

RAZVOJNI TRENDI V ONKOLOGIJI – ONKOLOGIJA ČEZ DESETLETJE: RADIOTERAPIJA

Prof. dr. Primož Strojan, dr. med.

Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

E: pstrojan@onko-i.si

Povzetek

Radioterapije je dinamična stroka in kot taka se stalno spreminja, kar zagotavlja njen napredek. Spremembe, ki jim bomo priča čez desetletje, je težko napovedati. Če povzamemo razvojne trende, ki smo jim priča danes, lahko napovedi strnemo v dve večji skupini: tehnološke novosti in konceptualne spremembe v obravnavi raka. V prispevku so opisani razvojni trendi na področju tehnologije (izboljšanje identifikacije tarče, zmanjševanje vpliva anatomske spremembe znotraj obsevanega volumna – adaptivna radioterapija, biološko konformno obsevanje – dozno slikanje, optimizacija varnostnih robov, radioterapija s protoni) in na področju vsebinskih sprememb v zdravljenju raka (optimizacija vrste in intenzivnosti zdravljenja, radioimunoterapija).

Uvod

Radioterapija je ena izmed treh temeljnih načinov zdravljenja, ki jih uporabljamo pri bolnikih z rakom. Sistematičen pregled indikacij za obsevanje je pokazal, ob upoštevanju za posamezne države članice Evropske skupnosti specifične incidence najpogostejših vrst raka, razporeditve stadijev ob diagnozi in starostno strukturo prebivalstva, da naj bi bilo z radioterapijo zdravljenih približno polovico vseh zbolelih za rakom. Po drugi strani je znano, da tako kot vse druge vrste onkološkega zdravljenja tudi radioterapija povzroča vrsto bolj ali manj neprijetnih do zelo resnih stranskih učinkov, ki lahko pomembno krnijo kakovost bolnikovega življenja ali ga celo ogrozijo. Prizadevanje za izpopolnitev zdravljenja z radioterapijo je zato nujno oziroma samo po sebi razumljivo.

Kaj lahko pričakujemo čez desetletje? Na točno katerih področjih znotraj radioterapije se bodo zgodili pomembni preboji, ta hip ne more z gotovostjo napovedati nihče. Lahko pa izpostavimo nekatera področja oziroma smeri v razvoju dejavnosti, kjer take preboje z večjo verjetnostjo lahko pričakujemo: bodisi zato, ker so ta hip očitno pomanjkljiva (in zato na teh področjih potekajo številne raziskave), bodisi zato, ker obetajo pomembno dobrobit za bolnike (če bi preučevani koncept »dozorel« oziroma dosegel stopnjo širše uporabnosti, tj. v dnevni rutini). Ta področja lahko v grobem razdelimo na tista, ki so kar

najtesneje povezana s tehnologijo, in na vsebinske spremembe v obravnavi raka, kjer naj bi bila vloga/intenzivnost radioterapije drugačna, kot je danes.

Napredek na področju tehnologije

Izboljšanje identifikacije tarče

Stopnja natančnosti v prepoznavanju tarče – tumorja, ki ga je treba zdraviti, je ključna. Če iz visokodoznega volumna, ki ga ustvarimo v sečišču obsevalnih žarkov, izpustimo del tumorja (ker ta del tumorja zamenjamo za zdravo tkivo), močno zmanjšamo možnost za njegovo uničenje. Nasprotno pa, kadar v visokodozni volumen vključimo zdravo tkivo, ki je v neposredni bližini tumorja (ker ga zamenjamo za tumor), zvišamo tveganje za nastanek neželenih stranskih učinkov. Občutljivost in specifičnost obstoječih slikovnih in tudi funkcionalnih metod, ki jih uporabljamo za prepoznavo bolezni, je omejena; tudi zanesljivost ocene, kje se tumor konča in kje začne zdravo tkivo, je relativna. Na slednje vpliva tako vrsta preiskave, kakovost posnetkov, kot vrsta tkiv, s katerimi imamo opravka.

Na področju boljše identifikacije tarče se obeta:

- izdelava magnetnoresonančnega simulatorja, ki naj bi omogočil boljše razlikovanje med različnimi vrstami mehkih tkiv;
- avtosegmentacija oziroma avtomatizacija očrtavanja tumorja z dovolj visoko stopnjo zanesljivosti.

Zmanjševanje vpliva anatomskih sprememb znotraj obsevanega volumna (adaptivna radioterapija)

Trenutno uporabljamo za obsevanje bolnikov od začetka do konca zastavljenega cikla obsevanj oziroma od prvega do zadnjega odmerka doze (t. i. frakcije) obsevalne načrte, ki so bili izdelani pred pričetkom obsevanja. Te spreminjamo samo ob zelo očitnih spremembah v anatomiji (ki so npr. posledica hujšanja) ali legi bolnika (nezmožnost pozicioniranja bolnika v položaj, določen med pripravo na obsevanje na CT-simulatorju).

Po drugi strani je znano, da prihaja med obsevanjem iz dneva v dan (od ene do druge frakcije – interfrakcijsko) kot tudi znotraj časovnega intervala, ko je bolnik obsevan (znotraj posamezne frakcije – intrafrakcijsko), do sprememb v anatomskih odnosih med tumorjem in okolnimi zdravimi tkivi oziroma organi. Te spremembe se odražajo v spremenjeni porazdelitvi doze znotraj obsevanega volumna tkiv, ki je torej drugačna kot tista, ki jo je predvidel obsevalni načrt, narejen pred pričetkom obsevanja. Posledično je verjetnost ozdravitve nižja, tveganje za resne neželene učinke pa višje. Tako je bilo npr. dokazano, da se tumor od ene do druge frakcije obsevanja lahko zmanjša do 3 % svoje-

ga volumna, pogosto asimetrično, med obsevanjem pa se spreminja tudi velikost, oblika in lega zdravih tkiv v okolici, npr. žlez slinavk. Vsaka sprememba velikosti, oblike ali lege ene strukture nujno vodi do anatomskih sprememb v celotnem področju.

Pomemben trend v razvoju radioterapije je zato sprotne (angl. on line) registracija anatomskega stanja, primerjava s standardom (posnetkom, na osnovi katerega je bil narejen obstoječi obsevalni načrt) in popravek ugotovljenih razlik (zgoraj omenjenih sprememb), ki nosi skupno ime »adaptivna radioterapija«. Seveda so rešitve te težave zaradi časovnih omejitev (registracija, primerjava in popravek se morajo zgoditi dovolj hitro, da jih ne »prehitijo« vedno nove modifikacije, povezane predvsem s spreminjanjem lege bolnika na mizi obsevalnika) in dozimetričnih zahtev (registracija anatomskega stanja ne sme bolnika pretirano obremeniti z dodatno dozo sevanja), kompleksne in trenutno še precej oddaljene.

Biološko konformno obsevanje (dozno slikanje, angl. dose painting)

Obsevanje celotnega volumna tumorja z enotno dozo je smiselno samo, če so vsi deli tumorja enako občutljivi na žarke ionizirajočega sevanja. Več raziskav je dokazalo, da temu ni tako oziramo da znotraj tumorja obstajajo bolj in manj radiorezistentna (ali radiosenzibilna) področja, ki za uničenje potrebujejo višjo oziroma nižjo dozo. Edini način za identifikacijo biološke heterogenosti tumorjev in vivo so biološke slikovne tehnike (molekularno slikanje), ki so se pojavile v zadnjem desetletju. Biološke značilnosti tumorjev, ki bi se naj uporabljale za odločitev o selektivnem dodatku doze (angl. boost dose), so stopnja hipoksije, celične proliferacije metabolizma. Seveda z upoštevanjem bioloških značilnosti posameznega tumorja upravičeno pričakujemo večjo ozdravljivost.

Dozno slikanje je tehnika obsevanja tarčnega volumna z različno (neuniformno) dozo. Za uporabo tehnike v dnevni rutini pa je treba rešiti vrsto vprašanj: kakšna je povezava med posameznimi biološkimi fenomeni v tumorju in molekularnim slikanjem; določitev doznih ravni glede na rezultate molekularnega slikanja; načrtovanje takega obsevanja z izdelavo obsevalnega načrta in izvedba obsevanja (težava malih polj). Ne glede na tehniko doznega slikanja, tj. z volumni (predpis doze temelji na razdelitvi tumorja na številne manjše volumne) ali s številkami (vsak voksel znotraj tumorja prejme določeno dozo, kar je odvisno od intenzitete opazovanega slikovnega parametra), je možnost drobljenja (»granuliranja«) pri doznem slikanju omejena; omejitve postavljajo tudi resolucijske značilnosti samega obsevanja. Dodaten izziv predstavlja časovna variabilnost opazovanih bioloških fenomenov, ki se kaže v prostorski migraciji in volumskih/oblikovnih spremembah področij, kjer so ti registrirani.

Optimizacija (individualizacija) varnostnih robov

Okoli vsake tarče, ki jo obsevamo, zariše radioterapevt nekajmilimetrski rob, ki naj bi uravnesil premike oziroma spremembe v velikosti, obliki in legi tarče ter okolnih zdravih tkiv/orgonov, do katerih prihaja zaradi samega obsevanja in/ali fizioloških vzrokov (npr. dihanje, peristaltika), nenatančnosti v namestitvi bolnika na mizi obsevalnika in premikanja bolnika ter tehnično-mehanskih pomanjkljivosti uporabljenih naprav. Nastali volumen imenujemo planirni tarčni volumen (PTV) in zagotavlja, da tarča prejem predpisano dozo. Trenutno je ta rob za vse bolnike s tumorjem v določenem delu telesa enak.

Metodologija izračuna potrebnega robu za vsakega posameznega bolnika posebej, ki bi upoštevala zanj značilen vzorec in velikost zgoraj naštetih premikov oziroma odklonov, naj bi prispevala k optimizaciji razmerja med učinkovitostjo in varnostjo obsevanja. Trenutno je težišče raziskav usmerjeno v sprotno in hitro registracijo omenjenih odklonov.

Radioterapija s protoni

Obsevanje z nabitimi delci, med njimi prednjačijo protoni in v manjši meri ogljikovi ioni, ponuja vrsto prednosti pred konvencionalnim obsevanjem s fotoni ali elektroni (ti sicer prav tako nosijo naboj, vendar so iz kvantno-mehaničnega vidika podobni fotonom in imajo podoben biološki učinek v tkivih kot žarki X). V prvi vrsti je treba omeniti nizko stopnjo predajanja energije delcev na poti skozi tkivo do določene globine, na kateri pa delec preda tkivu praktično vso svojo energijo (Braggov vrh). Izza te globine pade energija delca zelo hitro proti vrednosti nič. Sevanje je s tem lokalizirano, poškodba tkiva pred globino, kjer delec izgubi največ energije, je minimalna (nizka vstopna doza), nekoliko za njo pa je sploh ni (ni izhodne doze). Z ustrezno manipulacijo lahko raztegnemo področje maksimalnega predajanja energije protonskega snopa, tako da z njim zaobjamemo področje tarče. Dodatno fleksibilnost v oblikovanju visokodoznega področja ponuja tudi možnost intenzitetne modulacije protonskega snopa (podobno kot pri fotonem obsevanju).

V svetu se pojavlja vse več centrov, ki ponujajo storitve protonske terapije, ki jih v skrbno izbranih primerih koristimo že zdaj tudi v Sloveniji, predvsem za pediatrične bolnike. Dejstvo je, da je protonska terapija ta hip bistveno dražja (velikostni red 10-krat) in da je po drugi strani bistveno varnejša od klasične ftonske terapije samo pri delu bolnikov, pri katerih je indicirano zdravljenje z radioterapijo. V obdobju prihodnjih petih do desetih let je pričakovati, da bodo dorečene indikacije za obsevanje s protoni in izdelani dovolj zanesljivi napovedni modeli, ki bodo v pomoč pri odločanju, kateri izmed bolnikov je kandidat za eno oziroma drugo vrsto obsevanja. Pričakovati je tudi pocenitev tehnologije in s tem zdravljenja. Vpeljava protonske terapije bo velik, vendar nujen zalogaj tudi za slovensko radioterapijo in družbo nasploh.

Konceptualne spremembe (v zdravljenju raka)

Optimizacija vrste in intenzivnosti zdravljenja

Pomemben trend v radioterapiji je iskanje poti, kako izbrati za zdravljenje z obsevanjem samo bolnike z radiosenzibilnimi tumorji. Ta koncept se je uveljavil v t. i. organ-ohranjujočem zdravljenju raka, npr. grla, orofarinksa ali mehurja, kjer se izbor bolnikov opravi na osnovi odgovora tumorja na indukcijsko terapijo. Bolniki z nezadostnim odgovorom tumorja na indukcijsko terapijo so kandidati za bolj mutilantno kirurško zdravljenje. V prihodnosti je pričakovati izboljšave na področju izbora sistemskih agensov in časovnih okvirov ter kriterijev (kvalitativni, kvantitativni) vrednotenja odgovora na sistemsko komponento zdravljenja.

Naslednja stopnja na področju optimizacije zdravljenja pa je opredelitev potrebne intenzivnosti slednjega. Primer so bolniki s ploščatoceličnim karcinomom orofarinksa, povezanim z okužbo s humanim papilomskim virusom (HPV). Indukcijsko sistemsko zdravljenje v tej skupini bolnikov predstavlja enega od načinov, kako prepoznati bolnike, ki bi lahko bili zdravljeni s pomembno nižjimi dozami radioterapije (50-60 Gy namesto 70 Gy) in nižjimi odmerki zdravil (zamenjava cisplatina s cetuksimabom ali celo neuporaba sistemskega zdravljenja). Klinične raziskave, ki naj bi potrdile vrednost tega koncepta, potekajo.

Radioimunoterapija

Z nedavnim prihodom številnih imunoterapevtikov na tržišče so se vzpostavili pogoji za bliskovit razmah v preteklosti nekoliko zanemarjenega področja (zaradi relativne neučinkovitosti in/ali toksičnosti takrat poznanih imunoterapevtikov) radioimunoterapije. Trenutno potekajo številne raziskave, ki naj bi opredelile, katero imunomodulatorno zdravilo in pri kateri vrsti tumorja (indikacije) je smiselno in upravičeno kombinirati z radioterapijo in kako.

Poleg sinergističnega učinkovanja obeh načinov zdravljenja pa so v različnih raziskavah kombiniranega zdravljenja zabeležili učinek tudi v zasevkih, ki so se nahajali zunaj obsevanega področja. Govorimo o abskopalnem učinku (Lat. ab – zunaj, scopus – tarča), katerega zakonitosti in klinični pomen sta v žarišču intenzivnih raziskovanj.

Zaključki

Upravičeno lahko pričakujemo, da bo razvoj v prihodnjem desetletju tudi na področju radioterapije bliskovit in znaten. Razvojni trendi, ki se kažejo danes, so usmerjeni predvsem na področje tehnologije, pomemben del razvojne dejavnosti pa se nanaša tudi na aktivnosti, ki so usmerjene v optimizacijo

zdravljenja posameznih vrst raka. Eno in drugo bo doprineslo k bolj natančnemu (z manj stranskih učinkov) in bolj učinkovitemu obsevanju oziroma zdravljenju raka nasploh.

Reference

1. Borrás JM, Lievens Y, Dunscombe P, et al. The optimal utilization proportion of external beam radiotherapy in European countries: An ESTRO-HERO analysis. *Radiother Oncol* 2015; 116: 38-44.
2. Castadot P1, Lee JA, Geets X, Grégoire V. Adaptive radiotherapy of head and neck cancer. *Semin Radiat Oncol* 2010; 20: 84-93.
3. Devic S. MRI simulation for radiotherapy treatment planning. *Med Phys* 2012; 39: 6701-11.
4. Doyen J, Falk AT, Floquet V, Hérault J, Hannoun-Lévi JM. Proton beams in cancer treatments: Clinical outcomes and dosimetric comparisons with photon therapy. *Cancer Treat Rev* 2016; 43: 104-12.
5. Grégoire V1, Jeraj R, Lee JA, O'Sullivan B. Radiotherapy for head and neck tumours in 2012 and beyond: conformal, tailored, and adaptive? *Lancet Oncol* 2012; 13: e292-300.
6. Ishihara D, Pop L, Takeshima T, Iyengar P, Hannan R. Rationale and evidence to combine radiation therapy and immunotherapy for cancer treatment. *Cancer Immunol Immunother* 2016 (v tisku).
7. Kibrom AZ, Knight KA. Adaptive radiation therapy for bladder cancer: a review of adaptive techniques used in clinical practice. *J Med Radiat Sci* 2015; 62: 277-85.
8. Masterson L, Moualed D, Liu ZW, et al. De-escalation treatment protocols for human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis of current clinical trials. *Eur J Cancer* 2014; 50: 2636-48.
9. Royal College of Radiologists. On target : ensuring geometric accuracy in radiotherapy. 2008 ([http://www.rcr.ac.uk/docs/oncology/pdf/BFCO\(08\)5_On_target.pdf](http://www.rcr.ac.uk/docs/oncology/pdf/BFCO(08)5_On_target.pdf)).
10. Strojan P, Haigentz M Jr, Bradford CR, et al. Chemoradiotherapy vs. total laryngectomy for primary treatment of advanced laryngeal squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2013; 49: 283-6.
11. Valentini V, Boldrini L, Damiani A, Muren LP. Recommendations on how to establish evidence from auto-segmentation software in radiotherapy. *Radiother Oncol* 2014; 112: 317-20.