

Využití ionizujícího záření v léčbě

Dle léčebného úmyslu:

- Radikální = cílem je vyléčení
- Adjuvantní = zajišťovací (obvykle po operaci)
- Paliativní = cílem je zmírnění obtíží

Dle provedení

- Zevní = Teleterapie
- Vnitřní = Brachyterapie
- Kombinovaná (s chemoterapií, hypertermií)

Mechanismy poškození IR na molekulární úrovni

Přímé účinky

Přímé poškození sloučeniny ionizací

Ionizace vody – v čase 10^{-10} vzniká – e^- , H^\bullet , OH^\bullet ,

Nepřímé účinky

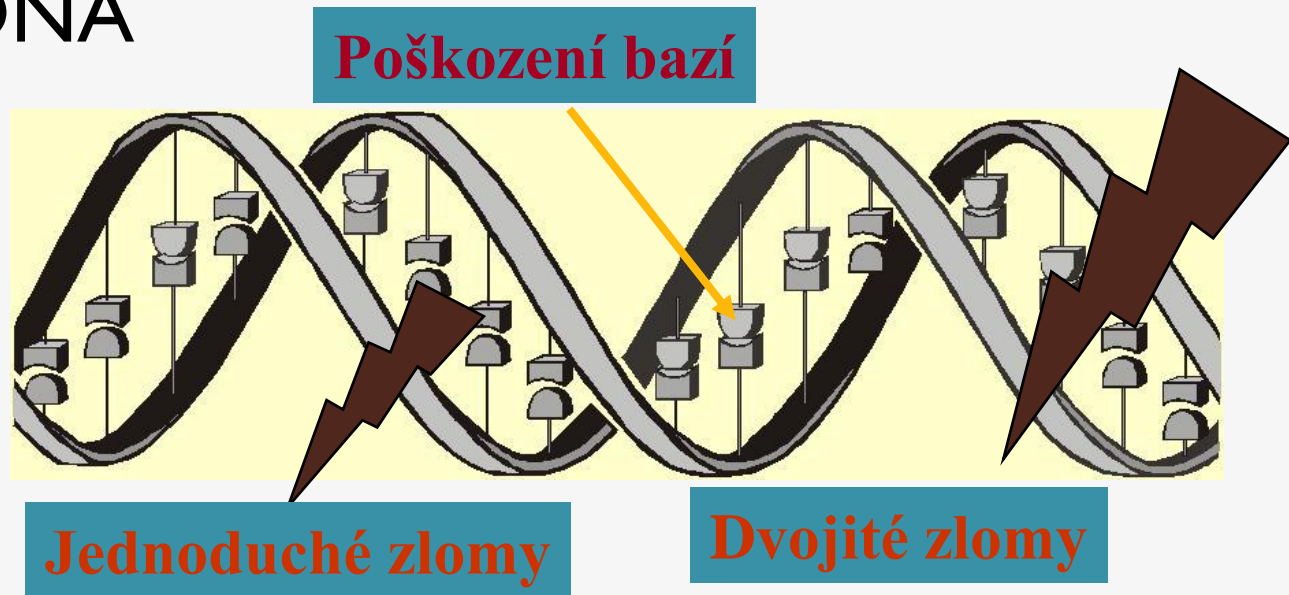
$OH^\bullet + OH^\bullet \rightarrow H_2O_2$; nebo

Za přítomnosti O_2

$R^\bullet + O_2 \rightarrow RO^\bullet + O$

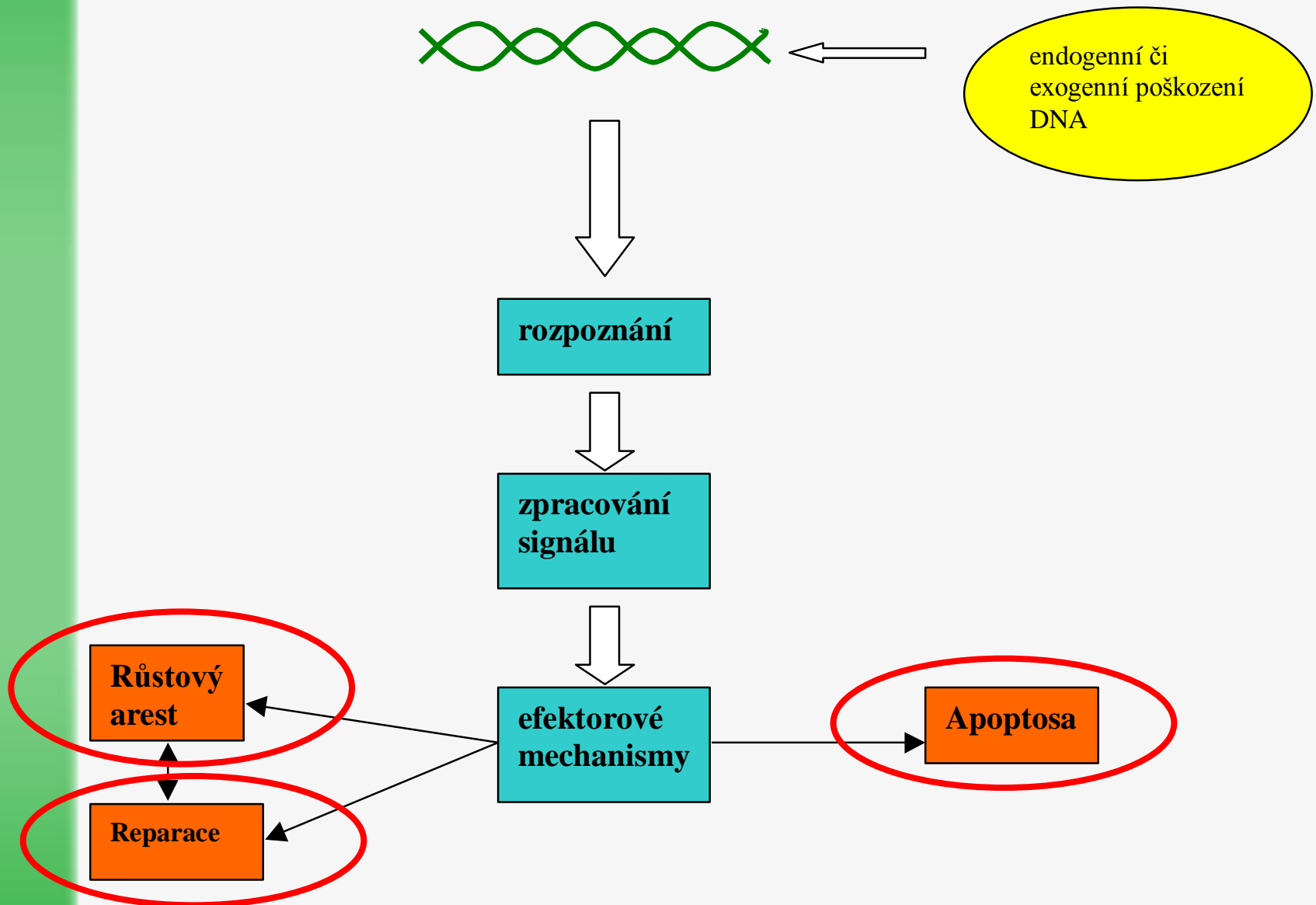
Kritické buněčné struktury

- DNA



- Membrány

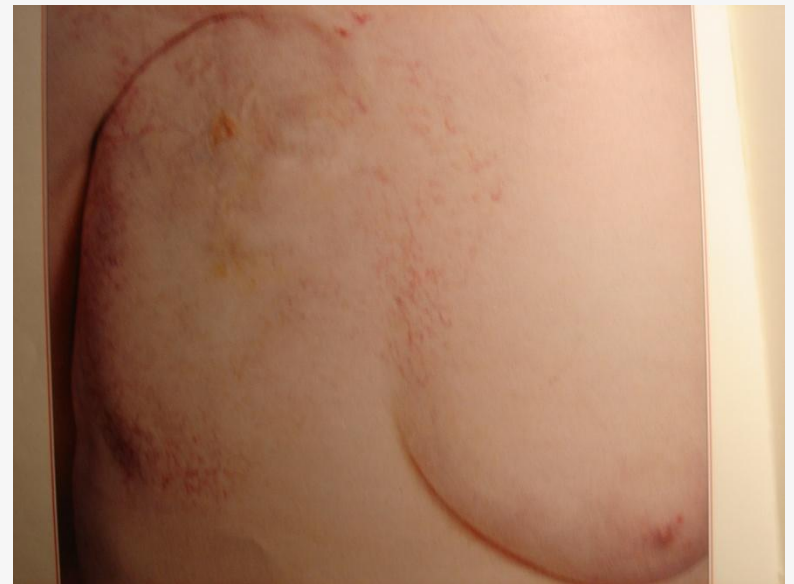
Reakce na poškození DNA



Různé efekty na různé tkáně



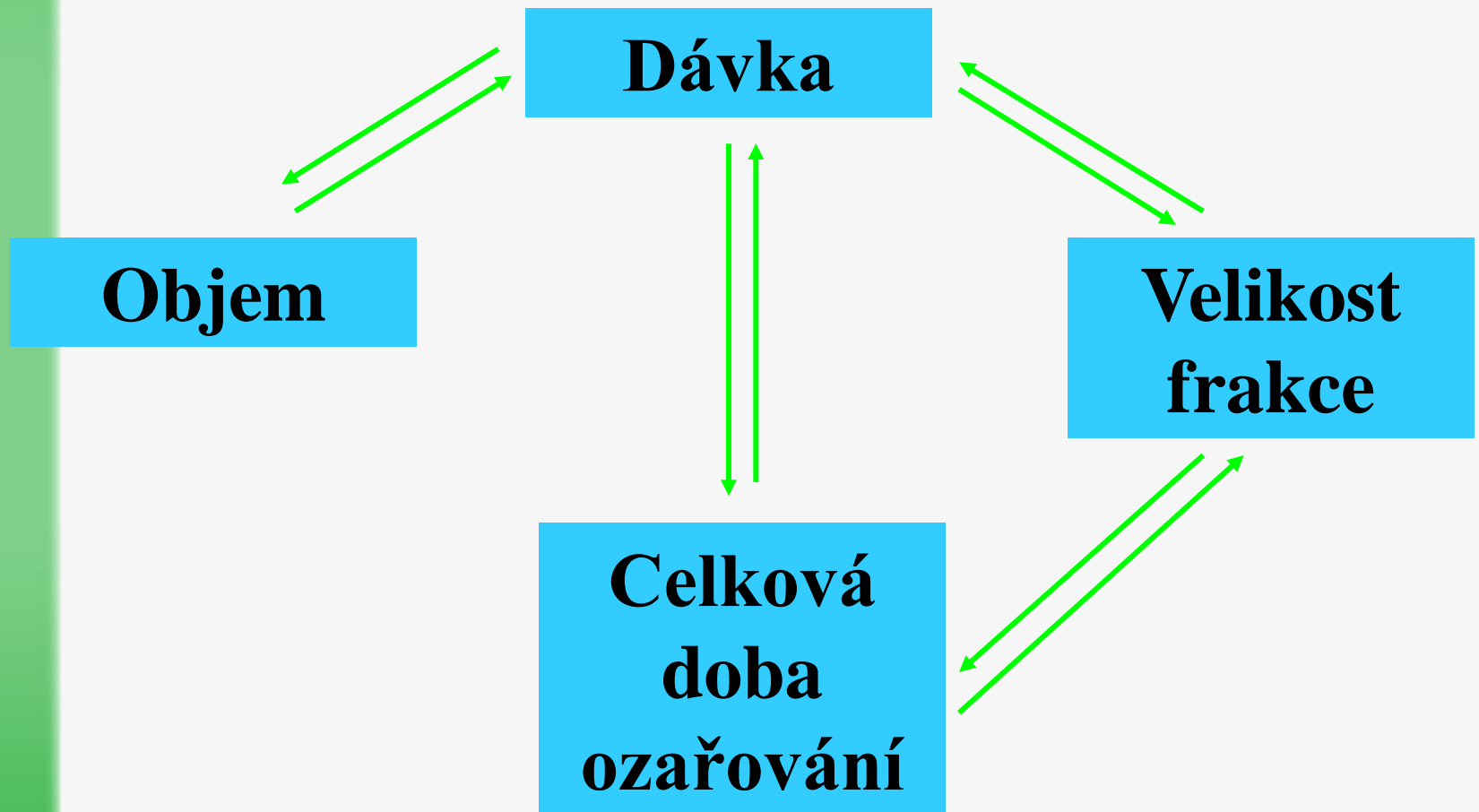
Akutní dermatitida



Pozdní fibrosa

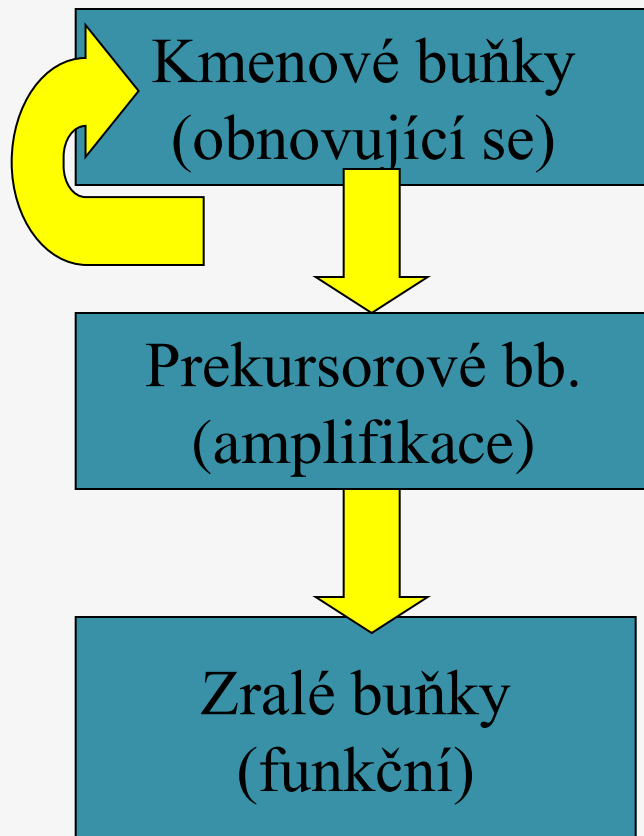
- Záření způsobuje na tkáňové úrovni široké spektrum reakcí, od přechodných mírných změn ve tkáni po trvalé, život ohrožující komplikace

Základní parametry určující efekty v normální tkáni

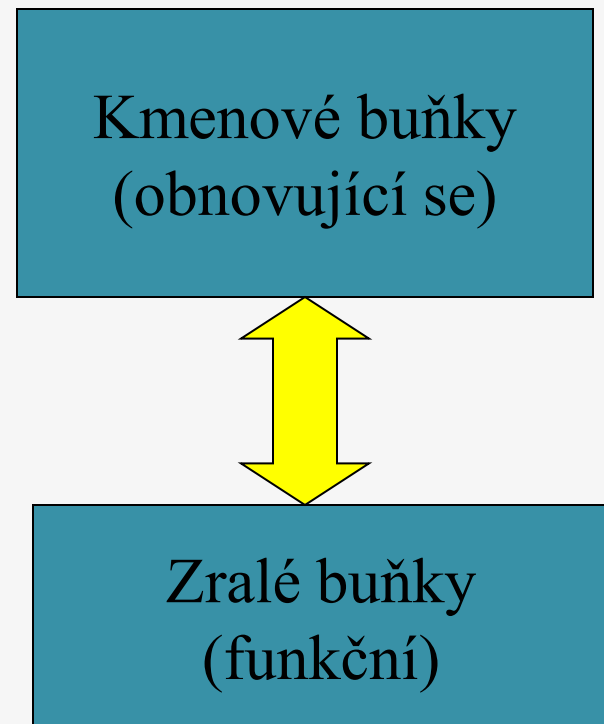


Zdravé tkáně - organizace

Hierarchické



Flexibilní



Zdravé tkáně – reakce na radioterapii

Hierarchické

- vysoký obrat buněk + krátká doba života
- akutní reakce daná odumřením funkčních buněk (jejich nedostatečná náhrada)
- selhání orgánu při snížení počtu kmenových buněk (např. střevo při SF 10^{-2})

Flexibilní

- nízký obrat buněk + dlouhá doba života
- reakce daná odumřením funkčních i kmenových buněk (mitosa)
- selhání orgánu při snížení celkového počtu buněk (při dělení + důsledku změn na podpůrných tkáních)

Zdravé tkáně – reakce na radioterapii

Hierarchické

AKUTNĚ reagující (týdny)

REPARUJÍCÍ

Málo závislé na dávce na frakci

Příklady:

Krvetvorná tkáň

Epidermis

Mukosa

Flexibilní

Pozdně reagující (roky)

MÁLO REPARUJÍCÍ

Značně závislé na dávce na frakci

Příklady:

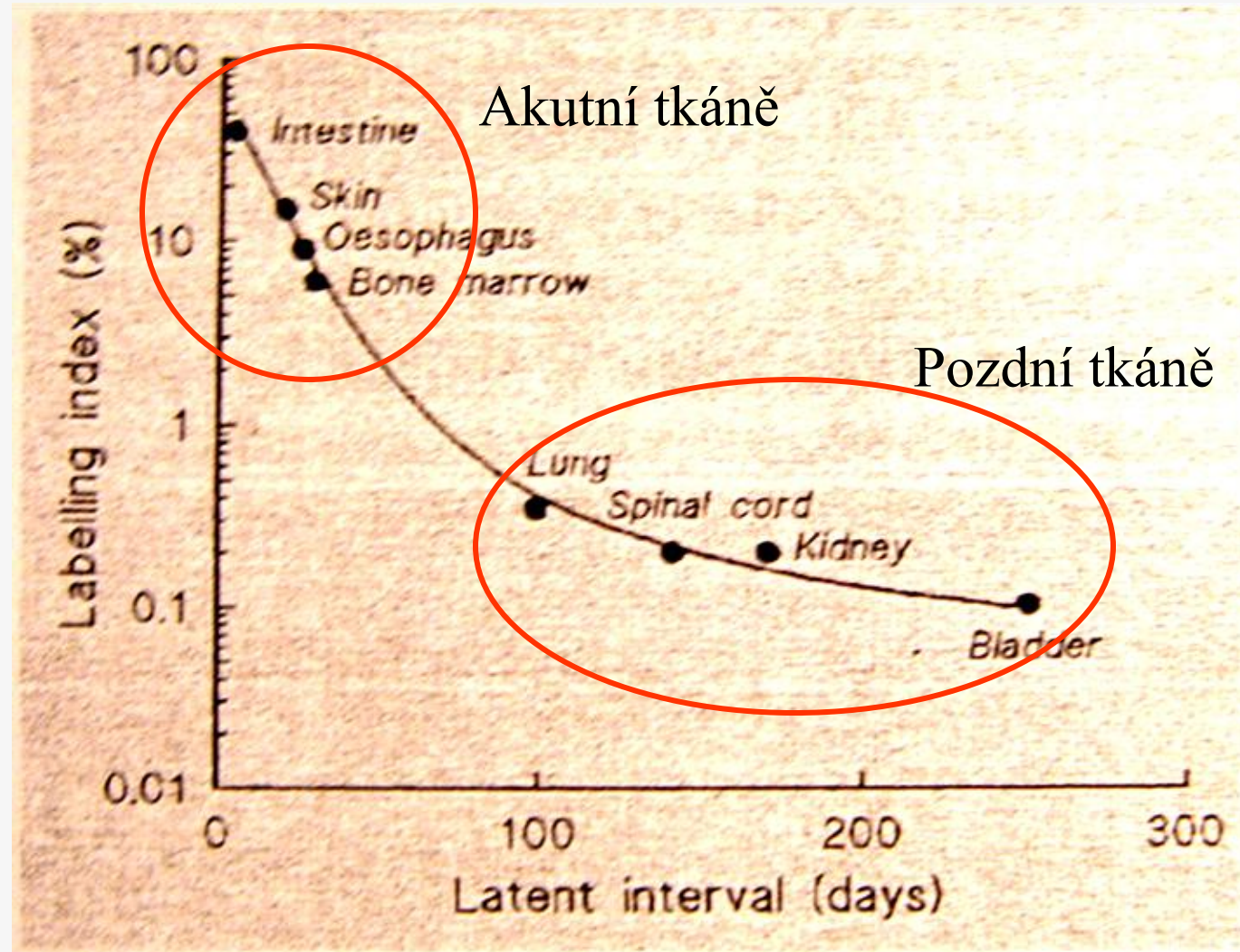
Ledviny, Nervová tkáň

Cévy, Pojivo

Doba reakce na ozáření

Nezávislá
na
sensitivitě

Závislá na
rychlosti
buněčného
obratu

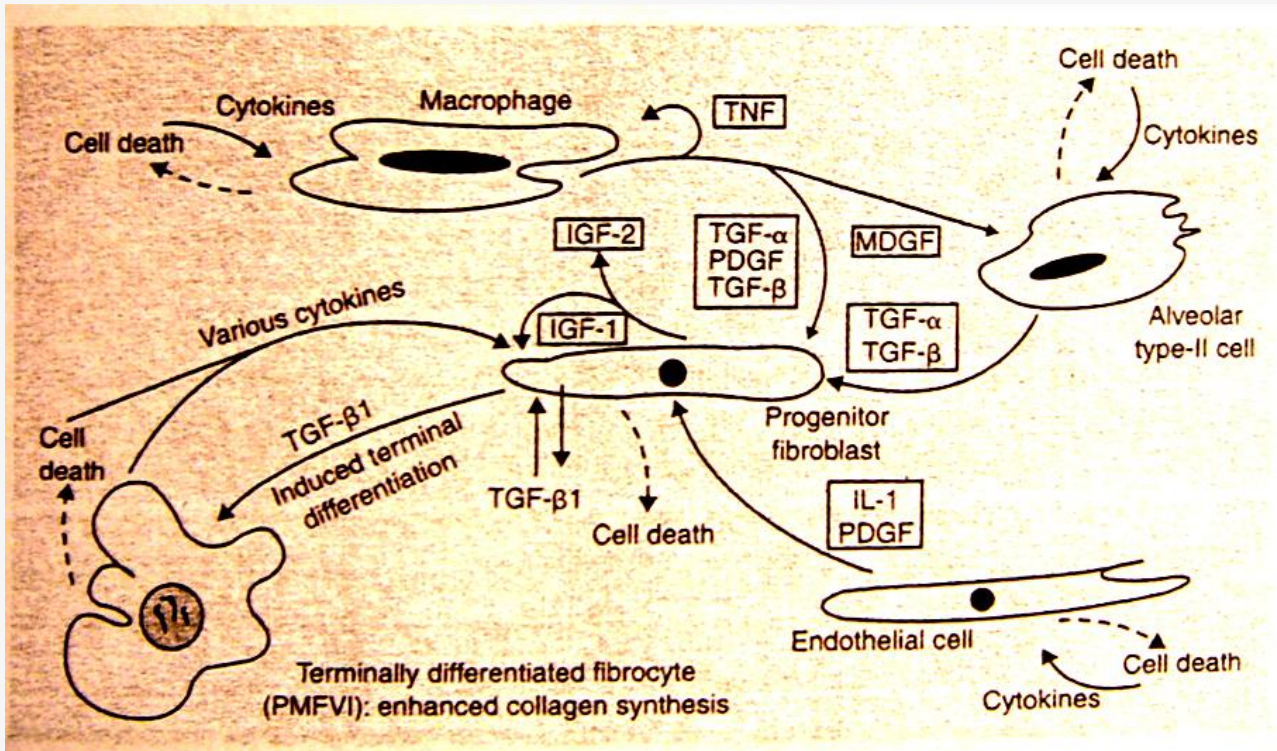


Proliferativní odpověď akutních tkání

- Pokles počtu terminálně diferencovaných a kmenových buněk
- Akcelerovaná proliferace (repopulace) = zvýšení rychlosti proliferace, kmenové buňky se dělí na 2 kmenové buňky, zvýšení počtu kmenových buněk)
- Závislost na růstové frakci a rychlosti růstu buněk

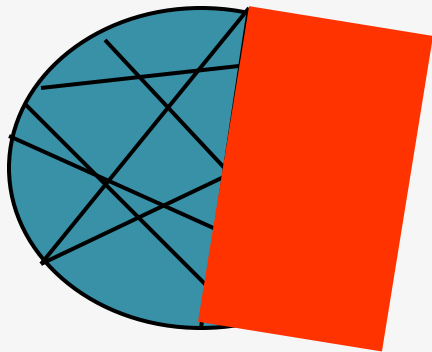
Flexibilní tkáně – late efekty

- Deplece buněk
- Nově – interakce různých cytokinů

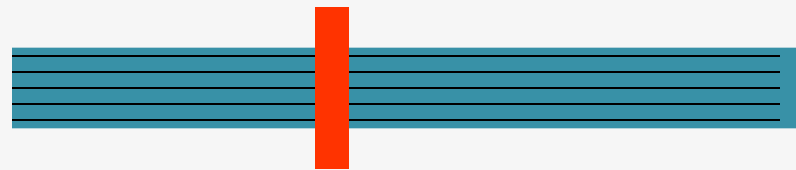


Efekt ozářeného objemu

- Tkáňová x Klinická tolerance
- Funkční podjednotky
- Sériové x paralelní orgány



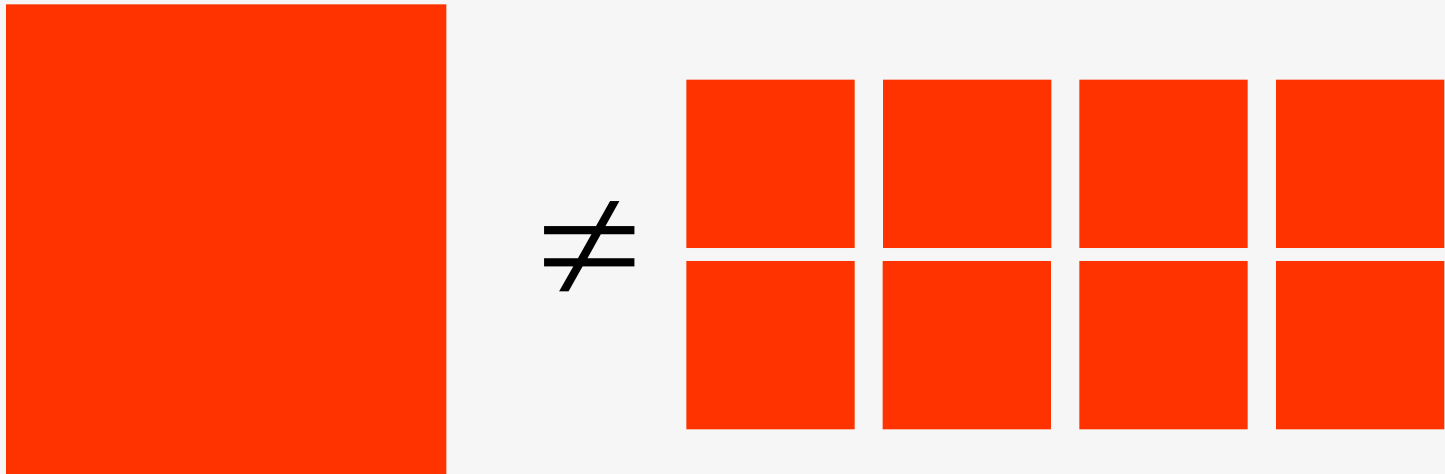
Plíce, ledviny



Mícha, střevo

- Sériové orgány – maximální tolerovaná dávka, malá závislost na objemu (mícha – 50 Gy NF, střevo 50 Gy)
- Paralelní orgány – toleranční dávky vždy ve vztahu k objemu

Efekt dávky na frakci



Různé tkáně reagují jinak na velikost dávky na frakci

Toleranční dávky při RT

TD X/Y - TD = toleranční dávka

X = procento komplikací

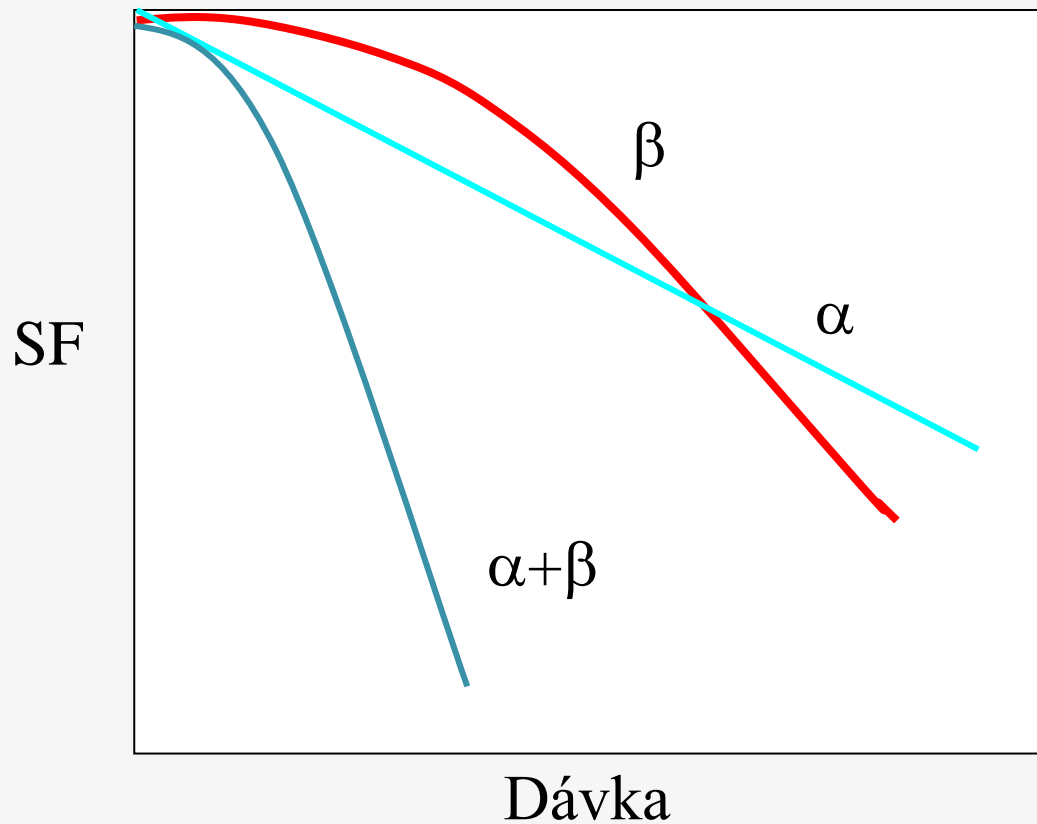
Y = čas

Orgán	1 frakce TD5	Normofrakcionace (2 Gy/fr)
Mozek	15 Gy	60 Gy
Srdce	15 Gy	40 Gy
Ledviny	11 Gy	20 Gy
Plíce	7 Gy	20 Gy

Stanovení citlivosti na velikost frakce

- Ozařování buněčných linií 1) jednorázovou dávkou; 2) kontinuálně při nízkém dávkovém příkonu
- Hodnocení frakce přežívajících buněk
- Výpočet parametrů určujících citlivost na velikost frakce

Křivky buněčného přežití



$$SF = \exp(-\alpha d - \beta d^2)$$

α/β - určuje
citlivost na dávku
na frakci

LQ model – biologicky ekvivalentní dávky

- Model pro výpočet biologicky rovnocenných (co do účinku) dávek na frakci a počtu frakcí
- $BED = nd (1 + d/\alpha/\beta)$

BED – biologically equivalent dose

n – počet frakcí

d - dávka na frakci

α/β - koeficienty získané z křivek přežití

Parametr α/β pro různé tkáně

<u>Tkáň</u>	<u>α/β</u>
Mícha	1,8-3
Plíce	2,8-4,8
Ledvina	1-2
Kůže	9-12
<u>Sliznice střeva</u>	<u>10</u>

Použití LQ modelu

- Ozáření rekta x late efekty
- Rektum - $\alpha/\beta = 4$

$$BED = nd (1+d/\alpha/\beta)$$

Normofrakcionace (25x2 Gy=50 Gy):

$$BED = 25 \cdot 2 (1 + 2/4) = 75$$

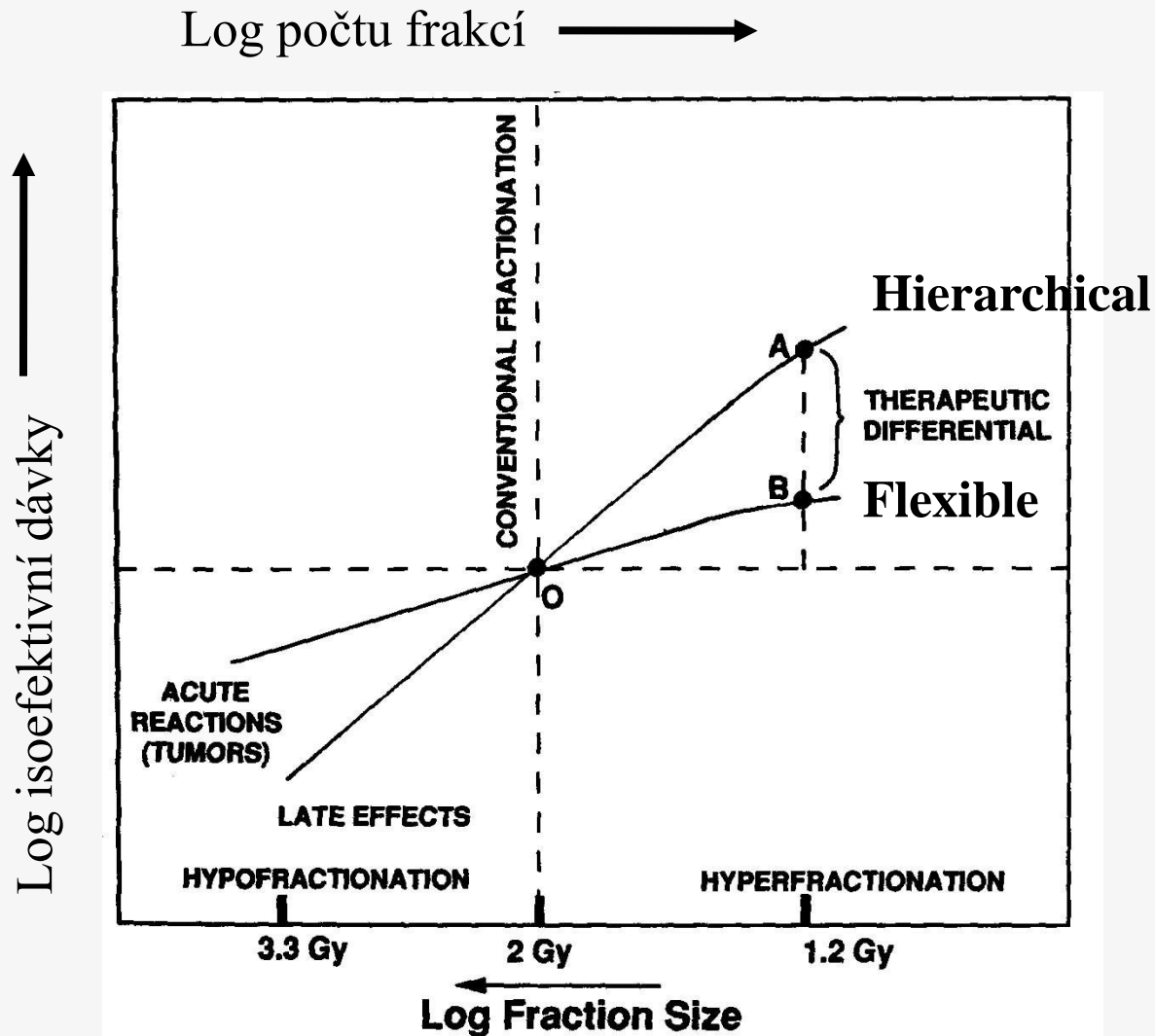
Hypofrakcionace: (10x5 Gy = 50 Gy):

$$BED = 10 \cdot 5 (1 + 5/4) = 112,5$$

112,5 > 75 Hypofrakcionace bude mít
větší

late efekty

Frakcionační schémata



Toleranční dávky

- TD (tolerance dose) x/y
 - x = čas, za který dojde k efektu
 - y = procento jedinců, u kterých dojde k efektu
- Pro paralelní orgány vždy ještě objem

Příklady:

Mícha $TD_{5/5} = 50$ Gy

Ledvina 3/3 objemu – $TD_{5/5} = 17$ Gy

1/3 objemu - $TD_{5/5} = 45$ Gy

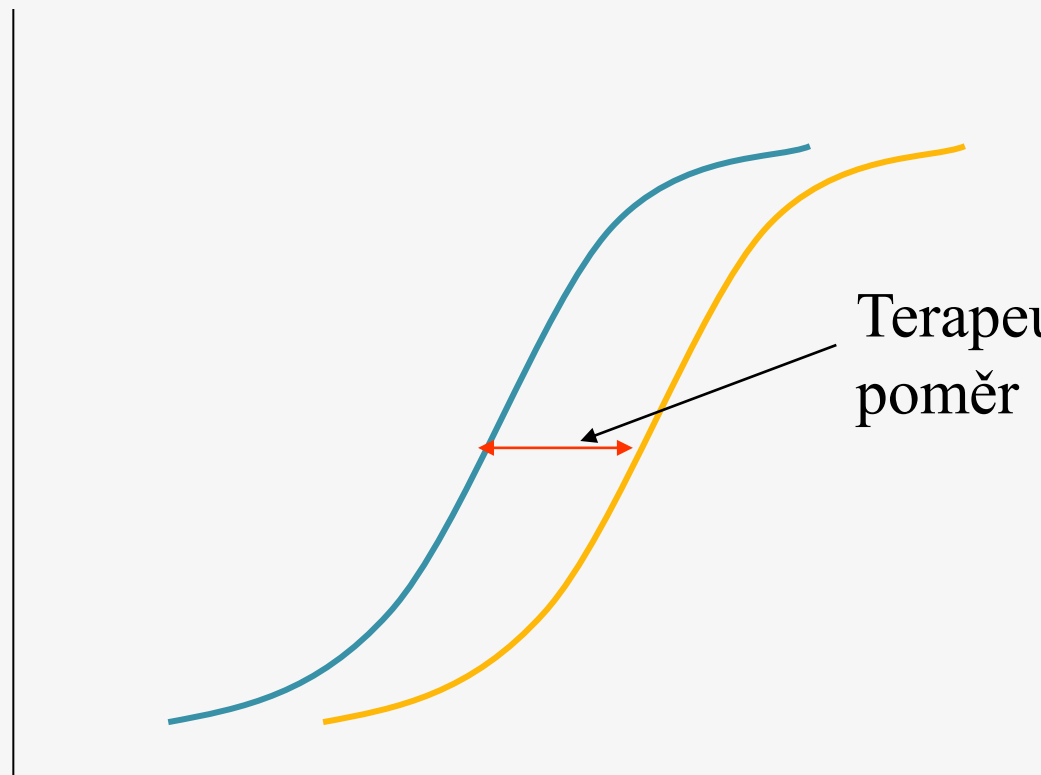
Shrnutí

- Hierarchické (akutní) x flexibilní (pozdní) tkáně
- Rychle x pomalu rostoucí tkáně
- Sériové x paralelní orgány
- Objemová závislost
- Závislost na dávce na frakci
- Toleranční dávky

Klinické manifestace

Klinické projevy poškození

Pravděpodobnost
vyléčení/
poškození



Terapeutický
poměr

Dávka

Akutní a pozdní reakce

Akutní

< 90 dnů

malá závislost na velikosti
frakce

kratší celková doba =
větší poškození
přechodné poškození

Pozdní

3 m – 5 let

značná závislost na
velikosti frakce

celková doba nemá vliv
trvalé poškození

Kůže

- Epidermis – akutně reagující tkáň
- Reakce po 10-14 dnech
- Zarudnutí, pigmentace, suchá kůže (1 stupeň) → vlhká deskvamace (2. stupeň) → ulcerace (3. stupeň)
- Regenerace – do 1 měsíce od ukončení ozařování
- Léčba – lokální (pomašťování, panthenol, desinfekční a vysušující roztoky, ATB, speciální krytí, chirurgické zásahy)



Podkoží

- Pomalu reagující tkáň
- Vznik 6-24 m
- Přestavba kapilár, zmnožení vaziva
- Tuhá, bolestivá, fixovaná oblast s atrofickou kůží, teleangiektasiemi
- Špatné hojení
- Nevratný děj



Sliznice

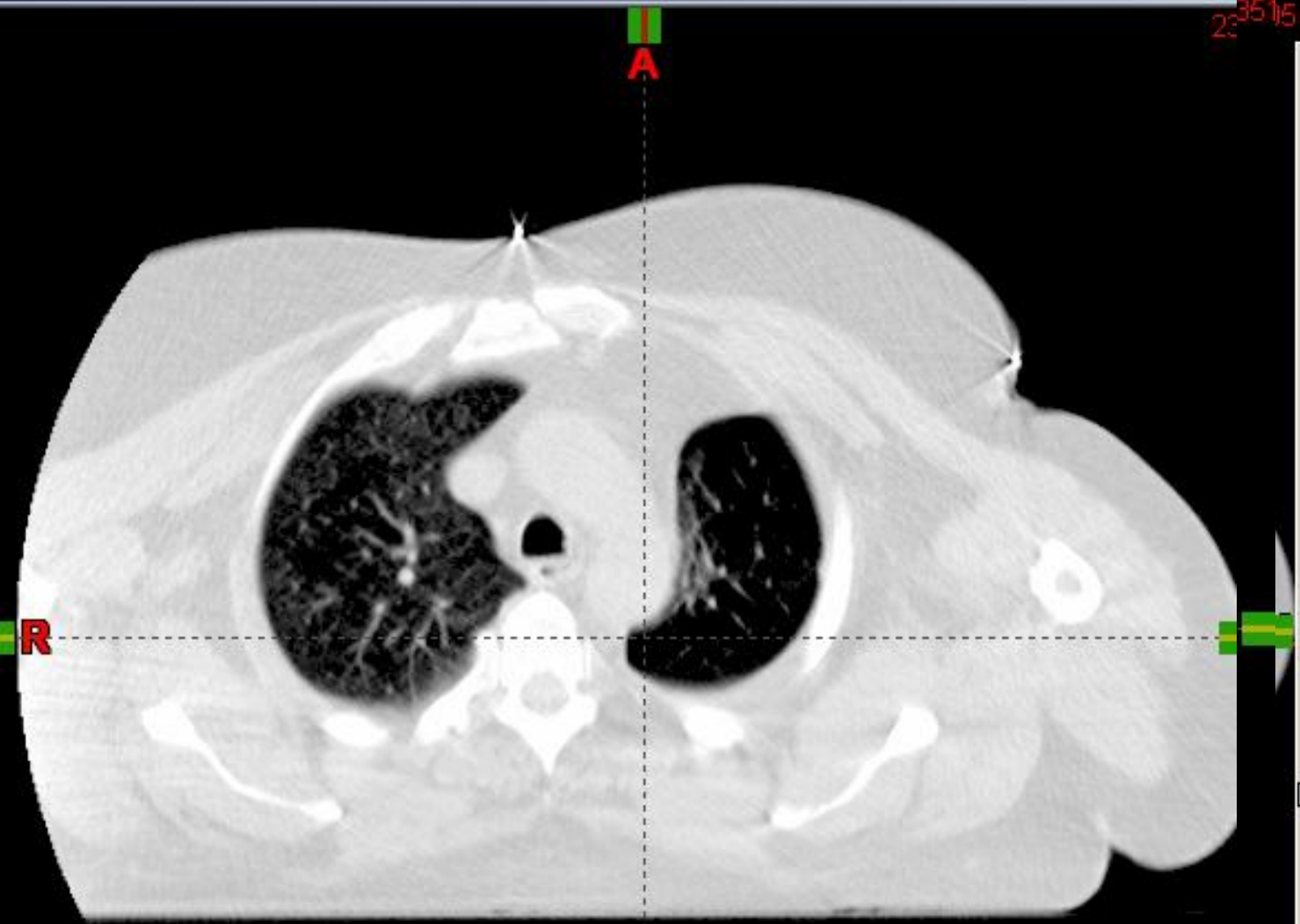
- Dutina ústní - akutně reagující tkáň, efekt již po prvním týdnu
- Klinicky se projevuje bolestmi v ústech, potížemi při polykání
- Postupně nemožnost příjmu potravy i tekutin
- Odeznívá přibližně za 1 měsíc
- Léčba: výplachy a lokální ošetřování dutiny ústní, analgetika (i opiátová), nasogastrická sonda, PEG



Plíce

- Kašel, hemoptýza, pleuritis
- Fibrosa....snížení ventilačních funkcí, srdeční selhání
- 2 fáze – pneumonitická (1-3 měsíce)
 - fibrotická (4-6 měsíců)
- Nemusí být omezena na ozařovaný objem (TGFB)
- Dávka/objem/čas: jednorázově 3/3 - 7,5 Gy
- Frakcionovaně: TD5/5 1/3 plíce = 45 Gy
 - 2/3 plíce = 30 Gy
 - 3/3 plíce = 17,5
- Léčba: Kortikoidy, antibiotika, mukolitika

Paralelní orgán, vysoká závislost na objemu, vysoká závislost na dávce na frakci ($\alpha/\beta = 1,6 - 4,5$)



Standard

Head First-Supine
Z: -40.25 cm

P

78736

The diagram shows a patient in a head-first supine position. A curved line represents the patient's body, and a vertical line labeled 'P' indicates the posterior direction. A small circular icon with colored dots is located in the bottom left corner.

Srdce

- Akutní perikarditis /pankarditis
- Akutní perikarditis během léčby, masivní perikardiální výpotek
- Dušnost, horečka, bolesti na hrudi, srdeční selhávání, arytmie – život ohrožující stav
- Pankarditis/fibrosa – s odstupem, městnavé srdeční selhání
- Léčba: akutní fáze – punkce výpotku, NSA
chronická fáze – kauzální léčba neexistuje
- Toleranční dávky: TD5/5 – 1/3 – 60 Gy
2/3 – 40 Gy
3/3 – 40 Gy
- Relativně radioresistentní orgán, riziko fatálních efektů, závislost na dávce na frakci nejasná

Mícha

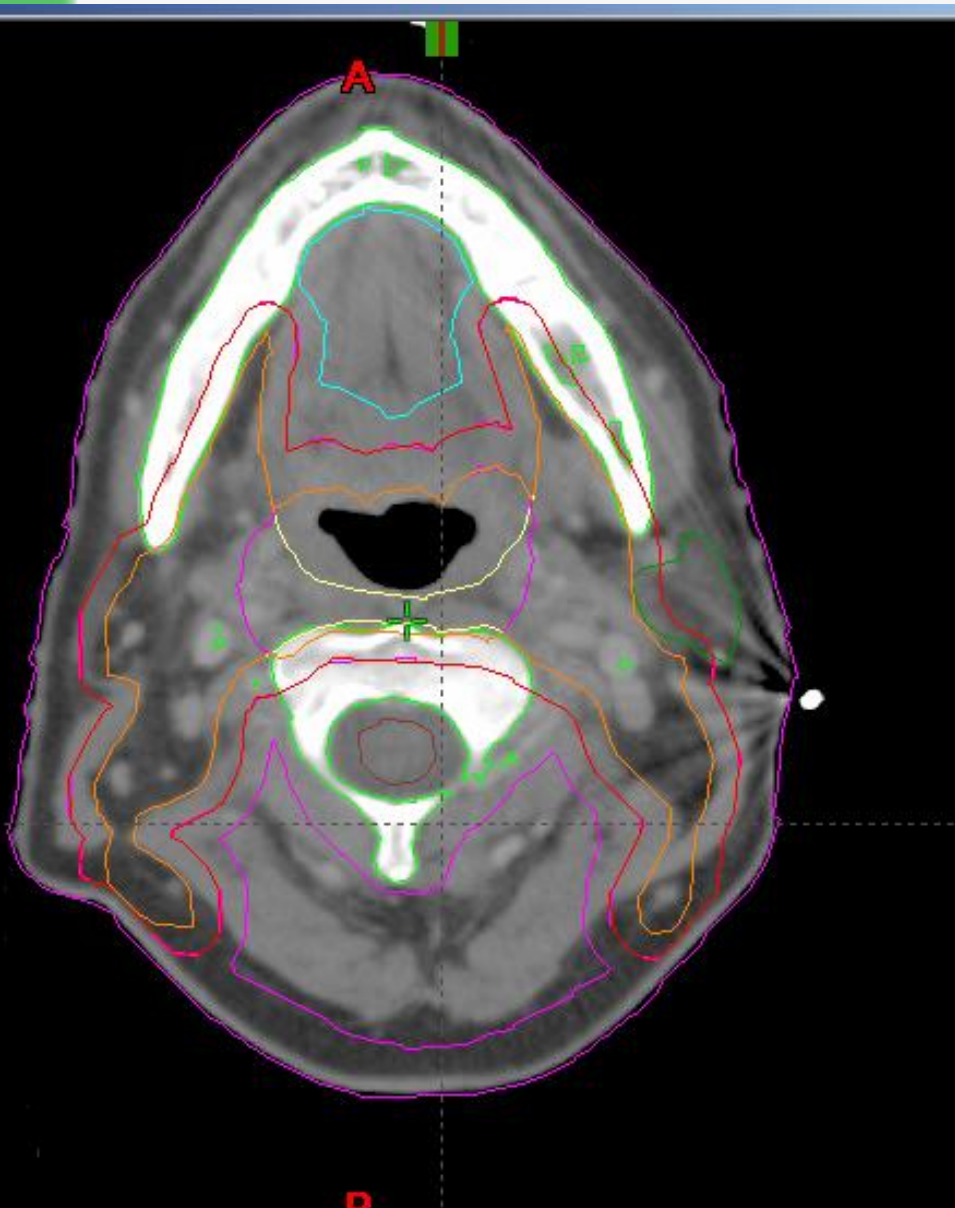
- Parestesie, motorická slabost, paresa až plegie
- 2-12 měsíců po RT, někdy později
- Dávka/čas/objem: 45 Gy NF....0,7% komplikací
- Paralýza u zvířat – jednorázová dávka 19-25 Gy
- TD 5/5 - 57 Gy; TD 5/50 – 68-73 Gy
- Závislost na dávce na frakci (α/β - 1,5-2)
- Léčba: steroidy, minimální efekt

! Pozdně reagující tkáň, sériově uspořádaná, nereparovatelné poškození.

Další orgány

- Střevo – $TD_{5/5} = 50$ Gy, sériový orgán!!, fibrosa, perforace striktury
- Oční čočka – $TD_{5/5} = 6$ Gy, katarakta
- Varlata - $TD_{5/5} 1$ Gy, sterilita
- Sítnice - $TD_{5/5} 50$ Gy, slepota
- Mozek - $TD_{5/5} 60$ Gy (1/3) – nekrosa
- Krvetvorba – 1. akutně leukopenie, závislost na objemu, 2. trombopenie, 3. anemie; objemová závislost,

Příklad – nádor nosohltanu



- Kurativní radioterapie +/- chemoterapie
- Dávka 70 Gy/35 fr
- Objem – nádor + všechny krční uzliny (včetně nadklíčkových)

Možné nežádoucí účinky

Akutní:

Kožní reakce

Slizniční reakce

**Váhový úbytek 15-
25%**

Bolesti

Trismus

Pozdní:

Fibrosa krku

Xerostomie

Trismus

Katarakta

Slepota

Poruchy sluchu

Hypothyreosa

Poškození míchy

**Nekrosa mozkové
hmoty**

Nádorová onemocnění

- Porucha genetické kontroly
- Nekontrolovatelný růst
- Klonogenní buňky
- Změny během radioterapie

- Radiosensitivita x radioresistence

 - Distribuce buněk v buněčném cyklu

 - Rychlost růstu nádoru

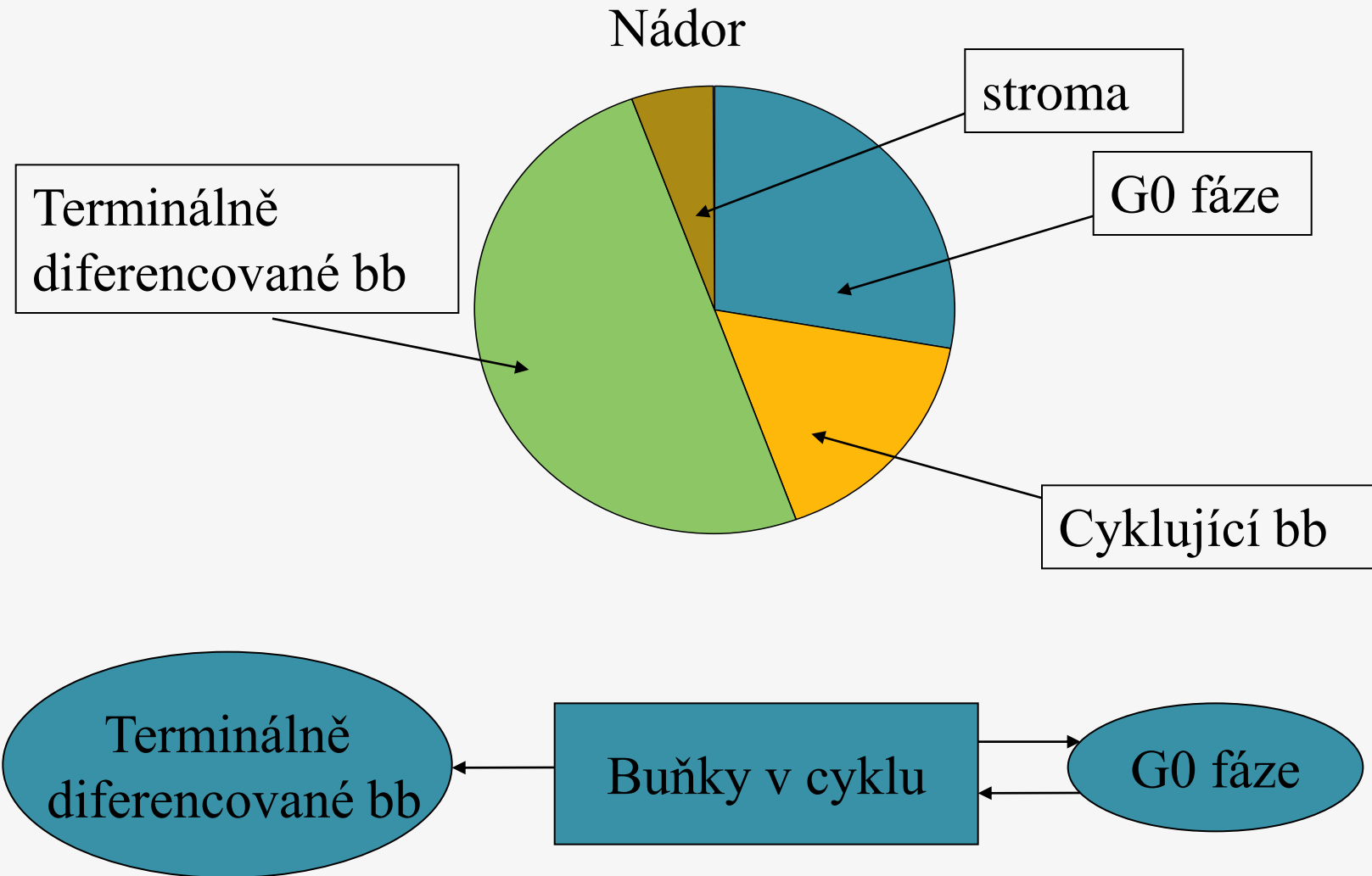
 - Vlastní radiosensitivita nádorových buněk

 - Hypoxie

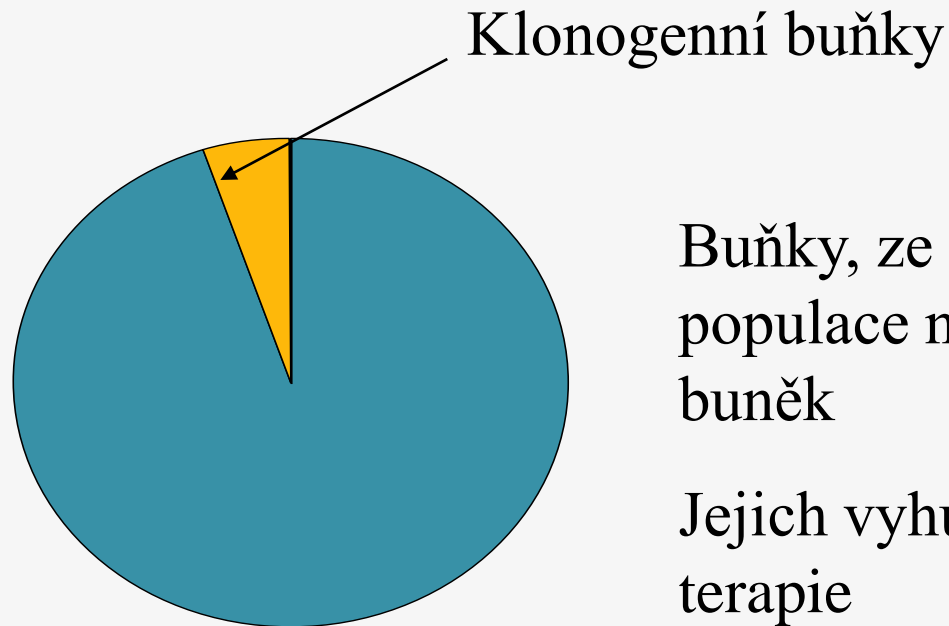
- Radiokurabilita

 - Vždy v souvislosti s kritickými orgány, objemem

Buněčné kompartmenty



Klonogenní buňky



G0 a cyklující bb

Buňky, ze kterých vzniká populace nádorových buněk

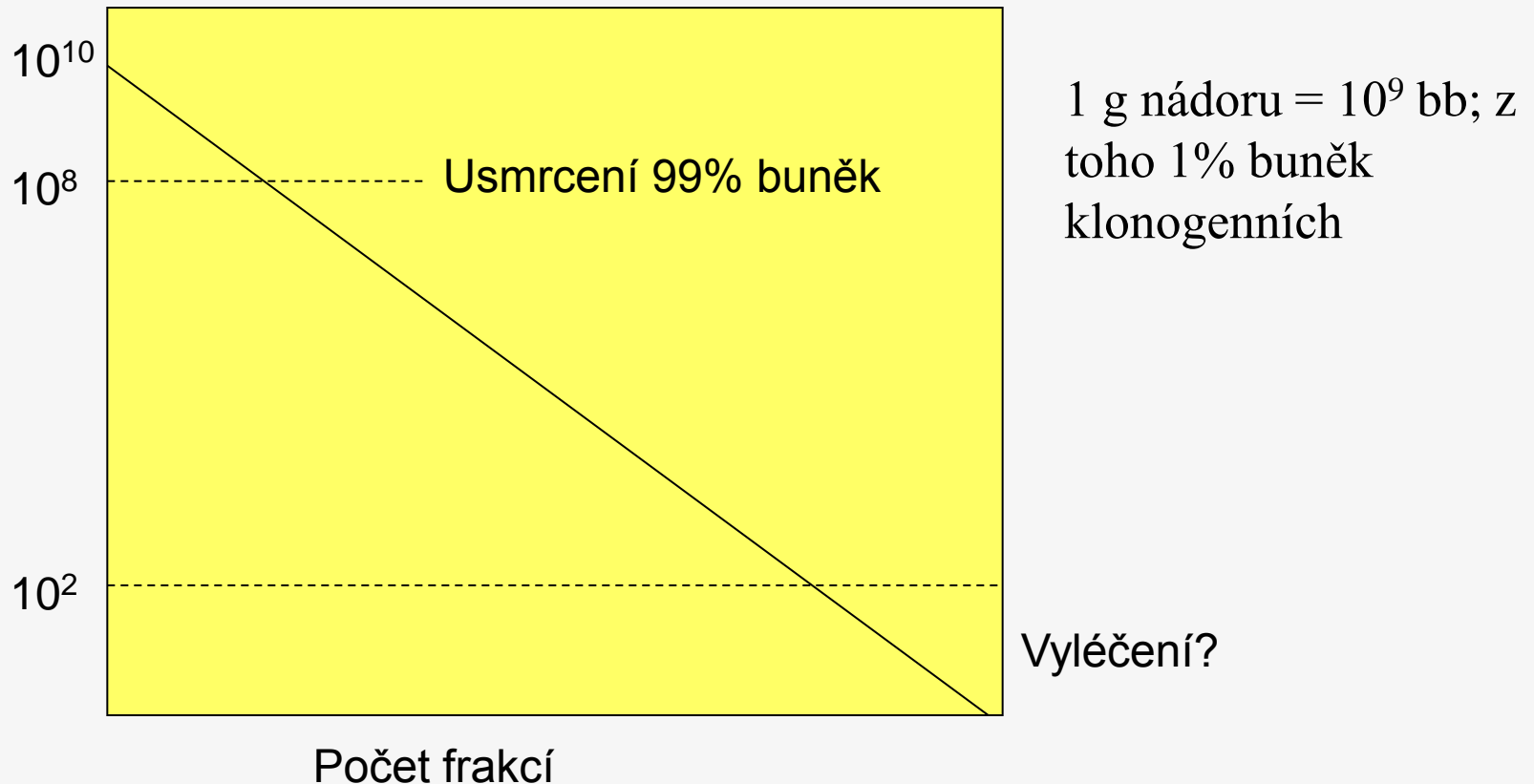
Jejich vyhubení je cílem terapie

Přežití klonogenních buněk = selhání terapie

Rychlost růstu nádorů

- Rychlost průchodu buněčným cyklem
 - Frakce buněk v růstovém cyklu
 - Cell-loss faktor
- } Kyslík,
živiny
Genet.
profil
Lokalita nádoru
- T_d – volume doubling time
 - T_{pot} – potential doubling time
(pokud cell loss = 0)

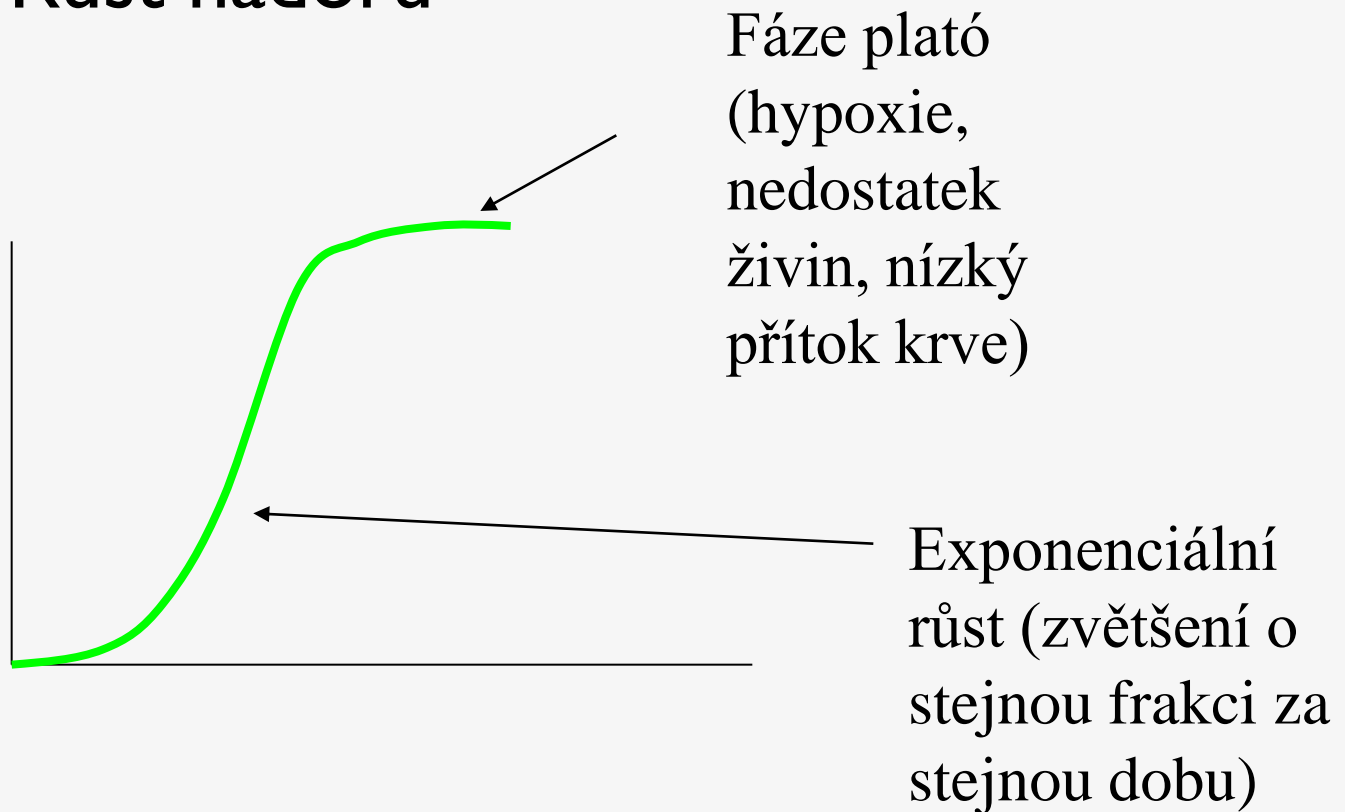
Kontrola nádoru x přežití buněk



Usmrcení 99% nádorových buněk = selhání léčby

Radiobiologie nádorů

- Růst nádoru



Fáze plató

- Hypoxie – objem – stlačení cév
 - nedostatek nových cév
 - acidosa + hypoxie
 - nekrosa



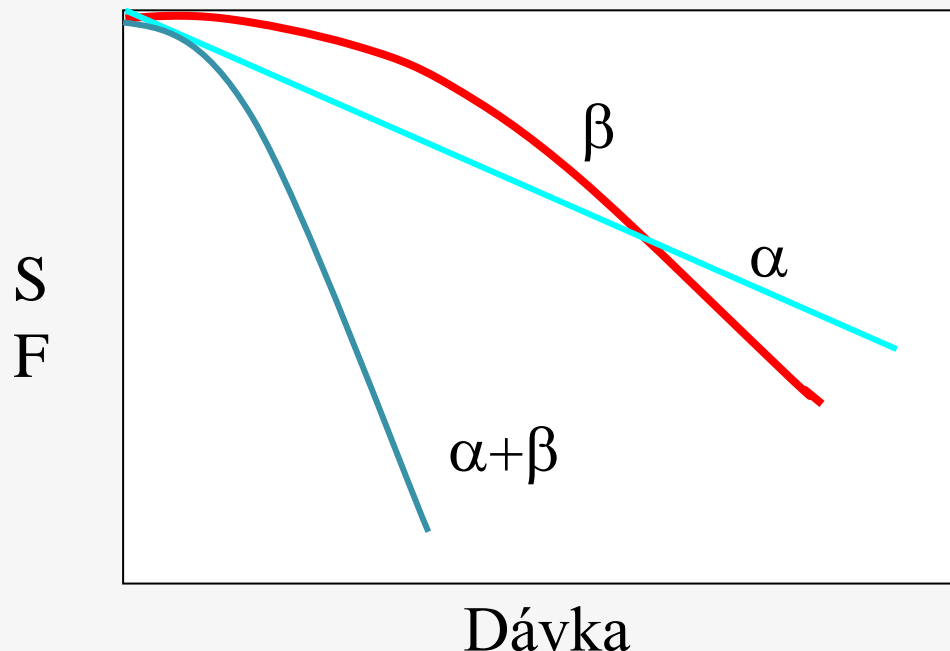
Buňky se přesouvají do G0 kompartmentu

Typické lidské nádory

- Buněčný cyklus 2 dny
- Růstová frakce 40% (výrazně variabilní)
- Cell lost 90%
- Tpot 5 dnů (ale: hlava krk 2d x prostata 40d)
- Volume doubling time 90 dnů

Vlastní radiosensitivita

- Schopnost reparovat poškození



Typické lidské nádory -
 α/β - 10 (velmi
variabilní)

Výjimky – maligní
melanom 0,9; karcinom
prostaty – 1,5,
liposarkom 0,6

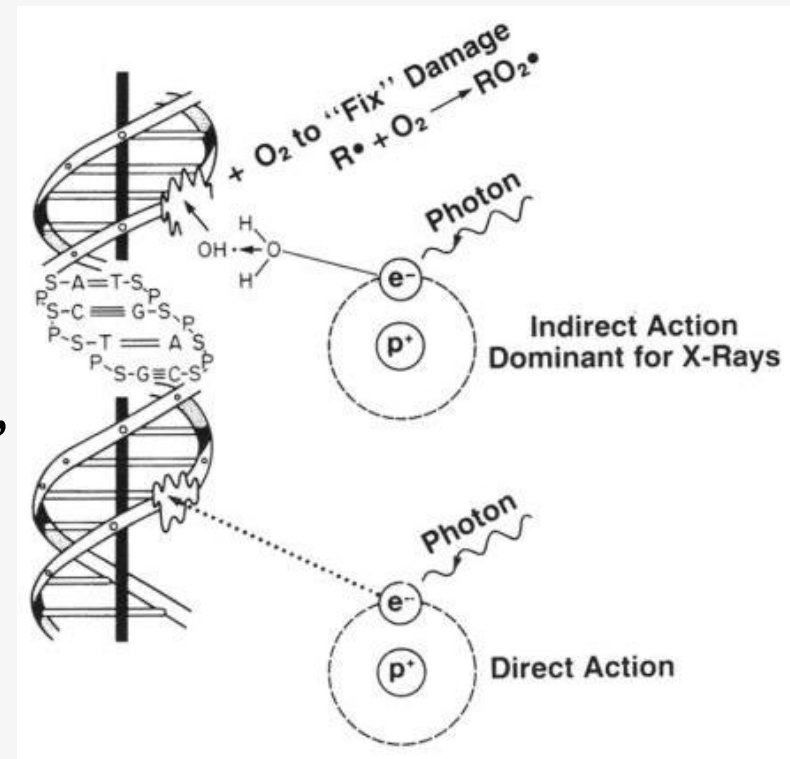
Nádory se chovají jako akutně reagující tkáň (hierarchické) (až na výjimky (prostata, snad melanom))

- Vlastní radiosensitivita nádorů je dána zejména geneticky – schopností reparovat subletální poškození DNA
- V radiosensitivitě se částečně odráží distribuce buněk v buněčném cyklu (aktivace reparačních dějů)

Hypoxie

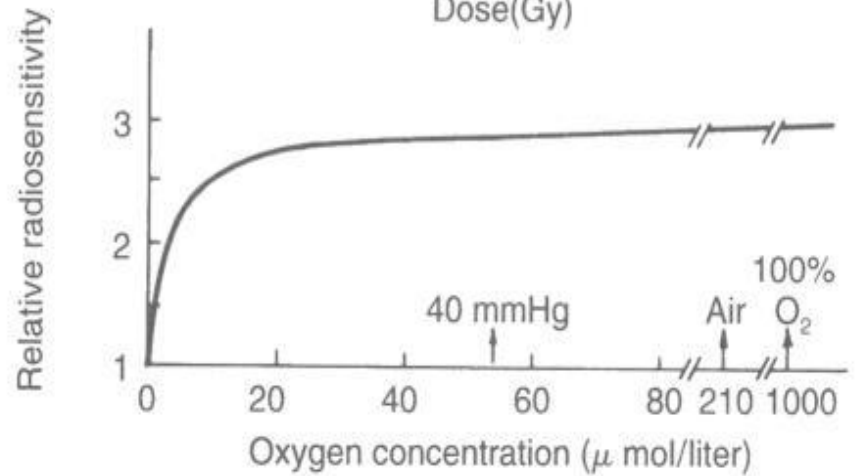
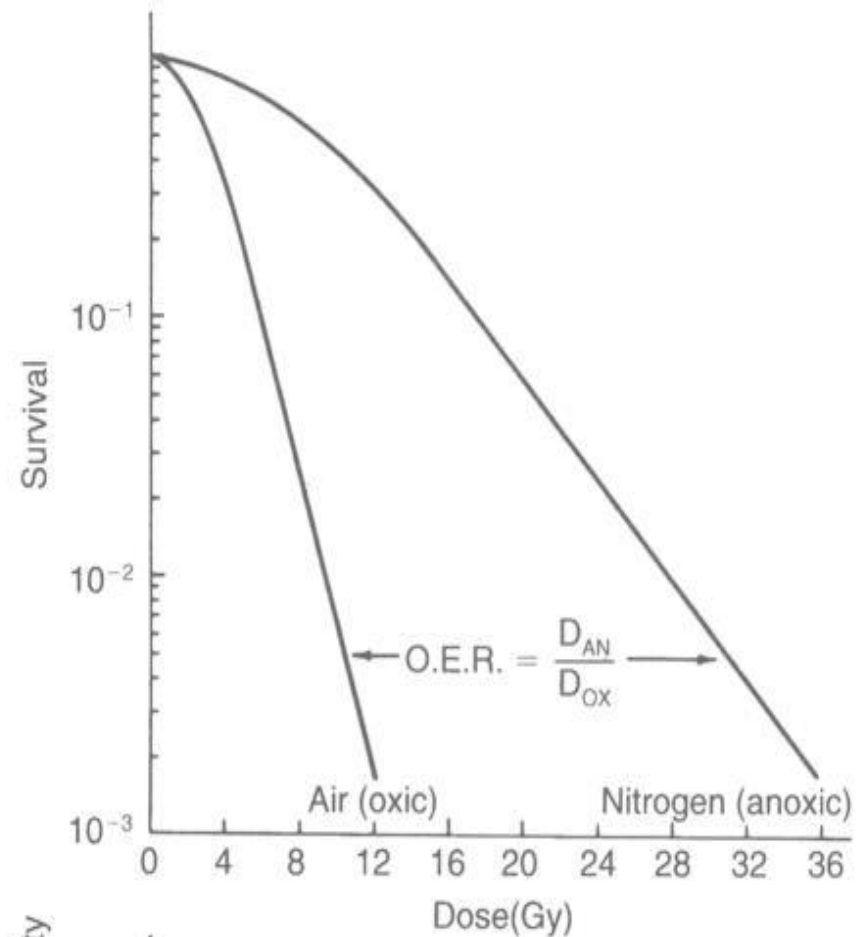
Přítomnost kyslíku

- reakce volných radikálů s O_2
- vznik reaktivních sloučenin kyslíku, které dále poškozují DNA (pokud O_2 není přítomen, tak reakce s H a obnova původního stavu)
- za přítomnosti kyslíku bb vstupují do buněčného cyklu (= méně buněk v G0 fázi)



- Kyslíkový efekt

- OER (oxygen enhancement ratio) typicky 2,5-3,0.
- Polovina maximální sensitivity při tlaku kyslíku ~ 3 mm Hg.
- Nad $pO_2 \sim 20$ mm Hg se efekt nezvyšuje



Změny v průběhu radioterapie

- Postupné zmenšování nádoru ... změny v radiobiologických charakteristikách
- **4R** radioterapie :
 - R**edistribuce
 - R**epopulace
 - R**eparace
 - R**eoxygenace

Reparace

- Opravy poškozené DNA
- Enzymové komplexy (Non-homologous end joining; Homologous recombination)
- Schopnost reparace určuje radiosensitivitu
- Schopnost reparace určuje sklon křivek přežití (zejména jejich raménko)

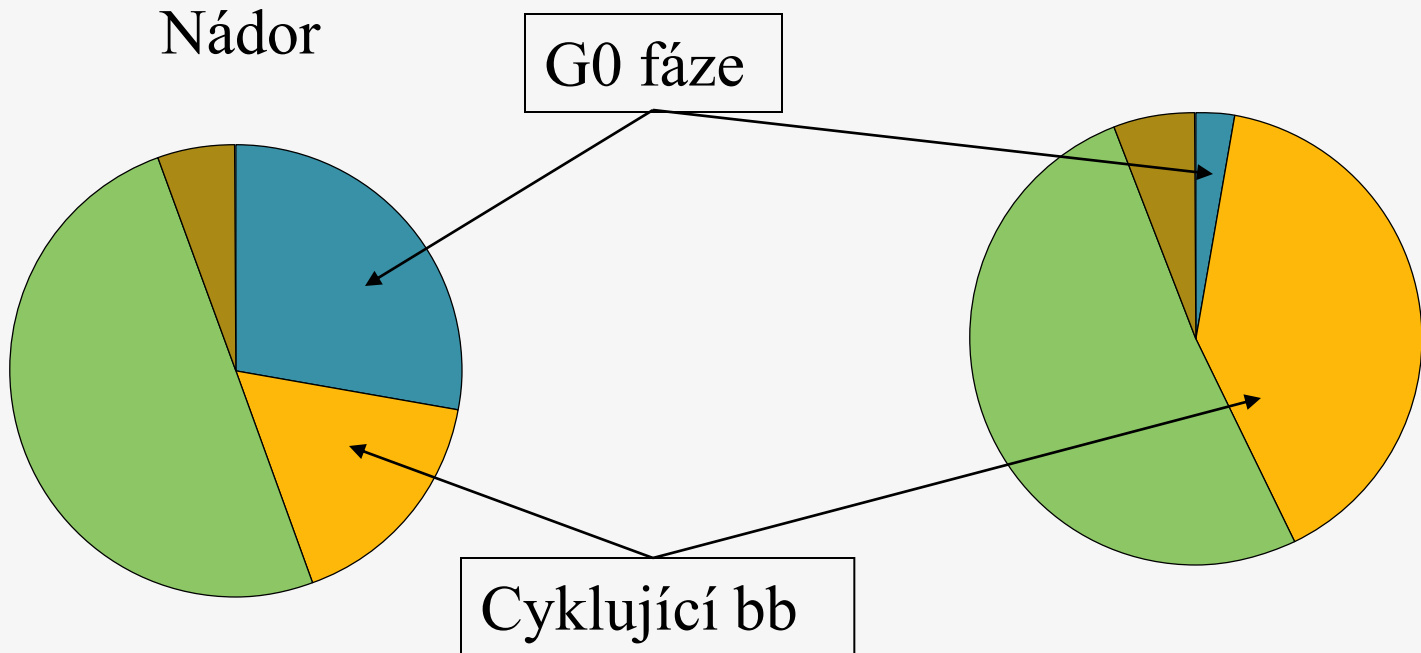
Repopulace

- Tvorba diferencovaných buněk z buněk kmenových
- Náhrada funkční populace buněk
- Akcelerovaná repopulace = zrychlení tvorby kmenových buněk

Reoxygenace

- Při zmenšování nádoru menší útlak cév + kratší difusní vzdálenost pro O_2
- Větší přísun živin a kyslíku
- Přejít buněk z G0 fáze do růstového cyklu
- Vyšší parciální tlak kyslíku (více radikálů)
- Vyšší radiosensitivita buněk

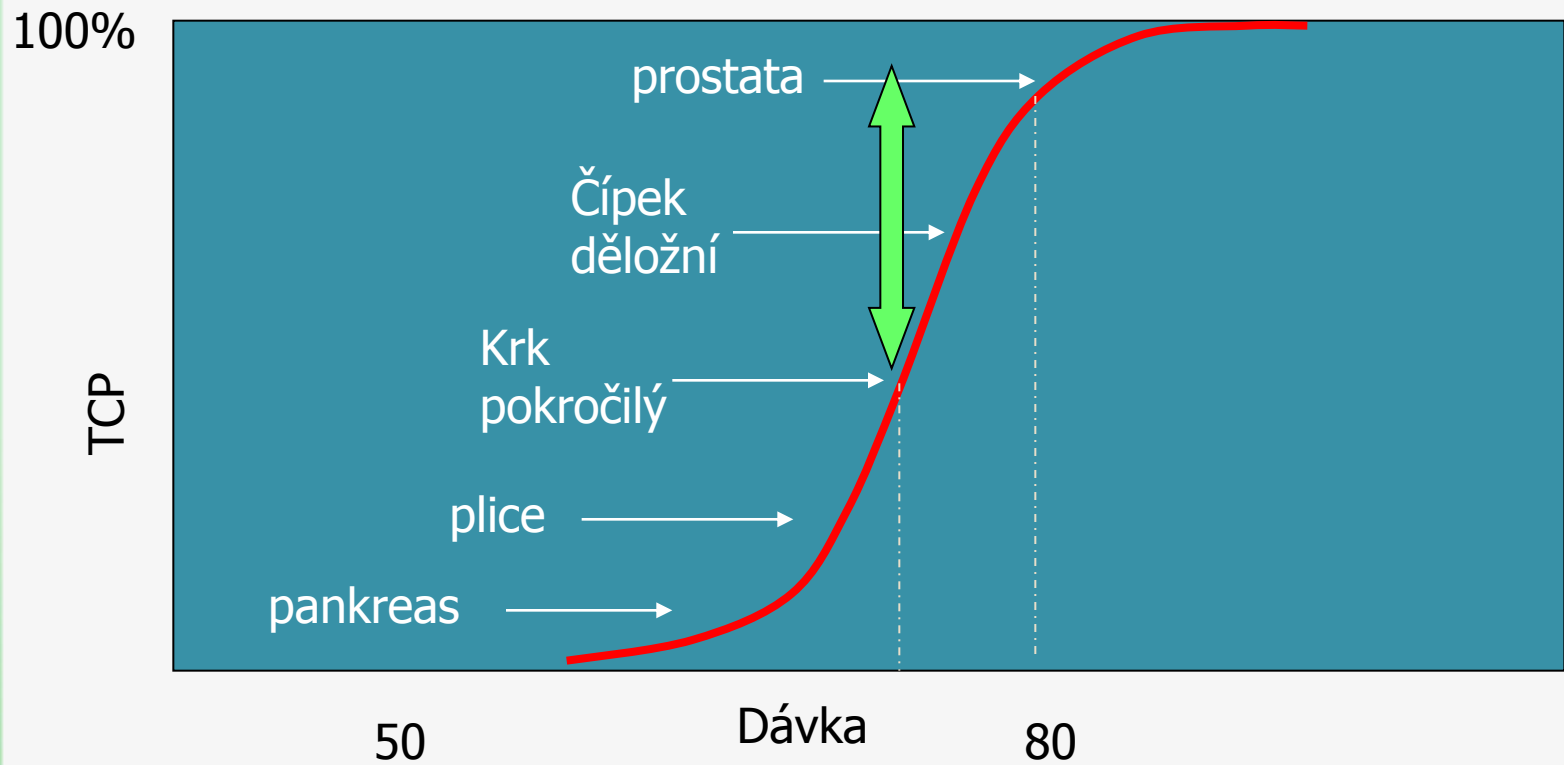
Redistribuce



- Radiokurabilita – vyléčitelnost RT
- Radiosensitivita – vlastní citlivost tkáně
- Radioresistence – vlastní citlivost tkáně

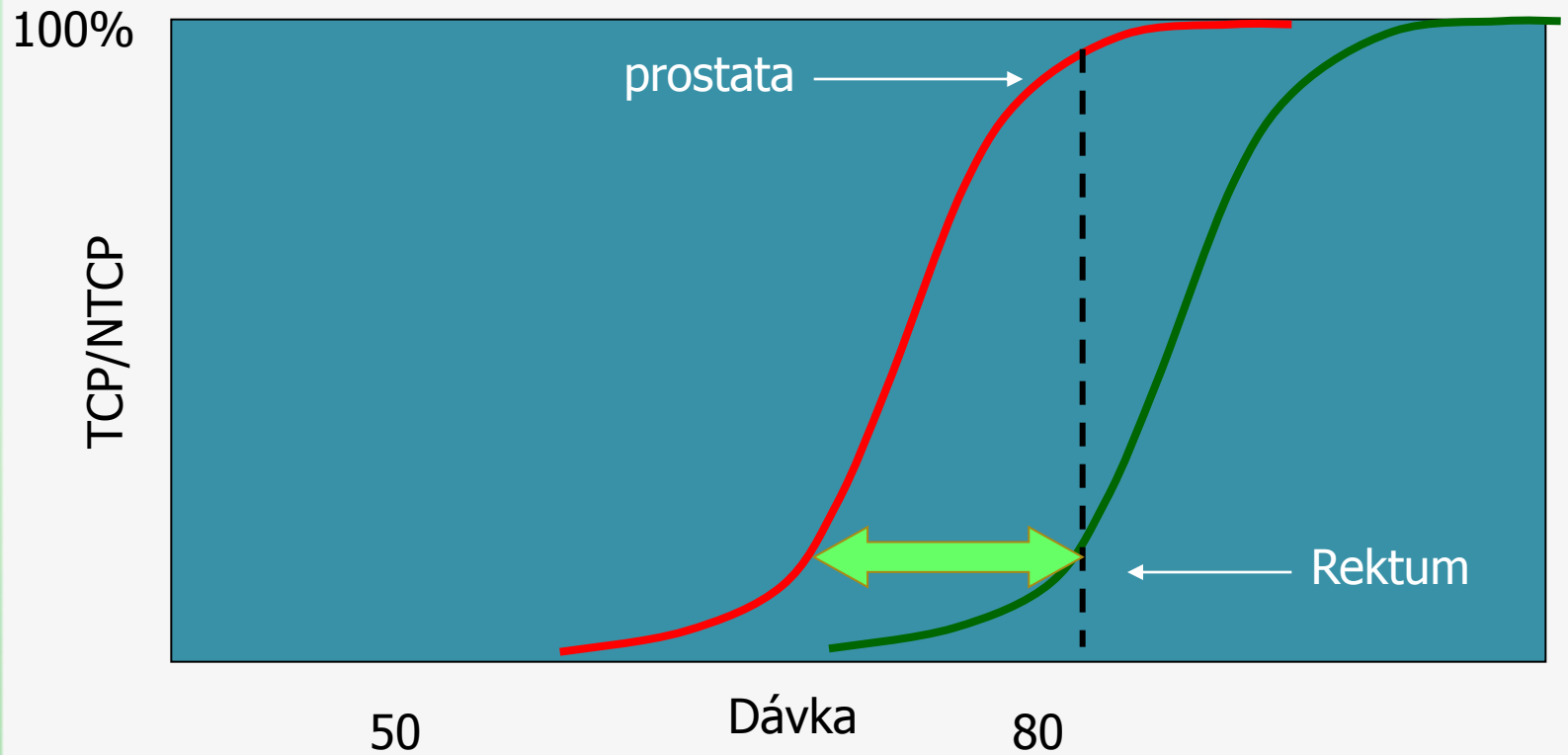
Radiokurabilita = sensitivita + lokalizace +
technika

Pravděpodobnost kontroly nádoru



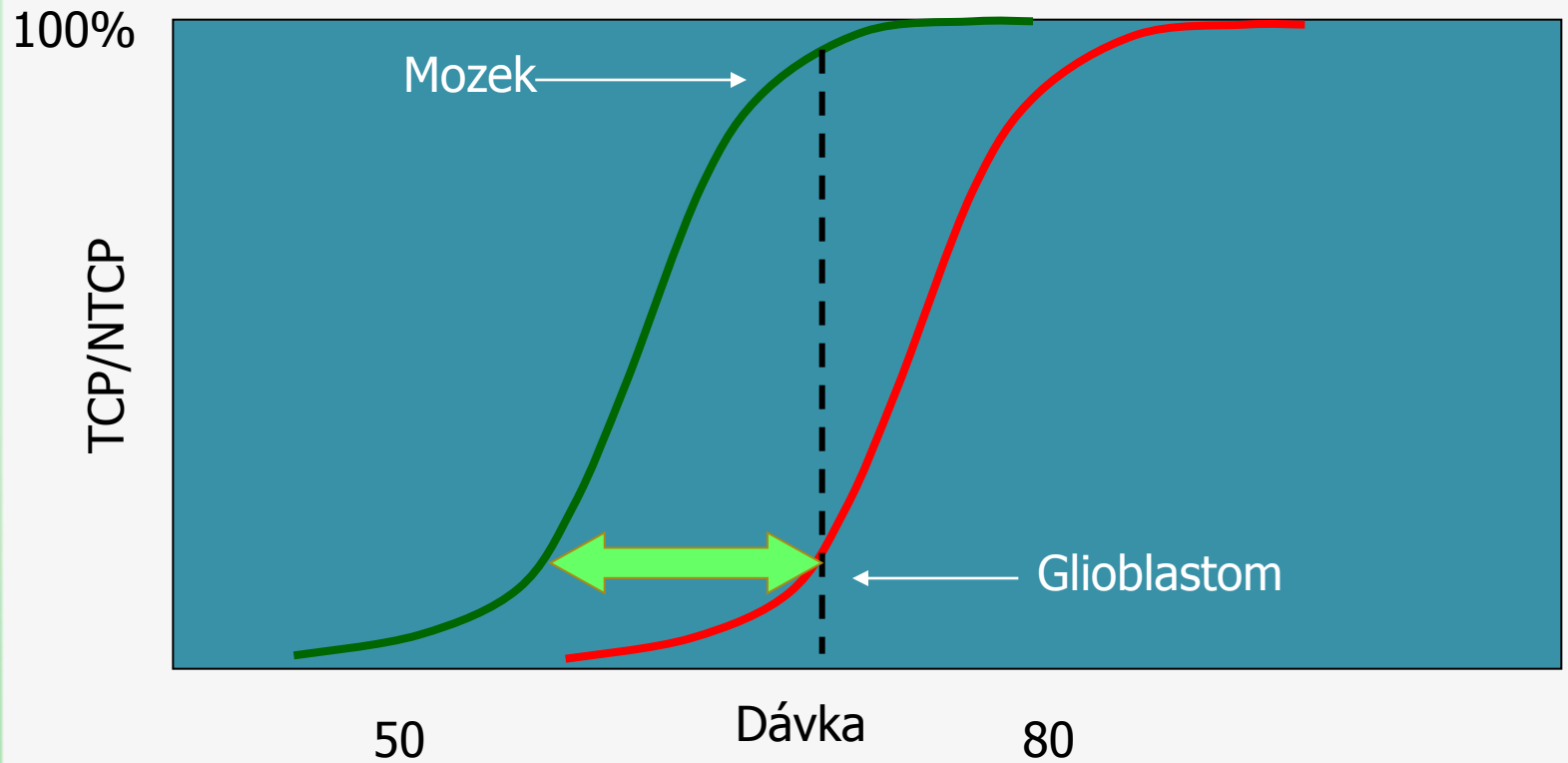
Terapeutické okno/index

Radiokurabilní nádor



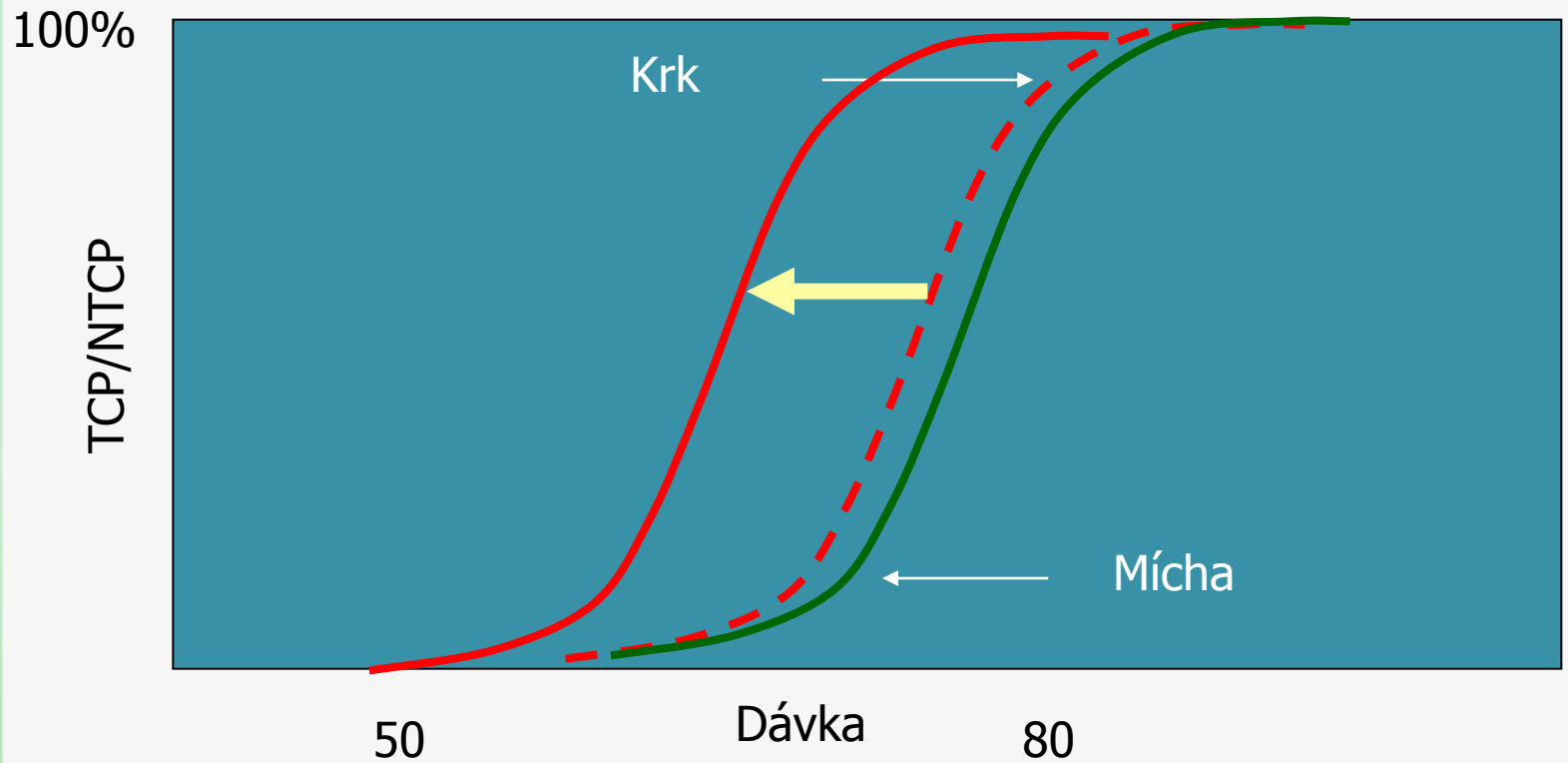
Terapeutické okno/index

Radioinkurabilní nádor



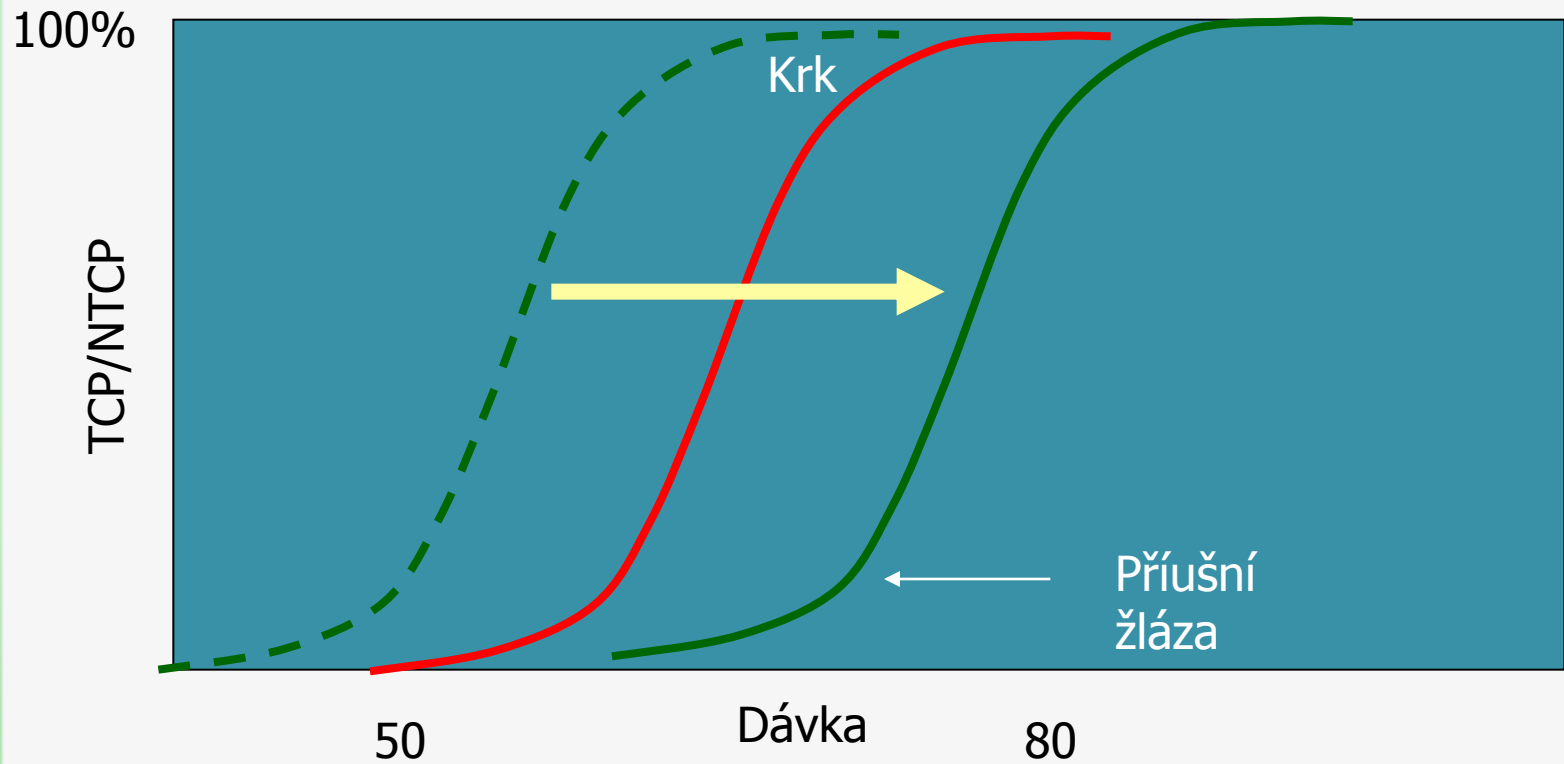
Terapeutické okno/index

Radiokurabilní nádor - radiosenzibilizace



Terapeutické okno/index

Radiokurabilní nádor - radioprotekce



Klinické aplikace

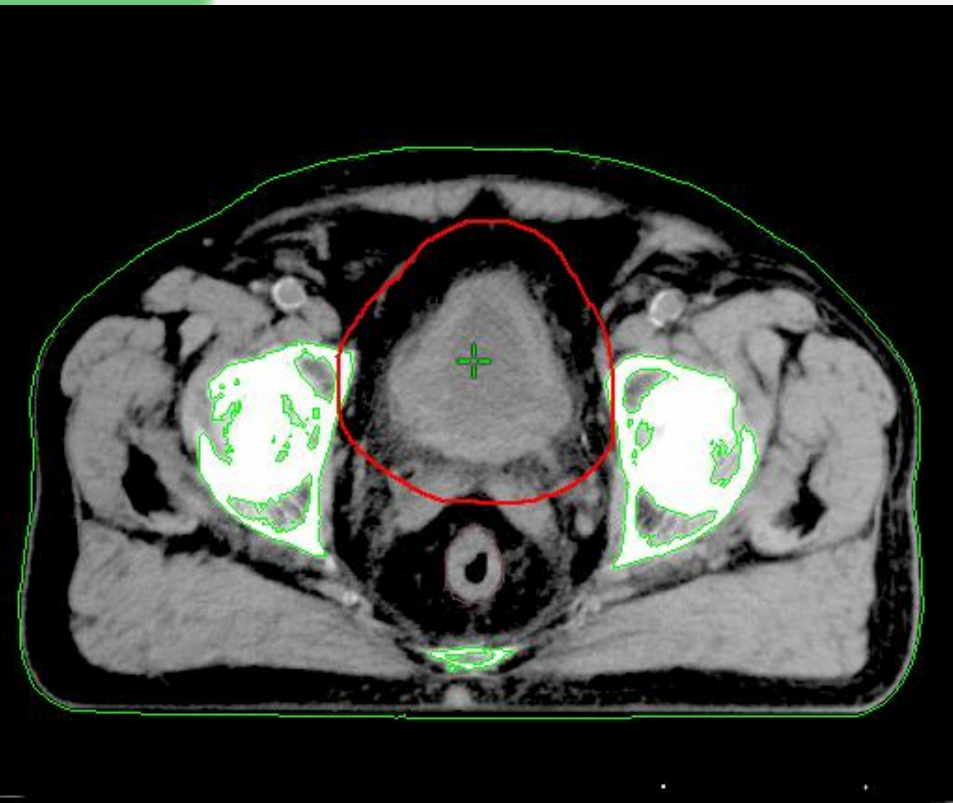
- Lokalizace nádoru – zobrazovací techniky
- Vlastnosti nádoru – patologie, molekulární biologie, funkční zobrazení
- Způsob ozařování – 3D CRT, IMRT, stereotaxe
- Kvalita ozařování - IGRT

Stanovení cílových objemů-kde je nádor?

Nepřesně stanovený objem = poddávkování nádoru; předávkování zdravých tkání; nedostatečné dávkování

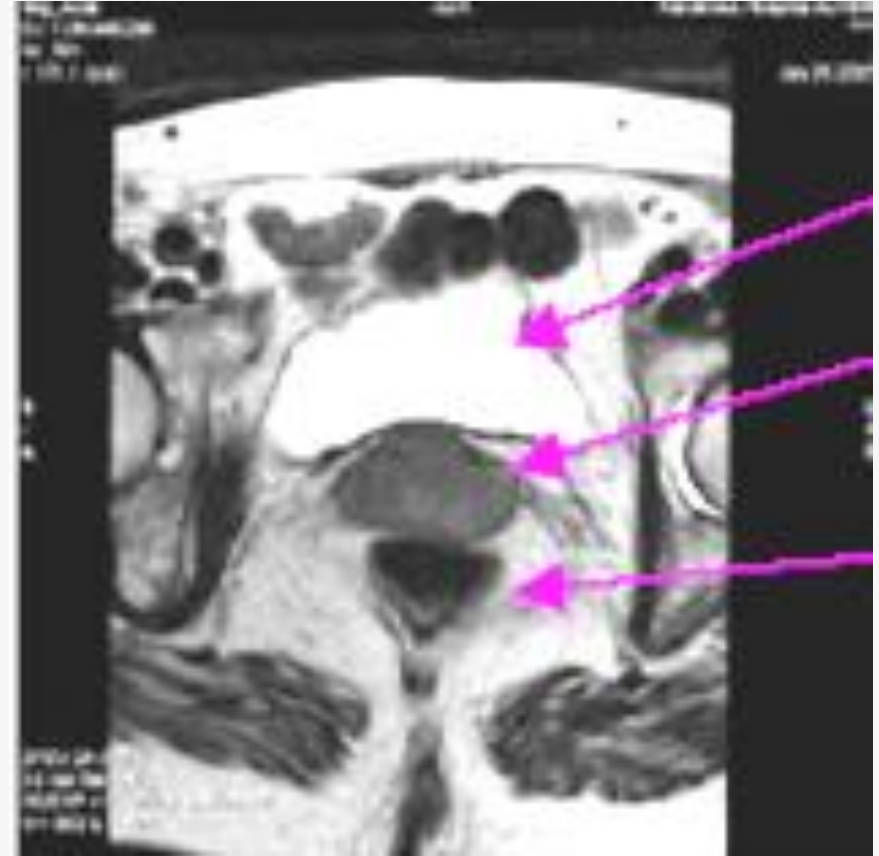
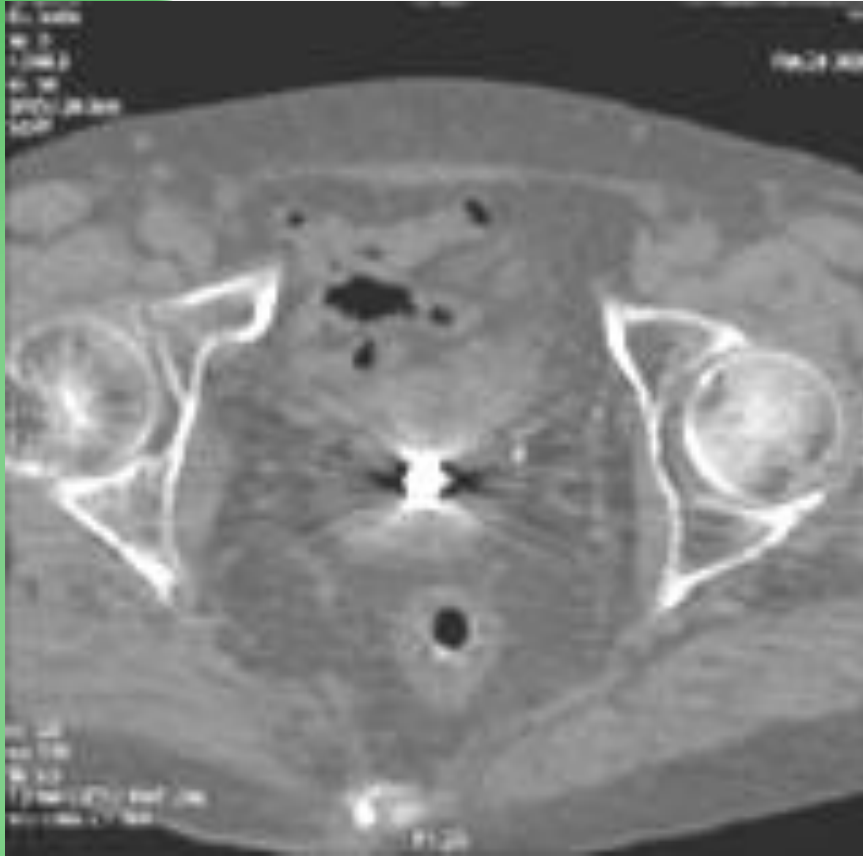
- Klinické vyšetření
- CT
- RTG (včetně skiaskopie)
- NMR
- PET (PET/CT)
- Scintigrafie (skelet)
- UZ

CT



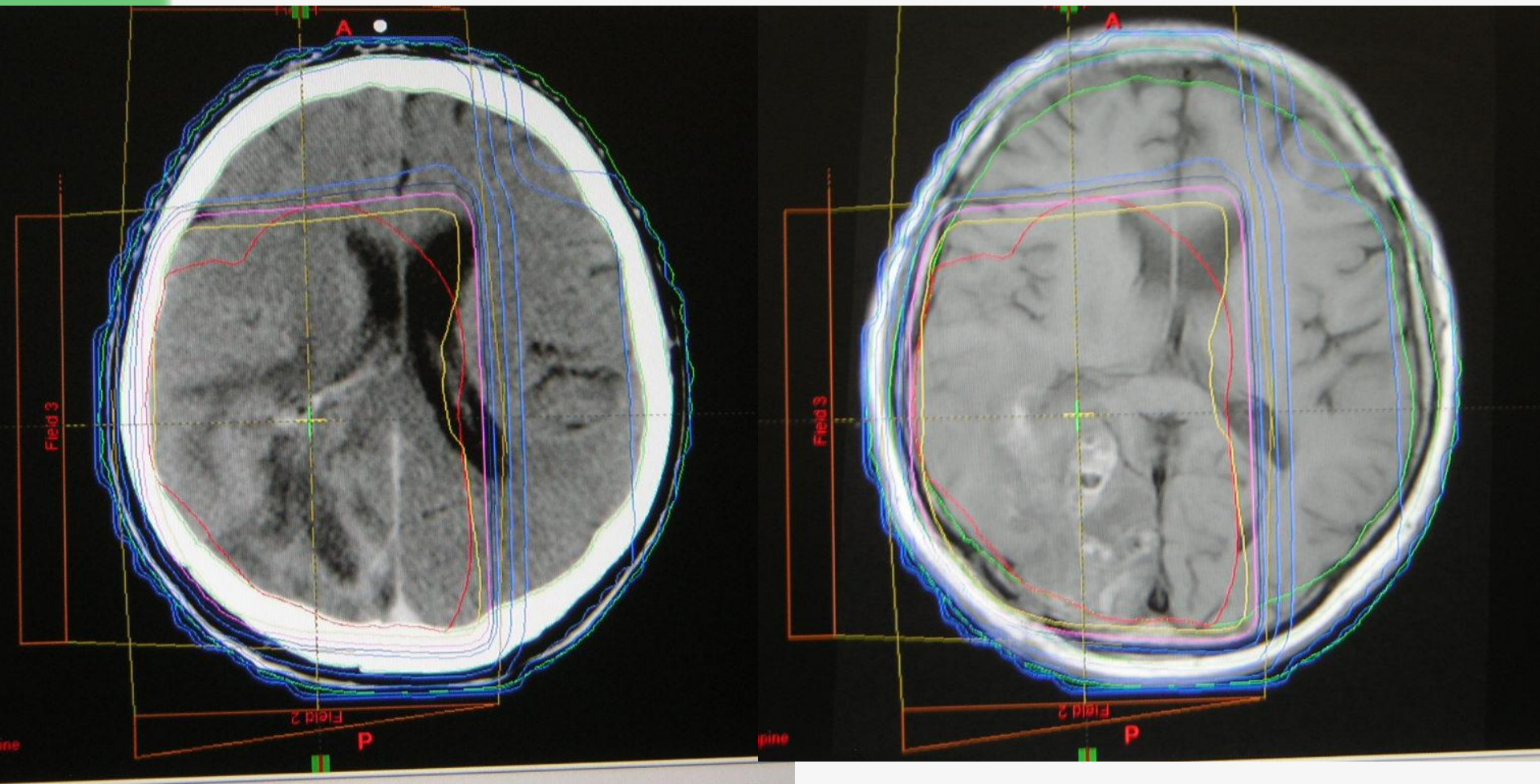
- Nutná podmínka pro radikální RT
- Zakreslení cílových objemů a kritických struktur
- Výpočet dávky záření podle density
- Obvykle řezy po 3-5 mm (pro stereotaxi i po 1 mm)
- On line propojení s plánovacím systémem
- Pro některé struktury není zobrazení ideální – prostata, mozek

Magnetická rezonance



- lepší zobrazení některých struktur – mozek, malá pánev
- fúze s CT v plánovacím systému – zakreslení cílových objemů

Fúze MR a CT

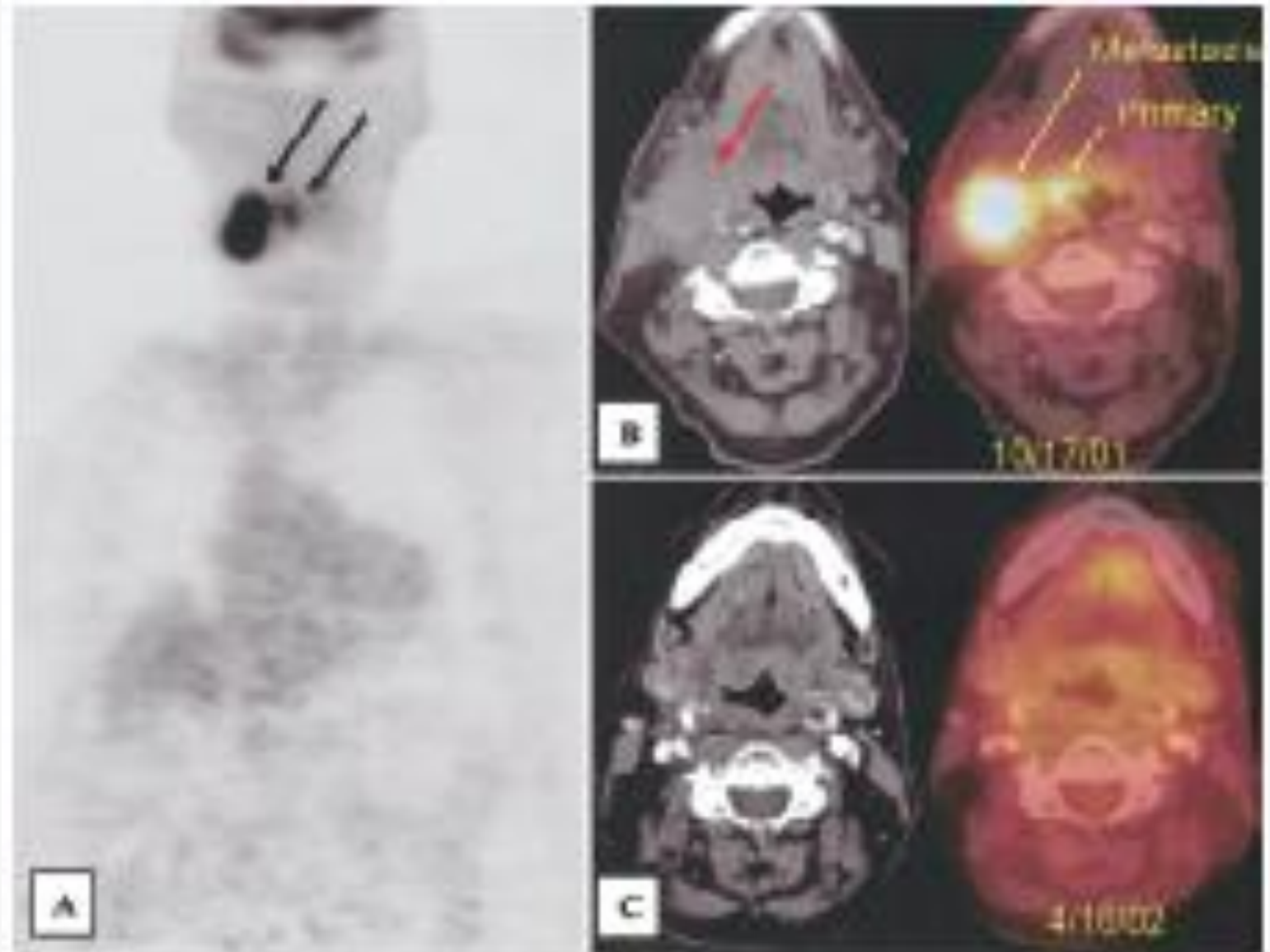




PET - FDG

- Zobrazuje metabolicky aktivní oblasti
- Tumory plic, lymfomy, tumory rekta, čípku děložního
- Úpravy cílových objemů, eliminace omylů (disseminace x lokalizované onemocnění)
- Problém při zánětlivých procesech

Fúze PET-CT



Význam zobrazovacích metod

Lepší stanovení cílového objemu

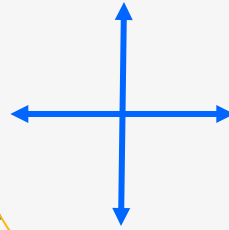
- ozařujeme opravdu nádor
- lze aplikovat vyšší dávku na nádor
- šetříme zdravé tkáně

Techniky RT – jak nádor ozářit

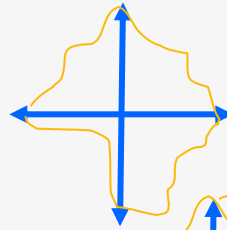
- 2D RT – výpočet dávky v 1 rovině, použití malého počtu polí, jednoduchá modifikace svazku záření = nedokonalé ozáření nádoru + vysoké zatížení rizikových orgánů limitující dávku
- 3D-RT – dokonalejší softwarové zpracování = lepší dávková distribuce, šetření zdravých tkání
- IMRT, stereotaxe – ozáření z velkého počtu polí, vysoký spád dávky, výrazné šetření zdravých tkání

Modulace dávky

- 2D-RT

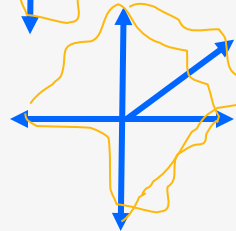


- 3D-CRT:



CT plánování

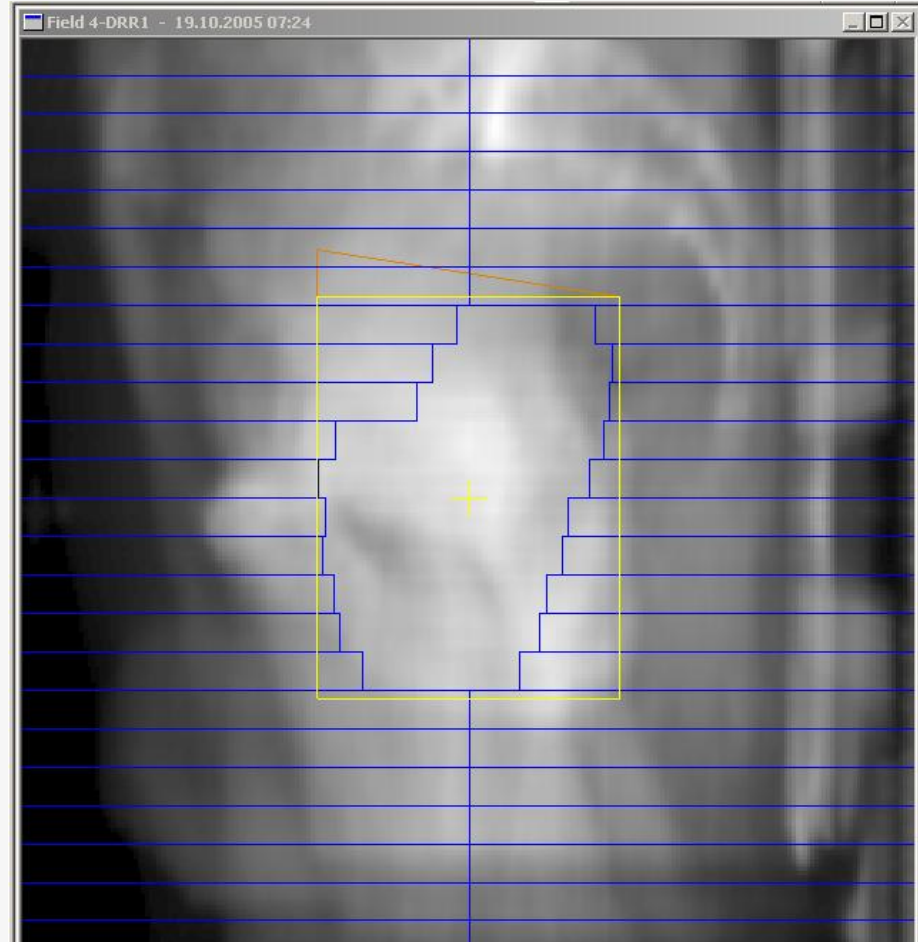
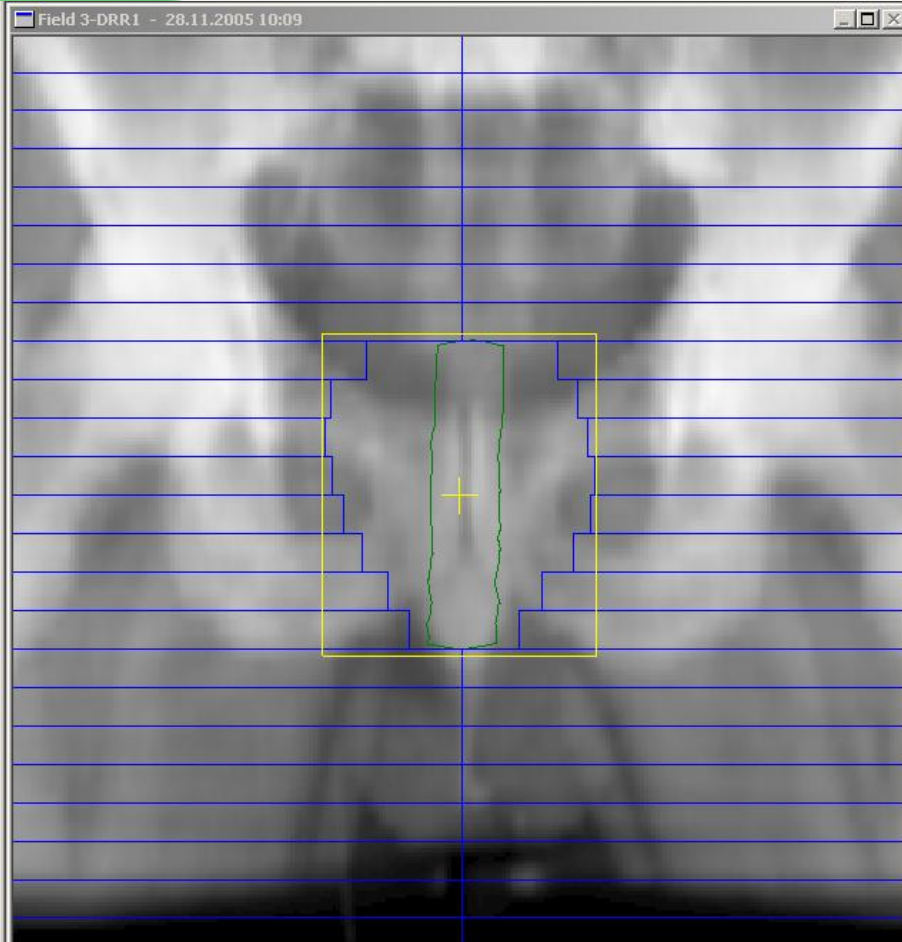
- IMRT:



- Robotická radioterapie:

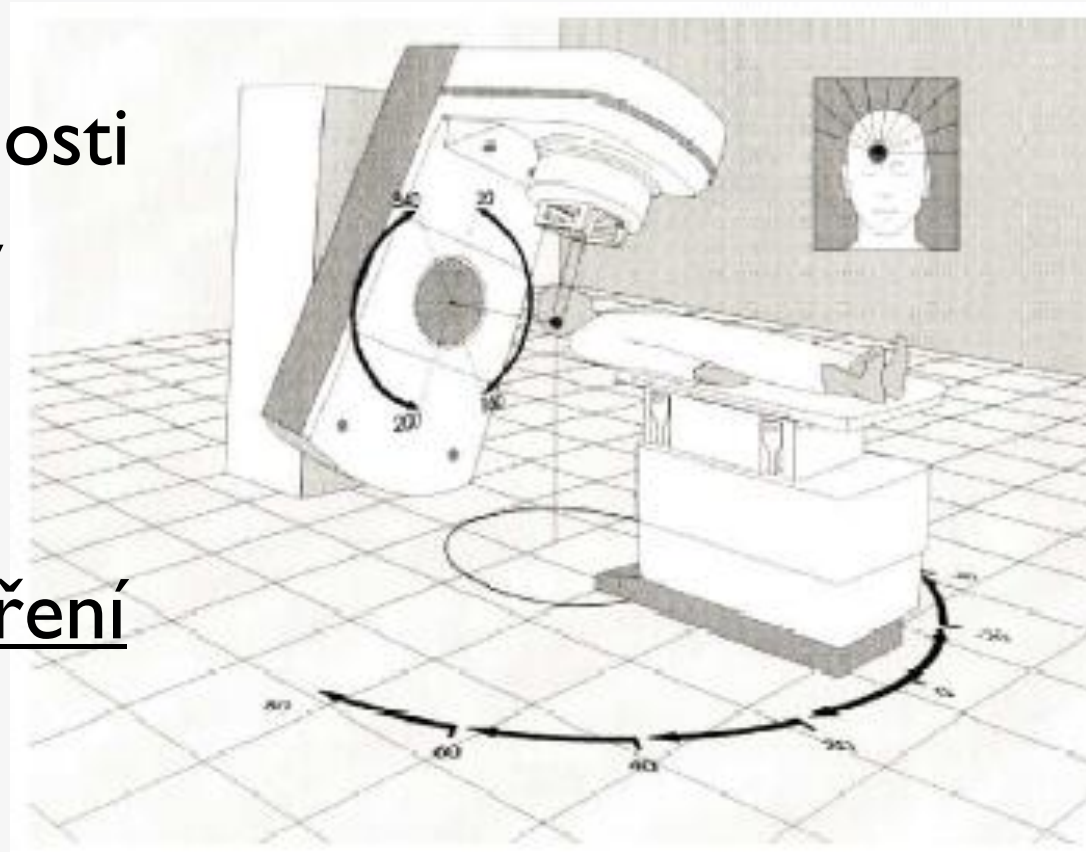
- Tomoterapie:

3D CRT

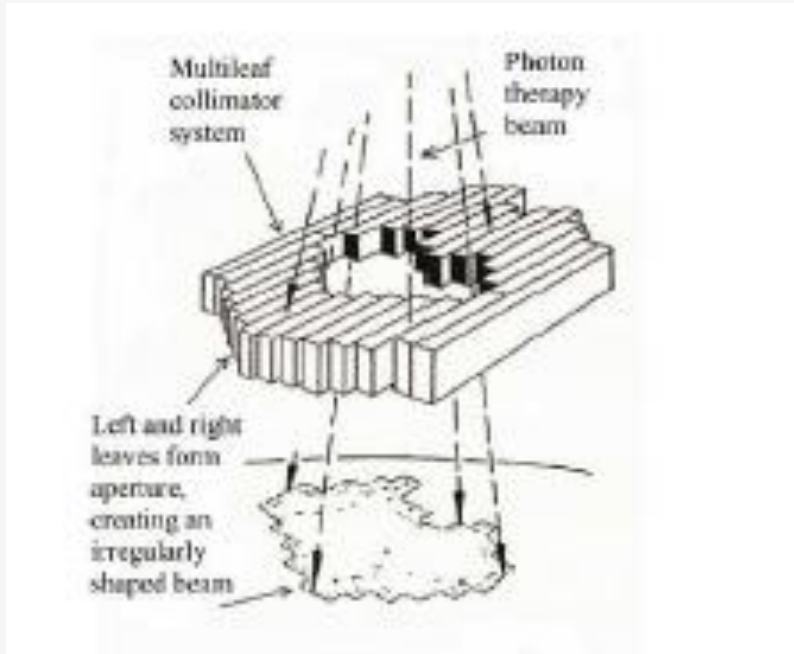


IMRT – Intensity modulated radiotherapy

- Stupně volnosti
 - Úhel gantry
 - Úhel stolu
 - Typ záření
 - Intenzita záření



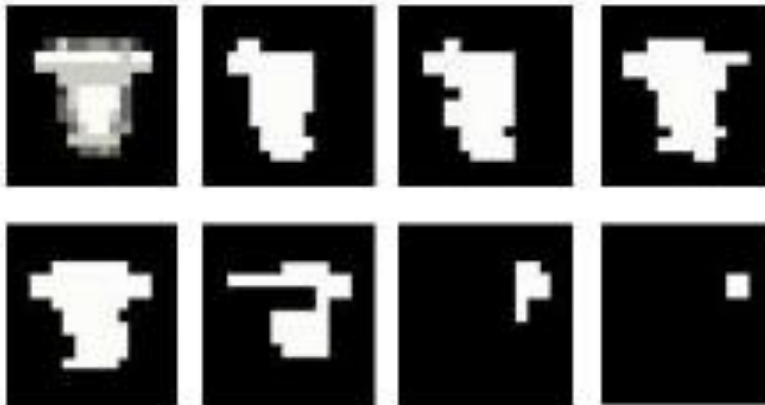
IMRT



Modulace intenzity záření
z 1 pole

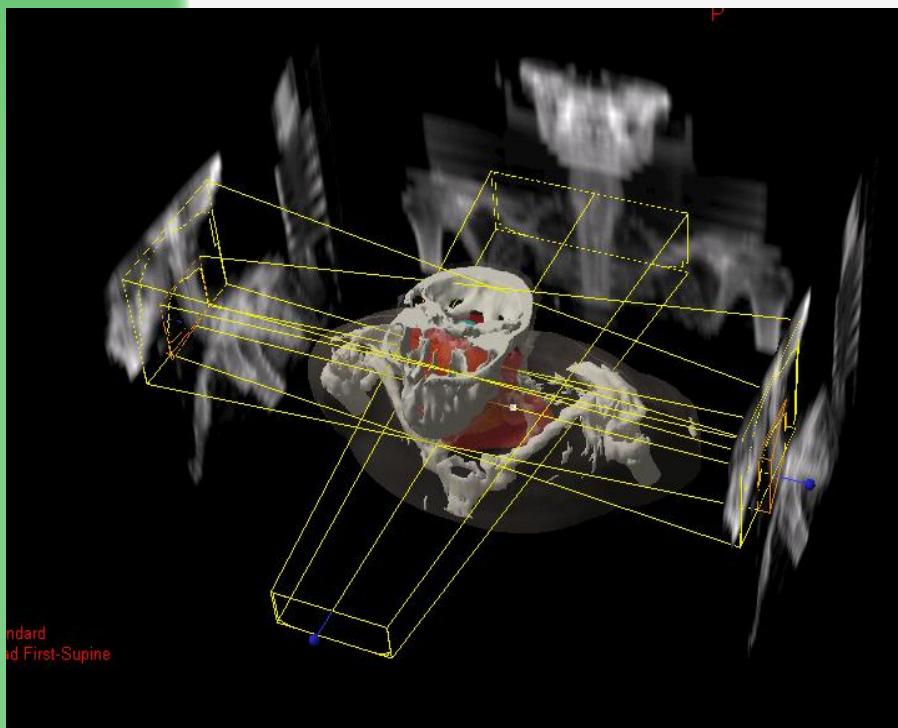
Pohyb lamel multi-leaf
kolimátoru

Techniky step-and-shoot
nebo sliding window



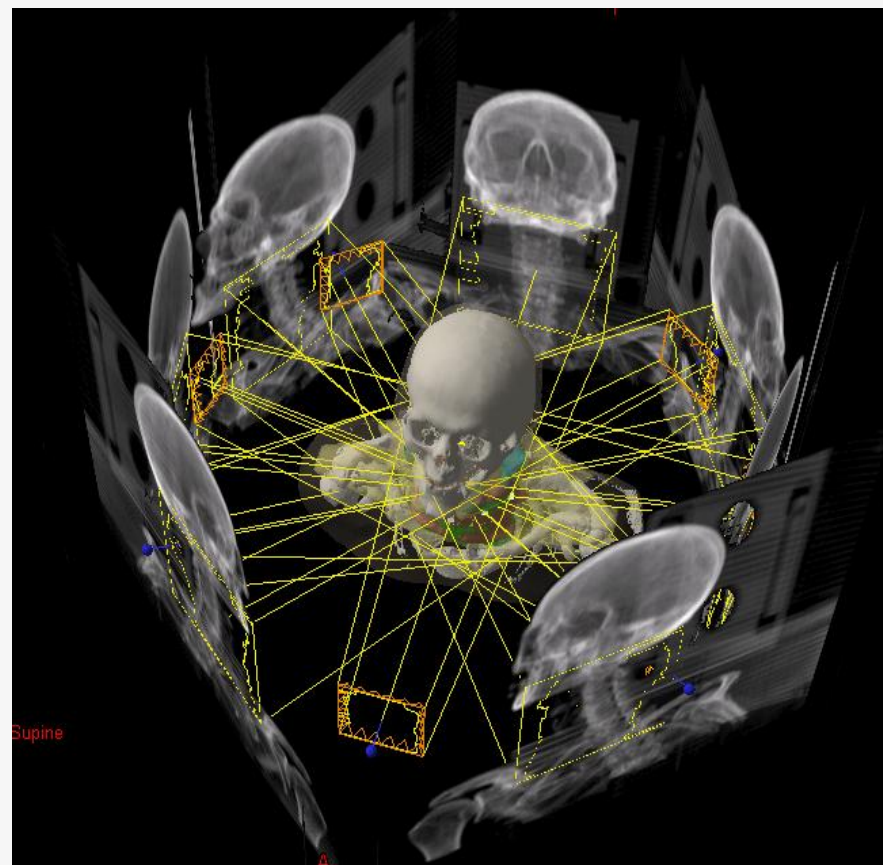
Plánování RT

Srovnání 3D CRT a IMRT

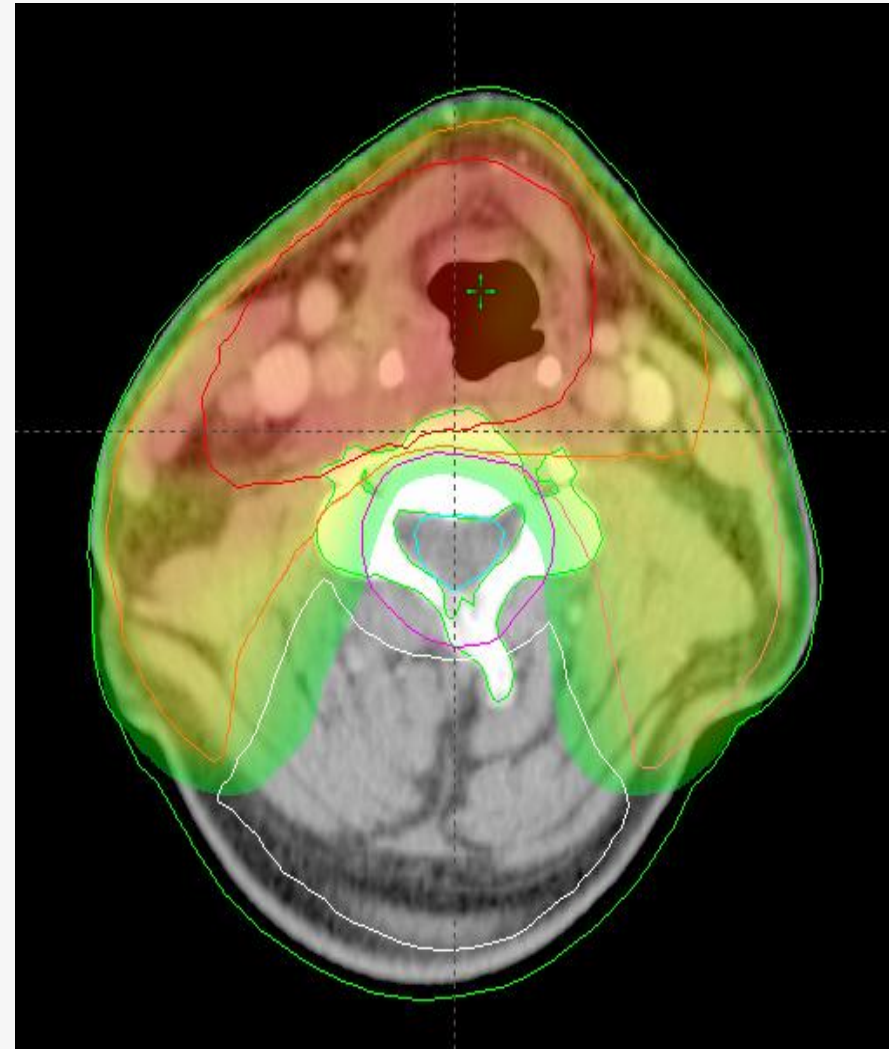
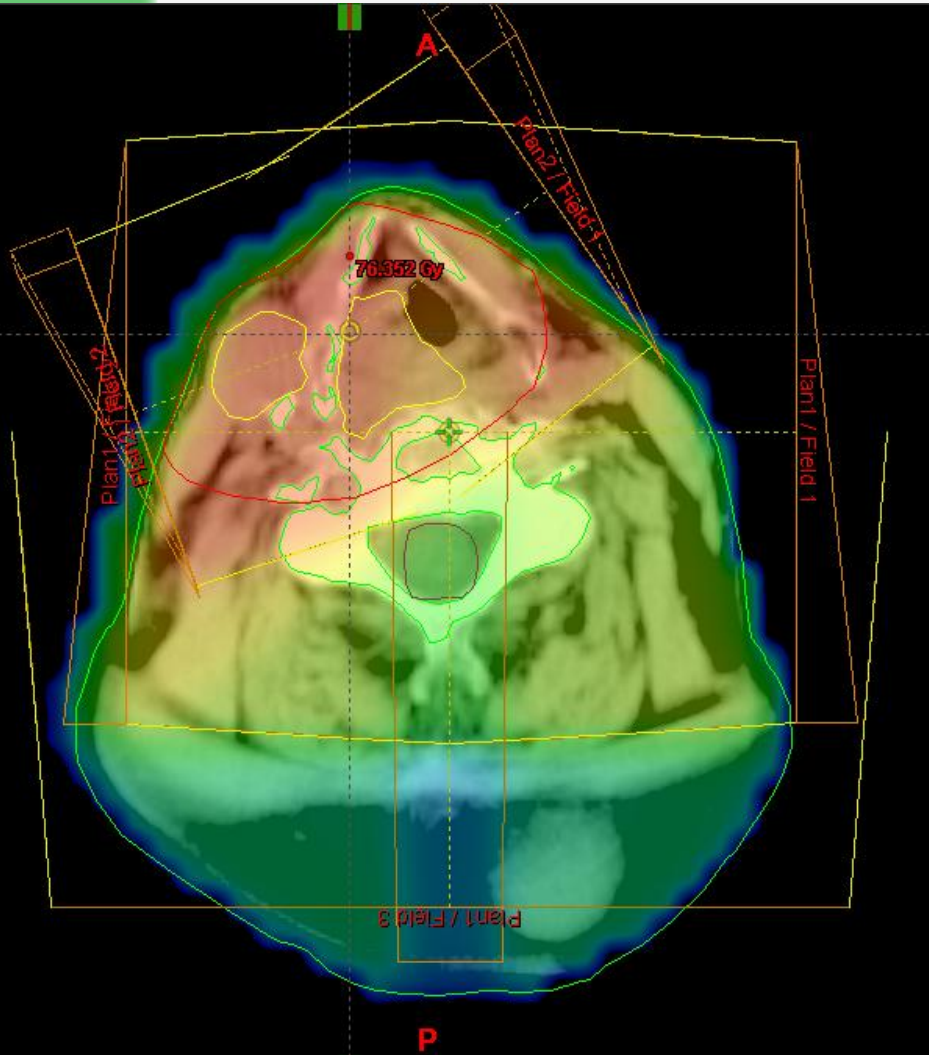


IMRT →

← 3D CRT



3D-CRT x IMRT isodosní plán



Plan

Plan Sum

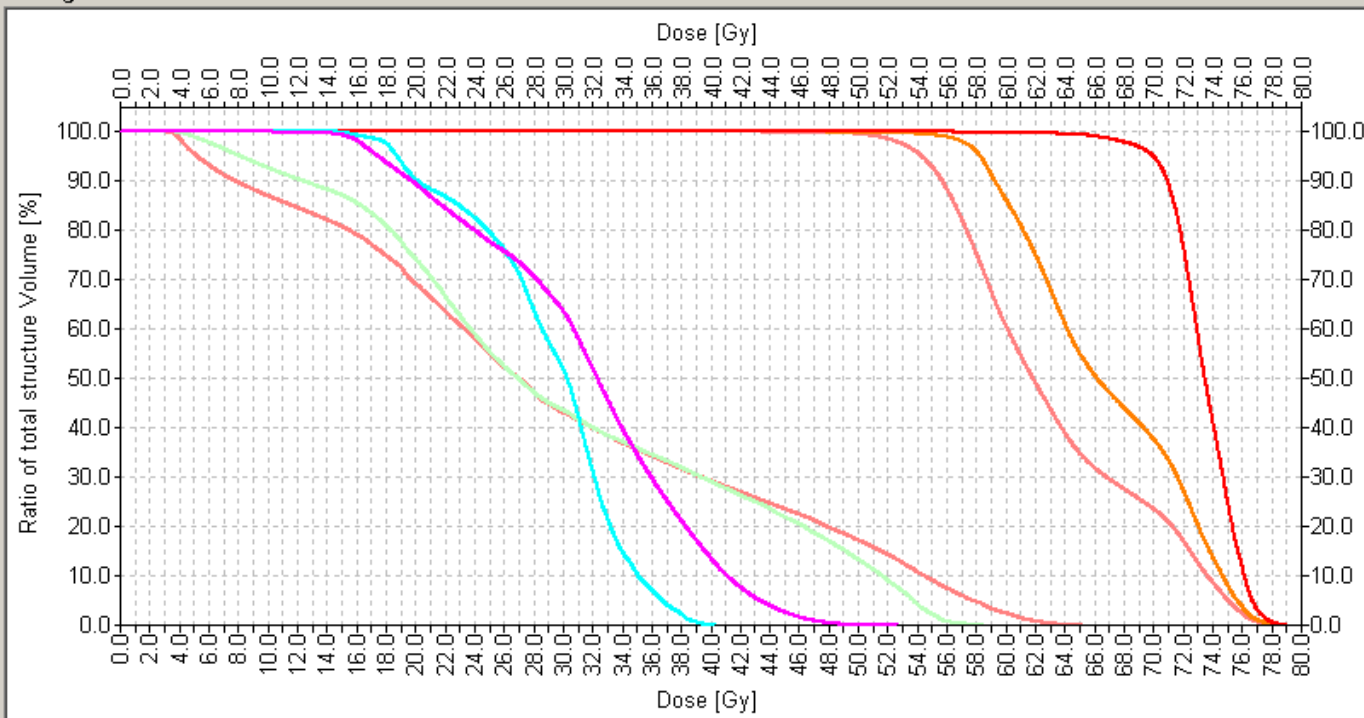
Structures and Expressions

	Structure	Coverage [%] / [%]	Volume [cm ³]	Min [Gy]	Max [Gy]	Mean [Gy]	Modal [Gy]	Median [Gy]	STD
<input type="checkbox"/>	Lung								
<input checked="" type="checkbox"/>	PTV 1	100.0 / 99.9	1291.8	39.8	79.0	63.4	58.2	61.9	6.75
<input checked="" type="checkbox"/>	PTV 2	100.0 / 99.9	803.3	45.8	79.0	66.9	63.1	66.2	5.86
<input checked="" type="checkbox"/>	PTV 3	100.0 / 99.6	242.4	55.9	79.0	73.5	74.3	73.5	2.28
<input checked="" type="checkbox"/>	Parotis l.dx.	100.0 / 100.0	21.4	3.2	65.1	30.0	18.4	27.1	16.36
<input checked="" type="checkbox"/>	Parotis l.sin.	100.0 / 100.0	28.9	3.7	58.5	30.3	49.4	27.0	14.17
<input checked="" type="checkbox"/>	Spinal cord	100.0 / 99.7	36.5	14.5	40.3	29.1	33.7	30.3	5.25
<input checked="" type="checkbox"/>	Spinal cord+margin	100.0 / 100.0	207.0	9.7	52.7	31.6	33.7	32.4	7.73

Add... Edit... Delete

Contents:

Histogram



Calculate

Print... Export...

Dose preference:

Relative [%]

Absolute [Gy]

Grid

Type:

Cumulative

Differential

Volume scale:

Relative [%]

Absolute [cm³]

Dose range [Gy]:

0 to 80

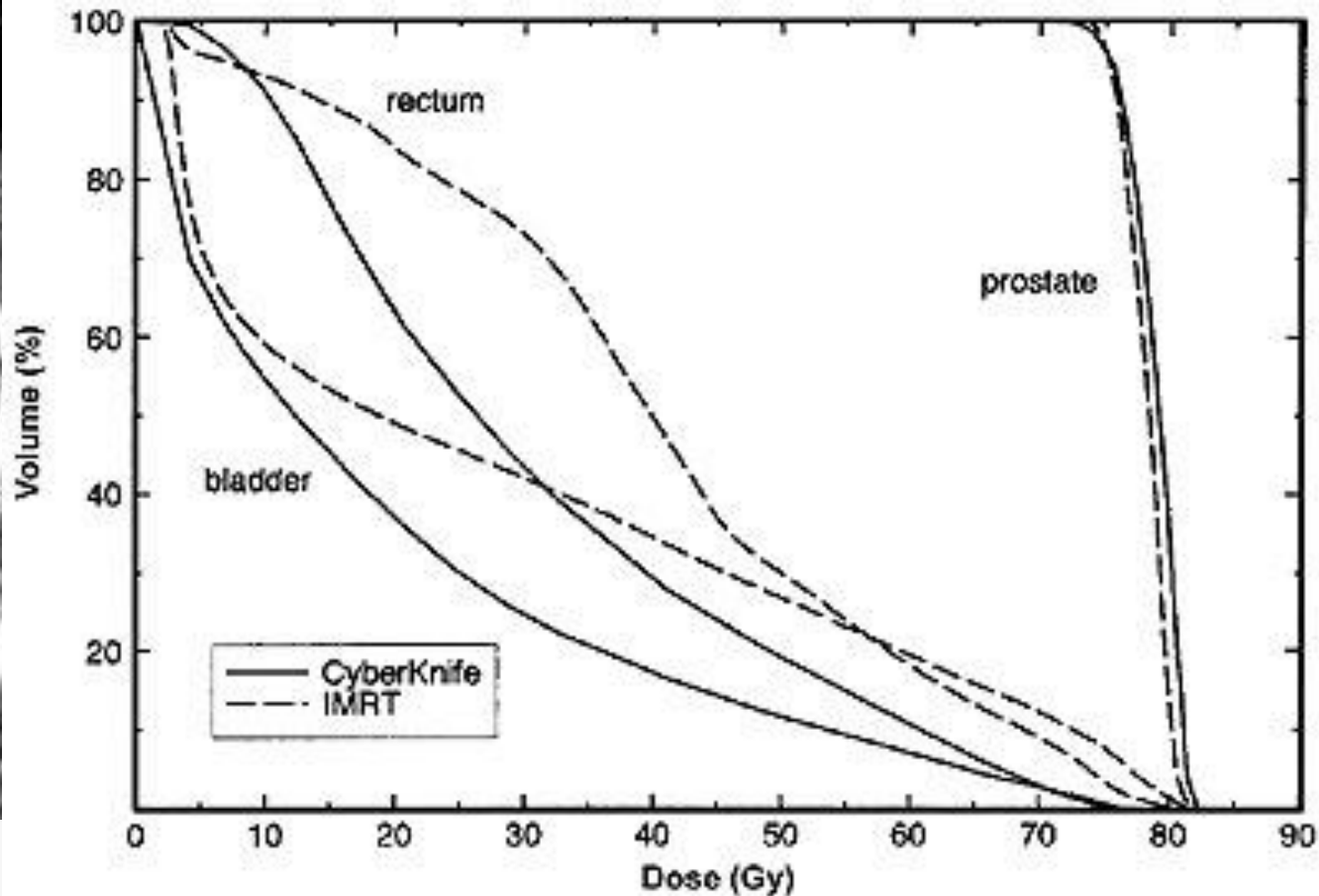
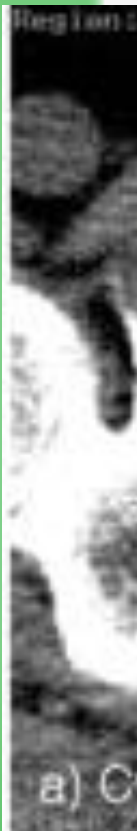
Apply Range

Close

Stereotaktická RT - Cyber Knife



Cyber knife – izodosní plán

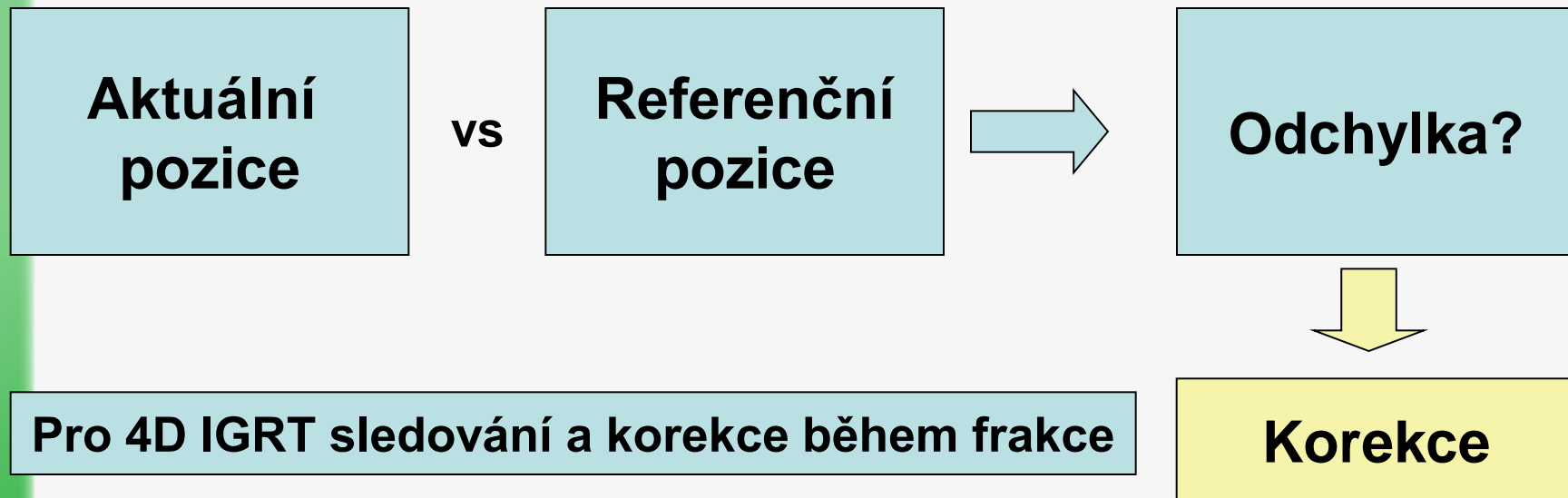


Význam modulování dávky

- Vyšší dávka do cílového objemu
- Šetření zdravých tkání
- Problémy se správnou definicí cílových objemů, vyšší nároky na přesnost nastavování
- Pohyby orgánů mezi frakcemi a během frakce RT

IGRT

- Image-guided radiotherapy
- 2D, 3D nebo 4D zobrazení pacienta v ozařovací poloze
- Různá technická řešení



Technická řešení

- **MV**
 - EPID (+/- markery)
 - MV-CBCT
- **kV**
 - duální zdroj-detektor konfigurace
 - in-room CT
 - kV CBCT namontované na gantry
 - markery sledované kV RTG (cyber knife)
- **Jiná řešení**
 - hybridní kV-MV
 - ultrazvuk
 - radiofrekvenční transpondery
 - zdroje umístěné na povrchu těla (respiratory gating)

kV zobrazení

- RTG snímky + software pro analýzu
 - AP + LL projekce, lepší zobrazení
 - rychlost (cca 2 min.)
 - vysoká přesnost pro kostěné struktury
 - nelze sledovat cílové orgány
- kV cone beam CT
 - čas (cca 10-20 min.)
 - vysoká přesnost pro kostěné struktury
 - lze sledovat cílové orgány





kV Cone beam CT

VolumeView Registration: Patient ID: 68607 Name: Hastik, Vladimir
File Help

Coronal **Sagittal** **Image**

Correction reference point = isocenter
Slice 200 of 410
Slice 209 of 410

Transverse **Reference Preset** **Alignment**

25/06/2007 15:31:40 Scan Time: 25/06/2007 08:06:53

Reference Preset Cor Ref Point...
 Scan
 Alignment Clipbox Structures ...

Alignment Automatic **Bone**
Reset
Convert To Correction

Position Error Translation (cm) **Rotation (dg)**

Translation (cm)	Rotation (dg)
X: 0.00	X: 0.0
Y: 0.00	Y: 0.0
Z: 0.00	Z: 0.0

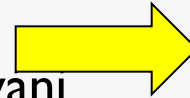
Table Correction (cm)

Lateral	-
Longitudinal	-
Vertical	-

Dismiss Accept

Indikace IGRT

kV RTG - set-up chyby,
systematické chyby, OAR blízko
PTV, dobře definovatelné,
nepohyblivé, riziko předávkování
OAR



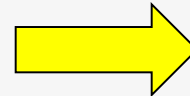
Hlava + krk IMRT

kV CBCT – malé PTV,
pohyb mezi frakcemi,
riziko poddávkování PTV,
hodnocení změn
anatomie v oblasti PTV



Prostata, hlava + krk,
močový měchýř,

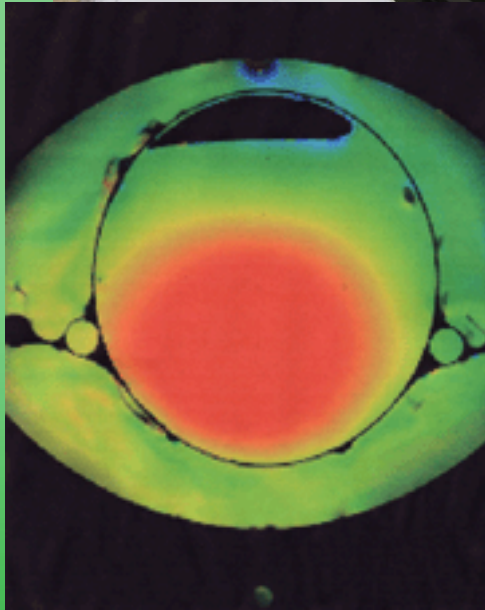
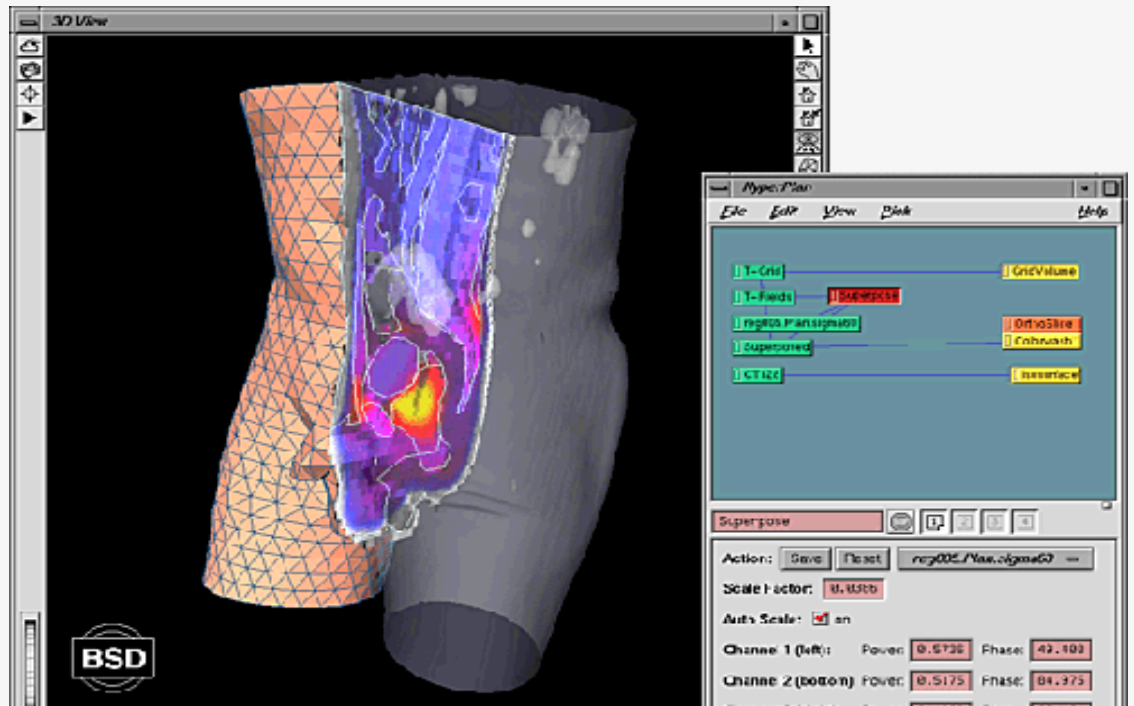
Respiratory gating – pohyb
během frakce + nutnost
eskalace dávky + redukce
objemů

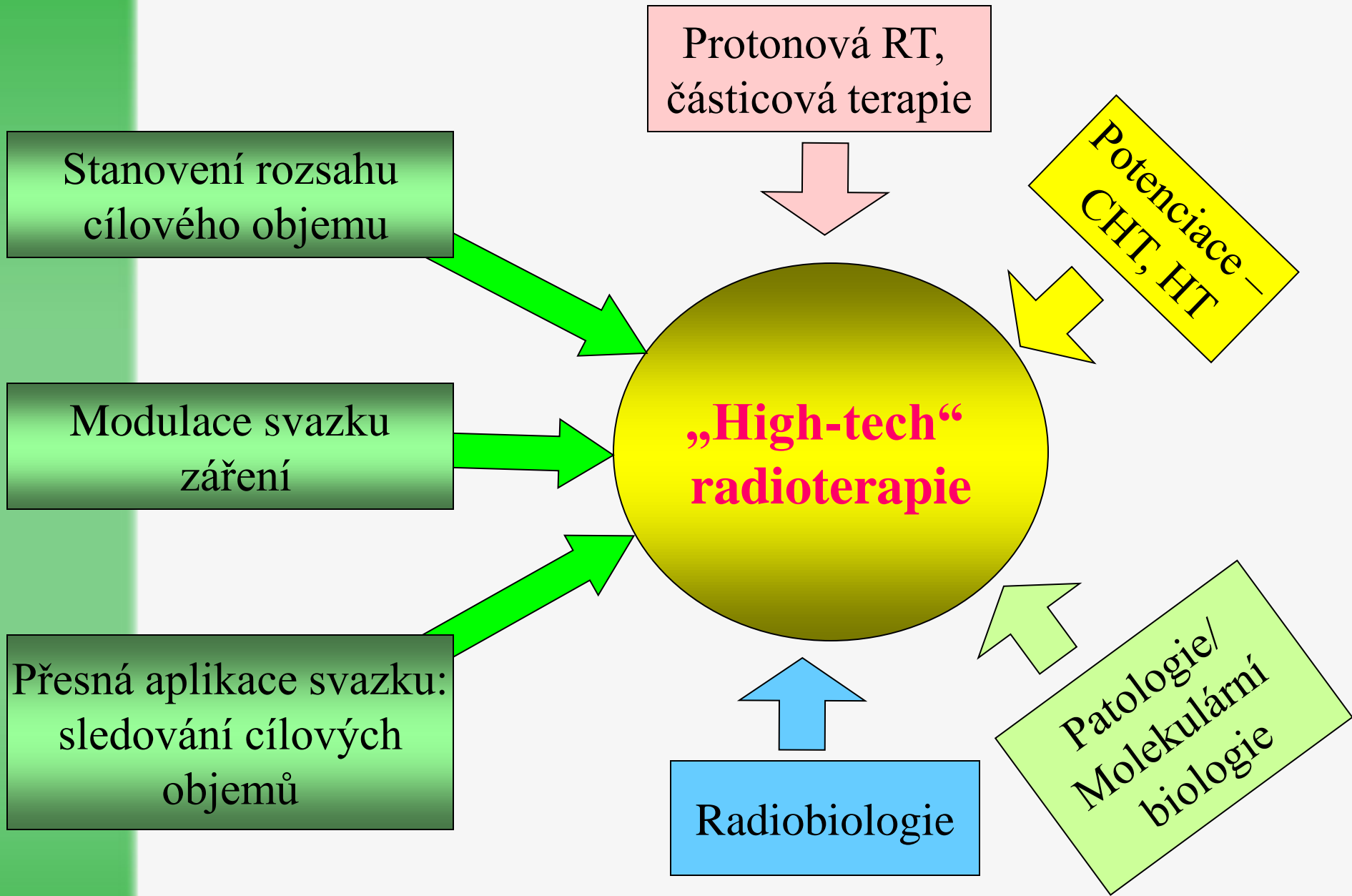


Plíce

Hypertermie

- Ohřev tkání na teploty 41-44 C
- Přímé cytotoxické účinky
- Inhibice reparace poškození DNA
- Immunostimulační účinky
- Lokální, regionální, celotělová





Nové techniky - perspektivy

- Zvyšování dávek \Rightarrow lepší výsledky
- Lepší dávková distribuce \Rightarrow méně nežádoucích účinků
- Přesnější zaměření, menší riziko „geografické chyby“
- Hypofrakcionace
- V některých indikacích konkurence pro chirurgické výkony
- Léčba metastas – extrakraniální stereotaxe