

FLASH-radioterapija – od odkritja do prvega bolnika

FLASH Radiotherapy – From Discovery To First Patient

Aleš Majdič, mag. med. fiz.

Oddelek za radiofiziko, Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Izveček. Raziskave na bakterijah, celičnih kulturah in živalskih modelih so pokazale zaščitni učinek obsevanja z ultra visoko hitrostjo doze na zdravo tkivo v primerjavi s klasičnim obsevanjem. Predlaganih je bilo več biokemičnih mehanizmov delovanja. Prvi pacient je bil uspešno obsevan, potekajo pa tudi prve klinične raziskave. Poteka razvoj novih obsevalnih naprav.

Ključne besede: radioterapija, FLASH-radioterapija, razmerje med dozo in učinkom

Abstract: Studies in bacteria, cell cultures, and animal models have shown a protective effect of ultra-high dose rate irradiation on normal tissue compared to conventional irradiation. Several biochemical mechanisms of action have been proposed. The first patient was successfully irradiated, and first clinical studies are underway. New radiation devices are under development.

Keywords: radiotherapy, FLASH-RT, dose-response relationship

Uvod – obsevanje z ultra veliko hitrostjo doze. Prvo poročilo o učinku obsevanja bakterije *S. marcescens* z ultra visoko hitrostjo doze sega v leto 1959, ko sta Dewey in Boag opazila zaščitni učinek takega obsevanja (pulz 100–200 Gy/2 μ s) v primerjavi s konvencionalnim počasnim obsevanjem (10 Gy/min). Kasneje je Barry tak učinek potrdil tudi na celicah sesalcev in celicah HeLa (pulz 10 Gy/15 ns). Sklepali so, da je učinek povezan s porabo kisika v obsevani celici. Leta 2014 je Favaudon poročal o uspešnem obsevanju prenesenih pljučnih tumorjev na miškah in zmanjšanju zgodnjih in poznih zapletov ter prvi uporabil ime FLASH. Sledil je prenos na druge živali – mini prašičke in mačke. Raziskave FLASH-radioterapije so dobile nov zagon. Vse več raziskav na tkivnih kulturah in živalskih modelih ter kliničnih raziskav na psih potrjuje zaščitni učinek bliskovitega obsevanja na zdravo tkivo.

Učinek FLASH. Poskusi so pokazali, da učinek FLASH nastopi, če sta hkrati izpolnjena dva pogoja: hitrost doze več kot 40 Gy/s (60–100 Gy/s) in doza vsaj 8 Gy (5 Gy) v eni frakciji. Učinek lahko merimo kot razširitev terapevtskega okna med tumorjem in zdravim tkivom. Teoretični modeli o nastanku učinka FLASH so predvsem biokemičnega značaja v povezavi s koncentracijo kisika v celici oziroma prehodno hipoksijo ter nastankom in uničevanjem prostih radikalov in reaktivnih kisikovih spojin. Predlagani so še drugi biološki in biokemični procesi. Učinek FLASH je odvisen tudi od hitrosti doze v posameznem pulzu, razmaka med pulzi in skupne doze, kar še ni dobro raziskano.

Razpoložljiva tehnologija. Ultra visoke hitrosti doze lahko dosežemo z obsevanjem z elektroni, protoni ali fotoni. Naprave so predvsem raziskovalne ali pa prirejeni klinični linearni pospeševalniki. Največ raziskav je bilo narejenih z elektroni 4–6 MeV v kratkih pulzih (ns, μ s), tako da je hitrost doze v posameznem pulzu 10^5 – 10^7 Gy/s – povprečna hitrost doze je ~ 100 do 1000 Gy/s. V več centrih so priredili klinične linake (Elekta Precise, Varian Clinac). Na voljo je že namenska prototipna naprava PMB-Alcen FLASHKNIFF. Raziskuje se uporaba elektronov zelo visoke energije (VHEE – Very High Energy Electrons, > 100 MeV) za obsevanje globokih tumorjev. Za obsevanje s protoni se uporabljata prirejena Varian ProBeam in IBA Proteus PLUS. Še višje povprečne hitrosti doze dosegajo raziskovalni linearni pospeševalniki (nekaj 1000 Gy/s). Raziskuje se tudi obsevanje s fotoni – protonski ciklotron kot izvor visokoenergijskih fotonov doseže 40 Gy/s, sinhrotronska svetloba pa do 18000 Gy/s. Univerza v Stanfordu s partnerji razvija napravo PHASER (Pluridirectional High-

Energy Agile Scanning Electronic Radiotherapy) s 16 intenzivno moduliranimi linaki (10 MV fotoni) nameščenimi na obroču okoli skupnega izocentra.

Izziv za medicinske fizike je izdelava ustreznega obsevalnega načrta, da ob predpisani terapevtski dozi najbolje izkoristi učinek FLASH za zaščito zdravega tkiva. Planirni sistem bo v prihodnosti to moral upoštevati in prikazati. Raziskati bo treba tudi učinek frakcionirane FLASH-radioterapije. Brahiterapija FLASH ni tehnično mogoča.

Prenos v klinično rabo – prvi bolnik in prve klinične raziskave. 75-letni bolnik z multirezistentnim CD30+ T-celičnim kožnim limfomom razsejanim po celotni površini kože je bil predhodno lokalno obsevan že 110-krat. Kljub sistemskemu zdravljenju je bolezen napredovala, lezije pa so se sicer odzvale na klasično radioterapijo, vendar z resnimi stranskimi učinki na zdravo tkivo. Pacientu so leta 2018 v Univerzitetni bolnišnici v Lozani v okviru sočutne uporabe predstavili možnost obsevanja FLASH. Na tumor premera 3,5 cm je bila predpisana doza 15 Gy na PTV v eni frakciji. Za obsevanje je bil uporabljen raziskovalni linearni pospeševalnik 5,6 MeV elektronov (PMB-Alcen ORIATRON eRT6), doza je bila dovedena v 10 pulzih po 1 μ s, (pulz > 10⁶ Gy/s). Predhodno je bila narejena dozimetrija s filmom GafChromic in alaninom, s katero so preverili ujemanje predpisane in dovedene doze. Po treh tednih sta bila opažena epitelitis in prehodni edem stopnje 1. Odziv tumorja je bil hiter, celovit in trajen po petih mesecih sledenja.

V isti bolnišnici poteka tudi klinična raziskava IMPulse – obsevanje metastatskega kožnega melanoma, poskus dozne eskalacije od 22 Gy do 34 Gy v eni frakciji. Prvi bolnik od predvidenih 46 je bil vključen julija 2021. Obsevanje poteka s prirejeno napravo IntraOp Mobetron: elektroni energij 6 in 9 MeV, globina do 2 in 2,5 cm, hitrost doze 300 Gy/s in največji premer polja 6 cm. Raziskava bo končana decembra 2022.

V bolnišnici Otroška Cincinnati/Protonski terapevtski center UC Health in več drugih protonskih centrih od novembra 2020 do decembra 2022 poteka klinična raziskava FAST-01: obsevanje bolnikov z bolečimi kostnimi metastazami v okončinah. Predpisana je standardna paliativna doza 8 Gy v eni frakciji. Prirejen Varian ProBeam omogoča obsevanje s protoni 250 MeV, globina obsevanja do 26 cm in največja velikost polja 7,5 x 20 cm². Hitrost doze je 40–60 Gy/s. Do konca oktobra 2021 je bilo s presevnim protonskim žarkom obsevanih že vseh 10 vključenih pacientov. Resnih stranskih pojavov ni bilo zaznanih. Poteka analiza kliničnih podatkov.

Zaključek. Uporaba FLASH radioterapije bo najverjetneje prispevala k zaščiti zdravega tkiva, torej manj zapletom po obsevanju ob enakem terapevtskem učinku. Razvile se bodo nove metode kombiniranja radioterapije z drugimi protitumorskimi terapijami. Pričakujemo tudi nova dognanja v radiobiologiji. Ostajajo tehnični izzivi modulacije žarka, konformnosti in obsevanja globokih tumorjev. Za dozimetrijo je ustanovljena delovna skupina AAPM - ESTRO TG-359 - FLASH. Ustanovljen je mednarodni konzorcij FlashForward. Prva multidisciplinarna konferenca posvečena posebej FLASH-radioterapiji bo v začetku decembra 2021 na Dunaju, kjer bodo predstavljena najnovejša dognanja.

Literatura

1. Lin B, Gao F, Yang Y, et al. FLASH Radiotherapy: History and Future. *Front. Oncol* 2021. 11:644400.
2. Wu Y, No HJ, MBreitkreutz DY, et al. Technological Basis for Clinical Trials in FLASH Radiation Therapy: A Review. *Appl Rad Oncol* 2021;10(2):6–14.
3. MacKay R, Burnet N, Lowe M, et al. FLASH radiotherapy: Considerations for multibeam and hypofractionation dose delivery. *Radiother Oncol* 2021 Sep 23;164:122–127.
4. Chow R, Kang M, Wei S, et al. FLASH Radiation Therapy: Review of the Literature and Considerations for Future Research and Proton Therapy FLASH Trials. *Appl Rad Oncol*. 2021;10(2):15–21.
5. Bourhis J, Sozzi WJ, Jorge PG, et al. Treatment of a first patient with FLASH-radiotherapy. *Radiother Oncol* 2019 Oct;139:18–22.
6. ESTRO 2021: Optimal radiotherapy for all. Madrid, Aug. 2021