



RADIOTERAPIJA IN ZDRAVLJENJE RAKA

► Mojca Bračič, Urban Simončič

☞ Radioterapija se po navadi izvaja z obsevalno napravo, ki se lahko zavrti za polni kot okrog bolnika. Poleg tega se lahko tudi bolnikovo ležišče vrti okrog navpične osi, kar omogoča obsevanje praktično po polnem prostorskem kotu. Na sliki je medicinski linearni pospeševalnik Clinac® EX. (Vir: Varian Medical Systems, Inc., © 2011)

Rak je stara, a še vedno neozdravljiva bolezen. Učinkovitost zdravljenja le počasi napreduje, zaradi staranja prebivalstva pa je rak čedalje pogostejši. Ena izmed treh glavnih tehnik za zdravljenje raka je radioterapija. Terapevtska uporaba ionizirajočega sevanja je stara praktično toliko kot samo odkritje žarkov X, tehnike radioterapije pa so v dobrem stoletju doživele nepričakovan razvoj.

RAK JE BOLEZEN, pri kateri celice zaradi nenadzorovane delitve praviloma tvorijo tumor, pozneje pa pridobijo tudi sposobnost invazije v oddaljene predele telesa, kjer tvorijo metastaze. Brez zdravljenja je napredovanje tumorja in metastaz za bolnike pogosto usodno (ŽIT 2004/1, str. 43). Rak se zdravi na tri glavne načine: lokalizirane tumorje se pogosto odstranjuje kirurško; če so že prisotne metastaze, je potrebna sistemska terapija z zdravili – kemoterapija; radioterapija pa je tretji poglobilni način zdravljenja, pri katerem se poseben citotoksični agent – ionizirajoče sevanje – dovaja lokalizirano. Glavne tri načine zdravljenja se pogosto kombinira med seboj, preizkušajo pa se tudi novi načini zdravljenja.

► FIZIKALNI IN BIOLOŠKI UČINKI IONIZIRAJOČEGA SEVANJA

Ionizirajoče sevanje ima sposobnost ionizacije oz. izbitja vezanih

elektronov iz atomov in molekul. To sposobnost imajo visokoenergijski delci (predvsem elektroni, nevtroni in atomska jedra) ter visokoenergijsko elektromagnetno valovanje (žarki X, žarki γ). Obsevanje se meri z absorbirano dozo, ki pove, koliko energije se absorbira v enoti mase snovi. Enota za absorbirano dozo je grej ($Gy = J/kg$). Pri radioterapiji se ciljano v tumorje tipično dovaja doze nekaj deset Gy, medtem ko je smrtna doza pri homogenem obsevanju celotnega človeka že nekaj Gy.

Vpliv ionizirajočega sevanja na biološke sisteme poteka v treh fazah. Pri fizikalni fazi, ki je prva in najkrajša, ionizirajoče sevanje interagira z gradniki biološkega sistema. Ker te sisteme večinoma sestavlja voda, je najverjetnejša interakcija ionizacija vodne molekule, pri čemer nastanejo kratkoživi prosti radikali. Možne so tudi druge interakcije, med katerimi je najpomembnejša neposredna ioni-

zacija molekule dezoksiribonukleinske kisline (DNK). Prosti radikali so deli atoma ali molekule, ki imajo vsaj en elektron brez para, zaradi česar so zelo reaktivni. Prosti radikali difundirajo in nekje kemično interagirajo z neko molekulo, s čimer spremenijo njeno strukturo. Najpomembnejše so interakcije z molekulo DNK, ki nosi dedne informacije. Zaradi kemičnih interakcij se ta faza imenuje kemična faza. Fizikalna in kemična faza se odvijeta v manj kot eni sekundi. V zadnji, biološki fazi, ki lahko traja tudi do več let, poškodovane celice začnejo popravljati nastale napake ter se poskušajo obnoviti. Nadaljnji razvoj celic je odvisen od njihove uspešne obnove. Nekatere celice uspešno popravijo poškodbe, močno poškodovane celice pa umrejo že v nekaj urah po obsevanju. Tretja možnost je, da se popravijo napačno in postanejo transformirane. Med posledice celičnih transformacij spadata predvsem nastanek raka, izguba določenih celičnih funkcij in genske spremembe na potomcih.

Pri radioterapiji se vedno dovede nekaj doze v zdravo tkivo, kar ima za posledico izgubo določenih celičnih funkcij in določene stranske učinke. Zelo pogost stranski učinek radioterapije je slabost. Na splošno se stranski učinki delijo na začetne (akutne) in poznejše (kronične). V obeh primerih je njihov pojav odvisen predvsem od doze obsevanja, lokacije tumorja in drugih dejavnikov, ki tudi sicer vplivajo na zdravje. Med začetne stranske učinke šteje mo poškodbo kože, izgubo las itd. To običajno s časom izgine, lahko pa postane kronično. Poznejši stranski učinki, ki se lahko pojavijo, so poškodba črevesja in neplodnost. Lah-

ko se pojavi tudi rak, ki je posledica radioterapije.

▶ ZGODOVINSKI PREGLED RAZVOJA RADIOTERAPIJE

Leta 1895 je Wilhelm Conrad Röntgen odkril žarke x (ŽRT 1995/5, str. 25) in s tem sprožil zanimanje za raziskovanje sevanja, ki prehaja skozi snov. Do prve terapevtske uporabe sevanja je prišlo že isto leto, odkritje radija (zakonca Curie leta 1898) in naravne radioaktivnosti (Henri Becquerel leta 1896) pa je še dodatno spodbudilo uporabo sevanja v medicini (ŽRT 1998/6, str. 10). Čeprav je bila prva dokazana ozdravitev raka z žarki x zabeležena že leta 1899, so v tem času z obsevanjem le redko uničili tumor. Ni bilo metod za izračun in meritev doz, oprema je bila slaba, niso še dovolj dobro poznali učinkov sevanja, predvsem pa se niso zavedali njegove nevarnosti. Pomemben napredek v radioterapiji se je zgodil konec 20. let prejšnjega stoletja, ko je Röntgen definiral dozimetrično enoto in s tem pripomogel k začetku dozimetrije.

V 40. in 50. letih prejšnjega stoletja se je začela uporaba visokoenergijskih virov sevanja. S pomočjo teh naprav je bilo mogoče dovesti večjo dozo v globlje ležeče tumorje, kar je v takih primerih povečalo učinkovitost radioterapije ter zmanjšalo pojav reakcij na koži. Po letu 1960 so za nekaj časa prevladovalе obsevalne naprave s kobaltom (Co-60 je bil umetno pridobljen radioaktivni izotop kobalta) in v tem času je tudi razumevanje bioloških učinkov sevanja precej napredovalo. K bolj natančnemu načrtovanju je pripomogel izračun doze s pomočjo računalnikov. Razlog za boljše klinične

rezultate pa so bile tudi dobro nadzorovane klinične raziskave. V zadnjih desetletjih so kobaltove obsevalne naprave v precejšnji meri izpodrinili visokoenergijski elektronski pospeševalniki, ki so skupaj z intenzivno modulacijo sposobni dovesti zadostno dozo v kateri koli del telesa ob sprejemljivi dozi za zdravo tkivo.

Radioterapija je poleg kirurgije in kemoterapije ena od treh poglavitnih metod zdravljenja raka. Pri radioterapiji se lahko sevanje dovaja z zunanjimi in notranjimi viri. Obsevanje s slednjimi se še naprej deli na obsevanje z odprtimi viri, ki se vbrizgajo v bolnika (radiofarmaki, radioaktivni jod), in obsevanje z zaprtimi viri oz. brahiterapija, pri kateri se zaprt sevalec vstavi v tumor. Pri radioterapiji z zunanjimi viri že ime pove, da je vir sevanja zunaj telesa.

► SODOBNA RADIOTERAPIJA

Za ciljano dovedeno dozo v tumor s čim manj obsevanja zdravega tkiva je potrebna natančna lokalizacija in karakterizacija tumorja, za kare uporabljajo služijo različne slikovne tehnike. Osnovna slikovna tehnika je računalniška tomografija (angl. computed tomography – CT), ki nudi predvsem anatomske informacije o tumorju in njegovi strukturi. Slikanje CT je tridimenzionalno, izvede pa se z meritvijo absorpcije rentgenskih žarkov iz več strani, kar omogoča rekonstrukcijo tridimenzionalne slike. Ta način slikanja nam ne posreduje nobene informacije o stanju tkiva na molekularni in celični ravni. Zato je treba CT-slike dopolniti s slikanjem s pozitronsko emisijsko tomografijo (angl. positron emission tomography – PET) in s slikanjem z ma-

gnetno resonanco (angl. magnetic resonance imaging – MRI). PET je slikovna tehnika za slikanje fizioloških in molekularnih procesov v telesu. Pri tem slikanju se predhodno v telo vnese biološko aktivno spojino, označeno s pozitronskimi sevalci, imenovano radiofarmak, ki se kopiči v tkivih, kjer je razgradnja te spojine največja. S slikanjem PET se izmeri tridimenzionalno porazdelitev pozitronskih sevalcev po telesu. Pri slikanju MRI pa se določi tridimenzionalno porazdelitev protonov, ki sestavljajo predvsem vodo in ogljikovodike. Le-to se določi iz frekvenčnega spektra precesirajočih protonskih spinov, ki se jih prej uredi v močnem magnetnem polju in vzbuja z radiofrekvenčnim elektromagnetnim poljem.

Pri sodobni radioterapiji se kot vir sevanja večinoma uporablja linearni pospeševalnik. Ta pospešuje elektrone do visokih energij, potem pa jih usmeri v tarčo, kjer zavorno sevajo in tako tvorijo visokoenergijske fotone. Za obsevanje z elektroni se tarčo nadomesti s sipalno mrežico, ki ozek elektronski snop razširi, tako da je uporaben za radioterapijo. Praviloma se za tumorje globlje v telesu uporablja fotonsko obsevanje, medtem ko se tumorje bližje površini telesa obseva z elektroni.

Najpreprostejša metoda za oblikovanje žarka je uporaba zaslonskih čeljusti, s čimer dobimo žarek pravokotne oblike poljubne velikosti. Nekoliko naprednejša je tridimenzionalna konformna radioterapija, pri kateri se žarku dá obliko projekcije tumorja s pomočjo večlistnega kolimatorja. S tem zmanjšamo obsevanje zdravega tkiva ob tumorju, ne moremo pa preprečiti obsevanja zdravega tkiva znotraj tumorja, kar

Notranjost sodobne obsevalne naprave

Linearni pospeševalnik pospeši elektrone do visokih energij. Elektromagnet zakrivi njihovo tirnico za 270° in usmeri na tarčo, kjer zavorno sevajo in tako tvorijo visokoenergijske fotone. Velikost žarka se nastavlja z zaslonskimi čeljustmi, natančno obliko pa se nastavi z večli-

stnim kolimatorjem, prikazanim levo spodaj. Ker se lističi lahko neodvisno premikajo, s tem tvorijo poljubno obliko. Za obsevanje z elektroni se na taki napravi odstrani tarčo in doda sipalno mrežico, na kateri se vpadajoči elektroni sipajo, s čimer dobimo široko obsevalno polje za radioterapijo z elektroni.



© (Vir: Varian Medical Systems, Inc., © 2011)

omogoča intenzitetno modulirana radioterapija. Tako pri tridimenzionalni konformni radioterapiji kot pri intenzitetno modulirani radioterapiji se tumor obseva z več strani. Medtem ko ima pri tridimenzionalni konformni radioterapiji žarek obliko projekcije celotnega tumorja, se pri intenzitetno modulirani radioterapiji tak žarek zmanjša za projekcijo zdravega tkiva znotraj tumorja. Seveda se zaradi tega 'otoka' v žarku ne obseva tumorskega tkiva pred in za zdravim tkivom znotraj tumorja, kar se 'popravi' z obsevanjem pod dru-

gim kotom, kjer ostane neobsevano neko drugo tkivo. Resnici na ljubo na tak način ne bi bilo mogoče doseči enakomerne doze v tumorju, zato je treba oblike žarkov nekoliko dodelati, poleg tega pa se z iste smeri obseva večkrat z različno oblikovanimi žarki. Nalaganje več enakomernih žarkov z različno obliko je ekvivalent enemu samemu, intenzitetno moduliranemu žarku, od koder izhaja ime te tehnike. Medtem ko je načrtovanje tridimenzionalnega konformnega obsevanja precej intuitivno in mogoče brez računalnika, intenzitetno

modulirana radioterapija temelji na uporabi računalnika in zapletenega algoritma za določitev optimalnih oblik žarkov. Intenzitetno modulirana radioterapija, ki jo je izumil Anders Brahme iz Karolinškega inštituta (Stockholm, Švedska), velja za enega od največjih napredkov v radioterapiji po uvedbi tridimenzionalnega slikanja CT.

Slikovno vodena radioterapija je metoda, ki se uporablja za bolj natančno pozicioniranje bolnika. Večina slikovno vodene radioterapije je tudi intenzitetno modulirana. Poseben primer takšne metode je tomoterapija. Koncept tomoterapije je v določeni meri podoben tomografskemu slikanju. Razvil ga je Thomas Rockwell Mackie na univerzi Wisconsin (Madison, ZDA). Naprave za tomoterapijo, ki jih proizvaja podjetje Tomotherapy Inc., pomenijo obetajočo rešitev za slikovno vodeno radioterapijo. Nekaj teh naprav je v uporabi tudi v sosednji Italiji, v Sloveniji pa jih za zdaj še nimamo.

Stereotaktično obsevanje je specialna tehnika in zajema stereotaktično radiokirurgijo, ki se izvede z enim samim obsevanjem, ter stereotaktično radioterapijo, ki se izvaja v frakcijah. Pri teh postopkih se na glavo kirurško pritrdi stereotaktični okvir, nato se slika glavo skupaj z okvirjem, pri obsevanju pa se žarek pozicionira glede na okvir. Oprema, ki se uporablja pri stereotaktičnem obsevanju, je nož gama (komercialno ime je GammaKnife), prirejen klasični linearni pospeševalnik ter sistem na robotski roki (komercialno ime je CyberKnife). Pri pospeševalniku na robotski roki se namesto stereotaktičnega okvirja uporablja slikovno vodenje. Nož gama je naprava, ki jo je leta 1967 izumil švedski ne-



vrokirurg Lars Leksell; predstavlja zelo razširjeno metodo zdravljenja možganskih tumorjev. Druga dva sistema sta bila razvita pozneje.

K razvoju stereotaktične radiokirurgije je pomembno prispeval tudi slovenski rojak dr. Ervin Podgoršak, medtem ko si dr. Robert Jeraj s svojo skupino znanstvenikov prizadeva najti način, kako uporabiti biološko slikanje za oblikovanje doznega polja, ki bi izboljšalo kontrolo tumorja ob enakih stranskih učinkih. Takšen način zdravljenja se imenuje dozno slikanje.

► PRIHODNOST RADIOTERAPIJE

Z dovolj visoko dozo je mogoče uničiti vsak tumor. Žal pa doza v tumorju določa tudi dozo v zdravem tkivu in z njo povezane stranske učinke. Kot pri vsakem drugem zdravljenju se tudi pri radioterapiji išče kompromis med učinkovitostjo zdravljenja

Na sliki je prikazana notranjost naprave za tomoterapijo (Tomotherapy HI-ART). Linearni pospeševalnik je vir visokoenergijskih fotonov in se vrti okoli bolnika. Binarni kolimator oblikuje žarek, bolnik pa se premika skozi napravo. Isti žarek se pred terapijo uporabi za slikanje oz. lokalizacijo tumorja. (Vir: Tomotherapy Inc.)

in stranskimi učinki. Ker bolj ciljno dovedena doza v tumor zmanjša dozo v zdravem tkivu ob potencialno nespremenjenem učinku zdravljenja, so praktično vse raziskave v radioterapiji usmerjene v reševanje tega problema. Z uvedbo naprednih slikovnih tehnik, intenzitetno modulirano radioterapijo in s slikovno vodenim pozicioniranjem bolnika se je precej zmanjšalo obsevanje zdravega tkiva ob tumorju. Še vedno pa se v tumorjih želi doseči čim bolj

homogeno dozno porazdelitev, čeprav je že dolgo znano, da so tumorji heterogeni. Prihodnost radioterapije je v doznom slikanju, pri katerem dozno polje ne bo več enakomerno, ampak bo oblikovano skladno z biologijo tumorjev. Potencialnih bioloških tarč za oblikovanje dozne porazdelitve je precej, med najpogostejše omenjanimi pa so povečan metabolizem, celična proliferacija in hipoksija.

Vzporedno z iskanjem bioloških

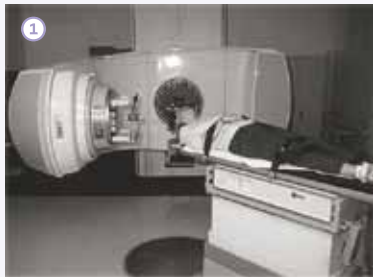
Štiri rešitve za stereotaktično radiokirurgijo

Slika *a* predstavlja radiokirurgijo s prirejenim klasičnim linearnim pospeševalnikom. Ta metoda se izvaja že od sredine 80. let prejšnjega stoletja in jo še danes uporabljajo v

nekaterih manjših kliničnih centrih, kjer nakup specializirane naprave ni ekonomsko upravičen. Slika *b* prikazuje nož gama (Leksell Gamma Knife® 4C), ki ga proizvaja podjetje Elekta AB.

⇒ (Viri slik:

- ① – IAEA,
- ② – Elekta AB,
- ③ – Accuray Inc.,
- ④ – National Neuroscience Institute (Singapore) in Singapore General Hospital)



Sistem na robotski roki je prikazan na sliki *c*. Proizvaja ga podjetje Accuray, Inc., in temelji na majhnem linearnem pospeševalniku, ki je nameščen

na 6-osni artikulacijski industrijski robot. Na sliki *d* je prikazan sistem podjetja BrainLab AG, ki temelji na klasičnem linearnem pospeševalniku.



Na sliki je prikazana simulacija obsevanja Heidelbergerjevega ionskega terapijskega centra. (Vir: Univerzitetna klinika Heidelberg)

tarč za oblikovanje doznega polja se raziskuje tudi možnost uporabe protonov in težjih ionov za radioterapijo. Njihova prednost je v tem, da večino svoje energije sprostitjo na koncu svoje poti (tvorijo t. i. Braggov vrh), zaradi česar potencialno omogočajo 2- do 3-krat nižjo dozo v zdravem tkivu ob enaki dozi v tumorju. Žal je ta prednost samo potencialna, kajti radioterapija z ioni prinaša tudi precej novih problemov in novih negotovosti, tako da je njena dejanska klinična prednost za zdaj še precej vprašljiva. Gotovo je prihodnost radioterapije tudi v protonih in težjih ionih, vendar pa je težko reči, v kolikšni meri bodo ti izpodrinili sedanjo radioterapijo s fotoni in elektroni.

Trendi v razvoju radioterapije se predstavljajo na letnih konferencah nekaterih združenj, med katerimi so najpomembnejša Ameriško združenje medicinskih fizikov (AAPM), Ameriško združenje za terapijsko radiologijo in onkologijo (ASTRO) ter Evropsko združenje za terapijsko radiologijo in onkologijo (ESTRO). Poročilo z letne konference slednjeje ga je bilo objavljeno tudi v tej reviji (ŽIT 2010/11, str. 60).

Trenutno stanje v Sloveniji

Za zdravljenje raka se na ljubljanskem Onkološkem inštitutu uporablja terapijska rentgenska naprava in 7 linearnih pospeševalnikov. Terapijska rentgenska naprava obseva s fotoni (žarki x) nizkih energij in se uporablja za obolenja nemelanomskih kožnih tumorjev, saj je točka najvišje doze na površini kože. Za globlje ležeče tumorje se uporabljajo linearni pospeševalniki in nekateri izmed njih so opremljeni z opremo za intenzivno modulirano radioterapijo ali stereotaktično obsevanje. V določenih primerih morajo bolniki na obsevanje možganskih tumorjev z nožem gama v Avstrijo (npr. Gradec) in na Hrvaško (Zagreb). V načrtu je tudi ustanovitev drugega Onkološkega inštituta, ki bo v UKC Maribor.

VIRI IN LITERATURA

- ▶ Gregor Serša: Biološki učinki ionizirajočega sevanja; ZVD, d. d., Ljubljana, 2004.
- ▶ L. W. Brady: New Technologies in Radiation Oncology; Springer, 2006.

SPLETNI NASLOVI

- ▶ www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Therapy/radiation
splošno o radioterapiji – bolj tehnično
- ▶ www.mayoclinic.com/health/radiation-therapy/MY00299
splošno o radioterapiji – bolj klinično