

# NOVOSTI V RADIOTERAPIJI

Primož Strojani

## Uvod

Več kot 100 let je minilo, odkar je leta 1895 C.W. Roentgen kot prvi opisal t.i. X-žarke in postavil temelje stroki, poznani pod imenom radioterapija. Ta je opredeljena kot medicinska veda, ki se ukvarja z *zdravljenjem malignih in ne-malignih bolezni z ionizirajočim sevanjem*, bodisi samostojno ali v kombinaciji z drugimi načini zdravljenja (kirurgijo, kemoterapijo). Poročilo o prvem bolniku, ozdravljenem z radioterapijo, nosi letnico 1899. Od takrat pa do danes je sledil plaz poročil o rezultatih radiobioloških raziskav učinkov ionizirajočega sevanja in o tehnoloških izboljšavah obsevalnih naprav, kar je privedlo do radioterapije, kot jo poznamo danes. V prispevku želim predstaviti tiste novosti v radioterapiji, ki so že ali pa se zanje upravičeno domneva, da bodo pomembno izboljšale rezultate tovrstnega zdravljenja. Razdelimo jih lahko razdelimo v dve skupini: (1) tehnološke izboljšave in novosti; (2) novosti v kliničnem pristopu k zdravljenju posameznih vrst raka.

## Tehnološke izboljšave in novosti

Podobno kot na drugih področjih je računalniška tehnologija privedla do revolucionarnih sprememb tudi v radioterapiji in vzpostavila pogoje za razvoj vseh novejših obsevalnih tehnik. Računalniško krmiljeni linearni pospeševalniki so v veliki meri že izpodrinili tehnološko enostavnejše, zastarele in manj varne obsevalne naprave, npr. telekobalt. Računalniške mrežne povezave so omogočile združevanje posameznih komponent radioterapevtskega zdravljenja v enoten in centralno nadzorovan sistem, kar obsega postopke priprave, načrtovanja, izvedbe in kontrole kakovosti obsevanja. Računalniško vodenje obsevanja zmanjšuje možnost nastanka napak v postopku obsevanja, je osnova velikemu delu postopkov za zagotavljanje kakovosti obsevanja in skrajšuje čas celotnega postopka kot tudi vsakodnevne obsevanja na obsevalni napravi.

Jedro sodobne, računalniško podprte radioterapije lahko strnemo v naslednjih točkah:

- zbirka podatkov o bolnikovi anatomiji na računalniškem (CT), magnetno-rezonančnem (MR) ali pozitronskem emisijskem (PET) tomografu, njihova digitalizacija in vnos v osrednji računalnik za načrtovanje obsevanja;
- grafična določitev tarčnih volumnov (npr. tumor, varnostni rob, anatomske strukture, katerih obsevalna poškodba bi lahko bistveno zmanjšala kakovost bolnikovega življenja ali ga celo ogrozila) na posameznih CT-rezinah (opci-

ja: zaradi boljše ločljivosti superponiranih na odgovarjajočih MR- in/ali PET-posnetkih), prikazanih na računalniškem ekranu in tridimenzionalna (3-D) rekonstrukcija;

- določitev najugodnejše kombinacije žarkovnih snopov oziroma obsevalnih polj, ki zagotavlja takšno razporeditev absorbirane doze, da v kar največji meri posnema 3-D obliko tarče ter zagotavlja čim bolj strm padec doze na robu le-te;
- mrežni prenos podatkov o velikosti, obliki in smeri obsevalnih polj ter trajanju ekspozicije do računalnika obsevalnega aparata, ki služi kot vir informacij za vsakodnevno obsevanje posameznega bolnika in pri izvajanju postopkov zagotavljanja kakovosti obsevanja.

**Konformalno obsevanje.** Z nazivom »konformalna radioterapija« ali »3-D radioterapija« opredeljujemo obsevanje, pri katerem oblika vsakega izmed uporabljenih obsevalnih snopov oziroma polj natančno posnema 3-D obliko tarče, kot jo je pred tem na posameznih CT-rezinah označil zdravnik-radioterapevt. Za izračun razporeditve doze, absorbirane v obsevanem področju, uporabljamo 3-D računalniške algoritme, za kvalitativno oceno tako izdelanih obsevalnih načrtov pa t.i. histogrami doza-volumen. Polja so oblikovana s pomočjo zaščitnih blokov iz posebne zlitine, vstavljenih v obsevalni snop neposredno pod glavo aparata, ali pa s pomočjo računalniško krmiljenega večlistnega kolimatorskega sistema, ki je sestavni del samega aparata. Prednost konformalne radioterapije pred t.i. konvencionalno 2-D tehniko se kaže v učinkoviti zaščiti pomembno večjega deleža normalnih oziroma kritičnih struktur. Zato je primerena zlasti za prvenstveno radikalno (kurativno) zdravljenje, kjer je na mestu kar najbolj natančno obsevanje z visokimi dozami (obsevalni volumen v neposredni bližini občutljivih zdravih tkiv) to so tumorji pri odrasčajočih otrocih, nepravilno oblikovan, predvsem konkaven tarčni volumen idr.

**Obsevanje z modulirano intenziteto** je nadgradnja konformalnega 3-D obsevanja, ki združuje zmožnost moduliranja oblike žarkovnega snopa z zmožnostjo modulacije njegove intenzitete v prostoru. Temelji na uporabi računalniško vodenega večlistnega kolimatorskega sistema v glavi obsevalnega aparata. Uporabljamo dve inačici te tehnike: (1) ne-dinamična (angl. step-and-shoot, stop-and-shoot) – žarkovni snop oziroma obsevalno polje je razdeljeno na posamezne segmente, ki se razlikujejo med seboj po obliki in intenziteti žarka. Slednja je znotraj posameznega segmenta unimorfna, med segmenti pa se spreminja nezvezno. Posamezni segmenti so obsevani eden za drugim: obsevanju prvega segmenta sledi izklop obsevalnega aparata, lističi kolimatorskega sistema se ustrezno prerazporedijo, aparat se ponovno vključi, temu sledi obsevanje drugega segmenta in ponovitev postopka; (2) dinamična (angl. sliding window, leaf-chasing) – zvezno spreminjanje intenzitete žarka znotraj obsevalnega polja je doseženo z zveznim spreminjanjem lege posameznih lističev znotraj sicer statičnega polja ali s kontinuiranim kroženjem (okoli bolnika) in sočasnim spreminjanjem oblike žarkovnega snopa (ločna terapija) ob sicer kontinuirani ekspoziciji. V tem primeru se doza, absorbirana znotraj obsevanega volumna tkiva, spreminja zvezno. Obsevanje z modulirano

intenziteto predstavlja klinično pomembno izboljšavo zlasti v primerih, ko tarča ni ostro ločena od okolnih normalnih tkiv (obsevanje tumorjev optičnega sistema, ORL-področja, prostate idr.).

**Stereotaktično obsevanje.** Stereotaktična radiokirurgija je konformalna 3-D obsevalna tehnika, temelji na stereotaktičnih principih opredelitve tarče v tridimenzionalnem koordinatnem sistemu, ki služi kot izhodišče za izdelavo obsevalnega načrta in izvedbo samega obsevanja. To vključuje eno samo frakcijo in uporabo večjega števila nekoplanarnih žarkov (žarkov, ki ne ležijo v isti ravnini). Bistvena prednost stereotaktičnega obsevanja pred konvencionalnim je njegova natančnost: ta v primeru stereotaktičnega obsevanja znaša nekaj desetink milimetra, medtem ko se v drugem primeru giblje znotraj 5 mm. Prva in še vedno najbolj pogosta indikacija za stereotaktično obsevanje so lezije v možganih. Njihova lega v zaprtem prostoru lobanje s skrajno omejeno možnostjo gibanja zagotavlja ob ustrezni fiksaciji glave dovolj visoko stopnjo rigidnosti, ki je temeljni pogoj za uspešno izvedbo stereotaktičnega obsevanja. Trenutno je veliko naporov usmerjenih v iskanje rešitev, kako ustrezno imobilizirati tudi druge organe oziroma telesne dele. Bodisi zaradi odsotnosti lahko dosegljivih rigidnih kostnih struktur, bodisi zaradi gibanja samih organov je imobilizacija v teh primerih mnogo bolj kompleksna in težje izvedljiva, kot v primeru glave oziroma možgan. Z razvojem novih načinov fiksacije ter sodobnih računalniških programov za načrtovanje in zagotavljanje kakovosti izvajanja obsevanja so bili izpolnjeni pogoji, ki so dovoljevali varno frakcionacijo stereotaktično vodenega obsevanja (t.i. stereotaktična radioterapija) intrakranialnih in ekstrakranialnih lezij. S tem je stereotaktično obsevanje z radiobiološkega gledišča postalo primerljivo s konvencionalnim frakcioniranim obsevanjem.

## **Novosti v kliničnem pristopu k zdravljenju posameznih vrst raka**

Poskusi, da bi izboljšali učinkovitost konvencionalne radioterapije, katero opredeljuje obsevanje z dnevnim doznim odmerkom 1.8-2 Gy, apliciranim 1-krat dnevno, oziroma pet zaporednih dni v tednu, temeljijo tako na empiričnih spoznanjih, kot na rezultatih kompleksnih radiobioloških in farmakokinetičnih raziskav. Razvrstimo jih lahko v tri skupine:

**1. Spremenjeni načini frakcioniranja.** Z aplikacijo dveh ali več dnevniških frakcij (t.i. hiperfrakcionacija), manjših od konvencionalnih 1.8-2 Gy, povečamo razliko v ravni obsevalne poškodbe med tumorskim in zdravim tkivom (večja poškodba tumorja, manjša poškodba zdravih tkiv), kar omogoča obsevanje tumorja z višjo dozo ob nespremenjeni ravni poškodbe normalnih tkiv. Drugi način spremenjenega frakcioniranja predstavljajo obsevalni režimi s skrajšanim celokupnim trajanjem obsevanja, pri čemer ostajata dnevni in končni odmerki doze nespremenjena glede na konvencionalno obsevanje (t.i. akceleracija). Bolniki prejmejo šest frakcij tedensko, kar pomeni, da so en dan v tednu obsevani dvakrat oziroma so obsevani tudi ob sobotah. Na ta način poskušamo preseči učinek pospešene repopulacije tumorskih celic, ki nastopi med obsevanjem kot odgovor na uničenje dela tumorja in posledično

izboljšanje življenjskih pogojev preživelih tumorskih celic, ki so ohranile delitveno sposobnost (tj. klonogenih celic).

**2. Dodatek kemoterapevtikov.** Z različnimi kombinacijami obsevanja in citostatikov poskušamo v prvi vrsti povečati intenziteto zdravljenja v določeni časovni enoti. Vrsta citostatikov, način njihove aplikacije in doza na eni strani ter način frakcionacije radioterapije na drugi pa opredeljujejo mehanizme, s katerimi dosegamo ta cilj. Ker vsako tako zdravljenje povečuje intenziteto stranskih učinkov, je zlasti v primerih sočasne (konkomitantne) radiokemoterapije izbor citostatikov usmerjen k povečanju radiosenzibilnosti tkiv v obsevanem področju, oziroma večji lokalni/področni kontroli bolezni. Uničenje morebitnih mikrometastaz v drugih delih telesa je cilj ne-konkomitantnih režimov, tj. kombinacij neoadjuvantne oziroma adjuvantne kemoterapije in obsevanja.

**3. Spremenjeno sosledje različnih terapevtskih načinov.** Z boljšim poznavanjem naravnega poteka bolezni in njenih bioloških značilnosti na eni strani ter izpopolnitvijo postopkov v okviru posameznih terapevtskih načinov, oziroma pojavom vedno novih zdravil na drugi, se pojavljajo vznemirljive možnosti za ponovno ovrednotenje ustaljenih terapevtskih kombinacij. Cilj preureditve sosledja posameznih terapevtskih načinov (po možnosti tudi z njihovimi kvalitativnimi modifikacijami) je doseganje optimalnega učinka posameznih komponent kombiniranega zdravljenja ob upoštevanju najnovejših spoznanj s področja biologije posamezne vrste raka in tako izboljšati obstoječe rezultate zdravljenja.

V nadaljevanju so navedeni trije primeri spremenjenega kliničnega pristopa k zdravljenju, ki so se v zadnjem obdobju uspešno uveljavili in postali del rutinske obravnave bolnikov z izbranimi vrstami raka tudi na Onkološkem inštitutu v Ljubljani.

**Pljučni tumorji.** Rezultati zdravljenja bolnikov z lokalno napredovalim neoperabilnim nedrobnoceličnim rakom pljuč s konvencionalno radioterapijo so frustrirajoči, ne samo z gledišča lokalne in področne kontrole bolezni temveč tudi zaradi oddaljenih mikrozasjevov, ki so prisotni pri najmanj 70 % bolnikov. S kombinacijo hiperfrakcionirane radioterapije in kemoterapije z gemcitabinom, ki je vključevala tako indukcijsko fazo (4 krogi, pred radioterapijo), konkomitantno fazo (citostatik apliciran v nižjem odmerku, kot radiosenzibilizator, 2-krat tedensko med obsevanjem) in konsolidacijsko fazo (3-6 krogov, po zaključku obsevanja), smo zdravili 38 bolnikov. Dosegli smo 33% triletno celokupno preživetje teh bolnikov ter 14% preživetje brez ponovitve bolezni, kar je za tako razširjeno obliko te vrste bolezni več kot spodbuden uspeh.

**Tumorji glave in vratu.** Že od sredine prejšnjega desetletja uspešno uporabljamo konkomitantno kemoradioterapijo z mitomycinom C in bleomycinom pri zdravljenju neoperabilnega raka ustnega žrela. Oba citostatika smo izbrali, da bi povečali učinkovitost obsevanja tako na hipoksično kot tudi dobro oksigenirano populacijo tumorskih celic. Uvrstitev tega zdravljenja v doktrinarno smer-nice je temeljila na rezultatih randomizirane klinične raziskave, izpeljene v naši

ustanovi. Ti so pokazali statistično pomembno razliko v preživetju brez bolezní in celokupnem preživetju med samo obsevanimi bolniki (po petih letih opazovanja, oboje 10 %) in bolniki, zdravljenimi s kemoradioterapijo (48 % oz. 38%). Za skupino bolnikov, kjer se tovrstno zdravljenje ni izkazalo za uspešno (tumorji izven področja ustnega žrela in tumorjih stadija N3), je bila pred dve-ma letoma v okviru raziskave faze I-II uvedena kombinacija konvencionalne radioterapije in sočasne kemoterapije z Mitomycinom C in cisplatinom. V skupini bolnikov z neoperabilnimi tumorji in skrajno neugodnimi napovednimi kazalci so bili rezultati več kot spodbudni: po 12 mesecih sledenja sta preživetje brez ponovitve bolezní in celokupno preživetje znašala 36 oziroma 45 %. Enako kombinacijo, kot v primeru neoperabilnih tumorjev ustnega žrela (konvencionalna radioterapija, mitomycin C, bleomycin), smo v randomizirani klinični raziskavi testirali tudi pri bolnikih z operabilnimi tumorji. Dodatek kemoterapije k kooperativnemu obsevanju je – v primerjavi s samo obsevanimi bolniki – izboljšal preživetje brez ponovitve bolezní (po dveh letih opazovanja, 76 % oz. 60 %) in celokupno preživetje (74 % oz. 64 %). Razlika je bila zabeležena prvenstveno v podskupini bolnikov z neugodnimi napovednimi kazalci.

**Tumorji danke.** Kombinacija preoperativne radioterapije (z ali brez sočasne kemoterapije) in totalne mezorektalne ekscizije, v zadnjem času vpeljane kirurške tehnike, je statistično pomembno znižala delež lokalnih ponovitev bolezní (v primerjavi s samo operacijo). Tak pristop k zdravljenju je pogojen z lego tumorja, saj naj bi distalni kirurški rob v primeru totalne mezorektalne ekscizije potekal vsaj 2 cm distalno od tumorja. Tako sosledje terapevtskih načinov omogoča operacijo, ki bo ohranila analni sfinkter, in zmanjšuje raven poznih posledic obsevanja. Še posebej pomembno mesto ima pri bolnikih s tumorji v bližini analnega sfinktra in pri bolnikih z lokalno napredovalimi, ob postavitvi diagnoze neoperabilnimi tumorji, saj omogoča operacijo pri velikem delu tako zdravljenih bolnikov. Na našem Inštitutu je bila kombinacija preoperativne radioterapije in totalne mezorektalne ekscizije uvedena v rutinsko zdravljenje leta 2002.

## Zaključek

Z danes poznanimi načini zdravljenja uspemo ozdraviti manj kot polovico bolnikov: z operacijo 22 %, z obsevanjem 18 % in s kemoterapijo do 5 % bolnikov. V skupini bolnikov, ki preživijo pet let ali več, je to v 40 % zasluga radioterapije. Cilj prizadevanj razvitih držav, ob upoštevanju podatkov o uspešnosti in ceni tovrstnega zdravljenja, je zagotoviti take pogoje, da bo kar 50-55 % na novo zbolelih za rakom v času svoje bolezní zdravljenih (tudi) z obsevanjem. Lahko pričakujemo, da se bo zaradi ugodnega razmerja med ceno radioterapije in učinkovitostjo ta delež še povečal.

## Literatura

1. Khan FM. The physics of radiation therapy. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2003: 467-520.
2. Khan FM, Potish RA. Treatment planning in radiation oncology. Baltimore: Williams & Wilkins 1998: 147-241.
3. Casar B, Strojanc P. Stereotaktična tehnika v radioterapiji. Okno 2003; 7: 12-4.
4. Nguyen L, Ang KK. Radiotherapy for cancer of the head and neck: altered fractionation regimens. Lancet Oncol 2002; 3: 693-701.
5. Milas L, Mason KA, Liao Z, Ang KK. Chemoradiotherapy: emerging treatment improvement strategies. Head Neck 2003; 25: 152-67.
6. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. N Engl J Med 2001; 345: 638-46.