

PRECÍZIÓS MEDICINA ALKALMAZÁSA A SUGÁRTERÁPIÁBAN

Precision medicine in radiation oncology

Dobi Ágnes¹, Kószó Renáta Lilla¹, Besenyi Zsuzsanna², Gion Katalin^{2,3}, Hideghéty Katalin^{1,4}

¹SZTE SZAOK Onkoterápiás Klinika, Szeged

²SZTE SZAOK Nukleáris Medicina Intézet, Szeged

³Komplex Labor Diagnosztika Kft., Szeged

⁴ELI-ALPS Non-profit Ltd.

ÖSSZEFOGLALÓ – A sugárterápia, mint eliminatív kezelés, fontos elemét alkotja a komplex tumorelles terápiáknak. Már a kezdetektől az adott beteg anatómiájára, a tumor típusára alkalmazott, személyre szabott eljárásként fejlődött. A technológiai előrehaladás és a kutatási eredmények nyomán az utóbbi évtizedekben lehetővé vált az egyre pontosabb céltérfogat-kijelölés és az egyre szelektívebb dózisleadás. A sugárterápiában a precíziós orvoslás korában a technológiavezérelt kezelések, beleértve a fejlett képvezérlést és a részecsketerápiát, továbbá az új biológiai koncepciók bevezetése nagyságrendileg javíthatja a terápiás indexet, a tumorpusztító és az ép szövetet védő hatás arányát. Az egyedileg kijelölt tumor- és normálszövet, illetve az egyes szövetrészek sugárérzékenységi paramétereinek meghatározása, a várható hatások előrejelzése, követése jelenti a korszerű precíziós onkoradiológiát. Közleményünkben célul tűztük ki a különböző genomikai, radiomikai és funkcionális vizsgálatoknak, valamint a korszerű informatika segítségével feldolgozott adathalmazoknak a személyre szabott sugárterápia tervezésében, adaptálásában történő felhasználásának bemutatását.

Kulcsszavak: *precíziós medicina, sugárterápia, genomika, radiomika, funkcionális profilmeghatározás*

SUMMARY – Radiation therapy, as an eliminative treatment, is an important component of complex antitumour therapies. From the very beginning, it has evolved as a procedure applied to the anatomy and tumour type of a given patient, resulting in individually tailored radiation treatment. Technological advances and research results have made it possible in recent decades to delineate more precise target volumes and to make dose delivery more selective. In radiotherapy, in the age of precision medicine, technology-driven treatments, including advanced imaging and particle therapy, and the introduction of new biological concepts can greatly enhance the therapeutic index, the proportion of tumour destructing and healthy tissue protecting effects. Modern precision oncoradiology embraces the determination of radiation sensitivity parameters of the individually identified tumour- and normal tissues, as well as of certain tissue parts, and the prediction and monitoring of the expected effects. In our publication, we aimed to present the use of various genomic, radiomic and functional studies, and data sets processed with the help of modern informatics in the planning and adaptation of personalized radiotherapy.

Key words: *precision medicine, radiation therapy, genomics, radiomics, functional profiling*

Háttér

A sugárterápia, mint lokoregionális terápiás modalitás, az egyik leggyakrabban alkalmazott daganatellenes kezelési módszer, a tumorban szenvedő betegek 50-70%-a

részesül irradiációban [1]. A sugárkezelés paramétereinek meghatározása már a kezdetektől a beteg adottságainak megfelelően és a tumorjellemzők ismeretében egyénre szabottan történt [2]. A technológiai fejlesztések, így az intenzitásmodulált (IMRT) és a stereotaxiás besugárzás, hozzájárultak a dózis emeléséhez, ablatív, az immunrendszer működését stimuláló dózisok kiszolgáltatásához és a toxicitás csökkentéséhez. Másrésről azonban, az orvostechikai és informatikai fejlődés ellenére, a dóziselőírás a korábbi gyakorlatnak megfelelően, elsősorban empirikus alapokon nyugszik, azt főként a

Levelező szerző:

Dr. Dobi Ágnes,

SZTE SZAOK Onkoterápiás Klinika;

6720 Szeged, Korányi fasor 12.

E-mail: dobi.agnes@med.u-szeged.hu

tumor szövettani típusa és kiterjedése határozza meg (3). Amennyiben biológiai markerek alapján személyre szabott irradiáció révén mérsékelten, csak 5%-kal lehetne javítani a betegségkimenetelen, abból a populáció szintjén akár 50 000 tumoros beteg is profitálhatna (4). A precíziós medicina alapja, hogy különböző biomarkerek, molekuláris ujjlenyomatok és fenotípusok, valamint életmódbeli és környezeti tényezők prevencióba, kivizsgálásba és terápiába történő beépítése révén a betegek alcsoportokba sorolhatók fogékonyság, prognózis és a terápiára adott várható válasz szerint (5). A biomarkerek, a hagyományos tumorjellemzőkön és immunhisztokémiai jellemzőkön túl, lehetnek a daganat molekuláris, genomikai jellegzetességei, mint a mutációs státusz, a kópiaszám-változások, a génextpressziós mintázatok, a fehérjekifejeződés és a jelútaktivitás. Lehetnek radiomikai tulajdonságok, funkcionális profilok, például ex vivo esszék és betegekből származó tumormintaalapú modellek (organoidok, szferoidok és xenograftok) (6). Ma már matematikai és informatikai in silico módszerekkel is van lehetőség a tumorsejtek terjedésének és a rezisztencia kialakulásának modellezésére. Ehhez a betegellátók és matematikusok szoros együttműködése, a

nagy mennyiségű és változékony klinikai adat géptanulás-alapú feldolgozása szükséges (7).

A karcino-, valamint a patogenezis mélyebb megértése által a tumorbiomarkerek hozzájárulhatnak az intenzívebb, specifikus vagy kombinált kezelést igénylő, illetve a deeszkalált vagy mellőzött terápia mellett is jó kimenetelt mutató betegek azonosításában. Elősegíthetik mind a besugárzási céltérfogot, mind a kezelési szekvencia optimalizálását. Biomarkerekre van szükség továbbá az ép szövetek toleranciájának meghatározásához, így időben kiemelhetők a várhatóan súlyos toxicitást elszenvedő páciensek. A biomarkereket a sugárkezelés megkezdése előtt vagy az irradiáció folyamán lenne szükséges megismerni s követni, hiszen azok a kezelés során a tumor, illetve annak mikro- és makrokörnyezeti módosulásai révén igen változékonyak (8).

A sugárkezelés személyre szabásának lehetőségei

Az ionizáló sugárzás különböző atomi részecskéekkel, különböző technikákkal végezhető. A teragnosztika előrehaladásával egyre tumorspecifikusabb vivőmolekulához kötött alfa-, béta- vagy gamma-sugárzó izotóppal történhet radioaktív izotópterápia (9). A radiofarmakon oldott formájának intravénás vagy intraarterialis befeckendezése után felmérhető a tumor radiofarmakon-felvétele és ehhez igazítható a terápiás dózis. A brachytherápia korszerű formái fejlett képalkotáson alapuló, nagy konformitású, elhúzódó vagy rövid időtartamú dózisleadást tesznek lehetővé. Teleterápia során választható az energiahordozó atomi részecske (elektron, foton, neutron, proton, különböző ionok, például szén-ion), amelyek mindegyike eltérő fizikai tulajdonságú, és egyes típusai különböző biológiai hatékonyságúak. A tumorok nagy többsége jól kezelhető a széleskörűen elérhető, korszerű lineáris gyorsítóval előállított, foton- és elektronnyalábokkal, amelyek intenzitásmodulálása, képellenőrzött kiszolgáltatása nagy szelektivitású dózisleadást, hatékonyságnövelő technikák alkalmazását (szimultán integrált boost, dóziszfestés) biztosít. A töltött atomi részecskék fizikai elnyelési karakterisztikája ezen túlmenően nagyságrendekkel növeli a szelektivitást, és csökkenti a késői tumorindukció valószínűségét az ép szövetekben. Így kritikus helyen lévő, sugárérzékeny struktúrákkal övezett daganatok esetén (például agytörzs, szem) töltött részecske- (például proton-) terápia a választandó sugárminőség. Sugárrezisztens daganatok (például osteosarcoma, chordoma, vesesejtes tumor), illetve individuálisan meghatározott rezisztencia esetén nagyobb biológiai hatékonyságú részecskével történő besugárzás, neutron-, nehézion-terápia választható (10). A sugárkezelés térbeli optimalizációján túl a terápia dozírozása és időbeli meghatározása a másik

Legfontosabb megállapítások

- Sugárterápia személyre szabása során, az egyedi besugárzástervezésen túl, individuálisan választható a sugárminőség, besugárzási technika, dózis eszkaláció/redukció, dózis-festés, sugárérzékenyítő, sugárvédő vegyületek alkalmazása a tumor és az ép szövetek sugárérzékenységi paramétereinek meghatározása alapján.
- A sugárkezelés individualizálását lehetővé tevő biomarkerek lehetnek a daganat – tumormintákból, testfolyadékokból (vér, nyál, vizelet, széklet, könny, liquor) meghatározott – molekuláris, genomikai jellegzetességei, így a génextpressziós mintázatok, a mutációs státusz, a kópiaszám-változások. Továbbá fehérjekifejeződés, jelátviteli útaktivitás, mikrobiomelemzések, radiomikai tulajdonságok, multiparametrikus, sorozatos képelemzések, valamint funkcionális profilok, például ex vivo esszék és betegekből származó tumormintaalapú modellek (organoidok, szferoidok és xenograftok).
- A sokrétű molekuláris, multiomikai adatok és ezek mély tanuláson alapuló számítógépes feldolgozása lehetővé teszi a besugárzási paraméterek optimalizálását az adott tumor lokoregionális eliminálása céljából a legnagyobb elérhető normálszövet kímélete mellett.
- A sugárkezelés időben meghatározott folyamat, amely során lehetőség van a morfológiai és a molekuláris változások monitorozására, a kezelés személyre szabott adaptálására.

igen fontos egyénre szabható faktor. Hiperfrakcionálás, akcelerált sugárkezelés, hipofrakcionálás alkalmazható, illetve frakció dózis-növelés, amely ma már standard klinikai protokollok része, például emlőrák, prosztatákarcinóma esetén. Sugárrezisztens daganatok kezelési hatékonysága szelektív, egyszeri vagy kevés frakcióban végzett stereotaktikus ablatív sugárkezeléssel (SABR, SBRT) növelhető. A szabadoxigén-gyök-képződés mellett az SBRT egy frakcióban >10 Gy vagy kettő-négy frakcióban 20-60 Gy dózissal súlyos érkárosodást okoz, ami a daganatsejtek közvetett halálához vezet, továbbá károsíthatja a perivascularis résben elhelyezkedő sugárrezisztens őssejteket és a szfingomielinsav-ceramid lipid útvonal aktiválásával fokozott apoptózist okozhat. Humán papillomavírus- (HPV-) pozitív orofaringeális tumorkor esetén pedig a kezelés intenzitáscsökkentésére (kemoradioterápia helyett egyedüli sugárkezelés, öszsdózis-redukció) irányuló klinikai vizsgálatok vannak folyamatban.

Végül az egyik legizgalmasabb és egyénileg alkalmazható, végtelen variációs lehetőséget biztosító területe a radioterápiának az ionizáló sugárzás kombinálása sugárérzékenyítő, illetve sugárvédő vegyületekkel. Először a szimultán kemoradioterápia szupraadditív hatása bizonyosodott be. Daganatsejt-szinkronizáló, sugárérzékeny sejtciklusban megállító, együttes dezoxiribonukleinsav- (DNS-), illetve membránkárosító hatású, valamint repairgátló, apoptózisserkentő citosztatikus vegyületekkel értek el sugárhatalmas fokozást. Legújabb kutatások szerint a sugárérzékenyítő anyagok három csoportba

oszthatók: kis molekulák (például: paclitaxel, docetaxel, mitomicin-C), makromolekulák és nanoanyagok (például: arany, ezüst, platina, nano-C60), illetve sugárhatalmas-fokozó molekuláris célpontok aktiválása/gátlása [11], [1. táblázat]. Sugárvédő anyagok sugárkezelés előtti alkalmazásával a normálszövetek DNS-károsodásának mértéke csökkenthető, például a szabad gyökök megkötésével [amifosztin, glutation, PUMA [p53 upregulated modulator of apoptosis] -gátlók, SOD [szuperoxid-dizmutáz] -utánzó, génterápia, rekombináns MDR1 génterápia], míg a radiomitigátorok adása a besugárzást követően történik, a celluláris választ csökkentik például a sejthalálútvonalak elnyomásával (palifermin, repifermin, pifithrin- α pifithrin- μ m). Klinikai vizsgálatok során ígéretesek a gyulladáscsökkentők, angiotenzin-konvertálóenzim- (ACE-) gátlók, citokinek alkalmazása is [12, 13]. Ígéretes ép szöveti károsodást csökkentő eljárásnak bizonyul a FLASH- (villanó) besugárzás és a térbeli frakcionálást eredményező mikronyaláb-technika [1. ábra].

Genomikai vizsgálatok

Eltérő és azonos szövettani eredetű tumorkor között is megfigyelhető az intrinszik radioszenzitivitás intertumoralis heterogenitása, vagyis az ugyanazon klonogén sejt-túlélésre gyakorolt hatásához szükséges dózis különbözősége. Régóta ismert bizonyos génmutációk prediktív szerepe. Például májajttétek stereotaxiás besugárzását követően a KRAS- és p53-mutáns daganatok egyéves lokális kontrollráta 20%-nak bizonyult, míg az összes

1. táblázat. Egyénre szabott sugárkezelés faktorai

Sugárkezelés paraméterei	Sugárhatalmas befolyásoló tumorsejt/tumoröszejt jellemzők	Sugár tumorsejt-károsító hatás fokozása	Molekuláris folyamatok befolyásolása
Sugárminőség: foton, proton, szénion	sugárrezisztencia	érzékenyítés/nagy frakció dózisok/biológiailag hatékonyabb sugárminőségek alkalmazása	túlélési szignálgátlás mTOR, PI3k, NF- κ B epithelsejt-pusztítás, epithelsejtapoptózis-indukció SMA-CER
Frakcionálás: konvencionális hiperfrakcionált hipofrakcionált	anyagcsere-változás	energianyero folyamatok csökkentése	tumoranyagcsere-gátlás: MCT1-, MCT4-gátlók
Dózis: öszsdózis frakció dózis	immunrendszer előli „rejtőzés”	immunválasz fokozása	CTLA4i, anti-PD-1, anti-PDL-1
	fokozott proliferáció	repopuláció csökkentése	növekedési faktor gátlása EGFRi, MAPKi
Technika: izotópterápia brachytherápia teleterápia 3DCRT IMRT SRS SBRT/SABR	inváziós képesség	mikrokörnyezet modulálása	chemokín, integringátlás
	hypoxia/kóros angiogenezis HIF-1 α , CA9, UPR	mikrobiom optimalizálása	antihypoxia: VEGF-gátlók, bevacizumab, tirozinkináz-gátlás
	kezelési károsodás javítása	DNS/lipidanyagcsere helyreállítás gátlása apoptózisfokozás	DNS-károsodás javítás-gátlás: PARP, ATR, Chk1, DNS-PK gátlók

tumor esetén ez 69% volt, így az e mutációkat hordozó tumorkok sugárkezelése esetén szükség lehet dóziszintenzifikációra, illetve kemoterápia vagy ataxia teleangiectasia mutated (ATM) kinázgátló hatóanyag hozzáadására a radioszenzitivitás emelése céljából (14).

1. ábra. Sugárkezelés személyre szabása



Széles körű preklinikai vizsgálatok történtek a sugárterápiában felhasználható genetikai biomarkerek azonosítása céljából. Az első pan-cancer genomikai radioszenzitivitási ujjlenyomat-vizsgálat az amerikai Nemzeti Rákintézet (National Cancer Institute) – NCI 60 panel 35 tumorsejtvonalának felhasználásával, génexpressziós adatok és a 2 Gy dózist túlélő sejtfractions (SF2-érték) kombinációján alapult. A klasszifikációs rendszer 22 sejtvonal esetén prediktív volt az SF2 szempontjából, és az RbAp48, RGS19 és R5PIA gének expressziója korrelált a sugárérzéketységgel, az eredményeket azonban későbbi kutatások nem tudták reprodukálni (15). Hasonló megközelítést alkalmaztak NCI-60-sejtvonalakon nemcsak az intrinszik radioszenzitivitással kapcsolatos génkifejeződési profil, hanem a sugárkezelés hatására létrejövő, a posztirradiációs túléléssel összefüggő génkifejeződési változások vizsgálata céljából is, amelyek különböző tumortípusok esetén is hasonlóak, a p53-státusszal összefüggők voltak. A vizsgálat alapján a sugárkezelésre adott válaszárt konzervált génkészlet lehet felelős. Egy átfogóbb, 500 sejtvonalon alapuló vizsgálat azonban azt igazolta, hogy a sugárérzéketységet jelentős genetikai variációk jellemzik sejtvonalnemzetségeken belül és azok között is, illetve azonosítottak a sugárérzéketységgel összefüggő génexpressziós változásokat, valamint szomatikus kópiaszám-változásokat és génmutációkat is, amelyek

korreláltak a posztirradiációs túléléssel (16). Ezen *in vitro* vizsgálatok alapján bizonyos genomikaiprofil-meghatározásokat biztató eredménnyel tesztelnek klinikai vizsgálatokban. Az egyik legintenzívebben vizsgált tumortípus az emlőrák, amely egyes altípusainak lényegesen eltérő az *in vitro* sugárérzéketysége, ami a klinikumban is megerősítést nyert (10, 17). A sugárkezelés a betegek egy részénél elhagyható (70%), elegendő a műtét, egy részüknél sugárkezelés ellenére is recidívál (10%), a betegek 20-30%-ának pedig egyértelműen szükséges az irradiáció (18). Genomikai vizsgálatok alapján jól elkülöníthetők ezen alcsoportok (2. táblázat). Alacsony Oncotype Dx rekurrenciapontérték (recurrence score – RS) esetén postmastectomiás sugárkezelés után szignifikánsan kedvezőbb a teljes túlélés, mint besugárzás nélkül, de a postablatiós irradiáció nem hozott szignifikáns előnyt közepes és alacsony RS esetén (17). A dán DBCG-RT génprofil prediktív volt a postablatiós besugárzás által eredményezett terápiás haszonnal, valamint prognosztikus a lokoregionális kontrollal kapcsolatosan. Lokoregionális kiújulás szempontjából magasabb kockázatúnak bizonyultak a nem luminalis ER-tumorkok, míg alacsony rizikójúnak a luminalis A szubtipusú daganatok (19).

In vitro kutatások lehetővé tették klinikumba áttételt, különböző tumortípusokban is alkalmazható, multigén teszt fejlesztését. Az NCI-60 panel 48 tumorsejtvonalának SF2-értékeit vizsgálva génexpressziós analízissel 10, a sejtciklusban, DNS-károsodásra adott válaszbán, hisztondeacetylációban, proliferációban és apoptózisban részt vevő jelutakkal asszociált gén (AR, cJun, STAT1, PKC, RelA, cABL, SUMO1, CDK1, HDAC1 és IRF1) intrinszik radioszenzitivitással való kapcsolatát igazolták. Az eredmények alapján hozták létre a sugárérzéketységi indexet (radiosensitivity index – RSI) (19), amely független a tumorlokalizációtól, és sugárkezelést követően prediktívnek bizonyult nyelőcső-, rectum-, fej-nyak, prosztata-, pancreas- és vastagbél-daganatok, glioblastoma és nem kissejtes tüdőrák esetén (15). Emlődaganatoknál az RSI alapján sugárérzéketys és posztoperatív irradiációban részesült betegeknél javult az ötéves rekurrenciá és távoli áttétmentes túlélés, nem volt azonban különbség a nem sugárkezelte radiorezisztens és -szenzitiv betegcsoportok túlélése között. Összefüggést mutatott az ösztrogénreceptor- (ER-) státusszal is: az RSI alapján radioszenzitiv betegeknek hosszabb volt a távoli áttétmentes túlélése az ER+ csoportban. Az RSI továbbá képes volt azonosítani egy magasabb lokális recidívakockázattal jellemezhető radiorezisztens alcsoportot tripla negatív emlőrák, illetve egy, a dóziseszkalációból valószínűleg profitáló sugárrezisztens alcsoportot luminalis típusú emlődaganat esetén (20). Egy további kutatásban a DNS-károsodásra adott válaszbán és a sejtciklusban részt vevő 51 gének

2. táblázat. Sugárkezelés kimenetelének előrejelzésére alkalmazható multigén vizsgálatok

Genomikai teszt	Módszer	Klinikai alkalmazás	Validálás
Oncotype DX	21 génexpresszió-meghatározás	postablatiós irradiáció eredményezte túlélési előny prediktora lehet	emlőrák
DBCG-RT	4 gén osztályozó (Danish Breast Cancer Group)	sugárkezelésből profitáló betegek előrejelzése	emlőrák
Radiation Sensitivity Index (RSI)	10 génexpressziós profil	sugárrezisztencia előrejelzése	nyelőcső-, rectum-, fej-nyak, pancreas, prostata-, vastagbél-, nem kissejtes tüdőrák, glioblastoma
Radiosensitivity and Immune Gene Signature	3 tanuló adatbázis alapján fejlesztett	a sugárzáskezelés előnyt jelentő és rezisztens csoportok azonosítása	emlőrák (Molecular Taxonomy of Breast Cancer International Consortium)
Radiation Sensitivity Signature (Radiotype DX)	51 génexpresszió meghatározása	a sugárzáskezelés előnyt jelentő és rezisztens csoportok azonosítása	emlőrák
Adjuvant Radiotherapy Intensification Classifier (ARTIC)	27 génexpressziós profil	a sugárzáskezelés előnyt jelentő és rezisztens csoportok azonosítása	emlőrák
GARD prognosztikai index	az RSI 10 génes vizsgálat +lineáris kvadratikus modell	sugárkezelés kimenetelének prediktora	tüdő-, hasnyálmirigy-, emlőrák, glioblastoma

ujjlenyomatot határoztak meg, amelynek validációja két független, emlőmegtartó műtéten és posztoperatív sugárkezelésen átesett emlőrákos betegek leleteit tartalmazó adatbázison is megtörtént. Az eredmények alapján a sugárérzékenységi jellemző (radiation sensitivity signature – RSS) informálhat arról, mely betegek fognak szerényen válaszolni a standard frakcionálási sémákon alapuló sugárkezelésre. Az RSS Radiotype Dx néven került piacra, és jelenleg külső validációja zajlik randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatból származó szövetminták és betegadatok felhasználásával. Az Adjuvant Radiotherapy Intensification Classifier (ARTIC) validációja egy svéd vizsgálatban történt, amelyben a betegeket posztoperatív emlőállományi irradiációval vagy a nélkül kezelték. Az ARTIC magas prognosztikus értékűnek bizonyult a lokoregionális recidívák és prediktívnek a besugárzás által hozzáadott haszon szempontjából [21]. A sugárkezelés klinikai hatásosságának individualizált kvantitatív mérőmódszere az RSI és a lineáris-kvadratikus modell egyesítéséből származó genomikusan korrigált sugárdózis (genomic adjusted radiation dose – GARD), amelyet a prospektív, observációs Total Cancer Care vizsgálat adatai alapján több mint 800 tumormintára meghatároztak, és a kimenetel független prediktorának bizonyult tüdő-, hasnyálmirigy-, emlőrák és glioblastoma esetén. Nem értékelték azonban besugárzásban nem részesült betegek adatait, így nem igazolták a GARD prognosztikus potenciálját, valamint nem történt külső validáció sem [22, 23]. Géncsoportok helyett számos vizsgálat fókuszál individuális biomarkerek és azok sugárterápiára adott tumor-

válással való korrelációs potenciáljára. Emlőrákban a Holiday-junctiót felismerő fehérje hírvívő (messenger, mRNS) prognosztikus lehet a betegségmentes és a teljes túlélésre, és prediktálhatja a sugárérzékenységet. A peroxiredoxin-I magas citoplazmatikus expressziója a besugárzás utáni megnövekedett lokális recidívák kázattal, a 26S proteoszóma nonadenozin-trifoszfátáz alegység magasabb kifejeződése az adjuváns sugárkezelés utáni magasabb helyi kiújulási incidenciával korrelál. Utóbbi esetében a sugárkezelésben nem részesült betegeknél nem mutatkozott összefüggés, így prediktív biomarker lehet [16].

Vírusfertőzések

A HPV-fertőzés számos virális gén, így az E6 expresszióját eredményezi. Preklinikai adatok alapján a HPV+ fej-nyaki laphámrákok DNS-javító kapacitása, kettős szálú töréseket javító képessége csökkent [6, 24]. Az E6 fehérje a p53 tumorsuppresszorhoz kötődik, annak degradációját és p16-overexpressziót előidézve. A p16 erős prognosztikus biomarker, amelynek IHC-alapú kimutatása révén azonosíthatók a kemoradioterápia után hosszabb progressziómentes túlélést mutató HPV+ orrgarat- és anális daganatos betegek [24]. További genomikai vizsgálatok tárgyát képezi a mutációs mintázatok különbségeinek azonosítása a HPV-positivitás alapján definiált betegcsoportokon belül és azok között, így a foszfatidilinozitol-3-kináz (PI3K) jelátviteli útvonal mutációi a klinikailag alacsony rizikójú és a TP53-mutációk a magas kockázatú betegcsoportban [24]. Ugyanakkor

a HPV-betegcsoportban alacsony őssejtmarkerszint és hypoxiaprofil esetén is kiváló a prognózis. Számos kutatás van folyamatban azon, egyéb rizikófaktorral nem rendelkező HPV+ alcsoport meghatározására, akik biztonságosan kezelhetők deeszkálált dózisú sugár- és/ vagy kemoterápiával [6, 14, 24].

Az orrgaratrákok kialakulásának egy további kóroki tényezője az Epstein-Barr-vírus- (EBV-) fertőzés. A betegek zöménél a plazmában kimutatható a virális DNS, amelynek magasabb preterápiás titerje (>1500 kópia/ml) kedvezőtlenebb sugár- és kemoterápia utáni kimenetellel társul III. és IV. stádiumú orrgarattumrok esetén. Azon betegek túlélése rövidebb, akiknél az irradiáció után perzisztálisan kimutatható EBV-DNS, azokhoz viszonyítva, akiknél nem. A poszterápiásan jelen lévő EBV-DNS tehát eszkalált kezelést tehet szükségessé [25, 26].

Repopuláció

A radierezisztencia hátterében állhat az egyes frakciók közötti gyorsult sejtnövekedés vagy a túlélő tumorössejtek kisebb mértékű pusztulása is, amely a tumorössejtek epidermalis növekedési faktor receptor (epidermal growth factor receptor – EGFR) expressziójával látszik összefüggeni. Biomarkere a teljes kezelési idő hosszának növekedésével romló tumorkontroll vagy az IHC-val kimutatott EGFR-kifejeződés lehet, a tumormegkettőződési idő nem bizonyult kellően erőteljes biomarkernek az egyénre szabott kezelési terv megalkotásában. Erős evidenciák fej-nyaki laphámrákok, nem kissejtes és kissejtes tüdődaganatok, valamint méhnyaktumrok esetén állnak rendelkezésre [24]. Lokoregionálisan előrehaladott fej-nyaki laphámrákoknál a sugárkezelés EGFR-inhibitorokkal való kombinációja javította a tumorkontrollt és a teljes túlélést is az önmagában alkalmazott sugárkezeléshez képest [27], de az EGFR/PI3K/Akt/mTOR jelátviteli útvonal modulációja további tumorlokalizációkban is mutatott terápiás előnyt. A germinális BRCA1-2 mutációt hordozó tumorkok alternatív DNS-javitó mechanizmusokra támaszkodnak, hatékonyabban korrigálják az irradiáció okozta DNS-károsodást is. A poliadenozin-difoszfát-ribóz-polimeráz (PARP-) inhibitor niraparib növeli a sugárérzékenységet tripla negatív humán emlőráksejtvonalakban [16]. A rezisztencia áttörésének további módja a teljes kezelési idő rövidítése, a hipofrakcionálás lehet [24].

Hypoxia

Míg az oxigénkoncentráció (pO_2) normális szövetekben hozzávetőlegesen 10-80 Hgmm, addig a szabályozatlan sejtsztódású területeken hypoxia jön létre, ahol ez az érték <5 Hgmm, indukálva a (hypoxia inducible factor)

HIF1-alfa expresszióját. Ez elősegíti a vascularis endotelnövekedési faktor által mediált abnormális tumorangiogenezist. Akut és krónikus hypoxia együttesen is fennállhat ugyanannál a tumornál, illetve annak hypoxiás területein. Gyakran diffúzan figyelhető meg, ritkábban a nekrotikus részek körül. Egyre több a bizonyíték arra, hogy a hypoxia több mechanizmuson keresztül befolyásolja a rák kimenetelét, ideértve a gyulladást, ami elősegíti a malignus progressziót. Közvetlenül csökkenti továbbá a sugárkezelés hatékonyságát, mivel kevesebb oldott oxigén mellett kevesebb szabad gyök képződik, amely miatt a sejtek ellenállóbbak lesznek. A tumorhypoxiát csökkentő szerek fejlesztése a sugárterápia területén rendkívül ígéretes a terápiás index és a tumorkontroll további javítása miatt. Az erythropoiesis, angiogenezis, epithelialis permeabilitás és az értónus fokozódása egyaránt hozzájárulhat a hypoxiás területek reoxigenizációjához, ezáltal a sugárkezelés hatékonyságának fokozásához. Léteznek hypoxiás radioszenzitizátorok, a hypoxia által aktivált prodrugok és molekuláris célzók, amelyek elsősorban a daganat hypoxiás részein hatékonyak, míg más megközelítések szerint a daganat oxigénellátottságát kell növelni, és ezt követően a tumor hypoxiája és sugárrezisztenciája csökkenthető. Az oxigénellátottság növelését kezdetben hyperbaricus oxigénterápiával, vérátömlesztéssel, eritropoetin adásával próbálták fokozni, azonban jelentős javulást nem értek el. Klinikailag legsikeresebbnek a karbogén (95% normobaricus oxigén+5% szén-dioxid) kombinációja nikotinamiddal (BCON, ARCON) mutatkozott. A karbogén a diffúziós problémákkal járó idült hypoxia kezelésére, míg a nikotinamid a hypoxia akut komponensének leküzdésére szolgál. Az allosztérikus hemoglobinmódosítók a hemoglobin mio-inozitol-triszpirofoszfát (ITPP) szintjén lokálisan növelik a pO_2 -t hypoxiás daganatokban (például: transz-nátrium-krocetinát – TSC). Hypoxiás radioszenzitizátorok (például: nitroimidazolok) alacsony pO_2 -körülmények között biokémiaileg redukálódnak, citotoxinokká válnak, és ezért toxikusabbak a hypoxiás, mint a normoxiás sejtekre. Öt különböző kémiai részt használtak prodrugként hypoxiás körülmények között történő bioredukcióhoz. Idetartoznak a nitrocsoportok (például nitroimidazolok), kinonok (például mitomicin C), aromás N-oxidok (például tirapazamin), alifás N-oxidok (például AQ4N) és átmeneti fémek (például kobalt-(III)- és réz-(II)-komplexek). Normoxikus körülmények között a kezdeti reakció reverzibilis, míg hypoxiás körülmények között ezek a prodrugok stabil citotoxinokká válnak, és mono-/di- funkcionális DNS-alkilátorokként, intra- és szálközi keresztköttökként, valamint DNS-száltörökként működnek, vagy károsítják a megfelelő DNS-ben részt vevő specifikus enzimeket (például: topoizomeráz-III). Számos klinikai vizsgálat van folyamatban a molekulárisan célzott szerek közül a HIF-1-útvonal célzására,

az általa irányított rezisztenciamechanizmusok szabályozása miatt (például: PI3K/AKT/mTOR, Ras/Raf/MEK/ERK). A HIF-1 célzott terápia érzékenyítheti a sugárrezisztens sejteket az ionizáló sugárkezelés által kiváltott sejthalálra, vagy egyszerűen megcélozhatja az agresszív hypoxia által kiváltott fenotípust. A daganatmetabolizmust célzó kezelések közül számos vizsgálat van szintén folyamatban – oxigén elérhetőségének növelése az oxidatív foszforiláció megcélzásával, mitokondriális komplexek gátlásával (például: metformin, papaverin, arzén-trioxid, NSAID-ok) (2. ábra) (28).

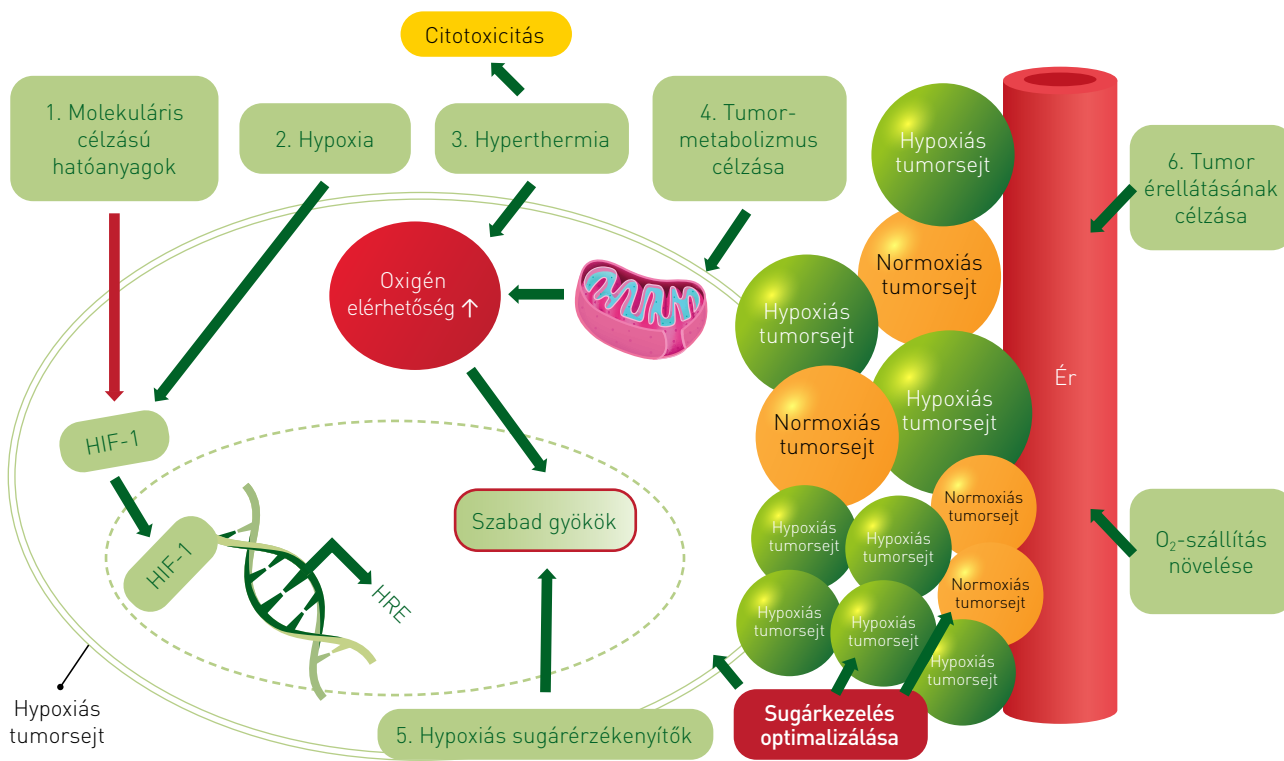
Mikrobiomika

A humán mikrobiom az emberrel élő, elsősorban baktériumok, továbbá archeák, gombák és vírusok genetikai állományának összességét jelenti, amelyet nagy áteresztőképességű szekvenálással detektálhatunk (29, 30). A sugárhatásra bekövetkező mikrobiomváltozás, a diszbiózis során a kórokozó fajok felszaporodása is hozzájárul az alkalmazott kezelés szövödményeinek súlyos-

bodásához, így a sugárzás által kiváltott szájnyalakártya-gyulladás. A szájüregi mikrobiom és a fej-nyaki daganatok közötti kölcsönhatás jobb megértése fontos lépést jelenthet ennek az erősen rosszindulatú daganatnak a hatékonyabb kezelése felé (31). Preklinikai vizsgálatban a szájüregi mikrobiotaváltozások és a colorectalis daganatok sugárkezelésre adott válaszáinak összefüggéseit mutatták ki. Az egérmodellen végzett kísérletben a buccalis *Fusobacterium nucleatum* a colorectalis carcinoma helyére vándorol, és rontja a sugárterápia hatékonyságát és prognózisát. Egy specifikus antibiotikum, a metronidazol alkalmazása megszünteti az orális mikrobiom fluktuációjának káros hatásait a rectumtumor sugárkezelésére (32).

A bélmikrobióta diszbiózisa fontos szerepet játszik a radiogén enteritis kialakulásában. A kismencedei-abdominalis sugárzás megváltoztatja a bélmikrobióta összetételét, csökkenti diverzitását, ami elsősorban a *Lactobacillus* spp. és *Bifidobacterium* spp. csökkenésében mutatkozik meg, valamint az *Escherichia coli* és a *Staphylococcus* spp. felszaporodásához vezet. A

2. ábra. Tumorhypoxiát befolyásoló mechanizmusok. A molekuláris célzású hatóanyagok (1.) és a hypoxia (2.) a HIF-1-rendszeren keresztül hatva vezetnek HRE-képződéshez. A hyperthermia (3.) citotoxikus hatásán túl, a tumormetabolizmust célzó hatóanyagokkal (4.) együtt az oxigénelérhetőség javítása révén, szabad gyökök keletkezésének serkentésével hat, ugyanezeket szabadják fel a hypoxiás sugárérzékenyítő vegyületek (5.) is. A tumorszövetre érellátása révén (6.), a sugárkezelés optimalizálása által mind a hypoxiás (halványkék), mind a normoxiás (narancssárga) tumorsejtekre hatunk



Jelölések magyarázata: zöld nyilak = hatás/serkentés; piros nyíl = gátlás; HRE = hypoxiára válaszoló elem, a középső felnagyított hypoxiás tumorsejtben kettős vonallal a sejthártya, szaggatott vonallal a sejtmembrán. Forrás: Telarovic és mtsai, 2021 nyomán szerkesztve.

bél diszbiózisa súlyosbítja a radiogén bélnyálkahártya-gyulladást, gyengíti a bélhám gátfunkcióját, és elősegíti a gyulladásos faktorok expresszióját. A patogén *Escherichia coli* a claudin-1, az occludin és a ZO-1 átrendeződését és újraeloszlását idézi elő, amelyek a bélhámbarrier kritikus összetevői. A mikrobiom korrekciója probiotikumok, székletmikrobióta-transzplantáció (FMT) és antibiotikumok alkalmazásával hatékony módszer lehet a sugárzás által kiváltott bélgyulladás megelőzésében és kezelésében [33].

Tumorképződési jellemzők (radiomika)

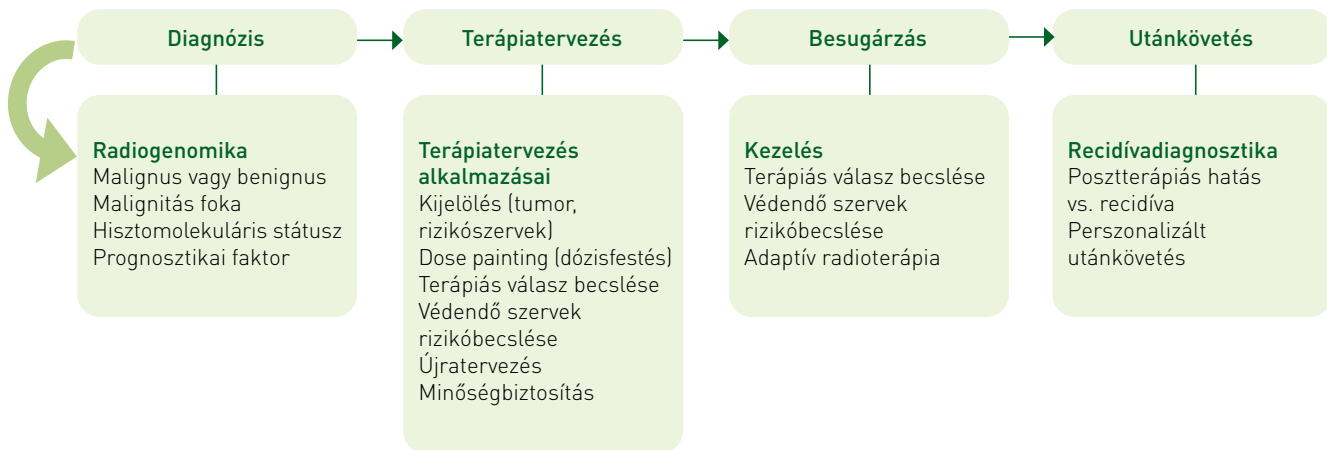
A radiomika célja karakterizálni és kvantifikálni a daganatok képi tulajdonságait, és összevetni ezeket a tulajdonságokat az elérhető genomikai és klinikai adatokkal, és ezáltal új radiomikai alapú biomarkereket definiálni. A radiomika noninvazív módon nyert, longitudinálisan felhasználható információkat szolgáltat, és szerepe van a radioterápia teljes munkafolyamata során [3. ábra] (6, 34).

A morfológiai és részben funkcionális radiológiai eljárások mellett (CT, mágneses rezonanciás képalkotás [MRI]) a molekuláris képalkotó vizsgálatok szintén gazdag radiomikai adatforrások. Egyszerű példája a radiomika alkalmazásának a pozitronemissziós tomográfia (PET-) alapú kvantitatív radiofarmakonfelvétel (SUV) mutatója, amely a leggyakrabban alkalmazott onkológiai radiofarmakon, a fluorodeoxiglükóz (FDG) felvétele számos daganattípusban prognosztikai tényező, prediktív biomarker [35]. A radiomika fejlődésével, az úgynevezett textúraanalízissel a tumor jellemzése nemcsak az anatómiára korlátozódik, hanem a képalkotó fenotípusok formájában számszerűsíthető sejtszintű és genomiai információkat is feltárhat. Minden egyes daganat a homogenitás, az alak, az infiltráció és a belső sugárérzékenység alapján külön fenotípusos tulajdonságokkal rendelkezhet. Még a klinikailag, radiológiai és patológiai hasonló tumorok is eltérő intratumoralis heterogenitással rendelkeznek, amelynek kimutatása a precíziós orvoslás egyik legfontosabb kihívása. A radiomika lehetővé teszi a daganatokon belüli sugárrezisztens szubklónok azonosítását, így a besugárzási tervek személyre szabhatók, hogy szelektíven növeljék a szubklónokban a dózist. Egyszerű példa, hogy a klinikai eredmények alapján, a tumoron belüli magasabb ¹⁸F-FDG-avid régiók nagyobb tumor- és strómasejtek arányát jelezhetik, és ezen altérfojtatok a dózisz-növelés lehetséges célpontjai lehetnek [36–38]. Sok tumor tartalmaz hypoxiás régiókat, amelyek a tumorsejtek sugárrezisztenciáját okozzák. A tumorhypoxia mérésére nem invazív, funkcionális képalkotáson alapuló módszerek is rendelkezésre állnak, mint például a ¹⁸F-fluoromizonidazol PET-képalkotás. Számos tanulmány összefüggést talált a sejtes hypoxiamarkerek megnövekedett szintje és a besugárzás utá-

ni rosszabb kimenetel között. PET-jelölt nitroimidazol vegyületek (például ¹⁸F-jelölt mizonidazol, fluoroazomicin-arabinozid vagy HX-4) segítségével pontosan meghatározható az intratumoralis rezisztens hypoxiás voxelek térbeli elhelyezkedése, amelyekben a dózis szelektíven növelhető. A tumorhypoxiát figyelembe vevő stratégiák közé tartozik továbbá töltött részecskék alkalmazása, valamint a tumorhypoxia visszafordítására vagy a hypoxiás sejtek sugárszenzibilizálására tervezett szisztémás szerek egyidejű alkalmazása, például olyan kemoterápiás ágensek adásával, amelyek hypoxiás körülmények között citotoxikus vegyületekké alakulnak át [6, 39].

A modern radiomika kvantifikálja az adott eltérések heterogenitását és térbeli komplexitását, molekuláris tulajdonságait, amelynek eredményeképpen óriási adathalmazok generálódnak, minden eltérést több száz vagy akár ezer paraméter is jellemezhet. A radiomika implementálása gépi tanulásos (ML) és mesterséges intelligencia (AI) algoritmusokban növelheti a módszer hatékonyságát, összefüggéseket azonosítva a radiomikai mutatók és genomikai, mikrobiomikai markerek, daganat-fenotípusok között [33]. A radiomika módszerével a legszéleskörűbben a tüdődaganatokat elemezték. Az egyik első, 2014-ben publikált robusztus tanulmány 1019 beteg bevonásával vizsgálta a CT-alapú radiomika értékét (440-féle jellemző alapján) a tüdőrák prognózisában. Aerts és munkatársai két független külső betegcsoportban találtak prediktív biomarkert [40]. A radiomikát a stereotaxiás besugárzást követő kimenetel modellezésére is használták: 2016-ban Huynh és munkatársai sikeresen jóslták a távoli áttétképzést radiomika segítségével még akkor is, ha a hagyományos klinikai jellemzők egyike sem volt prognosztikus [41]. 2018-ban Hosny és munkatársai a mélytanulás módszerét használták tüdőrák prognosztikájában: hét független adathalmaz felhasználásával, a túlélési ráta alapján a perszonalizált terápia céljából [42]. Xu és kollégái a betegek ismételt képalkotó vizsgálataiban a terápiás válasz megítélésére jellemző radiomikai markert vizsgáltak. III. stádiumú, kemoterápiával kezelt, nem kisbetűs tüdőrákos betegeket (n=179) vontak be, és a kétéves túlélésre dolgoztak ki radiomikai modellt. A mélytanulást a Lou és munkatársai által közzétett tanulmányban is alkalmazták a stereotaxiás sugárterápia utáni kimenetel előrejelzésére és a sugárdózis egyénre szabására. A megjelent tanulmányok a hagyományos, manuális radiomikától robusztusabb és stabilabb mélytanulási megközelítéseket használnak [43, 44]. Fejnyaki daganatokban az Aerts és munkatársai által 2014-ben közzétett tanulmány szerint a radiomikai modellezés szintén jó eredményt mutatott a betegség prognózisának megítélésében. Yu és munkatársai fejnyaki daganatokban a makroszkópos tumorvolumen (gross tumour volume – GTV) és nyirokcsomók információi alapján 1683 jellemzőt vizsgáltak a HPV-státusz előre-

3. ábra. Radiomika folyamata



jelzése céljából [45]. Kann és munkatársai 270 beteg CT-vizsgálatából 2875 nyirokcsomón betanított konvolúciós neurális hálózatot fejlesztettek ki annak meghatározására, hogy egy nyirokcsomó metasztatikuss-e vagy sem [46]. Ou és munkatársai radiomikai szignatúrát hoztak létre a teljes túlélés becslésére. A vizsgálatba 120 III-IVb stádiumú (TNM 2010) beteg adatait vonták be. 544 jellemzőt vontak ki, amelyeket 24 statisztikailag szignifikáns jellemzőre szűkítettek, ezekből radiomikai szignatúrapontszámot hoztak létre. A szignatúra az ötéves túlélést jó eredménnyel tudta megjósolni [47].

Az MD Anderson Cancer Center fej-nyaki kvantitatív képalkotó munkacsoportja szintén közzétett egy radiomikai szignatúrát, amelyet 465 orofaringealis rákos betegről készítettek IMRT-t követő kiújulás valószínűségének felmérésére. 134 radiomikai jellemzőt elemeztek primer GTV-ből, és döntési famodellezéssel két jellemzőre szűkítették. Eredményeik alapján az alacsony kockázatú betegeknél a helyi tumorkontroll öt év múlva 94% volt, míg a magas kockázatú betegeknél 62-80% [48].

A nyelvcsőrák esetében a radiomikát a műtét előtti kemoradiációra adott patológiai teljes válasz előrejelzésére használták. Van Rossum és munkatársai 217 beteg előkezelést megelőző ^{18}F -FDG-PET-je alapján alkottak modellt, amely 0,77-os C-indexet adott [49]. A radiomikát a sugárterápiát követő tüdőtoxicitás előrejelzésére is használták: Cunliffe és munkatársai sorozatos számítógépes mellkasi tomográfiát használtak, és összefüggést mutattak ki a radiomikai alapú jellemzők és a sugárterápiás dózis, valamint a nyelvcsőrák kemoradiációját követő sugárpneumonitis kialakulása között [50].

Egy újabb vizsgálatban Amyar és munkatársai 97, kemoradioterápiával kezelt beteg populációján kimutatták, hogy a kezelésre adott válasz előrejelzésére a kiindulási PET-re alkalmazott háromdimenziós (3D) konvolúciós neurális hálózat jó terápiás eredményt mutat, és a cél-

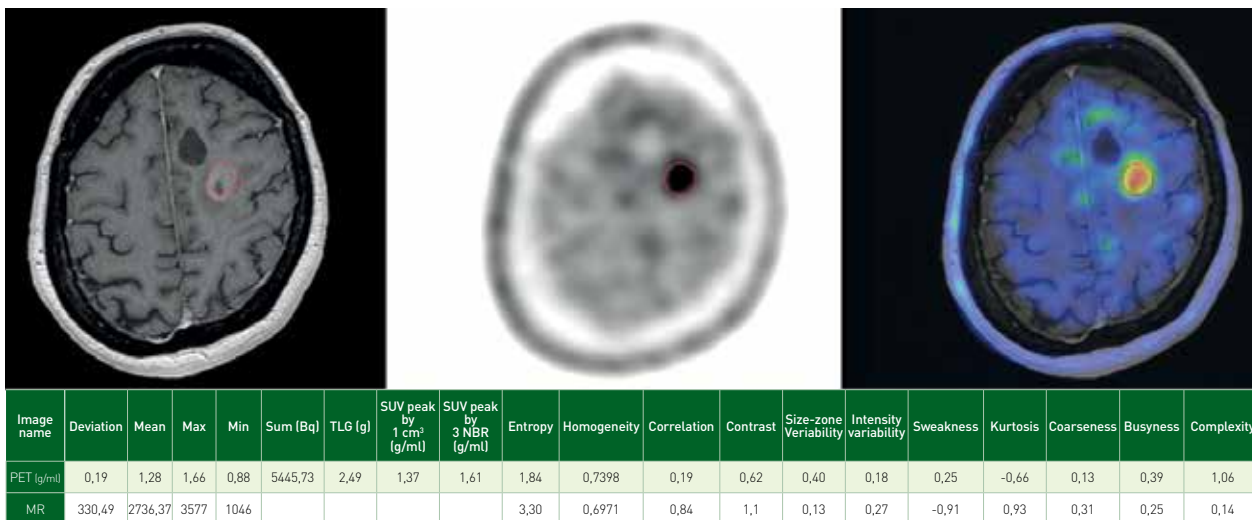
térfogat körüli margó hozzáadása növeli a 3D konvolúciós neurális hálózati modell pontosságát [48, 51]. Rectumrák esetén a radiomikát több tanulmányban is használták a neoadjuváns kemoradiációt követő patológiás teljes válasz előrejelzésére MRI és FDG-PET/CT segítségével. Egy MR-alapú tanulmány 222 beteget vont be a radiomikai szignatúra kialakításához 30 MRI-jellemzővel [52].

Néhány tanulmány vizsgálta a radiomika szerepét a sugárterápiával kezelt hasnyálmirigyrák esetében. Cui és munkatársai 2016-ban 139 beteget vontak be, stereotaxiás besugárzás előtti ^{18}F -FDG-PET alapján vizsgáltak radiomikai markereket. Hét jellemzőből álló szignatúrát hoztak létre a tumor fenotípusának jellemzésére, amely szignifikánsan összefüggött a teljes túléléssel [53]. Cozzi és munkatársai 100, stereotaxiás besugárzással kezelt betegből álló kohorszon a túlélés prediktív radiomikai markerét vizsgálták [48].

Agyi áttétek esetében Cha és munkatársai mély tanulási hálózat segítségével a stereotaxiás besugárzást követően a terápiás válasz becslését vizsgálták jó eredménnyel. Több tanulmány, köztük Peng és munkatársai 66 beteg 88 laesiójában a progresszió és a radionekrózis megkülönböztetésére használta jó eredménnyel a radiomikaalapú elemzést, az agyi metasztázisok stereotaxiás sugárkezelése után [4. ábra] [48, 53].

Az adaptív újratervelés a sugárkezelés során végzett ismételt képalkotás alapján lehetővé teszi a maximális dózisleadást a viabilis tumoros területekre, miközben kíméli a normális szöveteket azokon a területeken, ahol a daganatszövet már regrediált. Továbbá az ismételt képalkotók adatainak részletes elemzése kiegészítve liquidbiopsziák multiomikai analízisével, úgynevezett komplex spektrális ujlyenyomat-vizsgálatokkal nagymértékben növeli az individuális faktorok és a terápia hatására bekövetkező változások komplex jellemzését, a terápia adaptív személyre szabásának lehetőségét.

4. ábra. WHO grade IV. glioblastoma (IDH vad típus) három hónappal a műtétet követően készült ^{18}F -DOPA PET és MR-fuzionált képei a kijelölt ROI-n belül különböző radiomikai paraméterekkel



Sugárérzékenység jellemzése funkcionális modellekkel

Az egyénre szabott sugárkezeléshez a sejtminták molekuláris jellemzésén túl a primer tumor sugárérzékenységének meghatározására szolgáló funkcionális vizsgálatok is jelentősen fejlődtek az utóbbi évtizedekben. Idetartoznak a különböző *ex vivo* vizsgálatok, a betegből származó modellek, sejtvonalak, organoidok, xenografok. Számos tanulmány azonosított összefüggést az *ex vivo* besugárzott primer tumorsejtek megnövekedett klonogén túlélése és a sugárkezelés rosszabb klinikai kimenetele között [54, 55]. Ugyanígy a primeren betegből izolált, tenyésztett szövetkultúrák besugárzása után a DNS-javítási pontok fluoreszcens IHC-jelölésével mennyiségileg is jellemezhető az egyes sejtek reparációja, amely potenciális biomarkerként előre jelezheti a sugárérzékenységet [56]. A kétdimenziós *in vitro* sejtenyészeteknél sokkal ígéretesebbek a releváns tumorbiológia több elemét tükröző organoid, szferoid és xenografmodellek [57]. A betegek tumorából származó organoid tenyészetek rendkívül jól használhatók *in vitro* szűrési platformként, és nagyon ígéretes eredményeket értek el számos daganat esetében. Kimutatták, hogy az organoidok fenntartják az eredeti szövet általános genetikai jellemzőit. Mindazonáltal ezekből a modellekből hiányzik az élő szervezetben megfigyelt összetett kölcsönhatás, és nem teszik lehetővé például a rák döntő jellemzőinek értékelését, mint például a metasztatikus vagy angiogén potenciál. Ezért vetődött fel a betegből nyert tumorminta sejteinek *in vitro* szaporítása után a daganat befogadó élő állatba ültetése.

A betegből származó xenograf, PDX (patient derived xenograf) állatba ültetése rendkívül hatékony modell, mivel megőrzi az egyes daganatok genetikai jellemzőit, és a PDX-moddal még a tumormintán belüli heterogenitást is megjeleníti (intratumorális heterogenitás). PDX-modelleket sikeresen hoztak létre emlő-, prosztatá-, hasnyálmirigy-, vastag- és végbél-, tüdő-, agy és sok más daganatos megbetegedés esetén gyógyszerbiztonsági és -hatékonysági vizsgálatokhoz, valamint bizonyos rákellenes szerekre adott személyre szabott reakciók vizsgálatához. Mivel a PDX *in vitro* tenyésztési lépések nélkül is passzálható, a PDX-modellek lehetővé teszik a betegek daganatainak szaporodását és expanzióját anélkül, hogy a tumorsejtek több generáción keresztül jelentős genetikai transzformációt okoznának. A PDX-modelleken belül a daganatsejtek fiziológiailag releváns tumor-mikrokörnyezetben szaporodnak, amelyek utánozzák a beteg elsődleges daganatának helyén található oxigén-, tápanyag- és hormonszinteket. Ezenkívül a beültetett tumorszövet fenntartja a beteg genetikai és epigenetikai rendellenességeit, és a xenografiszövet kivágható úgy a betegből, hogy magában foglalja a környező humán strómát. Ennek eredményeként számos tanulmány azt találta, hogy a PDX-modellek hasonló választ mutatnak a rákellenes szerekre, mint annak a betegnek a tényleges klinikai tumorválasza, akitől a tumorminta származik. Az egérxenograf a legszélesebb körben használt és validált komplex modell a terápiára adott válasz előrejelzésére. A daganatsejtek szaporítása és a terápiás lehetőségek értékelése azonban hónapokig is eltarthat. Ezért az egér-PDX-modell alkalmazhatósága korlátozott, általában nem használható klinikai döntéshozatalhoz.

Az elmúlt években fejlesztett zebra-dánióhal-lárva PDX (zAvatar) alkalmazása során, fluoreszcensen jelölt tumorsejteket fecskendeznek be kétnapos (a megtermékenyítés utáni nap [dpf-day postfertilisation]) zebra-dánió-embriókba, és négy nap elteltével értékelhető a tumorviselkedés és a rákellenes terápiára adott válasz. A zAvatarok számtalan előnnyel bírnak, rövid ideig tart a vizsgálat, egyséj-felbontást, nagyszámú xenograftot és a rák legfontosabb jellemzőinek *in vivo* értékelését kínálják, mint például a proliferáció, a metasztázis és az angiogenezis. A citotoxikus terápiákon túl alkalmas a modell a célzott terápiák, például az anti-EGFR (például cetuximab), az anti-VEGF (például bevacizumab) és a PARPi (például olaparib) klinikai hatásának előrejelzésére is. A közelmúltban továbbfejlesztették a modellt a sugárterápiával szembeni érzékenység meghatározására is [58].

Big data analízis

A klinikusok és a kutatók által a matematikusok és informatikai szakemberek részére szolgáltatott nagy mennyiségű és nagy sebességgel változó adat feldolgozását, az így létrehozott elektronikus adatbázisok menedzsmentjét lehetővé tévő komplex technológiai környezet a big data. Felhasználásával olyan egészségügyi rendszer alakítható ki, amelyben az ismeretgenerálási folyamatok beépülnek a napi gyakorlatba, az ellátás folyamatos fejlődését eredményezve, miközben a rutinkörülmények között végzett kutatások is folytatódnak (learning health system). Így mód nyílik az evidenciaalapú szemlélet nyújtotta lehetőségeken túli mintázatfelismerésre is. A big data adatállományok kezelésére és integrált megosztására irányuló új klinikai vizsgálati tervek és korszerű platformok fejlesztése a precíziós sugárterápia egyik kulcsfontosságú kutatási területe [7].

Irodalom

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016;66:7-30.
2. Bernier J, Hall EJ, Giaccia A. Radiation oncology: a century of achievements. *Nat Rev Cancer* 2004;4:737-47.
3. Catcheside DG, Lea DE, Thoday JM. Types of chromosome structural change induced by the irradiation of *Tradescantia* microspores. *J Genet* 1946;47:113-36.
4. Scott JG, Torres-Roca JF. Moving radiation oncology into the precision medicine era. *ASCO Daily News*. 2019 June 26.
5. Ghasemi M, Nabipour I, Omrani A, et al. Precision medicine and molecular imaging: new targeted approaches toward cancer therapeutic and diagnosis. *Am J Nuclear Med Mol Imaging* 2016;6:310-27.
6. Kamran SC, Mouw KW. Applying precision oncology principles in radiation oncology. *JCO Precis Oncol* 2018;2:PO.18.00034.
7. McNutt TR, Moore KL, Quon H. Needs and challenges for big data in radiation oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95:909-15.
8. Meehan J, Gray M, Martínez-Pérez C, et al. Precision medicine and the role of biomarkers of radiotherapy response in breast cancer. *Front Oncol* 2020;10:628.
9. Davis L, Smith AL, Aldridge MD, et al. Personalisation of molecular radiotherapy through optimisation of theragnostics. *Pers Med* 2020;10:174.
10. Hwang EJ, Gorayski P, Le H, et al. Particle therapy tumour outcomes: An updated systematic review. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2020;64:711-24.
11. Lövey J, Koroncay K, Remenár E, et al. Radiotherapy and concurrent low-dose paclitaxel in locally advanced head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2003;68(2):171-4. DOI: 10.1016/S0167-8140(03)00199-3.
12. Patrick M, Frederik W, Carsten H. Radioprotection of normal tissue cells. *Strahlenther Onkol* 2014;190:745-52.
13. Tímár J, Foster-Horváth C, Lukits J, et al. The effect of leukocyte interleukin injection (Multikine) treatment on the peritumoral and intratumoral subpopulation of mononuclear cells and on tumor epithelia: a possible new approach to augmenting sensitivity to radiation therapy and chemotherapy in oral cancer – a multicenter phase I/II clinical Trial. *Laryngoscope* 2003;113(12):2206-17.
14. Kirsch DG. Current opportunities and future vision of precision medicine in radiation oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;101:267-70.
15. Nguyen PL, Taghian AG, Katz MS, et al. Breast cancer subtype approximated by estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2 is associated with local and distant recurrence after breast-conserving therapy. *J Clin Oncol* 2008;26:2373-8.
16. Goodman CR, Seagle BLL, Shahabi S, et al. Oncotype score and benefit of post-mastectomy radiotherapy in T1-2 N1 breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;99:S53.
17. Smith L, Qutob O, Watson MB, et al. Proteomic identification of putative biomarkers of radiotherapy resistance: a possible role for the 26S proteasome? *Neoplasia* 2009;11:1194-207.
18. Speers C, Pierce LJ. Genomic Predictors for Radiation Sensitivity and Toxicity in Breast Cancer – from Promise to Reality. *Curr Breast Cancer Rep* 2020;12:255-65.
19. Speers C, Zhao S, Liu M, et al. Development and validation of a novel radiosensitivity signature in human breast cancer. *Clin Cancer Res* 2015;21:3667-77.
20. Torres-Roca JF, Eschrich S, Zhao H, et al. Prediction of radiation sensitivity using a gene expression classifier. *Cancer Res* 2005;65:7169-76.
21. Sjöström M, Chang SL, Fishbane N, et al. Clinicogenomic radiotherapy classifier predicting the need for intensified locoregional treatment after breast-conserving surgery for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2019;37:3340-9.
22. Scott JG, Berglund A, Schell MJ, et al. A genome-based model for adjusting radiotherapy dose (GARD): a retrospective, cohort-based study. *Lancet Oncol* 2017;18:202-11.
23. Baine MJ, Lin C. Genome-based modeling for adjusting radiotherapy dose (GARD)-a significant step toward the future of personalized radiation therapy. *Transl Cancer Res* 2017;6(Suppl 2):S418-S420.
24. Baumann M, Krause M, Overgaard J, et al. Radiation oncology in the era of precision medicine. *Nat Rev Cancer* 2016;16:234-49.
25. Lin JC, Wang WY, Chen KY, et al. Quantification of plasma Epstein-Barr virus DNA in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma. *N Engl J Med* 2004;350:2461-70.
26. Takácsi-Nagy Z. Changing trends in the management of the human papillomavirus induced oropharyngeal cancer. *Magyar Onkologia* 2018;62(3):145-52.
27. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2010;11:21-8.
28. Telarovic, et al. Interfering with Tumor Hypoxia for Radiotherapy Optimization. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* 2021;40:197.
29. Picardo SL, Coburn B, Hansen AR. The microbiome and cancer for clinicians. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019;141:1-12.
30. Schmidt BL, Kuczynski J, Bhattacharya A, et al. Changes in abundance of oral microbiota associated with oral cancer. *PLoS One* 2014;9.

31. Maier I, Ruegger PM, Deutschmann J, et al. Particle radiation side-effects: intestinal microbiota composition shapes interferon- γ -induced osteo-immunogenicity. *Radiat Res* 2021;10.1667/RADE-21-00068.1.
32. Dong J, Li Y, Xiao H, et al. Oral microbiota affects the efficacy and prognosis of radiotherapy for colorectal cancer in mouse models. *Cell Rep* 2021;37:109886.
33. Jian Y, Zhang D, Liu M, et al. The impact of gut microbiota on radiation-induced enteritis. *Front Cell Infect Microbiol* 2021;11:586392.
34. Vaugier L, Ferrer L, Mengue L, et al. Radiomics for radiation oncologists: are we ready to go? *BJR Open* 2020;2:20190046.
35. Borbély K, Garai I, Baranyai T, et al. PET-alapú mérések az onkológiában: PET/CT és PET/MR alkalmazások (PET-based measurements in oncology: PET/CT and PET/MRI applications). *Magy Onkol* 2020;64(2):87-96.
36. Hideghéty K, Cserhádi A, Besenyi Z, et al. 18FDG-PET/CT szerepe fej-nyak daganatok kezelésében és sugárterápiás tumortérfogat meghatározásában – Az SZTE Onkoterápiás Klinika eredményeinek értékelése. *Magy Onkol* 2015;59(2):103-10.
37. Besenyi Z, Hideghéty K, Lengyel Z, et al. Tumortérfogat meghatározása fej-nyaki daganatokban 18F-FDG-PET/CT vizsgálattal. *Magyar Radiológia* 2017;91:43-55.
38. Caudell JJ, Torres-Roca JF, Gillies RJ, et al. The future of personalised radiotherapy for head and neck cancer. *Lancet Oncol* 2017;18:e266-e273.
39. Marcu LG, Forster JC, Bezak E. The potential role of radiomics and radiogenomics in patient stratification by tumor hypoxia status. *J Am Coll Radiol* 2019;16:1329-37.
40. Lambin P, Leijenaar RTH, Deist TM, et al. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine. *Nat Rev Clin Oncol* 2017;14:749-62.
41. Huynh E, Coroller TP, Narayan V, et al. CT-based radiomic analysis of stereotactic body radiation therapy patients with lung cancer. *Radiother Oncol* 2016;120:258-66.
42. Hosny A, Parmar C, Coroller TP, et al. Deep learning for lung cancer prognostication: A retrospective multi-cohort radiomics study. *PLOS Medicine* 2018;15:e1002711.
43. Xu Y, Hosny A, Zeleznik R, et al. Deep learning predicts lung cancer treatment response from serial medical imaging. *Clin Cancer Res* 2019;25:3266-75.
44. Lou B, Doken S, Zhuang T, et al. An image-based deep learning framework for individualising radiotherapy dose: a retrospective analysis of outcome prediction. *Lancet Digit Health* 2019;1:e136-e147.
45. Yu Y, Zhang Y, Yu C, et al. Radiomic analysis in prediction of human papilloma virus status. *CtRO* 2017;7:49-54.
46. Kann BH, Aneja S, Loganadane GV, et al. Pretreatment identification of head and neck cancer nodal metastasis and extranodal extension using deep learning neural networks. *Sci Rep* 2018;8:14036.
47. Ou D, Blanchard P, Rosellini S, et al. Predictive and prognostic value of CT based radiomics signature in locally advanced head and neck cancers patients treated with concurrent chemoradiotherapy or bioradiotherapy and its added value to Human Papillomavirus status. *Oral Oncol* 2017;71:150-5.
48. Bibault JE, Xing L, Giraud P, et al. Radiomics: A primer for the radiation oncologist. *Cancer Radiother* 2020;24:403-10.
49. van Rossum PSN, Fried DV, Zhang L, et al. The incremental value of subjective and quantitative assessment of 18F-FDG PET for the prediction of pathologic complete response to preoperative chemoradiotherapy in esophageal cancer. *J Nucl Med* 2016;57:691-700.
50. Cunliffe A, Armato SG, Castillo R, et al. Lung texture in serial thoracic computed tomography scans: correlation of radiomics-based features with radiation therapy dose and radiation pneumonitis development. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;91:1048-56.
51. Amyar A, Ruan S, Gardin I, et al. Radiomics-net: convolutional neural networks on FDG PET images for predicting cancer treatment response. *J Nucl Med* 2018;59:324.
52. Cui Y, Song J, Pollom E, et al. Quantitative analysis of (18F)-fluorodeoxyglucose positron emission tomography identifies novel prognostic imaging biomarkers in locally advanced pancreatic cancer patients treated with stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;96:102-9.
53. Peng L, Parekh V, Huang P, et al. Distinguishing true progression from radionecrosis after stereotactic radiation therapy for brain metastases with machine learning and radiomics. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;102:1236-43.
54. West CM, Davidson SE, Roberts SA, et al. The independence of intrinsic radiosensitivity as a prognostic factor for patient response to radiotherapy of carcinoma of the cervix. *Br J Cancer* 1997;76:1184-90.
55. Björk-Eriksson T, West C, Karlsson E, et al. Tumor radiosensitivity (SF2) is a prognostic factor for local control in head and neck cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:13-9.
56. Willers H, Taghian AG, Luo CM, et al. Utility of DNA repair protein foci for the detection of putative BRCA1 pathway defects in breast cancer biopsies. *Mol Cancer Res* 2009;7:1304-9.
57. Pauli C, Hopkins BD, Prandi D, et al. Personalized in vitro and in vivo cancer models to guide precision medicine. *Cancer Discov* 2017;7:462-77.
58. Ben-David U, Ha G, Tseng YY, et al. Patient-derived xenografts undergo mouse-specific tumor evolution. *Nat Genet* 2017;49:1567-75.