

ΑΡΧΕΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Το παράδειγμα του ΜΚΠ

Κουλουνλίας Ε. Βασίλειος
Ακτινοθεραπευτής-Ογκολόγος
Αναπληρωτής Καθηγητής Ιατρικής Σχολής
Παν. Αθηνών

**Β' ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ
ΑΤΤΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ**



Γιατί χρειζόμαστε τη ραδιοβιολογία?

- «Η ραδιοβιολογία είναι για τον Ακτινοθεραπευτή Ογκολόγο ότι για τον κλινικό Ιατρό ή Νοσοκόμο η σωστή χορήγηση φαρμάκου»
- *G. Steel (πατέρας της σύγχρονης ραδιοβιολογίας)*

ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ

- Η απορρόφηση της ιοντίζουσας ακτινοβολίας από τα βιολογικά υλικά δημιουργεί **ιοντισμούς και διεγέρσεις** με αποτέλεσμα τη δημιουργία ορισμένων σχηματισμών που ονομάζονται **ελεύθερες ρίζες**.
- Οι ελεύθερες ρίζες είναι άτομα ή μόρια ηλεκτρικά ουδέτερα, με ίσους αριθμούς πρωτονίων και ηλεκτρονίων, αλλά ένα ηλεκτρόνιο της εξωτερικής στιβάδας δεν σχηματίζει ζεύγος (ασύζευκτο ηλεκτρόνιο), με αποτέλεσμα οι ελεύθερες ρίζες να είναι εξαιρετικά χημικώς **δραστικές**. Επειδή το μόριο που κυριαρχεί ποσοτικά στα βιολογικά υλικά είναι αυτό του ύδατος, είναι αυτό που κυρίως δέχεται την επίδραση της ακτινοβολίας.

Αλληλεπίδραση ακτινοβολίας- Βιολογικών υλικών 1.

- Η πρώτη αντίδραση γίνεται σε χρόνο 10^{-18} sec:
- $\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_2\text{O}^{+0} + \text{e}^-$
- όπου ο κυκλίσκος στο δεξιό μέρος του χημικού τύπου, συμβολίζει ένα ασυζευκτό ηλεκτρόνιο. Γύρω στα 10^{-12} δευτερόλεπτα αργότερα το ηλεκτρόνιο συνδέεται με μόρια νερού ["ενυδατωμένο ηλεκτρόνιο", $\text{e}(\text{aq})$], ενώ ταυτόχρονα η εξαιρετικά δραστική ρίζα H_2O^{+0} διασπάται:
- $\text{H}_2\text{O}^{+0} \rightarrow \text{H}^+ + \text{OH}^\circ$
- Επίσης μπορεί να παραχθεί μια ρίζα ελεύθερου υδρογόνου:
- $\text{e}(\text{aq}) + \text{H}^+ \rightarrow \text{H}^\circ$
- αλλά και:
- $\text{OH}^\circ + \text{OH}^\circ \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2$

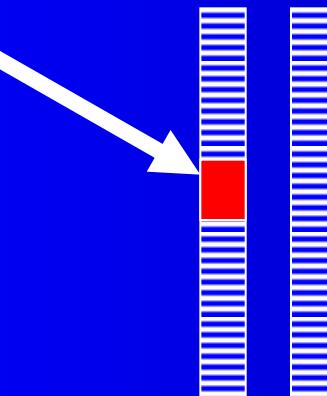
Αλληλεπίδραση ακτινοβολίας- Βιολογικών υλικών 2.

- Συνοπτικά, η ραδιόλυση του ύδατος περιγράφεται από την εξίσωση:
- $\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{e(aq)} + \text{OH}^\circ + \text{H}^\circ + \text{H}_2 + \text{H}_2\text{O}_2$
- Οι ελεύθερες ρίζες OH° , είναι ασταθείς και εξαιρετικά δραστικές, γι' αυτό και η εμβέλεια τους είναι μικρότερη από 100 Angstrom. Εάν ένα οργανικό μόριο, RH (π.χ. DNA), βρεθεί μέσα στην τροχιά των ελευθέρων ριζών, θα συμβούν αντιδράσεις της μορφής:
 $\text{RH} + \text{OH}^\circ \rightarrow \text{R}^\circ + \text{H}_2\text{O}$
- Θα παραχθούν δηλαδή οργανικές ρίζες R° , που ως ασταθείς και με υψηλό ενεργειακό περιεχόμενο, θα μετασχηματιστούν γρήγορα προκαλώντας μεταβολή-βλάβη στη δομή του οργανικού μορίου.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΟΞΥΓΟΝΟΥ.

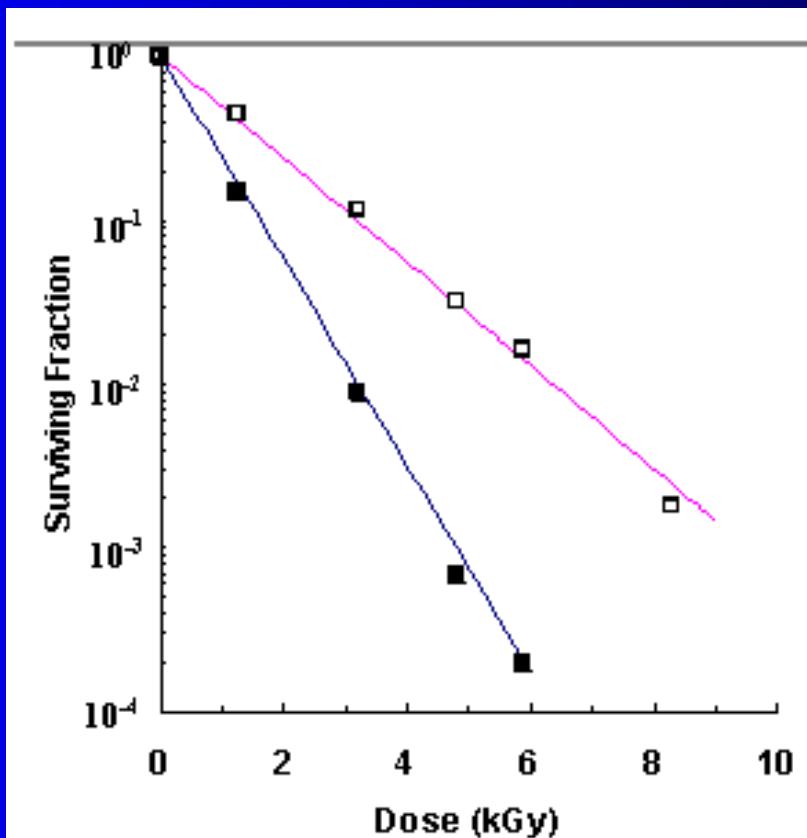
- Το μοριακό οξυγόνο στο περιβάλλον των ακτινοβολημένων κυττάρων, δημιουργεί πολλές ελεύθερες ρίζες ενώ το τοξικό μόριο H_2O_2 , ενώνεται με μόρια-δότες H και "μονιμοποιεί" τις βλάβες στα οργανικά μόρια.
- Το οξυγόνο είναι ο κυριότερος ακτινευαισθητοποιός παράγοντας

Φυσικοχημικό στάδιο και βιολογική επίδραση ακτινοβολίας (συνοπτικά)

- Ραδιόλυση ύδατος – Δραστικές ρίζες – βλάβη DNA
- $\text{H}_2\text{O} + \text{hv} \rightarrow \text{e(aq)} + \text{OH}^\circ + \text{H}^\circ + \text{H}_2 + \text{H}_2\text{O}_2$
- $\text{H}^\circ + \text{O}_2 \rightarrow \text{HO}_2^\circ$ (**ΟΞΥΓΟΝΟ!**)
- HO_2°  DNA → Βλάβη

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΟΞΥΓΟΝΟΥ 3.

- Τυπικές ln-[δόσης-επιβίωσης] καμπύλες για παρουσία (μαύρα κλειστά τετράγωνα) και στην απουσία (κενά τετράγωνα) O₂.



Η ΥΠΟΞΙΑ ΣΤΟΥΣ ΟΓΚΟΥΣ

- Η αύξηση του μεγέθους του όγκου προϋποθέτει αύξηση της αιματικής τροφοδοσίας. Αυτό επιτελείται με τη δημιουργία νεόπλαστων αγγείων και ονομάζεται **αγγειογένεση**, μόνο που τα αγγεία αυτά συνήθως είναι **ατελή** μορφολογικά και λειτουργικά και δεν τροφοδοτούν με επάρκεια όλες τις περιοχές του όγκου με οξυγόνο και θρεπτικά συστατικά.
- Κύτταρα που βρίσκονται σε απόσταση 100-180 μμ από κάποιο αγγείο είναι δυνατό να προσλάβουν οξυγόνο με διάχυση. Κύτταρα που βρίσκονται σε μεγαλύτερη απόσταση από αιμοφόρο αγγείο δεν αναπνέουν και καταστρέφονται, σχηματίζοντας περιοχές νεκρώσεως στον όγκο. Στα όρια αυτών των περιοχών υπάρχουν κύτταρα ζωντανά αλλά **υποξικά** και επομένως, σχετικώς **ακτινοάντοχα**.

ΥΠΟΞΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ (Steel et al.)

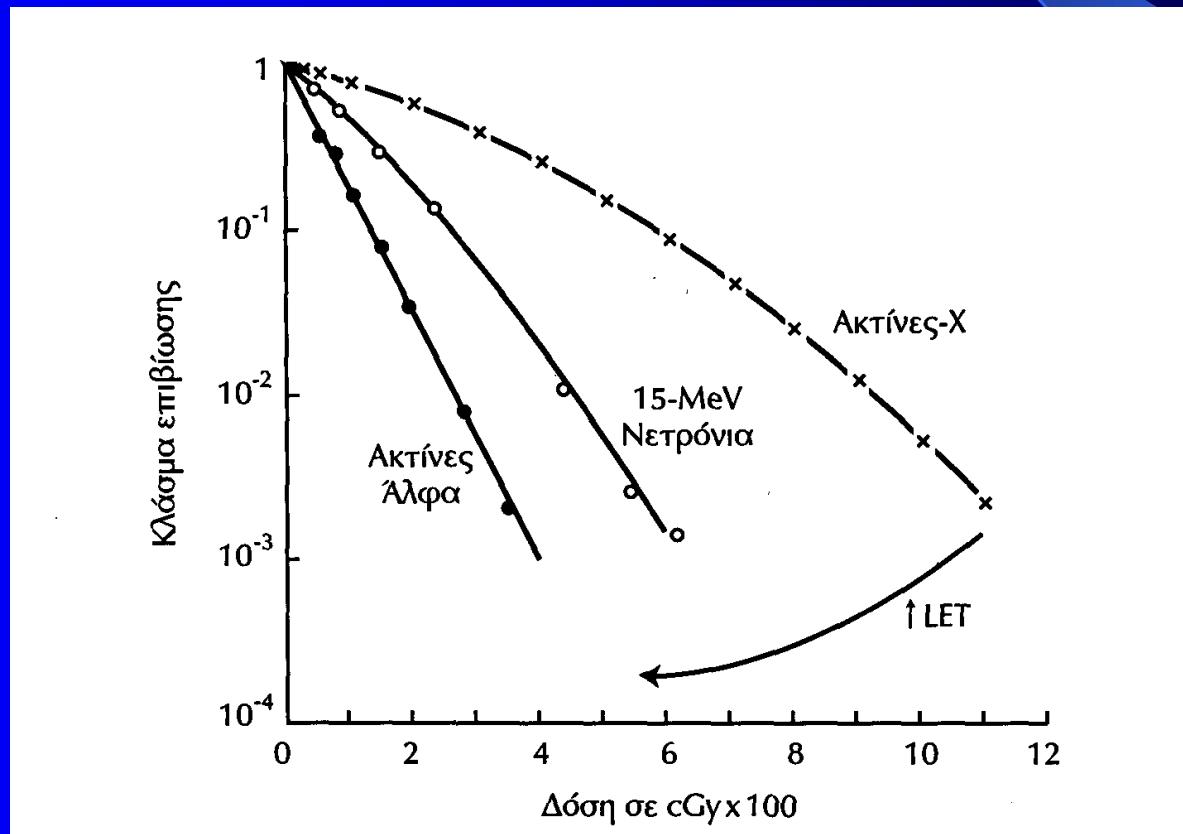


ΓΡΑΜΜΙΚΑ ΕΝΑΠΟΤΙΘΕΜΕΝΗ ΕΝΕΡΓΕΙΑ (LINEAR ENERGY TRANSFER, L.E.T.)

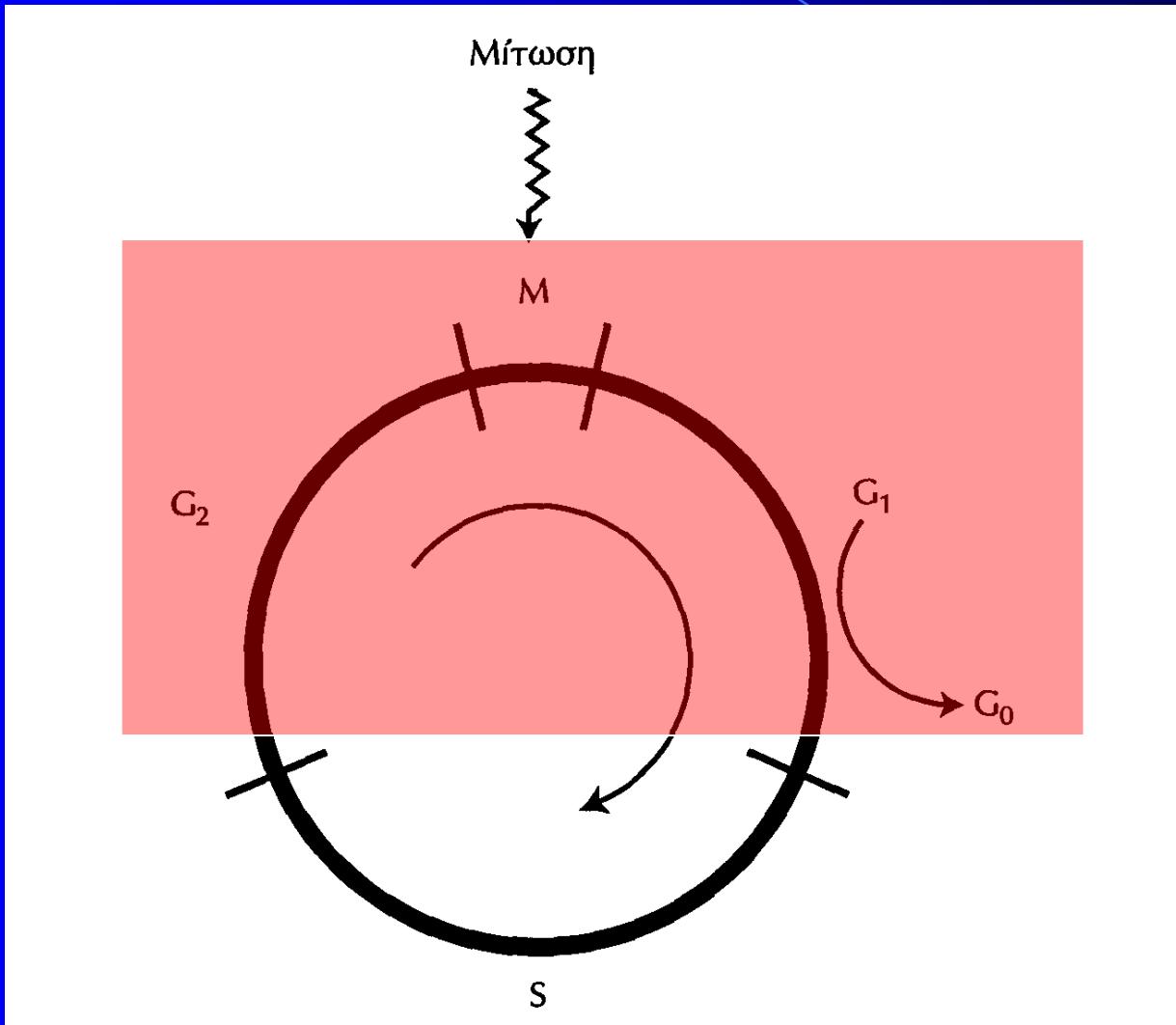
- Ένα φορτισμένο σωματίδιο κατά την πορεία του μέσα σε κάποιο υλικό, αποθέτει την ενέργεια του στα μόρια του υλικού αυτού, κατά μήκος της τροχιάς του.
- Η μέση εναποτιθέμενη ενέργεια ανά μονάδα μήκους της τροχιάς του σωματιδίου, ονομάζεται γραμμικά εναποτιθέμενη ενέργεια (Linear Energy Transfer, L.E.T.) και μετριέται σε keV/μm.
- Επομένως, υψηλή LET, σημαίνει πυκνούς ιοντισμούς και κατά συνέπεια μεγαλύτερη βιολογική βλάβη.

LET

- Καμπύλες επιβίωσης για διάφορα είδη ακτινοβολίας. Όσο αυξάνεται η τιμή της LET, αυξάνεται και ο αριθμός των κυττάρων που καταστρέφονται, ενώ οι καμπύλες επιβιώσεως χάνουν προοδευτικά τον "ώμο" και αποκτούν μεγαλύτερη κλίση

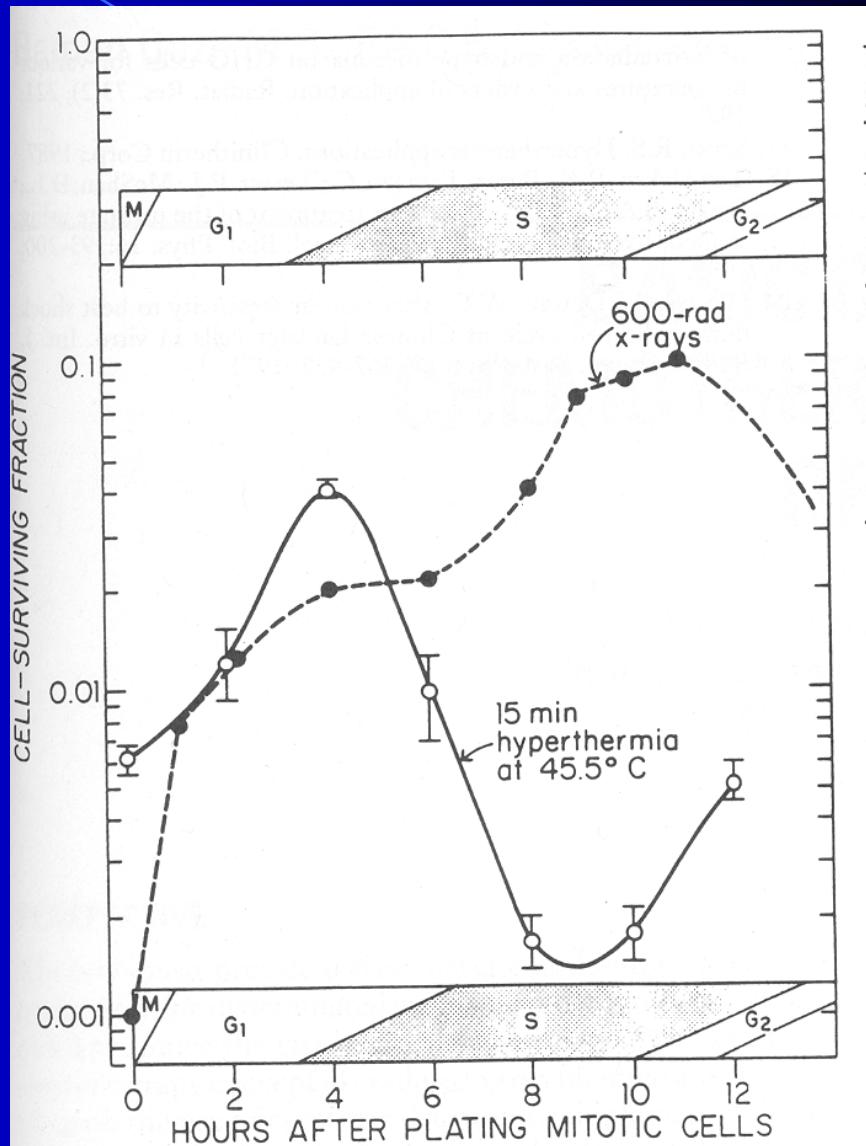


Κυτταρικός κύκλος (σχ. 4)



Κυτταρικός κύκλος

- Η ακτινοευασθησία είναι μεγίστη στη φάση G_2 -M και ελαχίστη στη φάση S.



Η βλάβη του DNA

- *To DNA είναι το σημαντικότερο κυτταρικό συστατικό που μπορεί να πληγεί, αφού μεταφέρει το γενετικό κώδικα. Ως το πιο εναίσθητο τμήμα του θεωρούνται οι βάσεις της πυριμιδίνης. Άλλα σημαντικά μόρια του κυττάρου που είναι δυνατό να πληγούν από την ακτινοβολία είναι τα ένζυμα και οι πρωτεΐνες των κυτταρικών μεμβρανών. Στις πρωτεΐνες, εναίσθητος στην ακτινοβολία είναι ο πεπτιδικός δεσμός.*
- *Η ακτινοβολία επιφέρει πολλών ειδών βλάβες στο μόριο του DNA, πολλές από τις οποίες το κύτταρο τις επιδιορθώνει, άλλες τις μεταβιβάζει στους απογόνους του (εφόσον είναι βιώσιμο μετά την ακτινοβόληση) ενώ μικρό, σχετικά, ποσοστό βλαβών, οδηγούν στον κυτταρικό θάνατο.*
- *Εκτός από τα λεμφοκύτταρα, τα ωοκύτταρα και τα ορώδη κύτταρα της παρωτίδας, τα οποία μετά από ακτινοβόληση καταστρέφονται κατά τη μεσόφαση, όλα τα άλλα είδη των κυττάρων των θηλαστικών, υφίστανται αυτό που ονομάζεται "μιτωτικός θάνατος".*

Μιτωτικός θάνατος

- Τα κύτταρα δεν πεθαίνουν αμέσως, αλλά μόλις επιχειρήσουν την επόμενη ή τις λίγες επόμενες μιτώσεις.
- Μάλιστα κατά σύμβαση, το κριτήριο της ακεραιότητας ενός κυττάρου, είναι να δώσει 50 νέα κύτταρα, δηλαδή να ολοκληρώσει 5-6 μιτώσεις ($25=32$, $26=64$).

ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΕΣ ΒΛΑΒΕΣ

ΤΥΠΟΙ ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΩΝ ΒΛΑΒΩΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ						
Σε ένα χρωμόσωμα	Φυσιολογικό	Τελικό τμήμα	Ενδιάμεσο τμήμα	Δακτύλιος με κεντρόμερο	Χωρίς κεντρόμερο	Ανάστροφη επικόλληση
Μεταξύ χρωμοσωμάτων	Φυσιολογικά			Δικεντρικό χρωμ. + τμήμα		Συμμετρική ανταλλαγή

Δυνητικά θανατηφόρα βλάβη

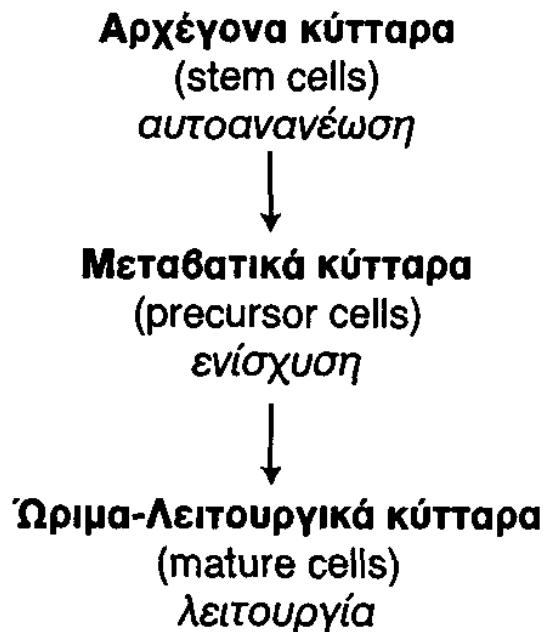
- Έχει παρατηρηθεί, ότι η κυτταρική επιβίωση εμφανίζεται σχετικά ψηλότερη εάν τα ακτινοβολημένα κύτταρα τοποθετηθούν σε συνθήκες διατροφικής αποστέρησης, υποξίας, σε πολύ πυκνές καλλιέργειες ή ανασταλεί η πρωτεϊνοσύνθεση με κυκλοεξαμίδη.
- Η αύξηση της επιβίωσης οφείλεται στην **επιδιόρθωση** μιας ακτινικής βλάβης που λέγεται **δυνητικά θανατηφόρα**, αφού είναι θανατηφόρα μόνο εάν δεν δοθεί στο κύτταρο ο χρόνος για την επιδόρθωσή της. Η φύση της βλάβης αντής και οι μηχανισμοί επιδιόρθωσης της είναι ανάλογοι της μη θανατηφόρας βλάβης.

ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΚΙΝΗΤΙΚΗ ΤΩΝ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΙΣΤΩΝ

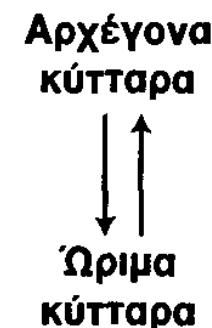
- Στην κλινική ραδιοβιολογία είναι χρήσιμο να διακρίνονται οι φυσιολογικοί ιστοί του ενήλικα, ανάλογα με το αν η ανανέωση και η λειτουργία τους, επιτελούνται από τους ίδιους κυτταρικούς πληθυσμούς.
- Οι ιστοί στους οποίους η ανανέωση και η λειτουργία γίνονται από διαφορετικούς κυτταρικούς πληθυσμούς, ονομάζονται ιεραρχικού τύπον (**Hierarchical-H**) λόγω της "ιεραρχικής" δομής τους. Τέτοιοι ιστοί είναι τα επιθήλια (έντερο, δέρμα κ.λ.π.), ο αιμοποιητικός ιστός, κ.λ.π.
- Αντίθετα, αυτοί στους οποίους η ανανέωση και η λειτουργία επιτελούνται από τους ίδιους κυτταρικούς πληθυσμούς, διαθέτουν δηλαδή μία "ευελιξία" στη βιολογική τους συμπεριφορά, ονομάζονται ευέλικτοι (**Flexible-F**). Παραδείγματα οργάνων που αποτελούνται από τέτοιους ιστούς είναι το ήπαρ, ο πνεύμονας, οι νεφροί, ο νωτιαίος μυελός

Ιστοί τύπου H, F

ΙΣΤΟΙ ΤΥΠΟΥ Η
Ιεραρχική δομή



ΙΣΤΟΙ ΤΥΠΟΥ Φ
Εύκαμπτη δομή



Ανταπόκριση των ιστών τύπου Η στην ακτινοβολία

- Η ακτινοβολία στους ιστούς τύπου Η βλάπτει τους κυτταρικούς πληθυσμούς με τη μεγαλύτερη μιτωτική δραστηριότητα, δηλαδή κυρίως τα μεταβατικά-διαιρούμενα κύτταρα. Αυτό σημαίνει ότι τα ώριμα-λειτουργικά κύτταρα που φυσιολογικά καταστρέφονται με το ρυθμό που χαρακτηρίζει κάθε ιστό, δεν αντικαθίστανται επαρκώς. Η μείωση, επομένως, των ώριμων-λειτουργικών κυττάρων διεγείρει έμμεσα και τα αρχέγονα-πολυδύναμα σε αύξηση της μιτωτικής τους δραστηριότητας, με αποτέλεσμα να εκδηλώνεται και σε αυτά, η ακτινική βλάβη που έχουν υποστεί. Η μείωση των λειτουργικών κυττάρων θα συνεχιστεί, θα εκδηλωθεί κλινικά η ακτινική βλάβη (συμπτωματολογία και αντικειμενικά ευρήματα) στον ακτινοβολημένο ιστό και ανάλογα με τη δόση, είναι πιθανή, τελικά, η κατάρρευση του ιστού.
- Επομένως, ο **χρόνος μετά την ακτινοβόληση, στον οποίο εκδηλώνεται, η ακτινική βλάβη, είναι άμεση συνάρτηση της διάρκειας ζωής των ώριμων-λειτουργικών κυττάρων. Για την επιδερμίδα υπολογίζεται σε 15-20 μέρες, ενώ για το επιθήλιο του λεπτού εντέρου, σε 3 ημέρες.**

ΟΞ.Α.Ι.

- Επειδή, φυσιολογικά, οι χρόνοι ζωής των κυττάρων στους ιστούς τύπου H, είναι της τάξεως ημερών ή λίγων εβδομάδων, στην κλινική ακτινοθεραπεία οι αντιδράσεις τους παρατηρούνται όσο διαρκεί η αγωγή. Γι' αυτό το λόγο ονομάζονται **οξείες αντιδράσεις** και οι ιστοί τύπου H, συχνά αποκαλούνται **οξέως αντιδρώντες ιστοί (ΟΞ.Α.Ι)**.

Ανταπόκριση των ιστών τύπου F στην ακτινοβολία ΟΨ.Α.Ι.

- Ετονς ιστούς τύπου F ο ρυθμός κυτταρικής ανανέωσης είναι βραδύς και γι' αυτό η ακτινική βλάβη εκδηλώνεται μετά από μακρό χρονικό διάστημα, που μπορεί να εκτείνεται έως και χρόνια μετά την ακτινοβόληση.
- Γι' αυτό οι αντιδράσεις των ιστών αυτών, ονομάζονται όψιμες ακτινικές αντιδράσεις και αντίστοιχα οι ιστοί αυτοί ονομάζονται όψιμα αντιδρώντες ιστοί (ΟΨ.Α.Ι.).
Συμβατικά, όψιμες αντιδράσεις, θεωρούνται αυτές που παρατηρούνται τρεις (ή, σύμφωνα με άλλους) έξι μήνες μετά από το τέλος της ακτινοθεραπείας.

ΟΞΙΜΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ

- Οι όψιμες παρενέργειες της ακτινοθεραπείας γενικά συνίστανται στη νέκρωση ή/και αντικατάσταση του φυσιολογικού λειτουργικού ιστού από ουλώδη ιστό. Οι όψιμες παρενέργειες που παρατηρούνται στο δέρμα είναι: σκλήρυνση, τηλαγγειεκτασίες, νέκρωση, εξέλκωση και δημιουργία συριγγίων. Για το νευρικό ιστό είναι η απομυελίνωση, νέκρωση και δημιουργία ουλώδους ιστού. Δραματική κλινική έκφραση αυτών είναι η εγκάρσια μυελίτιδα από υπερδοσολόγηση του νωτιαίου μυελού.
- Για τον οστίτη ιστό όψιμη παρενέργεια είναι η οστεονέκρωση, για τον πνεύμονα η πνευμονική ίνωση κ.λ.π.
- Ουσιαστικό κριτήριο επιτυχίας της ακτινοθεραπευτικής αγωγής είναι η αποφυγή των όψιμων παρενεργειών, αφού αυτές είναι μη αναστρέψιμες και μπορεί να θέσουν σε κίνδυνο τη ζωή ή την ακεραιότητα του ασθενούς.

ΚΕΡΜΑΤΙΣΜΟΣ ΔΟΣΗΣ (fractionation)

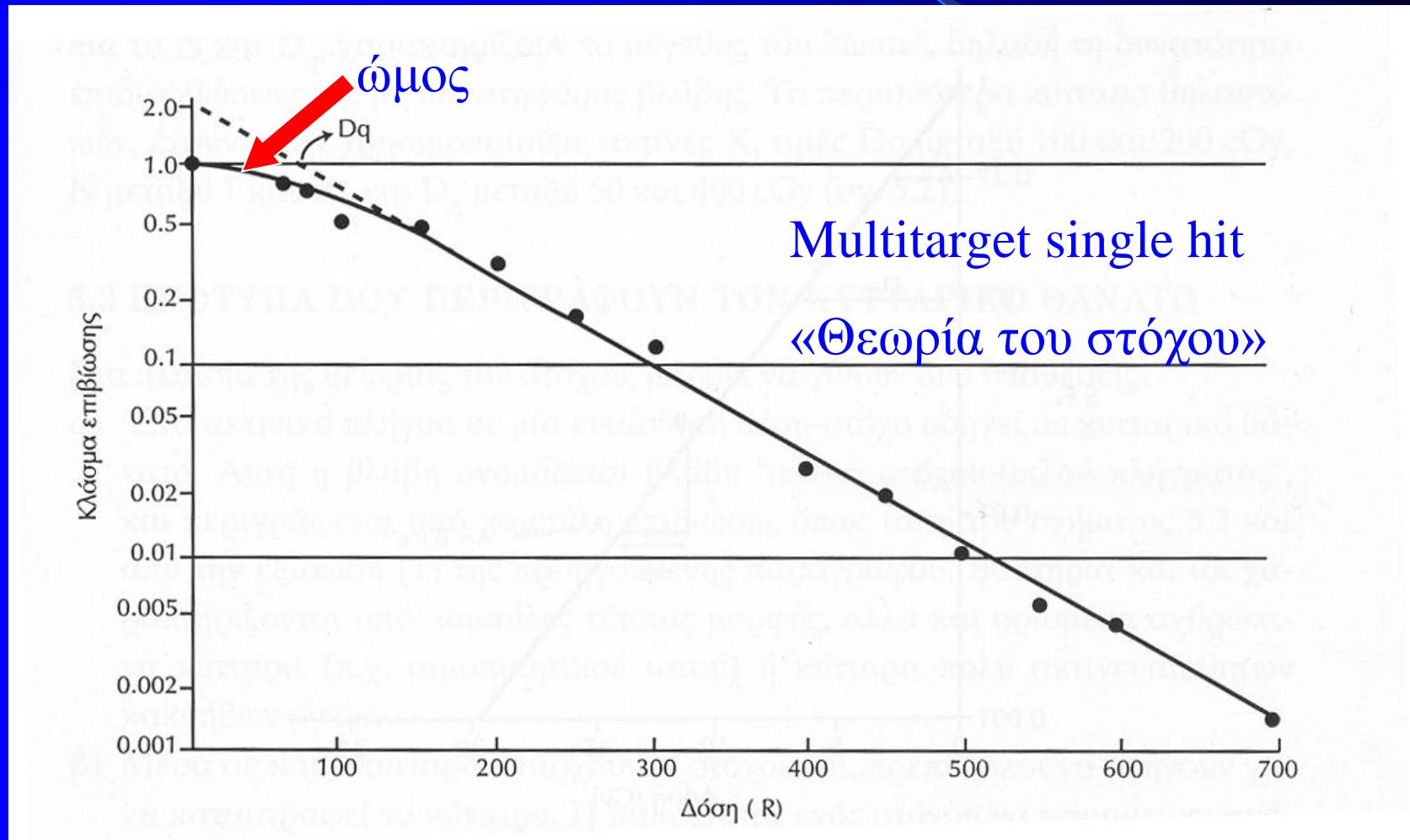


**ΔΕΝ ΥΠΑΡΧΕΙ
ΤΙΠΟΤΑ
ΜΑΓΙΚΟ!**

Η θεωρία του στόχου

- Η θεωρία του στόχου βασίζεται σε δύο υποθέσεις. Η πρώτη αφορά στη φύση της ακτινοβολίας, ως παράγοντα που δρα με "ασυνεχή" εναπόθεση ενέργειας στο μέσο, περίπου όπως δρούν οι σφαίρες πολυβόλου, δηλαδή με διακριτά πλήγματα (ιοντισμούς).
- Η δεύτερη υπόθεση έχει σχέση με το βιολογικό αντικείμενο, το κύτταρο, ως μία πολύπλοκη δομή, της οποίας κάποια δομικά στοιχεία (θέσεις-στόχοι) διακρίνονται από πολύ μεγαλύτερη ευαίσθησία στα "πλήγματα" της ακτινοβολίας.
- Στα πλαίσια της θεωρίας του στόχου, υπάρχουν ευαίσθητες θέσεις-στόχοι μέσα σε κάθε κύτταρο, που πρέπει όλες να καταστραφούν για να θανατωθεί το κύτταρο. Κάθε θέση, μπορεί να καταστραφεί από ένα ή περισσότερα πλήγματα, ενώ αν καταστραφούν $n-1$ θέσεις, το κύτταρο επιβιώνει και επιδιορθώνει τις βλάβες, αν φυσικά δεν ακολουθήσει άλλη ακτινοβόληση στο μεταξύ διάστημα.

- Καμπύλη επιβίωσης θηλαστικών
(Puck-Marcus, 1956)



- Ο ρόλος της **συνολικής δόσης** και της **θεωρίας του στόχου** στην επιβίωση των κυττάρων.
- multitarget single hit (MTSH) equation:

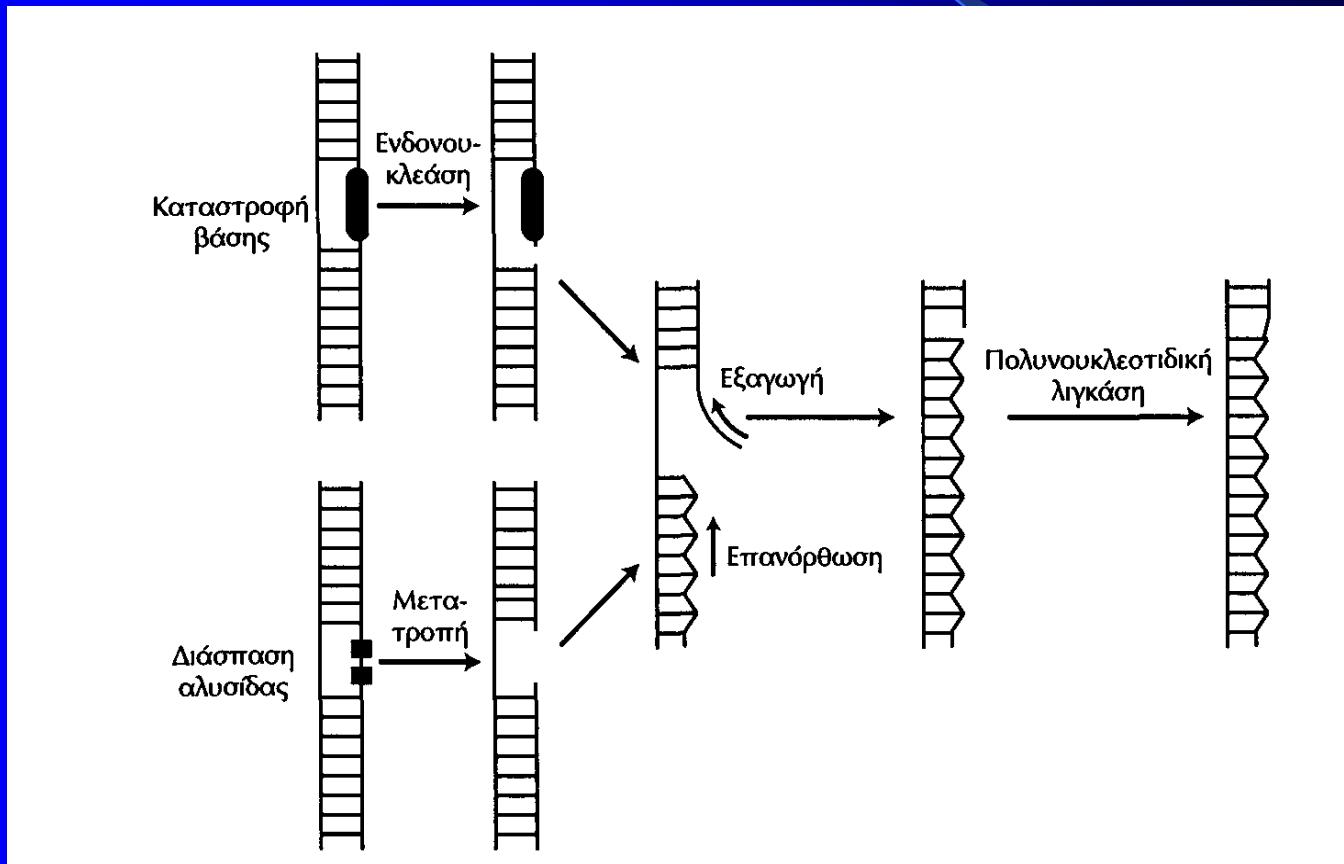
$$P = 1 - (1 - e^{-KD})^N$$

where P is the surviving fraction,
 K is the radiation inactivation constant,
 D is the radiation dose and

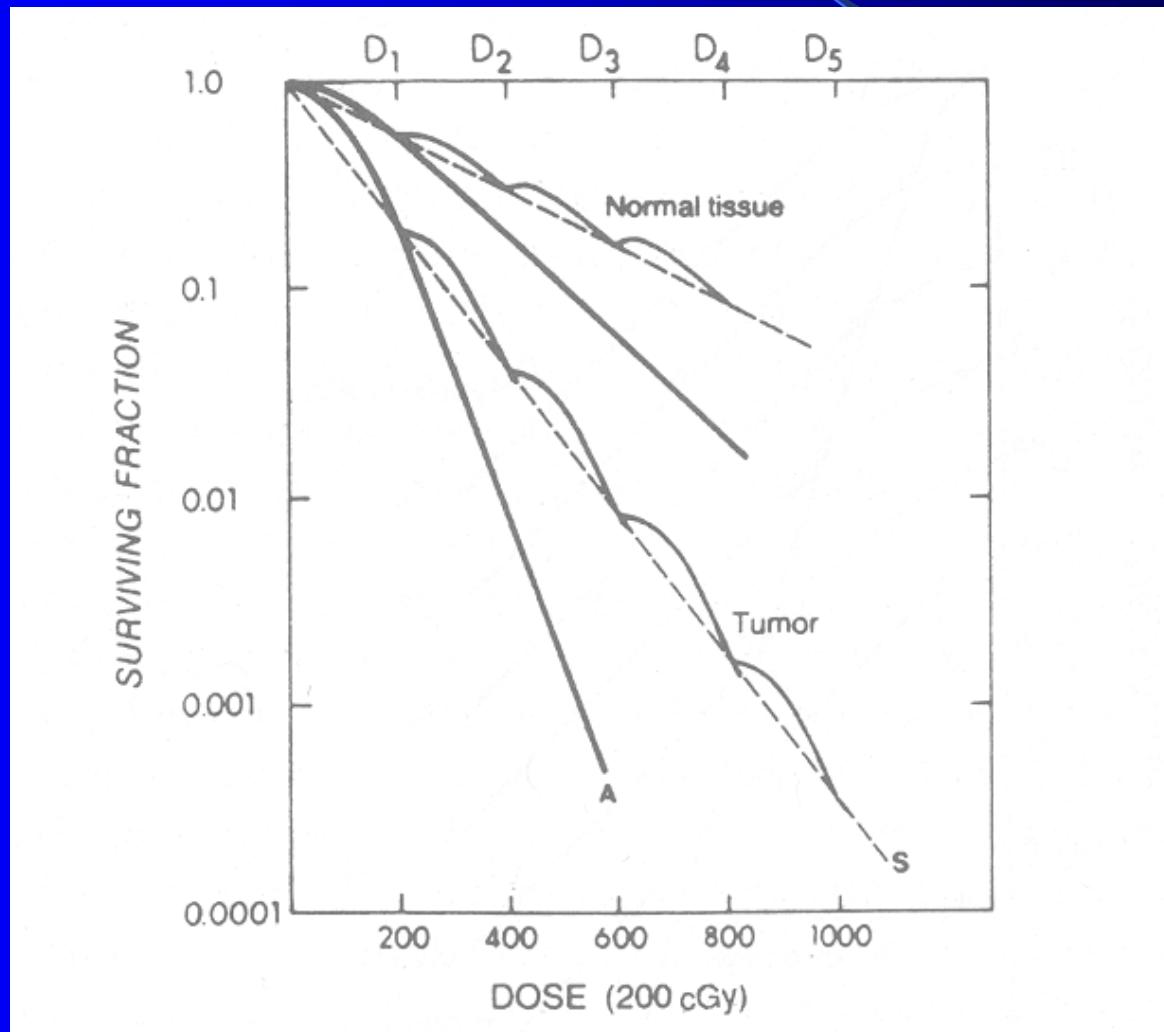
N is the number of target.

- Η καμπύλη αυτή αποτελείται από δύο τμήματα.
- Το πρώτο αφορά στην περιοχή των χαμηλών δόσεων και έχει τη μορφή "ώμου" (shoulder), πράγμα που σημαίνει μειωμένη αποτελεσματικότητα της ακτινοβολίας στις χαμηλές δόσεις και το δεύτερο, είναι ευθύγραμμο-εκθετικό. Εάν έχουμε 100, π.χ., κύτταρα και σ' αυτά κατανεμηθούν με τυχαίο τρόπο 100 θανατηφόρα πλήγματα, τότε το 37% (=e-1) των κυττάρων-στόχων θα αποφύγει οποιοδήποτε πλήγμα και θα επιβιώσει.
- Εάν η δόση για να επιβιώσει το 37% των κυττάρων είναι Do , ο αριθμός των θανατηφόρων πληγμάτων ανά κύτταρο μετά από δόση D , θα είναι D/Do .

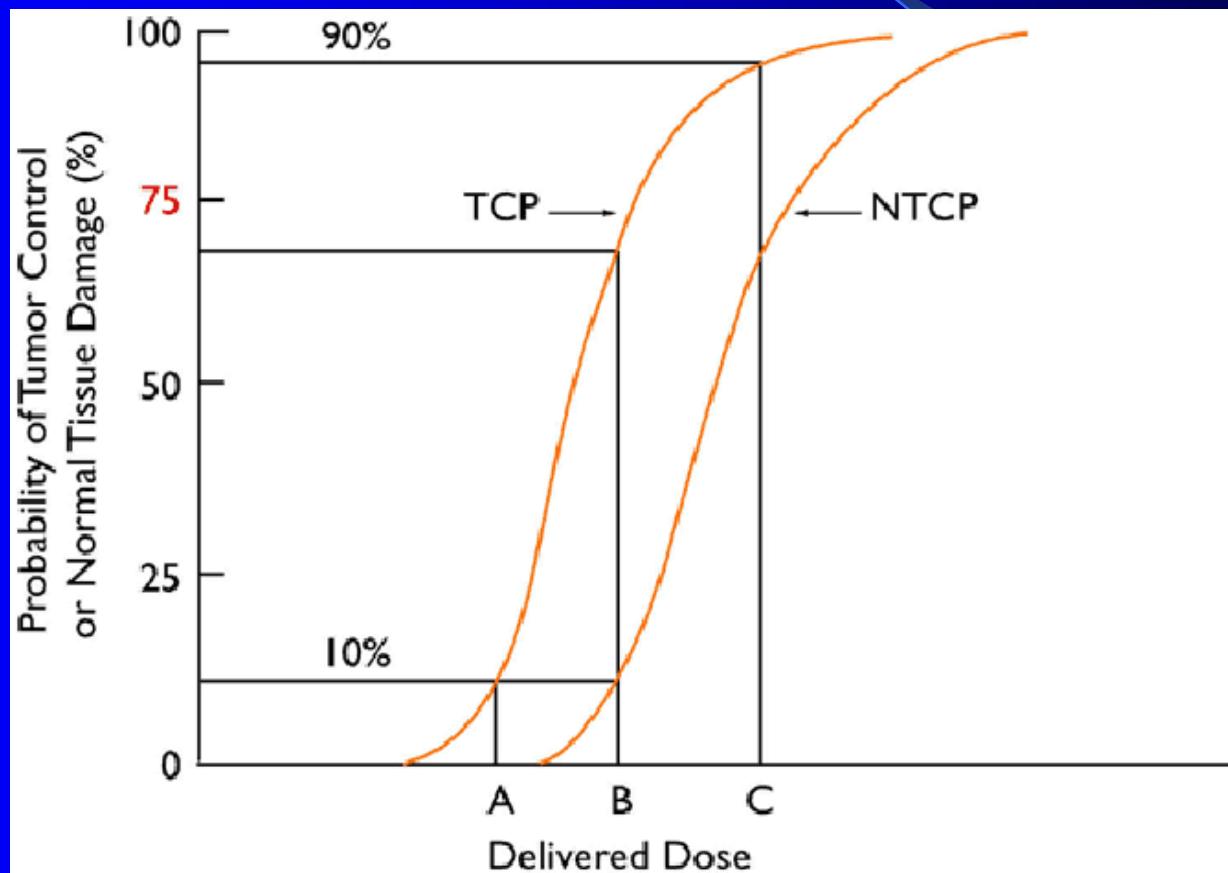
Τυπική διαδικασία της επιδιόρθωσης της μη θανατηφόρας βλάβης, σχηματικά.

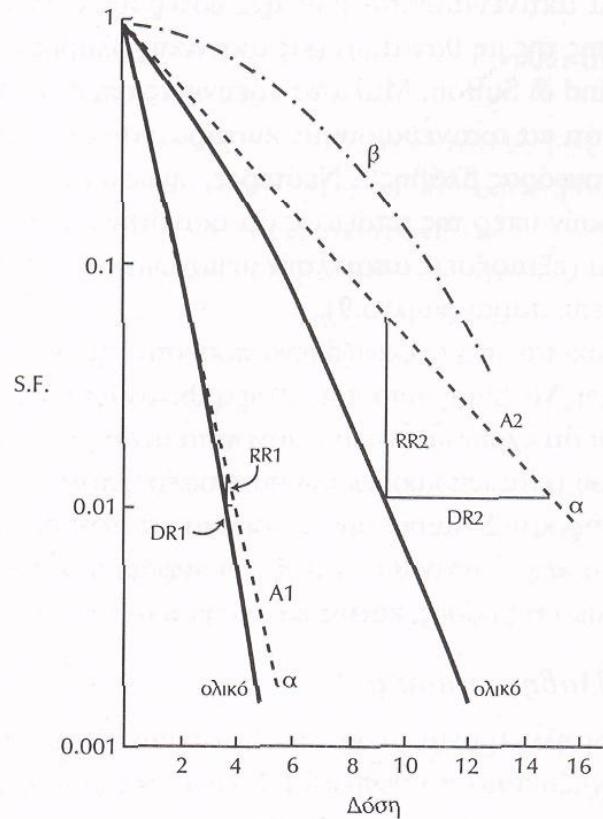


Κλασματοποίηση δόσης (fractionation)



Θεραπευτικό παράθυρο





Η κλίση της καμπύλης επιβιώσης επηρεάζεται πολύ περισσότερο από το β συστατικό, όταν το συστατικό α είναι μικρό (μικρή κλίση). Οταν η κλίση της γραμμικής βλάβης είναι μεγάλη, η προσθήκη της β-συνιστώσας δεν επηρεάζει σημαντικά τη συνισταμένη κλίση της καμπύλης επιβιώσεως.

Δόσεις ανοχής φυσιολογικών ιστών

Σπερματο/ωοκύτταρα, Φακός	10 Gy
Νεφρός, Πνεύμονας	30 Gy
Ηπαρ, μυελός οστών	40 Gy
Καρδιά, Γαστρεντερικό, Νωτιαίος μυελός	50 Gy
Εγκέφαλος, ορθό, ουρ. Κύστη	60-70 Gy

Γραμμικό τετραγωνικό πρότυπο Linear quadratic model (LQ)

- Βλάβες τύπου α είναι βλάβες δυνητικά επανορθώσιμες
- Βλάβες τύπου β δεν είναι επανορθώσιμες
- Ιστοί τύπου H (ιεραρχική δομή) με ταχεία ανανέωση κυττάρων: οξείες βλάβες

Δέρμα, βλενογόνοι,

- Ιστοί τύπου F (εύκαμπτη δομή) με βραδεία ανανέωση κυττάρων: όψιμες βλάβες
- Νευρικός ιστός

Μαθηματικός φορμαλισμός

- Το βιολογικό αποτέλεσμα της δόσης D με ημερήσια δόση d, n συνεδρίες και λόγο α/β περιγράφεται από την βιολογικά δραστική δόση BED:
- $BED = n \cdot d \left(1 + d / (\alpha/\beta) \right)$
- Ο λόγος α/β έχει μεγάλες τιμές (≥ 10) για ταχέως αναδιπλασιαζόμενους ιστούς (βλεννογόνος και κακοήθεις όγκοι), ενώ έχει μικρές τιμές (< 5) για βραδέως αναδιπλασιαζόμενους ιστούς (νευρικά κύτταρα, χαμηλής κακοήθειας όγκοι)

Παράδειγμα

- Ασθενής ακτινοβολήθηκε με δόση 2X4Gy.
- Πόσες συνεδρίες με 3Gy ανά συνεδρία μπορεί να πάρει ο ασθενής ασφαλώς χωρίς να πάθει βλάβη ο νωτιαίος μυελός?
- $\alpha/\beta = 2$

Κερματισμός

- Δόση ανά συνεδρία όχι πάνω από το λόγο α/β για τους υγιείς ιστούς που ακτινοβολούνται.
- Δόση ανά συνεδρία πάνω από α/β για τους καρκινικούς ιστούς που ακτινοβολούνται.

ГЕНИКА

Τι είναι Ακτινοθεραπεία

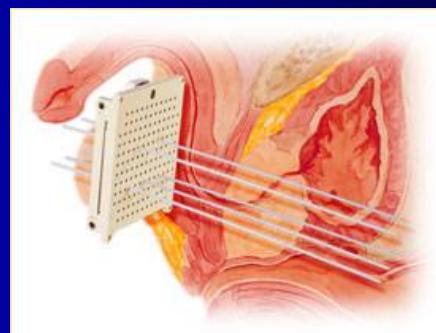
- Ακτινοπεραπεία είναι η χρήση ακτινοβολίας (X , e^- , γ , β , α , κ.λ.π.) για τη θεραπεία διαφόρων παθήσεων και ειδικά νεοπλασματικών.
- Κακοήθεις: Καρκίνοι, Σαρκώματα, Μελανώματα, Γλοιώματα, κ.λ.π.
- Καλοήθεις: αιμαγγειώματα, αρθροπάθειες, κ.λ.π.

Είδη Ακτινοθεραπείας

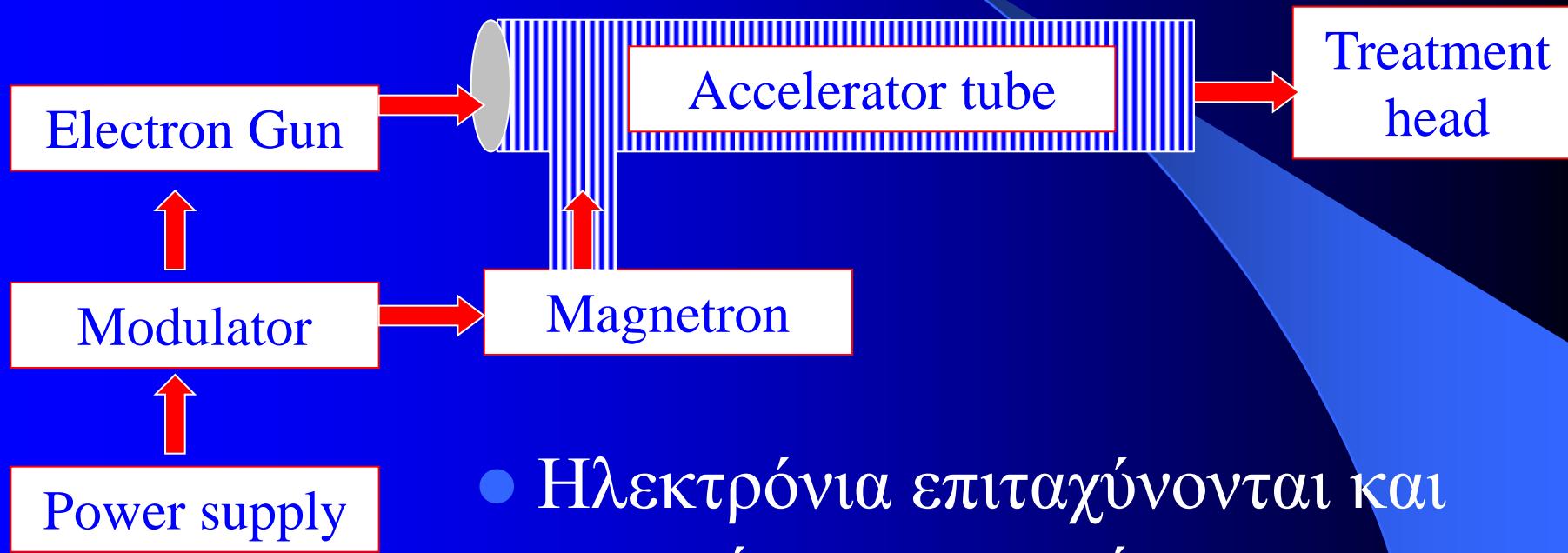
- Εξωτερική: γίνεται με γραμμικούς επιταχυντές (LINACs), κοβάλτιο Co^{60} , κέσιο(Cs^{137}), ορθοβολτάζ.



- Εσωτερική: ενδοϊστική, ενδοκοιλοτική, εμφύτευσης.



Γραμμικός επιταχυντής



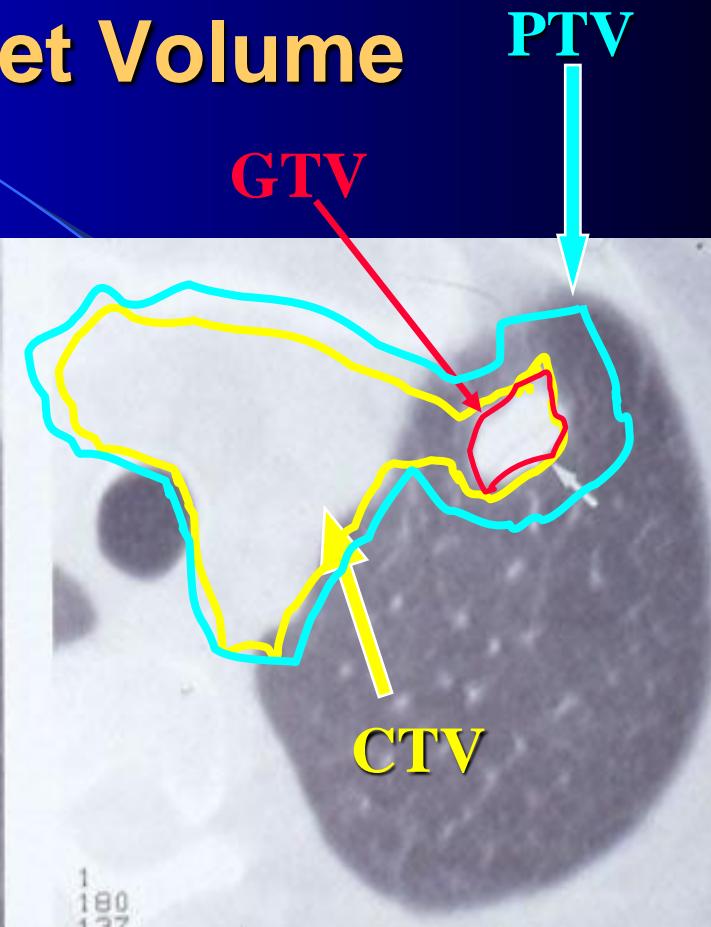
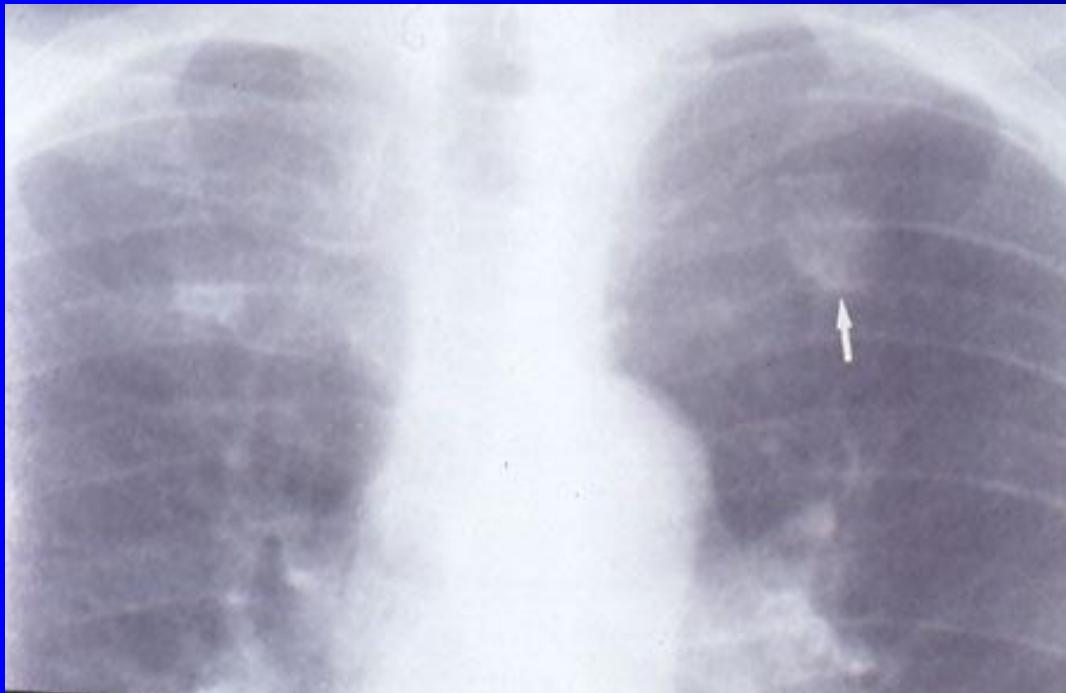
**Παράγονται
ηλεκτρόνια και
φωτόνια**

- Ηλεκτρόνια επιταχύνονται και προσπίπτουν σε στόχο στην έξοδο όπου επιβραδυνόμενα παράγουν ακτινοβολία X.

Διαδικασία 1. (Καθορισμός)

- Καθορισμός όγκων ακτινοβόλησης: σε αξονικές τομογραφίες της περιοχής ενδιαφέροντος, σχεδιάζονται το περίγραμμα του ασθενούς, ο μακροσκοπικός όγκος (gross tumor volume-GTV), το κλινικός όγκος στόχου (clinical target volume-CTV), ο σχεδιασμού όγκος στόχου (planning target volume-PTV) και τα όργανα σε κίνδυνο (organs at risk-OAR)

CTV: Clinical Target Volume
PTV: Planning Target Volume



ICRU 50: International Commission on Radiation Units and Measurements.

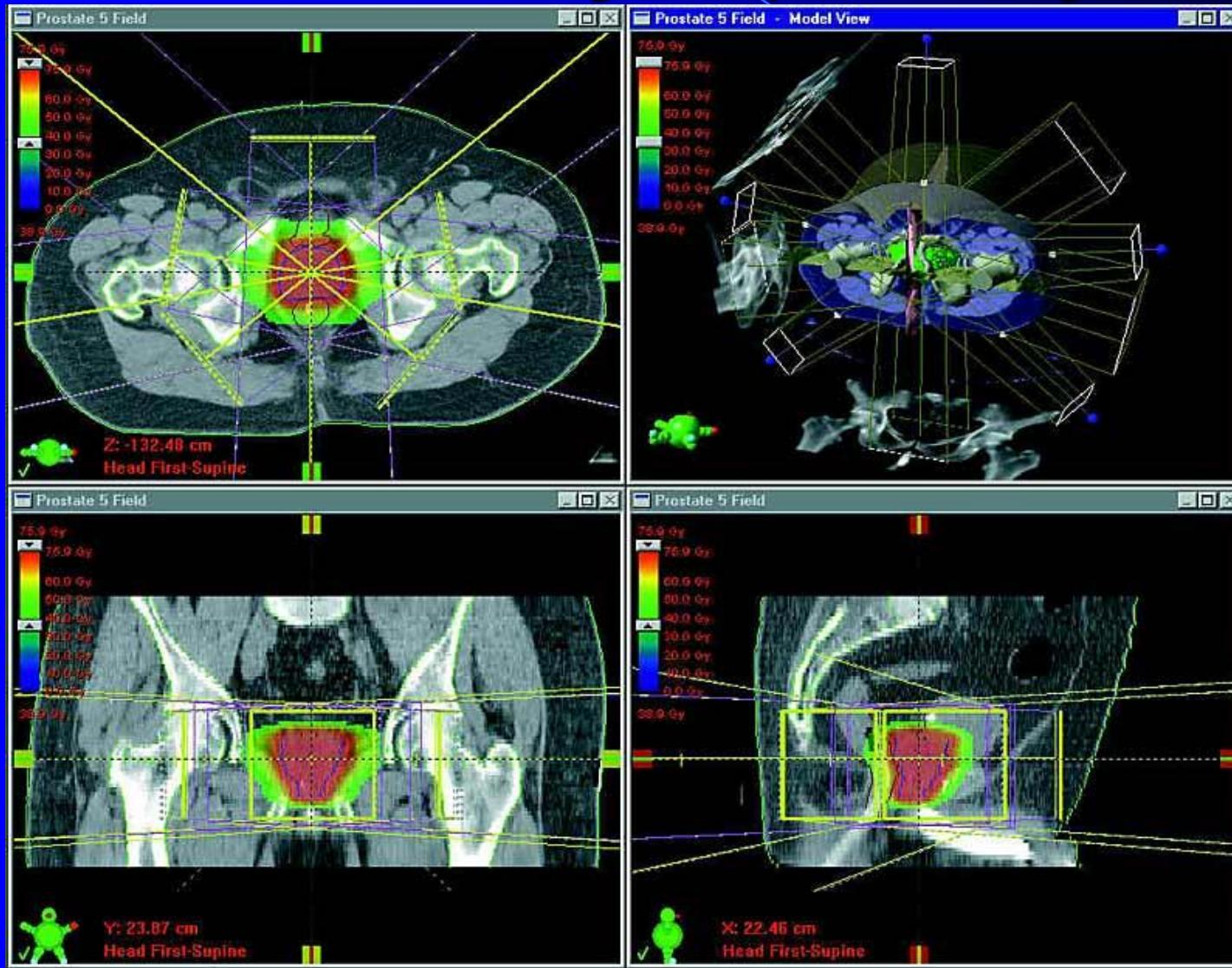
Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy (1993)

Διαδικασία 2. Σχεδιασμός

- Με τη χρήση ηλεκτρονικού υπολογιστή σχεδιάζονται τα πεδία ακτινοβόλησης, η γεωμετρία των πεδίων και οι ισοδοσιακές καμπύλες.
- 2-Δ στο κεντρικό επίπεδο ακτινοβόλησης σχεδιάζεται η ακτινοβόληση
- 3-Δ σε όλες τις τομές που περιλαμβάνουν τον όγκο σχεδιάζεται η ακτινοθεραπεία.

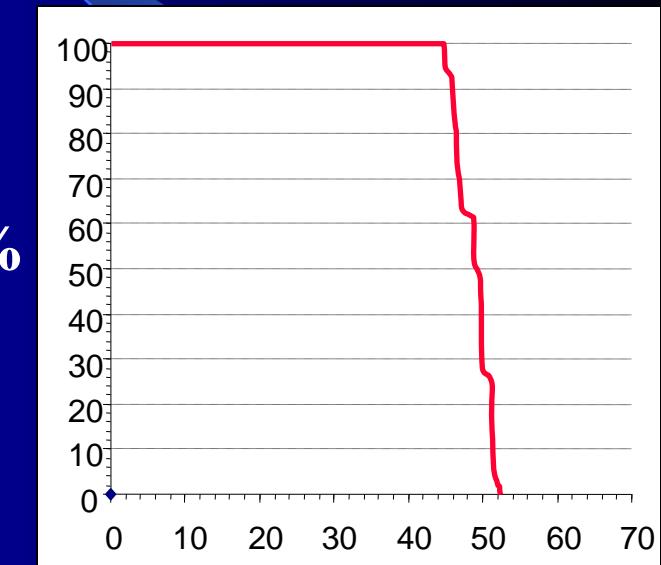
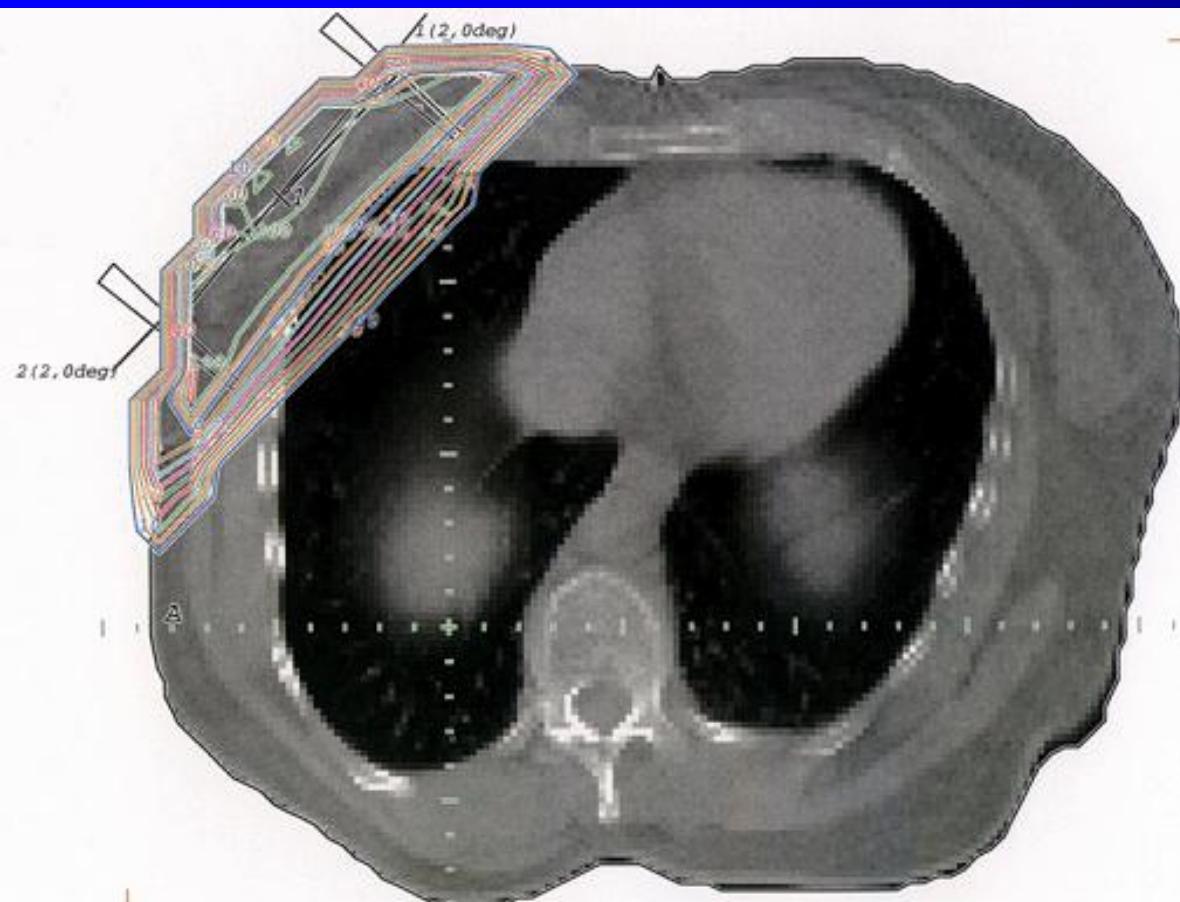


Ισοδοσιακές καμπύλες 2.



Ανομοιογένεια κατανομής δόσης

Dose volume histogram



Dose (Gy)

Διαδικασία 3. Εξομοίωση

- Σε ειδικό μηχάνημα που σαν λειτουργία δεν διαφέρει από ένα ακτινοσκοπικό, εξομοιώνεται η θεραπεία που λαμβάνει ο ασθενής. Ελέγχεται η θεραπεία με ακτινοσκοπικό τρόπο για κάθε πεδίο και λαμβάνονται φίλμς. **ΣΥΜΒΑΤΙΚΗ ΕΞΟΜΟΙΩΣΗ**
- Σε ειδικό αξονικό τομογράφο λαμβάνονται τομές και τοποθετούνται σημάδια επί του δέρματος και ακολούθως αφού ο Ιατρός σχεδιάσει το στόχο και τα όργανα σε κίνδυνο, με λογισμικό τρόπο (εικονικά) τοποθετούνται τα πεδία ακτινοβόλησης. **ΕΙΚΟΝΙΚΗ ΕΞΟΜΟΙΩΣΗ**



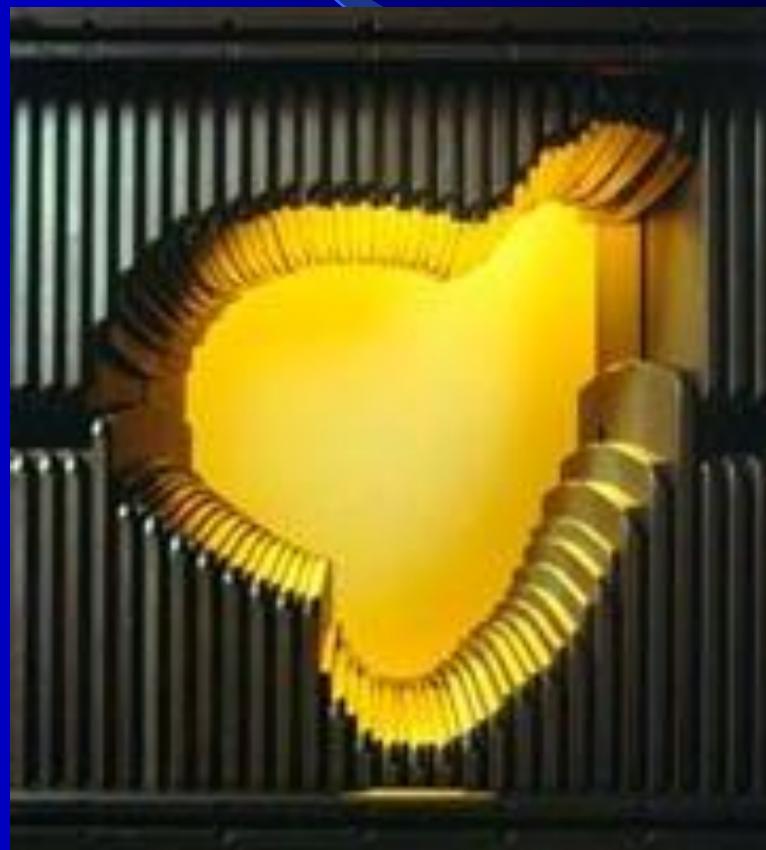
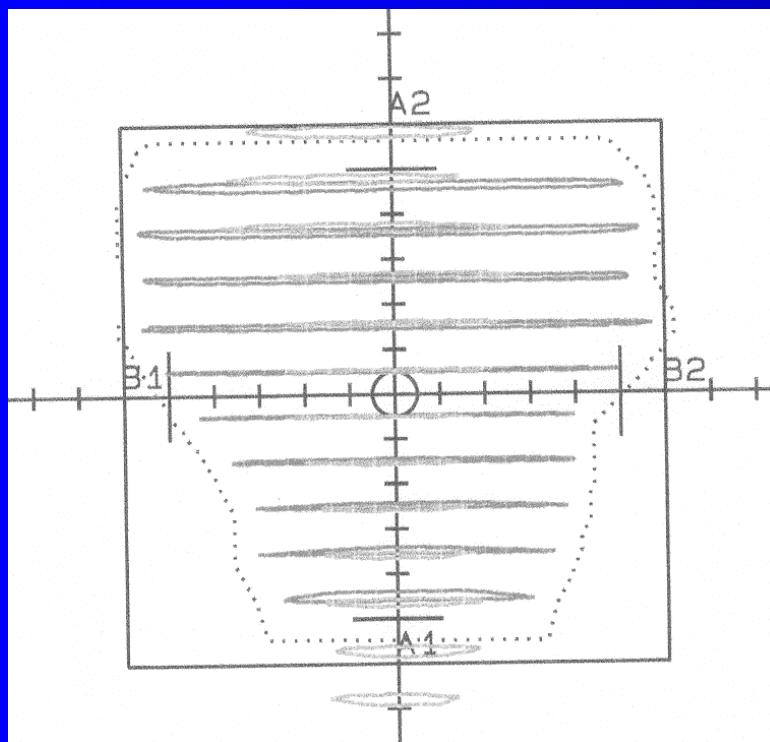
Διαδίκασία 3. Θεραπεία

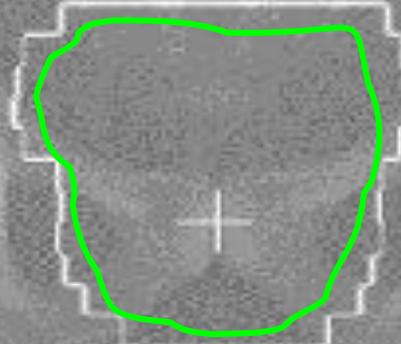
- Ο ασθενής τοποθετείται στο μηχάνημα και ακινητοποιείται.
- Η πόρτα ασφαλείας κλείνει και ο ασθενής δέχεται την ακτινοβολία.



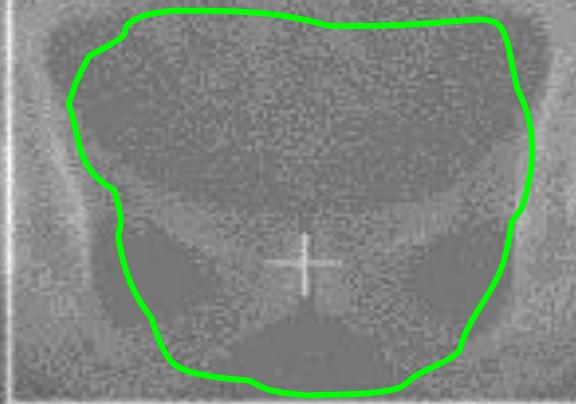
Conformal radiotherapy

Σύμμορφη ακτινοθεραπεία

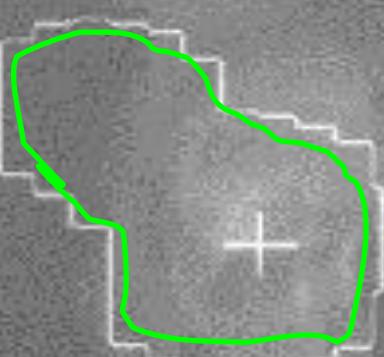




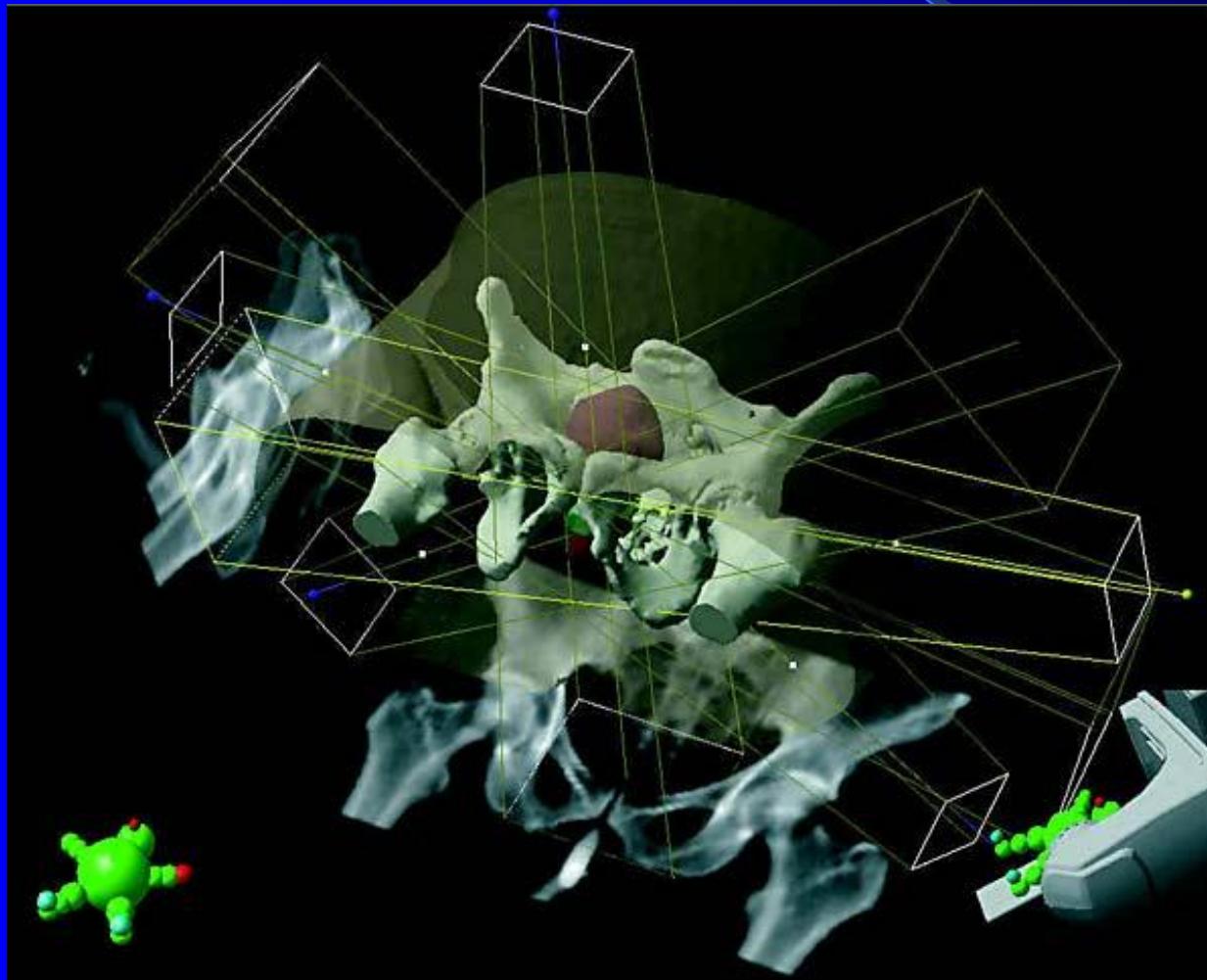
Σύμμορφη ΑΚΘ



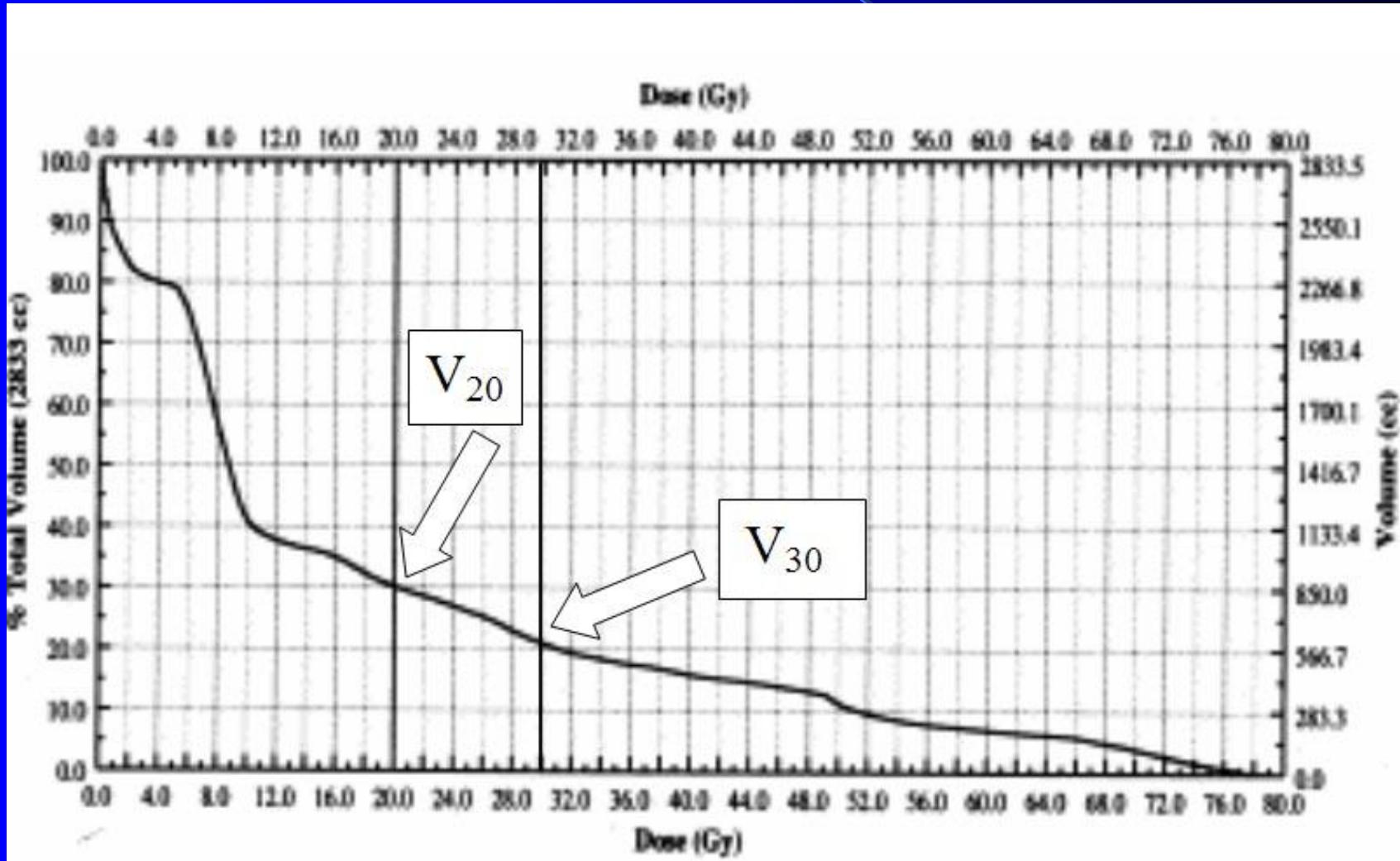
Απλή-συμβατική ΑΚΘ



Non Coplanar RT (μη συνεπίπεδες δέσμες)



Dose volume histogram (ιστόγραμμα δόσης – όγκου)



Radiation Fields

CXR



Portal Film



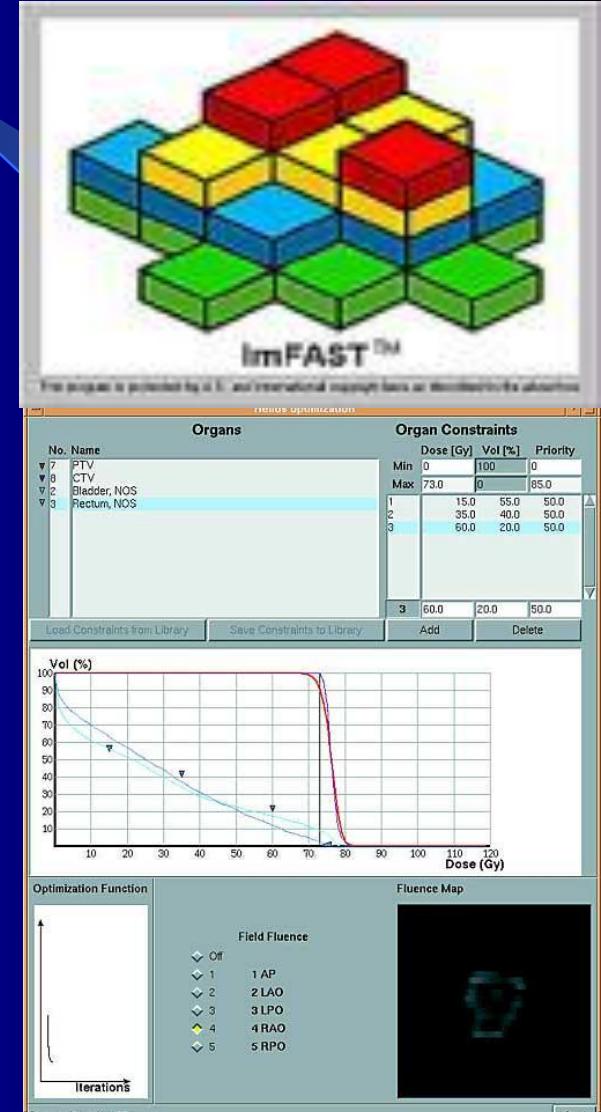
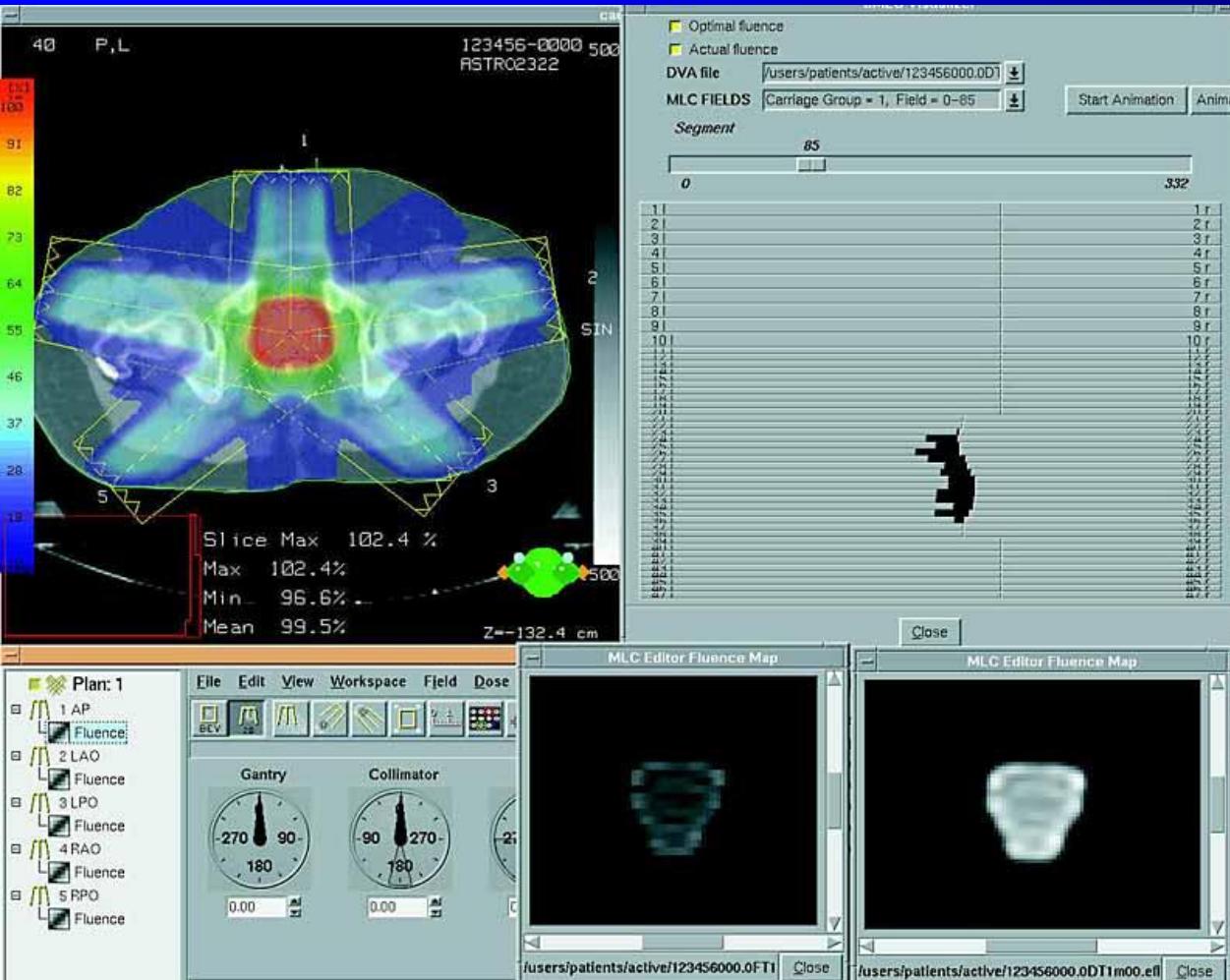
TheOLD TIMES!

Πως θα ακτινοβολήσουμε τον στόχο και όχι τους υγιείς ιστούς?

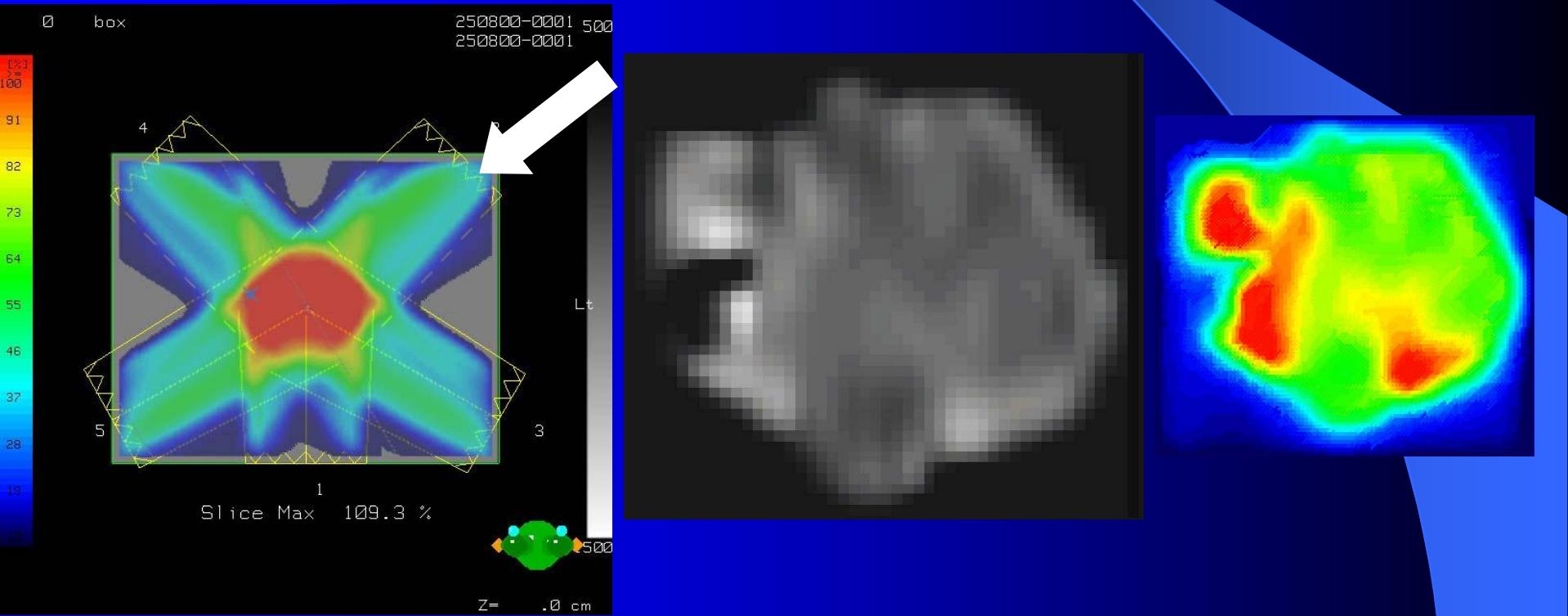


Intensive modulated radiotherapy (IMRT)

ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ ΔΙΑΜΟΡΦΟΥΜΕΝΗΣ έντασης δέσμης



Treatment delivery



ΜΕΤΑΚΤΙΝΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΙΤΙΔΑ

Restrictions (ASTRO 2004)

Normal Tissue Constraints

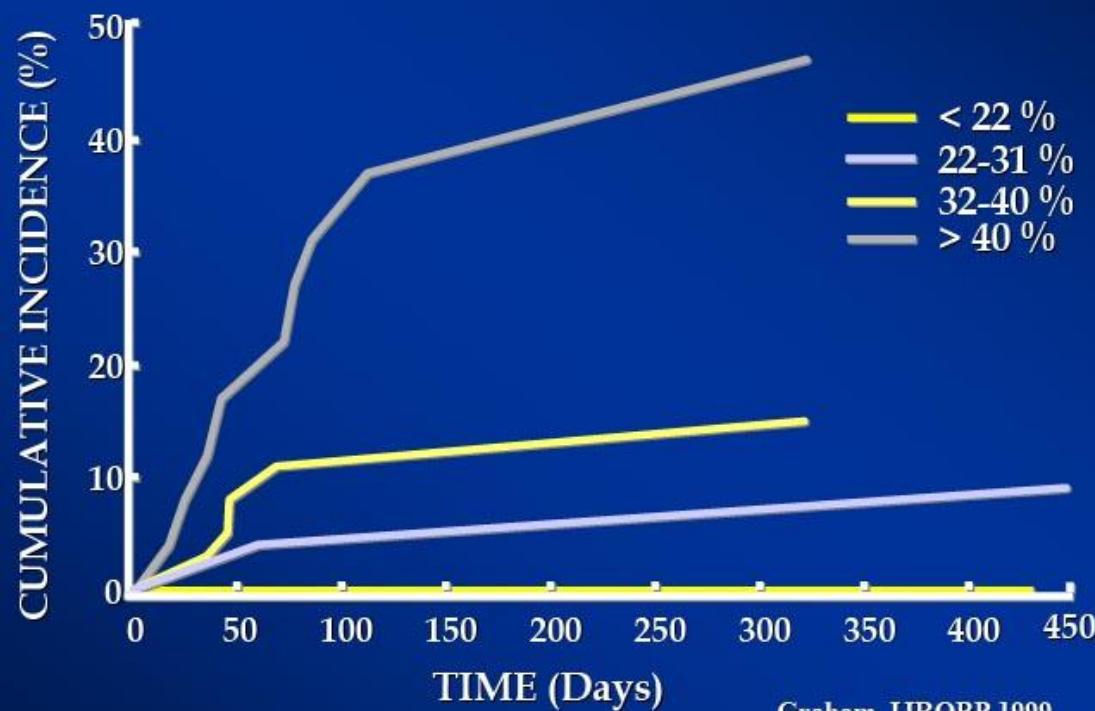
- Spinal cord: maximum dose of 50 Gy
- Total Lung: Mean dose \leq 20 Gy; V20 \leq 37%
 - Solutions include beam weighting, reduce CTV to minimum, reduce PTV through gating, IMRT
 - Not an absolute requirement
- Brachial plexus: <66 Gy maximum
- Esophagus: mean dose optimally < 34 Gy
 - Not an absolute requirement
- Heart: <1/3 at 60 Gy; <2/3 at 45 Gy; 3/3 <40 Gy

Guidelines (ASTRO2007-RTOG)

- When the total lung V20 is <25%, we might be comfortable with tumor dose escalation and the very low risk of pneumonitis. These plans are considered "acceptable."
- If a plan has a total lung V20 of >25% to 37%, alternative plans should be made with an attempt at reducing the V20.
- If a treatment plan gives a V20 of >35–40%, we **do not use** that plan for treatment. All fatal pneumonitis occurred in patients with a V20 35%.
- Similarly, all high-grade pneumonitis occurred in patients with a V20 of 32%. The risk of pneumonitis seems too great. Options for treatment then include: (1) changing the plan, as outlined above, (2) administering neoadjuvant chemotherapy in an attempt to reduce the volume of the tumor and treat the postchemotherapy tumor volume, and (3) treating the patient palliatively with lower doses.

Pneumonitis and V20

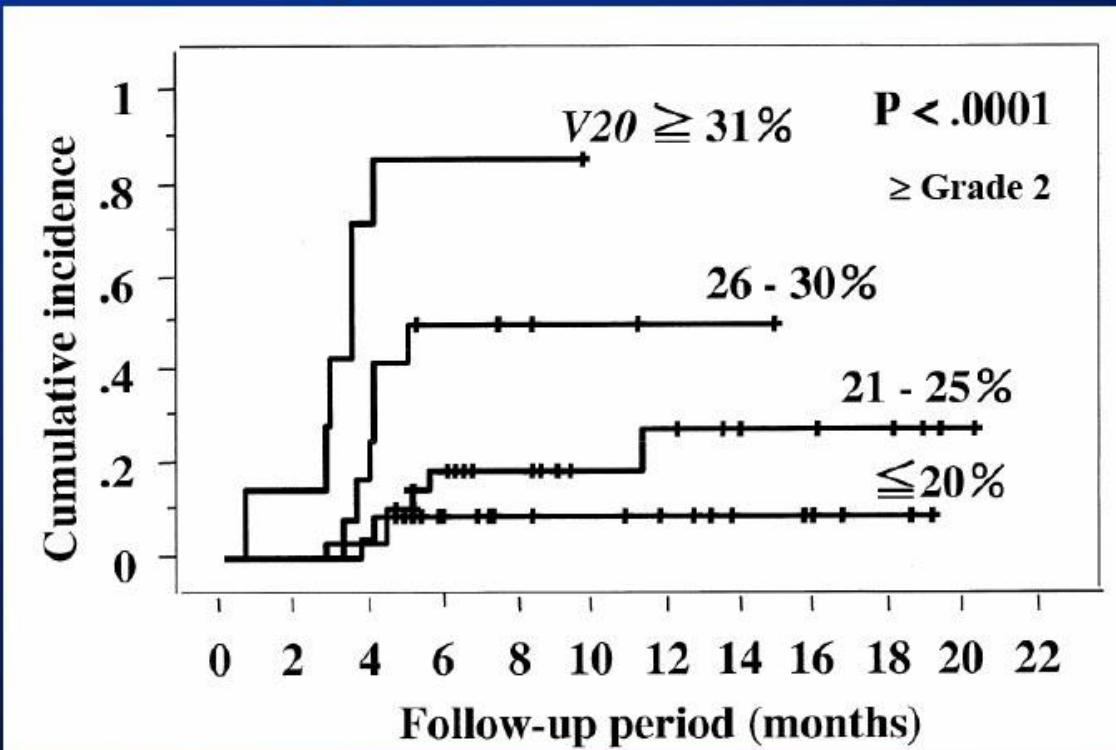
ACTUARIAL INCIDENCE OF PNEUMONITIS BY V20



Graham. IJROBP 1999

Pneumonitis and chemo-radiotherapy

Predicting RP from chemoradiation?



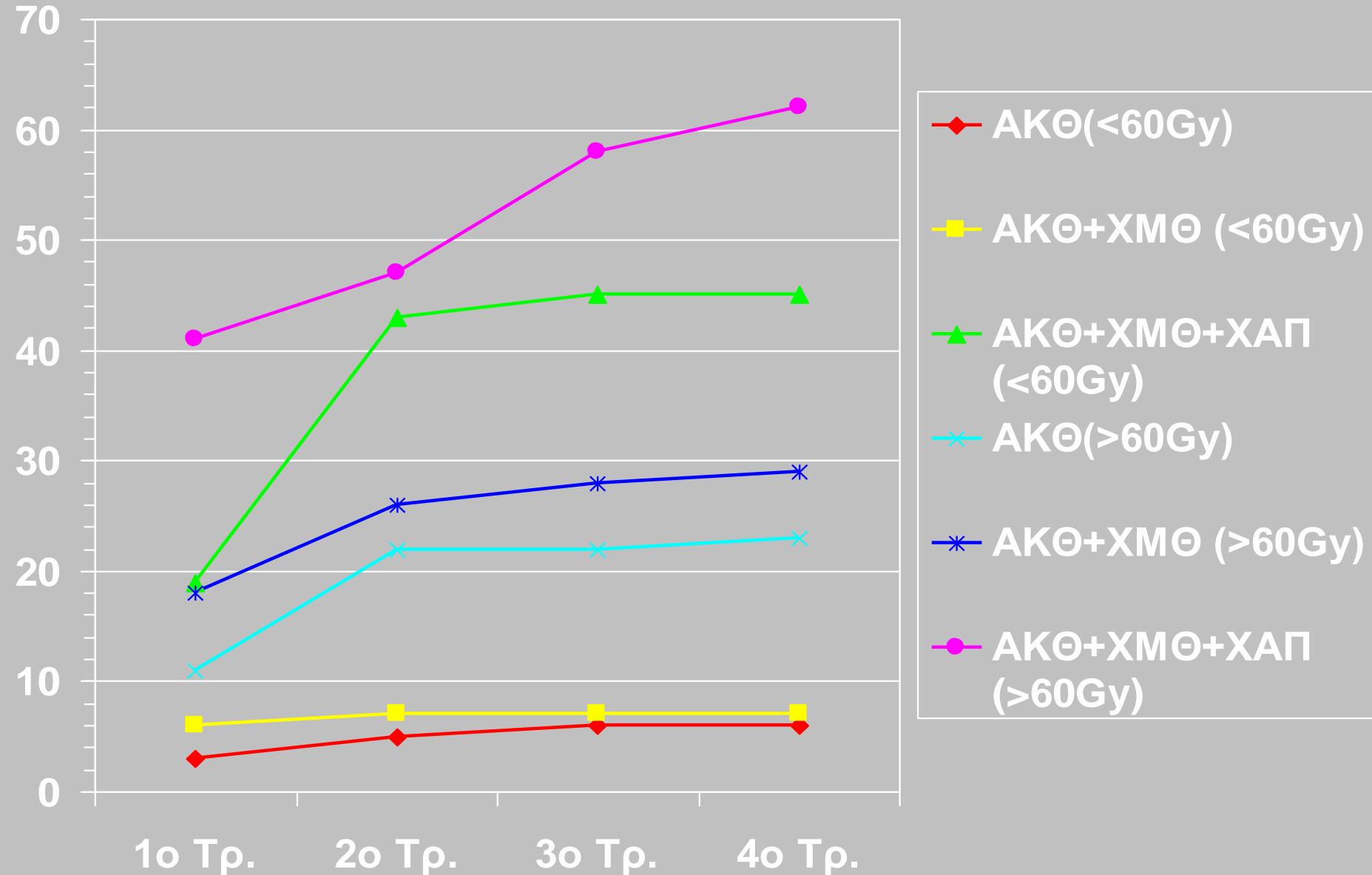
ASTRO 2007, Munger et al.

- Μηχανισμός: TGFβ είναι μία κιτοκίνη κλειδί που παίζει σημαντικό ρόλο στην επαγωγή της μετακτινικής πνευμονίτιδας.
- TGFβ ρυθμίζει φλεγμονώδη και προ-ινωτικά στοιχεία για την επαγωγή της βλάβης
- Στον πνεύμονα ο επαγωγέας της αντίδρασης του TGFβ είναι ο παράγοντας avß6.
- Η μη ενεργοποίηση του παράγοντα avß6 στην αλυσιδωτή αντίδραση με την κιτοκίνη TGFβ οδηγεί στην μη δημιουργία ινώσεως και διάμεσης πνευμονικής βλάβης.

Εκδήλωση

- Δύσπνοια
- Καταβολή
- Έντονος παροξυσμικός βήχας
- Πυρετός
- Ακτινολογικά σημεία διάμεσης πνευμονικής ίνωσης
- Πτώση FEV1 και PO2.

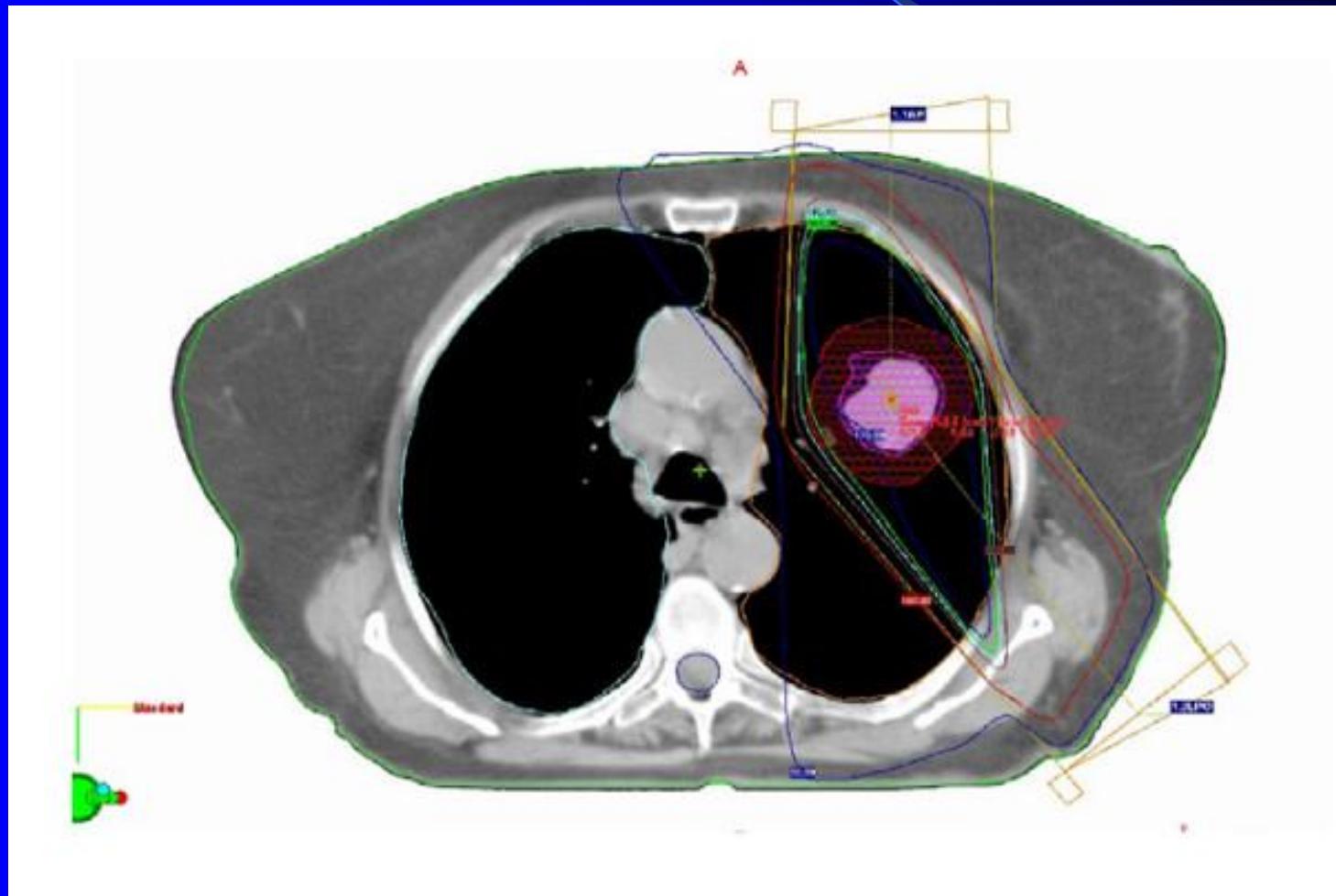
EORTC/RTOG, lung trials 90s. MeanV20=32



Θεραπεία

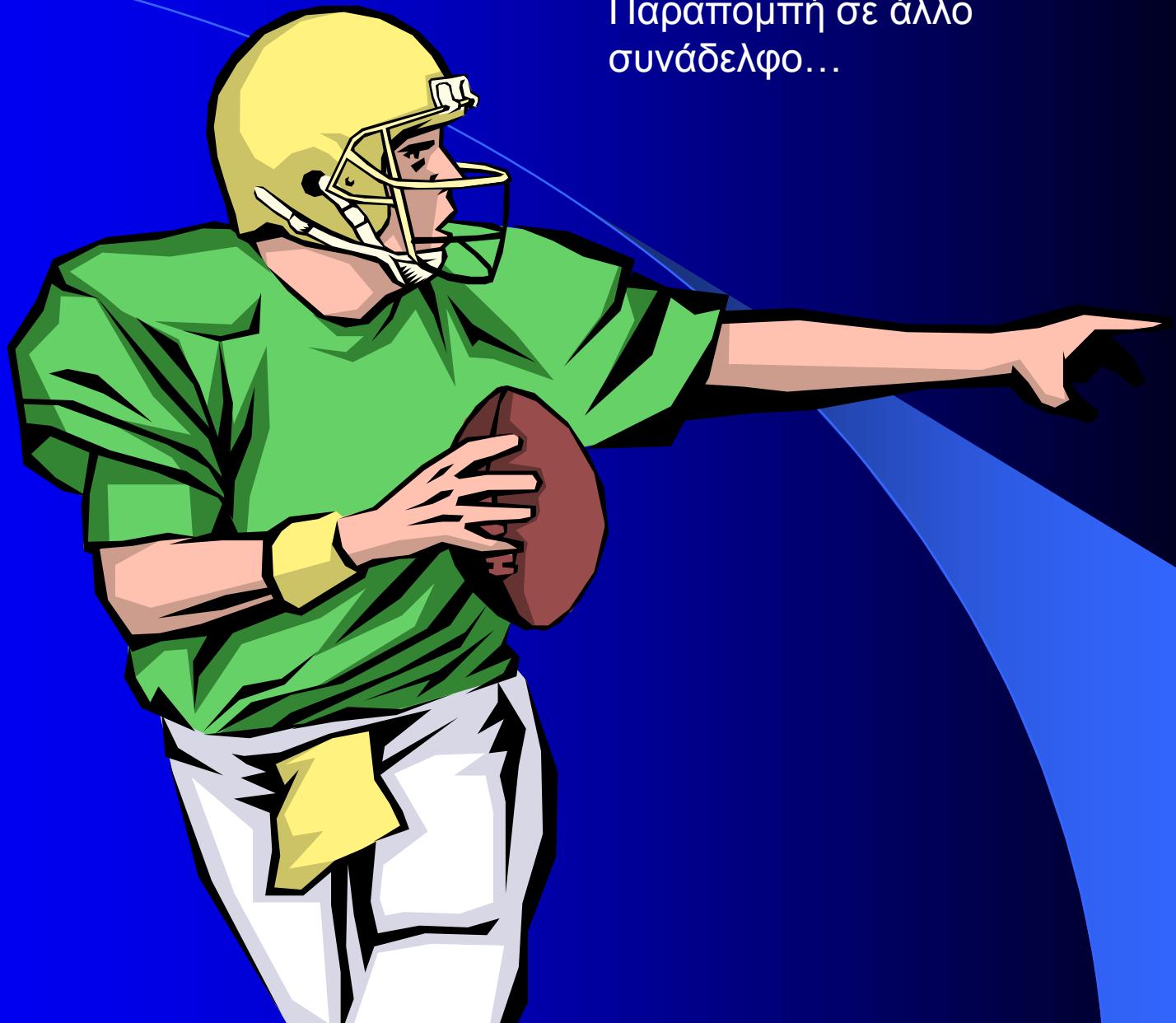
- Βρογχοδιασταλτικά
- Κορτικοστεροειδή (Μακροχρόνια > 6 εβδ)
- Θετική πίεση οξυγόνου (οξείες περιπτώσεις)
- Αντιβιωτικά (σε παράλληλη λοίμωξη και πυρετό)
- Κλινήρης ασθενής

Κλασσική σύμμορφη ΑΚΘ



Πως θα μειώσουμε την δόση στο
πνευμονικό παρέγχυμα χωρίς
γεωγραφική απώλεια του στόχου?

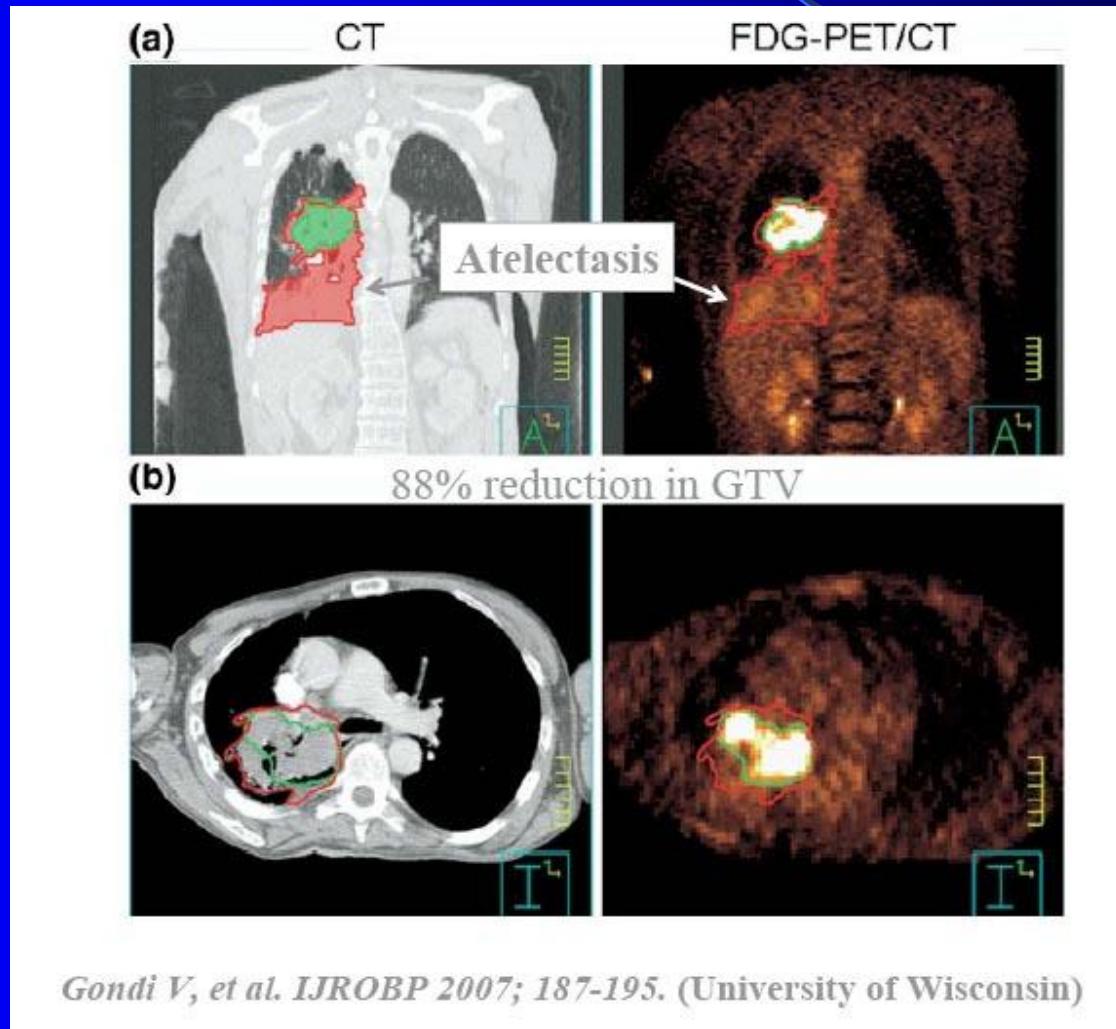
Παραπομπή σε άλλο
συνάδελφο...



Δεν γίνεται
τίποτα?

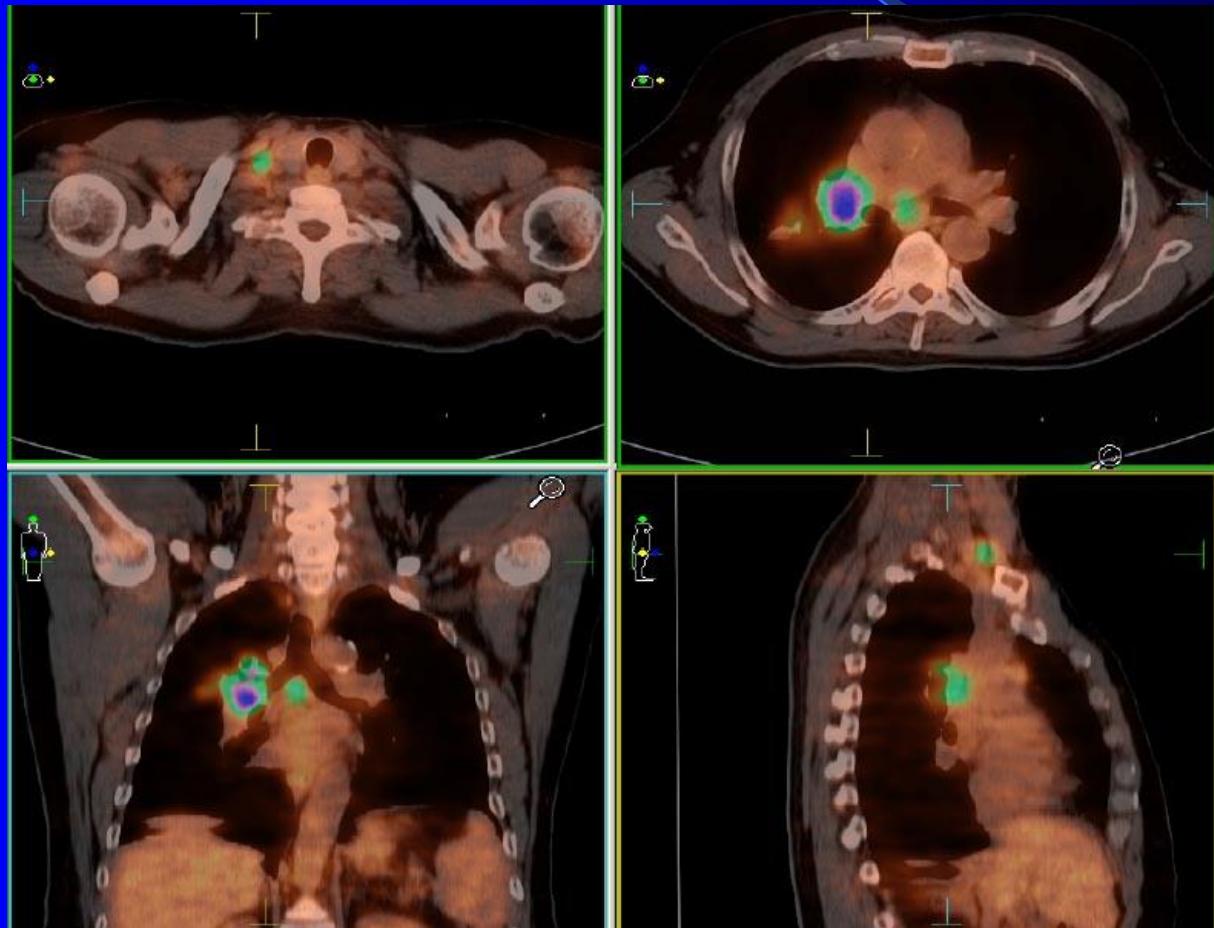


The target is not always visible

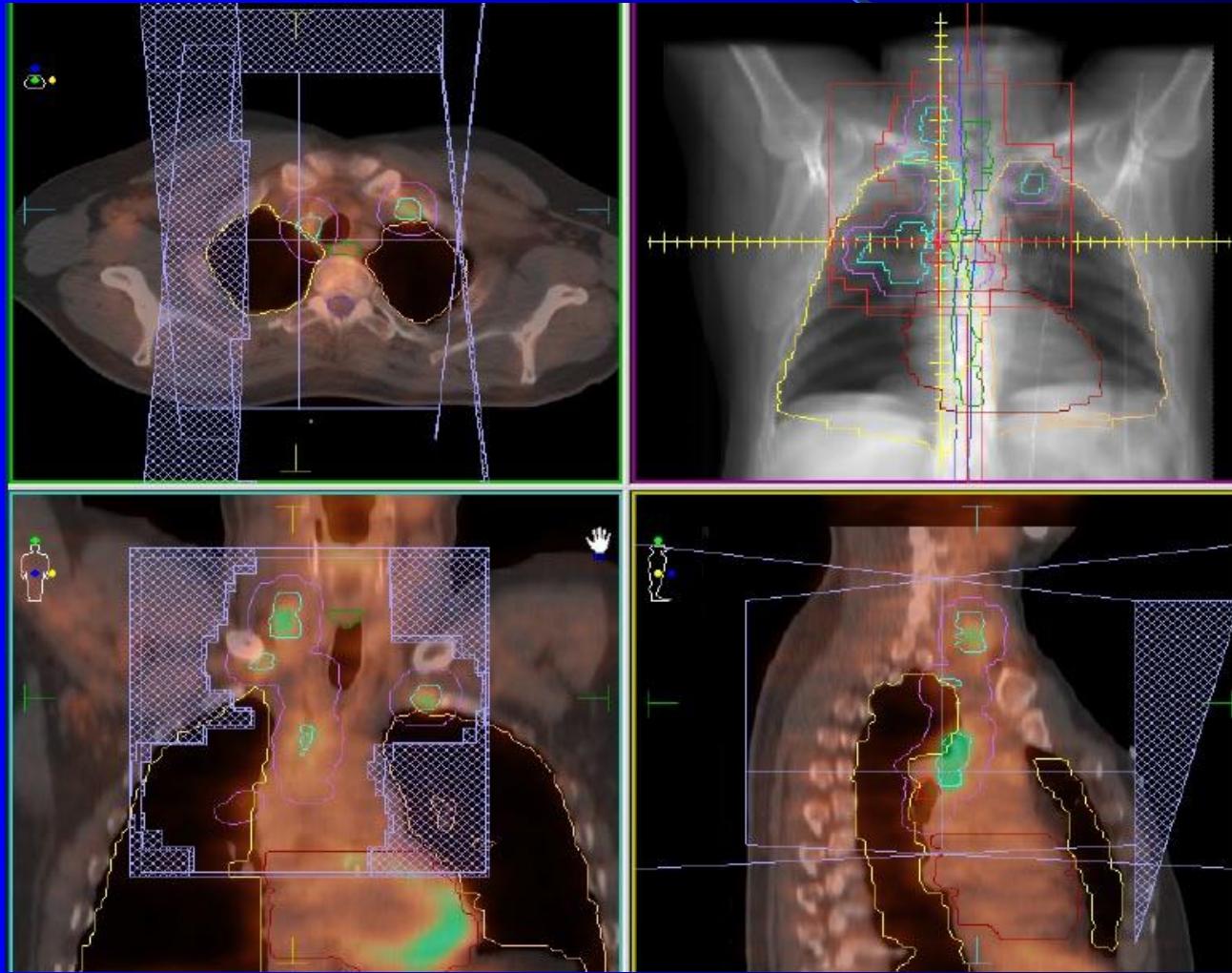


Gondi V, et al. IJROBP 2007; 187-195. (University of Wisconsin)

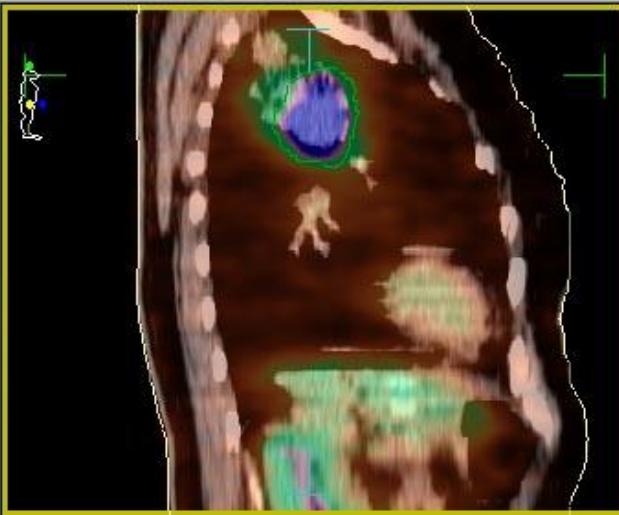
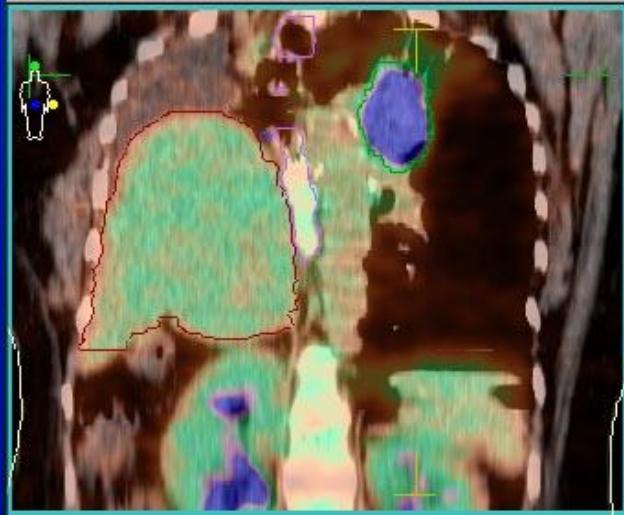
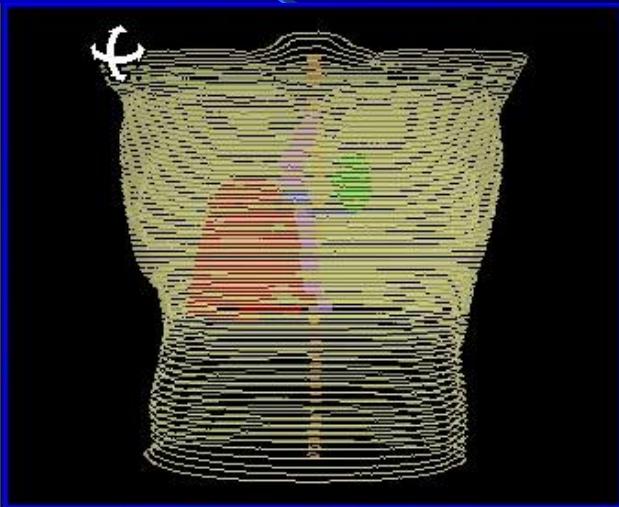
PET CT



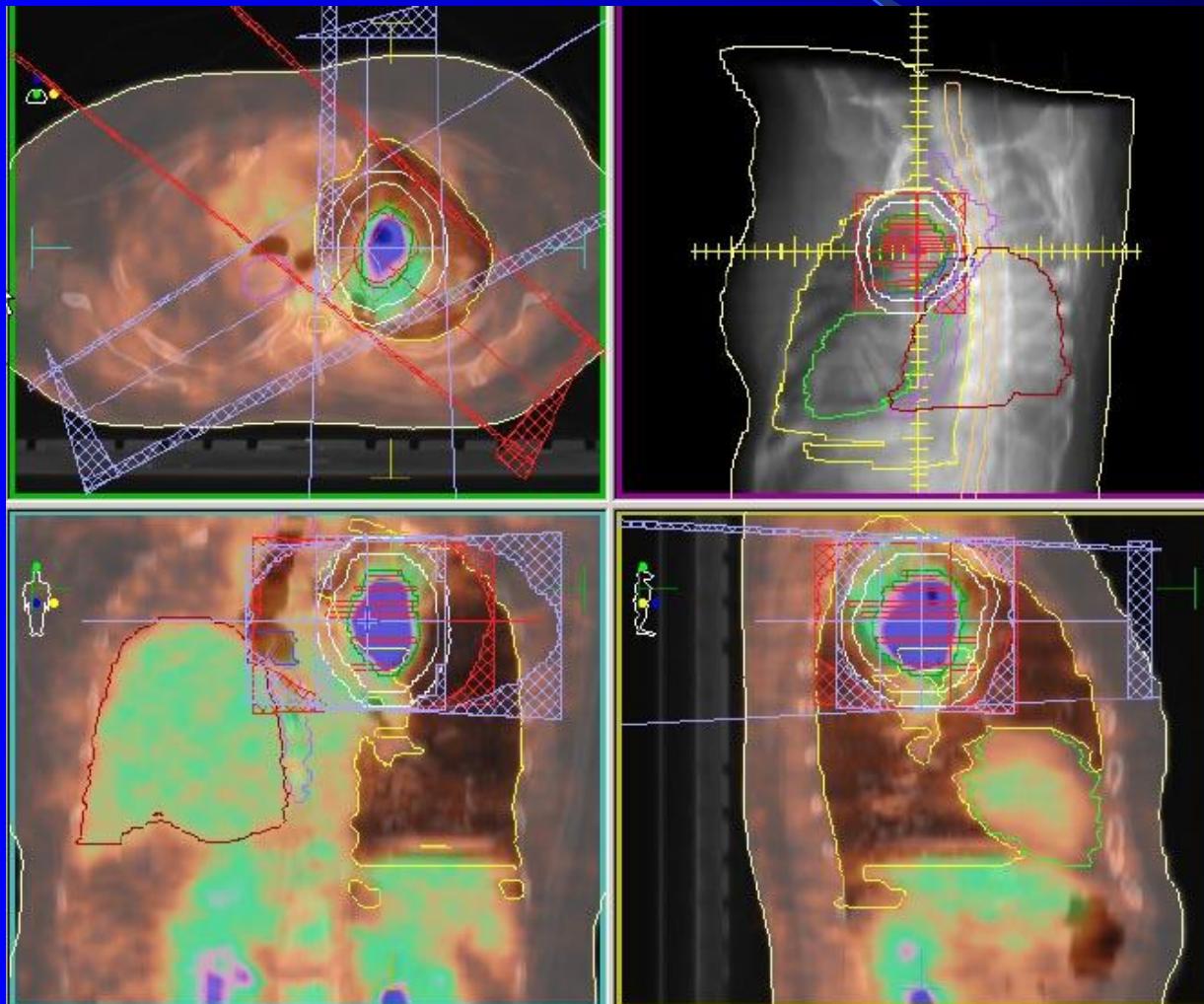
Target definition with PET-CT



PET-CT



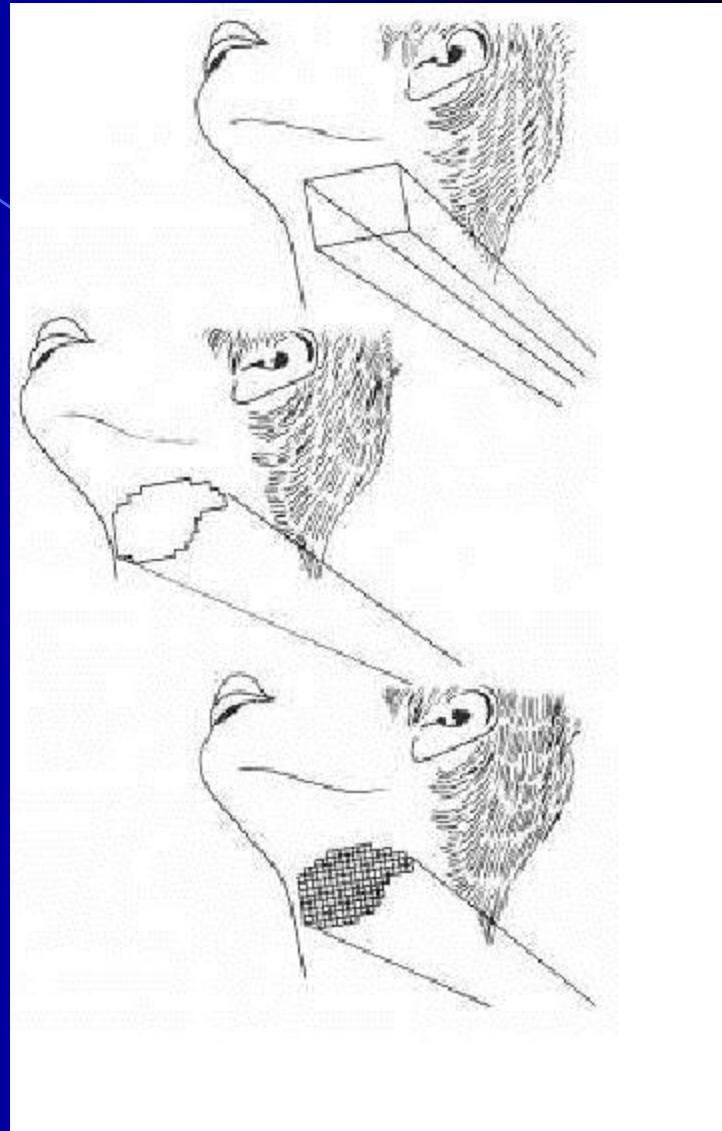
Target definition with PET-CT



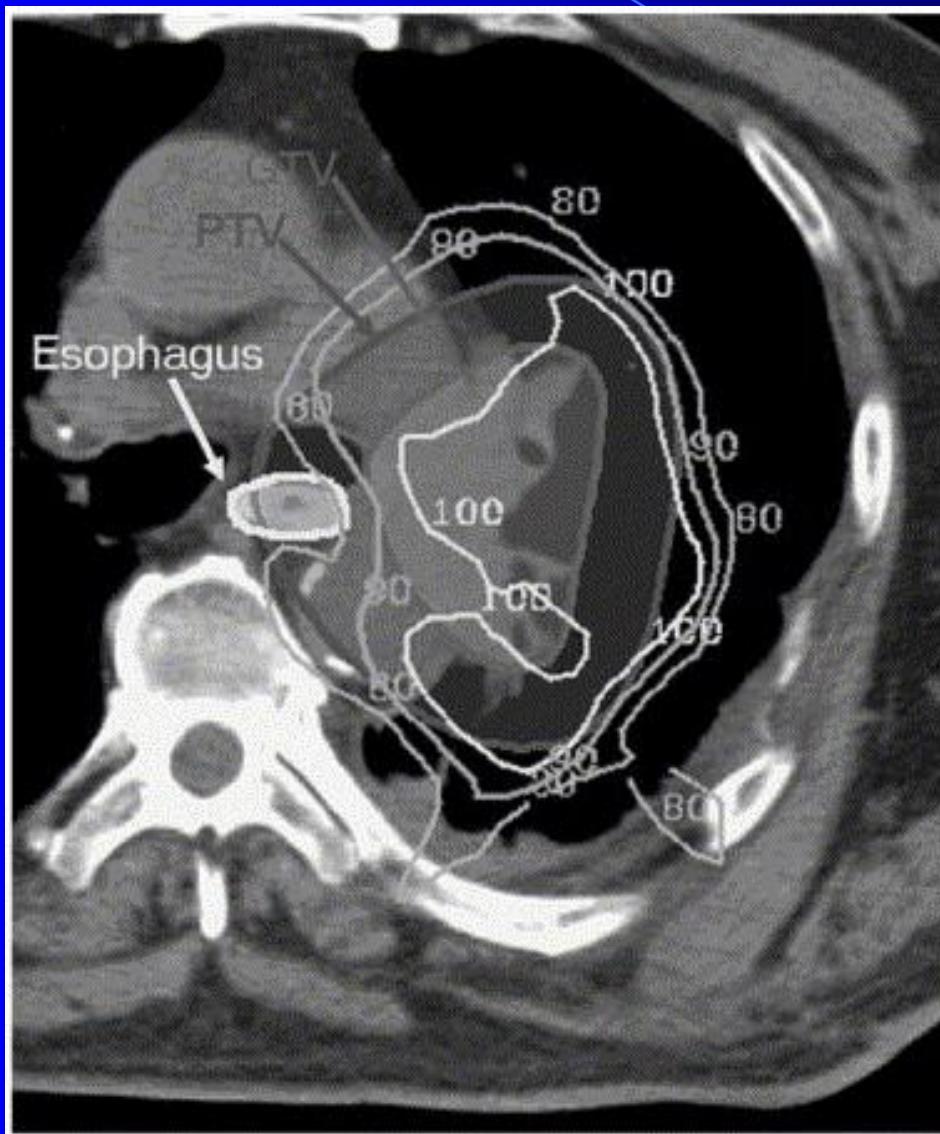
Key differences between:

- Conventional radiotherapy (RT)
- Conformal radiotherapy (CFRT, CRT, 3D-CRT)
- Intensity-modulated radiotherapy (IMRT)

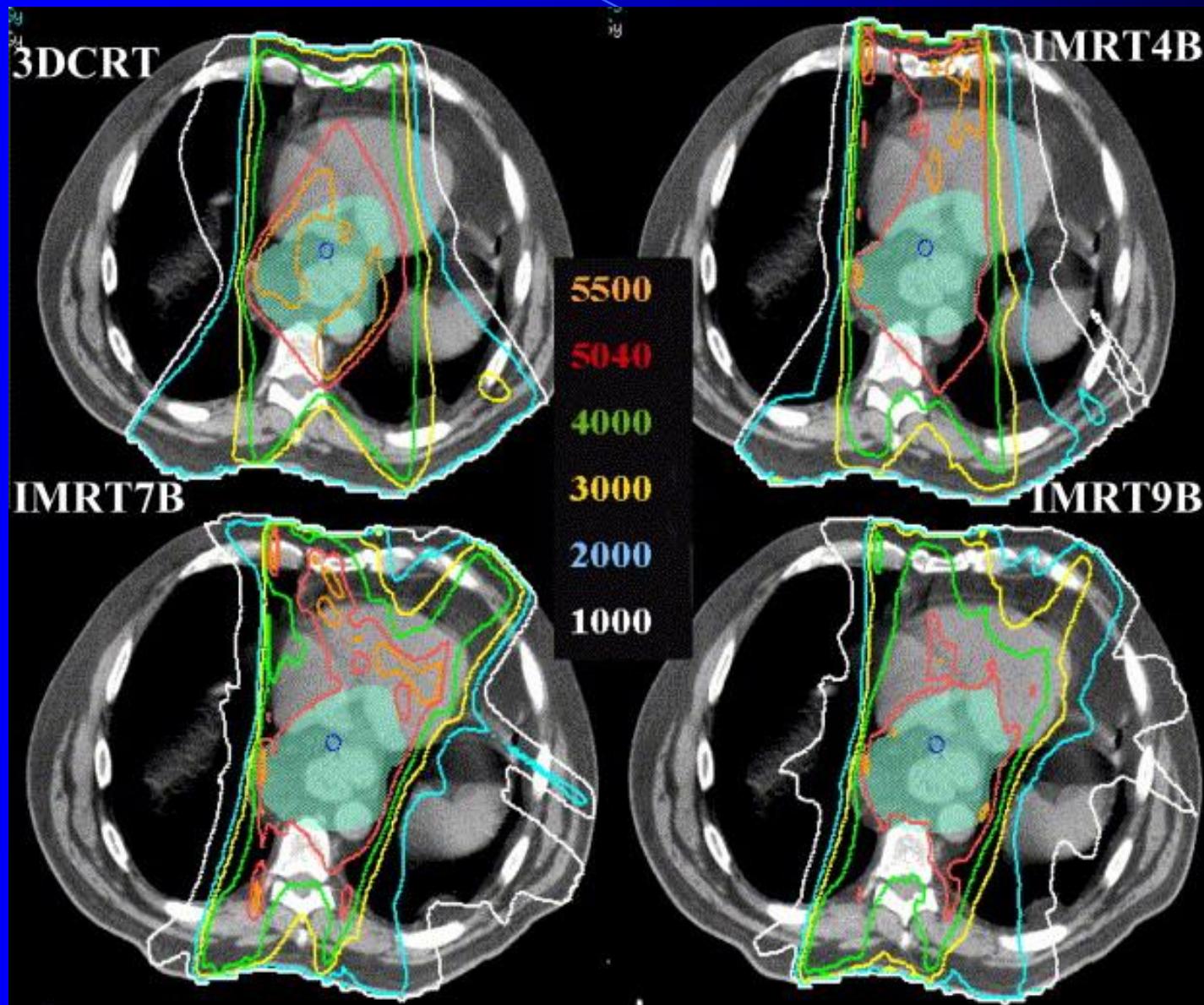
(From: Steve Webb, Intensity- Modulated Radiation Therapy, IoP publishing, 2001)



IMRT in the thorax

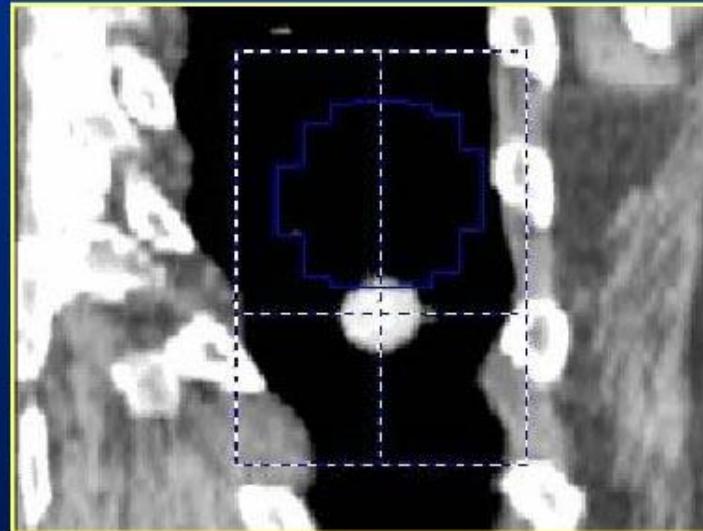


IMRT against conformal!

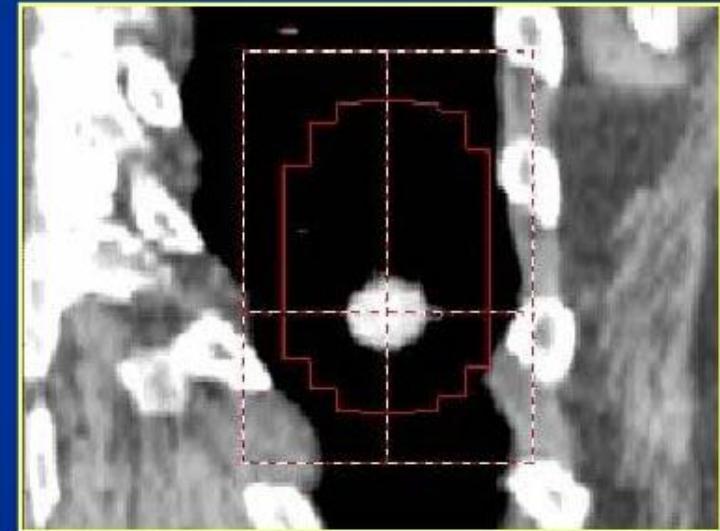


Movement of target

Respiratory gating



Motion inclusive



Gating

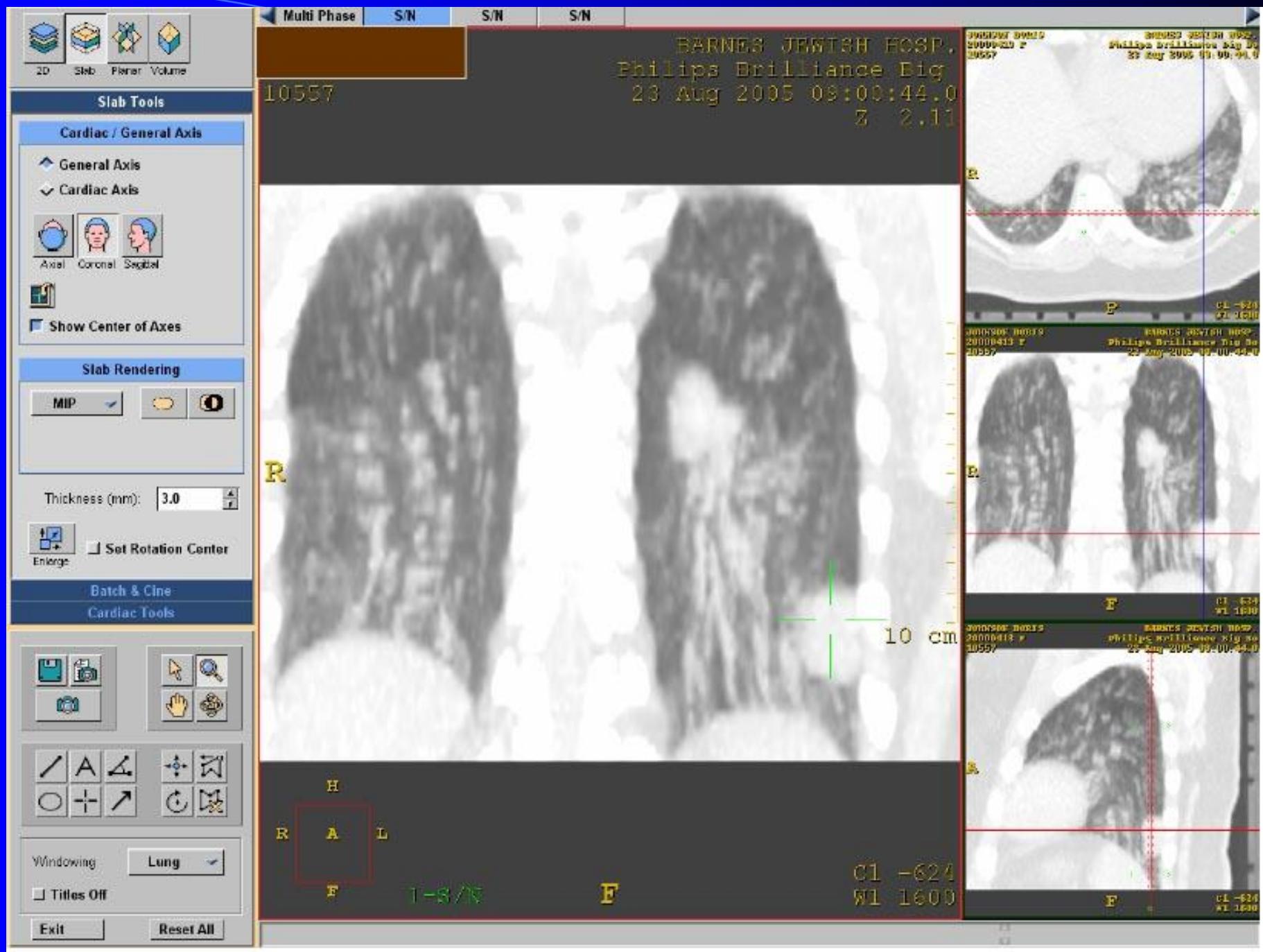
Bellows Device



Gating

Varian RPM system

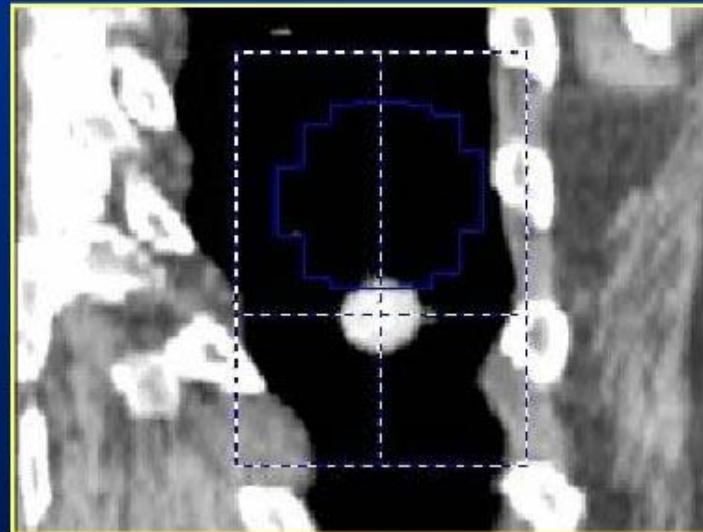




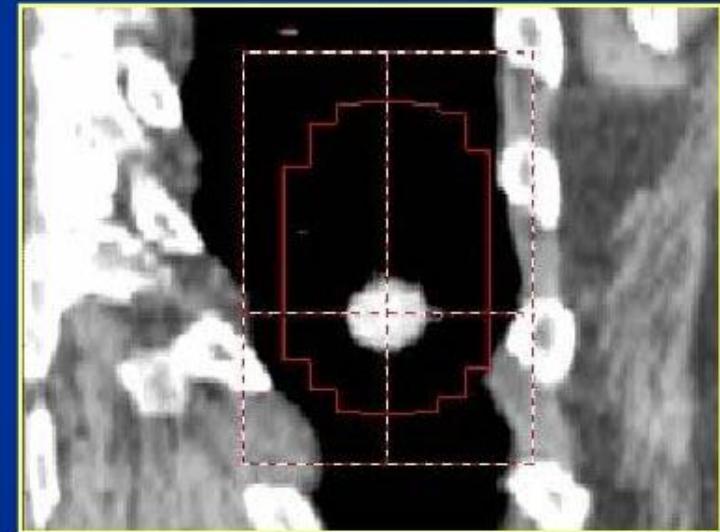


Κίνηση όγκου-στόχου

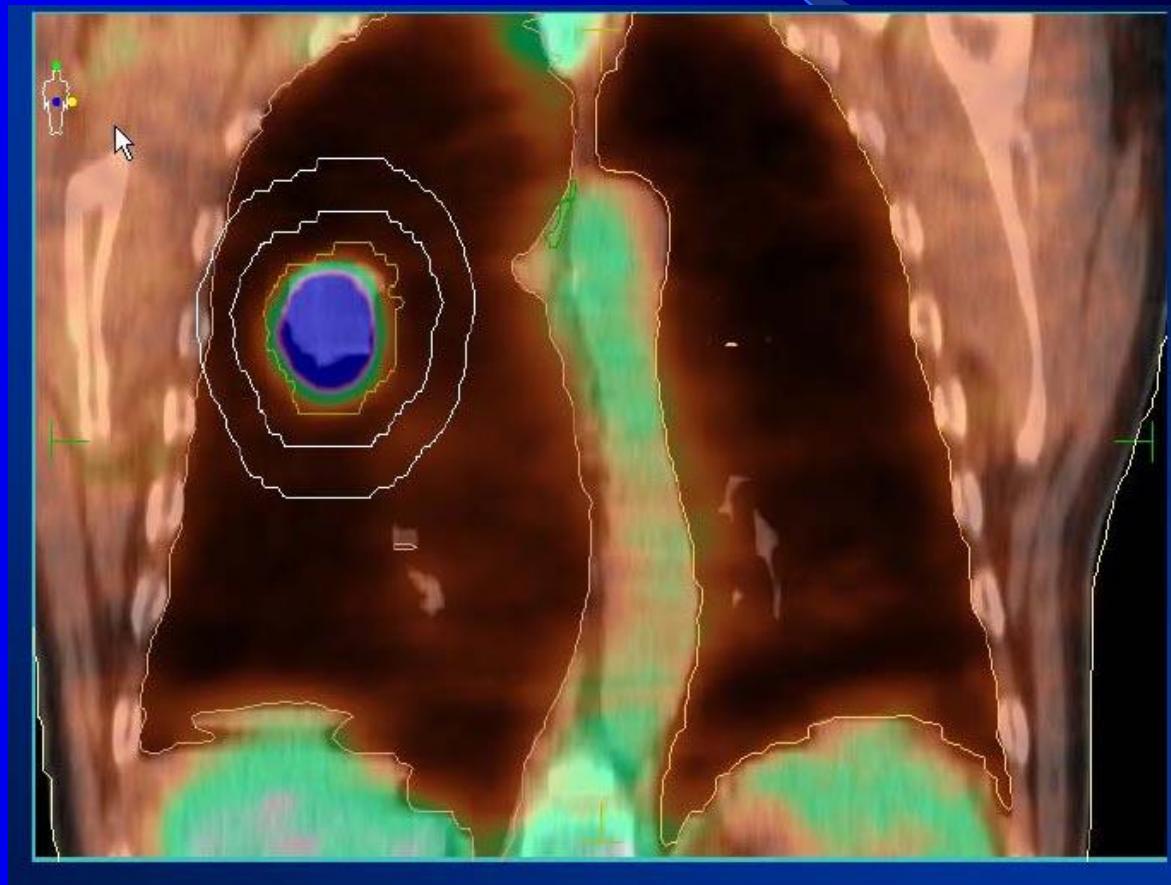
Respiratory gating



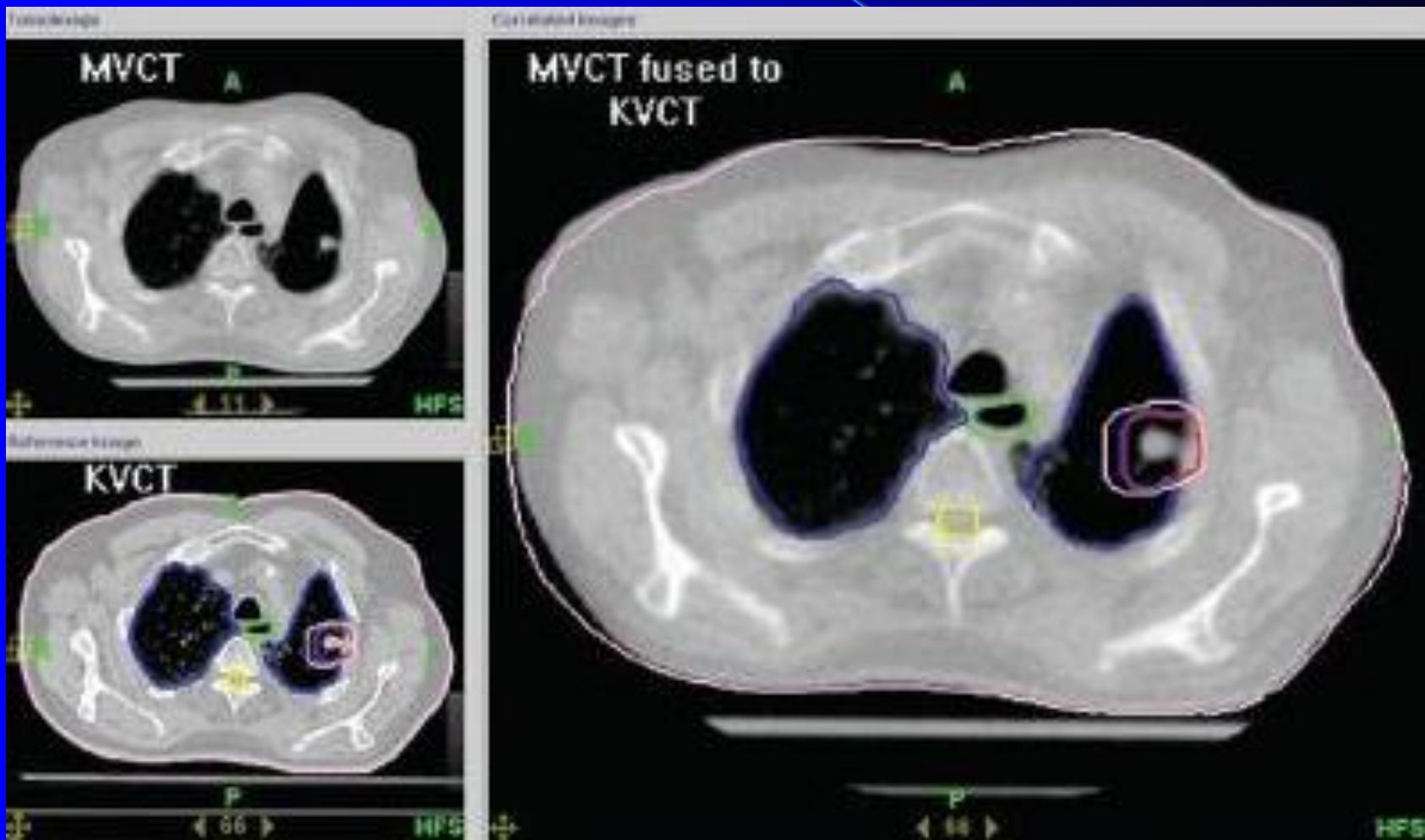
Motion inclusive



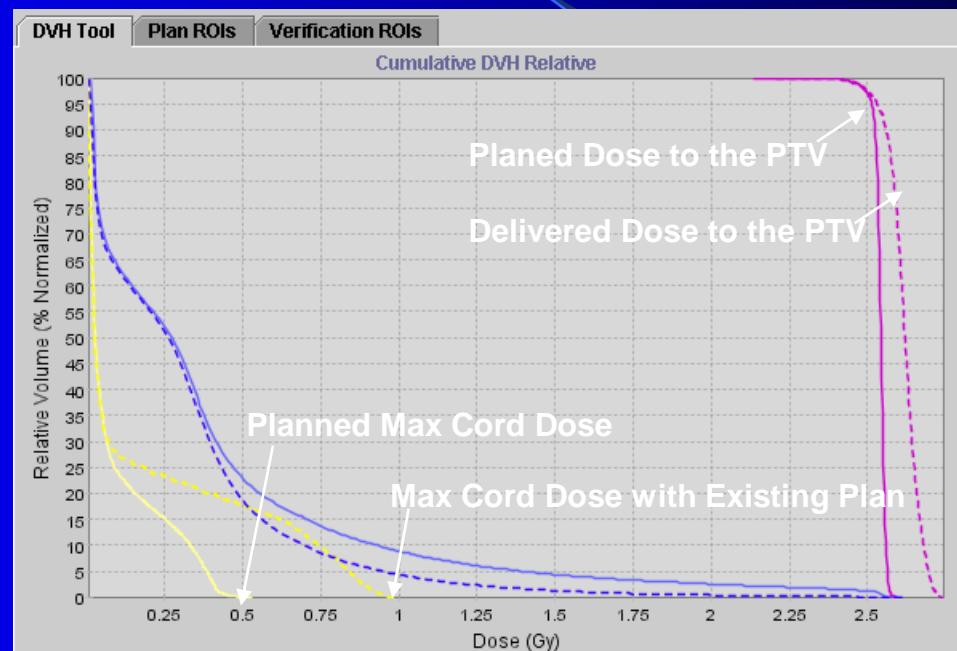
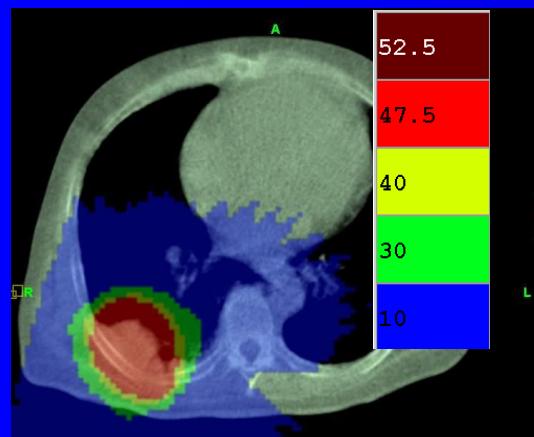
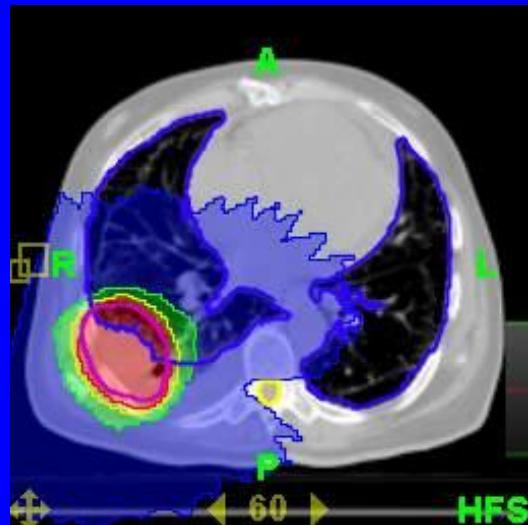
Τελικό αποτέλεσμα : δόση μόνο στον στόχο.



Tomotherapy



Planned Adaptive Put to Clinical Use



Per-fraction DVH

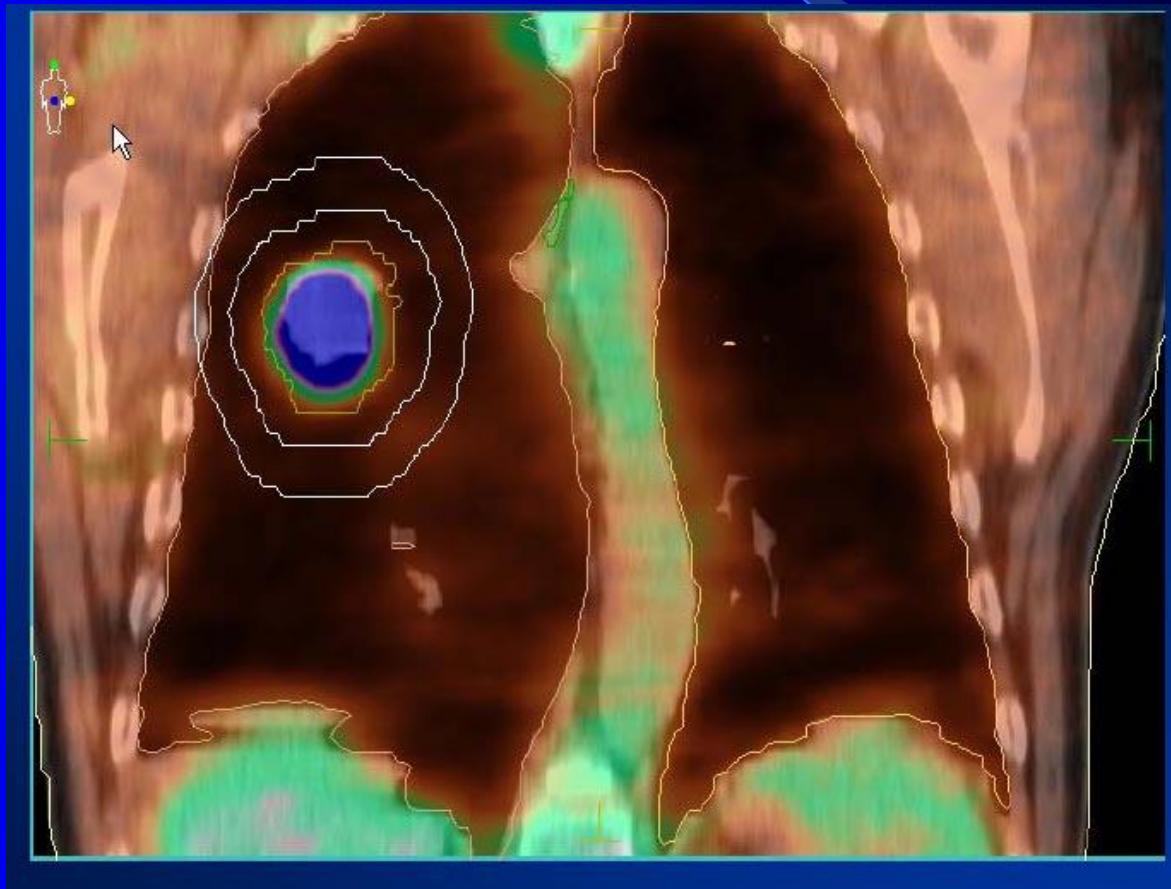
Re-calculated plan with shifted target

Tumor Shift One Week Into Early Treatment due to drainage of pleural effusion

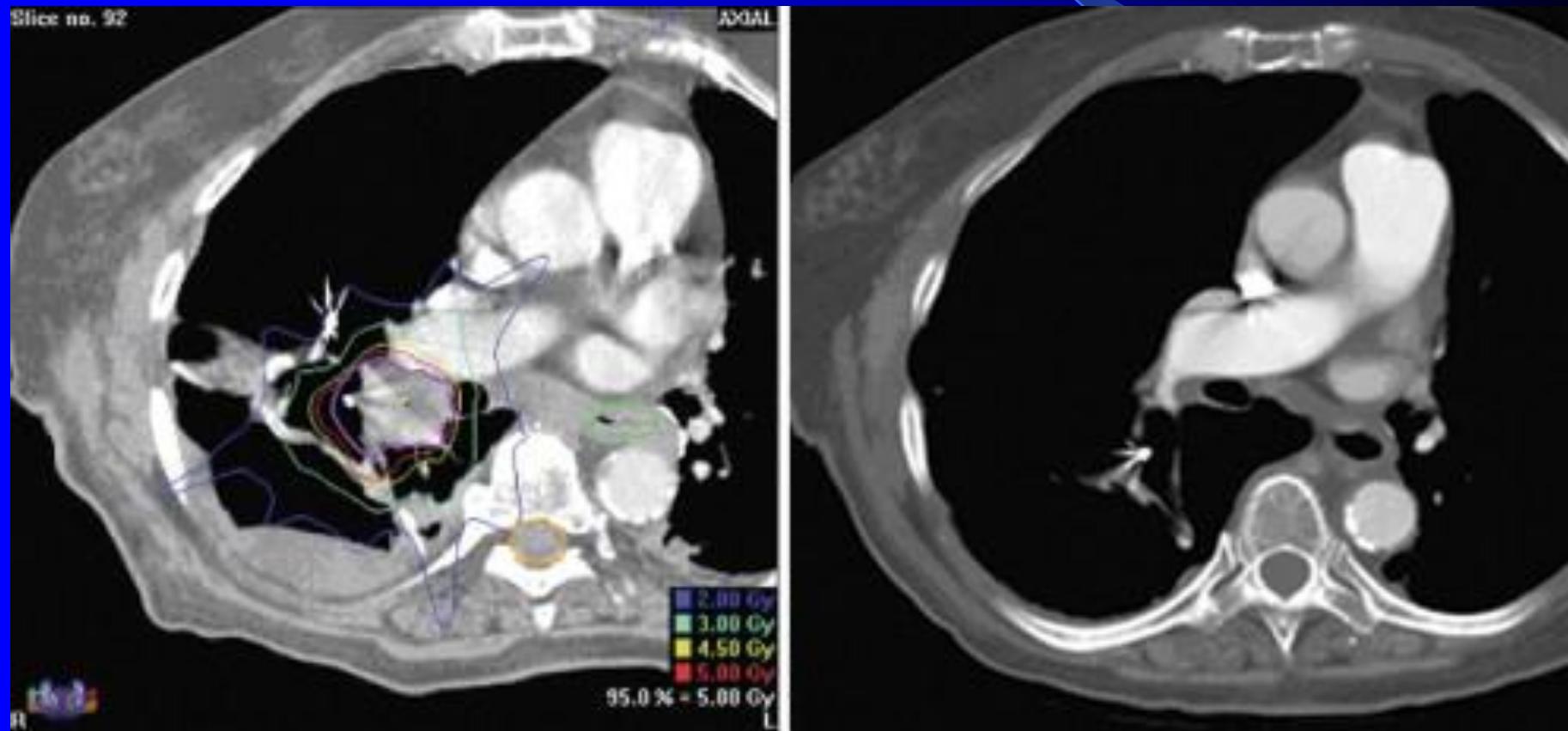


Patient courtesy of St. Agnes Cancer Center Baltimore, MD

Final result: dose delivery only to
the target



Dose only to the target

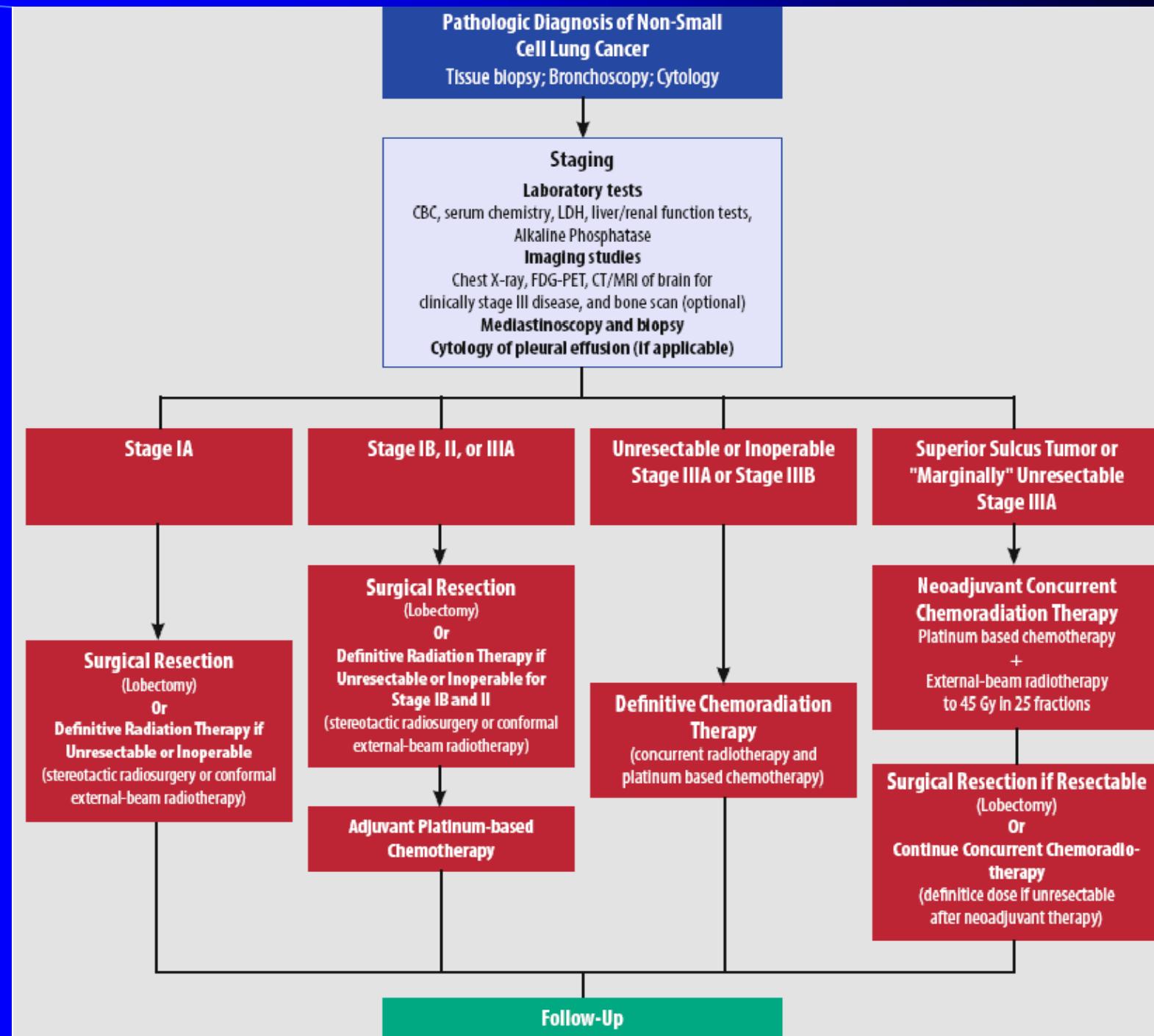


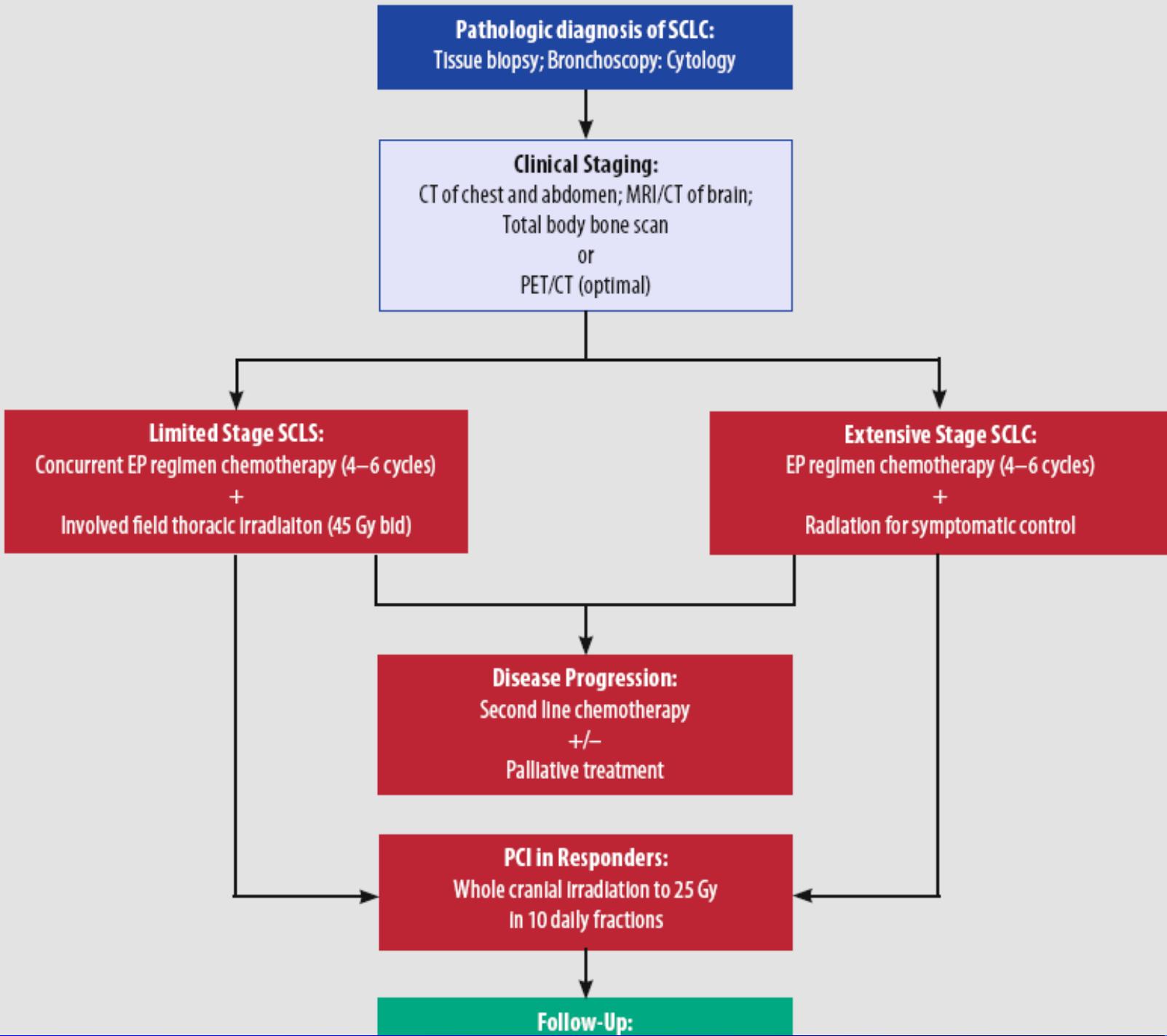
SUMMARY OF RECOMMENDATIONS

- 1. Routine **staging** includes history and physical examination, CBCs and comprehensive chemistry panel, CT of the chest and abdomen or CT of the chest with cuts going through the entire liver and adrenal glands, CT or MRI of the brain, and bone scan. Grade of recommendation, 1B
- 2. PET is not recommended in the routine staging of SCLC. Grade of recommendation, 2B **However is mandatory for Treatment Planning purposes (ASTRO)**
- 3. After chemotherapy, patients achieving a CR outside the chest and complete or partial response in the chest could be offered **consolidative TRTx in the chest**. Grade of recommendation, 2C
- 4. Patients with NSCLC should be treated with combined **concurrent chemoradiotherapy**. Patients require referral to a radiation oncologist and a medical oncologist for the consideration of combined modality treatment. DOSE \geq 60Gy. Grade of recommendation, 1A
- 5. Patients with limited-stage SCLC should be treated with combined **concurrent chemoradiotherapy**. Patients require referral to a radiation oncologist and a medical oncologist for the consideration of combined modality treatment. DOSE=60-66Gy. Grade of recommendation, 1A

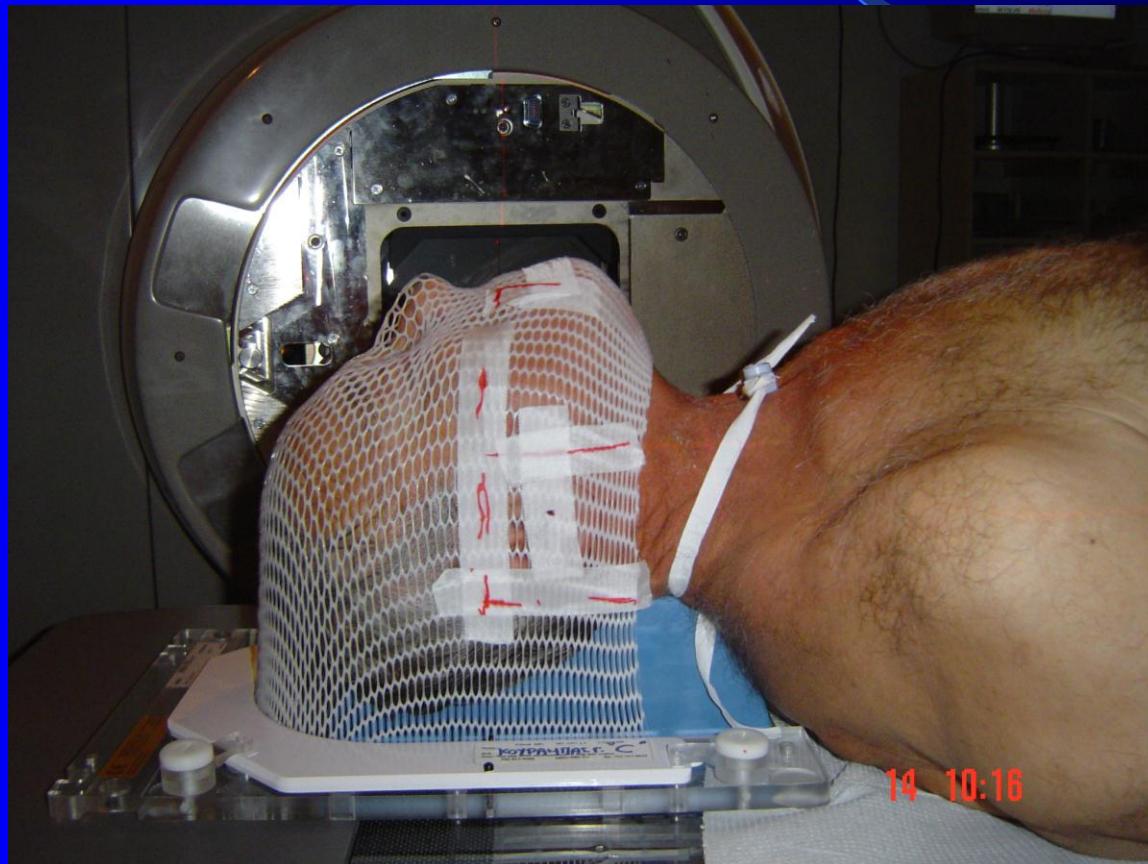
SUMMARY OF RECOMMENDATIONS

- **6. If the PS and comorbid illnesses allow, patients with limited-stage disease should be treated with chemotherapy and radiation therapy administered concurrently.** Grade of recommendation, 1C
- **7. In patients eligible to receive early concurrent chemoradiotherapy, patients should be treated with accelerated radiation therapy concurrently with platinum-based chemotherapy.** Grade of recommendation, 1B
- **8. Patients with limited-stage SCLC achieving a complete remission or patients with stage I disease who have had resection should be offered PCI.** Grade of recommendation, 1B
- **9. Patients with extensive-stage SCLC achieving a complete remission should be offered PCI.** Grade of recommendation, 1C
- **10. In patients with NSCLC and stage I disease who are being considered for curative intent surgical resection, invasive mediastinal staging and extrathoracic imaging (head CT/MRI, abdominal CT plus bone scan) performed in all patients should be offered.** In medical Inoperable patients, stereotactic RT should be considered. Grade of recommendation, 1A





Ακινητοποίηση ασθενούς



ΣΤΕΡΕΟΤΑΞΙΑ

Biologically Effective Doses for Various Fractionated Radiation Regimens (LQ model)

Total Dose (Gy)	Dose/Fraction (Gy)	BED (Gy ¹⁰)
54	1.5	62.1
70.2	1.8	82.8
60	3.0	78.0
66	3.0	85.8
50	5.0	75.0
15	15(single)	37.5 ^b
30	30(single)	120.0 ^b

Summarized the radiobiology.

- It needs to be emphasized that the foregoing are largely theoretical considerations based on the assumption that the tumour clonogens represent the target of the large doses used in SRT. It is possible that the mechanism of cell killing is different for large fractions compared with conventional fractionation, in which case the theoretical models may not apply.
- **In summary, the application of SRT in NSCLC is an example of clinical empiricism rather than the result of translational laboratory research. Indeed, it has been described as ‘a treatment in need of basic biologic research’(Timmerman et al., Cancer 2006.).**

Physics

- There are currently at least seven devices capable of body radiosurgery, several of which have been used for lung radiosurgery and are reported in the literature.
- They differ in important ways regarding their shielding requirements, vault size requirements, and physics staff support requirements.
- They are similar in that they initially require a large outlay of capital funds and a devoted oncology team to assure use of the device is appropriate to the medical needs of the institution and community.
- To date, no studies have directly compared the efficacy of these stereotactic radiosurgical devices in the treatment of lung cancer.

Name	Manufacturer	Marketing Claim	Web site address
Axesse	Elekta AB	“An image-guided robotic linear accelerator that combines high-conformance beam shaping with our exclusive 4D Adaptive image guided radiation therapy (IGRT) technology for advanced stereotactic radiation treatments.”	www.elekta.com
Cyberknife	Accuray Inc	“The world’s first and only commercially available radiosurgery system designed to treat tumors anywhere in the body with sub-millimeter accuracy.”	www.accuray.com
Hi-Art	TomoTherapy Inc	“Revolutionary design. Complete integration. Unparalleled precision. True accuracy. Full assurance.”	www.tomotherapy.com
Novalis	BrainLAB AG	“Achieves consistent, superior dose distribution, for a larger range of indications, in less time and with high precision.”	www.novalis-surgery.com
Primateom	Siemens AG	“This technology brings image guidance to radiation treatment delivery, providing accurate, near real-time target localization within the treatment room.”	www.usa.siemens.com
Trilogy	Varian Medical	“The world’s first image-guided radiation therapy system Systems Inc optimized for both conventional and stereotactic approaches to treating cancer.”	www.varian.com
XKnife	Integra Radionics Inc	“The Body System is a non-invasive relocatable device that provides immobilization and localization for any affected body area.”	www.radionics.com

First Author	No	Stage I/II	Total dose/fractionation	Local Control ^a	End Point
Nagata et al.	45	25%	48Gy in 4 fractions	100% (Survival: 83% T1, 72% T2)	3 years
Hoyer et al.	40	100%	45Gy in 3 fractions	85% (survival 48%)	2 years
Koto et al.	31	50%	45Gy in 3 fractions for peripheral 60Gy in 8 fractions for central	78 (T1) 40 (T2) (72% overall survival)	3 years

MAIN TOXICITY: Pneumonitis!

- In a large Japanese multiinstitutional study by Fujino et al. (Cancer J, 2006, n = 156) of SRT using a variety of dose fractionation schedules, the incidence of radiation pneumonitis was higher than would have been anticipated from the calculated values of V20(equivelant to conventional).
- A smaller Danish study by Paludan et al. (Acta Oncol, 2006, n = 28) found no correlation between DVH parameters and aggravation of dyspnoea.
- The risk of pneumonitis may be increased with fatal consequences if the hypofractionated treatment technique results in a less conformal dose distribution, as can happen if a small number of beams (<5) is used.
- In all previous studies the incidence of symptomatic pneumonitis is less than 10%. However, more experience is required to establish safe normal tissue constraints for the various values of D and d employed in clinical SRT practice.
- The acute pneumonitic phase is followed by the development of lung fibrosis.
- In a study by Ohashi et al. (Int J Radiat Oncol Biol Physics, 2005), compared with pretreatment values, there was no decline in pulmonary function at 12 months after SRT for small peripheral tumours.

Other toxicities (<4%)

- decline in performance status
- rib fracture
- pain, including ‘significant thoracic pain that was difficult to control with drugs’
- atelectasis (Atelectasis appears to be related to bronchial stenosis, and possibly chondronecrosis, a well recognized complication of radiotherapy in the upper airway.)
- pleural effusion
- oesophageal ulceration
- fistula formation
- pericardial effusion.
- On the other hand, the adverse effects of hypofractionation have been known for many years, and the appearance of serious toxicity in late-reacting tissues following SRT should not be surprising.

On going trials...

- One randomized trial [stereotactic precision and conventional radiotherapy evaluation comparing hypofractionated SRT (315 Gy) with conventional fractionation (352 Gy) for inoperable NSCLC has been activated in Scandinavia (Nyman)].
- A second international collaborative study (Komaki) plans to randomize patients with early operable tumours to either surgery or SRT.
- Phase II trials planned by the RTOG (Timmerman) include RTOG 0624, which will investigate the addition of adjuvant chemotherapy following SRT, and RTOG 0633 which will investigate a ‘gentler’ fractionation scheme for centrally placed tumours.

Conclusions 1.

- SR is feasible for NSCLC and appears to be superior to heavily fractionated external beam radiation when used as primary therapy for early-stage NSCLC.
- A number of issues remain to be resolved, including determining which version of the current conceptions of SRS is optimal for NSCLC in terms of safety and tumor control.
- Although higher radiation doses allow better local control, morbidity and mortality are increased if the dose is given as a single fraction or as a few fractions, particularly for central tumors.
- In some SR series, procedure-associated mortality was much higher with high SR doses than would be acceptable even after resection, RFA, or a sublobar resection for NSCLC.

Conclusions 2.

- Therefore, until further data is available, SR for NSCLC should be done in the setting of a multidisciplinary thoracic oncology team and reserved for the high-risk patient.
- In addition, considering the promising results of SRS and RFA as monotherapy, it seems that a multimodality approach rationally combining both procedures offers the potential to further improve the therapeutic ratio in favor of oncologic intervention for the subset of medically inoperable patients with potentially curable tumors.

Conclusions 3.

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008 May 1;71(1):281-9.

Organ deformation and dose coverage in robotic respiratory-tracking radiotherapy.
Lu et al. Department of Radiation Oncology, Beth Israel Deaconess Medical Center,
Harvard Medical School, Boston,

- Adequate dose coverage for lung tumors can be ensured with proper fiducial placement and a 5-mm planning target volume margin.
- It seems that this approach is more practical and effective than the combination of four-dimensional planning with respiratory tracking.

Conclusion 4.

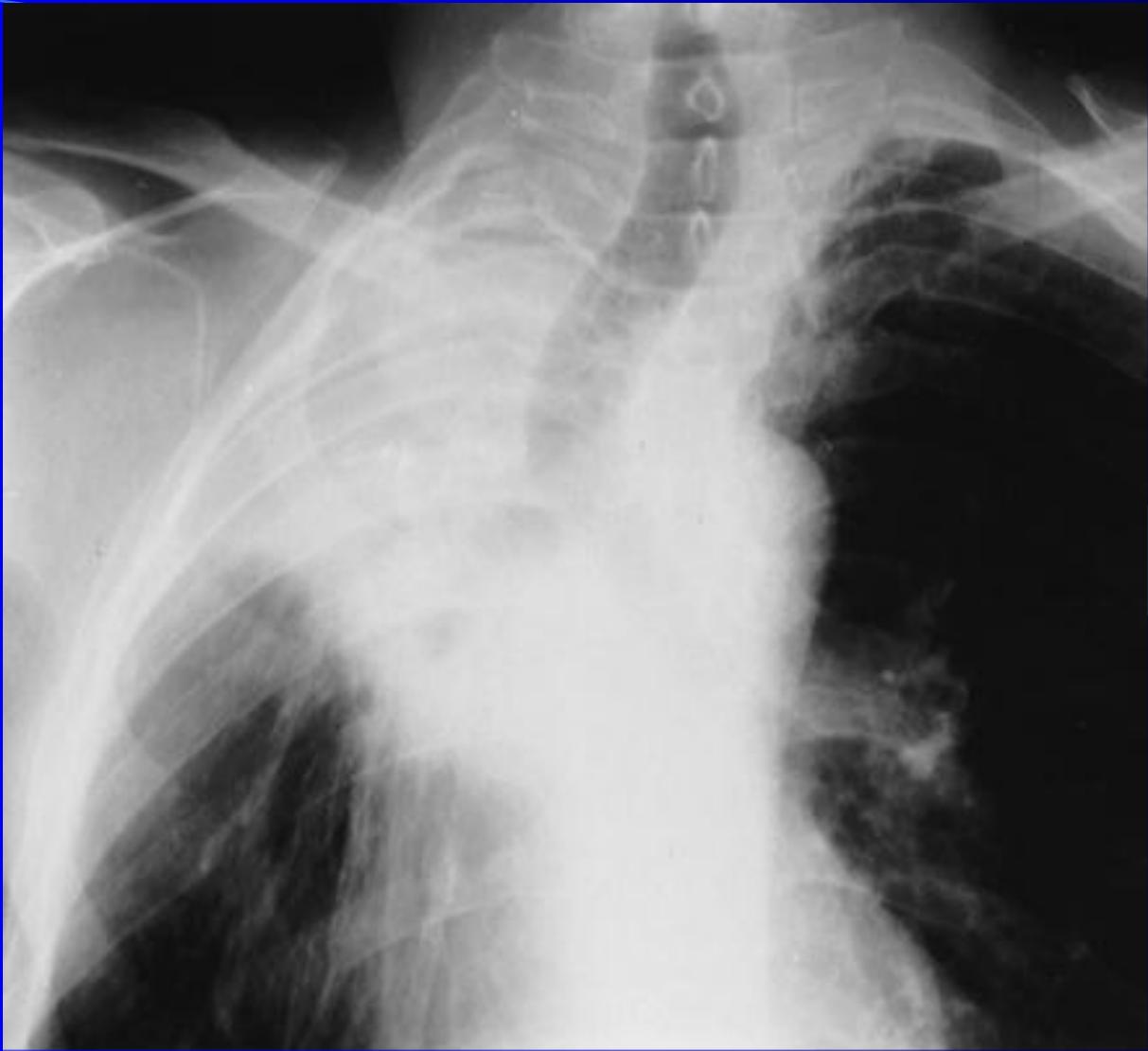
- Minimum of three fractions of SR is the golden standard.
- Dose per fraction is ranged from 15 to 25 Gy.
- In most series the total irradiation time is almost two weeks.
- In some series with single fractions (Le et al. Indiana University) the fatal complications were 5 out of 32!!!

Conclusions 5.

- Refinements of technique and dose as well as randomized data are required before SRT can be endorsed as a standard of care for patients with inoperable peripheral located T1/T2 non small cell lung cancer.
- For centrally located tumours, the risks of hypofractionated SRT treatment need to be weighed carefully if it is to be further developed for this indication.

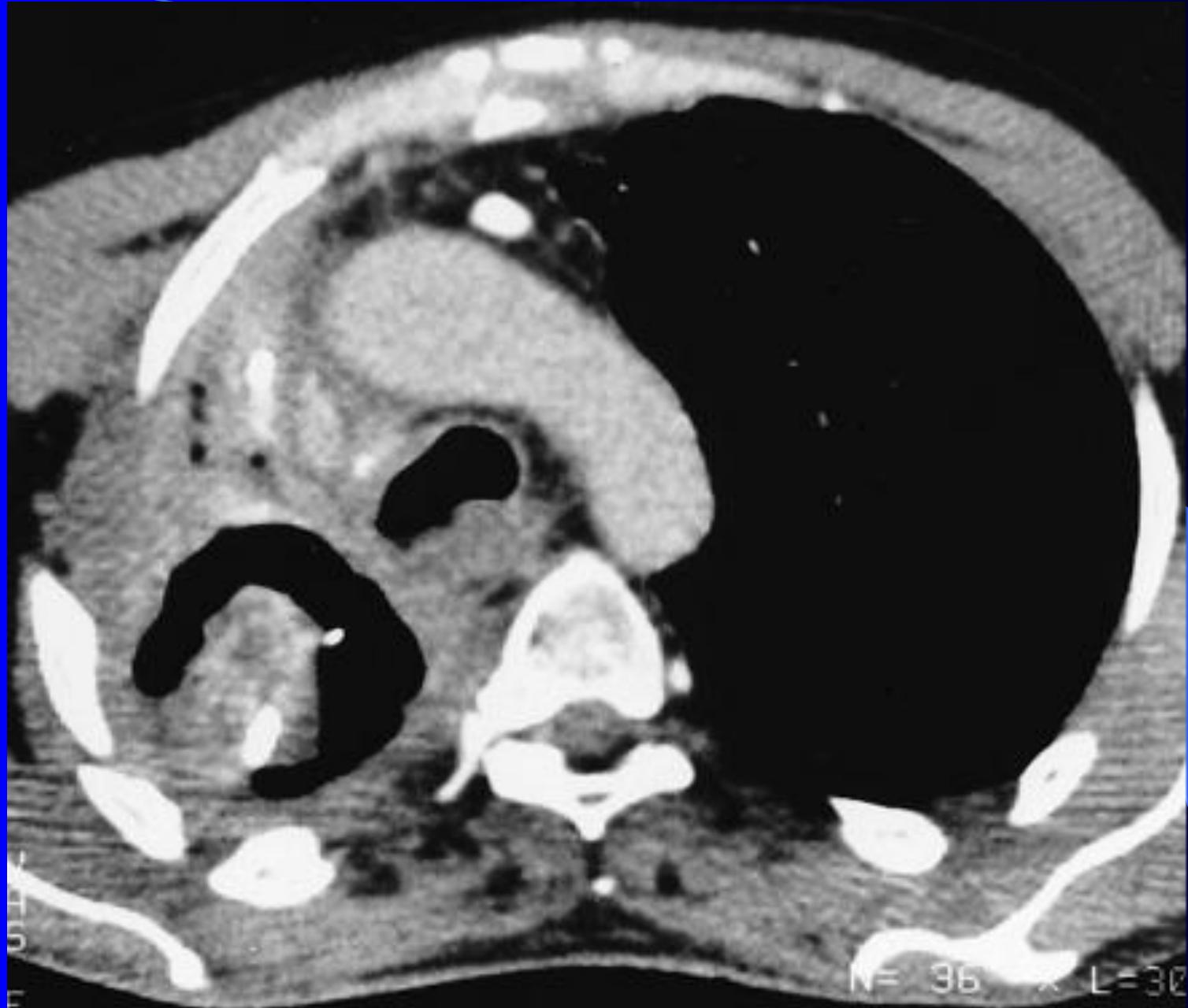
**American Society of
Stereotactic
radiosurgery**

ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ



$\text{EqD}_2 = 78\text{Gy}$. Dose/fraction = 350cGy TD⁹⁰_{necrosis} > 90%

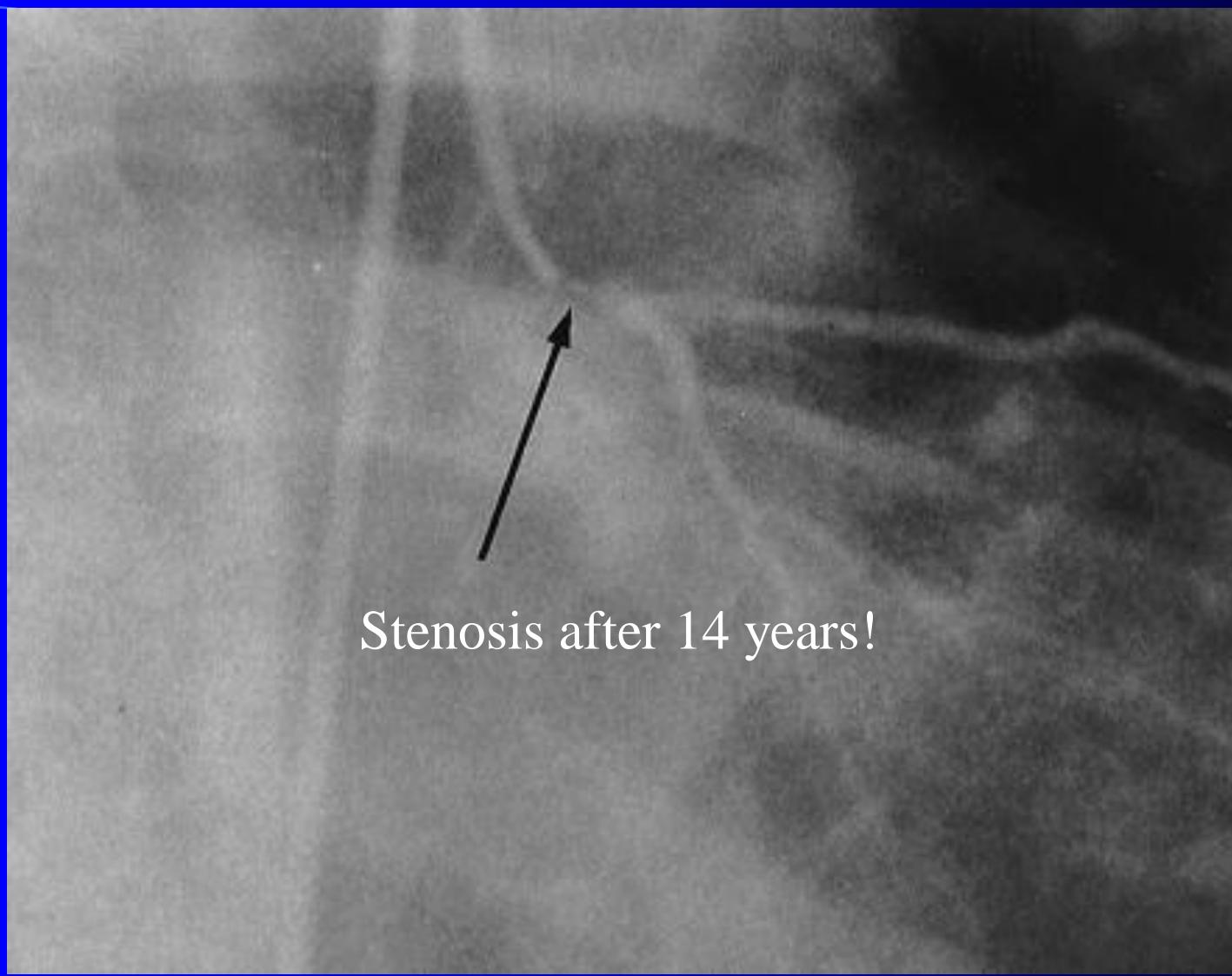




N= 35 L= 30



$\text{EqD}_2 = 38\text{Gy}$. Dose/fraction = 230cGy TD⁹⁰_{pneumonitis-BOOP} > 90%



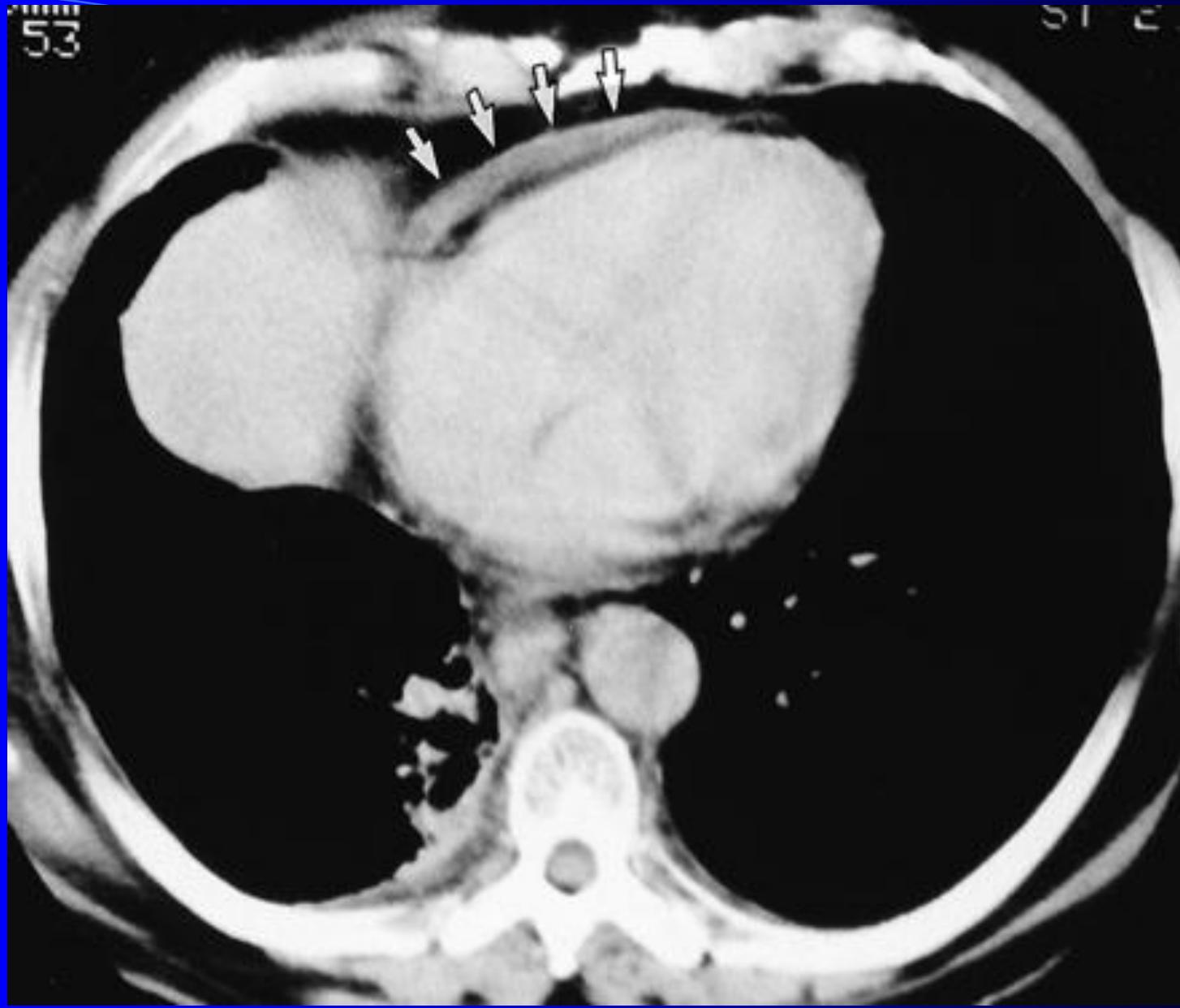
Stenosis after 14 years!

$\text{EqD}_2 = 61\text{Gy}$. Prescribed Dose/fraction = 200cGy

Deposited Dose/fraction = 239Gy TD⁹⁰_{vascular_endothelitis_(>10years)} > 90%

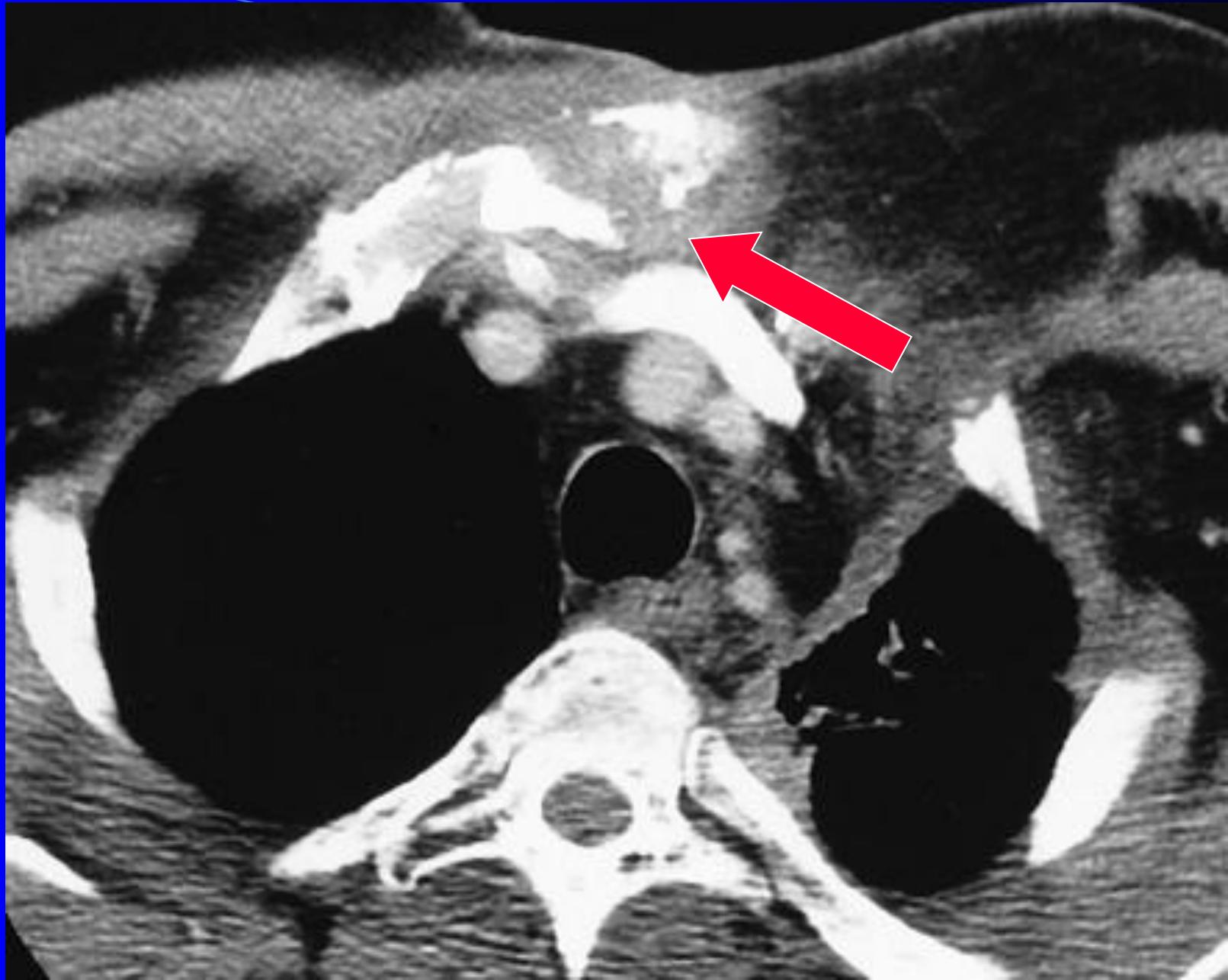
53

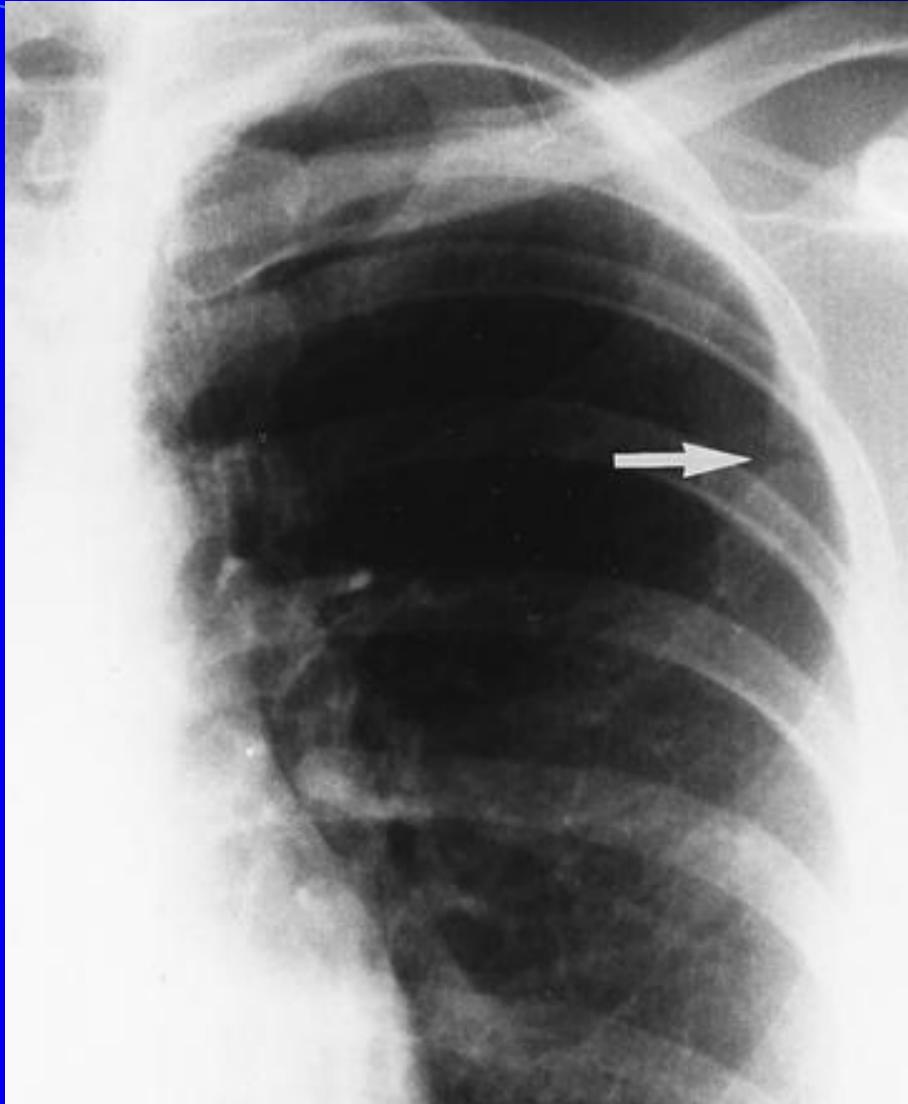
SI C





Osteosarcoma in a 60-year-old man 15 years
after postoperative radiation therapy (60 Gy)
for bronchogenic carcinoma





Rib fracture in a 47-year-old woman 12 years after radiation therapy for inflammatory cancer of the left breast.

- Προσοχή! Χρειάζεται πάντα διαφοροδιάγνωση. Δεν φταίει πάντα η ακτινοθεραπεία...



CT scan through the carina demonstrates nodular and tree-in-bud lesions (arrowhead) in the left upper lobe and in the superior segment of the left lower lobe, findings that are consistent with tuberculosis. The ground-glass attenuation seen in the right upper lobe (arrows) represents radiation pneumonitis.



Δρ. Ταδόπουλος Τάδε

Ακτινοθεραπευτής-Ογκολόγος



SARDOU

Η ανατολή των νέων τεχνικών ΑΚΘ θα φέρει την πολυπόθητη
ανταπόκριση χωρίς παρενέργειες

