

## ÍGÉRETES SUGÁRKEZELÉSI TECHNIKÁK A KLINIKAI BEVEZETÉS KÜSZÖBÉN: MIKRONYALÁB- ÉS VILLANÁS BESUGÁRZÁS

*Promising Radiotherapy techniques at the beginning of clinical implementation: microbeam- and FLASH therapy*

Hideghéty Katalin<sup>1,2</sup>, Tőkés Tünde<sup>1,2</sup>, Polanek Róbert<sup>2</sup>, Szabó Emília Rita<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Szegedi Tudományegyetem, Onkoterápiás Klinika, Szeged

<sup>2</sup>ELI-HU Nonprofit Kft., Szeged

**ÖSSZEFOGLALÓ** – A közelmúlt technikai fejlesztései lehetővé tették pár évtizeddel korábban felvetett ötletek új alapokra helyezett, hatékonyabb megvalósítását. Széles körű sugárbiológiai kísérletek bizonyítják a nagy térbeli és időbeli felbontású besugárzási technikák potenciális klinikai értékét. Nagyszámú preklinikai vizsgálat igazolja, hogy az úgynevezett térbeli frakcionálás, a homogén besugárzási mező felbontása tízed milliméteres mezőkből és köztes nem sugárzott részekből álló területre (mikronyaláb-radioterápia – MRT) jelentős sugárterápiás index növekedést eredményez. Ugyanígy az extrém nagy dózisteljesítményű sugárforrásokkal ( $>10^6$  Gy/s), ultrarövid idő alatt ( $<500$  ms) leadható nagy dózissal ( $>10$  Gy), úgynevezett villanás/flash besugárzás, a percek alatt végzett konvencionális sugárkezeléshez képest, azonos tumorválasz mellett, nagymértékben megnöveli az ép szövetek toleranciáját. Az MRT elődje évszázadnyi távlatból a rácsbesugárzás, amely 2D (GRID), illetve 3D rácsot (LATTICE) jelenthet, amellyel jelentős klinikai tapasztalat gyűlt össze. A mikrométeres nagyságban újraéledő térbeli frakcionálás klinikai vizsgálata is hamarosan elkezdődhet. A flash technika alkalmazásával viszont, az első humán besugárzás után egy évvel, 2020 októberében elindult Amerikában az első klinikai vizsgálat. Jelen áttekintésünkben összefoglaljuk e két új, ígéretes sugárkezelési módszer, az MRT és flash besugárzás alapjait, történeti előzményeit, technikai feltételeit, a lehetséges hatásmechanizmusokat, az eddigi preklinikai eredményeket és a potenciális klinikai alkalmazás, immunmoduláció lehetőségeit.

**Kulcsszavak:** 2D rácsbesugárzás, 3D rácsbesugárzás, mikronyaláb-radioterápia (MRT), villanás (flash) sugárkezelés

**SUMMARY** – Recent technical developments have enabled to implement ideas raised a few decades earlier. Extensive radiobiology experiments have demonstrated the potential clinical benefit from novel irradiation techniques with ultra high spatial and temporal resolution. A large number of preclinical studies have proven that instead of using homogeneous irradiation fields, arrays of tenths of millimeter beams spaced some hundred micrometer (microbeam radiotherapy – MRT) result in a significant increase in the therapeutical index. The similar radiobiological advantage could be achieved with high dose ( $>10$  Gy) delivery, with extreme high dose rate ( $\geq 10^6$  Gy/s), within maximal 500 ms (flash radiotherapy), promising better normal tissue protection but similar tumour treatment efficacy compared to conventional, continuous dose delivery over minutes. A century back the first type of spatial fractionation (SFRT) at cm level the GRID therapy was proposed, which was developed to a 3-dimensional format to the LATTICE irradiation providing significant clinical experiences. The highly promising renaissance of SFRT at  $\mu\text{m}$  level (MRT) is just prior to clinical investigation. Meanwhile one year after a case of human flash irradiation, the first clinical trial launched in the USA in October 2020. In this review, we summarize the basics of the two emerging radiation modalities, MRT and flash irradiation, technical conditions, possible mechanisms of action, preclinical results to date, and potential clinical applications.

**Key words:** GRID, LATTICE radiotherapy, microbeam radiotherapy (MBT/MRT), flash radiotherapy

**Levelező szerző:**

Dr. Hideghéty Katalin,  
6720 Szeged, Korányi fasor 12.  
E-mail cím: Hideghety.Katalin@med.u-szeged.hu

**Háttér**

Elvileg minden tumor elpusztítható lenne ionizáló sugárzással, ha megfelelő dózist lehetne elérni a daganatban, ennek azonban az ép szövetek sugárérzékenysége szab határt. Ezt bizonyítja, hogy az elmúlt évtizedekben a sugárkezelési technikák gyors fejlődése nyomán a fejlett országokban a rosszindulatú daganatos betegek kezelési eredményei jelentősen javultak (az összes daganattípust tekintve az ötéves túlélés az elmúlt 40 évben mintegy 50%-ról több mint 65%-ra nőtt) (1). Nagyszámú beteg számára vált elérhetővé a lineáris gyorsítók nagy léptékű fejlesztésével az intenzitásmodulált (IMRT), képirányított sugárterápia, amely a dóziseloszlás térbeli optimalizálását, a tumor pontosabb célzását, a környező ép struktúrák nagyobb fokú védelmét tette lehetővé. A közelmúltban a LINAC-alapú technikák további fejlődése világszerte elérhetővé tette az egy- vagy kevés frakciójú sztereotaktikus sugársebészeti beavatkozást, valamint a hipo- vagy hagyományosan frakcionált sztereotaktikus ablatív sugárterápiát, az extrakraniálisan elhelyezkedő primer és szekunder malignomák lokális eliminatív kezelésére. Ez a szelektív sugárkezelés utat nyitott számos IV. stádiumú beteg, akár több szervben jelentkező oligometasztázisai hatékony, lokális elállítására (2), továbbá az immunterápia hatékonyságának növelésére (3). Lényegesen javult továbbá a tumor-dózis konformitása, gyorsított töltött részecskék (protonok és nehezebb ionok) alkalmazásával, amelyet ezek előnyös fizikai tulajdonsága (speciális energiaelnyelés, amelyet a Bragg-csúcs jellemez) biztosít (4). Emellett a nehéz ionok „sűrűn ionizáló” részecskék, magas lineáris

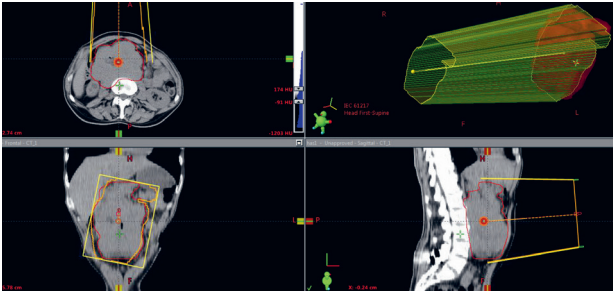
energiaátadással (LET), következőképpen megnövekedett relatív biológiai hatékonysággal (RBE) bírnak. A szupravezető ciklotronok megjelenése következtében a kompakt, kórházi közegbe telepíthető protonterápiás központok száma folyamatosan növekszik a fejlett országokban, bár a magas beruházás- és erőforrásigényű, töltöttrészecske-terápiához való hozzáférés még mindig meglehetősen korlátozott, a radioterápiát igénylő betegek 2-3%-a juthat e kezeléshez (4). Közben újabb, speciális technikák fejlesztésének, vizsgálatának lehetünk tanúi, nagy ragyogású szinklotron forrásokon, nanotechnológiai módszerek alkalmazásával, illetve újfajta, nagy erejű lézeres részecske-generálással, -gyorsítással. Ezek az új technikák a sugárnyalábok nagyságrendekkel nagyobb térbeli és időbeli felbontását eredményezik. A jelenlegi cm-es felbontású mezők helyett századrészes, mikrométeres nagyságúak hozhatók létre rácsalakzatban (mikronyaláb-sugárterápia – MBT). A másik izgalmas sugárterápiás fejlesztés az úgynevezett flash technika, amely során a dózisteljesítmény, azaz az időegység alatt leadott dózis a tízezerszeresére növelhető, így az előírt dózis ultrarövid idő alatt nyelődik el a céltérfogatban (villanás/flash besugárzás). Az MBT biológiai hatása az abszopális effektuson, sejtszignálok befolyásolásán, a sejtek migrációján az egyenetlen, kisebb-nagyobb elnyelt dózisu pontok között, valamint az érkárosodás gyorsabb helyreállításán alapulhat (5). A flashhatás a szöveti oxigén jelenlététől függ, az ép szöveti károsodás csökkenését a peroxidgyökök kémiai, valamint a DNS- és a membránkárosodás csökkenése magyarázhatja (6). Mindkét módszer lényege, hogy ezen technikák alkalmazásával az ionizáló sugárzás épszövet-károsító hatása csökken, jelentősen javítva a terápiás indexet, megőrizve a tumorelles immunológiai reakciókat. A nagyszámú *in vitro*, valamint zebraalak, rágcslók, nagy emlősök bevonásával végzett *in vivo* MBT- és flash kísérletek rendkívül biztatók, és óriási figyelem kíséri a további eredményeket. A közelmúltban elvégezték az első humán flash kezelést (bőr-lymphoma), fellendült a részecskegyorsítók ilyen irányú technikai fejlesztése, s ennek keretében a flashre alkalmassá tett protonterápiás készüléken elindult az első klinikai vizsgálat.

**Legfontosabb megállapítások**

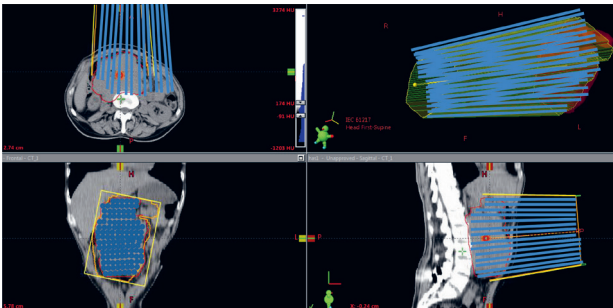
- A szelektív sugárkezelési eljárásokon túl lehetséges a sugárterápia hatékonyságának fokozása teljesen új módszerekkel.
- Ezen új megközelítések speciális, innovatív részecskegyorsítási technikák ultranagy időbeli és térbeli felbontásának köszönhetően elérhetővé váltak.
- A dózisteljesítmény nagyságrendekkel történő növelése és a sugárnyalábok extrém miniaturizálása nagymértékben növeli az ép szövetek sugártoleranciáját.
- Az utóbbi években újjászülető intenzív preklinikai kutatások alapján ígéretes eredményeket közöltek mind a mikronyaláb-, mind a villanás besugárzásról, amely utóbbi esetén a klinikai kutatás is megkezdődött.

**Térbeli frakcionálás (SFRT)***Rács- (GRID és LATTICE) sugárterápia*

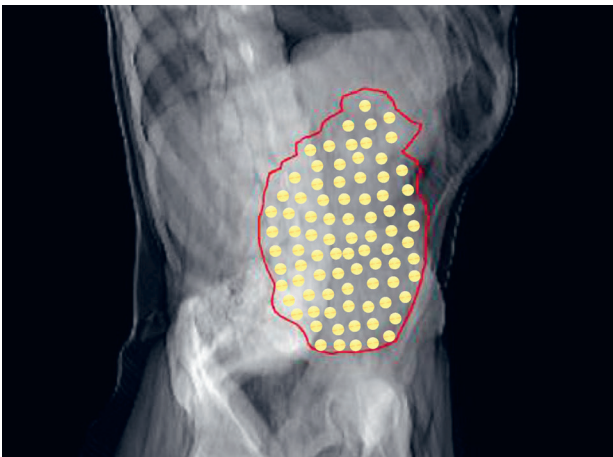
A dózis térbeli modulálásának koncepcióját a sugárterápiában először Kohler javasolta a XX. század elején (7). Fémrács alkalmazását vezette be 1909-ben a bőr kímélésére orthovoltos sugárkezelésnél. A mező nagyságának megfelelő 8-10 mm vastag fémrácsot a bőrre helyezve, a lyukak közötti területek alatti bőrrész védve volt, így onnan a károsodott területek regenerációja megindulhatott, ugyanakkor a lyukakon átjutó, kis ceruzanyalábok széttartása miatt, a mélyben már



1. ábra. Céltérfogat (piros kontúr) besugárzása konvencionális, homogén sugárnyalábbal



2. ábra. 2D rácsbesugárzás (GRID), a céltérfogatban (piros) látható kék sugárnyalábok biztosítják a tervezett inhomogén dóziselnyelést, csúcs- és köztes völgydózisokat



3. ábra. 3D rácsbesugárzás (LATTICE) a céltérfogatban (piros), a sárga gömbök reprezentálják a dóziscsúcsokat

homogén volt a dózis. Így a mélyen fekvő tumorok esetén a felszíni struktúrák megkímélhetők voltak, a térbeli frakcionálás révén a bőr a hagyományos dózisok 20-szorosát is elviselte. A rácsbesugárzás jelentősége háttérbe szorult a mélyebb tumorok sugárkezelését biztosító  $^{60}\text{Co}$ -egységek és a megavoltos gyorsítók elterjedésével. A térbeli frakcionálás iránti érdeklődés 1990-ben újult meg, amikor *Mohiuddin* és munkatársai bizonyították hatékonyságát, a szokásos frakcionált sugárterápiával szemben, nagy, sugárrezisztens tumorok esetén (8).

A rácssterápiában a csúcsdózis a lyukakon áthaladó sugárnyaláb dóziséra, míg a völgydózis a szivárgásból és szórt sugárzásból származó, a takart területeken elnyelődő minimális dózissra vonatkozik. A völgydózis/csőcsdózis arány ezáltal számszerűsíti a térbeli mértékét. A rács további fontos paraméterei közé tartozik a furat átmérője és a furatközéppontok közötti távolság. Monte Carlo szimulációk segítségével *Gholami* és munkatársai (9) megállapították, hogy az 1 és 1,25 cm közötti lyukméretek, valamint az 1,7 és 1,8 cm közötti távolságok optimalizálják a terápiás indexet. A korai klinikai vizsgálatok figyelemre méltó sikert mutattak több mint 360 tumor kezelésében (melanoma, fej-nyak carcinoma, lágyszövet-sarkóma, illetve vegyes tumorok) 12-25 Gy összdózisú GRID-terápiával (1-2. ábra), néhány válaszarány >90% volt, minimális toxicitás mellett. Ez motiválta a további technológiai fejlesztést háromdimenziós formában (LATTICE) (3. ábra).

### LATTICE (LRT háromdimenziós rács)

*Wu* és munkatársai az SFRT fogalmát háromdimenziós formátumra terjesztették: LRT (10). Azáltal, hogy több sugárnyalábot egymáshoz konvergálva egyetlen nagy dózissú, csúcsnak nevezett gömbtérfogatba konvergál, az LRT csökkenti a felszíni normálszövet vagy rizikó szervek által elnyelt dózist azáltal, hogy a csúcsdózisokat a céltérfogatban belülről korlátozza (10-12). Ez történhet IMRT-vel vagy apertúramodulált ívtechnikával. Aláhúzandó, hogy míg a GRID-kezelést az ép szövetek megóvása céljából fejlesztették ki, az LRT a sugárzás tumorelles hatásainak javítására irányult. *Amendola* és munkatársai rendelkeznek a legtöbb klinikai tapasztalattal az LRT-vel kapcsolatban, eddig több mint 30 beteget kezeltek. Amint arról három esetbemutásban beszámoltak, nagy daganatokat (nyaki laphámsejtes, petefészek-carcinosarcoma és nem kissejtes tüdőrákot) kezeltek kiváló helyi kontrollal és minimális toxicitással (11, 12).

A közleményekben a csúcsdózisgömb átmérője 1-2 cm (az előírt dózis 15-48 Gy, 1-22 frakcióban), a csúcsgömbök közötti távolság középponttól középpontig 2 és 3 cm között mozog. Fázis 1, prospektív vizsgálat 2020-ban indult GRID-terápiával gyermekkori végtagi osteosarcoma kezelésére (13). Az eddigi közölt klinikai eredmények értéke az egységes dózismeghatározás hiánya, az alkalmazott besugárzási paraméterek diverzitása miatt erősen korlátozott, de aláhúzza a módszer klinikai előnyeit, és felhívja a figyelmet a technika optimális paramétereinek, az alkalmazási irányelvek megfogalmazásának, klinikai vizsgálatok indításának szükségességére.

### A térbeli frakcionálás hatásmechanizmusa

A térbeli frakcionálás minimalizálja a nagy dózissú sugárzás toxicitását azáltal, hogy korlátozza a besugárzott ép szövet térfogatát (azaz a dózis-térfogat hatást). Ez

lehetővé teszi a közeli ép sejtek vándorlását, és a sugársérült területek helyreállítását [14]. Bár a tumortérfogatban is inhomogén a dózis, az SFRT klinikailag hatékony marad, a nem célzott hatások – a besugárzott daganat szomszédságában [kívülálló (bystander)] – és távoli helyeken kiváltott hatások (abszopális) közvetítésével, és a tumor mikrokörnyezeti változásainak kihasználásával közvetített hatások. Az SFRT-ben a kívülálló sejtek alatt a völgyrégiókban elhelyezkedő tumorsejteket értjük. SFRT-t alkalmazó preklinikai egérmodellekben azt találták, hogy a kívülálló tumorsejtek túlélési aránya alacsonyabb volt, mint ami a völgydózisok esetén várható lenne, és jelentősen megnőtt DNS-helyreállítást, apoptózist, sejtciklus-szabályozást, hősokkfehérjék és az antioxidáns/prooxidáns gének expresszióját [15]. Kimutatták, hogy az ionizáló sugárzás oldható faktorok, extracelluláris vesikulák révén endothelialis apoptózist okoz, következképpen megváltoztatja a daganat mikrovaszkulaturáját, amely létfontosságú a daganat növekedése és az áttét evolúciója szempontjából [16, 17]. Ebben nagy szerepet játszik a szfingomyelin hidrolízisével képződő ceramid, egy második hírvívő, amely aktiválja az apoptotikus utat [17]. Az SFRT a tumor ujjonnan képződött, kóros ereit károsítja, miközben az ép szövetek vérellátása, mikroereizete intakt marad. Az utóbbi években előtérbe került a radio-immunterápia kutatása, a sugárkezeléssel történő tumorelles immunitás, az immunterápia stimulálása [3]. Az SFRT hatása az immunmodulációra a preklinikai kutatások alapján kedvezőnek tűnik. Egyes kísérletekben a sejtimmunítást közvetítő citokinek, az IL-2 és az IFN- $\gamma$  indukciója történt, míg a humorális immunításban részt vevő citokinek, az IL-4 és az IL-10, alacsony szinten voltak. Ezenkívül növekedett az infiltráló CD3+ T-sejtek száma mind a besugárzott, mind a távoli helyen. Ez korrelált a tumor növekedésének lassulásával [18].

### Mikrométernyaláb-sugárterápia (MRT)

Az 1990-es évektől elérhető rendkívül nagy dózisteljesítményű, úgynevezett ragyogó (brilliant, high brilliance) szinkrotron részecskegyorsító forrásokkal új dimenzióba kerülhetett a térbeli frakcionálás. Nagyon kis széttérésű, mikrométer átmérőjű sugárnyalábok hozhatók létre. Az MRT (micrometer beam radiotherapy MBT/MRT) térben frakcionált, 25-75 mikron átmérőjű síkbeli sugárnyalábokból áll, nagyon éles penumbrával, amelyeket nyalábszélességük többszöröse (100-250  $\mu\text{m}$  távolság) választ el egymástól. Ezek a mikronyalábok egyedülálló dózisprofilokat hoznak létre váltakozó dóziscsúcsokkal és dóziszölgyekkel a céltérfogatban [19]. A normál szöveti radioszenzitivitás és a besugárzott szövet térfogata közötti inverz kapcsolatot Zeman és munkatársai [20] már az 1950-es években feltárták, a kozmikus sugarak agyszövetre gyakorolt biológiai hatásai vizsgálatának részeként. 22,5 MeV deuteronnyalá-

bok segítségével azt tapasztalták, hogy az egér agyában a radiogén elváltozás kialakulásához szükséges dózis 300 Gy-ről 10 000 Gy-re nőtt, amikor a sugár átmérőjét 1000  $\mu\text{m}$ -ról 25  $\mu\text{m}$ -re szűkítették. Ezt a hatást a XX. század végén kezdték behatóbban vizsgálni annak köszönhetően, hogy megjelentek a harmadik generációs szinkrotronforrások, amelyek elhanyagolható divergenciával és ultranagy dózisteljesítménnyel szolgáltatnak kilovoltos röntgensugarakat [21]. 1992-ben Slatkin és munkatársai javasolták először a mikronyaláb-sugárterápia (MRT) koncepcióját [22], 25–100  $\mu\text{m}$  széles, 200–400  $\mu\text{m}$  távolságban elhelyezkedő sugárnyalábokat használva. A mikronyalábok geometriájának jellemzésére bevezetett mutató a PVDR (peak-to-valley dose ratio) = csúcs/völgy dózisarány [23].

Számos, főként a központi idegrendszerre koncentrált állatkísérlet nagyfokú épszövet-kímélést eredményezett [24, 25]. Az áttörést jelentő egyik fontos kísérletben öt, 47 napos malac kisagyát sugarazták 20  $\mu\text{m}$  átmérőjű nyalábokkal. A csúcsdózisok elérték a 600 Gy-t egy frakcióban. A malacokat több mint egy évig követték, és nem figyeltek meg semmilyen fejlődési, viselkedési vagy radiológiai károsodást. Kimutatták továbbá, hogy az MRT késlelteti a daganatok növekedését, és egyes esetekben, rágcsálókban, különféle daganatokban indukálja a tumor ablációját [26–28]. A mikronyaláb-terápia során 100-1000 Gy nagyságrendű dózis érhető el a tumorban az ép szövetek kímélése mellett. Preklinikai adatok szerint az MRT alkalmas sugársebészeti beavatkozásokra, nemcsak malignomák esetén, hanem Parkinson-, Huntington-kórban és epilepszia-kórképekben is.

Az MRT feltételei azonban csak nagyon kevés, nagy részecskegyorsítóban elérhető, valamint a rendkívül nagy dózisteljesítmény miatt [például 100-10 000 Gy/s], a csúcs- és völgyminták kardioszinkron pulzálassal történő elmosódása, dozimetriai és egyéb kivitelezési nehézségek akadályozták a fejlesztését, klinikai bevezetését. Ezért felvetődött a mininyaláb-sugárterápia (MBRT) koncepciója, a mikronyaláboknál 10-es faktoral nagyobb, de még mindig szubmilliméteres nagyságú sugárnyalábokkal [29]. Az MBRT könnyebben parametrizálható, a gyakorlatban jobban kezelhető, mint az MRT [30], és lehetővé teszi a szinkrotronokon kívüli megvalósítást, olcsóbb, szélesebb körben elérhető berendezésekkel, például hagyományos kutatási sugárkészülékekkel [31]. Állatkísérletek során is kimutatták, hogy az MBRT jelentősen növeli a normál szöveti rezisztenciát az egyenes sugármezőhöz képest, miközben késlelteti a tumor növekedését [32]. A hatást a szokásos dózisteljesítményekkel is megfigyelték [31], amely megerősíti, hogy a térbeli frakcionálás önmagában is jelentős előnyt nyújt, függetlenül a szinkrotronoknál elérhető magas dózisteljesítményektől, amelyek hasonlóak a flasheffektus eléréséhez használtakhoz.

A protonterápiás központok növekvő száma megindította a protonterápia térbeli dózisfrakcionálás lehetőségének kutatását. A „proton minibeam sugárterápia”

(pMBRT) a szinkrotron foton-sugárzásnál előnyösebb, mivel a maximális dózist meghatározott szöveti mélységben a Bragg-csúcson érik el alacsony belépési dózissal, kilépési dózis nélkül [32]. Henry és munkatársai a ceruzasugár-pásztázás technikájának kihasználását vetették fel proton-SFRT-re [33], amelyet további technikai megoldási javaslatok követtek. A pMBRT-vel kapcsolatban is növekszik a dozimetriai és preklinikai eredményekről beszámoló közlemények száma [32, 34].

Ha MRT-vel 100-300 Gy közötti dózist adnak egyetlen frakcióban, az endothelsejtek részleges dezintegrációját okozza, átmeneti jelentős mértékű éráteresztő képesség fokozódáshoz vezetve a tumorban. Ezt besugárzásindukált vascularis permeabilitás ablaknak nevezik, és nagy szerepet játszhat a gyógyszeres kezelése hatásának fokozásában.

### A besugárzási idő extrém mértékű csökkentése: villanás/flash besugárzás

Az ultrarövid időegység alatti, egyszeri nagy dózisu sugárkezelés épszövet-kímélő hatásának állatkísérletes megfigyeléséről és biológiai magyarázatáról már az 1960-1970-es években jelentek közlemények [35, 36]. Mégis majd 50 évet kellett várni ezen kedvező sugárbiológiai hatás újrafelfedezésére [19], az intenzív kutatások megindulására [37-46], a módszer újjászületésére az onkoradiológiában. A jelenlegi korszerű, rutin-sugárkezelés dózisteljesítménye 0,03-0,05 Gy/s, percekben mérhető frakciódózis-leadást tesz lehetővé, nagyobb dózisok, hipofrakcionált vagy sztereotaktikus kezelések is csak néhány percre tartanak. A villanásnyi, úgynevezett flash besugárzás ezt három-négy nagyságrenddel meghaladva a másodperc tört része alatt, ultranagy, 40 Gy/s-ot meghaladó dózisteljesítménnyel, egyetlen rövid kezelési impulzusban (<500 ms) leadott >15 Gy sugárdózist jelent. Fontos jellemzője, hogy alkalmazásával jelentősen csökkenthető az ép szövetek akut és késői radiotoxicitása, míg a tumorelles hatás azonos a hagyományos dózisteljesítményű sugárzásával. Ez azt jelenti, hogy a megnövekedett terápiás index miatt nagyobb dózisokat lehet adni a radiorezisztens daganatoknak flash sugárterápiával. A lausanne-i Vozenin-munkacsoport meggyőző állatkísérletes eredményei nyomán több kutatóközpontban kezdtek nagyszámú *in vitro* és állatkísérleteket 20 MeV elektronnyalábbal [37, 38], fotonokkal [39] vagy protonnyalábbal [41, 42], amelyek közül a drezdai preklinikai kutatásban munkacsoportunk is részt vett [42].

Az újjáéledő kísérletek első közleményében [19] a tüdő fibrogenezisét vizsgálták C57BL/6J egerekben, 4,5 MeV pulzáló üzemmódú elektronnyalábbal végzett 15-17 Gy teljes mellkasbesugárzás után. Az állatokat egyetlen dózisban rövid, egymás utáni impulzusoknak (tipikusan 1-10 Gy/1  $\mu$ s) tették ki 5-10 ms-os időközönként, oly módon, hogy a teljes sugárzási idő a legtöbb esetben <100 ms volt (flash). A kontroll csoportban

(CONV) az egereket „hagyományos” dózisteljesítményű sugárzással kezelték ( $\leq 0,03$  Gy/s). A CONV sugárkezelés az állatok 100%-ában kiváltotta a TGF- $\beta$  (transzformáló növekedési factor- $\beta$ ) -kaskád aktiválását, és a tüdőfibrosist, míg a besugárzás után 36 hétig követve az állatokat, 23 Gy-ig emelve a dózist a flash besugárzás után nem alakultak ki tüdőelváltozások. Emellett a flash daganatellenes hatása ugyanolyan volt, mint a hagyományos irradiáció meztelen egerek humán HBCx-12A és HEP-2 tumor xenograftjai daganatnövekedésének visszاسzorításában, valamint a TC-1 Luc+ ortotópos tüdő-tumorokban C57BL/6J egerekben [19]. Ezt a kedvező épszövet-kímélő hatást igazolták nagyobb állatokban különböző szövetekre vonatkozóan, elektron és foton flash besugárzással. A villanás besugárzás megkíméli a sertés bőrét olyan dózisokban, amelyek elkerülhetetlenül nekrozist váltanak ki konvencionális besugárzás esetén,  $\geq 20\%$  dózisekvivalens különbséggel [44]. Kiváló eredményeket mutattak be a flash körülmények között besugárzott daganatos állatorvosi páciensek, beteg macskák progressziómentes túlélésében, amelyeket orrlaphám-karcinómával kezeltek, hosszú távú toxicitás nélkül [44]. Módosított klinikai Linac-ot alkalmazva, 20 MeV elektronnyalábbal, egerek hasi flash besugárzása szintén az ép szövetek megkímélését igazolta [3]. Az LD<sub>50</sub> 14,7 Gy-ról 18,3 Gy-re emelkedett [210 Gy/s dózisteljesítménnyel]. A proton flash védőhatását egy másik munkacsoport [42] zebrahal embriókkal korlátozott mértékben tudta reprodukálni (alacsonyabb maximális dózis/impulzus, bizonytalan oxigénszint a besugárzás során). Ezzel ellentétben Diffenderfer és munkatársai [43] kimutatták, hogy a magas proton-dózisteljesítmény, átlagosan 78 $\pm$ 9 Gy/s, jelentősen csökkenti az egerek belében a sugárkárosodást, míg a xenograft daganatok kezelési hatékonysága nem változott, ami arra utal, hogy a flash nagy potenciállal bír gastrointestinalis rosszindulatú daganatok kezelésében [38, 43].

A közölt flash vizsgálatok átfogó értékelése nyomán megfogalmazták a flash besugárzás egyeztetett paramétereit [37], átlagosan 100 Gy/s dózist, ~106 Gy/s, impulzUSDózis-teljesítményt, valamint a pulzusonként >1 Gy minimális dózisokat, és >10 Gy frakciódózist ajánlva. Ezenkívül egyre több kísérleti eredmény igazolja, hogy a besugárzott szövet oxigénkoncentrációja meghatározó a flash effektus kiváltásához [37-43].

### A flash effektus patomechanizmusa

A flash hatást eredményező pontos biokémiai mechanizmusokat még nem sikerült teljesen tisztázni, bár a legvalószínűbb az oxigénhiány-hipotézis. Ez azt sugallja, hogy az ultramagas dózisteljesítmény modulálja a besugárzott szövetben bekövetkező azonnali radiokémiai eseményeket [39]. Ebben az ultrarövid expozíciós időkeretben a helyi oxigén gyorsabban kimerül, a reoxigenizáció nem tudja pótolni, ami az ép szövetek kifejezett, átmeneti hipoxiás állapotához vezet, és ezért

megnő ezek radiorezisztenciája [37]. Ez jól magyarázza a flash ellentmondó *in vivo* eredményeit. Ezek során nagyrészt atmoszferikus oxigénkoncentrációban (~20%) tenyésztett sejteket használtak, míg a fiziológiás szöveti oxigénkoncentráció általában 3-7%. A későbbiekben ezen a fizoxiás szinten tartva az O<sub>2</sub>-koncentrációt, a megismételt kísérletek igazolták a flash épszövet-védő hatását. Zebrahalakon végzett flash tanulmány kimutatta, hogy csökkent a sugárzásgenerált szabad oxigén-gyökök mennyisége a normálszövetekben, radiorezisztenciát okozva [42].

Az oxigéndeplesi hatás mellett felvetették gyulladásos és immunválaszok szerepét a flash hatás alapmechanizmusaként. A transzformáló növekedési factor-béta (TGF-β) különösen nagy szerepet játszik a flash kedvező hatásainak kiváltásában. Egy protonbesugárzást alkalmazó *in vitro* vizsgálatban a TGF-β-szint indukciója az emberi tüdőfibroblastokban szignifikánsan csökkent 20 Gy flash (1000 Gy/s) után, szemben a hagyományos dózisteljesítményű irradiációval (0,2 Gy/s) [46]. A flash esetében ~1,8-szeres, míg a hagyományos dózisok után ~6,5-szeres indukciót figyeltek meg a TGF-β-szintekben 24 órával a besugárzás után, ami arra utal, hogy a flash potenciálisan csökkentheti a sugárzás indukált krónikus gyulladást. A TGF-β-jelátvitel csökkenéséről korábban is beszámoltak flash sugárzott egereknél a hagyományos besugárzáshoz képest [40]. A proinflammatorikus-antiinflammatorikus citokin felszabadulás közötti egyensúly eltolódását C57BL/6J egerek teljes agy besugárzásával mutatták ki. Beszámoltak arról, hogy a besugárzást követő 10. héten, tíz vizsgált citokin statisztikailag szignifikáns növekedése következett be a hagyományos dózisok mellett, míg a flash csak három citokin növekedését eredményezte. Következésképpen a flash besugárzását követően a TGF-β-jelátvitelben és az immunrendszer aktiválásában megfigyelt változásokat gondosan mérlegelni kell a flash klinikai translációja során, különösen akkor, ha a sugárterápiát immunterápiával kombinálják. Azt is felvetették, hogy a flash javított immunválaszt kínálhat a gyors expozíciós idő miatt, ami a keringő immunsejtek kisebb sugárexpozíciójához vezet, bár ez a hatás csökkenhet frakcionált flash sugárterápia esetén [39]. Végül beszámoltak arról, hogy az egerek protonbesugárzása flash dózisok mellett a T-lymphocyták jelentős vándorlását okozta a tumor mikrokörnyezetébe a hagyományos dózisokhoz képest, ami alátámasztja azt a megállapítást, hogy az immunválasz modulációja hozzájárulhat a flash hatáshoz.

A technikai feltételek stabil, ultranagy dózisteljesítmény elérésére kevés helyen adottak. Ezek egyike a CHUV-nál elhelyezkedő kísérleti elektronlinac, a drezdai ELBE elektrongyorsító, valamint a Stanford Egyetem és a SLAC Nemzeti Gyorsító Laboratórium egy 2016-os szabadalom alapján pluridirekcionális nagyenergiájú gyorszkennelő elektronsugár-terápiás (PHASER) készüléket fejleszt (Maxim PG platform for clinical trans-

lation of flash). Ezzel párhuzamosan Európában és az Amerikai Egyesült Államokban további flashre alkalmas részecskegyorsító eszközökön dolgoznak. Ezek a kísérleti eszközök lehetővé teszik azokat a vizsgálatokat, amelyek szükségesek ahhoz, hogy jobban megértsük a flash hatást, de nem nélkülözhetők azok a további jelentős technológiai fejlesztések, amelyek ahhoz szükségesek, hogy ezt az új sugárterápiás technológiát a következő években széles körben be lehessen vezetni a klinikumba. Ilyen irányú erőfeszítések történnek a protonterápiás létesítmények optimalizálásával flash besugárzás céljára. Ezen túlmenően merőben új utat nyithat a nagy erejű lézeres részecskegyorsítás módszere, amely felgyorsíthatja a sugárterápia új korszakának kezdetét, nagyobb tumorelles hatékonyságú, lényegesen alacsonyabb radiotoxicitású sugárkezelések megjelenését.

### Humán flash sugárkezelési eredmények

A legelső humán flash kezelés nemrégiben ígéretes eredménnyel zárult [45]. Egy 75 éves, CD30+ T-sejtes bőr lymphómában szenvedő férfit számos kemoterápiás kezeléssel, valamint összesen 110 különböző besugárzással kezeltek kV vagy MV röntgensugarakkal, valamint alacsony energiájú elektronokkal a flash terápia előtt. Bőre azonban nagyon rosszul tolerálta a hagyományos sugárterhelést, és súlyos radiodermatitis lépett fel. Végül az egyik legrezisztensebb és progresszívebb, 3,5 cm átmérőjű bőrelváltozásra 15 Gy flash sugárdózist 90 ms alatt adtak. A bőrreakciók nem haladtak meg az 1. fokozatot, ami minimális volt a páciens korábbi hagyományos sugárexpozíciójához képest. Ezt követően egy protongyorsító (ProBeam, VARIAN) alkalmazása után FDA-engedéllyel megkezdődhetett ez év októberében az első FAST-01 (FeAsibility Study of FLASH Radiotherapy for the Treatment of Symptomatic Bone Metastases) klinikai vizsgálat mélyebb lokalizációjú végtagi csonttátek flash besugárzására.

### Összefoglalás

A közelmúltban a radioonkológiában megjelent két új megközelítésről számolunk be, amely javítja a terápiás indexet, következésképpen a lokálisan, a lokálisan-régiókban előrehaladott malignus betegségben szenvedő betegek gyógyulási arányát. Az MRT ötlete a kilencvenes évek elején merült fel, és az elmúlt 25 évben kiterjedt preklinikai kutatások, különféle fajok, kis és nagy állatok bevonásával igazolták óriási potenciálját a rosszindulatú daganatok kezelésében [46]. Kísérleti adatok szerint több száz Gy belépési csúcspontot rendkívül jól tolerálnak a normálszövetek, s ezzel egyidejűleg az MRT nagyobb daganatkontrollt is biztosít. Az emberi alkalmazáshoz az eddigi preklinikai eredmények feldolgozása, megbízható technikai háttér megteremtése és a kezelési paraméterek meghatározása vezet.

A másik rendkívül érdekes radiobiológiai jelenség, a villanás/flash effektus, amely jelentős fokú ép szöveti védelmet nyújt a hagyományos besugárzáshoz képest. A Linac, ciklotron- és szinkrotron alapú speciális eszközfejlesztés mellett, nagy teljesítményű lézerrel keltett részecskegyorsítás (VHEE, proton, neutron) ultranagy idő- és térfelbontása felgyorsíthatja ezen ígéretes módszerek megvalósítását, amely alapot teremthet széles körű klinikai alkalmazásra.

### Támogatás

Az Európai Unió és az Európai Regionális Fejlesztési Alap által támogatott ELI-ALPS projekt (GINOP-2.3.6-15-2015-00001), valamint a Laserlab-Europe, amelyet az Európai Unió Horizon 2020 Kutatási és Innovációs programja (871124) támogat.

### Irodalom

- Allemani C. Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries [CONCORD-2]. *Lancet* 2015;385:977–1010.
- Poon I, Erlert D, Dagan R, et al. Evaluation of definitive stereotactic body radiotherapy and outcomes in adults with extracranial oligometastasis. *JAMA Netw Open* 2020;3:e2026312.
- Hideghéty K, Brunner Sz, Szabó Z, et al. Sugárkezelés és immunterápia kombinációja. *Klinikai Onkológia* 2017;4:25–31.
- Rackwitz T, Debus J. Clinical applications of proton and carbon ion therapy. *Semin Oncol* 2019;46:226–32.
- Mazal A, Prezado Y, Ares C, et al. Flash and minibeam radiation therapy: the effect of microstructures on time and space and their potential application to proton therapy. *Br J Radiol* 2020;93:20190807.
- Bourhis J, Montay-Gruel P, Gonçalves Jorge P, et al. Clinical translation of flash radiotherapy: why and how? *Radiother Oncol* 2019;139:11–7.
- Kohler A. Theorie einer Methode, bisher unmöglich unanwendbar hohe Dosen Röntgenstrahlen in der Tiefe des Gewebes Zur therapeutischen Wirksamkeit zu bringen ohne schwere Schädigung des Patienten, zugleich eine Methode des Schutzes gegen Röntgenverbrennung überhaupt. *Fortschr Geb Röntgenstr* 1909;14:27–9.
- Mohiuddin M, Stevens JH, Reiff JE, et al. Spatially fractionated (grid) radiation for palliative treatment of advanced cancer. *Radiat Oncol Investig* 1996;4:41–7.
- Gholami S, Nedaie HA, Longo F, et al. Grid Block Design Based on Monte Carlo Simulated Dosimetry, the Linear Quadratic and Hug-Kellerer Radiobiological Models. *J Med Phys* 2017;42:213–21.
- Wu X, Ahmed MM, Wright J, et al. On modern technical approaches of three-dimensional high-dose lattice radiotherapy [Lrt]. *Cureus* 2012;2:1–11.
- Amendola BE, Perez NC, Wu X, Blanco Suarez JM, Lu JJ, Amendola M. Improved outcome of treating locally advanced lung cancer with the use of lattice radiotherapy (LRT): A case report. *Clin Transl Radiat Oncol* 2018;9:68–71.
- Amendola BE, Perez N, Amendola MA, et al. Lattice radiotherapy with RapidArc for treatment of gynecological tumors: Dosimetric and early clinical valuations. *Cureus* 2010;2:e15.
- Penagaricano J. Phase I clinical trial of GRID therapy in pediatric osteosarcoma of the extremity. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03139318>, 2020.
- Zwicker R, Meigooni A, Mohiuddin M. Radiobiological advantage of megavoltage grid therapy R.D. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;5:401.
- Asur RS, Sharma S, Chang CW, et al. Spatially fractionated radiation induces cytotoxicity and changes in gene expression in bystander and radiation adjacent murine carcinoma cells. *Radiat Res* 2012;177:751–65.
- Folkman J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis. *Semin Oncol* 2002;29:15–8.
- Haimovitz-Friedman A, Kan CC, Ehleiter D, et al. Ionizing radiation acts on cellular membranes to generate ceramide and initiate apoptosis. *J Exp Med* 1994;180:525–35.
- Kanagavelu S, Gupta S, Wu X, et al. In vivo effects of lattice radiation therapy on local and distant lung cancer: Potential role of immunomodulation. *Radiat Res* 2014;182:149–62.
- Favaudon V, Caplier L, Monceau V, et al. Ultrahigh dose-rate flash irradiation increases the differential response between normal and tumor tissue in mice. *Sci Transl Med* 2014;6:245ra93.
- Zeman W, Curtis HJ, Gebhard EL, et al. Tolerance of mouse-brain tissue to high-energy deuterons. *Science* 1959;130:1760–1.
- Eling L, Bouchet A, Nemoz C, Djonov V, Balosso J, Laissue J, et al. Ultra high dose rate synchrotron Microbeam radiation therapy. Preclinical evidence in view of a clinical transfer. *Radiation Therapy and Oncology* 2019;139:56–61.
- Slatkin DN, Spanne P, Dilmanian FA, Sandborg M. Microbeam radiation therapy. *Med Phys* 1992;19:1395–400.
- Anderson D, Siegbahn EA, Fallone BG, Serduc R, Warkentin B. Evaluation of dose-volume metrics for microbeam radiation therapy dose distributions in head phantoms of various sizes using Monte Carlo simulations. *Phys Med Biol* 2012;57:3223–48.
- Dilmanian FA, Zhong Z, Bacarian T, et al. Interlaced X-ray microplanar beams: a radiosurgery approach with clinical potential. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:9709–14.
- Laissue JA, Bartsch S, Blattmann H, et al. Response of the rat spinal cord to X-ray microbeams. *Radiother Oncol* 2013;106:106–11.
- Potez M, Fernandez-Palomo C, Bouchet A, et al. Synchrotron Microbeam radiation therapy as a new approach for the treatment of radioresistant melanoma: potential underlying mechanisms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;105:1126–36.
- Bouchet A, Bräuer-Krisch E, Prezado Y, et al. Better efficacy of synchrotron spatially Microfractionated radiation therapy than uniform radiation therapy on glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95:1485–94.
- Regnard P, Duc GL, Bräuer-Krisch E, Troprès I, et al. Irradiation of intracerebral 9L gliosarcoma by a single array of microplanar X-ray beams from a synchrotron: balance between curing and sparing. *Phys Med Biol* 2008;21:53(4):861–78.
- Prezado Y, Renier M, Bravin A. A new method of creating minibeam patterns for synchrotron radiation therapy: a feasibility study. *J Synchrotron Radiat* 2009;16:582–6.
- Manchado de Sola F, Vilches M, Prezado Y, et al. Impact of cardiosynchronous brain pulsations on Monte Carlo calculated doses for synchrotron micro- and minibeam radiation therapy. *Med Phys* 2018;45:3379–90.
- Prezado Y, Dos Santos M, Gonzalez W, Jouvion G, Guardiola C, Heinrich S, et al. Transfer of Minibeam radiation therapy into a cost-effective equipment for radiobiological studies: a proof of concept. *Sci Rep* 2017;7:17295.
- Meyer J, Eley J, Schmid TE, et al. Spatially fractionated proton minibeam radiation therapy. *Br J Radiol* 2019;92(1095):20180466.
- Henry T, Ureba A, Valdman A, Siegbahn A. Proton grid therapy. *Technol Cancer Res Treat* 2017;6:749–57.
- Prezado Y, Jouvion G, Hardy D, Patriarca A, Nauraye C, Bergs J, et al. Proton minibeam radiation therapy spares normal rat brain: long-term clinical, radiological and histopathological analysis. *Sci Rep* 2017;7:1–7.
- Hornsey S, Alper T. Unexpected dose-rate effect in the killing of mice by radiation. *Nature* 1966;210(5032):212–3.
- Field SB, Bewley DK. Effects of dose-rate on the radiation response of rat skin. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med* 1974;26(3):259–67.
- Montay-Gruel P, Acharya MM, Petersson K, et al. Long-term neurocognitive benefits of flash radiotherapy driven by reduced reactive oxygen species. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019;116:10943–51.

38. Loo BW, Schuler E, Lartey FM, et al. Delivery of ultra-rapid flash radiation therapy and demonstration of normal tissue sparing after abdominal irradiation of mice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;98:E16.
39. Buonanno M, Grilj V, Brenner DJ. Biological effects in normal cells exposed to flash dose rate protons. *Radiother Oncol* 2019;139:51.
40. Spitz DR, Buettner GR, Petronek MS, et al. An integrated physico-chemical approach for explaining the differential impact of flash versus conventional dose rate irradiation on cancer and normal tissue responses. *Radiother Oncol* 2019;139:23-7.
41. Vozenin M-C, Hendry JH, Limoli CL. Biological benefits of ultra-high dose rate flash radiotherapy: sleeping Beauty Awoken. *Clin Oncol* 2019;31:407-15.
42. Beyreuther E, Brand M, Hans S, Hideghéty K, et al. Feasibility of proton flash effect tested by zebrafish embryo irradiation. *Radiother Oncol* 2019;139:46.
43. Diffenderfer ES, Verginadis II, Kim MM, Shoniyozov K, Velalopoulou A, Goia D, et al. Design, implementation, and in vivo validation of a novel proton flash radiation therapy system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020;106:440-8.
44. Vozenin M-C, De Fornel P, Petersson K, et al. The advantage of flash radiotherapy confirmed in mini-pig and Cat-cancer patients. *Clin Cancer Res* 2019;25:35-42.
45. Bourhis J, Sozzi WJ, Jorge PG, Gaide O, Bailat C, Duclos F, et al. Treatment of a first patient with FLASH-radiotherapy. *Radiother Oncol* 2019;139:18-22.
46. Billena C, Khan AJ. A current review of spatial fractionation: back to the future? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;104:177-87.