

VLOGA RADIOTERAPIJE V ZDRAVLJENJU OTROK Z MALIGNIMI BOLENJI

B Kragelj

Izveček

Zdravljenje otrok z malignimi tumorji zahteva usklajeno delovanje vrste strokovnjakov, s katerimi se ti otroci srečajo med diagnostiko, terapijami in kasnejšim sledenjem. Radioterapija pri tem ostaja nepogrešljiv člen pri zdravljenju vrste otroških malignih tumorjev. Največji privlačnosti obsevalnega zdravljenja sta možnost ohranitve s tumorjem prizadetih organov ter odsotnost križne rezistence med kemo in radioterapijo, oviri pa sta nizek terapevtski prag ter okvare organov, zajetih v obsevalno polje. Uspešnost obsevalne terapije lahko zato ocenjujemo samo v luči kroničnih okvar, ki jih povzročata obsevanje. Nova spoznanja v radiobiologiji kot tudi tehnične izboljšave obsevanja omogočajo učinkovitejše in manj toksično zdravljenje.

Abstract

The treatment of children with malignant tumors requires a coordinated action of various experts involved in the course of diagnosis, therapy and consequent follow up. Within this context, radiotherapy remains an indispensable element in the treatment of several childhood malignancies. Among the advantages of irradiation treatment is the possibility of organ sparing approach, as well as the absence of cross-resistance between chemo- and radiotherapy, the drawbacks being the low therapeutic threshold and damage to the organs included in the radiation field. Therefore, the success of radiation therapy can only be assessed in terms of the radiation-induced chronic damage. New findings in radiobiology as well as advances in radiotherapy techniques enable a more effective and at the same time less toxic treatment.

Še pred tremi desetletji je večina otrok, zbolelih z rakom, zaradi raka tudi umrla. Pristop k zdravljenju teh otrok je lahko danes bistveno bolj optimističen. Sprememba je nastopila v naslednjih desetletjih z uvajanjem citostatikov v pediatrično onkološko terapijo. Ti danes predstavljajo temelj otroške onkološke terapije velikega dela malignih bolezni otrok - v prvi vrsti malignomov krvotvornega sistema, kot tudi solidnih tumorjev z lastnostmi subkliničnega ali že klinično jasnega razsoja. Vendar pa je sedanja ozdravljivost, ki presega 80 odstotkov, možna tudi zaradi večje ozaveščenosti staršev, zdravstvenih delavcev, zgodnejšega odkrivanja ter tudi skrbno načrtovane uporabe vseh drugih postopkov s katerimi se srečujejo mali bolniki med diagnostiko, zdravljenjem in kasnejšim sledenjem bolezni. Ključ do uspeha je skupinsko delo strovnjakov, ki so vključeni v celoten potek zdravljenja. Tu je radioterapija že več kot štiri desetletja pomemben člen - vse od začetka širše uporabe megavoltnih obsevalnih aparatov v začetku 60-tih let.

Zaradi naraščanja števila ozdravljenih otrok so zdaj v ospredju posledice dostikrat agresivnega zdravljenja. Približno 40 odstotkov otrok, ozdravljenih rakove bolezni, ima okvare, ki pomembno vplivajo na način življenja, porast sekundarnih malignomov pa je 10- do 20- kraten. Težišče sodobne onkološke pediatrične terapije in s tem tudi radioterapije zato ni več zgolj povečanje ozdravljivosti, temveč tudi iskanje postopkov, s katerimi bi lahko v kar največji meri omejili posledice zdravljenja. Uspešnost obsevanja kot sicer tudi kemo in operativne terapije, lahko zato ocenjujemo le z razmerjem med stopnjo tumorske kontrole ter z zdravljenjem povzročenih okvar.

Patogeneza obsevalnih okvar je pri otrocih, tako kot pri odraslih, posledica uničenja parenhimskih celic ter okvar žilja, vendar je specifična v tem, da so te še dodatno vplivane z rastjo in dozorevanjem. Stopnja rasti je najpomembnejši dejavnik, ki s strani otroka vpliva na verjetnost okvar. Hitro proliferirajoče ter dozorevajoče (diferencirajoče) celice rastočih tkiv so bistveno bolj občutljive na obsevanje kot že diferencirane celice zrelih tkiv. Zato je stopnja okvar odvisna od razvojne stopnje tkiv, ki so zajeta v obsevalnem polju.

Pri obsevanju je količina obsevanja najpomembnejša, tako za tumorsko kontrolo kot tudi okvaro zdravih tkiv. V tabelah 1 in 2 so prikazane obsevalne doze ob katerih lahko na eni strani pričakujemo kontrolo tumorja ter na drugi strani trajne okvare v obsevalno polje zajetih organov. Prekrivanje zrcali nizek prag med še učinkovitimi ter z ozirom na pozne okvare še sprejemljivimi dozami ter možno toksičnost obsevalnega zdravljenja.

Kljub okvaram, ki jih povzroči obsevanje, je radioterapija še vedno standardna in tudi učinkovita terapija vrste malignih otroških tumorjev (tabela 3). Radioterapija pri tem uspešno dopolnjuje kemo in operativno terapijo, pri čemer izhaja iz treh osnovnih značilnosti:

- 1) radioterapija je v prvi vrsti lokoregionalna terapija, usmerjena na zdravljenje omejenih področij telesa prizadetih s tumorjem;
- 2) radioterapija sicer okvarja normalna tkiva, vendar obenem omogoča ohranitev s tumorjem prizadetih tkiv in organov;
- 3) radioterapija, čeprav skoraj praviloma manj učinkovita ob slabem učinku citostatikov ni v križni rezistenci s kemoterapevtskim zdravljenjem.

Radioterapija tako dopolnjuje kemoterapijo npr. z obsevanjem področij, v kate-
tere je dostop citostatikov omejen, kot je to pri obsevanju centralnega živčev-
ja v sklopu zdravljenja akutnih levkemij, ali pa npr. pri obsevanju tumorjev, kjer
bodisi zaradi velikosti ali omejene občutljivosti na citostatsko zdravljenje s sa-
mo kemoterapijo ne moremo pričakovati ozdravitve, kot je to slučaj pri zdrav-
ljenju večine bolnikov z mehko tkivnimi sarkomi. Operativno terapijo v tem, da
s preoperativnim obsevanjem zmanjša velikost ter vitalnost tumorjev bodisi z
uničenjem t.i. mikroskopskega ostanka po predhodni operativni terapiji, pa
omogoči t.i. nemutilanten kirurški poseg - operativni pristop, s katerim ni pri-
zadet ne videz, ne kvaliteta življenja otroka.

Tako kot radioterapija dopolnjuje kemo in operativno terapijo, tako tudi ti dve
dopolnjujeta obsevalno zdravljenje. Zmanjšanje tumorjev pred obsevanjem s
predhodno kemoterapijo ali operacijo, ter sinergističen učinek obsevalnega in

citostatskega zdravljenja ob sočasnem obsevanju in kemoterapiji omogočata večjo učinkovitost zdravljenja.

Tabela 1: Prikaz doz nad katerimi lahko ob klasičnem načinu obsevanja (eno obsevanje dnevno, pet dni na teden s frakcijo 1,7-2 Gy) pričakujemo trajne okvare. Razvrstitev glede na velikost doz ter prizadet organski sistem.

Pod 10 Gy	10-20 Gy	20-30 Gy	30-40 Gy
ovarij, testis: fertiliz. (2,5-5 Gy) hormoni (nad 12 Gy)	CŽS* (nad 10 Gy)	neuroendokrini sistem (nad 20 Gy)	srce (30-35 Gy)
	muskuloskeletni sistem (nad 15 Gy) pljuča (15-20 Gy)	ščitnica (26 Gy) GUT *** (20-30 Gy) ledvica, maternica, mehur	GIT** (30-40 Gy)
	koža (10-20 Gy)		
	zobje (12 Gy)		

* CŽS: centralni živčni sistem

** GIT: gastrointestinalni trakt

*** GUT: genitourinarni trakt

Drugi lastnosti, od katerih so odvisne posledice obsevanja, sta poleg celotne doze še velikost odmerka prejetega ob vsakem posameznem obsevanju, ter volumen v obsevalno polje zajetega normalnega tkiva - ta je odvisen tudi od tehničnih in fizikalnih lastnosti obsevalnih aparatov:

- a) z zmanjševanjem posamezne doze obsevanja se tako zaradi večjega deleža s tem ohranjenih zdravih kot ohranjenih tumorskih celic omogoči, da se ob isti stopnji kontrole tumorjev zniža število okvarjenih normalnih celic in s tem stopnja kroničnih okvar.
- b) natančna lokalizacija tumorjev, ki jo omogoča sodobna diagnostika, in individualno oblikovanje obsevalnih polj, kot tudi boljša kvaliteta sodobnih linearnih pospeševalnikov, omogočajo natančnejša obsevanja, zmanjšanje obsevalnih področij ter s tem večjo uspešnost obsevanja.

Tabela 2: Prikaz doz pri katerih lahko ob klasičnem načinu obsevanja pričakujemo kontrolo tumorja. Razvrstitev z ozirom na velikost obsevalnih doz, vrsto ter obsežnost tumorja ob pričetku obsevanja. Obsežnost je opredeljena s subkliničnim (mikroskopskim) obsegom bolezni - vrsta tumorja zapisana z majhnimi črkami, ali jasnim (makroskopskim) tumorjem - zapis z velikimi črkami.

10-20 Gy	20-30 Gy	30-40 Gy	40-50 Gy	prek 50 Gy
leukemija (12-18 Gy)	LEUKEMIJA (24 -30 Gy)	LIMFOM (30-36 Gy)	EWING SA (45-50 Gy)	MOŽGANSKI TUMORJI
	limfom (20 Gy))	meduloblastom (30-36 Gy)	MEHKOTKIV. SA (45-50 Gy)	
wilms (15 Gy)	WILMS (30 Gy)	ewing sa. (30-40 Gy)		
	NEURO BLASTOM (24-30 Gy)	mehkotivni sarkomi (30-40 Gy)		

Tabela 3: Učinkovitost obsevanja, izražena s stopnjo lokalne kontrole z ozirom na vrsto tumorjev ter dodatne dejavnike, ki vplivajo na uspešnost obsevanja

vrsta tumorja	stopnja lokalne kontrole tumorja	dodatni dejavniki, ki vplivajo na učinkovitost RT
mehkotivni sarkomi	preko 80%	odgovor na kemoterapijo, histologija, lokalizacija
ewing sarkom	40 - 80%	začetna velikost tumorja
ALL/ RT glave	prek 90%	odgovor na kemoterapijo
Mb Hodgkin	prek 85%	odgovor na KT, velikost tumorja ob pričetku RT
Wilms	70-95%	histologija, odgovor na kemoterapijo
maligni gliomi	manj kot 20%	histologija, adjuvantna KT
meduloblastom	40 - 70%	velikost tumorja pred RT

Ob kopici novih spoznanj, ki jih omogočajo številne za razvoj pediatrične onkologije sicer ključne mednarodne študije, prispevajo pomemben del k uspešnejšemu zdravljenju tudi novosti v obsevalni tehniki, ki jih omogočajo sodobna tehnologija in nova spoznanja v radiobiologiji. Ob izraziti multidisciplinarnosti

zdravljenja otrok z malignimi obolenji, pa ostaja usklajeno delovanje vseh strokovnjakov, ki sodelujejo pri zdravljenju otrok z rakom, najpomembnejše za končni uspeh zdravljenja.