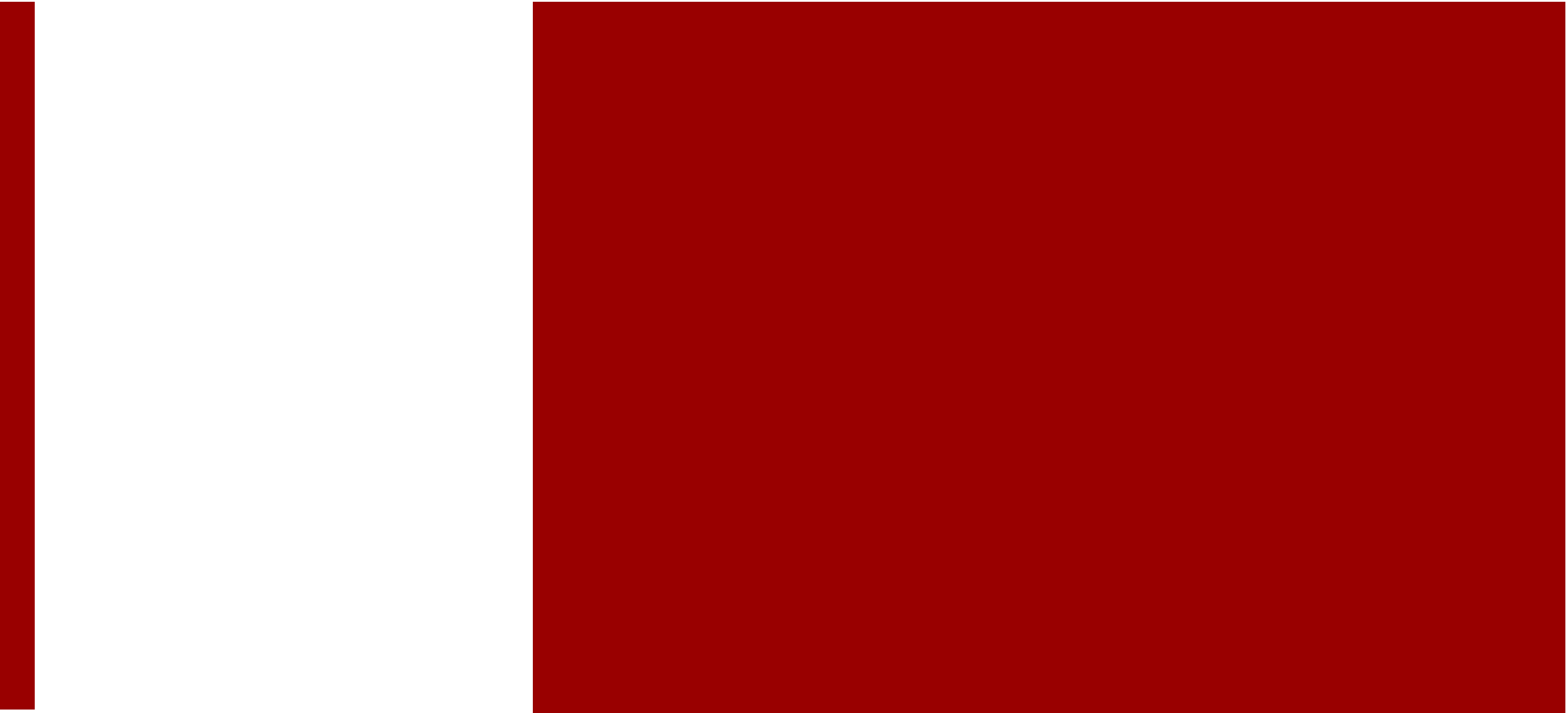




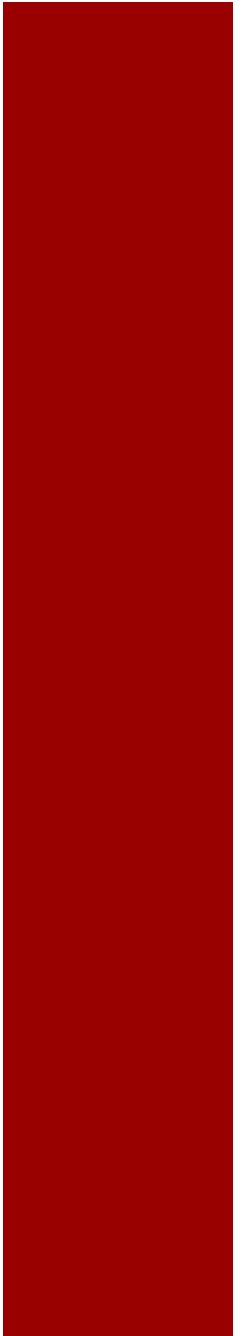
Strålbehandling av hematologiska maligniteter

Marzia Palma, överläkare, docent
Lymfom enhet, ME Hematologi
Karolinska Universitetssjukhuset

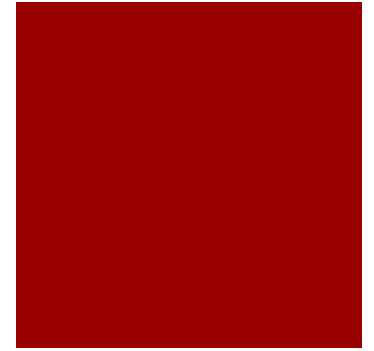


- Kort om strålfysik
- Lite statistik
- Behandlingsgången
- Olika behandlingstekniker
 - Konventionell behandling
 - VMAT
- Indikationer för strålbehandling vid olika hematologiska maligniteter
- Akuta och sena biverkningar av strålbehandling

Strålfysik

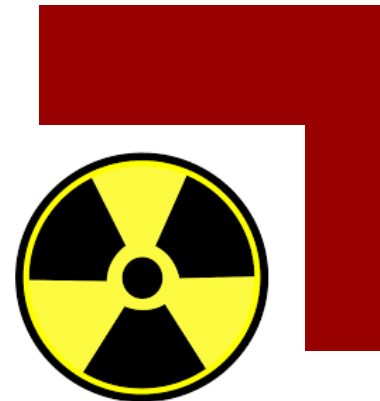


Vad är radioterapi ?

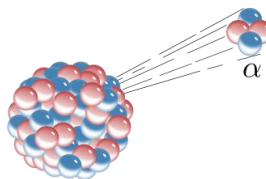
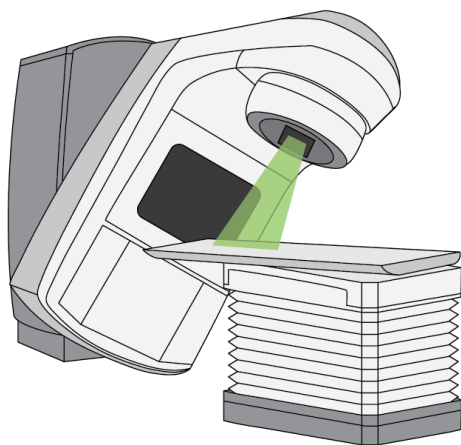


Utnyttjandet av högenergetisk joniserande strålning för att döda cancer celler och krympa tumörer

Vad är strålning?



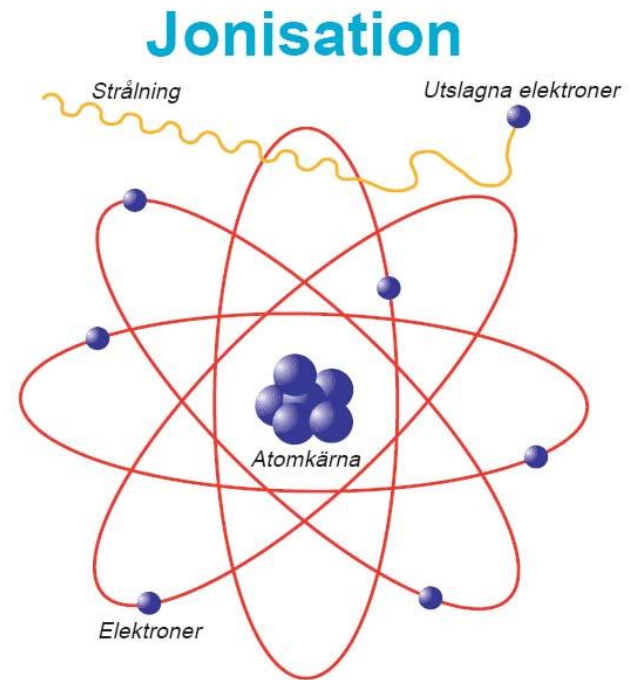
- Strålning är **energi i rörelse**.
- Energin förflyttar sig mellan en energigivare och en mottagare.
- Strålning kan vara icke-joniserande eller joniserande.



Joniserande strålning

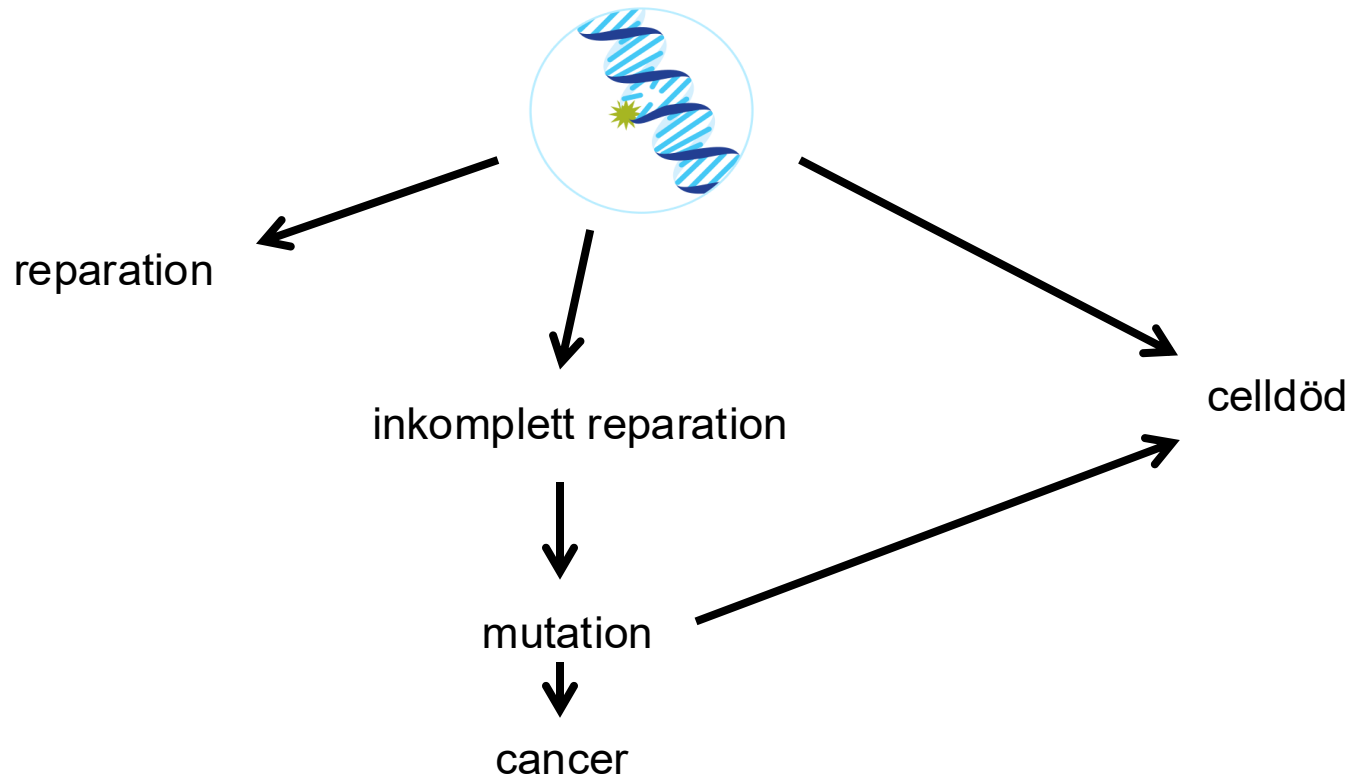
Kategorier

- Joniserande strålning kan ge direkta skador på DNA-molekylen.
- Mer vanligt är dock att strålningen ger upphov till fria radikaler som skadar DNA.
- Skadorna kan vara reversibla eller irreversibla.



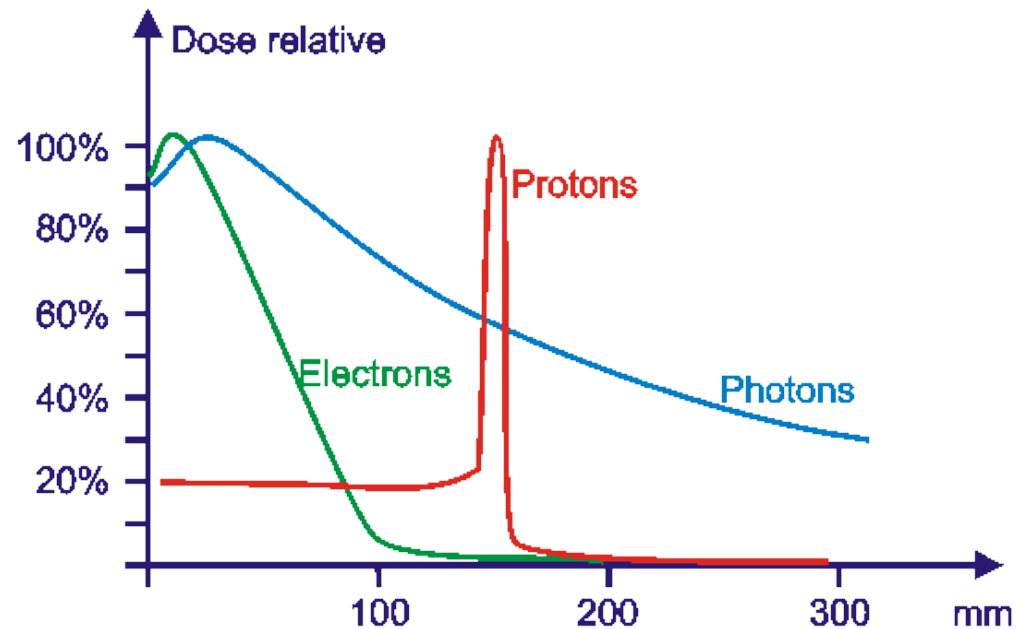
DNA-skador

Konsekvenser



Typer av strålning som används i kliniken idag

- Fotoner
- Elektroner
- Protoner



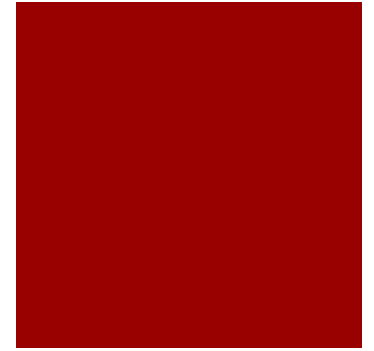
Grundbegrepp: absorberad dos

- Anger den energi som strålningen avsätter per kilogram kroppsvävnad. Enheten är **Gray** (Gy).
- $1 \text{ Gy} = 1 \text{ joule/kg}$.

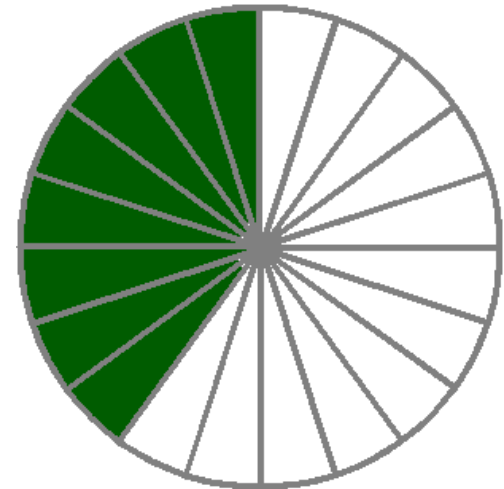


Louis Harold Gray

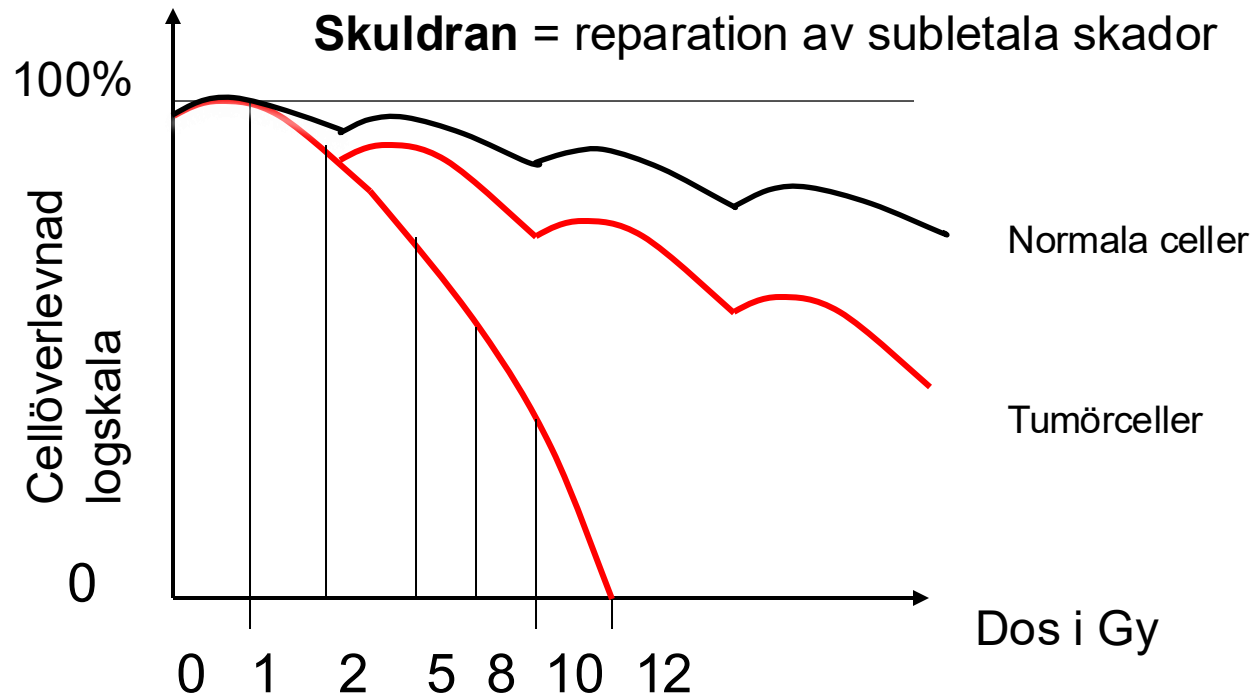
Fraktionering



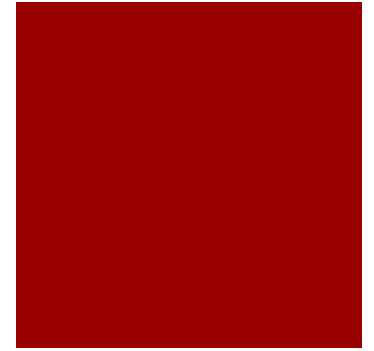
- Strålbehandling ges ofta uppdelat på flera behandlingstillfällen.
- En behandlingsdos = en fraktion
 - Ex: 2 Gy x 20 = slutdos 40 Gy



Fraktionerad strålbehandling



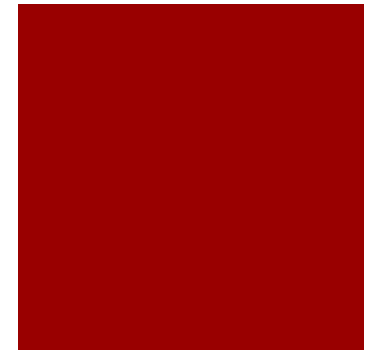
Fraktionerad strålbehandling



Vad vinner man med fraktionerad behandling ?

1. Reparation av normalvävnad
2. Re-population av normalvävnad
3. Re-oxygenering av tumörvävnad
4. Re-distribution i cellcykeln

Fraktioneringsmönster



■ Kurativ intention

- Hög slutdos
- Låga doser per fraktion
- Acceptabelt med akuta biverkningar
- Undvik sena/kroniska biverkningar

Ex 2 Gy x 20



= ca 4 veckor

Fraktioneringsmönster



■ Palliativ intention

- Låg slutdos
- Höga doser per fraktion
- Undvik akuta biverkningar
- Man behöver inte alltid ta samma hänsyn till sena/kroniska biverkningar

4 Gy x 5



8 Gy x 1



Normalvävnads tolerans

■ Mkt strålkänsliga vävnader

- ✓ Benmärg
- ✓ Slemhinnor
- ✓ Äggceller/spermier

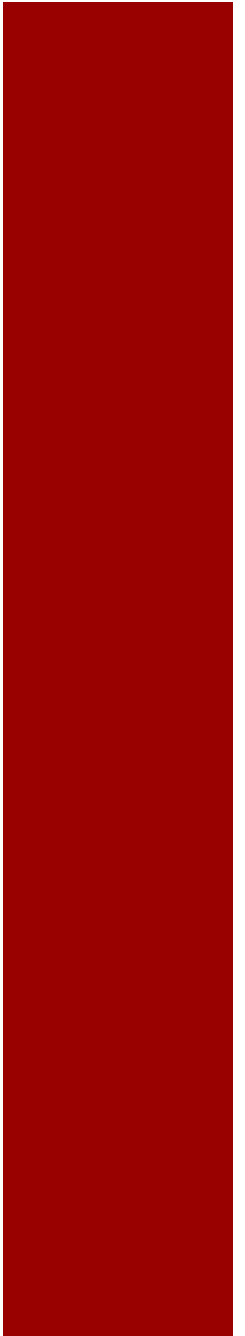
■ Mindre strålkänsliga

- ✓ Muskulatur
- ✓ Kärl
- ✓ Perifera nerver
- ✓ Skelett

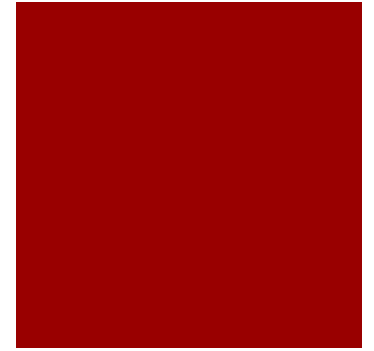
■ Kritiska organ (OAR)

- ✓ Testis/Ovarier
- ✓ CNS/ Medulla
- ✓ Lins
- ✓ Tarm
- ✓ Spottkörtlar
- ✓ Lunga
- ✓ Hjärta
- ✓ Njure
- ✓ (Lever)

Statistik



Hur många och på vilket sätt?

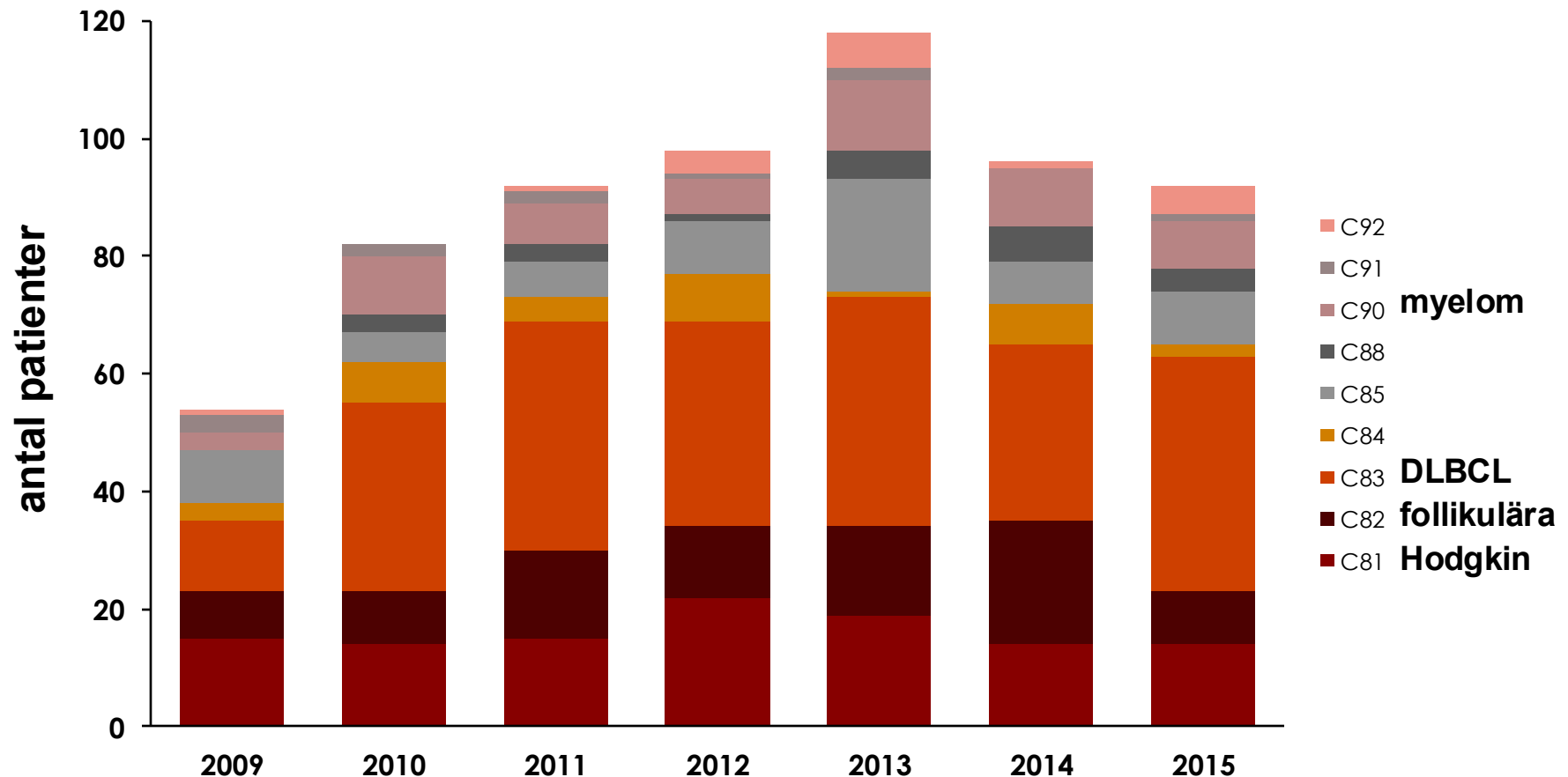


- 50% av alla cancerpatienter får strålbehandling
- 60% kurativ behandling
- 40% palliativ behandling
- Stockholm behandlar 5000 patienter årligen

Hematologen KS = Region Stockholm (år 2015)

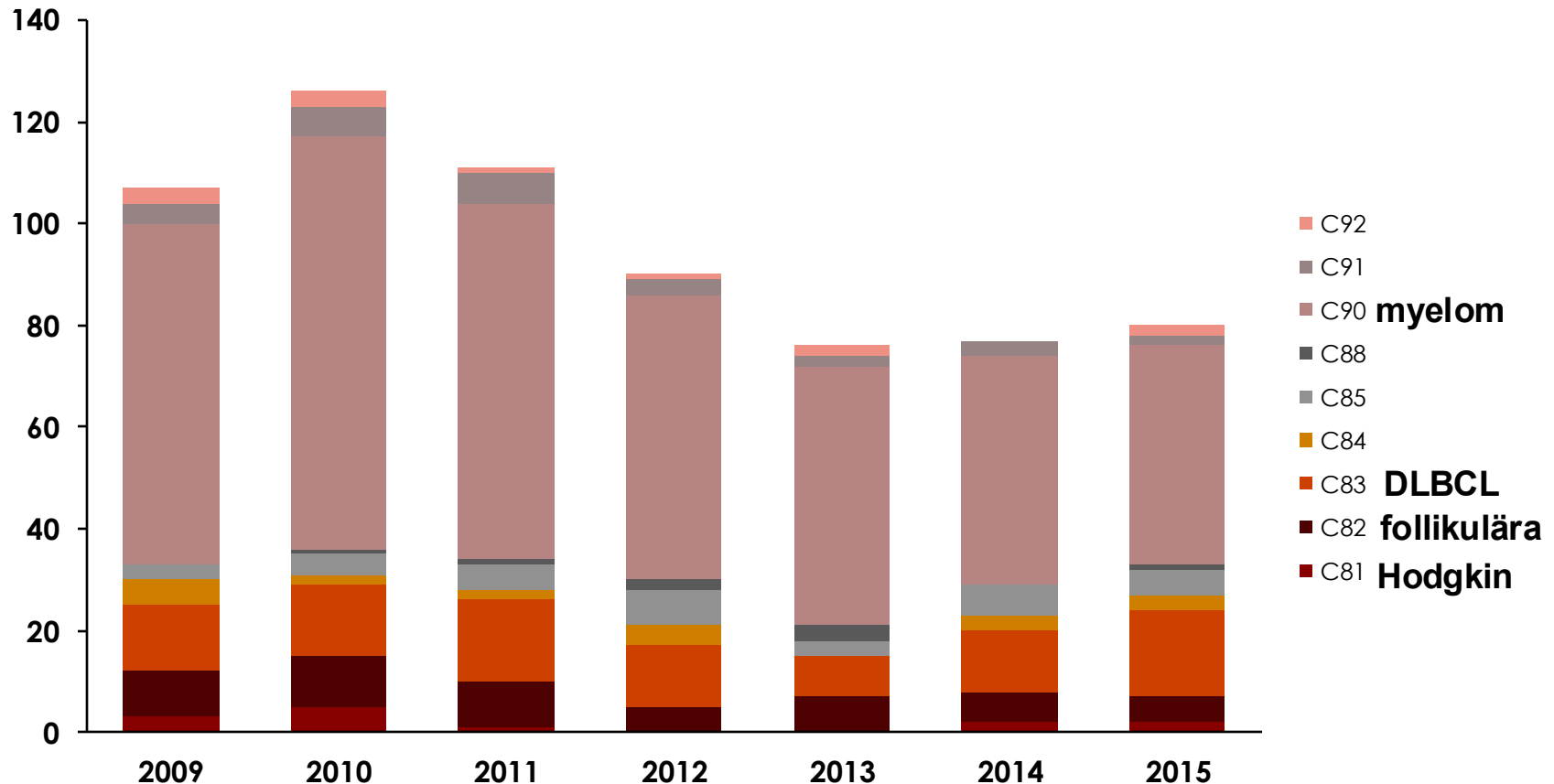


Kurativ intention

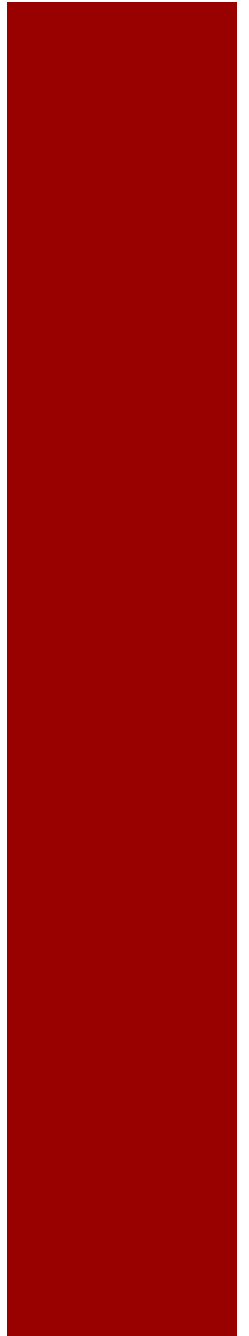


Hematologen KS = Region Stockholm (år 2015)

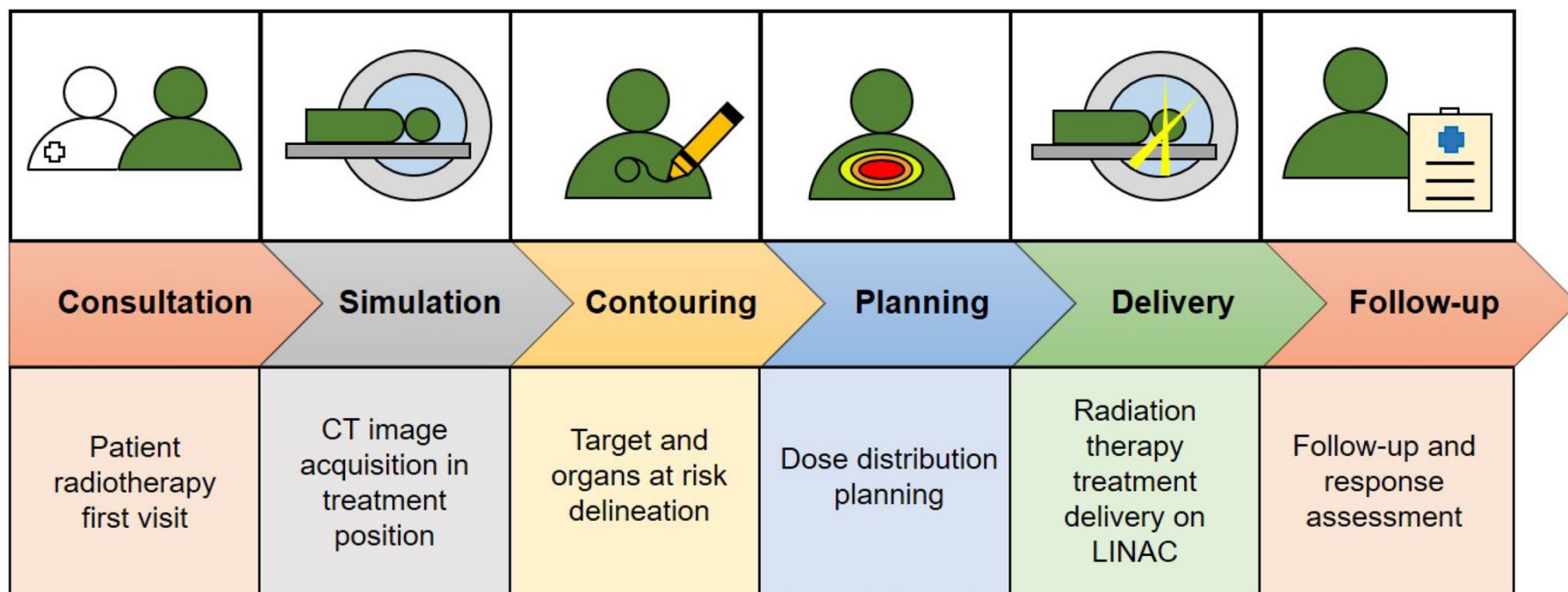
Palliativ intention



Radioterapiprocessen



Behandlingsgängen



strålordination

Fixation + DT

Targetinritning

Dosplanering

Behandling

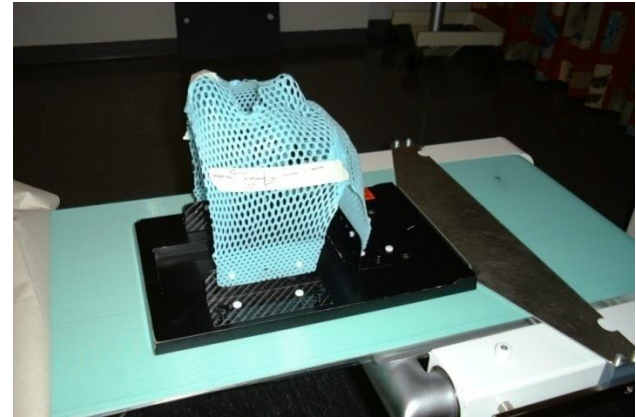
Uppföljning

Förberedelse, fixering

- Bröst "bräda"



- Mask, bitfix



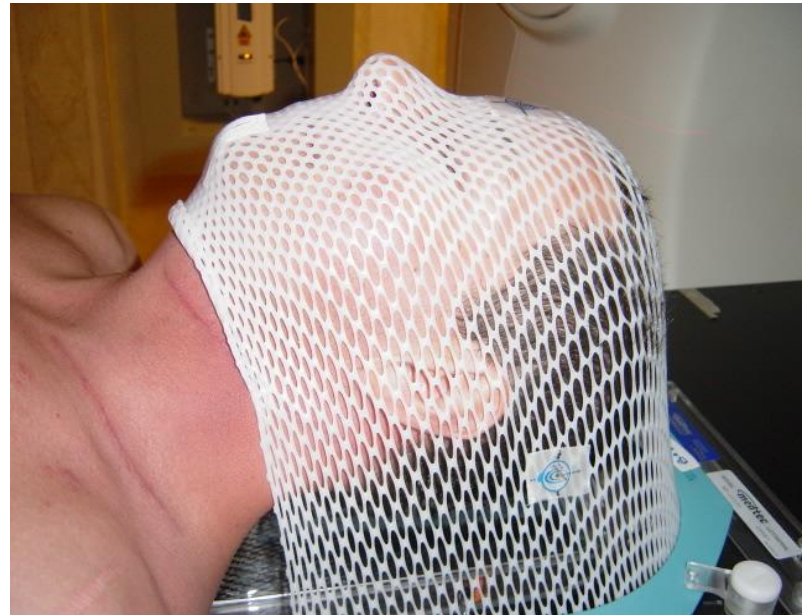
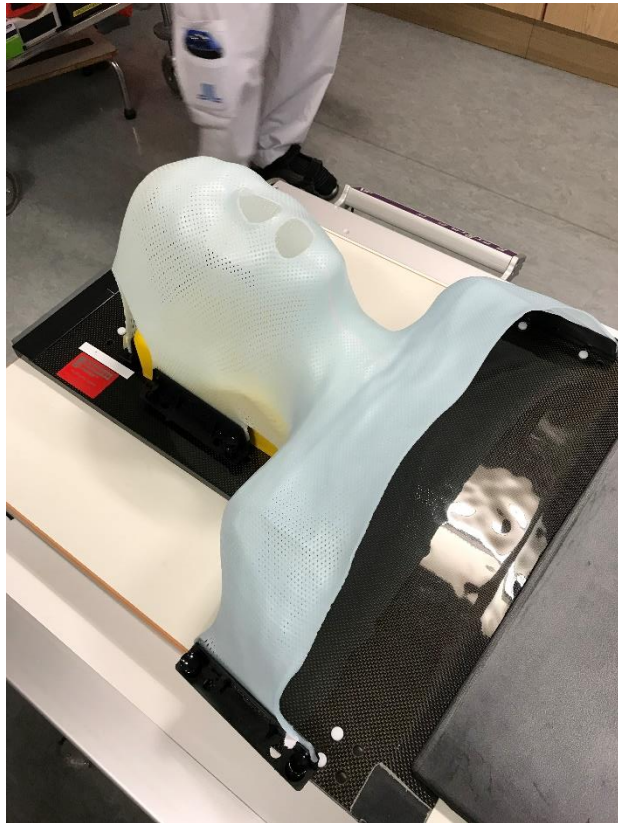
- Kroppsform

- Knä kudde



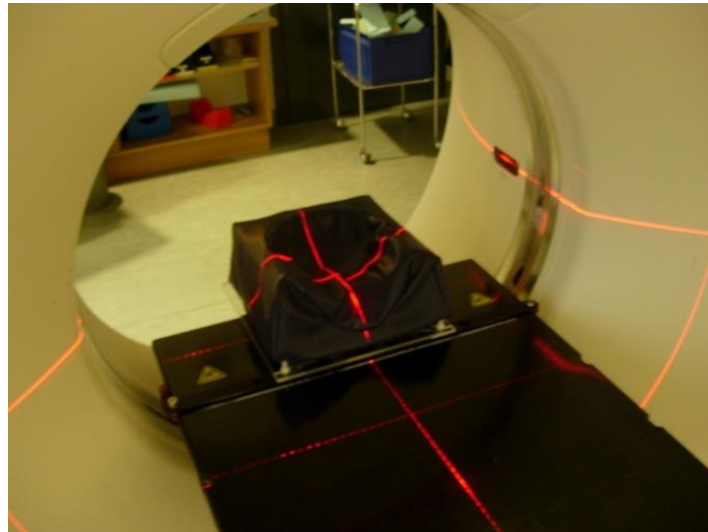
Fixationner

- Mask



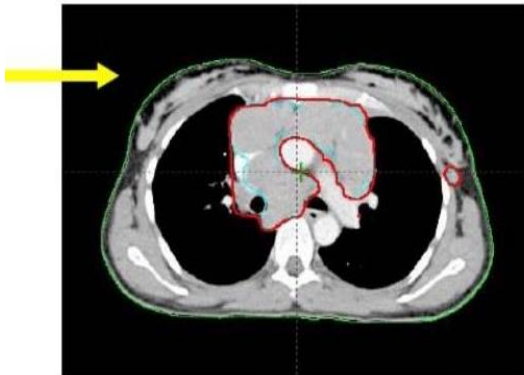
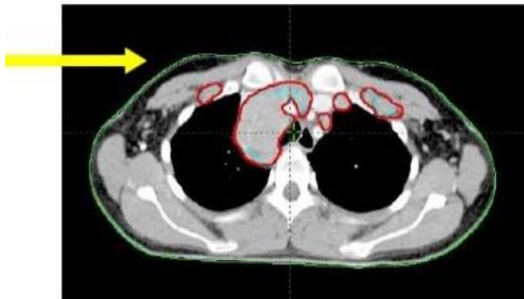
Dosplanerings CT

- Tredimensionell bild av patienten, används för target inritning/dosplanering
- Uppläggning som går att återskapa
- Positioneringstatuering utifrån laser

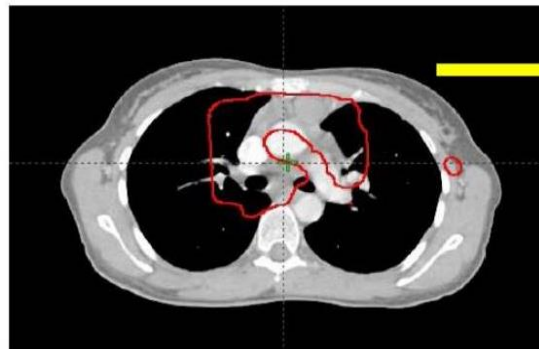
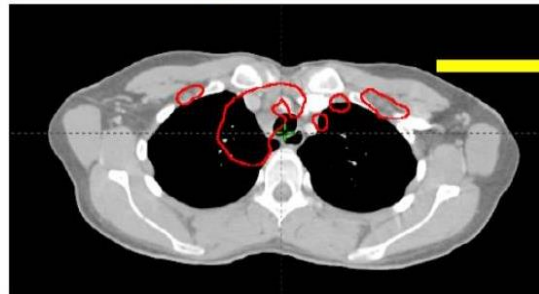


Targetinritning och ordination av dosen

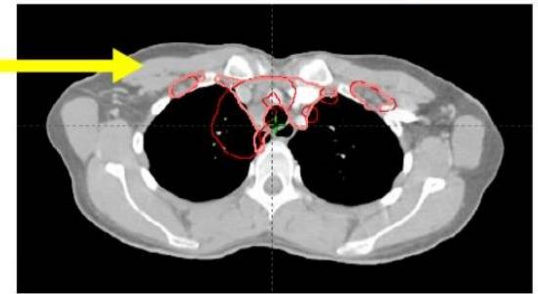
Gross tumour volume GTV
(pre-chemo)



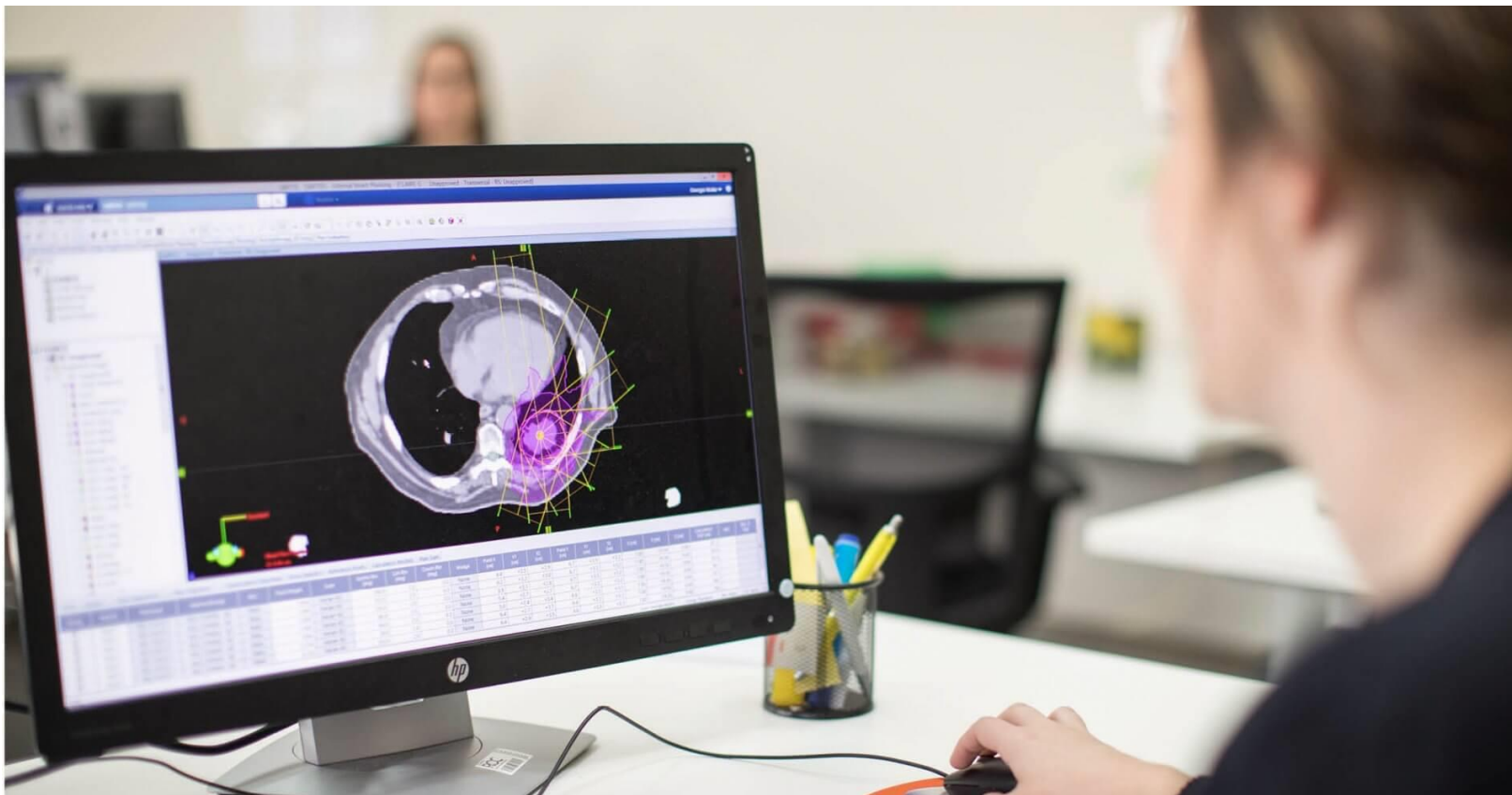
Pre-chemo gross tumour volume



Post-chemo clinical target volume



Dosplanering



Behandling



Behandling, apparat

- ID kontroll
- Inställning med utgångspunkt av tatueringsprickar och lasrar
- Fältkontrollbilder
- Ett fält ca. ½ min
- Varje behandling ca. 10–20 min

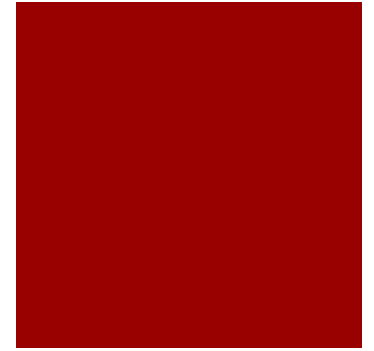


Behandling, manöverrum

- Start av behandling
- Övervakning
- Kontroll
- Avläsning av doser



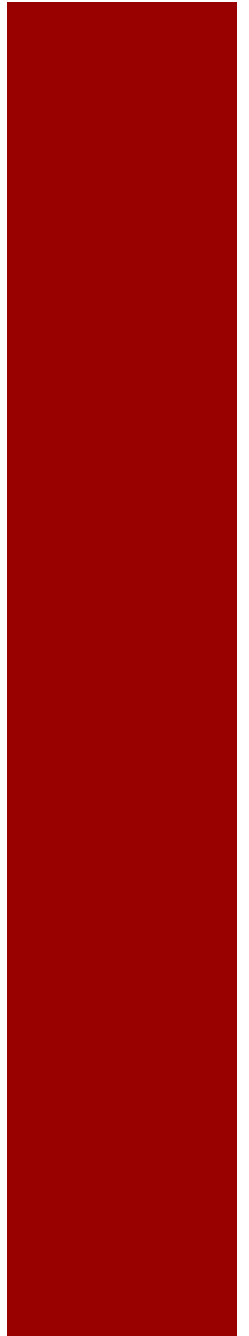
Vad krävs av patienten?



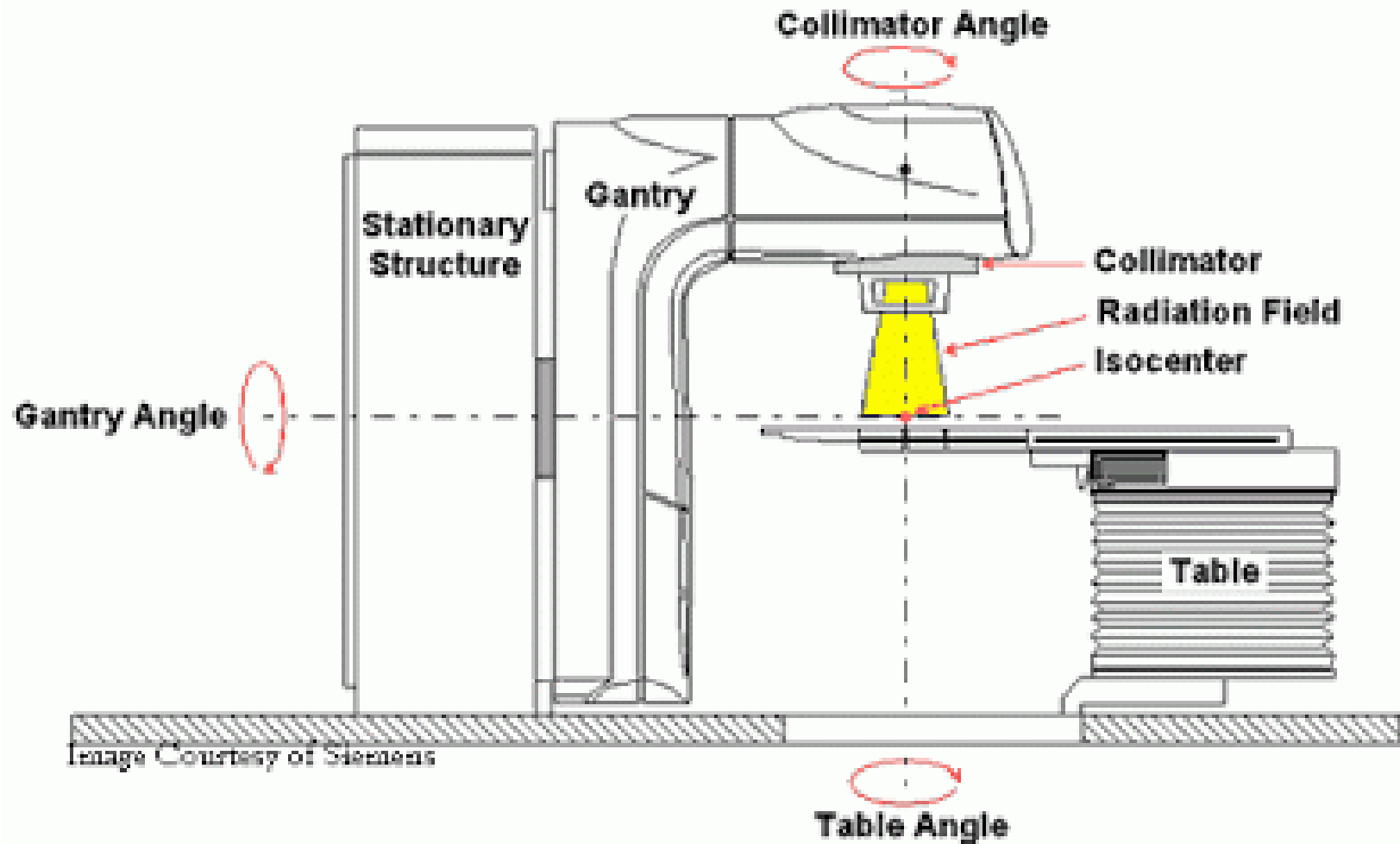
- Kunna medverka (endast barn sövs)
- Kunna vara stilla
- Helst kunna ligga ner
- Väl smärtlindrad
- Inte för lågt Hb
- Ingen rökning före behandling



Behandlingstekniker

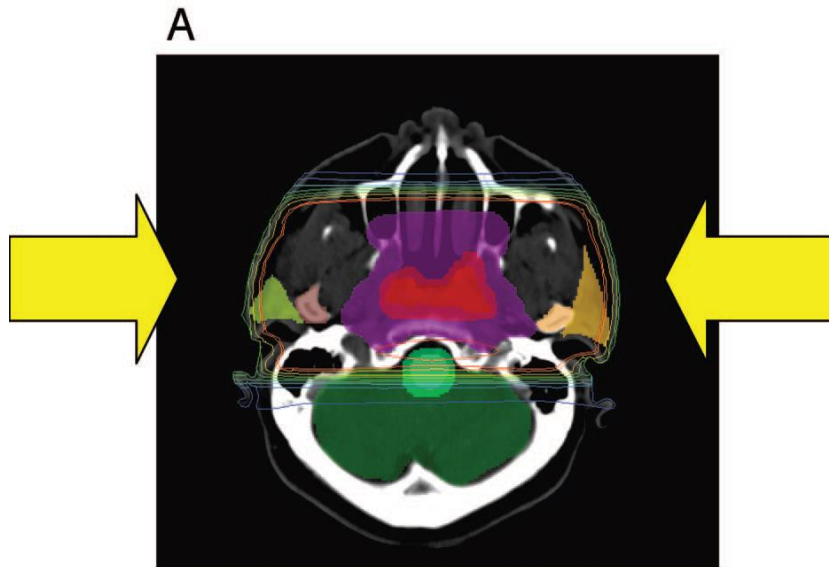


Linjäraccelerator



Konventionell RT vs IMRT (intensity-modulated RT)

Konventionell
behandling 2 fält



IMRT med 8 intensitets-
modulerade fält

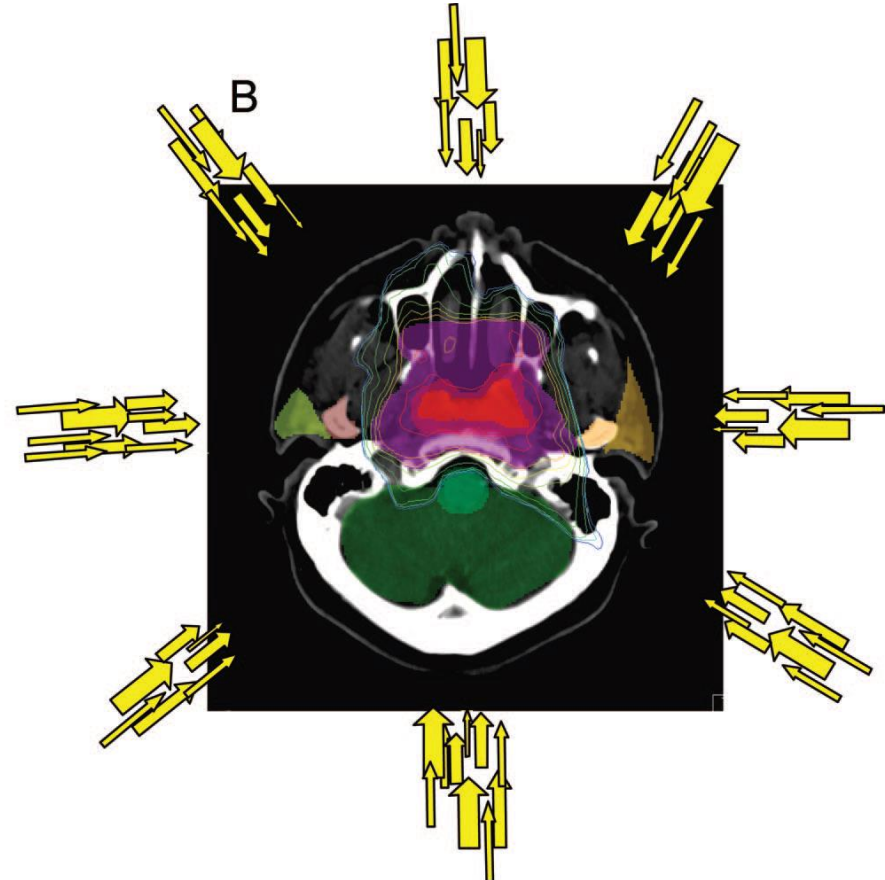
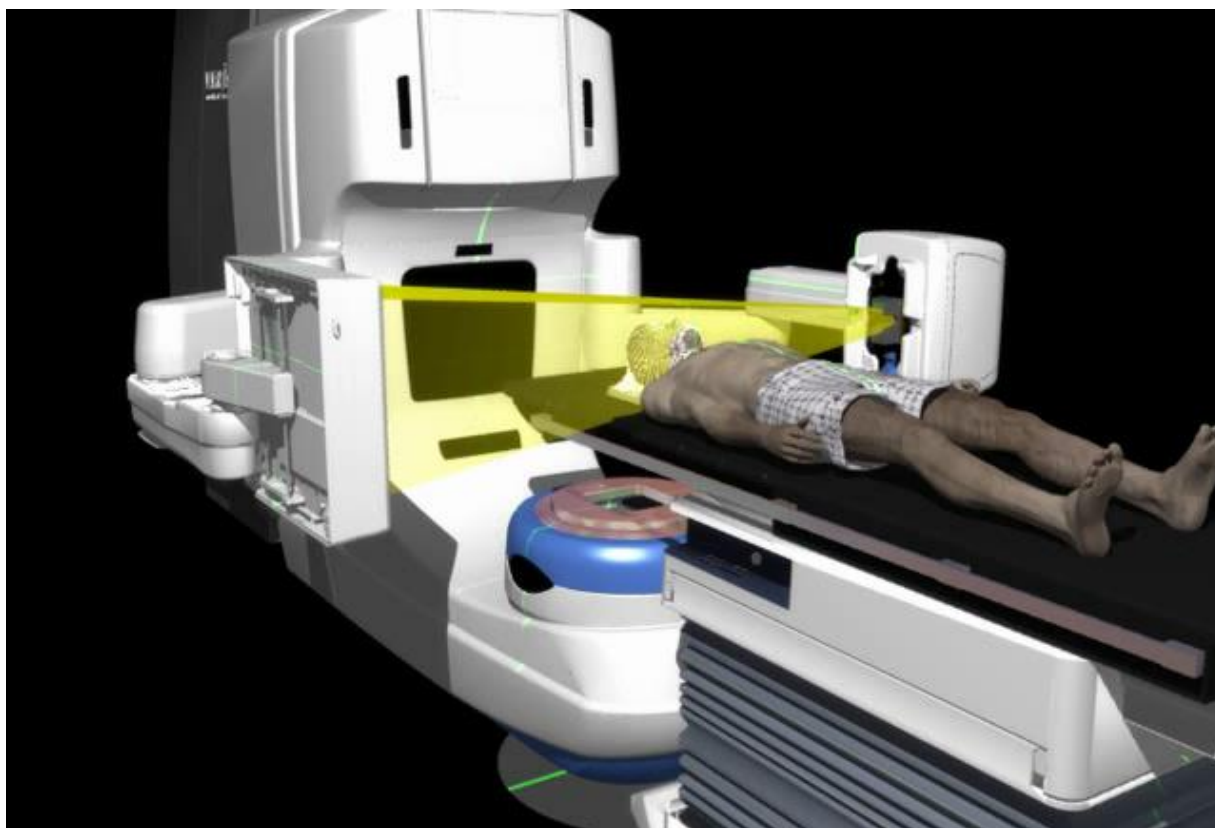
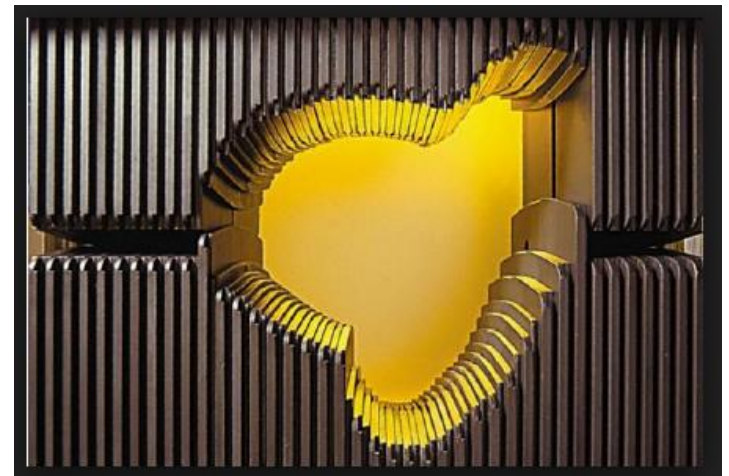
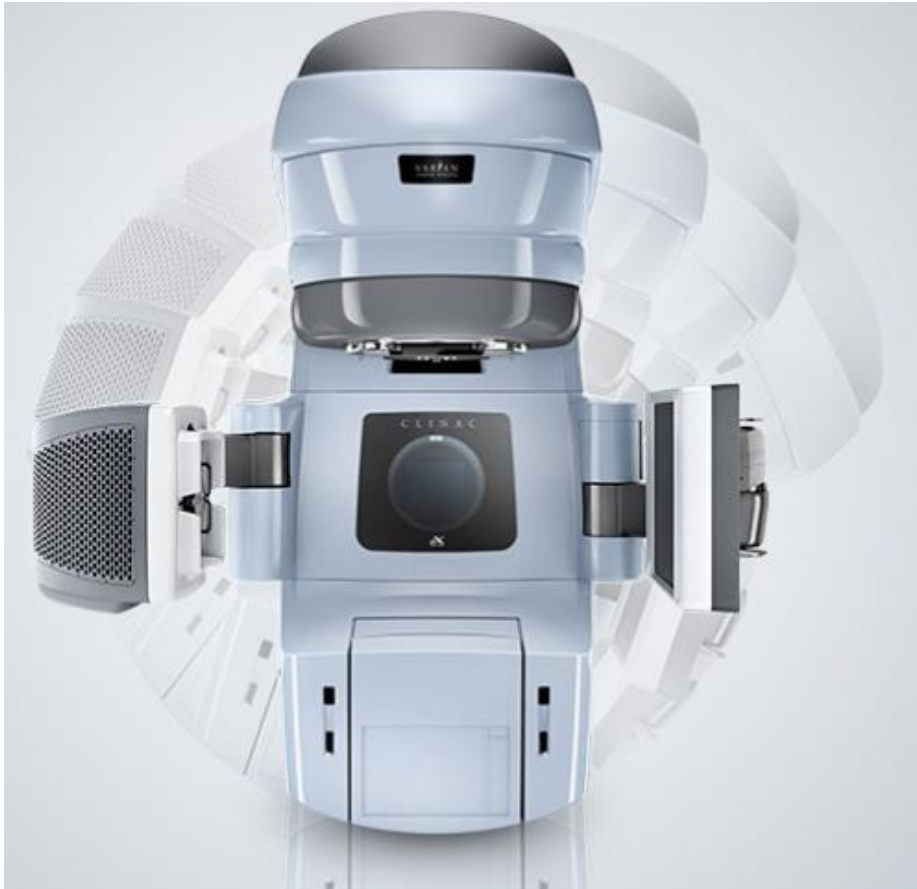


Image-guided radiotherapy

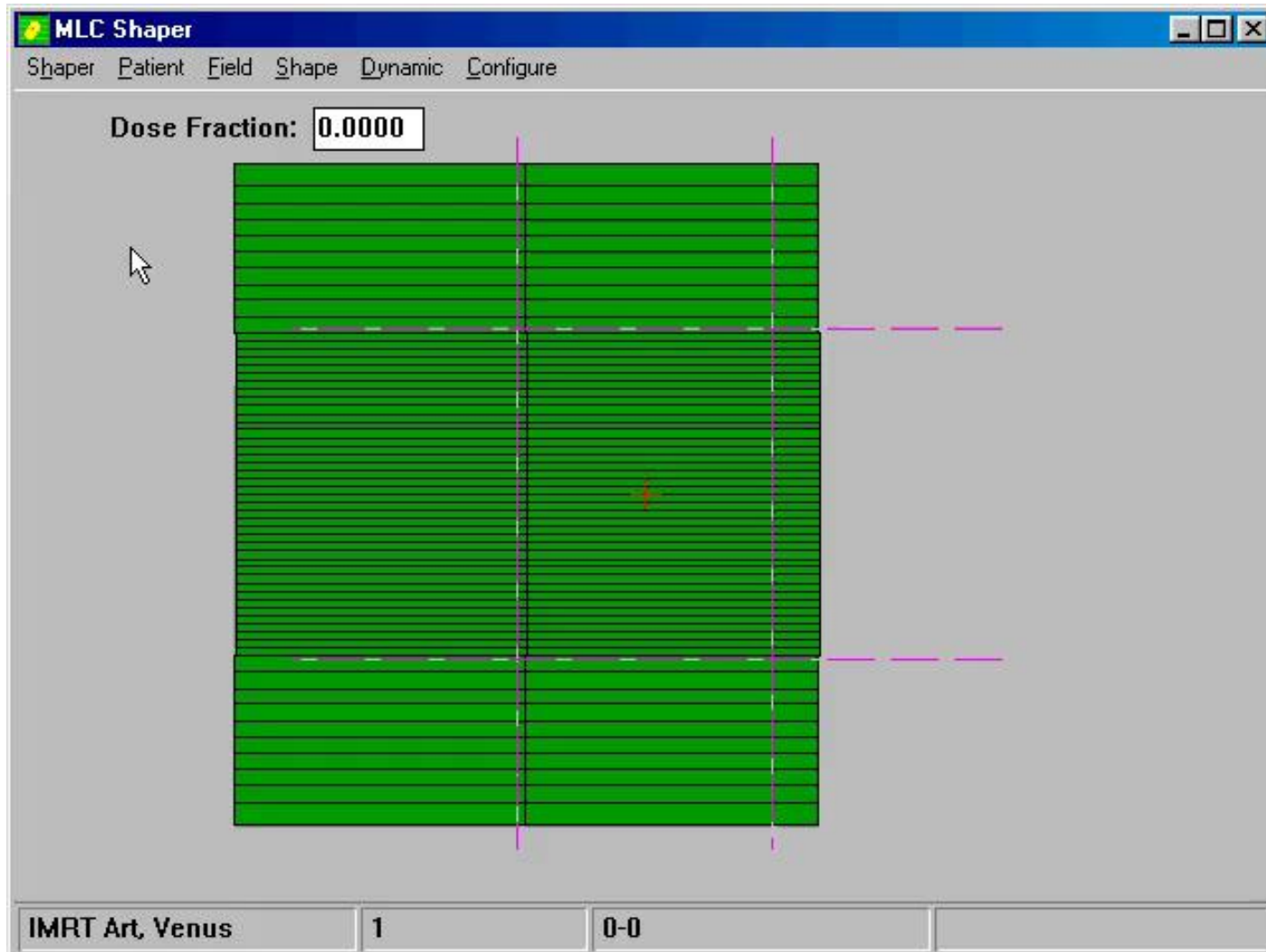


Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT)



Multi-leaf collimators (MLC)

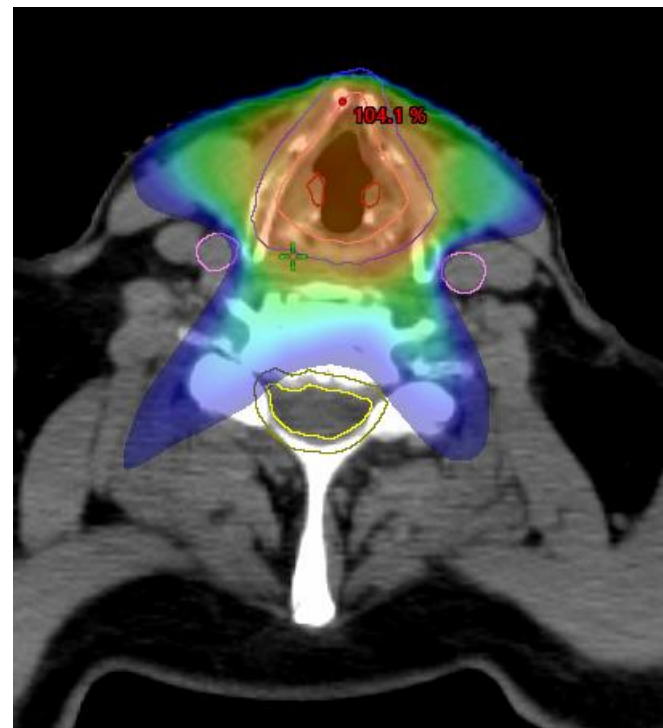
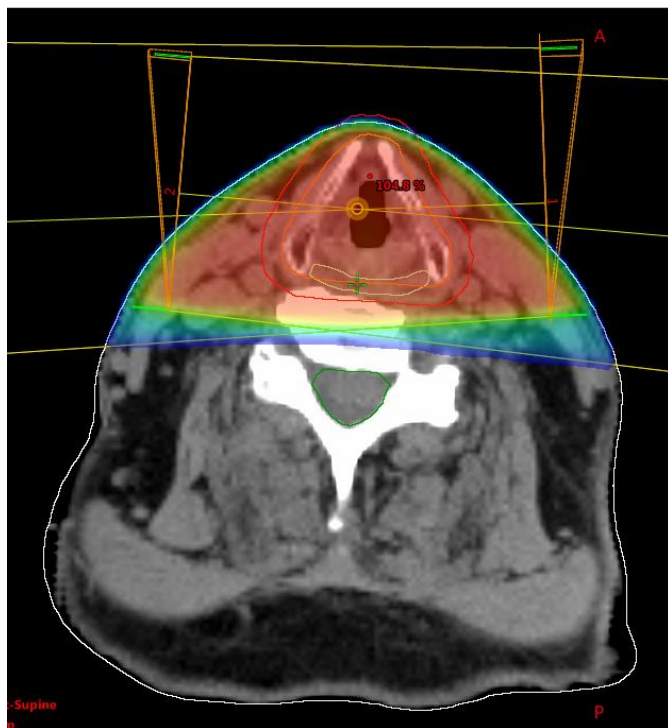
IMRT with dinamic MLC (multi-leaf collimator)



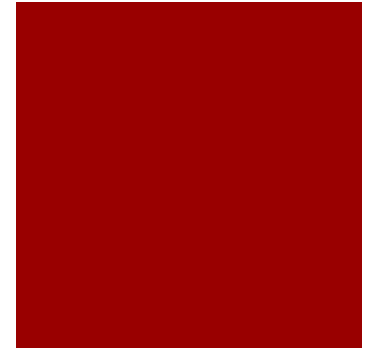
Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT)



Konventionell RT vs VMAT

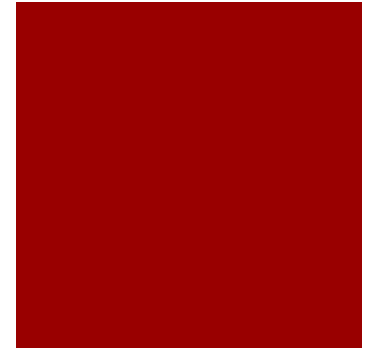


Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT)



- <https://vimeo.com/26858213>

Vilken teknik ska vi använda?



- Beror på target lokalisation
- Flera dosplaner bör jämföras
- Hänsyn till att normal vävnadstoxicitet varierar mellan patienter beroende på:
 - Ålder
 - Kön
 - Komorbiditet
 - Riskfaktorer för andra sjukdomar
- **OBS!** även låga doser till normala vävnader kan resultera i förhöjd risk för sjuklighet eller dödlighet hos långtidsöverlevande

Dosrestriktioner vid RT planering

Organ at risk	Limiting dose/volume
Brain stem	If whole organ irradiated, $D_{\max} < 54$ Gy to any part of the volume If partial volume irradiated, $D_{1-10 \text{ cm}^3} \leq 59$ Gy
Breast	Minimise volume inside PTV, particularly in young women ≤ 30 years. Mean dose < 2 Gy
Lung (whole)	$V_{20} \leq 30\%$, Mean lung dose (MLD) ≤ 20 Gy
Coronary artery	Minimise volume inside treatment field and keep doses as low as possible without compromising on PTV coverage
Heart	Mean dose < 26 Gy; $D_{100} < 30$ Gy $V_{30} < 46\%$; $V_{33} < 60\%$, $V_{38} < 33\%$, $V_{42} < 20\%$

Dosrestriktioner vid RT planering

Organ at risk	Limiting dose/volume
Brain stem	If whole organ irradiated, $D_{\max} < 54$ Gy to any part of the volume If partial volume irradiated,
Breast	$D_{1-10 \text{ cm}^3} \leq 59$ Gy Minimise volume inside PTV, particularly in young women ≤ 30 years.
Lung (whole)	$V_{20} \leq 30\%$, Mean lung dose (MLD) ≤ 20 Gy
Coronary artery	Minimise volume inside treatment field and keep doses as low as possible without compromising on PTV coverage
Heart	Mean dose < 26 Gy; $D_{100} < 30$ Gy $V_{30} < 46\%$; $V_{33} < 60\%$, $V_{38} < 33\%$, $V_{42} < 20\%$

Indikationer för RT

Akuta indikationer för Radioterapi

- Medulla kompression
- Kompression av luftvägar
- Svåra smärtsituationer
- Blödande tumörer



Roll av strålbehandling vid lymfom

**Primär
behandling av
lågmaligna
lymfom i tidigt
stadium**

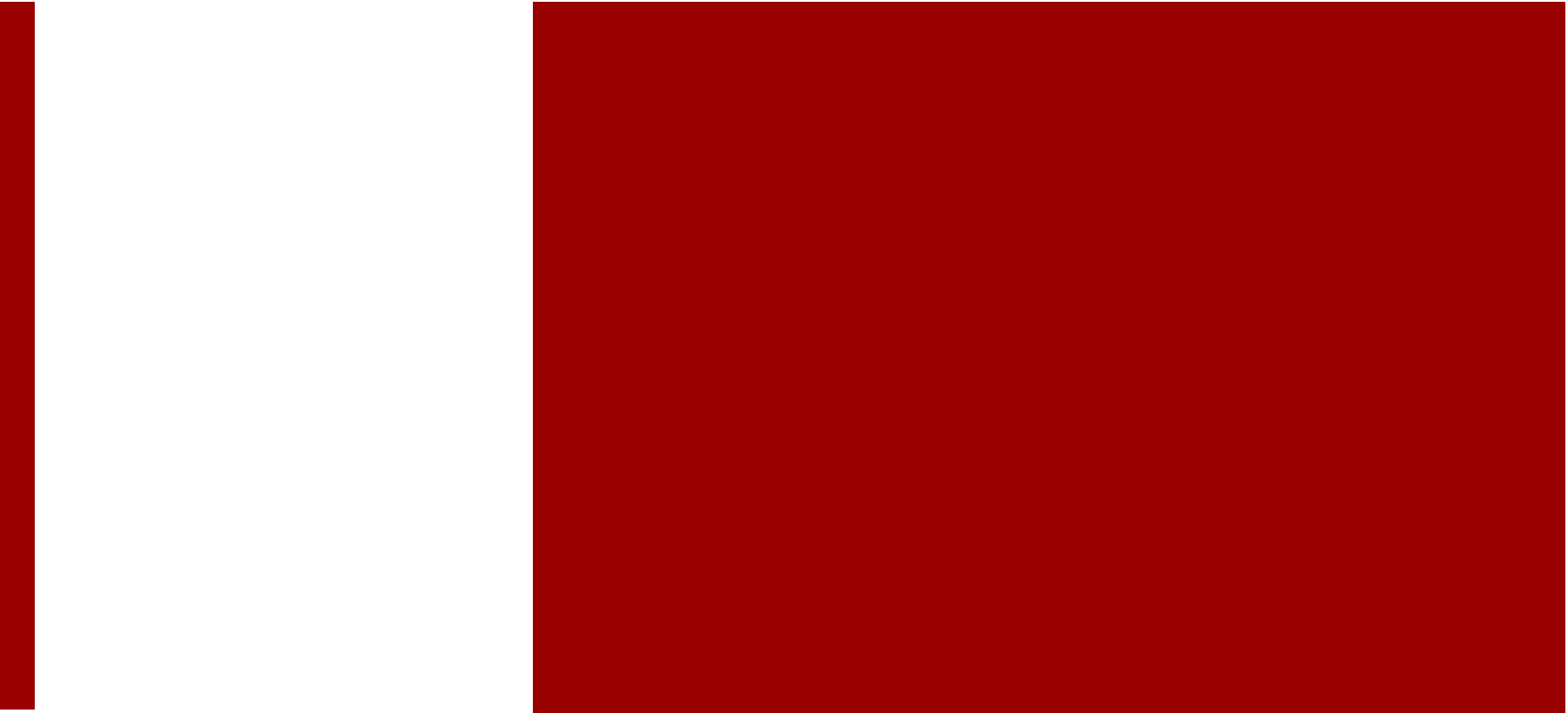
**Konsolidering
vid tidiga
stadier av
Hodgkin**

**Behandling av
resttumör vid
aggressiva
högmaligna
lymfom**

**Behandling av
relaps +/-
systemisk
behandling**

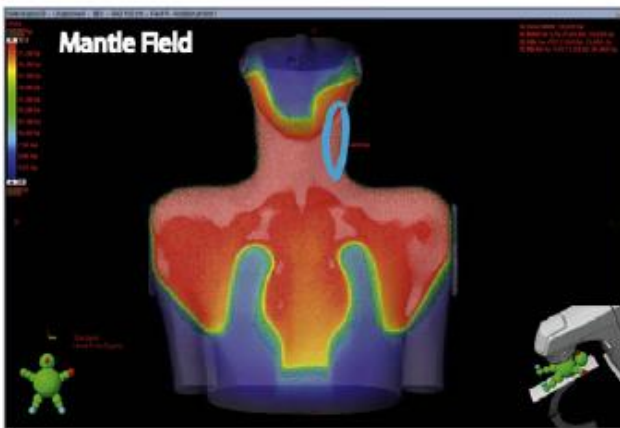
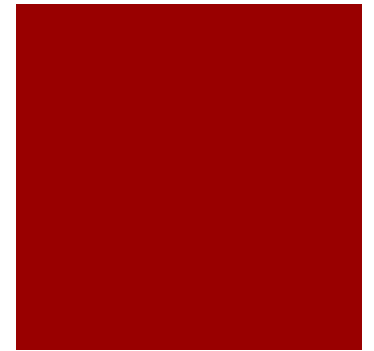
**Konditionering
inför auto-SCT
för recidiverad
/ refraktär
sjukdom**

**Palliativ
behandling av
avancerade
lågmaligna
lymfom**

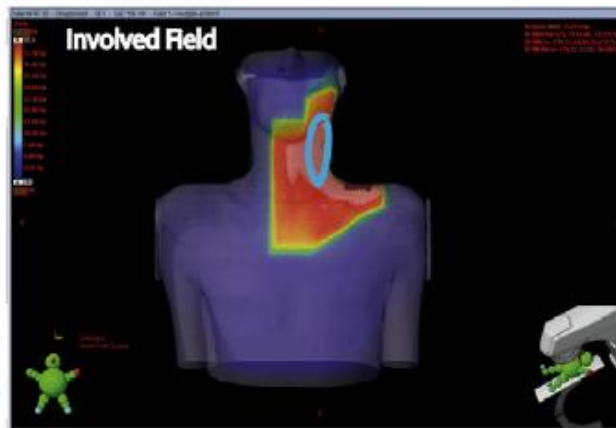


Hodgkin lymfom

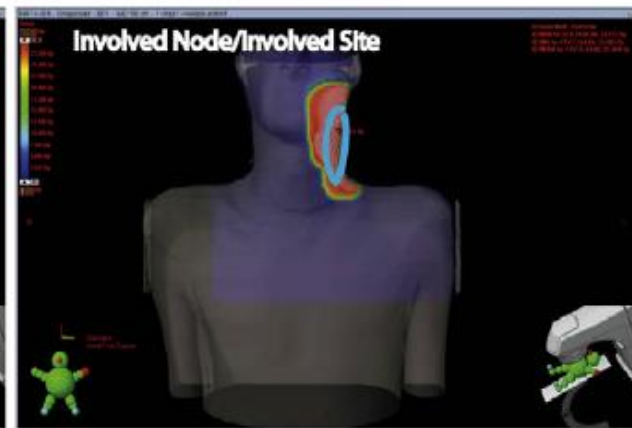
Behandlings volymer



40 Gy



30 Gy

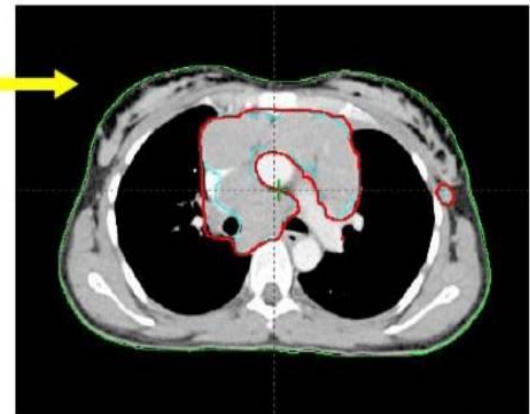
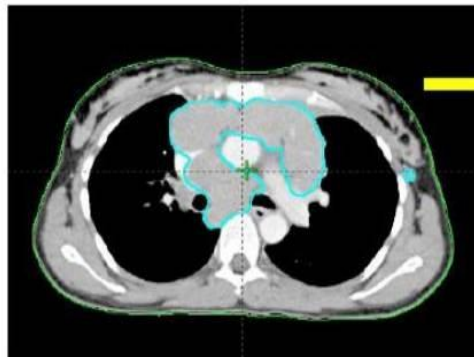
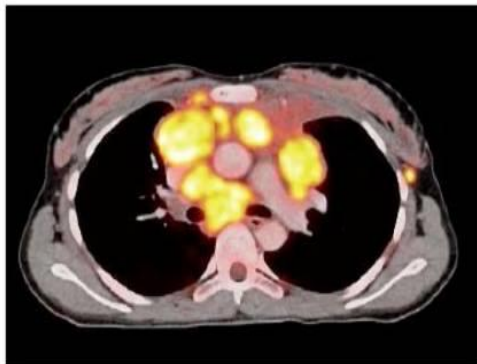
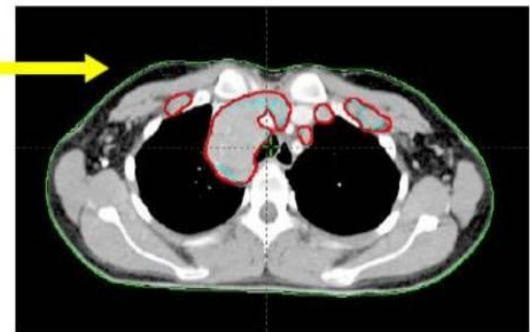
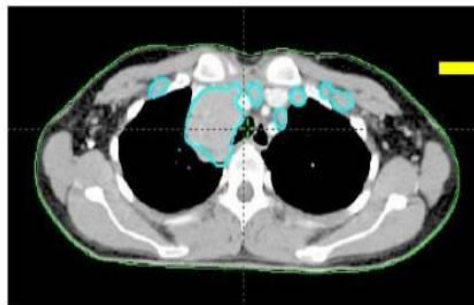
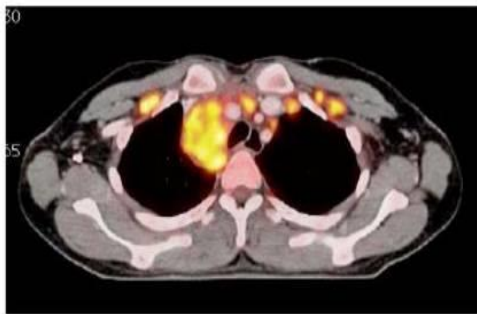


20-30 Gy

Pre-chemo PET/CT scan

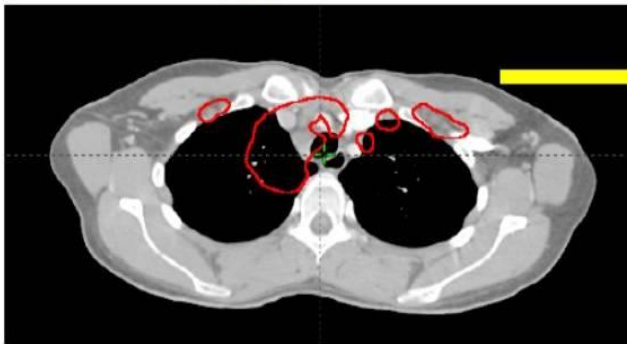
PET+ volume

Gross tumour volume GTV
(pre-chemo)

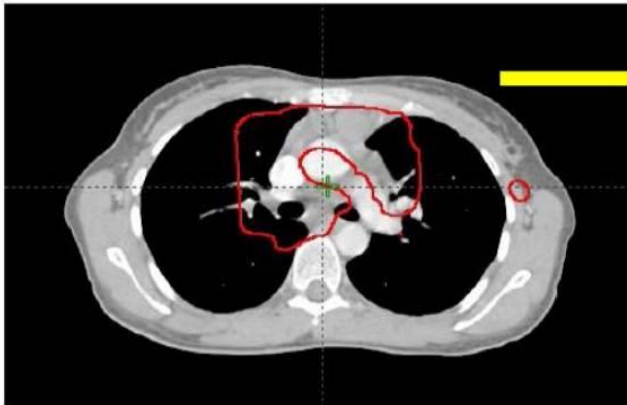
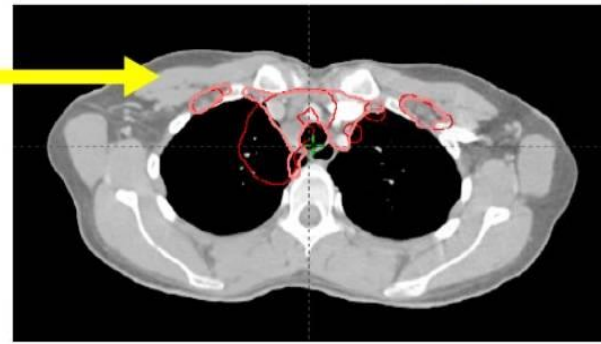


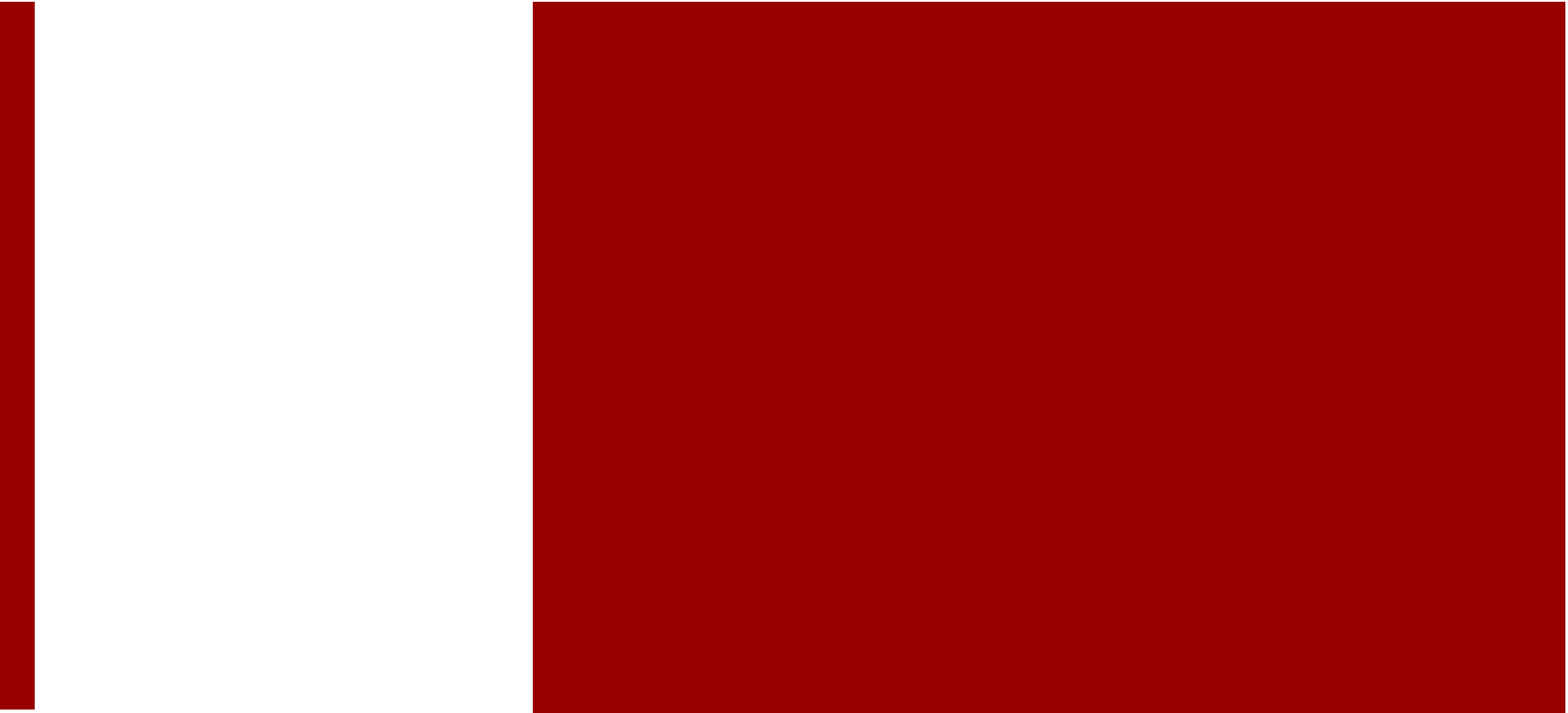
Post-chemo planning CT scan

Pre-chemo gross tumour volume



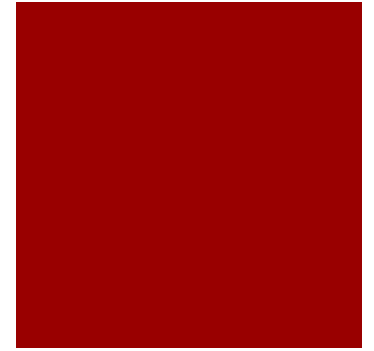
Post-chemo clinical target volume





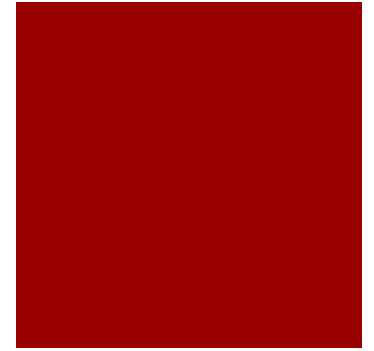
Nodala lymfom

Högmaligna lymfom



- RT används endast selektivt för palliation eller konsoliderande behandling av:
 - Testisengagemang:
 - RT mot kontrolateral testikel 30 Gy

Lågmaligna lymfom

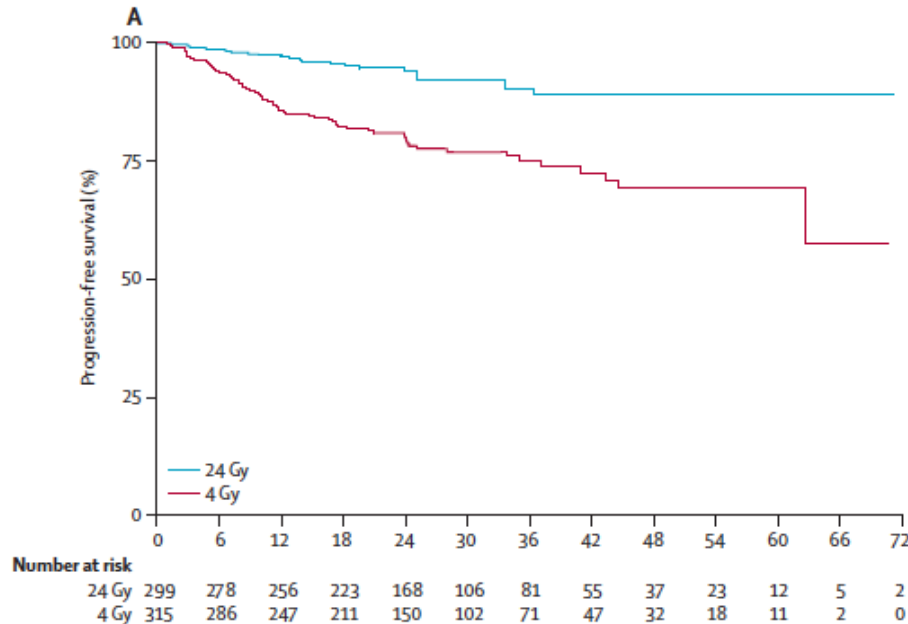


- 25% av alla patienter har stadium I-II sjukdom
- Mycket strålkänsliga
- Rekommenderade doser:
 - Stadium I → Strålbehandling 24 Gy (2 Gy/fraktion) mot involverad lymfkörtelregion (involved field). 10-års RFS = 50-70%
- I frånvaro av generell behandlingsindikation, men med enstaka lokal med symptomgivande sjukdom → 2 Gy x 2 ("boom-boom")

Boom-boom!

4 Gy versus 24 Gy radiotherapy for patients with indolent lymphoma (FORT): a randomised phase 3 non-inferiority trial

Peter J Hoskin, Amy A Kirkwood, Bilyana Popova, Paul Smith, Martin Robinson, Eve Gallop-Evans, Stewart Coltart, Timothy Illidge, Krishnaswamy Madhavan, Caroline Brammer, Patricia Diez, Andrew Jack, Isabel Syndikus

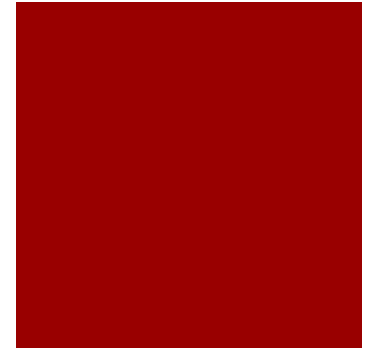


541 evaluable patients
ORR 91% vs 81%

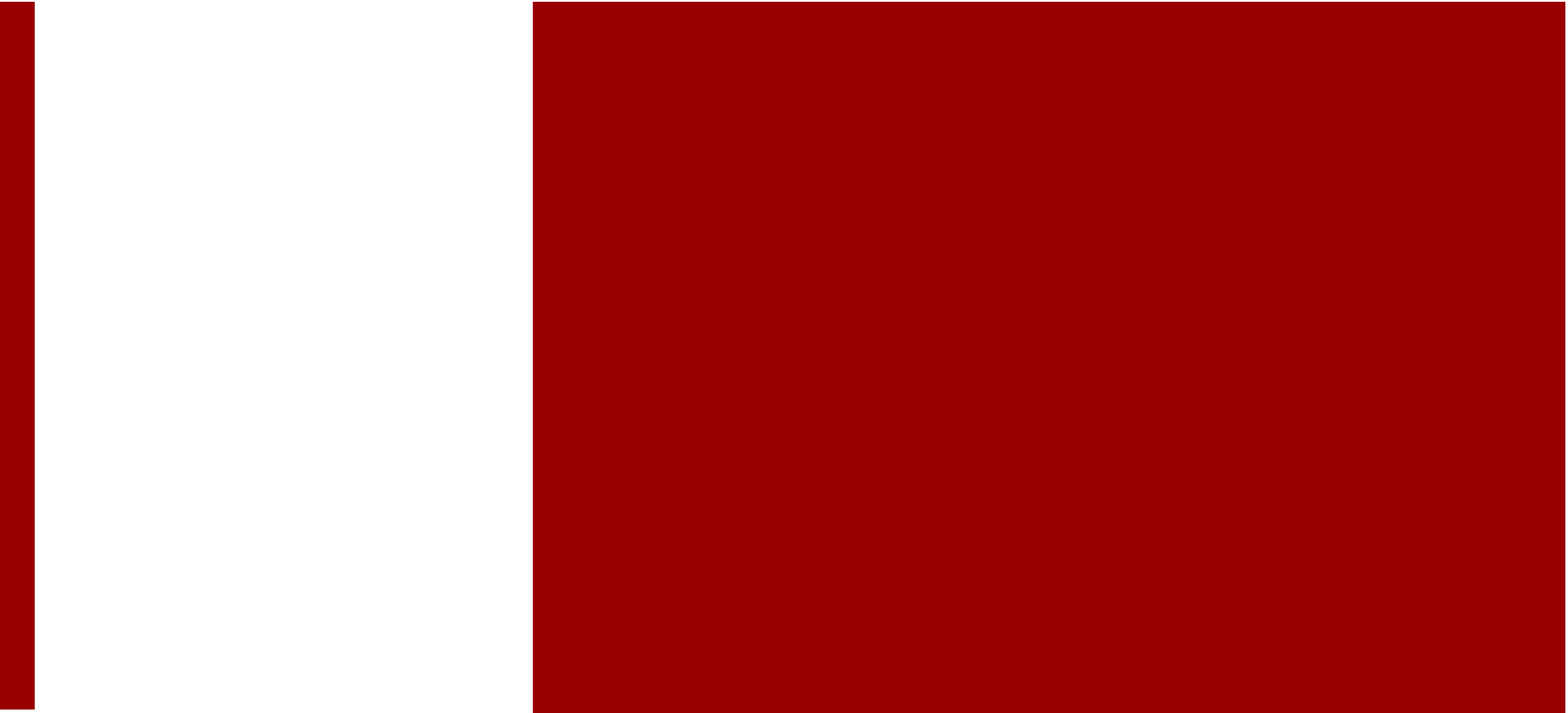
All patients*

	24 Gy	4 Gy
Complete regression	176 (68%)	137 (49%)
Partial regression (>30%)	60 (23%)	90 (32%)
Stable disease (including <30% regression)	22 (8%)	44 (16%)
Progression	2 (<1%)	10 (4%)
Total	260	281

Fördelar av "boom-boom"

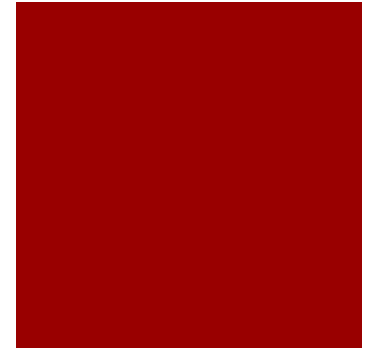


- kort behandlingstid
- minimal morbiditet. Ingen myelosuppression
- Hög ORR
- effektiv och enkel re-behandling
- Snabb effekt
- Signifikant LPFS (2-yrs LPFS 80%)



Extranodala lymfom

Extranodala lymfom

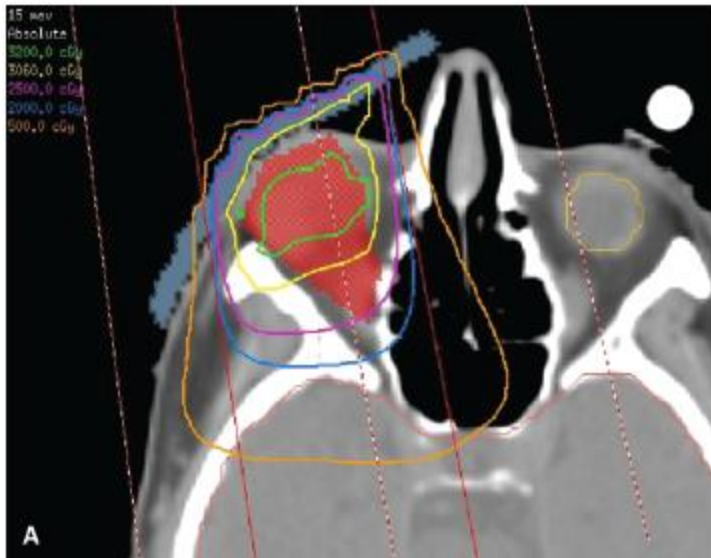


Lågmaligna lymfom

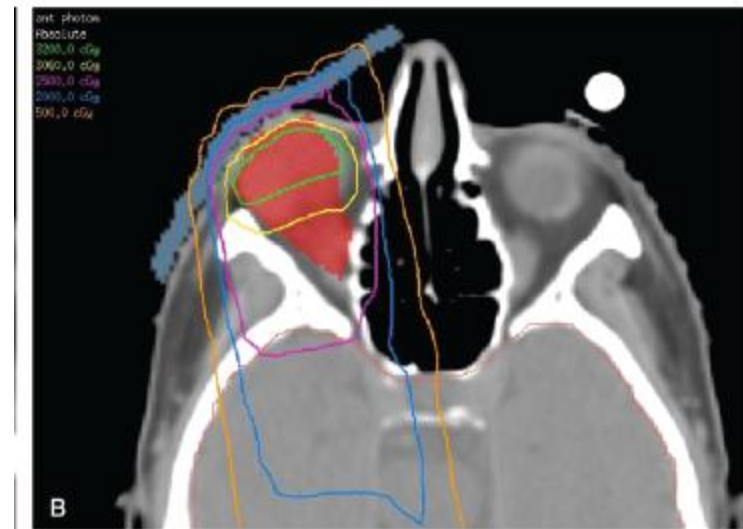
- Samma principer som vid nodal lymfom
- Hela organ är vanligtvis behandlad

Orbitala lymfom

- 8% av alla extranodala NHL
- Oftast MALT
- 2 Gy x 12; CTV är hela orbita
- Om lymfom begränsad till konjunktiva → elektroner



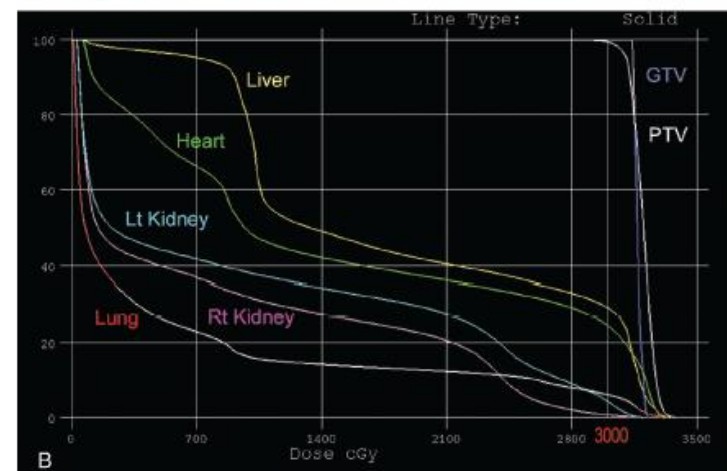
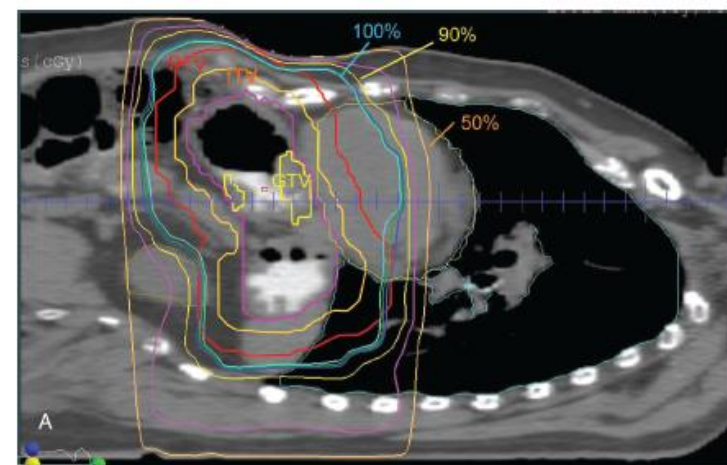
15 MeV elektroner, 5 mm bolus



6 MV fotoner, 5 mm bolus

Lymfom i ventrikeln

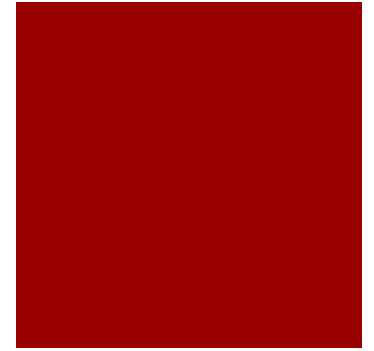
- 40% MALT, 60% DLBCL
- MALT st. I-II → 2 Gy x 15
- CTV = hela ventrikeln + ev. misstänkta lokoregionala llg
- PTV = CTV + 2-3 cm
- Dosplanerings-CT utförs med p.o. kontrast, 4-D CT kan övervägas
- pat bör vara fastande innan beh





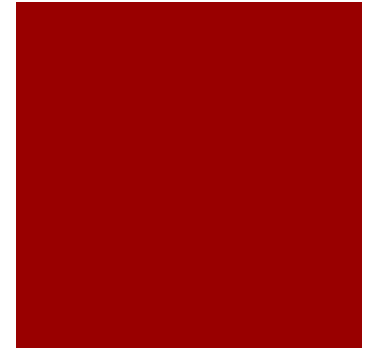
Strålbehandling av myelom

Myelom: kurativt syftande RT



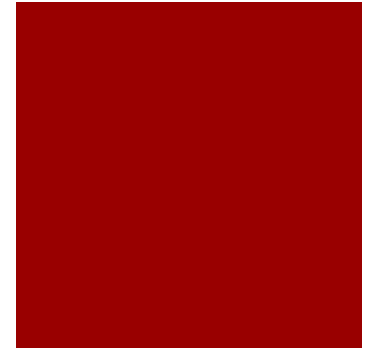
- Solitärt plasmocytom (skeletalt / extraskeletalt).
 - för tumörer < 5 cm ges 40 Gy;
 - för tumörer > 5 cm ges 50 Gy.

Myelom: smärtlindring



- Upp till 67% av alla myelom patienter har smärta vid diagnos
- myelom lika strålkänslig som skelettmet från andra tumörer
- Ingen skillnad bevisad mellan engågsbeh 8 Gy och fraktionerad beh upp till 40 Gy
- Effektiv smärtlindring i 90% av fall
- Låga doser gör att beh kan upprepas
- Viktigt att patienten är tillräckligt smärtlindrad under RT

Myelom: spinal kompression, frakturrisk



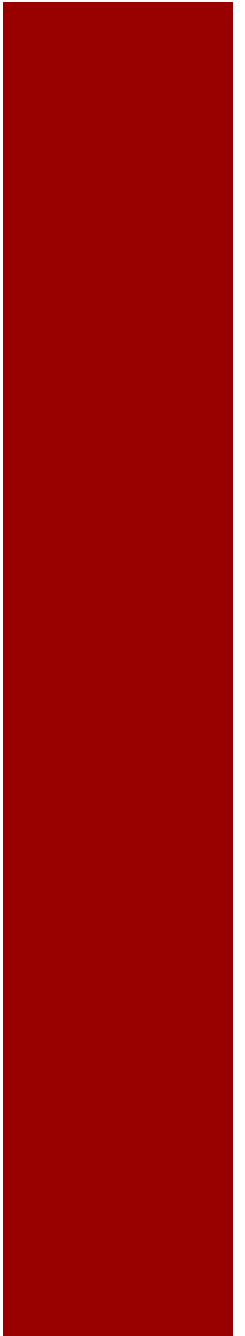
■ Spinal kompression

- Förekommer hos 10-15% av patienter
- Rekommenderade doser: 4-5 Gy upp till 20 Gy

■ Frakturrisk

- Förebyggande effekt uppnås sannolikt i 40-50% av fall och flera månader efter avslutat RT (cit. *The Role of Radiology and Radiotherapy for Multiple Myeloma*, 2018)

STRÅLBIVERKNINGAR



Biverkningar av strålbehandling



- Graden av biverkningar är beroende av:
 - Fraktionsdosen
 - Den totala dosen
 - Volymen som strålbehandlas
 - Ev tillägg av medicinsk konkomitant behandling
- Biverkningar av strålbehandling är **lokala**.



Akuta strålbiverkningar: mucosit

- Beror på celledöd i slemhinnan samt sterilisering av stamcellerna. Dyker oftast upp under strålningens andra vecka.
- Associerade symtom:
 - smärta ffa vid sväljning
 - nutritionssvårigheter
 - infektioner
 - påverkan på talförmågan



Mucosit: Behandling

- **Mycket noggrann munhygien.**
 - Mjuk tandborste
 - Mild tandkräm
 - Fluorskölj utan smak
 - Regelbundna besök hos tandhygien
- **Undvika irriterande ämnen.**
- **Smärtlindring**
 - lokalbedövande munskölj
 - systemisk smärtlindring, ofta med morfinpreparat



Akuta strålbiverkningar: dermatit



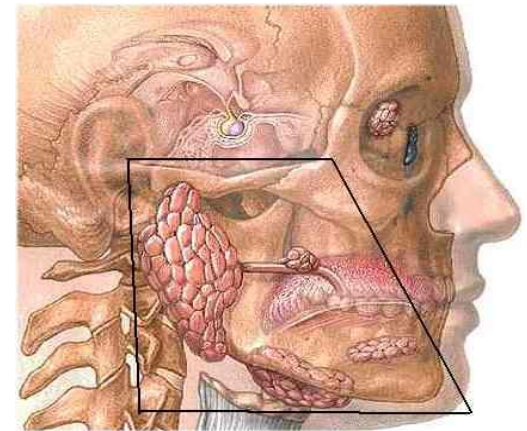
Dermatit: behandling

- Läger oftast ut inom några få veckor efter avslutad RT.
- Vid uttalade biverkningar med ulcerationer, så behöver patienten ofta komma för omläggning hos undersköterska.
- Man kan prova att behandla med Hydrokortisongel (munhålegel) på rodnade områden (om huden är intakt).
- Mjukgörande lotion, i förebyggande syfte.



Sena strålbiverkningar: xerostomi

- Nästan 80% av all salivproduktion sker i submandibulära och parotiskörtlar.
- Strålningen påverkar både kvaliteten och kvantiteten av salivproduktionen.
- Detta kan på sikt leda till försämring av tandstatus och tandkött.



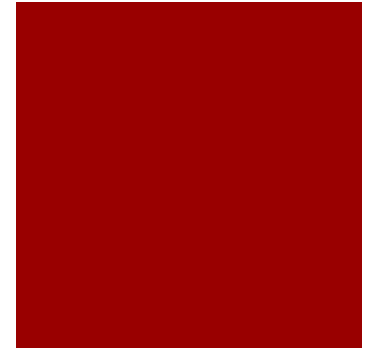
Strålbiverkningar

Profylax



- **Undersökning av tandläkare före Strålbehandling**
 - Noggrann genomgång av tandstatus
 - Tänder som är i allt för dåligt skick ska extraheras
 - Ta bort tandsten
- **Genomgång av eventuella tandproteser**

RT för orbitala lymfom: biverkningar



- Närliggande hud
 - akuta: stråldermatit (inom 2 v, threshold 10 Gy)
 - sena: telangiectasi, atrofi, depigmentering, fibros
- Kornea/konjunktiva
 - korneal erytem, fotofobi, smärta (beh med antibiotika / steroider)
- katarakt bildning: klassisk deterministisk effekt, TD_{50-5} vid 18 Gy, lins blockage kan användas
- Retinopati: TD_{5-5} vid 45 Gy, förekommer aldrig vid lymfom RT

Viktiga uppgifter inför strålbehandling

ATTENTION
PLEASE!



- Specificiera så bra som möjligt vilket **område** som ska strålas
- Ange **indikation** för strålbehandling:
 - Kuration /palliation
 - Om palliation: vilka symptom önskar man få kontroll på
- Säkerställa via demo av Rtg-bilderna att symptom korrelerar till Rtg-fynd
- Kotkompressioner som inte är orsakade av destruktion av kotan utgör inte en indikation för strålbehandling