

# A radiokemoterápia biológiai alapjai

Naszály Attila, Patonay Péter

Fővárosi Onkoradiológiai Központ, Budapest

A szerzők a radiokemoterápia tumorbiológiai és sugárbiológiai aspektusairól, a hatásmechanizmusokról, valamint a klinikai alkalmazások általános vonatkozásairól írnak. A radiokemoterápia célja a beteg túlélésének meghosszabbítása a lokoregionális tumorkontroll növelése és a távoli áttétképződés csökkentése révén. A radiokemoterápiás kezelés során a sugárterápia hatásának erősítése a célunk oly módon, hogy mind a lokális mind pedig a szisztémás mellékhatások tolerálható ill. uralható szinten maradjanak. Ismertetik az erre a célra leggyakrabban használt szerek hatásmechanizmusait. *Magyar Onkológia* 45: 323 - 326, 2001

The tumor biological and radiobiological aspects, the mechanism of actions and general considerations of clinical application of radiochemotherapy are discussed. The aims of radiochemotherapy are to prolong the patient's survival by improving local tumor control and decreasing distant metastases. The goal of radiochemotherapy is to enhance the therapeutic effect of radiation with tolerable and controllable local and systemic side effects. The mechanism of action of the most frequently used drugs are also discussed. *Naszály A, Patonay P. Biological basis of radiochemotherapy. Hungarian Oncology* 45: 323 - 326, 2001



## Bevezetés

A szolid tumorok gyakran olyan előrehaladott állapotban kerülnek kezelésre, amikor a primer tumor kiterjedése és a regionális áttétek jelenléte miatt a radikális sebészi megoldás elfogadható funkcionális és/vagy kozmetikai eredménnyel nem lehetséges és hasonlóképpen szerények az egyedüli sugárterápia és a kemoterápia eredményei is (10, 13). Ismeretes ugyanakkor, hogy a betegek túlélése a távoli áttétképződésen kívül jelentős mértékben függ a lokoregionális tumorremissziótól is (3, 22).

Ezek a tapasztalatok vezettek azokhoz a törekvésekhez, hogy citosztatikumok adásával próbáljuk meg növelni a lokoregionális ható sugárterápia hatékonyságát azoknál a daganatféléseknél, ahol a gyógyeredmények az elmúlt két évtizedben végbement technikai és módszertani fejlődés ellenére stagnáltak.

A sugárterápia és a kemoterápia kombinált alkalmazásának célja a beteg túlélésének meghosszabbítása a lokoregionális tumorkontroll növelése és a távoli áttétképződés csökkentése révén. A terápiás stratégiánk akkor hatékonyabb, ha a besu-

gárzás és a gyógyszer kombinációja nagyobb terápiás választ eredményez, mint mindkét módszer külön-külön alkalmazása, a toxicitás pedig hasonló mértékű. A radiokemoterápiás kezelés során a sugárterápia hatásának erősítése a célunk olyan módon, hogy mind a lokális mind pedig a szisztémás mellékhatások tolerálható ill. megfelelő szupportív terápiával uralható szinten maradjanak. Ez a gyakorlatban nem mindig sikerül maradéktalanul és ezért nem ritkán kényszerülünk olyan kompromisszumokra, amelyek az experimentális tumorbiológiai és a sugárbiológiai ismereteinkkel ütköznek (pl. a „split course” alkalmazása) (5).

A kombináció másik lehetősége a kemoradioterápia, ahol a sugárterápia van hivatva a kemoterápia hatékonyságát növelni. Ez egy nagyon szerteágazó terület, amelynek tárgyalásától ebben a dolgozatban a téma koncentrációja miatt eltekintünk.

## Tumorbiológiai aspektusok

A kinetikai paraméterek értékei emberi tumorokban:

- sejtciklus-időtartam: ~ 2,3 nap (15- >100 óra)
- növekedési frakció: ~ 40% (6-90%)
- sejtvésztes: ~ 90% (70- > 90%)
- potenciális megkettőződési idő: ~ 5 nap
- volumen megkettőződési idő : ~ 3 hónap (4 nap- >1 év)

Közlésre érkezett: 2001. június 13.

Elfogadva: 2001. augusztus 29.

Levelezési cím: Dr. Naszály Attila,

Fővárosi Onkoradiológiai Központ Uzsoki utcai Kórház,  
1145. Budapest, Uzsoki u. 29. Tel/Fax: 251-5488

A tumor súlya, a tumorsejtek száma és a megkettőzések száma között az alábbi összefüggések állnak fenn:

Amennyiben a daganat egyetlen sejtől indul ki, amelynek tömege  $10^{-9}$  g, akkor 1 g-os daganat  $10^9$  sejtet tartalmaz.

A klinikumban a szolid daganatokat 1 g-1 kg-os (ritkán ennél nagyobb) súlyban észleljük ( $\sim$  T1-T4 tumornagyság). Így a felismeréskor a daganat 30 megkettőződésen van túl, és  $10^9$  sejtet tartalmaz. A legnagyobb méret eléréséig már csak 10-12 megkettőződésre van szükség. Ha ezeket a sajátosságokat összevetjük azzal, hogy a TNM rendszer ismert definíciói mekkora primer tumor-átmérőknél adják meg a T kategóriák határait, látható, hogy a szolid tumorok klinikai ellátásánál ún. „öreg daganatok” kezelésével van dolgunk (11).

A kísérletes és a klinikai körülmények között észlelt tumorméreteket azonban eltérnek az exponenciális növekedéssel magyarázható nagyságtól, kisebbek annál (szerencsére). Ebben két lényeges folyamat játszik szerepet: a sejtvesztés és

az ún. deciklálódás folyamata, amikor a proliferáló sejtek nyugvó fázisba kerülnek.

Az emberi tumorok többségének főként a magas sejtvesztési ráta miatt lassú a növekedése (1. táblázat). A sejtvesztés legfontosabb mechanizmusai a nekrozis és a differenciálódás. A jól differenciált karcinómák fenntartják a keletkezési helyük hierarchikus szöveti struktúrájának néhány jellegzetességét és valószínűen a malignitás állapotában is ezen a normális úton folytatódik a sejtek körforgása. Sok kísérleti adat utal arra, hogy a növekedési ráta lassul a daganat méretének növekedésével. Ez a jelenség a sejtvesztési ráta progresszív növekedésével, a növekedési frakció csökkenésével és a sejtciklus átlagos időtartamának meghosszabbodásával függ össze.

A daganatok ezért gyorsan lassabb tempóban növekednek, mint az a sejtciklusidejük alapján várható lenne, az effektív térfogat-megkettőzési idő mindig hosszabb, mint a ciklusidő. Ha ez nem így lenne, a daganat tömege néhány megkettőződés után már meghaladná a gazdaszervezet tömegét is.

A daganatok ezenkívül különböző növekedési rátával rendelkeznek, mert a sejtproliferáció kinetikájában sok faktor játszik szerepet, így például az apoptózis, a tumor érellátása és táplálkozása, valamint a gazdaszervezet immunválasza. Mindezen tényezők közös végeredménye a klinikailag észlelhető daganatnövekedés. Az ebben szerepet játszó tényezőket nem ismerjük teljes részletességgel, noha az alap kutatások fejlődése sok eredményt hozott az utóbbi két évtizedben. Még bonyolultabbak az összefüggések akkor, ha egy vagy több kezelési módszer beavatkozik e komplex folyamatok menetébe, amelynek eredménye a daganat valamilyen mértékű visszafejlődése, kedvező terápiás effektus esetén (8, 17, 18) (1. ábra).

## Sugárbiológiai aspektusok

Az ionizáló sugárzás biológiai hatásának létrehozásában az osszdózis, a teljes kezelési időtartam, valamint a frakciók számának kölcsönös összefüggése nagy szerepet játszik. Befolyásolják a szubletális és a potenciálisan letális károsodások kiküszöbölését („repair”), a sejtek repopulációját az egyes frakciók között eltelt időben, a sejtek redistribúcióját a generációs ciklus különböző fázisaiban és a sugárkezelés után megfigyelhető reoxigenációt (az ionizáló sugárzás biológiai hatásának „négy R-je”). A kezelendő daganat radioszenzitivitása és radiokurabilitása a hypoxiától, a klonogén sejtek számától, a daganatsejtek saját sugárérzékenységétől, valamint a sugárkárosodás „repair”-jétől függ (18).

## Hatásmechanizmusok és gyógyszerek

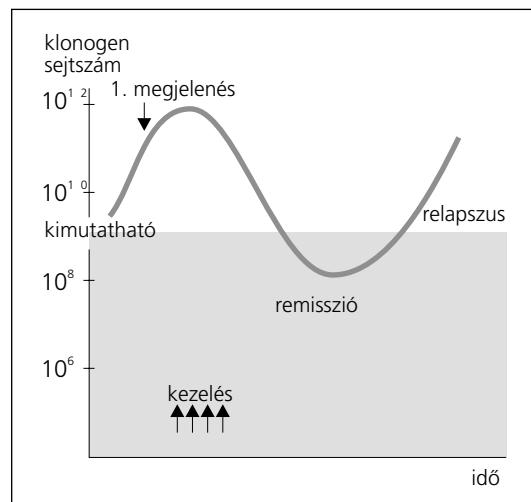
Az ionizáló sugárzás és a citosztatikumok együttes adásakor rendkívül komplex folyamatok játszódnak le, amelyek mechanizmusait ma még nem ismerjük minden részletében. A kombinált hatás négy különböző lehetősége fordulhat elő, sematikus egyszerűsítve:

1. táblázat. Humán daganatok átlagos geometriai megkettőzési ideje

lokalizáció/szövet	N	Td	értékhatarok
<i>primer tumorok (adenoc.)</i>			
emlő	17	96	68-134
colorectum	19	632	426-928
tüdő	64	148	121-181
<i>tüdőmetasztázis (adenoc.)</i>			
emlő	44	74	56-98
colorectum	56	95	84-107
uterus	15	78	55-111
pajzsmirigy	16	67	44-103
vese	14	60	37-98
<i>felszínes metasztázis</i>			
emlő	66	19	16-24

N: mért tumorok száma, Td: átlagos geometriai megkettőzési idő, napokban (Steel, 1977)

1. ábra.  
A klonogén sejtek számának változása a klinikai lefolyás során



- additív hatás: ha a sugarat és a gyógyszert olyan dózisban adjuk, hogy mindegyikük külön 10%-ra csökkenti a kezelt sejtek túlélési arányát, együttes adásuk esetén a sejtek 1%-a éli túl a kombinált adást, hatásuk összegződik.
- szubadditív hatás: ha az előző példában említett hatású kombináció alkalmazása esetén a sejtek túlélési rátája 1% és 10% közé esik, egyik hatás a másikat erősíti, de együttes hatásuk nem éri el a kettő összegét.
- szinergista hatás: ha a kombinált alkalmazás esetén a sejtek kevesebb mint 1%-a éli túl a kezelést, a két hatás az összegződést meghaladó mértékben erősíti egymást. Itt olyan esetek is előfordulnak, hogy a szer önmagában nem, vagy csak kis mértékben vált ki sejtlő hatást.
- antagonista hatás: ha a szer adása csökkenti a sugárhatást, együttes adásuk esetén az egyedüli sugárkezelés hatásánál kisebb effektus keletkezik. Ezek a radioprotektív anyagok.

Az optimális kombinációt az jelentené, ha a tumoron szinergista, az egészséges szövetekben pedig antagonista hatást lehetne egyidejűleg elérni. Ez azonban sajnos nem lehetséges, a gyakorlatban az első három mechanizmus átmeneteivel találkozunk, amely a szer dózistól is függhet. Ezenkívül a malignus sejtek elpusztítása a tumoros beteg gyógyulásának messze nem az egyetlen tényezője, ebben sok más mechanizmus is szerepet játszik. Hasznos lehet azonban, ha a kombinációval foglalkozva ezeket a terminológiai kérdéseket a sejtek túlélésének példája nyomán előre tisztázuk (7, 20).

A sugárterápia és a kemoterápia kombinált hatásainak típusait tekintve non-interaktív és interaktív folyamatok különböztethetők meg, amelyek együttese, kölcsönhatása vezethet el a terápiás nyereség eléréséhez. Közös végeredményüket látjuk a tumormassza csökkenése formájában és mechanizmusuk részletei sok tekintetben még ma sem ismertek eléggé.

Non-interaktív mechanizmusok a térbeli kooperáció és a független sejtlő hatás.

Interaktív mechanizmusok játszanak szerepet a tumor terápiás válaszában fokozásában a kezelt volumenben belül sugárkezelés és citosztatikumok együttes adásakor. Hasonlóképpen interaktív mechanizmusokra alapul a radioprotektív szerek adása az egészséges szövetek védelme céljából (19).

Farmakokinetikai vizsgálatok során beigazodott, hogy a citosztatikumok tartós infúziója megnöveli a tumorsejtek expozíciójának időtartamát, és ezáltal ugyanolyan hatást vált ki, mint a bólusban történő adás, ugyanakkor csökkenti a szisztémás mellékhatások mértékét a bólusban történő adással együttjáró magas csúcskoncentráció elmaradása miatt (16). Ez a szempont különösen fontos a besugárzással történő kombinálás során, mert a mellékhatások fokozódását igyekeznünk kell elkerülni.

Az utóbbi három évtizedben citosztatikumok egész sorát próbálták sugárkezeléssel együtt al-

kalmazni. Közülük az alábbiak honosodtak meg többé-kevésbé a klinikai gyakorlatban.

Az 5-Fluorouracil alkalmazásakor a terápiás séma időbeli megtervezése nagy szerepet játszik. Szinergista hatást csak akkor várhatunk a besugárzással történő kombinált alkalmazás során, ha a tumorsejtek nyolc órán keresztül, vagy annál hosszabb idei vannak 5-FU-nak kitéve. Bólusban történő adáskor ez a feltétel nem teljesül. A lassú infúzió csökkenti a myelotoxicitást, de fokozhatja a hasmenést és a szájnyalkahártya reakcióját (1). Viszonylag alacsony toxicitása miatt az 5-FU az elsőként alkalmazott szerek egyike volt a hetvenes években. A részleges sejszinkronizációra alapuló sémákban adták, erre a célra a Bleomycint is kipróbálták (23).

A Cisplatin tumorelles hatása lassú infúzióban erősebb, mert ilyenkor hatása fokozódik a G1 fázisban lévő sejtekre. Fontos előnye az elhúzó adásnak, hogy ilyenkor csökken a szisztémás toxicitás, az erős hányinger és a súlyos vesekárosodás (14). A szer fokozza előrehaladott fejnyaki tumoroknál a naponta több frakcióval történő sugárkezelés hatékonyságát is.

A Doxorubicin sugárérzékenyítő hatása akkor maximális, ha a szert a sugaras kezelés ideje alatt vagy közvetlenül utána adjuk. Ennek magyarázata a szer hatásmechanizmusában rejlik. A tumor perifériáján gátolja a daganatsejtek légzését, a csökkent oxigénfogyasztás javíthatja a centrálisan elhelyezkedő, rendszerint hypoxiás sejtek oxigenizációját és ezáltal fokozhatja azok sugárérzékenységét. Gátolja a repair-mechanizmusokat a DNS sugárzás által indukált, de reparálható károsodásaikor, amikor a sérülés a kettős spirál egyik láncát érinti. Lassú intravenás infúzióval tartós, effektív plazmaszint és jobb kiválasztódás érhető el, ami változatlan tumorcid hatás mellett csökkenti a kardiális toxicitást (2, 13).

A Mitomycin-C erősebben hat a hypoxiás sejtekre és ez a tulajdonsága különösen alkalmassá teszi sugárkezeléssel történő kombinálásra. A normális szövetek nem tartalmaznak hypoxiás sejteket, ezért a konkromittáló adáskor kevesebb mellékhatás várható és ez terápiás nyereséghez vezethet. Szupraadditív hatás elérése céljából a sugárkezelés előtt kell adni (12, 24).

A Taxánszármazékok stabilizálják a mikrotubulusokat és ezáltal akadályozzák a mitózist. A sejtciklus G2/M fázisában blokkot okozva szinkronizálják a sejteket a legsugárérzékenyebb fázisban és ez tulajdonság különösen alkalmassá teszi kombinált alkalmazásra. Szenzibilizáló hatása 48 órával a sugárkezelés előtt adva a legerősebb (4, 21).

A topoizomeráz-I-inhibitorok stabilizálják a topoizomeráz-I-DNS komplexet az S fázisban és ezáltal DNS-károsodást okoznak. A sugárzás hatására létrejövő szubletális és a potenciálisan letális károsodások repairjének gátlása révén lassul a progresszió az S-fázison keresztül. A besugárzás előtt kell adni 2-4 órával (6, 9).

E mechanizmusok a szerek kombinált adásakor természetesen még komplexebbek, tisztázásuk sok kutatómunkát és klinikai tanulmányt igényel (15).

## Klinikai alkalmazás

A sugárterápia és a kemoterápia kombinációja az időbeli elrendezést illetően lehet

- konkomittáló v. szimultán kemoterápia (radio-kemoterápia)
- neoadjuváns kemoterápia
- adjuváns kemoterápia
- alternáló kemoterápia és sugárterápia

Szűkebb értelemben, a sugárterápia lokoregionális hatékonyságának fokozása szempontjából a két módszer egyidejű alkalmazását (konkomittáló v. szimultán) tekintjük radiokemoterápiának. Ez azonban nem csökkenti a kombinált alkalmazás többi módozatának jelentőségét, amelyekkel kapcsolatban számos adat és értékes tapasztalat halmozódott fel.

A szimultán radiokemoterápiának a megváltoztatott frakcionálással (hiperfrakcionált, hiperfrakcionált-akcelerált) történő sugárkezeléshez viszonyítva előnyei és hátrányai is vannak.

Az előnyök közé tartozik

- a dózisznöveléssel kapcsolatos kockázatok elkerülése,
- a potenciálisan sugárrezisztens sejtek további károsítása,
- jobban uralható, különböző toxicitás,
- napi egy kezelés, a kezelés szervezése egyszerűbb,
- a teljes kezelés időtartama nem növekszik.

Hátrányos a

- megnövekedett toxicitás (helyi/általános),
- a folyamatok összetettségére vonatkozó ismeretek hiánya,
- kevesebb tapasztalat,
- magasabb kezelési költségek.

A szimultán radiokemoterápia eredményesnek bizonyult fejtörési és emésztőrendszeri (esophagus, rectum, anus) rákoknál, hólyagráknál, tüdőráknál és lágyszövet-szarkómáknál, a részletekkel kapcsolatban az ebben a számban megjelent további munkákra utalunk. A megváltoztatott sugárterápiás frakcionálás és kemoterápia szimultán alkalmazása fejtörési és tüdőrákoknál bizonyult eredményesnek.

## Irodalom

1. Bagshaw MA. Possible role of potentiators in radiation therapy. *Am J Roentgenol* 85:822-833, 1961
2. Byfield JE, Lee YC, Tu L. Molecular interaction between Adriamycin and X-ray damage in mammalian tumor cells. *Cancer* 19:186-193, 1977
3. DeVita VT, Lippman M, Hubbard SM, et al. The effect of combined modality therapy on local control and survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 12:487-501, 1986
4. Geard C, Jones JM, Schiff PB. Taxol and radiation. *Monogr Natl Cancer Inst* 15:89-94, 1993

5. Hahn SS, Kim JA, Constable WC. Concomitant chemotherapy and radiotherapy for advanced squamous cell carcinoma of head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 10:191-198, 1984
6. Mattern MR, Hoffman GA, McCabe FL, et al. Synergistic cell killing by ionizing radiation and topoisomerase I inhibitor topotecan (SK&F104864). *Cancer Res* 51:5813-5816, 1991
7. Naszály A. Szájüregi daganatok kemo-radioterápiája. In: *Uzsoki utcai levelek - Szájüregi daganatok*, 1996, pp 17-19
8. Naszály A, Klinkó T. Tumorbiológiai sajátosságok. In: *Uzsoki utcai levelek - Emlőrák nem sebészi kezelése*, 1999, pp 7-12
9. Ng CE, Bussey AM, Raaphorst GP. Inhibition of potentially lethal and sublethal damage repair by camptotecin and etoposide in human melanoma cell lines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66:49-57, 1994
10. Perez CA, Brady LW. Limitations of classic modalities of cancer therapy. In: *Principles and Practice of Radiation Oncology*, ed. Perez CA, Brady LW. JB Lippincott, Philadelphia 1992, pp 36-40
11. Perez CA, Brady LW, Roty JL. Overview. In: *Principles and Practice of Radiation Oncology*, ed. Perez CA, Brady LW. JB Lippincott, Philadelphia 1998, pp 1-78
12. Rockwell S. Use of hypoxia directed drugs in the therapy of solid tumors. *Semin Oncol* 19:29-40, 1992
13. Rosenthal CJ, Rotman M, Bhutiani I. Concomitant radiation therapy and doxorubicin by continuous infusion in advanced malignancy - a phase I, II study: Evidence of synergistic effect in soft tissue sarcomas and hepatomas. In: *Clinical Applications of Continuous Infusion Chemotherapy and Concomitant Radiation Therapy*, ed. Rosenthal CJ. Plenum Press, New York 1986, pp 159-176
14. Rotman M, Aziz H. Continuous infusion chemotherapy and irradiation. In: *Principles and Practice of Radiation Oncology*. Ed. Perez CA, Brady LW. JB Lippincott, Philadelphia 1992, pp 470-478
15. Rotman M, Aziz H, Wassermann TH. Chemotherapy and irradiation. In: *Principles and Practice of Radiation Oncology*, ed. Perez CA, Brady LW. JB Lippincott Philadelphia 1998, pp 705-722
16. Seifert P, Baker LH, Reed ML. Comparison of continuously infused 5-FU with bolus injection in treatment of patient with colorectal carcinoma. *Cancer* 36:123-128, 1975
17. Steel GG. *The Growth Kinetics of Tumours*. Ed. Oxford University Press, Oxford 1977
18. Steel GG. Basic clinical radiobiology. In: *Basic Clinical Radiobiology*. Ed: Steel GG. Arnold, London-New York-Sydney-Auckland 1997, pp 1-50
19. Steel GG. Combination of radiotherapy and chemotherapy: Principles. In: *Basic Clinical Radiobiology*. Ed: Steel GG. Arnold, London-New York-Sydney-Auckland 1997, pp 184-194
20. Streffer CH. Zum Wirkungsmechanismus und zur Dosierung bei Kombination von ionisierenden Strahlen und Substanzen in der Tumorthherapie. In: *Kombinierte Strahlen- und Chemotherapie*. Ed: Schwarzenberg U. München-Wien-Baltimore, 1979
21. Steren A, Sevin BU, Peras J, et al. Taxol as a radiation sensitizer. A flow cytometric study. *Gynecol Oncol* 50:89-93, 1993
22. Suit HD. The scope of the problem of primary tumor control. *Cancer* 61:2141-2147, 1988
23. Wannenmacher M, Esser E, Schumann J. Erste klinische Ergebnisse der Strahlenbehandlung nach Teilsynchronisation mit Bleomycin. *Strahlentherapie* 149: 131-140, 1975
24. Weissberg JB, Son YH, Papac RH. Randomized clinical trial of Mitomycin-C as an adjunct to radiotherapy in head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17:3-9, 1989