

Radioterapie

Úvod

Rentgenové záření se využívá jak k diagnostickým účelům, tak k **terapii**. Při radioterapii je využíváno ionizující záření, které lze dle částic rozdělit na **elektromagnetické záření** nebo **záření korpuskulární (částicové)**. Mezi elektromagnetické záření řadíme např. záření gama či rentgenové záření. Mezi korpuskulární záření patří např. elektrony, pozitrony, neutrony a produkty štěpení jader. Negativní účinek má zejména ta část záření, která se v tkáni absorbuje, nikoliv ta, která projde.

Z medicínského pohledu představuje radioterapie důležitou součást **péče o onkologického pacienta**. Téměř polovina onkologických pacientů absoluuje během své léčby radioterapii. Radioterapie je využívána rovněž k léčbě některých nenádorových onemocnění.

Biofyzikální základy radioterapie

Ionizující záření se šíří přímočaře, ubývá se čtvercem vzdálenosti a zeslabuje se při průchodu látkou. Nejvíce ubývají těžké nabitě částice, nejméně fotonové záření.

Biologický účinek je ovlivňován intenzitou záření, kvalitou záření (těžké částice mají větší účinek), dobou expozice (čím delší expozice, tím větší účinek) a prostorovým rozložením záření (čím větší ozařovaný objem tkáně, tím větší účinek).

Jednotky určující intenzitu a vliv ionizujícího záření na organismus

Absorbovaná dávka záření

Absorbovaná dávka (D) je definována jako poměr energie ionizujícího záření E ku hmotnosti látky m , která záření absorbovala.

$$D = E/m$$

$$[D] = J/kg = Gy$$

Jednotkou absorbované dávky je jeden Gray (Gy).

Tato jednotka se využívá pro přímo ionizující záření. Pro nepřímě ionizující záření (= ionizaci způsobí až sekundární částice, které vznikly při interakci záření a hmoty) se používá veličina kerma.

Kerma

Kerma (Kinetic energy released in material) popisuje vliv sekundárních částic na danou látku. Jednotkou kerma je 1 Gy.

Každé záření má jiné biologické účinky a poškozuje tkáň jiným způsobem. Aby bylo možné biologický účinek porovnat, byla zavedena veličina dávkový ekvivalent.

Dávkový ekvivalent

Dávkový ekvivalent H je součin absorbované dávky záření D a koeficientu relativní biologické účinnosti (jakostního činitele) Q .

$$H = D \cdot Q$$

$$[H] = J/kg = Sv$$

Ačkoliv má dávkový ekvivalent stejné jednotky jako absorbovaná dávka záření, používá se jednotka 1 Sievert (Sv)

V radiační ochraně se používají veličiny efektivní dávka a efektivní hodnota, v nichž jsou definovány limity ozáření.

Ekvivalentní dávka

Ekvivalentní dávka je součin radiačního váhového faktoru (který pro různé částice nabývá hodnot 1–20) a střední absorbované dávky.

Efektivní dávka

Efektivní dávka je součet součinů tkáňových váhových faktorů a ekvivalentní dávky v ozářených orgánech.

Jednotky udávající vylučování radionuklidu z organismu

Doba, za kterou dojde k přeměně právě poloviny atomů ze vzorku radioaktivního nuklidu, se nazývá fyzikální poločas rozpadu (T_f). Lidské tělo však vylučuje radionuklid také močí, stolicí apod., proto se udává tzv. biologický poločas (T_b), za který se vyloučí z organismu právě polovina množství daného radionuklidu. Efektivní poločas (T_{ef}) pak určuje dobu, za kterou klesne celková aktivita radionuklidu na polovinu.

Zdroje záření v radioterapii

V zevní radioterapii

- **Lineární urychlovače**
Lineární urychlovače produkují vysokoenergetický svazek elektronů nebo svazek fotonů, který vzniká po následném prudkém zabrzdění urychlených elektronů (brzdné záření s vysokou energií fotonů). Maximální dávka záření je 1–4 cm pod povrchem kůže. Vycházející svazek fotonů je tvarován pomocí clon.
- **Betatrony**
Betatrony jsou cyklické urychlovače částic. Lze je využít jako zdroj rentgenového nebo gama záření (při nasměrování elektronového paprsku na kovovou desku dojde k prudkému zbrzdění a vzniku brzdného záření).
- **Cyklotrony**
Lze jimi urychlovat protony, využívají se v protonové terapii.

V brachyterapii

V brachyterapii se používají uzavřené zářiče, které se vloží přímo do místa nádoru. Při využití přístrojů s vysokým energetickým příkonem, kdy ozáření trvá jen několik minut, se používají vysoce aktivní zářiče (např. ^{192}Ir). Permanentní aplikace využívají radioizotopů s krátkým poločasem rozpadu a nízkou energií záření.

Otevřené zářiče

Léčba pomocí otevřených zářičů využívá přirozeného metabolismu některých látek. Např. jód se vychytává ve štítné žláze, proto lze využít radioizotopy jódu při karcinomu štítné žlázy.

Rozdělení RTG terapie podle intenzity záření

1. Povrchová radioterapie: ozařování kůže a sliznice do hloubky 1–1,5 cm, napětí 50–60 kV
2. Polohlubková radioterapie: ozařování nádorů těsně pod kůží pomocí konvenčních rentgenových přístrojů, energie fotonů do 100 keV
3. Konvenční hlubková radioterapie: používají se rentgenové přístroje s energií fotonů 200–400 keV
4. Vysokovoltážní radioterapie: pomocí přístrojů produkujících záření s energií vyšší než 1 MeV; čím je energie fotonů vyšší, tím více dochází při interakci záření s tkání k rozptylu

Princip léčby ionizujícím zářením v medicíně

Radioterapie využívá **ionizačního záření**. Cílem radioterapie je dostat maximum energie ionizujícího záření do oblasti nádoru a současně nepoškodit okolní zdravou tkáň. 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).

Mechanismus biologického účinku ionizujícího záření

Účinky ionizujícího záření se projevují u všech druhů živých organismů. Lze rozlišit **přímý a nepřímý účinek záření** na buňku (tkáň).

Konkrétně pak při průchodu záření biologickým prostředím (tkání) dochází při absorpci záření v dané tkáni k **přímé či nepřímé ionizaci a excitaci atomů** a molekul buněk organismu. Při excitaci se elektron posune na vyšší energetickou hladinu, tj. vzdálí se od jádra. Při ionizaci elektron vyletí z atomu a atom se přemění na kladný ion a elektron. Dochází-li k absorpci energie záření přímo v jádře, hovoříme o **přímé ionizaci**. Způsobí-li ionizace radiolýzu vody za vzniku radikálů ($\text{H}\cdot$ a $\text{OH}\cdot$) a radikály následně poškodí DNA, dochází k **nepřímé ionizaci**. Radikály dále reagují s molekulami DNA, způsobují zlomy vláken a jsou tedy příčinou poškození. Závažné jsou změny ve struktuře a biosyntéze DNA. Dále může dojít k různým mutacím (genetickým či somatickým).

Biologické účinky ionizujícího záření závisí na dávce záření, která představuje celkovou energii, kterou záření dodalo tkáni nebo organismu. Buňky mají však jistou schopnost poškození enzymaticky opravit, což se děje jen tehdy, není-li přísun energie do buněk příliš rychlý. Prakticky to znamená, že při určité dávce je poškození

organismu menší, je-li tkáň nebo organismus touto dávkou ozáření ozářen nikoli najednou, ale je-li dávka buď rozprostřena rovnoměrně na delší dobu, nebo rozdělena na několik menších dávek s časovými prodlevami mezi nimi (frakcionace dávky).

Krom radikálů vznikají ještě molekulární produkty radiolýzy (H_2 , O_2 , H_2O_2) s životností jen okolo 10^{-6} s, protože se rychle přeměňují na reakční produkty. V řetězci reakcí následujícím po radiolýze je velice důležitá přítomnost kyslíku, ovlivňuje totiž radiosenzitivitu buněk. Tkáň s menším obsahem kyslíku mohou být více odolné. Přítomnost kyslíku zvyšuje vznik radikálů a brání reparativním pochodům v buňce. Buňky s dostatečným zásobením kyslíkem jsou 2–3x citlivější na záření.

Poškození buněk závisí také na rozmnožovacích schopnostech buňky. Pokud má buňka větší schopnost k rozmnožování a čím méně je diferencovaná, tím je citlivější. **Vysoce radiosenzitivní** jsou proto buňky na počátku vývoje (např. kostní dřev, samčí gonády, epitel střeva). **Radiorezistentní** jsou pak málo se dělící dobře diferencované buňky (mozek či myokard).

Základní typy radioterapie

Podle umístění zdroje záření ve vztahu k tělu nemocného lze rozlišit několik typů radioterapie. Ve vzdálenosti desítek centimetrů se jedná o **zevní (externí) radioterapii (external beam radiation therapy, EBRT, XRT, či také teleterapie)**. Pokud je zdroj záření zaveden do tělesných dutin nebo do tkání, hovoříme o **brachyterapii (BRT, sealed source radiation therapy)**.^[1]

Zevní radioterapie

U **zevní radioterapie** se využívá zdroj záření mimo tělo ozařovaného pacienta, zpravidla ve vzdálenosti 80–100 cm od těla pacienta, resp. od osy rotace ozařovacího přístroje.

Využívá se brzdné záření lineárního urychlovače. Jeho svazek záření je tvarován pomocí mnoholistového kolimátoru, který umožňuje přesné ozáření určené oblasti **technikou konformní radioterapie (3D CRT) i radioterapie s modulovanou intenzitou svazku (IMRT)**. Využitím těchto moderních technik je minimalizováno ozáření okolních zdravých tkání.

K léčbě může být kromě brzdného záření využito i svazku elektronů. Výhodou lineárního urychlovače je i možnost volby různé energie záření podle uložení nádoru. Čím vyšší energie záření, tím je větší průnik záření do hloubky. V některých případech, např. ozáření kožních nádorů, kostí, apod. je výhodné použít terapeutický rentgenový ozařovač.^[2]

Brachyterapie

Při **brachyterapii** je zdroj záření umístěn do těsné blízkosti ložiska nebo přímo do původního místa nádoru, event. do jeho lůžka. To umožňuje lokálně aplikovat ve srovnání se zevní radioterapií větší dávku v kratším čase. Hlavním smyslem této léčby je možnost zvýšení dávky v nádoru nebo jeho lůžku bez většího ozáření okolních zdravých tkání a orgánů. V minulosti se jako zdroj záření využívalo radium, avšak léčba byla příliš zdoluhavá. V současné době lze léčbu provést velmi rychle a po ambulantním zákroku může jít pacient domů. Brachyterapie se nejčastěji využívá v léčbě gynekologických nádorů (děložního čípku, dělohy, zevních rodidel). Brachyterapie se využívá i v léčbě nádorů zažívacího traktu (jícnu, žlučových cest, konečníku), v posledních letech pak i k léčbě nádorů prostaty.^[2]

Brachyterapie je dělena podle způsobu umístění radionuklidového zářiče v těle pacienta na:

- **Intrakavitární** – aplikátor je umístěn do tělní dutiny, ze které nádor vychází;
- **Intraluminární aplikace** – vodiče a zdroj záření je zaveden do lumen trubcového orgánu, např. u maligní stenózy způsobené nádory plic, jícnu, žlučových cest, rekta;
- **Intersticiální** – zdroj záření je zaveden přímo do nádorového ložiska nebo jeho lůžka;
- **Povrchová** – speciální aplikátory formou muláží jsou umístěny na povrch postižené kůže či sliznice.^[1]

Jak zevní radioterapie, tak brachyterapie se používají samostatně nebo se v indikovaných případech vzájemně kombinují. Díky novější metodě ozařování nádorů svazkem protonů a iontů se mohou zklidivovat i radiorezistentní, do této doby prakticky neléčitelné typy nádorů.

Konformní radioterapie

Konformní radioterapie, resp. trojrozměrná konformní radioterapie, dnes patří k moderně vedené léčbě radioaktivním zářením. Cílem je individuálně přizpůsobit ozařovaný objem nepravidelnému trojrozměrnému tvaru cílového objemu nádorového ložiska. Ozařuje se cílový objem s minimálním lemem a s menším zatížením zdravých tkání.



Žena připravena podstoupit radioterapii

Tím lze zvýšit dávku v cílovém objemu, což přináší vyšší lokální kontrolu. Snižuje se riziko vzniku především chronických ireverzibilních změn po ozáření a navíc je umožněno zvýšení dávky v cílovém objemu bez zvýšeného rizika poškození okolních zdravých tkání.

Prostorového souhlasu léčeného objemu (např. nádor, lůžko nádoru) a plánovacího cílového objemu lze dosáhnout kombinací několika technik konformní radioterapie:

1. **tvárováním ozařovacích polí pomocí individuálních vykrývacích bloků** vícelamelového kolimátoru (systém vykrývacích lamel v hlavici lineárního urychlovače individuálně upravující tvar ozařovacího pole)
2. **aplikací radioterapie s modulovanou intenzitou ozařovacího svazku** nebo obrazem řízené radioterapie, které jsou schopny vytvořit a provést ozáření přesně podle hranic cílového objemu i s konkávním průběhem; jejich cílem je co nejpřesnější ozáření s maximálním šetřením zdravých tkání;
3. **použitím trojrozměrných 3D plánovacích systémů.**

V České republice existují dva druhy ozařovacích přístrojů poskytující vysoce konformní techniky radioterapie, a to **gama nůž** a lineární urychlovače s mikrokolimátorem či konickými tubusy (X nůž). **Chystá se zavedení dalších systémů:** CyberKnife či TomoTherapy.^[1]

Leksellův gama nůž

Pomocí **Leksellova gama nože** je dosaženo požadovaného biologického efektu v malém cílovém objemu tkáně aplikací jedné dávky záření. Toto záření je soustředěno do úzkých svazků paprsků, které se kříží ve společném ohnisku. Do tohoto ohniska se umístí cíl, ve kterém má vzniknout ohraničená léze. Ta vznikne působením vysoké radiační dávky, kterou tvoří křížící se paprsky. Dávka do okolní tkáně je minimální a v malé vzdálenosti od ohniska představuje prakticky jednotlivý paprsek. Jinými slovy řečeno, ke koncentraci dostatečného množství energie potřebné k vyvolání žádoucí léčebné biologické reakce v malém ohraničeném objemu tkáně dochází překřížením úzkých svazků paprsků ionizujícího záření vedených z různých směrů ve společném ohnisku.

Záření gama nože je tvořeno kobaltovými zdroji izotopu ^{60}Co .^[3]

X nůž

X nůž je upravený **lineární urychlovač se stereotaktickým systémem** (mikrokolimátor upravující úzkými lamelami tvar ozařovacího svazku). Na rozdíl od gama nože, který je možno použít pouze ke stereotaktické radiochirurgii, lze lineární urychlovač se stereotaktickým systémem použít jak k radiochirurgii, tak i k stereotaktické radioterapii (i extrakraniální).

Další rozvíjející se moderní technikou je **kombinace stereotaktické radiochirurgie s technikou IMRT 4D-konformní radioterapie**.

Vývoj radioterapie dnes směřuje k tzv. **adaptivní (dynamické) radioterapii (ART)**, která individuálně umožňuje vyhodnotit a upravit změny vznikající v cílovém objemu v reálném čase (např. změnu polohy, velikosti cílového objemu při výrazné regresii nádoru či vzhledem k nově vzniklým anatomickým změnám při váhovém úbytku pacienta aj.). Dále umožňuje i ověřit dávku záření a případně upravit naplánované distribuce v průběhu léčby. Cílem je aplikovat správnou dávku do správného reálného objemu (tzv. radioterapie řízená dávkou, *Dose Guided Radiotherapy*, DGRT).^[1]

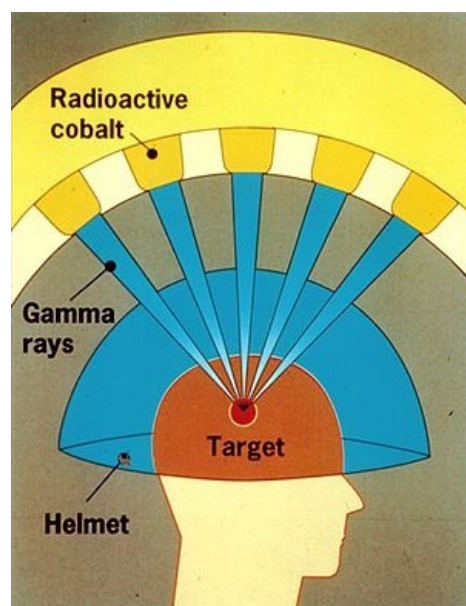
Specifické techniky radioterapie

Velkoobjemové techniky radioterapie, kdy jsou ozařovány „velké objemy velkými poli“ např. před transplantací krvetvorné tkáně:

- **technika ozáření kraniospinální osy** – u nádorů s neuroaxiální diseminací (např. u meduloblastomu), ozáření celý centrální nervový systém
- **ozáření pokožky celého těla elektronovým svazkem (sprchou)** – u lymfomů kůže
- **tzv. IF (*involved field*) radioterapie** – ozáření iniciálně postižených či reziduálních uzlin
- **intraoperační radioterapie (IORT)** – používá se jednorázové aplikace vysoké dávky záření na oblast lůžka nádoru během chirurgického výkonu.

Protonová terapie

Protonová terapie využívá v léčbě urychlených protonů. Má vyšší biologickou účinnost, neboť protony mají vyšší hustotu ionizace podél dráhy než fotony nebo elektrony. Využívají se kladně nabitá elementární částice jádra atomu vodíku – protonů, které mají větší hmotnost oproti elektronům. **Protony** jsou v cyklotronu **urychleny** na rychlost rovnající se přibližně **polovině rychlosti světla**. Jejich energie dosahuje hodnoty až 230 MeV a umožňuje tak zničit nádory až do hloubky 30 cm. **Protony** jsou poté usměrněny silným magnetickým polem do velmi úzkého paprsku a s vysokou mírou přesnosti přeneseny do prostorově zobrazeného zhoubného nádoru. Při zbrzdění v nádorové tkáni dojde k uvolnění energie, ionizaci a vzniku radikálů vedoucích k poškození DNA zasažené buňky.



Gamma nůž

Výhodou protonové terapie je tzv. **Braggův efekt**, tj. kdy se největší část energie předá v místě úplného zabrzdění protonu, v oblasti tzv. Braggova vrcholu, tu lze vhodnou energií modulovat do oblasti nádoru, kde tak dojde k maximálnímu účinku. Svazek urychlených částic ovšem musí mít vysokou energii a být velmi přesně cílen, jedině pak předá většinu energie výhradně nádorové tkáni. V porovnání s dosavadními ozařovacími postupy šetří zdravé tkáně před nádorem a zcela minimálně poškozuje zdravé tkáně za nádorem. Protože je nemocný ozařován v isocentrickém systému ze všech směrů a intenzitu paprsku lze modulovat, přináší tato metoda teoreticky výrazné snížení nežádoucích účinků léčby. Praktickým problémem je však úzký tvar Braggova píku, pro potřeby ozařování celého objemu nádoru je nezbytná superpozice množství svazků různých energií a nakumulovaná dávka před nádorem tak ve výsledku není tak nízká, jak by se mohlo zdát z tvaru Braggovy křivky pro jediný proton. Výhody protonové terapie proto stále čekají na potvrzení ze strany dlouhodobých klinických studií.

Tato **fyzikální vlastnost svazku protonů** – nízká vstupní dávka, maximální dávka energie v požadované hloubce a nulová výstupní dávka – umožňuje velmi plánovat rozložení dávky záření v těle pacienta.^[4]

Klinická aplikace radioterapie

Radioterapie je po chirurgické léčbě nejefektivnější kurativní léčbou. Dále je používána v léčbě **adjuvantní či neoadjuvantní**. Nezastupitelné místo má i v léčbě **paliativní**.

Kurativní (radikální) radioterapie je primární volbou léčby (např. kožní nádory, karcinomy děložního hrdla či spinocelulární karcinomy anu). 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. Obvykle je aplikována standardní frakcionací 2,0 Gy 1x denně, 5x týdně. V radikální léčbě se kombinuje zevní radioterapie s brachyterapií, především u gynekologických malignit (karcinom děložního čípku od klinického stadia IIb a pokročilejší; inoperabilní endometriální karcinomy, nádory pochvy aj.).

Cílem **adjuvantní radioterapie** 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 (např. parciální či totální mastektomie, resekce rekta, exstirpace glioblastomu, exstirpace spinocelulárního karcinomu kůže, nádorů hlavy a krku, resekce sarkomů měkkých tkání, karcinomu žaludku, aj.).

Cílem **neoadjuvantní radioterapie** je 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. Paliativní radioterapie je obvykle aplikována v několika málo frakcích s vyšší dávkou na frakci (např. 10x3 Gy, 5x4 Gy) a jednoduchými ozařovacími technikami (1–2 ozařovací pole). Výjimkou není ani použití jednorázového ozaření vysokou dávkou (1x6–8 Gy) u pacientů s předpokládanou krátkou dobou života. U paliativní radioterapie s dlouhodobým záměrem se aplikují dávky vyšší, zpravidla standardní frakcionací.^[1]

Nenádorová radioterapie ulevuje od obtíží způsobených nenádorovým onemocněním či zabraňuje zhoršení funkce postiženého orgánu.

Odkazy

Související články

- Protinádorová terapie

Zdroje

- ZOUL, David. Biologické účinky ionizujícího záření, <http://www.cytoprostor.euweb.cz/radiobiologie/radiobiologie.pdf>
- Česká onkologická společnost České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně*, <https://www.linkos.cz/pacient-a-rodina/lecba/jak-se-lecit/radioterapie-ozarovani/>
- MUDr. L. HYNKOVÁ, MUDr. H. DOLEŽALOVÁ, Ph.D., prof. MUDr. P. ŠLAMPÁ, CSc. Radioterapie. Učební texty pro studenty 5. roč. LF MU Brno Klinika radiační onkologie, LF MU.
- Základní princip gama nože, <https://www.homolka.cz/cs-CZ/oddeleni/stereotakticka-a-radiacni-neurochirurgie-osrn/lekselluv-gama-nuz.html>
- Dirk VeRELLEN, Mark De RIDDER, Nadine LINTHOUT, Koen TOURNEL, Guy SOETE & Guy STORME. Innovations in image-guided radiotherapy. *Nature Reviews Cancer* 7, 949 -960 (December 2007)
- NAVRÁTIL, Leoš a Jozef ROSINA. *Medicínská biofyzika*. Vyd. 1. Praha: Grada, 2005, 524 s. ISBN 80-247-1152-4.

Reference

- Radioterapie - učební texty pro studenty 5. roč. LF MU Brno. Klinika radiační onkologie, LF MU. Vypracovali: MUDr. L. Hynková, MUDr. H. Doležalová, Ph.D., prof. MUDr. P. Šlampa, CSc.
- Společnost radiační onkologie, biologie a fyziky, <https://www.srobf.cz/cz/home/>
- Základní princip gama nože, <https://www.homolka.cz/cs-CZ/oddeleni/stereotakticka-a-radiacni-neurochirurgie-osrn/lekselluv-gama-nuz.html>

