

Radioterapie

Úvod

- Důležitá součást léčby zejména zhoubných nádorů
 - V kombinaci nebo i samostatně
 - Kurativní nebo paliativní
- Princip APARA
 - As precise as really achievable
 - Pro stanovení cílového objemu
- Princip ALARA
 - As low as reasonably achievable
 - Pro ostatní tkáně

Historie

- Lázeňská léčba
 - Jáchymov – radioaktivní voda (radon)
 - pohybový aparát
- Onkologická léčba
 - Prof. Jedlička, používal radium (1912)
 - Prof. Běhounek, ozařovače Co a Cs (1954)

Současnost

- Radiační onkologie
 - Základní lékařský obor
 - Léčba ionizujícím zářením
 - Nádorová i nenádorová onemocnění
 - Léčba systémová
 - Cytostatika, biologická léčba
 - Léčba hypertermií
 - Dispenzarizace pacientů
 - Vyhledávání a sledování prekanceróz

Obecná charakteristika

- **Zevní radioterapie**
- Rentgenové záření
 - Nízká energie, většina dávky v kůži, nemožnost léčby hluboko uložených nádorů
- Kobaltové ozařovače
 - 50. léta
 - Vysoká energie, odpadá problém s kůží, možnost ozářit hluboko uložené tkáně
 - Stále tvoří standardní součást vybavení

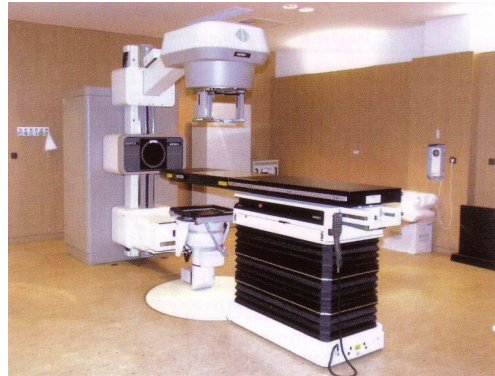
Obecná charakteristika

- Betatrony
 - 50. léta
 - Vysoké energie – brzdné záření
 - Velké, hlučné, těžkopádné
- Lineární urychlovače
 - 70. léta
 - Vysoké energie, možnost volby energie
 - Ozáření fotony nebo elektrony
 - Základní přístroj v radioterapii

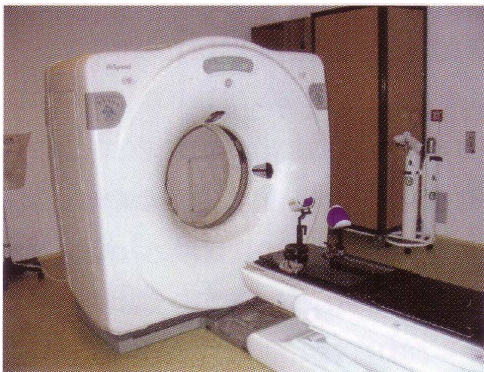
Obecná charakteristika

- Plánování léčby
 - Původně ruční sčítání izodózových křivek
 - Dnes 3D plánování pomocí CT obrazů, nově pomocí PET/CT obrazů (zohledňuje biologii nádoru)
- Verifikační systémy
 - SW propojující jednotlivé složky
 - Plánovací systém, simulátor, ozařovač
 - Zajišťuje kvalitu a bezpečnost ozáření

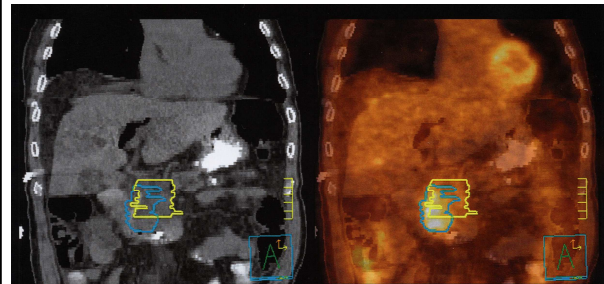
Rtg simulátor



CT simulátor



Změna cílového objemu přidáním PET vyšetření k CT



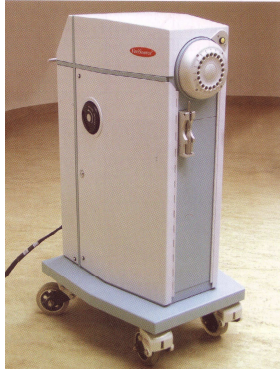
Obecná charakteristika

- **Brachyterapije (brachyterapie)**
 - Zdroj záření v bezprostředním kontaktu s nádorem
 - Historicky začalo Ra
 - Vysoká cena, únik Rn, dlouhý poločas (1626 let) – potíže s vyřazenými zdroji
 - Dnes umělé radionuklidy
 - ^{137}Cs , ^{192}Ir , ^{125}I

Obecná charakteristika

- Různé způsoby použití
 - Intrakavitární, intraluminální, intersticiální, povrchové
- Různé způsoby aplikace
 - Ruční
 - Vysoká radiační zátěž personálu
 - Nízký dávkový příkon (LDR – low dose rate)
 - **Automatická (afterloading)**
 - Předem zavedené duté aplikátory
 - Vysoký dávkový příkon (HDR – high dose rate)

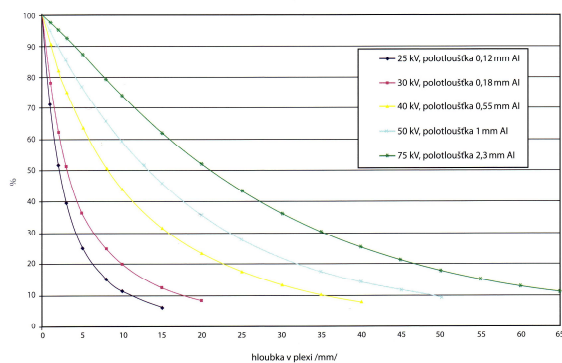
Přístroj pro brachyterapii



Záření

- Dávka – energie předaná zářením látce
 - Určuje léčebný efekt
 - Jednotkou je Gy (gray), $1 \text{ Gy} = 1 \text{ J/kg}$
- Dávkový příkon
 - Dávka za čas, Gy/sec
- Povrchová dávka vs. hloubková dávka
 - Nízké energie – nejvyšší je na povrchu
 - Vysoké energie – nejvyšší je v hloubce
 - Sekundární ionizace záření

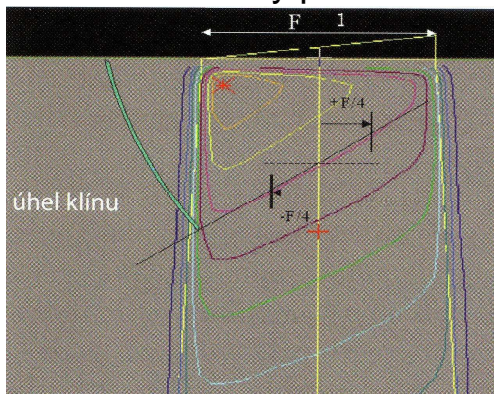
Křivky hloubkových dávek rentgenového ozáření Gulmay 3225, svazky do 100 kV, SSD 20 cm, aplikátor o průměru 3 cm



Rozložení dávky

- Izodózy
 - Křivky spojující místa se stejnou hodnotou dávky
 - Zjistit uji se pomocí fantomů
- Relativní biologická účinnost RBE
 - Účinky různých druhů záření ve srovnání s rtg zářením o energii 250 keV
 - Alfa 10-20, beta 1, neutrony 5-10

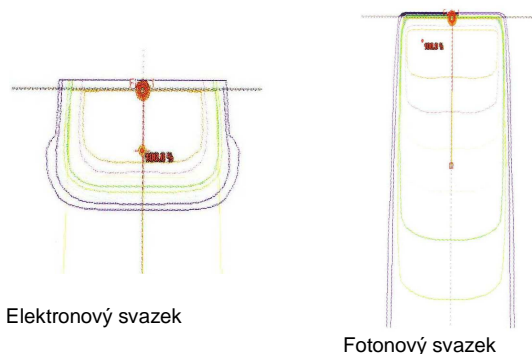
Izodózové křivky pole s klínem



Možnosti ozáření

- Elektronové svazky
 - Nízká pronikavost, vysoká dávka na kůži, rychlý pokles dávky s hloubkou nádoru
 - Dosah v cm je cca polovina energie (pro 16 MeV 7,5 cm)
- Fotonové svazky
 - Větší pronikavost tkáněmi, dávka stoupá se vzdáleností od zdroje – sekundární ionizace
 - Izodózové křivky lze modifikovat pomocí klínů

Izodózové křivky



Biologický účinek ionizujícího záření

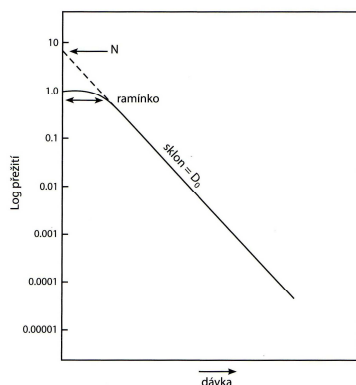
Postup změn po ozáření

- Fyzikální změny
 - Ionizace a excitace atomů – účinky přímé
- Chemické změny
 - Volné radikály – účinky nepřímé
- Biologické změny
 - Nastávají hned po chemických
 - Reverzibilní nebo stabilní
 - Změny v genomu mohou vést ke smrti buňky

Poškození buňky

- Přímý zásah ionizující částicí
 - Vzácné, ale velmi účinné
 - Poškození obou vláken DNA
- Ionizace molekul vody
 - Produkce volných radikálů
 - Poškozují DNA
 - Jednoduchý zlom – jedno vlákno
 - Buňka opraví
 - Dvojitý zlom – obě vlákna
 - Reparace obtížná – zastavení růstu, apoptóza

Křivka buněčného přežití



Nádorová buňka

- Horší schopnost opravy zlomů vláken DNA
- Větší akumulace chyb v genomu
- Efektivnější usmrcování buněk
- **Bezprostřední reakce na ozáření není určující pro konečný efekt záření**
- Efekt větší u rychle rostoucích nádorů
 - Řádově 1-2 týdny (lymfomy)
- Pomalu rostoucí nádory
 - Efekt za 1-2 měsíce

Nádory

- Léčebný efekt je dán
 - Radiosenzitivitou
 - Nejvyšší je u lymfomů, leukémií
 - Celkovou dávkou
 - Každá dávka usmrtí fixní počet buněk
 - Velikostí nádoru
 - Větší nádory vyžadují vyšší celkovou dávku
- **Radiosenzitivita neznamená radiokurabilitu!**

Ozáření zdravých tkání

- Vždy k němu dochází
- GTV (gross tumor volume)
 - Zdravé tkáně přímo v makroskopickém nádoru
- CTV (clinical tumor volume)
 - Nutno ozářit větší objem pro riziko mikroskopického šíření nádoru do okolí
- PTV (planning target volume)
 - Ozáření tkáně z důvodu nepřesného nastavení
- Další
 - Tkáně, jimiž záření prochází

Nežádoucí účinky radioterapie

- Lokální
 - Většinou kůže
- Systémové
 - Únava, nechutenství, malátnost, nevolnost
- Časné
 - Kůže, sliznice, krev; rychle se hojí
- Pozdní
 - Atrofie svalů, porucha funkce jater, ledvin apod.

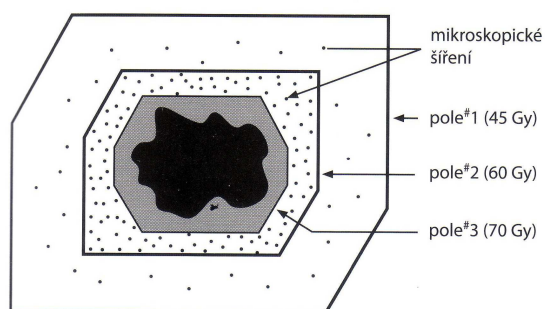
Ovlivnění NÚ

- Velikost dávky a její rozložení v čase
 - Přestávka mezi ozařováním
 - Umožní zhojení časných NÚ
 - Akutní reakce je nižší
 - Také nižší léčebný efekt – obnovení růstu nádoru
 - Pozdní NÚ
 - Časové rozložení ozáření nemá vliv
 - Po letech je možná reparace
 - Riziko ozařovat již dříve ozářené tkáně

Ovlivnění NÚ

- Velikost ozařovaného objemu
 - Vliv na akutní i pozdní NÚ
 - Systémové NÚ při ozáření velkých objemů mohou limitovat léčbu
 - Snaha minimalizovat ozářený objem
 - Poškození je orgánově specifické
 - Orgány s „paralelními“ funkčními jednotkami (játra, plíce, ledviny) – riziko závisí na střední dávce
 - Orgány se „sériovými“ funkčními jednotkami (mícha, duodenum) – riziko závisí na maximální dávce

Technika zmenšování polí



Ovlivnění NÚ

- Technika ozařování (směry svazků záření)
 - Všechna pole zahrnují cílový objem a současně se vyhýbají kritickým orgánům
 - Vykrytí kritických orgánů
 - Stínící bloky, vícemelové kolimátory, modulace intenzity (IMRT – intensity modulated radiotherapy)
 - Tyto techniky jsou optimální z hlediska šetření zdravých tkání, nelze je však použít vždy

Ovlivnění NÚ

- Frakcionace – vztah mezi dávkou jednotlivou, celkovou a jejich časovým rozložením
 - Rozdělení celkové dávky záření do několika (až několika desítek) menších částí – frakcí
 - Ochrana kritických orgánů
 - Zvýší se tolerance nádorových bb – nutno zvýšit celkovou dávku

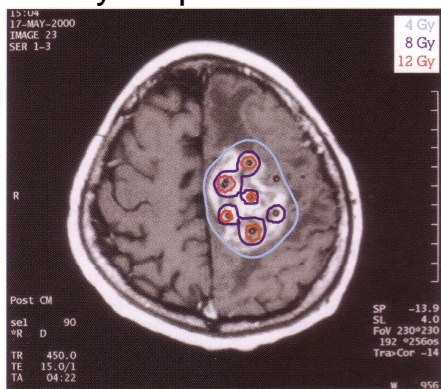
Děje probíhající při frakcionaci

- Reparace
 - Oprava poškozených buněk (zdravých i nádoru)
- Repopulace
 - Náhrada zničených buněk novými
- Reoxygenace
 - Redukcí buněk se zlepší oksylčení – zvýší se účinek záření
- Redistribuce
 - Synchronizace buněčného cyklu

Ovlivnění NÚ

- Využití brachyterapie
 - Blížkost zdroje záření k nádoru
 - Prudký spád dávky do okolí
 - Šetření zdravých tkání
 - Dodání vyšší dávky do cílového objemu
 - Platí podobná pravidla jako pro zevní ozáření
 - Určení celkové dávky
 - Rozmístění zdrojů
 - Volba dávkového příkonu
 - Frakcionace

Brachyterapie nádoru mozku



Ovlivnění NÚ

- Radiopotenciace
 - Použití cytostatik – konkomitantní chemoradioterapie (cisplatina, taxany...)
 - Hypertermie
- Radioprotekce
 - Látky, které vážou volné radikály - amifostin
 - Problém se selektivitou pro zdravé tkáně

Ovlivnění NÚ

- Ošetrovatelský režim pacienta
 - Péče o ozařovanou pokožku
 - Řádné omývání vodou a osušení, bez vysušujících kosmetických přípravků
 - Bavněné prádlo, zákaz slunění, kouření, pití destilátů
 - Hojný pobyt na čerstvém vzduchu, vyvážená strava, dostatek tekutin
- Celkový stav pacienta

Tolerance tkání k ozáření

- Limitující pro radioterapii
 - Kůže při ortovoltážní rtg léčbě
 - Ostatní kritické orgány při megavoltážní léčbě
- Kůže
 - Akutní radiodermatitida
 - Zarudnutí, puchýře, mokvavé plochy, vřed
 - Chronická radiodermatitida
 - Suchá, atrofická, pigmentovaná; chronický vřed
 - Alopecie a epilace – za 2-3 tdn, obnovení za 1-3 msc

Akutní radiodermatitida 1. stupně



Silná reakce kůže



Radiační nekróza



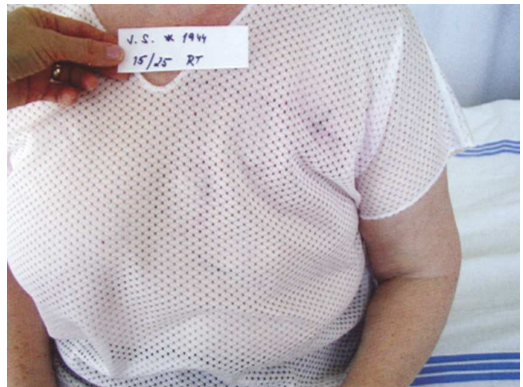
Chronická radiodermatitida



Ošetřování dermatitidy

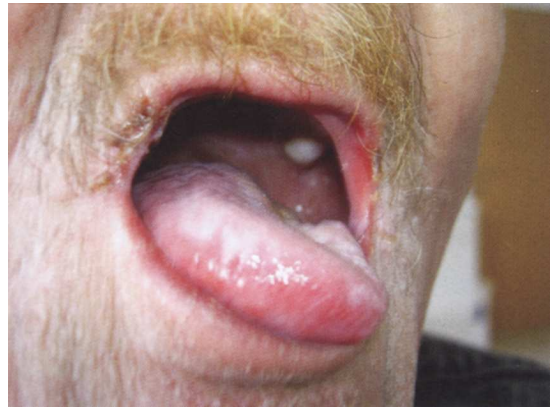
- Suchá dermatitida
 - Promašťování krémy
 - panthenol, bílá vazelína, olivový olej, infadolan
- Vlhká dermatitida
 - Aseptické ošetřování
 - Obklady (borová voda, bylinné odvary, chlorofyl, mastný tyl), možno i genciánovou modř
 - Speciální prádlo
 - Při infekci antibiotické masti

Speciální prádlo



NÚ na sliznici v ORL oblasti

- Při ozařování nádorů hlavy a krku pravidelně
- Zarudnutí a otok
- Fibrinosní exsudát (mukozitida) – 2.- 4. týden
- Fibrinové plaky (špekovitý vzhled)
- Vřed – po vysokých dávkách
- Porucha chuti
 - pachutě až ztráta chutě
- Xerostomie



Prevence NÚ v ORL oblasti

- Preventivní opatření
 - Sanace chrupu
 - Nekouřit, nepít tvrdý alkohol
 - Nejíst ostrá kořeněná jídla
- Léčba
 - Výplachy borovou vodou, bylinami
 - Na afty borglycerin, genciánová modř
 - Při infekci antibiotika a antimykotika
 - Při bolesti analgetika

NÚ v GI traktu

- Jícen
 - Bolestivé polykání – tekutá a kašovitá výživa
- Tenké střevo
 - Otok, porucha vstřebávání, zrychlená peristaltika, vředy na sliznici
 - Nechutenství, nevolnost, průjem
 - Pozdní komplikace
 - Stenózy, píštěle, srůsty
 - Dávka nesmí překročit 50 Gy/5 týdnů

NÚ v GI traktu

- Tlusté střevo
 - Podobně jako tenké, ale více odolné
- Konečník
 - Radiační proktitida - při ozařování pánve
 - Krvácení při defekaci; riziko vzniku vředů, stenóz a píštělí; tolerance 60 Gy/6týdnů
- Léčba průjmů
 - Imodium, Reasec, opiová tinktura
- Játra – tolerance 20-30 Gy; žloutenka, ascites

NÚ při ozáření plic

- Radiační pneumonitida
 - Za 1-3 měsíce
 - Kašel, horečka, dušnost
 - Rtg atelektáza, fibróza, výpotky
 - Léčba kortikoidy, antibiotiky, klidem
- Fibróza plic
 - Pozdní komplikace za 6-12 měsíců
- Fibrózní pleuritida

NÚ v oblasti urogenitální

- Ledviny - senzitivní
 - Toleranční dávka 20 Gy/5 týdnů
 - Anemie, hypertenze, albuminurie, bolest, únava
- Močový měchýř – rezistentní
 - Toleranční dávka 60 Gy/6 týdnů; cystitida
- Varlata – senzitivní
 - 5 Gy = trvalá sterilita; speciální krytí
- Vaječníky – senzitivní
 - 6-8 Gy = trvalá sterilita; 20 Gy – zástava produkce hormonů (radiační kastrace u ca prsu)

NÚ nervového systému

- Mozek - rezistentní
 - Toleranční dávka 50 Gy; kortikoidy jako prevence edému; riziko nekrózy bílé hmoty
- Mícha – rezistentní
 - Toleranční dávka 45 Gy; transversální míšní léze
- Nervové pleteně
 - neuropatie a plexopatie
- Oči – senzitivní
 - 2-4 Gy = šedý záka

NÚ další

- Srdce - rezistentní
 - Postižení perikardu, ischemie
- Štítná žláza
 - Hypothyreosa – nutno sledovat; substituce
- Kostní dřev – nejcitlivější (12 Gy - ablace)
 - Ozařování pánve a páteře – nutno sledovat KO
 - Anémie (transfuze)
 - Leukopenie (kortikoidy, vitaminy, antibiotika)
 - Trombopenie (kortikoidy, náplavy destiček)

NÚ další

- Kostní tkáň
 - Postižení vzácné - nekrózy kosti a chrupavky
 - Projeví se zlomeninou
- Obecné
 - Indukce zhoubných nádorů (prsu, sarkomy, kožní, krevní a další)
- Skórovací systémy
 - Slouží k porovnání NÚ na jednotlivé orgány a tkáně – hodnocení léčebných přístupů
 - stupně 0-5
 - 0 = žádné poškození, 5 = úmrtí

Toleranční dávky

- Určeny empiricky podle zkušenosti
- Stanovují míru rizika trvalých změn
- Minimální TD 5/5
 - ve sledované skupině způsobí nejvýše 5% závažných komplikací v průběhu 5 let po ozáření
- Maximální TD 50/5
 - ve sledované skupině způsobí 50% závažných komplikací v průběhu 5 let po ozáření

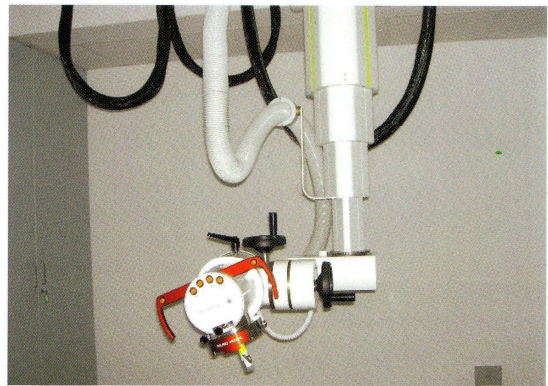
Zdroje záření

- Zevní radioterapie (teleradioterapie)
 - Lineární urychlovač – základní přístroj
 - fotonové záření event. elektronové záření o vysoké energii (6-20 MeV)
 - bohaté příslušenství – klíny, kolimátory, verifikační zařízení, polohovatelný stůl dálkově ovládaný, zaměřovací lasery, fixační pomůcky
 - Kobaltový ozařovač
 - ^{60}Co , produkuje gama záření (1,17 a 1,33 MeV)
 - zdroj velikosti 15-20 mm, při záření se přesune do pracovní polohy – záření vychází otvorem v hlavici

Zdroje záření

- Terapeutické rentgenové ozařovače
 - energie záření 10-300 kV
 - kožní nádory a nenádorová léčba
- Brachyterapietapie
 - zdroje v trezoru, automatický afterloading
 - LDR (low dose rate) 0,4-2,0 Gy/hod.
 - kuličky ^{137}Cs , aplikace 1-7 dní, pacient ve stíněné místnosti
 - HDR (high dose rate) více než 12 Gy/hod.
 - jediný zdroj ^{192}Ir , ozařování minuty, opakuje se (frakcionace)
 - PDR (pulsed dose rate)
 - podobné LDR

Rtg ozařovací přístroj



Přístroj pro brachyterapii



Klinická radioterapie - nádory

- Kurativní
 - Cílem je vyléčit nádor; kombinace s chemotx
- Předoperační
 - Cílem je zmenšit objem nádoru - operovatelný
- Pooperační
 - Cílem je likvidace mikroskopických zbytků nádoru
- Paliativní
 - Cílem je zlepšit kvalitu života u neléčitelných stadií choroby
 - Představuje 50% všech indikací radioterapie

Klinická radioterapie – nenádorová onemocnění

- Zánětlivá onemocnění pohybového aparátu
 - Ostruhy, tenisový loket, artrózy
- Intravaskulární brachyterapie
 - Po angioplastikách cévních stenóz
- Heterotopická osifikace
 - Zevní ozáření po operaci
- Keloidní jizvy
- a další (gynekomastie, dupuytrenova kontraktura,

Hypertermie

- Zvyšuje účinnost radio- i chemoterapie, aniž zvyšuje jejich toxicitu
- Zlepšuje kvalitu života a nemá NÚ
- V některých situacích prodlužuje přežití
- Obvykle se aplikuje do 1 hod. po skončení radioterapie, trvá zhruba 1 hodinu
- K ohřevu tkání se používají mikrovlny a ultrazvuk