

RADIOTERAPIJA VČERAJ, DANES, JUTRI

Radiotherapy: past, present, future

prof. dr. Primož Strojjan, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana
Sektor radioterapije

pstrojan@onko-i.si

IZVLEČEK

Radioterapija ali zdravljenje z obsevanjem je eden izmed treh temeljnih načinov zdravljenja raka. Njeni začetki segajo v konec 19. stoletja oziroma so povezani z odkritjem rentgenskih žarkov. Od takrat pa do danes je kot stroka doživela nesluten razvoj, ki je deloma povezan z boljšim razumevanjem same bolezni – raka (vzrokov nastanka, poteka), v odločilni meri pa s tehnološkim razvojem, ki mu je priča človeštvo nasploh. V prispevku so podane osnovne informacije o radioterapiji ter opisano stanje stroke v preteklosti in stanje, kot smo mu priča danes. Opisani so tudi trendi, ki bodo verjetno krojili stroko v prihodnosti.

Ključne besede: zdravljenje z obsevanjem, razvoj, trendi

ABSTRACT

Radiotherapy (treatment with irradiation) is one of the three basic cancer treatment modalities. It originates in the 19th century and is associated with the discovery of roentgen beams. From then until today the profession experienced an unimaginable progress which relates partially to the better understanding of the disease – cancer (causes, course) and crucially with technological development witnessed by mankind in general. In the paper, the basic

information on radiotherapy is given together with the description of the profession in the past and its present status. Trends which will most probably tailor the profession in the future are also discussed.

Key words: irradiation therapy, development, trends

UVOD

Radioterapija je zdravljenje z ionizirajočim sevanjem. To v celicah deluje škodno na DNK in nekatere druge strukture, kar vodi do prekinitve podvojevanja celic in posledično v njihovo smrt. Sevanje samo ne loči med tumorskimi in normalnimi – zdravimi celicami, zato je treba žarkovne snope ustrezno usmeriti in oblikovati. Visokodozno področje, ki se ustvari na sečišču uporabljenih žarkov, ki so usmerjeni proti tarči (tumor, področne bezgavke, zasevki, operirano področje) iz različnih strani, naj bi čim bolj natančno posnemalo obliko same tarče, na njegovem robu pa naj bi bil padec doze proti okolnemu, zdravemu tkivu čim bolj strm. Tako zdrave celice prejmejo nižjo dozo kot tumorske; hkrati so zaradi ohranjenih popravljalnih mehanizmov sposobne uspešneje popraviti morebitno nastalo okvaro.

Skupaj s kirurgijo in sistemskim zdravljenjem je radioterapija eden izmed treh temeljnih načinov zdravljenja raka. Lahko jo uporabljamo samostojno, z namenom ozdravitve (kurativni namen), ali le z namenom ublažitve znakov in simptomov maligne bolezni (paliativni namen). Pogosteje nastopa skupaj z enim ali obema drugima načinoma zdravljenja v kontekstu neoadjuvantnega zdravljenja (pred operacijo), sočasnega (skupaj s sistemskim zdravljenjem) ali adjuvantnega (po operaciji).

Kadar se vir sevanja nahaja v telesu, govorimo o brahiradioterapiji, kadar pa je ta v bolnikovi okolici, pa o teleradioterapiji.

Kakovostna izvedba zdravljenja z obsevanjem je vedno rezultat tesnega sodelovanja najmanj štirih poklicnih skupin: zdravnikov radioterapevtov (načrtujejo in nadzirajo zdravljenje ter spremljajo bolnika pred obsevanjem ter med in po njem); medicinskih fizikov (skrbijo za dozimetrične lastnosti

obsevalnih naprav in izdelavo ter preverbo obsevalnih načrtov); radioloških inženirjev (ti so upravljalci obsevalnih naprav, ki vsakodnevno »obsevajo« bolnike); in inženirjev vzdrževalcev (skrbijo za nemoteno delovanje obsevalnih naprav in drugih povezanih sistemov).

Radioterapija včeraj

Zgodba radioterapije se je začela leta 1895, ko je Wilhelm Röntgen odkril žarke X. Že naslednje leto je H. Becquerel poročal o odkritju naravne radioaktivnosti, leta 1898 pa sta zakonca Marie in Pierre Curie izdelala polonij in kasneje radij (Bernier, 1995). Emil Grubbe naj bi bil prvi ameriški zdravnik, ki je uporabljal žarke X za zdravljenje raka že leta 1896 (Anon., 1957). Avtor prvega dokumentiranega poročila o uspešni uporabi žarkov X pri raku naj bi bil leta 1899 švedski zdravnik Thor Stenbeck. V slovenskem prostoru za pionirja radioterapevtske dejavnosti štejemo dr. Emila Bocka, oftalmologa iz Splošne bolnišnice v Ljubljani, ki je leta 1902 kupil prvi radijev aplikator za zdravljenje tumorjev kože v področju oči (Strojan et al., 2009).

Zgodnje obdobje radioterapije sta zaznamovala uporaba radija, na prelomu stoletja pa pojav kilovoltnih teleradioterapevtskih obsevalnih naprav (Strojan et al., 2009). Slabost slednjih je bila slaba prodornost žarkovnih snopov, kar je posledica njihove relativno nizke energije (do 150 kV), ki je zadoščala samo za zdravljenje površinskih, kožnih tumorjev. Ortovoltne naprave z žarki X energij med 200 kV in 500 kV so se pojavile v 20. letih preteklega stoletja. Kljub večji prodornosti žarkov je bilo obsevanje globlje ležečih tumorjev še vedno povezano z visokimi dozami v podkožju in s tem hudimi stranskimi učinki. Šele z nastopom obdobja »telekobaltne« terapije v 50. letih prejšnjega stoletja se je stanje spremenilo pomembno na boljše. Telekobaltne naprave (imenovane tudi kobaltove bombe, ker so imele v glavi nameščen vir sevanja – radioaktivni izotop ^{60}Co) so bile prve naprave, zmožne tvoriti žarkovni snop energije velikostnega reda 1 MV (natančneje s povprečno energijo 1,25 MV), ki je uspel doseči tudi najgloblje ležeče tumorje, npr. v medenici. V istem desetletju je bil izdelan tudi prvi linearni pospeševalnik, ki za razliko od telekobaltne naprave za vir sevanja ni uporabljal radioaktivnega vira, pač pa je žarkovni snop tvoril v pospeševalni cevi. Naslednja desetletja je

zaznamoval nesluten razmah izboljšav na področju izdelave linearnih pospeševalnikov, predvsem po zaslugi razvoja elektrotehnike in računalništva. V 1970. letih so se na tržišču pojavili večenergijski in dvomodalitetni linearni pospeševalniki (tj. tvorili so fotonske in elektronske snope več energij v megavoltnem območju), v 1980. letih pa prve računalniško krmiljene naprave (Strojan et al., 2009). V naslednjem desetletju so postali cenovno bolj dostopni večlistni kolimatorski sistemi za oblikovanje žarkovnih snopov, računalniški sistemi za tridimenzionalno načrtovanje obsevanj in slikovni sistemi za preverjanje lege in oblike obsevalnih polj. S tem so bili vzpostavljeni pogoji za razvoj sodobnih obsevalnih tehnik, ki so v rabi danes.

Radioterapija danes

Koliko bolnikov z rakom naj bi bilo zdravljenih z radioterapijo? Izračuni optimalnih deležev obsevanih bolnikov (izmed vseh zbolelih za rakom v nekem obdobju) za posamezne države so bili narejeni nedavno, po enotni metodologiji. Ti so upoštevali incidenco posameznih rakov, starostno strukturo bolnikov in v primeru nekaterih držav (tudi Slovenije) razporeditev različnih tumorjev po stadijih. Ugotovljeno je bilo, da naj bi bilo v optimalnih razmerah z obsevanjem zdravljena okoli polovica vseh bolnikov z rakom, bodisi v okviru prvega zdravljenja ali kasneje, ob ponovitvi bolezni ali pojavu zasevkov (Barton et al., 2014; Borrás et al., 2015a, 2015b). V večini evropskih in drugih držav ta optimalni delež ni dosežen oziroma je v povprečju dejanski delež obsevanih bolnikov 69 % optimalnega deleža (Borrás et al., 2015a). Vrste raka, pri katerih naj bi se radioterapija uporabljala najpogosteje (in ki po drugi strani sodijo med pogostejše rake), so raki dojke, glave in vratu, pljuč, danke in prostate. Pri teh rakih naj bi bilo z obsevanjem zdravljeno med 60 % in 85 % vseh bolnikov (Borrás et al., 2015b).

S tehnološkega gledišča je danes radioterapevtska dejavnost neprimerno bolj pestra kot v preteklosti. Čeprav dnevna rutina v večini razvitih držav temelji na uporabi linearnih pospeševalnikov in v mnogo manjši meri tomoterapevtskih enot, je tehnološki razvoj omogočil, proizvajalci pa poskrbeli, da je ponudba v tem segmentu raznolika in prilagojena zahtevam kupcev (Strojan et al., 2009). Na voljo je širok spekter obsevalnikov, od monoenergijskih

linearnih pospeševalnikov, ki tvorijo samo fotonske snope, tudi takih na robotski roki (cyberknife), do večenergijskih pospeševalnikov, ki omogočajo obsevanje s fotonskimi in elektronskimi snopi. Telekobaltnih naprav v razvitem zahodnem svetu (tudi v Sloveniji) danes ne uporabljajo več; izjema so specializirane naprave za stereotaktično obsevanje možganskih tumorjev (Strojan et al., 2009). Navedene naprave dopolnjujejo sistemi za tridimenzionalno načrtovanje obsevanj in sistemi za preverjanje natančnosti izvedbe obsevanja, tako v dozimetričnem kot v prostorskem smislu. S sodobnimi obsevalnimi tehnikami, kot so intenzitetno modulirano obsevanje (IMRT, angl. Intensity Modulated RadioTherapy), njegova izpeljanka volumetrična ločna terapija (VMAT, angl. Volu Metric Arc Therapy) in stereotaktično obsevanje (intra- in ekstrakranialno), dosegamo ob pomoči sodobnega slikovnega vodenja (IGRT, angl. Image Guided RadioTherapy) boljše konformnost (t.j. skladnost med tridimenzionalnima oblikama tarče in visokodoznega volumna) in bolj strme dozne gradientne na robu visokodoznega volumna. Oboje omogoča, da so zdrava tkiva v okolici tarče obsevana z nižjo dozo, neželeni učinki obsevanja pa redkejši oziroma manj izraženi.

Če poenostavimo, je izvedba radioterapevtskega zdravljenja danes sestavljena iz treh delov: priprave na obsevanje na simulatorju, izdelave obsevalnega načrta in samega obsevanja (Strojan et al., 2009). Priprava na obsevanje poteka na t. i. CT-simulatorjih, kjer bolnika namestijo v lego, enako tisti med obsevanjem (ki bo sledilo pripravi), in naredijo CT-posnetke področja, ki naj bi bilo obsevano. V drugem koraku zdravnik radioterapevt na vsakem izmed posnetkov označi področje(a), ki naj bi bilo obsevano (tj. tarčo/e), ter zdrave organe in tkiva, katerim naj bi se žarki izognili oziroma naj bi bila obsevana z nižjo dozo kot tarča. Na temelju teh informacij in podatkov o dozi, ki naj bi jo prejela tarča in zdravi organi/tkiva, medicinski fiziki ali dozimetristi izdelajo obsevalni načrt: določijo število žarkovnih snopov in smeri, od koder so ti usmerjeni proti tarči, njihovo obliko, jakost in v primeru IMRT tudi prostorsko-časovni vzorec zapiranja večlistnega kolimatorja, kar ustvarja razlike v intenziteti sevanja znotraj posameznega žarkovnega snopa. Sledi izvedba obsevanja, ki ga izvajajo radiološki inženirji – upravljavci obsevalnih naprav, ki hkrati skrbijo tudi za tedensko ali dnevno preverjanje natančnosti obsevanja (tj. ciljanja) z različnimi slikovnimi sistemi, ki so sestavni del obsevalnikov.

Poseben del radioterapevtske dejavnosti predstavlja brahiradioterapija, kjer je radioaktivni vir treba natančno in varno vstaviti v bolnikovo telo. Danes se v ta namen najpogosteje uporabljata izotopa iridija in kobalta ter sistemi za t. i. naknadno polnjenje, ki omogočajo da zdravniki in ostalo osebje ne prihajajo v neposredni stik z virom sevanja (Strojan et al., 2009).

Radioterapija jutri

Kaj lahko pričakujemo v prihodnosti? V zadnjih dveh desetletjih je bila radioterapija bolj kot kdaj koli prej podvržena stalnim spremembam, ki so bistveno pripomogle k njeni uveljavitvi kot učinkovitemu načinu zdravljenja raka. Če upoštevamo razvojne trende, ki jih opažamo danes, si lahko drzemo predpostaviti, kje v stroki lahko pričakujemo pomembne izboljšave ali celo preboje. Vsekakor lahko napovedi strnemo v skupino tehnoloških inovacij in v skupino konceptualnih sprememb v obravnavi raka, tj. mestu radioterapije v multidisciplinarni obravnavi te bolezni (Strojan, 2016).

V prvo skupino sodijo izboljšave in novitete na naslednjih področjih: prepoznavi tarče (izboljšanje vedenja o tem, kaj obsevati), sprotne kompenzaciji sprememb v anatomiji znotraj obsevanega področja med frakcioniranim obsevanjem (področje t. i. adaptivne radioterapije) (Castadot et al., 2010; Grégoire et al., 2012), na področju doznega slikanja oziroma selektivne eskalacije doze (angl. dose-painting) (Grégoire et al., 2012) ter uvedba protonske radioterapije za širši krog bolnikov (Doyen et al., 2016). Slednja se sicer že uporablja nekaj desetletij, vendar izredno selektivno in v veliki meri le v raziskovalnih centrih. V prihodnjih 5-10 letih bodo dorečene indikacije oziroma izdelani mehanizmi, ki nam bodo omogočili prepoznati posameznike (znotraj skupin bolnikov s posameznimi vrstami raka), pri katerih bo od te vrste radioterapije dobrobit največja. Prav tako je pričakovati, da se bo tehnologija, povezana s protonsko radioterapijo, v prihodnjem desetletju pocenila.

V drugo skupino sodijo vsebinske spremembe v zdravljenju raka, kot so optimizacija nabora načinov zdravljenja in optimizacija intenzivnosti zdravljenja pri posamezniku ali povedano drugače: sprotno prepoznavanje posameznika.

meznikov, pri katerih bo radioterapija učinkovita (Masterson et al., 2014). Naslednja novost je seveda kombiniranje radioterapije z najnovejšo generacijo zdravil za raka – imunoterapevtiki (področje t. i. imunoradioterapije): raziskave na tem področju potekajo, pri nekaterih vrstah raka šele v fazi snovanja (Ishihara et al., v tisku).

ZAKLJUČEK

Radioterapija je dinamična stroka, katere razvoj temelji ne samo na kliničnih spoznanjih, temveč v odločilni meri tudi na tehnoloških inovacijah. Predstavlja optimalen izbor in s tem ključni element v zdravljenju pri približno polovici vseh, ki zbolijo za rakom. Njen razvoj je torej pogojen z razvojem različnih ved, predvsem elektrotehnike in računalništva: točka, ki jo dosega danes, gotovo ne predstavlja njenega končnega dometa. Pričakovati je, da bodo tudi v prihodnje izboljšave in novitete, ki jih ta hip lahko le slutimo, pomembno doprinesle k bolj natančnemu (tj. z manj stranskih učinkov) in bolj učinkovitemu obsevanju oziroma zdravljenju raka nasploh.

LITERATURA

Anon., 1957. Pioneer in X-ray therapy. *Science (New series)*, 125(3236), pp. 18-19.

Barton, M.B., Jacob, S., Shafiq, J., Wong, K., Thompson, S.R., Hanna, T.P., et al., 2014. Estimating the demand for radioterhrapy from the evidence a review of changes from 2003 to 2012. *Radiotherapy and Oncology*, 112(1):, pp. 140-144.

Bernier, J. ed.,1995. 1895 – 1995. *Radiation oncology: a century of progress and achievement*. Brussels: ESTRO.

Borras, J.M., Lievens, Y., Dunscombe, P., Coffey, M., Malicki, J., Corral, J., et al., 2015a. The optimal utilization proportion of external beam radiotherapy in European countries: an ESTRO-HERO analysis. *Radiotherapy and Oncology*, 116(1), pp. 38-44.

Borras, J.M., Barton, M., Grau, C., Corral, J., Verhoeven, R., Lemmens, V., et al, 2015b. The impact of cancer incidence and stage on optimal utilization of radiothera-

py: methodology of a population based analysis by the ESTRO-HERO project. *Radiotherapy and Oncology*, 116(1), pp. 45-60.

Castadot, P., Lee, J.A., Geets, X., Grégoire, V., 2010. Adaptive radiotherapy of head and neck cancer. *Seminars in Radiation Oncology*, 20(2), pp. 84-93.

Doyen, J., Falk, A.T., Floquet, V., Hérault, J., Hannoun-Lévi, J.M., 2016. Proton beams in cancer treatments: Clinical outcomes and dosimetric comparisons with photon therapy. *Cancer Treatment Review*, 43, pp. 104-112.

Grégoire, V., Jeraj, R., Lee, J.A., O'Sullivan, B., 2012. Radiotherapy for head and neck tumours in 2012 and beyond: conformal, tailored, and adaptive? *Lancet Oncology*, 13(7), pp. e292-300.

Ishihara, D., Pop, L., Takeshima, T., Iyengar, P., Hannan, R., 2016 (v tisku). Rationale and evidence to combine radiation therapy and immunotherapy for cancer treatment. *Cancer Immunology and Immunotherapy*.

Masterson, L., Moualed, D., Liu, Z.W., Howard, J.E., Dwivedi, R.C., Tysome, J.R., et al., 2014. De-escalation treatment protocols for human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis of current clinical trials. *European Journal of Cancer*, 50(15), pp. 2636-2648.

Strojan, P., Casar, B., Petrič, P., Serša, G., 2009. Radioterapija. In: Novaković, S., et al., eds. *Onkologija: raziskovanje, diagnostika in zdravljenje raka*. Ljubljana: Mladinska knjiga založba d.d., pp. 120-154.

Strojan, P., 2016. Radioterapija. In: Novaković, S. et al., eds. *Razvojni trendi v onkologiji – onkologija čez desetletje: izbrana poglavja in Državni program za obvladovanje raka 2017-2021. Zbornik predavanj. 29. onkološki vikend, Portorož 9. In 10. december 2016*. Ljubljana: Kancerološko združenje Slovenskega zdravniškega društva in Onkološki inštitut, pp. 76-81.