

## A DAGANATOS BETEGSÉGEK SUGÁRTERÁPIÁJA\*

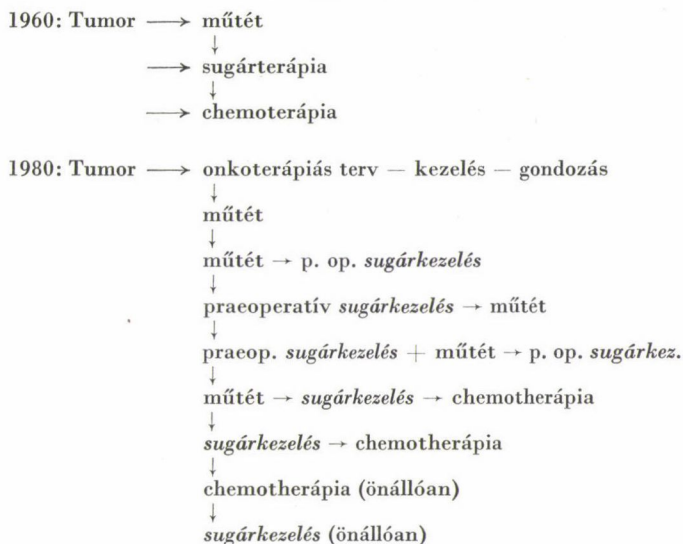
GYENES GYÖRGY, az orvostudományok kandidátusa

Közlésre érkezett: 1982. V. 28.

A sugárterápia 1895, a röntgensugárzásnak W. C. Röntgen (Röntgen 1895) által történt felfedezése óta egyre fontosabb szerepet tölt be a rosszindulatú daganatok gyógyításában. A sugárfizika, sugárbiológia, technika és nem utolsósorban a sugárvédelem nagyarányú fejlődése vezetett oda, hogy világszerte, így hazánkban is, a daganatos betegek mintegy 80%-a részesül sugárkezelésben, betegsége lefolyása során. Magyarországon évente mintegy 33 000 új, és 150 000 ismert daganatos beteget kell az egészségügyi szolgáltatásnak ellátnia. (Eckhardt 1982). E nem egészen 200 000 beteg közül mintegy 150–160 000 részesül *kuratív, palliatív*, vagy más *kezelést kiegészítő* sugárkezelésben. (Gyenes 1982a). A sugárkezelésnek az onkoterápiás tervben való elhelyezkedését, a sugárterápia helyét a komplex kezelésben, mutatja az 1. táblázat.

### 1. táblázat

#### *A tumorterápia elvei Magyarországon*



\* A Magyar Tudományos Akadémia, Orvosi Tudományok Osztályának az 1982. évi Közgyűlés keretében tartott előadás.

A felsorolás távolról sem teljes, csak a legfontosabb és legegyszerűbb lehetőségeket tartalmazza, de így is bizonyítja a sugártherápia alkalmazásának számos lehetőségét.

A röntgensugárzás felfedezése óta a sugártherápia, azaz az ionizáló sugárzások alkalmazása a klinikai betegellátásban sokirányú fejlődésen ment és megy át napjainkban is. E fejlődés magában foglalja a sugarak fizikájának biológiai-klinikai alkalmazásukban és a felhasználás elveinek minden területét, mint azt a következő táblázat összefoglalóan szemlélteti.

## 2. táblázat

### *A sugártherápia fejlődése*

- Új sugárforrások
- Pontos góclokalizáció
- Besugárzástervezés
- Sugárérzékenység befolyásolása
- Új, multidiscplináris kezelési elvek

Az új sugárforrások nemegyszer új és a régiektől eltérő biológiai hatásokkal is rendelkeznek, ezért úgy vélem, nem jogosult ma már „röntgenkezelés”-ről beszélnünk, hanem a legáltalánosabb értelemben „sugárkezelés”-ről, mely az ionizáló sugárzások széles körét foglalja magában.

## 3. táblázat

### *A sugártherápia fejlődése I.*

- Új sugárforrások előnyei
  - Fizikai:
    - jobb dóziseloszlás magas lineáris energiaátvitel mellett (LET)
  - Biológiai:
    - alacsonyabb oxigénszükséglet (OER)
- Ideális: magas LET  
alacsony OER

Az új sugárforrások *fizikai* és *biológiai* előnyei lehetővé teszik azok *kombinált* alkalmazását is, annak érdekében, hogy az ideálisnak nevezhető sugárqualitást érjük el, azt amelyiknek magas az energiaátvitele és alacsony az oxigén szükséglete. A legfontosabb új sugárforrásokat, fizikai jellemzőiket mutatja a következő összeállítás.

Közvetlenül mellette pedig a leghasználatosabb természetes, és mesterséges ún. „rádiumpotló” izotópokat láthatjuk összefoglalóan. (Declos 1978).

Mint látható, a több ezer mesterséges izotóp közül alig néhány kerül klinikai gyakorlatban alkalmazásra. Ennek oka, hogy túl rövid, vagy túl hosszú

## 4. táblázat

*A sugártherápia fejlődése II.  
Különböző sugárzások LET és OER értékei\**

|                                 | LET (KEV) | OER      |
|---------------------------------|-----------|----------|
| Fotonok (250 KV, Rtg. sugárzás) | 2,0       | ≈2,0–3,0 |
| Neutronok                       | 1–100     | ≈1,7     |
| Heliumionok                     | 72,7      | ≈1,7     |
| Protonok*                       | 1–90      | <1       |
| Pi-mezonok**                    | 0,6–25    | 1–5      |
| Szén-ionok                      | 189,0     |          |

\*340 MEV: 0,3

2 MEV: 17,0

Bragg csúcsnál: 90,0

\*\* < 10 KEV/ = alacsony

> 10 KEV/ = magas LET

\* (Hall, E., Parker, R., Kaplan, H.)

## 5. táblázat

*Rádiumot helyettesítő izotópok\**

| Izotóp | Felezési idő (t 1/2) | γ-energia  | Dózisteljesítmény<br>(R/H/MC/1 CM)<br>(r/h/mc/1 cm) |
|--------|----------------------|------------|---|
| 60 Co  | 5,26 év              | 1,25       | 13,0  |
| 198 Au | 2,697 nap            | 0,412      | 2,3   |
| 192 Ir | 74,2 nap             | 0,136–1,07 | 5,0   |
| 182 Ta | 115,1 nap            | 0,03–1,3   | 6,13  |
| 226 Ra | 1600 év              | 0,047–2,45 | 8,2   |
| Radon  | 3,823 nap            | 0,047–2,45 | 8,35  |
| 125 J  | 60,2 nap             | 0,027      | 0,6   |
| 137 Cs | 30,0 év              | 0,662      | 3,26  |

\* *Louis Declos: Are interstitial*

*Radium applications passe?*

*Front. Radiot. Ther. Onc. vol. 12., 1968.*

felezési idővel, alacsony MeV értékű sugárzással és alacsony dózisszolgáltatással rendelkezők kevésbé alkalmasak a klinikai gyakorlatban történő használatra.

A sugártherápia fejlődése és biztonságos klinikai alkalmazása szorosan együtt járt és jár napjainkban is a besugárzandó terület, térfogat kiterjedésének lehető pontos meghatározásával, ennek *klinikai* és *technikai* vonatkozásaival, amint azt a következő összeállítás mutatja:

## 6. táblázat

*A sugártherápia fejlődése III*

- Pontos góclokalizáció
- Klinikai:
  - egységes stádiumbeosztás
- Technikai:
  - computer tomográfia (agy, mediastinum, retroperitoneum, hasi és medencei tumorok)
  - ultrahang
  - izotópok

Az egységes, általában a TNM rendszerben történő stádiumbeosztás egyben a daganat kiterjedését, azaz a besugárzandó góc(ok) térfogatát, a környezettel való összefüggését is bizonyítja. Besugárzástervezés és topometria céljára Magyarországon izotópok, az ún. direkt tumor jelző  $^{67}\text{Ga}$  kivételével, amely elsősorban a malignus lymphomák esetében bír jelentőséggel, általában rendelkezésre állanak. Rosszabb a helyzet a computer tomográfia és az ultrahang esetében. CT a sugártherápia céljaira, más funkciókon kívül, az Orvostudományi Intézet Radiológiai Klinikáján és a Pécsi Orvostudományi Egyetem Radiológiai Klinikáján áll rendelkezésre, ultrahang sehol.

A gyógyító jellegű sugártherápia alapja a *dozírozás* megoldása, melynek fejlődése, a különböző dózisegységek, legutóbb az SI rendszerben bevezetett „Gray” („GY”), jelentősen járult hozzá a sugártherápia biztonságához. A mai helyzetet foglalja össze a következő táblázat:

## 7. táblázat

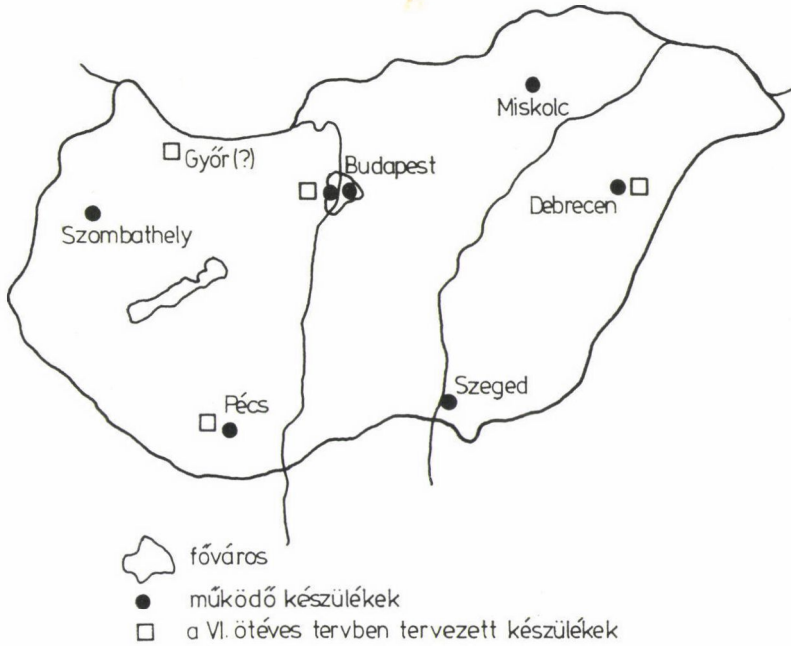
*A sugártherápia fejlődése IV.*

- Besugárzástervezés
  - Computerdozimetria
  - szimulátorok
  - izodózisatlások

Kiemelendő az a Magyarországon immár 3 éve működő Országos Besugárzástervezési Hálózat, melynek központja az Állami Számítástechnikai Szolgálat (ÁSZSZ) nagy számítógépe. A posta telefonvonalai kötik össze az ÁSZSZ-Központot az Onkológiai Intézetben levő Honywell-Bull terminállal, ill. ezen keresztül a decentrumok termináljait. Ez a rendszer lehetővé teszi az egységes és ellenőrzött dozimetriai munkát és jelentősen járul hozzá a pontos besugárzástervezéshez. (Gyenes 1982b)

A sugártherápia alapja az a tény, hogy sugárérzékenységbeli különbség van az alapszövet és a tumorszövet között. Ez teszi lehetővé, hogy a daganat elpusztulhasson az ép szövet védelmével. E sugárérzékenységbeli „gap” ollója azonban nem mindig eléggé nyitott, és nagyon sok tényező befolyásolja. Szük-





1. ábra. Ultrafeszültségű készülékek területi eloszlása

ségesnek tartotta a sugárterápia már kezdetkor, hogy a *tumorszövet sugárérzékenységét fokozni* lehessen, az ép szövetek érzékenységének változatlan volta mellett.

#### 8. táblázat

##### A sugárterápia fejlődése V.

- A sugárérzékenység befolyásolása
  - nehéz részecske-sugárzások alkalmazása, alacsony OER értékekkel (protonok, Pi-mezonok)
  - sugárérzékenységet fokozó kémiai anyagok (metronidazol, nitromidazol, ICRF-159, antioxidánsok stb.)
  - a tumorszövet fokozott oxigénellátása (hyperbárikus oxigén)
  - a tumorszövet hipertermiája

Látható, hogy a sugárérzékenység befolyásolására, megfelelően az ionizáló sugárzás fizikai-kémiai-biológiai hatásmechanizmusának, *fizikai és kémiai eljárások* állanak rendelkezésre. A sugárzásnak az élő szervezetre gyakorolt hatását számos tényező befolyásolja és változtatja meg, melyek együttesen a „klinikai sugárbiológia” együttesét alkotják.

## 9. táblázat

*Klinikai sugárbiológia*

- Magas LET-értékű sugárzások RBE értéke emberi tumorokra és ép szövetekre
- OER-érték
- Kemoterápiás szerek szinkronizáló hatása
- Sugárérzékenységet fokozó anyagok: „radiosenzitizers” hatása
- Helyi és általános hipertermia kombinációja sugárzással
- Ép szövetek védelme radioprotektorok, vagy hipoxia segítségével
- Az immunrendszer regenerálódása

Látható, hogy itt már nem csupán a kóros szövetek sugárérzékenységének fokozásáról, hanem az ép szövetek *aktív védelmének* együttesen meglehetősen bonyolult, és nem egyszer csak kompromisszumok árán elérhető kérdéseiről is szó van.

Ha bármely kémiai anyagot adunk a sugárzással bármilyen időbeli összefüggésben és bármilyen céllal, ez szükségképpen felveti a két ágens interakciójának számos kérdését.

## 10. táblázat

*A sugárzás-gyógyszer interakció klinikai problémái*

1. Létrejön-e additív hatás, vagy interakció?
2. Mennyire szerv-függő a hatás?
3. Mennyire idő-függő a hatás?
4. Mennyire dózis-függő: sugárzás és gyógyszer?
5. Mi a különbség ép szövet és tumor-szövet között?
6. Mennyire kell, kell-e egyáltalán csökkenteni a sugár, ill. gyógyszer adagjait?

Ha pedig az interakció valamely formában létrejön, úgy az *in vivo* hatásoknak a daganatra vonatkozó kérdéseivel is szembekerülünk.

## 11. táblázat

*In vivo sugárzás — gyógyszer hatások*

A daganat megkisebbedését okozhatja:

1. Csökkent sejttartalom.
2. Reoxigenizáció, mely fokozza a sugár- és gyógyszerhatást.
3. A nyugvó sejtek átalakulása sugár- vagy gyógyszerérzékeny sejtekké.
4. Fokozott gyógyszerhatás.
5. Fokozott sugárhatás.

Mint látható, itt már eljuthatunk odáig, hogy külső beavatkozásainkkal megváltoztatjuk a sejtoszlás ritmusát, beavatkozhatunk a sejt normál kinetikájának lefolyásába és nyugvó, azaz sugárérzéketlen sejtekből oszló, azaz sugár- és kémiai anyag érzékeny populációt hozhatunk létre. A sugárterápia fejlődésének summáját magában foglaló összeállítás szemlélteti azt a szervezeti formát is, amelynek keretében az aktív, kuratív sugárterápia optimálisan használható a gyógykezelésben.

### 12. táblázat

#### *A sugárterápia fejlődése VI.*

- Új, multidiscplináris kezelési elvek
  - szinkronizáció
  - kombinált (műtéti, sugaras, gyógyszeres) kezelés
  - klinikai onkológiai decentrumok

A következő két összeállítás kiragadva mutatja be a sugárterápia gyógyeredményeinek javulását, ill. a sugárforrások és metodikák szerepét az eredmények javításában a cervixrák és a Hodgkin-kór vonatkozásában (Will, 1982).

### 13. táblázat

#### *Cervix és corpus uteri daganatok 5 éves gyógyulása ortovoltos és telekobalt besugárással\**

|  | 5. éves tünetmentesség |                |
|--|------------------------|----------------|
|  | Ortovolt               | Co-60          |
| A) Cervix rák  |                        |                |
| Prae + post operative besugárzott betegek (összes stádium) | 51,6%                  | 60,4% (+8,8%)  |
| Csak besugárzott II. stádium:                              | 60 %                   | 73 % (+13 %)   |
| B) Corpus rák  |                        |                |
| Kizárólagos sugárkezelés:                                  | 42,5%                  | 55,8% (+13,3%) |
| Prae + postoperatív sugárkezelés:                          | 59,8%                  | 73 % (+13,2%)  |

\* Ch. Will, G. A. Schulte, J. T. Lembong, Strahlentherapie, 158. 1982. 4–9.

### 14. táblázat

#### *A Hodgkin-kór gyógyeredményeinek fejlődése*

| Év   | Kezelés  | 5 éves tünetmentesség, túlélés |
|------|--|--------------------------------|
| 1940 | helyi röntgenbesugárzás  | 5–10%                          |
| 1960 | nagyterefogatú 250 KV-os röntgenbesugárzás                             | 35%                            |
| 1970 | ultrafeszültségű „mantel” besugárzás, limfográfiával és laparotomiával | 73%                            |
| 1980 | „total nodal” besugárzás   | 90%                            |

A sugártherápia mint a medicina minden más ága, különösképpen a daganatgyógyításban, nem egyedüli és nem hibák és sikertelenségek nélküli beavatkozás.

15. táblázat

| <i>A sugártherápia</i>   |  |   |
|--|--|---|
| <i>Előnyei</i>   | <i>Hátrányai</i>   | <i>Az eredménytelenség lehetséges okai</i>  |
| <p>A tumor elpusztítása egy területen, vagy/és régióban, vagy/és testfélén</p> <p>Klinikailag nem kimutatott tumor, vagy metastasis elpusztítása</p> <p><i>Funkciók megtartása</i></p> | <p>Az eredmény függ a sejtek sugárérzékenységétől</p> <p>Csak helyileg, regionálisan, ill. egy testrészben hatásos</p> <p>Nagy dózisok esetén késői károsodások veszélye</p> | <p>Nem megfelelően választott sugárforrás</p> <p>Inhomogenitás a besugárzott térfogatban</p> <p>Aluldozozás<br/>hypoxiás sejtpopulációk a besugárzott térfogatban, sugárérzéketlen sejtek, szövetek</p> |

Végül a jövő fejlődésének legfőbb tényezői, különös tekintettel a hazai viszonyokra.

16. táblázat

*A sugártherápia jövőbeli fejlődésének alapjai Magyarországon*

1. Hypoxiás sejtek érzékenyítése kémiai anyagokkal,
2. Gyors neutronok kiterjedt alkalmazása,
3. Különböző dóziszfractionálási eljárások bevezetése: „fizikai sugárérzékenyítés”
4. A daganatlokalizálás fejlesztése: computer tomográfia, ultrahang tomográfia, mágneses rezonancia
5. A szervek besugárzás utáni funkciójának vizsgálata és rögzítése
6. A számítógépes besugárzástervezés kiterjesztése valamennyi sugárzásra és metodikára

### *Összefoglalás*

A sugártherápia az orvostudomány klinikai ága, amely az ionizáló sugárzások fizikai és biológiai tulajdonságainak felhasználásával önállóan és más eljárásokkal együttesen, képes a daganatok gyógyítására. Hasznos alkalmazása a speciálisan képzett klinikus orvosok képzését és továbbképzését teszi szükségessé, mert csak ez nyújt biztosítékot az eredményes gyógyításra és a szakma fejlődésére egyaránt.



## IRODALOM

- Declos, L.*: Front. Radioth. Ther. Onc. **12**, 3 (1978).
- Eckhardt, S.*: Krompecher Emlékelőadás, 1982.
- Gyenes, Gy.*: Előadás a XIII. Magyar Onkológus Kongresszuson, (1982.a).
- Gyenes, Gy.*: Radiobiologia, Radioterapia, **23**, 2 (1982b).
- Röntgen, W. C.*: Ueber eine neue Art von Strahlen 1895. Erste Mitteilung In: W. C. Röntgen: Grundlegende Abhandlungen über die X-Strahlen, J. A. Barth Verlag 1954.
- Will, C. H., Schulte, G. A. és Lembong, J. T.*: Strahlentherapie, **158**, 4 (1982).