

Radiobiološki učinki FLASH-radioterapije

Radiobiology of FLASH radiotherapy

zn. sod. dr. Boštjan Markelc, univ. dipl. biol.

Oddelek za eksperimentalno onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, Slovenija, Zdravstvena fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zdravstvena pot 5, 1000 Ljubljana, Slovenija

Izveček. Namen radioterapije je dovanje zadostne doze sevanja v tumor, ki zagotovi njegovo uničenje, ter sočasno apliciranje čim nižjih doz sevanja, ki še ne povzročajo resnih poškodb okoliškemu normalnemu tkivu. Doseženo razliko v učinku sevanja na tumor ter na okoliško normalno tkivo imenujemo terapevtski indeks. V zadnjem času se kot nova obsevalna tehnika, ki omogoča povečanje terapevtskega indeksa, pojavlja obsevanje z zelo visoko hitrostjo doze (FLASH-radioterapija, angl. FLASH radiotherapy). Pri FLASH-radioterapiji se uporabljajo hitrosti doze ≥ 40 Gy/s, medtem ko se pri konvencionalnih metodah uporabljajo hitrosti 0,01–0,40 Gy/s. Do danes še vedno ne poznamo mehanizmov delovanja FLASH-radioterapije ter njenih učinkov na celice in tkiva. Opažene učinke FLASH-radioterapije največkrat pojasnjujejo z: (a) učinki, povezanimi s porabo kisika, (b) učinki, povezanimi z redoks reakcijami v bioloških sistemih, (c) učinki, povezanimi z imunskim sistemom, in (d) diferencialnim učinkom oziroma odzivom normalnega in tumorskega tkiva. Pred dokončnim prevzemom FLASH-radioterapije v klinično prakso je nujna tudi dokončna pojasnitev bioloških mehanizmov njenega delovanja.

Ključne besede: obsevanje, radioterapija, terapevtski indeks, FLASH-radioterapija, učinek FLASH

Abstract. The purpose of radiotherapy is to apply a sufficient dose of radiation ensuring tumor destruction, and at the same limiting normal tissue toxicity. The difference in the achieved effect on the tumor and on the normal tissue is called the therapeutic index. Recently, ultra-high dose rate radiotherapy (FLASH radiotherapy) gained traction for increasing the therapeutic index in radiotherapy. FLASH radiotherapy delivers the dose to the tumor with dose rates ≥ 40 Gy/s, while in conventional radiotherapy, the dose rate is between 0.01–0.40 Gy/s. The biological mechanisms governing the response of cells and tissues to FLASH radiotherapy are still not fully understood. The observed effects of FLASH radiotherapy are most often explained by: (a) oxygen depletion effect, (b) redox biology, (c) immunological effects, and (d) differential effect / reaction of normal and tumor tissue. To fulfill its clinical potential, the biological mechanisms governing the response of cells and tissues to FLASH radiotherapy must first be fully elucidated.

Keywords: radiation, radiotherapy, therapeutic index, FLASH radiotherapy, FLASH effect

Namen radioterapije je apliciranje zadostne doze sevanja v tumor, ki zagotovi njegovo uničenje, ter čim manjša izpostavitve normalnih tkiv, da ne povzročimo resnih stranskih učinkov. Doseženo razliko v učinku sevanja na tumor ter na okoliško normalno tkivo imenujemo terapevtski indeks. Razvoj radioterapije med drugim stremi tudi k povečanju terapevtskega indeksa. V konvencionalni radioterapiji lahko to dosežemo na več načinov: s frakcioniranim obsevanjem, z uporabo radiosenzibilizatorjev, z uporabo radioprotektorjev, ali z uporabo naprednih obsevalnih tehnik. Trenutno najpogosteje uporabljene napredne obsevalne tehnike, kot so stereotaktično obsevanje telesa (angl. Stereotactic Body Radiation Therapy – SBRT), intenziteto modulirajoča radioterapija (angl. Intensity Modulated RadioTherapy – IMRT), slikovno vodena radioterapija (angl. Image-Guided RadioTherapy – IGRT) ter protonska terapija, omogočajo obsevanje tarče (tj. tumorja) z višjo dozo, kot jo omogočajo konvencionalne tehnike, pri čemer okoliška normalna tkiva prejmejo nižjo dozo, torej omogočajo povečanje terapevtskega indeksa. Kljub napredku, doseženemu z uporabo teh tehnik, je še vedno mogoče izboljšati terapevtski indeks.

V zadnjem času se kot nova napredna obsevalna tehnika pojavlja tudi tako imenovano obsevanje z zelo visoko hitrostjo doze (FLASH-radioterapija, angl. FLASH radiotherapy), ki se od vseh zgoraj omenjenih tehnik razlikuje

predvsem v uporabljeni hitrosti doze sevanja. Pri FLASH-radioterapiji se namreč uporabljajo hitrosti doze ≥ 40 Gy/s, najboljši učinki pa so doseženi, kadar je ta celo ≥ 100 Gy/s, medtem ko se pri konvencionalni radioterapiji uporabljajo hitrosti 0,01–0,40 Gy/s (1,2). Prvi članek, v katerem so poročali o učinkih obsevanja z zelo visoko hitrostjo doze, je bil sicer objavljen že leta 1963, vendar je bil tako imenovani učinek FLASH (angl. FLASH effect) definiran šele leta 2014. Učinek FLASH je bil definiran kot zmanjšanje poškodb normalnega tkiva, povezanih z obsevanjem, pri uporabi FLASH-radioterapije v primerjavi s konvencionalno radioterapijo, pri čemer je celokupna doza, ki je aplicirana na tumor, enaka (5). Tako se torej lahko poveča terapevtski indeks radioterapije.

Do danes še vedno ne poznamo mehanizmov delovanja FLASH-radioterapije ter njenih učinkov na celice ter tkiva. Opažene učinke najpogosteje pojasnjujejo z: (a) učinki, povezanimi s porabo kisika, (b) učinki, povezanimi z redoks reakcijami v bioloških sistemih, (c) učinki, povezanimi z imunskim sistemom, in (d) diferencialnim učinkom oziroma odzivom normalnega in tumorskega tkiva (1, 2). Prva hipoteza (a) temelji na prisotnosti kisika v celici oziroma tkivih med obsevanjem. Znano je, da so hipoksična tkiva bolj radiorezistentna kot normoksična. V prisotnosti kisika lahko namreč reaktivne kisikove spojine (ROS), ki nastanejo med obsevanjem zaradi radiolize vode, fiksirajo poškodovano DNA ali pa jo dodatno poškodujejo. V hipoksičnih pogojih pa ROS ne nastajajo. Pri FLASH-radioterapiji se predpostavlja, da pride do zelo hitre radiokemične porabe kisika v celicah zaradi velike doze sevanja, aplicirane v kratkem času. Posledično nastopi akutna hipoksija v obsevanem tkivu, ki prepreči fiksacijo poškodb DNA. Ta hipoteza lahko pojasni zmanjšanje poškodb normalnega tkiva, povezanih z obsevanjem, ne pojasni pa ohranitve učinka na tumorsko tkivo. Druga hipoteza (b) govori o razlikah v sposobnosti normalnih ter tumorskih celic v izvajanju redoks reakcij, s katerimi lahko normalne celice učinkoviteje zmanjšajo količino ROS, nastalih zaradi obsevanja, ter posledično zmanjšajo količino nastalih poškodb DNA. Poleg učinkov FLASH-radioterapije na ravni celic so bili opaženi tudi sistemski učinki, kar povzema tretja hipoteza (c), za katero dokazi prihajajo predvsem iz eksperimentov s FLASH-radioterapijo izvedenih na imunsko oslABLjenih miših, pri katerih se FLASH-radioterapija ni izkazala za boljšo od konvencionalne (1). V veliko objavljenih študijah pa radiobiološki učinek FLASH-radioterapije pojasnjujejo le s četrto hipotezo (d), torej učinkom FLASH, samega mehanizma pa ne pojasnjujejo.

V zadnjem desetletju je bilo na področju FLASH-radioterapije narejenih že veliko predkliničnih raziskav, tako na celičnih modelih in vitro kot na različnih živalskih tumorskih modelih in vivo, pri čemer so potrdili njen potencial za povečanje terapevtskega indeksa v primerjavi s konvencionalno radioterapijo. Leta 2019 pa je bil s FLASH-radioterapijo tudi že obsevan prvi bolnik (6). Pred dokončnim prevzemom FLASH-radioterapije v klinično prakso pa je poleg nadaljnega razvoja tehnologije nujna tudi dokončna pojasnitev bioloških mehanizmov, odgovornih za njeno delovanje.

Literatura

1. Wilson, J. D., Hammond, E. M., Higgins, G. S. & Petersson, K. Ultra-High Dose Rate (FLASH) Radiotherapy: Silver Bullet or Fool's Gold? *Frontiers in Oncology* vol. 9 (2020).
2. Marcu, L. G., Bezak, E., Peukert, D. D. & Wilson, P. Translational research in flash radiotherapy—from radiobiological mechanisms to in vivo results. *Biomedicine* vol. 9 1–16 (2021).
3. Hornsey, S. & Alper, T. Unexpected dose-rate effect in the killing of mice by radiation [29]. *Nature* vol. 210 212–213 (1966).
4. Favaudon, V. et al. Ultrahigh dose-rate FLASH irradiation increases the differential response between normal and tumor tissue in mice. *Sci Transl Med* 6, (2014).
5. Hughes, J. R. & Parsons, J. L. Flash radiotherapy: Current knowledge and future insights using proton-beam therapy. *International Journal of Molecular Sciences* vol. 21 1–14 (2020).
6. Bourhis, J. et al. Treatment of a first patient with FLASH-radiotherapy. *Radiother Oncol* 139, 18–22 (2019).