

RADIOBIOLOŠKI UČINKI VISOKIH DOZ IONIZIRAJOČEGA SEVANJA

prof. dr. Maja Čemažar, univ. dipl. biol.

Dogodke v celicah, na ravni tkiv, organov in celega organizma po izpostavitvi ionizirajočem sevanju proučuje veja biologije – radiobiologija. Ionizirajoče sevanje pri prehodu skozi snov, tudi skozi biološko, na svoji poti odda energijo in povzroča ionizacijo. Dogodki na celični ravni (sevalna poškodba) se odražajo z reakcijami organov in organskih sistemov, med katerimi so razlike, saj so nekateri organi bolj, drugi pa manj občutljivi na ionizirajoče sevanje. Prav tako so dogodki odvisni od vrste sevanja in doze. Pri zdravljenju raka ima sevanje v tkivu poleg neposrednih učinkov na tumorske celice tudi posredne, ki so odvisni od doze sevanja. Radiobiološki učinki visokih doz sevanja so manj poznani, trenutno pa vemo, da njihov protitumorski učinek sestavljen iz neposrednih učinkov na tumorske celice in njihovo DNA ter učinkov na endotelijske celice in imunski odziv (posredni učinki), ki prispevata k celokupnemu protitumorskemu delovanju.

Ionizirajoče sevanje na poti skozi biološko snov odda svojo energijo v obliki ionizacij, torej povzroča zbitje elektronov iz njegovih orbit (energetskih stanj) v atomu. Biološke učinke ionizirajočega sevanja proučuje veja biologije, radiobiologija, od njegovega odkritja na začetku 20. stoletja in ti učinki so dobro poznani in opisani predvsem za doze, ki se uporabljajo v standardni frakcionirani radioterapiji – torej za doze tja do nekaj Gy. Z razvojem novih tehnik obsevanja, vključno s stereotaktičnim obsevanjem, pa so doze obsevanja, ki se uporabljajo, veliko višje in njihovi radiobiološki učinki še niso dobro poznani, tako na ravni posameznih vrst celic kot tkiv in organov. Bazični principi frakcioniranega obsevanja 5R: »repair« (popravilo poškodbe), repopulacija, reoksigenacija, redistribucija in intrinzična radioobčutljivost veljajo do neke mere tudi pri stereotaktičnem obsevanju (SBRT), vendar je še veliko neznanega.

Glavna tarča ionizirajočega sevanja je molekula DNA. Velikost oziroma stopnja poškodbe, ki se zgodi na molekuli DNA glede na prejeto dozo sevanja, se potem odraža na nivoju celice. Dogodki na celični ravni (radiacijska poškodba) se odražajo na odzivih tumorjev in normalnih tkiv in organov ter organskih sistemov, med katerimi so razlike, saj so nekateri organi bolj, drugi pa manj občutljivi na ionizirajoče sevanje.

MOŽNI ODZIVI CELIC NA IONIZIRAJOČE SEVANJE

Dogodki v celici, ki jih povzroči ionizirajoče sevanje, so naključni. Vsaka poškodba celice in njene DNA molekule pa sproži popravljalne celične mehanizme. Zato ni nujno, da bo celica umrla, če pride v stik s sevanjem. Popravilo celice je lahko 100-odstotno uspešno in taka celica bo normalno živela ter opravljala svojo funkcijo naprej. Če celična DNA ni natančno popravljena, večina celic poškodbo prepozna pred vstopom v celično delitev in jo ustavi ali pa sproži apoptozo (kontrolirano smrt) celice. Možno pa je tudi, da je poškodba DNA taka, da celica lahko še naprej omejeno deluje, vendar ne ohrani svoje reprodukcijske integritete. V tem primeru celica po nekaj (2–3) poskusih celične delitve umre v procesu, ki ga imenujemo mitotska smrt ali mitotska katastrofa. Torej celica umre med delitvijo celice. Lahko pa se zgodi tudi to, da se nastale manjše poškodbe DNA ne popravijo in ostajajo v celicah kot mutacije. Take celice običajno ohranijo svojo reprodukcijsko integriteto in prenašajo mutacijo na novo generacijo celic. Nekateri celice umirajo tudi v procesu interfazne smrti, brez celične delitve. Ta proces je hitrejši kot mitotska smrt in se zgodi v 4–24 urah. Zgodi se predvsem v primeru SBRT, torej takrat, kadar se celice obsevajo z visokimi dozami, denimo večjimi od 10 Gy (slika 1). Modeli, ki se uporabljajo za preračunavanje biološke učinkovite doze (Biologically Effective Dose) med različnimi oblikami frakcioniranega obsevanja, so klasični linearno-kvadratni model, ki dobro napove učinke tja do 10 Gy. Vedno bolj pa se uporablja nov model, ki združuje linearno-kvadratni model (za nizke doze sevanja) z multitarčnim modelom (za visoke doze sevanja) in se imenuje univerzalna krivulja preživetja (Universal Survival Curve).

Poleg radioobčutljivosti celic na protitumorski učinek vpliva tudi (pospešena) repopulacija tumorskih celic med posameznimi frakcijami. Za zdaj podatkov za pospešeno repopulacijo tumorskih celic med posameznimi

frakcijami SBRT še ni, klinični podatki pri raku pljuč pa kažejo, da je krajši celokupni čas obsevanja povezan z boljšo lokalno kontrolo.

Hipoksija in s tem povezana reoksigenacija tumorskih celic naj bi pozitivno vplivala na protitumorski učinek. Glede na vrsto hipoksije v tumorju se reoksigenacija hitreje zgodi pri akutni/prehodni hipoksiji in kasneje zaradi zmanjšanja tumorja pri kronični hipoksiji. Čeprav pri SBRT tumorske celice verjetno umirajo hitreje kot pri konvencionalnem (mitotska smrt), pa se priporoča, da bi bilo med frakcijami vsaj 72 ur, s čimer se omogoči potencialna reoksigenacija. Vsekakor pa trdnih bioloških dokazov še ni. Če izvajamo SBRT v eni sami frakciji, potem proces reoksigenacije ni pomemben. Zadnji klinični podatki kažejo na to, da ni razlik v lokalni kontroli pljučnih tumorjev, če te obsevamo s 34 Gy v enkratni frakciji v primerjavi z obsevanjem z 48 Gy v štirih frakcijah.

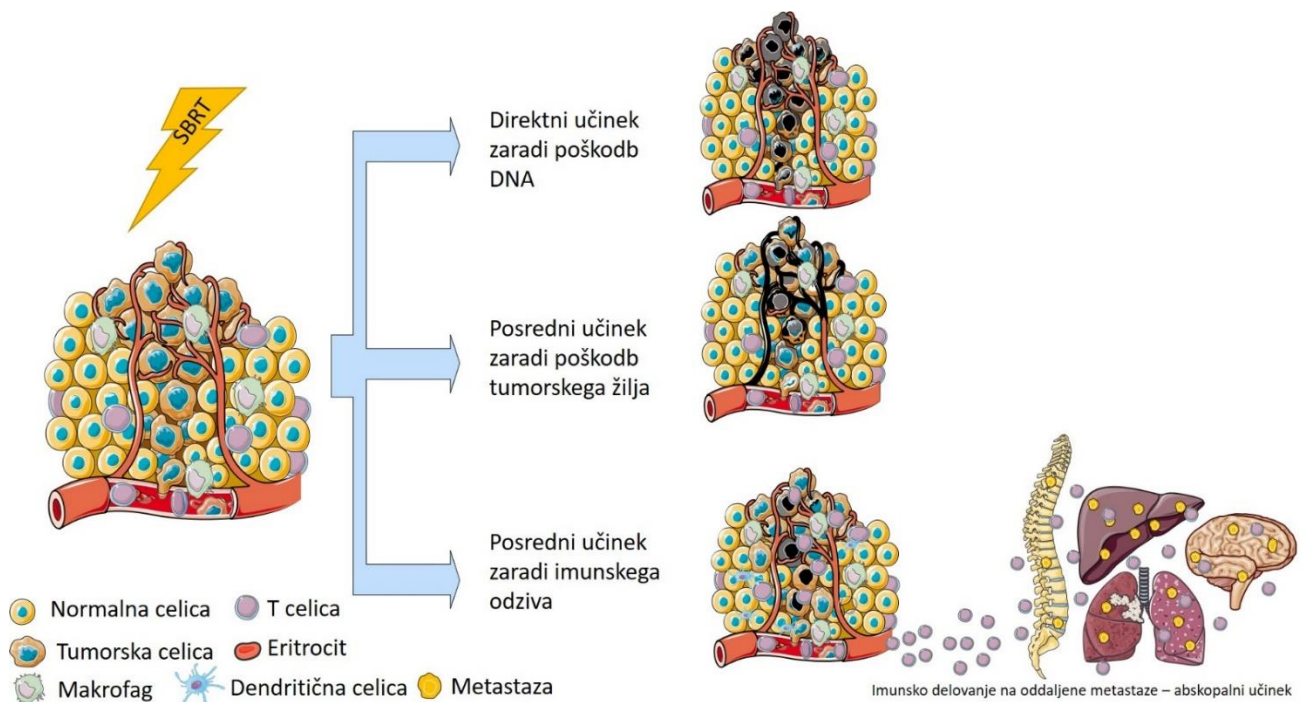
Radioobčutljivost celic je odvisna od tega, v kateri fazi celičnega cikla so. Najbolj radiorezistentne so celice v fazi S. Redistribucija je proces, pri katerem po prehodni ustavitvi celičnega cikla zaradi obsevanja preživele tumorske celice napredujejo v ciklu in preidejo v radioobčutljivejše faze celičnega cikla. Ali ima redistribucija kakšen biološko pomemben vpliv pri SBRT, še ni znano, vsekakor pa krajši čas obsevanja ne omogoča celicam, da bi prešle v bolj občutljivo fazo celičnega cikla.

Popravilo subletalnih poškodb je eden od pomembnih procesov, ki lahko povečajo celično preživetje pred naslednjo frakcijo, če čas med frakcijami to dopušča. Popravilo DNA poškodb zajema oboje, hitro popravilo in zakasnjeno, odvisno od tega, kateri mehanizmi se aktivirajo. Vsekakor pa je pri SBRT pomembno, da posamezna frakcija ne traja dalj kot pol ure, saj se lahko v tem času že zgodi popravilo subletalnih poškodb.

Poleg neposrednih učinkov na tumorske celice pa sevanje vpliva tudi na druge celice v tumorskem mikrookolju. Trenutno so najbolj poznani učinki na tumorsko žilje. Endotelijske celice so namreč precej radiorezistentne, vendar jih doze, ki se uporabljajo pri SBRT, uničijo, endotelijske celice umrejo v procesu apoptoze. Posledično SBRT močno poškoduje tumorsko žilje, kar vodi v nekaj dneh tudi v smrt tumorskih celic (slika 1).

Poleg učinkov na tumorsko žilje pa visoke doze, ki se uporabljajo v SBRT, povzročajo tudi tako imenovano imunogeno celično smrt, ki aktivira protitumorski imunski odziv. Aktiviran imunski odziv organizma lahko potem poleg tako imenovanega bystander učinka, torej učinka na sosednje celice, deluje tudi na oddaljene metastaze, tako imenovani abscopal effect, torej abskopalni učinek (slika 1).

Radiobiologija visokih doz sevanja je mlada veda, kjer bo potrebno še veliko raziskav, predvsem na področju višine doze, števila frakcij, celokupnega časa obsevanja in časa posamezne frakcije ter pri določevanju učinkov na posamezne tumorske histiotipe in tudi normalna tkiva.



Slika 1: Mehanizmi celične smrti po SBRT. Tumorske celice umirajo neposredno zaradi delovanja ionizirajočega sevanja ali pa posredno zaradi delovanja na tumorsko žilje in prek imunskega odziva, ki ima lahko učinek tudi na oddaljene metastaze (abskopalni učinek).

LITERATURA

1. Serša, Gregor, Čemažar, Maja. Radiobiologija. V: Hočevar, Marko (ur.), Strojjan, Primož (ur.). Onkologija: učbenik za študente medicine. 1. izd. Ljubljana: Onkološki inštitut = Institute of Oncology. 2018, str. 184-204. https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Dejavnosti/Raziskovalna_in_izobrazevalna_dejavnost/onkologija/Onkologija_ucbenik_april2018.pdf. [COBISS.SI-ID 2927227]
2. Macià I, Garau M. Radiobiology of stereotactic body radiation therapy (SBRT). Rep Pract Oncol Radiother. 2017 Mar-Apr;22(2):86-95. doi: 10.1016/j.rpor.2017.02.010. Epub 2017 Mar 23.
3. Song CW, Glatstein E, Marks LB, Emami B, Grimm J, Sperduto PW, Kim MS, Hui S, Dusenbery KE, Cho LC. Biological Principles of Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) and Stereotactic Radiation Surgery (SRS): Indirect Cell Death. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2019 Mar 2:S0360-3016(19)30291-3. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.02.047
4. Videtic GM, Paulus R, Singh AK, Chang JY, Parker W, Olivier KR, Timmerman RD, Komaki RR, Urbanic JJ, Stephans KL, Yom SS, Robinson CG, Belani CP, Iyengar P, Ajlouni MI, Gopaul DD, Gomez Suescun JB, McGarry RC, Choy H, Bradley JD. Long-term Follow-up on NRG Oncology RTOG 0915 (NCCTG N0927): A Randomized Phase 2 Study Comparing 2 Stereotactic Body Radiation Therapy Schedules for Medically Inoperable Patients With Stage I Peripheral Non-Small Cell Lung Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2019 Apr 1;103(5):1077-1084. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.11.051.