

## Mednarodni ESTRO tečaj radiobiologije v Ljubljani

Janka Čarman in Tanja Marinko

Letošnjo pomlad je od 21. do 25. maja v Ljubljani potekal mednarodni tečaj o osnovah radiobiologije – ESTRO Teaching Course on Basic Clinical Radiobiology. Tečaja v Ljubljani, ki ga Evropsko združenje za radioterapijo ESTRO (European Society For Therapeutic Radiology And Oncology) pripravi enkrat do dvakrat letno v različnih delih Evrope, se je udeležilo 57 tečajnikov iz 18 držav. Večina udeležencev je bila iz evropskih držav, nekaj tudi iz Avstralije, Kanade, Rusije in Libanona.

Lokalni organizator srečanja, ki je bilo letos prvič v Sloveniji, je bil prof. dr. Primož Strojan, dr. med., predstojnik Oddelka za radioterapijo na Onkološkem inštitutu v Ljubljani (slika 1).



**Slika 1.** Prof. dr. Primož Strojan ob sprejemanju zahvale za izvrstno organizacijo tečaja in prof. dr. Brad Wouters, ki je z razlago molekularnih mehanizmov nastanka raka predstavil temelje za razumevanje odgovora tumorskih celic na ionizirajoče sevanje.

Tečaj je bil namenjen specializantom radioterapije, specialistom radioterapevtom, ki želijo obnoviti in nadgraditi svoje znanje o radiobioloških osnovah radioterapije, fizikom, ki se želijo seznaniti s tem področjem, pa tudi biologom, raziskovalcem s področja onkologije. Tako kot slušatelji je bil mednarodni izbor predavateljev: zbrani so bili iz vseh omenjenih poklicnih zvrsti.

Prof. dr. Brad Wouters (GROW Research Institute, University of Maastricht) nas je seznanil z molekularnimi mehanizmi nastanka in razvoja raka, ki so nepogrešljivi pri razumevanju odgovora tumorskih celic na ionizirajoče sevanje. Zakaj celice umirajo po obsevanju, katere

kontrolne točke v celičnem ciklu aktivira ionizirajoče sevanje ter kako izguba delovanja posameznih kontrolnih točk vpliva na proliferacijo tumorskih celic po zdravljenju z obsevanjem so le nekatere najpomembnejše obravnavane teme.

Linearni kvadratni matematični model učinka, ki ga uporabljamo za izračunavanje ekvivalentnih doz obsevanja in posledično za primerjavo različnih režimov obsevanja, je predstavil prof. dr. Michael Charles Joiner (Karmanos Cancer Institute, Wayne State University, Detroit). Novost je poenostavljena matematična formula, ki omogoča preprost izračun korekcijske doze v primerih nepravilnega frakcioniranja (izpuščen, prevelik ali premajhen odmerek) v začetnem delu obsevanja. Vodilo pri izračunu je, da predvideni celokupni čas obsevanja in celokupna doza obsevanja ostaneta nespremenjena (1).

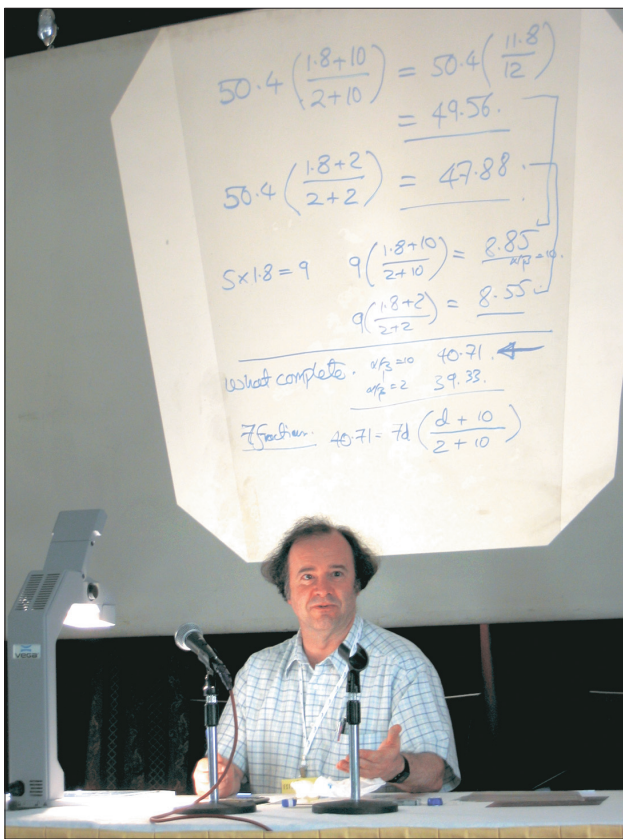
$$D = P - E \quad (\text{enačba 1})$$

$$d = \frac{Pp - Ee}{P - E} \quad (\text{enačba 2})$$

P – predvidena celokupna doza obsevanja, p – predvidena doza obsevanja na posamezno frakcijo, E – aplicirana doza obsevanja z napačno frakcionacijo, e – napačno frakcionirana doza obsevanja na posamezno frakcijo, D – korekcijska doza obsevanja (potrebna za doseg enakega biološkega učinka, kot ga ima predvidena doza), d – korekcijska doza obsevanja na posamezno frakcijo (slika 2).

Prof. dr. Vincent Gregoire (UCL Cliniques St-Luc University, Department of Radiotherapy, Bruselj) je postavil mesto pozitronski emisijski tomografiji (PET, ang. positron emission tomography) in PET/CT-ju v radioterapiji, glede na njuno specifičnost in občutljivost in glede na uporabnost konvencionalnih metod pri določanju tarčnih volumnov (2–4). Uporaba FDG-PET- a (FDG, F-fluoro-deoxy-2-glucose) za potrebe obsevanja oziroma natančnejše opredelitve lokalne in območne razsežnosti bolezni (tj. Tarčnega volumna) vstopa v radioterapijo skozi velika vrata.

Oskrba s kisikom se med posameznimi deli tumorja razlikuje, kar je posebno izrazito pri velikih tumorjih. Višja stopnja hipoksije je pogosto povezana s slabšim odgovorom na zdravljenje in slabšo prognozo. Prof. dr. Albert van der Kogel (Radboud University, Nijmegen Medical Center, Nijmegen) nas je podrobneje seznanil z mikrookoljem tumorja in kliničnimi prizadevanji za zmanjšanje hipoksije v tumorju. Tako je npr. kemični radiosenzibilizator hipoksičnih celic nimorazol, ki posnema učinek kisika med obsevanjem, ponekod, npr. na



**Slika 2.** Prof. dr. Michael Joiner pri računanju ekvivalentne doze ob spremembi režima frakcionacije med obsevanjem.

Danskem, že del standardnega zdravljenja pri zdravljenju tumorjev glave in vratu (slika 3).

Odziv zdravih tkiv na ionizirajoče sevanje je predstavil prof. dr. Wolfgang Dörr (UK Carl Gustav Carus, Dresden). Reakcijo normalnih tkiv, ki so skupaj s tumorjem vključena v obsevalno polje, delimo glede na čas, ki je pretekel od začetka radioterapije, na zgodnjo (akutno) in pozno (kronično). Zgodnja reakcija nastopi v prvih 90 dneh po začetku obsevanja, pozna reakcija pa več kot 90 dni po začetku radioterapije.

Zgodnja reakcija je značilna za hitro proliferirajoča tkiva. Razvije se stopenjsko: indukciji sledi razvoj, ki se konča z manifestacijo okvare. Manifestaciji sprememb v tkivu, ki so nastale zaradi ionizirajočega sevanja, sledi obnova tkiva. Prosti interval od obsevanja do nastanka zgodnje reakcije je neodvisen od prejetega odmerka; opredeljujejo ga biološke značilnosti posameznega tkiva. Prejeti odmerek vpliva na stopnjo okvare tkiva in na čas, potreben za obnovo poškodovanega tkiva.

Pozna obsevalna reakcija se lahko pojavi v katerem koli tkivu v telesu, ki je bilo obsevano. Njen nastanek pogojuje aktivacija kompleksnih patogenetskih mehanizmov, v katerih so udeležene parenhimske celice, fibroblasti, endotelijske celice in makrofagi. Indukciji, progresiji in manifestaciji tkivnih sprememb pa žal ne sledi obnova. Poškodba tkiva je torej ireverzibilna, nepopravljiva. Prosti interval za nastanek pozne reakcije tkiva na obsevanje je

odvisen od prejetega odmerka, od katerega je odvisna tudi hitrost razvoja reakcije poznega tipa.

Pri kritični presoji literature o pogostnosti in stopnji poznih reakcij je torej zelo pomembno, da smo pozorni na dolžino trajanja sledenja bolnikov. Če je interval sledenja prekratek, sta prikazana incidenca in intenzivnost poznih reakcij lažno manjša.



**Slika 3.** Prof. dr. Albert van der Kogel, ki je tečajju predsedoval, nas je podrobneje seznanil z mikrookoljem tumorja in kliničnimi prizadevanji za zmanjšanje hipoksije v tumorju.

Klinični primer ponovnega obsevanja (reiradiacija) nam je predstavila prof. dr. Susan Short (University College London Hospital NHS Trust, London). Ponovno obsevanje je potrebno bodisi zaradi lokalne ponovitve tumorja bodisi zaradi novonastalega primarnega tumorja v že obsevanem območju. Kadar se odločamo za reiradiacijo, moramo odgovoriti na naslednja vprašanja:

1. kakšna sta bila obsevalni odmerek in obsevalni volumen ob prvem (predhodnem) zdravljenju z obsevanjem,
2. koliko časa je minilo od prvega obsevanja,
3. kakšen namen naj bi imela reiradiacija (ozdravitev, paliacija),
4. kakšne so druge možnosti zdravljenja.

Obravnavani primer reiradiacije recidivnega tumorja ob hrbtenjači je sprožil številna razmišljanja o najprimernejšem



**Slika 4.** Posvet predavateljev: prof. dr. Susan Short, prof. dr. Albert van der Kogel, prof. dr. Wolfgang Dörr, prof. dr. Vincent Grégoire.

načinu zdravljenja. Primer je poučno pokazal na prednosti sodobnejših tehnik obsevanja, npr. intenzitetno moduliranega obsevanja (IMRT, *ang.* intensity modulated radiotherapy) pa tudi brahiterapije, saj je treba prav v primerih ponovnega obsevanja tkivo v neposredni okolici tumorja obremeniti s čim nižjim odmerkom. Dobre možnosti za ponovno aplikacijo sorazmerno visokega odmerka obsevanja in manjšo verjetnost nastanka pozne reakcije (poškodbe) v sočasno obsevanem normalnem (netumorskem) tkivu ponuja hiperfrakcionacija – obsevanje z dvema ali več manjšimi dnevnimi odmerki.

Z zmanjševanjem odmerka se namreč povečuje razlika med stopnjo okvare tumorja in okolnega netumorskega tkiva (slika 4).

Strnjena predavanja petih dni je prijazno popestril popoldanski izlet udeležencev tečaja na Bled ter družabni večer s plesom. Ob koncu predavanj smo svoje znanje potrdili s pisnim preverjanjem. Če bi po našem uspehu na testu lahko sodili o rezultatih pri zdravljenju, se za prihodnost radioterapije na Slovenskem ni bati.

Po koncu uradnega dela tečaja je prof. dr. Primož Strojman, dr. med., učitelj in udeležence tečaja povabil na ogled Oddelka za radioterapijo Onkološkega inštituta v Ljubljani.

#### Viri

1. Joiner M J. A simple independent method to derive fully isoeffective schedules following changes in dose per fraction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 871–875.
2. Ciernik I F et al. Radiation treatment planning with an integrated positron emission and computer tomography (PET/CT): A feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 853–863.
3. Grégoire V. Is there any future in radiotherapy planning without the use of PET: unraveling the myth... *Radiotherapy and Oncology* 2004; 73: 261–263.
4. Van Westreenen et al. Systematic Review of the Staging Performance of F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Esophageal Cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3805–3812.