

OSNOVE RADIOTERAPIJE

Janez Kuhelj

Uvod

Radioterapija je zdravljenje malignih in benignih sprememb z ionizirajočim sevanjem.

Prvi bolnik je bil obsevan zaradi rakavega obolenja leta 1896. Do leta 1950 smo v radioterapiji uporabljali predvsem rentgenske aparate s slabo prodornimi x žarki, v brahiterapiji pa smo za obsevanje tumorjev izkoriščali naravno radioaktivnost radija, pri čemer se ni dalo v zadostni meri zaščititi okolnega zdravega tkiva. V zgodnjih 50. letih so prodornejši gama žarki radioaktivnega cobalta 60 omogočili obsevanje globlje ležečih tumorjev. V 60. letih so se uveljavili akceleratorji, ki z visoko prodornimi x žarki dosežejo globoko ležeče tumorje, ob minimalni poškodbi bolj površinsko ležečih zdravih tkiv.

Radioterapija danes razpolaga z vrsto aparatov, ki omogočajo perkutano obsevanje površinsko in v globini telesa ležečih malignomov, ob minimalni dozi sevanja na zdrava okolna tkiva. Poleg x in gama žarkov razpolaga z vrsto pospešenih delcev atomov, kot so elektroni, protoni, nevtroni in pi-mezoni, ki so različno prodorni in učinkujejo na žive celice drugače kot x in gama žarki. V brahiterapiji imamo na razpolago vrsto umetnih radioaktivnih elementov, kot so cobalt, cesij, iridij, jod, californij, stroncij ind rugi, ki oddajajo različno prodorne gama žarke ali delce atoma, ki imajo različno prodornost in učinke na tkiva. Vedno več je možnosti za neposredno vnašanje radioaktivnih sevalcev v samo področje malignoma, zaradi njegove narave, kakor je to npr. vnašanje radioaktivnega joda pri raku ščitnice, ali pa je vnašanje posredno, z vezavo radioaktivnih sevalcev na snovi, ki se kopičijo zlasti v področju tumorja, na primer pri zdravljenju z MIBG.

Napredek v radiobiologiji, radiofiziki in drugih vejah medicine omogoča, da je obsevanje področja bolnega tkiva vedno bolj selektivno in učinkovito.

Kljub selektivni radioterapiji je danes število benignih bolezni, primernih za radioterapijo, manjše, to pa zaradi vse večjega števila drugih učinkovitih zdravil, ki so verjetno manj nevarna. Danes zdravimo kronična vnetja sklepov, kože in kožnih adneksov, hemangiome in druga benigna obolenja z obsevanjem običajno šele takrat, ko smo izključili ostale možnosti zdravljenja.

Zaradi izboljšane selektivnega delovanja ionizirajočih žarkov na ožje področje malignega obolenja pa je vse večje število bolnikov z malignomi, ki so zdravljeni z obsevanjem. Danes lahko ozdravimo z obsevanjem več kot 36% vseh malignomov in pri tem ohranimo prizadeti organ, skoraj 60 odstotkov bolnikov z malignimi obolenji pa je v procesu zdravljenja tudi obsevanih. Med bolniki z benignimi obolenji pa je pri nas manj kot 1 odstotek obsevanih.

Katera ionizirajoča sevanja so uporabna v radioterapiji in kako učinkujejo na celice?

Ionizirajoča sevanja, uporabna v radioterapiji, so elektromagnetna valovanja (EM) z energijo od 10 kV do 20 MeV in pospešeni atomi ali delci atomov (alfa, beta, nevtroni, protoni, pi-mezoni), ki na svoji poti skozi zrak ali vodo oddajajo svojo energijo. Oddana energija lahko povzroči tudi prekinitev verige deoksiribonukleinske kisline (DNK) v celici. Če ionizirajoče sevanje povzroči neposredno okvaro DNK, imenujemo to direkten zadetek. Če pa pride do okvare na dvojni verigi DNK

posredno, kar se zgodi običajno tako, da v tkivni tekočini nastali prosti ioni stvorijo ob prisotnosti kisika proste radikale, ki nato kemično učinkujejo z dvojno verigo DNK in jo razcepijo, imenujemo tak zadetek indirektnen. Ker je EM valovanje energija, je razumljivo, da učinkuje v 98 odstotkih posredno, nevtroni pa obratno, zaradi svoje dimenzije, učinkujejo v 98 odstotkih neposredno na DNK.

Kako izražamo prodornost in učinkovanje ionizirajočih žarkov?

Prodornost in učinkovitost obsevanja sta odvisna predvsem od razpolovne debeline tkiva (RDT). To je tista debelina tkiva, ki razpolovi dozo ionizirajočih žarkov. RDT je neposredno odvisna od energije žarkov in od njihovega načina absorpcije. RDT pri EM žarkih, energije 10 kV, znaša nekaj desetink milimetra, medtem ko je pri Em žarkih, energije 20 MeV, približno 13 cm.

Poleg prodornosti žarkov je zelo pomembna njihova relativna biološka učinkovitost (RBU). 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, RBU Em sevanja je čisto drugačno kot na primer RBU nevtronov.

Zakaj lahko zdravimo in ozdravimo malignome z obsevanjem?

1. Maligne celice imajo okvarjene popravljalne mehanizme.
2. Maligne celice so slabše diferencirane in se v primerjavi z zdravimi celicami nepravilno in hitreje dele.
3. 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 selektivno zmanjšamo število malignih celic v organizmu do te mere, da lahko preostale celice kontrolirajo obrambne sile organizma in da tako ohranimo zdrave okolne celice do te mere, da je nadaljnje življenje čim bolj normalno. To, tako imenovano terapevtsko razmerje med malignomi in zdravimi celicami je lahko tolikšno, da zagotavlja ozdravitev nekaterih rakavih obolenj in pri tem ne pušča klinično vidnih sprememb na zdravem okolnem tkivu.

Poseben problem predstavlja dostikrat hipoksija malignih tumorjev zaradi delovanja EM žarkov, ki učinkujejo predvsem preko indirektnih zadetkov. Hipoksija v takih tumorjih do 4-krat zmanjša uspešnost obsevanja. Zato poteka vrsta raziskav, ki poskušajo povečati stopnjo ozdravljivosti tumorjev in terapevtsko razmerje z dodajanjem sredstev, ki bi zaščitila zdrava tkiva in povečala občutljivost malignih tkiv. V praksi pa uporabljamo že od začetka obsevalnega zdravljenja znane izkušnje kolegov, ki sta jih Beronie in Tribondo strnila v znanem zakonu, ki v bistvu pove, da je terapevtsko razmerje večje, če celotno sevalno dozo razdelimo na več manjših. Obsevanje s frakcionirano dozo običajno izvajamo z vmesnim, enodnevnim prostim intervalom, pri hitro delečih se tumorjih pa interval med dvema obrokom včasih tudi skrajšamo. Namen frakcioniranega obsevanja je dvojen. Z vsakim obrokom sevalne doze uničimo v tumorju vse oksigenirane maligne celice, ki jih v prostem intervalu organizem izloči iz organizma in tako omogoči reoksigenacijo novih celic v tumorju, ki jih z naslednjim obrokom uničimo. To ponavljamo toliko časa, da se reoksigenirajo vse maligne celice. Poleg reoksigenacije tumorja pa z razdelitvijo celotne doze na več obrokov omogočimo zdravim okolnim celicam, ki smo jih z obsevanjem nehoti poškodovali, da izkoristijo večjo sposobnost teh celic za popravilo okvar na DNK, omogočimo pa jim tudi, da se ponovno vključijo v normalno delitev. Pri tem načinu obsevanja moramo paziti, da

celotnega obsevanja ne raztegnemo na predolgo obdobje, saj bi sicer lahko tudi tumorskim celicam omogočili ponovno rast in bi tako izgubili na selektivnosti obsevanja.

Pri večanju selektivnosti radioterapije je posebno pomembna tudi kombinacija s hipertermijo. Dejstvo je, da so hipoksične tumorske celice najbolj termolabilne in jih lahko uničimo s povišanimi temperaturami, ki pa ne povzročijo smrti zdravih celic. Preostale oksigenirane celice potem veliko lažje uničimo s časovno pravilno usklajenim obsevanjem.

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 še posebej paziti. Takšna tkiva so: kostni mozeg, limfatično tkivo, spolne žleze, pljuča, jetra, ledvice in sluznica prebavnih organov, predvsem tankega črevesa. Poleg teh moramo omeniti še dvoje zelo pomembnih tkiv: zelo radiosenzibilna je očesna leča, na kateri nastanejo okvare že pri nizkih sevalnih dozah. Možgansko tkivo, hrbtani mozeg in periferno živčevje prenesajo sicer višje doze, vendar pa lahko pride do okvar zaradi okvare krvnih žil in posledično povzročene hipoksije. Pri vseh teh tkivih moramo poskrbeti, da se jim pri obsevanju po možnosti izognemo, ali da ne presežemo doze, ki jo lahko prenesejo.

Osnovne indikacije za radioterapijo

1. Izbiramo tumorje, ki sona takem mestu, da je ohranitev funkcije organa pomembna in katerih biologija nam zagotavlja tolikšno selektivnost delovanja na tumor, da bomo bolniku z večjo ali manjšo gotovostjo zagotovili ohranitev funkcije organa, estetskega videza in drugih pomembnih dejavnosti.
2. Radioterapija je indicirana takrat, ko je radikalen kirurški poseg zaradi položaja, velikosti ali biologije tumorja, pa tudi zaradi splošnih kontraindikacij neizvedljiv, biologija malignoma pa nam omogoča določen odstotek ozdravitev z obsevanjem.
3. Radioterapijo smo dolžni ponuditi bolnikom z vsemi tistimi oblikami malignomov, ki jih je mogoče ozdraviti ali z obsevanjem ali s kirurškim posegom. Bolnikom pa smo seveda dolžni predočiti prednosti in pomanjkljivosti enega ali drugega načina zdravljenja, ali morebitne kombinacije obeh načinov.

Kako načrtujemo obsevanje?

Pred pričetkom obsevanja moramo glede na bolnikovo stanje in na stanje tumorja vedeti, ali bo obsevanje bolezen uničilo (kurativno obsevanje), ali pa bomo poizkušali tumor vsaj začasno zmanjšati in bolezenski proces za čim daljši čas zadržati (paliativno obsevanje). Ločiti moramo tudi zdravljenje makroskopske bolezni od obsevanja mikroskopskega ostanka po predhodni operaciji ali sistemski terapiji. Poseben način obsevanja je tudi predoperativno obsevanje, katerega namen je primerno zmanjšanje tumorske mase zaradi lažjega in bolj učinkovitega kirurškega posega.

Vedno pa moramo:

1. čim bolj skrbno določiti lego in obseg malignoma. Pri tem se poslužujemo vseh znanih diagnostičnih metod, od najstarejših, kot sta anamneza in kliničen pregled, do najmodernejših, kot sta NMR ali CT. Posebno CT je za načrtovanje obsevanja izredno pomembna. Daje nam trodimenzionalen prerez telesa, s področjem tumorja in zdravega okolnega tkiva z morebitnimi kritičnimi organi. Obstajajo tudi posebne aparature, ki lahko na osnovi dobljenih podatkov zelo učinkovito načrtujejo, katero energijo in vrsto ionizirajočih žarkov moramo uporabiti, da bomo kar najbolj učinkovito obsevali področje malignoma, pri tem pa minimalno prizadeli zdravo okolno tkivo.

2. na osnovi opravljenih pregledov določiti ciljni volumen (target volume) in ga načrtno obsevati, tako da je področje malignoma maksimalno, okolno zdravo tkivo pa minimalno obsevano. Pri tem moramo posebej paziti na kritične organe. Poznati moramo zdravljeni volumen (treatment volume), ki vsebuje tako malignom kot tudi okolico malignoma, 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. določiti namen radioterapije. Če želimo doseči ozdravitev, moramo s primerno dozo zajeti področje, kjer smo malignom ugotovili in kjer sumimo, da obstaja (kurativno obsevanje). Pri poskusu zmanjšanja malignoma (paliativno obsevanje) zajamemo običajno samo tisti del malignoma, ki povzroča največ težav. Pri obsevanju benignih sprememb pa v obsevano področje ne zajamemo vedno tistega dela tumorja, ki ga zdravimo.

Kako uporabljamo vire sevanja?

Vire sevanja uporabljamo v radioterapiji na dva načina.

1. Pri teleterapiji leži vir sevanja izven telesa.

2. Pri brahiterapiji pa vire sevanja vnesemo na različne načine v tisti del telesa, ki ga želimo obsevati.

Oba načina zdravljenja pogosto med seboj primerno združujemo, tako da se čim bolj približamo našemu namenu, ta pa je, da maksimalno obsevamo maligno tkivo in minimalno zdravo okolno tkivo.

Pri zdravljenju malignomov združujemo kirurške in ostale oblike onkološkega zdravljenja, tako da imajo bolniki v vsakem primeru enake možnosti ozdravitve, ali vsaj začasnega zmanjšanja težav, ob čim manjšem številu komplikacij.

Komplikacije v radioterapiji

Žarki, ki učinkujejo na tumorska in zdrava tkiva, povzročajo lahko razne težave. Poudariti moram, da je treba ločiti težave, ki so posledica rasti in razpadanja tumorjev, od tistih, ki jih povzroča obsevanje.

Težave so lahko posledica učinkovanja žarkov na maligno ali na zdravo tkivo. Delimo jih na akutne, ki se pojavijo med obsevanjem, ali neposredno izza njega, in na subakutne in kronične, ki nastajajo šest in več mesecev po obsevanju.

Akutne težave so običajno posledica odmiranja senzibilnih, hitro se delečih celic malignoma, ali pa bazalnega sloja zdravega tkiva, zaradi česar pride do erozije kože ali sluznic in posledično do okužbe, ali pa do krvavitve iz žilja hitro razpadlega tumorja. Subakutne in kronične težave pa so običajno posledica okvar počasneje se delečih celic in žilja, zaradi česar ima bolnik težave lahko tudi več let po obsevanju. Te težave so

posledica slabe prehranjenosti zdravih tkiv in sprememb na zdravih tkivih, ki se običajno končajo z bolj ali manj izraženo fibrozo.

Zdravljenje posledic obsevanja mora voditi radioterapevt, ki po potrebi pritegne k zdravljenju tudi ustrezne specialiste drugih strok.

Literatura:

1. Rubin p, ed. Clinical oncology: a multidisciplinary approach for physicians and students. 7th ed. Philadelphia: Saunders, 1993.
2. Haskell CM, ed. Cancer treatment. 3rd ed. Philadelphia: Saunders, 1990.
3. Feldmeier JJ. Radiation oncology. In: Weiss GR, ed. Clinical oncology. East Norwalk: Appleton & Lange, 1993: 74-88.
4. DeVita VT, Jr, Helman S, Rosenberg SA, eds. Cancer: principles and practice of oncology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott, 1993.
5. Perez CA, Brady LW, eds. Principles and practice of radiation oncology. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, 1992.