

# UVOD U RADIOTERAPIJU



**doc dr Neda Milosavljević**

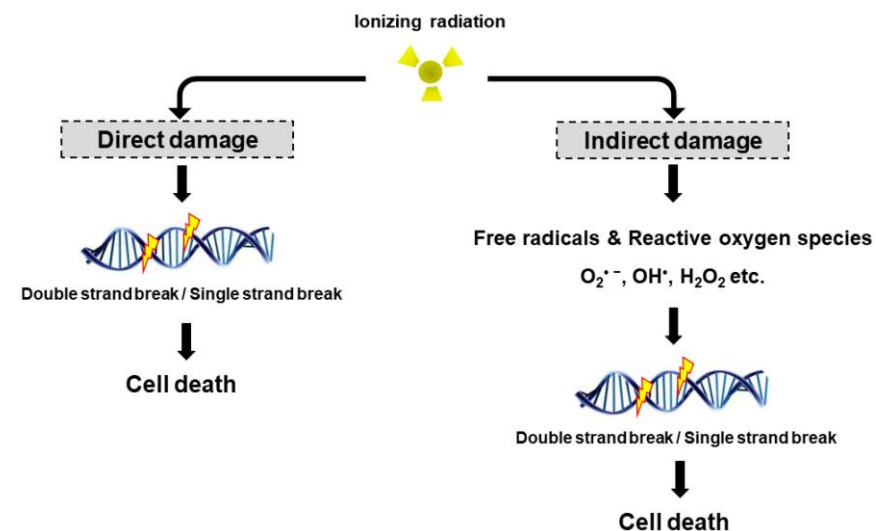
# Radioterapija

- Oblast medicine koja se zasniva na primjeni jonizujućeg zračenja u lečenju bolesti i/ili simptoma.
- Jedan od terapijskih modaliteta u okviru multidisciplinarnog lečenja malignih bolesti (radijaciona onkologija)
- Koristi se i u lečenju benignih stanja (benigni tumori, vaskularni poremećaji, degenerativna oboljenja i dr)
- Lokalna ili lokoregionalna terapijska metoda.
- *Abscopal effect*
- Više od 50% onkoloških pacijenata se podvrgne radioterapiji.

# Interakcija zračenja i materije

Efekti zračenja preko niza fizičkih i hemijskih reakcija izazvanih jonizacijom tkiva kroz koje zračenje prolazi:

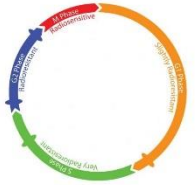
- U fizičkom stadijumu - jonizacija i ekscitacija atoma molekula žive materije.
- Hemijski stadijum - direktnim i indirektnim djelovanjem jonizujućeg zračenja
  - Direktno djelovanje (teorija mete): meta može da bude ćelija, ili bilo koja njena struktura (DNK, RNK, enzim). U interakciji sa zračenjem, strukture mogu biti reverzibilno ili ireverzibilno oštećene.
  - Indirektno djelovanje (teorija slobodnih radikala): dejstvo na ekstracelularnu i intracelularnu tečnost, nastanak slobodnih radikala (dominantan mehanizam delovanja na biološke sisteme)
- Biološki stadijum – inaktivacija bilo koje supcelularne strukture
- Da li i u kojoj meri je oštećena DNK?
- Repair mehanizmi/ćelijska smrt
- Oštećenje može da bude letalno (ireverzibilno oštećenje), subletalno, kada je moguć oporavak oštećene ćelije (reverzibilno oštećenje) i potencijalno letalno oštećenje.



Fizički stadijum	Efekat
$10^{-18}$ do $10^{-17}$ sec	brze čestice ili fotoni prolaze kroz atome i molekule
$10^{-16}$ sec	jonizacija $\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_2\text{O}^+ + \text{e}^-$
$10^{-15}$ sec	elektronska ekscitacija: $\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_2\text{O}^*$
$10^{-13}$ sec	molekularne vibracije: disocijacija
Hemijski stadijum	
$10^{-7}$ sec	homogena distribucija slobodnih radikala u ozračenom tkivu
$10^{-3}$ sec	slobodni radikali reaguju s biološkim strukturama
Sekunde, minuti, sati	biohemijske promjene, enzimske reakcije
Biološki stadijum	
Sati	inhibicija diobe ćelije; smrt ćelije
Dani	akutno oštećenje hematopoetskog sistema, kože i drugih organa
Mjeseci	hronično oštećenje tkiva, kasne komplikacije
Godine	karcinogeneza i genetske mutacije

- Mileusnić D. Radioterapija. 2021.

## 5R – faktori koji utiču na odgovor tumorskog i normalnog tkiva na sprovođenje radioterapije



- **Reparacija** - nakon svakog RT, interakcija zračenja sa ćelijskim strukturama i reparacija oštećenja dešava se u okviru od nekoliko sati.
- Ćelije različitih vrsta tkiva – različita dinamika reparacionog procesa, u zavisnosti od proliferativnog potencijala.
- **Repopulacija** - tokom zračenja svakom frakcijom se eliminiše okvirno isti procenat vitalnih tumorskih ćelija i zdravog tkiva.
- Gubitak ćelija stimuliše preživele ćelije na intenzivniju deobu. Krajnji efekat repopulacije jeste uvećanje tumorske mase prije svake nove frakcije zračenja (u poređenju sa stanjem na kraju prethodne frakcije), ali i oporavak oštećenih zdravih ćelija.
- **Redistribucija** - ćelije tumora i zdravog tkiva pokazuju najveću radiorezistentnost u S i G1 fazi ćelijskog ciklusa, dok su najosjetljivije u M (mitoza) i kasnoj G2 fazi, pri čemu postoji razlika u radiosenzitivnosti između ćelija tumora i zdravog tkiva.
- Ozračivanjem ćelija koje se nalaze u različitim fazama ćelijskog ciklusa dolazi do devitalizacije onih u radiosenzitivnoj fazi - neposredno po ozračivanju najveći broj preživelih ćelija nalazi u radiorezistentnoj fazi.
- **Reoksigenacija** - povećana koncentracija kiseonika povećava, a smanjena koncentracija smanjuje radiosenzitivnost ćelija.
- Solidni tumori svojim rastom često prevazilaze kapacitet postojeće vaskularizacije, pa u tumorskom tkivu nastaju zone hipoksije i nekroze.
- Primjenom frakcionisanih režima zračenja za vrijeme interfrakcijskog intervala postiže se reoksigenacija prethodno hipoksičnih ćelija, a time i povećanje njihove radiosenzitivnosti.

# Radiosenzitivnost

- Čelije malignih tumora su dediferentovane i imaju povećanu mitotsku aktivnost, što ih čini radiosenzitivnijima u odnosu na čelije zdravih tkiva iz kojih nastaju (Bergoni–Tribondooov zakon). Što je razlika u radiosenzitivnosti između ćelija normalnih tkiva i tumora veća, veća je i mogućnost lečenja tumora primenom radioterapije.
- Radiosenzitivni tumori: limfomi, leukoze, germinativni tumori (seminom, disgerminom), nefroblastom, Vilmsov (Wilms) tumor, Juingov (Ewing) sarkom;
- Umereno radiosenzitivni tumori: tumori regije glave i vrata (karcinomi kože, usana, paranazalnih šupljina, epifarinksa, orofarinksa, hipofarinksa, larinksa), tumori GIT-a (karcinom ezofagusa, anusa, rektuma), ginekološki tumori (karcinom grlića materice, endometrijuma, vulve, vagine), urološki tumori (karcinom prostate, mokraćne bešike, neseminomski tumori testisa), tumori pluća, dojke, štitaste žlezde i tumori mozga
- Radiorezistentni tumori: tumori kostiju i mekih tkiva (osteosarkom, hondrosarkom, fibrosarkom, sinoviosarkom, liposarkom, angiosarkom i dr.), adenokarcinom bubrega, adenokarcinomi GIT-a (želudac, pankreas, jetra, žučni putevi) i melanom.

# Radiopotencijatori

Hyperbaric oxygen

Carbogen

Nicotinamide

Metronidazole and its analogs (misonidazole, etanidazole, nimorazole)

Hypoxic cell cytotoxic agents (Mitomycin-C, Tirapazamine)

Membrane active agents (procaine, lidocaine, chlorpromazine)

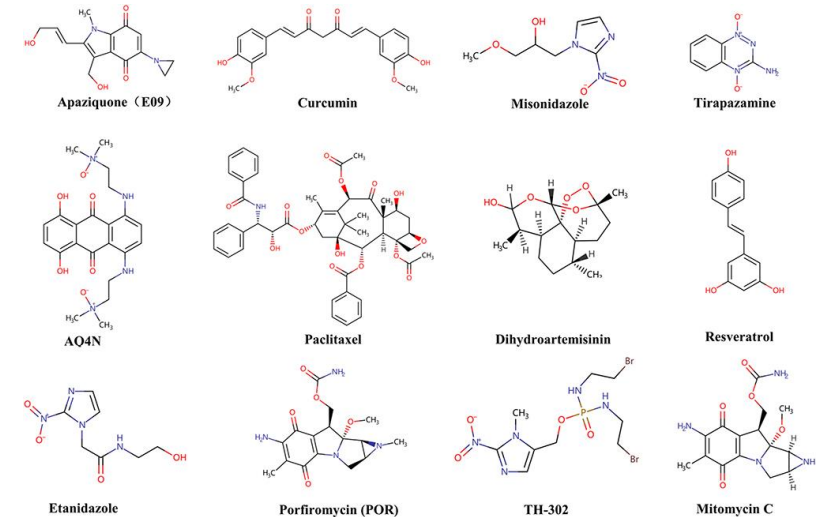
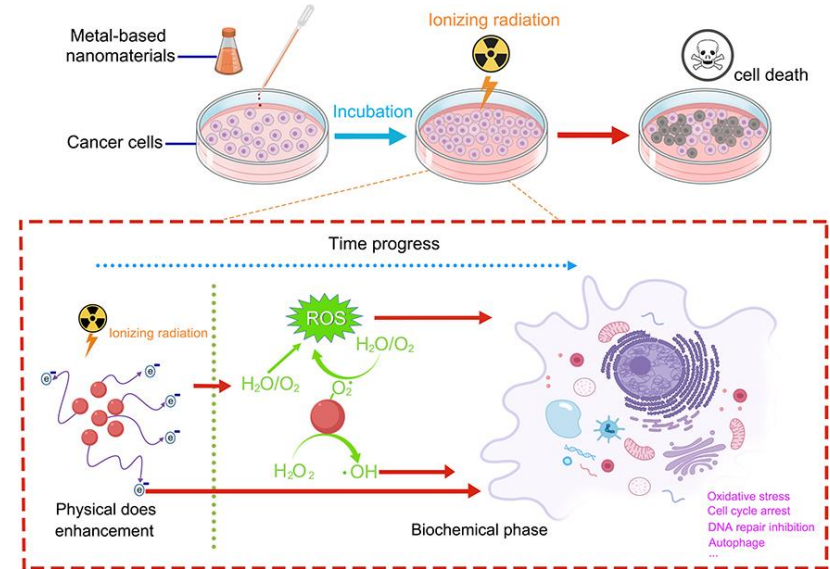
Radiosensitizing nucleosides (5-Fluorouracil, Fluorodeoxyuridine, Bromodeoxyuridine, Iododeoxyuridine, Hydroxyurea, Gemcitabine, Fludarabine)

Texaphyrins (motexafin gadolinium)

Supressors of sulfhydryl groups (N- Ethylmaleimide, Diamide and Diethylmaleate)

Hyperthermia

Novel radiosensitizers (paclitaxel, docetaxel, irinotecan)





# Radioprotektori

Palifermin  
 Halofuginone  
 TGF- $\beta$   
 Keratinocyte growth factor  
 ACE inhibitors (Captopril, Enalapril, ramipril)  
 COX-2 inhibitors/NSAIDS (celecoxib, aspirin)

## ● Systemic/Overall Survival

Tetracyclin/derivatives (Antibiotic and unknown mechanism)  
 Ciproflaxacin (Supportive care)  
 Levofloxacin (Supportive care)

## Central Nervous System/Brain ●

Rampril (ACE inhibitor)  
 Atorvastatin (Statin)  
 EUK 189, 207, 423, 451 (MnSOD-catalase mimetic)

## Renal ●

Atorvastatin (Statin)  
 Captopril (ACE inhibitor)  
 EUK 207 (MnSOD-catalase mimetic)

## Gastrointestinal ●

SOM230 (Somatostatin Analog)  
 Li2 CO3 (Lithium carbonate)  
 Mesenchymal stem cells  
 CBLB-502  
 EUK 207, 451 (MnSOD-catalase mimetic)

## Skin ●

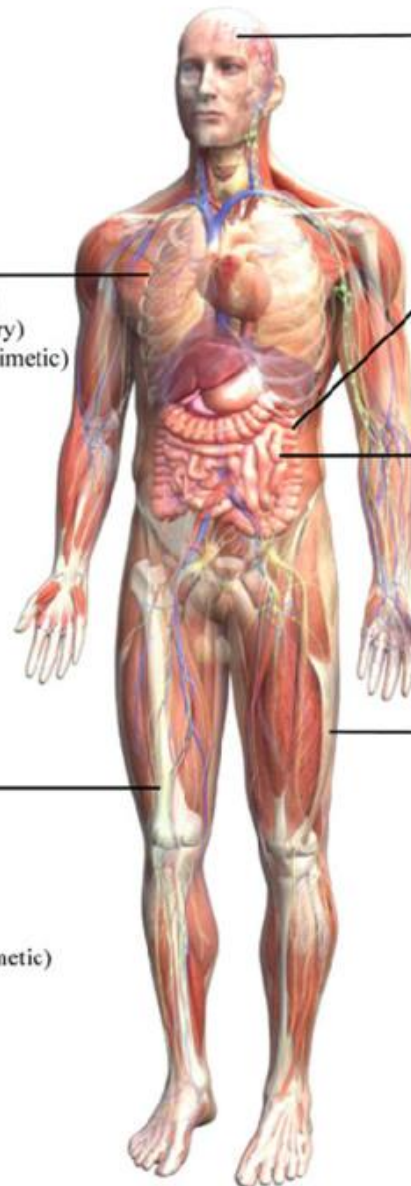
Curcumin (Anti-inflammatory, inhibits NFkB)  
 Esa (Anti-inflammatory)  
 Mesenchymal stem cells  
 Pentoxifylline (Anti-oxidant)  
 Cox inhibitors (Anti-inflammatory-Cox2 inhibitor)  
 Cu/Zn-SOD (Anti-oxidant)  
 EUK 207, 423, 451 (MnSOD-catalase mimetic)

## ● Lung

Genistein (Protein tyrosine kinase inhibitor)  
 h-Esculentoside-A (h-EsA) (Anti-inflammatory)  
 EUK 189, 207, 423, 451 (MnSOD-catalase mimetic)  
 Statins  
 ACE inhibitors  
 A II Blockers  
 Cox Inhibitors  
 MnTnHex-2-PyP5+ (MnSOD mimetics)

## ● Bone Marrow

Mesenchymal stem cells  
 Myeloid progenitor cells  
 Bone marrow stem cells  
 Cord blood  
 Endothelial cells  
 EUK 451 (MnSOD-catalase mimetic)





# FRAKCIONISANJE DOZE ZRAČENJA

- Ukupna doza zračenja aplikovana u jednoj frakciji ili podeljena sa vremenskim razmakom između ne daje isti radiobiološki efekat.
- Ako se ukupna doza aplikuje u jednoj frakciji ili manjem broju frakcija efekat zračenja na biološki sistem je veći nego ako se ista doza aplikuje u većem broju frakcija - TDF .
- Što je vrijeme zračenja duže, potrebna je veća ukupna doza kako bi se postigao radiobiološki efekat

# Režimi frakcionisanja doze zračenja

- Standardno (konvencionalno) frakcionisano zračenje – do sada najčešće primenjivan režim zračenja u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Terapijska doza 1.8 do 2 Gy dnevno.
- Hiperfrakcionisano zračenje - frakcije zračenja ili više njih se aplikuju, sa minimalnim vremenskim intervalom od 4 do 6 sati u jednom danu. Cilj poboljšanje lokalne kontrole, očekivane akutne neželjene reakcije.
- Hipofrakcionisano zračenje - aplikovanje ukupne tumorske doze u manjem broju frakcija pri čemu se po frakciji aplikuje doza 3 do 6 Gy po frakciji.
- Jednokratno zračenje - aplikovanje terapijske doze u jednoj frakciji (SRS, kontaktna RT, IORT, palijativna).
- Kontinuirano zračenje - u brahiterapiji, kod zračenja izvorima niskog intenziteta (brzine) doze (LDR – *Low Dose Rate*).

# PODELA RADIOTERAPIJE PREMA CILJU SPROVOĐENJA

- Radikalno zračenje sprovodi se u cilju postizanja kompletne i trajne remisije bolesti (aplikovanje radikalne doze zračenja često je ograničeno pragom radiotolerancije zdravog tkiva)
- Profilaktično (elektivno) zračenje - ozračivanjem regije koja klinički nije zahvaćena, ali je moguće supkliničko postojanje malignih ćelija
- Palijativno zračenje - u cilju kontrole simptoma i poboljšanja kvaliteta života (smanjenje bolova, sprečavanje krvarenja, simptomi kompresije)

- Preoperativna radioterapija (u lečenju tumora glave i vrata, jednjaka, rektuma i dojke). Cilj: downstaging, downsizing. Operativni zahvat nakon toga u zavisnosti od lokalizacije. Umanjenje biološkog potencijala.
- Postoperativna (adjuvantna) radioterapija - eradikacija eventualno preostalih malignih ćelija radi smanjenja stope lokalnog relapsa. Jasno definisane indikacije po lokalizacijama.
- Intraoperativna radioterapija se sprovodi direktnim ozračivanjem tumora u toku hirurškog zahvata.
- Radiohemioterapija - u cilju poboljšanja rezultata lečenja može se izvesti na nekoliko različitih načina: u konkomitantnom terapijskom režimu - istovremenom primenom ili u sekvencijalnom terapijskom režimu - primenom hemioterapije nakon završene radioterapije, ili obrnuto. Sinergizam dve metode. Češće komplikacije lečenja.

# PODELA RADIOTERAPIJE PREMA UDALJENOSTI IZVORA ZRAČENJA

- Iz neposredne blizine (brahiterapija)
- Sa određene distance od površine tela i/ili tumora (teleradioterapija, transkutana radioterapija).

# Dozimetrija – osnovni pojmovi

- Kvalitet zračenja može da se razlikuje kod različitih radioterapijskih mašina.
- Kvalitet zračenja zavisi od:
  - Tipa zračenja
  - Energije zračenja i
  - Njegove sposobnosti penetracije
- Dozimetrijska merenja se vrše u:
  - Vodenom fantomu
  - Tkivno-ekvivalentnom fantomu i
  - Pacijentu (“in vivo” dozimetrija)