

# OSNOVE RADIOTERAPIJE

Janez Kuhelj

## U V O D

Radioterapija je način zdravljenja malignih in benignih bolezni z ionizirajočim sevanjem.

Število benignih bolezni, primernih za radioterapijo, se manjša zaradi vse večjega števila drugih učinkovitih zdravil, ki so verjetno manj nevarna. Danes zdravimo kronična vnetja sklepov, kože in kožnih adneksov, hemangiome in ostalo z obsevanjem običajno šele takrat, ko smo izključili ostale možnosti zdravljenja.

Število bolnikov z malignomi, ki so v poteku zdravljenja tudi obsevani, pa narašča. Vzrok naraščanja števila indikacij je predvsem tehnični napredek obsevalnih aparatov. Z novimi aparatami je vedno bolj mogoče obsevati samo ozko področje malignoma, saj sta prodornost in kvaliteta žarkov taka, da učinkujejo predvsem tam, kjer to želimo.

Tako je danes že skoraj 60 odstotkov bolnikov z malignimi obolenji v toku zdravljenja tudi obsevanih, bolniki z benignimi obolenji pa ne predstavljajo pri nas niti 1 odstotek vseh obsevanih bolnikov.

## KAJ SO IONIZIRAJOČA SEVANJA, KI JIH UPORABLJAMO V RADIOTERAPIJI IN KAK OUCINKUJEJ NA CELICE?

Ionizirajoča sevanja, uporabna v radioterapiji, so elektromagnetna valovanja (EM) energije od 10 do 20 in več tisoč kV in pospešeni atomi ali delci atoma (alfa, beta žarki, nevtroni, protoni, pi mezoni), ki na svoji poti skozi zrak ali vodo oddajajo svojo energijo. Pri tem prihaja v mediju med ostalim tudi do ionizacije.

Če se takšen proces ionizacije oziroma razbijanja atomov dogaja na deoksiribonukleinski kislini (DNA), imenujemo to direkten zadetek. Če pa pride do okvare na dvojni verigi DNA posredno, kar je običajno tako, da v vodi nastali prosti ioni tvorijo v prisotnosti kisika proste radikale, ki nato

prof. dr. Janez Kuhelj, Onkološki inštitut v Ljubljani

kemično učinkujejo z dvojno verigo DNA in jo razcepijo, pa imenujemo tak zadetek indirektnen. Pri posrednem učinkovanju na celice je torej zelo pomembna prisotnost kisika. Ker je EM valovanje praktično energija brez mase, je razumljivo, da učinkujejo ti žarki v 98 odstotkih indirektno, nevtroni pa obratno zaradi svoje dimenzije v 98 odstotkih direktno na DNA.

## **KAKO LAHKO IZRAZAMO PRODORNOST IONIZIRAJOČIH ŽARKOV?**

V medicini uporabljamo običajno v ta namen razpolovno debelino tkiva (RDT). To je tista debelina tkiva, ki razpolovi prisotnost ionizirajočih žarkov. Ta je neposredno odvisna od energije žarkov in od njihovega načina resorpcije. RDT pri EM žarkih energije 10 kV znaša nekaj desetink milimetra, medtem ko je RDT pri EM žarkih energije 20000 kV več kot 15 cm. Poleg prodornosti žarkov je zelo pomembna njihova relativna biološka učinkovitost (RBE). Različni žarki namreč oddajajo svojo energijo okolici različno. Tako imajo pospešeni pi mezoni to lastnost, da oddajo svojo energijo šele v določeni globini, ki je odvisna od njihove energije. RBE Em sevanja je čisto drugačna kot pri obsevanju z nevtroni.

## **ZAKAJ LAHKO ZDRAVIMO IN OZDRAVIMO MALIGNOME Z OBSEVANJEM?**

1. Maligne celice imajo okvarjene popravne mehanizme.
2. Maligne celice so slabše diferencirane in se nepravilno in hitreje dele v primerjavi z zdravimi matičnimi celicami.
3. Maligne celice vsebujejo večjo količino DNA.
4. Maligne celice niso podrejene vplivom homeostatskih procesov organizma, ki zato pri odpravi poškodb po obsevanju ne sodeluje.

Verjetno so poleg naštetega tudi drugi pomembni dejavniki, ki omogočajo, da zmanjšamo število malignih celic v organizmu do te mere, da jih obrambne sile organizma lahko kontrolirajo, zdrave okolne celice pa ohranimo do te mere, da je nadaljnje življenje čim manj moteno. Ta razlika med radiosenzibilnostjo malignih in zdravih celic je lahko tolikšna, da uspemo ozdraviti malignom brez klinično vidnih sprememb na zdravem okolnem tkivu.

## **KATERA SO TAKO IMENOVANA KRITIČNA TKIVA?**

V organizmu imamo več vrst tkiv, katerih celice so slabo diferencirane in

se hitro dele. Ta tkiva so seveda zelo radiosenzibilna in moramo na njih posebno paziti. Mednje štejemo kostni mozeg, limfatično tkivo, spolne žleze, pljuča, jetra, ledvice in sluznice prebavnih organov, predvsem tankega črevesa. Poleg teh moramo omeniti še dvoje zelo pomembnih tkiv. Očesna leča je zelo radiosenzibilna, zato pride do okvare že pri nizkih dozah sevanja. Moždansko tkivo in medula spinalis ter periferno živčevje pa prenesejo sicer višje doze žarkov, vendar so tudi tu možne okvare, čeprav gre za visoko diferencirane, zelo počasi deleče se celice, to pa zaradi okvare krvnih žil in posledične slabše prekrvavitve na hipoksijo zelo občutljivega živčnega tkiva. Pri vseh teh tkivih moramo poskrbeti, da se jim po možnosti izognemo ali pa vsaj ne presežemo doze, ki jo še lahko prenesejo.

## KAJ JE RADIOSENZIBILNOST IN KAJ RADIOKURABILNOST?

Radiosenzibilnost je merilo občutljivosti celic na ionizirajoče sevanje. V klinični praksi jo ocenjujemo s hitrostjo zmanjševanja malignoma. Čim hitreje se ta pod vplivom ionizirajočih žarkov manjša, bolj je radiosenzibilen. Občutljivost obsevanih celic je odvisna, kot smo že opisali, od stopnje njihove razdiferenciranosti, od učinkovitosti popravnih procesov, pri indirektnem zadetku pa od prisotnosti kisika v malignomu. Radiosenzibilnost se trikratno poveča pri optimalnem nasičenju celic s kisikom. Zato se trudimo, da v malignomih, ki so pogosto hipoksični zaradi nekontroliranega deljenja celic in patološkega ožilja, dosežemo čim boljše oksigenacijo. Poleg tega poskušamo čim bolj povečati razliko v sposobnosti repaira, ki je, kot smo dejali, v malignih celicah zmanjšana. Celotno dozo sevanja razdelimo na več majhnih doz (frakciji), celoten čas obsevanja pa podaljšamo tako, da se zdrave okolne celice po iradiacijski poškodbi lahko maksimalno opomorejo, maligne celice z okvarjenimi repair mehanizmi pa propadejo. Med propadom malignih celic pa se dogaja tudi proces zmanjševanja števila malignih celic. Ob vsaki frakciji propadejo samo najbolj oksigenirane in zato najbolj občutljive maligne celice. V prostem intervalu med dvema dozama organizem odplavi uničene celice, pri tem pa se reoksigenerirajo druge maligne celice, ki so ležale do tedaj preveč daleč od kapilar, da bi se lahko normalno delile. Z drugo frakcijo sevanja uničimo te celice in tako nadaljujemo z obsevanjem, običajno enkrat dnevno, vse do uničenja malignoma. Paziti moramo, da celotnega obsevanja preveč ne raztegnemo, saj nam v tem primeru lahko prične rasti tudi število malignih celic. Radiosenzibilnost celic je največja v kasni G2 fazi in v fazi mitoze. Celice, ki se zaradi neugodnih pogojev ne dele in se nahajajo v tako imenovani G0 fazi, so praktično radiorezistentne pri obsevanju z EM sevanji.

Radiokurabilnost pomeni možnost uničenja malignih celic. Pogosto ni v sorazmerju z radiosenzibilnostjo malignomov, saj so najbolj radiosenzibilni malignomi pogosto sestavljeni iz najbolj razdiferenciranih celic, ki pa imajo največje delitvene sposobnosti, zaradi česar lahko nekaj preživelih celic izzove ponovitev malignoma. Pri tem je zelo pomemben odnos med gostiteljem in malignomom. Odporen organizem lahko radioterapiji pomaga uničiti preostale maligne celice, ob premajni odpornosti organizma pa lahko pride do ponovne rasti malignih celic.

## KAKO NACRTUJÉMO RADIOTERAPIJO?

1. Najprej moramo čim bolj skrbno določiti lego in obseg malignoma. Pri tem se poslužujemo vseh znanih diagnostičnih metod, od najstarejših, kot sta anamneza in klinični pregled, do najmodernejših, kot sta NMR ali CT. Posebnost CT je za načrtovanje radioterapije izredno pomemben, daje nam trodimenzionalen prerez telesa s področjem tumorja in zdravega okolnega tkiva ter z morebitno kritičnimi organi. Izdelane pa so tudi posebne aparature, ki nam na osnovi teh podatkov zelo učinkovito povedo, katero energijo in vrsto ionizirajočih žarkov moramo uporabiti, da bomo učinkovito obsevali področje malignoma in minimalno prizadeli zdravo okolno tkivo.
2. Določiti moramo tardni volumen (target volume) in ga načrtovano obsevati, tako da je področje malignoma maksimalno, okolno zdravo tkivo pa minimalno obsevano. Pri tem moramo posebej paziti na kritične organe. Poznati moramo volumen zdravljenega področja (treatment volume), ki vsebuje tako malignom kot zdravo okolico, ki jo obsevamo z minimalno dozo. Obsevani volumen (irradiated volume) je še širši in zajema malignom in zdrava okolna tkiva, obsevana s pomembno dozo, ki pa je nižja od minimalne.
3. Opredeliti moramo namen radioterapije. Če želimo doseči ozdravitev malignoma, moramo s primerno dozo zajeti vse področje, v katerem naj bi po naši presoji malignom obstajal (kurativno obsevanje). Za zmanjšanje malignoma (paliativno obsevanje), zajamemo običajno samo del malignoma, ki povzroča največ težav. Pri obsevanju benignih sprememb pa nam v obsevano področje ne uspe vselej zajeti tistega dela, ki ga zdravimo.

## KAKO UPORABLJAMO VIRE SEVANJA?

Vire sevanja uporabljamo v radioterapiji na dva načina:

1. Pri teleterapiji se nahaja vir sevanja izven telesa.
2. Pri brachiterapiji so viri sevanja vnešeni na različne načine v del v telesu, ki ga želimo obsevati.

Oba načina zdravljenja pogosto med seboj primerno združujemo, tako da se čim bolj približamo temu, da je malignom maksimalno obsevan. zdravo okolno tkivo pa le minimalno. Pri zdravljenju malignomov povezujemo kirurške in ostale oblike onkološkega zdravljenja tako, da imajo bolniki čim bolj enake možnosti ozdravitve ali začasnega zmanjšanja težav, ob čim manjšem številu komplikacij.

Radioterapija ima tudi svoje slabe strani. Posledice obsevanja so lahko spremembe na malignomu ali na zdravem tkivu. Delimo jih na akutne, ki nastanejo med obsevanjem ali neposredno po njem, in na subakutne in kronične, ki se pojavijo šest in več mesecev po obsevanju. Akutne nastajajo na hitro se delečih tkivih in malignomih, ki z razpadom celic povzročijo erozijo kože ali sluznic, s posledičnimi okužbami, ali pa krvavitve iz žilja hitro razpadlega tumorja. Subakutne in kronične posledice pa so posledica okvar predvsem počasneje se delečih celic, pa tudi žilja, ki lahko povzročajo težave tudi več kot leto dni po obsevanju.

Da se to ne zgodi, moramo imeti na razpolago dobro diagnostiko, ki omogoči prikazati tumor in tako zmanjšati "target volume", vire sevanja, ki omogočajo maksimalno učinkovanje v področju tumorja in minimalno v okolnem zdravem tkivu, zagotovljeno ponovljivost obsevanja ter izkušene radioterapevte, ki skupaj z radiofiziki in radiobiologi speljejo obsevanje tako, da maksimalno uničijo maligno tkivo in pri tem minimalno poškodujejo okolna zdrava tkiva.