

# Fizyczne podstawy radioterapii

- odkrycie promieni X, promieniotwórczości i swobodnego elektronu — stworzyły podstawy nowych działów medycyny: diagnostyki rentgenowskiej i radioterapii
- pierwsze próby zastosowania niskoenergetycznych promieni X do leczenia skóry rozpoczęto jeszcze w końcu XIX w. — z uwagi na niskie energie i natężenia stworzono podstawy *frakcjonowania dawki*
- separacja radu umożliwiła zastosowanie silnych źródeł wysokoprzenikliwego promieniowania — dając podstawy techniki zwanej curieterapią, a obecnie brachyterapią

- rozwój radioterapii nastąpił po opracowaniu kryteriów normalizacyjnych tj. definicji i ilościowych metod pomiaru dawki promieniowania
- zasadniczy postęp w radioterapii to: produkcja izotopów w akceleratorach i reaktorach tj. wysokoaktywne źródła promieniowania gamma  $^{60}\text{Co}$  wykorzystywane do napromieniania nowotworów w radioterapii (teleradioterapii)
- najczęściej wykorzystywanym obecnie urządzeniem w radioterapii jest liniowy akcelerator elektronów
- $^{226}\text{Ra}$  stosowany powszechnie w brachyterapii zastąpiono sztucznie produkowanymi izotopami  $^{137}\text{Cs}$  i  $^{192}\text{Ir}$

**Radioterapia nowotworów** (lub radioterapia onkologiczna) – to napromienianie ciała pacjenta promieniowaniem X,  $\gamma$ , e, hadronami

**Chirurgia onkologiczna** – to wycięcie chorej tkanki

**Chemioterapia** – to leczenie farmakologiczne chorej tkanki

**Cel radioterapii** to zatrzymanie rozrostu tkanki nowotworowej przy jednoczesnym nienaruszeniu otaczającej guz tkanki zdrowej



równoczesne spełnienie tym trudniejsze im bardziej zaawansowane stadium choroby



Stan zaawansowania choroby nowotworowej  
to najważniejsza przesłanka

wyboru jednej z alternatywnych metod leczenia

- leczenia radykalnego – mającego na celu całkowitą eliminację nowotworu
- leczenia paliatywnego – mającego na celu łagodzić przebieg choroby i jej dolegliwości

wyboru technik leczenia lub ich kombinacji

# Podstawowy cel radioterapii

to zastosować takie techniki by podać dostatecznie wysoką dawkę promieniowania jonizującego do objętości guza, a równocześnie ograniczyć do minimum dawki pochłonięte przez tkanki zdrowe

realizowany w oparciu o zależność odpowiedzi tkanki nowotworowej i tkanki zdrowej od dawek pochłoniętych w napromienianych objętościach

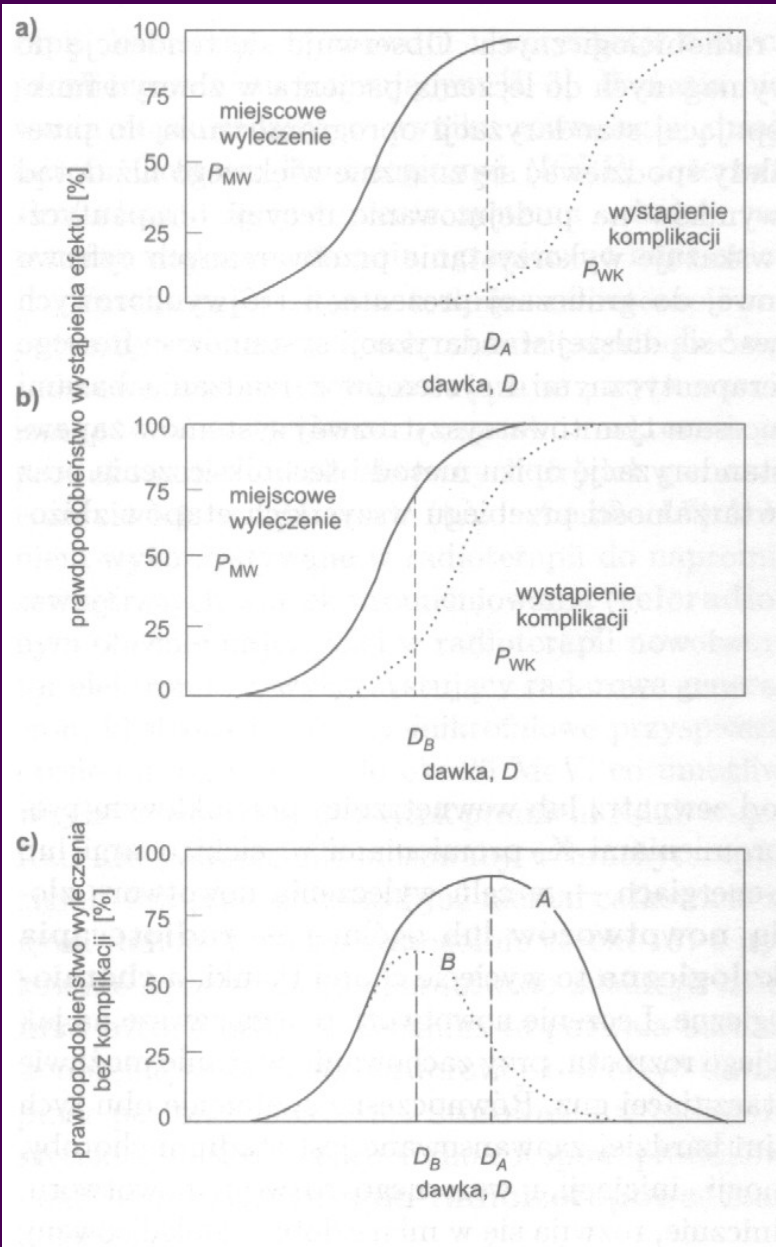
Zależności tę przedstawia się analitycznie na podstawie modeli biofizycznych

Dwa podstawowe przebiegi prawdopodobieństw to:

- prawdopodobieństwo miejscowego wyleczenia z nowotworu  $P_{MW}$
- prawdopodobieństwo wystąpienia komplikacji w tkance zdrowej  $P_{WK}$

w zależności od dawki pochłoniętej  $D$

# Schematyczna ilustracja uwarunkowań podawania dawki to:



Dobór optymalnej dawki to  $D$ , przy której osiągane jest najwyższe prawdopodobieństwo miejscowego wyleczenia bez komplikacji to przebieg iloczynu funkcji

$$P_{MWBK}(D) = P_{MW}(D)[1 - P_{WK}(D)]$$

Z zależności  $P_{MW}(D)$  wynika, że w teleradioterapii zmiana względnej wartości dawki o 5% może spowodować zmianę prawdopodobieństwa wyleczenia o 25%



konieczność zapewnienia wysokiej precyzji  
i równomierności podania dawki



# Procedury współczesnej radioterapii

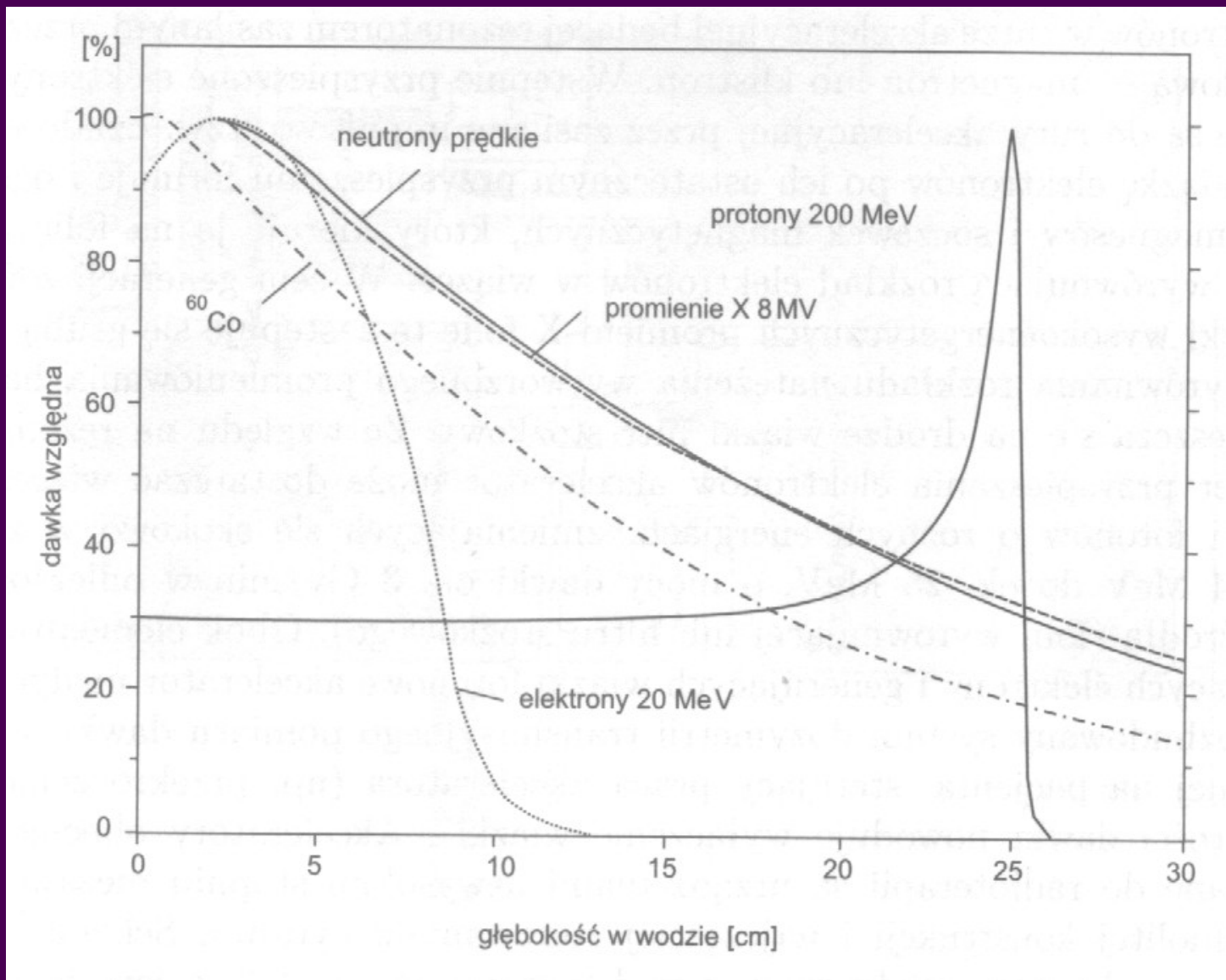
- rozpoznanie
- decyzja terapeutyczna
- lokalizacja objętości tarczowej
- planowanie leczenia
- symulacja
- wykonanie elementów pomocniczych
- napromienianie
- ocena pacjenta podczas leczenia
- badania kontrolne pacjenta

# Metody radioterapii

- teleradioterapia — napromienianie wiązkami zewnętrznymi
- brachyterapia — napromienianie ze źródeł umieszczanych w ciele
- terapia radioizotopowa — podanie radioizotopu doustnie lub dożylnie, który odkłada się w objętości tarczowej
- radioterapia hadronowa

# Teleradioterapia

- do lat 50-tych ubiegłego wieku stosowano głównie promienie X generowane napięciami do  $\sim 300$  KeV
- w tym okresie wprowadzono źródła  $^{60}\text{Co}$  emitujące kwanty  $\gamma$  o średniej energii 1.25 MeV
- najpopularniejsze ostatnio wiązki X i e o energiach  $\sim 6$ -35 MeV z akceleratorów elektronowych
- w kilku ośrodkach na świecie możliwe wiązki protonowe o energii 60-250 MeV i ciężkich jonów (C, N, O, Xe) o energiach  $\sim$ GeV

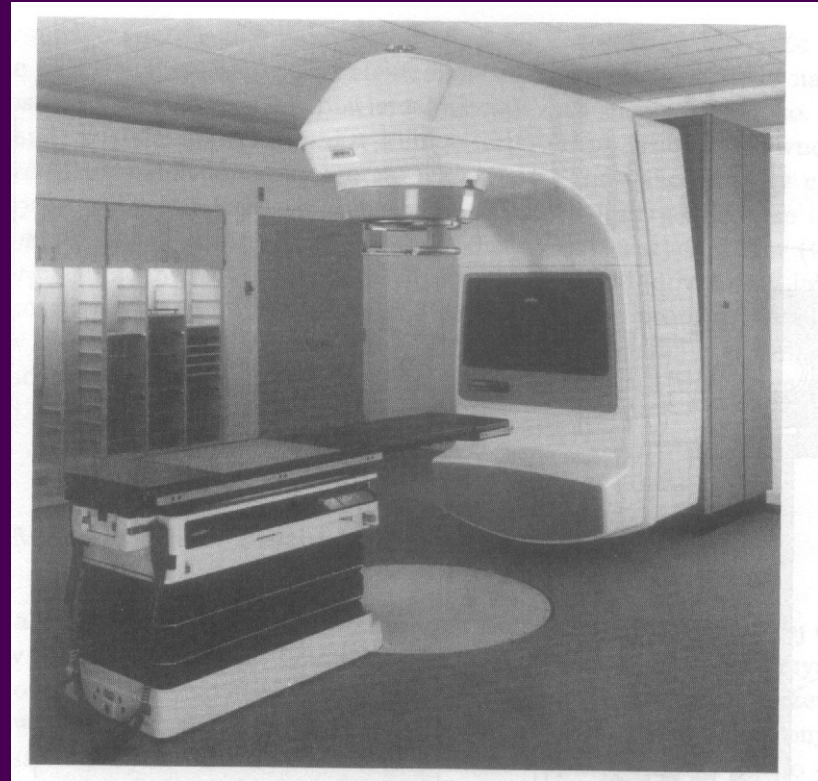


*Przykłady rozkładu dawki w wodzie (znormalizowane) wzdłuż osi wiązki terapeutycznych*

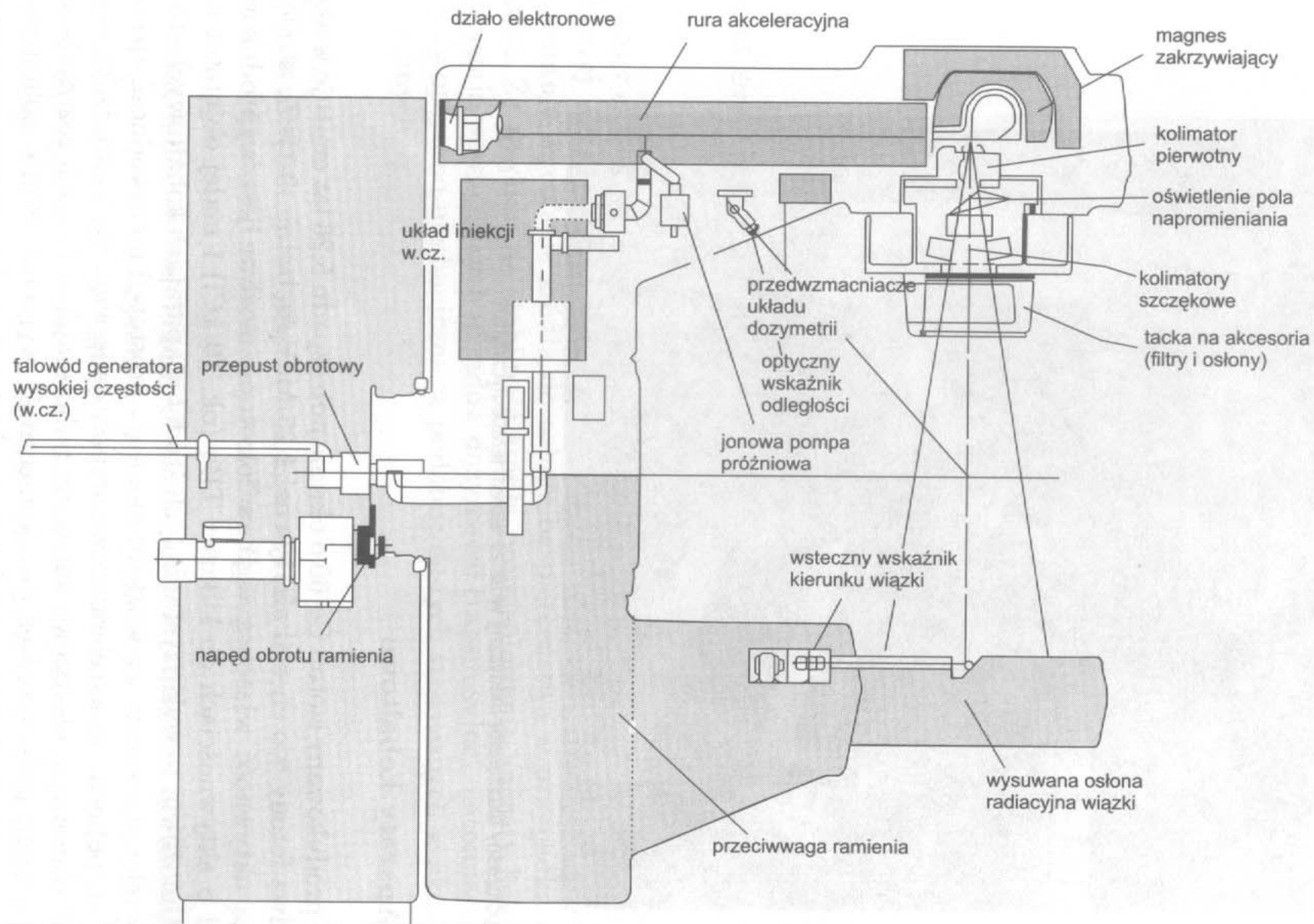
# Medyczny akcelerator liniowy

- pierwszy akcelerator liniowy – Wideroe w 1928 r.
- przyspieszanie elektronów w rurze akcelerycyjnej będącej rezonatorem zasilanym przez lampę mikrofalową – magnetron lub klistron
- wstępnie przyspieszone elektrony wprowadzane są do rury akcelerycyjnej przez zasilane impulsowo działło elektronowe
- wiązka przyspieszonych elektronów jest formowana przez system magnesów i soczewek magnetycznych i kierowana na folię rozpraszającą wyrównującą rozkład elektronów wiązce

- z uwagi na rezonansowy charakter przyspieszania elektronów możliwe są wiązki elektronów i promieni X o energiach zmieniających się skokowo
- akcelerator zawiera też rozbudowany system dozymetrii transmisyjnej pomiaru dawki kierowanej do pacjenta

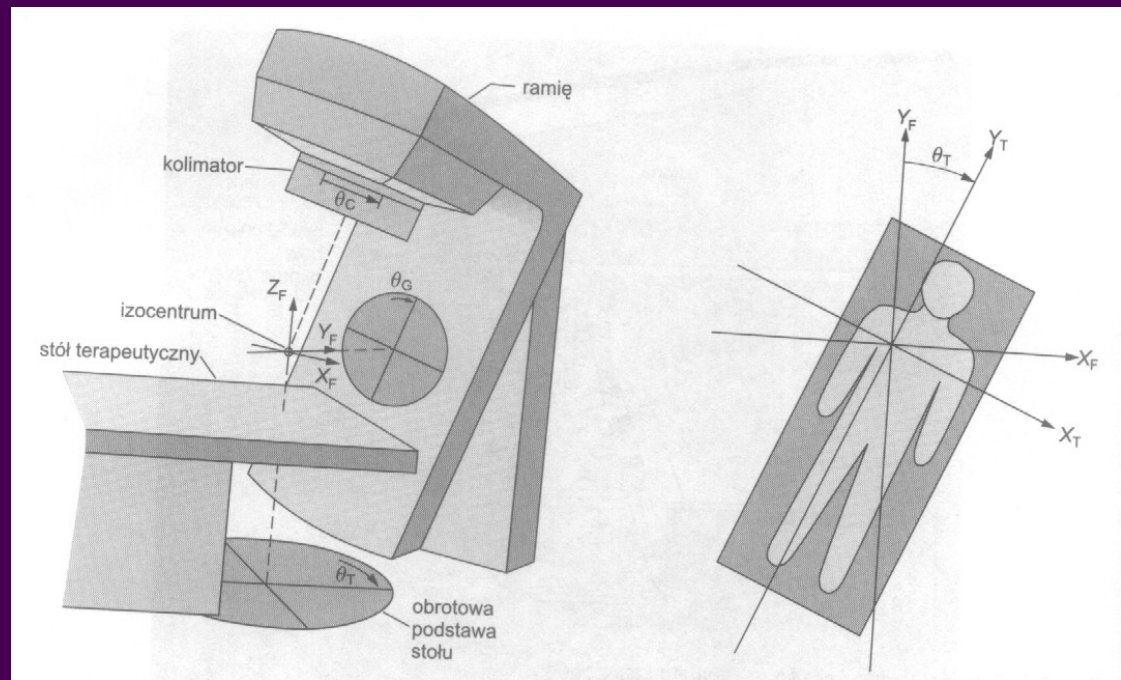
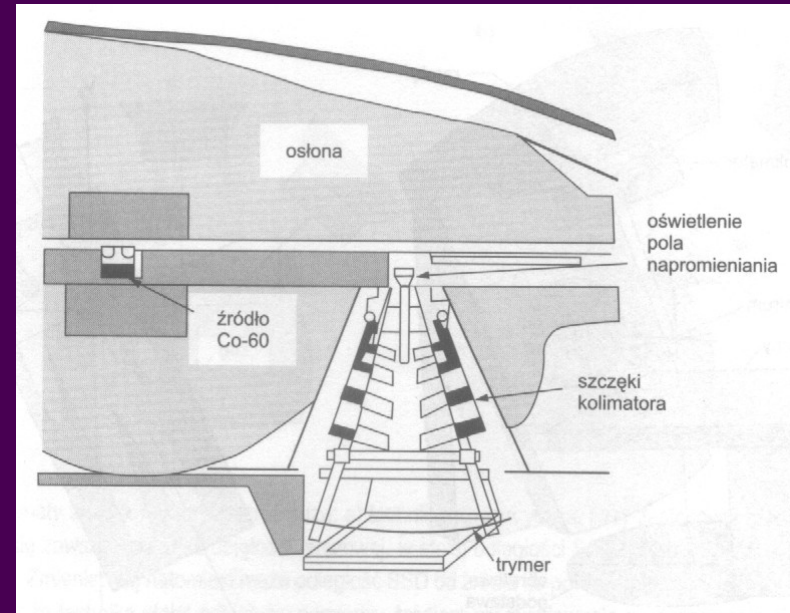




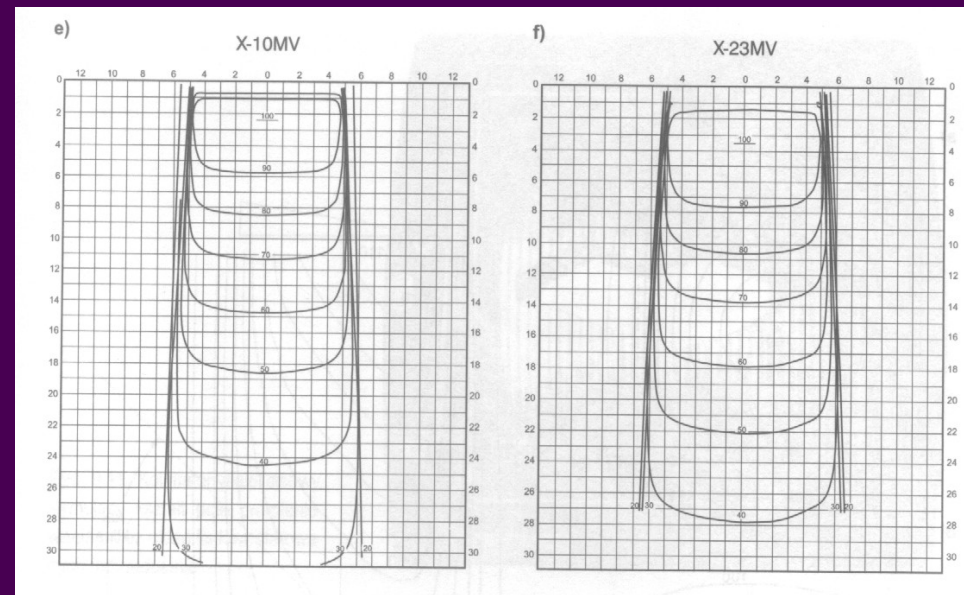
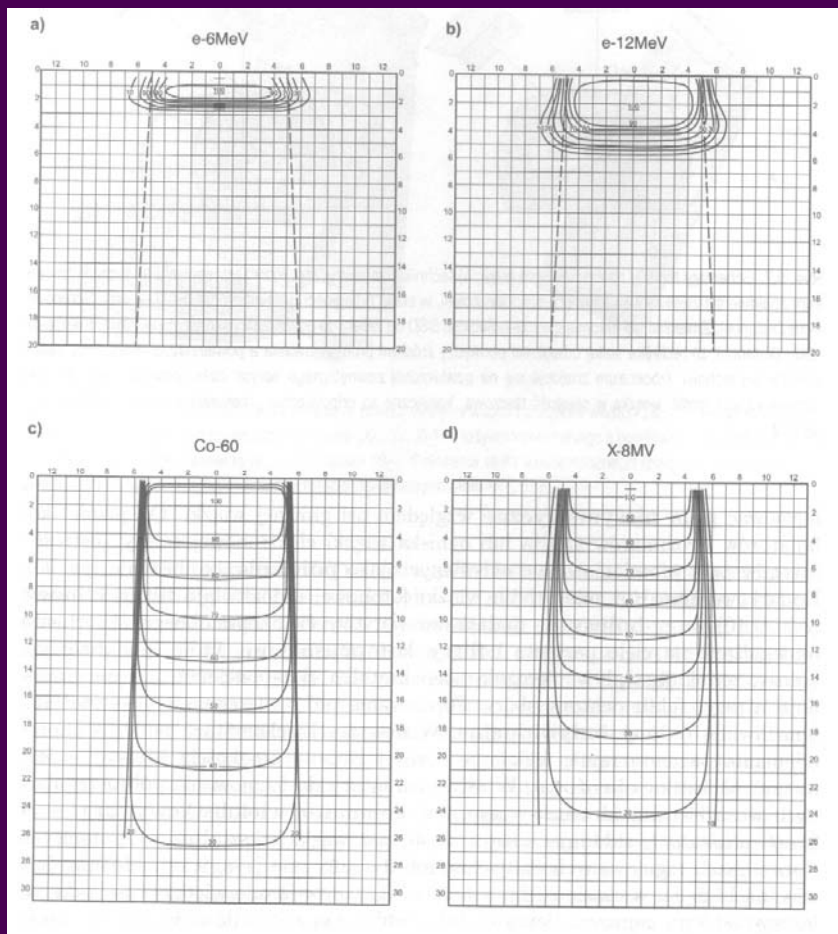


# Aparat kobaltowy – bomba kobaltowa

- to źródło  $^{60}\text{Co}$  o półokresie rozpadu 5.26 y
- aktywności źródeł dochodzą do  $\sim\text{TBq}$  ( $\sim 10\text{kCi}$ ) i objętości  $\sim 10\text{cm}^3$
- wadą jest konieczność wymiany źródła co ok. 5-7lat
- wadą jest konieczność korygowania wartości wydajności aparatu do obliczania czasu napromieniania







*Przykłady znormalizowanych podłużnych rozkładów izodoz w wodzie dla typowych regularnych wiązek stosowanych w teleradioterapii*

## Nowe rozwiązanie – to **radioterapia stereotaktyczna**

- to ostro skolimowane wiązki promieni X z akceleratora lub wielu koncentrycznie skolimowanych źródeł  $^{60}\text{Co}$  kierowane jest precyzyjnie pod wieloma kątami na niewielki obszar
- technika szczególnie przydatna przy napromieniania zmian nowotworowych i naczyniowych zlokalizowanych w mózgu

# Brachyterapia

to napromienianie gamma lub beta z zamkniętego źródła lub grupy źródeł umieszczonych bezpośrednio w objętości tarczowej bądź w jej bezpośrednim sąsiedztwie.

# Źródła stosowane w brachyterapii

|                                |                     |          |                                          |
|--------------------------------|---------------------|----------|------------------------------------------|
| $^{137}\text{Cs}$              | 30y                 | $\gamma$ | $\gamma$ :662                            |
| $^{60}\text{Co}$               | 5.26y               | $\gamma$ | $\gamma$ : 1173, 1332                    |
| $^{198}\text{Au}$              | 2.7 d               | $\gamma$ | $\gamma$ : 412                           |
| $^{125}\text{I}$               | 59.6d               | X        | X: 27-32                                 |
| $^{192}\text{Ir}$              | 74d                 | $\gamma$ | $\gamma$ : 316, 468, 308, 296            |
| $^{226}\text{Ra}$              | $\sim 1600\text{y}$ | $\gamma$ | $\gamma$ : $\sim 800$                    |
| $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ | 28.1y               | e        | $\beta$ : 546 max, 195.8 $\text{\AA}$ r  |
| $^{252}\text{Cf}$              | 2.65y               | n        | n: 2350, 3.8 n/rozpad                    |
| $^{106}\text{Ru}$              | 369d                | e        | $\beta$ : 39.4 max, 10.03 $\text{\AA}$ r |

# Terapia radioizotopowa

- to wprowadzenie do tkanek lub narządów pacjenta radiofarmaceutyku emitującego promieniowanie jonizujące, który wybiórczo gromadzi się w objętości tarczowej (tkance zmienionej nowotworowo)
- radioizotop podawany jest pacjentowi jako źródło otwarte (doustnie, domięśniowo, dokrewnie lub jako wlew do jamy ciała)
- istotne są własności fizyczne radionuklidu (rodzaj i energia produktów rozpadu, czas połowicznego zaniku oraz własności chemiczne, od których zależy jego zdolność do odkładania się i pozostawiania w objętości guza)

# Źródła stosowane w terapii radioizotopowej

|                  |       |                         |                                                                       |
|------------------|-------|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| $^{131}\text{I}$ | 8d    | jodek sodu              | choroby tarczycy                                                      |
| $^{32}\text{P}$  | 14.3d | fosforan sodu<br>koloid | czerniak prawdziwy,<br>Trombocytemia prawdziwa<br>nacieki nowotworowe |
| $^{89}\text{Sr}$ | 50.5d | chlorek strontu         | przerzuty nowotworowe do kości                                        |

Nie jest możliwe dokładne określenie dawki i jej rozkładu w narządzie poddawanym radioterapii izotopowej – wynika to z dynamiki wychwytu i wydalania radiofarmaceutyku, z geometrii napromieniania

# Modele radiobiologiczne

- to opis przebiegu rozmaitych efektów biologicznych występujących w hodowlach komórkowych w wyniku ich napromieniania
- te efekty to np.: śmierć komórki (utrata zdolności ich dalszego podziału), pojawienie się aberracji chromosomowych czy mutacji jako funkcji dawki pochłoniętej



Do opisu prawdopodobieństwa tego, że komórka przeżyje  $S(D)$  (zachowa zdolność do podziału) w funkcji dawki pochłoniętej  $D$  używa się jednego z trzech modeli matematycznych:

$$S_1(D) = \exp(-D/D_0)$$

$$S_m(D) = 1 - \exp(-D/D_0)^m$$

$$S_{\alpha\beta}(D) = \exp[-(\alpha D + \beta D^2)]$$

gdzie  $D_0$  i  $m$  oraz  $\alpha$  i  $\beta$  są parametrami modeli zwanych:  
1 –tarczowy, m-tarczowy,  $\alpha$ - $\beta$  lub liniowo-kwadratowy

Modele tarczowe wykorzystują statystykę Poissona do opisu przypadkowego procesu dostarczenia tarczy (radioczułemu elementowi objętości komórki, zwykle o rząd wielkości mniejszemu od jądra komórkowego) jednego lub więcej trafień (czyli przekazów energii).

Jeśli do wywołania zabicia komórki wystarczy jedno trafienie w tarczę – to zależność przeżywalności od dawki jest eksponencjalna

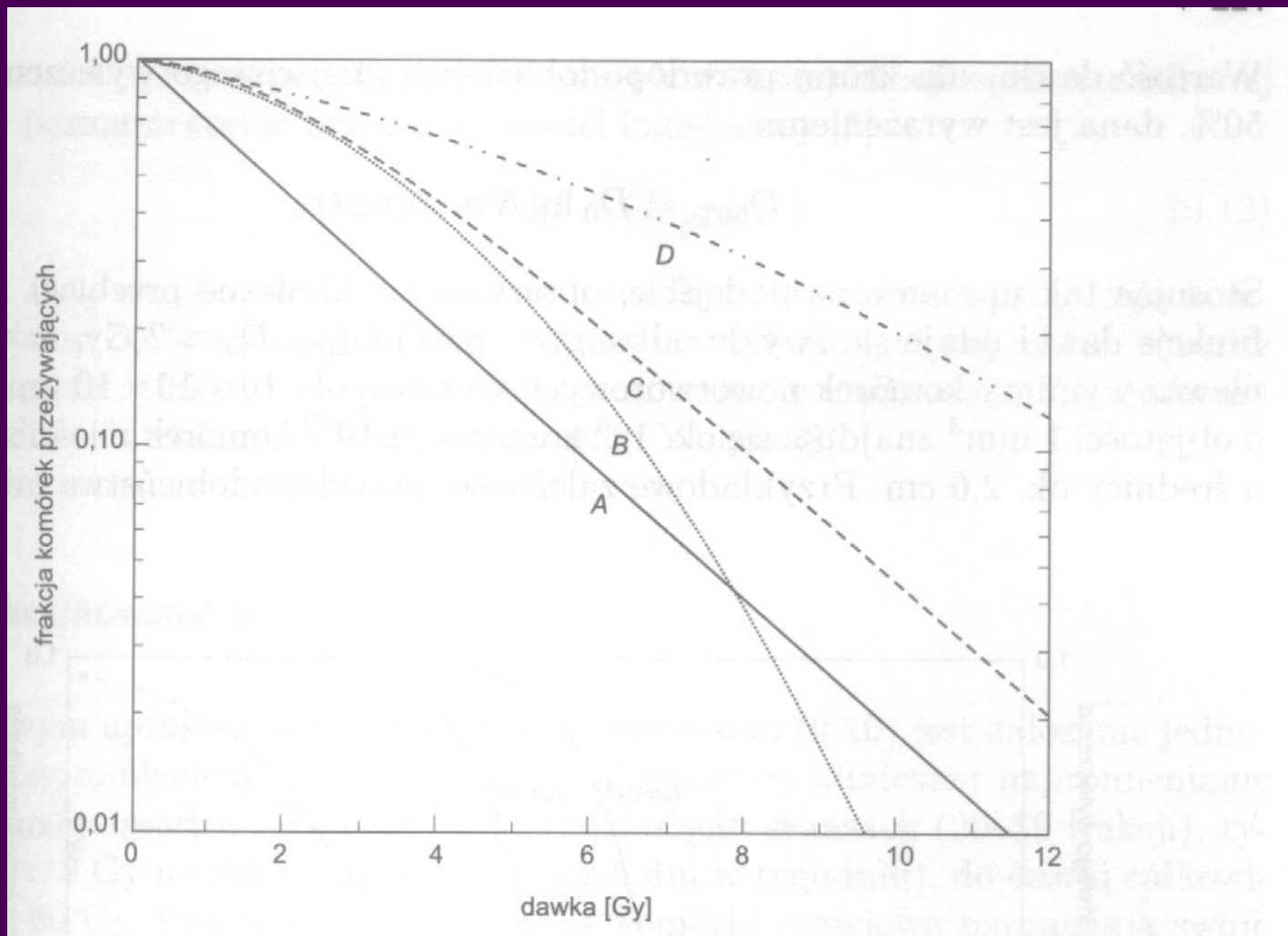
Jeśli potrzeba  $m$  trafień – w krzywej występuje charakterystyczne ramię interpretowane jako stopniowo narastająca ze wzrostem dawki liczba komórek uszkodzonych częściowo

$D_0$  charakteryzuje radioczulość układu komórkowego

W modelu 1-tarczowym napromienianie dawką  $D_0$  zmniejsza średnie prawdopodobieństwo przeżycia komórki do wartości

$$S_1(D)=\exp(-1)=0.37$$

Dla dawek wyższych od  $D_0$  zależność przeżywalności od dawki dla modelu m-tarczowego przybiera ponownie kształt zbliżony do eksponenty



*Modelowe przebiegi przeżywalności układów komórkowych. A) model 1-tarczowy, B) model liniowo-kwadratowy odczyn późny, C) model m-tarczowy, D) model liniowo-kwadratowy odczyn wczesny.*

Podstawowe zadanie terapii nowotworowej to zabicie wszystkich komórek nowotworowych znajdujących się w jego objętości



jeśli

N oznacza liczbę tych komórek, D –dawkę leczniczą  
to

prawdopodobieństwo przeżycia pojedynczej komórki wynosi

$$p = 1 - (1 - \exp(-D/D_0))^m$$

co dla dużych dawek wyraża się

$$p = m \exp(-D/D_0)$$

Jeśli napromienianych jest jednocześnie  $N$  komórek, najbardziej prawdopodobna liczba komórek, które przeżyją wynosi

$$k = Np = N m \exp(-D/D_0)$$

Miarą prawdopodobieństwa miejscowego wyleczenia guza,  $P_{MW}$ , jest prawdopodobieństwo, że po napromienianiu objętości guza dawką  $D$  nie przeżyje żadna z  $N$  komórek nowotworowych guza, tj.

$$P_{MW}(D) = \exp(-k) = \exp[N m \exp(-D/D_0)]$$

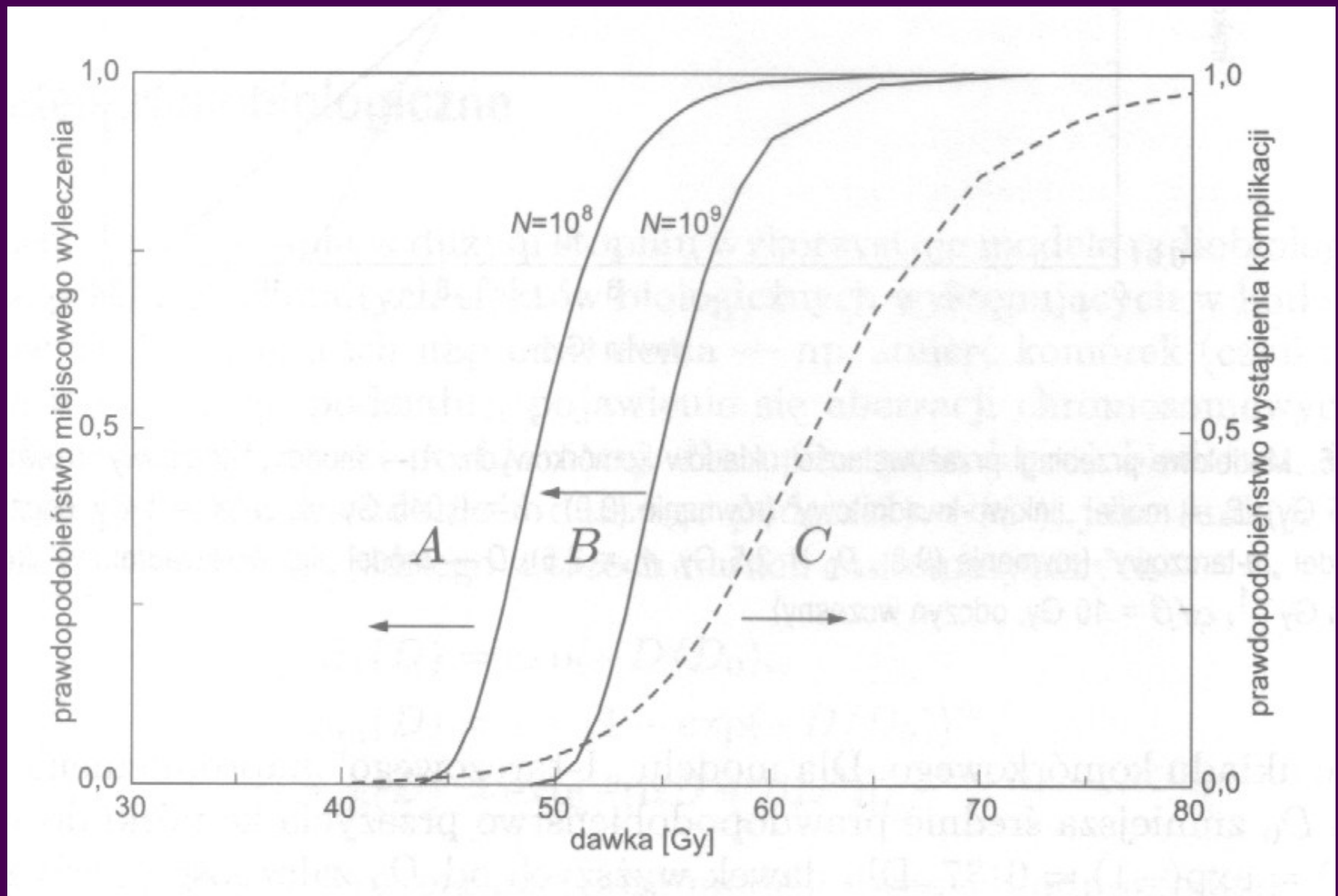
Wartość dawki, dla której  $P_{MW}$  wynosi 50% określa

$$D_{50\%} = D_0 \ln(Nm/0.693)$$

Prawdopodobieństwo wystąpienia komplikacji w tkance zdrowej parametrycznie opisuje tzw. model logistyczny:

$$P_{WK}(D) = 1/(1+(D_{1/2}/D)^k)$$

gdzie  $D_{1/2}$  – dawka, dla której prawdopodobieństwo wystąpienia komplikacji wynosi 50%,  $k$  – parametr określający nachylenie krzywej



*Prawdopodobieństwo miejscowego wyleczenia guza i wystąpienia komplikacji.  $D_0=2.5$  Gy,  $m=2.5$ ,  $k=15$ ,  $D_{1/2}=62$  Gy*



# Frakcjonowanie dawki

- Podstawowym uproszczeniem w oszacowaniu
$$P_{MW}(D) = \exp(-k) = \exp[N \ln \exp(-D/D_0)]$$
jest, że dawka  $D$  jest dostarczona do guza jednorazowo.
- Praktycznie napromienianie to kilkadziesiąt seansów
  - 20-30 frakcji po  $\sim 2\text{Gy}$
- Ponieważ napromieniane komórki częściowo naprawiają swoje uszkodzenia w czasie przerw między napromienianiem, to każde naświetlanie należy traktować jako niezależny problem statystyczny

Odpowiedź tkanek i guzów zależy od dynamicznych procesów radiobiologicznych tj:

- naprawa uszkodzeń subletalnych
- regeneracja
- redystrybucja
- reoksygencja

**Naprawa uszkodzeń subletalnych** – komórki napromienione, lecz nie do końca wysterylizowane, mogą z dużą wydajnością naprawiać uszkodzenia popromienne. Mamy tu do czynienia z przypadkami tkanek reagujących wcześniej i późno.

**Regeneracja** – zjawisko przyspieszonego wzrostu kolonogennych komórek nowotworowych podczas radioterapii. Oznacza to, że proces radioterapii powoduje swoiste przyspieszanie wzrostu guza, tym wyraźniejsze, im dłuższa jest przerwa pomiędzy kolejnymi naświetlaniami.

**Redystrybucja** – zjawisko częściowej synchronizacji i przesuwania się komórek w cyklu w wyniku ich napromieniania. Komórki, które przeżyją frakcję, mogą dłużej przebywać w radioodpornej fazie cyklu, by po paru godzinach przejść do fazy radioczułej. Stwarza to możliwość uzgodnionego w fazie cyklu napromieniania, tzw. hiperfrakcjonacji

**Reoksygenacja** – komórki guza, które przeżyją pierwszą frakcję, bywają często niedotlenowane, co czyni je radioodpornymi, natomiast przy dalszych frakcjach otrzymują lepsze natlenowanie, co czyni je bardziej radioczułymi.

# Model liniowo-kwadratowy

z badań eksperymentalnych Fowlera



w zakresie dawek stosowanych zwykle w radioterapii można uważać kolejne frakcje za jednakowo skuteczne



że dla  $n$  kolejnych frakcji o dawce  $d$ , czyli po dawce całkowitej  $D=nd$  przeżywalność

$$S_{\alpha\beta}(D)=\{S_{\alpha\beta}(d)\}^n=\exp[-n(\alpha d+\beta d^2)]=\exp[-(\alpha D+\beta\delta D)]$$

czyli

$$E = -\ln[S_{\alpha\beta}(nd)] = \alpha D + \beta\delta D$$



Dla zadanych wartości  $\alpha$  i  $\beta$  wielkość efektu terapeutycznego zależy nie tylko od dawki całkowitej  $D=nd$ , lecz również od liczby frakcji, w których tę dawkę zaaplikowano.

Dla dwóch różnych wielkości dawek frakcyjnych  $d_1$  i  $d_2$ , wartości dawek całkowitych  $D_1$  i  $D_2$  dających taki sam efekt terapeutyczny  $E$  można otrzymać

$$D_2/D_1 = (d_1 + \alpha/\beta)/(d_2 + \alpha/\beta)$$

Umożliwia to normalizowanie dawek całkowitych podawanych w różnych schematach frakcjonowania do warunków standardowych, np.  $D=60$  Gy i  $d=2$  Gy.