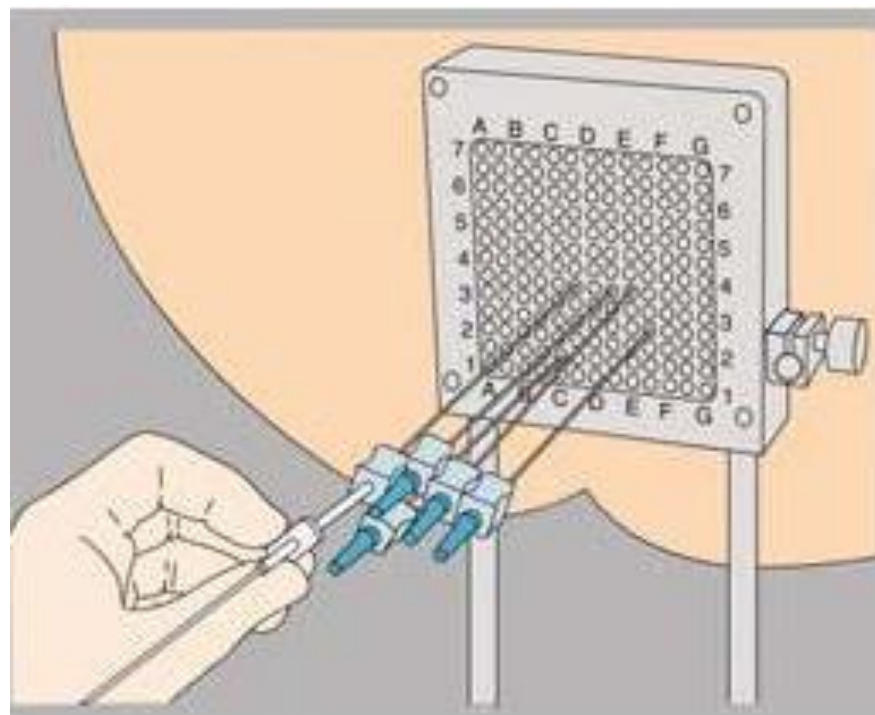
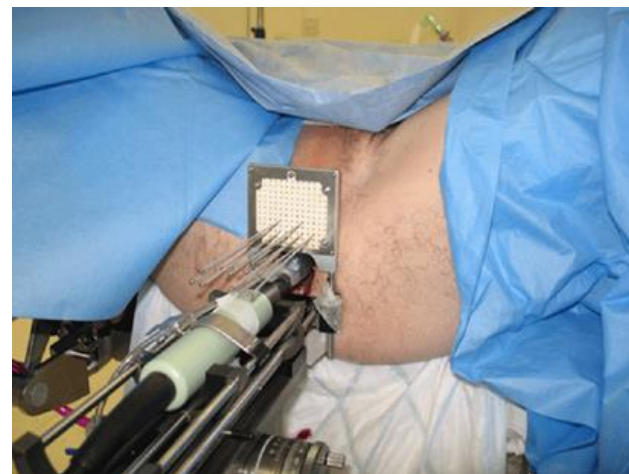
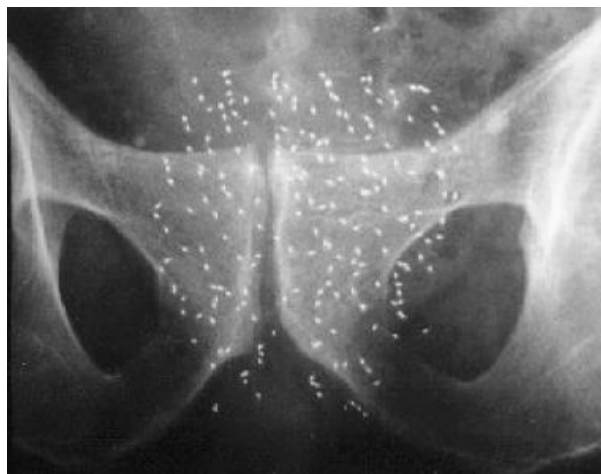
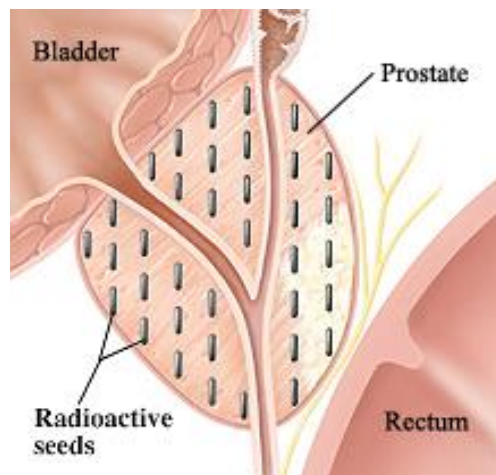
- Brachyterapie se využívá zejména pro léčbu zhoubných onemocnění.
- Nejčastěji se brachyterapie uplatňuje v léčbě nádorů *děložního čípku, prostaty, prsu a kůže*, ale lze ji využít i pro léčbu nádorů v mnoha jiných anatomických lokalizacích.
- Z celkového počtu onkologických pacientů, jimž je indikována léčba zářením, připadá 10-20% na brachyterapii.
- Pro brachyterapii je typický velký dávkový gradient mezi ozařovanou tkání a okolní zdravou tkání.
- Výhodami brachyterapie je aplikace vysoké dávky záření do léčené oblasti, šetření okolních zdravých tkání díky prudkému poklesu dávky s rostoucí vzdáleností a aplikace účinné dávky v krátkém čase, což snižuje efekt obnovy nádorových buněk.
- Omezením brachyterapie je fakt, že ji lze využít jen pro malé a dobře lokalizované nádory.

# BRACHYTERAPIE

- Místní způsob radioterapie
- Používá se pro malé objemy (uzavřený radioizotopy)
- Zdroj záření je v úzkém kontaktu se středem nádoru
- Podmínkou je mechanická dostupnost léze.
- Zdroj záření je vložen implantací nebo přilepením
- Běžnými zdroji záření  $^{226}\text{Ra}$ ,  $^{60}\text{Co}$ ,  $^{192}\text{Ir}$
- Z časového hlediska: dočasné nebo trvalé



# IMPLANTACE ZÁŘIČŮ





# TERAPIE OTEVŘENÝMI ZÁŘIČI (RADIONUKLIDOVÁ TERAPIE)

- Založena na selektivním zachytu radionuklidů, které jsou zachyceny a nahromaděny uvnitř nádorových buněk a ozařují nádor zevnitř.
- Volba radionuklidů užívaných k těmto účelům odpovídá cíli léčby, kterým je destrukce nebo poškození patologicky změněných buněk při minimálním ovlivnění okolních struktur“.
- Proto se k terapii otevřenými zářiči používají radionuklidy se zářením beta, jejichž dosah ve tkáni je řádově několik milimetrů.
- V některých případech lze díky selektivní depozici radiofarmaka v cílové tkáni dosáhnout takového stupně ozáření cílové tkáně, který není dosažitelný zevní radioterapií.
- Dnes se nejčastěji užívá  $^{131}\text{I}$  k terapii hypertyreóz a k terapii diferencovaných karcinomů štítné žlázy.
- $^{89}\text{Sr}$ ,  $^{186}\text{Re}$  a  $^{153}\text{Sm}$  k paliativní terapii kostních metastáz a  $^{169}\text{Er}$ ,  $^{186}\text{Re}$  a  $^{90}\text{Y}$  se využívají k radionuklidové synovektomii (odstranění chrupavky např. v koleně v důsledku onemocnění)

## Terapie štítné žlázy $^{131}\text{I}$

- Nádorová tkáň štítná žláza má schopnost akumulovat  $^{131}\text{I}$
- Aplikována perorálně, chemicky se hromadí v štítné žláze.
- $^{131}\text{I}$  aktivita 3-7GBq,  $T_{1/2}=8$  days,  $E_{\beta\text{max}}=606$  keV,  $E_{\gamma\text{max}}=284$  keV

## Stroncium $^{89}\text{Sr}$

- Stroncium metabolizuje podobně jako je vápník.
- $^{89}\text{Sr}$  se váže v anorganických částech kostí, v metastazující kostní lézi se  $^{89}\text{Sr}$  hromadí 10x víc než ve zdravé kostní tkáni
- $^{89}\text{Sr}$  activity 150MBq,  $T_{1/2}=50,5$  days,  $E_{\beta\text{max}}=1,5\text{MeV}$ .

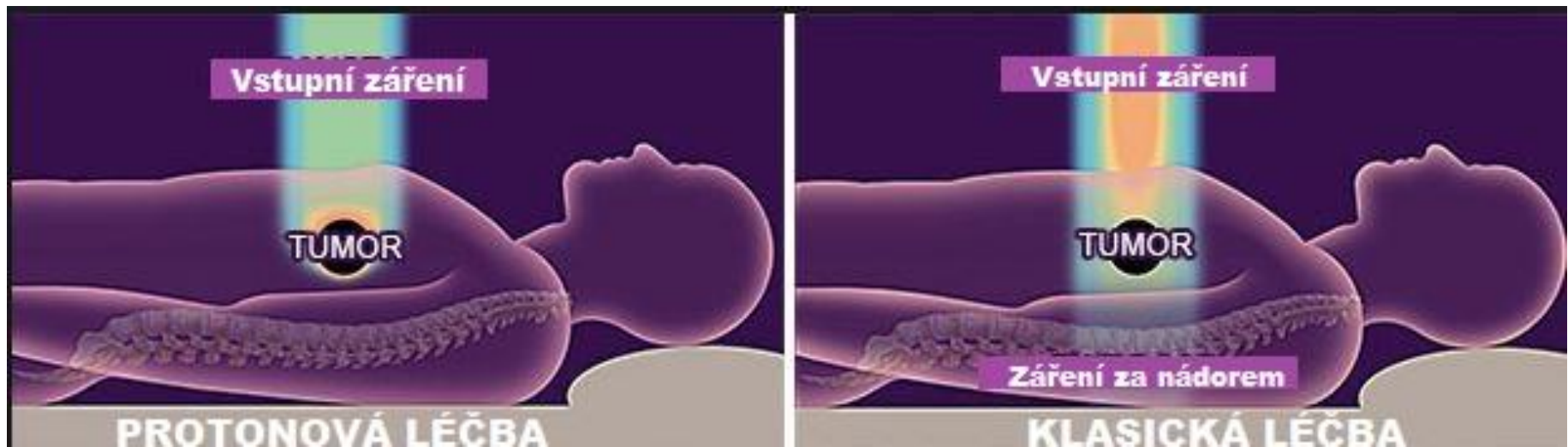
## Léčba hematologického onemocnění $^{32}\text{P}$

- Léčba polycytémie vera (abnormální produkci červených krvinek).
- $^{32}\text{P}$  je absorbován v kostní dřeni,  $\beta$  ovlivňuje tvorbu červených krvinek (dělení buněk), nevýhoda: riziko akutní leukémie
- $^{32}\text{P}$  aktivita 200-500MBq,  $T_{1/2}=14,3$  days,  $E_{\beta\text{max}}=1,7$  MeV.

# Protonová terapie

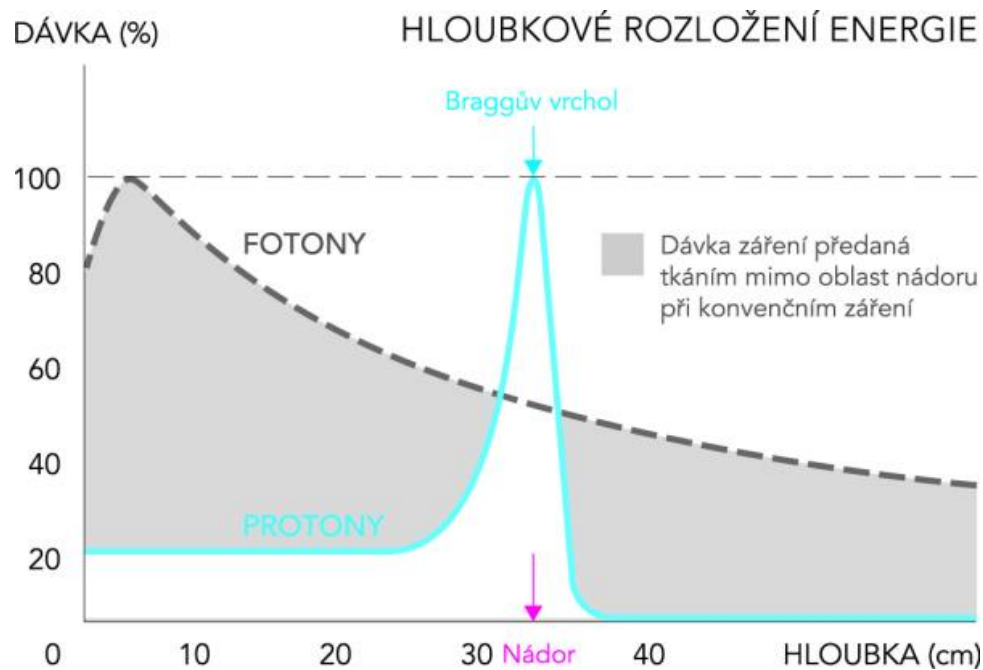
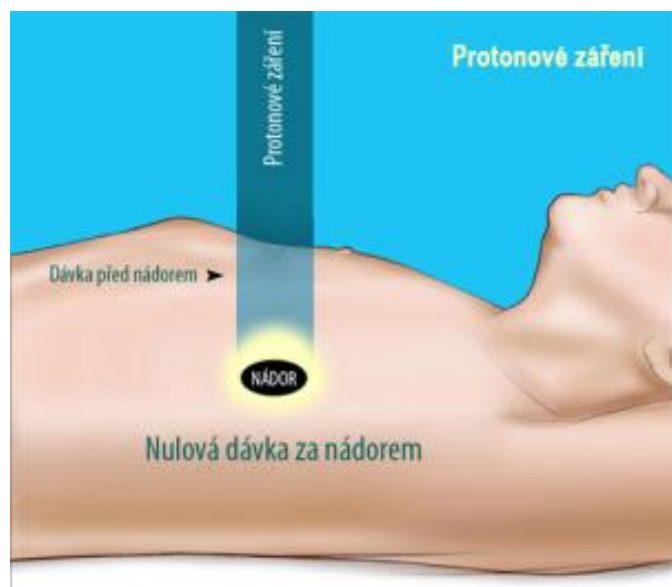
# PROTONOVÁ TERAPIE

- Hlavní výhodou protonové terapie je minimální poškození okolní tkáně a s ním spojené vedlejší účinky běžné radioterapie.
- Na rozdíl od běžné radioterapie, při které částice předávají maximum své energie tkáním před tumorem a po předání energie tumoru stále pronikají do tkání za tumorem.
- Využívá se při léčbě tumorů v blízkosti vitálně důležitých struktur (nádory mozku, krku, očí, slinivky břišní, jater, nebo prostaty), kde je důležité minimalizovat poškození okolní tkáně.



# PROTONOVÁ TERAPIE

- Protony předávají tkáním před nádorem jen minimální množství energie a po předání maxima své energie (Braggův vrchol) nádoru se zastavují.
- To dovoluje použití větší dávky záření a z ní vyplývající vyšší pravděpodobnost likvidace nádoru.
- Jelikož je Braggův vrchol široký jen několik milimetrů, je potřeba protony urychlené cyklotronem rozptýlit, aby pokryly celé ložisko.
- Toho se docílí pomocí pomůcek (rozptylovací filtry, modulační kotouče, kompenzátory)



# PROTON THERAPY

1

## Cyclotron

Using magnetic fields, the cyclotron can accelerate the hydrogen protons to two-thirds the speed of light.

2

## Electromagnets

The magnets focus the proton beams toward the gantry.

4

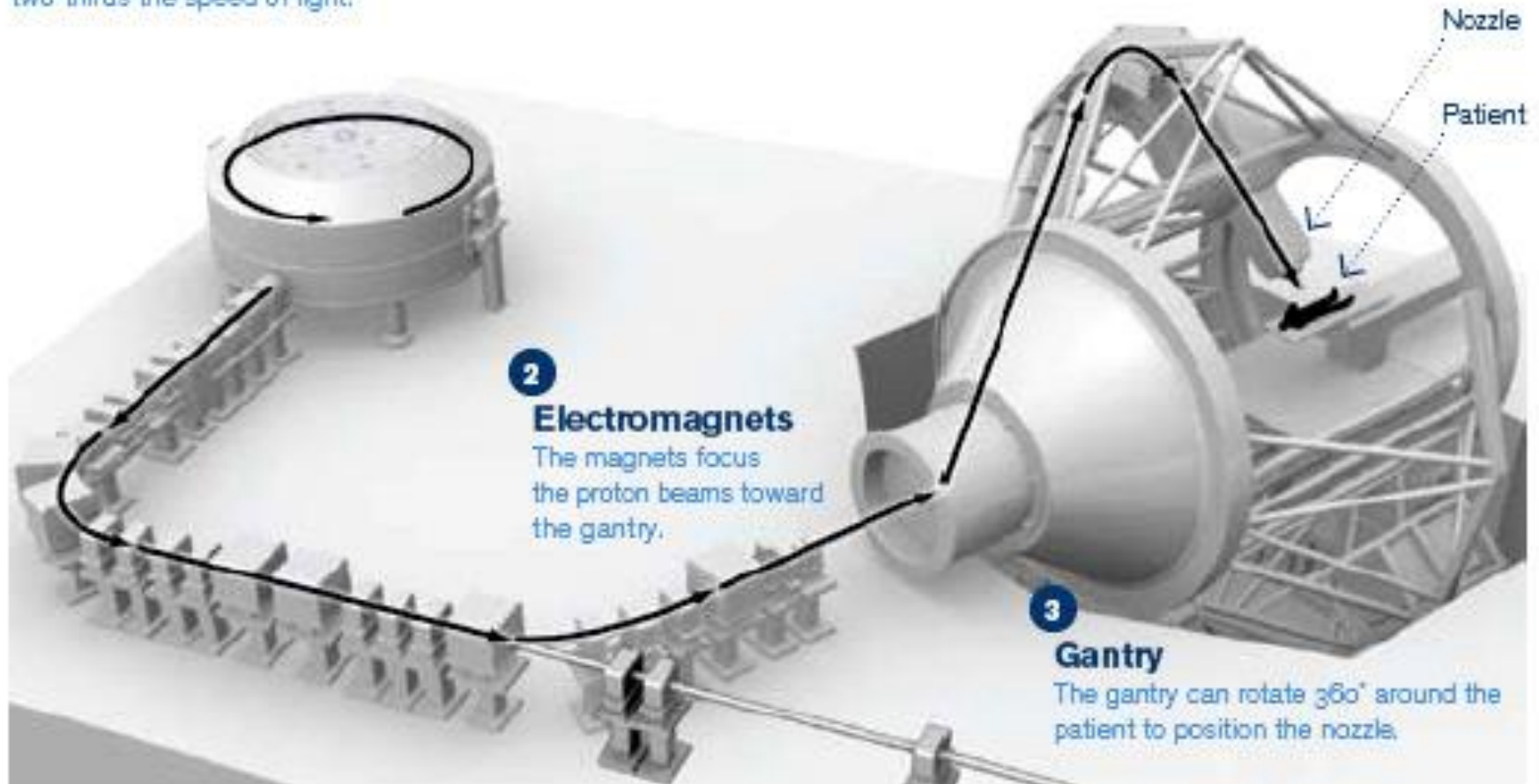
## Nozzle

A 21,000-pound magnet guides the beam to the patient through a nozzle.

3

## Gantry

The gantry can rotate 360° around the patient to position the nozzle.



# PROTON THERAPY

## The Nozzle



The brass aperture and the Lucite compensator are designed to squeeze the proton beam to the size and shape of the area being treated.

## Proton radiation therapy



By adjusting the speed of the protons, a physician can control how deep their penetration will be. The protons then release their energy at the tumor and cause less damage to the surrounding tissue.

## Conventional X-ray therapy



Because conventional radiation doesn't release its energy at a specified depth, it can cause more damage to the tissue surrounding the tumor.

# NEUTRONOVÁ TERAPIE

- Rychlé neutrony interagují s vodíkovými jádry, vytváří zrychlené protony se silným ionizujícím efekty.
- Výhoda: vysoká radiobiologická účinnost a lineární přenos energie.
- Nevýhoda: Kolimace a modulace, hloubka distribuce ve stejné úrovni jako gama.

## Záchytná neutronová terapie (NCT)

- Záchytná neutronová je experimentální forma radioterapie, která používá tok neutronů interagujících s borem podaným pacientovi.
- Závisí na interakci pomalých neutronů s izotopem Boru 10, při které dochází k produkci alfa částic a jader lithia bez produkce dalších typů radiace.
- $^{10}\text{B}$  se po podání hromadí v nádorové tkáni.
- Pomalé neutrony z neutronového zdroje, např. reaktoru (1-10 keV) interagují s borem a mění se na tepelnou energii.
- $^1_0\text{n} + ^{10}_5\text{B} \rightarrow ^{11}_5\text{B}^* \rightarrow ^7_3\text{Li} + ^4_2\text{He} + \text{teplo}$  (He má malý radius 10 $\mu\text{m}$ )
- Teplo pak likviduje okolní buněčnou tkáň



Konec