

ZGODOVINA RADIOBIOLOGIJE NA ONKOLOŠKEM INŠTITUTU LJUBLJANA IN RAZVOJNE USMERITVE ODDELKA ZA EKSPERIMENTALNO ONKOLOGIJO

Gregor Serša¹, Maja Čemažar¹ in Primož Strojčan²

¹ Oddelek za eksperimentalno onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

² Oddelek za teleradioterapijo, Sektor za radioterapijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

Elektronski naslov: gserasa@onko-i.si

Inštitut in začetki raziskovanja

Začetki raziskovanja raka v Sloveniji segajo v leto 1920. Takrat je vodstvo bolnice v Brežicah prevzel 35 letni Poljak dr. Josip Cholewa, kirurg z odlikovanjem Meistrovega bojevnika za severno mejo in si tam uredil Laboratorij za eksperimentalno kancerologijo. Svoje strokovne znanke v heidelberškem Samaritanerhausu obvesti o ustanovitvi prvega jugoslovanskega onkološkega eksperimentalnega laboratorija.

Nadalje se leta 1937 z odlokom Dravske banovine ustanovi »Banovinski inštitut za raziskovanje in zdravljenje novotvorb«. Njegov prvi predstojnik zavoda je bil takrat že doc. dr. Josip Cholewa. Verjetno je njegova strast po raziskovanju botrovala imenu zavoda, da je v njem poudarjeno tudi raziskovanje. Zavod odpre vrata v letu 1938: kot zapiše doc. Cholewa »1. julija odprem, pa magari s samo eno kahlico«.

Začetki delovanja zavoda segajo predvsem na področje obsevalnega zdravljenja bolnikov. Čeprav ni zapisov, lahko upravičeno domnevamo, da je bilo verjetno raziskovalno delo omejeno predvsem na področje radiobiologije.

Zanimivi so prvi zapiski o raziskovanju, neke vrste laboratorijski dnevnik, kot ga uporabljamo danes (Slika 1).

Sredi julije 38 : cholewa : 1. VIII. odprem, pa magari
z eno samo kahlico!

Junij : dr. Novak vrže (oz. naravi; da se vrže) prvi belo podganso (ki je nikoli ni
pregledal), s spontanim tumorjem glave. — J. doc. ne krega,

31. VII. 38 : J. Skubic poslal ključ v odprti blagajni v kateri je re 50.000 Pa d.
J. doc. ne krega.

1. VIII. 38 : Otvoritev. Mikroskop Sprejme se 4 bolnike. Takoj se prične z aplikacija Ra.
Veliko močnejše. Opolje včasoma ne pozna tega pota. J. doc. prvi: danes pa
še ne smem kregati. (7)

Slika 1. Zapiski doc. Josipa Cholewa o laboratorijskih živalih in tumorjih.

Zametki Okološkega inštituta so bili vizionarski. Kot je kasneje zapisal prof. Stojan Plesničar, eden izmed njegovih direktorjev: »Prvo načelo je bilo multidisciplinarnost v zdravljenju rakavih bolezni. Ponovno spomnimo, da je pisalo leto 1938. Takrat je ta komaj ustanovljeni Onkološki zavod obsegal kirurgijo, ginekologijo, radioterapijo, patologijo in raziskave«. Prav dosledno upoštevanje in poudarjanje načela interdisciplinarnosti je skozi zgodovino Onkološkemu inštitutu zagotavljalo samostojnost in omogočalo njegovo rast in razvoj.

Razvoj radiobiologije na inštitutu

Radiobiološke raziskave so se kasneje institucionalizirale v Radiobiološkem laboratoriju, ki ga je vodil prof. Janez Škrk. Izobraževal se je v Birminghamu, v Angliji, kjer je pridobil tudi naziv M.Sc. Nekoliko kasneje je prof. Plesničar ustanovil Imunološki laboratorij, kjer se je izvajalo tudi nekaj radiobioloških raziskav.

Zgodovina se ponavlja. Imunoradioterapija je znana še iz 80. let preteklega stoletja. Takrat so bile zelo popularne raziskave kako z bakterijskimi pripravki potencirati odgovor tumorjev na ionizirajoče sevanje. Uporabljali so pripravke kot so Bacillus Calmette-Guerin (BCG) in *Cryptosporidium parvum* (1). Take raziskave sta izvajala prof. Stojan Plesničar in prof. Zvonimir Rudolf. Kmalu za tem je sledilo obdobje rekombinantnih proteinov. Tako je prof. Gregor Serša odšel v ZDA v M.D. Anderson Hospital in pri prof. Luki Milasu izvedel raziskavo kombiniranega zdravljenja mišjih tumorjev s TNF- α in obsevanjem (2). Po vrnitvi v Slovenijo je iz te teme tudi doktoriral. S podobnimi raziskavami, vendar na kliničnem nivoju, se je ukvarjala prof. Berta Jereb, ki je kombinirala IFN- γ in obsevanje (3). Kasneje smo s tovrstnimi raziskavami nadaljevali, seveda z naprednejšo tehnologijo, vključno z genskim zdravljenjem, kjer vnašamo v celico zapise za različne citokine (4).

Radioterapevt prof. Marjan Budihna je bil eden pionirjev, ki je opisal in na originalen način izračunal koliko je potrebno dodati k celokupni dozi med frakcioniranim obsevanjem zaradi pospešene repopulacije preživelih tumorskih celic (5). Njegovo delo predstavlja izjemno pomemben doprinos k razvoju klinične radiobiologije. Raziskave dejavnika časa v radioterapiji je nadaljeval doc. Hotimir Lešničar (6). Prof. Budihna in doc. Lesničar sta se intenzivno ukvarjala tudi s hipertermijo, ki je v 80. in 90. letih predstavljala eno od pomembnejših torišč radiobioloških raziskav (7- 11).

Naslednje pomembno področje, ki je zaznamovalo razvoj radiobiologije in radioterapije je bilo raziskovanje bioloških markerjev odgovora na obsevanje in preživetja bolnikov. V tem kontekstu so pomembno vlogo odigrale klinične študije pri rakah glave in vratu, ki so preučevale napovedno vlogo različnih proteaz in njihovih inhibitorjev. To področje je zaznamovalo delo prof. Primoža Strojana (12- 16). Pomemben prispevek k implementaciji radiobioloških spoznanj v kliniko predstavljajo tudi prospektivne klinične raziskave kombinirane radiokemoterapije pri rakah glave in vratu, ki so bile izvedene v krogu tima za zdravljenje raka glave in vratu Onkološkega inštituta in ORL klinike Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana (prof. M. Budihna, L. Furlan, doc. H. Lešničar, prof. P. Strojjan, prof. L. Šmid, E. Šoba, prof. B. Zakotnik) (17- 24). Pri navajanju raziskovalcev so omenjeni le vodilni, priznanje za razvoj stroke pa gre tudi vsem njihovim sodelavcem.

Leta 2005 je bil ustanovljen Oddelek za eksperimentalno onkologijo. Tu je bil lociran

tudi terapevtski RTG aparat, ki je še vedno namenjen radiobiološkim raziskavam, tj. obsevanju celic *in vitro* ter miši in tumorjev *in vivo*. Del tega oddelka je tudi Radiobiološki laboratorij, ki nadaljuje tradicijo in delo nekdanjega Radiobiološkega laboratorija prof. Škrka.

Kaj so sedaj naša področja delovanja/sodelovanja?

Radiobiološke raziskave so del raziskovalnega programa financiranega s strani ARRS, P3-0003, ki se pretežno izvaja na Oddelku za eksperimentalno onkologijo. Nehote se tudi v primeru tega oddelka zgodovina ponavlja, saj nosi enako ime kot nekoč laboratorij doc. Cholewe. V njem je specifično radiobiologiji posvečen eden izmed delovnih sklopov. Temeljna področja našega delovanja so:

- a) radiosenzibilizacija z elektrokemoterapijo,
- b) radiosenzibilizacija z imunogeno terapijo,
- c) senzorji DNA in obsevanje,
- d) HPV infekcija in odgovor na terapijo.

Vse raziskave, ki se odvijajo znotraj teh področij, so bile zasnovane kot translacijske – nekatere so že v fazi izvedbe – skupaj s sodelavci radioterapevti, prof. Primožem Strojanom, asist. dr. Blažem Grošljem in asist. Gabrom Plavcem. Verjamemo, da je to šele začetek obetajočega sodelovanja, in do bomo po predstavitvi Vašega in našega dela prišli do novih idej in načrtov za sodelovanje.

Kaj nas zanima v prihodnosti?

Za izhodišče k razpravi o sodelovanju naj naštejemo nekaj področij delovanja, ki so za nas še posebej zanimiva:

- Dejavniki ki vplivajo na odgovor na ionizirajoče sevanje
- Aktivacija DNA senzorjev
- Vpliv HPV okužbe
- Tumorsko žilje in pretok krvi
- Imunski sistem
- Modifikacija tumorske strome za izboljšanje učinkovitosti ionizirajočega sevanja
- Modifikacija imunskega odgovora
- Anti-angiogene in antivaskularne terapije
- Modifikacija ostalih značilnosti tumorjev

Naj na koncu poudarimo, da imamo v okviru obstoječe organizacijske strukture in strokovnega ustroja Onkološkega inštituta enkratne možnosti za razvoj kakovostne translacijske radiobiologije. Med nami imamo sodelavce, ki so nabirali izkušnje v najbolj prestižnih centrih na svetu, kot so MD Anderson Hospital, ZDA; Peter MacCallum Cancer Centre, Australia; Gray Laboratory in v zadnjem času v Oxford Institute for Radiation Oncology, Velika Britanija. Imamo primerno opremljene raziskovalne laboratorije in dobre možnosti za izvajanje kliničnih raziskav. Kot vsako sodelovanje

tudi to zahteva kreativnost, predanost in vztrajnost, tako pri razvoju idej kot pri njihovi implementaciji v kliniko.

Literatura:

1. Plesničar S, Rudolf Z. Combined BCG and irradiation treatment of skin metastases originating from malignant melanoma. *Cancer* 1982; 50: 1100-06.
2. Sersa G, Willingham V, Milas L. Antitumor effects of tumor necrosis factor alone or combined with radiotherapy. *Int J Cancer* 1988; 42: 129-34.
3. Jereb B, Petrič J, Lamovec J, Škrbec M, Šošš E. Intratumor Application of Human Leukocyte Interferon- α in Patients with Malignant Brain Tumors 1989; 12(1): 1-7.
4. Čemažar M, Golzio M, Serša G, et al. Electrically-assisted nucleic acids delivery to tissues *in vivo*: Where do we stand? *Curr Pharm Design* 2006; 12: 3817-25.
5. Budihna M, Skrk J, Smid L, et al. Tumor cell repopulation in the rest interval of split-course radiation treatment. *Strahlentherapie* 1980;156(6): 402-8.
6. Lesnicar H, Smid L, Zakotnik B. Early glottic cancer: the influence of primary treatment on voice preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36(5): 1025-32.
7. Lesnicar H. Clinical thermoradiotherapy: the influence of some prognostic parameters on recurrence-free survival. *Neoplasma* 1997; 44(1):19-24.
8. Budihna M, Lesnicar H, Handl-Zeller L, et al. Animal experiments with interstitial water hyperthermia. In: Handl-Zeller L (ed). *Interstitial Hyperthermia*. Springer: Wien New York, 1992; 711-4.
9. Lesnicar H, Budihna M, Handl-Zeller L, et al. Clinical experience with water-heated interstitial hyperthermia system. *Acta Chir Austriaca* 1992; 24: 214-6.
10. Schreier K, Budihna M, Lesnicar H, et al. Preliminary studies of interstitial hyperthermia using hot water. *Int J Hyperthermia* 1990; 6(2): 431-44.
11. Karner KB, Lesnicar H, Cemazar M, et al. Antitumour effectiveness of hyperthermia is potentiated by local application of electric pulses to LPB tumours in mice. *Anticancer Res* 2004; 24(4): 2343-8.
12. Strojjan P, Budihna M, Smid L, et al. Cathepsin D in tissue and serum of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Lett* 1998; 130(1-2): 49-56.
13. Strojjan P, Budihna M, Smid L, et al. Urokinase-type plasminogen activator (uPA) and plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) in tissue and serum of head and neck squamous cell carcinoma patients. *Eur J Cancer* 1998; 34(8): 1193-7.
14. Strojjan P, Budihna M, Smid L, et al. Prognostic significance of cysteine proteinases cathepsins B and L and their endogenous inhibitors stefins A and B in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Cancer Res* 2000; 6(3): 1052-62.
15. Strojjan P, Oblak I, Svetic B, et al. *Br J Cancer*. 2004 ;90(10):1961-8. Cysteine proteinase inhibitor cystatin C in squamous cell carcinoma of the head and neck: relation to prognosis. *Br J Cancer* 2004; 90(10): 1961-8.

16. Strojan P, Anicin A, Svetic B, et al. Stefin a and stefin B: markers for prognosis in operable squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68(5): 1335-41.
17. Smid L, Lesnicar H, Zakotnik B, et al. Radiotherapy, combined with simultaneous chemotherapy with mitomycin C and bleomycin for inoperable head and neck cancer-preliminary report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32(3): 769-75.
18. Zakotnik B, Smid L, Budihna M, et al. Concomitant radiotherapy with mitomycin C and bleomycin compared with radiotherapy alone in inoperable head and neck cancer: final report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41(5): 1121-7.
19. Smid L, Budihna M, Zakotnik B, et al. Postoperative concomitant irradiation and chemotherapy with mitomycin C and bleomycin for advanced head-and-neck carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56(4): 1055-62.
20. Budihna M, Soba E, Smid L, et al. Inoperable oropharyngeal carcinoma treated with concomitant irradiation, mitomycin C and bleomycin - long term results. *Neoplasma* 2005; 52(2): 165-74.
21. Zakotnik B, Budihna M, Smid L, et al. Patterns of failure in patients with locally advanced head and neck cancer treated postoperatively with irradiation or concomitant irradiation with mitomycin C and bleomycin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67(3): 685-90.
22. Strojan P, Karner K, Smid L, et al. Concomitant chemoradiotherapy with mitomycin C and cisplatin in advanced unresectable carcinoma of the head and neck: phase I-II clinical study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72(2): 365-72.
23. Strojan P, Grašič Kuhar C, Žumer B, et al. TPF induction chemotherapy and concomitant irradiation with cisplatin and cetuximab in unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2014; 36(11): 1555-61.
24. Strojan P, Zakotnik B, Žumer B, et al. Skin reaction to cetuximab as a criterion for treatment selection in head and neck cancer. *Anticancer Res* 2018; 38(7): 4213-20.