

RADIOTERAPIJA

NEKADA,SADA I U BUDUĆNOSTI

Radioterapija je medicinska disciplina koja se bavi lečenjem bolesti zračenjem. Pri tome se koriste jonizujući zraci fotonske(iks, gama) ili korpuskularne prirode (elektroni, neutroni, helioni, protoni, negativni pimezoni, teški joni: ugljenik, azot, kiseonik, ksenon, argon, silicijum).

Radioterapija, zajedno sa hirurgijom, jedan je od osnovnih modaliteta za radikalno i palijativno lečenje raka kod onkoloških bolesnika. Većina bolesnika se tretira primenom visoko-energetskog snopa x-zračenja usmerenog na precizno određeno područje, primenom linearnih akceleratora.

Visokoenergetsko zračenje bolesnog tkiva može se sprovesti eksternom (spoljašnjom) teleradioterapijom izvan tela ili unutarašnjom brahiradioterapijom iz unutrašnjosti tela. Spoljna ili teleradioterapija (EBRT) najčešći je oblik radioterapije koji se danas koristi.

Radioterapija je grana šire medicinske nauke radiologije, pa se ponekad naziva i terapijska radiologija. Pošto se najčešće primenjuje u lečenju malignih tumora naziva se i radiološka onkologija.

Radioterapija se za razliku od radiohirurgije, sa kojom je komplemetarna, najčešće sprovodi u više jednodnevni seansi, u zavisnosti od ukupne doze zračenja određene osetljivošću tumora i tolerancije zdravog tkiva.

Efikasnost radioterapije u lečenju malignih ćelija varira između različitih oblika maligniteta.

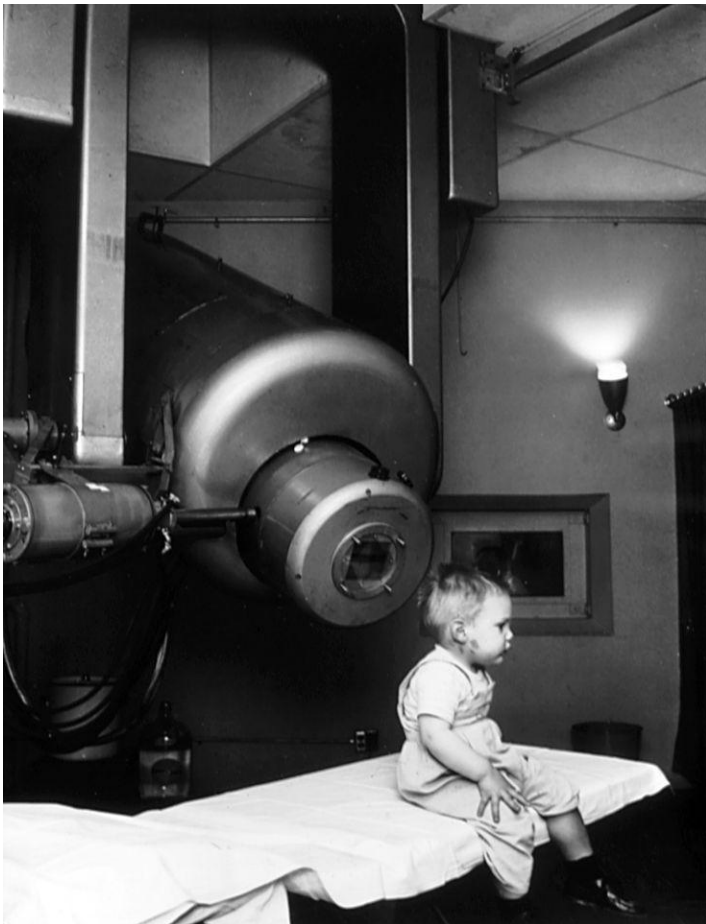
KRATAK ISTORIJAT

Istorijski razvoj radioterapije usko je vezan za otkrića u oblasti fizike, hemije, biologije, tehničkih nauka. Velikani naučne misli. Rentgen, Bekerel, Pjer Kiri, Marija Sklodovska Kiri, Irena Kiri Volio sa svojim velikim otkrićima (iks -zruci, radioaktivnost, prirodni i veštački radio - izotopi) postavili su temelje novim medicinskim granama - dijagnostičkoj i terapijskoj radiologiji i nuklearnoj medicini. Njihova otkrića su indukovala druga velika naučna otkrića koja su odvela civilizaciju 20. veka u zvezdane prostore (Mesec, Mars, Titan, kosmička stanica...), ali ista civilizacija, zahvaljujući upravo tim otkrićima, stigla je i do samih vrata pakla (Hirošima, Nagasaki -Japan 1945).

Pjer Kiri je upozorio i na ovaj mogući pravac kretanja naše civilizacije 1904. godine u svom govoru na svečanom ceremonijalu povodom primanja Nobelove nagrade za njegova velika otkrića u fizici: "Može se takođe zaključiti da ukriminalnim rukama radijum može postati veoma opasan. Rentgen je otkrio iks zrake 1895.godine, a već naredne godine bečki dermatolog Leopold Freund koristi ih za depilaciju dlakavog nevusa jedne devojčice. Doktor Tor Stenbek iz Štokholma koristi iks zrake za tretman bazocelularnog karcinoma kože vrha nosa jedne žene 1899.godine.



Bekerel otkriva prirodnu radioaktivnost 1896. godine, M. i P.Kiri izdvajaju radijum ($Ra\ 226$) iz uranove rude 1898. godine, a već 1901. u Parizu, 1903. u Petrogradu i 1905. godine u SAD ovaj prirodni radioizotop se koristi u terapijimalignih tumora.



Na početku radioterapijske ere (početak 20. veka), ova medicinska disciplina prvenstveno se primenjuje u oblasti lečenja zapaljivih procesa, akutnih i hroničnih, specifičnih i nespecifičnih, naročito lokalizovanih na koži.

Endokrina oboljenja takođe postaju interesantna za radioterapiju.

U okrilju radioterapije od samog početka se razvijaju dve osnovne discipline: rendgen terapija (rendgenska cev izvor iks zraka) i radijum -terapija (Ra 226, izvor beta i gamazraka).

Najpre se primenjuju u oblasti dermatologije, a nešto kasnije i u oblasti ginekologije i hirurgije. Od 1920. godine beleži se nagli porast malignih neoplazmi koje postaju ozbiljan zdravstveni problem.

Kako hirurgija, krajem 19. i početkom 20. veka, doživljava veliki uspon, rešenje problema karcinoma prepušteno je hirurzima (Verthajmova operacija raka grlića materice, Halštedova operacija karcinomadojke). Ali, pošto rezultati nisu bili zadovoljavajući kod većine operisanih slučajeva, rešenja su se tražila i u drugim oblastima medicine, posebno u oblasti tada novomedicinske discipline - radioterapije.

I upravo zbog veoma složenog i teškog zadatka koji je postavljen pred novu medicinsku granu, radioterapija počinje naglo da se razvija.



Do četrdesetih godina 20.veka koriste se rendgenske cevi kao izvor iks zraka za tzv. teleradioterapiju (spoljašnje, transkutanoozračivanje), najpre jonske a od 1913.godine termojonske – Kulixovecevi, da bi se 40. i 50. godina 20. veka konstruisali generatori visokoenergetskog fotonskog i korpuskularnog zračenja: betatron (ikszraci, elektroni), linearni akcelerator (iks zraci, elektroni), izotopske mašine (gama zraci), ciklotron - sinhrotron (neutroni, protoni, helioni, negativni pi mezoni,teški joni). I u radioterapiji su se tada mogli koristiti snažni izvori visokoenergetskog (veći od 1MeV) jonizujućeg zračenja, čija je energija znatno prevazilazila energije klasičnog iks zračenja(rendgenska termoelektronska cev -ortovoltazna teleradioterapija).



Zbog svoje velike prodorne moći u materijalnoj sredini (i u ljudskom telu), ovo visokoenergetsko zračenje postaje efikasno sredstvo lečenja i za najveće tumore koji su lokalizovani u najdubljim delovima tela (abdominalna i torakalnašupljina, endokranijum).

Otkrićem i proizvodnjom veštačkih radioizotopa (Frederik Volio, Irena Kiri Volio, fosfor 30,1934) - kobalta - 60,cezijuma - 137,iridijuma - 192, stroncijuma - 90,zlata - 198, joda - 138, kalifornijuma - 252 i drugih otvorena je širokaperspektiva tzv. brahi - kiri - terapiji ili prosto brahiterapiji.

Do 60. godina 20. veka klasična brahiterapija koristila je u kliničkoj praksi prirodne iveštačke radioizotope niske radioaktivnosti (manje od 3 do 4gigabekerela po jednoj aplikaciji -brzina doze u dozimetrijskoj tačkine prelazi 4 centigreja/minut).

Uvođenjem u kliničku praksu tzv.remote afterloading tehnika (mašinsko prenošenje radionuklida izolovnog kontejnera u

područje tumora), omogućilo je 60. godina 20. veka korišćenje izvora visoke radioaktivnosti (nekoliko kirija, odnosno 700 do 800 gigabekerela po jednoj aplikaciji - brzina doze u dozimetrijskoj tački veća od 20 centigreja u minuti) tako da se aplikovala tumorska letalna doza, umesto danima, za nekoliko minuta.

(LDR* - niska brzina doze,

MDR** - srednja brzina doze,

HDR*** - velika brzina doze,

uprošćeno rečeno trajanje zračenja po jednoj frakciji - aplikaciji traje danima, odnosno satima, odnosno minutama).

Konstruisane su brahiterapijske mašine: katetron, gamatron, buhler, kiritron, agat - V, selektron, mikroelektron, brahitron, anet - V (Cf - 252) i dr.

U Srbiji se radioterapija uvodi u kliničku praksu 20. i 30. godina prošlog veka: ortovoltazna teleradioterapija startuje 1923, a brahiterapija sa radijumom 226, 1932. godine u okviru klinika Medicinskog fakulteta u Beogradu. Posle Drugog svetskog rata uvode se u kliničku praksu megavoltazne teleradioterapijske mašine - izotopska (tzv, kobalt bomba) 1960, električna mašina betatron (42 MeV) 1970, linearni akcelerator (10 MeV) 1977, a brahiterapijska mašina katetron 1974, selektron HDR 1979. i mikroelektron 1993. godine.



Radiološki institut Medicinskog fakulteta u Beogradu, osnovan neposredno posle Drugog svetskog rata - 1947. godine (sada Institut za onkologiju i radiologiju Srbije) razvio se u modernu zdravstvenu ustanovu te vrste i po kadrovima, opremi, prostoru, kapacitetima i rezultatima lečenja zauzeo je jedno od vodećih mesta u Evropi i svetu. Imena stručnjaka Instituta nalaze se u najpoznatijim svetskim stručnim udžbenicima i časopisima. Institut je bio spiritus movens za otvaranje drugih radioterapijskih centara u Srbiji i drugim republikama bivše Jugoslavije - u S. Kamenici, Kragujevcu, Nišu, Kladovu, Sarajevu, Skoplju, Podgorici.



Proteklih godina, koliko se u kliničkoj praksi koristi radioterapija, stečeno je veliko iskustvo i postignuti su zapanjujući rezultati. Radioterapija se razvila u posebnu medicinsku disciplinu koja je, zajedno sa hirurģijom i hemioterapijom, postala nezamisljivo oruđe u borbi protiv malignih tumora. Danas se radioterapija primenjuje za lečenje 50 do 60 odsto obolelih od malignih tumora, samostalno ili u kombinaciji sa drugim terapijskim modalitetima. Posebno je potrebno naglasiti da se brahiterapija poslednjih godina primenjuje i u lečenju nekih nemalignih oboljenja (vaskularnih i drugih).

Nema sumnje da će ova grana onkologije zauzimati jedno od dominantnih mesta u terapiji malignih tumora u narednih nekoliko decenija.

Od svojih početaka krajem devetnaestog veka kada su otkriveni Xzraci pa do danas dešavali su se

stalni napreci u ovoj grani medicine. Počeci radioterapije su vezani za primenu jednostavnih polja i tehnika zračenja a volumen tumora je određivan na osnovu kliničkog pregleda i tada dostupnih onkoloških znanja. Tehnološki napredak sredinom prošlog veka otvorio je sasvim nove mogućnosti u planiranju i sprovođenju radioterapije I početak nove ere radioterapije koju možemo nazvati savremena radioterapija. To je omogućeno prvenstveno napretkom i otkrićem novih dijagnostičkih procedura:

kompjuterizovane tomografije (CT)

i magnetne rezonancije (MRI) ali I razvojem kompjuterskih i softverskih sistema koji omogućavaju da subdanas savremena radioterapijska odeljenja povezana u jedan jedinstveni sistem prenosa i dostupnosti informacija.

Proces planiranja i sprovođenja radioterapije je kompleksan I uključuje obučen tim radijacionih onkologa, medicinskih fizičara, radioloških tehničara, medicinskih sestara, a u određenim slučajevima i anesteziologe, radiologe, hirurge, medikalne onkologe, pedijatre koji svako sa svoje strane doprinose poboljšanju procesa radioterapijskog lečenja.

Vrste radioterapije

Teleradioterapija

Teleradioterapija je oblik radioterapije kod koje se telo bolesnika izlaže izvorima zračenja koji se nalazi van njegovog tela (naječešće na udaljenosti od oko 80-100 santimetara).

Ovaj oblik radioterapije sprovodi se linearnim akceleratorom i kobaltnom jedinicom.

Brahiradioterapija

Brahiradioterapija je oblik radioterapije u toku koje se radioaktivni materijal aplikuje direktno u telo bolesnika.

Ciljevi radioterapiji

Primarni ciljevi radioterapije mogu biti kurativni i palijativni.

Kurativna radioterapija

Ova vrsta radioterapije zasniva se na stavovovima kurative i srovođi se radikalnim dozama zraćenja, i može biti adjuvantna, primarna i adjuvantna.

Neoadjuvantna radioterapija

Ova vrsta radioterapije sprovodi se u slučajevima lokalno uznapredovale bolesti, sa ciljem usporenja i smanjenja stadijuma bolesti, što omogućava radikalni hirurški zahvat, odnosno izbegavanje mutilirajućih operacija.

Primarna radioterapija

Primarna radioterapija primenjuje se u onim slučajevima kada se zbog medicinskih ili ličnih razloga pacijenata ne možemo sprovesti drugi, željeni, oblik lečenja.

Adjuventna radioterapija

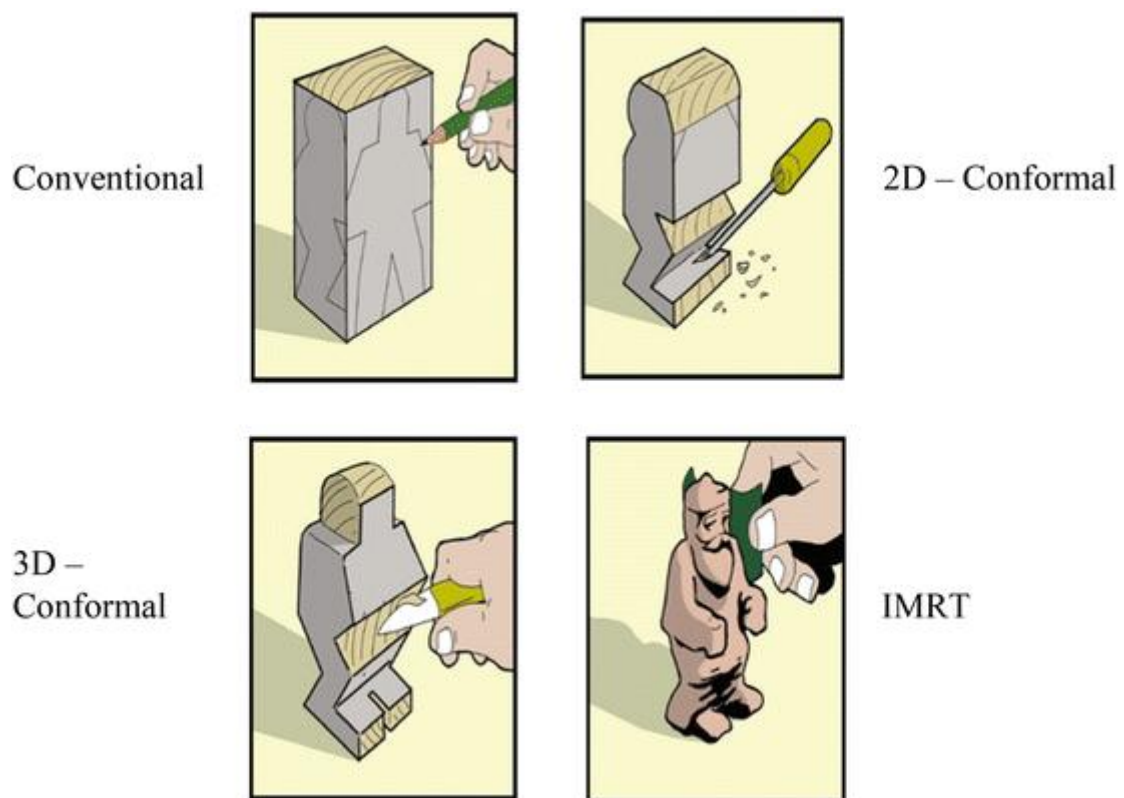
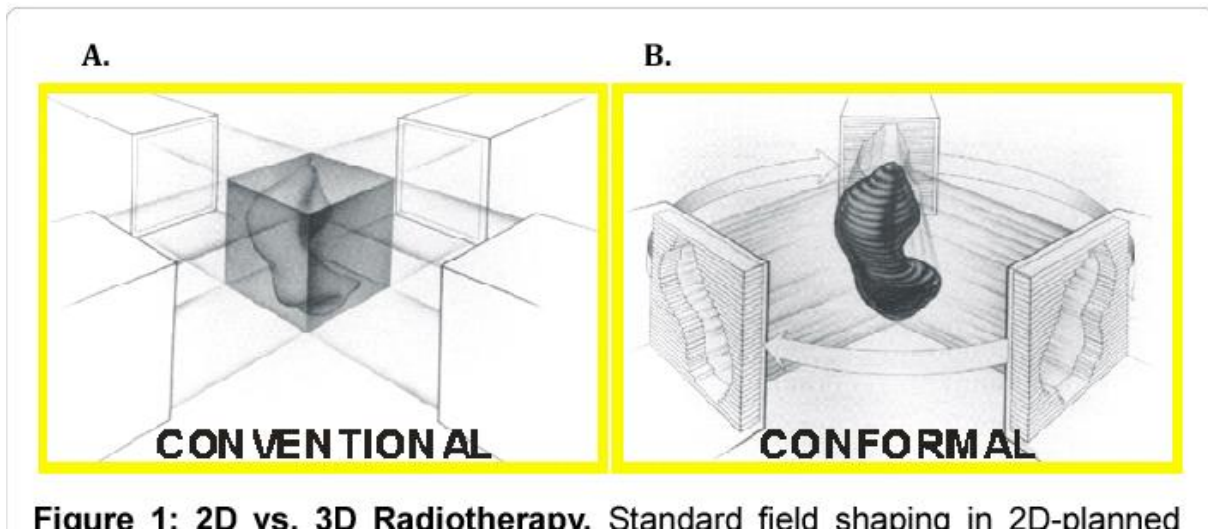
Adjuvantna (pridružena) radioterapija svrstava se u oblike lokalnog lečenja maligne bolesti. Primenjuje se nakon prethodno sprovedenog drugog oblika lokalnog lečenja (najčešće hirurškog) radi sprečavanja bolesti na mestu koje se izlaže zračenju.

Palijativna radioterapija

Palijativna radioterapija zasniva se na činjenici da se palijativnim načinom lečenja samo prividno otklanjaju spoljašnji znaci bolesti, dok se na samu bolest i njen uzrok ne deluje radikalno lečenje. U tom smislu ona ima zadatak da preventivno spreči pojavu simptoma (bol, frakture ...) ili smanji intenzitet bilo kojih postojećih simptoma.

TEHNIKE

2D



3D

U savremenoj radioterapiji

uvode se „napredne“ tehnike zračenja: 3D Konformalna radioterapija

– 3D CRT; Intenzitetom modulirana radioterapija – IMRT; Stereotaksična radiohirurgija – SRS i radioterapija SRT, kao i Zapreminski modulirana radioterapija – VMAT

(RapidArc) koja je trenutno najmodernija tehnika tretmana u savremenoj radioterapiji.



Ove tehnike omogućuju da se na osnovu savremenih dijagnostičkih procedura precizno definiše volume tumora koji želimo da ozračimo uz maksimalnu poštedu okolnih zdravih tkiva. Ovakav napredak je bio uslov da se znatno smanje ran i kasni toksični efekti radioterapije i time očuva kvalitet života onkoloških bolesnika.

Savremena radioterapija pored tehničkog napretka, uvođenja novih mašina i tehnologija podrazumeva i praćenje efekata radioterapije, radijacione toksičnosti i procenu kliničkih, individualnih i genetskih parametara koji utiču na osetljivost i reakciju na zračenje.

Radioterapija je vezana za bazična istraživanja iz ovih oblasti i veza kliničara sa kolegama istraživačima je upućena na otkrivanje mogućih biomarkera prediktora odgovora na radioterapiju. Sve ove aktivnosti treba da omoguće personalizovanu radioterapiju sa optimizacijom plana lečenja za svakog individualnog pacijenta, što predstavlja jedan od ciljeva moderne onkologije.







SAVREMENE TEHNIKE

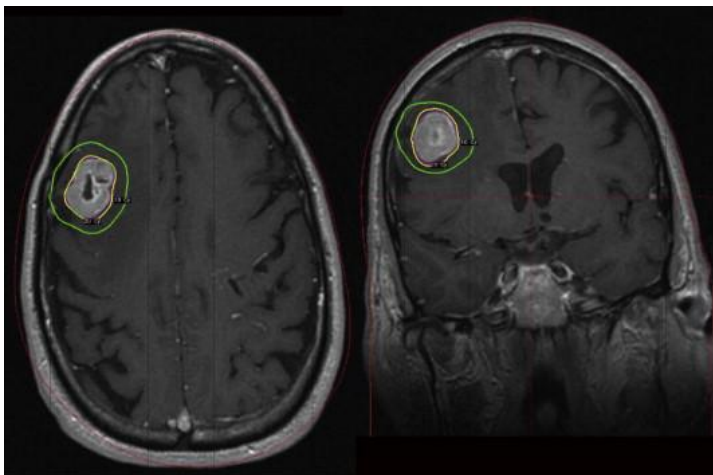
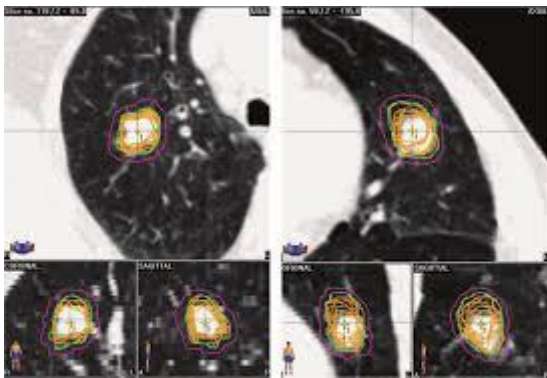
Napredak u naučnim istraživanjima i kliničkoj praksi u onkologiji poslednjih godina doprineo je tome da danas oboleli od malignih bolesti imaju značajno duže preživljavanje, kao i bolji kvalitet života. Razvoj i usavršavanje tehnika u radijacionoj onkologiji doveli su do novih terapijskih modaliteta kojima je zračnu terapiju moguće vrlo precizno sprovesti. Na taj način veoma mali volumen zdravog okolnog tkiva biva uključen u zračno polje što vodi u mogućnost povećanja radioterapijske doze na sam tumor, a smanjenje toksičnosti tretmana.

Jedna od takvih metoda je stereotaksična radioterapija kojom se isporučuje visoka doza zračenja na precizno definisano mesto tumora u telu. Ovom tehnikom moguće je tretirati intrakranijalne tumore (stereotaksična radioterapija – stereotactic radiotherapy – SRT; stereotaksična radiohirurgija stereotactic radiosurgery – SRS), kao i ekstrakranijalne tumore (stereotaksična radioterapija tela (stereotactic body radiotherapy – SBRT).

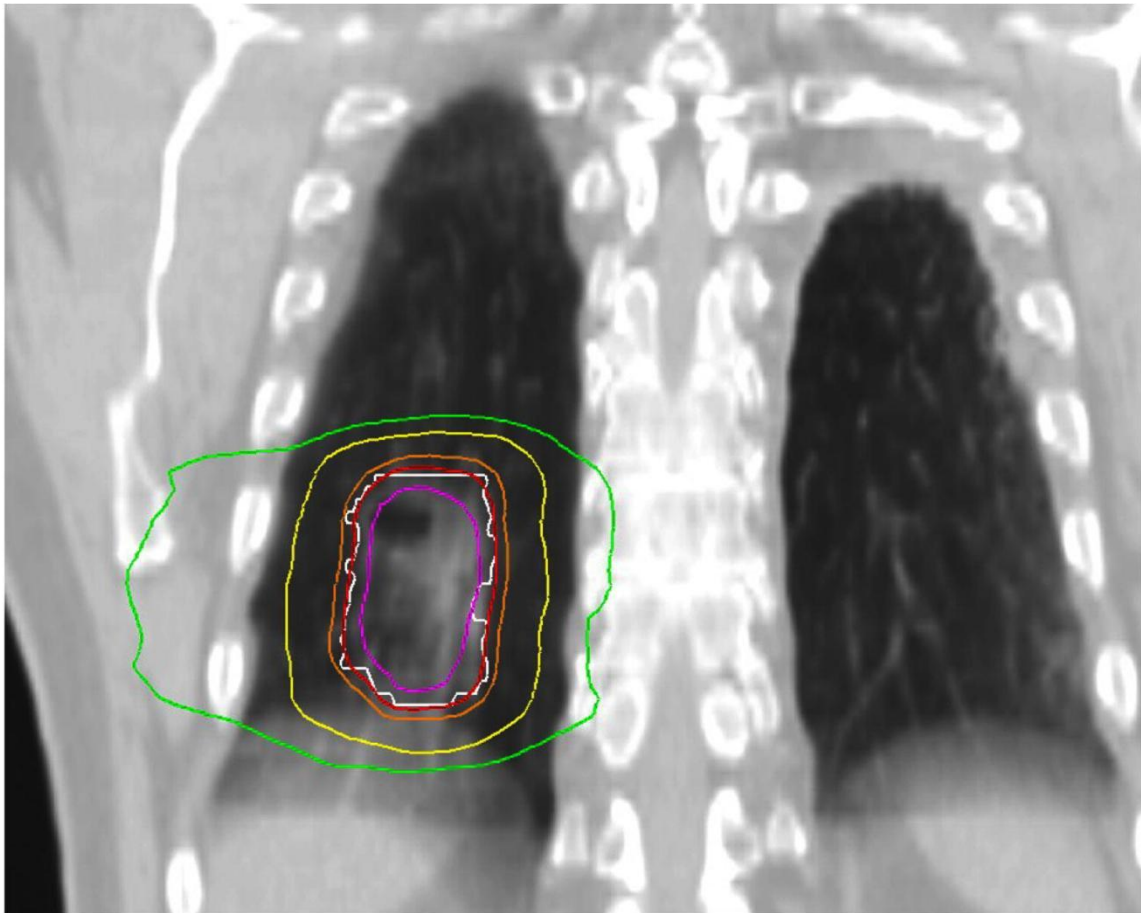
Na osnovu znanja iz radiohirurgije (stereotaksični tretman intrakranijalnih tumora visokom dozom u jednoj frakciji – Lekselov gama nož), početkom 90-ih godina na Karolinska Institutu u Štokholmu ustanovljena je metoda i za tretiranje ekstrakranijalnih tumora.

Ekstrakranijalna stereotaksična radioterapija pripada grupi takozvane slikom vođene radioterapije (Image Guided Radiotherapy – IGRT) i bazira se na izvanrednom imidžingu, preciznosti u određivanju mete i isporuci same doze zračenja.

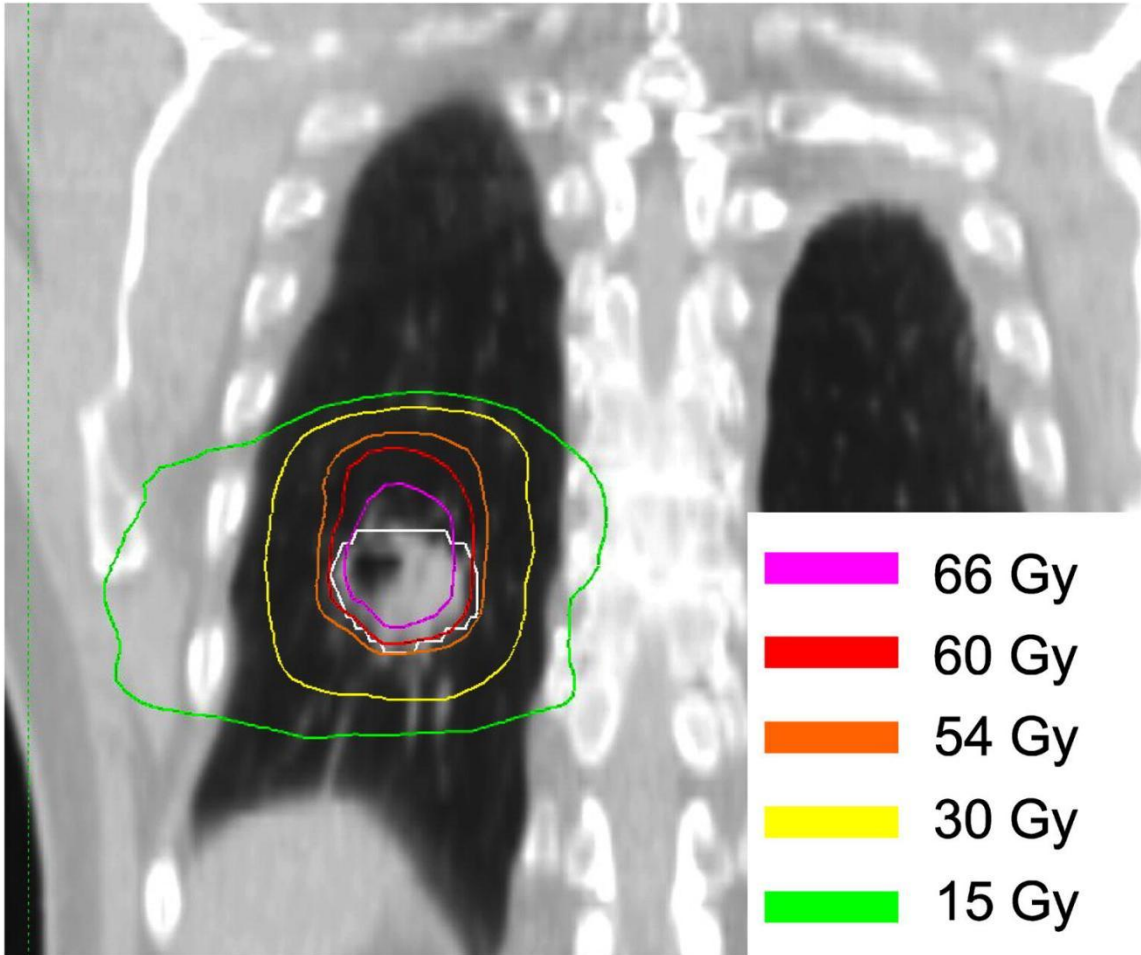
U osnovi to podrazumeva imobilizaciju pacijenta, ograničavanje ili kalkulisanje pokretljivost organa (respiratorna pokretljivost i peristaltika), primenu stereotakse i preciznu isporuku doze.



A



B



Ključni koraci u proceduri stereotaksične radioterapije stoga su imobilizacija pacijenta, određivanje (konturisanje) ciljnih volumena, planiranje i samo ozračivanje.

U cilju određivanja mete, potrebno je načiniti CT simulaciju, bilo konvencionalnim ili 4D CT-om uzavisnosti od respiratorne i/iliperistaltičke pokretljivosti. Da bi se osigurala precizna pozicija tumora, skeniranje se vrši za vreme normalnog disanja, kao i prilikom zadržavanja daha. Volumen samog tumora (Gross tumor volume –GTV) se konturiše na svakom CTpreseku u koregistraciji sa najrefrentnijim dijagnostičkim imidžingom (dijagnostički CT, magnetnarezonanca – MR, PET-CT). Danas je PET-CT u širokoj upotrebi za delineaciju tumora pluća, glave i vrata, kolona, jetre, melanoma i jajnika. Na ocrtani volumen tumora dodaje se margina za respiratornu pokretljivost tumora tj. formira se tzv. Irradiated tumor volume (ITV). Na ITV se još dodaje i margina kojom se pokriva greška prilikom nameštanja pacijenta (Planning target volume – PTV). U stereotaksi, upotrebom 4D CT-a i kalkulisanjem respiratorne pokretljivosti, ove margine su ispod jednog centimetra (obično 2–3 mm, u poređenju sa marginama kod konvencionalnog ili 3D konformalnog ozračivanja gde te margine iznose 1–1,5 cm) čime se značajno smanjuje volumen zdravog tkiva u zračnom polju.

U stereotaksičnom zračenju koriste se multipli zračni snopovi (nekada i do 250) kojima se visoka doza zračenja isporučuje u sam tumor. Tako veliki broj snopova vodi u bolju konformalnost zračnog polja i oštar pad gradijenta doze

izvan tumora. Moderne volumetrijske ark tehnike (VMAT, Tomoterapija) kao i robotika (Cyberknife)specijalno su razvijene za takve izazovne zadatke

Indikacije i selekcija bolesnika

Adekvatna selekcija pacijenata za SBRT je od suštinskog značaja. Indikacije za SBRT su praktično iste kao i za hirurgiju, ali nema tako izrazitih ograničenja u smislu opšteg stanja bolesnika, starosti i komorbiditeta. Kriterijum za SBRT su obično veličina tumora ispod 4cm i ograničen broj metastaza (1–5) kod dobro kontrolisanog primarnog tumora. Trenutno SBRT je standard u lečenju ranog inoperabilnog nesitnoćelijskog karcinoma pluća, ali je, takođe, i terapijska opcija za karcinom jetre, prostate, u reiradijaciji tumora glave i vrata i karlice, kao i u solitarnoj ili oligometastatskoj bolesti (u plućima, jetri, mozgu, kičmi, nadbubrežnoj žlezdi, limfnom nodusu).

Rezultat istudija širom sveta pokazali su da SBRT može biti terapija izbora za lečenje inoperabilnog karcinoma pluća u stadijumu I sa dvogodišnjim ukupnim preživljavanjem od oko 90%, dok rizik za kasnu toksičnost gradusa 3 iznosi oko 6%. Do sada, radioterapija je imala skromne mogućnosti po pitanju lečenja primarnog karcinoma jetre zbog visokog rizika od hepatotoksičnosti. Uz pomoć SBRT visoke doze lokalnog zračenja se mogu aplikovati bez ugrožavanja zdravog tkiva, te je treba razmotriti kod bolesnika koji nisu kandidati za hirurgiju ili transplantaciju.

Brojne studije su potvrdile da eskalacija doze zračenja kod karcinoma prostate vodi boljoj petogodišnjoj kontroli bolesti.

SBRT, zasigurno, ima najbolji učinak kod oligometastaza u plućima. Za manje od 3–5 metastaza u plućima lečenih SBRT jednogodišnja lokalna kontrola iznosi 70-100%, dvogodišnja do 70%, a petogodišnja preko 30%. SBRT takođe može biti jedna od terapijskih opcija za bolesnike sa inoperabilnim metastazama u jetri sa stopom lokalne kontrole od 60 do 100%. Spinalna radiohirurgija je dokazana metoda za selektovane bolesnike sa metastazama u kičmenom stubu sa stopom lokalne kontrole od 80% na osnovu snimaka, ali i kupiranja bola.

BUDUĆNOST

MR – Slikovno vođena radioterapija

Revolucionarna tehnologija koja kombinuje radioterapiju sa vizuelnom snagom magnetne rezonance menja sve što smo prethodno znali o radioterapiji: lečenja traju kraće, tumori postaju bolje vidljivi i jednostavnije ih je naciljati, smanjuju se nuspojave i radioterapija doseže do nedostupnih karcinoma.



PROTONSKA TERAPIJA

Proton terapija je vrlo precizan i mnogo manje invazivan oblik liječenja raka.

Protonska terapija nudi nekoliko blagodati koje drugi načini liječenja raka nemaju. Prednosti liječenja protonskom terapijom uključuju:

Laserska preciznost

Protoni se mogu manipulirati za zaustavljanje i isporuku zračenja izravno na tumor i ne dalje.

Varijacija doze zračenja

Proton terapija omogućava liječnicima da mijenjaju intenzitet doze zračenja u bilo kojoj točki unutar tumora, što kod drugih tehnologija nije bilo moguće.

Liječenje mnogih tipova tumora

Naša tehnologija protonske terapije proširuje mogućnosti liječenja za liječenje većih i nepravilnih oblika tumora.

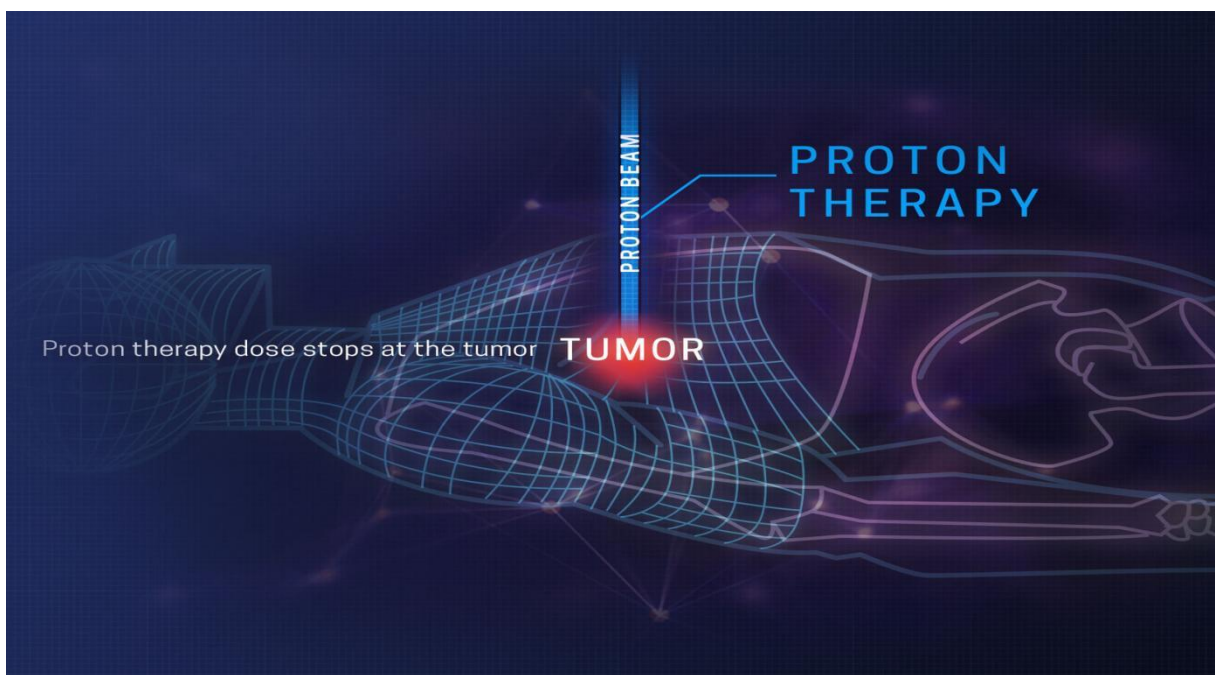
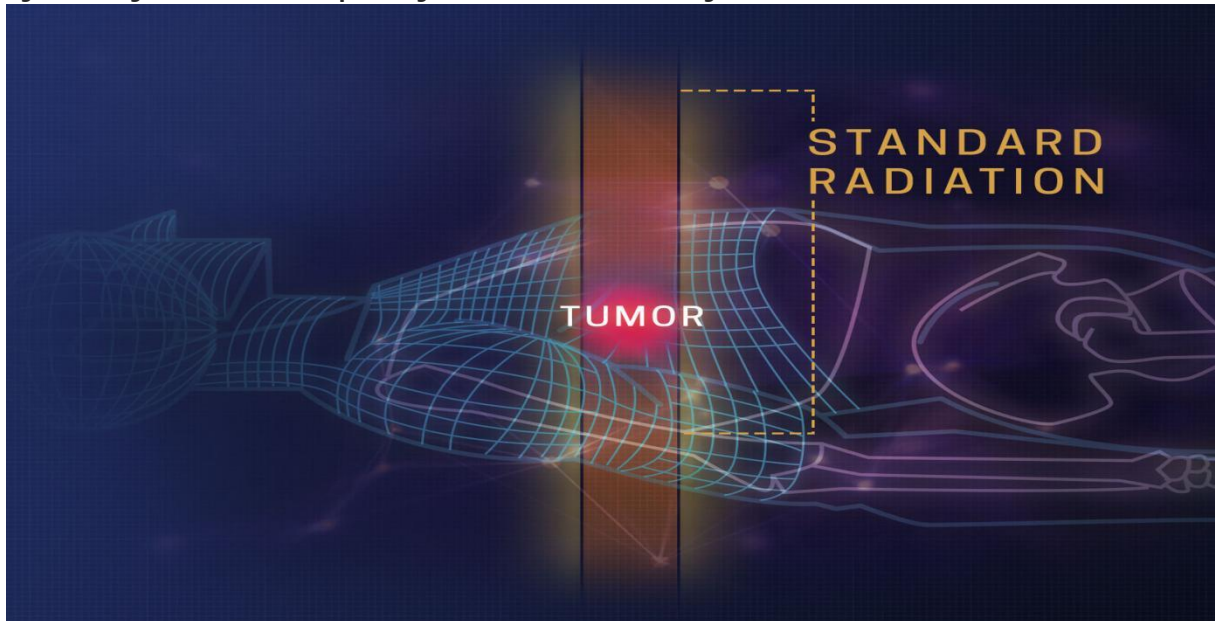
Također omogućuje liječenje više vrsta tumora u usporedbi s onim što je bilo moguće kod pasivno raspršenih protona.

Niža učestalost sekundarnih tumora

Smanjena toksičnost zračenja rezultira nižom učestalošću sekundarnih tumora u usporedbi sa standardnim rendgenskim zračenjem.

Minimalne nuspojave

Budući da protonska terapija štedi zdravo tkivo koje okružuje tumor, manje su vjerojatne nuspojave poput proljeva, mučnine, glavobolje i gubitka apetita. Nakon liječenja, većina pacijenata nastavlja svakodnevnu rutinu.



AI(Artificial intelligence) U RADIOTERAPIJI

Tehnologija veštačke inteligencije pokreće sistem koji pruža prikaz anatomije pacijenta u stvarnom vremenu i omogućava prilagođavanje doze zračenja kontinuiranim varijacijama prema obliku i položaju tumora ali i zdravog tkiva pacijenta. Ova vrsta terapija olakšava zračenje prema planiranom cilju, čuva rizične organe i omogućava prilagođavanje za potencijalno smanjenje toksičnosti. Koristi CBCT, snop rendgenskih zraka za konstruisanje 3D slike u jednom pokretu umesto niza odsečaka rendgenskih zraka kao kod tradicionalnog CT skeniranja.





<https://www.varian.com/products/adaptive-therapy/ethos>

