

Spindulinis gydymas: geras, blogas ir bjaurus

Dr. Juras Kišonas

Sinonimai

- Spindulinis gydymas
 - Spindulinė terapija (ST)
 - Radioterapija (RT)
 - Aktinoterapija
- Jonizuojančioji spinduliuotė (JS)
 - Radiacija

Nuo ko viskas prasidėjo?



Photo from the Nobel
Foundation archive.
Wilhelm Conrad
Röntgen

*1895 lapkričio 30 d. paskelbta apie rentgeno spindulių atradimą.

1901 m. įteikta pirmoji Nobelio fizikos premija

*Nesuprato savo atrastų spindulių biologinio poveikio



* *Lederman M. The early history of radiotherapy: 1895-1939. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1981;7:639-648*

Nuo ko viskas prasidėjo?

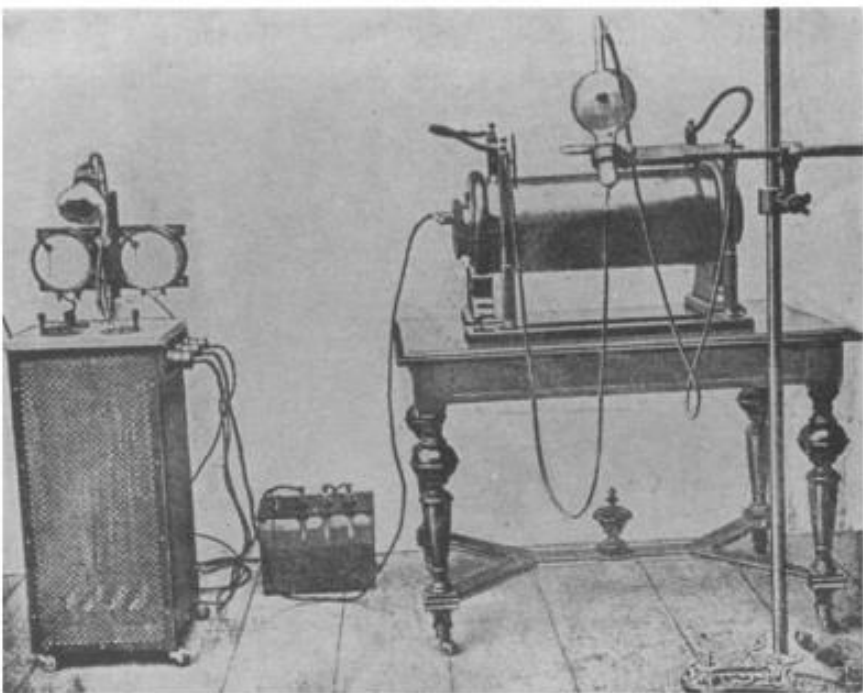


Fig. 1. X ray apparatus of Siemens and Halske (pre-1904).¹⁸
The accumulator induction coil and tube can be seen to the right and the table to the left contains the interruptor and resistances.

*1986 sausį E. H. Grubbe eksperimentuodamas pastebėjo savo kairės rankos odos paraudimą - spindulinį dermatitą.

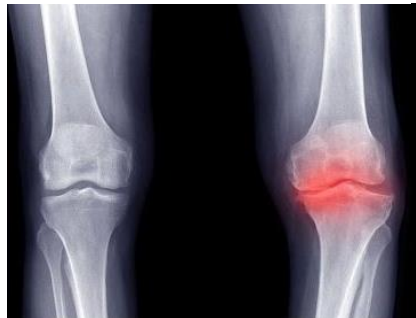
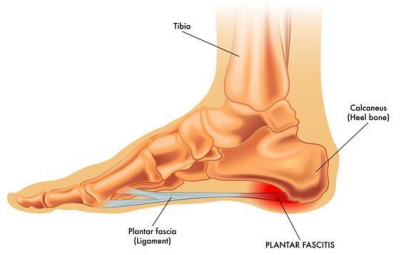
*1986 sausio 29 – gydyti pirmi 2 pacientai.

*greitai pastebėta, jog švitinami pacientai patiria spindulines reakcijas (uždegimas, epiliacija, lęšiukų ir junginės pažeidimai)

*1986 sausio 29 Glover Lyon paskelbė apie baktericidinį rentgeno spindulių poveikį.

* *Lederman M. The early history of radiotherapy: 1895-1939. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1981;7:639-648*

Nuo ko viskas prasidėjo?



* "šiuo metu radioterapijos naudojimas ne vėžio gydymui yra griežtai vengtinas"

Prieš atrandant antibiotikus, chemoterapiją ir steroidus lėtinių uždegiminių ar infekcinių ligų gydymui buvo plačiai naudojamos mažos radiacijos dozės.

* "tačiau šiandien tai vertinama kaip tamsieji amžiai ir turi būti pamiršta"

* *Lederman M. The early history of radiotherapy: 1895-1939. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1981;7:639-648*

Nuo ko viskas prasidėjo?

1895 m. Antoine Henri Becquerel tyrinėdamas urano druskas atrado spontaninį radioaktyvumą,
 1898 m. Marie ir Pierre Curie atrado radį, polonį
 1903 m. visiems įteikta fizikos Nobelio premija

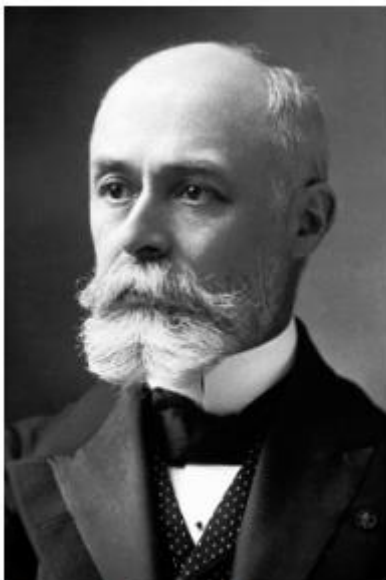


Photo from the Nobel Foundation archive.

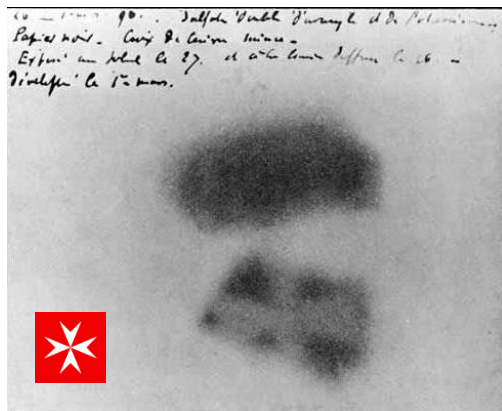


Photo from the Nobel Foundation archive.



Photo from the Nobel Foundation archive.

Brachiterapija (curietherapy)



Fig. 3. Intra-cavitary treatment of carcinoma of the epiglottis (1908).²²

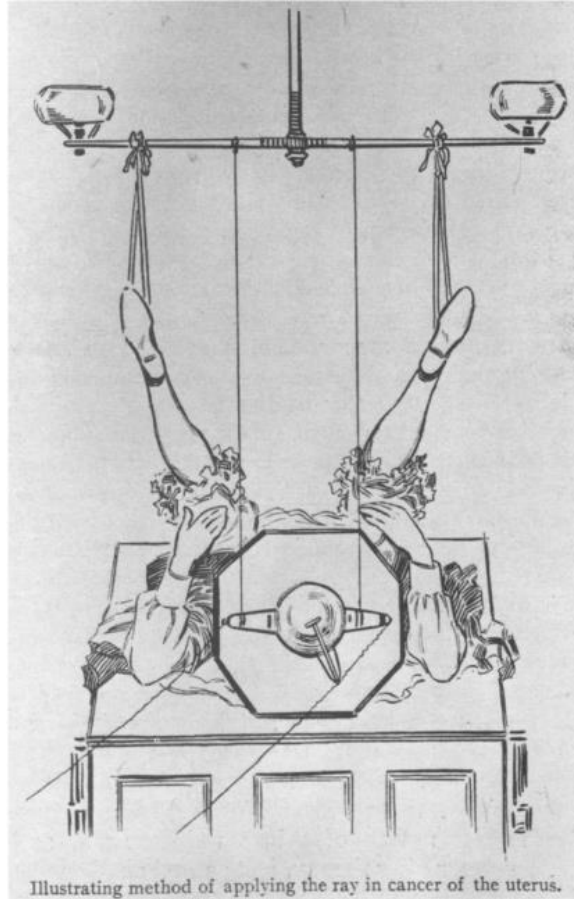


Fig. 4. Treatment of carcinoma of the cervix (circa 1902).¹ The tumor was exposed by a speculum made of glass, celluloid or rubber. The perineum, buttocks and thighs were protected by the tube shield in which there was an opening. The bulb of the X ray tube was placed over the opening in contact with the speculum, which projected 2-3" beyond the vagina. After 1904 the intra-cavitary X ray tubes that became available were preferred.

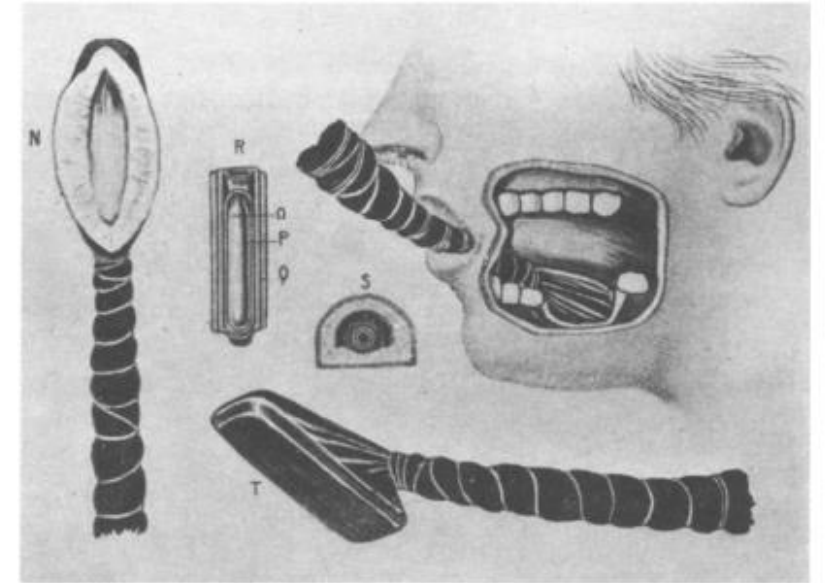


Fig. 7. Radium applicator for treating carcinoma of the tongue and floor of mouth. R. A 50 mg tube filtered through two half cylinders of 1 mm lead, which were placed on the dorsal side of the tube to protect the overlying structures. The completed tube was then wrapped in tarlatane (N) and sheet rubber (T).³¹

Lederman M. The early history of radiotherapy: 1895-1939. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1981;7:639-648

Ra terapija

RADIUM THERAPY

The only scientific apparatus for the preparation of radio-active water in the hospital or in the patient's own home.

This apparatus gives a high and measured dosage of radio-active drinking water for the treatment of gout, rheumatism, arthritis, neuralgia, sciatica, tabes dorsalis, catarrh of the antrum and frontal sinus, arterio-sclerosis, diabetes and glycosuria, and nephritis, as described in Dr. Saubermann's lecture before the Roentgen Society, printed in this number of the "Archives."



DESCRIPTION.

The perforated earthenware "activator" in the glass jar contains an insoluble preparation impregnated with radium. It continuously emits radium emanation at a fixed rate, and keeps the water in the jar always charged to a fixed and measurable strength, from 5,000 to 10,000 Maché units per litre per diem.

SUPPLIED BY
RADIUM LIMITED,
93, MORTIMER STREET, LONDON, W.
Telephone: 6745 BAYFAR.





https://en.wikipedia.org/wiki/Ernest_Lawrence

Ciklotronas
E. Lawrence, JAV



https://en.wikipedia.org/wiki/Henry_Kaplan

Linijinis greitintuvas
Henry S. Kaplan, JAV



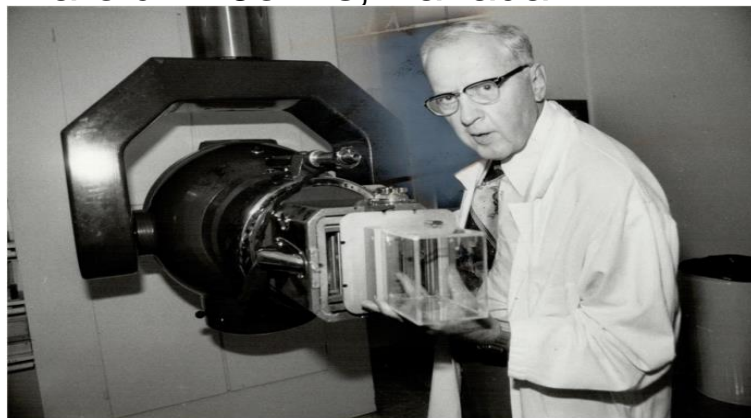
DOI: [10.25103/jestr.102.04](https://doi.org/10.25103/jestr.102.04)

Daugialapis
kolimatorius

Radioterapijoje
panaudota KT, JAV



Kobalto teleterapijos įrenginys,
Harold E. Johns, Kanada



Gama peilis, Lars Leksell



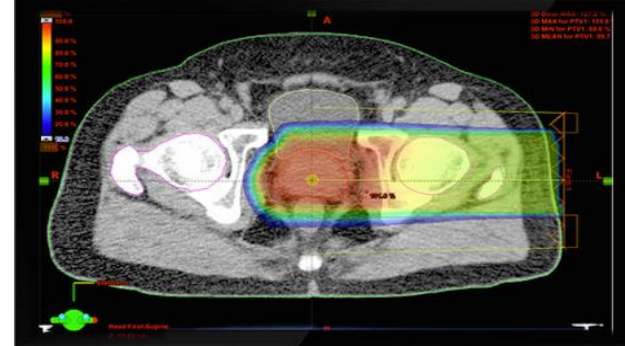
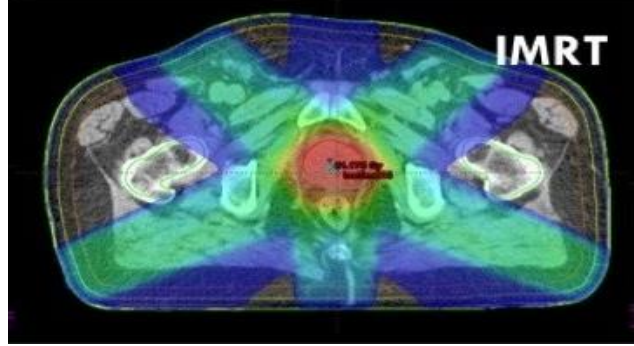
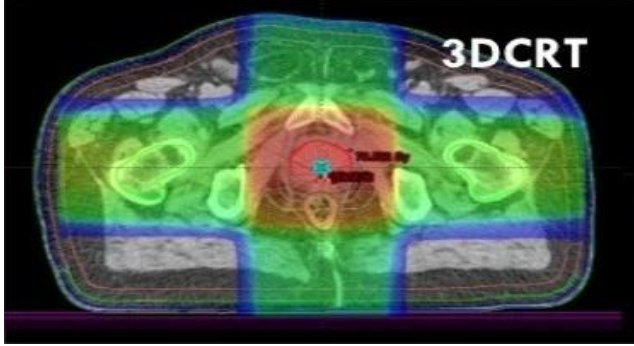
DOI: [10.5124/jkma.2008.51.1.5](https://doi.org/10.5124/jkma.2008.51.1.5)

Kiber peilis, J. Adler, JAV



The CyberKnife was invented at Stanford by John Adler. John studied with Lars Leksell

<https://stanfordhealthcare.org/stanford-health-care-now/2014/cyberknife-technology-20th-anniversary.html>



JAV panaudota IMRT metodika

SBRT panaudota ekstrakranijiniams navikams

FDA patvirtino tomoterapiją

VMAT

1994

1993

1995

2001

2002

2003

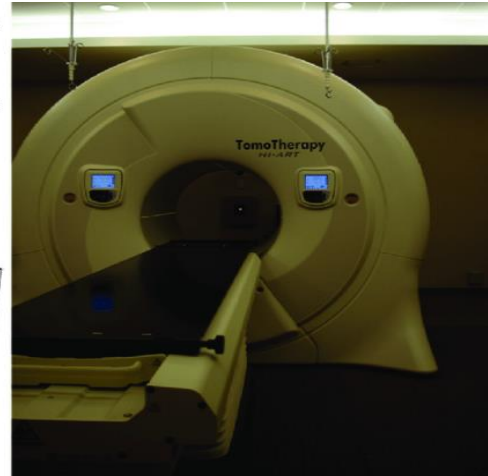
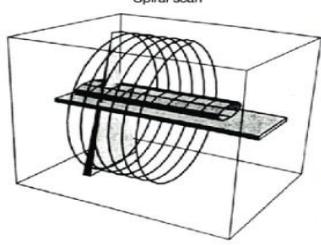
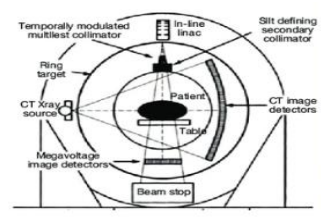
2008

Tomoterapija

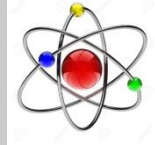
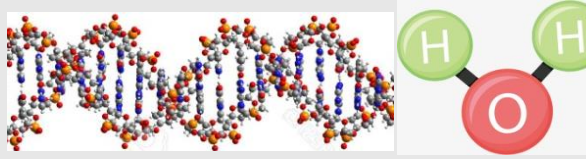
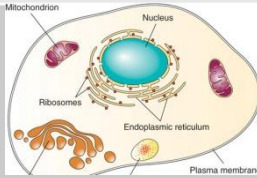
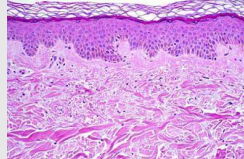


IMAT
Cedric Yu

FDA patvirtino radiochirurgiją

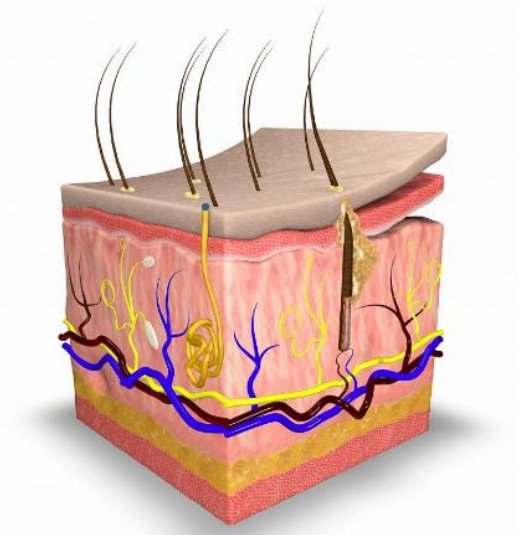
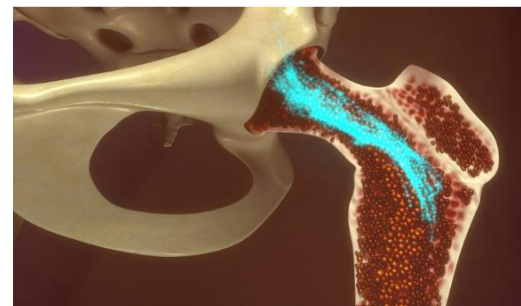
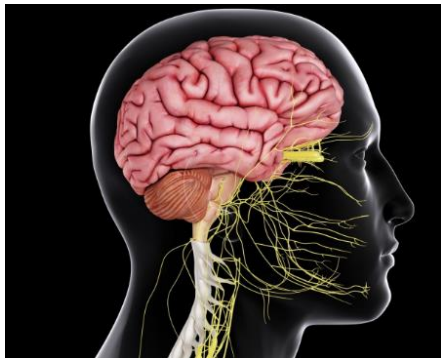
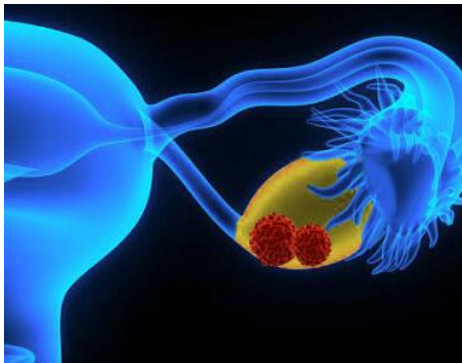
Pirmą kartą panaudota vaizdais valdoma ST



Biologinis JS poveikis

Trukmė	Biologinis efektas	Lygmuo
10^{-18} - 10^{-12} s	Atomų jonizacija.	
10^{-12} - 10^{-5} s	Molekulių sužadimas. Laisvųjų radikalų susidarymas. Radiocheminės reakcijos.	
ss/hh	Ląstelių funkcijos ir morfologijos pažeidimas. Žuvimas.	
dd/mm	Audinių/organų spindulinės reakcijos ir spinduliniai pažeidimai.	
Metai	Gyvenimo trukmės sutrumpėjimas, antriniai navikai, organizmo žūtis.	
Kartos	Genetiniai pažeidimai (paveldimos ligos)	

Radiojautrumas



Kaulų čiulpai, limfocitai

lytinės ląstelės

Akių lęšiukai, plaučiai

Žarnų epitelio ir seilių liaukų ląstelės

Oda, stemplė, burnos gleivinė

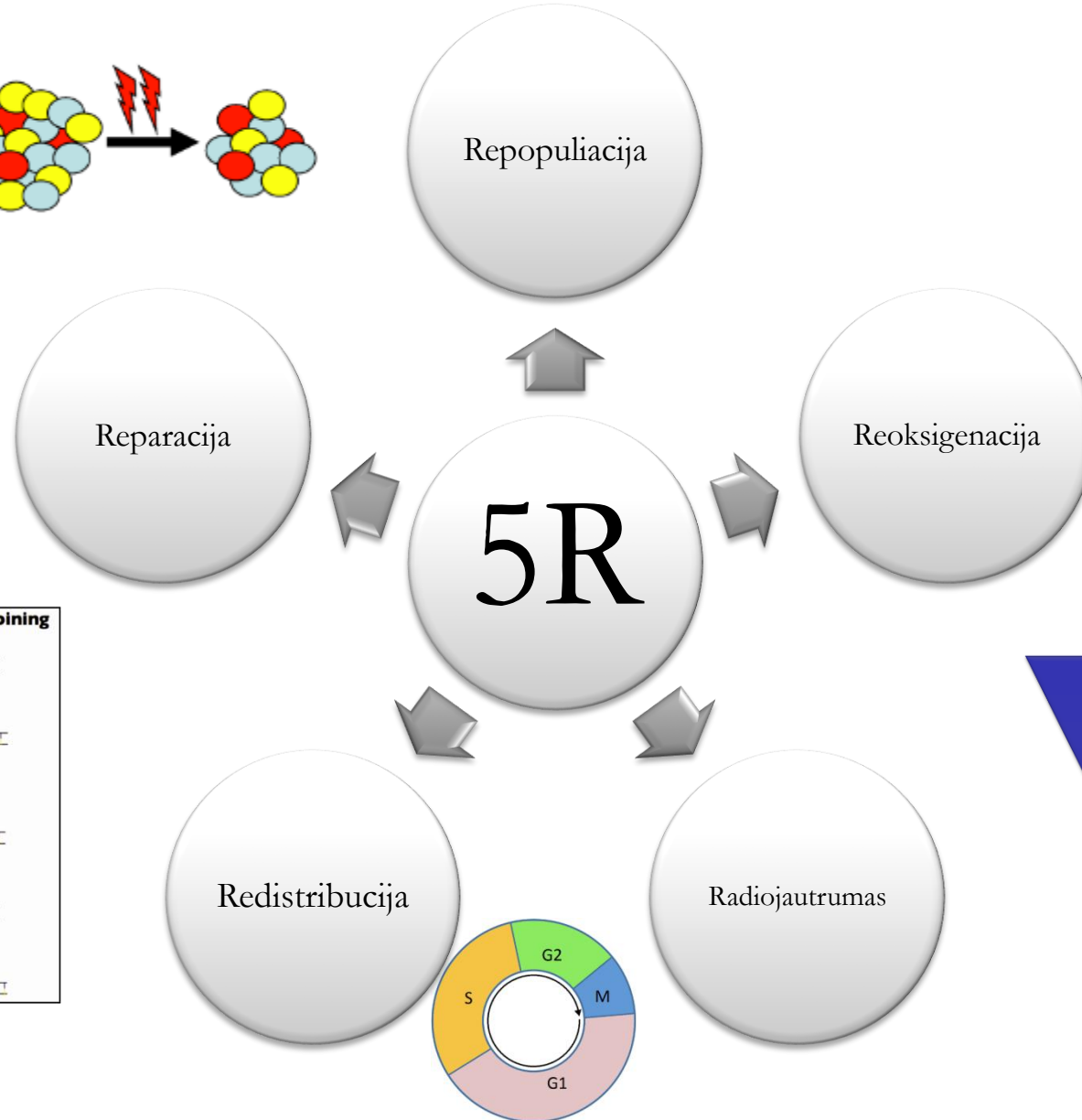
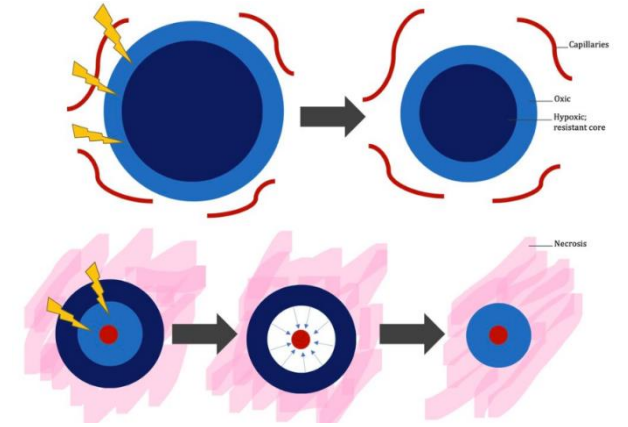
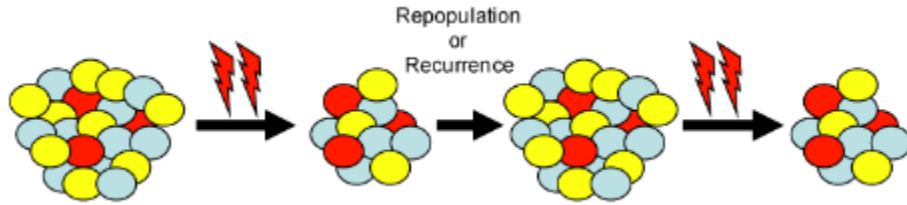
Jungiamasis audinys

Raumenų ląstelės

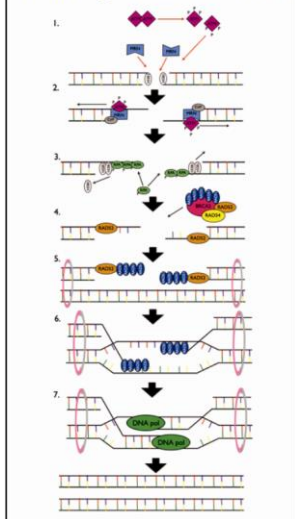
Nervinis audinys

Subrendę eritrocitai

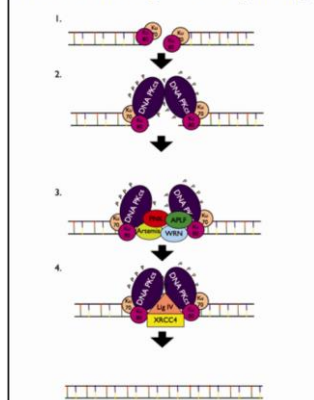
Radiobiologija



Homologous Recombination



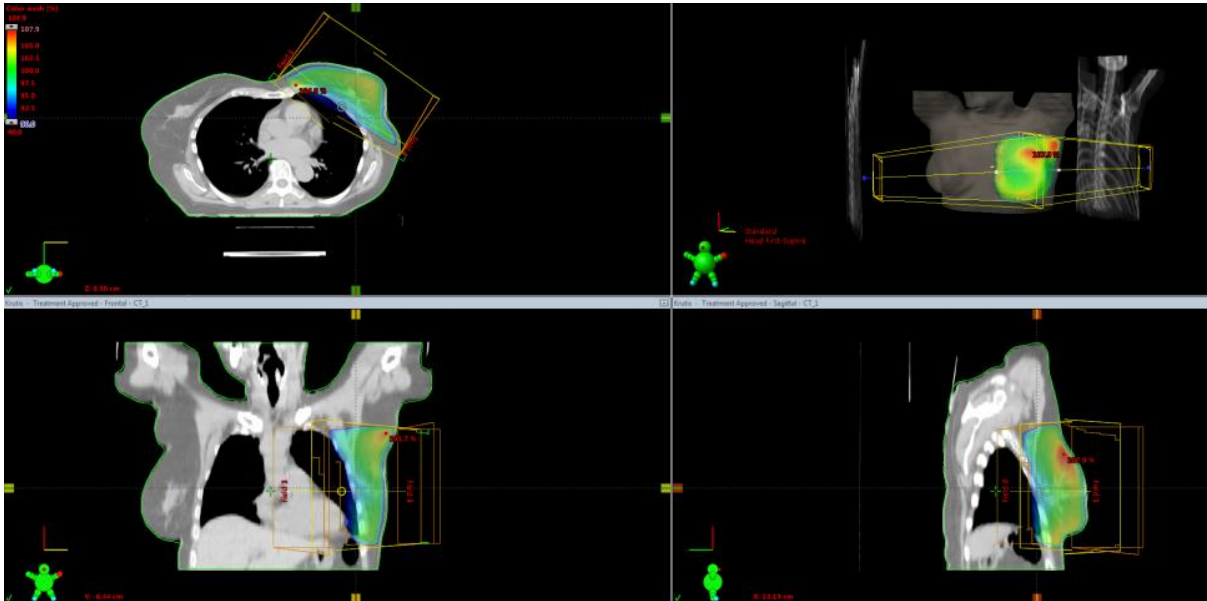
Non-homologous end joining



- Kaulų čiulpai, limfocitai
- Iytinės ląstelės
- Akių lęšiuokai, plaučiai
- Žarnų epitelio ir seilių liaukų ląstelės
- Oda, stemplė, burnos gleivinė
- Jungiamasis audinys
- Raumenų ląstelės
- Nervinis audinys
- Subrendę eritrocitai

spindulinė terapija (ST)

- Vėžio gydymo metodas, kurio metu naudojama jonizuojančioji spinduliuotė (JS)
- Taikoma >50% vėžio atveju*



* Delaney G, Jacob S, Featherstone C, Barton M. The role of radiotherapy in cancer treatment: estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines. *Cancer*. 2005;104(6):1129-37



<http://varianparto.com/en/product/clinac-ix/>

Spindulinė terapija (ST)

Išorinė ST

Brahiterapija

Intraoperacinė
ST

Radionuklidai

IMRT

Radiochirurgija

Stereokatinė ST

Gama peilis

Kiber peilis

Sunkiųjų jonų
terapija

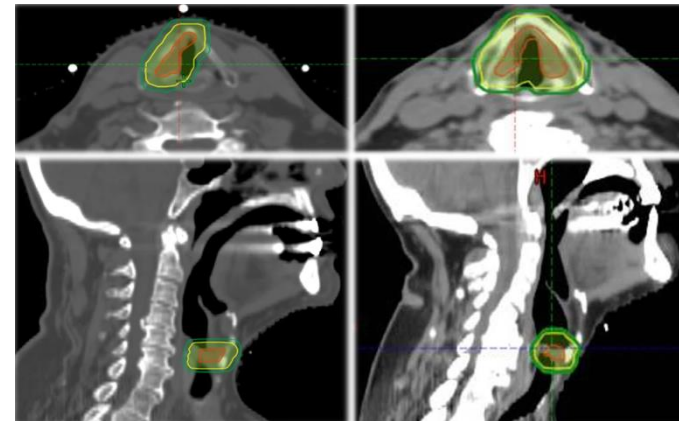
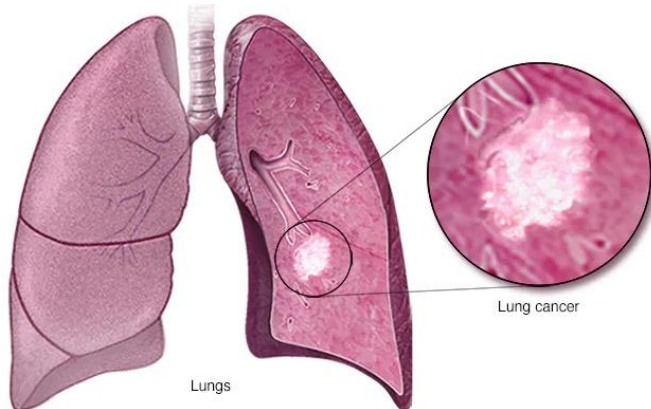
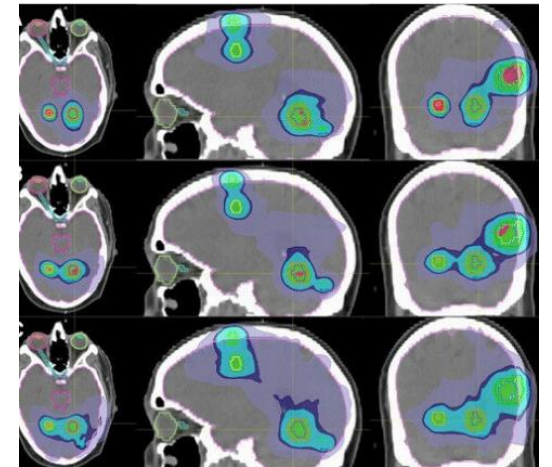
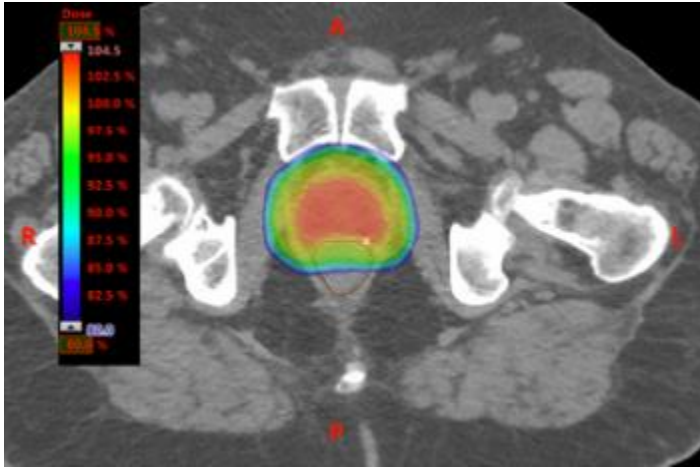
Tomoterapija

Mažos dozės
galios (LDR)

Didelės dozės
galios (HDR)

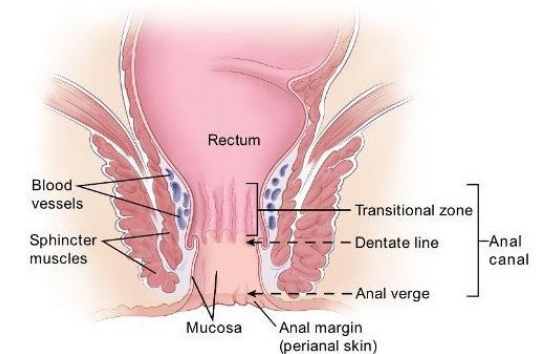
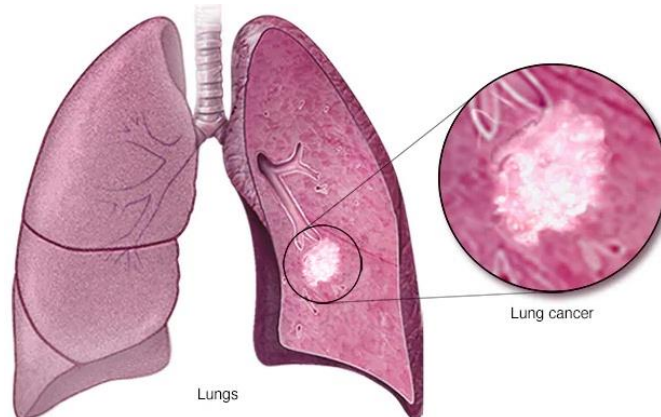
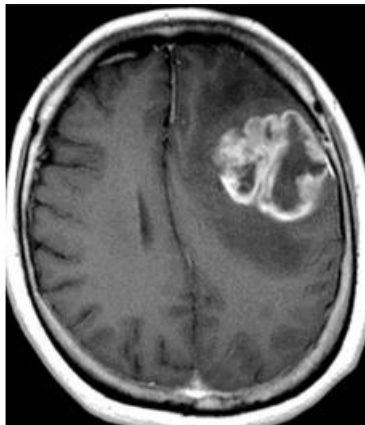
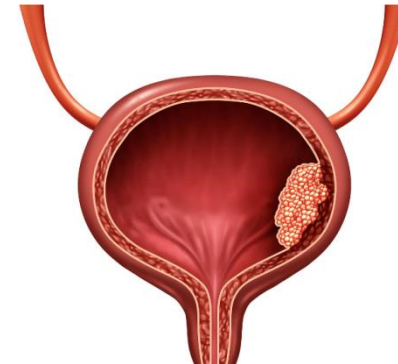
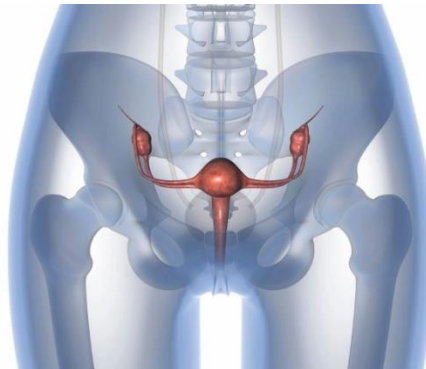
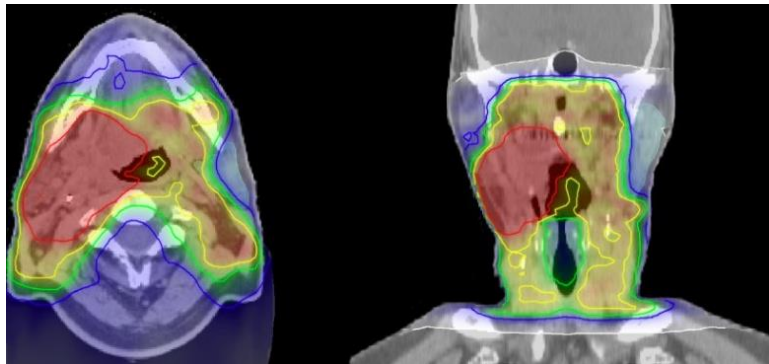
ST vieta vėžio gydyme

- Kaip vienintelis gydymo metodas – radikali ST



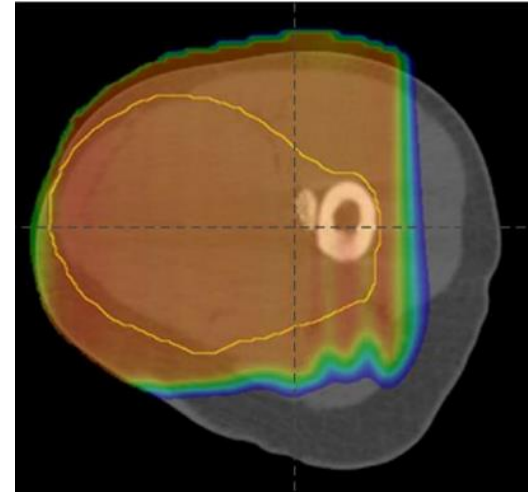
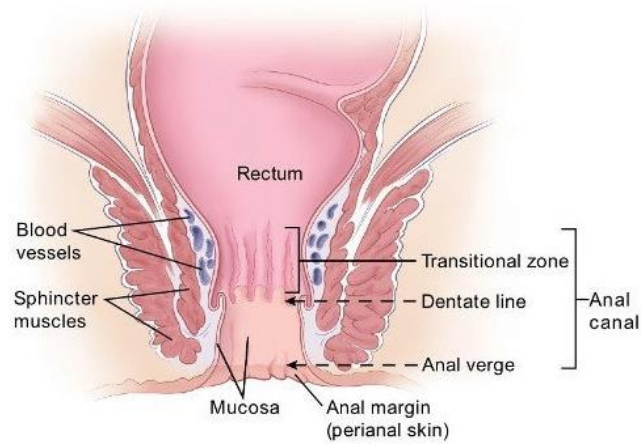
ST vieta vēžio gydyme

- ST + chemoterapija kaip vienintelis gydymo būdas – radikalus chemospindulinis gydymas



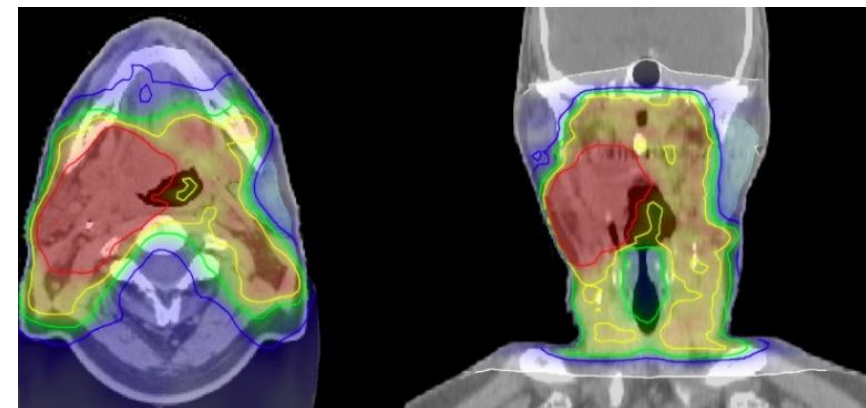
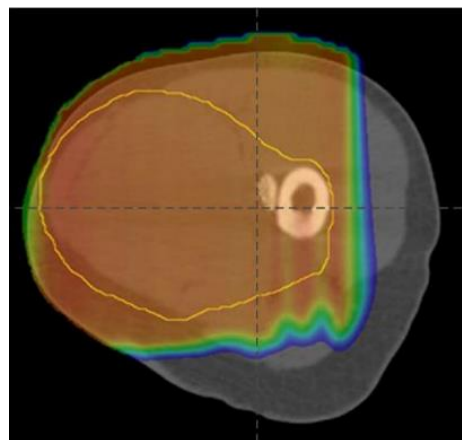
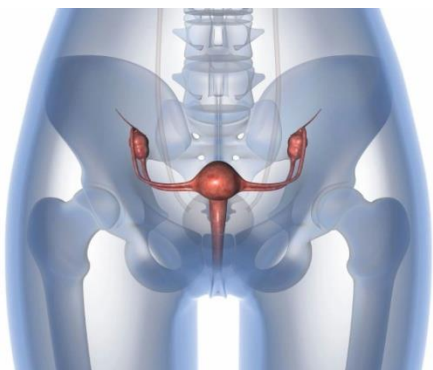
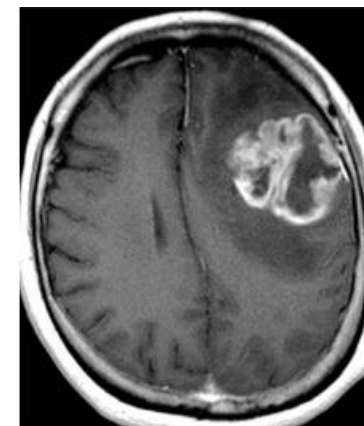
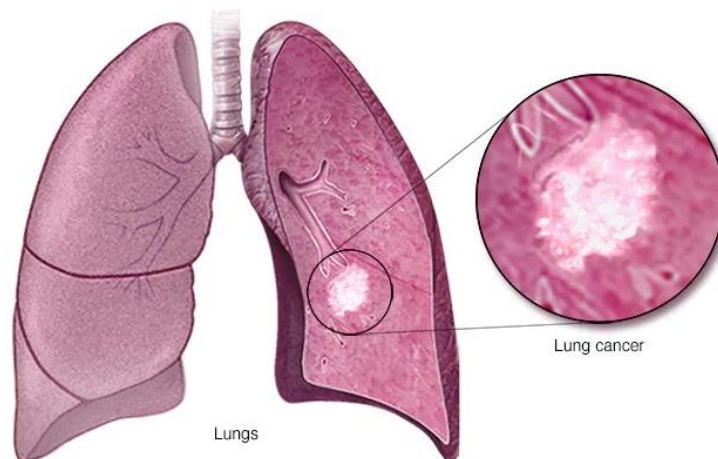
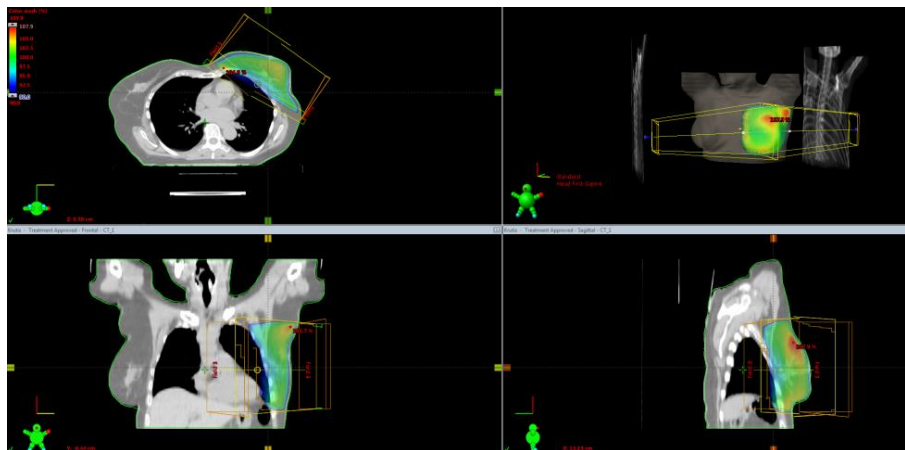
ST vieta vėžio gydyme

- ST prieš operaciją – neoadjuvantinė ST



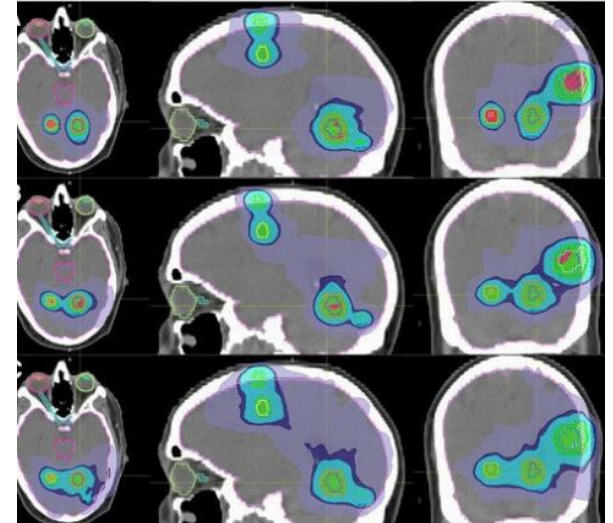
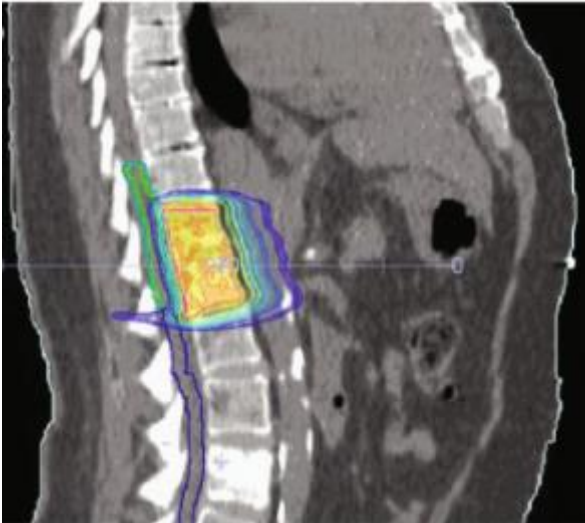
ST vieta vėžio gydyme

- ST po operacijos – adjuvantinė ST



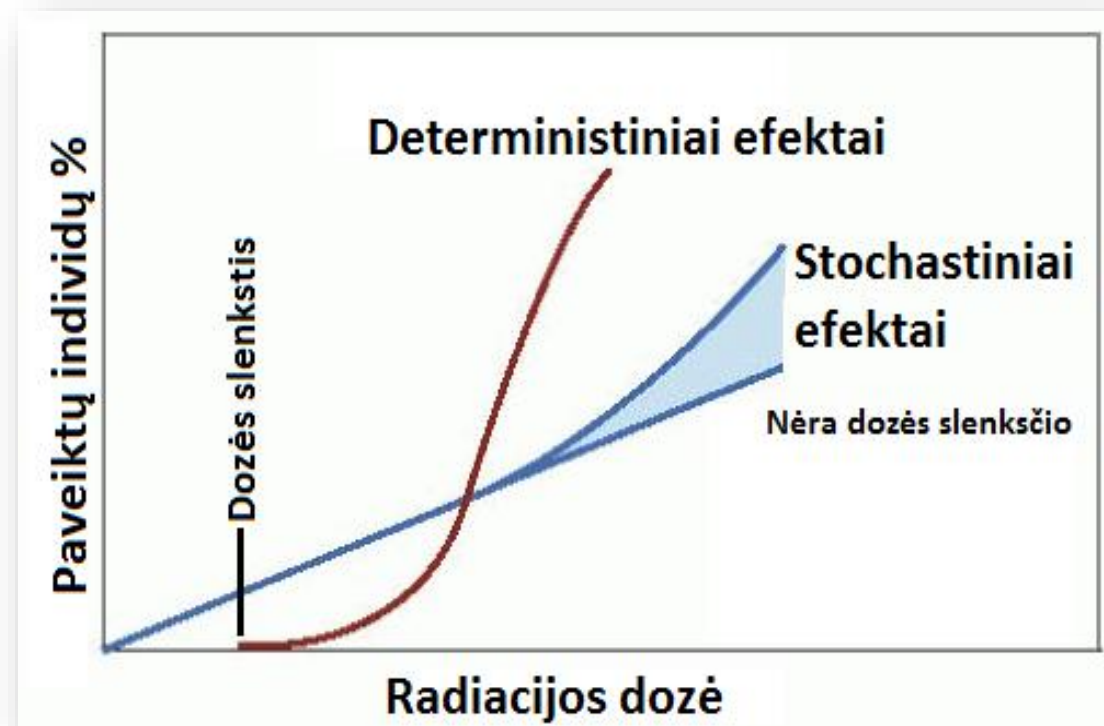
ST vieta vėžio gydyme

- ST simptomų palengvinimui – paliatyvi ST



JS sukelti efektai

- Deterministiniai (nulemtieji):
 - lemia ląstelių žūtį;
 - priklauso nuo dozės;
 - neviršijus slenkstinės dozės – simptomų nebūna;
- Stochastiniai (atsitiktiniai):
 - susiję su ilgalaikiu mažų JS dozių poveikiu.



Šalutiniai reiškiniai – spindulinės reakcijos

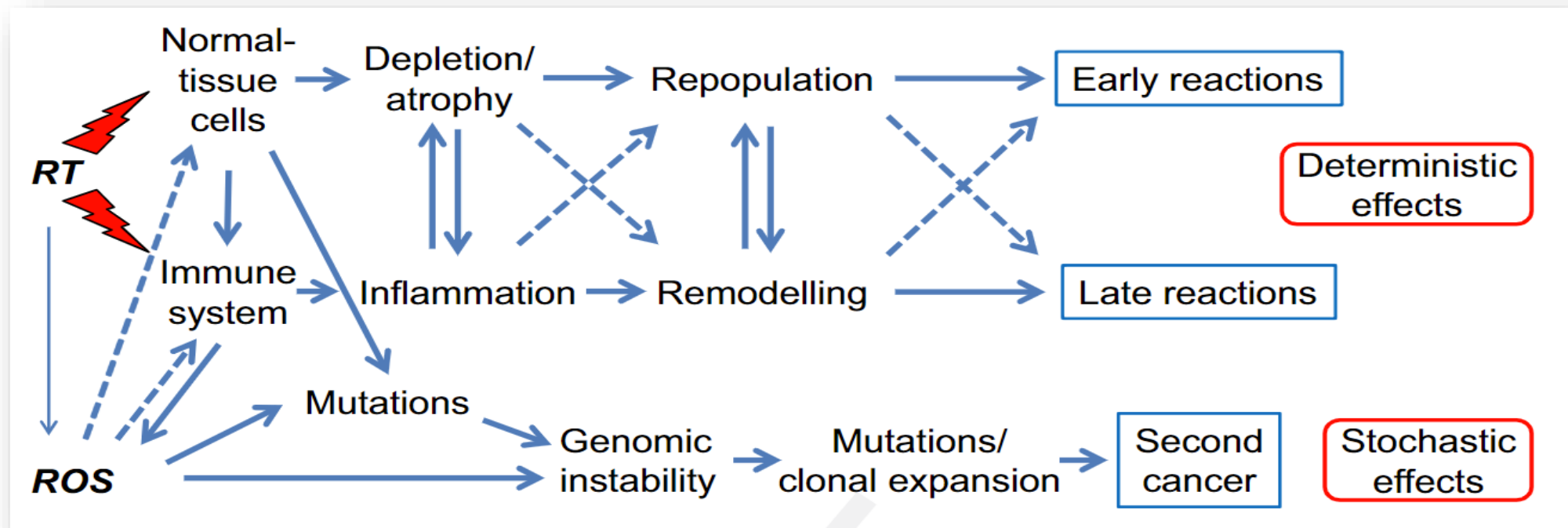
Ūminės

- Nuovargis
- Odos pažeidimas
- Gleivinių pažeidimas
- Pykinimas, vėmimas
- Skonio pasikeitimas
- Plaukų slinkimas
- Galvos skausmas
- Atminties sutrikimai
- Šlapinimosi sutrikimai
- Tuštinimosi sutrikimai

Lėtinės

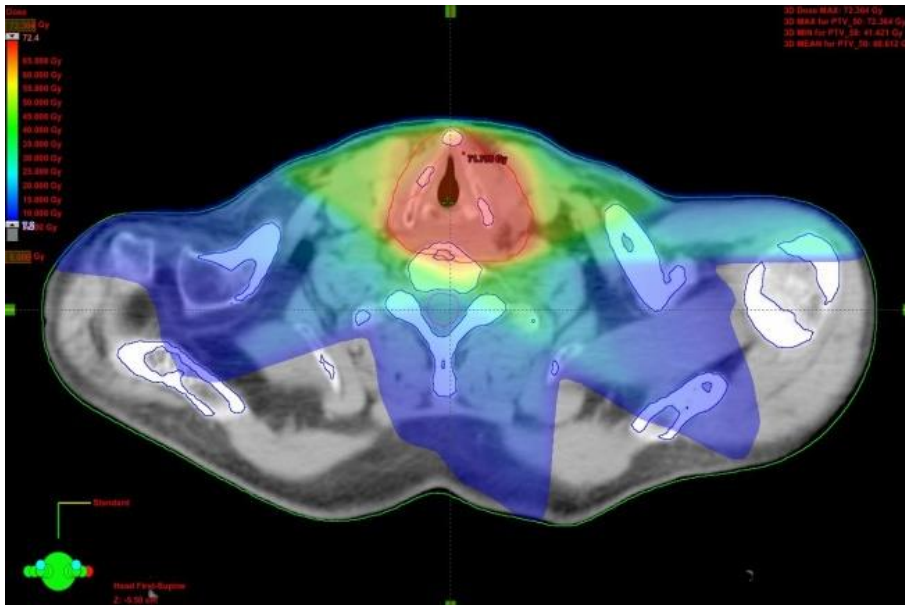
- Odos fibrozė, pigmentacija, teleangiektazijos, išopėjimai
- Fistulės
- Dubens spindulinė liga
- Nugaros ir galvos smegenų pažeidimai
- Kaulų lūžiai
- Plaučių pažeidimai
- **Antriniai navikai**

Spindulinių reakcijų patogenezė



* Herskind C, Talbot CJ, Kerns SL, Veldwijk MR, Rosenstein BS, West CML. Radiogenomics: a systems biology approach to understanding genetic risk factors for radiotherapy toxicity? *Cancer letters*. 2016;382(1):95-109. .

Spindulinis dermatitas (SD)

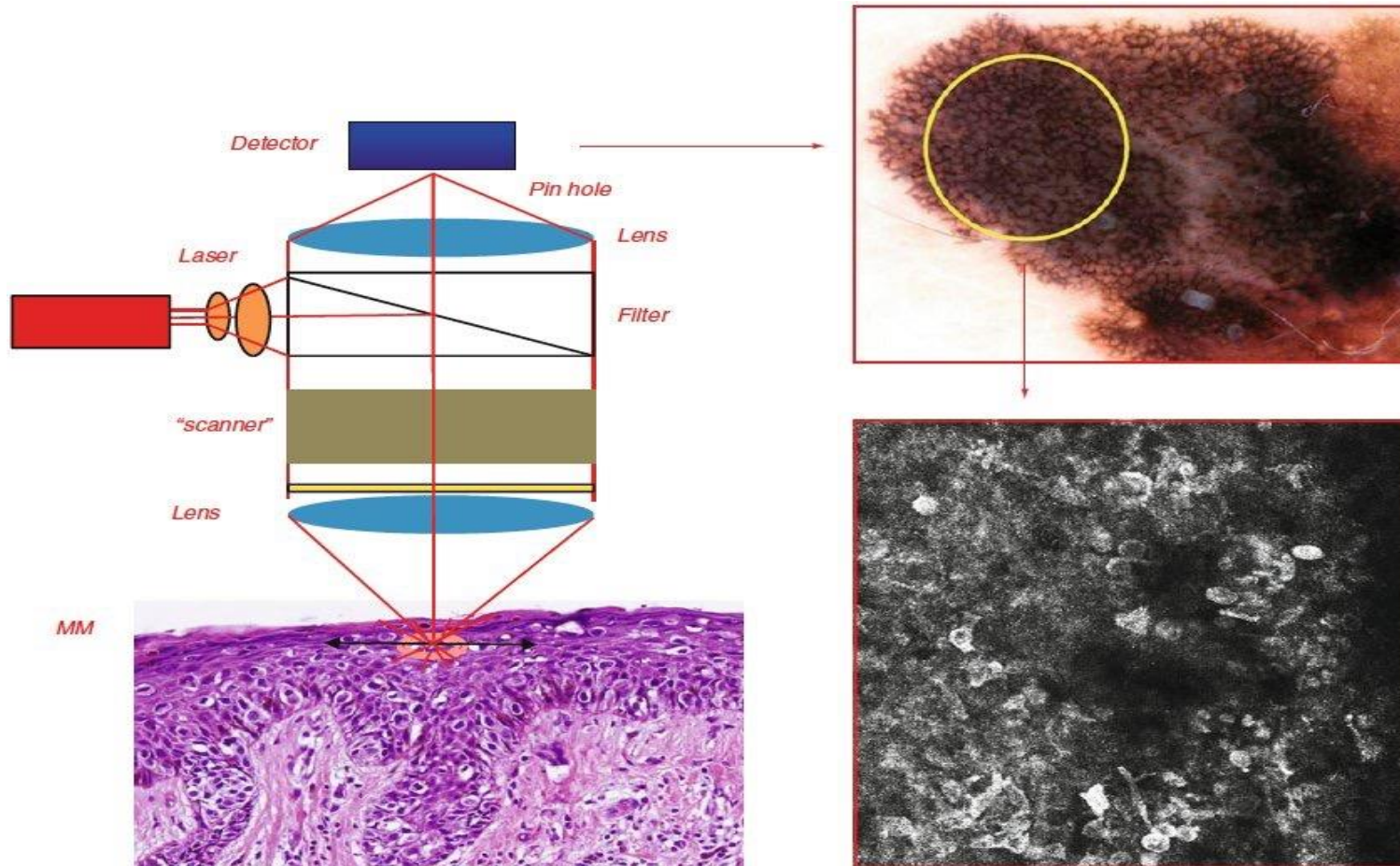


- SD - JS biologinio poveikio sukeltas odos uždegimas
- pasireiškia iki 95% ST gydomų pacientų

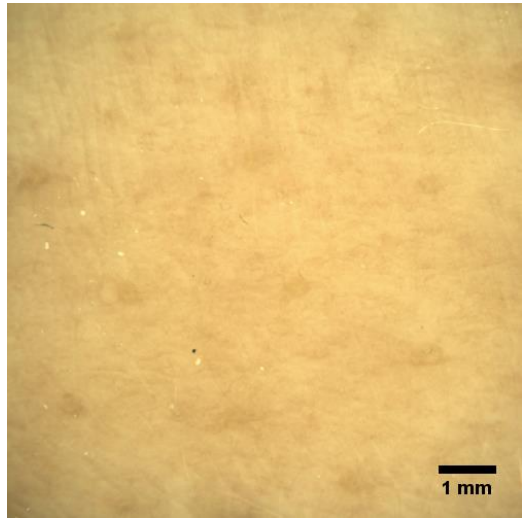
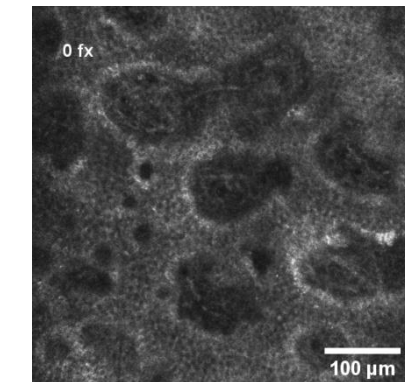
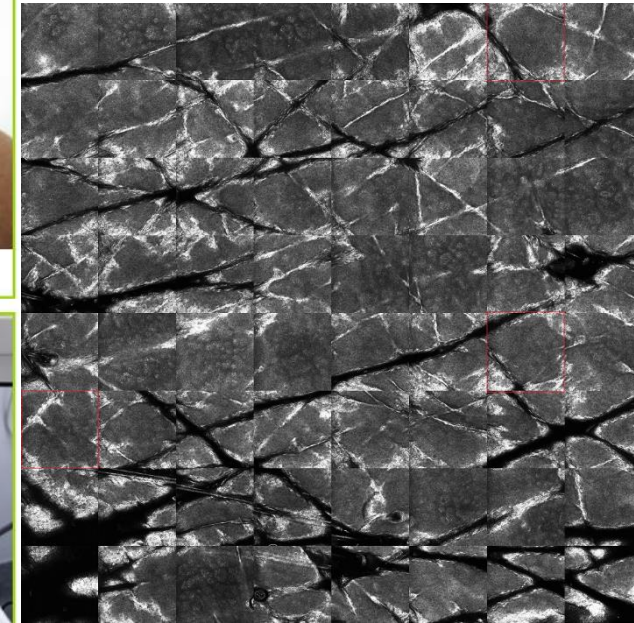
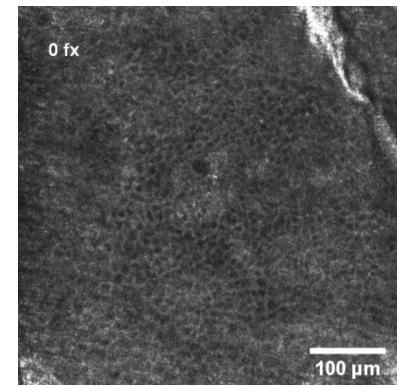
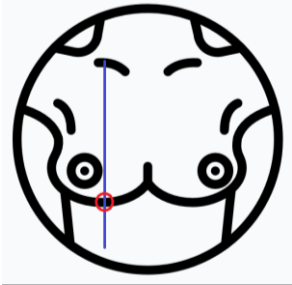


Konfokalinė atspindžio mikroskopija (KAM)

- Principą aprašė M. Minsky ir bendraautoriai 1957 m;

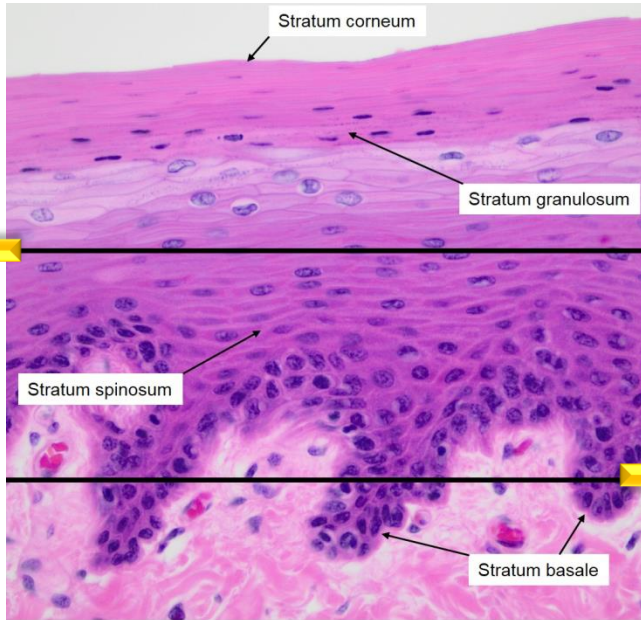
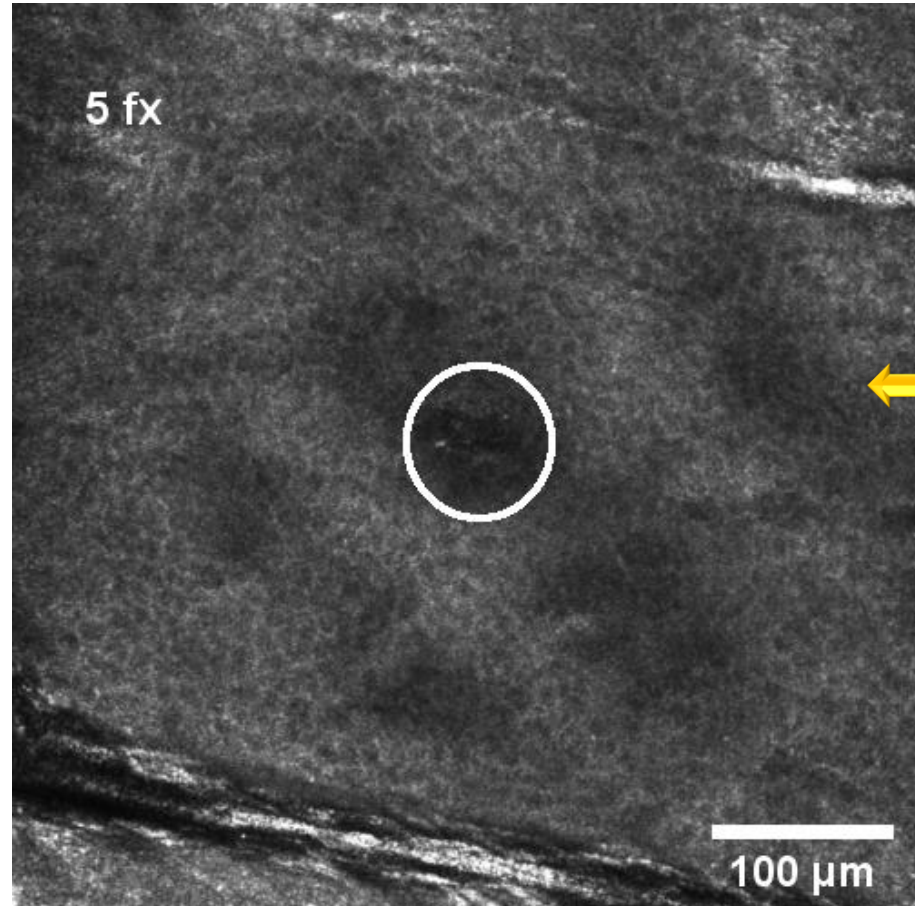


Konfokalinė atspindžio mikroskopija

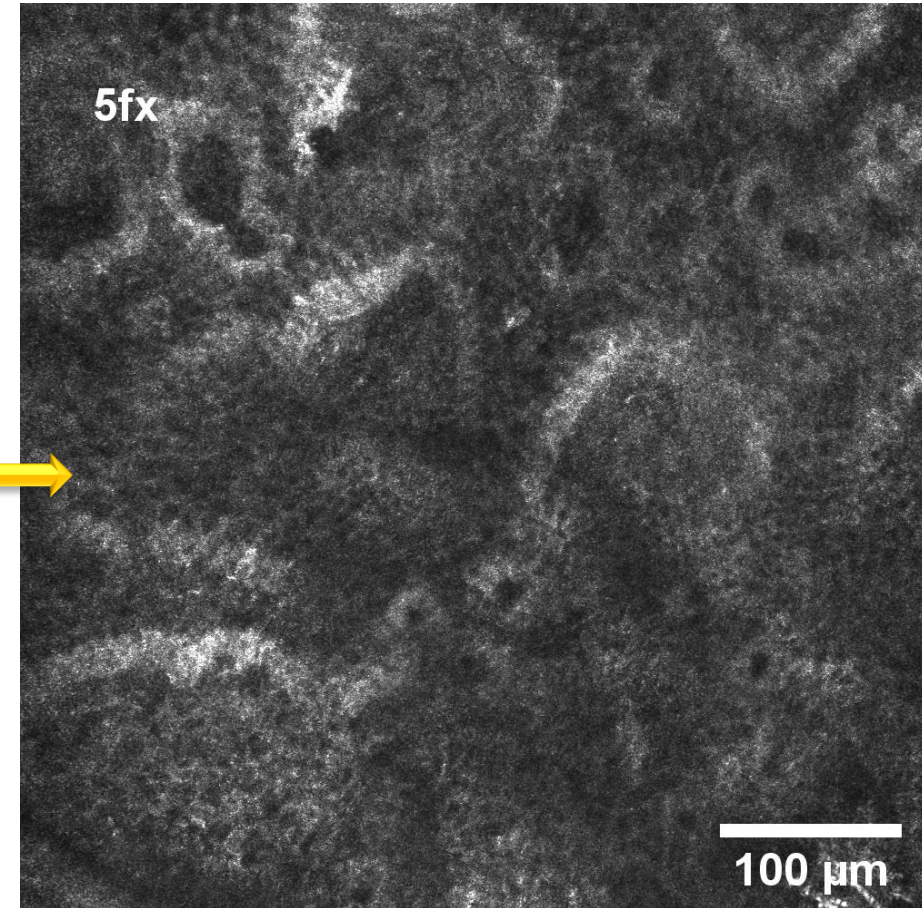


Hofmann-Wellenhop, R., *Reflectance Confocal Microscopy for Skin Diseases*. Rainer Hofmann-Wellenhop, Giovanni Pellacani, Joseph Malvehy, Hans Peter Soyer ed. 2012, Berlin: Springer-Verlag. 484.

10 Gy



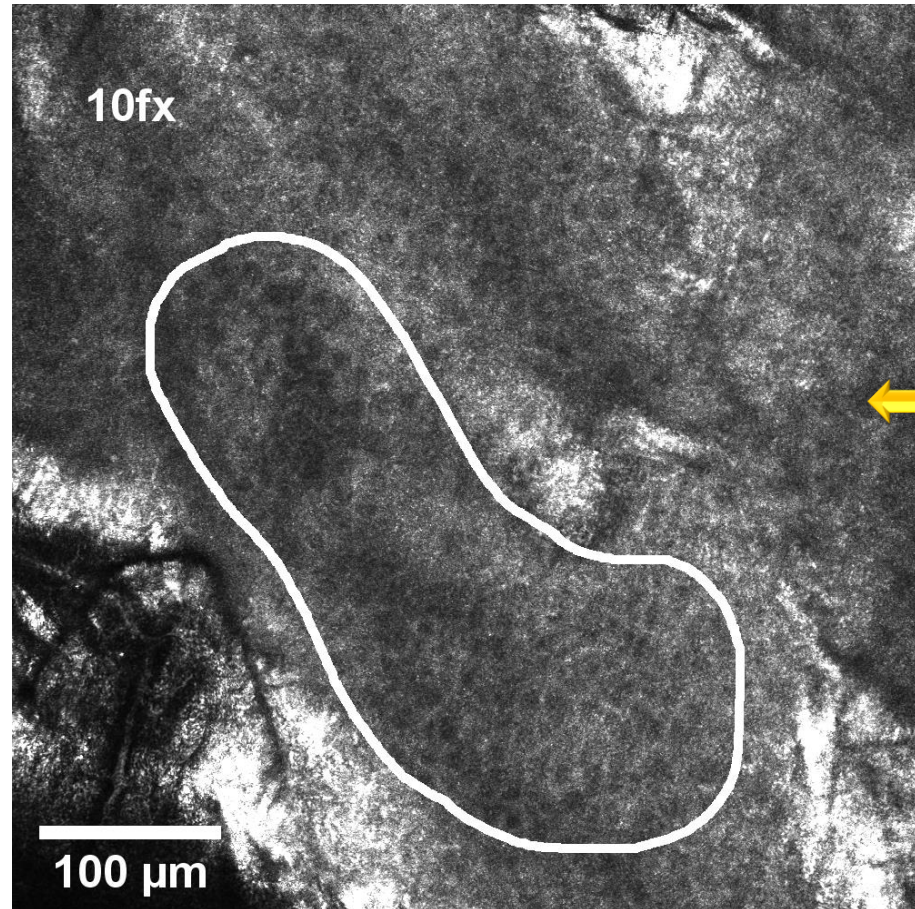
<https://uta.pressbooks.pub/histology/chapter/integumentary-system/>



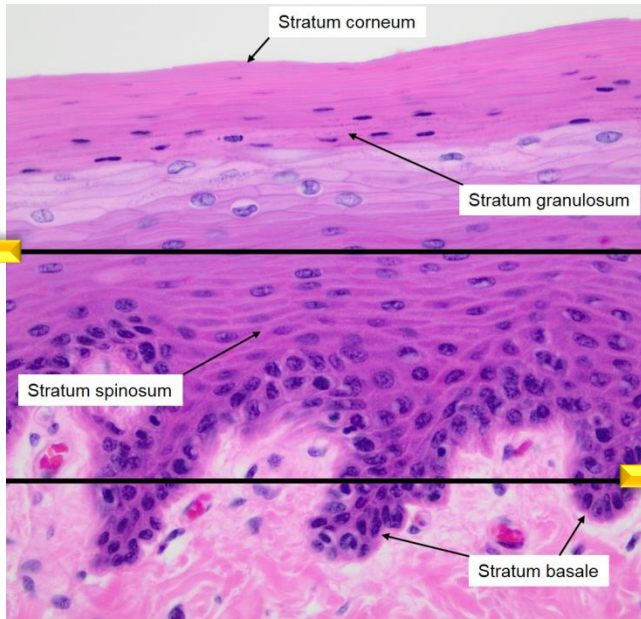
Egzocitozė



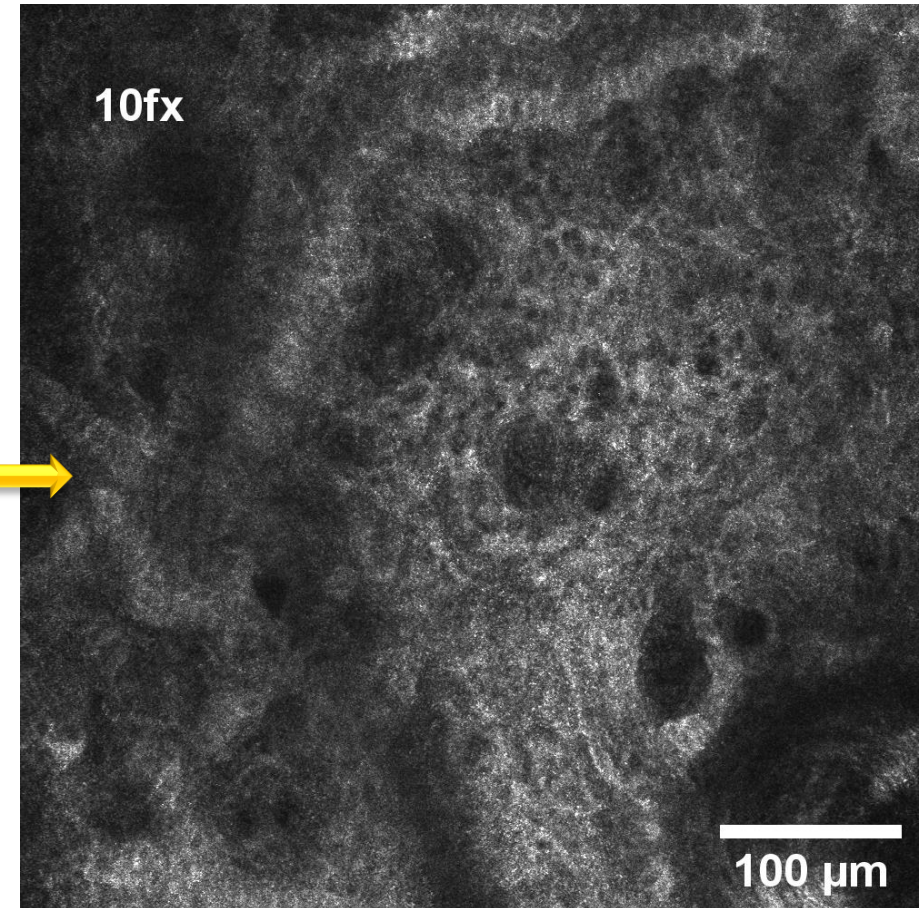
20 Gy



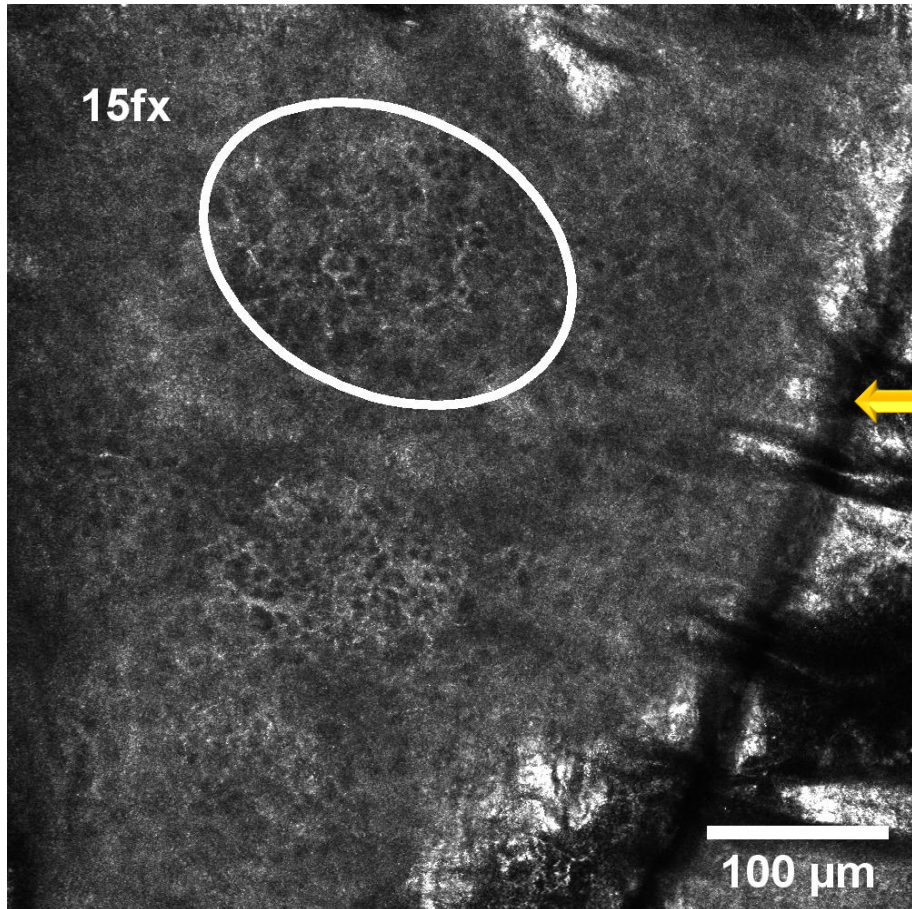
Spongiozė



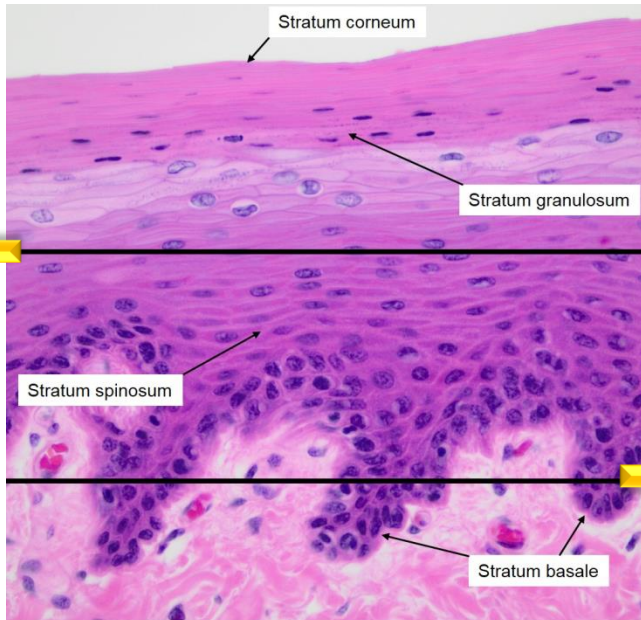
<https://uta.pressbooks.pub/histology/chapter/integumentary-system/>



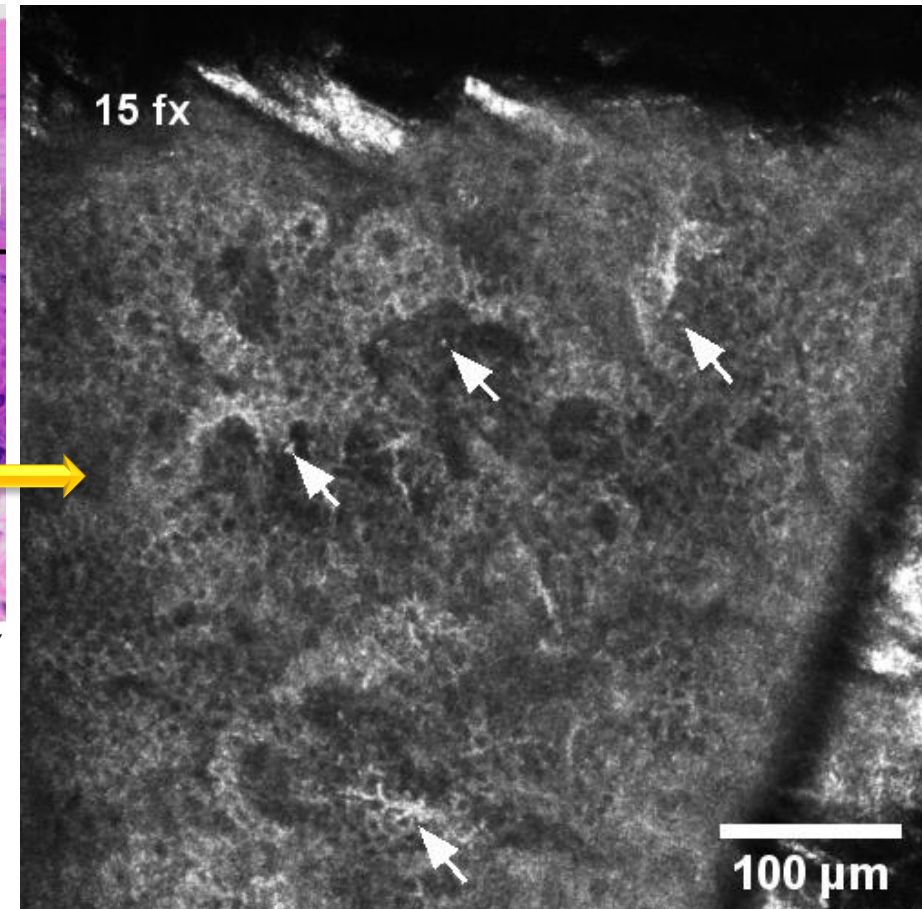
30 Gy



disarrayed epidermis (DE)

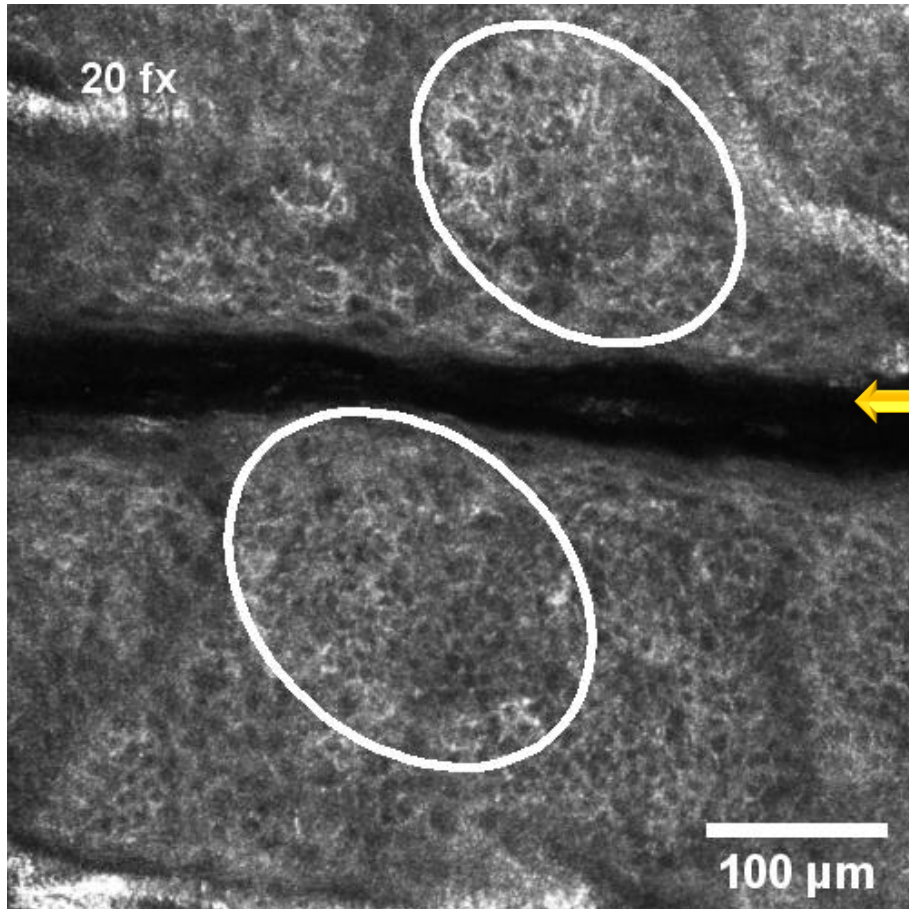


<https://uta.pressbooks.pub/histology/chapter/integumentary-system/>

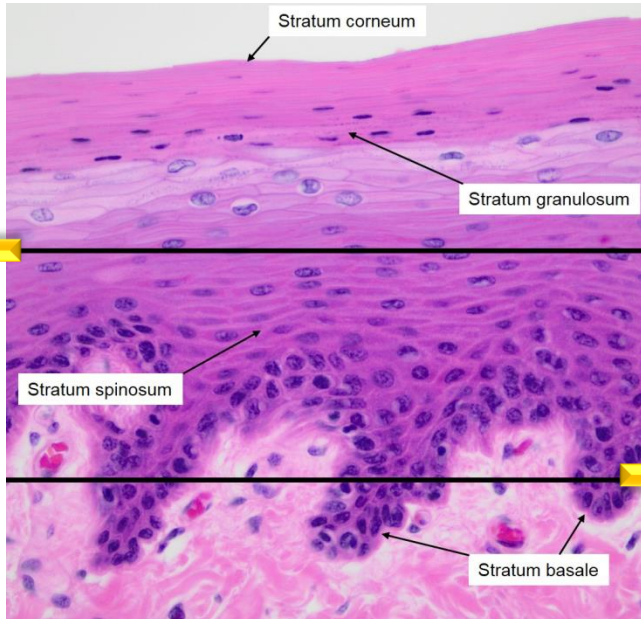


uždegiminės ląstelės dermoje (ULD)

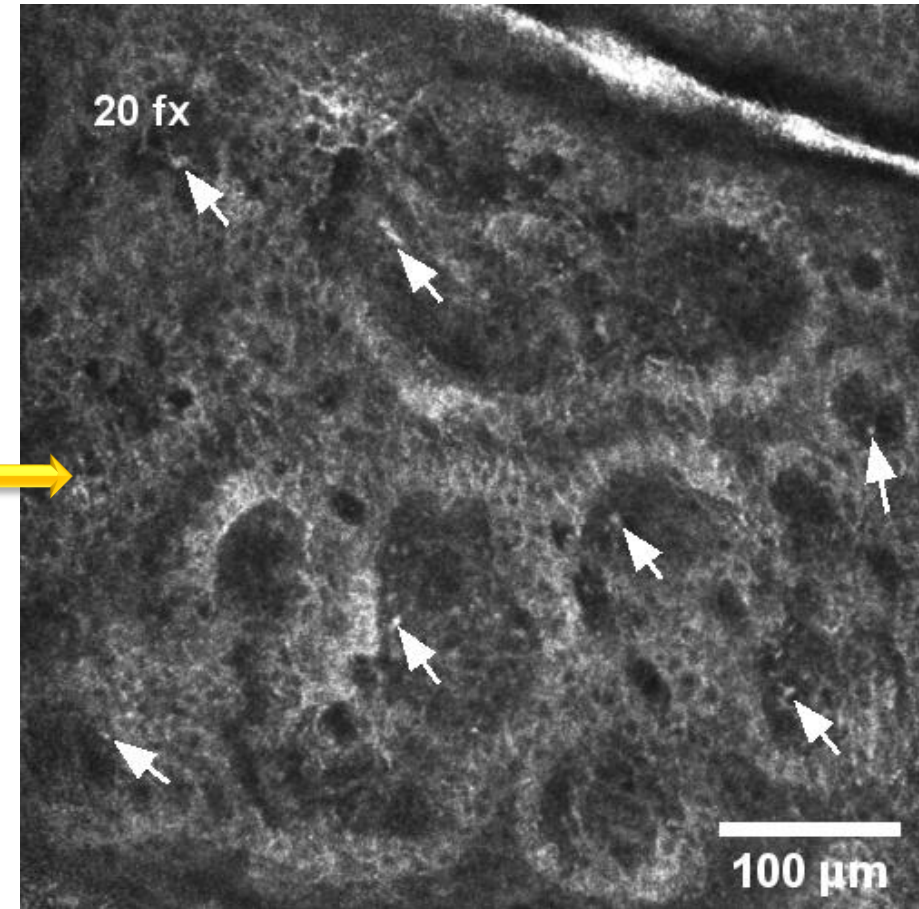
40 Gy



DE

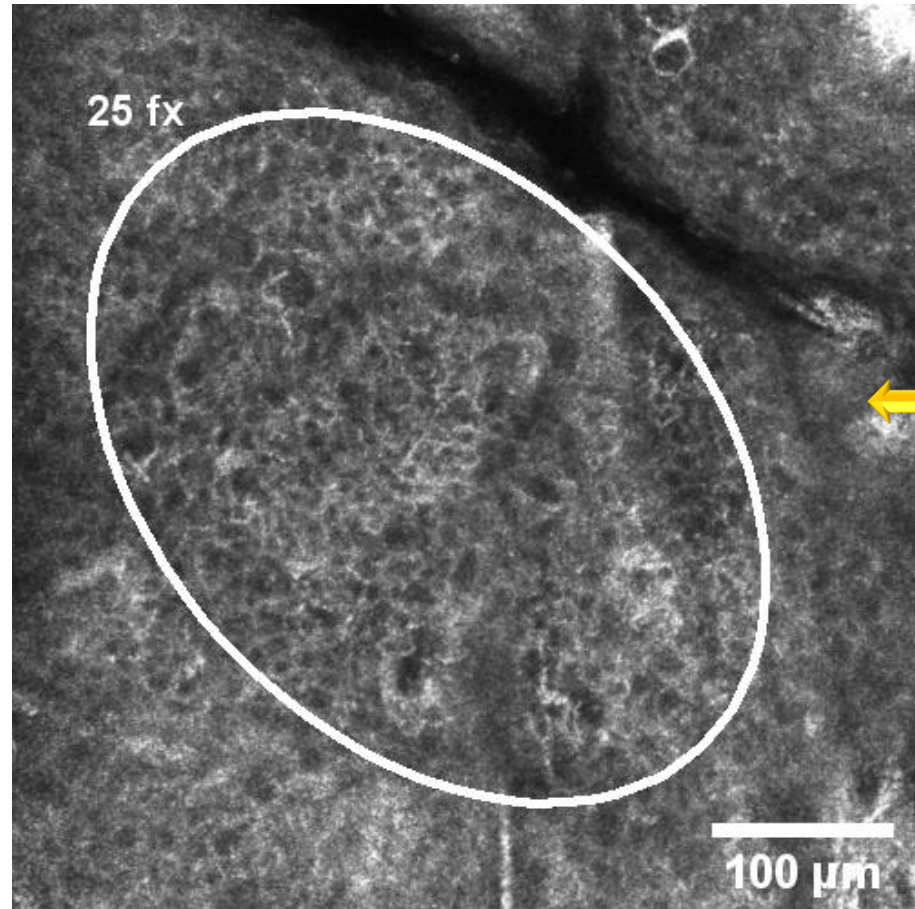


<https://uta.pressbooks.pub/histology/chapter/integumentary-system/>

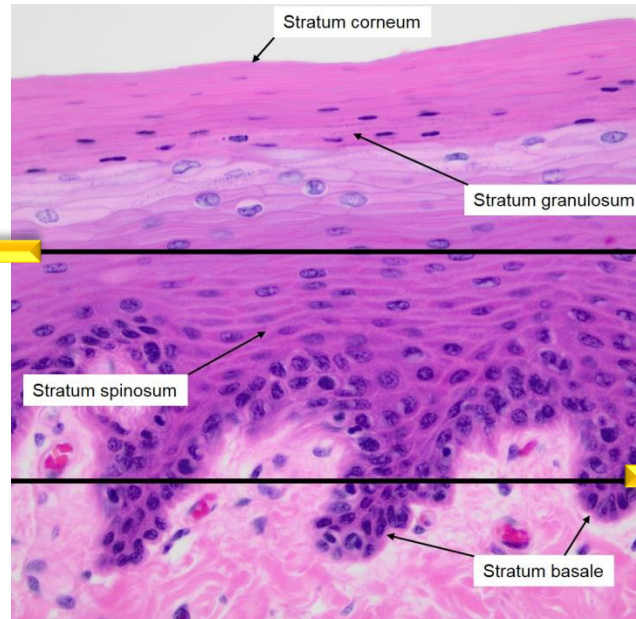


ULD

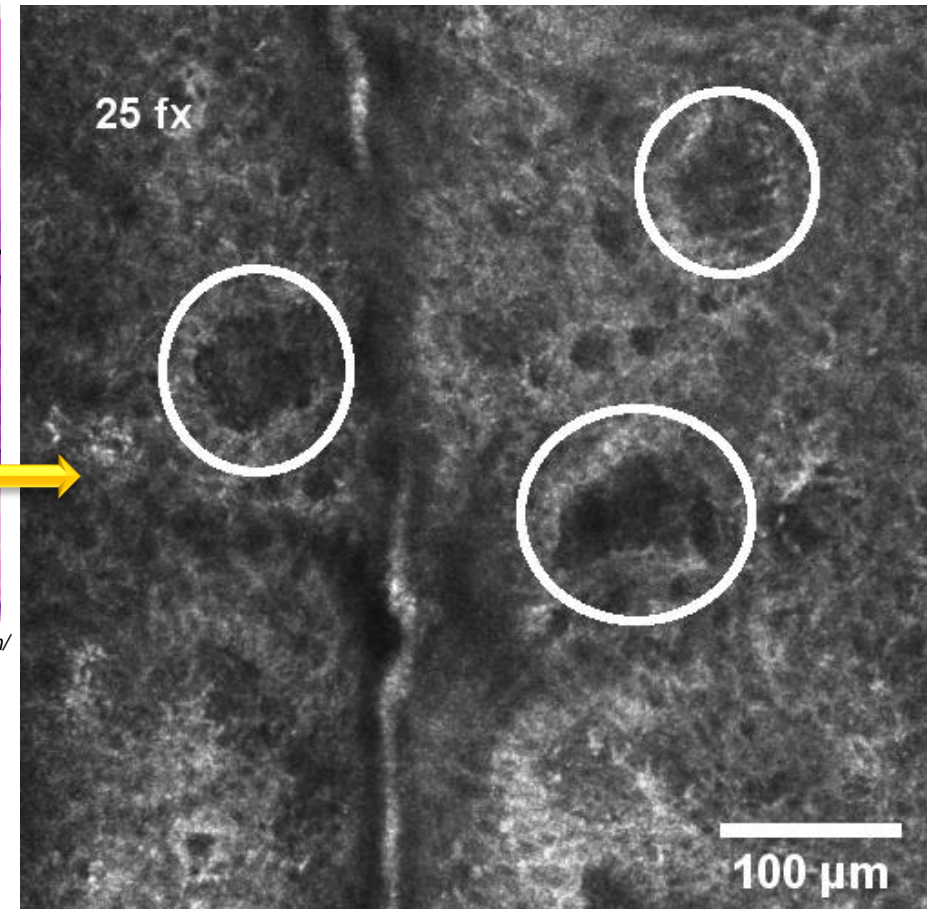
50 Gy



DE



<https://uta.pressbooks.pub/histology/chapter/integumentary-system/>



pažeistos dermos papilos (PDP)

Visi tiriamieji

KAM	Laip.	0 Gy	10 Gy	20 Gy	30 Gy	40 Gy	50 Gy
S	0	103 (100%)	75 (72.8%)	28 (27.2%)	9 (8.7%)	3 (3.0%)	1 (1.1%)
	1	0	28 (27.2%)	73 (70.9%)	80 (77.7%)	63 (62.4%)	50 (54.3%)
	2	0	0	2 (1.9%)	14 (13.6)	35 (34.7%)	41 (44.6%)
	NA	0	0	0	0	2 (1.9%)	11 (10.7%)
E	0	103 (100%)	46 (44.7%)	8 (7.8%)	0	0	0
	1	0	57 (55.3%)	88 (85.4%)	59 (57.3%)	18 (17.8%)	7 (7.6%)
	2	0	0	7 (6.8)	44 (42.7%)	83 (82.2%)	85 (92.4%)
	NA	0	0	0	0	2 (1.9%)	11 (10.7%)
ULD	0	103 (100%)	99 (96.1%)	86 (83.8%)	54 (52.4)	17 (16.8%)	2 (2.2%)
	1	0	4 (3.9%)	17 (16.5%)	47 (45.6)	77 (76.2%)	65 (70.7%)
	2	0	0	0	2 (1.9%)	7 (6.9%)	25 (27.2)
	NA	0	0	0	0	2 (1.9%)	11 (10.7%)
DE	0	103 (100%)	103 (100%)	102 (99.0%)	78 (75.7%)	34 (33.7%)	4 (4.3%)
	1	0	0	1 (1.0%)	24 (23.3%)	57 (56.4%)	43 (46.7)
	2	0	0	0	1 (1.0%)	10 (9.9%)	45 (48.9)
	NA	0	0	0	0	2 (1.9%)	11 (10.7%)
PDP	0	103 (100%)	103 (100%)	103 (100%)	102 (99.0%)	82 (81.2%)	29 (31.5%)
	1	0	0	0	1 (1.0%)	19 (18.8%)	58 (63.0%)
	2	0	0	0	0	0	5 (5.4%)
	NA	0	0	0	0	2 (1.9%)	11 (10.7%)

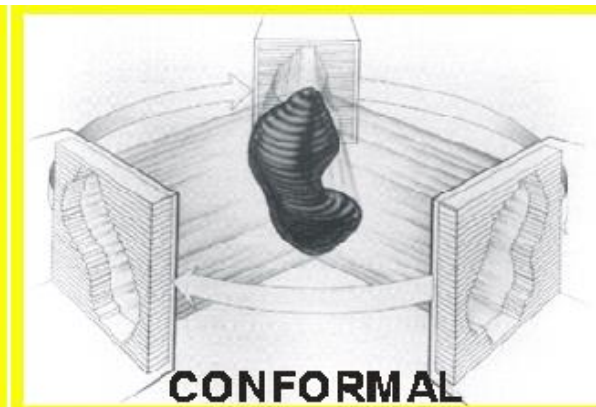
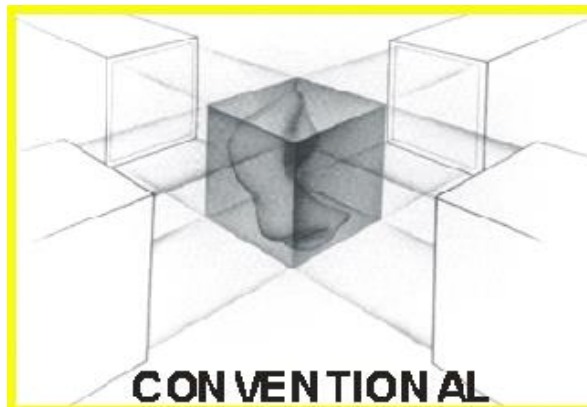
KAM predikcinė vertė

ST pradžioje atlikta KAM gali nuspėti SD laipsnį gydymo pabaigoje

Vienfaktorinė analizė	Binarinė logistinė regrecija		AUC	20 fx
Kintamasis	ŠS (95% PI)	p	Plotas (95% PI)	p
KAM_{koef} 10 fx:				
1	4.83 (1.78–13.2)	0.002	0.64 (0.52–0.76)	
0	-	Ref.		0.022
KAM_{koef} 15 fx:				
1	14.5 (4.0–52.1)	<0.001	0.75 (0.65–0.84)	
0	-	Ref.		<0.0001

JS indukuoti antriniai navikai

- ~1 proc. švitintų pacientų
- Dažnesni jauniems
- Dažnesni moterims
- Reikia daug laiko
- Priklausomuo:
 - ST metodikos
 - JS rūšies
 - Švitintos vietos/organo



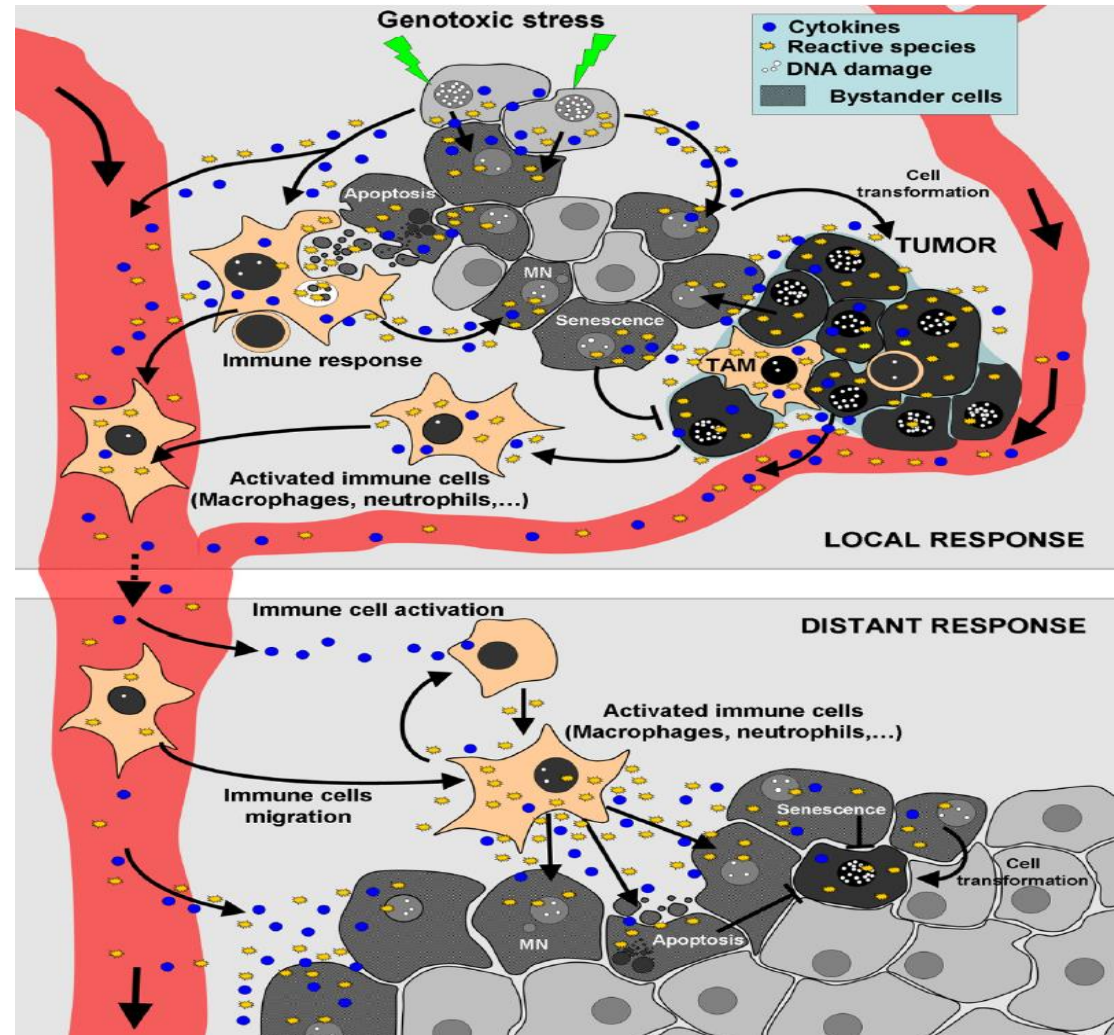
Dj, Krauss. "An Overview of Image-Guided Radiotherapy (IGRT)." *OMICS journal of radiology* 2014 (2014): n. pag.

“Bystander” efektas

- Fenomenas dėl kurio nešvitintose ląstelėse vyksta panašūs pokyčiai kaip ir švitintose;
- Lokalus mažo ploto apšvitinimas sukelia greta esančių audinių chromosomų pažeidimus;
- Gali lemti greta ST taikinio esančių audinių antrinių navikų atsiradimą.

Galimi atokaus JS veikimo mechanizmai

- Lemia tarpląstelinė sąveika;
 - svarbios “gap” tipo tarpląstelinės jungtys;
 - Didelio atstumo tarpląstelinė komunikacija.
- Įtakos turi ir LR, citokinai, Ca jonai, mažos RNR molekulės.



*Sprung CN, Ivashkevich A, Forrester HB, Redon CE, Georgakilas A, Martin OA. Oxidative DNA damage caused by inflammation may link to stress-induced non-targeted effects. *Cancer letters*. 2015;356(1):72-81.



Ačiū

???

