

Krzysztof Bujko

Zakład Radioterapii, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa

# Podstawy radioterapii

## Basics of radiation therapy

### STRESZCZENIE

W artykule omówiono podstawowe zagadnienia związane z radioterapią nowotworów: rodzaje radioterapii, zasady jej planowania i podawania, mechanizm działania promieniowania jonizującego na

tkanki oraz wczesne i późne powikłania popromienne. Podano także zasady kojarzenia radioterapii z chemioterapią, hormonoterapią i leczeniem chirurgicznym.

**Gastroenterologia Kliniczna 2010, tom 2, nr 4, 121–126**

**Słowa kluczowe: radioterapia, radiobiologia**

### ABSTRACT

The paper describes the basics of radiation therapy in oncology: the types of radiotherapy, the principles of radiotherapy planning and administration, the mechanisms of interaction between ionizing radia-

tion and tissues, and early and late post-radiation complications. The basic principles of combining radiation therapy with chemotherapy, hormone therapy, and surgical treatment are also discussed.

**Gastroenterologia Kliniczna 2010, tom 2, nr 4, 121–126**

**Key words: radiation therapy, radiobiology**

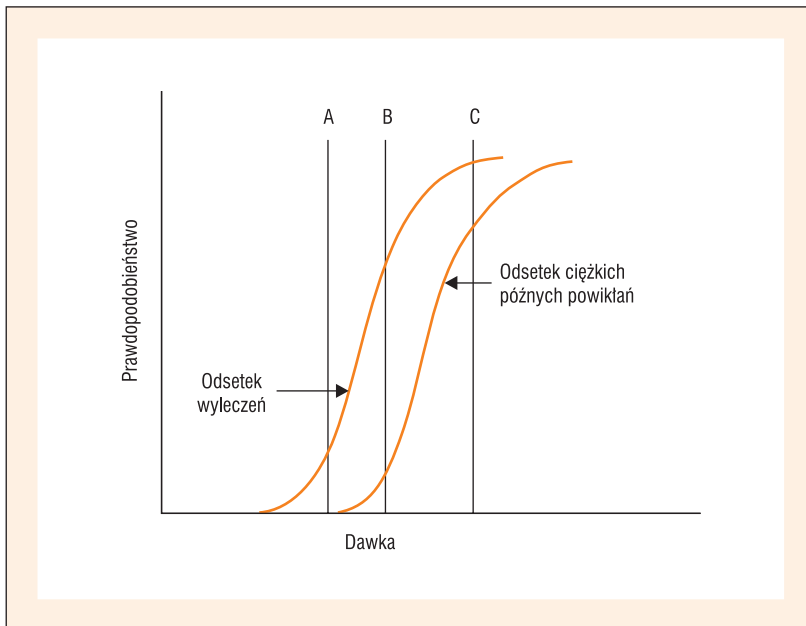
### WSTĘP

Radioterapia jest dziedziną wykorzystującą lecznicze właściwości promieniowania jonizującego. Najczęstszą formą jej zastosowania jest napromieniowanie wiązkami zewnętrznymi wytworzonymi przez przyspieszacz liniowy. Postęp technologiczny spowodował, że obecnie napromienianie jest bardziej skuteczne niż dawniej wskutek wprowadzenia technik radioterapii konformalnej. Termin ten oznacza, że obszar napromieniany wysoką, jednorodną dawką jest dopasowany do kształtu guza w trzech wymiarach. Objętość napromienianych zdrowych tkanek została więc ograniczona do niewielkiego marginesu wokół nowotworu. W konsekwencji, dawka w guzie mogła zostać podwyższona. Zapewniło to poprawę wyników przy podobnym ryzyku późnych i wczesnych powikłań. Planowanie napromie-

niania jest oparte najczęściej na badaniu tomografii komputerowej. W warstwach poprzecznych tego badania, w systemie komputerowym do planowania leczenia, lekarz radioterapeuta zaznacza granice guza, otrzymując obszar litego guza (GTV, *gross tumor volume*). Następnie dodatkowo wokół guza zaznacza granice tkanek mogące zawierać mikroskopowe ogniska raka, otrzymując kliniczny obszar tarczowy (CTV, *clinical target volume*). Radioterapia składa się zazwyczaj z dwóch etapów. Mniejszą dawką napromieniania i z większą skutecznością można uzyskać zniszczenie mikroskopowych ognisk nowotworu w porównaniu z guzem litym widocznym w badaniach obrazowych. Dlatego w pierwszym etapie napromieniany jest CTV, zazwyczaj do dawki około 50 Gy podawanej w dziennych frakcjach po 2 Gy. W drugim etapie leczenia jest napromieniany tylko GTV do łącznej dawki zazwyczaj

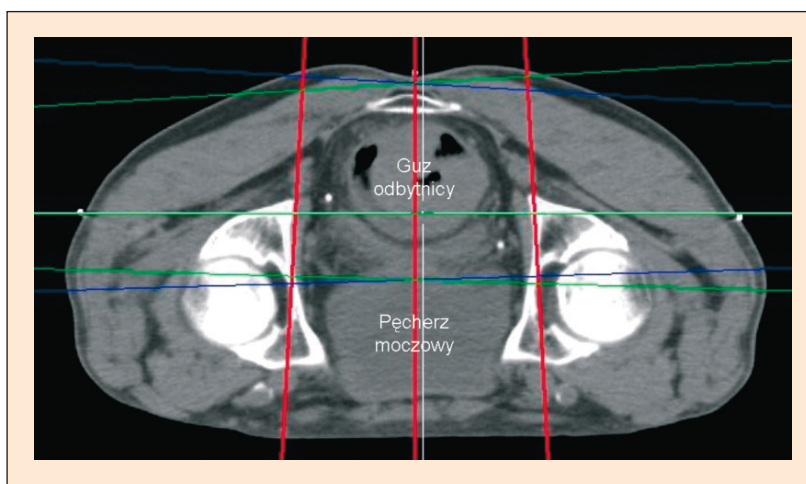
### Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Bujko  
Zakład Radioterapii, Centrum Onkologii  
— Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie  
ul. Roentgena 5, 02–781 Warszawa  
e-mail: bujko@coi.waw.pl



**Rycina 1.** Zależność między wzrostem dawki napromieniowania a ryzykiem wystąpienia ciężkich, późnych powikłań

Na rycinie pokazano, że wraz ze wzrostem dawki zwiększa się prawdopodobieństwo zniszczenia nowotworu. Niestety, równoległe wzrasta prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkich, późnych powikłań. Radioterapeuci, dobierając dawkę napromieniowania, uwzględniają kompromis pomiędzy ryzykiem niewyleczenia a ryzykiem wystąpienia ciężkich powikłań. Najczęściej wybiera się dawkę na granicy tolerancji — poziom B, która powoduje wyleczenie u znaczącego odsetka chorych, ale jednocześnie powoduje niewielkie narażenie na ciężkie powikłania. Dążenie do całkowitego uniknięcia powikłań sprawiałoby, że skuteczność leczenia byłaby niewielka (poziom dawki A). Z kolei, dążenie do wyleczeń u wszystkich chorych (poziom dawki C) doprowadziłoby do wysokiego, nie do zaakceptowania, odsetka ciężkich powikłań. Wybór dawki jest więc dyktowany tolerancją tkanek zdrowych, a w metodę jest wpisane niewielkie ryzyko ciężkich powikłań.



**Rycina 2.** Układ trzech wiązek napromieniowania (jedna tylna i dwie boczne) przed operacją u chorego na raka odbytnicy

Na rycinie przedstawiono układ trzech wiązek napromieniowania (jedna tylna i dwie boczne) przed operacją u chorego na raka odbytnicy. Ułożenie chorego na brzuchu, guz odbytnicy wraz z okolicznymi węzłami chłonnymi, które mogą zawierać ogniska raka, znajduje się na przecięciu tych trzech wiązek i otrzymuje wysoką dawkę o dużej jednorodności. Ten układ wiązek napromieniowania chroni przed otrzymaniem wysokiej dawki przez pęcherz moczowy, jelito cienkie i kości udowe. Są to narządy narażone na późne powikłania popromienne. Dodatkowo, jelito cienkie jest chronione poprzez wypchnięty pęcherz moczowy, który odpycha je poza pole napromieniowania.

wahającej się pomiędzy 60 Gy a 70 Gy. Do GTV i CTV jest dodawany margines (zazwyczaj 0,5–1 cm) w celu uzyskania planowanego obszaru tarczowego (PTV, *planning target volume*); PTV zapewnia podanie w GTV i CTV wysokiej jednorodnej dawki pomimo codziennych, nieuniknionych niedokładności w precyzji ułożenia chorego na aparacie terapeutycznym i ruchomości narządów. Zaznaczane są także granice narządów krytycznych, czyli tych organów, w których przekroczenie dawek tolerancji powoduje ciężkie, późne powikłania (ryc. 1). Zadaniem fizyka jest zaplanowanie takiej liczby, kształtu i różnych parametrów wiązek napromieniowania, aby podać wysoką, jednorodną dawkę w guzie. Jednocześnie dawka otrzymywana przez narządy krytyczne nie powinna przekraczać ich tolerancji (ryc. 2). Rozkład dawki jest obliczony w całej objętości guza i w narządach narażonych na późne powikłania.

Inną formą radioterapii jest brachyterapia polegająca na leczeniu za pomocą izotopów promieniotwórczych umieszczonych w jamach ciała lub wkłuwanych bezpośrednio w tkankę nowotworową. Przykładem jest leczenie chorych na wczesnego raka stercza i raka szyjki macicy. Brachyterapia ma także zastosowanie w leczeniu paliatywnym, na przykład u chorych na raka przełyku i płuca. Zasady planowania brachyterapii są podobne do opisanych powyżej zasad planowania radioterapii wiązkami zewnętrznymi.

Izotopy mogą być także podawane dożylnie. Przykładem jest leczenie chorych na raka tarczycy izotopem jodu lub stosowanie izotopu strontu w leczeniu chorych z przerzutami do kości.

Skuteczność przeciwnowotworowa napromieniowania zależy od typu histologicznego guza. Do nowotworów promienioczułych należą: chłoniaki, nasieniaki, raki drobnokomórkowe płuca; do średniopromienioczułych — raki płaskonabłonkowe, na przykład rak przełyku; do promienioopornych — glejaki, czerniaki, gruczolakoraki przewodu pokarmowego.

Szacuje się, że około 50% wszystkich chorych na nowotwory złośliwe jest leczonych napromieniowaniem bezpośrednio po zdiagnozowaniu choroby lub później w trakcie jej przebiegu. Około 60% chorych jest napromienianych z intencją wyleczenia; pozostałe 40% chorych leczy się w celu uzyskania efektu paliatywnego.

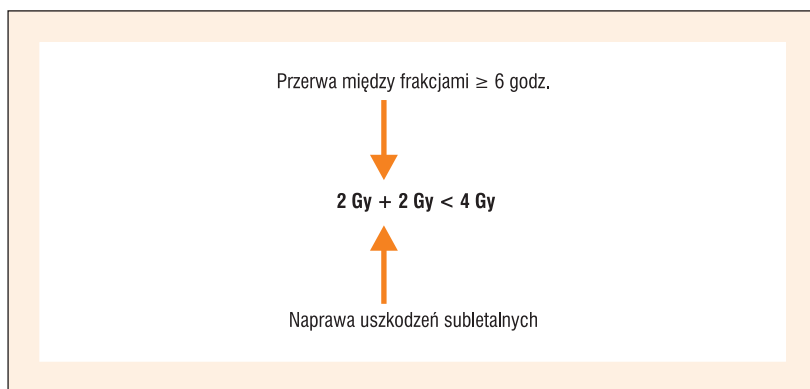
## DZIAŁANIE PROMIENIOWANIA JONIZUJĄCEGO NA TKANKI

W radioterapii najczęściej używa się promieniowania X, które jest rodzajem promieniowania elektromagnetycznego. Wysoka częstotliwość fal powoduje jonizację w tkankach. Jonizacja powstaje w wyniku wybicia elektronu z orbity atomu przez falę elektromagnetyczną. Wolne elektrony powodują wytworzenie wolnych rodników, czyli cząstek z niesparowanym elektronem na ostatniej orbicie. Na przykład, w wyniku radiolizy wody powstaje rodnik wodorotlenowy, czyli jon OH pozbawiony elektronu. Wolne rodniki są cząstkami o dużej reaktywności chemicznej.

Strukturą szczególnie podatną na uszkodzenia w wyniku jonizacji jest DNA jądra komórkowego. Celem radioterapii jest uszkodzenie DNA komórek nowotworu — w wyniku efektu bezpośredniego i pośredniego. Uszkodzenie DNA na skutek efektu bezpośredniego powstaje, gdy wolny elektron, trafiając w nić DNA, uszkodzi ją. Efekt pośredni zachodzi w wyniku uszkodzenia struktury DNA przez wolne rodniki. Większość uszkodzeń powstaje w wyniku efektu pośredniego. W ciągu 6–8 godzin po napromienianiu, enzymy mogą naprawić część uszkodzeń DNA (ryc. 3). Niektóre uszkodzenia są nienaprawialne, na przykład gdy dochodzi do przerywania dwóch nici DNA na tym samym poziomie i przerywania chromosomu. W konsekwencji komórka traci zdolność do nieograniczonych podziałów. Zahamowanie podziałów klonogennych komórek guza jest ostatecznym celem radioterapii. Napromieniowanie zwykle nie powoduje natychmiastowego zniszczenia komórki. Uszkodzona komórka może wyglądać morfologicznie na niezmienną. Może ona także kontynuować swoje funkcje, a nawet wykonać jeszcze kilka podziałów. Dopiero po pewnym czasie, w momencie usiłowania dokonania kolejnego podziału komórkowego, następuje liza wszystkich komórek potomnych. Proces ten jest nazywany śmiercią mitotyczną komórki. Napromieniana komórka może także zginąć w przebiegu apoptozy, czyli zaprogramowanej śmierci komórki.

## WCZESNE I PÓŹNE POWIKŁANIA POPROMIENNE

Nie jest możliwe napromieniowanie wyłącznie obszaru guza nowotworowego. Zawsze obszar wysokiej dawki obejmuje także zdrowe



Rycina 3. Zależność efektu biologicznego od wysokości dawki frakcyjnej

Efekt biologiczny dawki 4 Gy podanej w dwóch frakcjach jest mniejszy niż efekt biologiczny dawki 4 Gy podanej jednorazowo. Jeżeli pomiędzy podaniem dawek frakcyjnych jest zachowana przerwa co najmniej 6 godzin, wówczas enzymy naprawiają część uszkodzeń DNA (t.z. uszkodzeń subletalnych), zmniejszając skuteczność napromieniania. Naprawa uszkodzeń subletalnych pomiędzy dawkami frakcyjnymi powoduje, że efekt biologiczny zależy od wysokości dawki frakcyjnej.

tkanki znajdujące się w bezpośrednim sąsiedztwie nowotworu. Powoduje to powikłania popromienne, które dzielą się na wczesne i późne.

Powikłania wczesne dotyczą tkanek, których komórki stale się mnożą, szpiku kostnego oraz wszystkich nabłonków: na przykład skóry, przewodu pokarmowego, dróg moczowych. Czas klinicznego ujawnienia się tych uszkodzeń zależy od czasu życia zróżnicowanych komórek dojrzałych. Po rozpoczęciu napromieniania powstawanie nowych komórek zostaje zahamowane. Natomiast wytworzone uprzednio komórki dojrzałe, pełnią swoją funkcję przez pewien czas, dopóki nie zginą. Na przykład czas życia neutrocytów we krwi wynosi około 2 tygodnie. A zatem po tym czasie od rozpoczęcia napromieniania ujawnią się wczesne powikłania w postaci neutrocytopenii. Z kolei powierzchowne komórki nabłonka skóry żyją około 3 tygodni i po tym czasie od rozpoczęcia napromieniania ujawnia się skórnny, ostry odczyn popromienny, początkowo w postaci zaczerwienienia, a następnie płytkich owrzodzeń. Przetrwale po napromienianiu pojedyncze komórki pnia, na przykład warstwy podstawnej skóry, szybko mnożąc się, doprowadzają do odnowy tkanki w czasie 1, 2 tygodni po leczeniu. Powikłania wczesne, aczkolwiek sprawiające chorym duże dolegliwości, goją się więc szybko i pozostają zazwyczaj bez dalszych konsekwencji.

Powikłania późne ujawniają się klinicznie po paru miesiącach, a nawet latach od napromieniania. Dotyczą one wolno proliferujących tkanek, na przykład: płuc, nerek, wątroby,

naczyń krwionośnych i układu nerwowego. Powikłania te powstają w wyniku śmierci komórek miększu narządów i/lub zmian w drobnych naczyniach krwionośnych. W konsekwencji dochodzi do niewydolności narządów, rozległych zwłóknień, martwicy lub przewlekłych owrzodzeń. Ryzyko powstania tych powikłań stanowi istotne ograniczenie możliwości podania wysokiej dawki napromieniania. Powikłania te mogą stanowić zagrożenie życia, spowodować kalectwo lub konieczność operacji. Ryzyko powikłań powoduje, że radioterapeuta, planując napromienianie, najczęściej nie może podać dawki dostatecznie wysokiej, zapewniającej zniszczenie guza u wszystkich chorych. Musi wybrać mniejszą, na granicy tolerancji narządów krytycznych. Oznacza to niewielkie ryzyko powstania groźnych późnych powikłań, które jest wpisane w metodę (ryc. 1). Do narządów, których wrażliwość na napromienianie ogranicza podanie wysokiej dawki, należą na przykład: rdzeń kręgowy, płuca, nerki, naczynia wieńcowe. Przekroczenie dawek tolerancji w tych narządach może spowodować odpowiednio tetraplegię, zgon z powodu niewydolności oddechowej, niewydolność nerek, zawał serca.

### ZASADY PODAWANIA (FRAKCJONOWANIA) DAWKI

Jednostką dawki napromieniania jest *grey* (Gy) lub *centygrey* (cGy; 1 Gy = 100 cGy). Dawka napromieniania 1 Gy oznacza, że w tkance o masie 1 kg została pochłonięta energia 1 J.

Skuteczność biologiczna napromieniania wzrasta wraz z wysokością dawki frakcyjnej. Na przykład skuteczność biologiczna dawki 25 Gy podanej we frakcjach po 5 Gy w czasie jednego tygodnia odpowiada w przybliżeniu dawce 44 Gy podanej we frakcjach po 2 Gy w czasie 4, 5 tygodni. Podłoże biologiczne tego zjawiska jest związane z naprawą przez enzymy komórkowe części uszkodzeń popromiennych (ryc. 3).

### RADIOTERAPIA RADYKALNA

Napromienianie samodzielne lub skojarzone z chemioterapią lub hormonoterapią.

Napromienianie radykalne jest obecnie stosunkowo rzadko stosowane samodzielnie; częściej kojarzy się je z chemioterapią lub hor-

monoterapią. Napromienianie samodzielne stosuje się na przykład u chorych z wczesnym rakiem głośni, stercza, glejakami o niskiej złośliwości, a także, gdy schorzenia towarzyszące uniemożliwiają kojarzenie radioterapii z chemioterapią. Skojarzenie napromieniania z chemioterapią zwiększa skuteczność leczenia. Wynika to między innymi ze współdziałania przestrzennego obu metod; napromienianie jest nacelowane na zniszczenie ogniska pierwotnego i przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych, natomiast chemioterapia ma na celu zniszczenie subklinicznych przerzutów odległych. Chemioterapia zwiększa także skuteczność miejscową radioterapii. Dwa mechanizmy mogą być odpowiedzialne za ten efekt. Efekt addytywny powstaje wówczas, gdy do działania cytotoksycznego napromieniania zostanie dodane działanie cytotoksyczne chemioterapii. Efekt synergistyczny powstaje wówczas, gdy oprócz prostego zsumowania cytotoksycznego działania obu metod, dochodzi do wzmocnienia uszkadzającego działania radioterapii przez chemioterapię. Wzmocnienie to może polegać na zmniejszeniu możliwości naprawy popromiennych uszkodzeń przez komórkę nowotworową. Najczęściej stosowanymi radiouczulaczami są cisplatyna i 5-fluorouracyl. Unika się kojarzenia cytostatyków, których działania niepożądane nakładają się na efekty uboczne napromieniania, na przykład efekt kardiotoksyczny adriamycyny może nałożyć się na efekt kardiotoksyczny napromieniania śródpiersia.

Najsilniejszy efekt wzmocnienia działania radioterapii przez chemioterapię występuje, gdy obie metody stosowane są jednocześnie. Niestety, wzrasta wówczas toksyczność leczenia w porównaniu z sekwencyjnym stosowaniem obu metod. Do nowotworów, w których skojarzenie jednoczasowe chemio- i radioterapii jest stosowane rutynowo, należą: rak płuca zarówno drobno-, jak i niedrobnokomórkowy, zaawansowane raki regionu głowy i szyi, rak szyjki macicy, glejak o wysokiej złośliwości, rak przełyku, rak odbytnicy i rak kanału odbytu.

Radioterapia może być również kojarzona z hormonoterapią. U chorych na raka stercza o wysokim ryzyku nawrotu udowodniono poprawę długoletnich przeżyć, jeżeli leczenie hormonalne w postaci podawania analogów LHRH (*luteinizing hormone-releasing hormone*) było stosowane krótkotrwale przed radioterapią i/lub przez 2, 3 lata po radioterapii.



**Tabela 1.** Wskazania do napromieniania uzupełniającego operację R0 (mikroskopowo i makroskopowo doszczętną)

1. Przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych, szczególnie jeśli są liczne i/lub torebka węzłów jest nacieczona
2. Bliski margines cięcia chirurgicznego (1–2 mm)
3. Nacieki raka w naczyniach krwionośnych lub chłonnych
4. Nacieki okołonerwowe
5. Niski stopień zróżnicowania histologicznego
6. Oszczędzający zabieg chirurgiczny (rak piersi i mięsaki tkanek miękkich)

## KOJARZENIE NAPROMIENIANIA Z LECZENIEM CHIRURGICZNYM

Napromienianie może być zastosowane przed lub po operacji w celu zmniejszenia ryzyka nawrotu miejscowego. Napromienianie podaje się zazwyczaj po operacji, gdyż wynik badania patologicznego materiału pooperacyjnego umożliwia oszacowanie ryzyka nawrotu miejscowego i ustalenie wskazań.

W kojarzeniu radioterapii z chirurgią wykorzystuje się wspomnianą uprzednio dużą skuteczność napromieniania w niszczeniu mikroskopowych ognisk nowotworu, które mogą pozostać w łożu pooperacyjnej. Oprócz zmniejszenia ryzyka nawrotu miejscowego, napromienianie umożliwia niekiedy przeprowadzenie nieokaleczającego zabiegu chirurgicznego. Przykładem może być wczesny rak piersi, gdzie zamiast okaleczającej amputacji piersi chirurg usuwa tylko guz z niewielkim marginesem. Napromienianie pooperacyjne ma za zadanie zniszczyć komórki raka, które mogły pozostać po takim zabiegu. Innym przykładem jest wczesny rak odbytnicy, gdzie zamiast okaleczającej amputacji można wykonać miejscowe wycięcie guza z pełną ścianą jelita po uprzednim napromienianiu. Niestety napromienienie nie zapobiega wszystkim nawrotom — ich odsetek zostaje zmniejszony o około 50–80%. Napromienianie, jeśli jest zastosowane przed operacją, może zmniejszyć masę guza i w przypadku dużych guzów, pierwotnie nieresekcyjnych, umożliwić ich wycięcie. Ten sposób leczenia jest rutynowo stosowany u chorych na raka odbytnicy.

Wskazania do napromieniania uzupełniającego operację R0 (makro- i mikroskopowo doszczętną) są ustalane na podstawie oszacowania ryzyka nawrotu miejscowego. Jeżeli jest on mały, poniżej 10%, to zazwyczaj napro-

mienianie nie jest stosowane. Spodziewany wówczas zysk kliniczny nie równoważy ujemnej strony napromieniania, jakim jest możliwość wystąpienia ciężkich, późnych powikłań. W tabeli 1 wymieniono czynniki, które wskazują na wysokie ryzyko nawrotu miejscowego i które są jednocześnie potencjalnym wskazaniem do napromieniania uzupełniającego zabieg. Napromienianie pooperacyjne samodzielne lub w skojarzeniu z chemioterapią znalazło rutynowe zastosowanie u chorych z dużym ryzykiem nawrotu miejscowego w następujących nowotworach: inwazyjny rak piersi (niemal zawsze po wycięciu miejscowym i po amputacji piersi z powodu raka zaawansowanego), zaawansowany miejscowo rak żołądka, raki regionu głowy i szyi, mięsaki tkanek miękkich, glejaki, rak odbytnicy, rak szyjki i trzonu macicy, rak stercza. Napromienianie przedoperacyjne samodzielne lub w skojarzeniu z chemioterapią jest rutynowo stosowane u chorych z dużym ryzykiem nawrotu w następujących przypadkach: rak przełyku, rak odbytnicy, mięsaki tkanek miękkich. Bezwzględny wskazaniami do napromieniania pooperacyjnego jest dodatni margines cięcia chirurgicznego (operacja R1) lub operacja makroskopowo niedoszczętna (R2), w przypadku gdy pozostawiony fragment guza jest niewielki.

## RADIOTERAPIA PALIATYWNA

Celem napromieniania paliatywnego jest ustąpienie lub zmniejszenie dolegliwości, czasem nawet przedłużenie życia, przy jak najmniejszym ryzyku efektów ubocznych. Z tego powodu, w przypadku wystąpienia mnogich przerzutów, napromieniane są tylko te, które powodują dolegliwości. Dawki napromieniania paliatywnego są niższe niż stosowane w leczeniu radykalnym. Podaje się wysokie dawki frakcyjne w krótkim cał-

kowym czasie leczenia. Najczęściej stosowane schematy frakcjonowania obejmują: jednorazową dawkę 8 Gy, 5 frakcji po 4 Gy i 10 frakcji po 3 Gy. Możliwe jest 2-krotne podanie napromieniania paliatywnego na tę samą okolicę. Najczęstszym wskazaniem do napromieniania paliatywnego są bóle, objawy ucisku guza na narządy sąsiednie i krwawienia. Najczęściej radioterapię paliatywną stosuje się u chorych z bolesnymi przerzutami do kości. Wskazaniami są także prze-

rzuty do mózgu, nawroty miejscowe lub guz pierwotny u chorego zdyskwalifikowanego od postępowania radykalnego. Zespół żyły głównej górnej jest wskazaniem do natychmiastowego zastosowania napromieniania paliatywnego ze względu na bezpośrednie zagrożenie życia przez szybko narastające objawy. Innym nagłym wskazaniem jest ucisk rdzenia kręgowego przez nowotwór u chorego zdyskwalifikowanego od chirurgicznego odbarwienia rdzenia.