

**ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ  
- ΡΑΔΙΟΒΙΟΛΟΓΙΑ.  
Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΑΚΘ ΣΤΑ ΣΑΡΚΩΜΑΤΑ  
ΜΑΛΑΚΩΝ ΜΟΡΙΩΝ.  
(Τεχνικές IMRT, ΠΡΩΤΟΝΙΑ, ΥΠΕΡΘΕΡΜΙΑ  
κλπ)**



**Κουλουρίας Ε. Βασίλειος  
Ακτινοθεραπευτής-Ογκολόγος  
Καθηγητής Ιατρικής Σχολής  
Παν. Αθηνών**

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

# Γιατί χρειαζόμαστε 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:
- $\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_2\text{O}^{+0} + e^-$  (1)
- όπου ο κυκλίσκος στο δεξιό μέρος του χημικού τύπου, συμβολίζει ένα ασυζευκτο ηλεκτρόνιο. Γύρω στα  $10^{-12}$  δευτερόλεπτα αργότερα το ηλεκτρόνιο συνδέεται με μόρια νερού ["ενυδατωμένο ηλεκτρόνιο",  $e(\text{aq})$ ], ενώ ταυτόχρονα η εξαιρετικά δραστική ρίζα  $\text{H}_2\text{O}^{+0}$  διασπάται:
- $\text{H}_2\text{O}^{+0} \rightarrow \text{H}^+ + \text{OH}^\circ$  (2)
- Επίσης μπορεί να παραχθεί μια ρίζα ελεύθερου υδρογόνου:
- $e(\text{aq}) + \text{H}^+ \rightarrow \text{H}^\circ$  (3)
- αλλά και:
- $\text{OH}^\circ + \text{OH}^\circ \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2$  (4)

# Αλληλεπίδραση ακτινοβολίας-Βιολογικών υλικών 2.

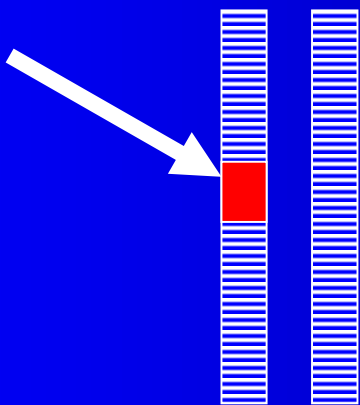
- Συνοπτικά, η ραδιόλυση του ύδατος περιγράφεται από την εξίσωση:
- $\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{e}(\text{aq}) + \text{OH}^\circ + \text{H}^\circ + \text{H}_2 + \text{H}_2\text{O}_2$  (5)
- Οι ελεύθερες ρίζες  $\text{OH}^\circ$ , είναι ασταθείς και εξαιρετικά δραστικές, γι' αυτό και η εμβέλεια 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  $\text{R}^\circ$ , που ως ασταθείς και με υψηλό ενεργειακό περιεχόμενο, θα μετασχηματιστούν γρήγορα προκαλώντας μεταβολή-βλάβη στη δομή του οργανικού μορίου.

## Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΟΞΥΓΟΝΟΥ 2.

- 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 ακτινευαίσθητοποιός παράγοντας

# Φυσικοχημικό στάδιο και βιολογική επίδραση ακτινοβολίας (συννοπτικά)

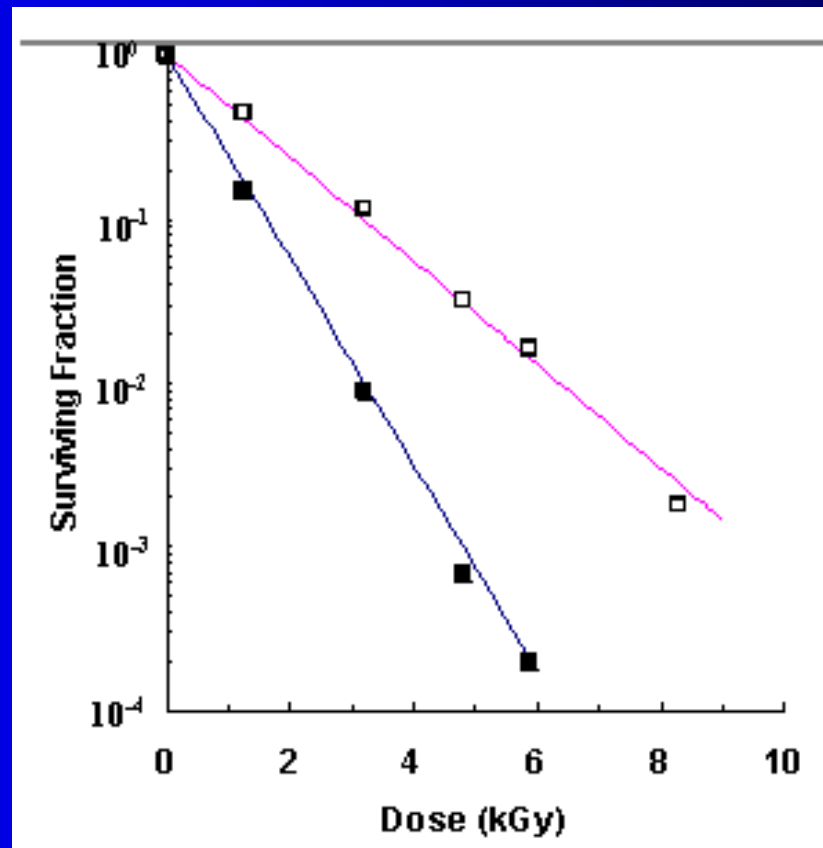
- **Ραδιόλυση ύδατος – Δραστικές ρίζες – βλάβη DNA**



DNA → Βλάβη

# Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΟΞΥΓΟΝΟΥ 3.

- Τυπικές ln-[δόσης-επιβίωσης] καμπύλες για παρουσία (μαύρα κλειστά τετράγωνα) και στην απουσία (κενά τετράγωνα) O<sub>2</sub>.





# 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  $\mu\text{m}$  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**.

# Αύξηση OER (λόγος επαύξησης οξυγόνου)

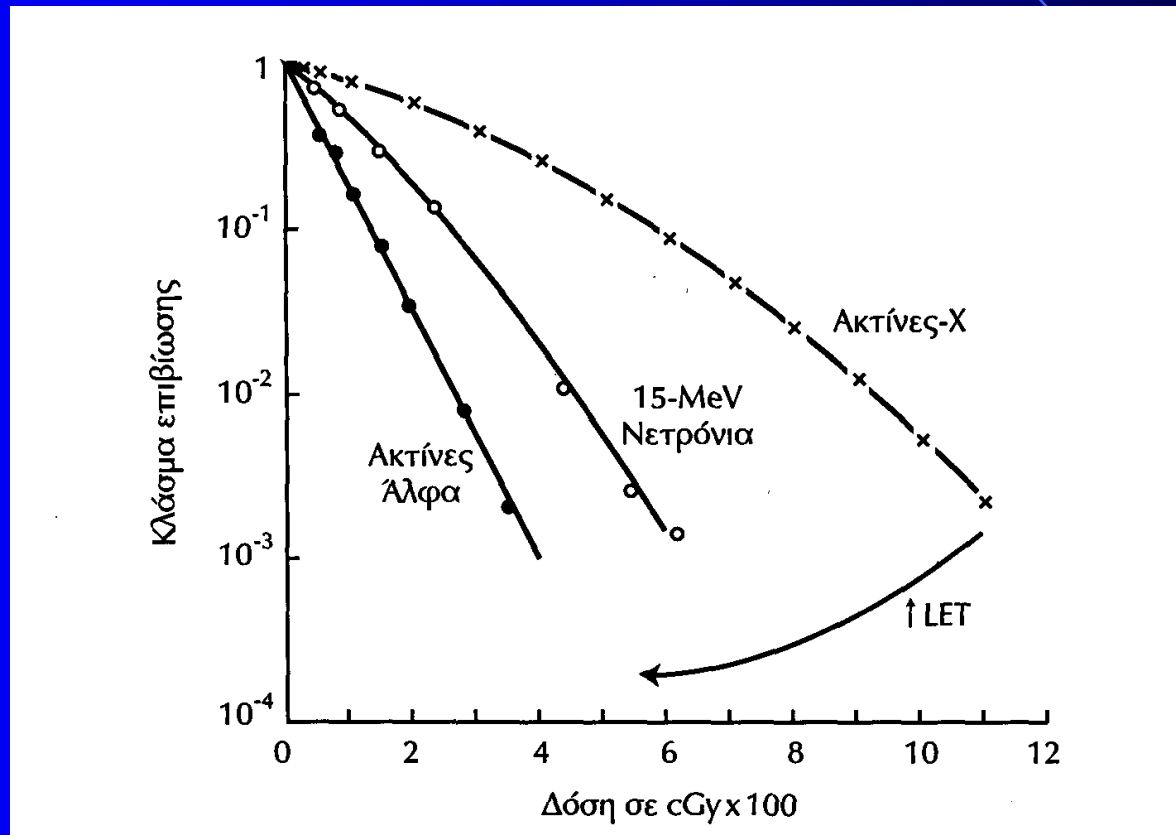
- 1. Βελτίωση της τιμής της αιμοσφαιρίνης
- 2. Χορήγηση παραγώγων νιτροϊμιδαζόλης
- 3. Υπερβαρικό οξυγόνο - carbogen
- 4. Νικοτιναμίδη

# 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.

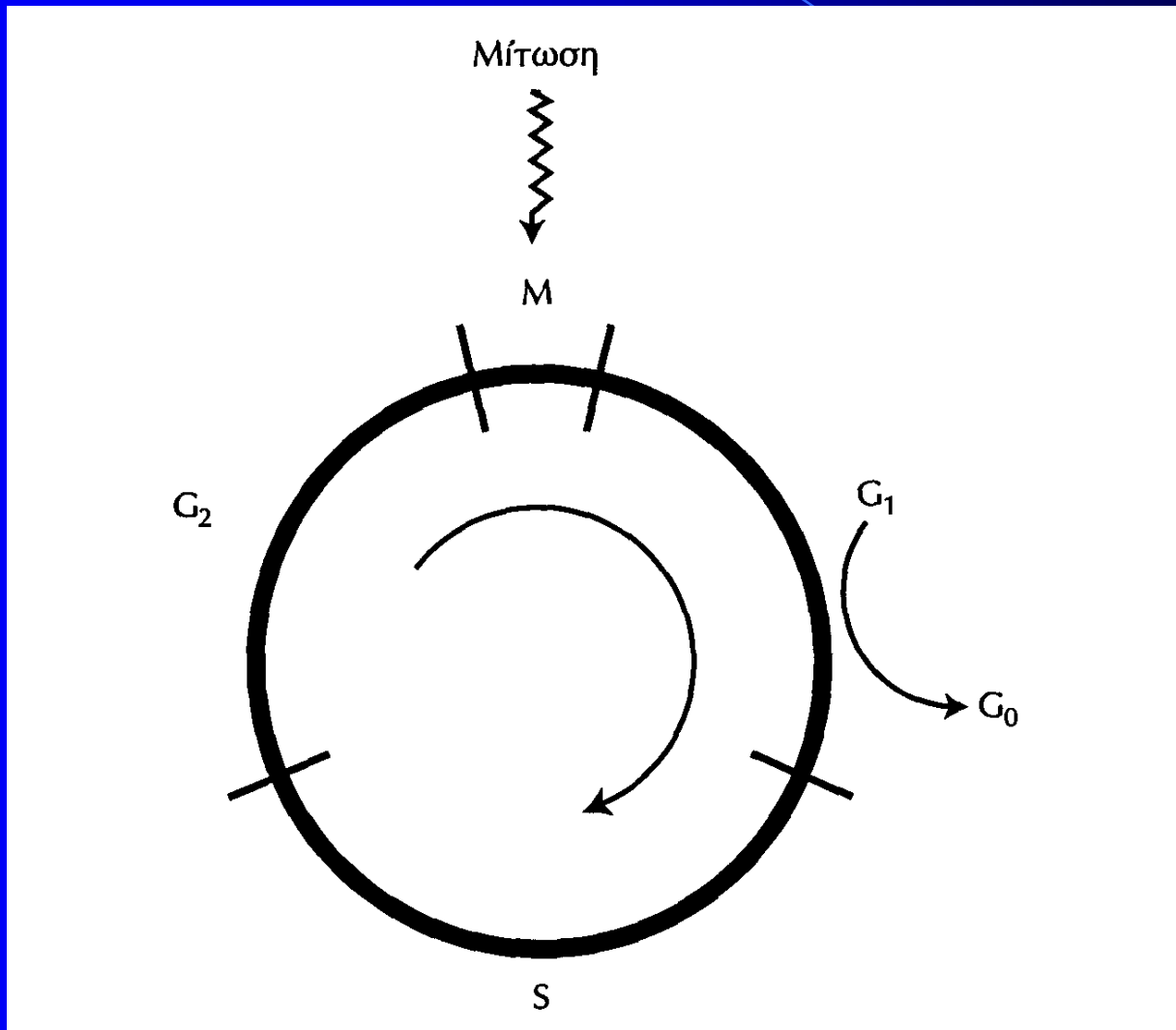
# LET

- 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



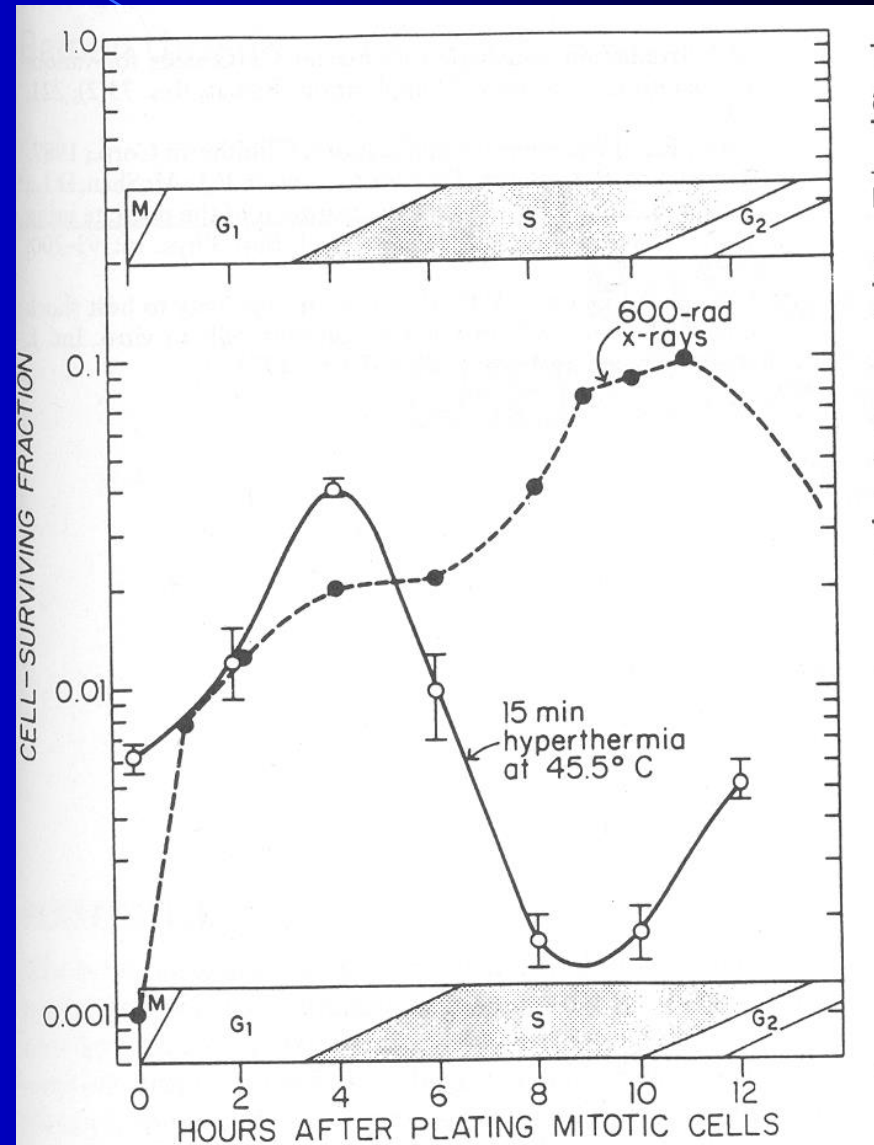
# Κυτταρικός κύκλος

## Ευαισθησία στη φάση G2M



# Κυτταρικός κύκλος

- Η ακτινοευαισθησία είναι μέγιστη στη φάση  $G_2-M$  και ελάχιστη στη φάση  $S$ .



# Η βλάβη του DNA

- Το DNA είναι το σημαντικότερο κυτταρικό συστατικό που μπορεί να πληγεί, αφού μεταφέρει το γενετικό κώδικα. Ως το πιο ευαίσθητο 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, ευαίσθητος 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 ( $2^5=32$ ,  $2^6=64$ ).



# 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 επιδιόρθωσή της. Η φύση της βλάβης αυτής 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 Η, F

**ΙΣΤΟΙ ΤΥΠΟΥ Η**  
Ιεραρχική δομή

**Αρχέγονα κύτταρα**  
(stem cells)  
*αυτοανανέωση*



**Μεταβατικά κύτταρα**  
(precursor cells)  
*ενίσχυση*



**Ώριμα-Λειτουργικά κύτταρα**  
(mature cells)  
*λειτουργία*

**ΙΣΤΟΙ ΤΥΠΟΥ F**  
Εύκαμπτη δομή

**Αρχέγονα κύτταρα**



**Ώριμα κύτταρα**

# Ανταπόκριση των ιστών τύπου H στην ακτινοβολία

- Η ακτινοβολία στους ιστούς τύπου H 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 ακτινοβολήση, 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.

- Έτους 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 ακτινοβολήση.
- 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 οστεο- νέκρωση, 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.

# Η θεωρία του στόχου

- Η θεωρία του στόχου βασίζεται σε δυο υποθέσεις. Η πρώτη αφορά στη φύση της ακτινοβολίας, ως παράγοντα που δρα με "ασυνεχή" εναπόθεση ενέργειας στο μέσο, περίπου όπως δρουν 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 ευαισθησία 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 ακτινοβολή στο μεταξύ διάστημα.



- 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,

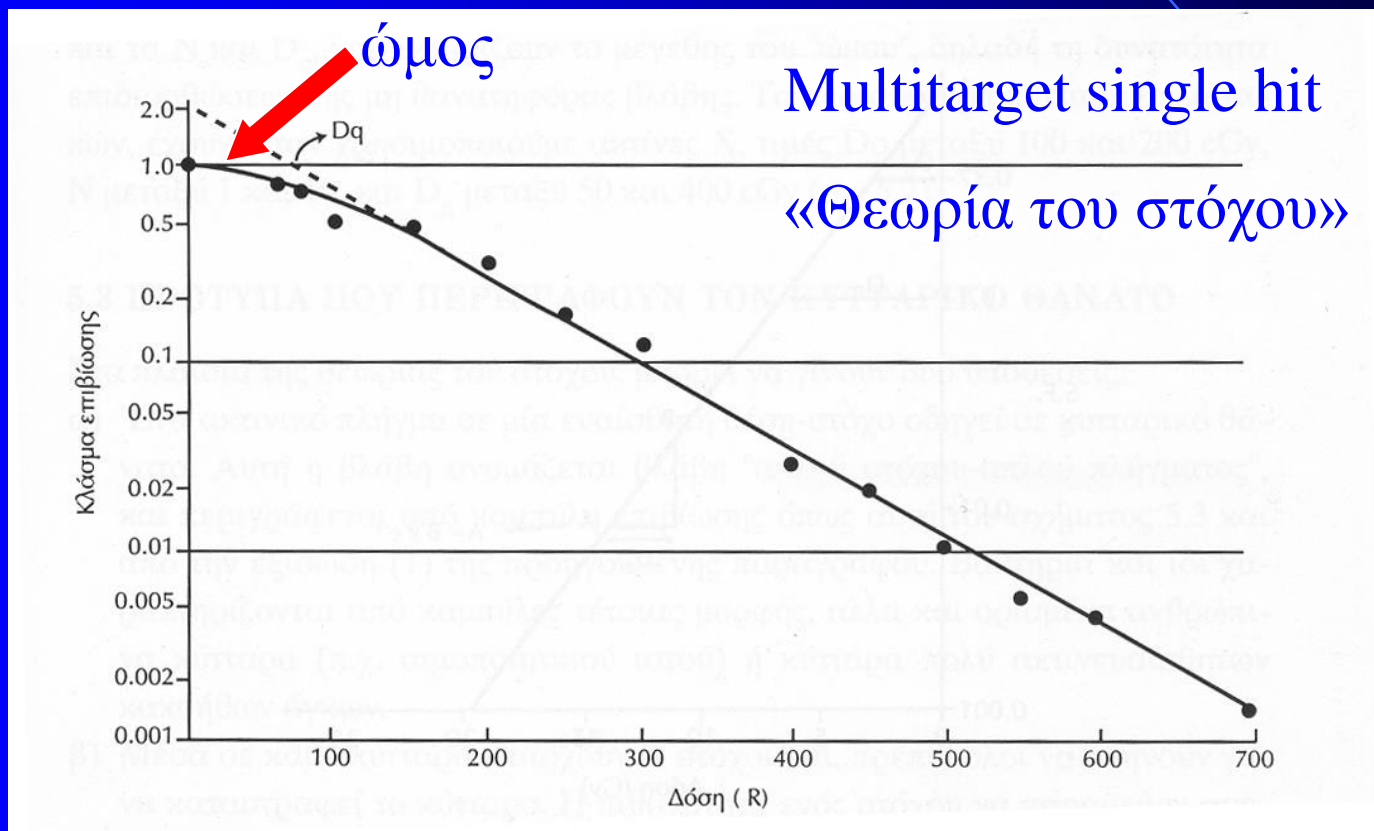
$D$  is the radiation dose and

$N$  is the number of target.

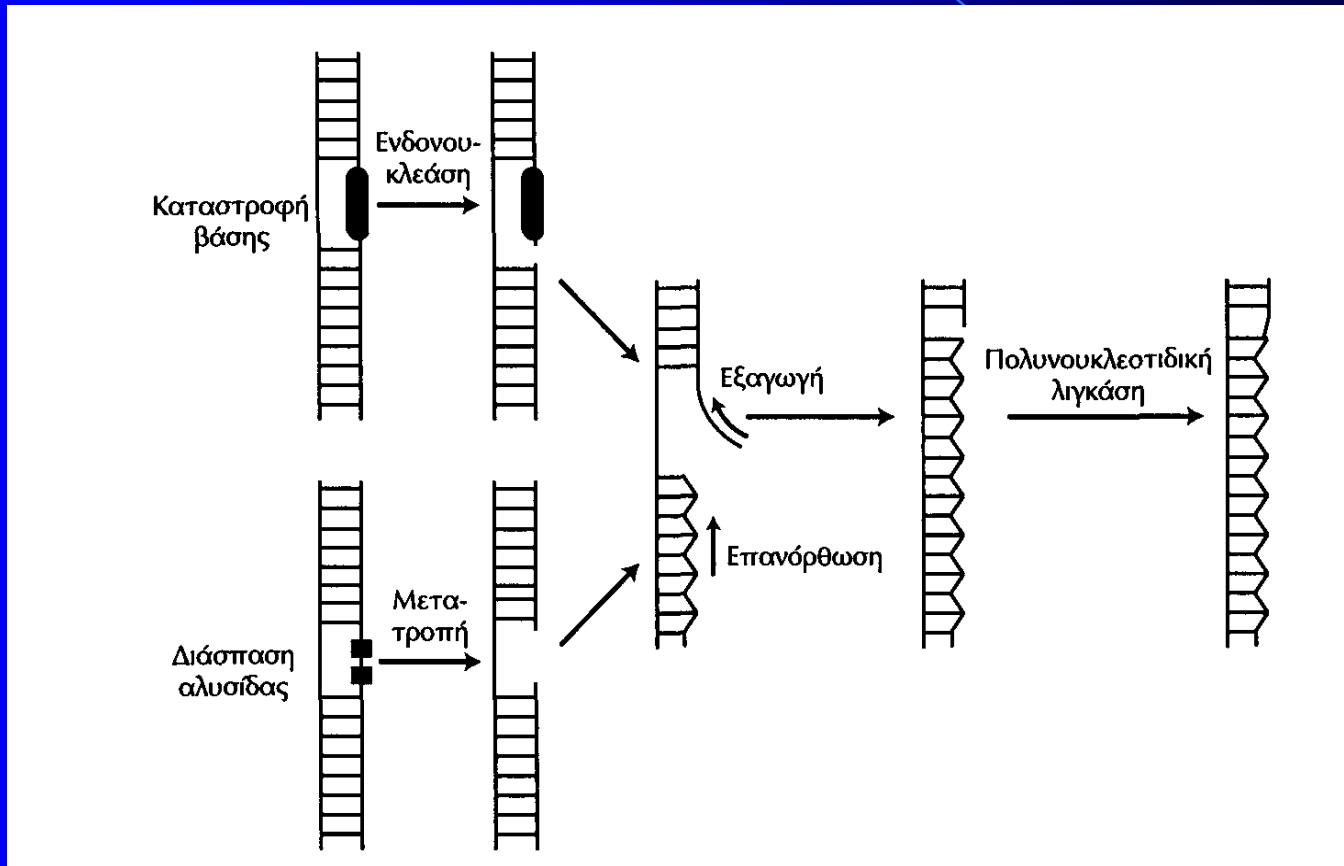
- Η καμπύλη αυτή αποτελείται από δύο τμήματα.
- Το πρώτο αφορά στην περιοχή των χαμηλών δόσεων και έχει τη μορφή "ώμου" (shoulder), πράγμα που σημαίνει μειωμένη αποτελεσματικότητα της ακτινοβολίας στις χαμηλές δόσεις και το δεύτερο, είναι ευθύγραμμο-εκθετικό. Εάν έχουμε 100, π.χ., κύτταρα και σ' αυτά 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  $D_0$ , ο αριθμός των θανατηφόρων πληγμάτων ανά κύτταρο μετά από δόση  $D$ , θα είναι  $D/D_0$ .

# MTSH

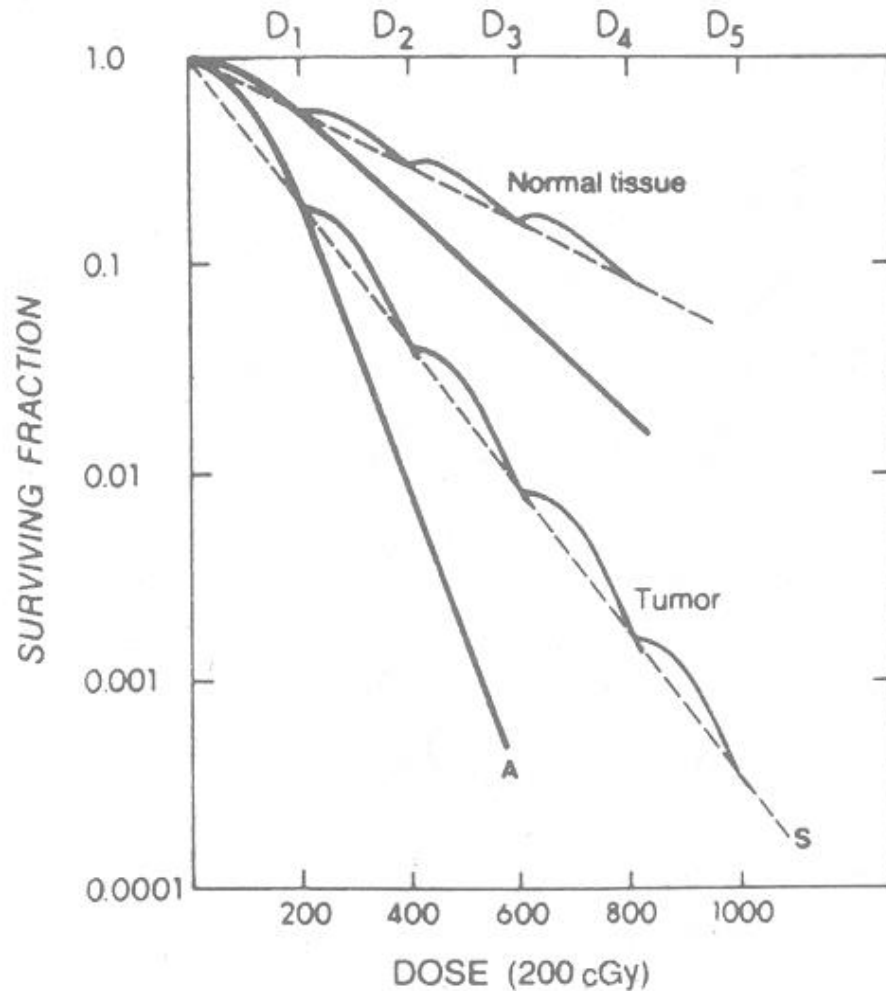
- Καμπύλη επιβίωσης θηλαστικών (Puck-Marcus, 1956)



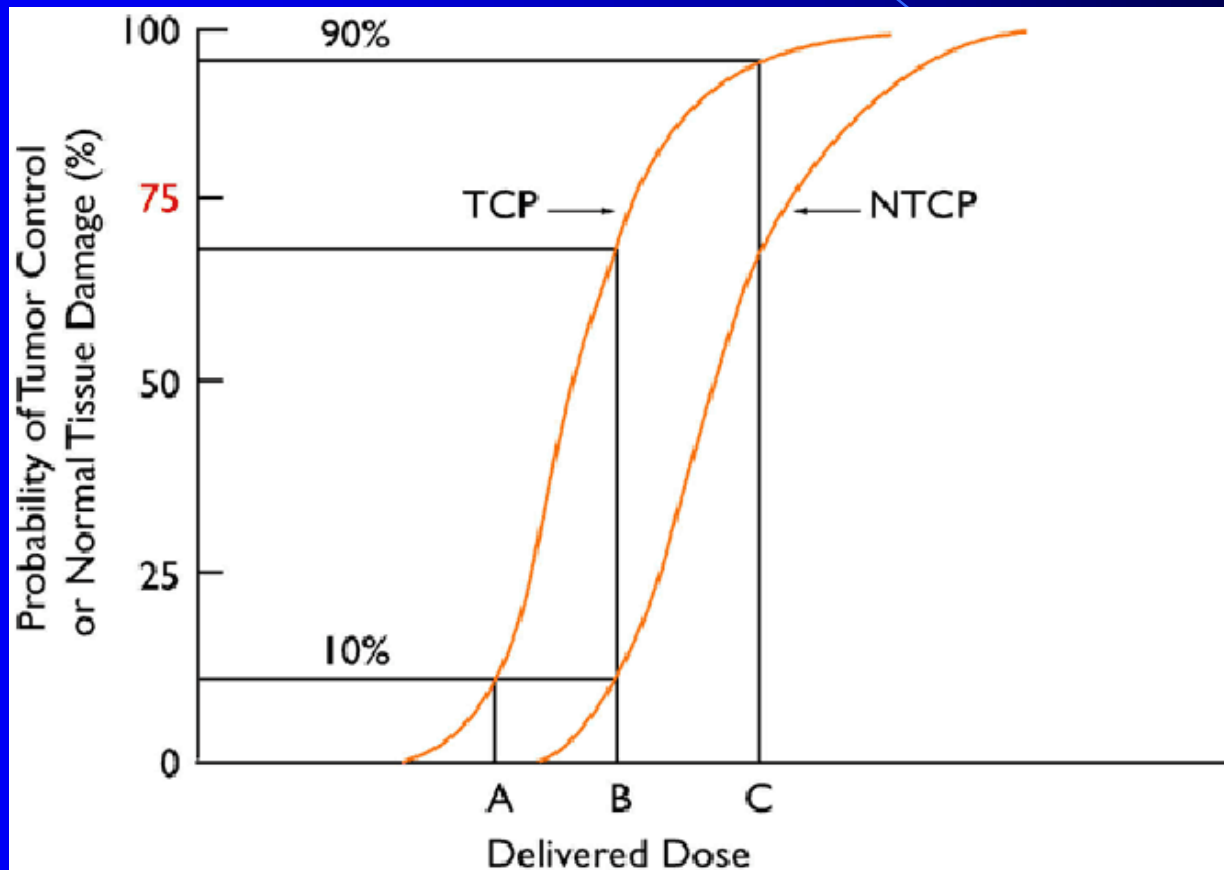
# Τυπική διαδικασία της επιδιόρθωσης της μη θανατηφόρας βλάβης, σχηματικά.



# Κλασματοποίηση δόσης (fractionation)



# Θεραπευτικό παράθυρο



# Δόσεις ανοχής φυσιολογικών ιστών

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

# Τι είναι Ακτινοθεραπεία

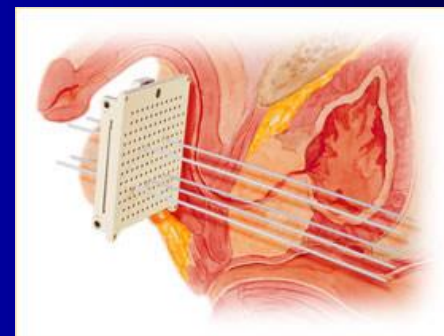
- Ακτινοπεραπεία είναι η χρήση ακτινοβολίας ( $X$ ,  $e^-$ ,  $\gamma$ ,  $\beta$ ,  $\alpha$ , κ.λ.π.) για τη θεραπεία διαφόρων παθήσεων και ειδικά νεοπλασματικών.
- Κακοήθεις: Καρκίνοι, Σαρκώματα, Μελανώματα, Γλοιώματα, κ.λ.π.
- Καλοήθεις: αιμαγγειώματα, αρθροπάθειες, κ.λ.π.

# Είδη Ακτινοθεραπείας

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

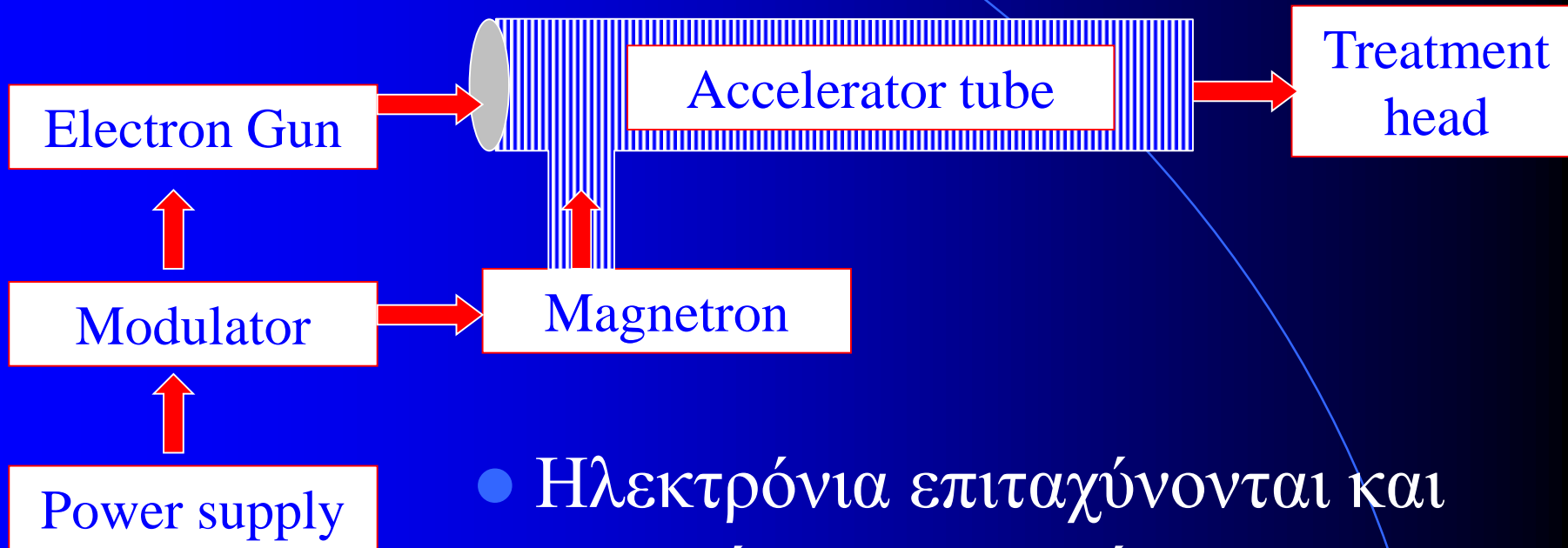


- Εσωτερική: ενδοϊστική, ενδοκοιλοτική, εμφύτευσης.





# Γραμμικός επιταχυντής



**Παράγονται  
ηλεκτρόνια και  
φωτόνια**

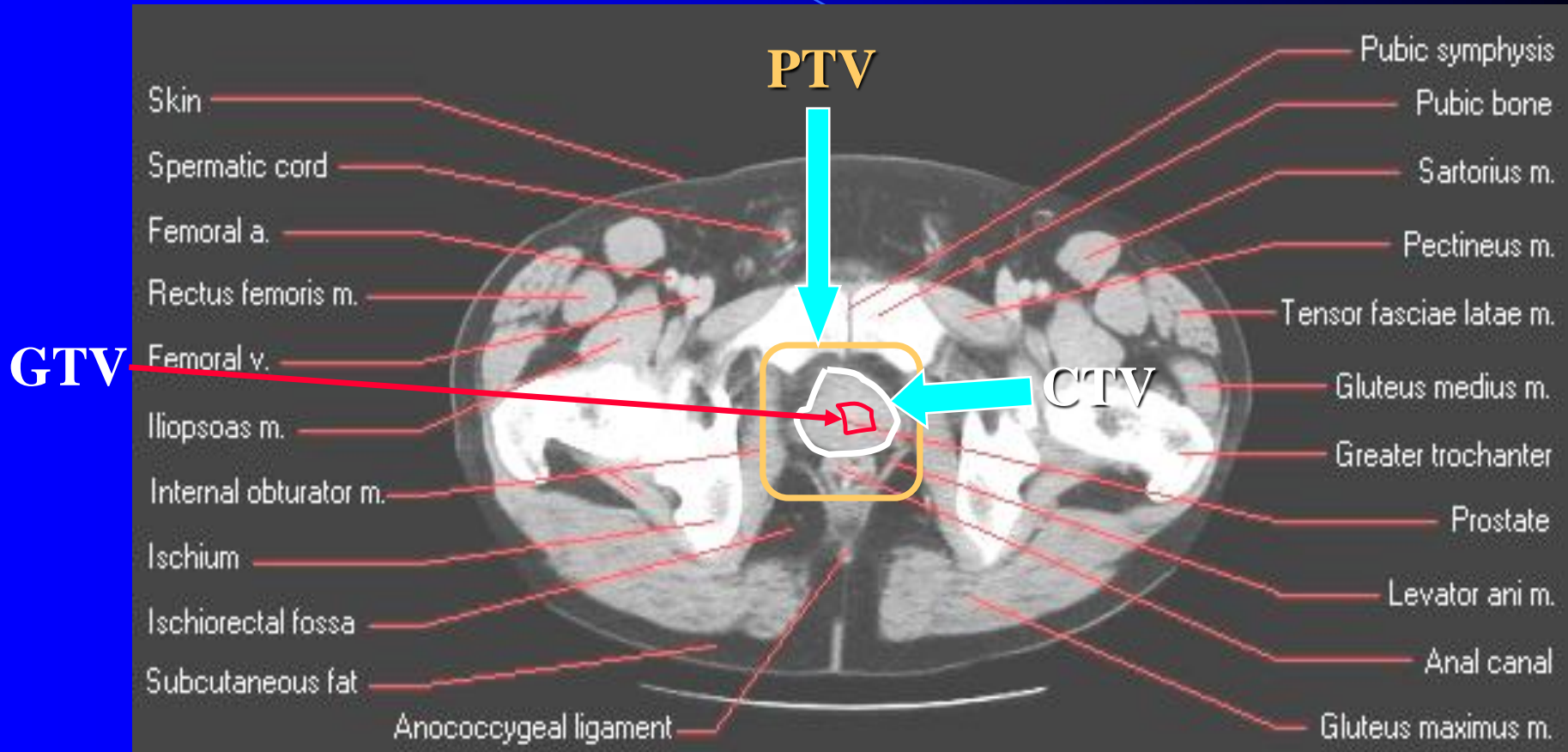
- Ηλεκτρόνια επιταχύνονται και προσπίπτουν σε στόχο στην έξοδο όπου επιβραδυνόμενα παράγουν ακτινοβολία X.

# Διαδικασία 1. (Καθορισμός)

- Καθορισμός όγκων ακτινοβολήσης: 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.

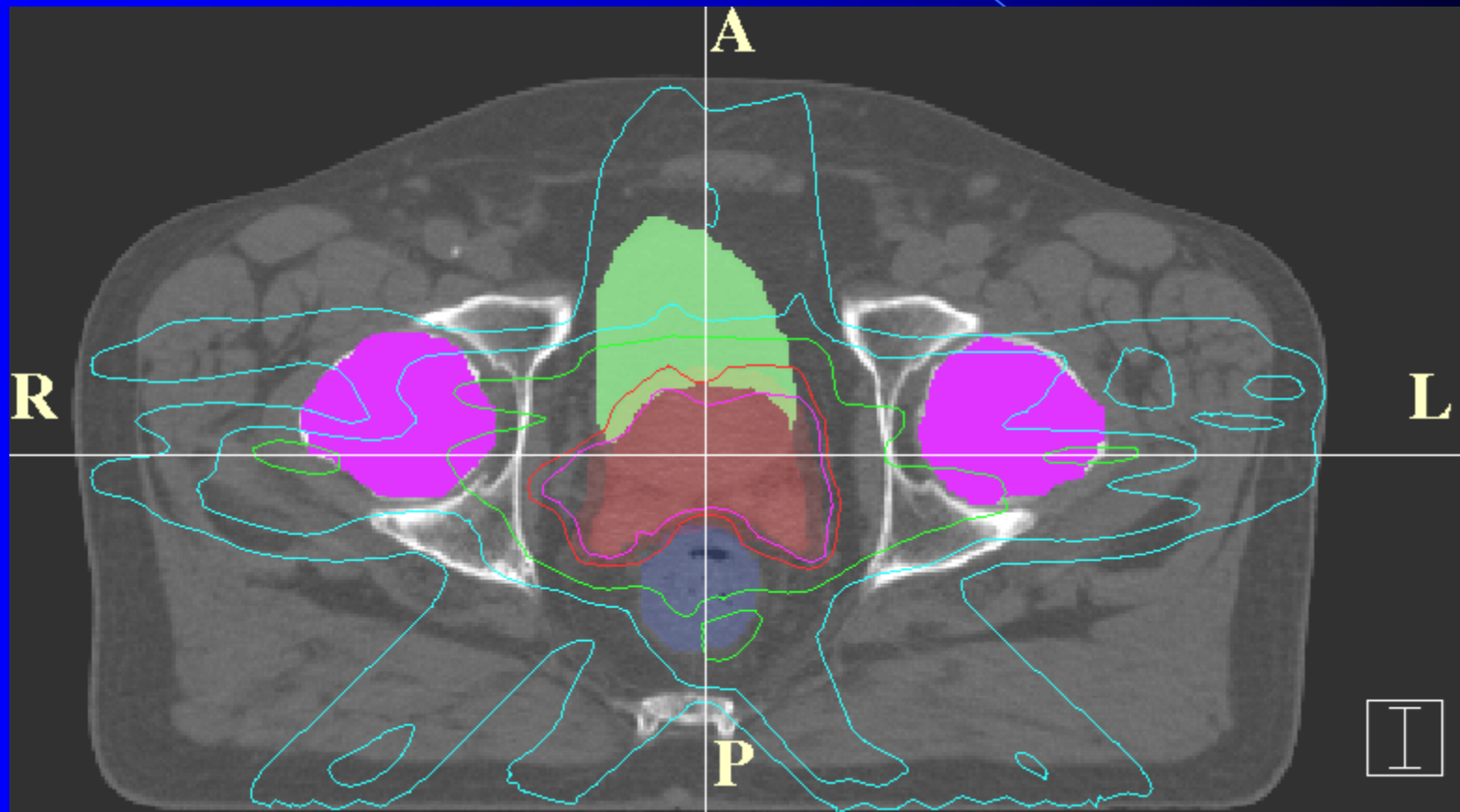
Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy (1993)

# Διαδικασία 2. Σχεδιασμός

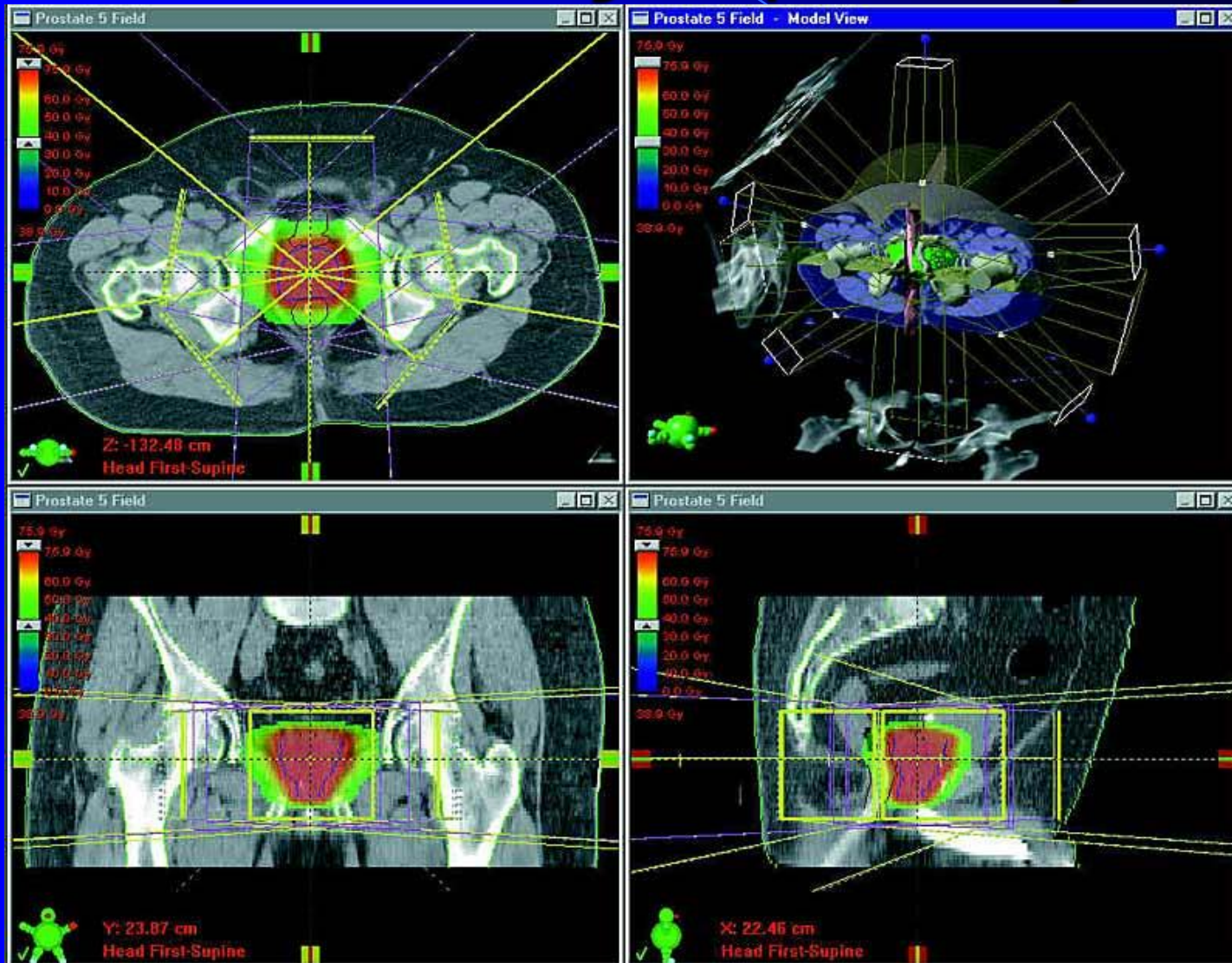
- Με τη χρήση ηλεκτρονικού υπολογιστή σχεδιάζονται τα πεδία ακτινοβολησης, η γεωμετρία των πεδίων και οι ισοδοσιακές καμπύλες.
- 2-Δ στο κεντρικό επίπεδο ακτινοβολησης σχεδιάζεται η ακτινοβοληση
- 3-Δ σε όλες τις τομές που περιλαμβάνουν τον όγκο σχεδιάζεται η ακτινοθεραπεία.



# Ισοδοσιακές καμπύλες 1.

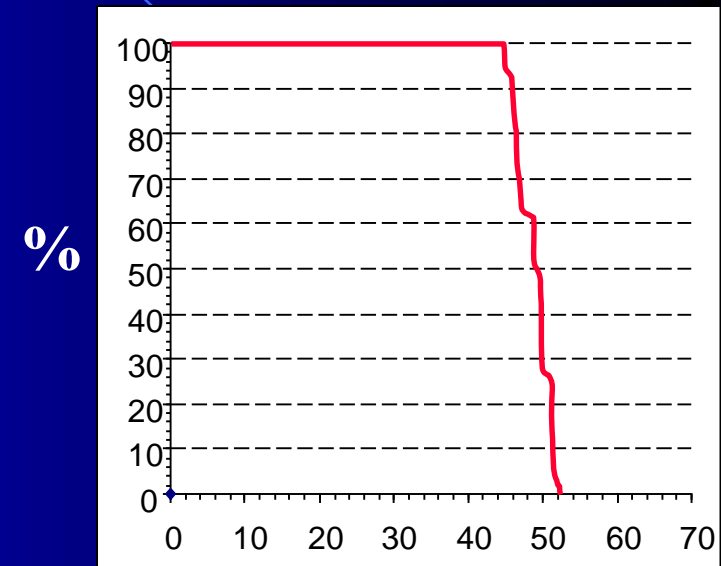
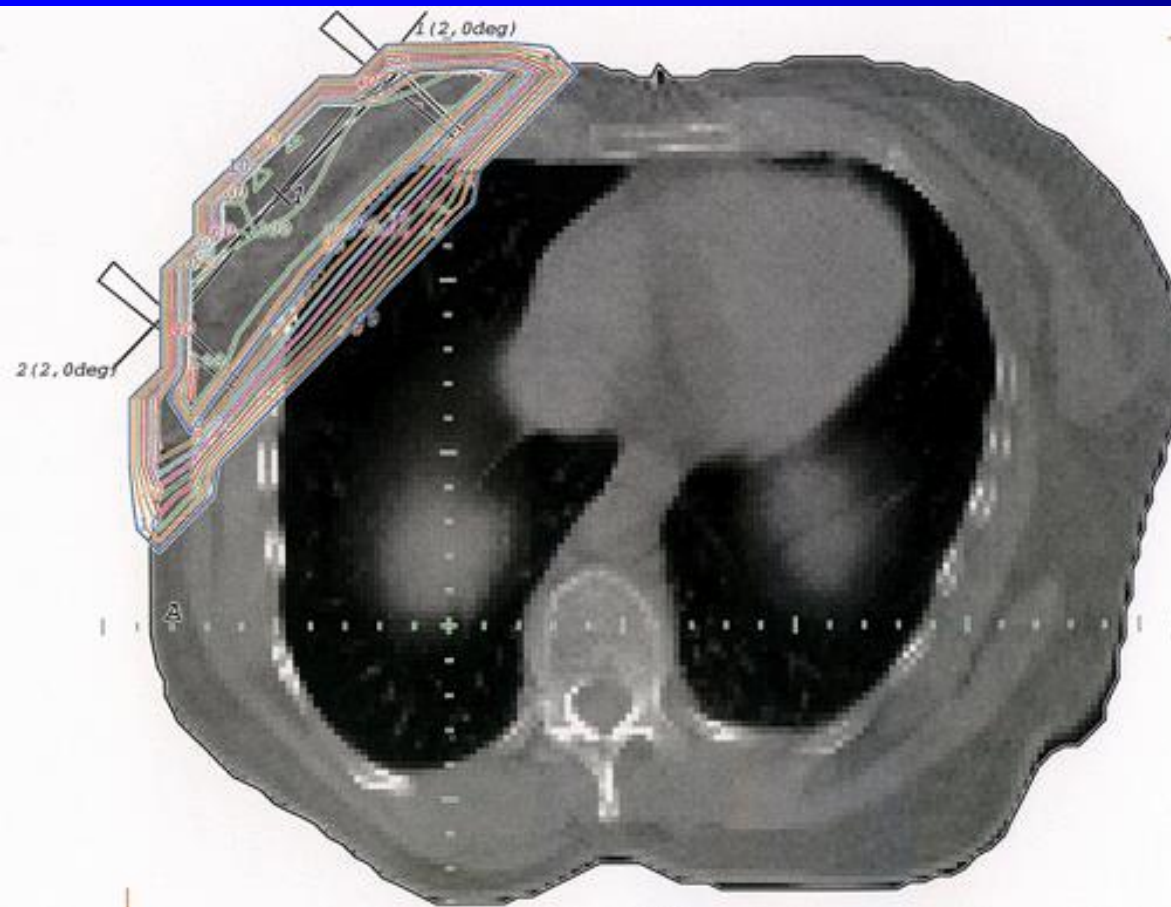


# Ισοδοσιακές καμπύλες 2.



# 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 φιλμς. **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 ακτινοβολήσης. **ΕΙΚΟΝΙΚΗ ΕΞΟΜΟΙΩΣΗ**





# Διαδικασία 4. Θεραπεία

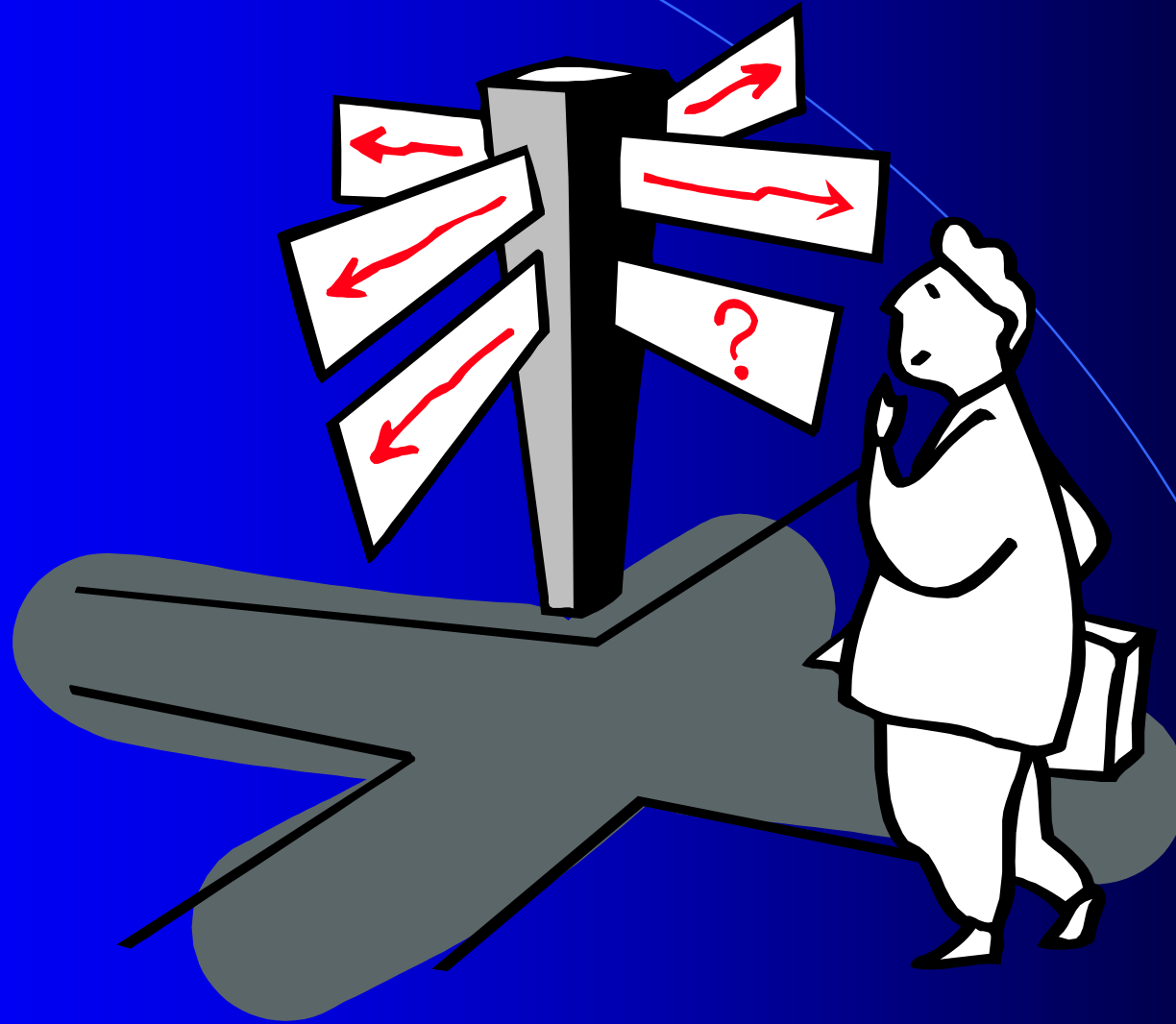
- Ο ασθενής τοποθετείται στο μηχάνημα και ακινητοποιείται.
- Η πόρτα ασφαλείας κλείνει και ο ασθενής δέχεται την ακτινοβολία.



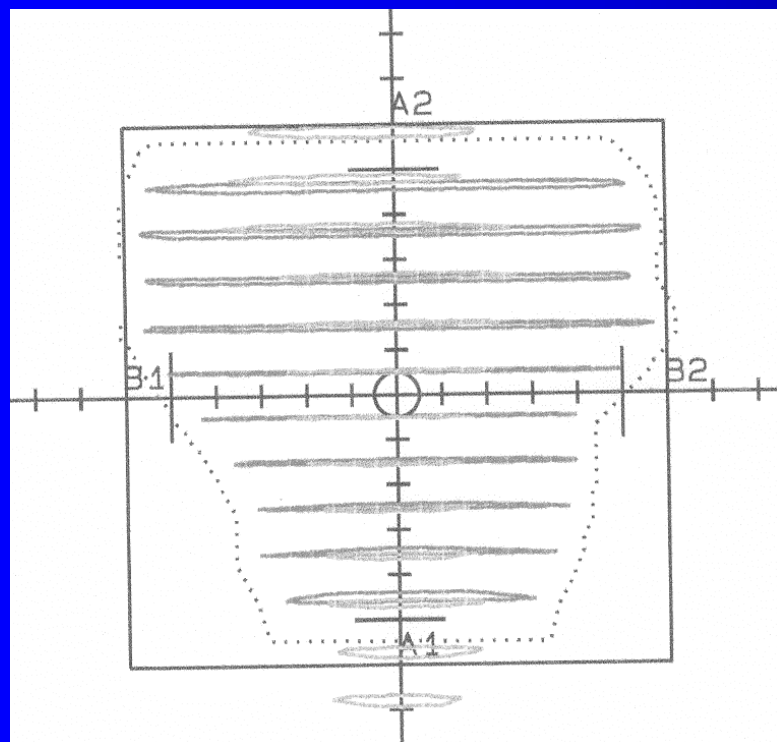
# Τρισδιάστατη αναπαραγωγή ακτινογραφίας ακτινοβολήσης πυέλου (DRR-pelvis irradiation



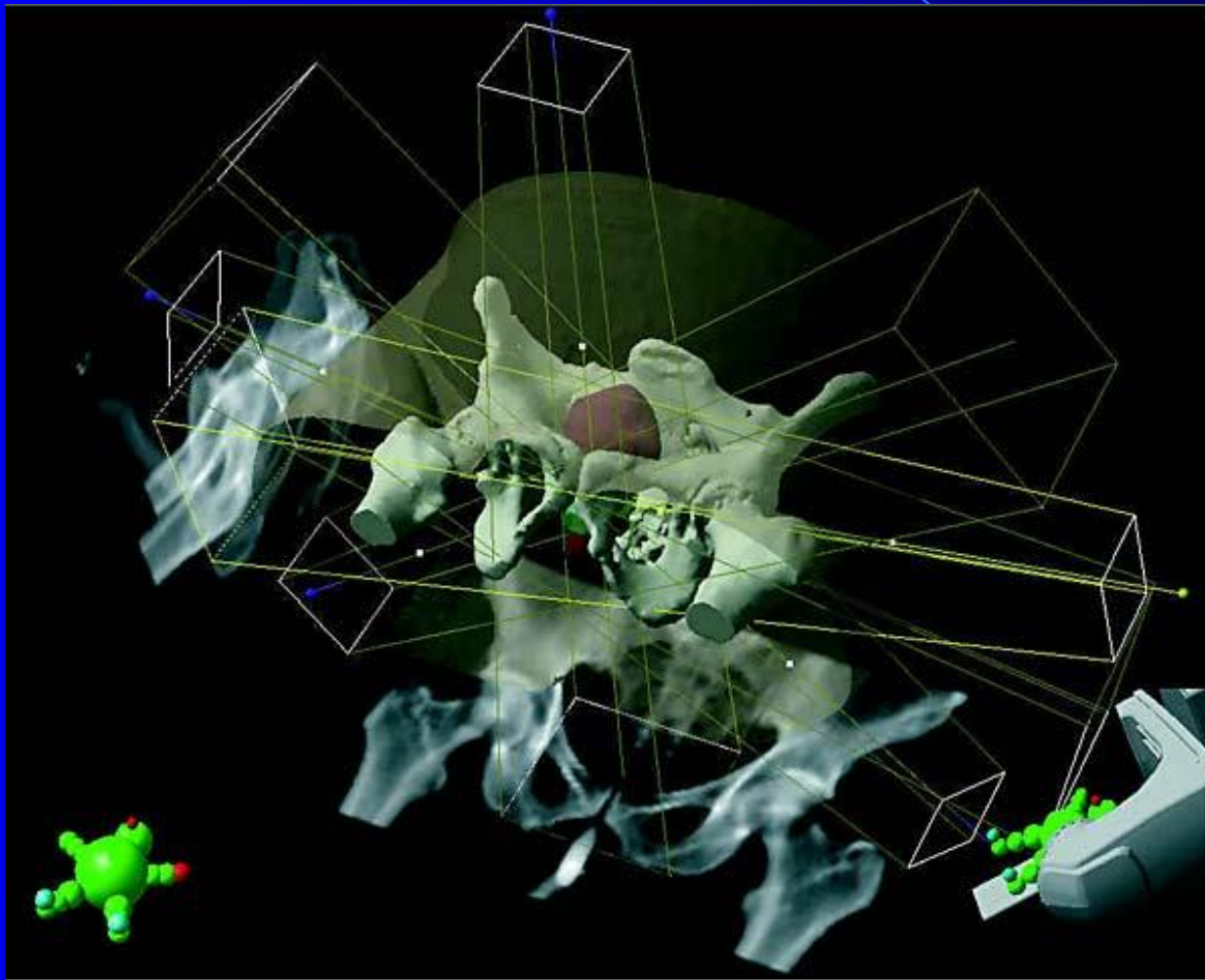
Πως θα ακτινοβολήσουμε τον στόχο και όχι τους υγιείς ιστούς?



# Conformal radiotherapy Σύμμορφη ακτινοθεραπεία

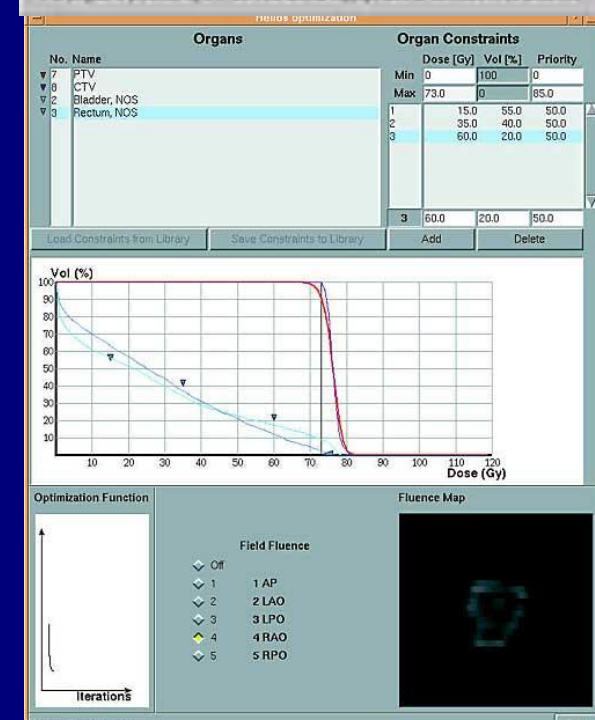
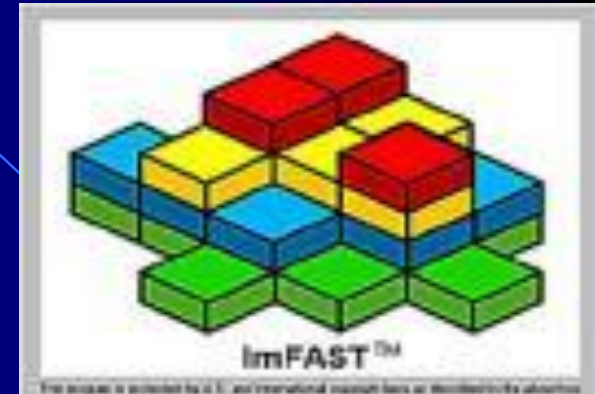
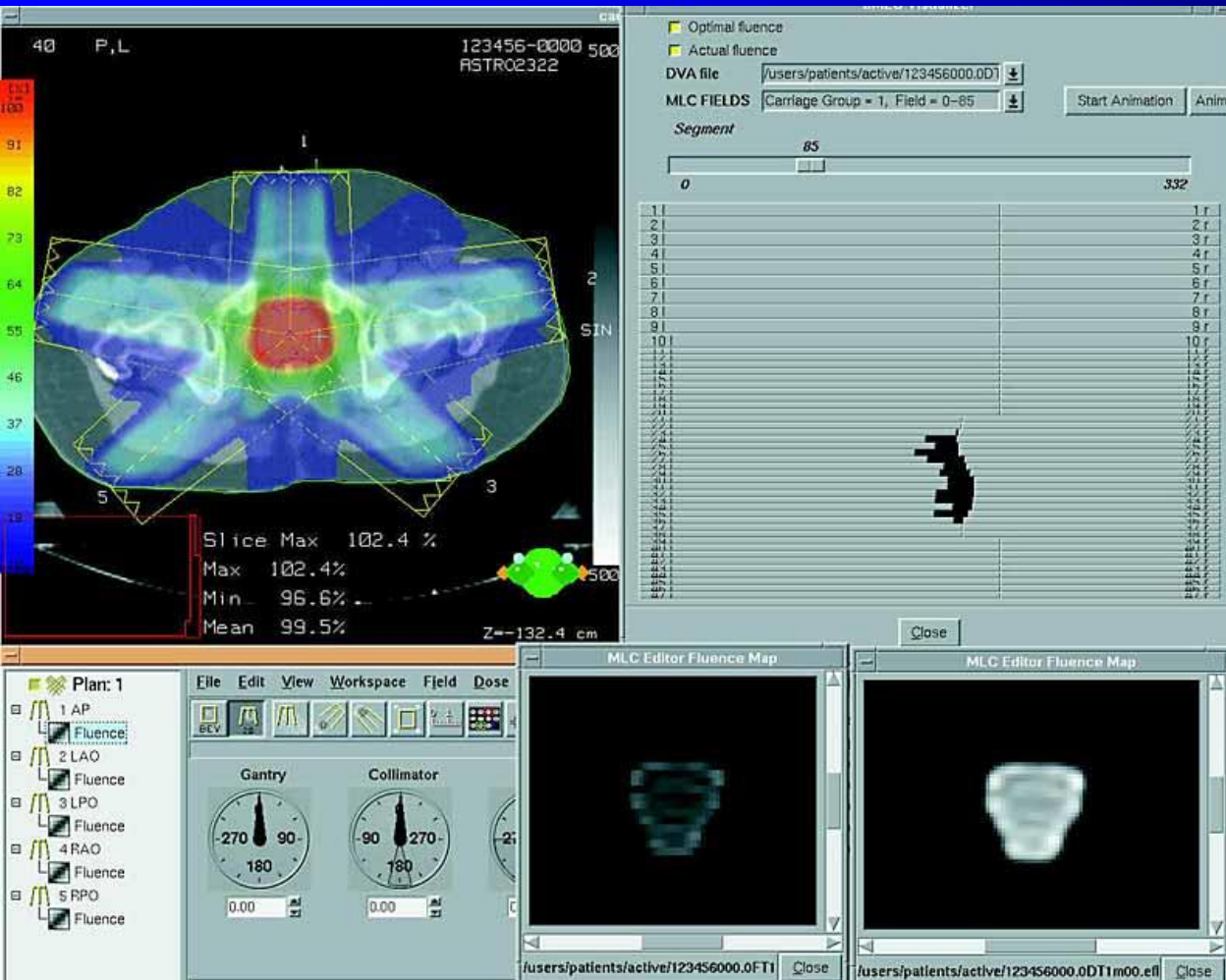


# Non Coplanar RT (μη συνεπίπεδες δέσμες)

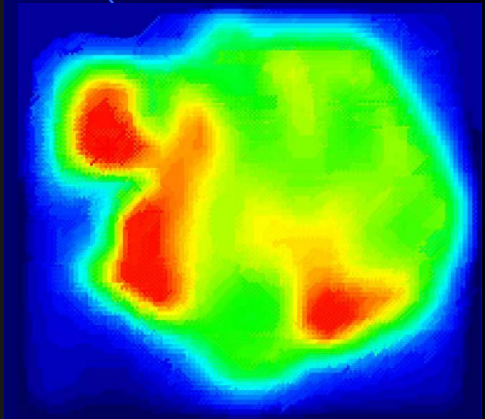
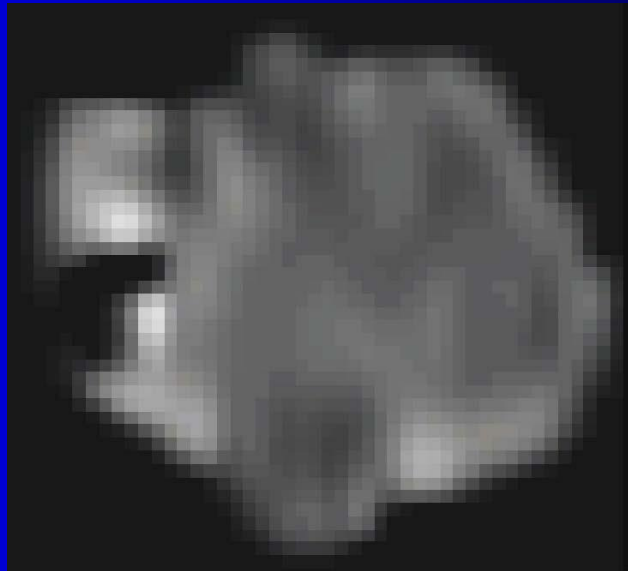
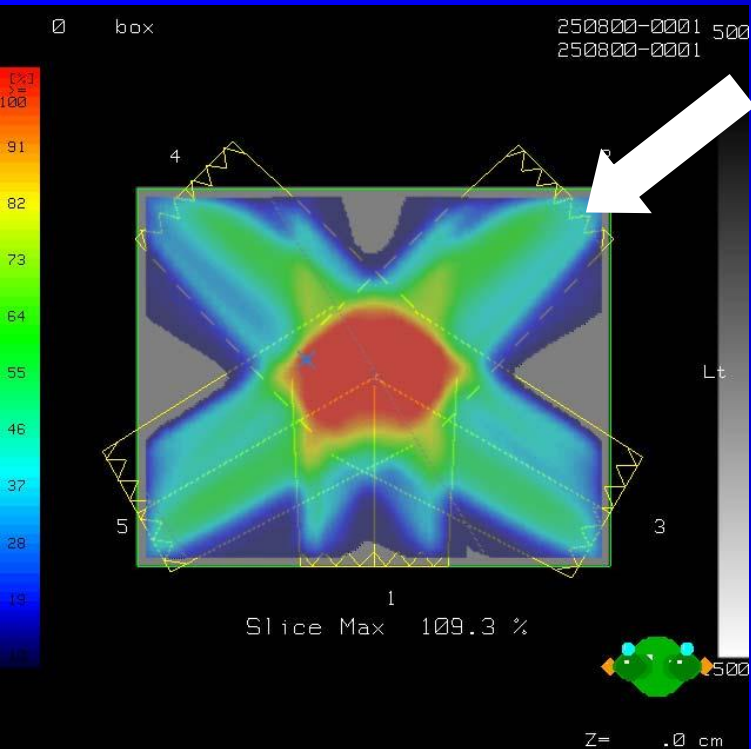


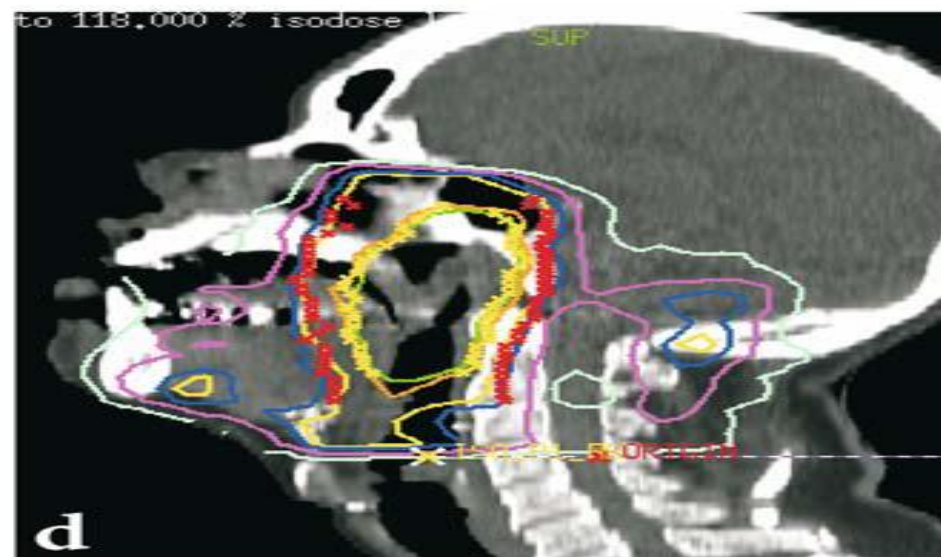
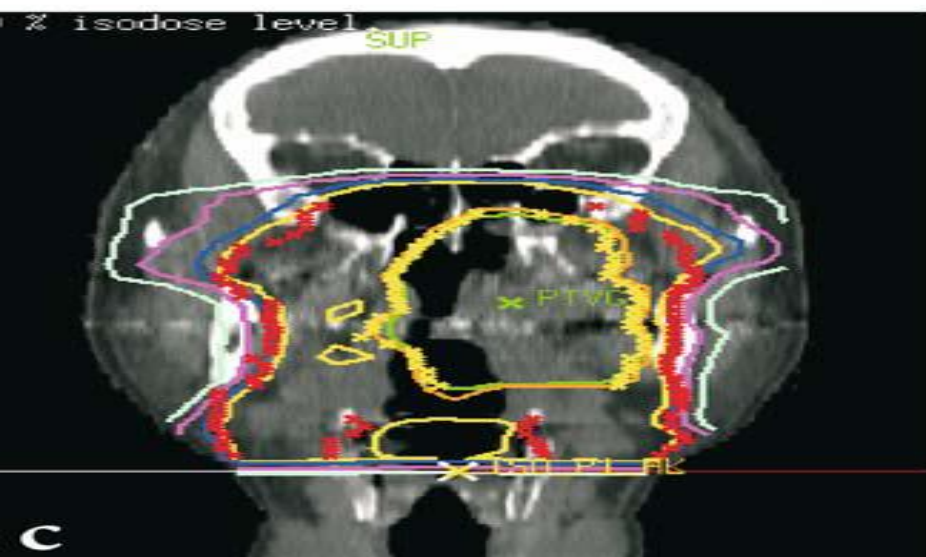
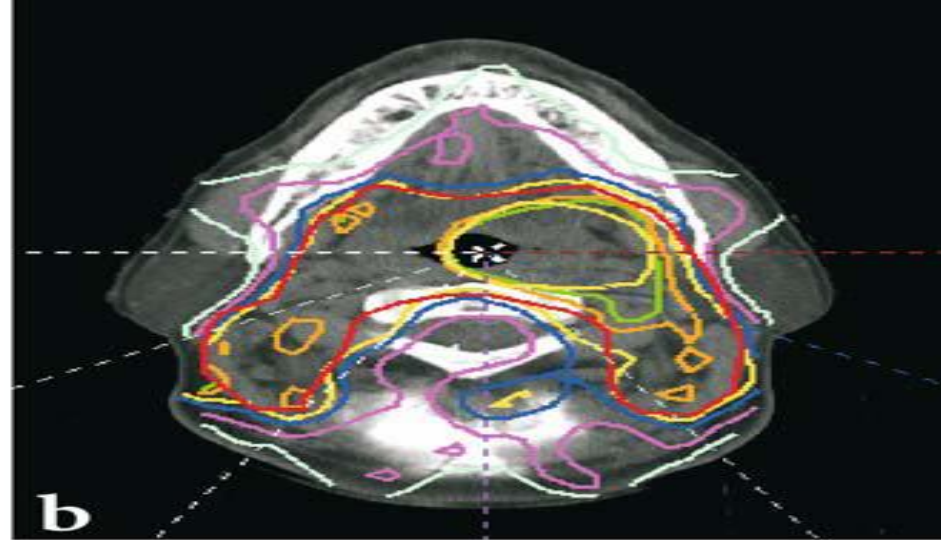
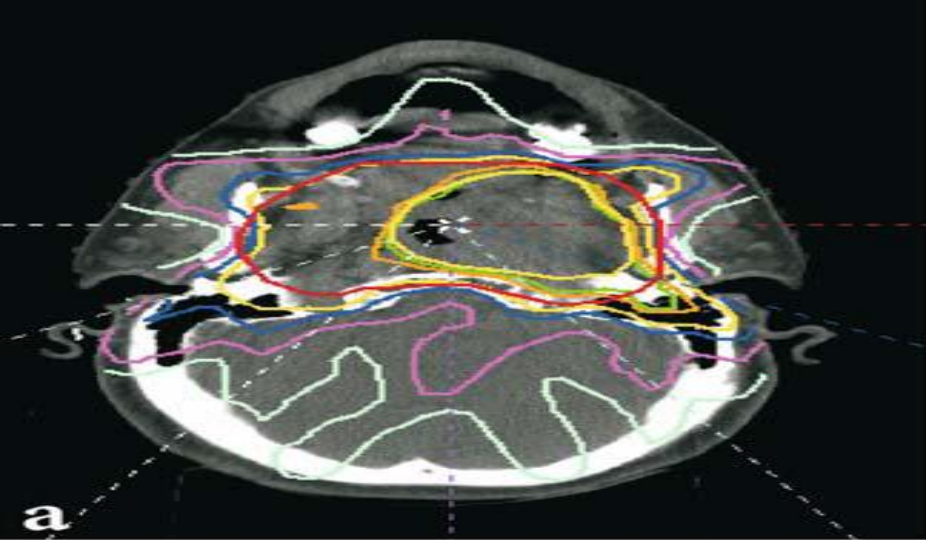
# Intensive modulated radiotherapy (IMRT)

## Ακτινοβολία διαμορφούμενης έντασης δέσμης



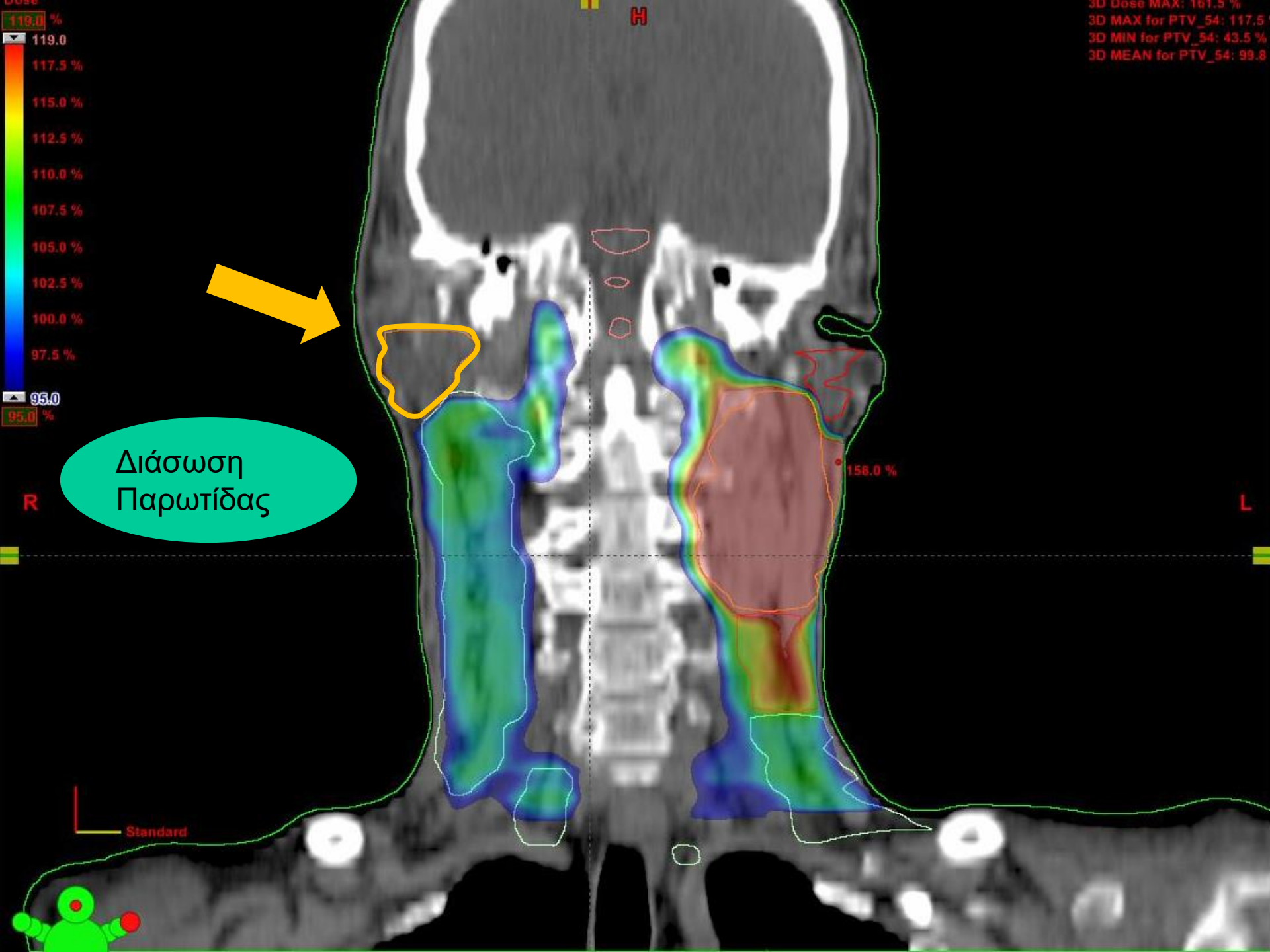
# Treatment delivery





# ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΤΗΣ ΔΟΣΗΣ ΣΕ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ IMRT





3D Dose MAX: 161.5 %  
3D MAX for PTV\_54: 117.5 %  
3D MIN for PTV\_54: 43.5 %  
3D MEAN for PTV\_54: 99.8 %



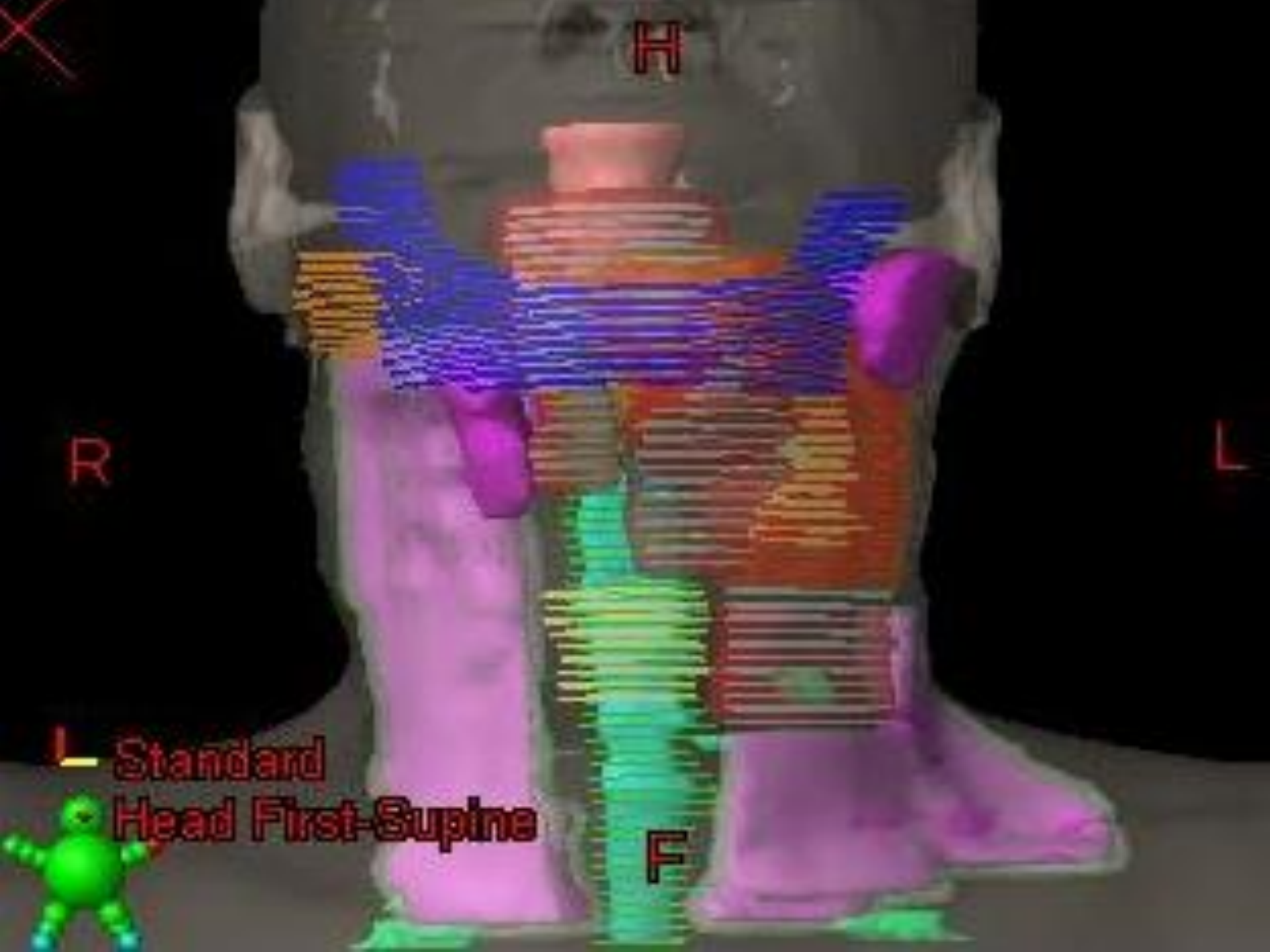
Διάσωση  
Παρωτίδας

156.0 %

R

L

Standard



H

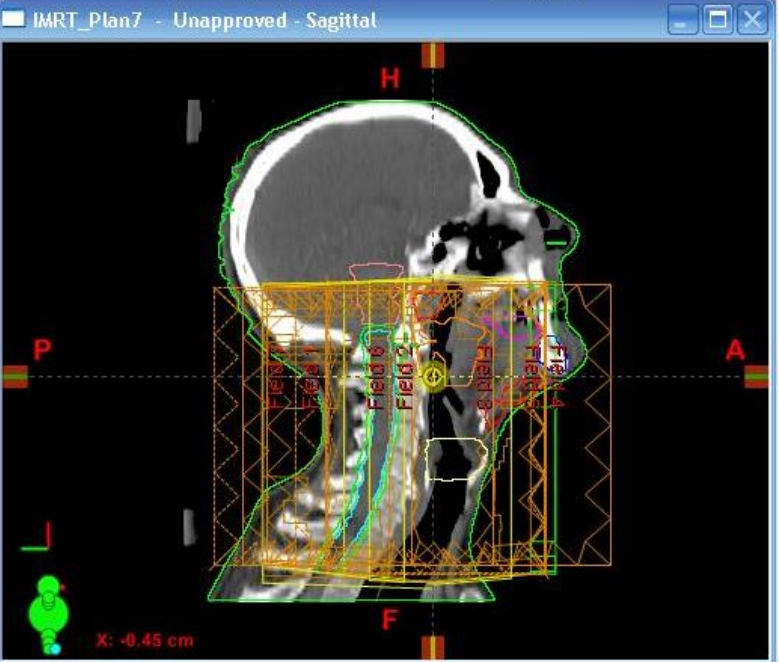
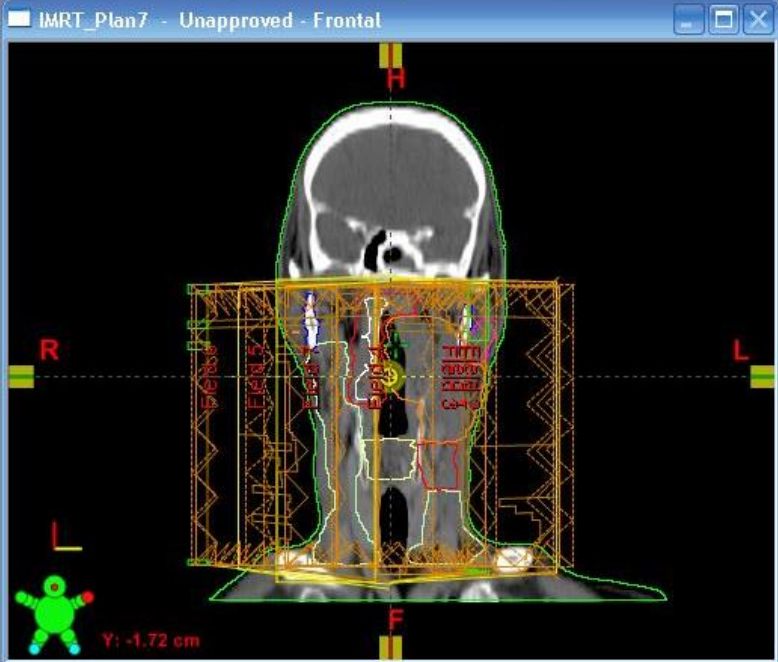
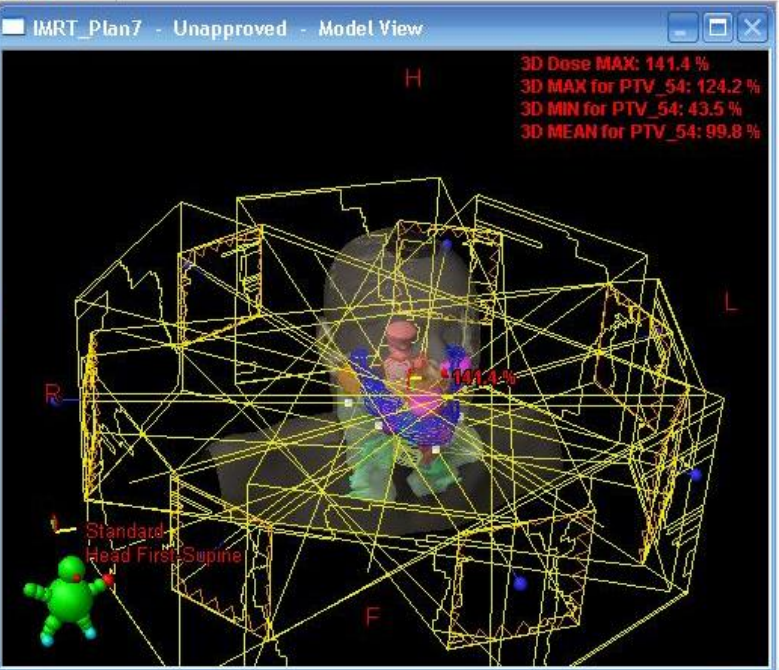
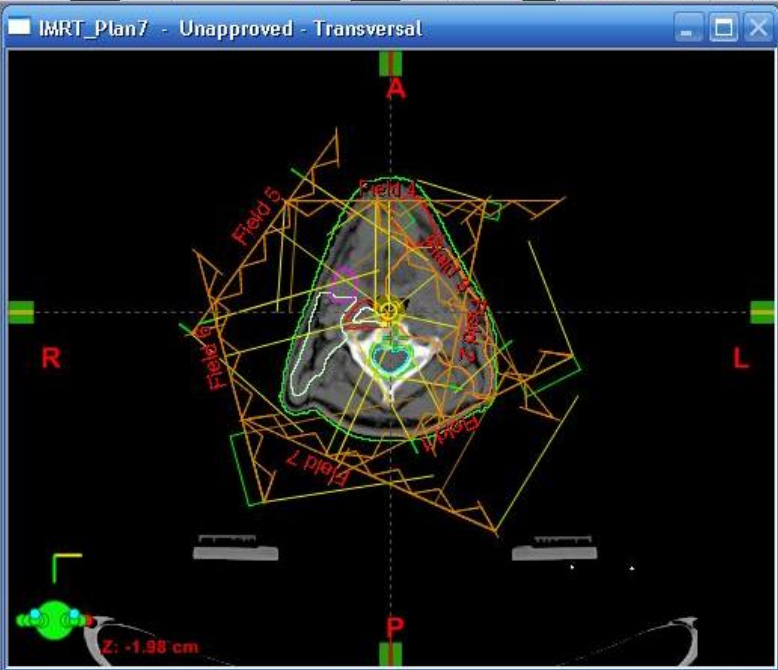
R

L

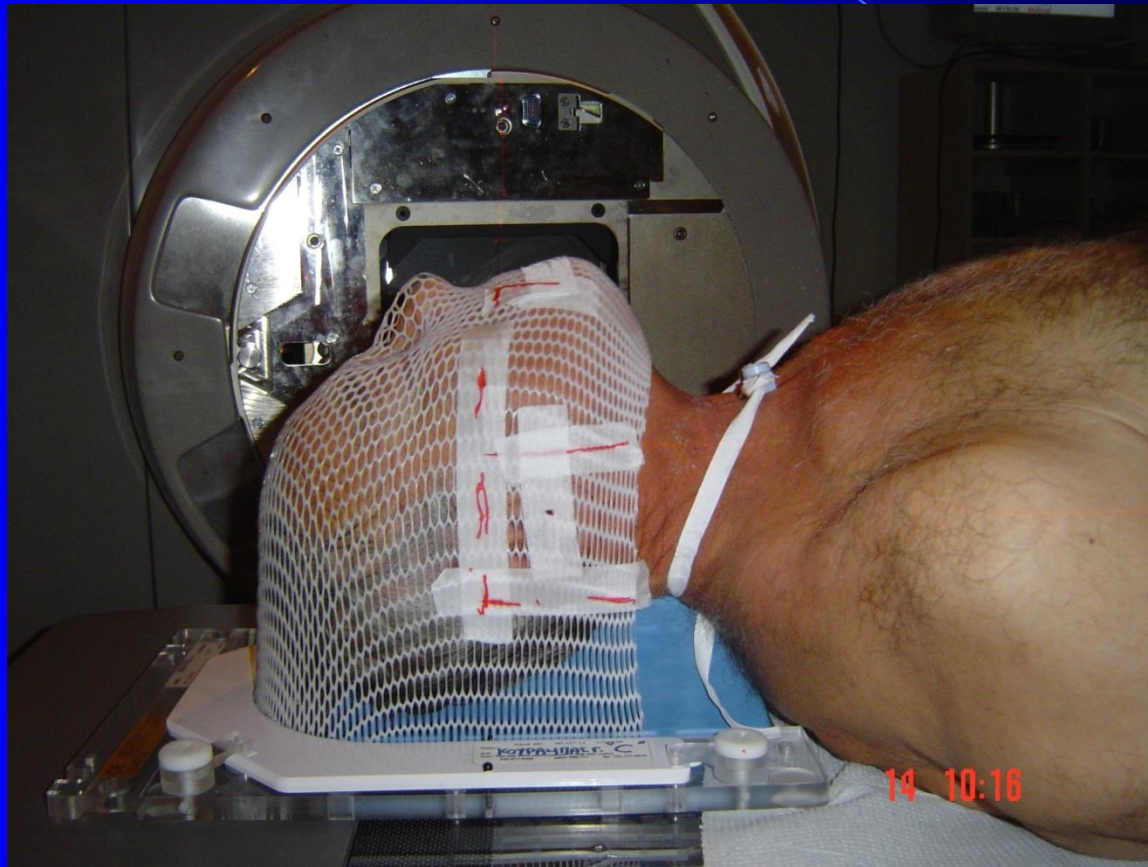
Standard  
Head First-Supine

F

- Course1
  - Plan6
  - Plan7
  - Plan7:1
  - Plan7:2
  - Plan9
  - Plan10
- IMRT\_Plan7
  - CT\_2
    - Structures and Layer
      - Ant Tongue
      - BODY
      - Brachial Plexus
      - Brain Stem
      - CTV\_54
      - CTV\_60
      - CTV\_70
      - CTV\_LN\_70
      - CTV\_Primary\_70
      - GTV\_LN
      - GTV\_Primary
      - HC
      - HC2
      - Larynx
      - Level\_III\_LN\_L
      - Level\_III\_LN\_R
      - Level\_IV\_LN\_L
      - Level\_IV\_LN\_R
      - Level\_Ib\_LN\_L
      - Level\_V\_LN\_L
      - Mandible
      - PPh\_LN\_R
      - PTV\_54
      - PTV\_60
      - PTV\_70
      - Parotid L
      - Parotid R
      - Spinal Cord
      - Spinal Cord+3mr
      - Submandibular R
      - line
      - not
    - Boluses
      - User Origin
    - Reference Points
      - NORM1LEFT
      - NORM2SUPERIOR



# Ακίνητοποίηση ασθενούς



# IGRT

**Image Guided Radiotherapy :**  
Απεικονιστικά καθοδηγούμενη  
Ακτινοθεραπεία

# IGRT

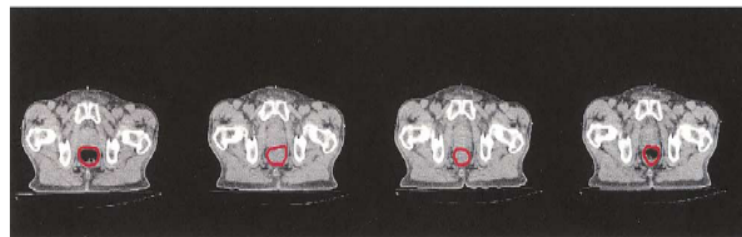
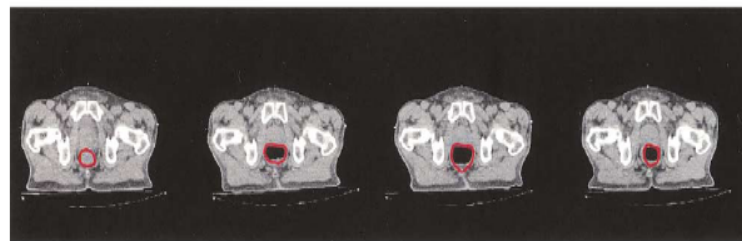
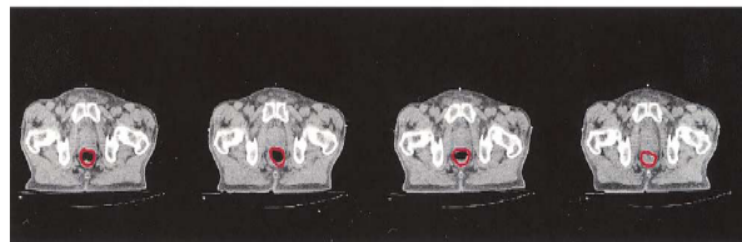
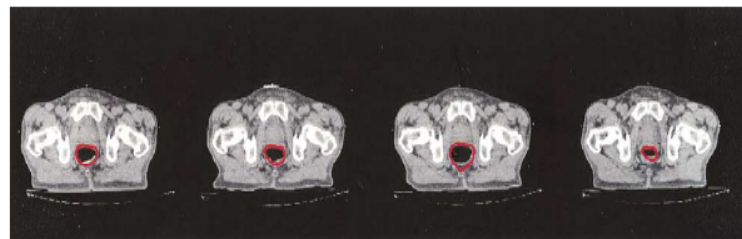
Η καθημερινή απεικόνιση πριν την συνεδρία, επιτρέπει :

- διορθωτικές κινήσεις του couch
- ή/και προσαρμογή του πλάνου
- το πλάνο θεραπείας εφαρμόζεται ορθά όπως σχεδιάστηκε με βάση τις CT σχεδιασμού

# IGRT

## Στόχοι:

- Η αποφυγή γεωγραφικής απώλειας στόχου
- Μείωση ορίων
- Προσαρμογή (adaptation) της θεραπείας με βάση νέα – καθημερινά δεδομένα



## IMAGE GUIDANCE FOR PRECISE CONFORMAL RADIOTHERAPY

THOMAS ROCKWELL MACKIE, PH.D.,\*<sup>†‡</sup> JEFF KAPATOES, PH.D.,<sup>‡</sup> KEN RUCHALA, PH.D.,<sup>‡</sup>  
WEIGUO LU, PH.D.,<sup>‡</sup> CHUAN WU, M.S.,<sup>†</sup> GUSTAVO OLIVERA, PH.D.,<sup>†‡</sup> LISA FORREST, V.M.D.,<sup>§</sup>  
WOLFGANG TOME, PH.D.,\*<sup>†</sup> JIM WELSH, M.D.,\* ROBERT JERAJ, PH.D.,<sup>†</sup> PAUL HARARI, M.D.,\*  
PAUL RECKWERDT, B.S.,<sup>‡</sup> BHUDATT PALIWAL, PH.D.,\*<sup>†</sup> MARK RITTER, PH.D., M.D.,\*<sup>†</sup>  
HARRY KELLER, PH.D.,<sup>†</sup> JACK FOWLER, PH.D.,\*<sup>†</sup> AND MINESH MEHTA, M.D.\*

Departments of \*Human Oncology and <sup>†</sup>Medical Physics, Medical School, and <sup>§</sup>College of Veterinary Medicine, University of Wisconsin, Madison, WI; <sup>‡</sup>TomoTherapy Inc., Madison, WI.

Automatic localization and segmentation of the rectum on CT images. In a row-wise order, these are daily CT views as near as possible to the same slice position. Automatic localization and segmentation are based on the contouring information of the planning CT image (leftmost image on the top panel).



Patient: **32\_Tenn\_Prostate**

DOB:                      Sex: **Unknown**  
 ID: **03-0197-3**  
 Plan date: **Jul 11, 2003 4:17:54 PM**  
 Oncologist:  
 Disease: **Enter disease name**

Plan: **Plan\_01**  
 Plan status: **Approved**  
 DQA plan:  
 Patient position: **HFS**

What's Next

**Start Registration**

- Click **Start Auto** OR **Start Manual**, or click **Accept** if finished.
- For automatic registration, select calculation parameters.

User: **System User**



**Scan**    **Register**    **Treat**    **Calibrate**

**Bone Technique** [Dropdown]  
**Standard Resolution** [Dropdown]  
 Incomplete Field of View  
**Translations only** [Dropdown]

Automatic Calculation



Manual Control



Coarse     Fine



Translational Adjustments (mm)

Lateral (IEC Tx)	-12.83	Reset
Longitudinal (IEC Ty)	-18.72	
Vertical (IEC Tz)	23.11	

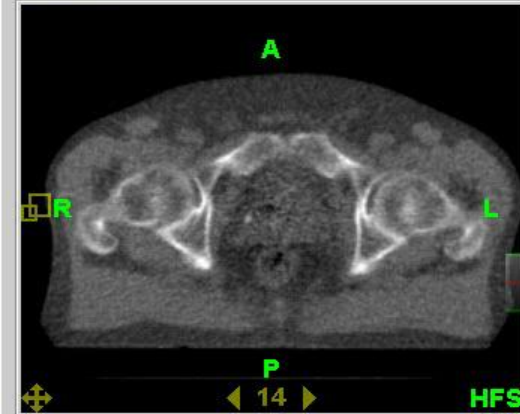
Rotational Adjustments (degrees)

Pitch	0	Reset
Roll	-0.31	
Yaw	0	

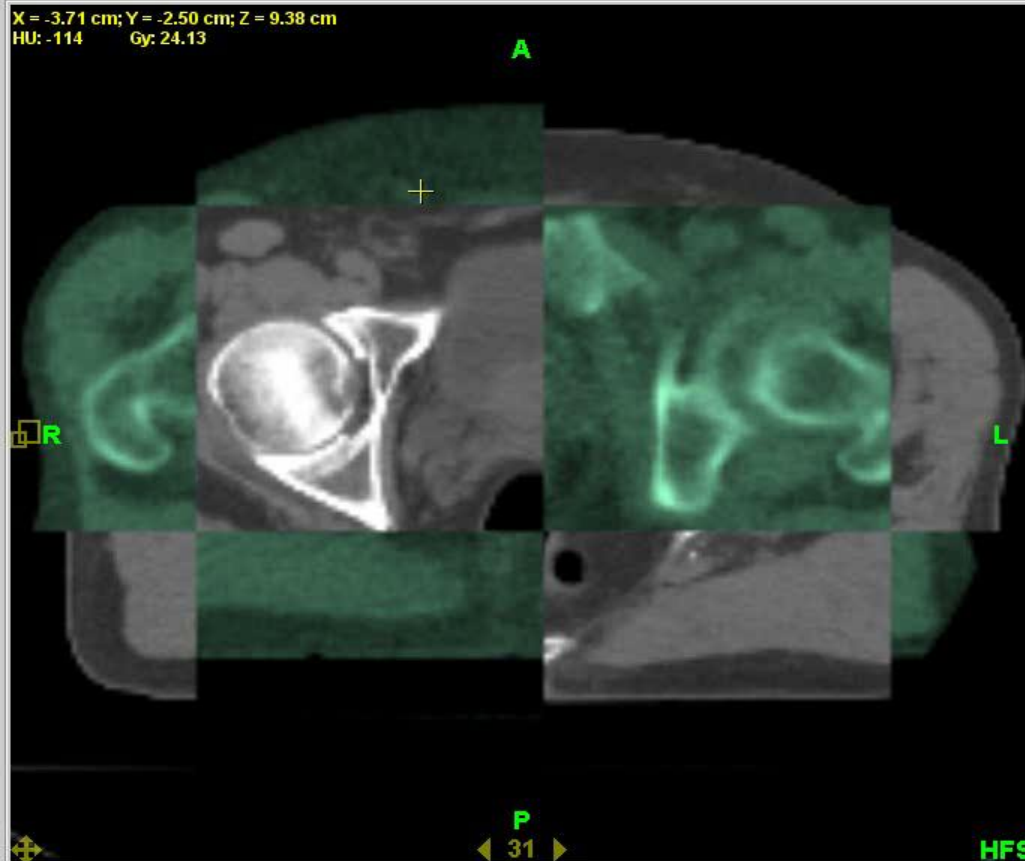


Export

Tomolmage



Correlated Images



Orientation

- Transverse
- Coronal
- Sagittal

Switch

Tomolmage Component

Color [Color Picker]

Composition

Balance [Slider]  
 Checker [Slider]

Reference Image Component

Isodose

ROIs

Lasers

Dose 50.0 Gy



Patient: **STA\_Lung**  
 DOB:                      Sex: **M**  
 ID: **318352**  
 Plan date: **Apr 3, 2006 4:46:41 PM**  
 Oncologist:  
 Disease: **4493**

Plan: **Plan\_01**  
 Plan status: **Approved**  
 DQA plan:  
 Patient position: **HFS**



What's Next

**Start Registration**  
 ➔ Click **Start Auto** OR **Start Manual**, or click **Accept** if finished.  
 ➔ For automatic registration, select calculation parameters.

User: **System User**



Incomplete Field of View

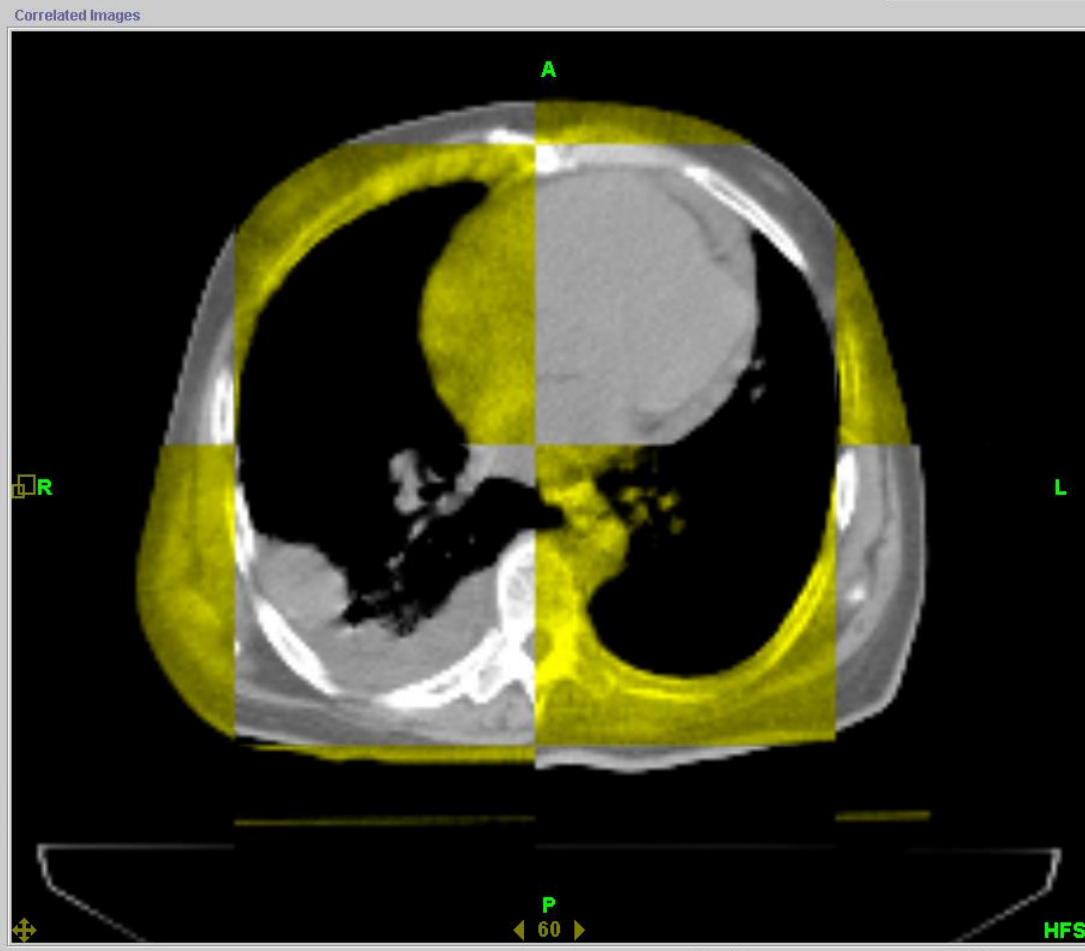
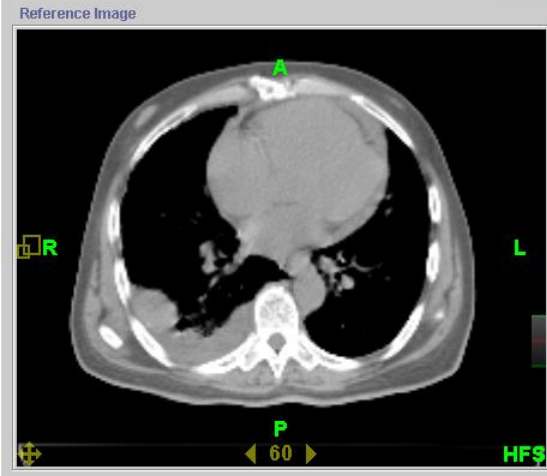
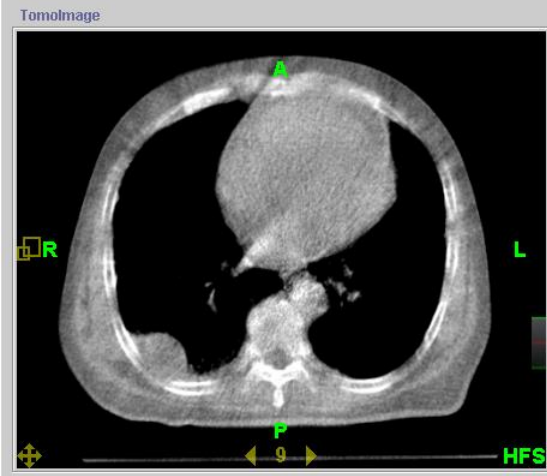
Automatic Calculation     Coarse     Fine

**Translational Adjustments (mm)**  
 Lateral (IEC Tx)    2.4  
 Longitudinal (IEC Ty)    -2.1  
 Vertical (IEC Tz)    -10.33

**Rotational Adjustments (degrees)**  
 Pitch    0  
 Roll    0  
 Yaw    0

Export



Orientation

Transverse  
 Coronal  
 Sagittal

Tomolmage Component

Color

Composition

Balance

Checker

Reference Image Component

ROIs  
 Lasers  
 Dose 50.0 Gy

Isodose

53.5  
50  
47.5

# IGRT

- Planning CT: Σχεδιασμός του target πριν την θεραπεία.
- Daily CT:
  - Επαλήθευση της ακριβούς θέσης θεραπείας.
  - Εκτίμηση της μείωσης των διαστάσεων του όγκου και τροποποίηση της θεραπείας.

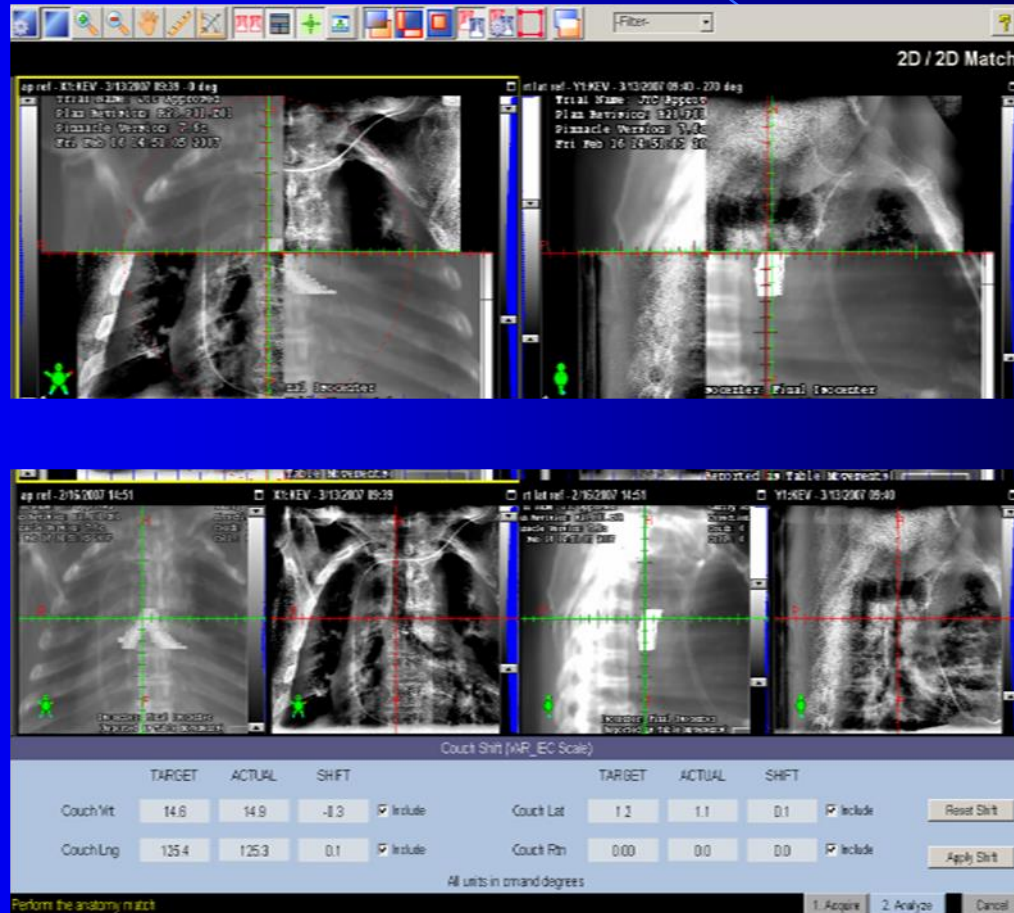
# *Νέες δυνατότητες με χρήση IGRT*

- **Hypofractionation (SRS ‘ακραία’ μορφή hypofractionation)**
- **Adaptation**
- **Use new diagnostics**
- **Radiobiologically equivalent concepts**
- **New techniques (e.g. SIB)**

# Επιβεβαίωση Θεραπείας - IGRT

- Image (kV):
- Γίνονται 2 ακτινογραφίες (ANT & LAT) χρησιμοποιώντας την ακτινογραφική λυχνία του linac
- γίνεται image fusion της εικόνας με το DRR image του πλάνου
- Υπολογίζεται η σωστή θέση του κρεβατιού και γίνεται αυτόματα η διόρθωση

# Image Guided Radiotherapy – Επιβεβαίωση Πλάνου Θεραπείας



# Επιβεβαίωση Θεραπείας - IGRT

## CBCT Image

- Πραγματοποιείται ‘αξονική’ τομογραφία με  $360^\circ$  περιστροφή της ακτινολογικής λυχνίας.
- Κατόπιν γίνεται 3D image fusion του CT σχεδιασμού με το CBCT.
- Τα CT contours σχεδιασμού απεικονίζονται στην CBCT.
- Υπολογίζεται η σωστή θέση του κρεβατιού και γίνεται αυτόματα η διόρθωση.

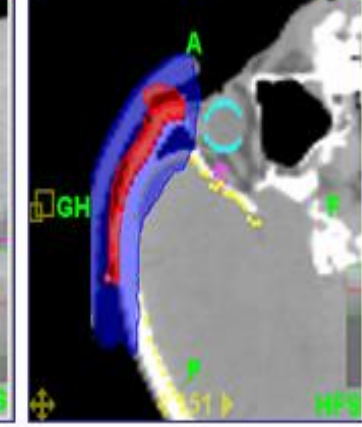
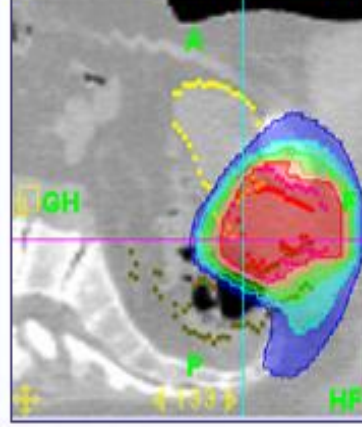
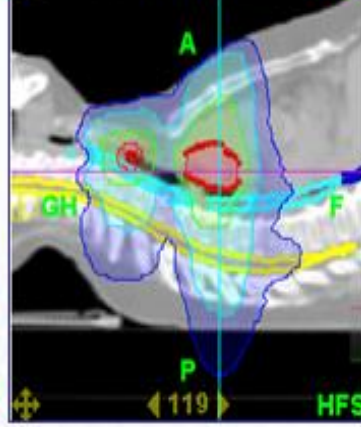
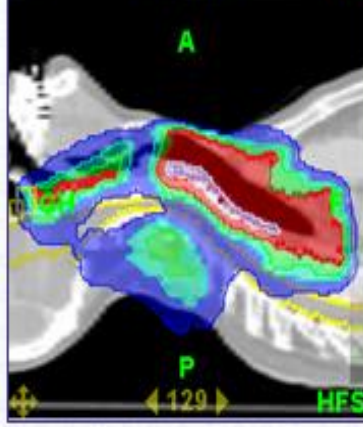
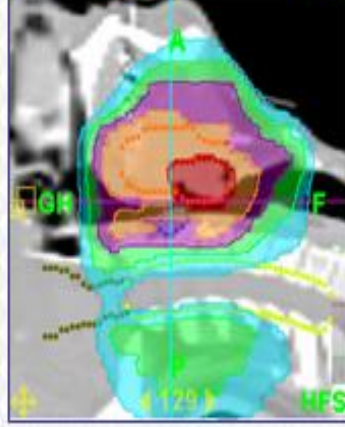
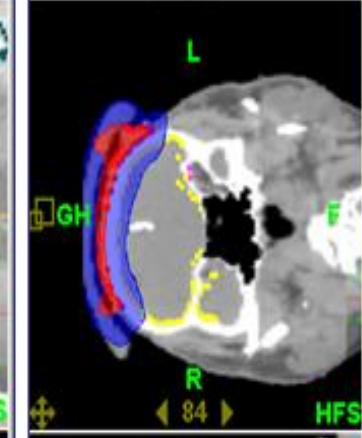
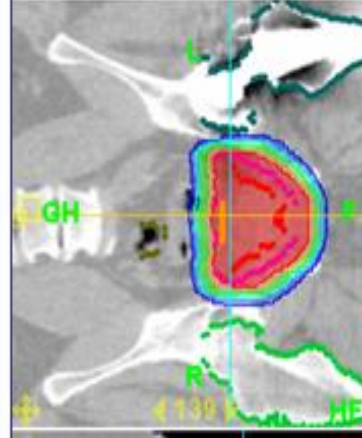
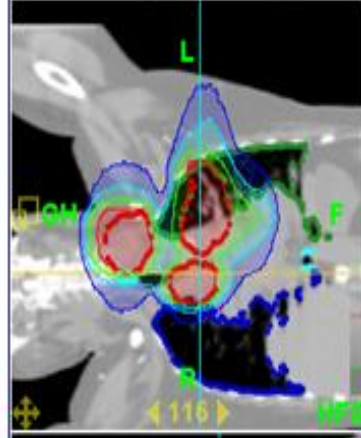
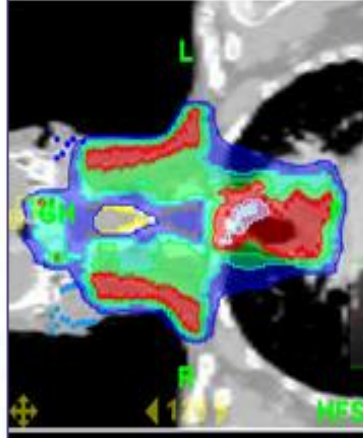
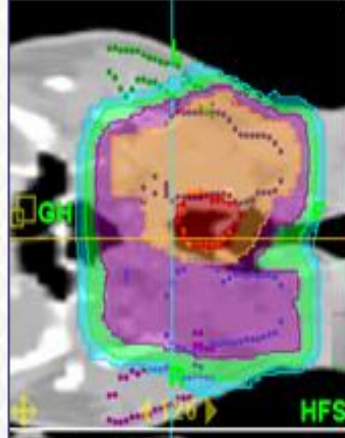
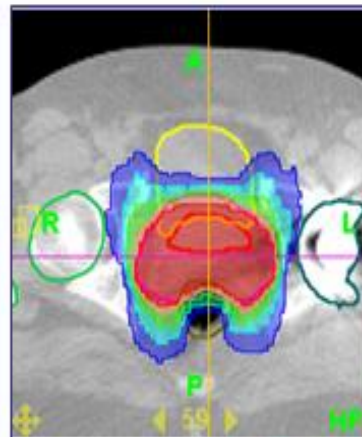
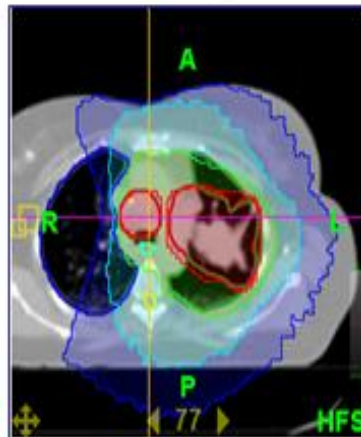
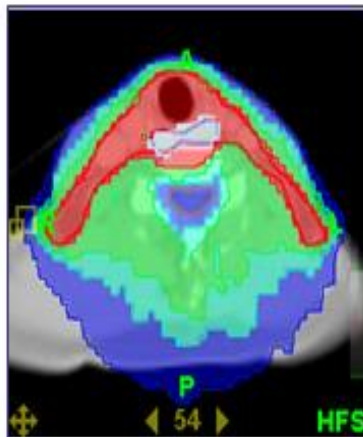
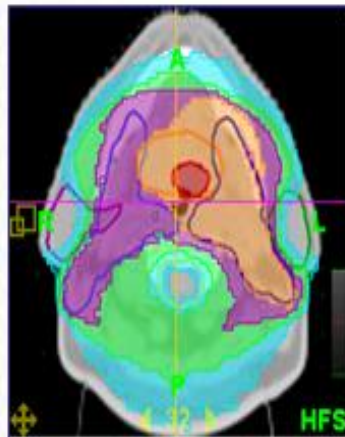


# Head and Neck

# Lung

# Prostate

# Superficial





ΣΤΕΡΕΟΤΑΞΙΑ

## radiosurgery: Modern Definition

- **The delivery of a stereotactically directed, highly focal, large single dose of radiation to obliterate vascular lesions or inactivate tumor growth**

# GK SRS in the US: Indications

## Benign Diseases – 58%

### *Benign Tumors – 31%*

- Meningioma (45%)
- Acoustic Neuroma (29%)
- Pituitary Adenoma (14%)
- Other Benign Tumors (12%)

### *Vascular Lesions – 15%*

- AVM (96%)
- Other Vascular Lesions (4%)

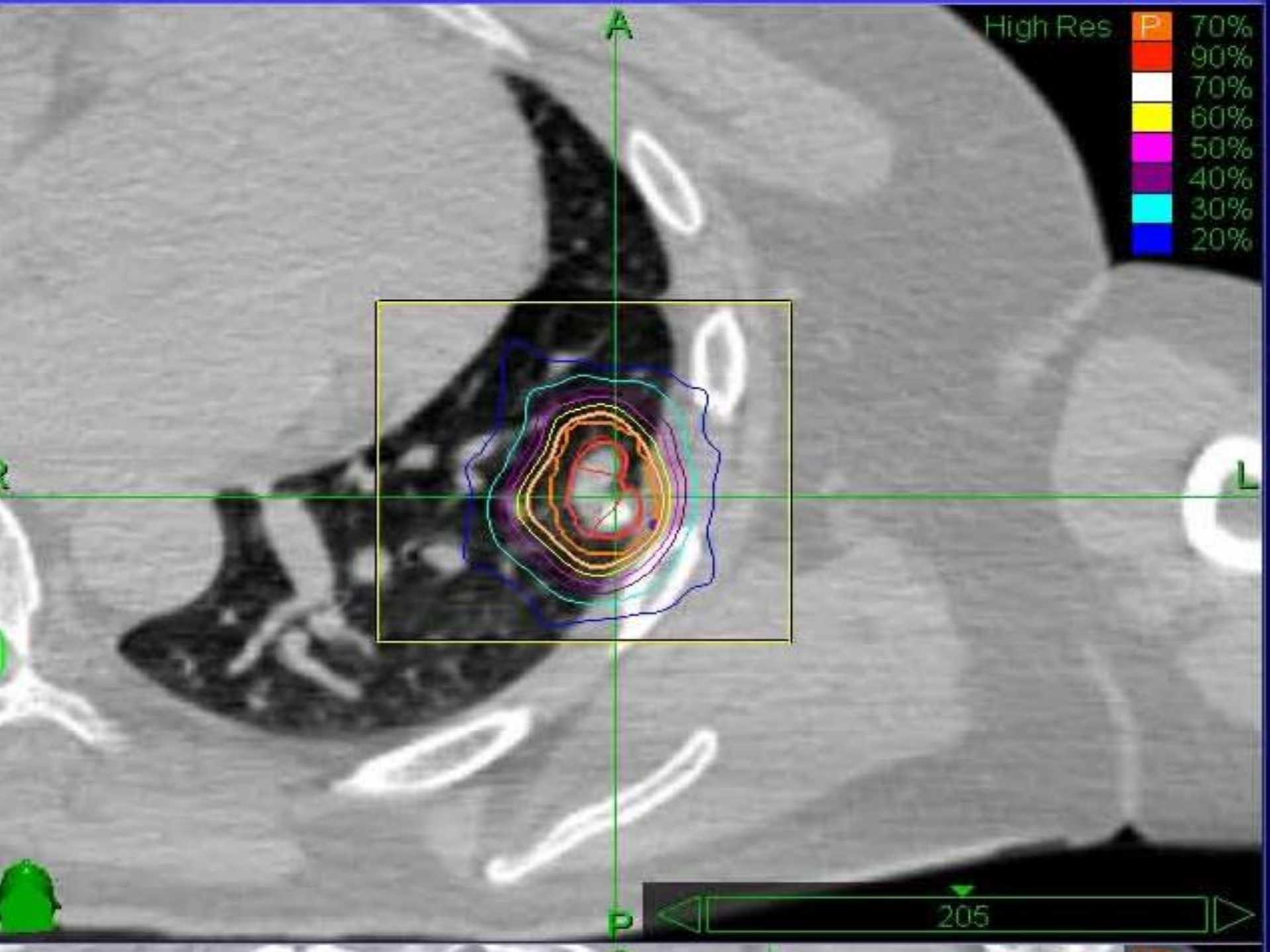
## Benign Diseases (cont'd)

### *Functional Disorders – 12%*

- Trigeminal Neuralgia (87%)
- Other Functional Disorders (13%)

## Malignant Tumors – 42%

- *Metastases – 67%*
- *Gliomas – 27%*
- *Other Malignant Tumors – 6%*



High Res

P	70%
	90%
	70%
	60%
	50%
	40%
	30%
	20%

A

P

205

Dose Evaluation

Rx Dose (cGy)

Rx (%)

Prescribe

Final Review

High resolution

Contour correction

Calculate

Save Plan

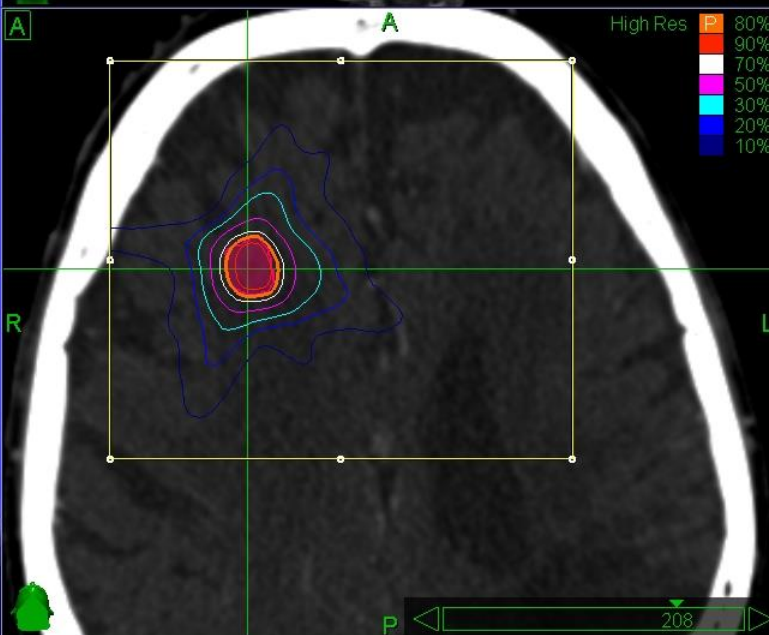
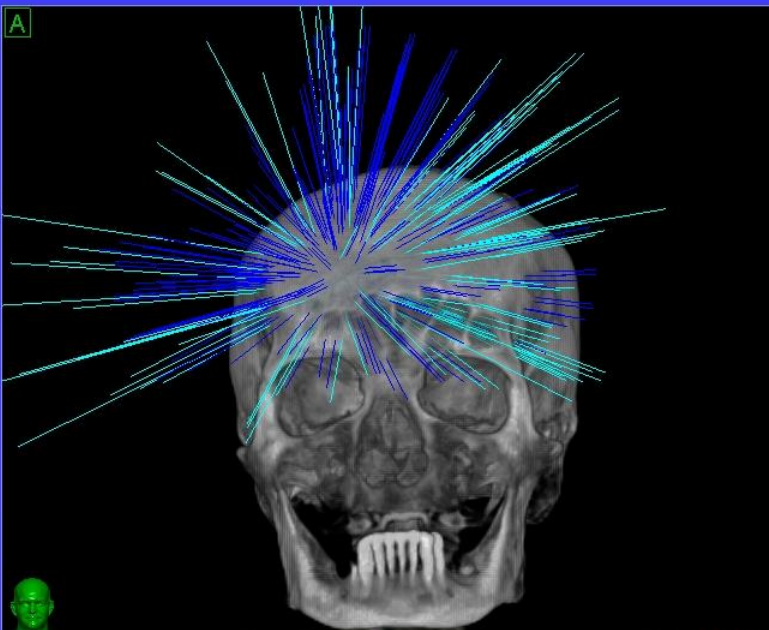
Show Beam on 3D

Available VOI

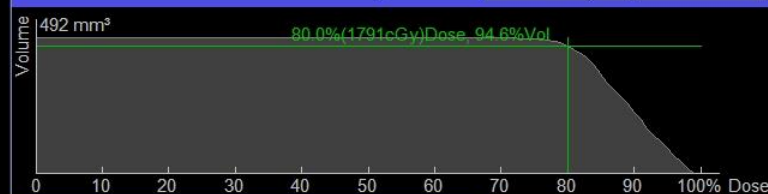
- TumorSite(CTV)
- Left Eye
- Right Eye
- Optic Chiasm
- Brain Stem
- Left Len
- Right Len
- Left Optic Nerve
- Right Opriv Nerve

Layouts

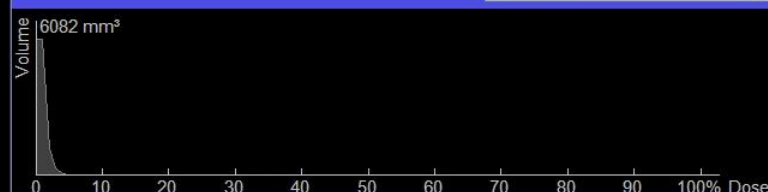
3D	DVH	3D	A
A	Dose	S	C



Target Volume: TumorSite(CTV)



Critical Volume: Brain Stem



Soft Tissues



Total MU: 8179.5

Beams: 127

Min MU: 27.8

Max MU: 272.9

Dose Statistic Table

VOI	Min( cGy )	Max( cGy )	CI	nCI	HI	Coverage
TumorSite(C	1631.1	2239.2	1.27	1.34	1.25	94.6%
Left Eye	37.8	40.1	n/a	n/a	n/a	n/a
Right Eye	36.5	39.9	n/a	n/a	n/a	n/a
Optic Chiasm	38.8	105.6	n/a	n/a	n/a	n/a
Brain Stem	37.6	147.1	n/a	n/a	n/a	n/a
Left Len	0.0	0.0	n/a	n/a	n/a	n/a
Right Len	0.0	0.0	n/a	n/a	n/a	n/a
Left Optic Ne	39.7	40.0	n/a	n/a	n/a	n/a
Right Opriv N	39.4	94.2	n/a	n/a	n/a	n/a
Critical 9	489.1	1456.6	n/a	n/a	n/a	n/a



ACCURAY™

Dose Evaluation

Rx Dose (cGy)

Rx (%)

Prescribe

Final Review

High resolution

Contour correction

Calculate

Save Plan

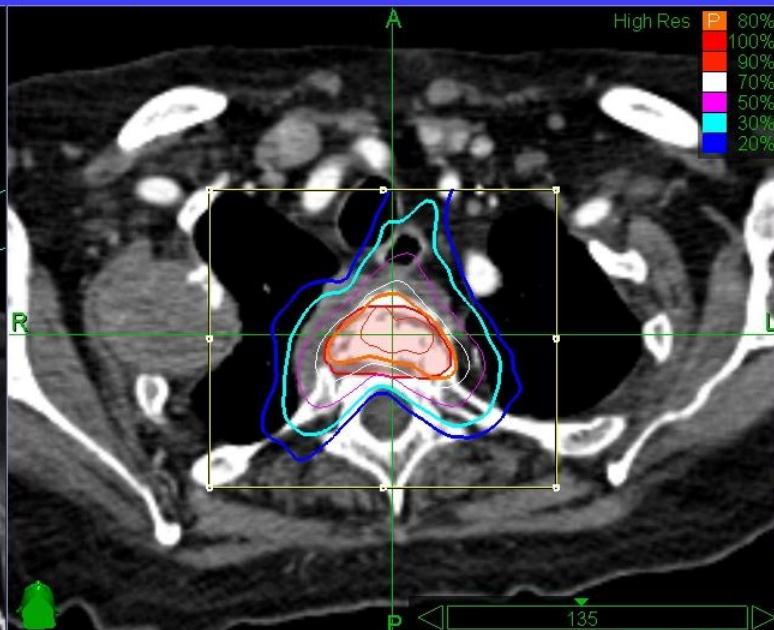
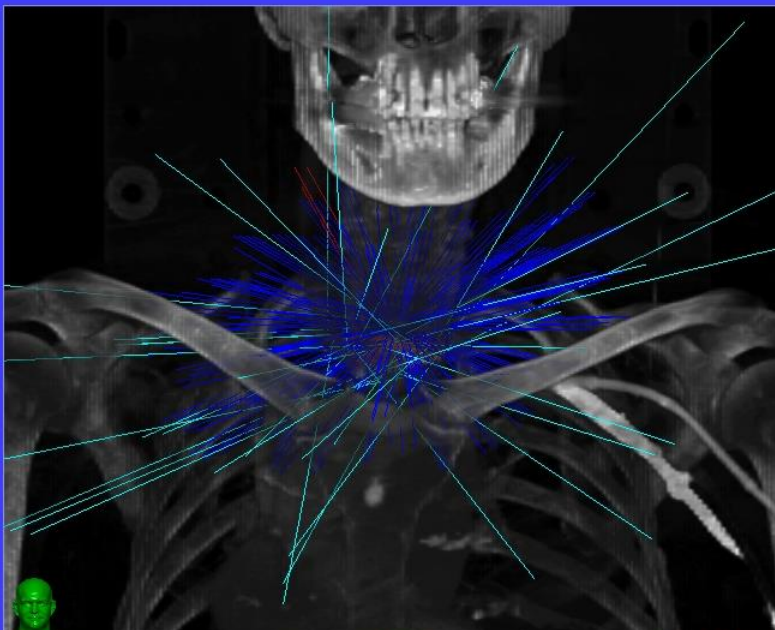
Show Beam on 3D

Available VOI

- Name
- TumorSite(CTV)
- SC
- Critical 10
- Critical 11

Layouts

3D	DVH	3D	A
A	Dose	S	C



# ΣΑΡΚΩΜΑΤΑ ΜΑΛΑΚΩΝ ΜΟΡΙΩΝ ΚΑΙ ΑΚΘ

Πηγές: ESTRO, ESMO, ASTRO

# Imaging

## MRI

For extremity masses

Gives good delineation between muscle, tumor and blood vessels

CT for abdominal and retroperitoneal

## PET

May help determine high vs. low grade

May be helpful in recurrences



# Staging

## AJCC/UICC Staging System for Soft Tissue Sarcomas

T1: <5cm

T1a: superficial to muscular fascia

T1b: Deep to muscular fascia

T2: >5cm

T2a: superficial to muscular fascia

T2b: Deep to muscular fascia

N1: Regional nodal involvement

Grading

G1: Well-differentiated

G2: Moderately differentiated

G3: Poorly differentiated

G4: Undifferentiated

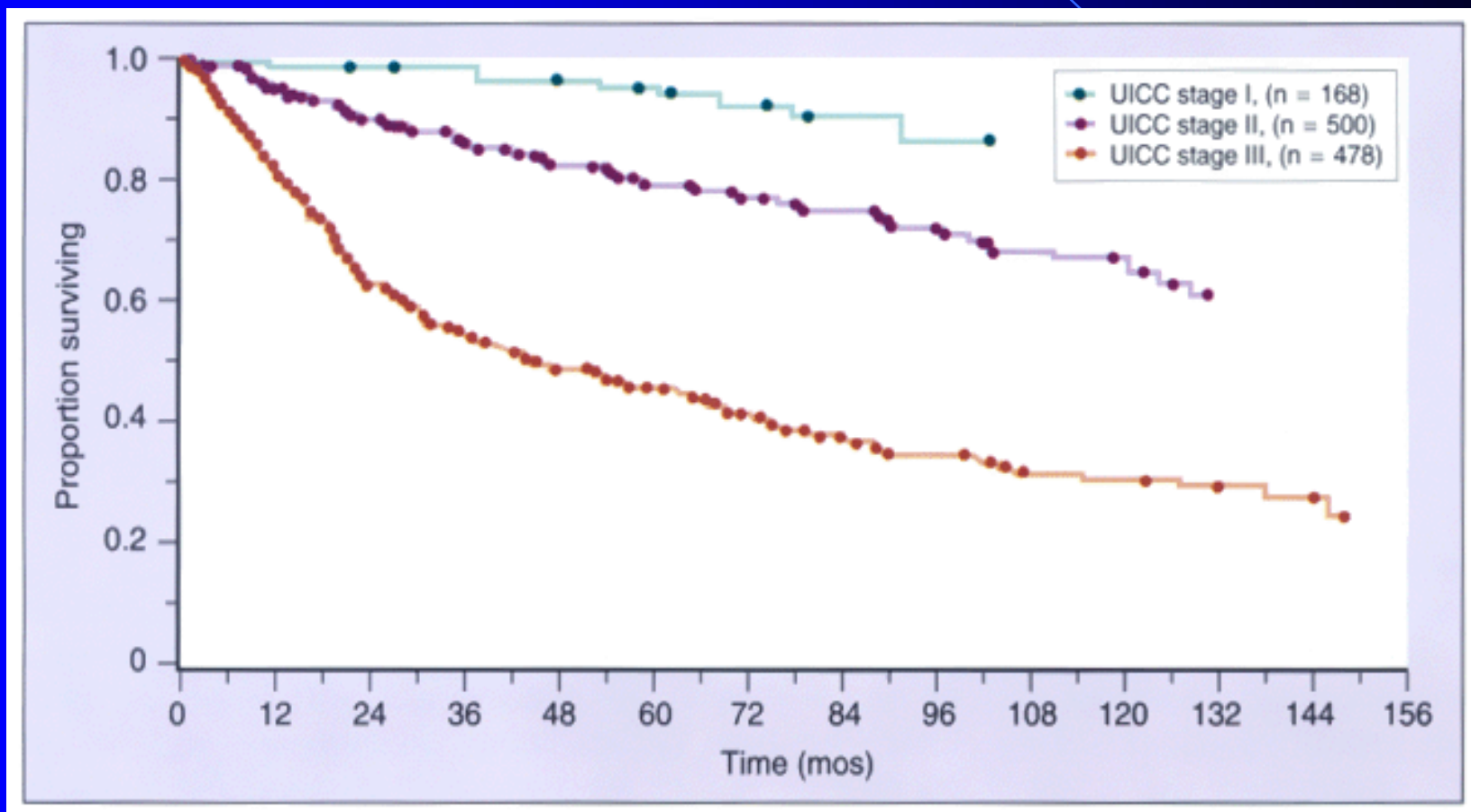
# Staging

Stage IA	G1,2	T1a,b	N0	M0
Stage IB	G2,2	T2a,b	N0	M0
Stage IIA	G3,4	T1a,b	N0	M0
Stage IIB	G3,4	T2a	N0	M0
Stage III	G3,4	T2b	N0	M0
Stage IV	Any G	Any T	N1	M1

Staging system predicts survival and risk of metastasis, but not local

\*\*Does not take into account extremity vs. visceral

# Survival by stage



# Prognostic Factors

- Poor Prognostic factors :
  - Age > 50 years
  - Size > 8 cm
  - Vascular invasion
  - Local infiltration
  - Tumour necrosis
  - Deep location
  - High grade tumors
  - Recurrent disease
  - Certain histological subtypes eg. non-liposarcoma histology

## Relative risk for recurrence and survival

Age >50 years	1.6
Local recurrence at presentation	2.0
Microscopically positive margin	1.8
Size 5.0–10.0 cm	1.9
Size > 10.0 cm	1.5
High-grade	4.3
Deep location	2.5
Local recurrence	1.5

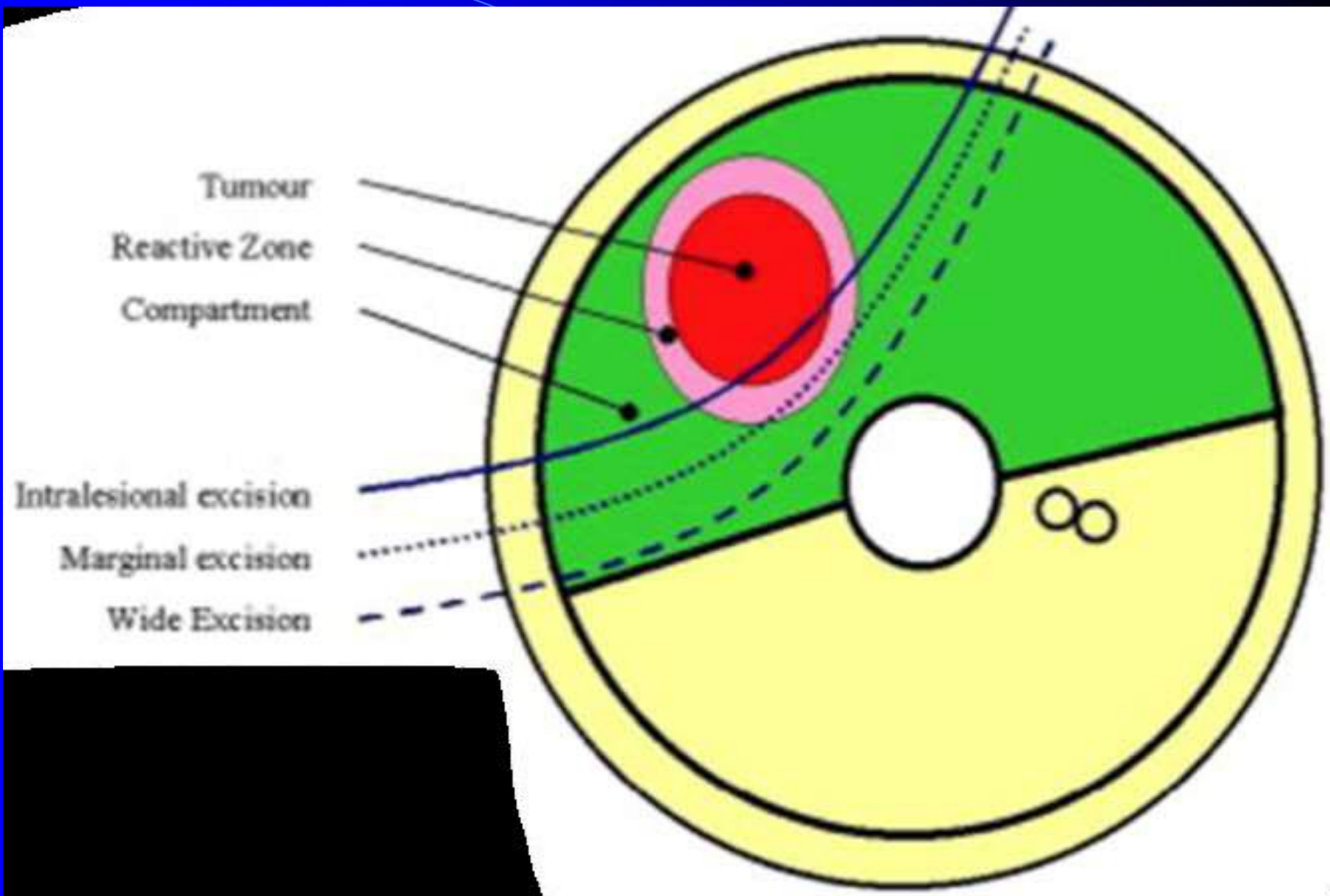
# Resection

Arbitrary 2 cm margin if no plan for post-op radiotherapy

Negative margins may be adequate for post-op radiation therapy

Presence of positive margins increases local recurrence by 10-15%

No need for lymph node dissection as only 2-3% have nodal metastasis



# Adjuvant radiotherapy

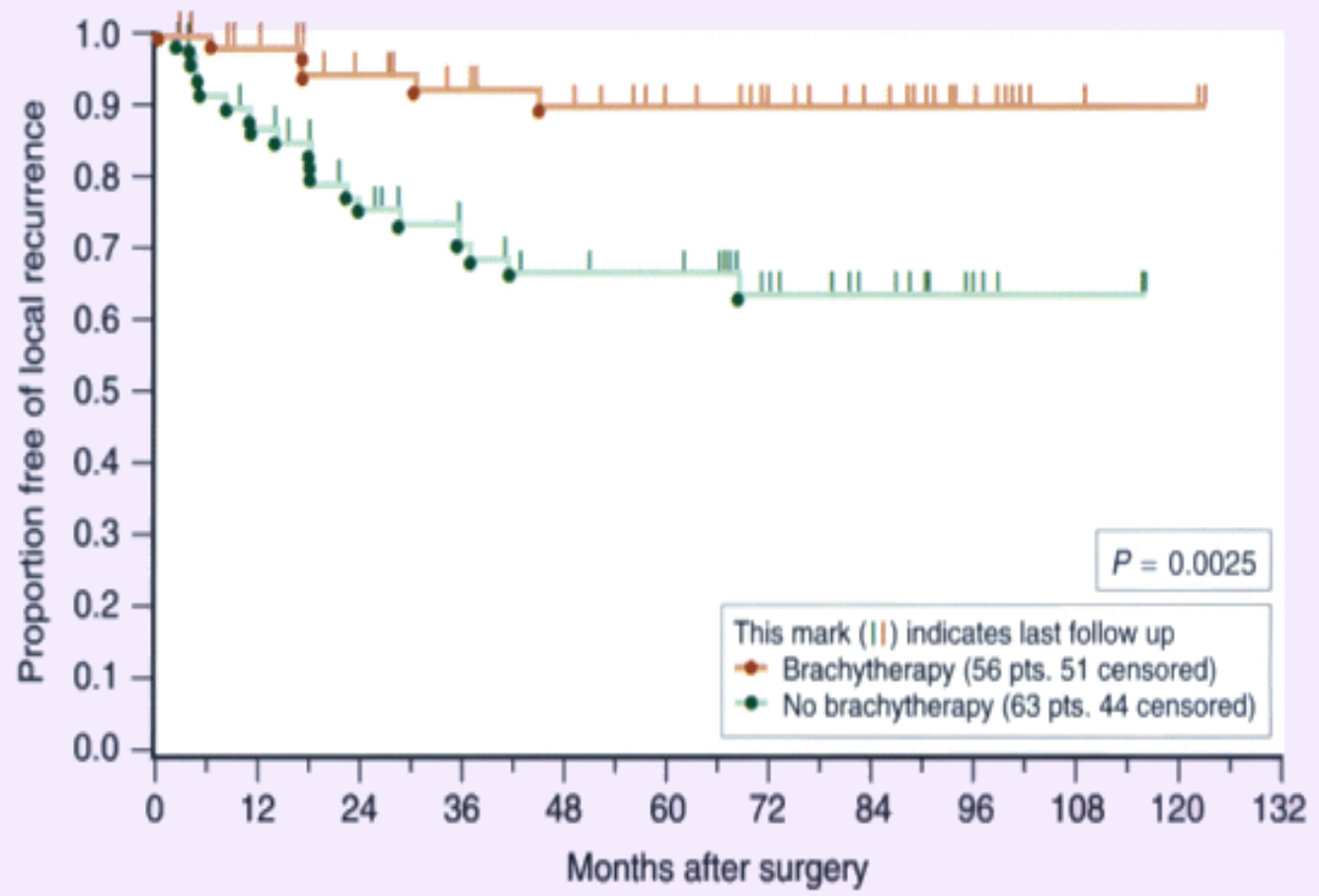
Small, low grade tumors resected with 2 cm margins may not require radiation

Improves local control but not survival

Whether improved local control leads to improved survival is controversial



# Local recurrence with post-op brachytherapy



# Pre-op or post-op radiation?

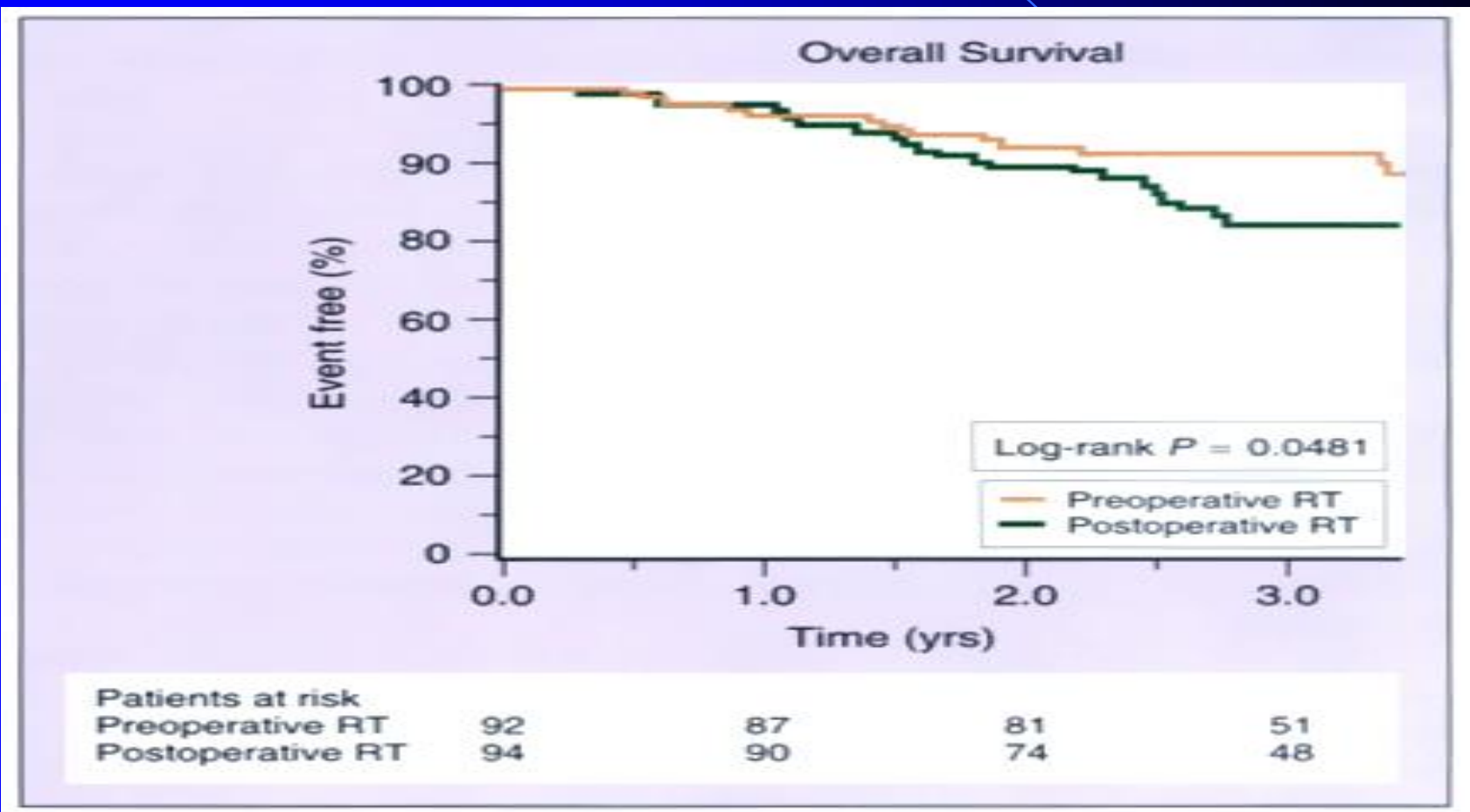
Some avoid pre-op use because of increased wound complications (although this is debatable)

RCT looking at wound complication rate pre-op vs post-op radiation showed 35% vs 17%

Risk confined to lower extremity

**Conclusions: pre-op may be better for upper extremity and head & neck because of equal wound complication risk and benefit of lower radiation doses to more vital tissues**

# Pre-op vs post-op radiotherapy



# Radiation Therapy

- Historically, all patients underwent amputation for extremity sarcomas
- NCI randomized study demonstrated that high grade lesions could be treated with limb-sparing surgery with concurrent adjuvant chemo-RT
- Rates of amputation fell to <10% as postop RT became widely used after limb-sparing surgery

# Treatment of Recurrence

20-30% of STS patients will recur

More common in retroperitoneal and head & neck high grade tumors because hard to get clear margins

38% for retroperitoneal

42% for head and neck

5-25% for extremity

After re-resection recurrence is 32% for extremity and much higher for visceral

Conclusion: Consider Radiotherapy!

# Metastatic disease

Lung most common site of mets, but visceral often go to liver

Median survival from development of metastatic disease is 8-12 months

Resection or Stereotactic RT of pulmonary mets can give 5 year survival of 32% if all mets can be ablated or removed

>3 mets is poor prognosticator

## Prognosis for retroperitoneal sarcomas

5 year survival after complete resection of 54-65%

Drops to 10-36% if incompletely resected

Recurrence occurs in 46-59% of completely resected tumors

# Radiation or chemotherapy for retroperitoneal sarcomas

## Radiation

GI and neurotoxicities limit delivery of sufficient doses

May improve local control but **ONLY** with IMRT or SBRT

## Chemotherapy

Use for recurrent, unresectable or metastatic disease



# Need for Radiation Therapy after Conservative Surgery

Study	Treatment arms	Local recurrence	Overall survival or Disease free survival
Pisters et al MSKCC 1996 n = 164 (Extremity + Trunk)	High grade (n=119) CS versus CS + BRT	30% vs 9% (p=0.0025)	5 year DFS Combined for all patients 81% vs 84% (p=0.65)
	Low grade (n=45) CS versus CS + BRT	26% vs 36% (p=0.49)	
Yang et al NCI 1998 n = 141 (Extremity)	High grade (n=91) CS versus CS + EBRT (Both arms received chemotherapy)	19% vs 0% (p=0.003)	10 year OS 74% vs 75% (p=0.71)
	Low grade (n=50) CS versus CS + EBRT	33% vs 4% (p=0.016)	10 year OS 92% vs 92%

BRT=brachytherapy

EBRT=external beam RT

# Indications for Radiotherapy

- **Post Operative :**
  - All Deep seated tumors
  - All High grade tumors
  - Intermediate grade tumor, size > 5cm
  - Lowgrade tumors :
    - Positive or close (<1cm) resection margins
    - Locally recurrent disease following initial wide excision
    - Tumor location that would not be amenable to subsequent salvage surgery

# Indications for Radiotherapy

- Pre Operative
  - Unresectable disease
  - Resectable disease but resection will lead to significant functional loss

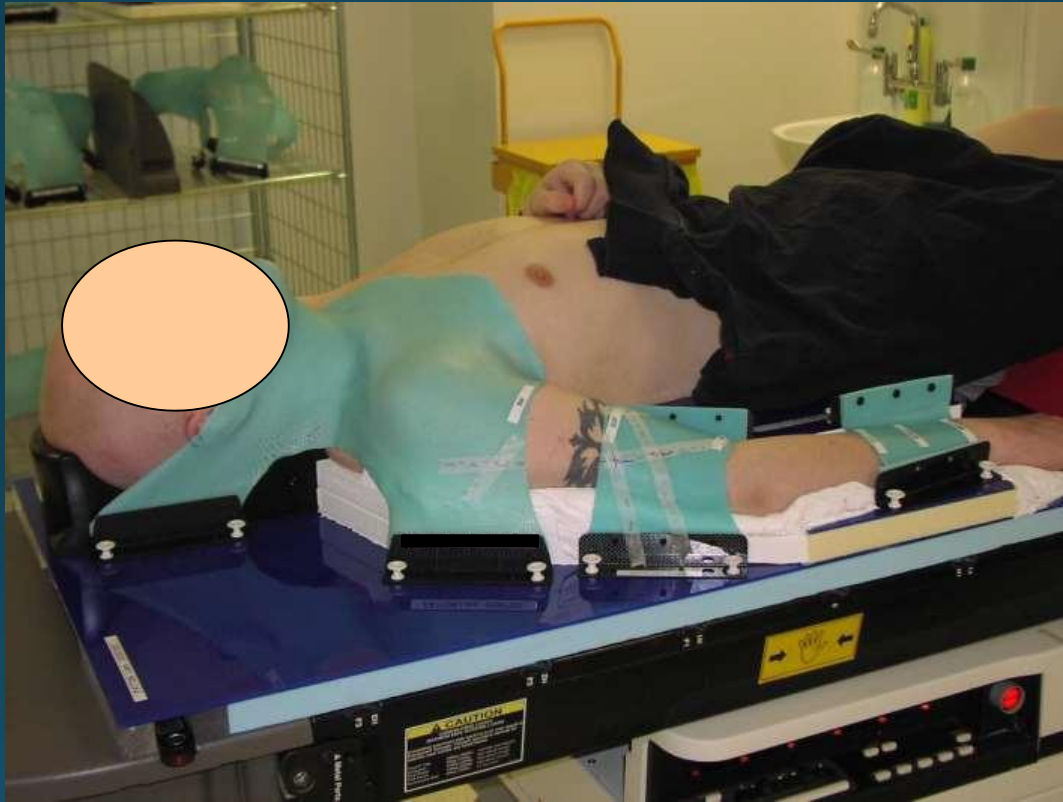
# Radiation Therapy

- Planning and Simulation

- Positioning :

- Depends on the site of the primary lesion
- A limb should be positioned to allow treatment with as many potential beam angles as possible
- The limb should be positioned as far away from the trunk (for upper extremities) or from the opposite limb (for lower extremities) as possible
- Proper immobilization devices should be used depending on the site of the primary
- The position should be reproducible
- A custom cast is highly recommended for almost all scenarios







# Radiation Therapy Volumes

- **Conventional :**
  - Phase I
    - **GTV** : Reconstructed from pre-op imaging.
    - **CTV** : Consider compartment at risk of microscopic spread. Should include biopsy site, drain site and scar  
GTV + 5 cm longitudinally. Radially 2 cm expansion of GTV
    - **PTV** = **CTV** + 5-10mm (depending on departmental set up) or 1 cm beyond scar
  - Phase II
    - **CTV** : 2 cm longitudinal and radial expansion of the GTV
- Strip of tissue should be spared laterally (if possible) : To decrease the risk of lymphedema



# Radiation Therapy Volumes

- Pre operative
- Based on RTOG Sarcoma Working Group consensus (2011)
  - **GTV** : Gross tumor delineated by the T<sub>1</sub> post gadolinium MRI
  - **CTV** : For intermediate to high grade sarcoma > 5cms
    - GTV + 3-cm margins in the longitudinal directions and 1.5-cm margins radially.
    - These margins can be truncated if they extend beyond the compartment or into an intact fascial barrier, bone, or skin.
    - Peri tumoral edema on T<sub>2</sub> MRI should be included within the CTV
  - **PTV** : CTV + 0.5 cm to 1 cm margin (Depending on institutional protocol)

# Radiation Therapy Volumes

- **Post operative :**
  - **CTV :**
    - Pre operative GTV seen on the MRI and Surgical bed
    - All the tissues handled during the surgery including the incision and any drain sites.
    - An additional longitudinal margin of 2 to 4 cm and a radial margin of 1.5 to 2 cm is generally added to the operative bed to form the CTV
  - A second (and sometimes third) course field reduction is typically used in the postoperative setting.
  - CTV margins for the reduced field(s) vary and can include about 2 cm on the operative bed or on the initial GTV

# Radiation Therapy Doses

- Pre operative
  - 50 Gy in 25 fractions (2 Gy/ fractions)
  - Additional boost of 16 to 20 Gy (delivered in 1.8 to 2 Gy/ fraction) in cases of close or positive margins

# Radiation Therapy Doses

- **Post operative**
  - 60 to 66 Gy (1.8 – 2 Gy/ fraction) : Negative margins
  - 66 to 68 Gy (1.8 – 2 Gy/ fraction ) : Positive margins
- The first course of treatment is typically treated to a dose of 45 to 50 Gy and the balance of the dose is either given in one reduced field or split about evenly between two reduced fields.

# Radiation Therapy Toxicity

- Acute toxicity :
  - Skin erythema
  - Skin desquamation
  - Wound complications
  - Localized alopecia
  - Fatigue

# Radiation Therapy Toxicity

- Chronic Toxicity :
  - Edema
  - Subcutaneous fibrosis
  - Decreased muscle strength
  - Decreased range of motion and pain
  - Bone fracture
  - Peripheral nerve damage

TIMING OF RADIATION THERAPY

PRE OPERATIVE OR POST OPERATIVE ???

# Pre Operative Radiation Therapy

## Advantages

- Smaller RT fields
- Lower RT doses
- Reduced treatment time
- Tumor down staging
- Radiobiological advantage

## Disadvantages

- Higher risk of major wound complications



# Post Operative Radiation Therapy

## Advantages

- Complete tumour specimen is available for pathology review for determination of histology and margin status
- Lower risk of major wound complications

## Disadvantages

- Larger treatment volumes
- Higher doses
- More hypoxic tissue - Radiobiological disadvantage
- High incidence of late toxicity

# Updated Results of NCI Trial

2002

• 2005

• Late radiation morbidity following randomization to preoperative versus postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma

Davis AM, Radiotherapy Oncol. 2005 Apr; 75(1):48-53

- Post-op RT associated with worse fibrosis as well as joint stiffness (although not statistically significant).
- Outcome: Grade 2+ fibrosis pre-op RT 31% vs. post-op RT 48% (p=0.07)
- Edema, and joint stiffness also more severe in post-op arm
- Joint stiffness and fibrosis worse with larger field size

A systematic review and meta-analysis of oncologic outcomes of pre- versus postoperative radiation in localized resectable soft-tissue sarcoma

*Al-Absi E, Farrokhyar F, Sharma R, Whelan K, Corbett T, Patel M, Ghert M*



National Institute for Health Research

Annals of Surgical Oncology  
May 2019, Volume 17, Issue 5, pp 1367-1374

- 5 studies (1 RCT and 4 retrospective cohort) -1098 patients
- Localized, resectable, STS.
- Comparison of pre operative versus and post operative Radiotherapy
- Outcome:
  - Local recurrence better in pre operative group (HR = 0.6, Significant)
  - Survival : Pre operative - 76% vs Post operative - 67%

• Conclusion:

**Delay in surgical resection for pre operative Radiation therapy does not increase mortality**  
**Local recurrence lower after pre operative Radiation therapy**

# Conclusions

- Soft tissue sarcomas are a heterogeneous group of tumors, management of which is difficult
- They have a high risk of local recurrence and have a high metastatic potential
- Multidisciplinary approach is warranted for the proper management of soft tissue sarcomas
- The lesser radical surgical approach with adjuvant radiation therapy has improved the quality of life of patients remarkably

# Conclusions

- The newer techniques of Radiation therapy with the reduction in the volumes of radiation therapy give an advantage of adequate tumor dosage with less toxicity
- More studies with newer modalities are warranted to achieve better results

# Newer Approaches

- Hypofractionation
- Hyperthermia
- Proton Therapy
- Image Guided Radiation Therapy
- Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT)

# A critical narrative review of radiotherapy for retroperitoneal soft tissue sarcoma

Clara Le Feuvre et al. CCO 2020;9(6):79

## *Conclusions and treatment guidelines*

Complete surgical resection of RPS remains the mainstay of treatment, as it provides the most significant impact on LC and survival. However, with complete resection alone, local relapse ranges from 45% to 86%. NeoRT and AdjRT seem unable to improved OS although both decrease local relapses. Using advanced techniques of irradiation such as IG-IMRT or proton therapy, could increase the therapeutic ratio, by sparing OARs and permitting dose escalation to a high-risk target volume. The results of the EORTC randomized trials STRASS could be considered disappointing. The role of radiotherapy should be redesigned. Patients who may benefit from radiotherapy should be highly selected and managed in centers with a high level of expertise in sarcoma that use modern radiotherapy techniques. Moreover, close collaboration between radiation oncologists and surgeons is needed. Finally, using recent multi-institutional validated nomograms could help clinicians make decisions but creating nomograms to guide therapeutic decision could be more relevant than to predict patient outcome without therapeutic options to change it.

# ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ!



ΔΕΝ ΥΠΑΡΧΕΙ  
ΤΙΠΟΤΑ  
ΜΑΓΙΚΟ!



# Κίνδυνοι και παρενέργειες ακτινοθεραπείας

Κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας, οι παρενέργειες μπορεί να εμφανιστούν σε όργανα που βρίσκονται στο πεδίο της ακτινοβολήσης, αλλά και σε υγιή όργανα που βρίσκονται κοντά στην περιοχή που έχει ακτινοβοληθεί.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι πιο έντονες όταν η ακτινοθεραπεία χορηγείται ταυτόχρονα με χημειοθεραπεία.

Η ακτινοθεραπεία σε συνδυασμό με χειρουργική επέμβαση μπορεί επίσης να αυξήσει τον κίνδυνο χειρουργικών επιπλοκών και μπορεί να προκαλέσει προβλήματα με την επούλωση των πληγών.

Σημαντικές βελτιώσεις στις ακτινοθεραπευτικές τεχνικές (IMRT, protons) και στα μηχανήματα έγιναν κατά τη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών και σοβαρές παρενέργειες είναι πλέον πολύ σπάνιες. Οι περισσότερες παρενέργειες της ακτινοθεραπείας εξαφανίζονται σταδιακά μετά τη λήξη της θεραπείας. Για κάποιους ασθενείς, όμως, μπορούν να συνεχιστούν για εβδομάδες ή ακόμη περισσότερο.

Άμεσες παρενέργειες < 6 μήνες

Απώτερες παρενέργειες >6 μήνες

# Άμεσες παρενέργειες

Δεδομένου ότι η ακτινοθεραπεία είναι μία τοπική θεραπεία, οι παρενέργειές της είναι επίσης τοπικές.

Οι πιο συχνές γενικές παρενέργειες της ακτινοθεραπείας είναι:

- Δερματική αντίδραση (ερυθρότητα, πόνος ή / και φαγούρα) μετά από τρεις έως τέσσερις εβδομάδες από την έναρξη της εξωτερικής ακτινοθεραπείας, αλλά συνήθως εγκαθίστανται δύο έως τέσσερις εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας. Ωστόσο, η θεραπευμένη περιοχή μπορεί να παραμείνει ελαφρώς πιο χρωματισμένη από το περιβάλλον δέρμα.
- Δυσφαγία ή δυσκολία στην κατάποση οφείλεται σε φλεγμονή του οισοφάγου η οποία είναι συχνή κατά τη διάρκεια ακτινοθεραπείας στην περιοχή του αυχένα ή του θώρακα.
- Ναυτία και εμετός, διάρροια: μερικοί άνθρωποι αισθάνονται ότι η θεραπεία τους κάνει να νιώθουν άρρωστοι Αυτό είναι πιο συνηθισμένο όταν η περιοχή θεραπείας είναι κοντά στο στομάχι ή στο έντερο.
- Η τριχόπτωση μπορεί να συμβεί όταν ακτινοβολείται η κεφαλή.
- Κόπωση: αυτό είναι μια κοινή παρενέργεια και μπορεί να συνεχιστεί για κάποιο χρονικό διάστημα μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.
- Πόνος στο στόμα και στοματική βλεννογονίτιδα: μικρά έλκη κατά τη διάρκεια αυτής της θεραπείας που αποτελεί μια συχνή παρενέργεια όταν η περιοχή θεραπείας είναι κοντά στην στοματική κοιλότητα.

# Μακροχρόνιες παρενέργειες

Είναι σπάνιο να αναπτυχθούν σοβαρές, μακροχρόνιες παρενέργειες μετά την ακτινοθεραπεία.

Ωστόσο, οι μακροπρόθεσμες παρενέργειες μπορεί να επηρεάσουν σε μεγάλο βαθμό την ποιότητα ζωής σε ορισμένους ασθενείς. Μερικές πιθανές μακροπρόθεσμες παρενέργειες είναι:

- Μακροπρόθεσμες αλλαγές στο δέρμα:

- Η εμφάνιση του λεμφοιδήματος, ένα πρήξιμο που εμφανίζεται όταν η λεμφαδένες και τα αγγεία έχουν πληγεί από την ακτινοθεραπεία

- Ακράτεια εντέρου, ακράτεια κύστης, στειρότητα και πρόωρη εμμηνόπαυση στις γυναίκες , όταν ακτινοβολείται η περιοχή της λεκάνης. Εάν υπάρχει κίνδυνος στειρότητας μετά από ακτινοθεραπεία, ο γιατρός σας θα συζητήσει όλες τις επιλογές μαζί σας ώστε να προτείνει διαθέσιμη υποστήριξη πριν από τη θεραπεία σας. Μπορεί να είναι πιθανόν για τους άνδρες η κατάψυξη σπέρματος και για τις γυναίκες η διατήρηση των ωαρίων για μελλοντική χρήση

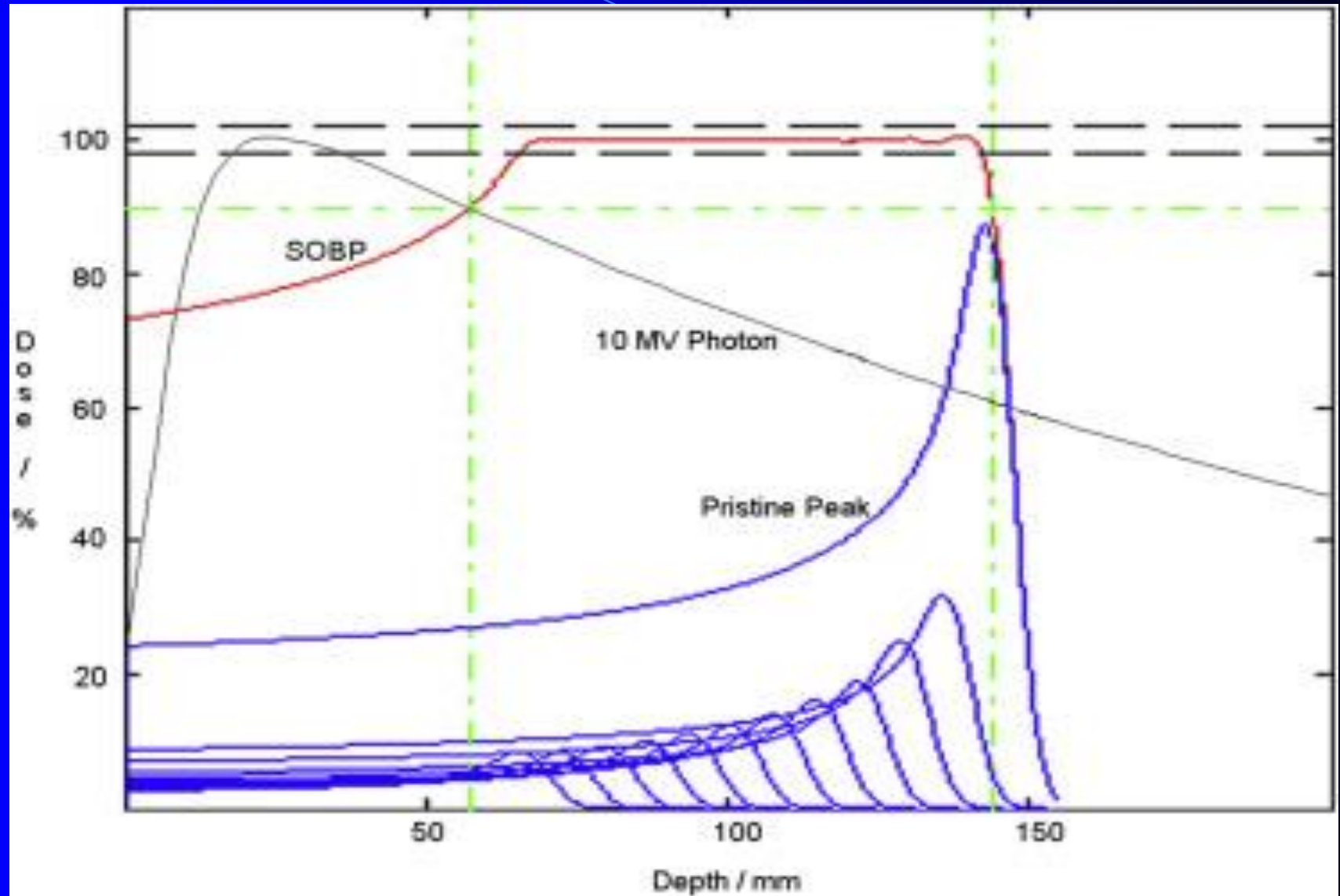
- Νευροπαθητικός πόνος όταν μεγάλα νεύρα βρίσκονται στην ακτινοβοληθείσα περιοχή.

Η ακτινοθεραπεία σχετίζεται με ένα ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ενός δεύτερου όγκου πολλά χρόνια μετά τη θεραπεία. Για να μειωθεί ο κίνδυνος, ο τύπος και η δόση της θεραπείας ακτινοβολίας θα πρέπει να σχεδιαστεί προσεκτικά.

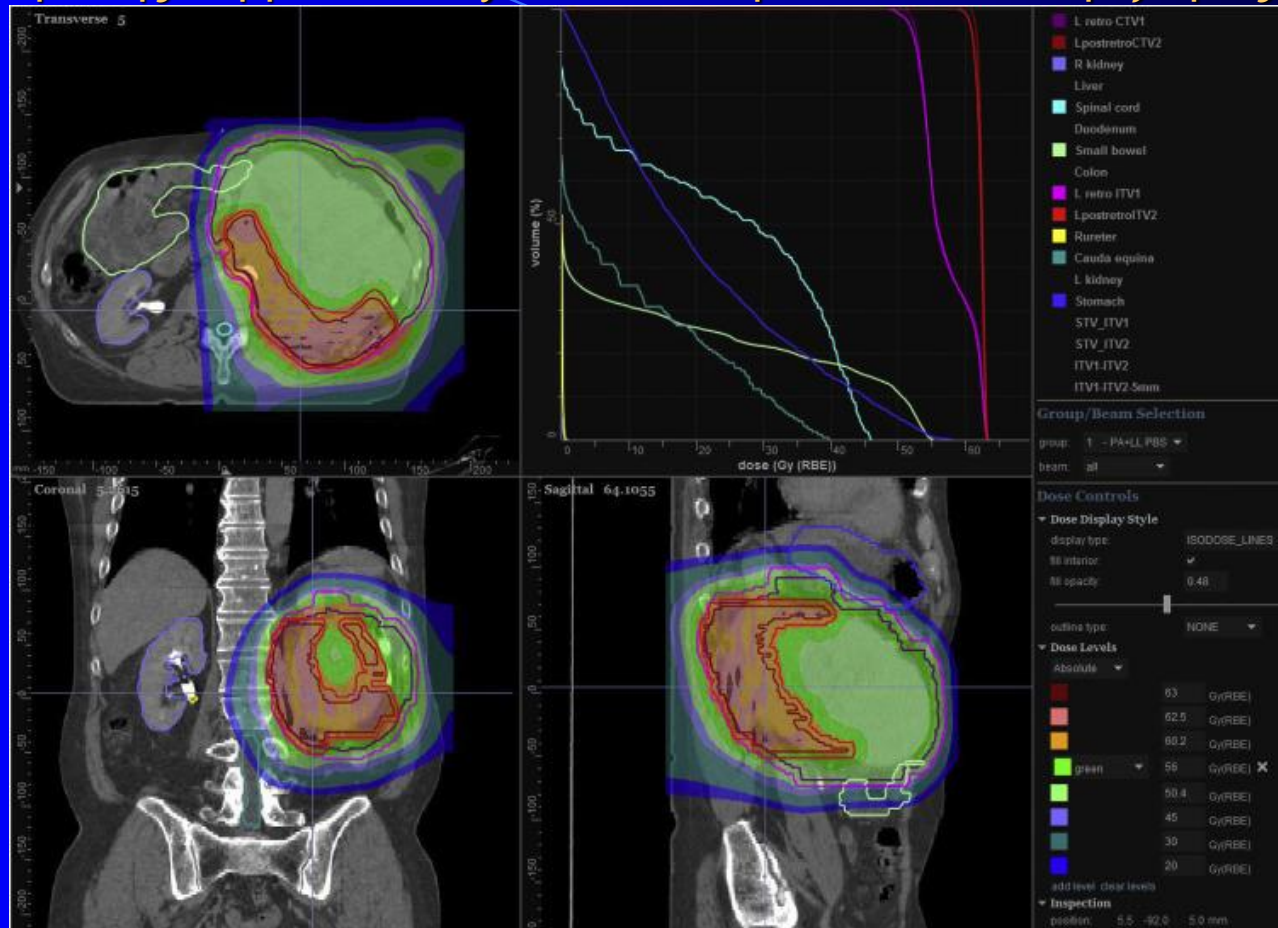
# Άλλες Θεραπείες

- Δέσμη πρωτονίων (proton therapy)
- Υπερθερμία (Hyperthermia)
- SBRT

# Φυσική βάση δέσμης πρωτονίων (κορυφή Bragg)



Λειομυοσάρκωμα οπισθοπεριτοναϊκού χώρου. Προεγχειρητική ΑΚΘ με πρωτόνια. 50.4Gy σε όλη την ΧΕ ενώ το οπίσθιο τμήμα σε κίνδυνο υποτροπής λαμβάνει 60Gy. Δεν ακτινοβολούνται οι πέριξ υγιείς ιστοί!!!



Francis H. Burr Proton Therapy Center, Massachusetts General Hospital,

# Hyperthermia

# Ιστορική αναδρομή

- Είναι δύσκολο ιστορικά να καθορισθεί πότε ακριβώς πρωτοχρησιμοποιήθηκε η υπερθερμία θεραπεία των κακοηθών όγκων. Ο Ιπποκράτης το 370 π.χ. πρώτος αναφέρει στους αφορισμούς του (LXXXVII): "Οι ασθένειες που δε θεραπεύονται με φάρμακα θεραπεύονται με το μαχαίρι. Εκείνες που δε θεραπεύει το μαχαίρι θεραπεύονται με τη φωτιά. Εκείνες που δε θεραπεύει η φωτιά είναι αθεράπευτες." Είναι γνωστό ότι στην εποχή του Ιπποκράτη εφαρμοζόταν θερμικός καυτηριασμός με τη χρησιμοποίηση ακίδων για τη θεραπεία εξωτερικών εξωφυτικών όγκων.



# Ιστορική αναδρομή

- Η δεύτερη αναφορά στη βιβλιογραφία σχετιζόμενη με την επίδραση υψηλών θερμοκρασιών στην υποχώρηση κακοήθων νεοπλασιών έγινε το 1886 από τον Busch. Στην ανακοίνωση αυτή αναφέρεται ότι ασθενής με ιστολογικά επιβεβαιωμένο σάρκωμα εντοπιζόμενο στο πρόσωπο παρουσίασε πλήρη υποχώρηση της νόσου μετά από δύο επεισόδια ερυσίπελα (πυοδερματίτιδα από β-αιμολυτικό στρεπτόκοκκο). Ο ασθενής κατά τη διάρκεια της βακτηριδιακής μόλυνσης ανέπτυξε υψηλό πολυήμερο πυρετό και ακολούθησε βαθμιαία υποχώρηση του μεγέθους του όγκου, με αποτέλεσμα ο ασθενής να ζεί μετά δύο χρόνια χωρίς νόσο. Ακολούθησαν ανακοινώσεις με παρόμοιες παρατηρήσεις για τη στενή σχέση ανάπτυξης πυρετού και υποχώρησης του όγκου.

# Ιστορική αναδρομή

- Το 1893 ο Coley παρουσίασε την ανταπόκριση σε 10 ασθενείς με καρκίνο όταν τους χορήγησε πυρετογόνες ουσίες, χωρίς όμως οι αρχικές παρατηρήσεις του να είναι επαναλήψιμες.
- Το 1910 ο Muller αναφέρθηκε στη δυνητική χρήση υπερθερμίας και ακτινοθεραπείας στη θεραπεία του καρκίνου, ενώ λίγο αργότερα ανακοίνωσε τα πρώτα κλινικά αποτελέσματα δείχνοντας μία σημαντική βελτίωση του ακτινοθεραπευτικού αποτελέσματος με τη χρησιμοποίηση της υπερθερμίας.

# Κλινικές μελέτες (δεκαετία 80)

- Arcangeli et al σε όγκους κεφαλής και τραχήλου
- Perez et al για υποτροπή στο θωρακικό τοίχωμα από Ca μαστού
- Gonzalez et al και Overgaard et al. για το μελάνωμα.
- Από τότε πολλές δημοσιεύσεις έχουν γίνει με κοινή συνισταμένη όλων αυτών ότι ο συνδυασμός ακτινοθεραπείας και υπερθερμίας αυξάνει την πιθανότητα πλήρους ανταπόκρισης και συνεπώς τον έλεγχο της νόσου.

# Ορισμός

- Η αύξηση θερμοκρασίας οφείλεται σε μη-ιονίζουσα ακτινοβολία. Η θερμότητα οφείλεται σε επαγωγικά ρεύματα στον ιστό (ωμική συνιστώσα) και σε κρούσεις πολικών μορίων κυρίως ύδατος (συνιστώσα συχνότητας).
- Η υπερθερμία στην κλινική πράξη ορίζεται σαν η πέρα από το φυσιολογικό ( $35.1^{\circ}\text{C}$ - $37.7^{\circ}\text{C}$ ) ανύψωση της θερμοκρασίας **τοπικά-περιοχικά** σε εύρος από  $42.5^{\circ}\text{C}$  έως  $45^{\circ}\text{C}$ , η **συστηματικά** σε όλο το σώμα σε εύρος  $41.5^{\circ}\text{C}$  έως  $41.8^{\circ}\text{C}$  χωρίς να προκαλεί σοβαρά τοξικά φαινόμενα.

# Ορισμός

- Σαν μέθοδος διαφέρει από το θερμοκαυτηριασμό και τη χειρουργική διαθερμία όσον αφορά τον τρόπο δράσης: οι δύο αυτές μέθοδοι χρησιμοποιούν θερμοκρασίες άνω των  $45^{\circ}\text{C}$  και βασίζονται στην άμεση καταστροφή κυττάρων, ενώ η υπερθερμία έχει βιολογικό τρόπο δράσης που βασίζεται στην αυτόλυση των κυττάρων και στην αδυναμία πολλαπλασιασμού τους.

# Κλινικές μέθοδοι ΥΘ

- *Επιφανειακή*: εξωτερική θέρμανση όγκων σε βάθος μέχρι και 4cm από την επιφάνεια του δέρματος.
- *Εν τω βάθει*: εξωτερική θέρμανση όγκων σε βάθος άνω των 4cm από την επιφάνεια του δέρματος
- *Ενδοϊστική*: χρήση ειδικών κεραιών-εφαρμογέων που εισέρχονται μέσω καθετήρων στον υπό θέρμανση όγκο.
- *Ενδοκοιλοτική*: εκμετάλλευση των φυσιολογικών κοιλοτήτων του ανθρώπινου σώματος (ορθό, οισοφάγος, κόλπος/τράχηλος μήτρας) για θέρμανση παρακείμενων όγκων.
- *Διεγχειρητική*: θέρμανση όγκων κατά τη διάρκεια επέμβασης καθ'όσον ο όγκος είναι άμεσα χειρουργικά προσπελάσιμος.

# Ραδιοβιολογία: Κυτταρικές βλάβες ΥΘ

- **Βλάβη των κυτταρικών μεμβρανών** που με μεταβολή της σύνθεσης, της διαπερατότητας και της ρευστότητας τελικά οδηγούν στο θάνατο του κυττάρου.
- **Βλάβη των λυσοσωμάτων** του κυτταροπλάσματος. Ο λεπτομερής μηχανισμός αναφέρεται στον θρυμματισμό των λυσοσωματικών κυστιδίων και στη καταστροφή των κυττάρων από την απελευθέρωση πεπτικών ενζύμων.
- Βιοχημικές παρατηρήσεις δείχνουν μια αυξημένη δραστηριότητα των **λυσοσωματικών ενζύμων** σε θερμαινόμενα κύτταρα.
- **Θερμική βλάβη των πρωτεϊνών**

# Κυτταρικό επίπεδο

- Οι Roti Roti et al βρήκαν ότι μια μη ειδική καταστροφή των μη ιστονικών πρωτεϊνών του DNA, συμβαίνει μετά από θέρμανση. Άλλοι ερευνητές παρατηρούν θερμική επίδραση σε λειτουργίες των πρωτεϊνών , όπως σε σχέση με το DNA, RNA, στην πρωτεϊνοσύνθεση και στις λειτουργίες της αναπνοής των κυττάρων. Η επίδραση της θερμότητας προκαλεί **μετουσίωση** των πρωτεϊνών που τελικά χάνουν τη διαλυτότητα τους και καθίστανται λειτουργικά αδρανείς .
- Φαίνεται λοιπόν ότι ο "κρίσιμος " στόχος δράσεως της υπερθερμίας είναι η **βλάβη των πρωτεϊνών** στις οργανικές δομές (μεμβράνες, κυτταροσκελετός, λυσοσώματα) και στις λειτουργίες του κυττάρου (κυτταρικός κύκλος -πρωτεϊνοσύνθεση, επιδιορθωτικά ένζυμα), και οδηγεί συνήθως σε **άμεση νέκρωση του κυττάρου** (πηκτικού τύπου). Αντίθετα, στις ιονίζουσες ακτινοβολίες κύριος στόχος είναι το DNA, όπου τα κύτταρα πεθαίνουν όταν προσπαθούν να διαιρεθούν.

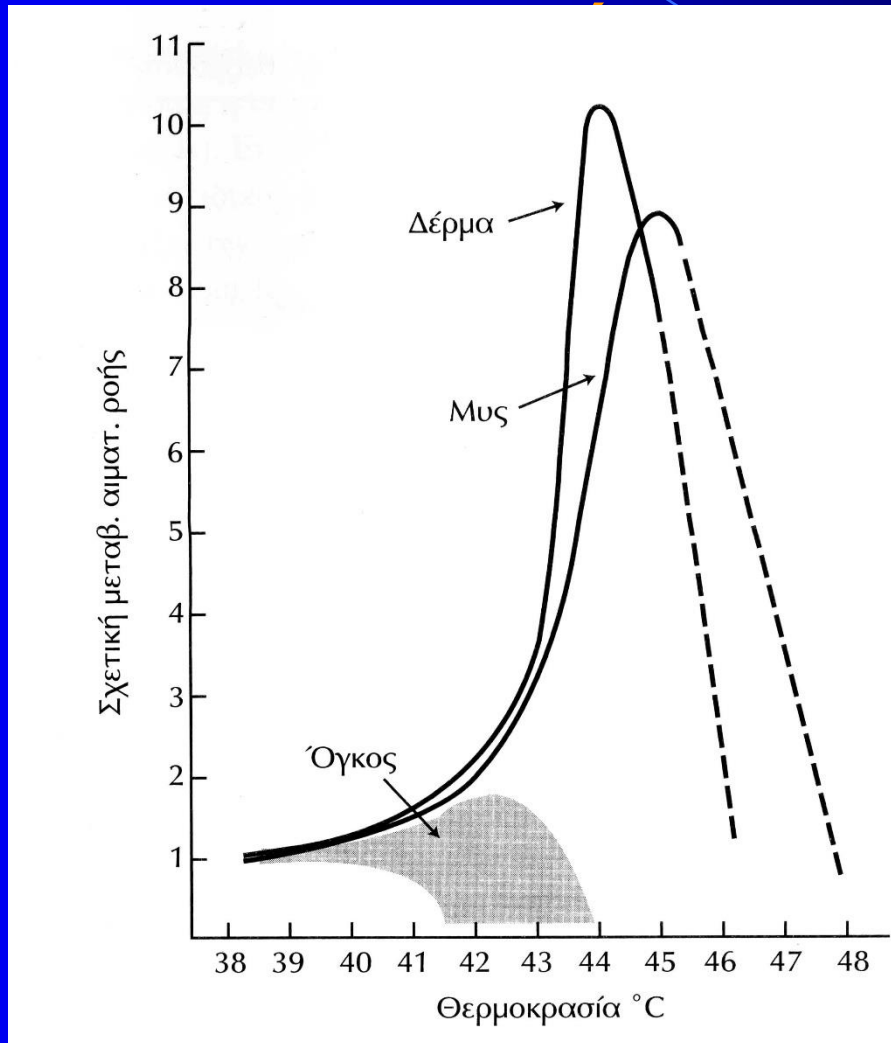


# Κυτταρικό επίπεδο

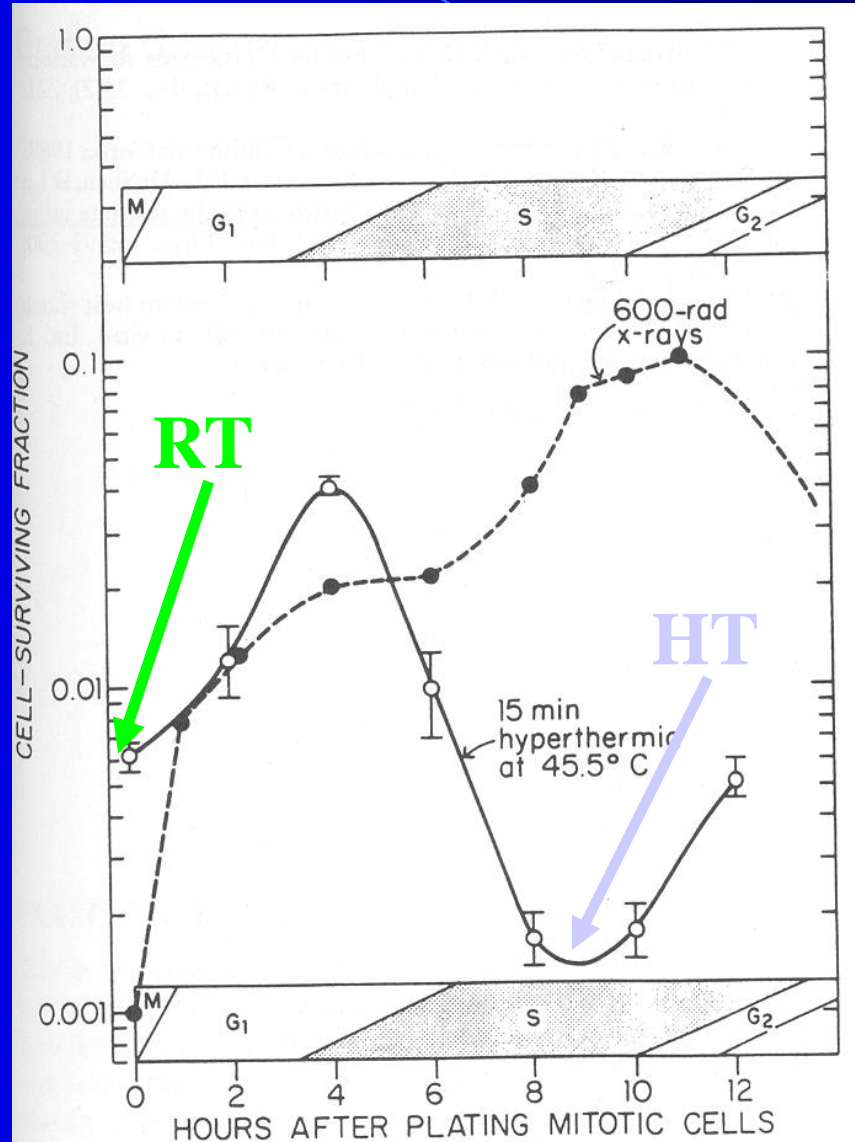
- Τα νεόπλαστα αγγεία του όγκου αναπτύσσονται άτακτα, στερούνται βασικής μεμβράνης και η αιματική ροή είναι ατελής με αποτέλεσμα ανεπαρκή διατροφή και οξυγόνωση των νεοπλασματικών όγκων. Τούτο έχει σαν αποτέλεσμα, χαμηλό pH στο μικροπεριβάλλον του όγκου που συνεπάγεται υποξία και ακτινοαντοχή.
- Τα παραπάνω συνθέτουν και την διαφορετικότητα στη δράση ΥΘ και ακτινοθεραπείας (ΑΚΘ).

<b>ΥΘ</b>	<b>ΑΚΘ</b>
Τα υποξικά / ατελώς διατρεφόμενα κύτταρα είναι πιο θερμοευαίσθητα.	Τα υποξικά / ατελώς διατρεφόμενα κύτταρα είναι πιο ακτινοάντοχα.
Το χαμηλό εξωκυτάριο pH στο μικροπεριβάλλον του όγκου ευνοεί την τοξικότητα της ΥΘ.	Το χαμηλό εξωκυτάριο pH στο μικροπεριβάλλον του όγκου μέσω των ελεύθερων ριζών δεν ευνοεί την τοξικότητα της ΑΚΘ.
Η ΥΘ δρά κυτταρικά στη φάση S που είναι και η πιο ακτινοάντοχη	Η ΑΚΘ δρά κυτταρικά στις φάσεις G/M που είναι και οι πιο θερμοάντοχες
Το υποξικό κέντρο του όγκου με τη χαμηλή αιμάτωση αποτελεί άριστο στόχο της ΥΘ με την αύξηση της θερμοκρασίας σε τοξικά επίπεδα	Το υποξικό κέντρο του όγκου είναι η πιο ακτινοάντοχος περιοχή.
Η αιματική ροή στα αγγεία του όγκου δεν αυξάνεται όταν αυτός θερμαίνεται σε αντίθεση με τους γύρω φυσιολογικούς ιστούς. Έτσι θερμαίνεται εκλεκτικά ο καρκινικός ιστός, ενώ η αύξηση της ροής αίματος στους φυσιολογικούς ιστούς απάγει τη θερμότητα (σχήμα 1).	Καμία μεταβολή αιματικής ροής δεν παρατηρείται στους ιστούς με την ιονίζουσα ακτινοβολία.

# Μεταβολή αιματικής ροής στον όγκο και στους περιβάλλοντες φυσιολογικούς



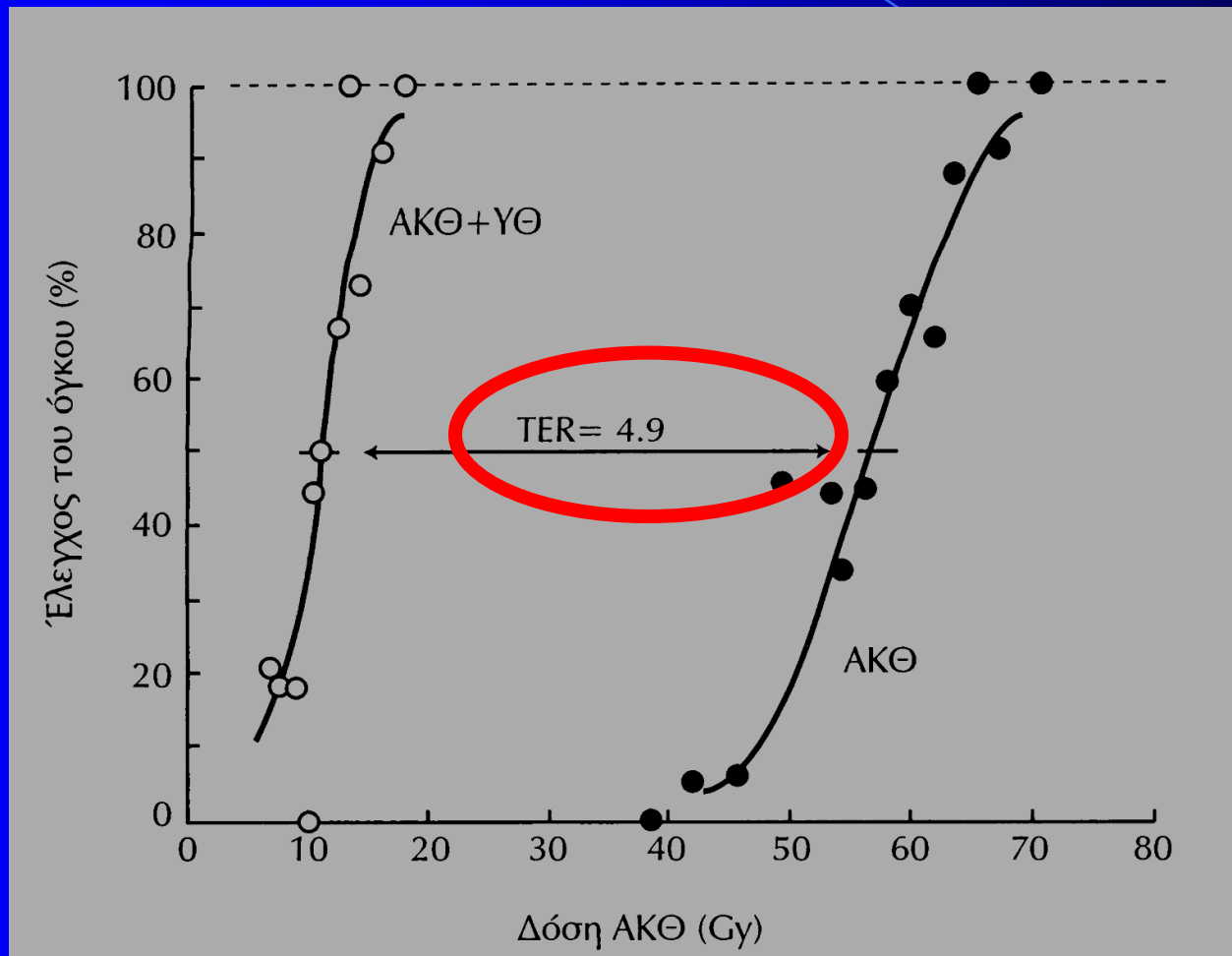
# Hyperthermia and Radiotherapy.



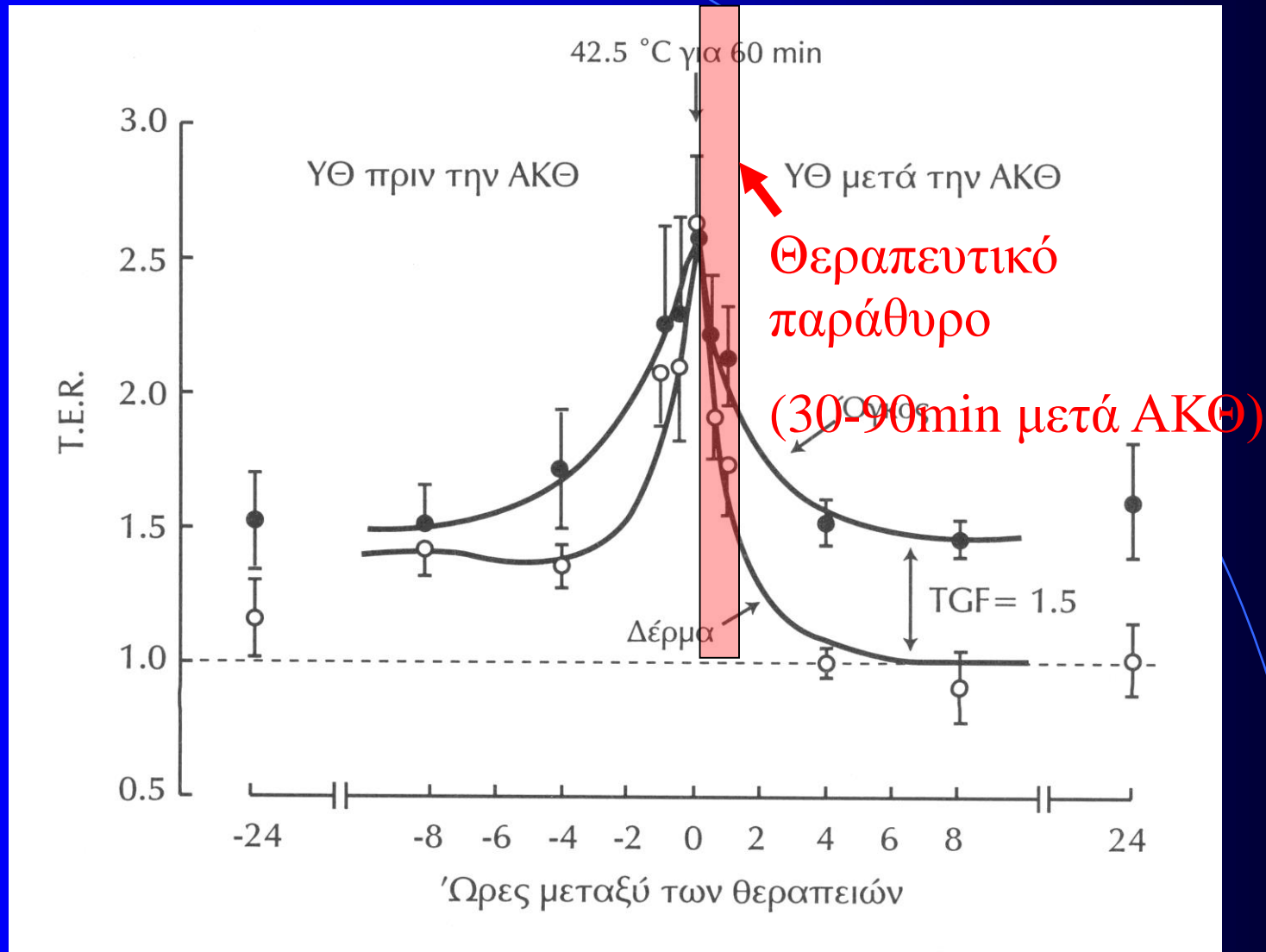
# Βιολογικό αποτέλεσμα της ΥΘ

- TER (Thermal Enhancement Ratio)  
Θερμικός επαυξητικός λόγος:
- Είναι ο λόγος της δόσης ακτινοβολίας για ένα βιολογικό αποτέλεσμα προς τη δόση ΑΚΘ που απαιτείται για το ίδιο βιολογικό αποτέλεσμα σε συνδυασμό με ΥΘ

Παράγοντας TER. Για την ίδια πιθανότητα ελέγχου του όγκου απαιτείται δόση 5 φορές λιγότερη όταν χορηγείται συνδυασμός ΑΚΘ-ΥΘ



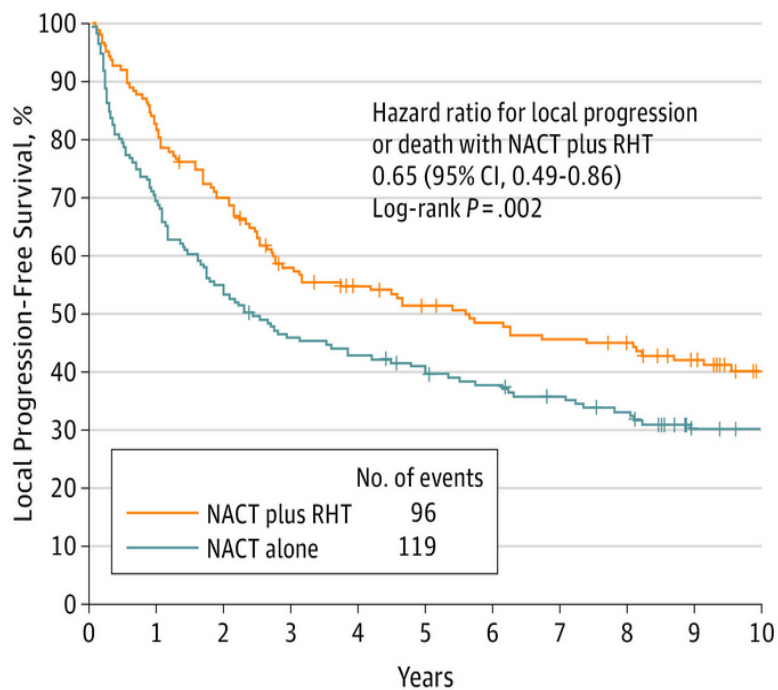
# Μεταβολή TER σε συνάρτηση με την χρονική αλληλουχία ΑΚΘ και ΥΘ



# Effect of Neoadjuvant Chemotherapy Plus Regional Hyperthermia on Long-term Outcomes Among Patients With Localized High-Risk Soft Tissue Sarcoma: The EORTC 62961-ESHO 95 Randomized Clinical Trial

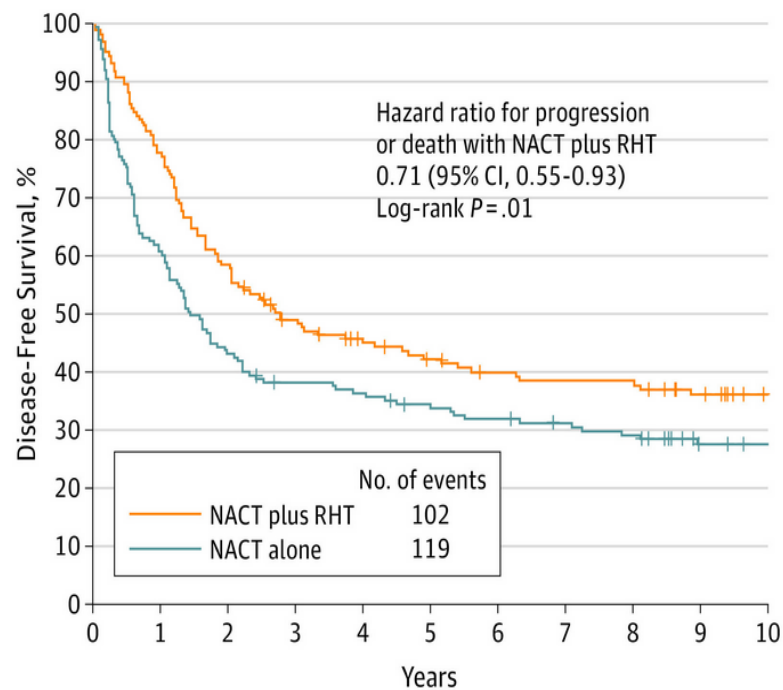
Issels et al. JAMA Oncol. 2018 Apr 1;4(4):483-492.

**A** Local progression-free survival



No. at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
NACT plus RHT	162	134	112	90	80	73	68	64	62	52	40
NACT alone	167	115	89	74	69	64	58	53	48	36	32

**B** Disease-free survival

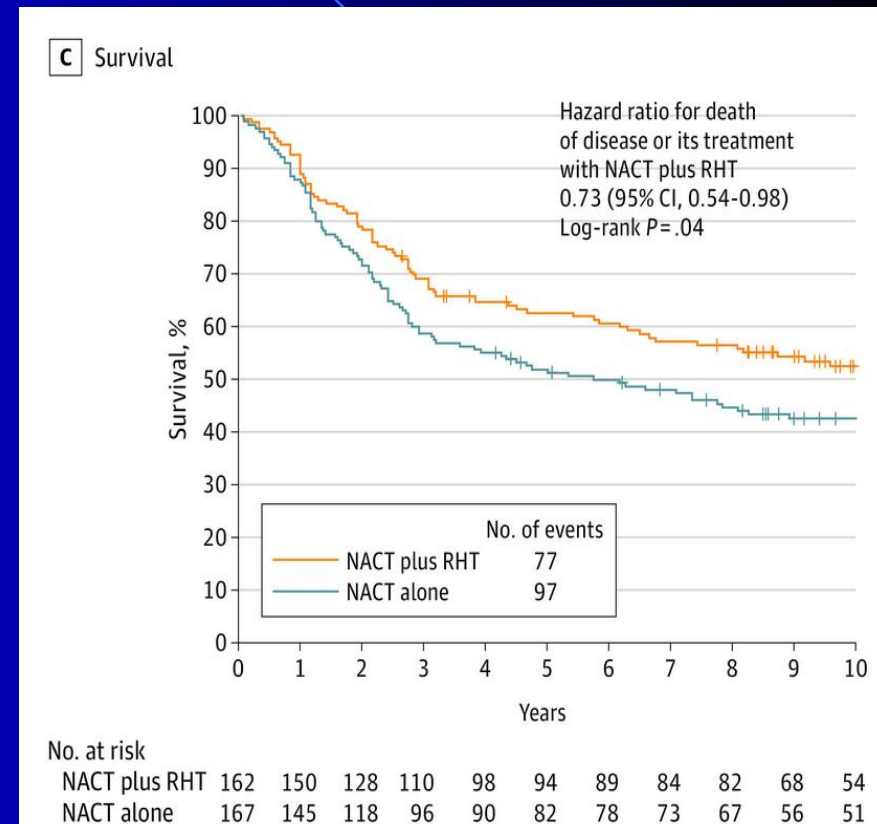


No. at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
NACT plus RHT	162	126	94	75	66	59	54	52	52	44	36
NACT alone	167	100	72	61	58	53	49	46	43	33	29



# Hyperthermia plus chemotherapy for sarcomas

A total of 341 patients were randomized, and 329 (median [range] age, 51 [18-70] years; 147 women, 182 men) were eligible for the intention-to-treat analysis. By December 2014, 220 patients (67%; 95% CI, 62%-72%) had experienced disease relapse, and 188 (57%; 95% CI, 52%-62%) had died. Median follow-up was 11.3 years. Compared with neoadjuvant chemotherapy alone, adding regional hyperthermia improved local progression-free survival (hazard ratio [HR], 0.65; 95% CI, 0.49-0.86;  $P = .002$ ). Patients randomized to chemotherapy plus hyperthermia had prolonged survival rates compared with those randomized to neoadjuvant chemotherapy alone (HR, 0.73; 95% CI, 0.54-0.98;  $P = .04$ ) with 5-year survival of 62.7% (95% CI, 55.2%-70.1%) vs 51.3% (95% CI, 43.7%-59.0%), respectively, and 10-year survival of 52.6% (95% CI, 44.7%-60.6%) vs 42.7% (95% CI, 35.0%-50.4%).



# SBRT and sarcomas

- As preoperative setting
- As option for oligometastatic disease



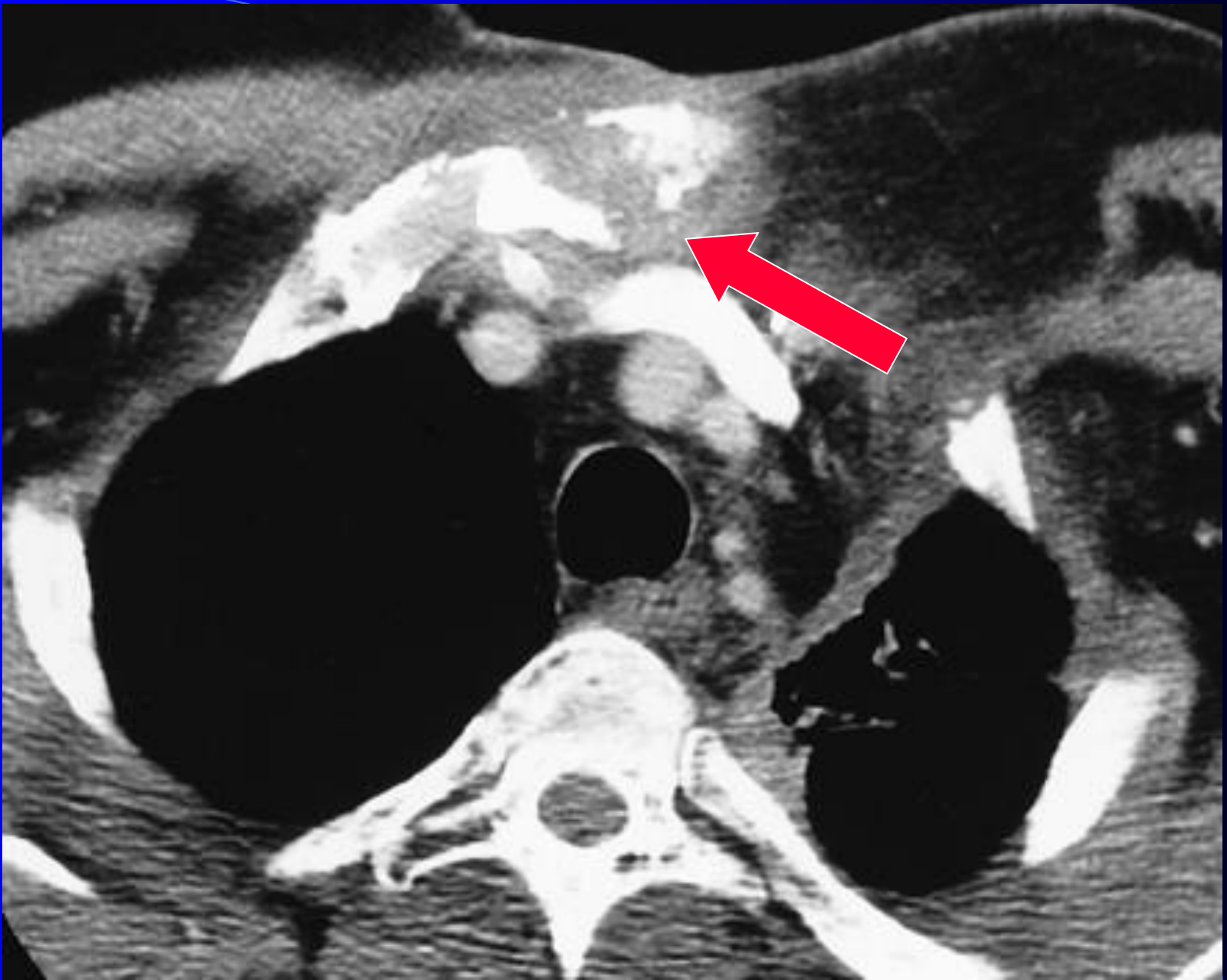
This illustrates a classic oligometastatic STS case—a 47-year-old female with a 6-year disease free interval from uterine leiomyosarcoma presented with a single site of bony involvement. Recommendation following systemic therapy was for aggressive consolidative local therapy with SBRT. **a** A representative T1+c MRI image of the left iliac bone metastasis. **b** The SBRT plan dosed to 24 Gy in a single fraction to the tumor. Her oligometastasis appears treated and remains stable 14 months following treatment

Texas MD Anderson cancer center  
Radiation oncology Dpt

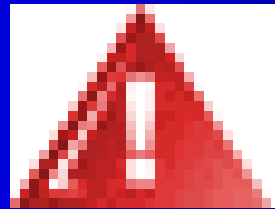
# Παλαιές τεχνικές



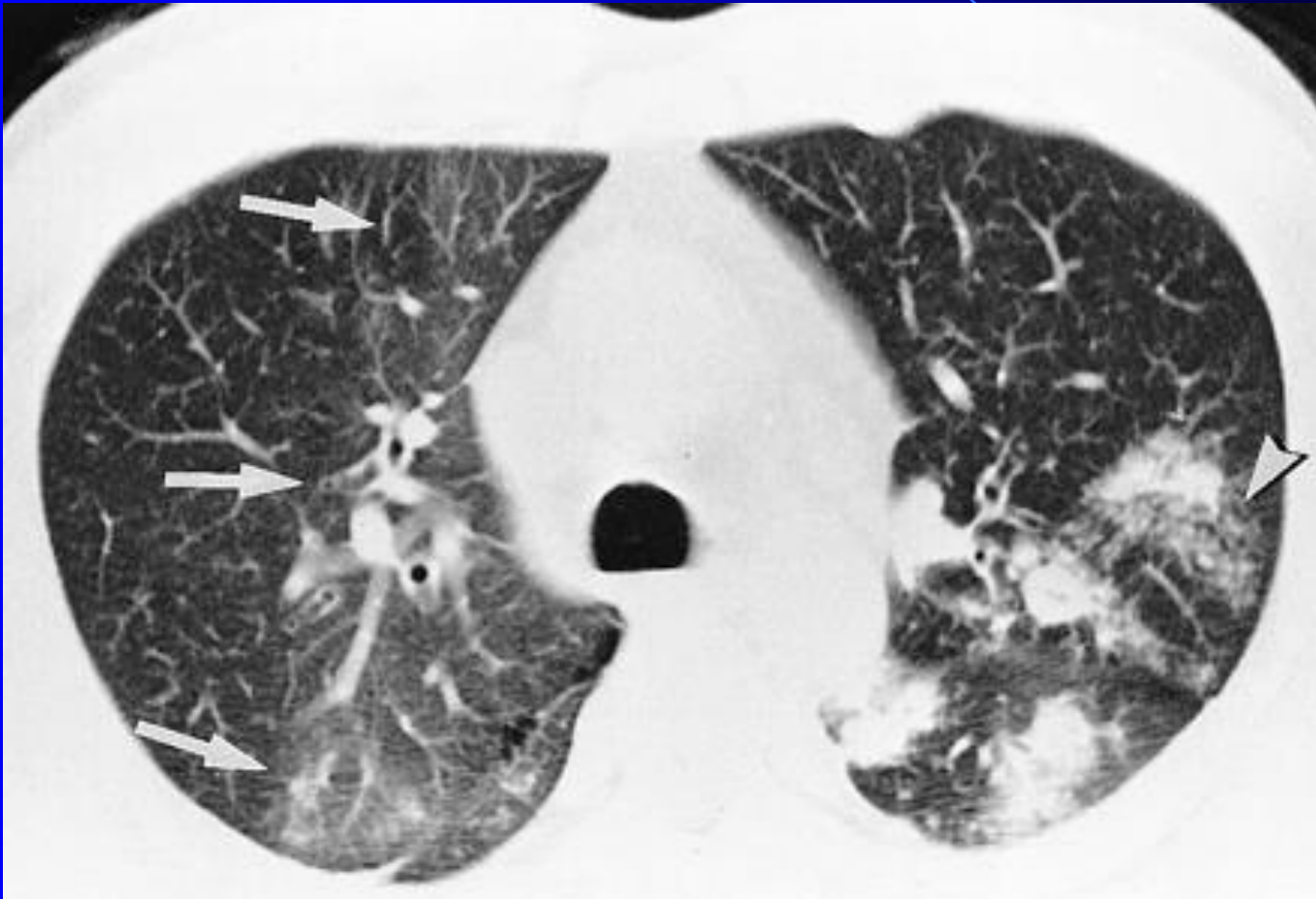
Osteosarcoma in a 60-year-old man 15 years after postoperative radiation therapy (60 Gy) for bronchogenic carcinoma



- 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



SERIE

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

