

# RADIOTERAPIJA: KLINIČNA REALNOST DANES, VIZIJA ČEZ DESETLETJE

Prof. dr. Primož Strojan, dr. med.

Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

---

## **Povzetek**

Razvoj radioterapije poganja hiter napredek na področjih tehnologije, umetne inteligence in razumevanja tumorske biologije. Temeljni cilj stroke ostaja nespremenjen: uničenje tumorskih celic ob maksimalni zaščiti zdravih tkiv. Ključna razvojna področja vključujejo izboljšano opredelitev tarčnega volumna, zmanjšanje obsevanja zdravih tkiv, povečanje terapevtske učinkovitosti ter optimizacijo kombiniranih načinov zdravljenja.

V zadnjem desetletju so pomemben napredek omogočili MR-vodeni sistemi, adaptivna radioterapija, avtomatizacija postopkov ter širša uporaba protonske terapije in stereotaktičnih tehnik. Vzporedno z razvojem sistemske imunoterapije in njenimi uspehi tudi v radioterapiji v ospredje prihaja vloga imunskega sistema, saj radioterapija poleg citotoksičnega učinka deluje tudi imunomodulatorno. Ker lahko poškodbe imunskega sistema zmanjšajo učinkovitost zdravljenja, sodobni razvojni pristopi stremijo k njegovemu ohranjanju. Med najobetavnejše radioterapevtske tehnologije sodijo FLASH, protonska terapija in prostorsko frakcionirana radioterapija (SFRT), ki omogočajo ugodnejše razmerje med citotoksičnostjo in zaščito imunskega sistema. V prihodnjem desetletju pričakujemo nadaljnji razvoj teh tehnologij ter poglobljeno razumevanje interakcij med ionizirajočim sevanjem in imunskim odzivom.

## **Uvod**

Radioterapija je dinamična stroka, ki ji v zadnjih desetletjih dajeta nesluten pospešek razvoj elektrotehnike in predvsem računalništva, vključno z umetno inteligenco (UI). Z vključitvijo številnih tehnoloških novitet uspeva slediti novim spoznanjem na področju biologije tumorjev in napredku drugih onkoloških zdravljenj.

Razvoj na področju radioterapije usmerja njen osnovni cilj, ki ostaja ves čas nespremenjen: z dovolj visoko dozo sevanja uničiti vse tumorske celice in zdravo, tj. nerakavo okolno tkivo ohraniti v čim večji meri nepoškodovano.

V primeru radioterapije bi lahko razločili naslednja temeljna razvojna področja:

1. prepoznavna mesta nahajanja tumorskih celic (da bodo prav vse vključene v obsevani volumen);
2. zmanjšanje volumna obsevanega zdravega tkiva in/ali doze sevanja, ki jo to prejme;
3. povečanje učinkovitosti uničevanja tumorskih celic;
4. optimiziranje kombiniranega zdravljenja (z drugimi načini zdravljenja).

Različne novitete posegajo v različni meri na eno ali več naštetih področij in prispevajo k razvoju stroke. Ob zavedanju zgoraj navedenega temeljnega cilja radioterapije je jasno, da ta zaradi same narave radioterapije ne bo nikoli v celoti dosežen. Kar seveda pomeni, da tudi razvoj nima konca.

### **Kje smo danes?**

Pred desetimi leti sem na tem istem dogodku predstavil svojo vizijo razvoja radioterapije v obdobju 2016-2026. Omenjeni so bili:

- izboljšanje identifikacije tarče z izdelavo magnetnoresonančnega (MR) simulatorja in avtosegmentacijo;
- razvoj adaptivne radioterapije;
- biološko konformno obsevanje (t.i. dozno slikanje);
- optimizacija varnostnih robov na ravni posameznega bolnika;
- radioterapija s protoni;
- konceptualne spremembe v zdravljenju raka z optimizacijo terapevtskih kombinacij in intenzivnosti zdravljenja ter z uvedbo sodobnih imunoterapevtikov.

Danes lahko ugotovimo, da so v klinični rabi ne samo MR-simulatorji ampak tudi že integrirani MR-RT sistemi, ki kombinirajo MR-aparat in linearni pospeševalniki (Electa Unity, ViewRay MRIdian), ter z UI podprti adaptivni radioterapevtski sistemi, kot je Ethos (Varian), ki omogočajo visokokakovostno slikanje mehkih tkiv v realnem času, tj. med samim zdravljenjem, sprotno prilagajanje odmerkov sevanja, zmanjšanje varnostnih robov in bolj natančno ciljanje, zlasti premičnih tarč. Avtosegmentacijski programi in samodejno planiranje, ki uporabljajo UI, načrtovanje na podlagi znanja

(angl. knowledge-based planning) in optimizacijske algoritme, omogočajo avtomatizacijo postopkov načrtovanja obsevanja in učinkovito izboljšujejo učinkovitost in konsistentnost ter zmanjšujejo delovne obremenitve osebja. Zaradi prednosti segmentacije MR-posnetkov v primerjavi s CT-posnetki se vedno bolj uveljavlja koncept radioterapije z izključno uporabo MR. Mednarodna komisija za radiacijske enote in meritve (angl. International Commission on Radiation Units and Measurements, ICRU) je prižgala zeleno luč za uveljavitev koncepta probabilističnega načrtovanja obsevanja. Različne tehnološke izboljšave so pomembno izpopolnile tehnične karakteristike obsevalnikov in v primeru protonskih pospeševalnikov omogočile tudi njihovo pocenitev, kar je v zadnjem desetletju vodilo do neslutenega razmaha protonske terapije. Napredni konvencionalni linearni pospeševalniki z zmogljivimi sodobnimi slikovnimi sistemi so omogočili širšo uporabo ter razširitev indikacij za stereotaktično obsevanje. Optimizacija terapevtskih scenarijev je v eri imunoterapije dosegla prav vse vrste raka.

### **Kaj lahko pričakujemo v prihodnjem desetletju?**

Vsekakor je pričakovati nadaljevanje razvoja na že opisanih področjih, s poudarkom na odnosu med ionizirajočim sevanjem in imunskim sistemom.

Raziskave na področju tumorske imunologije ter klinični uspehi imunoterapije so potrdili ključno vlogo imunskega sistema pri modulaciji odziva tumorjev na radioterapijo. Eksperimentalni in klinični dokazi, vključno z abskopalnim učinkom, delnim obsevanjem tumorjev in prostorsko frakcionirano radioterapijo (angl. Spatial Fractionated Radiotherapy, SFRT), kažejo, da ionizirajoče sevanje ne deluje zgolj citotoksično, temveč tudi imunomodulatorno, saj lahko inducira sistemski protitumorski odziv, ki vpliva tudi na obsevane in morda tudi neobsevane tumorske lezije.

Radio-občutljivost tumorjev *in vivo* je tesno povezana z imunskim statusom gostitelja ter genetskimi razlikami med tumorjem in organizmom. Povečana radio-občutljivost je bila opažena pri tumorjih, implantiranih v imunološko neujemajoče se (npr. hibridne) gostitelje, kot tudi pri mutiranih tumorjih ali po implantaciji tumorjev v miši z intaktnim imunskim sistemom. Nasprotno je pri imunokompromitiranih živalskih modelih (npr. "nude" miši ali po obsevanju celega telesa) učinek radioterapije manjši. Na molekularni ravni radioterapija aktivira prirojeni imunski odziv prek različnih mehanizmov, kot je kopičenje citosolne dvoverižne DNA (dsDNA) in aktivacija signalne poti cGAS–STING, posledična produkcija interferona tipa I in aktivacija adaptivnega imunskega odziva. Radioterapija vpliva tudi na sproščanje imunomodulatornih molekul iz tumorja (npr. PD-L1), kar dodatno prispeva k regulaciji protitumorske imunosti.

Zdravljenje z radioterapijo neizogibno vodi v obsevalno poškodbo zdravih tkiv, vključno z limfatičnim tkivom, kostnim mozgom in cirkulirajočimi imunskimi celicami, kar povzroča lokalno ali sistemsko imunosupresijo. Eksperimentalni in klinični podatki kažejo, da že poškodba dela imunskega sistema med radioterapijo negativno vpliva na radio-občutljivost tumorja in na lokalni nadzor bolezni; z radioterapijo inducirana limfopenija napoveduje slabše preživetje bolnikov.

Ti izsledki postavljajo pod vprašaj klasično radiobiološko paradigmo, ki predpostavlja pozitivno soodvisnost med višino doze in stopnjo tumorskega nadzora, saj pretirano visoka doza sevanja lahko poškoduje imunski sistem in posledično zmanjša učinkovitost radioterapije. Sodobni razvojni trendi v radioterapiji se v tem kontekstu osredotočajo na optimizacijo terapevtskega razmerja z zmanjšanjem obremenitve imunskega sistema in hkratnim ohranjanjem zadostne tumorske doze. Med obetavne pristope sodijo FLASH, protonska terapija ter SFRT, ki na različne načine omogočajo ohranitev funkcionalnega imunskega mikrookolja znotraj tumorja.

## FLASH

FLASH predstavlja nov obsevalni pristop z ultravisokimi dozami na časovno enoto ( $\geq 40$  Gy/s), ki so za več velikostnih razredov višje od konvencionalnih doznih hitrosti. Eksperimentalne študije kažejo, da FLASH radioterapija omogoča pomembno manj poškodb zdravih tkiv ob hkratnem ohranjanju ali celo izboljšanju tumorskega nadzora v primerjavi s konvencionalno radioterapijo. Kljub obetavnim rezultatom, tudi že kliničnih, mehanizmi t. i. "FLASH učinka" še niso popolnoma pojasnjeni. Trenutni modeli predpostavljajo, da je FLASH učinek posledica kombinacije več mehanizmov, med katerimi velja izpostaviti mehanizem »zaščite imunskega sistema« oz. zaščite krožečih imunskih celic pred poškodbo. Pri FLASH radioterapiji je namreč čas obsevanja tako kratek (velikostnega reda nekaj milisekund), da se skozi obsevani volumen tkiva uspe pretočiti le majhen delež krvi. Posledično je poškodba krožečih imunskih celic zanemarljiva, kar pozitivno vpliva na sistemski protitumorski odziv. Pri konvencionalni radioterapiji daljše trajanje obsevanja (velikostnega reda nekaj minut) omogoča večkratno izpostavitvev krožečih limfocitov ionizirajočemu sevanju. Seveda pa se ta učinek nanaša le na cirkulirajoče celice, medtem ko so imunske celice v statičnih limfatičnih organih (bezgavke, vranica, kostni mozeg) še vedno izpostavljene sevanju.

## Protonska radioterapija

Protonska terapija (in terapija s težkimi ioni) ima pomembno dozimetrično prednost pred konvencionalno fotonsko radioterapijo, saj Braggov vrh omogoča minimalno izhodno in nižjo vhodno dozo. To pomeni manjšo skupno dozno obremenitev zdravih tkiv, kar zmanjšuje poškodbe imunskega sistema in lahko predstavlja prednost v dobi imunoterapije. Kljub temu klinične koristi radioterapije s protoni niso enoznačno

potrjene pri vseh vrstah raka, predvsem zaradi dveh ključnih izzivov: negotovosti pri izračunavanju relativne biološke učinkovitosti (RBE) in dosega protonov. Napredek v modeliranju RBE in razvoju natančnejših slikovnih tehnik naj bi bistveno izboljšal klinično učinkovitost protonske radioterapije.

Protoni na enoto svoje poti, zlasti v območju Braggovega vrha, predajo tkivu več energije kot fotoni, kar vodi v kompleksnejše in težje popravljive poškodbe DNK. Zato ima enaka doza sevanja v primeru protonov večji biološki učinek kot pri fotonih. To razliko opisuje relativna biološka učinkovitost (angl. relative biological effectiveness, RBE), ki je odraz kompleksne soodvisnosti med linearnim prenosom energije (angl. linear energy transfer, LET), dozo sevanja in vrsto celic. Zaradi težav pri modeliranju te odvisnosti se v praksi pogosto uporablja konstantna vrednost RBE 1,10, kar zmanjšuje natančnost dozimetričnih izračunov in optimizacije. Sodobni modeli preživetja celic, ki temeljijo na parametrih radiacijske poškodbe in njenega popravljanja (razmerje  $\alpha/\beta$ ), omogočajo natančnejšo napoved RBE in hkrati kažejo, da lahko ta znatno presega standardno vrednost, zlasti pri nizkih dozah (distalni rob Braggovega vrha) in v radioobčutljivih tkivih. Drugi pomemben izziv je negotovost pri določanju dosega protonov v tkivu in s tem lege Braggovega vrha. Ta izhaja iz omejitev CT-slikanja, ki temelji na volumetričnem mapiranju elektronske gostote, medtem ko je dejanski doseg protonov odvisen tudi od jedrskih interakcij (jedrske zavorne moči). Poleg omenjenega na doseg vpliva tudi variabilnost RBE, ki predstavlja dodaten vir negotovosti. Trenuten pristop za obvladovanje teh negotovosti vključuje dodajanje varnostnih robov oz. kreiranje planirnega tarčnega volumna (PTV), kar pa povečuje dozno obremenitev zdravih tkiv. Med naprednejše tehnologije, ki obetajo zmanjšanje teh negotovosti, sodijo dvoenergijski CT, verifikacija pozicije s PET, uporaba gama kamere, protonsko portalno slikanje ter zlasti protonska računalniška tomografija (pCT) za načrtovanje radioterapije.

## SFRT

SFRT je radioterapevtska tehnika, ki jo opredeljuje izrazito neenakomerna porazdelitev doze znotraj tarčnega volumna. Izhaja iz t. i. mrežne terapije (angl. grid therapy), kjer so v ta namen za blokiranje določenih delov žarkovnega snopa uporabljali mrežo. V obdobju ortovoltne terapije se je uporabljala za zdravljenje globoko ležečih tumorjev, kasneje pa za obsevanje velikih tumorjev z megavoltnimi fotonskimi snopi na linearnih pospeševalnikih. Kljub temu da tudi večji del(i) tumorja ni(so) bil(i) obsevan(i), so bili klinični rezultati dobri. Slednje je dolgo časa predstavljalo uganko, saj nasprotuje načelom klasične radioterapije, kjer si prizadevamo zagotoviti ustrezno visoko dozo sevanja znotraj celotnega tarčnega volumna. Danes se uspešnost takega načina obsevanja razlaga tudi z vplivom imunskega sistema, zato SFRT postaja posebej zanimiva tehnika v kombinaciji z imunoterapijo, predvsem za zdravljenje velikih

tumorjev. Znotraj tehnike SFRT obstaja več tehnoloških pristopov, ki se razlikujejo glede na število dimenzij oscilacije doze v tarčnem volumnu ali glede števila polj, ki se uporabljajo za doseg dozne oscilacije. Lahko se uporablja eno polje z mrežo, ki ima eno- ali dvodimenzionalen oscilacijski vzorec, ali več polj, kar izboljša konformnost doze v tarčnem volumnu (3D SFRT). Možni so tudi t. i. kvazi 3D SFRT pristopi, ki vključujejo tudi uporabo protonskih žarkov ali kombinacijo protonov in FLASH.

## Zaključek

V prihodnjem desetletju lahko pričakujemo nadaljevanje razvoja na vseh štirih tradicionalnih raziskovalnih področjih v radioterapiji, kot so lociranje in učinkovitejše uničevanje tumorskih celic, zaščita zdravih tkiv in optimizacija terapevtskih kombinacij. V luči uspehov sistemske imunoterapije in imunomodulatornega potenciala radioterapije lahko pričakujemo pospešen razvoj zlasti na področju tehnologij, ki zmanjšajo dozo in poškodbe imunskega sistema, vzporedno z razmahom raziskav na področjih radiobiologije, biologije raka in imunologije.

## Viri in literatura

1. Cohen A, Cohen L. Radiobiology of the C3H mouse mammary carcinoma: spontaneous mutation in a homoplast resulting in increased radiosensitivity. *Br J Cancer* 1955; 9: 600-5.
2. Cohen A, Cohen L. Radiobiology of the C3H mouse mammary carcinoma: comparative radiosensitivity of the tumour prior to implantation and of the established tumour in situ. *Br J Cancer* 1953; 7:231-7.
3. Deng L, Liang H, Xu M, et al. STING-dependent cytosolic DNA sensing promotes radiation-induced type I interferon-dependent antitumor immunity in immunogenic tumors. *Immunity* 2014; 41: 843-52.
4. Grossman SA, Ellsworth S, Campian J, et al. Survival in patients with severe lymphopenia following treatment with radiation and chemotherapy for newly diagnosed solid tumors. *J Natl Compr Canc Netw* 2015; 13: 1225-31.
5. Jin JY, Gu A, Wang W, et al. Ultra-high dose rate effect on circulating immune cells: A potential mechanism for FLASH effect? *Radiother Oncol* 2020; 149: 55-62.
6. Johnsrud AJ, Jenkins SV, Jamshidi-Parsian A, et al. Evidence for early stage anti-tumor immunity elicited by spatially fractionated radiotherapy-immunotherapy combinations. *Radiat Res* 2020; 194: 688-97.

7. Lee Y, Auh SL, Wang Y, et al. Therapeutic effects of ablative radiation on local tumor require CD8 + T cells: changing strategies for cancer treatment. *Blood* 2009; 114: 589-95.
8. Markovsky E, Budhu S, Samstein RM, et al. An antitumor immune response is evoked by partial-volume single-dose radiation in 2 murine models. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019; 103: 697-708.
9. Oughterson AW, Tennant R, Lawrence EA. The tumor response and stroma reaction following X-ray of a transplantable tumor in inbred strains of mice. *Yale J Biol Med* 1940; 12: 419-26.
10. Postow MA, Callahan MK, Barker CA, et al. Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma. *N Engl J Med* 2012; 366: 925-931.
11. Rückert M, Deloch L, Frey B, et al. Combinations of radiotherapy with vaccination and immune checkpoint inhibition differently affect primary and abscopal tumor growth and the tumor microenvironment. *Cancers (Basel)* 2021; 13: 714.
12. So TH, Chan SK, Chan WL, et al. Lymphopenia and radiation dose to circulating lymphocytes with neoadjuvant chemoradiation in esophageal squamous cell carcinoma. *Adv Radiat Oncol* 2020; 5: 880-8.
13. Strojan P. Razvojni trendi v onkologiji – onkologija čez desetletje: radioterapija. In: Novaković S, Zakotnik B, Žgajnar J, Duratović Konjević A, eds. 29. onkološki vikend: Razvojni trendi v onkologiji – onkologija čez desetletje: Izbrana poglavja in Državni program obvladovanja raka 2017-2021. Ljubljana: Kancerološko združenje Slovenskega zdravniškega društva in Onkološki inštitut Ljubljana, 1916: 76-81.
14. Suit HD, Kastelan A. Immunologic status of host and response of a methylcholanthrene-induced sarcoma to local x-irradiation. *Cancer* 1970; 26: 232-8.
15. Tubin S, Popper HH, Brcic L. Novel stereotactic body radiation therapy (SBRT)-based partial tumor irradiation targeting hypoxic segment of bulky tumors (SBRT-PATHY): improvement of the radiotherapy outcome by exploiting the bystander and abscopal effects. *Radiat Oncol* 2019; 14: 21.
16. Vanpouille-Box C, Alard A, Aryankalayil MJ, et al. DNA exonuclease Trex1 regulates radiotherapy-induced tumour immunogenicity. *Nat Commun.* 2017; 8: 15618.

17. Vozenin MC, Montay-Gruel P, Tsoutsou P, Limoli CL. Mechanisms, challenges and opportunities for FLASH radiotherapy in cancer. *Nat Rev Cancer* 2026; 26: 62-75.
18. Xu C, Jin JY, Zhang M, et al. The impact of the effective dose to immune cells on lymphopenia and survival of esophageal cancer after chemoradiotherapy. *Radiother Oncol* 2020; 146: 180-6.