

RADIOTERAPIJA – ZDRAVLJENJE Z OBSEVANJEM

Primož Strojan

POVZETEK. Radioterapija ali zdravljenje z obsevanjem je lokalni način zdravljenja raka. S kirurgijo in sistemsko terapijo (tj. kemoterapijo) sodi med tri temeljne onkološke terapevtske načine. Z radioterapijo se zdravi približno polovica vseh bolnikov, ki zbolijo za rakom. Ionizirajoče sevanje, ki ga tvorijo različne naprave – obsevalniki, v tkivu izzove vrsto sprememb, tj. poškodbe ali smrt celic, rakavih pa tudi zdravih. Zaradi sprememb v delovanju rakavih celic, predvsem zmanjšane zmožnosti, da bi popravile z obsevanjem nastale poškodbe, je pričakovati, da je učinek ionizirajočega sevanja nanje večji, kot je na zdrave celice.

Obsevanje poteka običajno vsakodnevno: doza sevanja je razdeljena v več odmerkov – frakcij, kar omogoča, da se kar najbolj izrazijo razlike med tumorskimi in zdravimi celicami. Izbira bolnikov za obsevanje poteka na multidisciplinarnih timskih konzilijih. Priprava na obsevanje, ki sledi, obsega postopke na simulatorju – napravi, s katero pridobimo informacije o anatomiji zdravljenega področja. Sledi določitev tarč (kaj obsevati) in doznih parametrov (koliko obsevati) ter izdelava obsevalnega načrta, ki ga izseva obsevalnik, ki je izbran za zdravljenje.

Radioterapija je učinkovit način zdravljenja raka, ki pa poleg uničenja tumorskih celic izzove tudi spremembe v okolnih, zdravih tkivih. Gre za neželene ali stranske učinke, ki so lahko akutni (nastali med obsevanjem) ali pozni oz. kronični (nastali po zaključenem obsevanju). Medtem ko je izničenje (»zdravljenje«) prvih uspešno, so možnosti za to pri drugih omejene ali celo nične. Zato je celotna veriga radioterapevtskih postopkov podvržena strogemu nadzoru kakovosti, in to na vseh ravneh in s strani vseh poklicnih skupin, ki sodelujejo v radioterapiji: zdravnikov radioterapevtov, medicinskih fizikov, dozimetristov, radioloških inženirjev in inženirjev vzdrževalcev obsevalnih naprav.

KAJ JE RADIOTERAPIJA IN KAKO DELUJE?

Radioterapija je vrsta onkološkega zdravljenja, ki uporablja ionizirajoče sevanje z namenom uničiti maligno spremenjene celice in doseči zmanjšanje ali uničenje tumorja. Temeljni cilj radioterapije je prostorsko usmeriti dovolj visoko dozo sevanja na tarčo, tj. področje, kjer so maligne celice (tumor ali

ležišče malignega tkiva, že odstranjenega z operacijo). Ob tem mora biti obsevanost tkiv in organov v neposredni okolici tarče oz. na poti žarka do tarče kar najmanjša.

Maligno spremenjene celice imajo ob drugih lastnostih, po katerih se razlikujejo od normalnih, nemalignih celic, predvsem zmožnost, da se ne nadzorovano delijo, a hkrati tudi zmanjšano sposobnost popraviti okvare, ki jih povzročajo razni agensi, tudi ionizirajoče sevanje. Ustrezno visoke doze ionizirajočega sevanja v prvi vrsti okvarijo DNA: celica teh okvar ne more učinkovito popraviti, zato je njeno delovanje moteno, preneha se deliti ali celo umre. Mrtve celice razpadejo, njihove ostanke pa odstranijo sosednje celice, s čimer se zmanjša volumen tumorja. Za tolikšne okvare celične DNA, da jih celica ne preživi, so lahko potrebni dnevi ali celo tedni zdravljenja. Umiranje celic lahko traja še tedne ali mesece po zaključku radioterapije. Zato ocenjujemo učinek zdravljenja z radioterapijo šele dva meseca ali tri po njegovem koncu.

Vrste radioterapije in izvajalci

Radioterapija se najprej razlikuje po legi vira ionizirajočega sevanja glede na bolnikovo telo:

- *Teleradioterapija* je obsevanje, pri katerem je vir sevanja zunaj bolnikovega telesa, v napravi, imenovani obsevalnik. Ta usmerja žarke ionizirajočega sevanja iz različnih smeri proti tarči, kar pomeni, da je zdravljen samo del telesa. Izjemoma se teleradioterapija uporablja kot sistemsko zdravljenje, ko je v žarkovni snop zajeto celo bolnikovo telo, npr. pred presaditvijo kostnega mozga (ang. *Total Body Irradiation – TBI*).
- *Brahiradioterapija* pa je obsevanje iz notranjosti bolnikovega telesa. Vir sevanja je bodisi v telesni votlini ali v votlem organu bodisi v tkivu tumorja in/ali neposredno ob njem ali v krvnem obtoku. Vir sevanja je lahko soliden ali tekoč: solidni zdravi lokalno, tekoči pa sistemsko.

V obeh primerih so za varno aplikacijo ionizirajočega sevanja potrebni posebni prostori z ustrezno zaščito, ki onemogoča čezmerno sevalno obremenitev osebja, ki sodeluje v radioterapevtskih postopkih. Osebe sestavljajo:

- zdravniki radioterapevti, ki indicirajo obsevanje in ga tudi zastavijo (določijo tarče in dozne zahteve/omejitve);
- medicinski fiziki, ki so odgovorni za izdelavo obsevalnih načrtov ter za

pomemben del preverjanj kakovosti postopkov. Pri nekaterih jih nadomeščajo dozimetristi – v ta namen posebej izšolani radiološki inženirji)

- radiološki inženirji, ki so bodisi upravljalci obsevalnih naprav in sodelavci pri postopkih preverjanja kakovost bodisi – posebej izšolani – vzdrževalci naprav, ki skrbijo, da le-te delujejo mehansko in dozimetrično pravilno.

Radioterapija kot del onkološkega zdravljenja

Radioterapija je poleg kirurgije in sistemske terapije eden od temeljnih načinov zdravljenja raka. Uporablja se lahko z namenom uničiti raka in s tem ozdraviti bolnika (kurativni namen) ali pa samo zmanjšati tumor ali nekatere njegove zasevke ter na ta način zmanjšati težave, ki jih bolezen povzroča (paliativni namen). Z radioterapijo se zdravi približno polovica vseh bolnikov, ki zbolijo za rakom, bodisi takoj po postavitvi diagnoze ali pozneje, ob ponovitvi bolezni ali odkritju oddaljenih zasevkov, enkrat ali celo večkrat.

O namenu zdravljenja in terapevtskih načinih, ki naj bi jih uporabili pri posameznem bolniku, ter o njihovem sosledju in intenzivnosti odloča konzilij zdravnikov po pregledu bolnika in dokumentacije o poteku njegove bolezni. Medtem ko je bolnike z manjšim tumorjem mogoče zdraviti na en sam terapevtski način, so pri večjih in napredovalih tumorjih potrebne kombinacije več vrst zdravljenja. Odločitev o najprimernejšem zdravljenju temelji na učinkovitosti in potencialni škodljivosti posameznih zdravljenj oz. njihovih različnih kombinacij in mora biti usklajena z bolnikovimi željami in zmogljivostmi.

Z radioterapijo je mogoče zdraviti bolnike s katero koli vrsta raka, res pa je, da je njena učinkovitost pri različnih vrstah malignih tumorjev lahko zelo različna. Ionizirajoče sevanje zelo učinkovito uničuje celice različnih vrst limfomov, tudi ploščatoceličnega karcinoma, medtem ko je manj učinkovito pri melanomu, glioblastomu in še manj pri hondrosarkomu. Ob tem se je treba zavedati, da so celo maligne celice iste tkivne vrste tumorja lahko precej različno občutljive na žarke ionizirajočega sevanja: občutljivost ni odvisna samo od velikosti tumorja, temveč tudi od prekrvitve in drugih lastnosti ležišča tumorja ter številnih še neznanih genetskih dejavnikov, ki opredeljujejo radioobčutljivost obsevanih malignih celic. Žal pri posameznem bolniku ne znamo napovedati, ali in koliko je njegov tumor občutljiv na radioterapijo.

RADIOBIOLOŠKE OSNOVE OBSEVANJA

Učinkovanje ionizirajočega sevanja na tkivo lahko razdelimo v tri zaporedne faze:

- fizikalno, v kateri se energija žarka nakopiči v tkivu in traja od 10^{-12} do 10^{-15} s;
- kemično, ko v molekulah tkiva potekajo biokemične reakcije in ki traja od 10^{-3} do 10^{-9} s;
- biološka, v kateri se izrazijo spremembe, izzvane v prejšnjih fazah in ki traja od nekaj sekund do več let

Najpomembnejša tarča v celici je dedni material, zbran v jedrni DNA. Seveda pa ionizirajoče sevanje lahko okvari tudi druge gradnike oz. strukture v celici.

Obsevati je mogoče bodisi z enim samim odmerkom doze, običajno pa ga razdelimo v več manjših odmerkov (frakcionacija doze). Z »drobljenjem« doze izkoriščamo radiobiološke fenomene, ki večajo razliko v učinkovanju ionizirajočega sevanja na tumorje in zdrava tkiva. Ti fenomeni so: popravilo subletalnih poškodb, prerazporeditev celic v celičnem ciklusu, repopulacija, reoksigenacija in občutljivost celic. V času med dvema frakcijama ti procesi pripomorejo, da je poškodba v tumorskem tkivu večja kot v zdravem tkivu.

Vrste naprav in sistemov v radioterapiji

Žarki, ki se najpogosteje uporabljajo v sodobni radioterapiji, so žarki X (fotonski snopi energij od 30 do 300 kV oz. od 4 do 18 MV) in elektronski žarki (elektronski snopi z energijo od 6 do 18 MeV). Protoni oz. težki delci (kisikovi ali ogljikovi ioni idr.) se uporabljajo redkeje. V brahiradipterapiji se najpogosteje uporabljata izotopa iridija (Ir-192) in kobalta (Co-60); drugi redkeje, za potrebe specifičnih tehnik.

Radioterapevtske naprave in sisteme lahko v grobem razdelimo v tri skupine:

- naprave, ki so namenjen pripravi bolnikov na obsevanje (simulatorji);
- naprave, kjer poteka obsevanje bolnikov (obsevalniki);
- računalniški sistemi za izdelavo obsevalnih načrtov.

Za pripravo na obsevaje se uporablja t.i. CT-simulator. To je računalniški tomograf (CT), s katerim bolnikom slikamo področje, ki bo obsevano; pridobljena informacija je tridimenzionalna. Pri tem je pomembno dvojje: bolnik

mora ležati na mizi CT-simulatorja v enaki legi, kot bo obsevan, in zagotoviti je treba čim boljše posnetke. V ta namen se uporabljajo taki protokoli slikanja, kot se v diagnostični radiologiji, vključno z intravensko aplikacijo kontrastnega sredstva za izboljšanje ločljivosti med tumorskim in zdravim tkivom. Z enakim namenom lahko tako pridobljene CT-posnetke zlijemo z MR- in/ali PET-posnetki, ki še dodatno izboljšajo prikaz tumorja oz. njegovih meja. Preprostejši, t. i. *konvencionalni simulatorji*, so diagnostične rentgenske naprave, ki omogočajo dvedimenzionalni prikaz obsevanega področja in so danes le redkeje uporabljeni.

Naprava, danes najpogosteje uporabljana za izvajanje obsevanja, je linearni pospeševalnik. Ta v pospeševalni cevi s pomočjo visokofrekvenčnega elektromagnetnega valovanja v vakuumu pospešuje elektrone, da dosežejo zelo visoko energijo. Ob izstopu iz pospeševalne cevi tanki curek elektronov bodisi trči v sipalno folijo, ki jih razprši v homogen snop (elektronski način delovanja) ali v tarčo iz snovi z visokim vrstnim številom Z (npr. volfram), v kateri v procesu zavornega sevanja nastanejo fotoni. Sodobni linearni pospeševalniki lahko torej tvorijo tako fotonski kot elektronski snop različnih energij v megavoltnem območju, običajno med 6 in 18 MV oz. MeV. Manjši linearni pospeševalnik je lahko nameščen na robotski roki (CyberKnife®), kar močno zveča možnosti razporeditve posameznih žarkovnih snopov v prostoru.

Poleg linearnih pospeševalnikov se v radioterapiji uporabljajo še:

- *rentgenske terapevtske naprave*, ki tvorijo žarke X v kilovoltnem območju (30–300 kV) in so zato primerne za obsevanje manjših tumorjev na koži;
- *telekobaltne naprave*, ki izkoriščajo radioaktivni razpad kobaltovega izotopa Co-60 za tvorbo fotonskega snopa (žarek gama) s povprečno energijo 1,25 MV. Kompleksna izpeljanka te naprave je t.i. gama-nož, telekobaltna naprava s 192 sferično razporejenimi izviri Co-60, usmerjenimi v eno skupno točko, tako da je izjemno natančna in jo zato uporabljamo za obsevanja lezij v možganih;
- *protonski pospeševalniki in pospeševalniki težkih delcev* (opisani so v prispevku dr. Božidarja Casarja *Novosti pri zdravljenju z obsevanjem*).

Za potrebe brahiradioterapije se uporabljajo t. i. *naprave za naknadno polnjenje* (ang. *afterloader*), ki omogočajo nadzorovan pomik (in izvlek) radioaktivnih virov iz zaščitnega trezorja, nameščenega v telesu naprave, po plastičnih cevkah v vodila (oz. iz njih), ki so vstavljena v bolnikovo telo. Osnovni namen naprave je zavarovati osebe pred izpostavljenostjo ionizirajočemu sevanju.

Izdelava obsevalnih načrtov temelji na uporabi zmogljivih računalnikov in kompleksne programske opreme, s pomočjo katere na izbranem setu CT-posnetkov prikažemo (simuliramo) absorpcijo posameznih žarkovnih snopov. Razporeditev doze v prostoru prikažemo s t.i. izodoznimi črtami (med seboj povezujejo točke, ki prejmejo enako dozo ionizirajočega sevanja).

Vse komponente zgoraj omenjene radioterapevtske opreme so med seboj povezane v računalniško omrežje, po katerem se prenašajo informacije, povezane s posameznim bolnikom, vključno z rezultati preverjanj natančnosti izvedenih postopkov.

RADIOTERAPEVTSKI POSTOPEK

Radioterapevtski postopek je sestavljen iz štirih osnovnih elementov: priprave na obsevanje, izdelave obsevalnega načrta, izvedbe obsevanja in preverjanja natančnosti, ki poteka v vseh fazah postopka.

Priprava na obsevanje poteka na simulatorju. Njen namen je pridobiti osnovne informacije o anatomiji obsevanega področja. Bolnika je treba namestiti v stabilen in ponovljiv položaj, za kar uporabljamo razne pripomočke (npr. termoplastične maske, podlage, držala ipd.). Način zajema, vrsta in kakovost slik so odvisni od vrste simulatorja (rentgenski posnetki, CT-serija, MR- ali PET-slike). Nato določimo tarčo (t.i. tarčni volumen) in zdrave organe/tkiva (t.i. kritične organe, ki zaradi občutljivosti in pomena za normalno delovanje organizma ne smejo prejeti (pre/visoke doze), ter predpišemo doze, ki naj bi jih prejele te strukture.

Izdelava obsevalnega načrta. Po zahtevah, pridobljenih v pripravi na obsevanje, medicinski fiziki/dozimetriski s pomočjo računalniškega programa poiščejo kombinacijo žarkovnih snopov s takimi parametri, da bodo zahteve kar najbolj izpolnjene. Sledi postopek, v katerem medicinski fiziki/dozimetriski preverijo, ali se z računalnikom izračunana in na njegovem ekranu prikazana razporeditev doze ujema z dozo, ki jo izseva obsevalnik.

Izvedba obsevanja. Ob vsakem prihodu na obsevanje je treba bolnika v obsevalnik namestiti v popolnoma enakem položaju, v kakršnem je bil na simulatorju (referenčni položaj). Vsak odklon od tega položaja pomeni spremembo v anatomskih odnosih med tumorjem in organi v obsevanem področju, s tem pa spremembo v razporeditvi doze v prostoru. Obsevanje se izvede, šele ko se bolnik nahaja v legi, ki je kar najbolj podobna izhodiščni oz. referenčnemu položaju. Odstopanje, ki je še sprejemljivo, je velikostnega reda nekaj milimetrov in je določeno za vsak del telesa posebej.

Preverjanje natančnosti obsevanja. Kakovost vseh posameznih korakov v verigi radioterapevtskih postopkov, od priprave do izvedbe obsevanja, je vsekozi nadzorovana in preverjana. V zagotavljanje preverjanja natančnosti so vpletene vse poklicne skupine, delujoče v radioterapiji.

NEŽELENI UČINKI RADIOTERAPIJE

Kot vsako onkološko zdravljenje je tudi zdravljenje z radioterapijo povezano z neželenimi stranskimi učinki. Pokažejo se že med zdravljenjem (akutni), lahko pa šele leta po njegovem zaključku (pozni, kronični). Zelo hude akutne poškodbe tkiv lahko neposredno preidejo v t. i. posledične pozne poškodbe.

Akutni neželeni učinki so v prvi vrsti povezani z vnetno reakcijo, ki jo v obsevanih tkivih izzove ionizirajoče sevanje. Kako se ti učinki kažejo, je odvisno od intenzivnosti (dnevni in celokupni odmerek, trajanje zdravljenja) in mesta obsevanja (kateri organi in tkiva se nahajajo v obsevanem volumnu). Tako npr. vnetje sluznic v področju zgornjega prebavnega trakta povzroča pekočino pri požiranju, ki se lahko stopnjuje do hude bolečine in nezmožnosti požiranja; v področju medenice oz. spodnjega dela prebavnega trakta, mehurja in sečnice se poškodbe sluznic kažejo z motnjami v odvajanju blata in vode. Obsevana koža pordeči, postane lahko suha in se drobno lušči, v skrajnem primeru se na njej pojavijo razjede, sprva drobne in plitve, pozneje lahko obsežnejše in globoke. Med akutne stranske učinke obsevanja spada tudi izpad las in dlak v obsevanem področju. Blaženje akutnih stranskih učinkov radioterapije je sestavni del obravnave bolnika, ki se zdravi s tem terapevtskih načinom in je specifično za obsevani del telesa.

Pozni neželeni učinki so posledica delovanja ionizirajočega sevanja na krvne žile in izzvane vezivne preobrazbe tkiv. Zaradi nje se zmanjša funkcionalna zmožnost posameznih tkiv oz. organov (okrnjena je funkcija pljuč, ledvic, ščitnice idr.), lahko uniči kar del organa (npr. osteoradionekroza, nekroza kožnega pokrova, nastanek fistul idr.). Žal so možnosti zdravljenja bolnikov s poznimi posledicami radioterapije zelo majhne oz. je običajno neuspešno. Zato je ključno, da se z ustreznim nadzorom nad razporeditvijo in višino doze v obsevanem volumnu telesa kar najbolj zmanjša grožnja poznih posledic.

ZAKLJUČEK

Radioterapija je eden izmed treh temeljnih načinov zdravljenja raka. Da je učinkovita in varna, so potrebni ustrezna strojna ter programska oprema, znanje in izkušnje. Medtem ko je prvemu pogoju mogoče zadostiti z ustreznim finančnim vložkom in je drugi hudo odvisen od motivacije zaposlenih, je tretji odvisen od števila obravnavanih bolnikov. Drobljenje radioterapevtskih zmogljivosti z namenom približati storitev kraju bivanja posameznega bolnika ima zato lahko skrajno negativne posledice. To je še posebej pomembno v majhnih državah, kot je Slovenija.

PRIPOROČENA LITERATURA

Borras JM, Lievens Y, Dunscombe P, Coffey M, Malicki J, Corral J, et al. The optimal utilization proportion of external beam radiotherapy in European countries: An ESTRO-HERO analysis. *Radiother Oncol* 2015; 116 (1): 38–44.

Casar B, Strojan. Radioterapija s protonskimi žarki. *Onkologija* 2018; 22: 12–6.

Serša G, Čemažar M, Casar B. Radioterapija: osnovni principi. In: Strojan P, Hočevar M (editors). *Onkologija: učbenik za študnete medicine*. Ljubljana; Onkološki inštitut, 2018: 183–224.

Strojan P, Šegedin B, Oblak I. Radioterapija: klinični vidiki. In: Strojan P, Hočevar M (editors). *Onkologija: učbenik za študnete medicine*. Ljubljana; Onkološki inštitut, 2018: 225–61.

Zobec-Logar HB, Jančar B, Paulin-Košir MS, Smrdel U, Velenik V, Zdravec-Zaletel L. Pozne posledice zdravljenja z obsevanjem. In: Grabljevec K, Novaković S, Zakotnik B, Žgajnar J (editors). *20. onkološki vikend: rehabilitacija po zdravljenju raka*. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Onkološki inštitut, Zveza slovenskih društev za boj proti raku, 2007: 22–33.