

Radioterapija, kaj je to?

Hotimir Lešničar

Ni naključje, da želimo že v prvi številki Onkologije širšo medicinsko javnost v Sloveniji seznaniti z vlogo obsevalnega zdravljenja (s tujko "radioterapije") pri zdravljenju raka. Na to nas poleg 100-letnice prve uporabe obsevalnega zdravljenja v svetu navaja predvsem dvoje. **Prvič:** kljub zgodovinskemu dejstvu, da je uvedba radioterapije v slovenskem prostoru sprva neverjetno naglo sledila svetovnim trendom, še danes lahko naletimo celo med vodilnimi zdravniki tistih medicinskih vej, ki se v glavnem "part-time" ukvarjajo tudi z onkologijo, na posameznike z neverjetno patriarhalnim odnosom do obsevalnega zdravljenja. Ti štejejo obsevanje le za nujno zlo, ki mora spremljati onkološke bolnike na njihovi mučeniški poti do malo verjetne ozdravitve. Kljub nezadostnemu poznavanju področja sami odločajo o umestnosti radioterapije v sklopu zdravljenja. Pri tem se ne zavedajo, da prav s podrejanjem vloge radioterapije drugim (predvsem kirurškim) pristopom zdravljenja ogrožajo učinkovitost svoje lastne terapije. Na tako občutljivem področju medicine, kot je onkologija, namreč neverjetno hitro sledi skepsi zdravnikov tudi mnenje javnosti in potencialnih bolnikov. Čeprav se bomo k temu problemu še vrnili, naj kar na tem mestu poudarim, da mora biti, po mojem mnenju, tako imenovana avtonomnost zdravnikov pri odločanju o načinih zdravljenja posameznih bolnikov v onkologiji omejena. Pa naj gre še za tako eminentne predstavnike določenih medicinskih vej. In **drugič:** po 30-letnem prepričevanju oblasti smo končno na pragu gradnje novega Onkološkega inštituta. Že ves čas obstoja te inštitucije je verjetno prav radioterapija, organizirana le na tem mestu v Sloveniji, razvojno motivirala vse pridružene medicinske veje, da so se kljub različnim pritiskom ukvarjale izključno z onkologijo. S tisto pravo onkologijo, za katero upravičeno upamo, da bo (kljub morebitnemu razcvetu genskega zdravljenja) zaznamovala tudi prihodnja desetletja.

Naj opozorim, da predmet tega zapisa ni pregled uspešnosti zdravljenja z radioterapijo po posameznih lokalizacijah ali razčlenjevanje posledic obsevanja. Zamišljen je predvsem kot pregled različnih možnosti in spoznanj, na osnovi katerih je postala radioterapija (vsaj v razvitem svetu) pomemben partner ostalih onkoloških strok.

Že na začetku je nujno poudariti, da se je obsevalna terapija lahko razvijala le zaradi obilice novih odkritij radiofizikalne znanosti in tehnologije, v zadnjih desetletjih pa še zlasti s pomočjo radiobiologije. Ker je za razumevanje postopkov radioterapije nujno poznavanje vsaj osnovnih izsledkov omenjenih panog, menim, da ne bo odveč, če jih

poskušam v skopih odmerkih čim bolj enostavno predstaviti.

VLOGA RADIOFIZIKE IN TEHNOLOGIJE

Kratek pregled zgodovinskih dejstev

O tem, da bo s svojimi opazovanji sooblikoval neverjetne spremembe, ki bodo človeštvo privedle v postindustrijski vek, C.W. Roentgen novembra 1895, ko je razkazoval skelet roke svoje žene, slikan na fotografskem filmu z novo odkritimi X-žarki, verjetno ni razmišljal. Znanstveni krogi pa so kmalu dojeli, da lahko človeštvo z možnostjo produciranja takih žarkov ogromno pridobi. Izumitelj je zato leta 1902 prejel Nobelovo nagrado za fiziko. Takrat je bila prvič podeljena. Že leto za tem so se pojavili v Evropi in Ameriki "pogumni" zdravniki, ki so si upali, brez kakršnega koli znanja o pravih bioloških učinkih novega sevanja, uporabljati te skrivnostne žarke. Kmalu so v strokovni literaturi objavili poročila o prvih uspehih pri zdravljenju predvsem površinskih malignih bolezni. Leta 1896 je sledilo Becquerelovo odkritje naravnega sevanja in dve leti zatem sta zakonca Curie odkrila radij. Ker je Marie Curie želela, da bi učinke novih sevanj izkoristili predvsem v medicinske namene, je ponudila radij za prodajo mnogim raziskovalcem, ki so takrat kar romali v Pariz. Že čez nekaj let so tako v Evropi kot v ZDA mnogi kirurgi, še posebno pa ginekologi, pričeli uporabljati za zdravljenje raka kapsule, polnjene z radijem. Kljub poročilom o uspešnosti teh pionirskih zdravljenj pa le malo vemo o takratnih poškodbah, povzročenih pri bolnikih zaradi popolnega nepoznavanja učinkov ionizirajočega sevanja. V tem času so v New Yorku s pomočjo kapitala družine Rockefeller (in z znanjem Ewinga) ustanovili Memorial Hospital, prvo inštitucijo na svetu, ki se je ukvarjala izključno z rakom. Kljub naštetemu pa je bilo takrat le malo bolnikov deležnih modernejših načinov zdravljenja. Razvoj družbe je le počasi capljal za poplavo novih odkritij. To je bil čas, ko so v južnoameriških državah komaj odpravili suženjstvo, kirurgi pa so si pri operacijah šele nekaj let natikali gumijaste rokavice. Kasnejša desetletja je zaznamovalo bolj korakanje na mestu. Kljub neštetim inovacijam tehnologom ni uspelo izdelati pravih supervoltnih aparatov, ki bi omogočale zadovoljivo globinsko obsevanje, hkrati pa bi bile tudi komercialno dosegljive.

Obdobje pravih megavoltnih obsevalnih aparatov je sledilo razvoju jedrske fizike, ki ga je v bistvu izzval strah pred nacizmom. V času II. svetovne vojne so namreč v ameriških laboratorijih potekali živčni preizkusi Einsteinovih in

Oppenheimerjevih učencev s področja verižne jedrske reakcije, ki so, kljub protestom obeh znanstvenikov, z uporabo atomske bombe privedli do izkoreninjenja malignoma svetovnih razsežnosti, povzročena z osjo Rim-Berlin-Tokio. Poškodbe na "zdravem tkivu", tj. na nedolžnih prebivalcih Hirošime in Nagasakija, pa so postale prvi žalostni model za preučevanje zgodnjih in kasnih posledic ionizirajočega žarčenja na človeški organizem. V petdesetih letih je E. Fermi izvedel kontrolirano verižno jedrsko reakcijo znotraj nuklearnega reaktorja in s tem omogočil produkcijo tako imenovane "kobaltne bombe" in drugih visoko energetskih sevalcev tudi v medicinske namene. Svet je stopil v atomski vek, zaznamovan s strahom, železno zaveso, brezvestno polucijo in naraščajočo obremenitvijo prebivalstva z rakom. Zadnja je pogojevala tudi temeljne razloge za razvoj in vse večje vključevanje obsevalnega zdravljenja (ki se je med tem rešilo pubertetnih težav) kot pomembne metode pri terapiji raka. Kirurgija in radioterapija sta v onkologiji zaznali prvo pomladno ljubezen.

Obdobje šestdesetih in sedemdesetih let je omogočilo neslučen razvoj tehnologije in znanosti. Kirurgija je s pomočjo tehnike mikrovaskularnih transplantatov onkološki kirurgiji ponudila možnost kozmetične in funkcionalne poprave postoperativnih defektov. Radioterapija je z množično produkcijo odprtih in zaprtih izvorov sevanja, predvsem pa z razvojem akceleratorjev - ob podpori računalniško vodene tehnologije, končno spolno dozorela in lahko se je poročila z odnekaj potentnim kirurškim zdravljenjem. Poročno vlečko ji je nosila mladoletna kemoterapija, ki je že takrat škilila na ženina.

Katere vrste sevanja uporabljamo v radioterapiji ?

Medicinka s pomanjkljivim znanjem radiofizike, sem mlajših generacij ne štejem, ponavadi pri soočanju z radioterapijo bega že poimenovanje oziroma razlikovanje posameznih vrst sevanja. Ker gre pri nekaterih vrstah za zgodovinsko utemeljena poimenovanja, je morda še najprimerneje obnoviti pot, ki je vodila do nekaterih radiofizikalnih spoznanj. V zapisu se bom omejil le ne tiste načine ionizirajočega sevanja, ki jih v radioterapiji uporabljamo pri nas.

Kot smo že omenili, je najprej prišlo do iznajdbe rentgenskih oz. **X-žarkov**. Ti nastanejo, če v vakuumski cevi med katodo in anodo ustvarjamo napetosti do nekaj 100.000 voltov. Iz posebej ogrevane katode prično izletavati negativno nabiti elektroni (kakor para pri vretju vode), ki jih privlači pozitivno naelektrana anoda. Močno pospešeni se na površini anode sunkovito ustavljajo in pri tem svojo energijo sproščajo tudi s tvorbo tako imenovanega zavornega sevanja. To pa je elektromagnetno valovanje brez naboja, ki lahko potuje v snovi dlje kot sam elektron. Z določenimi manipulacijami lahko iz razpršenega sevanja dobimo usmerjen snop žarkov, ki ga lahko uporabljamo tudi v terapevtske namene. Ker Roentgen o tem dogajanju še ni nič vedel, je sevanje, ki ga je opazoval, poimenoval s skrivnostnim imenom X-žarki. Prodornost takih žarkov z energijami 100 - 200 KeV pa, predvsem zaradi velike absorpcije v kostnem tkivu, za

terapevtske namene ni bila posebno primerna. Šele čez petdeset let je tehnika tako napredovala, da je bilo možno s pomočjo posebnih "elektromagnetnih leč" elektrone v vakuumski cevi na poti do anode še dodatno pospeševati. Dobili smo tako imenovane **pospeševalnike** (akceleratorje), s pomočjo katerih je možno proizvesti X-žarke (v osnovi na podoben način kot v rentgenskih aparatih) tudi s 100-krat višjo energijo (5 - 50 MeV). Lastnost takih žarkov je manjša absorpcija v tkivih, s tem pa višja prodornost. Močno **pospešene elektrone** v takih akceleratorjih pa lahko ob odstranitvi anode v terapevtske namene uporabljamo tudi neposredno. Njihova prodornost v tkivu znaša le nekaj cm in je neposredno odvisna od njihove energije.

Drug način pridobivanja terapevtskih žarkov predstavlja leta 1896 odkrit pojav naravnega sevanja, ki je posledica jedrskega razpada. Becquerel je z enostavnim preizkusom ugotovil, da gre za tri različne vrste sevanja. Uranovo rudo je namestil v magnetno polje, ki ga je obdal s fotografskimi ploščami. Za delce, ki jih je registriral na filmu ob negativnem polu, je menil, da so pozitivno nabiti, in jih je imenoval **α -žarki**, tiste na pozitivnem polu je imenoval **β -žarki**; za žarke, ki se niso odklanjali, pa je menil, da niso nabiti in jih je poimenoval **γ -žarki**. Šele čez mnogo let je bilo pojasnjeno, kaj se za temi imeni skriva. Danes vemo, da alfa žarki predstavljajo **helijeva jedra**, da so beta žarki v resnici **elektroni** in gama žarki **elektromagnetno valovanje**, torej nekorpuskularni fotoni. Tak vir sevanja je tudi kasneje izolirani radij, pri katerem je bilo možno v terapevtske namene predvsem alfa in beta žarke s pomočjo posebnih ovojev zadržati in pri obsevanju uporabiti le bolj prodorne gama žarke. Z napredkom znanosti je bilo možno v nuklearnih reaktorjih pod močnim nevtronskim snopom jedra določenih elementov destabilizirati in tako umetno izzvati jedrski razpad. Sevanja umetno pridobljenih izotopov se lahko zaradi značilnosti uporabljenih elementov, tj. energije sevanja, tipa sevanja in razpolovne dobe jedrskega razpada sevalca, v medicini uporabljajo v različne namene. V radioterapiji uporabljamo predvsem Co^{60} (tako imenovana "kobaltova bomba", ki emitira gama žarke energij okoli 1.3 MeV) za teleradioterapijo, v brahiradioterapiji pa izotope cezija, iridija, joda, stroncija, rutenija in drugih.

Če torej povzamem: X- in gama žarki so oboji predstavniki fotonov, torej elektromagnetnega valovanja. S pomočjo akceleratorjev lahko proizvajamo različne energije X-žarkov (odvisno od moči pospeševalnika), medtem ko nam telekobaltna obsevalna naprava pač nudi le možnost obsevanja s tisto energijo gama sevanja, ki jo kobalt emitira. In še ena razlika je pomembna. Ko akcelerator ugasnemo, ni več vir sevanja, kobalt pa bo prenehal sevati šele, ko bo izzvenelo razpadanje jedra (razpolovna doba Co^{60} je okoli 5 let). Ob dobro izvajanih zaščitnih ukrepih še vedno velja, da je vsaj za ekonomsko manj razvite države telekobalt najprimernejša obsevalna naprava, saj stalno deluje in je z njeno pomočjo mogoče obsevati veliko število bolnikov. Zapletena elektronika akceleratorjev se kljub precej višji osnovni ceni aparatov silno pogosto kvari in zahteva pogosto servisiranje, kar terapijo še dodatno podraži.

Nekoliko bolj zapletena je uporaba virov sevanja v brahiradioterapiji. Sevalci, ki jih danes uporabljamo v te namene, imajo, z izjemo cezija, razmeroma kratko razpolovno dobo (nekaj dni do nekaj mesecev), kar pa pomeni, da jih je potrebno stalno obnavljati. Ker jih v večini primerov ne izdelujemo pri nas in ker so izredno dragi, predstavljajo za ustanovo pomemben strošek. Že sama izgradnja oddelkov za brahiterapijo pomeni s stališča zaščite pred sevanjem kompleksno nalogo, saj sevalec vstavimo v neposredno bližino tumorja ali pa celo v tumor sam in je ves čas obsevanja bolnik v bistvu kontaminiran. To seveda predstavlja poseben problem v zvezi s sevalno obremenitvijo osebja takega oddelka. Tudi tu nam je v zadnjih letih priskočila na pomoč tehnologija, vendar več o tem pri obravnavanju izvedbe obsevalnega zdravljenja.

Izjemna pomembnost dozimetrije

Pri naštevanju tistih prispevkov radiofizike, ki so v zadnjih desetletjih omogočili radioterapiji izreden napredek, pa vsekakor ne moremo prezreti nepogrešljive pomembnosti dozimetrije. Brez nje lahko vsako obsevanje mirno imenujemo le pra-radioterapija. S pomočjo standardizirane enote za absorbirano dozo, ki jo danes imenujemo gray (Gy), in z uvedbo termoluminiscentnih dozimetrom lahko dandanes z veliko zanesljivostjo *in vivo* ugotavljamo sevalno obremenitev posameznih organov in tkiv v času obsevanja. Po tako natančni oceni izpostavljenosti sevanju lahko na podlagi eksperimentalnih izkušenj tudi precej natančno sklepamo o možnih učinkih oziroma posledicah radioterapije. Za primerjavo: čeprav tudi kemoterapevtike apliciramo v točno določenih odmerkih, je pri njih učinek v največji meri odvisen od transportnih mehanizmov v tkivih in dejanskih učinkov ne moremo natančno predvidevati, še posebej če uporabljamo več citostatikov hkrati. Sodobna dozimetrija pa radioterapiji omogoča oceno aplicirane doze in s tem oceno kvantitete in kvalitete zdravljenja znotraj posameznih inštitucij, kar hkrati predstavlja temelj standardizaciji klinične uporabe obsevanja. Le na ta način je namreč možna primerjava učinkovitosti radioterapije tudi med inštitucijami.

Kakšni so izgledi v prihodnje?

V zadnjih letih se je že dozdevalo, da v radioterapiji, vsaj s tehničnega in radiofizikalnega vidika, ne bo več bistvenega napredka. Predvidevanja, da bomo obsevali z visokoenergetskimi delci, kot so nevtroni, protoni in pimezoni, ki bodo mimo zdravega tkiva učinkovali le na tumorje, se niso uresničila, saj se je takšno obsevanje zaenkrat izkazalo za manj učinkovito in predvsem močno predrago za široko klinično uporabo tudi v najrazvitejših državah. In prav v tem trenutku je nesluten razvoj računalniške tehnologije omogočil uvedbo tridimenzionalnega konformalnega obsevanja in stereotaktične radioterapije, imenovane tudi radiokirurgija. Več o tem v nadaljevanju. Na tem mestu pa si dovolim trditev, da bo v prihodnje, bolj kot kdajkoli doslej, načrtovanje in izvajanje radioterapije še bolj odvisno prav od prodornosti klinično izkušenih radiofizikov.

VLOGA RADIOBIOLOGIJE

Koliko je stara?

Začetki radiobiologije segajo nazaj v pionirsko dobo radioterapije. Že v pričetku stoletja, ko fizikalne dozimetrije še ni bilo, so prvi radioterapevti opisovali vidne poškodbe obsevalne terapije (predvsem na koži in sluznicah) ter se na osnovi le-teh odločali o številu in pogostosti obsevanj. Zanimivo je, da so pri tem eni prisegali na **manjše število visokih odmerkov v čim krajšem času** obsevanja, drugi pa na **več manjših odmerkov ne glede na skupni čas** obsevanja. Čeprav so bili to že prvi zametki prave klinične radiobiologije, je za kvalitetni preskok iz takrat ozkih radioterapevtskih okvirov pri preučevanju posledic žarčenja poskrbela šele nesrečna uporaba atomske bombe. Široko zanimanje javnosti je privedlo do financiranja specializiranih laboratorijev, ki so se pričeli (predvsem v zahodni Evropi in ZDA) pospešeno ukvarjati z biološkimi posledicami radioaktivnega žarčenja. Sicer ločeni področji varstva pred ionizirajočim sevanjem in klinične uporabe radioterapije se odtlej tudi obvezujoče prepletata.

Področje radiobioloških raziskav

V osnovi gre za raziskovanje bioloških posledic, do katerih privedejo fizikalno-kemične reakcije, ki jih povzročajo ionizirajoče sevanje v celicah, tkivih in vsem organizmu. Ionizirajoče sevanje (sem štejemo vsa prej naštetja sevanja) pa je tisto, ki pri prehodu skozi snov, poleg drugih učinkov, privede tudi do tvorbe ionskih parov. To se zgodi v tako imenovani **fizikalni fazi** učinkovanja, ki ne traja več kot nekaj milijardink sekunde. V **kemični fazi**, ki poteka v glavnem še v isti sekundi, povzroči ionizacija razbitje obstoječih kemičnih vezi. S pomočjo izjemno reaktivnih prostih radikalov lahko ionizacija povzroči trajne poškodbe biološko pomembnih struktur. V **biološki fazi**, ki traja od ene sekunde pa do več desetletij, lahko popravni mehanizmi kemično poškodbo izničijo ali pa se le-ta kopiči.

Biološka tarča ionizirajočega sevanja

Znano je, da z izoliranim obsevanjem jedra ubijemo celico z bistveno nižjimi dozami, kot so potrebne pri izoliranem obsevanju citoplazme. S sevalci, ki jih lahko vgradimo v DNA in imajo izredno kratek domet sevanja (npr. tricij ali ^{125}I), lahko povzročimo enak delež smrtnih poškodb kot z obsevanjem vse celice. Prav tako vemo, da je pojav kromosomskih aberacij po obsevanju neposredno povezan s smrtnostjo celic.

Vse naštetno posredno dokazuje, da je osnovna **biološka tarča ionizirajočega sevanja DNA**. Ta struktura ima, kot osnovni prenašalec sporočil življenja, na voljo številne mehanizme, ki ji omogočajo popravilo poškodb. Če poprava ni adekvatna in/ali če je doza obsevanja previsoka, bo prej ali slej prišlo do sprememb, ki bodo povzročile smrt celic, tkiv ali celo vsega organizma.

Še ena možnost je. Poškodba določenih predelov DNA ne izzove smrti celice, ampak nasprotno, celici celo prepove

umreti. Neskončno in neobvladljivo delitev celic pa imenujemo rak.

Ionizirajoče sevanje raka povzročča in ga zdravi

Na Shakespearov način zastavljena trditev v podnaslovu povzročča kopico nesporazumov tako v laični javnosti kot tudi v čisto medicinskih logih. Kaj nas bega? Morda je srž problema v razlikovanju **splošnih** (nemedicinskih) in **kontroliranih** (medicinskih) učinkov sevanja. Vse človeštvo je obsevano zaradi nenehnega delovanja zemeljskih in kozmičnih sevalcev. Govorimo o naravnem ozadju sevanja. Tako sevanje je lahko bistveno povečano v določenih okoljih, npr. v bližini nahajališč urana, odlagališč odpadnega radioaktivnega materiala, predvsem pa v področjih nuklearnih preizkusov in nesreč jedrskih reaktorjev. Šele v zadnjih desetletjih so v javnost pricurljale novice o zvišani incidenci določenih oblik raka pri prebivalstvu takih območij (predvsem v bivši SZ in ZDA). Ti pojavi so v zavesti javnosti postavili pod vprašaj tudi široko zastavljeno uporabo sevanja v medicinske namene. Če namreč neposredno obsevanje v naravi (primerljivo z efekti teleradioterapije in radiodiagnostike) ter uživanje kontaminiranih živil (primerljivo z učinki brahiradioterapije) povzročča povečano število mutacij, lahko nekaj podobnega pričakujemo tudi kot stranski učinek medicinske uporabe sevanja. Poročila o tako imenovanih sekundarnih malignomih, vzniklih pri poprej obsevanih bolnikih (predvsem zaradi nemalignih bolezni), izhajajo v glavnem iz petdesetih let, ko tako dozimetrija kot tehnologija radioterapiji še nista dovoljevali posebne natančnosti pri preverjanju podatkov o "koliko" in "kam". Danes o takih posledicah obsevanja skoraj ne slišimo več, vsekakor pa uspešnost radioterapije pri zdravljenju raka odtehta razmeroma majhno nevarnost nastanka novih tumorjev, ki bi jih lahko povzročilo obsevanje. Drug problem pa je zaščita osebja, ki se z radioterapijo ukvarja. Tu optimalnih oz. sprejemljivih načel ne sme biti. So le maksimalni zaščitni ukrepi. Sem pa ne spadajo le skrajšanje delovnega časa, podaljšani dopusti ali celo višji osebni dohodki.

Skratka, poskušajmo razumeti, da so tudi vplivi radiacije del naravnih danosti, ki jim sodobni človek zaenkrat še ne more ubežati. Ne moremo jih kratkomalo odmisлити, moramo pa se s poglobljenim znanjem pred škodljivimi učinki (tako kot pred ognjem) čimbolj zaščititi.

Škodljive učinke kontroliranega žarčenja lahko danes uspešno izkoriščamo prav pri zdravljenju raka. Cilj kurativnega zdravljenja z radioterapijo je lokalna ozdravitev brez komplikacij. To pomeni uničenje vseh klonogenih tumorskih celic ob ohranitvi okolnega normalnega tkiva.

Pri uporabi teleradioterapije skušamo tumorske celice močneje okvariti s pomočjo v več frakcij razdeljene skupne doze obsevanja. Normalno delujoči popravni mehanizmi bodo v zdravi celici med posameznimi frakcijami še imeli dovolj časa za popravilo subletalnih poškodb. V tumorski celici so ti mehanizmi okvarjeni, zato med posameznimi frakcijami obsevanja za popravilo ni dovolj časa. Subletalne poškodbe se bodo kopičile in privedle do smrti tumorskih celic prej kot v zdravem tkivu.

Ker ionizirajoče žarčenje prizadene iste vitalne strukture celic tako v zdravem kot v tumorskem tkivu, je načeloma možno prednost radioterapije izkoristiti le v primeru, ko se tumorsko tkivo na enak odmerik obsevanja (obsevalno dozo) odziva bolj kot zdravo. Takih tumorjev pa je zelo malo. Pri zdravljenju z radioterapijo smo torej prisiljeni v večni kompromis med uspešnostjo tumoricidnega učinka in še sprejemljivo poškodbo zdravega tkiva. Pri uporabi **teleradioterapije** skušamo tumorske celice močneje okvariti s pomočjo v več frakcij razdeljene skupne doze obsevanja. Normalno delujoči popravni mehanizmi bodo v zdravi celici med posameznimi frakcijami še imeli dovolj časa za popravilo subletalnih poškodb. V tumorski celici so ti mehanizmi okvarjeni, zato med posameznimi frakcijami obsevanja za popravilo ni dovolj časa. Subletalne poškodbe se bodo kopičile in privedle do smrti tumorskih celic prej kot v zdravem tkivu. Pri uporabi **brahiradioterapije** pa zaradi vstavitve izvora sevanja v neposredno bližino tumorja zdravo tkivo že na ta način zadovoljivo ščitimo.

Pomen radiobiologije za radioterapijo

Če so se se izsledki radiofizike in tehnologije ves čas razvoja radioterapije "prijeli" razmeroma hitro, pa kaj takega za laboratorijske dosežke radiobiologije žal ne moremo trditi. Radiobiologija se je napajala predvsem iz kliničnih izkušenj pronicljivih radioterapevtov. Razlogi za to so v dejstvu, da rezultatov, doseženih na celično-tkivnih kulturah in eksperimentalnih živalih, ni moč neposredno prevajati v kompleksno problematiko humane radio-onkologije. Gre pa radiobiologiji velika zahvala za nekaj osnovnih spoznanj, brez katerih klinična radioterapija ne bi dosegla

današnje stopnje razvoja. Nanašajo se predvsem na količinske učinke sevanja, oksigeniranost tumorjev, pomen frakcioniranega obsevanja, občutljivost različnih tkiv ter skupni čas obsevanja.

Logaritemsko načelo (radio)bioloških procesov

S poskusi na celičnih kulturah so ugotovili, da se celice (tako normalne kot tumorske), če odmislimo naravne izgube, množijo logaritemsko. V naravnem okolju bi torej iz ene klonogene tumorske celice v desetih podvojitvah (2^{10}) zraslo približno tisoč (10^3) celic, v dvajsetih (2^{20} podvojitve) približno milijon (10^6) celic in v tridesetih (2^{30} podvojitve) približno milijarda (10^9) celic, kar predstavlja v medicinskem žargonu "en kubik", tj. 1 ccm oz. 1 g tkiva. Tako bi, ob enakomernem podvajanju klonogenih celic brez celičnih izgub, pri 40 podvojitvah tumor lahko zrasel do klinično neobvladljive mase 1 kg. Malo je verjetno, da potekajo omenjene podvojitve tudi v enakih časovnih intervalih. V naravnih pogojih je lokalna rast tumorja v

pričetku verjetno hitrejša, kasneje pa zaradi umiranja in metastaziranja počasnejša. Radiobiologija je dognala, da povzročimo z enakimi odmerki radioterapije v celičnih kulturah enakomeren delež smrtnosti. Tako pri vsaki novi frakciji po 2 Gy uničimo okoli 2/3 preostale celične populacije. Na ta način (torej po obratni poti celične delitve) lahko s približno 30 tako izbranimi frakcijami obsevanja uničimo vsak tumor velikosti 1 ccm. Dejstvo, da lahko z radioterapijo načeloma uničimo tumor "do zadnje celice", pomeni v terapevtskem smislu bistveno prednost pred vsemi drugimi uveljavljenimi načini zdravljenja raka.

Pomen oksigenacije tkiva v trenutku obsevanja

Radiobiološke raziskave so dokazale, da je prisotnost kisika med kemično fazo delovanja ionizirajočega žarčenja na celico izjemno pomembna. Ker je tvorjenje prostih radikalov ob pomanjkanju kisika pomanjkljivo, je tudi učinek obsevanja lahko bistveno manjši. To sicer ne velja za korpuskularne delce, kot so protoni in nevtroni, je pa zelo pomembno pri učinku fotonov (tj. X- in gama žarkov). V 60. letih so na celičnih kulturah dokazali, da je učinek enakih odmerkov obsevanja v hipoksičnih pogojih okrog 2- do 3-krat slabši kot v pogojih normalne oksigenacije. Angleški raziskovalec Gray je ugotovil, da kisik v tkivu ne prodre dlje kot 150 μm od prehranjevalnih žil. Pri naravnem razvoju malignoma rast žilja nikakor ne dohiteva eksplozivne rasti klonogenih tumorskih celic v organizmu. Posledica teh dogajanj je kronično pomanjkanje kisika v centru tumorja. V hipoksičnih pogojih so zavrti vsi življenjski mehanizmi: tako osnovni metabolizem kot proliferacija. Z drugimi besedami, hipoksija se vpleta tako v direktne (tvorba prostih radikalov) kot indirektno učinkovanje (počasnejša delitev celic vodi do počasnejše ekspresije mutacij).

Omenjene raziskave so povzročile veliko nemira v ustaljeni radioterapiji. Dobrih 15 let potekajo raziskave na področjih radiosenzibilizacije s pomočjo učinkovin, ki oponašajo učinek kisika (prevsem drog z veliko afiniteto do prostih elektronov, kot so imidazol, npr. Flagyl), hipertermije (ki obenem ubija radiorezistentne celice in povečuje učinek hkratnega obsevanja) in kemoterapije (nekatero drogo, npr. mitomicin, selektivno ubijajo le hipoksične celice). V praksi pa se je še najbolj izkazala hiperoksigencija s pomočjo vdihavanja karbogene (mešanice 95% kisika in 5% ogljikovega dvokisa) neposredno pred obsevanjem in med njim.

Pomembnost 4 R pri fracioniranem obsevanju

V 70. letih je Withers na osnovi dotedanjih radiobioloških spoznanj povzel, da obsevanje z deljeno (fracionirano) dozo na živa tkiva učinkuje ob pomoči štirih radioterapevtskih dejavnikov: poprave, prerazporeditve, repopulacije in reoksigencije (v angleščini **4 R**: Repair, Reassortment, Repopulation, Reoxygenation). Kasneje smo jim dodali še peti R, tj. inherentno radiosenzibilnost celic, na katero pa zaenkrat še ne znamo vplivati. **Poprava** iradiacijske poškodbe se zgodi v nekaj urah po poškodbi. Njena uspešnost je odvisna predvsem od količine popravnih

encimov. **Prerazporeditev** (imenovana tudi redistribucija) se dogaja znotraj celičnega ciklusa. Celice v različnih fazah celičnega ciklusa niso enako občutljive na obsevanje. Z obsevanjem najprej uničimo tiste celice, ki so v občutljivi fazi. S tem povzročimo neuravnoteženost v številu celic v posameznih fazah. V obdobju med frakcijami obsevanja pride zato do prerazporeditve celic, ki so prvo obsevanje preživele. Ob naslednjem obsevanju se tako določeno število celic spet znajde v fazi, ki je na obsevanje bolj občutljiva. **Repopulacija** pomeni v bistvu hitrost proliferacije. Čim več celic se bo v času obsevanja (ki traja v glavnem 5-7 tednov) delilo, bolj bo izražena iradiacijska poškodba. **Reoksigencija** pa pomeni, da tudi celice, ki sprva živijo v hipoksičnih pogojih in so zato slabo občutljive (obsevanje namreč uniči predvsem dobro oksigenirane celice), v toku obsevanja zaradi propadanja oksigeniranih celic sčasoma dobijo dovolj kisika, da tudi same postanejo občutljive na obsevanje.

Vsi omenjeni procesi se prepletajo ves čas obsevanja in nanje povsem ločeno ne moremo vplivati.

Enaka doza ne učinkuje enako na različna tkiva

V 80. letih so radiobiologi zaradi kliničnih zahtev pričeli poglobljeno raziskovati tudi biološke osnove za različno izraženo iradiacijsko poškodbo na posameznih tkivih. Danes ločimo tkiva, ki se na obsevanje odzovejo z "zgodnjo" ali s "kasno" reakcijo. Z zgodnjo reakcijo (z njo pojmemo hitro smrt) se odzovejo na obsevanje tiste celice in tkiva, ki hitro proliferirajo: spolne celice, kostni mozeg, sluznice in mnogokrat tudi tumor. Tu delež poškodb genetskega materiala prehiteva možnost poprave. Pri kasni reakciji pa se zaradi počasnejše proliferacije celic (vezivno tkivo, parenhimski organi) iradiacijska poškodba pokaže šele nekaj mesecev po končanem obsevanju. Če načeloma na zgodnjo reakcijo v toku obsevanja še lahko vplivamo, pa kasne reakcije po končanem obsevanju ne moremo več omiliti.

Na osnovi teh dognanj so danes dnevne frakcije po 2 Gy sprejete kot osnovno merilo radioterapevtskih poškodb. Z uporabo višjih frakcij obsevanja lahko radikalna radioterapija privede do klinično nesprejemljivih poškodb zdravega tkiva. Zato se raje poslužujemo uporabe nekoliko nižjih frakcij (od 0.9 do 1.5 Gy). Ker popravni mehanizmi v zdravih tkivih s kasno reakcijo omogočajo popravo večine subletalnih poškodb že v intervalu okrog 8 ur po obsevanju, lahko s nižjimi frakcijami obsevamo bolnike tudi 2- do 3-krat dnevno. Na ta način pa tumorji, ki poškodbe tudi znotraj 24 ur ne morejo popraviti, prejmejo celo višjo dnevno dozo (npr. $3 \times 0.5 \text{ Gy} = 2.7 \text{ Gy}$, oziroma $2 \times 1.5 \text{ Gy} = 3 \text{ Gy}$).

Pomen skupnega časa obsevanja

Klinični rezultati obsevalnega zdravljenja so privedli do spoznanja, da lahko prekinitev obsevanja privede do bistveno slabših rezultatov. Še več, Budihna je s pomočjo matematičnega modela izračunal, da se klonogene tumorske celice delijo bistveno hitreje, kot smo si dotlej predstavljali. Ker se delijo tudi med obsevanjem, to pomeni,

da bo vsaka prekinitve privedla do repopulacije, ki s sprva načrtovano dozo obsevanja ne bo več obvladljiva. V 80. letih so njegova spoznanja potrdili tudi drugi raziskovalci. Čim krajši skupni čas obsevanja je tako v 90. letih postal pravi "hit" radioterapije.

In v čem je prihodnost radiobiologije?

Radiobiologija, preko nje pa tudi radioterapija, bo v bodoče morala budno slediti razvoju molekularne biologije, imunologije, citologije in genetike. Na obzorju se že pojavljajo možnosti manipulacije celičnega odgovora na radioterapijo z učinkovinami, kot so interlevkini, faktor tumorske nekroze (TNF) ali fibroblastni faktor rasti (FGF), in v zadnjem času celo z vplivanjem na gene, odgovorne za nastanek iradiacijske poškodbe. Že danes je dosti govora o vlogi gena p53, odgovornega za tako imenovano programirano celično smrt oz. apoptozo. V prihodnosti bomo morda več slišali o možnostih, da lahko s pomočjo inducirane zaviranja anti-apoptotičnih mehanizmov bistveno povečamo učinkovitost radioterapije. In tu bomo morda končno posegli na področje, ki že ves čas razvoja radioterapije predstavlja nerešljivo uganko. To je peti R ali tako imenovana inherentna radiosenzibilnost, o kateri za zdaj vemo le to, da nekateri tumorji na obsevanje reagirajo bistveno močneje kot drugi.

KLINIČNA RADIOTERAPIJA

Kaj pomeni izraz in s čim se ukvarja?

Klinična radioterapija je medicinska stroka, ki uporablja učinke ionizirajočega sevanja na živo snov v terapevtske namene. Čeprav v tem (prvem) stoletju svojega razvoja ni bila ves čas povezana izključno z zdravljenjem malignih novotvorb, jo danes štejejo za pretežno onkološko stroko in je nepogrešljiva dejavnost vseobsežnih onkoloških centrov. V nekaterih državah pa oddelki za radioterapijo delujejo tudi samostojno v okviru splošnih bolnišnic in kliničnih centrov. Praviloma sestavljata vsak radioterapevtski oddelk **teleradioterapevtska** in **brahiradioterapevtska** enota, ki ju ob obvezni radiofizikalni službi po možnosti dopolnjuje tudi laboratorij za radiobiološke raziskave. Oddelek mora imeti vsaj nekaj "povsem radioterapevtskih" bolniških postelj ter prostore za ambulantno dejavnost.

Teleradioterapija

Tako imenujemo tisto dejavnost, ki pri terapiji uporablja izvore sevanja, ki so od bolnika oddaljeni. Medicinske aparature, ki jih v te namene uporabljamo, so linearni akceleratorji, obsevalne kobaltne naprave in rentgenske aparature za kontaktno obsevanje. Pri načrtovanju zdravljenja potrebujemo še simulator, po možnosti CT, in računalniške naprave za fizikalno planiranje. Aparature so nameščene v prostorih s posebno zaščito pred sevanjem in

zaradi varnosti večinoma pod zemljo. Pri obsevanju uporabljamo predvsem X- in gama žarke različnih energij, ki omogočajo različno prodornost v tkivu. Tako pri zdravljenju intraabdominalnih in intratorakalnih tumorjev uporabljamo najmočnejše akceleratorje, pri tumorjih glave in vratu, karcinomu dojke in malignih limfomih se poslužujemo manj močnih akceleratorjev in telekobalta, za površinske tumorje pa lahko uporabljamo akceleratorje kot izvor elektronov (glej fizikalno poglavje) ali pa posebne rentgenske aparature za plitko površinsko obsevanje.

Pri citološko ali histološko dokazanem malignomu poteka načrtovanje zdravljenja v več fazah. S pomočjo vseh klinično dosegljivih preiskav (klinični pregled, UZ, rentgen, CT in druge) je potrebno najprej točno določiti **tumorski volumen**. Tako imenovani "prosti robovi", tj. tisto področje neposredno ob tumorju, ki vanj lahko migrirajo tumorske celice in ga pravi onkološki kirurgi še kako poznajo, nam ob možnosti limfogenega razvoja bolezni določajo **ciljni klinični volumen**. S poznavanjem specifičnosti obsevalnih aparatov oz. načinov sevanja, ki jih bomo uporabili, ter morebitnih premikov organov med obsevanjem (npr. pri dihanju) se nato odločamo o **načrtovanem volumnu**, ki zagotavlja, da bo ciljni klinični volumen zanesljivo prejel 100% predpisane tumorske doze. Z določanjem **terapevtskega volumna** nato določimo področje, ki mora biti obsevano, če želimo doseči lokalno ozdravitev. Dejanski **obsevalni volumen** pa nam nato določa toleranca zdravih tkiv, ki morajo biti zajeta v obsevalnem polju. Iz naštetega je razumljivo, da lahko pri uporabi teleradioterapije le sprotno spremljanje poteka zdravljenja in **postopno zmanjševanje obsevanih volumnov** med obsevanjem privede do ozdravitve ob še sprejemljivi okvari obsevanih zdravih tkiv.

V primeru radikalnega in postoperativnega zdravljenja, ko ciljamo na popolno ozdravitev, je lahko poškodba zdravega tkiva za bolnika usodna. Brez možnosti načrtovanja zdravljenja z uporabo **lasersko opremljenih simulatorjev, CT-ja, ki služi le v radioterapevtske namene, in računalniškega planiranja**, ki omogoča **načrtovanje zdravljenja na več obsevalnih aparatih hkrati**, teleradioterapija, kljub uporabi še tako dragih obsevalnih aparatov, v trenutku zaide v predzgodovinsko obdobje t.i. "palpatorne medicine". Ker nabava dodatne opreme zdravljenje podraži, je organizacija teleradioterapevtskih objektov smiselna le v ustanovah s širokim zaledjem potencialnih bolnikov.

Še nekaj je izjemno pomembno. Pri načrtovanju in posebno pri izvajanju zdravljenja s pomočjo frakcionirane teleradioterapije, ki poteka sorazmerno dolgo (5-7 tednov), imajo velik delež odgovornosti dejanski izvajalci terapije na aparatih. To so posebno izvežebani **višji radiološki inženirji**, ki morajo ob stalni pomoči **radiofizikov** nenehno skrbeti, da je vsako od 25 do 35 obsevanj **izvedeno**

V prihodnosti bomo morda več slišali o možnostih, da lahko s pomočjo inducirane zaviranja anti-apoptotičnih mehanizmov bistveno povečamo učinkovitost radioterapije.

natančno tako, kot je načrtovano. Filozofijo zapletenih načrtov obsevanja šele ti "pravi operativci" obudijo v dejanske učinke.

Brahiradioterapija

Pri tej obsevalni dejavnosti vstavimo vir sevanja v neposredno bližino malignoma (npr. intraluminalna, intrakavitarna, intraplevralna terapija) ali pa celo v sam tumor (intersticijska terapija). V večini primerov uporabljamo v brahiterapiji sevalce fotonov (gama žarkov), to so npr. iridij-192, cezij-137 in jod-125, redkeje pa sevalce elektronov (beta žarkov), kot sta stroncij-89 ali rutenij-106. Radija zaradi predolge razpolovne dobe jedrskega razpada in s tem velike nevarnosti kontaminacije danes ne uporabljamo več. Trenutno najpogosteje uporabljamo intrakavitarno brahiterapijo pri ginekoloških tumorjih. Široke možnosti izkoriščanja brahiterapije pa nudijo tudi karcinomi v področju glave in vratu, prostate, zunanjih genitalij, dojke, kože in drugi. Od osnovne aktivnosti izvorov je odvisen tudi način uporabe. Nizke aktivnosti uporabljamo pri brahiterapiji z nizkim pretokom doze (low dose-rate, LDR), srednje pri pulzni brahiterapiji (pulse dose-rate PDR) in visoke pri terapiji z visokim pretokom doze (high dose-rate, HDR). Prvo in zadnjo uporabljamo razmeroma pogosto, srednja pa je še v fazi preizkušanja.

Osnovne **prednosti brahiterapije pred teleterapijo** so predvsem v naslednjem:

1. Intenziteta sevanja je tik ob izvoru visoka, z oddaljenostjo pa hitro pojema in je običajno pri razdalji 0,5 cm od izvora le še 50%. Ob uporabi več izvorov lahko pri upoštevanju natančne geometrije dosežemo koncentracijo doze v dovolj majhnih volumnih, medtem ko so okolna zdrava tkiva zadovoljivo zaščitena.
2. Pri uporabi brahiterapije z nizkim pretokom doze (low dose-rate), ki jo pogojuje razmeroma nizka radioaktivnost izvora, je zaradi nenehnega obsevanja praktično onemogočena poprava subletalnih iradiacijskih poškodb. Delež tako imenovanih direktnih smrtnih poškodb bo zato v primerjavi s fracioniranim obsevanjem pri teleradioterapiji bistveno večji. Ker za neposredno smrtne učinke obsevanja prisotnost kisika ni nujno potrebna, je ta način obsevanja učinkovitejši tudi v hipoksičnih predelih tumorja. Slaba stran brahiterapije s počasnim pretokom doze pa so razmeroma dolgi časi aplikacij (okrog 3 do 7 dni). Metodo izkoriščamo predvsem pri intrakavitarni in intersticijski brahiterapiji.
3. Z metodo "naknadnega polnjenja" (after-load), ko med implantacijo v posebna vodila vstavimo le "hladne", tj. neradioaktivne izvore, zaščito terapevta pred sevalno poškodbo bistveno izboljšamo. S pomočjo geometrijske razporeditve hladnih izvorov lahko namreč računalniško določimo dozimetrijo in šele nato napolnimo implantat s pravimi radioaktivnimi izvori. Danes obstajajo posebne naprave, ki izvajajo to polnjenje avtomatsko. Tako se izognemo ročni manipulaciji z "vročimi" izvori. Ker lahko s temi napravami obsevanje začasno prekinemo, s tem pred

sevanjem zavarujemo tudi osebe, ki neguje bolnika v času zdravljenja.

4. Pri uporabi brahiterapije z visokim pretokom doze pa so prav kratki obsevalni časi njena bistvena prednost. Tako terapijo lahko izvajamo ambulantno, kar precej poceni stroške zdravljenja. Najbolj je uporabna pri intraluminalni terapiji, v zadnjem času pa jo ponekod uporabljajo tudi intraoperativno.

Izvedbo intersticijske brahiterapije določata predvsem velikost tumorjev in njihova dostopnost za implantacijo. Tumorji z volumnom, večjim od 50 do 100 ccm, niso več primerni za implantacijo, saj lahko preobsežna postiradiacijska nekroza s posledičnimi infekti kljub uničenju tumorja privede do življenjsko nevarnih zapletov.

Poleg zaščite prostorov, v katerih bivajo bolniki z radioaktivnimi viri, ki gradnjo objektov močno podraži, je pomembna tudi frekvenca bolnikov, ki bodo take terapije deležni. Nabava izvorov in aparatov je draga in postane smiselna šele pri zdravljenju vsaj 300 bolnikov letno. Brahiterapevtska dejavnost se zato koncentrirana praviloma le v večjih onkoloških centrih.

Strategija uporabe radioterapije v onkologiji

Ko poskušamo ovrednotiti uspešnost radioterapije pri zdravljenju malignih bolezni, se moramo zavedati dvojega:

1. **Kurativna radioterapija** lahko nastopa kot **samostojno** (radikalno) zdravljenje, enako nepogrešljiva pa je danes tudi kot **dopolnilna** (adjuvantna) terapija, ki - včasih ob pomoči kemoterapije - operiranim bolnikom močno zviša možnost ozdravitve.

a) Iz radiobioloških premis je mogoče zaključiti, da lahko z **radikalno radioterapijo** (ko z obsevanjem kot edinim načinom zdravljenja skušamo bolnika dokončno ozdraviti) popolnoma ozdravimo vsaj manjše tumorje. V praksi prištevamo sem celo vrsto kožnih tumorjev, karcinomov glave in vratu, prostate in ginekoloških karcinomov, pri katerih je radioterapija dejansko uspešna. Tu obsevanje tekmuje z od nekdaj uspešno kirurgijo. Pomembna prednost pravilno načrtovanega obsevanja pred operativnim zdravljenjem je predvsem v možnosti ohranitve anatomije in funkcije prizadetih organov.

b) Pri operabilnih tumorjih določenih področij tudi razširjene operacije ne zagotavljajo popolnega uspeha. V nekaterih primerih namreč kljub tehnični operabilnosti prihaja do recidivov v operiranem področju. Radioterapevti govorimo o tako imenovanih subklinični bolezni, ki je v bistvu dokazljiva le s statistiko. V takih primerih se je izkazalo pametneje uporabljati **kombinirano zdravljenje s kirurgijo in radioterapijo**, pri čemer naj kirurgija ne bo preveč radikalna. Tako zdravljenje danes načrtujemo npr. pri karcinomu dojke ter glave in vratu. V nekaterih primerih (npr. pri nekaterih otroških malignomih, karcinomu dojke, mehurja, debelega črevesa, glave in vratu ter pri tumorjih mehkih tkiv) se vse bolj uveljavlja kombinacija **operacije, obsevanja in kemoterapije**. Z dodatkom kemoterapije skušamo tako zvišati lokalno uspešnost zdravljenja kot preprečiti razvoj oddaljenih metastaz.

c) Pri obeh naštetih strategijah (radikalno in postoperativno obsevanje) se bomo morali v bodoče čimveč posluževati obsevanja s številnimi frakcijami, tj. 2- ali 3-krat dnevno. Pri tako obsevanih bolnikih namreč merimo na popolno ozdravitev, pomembnejša poškodba zdravega tkiva (tej se s številnejšimi manjšimi frakcijami še najbolj izognemo) pa lahko precej poslabša kvaliteto življenja sicer uspešno ozdravljenih bolnikov. V praksi to pomeni bistveno večjo obremenitev obsevalnih aparatov. Le s strogim izborom bolnikov ter zadostnim številom aparatov in specializiranega kadra bomo lahko tudi v Sloveniji izvajali tako radioterapijo.

V zadnjem desetletju se v kliničnih študijah predvsem pri primarno inoperabilnih tumorjih preizkuša v kurativne namene kombinirano zdravljenje s kemo-radioterapijo. Pri tem se je še najbolj izkazala **sočasna uporaba citostatikov in obsevanja**. Tak način zdravljenja je že dlje časa uveljavljen pri zdravljenju malignih limfomov, kjer izkoriščamo sistemske učinke kemoterapije. Pri nekaterih inoperabilnih tumorjih pa želimo s tako kombinacijo predvsem ojačati lokoregionalni učinek obsevanja. V Sloveniji poteka v tem okviru trenutno več študij na področju tumorjev glave in vratu, karcinoma mehurja, ščitnice in požiralnika ter nekaterih gastrointestinalnih tumorjev.

Praviloma izkoriščamo pri kurativni teleradioterapiji lokoregionalni učinek zdravljenja. Izjema v tem pogledu je tako imenovano obsevanje vsega telesa (total body irradiation - TBI), ki je pomemben del postopka pri presaditvi kostnega mozga.

2. Paliativna radioterapija je metoda zdravljenja, pri kateri skušamo s teleradioterapijo predvsem omiliti simptomatiko (krvavitve, bolečino) pri bolnikih z napredovalimi tumorji. Strategija obsevanja je tu prav nasprotna kot pri radikalnem zdravljenju. Učinkovita je uporaba maloštevilnih visokih frakcij obsevanja (4-8 Gy), bolniki pa se lahko zdravijo ambulantno. Praviloma brahiterapije v paliativne namene ne uporabljamo. Možne pa so tudi kombinacije s hipertermijo.

Pod izrazom klinična radioterapija si predstavljamo predvsem lokoregionalno zdravljenje. Kljub temu obstajajo načini, kot so obsevanje polovice telesa, vsega telesa ali vse telesne površine, kjer izkoriščamo **sistemske učinke ionizirajočih žarkov**. Učinki obsevanja se tu vpletajo predvsem v imunske procese in razvoj bolečine.

Posebno področje, ki v zadnjem času spet doživlja razcvet, je **radioterapija benignih bolezn**, ki za terapevte sicer predstavlja pomembno področje uveljavljanja, vendar njena podrobnejša obravnava gotovo ne sodi v časopis z imenom Onkologija.

PRIHODNOST KLINIČNE RADIOTERAPIJE

1. Uspeh zdravljenja z obsevanjem je odvisen v prvi vrsti od **zagotovite kvalitete** pri vseh fazah postopka zdravljenja. Na videz enostavna zahteva pa v praksi sproži cel splet soodvisnih dejavnikov. Za načrtovanje dobre radioterapije potrebujemo 24-urni nadzor nad delovanjem obsevalnih aparatov. Vsak dan izpada delovanja zapletenih radioterapevtskih naprav pomeni za bolnike podaljšanje celotnega časa obsevanja, kar dokazano vodi do slabših uspehov terapije. Organizacija dela in nadzor nad izvajanjem zdravljenja zahtevata popolno hierarhijo. Spregledana nenatančnost na katerem koli nivoju se namreč med obsevanjem lahko le stopnjuje. Čeprav lahko računalniško vodeno spremljanje poteka terapije navidez olajša kontrolo, pa vodi k uspehu le izobraženost in motiviranost vseh posameznikov tima. Prihodnost radioterapije vidim zato v navznoter čvrsto povezanih enotah, ki znajo svoje potrebe in ideje kompetentno zagovarjati tudi navzven. Sodelovanje (ne prilagajanje) z drugimi medicinskimi strokami je za dobro radioterapijo osnovno vodilo razvoja. Obveščanje javnosti o pomembnosti stroke pa je za radioterapijo in onkologijo v celoti življenjskega pomena. Od tu do najmodernejše radioterapije, ki vključuje tridimenzionalno konformalno terapijo in radiokirurgijo, je le korak. Bodočnost radioterapije je torej predvsem v rokah ljudi, ki se s stroko ukvarjajo.

2. Obsevalno zdravljenje je (tako kot kirurgija) uspešno le pri malignomih v začetnih štadijih. V teh primerih je tudi kombinirano zdravljenje bistveno bolj smiselno. To ugotovitev podpirajo rezultati zdravljenja skoraj vseh oblik raka. Žal uvršča študij medicine radioterapijo očitno med manj pomembne metode zdravljenja, saj je na medicinski fakulteti delno zaposlen le en klinični radioterapevt. Velika večina že formiranih zdravnikov je slišala o radioterapiji le nekaj malega. Danes živi v Sloveniji približno 30.000 ljudi, ki so imeli raka. Od teh dolguje dobra polovica ozdravitev tudi radioterapiji. Če ne bodo zdravniki (v splošni in bolnišnični praksi) spoznali vrednosti obsevalnega zdravljenja, bolnikom takega načina zdravljenja pač ne bodo predlagali. Mnogokrat je prav ohrabritev za "nekirurško" zdravljenje prvi vzvod

Mnogokrat je prav ohrabritev za "nekirurško" zdravljenje prvi vzvod bolnikove odločitve, da ne bo še naprej odlašal z zdravljenjem. Bodočnost radioterapije je torej tudi v rokah tistih ljudi, ki pri nas odločajo o medicinskem izobraževanju.

bolnikove odločitve, da ne bo še naprej odlašal z zdravljenjem. Bodočnost radioterapije je torej tudi v rokah tistih ljudi, ki pri nas odločajo o medicinskem izobraževanju.

3. Mnogi onkološki timi se že desetletja trudijo vzpostaviti enotne doktrine po področjih posameznih rakavih bolezn za vso Slovenijo, pa se še vedno najde kak "volk samotar", ki brez posebnega znanja onkologije bolnikom preprečuje stik z onkologi in/ali radioterapevti v času načrtovanja prvega zdravljenja maligne bolezni. Vsi taki "specialisti" se

ne zavedajo, da lahko prav pomanjkanje onkološkega znanja (kljub navidez neskončno majhnim posegom) bolnika že čez leto ali dve privede do bistveno večje invalidnosti in celo smrti. Treba je torej skrbeti tudi za informiranost bolnikov. Morda bo prav obvezni pisni pristanek na zdravljenje v prihodnje pripomogel preprečevati samovoljo terapevtov. Bodočnost radioterapije vidim torej tudi v preprečevanju absolutne avtonomije zdravnikov pri odločitvi o primarnem zdravljenju rakavih boleznih. V imenu slovenskih radioterapevtov si lastim pravico do naslednjega sporočila vsem specialistom: **Najprej sodelujmo in se šele nato prepirajmo.** Bistveno bolje bo za bolnike in za nas.

4. Čeprav nas to izredno obremenjuje, je dejstvo, da smo za področje celotne onkologije v Sloveniji trenutno izšolani le radioterapevti (specialistični izpit opravljamo iz radioterapije in onkologije). Po vsej državi skušamo, z večjim ali manjšim uspehom, vzpostavljati konziliarno službo. Osnovni cilj tega delovanja ni reševanje problemov na mestu samem (nobody is perfect), temveč poiskati odgovore pri najbolj odgovornih specialistih za posamezna področja in jih v najkrajšem možnem času posredovati lečečemu zdravniku. Ker omogočamo obenem tudi kontrolne preglede že zdravljenih bolnikov iz oddaljenih regij, na ta način zmanjšujemo zapravljanje ne tako nepomembnih sredstev zavarovalnic za nepotrebne prevoze bolnikov. Ob skoraj 4000 opravljenih konziliarnih pregledih izven Ljubljane v letu 1996 smo vsaj pri tretjini pregledanih bolnikov privarčevali sicer obvezni prevoz v Ljubljano. Samo s to dejavnostjo prihranimo, po moji oceni, zavarovalnicam več kot 50 milijonov SIT. Pa to ni zgodba o tem, kako bistveno več prihraniš, če tečeš za taksijem, kot če tečeš za avtobusom. Kar mi ob tem zaslužimo, ni le pljunek v morje, ampak tudi v naš obraz. Podatki o uspešnosti poslovanja Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije me zato še dodatno bodrijo v veri v lepšo prihodnost slovenske radioterapije. Upam namreč, da bo

tudi omenjena inštitucija, ko bo enkrat razumela osebni prispevek radioterapevtov k njeni uspešnosti, pripravljena dodati kak tolar ob nakupu izjemno dragih aparatov.

Ta zapis, ki ima gotovo še dosti lukenj, bi rad končal z najkrajšim možnim povzetkom razvoja slovenske radioterapije. Leta 1902 so tako v Ljubljani kot v ZDA prvič uporabili radij v terapevtske namene. Ko je bila na univerzi v Oregonu leta 1965 ustanovljena prva katedra za radioterapijo v ZDA, smo v Sloveniji po zaslugi Ravniharjeve že deset let imeli ločeno specializacijo iz radioterapije. Imena slovenskih strokovnjakov radioterapije, kot so Jereb, Cevc, Budihna, so zapisana v svetovnih učbenikih. Pričetek 21. stoletja bi radi obeležili z novogradnjo Onkološkega inštituta. Čeprav se veselimo bistveno boljšega komforta za bolnike, se zavedamo, da zidovi sami po sebi za stroko ne pomenijo nikakršnega napredka. O človeških potencialih smo že govorili (dobre volje ne manjka), večinoma dotrajanih radioterapevtskih aparatov pa samo z voljo ne moremo nadomestiti. Dobro je, da smo ponosni na svojo zgodovino, vendar bomo preostanek življenja morali preživeti v prihodnosti. Ne bi rad, da bi znanjci spet spraševali: Radioterapija, kaj je to?

Literatura

1. Kuhelj J, Ravnihar B. The development of radiotherapy in Slovenia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35:803-5.
2. Steel GG, ed. *Basic clinical radiobiology*. London: Edward Arnold Publishers, 1993.
3. Župančič AO. *Iz varstva pred ionizirajočim sevanjem*. Ljubljana: Slovenska akademija znanosti in umetnosti, 1993.
4. Fras PA, ed. *Onkologija*. Ljubljana: Katedra za onkologijo in radioterapijo, Onkološki inštitut, 1994.

