

VASKULARNI UČINKI OBSEVANJA

Boštjan Markelc

Oddelek za eksperimentalno onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

Zdravstvena fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zdravstvena pot 5, 1000 Ljubljana, Slovenija

Elektronski naslov: bmarkelc@onko-i.si

Izvleček

Pri radioterapiji je poleg tumorskih celic obsevano tudi tumorsko žilje. Spremembe v tumorskem žilju po obsevanju lahko delujejo tako pro- kot tudi proti-tumorsko. Oksigenacija tumorjev pa korelira z odzivom tumorja na radioterapijo.

Ključne besede: tumorsko žilje, endotelijske celice, oksigenacija tumorjev, angiogeneza

Pri radioterapiji so poleg tumorskih celic obsevane tudi tumorske stromalne celice, vključno z endotelijskimi celicami. Učinki sevanja na tumorske celice so dobro znani, kakšni pa so učinki sevanja na tumorsko žilje pa trenutno še vedno ni popolnoma raziskano. Pri dozah sevanja, ki so višje od posameznih doz uporabljenih pri rutinskem frakcioniranem zdravljenju raka z radioterapijo, tumorske endotelijske celice umrejo preko različnih poti celične smrti (1). Dandanes pa se višje doze sevanja čedalje pogosteje uporabljajo pri stereotaktičnem obsevanju telesa (SBRT). Kakšen pa je nato dejanski vpliv smrti tumorskih endotelijskih celic na strukturo in funkcijo tumorskega žilja pa še ni znano. Ravno tako ni znano, če te spremembe, ter koliko, vplivajo na odziv tumorja na radioterapijo.

Na splošno ima tumorsko žilje dvojno vlogo pri radioterapiji. Za vzdrževanje krvnega pretoka je nujno stabilno tumorsko žilje, ki skrbi za (re) oksigenacijo tumorskih celic in s tem njihovo radiosenzibilizacijo med celotnim potekom zdravljenja. Po drugi strani pa funkcionalno tumorsko žilje ter preživele endotelijske celice niso zaželeni po obsevanju. Njihova prisotnost bi namreč lahko podprla preživetje in rast preostalih tumorskih celic, ki so preživele obsevanje, ter s tem recidiv tumorja po radioterapiji (2). Kljub intenzivnim raziskavam oksigenacije tumorjev med obsevanjem je le malo znanega o dinamiki žilnih sprememb in tudi mehanizmih neovaskularizacije. Boljše razumevanje, kako obsevanje spreminja tumorsko žilje, bi lahko pomembno doprineslo k oblikovanju terapevtskega režima radioterapije. Odziv tumorjev in tumorskih žil na obsevanje je zelo časovno in dozno odvisno. Tudi znotraj iste vrste tumorja in na različnih predelih istega tumorja je odziv lahko raznolik glede na obseg odziva in njegov časovni potek (3). Pri mišjih tumorjih posamezni odmerki obsevanja povzročijo precejšen, a prehodni vazodilatacijski vrh ter izboljšanje krvnega pretoka, ki doseže vrh približno 24 ur po obsevanju, vendar se ta časovni potek lahko razlikuje glede na vrsto tumorja. Ali je tak potek tudi po vsakem odmerku frakcioniranega obsevanja še ni jasno. V nasprotju s tem pa klinične raziskave poudarjajo pomembnost dolgotrajne reoksigenacije in povečanja krvnega pretoka po obsevanju. Medtem ko je bila ponovna oksigenacija na mišjih modelih opažena v nekaj urah in do 48 ur po obsevanju, so klinične raziskave potekale v znatno kasnejših časovnih točkah po obsevanju (4, 5). Ugotovljeno je bilo, da ima lahko del tumorjev v času radioterapije prehodno izboljšan krvni pretok. Po drugi strani pa pri

nekaterih tumorjih ni bilo opažene nobene spremembe v krvnem pretoku tudi po več tednov tekom radioterapije, tako pri raku materničnega vratu kot pri raku glave in vratu (6, 7). Znano pa je, da izboljššan krvni pretok, ter s tem izboljššana oksigenacija tumorja, korelira z boljšim odzivom tumorja na radioterapijo.

Na nivoju tumorskih endotelijskih celic ter tumorskih žil ravno tako trenutno še ni popolnoma jasen obseg umiranja endotelijskih po obsevanju. Večina raziskav je sicer potrdila umiranje endotelijskih celic po obsevanju, ki pa rezultira le v manjših spremembah v strukturi ter funkciji tumorskega žilja (2). Poleg tega je po obsevanju verjetno tudi zmanjšana proliferacija endotelijskih celic ter s tem tudi angiogeneza. Torej bi bile lahko opažene spremembe v zmanjšanju gostote tumorskih žil v prvih dneh po obsevanju le rezultat upočasnjene nastajanja novih tumorskih žil in ne dejanskega uničenja že obstoječih (2). Ne glede na smrt tumorskih endotelijskih celic večina tumorskih žil ostane funkcionalnih ter pretočnih, s tem pa omogočajo tudi rekrutacijo ter vstop različnih celic imunskega sistema, ki imajo lahko tako pro- kot proti-tumorski učinek. Rekrutirani makrofagi lahko na primer postanejo vir pro-angiogenih faktorjev, ter s tem pospešijo ponovno rast tumorskega žilja, kar lahko vodi v recidiv tumorja po terapiji (8). Po drugi strani, pa lahko preko funkcionalnega tumorskega žilja v tumor dostopajo tudi celice pridobljenega imunskega sistema, kar je še posebej pomembno pri kombinaciji radioterapije z zaviralci kontrolnih točk imunskega sistema. V nekaterih raziskavah pa so tudi pokazali, da popolnega odgovor tumorja po radioterapiji ni možno doseči le z indirektnim umiranjem tumorskih celic zaradi uničenja tumorskega žilja (1).

Vloga tumorskega žilja pri odgovoru na tumorja na radioterapijo je torej pomembna, vendar lahko spremembe v tumorskem žilju po obsevanju delujejo tako tako pro- kot tudi proti-tumorsko. Jasno je, da uničenje tumorskega žilja ni zadostno za doseg popolnega odgovora tumorja na radioterapijo, vendar pa lahko preko različnih mehanizmov tumorsko žilje doprinese pomemben delež k samemu odgovoru tumorja na radioterapijo.

Zahvala

Vse raziskave so potekale v okviru raziskovalnega programa P3-003 in projektov J3-2529, J3-8202, ki jih financira Agencija za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije (ARRS), v okviru projekta FP7, 625631 (Marie Curie IEF) ter projektov C5255/A18085 in C5255/A15935 (Cancer Research UK).

Literatura

1. Castle KD, Kirsch DG. Establishing the Impact of Vascular Damage on Tumor Response to High-Dose Radiation Therapy. *Cancer Res* 2019; 79(22): 5685-92.
2. Kozin S V, Duda DG, Munn LL, et al. Neovascularization after irradiation: what is the source of newly formed vessels in recurring tumors? *J Natl Cancer Inst* 2012; 104(12): 899-905.
3. Hu F, Vishwanath K, Salama JK, et al. Oxygen and Perfusion kinetics in response to fractionated radiation therapy in fadu head and neck cancer xenografts are related to treatment outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 96(2):462-9.
4. Moeller BJ, Cao Y, Li CY, et al. Radiation activates HIF-1 to regulate vascular radiosensitivity in tumors: role of reoxygenation, free radicals, and stress granules.

Cancer Cell 2004; 5(5): 429-41.

5. Song C, Hong BJ, Bok S, et al. Real-time tumor oxygenation changes after single high-dose radiation therapy in orthotopic and subcutaneous lung cancer in mice: clinical implication for stereotactic ablative radiation therapy schedule optimization. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;95(3):1022-31.
6. Shibuya K, Tsushima Y, Horisoko E, et al. Blood flow change quantification in cervical cancer before and during radiation therapy using perfusion CT. *J Radiat Res* 2011; 52(6): 804-11.
7. Lock S, Perrin R, Seidlitz A, et al. Residual tumour hypoxia in head-and-neck cancer patients undergoing primary radiochemotherapy, final results of a prospective trial on repeat FMISO-PET imaging. *Radiother Oncol* 2017; 124(3): 533-40.
8. Brown JM. Radiation damage to tumor vasculature initiates a program that promotes tumor recurrences. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020; 108(3): 734-44.

